

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	<b>Magnevist®</b> (Gadopentetato de dimeglumina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IV
<b>Fortaleza:</b>	469,01 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por un vial de vidrio incoloro de 15 ó 30 mL.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	BAYER PHARMA AG, BERLIN, ALEMANIA.
<b>Fabricante, país:</b>	BAYER PHARMA AG, BERLIN, ALEMANIA.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-03-153-V08
<b>Fecha de Inscripción:</b>	7 de noviembre de 2003.
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Ácido Gadopentético, sal dimeglumínica (eq. a 78,63 mg de gadolinio)	469,01 mg
Agua para inyección	738,50 mg
<b>Plazo de validez:</b>	60 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Este medicamento es un agente de diagnóstico de uso intravenoso. La inyección intravenosa de Magnevist proporciona información diagnóstica más contundente comparado con tomas realizadas sin medio de contraste (Nativscan). Con Magnevist, imágenes de alto contraste pueden ser obtenidas en áreas del cerebro donde la barrera hematoencefálica falta o está afectada, las zonas del cuerpo con flujo sanguíneo (perfusión) y espacios extracelulares que estén modificados.

Tomografía espinal y craneal por resonancia magnética (MRI)

Especialmente para la detección de tumores y se requiera una aclaración diagnóstica diferencial en sospecha de meningioma, neurinoma (acústico), tumores invasivos (p.ej., glioma) y metástasis; para la demostración de tumores pequeños y/o isointensos; en sospecha de recidivas después de cirugía o radioterapia; para la demostración diferenciada de neoplasmas raros como hemangioblastomas, ependimomas y pequeños adenomas hipofisarios; para la determinación mejorada de la diseminación de tumores de origen no cerebral.

Adicionalmente en MRI espinal

Diferenciación de tumores intramedulares y extramedulares

Verificación de áreas de tumores sólidos con siringomielia conocida

Determinación de la diseminación de tumor intramedular.

RMI de cuerpo entero

El uso de Magnevist se recomienda especialmente en el diagnóstico de tumores:

Para una mejor distinción entre los tumores malignos y benignos mamarios,

Para distinguir entre tejido tumoral y cicatricial después de la terapia de tumores mamarios

Para distinguir entre tejido tumoral y cicatricial del sistema musculoesquelético activo y pasivo,

Para distinguir entre distintos componentes de tumores óseos (tejido tumoral, tejido de descomposición y tejido inflamatorio),

Para distinguir entre los distintos tipos de tumores hepáticos,

Para distinguir entre tumores intra y extrarenales,

Para determinar la extensión y distinguir componentes de tumores de los órganos reproductores femeninos (anexos uterinos).

También se recomienda el uso de Magnevist para los siguientes propósitos específicos:

Para la representación de los vasos (angiografía) en todo el cuerpo (excepto para las arterias coronarias), en particular para la evaluación con respecto a estenosis, oclusiones y colaterales.

Para muestras precisas de tejidos (biopsia) de tumores óseos.

Para distinguir entre una nueva hernia de disco y tejido cicatricial.

Para la visualización de tejido del músculo cardíaco gravemente dañado

### **Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad (alergia) al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Magnevist está contraindicado para los pacientes con insuficiencia renal grave (Tasa de Filtración Glomerular < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) y/o daño agudo de los riñones, para los pacientes que se encuentran en la fase perioperatoria de trasplante de hígado y para recién nacidos de hasta 4 semanas

### **Precauciones:**

Magnevist no debe administrarse por vía intratecal.

Hipersensibilidad

Se requiere una evaluación cuidadosa de la relación riesgo / beneficio en pacientes con hipersensibilidad conocida a Magnevist o a cualquiera de sus componentes.

Como sucede con otros agentes de contraste de uso intravenoso, Magnevist puede estar asociado a reacciones anafilactoides / de hipersensibilidad o a otras reacciones idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas, y hasta reacciones severas que incluyen el shock.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

Reacciones previas a los medios de contraste;

Historia de asma bronquial;

Historia de trastornos alérgicos.

En pacientes con predisposición alérgica (especialmente con antecedentes de las condiciones mencionadas antes), la decisión de emplear Magnevist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones se presenta durante al menos la media hora después de la administración. Por tanto, se recomienda la observación postprocedimiento del paciente.

En pacientes con predisposición alérgica puede considerarse la premedicación con antihistamínicos y/o glucocorticoides.

Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones retardadas después de horas hasta varios días (ver la sección "Efectos adversos").

Los pacientes que toman betabloqueantes y experimentan tales reacciones pueden ser resistentes al tratamiento con beta-agonistas.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a desenlaces graves e incluso mortales de las reacciones graves de hipersensibilidad.

#### Insuficiencia renal

Antes de administrar Magnevist se debe efectuar un cribado de disfunción renal a todos los pacientes haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

En caso de pacientes con insuficiencia renal severa deben realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste.

En estos pacientes se han presentado en raras ocasiones casos de insuficiencia renal aguda que requiere diálisis o empeoramiento de la función renal. El riesgo de presentar estos eventos es mayor con dosis crecientes del Magnevist.

Gadopentetato es excretado por vía renal, por tanto, se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal. La vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada es de 3 a 4 horas. La vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia renal grave es de unas 11 horas y aproximadamente el 75% de la dosis administrada se recuperó en la orina en dos días (ver también la sección "Propiedades farmacocinéticas").

Magnevist puede eliminarse del cuerpo por hemodiálisis.

Después de 3 sesiones de diálisis de 3 horas cada una, aproximadamente el 97% de la dosis administrada se elimina del cuerpo, eliminándose alrededor del 70% con cada sesión de diálisis.

En los pacientes sometidos a hemodiálisis durante la administración de Magnevist, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de Magnevist para aumentar la eliminación del medio de contraste.

Han habido informes de fibrosis nefrogénica sistémica (NSF) asociada al uso Magnevist y a otros medios de contraste que contienen gadolinio en pacientes con:

Insuficiencia renal aguda o crónica grave ( $GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) o

Insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad debida a síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio de transplante hepático.

Por tanto, Magnevist debiera usarse sólo después de una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio en estos pacientes, incluyendo considerar posibles técnicas alternativas de

imagen y no a dosis mayores de 0,2 mL/kg de peso corporal (ver secciones "Pauta posológica" y "Efectos adversos").

#### Trastornos convulsivos

Los pacientes con trastornos convulsivos o lesiones intracraneales pueden presentar un riesgo aumentado de actividad convulsiva, como se ha informado en raras ocasiones en relación con la administración de Magnevist (ver la sección "Efectos adversos").

En pacientes predispuestos a crisis convulsivas se deben tomar medidas de precaución, como el control estrecho, y han de tenerse a mano previamente todo el equipo y los medicamentos necesarios para manejar convulsiones, en caso que se presenten.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

##### Hipersensibilidad

Se requiere una evaluación cuidadosa de la relación riesgo / beneficio en pacientes con hipersensibilidad conocida a Magnevist o a cualquiera de sus componentes.

Como sucede con otros agentes de contraste de uso intravenoso, Magnevist puede estar asociado a reacciones anafilactoides / de hipersensibilidad o a otras reacciones idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas, y hasta reacciones severas que incluyen el shock.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

Reacciones previas a los medios de contraste;

Historia de asma bronquial;

Historia de trastornos alérgicos.

En pacientes con predisposición alérgica (especialmente con antecedentes de las condiciones mencionadas antes), la decisión de emplear Magnevist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones se presenta durante al menos la media hora después de la administración. Por tanto, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

En pacientes con predisposición alérgica puede considerarse la premedicación con antihistamínicos y/o glucocorticoides.

Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones retardadas después de horas hasta varios días (ver la sección "Efectos adversos").

Los pacientes que toman betabloqueantes y experimentan tales reacciones pueden ser resistentes al tratamiento con beta-agonistas.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a desenlaces graves e incluso mortales de las reacciones graves de hipersensibilidad.

##### Pacientes con insuficiencia renal

Antes de la administración de Magnevist, en todos los pacientes se debe aclarar la presencia de insuficiencia renal mediante pruebas de laboratorio.

En relación con el uso de Magnevist y algunos otros medios de contraste con gadolinio, en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (Tasa de Filtración Glomerular < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) y/o daño agudo de los riñones, se han observado casos de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF). Magnevist está contraindicado en estos pacientes (véase la sección 4.3). Los pacientes que se someten a un trasplante de hígado son particularmente susceptibles, ya que la aparición de una insuficiencia renal aguda es alta en este grupo. Por este motivo,

Magnevist no debe utilizarse en pacientes en la fase perioperatoria de trasplante de hígado ni en recién nacidos (véase la sección 4.3).

En los pacientes con insuficiencia renal moderada (Tasa de Filtración Glomerular 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), se desconoce el riesgo de aparición de NSF, por lo que en estos pacientes sólo debe utilizarse Magnevist después de considerar cuidadosamente los riesgos y beneficios.

Una hemodiálisis poco después de la administración de Magnevist puede resultar útil para eliminar el medio de contraste del cuerpo. No existen pruebas que indiquen que iniciar una hemodiálisis en pacientes que no requieren hasta el momento de una hemodiálisis, ayude a prevenir una NSF o a tratarla.

#### Recién nacidos y lactantes

Magnevist está contraindicado en recién nacidos de hasta 4 semanas (véase la sección Contraindicaciones). Debido al hecho de que la función renal es inmadura en los lactantes de hasta 1 año, Magnevist sólo puede utilizarse en estos pacientes después de que el médico haya realizado una evaluación cuidadosa.

#### Pacientes ancianos

Debido al hecho de que la depuración renal del gadopentetato de dimeglumina puede disminuir entre los pacientes mayores, es particularmente importante aclarar la posibilidad de la presencia de insuficiencia renal entre pacientes de 65 años o más.

#### Lactantes mayores de 4 semanas y niños pequeños de hasta 2 años

En lactantes mayores de 4 semanas y niños pequeños de hasta 2 años no se permite el uso de un sistema de administración automática para prevenir una sobredosis accidental. En este grupo de pacientes, la dosis por administrar se debe aplicar manualmente.

#### **Efectos indeseables:**

Los efectos adversos que ocurren en relación con el uso de Magnevist son por lo regular leves a moderados y pasajeros. Sin embargo, también se han reportado reacciones graves y potencialmente letales, incluso muertes.

Los efectos adversos que se observan con mayor frecuencia son náuseas, vómito, dolor de cabeza, mareo y diversas reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, sensación de frío, sensación de calor).

Las reacciones anafilácticas que pueden aparecer independientemente de la cantidad administrada y de la forma de administración, pueden ser primeras señales de un incipiente estado de shock.

Las reacciones tardías en relación con medios de contraste han sido reportadas con muy poca frecuencia.

En los grupos de frecuencia de los efectos adversos se utilizan las siguientes categorías:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1,000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$
Muy raras	$< 1/10,000$
Desconocida	no es posible estimar la frecuencia con base en los datos disponibles

Frecuencia de efectos adversos a partir de datos antes y después de la aprobación (reportes espontáneos y estudios clínicos)

Las estimaciones de la información de la frecuencia se basan tanto en datos obtenidos en estudios clínicos antes de la aprobación, así como en datos de reportes espontáneos después de la aprobación. Con base en las experiencias del uso en más de 11,000 pacientes en estudios clínicos, los efectos adversos señalados en la siguiente tabla se clasificaron como causados por el medicamento.

Clase de órgano o sistema	Poco frecuentes	Raras
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Cambios temporales en los niveles de hierro sérico <sup>§</sup> y de bilirrubina sérica <sup>§</sup> .
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones anafilactoides <sup>§</sup> /reacciones alérgicas <sup>§</sup> /shock anafilactoide <sup>§</sup> , edema de Quincke <sup>§</sup> , conjuntivitis*, tos*, prurito*, rinitis, estornudos*, urticaria*, broncoespasmo, <sup>§</sup> laringoespasmo <sup>§</sup> , edema laríngeo <sup>§</sup> o faríngeo <sup>§</sup> , hipotensión <sup>§</sup> , shock <sup>§</sup> .
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo*, cefalea*	Agitación, desorientación*, confusión, alteraciones del habla o del olfato, convulsiones* <sup>§</sup> , parestesia*, temblores*, astenia*, coma <sup>§</sup> , somnolencia, sensación de quemazón*.
Trastornos oculares		Lagrimo, dolor ocular, alteración de la visión
Trastornos del oído y del laberinto		Dolor de oído, audición alterada.
Trastornos del Sistema cardiovascular		Alteraciones temporales clínicamente relevantes de la frecuencia cardíaca (taquicardia* <sup>§</sup> , taquicardia refleja, bradicardia <sup>§</sup> ) y de la presión arterial (aumento de la presión arterial), alteraciones del ritmo cardíaco (arritmia*) y alteraciones de la función cardíaca, así como paro cardíaco <sup>§</sup> .
Trastornos vasculares		Reacciones circulatorias, posiblemente acompañadas por vasodilatación periférica*, subsecuente hipotensión <sup>§</sup> y síncope <sup>§</sup> , taquicardia refleja, agitación, confusión y cianosis <sup>§</sup> y que a veces provoca pérdida del conocimiento <sup>§</sup> . tromboflebitis*.
Trastornos respiratorios, torácicos		Cambios temporales en la frecuencia respiratoria (aumento o disminución de

y mediastínicos		la frecuencia respiratoria), falta de aire* §, dificultad para respirar* §, tos*, paro respiratorio§, sibilancia*, edema pulmonar§, irritación en la garganta/sensación de constricción en la garganta* §, dolor faringolaríngeo /molestias faríngeas*, estornudos*.
Trastornos gastrointestinales	Náusea*, vómitos*, disgeusia*.	Dolor abdominal*, molestias gástricas*, diarrea*, sequedad de boca*, salivación, odontalgia*, dolor oral de partes blandas y parestesia*.
Trastornos hepatobiliares		Cambios temporales (aumento) en los valores de las enzimas hepáticas, bilirrubina elevada en sangre.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Edema de Quincke§, erubescencias* y rubor* con vasodilatación*, urticaria*, prurito* y exantemas*.
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos		Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia urinaria, una necesidad urgente de orinar, valores elevados de creatinina sérica e insuficiencia renal aguda§ en los pacientes que ya tienen una función renal insuficiente.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de calor*, sensación de frío*, dolor*, extravasación, dolor local*, sensación de frío*, leve sensación de calor*, edemas*, inflamación, necrosis de los tejidos, flebitis, tromboflebitis, parestesia*, hinchazón*, irritación*, hemorragia*, eritema*, malestar*.	Dolor de espalda, dolor en las articulaciones, dolor torácico*, molestia*, escalofríos, sudoración, reacciones vasovagales, cambios (aumento o disminución) en la temperatura corporal, fiebre*, hinchazón de la cara* §, edema periférico*, fatiga*, sed*.

#### Efectos adversos de estudios clínicos

§ Se han informado casos potencialmente mortales o mortales

En relación con Magnevist se han reportado casos de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) §.

Con frecuencia, se observaron reacciones de tipo inflamatorio tardías y transitorias como fiebre, escalofríos y un aumento de la proteína C reactiva, entre los pacientes con insuficiencia renal dependiente de diálisis y que recibieron un medio de contraste con gadopentetato de dimeglumina. Estos pacientes se habían sometido a una investigación por MRI con un medio de contraste con gadopentetato de dimeglumina el día antes de la hemodiálisis

Reporte de sospecha de efectos adversos

Es importante reportar la sospecha de efectos adversos después de la aprobación. Esto permite la supervisión continua de la relación riesgo-beneficio del medicamento.

### **Posología y método de administración:**

#### General

Se deben respetar las precauciones habituales para las imágenes por resonancia magnética (IRM), p. ej., exclusión de marcapasos cardíacos e implantes ferromagnéticos.

Entre 0.14 Tesla y 1.5 Tesla, las dosis recomendadas son independientes de la intensidad del campo del imán.

La dosis requerida de Magnevist debe administrarse mediante inyección intravenosa únicamente; también puede administrarse como inyección en bolo. Considere por favor las "Instrucciones de manejo" en esta sección. La MRI con medio de contraste se puede iniciar inmediatamente después de la administración.

El medio de contraste debe administrarse con el paciente acostado y el paciente debe quedar bajo supervisión después de la administración, puesto que la mayoría de las reacciones adversas se producen después de 30 minutos.

#### Dieta recomendada

Las reacciones adversas conocidas de todos los medios de contraste son náuseas y vómito. Por ello, el paciente no debe comer nada 2 horas antes del estudio, para evitar una bronco aspiración.

#### Ansiedad

La agitación, la inquietud y el dolor pueden aumentar el riesgo de que se produzcan reacciones adversas o intensificar las reacciones inducidas por medios de contraste. Se les puede administrar un sedante a estos pacientes.

### **Posología y método de administración:**

#### MRI craneal y espinal

Para los adultos, los adolescentes y los niños (lactantes mayores de 4 semanas y niños pequeños de hasta 2 años), aplican las siguientes pautas de posología:

Por lo general, la administración de 0,2 mL de Magnevist por kg de peso corporal es suficiente para proporcionar un buen realce con contraste y ayudar a responder las dudas clínicas relevantes.

Si a pesar de un resultado normal en la exploración, persiste una firme sospecha clínica de la presencia de una lesión, se puede aplicar otra inyección de 0.2 mL de Magnevist/kg de peso corporal, (o en el caso de adultos, inclusive de 0.4 mL de Magnevist/kg de peso corporal), en el término de 30 minutos subsiguiente con el propósito de aumentar el valor informativo del examen.

La administración de 0.6 ml de Magnevist/kg de peso corporal puede aumentar la certeza de diagnóstico en caso de metástasis o en el caso de recurrencia de tumores en adultos.

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 los lactantes de hasta 1 año, consulte también "Poblaciones especiales".

#### MRI de cuerpo entero

Para los adultos, los adolescentes y los niños (lactantes mayores de 4 semanas y niños pequeños de hasta 2 años), aplican las siguientes pautas de posología:

Por lo general, la administración de 0.2 ml mL de Magnevist por kg de peso corporal es suficiente para proporcionar un buen realce con contraste y responder las preguntas

clínicas relevantes Existe una limitada experiencia de uso para MRI de cuerpo entero en niños menores de 2 años

En casos especiales, p. ej., en el caso de lesiones con escasa vascularización y/o un espacio extracelular pequeño, es posible que se necesiten 0.4 mL de Magnevist por kg de peso corporal para obtener un efecto adecuado del contraste, particularmente al utilizar secuencias de imagen relativamente poco ponderadas en T1.

Para excluir lesiones o recidivas tumorales en adultos, la administración de 0.6 mL de Magnevist/kg de peso corporal puede proporcionar una mayor confianza diagnóstica.

Para la visualización de vasos sanguíneos en adultos, puede ser necesaria la dosis máxima, en función de la técnica de examen y la región por examinar.

Dosis máxima: 0.6 mL (adultos) o 0.4 mL (niños de más de 2 años) de Magnevist/kg de peso corporal.

Para los recién nacidos de hasta 4 semanas y los lactantes de hasta 1 año, consulte también "Poblaciones especiales".

Lactantes mayores de 4 semanas y niños pequeños de hasta 2 años

Para lactantes mayores de 4 semanas y niños pequeños de hasta 2 años se recomiendan 0.2 ml por kg de peso corporal. Esto equivale a la dosis máxima.

La dosis requerida de Magnevist debe administrarse manualmente para evitar una sobredosis accidental y no debe administrarse mediante un autoinyector. Véase también la sección Advertencias y Precauciones.

0.2 ml de Magnevist/kg de peso corporal (equivalentes a 0.1 mmol/kg de peso corporal)	Posología normal para adultos, adolescentes y niños (de más de 4 semanas, hasta 2 años) para MRI craneal y espinal y de cuerpo entero.
0.4 ml de Magnevist/kg de peso corporal (equivalentes a 0.2 mmol/kg de peso corporal)	Para cuestiones difíciles. Posología máxima para niños (de más de 2 años).
0.6 ml Magnevist/kg de peso corporal (equivalentes a 0.3 mmol/kg de peso corporal)	Dosis máxima en adultos para la visualización de vasos sanguíneos.

## Poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

Magnevist está contraindicado para los pacientes con insuficiencia renal grave (Tasa de Filtración Glomerular < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) y/o daño agudo de los riñones y para los pacientes que se encuentran en la fase perioperatoria de trasplante de hígado (véase la sección 4.3). En los pacientes con insuficiencia renal moderada (Tasa de Filtración Glomerular 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>), Magnevist sólo puede administrarse después de considerar con cuidado los beneficios y los riesgos asociados, y en una posología que no exceda 0.1 mmol/kg de peso corporal (véase la sección 4.4). No puede utilizarse más de una posología durante una tomografía. Debido a la ausencia de información en cuanto a la repetición de la administración, las inyecciones de Magnevist no pueden repetirse a menos de que el intervalo entre las inyecciones sea de al menos 7 días.

Recién nacidos de hasta 4 semanas y lactantes de hasta 1 año

Magnevist está contraindicado en recién nacidos de hasta 4 semanas.

Debido al hecho de que la función renal es inmadura en los lactantes de hasta 1 año, Magnevist sólo puede utilizarse en estos pacientes después de que el médico lo haya evaluado cuidadosamente, con una posología que no exceda 0.1 mmol/kg de peso corporal. No puede utilizarse más de una posología durante una tomografía. Debido a la ausencia de información en cuanto a la repetición de la administración, las inyecciones de Magnevist no pueden repetirse a menos de que el intervalo entre las inyecciones sea de al menos 7 días.

Pacientes ancianos (65 años y mayores)

No se considera necesario ajustar la dosis. En los pacientes ancianos se requiere precaución.

Forma de administración

Magnevist debe administrarse mediante inyección intravenosa únicamente. Puede administrarse como inyección en bolo

Instrucciones de manipulación

Instrucciones para la administración con vial

Magnevist debe introducirse en la jeringa sólo inmediatamente antes del uso.

El tapón de caucho nunca debe perforarse más de una vez.

Tiene que desecharse cualquier solución de medio de contraste no utilizada en una exploración.

Si el medicamento se va a administrar en un sistema de administración automático, el fabricante del producto médico debe demostrar la idoneidad para el uso pretendido. Se deben observar obligatoriamente las instrucciones de uso del producto médico. En lactantes y niños pequeños se prohíbe el uso de un sistema de administración automático.

### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios para el registro de interacciones

Por el uso de medios de contraste se sabe que en los pacientes que reciben betabloqueantes, las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir con mayor intensidad.

Interferencia con pruebas diagnósticas

La determinación del hierro sérico que emplea métodos complejométricos (p. ej., batofenantrolina) puede dar valores inexactamente bajos en un plazo de hasta 24 horas después de la administración de Magnevist debido a la pentetato-pentameglumina contenida en la solución de medio de contraste.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Embarazo

No se tienen datos sobre el uso de gadopentetato de dimeglumina en embarazadas. Estudios en animales no han mostrado efectos nocivos directos o indirectos en la toxicidad en la reproducción.

Magnevist no debe utilizarse durante el embarazo, a menos de que el estado clínico de la mujer haga necesario el uso de gadopentetato de dimeglumina.

Lactancia

Cantidades mínimas de Magnevist (un máximo de 0,04 % de la dosis administrada) pasan a la leche materna. Los datos disponibles en animales han demostrado un paso del gadopentetato de dimeglumina a la leche. No se puede descartar un riesgo para los

lactantes. Después de la administración de Magnevist, la lactancia debe interrumpirse durante al menos 24 horas.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y de utilizar máquinas. Los pacientes ambulantes que conduzcan un vehículo o utilicen maquinaria deben considerar que ocasionalmente pueden ocurrir reacciones retardadas (tales como náuseas e hipotensión)

### **Sobredosis:**

No se han observado o comunicado hasta ahora signos de intoxicación después de una sobredosis

En caso de sobredosis intravasal accidental puede aparecer la siguiente sintomatología atribuible a la hiperosmolalidad de la solución:

Sistémico: aumento de la presión arterial pulmonar, hipervolemia, diuresis osmótica, deshidratación

Local: dolor vascular

En los pacientes con función renal deteriorada se debe efectuar un monitoreo de la función renal.

Magnevist puede eliminarse por hemodiálisis. Sin embargo, no existen pruebas de que una hemodiálisis sea adecuada para la prevención de la fibrosis sistémica nefrogénica (NSF).

Dada la tasa de resorción gastrointestinal extremadamente baja (< 1%) de Magnevist, una intoxicación debido a la ingesta oral accidental del medio de contraste es extremadamente improbable.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Mecanismo de acción

Magnevist es un agente de contraste paramagnético para imágenes por resonancia magnética. Cuando el escaneado ponderado en T<sub>1</sub>- se usa en imagen de resonancia magnética protónica, el acortamiento, inducido por el gadopentetato, del tiempo de relajación espín-látice (T<sub>1</sub>) de los protones del agua excitados, conduce a un aumento de la intensidad de la señal y, por tanto, a un aumento del contraste de la imagen de ciertos tejidos.

Efectos farmacodinámicos

El gadopentetato es un compuesto altamente paramagnético que da lugar a un acortamiento característico de los tiempos de relajación incluso a concentraciones bajas. La eficacia paramagnética a una intensidad del campo magnético de 1,5 T y a 37 °C, la relaxividad (r<sub>1</sub>) – determinada por la influencia sobre el tiempo de T<sub>1</sub> de los protones del agua en plasma y la relaxividad (r<sub>2</sub>) – determinada de la influencia sobre el tiempo de relajación T<sub>2</sub> es aproximadamente 4,1 ± 0,2 l/(mmol·seg) y 4,6 ± 0,8 l/(mmol·seg), respectivamente. Las relaxividades muestran sólo ligera dependencia de la intensidad del campo magnético.

El ácido dietilentriamino pentaacético (DTPA) forma un complejo firme con el ión paramagnético gadolinio con una estabilidad *in vivo* e *in vitro* extremadamente alta (constante de estabilidad termodinámica: log K<sub>GdL</sub> = 22 - 23). El gadopentato de dimeglumina es un compuesto muy hidrosoluble, extremadamente hidrofílico, con un coeficiente de partición entre el n-butanol y el buffer a un pH 7,6 de aproximadamente 0,0001. La sustancia no muestra ninguna interacción inhibitoria significativa con enzimas, p.ej., acetilcolinesterasa y lisozima, a concentraciones clínicamente relevantes. Magnevist no activa el sistema del complemento y, por tanto, probablemente tiene una capacidad muy baja de inducir reacciones anafilactoides.

A concentraciones más altas y con incubación prolongada, el gadopentetato de dimeglumina tiene un leve efecto *in vitro* sobre la morfología de los eritrocitos. Después de la administración intravenosa de Magnevist en el ser humano, el proceso reversible podría conducir a una débil hemólisis intravascular, que podría explicar el ligero incremento de la bilirrubina sérica y el hierro que se observa ocasionalmente en las primeras horas siguientes a la inyección.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### Introducción general

El gadopentetato se comporta en el organismo como cualquier otro compuesto altamente hidrofílico y biológicamente inerte (p. ej., manitol o inulina).

#### Absorción y distribución

Después de la administración intravenosa de Magnevist, las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente de forma biexponencial con una vida media terminal de unos 90 minutos.

El gadopentetato se distribuye rápidamente por el espacio extracelular. El volumen de distribución total de gadopentetato es de unos 0,26 l por kg. La unión a proteínas es despreciable.

En estudios en ratas y perros se encontraron cantidades relativamente altas del complejo intacto de gadolinio en los riñones, en una cantidad de aproximadamente 0,15% de la dosis administrada, siete días después de la administración intravenosa de gadopentetato marcado radiactivamente. Menos del 1% de la dosis administrada se encontró en las partes restantes del cuerpo de ambos.

Gadopentetato no penetra ni atraviesa la barrera hemato-encefálica intacta ni la barrera hemato-testicular. La pequeña cantidad que atraviesa la barrera placentaria es eliminada rápidamente por el feto.

En mujeres lactantes (edad de 23-38 años), menos del 0,04% de gadopentetato administrado se excreta en la leche materna humana. En ratas se encontró que la absorción en el tracto gastrointestinal después de la administración oral era pequeña, de aproximadamente 4%.

#### Metabolismo

El gadopentetato no es metabolizado.

#### Eliminación

El gadopentetato se elimina de forma inalterada a través de los riñones mediante filtración glomerular. La fracción eliminada extrarrenalmente es menos del 1% de la dosis administrada.

En las 6 horas siguientes a la inyección se eliminó por los riñones un promedio del 83% de la dosis. En las primeras 24 horas se recuperó en la orina aproximadamente el 91% de la dosis. La depuración renal de gadopentetato referido a 1,73 m<sup>2</sup> fue de aproximadamente 120 mL/min y es, por lo tanto, comparable a las sustancias que se excretan exclusivamente por filtración glomerular (p.ej., inulina o el Cr-EDTA).

#### Linealidad/no linealidad

Gadopentetato presenta farmacocinética lineal, es decir, los parámetros farmacocinéticos cambian proporcionalmente con la dosis (p. ej., concentración máxima, área bajo la curva) o son independientes de la dosis (p. ej., volumen de distribución en estado estacionario, vida media terminal), hasta una dosis de 0,25 mmol por kg de peso corporal (0,5 mL/kg).

#### Características en poblaciones especiales de pacientes

En un estudio de fase I con 0,3 mmol de Magnevist por kg de peso corporal se comparó a sujetos con insuficiencia hepática moderada, sujetos sanos apareados, hombres y mujeres sanos no ancianos y sujetos sanos ancianos.

En un estudio de fase II de 0,1 mmol de Magnevist por kg de peso corporal se comparó sujetos con varios niveles de alteración de la función renal con sujetos sanos.

#### Población anciana (65 años y mayores)

De conformidad con los cambios fisiológicos de la función renal con la edad, la exposición sistémica y la vida media terminal aumentaron desde 3,3 mmol·h/l a 4,7 mmol·h/l y desde 1,8 h a 2,2 h, respectivamente, en sujetos sanos ancianos (varones de 65 años y mayores) en comparación con sujetos sanos no ancianos (varones con intervalo de edad de 18 a 57 años). La depuración total disminuyó desde 117 mL/min en sujetos no ancianos hasta 89 mL/min en sujetos ancianos.

#### Sexo

La farmacocinética de gadopentetato en hombres y mujeres sanos no ancianos (edades de 18-57 años) fue similar.

#### Insuficiencia hepática

De conformidad con la vía de eliminación casi exclusivamente renal, la farmacocinética de gadopentetato no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática (estudiado en pacientes con Child-Pugh B) en comparación con sujetos sanos apareados. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C).

#### Insuficiencia renal

En los pacientes con alteración de la función renal, la vida media sérica de gadopentetato se prolonga debido a la disminución de la tasa de filtración glomerular. Después de la administración de una dosis intravenosa única a 10 pacientes con alteración de la función renal (4 pacientes con insuficiencia renal leve [depuración de creatinina  $\geq 60$  a  $< 90$  mL/min] y 6 pacientes con insuficiencia renal moderada [depuración de creatinina  $\geq 30$  a  $< 60$  mL/min]), las medias de las vidas medias fueron  $2,6 \pm 1,2$  horas y  $4,2 \pm 2,0$  horas para los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada, respectivamente, en comparación con  $1,6 \pm 0,13$  horas en sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina  $< 30$  mL/min) pero no en diálisis, la media de la vida media aumentó más hasta  $10,8 \pm 6,9$  horas.

Gadopentetato es eliminado completamente por vía renal en el plazo de dos días en pacientes con la función renal ligera a moderadamente alterada (depuración de creatinina  $> 30$  mL/min). En los pacientes con insuficiencia renal grave, el  $73,3 \pm 16,1\%$  de la dosis administrada se recuperó en la orina en el plazo de dos días.

Gadopentetato puede eliminarse por hemodiálisis en los pacientes con insuficiencia renal. En un estudio clínico, los pacientes con insuficiencia renal recibieron una dosis de 0,1 mmol por kg de gadopentetato de dimeglumina. Los pacientes fueron sometidos a una sesión de diálisis de 3 horas al día, tres días consecutivos. La concentración plasmática de gadopentetato disminuyó un 70% con cada sesión de diálisis. Después de la última sesión, la concentración plasmática fue menor del 5% del valor original.

PP En un estudio con pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 2 meses y menos de 2 años, la farmacocinética (el volumen de distribución y la depuración normalizados al peso corporal y la vida media terminal) de gadopentetato fue similar a la de los adultos.

#### Población pediátrica

En un estudio con pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 2 meses y menos de 2 años, la farmacocinética (el volumen de distribución y la depuración normalizados al peso corporal y la vida media terminal) de gadopentetato fue similar a la de los adultos.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

El medicamento no utilizado y el material de desecho deberán eliminarse de acuerdo con los requisitos nacionales.

La etiqueta desprendible para la trazabilidad en los viales se debe pegar en el expediente del paciente para garantizar una documentación exacta del medio de contraste con gadolinio utilizado. También se debe indicar la dosis administrada. Si se utilizan expedientes electrónicos del paciente, se deberán documentar en ellos el nombre del medicamento, el lote y la dosis.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de marzo de 2017.