

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Magnegita 500 mikromolov/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 469 mg dimegluminijevega gadopentetata, kar ustreza 500 mikromolom/ml, kar ustreza 78,63 mg gadolinija.

5 ml raztopine za injiciranje vsebuje 2345 mg dimegluminijevega gadopentetata, kar ustreza 500 mikromolom/ml, kar ustreza 393,15 mg gadolinija.

10 ml raztopine za injiciranje vsebuje 4690 mg dimegluminijevega gadopentetata, kar ustreza 500 mikromolom/ml, kar ustreza 786,30 mg gadolinija.

15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 7035 mg dimegluminijevega gadopentetata, kar ustreza 500 mikromolom/ml, kar ustreza 1179,45 mg gadolinija.

20 ml raztopine za injiciranje vsebuje 9380 mg dimegluminijevega gadopentetata, kar ustreza 500 mikromolom/ml, kar ustreza 1572,60 mg gadolinija.

30 ml raztopine za injiciranje vsebuje 14070 mg dimegluminijevega gadopentetata, kar ustreza 500 mikromolom/ml, kar ustreza 2358,90 mg gadolinija.

100 ml raztopine za injiciranje vsebuje 46900 mg dimegluminijevega gadopentetata, kar ustreza 500 mikromolom/ml, kar ustreza 7863,00 mg gadolinija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

bistra raztopina

pH	7,0 – 7,9
Viskoznost [mPas]	
20 °C	4,9
37 °C	2,9
Osmolalnost pri 37° C [mOsm/kg H ₂ O]	1960

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

To zdravilo je samo za diagnostične namene.

Magnegita je kontrastno sredstvo za magnetno resonančno slikanje (MRS) glave in hrbtenice.

Prav tako je indicirano za magnetno resonančno slikanje celotnega telesa vključno s predelom glave in vratu, s prsnim košem vključno s srcem, z dojkami, s trebuhom (pankreas, jetra), z retroperitonealnim prostorom (ledvice), z območjem medenice (prostata, mehur in maternica) in z mišičnoskeletnim sistemom. Uporablja se intravensko.

Dimegluminijev gadopentetat olajšuje vizualizacijo nenormalnih struktur ali lezij in pomaga pri razlikovanju med zdravim in bolezensko (patološko) spremenjenim tkivom.

Dimegluminijev gadopentetat se lahko uporablja tudi za MR angiografijo (razen za arterije srca) za ocenitev zožitev (stenoz), zapor (okluzij) in kolateralnih žil.

Specifične aplikacije za srce omogočajo merjenje perfuzije srčne mišice pod pogoji farmakološkega stresa in diagnostiko vitalnosti srca (zapoznelo zvišanje signala).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, mladostniki in otroci (starejši od 2 let)

Običajno odmerek 0,2 ml/kg telesne mase zadostuje za zagotovitev diagnostično zadostnega kontrasta za odgovor na klinična vprašanja pri MRS glave in hrbtenice in tudi pri MRS drugih predelov telesa.

V posebnih primerih, npr. pri močnem kliničnem sumu na pojav lezij kljub normalni sliki ali pri slabo ožiljenih lezijah in/ali majhnem zunajceličnem prostoru, bo za zadovoljiv kontrast, zlasti pri relativno šibkeje obteženih T1 zaporedjih slikanja, morda potrebno odraslim v roku 30 minut dodatno injicirati 0,2-0,4 ml/kg telesne mase, čemur sledi MRS.

Za izključitev tumorskih metastaz ali ponovnega pojava tumorja pri odraslih lahko z začetnim odmerkom 0,6 ml/kg telesne mase dosežemo boljšo diagnostično zanesljivost.

Odvisno od metode preiskave in od preiskovanega področja je pri odraslih za vizualizacijo krvnih žil (npr. angiografijo) morda potrebna uporaba največjega dovoljenega odmerka.

Največji dovoljeni odmerek: 0,6 ml/kg telesne mase pri odraslih ali 0,4 ml/kg telesne mase pri otrocih

Posebne skupine bolnikov

Novorojenčki do četrtega tedna starosti in dojenčki do enega leta starosti

Kontrastno sredstvo Magnegita 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 Magnegita 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 Magnegita ne sme ponovno dajati prej kot po 7 dneh.

Otroci v starosti 1-2 let

Pri otrocih, mlajših od 2 let, znaša priporočeni odmerek 0,2 ml/kg telesne mase in ustreza največjemu odmerku.

Da se izognemo nenačrtnemu prevelikemu odmerjanju, ustrezen odmerek kontrastnega sredstva Magnegita dajemo ročno in ne z avtoinjektorjem.

Prosimo, glejte tudi poglavje 4.4 – Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (novorojenčki in otroci).

Starejši (stari 65 in več let)

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

Okvara ledvic

Kontrastno sredstvo Magnegita je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glomerulna filtracija (GFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) in/ali akutno poškodbo ledvic in pri bolnikih v perioperativnem obdobju presaditve jeter (glejte poglavje 4.3). Kontrastno sredstvo Magnegita 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 Magnegita ne sme ponovno dajati prej kot po 7 dneh.

Povzetek priporočil za odmerjanje / največjih dovoljenih odmerkov:

0,2 ml/kg telesne mase	priporočeni odmerek za odrasle, mladostnike in otroke za kranialno in spinalno MRS ter MRS celotnega telesa	največji dovoljeni odmerek za otroke (mlajše od 2 let)
0,4 ml/kg telesne mase	težji diagnostični primeri	največji dovoljeni odmerek za otroke (starejše od 2 let)
0,6 ml/kg telesne mase	vizualizacija krvnih žil	največji dovoljeni odmerek za odrasle

Način aplikacije in MRS preiskava

Potreben odmerek kontrastnega sredstva Magnegita je treba vedno aplicirati v obliki intravenske injekcije. Možna je tudi bolus injekcija.

Odmerek kontrastnega sredstva Magnegita je treba potegniti v brizgo tik pred uporabo. V primeru, da bo kontrastno sredstvo Magnegita aplicirano s pomočjo avtomatskega sistema za aplikacijo, mora proizvajalec sistema dokazati njegovo primernost za nameravano uporabo. V celoti se je treba držati navodil za uporabo sistema za aplikacijo.

Kontrastno magnetno resonančno slikanje (MRS) se lahko prične takoj po aplikaciji kontrastnega sredstva.

Ne glede na moč magnetnega polja magneta priporočena gostota magnetnega polja za kontrastno sredstvo Magnegita znaša med 0,14 Tesla in 1,5 Tesla.

Z magnetnim resonančnim slikanjem (MRS) pričnemo kmalu po vnosu kontrastnega sredstva Magnegita in sicer v odvisnosti od uporabljenih pulznih zaporedij in protokola preiskave. Optimalno izboljšanje kontrasta opazimo v prvih minutah po aplikaciji, čas zavisi od vrste lezije/tkiva. Izboljšanje kontrasta v splošnem traja do 45 minut po injiciranju kontrastnega sredstva. T1 obtežena zaporedja slikanja so za preiskave z dimegluminijevim gadopentetatom še posebej primerna.

Kontrastno sredstvo je samo za enkratno uporabo.

Uporabljati se smejo samo raztopine brez vidnih znakov poškodb (kot so prisotnost delcev v raztopini ali razpoke v steni vial).

Prehranska priporočila

Slabost in bruhanje sta znana možna neželena učinka pri uporabi magnetno resonančnih kontrastnih sredstev. Zaradi tega naj bolniki 2 uri pred preiskavo ne jedo.

Anksioznost

Izrazita napetost, anksioznost ali bolečina lahko povečajo tveganje za pojav neželenih učinkov ali potencirajo reakcije, ki jih povzročijo kontrastna sredstva. Tem bolnikom lahko apliciramo sedative.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na aktivno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kontrastno sredstvo Magnegita 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

Potrebno je upoštevati za magnetno resonančno slikanje (MRS) običajne previdnostne ukrepe. MRS ne smemo izvajati na bolnikih z vgrajenimi srčnimi spodbujevalniki, feromagnetnimi vsadki ali insulinsko črpalko.

Kontrastno sredstvo Magnegita ni namenjeno za intratekalno uporabo in je samo za enkratno uporabo.

V idealnem primeru naj bolnik med aplikacijo kontrastnega sredstva leži. Bolnik naj bo po aplikaciji kontrastnega sredstva pod nadzorom še najmanj 30 minut, v tem času se lahko pojavi večina neželenih reakcij.

Kontrastno sredstvo Magnegita lahko aplicira le ustrezno pooblaščen osebje, na razpolago morajo biti ustrezno medicinsko znanje, zdravila in oprema (npr. endotrahealni tubus, respirator) za zdravljenje neželenih reakcij (npr. preobčutljivosti, krčev).

Preobčutljivost

Kot pri vseh drugih kontrastnih sredstvih za intravensko uporabo je tudi uporaba kontrastnega sredstva Magnegita lahko povezana z anafilaktoidnimi/preobčutljivostnimi reakcijami ali drugimi *idiosinkratičnimi* reakcijami, ki se kažejo v sistemu srca in ožilja, v dihalnem sistemu ter na koži. Zelo redko lahko pride do resnih reakcij, vključno s šokom.

Večina teh reakcij se pojavi v pol ure po vnosu. Vendar tako kot pri drugih kontrastnih sredstvih v redkih primerih lahko pride do zapoznelih reakcij (po nekaj urah ali dneh).

V primeru pojava preobčutljivostne reakcije je potrebno takoj prekiniti aplikacijo kontrastnega sredstva in, če je potrebno, pričeti z intravenskim zdravljenjem. Priporočamo, naj prožen stalni kateter ostane nameščen v veni med celotno preiskavo. Pri bolnikih, ki so že doživeli preobčutljivostno reakcijo na kontrastno sredstvo ali imajo v anamnezi bronhialno astmo ali drugo alergijsko dispozicijo, se je potrebno za uporabo dimegluminijevega gadopentetata odločiti po skrbnem pretehtanju razmerja med tveganjem in koristmi uporabe, ker izkušnje kažejo, da ti bolniki pogosteje kakor drugi trpijo za preobčutljivostnimi reakcijami.

V poštev pride premedikacija z antihistaminiki in/ali glukokortikoidi.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (beta-blokatorje)

Potrebno je upoštevati, da se bolniki, ki se zdravijo z zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, morda ne bodo odzvali na agoniste adrenergičnih receptorjev beta, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje preobčutljivostnih reakcij.

Bolniki z obolenji srca in ožilja

Bolniki z obolenji srca in ožilja (npr. hudo srčno popuščanje, koronarna arterijska bolezen) so bolj dovzetni za resne ali celo usodne posledice hudih preobčutljivostnih reakcij.

Bolniki z motnjami centralnega živčnega sistema

Pri bolnikih, ki so nagnjeni h konvulzivnim napadom ali imajo intrakranialne spremembe, je tveganje za pojav konvulzivnih napadov med preiskavo lahko povišano, čeprav so to v povezavi z dimegluminijevim gadopentetatom redko opazili.

Bolniki z motnjami delovanja ledvic

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

Poročali so o nefrogeni sistemske fibrozi (NSF), povezani z uporabo kontrastnega sredstva Magnegit 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 Magnegit 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 pogostost akutne ledvične odpovedi visoka. Kontrastnega sredstva Magnegit 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 Magnegit uporabljati le po skrbni presoji koristi in tveganj.

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

Novorojenčki in otroci

Kontrastno sredstvo Magnegit 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 Magnegit lahko uporablja pri teh bolnikih le po skrbni presoji.

Starejši bolniki

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja z drugimi zdravili niso bile izvedene.

Uporaba kontrastnih sredstev lahko poveča pogostnost preobčutljivostnih reakcij pri bolnikih, ki jemljejo zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (beta-blokatorje) (glejte poglavje 4.4).

Medsebojno delovanje z diagnostičnimi testi:

Zaradi proste gadopentetne kisline v raztopini kontrastnega sredstva so lahko rezultati določanja serumskega železa s kompleksometrično metodo do 24 ur po aplikaciji dimegluminijevega gadopentetata prenizki.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi dimegluminijevega gadopentetata pri nosečnicah.

Izsledki študij na živalih kažejo vpliv na sposobnost razmnoževanja pri uporabi ponavljajočih velikih odmerkov (glejte poglavje 5.3). Kontrastnega sredstva Magnegita se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če je uporaba dimegluminijevega gadopentetata potrebna zaradi kliničnega stanja ženske.

Dojenje

Ni znano, ali se dimegluminijev gadopentetat izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri živalih kažejo na izločanje dimegluminijevega gadopentetata v mleko (za podrobnosti glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Po aplikaciji kontrastnega sredstva Magnegita je treba dojenje prekiniti za najmanj 24 ur.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Ambulantni bolniki morajo med vožnjo ali upravljanjem strojev upoštevati možnost pojava zapoznelih reakcij (kot so slabost ali hipotenzija)

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, povezani z dimegluminijevim gadopentetatom, so običajno blagi in prehodni. Vendar pa so bile opisane tudi resne, življenje ogrožujoče reakcije, vključno s smrtnimi primeri.

Pri uporabi kontrastnega sredstva Magnegita so poročali o primerih nefrogene sistemske fibroze (NSF) (glejte poglavje 4.4)

Najbolj pogosto opisani neželeni učinki so slabost, bruhanje, glavobol, omotičnost, bolečina in občutek toplote ali hladu na mestu injiciranja ali splošni občutek toplote.

Pogostnost neželenih učinkov, pridobljenih s podatki po izdaji dovoljenja za promet (spontana poročila in klinične študije):

Ocene pogostnosti temeljijo na podatkih, pridobljenih iz raziskav na preko 13.000 bolnikih, izvedenih pred in po pridobitvi dovoljenja za promet, kakor tudi iz spontanah poročil.

MedDRA klasifikacija glede na organske sisteme	občasni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),	redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	pogostnost ni znana (iz razpoložljivih podatkov ocene pogostnosti ni možno pridobiti)
Bolezni krvnega in limfnega sistema		prehodni porast vrednosti serumskega železa	

Motnje živčnega sistema	omotičnost, parestezije, glavobol	vznemirjenost, zmedenost, motnje govora in vonjanja, krči, tresenje (tremor), koma, zaspanost	
Bolezni oči		bolečine v očeh, motnje vida, solzenje, konjunktivitis	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		bolečine v ušesih, motnje sluha	
Bolezni srca		klinično pomembne prehodne motnje frekvence srčnega utripa in krvnega pritiska, motnje srčnega ritma ali funkcije, zastoj srca	
Bolezni ožilja		vazovagalne reakcije, reakcije obtočil, ki jih spremljajo periferna vazodilatacija, posledična hipotenzija in sinkopa, refleksna tahikardija in cianoza, kar lahko povzroči nezavest	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		prehodne motnje frekvence dihanja, dihalna stiska, dispneja, zastoj dihanja, pljučni edem	
Bolezni prebavil	slabost, bruhanje	bolečine v trebuhu, driska, motnje okušanja, suha usta, slinjenje	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		prehodni porast vrednosti jetrnih encimov in bilirubina	
Bolezni kože in podkožja		eritem in rdečica, povezani z vazodilatacijo, in izpuščaji	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, bolečine v sklepih	
Bolezni sečil		urinska inkontinenca, siljenje na vodo, pri bolnikih z okvaro v delovanju ledvic: zvišanje serumske vsebnosti kreatinina in akutna odpoved ledvic	
Splošne spremembe in spremembe na mestu aplikacije	občutek toplote	bolečine v prsih, občutek splošne oslabelosti, mrzlica, znojenje, astenija, spremembe	poročali so o primerih nefrogene

		telesne temperature, zvišana telesna temperatura, ekstravazacija s spremljajočo lokalno bolečino, hlad, blag občutek toplote in otekline, vnetje, nekroza tkiva, flebitis in tromboflebitis	sistemske fibroze (NSF)
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivostne/anafilaktične reakcije: angioedem, konjunktivitis, kašelj, srbenje, rinitis, kihanje, koprivnica, bronhospazem, spazem grla, edem grla/žrela, hipotenzija, šok	

Anafilaktične reakcije, do katerih lahko pride ne glede na odmerek ali način aplikacije, lahko pomenijo simptome začetnega šoka.

Zapoznele reakcije, povezane z uporabo kontrastnih sredstev, so redke (glejte poglavje 4.4).

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

Dosedaj ni bilo prijavljenih primerov prevelikega odmerjanja.

Pri klinični uporabi doslej niso opazili ali prijavili znakov intoksikacije zaradi prevelikega odmerjanja.

Slučajen vnos prevelikega odmerka lahko zaradi hiperosmolalnosti kontrastnega sredstva Magnegita povzroči povišanje pulmonalnega arterijskega pritiska, osmotsko diurezo, hipervolemijo, dehidracijo in lokalno bolečino v žili.

Kontrastno sredstvo Magnegita se lahko odstrani s hemodializo.

V primeru zastrupitve zaradi prevelikega odmerka je mogoče kontrastno sredstvo Magnegita odstraniti s hemodializo, vendar pa ni dokazov, da je hemodializa primerna za preprečevanje nefrogene sistemske fibroze (NSF).

Zaradi nizke vsebnosti aktivne učinkovine in zelo nizke absorpcije v prebavilih (< 1 %) je verjetnost zastrupitve zaradi nenamernega peroralnega zaužitja zelo majhna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: paramagnetna kontrastna sredstva

ATC oznaka: V08CA01

Magnegita je paramagnetno kontrastno sredstvo za magnetno resonančno slikanje (MRS). Povečanje kontrasta povzroča di-N-metilglukaminijeva sol gadopentetata (GdDTPA) – gadolinijevega kompleksa z dietilentriaminpentaocetno kislino.

Gadolinijev ion skrajša spinsko mrežni relaksacijski čas aktiviranega atomskega jedra in tako pri protonskem magnetno resonančnem slikanju s primerno sekvenco slikanja (npr. T₁ obtežena tehnika slikanja s spinskim odmevom) poveča intenziteto signala in posledično izboljša kontrast slike.

Delovanje dimegluminijevega gadopentetata le rahlo zavisi od moči magnetnega polja.

Dimegluminijev gadopentetat se na beljakovine ne veže v znatni meri in nima zaviralnega vpliva na encime (kot je Na⁺- in K⁺-ATPaza v srcu). Učinkovina se izloča z glomerularno filtracijo skozi ledvice. Neželeni učinki na ledvice niso bili opaženi.

Dimegluminijev gadopentetat omogoča izboljšanje kontrasta in olajša vizualizacijo nenormalnih struktur ali sprememb v različnih delih telesa, vključno s centralnim živčnim sistemom. Dimegluminijev gadopentetat ne prehaja skozi nepoškodovano krvno-možgansko pregrado. V primerih disfunkcije krvno-možganske pregrade lahko aplikacija dimegluminijevega gadopentetata izboljša vizualizacijo patoloških sprememb in nenormalno ožiljenih sprememb (ali sprememb, za katere mislimo, da povzročajo nenormalnosti krvno-možganske pregrade) v možganih (intrakranialne poškodbe), hrbtenici in okoliških tkivih, kakor tudi spremembe v prsnem košu, medenici in retroperitonealnem prostoru. Izboljša tudi jasnost razmejitve tumorja od okoliških tkiv in s tem omogoča določitev stopnje njegove invazivnosti. Dimegluminijev gadopentetat se ne akumulira v normalnih možganih ali v spremembah, ki niso nenormalno ožiljene (npr. ciste, zrele pooperativne brazgotine). Pri nekaterih vrstah patoloških procesov, npr. pri nekaterih tipih malignih obolenj z nizko stopnjo malignosti ali neaktivnih plakih pri multipli sklerozi (MS), ne pride do povečanja jakosti signala. Kontrastno sredstvo Magnegita zato lahko uporabljamo za diferencialno diagnostiko med zdravim in patološko spremenjenim tkivom, med različnimi patološkimi strukturami in za razlikovanje med tumorji in njihovimi ponovitvami ter zabrazgotinjenim tkivom po zdravljenju.

V višjih koncentracijah v *in vitro* pogojih dimegluminijev gadopentetat po daljšem inkubacijskem času rahlo vpliva na morfologijo eritrocitov. Ta proces, ki je reverzibilen, pri ljudeh po intravenski aplikaciji dimegluminijevega gadopentetata lahko vodi v rahlo intravaskularno hemolizo, s čimer lahko razložimo občasno rahlo povišanje vrednosti serumskega bilirubina in železa v prvih nekaj urah po injiciranju.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Dimegluminijev gadopentetat se v organizmu obnaša podobno kot ostale hidrofилne in biloško nekativne spojine (npr. manitol ali inulin). Opazili so, da je pri ljudeh farmakokinetika neodvisna od velikosti odmerka.

Porazdelitev

Po intravenski aplikaciji se aktivna učinkovina hitro razporedi v zunajceličnih prostorih.

Sedem dni po intravenski aplikaciji radioaktivno označenega dimegluminijevega gadopentetata so v telesu podgan in psov zasledili < 1% apliciranega odmerka, od tega so najvišje koncentracije našli v ledvicah v obliki nespremenjenega gadolinijevega kompleksa.

Dimegluminova sol gadopentetne kisline ne prehaja skozi pregrado med krvjo in testisi. Majhen delež odmerka preide skozi pregrado posteljice, vendar ga plod hitro izloči.

Pri odmerkih, ki so ≤ 250 mikromolov dimegluminijevega gadopentetata/kg telesne mase (= 0,5 ml raztopine za injiciranje/kg) se vrednosti v plazmi po obdobju porazdelitve (v nekaj minutah po aplikaciji) znižajo z razpolovnim časom okrog 90 minut, kar je enako hitrosti izločanja skozi ledvice. Pri odmerku 100 mikromolov dimegluminijevega gadopentetata/kg telesne mase (= 0,2 ml raztopine za injiciranje/kg telesne mase) so v plazmi 3 minute in 60 minut po injiciranju določili 0,6 oziroma 0,24 mmol dimegluminijevega gadopentetata/l plazme.

Biotransformacija

Presnavljanje ali cepljenje paramagnetnega iona ni bilo dokazano.

Izločanje

Dimegluminijev gadopentetat se izloča nespremenjen z glomerularno filtracijo preko ledvic. Delež zunajledvičnega izločanja je zelo nizek.

Povprečno se je v 6 urah po injiciranju v urinu izločilo 83% danega odmerka, v 24 urah po injiciranju pa 91%. Delež, izločen preko blata, je bil $<1\%$ (v do 5 dneh po aplikaciji). Ledvični očistek dimegluminijevega gadopentetata je znašal približno 120 ml/min (preračunano na 1,73 m² telesne površine) in je torej primerljiv z ledvičnim očistkom inulina ali ⁵¹Cr-EDTA.

Posebnosti pri bolnikih z omejenim delovanjem ledvic

Celo pri rahlo do zmerno omejenem delovanju ledvic (očistek kreatinina > 20 ml/min) se dimegluminijev gadopentetat popolnoma izloči preko ledvic. Razpolovni čas dimegluminijevega gadopentetata v plazmi se podaljša sorazmerno stopnji ledvične okvare. Povečanje deleža zunajledvičnega izločanja ni bilo opaženo.

Pediatrična populacija

V študiji s pediatričnimi bolniki, starimi od 2 meseca do < 2 leti, je bila farmakokinetika (očistek, normaliziran glede na telesno maso, volumen porazdelitve, površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) in časa ter končni razpolovni čas) gadopentetata podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Po ponavljajoči se aplikaciji dimegluminijevega gadopentetata brejim kuncem je bil opažen zastoj razvoja. Eksperimentalne raziskave lokalnega prenašanja (tolerance) dimegluminijevega gadopentetata po posamičnih in ponavljajočih se intravenskih ter posamičnih intramuskularnih injicijah so pokazale, da lahko nenamerno paravensko injiciranje privede do blagih lokalnih reakcij na mestu aplikacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

pentetična kislina
meglumin
voda za injicije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti:

5 let

Dokazano je bilo, da je kontrastno sredstvo po prvem odprtju pri temperaturi 25°C fizikalno in kemijsko stabilno 24 ur. Z mikrobiološkega stališča je potrebno kontrastno sredstvo uporabiti takoj. V

primeru, da se kontrastno sredstvo ne uporabi takoj, so časi in pogoji shranjevanja načete vial/brizge pred uporabo odgovornost uporabnika in shranjevanje v normalnih primerih ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi 2 do 8° C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

To kontrastno sredstvo ne potrebuje posebnih navodil za shranjevanje.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklene vial iz stekla tipa I z brombutilnim zamaškom in aluminijasto zaporko za enkratno uporabo.

1 x 5 ml	10 x 5 ml
1 x 10 ml	10 x 10 ml
1 x 15 ml	10 x 15 ml
1 x 20 ml	10 x 20 ml
1 x 30 ml	10 x 30 ml

Steklene vial iz stekla tipa II z brombutilnim zamaškom in aluminijasto zaporko za enkratno uporabo.

1 x 100 ml	10 x 100 ml
------------	-------------

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni del raztopine ali odpadni material, ki je nastal pri rokovanju s kontrastnim sredstvom in vse, kar je prišlo v stik s kontrastnim sredstvom ob aplikaciji kontrastnega sredstva preko avtomatskega sistema za aplikacijo (avtoinjektorja) zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Nalepko z viale prilepite na bolnikov karton, da je uporaba zdravila, ki vsebuje gadolinij, natančno zabeležena. Zabeležiti je treba tudi uporabljeni odmerek zdravila. Če se za posameznega bolnika vodijo elektronski zapisi, v njegovo elektronsko kartoteko vnesite ime zdravila, serijsko številko in odmerek.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Agfa HealthCare Imaging Agents GmbH

Am Coloneum 4

50829 Köln

Nemčija

Tel: + 49 221 5717-660

Fax: + 49 221 5717-1051

E-mail: imagingagents@agfa.com

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

H/08/00959/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 28. 2. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 11. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 8. 2017