

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGEM DOS
MEDICAMENTOS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Concentração</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
AT - Áustria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Viena	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
AT - Áustria	Schering Austria GmbH Wienerbergstraße 41 Euro Plaza-Gebäude F/PF45 A-1121 Viena	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
BE - Bélgica	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
BE - Bélgica	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem)	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
DA - Dinamarca	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemanha	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
DA - Dinamarca	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemanha	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
DE - Alemanha	Schering Deutschland GmbH Max-Dohrn-Strasse 10 D-10589 Berlim	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Concentração</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
DE - Alemanha	Schering Deutchland GmbH Max-Dohrn-Strasse 8-10 D-10589 Berlim	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
EL - Grécia	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Atenas 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
EL - Grécia	Schering Hellas SA 466 Irakliou Ave. & 12-14 Kyprou Str. Neo Iraklio Atenas 14122	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
ES - Espanha	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
ES - Espanha	Schering España, S.A. c/ Mendez Alvaro, 55 28045 Madrid	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
FI - Finlândia	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
FI - Finlândia	Schering Oy Pansiontie 47 Post Box 415, 20101 Turku	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
FR - França	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Concentração</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	cedex				
FR - França	Schering SA, Z.I. Roubaix-Est, rue de Toufflers BP 69 F-59452 Lys-Lez-Lannoy cedex	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
IRE - Irlanda	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
IRE - Irlanda	HE Clissmann T/A Schering 72 Heather Road Dublin 18	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
IT - Itália	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
IT - Itália	Schering S.p.A. Via E. Schering, 21 I-20090 Segrate (MI)	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
LU - Luxemburgo	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Bélgica	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
LU - Luxemburgo	NV Schering S.A. J.E. Mommaertslaan, 14 1831 Machelen (Diegem) Bélgica	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
NL – Países Baixos	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Concentração</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
	1, Postbus 116 1380 AC Weesp				
NL – Países Baixos	Schering Nederland B.V, Van Houten Industriepark 1, Postbus 116 1380 AC Weesp	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
NO - Noruega	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemanha	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
NO - Noruega	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Germany	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
PT - Portugal	Schering Lusitana, Lda Estrada Nacional 249, km 15, P.O. Box 16 2725-397 Mem Martins	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
SV - Suécia	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemanha	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa
SV - Sweden	Schering AG Müllerstr. 178 D-13342 Berlin- Mitte Alemanha	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa
UK – Reino Unido	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável	Intravenosa

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Concentração</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
UK – Reino Unido	Schering Health Care Limited The Brow, Burgess Hill West Sussex RH1F 9NE	Gadovist	1 mmol/ml	Solução injectável em seringa pré-carregada	Intravenosa

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO GADOBUTROL

1. Introdução e antecedentes

O Gadovist contém gadobutrol, um complexo macrocíclico neutro de gadolínio com propriedades de contraste que é utilizado em Ressonância Magnética (RM). A RM é uma técnica amplamente utilizada na avaliação e detecção de doença hepática difusa, bem como para a caracterização subsequente de doença hepática localizada. Os agentes de contraste com base em Gd são frequentemente administrados antes de uma RM dinâmica do fígado com contraste e podem melhorar tanto a detecção como a classificação de lesões hepáticas localizadas.

Em patologias renais, as técnicas de RM têm vindo a adquirir uma maior importância, em particular quando combinadas com um agente de contraste que permite a avaliação dos diferentes estados de perfusão renal. Na sequência de uma injeção intravenosa em bólus de Gadovist é possível obter informação importante sobre a hiper- ou hipoperfusão do órgão e respectivas lesões através de uma RM, a qual permite uma melhor diferenciação dos processos patológicos e a caracterização da massa renal, bem como a identificação das fases dos tumores renais.

O Gadovist consiste em quelatos de gadolínio extracelulares não específicos de baixo peso molecular e é apresentado na formulação 1,0 mmol de gadolínio/ml e uma pressão osmótica de 1 603 mosmol/kg H₂O a 37°C. O Gadovist foi o primeiro agente de contraste paramagnético a ser desenvolvido numa solução molar de 1,0 requerendo, desta forma, uma aplicação de um volume menor a uma dosagem mais elevada.

O Gadovist 1,0 mmol/ml (INN gadobutrol) foi aprovado como “**Agente de contraste para ressonância magnética craniana e espinal**” (RM) na Alemanha, em Janeiro de 2000, e subsequentemente em Junho de 2000 na UE e na Noruega por via de um procedimento de reconhecimento mútuo. Uma extensão para a indicação “**Angiografia por ressonância magnética com contraste**” (ARM-C) seguiu-se, em Novembro de 2003.

2. Procedimento de consulta

Em Junho de 2005 iniciou-se um procedimento de reconhecimento mútuo, com a Alemanha na qualidade de Estado-Membro de referência, para uma alteração do Tipo II com o objectivo de adicionar a indicação “**RM com contraste de outras regiões do corpo: fígado, rins**” com a posologia e modo de administração/dosagem seguintes: “**RM-C de outras regiões do corpo: a dose recomendada para adultos é de 0,1 mmol por quilograma de peso corporal (mmol/kg PC). Esta é equivalente a 0,1 ml/kg PC da solução 1,0 M**”.

O procedimento de reconhecimento mútuo foi finalizado no dia 221 do procedimento, no dia 09.05.2006, com a aprovação da indicação proposta e a inclusão dos resultados de estudos de imagem do fígado e dos rins na secção 5.1. Após a aprovação, a Espanha levantou uma objecção importante relacionada com o texto da indicação, uma vez que a considerou que a indicação aprovada não reflectia nem a população estudada nos dois estudos fundamentais apresentados para esta alteração do Gadovist nem o contexto clínico para o qual o Gadovist demonstrou ter a mesma exactidão de diagnóstico que a substância utilizada como comparação.

Depois da finalização do procedimento, a Agência Espanhola do Medicamento e Produtos Medicinais desencadeou, junto do CHMP, o procedimento previsto no nº 1 do artigo 36º da Directiva 2001/83/CE (procedimento de arbitragem).

Tendo analisado os fundamentos do recurso, o CHMP, na sua reunião plenária de Maio de 2006, solicitou ao titular da AIM que comentasse a principal objecção de saúde pública e adoptou uma Lista de Perguntas. Solicitou-se ao titular da AIM a resposta às seguintes perguntas:

- 1) A indicação actual não reflecte a população estudada nos dois estudos fundamentais submetidos para esta alteração do Gadovist, nem o contexto clínico relativamente ao qual o Gadovist demonstrou a mesma exactidão de diagnóstico que a substância utilizada como comparação. Uma vez que apenas os doentes com suspeita elevada ou evidência de doença localizada no fígado ou nos rins resultante de outros testes de diagnóstico ou histopatologia foram incluídos nos dois estudos fundamentais, a

indicação aprovada deve reflectir a população estudada e não deve ser generalizável para qualquer doente sujeito a uma RM com contraste do fígado ou dos rins. Além disso, o texto da indicação deve também reflectir o contexto clínico para o qual o Gadovist demonstrou ter a mesma exactidão de diagnóstico que a substância utilizada como comparação, isto é, para localizar correctamente pelo menos uma lesão maligna do fígado ou do rim num doente individual utilizando-se imagens combinadas de RM pré- e pós-contraste.

“Ressonância magnética com contraste (RM) em doentes com forte suspeita ou evidência de doença localizada no fígado ou nos rins derivada de outros testes de diagnóstico ou de histopatologia, para localizar correctamente as lesões malignas no fígado ou no rim.”

- 2) A indicação pretendida não pode ser aprovada para a população pediátrica, com uma idade inferior a 18 anos, visto que não existem dados sobre a eficácia e a segurança do uso de Gadovist numa RM com contraste nesta população nos estudos fundamentais submetidos. O titular da AIM tem de incluir na secção 4.2 a frase seguinte:

“Gadovist não é recomendado em pessoas com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de eficácia e segurança.”

- 3) Pede-se ao titular da AIM que forneça informações sobre a utilidade clínica deste produto para a indicação requerida (directa ou indirectamente), em conformidade com o documento “Pontos a Considerar na avaliação de agentes de diagnóstico” (CPMP/EWP/1119/98). Um dos requisitos da autorização de um agente de diagnóstico é a demonstração do impacto relevante no raciocínio diagnóstico no âmbito do contexto clínico em que o teste se destina a ser utilizado, a não ser que esse impacto possa ser demonstrado de forma indirecta ou histórica. Não é claramente óbvio que uma informação de diagnóstico precisa seja, *per se*, benéfica, pelo que o pedido de autorização deve apresentar argumentos que sustentem de que a informação tem utilidade clínica, por meio de uma avaliação directa deste aspecto nos ensaios clínicos fornecidos ou nos dados históricos derivados de evidências científicas publicadas.

3. Discussão

O titular da AIM apresentou a sua resposta à Lista de Perguntas do CHMP no dia 29 de Setembro de 2006. Na sua resposta, o titular da AIM reconhece, em referência à Pergunta 1), que a população de doentes avaliada nos estudos fundamentais tem algumas limitações em comparação com a população geral de doentes que se antecipa possa ser sujeita a RM-C. Porém, estas limitações são o resultado dos requisitos metodológicos dos estudos fundamentais para demonstrar de forma adequada a eficácia de diagnóstico da RM em que o agente de contraste é o Gadovist. Com referência à Pergunta 2), o titular da AIM reconheceu que o Gadovist não foi estudado de forma adequada para qualquer das suas indicações aprovadas (incluindo a nova indicação “RM com contraste do fígado e dos rins”) em doentes com idades inferiores a 18 anos.

Tendo a resposta fornecida pelo titular da AIM sido avaliada pelos Relatores, no dia 16 de Novembro de 2006, o CHMP adoptou um Pedido de Informação Suplementar no qual se solicitava ao titular da AIM que desenvolvesse a questão da utilidade clínica e que comentasse a redacção proposta para as Indicações na secção 4.1 e a Posologia na secção 4.2 do RCM.

Na sua resposta, o titular da AIM abordou a questão da utilidade clínica comparando uma RM com contraste utilizando Gadovist com uma RM com contraste utilizando Magnevist e sublinhou a eficácia de diagnóstico do Gadovist. O titular da AIM concordou ainda com a redacção proposta pelo CHMP, que é a seguinte:

Secção 4.1 (Indicações):

“RM com contraste do fígado ou dos rins em doentes com uma suspeita elevada ou evidência de lesões localizadas, para classificar estas lesões como benignas ou malignas”.

Secção 4.2 (Posologia):

“O Gadovist não deve ser utilizado em RM com contraste do fígado ou do rim em doentes com idades inferiores a 18 anos até que a eficácia e a segurança do seu uso seja estabelecida neste grupo específico de doentes.”

4. Conclusões

Uma vez que a questão da utilidade clínica foi resolvida de forma satisfatória e que o titular da AIM concordou com a redacção proposta, o CHMP decidiu que os dados fornecidos permitem concluir que, com base nos estudos clínicos fundamentais que comparam RM com contraste utilizando Gadovist com RM com contraste utilizando Magnevist, a eficácia do Gadovist para a classificação de lesões localizadas no fígado ou nos rins como benignas ou malignas, bem como a segurança clínica do Gadovist, foram adequadamente estabelecidas.

O titular da AIM actualizou as secções 4.1 e 4.2 de acordo com os pedidos do CHMP.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que:

- o Comité, tendo considerado o procedimento previsto no nº 1 do artigo 36º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente ao Gadovist e denominações associadas especificados detalhadamente no Anexo I;
- o CHMP recomendou que a seguinte indicação adicional: ***“RM com contraste do fígado ou dos rins em doentes com uma suspeita elevada ou evidência de lesões localizadas, para classificar estas lesões como benignas ou malignas.”*** seja autorizada para o Gadovist.

O CHMP recomendou a alteração (extensão da indicação) da Autorização de Introdução no Mercado em conformidade com o Resumo das Características do Medicamento estabelecido no Anexo III para o Gadovist e designações associadas (ver Anexo I).

ANEXO III

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Gadovist 1,0 mmol/ml, solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 604,72 mg de gadobutrol (equivalente a 1,0 mmol de gadobutrol contendo 157,25 mg de gadolínio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Propriedades físico-químicas:

Osmolalidade a 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viscosidade a 37 °C: 4,96 mPa·s

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável

Líquido límpido, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética (IRM) do crânio e da coluna.

Intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética do fígado e rins em doentes com grande suspeita ou evidência de terem lesões focais, para classificar estas lesões como benignas ou malignas.

Intensificação do contraste em angiografia por ressonância magnética.

4.2 Posologia e modo de administração

Gadovist só deve ser administrado por médicos com experiência no campo da prática de IRM clínica.

- Informações gerais

A dose necessária é administrada sob a forma de injeção intravenosa em bólus. A IRM intensificada com contraste pode começar imediatamente a seguir (pouco depois da injeção, dependendo das sequências de impulsos utilizadas e do protocolo do exame).

Observam-se opacificações óptimas durante a primeira passagem arterial para a angio-RM e num período de cerca de 15 minutos após a injeção de Gadovist para indicações no SNC (o tempo depende do tipo de lesão/tecido). A intensificação do tecido dura em geral no máximo 45 minutos após a injeção de Gadovist.

As sequências de exame ponderadas em T₁ são particularmente adequadas para os exames intensificados com contraste.

A administração intravenosa de meios de contraste deve ser feita, caso seja possível, com o doente deitado. Após a administração, deve manter-se o doente sob observação pelo menos durante meia hora, uma vez que a experiência mostra que a maioria dos efeitos indesejáveis ocorre neste período.

- Posologia

- Adultos

Indicações no SNC:

A dose recomendada para adultos é de 0,1 mmol por quilograma de peso corporal (mmol/kg de peso corporal). Isto é equivalente a 0,1 ml/kg de peso corporal da solução de 1,0 M.

Caso persista uma forte suspeita clínica de lesão muito embora a IRM não suscite comentários ou nos casos em que informações mais precisas possam influenciar a terapêutica do doente, pode administrar-se outra injeção de 0,2 mmol/kg de peso corporal, no máximo, nos 30 minutos que se seguem à primeira injeção.

Intensificação do contraste em IRM do fígado e rins:

A dose recomendada para adultos é de 0,1 mmol por quilograma de peso corporal (mmol/kg de peso corporal). Isto é equivalente a 0,1 ml/kg de peso corporal da solução de 1,0 M.

Angio-RM:

Imagem de 1 campo de visão (FOV): 7,5 ml por peso corporal inferior a 75 kg, 10 ml por peso corporal de 75 kg e superior (correspondendo a 0,1-0,15 mmol/kg de peso corporal).

Imagem de > 1 campo de visão (FOV): 15 ml por peso corporal inferior a 75 kg, 20 ml por peso corporal de 75 kg e superior (correspondendo a 0,2-0,3 mmol/kg de peso corporal).

- Doentes pediátricos:

Gadovist não é recomendado em pessoas com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de eficácia e segurança.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gadovist não deverá ser utilizado em doentes com hipocaliemia não corrigida. Em doentes com doença cardiovascular grave, Gadovist deverá apenas ser administrado após avaliação cuidadosa do risco/benefício, dado que existem dados limitados até à data.

Gadovist deve ser utilizado com especial precaução nos doentes:

- com síndrome congénito de intervalo QT prolongado conhecido ou história familiar de síndrome congénito de intervalo QT prolongado
- com arritmias anteriores conhecidas após administração de medicamentos que prolongam a repolarização cardíaca
- que estejam a tomar um medicamento do qual se saiba que prolonga a repolarização cardíaca, como por exemplo, anti-arrítmico Classe III (ex. Amiodarona, sotalol)

A possibilidade de Gadovist poder causar arritmias *torsade de pointes* num doente individual não pode ser excluída (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica).

Em doentes com insuficiência renal muito grave é necessário ponderar muito cuidadosamente os benefícios em relação aos riscos pois, nestes casos, a eliminação do meio de contraste é mais demorada. Em casos particularmente graves, é aconselhável retirar o Gadovist do organismo por meio de hemodiálise extracorpórea: para remover o agente do organismo, devem ser efectuadas pelo menos 3 sessões de diálise no prazo de 5 dias a contar da injeção.

Não se observou uma diminuição das funções renais durante os ensaios clínicos realizados num número limitado de doentes. Os dados são demasiados limitados para se poder excluir a possibilidade de toxicidade renal ou agravamento da insuficiência renal.

Os requisitos normais de segurança aplicáveis à imagiologia por ressonância magnética, especialmente a exclusão de materiais ferromagnéticos, também se aplicam quando se utiliza Gadovist.

Também já foram observadas reacções de hipersensibilidade, à semelhança das reportadas com outros meios de contraste contendo gadolínio, após administração de Gadovist. Para ser possível reagir de imediato num caso de emergência, devem ter-se ao alcance da mão medicamentos e equipamento (por exemplo, tubo endotraqueal e ventilador).

Em doentes com uma predisposição alérgica, a decisão de utilizar Gadovist tem que ser tomada após uma avaliação extremamente cuidadosa da relação risco-benefício. Foram observadas em casos raros reacções anafilactóides retardadas (após horas até dias).

Tal como com outros agentes de contraste contendo gadolínio, é necessário tomar as devidas precauções em doentes com um baixo limiar de desencadeamento de crises.

Enquanto se está a injectar Gadovist nas veias com um pequeno lúmen, poderão ocorrer efeitos adversos como por exemplo vermelhidão e inchaço.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados adequados sobre a utilização de gadobutrol em mulheres grávidas. Em estudos com animais, as doses repetidas de gadobutrol apenas causaram um atraso no desenvolvimento embrionário bem como embrioletalidade, mas não teratogenicidade, a níveis de dosagem de toxicidade materna (8 a 17 vezes a dose de diagnóstico). O risco potencial de administração única nos seres humanos é desconhecido.

O Gadovist não deve ser utilizado durante a gravidez salvo quando é expressamente necessário.

A passagem de Gadovist para o leite materno não foi investigada nos seres humanos até à presente data. Quantidades mínimas de gadobutrol passam para o leite em animais (menos de 0,01% da dose administrada). A amamentação deve ser interrompida pelo menos durante 24 horas após a administração de gadobutrol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas são “raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)” a “pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)”.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

	Reacções adversas de ensaios clínicos (experiência em mais de 2900 doentes)		Reacções adversas adicionais de notificações espontâneas pós-comercialização:
Classes de Sistemas de Órgãos	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Cardiopatias			Paragem cardíaca, Taquicardia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, Tonturas, Parestesia, Disgueusia	Parosmia	Perda de consciência, Convulsão
Afecções oculares			Conjuntivite, Edema da pálpebra
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Paragem respiratória, Broncospasmo, Cianose, Edema da orofaringe, Tosse, Esternutação
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Urticária, Rash	Edema facial, Hiperidrose, Prurido, Eritema
Vasculopatias	Vasodilatação	Hipotensão	Colapso circulatório, Rubor
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injecção, Reacção no local da injecção		Sensação de calor, Mal-estar
Doenças do sistema imunitário		Reacção anafilactóide	Choque anafilactóide

Informação adicional de segurança:

Foram observadas pouco frequentemente sensações ligeiras a moderadas, de curta duração, de frio, calor ou dor no local da injecção, associadas à punção venosa ou à injecção de meio de contraste.

Sob a forma de injecção paravascular, a injecção de Gadovist pode provocar dor nos tecidos, que pode prolongar-se durante vários minutos.

Foram reportadas pouco frequentemente reacções de hipersensibilidade (ex. urticária, rash, vasodilatação) que foram maioritariamente de intensidade ligeira a moderada. Em casos raros, podem ocorrer reacções

anafilactóides que variam até ao choque. Foram observadas raramente reacções anafilactóides retardadas (após horas até dias) (ver secção 4.4).

Os doentes com uma predisposição alérgica sofrem com mais frequência do que os outros de reacções de hipersensibilidade.

4.9 Sobredosagem

A dose diária máxima experimentada em seres humanos é 1,5 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal.

Até agora não se observaram sinais de intoxicação resultante de sobredosagem durante a utilização clínica.

Devido aos potenciais efeitos do Gadovist na repolarização cardíaca, em casos de sobredosagem podem ocorrer alterações de ritmo cardíaco. É recomendada a monitorização cardiovascular (incluindo ECG) e controlo da função renal como medida de precaução.

Em caso de sobredosagem, Gadovist pode ser retirado do organismo por meio de diálise extracorporal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC: V08C A09

Meio de contraste paramagnético

O efeito de intensificação do contraste é mediado pelo gadobutrol, o complexo não iónico constituído por gadolínio(III) e o ligando macrocíclico ácido Di-hidroxi-hidroximetilpropil-tetrazociclododecano-triacético (butrol).

Em doses clínicas, o gadobutrol conduz à redução dos tempos de relaxação dos prótons na água dos tecidos. A 0,47 T (20 MHz), pH 7 e 40 °C, a eficácia paramagnética (relaxação), conforme determinado pela influência sobre o tempo de relaxação "spin-lattice" (T_1), é de cerca de $3,6 \text{ l mmol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$ e o tempo de relaxação "spin-spin" (T_2) é de cerca de $4 \text{ l mmol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$. Na gama de 0,47 a 2,0 Tesla, a relaxação evidencia apenas uma ligeira dependência da intensidade do campo magnético.

O gadobutrol não atravessa uma barreira hemato-encefálica intacta e portanto não se acumula no tecido cerebral saudável ou em lesões em que a barreira hemato-encefálica se encontra intacta. Com elevadas concentrações locais de gadobutrol nos tecidos, o efeito T_2 tem como resultado a diminuição da intensidade do sinal.

Num estudo principal de fase III do fígado, a sensibilidade média em IRM combinada pré e pós contraste para os doentes tratados com Gadovist foi de 79%, e a especificidade de 81% para a detecção da lesão e classificação de lesões suspeitas de malignidade (análise com base nos doentes).

Num estudo principal de fase III do rim, a sensibilidade média foi de 91% (análise com base nos doentes) e 85% (análise com base nas lesões) para a classificação de lesões renais benignas e malignas. A especificidade média numa análise com base nos doentes foi de 52% e numa análise com base nas lesões de 82%.

O aumento de sensibilidade de pré-contraste para IRM combinada pré e pós contraste para os doentes tratados com Gadovist foi de 33% no estudo do fígado (análise com base nos doentes) e 18% no estudo do rim (análise com base nos doentes e análise com base nas lesões). O aumento da especificidade de pré-contraste para IRM combinada pré e pós contraste foi 9% no estudo do fígado (análise com base nos doentes)

e não houve aumento na especificidade no estudo do rim (análise com base nos doentes e análise com base nas lesões).

Todos os resultados são resultados médios obtidos em estudos com ocultação na leitura do exame.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa, o gadobutrol é rapidamente distribuído no espaço extracelular. A ligação a proteínas do plasma é insignificante.

A farmacocinética do gadobutrol nos seres humanos é proporcional à dose. Até 0,4 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, o nível plasmático diminui após uma fase de distribuição inicial, com um tempo de semi-vida terminal médio de 1,8 horas (1,3 - 2,1 horas), idêntico à razão de eliminação renal. A uma dose de 0,1 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, detectaram-se em média 0,59 mmol de gadobutrol/l de plasma 2 minutos após a injeção e 0,3 mmol de gadobutrol/l de plasma 60 minutos após a injeção. No prazo de duas horas, mais de 50%, e no período de 12 horas, mais de 90% (ou 92%) da dose administrada é eliminada através da urina. A uma dose de 0,1 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, uma média de $100,3 \pm 2,6$ % da dose foi excretada no período de 72 h após a administração. Em indivíduos saudáveis, a depuração renal do gadobutrol é de 1,1 a 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ e portanto comparável à depuração renal da inulina, destacando-se o facto do gadobutrol ser eliminado principalmente por filtração glomerular. Menos de 0,1 % da dose é eliminada através das fezes. Não se detectam metabolitos no plasma nem na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos não revelaram qualquer risco para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

As dosagens repetidas em estudos toxicológicos de reprodução causaram um atraso no desenvolvimento embrionário em ratos e um aumento na embriofetividade em macacos e em coelhos apenas a níveis de dosagem de toxicidade materna (8 a 17 vezes a dose de diagnóstico). Não se sabe se estes efeitos podem ser igualmente induzidos por uma única administração.

Os efeitos cardiovasculares verificados em animais (cães) a níveis de exposição semelhantes (0,25 mmol/kg) e superiores (1,25 mmol/kg), respectivamente, aos níveis máximos de exposição clínica registaram um aumento passageiro dependente da dose na tensão arterial (5% e 10%, acima do controlo com solução salina) e na contractilidade do miocárdio (5% e 16%, acima do controlo com solução salina).

Os estudos farmacológicos de segurança cardiovascular, bem como os ensaios clínicos de fase I, deram indicações de um potencial do Gadovist, quando administrado em doses 3 a 8 vezes superiores à normalmente administrada a doentes, para bloquear os canais cardíacos de potássio e ter um efeito na repolarização cardíaca. Desta forma, a possibilidade de Gadovist poder causar arritmias *torsade de pointes* num doente individual não pode ser excluída.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Calcobutrol de sódio

Trometamol

Ácido clorídrico

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento na embalagem de venda:
3 anos.

Prazo de validade após abertura do recipiente pela primeira vez:
Qualquer solução injectável não utilizada num exame tem de ser eliminada. A estabilidade química e física durante a sua utilização foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente. De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deverá ser imediatamente utilizado. Se não for utilizado de imediato, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador, não devendo normalmente ser superiores a 24 horas a 2-8 °C, salvo se a abertura tiver ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

O que se segue aplica-se à utilização do frasco para perfusão contendo 65 ml:
Após abertura do frasco para perfusão sob condições assépticas, Gadovist mantém a sua estabilidade pelo menos durante 8 horas à temperatura ambiente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.
Precauções especiais de conservação do produto estéril após abertura são descritas na secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 frasco para injectável (vidro tipo I) com uma rolha (elastómero de clorobutilo) e uma cápsula de fecho em puro alumínio com laca interior e exterior contendo 7,5 ml, 15 ml ou 30 ml de solução injectável.

1 frasco para perfusão (vidro tipo II) com uma rolha (elastómero de clorobutilo) e uma cápsula de fecho em puro alumínio com laca interior e exterior contendo 65 ml de solução injectável.

Dimensões das embalagens:
1 e 10 frascos para injectáveis
1 e 10 frascos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O medicamento deverá ser inspeccionado visualmente antes da utilização.
Gadovist não deverá ser utilizado em caso de descoloração intensa, partículas em suspensão ou defeito no acondicionamento.
Gadovist só deve ser retirado do frasco para dentro da seringa imediatamente antes da utilização. O meio de contraste não utilizado num exame tem que ser eliminado.

Além disso, aplica-se o seguinte à utilização do frasco para perfusão contendo 65 ml:
O meio de contraste deve ser administrado por meio de um injector automático. O tubo que vai do injector para o doente (tubo do doente) tem que ser mudado após cada exame.
Qualquer solução de meio de contraste deixada no frasco, os tubos de ligação e todas as peças descartáveis do sistema do injector têm que ser eliminados ao fim de 8 horas. É necessário respeitar também rigorosamente quaisquer instruções adicionais do fabricante do equipamento.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: [A ser completado nacionalmente]

Data da renovação: 24.01.2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Gadovist 1,0 mmol/ml, solução injectável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml contém 604,72 mg de gadobutrol (equivalente a 1,0 mmol de gadobutrol contendo 157,25 mg de gadolínio).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

Propriedades físico-químicas:

Osmolalidade a 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viscosidade a 37 °C: 4,96 mPa·s

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável em seringa pré-cheia.

Líquido límpido, incolor a amarelo pálido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

Intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética (IRM) do crânio e da coluna.

Intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética do fígado e rins em doentes com grande suspeita ou evidência de terem lesões focais, para classificar estas lesões como benignas ou malignas.

Intensificação do contraste em angiografia por ressonância magnética.

4.2 Posologia e modo de administração

Gadovist só deve ser administrado por médicos com experiência no campo da prática de IRM clínica.

- Informações gerais

A dose necessária é administrada sob a forma de injeção intravenosa em bólus. A IRM intensificada com contraste pode começar imediatamente a seguir (pouco depois da injeção, dependendo das sequências de impulsos utilizadas e do protocolo do exame). Observam-se opacificações ótimas durante a primeira passagem arterial para a angio-RM e num período de cerca de 15 minutos após a injeção de Gadovist para indicações no SNC (o tempo depende do tipo de lesão/tecido). A intensificação do tecido dura em geral no máximo 45 minutos após a injeção de Gadovist.

As sequências de exame ponderadas em T₁ são particularmente adequadas para os exames intensificados com contraste.

A administração intravascular de meios de contraste deve ser feita, caso seja possível, com o doente deitado. Após a administração, deve manter-se o doente sob observação pelo menos durante meia hora, uma vez que a experiência mostra que a maioria dos efeitos indesejáveis ocorre neste período.

- Posologia

- Adultos

Indicações no SNC:

A dose recomendada para adultos é de 0,1 mmol por quilograma de peso corporal (mmol/kg de peso corporal). Isto é equivalente a 0,1 ml/kg de peso corporal da solução de 1,0 M.

Caso persista uma forte suspeita clínica de lesão muito embora a IRM não suscite comentários ou nos casos em que informações mais precisas possam influenciar a terapêutica do doente, pode administrar-se outra injeção de 0,2 mmol/kg de peso corporal, no máximo, nos 30 minutos que se seguem à primeira injeção.

Intensificação do contraste em IRM do fígado e rins:

A dose recomendada para adultos é de 0,1 mmol por quilograma de peso corporal (mmol/kg de peso corporal). Isto é equivalente a 0,1 ml/kg de peso corporal da solução de 1,0 M.

Angio-RM:

Imagem de 1 campo de visão (FOV): 7,5 ml por peso corporal inferior a 75 kg, 10 ml por peso corporal de 75 kg e superior (correspondendo a 0,1-0,15 mmol/kg de peso corporal).

Imagem de > 1 campo de visão (FOV): 15 ml por peso corporal inferior a 75 kg, 20 ml por peso corporal de 75 kg e superior (correspondendo a 0,2-0,3 mmol/kg de peso corporal).

Doentes pediátricos:

Gadovist não é recomendado em pessoas com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de eficácia e segurança.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gadovist não deverá ser utilizado em doentes com hipocaliemia não corrigida. Em doentes com doença cardiovascular grave, Gadovist deverá apenas ser administrado após avaliação cuidadosa do risco/benefício, dado que existem dados limitados até à data.

Gadovist deve ser utilizado com especial precaução nos doentes:

- com síndrome congénito de intervalo QT prolongado conhecido ou história familiar de síndrome congénito de intervalo QT prolongado
- com arritmias anteriores conhecidas após administração de medicamentos que prolongam a repolarização cardíaca
- que estejam a tomar um medicamento do qual se saiba que prolonga a repolarização cardíaca, como por exemplo, anti-arrítmico Classe III (ex. Amiodarona, sotalol)

A possibilidade de Gadovist poder causar arritmias *torsade de pointes* num doente individual não pode ser excluída (ver secção 5.3 Dados de segurança pré-clínica).

Em doentes com insuficiência renal muito grave é necessário ponderar muito cuidadosamente os benefícios em relação aos riscos pois, nestes casos, a eliminação do meio de contraste é mais demorada. Em casos particularmente graves, é aconselhável retirar o Gadovist do organismo por meio de hemodiálise extracorporeal: para remover o agente do organismo, devem ser efectuadas pelo menos 3 sessões de diálise no prazo de 5 dias a contar da injeção.

Não se observou uma diminuição das funções renais durante os ensaios clínicos realizados num número limitado de doentes. Os dados são demasiados limitados para se poder excluir a possibilidade de toxicidade renal ou agravamento da insuficiência renal.

Os requisitos normais de segurança aplicáveis à imagiologia por ressonância magnética, especialmente a exclusão de materiais ferromagnéticos, também se aplicam quando se utiliza Gadovist.

Também já foram observadas reacções de hipersensibilidade, à semelhança das referidas com outros meios de contraste contendo gadolínio, após administração de Gadovist. Para ser possível reagir de imediato num caso de emergência, devem ter-se ao alcance da mão medicamentos e equipamento (por exemplo, tubo endotraqueal e ventilador).

Em doentes com uma predisposição alérgica, a decisão de utilizar Gadovist tem que ser tomada após uma avaliação extremamente cuidadosa da relação risco-benefício. Foram observadas em casos raros reacções anafilactóides retardadas (após horas até dias).

Tal como com outros agentes de contraste contendo gadolínio, é necessário tomar as devidas precauções em doentes com um baixo limiar de desencadeamento de crises.

Enquanto se está a injectar Gadovist nas veias com um pequeno lúmen, poderão ocorrer efeitos adversos como por exemplo vermelhidão e inchaço.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Não foram realizados estudos de interacção.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados adequados sobre a utilização de gadobutrol em mulheres grávidas. Em estudos com animais, as doses repetidas de gadobutrol apenas causaram um atraso no desenvolvimento embrionário bem como embrioletalidade, mas não teratogenicidade, a níveis de dosagem de toxicidade materna (8 a 17 vezes a dose de diagnóstico). O risco potencial de administração única nos seres humanos é desconhecido.

O Gadovist não deve ser utilizado durante a gravidez salvo quando é expressamente necessário.

A passagem de Gadovist para o leite materno não foi investigada nos seres humanos até à presente data. Quantidades mínimas de gadobutrol passam para o leite em animais (menos de 0,01% da dose administrada). A amamentação deve ser interrompida pelo menos durante 24 horas após a administração de gadobutrol.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reacções adversas são “raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)” a “pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)”.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

	Reacções adversas de ensaios clínicos (experiência em mais de 2900 doentes)		Reacções adversas adicionais de notificações espontâneas pós-comercialização:
Classes de Sistemas de Órgãos	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Cardiopatias			Paragem cardíaca, Taquicardia
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, Tonturas, Parestesia, Disgueusia	Parosmia	Perda de consciência, Convulsão
Afecções oculares			Conjuntivite, Edema da pálpebra
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Paragem respiratória, Broncospasmo, Cianose, Edema da orofaringe, Tosse, Esternutação
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Urticária, Rash	Edema facial, Hiperidrose, Prurido, Eritema
Vasculopatias	Vasodilatação	Hipotensão	Colapso circulatório, Rubor
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local da injecção, Reacção no local da injecção		Sensação de calor, Mal-estar
Doenças do sistema imunitário		Reacção anafilactóide	Choque anafilactóide

Informação adicional de segurança:

Foram observadas pouco frequentemente sensações ligeiras a moderadas, de curta duração, de frio, calor ou dor no local da injecção, associadas à punção venosa ou à injecção de meio de contraste.

Sob a forma de injecção paravascular, a injecção de Gadovist pode provocar dor nos tecidos, que pode prolongar-se durante vários minutos.

Foram reportadas pouco frequentemente reacções de hipersensibilidade (ex. urticária, rash, vasodilatação) que foram maioritariamente de intensidade ligeira a moderada. Em casos raros, podem ocorrer reacções anafilactóides que variam até ao choque. Foram observadas raramente reacções anafilactóides retardadas (após horas até dias) (ver secção 4.4).

Os doentes com uma predisposição alérgica sofrem com mais frequência do que os outros de reacções de hipersensibilidade.

4.9 Sobredosagem

A dose diária máxima experimentada em seres humanos é 1,5 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal. Até agora não se observaram sinais de intoxicação resultante de sobredosagem durante a utilização clínica.

Devido aos potenciais efeitos do Gadovist na repolarização cardíaca, em casos de sobredosagem podem ocorrer alterações de ritmo cardíaco. É recomendada a monitorização cardiovascular (incluindo ECG) e controlo da função renal como medida de precaução.

Em caso de sobredosagem, Gadovist pode ser retirado do organismo por meio de diálise extracorporal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC: V08C A09

Meio de contraste paramagnético

O efeito de intensificação do contraste é mediado pelo gadobutrol, o complexo não iónico constituído por gadolínio(III) e o ligando macrocíclico ácido di-hidroxi-hidroximetilpropil-tetrazociclododecano-triacético (butrol).

Em doses clínicas, o gadobutrol conduz à redução dos tempos de relaxação dos prótons na água dos tecidos. A 0,47 T (20 MHz), pH 7 e 40 °C, a eficácia paramagnética (relaxação), conforme determinado pela influência sobre o tempo de relaxação "spin-lattice" (T_1), é de cerca de $3,6 \text{ l mmol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$ e o tempo de relaxação "spin-spin" (T_2) é de cerca de $4 \text{ l mmol}^{-1} \text{ seg}^{-1}$. Na gama de 0,47 a 2,0 Tesla, a relaxação evidencia apenas uma ligeira dependência da intensidade do campo magnético.

O gadobutrol não atravessa uma barreira hemato-encefálica intacta e portanto não se acumula no tecido cerebral saudável ou em lesões em que a barreira hemato-encefálica se encontra intacta. Com elevadas concentrações locais de gadobutrol nos tecidos, o efeito T_2 tem como resultado a diminuição da intensidade do sinal.

Num estudo principal de fase III do fígado, a sensibilidade média em IRM combinada pré e pós contraste para os doentes tratados com Gadovist foi de 79%, e a especificidade de 81% para a detecção da lesão e classificação de lesões suspeitas de malignidade (análise com base nos doentes).

Num estudo principal de fase III do rim, a sensibilidade média foi de 91% (análise com base nos doentes) e 85% (análise com base nas lesões) para a classificação de lesões renais benignas e malignas. A especificidade média numa análise com base nos doentes foi de 52% e numa análise com base nas lesões de 82%.

O aumento de sensibilidade de pré-contraste para IRM combinada pré e pós contraste para os doentes tratados com Gadovist foi de 33% no estudo do fígado (análise com base nos doentes) e 18% no estudo do rim (análise com base nos doentes e análise com base nas lesões). O aumento da especificidade de pré-contraste para IRM combinada pré e pós contraste foi 9% no estudo do fígado (análise com base nos doentes) e não houve aumento na especificidade no estudo do rim (análise com base nos doentes e análise com base nas lesões).

Todos os resultados são resultados médios obtidos em estudos com ocultação na leitura do exame.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após administração intravenosa, o gadobutrol é rapidamente distribuído no espaço extracelular. A ligação a proteínas do plasma é insignificante.

A farmacocinética do gadobutrol nos seres humanos é proporcional à dose. Até 0,4 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, o nível plasmático diminui após uma fase de distribuição inicial, com um tempo de semi-vida terminal médio de 1,8 horas (1,3 - 2,1 horas), idêntico à razão de eliminação renal. A uma dose de 0,1 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, detectaram-se em média 0,59 mmol de gadobutrol/l de plasma 2 minutos após a injeção e 0,3 mmol de gadobutrol/l de plasma 60 minutos após a injeção. No prazo de duas horas, mais de 50%, e no período de 12 horas, mais de 90% (ou 92%) da dose administrada é eliminada através da urina. A uma dose de 0,1 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, uma média de $100,3 \pm 2,6$ % da dose foi excretada no período de 72 h após a administração. Em indivíduos saudáveis, a depuração renal do gadobutrol é de 1,1 a 1,7 ml min⁻¹ kg⁻¹ e portanto comparável à depuração renal da inulina, destacando-se o facto do gadobutrol ser eliminado principalmente por filtração glomerular. Menos de 0,1 % da dose é eliminada através das fezes. Não se detectam metabolitos no plasma nem na urina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos não revelaram qualquer risco para os seres humanos com base em estudos. Dados pré-clínicos não revelaram qualquer risco para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade.

As dosagens repetidas em estudos toxicológicos de reprodução causaram um atraso no desenvolvimento embrionário em ratos e um aumento na embrioletalidade em macacos e em coelhos apenas a níveis de dosagem de toxicidade materna (8 a 17 vezes a dose de diagnóstico). Não se sabe se estes efeitos podem ser igualmente induzidos por uma única administração.

Os efeitos cardiovasculares verificados em animais (cães) a níveis de exposição semelhantes (0,25 mmol/kg) e superiores (1,25 mmol/kg), respectivamente, aos níveis máximos de exposição clínica registaram um aumento passageiro dependente da dose na tensão arterial (5% e 10%, acima do controlo com solução salina) e na contractilidade do miocárdio (5% e 16%, acima do controlo com solução salina).

Os estudos farmacológicos de segurança cardiovascular, bem como os ensaios clínicos de fase I, deram indicações de um potencial do Gadovist, quando administrado em doses 3 a 8 vezes superiores à normalmente administrada a doentes, para bloquear os canais cardíacos de potássio e ter um efeito na repolarização cardíaca. Desta forma, a possibilidade de Gadovist poder causar arritmias *torsade de pointes* num doente individual não pode ser excluída.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Calcobutrol de sódio

Trometamol

Ácido clorídrico

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade do medicamento na embalagem de venda:

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Uma seringa pré-cheia de 10 ml (vidro tipo I) com um êmbolo (elastómero de clorobutilo) e uma tampa protectora (elastómero de clorobutilo) contém 5 ml, 7,5 ml e 10 ml de solução injectável.

Uma seringa pré-cheia de 17 ml (vidro tipo I) com um êmbolo (elastómero de clorobutilo) e uma tampa protectora (elastómero de clorobutilo) contém 15 ml de solução injectável.

Uma seringa pré-cheia de 20 ml (vidro tipo I) com um êmbolo (elastómero de clorobutilo) e uma tampa protectora (elastómero de clorobutilo) contém 20 ml de solução injectável.

Dimensões das embalagens:

1 e 5 seringas pré-cheias

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

O medicamento deverá ser inspeccionado visualmente antes da utilização.

Gadovist não deverá ser utilizado em caso de descoloração intensa, partículas em suspensão ou defeito no acondicionamento.

Gadovist não deve ser preparado a não ser imediatamente antes da utilização. Gadovist não utilizado num exame tem que ser eliminado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: [A ser completado nacionalmente]

Data da renovação: 24.01.2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Caixa / Embalagem exterior

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Gadovist 1,0 mmol/ml solução injectável
Gadobutrol

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIOS(S) ACTIVO(S)

1 ml contém 604,72 mg de gadobutrol (equivalente a 1,0 mmol de gadobutrol contendo 157,25 mg de gadolínio).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Calcobutrol sódico, Trometamol, Ácido clorídrico, Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável

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(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

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

Após a primeira abertura, utilizar imediatamente no prazo de 24 horas (conservado a 2 – 8 °C).

[65 ml:]

Após a primeira abertura, utilizar imediatamente no prazo de 24 horas (conservado a 2 – 8 °C) ou no prazo de 8 h (conservado à temperatura ambiente).

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DA INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Caixa / Embalagem exterior

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Gadovist 1,0 mmol/ml solução injectável em seringas pré-cheias
Gadobutrol

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIOS(S) ACTIVO(S)

1 ml contém 604,72 mg de gadobutrol (equivalente a 1,0 mmol de gadobutrol contendo 157,25 mg de gadolínio).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Calcobutrol sódico, Trometamol, Ácido clorídrico, Água para preparações injectáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injectável em seringa pré-cheia

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(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa
Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAI(S), SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DA INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco para injectáveis de 7,5 ml

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Gadovist 1,0 mmol/ml solução injectável
Gadobutrol
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}
Após a primeira abertura, utilizar imediatamente no prazo de 24 horas (conservado a 2 – 8 °C).

4. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

7,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Seringas pré-cheias (5 ml, 7,5 ml, 10 ml)

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Gadovist 1,0 mmol/ml solução injectável em seringas pré-cheias
Gadobutrol
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP {MM/AAAA}

4. NÚMERO DO LOTE

Lote {número}

5. CONTEÚDO EM TERMOS DE PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml
7,5 ml
10 ml

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Gadovist 1,0 mmol/ml, solução injectável

Gadobutrol

Leia atentamente este folheto antes de lhe administrarem o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, consulte o médico ou a pessoa que lhe administra Gadovist (o radiologista) ou a equipa hospitalar/centro de IRM.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou radiologista.

Neste folheto:

1. O que é GADOVIST e para que é utilizado
2. Antes de lhe ser administrado GADOVIST
3. Como utilizar GADOVIST
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar GADOVIST
6. Outras informações

1. O QUE É GADOVIST E PARA QUE É UTILIZADO

Gadovist é um meio de contraste para imagiologia por ressonância magnética (IRM) do cérebro, coluna, vasos, fígado e rins.

A IRM é uma forma de imagiologia para diagnóstico médico que usa o comportamento das moléculas de água nos tecidos normais e anormais. Isto é feito mediante a utilização de um sistema complexo de ímanes e ondas de rádio. Os computadores registam a actividade e traduzem-na em imagens.

É fornecido na forma de solução injectável intravenosa. Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

2. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO GADOVIST

Não utilize GADOVIST

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao gadobutrol ou a qualquer outro componente de Gadovist (ver “Qual a composição de Gadovist”)

Tome especial cuidado com GADOVIST

- se sofrer ou tiver sofrido de uma alergia (p. ex., febre dos fenos, urticária) ou asma
- se tiver tido uma reacção anterior a meios de contraste
- se tiver uma função hepática muito fraca
- se tiver uma doença cardíaca ou vascular grave
- se sofrer de níveis baixos de potássio
- se você ou alguém da sua família tiver tido problemas com o ritmo eléctrico do coração (síndrome do QT longo)
- se tiver tido alterações no ritmo ou na frequência do seu batimento cardíaco após ter tomado medicamentos
- se sofrer de doenças cerebrais com convulsões ou de outras doenças do sistema nervoso

Antes do tratamento com Gadovist, consulte o seu médico se algum destes pontos se aplicar a si. O seu médico decidirá se o exame planeado é possível ou não.

- Podem ocorrer reacções do tipo alérgico após a utilização de Gadovist. São possíveis reacções graves. Foram observadas reacções tardias (após horas ou dias) (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).

- Informe o seu médico se tiver um *pacemaker* cardíaco ou se tiver implantes ou clips que contenham ferro no seu corpo.

Se tiver menos de 18 anos de idade, a utilização de Gadovist não é recomendada.

Utilizar GADOVIST com outros medicamentos

Informe o seu médico se estiver a tomar ou se tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Estes incluem especialmente medicamentos que alteram o ritmo ou a frequência do batimento cardíaco.

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico se estiver grávida ou puder estar, visto que Gadovist não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja considerado absolutamente necessário.

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou pretender amamentar. O aleitamento deve ser interrompido durante, pelo menos, 24 horas a seguir à administração de Gadovist.

Informações importantes sobre alguns componentes de Gadovist

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose (com base na quantidade média administrada a uma pessoa com o peso de 70 kg), i.e., essencialmente ‘isento de sódio’.

3. COMO UTILIZAR GADOVIST

Gadovist é injectado por um médico numa veia mediante uma pequena agulha. Gadovist será administrado imediatamente antes do seu exame de IRM.

Após a injeção, será observado durante, pelo menos, 30 minutos.

A dose de Gadovist efectivamente adequada para si depende do seu peso corporal e da região do exame:

Uma injeção única de 0,1 mililitro de Gadovist por kg de peso corporal é geralmente suficiente (isto significa que para uma pessoa que pese 70 kg a dose seria de 7 mililitros). A quantidade total de 0,3 mililitro de Gadovist por kg de peso corporal pode ser administrada como dose máxima.

Mais informação relacionada com a administração e a manipulação de Gadovist é fornecida no final deste folheto.

Se lhe for administrado mais GADOVIST do que deveria

A sobredosagem é improvável. Se isto acontecer, o médico tratará os sintomas consequentes. Em alguns casos poderá verificar se o seu coração e os seus rins estão a funcionar adequadamente.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, Gadovist pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

De seguida listamos os efeitos secundários possíveis por ordem de probabilidade, utilizando as seguintes categorias:

Pouco frequentes: entre 1 e 10 em cada 1000 doentes podem sentir estes efeitos.

Raros: entre 1 e 10 em cada 10.000 doentes podem sentir estes efeitos.

Efeitos secundários observados em ensaios clínicos antes da aprovação de Gadovist:

Pouco frequentes	Raros
Cefaleia	Problemas com o olfacto
Tonturas	Dificuldades respiratórias
Entorpecimento ou formiguento	Vómitos
Problemas com o paladar	Urticária (erupção tipo irritação)
Náuseas (sentir-se enjoado)	Erupções cutâneas
Dilatação dos vasos sanguíneos	Pressão arterial baixa
Dor no local da injeção	Reacção do tipo alérgica
Reacção no local da injeção	

Sensações ligeiras a moderadas de curta duração de frio, calor ou dor no local da injeção foram observadas com pouca frequência durante ou após a injeção de Gadovist.

Gadovist pode causar dor local que dura até vários minutos se for injectado ao lado da veia.

Efeitos secundários adicionais que foram descritas após a aprovação de Gadovist:

Raros
Paragem cardíaca, batimento cardíaco rápido
Perda de consciência, convulsão
Conjuntivite, inchaço (edema) da pálpebra
Dificuldades respiratórias (brôncoespasmo, inchaço da garganta), paragem respiratória, lábios azuis, tosse, espirros
Inchaço (edema) da face, sudorese excessiva, comichão, vermelhidão da pele
Desmaios, rubor
Sensação de calor, sensação geral de mal-estar
Reacção do tipo alérgica grave (choque)

Como os demais meios de contraste que contêm gadolínio, em casos raros podem ocorrer **reações do tipo alérgico** (hipersensibilidade e anafilaxia), incluindo reacções graves (choque) que podem necessitar de uma intervenção médica imediata. Um ligeiro inchaço da face, lábios, língua ou garganta, tosse, comichão, nariz a pingar, espirros e urticária (erupção tipo irritação) podem ser os primeiros sinais de que está a acontecer uma reacção grave.

Informe a equipa do departamento de IRM se tiver algum destes sinais ou se sentir dificuldades em respirar.

Em casos raros foram observadas reacções do tipo alérgico tardias horas a vários dias após a administração de Gadovist. Se isto acontecer, informe o seu médico ou radiologista.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou radiologista.

5. COMO CONSERVAR GADOVIST

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Gadovist após o prazo de validade impresso no rótulo a seguir a EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de GADOVIST

- A substância activa é gadobutrol 604,72 mg correspondente a 1 mmol/ml
- Os outros componentes são calcobutrol sódico, trometamol, hidróxido de sódio e água para preparações injectáveis

1 frasco para injectáveis de 7,5 ml de solução contém 4535 mg de gadobutrol.

1 frasco para injectáveis de 15 ml de solução contém 9070 mg de gadobutrol.

1 frasco para injectáveis de 30 ml de solução contém 18141 mg de gadobutrol.

1 frasco de perfusão de 65 ml de solução contém 39307 mg de gadobutrol.

Qual o aspecto de GADOVIST e conteúdo da embalagem

Gadovist é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido O conteúdo das embalagens é:

1 ou 10 frascos para injectáveis de 7,5, 15 ou 30 ml de solução injectável

1 a 10 frascos para perfusão de 65 ml de solução injectável (em frasco de perfusão de 100 ml)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

[A ser completado nacionalmente]

Fabricante:

Schering AG
Müllerstrasse 178
D - 13342 Berlim, Alemanha
Telefone: +49 30 468-1111

Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEE sob os seguintes nomes:

Áustria	Gadovist
Bélgica	Gadovist
Dinamarca	Gadovist
Finlândia	Gadovist
França	Gadovist
Alemanha	Gadovist

Grécia	Gadovist
Irlanda	Gadovist
Itália	Gadovist
Luxemburgo	Gadovist
Países Baixos	Gadovist
Noruega	Gadovist
Portugal	Gadovist
Espanha	Gadovist
Suécia	Gadovist
Reino Unido	Gadovist

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }. [A preencher no país]

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

- **Antes de injectar**

Este medicamento é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido. Deverá ser inspeccionado visualmente antes da utilização.

Gadovist não deve ser utilizado em caso de descoloração grave, ocorrência de matérias particuladas ou um recipiente defeituoso.

- **Manipulação**

Frascos para injectáveis

Gadovist só deve ser retirado do frasco para dentro da seringa imediatamente antes de utilizar. O meio de contraste não utilizado num exame deve ser eliminado.

Recipientes de grande volume

Para além disso, aplica-se o seguinte na utilização do frasco de perfusão contendo 65 ml:

O meio de contraste deve ser administrado por meio de um injector automático. O tubo do injector para o doente (tubo do doente) deve ser substituído após cada exame.

Qualquer solução de meio de contraste que reste no frasco, os tubos de ligação e todas as partes descartáveis do sistema injector devem ser eliminados num prazo de 8 horas. As instruções adicionais do fabricante do respectivo equipamento também devem ser rigorosamente cumpridas.

Alguma parte da solução não utilizada num exame deve ser eliminada de acordo com os requisitos locais.

Mais informação relacionada com a utilização de Gadovist é fornecida na secção 3 do folheto.

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Gadovist 1,0 mmol/ml, solução injectável, seringa pré-cheia

Gadobutrol

Leia atentamente este folheto antes de lhe administrarem o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, consulte o seu médico ou a pessoa que lhe administra Gadovist (o radiologista) ou a equipa hospitalar/centro de IRM.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou radiologista.

Neste folheto:

1. O que é GADOVIST e para que é utilizado
2. Antes de lhe ser administrado GADOVIST
3. Como utilizar GADOVIST
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar GADOVIST
6. Outras informações

1. O QUE É GADOVIST E PARA QUE É UTILIZADO

Gadovist é um meio de contraste para imagiologia por ressonância magnética (IRM) do cérebro, coluna, vasos, fígado e rins.

A IRM é uma forma de imagiologia para diagnóstico médico que usa o comportamento das moléculas de água nos tecidos normais e anormais. Isto é feito mediante a utilização de um sistema complexo de ímanes e ondas de rádio. Os computadores registam a actividade e traduzem-na em imagens.

É fornecido na forma de solução injectável intravenosa. Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.

2. ANTES DE LHE SER ADMINISTRADO GADOVIST

Não utilize GADOVIST

- se tem alergia (hipersensibilidade) ao gadobutrol ou a qualquer outro componente de Gadovist listado (ver “Qual a composição de Gadovist”)

Tome especial cuidado com GADOVIST

- se sofrer ou tiver sofrido de uma alergia (p. ex., febre dos fenos, urticária) ou asma
- se tiver tido uma reacção anterior a meios de contraste
- se tiver uma função hepática muito fraca
- se tiver uma doença cardíaca ou vascular grave
- se sofrer de níveis baixos de potássio
- se você ou alguém da sua família tiver tido problemas com o ritmo eléctrico do coração (síndrome do QT longo)
- se tiver tido alterações no ritmo ou na frequência do seu batimento cardíaco após ter tomado medicamentos
- se sofrer de doenças cerebrais com convulsões ou de outras doenças do sistema nervoso

Antes do tratamento com Gadovist, consulte o seu médico se algum destes pontos se aplicar a si. O seu médico decidirá se o exame planeado é possível ou não.

- Podem ocorrer reacções do tipo alérgico após a utilização de Gadovist. São possíveis reacções graves. Foram observadas reacções tardias (após horas ou dias) (ver secção 4 “Efeitos secundários possíveis”).
- Informe o seu médico se tiver um *pacemaker* cardíaco ou se tiver implantes ou clips que contenham ferro no seu corpo.

Se tiver menos de 18 anos de idade, a utilização de Gadovist não é recomendada.

Utilizar GADOVIST com outros medicamentos

Informe o seu médico se estiver a tomar ou se tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. Estes incluem especialmente medicamentos que alteram o ritmo ou a frequência do batimento cardíaco.

Gravidez e aleitamento

Informe o seu médico se estiver grávida ou puder estar, visto que Gadovist não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja considerado absolutamente necessário.

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou pretender amamentar. O aleitamento deve ser interrompido durante, pelo menos, 24 horas a seguir à administração de Gadovist.

Informações importantes sobre alguns componentes de GADOVIST

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose (com base na quantidade média administrada a uma pessoa com o peso de 70 kg), i.e., essencialmente ‘isento de sódio’.

3. Como utilizar GADOVIST

Gadovist é injectado por um médico numa veia mediante uma pequena agulha. Gadovist será administrado imediatamente antes do seu exame de IRM.

Após a injeção, será observado durante, pelo menos, 30 minutos.

A dose de Gadovist efectivamente adequada para si depende do seu peso corporal e da região do exame:

Uma injeção única de 0,1 mililitro de Gadovist por kg de peso corporal é geralmente suficiente (isto significa que para uma pessoa que pese 70 kg a dose seria de 7 mililitros). A quantidade total de 0,3 mililitros de Gadovist por kg de peso corporal pode ser administrada como dose máxima.

Mais informação relacionada com a administração e a manipulação de Gadovist é fornecida no final deste folheto.

Se lhe for administrado mais GADOVIST do que deveria

A sobredosagem é improvável. Se isto acontecer, o médico tratará os sintomas consequentes. Em alguns casos poderá verificar se o seu coração e os seus rins estão a funcionar adequadamente.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, Gadovist pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

De seguida listamos os efeitos secundários possíveis por ordem de probabilidade, utilizando as seguintes categorias:

Pouco frequentes: entre 1 e 10 em cada 1000 doentes podem sentir estes efeitos.

Raros: entre 1 e 10 em cada 10.000 doentes podem sentir estes efeitos.

Efeitos secundários observados em ensaios clínicos antes da aprovação de Gadovist:

Pouco frequentes	Raros
Cefaleia	Problemas com o olfacto
Tonturas	Dificuldades respiratórias
Entorpecimento ou formigueiro	Vómitos
Problemas com o paladar	Urticária (erupção tipo irritação)
Náuseas (sentir-se enjoado)	Erupções cutâneas
Dilatação dos vasos sanguíneos	Pressão arterial baixa
Dor no local da injeção	Reacção do tipo alérgica
Reacção no local da injeção	

Sensações ligeiras a moderadas de curta duração de frio, calor ou dor no local da injeção foram observadas com pouca frequência durante ou após a injeção de Gadovist.

Gadovist pode causar dor local que dura até vários minutos se for injectado ao lado da veia.

Efeitos secundários adicionais que foram descritas após a aprovação de Gadovist:

Raros
Paragem cardíaca, batimento cardíaco rápido
Perda de consciência, convulsão
Conjuntivite, inchaço (edema) da pálpebra
Dificuldades respiratórias (brôncoespasmo, inchaço da garganta), paragem respiratória, lábios azuis, tosse, espirros
Inchaço (edema) da face, sudação excessiva, comichão, vermelhidão da pele
Desmaios, rubor
Sensação de calor, sensação geral de mal-estar
Reacção do tipo alérgica grave (choque)

Como os demais meios de contraste que contêm gadolínio, em casos raros podem ocorrer **reações do tipo alérgico** (hipersensibilidade e anafilaxia), incluindo reacções graves (choque) que podem necessitar de uma intervenção médica imediata. Um ligeiro inchaço da face, lábios, língua ou garganta, tosse, comichão, nariz a pingar, espirros e urticária (erupção tipo irritação) podem ser os primeiros sinais de que está a acontecer uma reacção grave.

Informe a equipa do departamento de IRM se tiver algum destes sinais ou se sentir dificuldades em respirar.

Em casos raros foram observadas reacções do tipo alérgico tardias horas a vários dias após a administração de Gadovist. Se isto acontecer, informe o seu médico ou radiologista.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou radiologista.

5. COMO CONSERVAR GADOVIST

Não são necessárias precauções especiais de conservação.

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Gadovist após o prazo de validade impresso no rótulo a seguir a EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de GADOVIST

- A substância activa é gadobutrol 604,72 mg correspondente a 1 mmol/ml
- Os outros componentes são calcobutrol sódico, trometamol, hidróxido de sódio e água para preparações injectáveis

1 seringa pré-cheia de 5,0 ml de solução contém 3023 mg de gadobutrol.

1 seringa pré-cheia de 7,5 ml de solução contém 4535 mg de gadobutrol.

1 seringa pré-cheia de 10 ml de solução contém 6047 mg de gadobutrol.

1 seringa pré-cheia de 15 ml de solução contém 9070 mg de gadobutrol.

1 seringa pré-cheia de 20 ml de solução contém 12094 mg de gadobutrol.

Qual o aspecto de GADOVIST e conteúdo da embalagem

Gadovist é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido O conteúdo das embalagens é:

1 ou 5 seringas pré-cheias com 5, 7,5, 10 ml de solução injectável (em seringa pré-cheia de 10 ml)

1 ou 5 seringas pré-cheias com 15 ml de solução injectável (em seringa pré-cheia de 17 ml)

1 ou 5 seringas pré-cheias de 20 ml de solução injectável.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

[A ser completado nacionalmente]

Fabricante:

Schering AG

Müllerstrasse 178

D - 133 42 Berlim, Alemanha

Telefone: +49 30 468-1111

Este medicamento está autorizado nos Estados Membros do EEE sob os seguintes nomes:

Áustria	Gadovist
Bélgica	Gadovist
Dinamarca	Gadovist
Finlândia	Gadovist
França	Gadovist

Alemanha	Gadovist
Grécia	Gadovist
Irlanda	Gadovist
Itália	Gadovist
Luxemburgo	Gadovist
Países Baixos	Gadovist
Noruega	Gadovist
Portugal	Gadovist
Espanha	Gadovist
Suécia	Gadovist
Reino Unido	Gadovist

Este folheto foi aprovado pela última vez em { MM/AAAA }. [A ser preenchido no país]

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos e aos profissionais dos cuidados de saúde:

- Antes de injectar

Este medicamento é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido. Deverá ser inspeccionado visualmente antes da utilização.

Gadovist não deve ser utilizado em caso de descoloração grave, ocorrência de matérias particuladas ou um recipiente defeituoso.

- Manipulação

Gadovist só deve ser preparado imediatamente antes de utilizar. O Gadovist não utilizado num exame deve ser eliminado.

Alguma parte da solução não utilizada num exame deve ser eliminada de acordo com os requisitos locais. Mais informação relacionada com a utilização de Gadovist é fornecida na secção 3 do folheto.