

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MAGNEVIST 469 mg/ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene: acido gadopentetico, sale dimegluminico 469 mg

Per gli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

▫ Risonanza magnetica a livello cerebrale e spinale

In particolare per la dimostrazione dei tumori e per la diagnosi differenziale nel sospetto di meningioma, neurinoma (acustico), tumori infiltranti (es. glioma) e metastasi;

per la dimostrazione di tumori di piccole dimensioni e/o isointensi;

nel sospetto di recidive dopo intervento chirurgico o radioterapia;

per la dimostrazione differenziata di forme neoplastiche rare quali emangioblastomi, ependimomi e adenomi ipofisari di piccole dimensioni;

per la più accurata determinazione della diffusione di tumori di origine non cerebrale.

Inoltre nella risonanza magnetica a livello spinale:

per la differenziazione dei tumori intra ed extra-midollari;

per la dimostrazione di elementi neoplastici solidi nella siringomielia accertata;

per la determinazione della diffusione intramidollare di neoplasie.

▫ Risonanza magnetica a livello corporeo, compresa la regione orecchio-naso-gola, lo spazio toracico ed addominale, la mammella, la pelvi e l'apparato locomotore attivo e passivo.

In particolare, Magnevist permette di ottenere l'informazione diagnostica:

per la dimostrazione o esclusione di tumori, infiammazioni e lesioni vascolari;

per la determinazione della diffusione e demarcazione di tali lesioni;

per la differenziazione della struttura interna delle lesioni;

per la valutazione della situazione circolatoria dei tessuti normali e dei tessuti patologicamente alterati;

per la differenziazione del tessuto tumorale e cicatriziale dopo terapia;

per il riconoscimento del prolasso del disco recidivante dopo intervento chirurgico;

per la valutazione semiquantitativa della funzionalità renale combinata con la diagnosi anatomica dell'organo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Informazioni generali

Il paziente deve essere digiuno da almeno due ore prima dell'esame.

La dose richiesta è somministrata per via endovenosa, anche con iniezione a bolo. Il miglioramento del contrasto può iniziare ad evidenziarsi immediatamente dopo. Il contrasto ottimale si osserva in genere entro un periodo di circa 45 minuti dall'iniezione di Magnevist.

Dove possibile, la somministrazione dell'agente di contrasto deve avvenire con il paziente in decubito orizzontale; al termine dell'iniezione, il paziente dovrebbe essere tenuto in osservazione per almeno mezz'ora.

Magnevist non dovrebbe essere aspirato nella siringa fino al momento immediatamente precedente l'uso.

Qualsiasi quantitativo di agente di contrasto non utilizzato nel corso dell'indagine deve essere scartato.

Le sequenze T₁ pesate risultano le più idonee all'ottenimento di un miglior effetto contrastografico nel corso di un esame eseguito con l'impiego di Magnevist.

Le raccomandazioni per l'uso di Magnevist si applicano indipendentemente dall'intensità di campo del magnete per valori compresi tra 0,14 Tesla e 1,5 Tesla.

Uso delle siringhe pre-riempite:

Le siringhe pre-riempite devono essere estratte dalla confezione e preparate per l'iniezione solo immediatamente prima dell'esame. Qualsiasi quantitativo di agente di contrasto non utilizzato nel corso dell'indagine deve essere scartato.

Uso della confezione da 100 ml:

Il mezzo di contrasto deve essere somministrato tramite un iniettore automatico, il cui impiego è proibito nei neonati e nei bambini piccoli (si veda il punto 4.9 Sovradosaggio).

Il tubo di raccordo dall'iniettore al paziente deve essere sostituito dopo ogni esame in quanto contaminato da sangue. Qualsiasi quantitativo di soluzione di mezzo di contrasto rimasta nel flacone, così come i tubi di raccordo e tutte le parti monouso dell'iniettore, devono essere scartati alla fine della giornata in cui sono stati impiegati.

Ogni ulteriore istruzione fornita dal produttore dell'apparecchiatura dovrà essere inoltre rispettata.

▫ Indagine a livello cerebrospinale

Le seguenti direttive riguardanti il dosaggio sono applicabili agli adulti e bambini (inclusi i neonati ed i bambini piccoli).

Generalmente una dose di 0,2 ml di Magnevist per kg di peso corporeo è sufficiente per ottenere una buona opacizzazione e per rispondere al quesito diagnostico.

Se vi fosse ancora il forte sospetto della presenza di una lesione pur dopo un reperto RM negativo, un'ulteriore iniezione della stessa dose iniziale o, negli adulti, anche di 0,4 ml di Magnevist per kg di peso corporeo entro 30 minuti seguita immediatamente da un'altra indagine RM può aumentare la resa diagnostica dell'esame.

Per l'esclusione di metastasi o recidive tumorali negli adulti, la somministrazione di 0,6 ml di Magnevist per kg di peso corporeo offre spesso una maggiore definizione diagnostica.

▫ Indagine a livello corporeo

Le seguenti direttive riguardanti il dosaggio sono applicabili agli adulti e bambini. L'esperienza nell'indagine a livello corporeo nei bambini di età inferiore ai due anni di età è limitata.

Generalmente la somministrazione di 0,2 ml di Magnevist per kg di peso corporeo è sufficiente per ottenere una buona opacizzazione e per rispondere al quesito diagnostico.

In casi particolari, ad es. in presenza di lesioni scarsamente vascolarizzate e/o di uno spazio extracellulare ridotto, potrebbe rivelarsi più utile la somministrazione di 0,4 ml di Magnevist per kg di peso corporeo per ottenere un adeguato effetto di contrasto specialmente con impiego di sequenze di ripresa non eccessivamente pesate in T₁.

Nella necessità di escludere una lesione o una recidiva di tumore nell'adulto, la somministrazione di 0,6 ml di Magnevist per kg di peso corporeo può offrire una più elevata definizione diagnostica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento.

L'uso di Magnevist è controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/min/1,73m²).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

L'impiego di Magnevist nei pazienti con predisposizione allergica deve essere valutato attentamente sotto il profilo del rapporto rischio/beneficio, in quanto in tali soggetti l'incidenza di reazioni di ipersensibilità è più frequente.

Funzionalità renale compromessa

Sono stati segnalati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'impiego di Magnevist e di altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con grave insufficienza renale (GFR < 30 ml/min/1,73m²). Magnevist, pertanto, non deve essere usato in questi pazienti (vedere sezione 4.3 per le controindicazioni).

Il rischio di sviluppo di NSF in pazienti con moderata insufficienza renale non è noto, pertanto Magnevist deve essere usato con cautela nei pazienti con moderata insufficienza renale (GFR 30-59 ml/min/1,73m²).

Tutti i pazienti, in particolare quelli di età superiore ai 65 anni, devono essere sottoposti a screening per la presenza di disfunzione renale, attraverso la raccolta dell'anamnesi e/o l'esecuzione di esami di laboratorio.

L'emodialisi poco dopo la somministrazione di Magnevist, nei pazienti già in dialisi, può essere utile nel rimuovere Magnevist dall'organismo. Non vi sono evidenze circa l'utilità di iniziare l'emodialisi per la prevenzione o il trattamento della NSF nei pazienti non ancora in dialisi.

Nessun ulteriore danno della funzione renale o altri eventi avversi attribuibili alla somministrazione dell'agente di contrasto sono stati osservati finora.

Particolarmente nei casi gravi, è tuttavia consigliabile rimuovere Magnevist dall'organismo con dialisi.

Neonati e bambini

A causa di una funzionalità renale non ancora matura, nei neonati e nei bambini fino a 1 anno di età Magnevist deve essere usato solo dopo accurata valutazione.

Dovranno essere adottate le usuali precauzioni seguite in corso d'esame con tomografia a risonanza magnetica, come l'esclusione di pazienti portatori di pacemaker, di clip o punti ferromagnetici.

L'uso del farmaco è limitato agli Ospedali, Cliniche, Case di Cura ed ai Centri Diagnostici specializzati dotati di apparecchiature NMR.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La sideremia determinata con metodi complessometrici (es. batofenantrolina) potrebbe essere ridotta nelle 24 ore successive all'indagine con Magnevist a causa della presenza di acido pentetico libero nella soluzione dell'agente di contrasto.

Valori leggermente elevati di bilirubinemia e sideremia sono stati osservati in alcuni pazienti dopo somministrazione di Magnevist. Tuttavia, essi sono ritornati ai valori basali senza alcun sintomo entro le 24 ore.

4.6 Gravidanza e allattamento

Finora non è stata provata l'innocuità del Magnevist nelle pazienti in gravidanza. Di conseguenza, il suo impiego richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in donne gravide.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Magnevist non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Nausea e vomito ed anche reazioni di tipo allergico a livello cutaneo e delle mucose sono stati osservati occasionalmente dopo somministrazione di Magnevist.

I pazienti con predisposizione allergica possono manifestare con maggior frequenza reazioni di ipersensibilità. In rari casi possono manifestarsi reazioni di tipo anafilattoide fino allo shock.

E' di decisiva importanza per un pronto intervento nell'eventualità di incidenti da mezzo di contrasto avere familiarità con le pratiche di pronto soccorso.

Al fine di permettere contromisure immediate che devono essere prese in casi d'urgenza dovrebbero essere immediatamente disponibili farmaci appropriati e apparecchiature (per es. cannula per intubazione tracheale, apparecchiature per la respirazione artificiale).

Molto raramente, brevi sensazioni di moderato calore o dolore nel sito d'iniezione sono possibili in associazione con l'iniezione dell'agente di contrasto.

In rari casi, convulsioni sono state osservate dopo la somministrazione di Magnevist, tuttavia, una relazione causale sembra essere dubbia.

Manifestazioni transitorie di cefalea, vasodilatazione, vertigine, brividi e sincope sono state occasionalmente riferite in seguito alla somministrazione di Magnevist; una relazione causale non è stata stabilita.

In caso di somministrazione a bolo si può percepire una alterazione del gusto di breve durata.

L'iniezione paravascolare può causare dolore tissutale della durata di circa 20 minuti, a causa dell'iperosmolarità della soluzione iniettata. Non sono state osservate altre reazioni tissutali.

Sono stati segnalati casi di NSF con Magnevist.

4.9 Sovradosaggio

Nessun segno di intossicazione secondaria a sovradosaggio è stata fino ad ora osservata o riportata nel corso dell'uso clinico. Sulla base dei risultati degli studi di tossicità acuta, il rischio di intossicazione acuta a seguito dell'uso di Magnevist negli adulti è altamente improbabile.

Quanto sopra è valido nei neonati e nei bambini piccoli solo se la dose di Magnevist specificata per questo gruppo di pazienti è iniettata a mano, escludendo l'impiego degli iniettori automatici.

Nel caso di un sovradosaggio accidentale o nei pazienti con funzionalità renale fortemente compromessa, Magnevist può essere eliminato mediante dialisi extracorporea.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Mezzi di contrasto per risonanza magnetica

Codice ATC: V08CA01

Magnevist è un agente di contrasto paramagnetico per la tomografia a risonanza magnetica (RM). L'effetto di intensificazione del contrasto è mediato dal sale dimegluminico dell'acido gadopentetico - complesso dell'acido gadopentetico e gadolinio (Gd DTPA). Usando un'appropriata sequenza di scansioni (ad es.: la tecnica spin-echo T₁ pesata) nella tomografia a risonanza magnetica protonica, lo ione gadolinio induce un accorciamento del tempo di rilassamento spin-reticolo dei nuclei eccitati causando un aumento dell'intensità del segnale e, quindi, un aumento del contrasto d'immagine di specifici tessuti.

Il gadopentetato è un composto altamente paramagnetico in grado di ridurre i tempi di rilassamento anche a basse concentrazioni. L'efficacia paramagnetica - cioè la rilassività determinata dall'influenza sul tempo di rilassamento dei protoni idrogeno in acqua è di circa 3,8 l/mmol/sec. a pH 7 e 39°C e dipende scarsamente dalla potenza del campo magnetico.

L'acido pentetico (DTPA) forma con lo ione paramagnetico gadolinio un complesso altamente stabile sia in vivo che in vitro (log K= 22-23). Il gadopentetato dimegluminico è un composto altamente solubile in acqua ed è estremamente idrofilo, con un coefficiente di ripartizione n-butanolo/soluzione tampone a pH 7,6 pari a circa 0,0001.

La sostanza non dimostra alcuna particolare affinità di legame con le proteine o interazione inibitoria con gli enzimi (ad. es. Na⁺ e K⁺ ATPasi miocardica). Magnevist non attiva il sistema del complemento e pertanto ha probabilmente un

potenziale molto basso di indurre reazioni anafilattoidi. Non è mai stata osservata alcuna interferenza sulla funzionalità renale.

Ad elevate concentrazioni e dopo incubazione prolungata, il gadopentetato ha fatto osservare un lieve effetto sulla morfologia degli eritrociti. A seguito della somministrazione endovenosa di Magnevist nell'uomo il processo, per quanto reversibile, potrebbe causare una debole emolisi intravascolare, il che potrebbe spiegare il lieve aumento della bilirubinemia e della sideremia occasionalmente osservato nelle prime ore successive all'iniezione.

I risultati delle sperimentazioni cliniche non hanno fornito alcuna evidenza di interferenza sullo stato generale di benessere o sulla funzionalità epatica, renale o cardiovascolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il comportamento cinetico del gadopentetato nell'organismo è simile a quello di altri composti altamente idrofili, biologicamente inerti (ad es. mannitolo o inulina).

Dopo somministrazione endovenosa il composto diffonde rapidamente negli spazi extracellulari ed è eliminato in forma immodificata per via renale per filtrazione glomerulare. La frazione eliminata per via extrarenale è estremamente ridotta. Nei 7 giorni successivi la somministrazione endovenosa di gadopentetato marcato in ratti e cani, molto meno dell'1% della dose somministrata viene rinvenuto negli altri distretti corporei.

Una concentrazione relativamente maggiore di sostanza sotto forma di complesso immodificato si ritrova nel rene. Il composto non penetra né passa la barriera ematoencefalica intatta o la barriera ematotesticolare. Le piccole quantità che oltrepassano la barriera placentare sono rapidamente eliminate dal feto.

La farmacocinetica osservata nell'uomo è di tipo dose-dipendente. Fino alla dose di 0,25 mmol di gadopentetato/kg peso corporeo (\approx 0,5 ml di Magnevist/kg), i livelli plasmatici decadono, dopo un'iniziale fase di distribuzione della durata di pochi minuti, con un'emivita di circa 90 min., identica al tasso di eliminazione renale. Ad una dose di 0,1 mmol di gadopentetato/kg (\approx 0,2 ml di Magnevist/kg), 0,6 mmol di gadopentetato/l di plasma sono misurabili 3 minuti dopo l'iniezione e 0,24 mmol di gadopentetato/l di plasma 60 min. dall'iniezione; una media dell'83% della dose è eliminata per via renale entro 6 ore dall'iniezione. Circa il 91% della dose viene recuperata con le urine entro le prime 24 ore. Entro i 5 giorni successivi alla somministrazione la dose eliminata con le feci è inferiore all'1%. Non è dimostrabile alcuna scissione dello ione paramagnetico o degradazione metabolica.

La clearance renale del gadopentetato riferita a $1,73 \text{ m}^2$ è di circa 120 ml/min. ed è quindi comparabile a quella dell'inulina o del $^{51}\text{Cr-EDTA}$.

Il gadopentetato è eliminato completamente per via renale anche in presenza di insufficienza renale (clearance della creatinina >20 ml/min.); l'emivita plasmatica aumenta in rapporto al grado di insufficienza renale, tuttavia non è stato osservato un aumento dell'eliminazione extrarenale.

A causa della prolungata emivita plasmatica (fino a 30 ore) in presenza di una forte compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <20 ml/min.) il gadopentetato dovrà essere eliminato con dialisi extracorporea.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tollerabilità sistemica dopo somministrazione endovenosa ripetuta non hanno rivelato alcuna indicazione contraria alla somministrazione in dose singola a scopo diagnostico nell'uomo.

Gli studi tossicologici sulla riproduzione condotti con Magnevist non hanno fornito alcuna indicazione su un potenziale effetto teratogeno o embriotossico dopo somministrazione di Magnevist in gravidanza.

Gli studi di tollerabilità locale dopo somministrazione endovenosa singola e ripetuta e dopo singola somministrazione intraarteriosa di Magnevist non offrono alcuna evidenza di effetti avversi locali a livello del sistema vascolare nell'uomo. Gli studi di tollerabilità locale dopo singola somministrazione paravenosa sottocutanea e intramuscolare hanno dimostrato che lievi reazioni di intollerabilità locale potrebbero insorgere nel sito di iniezione dopo somministrazione paravenosa accidentale.

Studi sugli effetti genotossici (test di mutazione genica, cromosomica e genomica) del sale dimegluminico dell'acido gadopentetico in vivo e in vitro non hanno dato indicazione di un potenziale mutagenico.

In uno studio di cancerogenesi eseguito con Magnevist nel ratto non sono stati osservati tumori correlati al composto. In conseguenza di tale evidenza, dell'assenza di effetti genotossici e considerando anche la farmacocinetica e l'assenza di indicazioni di effetti tossici sui tessuti a rapida crescita, come pure il fatto che Magnevist è somministrato una sola volta, non vi è rischio evidente di un effetto tumorigeno sull'uomo.

Studi sulla sensibilizzazione da contatto non hanno dato indicazioni di un potenziale sensibilizzante di Magnevist.

Studi negli animali hanno dimostrato che piccole quantità di Magnevist (meno dello 0,2% della dose somministrata) passano nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Meglumina, acido pentetico (DTPA), acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

Flaconi da 5 ml, 10 ml, 15 ml, 20 ml, 30 ml e 100 ml: 5 anni.

Siringhe preriempite da 10 ml, 15 ml e 20 ml: 5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Flaconcini da 5, 10, 15, 20 e 30 ml

- Flacone da 100 ml per uso con iniettori automatici
Flaconcini in vetro incolore, classe idrolitica I
Flacone in vetro incolore, classe idrolitica II
Tappo tipo I, in clorobutil-elastomero, nero; capsula in alluminio completamente rimovibile, con disco in propilene colorato
 - Siringhe pre-riempite da 10, 15 e 20 ml
Corpo in vetro incolore, classe idrolitica I
Tappo a stantuffo in clorobutil-elastomero, nero. Cappuccio di chiusura in clorobutil-elastomero, nero
- Confezioni:
- Scatola con 1 flac. 5 ml
 - Scatola con 1 flac. 10 ml
 - Scatola con 1 flac. 15 ml
 - Scatola con 1 flac. 20 ml
 - Scatola con 1 flac. 30 ml
 - Scatola con 1 flac. 100 ml
 - Scatola con 1 siringa pre-riempita da 10 ml
 - Scatola con 1 siringa pre-riempita da 15 ml
 - Scatola con 1 siringa pre-riempita da 20 ml

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Ogni quantitativo di soluzione di mezzo di contrasto non utilizzata nel corso della sessione diagnostica deve essere scartata (si veda anche il paragrafo 4.2).

Una volta che si sia aperto il flacone o preparata la siringa, Magnevist rimane stabile per l'intera giornata di esami. Il tempo indicato non si riferisce alla stabilità fisico-chimica, ma alla possibilità di contaminazione microbiologica.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Schering AG - Divisione Farmaceutica - Berlino (Germania)

Rappresentante per l'Italia: Schering S.p.A. – Via E. Schering 21 – 20090 Segrate (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

| | |
|---|-------------------|
| Scatola con 1 flac. 5 ml | AIC. N. 027074020 |
| Scatola con 1 flac. 10 ml | AIC. N. 027074032 |
| Scatola con 1 flac. 15 ml | AIC N. 027074044 |
| Scatola con 1 flac. 20 ml | AIC N. 027074018 |
| Scatola con 1 flac. 30 ml | AIC N. 027074083 |
| Scatola con 1 flac. 100 ml | AIC N. 027074095 |
| Scatola con 1 siringa pre-riempita da 10 ml | AIC N. 027074057 |
| Scatola con 1 siringa pre-riempita da 15 ml | AIC N. 027074069 |
| Scatola con 1 siringa pre-riempita da 20 ml | AIC N. 027074071 |

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

| | |
|--|-----------------------|
| Magnevist flac. da 20 ml: | 10.04.1990/01.06.2005 |
| Magnevist flac. da 5 ml, 10 ml, 15 ml: | 17.11.1995/01.06.2005 |

| | |
|--|-----------------------|
| Magnevist flac. da 30 e 100 ml: | 16.07.1999/01.06.2005 |
| Magnevist siringa pre riempita da 10, 15, 20 ml: | 16.07.1999/01.06.2005 |

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO