

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МУЛЬТИХЭНС

Регистрационный номер: ЛП-002084

Торговое наименование: Мультихэнс

Международное непатентованное наименование: гадобеновая кислота

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав на 1 мл:

Активные компоненты: гадобената димеглюмин 529,0 мг, полученный из гадолиния оксида 91,77 мг, ВОРТА (4-карбокси-5,8,11-трис(карбоксиметил)-1-фенил-2-окса-5,8,11-триазатридекан-13-овой кислоты) 256,7 мг, меглюмина 195,2 мг (эквивалентно: гадобеновая кислота 334,0 мг; меглюмин 195,0 мг).

Вспомогательные компоненты: вода для инъекций до 1 мл.

Описание: прозрачная бесцветная или со слегка желтоватым оттенком жидкость.

Физико-химические свойства: осмолярность при 37°C: 1,97 Осм/кг воды, вязкость при 37°C: 5,3 мПа•с

Фармакотерапевтическая группа: контрастное средство для МРТ

Код АТХ: V08CA08

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

При исследованиях печени

Мультихэнс позволяет выявлять поражения, которые не визуализируются методом магнитно-резонансной томографии до введения контрастного вещества у пациентов с

установленным или предполагаемым печеночно-клеточным раком или метастатическими поражениями печени.

Хелатный комплекс гадолиния, гадобеновая кислота, сокращает время продольной (T1) и, в меньшей степени, поперечной (T2) релаксации протонов воды в тканях.

Релаксирующая способность (r) гадобеновой кислоты в водных растворах составляет: $r_1 = 4,39$ и $r_2 = 5,56$ ммоль⁻¹с⁻¹ при 20 МГц.

При переходе из водного раствора в растворы, содержащие сывороточные белки, происходит значительное повышение релаксирующей способности гадобеновой кислоты, при этом показатели r_1 и r_2 в плазме крови человека составляли 9,7 и 12,5 соответственно.

В печени препарат обеспечивает стойкое и длительное увеличение интенсивности сигнала нормальной паренхимы при получении T1-взвешенных изображений. Увеличение интенсивности сигнала сохраняется на высоком уровне в течение как минимум 2 ч после введения препарата в дозе как 0,05, так и 0,10 ммоль/кг. Разность контрастирования очаговых поражений печени и нормальной паренхимы на T1-взвешенных динамических изображениях становится заметной почти сразу после болюсного введения препарата (в течение 2-3 мин). Контрастность имеет тенденцию к последующему снижению, что обусловлено неспецифическим усилением контрастирования поражений печени. Однако считается, что продолжающееся вымывание препарата из очагов поражения и сохраняющаяся интенсивность сигнала нормальной паренхимы может способствовать лучшему выявлению поражений и снижению порога обнаружения очагов поражения в период между 40 и 120 мин после введения.

Результаты II и III фазы клинических исследований с участием пациентов с раком печени показали, что, средние чувствительность и специфичность магнитно-резонансной томографии составляют, соответственно, 95 % и 80 %.

Фармакокинетика

Воспроизведение фармакокинетики у человека было должным образом описано с помощью модели биэкспоненциального распада. Кажущиеся периоды полураспределения и полувыведения находятся в пределах от 0,085 до 0,117 и от 1,17 до 1,68 соответственно. Поскольку в состав препарата включаются и вспомогательные вещества, а фармакокинетика изучается только для активных, кажущийся объем распределения в пределах от 0,170 до 0,248 л/кг массы тела указывает на то, что препарат распределяется в плазме и во внеклеточном пространстве.

Ион гадобеновой кислоты быстро выводится из организма главным образом почками и в меньшем количестве с желчью. Общий клиренс из плазмы, находящийся в пределах от 0,098 до 0,133 л/ч на кг массы тела, и почечный клиренс, находящийся в пределах от 0,082 до 0,104 л/ч на кг массы тела, указывают на то, что смесь в основном выводится за счет клубочковой фильтрации. Показатели концентрации в плазме и площади под кривой "концентрация-время" указывают на наличие статистически значимой линейной зависимости от введенной дозы. Ион гадобеновой кислоты выводится почками в неизменном виде в количестве 78-94 % от введенной дозы в течение 24 ч. От 2 до 4 % дозы выделяется через кишечник.

Ион гадобеновой кислоты не проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому не накапливается в неизменной ткани мозга и в зонах поражения с сохранным гематоэнцефалическим барьером. Однако нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера или повреждение сосудов создают условия для проникновения иона гадобеновой кислоты в зону поражения.

Фармакокинетика у некоторых категорий пациентов

Почечная недостаточность. При введении разовой внутривенной дозы гадобеновой кислоты (0,2 ммоль/кг массы тела) у пациентов с хронической почечной недостаточностью при показателях клиренса креатинина от >30 до <60 мл/мин средний период полувыведения составляет примерно от 3 до 9 ч. Для пациентов с острой почечной недостаточностью (клиренс креатинина от >10 до <30 мл/мин) средний период полувыведения составляет от 6,5 до 12,5 ч. Для сравнения, у здоровых людей средний период полувыведения составляет от 1,0 до 2,0 ч. Тем не менее, полное время выведения гадобеновой кислоты не связано с почечной недостаточностью. Также, не было замечено никаких различий ни в степени тяжести, ни в составе неблагоприятных реакций у пациентов с почечной недостаточностью по сравнению со здоровыми добровольцами, а также не было нарушений почечной функции у пациентов, которым назначали препарат Мультихэнс.

Гемодиализ. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, требующей гемодиализа, при введении разовой внутривенной дозы гадобеновой кислоты (0,2 ммоль/кг массы тела) средний период полувыведения составляет примерно 1 ч в процессе гемодиализа, в то время как без проведения гемодиализа он увеличивается до 18 – 66 ч.

Печеночная недостаточность. У пациентов с нарушенной функцией печени при введении разовой внутривенной дозы гадобеновой кислоты (0,1 ммоль/кг массы тела) фармакокинетика препарата меняется незначительно по сравнению со здоровыми людьми.

Пол. Не обнаружено каких-либо значимых различий в воздействие гадобеновой кислоты на людей различного пола.

Возраст. Скорость выведения гадобеновой кислоты из организма незначительно уменьшается с возрастом. Поскольку эти изменения находятся на границе нормы, не рекомендуется менять дозы для старшей возрастной группы пациентов.

Раса. Фармакокинетические различия, связанные с расой, в клинических исследованиях не изучались.

Показания к применению

Мультихэнс применяется только с диагностической целью. Препарат является контрастным средством для магнитно-резонансной томографии (МРТ) показан для:

- МРТ печени, с целью обнаружения очаговых поражений у пациентов с подозрением на или подтвержденным первичным раком печени (гепатоцеллюлярная карцинома) или метастатическим поражением печени.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, хелатным комплексам гадолиния, бензиловому спирту, детский возраст до 18 лет, тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73м²)

С осторожностью

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин/1,73м²). С осторожностью следует вводить препарат пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и иными заболеваниями, связанными с риском развития аритмий или принимающим препараты, обладающие проаритмогенным действием. Следует избегать введения препарата пациентам с острой почечной недостаточностью любой степени тяжести в рамках печеночно-почечного синдрома, а также в пред- и послеоперационном периоде трансплантации печени, за исключением случаев, когда диагностическая информация имеет решающее значение и не может быть получена с помощью других методов.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные клинических исследований применения гадобеновой кислоты у беременных отсутствуют. Поэтому не следует применять препарат Мультихэнс беременным женщинам,

если только это не продиктовано очевидной клинической необходимостью. Рекомендовано воздержание от грудного вскармливания в течение 24 часов после введения.

Способ применения и дозы

Взрослые.

При МРТ печени: рекомендованная доза Мультихэнса у взрослых 0,05 ммоль/кг массы тела, что соответствует 0,1 мл/кг массы тела 0,5 М раствора.

Препарат следует набирать в шприц непосредственно перед применением. Разведение не требуется. Неиспользованный препарат подлежит утилизации. Не следует использовать остатки препарата при последующих магнитно-резонансных исследованиях. Интервал между повторным введением препарата должен составлять не менее 7 дней.

Чтобы свести к минимуму риск возможного попадания препарата в мягкие ткани при внутривенном введении, важно убедиться в том, что игла или канюля введена правильно.

Препарат следует вводить внутривенно болюсно или путем медленного вливания (10 мл/мин).

После введения препарата канюлю промывают 0,9% раствором натрия хлорида.

Получение изображений после введения контрастного вещества:

Печень	Динамическое исследование	непосредственно после болюсного введения
	Исследование с задержкой	в период между 40 и 120 мин после введения

Пожилые пациенты.

У пациентов старше 65 лет нет необходимости снижения дозы.

Побочное действие

Взрослые.

В исследованиях 2637 пациентов были обнаружены следующие нежелательные реакции, частота ни одной из реакций не превышала 2%.

Группа	Часто ($\geq 1/100$, 1/10)	<	Нечасто ($\geq 1/1000$, < 1/100)	<	Редко ($\geq 1/10000$, 1/1000)	<	Частота неизвестна**
--------	------------------------------------	---	---------------------------------------	---	--	---	-------------------------

Нарушения со стороны иммунной системы			анафилактические /анафилктоидные реакции, аллергические реакции	анафилактический шок
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль	парестезия, гипостезия, головокружение, нарушение вкусовых ощущений	судороги, обморок, тремор, паросмия	потеря сознания
Нарушения со стороны органа зрения			нарушения зрения	конъюнктивит
Нарушения со стороны сердца		атриовентрикулярная блокада I ст., тахикардия	ишемия миокарда, брадикардия	остановка сердца, цианоз
Нарушения со стороны сосудов		повышение артериального давления, снижение артериального давления, «приливы»		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			одышка, ларингоспазм, ринит, кашель, «свистящее дыхание»	дыхательная недостаточность, отек гортани, гипоксия, бронхоспазм, отек легких
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота	диарея, рвота, боль в животе	повышенное слюноотделение, сухость во рту, недержание кала	отек полости рта

Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей		крапивница, кожная сыпь, включая эритематозную, макулярную, макулопапулезную и папулезную; зуд, повышенное потоотделение	отек лица	ангионевротический отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			миалгия	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		протеинурия		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	реакция в месте введения, включая боль в месте инъекции, воспаление, жжение, ощущение тепла, холода, неприятные ощущения, гиперемия, парестезия и зуд	боль в грудной клетки, лихорадка, ощущение тепла	астения, «недомогание», дрожь	уплотнение в месте введения

Лабораторные и инструментальные данные		изменения ЭКГ*, повышение содержания билирубина, железа, активности трансаминаз (в т.ч. гамма-глутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы), содержания креатинина в сыворотке крови	снижение содержания альбумина и повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови	
--	--	---	---	--

* Изменения ЭКГ включают в себя увеличение интервала QT, уменьшение интервала QT, инверсию Т-волны, увеличение интервала PR, удлинение комплекса QRS.

** Ввиду отсутствия реакций в ходе кинических исследований с участием 4956 лиц, наиболее точная оценка частоты их возникновения – «редко» ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$). При этом использовалась версия MedDRA, наиболее подходящая для описания реакции и ее симптомов, а также связанных с ней патологических состояний.

Изменения, связанные с применением препарата Мультихэнс, наблюдались преимущественно у пациентов с нарушением печеночной функции и метаболизма.

Большинство этих явлений были преходящими и спонтанно исчезали без остаточных эффектов. Не отмечено какой-либо корреляции с возрастом, полом или введенной дозой.

Как и в случае применения других хелатов гадолиния, сообщалось об анафилактических / анафилактоидных реакциях. Эти реакции проявлялись с различной степенью тяжести, вплоть до анафилактического шока и смерти пациента, и затрагивали одну или несколько систем, преимущественно дыхательную, сердечно-сосудистую и /или кожно-слизистую систему.

У пациентов с судорогами, церебральными опухолями или метастазами, прочими патологиями головного мозга в анамнезе, отмечались судороги вследствие применения препарата Мультихэнс.

Сообщалось о реакциях в месте инъекции, вызванных экстравазацией контрастного средства, которые проявлялись в форме местной боли или жжения, опухоли и образования

пузырьков, а также, в редких случаях сильного местного отека, некроза. Известно о редких случаях локализованного тромбофлебита.

Сообщалось об отдельных случаях нефрогенного системного фиброза в связи с применением препарата Мультихэнс у пациентов, которым одновременно вводились другие контрастные вещества на основе гадолиния.

Передозировка

Случаев передозировки зарегистрировано не было, поэтому симптомы передозировки неизвестны. Дозы до 0,4 ммоль/кг применялись у здоровых добровольцев без каких-либо серьезных побочных реакций. Применение в дозах, превышающих разрешенные, не рекомендовано. Лечение передозировки должно быть направлено на поддержание жизненных функций организма и быстрое назначение симптоматической терапии. Препарат может выводиться из организма с помощью гемодиализа. Неизвестно является ли гемодиализ мерой профилактики нефрогенного системного фиброза.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Мультихэнс нельзя смешивать с другими лекарственными средствами в одном шприце. Особые предосторожности следует соблюдать у пациентов, которые получают такие лекарства, как цисплатин, антрациклины (доксорубицин, даунорубицин), винкристин, метотрексат, этопозид, тамоксифен, паклитаксел и другие.

Особые указания

Препарат Мультихэнс должен использоваться только специалистами здравоохранения, имеющими клинический опыт проведения МРТ. При применении гадолиний-содержащих препаратов, необходимо учитывать возможность накопления действующего вещества в головном мозге и других органах, в связи с чем, они должны использоваться только в случаях крайней необходимости, при невозможности проведения альтернативных методов диагностики и в минимально возможных дозах, позволяющих получить необходимое изображение. Применять только в качестве препарата второй линии, при невозможности применения макроциклических гадолиний-содержащих препаратов.

В течение 15 мин после введения препарата пациенты должны находиться под наблюдением. Пациент должен оставаться в условиях стационара в течение 1 часа после введения препарата.

Применение препарата также должно сопровождаться соблюдением общепринятых правил безопасности проведения магнитно-резонансных исследований, к которым относятся исключение использования ферромагнитных изделий, например, кардиостимуляторов или аневризматических клипс.

Особое внимание следует уделять пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Применение препарата должно ограничиваться клиниками, оборудованными для оказания экстренной помощи, где есть все необходимое для проведения сердечно-легочной реанимации в кратчайшие сроки.

Не следует проводить магнитно-резонансную томографию с контрастными веществами, содержащими другие хелатные комплексы гадолиния, в течение 7 ч после использования препарата.

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорости клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин/1,73 м²) применение препарата возможно только после тщательной оценки потенциальной пользы и возможного риска от проведенного исследования и должно быть ограничено введением стандартной дозы (не > 0,05 ммоль/кг массы тела для МРТ печени), а интервал между повторным введением препарата должен составлять не менее 7 дней.

У пациентов с острой или хронической тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м²) возможно развитие нефрогенного системного фиброза. Риск развития нефрогенного системного фиброза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин/1,73 м²) не известен, поэтому препарат у таких пациентов должен использоваться с осторожностью.

Для выведения препарата из организма непосредственно после его введения возможно использование гемодиализа. Неизвестно является ли гемодиализ мерой профилактики нефрогенного системного фиброза.

Следует вводить препарат внутривенно с предосторожностями, чтобы избежать экстравазации. В случае, если экстравазация произошла, наблюдения и лечения пациента требуют все случаи развития местных реакций.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

На основании данных фармакокинетики и фармакодинамики препарат Мультихэнс не влияет на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации

внимания и быстроты психомоторных реакций. Однако, учитывая вероятность побочных действий в виде головокружений, обморочных состояний, следует избегать подобных видов деятельности в течение 24 часов после введения препарата.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 529 мг/мл.

По 10 мл, 15 мл или 20 мл во флаконы бесцветного стекла типа I, укупоренные пробкой из эластомера (бутиловая резина), обжатой алюминиевой обкаткой и крышкой типа flip-off, состоящей из алюминиевого кольца и центрального диска из полипропилена различных цветов. Алюминиевая обкатка и алюминиевое кольцо крышки типа flip-off представляют собой один элемент упаковки. На каждый флакон наклеивают этикетку. По одному флакону помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Бракко Имаджинг С.п.А.

Виа Эджидио Фолли 50, 20134 Милан, Италия

Производитель:

Патеон Италия С.п.А.

2 Трав. СКС Виа Мороленсе 5, 03013 Ферентино (ФР), Италия

2° Trav. SX Via Morolense 5, 03013 Ferentino (FR), Italia

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «Имэкс»

Россия, 191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 8-10, лит. Б. помещение 22

Тел.: (812) 588-28-83 Факс: (812) 588-28-83

Генеральный директор

АО «Имэкс»



А.В. Антипкин

