

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MAGNEVIST 37,6 mg/20 ml soluzione iniettabile per uso intra-articolare

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile per uso intra-articolare contiene 1,88 mg (0,002 mmol) di acido gadopentetico, sale dimegluminico quale principio attivo, contenenti 0,32 mg di gadolinio.

Eccipienti con effetti noti: sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intra-articolare: limpida e priva di particelle.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico per somministrazione intra-articolare.

Per intensificazione del contrasto nella Risonanza Magnetica Artrografica.

Magnevist deve essere usato soltanto quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non ottenibili con la risonanza magnetica (RM) senza mezzo di contrasto, e quando non può essere usato un altro prodotto autorizzato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Informazioni generali

Si devono osservare le usuali precauzioni adottate per gli esami di risonanza magnetica per immagini, ad esempio esclusione di pacemakers cardiaci ed impianti ferromagnetici.

La dose necessaria viene somministrata per via intra-articolare in condizioni strettamente asettiche e secondo le istruzioni fornite nel paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione". Il miglioramento del contrasto nella risonanza magnetica (RM) può essere evidenziato immediatamente dopo la somministrazione.

Le raccomandazioni per l'uso di Magnevist si applicano in un campo di valori compresi tra 0,2 e 1,5 Tesla.

Posologia

La somministrazione intra-articolare del mezzo di contrasto deve essere eseguita con il paziente sdraiato o seduto. Dopo la somministrazione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno mezz'ora.

Adulti

In genere dosi fino a 20 ml di Magnevist sono sufficienti a ottenere un buon segnale in tutte le articolazioni (per l'articolazione del ginocchio fino a 50 ml) con relativa risposta ai quesiti clinici. Dovrebbe essere iniettato un volume in grado di determinare una lieve distensione della capsula articolare.

Usare la dose più bassa che consente di ottenere un miglioramento sufficiente ai fini diagnostici.

Popolazione pediatrica

Il prodotto non è stato valutato in pazienti in età pediatrica.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

2.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

• Ipersensibilità

Non possono essere totalmente escluse reazioni sistemiche gravi di ipersensibilità (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Possono essere premonitori di un incipiente stato di shock, indipendentemente dalla quantità di farmaco somministrato e dalla via di somministrazione i seguenti sintomi: lieve angioedema, congiuntivite, tosse, prurito, rinite, starnuti e orticaria.

Possono avvenire reazioni ritardate (dopo ore o giorni).

Come per altri mezzi di contrasto utilizzati nelle procedure diagnostiche, si raccomanda l'osservazione del paziente dopo la procedura.

Sono necessari medicinali per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità così come è necessario essere pronti ad allestire contromisure in caso d'emergenza.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità è superiore nei seguenti casi:

- reazioni precedenti a mezzi di contrasto,
- anamnesi di asma bronchiale,
- anamnesi di disturbi allergici.

Nei pazienti con predisposizione a reazioni allergiche, la decisione di utilizzare Magnevist deve essere presa solamente dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Per la prevenzione di infezioni, è richiesta una procedura strettamente asettica.

Per assicurare un corretto posizionamento dell'ago e per prevenire l'iniezione extracapsulare si dovrebbe effettuare un controllo fluoroscopico. Durante l'iniezione deve essere evitata un'eccessiva pressione.

Iniezioni intra-articolari di Magnevist devono essere evitate in articolazioni con infezioni in atto.

Dopo somministrazione endovenosa, il gadolinio contenuto in acido gadopentetico, sale dimegluminico può essere trattenuto nel cervello e in altri tessuti dell'organismo (ossa, fegato, reni, cute) e determinare un aumento dose-dipendente dell'intensità del segnale T1-pesato nel cervello, in particolare nel nucleo dentato, nel globo pallido e nel talamo. Le conseguenze cliniche non sono note. Con la somministrazione intrarticolare non è stata riscontrata una ritenzione di gadolinio nel cervello. I possibili vantaggi diagnostici dell'uso di acido gadopentetico, sale dimegluminico in pazienti che necessitano di scansioni ripetute devono essere valutati in rapporto al potenziale deposito di gadolinio nel cervello e in altri tessuti.

Magnevist soluzione iniettabile contiene sodio

Questo medicinale contiene 67,6 mg di sodio per siringa pre-riempita, equivalente al 3,38% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono note interazioni con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per l'acido gadopentetico, sale dimegluminico non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrionale/fetale (vedere paragrafo 5.3 "Dati preclinici di sicurezza")

Magnevist deve essere somministrato a donne in gravidanza solo dopo un'attenta valutazione del rapporto

beneficio/rischio del medicinale.

Allattamento

Non esistono dati circa questa forma di somministrazione in donne che allattano. Dopo la somministrazione endovenosa, una piccolissima quantità di acido gadopentetico, sale dimegluminico (al massimo lo 0,04% della dose somministrata) passa nel latte materno.

Da esperienza acquisita si può affermare che qualsiasi danno al lattante è assai improbabile.

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

Versamenti articolari possono influire sulla capacità di guidare a causa di limitata mobilità articolare.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenza delle reazioni avverse da studi clinici:

Dall'esperienza basata su oltre 4.900 pazienti sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati e classificati dagli sperimentatori come correlati al medicinale.

Le reazioni avverse associate all'uso di Magnevist sono solitamente di intensità da media a moderata.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono reazioni nel sito d'iniezione, ad esempio dolore nel sito d'iniezione e sensazione di pressione articolare che sono principalmente correlate alla procedura stessa.

La tabella sottostante riporta le reazioni avverse in accordo alla Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (MedDRA SOCs).

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥ 1/10.000, <1/1.000)
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa Vertigini	
Patologie vascolari			Reazione vasovagale
Patologie gastrointestinali		Nausea	Vomito
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore nel sito d'iniezione/ Sensazione di pressione nel sito d'iniezione (articolazione)		

Disturbi del sistema immunitario, Reazioni anafilattoidi/Ipersensibilità:

Raramente può insorgere ipersensibilità sistemica sotto forma di reazioni cutanee, tuttavia non si può completamente escludere la possibilità di reazioni di ipersensibilità gravi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

All'iniezione intra-articolare di Magnevist generalmente si accompagna un fastidio transitorio, quale pressione e dolore, dovuti al volume iniettato. Un dolore intenso può spesso essere conseguenza dell'esercizio di una pressione eccessiva oppure dell'iniezione di volumi elevati.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Nessuna indicazione di intossicazione secondaria a sovradosaggio è stata finora osservata o riportata nel corso della pratica clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto per risonanza magnetica, mezzi di contrasto paramagnetici, codice ATC: V08CA01

Magnevist è un agente di contrasto paramagnetico per l'esame con RM. L'effetto di intensificazione del segnale è mediato dal sale N-metilglucaminico dell'acido gadopentetico, dimeglumina - complesso di gadolinio dell'acido pentetico (acido dietilentriamino pentaacetico = DTPA). Usando un'appropriata sequenza di scansioni (ad es. la tecnica spin-echo T₁ pesata) nella tomografia a risonanza magnetica, lo ione gadolinio induce un accorciamento del tempo di rilassamento spin-reticolo dei nuclei eccitati causando un aumento dell'intensità del segnale e, quindi, un aumento del contrasto di alcuni tessuti. L'acido gadopentetico, sale dimegluminico è un composto altamente paramagnetico in grado di ridurre i tempi di rilassamento anche a basse concentrazioni. L'efficacia paramagnetica - cioè la rilassività determinata dall'influenza sul tempo di rilassamento spin-reticolo dei protoni - è di 3,67 l/mmol/sec in acqua e di circa 4,95 l/mmol/sec nel plasma e dipende scarsamente dalla intensità del campo magnetico. La concentrazione di Magnevist per uso intra-articolare corrisponde a 1/250 di quella utilizzata per via endovenosa ed è sufficiente a garantire un'efficiente imaging anche dopo ulteriore diluizione con il versamento articolare. In caso di infiltrazione della cavità articolare con liquido contenente gadolinio, utilizzando sequenze T₁ pesate, il segnale nella cavità aumenta, vale a dire si amplifica ed evidenzia chiaramente tutte le strutture a debole o medio segnale, quali le strutture intra-articolari: cartilagine ialina e fibrosa, tutti i legamenti, tendini della capsula articolare. Mentre il normale, o lievemente aumentato liquido articolare, nelle immagini T₁ pesate non differisce nel suo segnale dalle altre strutture anatomiche, ad eccezione della cartilagine fibrosa, la somministrazione intra-articolare di Magnevist induce un migliore e netto contrasto.

Il DTPA forma con lo ione paramagnetico gadolinio un complesso altamente stabile sia in vivo che in vitro (log K= 22-23). Il gadopentetato di dimeglumina è un composto altamente solubile in acqua ed è estremamente idrofilo, con un coefficiente di ripartizione n-butanol/tampone a pH 7,6 pari a circa 0,0001. La sostanza non dimostra alcuna particolare affinità di legame con le proteine o interazione inibitoria con gli enzimi (ad. es. Na⁺ e K⁺ ATPasi miocardica). Magnevist non attiva il sistema del complemento e pertanto ha probabilmente un potenziale molto basso di indurre reazioni anafilattoidi.

Non è mai stata osservata a livello clinico alcuna interferenza sulla funzionalità epatica, renale o cardiovascolare.

Le proprietà chimico-fisiche di Magnevist sono riportate nella tabella seguente:

Magnevist 2 mmol/l	
Concentrazione del mezzo di contrasto (mg/ml)	1,88
Osmolarità (Osm/Kg H ₂ O) a 37°C	0,29
Viscosità (mPa s)	
a 20°C	1,03
a 37°C	0,71
Densità (g/ml)	
a 20°C	1,01
a 37°C	1,00
pH	4,8 - 8,0

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il comportamento cinetico dell'acido gadopentetico, sale dimegluminico nell'organismo è stato ampiamente studiato dopo somministrazione endovenosa ed orale in dosi superiori a quelle iniettate per via

intra-articolare.

Dopo somministrazione intra-articolare il composto diffonde nel liquido sinoviale e nello spazio interstiziale. Il marginale assorbimento nella cartilagine è completamente reversibile.

Dopo distribuzione nello spazio extracellulare mediante processi controllati di diffusione, l'acido gadopentetico, sale dimegluminico è eliminato immodificato per via renale attraverso filtrazione glomerulare.

L'acido gadopentetico, sale dimegluminico è un GdCA lineare. Gli studi hanno mostrato che, dopo esposizione ai GdCA somministrati per via endovenosa a dosi significativamente maggiori rispetto ai prodotti somministrati per via intrarticolare, il gadolinio è trattenuto nell'organismo. Questo include la ritenzione nel cervello e in altri tessuti ed organi. Con i GdCA lineari, ciò può determinare un aumento dose-dipendente dell'intensità del segnale T1-pesato nel cervello, in particolare nel nucleo dentato, nel globo pallido e nel talamo. L'aumento dell'intensità del segnale e i dati preclinici indicano che i GdCA lineari rilasciano gadolinio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità sistemica, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e potenziale sensibilizzante da contatto.

- Tossicità sistemica

Studi su animali di tollerabilità sistemica a seguito di somministrazione endovenosa quotidiana ripetuta, in dosi molto superiori a quelle impiegate nelle articolazioni, non hanno fornito alcuna indicazione che potesse sconsigliare la somministrazione di Magnevist in dose singola nell'uomo a scopo diagnostico. Sulla base dei risultati degli studi di tossicità acuta ottenuti con impiego di soluzioni di acido gadopentetico, sale dimegluminico più concentrate, il rischio di intossicazione acuta a seguito dell'uso intra-articolare di Magnevist è altamente improbabile.

- Genotossicità, cancerogenesi

Studi su animali in vivo ed in vitro sulla genotossicità (test di mutazione genica, cromosomiale e genomica) dell'acido gadopentetico, sale dimegluminico non hanno fornito alcuna indicazione su un potenziale effetto mutageno.

In uno studio di cancerogenesi eseguito nel ratto con l'acido gadopentetico, sale dimegluminico, non è stata osservata l'insorgenza di tumori correlati al composto. In conseguenza di ciò e considerando anche la farmacocinetica e l'assenza di indicazioni di effetti tossici sui tessuti a rapida crescita, come pure il fatto che Magnevist è somministrato una sola volta, non vi è rischio evidente di effetto tumorigeno sull'uomo.

- Tossicità riproduttiva

Studi tossicologico-riproduttivi su animali non hanno indicato un potenziale rischio teratogeno o di altri potenziali effetti embriotossici in seguito alla somministrazione di Magnevist durante la gravidanza.

- Tollerabilità locale e potenziale sensibilizzante da contatto

Studi sperimentali di tollerabilità locale con impiego di Magnevist in somministrazione intra-articolare singola negli animali non hanno fornito alcuna indicazione su possibili effetti indesiderati a livello articolare nell'uomo.

Studi sperimentali di tollerabilità locale con l'acido gadopentetico, sale dimegluminico dopo singola somministrazione sottocutanea e intramuscolare negli animali hanno dimostrato che lievi reazioni di intollerabilità locale potrebbero insorgere nel sito di iniezione dopo somministrazione non corretta. Studi su animali sulla sensibilizzazione da contatto non hanno dato indicazioni di un potenziale sensibilizzante dell'acido gadopentetico, sale dimegluminico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

acido pentetico
meglumina
sodio cloruro
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita da 20 ml in vetro incolore, classe I, con tappo a stantuffo in elastomero clorobutilico, tipo I, cappuccio di chiusura in elastomero clorobutilico ed adattatore Luer Lock in policarbonato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa sterile preriempita deve essere prelevata e preparata per l'iniezione immediatamente prima dell'esame diagnostico ed iniettata in condizioni sterili.

Il cappuccio di chiusura deve essere rimosso dalla siringa preriempita immediatamente prima dell'uso.

Ogni quantitativo di soluzione di mezzo di contrasto non utilizzato nel corso della sessione diagnostica deve essere scartata.

Si sconsiglia qualsiasi miscelazione di Magnevist con altri mezzi di contrasto da impiegare per indagini con raggi X prima dell'iniezione, in quanto potrebbe ridurne l'efficacia. Il mezzo di contrasto per indagini con raggi X, utilizzato in quantità minima per controllare il posizionamento dell'ago nell'articolazione, può essere iniettato prima della somministrazione di Magnevist .

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Scatola con 1 siringa preriempita da 20 ml A.I.C. n. 027074107

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26/09/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco