

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Magnevist, 469 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr roztworu zawiera 469,01 mg (0,5 mmol) dimegluminy gadopentetonianu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony do diagnostyki, wyłącznie do podania dożylnego.

- Rezonans magnetyczny (ang. Magnetic Resonance Imaging - MRI) głowy i rdzenia kręgowego.

Szczególnie do uwidaczniania guzów oraz następczej diagnostyki różnicowej przy podejrzeniu oponiaka, nerwiaka osłonkowego (nerwu słuchowego), guzów naciekających (np. glejaka) i przerzutów; do uwidaczniania małych i (lub) izointensywnych guzów; przy podejrzeniu nawrotu po leczeniu operacyjnym lub radioterapii; w celu różnicowania rzadko występujących nowotworów, takich jak: naczyniaki płodowe, wyściółczaki i mikrogruczolaki przysadki; dla lepszego określenia topografii guzów pochodzenia pozamózgowego.

Dodatkowo w MRI rdzenia kręgowego: różnicowanie guzów wewnątrzrdzeniowych i zewnątrzrdzeniowych; uwidacznianie guzów litych i torbielowatych w rdzeniu; określenie topografii guza wewnątrzrdzeniowego.

- MRI całego ciała

Badania obejmują twarzoczaszkę, okolice szyi, klatkę piersiową wraz z sercem i jamę brzuszną, piersi u kobiet, miednicę, układ kostno-stawowy oraz naczynia całego ciała.

Magnevist umożliwia uzyskanie informacji diagnostycznej służącej zwłaszcza:

- potwierdzeniu lub wykluczeniu guzów, nacieków i zmian naczyniowych;
- określeniu topografii i granic tych zmian;
- różnicowaniu struktury wewnętrznej zmian chorobowych;
- ocenie stanu krążenia w prawidłowych i chorobowo zmienionych tkankach,
- różnicowaniu guza i tkanek bliznowatych po zakończeniu leczenia,
- rozpoznaniu nawracającej dyskopatii po zabiegu operacyjnym,
- ilościowej ocenie czynności nerek, z diagnostyką anatomiczną narządu wyłącznie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

4.2.1 Sposób podawania

Magnevist należy podawać wyłącznie we wstrzyknięciu dożylnym, zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 6.6.

4.2.2 Dawkowanie

Dorośli

- **MRI głowy i rdzenia kręgowego**

0,2 ml/kg mc. produktu Magnevist (równowartość 0,1 mmol dimegluminy gadopentetonianu na kilogram masy ciała).

Maksymalna jednorazowa dawka produktu Magnevist: 0,6 ml/kg mc.

- **MRI całego ciała**

0,2 ml/kg mc. produktu Magnevist.

Maksymalna jednorazowa dawka produktu Magnevist: 0,6 ml/kg mc.

4.2.3 Dodatkowe informacje dotyczące specjalnych grup pacjentów

Dzieci i młodzież

Dzieci: 0,2 ml produktu Magnevist na kilogram masy ciała.

Maksymalna jednorazowa dawka: 0,4 ml produktu Magnevist na kilogram masy ciała.

Dzieci poniżej dwóch lat: ograniczone doświadczenie w badaniu MRI całego ciała.

U dzieci poniżej dwóch lat, aby uniknąć obrażeń, zalecaną dawkę należy podawać ręcznie, a nie za pomocą strzykawki automatycznej.

Zaburzenia czynności nerek

Magnevist jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) i (lub) z ostrym uszkodzeniem nerek oraz u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby (patrz punkt 4.3). Magnevist może być stosowany tylko po wnikliwej analizie stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($GFR < 30\text{--}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), w dawkach nie większych niż 0,2 ml/kg mc. (0,1 mmol/kg mc.) (patrz punkt 4.4). Podczas jednego badania nie należy stosować więcej niż jednej dawki produktu leczniczego. Z uwagi na brak danych dotyczących wielokrotnego podania leku, nie należy stosować produktu Magnevist w odstępach czasu mniejszych, niż co najmniej 7 dni.

- Noworodki do 4. tygodnia życia, niemowlęta do 1. roku życia i dzieci

Magnevist jest przeciwwskazany do stosowania u noworodków do 4. tygodnia życia (patrz punkt 4.3). Z uwagi na niewystarczająco rozwiniętą czynność nerek u niemowląt do 1. roku życia, Magnevist powinien być stosowany w tej grupie pacjentów jedynie po starannym rozważeniu, w dawce nie większej niż 0,2 ml/kg mc (0,1 mmol/kg mc.). Podczas jednego badania nie należy stosować więcej niż jednej dawki leku. Z uwagi na brak danych dotyczących wielokrotnego podania leku, nie należy stosować leku Magnevist w odstępach czasu mniejszych, niż co najmniej 7 dni.

Badanie całego ciała metodą NMR z podaniem kontrastu nie jest zalecane u dzieci poniżej 6. miesiąca życia.

- Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Podczas stosowania produktu u pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki, należy jednak zachować ostrożność (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

Magnevist jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR <30ml/min/1,73 m²) i (lub) z ostrym uszkodzeniem nerek, u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby, u których wykonano lub planuje się przeszczepienie wątroby oraz u noworodków do 4. tygodnia życia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Nadwrażliwość

Należy szczególnie uważnie oszacować stosunek korzyści do ryzyka w przypadku pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na jakikolwiek ze składników produktu Magnevist.

Jak w przypadku innych środków kontrastowych podawanych dożylnie, podanie produktu Magnevist może być związane z wystąpieniem reakcji rzekomoanafilaktycznych / nadwrażliwości lub innych reakcji idiosynkrazji, charakteryzujących się odpowiedzią ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego lub skóry, obejmujących ostre reakcje w tym wstrząs.

Ryzyko reakcji nadwrażliwości jest większe w przypadku:

- wcześniejszej reakcji po podaniu środków kontrastowych,
- astmy oskrzelowej w wywiadzie,
- zaburzeń alergicznych w wywiadzie.

U pacjentów ze skłonnością do alergii (zwłaszcza w przypadkach wymienionych powyżej w wywiadzie) decyzja dotycząca zastosowania produktu Magnevist musi być podjęta po szczególnie rozważnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Większość z tych reakcji występuje w ciągu co najmniej pół godziny po podaniu środka kontrastowego. Dlatego zaleca się obserwację pacjenta po zakończeniu badania.

Konieczny jest dostęp do leków do leczenia reakcji nadwrażliwości, jak również gotowość do zastosowania działań doraźnych.

Rzadko mogą wystąpić reakcje opóźnione (po kilku godzinach lub po kilku dniach) (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z chorobą układu sercowo-naczyniowego są w grupie podwyższonego ryzyka poważnych, ostrych reakcji nadwrażliwości prowadzących nawet do zgonu.

- Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Przed podaniem produktu Magnevist u wszystkich pacjentów należy wykonać badania laboratoryjne w kierunku dysfunkcji nerek.

Odnotowano przypadki nerkopochodnego zwłóknienia układowego (NSF) związane z zastosowaniem dimegluminy gadopentetonianu lub niektórych innych środków cieniujących zawierających związki gadolinu u pacjentów z ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek (GFR <30ml/min/1,73m²) i (lub) z ostrym uszkodzeniem nerek. Z tego powodu u tych pacjentów przeciwwskazane jest stosowanie produktu Magnevist (patrz punkt 4.3). Pacjenci poddani zabiegowi przeszczepienia wątroby są szczególnie narażeni, ponieważ ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek w tej grupie

pacjentów jest wysokie. Dlatego też Magnevist nie powinien być stosowany u pacjentów w okołoperacyjnym okresie przeszczepienia wątroby oraz u noworodków (patrz punkt 4.3). Brak danych na temat przypadków występowania NSF u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR 30-59 ml/min/1,73m²). Z tego względu zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu Magnevist w tej grupie pacjentów.

Hemodializa na krótko po zastosowaniu produktu Magnevist u pacjentów hemodializowanych może być pomocna w usuwaniu produktu Magnevist z organizmu. Nie ma dowodów, że rozpoczęcie hemodializy u pozostałych, niedializowanych pacjentów zapobiega lub leczy NSF.

- Noworodki i niemowlęta

Magnevist jest przeciwwskazany u noworodków do 4. tygodnia życia (patrz punkt 4.3). Ze względu na nie w pełni rozwiniętą czynność nerek u niemowląt do 1. roku życia, produkt Magnevist należy stosować u tych pacjentów jedynie po starannym rozważeniu.

1

- Pacjenci w podeszłym wieku

Z uwagi na zmniejszoną eliminację dimegluminy gadopentetonianu u osób w podeszłym wieku, należy badać pacjentów w wieku 65 lat i powyżej w kierunku dysfunkcji nerek.

- Napady drgawkowe

W rzadkich przypadkach obserwowano zwiększone ryzyko napadów drgawkowych w związku z podaniem środka kontrastowego Magnevist u pacjentów z napadami drgawkowymi lub zmianami wewnątrzczaszkowymi (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotychczas nie są znane interakcje z innymi lekami.

- Wpływ na wyniki testów diagnostycznych

Wynik oznaczenia stężenia żelaza w osoczu metodą kompleksometryczną (używając np. batofenantroliny) uzyskanego z krwi pobranej w ciągu 24 godzin po podaniu produktu Magnevist może być zaniżony, gdyż roztwór środka kontrastowego zawiera wolny DTPA.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania dimegluminy gadopentetonianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Magnevist nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli stan kliniczny kobiety nie wskazuje na konieczność stosowania dimegluminy gadopentetonianu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy dimegluminy gadopentetonian przenika do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie dimegluminy gadopentetonianu do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Pacjentka nie powinna karmić piersią przez co najmniej 24 godziny po podaniu produktu Magnevist.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Magnevist jest opracowany w oparciu o dane uzyskane od 11 000 pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych i z monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

U pacjentów otrzymujących produkt Magnevist najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 0,4\%$) są:

- różne reakcje w miejscu podania,
- bóle głowy,
- nudności.

Większość działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych miało przebieg łagodny lub umiarkowany.

Najcięższymi działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów otrzymujących Magnevist są:

- nerkopochodne zwłóknienie układowe (NSF),
- reakcja rzekomoanafilaktyczna / wstrząs rzekomoanafilaktyczny.

Rzadko obserwowano opóźnione reakcje nadwrażliwości / rzekomoanafilaktyczne (od kilku godzin do kilku dni) (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane w formie tabelarycznej

Działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu produktu Magnevist są przedstawione w poniższej tabeli. Terminologia działań niepożądanych oparta jest na systemie klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W celu opisanego określonych reakcji oraz ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

Działania niepożądane zgłoszone w trakcie badań klinicznych zostały wymienione zgodnie z częstością występowania, którą pogrupowano według konwencji: niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$). Działania niepożądane zaobserwowane jedynie po wprowadzeniu produktu do obrotu, dla których częstość występowania nie mogła być określona, zostały przedstawione w kolumnie zatytułowanej „Częstość nieznana”.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłoszone w trakcie badań klinicznych lub po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			podwyższony poziom żelaza w surowicy*

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość / reakcja rzekomoanafilaktyczna (np. wstrząs rzekomoanafilaktyczny*, reakcja rzekomoanafilaktyczna ^{§*} , reakcje nadwrażliwości ^{§*} , wstrząs ^{§*} , niedociśnienie ^{§*} , zapalenie spojówek, utrata przytomności ^{§*} , ucisk w gardle*, kichanie, pokrzywka, świąd, wysypka, rumień, duszność*, zatrzymanie oddechu ^{§*} , skurcz oskrzeli ^{§*} , świszczący oddech, skurcz krtani ^{§*} , obrzęk krtani ^{§*} , obrzęk gardła ^{§*} , sinica ^{§*} , katar [§] , obrzęk naczynioruchowy ^{§*} , obrzęk twarzy*, odruch częstoskurczu [§])	
Zaburzenia psychiczne		dezorientacja	niepokój, dezorientacja
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	drgawki*, parestezje, uczucie palenia, drżenie mięśni	śpiączka*, ospałość*, zaburzenia mowy, omamy węchowe
Zaburzenia oka			zaburzenia wzroku, ból oka, łzawienie
Zaburzenia ucha i błędnika			zaburzenia słuchu, ból ucha
Zaburzenia serca		tachykardia*, niemierność	zatrzymanie akcji serca*, zwolnienie akcji serca / bradykardia*
Zaburzenia naczyniowe		zakrzepowe zapalenie żył, wypieki na twarzy, rozszerzenie naczyń	omdlenie*, reakcja wazowagalna, wzrost ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		podrażnienie gardła, ból gardła i krtani / dyskomfort gardła, kaszel	niewydolność oddechowa, zwiększenie częstości oddechów lub zmniejszenie częstości oddechów, obrzęk płuc*

Klasyfikacja układów i narządów	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, nudności	ból brzucha, dolegliwości brzucha, biegunka, ból zęba, uczucie suchości w ustach, ból tkanki miękkiej w ustach i parestezje	ślinotok
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			podwyższony poziom bilirubiny we krwi, podwyższona aktywność enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			nerkopochnode zwłóknienie układowe (NSF)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból kończyn	ból kręgosłupa, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			ostra niewydolność nerek*, **, zwiększone stężenie kreatyniny**, nietrzymanie moczu, parcie na mocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	ból, uczucie ciepła, uczucie zimna, reakcje w miejscu podania (np. uczucie zimna w miejscu podania, parestezje, opuchlizna, ciepło, ból, obrzęk, podrażnienie, krwotok, rumień, dyskomfort, martwica [§] , zakrzepowe zapalenie żył [§] , zapalenie żył [§] , zapalenie [§] , wybroczyny [§])	ból w klatce piersiowej, gorączka, obrzęki obwodowe, złe samopoczucie, zmęczenie, pragnienie, niemoc	dreszcze, pocenie się, podwyższona temperatura ciała lub obniżona temperatura ciała

* Zgłaszano przypadki zagrożenia życia i (lub) przypadki zgonów.

** U pacjentów z występującą wcześniej niewydolnością nerek.

§ Reakcje zidentyfikowane po wprowadzeniu produktu na rynek (częstość nieznana).

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów z niewydolnością nerek zależną od dializy, którym podawano Magnevist, często obserwowano opóźnione i przemijające reakcje podobne do zapalenia, takie jak gorączka, dreszcze, podwyższenie poziomu białka C-reaktywnego. Pacjenci ci przechodzili badanie MRI z zastosowaniem produktu Magnevist w przeddzień hemodializy. Zgłaszano przypadki nerkopochnodego zwłóknienia układowego (NSF) podczas stosowania produktu Magnevist (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02 222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

W przypadku nieumyślnego przedawkowania, w ramach środków ostrożności zaleca się kontrolę czynności nerek u pacjentów z niewydolnością nerek.

Magnevist może zostać usunięty z organizmu drogą hemodializy. Nie ma natomiast danych potwierdzających, że hemodializa zapobiega wystąpieniu nerkopochodnego zwłóknienia układowego (NSF).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki kontrastowe do badania metodą rezonansu magnetycznego
Kod ATC: V 08 CA 01

Magnevist jest paramagnetycznym środkiem kontrastowym do badań z zastosowaniem rezonansu magnetycznego. Wzmocnienie kontrastowe obrazu powoduje sól dwu-N-metyloglukaminowa kwasu gadopentetowego, dimeglumina, związek kompleksowy gadolinu i kwasu pentetowego (kwas dietylenotriamino-pentaoctowy = DTPA). Przy odpowiedniej technice badania zastosowanej w MRI (np. sekwencja T₁-zależna spin-echo gradientowe), jon gadolinu powoduje skrócenie czasu spin-siatka relaksacji wzbudzonych jąder atomowych i w następstwie wzmocnienie intensywności sygnału od momentu zakontrastowania badanych tkanek.

Gadopentetonian dimegluminy jest silnym związkiem paramagnetycznym, który powoduje wyraźne skrócenie czasów relaksacji nawet w niewielkich stężeniach. Efektywność paramagnetyczna, skrócenie czasu relaksacji, zależy od wpływu na czas relaksacji w sekwencji spin-siatka protonów w osoczu i wynosi około 4,95 l/mmol/s oraz tylko w niewielkim stopniu zależy od siły pola magnetycznego.

DTPA tworzy trwałe kompleksy z paramagnetycznym jonem gadolinu, charakteryzujący się wyjątkowo dużą stabilnością w warunkach *in vivo* i *in vitro* (log K=22-23). Gadopentetonian dimegluminy, dimeglumina, jest bardzo dobrze rozpuszczalna w wodzie, wysoce hydrofilna; współczynnik dystrybucji między n-butanołem a buforem o pH 7,6 wynosi około 0,0001. Związek nie wykazuje szczególnych właściwości wiązania białek lub hamującego wpływu na czynność enzymów (np. Na⁺ i K⁺ ATP-azy mięśnia sercowego). Magnevist nie aktywuje układu dopełniacza i prawdopodobnie dlatego rzadko wywołuje reakcje rzekomoanafilaktyczne.

W badaniach *in vitro*, w których zastosowano gadopentetonian dimegluminy, dimegluminę w dużych stężeniach i długotrwałą inkubację, stwierdzono nieznaczny wpływ na morfologię erytrocytów. Po dożylnym podaniu środka kontrastowego Magnevist ludziom, odwracalny proces może prowadzić do słabej hemolizy wewnątrznaczyniowej, co tłumaczy niewielki wzrost stężenia bilirubiny i żelaza w surowicy sporadycznie obserwowany w pierwszych godzinach po wstrzyknięciu.

Właściwości fizyko-chemiczne 0,5 mmol/ml roztworu środka kontrastowego Magnevist przedstawia poniższa tabelka:

Magnevist 0,5 mmol/ml	
Stężenie środka kontrastowego (mg/ml)	469
Osmolalność (Osm/kg H ₂ O) w temp. 37°C	1,96
Lepkość (mPa·s)	
w temp. 20°C	4,9
w temp. 37°C	2,9
Gęstość (g/ml)	
w temp. 20°C	1,210
w temp. 37°C	1,195
pH	7,0-7,9

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Gadopentetonian dimegluminy w organizmie wykazuje podobne właściwości jak inne biologicznie nieczynne substancje o dużej hydrofilności (np. mannitol, inulina).

Farmakokinetyka w organizmie człowieka nie zależy od dawki.

- **Dystrybucja**

Po podaniu dożylnym związek ulega szybkiej dystrybucji do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Po podaniu dawki 0,25 mmol dimegluminy gadopentetonianu /kg mc. (=0,5 ml środka kontrastowego Magnevist/kg), poziom w osoczu zmniejsza się po wczesnej fazie dystrybucji trwającej kilka minut z okresem półtrwania wynoszącym około 90 minut, identycznym jak współczynnik wydalania przez nerki. Po podaniu dawki 0,1 mmol/kg mc. (=0,2 ml środka kontrastowego Magnevist/kg), po 3 minutach od wstrzyknięcia stężenie dimegluminy gadopentetonianu w osoczu wynosiło 0,6 mmol/l, a po 60 minutach 0,24 mmol/l.

Po siedmiu dniach od dożylnego podania znakowanego dimegluminy gadopentetonianu, w innych częściach ciała zarówno szczurów jak i psów oznaczono znacznie mniej niż 1% podanej dawki. Względnie największe stężenie związku oznaczono w nerkach, gdzie występował w postaci niezmiennego kompleksu gadolinu.

Związek nie przenika przez barierę krew-jądra. Nieznaczna ilość związku, która przenika przez łożysko jest szybko wydalana przez płód.

- **Metabolizm**

Nie stwierdzono produktów rozkładu paramagnetycznego jonu ani obecności żadnych metabolitów.

- **Wydalenie**

Gadopentetonian dimegluminy jest wydalany przez nerki w postaci niezmiennego w mechanizmie filtracji kłębuszkowej. Wydalenie pozanerkowe jest bardzo małe.

Średnio 83% dawki jest wydalane przez nerki w ciągu 6 godzin po wstrzyknięciu. Około 91% dawki oznaczono w moczu w ciągu pierwszych 24 godzin. Po 5 dniach od podania dożylnego mniej niż 1% dawki zostało wydalone z kałem. Klirens nerkowy dimegluminy gadopentetonianu w odniesieniu do 1,73 m² powierzchni ciała wynosi około 120 ml/min, jest zatem porównywalny z klirensem inuliny lub ⁵¹Cr-EDTA.

Magnevist jest wydalany przez nerki, a jego klirens ulega w spodziewany sposób zmniejszeniu wraz z wiekiem z powodu związanego z wiekiem fizjologicznego obniżenia czynności nerek. Ilość wykrywanego w moczu produktu Magnevist jest podobna jak u pacjentów niebędących w podeszłym wieku.

- Charakterystyka związku w organizmie pacjenta

Gadopentetonian dimegluminy jest całkowicie wydalany przez nerki nawet przy zaburzonej ich czynności (klirens kreatyniny >20 ml/min); jego okres półtrwania w osoczu zwiększa się w zależności od stopnia niewydolności nerek; nie obserwowano zwiększonego wydalania pozanerkowego.

Ze względu na wydłużony (do 30 godzin) okres półtrwania przy znacznej niewydolności nerek (klirens kreatyniny <20 ml/min), gadopentetonian dimegluminy można usunąć za pomocą hemodializy pozaustrojowej.

Populacja pediatryczna

Parametry farmakokinetyczne gadopentetonianu w badaniu u dzieci po 2. miesiącu życia do 2. roku życia (znormalizowany względem masy ciała klirens, objętość dystrybucji, pole powierzchni pod krzywą zależności stężenie – czas i końcowy okres półtrwania) były podobne do obserwowanych u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne oparte na badaniach bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności, genotoksyczności, działania karcynogennego lub toksycznego wpływu na rozmnażanie, nie wykazują ryzyka dla ludzi.

Badania prowadzone na zwierzętach nie wykazywały działania teratogennego lub embriotoksycznego produktu Magnevist po jego podaniu w trakcie ciąży.

- Toksyczność

Ryzyko ostrego zatrucia po podaniu środka kontrastowego Magnevist, zgodnie z wynikami prowadzonych badań ostrej toksyczności, jest mało prawdopodobne.

Eksperymentalne badania tolerancji układowej, prowadzone po wielokrotnym dożylnym podawaniu środka kontrastowego w ciągu doby wykazały, że produkt Magnevist może być jednorazowo podawany w celach diagnostycznych u ludzi.

- Genotoksyczność, rakotwórczość

Wyniki badań nad toksycznym działaniem dimegluminy gadopentetonianu na geny (mutacje genowe, chromosomowe i genomowe) prowadzone w warunkach *in vivo* i *in vitro*, nie wykazały potencjału mutagennego.

W badaniach nad rakotwórczością prowadzonych na szczurach nie obserwowano nowotworów zależnych od środka kontrastowego Magnevist. W związku z powyższym oraz w związku z brakiem wpływu genotoksycznego i brakiem toksycznego wpływu na szybko rosnące tkanki, a także biorąc pod uwagę farmakokinetykę oraz fakt, że Magnevist stosowany jest jednorazowo, nie ma dowodów ryzyka rakotwórczego działania u ludzi.

- Toksyczny wpływ na rozród

Badania toksykologiczne dotyczące rozrodu po podaniu produktu Magnevist nie wykazały działania teratogennego podczas ciąży.

Po codziennym podawaniu ciężarnym szczurom przez 10 dni dawki 12,5 raza większej, a ciężarnym królikom przez 13 dni dawki co najmniej 7,5 razy większej od dawki zalecanej dla ludzi na kg masy ciała występowało nieznaczne opóźnienie rozwoju płodu i kostnienia.

- Tolerancja miejscowa i właściwości uczulające

Badania tolerancji miejscowej środka kontrastowego Magnevist, prowadzone po jednokrotnym i wielokrotnym podaniu dożylnym oraz jednokrotnym podaniu dotętnicznym, nie wskazują na ryzyko miejscowych objawów niepożądanych w naczyniach krwionośnych u ludzi. Badania tolerancji miejscowej po jednokrotnym pozanaczyniowym, podskórnym lub domięśniowym podaniu wykazały, że po nieumyślnym podaniu pozanaczyniowym, w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić niewielkie reakcje nietolerancji miejscowej.

W badaniach nie stwierdzono kontaktowego uczulenia na produkt Magnevist.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Pentaoctan megluminy
Meglumina
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z powodu braku badań niezgodności farmaceutycznych, tego produktu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

5 lat

- Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania

Po pierwszym otwarciu fiolki / butelki produkt Magnevist zachowuje stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez 24 godziny w temperaturze nie przekraczającej 30 °C. Później produkt trzeba wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić od światła.
Fiolki i butelki przechowywać w tekturowym opakowaniu zewnętrznym.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowań

1 fiolka	5 ml
1 fiolka	10 ml
1 fiolka	15 ml
1 fiolka	20 ml
1 fiolka	30 ml
10 fiolek	20 ml
10 fiolek	30 ml
1 butelka	100 ml
10 butelek	100 ml

Fiolki: szkło typu I, bezbarwne
Butelki: szkło typu II, bezbarwne
Korek: guma bromobutyłowa
Kapsel: aluminium, polipropylenowa zatyczka

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt nie wymaga ochrony przed światłem w trakcie przygotowywania. Dalsze informacje patrz punkt 4.4.

Ocena wzrokowa

Przed użyciem produkt należy poddać ocenie wzrokowej.

Nie należy używać produktu Magnevist w przypadku istotnego odbarwienia, obecności cząsteczek stałych lub uszkodzenia opakowania.

Fiolki

Produkt Magnevist należy pobrać z opakowania do strzykawki bezpośrednio przed podaniem.

Nie należy nigdy przekłuwać gumowej zatyczki więcej niż raz.

Produkt niewykorzystany w czasie jednego badania należy wyrzucić.

Opakowania o dużej objętości

Dodatkowo, przy stosowaniu butelek do infuzji zawierających 50 lub 100 ml stosuje się następujące zalecenia:

Produkt można podawać tylko przy użyciu środków zatwierdzonych procedurą zapewniającą sterylność środka kontrastowego. Należy przestrzegać instrukcji podanych przez producenta sprzętu. U dzieci poniżej dwóch lat wymaganą dawkę należy podać ręcznie a nie stosować strzykawki automatycznej, aby uniknąć zranienia.

Niewykorzystany produkt Magnevist pozostały w otwartych pojemnikach należy wyrzucić na koniec dnia badań (maksymalnie do 24 godzin).

Dalsze informacje patrz również punkt 6.3.

Zerwaną z fiolki lub butelki etykietę należy przykleić w karcie pacjenta w celu umożliwienia właściwej rejestracji zastosowanego produktu leczniczego zawierającego gadolin. Należy również odnotować dawkę. Jeżeli stosowane są elektroniczne karty pacjenta należy wpisać w rejestr pacjenta nazwę produktu, numer serii oraz dawkę.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMERY POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

2793/Z
R/0602

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

01.02.1993 r.

26.03.1999 r.

29.04.2004 r.

29.04.2005 r.

20.06.2008 r.

12.04.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**