

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Modificazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, secondo procedura di mutuo riconoscimento, del medicinale «Multihance»

Estratto determinazione V&A.PC/II/19 del 18 gennaio 2011

Specialità Medicinale: MULTIHANCE

Confezioni: 034152013/M - "0,5 M SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO DI VETRO DA 5 ML
034152025/M - "0,5 M SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO DI VETRO DA 10 ML
034152037/M - "0,5 M SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO DI VETRO DA 15 ML
034152049/M - "0,5 M SOLUZIONE INIETTABILE" FLACONCINO DI VETRO DA 20 ML
034152052/M - "529 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1
SIRINGA PRERIEMPITA DI PLASTICA DA 10 ML
034152064/M - "529 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1
SIRINGA PRERIEMPITA DI PLASTICA DA 15 ML
034152076/M - "529 MG/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1
SIRINGA PRERIEMPITA DI PLASTICA DA 20 ML

Titolare AIC: BRACCO S.P.A.

N° Procedura Mutuo Riconoscimento: UK/H/0234/001-002/II/013

Tipo di Modifica: Modifica stampati

Modifica Apportata: **E' autorizzata la modifica degli stampati alla sez. 5.1 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto come di seguito indicato:**
MULTIHANCE flaconcino di vetro
Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche
Da
Categoria farmacoterapeutica: mezzo di contrasto paramagnetico, codice ATC V08CA08

Nell'imaging del fegato MultiHance® può consentire l'identificazione di lesioni non evidenziate con indagini RM pre-contrasto in pazienti con tumore epatocellulare o con malattia metastatica, conosciute o sospette. La natura delle lesioni identificate dopo indagine con Multihance non è stata poi verificata con esame anatomico-patologico. Inoltre, quando è stato valutato l'impatto terapeutico per il paziente, la visualizzazione di lesioni addizionali dopo la somministrazione di Multihance non è stata sempre associata ad un cambiamento di indirizzo terapeutico per il paziente. Il chelato di gadolinio, gadobenato di dimeglumina, accorcia il tempo di rilassamento longitudinale (T1) e, in misura minore, quello trasversale (T2) dei protoni dell'acqua presente nei tessuti. Le rilassività del gadobenato di dimeglumina in soluzione acquosa sono $r1 = 4,39$ e $r2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ a 20 MHz. Passando da una soluzione acquosa ad una contenente proteine sieriche, il gadobenato di dimeglumina registra un forte incremento delle rilassività: nel plasma umano i valori di $r1$ e $r2$ sono rispettivamente 9,7 e 12,5. Nel fegato Multihance determina un cospicuo e persistente aumento dell'intensità del segnale del parenchima epatico normale nelle immagini T1 pesate. L'aumento dell'intensità del segnale persiste ad alti livelli per almeno due ore dopo la somministrazione di dosi pari a 0,05 o 0,10 mmoli/kg. Il contrasto tra le lesioni focali epatiche ed il parenchima normale è osservabile quasi immediatamente dopo l'iniezione in bolo (2-3 minuti) nelle immagini dinamiche T1 pesate. Nei minuti successivi, il contrasto fra lesioni e parenchima normale tende a diminuire a causa di una intensificazione non specifica del segnale RM in sede lesionale. Si ritiene che, il progressivo washout di Multihance dalle lesioni, e la persistenza di un'elevata intensità di segnale del parenchima epatico normale, consentono di ottenere una migliore identificazione ed una riduzione della soglia dimensionale di identificazione delle lesioni nel periodo compreso tra i 40 e i 120 minuti successivi alla somministrazione di Multihance.



Gli studi clinici di Fase II e Fase III in pazienti con patologia neoplastica epatica, sottoposti a RM con Multihance, evidenziano una sensibilità media del 95% e una specificità media dell'80% nell'identificazione di tumori epatici primitivi o metastasi epatiche, in confronto ad altre procedure diagnostiche di riferimento quali ultrasonografia intraoperatoria, angiortografia con tomografia computerizzata (CTAP) o tomografia computerizzata dopo iniezione intraarteriosa di olio iodato.

Nell'imaging del sistema nervoso centrale (SNC), Multihance incrementa l'intensità del segnale dei tessuti normali privi di barriera emato-encefalica, dei tumori extra-assiali e delle regioni in cui la barriera emato-encefalica risulta danneggiata.

Negli studi clinici di Fase III condotti in questa indicazione, l'esame delle immagini condotto da radiologi non affiliati ai centri sperimentali in cieco, ha consentito di dimostrare un aumento del livello di informazioni a carattere diagnostico pari al 32-69% delle immagini con Multihance e del 35-69% con un composto attivo noto utilizzato come controllo.

In Angio-RM, Multihance migliora la qualità della immagine aumentando il rapporto segnale rumore dei vasi in conseguenza dell'accorciamento del T1 del sangue, riduce gli artefatti da movimento accorciando il tempo totale di acquisizione ed elimina gli artefatti da flusso. Gli studi clinici di fase III per questa indicazione hanno esaminato la possibilità di diagnosi di stenosi clinicamente significative (superiori cioè al 51% o 60 dipendentemente dall'area vascolare considerata) per i vasi della zona sopra-aortica fino ai vasi periferici del piede. Si sono confrontate l'Angio-RM con Multihance e l'Angio-RM con sequenza "Time of Flight (TOF) con la tecnica di angiografia convenzionale. I risultati hanno evidenziato un aumento di accuratezza diagnostica che variava tra l'8% e il 28%.

A

Categoria farmacoterapeutica: mezzo di contrasto paramagnetico, codice ATC V08CA08

Nell'imaging del fegato MultiHance può consentire l'identificazione di lesioni non evidenziate con indagini RM pre-contrasto in pazienti con tumore epatocellulare o con malattia metastatica, conosciute o sospette. La natura delle lesioni identificate dopo indagine con Multihance non è stata poi verificata con esame anatomico-patologico. Inoltre, quando è stato valutato l'impatto terapeutico per il paziente, la visualizzazione di lesioni addizionali dopo la somministrazione di Multihance non è stata sempre associata ad un cambiamento di indirizzo terapeutico per il paziente.

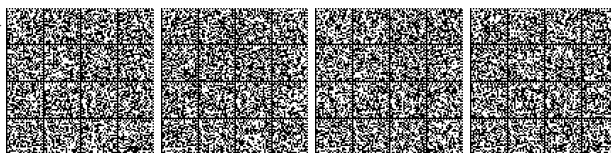
Il chelato di gadolinio, gadobenato di dimeglumina, accorcia il tempo di rilassamento longitudinale (T1) e, in misura minore, quello trasversale (T2) dei protoni dell'acqua presente nei tessuti.

Le rilassività del gadobenato di dimeglumina in soluzione acquosa sono $r_1 = 4,39$ e $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ a 20 MHz. Passando da una soluzione acquosa ad una contenente proteine sieriche, il gadobenato di dimeglumina registra un forte incremento delle rilassività: nel plasma umano i valori di r_1 e r_2 sono rispettivamente 9,7 e 12,5.

Nel fegato Multihance determina un cospicuo e persistente aumento dell'intensità del segnale del parenchima epatico normale nelle immagini T1 pesate. L'aumento dell'intensità del segnale persiste ad alti livelli per almeno due ore dopo la somministrazione di dosi pari a 0,05 o 0,10 mmoli/kg. Il contrasto tra le lesioni focali epatiche ed il parenchima normale è osservabile quasi immediatamente dopo l'iniezione in bolo (2-3 minuti) nelle immagini dinamiche T1 pesate.

Nei minuti successivi, il contrasto fra lesioni e parenchima normale tende a diminuire a causa di una intensificazione non specifica del segnale RM in sede lesionale.

Si ritiene che, il progressivo washout di Multihance dalle lesioni, e la persistenza di un'elevata intensità di segnale del parenchima epatico normale, consentono di ottenere una migliore identificazione ed una



riduzione della soglia dimensionale di identificazione delle lesioni nel periodo compreso tra i 40 e i 120 minuti successivi alla somministrazione di Multihance.

Gli studi clinici di Fase II e Fase III in pazienti con patologia neoplastica epatica, sottoposti a RM con Multihance, evidenziano una sensibilità media del 95% e una specificità media dell'80% nell'identificazione di tumori epatici primitivi o metastasi epatiche, in confronto ad altre procedure diagnostiche di riferimento quali ultrasonografia intraoperatoria, angioportografia con tomografia computerizzata (CTAP) o tomografia computerizzata dopo iniezione intraarteriosa di olio iodato.

Nell'imaging del sistema nervoso centrale (SNC), Multihance incrementa l'intensità del segnale dei tessuti normali privi di barriera emato-encefalica, dei tumori extra-assiali e delle regioni in cui la barriera emato-encefalica risulta interrotta.

Negli studi clinici di Fase III condotti in questa indicazione, con disegno a gruppi paralleli, l'esame delle immagini condotto da radiologi non affiliati ai centri sperimentali in cieco, ha consentito di dimostrare un aumento del livello di informazioni a carattere diagnostico pari al 32-69% delle immagini con Multihance e del 35-69% con un composto attivo noto utilizzato come controllo.

In due studi cross-over, intra-paziente, di confronto fra Multihance e due comparatori attivi (gadopentetato dimeglumina o gadodiamide) alla dose di 0.1 mmol/kg peso corporeo, condotti in pazienti con patologia cerebrale o spinale nota o presunta sottoposti a Risonanza Magnetica del sistema nervoso centrale (SNC), Multihance ha mostrato un aumento significativamente maggiore ($p < 0.001$) dell'intensità di segnale della lesione, del rapporto contrasto/rumore e del rapporto lesione/tessuto cerebrale normale rispetto ai prodotti di confronto, così come una visualizzazione significativamente migliore ($p < 0.001$) delle lesioni del SNC in immagini ottenute con scanners da 1,5 tesla come descritto nella tabella sottostante.

Visualizzazione delle lesioni del SNC	Miglioramento determinato da MultiHance rispetto a gadopentato dimeglumina (Studio MH-109) (n=151)
Valore di p	Miglioramento determinato da MultiHance rispetto a gadodiamide (Studio MH-130) n=113
Definizione dell'estensione della malattia	da 25% a 30% <0.001 da 24% a 25% <0.001
Visualizzazione della morfologia interna della lesione	da 29% a 34% <0.001 da 28% a 32% <0.001
Definizione dei margini di lesioni intra- ed extra-assiali	da 37% a 44% <0.001 da 35% a 44% <0.001
Enhancement del contrasto della lesione	da 50% a 66% <0.001 da 58% a 67% <0.001
Preferenza diagnostica globale	da 50% a 68% <0.001 da 56% a 68% <0.001

Negli studi clinici MH-109 e MH-130, non è stato studiato l'impatto del miglioramento della visualizzazione delle lesioni del SNC con Multihance in confronto a gadodiamide o gadopentato dimeglumina sul parere diagnostico e sulla gestione del paziente.

In Angio-RM, Multihance migliora la qualità della immagine aumentando il rapporto segnale rumore dei vasi in conseguenza dell'accorciamento del T1 del sangue, riduce gli artefatti da movimento accorciando il tempo totale di acquisizione ed elimina gli artefatti da flusso. Gli studi clinici di fase III per questa indicazione hanno esaminato la possibilità di diagnosi di stenosi clinicamente significative (superiori cioè al 51% o 60 dipendentemente dall'area vascolare considerata) per i vasi della zona sopra-aortica fino ai vasi periferici del piede. Si sono confrontate l'Angio-RM con Multihance e



L'Angio-RM con sequenza "Time of Flight (TOF) con la tecnica di angiografia convenzionale. I risultati hanno evidenziato un aumento di accuratezza diagnostica che variava tra l'8% e il 28%.

**MULTIHANCE soluzione iniettabile in siringa preriempita
Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
Paragrafo 5.1 - Proprietà farmacodinamiche**

Da

Categoria farmacoterapeutica: mezzo di contrasto paramagnetico, codice ATC V08CA08.

Nell'imaging del fegato. MultiHance può consentire l'identificazione di lesioni non evidenziate con indagini RM pre-contrasto in pazienti con tumore epatocellulare o con malattia metastatica, conosciute o sospette. La natura delle lesioni rese visibili dopo indagine con MultiHance non è stata poi verificata con esame anatomopatologico. Inoltre, quando è stato valutato l'impatto terapeutico per il paziente, la visualizzazione di lesioni addizionali dopo la somministrazione di MultiHance non è stata sempre associata ad un cambiamento di indirizzo terapeutico per il paziente. Il chelato di gadolinio, come il gadobenato di dimeglumina, accorciano il tempo di rilassamento longitudinale (T1) e, in misura minore, quello trasversale (T2) dei protoni dell'acqua presente nei tessuti. Le rilassività del gadobenato di dimeglumina in soluzione acquosa sono $r_1 = 4,39$ e $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ a 20 MHz. Passando da una soluzione acquosa ad una contenente proteine sieriche, il gadobenato di dimeglumina registra un forte incremento delle rilassività: nel plasma umano i valori di r_1 e r_2 sono rispettivamente 9,7 e 12,5.

Nel fegato Multihance determina un cospicuo e persistente aumento dell'intensità del segnale del parenchima epatico normale nelle immagini T1 pesate. L'aumento dell'intensità del segnale persiste ad alti livelli per almeno due ore dopo la somministrazione di dosi pari a 0,05 o 0,10 mmoli/kg. Il contrasto tra le lesioni focali epatiche ed il parenchima normale è osservabile quasi immediatamente dopo l'iniezione in bolo (2-3 minuti) nelle immagini dinamiche T1 pesate. Nei minuti successivi, il contrasto fra lesioni e parenchima normale tende a diminuire a causa di un'intensificazione non specifica del segnale RM in sede lesionale. Si ritiene che il progressivo washout di Multihance dalle lesioni, e la persistenza di un'elevata intensità di segnale del parenchima epatico normale, consentano di ottenere una riduzione della soglia di identificazione e una migliore visualizzazione delle lesioni nel periodo compreso tra i 40 e i 120 minuti successivi alla somministrazione di Multihance.

Gli studi clinici di Fase II e Fase III in pazienti con patologia neoplastica epatica, sottoposti a RM con MultiHance, evidenziano una sensibilità media del 95% e una specificità media dell'80% nell'identificazione di tumori epatici primitivi o metastasi epatiche, in confronto ad altre procedure diagnostiche di riferimento quali ultrasonografia intraoperatoria, angiortografia con tomografia computerizzata (CTAP) o tomografia computerizzata dopo iniezione intraarteriosa di olio iodato.

Nell'imaging del sistema nervoso centrale (SNC), Multihance incrementa l'intensità del segnale dei tessuti normali privi di barriera emato-encefalica, dei tumori extra-assiali e delle regioni in cui la barriera emato-encefalica risulta danneggiata.

Negli studi clinici di Fase III condotti in questa indicazione, l'esame delle immagini condotto da radiologi non affiliati ai centri sperimentali in cieco, ha consentito di dimostrare un aumento del livello di informazioni a carattere diagnostico pari al 32-69% delle immagini con Multihance e del 35-69% con un composto attivo noto utilizzato come controllo.



A

Categoria farmacoterapeutica: mezzo di contrasto paramagnetico, codice ATC V08CA08.

Nell'imaging del fegato. MultiHance può consentire l'identificazione di lesioni non evidenziate con indagini RM pre-contrasto in pazienti con tumore epatocellulare o con malattia metastatica, conosciute o sospette. La natura delle lesioni rese visibili dopo indagine con MultiHance non è stata poi verificata con esame anatomopatologico. Inoltre, quando è stato valutato l'impatto terapeutico per il paziente, la visualizzazione di lesioni addizionali dopo la somministrazione di MultiHance non è stata sempre associata ad un cambiamento di indirizzo terapeutico per il paziente. Il chelato di gadolinio, come il gadobenato di dimeglumina, accorciano il tempo di rilassamento longitudinale (T1) e, in misura minore, quello trasversale (T2) dei protoni dell'acqua presente nei tessuti. Le rilassività del gadobenato di dimeglumina in soluzione acquosa sono $r_1 = 4,39$ e $r_2 = 5,56 \text{ mM}^{-1}\text{s}^{-1}$ a 20 MHz. Passando da una soluzione acquosa ad una contenente proteine seriche, il gadobenato di dimeglumina registra un forte incremento delle rilassività: nel plasma umano i valori di r_1 e r_2 sono rispettivamente 9,7 e 12,5.

Nel fegato Multihance determina un cospicuo e persistente aumento dell'intensità del segnale del parenchima epatico normale nelle immagini T1 pesate. L'aumento dell'intensità del segnale persiste ad alti livelli per almeno due ore dopo la somministrazione di dosi pari a 0,05 o 0,10 mmoli/kg. Il contrasto tra le lesioni focali epatiche ed il parenchima normale è osservabile quasi immediatamente dopo l'iniezione in bolo (2-3 minuti) nelle immagini dinamiche T1 pesate. Nei minuti successivi, il contrasto fra lesioni e parenchima normale tende a diminuire a causa di un'intensificazione non specifica del segnale RM in sede lesionale. Si ritiene che il progressivo washout di Multihance dalle lesioni, e la persistenza di un'elevata intensità di segnale del parenchima epatico normale, consentano di ottenere una riduzione della soglia di identificazione e una migliore visualizzazione delle lesioni nel periodo compreso tra i 40 e i 120 minuti successivi alla somministrazione di Multihance.

Gli studi clinici di Fase II e Fase III in pazienti con patologia neoplastica epatica, sottoposti a RM con MultiHance, evidenziano una sensibilità media del 95% e una specificità media dell'80% nell'identificazione di tumori epatici primitivi o metastasi epatiche, in confronto ad altre procedure diagnostiche di riferimento quali ultrasonografia intraoperatoria, angioportografia con tomografia computerizzata (CTAP) o tomografia computerizzata dopo iniezione intraarteriosa di olio iodato.

Nell'imaging del sistema nervoso centrale (SNC), Multihance incrementa l'intensità del segnale dei tessuti normali privi di barriera emato-encefalica, dei tumori extra-assiali e delle regioni in cui la barriera emato-encefalica risulta interrotta.

Negli studi clinici di Fase III condotti in questa indicazione, con disegno a gruppi paralleli, l'esame delle immagini condotto da radiologi non affiliati ai centri sperimentali in cieco, ha consentito di dimostrare un aumento del livello di informazioni a carattere diagnostico pari al 32-69% delle immagini con Multihance e del 35-69% con un composto attivo noto utilizzato come controllo.

In due studi crossover, intra-paziente, di confronto fra Multihance e due comparatori attivi (gadopentetato dimeglumina o gadodiamide) alla dose di 0.1 mmol/kg peso corporeo, condotti in pazienti con patologia cerebrale o



spinale nota o presunta sottoposti a Risonanza Magnetica del sistema nervoso centrale (SNC), Multihance ha mostrato un aumento significativamente maggiore ($p < 0.001$) dell'intensità di segnale della lesione, del rapporto contrasto/rumore e del rapporto lesione/tessuto cerebrale normale rispetto ai prodotti di confronto, così come una visualizzazione significativamente migliore ($p < 0.001$) delle lesioni del SNC in immagini ottenute con scanners da 1,5 tesla come descritto nella tabella sottostante.

Visualizzazione delle lesioni del SNC	Miglioramento determinato da MultiHance rispetto a gadopentato dimeglumina (Studio MH-109) (n=151)
Valore di p	Miglioramento determinato da MultiHance rispetto a gadodiamide (Studio MH-130) n=113
Definizione dell'estensione della malattia del SNC	da 25% a 30% <0.001 da 24% a 25% <0.001
Visualizzazione della morfologia interna della lesione	da 29% a 34% <0.001 da 28% a 32% <0.001
Definizione dei margini di lesioni intra- ed extra-assiali	da 37% a 44% <0.001 da 35% a 44% <0.001
Enhancement del contrasto della lesione	da 50% a 66% <0.001 da 58% a 67% <0.001
Preferenza diagnostica globale	da 50% a 68% <0.001 da 56% a 68% <0.001

Negli studi clinici MH-109 e MH-130, non è stato studiato l'impatto del miglioramento della visualizzazione delle lesioni del SNC con Multihance in confronto a gadodiamide o gadopentato dimeglumina sul parere diagnostico e sulla gestione del paziente.

In ottemperanza all'art. 80 commi 1 e 3 del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 e s.m.i. il foglio illustrativo e le etichette devono essere redatti in lingua italiana e limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca.

Il Titolare dell'AIC che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua tedesca e/o in altra lingua estera.

In caso di inosservanza delle disposizioni sull'etichettatura e sul foglio illustrativo si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

I lotti già prodotti, non possono più essere dispensati al pubblico a decorrere dal 120° giorno successivo a quello della pubblicazione della presente determinazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Trascorso il suddetto termine non potranno più essere dispensate al pubblico confezioni che non rechino le modifiche indicate dalla presente determinazione.

La presente determinazione entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

