

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI DOSAGGI, DELLA VIA DI
SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO DEI MEDICINALI NEI PAESI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
AT - Austria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Vienna	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
AT - Austria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Vienna	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
BE - Belgio	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
BE - Belgio	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
DA - Danimarca	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
DA - Danimarca	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin-Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
DE - Germania	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlino	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
DE - Germania	Schering Deutschland GmbH	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe	Endovenosa

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlino			preriempte	
EL - Grecia	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Atene 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
EL - Grecia	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Atene 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
ES - Spagna	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
ES - Spagna	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
FI - Finlandia	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
FI - Finlandia	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
FR - Francia	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
FR - Francia	Schering SA, Z.I. Roubaix- Est, rue de Toufflers BP 69	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex				
IRE - Irlanda	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublino 18	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
IRE - Irlanda	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublino 18	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
IT - Italia	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
IT - Italia	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
LU - Lussemburgo	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgio	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
LU - Lussemburgo	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Belgio	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
NL - Paesi Bassi	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
NL - Paesi Bassi	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare della autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	1, Postbus 116 1380 AC Weesp				
NO - Norvegia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
NO - Norvegia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
PT - Portogallo	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
SV - Svezia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
SV - Svezia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germania	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa
UK - Regno Unito	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile	Endovenosa
UK - Regno Unito	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Soluzione iniettabile in siringhe preriempte	Endovenosa

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI GADOBUTROLO

1. Introduzione e antefatti

Gadovist contiene gadobutrolo, un complesso macrociclico non-ionico costituito da gadolinio che viene usato nella risonanza magnetica per immagini (RM) per produrre un'intensificazione del contrasto. La RM è una tecnica diagnostica largamente impiegata per la valutazione e il riconoscimento delle epatopatie diffuse nonché per una più precisa caratterizzazione delle epatopatie focali. Nei casi di RM epatica dinamica con contrasto si ricorre spesso alla somministrazione di mezzi di contrasto a base di gadolinio in quanto ciò può migliorare sia l'individuazione sia la classificazione delle lesioni epatiche di tipo focale.

Per quanto riguarda le nefropatie le tecniche di RM hanno assunto crescente importanza, in particolare se associate ad un mezzo di contrasto che consenta di valutare i diversi stadi di perfusione nei reni. Se preceduta dalla somministrazione di Gadovist per iniezione endovenosa a bolo, la RM consente di ottenere importanti dati sull'eventuale iperperfusione o ipoperfusione dell'organo e sulle lesioni per una migliore differenziazione dei processi patologici e una caratterizzazione della massa nonché per una stadiazione delle neoplasie a carico dei reni.

Gadovist si compone di chelati di gadolinio non specifici, a basso peso molecolare e caratterizzati da una distribuzione extracellulare, nella formulazione 1,0 mmol gadolinio/ml e con osmolalità di 1603 mosmol/kg di H₂O a 37 °C. Gadovist è stato il primo mezzo di contrasto paramagnetico sviluppato in soluzione 1,0 molare, che quindi a concentrazioni più elevate necessita di un ridotto volume d'impiego.

Gadovist 1,0 mmol/ml (INN: gadobutrolo) è stato approvato in Germania nel gennaio 2000, e successivamente nell'UE e in Norvegia tramite la procedura di mutuo riconoscimento, per la **“Intensificazione del contrasto a livello cerebrale e spinale nella risonanza magnetica (RM) per immagini”**. Nel novembre 2003 è stata aggiunta in etichetta l'indicazione **“Angiografia a risonanza magnetica con mezzo di contrasto”** (angiografia RM con m.d.c.).

2. Procedura di deferimento

Nel giugno 2005 è stata avviata una procedura di mutuo riconoscimento (Stato membro di riferimento: Germania) per una modifica di tipo II consistente nell'aggiunta dell'indicazione **“RM con contrasto per altri distretti: fegato e reni”** e della posologia e del metodo di somministrazione/dosaggio seguenti: **“RM con m.d.c. di altri distretti: la dose raccomandata nell'adulto è di 0,1 mmol per kg di peso corporeo (mmol/kg p.c.), che equivale a 0,1 ml/kg di p.c. della soluzione 1,0 M”**.

La procedura di mutuo riconoscimento è stata ultimata il 9.5.2006 (221° giorno della procedura) con l'approvazione dell'indicazione proposta e l'inserimento nella sezione 5.1 dei risultati degli studi per immagini su fegato e reni.

Dopo l'approvazione, la Spagna ha presentato un'obiezione di rilievo in merito alla formulazione dell'indicazione, ritenendo che l'indicazione approvata non corrispondesse né alla popolazione oggetto dei due studi cardine presentati per la modifica relativa a Gadovist né al contesto clinico in cui Gadovist ha mostrato di avere la stessa accuratezza diagnostica dell'agente diagnostico di confronto.

Successivamente al termine della procedura l'ente spagnolo per i prodotti medicinali e la salute ha chiesto al CHMP un arbitrato ai sensi dell'art. 36, par. 1, della direttiva 2001/83/CE.

Dopo aver considerato i motivi del deferimento il CHMP, durante la seduta plenaria del maggio 2006, ha chiesto al titolare dell'AIC di affrontare la principale obiezione in merito alla salute pubblica e ha adottato un elenco di domande, chiedendo al titolare dell'AIC di rispondere alle domande indicate di seguito:

- 1) L'indicazione attuale non rispecchia né la popolazione oggetto dei due studi cardine presentati per questa modifica relativa a Gadovist né il contesto clinico in cui Gadovist si è dimostrato equivalente all'agente diagnostico di riferimento in termini di accuratezza diagnostica. Dato che ai due studi cardine hanno partecipato esclusivamente pazienti in cui altri esami diagnostici o istopatologici avevano fatto sospettare fortemente o avevano fornito elementi per una lesione focale a carico di

fegato o reni, l'indicazione approvata deve rispecchiare la popolazione studiata e non, in generale, tutti i pazienti che si sottopongono ad una RM con contrasto di fegato o reni. Inoltre la formulazione dell'indicazione deve rispecchiare anche il contesto clinico in cui Gadovist ha dimostrato di avere la stessa accuratezza diagnostica dell'agente diagnostico di confronto, ovvero nella corretta localizzazione di almeno una lesione maligna a carico di fegato o reni tramite una combinazione di immagini ottenute con RM prima e dopo la somministrazione del m.d.c. allo stesso paziente.

“Risonanza magnetica (RM) con contrasto per pazienti in cui altri esami diagnostici o istopatologici facciano fortemente sospettare o forniscano elementi per una lesione focale a carico di fegato o reni, per la corretta localizzazione delle lesioni maligne a carico di fegato o reni.”

- 2) L'indicazione richiesta non può essere approvata per pazienti pediatrici con meno di 18 anni in quanto gli studi cardine presentati non contengono dati sull'efficacia e sulla sicurezza di Gadovist nella RM con m.d.c. su questo tipo di pazienti. Il titolare dell'AIC deve inserire la seguente frase nella sezione 4.2:

“Non è raccomandato l'uso di Gadovist in pazienti di età inferiore ai 18 anni per insufficienza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.”

- 3) Il titolare dell'AIC viene invitato a fornire informazioni sull'utilità clinica del prodotto in relazione all'indicazione richiesta (direttamente o indirettamente), conformemente ai punti da considerare per la valutazione degli agenti diagnostici (CPMP/EWP/1119/98). Uno dei requisiti per la concessione dell'autorizzazione ad un agente diagnostico è che esso abbia un dimostrabile impatto significativo sul ragionamento diagnostico nel contesto clinico in cui andrà utilizzato, a meno che tale impatto non possa essere dimostrato in modo indiretto o sulla base di precedenti. Siccome l'accuratezza dei dati diagnostici accurati costituisce, di per sé, un elemento utile per la diagnosi, la richiesta di autorizzazione deve contenere elementi a riprova dell'utilità clinica dei dati diagnostici ottenuti, tramite una valutazione diretta di tale aspetto nei test clinici presentati oppure tramite la possibilità dedurre tale utilità in base a casi pubblicati in letteratura.

3. Discussione

Il 29 settembre 2006 il titolare dell'AIC ha risposto all'elenco di domande del CHMP. Per quanto riguarda la domanda 1), il titolare dell'AIC ha riconosciuto che la popolazione di pazienti considerata nei due studi cardine era, per certi aspetti, limitata rispetto all'intera popolazione di pazienti che prevedibilmente si sottopone a RM con m.d.c., sostenendo tuttavia che tali limitazioni sarebbero dovute a requisiti di ordine metodologico atti a dimostrare in modo congruo l'efficacia diagnostica della RM migliorata tramite Gadovist negli studi cardine. In merito alla domanda 2) il titolare dell'AIC ha riconosciuto che Gadovist non è stato adeguatamente studiato per nessuna delle indicazioni approvate (compresa la nuova indicazione per “RM con contrasto di fegato e reni”) nei pazienti con meno di 18 anni.

La risposta fornita dal titolare dell'AIC è stata valutata dai relatori e presa in esame dal CHMP che, il 16 novembre 2006, ha adottato una richiesta di informazioni complementari con cui il titolare dell'AIC viene invitato ad approfondire l'aspetto dell'utilità clinica e a presentare osservazioni in merito alle formulazioni proposte per l'indicazione di cui alla sezione 4.1 e la posologia di cui alla sezione 4.2 dell'RCP.

Nella sua risposta il titolare dell'AIC ha affrontato la questione dell'utilità clinica confrontando la RM eseguita con l'ausilio dei m.d.c. Gadovist e Magnevist, sottolineando l'efficacia diagnostica di Gadovist. Il titolare dell'AIC ha inoltre accettato la seguente formulazione proposta dal CHMP:

Sezione 4.1 (Indicazione):

“RM con contrasto di fegato o reni nei pazienti con forte sospetto o evidenze di lesioni focali, al fine di classificarle come benigne o maligne”.

Sezione 4.2 (Posologia):

“Non è raccomandato l’uso di Gadovist in pazienti di età inferiore ai 18 anni per insufficienza di dati sulla sicurezza e l’efficacia.”

4. Conclusioni

Avendo ricevuto una risposta soddisfacente in merito all’utilità clinica nonché l’assenso del titolare dell’AIC alla formulazione proposta, il CHMP è del parere che i dati forniti consentano di concludere che, sulla base degli studi clinici cardine che hanno confrontato la RM con mezzo di contrasto Gadovist e la RM con mezzo di contrasto Magnevist, l’efficacia diagnostica di Gadovist per la classificazione in benigne o maligne delle lesioni focali a carico di fegato o reni nonché la sicurezza clinica di Gadovist siano state adeguatamente accertate.

Il titolare dell’AIC ha aggiornato le sezioni 4.1 e 4.2 dell’RCP conformemente alle richieste del CHMP.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che,

- il CHMP ha preso in esame il deferimento richiesto ai sensi dell’articolo 36, paragrafo 1, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per Gadovist e denominazioni associate come specificato nell’allegato I;
- il CHMP raccomanda che la seguente ulteriore indicazione ***“RM con contrasto di fegato o reni nei pazienti con forte sospetto o evidenze di lesioni focali, al fine di classificarle come benigne o maligne”*** sia concessa a Gadovist.

Il CHMP ha raccomandato la modifica (estensione dell’indicazione) dell’autorizzazione all’immissione in commercio conformemente al riassunto delle caratteristiche del prodotto di cui all’allegato III per Gadovist e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gadovist 1,0 mmol/ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 604,72 mg di gadobutrolo (equivalente a 1,0 mmol di gadobutrolo contenente 157,25 mg di gadolinio).

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

Proprietà chimico-fisiche:

Osmolalità a 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viscosità a 37°C: 4,96 mPa.s

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile

Liquido chiaro, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Intensificazione del contrasto a livello cerebrale e spinale nella risonanza magnetica per immagini (RM).

Intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica per immagini (RM) del fegato o dei reni in pazienti con elevato sospetto o evidenza di lesioni focali per classificarle come benigne o maligne.

Intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica angiografica (CE-MRA).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gadovist deve essere somministrato esclusivamente da medici con esperienza nella pratica clinica della risonanza magnetica per immagini (RM).

- **Informazioni generali**

La dose necessaria viene somministrata per via endovenosa con iniezione in bolo.

La RM con mezzo di contrasto può iniziare immediatamente dopo l'iniezione (dopo breve tempo a seconda delle sequenze di impulsi usate e del protocollo d'esame). L'opacizzazione ottimale si osserva durante la fase arteriosa di primo passaggio del mezzo di contrasto per la Risonanza Magnetica Angiografica ed entro 15 minuti dall'iniezione di Gadovist per le indicazioni del SNC (il tempo dipende dal tipo di lesione/tessuto). L'intensificazione tissutale perdura generalmente fino a 45 minuti dopo l'iniezione di Gadovist.

Le sequenze T₁ pesate risultano particolarmente adatte per indagini con intensificazione di contrasto.

La somministrazione intravascolare del mezzo di contrasto deve, se possibile, essere eseguita con il paziente sdraiato. Dopo la somministrazione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno mezz'ora, in quanto l'esperienza insegna che la maggiore parte degli effetti indesiderati avvengono entro tale lasso di tempo.

- Dosaggio
- Adulti:

Indicazioni per il sistema nervoso centrale:

La dose raccomandata per gli adulti è di 0,1 mmol per chilogrammo di peso corporeo (mmol/kg di peso corporeo). Questo equivale a 0,1 ml/kg di peso corporeo della soluzione 1,0 M.

Se persiste il forte sospetto clinico di una lesione nonostante l'esame RM risulti non significativo, oppure nel caso in cui informazioni più precise potrebbero influenzare la terapia del paziente, può essere somministrata una seconda iniezione di 0,2 mmol/kg di peso corporeo entro 30 minuti dalla precedente.

Intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica per immagini del fegato e dei reni:

La dose raccomandata per gli adulti è di 0,1 mmol per chilogrammo di peso corporeo (mmol/kg di peso corporeo). Questo equivale a 0,1 ml/kg di peso corporeo della soluzione 1,0 M.

Intensificazione del contrasto nella Risonanza Magnetica Angiografica:

Immagini con 1 campo di vista (field of view = FOV): 7,5 ml per pazienti con peso corporeo inferiore a 75 kg, 10 ml per pazienti con peso corporeo di 75 kg o superiore (corrispondenti a 0,1-0,15 mmol/kg di peso corporeo).

Immagini con FOV >1: 15 ml per pazienti con peso corporeo inferiore a 75 kg, 20 ml per pazienti con peso corporeo di 75 kg o superiore (corrispondenti a 0,2-0,3 mmol/kg di peso corporeo).

- Pazienti in età pediatrica:

Non è raccomandato l'uso di Gadovist in pazienti di età inferiore ai 18 anni per insufficienza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gadovist non deve essere usato nei pazienti con ipocaliemia non corretta. Nei pazienti con grave malattia cardiovascolare Gadovist deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio in quanto sono finora disponibili solo dati limitati.

Gadovist deve essere utilizzato con particolare attenzione nei pazienti

- con sindrome congenita nota del QT lungo o con storia familiare di sindrome congenita del QT lungo
- con precedenti aritmie note dopo l'assunzione di medicinali che prolungano la ripolarizzazione cardiaca
- che stanno attualmente assumendo medicinali noti nel prolungare la ripolarizzazione cardiaca, per es. un antiaritmico di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo).

La possibilità che Gadovist possa causare un'insorgenza di aritmie a "torsione di punta" in un singolo paziente (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza) non può essere esclusa.

Poiché l'eliminazione del mezzo di contrasto risulta ritardata nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale, in tali soggetti i benefici devono essere valutati attentamente rispetto ai rischi. In casi particolarmente gravi, è consigliabile rimuovere Gadovist dall'organismo mediante emodialisi extracorporea. Per la sua eliminazione dall'organismo devono essere eseguiti almeno 3 cicli di dialisi entro 5 giorni dall'iniezione.

Non è stato osservato alcun effetto sulla funzionalità renale nel corso degli studi clinici condotti su un limitato numero di pazienti. Tuttavia i dati sono troppo limitati per escludere la possibilità di tossicità renale o di aggravio dell'insufficienza renale.

Per l'uso di Gadovist valgono le usuali precauzioni di sicurezza adottate per gli esami di RM per immagini, con particolare riguardo all'esclusione di materiali ferromagnetici.

Dopo somministrazione di Gadovist, come per altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, sono state osservate reazioni di ipersensibilità.

Onde potere affrontare immediatamente ed efficacemente una possibile situazione di emergenza, devono essere prontamente disponibili medicinali ed attrezzature idonee (es. tubi endotracheali e respiratore).

In pazienti con predisposizione a reazioni allergiche, la decisione di utilizzare Gadovist deve essere presa solamente dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. In rari casi sono state osservate reazioni anafilattoidi tardive (dopo ore o giorni).

Come per tutti gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, è necessaria una particolare cautela nei pazienti con una bassa soglia di insorgenza di crisi epilettiche.

L'iniezione di Gadovist in vene di piccolo calibro può provocare effetti avversi quali rossore e gonfiore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di gadobutrolo in donne in gravidanza. In studi su animali, effettuati con dosaggi ripetuti di gadobutrolo, solo livelli di dose tossici per la madre (da 8 a 17 volte la dose diagnostica) hanno causato un ritardo dello sviluppo embrionale ed embriofetale ma non teratogenicità. Non è noto il potenziale rischio di una dose singola per l'uomo.

Gadovist non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Il passaggio di Gadovist nel latte materno non è stato finora studiato nell'uomo.

Quantità minime di gadobutrolo (meno dello 0,01% della dose somministrata) passano nel latte materno degli animali. L'allattamento deve essere interrotto per almeno 24 ore dopo la somministrazione di gadobutrolo.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono da "rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)" a "non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)".

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

	Reazioni avverse da dati di studi clinici (esperienza su più di 2900 pazienti)		Reazioni avverse aggiuntive da segnalazioni spontanee postmarketing
Classificazione sistemica organica	Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Patologie cardiache			Arresto cardiaco, tachicardia
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, Capogiri, Parestesia, Disgeusia	Parosmia	Perdita di coscienza, Convulsioni
Patologie dell'occhio			Congiuntivite, Edema della palpebra

	Reazioni avverse da dati di studi clinici (esperienza su più di 2900 pazienti)		Reazioni avverse aggiuntive da segnalazioni spontanee postmarketing
Classificazione sistemica organica	Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Arresto respiratorio, Broncospasmo, Cianosi, Ingrossamento dell'orofaringe, Tosse, Starnuti
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria, Rash	Edema del viso, Iperidrosi, Prurito, Eritema
Patologie vascolari	Vasodilatazione	Ipotensione	Collasso circolatorio, vampate di calore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore nel sito di iniezione, Reazione nel sito d'iniezione		Sensazione di calore, Malessere
Disturbi del sistema immunitario		Reazione anafilattoide	Shock anafilattico

Ulteriori informazioni di sicurezza:

Non comunemente sono state osservate sensazioni di calore, di freddo e di dolore di breve durata e di intensità da lieve a moderata nel sito d'iniezione al momento della puntura della vena o durante la somministrazione del mezzo di contrasto.

L'iniezione paravenosa di Gadovist può provocare dolore locale della durata anche di molti minuti.

Non comunemente sono state riportate reazioni di ipersensibilità (ad esempio orticaria, rash, vasodilatazione) generalmente di intensità da media a moderata. In rari casi è possibile l'insorgenza di reazioni anafilattoidi, sino allo shock. Raramente sono state osservate reazioni anafilattoidi ritardate (dopo ore o giorni) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con predisposizione allergica sono soggetti più frequentemente di altri a reazioni di ipersensibilità.

4.9 Sovradosaggio

La dose massima giornaliera testata nell'uomo è pari a 1,5 mmol gadobutrolo/kg di peso corporeo.

Fino ad oggi non sono stati osservati segni di intossicazione da sovradosaggio durante l'impiego clinico.

In casi di sovradosaggio, a causa dei potenziali effetti di Gadovist sulla ripolarizzazione cardiaca, possono essere possibili disturbi del ritmo cardiaco. Si raccomandano monitoraggio cardiovascolare (incluso ECG) e controllo della funzionalità renale come misure precauzionali.

In caso di sovradosaggio, Gadovist deve essere rimosso dall'organismo mediante dialisi extracorporea.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: V08C A09

Mezzi di contrasto paramagnetici

L'effetto di intensificazione del contrasto è dovuta al gadobutrolo, complesso non-ionico costituito da gadolinio (III) e dal ligando macrociclico, l'acido diidrossi-idrossimetilpropil-tetraazaciclododecano-triacetico (butrolo).

A dosi diagnostiche il gadobutrolo provoca l'accorciamento dei tempi di rilassamento dei protoni nell'acqua dei tessuti. A 0,47 Tesla (20 MHz), pH 7 e 40°C, l'effetto paramagnetico (relattività) determinato come effetto sul tempo di rilassamento spin-reticolo (T_1) - è di circa $3,6 \text{ l} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ ed il tempo di rilassamento spin-spin (T_2) è di circa $4 \text{ l} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$. Nell'intervallo compreso fra 0,47 e 2,0 Tesla, la relattività manifesta solo una minima dipendenza dalla forza del campo magnetico.

Il gadobutrolo non attraversa la barriera emato-encefalica integra e quindi non si accumula nel tessuto encefalico sano o nelle lesioni che conservano una barriera emato-encefalica integra.

Con elevate concentrazioni locali tissutali di gadobutrolo, l'effetto T_2 risulta in una diminuzione dell'intensità del segnale.

In uno studio pilota di fase III sul fegato in pazienti trattati con Gadovist prima e dopo RM con contrasto la sensibilità media era del 79% e la specificità era dell'81% per l'individuazione della lesione e la classificazione di sospette lesioni epatiche maligne (analisi basata sul paziente).

In uno studio pilota di fase III sul rene la sensibilità era del 91% (analisi basata sul paziente) e dell'85% (analisi basata sulla lesione) per la classificazione di lesioni renali maligne o benigne. La specificità media in un'analisi basata sul paziente era del 52% e dell'82% in un'analisi basata sulla lesione.

L'aumento della sensibilità della RM pre-contrasto e post-contrasto combinati con Gadovist rispetto al pre-contrasto era del 33% nello studio sul fegato (analisi basata sul paziente) e del 18% nello studio sul rene (analisi basata sia sul paziente che sulla lesione). L'aumento della specificità della RM pre-contrasto e post-contrasto combinati con Gadovist rispetto al pre-contrasto era del 9% nello studio sul fegato (analisi basata sul paziente) mentre non c'era aumento della specificità nello studio sul rene (analisi basata sia sul paziente che sulla lesione).

Tutti i valori sono i risultati medi ottenuti da studi in cieco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione endovenosa, il gadobutrolo si distribuisce rapidamente nello spazio extracellulare. Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile.

La farmacocinetica del gadobutrolo nell'uomo è proporzionale alla dose. Fino a 0,4 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, il livello plasmatico diminuisce dopo una fase iniziale di distribuzione con un'emivita media finale di 1,8 ore (1,3-2,1 ore), che è identica alla velocità di eliminazione per via renale. Al dosaggio di 0,1 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, sono stati misurati in media 0,59 mmol di gadobutrolo/l di plasma 2 minuti dopo l'iniezione e 0,3 mmol di gadobutrolo/l di plasma 60 minuti dopo l'iniezione. Entro 2 e 12 ore dalla somministrazione viene eliminato attraverso le urine più del 50% e più del 90% (o 92%), rispettivamente, della dose iniettata. Alla dose di 0,1 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, una media di $100,3 \pm 2,6\%$ della dose viene eliminata entro le 72 ore successive dalla somministrazione. In soggetti sani la clearance renale del gadobutrolo è di $1,1 - 1,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ e quindi è paragonabile alla clearance renale dell'inulina, a dimostrazione del fatto che il gadobutrolo viene eliminato principalmente per filtrazione glomerulare. Meno dello 0,1% della dose viene eliminata con le feci. Non risulta rilevabile alcun metabolita nel plasma o nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicità a dosi ripetute e di genotossicità, non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo.

In studi tossicologici sulla riproduzione a dosaggi ripetuti, solo dosi tossiche per la madre (da 8 a 17 volte la dose diagnostica) hanno indotto un ritardo dello sviluppo embrionale nei ratti ed un aumento del tasso di mortalità embrionale nei conigli e nelle scimmie. Non è noto se simili effetti possano essere indotti da una singola somministrazione.

Gli effetti cardiovascolari osservati negli animali (cani) a livelli di esposizione simili (0,25 mmol/kg) e superiori (1,25 mmol/kg) rispetto ai livelli di massima esposizione clinica, sono stati rispettivamente un aumento transitorio dose-dipendente della pressione sanguigna (5% e 10%, superiore rispetto al controllo trattato con soluzione salina) e della contrattilità miocardica, anche essa dose-dipendente, (5% e 16%, superiore al controllo trattato con soluzione salina).

Studi di sicurezza farmacologica cardiovascolare, così come studi clinici di fase I hanno evidenziato un potenziale blocco da parte di Gadovist dei canali cardiaci del potassio e un effetto sulla ripolarizzazione cardiaca in seguito a somministrazioni di dosi da 3 a 8 volte maggiore di quella normalmente somministrata nei pazienti. Non si può tuttavia escludere la possibilità che Gadovist possa causare aritmie a "torsioni di punta" in casi individuali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcobutrolo sodico

Trometamolo

Acido cloridrico

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Validità del prodotto medicinale confezionato per la vendita:

3 anni.

Validità dopo apertura del contenitore:

Qualsiasi soluzione iniettabile non utilizzata per l'indagine deve essere scartata. E' stato dimostrato che la stabilità chimica e fisica del prodotto aperto è di 24 ore a temperatura ambiente.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, in caso contrario i tempi e la conservazione del prodotto ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e non devono superare le 24 ore a 2-8°C purché l'apertura del flacone sia stata eseguita in condizioni asettiche controllate e validate.

Limitatamente all'impiego del flacone per infusione contenente 65 ml:

Dopo l'apertura, in condizioni asettiche, Gadovist rimane stabile per almeno 8 ore a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

Particolari precauzioni per la conservazione del prodotto sterile che è stato aperto sono descritte nel paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 flaconcino (vetro Tipo I) con un tappo (elastomero clorobutilico) e un tappo a ghiera di puro alluminio, laccato internamente e esternamente, contenente 7,5 ml, 15 ml o 30 ml di soluzione iniettabile.

1 flacone per infusione (vetro Tipo II) con un tappo (elastomero clorobutilico) e un tappo a ghiera di puro alluminio, laccato internamente e esternamente, contenente 65 ml di soluzione iniettabile.

Confezioni da:

1 e 10 flaconcini

1 e 10 flaconi

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso.

Gadovist non deve essere usato in caso di grave scolorimento, presenza di particelle o in caso di contenitore difettoso.

Gadovist non deve essere aspirato dal flacone nella siringa fino al momento dell'uso. Il mezzo di contrasto non utilizzato per un'indagine deve essere eliminato.

Inoltre è necessario tenere presente quanto segue per l'uso dei flaconi per infusione contenenti 65 ml:

Il mezzo di contrasto deve essere somministrato per mezzo di un iniettore automatico. Il tubo che parte dall'iniettore e raggiunge il paziente (tubo del paziente) deve essere cambiato dopo ciascun esame. Eventuale soluzione di contrasto che rimanga nel flacone non utilizzata, i tubi di connessione e tutte le parti a perdere del sistema di iniezione devono essere eliminati entro 8 ore. Devono essere seguite rigorosamente anche eventuali istruzioni aggiuntive fornite dal produttore della strumentazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: [Completare con i dati nazionali]

Data dell'ultimo rinnovo: 24.01.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gadovist 1,0 mmol/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 604,72 mg di gadobutrolo (equivalente a 1,0 mmol di gadobutrolo contenente 157,25 mg di gadolinio).

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

Proprietà chimico-fisiche:

Osmolalità a 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viscosità a 37°C: 4,96 mPa.s

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, siringa preriempita

Liquido chiaro, da incolore a giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Intensificazione del contrasto a livello cerebrale e spinale nella risonanza magnetica per immagini (RM).

Intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica per immagini (RM) del fegato o dei reni in pazienti con elevato sospetto o evidenza di lesioni focali per classificarle come benigne o maligne.

Intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica angiografica (CE-MRA).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Gadovist deve essere somministrato esclusivamente da medici con esperienza nella pratica clinica della risonanza magnetica per immagini (RM).

- Informazioni generali

La dose necessaria viene somministrata per via endovenosa con iniezione in bolo.

La RM con mezzo di contrasto può iniziare immediatamente dopo l'iniezione (dopo breve tempo a seconda delle sequenze di impulsi usate e del protocollo d'esame). L'opacizzazione ottimale si osserva durante la fase arteriosa di primo passaggio del mezzo di contrasto per la Risonanza Magnetica Angiografica ed entro 15 minuti dall'iniezione di Gadovist per le indicazioni del SNC (il tempo dipende dal tipo di lesione/tessuto). L'intensificazione tissutale perdura generalmente fino a 45 minuti dopo l'iniezione di Gadovist.

Le sequenze T₁ pesate risultano particolarmente adatte per indagini con intensificazione di contrasto.

La somministrazione intravascolare del mezzo di contrasto deve, se possibile, essere eseguita con il paziente sdraiato. Dopo la somministrazione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno mezz'ora, in quanto l'esperienza insegna che la maggiore parte degli effetti indesiderati avvengono entro tale lasso di tempo.

- Dosaggio

- **Adulti:**

Indicazioni per il sistema nervoso centrale:

La dose raccomandata per gli adulti è di 0,1 mmol per chilogrammo di peso corporeo (mmol/kg di peso corporeo). Questo equivale a 0,1 ml/kg di peso corporeo della soluzione 1,0 M.

Se persiste il forte sospetto clinico di una lesione nonostante l'esame RM risulti non significativo, oppure nel caso in cui informazioni più precise potrebbero influenzare la terapia del paziente, può essere somministrata una seconda iniezione di 0,2 mmol/kg di peso corporeo entro 30 minuti dalla precedente.

Intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica per immagini del fegato e dei reni:

La dose raccomandata per gli adulti è di 0,1 mmol per chilogrammo di peso corporeo (mmol/kg di peso corporeo). Questo equivale a 0,1 ml/kg di peso corporeo della soluzione 1,0 M.

Intensificazione del contrasto nella Risonanza Magnetica Angiografica:

Immagini con 1 campo di vista (field of view = FOV): 7,5 ml per pazienti con peso corporeo inferiore a 75 kg, 10 ml per pazienti con peso corporeo di 75 kg o superiore (corrispondenti a 0,1-0,15 mmol/kg di peso corporeo).

Immagini con FOV >1: 15 ml per pazienti con peso corporeo inferiore a 75 kg, 20 ml per pazienti con peso corporeo di 75 kg o superiore (corrispondenti a 0,2-0,3 mmol/kg di peso corporeo).

- **Pazienti in età pediatrica:**

Non è raccomandato l'uso di Gadovist in pazienti di età inferiore ai 18 anni per insufficienza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gadovist non deve essere usato nei pazienti con ipocaliemia non corretta. Nei pazienti con grave malattia cardiovascolare Gadovist deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio in quanto sono finora disponibili solo dati limitati.

Gadovist deve essere utilizzato con particolare attenzione nei pazienti

- con sindrome congenita nota del QT lungo o con storia familiare di sindrome congenita del QT lungo
- con precedenti aritmie note dopo l'assunzione di medicinali che prolungano la ripolarizzazione cardiaca
- che stanno attualmente assumendo medicinali noti nel prolungare la ripolarizzazione cardiaca, per es. un antiaritmico di classe III (ad esempio amiodarone, sotalolo).

La possibilità che Gadovist possa causare un'insorgenza di aritmie a "torsione di punta" in un singolo paziente (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza) non può essere esclusa.

Poiché l'eliminazione del mezzo di contrasto risulta ritardata nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale, in tali soggetti i benefici devono essere valutati attentamente rispetto ai rischi. In casi particolarmente gravi, è consigliabile rimuovere Gadovist dall'organismo mediante emodialisi extracorporea. Per la sua eliminazione dall'organismo devono essere eseguiti almeno 3 cicli di dialisi entro 5 giorni dall'iniezione.

Non è stato osservato alcun effetto sulla funzionalità renale nel corso degli studi clinici condotti su un limitato numero di pazienti. Tuttavia i dati sono troppo limitati per escludere la possibilità di tossicità renale o di aggravio dell'insufficienza renale.

Per l'uso di Gadovist valgono le usuali precauzioni di sicurezza adottate per gli esami di RM per immagini, con particolare riguardo all'esclusione di materiali ferromagnetici.

Dopo somministrazione di Gadovist, come per altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, sono state osservate reazioni di ipersensibilità.

Onde potere affrontare immediatamente ed efficacemente una possibile situazione di emergenza, devono essere prontamente disponibili medicinali ed attrezzature idonee (es. tubi endotracheali e respiratore).

In pazienti con predisposizione a reazioni allergiche, la decisione di utilizzare Gadovist deve essere presa solamente dopo una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. In rari casi sono state osservate reazioni anafilattoidi tardive (dopo ore o giorni).

Come per tutti gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, è necessaria una particolare cautela nei pazienti con una bassa soglia di insorgenza di crisi epilettiche.

L'iniezione di Gadovist in vene di piccolo calibro può provocare effetti avversi quali rossore e gonfiore.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di gadobutrolo in donne in stato di gravidanza. In studi su animali, effettuati con dosaggi ripetuti di gadobutrolo, solo livelli di dose tossici per la madre (da 8 a 17 volte la dose diagnostica) hanno causato un ritardo dello sviluppo embrionale ed embrioletalità ma non teratogenicità. Non è noto il potenziale rischio di una dose singola per l'uomo.

Gadovist non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Il passaggio di Gadovist nel latte materno non è stato finora studiato nell'uomo.

Quantità minime di gadobutrolo (meno dello 0,01% della dose somministrata) passano nel latte materno degli animali. L'allattamento deve essere interrotto per almeno 24 ore dopo la somministrazione di gadobutrolo.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono da "rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)" a "non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)".

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

	Reazioni avverse da dati di studi clinici (esperienza su più di 2900 pazienti)		Reazioni avverse aggiuntive da segnalazioni spontanee postmarketing
Classificazione sistemica organica	Non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Patologie cardiache			Arresto cardiaco, tachicardia
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa, Capogiri, Parestesia, Disgeusia	Parosmia	Perdita di coscienza, Convulsioni
Patologie dell'occhio			Congiuntivite, Edema della palpebra
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea	Arresto respiratorio, Broncospasmo, Cianosi,

	Reazioni avverse da dati di studi clinici (esperienza su più di 2900 pazienti)		Reazioni avverse aggiuntive da segnalazioni spontanee postmarketing
Classificazione sistemica organica	Non comuni (≥1/1.000, <1/100)	Rare (≥1/10.000, <1/1.000)	Rare (≥1/10.000, <1/1.000)
			Ingrossamento dell'orofaringe, Tosse, Starnuti
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria, Rash	Edema del viso, Iperidrosi, Prurito, Eritema
Patologie vascolari	Vasodilatazione	Ipotensione	Collasso circolatorio, vampate di calore
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore nel sito di iniezione, Reazione nel sito d'iniezione		Sensazione di calore, Malessere
Disturbi del sistema immunitario		Reazione anafilattoide	Shock anafilattico

Ulteriori informazioni di sicurezza:

Non comunemente sono state osservate sensazioni di calore, di freddo e di dolore di breve durata e di intensità da lieve a moderata nel sito d'iniezione al momento della puntura della vena o durante la somministrazione del mezzo di contrasto.

L'iniezione paravenosa di Gadovist può provocare dolore locale della durata anche di molti minuti.

Non comunemente sono state riportate reazioni di ipersensibilità (ad esempio orticaria, rash, vasodilatazione) generalmente di intensità da media a moderata. In rari casi è possibile l'insorgenza di reazioni anafilattoidi, sino allo shock. Raramente sono state osservate reazioni anafilattoidi ritardate (dopo ore o giorni) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con predisposizione allergica sono soggetti più frequentemente di altri a reazioni di ipersensibilità.

4.9 Sovradosaggio

La dose massima giornaliera testata nell'uomo è pari a 1,5 mmol gadobutrolo/kg di peso corporeo.

Fino ad oggi non sono stati osservati segni di intossicazione da sovradosaggio durante l'impiego clinico.

In casi di sovradosaggio, a causa dei potenziali effetti di Gadovist sulla ripolarizzazione cardiaca, possono essere possibili disturbi del ritmo cardiaco. Si raccomandano monitoraggio cardiovascolare (incluso ECG) e controllo della funzionalità renale come misure precauzionali.

In caso di sovradosaggio, Gadovist deve essere rimosso dall'organismo mediante dialisi extracorporea.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: V08C A09

Mezzi di contrasto paramagnetici

L'effetto di intensificazione del contrasto è dovuta al gadobutrolo, complesso non-ionico costituito da gadolinio (III) e dal ligando macrociclico, l'acido diidrossi-idrossimetilpropil-tetraazaciclododecano-triacetico (butrolo).

A dosi diagnostiche il gadobutrolo provoca l'accorciamento dei tempi di rilassamento dei protoni nell'acqua dei tessuti. A 0,47 Tesla (20 MHz), pH 7 e 40°C, l'effetto paramagnetico (relattività) determinato come effetto sul tempo di rilassamento spin-reticolo (T_1) - è di circa $3,6 \text{ l} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ ed il tempo di rilassamento spin-spin (T_2) è di circa $4 \text{ l} \cdot \text{mmol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$. Nell'intervallo compreso fra 0,47 e 2,0 Tesla, la relattività manifesta solo una minima dipendenza dalla forza del campo magnetico.

Il gadobutrolo non attraversa la barriera emato-encefalica integra e quindi non si accumula nel tessuto encefalico sano o nelle lesioni che conservano una barriera emato-encefalica integra.

Con elevate concentrazioni locali tissutali di gadobutrolo, l'effetto T_2 risulta in una diminuzione dell'intensità del segnale.

In uno studio pilota di fase III sul fegato in pazienti trattati con Gadovist prima e dopo RM con contrasto la sensibilità media era del 79% e la specificità era dell'81% per l'individuazione della lesione e la classificazione di sospette lesioni epatiche maligne (analisi basata sul paziente).

In uno studio pilota di fase III sul rene la sensibilità era del 91% (analisi basata sul paziente) e dell'85% (analisi basata sulla lesione) per la classificazione di lesioni renali maligne o benigne. La specificità media in un'analisi basata sul paziente era del 52% e dell'82% in un'analisi basata sulla lesione.

L'aumento della sensibilità della RM pre-contrasto e post-contrasto combinati con Gadovist rispetto al pre-contrasto era del 33% nello studio sul fegato (analisi basata sul paziente) e del 18% nello studio sul rene (analisi basata sia sul paziente che sulla lesione). L'aumento della specificità della RM pre-contrasto e post-contrasto combinati con Gadovist rispetto al pre-contrasto era del 9% nello studio sul fegato (analisi basata sul paziente) mentre non c'era aumento della specificità nello studio sul rene (analisi basata sia sul paziente che sulla lesione).

Tutti i valori sono i risultati medi ottenuti da studi in cieco.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione endovenosa, il gadobutrolo si distribuisce rapidamente nello spazio extracellulare. Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile.

La farmacocinetica del gadobutrolo nell'uomo è proporzionale alla dose. Fino a 0,4 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, il livello plasmatico diminuisce dopo una fase iniziale di distribuzione con un'emivita media finale di 1,8 ore (1,3-2,1 ore), che è identica alla velocità di eliminazione per via renale. Al dosaggio di 0,1 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, sono stati misurati in media 0,59 mmol di gadobutrolo/l di plasma 2 minuti dopo l'iniezione e 0,3 mmol di gadobutrolo/l di plasma 60 minuti dopo l'iniezione. Entro 2 e 12 ore dalla somministrazione viene eliminato attraverso le urine più del 50% e più del 90% (o 92%), rispettivamente, della dose iniettata. Alla dose di 0,1 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, una media di $100,3 \pm 2,6\%$ della dose viene eliminata entro le 72 ore successive dalla somministrazione. In soggetti sani la clearance renale del gadobutrolo è di $1,1 - 1,7 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ e quindi è paragonabile alla clearance renale dell'inulina, a dimostrazione del fatto che il gadobutrolo viene eliminato principalmente per filtrazione glomerulare. Meno dello 0,1% della dose viene eliminata con le feci. Non risulta rilevabile alcun metabolita nel plasma o nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici basati su studi convenzionali di sicurezza farmacologica, di tossicità a dosi ripetute e di genotossicità, non hanno evidenziato alcun rischio particolare per l'uomo.

In studi tossicologici sulla riproduzione a dosaggi ripetuti, solo dosi tossiche per la madre (da 8 a 17 volte la dose diagnostica) hanno indotto un ritardo dello sviluppo embrionale nei ratti ed un aumento del tasso di mortalità embrionale nei conigli e nelle scimmie. Non è noto se simili effetti possano essere indotti da una singola somministrazione.

Gli effetti cardiovascolari osservati negli animali (cani) a livelli di esposizione simili (0,25 mmol/kg) e superiori (1,25 mmol/kg) rispetto ai livelli di massima esposizione clinica, sono stati rispettivamente un aumento transitorio dose-dipendente della pressione sanguigna (5% e 10%, superiore rispetto al controllo trattato con soluzione salina) e della contrattilità miocardica, anche essa dose-dipendente, (5% e 16%, superiore al controllo trattato con soluzione salina).

Studi di sicurezza farmacologica cardiovascolare, così come studi clinici di fase I hanno evidenziato un potenziale blocco da parte di Gadovist dei canali cardiaci del potassio e un effetto sulla ripolarizzazione cardiaca in seguito a somministrazioni di dosi da 3 a 8 volte maggiore di quella normalmente somministrata nei pazienti. Non si può tuttavia escludere la possibilità che Gadovist possa causare aritmie a "torsioni di punta" in casi individuali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcobutrolo sodico

Trometamolo

Acido cloridrico

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Validità del prodotto medicinale confezionato per la vendita:

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 siringa preriempita da 10 ml (vetro Tipo I) con un tappo a stantuffo (elastomero clorobutilico) e un cappuccio protettivo (elastomero clorobutilico), contenente 5 ml, 7,5 ml, 10 ml di soluzione iniettabile.

1 siringa preriempita da 17 ml (vetro Tipo I) con un tappo a stantuffo (elastomero clorobutilico) e un cappuccio protettivo (elastomero clorobutilico), contenente 15 ml di soluzione iniettabile.

1 siringa preriempita da 20 ml (vetro Tipo I) con un tappo a stantuffo (elastomero clorobutilico) e un cappuccio protettivo (elastomero clorobutilico), contenente 20 ml di soluzione iniettabile.

Confezioni da:

1 e 5 siringhe preriempite

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso.

Gadovist non deve essere usato in caso di grave scolorimento, presenza di particelle o in caso di contenitore difettoso.

Gadovist non deve essere preparato se non al momento dell'uso.

Gadovist non utilizzato per un'indagine deve essere eliminato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: [Completare con i dati nazionali]

Data dell'ultimo rinnovo: 24.01.2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Completare con i dati nazionali]

ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

Scatola/imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gadovist 1,0 mmol/ml soluzione iniettabile

Gadobutrolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 604,72 mg di gadobutrolo (equivalente a 1,0 mmol di gadobutrolo contenente 157,25 mg di gadolinio).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Calcobutrolo sodico, Trometamolo, Acido cloridrico, Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

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. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM/AAAA}

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

Dopo la prima apertura utilizzare immediatamente il medicinale entro 24 ore (conservato a 2 – 8°C).

[65 ml:]

Dopo la prima apertura utilizzare immediatamente il medicinale entro 24 ore (conservato a 2 – 8°C) oppure entro 8 ore (conservato a temperatura ambiente)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Medicinale soggetto a prescrizione medica] [Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

[Completare con i dati nazionali]

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO E SUL
CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

Scatola/imballaggio esterno

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Gadovist 1,0 mmol/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita
Gadobutrolo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 604,72 mg di gadobutrolo (equivalente a 1,0 mmol di gadobutrolo contenente 157,25 mg di gadolinio).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Calcobutrolo sodico, Trometamolo, Acido cloridrico, Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile, siringa preriempita

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. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI
DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

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

[Completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[Medicinale soggetto a prescrizione medica] [Completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Flaconcino da 7,5 ml

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Gadovist 1,0 mmol/ml soluzione iniettabile
Gadobutrolo
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM/AAAA}
Dopo la prima apertura utilizzare immediatamente il medicinale entro 24 ore (conservato a 2 – 8°C).

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

7,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Siringhe preriempite (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Gadovist 1,0 mmol/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita

Gadobutrolo

Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto {numero}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 ml

7,5 ml

10 ml

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Gadovist 1,0 mmol/ml soluzione iniettabile

Gadobutrolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o alla persona che le somministra Gadovist (il radiologo) o al personale sanitario dell'ospedale/del centro RM.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il radiologo.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è GADOVIST e a che cosa serve
2. Prima di prendere GADOVIST
3. Come usare GADOVIST
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare GADOVIST
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È GADOVIST E A CHE COSA SERVE

Gadovist è un mezzo di contrasto per la Risonanza Magnetica per Immagini (RM) del cervello, della colonna vertebrale, dei vasi sanguigni, del fegato e dei reni.

La RM è una forma di diagnostica per immagini utilizzata in campo medico, che utilizza il comportamento delle molecole d'acqua nei tessuti normali e anomali. Questa tecnica si basa su un complesso sistema di magneti e onde radio. I computer registrano l'attività, trasformandola in immagini.

Gadovist è fornito sotto forma di soluzione iniettabile per uso endovenoso. Questo medicinale è solo per uso diagnostico.

2. PRIMA DI PRENDERE GADOVIST

Non usi GADOVIST

- se è allergico (ipersensibile) al gadobutrolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Gadovist (vedere "Cosa contiene Gadovist")

Faccia attenzione con GADOVIST soprattutto

- se soffre o ha sofferto di allergie (ad es. febbre da fieno, orticaria) o asma
- se ha avuto reazioni precedenti a mezzi di contrasto
- se ha una funzionalità renale molto alterata
- se soffre di una grave malattia cardiocircolatoria
- se soffre di bassi livelli di potassio
- se lei, o qualcuno nella sua famiglia, ha mai sofferto di problemi legati al ritmo elettrico del cuore (sindrome del QT lungo)
- se ha registrato cambiamenti del ritmo o della frequenza del battito cardiaco dopo l'assunzione di medicinali
- se soffre di stati cerebrali con attacchi convulsivi o di altre malattie del sistema nervoso

Prima del trattamento con Gadovist, informi il medico se una di tali condizioni si applica al suo caso. Il medico deciderà se è possibile sottoporla o meno all'esame previsto.

- Possono verificarsi reazioni di tipo allergico dopo l'uso di Gadovist. Sono possibili gravi reazioni. Sono state osservate reazioni ritardate (dopo ore o giorni) (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- Informi il medico se porta un pacemaker oppure qualsiasi altro tipo di impianto o clip metallici.
- Si sconsiglia l'uso di Gadovist ai pazienti di età inferiore ai 18 anni.

Uso di Gadovist con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. In particolare medicinali che modificano il ritmo o la frequenza del battito cardiaco

Gravidanza e allattamento

Informi il medico se è incinta o potrebbe essere incinta, perché Gadovist non deve essere somministrato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Informi il medico se sta allattando o intende farlo. L'allattamento deve essere interrotto per almeno 24 ore successive alla somministrazione di Gadovist.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di GADOVIST

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose (basata sulla quantità media somministrata ad una persona di 70 kg), cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. COME USARE GADOVIST

Gadovist viene iniettato in vena da un medico mediante un piccolo ago. Gadovist viene somministrato subito prima dell'esame di RM.

Dopo l'iniezione, lei sarà tenuto sotto osservazione per almeno 30 minuti.

La dose effettiva di Gadovist adatta per lei dipende dal suo peso corporeo e dal sito d'esame:

in linea generale è sufficiente un'unica iniezione di 0,1 millilitri di Gadovist per kg di peso corporeo (ciò significa che per una persona di 70 kg la dose sarebbe di 7 millilitri). È consentita la somministrazione di una quantità totale massima di 0,3 millilitri di Gadovist per kg di peso corporeo.

Ulteriori informazioni sulla somministrazione e la manipolazione di Gadovist sono riportate in fondo al foglio illustrativo.

Se riceve più GADOVIST di quanto deve:

È improbabile un sovradosaggio. Se ciò dovesse effettivamente accadere, il medico tratterà eventuali sintomi che si verificano. In alcuni casi il medico controllerà il corretto funzionamento del cuore e dei reni.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Gadovist può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sono elencati di seguito i possibili effetti indesiderati suddivisi secondo le rispettive categorie di probabilità:

Non comune: tali effetti si possono verificare in un numero di pazienti compreso tra 1 e 10 su 1.000.

Raro: tali effetti si possono verificare in un numero di pazienti compreso tra 1 e 10 su 10.000.

Effetti indesiderati osservati in sperimentazioni cliniche prima dell'approvazione di Gadovist:

Non comune	Raro
Mal di testa Capogiri Intorpidimento e formicolio Problemi legati al senso del gusto Nausea Dilatazione dei vasi sanguigni Dolore nel sito d'iniezione Reazione nel sito d'iniezione	Problemi legati al senso dell'olfatto Difficoltà respiratorie Vomito Orticaria Rash cutaneo Bassa pressione arteriosa Reazione di tipo allergico

Durante o dopo l'iniezione di Gadovist sono state osservate occasionalmente sensazioni di calore, di freddo o di dolore da lievi a moderate e di breve durata nel sito d'iniezione.

Gadovist può provocare dolore locale della durata anche di alcuni minuti, se iniettato fuori dalla vena.

Effetti indesiderati supplementari riportati dopo l'approvazione di Gadovist:

Raro
Arresto cardiaco, battito cardiaco rapido Perdita di coscienza, convulsioni Congiuntivite, gonfiore (edema) delle palpebre Difficoltà respiratorie (broncospasmo, gonfiore della gola), arresto respiratorio, labbra cianotiche, tosse, starnuti Gonfiore (edema) del viso, eccessiva sudorazione, prurito, arrossamento cutaneo Svenimenti, vampate di calore Sensazione di calore, sensazione generale di malessere Grave reazione di tipo allergico (shock)

Come con altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in rari casi possono verificarsi **reazioni di tipo allergico** (ipersensibilità e anafilassi), incluse gravi reazioni (shock) tali da richiedere un intervento medico immediato. I primi segnali di una grave reazione imminente possono essere un lieve gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola, tosse, prurito, naso che cola, starnuti e orticaria.

Informi immediatamente il personale del reparto RM se nota alcuni di questi sintomi oppure se ha difficoltà a respirare.

In rari casi sono state osservate reazioni di tipo allergico ritardate, vale a dire alcune ore o diversi giorni dopo la somministrazione di Gadovist. Qualora ciò dovesse accadere, informi il medico o il radiologo.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il radiologo.

5. COME CONSERVARE GADOVIST

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Tenere Gadovist fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Gadovist dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene GADOVIST

- Il principio attivo è il gadobutrolo 604,72 mg, equivalente a 1 mmol/ml
- Gli eccipienti sono calcobutrolo sodico, trometamolo, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

1 flaconcino con 7,5 ml di soluzione contiene 4535 mg di gadobutrolo.

1 flaconcino con 15 ml di soluzione contiene 9070 mg di gadobutrolo.

1 flaconcino con 30 ml di soluzione contiene 18141 mg di gadobutrolo.

1 flacone per infusione con 65 ml di soluzione contiene 39307 mg di gadobutrolo.

Descrizione dell'aspetto di GADOVIST e contenuto della confezione

Gadovist è una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido. Le confezioni contengono:

1 o 10 flaconcini con 7,5, 15 o 30 ml di soluzione iniettabile

1 o 10 flaconi per infusione con 65 ml di soluzione iniettabile (in flacone per infusione da 100 ml)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

[Completare con i dati nazionali]

Produttore:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlin, Germany
Tel.: +49 30 468-1111

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria	Gadovist
Belgio	Gadovist

Danimarca	Gadovist
Finlandia	Gadovist
Francia	Gadovist
Germania	Gadovist
Grecia	Gadovist
Irlanda	Gadovist
Italia	Gadovist
Lussemburgo	Gadovist
Paesi Bassi	Gadovist
Norvegia	Gadovist
Portogallo	Gadovist
Spagna	Gadovist
Svezia	Gadovist
Regno Unito	Gadovist

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}. [Completare con i dati nazionali]

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

- **Prima dell'iniezione**

Questo medicinale è una soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro. Deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso.

Si raccomanda di non utilizzare Gadovist in caso di marcato scolorimento, in presenza di particelle o se il contenitore risulta difettoso.

- **Manipolazione**

Flaconcini

Gadovist deve essere aspirato dal flaconcino nella siringa solo subito prima dell'uso. Il mezzo di contrasto non utilizzato per un'indagine deve essere scartato.

Grandi contenitori

Quanto segue si applica all'uso del flacone per infusione da 65 ml:

Il mezzo di contrasto deve essere somministrato tramite iniettore automatico. Il tubo che collega l'iniettore al paziente (tubo del paziente) deve essere sostituito dopo ogni esame.

Qualsiasi quantitativo di soluzione del mezzo di contrasto rimasto nel flacone, nei tubi di collegamento e in tutte le parti monouso dell'iniettore deve essere smaltito entro 8 ore. Devono essere rispettate inoltre eventuali istruzioni supplementari fornite dal produttore del rispettivo apparecchio.

La soluzione non utilizzata durante l'esame deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente. Ulteriori informazioni sull'uso di Gadovist sono fornite nel paragrafo 3 del foglio illustrativo.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Gadovist 1,0 mmol/ml soluzione iniettabile, siringa preriempita

Gadobutrolo

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o alla persona che le somministra Gadovist (il radiologo) o al personale sanitario dell'ospedale/del centro RM.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il radiologo.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è GADOVIST e a che cosa serve
2. Prima di prendere GADOVIST
3. Come usare GADOVIST
4. Possibili effetti indesiderati
6. Come conservare GADOVIST
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È GADOVIST E A CHE COSA SERVE

Gadovist è un mezzo di contrasto per la Risonanza Magnetica per Immagini (RM) del cervello, della colonna vertebrale, dei vasi sanguigni, del fegato e dei reni.

La RM è una forma di diagnostica per immagini utilizzata in campo medico, che utilizza il comportamento delle molecole d'acqua nei tessuti normali e anomali. Questa tecnica si basa su un complesso sistema di magneti e onde radio. I computer registrano l'attività, trasformandola in immagini.

Gadovist è fornito sotto forma di soluzione iniettabile per uso endovenoso. Questo medicinale è solo per uso diagnostico.

2. PRIMA DI PRENDERE GADOVIST

Non usi GADOVIST

- se è allergico (ipersensibile) al gadobutrolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Gadovist (vedere "Cosa contiene Gadovist")

Faccia attenzione con GADOVIST soprattutto

- se soffre o ha sofferto di allergie (ad es. febbre da fieno, orticaria) o asma
- se ha avuto reazioni precedenti a mezzi di contrasto
- se ha una funzionalità renale molto alterata
- se soffre di una grave malattia cardiocircolatoria
- se soffre di bassi livelli di potassio
- se lei, o qualcuno nella sua famiglia, ha mai sofferto di problemi legati al ritmo elettrico del cuore (sindrome del QT lungo)
- se ha registrato cambiamenti del ritmo o della frequenza del battito cardiaco dopo l'assunzione di medicinali
- se soffre di stati cerebrali con attacchi convulsivi o di altre malattie del sistema nervoso

Prima del trattamento con Gadovist, informi il medico se una di tali condizioni si applica al suo caso. Il medico deciderà se è possibile sottoporla o meno all'esame previsto.

- Possono verificarsi reazioni di tipo allergico dopo l'uso di Gadovist. Sono possibili gravi reazioni. Sono state osservate reazioni ritardate (dopo ore o giorni) (vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
 - Informi il medico se porta un pacemaker oppure qualsiasi altro tipo di impianto o clip metallici.
- Si sconsiglia l'uso di Gadovist ai pazienti di età inferiore ai 18 anni

Uso di Gadovist con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica. In particolare medicinali che modificano il ritmo o la frequenza del battito cardiaco.

Gravidanza e allattamento

Informi il medico se è incinta o potrebbe essere incinta, perché Gadovist non deve essere somministrato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Informi il medico se sta allattando o intende farlo. L'allattamento deve essere interrotto per almeno 24 ore successive alla somministrazione di Gadovist.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di GADOVIST

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose (basata sulla quantità media somministrata ad una persona di 70 kg), cioè è praticamente 'senza sodio'.

3. COME USARE GADOVIST

Gadovist viene iniettato in vena da un medico mediante un piccolo ago. Gadovist viene somministrato subito prima dell'esame di RM.

Dopo l'iniezione, lei sarà tenuto sotto osservazione per almeno 30 minuti.

La dose effettiva di Gadovist adatta per lei dipende dal suo peso corporeo e dal sito d'esame:

in linea generale è sufficiente un'unica iniezione di 0,1 millilitri di Gadovist per kg di peso corporeo (cioè significa che per una persona di 70 kg la dose sarebbe di 7 millilitri). È consentita la somministrazione di una quantità totale massima di 0,3 millilitri di Gadovist per kg di peso corporeo.

Ulteriori informazioni sulla somministrazione e la manipolazione di Gadovist sono riportate in fondo al foglio illustrativo.

Se riceve più GADOVIST di quanto deve:

È improbabile un sovradosaggio. Se ciò dovesse effettivamente accadere, il medico tratterà eventuali sintomi che si verificano. In alcuni casi il medico controllerà il corretto funzionamento del cuore e dei reni.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Gadovist può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si elencano di seguito i possibili effetti indesiderati suddivisi secondo le rispettive categorie di probabilità:

Non comune: tali effetti si possono verificare in un numero di pazienti compreso tra 1 e 10 su 1.000.

Raro: tali effetti si possono verificare in un numero di pazienti compreso tra 1 e 10 su 10.000.

Effetti indesiderati osservati in sperimentazioni cliniche prima dell'approvazione di Gadovist:

Non comune	Raro
Mal di testa Capogiri Intorpidimento e formicolio Problemi legati al senso del gusto Nausea Dilatazione dei vasi sanguigni Dolore nel sito d'iniezione Reazione nel sito d'iniezione	Problemi legati al senso dell'olfatto Difficoltà respiratorie Vomito Orticaria Rash cutaneo Bassa pressione arteriosa Reazione di tipo allergico

Durante o dopo l'iniezione di Gadovist sono state osservate occasionalmente sensazioni di calore, di freddo o di dolore da lievi a moderate e di breve durata nel sito d'iniezione.

Gadovist può provocare dolore locale della durata anche di alcuni minuti, se iniettato fuori dalla vena.

Effetti indesiderati supplementari riportati dopo l'approvazione di Gadovist:

Raro
Arresto cardiaco, battito cardiaco rapido Perdita di coscienza, convulsioni Congiuntivite, gonfiore (edema) delle palpebre Difficoltà respiratorie (broncospasmo, gonfiore della gola), arresto respiratorio, labbra cianotiche, tosse, starnuti Gonfiore (edema) del viso, eccessiva sudorazione, prurito, arrossamento cutaneo Svenimenti, vampate di calore Sensazione di calore, sensazione generale di malessere Grave reazione di tipo allergico (shock)

Come con altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in rari casi possono verificarsi **reazioni di tipo allergico** (ipersensibilità e anafilassi), incluse gravi reazioni (shock) tali da richiedere un intervento medico immediato. I primi segnali di una grave reazione imminente possono essere un lieve gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola, tosse, prurito, naso che cola, starnuti e orticaria.

Informi immediatamente il personale del reparto RM se nota alcuni di questi sintomi oppure se ha difficoltà a respirare.

In rari casi sono state osservate reazioni di tipo allergico ritardate, vale a dire alcune ore o diversi giorni dopo la somministrazione di Gadovist. Qualora ciò dovesse accadere, informi il medico o il radiologo.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il radiologo.

5. COME CONSERVARE GADOVIST

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Tenere Gadovist fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Gadovist dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene GADOVIST

- Il principio attivo è il gadobutrolo 604,72 mg, equivalente a 1 mmol/ml
- Gli eccipienti sono calcobutrolo sodico, trometamolo, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili

1 siringa preriempita con 5,0 ml di soluzione contiene 3023 mg di gadobutrolo.

1 siringa preriempita con 7,5 ml di soluzione contiene 4535 mg di gadobutrolo.

1 siringa preriempita con 10 ml di soluzione contiene 6047 mg di gadobutrolo.

1 siringa preriempita con 15 ml di soluzione contiene 9070 mg di gadobutrolo.

1 siringa preriempita con 20 ml di soluzione contiene 12094 mg di gadobutrolo.

Descrizione dell'aspetto di GADOVIST e contenuto della confezione

Gadovist è una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido. Le confezioni contengono:

1 o 5 siringhe preriempite con 5, 7,5, 10 ml di soluzione iniettabile (in siringa preriempita da 10 ml)

1 o 5 siringhe preriempite con 15 ml di soluzione iniettabile (in siringa preriempita da 17 ml)

1 o 5 siringhe preriempite con 20 ml di soluzione iniettabile

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

[Completare con i dati nazionali]

Produttore:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 133 42 Berlin, Germany
Tel.: +49 30 468-1111

Questo medicinale è autorizzato negli Stati Membri dello Spazio Economico Europeo con le seguenti denominazioni:

Austria	Gadovist
Belgio	Gadovist
Danimarca	Gadovist
Finlandia	Gadovist
Francia	Gadovist
Germania	Gadovist
Grecia	Gadovist
Irlanda	Gadovist
Italia	Gadovist
Lussemburgo	Gadovist
Paesi Bassi	Gadovist
Norvegia	Gadovist
Portogallo	Gadovist
Spagna	Gadovist
Svezia	Gadovist
Regno Unito	Gadovist

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}. [Completare con i dati nazionali]

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

- **Prima dell'iniezione**

Questo medicinale è una soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro. Deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso.

Si raccomanda di non utilizzare Gadovist in caso di marcato scolorimento, in presenza di particelle o se il contenitore risulta difettoso.

- **Manipolazione**

Gadovist deve essere preparato solo subito prima dell'uso. Il quantitativo di Gadovist non utilizzato durante un'indagine deve essere scartato.

La soluzione non utilizzata nel corso dell'esame deve essere smaltita in conformità alla normativa locale vigente.

Ulteriori informazioni sull'uso di Gadovist sono fornite nel paragrafo 3 del foglio illustrativo.