

## MultiHance<sup>®</sup>

MR EF

### Bracco

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 334 mg/ml  
(Tillhandahålls ej) (klar, färglös till svagt gul)

Paramagnetiskt kontrastmedel för magnetisk resonanstomografi (MRT)

### Aktiv substans:

Gadobensyra

### ATC-kod:

V08CA08

Läkemedel från Bracco omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2020-06-09.

## Indikationer

Endast avsett för diagnostik.

MultiHance är ett paramagnetiskt kontrastmedel för användning vid diagnostisk magnetisk resonanstomografi (MRT) av levern hos vuxna och barn (över 2 års ålder).

MultiHance ska endast användas när diagnostisk information är nödvändig och inte kan fås med icke kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MRT), samt när fördröjd (sen) avbildning krävs.

## Kontraindikationer

MultiHance är kontraindicerat hos:

- patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- patienter med känd allergi mot eller biverkningar av andra gadoliniumkelater.

## Dosering

Rekommenderad dos av gadobensyra hos vuxna och barn är 0,05 mmol/kg kroppsvikt (0,1 ml/kg av 0,5 M lösning). Den lägsta dosen som ger tillräcklig förstärkning för diagnostiska syften ska användas. Dosen ska beräknas utifrån patientens kroppsvikt och ska inte överstiga den rekommenderade dosen per kilogram kroppsvikt som beskrivs i detta avsnitt.

Om så krävs kan injektionen upprepas hos personer med normal njurfunktion.

### Administreringssätt

MultiHance förfylld spruta skall användas omedelbart efter brytandet och skall ej spädas. All oanvänd produkt skall kasseras och får ej användas för andra MRT-undersökningar.

Vid användning av sprutan skall den gängade toppen på kolvstången skruvas medurs i kolven. Denna trycks framåt några millimeter för att upphäva eventuell friktion mellan kolven och sprutcyllindern. Medan sprutan hålls lodrätt (med skyddshatten uppåt) avlägsnas skyddshatten aseptiskt från sprutspetsen och en steril engångskanyl eller 5/6 slang med kompatibel luer lock-fattning sätts på sprutan med en tryck-vrid rörelse. Medan sprutan fortfarande hålls lodrätt skjuts kolven framåt tills all luft tömts och vätskan antingen visar sig i kanylspetsen eller så att slangen är helt fylld.

För att minimera de potentiella riskerna av att injektionsvätska skall hamna extravasalt är det viktigt att försäkra sig att kanylen är korrekt insatt i en ven.

Injektionen fullföljs efter sedvanlig aspirationskontroll.

Produkten skall ges intravenöst antingen som bolusinjektion eller som långsam injektion (10 ml/min) (se tabell "Bildtagning efter kontrasttillförsel"). Injektionen skall följas av sköljning med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9%).

### Bildtagning efter kontrasttillförsel:

|       |                                   |                                                                                         |
|-------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Lever | <i>Dynamisk avbildning:</i>       | omedelbart efter bolusinjektionen.                                                      |
|       | <i>Fördröjd (sen) avbildning:</i> | mellan 40 och 120 min efter injektionen beroende på de individuella avbildningsbehoven. |

### Särskilda populationer

#### Nedsatt njurfunktion

Användning av MultiHance ska undvikas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation, såvida inte den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT (se information om nedsatt njurfunktion i avsnitt Varningar och försiktighet).

Om användning av MultiHance inte kan undvikas ska dosen inte överstiga 0,05 mmol/kg kroppsvikt. Eftersom information om upprepad administrering saknas ska injektioner med MultiHance inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

#### Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med nedsatt leverfunktion eftersom nedsatt leverfunktion hade liten effekt på farmakokinetiken av MultiHance.

### **Äldre (65 år och äldre)**

Ingen dosjustering anses vara nödvändig. Försiktighet ska iakttas hos äldre patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### **Pediatrisk population**

Ingen dosjustering anses vara nödvändig. Användning av MultiHance rekommenderas inte till barn under 2 år.

## **Varningar och försiktighet**

Användning av kontrastmedel för diagnostik, såsom MultiHance, skall begränsas till sjukhus eller kliniker bemannade för intensivvård och där hjärt-lungräddningsutrustning för återupplivning är lätt tillgänglig. Patienter skall övervakas noga under 15 minuter efter injektionen, eftersom de flesta allvarliga reaktioner sker under denna tid. Patienten skall förbli inom sjukhusområdet under 1 timme efter injektionen.

Vedertagna säkerhetsprocedurer som krävs vid magnetisk resonanstomografi särskilt exkluderande av magnetiska föremål, såsom pace-makers och aneurysmklämmor, gäller också vid användning av MultiHance.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med kardiovaskulär sjukdom.

Hos patienter med epilepsi eller hjärnskada kan risken vara förhöjd att drabbas av konvulsioner under undersökningen. Försiktighetsåtgärder är nödvändiga när dessa patienter undersöks (t.ex. övervakning av patienten) och utrustning och läkemedel som behövs för snabb behandling av eventuella konvulsioner ska finnas tillgängliga.

Efter administrering av gadobensyra kan gadolinium ansamlas i hjärnan och andra kroppsvävnader (skelett, lever, njurar, hud) och orsaka dosberoende ändringar i T<sub>1</sub>-viktad signalintensitet i hjärnan, särskilt i nucleus dentatus, globus pallidus och talamus. Kliniska följder är okända. De eventuella diagnostiska fördelarna med att använda gadobensyra hos patienter som kommer att behöva upprepade MRT-undersökningar ska vägas mot risken för ansamling av gadolinium i hjärnan och andra vävnader.

### *Överkänslighetsreaktioner*

Liksom med andra gadoliniumkelater, är risken för en reaktion, inklusive allvarliga, livshotande eller dödliga anafylaktiska och anafylaktoida reaktioner som involverar ett eller flera organ, framför allt respiratoriska, kardiovaskulära och/eller mukokutana systemet. Detta ska alltid tas i beaktning speciellt hos patienter som har en bakgrund av astma eller andra allergiska sjukdomar.

Säkerställ före administrering av MultiHance att det finns utbildad personal och läkemedel för att behandla överkänslighetsreaktioner.

Obetydliga mängder bensylalkohol (<0,2%) kan frigöras av gadobenatdimeglumin under förvaring. Likväl skall inte MultiHance användas till patienter med anamnes på känslighet för bensylalkohol.

Liksom efter bruk av andra gadoliniumkelater, skall en kontrastförstärkt MRT inte utföras inom 7 timmar efter en MultiHance-förstärkt MRT-undersökning. MultiHance ska hinna utsöndras från kroppen.

Utöva försiktighet för att undvika lokal utgjutning under intravenös administration av MultiHance. Ifall utgjutning sker, utvärdera och behandla efter behov om lokala reaktioner utvecklas (se avsnitt Biverkningar).

#### *Nedsatt njurfunktion*

**Före administrering av MultiHance rekommenderas att alla patienter undersöks med avseende på nedsatt njurfunktion med hjälp av laboratorieprover.**

Rapporter om nefrogen systemisk fibros (NSF) har förekommit i samband med användning av vissa gadoliniuminnehållande kontrastmedel hos patienter med akut eller korniskt gravt nedsatt njurfunktion ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Patienter som genomgår levertransplantation löper särskilt hög risk, eftersom incidensen av akut njursvikt är hög i denna grupp. Då det finns risk att NSF kan uppstå med MultiHance, bör användning undvikas till patienter med nedsatt njurfunktion och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation, såvida inte den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT.

Hemodialys kort tid efter administrering av MultiHance kan vara till nytta för att avlägsna MultiHance från kroppen. Det finns inga belegg som stödjer påbörjande av hemodialys för att förhindra eller behandla NSF hos patienter som inte redan genomgår hemodialys.

#### *Äldre*

Eftersom renalt clearance av gadobenatdimeglumin kan vara nedsatt hos äldre, är det speciellt viktigt att undersöka patienter som är 65 år och äldre med avseende på nedsatt njurfunktion.

## **Interaktioner**

Inga interaktionsstudier har genomförts under utvecklingen av MultiHance. Några interaktioner med andra läkemedel har dock ej rapporterats under det kliniska utvecklingsprogrammet.

## **Graviditet**

Det finns inga data från användningen av gadobenatdimeglumin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter vid upprepade höga doser (se avsnitt Prekliniska uppgifter). MultiHance ska användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan använder gadobenatdimeglumin.

## **Amning**

Gadoliniuminnehållande kontrastmedel utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölken (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Vid kliniska doser förväntas inga effekter på spädbarn på grund av de små mängder som utsöndras i mjölken och låg absorption från tarmen. Om amning ska fortsätta eller avbrytas under en period av 24 timmar efter administrering av MultiHance ska beslutas av läkaren och den ammande modern.

## **Trafik**

MultiHance har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

## **Biverkningar**

Följande biverkningar iakttogs under den kliniska utvecklingen av MultiHance.

| Organsystem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kliniska provningar               |                                                                                                                      |                                                                                  | Data efter marknadsföring                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Vanliga<br>( $>1/100$ , $<1/10$ ) | Mindre vanliga<br>( $>1/1000$ , $<1/100$ )                                                                           | Sällsynta<br>( $>1/10\ 000$ , $<1/1\ 000$ )                                      | Ingen känd frekvens**                                        |
| Immunsystemet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                   |                                                                                                                      | Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, överkänslighetsreaktion                      | Anafylaktisk chock                                           |
| Centrala och perifera nervsystemet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Huvudvärk                         | Parestesi, yrsel, smakförändringar                                                                                   | Kramper, synkope, hypotensi, tremor, parosmi                                     | Medvetlöshet                                                 |
| Ögon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   |                                                                                                                      | Synnedsättning                                                                   | Konjunktivit                                                 |
| Hjärtat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   | 1:a gradens atrioventrikulärt block, takykardi                                                                       | Myokardiell ischemi, bradykardi                                                  | Hjärtstopp, Kounis syndrom***, cyanos                        |
| Blodkärl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                   | Högt blodtryck, lågt blodtryck, rodnad                                                                               |                                                                                  |                                                              |
| Andningsorgan, bröstorg och mediastinum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   |                                                                                                                      | Lungödem, dyspné, laryngospasm, väsande eller pipande andningsljud, rinit, hosta | Andningssvikt, strupödem, hypoxi, bronkospasm                |
| Magtarmkanalen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Illamående                        | Diarré, kräkningar, muntorrhet                                                                                       | Ökad salivutsöndring, buksmärta                                                  | Munödem                                                      |
| Hud och subkutan vävnad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                   | Utslag, klåda inklusive erytematösa utslag, makulära och makulopapulära utslag, klåda                                | Ödem i ansiktet, ökad svettning                                                  | Angioödem                                                    |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                   |                                                                                                                      | Myalgi                                                                           |                                                              |
| Njurar och urinvägar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                   | Proteinuri                                                                                                           |                                                                                  |                                                              |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                   | Feber, hetta, reaktion på injektionsstället, inklusive smärta vid injektionsstället, inflammation, brännande känsla, | Bröstsmärta, asteni, sjukdomskänsla, rysningar                                   | Svullnad på injektionsstället, vesiklar på injektionsstället |
| <p>*EKG-avvikelser inkluderar QT-förlängning, QT-förkortning, T-vågsinversion, PR-förlängning och QRS-komplexförlängning.</p> <p>**Eftersom dessa reaktioner inte observerades under kliniska provningar med 5712 deltagare, är bästa möjliga uppskattning att den relativa förekomsten är sällsynt (<math>\geq 1/10\ 000</math> till <math>&lt;1/1\ 000</math>).</p> <p>***Allergiskt akut koronart syndrom</p> |                                   |                                                                                                                      |                                                                                  |                                                              |

| Organsystem                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kliniska provningar        |                                                                                                                        |                                                                                                                         | Data efter marknadsföring |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Vanliga<br>(>1/100, <1/10) | Mindre vanliga<br>(>1/1000, <1/100)                                                                                    | Sällsynta<br>(>1/10 000, <1/1 000 000)                                                                                  | Ingen känd frekvens<br>** |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                            | värmekänsla, köldkänsla, obehag, erytem, domningar och klåda                                                           |                                                                                                                         |                           |
| Undersökningar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            | Avvikande EKG*, ökning av bilirubin i blodet, ökning av transaminaser, gamma-glutamyl-transferas och kreatinin i serum | Minskning av albumin i blodet, ökning av alkaliska fosfataser, ökning av järn i blodet, ökning av mjölksyredehydrogenas |                           |
| <p>*EKG-avvikelser inkluderar QT-förlängning, QT-förkortning, T-vågsinversion, PR-förlängning och QRS-komplexförlängning.</p> <p>**Eftersom dessa reaktioner inte observerades under kliniska provningar med 5712 deltagare, är bästa möjliga uppskattning att den relativa förekomsten är sällsynt (<math>\geq 1/10\,000</math> till <math>&lt; 1/1\,000</math>).</p> <p>***Allergiskt akut koronart syndrom</p> |                            |                                                                                                                        |                                                                                                                         |                           |

Laboratorieförändringar iaktogs främst hos patienter med tecken på redan existerande nedsatt leverfunktion eller befintlig metabol sjukdom.

Majoriteten av dessa biverkningar var inte allvarliga. De var övergående och försvann spontant utan kvarstående effekter. Det fanns inga tecken på korrelation till ålder, kön eller given dos.

Liksom för andra gadoliniumkelater har anafylaktiska/anafylaktoida/hypersensitivitetsreaktioner rapporterats. Dessa reaktioner manifesterades med olika allvarlighetsgrad ända till anafylaktisk chock och död, och involverade ett eller flera system i kroppen, främst respiratoriska, kardiovaskulära och/eller mukokutana system.

Hos patienter som tidigare haft kramper, hjärntumör eller metastas, eller andra cerebrala syndrom, har kramper rapporterats efter administrering av MultiHance (se Varningar och försiktighet).

Reaktioner på injektionsstället som följd av utgjutning av kontrastmedlet som lett till lokal smärta, brännande känsla, svullnad, blåsbildning, och i sällsynta fall vid allvarlig svullnad har nekros rapporterats. I sällsynta fall har även lokal tromboflebit rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Enstaka fall av nefrogen systemisk fibros (NSF) har rapporterats med i samband med användning av MultiHance hos patienter som samtidigt fått andra gadoliniuminnehållande kontrastmedel (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### ***Pediatrisk population***

| Organsystem                        | Biverkningar            |                                  |
|------------------------------------|-------------------------|----------------------------------|
|                                    | Kliniska provningar     |                                  |
|                                    | Vanliga (>1/100, <1/10) | Mindre vanliga (>1/1000, <1/100) |
| Centrala och perifera nervsystemet |                         | Yrsel                            |

| Organsystem                                                 | Biverkningar            |                                                     |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                             | Kliniska prövningar     |                                                     |
|                                                             | Vanliga (>1/100, <1/10) | Mindre vanliga (>1/1000, <1/100)                    |
| Ögon                                                        |                         | Ögonsmärta, Ögonlocksödem                           |
| Blodkärl                                                    |                         | Rodnad                                              |
| Mag-tarmkanalen                                             | Kräkning                | Buksmärta                                           |
| Hud och subkutan vävnad                                     |                         | Utslag,<br>Ökad svettning                           |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället |                         | Bröstsmärta,<br>Smärta vid injektionsstället, feber |

De biverkningar som rapporterats hos pediatrika patienter som behandlats med MultiHance under kliniska prövningar som listats ovan var inte allvarliga. De biverkningar som identifierats vid användning efter marknadsföring indikerar att säkerhetsprofilen för MultiHance är liknande hos barn och vuxna.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

Det finns inga fall av överdosering rapporterade. Därför har inga symtom på överdosering karakteriserats. Doser upp till 0,4 mmol/kg har givits till friska frivilliga, utan att några allvarliga biverkningar uppkommit. Doser överskridande den godkända doseringen rekommenderas ej. Vid överdosering skall patienten övervakas noggrant och behandlas symtomatiskt.

MultiHance kan elimineras med hemodialys. Det finns dock inga belegg för att förhindra nefrogen systemisk fibros (NSF).

## Farmakodynamik

### Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Gadoliniumkelatet, gadobenatdimeglumin, förkortar den longitudinella ( $T_1$ ) och den transversella relaxationstiden ( $T_2$ ) hos vävnaders vattenprotoner.

Gadobenatdimeglumins relaxerande egenskaper i vattenlösningar är:  $r_1 = 4,39$  och  $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  vid 20 Mhz.

Gadobenatdimeglumins relaxerande egenskaper ökar kraftigt vid övergång från vattenlösningar till lösningar som innehåller serumproteiner;  $r^1 = 9,7$  och  $r^2 = 12,5 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$  i human plasma.

### *Klinisk effekt och säkerhet*

Vid avbildning av levern kan MultiHance avslöja lesioner som inte kan ses med icke kontrastförstärkt MRT-undersökning av patienter med känd eller misstänkt hepatocellulär cancer eller metastaserande sjukdom. Karaktären hos de lesioner som synliggörs efter kontrastförstärkning med MultiHance har inte verifierats genom patologisk, anatomisk undersökning. Vidare var, i de fall där detta bedömdes, avslöjandet av lesioner genom kontrastförstärkning inte alltid åtföljt av en förändring i handläggningen av patienter.

I levern ger MultiHance en stark och konstant förstärkning av signalintensiteten av normala parenkymet på  $T_1$ -viktade bilder. Förstärkningen av signalintensiteten kvarstår på en hög nivå i minst två timmar efter administrering av doser om 0,05 eller 0,10 mmol/kg. Kontrasten mellan fokala leverlesioner och normal levervävnad ses nästan omedelbart efter bolusinjektion (upp till 2-3 min) på  $T_1$ -viktade dynamiska bilder. Kontrasten tenderar att minska vid en senare tidpunkt på grund av icke-specifik förstärkning av lesionen. Emellertid leder successiv urtvättning av MultiHance från lesionerna och den konstanta förstärkningen av signalintensiteten av normala parenkymet till bättre detekterbarhet av lesionerna och lägre tröskelvärde för detektionerna efter mellan 40 och 120 minuter efter administrering av MultiHance.

Data från de pivotala Fas II och Fas III studierna av patienter med levercancer indikerar att jämfört med andra bildgivande metoder (t ex intraoperativt ultraljud, datortomografisk angio-portografi, CTAP, eller datortomografi efter intraarteriell injektion av jodhaltiga kontrastmedel), var det med MultiHance-förstärkta MRT bilder en medelkänslighet på 95% och medelspecificitet på 80% för upptäckt av levercancer eller metastaser hos patienter där hög misstanke för dessa tillstånd förelåg.

## Farmakokinetik

Humanfarmakokinetiken har beskrivits väl genom att använda en biexponentiell modell. Halveringstiden för distributionsfasen varierar mellan 0,085 och 0,117 timmar och för eliminationsfasen mellan 1,17 och 1,68 timmar. Den apparenta totala distributionsvolymen, som varierar mellan 0,170 och 0,248 l/kg kroppsvikt, indikerar att substansen distribueras i plasma och extracellulära rummet.

Gadobenatjonen avlägsnas snabbt från plasma och utsöndras huvudsakligen i urinen och i mindre utsträckning i gallan. Total plasmaclearance som varierar mellan 0,098 och 0,133 l/tim/kg kroppsvikt och renalt clearance, som varierar mellan 0,082 och 0,104 l/tim/kg kroppsvikt, indikerar att substansen huvudsakligen elimineras genom glomerulär filtration. Plasmakoncentrationen och AUC-värdet visar statistiskt signifikant linjär dosberoende kinetik. Gadobenatjonen utsöndras oförändrad i urinen i mängder som motsvarar 78% - 94% av given dos inom 24 timmar. Mellan 2% och 4% av dosen återfinns i feces. Skadad blod-hjärn-barriär eller abnorm vaskularisering gör det möjligt för gadobenatjonen att passera in i lesionen.

En farmakokinetisk populationsanalys gjordes på data från 80 försökspersoner (40 vuxna friska frivilliga och 40 pediatrika patienter) i åldern 2 till 47 år, för systemisk läkemedelskoncentration över tid efter intravenös administrering av gadobenatdimeglumin. Kinetiken hos gadolinium ned till 2 års ålder kan beskrivas av en två-kompartiment modell med standard allometrisk koefficienter och en kovariateffekt av kreatininclearance (återspeglar glomerulär filtrationshastighet) på gadoliniumclearance. Värderna av farmakokinetiska parametrar (med referens till kroppsvikten hos vuxna) överensstämmer med tidigare rapporterade värden för MultiHance och är i linje med den fysiologi som antas föreligga distributionen och eliminationen för MultiHance: distribution i extracellulärvätska (cirka 15 l hos en vuxen, eller 0,21 l/kg) och elimination genom glomerulär filtration (cirka 130 ml plasma per minut hos en vuxen, eller 7,8 l/tim och 0,11 l/tim/kg). Clearance och distributionsvolym minskade gradvis för yngre försökspersoner på grund av deras mindre kroppsstorlek.

Denna effekt kunde till största delen förklaras genom att normalisera farmakokinetiska parametrar för kroppsvikt. Grundat på denna analys ger viktbaserad dosering av MultiHance till pediatrika patienter en

liknande systemisk exponering (AUC) och maximal koncentration (C<sub>max</sub>) som rapporterats för vuxna och bekräftar att ingen dosjustering är nödvändig för den pediatrika populationen över den föreslagna åldern (2 år och äldre).

Gadobensyra är ett linjärt gadoliniuminnehållande kontrastmedel. Studier har visat att efter exponering av gadoliniuminnehållande kontrastmedel stannar gadolinium kvar i kroppen. Detta omfattar ansamling i hjärnan samt andra vävnader och organ. Med de linjära gadoliniuminnehållande kontrastmedlen kan detta orsaka dosberoende öknings i T<sub>1</sub>-viktad signalintensitet i hjärnan, särskilt i nucleus dentatus, globus pallidus och talamus. Signalintensitetsökningar och icke-kliniska data visar att gadolinium frisätts från linjära gadoliniuminnehållande kontrastmedel.

## Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa. I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Djurförsök visade en dålig lokal tolerans för MultiHance särskilt vid oavsiktlig paravenös applikation då allvarlig lokal reaktion som nekros och sårskorpsbildning kunde iakttas. Lokal tolerans vid oavsiktlig intraarteriell applikation har inte undersökts, varför det är särskilt viktigt att kanylen blir korrekt införd i en ven. (se avsnitt Dosering).

### *Graviditet och amning*

I djurstudier uppkom inga ogynnsamma effekter på embryo- eller fosterutvecklingen efter dagliga intravenösa doser av gadobenatdimeglumin till råttor. Inte heller observerades några avvikelser i fysisk eller beteendemässig utveckling hos råttornas avkomma. Efter upprepade dagliga doser till kanin rapporterades emellertid enstaka fall av skelettförändringar och två fall av invärtes missbildningar.

## Innehåll

### Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

1 ml injektionsvätska innehåller: gadobensyra 334 mg (0,5 mmol) som dimegluminsalt.

[Gadobenatdimeglumin 529 mg = gadobensyra 334 mg + meglumin 195 mg]

10 ml injektionsvätska innehåller: gadobensyra 3340 mg (5 mmol) som dimegluminsalt.

[Gadobenatdimeglumin 5290 mg = gadobensyra 3340 mg + meglumin 1950 mg]

15 ml injektionsvätska innehåller: gadobensyra 5010 mg (7,5 mmol) som dimegluminsalt.

[Gadobenatdimeglumin 7935 mg = gadobensyra 5010 mg + meglumin 2925 mg]

20 ml injektionsvätska innehåller: gadobensyra 6680 mg (10 mmol) som dimegluminsalt.

[Gadobenatdimeglumin 10580 mg = gadobensyra 6680 mg + meglumin 3900 mg]

### Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor.

## Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

## Miljöpåverkan

### *Gadobensyra*

Miljörisk: Användning av gadobensyra har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att gadobensyra är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Gadobensyra har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/l}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.00096 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 6,996025 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden =  $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

According to the European Medicines Agency guideline on environmental risk assessment of medicinal products (EMA/CHMP/SWP/4447/00), use of gadobenat is unlikely to represent a risk for the environment, because the predicted environmental concentration (PEC) is below the action limit of 0.01 µg/L.

#### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

### Ecotoxicological studies

*Algae (Selenastrum capricornutum):*

Acute toxicity:

EC<sub>50</sub> 72 h (growth inhibition): > 111 000 µg/L

Protocol: OECD 201

(Ref. II)

*Water flea (Daphnia magna):*

Acute toxicity:

EC<sub>50</sub> 48 h (immobilization) > 961 000 µg/L

Protocol: OECD 202

(Ref. III)

*Rainbow trout (Oncorhynchus mykiss):*

Acute toxicity:

LC<sub>50</sub> 96 h (mortality) > 875 000 µg/L.

Protocol: OECD 203

(Ref. IV)

*Other ecotoxicity data:*

PNEC = 111 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest EC<sub>50</sub> /1 000 = 111 000/1 000, where 1 000 is the assessment factor used (acute toxicity data only). EC<sub>50</sub> for algae, *Selenastrum capricornutum* has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

### **Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)**

PEC/PNEC = 0.00096/111 = 8,65\*10<sup>-6</sup>

PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "*use of gadobenat has been considered to result in insignificant environmental risk*".

### **Degradation**

Gadobenate and meglumine moieties of gadobenate dimeglumine were shown to be inherently biodegradable in a test for 'ready' biodegradability, with the meglumine moiety achieving 61 % degradation after 18 days and gadobenate dimeglumine a level of 51 % degradation after 76 days.

Protocol: OECD 301B

(Ref. V)

No other data is available.

*Justification of chosen degradation phrase:*

The potential for bioaccumulation of gadobenate cannot be excluded, due to lack of data.

### **Bioaccumulation**

*Partitioning coefficient*

Log P = - 4.1 at pH 7 (estimated with ChemAxon)

(Ref. VI)

*Justification for chosen bioaccumulation phrase:*

Since log P < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

### **Excretion (metabolism)**

Gadobenate ion is rapidly cleared from plasma and is eliminated mainly in urine and to a lesser extent in bile.

(Ref. VII)

### **References**

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment - find here.
- II. Internal document: Gadobenate Dimeglumine: determination of 72-hour EC<sub>50</sub> to *selenastrum capricornutum*. HLS Report No. 95/BCC005/1384. June 26, 1996.
- III. Internal document: Gadobenate Dimeglumine: acute toxicity on *Daphnia magna*. HLS Report No. 95/BCC00/1383. June 12, 1996.
- IV. Internal document, ERA, module 1.6. October 2015.

- V. Internal document: HLS Report No. 96/BCC007/0176. June 26, 1996.  
VI. Drug Bank. Retrieved from DrugBank 2023-04-17 - find here.  
VII. SmPC of MultiHance. Retrieved from MPA 2023-04-17 - find here.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år.

Från mikrobiologisk synvinkel skall produkten användas omedelbart efter det att den brutits.

### Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

### Särskilda anvisningar för destruktion

Endast för engångsanvändning.

Före användning skall det kontrolleras att behållaren och förslutningen ej har skadats, att lösningen ej har missfärgats och att ingen typ av partiklar förekommer.

Den avtagbara spårningsetiketten på sprutan ska fästas i patientjournalen för att möjliggöra noggrann dokumentering av vilket gadoliniuminnehållande kontrastmedel som använts. Dosen som använts ska också dokumenteras. Om elektroniska journaler används ska produktnamn, batchnummer och dos registreras i journalen.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Osmolalitet vid 37°C: 1,97 osmol/kg.

Viskositet vid 37°C: 5,3 mPa.s.

pH 6,9-7,3.

## Förpackningsinformation

*Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 334 mg/ml klar, färglös till svagt gul*

1 x 10 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

1 x 15 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

1 x 20 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*