

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Magnevist 0,5 mmol/ml raztopina za injiciranje v viali

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 469 mg (0,5 mmol) dimegluminove soli gadopentetne kisline, kar ustreza 274 mg gadopentetne kisline.

10 ml raztopine za injiciranje (1 viala) vsebuje 4690 mg (5 mmol) dimegluminove soli gadopentetne kisline, kar ustreza 2740 mg gadopentetne kisline.

20 ml raztopine za injiciranje (1 viala) vsebuje 9380 mg (10 mmol) dimegluminove soli gadopentetne kisline, kar ustreza 5480 mg gadopentetne kisline.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje  
bistra raztopina brez vidnih delcev

Fizikalne in kemične lastnosti:

pH: 7 – 7,9

osmolarnost pri 37 °C: 1960 mOsm/kg H<sub>2</sub>O

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Kontrastno sredstvo je samo za intravensko uporabo, za diagnostične namene.

- **Kranialno in spinalno magnetnoresonančno slikanje (MRS)**

Posebno za prikaz tumorjev in za nadaljnjo diferencialno diagnostično opredelitev pri sumu na meningiom, neurinom (slušnega živca), invazivne tumorje (npr. glioma) in metastaz; za prikaz majhnih in/ali od zdravega tkiva neločljivih tumorjev; pri sumu na ponovni pojav tumorjev po operaciji ali obsevanju; za diferencialno opredelitev redkih tumorjev, kot so hemangioblastomi, ependimomi in majhni adenomi hipofize; za boljšo oceno razširjenosti tumorjev, ki niso možganskega izvora.

Dodatno pri MRS hrbtenice: razlikovanje intra- in ekstramedularnih tumorjev; prikaz čvrstih tumorskih področij v spinalnem kanalu; določitev intramedularne razširjenosti tumorja.

- **Magnetnoresonančno slikanje (MRS) celega telesa**

tudi obraznega dela lobanje, vratu, prsnega koša s srcem, trebušne votline, dojk, medenice, aktivnega in pasivnega lokomotornega aparata in za prikaz žil po celem telesu

Kontrastno sredstvo Magnevist je diagnostično pomembno predvsem za

- prikaz ali izključitev tumorjev, vnetij in žilnih lezij
- določitev razširjenosti in mej lezij
- razlikovanje notranje zgradbe lezij

- oceno prekrvitve normalnega in bolezensko spremenjenega tkiva
- razlikovanje tumorskega tkiva od brazgotin po zdravljenju
- prepoznavanje ponovnega zdrsa medvretenčne ploščice po operaciji
- semikvantitativno oceno delovanja ledvic in prikaz njihove zgradbe

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

### **4.2.1 Splošna navodila**

Upoštevati je treba splošna navodila za varno MRS (npr. izključitev bolnikov s srčnim spodbujevalnikom, feromagnetnimi vsadki).

Ne glede na moč naprave se priporoča slikanje s kontrastnim sredstvom Magnevist v območju magnetnega polja od 0,14 do 1,5 Tesla.

Odmerek kontrastnega sredstva Magnevist je treba injicirati samo intravensko v skladu z navodili za uporabo in ravnanje s kontrastnimi sredstvi (glejte poglavje 4.2.3). Takoj zatem lahko pričnete z MRS s kontrastnimi sredstvi.

- Nasveti glede prehrane

Znana možna neželena učinka vseh kontrastnih sredstev za MRS sta navzea in bruhanje. Za zmanjšanje nevarnosti aspiracije, bolnik zato dve uri pred preiskavo ne sme jesti.

- Novorojenčki (< 1 mesec) in dojenčki (od 1 meseca do 2 leti)  
Novorojenčkom in dojenčkom je treba potrebni odmerek aplicirati ročno.

- Tesnoba

Izrazita vznemirjenost, tesnoba ter bolečine lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov ali pogostnost s kontrastnimi sredstvi povezanih reakcij. Pri teh bolnikih se lahko uporabi pomirjevalo.

### **4.2.2 Odmerjanje**

#### **Kranialno in spinalno MRS**

##### Odrasli

Praviloma za dobro povečanje kontrasta in kot odgovor na klinična vprašanja zadostuje 0,2 ml kontrastnega sredstva Magnevist na kg telesne mase.

Kadar kljub normalnemu izvidu kontrastnega MRS obstaja utemeljen kliničen sum na lezijo, lahko dodatno injiciranje 0,2 ml ali pri odraslih celo 0,4 ml raztopine kontrastnega sredstva Magnevist na kg telesne mase v 30 minutah po prvi injekciji poveča učinkovitost diagnostične preiskave.

Za izključitev metastaz ali pri sumu na ponovni pojav tumorjev se lahko pri odraslih za večjo zanesljivost injicira 0,6 ml kontrastnega sredstva Magnevist na kg telesne mase.

Največji enkratni odmerek je 0,6 ml (za odrasle) ali 0,4 ml (za otroke) kontrastnega sredstva Magnevist na kg telesne mase.

##### Novorojenčki, dojenčki in otroci do drugega leta starosti

Praviloma za dobro povečanje kontrasta in kot odgovor na klinična vprašanja zadostuje 0,2 ml kontrastnega sredstva Magnevist na kg telesne mase.

Kontrastno sredstvo Magnevist je kontraindicirano pri novorojenčkih do četrtega tedna starosti (glejte poglavje 4.3).

Zaradi nezrelega delovanja ledvic pri dojenčkih do enega leta starosti, se kontrastno sredstvo Magnevist lahko uporablja pri teh bolnikih le po skrbni presoji v odmerkih, ki ne presegajo 0,2 ml/kg telesne mase. Med slikanjem se lahko uporabi le en odmerek. Ker je podatkov o ponavljajočih odmerkih premalo, se kontrastnega sredstva Magnevist ne sme ponovno aplicirati prej kot po 7 dneh.

Kadar kljub normalnemu izvidu kontrastnega MRS pri bolnikih starejših od enega leta obstaja utemeljen kliničen sum na lezijo, lahko dodatno injiciranje 0,2 ml raztopine kontrastnega sredstva Magnevist na kg telesne mase v 30 minutah po prvi injekciji poveča učinkovitost diagnostične preiskave.

## **MRS celega telesa**

### Odrasli

Praviloma za dobro povečanje kontrasta in kot odgovor na klinična vprašanja zadostuje 0,2 ml kontrastnega sredstva Magnevist na kg telesne mase.

V posebnih primerih, npr. za lezije, ki so slabo vaskularizirane in/ali imajo majhen zunajcelični prostor, je za zadovoljiv kontrastni učinek potreben večji odmerek kontrastnega sredstva Magnevist, 0,4 ml na kg telesne mase, predvsem pri uporabi razmeroma manj izrazitih T1-obteženih slikovnih zaporedij.

Za izključitev lezij ali pri sumu na ponovni pojav tumorjev se lahko pri odraslih za večjo zanesljivost injicira 0,6 ml kontrastnega sredstva Magnevist na kg telesne mase.

Za prikaz žil pri odraslih je potreben odmerek do 0,6 ml/kg telesne mase, odvisno od predela preiskovanja in postopka preiskave.

### Otroci starejši od dveh let

Praviloma za dobro povečanje kontrasta in kot odgovor na klinična vprašanja zadostuje 0,2 ml kontrastnega sredstva Magnevist na kg telesne mase.

V posebnih primerih, npr. za lezije, ki so slabo vaskularizirane in/ali imajo majhen zunajcelični prostor, je za zadovoljiv kontrastni učinek potreben večji odmerek kontrastnega sredstva Magnevist, 0,4 ml na kg telesne mase, predvsem pri uporabi razmeroma manj izrazitih T1-obteženih slikovnih zaporedij.

### Novorojenčki, dojenčki in otroci do drugega leta starosti

Kontrastno sredstvo Magnevist je kontraindicirano pri novorojenčkih do četrtega tedna starosti (glejte poglavje 4.3).

Uporaba kontrastnega sredstva pri otrocih mlajših od dveh let se ne priporoča, ker pri tej skupini bolnikov ni dovolj izkušenj z MRS celega telesa.

Zaradi nezrelega delovanja ledvic pri dojenčkih do enega leta starosti, se kontrastno sredstvo Magnevist lahko uporablja pri teh bolnikih le po skrbni presoji v odmerkih, ki ne presegajo 0,2 ml/kg telesne mase. Med slikanjem se lahko uporabi le en odmerek. Ker je podatkov o ponavljajočih odmerkih premalo, se kontrastnega sredstva Magnevist ne sme ponovno aplicirati prej kot po 7 dneh.

## **Posebne skupine bolnikov**

### **Bolniki z okvaro ledvic**

Kontrastno sredstvo Magnevist je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in/ali akutno poškodbo ledvic in pri bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter (glejte poglavje 4.3). Kontrastno sredstvo Magnevist se lahko uporablja le po

skrbni presoji koristi in tveganj pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (GFR 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) v odmerkih, ki ne presegajo 0,2 ml/kg telesne mase (glejte poglavje 4.4). Med slikanjem se lahko uporabi le en odmerek. Ker je podatkov o ponavljajočih odmerkih premalo, se kontrastnega sredstva Magnevist ne sme ponovno aplicirati prej kot po 7 dneh.

#### **Starejši (stari 65 let ali več)**

Prilagajanje odmerkov ni potrebno. Pri starejših bolnikih je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

#### **4.2.3 Navodila za uporabo in ravnanje**

Kontrastno sredstvo Magnevist je treba potegniti v brizgo šele tik pred uporabo.

Gumijaste zaporke se ne sme prebosti več kot enkrat.

Raztopino kontrastnega sredstva, ki se ne porabi pri eni preiskavi je treba zavreči.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kontrastno sredstvo Magnevist je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija (GFR) < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in/ali akutno poškodbo ledvic, pri bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter in pri novorojenčkih do 4. tedna starosti (glejte poglavje 4.4).

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### **Posebna opozorila**

- Preobčutljivost

Tako kot druga intravenska kontrastna sredstva lahko tudi kontrastno sredstvo Magnevist spremljajo anafilaktoidne/preobčutljivostne ali druge idiosinkratične reakcije, ki povzročijo srčnožilne ali kožne spremembe, težave z dihanjem do hudih reakcij, vključno s šokom.

Večina teh reakcij se pojavi v pol ure po aplikaciji. V redkih primerih se lahko pojavijo tudi kasne reakcije (nekaj ur do več dni kasneje) (glejte poglavje 4.8).

Tako kot pri drugih diagnostičnih postopkih s kontrastnimi sredstvi je priporočljivo, da se bolnika po postopku opazuje.

Potrebna so zdravila za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij, ter pripravljenost osebja in opreme za izvedbo nujnih ukrepov.

Tveganje za preobčutljivostne reakcije je večje pri bolnikih, ki

- so že imeli reakcije na kontrastna sredstva,
- imajo v anamnezi bronhialno astmo,
- imajo v anamnezi alergije.

Zato je treba pred injiciranjem katerega koli kontrastnega sredstva bolnika povprašati glede alergij (npr. alergiji na morske sadeže, senenem nahodu, koprivnici), preobčutljivosti za kontrastna sredstva in glede bronhialne astme; v teh primerih je smiselna premedikacija z antihistaminiki in/ali glukokortikoidi.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta in se jim pojavijo takšne reakcije, so lahko odporni na zdravljenje z agonisti beta receptorjev.

Pri bolnikih s srčnožilnimi boleznimi se hude preobčutljivostne reakcije in celo smrtni izidi hudih preobčutljivostnih reakcij pojavijo pogosteje.

#### **Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic**

## **Pred uporabo kontrastnega sredstva Magnevist je treba pri vseh bolnikih na podlagi laboratorijskih preiskav oceniti delovanje ledvic.**

Poročali so o nefrogeni sistemski fibrozi (NSF), povezani z uporabo kontrastnega sredstva Magnevist in nekaterih drugih kontrastnih sredstev, ki vsebujejo gadolinij pri bolnikih z akutno ali kronično hudo okvaro ledvic ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) in/ali akutno poškodbo ledvic. Kontrastno sredstvo Magnevist je pri teh bolnikih kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, pri katerih so opravili presaditev jeter, je tveganje še zlasti veliko, saj je v tej skupini pogostnost akutne ledvične odpovedi visoka. Kontrastno sredstvo Magnevist se ne sme uporabljati pri bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter in pri novorojenčkih (glejte poglavje 4.3).

Tveganje za razvoj NSF pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic ( $GFR 30 - 59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ni znano, zato je treba pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic kontrastno sredstvo Magnevist uporabljati le po skrbni presoji koristi in tveganj.

Hemodializa takoj po uporabi kontrastnega sredstva Magnevist je morda koristna pri odstranitvi kontrastnega sredstva Magnevist iz telesa. Ni dokazov, ki bi podprli uvedbo hemodialize za preprečevanje ali zdravljenje NSF pri bolnikih, ki se ne zdravijo s hemodializo.

### Novorojenčki in dojenčki

Kontrastno sredstvo Magnevist je kontraindicirano pri novorojenčkih do četrtega tedna starosti (glejte poglavje 4.3). Zaradi nezrelega delovanja ledvic pri dojenčkih do enega leta starosti, se kontrastno sredstvo Magnevist lahko uporablja pri teh bolnikih le po skrbni presoji.

Novorojenčkom in dojenčkom je treba potrebni odmerki aplicirati ročno.

### Starejši bolniki

Ker je lahko ledvični očistek gadopentetne kisline pri starejših bolnikih slabši, je ocena delovanja ledvic še zlasti pomembna pri bolnikih, starih 65 let in več.

- Konvulzije

Glede na redka poročila je pri uporabi kontrastnega sredstva Magnevist pri bolnikih s krči ali intrakranialnimi lezijami tveganje za pojav krčev lahko večje. Pri bolnikih, nagnjenih h krčem, so potrebni previdnostni ukrepi, npr. natančno spremljanje bolnika; pred začetkom uporabe morajo biti pripravljena vsa oprema in zdravila, potrebna za ukrepanje ob morebitnem pojavu konvulzij.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Interakcije z diagnostičnimi testi

Zaradi proste dietilentriaminpentaocetne kisline (DTPA) v raztopini kontrastnega sredstva so lahko vrednosti serumskega železa določenega s kompleksometrično metodo (npr. batofenantrolin) do 24 ur po preiskavi s kontrastnim sredstvom Magnevist prenizke.

## **4.6 Nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi gadopentetne kisline pri nosečnicah. Izsledki študij na živalih kažejo vpliv na sposobnost razmnoževanja pri uporabi ponavljajočih velikih odmerkov (glejte poglavje 5.3). Kontrastno sredstvo Magnevist se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je uporaba gadopentetne kisline potrebna zaradi kliničnega stanja ženske.

### Dojenje

V materino mleko se izloči majhna količina dimegluminove soli gadopentetne kisline (največ 0,04 % aplikiranega odmerka). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Po aplikaciji kontrastnega sredstva Magnevist je treba dojenje prekiniti za najmanj 24 ur.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kontrastno sredstvo Magnevist nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki povezani z uporabo kontrastnega sredstva Magnevist so ponavadi blagi do zmerni in prehodni. Najpogosteje so poročali o neželenih reakcijah kot so navzea, bruhanje, glavobol, omotica in reakcije na mestu injiciranja (npr. bolečine, občutek mraza, toplota).

Poročali so tudi o hudih in življenjsko ogrožujočih reakcijah kot tudi o smrtnih primerih.

Kasne reakcije na kontrastna sredstva so redke (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila).

#### Pogostnosti neželenih učinkov na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj

Noben neželeni učinek se ni pojavil pogosteje kot občasno.

Glede na izkušnje pri več kot 11.000 bolnikih so ugotovili naslednje neželene učinke, ki so jih raziskovalci povezovali s kontrastnim sredstvom.

Spodnja preglednica navaja neželene učinke po organskih sistemih po klasifikaciji MedDRA (MedDRA SOCs)

Organski sistem	Občasni ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	Redki ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )
<b>Psihiatrične bolezni</b>		dezorientiranost
<b>Bolezni živčevja</b>	omotica glavobol disgevizija	konvulzije parestezije pekoč občutek tremor
<b>Očesne bolezni</b>		konjunktivitis
<b>Srčne bolezni</b>		tahikardija aritmija
<b>Žilne bolezni</b>		tromboflebitis rdečica vazodilatacija
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		dispneja draženje v žrelu/tiščanje v grlu faringolaringealna bolečina/neprijeten občutek v žrelu kašelj kihanje piskajoče dihanje
<b>Bolezni prebavil</b>	bruhanje navzea	bolečine v trebuhu neprijeten občutek v želodcu diareja zobobol suha usta bolečine in parestezije v mehkih tkivih ust
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		urtikarija

		pruritus osip eritem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		bolečine v udih
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	bolečine občutek vročine občutek hladu različne reakcije na mestu injiciranja*	edem obraza bolečine v prsnem košu zvišana telesna temperatura periferni edemi splošno slabo počutje utrujenost žeja astenija

\*različne reakcije na mestu injiciranja (občutek mraza na mestu injiciranja, parestezije na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, toplota na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, draženje na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, neprijeten občutek na mestu injiciranja)

Za opis določene reakcije ter njenih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

#### **Dodatni neželeni učinki iz obdobja v času trženja kontrastnega sredstva (spontano poročanje)**

<b>Organski sistem</b>	<b>Redki (&lt; 1/1.000)</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	povečanje vrednosti železa v serumu
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	anafilaktoidni šok/anafilaktoidne reakcija preobčutljivostne reakcije
<b>Psihiatrične motnje</b>	vznemirjenost zmedenost
<b>Bolezni živčevja</b>	koma izguba zavesti zaspanost motnje govora parozmija
<b>Očesne bolezni</b>	motnje vida bolečine v očeh solzenje
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	okvara sluha bolečine v ušesu
<b>Srčne bolezni</b>	zastoj srca upočasnen srčni utrip refleksna tahikardija
<b>Žilne bolezni</b>	šok sinkopa vazovagalna reakcija hipotenzija zvišanje krvnega tlaka
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	zastoj dihanja dihalna stiska pospešeno ali upočasnjeno dihanje bronhospazem laringospazem edem larinksa edem farinksa pljučni edem

	cianoza rinitis
<b>Bolezni prebavil</b>	slinjenje
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	povečanje vrednosti bilirubina v krvi povečanje vrednosti jetrnih encimov
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	angioedem
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	bolečine v hrbtu artralgija
<b>Bolezni sečil</b>	akutna odpoved ledvic* povečanje vrednosti kreatinina v serumu* inkontinenca urina nuja za mokrenje
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	mrzlica znojenje zvišana ali znižana telesna temperatura različne reakcije na mestu injiciranja**

\* pri bolnikih z obstoječo okvaro ledvic

\*\* različne reakcije na mestu injiciranja (nekroze na mestu injiciranja, tromboflebitis na mestu injiciranja, flebitis na mestu injiciranja, vnetje na mestu injiciranja, ekstravazacija na mestu injiciranja)

Pri bolnikih z ledvično odpovedjo, ki so odvisni od dialize in so dobili kontrastno sredstvo Magnevist, so pogosto opazili kasne in prehodne vnetju podobne reakcije, npr. zvišano telesno temperaturo, mrzlico in povečane vrednosti C-reaktivnega proteina. MRS s kontrastnim sredstvom Magnevist je bilo pri teh bolnikih opravljeno na dan pred hemodializo.

Po uporabi kontrastnega sredstva Magnevist so poročali o primerih nefrogene sistemske fibroze (NSF) (glejte poglavje 4.4).

Za opis določene reakcije ter njenih sinonimov in sorodnih stanj je uporabljen najustreznejši izraz po klasifikaciji MedDRA.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Doslej med klinično uporabo niso opazili znakov zastrupitve zaradi prevelikega odmerjanja.

Naključno preveliko odmerjanje zaradi hiperosmolalnosti kontrastnega sredstva Magnevist povzroči povečanje arterijskega pritiska v pljučih, osmotsko diurezo, hipervolemijo in dehidracijo.

Pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.



Kontrastno sredstvo Magnevist se lahko odstrani s hemodializo, vendar pa ni dokazov, da je hemodializa primerna za preprečevanje nefrogene sistemske fibroze (NSF).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: paramagnetna kontrastna sredstva; oznaka ATC: V08CA01

Kontrastno sredstvo Magnevist je paramagnetno kontrastno sredstvo za magnetnoresonančno slikanje. Povečanje kontrasta povzroči di-N-metilglukaminska sol gadopentetne kisline. Gadopentetna kislina predstavlja gadolinijev kompleks pentetične kisline (dietilentriaminpentaocetne kisline, DTPA). Pri slikanju s protonsko magnetno resonanco s primerno sekvenco skeniranja (npr. T1-obtežena tehnika spin-odmev) povzroči gadolinijev ion skrajšanje spin mrežnega relaksacijskega časa, kar poveča jakost signala in s tem kontrastnost nekaterih tkiv.

Dimegluminova sol gadopentetne kisline je izrazito paramagnetna, tako da tudi v majhnih koncentracijah precej skrajša relaksacijski čas. Paramagnetna učinkovitost, imenovana relaksivnost, določena z vplivom na relaksacijski čas spin-mreža protonov plazme, je 4,95 l/mmol/s in je le malo odvisna od jakosti magnetnega polja.

S paramagnetnim gadolinijevim ionom tvori DTPA čvrst kompleks, ki je zelo obstojen tako *in vivo* kot *in vitro* (log K = 22-23). Dimegluminova sol gadopentetne kisline se zelo dobro topi v vodi in je močno hidrofilna spojina s porazdelitvenim koeficientom 0,0001 med n-butanolom in pufrom pri pH 6,7. Snov se ne veže znatno na beljakovine in ne inhibira encimov (npr. srčne Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaze). Kontrastno sredstvo Magnevist ne aktivira sistema komplementa in ima zelo verjetno zelo majhen potencial za sprožitev anafilaktoidnih reakcij.

Dimegluminova sol gadopentetne kisline le *in vitro* in v večjih koncentracijah ter ob daljši inkubaciji vpliva na morfologijo eritrocitov. Po intravenski aplikaciji kontrastnega sredstva Magnevist morda ta reverzibilni proces povzroči šibko intravaskularno hemolizo. S tem je mogoče pojasniti, zakaj se pri nekaterih preiskovancih v nekaj urah po injiciranju kontrastnega sredstva Magnevist povečajo vrednosti bilirubina in železa v serumu.

Fizikalno-kemične lastnosti raztopine kontrastnega sredstva Magnevist

Magnevist 0,5 mmol/ml	
koncentracija kontrastnega sredstva (mg/ml)	469
osmolalnost pri 37 °C (mOsm/kg H <sub>2</sub> O)	1960
viskoznost (mPa·s)	
pri 20 °C	4,9
pri 37 °C	2,9
gostota (g/ml)	
pri 20 °C	1,210
pri 37 °C	1,195
pH	7 - 7,9

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dimegluminova sol gadopentetne kisline se v telesu obnaša kot druge močno hidrofilne in biološko inertne spojine (npr. manitol ali inulin).

Pri ljudeh je bila farmakokinetika neodvisna od odmerka.

- Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji se hitro razporedi po zunajceličnem prostoru. Pri odmerkih do 0,25 mmol/kg telesne mase (okrog 0,5 ml kontrastnega sredstva Magnevist na kilogram telesne mase) se dimegluminova sol gadopentetne kisline v nekaj minutah po injiciranju porazdeli po tkivih, nato pa njegova koncentracija upada z razpolovno dobo okrog 90 minut enako kot hitrost izločanja skozi ledvice. Pri odmerku 0,1 mmol dimegluminove soli gadopentetne kisline/kg telesne mase (okrog 0,2 ml kontrastnega sredstva Magnevist/kg telesne mase) so 3 minute po injiciranju izmerili 0,6 mmol dimegluminove soli gadopentetne kisline/l plazme, 60 minut po injiciranju pa 0,24 mmol dimegluminove soli gadopentetne kisline/l plazme.

Pri podganah in psih so 7 dni po intravenski aplikaciji radioaktivno označene dimegluminove soli gadopentetne kisline v telesu odkrili 1 % uporabljenega odmerka. Največja koncentracija gadolinijevega kompleksa v nespremenjeni obliki je bila v ledvicah.

Dimegluminova sol gadopentetne kisline ne prehaja skozi pregrado med krvjo in testisi. Majhen del, ki prehaja skozi placento, plod hitro izloči.

- **Biotransformacija**  
Cepljenja paramagnetnega iona oziroma presnovkov kontrastnega sredstva ni bilo mogoče dokazati.

- **Izločanje**  
Dimegluminova sol gadopentetne kisline se izloči nespremenjena z glomerularno filtracijo skozi ledvice. Zunajledvično izločanje je zanemarljivo.

V 6-ih urah po aplikaciji se je v seču v povprečju izločilo 83 % odmerka, v 24-ih urah pa 91 % uporabljenega odmerka. Do petega dne po aplikaciji se je z blatom izločilo manj kot 1 % uporabljenega odmerka. Ledvični očistek pri telesni površini 1,73 m<sup>2</sup> je znašal okrog 120 ml/min in je bil s tem podoben ledvičnemu očistku inulina in <sup>51</sup>Cr-EDTA.

- **Značilnosti pri bolnikih**  
Dimegluminova sol gadopentetne kisline se v celoti izloči skozi ledvice, tudi pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina, večji od 0,33 ml/s); razpolovni čas v plazmi narašča sorazmerno s stopnjo zmanjšane delovanja ledvic, povečanja zunajledvičnega izločanja niso opazili.

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 0,33 ml/s) se razpolovni čas serumske koncentracije poveča (največ do 30 ur); v takem primeru je možno dimegluminovo sol gadopentetne kisline odstraniti s hemodializo.

- **Pediatrična populacija**  
V študiji pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 mesecev do < 2 let je bila farmakokinetika (očistek normaliziran glede na telesno maso, volumen porazdelitve, površina pod krivuljo koncentracije v odvisnosti od časa in končni razpolovni čas) gadopentetata (soli gadopentetne kisline) podobna kot pri odraslih.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, sistemske toksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

- **Sistemska toksičnost**  
Glede na izsledke študij akutne toksičnosti je tveganje akutne intoksikacije s kontrastnim sredstvom Magnevist skrajno malo verjetno.

Eksperimentalne študije sistemske toksičnosti po ponavljajočih dnevni intravenskih aplikacijah niso dale izsledkov, ki bi nasprotovali diagnostični uporabi kontrastnega sredstva Magnevist pri ljudeh.

- Genotoksičnost in tumorogenost

V študijah genotoksičnosti (genski, kromosomski in genomski mutacijski testi) dimegluminove soli gadopentetne kisline *in vivo* in *in vitro* niso odkrili mutagenega potenciala.

V študijah tumorogenosti kontrastnega sredstva Magnevist pri podganah niso opazili v povezavi z učinkovino nastalih tumorjev. Glede na to, da pri kontrastnem sredstvu Magnevist ni genotoksičnih učinkov in znakov toksičnih učinkov na hitro rastoča tkiva, ter glede na farmakokinetiko in dejstvo, da se kontrastno sredstvo Magnevist uporablja samo v enkratnem odmerku, ni očitnega tveganja za tumorogenost pri človeku.

- Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri živalih niso pokazale, da bi imela uporaba kontrastnega sredstva Magnevist med nosečnostjo teratogene ali druge embriotoksične učinke.

- Lokalna toleranca in potencial kontaktne senzibilizacije

Eksperimentalne študije lokalne tolerance s kontrastnim sredstvom Magnevist po posameznih in ponavljajočih se intravenskih odmerkih in po posamezni intraarterijski uporabi niso pokazale, da bi bili pri ljudeh pričakovani neželeni lokalni učinki v žilah. Eksperimentalne študije lokalne tolerance po posamezni paravenski, subkutani ali intramuskularni uporabi so pokazale, da se po naključni paravenski uporabi lahko na mestu uporabe pojavijo blage lokalne preobčutljivostne reakcije.

Študije kontaktne senzibilizacije niso pokazale, da bi imelo kontrastno sredstvo Magnevist senzibilizacijski potencial.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

meglumin  
pentetična kislina  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti kontrastnega sredstva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

Kontrastno sredstvo je treba uporabiti takoj po odprtju.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

- viala z 10 in 20 ml raztopine za injiciranje

Viale: brezbarvno steklo, tipa I

Zamašek: klorobutilna guma tipa I

Obrobljena zaporka: aluminij z notranjim in zunanjim lakiranjem in obarvano plastično (propilen) zaporko

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno kontrastno sredstvo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Nalepko za sledljivost, ki je na vialah, prilepite v bolnikovo kartoteko, da je uporaba kontrastnega sredstva z gadolinijem natančno zabeležena. Zabeležiti je treba tudi uporabljen odmerek. Če so v uporabi elektronske kartoteke za bolnike, je treba v bolnikovo kartoteko vnesti ime kontrastnega sredstva, številko serije in uporabljen odmerek.

Glejte tudi poglavje 4.2.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Bayer Pharma AG  
Müllerstrasse 178  
13342 Berlin  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/94/00960/003-004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 30.06.1994  
Datum zadnjega podaljšanja: 24.08.2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA 5.3.2018**