# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gadopentetate Insight 500 micromoli/ml soluzione iniettabile

## 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 469 mg di gadopentetato dimeglumina equivalenti a 500 micromoli (equivalenti a 78,63 mg di Gadolinio).

5 ml di soluzione iniettabile contiene 2.345 mg di gadopentetato dimeglumina equivalenti a 500 micromoli/ml(equivalenti a 393,15 mg di Gadolinio).

10 ml di soluzione iniettabile contiene 4.690 mg di gadopentetato dimeglumina equivalenti a 500 micromoli/ml (equivalenti a 786,30 mg di Gadolinio).

15 ml di soluzione iniettabile contiene 7.035 mg di gadopentetato dimeglumina equivalenti a 500 micromoli/ml (equivalenti a 1179,45 mg di Gadolinio).

20 ml di soluzione iniettabile contiene 9.380 mg di gadopentetato dimeglumina equivalenti a 500 micromoli/ml (equivalenti a 1572,60 mg di Gadolinio).

30 ml di soluzione iniettabile contiene 14.070 mg di gadopentetato dimeglumina equivalenti a 500 micromoli/ml (equivalenti a 2358,90 mg di Gadolinio).

100 ml di soluzione iniettabile contiene 46.900 mg di gadopentetato dimeglumina equivalenti a 500 micromoli/ml (equivalenti a 7863,00 mg di Gadolinio).

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

## 3 FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida.

| | |
|---|---|
| pH | 7,0 – 7,9 |
| Viscosità [mPa.s] | |
| 20 °C | 4,9 |
| 37 °C | 2,9 |
| Osmolalità a 37 °C [mOsm/kg $H_2O$] | 1960 |

## 4 INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale ad esclusivo uso diagnostico.

Il Gadopentetate Insight è un mezzo di contrasto per la risonanza magnetica a livello cerebrale e spinale (MRI).

Il Gadopentetate Insight, somministrato per via endovenosa, è indicato anche per la MRI a livello corporeo compresa la regione della testa e del collo, lo spazio toracico che comprende il cuore, la mammella, l'addome (pancreas e fegato), lo spazio retroperitoneale (reni), pelvi (prostata, vescica e utero) e il sistema muscoloscheletrico.



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Il gadopentetato dimeglumina facilita il riconoscimento di strutture o lesioni anomale ed aiuta nella differenziazione tra il tessuto sano e patologico.

Il gadopentetato dimeglumina puó anche essere utilizzato con la MR angiografia (tranne che per le arterie coronariche), per la valutazione di stenosi, occlusioni e collaterali.

Applicazioni specifiche al cuore includono la misurazione della perfusione del miocardio nella condizione di stress farmacologico e indagini diagnostiche di vitalità ("ritardato miglioramento").

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

**Modo di somministrazione ed esame con MRI**

La dose di Gadopentetate Insight necessaria deve essere somministrata esclusivamente per via endovenosa. È anche possibile la somministrazione con iniezione a bolo.

Gadopentetate Insight deve essere aspirato nella siringa immediatamente prima dell'uso. Se il mezzo di contrasto verrà somministrato tramite un iniettore automatico, la adeguatezza di quest'ultimo per l'uso che se ne intende fare deve essere dimostrata dal produttore del dispositivo medico. Seguire inderogabilmente le istruzioni per l'uso del dispositivo medico.

Il miglioramento del contrasto dell'MRI può iniziare ad evidenziarsi immediatamente dopo la somministrazione del mezzo.

Nonostante la forza del campo magnetico, la densità di flusso magnetico raccomandata varia tra 0,14 tesla e 1,5 tesla.

L'esame diagnostico (MRI) deve iniziare subito dopo la somministrazione di Gadopentetate Insight, in funzione delle sequenze di impulsi usate e del protocollo d'indagine. Nei primi minuti dopo l'iniezione si osserva un miglioramento ottimale del contrasto, ed il tempo è correlato al tipo di lesioni/tessuti. Tale miglioramento termina generalmente dopo 45 minuti dall'iniezione del mezzo di contrasto. Le sequenze $T_1$ pesate risultano particolarmente idonee per esami che utilizzano gadopentetato dimeglumina come mezzo di contrasto.

Questo medicinale è monouso.

Possono essere utilizzate solo soluzioni senza segni visibili di deterioramento (come particelle in sospensione, fessure nel flaconcino).

**Raccomandazioni dietetiche**
Dopo l'uso degli agenti di contrasto per MRI sono stati osservati nausea e vomito come possibili effetti indesiderati. Di conseguenza il paziente deve essere a digiuno da almeno due ore prima dell'esame.

**Ansia**

Tensione pronunciata, ansia o dolore possono aumentare il rischio di effetti indesiderati o possono aggravare le reazioni causate dagli agenti di contrasto. A questi pazienti possono essere somministrati dei sedativi.

**Posologia**

**Adulti, adolescenti e bambini (sopra i 2 anni di età)**

Generalmente una dose di 0,2 ml/kg di peso corporeo è sufficiente per ottenere un contrasto adeguato a livello diagnostico per rispondere ai quesiti clinici per MRI craniale e spinale così come MRI in altre regioni.

In alcuni casi, es. se persiste un forte sospetto clinico di una lesione, a dispetto dell'esito di una scansione normale, oppure in lesioni con scarsa vascolarizzazione e/o spazio extra-cellulare piccolo, per raggiungere un contrasto adeguato può risultare necessaria una dose aggiuntiva di 0,2 – 0,4 ml/kg di peso corporeo negli adulti entro 30 minuti, seguita da una MRI, in particolare con sequenze di scansione a peso di $T_1$ relativamente meno intenso.



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Per escludere metastasi o recidive tumorali negli adulti, la somministrazione di una dose iniziale di 0,6 ml/kg di peso corporeo può portare a una maggiore affidabilità diagnostica.

Per visualizzare i vasi sanguigni negli adulti (es. angiografia) in base alla tecnica di indagine e alla regione da analizzare può essere necessario somministrare la dose massima.

Dose massima: 0,6 ml/kg di peso corporeo negli adulti o 0,4 ml/kg di peso corporeo nei bambini.

**Popolazioni speciali**

**Neonati fino a 4 settimane di età e bambini fino a 1 anno d'età**

Gadopentetate Insight è controindicato nei neonati fino a 4 settimane di età (vedere paragrafo 4.3). A causa della funzionalità renale non ancora matura nei bambini fino ad 1 anno di età, Gadopentetate Insight deve essere usato in questi pazienti solo dopo un'attenta considerazione, ad una dose non superiore a 0,2 ml/kg di peso corporeo. Non deve essere utilizzata più di una dose durante l'esame. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di Gadopentetate Insight non devono essere ripetute senza che l'intervallo tra queste sia di almeno 7 giorni.

**Bambini (tra 1 e 2 anni di età)**

Nei bambini di età inferiore ai due anni la dose di 0,2 ml/kg di peso corporeo è quella consigliata e corrisponde alla dose massima.

La dose necessaria di Gadopentetate Insight deve essere somministrata manualmente per evitare errori di sovradosaggio e non deve essere somministrata in combinazione con un iniettore automatico.

Si veda anche il paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego" (neonati e bambini).

**Anziani (a partire dai 65 anni d'età)**

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. Usare cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

**Insufficienza renale**

Gadopentetate Insight è controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$) e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato (vedere paragrafo 4.3). Gadopentetate Insight deve essere utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nei pazienti con insufficienza renale moderata (GFR 30-59 ml/min/1,73 $m^2$) alla dose non superiore a 0.2 ml/kg di peso corporeo (vedere paragrafo 4.4). Non deve essere utilizzata più di una dose durante l'esame. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di Gadopentetate Insight non devono essere ripetute senza che l'intervallo tra queste sia di almeno 7 giorni.



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

***Sommario delle dosi raccomandate / dosi massime:***

| | | |
|---|---|---|
| **0,2 ml/kg di peso corporeo** | Dose normale negli adulti, negli adolescenti e nei bambini per MRI craniale, spinale e tutto il corpo. | Dose massima nei bambini(< di 2 anni) |
| **0,4 ml/kg di peso corporeo** | Situazioni diagnostiche difficili | Dose massima nei bambini (> di 2 anni) |
| **0,6 ml/kg di peso corporeo** | Visualizzazione dei vasi sanguigni | Dose massima negli adulti |

## 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gadopentetate Insight è controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$), in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato e nei neonati fino a 4 settimane di età (vedere paragrafo 4.4).

## 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Devono essere adottate le usuali precauzioni seguite in corso d'esame con tomografia a risonanza magnetica, come l'esclusione di pazienti portatori di pacemakers, punti ferromagnetici o con una pompa per insulina.

Gadopentetate Insight non è concepito per uso intratecale ed è esclusivamente per uso singolo.

Idealmente, la somministrazione deve avvenire con il paziente sdraiato, e deve essere tenuto sotto osservazione per almeno 30 minuti dopo l'iniezione, tempo durante il quale, possono manifestarsi la maggior parte degli effetti indesiderati.

Questo prodotto medicinale deve essere somministrato esclusivamente da personale autorizzato, dove le necessarie competenze mediche, i farmaci e le apparecchiature (es. cannula per intubazione tracheale, apparecchiature per la respirazione artificiale) siano prontamente disponibili per il trattamento degli effetti indesiderati (ad es. ipersensibilità, convulsioni).

• **Ipersensibilità**

Come ogni altro agente di contrasto endovenoso, il Gadopentetate Insight può essere associato a reazioni anafilattiche / ipersensibilità o altre reazioni idiosincratiche caratterizzate da manifestazioni cardiovascolari, respiratorie e cutanee. Molto raramente possono manifestarsi reazioni severe, incluso lo shock.

La maggior parte di queste reazioni si manifesta mezz'ora dopo la somministrazione. Comunque, come nel caso di altri agenti di contrasto, in casi rari possono manifestarsi reazioni ritardate (dopo ore o giorni).

Se si manifestano reazioni di ipersensibilità, occorre sospendere immediatamente la somministrazione del mezzo di contrasto e, se necessario, iniziare il trattamento endovenoso. Si



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

raccomanda l'inserimento di un catetere flessibile durante l'intera indagine. La decisione di usare il gadopentetato dimeglumina deve essere presa dopo attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in pazienti che in passato abbiano manifestato reazioni ai mezzi di contrasto, storie di asma bronchiale o altre predisposizioni allergiche, poiché l'esperienza mostra che questi pazienti soffrono più frequentemente di altri di reazioni di ipersensibilità.

Occorre prendere in considerazione una pre-medicazione con antiistaminici e/o glucocorticoidi.

**• Pazienti che assumono un beta-bloccante**

Occorre notare che pazienti trattati con beta-bloccanti non rispondono necessariamente ai beta-agonisti usualmente adottati per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità.

**• Pazienti con malattie cardiovascolari**

I pazienti con malattie cardiovascolari (es. insufficienza cardiaca severa, malattie delle arterie coronarie) sono più suscettibili ad esiti seri se non fatali per reazioni severe di ipersensibilità.

**• Pazienti con disturbi al sistema nervoso centrale**

Pazienti che soffrono di convulsioni o lesioni intracraniali corrono un rischio maggiore di attacchi durante l'indagine, sebbene ciò sia stato raramente osservato in associazione con la somministrazione di gadopentetato dimeglumina.

**• Funzione renale compromessa**

**Prima della somministrazione di Gadopentetate Insight, tutti i pazienti vanno sottoposti a screening delle disfunzioni renali, con test di laboratorio.**

Sono stati riportati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di Gadopentetate Insight e di alcuni altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con insufficienza renale severa acuta o cronica (GFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$). I pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato sono esposti ad un rischio particolare dal momento che l'incidenza di insufficienza renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti. Quindi, Gadopentetate Insight non va usato nei pazienti con insufficienza renale severa, nei pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato e nei neonati (vedere paragrafo 4.3).

Il rischio per lo sviluppo di NSF nei pazienti con insufficienza renale moderata (GFR 30-59 ml/min/1,73 $m^2$) non è noto, quindi Gadopentetate Insight deve essere utilizzato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio nei pazienti con insufficienza renale moderata.

L'emodialisi subito dopo la somministrazione di Gadopentetate Insight può essere utile per rimuovere Gadopentetate Insight dall'organismo. Non c'è evidenza a supporto dell'uso dell'emodialisi nella prevenzione o nel trattamento della NSF in pazienti non ancora sottoposti a emodialisi.

**• Neonati e bambini**

Gadopentetate Insight è controindicato nei neonati fino a 4 settimane di età (vedere paragrafo 4.3). A causa della funzionalità renale non ancora matura nei bambini fino ad 1 anno di età, Gadopentetate Insight deve essere utilizzato in questi pazienti, solo dopo un'attenta valutazione.

**• Anziani**

Dato che negli anziani la clearance renale del gadopentetato dimeglumina può essere compromessa, è particolarmente importante sottoporre a screening della funzionalità renale i pazienti a partire dai 65 anni d'età.



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione con altri farmaci. L'uso di agenti di contrasto può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità in pazienti che assumono beta-bloccanti (vedi paragrafo 4.4).

Interazioni con test diagnostici:

I risultati delle determinazioni del ferro nel siero usando metodi complessometrici possono essere ridotti dopo 24 ore dalla somministrazione del gadopentetato dimeglumina a causa dell'acido pentetico libero contenuto nella soluzione del mezzo di contrasto.

## 4.6 Gravidanza e allattamento

**Gravidanza**

Non vi sono dati circa l'uso del gadopentetato dimeglumina nella donna in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva ad alte dosi ripetute (vedi paragrafo 5.3). Gadopentetate Insight non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica nella donna richieda l'uso del gadopentetato dimeglumina.

**Allattamento**

Non è noto se gadopentetato dimeglumina venga escreto nel latte materno. I dati disponibili sugli animali hanno evidenziato l'escrezione di gadopentetato dimeglumina nel latte (per i dettagli vedere il paragrafo 5.3). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto per almeno 24 ore dopo la somministrazione di Gadopentetate Insight.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti che guidano o usano macchinari devono tenere in considerazione la possibilità che possono manifestarsi delle reazioni ritardate (tipo nausea o ipotensione).

## 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati associati all'uso di gadopentetato dimeglumina sono usualmente lievi e passeggeri. Ciò nondimeno si riportano effetti avversi seri, a rischio per la vita e fatali.

Con Gadopentetate Insight sono stati riportati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) (vedere paragrafo 4.4).

Gli effetti indesiderati più comunemente riportati sono nausea, vomito, mal di testa, capogiri, dolore ed una sensazione di caldo o di freddo al sito di iniezione o una sensazione di caldo in generale.

**Frequenza degli effetti indesiderati dai dati di post-approvazione (studi clinici e spontanei):**

La valutazione delle frequenze si basano su dati ottenuti dagli studi pre e post approvazione su più di 13.000 pazienti così come su dati di relazioni spontanee.

| **Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA** | **Non comune** (≥1/1.000 a < 1/100) | **Raro** (≥1/10.000 a < 1/1.000) | **Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|---|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | Incrementi transitori dei valori del ferro serico | |
| Patologie del sistema nervoso | capogiri, parestesia, mal di | Agitazione, confusione, disturbi del linguaggio e | |



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Non comune (≥1/1.000 a < 1/100) | Raro (≥1/10.000 a < 1/1.000) | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|---|---|
| | testa | dell'odorato, convulsioni, tremori, coma, sonnolenza | |
| Patologie dell'occhio | | Dolori oculari, disturbi della visione, lacrimazione | |
| Patologie dell'orecchio e del Labirinto | | Dolori alle orecchie, disturbi all'udito | |
| Patologie cardiache | | Disturbi transitori clinicamente rilevanti della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, disturbi del ritmo o della funzione cardiaca, arresto cardiaco | |
| Patologie vascolari | | Reazioni vasovagali, reazioni circolatorie accompagnate da vasodilatazione periferica, successive ipotensione e sincope, tachicardia riflessa, e cianosi che può condurre a stadi di incoscienza | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Disturbi transitori della frequenza respiratoria, fiato corto, dispnea, arresto respiratorio, edema polmonare | |
| Patologie gastrointestinali | nausea, vomito | Dolore addominale, diarrea, disturbi del gusto, secchezza delle fauci, salivazione | |
| Patologie epatobiliari | | Transitorio incremento degli enzimi nel fegato e dei valori della bilirubina | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Eritema e arrossamenti associate a vasodilatazione, ed esantema | |



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Non comune (≥1/1.000 a < 1/100) | Raro (≥1/10.000 a < 1/1.000) | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|---|---|
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tcssuto Connettivo | | Mal di schiena e artralgia | |
| Patologie renali e urinarie | | Incontinenza urinaria, urgenza urinaria in pazienti con la funzione renale danneggiata: valori elevati di creatinina sierica ed insufficienza renale acuta | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | sensazione di calore | Dolore pettorale, malessere, brividi, sudore, astenia, alterazione della temperatura corporea, febbre, stravaso con dolore al sito di somministrazione, freddo, moderata sensazione di calore e edema, infiammazione, necrosi tissutale, flebiti e tromboflebiti | Sono stati segnalati casi di Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF) |
| Disturbi del sistema immunitario | | Ipersensibilità e reazione anafilattica: angioedema, congiuntivite, tosse, prurito, rinite, starnuti, orticaria, broncospasmo, laringospasmo, laringo/faringo edema, ipotensione, shock | |

Il verificarsi di reazioni anafilattiche, che si possono presentare indipendentemente dalla dose o dal metodo di somministrazione, possono essere un sintomo di un inizio di uno shock.

Ritardate reazioni associate a mezzi di contrasto sono rare (consultare il paragrafo 4.4)

## 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

Nessun segno di intossicazione secondaria a sovradosaggio è stata fino ad ora osservata o riportata nel corso dell'uso clinico.



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

Il sovradosaggio accidentale può causare i seguenti effetti dovuti alla iperosmolalità del Gadopentetate Insight: aumento della pressione arteriosa polmonare, diuresi osmotica, ipervolemia, disidratazione e dolore vascolare locale.

Gadopentetate Insight può essere rimosso mediante emodialisi. Se si manifesta un'intossicazione da sovradosaggio, il gadopentetato dimeglumina può essere smaltito attraverso emodialisi. Tuttavia, non v'è evidenza che l'emodialisi sia efficace per la prevenzione della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF).

E' molto improbabile un'intossicazione causata da ingestione orale non intenzionale per via della piccola quantità di principio attivo usato e del bassissimo assorbimento gastrointestinale (< 1 %).

# 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Mezzo di contrasto paramagnetico

Codice ATC: V08C A01

Gadopentetate Insight è un agente di contrasto paramagnetico per la Risonanza Magnetica (MRI). L'effetto di intensificazione del contrasto è dato dal sale di di-N-metil glucamina gadopentetato (GdDTPA) — il complesso di gadolinio dell'acido dietilene triammino penta-acetico.

Il tempo di rilassamento spin-reticolo dei nuclei atomici attivati è accorciato dallo ione gadolinio e, nei protoni MRI con sequenza di imaging adeguata (come la procedura pesata di eco di spin T1), aumenta l'intensità del segnale e di conseguenza il contrasto dell'immagine.

Il gadopentetato dimeglumina mostra solo una lieve dipendenza dall'intensità del campo magnetico.

Il gadopentetato dimeglumina non mostra significative proprietà di legame proteico o interazioni inibitorie con enzimi (come il $Na^+$- e $K^+$- ATPasi del miocardio). La sostanza è escreta attraverso filtrazione glomerulare dai reni. Non sono stati osservati effetti indesiderati sulla funzione renale.

Il gadopentetato dimeglumina aumenta il contrasto e facilita la visualizzazione di strutture anormali o lesioni in varie parti del corpo incluso il sistema nervoso centrale. Il gadopentetato dimeglumina non penetra attraverso la barriera ematoencefalica intatta. In casi di disfunzione della barriera ematoencefalica, la somministrazione di Gadopentetate Insight può condurre ad un miglioramento della visualizzazione delle variazioni patologiche, e delle lesioni con vascolarizzazione anormale (o quelle che si pensa possono causare anormalità nella barriera ematoencefalica) nel cervello (lesioni intracraniali), colonna vertebrale e tessuti associati così come lesioni al torace, cavità pelvica e gli spazi retroperitoneali. Inoltre migliora la demarcazione del tumore così da determinare l'estensione della zona invasa. Il gadopentetato dimeglumina non si accumula nel cervello normale o nelle lesioni che non hanno vascolarità anormale (es. cisti, cicatrici mature post-operatorie). Il potenziamento del segnale non si osserva con tutti i tipi di processi patologici, per esempio alcuni tipi di tumore di bassa gravità o placche inattive della SM non si riescono a potenziare. Gadopentetate Insight può così essere utilizzato per diagnosi differenziali dei tessuti sani e malati, di strutture patologiche differenti e nella differenziazione fra il tumore e le recidive del tumore ed del tessuto cicatrizzato dopo il trattamento.

A concentrazioni maggiori di gadopentetato dimeglumina, dopo un lungo periodo di incubazione *in vitro*, si avrà una leggera influenza sulla morfologia dell'eritrocita. Questo processo, che è reversibile, può condurre ad emolisi intravascolare leggera dopo la somministrazione endovenosa di gadopentetato dimeglumina in esseri umani, il che potrebbe spiegare il leggero aumento osservato occasionalmente nel siero della bilirubina e del ferro durante le primissime ore dopo l'iniezione.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il comportamento del gadopentetato dimeglumina nell'organismo è simile a quello di altri composti idrofili e biologicamente inerti (es. mannitolo o inulina). Sono state osservate negli esseri umani farmacocinetiche indipendenti dalla dose.



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

**Distribuzione**

Dopo somministrazione endovenosa il principio attivo si distribuisce rapidamente negli spazi extracellulari.

Nei distretti corporei di ratti e cani è stata ritrovata meno dell'1% della dose somministrata, nei sette giorni successivi la somministrazione endovenosa del marcatore radioattivo gadopentetato dimeglumina, e di questo, una elevata concentrazione è stata trovata nei loro reni come complesso intatto di gadolinio.

Il gadopentetato dimeglumina non sembra penetrare né passare la barriera ematoencefalica intatta o la barriera ematotesticolare. Una piccola quantità passa attraverso la barriera placentare ma è rapidamente eliminata dal feto.

Nelle dosi inferiori o uguali a 250 micromoli di gadopentetato/kg di peso corporeo (= 0,5 ml di soluzione iniettabile/kg) i livelli plasmatici decadono dopo la fase di distribuzione (entro pochi minuti dalla somministrazione) con un'emivita di circa 90 minuti, che è identica al tasso di escrezione renale. Nelle dosi di 100 micromoli di gadopentetato dimeglumina/kg (= 0,2 ml di soluzione iniettabile/kg) di peso corporeo, dopo 3 e 60 minuti dall'iniezione sono stati rispettivamente trovate 0,6 e 0,24 mmol di gadopentetato dimeglumina/l di plasma.

**Metabolizzazione**

Non sono stati dimostrati né la metabolizzazione né lo split dello ione paramagnetico.

**Escrezione**

Il gadopentetato dimeglumina è eliminato tal quale per mezzo di filtrazione glomerulare per via renale. La quantità di escrezione extra renale è molto bassa.

Una media dell'83% della dose iniziale viene eliminata per via renale entro 6 ore dall'iniezione mentre entro le 24 ore viene eliminato circa il 91 %. La dose escreta per via fecale è stata <1 % (entro i 5 giorni dopo l'iniezione). La clearance renale del gadopentetato dimeglumina è stata approssimativamente di 120 ml/min normalizzata a 1,73 $m^2$ di superficie corporea ed è quindi comparabile a quella dell'inulina o del $^{51}$Cr-EDTA.

**Caratteristiche speciali per paziente con ridotta funzionalità renale**

Il gadopentetato dimeglumina è interamente escreto attraverso i reni anche in caso di funzione renale leggermente o moderatamente ridotta (clearance della creatinina > 20 ml/min). Il tempo di emivita del gadopentetato dimeglumina nel plasma aumenta in relazione al grado di insufficienza renale. Non si è osservato alcun aumento nell'escrezione extra-renale.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, a dosi ripetute di tossicità e genotossicità. In conigli in gravidanza si è osservato un ritardo nello sviluppo nei feti dopo somministrazione ripetuta di gadopentetato dimeglumina. Test sperimentali riguardanti la tollerabilità locale del gadopentetato dimeglumina dopo dose endovenosa singola e ripetuta e dopo iniezione intra-muscolare singola hanno indicato che l'applicazione paravenosa accidentale può condurre a reazioni locali al sito di applicazione.

# 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## 6.1 Elenco degli eccipienti

Acido pentetico

Meglumina

Acqua per soluzioni iniettabili.

## 6.2 Incompatibilità



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

La stabilità chimica e fisica del prodotto aperto è stata dimostrata a 25 °C per 24 ore. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non è usato immediatamente, i tempi di conservazione del prodotto aperto e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità di colui che lo usa e normalmente non dovrebbero eccedere le 24 ore ad una temperatura compresa fra 2 e 8 °C.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro di tipo I con chiusura di gomma bromobutilica e tappi in alluminio, monouso.

| | |
|---|---|
| 1 x 5 ml | 10 x 5 ml |
| 1 x 10 ml | 10 x 10 ml |
| 1 x 15 ml | 10 x 15 ml |
| 1 x 20 ml | 10 x 20 ml |
| 1 x 30 ml | 10 x 30 ml |

Flaconcini di vetro di tipo II con chiusura di gomma bromobutilica e tappi in alluminio, monouso.

| | |
|---|---|
| 1 x 100 ml | 10 x 100 ml |

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il quantitativo non utilizzato, il materiale di scarto derivato dallo smaltimento e gli elementi che sono venuti a contatto con il prodotto, quando somministrato con un iniettore automatico, devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

L'etichetta adesiva di tracciabilità sui flaconcini va staccata e applicata sulla documentazione del paziente, per consentire l'accurata registrazione del mezzo di contrasto contenente gadolinio usato. Anche la dose utilizzata deve essere registrata.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Agfa HealthCare Imaging Agents GmbHAm Coloneum 4

50829 Köln

Germania

Tel: + 49 221 5717-660

Fax: + 49 221 5717-1051
E-mail: imagingagents@agfa.com

## 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/ml Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino da 5 ml



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

AIC n. 039099015

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/ml Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino da 10 ml

AIC n. 039099027

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/ml Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino da 15 ml

AIC n. 039099039

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/ml Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino da 20 ml

AIC n. 039099041

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/ml Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino da 30 ml

AIC n. 039099054

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/ml Soluzione Iniettabile" 1 Flaconcino da 100 ml AIC n. 039099116

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/ml Soluzione Iniettabile" 10 Flaconcini da 5 ml AIC n. 039099066

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/ml Soluzione Iniettabile" 10 Flaconcini da 10 ml AIC n. 039099078

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/Ml Soluzione Iniettabile" 10 Flaconcini da 15 ml AIC n. 039099080

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/Ml Soluzione Iniettabile" 10 Flaconcini da 20 ml AIC n. 039099092

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/ml Soluzione Iniettabile" 10 Flaconcini da 30 ml AIC n. 039099104

- Gadopentetate Insight "500 Micromoli/ml Soluzione Iniettabile" 10 Flaconcini da 100 ml AIC n. 039099128

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

09.01.2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2012



Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco