

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Magnograf® 0,5 mmol/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml wässrige Injektionslösung enthält 469 mg Gadopentetat-Dimeglumin (entspricht 0,5 mmol Gadopentetat-Dimeglumin, entsprechend 78,63 mg Gadolinium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Konzentration von Gadopentetat-Dimeglumin (mg/ml) (mmol/ml)	469 0,5
Gehalt an Gadopentetat-Dimeglumin in (g)	
Durchstechflasche zu 5 ml	2,3
Durchstechflasche/ Fertigspritze zu 10 ml	4,7
Durchstechflasche/ Fertigspritze zu 15 ml	7,0
Durchstechflasche/ Fertigspritze zu 20 ml	9,4
Durchstechflasche zu 30 ml	14,1
Flasche zu 100 ml	46,9

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.
Klar, partikelfrei.

Physikochemische bzw. physikalische Eigenschaften

pH	7,0–7,9
Viskosität (mPa·s bzw. cP) bei 20 °C bei 37 °C	4,9 2,9
Osmolalität (mOsm/kg H ₂ O)	1960
Dichte (g/ml) bei 20 °C bei 37 °C	1,210 1,195

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum zur intravenösen Anwendung.

Nach intravenöser Injektion von Magnograf® werden im Vergleich zu Aufnahmen ohne Kontrastmittel (Nativscan) bessere diagnostische Aussagen ermöglicht. Hirnareale mit gestörter oder fehlender Blut-Hirn-Schranke, Körperbereiche mit veränderter Durchblutung (Perfusion) und veränderten Extrazellulärräumen werden durch Magnograf® kontrastreich dargestellt.

Kraniale und spinale magnetische Resonanztomographie (MRT)

Insbesondere zum Tumornachweis sowie zur weiteren differentialdiagnostischen Aufklärung bei Verdacht auf

- Meningiom,
- (Akustikus-) Neurinom,
- infiltrativ wachsende Tumoren (z.B. Gliom) und Metastasen.

- Zum Nachweis kleiner und/oder isointenser Tumoren,
- bei Rezidivverdacht nach Operation oder Bestrahlungstherapie,
- zur differenzierten Darstellung seltener Neoplasien wie Hämangioblastome, Ependymome und kleiner Hypophysenadenome,
- zur verbesserten Bestimmung der Tumorausdehnung bei nicht hirneigenen Tumoren.

Zusätzlich bei spinaler MRT

- Unterscheidung intra- und extramedullärer Tumoren,
- Nachweis solider Tumoranteile bei bekannter Syring,
- Bestimmung intramedullärer Tumorausdehnung.

Ganzkörper-MRT

Insbesondere empfiehlt sich die Verwendung von Magnograf® in der Tumordiagnostik

- zur besseren Unterscheidung von bösartigen und gutartigen Tumoren der weiblichen Brust,
- zur Unterscheidung zwischen Tumor- und Narbengewebe nach Therapie von Tumoren der weiblichen Brust,
- zur Unterscheidung zwischen Tumor- und Narbengewebe des aktiven und passiven Bewegungsapparates,
- zur Unterscheidung verschiedener Anteile von Knochentumoren (Tumorgewebe, Zerfallsgewebe und entzündliches Gewebe),
- zur Unterscheidung verschiedener Arten von Lebertumoren,
- zur Unterscheidung zwischen innerhalb und außerhalb der Niere gelegenen Tumoren,
- zur Bestimmung der Ausdehnung und Unterscheidung verschiedener Anteile von Tumoren der weiblichen Adnexe.

Weiterhin empfiehlt sich die Verwendung von Magnograf® bei folgenden speziellen Fragestellungen:

- zur Darstellung der Gefäße (Angiographie) im Ganzkörperbereich (außer Koronararterien), insbesondere zur Beurteilung bezüglich Stenosen, Verschlüssen sowie Kollateralen,
- zur Durchführung zielgenauer Gewebeentnahmen (Biopsien) bei Knochentumoren,
- zur Differenzierung zwischen Rezidiv eines Bandscheibenprolapses und Narbengewebe,
- zur Darstellung von akut geschädigtem Herzmuskelgewebe.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Allgemeines**

Die für eine magnetische Resonanztomographie (MRT) üblichen Sicherheitsregeln sind zu beachten, z.B. Ausschluss von Herzschrittmachern, ferromagnetischen Implantaten.

Zwischen 0,14 Tesla und 1,5 Tesla sind die Anwendungsempfehlungen unabhängig von der Feldstärke des Magneten.

Die notwendige Dosis Magnograf® wird ausschließlich intravenös appliziert, auch als Bolusinjektion. Beachten Sie dabei bitte die „Hinweise für die Handhabung“ in diesem Abschnitt. Unmittelbar danach kann die kontrastverstärkte MRT beginnen.

Die Kontrastmittelgabe ist möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen, der nach Applikationsende überwacht werden sollte, da die Mehrzahl unerwünschter Reaktionen innerhalb von 30 Minuten auftritt.

Diättempfehlungen

Bekannte Nebenwirkungen aller MR-Kontrastmittel sind Übelkeit und Erbrechen. Der Patient sollte deshalb 2 Stunden vor der Untersuchung nicht mehr essen, um ein Aspirieren zu vermeiden.

Ängstlichkeit

Ausgeprägte Erregungszustände, Unruhe und Schmerzen können das Risiko für unerwünschte Wirkungen erhöhen oder die Kontrastmittel-abhängigen Reaktionen verstärken. Diesen Patienten kann ein Sedativum verabreicht werden.

Dosierung***Kraniale und spinale MRT***

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (Säuglinge ab 4 Wochen und Kleinkinder bis zu 2 Jahren) gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Im Allgemeinen ist die Gabe von 0,2 ml Magnograf® je kg Körpergewicht ausreichend für eine gute Kontrastverstärkung und zur Beantwortung der klinischen Fragestellung.

Sollte trotz unauffälligen Befundes ein starker klinischer Verdacht auf eine Läsion weiterbestehen, so kann die nochmalige Gabe von 0,2 ml Magnograf®/kg Körpergewicht, bei Erwachsenen sogar 0,4 ml Magnograf®/kg Körpergewicht, innerhalb von 30 Minuten mit anschließender MRT die Aussagekraft der Untersuchung erhöhen.

Zum Ausschluss von Metastasen oder Tumorzusätzen bei Erwachsenen erhöht die Verabreichung von 0,6 ml Magnograf®/kg Körpergewicht oft die diagnostische Sicherheit.

Maximaldosis: 0,6 ml (Erwachsene) oder 0,4 ml (Kinder) Magnograf®/kg Körpergewicht.

Für Neugeborene bis zu 4 Wochen und Säuglinge bis zu 1 Jahr siehe auch „Besondere Patientengruppen“.

Ganzkörper-MRT

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (Säuglinge ab 4 Wochen und Kleinkinder bis zu 2 Jahren) gelten die folgenden Dosierungsrichtlinien:

Im Allgemeinen ist die Gabe von 0,2 ml Magnograf® je kg Körpergewicht ausreichend für eine gute Kontrastverstärkung und zur Beantwortung der klinischen Fragestellung. Für die Anwendung in der Ganzkörper-MRT bei Kindern unter 2 Jahren liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor.

In besonderen Fällen, z.B. bei Läsionen mit geringer Vaskularisation und/oder kleinem Extrazellulärraum, können insbesondere bei

Anwendung von relativ schwach T₁-gewichteten Aufnahme-Sequenzen zur ausreichenden Kontrastierung 0,4 ml Magnograf® je kg Körpergewicht erforderlich sein.

Zum Ausschluss von Läsionen oder Tumorrezidiven bei Erwachsenen kann die Verabreichung von 0,6 ml Magnograf®/kg Körpergewicht die diagnostische Sicherheit erhöhen.

Für die Darstellung von Gefäßen kann bei Erwachsenen in Abhängigkeit der Untersuchungstechnik und der zu untersuchenden Region die Maximaldosis erforderlich sein.

Maximaldosis: 0,6 ml (Erwachsene) oder 0,4 ml (Kinder > 2 Jahre) Magnograf®/kg Körpergewicht.

Für Neugeborene bis zu 4 Wochen und Säuglinge bis zu 1 Jahr siehe auch „Besondere Patientengruppen“.

Säuglinge ab 4 Wochen und Kleinkinder bis zu 2 Jahren

Für Säuglinge ab 4 Wochen und Kleinkinder bis zu 2 Jahren werden 0,2 ml pro kg Körpergewicht empfohlen. Dies entspricht der maximalen Dosis.

Die erforderliche Dosis Magnograf® sollte per Hand verabreicht werden, um eine versehentliche Überdosierung zu vermeiden, und darf nicht in Verbindung mit einem Autoinjektor verabreicht werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Siehe obenstehende Tabelle

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Magnograf® ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und/oder akuter Nierenschädigung und bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase (siehe Abschnitt 4.3). Magnograf® darf bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) nur nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Abwägung in einer Dosierung, die 0,1 mmol/kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.4) nicht übersteigt, angewendet werden. Während einer Aufnahme darf nicht mehr als eine Dosis verwendet werden. Aufgrund des Fehlens von Informationen zur wiederholten Verabreichung, dürfen Magnograf®-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Neugeborene bis zu 4 Wochen und Säuglinge bis zu 1 Jahr

Magnograf® ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr darf Magnograf® bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosierung, die 0,1 mmol/kg Körpergewicht nicht übersteigt, angewendet werden. Während einer Aufnahme darf nicht mehr als eine Dosis verwendet werden. Aufgrund des Fehlens von Informationen zur wiederholten Verabreichung, dürfen Magnograf®-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Zusammenfassung – Dosierungsempfehlungen/Maximaldosierung

0,2 ml Magnograf®/kg Körpergewicht (entspr. 0,1 mmol/kg Körpergewicht)	Normaldosis bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (Alter > 4 Wochen bis 2 Jahre) für kraniale, spinale und Ganzkörper-MRTs
0,4 ml Magnograf®/kg Körpergewicht (entspr. 0,2 mmol/kg Körpergewicht)	Bei schwierigen Fragestellungen Maximaldosis bei Kindern (Alter > 2 Jahre)
0,6 ml Magnograf®/kg Körpergewicht (entspr. 0,3 mmol/kg Körpergewicht)	Maximaldosis bei Erwachsenen für die Darstellung von Blutgefäßen

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung wird als nicht erforderlich angesehen. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Magnograf® darf ausschließlich intravenös angewendet werden. Eine Bolusinjektion ist möglich.

Hinweise für die Handhabung

Hinweise für die Anwendung der Durchstechflasche

Magnograf® soll erst unmittelbar vor der Untersuchung in die Spritze aufgezogen werden. Der Gummistopfen darf nur einmal durchstoßen werden. Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

Hinweise für die Anwendung der Fertigspritze

Die Fertigspritze soll erst unmittelbar vor der Untersuchung der Packung entnommen und für die Injektion vorbereitet werden. Die Verschlusskappe sollte erst unmittelbar vor der Anwendung der Fertigspritze entfernt werden. Die in einem Untersuchungsvorgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

Soll das Arzneimittel mit einem automatischen Applikationssystem gegeben werden, muss die Eignung für die beabsichtigte Anwendung vom Medizinproduktehersteller belegt sein. Die Anwendungshinweise der Medizinprodukte sind unbedingt zu beachten. Bei Säuglingen und Kleinkindern verbietet sich der Einsatz eines automatischen Applikationssystems.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Magnograf® ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und/oder akuter Nierenschädigung, bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase und bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Magnograf® soll nicht intrathekal angewendet werden.

Überempfindlichkeit

Wie bei anderen Kontrastmitteln zur intravenösen Anwendung können auch bei Magnograf® anaphylaktoide/Überempfindlichkeits- oder andere idiosynchratische Reaktionen auftreten, die sich in Form von kardiovaskulären, respiratorischen und Haut-

reaktionen manifestieren und bis hin zu schwerwiegenden Reaktionen, einschließlich Schock, führen können (siehe auch Abschnitt 4.8).

Das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen ist in den folgenden Fällen erhöht:

- bei Patienten mit früheren Reaktionen auf Kontrastmittel
- bei Patienten mit Bronchialasthma in der Anamnese; bei diesen Patienten ist insbesondere das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen erhöht
- bei Patienten mit allergischer Prädisposition.

Bei diesen Patienten darf die Anwendung von Magnograf® erst nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Vor der Injektion eines Kontrastmittels sollte deswegen der Patient über bestehende Allergien (z. B. Allergie gegen Meeresfrüchte, Heuschnupfen, Urtikaria), Kontrastmittelüberempfindlichkeit und Bronchialasthma befragt werden.

Eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden sollte erwogen werden.

Die meisten dieser Reaktionen treten innerhalb einer halben Stunde nach der Anwendung des Kontrastmittels auf.

Wie auch bei anderen diagnostischen Untersuchungen mit Kontrastmitteln wird nach der Untersuchung eine Beobachtung des Patienten für mindestens 30 Minuten empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.2).

In seltenen Fällen können Spätreaktionen auftreten (nach Stunden oder Tagen).

Falls Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (siehe auch Abschnitt 4.8), ist die Zufuhr des Kontrastmittels sofort abzubrechen und – wenn notwendig – über einen venösen Zugang eine spezifische Therapie einzuleiten. Es empfiehlt sich, während der gesamten Untersuchung eine flexible Verweilkanüle oder einen Katheter (für schnellen intravenösen Zugang) einzusetzen. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollen entsprechende Medikamente und Instrumente für die Notfalltherapie (u. a. Trachealtubus und Beatmungsgerät) bereitgestellt sein.

Dieses Arzneimittel darf nur von autorisiertem Fachpersonal mit der notwendigen medizinischen Erfahrung angewendet werden, und es müssen Arzneimittel und Ausrüstung (z. B. Trachealtubus und Beatmungsgerät) für die Behandlung von unerwünschten Reaktionen (z. B. Überempfindlichkeit, Krämpfe) im Notfall sofort verfügbar sein.

Patienten, die mit Betablockern behandelt werden

Es wird darauf hingewiesen, dass Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, bei auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen auf die Behandlung mit Beta-Agonisten möglicherweise nicht ansprechen.

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. schwere Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit) sind gefährdeter für schwerwiegende oder sogar tödliche Folgen schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen.

Patienten mit Störungen des zentralen Nervensystems

Bei Patienten mit Epilepsie oder Hirnläsionen kann sich das Risiko für Krampfanfälle während der Untersuchung erhöhen, wie es selten im Zusammenhang mit der Anwendung von Magnograf® beobachtet wurde (siehe auch Abschnitt 4.8). Bei diesen Patienten sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (z.B. genaue Beobachtung) und die nötigen Geräte und Medikamente sollten für den Fall eines Krampfanzfalls bereitstehen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Vor der Verabreichung von Magnograf® ist bei allen Patienten durch Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Magnograf® und einigen anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sind bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und/oder akuter Nierenschädigung Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet worden. Magnograf® ist bei diesen Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, sind besonders gefährdet, da das Auftreten eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Daher darf Magnograf® bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase und bei Neugeborenen nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) ist das Risiko für die Entstehung von NSF unbekannt, daher sollte Magnograf® bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion nur nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von Magnograf® kann nützlich sein, um Magnograf® aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Belege, die dafür sprechen, bei bisher nicht dialysepflichtigen Patienten mit der Hämodialyse zu beginnen, um einer NSF vorzubeugen oder sie zu behandeln.

Neugeborene und Säuglinge

Magnograf® ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr, darf Magnograf® bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Ältere Patienten

Da die renale Clearance von Gadopentetat-Dimeglumin bei älteren Patienten herabgesetzt sein kann, ist es besonders wichtig, bei Patienten ab 65 Jahren das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären.

Säuglinge ab 4 Wochen und Kleinkinder bis zu 2 Jahren

Bei Säuglingen ab 4 Wochen und Kleinkindern bis zu 2 Jahren verbietet sich der Einsatz eines automatischen Applikationssystems, um einer versehentlichen Überdosierung vorzubeugen. Die zu verabreichende Dosis ist bei dieser Patientengruppe per Hand zu verabreichen (siehe auch Abschnitt 4.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Aus der Anwendung von Kontrastmitteln ist bekannt, dass Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die Betablocker erhalten, in verstärkter Form auftreten können (siehe auch Abschnitt 4.4).

Beeinflussung diagnostischer Untersuchungen

Die Serumeisenbestimmung mit komplexometrischen Methoden (z.B. Bathophenanthrolin) kann durch das in der Kontrastmittellösung enthaltene Pentetat-Pentameglumin bis zu 24 Stunden nach der Untersuchung mit Magnograf® zu niedrig ausfallen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Gadopentetat-Dimeglumin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien deuten nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen im Hinblick auf die Reproduktionstoxizität hin (siehe Abschnitt 5.3). Magnograf® darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Verwendung von Gadopentetat-Dimeglumin erforderlich.

Stillzeit

Eine geringe Menge von Magnograf® (maximal 0,04 % der verabreichten Dosis) geht in die Muttermilch über. Die vorhandenen Daten bei Tieren haben einen Übergang von Gadopentetat-Dimeglumin in die Milch gezeigt. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Nach der Verabreichung von Magnograf® sollte das Stillen für mindestens 24 Stunden unterbrochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ambulante Patienten, die

Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, sollten berücksichtigen, dass gelegentlich verzögerte Reaktionen (wie Übelkeit und Hypotonie) auftreten können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Magnograf® auftreten, sind in der Regel leicht bis mittelschwer und vorübergehend.

Dennoch sind auch schwerwiegende und lebensbedrohliche Reaktionen, auch Todesfälle, berichtet worden.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel und verschiedenartige Reaktionen an der Injektionsstelle (z.B. Schmerzen, Kältegefühl, Wärmegefühl).

Anaphylaktische Reaktionen, die unabhängig von der verabreichten Menge und der Art der Verabreichung auftreten können, können erste Anzeichen eines beginnenden Schockzustands sein.

Spätreaktionen im Zusammenhang mit Kontrastmitteln sind selten berichtet worden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Bei den Häufigkeitsangaben zu den Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen aus Daten vor und nach der Zulassung (Spontanmeldungen und Klinische Studien)

Die Einschätzungen der Häufigkeitsangaben basieren sowohl auf Daten, die in klinischen Studien vor der Zulassung erhalten wurden, als auch auf Daten aus Spontanmeldungen nach der Zulassung.

Basierend auf Erfahrungen aus der Anwendung bei mehr als 11.000 Patienten in klinischen Studien, wurden die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen als arzneimittelbedingt eingestuft.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Im Zusammenhang mit Magnograf® sind Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4)⁵.

Bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, die ein Gadopentetat-Dimeglumin-haltiges Kontrastmittel erhielten, wurden häufig verzögerte und transiente entzündungsähnliche Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost und ein Anstieg des C-reaktiven Proteins beobachtet. Diese Patienten hatten die MRT-Untersuchung mit einem Gadopentetat-Dimeglumin-haltigen Kontrastmittel am Tag vor der Hämodialyse.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-



Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Vorübergehende Veränderungen der Serumeisen-§ und Serumbilirubinwerte§
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktoide/allergoide Reaktionen§/Überempfindlichkeitsreaktionen§/anaphylaktoider Schock§, Quinckeödem, Konjunktivitis*, Husten*, Pruritus*, Rhinitis, Niesen*, Urtikaria*, Bronchospasmus§, Laryngospasmus§, Larynx-§ oder Pharynxödem§, Hypotonie§, Schock§
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühle*, Kopfschmerzen*	Agitiertheit, Desorientierung*, Verwirrtheit, Sprach- und Geruchsstörungen, Konvulsionen*§, Parästhesien*, Tremor*, Asthenie*, Koma§, Somnolenz§, Brennen*
Augenerkrankungen		Tränenfluss, Augenschmerzen, Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenschmerzen, Hörstörungen
Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems		Klinisch relevante vorübergehende Störungen der Herzfrequenz (Tachykardie*§, Reflextachykardie, Bradykardie§) und des Blutdrucks (Blutdruckanstieg), Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie*) und Herzfunktionsstörungen sowie Herzstillstand§
Gefäßerkrankungen		Kreislaufreaktionen, die mit peripherer Vasodilatation*, nachfolgender Hypotonie§ und Synkope§, Reflextachykardie, Agitiertheit, Verwirrtheit und Zyanose§ einhergehen und bis zur Bewusstlosigkeit§ führen können, Thrombophlebitis*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Vorübergehende Veränderungen der Atemfrequenz (Anstieg oder Abfall der Atemfrequenz), Kurzatmigkeit*§, Atemnot*§, Husten*, Atemstillstand§, Giemen*, Lungenödeme§, Halsirritationen, Engegefühl im Hals*§, pharyngolaryngeale Schmerzen, Beschwerden im Rachen*, Niesen*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*, Erbrechen*, Dysgeusie*	Bauchschmerzen*, Magenbeschwerden*, Durchfall*, Mundtrockenheit*, Speichelfluss, Zahnschmerzen*, Weichteilschmerzen und Parästhesien im Mund*
Leber- und Gallenerkrankungen		Vorübergehende Veränderungen (Anstieg) der Leberenzymwerte, erhöhtes Blutbilirubin
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Quinckeödem§, Hautrötungen* und Flush* mit Vasodilatation*, Urtikaria*, Pruritus* und Exantheme*
Erkrankungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und des Knochens		Schmerzen in den Extremitäten*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz, akuter Harndrang, Erhöhung der Serumkreatininwerte und akutes Nierenversagen§ bei Patienten mit vorhandener Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Hitzegefühl*, Kältegefühl*, Schmerzen* Extravasation, lokale Schmerzen*, Kältegefühl*, leichtes Wärmegefühl*, Ödeme*, Entzündungen, Gewebsnekrose, Phlebitis, Thrombophlebitis, Parästhesie*, Schwellung*, Reizung*, Hämorrhagie* Erythem*, Beschwerden*	Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Thoraxschmerzen*, Unwohlsein*, Schüttelfrost, Schwitzen, vasovagale Reaktionen, Veränderungen (Anstieg oder Abfall) der Körpertemperatur, Fieber*, geschwellenes Gesicht*§, periphere Ödeme*, Müdigkeit*, Durst*

* Nebenwirkungen aus klinischen Studien

§ lebensbedrohliche oder tödliche Fälle wurden berichtet

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In der klinischen Anwendung wurden bisher keine Anzeichen einer Intoxikation nach einer Überdosierung beobachtet bzw. berichtet. Bei versehentlicher intravasaler Überdosierung ist folgende, auf die Hyperosmolalität der Lösung zurückzuführende Symptomatik denkbar:

- Systemisch: Erhöhung des Pulmonalarteriendrucks, Hypervolämie, osmotische Diurese, Dehydratation
- Lokal: Gefäßschmerz

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte eine Überwachung der Nierenfunktion erfolgen.

Magnograf® kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Es gibt jedoch keine Belege dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

Eine Vergiftung durch versehentliche perorale Aufnahme des Kontrastmittels ist im Hinblick auf die äußerst geringe gastrointestinale Resorptionsrate (< 1 %) von Magnograf® äußerst unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paramagnetisches Kontrastmittel

ATC-Code: V08C A01

Magnograf® ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die Kernspintomographie. Der kontrasterhöhende Effekt wird durch das Di-N-Methylglukaminsalz von Gadopentetat (GdDTPA) – dem Gadoliniumkomplex der Diethylenetriaminpentaessigsäure – vermittelt. Die durch das Gadoliniumion verkürzte Spingitter-Relaxationszeit angeregter Atomkerne führt in der Protonen-Kernspintomographie

bei geeigneter Aufnahmesequenz (z. B. T₁-gewichtetes Spin-Echo-Verfahren) zu einer Erhöhung der Signalintensität und damit gegebenenfalls zu einer Bildkontrasterhöhung.

Gadopentetat-Dimeglumin ist eine stark paramagnetische Verbindung, die bereits in einem niedrigen Konzentrationsbereich zu einer deutlichen Verkürzung der Relaxationszeiten führt. Die paramagnetische Wirksamkeit, die Relaxivität – ermittelt aus der Beeinflussung der Spin-Gitter-Relaxationszeit der Wasserstoffprotonen im Plasma – beträgt bei pH 7 und 39 °C etwa 4,95 l / (mmol · sec) und weist nur eine geringe Abhängigkeit von der Stärke des Magnetfeldes auf.

Das paramagnetische Gadoliniumion bildet mit der Pentetsäure (DTPA) einen festen Komplex mit einer äußerst hohen *in-vivo*- und *in-vitro*-Stabilität (log K = 22–23). Das Dimegluminsalz der Gadopentetsäure ist eine gut wasserlösliche, extrem hydrophile Verbindung mit einem Verteilungskoeffizienten zwischen n-Butanol und Puffer bei pH 7,6 von etwa 0,0001. Die Substanz weist keine nennenswerte Proteinbindung bzw. inhibitorische Wechselwirkung mit Enzymen (z. B. myokardiale Na⁺- und K⁺-ATPase) auf. Magnograf® aktiviert nicht das Komplementsystem und dürfte daher ein sehr niedriges Potential für eine Auslösung anaphylaktoider Reaktionen besitzen.

Bei höheren Konzentrationen von Gadopentetat-Dimeglumin kommt es *in vitro* bei längerer Inkubationszeit zu einer geringgradigen Beeinflussung der Erythrozytenmorphologie. Dieser an sich reversible Prozess könnte nach intravenöser Gabe von Magnograf® beim Menschen zu einer schwachen intravasalen Hämolyse führen und somit den in den ersten Stunden nach Injektion gelegentlich beobachteten geringen Anstieg von Bilirubin und Eisen im Serum erklären.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gadopentetat-Dimeglumin verhält sich im Organismus wie andere sehr hydrophile biologisch inerte Verbindungen (z. B. Mannitol oder Inulin).

Beim Menschen wurde eine dosisunabhängige Pharmakokinetik beobachtet.

Verteilung

Nach intravenöser Gabe verteilt sich die Verbindung rasch im Extrazellulärraum.

Sieben Tage nach intravenöser Gabe von radioaktiv markiertem Gadopentetat-Dimeglumin wurden sowohl bei der Ratte als auch beim Hund deutlich weniger als 1 % der applizierten Dosis im Restkörper gefunden. Hierbei wurden die relativ größten Konzentrationen der Verbindung in Form des intakten Gadoliniumkomplexes in den Nieren ermittelt.

Die Verbindung penetriert und passiert nicht die Blut-Hoden-Schranke. Der geringe, die Plazentaschranke überwindende Anteil wird rasch vom Fetus eliminiert.

Bis zu Dosierungen von 0,25 mmol Gadopentetat/kg Körpergewicht (= 0,5 ml Magnograf®/kg) fällt der Plasmaspiegel nach der wenige Minuten dauernden Verteilungsphase, mit einer Halbwertszeit von etwa 90 Minuten ab, die mit der renalen Ausscheidungsrate identisch ist. Bei einer Dosis von 0,1 mmol Gadopentetat/kg (= 0,2 ml Magnograf®/kg) Körpergewicht wurden 3 Minuten post injectionem 0,6 mmol Gadopentetat/l Plasma und 60 Minuten p. i. 0,24 mmol Gadopentetat/l Plasma ermittelt.

Biotransformation

Eine Abspaltung des paramagnetischen Ions bzw. eine Metabolisierung konnte nicht nachgewiesen werden.

Elimination

Gadopentetat-Dimeglumin wird durch glomeruläre Filtration unverändert über die Nieren ausgeschieden. Der Anteil der extrarenalen Exkretion ist äußerst gering.

Bis 6 Stunden nach der Injektion wurden hierbei im Mittel 83 % der Dosis eliminiert. Innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion konnten rund 91 % der Dosis im Urin wiedergefunden werden. Die über den Stuhl ausgeschiedene Dosis lag unter 1 % (bis 5 Tage nach der Injektion). Die renale Clearance von Gadopentetat-Dimeglumin beträgt rund 120 ml/min/1,73 m² und ist damit der von Inulin bzw. ⁵¹Cr-EDTA vergleichbar.

Besonderheiten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Auch bei leicht- bis mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance > 20 ml/min) erfolgt die Ausscheidung von Gadopentetat-Dimeglumin über die Niere vollständig, die Halbwertszeit im Plasma nimmt entsprechend dem Grad der Niereninsuffizienz zu. Ein Anstieg der extrarenalen Ausscheidung wurde nicht beobachtet.

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance < 20 ml/min) ist die Halbwertszeit auf bis zu 30 Stunden verlängert.

Magnograf® wird auf renalem Weg ausgeschieden, und die Clearance nimmt mit zunehmendem Alter ab, wie es infolge der altersbedingten physiologischen Abnahme der Nierenfunktion zu erwarten ist. Die Wiederfindungsrate von Magnograf® im Urin bleibt ähnlich wie in anderen Altersgruppen.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit Kindern im Alter von 2 Monaten bis zu 2 Jahren war die Pharmakokinetik (körpergewichtsnormierte Clearance, Verteilungsvolumen, Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und terminale Halbwertszeit) von Gadopentetat-Dimeglumin ähnlich der von Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Reproduktionstoxikologie und hinsichtlich karzinogenem Potential lassen keine besondere Gefahr bezüglich der

Anwendung am Menschen erkennen. Eine verzögerte Entwicklung wurde nach wiederholter Verabreichung von Gadopentetat-Dimeglumin bei trächtigen Kaninchen beobachtet.

Systemische Toxizität

Aufgrund der Ergebnisse aus den akuten Toxizitätsstudien ist ein akutes Vergiftungsrisiko bei der Anwendung von Magnograf® nicht gegeben.

Experimentelle systemische Verträglichkeitsprüfungen mit Magnograf® nach wiederholter täglicher intravenöser Verabreichung ergaben keine Befunde, die gegen die in der Regel einmalige diagnostische Verabreichung beim Menschen sprechen.

Genotoxizität, Tumorigenität

Prüfungen auf genotoxische Wirkungen (Prüfungen auf Gen-, Chromosomen- und Genommutationen) zeigten weder *in vitro* noch *in vivo* Hinweise auf ein mutagenes Potential von Gadopentetat-Dimeglumin.

In einer Tumorigenitätsstudie an der Ratte konnten keine durch Magnograf® bedingten Tumoren beobachtet werden. Aufgrund dieser Tatsache, des Fehlens genotoxischer Wirkungen, unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik sowie des Fehlens von Hinweisen auf toxische Wirkungen auf schnell wachsende Gewebe und der nur einmaligen diagnostischen Verabreichung von Magnograf® wird das Risiko einer tumorigenen Wirkung für den Menschen nicht gesehen.

Lokale Verträglichkeit und kontaktsensibilisierendes Potential

Experimentelle Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von Magnograf® nach einmaliger und wiederholter intravenöser und einmaliger intraarterieller Injektion ergaben keine Befunde, die lokale Unverträglichkeitserscheinungen in Blutgefäßen beim Menschen erwarten lassen.

Experimentelle lokale Verträglichkeitsprüfungen nach einmaliger paravenöser, subkutaner sowie intramuskulärer Applikation gaben einen Hinweis darauf, dass beim Menschen eine versehentliche paravenöse Applikation geringgradige lokale Reaktionen am Applikationsort zur Folge haben könnte.

Die Prüfung auf kontaktsensibilisierende Wirkung ergab keine Hinweise auf ein sensibilisierendes Potential von Magnograf®.

Die langfristigen klinischen Erfahrungen mit Magnograf® zeigen jedoch, dass anaphylaktoide Reaktionen beim Menschen auftreten können.

Nach täglicher Behandlung trächtiger Ratten über 10 Tage mit einer 12,5-fach erhöhten Dosis und trächtiger Kaninchen über 13 Tage mit einer mindestens 7,5-fach erhöhten Dosis im Vergleich zur humantherapeutischen Dosis pro kg Körpergewicht war eine leichte Verzögerung des fetalen Wachstums und der Ossifikation zu beobachten.

Nach täglicher Gabe der 7,5-fachen (Ratte) bzw. 2,5-fachen (Kaninchen) humantherapeutischen Dosis, bezogen auf die Körperoberfläche, war kein Effekt zu beobachten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Pentetat-Pentameglumin
Meglumin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Durchstechflaschen
5 Jahre

Fertigspritzen
3 Jahre

Chemische und physikalische Stabilität wurde nachgewiesen für 24 Stunden bei 30 °C.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden, es sei denn, die Art des Öffnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontaminierung aus. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung (normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C) verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflaschen, Flaschen und Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesDurchstechflasche/Flasche

Durchstechflasche: Glas Typ I, farblos
Flasche: Glas Typ II, farblos
Verschluss: Chlorbutyl-Gummi (Typ I)
Verschlusskappe: Aluminium, farbige Plastikkappe

Glas-Fertigspritze

Glaszylinder: Glas Typ I, farblos
Kolbenstopfen: Chlorbutyl-Gummi, schwarz (Typ I)
Spitzenverschluss: Chlorbutyl-Gummi
Luer-Lock-Adapter: Polykarbonat

Kunststoff-Fertigspritze

Kunststoffzylinder: Cycloolefinpolymer, farblos
Kolbenstopfen: silikonisierter Brombutyl-Gummi, grau
Spitzenverschluss: thermoplastisches Elastomer (TPE)

Packungsgrößen

Durchstechflasche(n) zu je 10 ml, 15 ml oder 20 ml
5 Fertigspritzen (Glas/Kunststoff) zu je 10, 15 oder 20 ml; einzeln in Blister verpackte Spritzen sind in Kartons zu fünf Spritzen verpackt
10 Durchstechflaschen zu je 5, 10, 15, 20 oder 30 ml
10 Flaschen zu je 100 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen/Spritzen/ Flaschen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Falls elektronische Patientenakten verwendet werden, sind die Arzneimittelbezeichnung, die Chargenbezeichnung und die Dosis darin zu dokumentieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jenapharm GmbH & Co. KG
Otto-Schott-Str. 15
07745 Jena
Tel.: 03641 648888
Fax: 03641 648889
E-Mail: jenapharm@jenapharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

65020.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Juli 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt