FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gadovist 1 mmol/ml solución inyectable en vial

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

1 vial con 2 ml contiene 1.209,44 mg de gadobutrol.
1 vial con 7,5 ml contiene 4.535,4 mg de gadobutrol.
1 vial con 15 ml contiene 9.070,8 mg de gadobutrol.
1 vial con 30 ml contiene 18.141,6 mg de gadobutrol.

1 frasco con 65 ml contiene 39.306,8 mg de gadobutrol.

Excipientes con efecto conocido
1 ml contiene 0,00056 mmol (equivalente a 0,013 mg) de sodio (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en vial.
Líquido transparente, de incoloro a amarillo pálido.

Propiedades físico-químicas:
Osmolalidad a 37°C: 1.603 mOsm/kg de H_2O
Viscosidad a 37°C: 4,96 mPa•s

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Gadovist está indicado en adultos y niños de todas las edades (incluyendo neonatos a término), para:
- Realce del contraste en la resonancia magnética (RM) craneal y espinal.
- Realce del contraste en la RM hepática o renal en pacientes con sospecha elevada o evidencia de presentar lesiones focales para clasificar dichas lesiones como benignas o malignas.
- Realce del contraste en la angiografía por resonancia magnética (ARM con contraste).

Gadovist también puede ser utilizado para obtener imágenes de RM de patologías de cuerpo entero.
Facilita la visualización de estructuras anormales o lesiones y ayuda a la diferenciación entre el tejido sano y el tejido patológico.

Gadovist solo debe utilizarse cuando sea imprescindible obtener información diagnóstica que no se haya podido obtener por resonancia magnética (RM) **sin contraste**.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.2. Posología y forma de administración

Gadovist debe ser administrado solamente por profesionales sanitarios con experiencia en la práctica clínica de RM.

Forma de administración

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

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

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

Siempre que sea posible, la administración intravascular del medio de contraste debe realizarse con el paciente en decúbito. Después de la inyección, el paciente debe permanecer bajo observación durante media hora como mínimo, ya que la experiencia demuestra que la mayoría de las reacciones adversas se producen durante este intervalo de tiempo (ver sección 4.4).

Instrucciones de uso:

Este medicamento está indicado para un solo uso.
Este medicamento debe inspeccionarse visualmente antes de ser utilizado.
No debe utilizarse Gadovist en caso de que se produzca una alteración severa del color, se evidencie la aparición de partículas o en caso de que el envase esté defectuoso. El medio de contraste que no haya sido utilizado en un examen debe desecharse.

Gadovist no debe colocarse en la jeringa hasta inmediatamente antes de ser utilizado.
El tapón de goma no debe ser perforado más de una vez.

Si este medicamento está destinado a ser utilizado con un sistema de aplicación automática, la idoneidad de este sistema para el uso deseado ha de ser demostrada por el fabricante del mismo. Cualquier instrucción adicional de dicho fabricante también debe cumplirse estrictamente.

Posología
Debe utilizarse la dosis más baja que proporcione realce suficiente para fines diagnósticos. La dosis debe calcularse en función del peso corporal del paciente y no debe superar la dosis recomendada por kilogramo de peso corporal indicada en esta sección.

Adultos

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Si persiste una sospecha clínica fundada de la existencia de una lesión a pesar de una RM sin hallazgos patológicos o cuando la obtención de una información más precisa pueda influir sobre el tratamiento del paciente, puede administrarse una dosis adicional de hasta 0,2 ml/kg p.c. durante los 30 minutos siguientes a la primera inyección. Se puede administrar una dosis de 0,075 mmol de gadobutrol por kg de peso corporal (equivalente a 0,075 ml de Gadovist por kg de peso corporal) como mínimo para la obtención de imágenes del SNC (ver sección 5.1).

RM de cuerpo entero (excepto ARM)
En general, la administración de 0,1 ml de Gadovist por kg de peso corporal es suficiente para responder a la pregunta clínica.

ARM con contraste
Obtención de imágenes de 1 campo de visión (FOV): 7,5 ml para pesos corporales inferiores a 75 kg; 10 ml para pesos corporales iguales o superiores a 75 kg (equivalente a 0,1 - 0,15 mmol/kg p.c.).
Obtención de imágenes de más de 1 campo de visión (FOV): 15 ml para pesos corporales inferiores a 75 kg; 20 ml para pesos corporales iguales o superiores a 75 kg (equivalente a 0,2 - 0,3 mmol/kg p.c.).

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

Gadovist solamente debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG o tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m^2) y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático tras una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste (ver sección 4.4). Si es necesario el uso de Gadovist, la dosis no debe exceder 0,1 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de Gadovist no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

Población pediátrica

La dosis recomendada en niños de todas las edades (incluyendo neonatos a término) es de 0,1 mmol de gadobutrol por kilogramo de peso corporal (equivalente a 0,1 ml de Gadovist por kilogramo de peso corporal) para todas las indicaciones (ver sección 4.1).

Neonatos de hasta 4 semanas y lactantes de hasta 1 año de edad
Debido a la inmadurez de la función renal de los neonatos de hasta 4 semanas y lactantes de hasta 1 año de edad, Gadovist sólo debe utilizarse en estos pacientes tras una valoración cuidadosa a una dosis no superior a 0,1 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de Gadovist no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

Pacientes de edad avanzada (población de 65 años y mayores)
No se considera necesario ajustar la dosis. Debe tenerse precaución en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Gadobutrol no se debe usar por vía intratecal. Se han notificado casos graves, potencialmente mortales y mortales, principalmente con reacciones neurológicas (por ejemplo, coma, encefalopatía, convulsiones), con el uso por vía intratecal.

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

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

Reacciones de hipersensibilidad *u otras reacciones idiosincrásicas*

Como ocurre con otros medios de contraste intravenosos, Gadovist puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides o a otras reacciones idiosincrásicas *(por ejemplo, síndrome de dificultad respiratoria aguda / edema pulmonar con y sin el contexto de reacciones de hipersensibilidad),* caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas, que abarcan hasta reacciones graves incluyendo shock. En general, pacientes con enfermedades cardiovasculares son más susceptibles a consecuencias graves o incluso fatales por reacciones de hipersensibilidad graves.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad puede ser mayor en los siguientes casos:
- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial
- antecedentes de trastornos alérgicos

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de utilizar Gadovist debe realizarse tras una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo.
La mayoría de estas reacciones ocurren a la media hora tras la administración. Por ello, se recomienda la observación del paciente tras el tratamiento.
Es necesario disponer de la medicación adecuada para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad u *otras reacciones idiosincrásicas*, así como preparar la aplicación de medidas de emergencia (ver sección 4.2).
En raras ocasiones se han observado reacciones retardadas (tras horas o varios días) (ver sección 4.8).

Deterioro de la función renal

Antes de la administración de Gadovist, se recomienda evaluar a todos los pacientes para detectar una posible disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.

Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) asociados a la utilización de algunos agentes de contraste que contenían gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG o tasa de filtración glomerular < 30ml/min/1,73m^2). Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo especial ya que la incidencia de un fallo renal agudo es elevada en este grupo.

Puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir una FNS con Gadovist, éste solo debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo perioperatorio de un transplante hepático tras una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede estar disponible mediante resonancia magnética sin contraste.

La hemodiálisis poco después de la administración de Gadovist podría ser útil para la eliminación de Gadovist del cuerpo. No hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FSN en pacientes que todavía no están sometidos a hemodiálisis.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Neonatos y lactantes
Debido a la inmadurez de la función renal de los neonatos de hasta 4 semanas y lactantes de hasta 1 año de edad, Gadovist sólo debe utilizarse en estos pacientes tras una valoración cuidadosa.

Pacientes de edad avanzada
Dado que la eliminación renal de gadobutrol puede estar reducida en los pacientes de edad avanzada, es especialmente importante evaluar los pacientes de 65 años y mayores para detectar una posible disfunción renal.

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

Excipientes
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis (basado en la cantidad media administrada a una persona de 70 kg de peso); esto es esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre la utilización de medios de contraste con gadolinio incluido gadobutrol en mujeres embarazadas son limitados. Gadolinio puede atravesar la placenta. Se desconoce si la exposición a gadolinio se asocia a reacciones adversas en el feto. Los estudios realizados en animales a dosis altas han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración repetida (ver sección 5.3).
Gadovist no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con gadobutrol.

Lactancia

Los medios de contraste de gadolinio se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas (ver sección 5.3). En dosis clínicas, no se prevén efectos sobre el lactante debido a la pequeña cantidad excretada en la leche y su escasa absorción intestinal. La continuación o la interrupción de la lactancia 24 horas después de la administración de Gadovist quedarán a discreción del médico y de la madre en período de lactancia.

Fertilidad

Estudios con animales no indicaron problemas de fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

El perfil de seguridad global de Gadovist se basa en datos de ensayos clínicos en más de 6.300 pacientes, y en los estudios de vigilancia post-comercialización.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas (≥ 0,5%) en pacientes que han recibido Gadovist son cefaleas, náuseas y mareos.

Las reacciones adversas más graves en pacientes que han recibido Gadovist son parada cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria aguda / edema pulmonar y reacciones anafilactoides graves (incluyendo parada respiratoria y shock anafiláctico).

Se han observado raramente reacciones anafilactoides retardadas u otras idiosincrásicas (tras horas o días; ver sección 4.4).

La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

Las reacciones adversas observadas con Gadovist se presentan en la tabla a continuación. Están clasificadas de acuerdo con la Clasificación por órganos y sistemas (MedDRA). El término MedDRA más apropiado se utiliza para describir una reacción, sus sinónimos y condiciones relacionadas.

Las reacciones adversas obtenidas de ensayos clínicos se clasifican de acuerdo con sus frecuencias.
Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con el siguiente convenio: frecuente: ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a < 1/100; raras: ≥1/10.000 a <1/1.000. Las reacciones adversas identificadas solamente durante los estudios de vigilancia post-comercialización, y para las cuales no se ha podido estimar una frecuencia, se han descrito bajo frecuencia "no conocida".

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

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos o durante los estudios post-comercialización en pacientes tratados con Gadovist.

	Frecuencia			
Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocida**
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad /reacción anafilactoide*# (ej. shock anafilactoide§*, colapso circulatorio§*, parada respiratoria§*, broncoespasmo§, cianosis§, inflamación		

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

		orofaríngea[§]*, edema laríngeo[§], hipotensión*, aumento de la presión arterial[§], dolor torácico[§], urticaria, edema facial, angioedema [§], conjuntivitis[§], edema palpebral, rubor, hiperhidrosis[§], tos[§], estornudos[§], sensación de quemazón[§], palidez[§])		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, disgeusia parestesia	Pérdida de conciencia*, convulsiones, parosmia	
Trastornos cardíacos			Taquicardia, palpitaciones	Parada cardíaca*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*		Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)*[1] Edema pulmonar*[1]
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos	Sequedad de boca	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema, prurito (incluido prurito generalizado), rash (incluyendo rash generalizado, macular, papular, rash prurítico)		Fibrosis Nefrogénica Sistémica (FNS)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en el sitio de inyección[o], sensación de calor	Malestar general, sensación de frío	

[1]*Estas reacciones adversas se han notificado con y sin el contexto de reacciones de hipersensibilidad.*

*Se han notificado consecuencias que ponen en peligro la vida y/o fatales de esta reacción adversa.

[#] Ninguno de los síntomas individuales de las reacciones adversas listadas bajo reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides identificadas en los ensayos clínicos alcanzó una frecuencia mayor a rara (excepto para urticaria).

[§]Reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides identificadas únicamente durante estudios post-comercialización (frecuencia no conocida).

[o]Reacciones en el lugar de inyección (diferentes clases) incluyen los siguientes términos: Extravasación en el lugar de inyección, quemazón en el lugar de inyección, frío en el lugar de inyección, calor en el lugar de inyección, eritema o rash en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, hematoma en el lugar de inyección.

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

Se han notificado casos aislados de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) con Gadovist (ver sección 4.4).

Tras la administración de Gadovist, se han observado fluctuaciones de los parámetros de la función renal, incluyendo aumentos de la creatinina en suero.

Población pediátrica

En base a dos estudios fase I/III a dosis única con 138 sujetos de 2-17 años y 44 sujetos de 0-<2 años (ver sección 5.1), la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños de todas las edades (incluyendo neonatos a término) son consistentes con el perfil de reacciones adversas conocido en adultos. Esto ha sido confirmado en un estudio fase IV incluyendo más de 1.100 pacientes pediátricos y la vigilancia posterior a la comercialización.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

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

En caso de sobredosis involuntaria, se recomienda la monitorización cardiovascular (incluyendo el ECG) y la vigilancia de la función renal como medidas de precaución.

En el caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia renal, Gadovist puede eliminarse mediante hemodiálisis. Tras 3 sesiones de hemodiálisis se elimina del cuerpo aproximadamente un 98% del agente de contraste. Sin embargo, no hay evidencia que indique que la hemodiálisis es adecuada para la prevención de la fibrosis nefrogénica sistémica (FNS).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medio de contraste paramagnético
Código ATC: V08CA09

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

Efectos farmacodinámicos
La relajatividad del gadobutrol, medida in vitro en sangre/plasma humano en condiciones fisiológicas y a intensidades de campo clínicamente relevantes (1,5 y 3,0 T), se encuentra en el rango de 3,47 - 4,97 L/mmol/seg.

A las dosis empleadas en la práctica clínica, la pronunciada relajatividad de gadobutrol produce un acortamiento de los tiempos de relajación de los protones del agua tisular.

La estabilidad del complejo de gadobutrol se ha estudiado in vitro en condiciones fisiológicas (en suero humano nativo, a pH 7,4 y 37°C) durante un período de 15 días. La cantidad de iones de gadolinio liberados por gadobutrol estuvo por debajo del límite de cuantificación de 0,1 mol% del gadolinio total, demostrando la alta estabilidad del complejo de gadobutrol en las condiciones ensayadas.

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

En el estudio clínico pivotal en fase III para la indicación renal, la sensibilidad media fue de un 91% (análisis basado en el paciente) y de un 85% (análisis basado en la lesión) para la clasificación de las

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

lesiones renales benignas y malignas. La especificidad media en el análisis basado en el paciente fue de un 52% y en el análisis basado en la lesión fue de un 82%.

El aumento de la sensibilidad de la RM previa a la administración del contraste, en comparación con la RM combinada (previa y posterior a la administración del contraste) en pacientes tratados con Gadovist, fue del 33% en el estudio hepático (análisis basado en el paciente) y del 18% en el estudio renal (análisis basado en el paciente y en la lesión). El aumento en la especificidad de la RM previa a la administración del contraste, en comparación con la RM combinada, previa y posterior a la administración del contraste, fue del 9% en el estudio hepático (análisis basado en el paciente) mientras que no se produjo ningún aumento de la especificidad en el caso del estudio renal (análisis basado en el paciente y en la lesión). Todos los resultados son promedios de los resultados obtenidos en estudios con lectores ciegos.
En un estudio diseñado como comparativo cruzado intraindividual, Gadovist fue comparado con gadoterato de meglumina (ambos a 0,1 mmol/kg) para la visualización de lesiones neoplásicas cerebrales realzadas en 132 pacientes.
La variable principal de eficacia fue la preferencia global, bien de Gadovist o de gadoterato de meglumina, por la mediana de la evaluación ciega de los lectores. Se demostró superioridad de Gadovist por un valor p de 0,0004. En concreto, se dió preferencia a Gadovist en 42 pacientes (32 %) frente a la preferencia general de gadoterato de meglumina en 16 pacientes (12 %). Para 74 pacientes (56 %) no hubo ninguna preferencia de un contraste u otro.

Para las variables secundarias, se encontró que la relación lesión-cerebro fue superior y estadísticamente significativa para Gadovist ($p < 0,0003$). El porcentaje de realce fue superior con Gadovist comparado con gadoterato de meglumina, con una diferencia estadísticamente significativa para la evaluación ciega de los lectores ($p < 0,0003$).

La relación contraste-ruido, mostró un valor medio superior con Gadovist (129) frente a gadoterato de meglumina (98). La diferencia no fue estadísticamente significativa.

En un estudio diseñado como una comparación cruzada intraindividual, se comparó gadobutrol a una dosis reducida de 0,075 mmol/kg con gadoterato de meglumina a su dosis estándar de 0,1 mmol/kg para la realización de RM con contraste del SNC en 141 pacientes con lesiones del SNC con realce en una RM con gadoterato de meglumina. Las variables primarias incluyeron el realce del contraste de la lesión, la morfología de la lesión y la delineación del borde de la lesión. Las imágenes fueron analizadas por tres lectores ciegos independientes. Se demostró no inferioridad con respecto al gadoterato de meglumina en cuanto al grado de mejora con respecto a las imágenes sin realzar para las tres variables primarias (al menos el 80% del efecto retenido) según el lector medio. El número medio de lesiones detectadas por gadobutrol (2,14) y gadoterato (2,06) fue similar.

Población pediátrica
Se han realizado dos estudios de fase I/III a dosis única en 138 sujetos pediátricos programados para RM con contraste del SNC, hepática y renal o ARM con contraste, y en 44 sujetos de 0 -< 2 años (incluyendo neonatos a término) programados para RM con contraste de cualquier parte del cuerpo. Para todos los parámetros evaluados en estos estudios, se demostró la eficacia diagnóstica y un incremento en la confianza diagnóstica, y no hubo diferencias entre los grupos pediátricos de edad y cuando se comparaba con los adultos. En estos estudios, Gadovist fue bien tolerado con el mismo perfil de seguridad de gadobutrol que en adultos.

Seguridad clínica

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

El tipo y la frecuencia de las reacciones adversas después de la administración de Gadovist en varias indicaciones se evaluó en un amplio estudio prospectivo no intervencional internacional (GARDIAN). La población de seguridad comprendió 23.708 pacientes de todos los grupos de edad, incluidos niños (n = 1.142; 4,8%) y ancianos (n = 4.330; 18,3% entre las edades de 65 y < 80 años y n = 526; 2,2% de ≥ 80 años de edad). La edad mediana fue de 51,9 años.

Doscientos dos pacientes (0,9 %) reportaron un total de 251 acontecimientos adversos (AA), y 170 pacientes (0,7 %) reportaron 215 acontecimientos que se clasificaron como reacciones adversas al medicamento (RAM), la mayoría (97,7%) de los cuales eran de intensidad leve o moderada.

Las RAM más comúnmente documentadas fueron náuseas (0,3 %), vómitos (0,1 %) y mareos (0,1 %). Las tasas de RAM fueron del 0,9% en mujeres y del 0,6% en hombres. No hubo diferencias en las tasas de RAM según la dosis de gadobutrol. Cuatro de los 170 pacientes con RAM (0,02 %) experimentaron un acontecimiento adverso grave, con un acontecimiento (shock anafiláctico) que condujo a un desenlace fatal.

En la población pediátrica se reportaron AA en 8 de los 1.142 (0,7%) niños. En seis niños estos AA fueron clasificados como RAM (0,5%).

Insuficiencia renal

En un estudio prospectivo farmacoepidemiológico (GRIP, por sus siglas en inglés) para evaluar la magnitud del potencial riesgo de desarrollo de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) en pacientes con insuficiencia renal, 908 pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal recibieron Gadovist a la dosis estándar aprobada para RM con contraste.

Todos los pacientes, incluidos 234 con insuficiencia renal grave (eTFG <30 mL/min/1,73 m^2) que no habían recibido otros agentes de contraste basados en gadolinio, fueron objeto de un seguimiento durante dos años para detectar signos y síntomas de FNS. Ningún paciente incluido en el estudio desarrolló FNS.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Distribución

Tras su administración intravenosa, el gadobutrol se distribuye rápidamente por el espacio extracelular. La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La farmacocinética del gadobutrol en humanos es dosis-dependiente. Después de una dosis de hasta 0,4 mmol de gadobutrol/kg p.c., los niveles plasmáticos disminuyen de manera bifásica. Con una dosis de 0,1 mmol de gadobutrol/kg p.c., se registraron medias de 0,59 mmol de gadobutrol/l de plasma a los 2 minutos después de la inyección y de 0,3 mmol de gadobutrol/l de plasma a los 60 minutos post-inyección.

Biotransformación

No se detectan metabolitos en plasma ni en orina.

Eliminación

A las 2 horas, más del 50 % de la dosis administrada se había eliminado por vía urinaria; a las 12 horas, dicha cantidad fue superior al 90 % con una semivida terminal media de 1,8 horas (1,3-2,1 horas), correspondiéndose con la velocidad de eliminación renal. A una dosis de 0,1 mmol de gadobutrol/kg p.c., una media de 100,3 ± 2,6 % de la dosis administrada fue excretada en las 72 h posteriores a dicha administración. En individuos sanos, el aclaramiento renal del gadobutrol es de 1,1 a 1,7 ml min^{-1} kg^{-1} y es, por tanto, comparable al de la inulina, indicando que el gadobutrol se elimina principalmente por filtración glomerular. Menos del 0,1 % de la dosis se elimina por heces.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Características en poblaciones especiales de pacientes

Población pediátrica
La farmacocinética del gadobutrol en población pediátrica < 18 años y en adultos es similar (ver sección 4.2).

Se han realizado dos estudios de fase I/III a dosis única en población pediátrica < 18 años. La farmacocinética fue evaluada en 130 pacientes pediátricos de 2 a < 18 años y en 43 pacientes pediátricos de < 2 años (incluyendo neonatos a término).
Se demostró que el perfil farmacocinético (PK) del gadobutrol en niños de todas las edades es similar al de los adultos resultando en valores similares del área bajo la curva (AUC), del aclaramiento plasmático normalizado de peso corporal (CLtot) y del volumen de distribución (Vss, por sus siglas en inglés), así como la vida media de eliminación y la velocidad de excreción.
Aproximadamente el 99% (valor medio) de la dosis fue recuperada en orina a las 6 horas (esta información fue obtenida del grupo de edad de 2 a < 18 años).

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)
Debido a cambios fisiológicos en la función renal con la edad, en voluntarios sanos de edad avanzada (65 años y mayores) la exposición sistémica se incrementó en un 33% (hombres) y 54 % (mujeres) y la vida media terminal de aproximadamente 33% (hombres) y 58% (mujeres). El aclaramiento plasmático se reduce aproximadamente un 25% (hombres) y 35% (mujeres), respectivamente. La recuperación de la dosis administrada en orina fue completa después de 24 horas en todos los voluntarios y no se encontró diferencia entre voluntarios sanos de edad avanzada y más jóvenes.

Insuficiencia renal
En pacientes con insuficiencia renal, la vida media plasmática del gadobutrol se prolonga debido a la baja filtración glomerular. La vida media terminal se prolongó en 5,8 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada ($80>CL_{CR}>30$ ml/min) y se alargó hasta 17,6 horas en pacientes con insuficiencia renal grave que no se encontraban en diálisis ($CL_{CR}<30$ ml/min).
El aclaramiento plasmático medio se redujo a 0,49 ml/min/Kg en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada ($80>CL_{CR}>30$ ml/min) y a 0,16 ml/min/Kg en pacientes con insuficiencia renal grave que no se encontraban en diálisis ($CL_{CR}<30$ ml/min). Se observó una completa recuperación en la orina dentro de las 72 horas en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, al menos el 80% de la dosis administrada fue recuperada en la orina dentro de los 5 días posteriores (ver también secciones 4.2 y 4.4).
En pacientes que requieren diálisis, gadobutrol fue eliminado casi completamente del suero después de la tercera diálisis.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los estudios de toxicidad para la reproducción de tratamientos intravenosos repetidos causaron un retraso del desarrollo embrionario en ratas y conejos y un aumento de la mortalidad embrionaria en ratas, conejos y monos con niveles de dosis de 8 a 16 veces (basados en área de superficie corporal) o entre 25 y 50 veces (basados en peso corporal) superiores a la dosis diagnóstica en humanos. Se desconoce si la administración única también puede inducir estos efectos. Los estudios de toxicidad a dosis única y repetida en ratas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

neonatales y jóvenes no revelaron ningún hallazgo indicativo de un riesgo específico para el uso en niños de todas las edades incluyendo neonatos a término y lactantes.

Se administró por vía intravenosa gadobutrol radioactivo a ratas lactantes y menos de un 0,1 % de la dosis administrada fue transferida a los neonatos a través de la leche.

En ratas, se encontró que la absorción tras la administración oral es muy pequeña y ascendió a cerca de un 5% sobre la base de la fracción de la dosis excretada en orina.

En estudios preclínicos de seguridad farmacológica cardiovascular, dependiendo de la dosis administrada, se observaron aumentos transitorios de la presión arterial y contractilidad miocardial. Estos efectos no fueron observados en humanos.

Evaluación del Riesgo Medioambiental (ERA)

Los estudios ambientales han demostrado que la persistencia y la movilidad de los agentes de contraste basados en gadolinio (GBCA, por sus siglas en inglés) indican un potencial de distribución en la columna de agua y posiblemente en las aguas subterráneas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Calcobutrol de sodio
Trometamol
Ácido clorhídrico 1N (ajuste de pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

3 años

Período de validez tras la primera apertura del envase:
Cualquier solución inyectable no utilizada en una exploración debe desecharse. Se ha demostrado la estabilidad química, física y microbiológica en el uso durante 24 horas a 20-25ºC. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento durante el uso y las condiciones previas a la utilización son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación.
Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.5. Naturaleza y contenido del envase

1 vial (vidrio tipo I) con un tapón (elastómero de clorobutilo o bromobutilo) y una cápsula de aluminio puro con laca interna y laca externa, que contiene 2 ml, 7,5 ml, 15 ml ó 30 ml de solución inyectable.

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

Tamaños de envase de:
1 y 3 viales con 2 ml de solución inyectable
1 y 10 viales con 7,5 ml, 15 ml ó 30 ml de solución inyectable
1 y 10 frascos con 65 ml de solución inyectable

Envases clínicos:
3 viales con 2 ml de solución inyectable
10 viales con 7,5, 15 ó 30 ml de solución inyectable
10 frascos con 65 ml de solución inyectable

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe desecharse cualquier medio de contraste no empleado en una exploración.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

La etiqueta separable de los viales/frascos debe pegarse en la historia del paciente a fin de permitir un registro preciso del medio de contraste de gadolinio utilizado. También debería registrarse la dosis utilizada. En el caso que se utilicen registros electrónicos de pacientes, deben introducirse en los mismos el nombre del producto, el número de lote y la dosis administrada.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

63.535

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

Fecha de la primera autorización: Enero de 2000
Fecha de la última renovación de la autorización: 24 de Enero de 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2025

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/.