

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Magnevision® 0,5 mmol/ml
Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml wässrige Injektionslösung enthält 469 mg Gadopentetat-Dimeglumin (entspricht 0,5 mmol Gadopentetsäure entsprechend 79 mg Gadolinium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
klar, partikelfrei

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung ist ein Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels und der Wirbelsäule. Weitere Anwendungsgebiete für intravenös verabreichtes Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung sind MRT-Ganzkörperuntersuchungen einschließlich des Kopf- und Halsbereichs, des Thoraxraums und des Herzens, der weiblichen Brust, des Abdomens einschließlich Pankreas und Leber, des Retroperitonealraums einschließlich der Nieren, des Beckens einschließlich Harnblase, Prostata sowie Uterus und Adnexe, des aktiven und passiven muskuloskelettalen Systems und der Gelenke.

Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung verbessert in diesen Organen die Darstellung von pathologischen Veränderungen insbesondere von Tumoren oder Entzündungen, hinsichtlich Lage, Größe und Beziehung zu benachbarten anatomischen Strukturen.

Weiterhin ist auch eine Darstellung der Gefäße (Angiographie) im Ganzkörperbereich (außer Koronararterien) insbesondere zur Beurteilung bezüglich Stenosen, Verschlüssen sowie Kollateralen möglich.

Spezifische Anwendungsgebiete am Herzen sind Bestimmung der Myokardperfusion unter pharmakologischen Stressbedingungen und Vitalitätsdiagnostik („late enhancement“).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**• Dosierung**

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (einschließlich Säuglinge und Kleinkinder) gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

Im Allgemeinen ist die Gabe von 0,2 ml Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung je kg Körpergewicht ausreichend für eine gute Kontrastverstärkung und zur Beantwortung der klinischen Fragestellung.

In besonderen Fällen, z. B. wenn trotz unauffälligen Befundes bei der kranialen und spinalen MRT ein starker klinischer Verdacht auf eine Läsion besteht oder bei Läsionen mit geringer Vaskularisation und/oder kleinem Extrazellulärraum, kann die nochmalige Gabe von 0,2 ml Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung/kg Körperge-

Dosierungsempfehlungen/maximale Dosis:

0,2 ml/kg Körpergewicht	Normale Dosis für Erwachsene, Heranwachsende und Kinder, einschließlich Neugeborener, Säuglinge und Kleinkinder	
0,4 ml/kg Körpergewicht	Schwierige diagnostische Situationen	Maximale Dosis für Kinder
0,6 ml/kg Körpergewicht	Visualisierung der Blutzellen	Maximale Dosis für Erwachsene

wicht, bei Erwachsenen sogar 0,4 ml Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung/kg Körpergewicht, innerhalb von 30 Minuten mit anschließender MRT zur ausreichenden Kontrastierung erforderlich sein, insbesondere bei Anwendung von relativ schwach T₁-gewichteten Aufnahmesequenzen.

Zum Ausschluss von Läsionen oder Tumorrezidiven bei Erwachsenen kann die Verabreichung von 0,6 ml Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung/kg Körpergewicht die diagnostische Sicherheit erhöhen. In Abhängigkeit von der Untersuchungstechnik und der untersuchten Gefäßregion kann die maximale Dosis bei Erwachsenen zur Darstellung von Blutgefäßen bei der Angiographie erforderlich sein.

Maximale Dosis für Erwachsene 0,6 ml /kg Körpergewicht, für Kinder 0,4 ml/kg Körpergewicht.

Besondere Patientengruppen**Nierenfunktionsstörung**

Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) und bei Patienten in der perioperativen Lebertransplantationsphase (siehe Abschnitt 4.3). Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung 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 Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Kinder

Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3).

Um einer versehentlichen Überdosierung vorzubeugen, ist bei Säuglingen und Kleinkindern die zu verabreichende Dosis per Hand zu applizieren (siehe 4.4 „Warnhinweise“).

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr darf Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung 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 Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung-Injektionen

nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Über die Anwendung in der Ganzkörper-MRT bei Kindern unter 2 Jahren liegen nur eingeschränkte Erfahrungen vor.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

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

Siehe Tabelle oben

• Art der Anwendung

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

Die notwendige Dosis Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung wird intravenös appliziert, auch als Bolusinjektion. Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung soll erst unmittelbar vor der Anwendung aufgezogen werden. Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen. Unmittelbar danach kann die kontrastverstärkte MRT beginnen. Die Kontrastmittelgabe ist möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen, der nach Applikationsende noch mindestens ½ Stunde überwacht werden soll, da die Mehrzahl unerwünschter Reaktionen während dieser Zeit auftritt.

Das MRT sollte unmittelbar nach der Verabreichung von Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung durchgeführt werden, abhängig von den benötigten Pulssequenzen und dem Untersuchungsprotokoll. Die optimale Kontraststeigerung ist innerhalb der ersten Minuten nach der Injektion erreicht, abhängig vom Typ der Läsion/des Gewebes. Die Kontraststeigerung hält im Allgemeinen bis zu 45 Minuten nach Verabreichung der Kontrastmittel-Injektion an. T₁-gewichtete Aufnahmesequenzen sind insbesondere für die kontrastverstärkten Untersuchungen mit Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung geeignet.

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.

Diätsempfehlungen

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe (s. Abschnitt 2. und 6.1).

Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²), 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

Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung soll nicht intrathekal angewendet werden.

Die üblichen Vorsichtsmaßnahmen für die Magnetresonanztomographie sollten berücksichtigt werden, so sollte eine MRT z. B. nicht bei Patienten mit Herzschrittmachern, ferromagnetischen Implantaten oder einer Insulinpumpe durchgeführt werden.

• Überempfindlichkeit

In seltenen Fällen wurden nach der Applikation von Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung Übelkeit und Erbrechen sowie allergieähnliche Haut- und Schleimhautreaktionen beobachtet, sehr selten bis zum anaphylaktoiden Schock. Die meisten dieser Reaktionen stellen sich innerhalb einer halben Stunde nach Gabe des Kontrastmittels ein.

Wie bei anderen Kontrastmitteln derselben Klasse auch, können in seltenen Fällen Spätreaktionen auftreten (nach Stunden oder Tagen). Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (siehe 4.8 „Nebenwirkungen“), muss die Zufuhr des Kontrastmittels sofort abgebrochen werden und – wenn notwendig – über einen venösen Zugang eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Entscheidend für schnelles Handeln bei Kontrastmittelzwischenfällen ist das Vertrauen in die Praxis von Notfallmaßnahmen. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollen entsprechende Medikamente und Instrumente für die Notfalltherapie (u. a. Trachealtubus und Beatmungsgerät) griffbereit sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen treten bei Patienten mit allergischer Veranlagung häufiger auf. Die Indikation zur Anwendung von Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung ist in diesem Fall besonders streng zu stellen.

Vor der Injektion eines Kontrastmittels sollte der Patient über bestehende Allergien (z. B. Allergie gegen Meeresfrüchte, Heuschnupfen, Urtikaria), Kontrastmittelüberempfindlichkeit und Bronchialasthma befragt werden und eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden erwogen werden. Bei Patienten mit Bronchialasthma ist insbesondere das Risiko des Auftretens von Bronchospasmen oder Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht.

Aus der Anwendung von Kontrastmitteln ist bekannt, dass Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die Betablocker erhalten, in verstärkter Form auftreten können, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt. Darüber hinaus ist in Betracht zu ziehen, dass Patienten, die Betablocker erhalten, auf die Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Beta-Agonisten möglicherweise nicht ansprechen.

• Eingeschränkte Nierenfunktion Vor der Verabreichung von Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung, ist bei allen Patienten durch Laboruntersuchungen das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abzuklären.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung und einigen anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln sind bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet worden. Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, sind besonders gefährdet, da das Auftreten eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Daher darf Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, 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 Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion nur nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung kann nützlich sein, um Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung 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.

• Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei ernsthaften Herzerkrankungen (z. B. schwerer Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit) können Kreislaufreaktionen verstärkt werden.

• Störungen des zentralen Nervensystems

Bei Patienten mit Epilepsie, Gehirntumoren oder -metastasen kann sich das Risiko von Krampfanfällen während der Untersuchung erhöhen.

Bei diesen Patienten sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (z. B. genaue Beobachtung) und die nötigen Geräte und Medikamente sollten für den Fall eines Krampfanfalls bereitstehen.

• Ängstlichkeit

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

• Neugeborene und Säuglinge

Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr, darf Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Die 100 ml Flasche in Verbindung mit Injektomat darf nicht bei Säuglingen und Kleinkindern verwendet werden, um einer versehentlichen Überdosierung vorzubeugen. Die zu verabreichende Dosis ist per Hand zu applizieren.

• 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vivo sind keine Wechselwirkungen bekannt.

• 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 Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung zu niedrig ausfallen.

4.6 Fertilität, 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). Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau macht die Verwendung von Gadopentetat-Dimeglumin erforderlich.

• Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Gadopentetat-Dimeglumin in die Muttermilch übergeht. Es gibt keine ausreichenden Informationen über den Übergang von Gadopentetat-Dimeglumin in die Tier-Milch. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Nach der Verabreichung von Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung 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 Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ambulant untersuchte Patienten sollten in Betracht ziehen, dass verzögerte Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Blutdruckabfall auftreten könnten, während sie ein Fahrzeug steuern oder Geräte bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Um eine ungefähre Vorstellung von der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen zu vermitteln, wurden die Begriffe „häufig“, „gelegentlich“, „selten“ und „nicht bekannt“ in diesem Text wie folgt definiert:

- sehr häufig ($\geq 10\%$)
- häufig ($\geq 1\% - < 10\%$)
- gelegentlich: ($\geq 0,1\% - < 1\%$)
- selten ($\geq 0,01\% - < 0,1\%$)
- sehr selten ($< 0,01\%$ oder unbekannt)
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung auftreten, sind in der Regel leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Es wurden aber auch schwerwiegende und lebensbedrohliche Reaktionen, auch Todesfälle, beobachtet.

Die am häufigsten beobachteten Reaktionen sind Übelkeit, Erbrechen, ein Schmerzgefühl sowie ein Wärmegefühl an der Injektionsstelle.

Im Zusammenhang mit Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung sind Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

● Erkrankungen des Immunsystems

Selten: leichte angioneurotische Ödeme, Konjunktivitis, Husten, Pruritus, Rhinitis, Niesen und Urtikaria. Diese Reaktionen, die unabhängig von der verabreichten Menge und der Art der Verabreichung auftreten können, können erste Anzeichen eines beginnenden Schockzustands sein. Bronchospasmus, Laryngospasmus, Ödeme und Hypotonie. Spätreaktionen auf Kontrastmittel (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

● Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Hitzegefühl und Kopfschmerzen.

Selten: Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Unwohlsein, Schüttelfrost oder Schwitzen und vasovagale Reaktionen. Veränderungen der Körpertemperatur.

Entzündungen und Gewebnekrose. Wie bei anderen Injektionsmitteln wurde auch im Zusammenhang mit der Injektion von Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung über seltene Fälle von Phlebitis und Thrombophlebitis berichtet.

Nicht bekannt: Die Extravasation der Kontrastmittel kann lokale Schmerzen, Kältegefühl, leichtes Wärmegefühl und Ödeme verursachen, die in der Regel folgenlos abklingen.

● Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Vorübergehende Veränderungen der Atemfrequenz, Kurzatmigkeit, Atemnot und Husten. Atemstillstand und Lungenödem.

● Herzerkrankungen

Selten: Klinisch relevante kurzzeitige Störungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks, Herzrhythmus- und Herzfunktionsstörungen sowie Herzstillstand.

Schwere Reaktionen, die eine Notfallbehandlung erfordern, können in Form einer Kreislaufreaktion auftreten, die mit peripherer Vasodilatation, nachfolgender Hypotonie und Synkope, Reflex-tachykardie, Kurzatmigkeit, Agitiertheit, Verwirrtheit und Zyanose einhergeht und bis zur Bewusstlosigkeit führen kann.

● Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit und Erbrechen.

Selten: Bauchschmerzen, Durchfall, Geschmacksstörungen und Speichelfluss.

● Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Harninkontinenz, akuter Harndrang und bei Patienten mit vorhandener Beeinträchtigung der Nierenfunktion Erhöhung der Serumkreatininwerte und akutes Nierenversagen.

● Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Selten: leichte angioneurotische Ödeme, Hautrötungen (Flush) mit Vasodilatation, Urtikaria, Pruritus und Vor-exantheme (Rash). Tränenfluss der Augen.

● Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindelgefühle, Kopfschmerzen und Parästhesie.

Selten: Agitiertheit oder Verwirrtheit, Seh-, Hör- und Sprachstörungen, Konvulsionen, Tremor, Asthenie, Koma und Somnolenz.

● Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: vorübergehende Veränderungen der Leberenzym-spiegel.

● Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: In seltenen Fällen wurde über vorübergehende Veränderungen der Serumeisen- und Serumbilirubinwerte berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das 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 wurde bisher keine Intoxikation nach einer Überdosierung beobachtet bzw. berichtet.

Bei versehentlicher intravasaler Überdosierung ist folgende, auf die Hyperosmolarität der Lösung zurückzuführende Symptomatik denkbar:

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

Eine Intoxikation durch versehentliche perorale Aufnahme des Kontrastmittels ist im Hinblick auf die äußerst geringe gastrointestinale Resorptionsrate ($< 1\%$) von Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung äußerst unwahrscheinlich.

Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Es gibt jedoch keine Belege dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention der nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paramagnetisches Kontrastmittel
ATC-Code: V08C A01

Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die Kernspintomographie. Der kontrastverstärkende Effekt wird durch das Di-N-Methylglukaminsalz von Gadopentetat (GdDTPA) – dem Gadoliniumkomplex der Diethylentriaminpentaessigsäure – vermittelt. Die durch das Gadoliniumion verkürzte Spin-Gitter-Relaxationszeit angeregter Atomkerne führt in der Protonen-Kernspintomographie bei geeigneter Bildgebungssequenz (etwa T₁-gewichteter Spinecho-Sequenz) zu einer Erhöhung der Signalintensität und damit 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/mmole·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. Gadopentetat-Dimeglumin führt zu einer Kontrastverstärkung und erleichtert die Darstellung anormaler Strukturen oder Läsio-

nen in verschiedenen Teilen des Körpers einschließlich des ZNS. Gadopentetat-Dimeglumin passiert die intakte Blut-Hirn-Schranke nicht. Bei geschädigter Blut-Hirn-Schranke kann die Gabe von Gadopentetat-Dimeglumin zu einer verbesserten Darstellung von pathologischen Veränderungen führen sowie von Läsionen mit anormaler Vaskularisation (oder solchen, die vermutlich Anomalitäten der Blut-Hirn-Schranke verursachen) im Gehirn (intrakranielle Läsionen), an der Wirbelsäule und umgebenden Geweben sowie Läsionen im Thorax, in den Beckenhöhlungen und im Retroperitonealraum. Darüber hinaus verbessert es die Tumorabgrenzung und erlaubt damit eine Bestimmung der Invasivität. Im normalen Gehirn oder in Läsionen, die keine anormale Vaskularisation aufweisen (z.B. Zysten, reife Operationsnarben), reichert sich Gadopentetat-Dimeglumin nicht an. Es kommt nicht bei allen Arten von pathologischen Prozessen zu einer Signalverstärkung, z.B. erfolgt bei geringgradigen Malignomen oder inaktiven MS-Plaques keine Verstärkung. Gadopentetat-Dimeglumin kann so zur Differentialdiagnose zwischen gesundem und pathologischem Gewebe, verschiedenen pathologischen Strukturen und zur Differenzierung von Tumoren und Tumorrezidiven und Narbengewebe verwendet werden.

Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung 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 Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung 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).

• Verteilung

Beim Menschen wurde eine dosisunabhängige Pharmakokinetik beobachtet. Nach intravenöser Gabe verteilt sich die Verbindung rasch im Extrazellulärraum und wird durch glomeruläre Filtration über die Nieren in unveränderter Form ausgeschieden. Der Anteil der extrarenalen Exkretion ist äußerst gering. 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 weder eine intakte Blut-Hirn- noch die Blut-Testis-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 Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung/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 Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung /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 unverändert glomerulär über die Nieren ausgeschieden. Bis 6 Stunden p. i. 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, bezogen auf 1,73 m², rund 120 ml/min und ist damit der von Inulin bzw. ⁵¹Cr-EDTA vergleichbar.

• 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. Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatininclearance < 20 ml/min) ist die Halbwertszeit auf bis zu 30 Stunden verlängert. Hier kann eine extrakorporale Hämodialyse erfolgen, da sonst ein unerwünscht langes Verweilen von Gadopentetat-Dimeglumin im Organismus zu erwarten wäre.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

• Systemische Toxizität

Aufgrund der Ergebnisse aus den akuten Toxizitätsstudien ist ein akutes Vergiftungsrisiko bei der Anwendung von Gadopentetat-Dimeglumin nicht gegeben. Experimentelle systemische Verträglichkeitsprüfungen mit Gadopentetat-Dimeglumin nach wiederholter täglicher intravenöser Verabreichung ergaben keine Befunde, die gegen die in der Regel einmalige diagnostische Verabreichung beim Menschen sprechen.

• Genotoxizität, Tumorgenität

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 Tumorgenitätsstudie an der Ratte konnten keine durch Gadopentetat-Dimeglumin 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 Gadopentetat-Dimeglumin wird das Risiko einer tumorigenen Wirkung für den Menschen nicht gesehen.

• Lokale Verträglichkeit und kontakt-sensibilisierendes Potential

Experimentelle Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von Gadopentetat-Dimeglumin 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 Gadopentetat-Dimeglumin. Die langfristigen klinischen Erfahrungen mit Gadopentetat-Dimeglumin zeigen jedoch, dass anaphylaktoide Reaktionen beim Menschen auftreten können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pentetat-Pentameglumin
Meglumin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten mit anderen Arzneimitteln sind bisher nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen des Behältnisses: Nach Öffnen des Behältnisses bleibt Magnevision® 0,5 mmol/ml Injektionslösung für die Dauer von 24 Stunden stabil. Der angegebene Zeitraum bezieht sich nicht auf die physikalisch-chemische Haltbarkeit, sondern auf eine mögliche mikrobiologische Kontamination.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 10 ml Injektionslösung **[N 1]**
Packung mit 1 Durchstechflasche zu 15 ml Injektionslösung **[N 1]**
Packung mit 1 Durchstechflasche zu 20 ml Injektionslösung **[N 1]**
Packungen mit 5 bzw. 10 Durchstechflaschen zu je 5, 10, 15, 20, 30 ml Injektionslösung
Packungen mit 10 Durchstechflaschen zu 100 ml

Farblose Durchstechflaschen, Typ 1 Glas (Ph.Eur.)

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.
Das abziehbare Etikett für die Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen ist in die Patientenakte einzukleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels zu ermöglichen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls zu dokumentieren.

7. INHABER DER ZULASSUNG

b.e.imaging.gmbh
Dr.-Rudolf-Eberle-Strasse 8 – 10
76534 Baden-Baden
Telefon: + 49(0)7223/9669 - 70
Telefax: + 49(0)7223/9669 - 53

8. ZULASSUNGSNUMMER

63615.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung
08. März 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
23. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt