



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4988

BUENOS AIRES, 05 AGO 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000520-12-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones JUSTESA IMAGEN ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4988

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

6  
Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4988

Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MULTIHANCE y nombre/s genérico/s GADOBENATO DIMEGLUMINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por JUSTESA IMAGEN ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4988

cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-000520-12-2

DISPOSICIÓN N°: 4988

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **4988**

Nombre comercial: MULTIHANCE

Nombre/s genérico/s: GADOBENATO DIMEGLUMINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PATHEON ITALIA  
SPA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA MOROLENSE 87, FERENTINO  
(FR), ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FABIAN ONSARI 498,  
WILDE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen de elaboración integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ITALIA.

País en que se consume el producto integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
ITALIA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MULTIHANCE 0,5 M.

Clasificación ATC: V08CA08.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

4988

Indicación/es autorizada/s: Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Es un medio de contraste paramagnético para utilización en el diagnóstico por imagen indicado para: RM de hígado para detección de lesiones hepáticas focales en pacientes con evidencia o sospecha de cáncer hepático primario (por ejemplo, carcinoma hepatocelular) o de enfermedad metastásica. RM del cerebro y de la medula espinal donde mejora la detección de lesiones y proporciona información diagnóstica adicional a la obtenida por RM sin contraste. Angiografía por RM con contraste en pacientes con evidencia o sospecha de enfermedad vascular en arterias abdominales o periféricas, en quienes mejora la fiabilidad diagnóstica para detectar enfermedad vascular esteno-oclusiva clínicamente significativa.

Concentración/es: 529 mg de GADOBENATO DE DIMEGLUMINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

§

Genérico/s: GADOBENATO DE DIMEGLUMINA 529 mg.

Excipientes: AGUA PARA INYECCION C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I, INCOLORO PARA INYECTABLE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10 ml, 15 ml Y 36 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10 ml, 15 ml Y 36 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: NO CONGELAR; TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PATHEON ITALIA  
SPA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA MORELENSE 87, FERENTINO  
(FR), ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FABIAN ONSARI 498,  
WILDE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen de elaboración integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ITALIA.

País en que se consume el producto integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
ITALIA.

DISPOSICIÓN N°:

**4988**

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE  
DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4988

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



# Multihance® 0,5 M solución inyectable en vial

INDUSTRIA ITALIANA

VENTA BAJO RECETA

## 1. COMPOSICIÓN CUANTITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene 529 mg de Gadoberato de dimeglumina (equivalente a 500 mcg/ml), que contienen 336 mg de ácido gadoberato. Agua para preparaciones inyectables CSP 1 ml.

## 2. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en vial.

Solución acuosa limpia en vial de vidrio incoloro.

Osmolaridad a 37°C: 1,97 Osmol/kg

Viscosidad a 37°C: 5,3 mPas

## 3. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Medio de contraste paramagnético, código ATC: V08CA08

## 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Multihance es un medio de contraste paramagnético para utilización en el diagnóstico por imagen mediante resonancia magnética (RM) indicado para:

- RM de hígado para la detección de lesiones hepáticas focales en pacientes con evidencia o sospecha de cáncer hepático primario (por ejemplo, carcinoma hepatocelular) o de enfermedad metastásica.

- RM del cerebro y de la médula espinal donde mejora la detección de lesiones y proporciona información diagnóstica adicional a la obtenida por RM sin contraste.

- Angiografía por RM con contraste en pacientes con evidencia o sospecha de enfermedad vascular en arterias abdominales y periféricas, en quienes mejora la fiabilidad diagnóstica para detectar enfermedad esteno-oclusiva clínicamente significativa.

## 5. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medios de contraste paramagnéticos, código ATC: V08CA08

RM del hígado: Multihance puede detectar lesiones no visualizadas en la exploración de RM pre-contraste en pacientes con sospecha o evidencia de cáncer hepatocelular o enfermedad metastásica. No se ha verificado mediante estudios animalo-patólogicos la naturaleza

de las lesiones visualizadas tras el realce del contraste con Multihance. Además, en los casos en que se ha verificado el efecto sobre el

manejo del paciente, la visualización de las lesiones realizadas post-contraste no siempre se asoció con un cambio en el manejo del

paciente.

El quatio de gadoberato, gadoberato de dimeglumina, afecta los tiempos de relajación longitudinal (T1) y, en menor medida, transversal

(T2) de los protones del agua de los tejidos.

Los coeficientes de relajación de gadoberato de dimeglumina experimenta un fuerte aumento del coeficiente de relajación al pasar de soluciones

conteniendo potenciales sales, los valores  $r_1$  y  $r_2$  fueron 9,7 y 12,5, respectivamente, en el plasma humano.

En el hígado, Multihance proporciona un aumento marcado y persistente de la intensidad de la señal del parénquima normal en la

imagen ponderada en T1. El incremento de la intensidad de la señal persiste en un nivel elevado durante al menos dos horas tras la

administración de dosis de 0,05-0,10 mmol/kg. Se observa el contraste entre las lesiones hepáticas focales y el parénquima normal

casi inmediatamente después de la inyección en dosis (fase 2-3 minutos) en la imagen dinámica ponderada en T1. El contraste tiende a

disminuir posteriormente debido al realce no específico de la lesión. Sin embargo, el lavado progresivo de Multihance de las lesiones y

el aumento posterior de la intensidad de la señal del parénquima normal se considera que tienen como resultado un incremento en

la detección de la lesión y un menor umbral de detección del lugar de la lesión entre 40 y 120 minutos tras la administración de

Multihance.

Los datos de los estudios piloto en fase II y fase III en pacientes con cáncer hepático indican que, en comparación con otras modalidades

de imagen de referencia (por ejemplo, ecografía intraperitoneal, angiografía intraperitoneal, tomografía computarizada, ACT o tomografía

computarizada tras la inyección intrarterial de aceite iodado), en las exploraciones realizadas con Multihance hay una

capacidad media del 55% y una especificidad media del 80% para la detección de cáncer hepático o metastásis hepáticas en

pacientes con estas patologías.

RM del cerebro y de la médula espinal: Multihance realza los tejidos normales carotídeos de barrera hematoencefálica, tumores

extra-axiales y regiones de la barrera hematoencefálica. En los ensayos clínicos piloto en fase III para esta

indicación, los investigadores concluyeron que Multihance mejora la calidad de información diagnóstica en un 32-69% de las imágenes

RM. Multihance mejora la calidad de la imagen incrementando la relación señal de la sangre/ruido como resultado de un

secrecimiento de T1 de la sangre, reduce los artefactos debidos a movimiento acordando los tiempos de exploración y elimina los

artefactos debidos al ruido. En la fase III de ensayos clínicos en RM de artefactos que se extienden desde la región supra-axial a la

colocación por la interpretación de los imágenes por evaluadores entrenados mostró un incremento de la fiabilidad diagnóstica

de 8% al 20% para la detección de enfermedad esteno-oclusiva clínicamente significativa (es decir, estenosis > 51% o > 60%

dependiendo del territorio vascular) con imágenes realizadas con Multihance en comparación con la RM mediante técnica de tiempo

de vuelo, en base a los hallazgos de angiografía por resonancia magnética.

JUSTESA IMAGEN LABORATORIA S.A.  
CARLOS V. VILLARRO  
Aprobado

*Justesa*

888  
FOLIO  
MEXI

4988

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

El modelo farmacocinético en seres humanos se ajusta a un modelo de disminución biexponencial. Los intervalos de distribución aparente y de vida media de eliminación oscilan de 0,085 a 0,117 h y de 1,17 a 1,68 h respectivamente. El volumen de distribución total aparente, que oscila de 0,170 a 0,248 l/kg de peso corporal, indica que el compuesto se distribuye en el plasma y en el espacio extracelular.

El ión gadobenato se elimina con rapidez del plasma, principalmente por orina y en menor grado por la biliar. La eliminación plasmática total, que oscila de 0,098 a 0,133 l/h kg de peso corporal, y la eliminación renal, que oscila de 0,082 a 0,104 l/h kg, indican que el compuesto se elimina principalmente por filtración glomerular. Los valores de concentración plasmática y área bajo la curva (AUC) muestran dependencia lineal estadísticamente significativa con la dosis administrada. El ión gadobenato se excreta inalterado por la orina en cantidades que se corresponden con un 78-94% de la dosis inyectada en 24 horas. Del 2% al 4% de la dosis se recupera en las heces.

El ión gadobenato no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y, por lo tanto, no se acumula en el cerebro normal o en las lesiones con barrera hematoencefálica normal. Sin embargo, la interrupción de la barrera hematoencefálica o vascularidad anormal permiten la penetración del ión gadobenato en la lesión.

El análisis farmacocinético fue realizado a partir de los datos de concentración sistémica del medicamento-tiempo en 80 sujetos (40 voluntarios adultos sanos y 40 pacientes pediátricos) de 2 a 47 años tras una administración intravenosa de gadobenato de dimeglumina. La cinética de eliminación del gadolinio en pacientes de 2 años se puede describir como un modelo bicompartimental con coeficientes alométricos estándar y un efecto de la covarianza del aclaramiento de creatinina (que refleja la tasa de filtración glomerular) sobre el aclaramiento de gadolinio. Los valores de los parámetros farmacocinéticos (referidos al peso corporal de un adulto) coincidieron con los valores obtenidos previamente para MultiHance y con la distribución y la eliminación presupuestos de MultiHance: volumen de distribución en líquido extracelular (aproximadamente 15 L en adultos ó 0,21 l/kg) y eliminación por filtración glomerular (aproximadamente 130 ml de plasma por minuto en adultos ó 7,8 l/h y 0,11 l/h/kg). El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen progresivamente en sujetos más jóvenes debido a su menor peso corporal. Este efecto se podría explicar en parte por la normalización de los parámetros farmacocinéticos de peso corporal. En base a este análisis, la administración de MultiHance basada en el peso en pacientes pediátricos muestra una exposición sistémica (AUC) y una concentración máxima (C<sub>max</sub>) similares a las de adultos y confirma que no es necesario un ajuste de dosis para los pacientes pediátricos en el rango de edad propuesto (2 años y mayores).

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Los experimentos en modelos animales revelaron una pobre tolerancia local de MultiHance, especialmente en caso de aplicación paravenosa accidental, en los que se observaron reacciones locales severas como necrosis y escaras.

No se ha investigado la tolerancia local en caso de aplicación intraarterial accidental, por lo que es especialmente importante comprobar que la cánula o aguja iv. se inserta correctamente en una vena (ver la sección 6).

### Embarazo y lactancia

En estudios con animales no se produjeron efectos indeseados sobre el desarrollo embrionario o fetal por la administración intravenosa diaria de gadobenato de dimeglumina en ratas. De la misma forma, no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo físico y conductual de la descendencia de las ratas tratadas. Sin embargo, tras la administración diaria repetida en conejo, se notificaron casos aislados de variaciones en el esqueleto y dos casos de malformaciones viscerales.

En estudios con animales con cantidades mínimas (inferiores a 0,5% de la dosis suministrada) habían pasado de la madre al recién nacido a través de la leche materna.

## 6. POSOLOGÍA/DOSEIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

**RM de hígado:** La dosis recomendada de MultiHance en adultos es de 0,05 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,1 ml/kg de solución.

**RM del cerebro y médula espinal:** La dosis recomendada de MultiHance en adultos y en pacientes pediátricos mayores a los 2 años de edad es de 0,1 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,2 ml/kg de solución.

**Angiografía por RM (ARM):** La dosis recomendada de MultiHance en adultos es de 0,1 mmol/kg de peso corporal, que corresponde a 0,2 ml/kg de solución.

MultiHance debe aspirarse con una jeringa inmediatamente antes de su uso y no se debe diluir. Debe desecharse el producto no utilizado y no se debe utilizar para otras exploraciones de RM.

Para minimizar el posible riesgo de extravasación de MultiHance en los tejidos blandos es importante comprobar que la cánula o aguja intravenosa se inserta correctamente en una vena.

**RM del hígado, cerebro y médula espinal:** el producto debe ser administrado por vía intravenosa en bolo o mediante inyección lenta (10 ml/min).

**ARM:** el producto debe ser administrado vía intravenosa en bolo, bien manualmente o mediante un inyector automático.

Se recomienda que deba ser seguido por una inyección en bolo de solución fisiológica.

JUSTESA IMAGEN ARGENTINA S.A.  
CARLOS A. VA...RO  
Apoderado

## Obtención de imágenes post-contraste:

Hígado	Imagen dinámica	Inmediatamente después del bolo.
	Imagen retardada	Entre 40 y 120 minutos después de la inyección, dependiendo del tipo de imagen diagnóstica requerida.
Cerebro y médula espinal	Hasta 60 minutos tras la administración.	
ARM	Inmediatamente después de la administración, con un tiempo de retardo ("scan delay") calculado en base a la prueba de inyección en bolo o mediante una técnica de detección automática del bolo. Si no se utiliza una secuencia de pulso automática para calcular el momento de administración del bolo, hay que utilizar una prueba de inyección en bolo administrando 2 ml del medio de contraste para calcular el tiempo de retardo apropiado.	

**Poblaciones especiales. - Pacientes con función renal comprometida.**

El uso de MultiHance no se recomienda en pacientes con insuficiencia renal severa ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), y en pacientes en el período perioperatorio al trasplante de hígado de no ser que la información diagnóstica sea esencial y no se pueda obtener con RM sin medio de contraste (ver párrafo 8. ADVERTENCIAS). Si el uso de MultiHance es estrictamente requerido, la dosis no debe ser superior a 0,1 mmoles/kg de peso corporal para los exámenes de Resonancia Magnética del cerebro y de la médula espinal y de Angio-RM y no debe ser superior a 0,05 mmoles/kg de peso corporal en la Resonancia Magnética de hígado. No debe emplearse más de una dosis durante cada examen en particular. Ante la falta de información sobre los suministros reiterados, las aplicaciones de MultiHance no deben repetirse sin un intervalo de por lo menos 7 días.

**Anianos (a partir de los 65 años de edad)**

No se considera necesario ningún ajuste en la dosis. Usar con cautela en pacientes anianos (ver párrafo 9. PRECAUCIONES).

**Población con edad pediátrica.**

No se considera necesario ningún ajuste en la dosis.

El uso en la Resonancia Magnética del cerebro y de la médula espinal no se recomienda para niños menores a los 2 años de edad.

El uso en la Resonancia Magnética de hígado y para la angio-RM no se recomienda para niños menores a los 18 años de edad.

**Precauciones especiales de administración y otras manipulaciones**

MultiHance se extraerá en la jeringa inmediatamente antes del uso y no debe diluirse. Antes del uso, examinar el producto para comprobar que el envase y el cierre no están dañados, la solución no presenta alteraciones del color ni partículas visibles.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente después de cargarlo en la jeringa.

Cuando MultiHance se utiliza con un sistema inyector, los tubos que se conectan al paciente y las partes desechables se deben eliminar después de la exploración de cada paciente. También debe seguirse cualquier instrucción adicional del fabricante del equipo utilizado. Para un solo uso. Se debe desechar todo el producto no utilizado.

JUSTISA IMAGEN ARGENTINA S.A.  
CARLOS A. VAIRO  
Apoderado

## 7. CONTRAINDICACIONES

Multihance está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones adversas o alérgicas a otros quelatos de gadolinio. La administración de contraste con quelatos de Gadolinio como MULTIHANCE, diferentes de gadodiamida, en pacientes con insuficiencia renal severa (tasa de filtración glomerular < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) solo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance riesgo-beneficio para cada paciente en particular.

## 8. ADVERTENCIAS

Existe alto riesgo de padecer "Fibrosis Sistémica Nefrogénica" después de la administración de estos agentes de contraste para resonancia magnética nuclear en pacientes con insuficiencia renal severa aguda o crónica (filtración glomerular < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) y en pacientes con insuficiencia renal aguda de cualquier grado de severidad debido al síndrome hepato-renal o en período perioperatorio para trasplante de hígado.

La Fibrosis Sistémica Nefrogénica es una enfermedad debilitante y, en algunos casos, puede ser fatal; generalmente afecta la piel, los músculos y algunos órganos internos.

## 9. PRECAUCIONES

Los pacientes deben mantenerse bajo supervisión estricta durante 15 minutos después de la inyección, puesto que la mayoría de reacciones adversas graves surgen en este momento. El paciente debe permanecer en el hospital hasta 1 hora después de la inyección. Los procedimientos de seguridad general aceptados para resonancia magnética, en particular la exclusión de objetos ferromagnéticos como marcapasos cardíacos o clips aneurismáticos, son aplicables en la utilización de Multihance.

Se aconseja precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

La utilización de medios de contraste diagnósticos, como Multihance, deberá restringirse a hospitales o clínicas con personal especializado en urgencias de cuidados intensivos y que dispongan de equipo para reanimación cardiopulmonar.

El gadobenato de dimeglumina puede liberar pequeñas cantidades de alcohol benílico (< 0,2%) durante su conservación.

Por lo tanto, Multihance no debe utilizarse en pacientes con antecedentes de sensibilidad a alcohol benílico.

Como con otros quelatos de gadolinio, no debe llevarse a cabo una exploración de resonancia magnética con contraste hasta al menos 7 horas después de finalizar la exploración de RM con Multihance, para permitir el aclaramiento corporal de Multihance.

### 9.1 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Multihance no debe mezclarse con ningún otro fármaco.

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos durante el desarrollo clínico de Multihance.

Sin embargo, no se han notificado interacciones medicamentosas durante el programa de desarrollo clínico.

### 9.2 Embarazo.

No se dispone de datos adecuados para el uso de gadobenato de dimeglumina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad sobre la reproducción (ver sección 5.3). Se desconocen los riesgos potenciales en humanos.

Multihance no debe usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

### 9.3 Lactancia.

Aunque se desconoce el grado de excreción del gadobenato de dimeglumina en la leche humana, los estudios en animales de experimentación han demostrado que se transfieren cantidades mínimas, inferiores al 0,5% de la dosis administrada, por la leche materna a los neonatos. Aunque se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones, debe suspenderse la lactancia antes de la administración de Multihance y no debe reiniciarse hasta al menos 24 horas después de la administración de Multihance.

### 9.4 Ancianos.

Dado que en los ancianos la clearance renal del gadobenato de dimeglumina puede ser riesgosa, es de vital importancia someter a los pacientes a partir de los 65 años de edad al screening de la función renal.

### 9.5 Pacientes con función renal comprometida.

Antes del suministro de Multihance, se recomienda que todos los pacientes sean sometidos a screening de las funciones renales con test de laboratorio.

El riesgo para el desarrollo de Fibrosis Sistémica Nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal moderada es desconocido, por lo tanto se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada (filtración glomerular 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). En recién nacidos e infantes hasta 1 año de edad sólo debe utilizarse después de una cuidadosa consideración debido a la inmadurez de la función renal.

Se debe evitar el uso de compuestos derivados del gadolinio a menos que la información diagnóstica sea esencial y no disponible con una imagen de resonancia magnética sin contraste. Al administrar gadolinio no debe excederse la dosis recomendada. Debe permitirse un plazo suficiente para la eliminación del gadolinio antes de cualquier readministración.

Es importante que el médico, previo a la aplicación del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posee gadolinio en su estructura, determine la función renal de los pacientes, ya sea a través de su historia clínica y/o por pruebas de laboratorio las cuales medirán la función renal.

El tiempo transcurrido entre la administración del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posee gadolinio en su estructura y el diagnóstico de la "Fibrosis Sistémica Nefrogénica" es variable pudiendo ir de días a meses.

Las dosis repetidas o dosis mayores que las recomendadas son factores que pueden aumentar el riesgo para la "Fibrosis Sistémica Nefrogénica".

Para los pacientes que realizan hemodiálisis, los profesionales de cuidado de la salud pueden considerar realizar inmediatamente hemodiálisis luego de la administración de gadolinio para aumentar la eliminación del agente de contraste. De la primera a la tercera sesión de hemodiálisis, las tasas de eliminación promedio reportadas fueron 78%, 96%, y 99%. No obstante se desconoce si la hemodiálisis previene la aparición de la fibrosis sistémica nefrogénica.

Se desconoce el riesgo para desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica entre los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o función renal normal.

### 9.6 Efectos sobre la capacidad para conducir máquinas.

En base a los perfiles farmacodinámicos y farmacocinéticos, no es probable que Multihance influya, o al menos no influya de forma importante, en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## 10. REACCIONES ADVERSAS

Se han observado los siguientes acontecimientos adversos durante el desarrollo clínico de MultiHance entre 2637 sujetos adultos. No se produjeron reacciones adversas con una frecuencia superior al 2%.

Sistemas orgánicos	Frecuentes (≥1/100, <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100)	Raras (≥1/10.000, <1/1.000)
Infecciones y parasitosis		Rinofaringitis	
Alteraciones del Sistema Nervioso	Cefalea	Parestesia, náuseas, síncope, parosmia	Hiperestesia, temblor, hipertensión intracranial, hemiplejía
Trastornos oculares			Conjuntivitis
Trastornos auditivos y del laberinto			Acúfenos
Trastornos cardíacos		Taquicardia, fibrilación auricular, bloqueo auriculo-ventricular de primer grado, extrasístolas ventriculares, bradicardia sinusal	Arritmia, isquemia miocárdica, alargamiento del intervalo PR
Trastornos vasculares		Hipertensión, hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino		Rinitis	Disnea no especificada, laringoespasma, sibilancias, congestión pulmonar, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Sequedad bucal, alteraciones del gusto, diarrea, vómitos, dispepsia, salivación, dolor abdominal	Estreñimiento, incontinencia fecal, pancreatitis necrotizante
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo		Prurito, rash, edema facial, urticaria, sudoración	
Trastornos del sistema músculo esquelético, tejido conectivo y óseo		Dorsolumbalgia, mialgia	
Trastornos del riñón y vías urinarias			Incontinencia urinaria, urgencia miccional
Trastornos generales y en el lugar de administración	Reacción en el lugar de inyección, sensación de calor	Astenia, fiebre, escalofríos, dolor torácico, dolor, dolor en el lugar de inyección, extravasación en el lugar de inyección	Inflamación en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias		Alteraciones de las pruebas de laboratorio, ECG anormal, QT prolongado	

Las alteraciones analíticas anteriormente citadas incluyen anemia hipocrómica, leucocitosis, leucopenia, basofilia, hipoproteíнемia, hipocalcemia, hiperpotasemia, hiperglucemia o hipoglucemia, albuminuria, glucosuria, hematuria, hiperlipidemia, hiperbilirrubinemia, aumento de los niveles séricos de hierro, transaminasas, fosfatasa alcalina, dehidrogenasa láctica y de creatinina en igual o menos del 0,4% de los pacientes tras la administración de MultiHance. Sin embargo, estos hallazgos se observaron principalmente en pacientes con evidencia de alteraciones previas de la función hepática o enfermedad metabólica preexistente.

La mayoría de estos acontecimientos fueron transitorios, no graves y se resolvieron espontáneamente sin efectos residuales. No hubo evidencia alguna de correlación con la edad, sexo o dosis administrada.

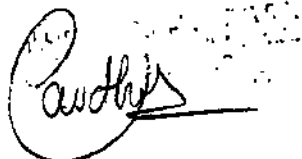
**Edad pediátrica.** - En pacientes pediátricos en estudios clínicos de las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia incluyen vómito (1,4%), púrexia (0,9%) e hiperhidrosis (0,9%). La frecuencia y la naturaleza de las reacciones adversas ha sido similar a las que se han verificado en los adultos.

Durante la comercialización, se notificaron reacciones adversas en menos del 0,1% de pacientes.

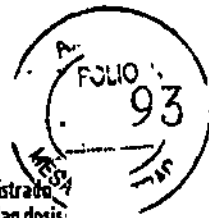
Las más frecuentes fueron: náuseas, vómitos, signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad incluyendo shock anafiláctico, reacciones anafilactoides, angioedema, laringoespasma y rash.

Se han notificado reacciones en el lugar de inyección debido a extravasación del medio de contraste, con dolor local o sensación de quemazón, hinchazón y ampollas.

Se han notificado casos aislados de ESN con MultiHance en pacientes en co-administración con otros agentes de contraste que contienen gadolinio.



JUSTESA IMAGEN ARGENTINA S.A.  
 CARLOS A. VACCARO  
 Apoderado



**11. SOBREDOSIFICACIÓN**

No se han descrito casos de sobredosis. Por lo tanto, no se han caracterizado los signos y síntomas de sobredosis. Se han administrado dosis de hasta 0,4 mmol/kg a voluntarios sanos, sin que haya habido reacciones adversas graves. Sin embargo, no se recomiendan dosis que excedan la dosificación específica aprobada. En caso de sobredosificación, se monitorizará cuidadosamente al paciente y se le aplicará tratamiento sintomático.

Multihance ha demostrado ser dializable. Sin embargo, no existen datos que apoyen el uso eficaz de la hemodíalisis en la prevención de la fibrosis sistémica nefrogénica (SNF).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

**12. PRESENTACIÓN**

10 ml, 15 ml y 20 ml de solución acuosa transparente acondicionada en viales de vidrio Tipo I incolores con cierres elastoméricos, precintos de aluminio y tapones de polipropileno.

**13. CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Almacenar a temperatura ambiente (15 - 30° C).

Precauciones especiales de conservación: No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. NUMERO DE CERTIFICADO: .....**

Director Técnico: Farmacéutica, María Florencia Szymanowicz.

Elaborado por Patheon Italia S.P.A. Via Morolense, 87, Ferentino (FR) (Italia)

Bajo licencia de Bracco Imaging  Italia

Importado por Justesa Imagen Argentina S.A. Fabián Onseri 498 Wilde, Buenos Aires.

Fecha de última revisión del texto: 01/03/2013

C.005.202 - 000000

  
A.S.L.

  
JUSTESA IMAGEN ARGENTINA S.A.  
CARLOS A. VAL  
Apoderado



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-000520-12-2

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4988, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por JUSTESA IMAGEN ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MULTIHANCE

Nombre/s genérico/s: GADOBENATO DIMEGLUMINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PATHEON ITALIA SPA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA MORELENSE 87, FERENTINO (FR), ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FABIAN ONSARI 498, WILDE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen de elaboración integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ITALIA.

País en que se consume el producto integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ITALIA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: MULTIHANCE 0,5 M.

Clasificación ATC: V08CA08.

Indicación/es autorizada/s: Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. Es un medio de contraste paramagnético para utilización en el diagnóstico por imagen indicado para: RM de hígado para detección de lesiones hepáticas focales en pacientes con evidencia o sospecha de cáncer hepático primario (por ejemplo, carcinoma hepatocelular) o de enfermedad metastásica. RM del cerebro y de la medula espinal donde mejora la detección de lesiones y proporciona información diagnóstica adicional a la obtenida por RM sin contraste. Angiografía por RM con contraste en pacientes con evidencia o sospecha de enfermedad vascular en arterias abdominales o periféricas, en quienes mejora la fiabilidad diagnóstica para detectar enfermedad vascular esteno-oclusiva clínicamente significativa.

Concentración/es: 529 mg de GADOBENATO DE DIMEGLUMINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: GADOBENATO DE DIMEGLUMINA 529 mg.

Excipientes: AGUA PARA INYECCION C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I, INCOLORO PARA INYECTABLE.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10 ml, 15 ml Y 36 ml DE SOLUCIÓN INYECTABLE.





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10 ml, 15 ml Y 36 ml  
DE SOLUCIÓN INYECTABLE.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: NO CONGELAR; TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA  
30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PATHEON ITALIA  
SPA.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: VIA MORELENSE 87, FERENTINO  
(FR), ITALIA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: FABIAN ONSARI 498,  
WILDE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de origen de elaboración integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ITALIA.

País en que se consume el producto integrante del Anexo I del Decreto 150/92:  
ITALIA.

Se extiende a JUSTESA IMAGEN ARGENTINA S.A. el Certificado N°  
**57225**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del  
mes de 05 AGO 2013 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a  
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**4988**

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.