

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARAPRESCRIBIR

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar GADAVIST de forma segura y eficaz. Consultar la información para prescribir completa de GADAVIST.

GADAVIST (gadobutrol) inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial en EE. UU.: 2011

ADVERTENCIA: FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA (FSN)

Véase el recuadro de advertencia en la información para prescribir completa

Los agentes de contraste a base de gadolinio (ACBG) aumentan el riesgo de FSN entre los pacientes con problemas de eliminación de fármacos: Evitar el uso de ACBG en estos pacientes, a menos que la información de diagnóstico sea fundamental y no pueda obtenerse mediante RMN sin contraste u otras modalidades.

- El riesgo de FSN parece ser mayor entre los pacientes con:
 - Enfermedad renal grave y crónica (TFG <30 mL/min/1.73m²)
 - Lesión renal aguda.
- Cribar a los pacientes en cuanto a lesión renal aguda y otros padecimientos que puedan reducir la función renal. En el caso de los pacientes que están en riesgo de una reducción crónica de la función renal (por ejemplo, mayores de 60 años, con hipertensión o con diabetes), estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante pruebas de laboratorio. (5.1).

INDICACIONES Y USO

Gadovist es un agente de contraste basado en gadolinio indicado para su uso en imágenes de tomografía por resonancia magnética nuclear (RMN).

- Para detectar y visualizar áreas con degradación de la barrera hematoencefálica o vascularidad anormal del sistema nervioso central en pacientes adultos y pediátricos, incluidos los recién nacidos a término (1.1)
- Para evaluar la presencia y el grado del cáncer de mama en pacientes adultos (1.2)
- Para evaluar la arteriopatía supraaórtica o renal diagnosticada o sospechada en pacientes adultos y pediátricos, incluidos los recién nacidos a término (1.3)
- Para evaluar la perfusión miocárdica (esfuerzo, reposo) y el realce tardío con gadolinio en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) conocida o sospechada. (1.4).

INFORMACIÓN COMPLETA PARA PRESCRIBIR: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Tomografía por resonancia magnética nuclear (RMN) del sistema nervioso central (SNC)
- 1.2 RMN de las mamas
- 1.3 Angiografía por resonancia magnética (ARM)
- 1.4 RMN cardíaca

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Guías de administración
- 2.3 Manipulación del medicamento

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Fibrosis sistémica nefrogénica
- 5.2 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.3 Retención de gadolinio
- 5.4 Lesión renal aguda
- 5.5 Extravasación y reacciones en el lugar de inyección
- 5.6 Sobreestimación del grado de la neoplasia maligna en la RMN de mama
- 5.7 Baja sensibilidad para la estenosis arterial significativa

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en estudios clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada para pacientes adultos y pediátricos (incluidos los recién nacidos a término) es de 0.1 mL/kg de peso corporal (2.1)
- Administrar como inyección rápida intravenosa (en bolo) (2.2)
- Después de la inyección, proseguir con un lavado con solución salina normal (2.2)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

La inyección de Gadavist contiene 604.72 mg de gadobutrol/mL (equivalentes a 1 mmol de gadobutrol/mL) y está disponible en viales y jeringas prellenadas (3)

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a Gadavist (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Se ha producido fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con problemas de eliminación de ACBG. El riesgo parece aumentar con una dosis más alta de la recomendada o con una dosis repetida. (5.1)
- Se han presentado reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas, que van de reacciones leves a graves, entre ellas la muerte. Vigilar de cerca a los pacientes durante y después de la administración de Gadavist. (5.2)
- El gadolinio permanece durante meses o años en el cerebro, los huesos y otros órganos. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥0.5 %) son la cefalea, las náuseas y los mareos (6.1)

Para notificar las SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, contactar a Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. al 1-888-842-2937 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: Usar únicamente si la tomografía es fundamental durante el embarazo y no puede retrasarse. (8.1)

Véase la sección 17 para consultar la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA LOS PACIENTES y la Guía del medicamento

Revisado: 4/2022

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso en pacientes geriátricos
- 8.6 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad
- 13.2 Toxicología o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 RMN del SNC
- 14.2 RMN de las mamas
- 14.3 ARM
- 14.4 RMN cardíaca

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 ORIENTACIÓN PARA LOS PACIENTES

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información para prescribir completa no se enumeran.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

ADVERTENCIA: FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA (FSN)

Los agentes de contraste a base de gadolinio (ACBG) aumentan el riesgo de FSN entre los pacientes con problemas de eliminación de fármacos: Evitar el uso de ACBG en estos pacientes, a menos que la información de diagnóstico sea fundamental y no pueda obtenerse mediante RMN sin contraste u otras modalidades. La FSN puede provocar una fibrosis mortal o debilitante que afecta a la piel, los músculos y los órganos internos.

- El riesgo de FSN parece ser mayor entre los pacientes con:
 - Enfermedad renal grave y crónica (TFG <30 mL/min/1.73 m²) o
 - Lesión renal aguda.
- Cribar a los pacientes en cuanto a lesión renal aguda y otros padecimientos que puedan reducir la función renal. En el caso de los pacientes que están en riesgo de una reducción crónica de la función renal (por ejemplo, mayores de 60 años, con hipertensión o con diabetes), estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante pruebas de laboratorio.
- En el caso de los pacientes con mayor riesgo de FSN, no se debe exceder la dosis recomendada de Gadavist, y antes de una nueva administración debe dejarse transcurrir el tiempo suficiente para que el fármaco sea eliminado del organismo [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Tomografía por resonancia magnética nuclear (RMN) del sistema nervioso central (SNC)

Gadavist está indicado para usarse en la tomografía por resonancia magnética nuclear (RMN) en pacientes adultos y pediátricos, incluidos los recién nacidos a término, para detectar y visualizar áreas con degradación de la barrera hematoencefálica o vascularidad anormal del sistema nervioso central.

1.2 RMN de las mamas

Gadavist está indicado para usarse en la RMN en pacientes adultos para evaluar la presencia y el grado del cáncer de mama.

1.3 Angiografía por resonancia magnética (ARM)

Gadavist está indicado para usarse en la angiografía por resonancia magnética (ARM) en pacientes adultos y pediátricos, incluidos los recién nacidos a término, para evaluar la arteriopatía supraaórtica o renal conocida o sospechada.

1.4 RMN cardíaca

Gadavist está indicado para usarse en la RMN cardíaca (RMC) para evaluar la perfusión miocárdica (esfuerzo, reposo) y el realce tardío con gadolinio en pacientes adultos con sospecha o diagnóstico de enfermedad arterial coronaria (EAC).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de Gadavist para los pacientes adultos y pediátricos (incluidos los recién nacidos a término) es de 0.1 mL/kg de peso corporal (0.1 mmol/kg). Véase la tabla 1 para determinar el volumen a administrar.

Tabla 1: Volumen de la inyección de Gadavist según el peso corporal*

Peso corporal (kg)	Volumen a administrar (mL)
2.5	0.25
5	0.5
10	1
15	1.5
20	2
25	2.5
30	3
35	3.5
40	4
45	4.5
50	5
60	6
70	7
80	8
90	9
100	10
110	11
120	12
130	13
140	14

*Para la *RMN cardíaca*, la dosis se divide en 2 inyecciones separadas e iguales

2.2 Guías de administración

- Gadavist está formulado a una concentración mayor (1 mmol/mL) en comparación con otros agentes de contraste a base de gadolinio, lo cual da como resultado un menor volumen de administración. Usar la tabla 1 para determinar el volumen a administrar.
- Emplear una técnica aséptica al preparar y administrar Gadavist.

RMN del sistema nervioso central.

- Administrar Gadavist como inyección intravenosa, de forma manual o con un inyector para resonancia, a una velocidad de flujo de aproximadamente 2 mL/segundo.
- Después de la inyección de Gadavist, proseguir con un lavado con solución salina normal para asegurar la administración completa del contraste.
- La RMN postcontraste puede comenzar inmediatamente después de la administración del contraste.

RMN de las mamas

- Administrar Gadavist como inyección intravenosa rápida con un inyector para resonancia, seguido por un lavado con solución salina normal para asegurar la administración completa del contraste.
- Comenzar la adquisición de imágenes después de la administración del contraste y luego repetir secuencialmente para determinar la intensidad máxima y el reposo o lavado farmacológico.

Angiografía por RM

La adquisición de imágenes debe coincidir con la concentración arterial máxima, que varía entre pacientes.

Adultos

- Administrar Gadavist con un inyector para resonancia, a una velocidad de flujo de aproximadamente 1.5 mL/segundo, seguido por un lavado con 30 mL de solución salina normal a la misma velocidad para asegurar la administración completa del contraste.

Niños

- Administrar Gadavist con un inyector para resonancia o de forma manual, seguido por un lavado con solución salina normal para asegurar la administración completa del contraste.

RM cardíaca

- Administrar Gadavist a través de una línea intravenosa distinta en el brazo contralateral si se administra de forma concomitante una infusión continua de un agente de estrés farmacológico.
- Administrar Gadavist como dos (2) inyecciones intravenosas rápidas separadas: 0.05 mL/kg (0.05 mmol/kg) de peso corporal en el punto máximo de estrés farmacológico, seguidos por 0.05 mL/kg (0.05 mmol/kg) de peso corporal en reposo.
- Administrar Gadavist con un inyector para resonancia a una velocidad de flujo de aproximadamente 4 mL/segundo y, luego de cada inyección, proseguir con un lavado con 20 mL de solución salina normal a la misma velocidad de flujo.

2.3 Manipulación del medicamento

- Inspeccionar visualmente Gadavist en busca de partículas extrañas y decoloración antes de administrarlo. No utilizar la solución si está decolorada, si hay presencia de partículas extrañas o si el contenedor parece estar dañado.
- No mezclar Gadavist con otros medicamentos ni administrarlo en la misma vía intravenosa de manera simultánea con otros medicamentos, esto debido al potencial de incompatibilidad química.

Viales

- Extraer Gadavist con una jeringa inmediatamente antes de usarlo.
- No perforar el tapón de goma más de una vez. Desechar el contenido no utilizado del vial.

Jeringas prellenadas

- Quitar el tapón de la jeringa prellenada inmediatamente antes de usar. Desechar el contenido no utilizado de la jeringa.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Gadavist es una solución inyectable estéril, clara y de incolora a amarilla pálida que contiene 604.72 mg de gadobutrol por mL (lo que equivale a 1 mmol de gadobutrol/mL) y que se suministra en viales de dosis única y jeringas desechables prellenadas.

4 CONTRAINDICACIONES

Gadavist está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves a Gadavist.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Fibrosis sistémica nefrogénica

Los agentes de contraste a base de gadolinio (ACBG) aumentan el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) entre los pacientes con problemas de eliminación de fármacos. Evitar el uso de ACBG entre estos pacientes, a menos que la información de diagnóstico sea fundamental y no pueda obtenerse mediante RMN sin contraste u otras modalidades. El riesgo de FSN asociado a los ACBG parece mayor en los pacientes con enfermedad renal crónica y grave (ERC <30 mL/min/1.73 m²), así como en los pacientes con lesión renal aguda. Por otro lado, el riesgo parece ser menor para los pacientes con enfermedad renal crónica moderada (TFG de 30 a 59 mL/min/1.73 m²), y escaso, por no decir nulo, para los pacientes con enfermedad renal crónica leve (TFG de 60 a 89 mL/min/1.73 m²). La FSN puede provocar una fibrosis mortal o debilitante que afecta a la piel, los músculos y los órganos internos. Informar cualquier diagnóstico de FSN tras la administración de Gadavist a Bayer Healthcare (1-888-842-2937) o a la FDA (al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch).

Cribar a los pacientes en cuanto a lesión renal aguda y otros padecimientos que puedan reducir la función renal. Las características de la lesión renal aguda consisten en una disminución rápida (de horas a días) y usualmente reversible de la

función renal, por lo general en el contexto de cirugía, infección grave, lesión o toxicidad renal inducida por el fármaco. Los niveles de creatinina en el suero y la TFG estimada podrían no evaluar de forma confiable la función renal en el contexto de la lesión renal aguda. En el caso de los pacientes que están en riesgo de una reducción crónica de la función renal (por ejemplo, mayores de 60 años, con diabetes mellitus o con hipertensión crónica), estimar la TFG mediante pruebas de laboratorio.

Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de FSN figuran la administración de dosis repetidas, o superiores a las recomendadas, de un ACBG y el grado de insuficiencia renal al momento de la exposición. Registrar el ACBG específico y la dosis administrada a un paciente. En el caso de los pacientes en mayor riesgo de FSN, no se debe exceder la dosis recomendada de Gadavist, y antes de una nueva administración debe dejarse transcurrir el tiempo suficiente para que el fármaco sea eliminado. Para los pacientes que reciben hemodiálisis, considerar el inicio inmediato de la hemodiálisis después de la administración de un ACBG para mejorar la eliminación de los agentes de contraste [véase *Uso en poblaciones específicas* (8.6) y *Farmacología clínica* (12.3)]. Se desconoce la utilidad de la hemodiálisis en la prevención de la FSN [véase *Farmacología clínica* (12.3)].

5.2 Reacciones de hipersensibilidad

Después de la administración de Gadavist se han presentado reacciones anafilácticas u otras reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas, que van de leves a graves, entre ellas la muerte [véase *Reacciones adversas* (1)].

- Antes de la administración de Gadavist, evaluar a todos los pacientes para averiguar si tienen antecedentes de una reacción a medios de contraste, asma bronquial o trastornos alérgicos. Estos pacientes pueden estar en mayor riesgo de una reacción de hipersensibilidad a Gadavist.
- Administrar Gadavist únicamente en situaciones en las que se tiene disponibilidad inmediata de personal capacitado y terapias para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, incluido personal capacitado en resucitación.

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a Gadavist se han presentado en un plazo de media hora después de la administración. No obstante, se pueden producir reacciones retardadas hasta varios días después de la administración. Vigilar a los pacientes en cuanto a signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de la administración de Gadavist.

5.3 Retención de gadolinio

El gadolinio permanece durante meses o años en algunos órganos. La concentración más elevada (nanomoles por gramo de tejido) se ha identificado en los huesos, seguidos por otros órganos (por ejemplo, el cerebro, la piel, los riñones, el hígado y el bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más prolongada en los huesos. Los ACBG lineales provocan más retención que los ACBG macrocíclicos. A dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales con Omniscan (gadodiamida) y Optimark (gadoversetamida), que provocan una mayor retención que otros agentes lineales [Eovist (gadoxetato disódico), Magnevist (gadopentetato de dimeglumina), MultiHance (gadobenato de dimeglumina)]. La retención es menor y similar entre los ACBG macrocíclicos [Dotarem (gadoterato de meglumina), Gadavist (gadobutrol), ProHance (gadoteridol)].

No se ha determinado cuáles son las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Lo que sí se ha determinado son las consecuencias patológicas y clínicas de la administración de ACBG y de la retención en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal [véase *Advertencias y precauciones* (5.1)]. Hay informes escasos de cambios cutáneos patológicos en pacientes con función renal normal. Se han informado eventos adversos que involucran a múltiples sistemas en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de gadolinio [véase *Reacciones adversas* (6.2)].

A pesar de que no se han establecido consecuencias clínicas de la retención de gadolinio en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes podrían hallarse en mayor riesgo. Entre estos se encuentran los pacientes que requieren múltiples dosis a lo largo de sus vidas, las pacientes embarazadas y los pacientes pediátricos, así como los pacientes con trastornos inflamatorios. Tomar en cuenta las características de retención del agente al elegir un ACBG para estos pacientes. Cuando sea posible, minimizar los estudios de obtención de imágenes con ACBG, en particular los estudios que se realizan en intervalos muy frecuentes.

5.4 Lesión renal aguda

En ocasiones, en los pacientes con insuficiencia renal crónica en los que se utilizan algunos ACBG se ha observado lesión renal aguda que requiere de diálisis. No exceder la dosis recomendada; el riesgo de lesión renal aguda podría aumentar con dosis mayores de las recomendadas.

5.5 Extravasación y reacciones en el lugar de inyección

Asegurar la permeabilidad del catéter y la permeabilidad venosa antes de la inyección de Gadavist. La extravasación a los tejidos durante la administración de Gadavist podría derivar en irritación moderada [véase *Toxicología no clínica* (13.2)].

5.6 Sobreestimación del grado de la neoplasia maligna en la RMN de las mamas

La RMN de mama con Gadavist sobreestimó el grado histológicamente confirmado de la neoplasia maligna en la mama afectada en hasta el 50 % de los pacientes [véase *Estudios clínicos* (14.2)].

5.7 Baja sensibilidad para la estenosis arterial significativa

No se ha demostrado que el desempeño de la RMN con Gadavist para detectar segmentos arteriales con estenosis significativa (>50 % renal, >70 % supraaórtica) supere el 55 %. Por lo tanto, no debe emplearse únicamente un estudio de ARM negativo para descartar estenosis significativa [véase *Estudios clínicos* (14.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan en otro lugar de la etiqueta:

- Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) [véase el *Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Reacciones de hipersensibilidad [véase *Contraindicaciones* (4) y *Advertencias y precauciones* (5.2)].

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Puesto que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos realizados con un fármaco no pueden compararse de forma directa con las tasas de los estudios clínicos realizados con otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas descritas en esta sección reflejan la exposición a Gadavist en 7,713 sujetos (entre ellos 184 pacientes pediátricos de 0 a 17 años), de los cuales la mayoría recibió la dosis recomendada. Aproximadamente el 52 % de los sujetos fueron hombres y la distribución étnica fue la siguiente: 62 % caucásicos, 28 % asiáticos, 5 % hispanos, 2,5 % negros y un 2.5 % de pacientes de otros grupos étnicos. La edad promedio fue de 56 años (intervalo de 1 semana a 93 años).

En general, aproximadamente el 4 % de los sujetos informaron una o más reacciones adversas durante un período de seguimiento que osciló entre 24 horas y 7 días tras la administración de Gadavist.

Las reacciones adversas asociadas con el uso de Gadavist fueron en general de leves a moderadas y de naturaleza transitoria.

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 0.1 % de los sujetos que recibieron Gadavist.

Tabla 2: Reacciones adversas

Reacción	Tasa (%) n=7713
Dolor de cabeza	1,7
Náuseas	1,2
Mareos	0,5
Disgeusia	0,4
Sensación de calor	0,4
Reacciones en el lugar de inyección	0,4
Vómitos	0,4
Exantema (generalizado, macular, papular, prurítico)	0,3
Eritema	0,2
Parestesia	0,2
Prurito (generalizado)	0,2
Disnea	0,1
Urticaria	0,1

Las reacciones adversas que se presentaron con una frecuencia de <0.1 % en sujetos que recibieron Gadavist incluyen: reacción de hipersensibilidad/anafiláctica, pérdida de conciencia, convulsión, parosmia, taquicardia, palpitations, boca seca, malestar general y sensación de frío.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso postcomercialización de Gadovist se han informado las siguientes reacciones adversas adicionales. Dado que estas reacciones las notifica de forma voluntaria una población de tamaño indefinido, no es posible calcular confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Paro cardíaco
- Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)
- Reacciones de hipersensibilidad (choque anafiláctico, colapso circulatorio, paro respiratorio, edema pulmonar, broncoespasmo, cianosis, inflamación orofaríngea, edema laríngeo, aumento de la presión arterial, dolor torácico, angioedema, conjuntivitis, hiperhidrosis, tos, estornudos, sensación de ardor y palidez) [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Se han informado eventos adversos con inicio y duración variables tras la administración de ACBG [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*]. Estos incluyen fatiga, astenia, síndromes dolorosos y grupos heterogéneos de síntomas en los sistemas neurológico, cutáneo y musculoesquelético.
- Piel: Placas asociadas al gadolinio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

Los ACBG penetran la placenta humana y provocan exposición fetal y retención de gadolinio. Los datos en humanos con respecto a la asociación entre los ACBG y los resultados fetales adversos son limitados y no concluyentes (véase *Datos*). En los estudios de reproducción en animales, aunque no se observó teratogenicidad, sí se observó embriofetalidad en monos, conejos y ratas que recibieron gadobutrol intravenoso durante la organogénesis a dosis 8 veces la dosis recomendada en humanos. Se observó retraso en el desarrollo embrionario en los conejos y ratas que recibieron gadobutrol intravenoso durante la organogénesis a dosis 8 y 12 veces la dosis recomendada en humanos, respectivamente (véase *Datos*). Debido a los riesgos teóricos del gadolinio para el feto, usar Gadavist únicamente si la toma de imágenes es fundamental durante el embarazo y no puede retrasarse.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto en el grupo de población en el que está indicado el medicamento. En la población general de los EE. UU., el riesgo básico estimado de malformaciones congénitas importantes y de aborto en embarazos clínicos es de 2 a 4 % y 15 a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en seres humanos

El realce con contraste se visualiza en la placenta y los tejidos fetales tras la administración de ACBG a la madre.

Los estudios de cohortes y los informes de casos sobre exposición a ACBG durante el embarazo no han informado una clara asociación entre los ACBG y los efectos adversos en los recién nacidos expuestos. Sin embargo, un estudio de cohortes retrospectivo que comparó a mujeres embarazadas que tuvieron una RMN con ACBG con mujeres embarazadas que no tuvieron una RMN, informó una mayor incidencia de mortinato y muertes de recién nacidos en el grupo que recibió RMN con ACBG. Las limitaciones de este estudio incluyen una falta de comparación con la RMN sin contraste y la falta de información sobre la indicación de la RMN para la madre. En general, estos datos impiden una evaluación confiable del riesgo teórico de desenlaces fetales adversos con el uso de ACBG en el embarazo.

Datos en animales

Retención de gadolinio

Los ACBG administrados a primates no humanos preñados (0.1 mmol/kg en los días de gestación 85 y 135) dan a lugar una concentración medible de gadolinio en los huesos, cerebro, piel, hígado, riñones y bazo de las crías durante un mínimo de 7 meses. Los ACBG administrados a ratones preñados (2 mmol/kg al día en los días de gestación 16 a 19) dan lugar a lugar concentraciones medibles de gadolinio en los huesos, cerebro, riñones, hígado, sangre, músculos y bazo de las crías a un mes después de su nacimiento.

Toxicología de la reproducción

Se observó embrioletalidad cuando se administró gadobutrol por vía intravenosa a monos durante la organogénesis a dosis 8 veces la dosis única recomendada en humanos (con base en la superficie corporal); gadobutrol no fue teratógeno ni tóxico para la madre a esta dosis. También se produjo embrioletalidad y retraso del desarrollo embrionario en ratas preñadas que recibieron dosis tóxicas de gadobutrol (≥ 7.5 mmol/kg de peso corporal; equivalente a 12 veces la dosis humana en función de la superficie corporal) y en conejas preñadas (≥ 2.5 mmol/kg de peso corporal; equivalente a 8 veces la dosis humana recomendada en función de la superficie corporal). En los conejos, este hallazgo se produjo sin evidencia de toxicidad pronunciada para la madre y con una transferencia placentaria mínima (0.01 % de la dosis administrada detectada en los fetos).

Debido a que los animales preñados recibieron dosis diarias repetidas de Gadavist, su exposición general fue significativamente mayor que aquella lograda con la dosis única estándar administrada a los humanos.

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No existen datos sobre la presencia de gadobutrol en la leche materna, los efectos sobre el lactante ni los efectos sobre la producción de leche materna. Sin embargo, los datos publicados sobre lactancia y otros ACBG indican que de 0.01 a 0.04 % de la dosis de gadolinio materna está presente en la leche materna y que hay absorción gastrointestinal limitada de ACBG en el lactante. Gadobutrol está presente en la leche de rata (*véase Datos*). Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben tomarse en cuenta en conjunto con la necesidad clínica de Gadavist para la madre, así como cualquier efecto adverso potencial en el lactante a causa de Gadavist o a causa del padecimiento subyacente de la madre.

Datos

En las ratas lactantes que reciben 0.5 mmol/kg de [^{153}Gd]-gadobutrol intravenoso, el 0.01 % de la radiactividad total administrada se transfirió a la cría a través de la leche materna en un plazo de 3 horas después de la administración, y la absorción gastrointestinal es deficiente (aproximadamente el 5 % de la dosis administrada por vía oral se excretó en la orina).

8.4 Uso pediátrico

Se han establecido la seguridad y la efectividad de Gadavist en pacientes pediátricos, incluidos los recién nacidos a término, para el uso en la RMN para detectar y visualizar áreas con degradación de la barrera hematoencefálica o

vascularidad anormal del sistema nervioso central y para el uso en ARM para evaluar la arteriopatía supraaórtica o renal conocida o sospechada. El uso de Gadavist en estas indicaciones está respaldado por estudios adecuados y bien controlados en adultos y por datos de imágenes de apoyo en dos estudios con 135 pacientes de 2 a menos de 18 años de edad y 44 pacientes de menos de 2 años de edad con lesiones en el SNC y sin ellas, así como por datos farmacocinéticos de 130 pacientes de 2 a menos de 18 años y 43 pacientes de menos de 2 años, entre ellos recién nacidos a término [véase *Farmacología clínica (12.3)* y *Estudios clínicos (14.1)*]. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares a las reacciones adversas en los adultos [véase *Reacciones adversas (6.1)*]. No se necesita ajustar la dosis según la edad en los pacientes pediátricos [véase *Posología y administración (2.1)*, *Farmacología clínica (12.3)* y *Estudios clínicos (14.1)*]. La seguridad y la efectividad de Gadavist no se ha establecido en los recién nacidos prematuros para ninguna indicación ni en los pacientes pediátricos de cualquier edad para el uso en RMN para evaluar la presencia y el grado del cáncer de mama o para el uso en la RMC para evaluar la perfusión miocárdica (esfuerzo, reposo) y el realce tardío con gadolinio en pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad arterial coronaria (EAC).

Riesgo de FSN

No se ha identificado ningún caso de FSN asociado con Gadavist o cualquier otro ACBG en pacientes pediátricos de 6 años o menos. Los estudios farmacocinéticos sugieren que el aclaramiento de Gadavist es similar en los pacientes pediátricos y adultos, incluidos los pacientes menores de 2 años. No se ha identificado ningún factor de riesgo para la FSN en los estudios de gadobutrol en animales jóvenes. La TFG normal estimada (TFGe) es de aproximadamente 30 mL/min/1.73 m² al nacer y aumenta a niveles maduros alrededor del primer año de edad, lo que refleja crecimiento tanto en la función glomerular como en el área de superficie corporal relativa. Se han realizado estudios clínicos en pacientes pediátricos menores de 1 año con la siguiente TFGe mínima: 31 mL/min/1.73 m² (edad de 2 a 7 días), 38 mL/min/1.73 m² (edad de 8 a 28 días), 62 mL/min/1.73 m² (edad de 1 a 6 meses) y 83 mL/min/1.73 m² (edad de 6 a 12 meses).

Datos en animales jóvenes

Los estudios de toxicidad de dosis únicas y repetidas en ratas recién nacidas y jóvenes no reveló hallazgos que sugieran un riesgo específico para el uso en pacientes pediátricos incluidos los recién nacidos a término y los lactantes.

8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos con Gadavist, 1,377 pacientes tenían 65 años de edad o más, mientras que 104 pacientes tenían 80 años de edad o más. En general no se observaron diferencias en cuanto a la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y otros datos de experiencia clínica tampoco indican ninguna diferencia en la respuesta de los pacientes geriátricos y la de los más jóvenes. En general, el uso de Gadavist en los pacientes geriátricos debe ser cauteloso, reflejando una mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos. Esta población no requiere de un ajuste de dosis según la edad.

8.6 Insuficiencia renal

Antes de la administración de Gadavist, cribar a todos los pacientes en cuanto a disfunción renal mediante la obtención de la historia clínica o de pruebas de laboratorio [véase *Advertencias y precauciones (5.1)*]. No se recomienda hacer ajustes de dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

Gadavist puede eliminarse del organismo mediante la hemodiálisis [véase *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

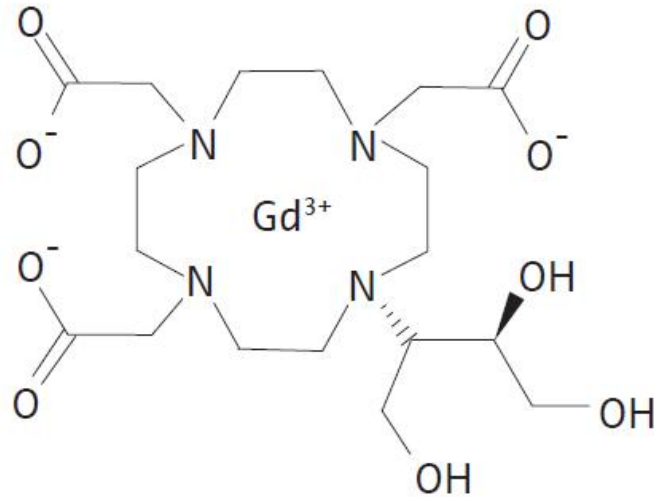
10 SOBREDOSIS

La dosis máxima de Gadavist evaluada en los voluntarios sanos, 1.5 mL/kg de peso corporal (1.5 mmol/kg; 15 veces la dosis recomendada), se toleró de manera similar a las dosis menores. Gadavist puede eliminarse con la hemodiálisis [véase *Uso en poblaciones específicas (8.6)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

Gadovist (gadobutrol) inyección, es un agente de contraste macrocíclico paramagnético administrado para tomografía por resonancia magnética nuclear, El nombre químico del gadobutrol es ácido 10-[(1SR,2RS)-2,3-dihidroxi-1-

hidroximetilpropil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, complejo de gadolinio. La fórmula molecular de gadobutrol es $C_{18}H_{31}GdN_4O_9$ y su peso molecular es de 604.72.



Gadavist es una solución inyectable estéril, clara y de incolora a amarilla pálida que contiene 604.72 mg (1.0 mmol) de gadobutrol por mL como principio activo con 0.513 mg de calcobutrol sódico, 1,211 mg de trometamol, ácido clorhídrico (para ajuste del pH) y agua para inyectables. Gadavist no contiene conservantes.

Las principales propiedades fisicoquímicas de Gadavist (solución inyectable de 1 mmol/mL) se enumeran a continuación:

Densidad (g/mL a 37 °C)	1,3
Osmolaridad a 37 °C (mOsm/L de solución)	1117
Osmolalidad a 37 °C (mOsm/kg de H ₂ O)	1603
Viscosidad a 37 °C (mPa·s)	4,96
pH	6.6-8

Las constantes de estabilidad termodinámica de gadobutrol (log K_{therm} y log K_{cond} a un pH de 7.4) son de 21.8 y 15.3, respectivamente.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

En la RMN, la visualización del tejido normal y el tejido enfermo depende en parte de las variaciones en la intensidad de la señal de radiofrecuencia que se produce con:

- Diferencias en la densidad de protones
- Diferencias de los tiempos de relajación longitudinal o *spin-lattice* (T₁)
- Diferencias en el tiempo de relajación transversal o *spin-spin* (T₂)

Cuando se coloca en un campo magnético, Gadavist acorta los tiempos de relajación de T₁ y T₂. El grado de la disminución de los tiempos de relajación T₁ y T₂, y por lo tanto la cantidad de mejora de la señal obtenida con Gadavist, se basan en varios factores, incluidas la concentración de Gadavist en el tejido, la intensidad del campo del sistema de RMN y la proporción relativa de los tiempos de relajación longitudinal y transversal. A la dosis recomendada, el efecto de acortamiento de T₁ tiene mayor sensibilidad en las secuencias de resonancia magnética ponderadas en T₁. En las secuencias ponderadas en T₂*, la inducción de inhomogeneidades locales del campo magnético por el gran momento magnético del gadolinio y a concentraciones elevadas (durante la inyección intravenosa rápida) provoca una disminución de la señal.

12.2 Farmacodinámica

Gadavist produce un claro acortamiento de los tiempos de relajación, incluso en bajas concentraciones. A un pH de 7, 37 °C y 1.5 T, la relaxividad (r_1) - determinada a partir de la influencia en los tiempos de relajación (T_1) de los protones en el plasma - es de 5.2 L/(mmol·s) y la relaxividad (r_2) - determinada a partir de la influencia en los tiempo de relajación (T_2) - es de 6.1 L/(mmol·s). Estas relaxividades indican solo una dependencia ligera en la intensidad del campo magnético. El efecto de acortamiento de T_1 de los agentes de contraste paramagnéticos depende de la concentración y la relaxividad r_1 (véase la tabla 3). Esto puede mejorar la visualización del tejido.

Tabla 3: Relaxividad (r_1) de los quelatos de gadolinio a 1.5 T

Quelato de gadolinio	r_1 (L·mmol ⁻¹ ·s ⁻¹)
Gadobenato	6.3
Gadobutrol	5.2
Gadodiamida	4.3
Gadofosveset	16
Gadopentetato	4.1
Gadoterato	3.6
Gadoteridol	4.1
Gadoversetamida	4.7
Gadoxetato	6.9

r_1 relaxividad en plasma a 37°C

En comparación con los agentes de contraste a base de gadolinio 0.5 molar, la concentración más elevada de Gadavist da como resultado la mitad del volumen de administración y una inyección de contraste en bolo más compacta. En el sitio del que se toman las imágenes, la altura relativa y la anchura de la curva de intensidad en función del tiempo para Gadavist varía en función de la ubicación de la toma de imágenes y múltiples factores específicos de los pacientes, la inyección y el dispositivo.

Gadavist es un compuesto hidrofílico e hidrosoluble con un coeficiente de reparto entre el n-butanol y el buffer de alrededor 0.006 a un pH de 7.6.

12.3 Farmacocinética

Distribución

Después de la administración intravenosa, gadobutrol se distribuye rápidamente en el espacio extracelular. Después de una dosis de gadobutrol de 0.1 mmol/kg de peso corporal, se midió un nivel promedio de 0.59 mmol de gadobutrol/L en el plasma 2 minutos después de la inyección y 0.3 mmol de gadobutrol/L 60 minutos después de la inyección. Gadobutrol no exhibe una capacidad de unión proteica. Después de la administración de ACBG, el gadolinio permanece durante meses o años en el cerebro, los huesos, la piel y otros órganos [véase *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Metabolismo

El gadobutrol no se metaboliza.

Eliminación

Los valores para el ABC, el aclaramiento plasmático normalizado por el peso corporal y la vida media se proporcionan en la tabla 4 a continuación.

Gadobutrol se excreta inalterado a través de los riñones. En los sujetos sanos, el aclaramiento renal de gadobutrol es de 1.1 a 1.7 mL/(min·kg), lo que lo hace comparable al aclaramiento renal de inulina y confirma que gadobutrol se elimina mediante filtración glomerular.

Más del 50 % de la dosis administrada se eliminó mediante la orina en un plazo de dos horas después de la administración intravenosa, y en 12 horas se eliminó más del 90 %. La eliminación extrarrenal es insignificante.

Poblaciones específicas

Sexo

El sexo no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del gadobutrol.

Pacientes geriátricos

Se administró una dosis IV única de 0.1 mmol/kg de Gadavist a 15 sujetos geriátricos y 16 no geriátricos. El área bajo la curva (ABC) fue ligeramente mayor y el aclaramiento ligeramente menor en los sujetos geriátricos en comparación con los no geriátricos [véase *Uso en poblaciones específicas (8.5)*].

Tumores pediátricos

La farmacocinética de gadobutrol se evaluó en dos estudios en un total de 130 pacientes en un intervalo de edad de 2 a menos de 18 años y en 43 pacientes menores de 2 años (incluidos los recién nacidos a término). Los pacientes recibieron una dosis intravenosa única de 0.1 mmol/kg de Gadavist. El perfil farmacocinético de gadobutrol en los pacientes pediátricos es similar al de los adultos, lo que deriva en valores similares de ABC, aclaramiento plasmático normalizado en función del peso corporal, así como vida media de eliminación. Aproximadamente el 99 % (valor mediano) de la dosis se recuperó en la orina en un plazo de 6 horas (esta información pertenece al grupo de edad de 2 a 18 años).

Tabla 4: Farmacocinética por grupo de edad (mediana [intervalo])

	0 a <2 años N = 43	Entre 2 y 6 años N = 45	Entre 7 y 11 años N = 39	12 a <18 años N = 46	Adultos N = 93
ABC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$)	781 [513, 1891]	846 [412, 1331]	1025 [623, 2285]	1237 [946, 2211]	1072 [667, 1992]
Aclaramiento (l/h/kg)	0.128 [0,053, 0,195]	0.119 [0,080, 0,215]	0.099 [0,043, 0,165]	0.081 [0,046, 0,103]	0.094 [0.051, 0.150]
t _{1/2} (h)	2.91 [1,60, 12,4]	1.91 [1,04, 2,70]	1.66 [0,91, 2,71]	1.68 [1,31, 2,48]	1.80 [1,20, 6,55]
C ₂₀ ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	367 [280, 427]	421 [369, 673]	462 [392, 760]	511 [387, 1077]	441 [281, 829]

Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal, la vida media sérica del gadobutrol se prolonga y se correlaciona con la reducción del aclaramiento de creatinina.

Después de la inyección intravenosa de 0.1 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, la vida media de eliminación fue de 5.8 ± 2.4 horas en los pacientes con insuficiencia moderada ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ mL/min) y de 17.6 ± 6.2 horas en los pacientes con insuficiencia grave que no están en diálisis ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ mL/min). El ABC medio de gadobutrol en los pacientes con función renal normal fue de 1.1 ± 0.1 mmol·h/L, en comparación con 4.0 ± 1.8 mmol·h/L en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada y 11.5 ± 4.3 mmol·h/L en los pacientes con insuficiencia renal grave.

Se observó recuperación completa en la orina en los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada en un plazo de 72 horas. En los pacientes con insuficiencia renal grave, alrededor del 80 % de la dosis administrada se recuperó en la orina en un plazo de 5 días.

En los pacientes que reciben hemodiálisis, los médicos pueden considerar el inicio inmediato de la misma tras la administración de Gadavist para potenciar la eliminación del agente de contraste. El sesenta y ocho por ciento (68 %) del gadobutrol se elimina del organismo después de la primera diálisis, el 94 % después de la segunda diálisis y el 98 % después de la tercera sesión de diálisis. [véase *Advertencias y precauciones (5.1)* y *Uso en poblaciones específicas (8.6)*]

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con gadobutrol.

El gadobutrol no fue mutágeno en las pruebas de mutación inversa *in vitro* en bacterias, en la prueba HGPRT (hipoxantina-guanina fosforibosil transferasa) con células V79 de hámster chino cultivadas o en las pruebas de aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana, y dio negativo en una prueba de micronúcleos *in vivo* en ratones después de la inyección intravenosa de 0.5 mmol/kg.

El gadobutrol no tuvo ningún efecto en la fertilidad y el desempeño reproductivo general de las ratas hembra y macho al administrarse en dosis 12.2 veces la dosis humana equivalente (con base el área de superficie corporal).

13.2 Toxicología o farmacología en animales

Se observaron reacciones de intolerancia local, entre ellas irritación moderada asociada con infiltración de células inflamatorias, después de la administración paravenosa a conejos; esto sugiere la posibilidad de incidencia de irritación local si el medio de contraste se filtra en torno a las venas en un entorno clínico [véase *Advertencias y precauciones (5.5)*].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 RMN del SNC

En dos estudios clínicos que evaluaron las características de visualización de las lesiones se inscribió a pacientes remitidos a una RMN del sistema nervioso central con contraste. En ambos estudios, los pacientes se sometieron a una RMN precontraste inicial antes de la administración de Gadavist a una dosis de 0.1 mmol/kg, seguida de una RMN postcontraste. En el estudio A, los pacientes también se sometieron a una RMN antes y después de la administración de gadoteridol. Los estudios se diseñaron para demostrar la superioridad de la RMN con Gadavist sobre la RMN sin contraste para la visualización de lesiones. En ambos estudios, tres evaluadores valoraron de forma independiente las imágenes precontraste y las imágenes pre y postcontraste (imágenes emparejadas) en cuanto a realce del contraste y delimitación de los bordes con una amplitud de 1 a 4, y con una amplitud de 1 a 3 en el caso de la morfología interna (tabla 5). También se realizó un conteo de lesiones para demostrar la no inferioridad del conjunto de imágenes con Gadavist frente al de la RMN precontraste. Los evaluadores desconocían la información clínica.

Tabla 5: Sistema de puntuación de los criterios de valoración principales de visualización

Puntuación	Características de visualización		
	Realce del contraste	Delimitación de los bordes	Morfología interna
1	Ninguno	Ninguno	Apenas visible
2	Débil	Moderado	Moderadamente visible
3	Claro	Claro pero incompleto	Suficientemente visible
4	Claro y brillante	Claro y completo	N/P

La eficacia se determinó en 657 sujetos. La edad promedio fue de 49 años (intervalo de 18 a 85 años) y el 42 % fueron hombres. La representación étnica fue la siguiente: 39 % caucásicos, 4 % negros, 16 % hispanos, 38 % asiáticos y 3 % de otros grupos étnicos.

La tabla 6 muestra una comparación de los resultados de la visualización entre las imágenes emparejadas y las imágenes precontraste. Gadavist proporcionó una mejora estadísticamente significativa para cada uno de los tres parámetros de visualización de lesiones al promediarse entre los tres evaluadores independientes para cada estudio.

Tabla 6: Resultados de los criterios de valoración de visualización en los estudios de RMN del sistema nervioso central de adultos con 0.1 mmol/kg de Gadavist

Criterio de valoración	Estudio A N=336			Estudio B N=321		
	Precontraste	Emparejadas	Diferencia ¹	Precontraste	Emparejadas	Diferencia
Realce del contraste	0.97	2.26	1.29 ²	0.93	2.86	1.94 ²
Delimitación de los bordes	1.98	2.58	0.60 ²	1.92	2.94	1.02 ²
Morfología interna	1.32	1.93	0.60 ²	1.57	2.35	0.78 ²

# promedio de lesiones detectadas	8.08	8.25	0.17 ⁴	2.65	2.97	0.32 ³
-----------------------------------	------	------	-------------------	------	------	-------------------

¹ Diferencia de medias = (media de las imágenes emparejadas) – (media de las imágenes precontraste)

² $p < 0.001$

³ Cumplió el margen de no inferioridad de -0.35

⁴ No cumplió el margen de no inferioridad de -0.35

Los desempeños de Gadavist y gadoteridol para los parámetros de visualización fueron similares. Con respecto al número de lesiones detectadas, el estudio B cumplió el margen de no inferioridad previamente especificado de -0.35 para la evaluación de las imágenes emparejada frente a la evaluación de las imágenes precontraste, mientras que en el estudio A, ni Gadavist ni gadoteridol cumplieron.

En cuanto a los criterios de valoración de visualización de realce de contraste, delimitación de bordes y morfología interna, el porcentaje de pacientes con puntuaciones mayores en las imágenes emparejadas en comparación con las imágenes precontraste osciló entre 93 % y 99 % para el estudio A, y entre 95 % y 97 % para el estudio B. Para ambos estudios, el número medio de lesiones detectadas en las imágenes emparejadas superó el de las imágenes precontraste; 37 % para el estudio A y 24 % para el estudio B. Hubo 29 % y 11 % de sujetos en los que las imágenes precontraste detectaron más lesiones para el estudio A y el estudio B, respectivamente.

El porcentaje de pacientes cuya puntuación media evaluada cambió en ≤ 0 , hasta 1, hasta 2 y ≥ 2 de las categorías de puntuación presentadas en la tabla 5 se presenta en la tabla 7. La mejora categórica de (≤ 0) representa puntuaciones mayores (< 0) o idénticas ($= 0$) para la evaluación de las imágenes precontraste, las categorías con puntuaciones > 0 representan la magnitud de la mejora observada para la evaluación de las imágenes emparejadas.

Tabla 7: Mejora categórica de los criterios de valoración principales de visualización para el evaluador promedio

Punto de conexión	Estudio A N=336				Estudio B N=321			
	Mejora categórica (Emparejadas – Precontraste) %				Mejora categórica (Emparejadas – Precontraste) %			
	≤ 0	$> 0 - < 1$	$1 - < 2$	≥ 2	≤ 0	$> 0 - < 1$	$1 - < 2$	≥ 2
Realce del contraste	1	30	55	13	3	6	34	57
Delimitación de los bordes	7	73	18	1	5	38	51	5
Morfología interna	4	79	17	0	5	61	33	1

Para ambos estudios, la mejora de los criterios de valoración de visualización en las imágenes con Gadovist emparejadas en comparación con las imágenes precontraste resultó en una mejor evaluación de la anatomía del SNC normal y anormal.

Pacientes pediátricas

Dos estudios en 44 pacientes pediátricos menores de 2 años y 135 pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad con lesiones del SNC y sin ellas respaldaron la extrapolación de los hallazgos de eficacia en el SNC de los adultos. Por ejemplo, al comparar las imágenes precontraste frente a las pre y postcontraste emparejadas, los investigadores seleccionaron el mejor de cuatro descriptores bajo el título “Visualización de la morfología interna de la lesión (caracterización de la lesión) u homogeneidad del realce en vasos» para 27/44 (62 % = precontraste) frente a 43/44 (98 % = emparejadas) imágenes de RM de pacientes de 0 a menos de 2 años y para 106/135 (78 % = precontraste) frente a 108/135 (80 % = emparejadas) imágenes de RM de pacientes entre 2 y 18 años.

14.2 RMN de las mamas

En dos estudios clínicos idénticos se inscribió a pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado para evaluar la capacidad de Gadovist para evaluar la presencia y el grado del cáncer de mama antes de la cirugía. Los pacientes se sometieron a una RM mamaria sin contraste antes de la RM mamaria con Gadavist (0.1 mmol/kg). Las imágenes de la RM mamaria y las imágenes de la RM mamaria con Gadavist (con contraste y sin contraste combinadas) fueron evaluadas de forma independiente en cada estudio por tres evaluadores que desconocían la información clínica. En sesiones de

evaluación separadas, las imágenes de la RM mamaria y las imágenes de la RM mamaria con Gadavist también se interpretaron junto con imágenes de mamografía por rayos X (XRM).

Los estudios evaluaron a 787 pacientes: El estudio 1 incluyó a 390 mujeres con una edad promedio de 56 años, el 74 % eran blancas, el 25 % asiáticas, el 0.5 % negras y el 0.5 % de otras etnias; por otro lado, el estudio 2 incluyó a 396 mujeres y a 1 hombre con una edad promedio de 57 años, el 71 % eran blancos, el 24 % asiáticos, el 3 % negros y el 2 % de otras etnias.

Los evaluadores valoraron 5 regiones por mama en cuanto a presencia de tumores malignos empleando cada modalidad de lectura. Las lecturas se compararon con un estándar de oro (SoT) independiente que consistió en la histopatología de todas las regiones donde se hicieron escisiones y se evaluó el tejido. Se empleó XRM y ultrasonido para todas las regiones.

La evaluación de la neoplasia maligna se realizó con una sensibilidad intraindividual basada en la región. La sensibilidad de cada modalidad de lectura se definió como la media del porcentaje de las regiones con cáncer de mama interpretada correctamente para cada sujeto. La sensibilidad intraindividual de la RM mamaria con Gadavist fue superior a la de la RM mamaria. El límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 % para la diferencia en la sensibilidad intraindividual osciló entre 19 % y 42 % en el estudio 1 y entre 12 % y 27 % en el estudio 2. La sensibilidad intraindividual de la RM mamaria con Gadavist y de la RM mamaria, así como de la RM mamaria con Gadavist más la XRM, y de la RM mamaria más XRM se presentan en la tabla 8.

Tabla 8: Sensibilidad de la RM mamaria con Gadavist para detección del cáncer de mama

Estudio 1					Estudio 2				
Sensibilidad (%) N=388 pacientes					Sensibilidad (%) N=390 pacientes				
Evaluador	RM mamaria	RM mamaria + XRM	RM mamaria con Gadavist	RM mamaria con Gadavist +XRM	Evaluador	RM mamaria	RM mamaria + XRM	RM mamaria con Gadavist	RM mamaria con Gadavist +XRM
1	37	71	83	84	4	73	83	87	90
2	49	76	80	83	5	57	81	89	90
3	63	75	87	87	6	55	80	86	88

La especificidad se definió como el porcentaje de mamas sin tumores malignos correctamente identificados como tal. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % para la especificidad de la RM mamaria con Gadavist fue superior al 80 % en 5 de 6 evaluadores. (Tabla 9)

Tabla 9: Especificidad de la RM mamaria con Gadavist en las mamas sin tumores malignos

Estudio 1			Estudio 2		
Especificidad (%) N=372 pacientes			Especificidad (%) N=367 pacientes		
Evaluador	RM mamaria con Gadavist	Límite inferior IC 95 %	Evaluador	RM mamaria con Gadavist	Límite inferior IC 95 %
1	86	82	4	92	89
2	95	93	5	84	80
3	89	85	6	135(109)	79

Tres evaluadores adicionales en cada estudio evaluaron exclusivamente la XRM. Para estos evaluadores, en ambos estudios, la sensibilidad osciló entre 68 % y 73 % y la especificidad en las mamas sin tumores malignos osciló entre 86 % y 94 %.

En las mamas con tumores malignos, se calculó una tasa de detección de positivo falso como el porcentaje de sujetos para el que los evaluadores valoraron una región como afectada por un tumor maligno y que no pudieron verificarse con el SoT. Las tasas de detección de falso positivo para la RM mamaria con Gadavist oscilaron entre el 39 % y el 53 % (los límites superiores del IC del 95 % oscilaron entre 44 % y 58 %).

14.3 ARM

En el estudio C se incluyó a pacientes con diagnóstico o sospecha de arteriopatía supraaórtica (para una evaluación hasta la arteria basilar, pero sin incluirla), mientras que en el estudio D se incluyó a pacientes con diagnóstico o sospecha de arteriopatía renal. En ambos estudios, se realizó angiografía por resonancia magnética (ARM) de tipo tiempo de vuelo (ToF) 2D antes de la ARM con Gadavist usando una inyección intravenosa única de 0.1 mmol/kg. Se seleccionó una velocidad de inyección de 1.5 mL/segundo para prolongar la duración de la inyección al menos la mitad de la duración de la toma de imagen. La toma de imagen se realizó con dispositivos de RMN 1.5T de canales paralelos y una técnica de seguimiento automático de bolo para activar la adquisición de imagen después de la administración de Gadavist empleando una adquisición gradiente eco 3D ponderada en T1 y con codificación elíptica y contención de una sola respiración. Tres evaluadores centrales que desconocían la información clínica interpretaron las imágenes de ARM de tipo ToF y con Gadavist. Otros tres evaluadores centrales interpretaron por separado las imágenes de angiografía por tomografía computarizada (ATC) adquiridas, que se usaron como el estándar de referencia (SoR) en cada estudio.

Los estudios incluyeron a 749 sujetos: En el estudio C se evaluó a 457 pacientes con una edad promedio de 68 años (intervalo de 25 a 93); el 64 % eran hombres; el 80 % blancos, el 28 % negros y el 16 % asiáticos. En el estudio D se evaluó a otros 292 sujetos con una edad promedio de 55 años (intervalo de 18 a 88); el 54 % eran hombres; 68 % blancos, 7 % negros y 22 % asiáticos.

La eficacia se evaluó en función de la visualización anatómica y el desempeño para distinguir entre la anatomía normal y la anormal. La métrica de visualización dependió de si los evaluadores seleccionaban «Sí, se visualiza toda su longitud» al responder a la pregunta «¿Este segmento es evaluable?». A cada evaluador se le presentaron veintiún segmentos en el estudio C y seis segmentos en el estudio D, por sujeto. Las métricas de desempeño, sensibilidad y especificidad dependieron de la cuantificación en calibre digital del estrechamiento arterial en los segmentos visualizados, no ocluidos y de apariencia anormal. La estenosis significativa se definió como al menos un 70 % en el estudio C y 50 % en el estudio D. El desempeño de la ARM con Gadavist en comparación con la ARM ToF se calculó utilizando un método de imputación para segmentos no visualizados asignándolos como una coincidencia de 50 % con SoR y una discordancia de 50 %. El desempeño de la ARM con Gadavist en comparación con un umbral preespecificado del 50 % se calculó después de excluir los segmentos no visualizados. También se evaluó la variabilidad de la medición y la visualización de las arterias renales accesorias.

Los resultados fueron analizados por cada uno de los tres evaluadores centrales.

Tabla 10: Visualización, sensibilidad, especificidad

ESTUDIO C: ARTERIAS SUPRAAÓRTICAS (457 pacientes)									
Desempeño a nivel de segmento									
9597¹ segmentos de los cuales 158¹ fueron positivos para estenosis por SoR²									
	VISUALIZACIÓN (%)			SENSIBILIDAD (%)			ESPECIFICIDAD (%)		
EVALUADOR	GAD ARM	ARM ToF	GAD – ToF (CI³)	ARM con GAD	ARM ToF	GAD – ToF (CI⁴)	ARM con GAD	ARM ToF	GAD – ToF (CI⁴)
1	88	24	64 (61, 67)	60	54	6 (-4, 14)	92	62	30 (29, 32)
2	95	75	20 (18, 21)	60	54	6 (-3, 14)	95	85	10 (9, 11)
3	97	82	15 (13, 17)	58	55	3 (-4, 11)	97	89	8 (7, 9)
ESTUDIO D: ARTERIAS RENALES (292 pacientes)									
Desempeño a nivel de segmento									
1752¹ segmentos de los cuales 133¹ fueron positivos para estenosis por SoR²									
4	98	82	16 (13, 20)	52	51	1(-9, 11)	94	83	11 (9, 14)
5	96	72	24 (21, 28)	54	39	15 (6, 24)	95	85	10 (8, 12)
6	96	78	17 (14, 21)	53	50	3 (-6, 12)	94	81	13 (11, 16)

¹El número de segmentos varió entre los evaluadores; se muestra el número del evaluador con mayoría.

²El estándar de referencia se basó en la interpretación conjunta de tres evaluadores centrales de ATC.

³Intervalo de confianza del 95.1/95 % (estudio C/D) para la comparación bilateral.

⁴Intervalo de confianza del 90.1/90 % (estudios C/D) para la comparación unilateral frente al margen de no inferioridad de -7.5.

ARM con GAD = Angiografía por resonancia magnética con Gadavist postcontraste, ToF = Tiempo de vuelo 2D sin contraste.

Para los tres evaluadores de arteria supraaórtica en el estudio C, el límite inferior del intervalo de confianza para la sensibilidad de la ARM con Gadavist no excedió el 54 %. Para los tres evaluadores de arteria renal en el estudio D, el límite inferior del intervalo de confianza para la sensibilidad de la ARM con Gadavist no excedió el 46 %.

Variabilidad de las mediciones

Tanto con la ARM como con la ATC, la cantidad de estrechamiento que los evaluadores asignaron a los mismos segmentos arteriales varió. En la tabla 11 se presenta el porcentaje de pacientes en los que el intervalo de medición fue del 30 % o mayor para los segmentos de la arteria carótida interna izquierda o derecha y de la arteria renal proximal. Hubo aproximadamente cuatro mediciones por segmento de paciente, uno de un evaluador del centro y tres de evaluadores

centrales. La variabilidad de las mediciones fue elevada para la ACT y la ARM, pero numéricamente menor para la ARM con Gadavist en comparación con la ARM ToF sin contraste.

Tabla 11: Porcentaje de pacientes con un intervalo $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 70\%$ para la medición de las estenosis y diámetros de vasos normales

	Arteria carótida interna				Arteria renal principal proximal			
	N	$\geq 30\%$	$\geq 50\%$	$\geq 70\%$	N	$\geq 30\%$	$\geq 50\%$	$\geq 70\%$
ACT	456	40	11	4	292	59	33	9
ARM ToF	443	55	22	9	270	44	22	9
ARM con	454	47	13	4	286	34	14	4

Visualización de las arterias renales accesorias para planificación quirúrgica y evaluación de donador renal (solo estudio D)

De las 1752 arterias principales visualizadas por los evaluadores centrales de ATC, 266 (15 %) también se asociaron con una visualización positiva de al menos una arteria accesoria (duplicada). Con los evaluadores centrales de ARM, las tasas comparables fueron de 232 de 1752 (13 %) para la ARM con Gadavist en comparación con 53 de 1752 (3 %) para la ARM ToF.

14.4 RMN cardíaca

Dos estudios similares en diseño, el estudio E y el estudio F, evaluaron la sensibilidad y la especificidad de la RM cardíaca (RMC) con Gadavist para detección de enfermedad arterial coronaria (EAC) en pacientes adultos con diagnóstico o sospecha de EAC. Los pacientes se excluyeron del estudio si tenían antecedentes de injerto de derivación de la arteria coronaria o si se sabía con anterioridad que eran incapaces de contener la respiración, o si tenían fibrilación auricular u otra arritmia que pudiera impedir la RMC con electrocardiograma. Los estudios fueron multicéntricos, sin enmascaramiento y evaluaron a 764 sujetos en cuanto a eficacia: 376 en el estudio E, con una edad promedio de 59 años (intervalo de 20 a 84); 69 % hombres; 74 % blancos, 1 % negros y 25 % asiáticos; y 388 sujetos en el estudio F, con una edad promedio de 59 años (intervalo de 23 a 82); 61 % hombres; 67 % blancos, 17 % negros y 12 % asiáticos.

Todos los sujetos se sometieron a una obtención de imágenes dinámica de primera pasada con Gadavist durante estrés vasodilatador, seguida ~10 minutos después por una toma de imágenes dinámica de primera pasada con Gadavist en reposo, seguida después de ~5 minutos por una toma de imágenes durante un período de lavado gradual de Gadavist del miocardio (realce tardío de gadolinio, LGE). Se realizó una obtención de imágenes con dispositivos de RMN 1.5 T o 3.0 T equipados con bobinas de superficie multicanal para apoyar las adquisiciones aceleradas con adquisición de imágenes paralela, ponderada en T1, con gradiente eco 2D, dinámica de perfusión con al menos 3 fracciones por latido. Gadavist se administró por vía intravenosa a una velocidad de ~4 mL/segundo en forma de dos inyecciones en bolo separadas (0.05 mmol/kg cada una), la primera en el punto máximo de estrés farmacológico (~3 minutos después del inicio de la infusión continua de adenosina o inmediatamente después de la finalización de la administración de regadenosón, a dosis aprobadas). No se administró Gadavist adicional para imágenes con realce tardío de gadolinio (LGE).

Tres evaluadores independientes que desconocían la información clínica valoraron las imágenes. La detección de EAC por los evaluadores dependió de detectar visualmente perfusión defectuosa o cicatriz en las imágenes de RMC (estrés, reposo, LGE). Se empleó la angiografía coronaria cuantitativa (ACC) para medir el estrechamiento intraluminal y sirvió como el estándar de referencia (SoR). La angiografía por tomografía computarizada (ATC) se empleó como el SoR si la enfermedad podía descartarse inequívocamente, y no se disponía de angiografía coronaria (AC). El miocardio ventricular izquierdo se dividió en seis regiones. Los evaluadores proporcionaron interpretaciones por región (RMC, ATC) y por arteria (ACC) para cada sujeto. Los criterios de valoración a nivel sujeto reflejaron el hallazgo localizado más anormal de cada sujeto.

Los resultados de sensibilidad para la RMC con Gadavist para detectar la EAC definida como estenosis máxima $\geq 50\%$ o $\geq 70\%$ por la ACC se presentan en la tabla 12. Para cada evaluador, se puede concluir que la RMC con Gadavist tiene una

sensibilidad mayor al 60 % si el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % de la estimación de la sensibilidad supera el umbral preespecificado de 60 %.

Tabla 12: Sensibilidad (%) de la RMC con Gadavist para la detección de EAC en pacientes con estenosis máxima* de ≥ 50 % y ≥ 70 %

	Estudio E		Estudio F	
	≥ 50 % N = 141	≥ 70 % N = 108	≥ 50 % N = 150	≥ 70 % N = 105
Evaluador 1**	77 (69 , 83)***	90 (83 , 95)	65 (57 , 72)	77 (68 , 85)
Evaluador 2**	65 (57 , 73)	80 (71 , 87)	56 (48 , 64)	71 (62 , 80)
Evaluador 3**	65 (56 , 72)	79 (70 , 86)	61 (53 , 69)	76 (67 , 84)

* Estenosis determinada mediante angiografía coronaria cuantitativa (ACC)

** Las imágenes de la RMC fueron valoradas por seis evaluadores independientes que desconocían la información clínica, tres en cada estudio.

*** El valor en negrita representa el límite inferior del intervalo de confianza del 95 %, que se compara con un umbral preespecificado de 60 % para evaluar la sensibilidad.

Los resultados de especificidad para la RMC con Gadavist para detectar la EAC definida como estenosis máxima ≥ 50 % o ≥ 70 % mediante ACC se presentan en la tabla 13. Para cada evaluador, puede concluirse que la especificidad de la RMC con Gadavist es superior al 55 % si el límite inferior del intervalo de confianza del 95 % de la estimación de la especificidad excede el umbral preespecificado de 55 %.

Tabla 13: Especificidad (%) de la RMC con Gadavist para exclusión de EAC en pacientes con estenosis máxima* de ≥ 50 % y ≥ 70 %

	Estudio E		Estudio F	
	≥ 50 % N = 235	≥ 70 % N = 268	≥ 50 % N = 239	≥ 70 % N = 283
Evaluador 1**	85 (80 , 89)***	83 (78 , 87)	85 (80 , 90)	82 (77 , 86)
Evaluador 2**	92 (88 , 95)	91 (87 , 94)	89 (84 , 92)	87 (83 , 91)
Evaluador 3**	92 (88 , 95)	91 (87 , 94)	90 (85 , 93)	87 (82 , 91)

* Estenosis determinada mediante angiografía coronaria cuantitativa (ACC)

** Las imágenes de la RMC fueron valoradas por seis evaluadores independientes que desconocían la información clínica, tres en cada estudio.

*** El valor en negrita representa el límite inferior del intervalo de confianza del 95 %, que se compara con un umbral preespecificado de 55 % para evaluar la especificidad.

En el estudio E, entre los 33 pacientes con estenosis máxima entre 50 % y 70 % según la ACC, la proporción de detecciones positivas de EAC con la RMC con Gadavist osciló entre 15 y 33 %. En el estudio F, entre los 45 pacientes con estenosis máxima entre 50 % y < 70 % según la ACC, la proporción de detecciones positivas de EAC mediante RMC con Gadavist osciló entre 20 % y 35 %. Los resultados de las lecturas de la RMC con Gadavist para detectar EAC en pacientes con estenosis máxima entre 50 % y < 70 % se resumen en la tabla 14.

Tabla 14: Detección de EAC mediante RMC con Gadavist en pacientes con estenosis máxima* entre $\geq 50\%$ y $< 70\%$

	Estudio E (n=33)	Estudio F (n=45)
	RMC con Gadavist, positivo	RMC con Gadavist, positivo
Evaluador 1**	11 (33 %)	16 (35 %)
Evaluador 2**	5 (15 %)	9 (20 %)
Evaluador 3**	6 (18 %)	12 (26 %)

* Estenosis determinada mediante angiografía coronaria cuantitativa (ACC).

** Las imágenes de la RMC fueron valoradas por seis evaluadores independientes que desconocían la información clínica, tres en cada estudio.

Estenosis de tronco principal izquierdo (LMS)

Los estudios no incluyeron números suficientes de sujetos para caracterizar el desempeño de la RMC con Gadavist para detectar LMS, un subgrupo en alto riesgo por las lecturas negativas falsas. En los estudios E y F, solamente tres sujetos tuvieron estenosis de LMS aislada $> 50\%$. En dos de tres casos, los evaluadores determinaron que la RMC era normal (negativo falso). Dieciséis sujetos tuvieron estenosis de LMS $> 50\%$ (entre ellos sujetos con estenosis de LMS aislada y sujetos con estenosis de LMS además de estenosis en otros sitios). En cinco de estos dieciséis casos, los evaluadores determinaron que la RMC era normal (negativo falso).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Gadavist es una solución estéril, clara y de incolora a amarilla pálida que contiene 604.72 mg de gadobutrol por mL (que equivale a 1 mmol de gadobutrol por mL). Gadavist se presenta en los siguientes tamaños:

Contenedores de dosis única (viales)

Viales de dosis única de 2 mL con tapón de goma en cajas de 3, cajas de 15	(NDC 50419-325-37)
Viales de dosis única de 7.5 mL con tapón de goma en cajas de 10, cajas de 20	(NDC 50419-325-11)
Viales de dosis única de 10 mL con tapón de goma en cajas de 10, cajas de 20	(NDC 50419-325-12)
Viales de dosis única de 15 mL con tapón de goma en cajas de 10, cajas de 20	(NDC 50419-325-13)

Contenedores de dosis única (jeringas prellenadas)

Jeringas desechables prellenadas con una dosis única de 7.5 mL, cajas de 5	(NDC 50419-325-27)
Jeringas desechables prellenadas con una dosis única de 10 mL, cajas de 5	(NDC 50419-325-28)
Jeringas desechables prellenadas con una dosis única de 15 mL, cajas de 5	(NDC 50419-325-29)

16.2 Almacenamiento y manipulación

Conservar a 25 °C (77 °F); se permiten fluctuaciones entre 15 y 30 °C (59–86°F) [véase Temperatura ambiente controlada según la USP].

En caso de congelación, Gadavist debe llevarse a temperatura ambiente antes de usarse. Al dejarse reposar a temperatura ambiente, Gadavist debe volver a ser una solución clara y de incolora a amarilla pálida. Inspeccionar visualmente Gadavist en busca de partículas extrañas y decoloración antes de administrarlo. No utilizar la solución si está decolorada, si hay presencia de partículas extrañas o si el contenedor parece estar dañado.

17 ORIENTACIÓN PARA LOS PACIENTES

- Aconsejar al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Fibrosis sistémica nefrogénica

Indicar a los pacientes que informen a su médico si:

- Tienen antecedentes de una enfermedad renal o hepática, o
- Han recibido recientemente un ACBG

Los ACBG aumentan el riesgo de FSN entre los pacientes con problemas de eliminación de fármacos. Para aconsejar a los pacientes en riesgo de FSN:

- Describir la manifestación clínica de la FSN
- Describir los procedimientos de cribado para detectar la insuficiencia renal

Indicar a los pacientes que contacten a su médico si desarrollan signos o síntomas de FSN después de la administración de Gadavist, tales como ardor, comezón, hinchazón, descamación, endurecimiento y estiramiento de la piel; manchas rojas u oscuras en la piel; rigidez en las articulaciones que ocasione problemas para mover, doblar o estirar los brazos, manos, piernas o pies; dolor en los huesos de la cadera o las costillas; o debilidad muscular.

Reacciones adversas frecuentes

Informar a los pacientes de que pueden experimentar:

- Reacciones en el lugar de la inyección venosa, tales como ardor o dolor leve y transitorio o sensación de calor o frío en el lugar de la inyección
- Efectos secundarios de cefalea, náuseas, sabor anormal y sensación de calor

Precauciones generales

Retención de gadolinio

- Informar a los pacientes que el gadolinio puede permanecer durante meses o años en el cerebro, los huesos, la piel y otros órganos en los pacientes con una función renal normal. Se desconocen las consecuencias clínicas de esta retención. La retención depende de múltiples factores y es mayor después de la administración de ACBG lineales que después de la administración de ACBG macrocíclicos. [*Véase Advertencias y precauciones (5.3)*].

Indicar a los pacientes que reciben Gadavist que informen a su médico si:

- Están embarazadas o en período de lactancia
- Tienen antecedentes de reacciones alérgicas a medios de contraste, asma bronquial o algún trastorno respiratorio alérgico

© 2011, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Todos los derechos reservados.

Fabricado para:



Bayer HealthCare

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Fabricado en Alemania

Guía del medicamento

GDAVIST (gad-a-vist) (gadobutrol) Inyección para uso intravenoso

¿Qué es Gadavist?

- Gadavist es un medicamento de venta con receta catalogado como un agente de contraste a base de gadolinio (ACBG). Gadavist, al igual que otros ACBG, se inyecta en su vena y se utiliza con un escáner para obtención de imagen por resonancia magnética (RMN).
- Un examen de RMN con un ACBG, incluido Gadavist, ayuda a su médico a detectar problemas mejor que con un examen de RMN sin un ACBG.
- Su médico ha revisado su historia clínica y ha determinado que usted puede beneficiarse del uso de un ACBG en su examen de RMN.

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre Gadavist?

- Gadavist contiene un metal denominado gadolinio. Pequeñas cantidades de gadolinio pueden permanecer en su organismo, como por ejemplo su cerebro, sus huesos, su piel y otras partes de su cuerpo, durante un largo tiempo (varios meses o años).
- Se desconoce cómo el gadolinio puede afectarle, pero hasta ahora, los estudios no han encontrado efectos dañinos en pacientes con riñones normales.
- En ocasiones muy infrecuentes, algunos pacientes han notificado dolores, cansancio y dolencias cutáneas, musculares u óseas durante largo tiempo, pero estos síntomas no se han relacionado de forma directa con el gadolinio.
- Existen diferentes ACBG que pueden usarse en su exploración de RMN. La cantidad de gadolinio que se queda en el cuerpo es diferente con diferentes medicamentos a base de gadolinio. El gadolinio permanece más en el cuerpo con Omniscan u Optimark que con Eovist, Magnevist o MultiHance. El gadolinio permanece menos en el cuerpo con Dotarem, Gadavist o ProHance.
- Las personas que reciben muchas dosis de medicamentos a base de gadolinio, las mujeres embarazadas y los niños pequeños podrían tener un mayor riesgo de que el gadolinio permanezca en sus cuerpos.
- Algunas personas con problemas renales que reciben medicamentos base de gadolinio pueden desarrollar un padecimiento con engrosamiento intenso de la piel, los músculos u otros órganos del cuerpo (fibrosis sistémica nefrogénica). Su proveedor de atención médica debe someterlo a un cribado para verificar cómo funcionan sus riñones antes de recibir Gadavist.

No puede recibir Gadavist si usted ha presentado alguna reacción alérgica intensa a Gadavist.

Antes de recibir Gadavist, informe a su médico de todos sus problemas médicos, como por ejemplo:

- Si usted se ha sometido a procedimientos de RMN en el pasado en los que ha recibido ACBG. Su proveedor de atención médica puede pedirle más información, incluso las fechas de estos procedimientos de RMN.
- si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada Se desconoce si Gadavist puede provocar daño a su bebé. Consulte a su proveedor de atención médica con respecto a los posibles riesgos para un bebé si se recibe un ACBG como Gadavist durante el embarazo.
- Si tiene problemas renales, diabetes o presión arterial elevada
- Si ha presentado reacciones alérgicas a colorantes (agentes de contraste), entre ellos los ACBG

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Gadavist?

- **Consulte «¿Cuál es la información más importante que necesito saber sobre Gadavist?».**
- **Reacciones alérgicas. Gadavist puede producir reacciones alérgicas que a veces pueden ser graves. Su proveedor de atención médica lo vigilará de cerca para detectar síntomas de una reacción alérgica.**

Los efectos secundarios más frecuentes de Gadavist incluyen los siguientes: cefalea, náuseas y mareo.

Sin embargo, estos no son todos los posibles efectos secundarios de Gadavist.

Comuníquese con su médico para que lo asesore sobre los efectos secundarios. Para reportar a la FDA los efectos secundarios, llame al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Gadavist.

En ocasiones los medicamentos se recetan para propósitos distintos de los que aparecen en una Guía del medicamento. Puede pedirle a su proveedor de atención médica la información sobre Gadavist escrita para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de Gadavist?

Principio activo: gadobutrol

Excipientes: calcobutrol sódico, trometamol, ácido clorhídrico (para ajuste de pH) y agua para inyectables.

Fabricado para Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Fabricado en Alemania © 2011

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Todos los derechos reservados.

Para más información, visite www.gadavist.com o comuníquese al 1-888-842-2937.

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la FDA de los Estados Unidos.

4/2018