

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Magnevist 0,5 mmol/ml raztopina za injiciranje v viali
Magnevist 0,5 mmol/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Magnevist 0,5 mmol/ml raztopina za injiciranje v steklenici

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.

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

100 ml raztopine za injiciranje (1 steklenica) vsebuje 46900 mg (50 mmol) dimegluminove soli gadopentetne kisline, kar ustreza 27400 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 H₂O

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 m²) 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 m²) 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

Viale

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.

Napolnjene injekcijske brizge

Napolnjene injekcijske brizge je treba vzeti iz ovojnine in jih pripraviti za injiciranje tik pred preiskavo.

Zaporko na konici je treba odstraniti z napolnjene injekcijske brizge tik pred uporabo.

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

Vsebniki z veliko prostornino

Poleg zgoraj naštetega velja za steklenico, ki vsebuje 100 ml naslednje:

Kontrastno sredstvo se sme aplicirati samo z avtomatskim injektorjem ali po drugih odobrenih postopkih, ki zagotavljajo sterilnost kontrastnega sredstva. Avtomatskih injektorjev se ne sme uporabljati pri novorojenčkih in dojenčkih.

Cevko od injektorja do preiskovanca je treba zamenjati po preiskavi vsakega bolnika, zaradi možnosti kontaminacije. Ko je steklenica prazna, je treba spojne cevke in vse dele injektorskega sistema za enkratno uporabo zavreči.

Upoštevati je treba navodila izdelovalca pripomočka.

Neporabljeno kontrastno sredstvo Magnevist v odprtih vsebnikih je treba na koncu preiskovalnega dne zavreči.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno 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 m²) 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 odmerek 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 % apliciranega 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	Redki
-----------------	---------	-------

	($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)	($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Psihiatrične bolezni		dezorientiranost
Bolezni živčevja	omotica glavobol disgevizija	konvulzije parestezije pekoč občutek tremor
Očesne bolezni		konjunktivitis
Srčne bolezni		tahikardija aritmija
Žilne bolezni		tromboflebitis rdečica vazodilatacija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja draženje v žrelu/tiščanje v grlu faringolaringealna bolečina/neprijeten občutek v žrelu kašelj kihanje piskajoče dihanje
Bolezni prebavil	bruhanje navzea	bolečine v trebuhu neprijeten občutek v želodcu diareja zobobol suha usta bolečine in parestezije v mehkih tkivih ust
Bolezni kože in podkožja		urtikarija pruritus osip eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v udih
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	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)

Organski sistem	Redki ($< 1/1.000$)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	povečanje vrednosti železa v serumu
Bolezni imunskega sistema	anafilaktoidni šok/anafilaktoidne reakcija preobčutljivostne reakcije

Psihiatrične motnje	vznemirjenost zmedenost
Bolezni živčevja	koma izguba zavesti zaspanost motnje govora parozmija
Očesne bolezni	motnje vida bolečine v očeh solzenje
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	okvara sluha bolečine v ušesu
Srčne bolezni	zastoj srca upočasjen srčni utrip refleksna tahikardija
Žilne bolezni	šok sinkopa vazovagalna reakcija hipotenzija zvišanje krvnega tlaka
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zastoj dihanja dihalna stiska pospešeno ali upočasnjeno dihanje bronhospazem laringospazem edem larinksa edem farinksa pljučni edem cianoza rinitis
Bolezni prebavil	slinjenje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečanje vrednosti bilirubina v krvi povečanje vrednosti jetrnih encimov
Bolezni kože in podkožja	angioedem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu artralgija
Bolezni sečil	akutna odpoved ledvic* povečanje vrednosti kreatinina v serumu* inkontinenca urina nuja za mokrenje
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	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

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika
Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Doslej med klinično uporabo niso opažali 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⁺-K⁺ 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 ₂ 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. Zunanjedvično 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 m² je znašal okrog 120 ml/min in je bil s tem podoben ledvičnemu očistku inulina in ⁵¹Cr-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

Neklinični 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 se kontrastnega sredstva ne sme mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Po prvem odprtju originalnega pakiranja

Viale/napolnjene injekcijske brizge

Kontrastno sredstvo je treba uporabiti takoj po odprtju.

Steklenice

Po odprtju steklenice je kontrastno sredstvo treba porabiti isti delovni dan, ki je namenjen za preiskavo. Čas ne vpliva na fizikalno in kemično stabilnost, ampak na možnost mikrobiološke kontaminacije.

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
- steklenica s 100 ml raztopine za uporabo z avtomatskim injektorjem

Viale: brezbarvno steklo, tipa I

Steklenice: brezbarvno steklo tipa II

Zamašek: klorobutilna guma tipa I

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

- napolnjene injekcijske brizge z 20 ml raztopine za injiciranje

Stekleni valj: brezbarvno steklo tipa I

Čep na bat: črna klorobutilna guma tipa I

Zaporka: polipropilen/klorobutilna guma tipa I/polikarbonat

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 brizgah/vialah/steklenicah, 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
13342 Berlin
Nemčija

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

H/94/00960/001-004

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

11.05.2016