CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO.

Nombre del producto:	GADOVIST ® 1mmol/ mL (Gadobutrol)
Forma farmacéutica:	Solución para inyección IV
Fortaleza:	604,72 mg/ mL
Presentación:	Estuche por un vial de vidrio incoloro con 7,5 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	BAYER AG, Leverkusen, Alemania.
Fabricante, país:	BAYER AG, Berlin, Alemania.
Número de Registro Sanitario:	M-12-101-V08
Fecha de Inscripción:	19 de julio de 2012
Composición:	
Cada mL contiene:	
Gadobutrol (eq. a 1 mmol de gadobutrol)	604,72 mg
Calcobutrol de sodio Trometanol Ácido clorhídrico Agua para inyección	
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

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).

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.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

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 observarse las normas de seguridad habituales en resonancia magnética, especialmente la exclusión de materiales ferromagnéticos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Reacciones de hipersensibilidad:

Como ocurre con otros medios de contraste intravenosos, Gadovist puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad/ anafilácticas o a otras reacciones idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas; que llevan a reacciones graves incluyendo shock. En general, pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso fatales a reacciones de hipersensibilidad graves.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en los siguientes casos:

Reacción previa a medios de contraste

Antecedentes de asma bronquial

Antecedentes de transtornos 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 observación del paciente tras el tratamiento.

Es necesario disponer de la medicación adecuada para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, así como preparar la aplicación de medidas de emergencia.

En raras ocasiones se han observado reacciones retardadas (tras horas o varios días).

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 fallo renal grave agudo o crónico (TFG o tasa de filtración glomerular < 30ml/minuto/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 del 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.

Neonatos y lactantes

Debido a la inmadurez de la función renal de los neonatos 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),por lo que se considera esencialmente “libre de sodio”

Efectos indeseables:

El perfil de seguridad global de Gadovist se basa en datos de ensayos clínicos en más de 6,300 pacientes, y de los estudios post-comercialización.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq$ 0.5%) en pacientes que han recibido Gadovist son cefaleas, nauseas y mareos.

Las reacciones adversas más graves en pacientes que han recibido Gadovist son parada cardíaca y reacciones anafilácticas graves (incluyendo parada respiratoria y shock anafiláctico).

Se han observado raramente reacciones anafilactoides retardadas (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. Se clasifican según el término MedDRA más apropiado utilizado 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 : $\geq$ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes: $\geq$ 1/1,000 a < 1/100; raras $\geq$1/10,000 a <1/1,000. Las reacciones adversas identificadas solamente durante los estudios 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 sistemas orgánicos	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Raras**	**No conocida**

Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad /reacción anafiláctica*# (ej. shock anafiláctico§*, colapso circulatorio§*, parada respiratoria§*, edema pulmonar§*, broncoespasmo§, cianosis§, inflamación 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 cardiaca*

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos	Sequedad de boca	
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	

*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/anafilácticas identificadas en los ensayos clínicos alcanzó una frecuencia mayor a rara (excepto para urticaria)

[§]Reacciones de hipersensibilidad/ anafilácticas 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 un estudio 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 (inluyendo neonatos a término) son consistentes con el perfil de reacciones adversas conocido con 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.

Posología y modo 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.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento:

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 decoloración severa, 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 exámen 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 y modo de administración.

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.

Si persiste una sospecha clínica fundada de la existencia de una lesión a pesar de una RM con contraste 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.

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.

Indicaciones para la 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 a partir de 2 años de edad y en adolescentes es de 0,1 mmol de Gadovist 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 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.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios de interacciones.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de gadobutrol en mujeres embarazadas. 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 periodo de lactancia.

Fertilidad

Estudios con animales no indicaron problemas de fertilidad.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinaria:

No procede.

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 casos de sobredosis inadvertida 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 diálisis 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).

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: V08CA09 Medios de contraste paramagnéticos

Grupo farmacoterapéutico: medio de contraste paramagnético

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

A las dosis empleadas en la práctica clínica, el gadobutrol produce un acortamiento de los tiempos de relajación de los protones del agua tisular. A 0.47 T (20 MHz), pH 7 y 40°C el efecto paramagnético (relaxividad), determinado por la influencia sobre los tiempos de relajación espín-red (T1; *spin-lattice relaxation time*) medido en plasma y espín-espín (T2; *spin-spin relaxation time*), es de aproximadamente 5.6 y 6.5 l $mmol^{-1}$ seg^{-1}, respectivamente . Dentro del rango de 0.47 a 2.0 Tesla, la relaxividad sólo depende ligeramente de la intensidad del campo magnético empleado.

El gadobutrol no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y, por tanto, no se acumula en el tejido cerebral sano, ni en aquellas lesiones que presentan una barrera hematoencefálica intacta. A altas concentraciones de gadobutrol en el tejido local, el efecto T2 da lugar a una disminución en la intensidad de la señal.

Eficacia clínica

En el estudio clínico principal 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 las supuestas lesiones malignas del hígado (análisis basado en el paciente).

En el estudio clínico principal 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 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 combinada (previa y posterior a la administración del contraste, en paciente tratados con Gadovist) en comparación con la RM previa a la administración del contraste, 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 combinada, previa y posterior a la administración del contraste, en comparación con la RM previa 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 medias de los resultados obtenidos en estudios con evaluación ciega.

En el estudio diseñado como comparación cruzada intraindividual, Gadovist fue comparado con gadoterato de meglumina (los dos a 0.1 mmol/kg) en la visualización de la mejora de las lesiones neoplásicas cerebrales en 132 pacientes.

La variable principal de eficacia fue la preferencia general, ya sea de Gadovist o de gadoterato de meglumina, por la evaluación ciega media. Se demostró superioridad de Gadovist por un valor p de 0.0004. En concreto, se dió una preferencia de Gadovist para 42 pacientes (32 %) comparada con una preferencia general de gadoterato de meglumina para 16 pacientes (12 %). Para 74 pacientes (56 %) no se dió ninguna preferencia para ninguno de los medios de contraste.

Para las variables secundarias, se encontró que la relación lesión-cerebro fue estadísticamente superior para Gadovist ($p < 0.0003$). El porcentaje de realce fue superior con Gadovist comparado con gadoterato de meglumina, con una diferencia estadística significativa para la evaluación ciega ($p < 0.0003$).

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

Población pediátrica

Se ha realizado un estudio de fase I/III a dosis única en 138 sujetos programados para RM con contraste del SNC, hepática y renal o ARM 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 cuando se comparaba con los adultos. En estos estudios, Gadovist fue bien tolerado con el mismo perfil de seguridad de gadobutrol como en adultos.

Propiedades farmacocinéticas: (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

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 el ser humano es dosis-dependiente. Después de una dosis de 0.4 mmol de gadobutrol/kg p.c., los niveles plasmáticos disminuyeron 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 de la misma.

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.

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 ha realizado un estudio de fase I/III a dosis única en población pediátrica < 18 años. La farmacocinética fue evaluada en 130 pacientes pediátricos de 2-< 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), así como la vida media de eliminación y la velocidad de excreción. Aproximadamente el 99% (valor medio) de la dosis fue eliminada en la 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 los 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 se redujo a 0.49 ml/min/Kg en pacientes con insuficiencia renal 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 (ver también

secciones 4.2 y 4.4).

En pacientes que requieren diálisis, gadobutrol fue removido casi completamente del suero después de la tercera diálisis.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto.

Debe desecharse el 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 las normativas locales.

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.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 30 de noviembre de 2017.