

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACÉUTICAS,
DOSIS, VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y TITULARES DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
AT - Austria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Viena	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
AT - Austria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Viena	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
BE - Bélgica	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
BE - Bélgica	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
DA - Dinamarca	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemania	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
DA - Dinamarca	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemania	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
DE - Alemania	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlín	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
DE - Alemania	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlín	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
EL - Grecia	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Atenas 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
EL - Grecia	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Atenas 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
ES - España	Schering España, S.A. c/ Méndez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
ES - España	Schering España, S.A. c/ Méndez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
FI - Finlandia	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
FI - Finlandia	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
FR - Francia	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
FR - Francia	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
IRE - Irlanda	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
IRE - Irlanda	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
IT - Italia	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
IT - Italia	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
LU - Luxemburgo	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Bélgica	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
LU - Luxemburgo	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Bélgica	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
NL - Países Bajos	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
NL - Países Bajos	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
NO - Noruega	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemania	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
NO - Noruega	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemania	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
PT - Portugal	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
SV - Suecia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemania	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
SV - Suecia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemania	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa
UK - Reino Unido	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable	Intravenosa
UK - Reino Unido	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Solución inyectable en jeringa precargada	Intravenosa

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE GADOBUTROL

1. Introducción y antecedentes

Gadovist contiene gadobutrol, un complejo de gadolinio macrocíclico neutro con propiedades intensificadoras del contraste que se utiliza para obtener imágenes de resonancia magnética (RM). La RM es una técnica ampliamente utilizada tanto para la evaluación y la detección de enfermedad hepática difusa como para una mayor caracterización de la enfermedad hepática focal. Los medios de contraste basados en Gd se administran antes de la RM dinámica del hígado realizada con contraste, y pueden mejorar tanto la detección como la clasificación de las lesiones hepáticas focales.

En las patologías renales, las técnicas de RM han adquirido una importancia creciente, sobre todo en combinación con un medio de contraste que permita la valoración de diferentes estados de perfusión renal. Tras la inyección de Gadovist en un bolo intravenoso, puede obtener con la RM información importante sobre la hiper o hipoperfusión del órgano que permita una mejor diferenciación de los procesos patológicos y la caracterización de la masa renal, así como la estadificación de las neoplasias renales.

Gadovist está formado por quelatos de gadolinio extracelular de bajo peso molecular inespecíficos, y se presenta en una formulación con 1,0 mmol de gadolinio/ml y una osmolalidad de 1603 mosmol/kg H₂O a 37°C. Gadovist fue el primer medio de contraste paramagnético desarrollado en una solución 1,0 molar, que permite una dosis más alta con un volumen de aplicación menor.

Gadovist 1,0 mmol/ml (DCI gadobutrol) se aprobó en Alemania en enero de 2000 para **“Realce con del contraste en resonancia magnética craneal y espinal”** (RM), y posteriormente, en junio de 2000, en la UE y Noruega por el procedimiento de reconocimiento mutuo. En noviembre de 2003 se amplió la indicación a la **“Angiografía por resonancia magnética realzada con contraste”** (ARM-RC).

2. Procedimiento de remisión

En junio de 2005 se inició un procedimiento de reconocimiento mutuo, con Alemania como EMR, para una variación de tipo II destinada a añadir la indicación **“RM realzada con contraste de otras regiones corporales: hígado, riñones”** y la posología y método de administración/dosis siguientes: **“RM-RC de otras regiones corporales: La dosis recomendada en adultos es de 0,1 mmol por kilogramo de peso corporal (mmol/kg de PC), que equivale a 0,1 mg/kg PC de la solución 1,0 M”**.

El PRM concluyó en el día 221 del procedimiento, el 09.05.2005, con la aprobación de la indicación propuesta y la inclusión de los resultados de los estudios de imagen hepáticos y renales en la sección 5.1.

Con posterioridad a la aprobación, España planteó una objeción mayor relacionada con la redacción de la indicación, al considerar que la indicación aprobada no reflejaba la población estudiada en los dos estudios fundamentales presentados para esta variación de Gadovist ni el contexto clínico en el que Gadovist ha demostrado tener la misma exactitud diagnóstica que el agente de comparación.

Una vez finalizado el procedimiento, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios inició una remisión al CHMP para arbitraje de conformidad con el artículo 36, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE.

Tras examinar los motivos de la remisión, el CHMP, durante su reunión plenaria de mayo de 2006, solicitó al TAC que respondiera a la objeción mayor por motivos de salud pública y aprobó una lista de preguntas. Se pidió al TAC que respondiera a las preguntas siguientes:

- 1) La indicación actual no refleja la población estudiada en los dos estudios fundamentales presentados para esta variación de Gadovist ni el contexto clínico en el que Gadovist ha demostrado tener la misma exactitud diagnóstica que el agente de comparación. Dado que en los dos estudios fundamentales sólo se incluyó a pacientes con sospecha fundada o pruebas de la presencia de enfermedad focal de hígado o riñón obtenidas mediante otras pruebas diagnósticas o estudio histopatológico, la indicación aprobada deberá reflejar la población estudiada, y no de modo general cualquier paciente sometido a una RM realzada con contraste del hígado o los riñones. Además, la

redacción de la indicación debe reflejar el contexto clínico en el que Gadovist ha demostrado tener la misma exactitud diagnóstica que el agente de comparación, es decir, para localizar correctamente al menos una lesión maligna de hígado o riñón en un paciente dado empleando una combinación de imágenes de RM obtenidas antes y después del contraste.

“Resonancia magnética (RM) realizada con contraste en pacientes con sospecha fundada o pruebas de la presencia de enfermedad focal de hígado o riñón obtenidas mediante otras pruebas diagnósticas o estudio histopatológico, para localizar correctamente lesiones malignas de hígado o riñón”.

- 2) La indicación solicitada no podrá aprobarse para la población pediátrica de edad inferior a 18 años, puesto que en los estudios fundamentales remitidos no existen datos sobre la eficacia y la seguridad del uso de Gadovist en la RM realizada con contraste en esta población. El TAC deberá incluir en la sección 4.2 la frase siguiente:

“Debido a la falta de datos de seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de Gadovist en pacientes menores de 18 años.”

- 3) Se pide al TAC que facilite información sobre la utilidad clínica de este producto para la indicación solicitada (directa o indirectamente), de acuerdo con los puntos que deben considerarse en la evaluación de los agentes diagnósticos (CPMP/GTE/1119/98). Uno de los requisitos para conceder la autorización de un agente diagnóstico es que éste demuestre un efecto relevante sobre el aspecto diagnóstico en el contexto clínico en el que vaya a utilizarse la prueba, a menos que tal efecto pueda demostrarse indirecta o históricamente. No es claramente evidente que una información diagnóstica exacta sea en sí misma beneficiosa, por lo que la solicitud de autorización debe aportar una confirmación de que la información es clínicamente útil mediante evaluación directa de este aspecto en los ensayos clínicos aportados o extraídos históricamente de pruebas científicas publicadas.

3. Comentario

El TAC remitió sus respuestas a la lista de preguntas del CHMP el 29 de septiembre de 2006. En ellas, el TAC reconoció, en relación con la pregunta 1), que la población de pacientes estudiada en los ensayos fundamentales presenta ciertas limitaciones en comparación con la población total de pacientes que se prevé que se sometan a RM-RC, pero tales limitaciones son resultado de los requisitos metodológicos para demostrar adecuadamente la eficacia diagnóstica de la RM realizada con Gadovist en los estudios fundamentales. Con respecto a la pregunta 2), el TAC admitió que no se ha estudiado adecuadamente Gadovist en ninguna de sus indicaciones aprobadas (incluida la nueva indicación “RM realizada con contraste de hígado y riñones”) en pacientes de edad inferior a 18 años.

Tras considerar las respuestas dadas por el TAC y valoradas por los ponentes, el CHMP aprobó el 16 de noviembre de 2006 una solicitud de información suplementaria en la que se pedía al TAC una explicación más amplia sobre la cuestión de la utilidad clínica y un comentario sobre el texto propuesto para la indicación (en la sección 4.1 del RCP) y para la posología (en la sección 4.2.)

En su respuesta, el TAC abordó la cuestión de la utilidad clínica comparando la RM realizada con Gadovist y con Magnevist, y subrayó la eficacia diagnóstica de Gadovist. Por otro lado, el TAC mostró su acuerdo con el siguiente texto propuesto por el CHMP:

Sección 4.1 (Indicación):

“RM realizada con contraste de hígado o riñón en pacientes con sospecha fundada o pruebas de la presencia de lesiones focales para clasificar correctamente estas lesiones como benignas o malignas”.

Sección 4.2 (Posología):

“Debido a la falta de datos de seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de Gadovist en pacientes menores de 18 años.”

4. Conclusiones

Dado que se abordó satisfactoriamente la cuestión de la utilidad clínica y que el TAC mostró su acuerdo con la redacción propuesta, el CHMP opina que los datos facilitados permiten concluir que, basándose en los estudios clínicos fundamentales en los que se comparó la RM realizada con Gadovist y con Magnevist, se ha establecido adecuadamente la eficacia diagnóstica de Gadovist para la clasificación de las lesiones focales hepáticas o renales como benignas o malignas, así como su seguridad clínica.

El TAC ha actualizado las secciones 4.1 y 4.2 del RCP de acuerdo con los requerimientos del CHMP.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando

- que el Comité examinó la remisión hecha de conformidad con el artículo 36, apartado 1, de la Directiva 2001/83/CE, modificada, para Gadovist y los nombres asociados que se detallan en el Anexo I;
- el CHMP recomendó la concesión para Gadovist de la indicación adicional siguiente: ***“RM realizada con contraste de hígado o riñón en pacientes con sospecha fundada o pruebas de la presencia de lesiones focales para clasificar correctamente estas lesiones como benignas o malignas”***.

El CHMP recomendó la variación (ampliación de indicación) de la autorización de comercialización en concordancia con el Resumen de las Características del Producto que aparece en el Anexo III para Gadovist y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

**RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO,
ETIQUETADO Y PROSPECTO**

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gadovist 1,0 mmol/ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 604,72 mg de gadobutrol (equivalente a 1,0 mmol de gadobutrol que contiene 157,25 mg de gadolinio).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Propiedades físico-químicas:

Osmolalidad a 37°C: 1603 mOsm/kg de H₂O.

Viscosidad a 37°C: 4,96 mPa•s.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Clara, líquido de incoloro a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Realce del contraste en la resonancia magnética (RM) craneal y espinal.

Realce del contraste en la RM de hígado o de riñones en pacientes con sospecha elevada o evidencia de presentar lesiones focales, para clasificarlas como benignas o malignas.

Realce del contraste en la angiografía por resonancia magnética (ARM).

4.2 Posología y forma de administración

Gadovist debe ser administrado solamente por médicos con experiencia en el campo de la práctica clínica de RM

- Información general

La dosis requerida se administra por vía intravenosa como inyección en bolo. La RM con contraste puede comenzar inmediatamente después (poco después de la inyección, dependiendo de las secuencias de pulsos empleadas y del protocolo de estudio).

Se observa una opacificación óptima durante el primer paso arterial para la ARM con contraste y durante un periodo de aproximadamente 15 minutos tras la inyección de Gadovist para las indicaciones del sistema nervioso central (SNC) (el momento depende del tipo de lesión/tejido). El realce del tejido dura hasta 45 minutos tras la inyección de Gadovist.

Las secuencias de imagen ponderadas en T1 son especialmente adecuadas para las exploraciones con contraste.

Siempre que sea posible, la administración intravascular del medio de contraste debe realizarse con el paciente en decúbito. Después de la inyección, el paciente debe permanecer bajo observación durante media hora como mínimo, ya que la experiencia demuestra que la mayoría de las reacciones adversas se producen durante este intervalo de tiempo.

- Posología
- Adultos

Indicaciones en el SNC:

La dosis recomendada en adultos es de 0,1 mmol por kilogramo de peso corporal (mmol/kg p.c.), equivalente a 0,1 ml/kg p.c. de la solución 1,0 M.

Si persiste una sospecha clínica fundada de la existencia de una lesión a pesar de una RM con contraste sin hallazgos patológicos o cuando la obtención de una información más precisa pueda influir sobre el tratamiento del paciente, puede administrarse una dosis adicional de hasta 0,2 mmol/kg p.c. durante los 30 minutos siguientes a la primera inyección.

Indicaciones para la RM con contraste de hígado y riñones:

La dosis recomendada en adultos es de 0,1 mmol por kilogramo de peso corporal (mmol/kg p.c.), equivalente a 0,1 ml/kg p.c. de la solución 1,0 M.

Indicaciones para la ARM con contraste:

Obtención de imágenes de 1 campo de visión (FOV): 7,5 ml para pesos corporales inferiores a 75 kg; 10 ml para pesos corporales iguales o superiores a 75 kg (equivalente a 0,1-0,15 mmol/kg p.c.).

Obtención de imágenes de más de 1 campo de visión (FOV): 15 ml para pesos corporales inferiores a 75 kg; 20 ml para pesos corporales iguales o superiores a 75 kg (equivalente a 0,2-0,3 mmol/kg p.c.).

- Pacientes pediátricos:

Debido a la falta de datos de seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de Gadovist en pacientes menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Gadovist no debe utilizarse en pacientes con hipopotasemia no corregida. En pacientes con enfermedad cardiovascular grave, Gadovist sólo debe ser administrado tras una cuidadosa valoración de los riesgos frente a los beneficios ya que sólo se dispone de datos limitados hasta el momento.

Gadovist debe ser utilizado con especial cuidado en pacientes:

- con un síndrome del QT largo congénito conocido o historia familiar de síndrome del QT largo congénito
- con arritmias previas conocidas tras la administración de medicamentos que prolongan la repolarización cardíaca
- que en ese momento están tomando medicamentos que prolongan la repolarización cardíaca, como los antiarrítmicos de clase III (p.ej., amiodarona y sotalol)

No se puede excluir la posibilidad que Gadovist cause arritmias de tipo *torsade de pointes* en un paciente (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

En los casos de alteraciones graves de la función renal, debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, ya que la eliminación del medio de contraste está retrasada. En casos particularmente graves, se recomienda eliminar Gadovist del organismo mediante hemodiálisis extracorpórea. Para eliminar el medio de contraste del organismo, deben realizarse al menos 3 sesiones de diálisis en los 5 días siguientes a su inyección.

No se ha observado deterioro de la función renal durante los ensayos clínicos realizados con un número limitado de pacientes. Los datos son también limitados para excluir la posibilidad de toxicidad o agravación

de una insuficiencia renal.

Cuando se utilice Gadovist han de observarse las normas de seguridad habituales en resonancia magnética, especialmente la exclusión de materiales ferromagnéticos.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de Gadovist, similares a las que ocurren con otros medios de contraste que contienen gadolinio. Para poder actuar inmediatamente ante una emergencia, debe disponerse fácilmente de los medicamentos y el equipo adecuados (p. ej., tubo endotraqueal y respirador artificial) cuando se lleve a cabo el estudio.

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de emplear Gadovist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio. En raras ocasiones se han observado reacciones anafilactoides retardadas (tras horas o días).

Al igual que con otros medios de contraste que contienen gadolinio, debe tomarse especial precaución en los pacientes con un umbral convulsivo bajo.

Cuando se inyecta Gadovist en venas de pequeño calibre existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas tales como enrojecimiento e hinchazón.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes relativos al uso de gadobutrol en mujeres embarazadas. En estudios realizados en animales, la administración repetida de gadobutrol sólo a niveles tóxicos de dosis para la madre (de 8 a 17 veces superiores a la dosis diagnóstica) causó retraso del desarrollo embrionario y embrioletalidad, pero no teratogenicidad. Se desconoce el riesgo potencial de la administración única en seres humanos.

Gadovist no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

Hasta la fecha no se ha investigado en humanos la excreción de Gadovist en la leche materna.

En los estudios de experimentación animal se ha observado el paso de Gadovist a la leche materna en cantidades mínimas (menos de un 0,01% de la dosis administrada). La lactancia debe interrumpirse durante al menos las 24 horas siguientes a la administración de gadobutrol.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas son de “raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)” a “poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)”.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

	Reacciones adversas de datos de ensayos clínicos (experiencia en más de 2.900 pacientes)		Reacciones adversas adicionales de notificaciones espontáneas durante la fase postcomercialización
Clasificación por sistemas orgánicos	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

	<1/100)		
Trastornos cardiacos			Parada cardiaca, Taquicardia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, Mareos, Parestesia, Disgeusia	Parosmia	Pérdida de conciencia, Convulsión
Trastornos oculares			Conjuntivitis, Edema palpebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Parada respiratoria, Broncoespasmo, Cianosis. Inflamación orofaríngea, Tos, Estornudos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria, Rash	Edema facial, Hiperhidrosis, Prurito, Eritema
Trastornos vasculares	Vasodilatación	Hipotensión	Colapso circulatorio, Enrojecimiento facial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el sitio de inyección, Reacción en el sitio de inyección		Sensación de calor, Malestar general.
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción anafilactoide	Shock anafiláctico

Información de seguridad adicional:

Se han observado con poca frecuencia sensaciones leves a moderadas, de corta duración, de frío, calor o dolor en el lugar de la inyección en asociación con la punción venosa o la inyección del medio de contraste.

La inyección paravascular de Gadovist puede producir dolor tisular durante varios minutos.

Las reacciones de hipersensibilidad (e.j., urticaria, rash, vasodilatación) se han observado con poca frecuencia siendo la mayoría de intensidad leve a moderada. En raras ocasiones pueden producirse reacciones anafilactoides que conlleven shock. Se han observado raramente reacciones anafilactoides retardadas (tras horas o días; ver sección 4.4).

Las reacciones de hipersensibilidad se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con predisposición alérgica.

4.9 Sobredosis

La dosis única máxima diaria estudiada en humanos es 1,5 mmol de gadobutrol/kg peso corporal. Hasta el momento no se han observado signos de intoxicación debidos a una sobredosis durante su empleo en la práctica clínica.

Debido a los efectos potenciales de Gadovist sobre la repolarización cardiaca en casos de sobredosificación, es posible que aparezcan alteraciones del ritmo cardiaco. Se recomienda la monitorización cardiovascular (incluyendo el ECG) y la vigilancia de la función renal como medidas de precaución.

En el caso de sobredosis, Gadovist puede eliminarse del organismo mediante hemodiálisis extracorpórea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: V08C A09.

Medio de contraste paramagnético.

El efecto intensificador del contraste es producido por el gadobutrol, complejo no iónico compuesto de gadolinio trivalente [gadolinio (III)] y el ligando macrocíclico ácido dihidroxi-hidroximetilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (butrol).

A las dosis empleadas en la práctica clínica, el gadobutrol produce un acortamiento de los tiempos de relajación de los protones del agua tisular. A 0,47 T (20 MHz), pH 7 y 40°C el efecto paramagnético (relaxividad), determinado por la influencia sobre los tiempos de relajación espín-red (T1; *spin-lattice relaxation time*) y espín-espín (T2; *spin-spin relaxation time*), es de aproximadamente 3,6 y 4 l mmol⁻¹ seg⁻¹, respectivamente. Dentro del rango de 0,47 a 2,0 Tesla, la relaxividad sólo depende ligeramente de la intensidad del campo magnético empleado.

El gadobutrol no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y, por tanto, no se acumula en el tejido cerebral sano, ni en aquellas lesiones que presentan una barrera hematoencefálica intacta. A altas concentraciones de gadobutrol en el tejido local, el efecto T2 da lugar a una disminución en la intensidad de la señal.

En el estudio clínico principal en fase III para la indicación hepática, la sensibilidad media de la resonancia magnética combinada, previa y posterior a la administración del contraste, en pacientes tratados con Gadovist, fue de un 79% y la especificidad media de un 81% para la detección de lesiones y la clasificación de las supuestas lesiones malignas del hígado (análisis basado en el paciente).

En el estudio clínico principal en fase III para la indicación renal, la sensibilidad media fue de un 91% (análisis basado en el paciente) y de un 85% (análisis basado en la lesión) para la clasificación de las lesiones renales benignas y malignas. La especificidad media en el análisis basado en el paciente fue de un 52% y en el análisis basado en la lesión fue de un 82%.

El aumento de la sensibilidad de la RM combinada (previa y posterior a la administración del contraste, en paciente tratados con Gadovist) en comparación con la RM previa a la administración del contraste, fue del 33% en el estudio hepático (análisis basado en el paciente) y del 18% en el estudio renal (análisis basado en el paciente y en la lesión). El aumento en la especificidad de la RM combinada, previa y posterior a la administración del contraste, en comparación con la RM previa a la administración del contraste, fue del 9% en el estudio hepático (análisis basado en el paciente) mientras que no se produjo ningún aumento de la especificidad en el caso del estudio renal (análisis basado en el paciente y en la lesión). Todos los resultados son medias de los resultados obtenidos en estudios con evaluación ciega.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración intravenosa, el gadobutrol se distribuye rápidamente por el espacio extracelular. La unión a proteínas plasmáticas es despreciable.

La farmacocinética del gadobutrol en el ser humano es dosis-dependiente. Hasta 0,4 mmol de gadobutrol/kg peso corporal, y después de una fase de distribución precoz, los niveles plasmáticos disminuyeron con una semivida terminal media de 1,8 horas (1,3-2,1 horas), idéntica a la velocidad de eliminación renal. Con una dosis de 0,1 mmol de gadobutrol/kg peso corporal, se registraron medias de 0,59 mmol de gadobutrol/l de plasma a los 2 minutos después de la inyección y de 0,3 mmol de gadobutrol/l de plasma a los 60 minutos de la misma. A las 2 horas, más del 50 % de la dosis administrada se había eliminado por vía renal; a las 12 horas, dicha cantidad fue superior al 90 % (ó 92 %). A una dosis de 0,1 mmol de gadobutrol/kg peso corporal, una media de 100,3 ± 2,6 % de la dosis administrada fue excretada en las 72 h posteriores a dicha administración. En individuos sanos, el aclaramiento renal del gadobutrol es de 1,1 a 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ y es, por tanto, comparable al de la inulina, indicando que el gadobutrol se elimina principalmente por filtración

glomerular. Menos del 0,1 % de la dosis se elimina por heces. No se detectan metabolitos en plasma ni en orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no indican la existencia de un riesgo especial para los seres humanos, a juzgar por los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios de toxicología reproductiva con dosis repetidas sólo causaron un retraso del desarrollo embrionario en ratas y aumento de la mortalidad embrionaria en monos y conejos con niveles tóxicos de dosis para la madre (de 8 a 17 veces superiores a la dosis diagnóstica). Se desconoce si la administración única también puede inducir estos efectos.

Los efectos cardiovasculares observados en animales (perros) con niveles de exposición similares (0,25 mmol/kg) y superiores (1,25 mmol/kg) hasta niveles máximos de exposición clínica fueron un aumento pasajero dosis-dependiente de la presión arterial (del 5 y 10 %, respectivamente, superior al control con suero salino) y de la contractilidad miocárdica (del 5 y 16 %, respectivamente, superior al control con suero salino).

Los estudios de seguridad farmacológica cardiovascular así como los estudios clínicos fase I ofrecieron indicios de que Gadovist puede bloquear los canales de potasio cardiacos y puede tener un efecto sobre la repolarización cardíaca al administrarse a dosis 3 a 8 veces superiores a las administradas normalmente a pacientes. Por tanto, no puede excluirse la posibilidad de que Gadovist pueda causar arritmias en *torsade de pointes* en un paciente en concreto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Calcobutrol de sodio.

Trometamol.

Ácido clorhídrico.

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No se han realizado estudios de compatibilidad, por tanto este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

Período de validez de la especialidad farmacéutica envasada para la venta:
3 años.

Período de validez tras la apertura del envase:

Debe desecharse la solución inyectable sobrante no empleada en una exploración. Se ha demostrado la estabilidad química y física durante un plazo de 24 horas a temperatura ambiente. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario y no deberían exceder normalmente las 24 horas a 2 a 8 °C, a menos que la apertura se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Indicación especial para el uso del frasco de infusión que contiene 65 ml:

Después de la apertura del frasco de infusión en condiciones asépticas, Gadovist permanece estable durante al menos 8 horas a temperatura ambiente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

Las condiciones especiales de conservación del producto estéril cuyo envase ha sido abierto son descritas en la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 vial (vidrio tipo I) con un tapón (elastómero de clorobutilo) y una cápsula de aluminio puro con laca interna y laca externa, que contiene 7,5 ml, 15 ml o 30 ml de solución inyectable.

1 frasco para infusión (vidrio tipo II) con un tapón (elastómero de clorobutilo) y una cápsula de aluminio puro con laca interna y laca externa, que contiene 65 ml de solución inyectable.

Tamaños de envase de

1 y 10 viales

1 y 10 frascos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de ser utilizado.

Gadovist no debe utilizarse en caso de presentar alteraciones significativas del color, de aparición de partículas o en caso de que el envase esté defectuoso.

Gadovist no debe extraerse del vial a la jeringa hasta inmediatamente antes de su administración.

Debe desecharse el medio de contraste no empleado en una exploración.

Además, las siguientes recomendaciones son aplicables a los frascos para infusión que contienen 65 ml:

La administración del medio de contraste deberá realizarse mediante un inyector automático. El tubo del inyector al paciente deberá ser sustituido después de cada exploración.

La solución sobrante del medio de contraste que permanezca en el frasco, así como los tubos de conexión y todos los elementos fungibles del sistema de inyección, deben ser desechados en un plazo de ocho horas. Es imprescindible seguir estrictamente las instrucciones adicionales facilitadas por los fabricantes del inyector.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: [Para completar a nivel nacional]

Fecha de la última renovación de la autorización: 24 de Enero de 2005.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gadovist 1,0 mmol/ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 604,72 mg de gadobutrol (equivalente a 1,0 mmol de gadobutrol que contiene 157,25 mg de gadolinio).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Propiedades físico-químicas:

Osmolalidad a 37°C: 1603 mOsm/kg de H₂O.

Viscosidad a 37°C: 4,96 mPa•s.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Clara, líquido de incoloro a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Realce del contraste en la resonancia magnética (RM) craneal y espinal.

Realce del contraste en la RM de hígado o de riñones en pacientes con sospecha elevada o evidencia de presentar lesiones focales, para clasificarlas como benignas o malignas.

Realce del contraste en la angiografía por resonancia magnética (ARM).

4.2 Posología y forma de administración

- Información general

La dosis requerida se administra por vía intravenosa como inyección en bolo. La RM con contraste puede comenzar inmediatamente después (poco después de la inyección, dependiendo de las secuencias de pulsos empleadas y del protocolo de estudio).

Se observa una opacificación óptima durante el primer paso arterial para la ARM con contraste y durante un periodo de aproximadamente 15 minutos tras la inyección de Gadovist para las indicaciones del sistema nervioso central (SNC) (el momento depende del tipo de lesión/tejido). El realce del tejido suele durar hasta 45 minutos tras la inyección de Gadovist.

Las secuencias de imagen ponderadas en T1 son especialmente adecuadas para las exploraciones con contraste.

Siempre que sea posible, la administración intravascular del medio de contraste debe realizarse con el paciente en decúbito. Después de la inyección, el paciente debe permanecer bajo observación durante media hora como mínimo, ya que la experiencia demuestra que la mayoría de las reacciones adversas se producen durante este intervalo de tiempo.

- Posología
- Adultos

Indicaciones en el SNC:

La dosis recomendada en adultos es de 0,1 mmol por kilogramo de peso corporal (mmol/kg p.c.), equivalente a 0,1 ml/kg p.c. de la solución 1,0 M.

Si persiste una sospecha clínica fundada de la existencia de una lesión a pesar de una RM con contraste sin hallazgos patológicos o cuando la obtención de una información más precisa pueda influir sobre el tratamiento del paciente, puede administrarse una dosis adicional de hasta 0,2 mmol/kg p.c. durante los 30 minutos siguientes a la primera inyección.

Indicaciones para la RM con contraste de hígado y riñones:

La dosis recomendada en adultos es de 0,1 mmol por kilogramo de peso corporal (mmol/kg p.c.), equivalente a 0,1 ml/kg p.c. de la solución 1,0 M.

Indicaciones para la ARM con contraste:

Obtención de imágenes de 1 campo de visión (FOV): 7,5 ml para pesos corporales inferiores a 75 kg; 10 ml para pesos corporales iguales o superiores a 75 kg (equivalente a 0,1-0,15 mmol/kg p.c.).

Obtención de imágenes de más de 1 campo de visión (FOV): 15 ml para pesos corporales inferiores a 75 kg; 20 ml para pesos corporales iguales o superiores a 75 kg (equivalente a 0,2-0,3 mmol/kg p.c.).

- Pacientes pediátricos:

Debido a la falta de datos de seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de Gadovist en pacientes menores de 18 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Gadovist no debe utilizarse en pacientes con hipopotasemia no corregida. En pacientes con enfermedad cardiovascular grave, Gadovist sólo debe ser administrado tras una cuidadosa valoración de los riesgos frente a los beneficios ya que sólo se dispone de datos limitados hasta el momento.

Gadovist debe ser utilizado con especial cuidado en pacientes:

- con un síndrome del QT largo congénito conocido o historia familiar de síndrome del QT largo congénito
- con arritmias previas conocidas tras la administración de fármacos que prolongan la repolarización cardíaca
- que en ese momento están tomando fármacos que prolongan la repolarización cardíaca, como los antiarrítmicos de clase III (p.ej., amiodarona y sotalol).

No se puede excluir la posibilidad que Gadovist cause arritmias de tipo *torsade de pointes* en un paciente (ver sección 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad).

En los casos de alteraciones graves de la función renal, debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, ya que la eliminación del medio de contraste está retrasada. En casos particularmente graves, se recomienda eliminar Gadovist del organismo mediante hemodiálisis extracorpórea. Para eliminar el medio de contraste del organismo, deben realizarse al menos 3 sesiones de diálisis en los 5 días siguientes a su inyección.

No se ha observado deterioro de la función renal durante los ensayos clínicos realizados con un número limitado de pacientes. Los datos son también limitados para excluir la posibilidad de toxicidad o agravación de una insuficiencia renal.

Cuando se utilice Gadovist han de observarse las normas de seguridad habituales en resonancia magnética, especialmente la exclusión de materiales ferromagnéticos.

Se han observado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de Gadovist, similares a las que ocurren con otros medios de contraste que contienen gadolinio. Para poder actuar inmediatamente ante una emergencia, debe disponerse fácilmente de los medicamentos y el equipo adecuados (p. ej., tubo endotraqueal y respirador artificial) cuando se lleve a cabo el estudio.

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de emplear Gadovist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio. En raras ocasiones se han observado reacciones anafilactoides retardadas (tras horas o días).

Al igual que con otros medios de contraste que contienen gadolinio, debe tomarse especial precaución en los pacientes con un umbral convulsivo bajo.

Cuando se inyecta Gadovist en venas de pequeño calibre existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas tales como enrojecimiento e hinchazón.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Embarazo y lactancia

No existen datos suficientes relativos al uso de gadobutrol en mujeres embarazadas. En estudios realizados en animales, la administración repetida de gadobutrol sólo a niveles tóxicos de dosis para la madre (de 8 a 17 veces superiores a la dosis diagnóstica) causó retraso del desarrollo embrionario y embrioletalidad, pero no teratogenicidad. Se desconoce el riesgo potencial de la administración única en seres humanos.

Gadovist no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea absolutamente necesario.

Hasta la fecha no se ha investigado en humanos la excreción de Gadovist en la leche materna. En los estudios de experimentación animal se ha observado el paso de Gadovist a la leche materna en cantidades mínimas (menos de un 0,01% de la dosis administrada). La lactancia debe interrumpirse durante al menos las 24 horas siguientes a la administración de gadobutrol.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas son de “raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)” a “poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)”.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

	Reacciones adversas de datos de ensayos clínicos (experiencia en más de 2.900 pacientes)		Reacciones adversas adicionales de notificaciones espontáneas durante la fase postcomercialización
Clasificación por sistemas orgánicos	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Trastornos cardiacos			Parada cardiaca, Taquicardia
Trastornos del sistema	Dolor de	Parosmia	Pérdida de conciencia,

nervioso	cabeza, Mareos, Parestesia, Disgeusia		Convulsión
Trastornos oculares			Conjuntivitis, Edema palpebral
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Parada respiratoria, Broncoespasmo, Cianosis, Inflamación orofaríngea, Tos, Estornudos
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria, Rash	Edema facial, Hiperhidrosis, Prurito, Eritema
Trastornos vasculares	Vasodilatación	Hipotensión	Colapso circulatorio, Enrojecimiento facial
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el sitio de inyección, Reacción en el sitio de inyección		Sensación de calor, Malestar general.
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción anafilactoide	Shock anafiláctico

Información de seguridad adicional:

Se han observado con poca frecuencia sensaciones leves a moderadas, de corta duración, de frío, calor o dolor en el lugar de la inyección en asociación con la punción venosa o la inyección del medio de contraste.

La inyección paravascular de Gadovist puede producir dolor tisular durante varios minutos.

Las reacciones de hipersensibilidad (e.j., urticaria, rash, vasodilatación) se han observado con poca frecuencia siendo la mayoría de intensidad leve a moderada. En raras ocasiones pueden producirse reacciones anafilactoides que conlleven shock. Se han observado raramente reacciones anafilactoides retardadas (tras horas o días; ver sección 4.4).

Las reacciones de hipersensibilidad se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con predisposición alérgica.

4.9 Sobredosis

La dosis única máxima diaria estudiada en humanos es 1,5 mmol de gadobutrol/kg peso corporal. Hasta el momento no se han observado signos de intoxicación debidos a una sobredosis durante su empleo en la práctica clínica.

Debido a los efectos potenciales de Gadovist sobre la repolarización cardiaca en casos de sobredosificación, es posible que aparezcan alteraciones del ritmo cardiaco. Se recomienda la monitorización cardiovascular (incluyendo el ECG) y la vigilancia de la función renal como medidas de precaución.

En el caso de sobredosis, Gadovist puede eliminarse del organismo mediante hemodiálisis extracorpórea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: V08C A09.

Medio de contraste paramagnético.

El efecto intensificador del contraste es producido por el gadobutrol, complejo no iónico compuesto de gadolinio trivalente [gadolinio (III)] y el ligando macrocíclico ácido dihidroxi-hidroximetilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (butrol).

A las dosis empleadas en la práctica clínica, el gadobutrol produce un acortamiento de los tiempos de relajación de los protones del agua tisular. A 0,47 T (20 MHz), pH 7 y 40°C el efecto paramagnético (relaxividad), determinado por la influencia sobre los tiempos de relajación espín-red (T1; *spin-lattice relaxation time*) y espín-espín (T2; *spin-spin relaxation time*), es de aproximadamente 3,6 y 4 l mmol⁻¹ seg⁻¹, respectivamente. Dentro del rango de 0,47 a 2,0 Tesla, la relaxividad sólo depende ligeramente de la intensidad del campo magnético empleado.

El gadobutrol no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y, por tanto, no se acumula en el tejido cerebral sano, ni en aquellas lesiones que presentan una barrera hematoencefálica intacta. A altas concentraciones de gadobutrol en el tejido local, el efecto T2 da lugar a una disminución en la intensidad de la señal.

En el estudio clínico principal en fase III para la indicación hepática, la sensibilidad media de la resonancia magnética combinada, previa y posterior a la administración del contraste, en pacientes tratados con Gadovist, fue de un 79% y la especificidad media de un 81% para la detección de lesiones y la clasificación de las supuestas lesiones malignas del hígado (análisis basado en el paciente).

En el estudio clínico principal en fase III para la indicación renal, la sensibilidad media fue de un 91% (análisis basado en el paciente) y de un 85% (análisis basado en la lesión) para la clasificación de las lesiones renales benignas y malignas. La especificidad media en el análisis basado en el paciente fue de un 52% y en el análisis basado en la lesión fue de un 82%.

El aumento de la sensibilidad de la RM combinada (previa y posterior a la administración del contraste, en paciente tratados con Gadovist) en comparación con la RM previa a la administración del contraste, fue del 33% en el estudio hepático (análisis basado en el paciente) y del 18% en el estudio renal (análisis basado en el paciente y en la lesión). El aumento en la especificidad de la RM combinada, previa y posterior a la administración del contraste, en comparación con la RM previa a la administración del contraste, fue del 9% en el estudio hepático (análisis basado en el paciente) mientras que no se produjo ningún aumento de la especificidad en el caso del estudio renal (análisis basado en el paciente y en la lesión). Todos los resultados son medias de los resultados obtenidos en estudios con evaluación ciega.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras su administración intravenosa, el gadobutrol se distribuye rápidamente por el espacio extracelular. La unión a proteínas plasmáticas es despreciable.

La farmacocinética del gadobutrol en el ser humano es dosis-dependiente. Hasta 0,4 mmol de gadobutrol/kg peso corporal, y después de una fase de distribución precoz, los niveles plasmáticos disminuyeron con una semivida terminal media de 1,8 horas (1,3-2,1 horas), idéntica a la velocidad de eliminación renal. Con una dosis de 0,1 mmol de gadobutrol/kg peso corporal, se registraron medias de 0,59 mmol de gadobutrol/l de plasma a los 2 minutos después de la inyección y de 0,3 mmol de gadobutrol/l de plasma a los 60 minutos de la misma. A las 2 horas, más del 50 % de la dosis administrada se había eliminado por vía renal; a las 12 horas, dicha cantidad fue superior al 90 % (ó 92 %). A una dosis de 0,1 mmol de gadobutrol/kg peso corporal, una media de 100,3 ± 2,6 % de la dosis administrada fue excretada en las 72 h posteriores a dicha administración. En individuos sanos, el aclaramiento renal del gadobutrol es de 1,1 a 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ y es, por tanto, comparable al de la inulina, indicando que el gadobutrol se elimina principalmente por filtración

glomerular. Menos del 0,1 % de la dosis se elimina por heces. No se detectan metabolitos en plasma ni en orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no indican la existencia de un riesgo especial para los seres humanos, a juzgar por los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas y genotoxicidad.

Los estudios de toxicología reproductiva con dosis repetidas sólo causaron un retraso del desarrollo embrionario en ratas y aumento de la mortalidad embrionaria en monos y conejos con niveles tóxicos de dosis para la madre (de 8 a 17 veces superiores a la dosis diagnóstica). Se desconoce si la administración única también puede inducir estos efectos.

Los efectos cardiovasculares observados en animales (perros) con niveles de exposición similares (0,25 mmol/kg) y superiores (1,25 mmol/kg) hasta niveles máximos de exposición clínica fueron un aumento pasajero dosis-dependiente de la presión arterial (del 5 y 10 %, respectivamente, superior al control con suero salino) y de la contractilidad miocárdica (del 5 y 16 %, respectivamente, superior al control con suero salino).

Los estudios de seguridad farmacológica cardiovascular así como los estudios clínicos fase I ofrecieron indicios de que Gadovist puede bloquear los canales de potasio cardiacos y puede tener un efecto sobre la repolarización cardíaca al administrarse a dosis 3 a 8 veces superiores a las administradas normalmente a pacientes. Por tanto, no puede excluirse la posibilidad de que Gadovist pueda causar arritmias en *torsade de pointes* en un paciente en concreto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Calcobutrol de sodio.

Trometamol.

Ácido clorhídrico.

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

No se han realizado estudios de compatibilidad, por tanto este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

Período de validez de la especialidad farmacéutica envasada para la venta:
3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se precisan condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Una jeringa precargada de 10 ml (vidrio tipo I) con un tapón de émbolo (elastómero de clorobutilo) y una cubierta para la punta (elastómero de clorobutilo) que contiene 5 ml, 7,5 ml, 10 ml de solución inyectable.

Una jeringa precargada de 17 ml (vidrio tipo I) con un tapón de émbolo (elastómero de clorobutilo) y una cubierta para la punta (elastómero de clorobutilo) que contiene 15 ml de solución inyectable.

Una jeringa precargada de 20 ml (vidrio tipo I) con un tapón de émbolo (elastómero de clorobutilo) y una cubierta para la punta (elastómero de clorobutilo) que contiene 20 ml de solución inyectable.

Tamaños de envase de 1 y 5 jeringas precargadas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de ser utilizado.

Gadovist no debe utilizarse en caso de presentar alteraciones significativas del color, de aparición de partículas o en caso de que el envase esté defectuoso.

Gadovist no debe prepararse hasta inmediatamente antes de su administración. Debe desecharse el Gadovist no empleado en una exploración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: [Para completar a nivel nacional].

Fecha de la última renovación de la autorización: 24 de Enero de 2005.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Cartón / Embalaje exterior

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Gadovist 1,0 mmol/ml solución inyectable
Gadobutrol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene 604,72 mg de gadobutrol (equivalente a 1,0 mmol de gadobutrol que contiene 157,25 mg de gadolinio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Calcobutrol de sodio, trometamol, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 x 7,5 ml

1 x 15 ml

1 x 30 ml

1 x 65 ml

10 x 7,5 ml

10 x 15 ml

10 x 30 ml

10 x 65 ml

5. FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {Mes/año}

[7,5 ml / 15 ml / 30 ml:]

Tras su apertura usar inmediatamente en las siguientes 24 h (almacenado a 2 – 8 °C).

[65 ml:]

Tras su apertura usar inmediatamente en las siguientes 24 h (almacenado a 2 – 8 °C) o en menos de 8 h (almacenado a t.a.).

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR, O, EN SU DEFECTO, EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Cartón / Embalaje exterior

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Gadovist 1,0 mmol/ml solución inyectable en jeringa precargada
Gadobutrol

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml contiene 604,72 mg de gadobutrol (equivalente a 1,0 mmol de gadobutrol que contiene 157,25 mg de gadolinio).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Calcobutrol de sodio, trometamol, ácido clorhídrico, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada

1 x 5 ml

1 x 7,5 ml

1 x 10 ml

1 x 15 ml

1 x 20 ml

5 x 5 ml

5 x 7,5 ml

5 x 10 ml

5 x 15 ml

5 x 20 ml

5. FORMA FARMACÉUTICA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa
Leer el prospecto antes de utilizar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {Mes/año}

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Vial de 7,5 ml

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Gadovist 1,0 mmol/ml solución inyectable
Gadobutrol
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {Mes/año}
Tras su apertura usar inmediatamente en las siguientes 24 h (almacenado a 2 – 8 °C).

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

7,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

Jeringas precargadas (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Gadovist 1,0 mmol/ml solución inyectable en jeringa precargada
Gadobutrol
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP {Mes/año}

4. NÚMERO DE LOTE

Lote {número}

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. OTROS

PROSPECTO

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Gadovist 1,0 mmol/ml solución inyectable

Gadobutrol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren el medicamento.

- Conserve este prospecto, puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico o a la persona que le administra Gadovist (el radiólogo) o al personal del hospital/centro de IRM.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o radiólogo.

En este prospecto:

1. Qué es GADOVIST y para qué se utiliza
2. Antes de usar GADOVIST
3. Cómo usar GADOVIST
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GADOVIST
6. Información adicional

1. QUÉ ES GADOVIST Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Gadovist es un medio de contraste para la imagen por resonancia magnética (IRM) del cerebro, espina dorsal, vasos, hígado y riñones.

IRM es un tipo de imagen para el diagnóstico médico que utiliza el comportamiento de las moléculas de agua en tejidos normales y anormales. Esto se lleva a cabo mediante un complejo sistema de imanes y ondas de radio. Unos ordenadores registran la actividad y la traducen en imágenes.

Se presenta como una solución para inyección intravenosa. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

2. ANTES DE USAR GADOVIST

No use GADOVIST

- si es alérgico (hipersensible) al gadobutrol o a cualquiera de los demás componentes de Gadovist (ver “Composición de Gadovist”).

Tenga especial cuidado con GADOVIST

- si usted padece o ha padecido alergia (por ejemplo, fiebre del heno, urticaria) o asma
- si ha tenido una reacción previa a los medios de contraste
- si tiene una función renal muy deficiente
- si tiene una enfermedad grave del corazón y los vasos sanguíneos
- si presenta niveles bajos de potasio
- si usted o alguien de su familia, ha tenido alguna vez problemas con el ritmo eléctrico del corazón (síndrome de QT largo)
- si ha experimentado cambios en el ritmo o frecuencia de su latido cardíaco después de tomar medicamentos
- si padece trastornos cerebrales con ataques o tiene otras enfermedades del sistema nervioso

Antes de recibir Gadovist, comuníquese a su médico si presenta alguna de las situaciones anteriores. Su médico decidirá si es posible o no el realizarle la exploración prevista.

- Pueden producirse reacciones de tipo alérgico después del uso de Gadovist. Es posible que aparezcan reacciones graves. Se han observado reacciones retardadas (después de horas o días) (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- Informe a su médico si lleva un marcapasos o algún implante o clip que contenga hierro en su cuerpo.
- Si usted es menor de 18 años, no se recomienda el uso de Gadovist.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, y en especial, aquellos medicamentos que cambian el ritmo o frecuencia de su latido cardíaco.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está o pudiera estar embarazada, puesto que no se debe utilizar Gadovist durante el embarazo a menos que se considere absolutamente necesario.

Comuniqué su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de amamantar. Debe interrumpirse la lactancia durante al menos las 24 horas siguientes a la administración de Gadovist.

Información importante sobre algunos de los componentes de Gadovist

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis (basado en la cantidad media administrada a una persona de 70 kg), es decir, básicamente "sin sodio".

3. CÓMO USAR GADOVIST

Gadovist se inyecta por un médico mediante una pequeña aguja dentro de una vena. Gadovist será administrado inmediatamente antes de su exploración de IRM.

Tras la inyección quedará en observación durante al menos 30 minutos.

La dosis de Gadovist que es adecuada para usted dependerá de su peso corporal y de la región de la exploración:

Una única inyección de 0,1 mililitros de Gadovist por kg de peso corporal es generalmente suficiente (esto significa que para una persona que pesa 70 kg la dosis sería de 7 mililitros). Se puede administrar como máximo una cantidad total de 0,3 mililitros de Gadovist por kg de peso corporal.

Se proporciona información adicional respecto a la administración y manipulación de Gadovist al final del prospecto.

Si Vd. recibe más GADOVIST del que debiera haber recibido:

La sobredosis es improbable. Si ocurriera, el médico tratará todos los síntomas que siguen a la misma. En algunos casos comprobará si su corazón y riñones funcionan adecuadamente.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Gadovist puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

A continuación se enumeran posibles efectos adversos según su probabilidad, utilizando las siguientes categorías:

Poco frecuentes: entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes probablemente los sufran.

Raros: entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes probablemente los sufran.

Efectos adversos que se han observado en ensayos clínicos antes de la aprobación de Gadovist:

Poco frecuentes	Raros
Dolor de cabeza	Problemas con el sentido del olfato
Mareo	Dificultad al respirar
Entumecimiento y hormigueo	Vómito
Problemas con el sentido del gusto	Urticaria (sarpullido como el que causa la ortiga)
Nauseas (ganas de vomitar)	Erupción cutánea
Ensanchamiento de los vasos	Tensión baja
Dolor en el lugar de la inyección	Reacción de tipo alérgico
Reacción en el lugar de la inyección	

Se ha observado con poca frecuencia sensación breve de frío, calor o dolor, de leve a moderada, en el lugar de la inyección durante o tras la inyección de Gadovist.

Gadovist puede causar dolor local que dure hasta varios minutos si se inyecta junto a una vena.

Efectos adversos adicionales que han sido comunicados tras la aprobación de Gadovist:

Raros
Parada cardíaca, latido acelerado
Pérdida de conocimiento, convulsión
Conjuntivitis, hinchazón (edema) del párpado
Dificultades respiratorias (broncoespasmo, inflamación de la garganta), parada respiratoria, labios azulados, tos, estornudos
Hinchazón (edema) de la cara, sudoración excesiva, picor, rojez de la piel
Desmayo, sofoco
Sensación de calor, malestar general
Reacción de tipo alérgico grave (shock)

Como sucede con otros medios de contraste que contiene gadolinio, pueden ocurrir en raros casos **reacciones de tipo alérgico** (hipersensibilidad y anafilaxis), incluyendo reacciones graves (shock) que pueden requerir intervención médica inmediata. La hinchazón leve de la cara, labios, lengua o garganta, tos, picor, nariz cargada, estornudos y urticaria (sarpullido como el que causa la ortiga) pueden ser los primeros indicios de que está ocurriendo una reacción grave.

Comunique inmediatamente al personal del departamento de IRM si experimenta alguno de estos síntomas o tiene dificultad al respirar.

Se han observado en casos raros reacciones de tipo alérgico retardadas, desde unas horas a varios días después de la administración de Gadovist. Si esto le sucediera a usted, informe a su médico o radiólogo.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o radiólogo.

5. CONSERVACIÓN DE GADOVIST

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No use Gadovist después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Gadovist

- El principio activo es gadobutrol 604,72 mg que corresponde a 1 mmol/ml
- Los demás ingredientes son calcobutrol sodio, trometamol, ácido clorhídrico y agua para inyección

1 vial con 7,5 ml de la solución contiene 4.535 mg de gadobutrol.

1 vial con 15 ml de la solución contiene 9.070 mg de gadobutrol.

1 vial con 30 ml de la solución contiene 18.141 mg de gadobutrol.

1 frasco de infusión con 65 ml de la solución contiene 39.307 mg de gadobutrol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Gadovist es una solución clara, desde incolora hasta color amarillo pálido. El contenido de los envases es:

1 o 10 viales para inyección con 7,5, 15 o 30 ml de solución inyectable

1 o 10 frascos de infusión con 65 ml de solución inyectable (en un frasco de infusión de 100 ml)

Puede que solamente se comercialicen algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización:

[Para completar a nivel nacional]

Fabricante:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 13342 Berlín, Alemania
Teléfono: +49 30 468-1111

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Espacio Económico Europeo bajo los nombres siguientes:

Austria	Gadovist
Bélgica	Gadovist
Dinamarca	Gadovist
Finlandia	Gadovist
Francia	Gadovist

Alemania	Gadovist
Grecia	Gadovist
Irlanda	Gadovist
Italia	Gadovist
Luxemburgo	Gadovist
Holanda	Gadovist
Noruega	Gadovist
Portugal	Gadovist
España	Gadovist
Suecia	Gadovist
Reino Unido	Gadovist

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}. [Para completar a nivel nacional]

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

- Antes de la inyección

Este medicamento es una solución clara, desde incolora hasta color amarillo pálido. Debe ser inspeccionado visualmente antes de su uso.

Gadovist no debe utilizarse en caso de presentar alteraciones significativas del color, de aparición de partículas o en caso de que el envase esté defectuoso.

- Manipulación

Viales

Gadovist no debe extraerse del vial a la jeringa hasta inmediatamente antes de su administración.

Debe desecharse la solución sobrante del medio de contraste no empleada en una exploración.

Recipientes de gran volumen

Además, las siguientes recomendaciones son aplicables a los frascos para infusión que contienen 65 ml:

La administración del medio de contraste deberá realizarse mediante un inyector automático. El tubo del inyector al paciente deberá ser sustituido después de cada exploración.

La solución sobrante del medio de contraste que permanezca en el frasco, así como los tubos de conexión y todos los elementos fungibles del sistema de inyección, deben ser desechados en un plazo de ocho horas. Es imprescindible seguir estrictamente las instrucciones adicionales facilitadas por los fabricantes del inyector.

Toda solución no empleada en una exploración debe desecharse de acuerdo a los requerimientos locales.

Se proporciona información adicional respecto a la utilización de Gadovist en la sección 3 del prospecto.

PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Gadovist 1,0 mmol/ml solución inyectable en jeringa precargada

Gadobutrol

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren el medicamento.

- Conserve este prospecto, puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico o a la persona que le administra Gadovist (el radiólogo) o al personal del hospital/centro de IRM.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o radiólogo.

En este prospecto:

1. Qué es GADOVIST y para qué se utiliza
2. Antes de usar GADOVIST
3. Cómo usar GADOVIST
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GADOVIST
6. Información adicional

1. QUÉ ES GADOVIST Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Gadovist es un medio de contraste para la imagen por resonancia magnética (IRM) del cerebro, espina dorsal, vasos, hígado y riñones.

IRM es un tipo de imagen para el diagnóstico médico que utiliza el comportamiento de las moléculas de agua en tejidos normales y anormales. Esto se lleva a cabo mediante un complejo sistema de imanes y ondas de radio. Unos ordenadores registran la actividad y la traducen en imágenes.

Se presenta como una solución para inyección intravenosa. Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

2. ANTES DE USAR GADOVIST

No use GADOVIST

- si es alérgico (hipersensible) al gadobutrol o a cualquiera de los demás componentes de Gadovist (ver “Composición de Gadovist”)

Tenga especial cuidado con GADOVIST

- si usted padece o ha padecido alergia (por ejemplo, fiebre del heno, urticaria) o asma
- si ha tenido una reacción previa a los medios de contraste
- si tiene una función renal muy deficiente
- si tiene una enfermedad grave del corazón y los vasos sanguíneos
- si presenta niveles bajos de potasio
- si usted o alguien de su familia, ha tenido alguna vez problemas con el ritmo eléctrico del corazón (síndrome de QT largo)
- si ha experimentado cambios en el ritmo o frecuencia de su latido cardiaco después de tomar medicamentos
- si padece trastornos cerebrales con ataques o tiene otras enfermedades del sistema nervioso

Antes de recibir Gadovist, comuníquese a su médico si presenta alguna de las situaciones anteriores. Su médico decidirá si es posible o no el realizarle la exploración prevista.

- Pueden producirse reacciones de tipo alérgico después del uso de Gadovist. Es posible que aparezcan reacciones graves. Se han observado reacciones retardadas (después de horas o días) (ver sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- Informe a su médico si lleva un marcapasos o algún implante o clip que contenga hierro en su cuerpo.
- Si usted es menor de 18 años, no se recomienda el uso de Gadovist.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, y en especial, aquellos medicamentos que cambian el ritmo o frecuencia de su latido cardíaco.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico si está o pudiera estar embarazada, puesto que no se debe utilizar Gadovist durante el embarazo a menos que se considere absolutamente necesario.

Comuniqué su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de amamantar. Debe interrumpirse la lactancia durante al menos las 24 horas siguientes a la administración de Gadovist.

Información importante sobre algunos de los componentes de GADOVIST

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis (basado en la cantidad media administrada a una persona de 70 kg), es decir, básicamente "sin sodio".

3. CÓMO USAR GADOVIST

Gadovist se inyecta por un médico mediante una pequeña aguja dentro de una vena. Gadovist será administrado inmediatamente antes de su exploración de IRM.

Tras la inyección quedará en observación durante al menos 30 minutos.

La dosis de Gadovist que es adecuada para usted dependerá de su peso corporal y de la región de la exploración:

Una única inyección de 0,1 mililitros de Gadovist por kg de peso corporal es generalmente suficiente (esto significa que para una persona que pesa 70 kg la dosis sería de 7 mililitros). Se puede administrar como máximo una cantidad total de 0,3 mililitros de Gadovist por kg de peso corporal.

Se proporciona información adicional respecto a la administración y manipulación de Gadovist al final del prospecto.

Si Vd. recibe más GADOVIST del que debiera haber recibido:

La sobredosis es improbable. Si ocurriera, el médico tratará todos los síntomas que siguen a la misma. En algunos casos comprobará si su corazón y riñones funcionan adecuadamente.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Gadovist puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

A continuación se enumeran posibles efectos adversos según su probabilidad, utilizando las siguientes categorías:

Poco frecuentes: entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes probablemente los sufran.

Raros: entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes probablemente los sufran.

Efectos adversos que se han observado en ensayos clínicos antes de la aprobación de Gadovist:

Poco frecuentes	Raros
Dolor de cabeza	Problemas con el sentido del olfato
Mareo	Dificultad al respirar
Entumecimiento y hormigueo	Vómito
Problemas con el sentido del gusto	Urticaria (sarpullido como el que causa la ortiga)
Nauseas (ganas de vomitar)	Erupción cutánea
Ensanchamiento de los vasos	Tensión baja
Dolor en el lugar de la inyección	Reacción de tipo alérgico
Reacción en el lugar de la inyección	

Se ha observado con poca frecuencia sensación breve de frío, calor o dolor, de leve a moderada, en el lugar de la inyección durante o tras la inyección de Gadovist.

Gadovist puede causar dolor local que dure hasta varios minutos si se inyecta junto a una vena.

Efectos adversos adicionales que han sido comunicados tras la aprobación de Gadovist:

Raros
Parada cardíaca, latido acelerado
Pérdida de conocimiento, convulsión
Conjuntivitis, hinchazón (edema) del párpado
Dificultades respiratorias (broncoespasmo, inflamación de la garganta), parada respiratoria, labios azulados, tos, estornudos
Hinchazón (edema) de la cara, sudoración excesiva, picor, rojez de la piel
Desmayo, sofoco
Sensación de calor, malestar general
Reacción de tipo alérgico grave (shock)

Como sucede con otros medios de contraste que contiene gadolinio, pueden ocurrir en raros casos **reacciones de tipo alérgico** (hipersensibilidad y anafilaxis), incluyendo reacciones graves (shock) que pueden requerir intervención médica inmediata. La hinchazón leve de la cara, labios, lengua o garganta, tos, picor, nariz cargada, estornudos y urticaria (sarpullido como el que causa la ortiga) pueden ser los primeros indicios de que está ocurriendo una reacción grave.

Comunique inmediatamente al personal del departamento de IRM si experimenta alguno de estos síntomas o tiene dificultad al respirar.

Se han observado en casos raros reacciones de tipo alérgico retardadas, desde unas horas a varios días después de la administración de Gadovist. Si esto le sucediera a usted, informe a su médico o radiólogo.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o radiólogo.

5. CONSERVACIÓN DE GADOVIST

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No use Gadovist después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Gadovist

- El principio activo es gadobutrol 604,72 mg que corresponde a 1 mmol/ml
- Los demás ingredientes son calcobutrol sodio, trometamol, ácido clorhídrico y agua para inyección

1 jeringa precargada con 5,0 ml de la solución contiene 3.023 mg de gadobutrol.

1 jeringa precargada con 7,5 ml de la solución contiene 4.535 mg de gadobutrol.

1 jeringa precargada con 10 ml de la solución contiene 6.047 mg de gadobutrol.

1 jeringa precargada con 15 ml de la solución contiene 9.070 mg de gadobutrol.

1 jeringa precargada con 20 ml de la solución contiene 12.094 mg de gadobutrol.

Aspecto del producto y contenido del envase

Gadovist es una solución clara, desde incolora hasta color amarillo pálido. El contenido de los envases es:

1 o 5 jeringas precargadas con 5, 7,5, 10 ml de solución inyectable (en una jeringa precargada de 10 ml)

1 o 5 jeringas precargadas con 15 ml de solución inyectable (en una jeringa precargada de 17 ml)

1 o 5 jeringas precargadas con 20 ml de solución inyectable

Puede que solamente se comercialicen algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y fabricante

Titular de la autorización de comercialización:

[Para completar a nivel nacional]

Fabricante:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlín, Alemania
Teléfono: +49 30 468-1111

Este medicamento está autorizado en los Estados Miembros del Espacio Económico Europeo bajo los nombres siguientes:

Austria	Gadovist
Bélgica	Gadovist
Dinamarca	Gadovist
Finlandia	Gadovist
Francia	Gadovist

Alemania	Gadovist
Grecia	Gadovist
Irlanda	Gadovist
Italia	Gadovist
Luxemburgo	Gadovist
Holanda	Gadovist
Noruega	Gadovist
Portugal	Gadovist
España	Gadovist
Suecia	Gadovist
Reino Unido	Gadovist

Este prospecto fue aprobado en {Mes/año}.[Para completar a nivel nacional]

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

- Antes de la inyección

Este medicamento es una solución clara, desde incolora hasta color amarillo pálido. Debe ser inspeccionado visualmente antes de su uso.

Gadovist no debe utilizarse en caso de presentar alteraciones significativas del color, de aparición de partículas o en caso de que el envase esté defectuoso.

- Manipulación

Gadovist no debe prepararse hasta inmediatamente antes de su administración. Debe desecharse el Gadovist no empleado en una exploración.

Toda solución no empleada en una exploración debe desecharse de acuerdo a los requerimientos locales. Se proporciona información adicional respecto a la utilización de Gadovist en la sección 3 del prospecto.