

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Gadovist 1,0 mmol/ml solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Para utilização em dose única:

1 frasco para injetáveis de 2 ml contém 1209,44 mg de gadobutrol,
1 frasco para injetáveis de 7,5 ml contém 4535,4 mg de gadobutrol,
1 frasco para injetáveis de 15 ml contém 9070,8 mg gadobutrol,

Para utilização em dose única ou em múltiplos doentes:

1 frasco para injetáveis de 30 ml contém 18141,6 mg de gadobutrol.
1 frasco de 65 ml contém 39306,8 mg de gadobutrol.

Excipientes com efeito conhecido: 1 ml contém 0,00056 mmol (equivalente a 0,013 mg) de sódio (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável

Líquido límpido, incolor a amarelo pálido.

Propriedades físico-químicas:

Osmolalidade a 37 °C: 1603 mOsm/kg H₂O

Viscosidade a 37 °C: 4,96 mPa×s

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico. Gadovist está indicado em adultos e crianças de todas as idades (incluindo neonatos de termo) para a:

- 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 elevada suspeita ou evidência de lesões focais, de forma a classificar estas lesões como benignas ou malignas.

- Intensificação do contraste em angiografia por ressonância magnética (Angio-RM).

Gadovist pode também ser utilizado em imagiologia por ressonância magnética de patologias de todo o organismo.

Facilita a visualização de estruturas anormais ou lesões e ajuda na diferenciação entre tecidos saudáveis e patológicos.

Gadovist deve ser utilizado apenas quando a informação de diagnóstico for essencial, e não está disponível com imagiologia por ressonância magnética (IRM) não intensificada.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Modo de administração

O medicamento é apenas para administração intravenosa.

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

Observa-se intensificação do sinal ótimo 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).

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

A administração intravascular de agentes 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 (ver secção 4.4).

Instruções de utilização:

Apresentações apenas para utilização em dose única: frascos de 2 ml, 7,5 ml e 15 ml.

Apresentações para utilização em dose única ou em múltiplos doentes: frascos de 30 ml e garrafas de 65 ml. Para utilização em múltiplos doentes, Gadovist deve ser administrado em conjunto com um injetor automático aprovado para utilização em múltiplos doentes.

Para obter instruções sobre a preparação e administração do medicamento, consulte a secção 6.6.

Posologia

Deve utilizar-se a dose mais baixa capaz de proporcionar uma intensificação suficiente para fins de diagnóstico. A dose deve ser calculada com base no peso corporal do doente e não deve exceder a dose recomendada por quilograma de peso corporal detalhada nesta secção.

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 a 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 uma outra injeção de, no máximo, 0,2 ml/kg de peso corporal, nos 30 minutos que se seguem à primeira injeção.

No mínimo pode ser administrada uma dose de 0,075 mmol de gadobutrol por kg de peso corporal (equivalente a 0,075 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para a imagiologia do SNC (ver secção 5.1).

Imagiologia por ressonância magnética de todo o organismo (exceto em angiografia por ressonância magnética)

De um modo geral, a administração de 0,1 ml de Gadovist por Kg de peso corporal é suficiente para responder à questão clínica.

Angio-RM

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

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

Populações Especiais

Compromisso renal

Gadovist só deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73m²) e em doentes em período peri-operatório de transplante hepático após uma cuidadosa avaliação do risco/benefício e se a informação de diagnóstico considerada essencial não for disponibilizada pela IRM sem intensificação de contraste (ver secção 4.4). Caso seja necessário utilizar Gadovist, a dose não deve exceder 0,1 mmol/kg de peso corporal. Não deve ser utilizada mais do que uma dose durante um exame. Devido à inexistência de informação acerca da administração repetida de Gadovist, as injeções não devem ser repetidas, exceto se o intervalo entre as injeções for de pelo menos 7 dias.

População pediátrica

A dose recomendada, para crianças de todas as idades (incluindo neonatos de termo) é de 0,1 mmol de gadobutrol por Kg de peso corporal (equivalente a 0,1 ml de Gadovist por Kg de peso corporal) para todas as indicações (ver secção 4.1).

Neonatos até 4 semanas de idade e crianças até 1 ano de idade

Devido à função renal ser imatura nos neonatos até 4 semanas de idade e em crianças até 1 ano de idade, Gadovist apenas deve ser utilizado nestes doentes após uma ponderação cuidadosa numa dose que não exceda 0,1 mmol/Kg de peso corporal. Não deve ser utilizada mais do que uma dose durante o exame. Devido à ausência de informação sobre administração repetida, as injeções de Gadovist não devem ser repetidas exceto se o intervalo entre as injeções for de pelo menos 7 dias.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Não se considera necessário qualquer ajuste de dose. Devem ser tomadas precauções nos doentes idosos (ver secção 4.4).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O gadobutrol não pode ser utilizado por via intratecal. Foram notificados casos graves, potencialmente fatais e fatais, principalmente com reações neurológicas (p. ex., coma, encefalopatia, convulsões), com a utilização por via intratecal.

Durante a administração intravenosa de Gadovist nas veias de pequeno lúmen, poderão ocorrer efeitos adversos como, por exemplo, vermelhidão e tumefacção.

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

Reações de hipersensibilidade ou outras reações idiossincráticas

Tal como com outros agentes de contraste administrados por via intravenosa, o Gadovist pode estar relacionado com reações anafilactóides/ hipersensibilidade ou outras reações idiossincráticas (*por ex. síndrome de dificuldade respiratória aguda/ edema pulmonar dentro e fora do contexto de reações de hipersensibilidade*) que se caracterizam por manifestações cardiovasculares, respiratórias ou cutâneas e podendo ocorrer reações graves incluindo choque. Em geral, doentes com doença cardiovascular são mais suscetíveis a reações de hipersensibilidade graves ou mesmo fatais.

O risco de reações de hipersensibilidade pode ser maior nas seguintes situações:

- reação prévia a agentes de contraste
- história de asma brônquica
- história de doenças alérgicas

Em doentes com predisposição alérgica a decisão de utilizar Gadovist tem de ser realizada após uma avaliação especialmente cuidadosa da razão benefício-risco.

A maioria destas reações ocorre no período de meia hora após a administração. Por este motivo, recomenda-se manter o doente em observação após o procedimento.

É necessário dispor de medicação para o tratamento de reações de hipersensibilidade ou outras reações idiossincráticas assim como estar preparado para a instituição de medidas de emergência (ver secção 4.2).

As reações tardias (horas até vários dias mais tarde) foram raramente observadas (ver secção 4.8).

Função renal comprometida

Antes da administração de Gadovist, é recomendado que todos os doentes sejam submetidos a um despiste da disfunção renal mediante a realização de testes laboratoriais.

Foram notificados casos de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) associada à utilização de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em doentes com compromisso renal grave agudo ou crónico (TFG < 30 ml/min/1,73m²). Os doentes submetidos a um transplante hepático estão numa situação de risco particular já que, neste grupo, a incidência de insuficiência renal aguda é alta.

Dada a possibilidade de ocorrência de FSN com Gadovist, este medicamento só deve ser utilizado em doentes com compromisso renal grave e em doentes em período peri-operatório de transplante hepático após uma cuidadosa avaliação do risco/benefício e se a informação de diagnóstico for considerada essencial e não for disponibilizada pela IRM sem intensificação de contraste.

A realização de hemodiálise pouco tempo após a administração de Gadovist poderá ser útil para eliminar Gadovist do organismo. Contudo, não existem evidências que suportem o início de hemodiálise para a prevenção ou tratamento da FSN em doentes que ainda não fazem hemodiálise.

Neonatos e crianças

Devido à função renal ser imatura nos neonatos até 4 semanas de idade e crianças até 1 ano de idade, Gadovist apenas deve ser utilizado nestes doentes após uma ponderação cuidadosa.

Idosos

Na medida em que a depuração renal de gadobutrol pode estar comprometida nos idosos, é particularmente importante proceder ao despiste da disfunção renal nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

Perturbações convulsivas

Tal como com outros agentes de contraste contendo gadolínio, é necessário tomar precauções especiais em doentes com um baixo limiar para o desencadeamento de convulsões.

Excipientes

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., é praticamente 'isento de sódio'.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados decorrentes da utilização de meios de contraste à base de gadolínio, incluindo gadobutrol em mulheres grávidas, são limitados. O gadolínio pode atravessar a placenta. Desconhece-se se a exposição ao gadolínio está associada a efeitos adversos no feto. Os estudos com animais mostraram toxicidade reprodutiva com doses elevadas repetidas (ver secção 5.3).

O Gadovist não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija o uso de gadobutrol.

Amamentação

Os agentes de contraste contendo gadolínio são excretados no leite materno em quantidades muito pequenas (ver secção 5.3). Em doses clínicas, não se prevêem efeitos no lactente devido à pequena quantidade excretada no leite e à sua má absorção intestinal. A decisão de continuar ou suspender o aleitamento por um período de 24 horas após a administração de Gadovist, deve ficar ao critério do médico e da mãe a amamentar.

Fertilidade

Estudos em animais não indicam compromisso da fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

O perfil de segurança global do Gadovist tem por base dados em mais de 6.300 doentes em ensaios clínicos e na vigilância pós-comercialização.

As reações adversas mais graves observadas com mais frequência ($\geq 0,5\%$) em doentes aos quais é administrado Gadovist são cefaleias, náuseas e tonturas.

A maioria das reações adversas graves em doentes aos quais é administrado Gadovist são paragem cardíaca, síndrome de dificuldade respiratória aguda/ edema pulmonar e reações anafilactóides graves (incluindo paragem respiratória e choque anafilático).

As reações anafilactóides ou outras reações idiossincráticas tardias (horas até vários dias mais tarde) foram raramente observadas (ver secção 4.4).

A maioria dos efeitos indesejáveis foi de intensidade ligeira a moderada.

As reações adversas observadas com Gadovist são apresentadas na tabela abaixo. São classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos (MedDRA). O termo MedDRA mais adequado é utilizado para descrever uma determinada reação e os seus sinónimos e situações relacionadas.

As reações adversas de ensaios clínicos são classificadas de acordo com as suas frequências. As classes de frequências estão definidas de acordo com a seguinte convenção: frequentes: $\geq 1/100$, $<1/10$; pouco frequentes: $\geq 1/1.000$, $<1/100$; raros $\geq 1/10.000$; $<1/1.000$. As reações adversas identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização e para as quais a frequência não pode ser calculada são listadas abaixo como “desconhecido”.

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

Tabela 1: Reações adversas notificadas nos ensaios clínicos ou durante a vigilância pós-comercialização em doentes tratados com Gadovist

| Classes de Sistemas de Órgãos | Frequência | | | |
|--------------------------------------|------------|---|-------|---------------|
| | Frequentes | Pouco frequentes | Raros | Desconhecidos |
| Doenças do sistema imunitário | | Hipersensibilidade/ reação anafilactóide*#(p.ex.: choque anafilactóide§*, colapso circulatório§*, paragem respiratória§*, broncospasmo§, cianose§, edema orofaríngeo§*, edema da laringe§, hipotensão*, aumento da pressão arterial§, dor torácica§, urticária, edema facial, angioedema§, conjuntivite§, edema | | |

| | | | | |
|---|-----------|---|--|---|
| | | palpebral, afrontamento, hiperidrose§, tosse§, esternutação§, sensação de ardor§, palidez§) | | |
| Doenças do sistema nervoso | Cefaleias | Tonturas, Disgeusia, Parestesia | Perda de consciência*, Convulsão, Parosmia | |
| Cardiopatias | | | Taquicardia, Palpitações | Paragem cardíaca* |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino | | Dispneia* | | Síndrome de dificuldade respiratória aguda (ARDS)* ¹ Edema pulmonar* ¹ |
| Doenças gastrointestinais | Náuseas | Vómitos | Boca seca | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos | | Eritema, Prurido (incluindo prurido generalizado), Erupção cutânea (incluindo erupção generalizada macular, papular, prurítica) | | Fibrose Sistémica Nefrogénica (FSN) |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | | Reação no local da injeção ⁰ Sensação de calor | Mal-estar geral, Sensação de frio | |

¹ Estas RAMs foram notificadas dentro e fora do contexto de reações de hipersensibilidade.

* Nesta RAM existem notificações de risco de vida e/ou desfechos fatais.

Nenhum dos sintomas individuais de RAMs, identificados em ensaios clínicos e mencionados sob reações de hipersensibilidade/reações anafilactóides, atingiu uma frequência superior a rara (exceto urticária).

§ Reações de hipersensibilidade/anafilactóides identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização (frequência desconhecida)

⁰ Reações nos locais de injeção (vários tipos) incluem os seguintes termos: extravasamento no local de injeção, queimadura no local de injeção, frio no local de injeção, calor no local de injeção, eritema ou erupção cutânea no local da injeção, dor no local da injeção, hematoma no local da injeção.

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

Foram notificados casos isolados de fibrose sistémica nefrogénica (FSN) com Gadovist (ver secção 4.4).

Após a administração de Gadovist foram observadas flutuações dos parâmetros da função renal incluindo aumentos da creatinina sérica.

População pediátrica

Com base em dois estudos de fase I/III de dose única em 138 indivíduos com idades entre 2-17 anos e em 44 indivíduos com idades entre 0-<2 anos (ver secção 5.1), a frequência, tipo e gravidade das reações adversas em crianças de todas as idades (incluindo neonatos de termo) são consistentes com o perfil conhecido de reações adversas nos adultos. Isto foi confirmado num estudo de fase IV incluindo mais de 1100 doentes pediátricos e na vigilância pós-comercialização

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

Até agora não foram notificados sinais de intoxicação resultante de sobredosagem durante a utilização clínica.

No caso de uma sobredosagem inadvertida, é recomendada a monitorização cardiovascular (incluindo ECG) e controlo da função renal como medida de precaução.

Em caso de sobredosagem, em doentes com insuficiência renal, Gadovist pode ser removido por hemodiálise. Após 3 sessões de hemodiálise, aproximadamente 98% do agente é removido do organismo. Contudo, não existem evidências de que a hemodiálise seja adequada para a prevenção da fibrose sistémica nefrogénica (FSN).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 19.2 – Meios de diagnóstico. Meios de contraste para imagem em ressonância magnética,

Código ATC: V08C A09

Mecanismo de ação

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

Efeitos farmacodinâmicos

A relaxação do gadobutrol, medida in vitro no sangue/plasma humano em condições fisiológicas e em intensidades de campo clínicas relevantes (1,5 e 3,0 T) encontra-se no intervalo de 3,47 – 4,97 l/mmol/seg.

Em doses clínicas, a pronunciada relaxação do gadobutrol conduz a uma redução dos tempos de relaxação dos prótons na água dos tecidos.

A estabilidade do complexo de gadobutrol foi estudada in vitro em condições fisiológicas (no soro humano de nativos, a pH 7,4 e a 37°C) durante um período de tempo de 15 dias. As quantidades de íons de gadolínio libertadas do gadobutrol foram inferiores ao limite de quantificação de 0,1 mol% do gadolínio total demonstrando a elevada estabilidade do complexo do gadobutrol nas condições testadas.

Eficácia clínica

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 deteção 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.

Num estudo concebido como intraindividual, de comparação cruzada, o Gadovist foi comparado a gadoterato de meglumina (ambos a 0,1 mmol/kg) na intensificação da visualização de lesões neoplásicas cerebrais, em 132 doentes.

O endpoint primário de eficácia foi a preferência global pelo Gadovist ou gadoterato de meglumina pela mediana dos leitores com ocultação. A superioridade do Gadovist foi demonstrada por um valor-p de 0,0004. Em detalhe, a preferência pelo Gadovist foi dada por 42 doentes (32%) em comparação com a preferência global para o gadoterato de meglumina de 16 doentes (12%). Para 74 doentes (56%) não houve preferência por um ou por outro agente de contraste.

Para as variáveis secundárias a razão de lesão-cérebro foi estatisticamente superior para o Gadovist ($p < 0,0003$). A percentagem de intensificação foi superior para o Gadovist em comparação com o gadoterato de meglumina, com uma diferença estatística significativa para o leitor com ocultação ($p < 0,0003$).

A razão ruído-contraste, demonstrou um valor médio superior após o Gadovist (129) em comparação com gadoterato de meglumina (98). A diferença não foi estatisticamente significativa.

Num estudo concebido como intraindividual, de comparação cruzada, o gadobutrol numa dose reduzida de 0,075 mmol/kg foi comparado com gadoterato de meglumina na sua dose padrão de 0,1 mmol/kg para

intensificação do contraste em imagiologia por ressonância magnética do SNC, em 141 doentes com intensificação de lesões do SNC. As variáveis primárias incluíram intensificação do contraste da lesão, morfologia da lesão, e delimitação da margem da lesão. As imagens foram analisadas de forma cega por três leitores independentes. Foi demonstrada a não inferioridade do gadoterato de meglumina para o grau de melhoria sobre a imagiologia sem intensificação para todas as três variáveis primárias (pelo menos 80% do efeito retido) com base no leitor médio. O número médio de lesões detetadas pelo gadobutrol (2,14) e gadoterato (2,06) foi similar.

População pediátrica

Foram realizados dois estudos de fase I/III de dose única em 138 indivíduos pediátricos indicados para intensificação do contraste em IRM do SNC, fígado e rins ou Angio-RM e em 44 indivíduos com idades compreendidas entre 0-<2 anos (incluindo neonatos de termo) indicados para serem submetidos a intensificação do contraste em IRM de rotina a qualquer parte do corpo. Foi demonstrado por todos os parâmetros avaliados nos estudos, uma eficácia do diagnóstico e um aumento da confiança no diagnóstico, não existindo diferenças entre os grupos etários pediátricos nem quando comparados com os adultos. Gadovist foi bem tolerado nestes estudos com o mesmo perfil de segurança do gadobutrol, tal como nos adultos.

Segurança clínica

O tipo e a frequência de reações adversas após a administração de Gadovist em várias indicações foram avaliados num amplo estudo prospetivo internacional não intervencional (GARDIAN). A população de segurança incluiu 23.708 doentes de todas as faixas etárias, incluindo crianças (n = 1.142; 4,8%) e idosos (n = 4.330; 18,3% entre as idades de 65 e <80 e n = 526; 2,2% de ≥ 80 anos de idade). A idade média foi de 51,9 anos.

Duzentos e dois doentes (0,9%) reportaram um total de 251 acontecimentos adversos (EAs) e 170 (0,7%) reportaram 215 acontecimentos classificados como reações adversas a medicamentos (RAMs), a maioria (97,7%) dos quais de intensidade ligeira ou moderada.

As RAMs mais frequentemente documentadas foram náuseas (0,3%), vômitos (0,1%) e tonturas (0,1%). As taxas de RAMs foram de 0,9% no sexo feminino e 0,6% no sexo masculino. Não se verificaram diferenças nas taxas de RAMs de acordo com a dose de gadobutrol. Quatro dos 170 doentes com RAMs (0,02%) apresentaram um acontecimento adverso grave, com um acontecimento (choque anafilático) que levou a um desfecho fatal.

Na população pediátrica, foram reportados EAs em 8 das 1.142 (0,7%) crianças. Em seis crianças, estes EAs foram classificados como RAMs (0,5%).

Compromisso renal

Num estudo farmacoepidemiológico prospetivo (GRIP) para avaliar a magnitude do risco potencial para o desenvolvimento de FSN em doentes com compromisso renal, 908 doentes com diferentes graus de compromisso renal receberam Gadovist na dose padrão aprovada para intensificação do contraste em IRM.

Todos os doentes, incluindo 234 com compromisso renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) aos quais não foram administrados outros meios de contraste contendo gadolínio (GBCAs), foram acompanhados ao longo de dois anos relativamente a sinais e sintomas de FSN. Nenhum doente que participou no estudo desenvolveu FSN.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

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. Após doses até 0,4 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, o nível plasmático diminui de uma forma bifásica. A uma dose de 0,1 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, detetaram-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.

Biotransformação

Não se detetaram metabolitos no plasma nem na urina.

Eliminação

No prazo de duas horas, mais de 50%, e no período de 12 horas, mais de 90% da dose administrada é eliminada através da urina com uma semivida terminal média de 1,8 horas (1,3 – 2,1 horas) correspondendo à taxa de eliminação renal. 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.

Características em populações especiais de doentes

População pediátrica

A farmacocinética do gadobutrol na população pediátrica com idade < 18 anos e nos adultos é semelhante (ver secção 4.2).

Foram realizados, dois estudos de fase I/III de dose única, em doentes pediátricos com idade < 18 anos. A farmacocinética foi avaliada em 130 doentes pediátricos com idades compreendidas 2-<18 anos e em 43 doentes pediátricos com idades <2 anos (incluindo neonatos de termo).

Foi demonstrado que o perfil farmacocinético do gadobutrol em crianças de todas as idades é semelhante ao dos adultos, resultando em valores semelhantes da área sob a curva (AUC), peso corporal normalizado, depuração plasmática (CL_{tot}) e no volume de distribuição (V_d), assim como na semivida de eliminação e na taxa de excreção.

Aproximadamente 99% (valor médio) da dose foi recuperada na urina num intervalo de 6 horas (esta informação foi obtida do grupo etário com idades compreendidas entre 2 a <18 anos).

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos)

Devido às alterações fisiológicas na função renal com a idade, a exposição sistémica aumentou de aproximadamente 33% (homens) e 54% (mulheres) e a semivida terminal de aproximadamente 33% (homens) e 58% (mulheres) em voluntários saudáveis idosos (idade igual ou superior a 65 anos). A depuração plasmática diminuiu de aproximadamente 25% (homens) e de 35% (mulheres), respetivamente. A recuperação da dose administrada na urina foi completa após 24 horas em todos os voluntários e não houve diferença entre os voluntários saudáveis idosos e não idosos.

Compromisso renal

Em doentes com função renal diminuída, a semivida sérica do gadobutrol é prolongada devido à filtração glomerular reduzida. A semivida terminal média foi prolongada para 5,8 horas em doentes com compromisso renal moderado ($80 > \text{CLCR} > 30$ ml/min) e prolongada para 17,6 horas nos doentes com compromisso renal grave mas não em diálise ($\text{CLCR} < 30$ ml/min). A depuração sérica média diminuiu para 0,49 ml/min/Kg em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado ($80 > \text{CLCR} > 30$ ml/min) e para 0,16 ml/min/Kg em doentes com compromisso renal grave mas não em diálise ($\text{CLCR} < 30$ ml/min). A recuperação completa na urina foi observada em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado no período de 72 horas. Em doentes com uma função renal diminuída grave cerca de 80% da dose administrada foi recuperada na urina no período de 5 dias (ver também secções 4.2 e 4.4).

Em doentes que necessitam de diálise, o gadobutrol foi quase completamente removido do soro após a terceira diálise.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

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

O tratamento intravenoso repetido em estudos de toxicologia reprodutiva causou um atraso no desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos e um aumento na embriofetividade em ratos, coelhos e macacos em níveis de dose 8 a 16 vezes (tendo por base a área de superfície corporal) ou 25 a 50 vezes (tendo por base o peso corporal) acima da dose de diagnóstico no ser humano. Não se sabe se estes efeitos podem ser igualmente induzidos por uma única administração.

Estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida em ratos recém-nascidos e juvenis não revelaram aspetos que possam sugerir um risco específico quando utilizados em crianças de todas as idades incluindo neonatos de termo e crianças.

Gadobutrol marcado radioativamente e administrado por via intravenosa a ratos lactantes, foi transferido aos neonatos através do leite materno, em quantidades inferiores a 0,1% da dose administrada.

Em ratos, a absorção após a administração oral foi muito pequena e aumentou até cerca de 5% tendo por base a fração da dose excretada na urina.

Nos estudos pré-clínicos de farmacologia de segurança cardiovascular, dependendo da dose administrada, foram observados aumentos temporários da pressão arterial e da contractilidade do miocárdio. Estes efeitos não foram observados no ser humano.

Estudos ambientais mostraram que a persistência e a mobilidade dos meios de contraste contendo gadolínio (GBCAs) indicam um potencial de distribuição na coluna de água e possivelmente nas águas subterrâneas.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Calcobutrol de sódio

Trometamol

Ácido clorídrico 1N (ajuste do pH)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

3 anos

Prazo de validade após abertura do frasco pela primeira vez:

A estabilidade química e física durante a sua utilização foi demonstrada durante 24 horas a 20-25 °C.

Do ponto de vista microbiológico, se não for utilizado imediatamente após a abertura, os tempos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e não devem exceder 24 horas a 20-25 °C.

Utilização em dose única (2 ml, 7,5 ml e 15 ml):

Qualquer solução injetável não utilizada num exame tem de ser eliminada.

Utilização em dose única ou em múltiplos doentes (30 ml e 65 ml):

Para utilização em dose única, qualquer solução injetável não utilizada num exame deve ser descartada.

Para utilização em múltiplos doentes, qualquer solução injetável restante não utilizada num período contínuo de 24 horas após a primeira abertura deve ser descartada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.
Para condições de conservação após a primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1 frasco para injetáveis (vidro tipo I) com uma rolha (elastómero de clorobutilo) e uma cápsula de fecho em puro alumínio com laca interior e exterior, contendo 2 ml, 7,5 ml, 15 ml ou 30 ml de solução injetável.

1 frasco (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 injetável.

Dimensões das embalagens:

1 e 3 frascos para injetáveis com 2 ml de solução injetável

1 e 10 frascos para injetáveis com 7,5 ml, 15 ou 30 ml de solução injetável

1 e 10 frascos com 65 ml de solução injetável

Embalagem hospitalar:

3 frascos para injetáveis com 2 ml de solução injetável

10 frascos para injetáveis com 7,5 ml, 15 ml ou 30 ml de solução injetável

10 frascos com 65 ml de solução injetável

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de utilização:

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

Não utilize este medicamento se notar uma descoloração acentuada, ou a ocorrência de partículas em suspensão ou caso o recipiente apresente algum defeito.

Apresentações apenas para utilização em dose única: frascos para injetáveis de 2 ml, 7,5 ml e 15 ml.

Apresentações para utilização em dose única ou em múltiplos doentes: frascos para injetáveis de 30 ml e frascos de 65 ml.

Para utilização em múltiplos doentes, Gadovist deve ser administrado em conjunto com um injetor automático aprovado para utilização em múltiplos doentes.

O manuseamento do meio de contraste deve ser realizado utilizando técnicas assépticas.

A rolha de borracha nunca deve ser perfurada mais do que uma vez.

Gadovist só deve ser aspirado para a seringa ou para o injetor automático imediatamente antes da utilização.

A data e a hora da perfuração da rolha devem ser anotadas no rótulo do frasco para injetáveis/frasco, no espaço previsto para o efeito.

O injetor automático utilizado deve estar aprovado para utilização em um ou em múltiplos doentes. O fabricante do dispositivo deve demonstrar a adequação do injetor automático e dos seus componentes descartáveis para a utilização pretendida. Quaisquer instruções adicionais do fabricante do equipamento devem ser rigorosamente seguidas. Para utilização em múltiplos doentes, os componentes descartáveis de utilização única devem ser substituídos entre cada doente.

O meio de contraste não utilizado num exame (utilização de dose única) ou não utilizado num período único e contínuo de 24 horas após a abertura (utilização em múltiplos doentes) deve ser descartado (ver secção 6.3).

O(s) rótulo(s) destacável(is) nos frascos para injetáveis/frascos deve(m) ser afixado(s) na ficha do doente para permitir um registo exato do agente de contraste de gadolínio utilizado. A dose administrada também deve ser registada. Se forem utilizadas fichas eletrónicas de doentes, o nome do medicamento, o número do lote e a dose devem ser adicionados à ficha do doente.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lusal – Produção Químico-Farmacêutica Luso-Alemã, Lda
Avenida Vitor Figueiredo nº4 - 4º piso
2790-255 Carnaxide
Portugal

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

N.º de registo: 3248283 – 1 frasco para injetáveis de 7,5 ml
N.º de registo: 3248382 – 1 frasco para injetáveis de 15 ml
N.º de registo: 3248481 – 1 frasco para injetáveis de 30 ml
N.º de registo: 3248580 – 10 frascos para injetáveis de 7,5 ml

N.º de registo: 3248689 – 10 frascos para injetáveis de 15 ml
N.º de registo: 3248788 – 10 frascos para injetáveis de 30 ml
N.º de registo: 3248887 – 1 frasco de 65 ml
N.º de registo: 3248986 – 10 frascos de 65 ml

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

Data da primeira autorização: 18 de agosto 2000
Data da renovação: 27 de janeiro 2011

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

30 de agosto de 2025