

Magnevist® 469,01 mg/mL
Gadopentetato de dimeglumina
Solución inyectable

Vía de Administración: intravenosa

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Magnevist 469,01 mg/mL Solución Inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de solución contiene 469,01 mg de gadopentetato de dimeglumina, equivalente a 78,63 mg de gadolinio.

Excipientes c.s.: pentetato de meglumina, meglumina y agua para inyectables.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección o infusión.

Solución límpida, de incolora a amarillo pálido.

Las propiedades fisicoquímicas de Magnevist se exponen a continuación:

Osmolalidad (Osm/kg H ₂ O) A 37 °C	1,96
Viscosidad (mPa·s) A 20 °C	4,9
A 37 °C	2,9
Valor del pH	7,0-7,9

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Áreas de aplicación

El presente medicamento es un agente de diagnóstico para uso intravenoso.

Después de la inyección intravenosa de Magnevist es posible tener mejores diagnósticos en comparación con las tomas sin medios de contraste (exploración nativa). Utilizando Magnevist se representan con gran contraste las áreas del cerebro con insuficiencia o ausencia de barrera hematoencefálica, las áreas del cuerpo que presentan flujo sanguíneo alterado (perfusión), así como áreas extracelulares modificadas.

Tomografía de resonancia magnética craneal y espinal (TRM)

Especialmente para comprobar la presencia de tumores así como para esclarecer, a través de un diagnóstico diferencial, en caso se sospeche que se padece de:

- Meningiomas,
 - Neurinoma (del acústico),
 - Tumores crecientes de forma infiltrante (por ejemplo: Glioma) y metástasis.
-
- Para comprobar tumores pequeños y/o isointensos,
 - En caso se sospeche de una recaída después de la operación o de la radioterapia,
 - Para la representación diferenciada de neoplasias raras como hemangioblastomas, ependimomas y pequeños adenomas de la hipófisis,
 - Para determinar, de una forma más adecuada, la expansión tumoral en caso de tumores que no sean propiamente cerebrales.

Adicionalmente en caso de una TRM espinal:

- Diferenciación de tumores intra- y extramedulares
- Comprobación de porcentajes tumorales sólidos en caso de un syrinx conocido
- Determinación de una extensión tumoral intramedular.

TRM de cuerpo entero

Se recomienda especialmente utilizar Magnevist en el diagnóstico de tumores:

- Para una mejor diferenciación de los tumores malignos y benignos de mama,
- Para diferenciar entre el tejido tumoral y cicatrizal después de una terapia de los tumores de mama,
- Para diferenciar entre tejido tumoral y cicatrizal del aparato locomotor activo y pasivo,
- Para diferenciar diversas partes de los tumores óseos (tejido tumoral, degenerativo e inflamatorio),
- Para diferenciar diversos tipos de tumores hepáticos,
- Para diferenciar entre los tumores que se encuentran dentro y fuera de los riñones,
- Para determinar la expansión y diferenciación de las diversas partes de los tumores en los anexos femeninos.

Además, se recomienda utilizar Magnevist en los siguientes casos específicos:

- Para representar los vasos (angiografía) en toda el área del cuerpo (fuera de las arterias coronarias), particularmente en lo que respecta a la evaluación de estenosis, oclusiones y colaterales,
- Para realizar el retiro de tejidos orientado hacia una meta específica (biopsias) en caso de tumores óseos,
- Para diferenciar entre la recidiva de un prolapso del disco intervertebral y los tejidos cicatrizales,
- Para representar los tejidos del músculo cardíaco sumamente dañados.

4.2 Dosis, tipo y duración de la aplicación

Generalidades

Deberá prestarse atención a las reglas de seguridad usuales para una tomografía de resonancia magnética - TRM) (Por ejemplo: Descartar marcapasos e implantes ferromagnéticos).

Entre 0,14 Tesla y 1,5 Tesla, las recomendaciones de aplicación son independientes de la intensidad de campo de los imanes.

La dosis requerida de Magnevist solo se administra por vía intravenosa, como inyección en bolo. Sírvase leer cuidadosamente las "Instrucciones de uso" contenidas en esta sección. Inmediatamente después podrá comenzar la TRM de contraste incrementado.

De ser posible, el medio de contraste deberá administrarse estando el paciente recostado y se le deberá supervisar después de terminar la aplicación ya que la mayoría de las reacciones adversas se presentan dentro de los siguientes 30 minutos.

- Recomendaciones con respecto a la dieta

Se tiene conocimiento de que todos los medios de contraste de RM producen náuseas y vómitos como efectos secundarios. Es por ello que el paciente no deberá ingerir alimentos 2 horas antes del examen para evitar una aspiración.

- Ansiedad

Los marcados estados de excitación, intranquilidad y dolor pueden incrementar el riesgo de que se presenten efectos adversos o reacciones a los medios de contraste. Se podrá administrar un sedante a estos pacientes.

Tipo de aplicación:

Magnevist solo se puede administrar por vía intravenosa. Se puede aplicar una inyección en bolo.

Indicaciones para la aplicación*Indicaciones para la aplicación del vial:*

Magnevist deberá colocarse en la jeringa inmediatamente antes del examen. Los tapones de goma solo se perforarán una vez. Asimismo, deberá desecharse la solución de los medios de contraste que no se haya utilizado en el proceso de análisis.

En caso el medicamento se suministre a través de un sistema automático de aplicación, se deberá comprobar la idoneidad del producto de acuerdo con las instrucciones del fabricante para la aplicación deseada. Se deberá prestar atención a las indicaciones de aplicación de los productos médicos. Se prohíbe el uso de un sistema automático de aplicación en caso de lactantes y niños pequeños.

Dosis*TRM craneal y espinal*

Se aplicará la siguiente dosificación para adultos, jóvenes y niños (lactantes y niños pequeños de 4 semanas hasta 2 años):

Por lo general, es suficiente la administración de 0,2 ml de Magnevist por kilo de peso corporal para un buen incremento del contraste y para responder a los problemas clínicos.

En caso de persistir una fuerte sospecha clínica con respecto a la existencia de una lesión a pesar de que el hallazgo resultó poco significativo, una nueva dosis de 0,2 ml de Magnevist / kg de peso corporal (en adultos, hasta de 0,4 ml de Magnevist / kg de peso corporal) puede incrementar, dentro de los 30 minutos, el resultado del examen con una posterior TRM.

Para descartar metástasis o recidivas de tumores en adultos la administración de 0,6 ml de Magnevist / kg de peso corporal a menudo incrementa la seguridad del diagnóstico.

Dosis máxima: 0,6 ml (adultos) o 0,4 ml (niños) de Magnevist / kg de peso corporal.

Para los recién nacidos de hasta 4 semanas y lactantes de hasta un año, véase también la sección "Poblaciones especiales".

TRM de cuerpo entero

Para los adultos, jóvenes y niños (lactantes y niños pequeños de 4 semanas hasta 2 años) se aplicarán las siguientes dosificaciones:

Por lo general, la administración de 0,2 ml de Magnevist por kg de peso corporal es suficiente para un buen incremento del contraste así como para responder los problemas clínicos. Solo existen experiencias muy limitadas en relación con el uso de la TRM de cuerpo entero en niños menores de 2 años.

En casos particulares, por ejemplo en lesiones con vascularización baja y/o un espacio extracelular pequeño, puede ser necesaria una dosis de 0,4 ml de Magnevist por kg de peso corporal, en especial cuando se utiliza secuencias de imágenes potenciadas T₁ relativamente débiles para un contraste adecuado.

Para descartar lesiones o recidivas de tumores en adultos, la administración de 0,6 ml de Magnevist / kg de peso corporal puede incrementar la seguridad del diagnóstico.

Para la representación de vasos podrá ser necesaria la dosis máxima en caso de adultos, dependiendo de la técnica de análisis así como de la región que se tenga que examinar.

Dosis máxima: 0,6 ml (adultos) o 0,4 ml (niños > 2 años) de Magnevist por kg de peso corporal.

Para los recién nacidos de hasta 4 semanas y lactantes de hasta 1 año véase también la sección “Poblaciones especiales”.

Lactantes a partir de 4 semanas y niños pequeños de hasta 2 años

Se recomiendan 0,2 ml por kg de peso corporal para los lactantes a partir de 4 semanas, así como para niños pequeños de hasta 2 años. Esto corresponde a la dosis máxima.

La dosis de Magnevist requerida deberá administrarse manualmente para evitar una sobredosis por error y no deberá administrarse con un auto-inyector. Véase el punto 6 (“Lactantes y niños pequeños”).

Resumen – Recomendaciones de dosis / Dosis máxima:

0,2 ml de Magnevist / kg de peso corporal (corresponde a 0,1 mmol/kg de peso corporal)	Dosis normal en adultos, jóvenes y niños (edad > 4 semanas hasta 2 años) para TRM craneales, espinales y de cuerpo entero
0,4 ml de Magnevist / kg de peso corporal (corresponde a 0,2 mmol/kg de peso corporal)	En caso de asuntos graves Dosis máxima en niños (Edad > de 2 años)
0,6 ml de Magnevist / kg de peso corporal (corresponde a 0,3 mmol/kg de peso corporal)	Dosis máxima en caso de adultos para la representación de vasos sanguíneos

Poblaciones especiales

- Trastornos en la función renal

Magnevist está contraindicado en pacientes con trastornos graves de la función renal (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes en periodo perioperatorio de trasplante hepático (véase el punto 4.3.). Magnevist puede aplicarse en pacientes con función renal medianamente limitada (TFG 30-59 ml/min/ 1,73m²) solo después de evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio en una dosis que no exceda los 0,1 mmol/kg de peso corporal (véase el punto 6). Durante una exploración no deberá utilizarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, no deberá repetirse la administración

de Magnevist salvo que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de, al menos, 7 días.

- Recién nacidos de hasta 4 semanas y lactantes de hasta un año

Magnevist está contraindicado en recién nacidos de hasta las 4 semanas (véase el punto 5).

Debido a la inmadurez de la función renal en lactantes de hasta un año de edad, este producto solo deberá administrarse en estos pacientes después de realizar una cuidadosa valoración a una dosis no superior a 0,1 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no deberá aplicarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, no deberán repetirse las inyecciones de Magnevist salvo que el intervalo entre ellas sea de por los menos 7 días.

- Adultos mayores (a partir de 65 años)

No se considera necesario realizar un ajuste de dosis. Se debe tener precaución en el caso de adultos mayores (véase el punto 6).

- Embarazo:

Los MCBG atraviesan la placenta y producen exposición fetal y retención de gadolinio. Los datos en humanos sobre la asociación entre los MCBG y los resultados fetales adversos son limitados y no concluyentes. Debido a los riesgos potenciales de gadolinio para el feto, use [Nombre del medicamento] solo si las imágenes son esenciales durante el embarazo y no pueden retrasarse.

Después de la administración materna de MCBG, se visualiza una mejora del contraste en la placenta y en los tejidos fetales.

Los estudios de cohortes y los casos reportados sobre la exposición a los MCBG durante el embarazo no informaron una asociación clara entre los MCBG y los efectos adversos en los recién nacidos expuestos. Sin embargo, un estudio de cohortes retrospectivo, que comparó mujeres embarazadas que tuvieron una IRM con MCBG y mujeres embarazadas que no se sometieron a una IRM, informó una mayor ocurrencia de muerte fetal y neonatal en el grupo que recibieron IRM con MCBG. Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de comparación con la IRM sin contraste y la falta de información sobre la indicación materna para la IRM

En general, estos datos impiden una evaluación confiable del riesgo potencial de resultados adversos fetales con el uso de MCBG en el embarazo.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad (alergia) al principio activo o a uno de los componentes particulares. Magnevist está contraindicado en pacientes con trastornos graves de la función renal (TFG < 30 ml/min/1,73 m²), en pacientes que se encuentran en periodo perioperativo de trasplante hepático y en caso de recién nacidos de hasta 4 semanas (véase el punto 6).

6. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

No deberá aplicarse Magnevist por vía intratecal.

- Hipersensibilidad.

Al igual que con otros medios de contraste que se administran por vía intravenosa, también en el caso de Magnevist se pueden presentar reacciones anafilactoides / de hipersensibilidad u otras reacciones idiosincráticas que se manifiestan en forma de reacciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas y que pueden provocar reacciones graves incluido shock (véase también el punto 10 Efectos adversos).

El riesgo de que se presenten reacciones de hipersensibilidad se incrementa en los siguientes casos:

- En pacientes con reacciones previas a los medios de contraste
- En pacientes con asma bronquial en la anamnesis. En el caso de estos pacientes, el riesgo de que se presenten bronco espasmos es especialmente mayor
- En caso de pacientes con predisposición alérgica.

En estos pacientes Magnevist se aplicará solo después de haber realizado una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Por dicha razón, antes de aplicar una inyección de un medio de contraste se deberá preguntar al paciente sobre las alergias existentes (por ejemplo: alergia a los mariscos, fiebre del heno, urticaria), hipersensibilidad a los medios de contraste y asma bronquial.

Deberá considerarse una medicación previa con antihistamínicos y/o glucocorticoides.

La mayoría de estas reacciones se presentan media hora después de aplicarse el medio de contraste.

Al igual que en otros exámenes de diagnóstico en los que se utiliza medios de contraste, después del examen se recomienda observar al paciente durante un período mínimo de 30 minutos (véase el punto 4.2.).

En casos raros se pueden presentar reacciones posteriores (después de horas o días).

En caso se presenten reacciones de hipersensibilidad (véase también el punto 10. sobre los efectos adversos) deberá suspenderse inmediatamente el suministro del medio de contraste y – de ser necesario – comenzar con una terapia específica por vía intravenosa. Se recomienda colocar una cánula de mariposa o un catéter (para un acceso intravenoso más rápido). Para poder reaccionar inmediatamente en caso de emergencia deberán ponerse a disposición los medicamentos e instrumentos correspondientes para una terapia de emergencia (tubo traqueal y aparatos de respiración, entre otros).

Este medicamento solo deberá ser aplicado por personal especializado autorizado que posea la experiencia médica necesaria y, en caso de emergencia, tendrán que estar disponibles inmediatamente los medicamentos y el equipamiento necesario (por ejemplo: tubos traqueales y respiradores) para el tratamiento de efectos adversos (por ejemplo: hipersensibilidad, calambres).

Pacientes que reciben tratamiento con betabloqueadores:

Cabe señalar que los pacientes que reciben tratamiento con betabloqueadores probablemente no reaccionen al tratamiento con beta-agonistas en caso se presenten reacciones de hipersensibilidad.

Pacientes con enfermedades cardiovasculares:

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo: insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria grave) corren peligro de padecer reacciones de hipersensibilidad que pueden ser muy graves o incluso tener consecuencias mortales.

Pacientes con trastornos en el sistema nervioso central:

En caso de pacientes con epilepsia o lesiones cerebrales se puede incrementar también el riesgo de ataques espasmódicos durante el examen tal como se observó raramente al aplicar Magnevist (véase también el punto 10 sobre los efectos adversos). Deberán tomarse medidas de precaución en estos pacientes (por ejemplo: supervisión específica) así como poner a disposición los dispositivos y medicamentos necesarios en caso de un ataque espasmódico.

- Función renal limitada

En todos los pacientes, antes de administrar Magnevist se deberá determinar a través de exámenes de laboratorio si existe o se presenta un trastorno en la función renal.

Dentro del contexto de aplicación de Magnevist y de otros medios de contraste con contenido de gadolinio se ha informado de casos de fibrosis nefrótica sistémica (NSF) en pacientes con trastornos agudos o crónicos de la función renal (TFG < 30 ml/min/1,73 m²). Los pacientes que se someten a un trasplante hepático corren un riesgo particular debido a la alta probabilidad que tiene este grupo de sufrir insuficiencia renal aguda. Es por ello que no deberá aplicarse Magnevist en pacientes con trastornos graves de la función renal, en pacientes que se encuentren en el periodo perioperativo de trasplante hepático, así como en recién nacidos (véase el punto 5).

En pacientes con función renal medianamente limitada (TFG 30-59 ml/min/1,73m²) no se tiene conocimiento de que exista un riesgo que origine una NSF. Por dicha razón, Magnevist podrá aplicarse en pacientes que tengan una función renal medianamente limitada solo después de evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

La hemodiálisis poco después de la administración de Magnevist puede resultar útil para la eliminación corporal de dicho producto. No se ha comprobado la necesidad de iniciar una hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la NSF en pacientes que

hasta el momento no estén sometidos a hemodiálisis.

- No se deben usar agentes de contraste con Gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal grave y en aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático.
- Para los demás agentes de contraste para RM con otros quelatos de gadolinio, deben extremarse las precauciones para la administración en pacientes con insuficiencia renal grave y sólo deben ser administrados después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.
- Los médicos deben ser cautelosos con respecto al uso de los agentes de contraste que contienen gadolinio, especialmente en dosis altas y en pacientes con insuficiencia renal avanzada (que requieren diálisis) o con $GFR \leq 15\text{cc/min}$. Debido a la función renal inmadura en los neonatos y en niños de hasta 1 año de edad, su administración sólo debe hacerse luego de una cuidadosa valoración.
- No hay datos que determinen la utilidad de la diálisis para prevenir o para tratar la FSN en pacientes con función renal disminuida que reciben gadolinio como sustancia de contraste para RM. Sin embargo, la diálisis precoz en estos pacientes eliminará el gadolinio circulante, con índices excretorios del gadolinio en 78%, 96%, y 99% de la primera a la tercera sesión de hemodiálisis, respectivamente.
- Los pacientes que reciben agentes de contraste que contienen gadolinio deben conocer los signos y síntomas de la FSN, debiendo recurrir a un profesional médico si ocurren los siguientes síntomas o signos: edema; tensión en la piel; dificultad para extender los brazos, manos, piernas y pies; debilidad; enrojecimiento u oscurecimiento de la piel; sensación de quemazón o escozor de la piel; dolor óseo profundo en las caderas y costillas.

Recién nacidos y lactantes

Magnevist está contraindicado en recién nacidos de hasta 4 semanas (véase el punto 5).

Debido a la inmadurez de la función renal en lactantes de hasta un año de edad, Magnevist solo deberá administrarse en estos pacientes después de realizar una cuidadosa valoración.

Adultos mayores

Debido a que la depuración renal del gadopentetato de dimeglumina puede reducirse en pacientes mayores, es importante determinar la existencia de un trastorno de la función renal en pacientes a partir de los 65 años.

- Lactantes y niños pequeños de 4 semanas hasta 2 años,

Se prohíbe utilizar un sistema de aplicación automático en lactantes y niños pequeños de 4 semanas hasta 2 años para prevenir una sobredosis por descuido. La dosis que se debe administrar en este grupo de pacientes deberá realizarse manualmente (véase también el punto 4.2.).

Fibrosis Sistémica Nefrogénica

Los MCBG aumentan el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) en pacientes con alteración de la eliminación renal de los fármacos. Evite el uso de MCBG entre estos pacientes a menos que la información de diagnóstico sea esencial y no esté disponible con una IRM sin contraste u otras modalidades. El riesgo de FSN asociado a MCBG parece ser más alto en pacientes con enfermedad renal crónica grave (Tasa de Filtración Glomerular (TFG) <30 mUmin/1.73 m²), así como en pacientes con lesión renal aguda. El riesgo parece menor para pacientes con enfermedad renal crónica moderada (TFG 30-59 mUmin/1.73 m²) y poca o ninguna, para pacientes con enfermedad renal crónica leve (TFG 60-89 mUmin/1.73 m²). La FSN puede causar fibrosis fatal o debilitante que afecta la piel, los músculos y los órganos internos. Examine a los pacientes por lesión renal aguda y otras afecciones que pueden reducir la función renal. Las características de la lesión renal aguda consisten en una disminución rápida (de horas a días) y generalmente reversible en la función renal, comúnmente en el contexto de una cirugía, infección grave, lesión o toxicidad renal inducida por medicamentos. Los niveles séricos de creatinina y la tasa estimada de filtración glomerular pueden no mostrar de manera fiable la función renal en el contexto de una lesión renal aguda. Para los pacientes con riesgo de insuficiencia renal crónica (por ejemplo: Edad > 60 años, diabetes mellitus o hipertensión crónica), estime la tasa de filtración glomerular mediante pruebas de laboratorio. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de FSN se encuentran las dosis repetidas superiores a las recomendadas de un MCBG y el grado de insuficiencia renal en e

momento de la exposición. Establezca un registro del MCBG específico y la dosis administrada a un paciente. Para pacientes con mayor riesgo de FSN, no exceda la dosis recomendada de [Nombre del medicamento] y permita un período de tiempo suficiente para la eliminación del medicamento antes de volver a administrarlo. Para los pacientes que reciben hemodiálisis, los médicos pueden considerar el inicio rápido de la hemodiálisis después de la administración de un MCBG para mejorar la eliminación del medio de contraste. La utilidad de la hemodiálisis en la prevención de la FSN es desconocida.

Retención de Gadolinio:

El gadolinio es retenido durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguidas por otros órganos (por ejemplo, cerebro, piel, riñón, hígado y bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más larga en el hueso. Los MCBG lineales causan más retención que los MCBG macrocíclicos. En dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales con Gadodiamida y Gadoversetamida, causando una mayor retención que otros agentes lineales (Gadoxetato Disódico, Gadopentetato de Meglumina y Gadobenato de Meglumina). La retención es más baja y similar entre los MCBG macrocíclicos (Gadoterato de Meglumina, Gadobutrol y Gadoteridol). No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Se han establecido las consecuencias clínicas y patológicas de la administración de MCBG y la retención en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal. Existen reportes poco frecuentes de cambios cutáneos patológicos en pacientes con función renal normal. Se han notificado eventos adversos que involucran múltiples sistemas y órganos en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de gadolinio. Si bien las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio no se han establecido en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes podrían tener un mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren dosis múltiples de por vida, embarazadas y pediátricos, y pacientes con afecciones inflamatorias. Considere las características de retención del agente al elegir un MCBG para estos pacientes. Minimice los estudios repetitivos de imágenes de MCBG, particularmente exámenes espaciados cuando sea posible.

7. INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios sobre las interacciones con otros medicamentos.

Se tiene conocimiento de que la aplicación de medios de contraste puede producir un incremento en las reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reciben betabloqueadores (véase también el punto 6).

- Influencia de los exámenes de diagnóstico

La determinación de los niveles de hierro con métodos complexométricos (por ejemplo: batofenantrolina) puede ser demasiado baja hasta 24 horas después del examen con Magnevist debido al pentetato de pentameglumina que contiene la solución del medio de contraste.

8. EMBARAZO Y LACTANCIA

- Embarazo

No existe información sobre la aplicación del gadopentetato de dimeglumina en mujeres embarazadas. Los estudios experimentales realizados en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos en relación con la toxicidad en la reproducción (véase el punto Datos preclínicos sobre seguridad.). No deberá utilizarse Magnevist durante el embarazo salvo que debido al estado clínico de la mujer sea necesario emplear gadopentetato de dimeglumina.

- Período de lactancia

Una pequeña cantidad de Magnevist (máximo 0,04% de la dosis administrada) pasa a la leche materna. Los datos existentes en animales mostraron un paso del gadopentetato de dimeglumina a la leche. Es por ello que no se puede descartar que esto represente un riesgo para el lactante. Después de administrar Magnevist deberá suspenderse la lactancia por un período mínimo de 24 horas.

9. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS O UTILIZAR MAQUINARIA.

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir vehículos así como de manejar equipos. Los pacientes ambulatorios que conduzcan vehículos o manejen equipos deberán considerar que ocasionalmente se pueden presentar reacciones retardadas (por ejemplo: náuseas e hipertensión).

10. EFECTOS ADVERSOS

Los efectos secundarios que se presentan dentro del contexto de la aplicación de Magnevist normalmente son clasificados como leves hasta medianos y pasajeros o temporales.

Sin embargo, se ha informado de reacciones graves y que ponen en peligro la vida, así como también casos de muerte.

Los efectos secundarios que se observan con mayor frecuencia son: malestar, vómitos, dolor de cabeza, mareos y diversas reacciones en el sitio de la inyección (por ejemplo: dolores, sensación de frío, sensación de calor).

Las reacciones anafilácticas que pueden aparecer independientemente de la cantidad administrada y del tipo de administración pueden ser el primer síntoma de un estado inicial de shock.

Raramente se ha informado de reacciones posteriores dentro del contexto de los medios de contraste (véase también el punto 6).

En el caso de la información con respecto a la frecuencia de los efectos secundarios, nos basamos en las siguientes categorías:

Muy frecuentemente	($\geq 1/10$)
Frecuentemente	($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$)
Ocasionalmente	($\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$)
Raramente	($\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$)
Muy raramente	($< 1/10.000$)
No se tiene información	(No se puede determinar la frecuencia sobre la base de datos disponible)

Frecuencia de efectos adversos obtenida de la información proporcionada antes y después de la autorización (avisos espontáneos y estudios clínicos)

Las estimaciones sobre los datos de frecuencia se basan tanto en la información que se obtuvo en los estudios clínicos antes de la autorización así como también en la información de notificaciones espontáneas después de la autorización.

Sobre la base de experiencias provenientes del uso en más de 11.000 pacientes en estudios clínicos se procedió a clasificar los efectos secundarios atribuidos al medicamento en la tabla que se presenta a continuación:

Sistema de órganos	Ocasionalmente	Raramente
Sangre		Cambios transitorios en los valores de hierro en plasma [§] y bilirrubina [§] en plasma
Sistema inmunológico		Reacciones [§] anafilácticas / de alergia / Reacciones de hipersensibilidad [§] / shock anafiláctico [§] , angioedema, conjuntivitis*, tos*, prurito*, rinitis, estornudos*, urticaria*, broncoespasmos [§] , laringoespasmos [§] , edema laríngeo [§] o edema faríngeo [§] , hipotonía [§] , shock [§]
Sistema nervioso	Sensación de mareos*, dolor de cabeza*	Agitación, desorientación*, confusión, trastornos del habla y olfato, convulsiones* [§] , parestesias, temblor*, astenia*, coma [§] , somnolencia [§] , quemazón*
Ojos		Lagrimeo, dolor de ojos, trastornos visuales

Oído y laberinto		Dolor de oídos, trastornos de audición
Sistema cardíaco y circulatorio		Trastornos temporales clínicamente relevantes de la frecuencia cardíaca (taquicardia* [§] , taquicardia de reflejo, bradicardia [§]) y de la presión sanguínea (incremento de la presión sanguínea), trastornos del ritmo cardíaco (arritmia*) y trastornos en la función cardíaca así como cardioplegia [§]
Sistema vascular		Reacciones circulatorias que van acompañadas de vasodilatación periférica*, posterior hipotonía [§] y síncope [§] , taquicardia de reflejo, agitación, confusión y cianosis [§] y que pueden provocar hasta la inconsciencia [§] , tromboflebitis*
Sistema respiratorio		Cambios transitorios en la frecuencia respiratoria (incremento o disminución de la frecuencia respiratoria), respiración corta* [§] , ahogo* [§] , tos*, paro respiratorio [§] , ronquera*, edemas pulmonares [§] , irritaciones en el cuello / sensación de estrechez en el cuello*, dolores / molestias faringolaringeas *, estornudos*
Tracto gastrointestinal	Mareos*, vómitos*, disgeusia*	Dolor estomacal*, molestias estomacales*, diarrea*, boca seca*, salivación, dolor dental*,

		dolores en las partes blandas y parestesias en la boca*
Sistema hepatobiliar		Cambios transitorios (incremento) de los valores enzimáticos hepáticos, incremento de la bilirrubina en sangre
Piel y tejidos subcutáneos		Angioedema [§] , enrojecimiento de la piel*, y <i>flush</i> * con vasodilatación*, urticaria*, prurito* y exantemas Fibrosis Sistémica Nefrogénica
Sistema muscular y esquelético		Dolores en las extremidades*
Vías renales y urinarias		Incontinencia urinaria, urgencia urinaria, incremento de los valores de creatinina en plasma e insuficiencia renal aguda [§] en pacientes con deterioro previo de la función renal
Síntomas generales	Sensación de quemazón*, sensación de frío*, dolores*	Dolor de espalda, dolor articular, dolores en el tórax*, malestar o indisposición*, escalofríos, sudor, reacciones vasovagales, cambios (incremento o disminución) de la temperatura corporal, fiebre*, hinchazón de la cara* [§] , edemas periféricos*, cansancio*, sed*
Reacciones locales en el sitio de la inyección	Extravasación. Dolores locales*, sensación de frío*,	

	ligera sensación de calor*, edemas*, inflamaciones, necrosis de tejidos, flebitis, tromboflebitis, parestesia*, hinchazón*, irritación*, hemorragia*, eritema*, molestias*	
--	--	--

*Efectos secundarios obtenidos de estudios clínicos

§Se informó de casos que pueden poner en peligro la vida o provocar la muerte.

Dentro del contexto de Magnevist se ha informado de casos de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) (véase el punto 6).

En el caso de los pacientes con insuficiencia renal que reciben obligatoriamente diálisis y a quienes se administró Magnevist, se observaron a menudo reacciones retardadas y transitorias similares a una inflamación tales como fiebre, escalofríos así como un incremento de las proteínas c-reativas. Estos pacientes tuvieron el examen de RMT con Magnevist un día antes de la hemodiálisis.

11. SOBREDOSIS (> 0,3 mmol/kg)

Hasta el momento no se ha presentado o informado ningún síntoma de intoxicación o de sobredosis en la aplicación clínica.

En caso de una sobredosis intravascular por error se concibe la siguiente sintomatología atribuida a la hiperosmolaridad de la solución:

- Sistémica: Incremento de la presión en las arterias pulmonares, hipervolemia, diuresis osmótica, deshidratación
- Local: Dolor vascular

En el caso de los pacientes con función renal limitada se debe monitorear la función renal. Magnevist también puede eliminarse a través de la hemodiálisis. Sin embargo, no se ha comprobado que la hemodiálisis es apropiada para prevenir la fibrosis sistémica nefrogénica (NSF).

Es poco probable que se produzca intoxicación por absorción accidental oral del medio de contraste debido a las tasas de absorción gastrointestinal extremadamente bajas (< 1%) de Magnevist.

12. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

a. Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Medio de contraste paramagnético

Código ATC: V08C A01

Magnevist es un medio de contraste paramagnético para la resonancia magnética nuclear. El alto efecto de contraste se da por la sal Di-N-metilglucamina del gadopentetato (complejo de gadolinio del ácido dietilentriaminopentaacético). El tiempo de relajación espín-retículo de los núcleos atómicos estimulados acortado por el ión de gadolinio provoca el incremento de la intensidad de señal en la resonancia magnética nuclear de protones en caso de una secuencia de imágenes apropiada (por ejemplo: procedimiento spin-eco T1 ponderado) y con ello, dado el caso, un incremento en el contraste de la imagen.

El gadopentetato de dimeglumina es un enlace sumamente paramagnético que, ya en un área de concentración baja, provoca un notorio acortamiento de los tiempos de relajación. La eficacia paramagnética, la relaxividad (determinada por la influencia del tiempo de relajación espín-retículo de los protones de hidrógeno en el plasma) asciende en un Ph 7 y a 39° C a aprox. 4,95 l/(mmol•sec) y presenta solamente una baja dependencia en la magnitud del campo magnético.

Con el ácido pentético (DTPA) el ión de gadolinio forma un complejo fijo con una estabilidad in-vivo e in-vitro sumamente alta (log K = 22-23). La sal de dimeglumina del ácido gadopentético es un enlace extremadamente hidrófilo y bien soluble al agua con un coeficiente de distribución entre el n-butanol y un tampón en un Ph de 7,6 de aprox. 0,0001. La sustancia no presenta un enlace de proteína considerable o una interacción inhibidora con enzimas (por ejemplo: Na[±] miocardial y ATPasas K[±]). Magnevist no activa el sistema de complemento y es por ello que no debe tener un potencial muy bajo para desencadenar reacciones anafilactoides.

En caso de concentraciones más altas de gadopentetato de dimeglumina, in vitro se representa una influencia en menor grado de la morfología de los eritrocitos en caso de un mayor tiempo de incubación. Este proceso reversible en si podría provocar en las personas una hemólisis intravascular débil después de la dosis intravenosa de Magnevist y con ello explicar el bajo incremento de bilirrubina y hierro en el plasma observado ocasionalmente en las primeras horas después de la inyección.

b. Propiedades farmacocinéticas

El gadopentetato de dimeglumina se comporta en el organismo como los otros enlaces biológicamente inertes muy hidrófilos (por ejemplo: Mannitol o Inulina).

En seres humanos se observó una farmacocinética independiente de la dosis.

- **Distribución**

Después de la dosis intravenosa el enlace se distribuye rápidamente en el espacio extracelular.

Siete días después de la administración intravenosa de gadopentetato de dimeglumina radiomarcado, se observó en el resto del cuerpo, tanto de la rata como del perro, una cantidad mucho menor que 1% de la dosis administrada. Las concentraciones más altas del compuesto se encontraron en los riñones en forma de complejo intacto de gadolinio.

El compuesto no penetra ni atraviesa la barrera hematoencefálica ni la barrera hematotesticular. La pequeña cantidad que atraviesa la barrera placentaria es eliminada rápidamente por el feto.

En dosis de hasta 0,25 mmol de gadopentetato / kg de peso corporal (= 0,5 ml de Magnevist /kg), el nivel plasmático disminuye después de una fase de distribución temprana que dura unos minutos, con una vida media de aprox. 90 minutos la cual es idéntica a la tasa de eliminación renal. Con una dosis de 0,1 mmol de gadopentetato/kg (= 0,2 ml de Magnevist /kg) de peso corporal, se midieron 0,6 mmol de gadopentetato/l de plasma 3 minutos después de la inyección y 0,24 mmol de gadopentetato/l de plasma 60 minutos después de la inyección.

- **Metabolización**

No se pudo comprobar un desdoblamiento ni degradación metabólica del ión paramagnético.

- **Eliminación**

El gadopentetato de dimeglumina se elimina por filtración glomerular a través de los riñones. El porcentaje de la excreción extrarrenal es bastante bajo.

En las 6 horas siguientes a la inyección se eliminó un promedio del 83% de la dosis. Dentro de las 24 horas después de la inyección se recuperó aproximadamente el 91% de la dosis en la orina. La dosis eliminada con las heces fue inferior al 1% (5 días después de la inyección). La depuración renal del gadopentetato de dimeglumina asciende aproximadamente a 120 ml/min/1,73 m² y, por lo tanto, es comparable a la inulina o a ⁵¹Cr-EDTA.

- **Particularidades en pacientes con una función renal limitada**

También en una función renal limitada, de leve a media (depuración de creatinina > 20 ml/min), la eliminación completa del gadopentetato de dimeglumina se realiza a través de los riñones. El tiempo de vida media en plasma se incrementa de forma correspondiente al grado de insuficiencia renal. No se ha observado un incremento en la eliminación extrarrenal.

En el caso de una función renal limitada (depuración de creatinina < 20 ml/min), se prolonga el tiempo de vida media hasta en 30 horas.

Magnevist se elimina por vía renal y la depuración disminuye a medida que aumenta la edad, tal como se espera como consecuencia del descenso fisiológico de la función renal condicionado por la edad. La tasa de recuperación de Magnevist en la orina permanece igual que en otros grupos etarios.

c. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos provenientes de estudios convencionales acerca de la farmacología de seguridad, toxicidad en caso de una administración reiterada, genotoxicidad, toxicología en la reproducción, así como en relación a un potencial carcinogénico no muestran un peligro especial en relación con su uso en seres humanos. Se observó

retardo en el desarrollo después de la administración repetida de gadopentetato de dimeglumina en conejas preñadas.

- Toxicidad sistémica

Según los resultados de los estudios de toxicidad aguda, no se presenta un riesgo de envenenamiento agudo en caso de aplicar Magnevist.

Los exámenes de tolerancia sistémicos y experimentales con Magnevist tras una administración intravenosa diaria repetida no arrojaron ningún hallazgo en contra de la administración diagnóstica única normal para seres humanos.

- Genotoxicidad, tumorigenicidad

Los exámenes sobre los efectos genotóxicos (evaluaciones en mutaciones genéticas, cromosómicas y de genomas) no muestran indicios in-vitro ni in vivo sobre un potencial mutagénico del gadopentetato de dimeglumina.

En un estudio de tumorigenicidad con Magnevist realizado en ratas no se observaron tumores relacionados con el compuesto. Debido a este hecho, y a la ausencia de efectos genotóxicos y, considerando la farmacocinética y la ausencia de indicios de efectos tóxicos sobre tejidos de crecimiento rápido, así como el hecho de que Magnevist se administró solo una vez, no se determinó el riesgo de un efecto tumorígeno en seres humanos.

- Tolerancia local y potencial de sensibilización por contacto

Los estudios experimentales de tolerancia local de Magnevist, tras la administración intravenosa única y repetida y tras la administración intraarterial única, no han arrojado indicios sobre la aparición de una intolerancia en los vasos sanguíneos en seres humanos.

Los estudios experimentales locales de tolerancia tras la administración única paravenosa, subcutánea, así como intramuscular en los seres humanos indican que pueden aparecer reacciones leves de intolerancia local en el sitio de la inyección después de una administración paravenosa por error.

La evaluación sobre el efecto de sensibilidad al contacto no arrojó ningún indicio de un potencial de sensibilización debido a Magnevist.

Sin embargo, las experiencias a largo plazo con Magnevist muestran que pueden presentarse reacciones anafilactoides en los seres humanos.

Después de un tratamiento diario durante más de 10 días en ratas preñadas con una dosis incrementada 12,5 veces y durante más de 13 días en conejas preñadas con una dosis incrementada por lo menos en 7,5 veces en comparación con las dosis terapéuticas para seres humanos por kg de peso corporal, se observó un ligero retraso en el crecimiento fetal, así como de la osificación.

No se observó ningún efecto tras una dosis diaria de 7,5 (en ratas) o 2,5 (en conejos) de las dosis terapéuticas para seres humanos relacionadas con la superficie corporal.

13. DATOS FARMACÉUTICOS

a. Lista de los excipientes

Pentetato de meglumina

Meglumina

Agua para inyectables

b. Incompatibilidades

No se tiene conocimiento de incompatibilidades con otros medicamentos. Debido a que no se han realizado estudios de compatibilidad no deberá mezclarse este medicamento con otros medicamentos o fármacos.

c. Periodo de validez

La estabilidad física y química ha sido demostrada durante 24 horas a 30° C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento deberá ser utilizado de inmediato salvo que el tipo de apertura descarte el riesgo de una contaminación microbiana. Si no

se utiliza inmediatamente, el usuario será responsable de la duración, así como de las condiciones de conservación (normalmente no más de 24 horas a 2 - 8° C).

d. Medidas especiales de precaución para la conservación

Conservar los frascos-ampolla en el envase exterior para proteger de la luz.

Protéjase de la luz. No se exponga a temperaturas superiores a 30°C.

e. Presentación:

Caja con un frasco-ampolla de vidrio incoloro tipo I x 10, 15 y 20 mL.

f. Medidas especiales de precaución para la eliminación y otras indicaciones para el manejo

El medicamento no utilizado o el material de desecho deberán descartarse de acuerdo con los requisitos nacionales.

Para realizar un seguimiento deberá pegarse la etiqueta extraíble de los frascos-ampolla en la historia del paciente para poder tener la documentación exacta del medio de contraste utilizado con contenido de gadolinio. También deberá documentarse la dosis empleada.

Propietario de la autorización de comercialización y fabricante:

Bayer Pharma AG

D-13342 Berlín – Alemania

Importado y distribuido por:

Bayer S.A. Perú: R.S. No. ADE-0024

Av. Paseo de la República 3074 Piso 10 – San Isidro – Lima 27

Venta bajo receta médica.