

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Magnevist® 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 Magnevist 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 Magnevist kontrastreich dargestellt.

Kraniale und spinale magnetische Resonanztomographie (MRT)

Insbesondere zum Tumornachweis sowie zur weiteren differentialdiagnostischen Aufklärung bei Verdacht auf

- Meningiom,
- (Akustikus-) Neurinom,
- infiltrativ wachsende Tumore (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 Magnevist 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 Magnevist 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 Magnevist 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 Magnevist 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 Magnevist/kg Körpergewicht, bei Erwachsenen sogar 0,4 ml Magnevist/kg Körpergewicht, innerhalb von 30 Minuten mit anschließender MRT die Aussagekraft der Untersuchung erhöhen.

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

Maximaldosis: 0,6 ml (Erwachsene) oder 0,4 ml (Kinder) Magnevist/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 Magnevist 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 Aufnahmesequenzen zur ausreichenden Kontrastierung 0,4 ml Magnevist je kg Körpergewicht erforderlich sein.

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

Für die Darstellung von Gefäßen kann bei Erwachsenen in Abhängigkeit der Untersu-

chungstechnik und der zu untersuchenden Region die Maximaldosis erforderlich sein. Maximaldosis: 0,6 ml (Erwachsene) oder 0,4 ml (Kinder > 2 Jahre) Magnevist/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 Magnevist 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.

Zusammenfassung – Dosierungsempfehlungen/Maximaldosierung

0,2 ml Magnevist/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 Magnevist/kg Körpergewicht (entspr. 0,2 mmol/kg Körpergewicht)	Bei schwierigen Fragestellungen Maximaldosis bei Kindern (Alter > 2 Jahre)
0,6 ml Magnevist/kg Körpergewicht (entspr. 0,3 mmol/kg Körpergewicht)	Maximaldosis bei Erwachsenen für die Darstellung von Blutgefäßen

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Magnevist 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). Magnevist 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 Magnevist-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

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

Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr darf Magnevist 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 Magnevist-Injektionen nicht wiederholt werden, außer das Intervall zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

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

Magnevist darf ausschließlich intravenös angewendet werden. Eine Bolusinjektion ist möglich.

Hinweise für die Handhabung

Hinweise für die Anwendung der Durchstechflasche

Magnevist soll erst unmittelbar vor der Untersuchung in die Spritze aufgezogen werden. Der Gummistopfen darf nur einmal durchstochen 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.

Magnevist 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

Magnevist soll nicht intrathekal angewendet werden.

Überempfindlichkeit

Wie bei anderen Kontrastmitteln zur intravenösen Anwendung, können auch bei Magnevist anaphylaktoide/Überempfindlichkeits- oder andere idiosynchratische Reaktionen auftreten, die sich in Form von kardiovaskulären, respiratorischen und Hautreaktionen 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 Magnevist 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 abubrechen 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 Magnevist 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 Krampfanfalls bereitstehen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Magnevist 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. Magnevist 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 Magnevist 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 Magnevist bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion nur nach sorgfältiger Risiko/Nutzen-Abwägung angewendet werden.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von Magnevist kann nützlich sein, um Magnevist 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

Magnevist ist kontraindiziert bei Neugeborenen bis zu 4 Wochen (siehe Abschnitt 4.3). Aufgrund der unreifen Nierenfunktion bei Säuglingen bis zu 1 Jahr, darf Magnevist 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 Magnevist 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). Magnevist 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 Magnevist (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 Magnevist 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 Magnevist 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 Magnevist sind Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4)[§].

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 kontinuierliche 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 Hyperosmolarität der Lösung zurückzuführende Symptomatik denkbar:

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

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

Magnevist kann durch Hämodialyse eliminiert werden. Es gibt jedoch keine Belege dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention

Systemorganklasse	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		vorübergehende Veränderungen der Serumeisen- [§] und Serum-bilirubinwerte [§]
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, Enggefühl 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 Bilirubin
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, Gewebse Nekrose, Phlebitis, Thrombophlebitis, Parästhesie*, Schwellung*, Reizung*, Hämorrhagie* Erythem*, Beschwerden*	Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Thoraxschmerzen*, Unwohlsein*, Schüttelfrost, Schwitzen, vasovagale Reaktionen, Veränderungen (Anstieg oder Abfall) der Körpertemperatur, Fieber*, geschwollenes Gesicht* [§] , periphere Ödeme*, Müdigkeit*, Durst*

* Nebenwirkungen aus klinischen Studien

§ lebensbedrohliche oder tödliche Fälle wurden berichtet

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 Magnevist äußerst unwahrscheinlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paramagnetisches Kontrastmittel, ATC-Code: V08C A01

Magnevist ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die Kernspintomographie. Der

kontrasterhöhende 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 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 Wirk-

samkeit, 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. inhibito-

rische Wechselwirkung mit Enzymen (z. B. myokardiale Na⁺- und K⁺-ATPase) auf. Magnevist 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 Magnevist 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 Magnevist/kg) fällt der Plasmaspiegel nach der wenigen 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 Magnevist/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.

Magnevist 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 Magnevist 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 Magnevist nicht gegeben.

Experimentelle systemische Verträglichkeitsprüfungen mit Magnevist 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 Magnevist 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 Magnevist wird das Risiko einer tumorigenen Wirkung für den Menschen nicht gesehen.

Lokale Verträglichkeit und kontaktsensibilisierendes Potential

Experimentelle Untersuchungen zur lokalen Verträglichkeit von Magnevist 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 Magnevist.

Die langfristigen klinischen Erfahrungen mit Magnevist 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 Kontamination 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 Behältnisses

Durchstechflasche/Flasche

Durchstechflasche: Glas Typ I, farblos

Flasche: Glas Typ II, farblos

Verschluss: Chlorbutyl-Gummi
(Typ I)Verschlusskappe: Aluminium, farbige
PlastikkappeGlas-Fertigspritze

Glaszylinder: Glas Typ I, farblos

Kolbenstopfen: Chlorbutyl-Gummi,
schwarz (Typ I)

Spitzenverschluss: Chlorbutyl-Gummi

Luer-Lock-Adapter: Polykarbonat

Kunststoff-FertigspritzeKunststoffzylinder: Cycloolefinpolymer,
farblosKolbenstopfen: silikonisierter Brombutyl-
Gummi, grauSpitzenverschluss: thermoplastisches
Elastomer (TPE)Packungsgrößen5 Fertigspritzen (Glas/Kunststoff) zu je 10,
15 oder 20 ml; einzeln in Blister verpackte
Spritzen sind in Kartons zu fünf Spritzen
verpackt10 Durchstechflaschen zu je 5, 10, 15, 20
oder 30 ml

10 Flaschen zu je 100 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material 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 sicher-
zustellen. Die verwendete Dosis ist eben-
falls anzugeben. Falls elektronische Patien-
tenakten verwendet werden, sind die Arz-
neimittelbezeichnung, die Chargenbezeich-
nung und die Dosis darin zu dokumentieren.**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bayer Vital GmbH

51368 Leverkusen

Tel.: 0214/30-5 13 48

Fax: 0214/30-5 16 03

E-Mail: bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

14697.00.01

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

29. Dezember 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 22. Dezember 2009**10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt