

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Gadovist®

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Gadovist 1,0 mmol/ml soluzione iniettabile. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** 1 ml di soluzione iniettabile contiene 604,72 mg di gadobutrolo (equivalenti a 1,0 mmol di gadobutrolo contenente 157,25 mg di gadolinio). 1 flaconcino da 2 ml contiene 1209,44 mg di gadobutrolo - 1 flaconcino da 7,5 ml contiene 4535,4 mg di gadobutrolo - 1 flaconcino da 15 ml contiene 9070,8 mg di gadobutrolo-1 flaconcino da 30 ml contiene 18.141,6 mg di gadobutrolo-1 flaconcino da 65 ml contiene 39.306,8 mg di gadobutrolo. Eccipienti con effetto noto: 1 ml contiene 0,00056 mmol (equivalenti a 0,013 mg) di sodio (vedere paragrafo 4.4). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Soluzione iniettabile Liquido chiaro, da incoloro a giallo pallido. Proprietà chimico-fisiche: Osmolalità a 37° C: 1603 mOsm/kg H₂O Viscosità a 37° C: 4,96 mPa·s **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Medicinale solo per uso diagnostico. Gadovist è indicato negli adulti e nei bambini di tutte le età (inclusi i neonati a termine) per: •L'intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica (RM) cerebrale e spinale. •L'intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica (RM) del fegato o dei reni in pazienti con elevato sospetto o evidenza di lesioni focali, per classificarle come benigne o maligne. •L'intensificazione del contrasto nella risonanza magnetica angiografica (CE-MRA). Gadovist può essere utilizzato anche per la risonanza magnetica (RM) delle patologie del corpo intero. Gadovist facilita la visualizzazione di strutture anomale o di lesioni e contribuisce alla differenziazione tra tessuto sano e patologico. Gadovist deve essere usato soltanto quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non ottenibili con la risonanza magnetica (RM) senza mezzo di contrasto. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Gadovist deve essere somministrato esclusivamente da operatori sanitari con esperienza nella pratica clinica della risonanza magnetica (RM). **Modo di somministrazione** Questo medicinale deve essere somministrato solo per via endovenosa. La dose necessaria viene somministrata per via endovenosa con iniezione in bolo. La RM con mezzo di contrasto può iniziare immediatamente dopo l'iniezione (o poco dopo, a seconda delle sequenze di impulsi usate e del protocollo d'esame). L'intensificazione ottimale del segnale si osserva durante il primo passaggio arterioso del mezzo di contrasto per la Risonanza Magnetica Angiografica ed entro circa 15 minuti dall'iniezione di Gadovist per le indicazioni per il SNC (il tempo dipende dal tipo di lesione/tessuto). Le sequenze T₁ pesate risultano particolarmente adatte per indagini con intensificazione del contrasto. La somministrazione intravascolare del mezzo di contrasto deve, se possibile, essere eseguita con il paziente sdraiato. Dopo la somministrazione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno mezz'ora, in quanto l'esperienza insegna che la maggiore parte degli effetti indesiderati si manifesta entro tale lasso di tempo (vedere paragrafo 4.4). Istruzioni per l'uso: Questo medicinale è esclusivamente monouso. Questo medicinale deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Gadovist non deve essere usato in caso di evidente alterazione del colore, presenza di particelle o contenitore difettoso. Il mezzo di contrasto non utilizzato durante l'esame deve essere eliminato. Gadovist non deve essere prelevato dal flacone nella siringa se non immediatamente prima dell'uso. Il tappo di gomma non deve essere forato più di una volta. Se si intende somministrare questo medicinale tramite iniettore automatico, l'idoneità del sistema per tale utilizzo deve essere dimostrata dal produttore del dispositivo medico. Devono essere rispettate inoltre eventuali istruzioni supplementari fornite dal produttore del dispositivo d'infusione. **Posologia** Usare la dose più bassa che consente di ottenere un miglioramento sufficiente ai fini diagnostici. La dose va calcolata in base al peso corporeo del paziente e non deve superare la dose raccomandata per chilogrammo di peso corporeo riportata in questo paragrafo. **Adulti** Indicazioni per il sistema nervoso centrale La dose raccomandata per gli adulti è 0,1 mmol per chilogrammo di peso corporeo (mmol/kg di peso corporeo). Questo equivale a 0,1 mL/kg di peso corporeo della soluzione 1,0 M. Se persiste il forte sospetto clinico di una lesione nonostante l'esame RM risulti non significativo, oppure nel caso in cui informazioni più precise potrebbero influenzare la terapia del paziente, può essere somministrata una seconda iniezione fino a 0,2 mL/kg di peso corporeo entro 30 minuti dalla precedente. **RM del corpo intero (esclusa MRA)** In generale, la somministrazione di 0,1 ml di Gadovist per kg di peso corporeo è sufficiente per risolvere i quesiti diagnostici. **Intensificazione del contrasto nella Risonanza Magnetica Angiografica** Immagini con 1 campo di vista (field of view=FOV): 7,5 ml per pazienti con peso corporeo inferiore a 75 kg, 10 ml per pazienti con peso corporeo di 75 kg o superiore (corrispondenti a 0,1-0,15 mmol/kg di peso corporeo). Immagini con FOV >1: 15 ml per pazienti con peso corporeo inferiore a 75 kg, 20 ml per pazienti con peso corporeo di 75 kg o superiore (corrispondenti a 0,2-0,3 mmol/kg di peso corporeo). **Popolazioni speciali** **Compromissione renale** Gadovist deve essere usato nei pazienti con compromissione renale severa (GFR <30ml/min/1,73 m²) e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e se l'informazione diagnostica è essenziale e non ottenibile con RM senza mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.4). Se è necessario l'uso di Gadovist, la dose non deve essere superiore a 0,1 mmol/kg di peso corporeo. Non deve essere utilizzata più di una dose durante ogni esame. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di Gadovist non devono essere ripetute senza che l'intervallo tra queste sia di almeno 7 giorni. **Popolazione pediatrica** Per i bambini di tutte le età (compresi i neonati a termine) la dose raccomandata è di 0,1 mmol di gadobutrolo per kg di peso corporeo (corrispondenti a 0,1 ml di Gadovist per kg di peso corporeo) per tutte le indicazioni (vedere paragrafo 4.1). **Neonati fino a 4 settimane di età ed infanti fino a 1 anno di età** A causa della funzione renale non ancora matura nei neonati fino a 4 settimane di età e negli infanti fino ad 1 anno di età, Gadovist deve essere usato in questi pazienti solo dopo attenta considerazione ad una dose non superiore a 0,1 mmol/kg di peso corporeo. Non deve essere usata più di una dose durante l'esame. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di Gadovist non devono essere ripetute, a meno che l'intervallo tra queste sia almeno di 7 giorni. **Anziani (a partire da 65 anni d'età)** Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. Usare cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4). **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** L'iniezione di Gadovist in vene di piccolo calibro può provocare effetti avversi quali arrossamento e gonfiore. Anche per l'uso di Gadovist valgono le usuali precauzioni di sicurezza adottate per gli esami di RM, con particolare riguardo all'esclusione di materiali ferromagnetici. **Reazioni di ipersensibilità** Come per altri mezzi di contrasto endovenoso, Gadovist può essere associato a reazioni di tipo anafilattoide/di ipersensibilità od altre reazioni idiosincrasiche, caratterizzate da manifestazioni cardiovascolari, respiratorie e cutanee anche gravi fino allo shock. In generale, i pazienti con malattie cardiovascolari sono più sensibili agli esiti gravi o anche fatali di severe reazioni d'ipersensibilità. Il rischio di reazioni d'ipersensibilità è superiore nei seguenti casi: - precedenti reazioni a mezzo di contrasto - anamnesi positiva di asma bronchiale - anamnesi positiva di disturbi allergici. Nei pazienti con una predisposizione allergica, la decisione di usare Gadovist deve essere presa dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Molte di queste reazioni si manifestano dopo mezz'ora dalla somministrazione, pertanto, si raccomanda l'osservazione del paziente dopo la procedura. È necessaria l'immediata disponibilità di farmaci per il trattamento delle reazioni di ipersensibilità, così come è necessario essere preparati per l'istituzione di misure di emergenza (vedere paragrafo 4.2). Raramente sono state osservate reazioni ritardate (dopo ore o diversi giorni) (vedere paragrafo 4.8). **Compromissione della funzionalità renale** **Prima della somministrazione di Gadovist, si raccomanda che tutti i pazienti siano sottoposti a screening delle disfunzioni renali, con test di laboratorio.** Sono stati riportati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con compromissione renale severa acuta o cronica (GFR < 30ml/min/1,73 m²). I pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato sono esposti

ad un rischio particolare dal momento che l'incidenza di insufficienza renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti. Poiché potrebbe manifestarsi NSF con Gadovist, il medicinale deve essere usato nei pazienti con compromissione renale severa e nei pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato, solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e se le informazioni diagnostiche siano essenziali e non ottenibili con RM senza mezzo di contrasto. L'emodialisi subito dopo la somministrazione di Gadovist può essere utile per rimuovere Gadovist dall'organismo. Non ci sono prove a supporto dell'uso dell'emodialisi nella prevenzione o nel trattamento della NSF in pazienti non ancora sottoposti a emodialisi. **Neonati e infanti** A causa della funzione renale non ancora matura nei neonati fino a 4 settimane di età e negli infanti fino ad 1 anno di età, Gadovist deve essere usato in questi pazienti solo dopo attenta valutazione. **Anziani** Dato che negli anziani la clearance renale del gadobutrolo può essere compromessa, è particolarmente importante sottoporre a screening della funzionalità renale i pazienti a partire dai 65 anni d'età. **Disturbi convulsivi** Come per tutti gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, è necessaria particolare cautela nei pazienti con una bassa soglia convulsiva. **Eccipienti** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose (sulla base della quantità media somministrata ad una persona di 70 kg), cioè essenzialmente 'senza sodio'. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** Non sono stati effettuati studi di interazione. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Non ci sono dati circa l'uso del gadobutrolo nella donna in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva ad alte dosi ripetute (vedere paragrafo 5.3). Gadovist non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che la condizione clinica nella donna richieda l'uso del gadobutrolo. **Allattamento** I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono escreti nel latte materno in piccole quantità (vedere paragrafo 5.3). A dosi cliniche non sono previsti effetti sul lattante a causa della piccola quantità escreta nel latte e dello scarso assorbimento a livello intestinale. Il medico e la madre che allatta devono decidere se continuare o sospendere l'allattamento al seno per 24 ore dopo la somministrazione di Gadovist. **Fertilità** Gli studi sugli animali non indicano compromissione della fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non pertinente. **4.8 Effetti indesiderati** Il profilo di sicurezza complessivo di Gadovist si basa sui dati ricavati dagli studi clinici su oltre 6.300 pazienti e dalla sorveglianza post marketing. Le reazioni avverse al farmaco che si osservano con maggior frequenza (≥ 0.5%) nei pazienti che ricevono Gadovist sono cefalea, nausea e capogiri. Le reazioni avverse al farmaco più gravi nei pazienti che ricevono Gadovist sono arresto cardiaco e reazioni anafilattoidi gravi (incluso l'arresto respiratorio e lo shock anafilattico). Raramente sono state osservate reazioni anafilattoidi ritardate (dopo ore o diversi giorni) (vedere paragrafo 4.4). La maggior parte degli effetti indesiderati era di intensità da lieve a moderata. Le reazioni avverse osservate con l'uso di Gadovist sono riportate nella seguente tabella, classificate per sistemi e organi secondo MedDRA. Viene usato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate. Le reazioni avverse al farmaco negli studi clinici sono classificate per frequenza. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: comune ³ 1/100, < 1 /10; non comune: ¹ 1/1.000, <1/100; raro: ¹ 1/10.000, <1/1.000. Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing e per le quali non è possibile definire una frequenza, sono elencate sotto 'non nota'. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici o durante la sorveglianza post marketing nei pazienti trattati con Gadovist

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Frequenza		
		Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Reazione d'ipersensibilità/anafilattoide*# (es. shock anafilattoide§, collasso circolatorio§, arresto respiratorio§, edema polmonare§, broncospasmo§, cianosi§, gonfiore orofaringeo§, edema laringeo§, ipotensione§, pressione arteriosa aumentata§, dolore toracico§, orticaria, edema facciale, angioedema§, congiuntivite§, edema delle palpebre, rossore, iperidrosi§, tosse§, starnuti§, sensazione di bruciore§, pallore§)		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiro, Disgeusia, Parestesia	Perdita di coscienza*, Convulsione, Parosmia	
Patologie cardiache			Tachicardia, Palpitazioni	Arresto cardiaco*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea*		
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito	Secchezza delle fauci	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema, Prurito (incluso prurito generalizzato) Eruzione cutanea (inclusa eruzione cutanea generalizzata, maculare, papulare, pruriginosa)		Fibrosi Sistemica Nefrogenica (NSF)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazione nella sede d'iniezione [§] Sensazione di calore	Malesse, Sensazione di freddo	

* Sono stati riportati casi pericolosi per la vita e/o fatali risultanti da queste reazioni avverse # Nessuno dei singoli sintomi delle reazioni avverse elencate sotto ipersensibilità/reazioni anafilattoidi, identificate negli studi clinici, ha raggiunto una frequenza maggiore rispetto alla rara (eccetto l'orticaria).§ Ipersensibilità/reazioni anafilattoidi identificate solo durante la sorveglianza post-marketing (frequenza non nota)[§] Reazioni nella sede di iniezione (di vario tipo) comprendono i seguenti termini: stravasamento nella sede di iniezione, bruciore nella sede di iniezione, sensazione di

freddo nella sede di iniezione, sensazione di calore nella sede di iniezione, eritema o eruzione cutanea nella sede di iniezione, dolore nella sede di iniezione, ematoma nella sede di iniezione. I pazienti con predisposizione allergica sono soggetti più frequentemente degli altri a reazioni di ipersensibilità. Casi isolati di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) sono stati segnalati con Gadovist (vedere paragrafo 4.4). Dopo la somministrazione di Gadovist sono state osservate delle fluttuazioni nei parametri di funzionalità renale incluso l'aumento della creatinina sierica. **Popolazione pediatrica** Sulla base di due studi a dose singola di fase I/III effettuati su 138 soggetti di età compresa tra 2 e 17 anni e 44 soggetti di età compresa tra 0 e <2 anni (vedere paragrafo 5.1) la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini di tutte le età (compresi i neonati a termine) sono comparabili al profilo degli eventi avversi noto per gli adulti. Ciò è stato confermato in uno studio di fase IV che include più di 1.100 pazienti pediatrici e dalla sorveglianza post marketing. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio** La dose massima giornaliera testata nell'uomo è pari a 1,5 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo. Fino ad oggi non sono stati riportati segni di intossicazione da sovradosaggio durante l'impiego clinico. In caso di sovradosaggio accidentale si raccomanda il monitoraggio cardiovascolare (incluso l'ECG) ed il controllo della funzione renale come misure precauzionali. In caso di sovradosaggio in pazienti con insufficienza renale, Gadovist può essere rimosso mediante emodialisi. Dopo 3 sessioni di emodialisi, circa il 98% del prodotto è eliminato dall'organismo. Tuttavia, non ci sono prove che l'emodialisi sia efficace per la prevenzione della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF). **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Mezzi di contrasto paramagnetici, codice ATC: V08C A09 **Mecanismo d'azione** L'effetto di intensificazione del contrasto è dovuta al gadobutrolo, complesso non-ionico costituito da gadolinio (III) e dal ligando macrociclico, l'acido diidrossi-idrossimetilpropil-tetraazaciclododecano-triacetico (butrolo). **Effetti farmacodinamici** La rilassività di gadobutrolo, misurata *in vitro* nel sangue/plasma umano in condizioni fisiologiche e ad intensità di campo magnetico clinicamente rilevanti (1,5 e 3,0 T), è nell'intervallo 3,47 - 4,97 L/mmol/sec. A dosi diagnostiche, la pronunciata rilassività di gadobutrolo provoca un accorciamento dei tempi di rilassamento dei protoni nell'acqua dei tessuti. La stabilità del complesso gadobutrolo è stata studiata *in vitro* in condizioni fisiologiche (nel siero umano nativo, a pH 7,4 e 37 °C) per un periodo di 15 giorni. Le quantità di ioni gadolinio rilasciate dal gadobutrolo erano inferiori al limite di quantificazione dello 0,1 mol% di gadolinio totale dimostrando l'elevata stabilità del complesso di gadobutrolo nelle condizioni testate. **Efficacia clinica** In uno studio pilota di fase III sul fegato, nei pazienti trattati con Gadovist, la sensibilità media della RM pre-contrasto e post-contrasto combinata era del 79 %, e la specificità dell'81 %, per l'individuazione delle lesioni e la classificazione di sospette lesioni epatiche maligne (analisi basata sul paziente). In uno studio pilota di fase III sul rene, la sensibilità media per la classificazione di lesioni renali maligne e benigne era del 91 % (analisi basata sul paziente) e dell'85 % (analisi basata sulla lesione). La specificità media era del 52 % in un'analisi basata sul paziente e dell'82 % in un'analisi basata sulla lesione. L'aumento della sensibilità della RM pre-contrasto e post-contrasto combinata rispetto al pre-contrasto, per i pazienti trattati con Gadovist, era del 33 % nello studio sul fegato (analisi basata sul paziente) e del 18 % nello studio sul rene (analisi basata sia sul paziente sia sulla lesione). L'aumento della specificità della RM pre-contrasto e post-contrasto combinata rispetto al pre-contrasto, era del 9 % nello studio sul fegato (analisi basata sul paziente), mentre non c'era aumento della specificità nello studio sul rene (analisi basata sia sul paziente sia sulla lesione). Tutti i valori sono i risultati medi ottenuti da studi a lettura in cieco. In uno studio intra-individuale, di comparazione cross-over, Gadovist è stato confrontato con il gadoterato meglumina (entrambi a 0,1 mmol/kg) nella visualizzazione delle lesioni neoplastiche cerebrali con contrasto in 132 pazienti. L'endpoint primario di efficacia era la preferenza complessiva per Gadovist o per gadoterato meglumina dalla media dei lettori in cieco. La superiorità del Gadovist è stata dimostrata da un valore p di 0,0004. In particolare, la preferenza per Gadovist è stata data in 42 pazienti (32 %) rispetto ad una preferenza complessiva per il gadoterato meglumina in 16 pazienti (12 %). In 74 pazienti (56 %) non è stata data preferenza per l'uno o l'altro mezzo di contrasto usato. Per quanto riguarda le variabili secondarie, il rapporto lesione-encefalo è stato trovato significativamente più alto, dal punto di vista statistico, con Gadovist ($p < 0,0003$). La percentuale di contrasto era più alta con Gadovist rispetto a gadoterato meglumina, con una differenza statisticamente significativa per i lettori in cieco ($p < 0,0003$). Il rapporto contrasto-rumore, ha mostrato un valore medio più alto per il Gadovist (129) rispetto al gadoterato meglumina (98). La differenza non è stata statisticamente significativa. **Popolazione pediatrica** Sono stati condotti due studi di fase I/III a dose singola su 138 soggetti pediatrici che dovevano sottoporsi a risonanza magnetica con mezzo di contrasto del sistema nervoso centrale, del fegato o dei reni, o a Risonanza Magnetica Angiografica con mezzo di contrasto e in 44 soggetti di età compresa tra 0 e <2 anni (inclusi i neonati a termine) che dovevano sottoporsi ad una normale risonanza magnetica con mezzo di contrasto di tutto il corpo. Sono stati dimostrati efficacia diagnostica ed un aumento nell'affidabilità diagnostica per tutti i parametri considerati negli studi, senza differenza tra i gruppi di età nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti. Gadovist è stato ben tollerato in questi studi, con un profilo di sicurezza del gadobutrolo analogo a quello degli adulti. **Sicurezza clinica**: Il tipo e la frequenza delle reazioni avverse a seguito della somministrazione di Gadovist in varie indicazioni sono state valutate in un ampio studio prospettico internazionale non interventistico (GARDIAN). La popolazione analizzata per i parametri di sicurezza comprendeva 23.708 pazienti di tutte le fasce d'età compresi bambini ($n = 1.142$; 4,8%) e anziani ($n = 4.330$; 18,3% tra i 65 anni e <80 e $n = 526$; 2,2% di ≥ 80 anni). L'età media era di 51,9 anni. Duecentodieci pazienti (0,9%) hanno riportato complessivamente 251 eventi avversi (AE) e 170 (0,7%) hanno riportato 215 eventi classificati come reazioni avverse al farmaco (ADR), la maggior parte (97,7%) di lieve o moderata intensità. Le ADR più comunemente documentate sono state nausea (0,3%), vomito (0,1%) e capogiri (0,1%). I tassi di ADR sono stati dello 0,9% nelle donne e dello 0,6% nei maschi. Non ci sono state differenze nei tassi di ADR in base alla dose di gadobutrolo. Quattro dei 170 pazienti con ADR (0,02%) hanno avuto un evento avverso grave, con un evento (Shock anafilattico) che ha portato a esito fatale. Nella popolazione pediatrica sono stati segnalati AE in 8 dei 1.142 (0,7%) bambini. In sei bambini questi AE sono stati classificati come ADR (0,5%). **Compromissione renale**: In uno studio prospettico farmaco epidemiologico (GRIP) per valutare l'entità del potenziale rischio di sviluppare NSF in pazienti con compromissione renale, 908 pazienti con vari gradi di compromissione renale hanno ricevuto Gadovist alla dose standard approvata per risonanza magnetica con mezzi di contrasto. Tutti i pazienti, inclusi 234 con grave compromissione renale (eGFR <30 mL/min / 1,73 m²) che non avevano ricevuto altri GBCA, sono stati seguiti nel corso di due anni per segni e sintomi di NSF. Nessun paziente arruolato nello studio ha sviluppato NSF. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Distribuzione** Dopo la somministrazione endovenosa, il gadobutrolo si distribuisce rapidamente nello spazio extracellulare. Il legame con le proteine plasmatiche è trascurabile. La farmacocinetica del gadobutrolo nell'uomo è proporzionale alla dose. Oltre la dose di 0,4 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, il livello plasmatico diminuisce in maniera bifasica. Alla dose di 0,1 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, sono state misurate concentrazioni medie di 0,59 mmol di gadobutrolo/l di plasma 2 minuti dopo l'iniezione e 0,3 mmol di gadobutrolo/l di plasma 60 minuti dopo l'iniezione. **Biotrasformazione** Non sono stati individuati metaboliti nel plasma o nelle urine **Eliminazione** Entro 2 e 12 ore dalla somministrazione viene eliminato con le urine rispettivamente più del 50 % e più del 90 % della dose iniettata con un'emivita terminale di 1,8 ore (1,3-2,1 ore), corrispondente al tasso di eliminazione renale. Alla dose di 0,1 mmol di gadobutrolo/kg di peso corporeo, una media di 100,3 ± 2,6% della dose è stata eliminata entro le 72 ore successive alla somministrazione. Nei soggetti sani la clearance renale del gadobutrolo è di 1,1 - 1,7 mL min⁻¹ kg⁻¹, paragonabile quindi alla clearance

renale dell'inulina, a dimostrazione del fatto che il gadobutrolo viene eliminato principalmente per filtrazione glomerulare. Meno dello 0,1% della dose viene eliminato con le feci. **Caratteristiche in popolazioni speciali di pazienti** **Popolazione pediatrica** La farmacocinetica del gadobutrolo nella popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni è simile a quella negli adulti (vedere paragrafo 4,2). Sono stati condotti due studi di fase I/III a dose singola su pazienti pediatrici di età inferiore a 18 anni. La farmacocinetica è stata valutata in 130 pazienti di età compresa tra 2 e <18 anni e in 43 pazienti pediatrici con meno di 2 anni (inclusi i neonati a termine). È stato dimostrato che il profilo farmacocinetico del gadobutrolo nei bambini di tutte le età è simile a quello degli adulti, con valori simili dell'area sotto la curva (AUC), della clearance plasmatica normalizzata al peso corporeo (CL_{CR}), del volume di distribuzione (V_{ss}) così come dell'emivita di eliminazione e della velocità di escrezione. Approssimativamente il 99% (valore mediano) della dose veniva rilevata nelle urine entro 6 ore (questa informazione derivava dal gruppo di età compresa tra 2 e <18 anni). **Anziani (a partire dai 65 anni di età)** Per i fisiologici cambiamenti della funzionalità renale legata all'età, nei soggetti sani anziani (65 anni e oltre) l'esposizione sistemica è aumentata approssimativamente del 33 % (uomini) e del 54 % (donne) e l'emivita terminale approssimativamente del 33 % (uomini) e del 58 % (donne). La clearance plasmatica è ridotta circa rispettivamente del 25 % (uomini) e del 35 % (donne). Il recupero della dose somministrata nelle urine era completo dopo 24 h in tutti i volontari e non c'erano differenze tra volontari sani anziani e non anziani. **Compromissione renale** Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, l'emivita plasmatica sierica del gadobutrolo è prolungata a causa della riduzione della filtrazione glomerulare. L'emivita terminale media era prolungata a 5,8 ore nei pazienti con compromissione moderata (80 < CL_{CR} < 30 mL/min) ed ulteriormente prolungata a 17,6 ore nei pazienti con compromissione grave non in dialisi (CL_{CR} < 30 mL/min). La clearance sierica media era ridotta a 0,49 mL/min/kg nei pazienti con compromissione da lieve a moderata (80 < CL_{CR} < 30 mL/min) ed a 0,16 mL/min/kg nei pazienti con compromissione grave non in dialisi (CL_{CR} < 30 mL/min). Si è rilevato un recupero completo nelle urine entro 72 ore nei pazienti con compromissione renale media o moderata. Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale grave, circa l'80 % della dose somministrata è stata ritrovata nelle urine entro 5 giorni (vedere anche i paragrafi 4.2 e 4.4). Nei pazienti che richiedevano la dialisi, il gadobutrolo è stato quasi completamente rimosso dal siero dopo la terza dialisi. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di **sicurezza farmacologica**, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Negli studi di tossicità riproduttiva, trattamenti endovenosi ripetuti hanno indotto un ritardo dello sviluppo embrionale nel ratto e nel coniglio ed un aumento del tasso di mortalità embrionale nel ratto, nel coniglio e nella scimmia a dosi da 8 a 16 volte superiori (sulla base dell'area della superficie corporea) o da 25 a 50 volte superiori (sulla base del peso corporeo) rispetto alla dose diagnostica nell'uomo. Non è noto se simili effetti possano essere indotti anche da una singola somministrazione. Gli studi di tossicità a dose singola e a dose ripetuta nei ratti appena nati e in quelli giovani non hanno evidenziato risultati indicativi di un rischio specifico per l'uso nei bambini di tutte le età, compresi i neonati a termine e gli infanti. La quantità di gadobutrolo radiomarcato trasferita al ratto neonato attraverso il latte è inferiore allo 0,1 % della dose somministrata per via endovenosa alla madre. Nel ratto, l'assorbimento dopo somministrazione orale è risultato modesto, pari a circa il 5%, sulla base della frazione della dose escreta nelle urine. Negli studi preclinici sulla sicurezza farmacologica cardiovascolare, in funzione della dose somministrata, sono stati osservati aumenti transitori della pressione del sangue e della contrattilità del miocardio. Questi effetti non sono stati osservati nell'uomo. Studi ambientali hanno dimostrato che la persistenza e la mobilità dei GBCA indicano un potenziale di distribuzione nelle colonne d'acqua ed eventualmente nelle falde acquifere. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** Calcobutrolo sodico-Trometamolo-Acido cloridrico 1 N (aggiustamento del pH)-Acqua per preparazioni iniettabili **6.2 Incompatibilità** In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. Validità dopo apertura del contenitore: l'eventuale soluzione iniettabile non utilizzata per l'indagine deve essere eliminata. La stabilità chimica, fisica e microbiologica del prodotto dopo apertura è stata dimostrata per 24 ore a 20-25 °C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente il tempo e le condizioni di conservazione del prodotto ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo apertura del medicinale vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** 1 flaconcino (vetro Tipo I) con un tappo (elastomero clorobuttilico) e un tappo a ghiera di puro alluminio, laccato internamente e esternamente, contenente 2 ml, 7,5 ml, 15 ml o 30 ml di soluzione iniettabile. 1 flacone per infusione (vetro Tipo II) con un tappo (elastomero clorobuttilico) e un tappo a ghiera di puro alluminio, laccato internamente e esternamente, contenente 65 ml di soluzione iniettabile. Confezioni da: 1 e 3 flaconcini da 2 ml di soluzione iniettabile/ 1 e 10 flaconcini da 7,5, 15 o 30 ml di soluzione iniettabile/1 e 10 flaconi da 65 ml di soluzione iniettabile. Confezione ospedaliera: 3 flaconcini da 2 ml di soluzione iniettabile/10 flaconcini da 7,5, 15 o 30 ml di soluzione iniettabile/10 flaconi da 65 ml di soluzione iniettabile È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** L'eventuale soluzione di mezzo di contrasto non utilizzata nel corso dell'indagine deve essere eliminata. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

L'etichetta adesiva di tracciabilità sui flaconi/flaconcini va staccata e applicata sulla documentazione del paziente, per consentire l'accurata registrazione del mezzo di contrasto contenente gadolinio usato. Anche la dose utilizzata deve essere registrata. Se si utilizza documentazione elettronica, il nome del prodotto, il numero di lotto e la dose devono essere inseriti nella documentazione elettronica del paziente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 - 20156 Milano

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

Un flaconcino da 2 ml	AIC 034964229
Tre flaconcini da 2 ml	AIC 034964231
Un flaconcino da 7,5 ml	AIC 034964130
Un flaconcino da 15 ml	AIC 034964104
Un flaconcino da 30 ml	AIC 034964116
Un flacone per infusione da 65 ml	AIC 034964128
10 flaconcini da 7,5 ml confezione ospedaliera	AIC 034964460
10 flaconcini da 15 ml confezione ospedaliera	AIC 034964472
10 flaconcini da 30 ml confezione ospedaliera	AIC 034964484
10 flaconi da 65 ml confezione ospedaliera	AIC 034964496

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07.08.2001

Data dell'ultimo rinnovo: 14.03.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2021

REGIME DI RIMBORSABILITÀ/FORNITURA: C/OSP

Prezzi al pubblico:

GADOVIST 3fl x 2 mL 83,79 €

GADOVIST fl x 15 mL 209,44 €

GADOVIST fl x 30 mL 418,89 €