

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no contienen toda la información necesaria para el uso de GDAVIST de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa sobre GDAVIST.

GDAVIST (gadobutrol) inyectable, para administración intravenosa
Aprobación inicial en los EE.UU.: 2011

ADVERTENCIA: FIBROSIS NEFRÓGENA SISTÉMICA (FNS)

Consulte en la información de prescripción completa todo el recuadro de advertencia

Los medios de contraste con gadolinio (GBCA) aumentan el riesgo de FNS en los pacientes con eliminación alterada de los fármacos. Evite el uso de GBCA en estos pacientes, a menos que la información de diagnóstico sea esencial y no se pueda obtener con una resonancia magnética (RM) sin contraste ni con otras modalidades.

- El riesgo de FNS parece ser mayor en pacientes con:
 - Nefropatía crónica grave (GFR <30 ml/min/1.73 m²), o
 - Lesión renal aguda.
- Evalúe a los pacientes para detectar lesión renal aguda y otras afecciones que puedan disminuir la función renal. En los pacientes con riesgo de disminución crónica de la función renal (por ejemplo, mayores de 60 años, con hipertensión o con diabetes), calcule la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante análisis de laboratorio. (5.1)

CAMBIOS RECIENTES IMPORTANTES

Advertencias y precauciones, Retención de gadolinio (5.3) 4/2018

INDICACIONES Y USO

Gadavist es un medio de contraste con gadolinio cuyo uso está indicado en la resonancia magnética (RM):

- Para detectar y visualizar zonas con alteración de la barrera hematoencefálica y/o vascularización anormal del sistema nervioso central en pacientes adultos y pediátricos (incluidos los recién nacidos a término) (1.1)
- Para evaluar la presencia y la extensión del cáncer de mama (1.2)
- Para evaluar arteriopatías presuntas o confirmadas de las arterias supraaórticas o renales en pacientes adultos y pediátricos (incluidos los recién nacidos a término) (1.3)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: FIBROSIS NEFRÓGENA SISTÉMICA

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Resonancia magnética (RM) del sistema nervioso central (SNC)
- 1.2 RM de mama
- 1.3 Angiorresonancia magnética (ARM)

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Pautas de administración
- 2.3 Manipulación del fármaco

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Fibrosis nefrótica sistémica
- 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 de la extensión del cáncer en la RM de mama
- 5.7 Baja sensibilidad para la estenosis arterial significativa

6 REACCIONES ADVERSAS

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- La dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos (incluidos los recién nacidos a término) es de 0.1 ml/kg de peso corporal (2.1)
- Administre en inyección en bolo por vía intravenosa (2.2)
- Después de la inyección, haga una irrigación con solución salina normal (2.2)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Gadavist inyectable contiene 604.72 mg de gadobutrol/ml (equivalentes a 1 mmol de gadobutrol/ml) y está disponible en viales y jeringas precargadas (3)

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a Gadavist (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Ha habido casos de fibrosis nefrótica sistémica en pacientes con eliminación alterada de los medios de contraste con gadolinio (*gadolinium-based contrast agents*, GBCA). El riesgo parece aumentar con dosis mayores de las recomendadas o con dosis repetidas. (5.1)
- Se han producido reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas, de intensidad entre leve y grave, incluida la muerte. Monitoree estrechamente a los pacientes durante y después de la administración de Gadavist. (5.2)
- El gadolinio se retiene en el cerebro, los huesos y otros órganos durante meses o años. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥0.5 %) son dolor de cabeza, náuseas y mareos (6.1)

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: úsese únicamente si la obtención de imágenes es fundamental durante el embarazo y no puede posponerse. (8.1)

Consulte en la sección 17 la INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Modificado: agosto de 2018

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Disfunción renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 RM del SNC
- 14.2 RM de mama
- 14.3 ARM

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Conservación y manipulación

17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

*No se mencionan las secciones o subsecciones que se han omitido de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: FIBROSIS NEFRÓGENA SISTÉMICA (FNS)

Los medios de contraste con gadolinio (GBCA) aumentan el riesgo de FNS en los pacientes con eliminación alterada de los fármacos. Evite el uso de GBCA en estos pacientes, a menos que la información de diagnóstico sea esencial y no se pueda obtener con una resonancia magnética (RM) sin contraste ni con otras modalidades. La FNS puede ocasionar fibrosis mortal o debilitante con afectación de la piel, los músculos y los órganos internos.

- El riesgo de FNS parece ser mayor en pacientes con:
 - Nefropatía crónica grave (GFR <30 ml/min/1.73 m²), o
 - Lesión renal aguda.
- Evalúe a los pacientes para ver si presentan lesión renal aguda y otras afecciones que puedan disminuir la función renal. En los pacientes con riesgo de disminución crónica de la función renal (por ejemplo, mayores de 60 años, con hipertensión o con diabetes), calcule la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante pruebas de laboratorio.
- En los pacientes con el máximo riesgo de FNS, no supere la dosis de Gadavist recomendada y deje pasar suficiente tiempo para la eliminación del fármaco del cuerpo antes de repetir la administración [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Resonancia magnética (RM) del sistema nervioso central (SNC)

Gadavist está indicado para su uso en la resonancia magnética (RM) en pacientes adultos y pediátricos (incluidos los recién nacidos a término) para detectar y visualizar zonas con alteración de la barrera hematoencefálica y/o vascularización anormal del sistema nervioso central.

1.2 RM de mama

Gadavist está indicado para su uso en la RM para evaluar la presencia y la extensión del cáncer de mama.

1.3 Angiorresonancia magnética (ARM)

Gadavist está indicado para su uso en la angiorresonancia magnética (ARM) en pacientes adultos y pediátricos (incluidos los recién nacidos a término) para evaluar arteriopatías presuntas o confirmadas de las arterias supraaórticas o renales.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de Gadavist en pacientes adultos y pediátricos (incluidos los recién nacidos a término) es de 0.1 ml/kg de peso corporal (0.1 mmol/kg). Remítase a la tabla 1 para determinar el volumen que debe administrarse.

Tabla 1: Volumen de la inyección de Gadavist por peso corporal

Peso corporal (kg)	Volumen que debe administrarse (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

2.2 Pautas de administración

- Gadavist está formulado en una concentración mayor (1 mmol/ml) que la de otros medios de contraste con gadolinio, lo que reduce el volumen de administración. Remítase a la tabla 1 para determinar el volumen que debe administrarse.
- Use una técnica aséptica al preparar y administrar Gadavist.

RM del sistema nervioso central

- Administre Gadavist mediante inyección intravenosa, manualmente o con una bomba inyectora, a un flujo de aproximadamente 2 ml/segundo.
- Después de la inyección de Gadavist, haga una irrigación con solución salina normal para garantizar la administración completa del medio de contraste.
- La RM poscontraste puede comenzar inmediatamente después de la administración del medio de contraste.

RM de mama

- Administre Gadavist mediante inyección intravenosa en bolo con una bomba inyectora y a continuación haga una irrigación con solución salina normal para garantizar la administración completa del medio de contraste.
- Comience a tomar las imágenes después de la administración del medio de contraste y repita en secuencia para determinar la intensidad máxima y la eliminación.

Angiorresonancia magnética

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

Adultos

- Administre Gadavist con una bomba inyectora a un flujo de aproximadamente 1.5 ml/segundo y a continuación haga una irrigación con 30 ml de solución salina normal al mismo flujo para garantizar la administración completa del medio de contraste.

Pacientes pediátricos

- Administre Gadavist con bomba inyectora o manualmente y a continuación haga una irrigación con solución salina normal para garantizar la administración completa del medio de contraste.

2.3 Manipulación del fármaco

- Haga una inspección visual de Gadavist antes de la administración para descartar la presencia de partículas y cambio de color. No use la solución si ha cambiado de color, si presenta partículas o si el envase parece estar dañado.
- No mezcle Gadavist con otros medicamentos ni lo administre en la misma vía intravenosa simultáneamente con otros medicamentos, dada la posibilidad de incompatibilidad química.

Viales

- Extraiga Gadavist con la jeringa inmediatamente antes de su uso.
- No perforo el tapón de goma más de una vez. Deseche el contenido sin usar del vial.

Jeringas precargadas

- Retire la tapa de la punta de la jeringa precargada inmediatamente antes de su uso. Deseche el contenido sin usar de la jeringa.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Gadavist es una solución inyectable estéril, transparente y de incolora a amarillo pálido que contiene 604.72 mg de gadobutrol por ml (equivalentes a 1 mmol de gadobutrol/ml), y viene en viales y jeringas precargadas desechables de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Fibrosis nefrótica sistémica

Los medios de contraste con gadolinio (GBCA) aumentan el riesgo de fibrosis nefrótica sistémica (FNS) en los pacientes con eliminación alterada de los fármacos. Evite el uso de GBCA en estos pacientes, a menos que la información de diagnóstico sea esencial y no se pueda obtener con una RM sin contraste ni con otras modalidades. El riesgo de FNS asociada a GBCA parece ser máximo en pacientes con nefropatía crónica grave (TFG: <30 ml/min/1.73 m²) y en pacientes con lesión renal aguda. El riesgo parece ser menor en pacientes con nefropatía crónica moderada (TFG: 30 a 59 ml/min/1.73 m²) y escaso, o nulo, en pacientes con nefropatía crónica leve (TFG: 60 a 89 ml/min/1.73 m²). La FNS puede ocasionar fibrosis mortal o debilitante con afectación de la piel, los músculos y los órganos internos. Notifique cualquier diagnóstico de FNS tras la administración de Gadavist a Bayer Healthcare (1-888-842-2937) o a la FDA (1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch).

Evalúe a los pacientes para ver si presentan lesión renal aguda y otras afecciones que puedan disminuir la función renal. Las características de la lesión renal aguda son disminución rápida (en el transcurso de horas a días) y generalmente reversible de la función renal, por lo general en el contexto de una intervención quirúrgica, una infección grave, una lesión o toxicidad renal farmacológica. Los niveles de creatinina sérica y la TFG estimada podrían no valorar la función renal de manera confiable en el contexto de una lesión renal aguda. En los pacientes con riesgo de disminución crónica de la función renal (por ejemplo, mayores de 60 años, con diabetes mellitus o con hipertensión crónica), calcule la TFG mediante pruebas de laboratorio.

Entre los factores que podrían aumentar el riesgo de FNS se encuentran las dosis repetidas o mayores a la dosis recomendada de un GBCA y el grado de disfunción renal al momento de la exposición. Registre el GBCA específico y la dosis administrada al paciente. En los pacientes con riesgo máximo de FNS, no supere la dosis de Gadavist recomendada y deje pasar suficiente tiempo para la eliminación del fármaco antes de repetir la administración. En los pacientes en tratamiento con hemodiálisis, considere el inicio inmediato de la hemodiálisis tras la administración del GBCA para potenciar la eliminación del medio de contraste [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)*]. Se desconoce la utilidad de la hemodiálisis en la prevención de la FNS [consulte *Farmacología clínica (12.3)*].

5.2 Reacciones de hipersensibilidad

En casos poco comunes se han producido reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas de intensidad leve a grave, incluida la muerte, tras la administración de Gadavist [consulte *Reacciones adversas (6)*].

- Antes de la administración de Gadavist, evalúe a todos los pacientes para conocer si tienen antecedentes de una reacción a medios de contraste, asma bronquial y/o trastornos alérgicos. Estos pacientes podrían correr un mayor riesgo de sufrir una reacción de hipersensibilidad a Gadavist.
- Administre Gadavist solo en situaciones en las que se disponga de inmediato de terapias y personal capacitado para tratar reacciones de hipersensibilidad, incluido personal capacitado en reanimación.

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad a Gadavist se han producido dentro de la media hora posterior a la administración. Pueden presentarse reacciones tardías hasta varios días después de la administración. Observe a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de la administración de Gadavist.

5.3 Retención de gadolinio

El gadolinio se retiene en varios órganos durante meses o años. Las concentraciones máximas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en los huesos, y les siguen otros órganos (por ejemplo, cerebro, piel, riñón, hígado y bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más prolongada en los huesos. Los GBCA lineales causan más retención que los GBCA macrocíclicos. En dosis equivalentes, la retención del gadolinio varía entre los medios lineales; Omniscan (gadodiamida) y Optimark (gadoversetamida) se retienen más que otros medios lineales (Eovist [gadoxetato disódico], Magnevist [gadopentetato de dimeglumina], MultiHance [gadobenato de dimeglumina]). La retención es mínima y similar entre los GBCA macrocíclicos (Dotarem [gadoterato de meglumina], Gadavist [gadobutrol] y ProHance [gadoterido]).

No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Las consecuencias patológicas y clínicas de la administración y la retención de GBCA en la piel y en otros órganos se han establecido en pacientes con disfunción renal [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]. Hay informes infrecuentes de cambios patológicos en la piel en pacientes con función renal normal. Se han comunicado eventos adversos con afectación de múltiples sistemas orgánicos en pacientes con función renal normal, sin que se haya establecido una relación causal con la retención de gadolinio [consulte *Reacciones adversas (6.2)*].

Aunque no se han establecido las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio en pacientes con función renal normal, algunos pacientes podrían correr un mayor riesgo; por ejemplo, los pacientes que requieran múltiples dosis durante toda la vida, las embarazadas, los pacientes pediátricos y los pacientes con enfermedades inflamatorias. Considere las características de retención del medio al momento de elegir un GBCA para estos pacientes. Siempre que sea posible, reduzca al mínimo la repetición de estudios de imágenes con GBCA, especialmente de estudios muy próximos entre sí.

5.4 Lesión renal aguda

Con la administración de ciertos GBCA, se ha observado lesión renal aguda que a veces requiere diálisis en pacientes con disfunción renal crónica. No supere la dosis recomendada. El riesgo de lesión renal aguda podría aumentar con dosis mayores a las recomendadas.

5.5 Extravasación y reacciones en el lugar de inyección

Antes de la inyección de Gadavist, compruebe la permeabilidad venosa y del catéter. La extravasación en los tejidos durante la administración de Gadavist puede dar lugar a irritación moderada [consulte *Toxicología preclínica (13.2)*].

5.6 Sobreestimación de la extensión del cáncer en la RM de mama

La RM de mama con Gadavist de la mama sobreestimó la extensión confirmada histológicamente del cáncer en la mama afectada en hasta el 50 % de los pacientes [consulte *Estudios clínicos (14.2)*].

5.7 Baja sensibilidad para la estenosis arterial significativa

No se ha demostrado que el desempeño de la ARM con Gadavist en la detección de segmentos arteriales con estenosis significativa (>50 % renales, >70 % supraaórticos) supere el 55 %. Por lo tanto, no se debe usar un estudio de ARM negativo por sí solo para descartar una estenosis significativa [consulte *Estudios clínicos (14.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan en otro lugar del prospecto:

- Fibrosis nefrótica sistémica (FNS) [consulte el recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)].
- Reacciones de hipersensibilidad [consulte *Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.2)*].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Como los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variadas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar en forma directa con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y quizás no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Las reacciones adversas descritas en esta sección reflejan la exposición de Gadavist en 6.809 sujetos (incluidos 184 pacientes pediátricos, de 0 a 17 años de edad). La mayoría de estos sujetos recibieron la dosis recomendada. Aproximadamente el 51 % de los sujetos eran varones. La distribución étnica fue la siguiente: 61 % blancos, 29 % asiáticos, 5 % hispanos, 2 % negros y 3 % pacientes de otros grupos étnicos. La edad promedio fue 56 años (intervalo: de 1 semana a 93 años).

En general, aproximadamente el 4 % de los sujetos comunicaron una o más reacciones adversas durante un período de seguimiento que varió de 24 horas a 7 días después de la administración de Gadavist.

Las reacciones adversas asociadas a la administración de Gadavist generalmente fueron de intensidad de leve a moderada y de naturaleza pasajera.

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

Tabla 2: Reacciones adversas

Reacción	Incidencia (%) n = 6809
Dolor de cabeza	1.5
Náuseas	1.1
Mareos	0.5
Disgeusia	0.4
Sensación de calor	0.4
Reacciones en el lugar de inyección	0.4
Vómitos	0.4
Exantema (incluye generalizado, maculoso, papuloso, pruriginoso)	0.3
Prurito (incluye generalizado)	0.2
Eritema	0.2
Hipersensibilidad/anafilatoide*	0.1
Disnea	0.1
Parestesia	0.1

*La reacción de hipersensibilidad/anafilatoide puede presentarse junto con una o más de las siguientes reacciones adversas, por ejemplo: hipotensión, urticaria, edema facial, edema palpebral, rubor

Las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia < 0.1 % en sujetos que recibieron Gadavist comprenden: pérdida del conocimiento, convulsión, parosmia, taquicardia, palpitaciones, sequedad bucal, malestar general y sensación de frío.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales durante la administración de Gadavist en el período posterior a la comercialización. Como estas reacciones son notificadas de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible calcular de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación de causalidad con la exposición al fármaco.

- Paro cardíaco
- Fibrosis nefrótica sistémica (FNS)
- 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) [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].
- Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración: Se han notificado eventos adversos con inicio y duración variables tras la administración de GBCA [consulte Advertencias y precauciones (5.3)], tales como fatiga, astenia, síndromes dolorosos y grupos heterogéneos de síntomas en los sistemas nervioso y cutáneo y el aparato locomotor.
- Piel: Placas asociadas al gadolinio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Los GBCA atraviesan la placenta y causan exposición y retención del gadolinio en el feto. Los datos en seres humanos sobre la asociación entre GBCA y desenlaces fetales adversos son limitados y no concluyentes (consulte Datos). En estudios de reproducción animal, aunque no se observó teratogenicidad, se observó letalidad embrionaria en monos, conejos y ratas que recibieron gadobutrol por vía intravenosa durante la organogénesis en dosis 8 veces superiores (o más) a la dosis recomendada en seres humanos. Se observó retraso del desarrollo embrionario en conejos y ratas que recibieron gadobutrol intravenoso durante la organogénesis en dosis 8 y 12 veces, respectivamente, superiores a la dosis recomendada en seres humanos [consulte Datos]. Debido a los posibles riesgos del gadolinio para el feto, use Gadavist solo si la adquisición de imágenes es esencial durante la gestación y no se puede postergar.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo de la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en gestaciones clínicamente reconocidas es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en seres humanos

Tras la administración de GBCA a la madre se visualiza realce con contraste en la placenta y en los tejidos fetales.

Los estudios de cohortes y los informes de casos clínicos sobre la exposición a GBCA durante la gestación no han comunicado que exista una asociación clara entre los GBCA y efectos adversos en los recién nacidos expuestos. Sin embargo, un estudio retrospectivo de cohortes en el que se compararon mujeres gestantes que se habían realizado una RM con GBCA con mujeres gestantes que no se habían realizado una RM comunicó una mayor incidencia de mortinatos y muertes neonatales en el grupo que recibió la RM con GBCA. Las limitaciones de este estudio comprenden la falta de comparación con una RM sin medio de contraste y la falta de información sobre la indicación de la RM para las madres. En general, estos datos impiden hacer una evaluación confiable del posible riesgo de desenlaces fetales adversos con la administración de GBCA durante la gestación.

Datos en animales

Retención de gadolinio

Los GBCA administrados a primates no humanas preñadas (0.1 mmol/kg los días gestacionales 85 y 135) producen una concentración mensurable de gadolinio en el hueso, cerebro, piel, hígado, riñón y bazo de las crías durante un mínimo de 7 meses. Los GBCA administrados a ratonas preñadas (2 mmol/kg al día entre los días gestacionales 16 y 19) producen concentraciones mensurables de gadolinio en el hueso, cerebro, riñón, hígado, sangre, músculo y bazo de las crías a la edad posnatal de un mes.

Toxicología de la reproducción

Se observó letalidad embrionaria tras la administración de gadobutrol a monos durante la organogénesis en dosis 8 veces superiores a la dosis única recomendada en seres humanos (sobre la base del área de superficie corporal). El gadobutrol no resultó tóxico ni teratógeno para las madres en esta dosis. También se observó letalidad embrionaria y retraso del desarrollo embrionario en ratas preñadas que recibieron dosis de gadobutrol (≥ 7.5 mmol/kg de peso corporal; equivalente a 12 veces la dosis en seres humanos sobre la base del área de superficie corporal) tóxicas para las madres y en conejas preñadas (≥ 2.5 mmol/kg de peso corporal; equivalente a 8 veces la dosis recomendada en seres humanos sobre la base del área de superficie corporal). En conejas, este hallazgo ocurrió sin indicios de toxicidad materna pronunciada y con transferencia mínima a través de la placenta (en los fetos se detectó el 0.01 % de la dosis administrada).

Como los animales preñados recibieron dosis diarias repetidas de Gadavist, su exposición total fue considerablemente mayor que la que se alcanza con la dosis única estándar administrada a seres humanos.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia del gadobutrol en la leche humana, los efectos en lactantes alimentados con leche materna ni los efectos sobre la producción de leche. Sin embargo, en datos publicados sobre la lactancia correspondientes a otros GBCA se indica la presencia del 0.01 % al 0.04 % de la dosis materna de gadolinio en la leche materna y una absorción gastrointestinal es escasa del GBCA en el lactante alimentado con dicha leche. En estudios sobre la lactancia en ratas, el gadobutrol estuvo presente en la leche en cantidades inferiores al 0.1 % de la dosis administrada por vía intravenosa y la absorción gastrointestinal es escasa (alrededor del 5 % de la dosis administrada por vía oral se excretó en la orina). Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir Gadavist y los posibles efectos adversos de Gadavist o de la enfermedad materna subyacente en el lactante alimentado con leche materna.

Consideraciones clínicas

Para reducir al mínimo la exposición del lactante alimentado con leche materna, una mujer en período de lactancia podría considerar la interrupción del amamantamiento y extraerse leche y desecharla hasta 18 horas después de la administración de Gadavist.

Datos

En ratas en período de lactancia que recibieron 0.5 mmol/kg de ^{153}Gd -gadobutrol por vía intravenosa, el 0.01 % del total de la radioactividad administrada se transfirió a las crías a través de la leche materna dentro de las 3 horas posteriores a la administración.

8.4 Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Gadavist en pacientes pediátricos que nacieron tras 37 semanas de gestación o más, a partir de datos farmacocinéticos y de estudios de imágenes obtenidos de 138 pacientes de 2 a 17 años de edad y de 44 pacientes de 0 a menos de 2 años de edad, y de la extrapolación de datos en adultos. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares a las reacciones adversas en adultos [consulte Reacciones adversas (6.1)]. No es necesario el ajuste de la dosis por edad en los pacientes pediátricos [consulte Posología y forma de administración (2.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.1)]. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Gadavist en bebés prematuros.

Riesgo de FNS

No se ha identificado ningún caso de FNS asociada a Gadavist ni a ningún otro GBCA en pacientes pediátricos de 6 años o menos. Los estudios farmacocinéticos sugieren que el aclaramiento de Gadavist en los pacientes pediátricos y en los adultos es similar, incluidos los pacientes pediátricos menores de 2 años. No se ha identificado un aumento del factor de riesgo de FNS en estudios de gadobutrol en crías. La TFG estimada (TFGe) normal es de cerca de 30 ml/min/1.73 m² al nacimiento y aumenta a niveles adultos alrededor del primer año de vida, lo que refleja el crecimiento tanto de la función glomerular como del área de superficie corporal relativa. Se han llevado a cabo estudios clínicos en pacientes pediátricos menores de 1 año de edad 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 de crías de animales

Los estudios de toxicidad de dosis únicas y repetidas en ratas recién nacidas y crías de ratas no revelaron hallazgos que sugirieran un riesgo específico en relación con el uso en pacientes pediátricos, incluidos los recién nacidos a término y los lactantes.

8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos de Gadavist hubo 1,377 pacientes de 65 años y mayores y 104 pacientes de 80 años y mayores. No se observaron diferencias globales en la seguridad ni en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos de menor edad, y en otras experiencias clínicas comunicadas no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los de menor edad. En general, Gadavist se debe administrar con precaución a los pacientes de edad avanzada, teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disfunción renal y enfermedades concomitantes o administración de otros tratamientos farmacológicos. No es necesario el ajuste de la dosis por edad en esta población.

8.6 Disfunción renal

Antes de la administración de Gadavist, obtenga los antecedentes médicos de todos los pacientes y/o encargue análisis clínicos para evaluar si presentan disfunción renal [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]. No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes con disfunción renal.

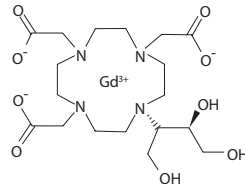
Gadavist se puede eliminar del cuerpo mediante hemodiálisis [consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Farmacología clínica (12.3)].

10 SOBREDOSIS

La dosis máxima de Gadavist evaluada en voluntarios sanos (1.5 ml/kg de peso corporal [1.5 mmol/kg; 15 veces superior a la dosis recomendada]) fue tolerada de igual manera que las dosis más bajas. Gadavist se puede eliminar mediante hemodiálisis [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)].

11 DESCRIPCIÓN

Gadavist (gadobutrol) inyectable es un medio de contraste macrocíclico paramagnético administrado en la resonancia magnética. El nombre químico del gadobutrol es complejo de gadolinio y ácido 10-[(1SR,2RS)-2,3-dihidroxi-1-hidroximetilpropil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético. El gadobutrol tiene una fórmula molecular de $C_{18}H_{31}GdN_4O_9$ y un peso molecular de 604.72.



Gadavist es una solución estéril, transparente, de incolora a amarillo pálido que contiene 604.72 mg de gadobutrol por ml (equivalentes a 1 mmol/ml) como principio activo y los excipientes calcobutrol de sodio, trometamol, ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables. Gadavist no contiene conservantes.

A continuación se presentan las principales propiedades fisicoquímicas de Gadavist (solución de 1 mmol/ml inyectable):

Densidad (g/ml a 37 °C)	1.3
Osmolaridad a 37 °C (solución en mOsm/l)	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 del gadobutrol (log K_{term} y log K_{cond} a pH 7.4) son 21.8 y 15.3, respectivamente.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

En la RM, la visualización del tejido normal y el tejido patológico depende en parte de las variaciones en la intensidad de las señales de radiofrecuencia que se produce con:

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

En un campo magnético, Gadavist acorta los tiempos de relajación en T₁ y T₂. El grado de disminución de los tiempos de relajación en T₁ y T₂, y, por ende, la magnitud del realce de las señales obtenido con Gadavist, depende de varios factores como la concentración de Gadavist en el tejido, la intensidad del campo del sistema de RM y el cociente relativo de los tiempos de relajación longitudinal y transversal. En la dosis recomendada, el efecto de acortamiento en T₁ se observa con máxima sensibilidad en las secuencias de resonancia magnética ponderadas en T₁. En las secuencias ponderadas en T₂^{*}, la inducción de heterogeneidades del campo magnético local por el gran momento magnético del gadolinio y en altas concentraciones (durante la inyección en bolo) da lugar a una disminución de las señales.

12.2 Farmacodinamia

Gadavist da lugar a un acortamiento evidente de los tiempos de relajación incluso en concentraciones bajas. A un pH de 7, 37 °C y 1.5 T, la tasa de relajación (r₁)—determinada a partir de la influencia sobre los tiempos de relajación (en T₁) de protones en plasma—y la tasa de relajación (r₂)—determinada a partir de la influencia sobre los tiempos de relajación (en T₂)—son de 5.2 y 6.1 l/(mmol·s), respectivamente. Estas tasas de relajación presentan solo una ligera dependencia de la intensidad del campo magnético. El efecto de acortamiento en T₁ de los medios de contraste paramagnéticos depende de la concentración y de la tasa de relajación r₁ (consulte la tabla 3). Esto puede mejorar la visualización del tejido.

Tabla 3: Tasa de relajación (r₁) 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

Tasa de relajación r₁ en plasma a 37 °C

En comparación con los medios de contraste con gadolinio 0.5 molar, la mayor concentración de Gadavist reduce el volumen administrado a la mitad y da lugar a una inyección de contraste en bolo más compacta. En el lugar de adquisición de imágenes, la altura y el ancho relativos de la curva de intensidad-tiempo de Gadavist varía en función de la ubicación de la adquisición de imágenes y múltiples factores específicos del paciente, la inyección y el dispositivo.

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

12.3 Farmacocinética

Distribución

Tras la administración por vía intravenosa, el gadobutrol se distribuye rápidamente por el espacio extracelular. Después de una dosis de gadobutrol de 0.1 mmol/kg de peso corporal, se registraron niveles medios de 0.59 mmol de gadobutrol/l en plasma 2 minutos después de la inyección y de 0.3 mmol de gadobutrol/l a los 60 minutos posinyección. Gadobutrol no presenta ninguna unión a proteínas específicas. Tras la administración de un GBCA, el gadolinio permanece en el cerebro, los huesos, la piel y otros órganos durante meses o años [consulte Advertencias y precauciones (5.3)].

Metabolismo

El gadobutrol no se metaboliza.

Eliminación

En la tabla 4 más abajo se presentan los valores del ABC, el aclaramiento plasmático normalizado por peso corporal y la semivida.

El gadobutrol se excreta inalterado por vía renal. En sujetos sanos, el aclaramiento renal del gadobutrol es de 1.1 a 1.7 ml/(min·kg) y es, por ende, equiparable al de la inulina. Esto confirma que el gadobutrol se elimina por filtración glomerular.

Más del 50 % de la dosis administrada por vía intravenosa se ha eliminado en la orina en un plazo de 2 horas; a las 12 horas, se ha eliminado más del 90 %. La eliminación extrarrenal es insignificante.

Poblaciones específicas

Sexo

El sexo no tiene ningún efecto clínicamente importante en la farmacocinética del gadobutrol.

Pacientes geriátricos

Se administró una única dosis i.v. de 0.1 mmol/kg de Gadavist a 15 sujetos de edad avanzada y a 16 sujetos más jóvenes. El ABC fue levemente mayor y el aclaramiento fue levemente menor en los sujetos de edad avanzada que en los sujetos más jóvenes [consulte Uso en poblaciones específicas (8.5)].

Pacientes pediátricos

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

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

	0 a <2 años N = 43	2 a 6 años N = 45	7 a 11 años N = 39	12 a <18 años N = 46	Adultos N = 93
ABC (μmol·h/l)	781 [513, 1891]	846 [412, 1331]	1025 [623, 2285]	1237 [946, 2211]	1072 [667, 1992]
CL (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 (μmol/l)	367 [280, 427]	421 [369, 673]	462 [392, 760]	511 [387, 1077]	441 [281, 829]

Disfunción renal

En pacientes con disfunción renal, la semivida sérica del gadobutrol es prolongada y se correlaciona con la reducción del aclaramiento de creatinina.

Tras la inyección por vía intravenosa de 0.1 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, la semivida de eliminación fue de 5.8 ± 2.4 horas en los pacientes con disfunción renal de leve a moderada (80 > CL_{CR} > 30 ml/min), y de 17.6 ± 6.2 horas en los pacientes con disfunción renal grave que no recibían tratamiento con diálisis (CL_{CR} < 30 ml/min). La media del ABC del 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 y 11.5 ± 4.3 mmol·h/l en pacientes con disfunción renal de leve a moderada y con disfunción renal grave, respectivamente.

En los pacientes con disfunción renal leve o moderada se observó una completa recuperación en la orina en un plazo de 72 horas. En los pacientes con disfunción 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 tratamiento con hemodiálisis, los médicos podrían considerar el inicio inmediato de la hemodiálisis tras la administración de Gadavist para potenciar la eliminación del medio de contraste. El 68 % del gadobutrol se elimina del cuerpo con la primera sesión de diálisis, el 94 % con la segunda y el 98 % con la tercera. [Consulte Advertencias y precauciones (5.1) y Uso en poblaciones específicas (8.6)].

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad del gadobutrol.

Gadobutrol no presentó acción mutágena en las pruebas *in vitro* de mutaciones inversas en bacterias, en la prueba de HGPRT (hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa) con cultivos de células V79 de hámster chino ni en las pruebas de aberraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana, y dio negativo en una prueba *in vivo* de micronúcleos de ratones tras una inyección intravenosa de 0.5 mmol/kg.

Gadobutrol no afectó la fertilidad ni el rendimiento reproductivo general de ratas macho y hembra tratadas con dosis 12.2 veces superiores a la dosis humana equivalente (sobre la base del área de superficie corporal).

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

Tras la administración paravenosa a conejos se observaron reacciones locales de intolerancia, como irritación moderada asociada al infiltrado de células inflamatorias; esto sugiere que podría producirse la irritación local si el medio de contraste se extravasa alrededor de las venas en un contexto clínico [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 RM del SNC

Determinados pacientes derivados para una RM del sistema nervioso central con contraste fueron inscritos en dos ensayos clínicos en los que se evaluaron las características de visualización de las lesiones. En ambos estudios, los pacientes se sometieron a una RM basal previa a la administración del medio de contraste Gadavist en una dosis de 0.1 mmol/kg, y una RM posterior a la administración del contraste. En el estudio A, los pacientes también se sometieron a una RM antes y después de la administración del gadoteridol. Los estudios se diseñaron para demostrar la superioridad de la RM con Gadavist frente a la RM sin contraste en cuanto a la visualización de lesiones. En ambos estudios, tres lectores evaluaron en forma independiente las imágenes previas al contraste y las imágenes previas más posteriores al contraste (imágenes pareadas), para calificar el realce del contraste y la delimitación de los bordes en una escala de 1 a 4 y la morfología interna en una escala de 1 a 3 (tabla 5). También se contaron las lesiones para demostrar la ausencia de inferioridad de los grupos de imágenes pareadas de Gadavist respecto de la RM previa al contraste. Se ocultó la información clínica a los lectores.

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

Puntaje	Características visualizadas		
	Realce del contraste	Delimitación de los bordes	Morfología interna
1	Ninguno	Ninguno	Poco visible
2	Tenue	Moderada	Moderadamente visible
3	Nítido	Nítida pero incompleta	Suficientemente visible
4	Nítido y brillante	Nítida y completa	N/C

Se determinó la eficacia en 657 sujetos. La edad promedio fue de 49 años (intervalo: 18 a 85 años) y el 42 % eran varones. Los grupos étnicos estuvieron representados de la siguiente manera: 39 % blancos, 4 % negros, 16 % hispanos, 38 % asiáticos y 3 % de otros grupos étnicos.

En la tabla 6 se muestra una comparación de los resultados de las visualizaciones entre las imágenes pareadas y las imágenes previas a la administración de contraste. Hubo una mejoría estadísticamente significativa con Gadavist en cada uno de los tres parámetros de visualización de lesiones cuando se calculó el promedio de la puntuación de los tres lectores independientes para cada estudio.

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

Criterio de valoración	Estudio A N = 336			Estudio B N = 321		
	Previas al contraste	Pareadas	Diferencia ¹	Previas al contraste	Pareadas	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 las medias = (media de imágenes pareadas) – (media de imágenes previas al contraste)

² $p < 0.001$

³ Alcanzó el margen de ausencia de inferioridad de -0.35

⁴ No alcanzó el margen de ausencia de inferioridad de -0.35

Los desempeños de Gadavist y gadoteridol en los parámetros de visualización fueron similares. En relación con la cantidad de lesiones detectadas, el estudio B alcanzó el margen de ausencia de inferioridad predefinido de -0.35 para la lectura de imágenes pareadas frente a la lectura de imágenes previas al contraste, mientras que en el estudio A ni Gadavist ni gadoteridol lo lograron.

En los criterios de valoración de visualización de realce del contraste, delimitación de los bordes y morfología interna, el porcentaje de pacientes con mayores puntajes en las imágenes pareadas frente a las imágenes previas al contraste fue del 93 % al 99 % en el estudio A, y del 95 % al 97 % en el estudio B. En ambos estudios, la media de las lesiones detectadas en las imágenes pareadas superó a la media de las imágenes previas al contraste: 37 % en el estudio A y 24 % en el estudio B. Hubo un 29 % de sujetos en el estudio A y un 11 % de sujetos en el estudio B con un mayor número de lesiones detectadas en las imágenes previas al contraste.

El porcentaje de pacientes cuyo promedio de la puntuación media de los lectores cambió en las categorías de puntuación presentadas en la tabla 5 ≤ 0 , hasta 1, hasta 2 y ≥ 2 se muestra en la tabla 7. La mejoría categórica de (≤ 0) representa puntuaciones mayores (< 0) o idénticas ($= 0$) en la lectura de la imagen previa al contraste; las categorías con puntuaciones > 0 representan la magnitud de la mejoría observada en la lectura de las imágenes pareadas.

Tabla 7: Mejoría de categoría de visualización de los criterios principales de valoración para el promedio de los lectores

Criterio de valoración	Estudio A N = 336				Estudio B N = 321			
	Mejoría categórica (pareadas – previas al contraste) %				Mejoría categórica (pareadas – previas al contraste) %			
	≤ 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

En ambos estudios, la mejoría de los criterios de valoración de visualización en las imágenes pareadas de Gadavist frente a las imágenes previas al contraste dio lugar a una mejor evaluación de la anatomía normal y anormal del SNC.

Pacientes pediátricos

Dos estudios realizados en 44 pacientes pediátricos menores de 2 años de edad y 135 pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años de edad con y sin lesiones del SNC respaldaron la extrapolación de los hallazgos de eficacia en el SNC de adultos. Por ejemplo, al comparar las imágenes previas al contraste con las imágenes previas y posteriores al contraste pareadas, los investigadores seleccionaron el mejor de cuatro descriptores bajo el encabezado “Visualización de la lesión-morfología interna (caracterización de la lesión) u homogeneidad del realce vascular” para 27/44 imágenes de RM (62 % = previas al contraste) frente a 43/44 imágenes de RM (98 % = pareadas) de pacientes de 0 a menos de 2 años de edad y 106/135 imágenes de RM (78 % = previas al contraste) frente a 108/135 (80 % = pareadas) de pacientes de 2 a menos de 18 años de edad.

14.2 RM de mama

Se inscribió a pacientes con cáncer de mama diagnosticado recientemente en dos ensayos clínicos idénticos con el fin de valorar la capacidad de Gadavist para evaluar la presencia y la extensión del cáncer de mama antes de la cirugía. Los pacientes se sometieron a una RM de mama (RMM) sin contraste antes de una RM de mama con Gadavist (0.1 mmol/kg). Las imágenes de la RMM y las imágenes de la RMM con Gadavist (combinación de imágenes con contraste más imágenes sin contraste) fueron evaluadas en forma independiente en cada estudio por tres lectores a quienes se les ocultó la información clínica. En sesiones de lectura aparte, las imágenes de RMM y las imágenes de RMM con Gadavist también se interpretaron junto con imágenes de mamografía mediante rayos X (RMX).

Los estudios evaluaron a 787 pacientes. En el estudio 1 se inscribió 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 otros grupos. En el estudio 2 se inscribió a 396 mujeres y 1 varón con una edad promedio de 57 años; el 71 % eran blancos, el 24 % asiáticos, el 3 % negros y el 2 % de otros grupos.

Los lectores evaluaron la presencia de neoplasia en 5 regiones por mama mediante cada modalidad de lectura. Las lecturas se compararon con un criterio de certeza (CC) independiente, que consistió en histopatología de todas las regiones en las que se realizaron resecciones y se evaluó el tejido. Para todas las otras regiones se empleó la RMX más ecografía.

La neoplasia maligna se evaluó mediante sensibilidad intraindividual basada en regiones. La sensibilidad de cada modalidad de lectura se definió como la media del porcentaje de regiones de la mama con lesiones malignas interpretadas correctamente en cada sujeto. La sensibilidad intraindividual de la RMM con Gadavist fue superior a la de la RMM. El límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 % para la diferencia en la sensibilidad intraindividual varió del 19 % al 42 % en el estudio 1 y del 12 % al 27 % en el estudio 2. En la tabla 8 se presentan las sensibilidades intraindividuales de la RMM con Gadavist y la RMM, así como de la RMM con Gadavist más RMX y la RMM más RMX.

Tabla 8: Sensibilidad de la RMM con Gadavist en la detección de cáncer de mama

Lector	Estudio 1 Sensibilidad (%) N = 388 pacientes				Estudio 2 Sensibilidad (%) N = 390 pacientes			
	RMM	RMM + RMX	RMM con Gadavist	RMM con Gadavist + RMX	RMM	RMM + RMX	RMM con Gadavist	RMM con Gadavist + RMX
1	37	71	83	84	4	73	83	87
2	49	76	80	83	5	57	81	89
3	63	75	87	87	6	55	80	86

La especificidad se definió como el porcentaje de mamas sin lesiones malignas identificadas correctamente como sin neoplasias malignas. El límite inferior del intervalo de confianza del 95 % para la especificidad de la RMM con Gadavist fue superior al 80 % para 5 de 6 lectores. (tabla 9)

Tabla 9: Especificidad de la RMM con Gadavist en mamas sin lesiones malignas

Estudio 1			Estudio 2		
Especificidad (%) N = 372 pacientes			Especificidad (%) N = 37 pacientes		
Lector	RMM con Gadavist	Límite inferior del IC del 95 %	Lector	RMM con Gadavist	Límite inferior del IC del 95 %
1	86	82	4	92	89
2	95	93	5	84	80
3	89	85	6	83	79

Tres lectores adicionales en cada estudio interpretaron las RMX solas. Para estos lectores, en ambos estudios la sensibilidad fue del 68 % al 73 % y la especificidad en las mamas sin lesiones malignas fue del 86 % al 94 %.

En las mamas con lesiones malignas, se calculó una tasa de detección de resultados falsos positivos como el porcentaje de sujetos en los que los lectores evaluaron una región como maligna que no se pudo verificar mediante el CC. Las tasas de detección de resultados falsos positivos de la RMM con Gadavist fueron del 39 % al 53 % (los límites superiores del IC del 95 % variaron del 44 % al 58 %).

14.3 ARM

En el estudio C se inscribió a pacientes con arteriopatías supraaórticas presuntas o confirmadas (para la evaluación hasta la arteria basilar sin incluirla) y en el estudio D se inscribió a pacientes con arteriopatías renales presuntas o confirmadas. En ambos estudios, se realizó una angiografía por resonancia magnética (ARM) sin contraste con técnica *Time of flight* (ToF, tiempo de vuelo) bidimensional antes de la ARM con Gadavist mediante una sola inyección intravenosa de 0.1 mmol/kg. Se seleccionó el flujo de inyección de 1.5 ml/segundo para prolongar la inyección hasta al menos la mitad de la duración de la adquisición de imágenes. La adquisición de imágenes se realizó con resonadores de 1.5 T con canales paralelos y una técnica automática de rastreo del bolo para accionar la adquisición de imágenes tras la administración de Gadavist con eco de gradiente en 3D, ponderación en T1 y codificación elíptica, y una única apnea. Tres lectores centrales a quienes se les ocultó la información clínica interpretaron las imágenes de ARM con ToF y Gadavist. Otros tres lectores centrales interpretaron por separado imágenes adquiridas mediante angiografía computarizada (ATC) que se usaron como estándar de referencia (ER) en cada estudio.

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

La eficacia se evaluó a partir de la visualización anatómica y el desempeño para distinguir entre una anatomía normal y una anormal. Los parámetros de visualización dependían de que los lectores seleccionaran "Sí, se puede visualizar en toda su longitud..." al responder la pregunta "¿Es evaluable este segmento?". Se presentaron a cada lector 21 segmentos en el estudio C y 6 segmentos en el estudio D por sujeto. Los parámetros de desempeño, la sensibilidad y la especificidad dependieron de la determinación cuantitativa de la estenosis arterial en los segmentos visualizados, de aspecto anormal y sin oclusión, mediante un calibrador digital. "Estenosis significativa" se definió como un mínimo de 70 % en el estudio C y de 50 % en el estudio D. El desempeño de la ARM con Gadavist frente a la ARM con ToF se calculó usando un método de imputación para los segmentos no visualizados, en el que se les asignó un 50 % de compatibilidad con el CC y un 50 % de incompatibilidad. El desempeño de la ARM con Gadavist frente a un umbral predefinido del 50 % se calculó después de excluir los segmentos no visualizados. También se evaluó la variabilidad de las mediciones y la visualización de las arterias renales accesorias.

Los resultados se analizaron para cada uno de los tres lectores centrales.

Tabla 10: Visualización, sensibilidad, especificidad

ESTUDIO C: ARTERIAS SUPRAAÓRTICAS (457 pacientes)									
Desempeño a nivel de los segmentos									
9597 ¹ segmentos, de los cuales 158 ¹ presentaron estenosis según el CC ²									
LECTOR	VISUALIZACIÓN (%)			SENSIBILIDAD (%)			ESPECIFICIDAD (%)		
	ARM con GAD	ARM con ToF	GAD - ToF (IC ³)	ARM con GAD	ARM con ToF	GAD - ToF (IC ⁴)	ARM con GAD	ARM con ToF	GAD - ToF (IC ⁴)
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 los segmentos									
1752 ¹ segmentos, de los cuales 133 ¹ presentaron estenosis según el CC ²									
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)

¹La cantidad de segmentos varió entre lectores; se muestra la cantidad para una mayoría de lectores.

²El estándar de referencia se basó en la interpretación global de los tres lectores centrales de ATC.

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

⁴Intervalo de confianza del 90.1/90 % (estudio C/D) para la comparación unilateral frente al margen de ausencia de inferioridad de -7.5.

ARM con GAD = Angiorresonancia magnética posterior a la administración del medio de contraste Gadavist; ToF = Tiempo de vuelo bidimensional sin contraste.

Para los tres grupos de lectores de las arterias supraaórticas en el estudio C, el límite inferior del intervalo de confianza para la sensibilidad de la ARM con Gadavist no superó el 54 %. Para los tres grupos de lectores de las arterias renales en el estudio D, el límite inferior del intervalo de confianza para la sensibilidad de la ARM con Gadavist no superó el 46 %.

Variabilidad de las mediciones

Tanto para la ARM como para la ATC hubo variación en la cantidad de estenosis que los lectores asignaron a los mismos segmentos arteriales. En la tabla 11 se muestra el porcentaje de pacientes con un intervalo de mediciones del 30 % o más para los segmentos de la arteria carótida interna izquierda o derecha y la arteria renal proximal. Hubo alrededor de cuatro mediciones por segmento del paciente, una del centro y tres de los lectores centrales. La variabilidad de las mediciones fue alta tanto en la ATC como en la ARM, aunque fue numéricamente inferior para la ARM con Gadavist que para la ARM de ToF sin contraste.

Tabla 11: Porcentaje de pacientes con un intervalo ≥ 30 %, ≥ 50 %, ≥ 70 % en la medición de las estenosis y los diámetros de los vasos normales

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

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

De 1752 arterias principales visualizadas por los lectores centrales de ATC, 266 (15 %) también se asociaron a la visualización positiva de al menos una arteria accesoria (duplicado). Con los lectores centrales de ARM, los índices comparables fueron 232 de 1752 (13 %) para ARM con Gadavist y 53 de 1752 (3 %) para ARM con ToF.

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

Gadavist es una solución estéril, transparente, de incolora a amarillo pálido que contiene 604.72 mg de gadobutrol por ml (equivalentes a 1 mmol de gadobutrol por ml). Gadavist viene en los siguientes tamaños:

Viales de dosis única

Viales de 2 ml para dosis única, con tapón de goma, en envases de cartón con 3 unidades. Cajas de 15 unidades (NDC 50419-325-37)

Viales de 7.5 ml para dosis única, con tapón de goma, en envases de cartón con 10 unidades. Cajas de 20 unidades (NDC 50419-325-11)

Viales de 10 ml para dosis única, con tapón de goma, en envases de cartón con 10 unidades. Cajas de 20 unidades (NDC 50419-325-12)

Viales de 15 ml para dosis única, con tapón de goma, en envases de cartón con 10 unidades. Cajas de 20 unidades (NDC 50419-325-13)

Jeringas precargadas de dosis única

Jeringas desechables precargadas de 7.5 ml para dosis única. Cajas de 5 unidades (NDC 50419-325-27)

Jeringas desechables precargadas de 10 ml para dosis única. Cajas de 5 unidades (NDC 50419-325-28)

Jeringas desechables precargadas de 15 ml para dosis única. Cajas de 5 unidades (NDC 50419-325-29)

16.2 Conservación y manipulación

Conservar a 25 °C (77 °F); se permiten fluctuaciones de entre 15 °C y 30 °C (59 °F–86 °F) [consulte la definición de temperatura ambiente controlada de la farmacopea estadounidense (USP)].

Si Gadavist llegara a congelarse, se lo debe llevar a temperatura ambiente antes del uso. Si se deja reposar a temperatura ambiente, Gadavist debería volver a ser una solución transparente, de incolora a amarillo pálido. Antes de la administración, haga una inspección visual de Gadavist para descartar la presencia de partículas y cambio de color. No use la solución si ha cambiado de color, si presenta partículas o si el envase parece estar dañado.

17 INFORMACIÓN PARA EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

- Recomiende al paciente leer el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Fibrosis nefrótica sistémica

Indique a los pacientes que informen a su médico si:

- Tienen antecedentes de nefropatía y/o hepatopatía, o
- Han recibido recientemente un GBCA.

Los GBCA aumentan el riesgo de FNS en los pacientes con eliminación alterada de los fármacos. Para orientar a los pacientes con riesgo de FNS:

- Describa las manifestaciones clínicas de la FNS.
- Describa los procedimientos de evaluación para detectar la disfunción renal.

Indique a los pacientes que se comuniquen con su médico si presentan signos o síntomas de FNS tras la administración de Gadavist, como ardor, picazón, inflamación, descamación, endurecimiento y tirantez de la piel; manchas rojas u oscuras en la piel; rigidez en las articulaciones con dificultad para mover, flexionar o estirar los brazos, las manos, las piernas o los pies; dolor en los huesos de la cadera o en las costillas, o debilidad muscular.

Reacciones adversas comunes

Informe a los pacientes que podrían presentar:

- Reacciones por el lugar de la inyección en la vena, como ardor, dolor y sensación de calor o frío leves y pasajeros en el lugar de inyección.
- Efectos secundarios de dolor de cabeza, náuseas, alteración del sabor y sensación de calor.

Precauciones generales

Retención de gadolinio

- Advierta a los pacientes que el gadolinio se retiene durante meses o años en el cerebro, los huesos, la piel y otros órganos de los pacientes con función renal normal. Se desconocen las consecuencias clínicas de la retención. La retención depende de múltiples factores y es mayor tras la administración de GBCA lineales que tras la administración de GBCA macrocíclicos [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

Indique a los pacientes que reciban Gadavist que informen a su médico si:

- Están embarazadas o en período de lactancia.
- Tienen antecedentes de reacción alérgica a medios de contraste, asma bronquial o trastornos respiratorios de tipo alérgico.

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

Fabricado por:



Bayer HealthCare

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Whippany, NJ 07981

Fabricado en Alemania

6905904MS

Guía del medicamento

GDAVIST

(gadobutrol)

Inyección para administración intravenosa

¿Qué es Gadavist?

- Gadavist es un medicamento de venta con receta denominado “medio de contraste con gadolinio” (*gadolinium-based contrast agent*, GBCA). Al igual que otros GBCA, Gadavist se inyecta en una vena y se usa con un escáner de resonancia magnética (RM).
- Un examen de RM con un GBCA, como Gadavist, ayuda al médico a ver mejor los problemas que un examen de RM sin un GBCA.
- Su médico ha revisado su historia clínica y ha determinado que usted se beneficiaría si se usara un GBCA en su examen de RM.

¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre Gadavist?

- Gadavist contiene un metal llamado gadolinio. Pequeñas cantidades de gadolinio pueden permanecer en el cuerpo, por ejemplo, en el cerebro, los huesos, la piel y otras partes del organismo durante mucho tiempo (de varios meses a años).
- No se sabe de qué manera lo puede afectar el gadolinio, pero hasta ahora los estudios no han descubierto efectos perjudiciales en pacientes con riñones normales.
- Rara vez, los pacientes han informado dolores, cansancio y molestias en la piel, los músculos o los huesos durante mucho tiempo, pero estos síntomas no se han vinculado con el gadolinio de forma directa.
- Hay diferentes GBCA que pueden usarse para su examen de RM. La cantidad de gadolinio que permanece en el cuerpo es diferente para los distintos medicamentos con gadolinio. El gadolinio permanece más en el cuerpo después de la administración de Omniscan u Optimark que tras la administración de Eovist, Magnevist o MultiHance. El gadolinio permanece en el cuerpo el mínimo de tiempo después de la administración de Dotarem, Gadavist o ProHance.
- Las personas que reciben muchas dosis de medicamentos con gadolinio, las mujeres embarazadas y los niños pequeños pueden correr un mayor riesgo de que el gadolinio permanezca en el cuerpo.
- Algunas personas con problemas renales que reciban medicamentos con gadolinio pueden presentar una afección caracterizada por engrosamiento importante de la piel, los músculos y otros órganos del cuerpo (fibrosis nefrótica sistémica). Su proveedor de atención médica debe evaluarlo antes de que reciba Gadavist, para determinar qué tan bien le funcionan los riñones.

No reciba Gadavist si ha tenido una reacción alérgica importante a Gadavist.

Antes de recibir Gadavist, comuníquelo a su proveedor de atención médica todas las afecciones que tenga, entre otras cosas, si:

- En el pasado se ha realizado procedimientos de RM en los que recibió un GBCA. Es posible que su proveedor de atención médica le pida más información, por ejemplo, las fechas de estos procedimientos de RM.
- Está embarazada o tiene previsto quedar embarazada. No se sabe si Gadavist puede dañar al bebé en gestación. Hable con su proveedor de atención médica sobre los posibles riesgos para el bebé en gestación si se recibe un GBCA como Gadavist durante el embarazo.
- Tiene problemas renales, diabetes o presión arterial alta.
- Ha tenido una reacción alérgica a colorantes (medios de contraste), incluidos los GBCA.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Gadavist?

- **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debería saber sobre Gadavist?”**
- **Reacciones alérgicas. Gadavist puede causar reacciones alérgicas que a veces pueden ser graves. Su proveedor de atención médica lo monitoreará estrechamente para detectar síntomas de una reacción alérgica.**

Los efectos secundarios más comunes de Gadavist comprenden dolor de cabeza, náuseas y mareos.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Gadavist.

Llame a su médico y pídale consejos sobre efectos secundarios. Puede comunicar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Gadavist.

A veces, los medicamentos se recetan para fines distintos de los que se mencionan en la Guía del medicamento. Puede pedirle a su proveedor de atención médica información sobre Gadavist dirigida a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los componentes de Gadavist?

Principio activo: gadobutrol

Excipientes: calcobutrol de sodio, trometamol, ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

Fabricado para Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Fabricado en Alemania

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

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

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Modificado: abril de 2018