



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Magnevist® 0,5 mmol/ml, Injektionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff: Gadopentetat-Dimeglumin

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

Konzentration von Gadopentetat-Dimeglumin (mg/ml)	469
(mmol/ml)	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	4,9
bei 37 °C	2,9
Osmolalität (mOsm/kg H ₂ O)	1960
Dichte (g/ml)	
bei 20 °C	1,210
bei 37 °C	1,195

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum.

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

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 Durchführung zielgenauer Gewebeentnahmen (Biopsien) bei Knochentumoren,
- zur Differenzierung zwischen Rezidiv eines Bandscheibenprolapses und Narbengewebe,
- zur Darstellung von akut geschädigtem Herzmuskelgewebe.

4.2 Dosierung,

**Art und Dauer 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.

- Säuglinge und Kleinkinder bis zu 2 Jahren

Um einer versehentlichen Überdosierung vorzubeugen, ist bei dieser Patientengruppe die zu verabreichende Dosis per Hand zu applizieren (siehe auch Abschnitt 4.4 Warnhinweise).

- Diätempfehlungen

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

Art der Anwendung:

Magnevist darf ausschließlich intravenös angewandt werden.

Hinweise für die Handhabung

Hinweise für die Anwendung der Durchstechflasche:

Magnevist soll erst unmittelbar vor der Anwendung aufgezogen werden. Die in einem Untersuchungsgang nicht verbrauchte Kontrastmittellösung ist zu verwerfen.

Bei Anwendung der Fertigspritze gelten folgende Hinweise:

Die Fertigspritze soll erst unmittelbar vor der Untersuchung der Packung entnommen und für die Injektion vorbereitet 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.

Dosierung

Kraniale und spinale MRT

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder (einschließlich Säuglinge und Kleinkinder) 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.

Ganzkörper-MRT

Für Erwachsene, Jugendliche und Kinder 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 Aufnahme sequenzen 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 Untersuchungstechnik und der zu untersuchenden Region die Maximaldosis erforderlich sein.

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

Dosierungsempfehlungen/Maximaldosierung:

0,2 ml Magnevist/kg Körpergewicht	Normaldosis bei Erwachsenen und Kindern
0,4 ml Magnevist/kg Körpergewicht	Bei schwierigen Fragestellungen Maximaldosis bei Kindern
0,6 ml Magnevist/kg Körpergewicht	Maximaldosis bei Erwachsenen

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit (Allergie) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Magnevist ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min/1,73 m²).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Magnevist soll nicht intrathekal angewendet werden.

● **Überempfindlichkeit**

Bei allen Kontrastmitteln zur intravenösen Anwendung, so auch bei Magnevist, kön-

nen allergoide oder andere idiosynchratische Reaktionen auftreten, die sich in Form von kardiovaskulären, respiratorischen und Hautreaktionen manifestieren können, bis hin zum Schock (siehe auch Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Die meisten dieser Reaktionen treten innerhalb einer halben Stunde nach Gabe des Kontrastmittels auf. Wie bei anderen Kontrastmitteln derselben Klasse auch, können in seltenen Fällen Spätreaktionen auftreten (nach Stunden oder Tagen).

Das Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen ist in den folgenden Fällen erhöht:

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

Vor der Injektion eines Kontrastmittels sollte deswegen 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, die mit Betablockern behandelt werden:

Patienten, die mit Betablockern behandelt werden, könnten bei auftretenden Überempfindlichkeitsreaktionen auf die Behandlung mit Beta-Agonisten möglicherweise nicht ansprechen.

- bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen:

Bei dieser Patientengruppe können Überempfindlichkeitsreaktionen besonders schwerwiegend sein. Auch Todesfälle wurden berichtet. Insbesondere bei ernsthaften Herzerkrankungen (z. B. schwerer Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit) können Kreislaufreaktionen verstärkt werden.

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

● **Nierenfunktionsstörungen**

Bei allen Patienten, insbesondere Patienten über 65 Jahre, sollte anamnestisch und/oder durch Labortests das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung abgeklärt werden.

Magnevist ist dialysierbar.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Magnevist und anderen Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln sind bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR

<30 ml/min/1,73 m²) Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) beobachtet worden. Magnevist sollte daher bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 Kontraindikationen).

Bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter Nierenfunktion ist das Risiko für die Entstehung von NSF unbekannt, daher sollte bei dieser Patientengruppe (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) die Anwendung von Magnevist nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko Abwägung erfolgen.

Neugeborene und Kleinkinder

Bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu 1 Jahr sollte, aufgrund der Unreife der Nieren, Magnevist nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko Abwägung angewendet werden.

● **Säuglinge und Kleinkinder**

Bei Säuglingen und Kleinkindern verbietet sich der Einsatz eines automatischen Applikationssystems, um einer versehentlichen Überdosierung vorzubeugen. Die zu verabreichende Dosis ist bei dieser Patientengruppe per Hand zu verabreichen.

● **Zerebrale Krampfanfälle**

Bei Patienten mit Epilepsie, oder Hirnläsionen kann sich das Risiko von Krampfanfällen während der Untersuchung erhöhen, wie es selten im Zusammenhang mit der Magnevist Applikation beobachtet wurde. Bei diesen Patienten sollten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden (z. B. genaue Beobachtung) und die nötigen Geräte und Medikamente sollten für den Fall eines Krampfanfalls bereitstehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

● **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**

Die Unbedenklichkeit der Anwendung von Magnevist während der Schwangerschaft ist bisher nicht erwiesen. Daher sollte der Nutzen dieser Untersuchung gegen das eventuelle Risiko sorgfältig abgewogen werden.

Reproduktionstoxikologische Studien bei Tieren mit Magnevist ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes oder anderes embryotoxisches Potential nach Gabe von Magnevist während einer Schwangerschaft.

● **Stillzeit**

Eine geringe Menge von Magnevist (maximal 0,04 % der verabreichten Dosis) geht in die Muttermilch über. Aus den bisherigen Erfahrungen lässt sich für das gestillte Kind kein Risiko erkennen.



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

Die Einschätzungen der Häufigkeitsangaben basieren sowohl auf Daten, die in klinischen Studien an mehr als 13.000 Patienten vor und nach der Zulassung erhalten wurden, als auch auf Daten aus Spontanmeldungen nach der Zulassung.

Organsystem	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (< 1/1000)
Anaphylaktoide Reaktionen/Überempfindlichkeit		Quinckeödem, Konjunktivitis, Husten, Pruritus, Rhinitis, Niesen, Urtikaria, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Larynx- oder Pharynxödem, Hypotonie, Schock
Blut		vorübergehende Veränderungen der Serum-eisen- und Serumbilirubinwerte
Nervensystem	Schwindelgefühle, Kopfschmerzen, Parästhesien	Agitiertheit, Verwirrtheit, Seh-, Hör-, Sprach- und Geruchsstörungen, Konvulsionen, Tremor, Ohren- und Augenschmerzen, Asthenie, Koma, Somnolenz
Augen		Tränenfluss, Augenschmerzen
Herz-Kreislauf-System		Klinisch relevante vorübergehende Störungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks, Herzrhythmus- und Herzfunktionsstörungen sowie Herzstillstand
Gefäß-System		Kreislaufreaktionen, die mit peripherer Vasodilatation, nachfolgender Hypotonie und Synkope, Reflextachykardie, Kurzatmigkeit, Agitiertheit, Verwirrtheit und Zyanose einhergehen und bis zur Bewusstlosigkeit führen können
Respiratorisches System		Vorübergehende Veränderungen der Atemfrequenz, Kurzatmigkeit, Atemnot, Husten, Atemstillstand, Lungenödeme
Gastro-Intestinal-Trakt	Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Durchfall, Geschmacksstörungen, Mundtrockenheit, Speichelfluss
Hepatobiliäres System		vorübergehende Veränderungen der Leberenzymwerte
Haut- und Unterhautgewebe		Quinckeödem, Hautrötungen und Flush mit Vasodilatation, Urtikaria, Pruritus und Exantheme
Nieren und Harnwege		Harninkontinenz, akuter Harndrang, Erhöhung der Serumkreatininwerte und akutes Nierenversagen bei Patienten mit vorhandener Beeinträchtigung der Nierenfunktion
Allgemeinsymptome und lokale Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle	Hitzegefühl, Kopfschmerzen	Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Brustschmerzen, Unwohlsein, Schüttelfrost, Schwitzen, vasovagale Reaktionen, Veränderungen der Körpertemperatur, Fieber Extravasation mit lokalen Schmerzen, Kältegefühl, leichtes Wärmegefühl und Ödemen, die in der Regel folgenlos abklingen, Entzündungen, Gewebnekrose, Phlebitis, Thrombophlebitis

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Magnevist auftreten, sind in der Regel leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Es wurden aber auch schwerwiegende und lebensbedrohliche Reaktionen, auch Todesfälle, beobachtet.

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

Die am häufigsten beobachteten Reaktionen sind Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, Schmerzen, Wärme- oder Kältegefühl an der Injektionsstelle und allgemeines Wärmegefühl.

Spätreaktionen sind selten (siehe auch Abschnitt 4.4 Warnhinweise).

Fälle von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) wurden berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)
- Siehe Tabelle.

4.9 Überdosierung (> 0,3 mmol/kg)

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 Pulmonalarteriendrucks, Hypervolämie, osmotische Diurese, Dehydratation
- Lokal: Gefäßschmerz

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

Bei versehentlicher Überdosierung lässt sich Magnevist durch extrakorporale Hämodialyse aus dem Organismus entfernen.

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-gewichteter Spin-Echo-Verfahren) zu einer Erhöhung der Signalintensität und damit gegebenenfalls zu einer Bildkontrasterhöhung.

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

Das paramagnetische Gadoliniumion bildet mit der Pentetsäure (DTPA) einen festen Komplex mit einer äußerst hohen in-vivo- und in-vitro-Stabilität (log K = 22–23). Das Dimegluminsalz der Gadopentetsäure ist eine gut wasserlösliche, extrem hydrophile Verbindung mit einem Verteilungskoeffizienten zwischen n-Butanol und Puffer bei pH 7,6 von etwa 0,0001. Die Substanz weist keine nennenswerte Proteinbindung bzw. inhibitorische Wechselwirkung mit Enzymen (z. B. myokardiale Na⁺- und K⁺-ATPase) auf. 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 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 Magnevist/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 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.

● **Verstoffwechslung**

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

● **Ausscheidung**

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

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.

● **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.

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.

● **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 bedingte 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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Pentetat-Pentameglumin
- Meglumin
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dem Verfallsdatum der Durchstechflaschen liegt eine Haltbarkeitsdauer von 5 Jahren zugrunde.

Dem Verfallsdatum der Fertigspritze liegt eine Haltbarkeitsdauer von 3 Jahren zugrunde.

Nach Öffnen des Behältnisses bleibt Magnevist für die Dauer von 24 Stunden stabil. Der angegebene Zeitraum bezieht sich auf eine mögliche mikrobiologische Kontamination und nicht auf die physikalisch-chemische Haltbarkeit.

Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden, es sei denn, die Art des Öffnens schließt das Risiko mikrobieller Kontaminierung aus.

Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche(n) zu je 10 ml, 15 ml oder 20 ml.

5 Fertigspritzen zu je 10, 15 oder 20 ml.

10 Durchstechflaschen zu je 5, 10, 15, 20 oder 30 ml.

10 Flaschen zu 100 ml.

Flasche:

- Durchstechflasche: Glas Typ I, farblos
- Flasche: Glas Typ II, farblos
- Verschluss: Chlorierter Butylgummi (Typ I)
- Verschlusskappe: Aluminium, farbige Plastikcappe

**Fertigspritze:**

Glaskolben: Glas Typ I, farblos
Kolbenverschluss: Chlorierter Butylgummi,
schwarz (Typ I)

Spitzenverschluss: Chlorierter Butylgummi
Luer-Lock-Adapter: Polykarbonat

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Bayer Vital GmbH
D-51368 Leverkusen
Telefon: (0214) 30-5 13 48
Telefax: (0214) 30-5 15 98
E-Mail-Adresse:
bayer-vital@bayerhealthcare.com

8. Zulassungsnummer

14697.00.01

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

29. 12. 1992

10. Stand der Information

August 2007

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin