

En los cuatro estudios, los pacientes se sometieron a una MRI precontraste, seguida de la administración de EOVIST en una dosis de 0.025 mmol/kg y seguida de una MRI realizada inmediatamente (la fase «dinámica») y a los 10 a 20 minutos después de la administración de EOVIST (la fase de «hepatocitos»). Los pacientes también se sometieron a exámenes del hígado mediante tomografía computarizada con contraste. Las imágenes de MRI precontraste y con contraste de EOVIST fueron evaluadas de manera sistemática, aleatorizada, en pares y sin emparejar, por tres radiólogos para quienes la información clínica estaba enmascarada. Las imágenes de TC también fueron evaluadas por los radiólogos en otra sesión.

La eficacia de diagnóstico se determinó en 621 pacientes. La edad promedio era de 57 años (intervalo de 19 a 84 años) y el 54% eran hombres. La representación étnica fue de 90% caucásicos, 4% negros, 3% hispanos, 2% asiáticos y 1% de otros grupos étnicos.

La combinación de las imágenes de MR sin contraste y con contraste con EOVIST tuvo una sensibilidad mayor para la detección y caracterización de lesiones hepáticas que las de imágenes de MR precontraste (tablas 3 y 4). La mayor sensibilidad en la detección de lesiones se relacionó predominantemente con la detección de lesiones adicionales entre pacientes con múltiples lesiones en las imágenes de MR precontraste. Los índices de falsos positivos para la detección de lesiones fueron similares para imágenes de MR sin contraste y con contraste con EOVIST (32% frente a 34%, respectivamente). Los resultados de detección y caracterización de lesiones hepáticas fueron similares entre

la tomografía y la combinación de imágenes de resonancia precontraste y con contraste con EOVIST.

Procedimiento de diagnóstico	Evaluador	Estudio 1 Sensibilidad (%) n = 129	Estudio 2 Sensibilidad (%) n = 126
MRI precontraste	Evaluador 1	76	77
	Evaluador 2	76	73
	Evaluador 3	71	72
Comb. de MRI precontraste y con contraste con EOVI ST	Evaluador 1	81	82
	Evaluador 2	78	76
	Evaluador 3	74	78
Diferencia: comb. MRI pre + EOVI ST- MRI contr. menos MRI prec. (intervalo de confianza del 95%)	Evaluador 1 Evaluador 2 Evaluador 3	5 (1, 9)* 2 (-1, 5) 3 (0, 6)*	5 (1, 9)* 3 (-1, 7) 6 (0, 10)*

* Mejora estadísticamente significativa

Procedimiento de diagnóstico	Reader	n	Estudio 3		Estudio 4	
			Proporción de correctos (%) **	n	Proporción de correctos (%) **	n
MRI precontraste	Evaluador 1	182	51	177	60	
	Evaluador 2	182	59	177	64	
	Evaluador 3	182	53	177	48	
Comb. de MRI precontr. y MRI con contr. con EOVI ST	Evaluador 1	182	67	177	61	
	Evaluador 2	182	76	177	76	
	Evaluador 3	182	58	177	67	
Diferencia: comb. MRI precont. y con contr. con EOVI ST menos MRI precont. (intervalo de confianza del 95%)	Evaluador 1		16 (7, 25)*		1 (-7, 10)	
	Evaluador 2		17 (9, 25)*		11 (5, 18)*	
	Evaluador 3		5 (-2, 12)		19 (11, 27)*	

* Mejora estadísticamente significativa

** Proporción de lesiones caracterizadas correctamente respecto de la referencia

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

EOVIST se suministra en viales de dosis única con tapones de goma que contienen 181.43 mg/ml de gadoxetato disódico (equivalente a 0.25 mmol/ml de gadoxetato disódico), de los siguientes tamaños:

Viales de dosis única de 10 ml llenados con 10 ml, cajas de 5 (NDC 50419-320-05)

Viales de dosis única de 15 ml llenados con 15 ml, cajas de 5 (NDC 50419-320-15)

16.2 Conservación y manipulación

Guardar a temperaturas de 20 a 25 °C (68 a 77 °F); se permiten desviaciones de 15 a 30 °C [*consultar Temperatura ambiente controlada de la USP*].

EOVIST es una solución lista para usar de un solo uso únicamente. Realice una inspección visual de EOVIST antes de la administración para poder detectar partículas o cambios de color. No use la solución si ha cambiado de color o hay partículas presentes. El tapón de goma no debe perforarse más de una vez. Use EOVIST inmediatamente después de abrirlo. Las partes no utilizadas deberán desecharse.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

- Recomiende al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Fibrosis sistémica nefrogénica

Indique a los pacientes que informen al médico si:

- Tienen antecedentes de enfermedad renal o hepática
- Han recibido recientemente medios de contraste a base de gadolinio (MCBG)

Los MCBG aumentan el riesgo de sufrir fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) entre los pacientes con una capacidad disminuida de eliminar fármacos. Para asesorar a los pacientes en riesgo de presentar FSN:

- Describa las manifestaciones clínicas de la FSN

- Describa los procedimientos que se utilizan para la detección del deterioro renal

Indique a los pacientes que se comuniquen con el médico si presentan signos o síntomas de FSN después de la administración de EOVIST, tales como ardor, picazón, hinchazón, formación de escamas, endurecimiento o tirantez en la piel; manchas rojas u oscuras en la piel; rigidez de las articulaciones con dificultad para moverse, inclinarse o enderezar los brazos, manos, piernas o pies; dolor en los huesos de la cadera o las costillas; o debilidad muscular.

Reacciones adversas comunes

Informe a los pacientes que pueden presentar:

- Reacciones a lo largo de la región venosa de la inyección, tales como una sensación leve y transitoria de ardor, dolor o sensación de calor o frío en el lugar de la inyección
- Efectos secundarios de dolor de cabeza, náuseas, alteración del sentido del gusto y sensación de calor

Precauciones generales

Retención de gadolinio

- Informe a los pacientes que el gadolinio se retiene por 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 dicha retención. La retención depende de varios factores y es mayor después de la administración de MCBG lineales que luego de la administración de MCBG macrocíclicos [*consultar Advertencias y precauciones (5.3)*].

Indique a los pacientes en tratamiento con EOVIST que informen al médico si:

- Están embarazadas o amamantando
- Tienen antecedentes de alergias a medios de contraste, asma bronquial o trastorno alérgico respiratorio

Guía del medicamento

<p>EOVIST (e-o-vist) (gadoxetato disódico) Inyección para uso intravenoso</p>
<p>¿Qué es Eovist?</p> <ul style="list-style-type: none">Eovist es un medicamento de venta con receta y es uno de los denominados medios de contraste en base a gadolinio (MCBG). Eovist, como otros MCBG, se inyecta en una vena y se usa con un equipo de imágenes por resonancia magnética (MRI). Una exploración por resonancia magnética (MR) con un MCBG, como Eovist, ayuda al médico a ver mejor los problemas que en una resonancia magnética sin MCBG. Se necesita Eovist para ver mejor los problemas que usted tiene en el hígado. El médico ha revisado su historia clínica y ha determinado que usted se beneficiaría con el uso de un MCBG en su exploración por MR.
<p>¿Cuál es la información más importante sobre Eovist que debo conocer?</p> <ul style="list-style-type: none">Eovist contiene un metal denominado gadolinio. Pequeñas cantidades de gadolinio pueden permanecer en el cerebro, huesos, piel y otras partes de su organismo por un largo tiempo (varios meses o años). Se desconoce cómo puede afectarlo el gadolinio, pero hasta el momento, no se han encontrado en los estudios efectos nocivos en pacientes con riñones normales. En casos muy poco frecuentes, los pacientes han comunicado dolores; cansancio; y dolencias de la piel, músculos o huesos por largo tiempo, pero dichos síntomas no se han vinculado directamente al gadolinio. En dosis equivalentes, la cantidad de gadolinio que permanece en el organismo es diferente para diferentes medicamentos con gadolinio. Más gadolinio permanece en el organismo después de administrar Omniscan o Optimark que después de administrar Eovist, Magnevist o MultiHance. Los productos con los que menos gadolinio permanece en el organismo son Dotarem, Gadavist y ProHance. Las personas que reciben muchas dosis de medicamentos con gadolinio, las mujeres embarazadas y los niños pequeños podrían correr un mayor riesgo de que el gadolinio permanezca en el organismo. Algunas personas con problemas renales que reciben medicamentos con gadolinio pueden presentar una afección que produce un engrosamiento importante de la piel, los músculos y otros órganos del cuerpo (fibrosis sistémica nefrogénica). El proveedor de atención médica deberá evaluarlo para determinar cómo le funcionan los riñones antes de que usted reciba Eovist.
<p>No reciba Eovist si ha tenido una reacción alérgica grave a Eovist,</p>
<p>Antes de recibir Eovist, informe al proveedor de atención médica de todos sus problemas médicos, lo que incluye:</p> <ul style="list-style-type: none">si se ha sometido a algún procedimiento de MRI en el pasado en el que haya recibido MCBG. El proveedor de atención médica podrá pedirle más información, incluidas las fechas de dichos procedimientos de MRI. si está embarazada o tiene previsto quedar embarazada. No se sabe si Eovist puede causar daños al bebé en gestación. Hable con el proveedor de atención médica de los posibles riesgos para un bebé en gestación si un MCBG tal como Eovist se recibe durante el embarazo. tiene problemas renales, diabetes o presión arterial alta. ha tenido alguna reacción alérgica a colorantes (medios de contraste), incluidos los MCBG
<p>¿Cuáles con los posibles efectos secundarios de Eovist?</p> <ul style="list-style-type: none">Consulte “¿Cuál es la información más importante sobre Eovist que debo conocer?” Reacciones alérgicas. Eovist puede causar reacciones alérgicas que a veces pueden ser graves. El proveedor de atención médica lo vigilará estrechamente para poder detectar cualquier síntoma de una reacción alérgica. <p>Los efectos secundarios más comunes de Eovist incluyen: náuseas, dolor de cabeza, sensación de calor, mareos y dolor de espalda. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Eovist.</p>
<p>Llame a su médico para recibir asesoramiento médico sobre efectos secundarios. Puede informar de los efectos secundarios a la FDA en el 1-800-FDA-1088.</p>
<p>Información general sobre el uso seguro y eficaz de EOVIST.</p> <p>Los medicamentos a veces se recetan para fines que no son los que aparecen en la guía del medicamento. Puede pedir al proveedor de atención médica información sobre EOVIST que esté escrita para profesionales de la atención médica.</p>
<p>¿Cuáles son los componentes de Eovist?</p> <p>Principio activo: gadoxetato disódico</p> <p>Componentes inactivos: caloxetato trisódico, trometamol, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua para inyectables.</p> <p>Fabricado para Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.</p> <p>Fabricado en Alemania.</p> <p>© 2008 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Reservados todos los derechos.</p> <p>Para obtener más información, dirijase a www.eovist.com o llame al 1-888-842-2937.</p>
<p>Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. 4/2018</p>

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar EOVIST® de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa para EOVIST en inyección.

EOVIST (gadoxetato disódico) en inyección, para uso intravenoso

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2008

<p>ADVERTENCIA: FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA (FSN)</p> <p><i>Consulte el recuadro de advertencia completo en la información de prescripción completa.</i></p> <p>Los medios de contraste a base de gadolinio (MCBG) aumentan el riesgo de sufrir FSN en pacientes con una capacidad disminuida de eliminar fármacos. Evite el uso de MCBG en dichos pacientes a menos que la información diagnóstica sea fundamental y no esté disponible mediante MRI sin contraste u otras modalidades.</p> <ul style="list-style-type: none">El riesgo de presentar FSN parece ser máximo en pacientes con: <ul style="list-style-type: none">Enfermedad renal crónica grave (GFR < 30 ml/min/1.73 m2), o Lesión renal aguda. Evalúe a los pacientes para poder detectar lesión renal aguda u otras afecciones que puedan disminuir la función renal. En el caso de pacientes que corran el riesgo de sufrir una disminución crónica de la función renal (por ejemplo, de > 60 años de edad, con hipertensión o con diabetes), calcule el índice de filtración glomerular (GFR) mediante análisis de laboratorio (5.1).
--

<p>CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES</p> <p>Advertencias y precauciones, Retención de gadolinio (5.3) 4/2018</p>
--

EOVIST es un medio de contraste a base de gadolinio indicado para su uso en imágenes de resonancia magnética (MRI) del hígado con el fin de detectar y caracterizar lesiones en pacientes con enfermedades hepáticas focales presuntas o confirmadas (1)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*		
1 INDICACIONES Y USO	8.4	Uso pediátrico
2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN	8.5	Uso geriátrico
2.1 Dosis recomendada	8.6	Deterioro renal
2.2 Manipulación y administración del fármaco	8.7	Deterioro hepático
2.3 Obtención de imágenes		
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES		
4 CONTRAINDICACIONES		
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES		
5.1 Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)		
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 Interferencia en análisis de laboratorio		
5.7 Interferencia en la visualización de lesiones hepáticas		
6 REACCIONES ADVERSAS		
6.1 Experiencia en ensayos clínicos		
6.2 Experiencia posterior a la comercialización		
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS		
8.1 Embarazo		
8.2 Lactancia		

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA		
<p>ADVERTENCIA: FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA (FSN)</p> <p>Los medios de contraste a base de gadolinio (MCBG) aumentan el riesgo de FSN en los pacientes con una disminución de la capacidad de eliminar fármacos. Evite el uso de MCBG en dichos pacientes a menos que la información diagnóstica sea fundamental y no esté disponible mediante MRI sin contraste u otras modalidades de imágenes. La FSN puede dar lugar a una fibrosis mortal o debilitante que afecte la piel, los músculos y los órganos internos.</p> <ul style="list-style-type: none">El riesgo de presentar FSN parece ser máximo en pacientes con: <ul style="list-style-type: none">Enfermedad renal crónica grave (GFR < 30 ml/min/1.73 m2), o Lesión renal aguda. Evalúe a los pacientes para poder detectar lesión renal aguda u otras afecciones que puedan disminuir la función renal. En el caso de pacientes que corran el riesgo de sufrir una disminución crónica de la función renal (por ejemplo, de > 60 años de edad, con hipertensión o con diabetes), calcule el índice de filtración glomerular (GFR) mediante análisis de laboratorio. En el caso de pacientes con el máximo riesgo de presentar FSN, no supere la dosis de EOVIST recomendada y deje pasar un período suficiente para la eliminación del fármaco del organismo antes de volver a administrar [consultar Advertencias y precauciones (5.1)].		

<p>DOSIS Y ADMINISTRACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none">La dosis recomendada es de 0.1 ml/kg de peso corporal (2.1) Administrar como inyección intravenosa en bolo (2.2) Seguir con irrigación normal con solución salina (2.2)
<p>FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES</p> <p>Inyección: 181.43 mg/ml en viales de un solo uso (3)</p>

<p>CONTRAINDICACIONES</p> <p>Antecedentes de una reacción de hipersensibilidad grave a EOVIST (4)</p>

- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**-----
 - Ha habido casos de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con una disminución de la capacidad de eliminar MCBG. Utilizar dosis mayores que las recomendadas o repetir la administración, parece aumentar el riesgo (5.1)
 - Hipersensibilidad: pueden producirse reacciones anafilactoideas/de hipersensibilidad con manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas que varíen de leves a graves, incluido choque. Vigile atentamente a los pacientes para detectar la necesidad de proporcionar apoyo cardiopulmonario de emergencia. (5.2)
 - El gadolinio se retiene por meses o años en el cerebro, huesos y otros órganos. (5.3)

Las reacciones adversas más comunes (incidencia ≥ 0.5%) son náuseas, dolor de cabeza, sensación de calor, mareos y dolor de espalda (6)

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. en el 1-888-84-BAYER (1-888-842-2937) o con la FDA en el 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

<p>USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS</p> <p>Embarazo: úsese únicamente si la obtención de imágenes es fundamental durante el embarazo y no puede posponerse. (8.1)</p>
--

<p>Consulte en 17 LA INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía del medicamento</p>	<p>Revisado: 8/2018</p>
--	--------------------------------

10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
13.2 Farmacología y/o toxicología en animales
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN
16.1 Presentación
16.2 Conservación y manipulación
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

GUÍA DEL MEDICAMENTO

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no aparecen.

1 INDICACIONES Y USO
EOVI ST está indicado para el uso intravenoso en imágenes de resonancia magnética (MRI) del hígado con el fin de detectar y caracterizar lesiones en pacientes con enfermedades hepáticas focales presuntas o confirmadas.
2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Dosis recomendada
La dosis recomendada de EOVI ST es de 0.1 ml/kg de peso corporal (0.025 mmol/kg de peso corporal).
2.2 Manipulación y administración del fármaco
<ul style="list-style-type: none">Use una técnica estéril al preparar y administrar EOVIST. Realice una inspección visual de EOVIST, que se presenta en un vial de un solo uso, antes de la administración para poder detectar partículas o cambios de color. No lo use si la solución ha cambiado de color o hay partículas presentes. Use EOVIST inmediatamente después de extraer la dosis que corresponda del vial. El tapón de goma nunca debe perforarse más de una vez. Deseche cualquier producto sin usar que quede en un vial de EOVIST. Administre EOVIST sin diluir en forma de inyección intravenosa en bolo a una velocidad de flujo de 2 ml/segundo aproximadamente. No mezcle EOVIST con otros medicamentos ni administre EOVIST simultáneamente en la misma vía intravenosa con otros medicamentos. Enjuague la cánula intravenosa con solución salina normal después de inyectar EOVIST.

- La obtención de imágenes puede comenzar inmediatamente después de la administración de EOVISt.

2.3 Obtención de imágenes

- Las lesiones hepáticas se detectan y caracterizan con MRI precontraste y MRI con EOVISt obtenidas durante las fases de imágenes dinámicas y de hepatocitos. Realice MRI precontraste, inyecte EOVISt y comience con la obtención de imágenes dinámicas aproximadamente 15 a 25 segundos después de terminar de aplicar la inyección. Las imágenes dinámicas consisten de las fases arterial, venosa portal (aproximadamente 60 segundos después de la inyección) y de equilibrio de la sangre (aproximadamente 120 segundos).
- Comience con la fase de imágenes de hepatocitos aproximadamente 20 minutos después de la inyección. La fase de imágenes de hepatocitos puede realizarse hasta 120 minutos después de la inyección.
- Niveles intrínsecos elevados de bilirrubina (>3 mg/dl) o ferritina pueden reducir el efecto de contraste hepático de EOVISt. Realice la adquisición de imágenes por MR no más de 60 minutos después de la administración de EOVISt en el caso de pacientes que presenten dichas anomalías en sus resultados de laboratorio, incluidos los pacientes que tengan niveles elevados de ferritina debido a hemodilíslis [*consultar Advertencias y precauciones (5.6) y Uso en poblaciones específicas (8.6, 8.7)*].
- Las lesiones con función hepatocítica mínima o ausente (quistes, metástasis y la mayoría de los carcinomas hepatocelulares) en general no acumulan EOVISt. Un carcinoma hepatocelular bien diferenciado puede contener hepatocitos funcionales y exhibir cierto realce en la fase de imágenes de hepatocitos. Se necesita, por lo tanto, información clínica adicional para respaldar un diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

EOVISt es una solución para inyección estéril y transparente, de incolora a amarillo pálido, que contiene 181.43 mg de gadoxetato disódico por ml (equivalente a 0.25 mmol de gadoxetato disódico por ml) y se presenta en viales de un solo uso.

4 CONTRAINDICACIONES

EOVISt está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad grave a EOVISt.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)

Los medios de contraste a base de gadolinio (MCBG) aumentan el riesgo de sufrir fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) en pacientes con una capacidad disminuida de eliminar fármacos. Evite el uso de MCBG en dichos pacientes a menos que la información diagnóstica sea fundamental y no esté disponible mediante MR con realce sin contraste u otras modalidades. El riesgo de FSN asociado a MCBG parece ser máximo en pacientes con enfermedad renal crónica grave (GFR < 30 ml/min/1.73 m²) así como en pacientes con lesiones renales agudas. El riesgo parece ser menor en pacientes con enfermedad renal crónica moderada (GFR 30 a 59 ml/min/1.73 m²) y bajo, o nulo, en pacientes con enfermedad renal crónica leve (GFR 60 a 89 ml/min/1.73 m²). La FSN puede dar lugar a una fibrosis mortal o debilitante que afecta la piel, los músculos y los órganos internos. Comunique cualquier diagnóstico de FSN secundario a la administración de EOVISt a Bayer HealthCare (1-888-842-2937) o a la FDA en 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

Evalúe a los pacientes para poder detectar lesiones renales agudas u otras afecciones que puedan disminuir la función renal. Las características de una lesión renal aguda consisten en una disminución rápida (en horas o días) y generalmente reversible de la función renal, frecuentemente en contextos de cirugía, infecciones graves, lesiones o toxicidad renal inducida por fármacos/drogas. Es posible que los niveles de creatinina sérica y el GFR estimado no permitan evaluar de manera fiable la función renal en el contexto de una lesión renal aguda. En el caso de pacientes que corran el riesgo de sufrir una disminución crónica de la función renal (por ejemplo, de > 60 años de edad, con hipertensión o con diabetes), calcule el índice GFR mediante análisis de laboratorio.

Entre los factores que podrían aumentar el riesgo de presentar FSN se encuentran dosis repetidas o mayores que las recomendadas de MCBG y cierto grado de deterioro renal en el momento de la exposición. Registre el MCBG específico y la dosis administrada a un paciente. En el caso de los pacientes con el máximo riesgo de presentar FSN, no supere la dosis de EOVISt recomendada y deje pasar un período suficiente para la eliminación del fármaco antes de volver a administrarlo. En el caso de pacientes que reciban hemodilíslis, el médico podrá considerar la posibilidad de iniciar la hemodilíslis sin demora después de la administración de un MCBG a fin de mejorar la eliminación del medio de contraste [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)*]. Se desconoce qué tan útil pueda ser la hemodilíslis para la prevención de la FSN.

5.2 Reacciones de hipersensibilidad

- Se han producido con poca frecuencia reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas, de leves a graves, incluido choque, después de la administración de EOVISt [*consultar Reacciones adversas (6)*].
- Antes de administrar EOVISt , evalúe a los pacientes para determinar si han tenido antecedentes de reacciones a medios de contraste, asma bronquial o trastornos alérgicos. Dichos pacientes corren un mayor riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad a EOVISt.
- Solo administre EOVISt en situaciones en las que haya personal capacitado y terapias prontamente disponibles para el tratamiento de posibles reacciones de hipersensibilidad, incluido personal capacitado en reanimación cardiopulmonar.

Casi todas las reacciones de hipersensibilidad a EOVISt se han producido en la media hora después de la administración, pero puede haber reacciones demoradas hasta varios días después de recibir EOVISt. Observe a los pacientes para poder detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de la administración con EOVISt.

5.3 Retención de gadolinio

El gadolinio se retiene por meses o años en varios órganos. Las mayores concentraciones (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en los huesos, seguidos de otros órganos (por ej., cerebro, piel, riñones, hígado y bazo). La duración de la retención también varía con el tejido y la más larga es en los huesos. Los MCBG lineales causan más retención que los macrocíclicos. En dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales con Omniscan (gadodiamida) y Optimark (gadoversetamida) causando mayor retención que otros agentes lineales [Eovist (gadoxetato disódico), Magnevist (gadopentetato dimeglumínico), MultiHance (gadobenato dimeglumínico)]. Los de menor y similar retención son los MCBG macrocíclicos [Dotarem (gadoterato meglumínico), Gadavist (gadobutrol), ProHance (gadoteridol)].

No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Las consecuencias patológicas y clínicas de la administración y retención en la piel y otros órganos se han establecido en pacientes con deterioro de la función renal [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*]. Hay informes muy poco frecuentes de cambios patológicos en la piel en pacientes con función renal normal. Se han comunicado eventos adversos que afectaron a varios sistemas de órganos en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de gadolinio [*consultar Reacciones adversas (6.2)*].

Si bien no se han establecido las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio en pacientes con una función renal normal, ciertos pacientes podrían correr un riesgo mayor. Entre ellos se encuentran los pacientes que puedan necesitar múltiples dosis a lo largo de su vida, las mujeres embarazadas, los pacientes pediátricos y los pacientes con afecciones inflamatorias. Al escoger un MCBG para dichos pacientes, tome en consideración las características de retención. Minimice la repetición de estudios de imágenes con MCBG, en especial a intervalos cortos, cuando sea posible.

5.4 Lesión renal aguda

En pacientes con deterioro renal crónico, se han observado en ocasiones lesiones renales agudas que requieren diálisis con el uso de algunos MCBG. El riesgo de que se produzca una lesión renal aguda podría ser menor con EOVISt debido a sus vías de excreción duales. No supere la dosis recomendada; el riesgo de sufrir lesiones renales crónicas podría aumentar con dosis mayores que las recomendadas.

5.5 Extravasación y reacciones en el lugar de inyección

Compruebe la permeabilidad del catéter y la vena antes de inyectar EOVISt. La extravasación a los tejidos durante la administración del EOVISt puede dar lugar a reacciones en los tejidos locales. Evite estrictamente la administración intramuscular de EOVISt ya que puede causar necrosis miocltica e inflamación [*consultar Toxicología preclínica (13.2)*].

5.6 Interferencia en análisis de laboratorio

La determinación del hierro sérico mediante métodos complejométricos (por ejemplo, el método de acomplejamiento de ferrocenos) puede dar lugar a valores altos o bajos falsos por hasta 24 horas después de la exploración con EOVISt debido a los excipientes del caloxetato trisódico [*consultar Reacciones adversas (6.1)*].

5.7 Interferencia en la visualización de lesiones hepáticas

La insuficiencia renal o hepática grave puede reducir el rendimiento en imágenes de EOVISt. En pacientes con insuficiencia renal terminal, el contraste hepático se ha visto marcadamente reducido y se lo atribuyó a niveles elevados de ferritina en suero.

Asimismo, se ha observado una disminución del contraste hepático en pacientes con niveles anormalmente altos (>3 mg/dl) de bilirrubina en suero. Si se usa EOVISt en ese tipo de pacientes, se deberá terminar la exploración no más de 60 minutos después de administrar EOVISt y se deberá usar un conjunto de pares de imágenes de MR con y sin contraste para realizar el diagnóstico.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se han descrito en otras partes de la ficha técnica:

- Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) [*consultar el recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Reacciones de hipersensibilidad [*consultar Contraindicaciones (4) y Advertencias y precauciones (5.2)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en una amplia variedad de condiciones diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco pueden reflejar o no las tasas observadas en la práctica clínica. Las reacciones adversas que se describen en esta sección reflejan la exposición a EOVISt de 1989 sujetos, la mayoría de los cuales (1581 sujetos) recibió la dosis recomendada. En general, 59% de los sujetos eran hombres y la distribución étnica fue de 64% caucásicos, 22% asiáticos, 3% hispanos, 2% negros y 0.5% de otros grupos étnicos. La edad promedio era de 57 años (con un intervalo de 19 a 84 años). En general, el 4% de los sujetos comunicaron una o más reacciones adversas después de la administración de EOVISt. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 0.5%) asociadas al uso de EOVISt fueron náuseas, dolor de cabeza, sensación de calor, mareos y dolor de espalda. Las reacciones adversas fueron predominantemente de intensidad leve a moderada.

En la tabla1 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron en ≥ 0.1% de los sujetos tratados con EOVISt.

Tabla 1 Reacciones adversas

Reacción	Índice (%) n = 1581
Náuseas	1.1
Dolor de cabeza	1.1
Sensación de calor	0.8
Mareos	0.6
Dolor de espalda	0.6
Vómitos	0.4
Aumento de la presión arterial	0.4
Reacciones en el lugar de inyección (ardor, frío, extravasación, irritación)	0.4
Disgeusia	0.4
Parestesia	0.3
Sofoco	0.3
Parosmia	0.3
Prurito (generalizado, ojos)	0.3
Erupción cutánea	0.3
Trastornos respiratorios (disnea, dificultad respiratoria)	0.2
Fatiga	0.2
Dolor en el pecho	0.1
Vértigo	0.1
Sequedad bucal	0.1
Escalofríos	0.1
Sensación anormal	0.1

Las reacciones adversas que se presentaron con una frecuencia de < 0.1% en sujetos que recibieron EOVISt incluyen: temblor, acatisia, bloqueo de rama, palpitaciones, molestias bucales, hipersecreción salival, exantema maculopapular, hiperhidrosis, molestias y malestar general.

Se comunicó un aumento de valores séricos de hierro y valores séricos de laboratorio de bilirrubina en menos del 1% de los pacientes después de la administración de EOVISt. Los valores no fueron superiores a 3 veces los valores basales y volvieron a los valores basales en 1 a 4 días.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso de EOVISt posterior a la comercialización. Dado que estas reacciones son comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible calcular de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Reacciones de hipersensibilidad (choque anafiláctico, hipotensión, edema faringolaríngeo, urticaria, edema facial, rinitis, conjuntivitis, dolor abdominal, hipoestesia, estornudos, tos y palidez) [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Taquicardia
- Agitación/desasosiego
- Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración: se han comunicado eventos adversos de aparición y duración variables después de la administración de MCBG [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]. Estos incluyen fatiga, astenia, síndromes dolorosos y conjuntos de síntomas heterogéneos en los sistemas neurológico, cutáneo y osteomuscular.
- Piel: placas asociadas al gadolinio

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

Se ha demostrado que los MCBG atraviesan la placenta humana, lo que da lugar a exposición y retención de gadolinio por parte del feto. Los datos en seres humanos de la asociación entre MCBG y resultados fetales adversos son limitados y no concluyentes (*consultar Datos*). En estudios reproductivos en animales, no se observó teratogenicidad con la administración intravenosa diaria repetida de gadoxetato disódico a ratas durante la organogénesis en dosis de hasta 32 veces la dosis única recomendada para seres humanos; no obstante se notó un aumento de las pérdidas preimplante con dosis de 3.2 veces la dosis única para humanos. Se observaron pérdidas pos implante con la administración intravenosa diaria repetida de gadoxetato disódico a conejas en los días de gestación 6 a 18 en dosis de 26 veces la dosis única recomendada para seres humanos (consultar Datos). Debido a los riesgos posibles para el feto con el gadolinio, EOVISt debe usarse durante el embarazo solo si la obtención de imágenes es esencial y no puede postergarse. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes es del 2 al 4% y el de aborto natural del 15 al 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en seres humanos

Puede visualizarse realce de contraste en la placenta y los tejidos fetales después de la administración de MCBG a la madre.

incidencia de mortinatos y muertes neonatales en el primer grupo. Las limitaciones de este estudio incluyen una falta de comparación con mujeres que se hubieran sometido a resonancias sin contraste y falta de información acerca de la indicación de la madre para someterse a la resonancia. En términos generales, estos datos no permiten efectuar una evaluación fiable del posible riesgo de resultados fetales adversos con el uso de MCBG durante el embarazo.

Datos en animales

Retención de gadolinio

La administración de MCBG a primates no humanas preñadas (0.1 mmol/kg los días de gestación 85 y 135) dio lugar a una concentración cuantificable de gadolinio en las crías en el cerebro, huesos, piel, hígado, riñones y bazo durante al menos 7 meses. La administración de MCBG a ratonas preñadas (2 mmol/kg en los días de gestación 16 a 19) dio lugar a concentraciones cuantificables de gadolinio en las crías en el cerebro, huesos, hígado, riñones, sangre y músculos, y en el bazo al mes de nacer.

Toxicología reproductiva

Se realizaron estudios reproductivos y de toxicidad durante el desarrollo en ratas y conejos. El gadoxetato disódico no fue teratogénico al administrarlo por vía intravenosa durante la organogénesis a ratas preñadas en dosis de hasta 32 veces la dosis única recomendada para seres humanos (mmol/m² de base). No obstante se notó un aumento de las pérdidas preimplante con 3.2 veces la dosis para seres humanos (mmol/m2 de base). En comparación con los controles sin tratar, los índices de pérdida pos implante y absorción aumentaron y el tamaño de la camada disminuyó cuando conejas preñadas recibieron gadoxetato disódico en cantidades de 26 veces la dosis única recomendada para seres humanos (mmol/m² de base). Esto ocurrió sin evidencias de toxicidad materna. Como los animales preñados recibieron dosis diarias repetidas de gadoxetato disódico, su exposición en general fue considerablemente mayor que la obtenida con la dosis única normal administrada a seres humanos.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información acerca de la presencia de gadoxetato disódico en la leche materna humana, los efectos del fármaco en un bebé lactante ni los efectos del fármaco en la producción de leche. Sin embargo, los datos de lactancia publicados sobre otros MCBG informan que un 0.01 a 0.04% de la dosis materna de gadolinio está presente en la leche materna y que hay una absorción gastrointestinal limitada de MCBG por parte del bebé. En estudios de lactancia en ratas con gadoxetato disódico [¹⁵³Gd], menos del 0.5% de la radioactividad total administrada se transfirió a la cría lactante.

Consideraciones clínicas

Una mujer lactante puede considerar la posibilidad de interrumpir la lactancia y extraerse la leche con bomba para desecharla por hasta 10 horas después de la administración de EOVISt para minimizar la exposición del bebé lactante.

Datos

Datos en animales

En ratas lactantes tratadas con 0.1 mmol/kg [¹⁵³Gd] de gadoxetato disódico, menos del 0.5% de la radioactividad administrada total se transfirió a los neonatos por medio de la leche materna, principalmente dentro de las dos horas.

8.4 Uso pediátrico

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de EOVISt en pacientes pediátricos. Se realizó un estudio de observación con EOVISt en 52 pacientes (de edades > 2 meses y < 18 años) derivados para una evaluación de lesiones hepáticas focales presuntas o confirmadas. EOVISt mejoró la nitidez de los bordes y aumentó el contraste de la lesión primaria en la mayoría de los pacientes, en comparación con las imágenes obtenidas sin contraste. No se identificaron problemas de seguridad.

No es necesario un ajuste de la dosis según la edad para pacientes pediátricos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de EOVISt en bebés prematuros.

Riesgo de FSN

No se ha identificado ningún caso de FSN en pacientes pediátricos de 6 años o menores que estuviera asociado a EOVISt o a ningún otro MCBG.

Datos en animales jóvenes

Estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas en ratas recién nacidas y de muy corta edad no revelaron datos que sugirieran un riesgo específico para el uso en pacientes pediátricos, incluidos neonatos nacidos a término y bebés.

8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos de EOVISt, 674 (34%) pacientes tenían 65 años de edad o más, y 20 (1%) tenían 80 años de edad o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre esos sujetos y sujetos más jóvenes, y en otras experiencias clínicas comunicadas no se han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes más jóvenes y de mayor edad. En términos generales, el uso de EOVISt en pacientes de edad avanzada debe realizarse con precaución y reflejar la mayor frecuencia de una disminución de las funciones hepática, renal o cardíaca y de enfermedades o uso de otros tratamientos farmacéuticos concomitantes.

En un estudio de farmacología clínica, se encontraron diferencias de leves a moderadas en los parámetros farmacocinéticos del gadoxetato disódico (mayor área bajo la curva y semivida terminal, menor aclaramiento total) en un grupo de voluntarios geriátricos en comparación con voluntarios no geriátricos. No se encontraron diferencias relevantes en el realce del contraste hepático.

8.6 Deterioro renal

En un estudio de farmacología clínica en un grupo de pacientes con deterioro renal moderado, se observó un aumento moderado del área bajo la curva y la semivida terminal en comparación con voluntarios con función renal normal. El contraste hepático no difirió entre los grupos.

La insuficiencia renal terminal puede reducir el rendimiento de EOVISt en imágenes [*consultar Advertencias y precauciones (5.6)*]. En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal terminal, la semivida terminal fue alrededor de 12 veces más larga y el área bajo la curva fue cerca de 6 veces mayor. El contraste hepático se vio marcadamente reducido en dichos pacientes, lo que se atribuyó a niveles significativamente elevados de ferritina sérica [*consultar Advertencias y precauciones (5.1)*]. Aproximadamente el 30% de la dosis inyectada se eliminó mediante diálisis en una única sesión de diálisis de 3 horas que comenzó una hora después de la dosis de EOVISt. EOVISt se eliminó casi completamente mediante diálisis y excreción biliar dentro del período de observación de 6 días, predominantemente en los primeros 3 días.

8.7 Deterioro hepático

En un estudio de farmacología clínica en grupos de pacientes con deterioro renal leve o moderado, se observó un aumento de leve a moderado del área bajo la curva plasmática, la semivida y la excreción urinaria, así como una disminución en la excreción hepatobiliar, en comparación con voluntarios sanos con función hepática normal. El contraste de la señal hepática no difirió entre los grupos.

El deterioro hepático grave puede reducir el rendimiento de EOVISt en las imágenes [*consultar Advertencias y precauciones (5.6)*]. En pacientes con deterioro hepático grave, en especial pacientes con niveles séricos de bilirrubina anormalmente elevados (> 3 mg/dl), el área bajo la curva aumentó hasta un 60% y la semivida de eliminación aumentó hasta un 49%. La excreción hepatobiliar disminuyó considerablemente hasta alrededor del 5% de la dosis administrada y se observó una reducción del contraste de la señal hepática.

No es necesario un ajuste de dosis para pacientes con deterioro hepático.

En estudios clínicos, 489 pacientes tuvieron un diagnóstico de cirrosis hepática (categoría A de Child-Pugh, n = 270; categoría B, n = 98; categoría C, n = 24; categoría desconocida, n = 97). No se observó diferencia en el rendimiento diagnóstico y la seguridad entre dichos pacientes.

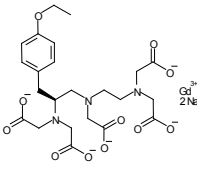
10 SOBREDOSIS

La máxima dosis estudiada en imágenes de MR fue de 0.4 ml/kg (0.1 mmol/kg) de peso corporal y fue tolerada de manera similar a dosis menores. En caso de sobredosis inadvertida a pacientes con un grave deterioro de la función renal y/o hepática, EOVISt puede extraerse parcialmente mediante hemodilíslis [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.6)*].

11 DESCRIPCIÓN

EOVISt (gadoxetato disódico) es un medio de contraste paramagnético que se administra para MRI. EOVISt se suministra como una solución para inyección estéril y transparente, de incolora a amarillo pálido, para inyección intravenosa.

EOVISt contiene el principio activo farmacéutico gadoxetato disódico (Gd-EOB-DTPA). El nombre químico del gadoxetato disódico es (4S)-4-(4-etoxibencil)-3,6,9-tris((carboxilatometil)-3,6,9-ácido triazaundecanodioico), complejo gadolínico, sal disódica. El gadoxetato disódico tiene un peso molecular de 725.72 y una fórmula empírica de GdC₂₃H₂₆N₃O₁₁Na₂. La fórmula estructural del gadoxetato disódico en solución acuosa es:



Cada ml de EOVISt contiene 181.43 mg de gadoxetato disódico (equivalente a 0.25 mmol/m de gadoxetato disódico) y los excipientes caloxetato trisódico, trometamol, ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH), y agua para inyectables. EOVISt no contiene conservantes antimicrobianos.

Las propiedades fisicoquímicas pertinentes de EOVISt se proporcionan en la tabla 2.

Osmolalidad a 37 °C (Osm/kg H ₂ O)	0.688
Viscosidad a 37 °C (cP)	1.19
Densidad a 37 °C (g/ml)	1.088
pH	6.8 a 8

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El gadoxetato disódico es un compuesto paramagnético y desarrolla un momento magnético cuando se lo coloca en un campo magnético. El momento magnético relativamente elevado producido por el gadoxetato disódico da lugar a un campo magnético local, que produce mayores velocidades de relajación (una reducción de los tiempos de relajación) de los protones del agua cercanos al agente paramagnético, lo que da lugar a un aumento de la intensidad (brillo) de la señal en la sangre y los tejidos. En imágenes por MR, la visualización de tejidos normales y patológicos depende en parte de variaciones de la intensidad de la señal de radiofrecuencia que se produce con 1) diferencias en la densidad de protones; 2) diferencias del tiempo de relajación espin-red o longitudinal (T1); 3) diferencias del tiempo de relajación espin-espin o transversal (T2). Al colocarlo en un campo magnético, el gadoxetato disódico disminuye el tiempo de relajación T1 y T2 del tejido diana. En la dosis recomendada, el efecto se observa con la máxima sensibilidad en secuencias de MR ponderadas en T₁.

12.2 Farmacodinámica

El EOB-DTPA forma un complejo estable con el ion de gadolinio paramagnético con una estabilidad termodinámica de log KGdl=−23.46. El gadoxetato disódico es un compuesto hidrófilo, altamente soluble en agua, con una fracción lipófila, el grupo etoxibencil (EOB). El gadoxetato disódico presenta una unión a proteínas débil (<10%) y transitoria, y la relaxividad en plasma es de aproximadamente 8.7 l/vmmol/seg a pH 7, 39 °C y 0.47 T.

El gadoxetato disódico es captado selectivamente por hepatocitos [*consultar Farmacología clínica (12.3)*], lo que da lugar a una mayor intensidad de señal en tejidos hepáticos [*consultar Dosis y administración (2.3)*].

EOVISt exhibe un modo de acción bifásico: distribución primero en el espacio extracelular después de la inyección en bolo y posteriormente captación selectiva por parte de los hepatocitos (y excreción biliar) debido a la fracción lipófila (EOB).

12.3 Farmacocinética

Distribución

Después de la administración intravenosa, el perfil de tiempo de concentración en plasma del gadoxetato disódico se caracteriza por una caída biexponencial. El volumen de distribución total del gadoxetato disódico en el estado estacionario es de aproximadamente 0.21 l/kg (espacio extracelular); la unión a proteínas plasmáticas es de menos del 10%. Después de la administración de MCBG, el gadolinio está presente por meses o años en el cerebro, los huesos, la piel y otros órganos [*consultar Advertencias y precauciones (5.3)*].

Eliminación

El gadoxetato disódico se elimina igualmente por vía renal y hepática. La semivida de eliminación terminal media del gadoxetato disódico (0.01 a 0.1 mmol/kg) que se ha observado en voluntarios sanos de 22 a 39 años de edad es de 0.91 a 0.95 horas. El aclaramiento parece disminuir levemente con el aumento de la edad. La farmacocinética es lineal respecto de la dosis hasta una dosis de 0.4 ml/kg (0.1 mmol/kg), que es 4 veces la dosis recomendada [*consultar Uso en poblaciones específicas (8.4, 8.5, 8.6 y 8.7)*].

Un aclaramiento sérico total (Cl_{tot}) fue de 250 ml/min, mientras que el aclaramiento renal (Cl_r) corresponde a alrededor de 120 ml/min, un valor similar al del índice de filtración glomerular en sujetos sanos.

Metabolismo

El gadoxetato disódico no se metaboliza.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de EOVISt.

El gadoxetato disódico no fue mutagénico en ensayos de mutación reversible *in vitro* realizados en bacterias, ni en ensayos de aberraciones cromosómicas realizados en linfocitos de sangre periférica humana, y dio resultados negativos en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones realizado después de la inyección intravenosa de dosis de hasta 4 mmol/kg.

El gadoxetato disódico no tuvo efecto en la fertilidad y el rendimiento reproductivo general de ratas hembra y macho al administrarlo en cantidades de 6.5 veces la dosis para seres humanos (basada en la superficie corporal).

13.2 Farmacología y/o toxicología en animales

Se observó un aumento del QTc que se resolvió en 30 minutos después de la dosis en perros cuando se administró una dosis única de EOVISt. El aumento se notó cuando se administraron dosis iguales o mayores de 0.1 mmol/kg (2.2 veces la dosis para seres humanos). El aumento máximo de QTc fue igual o menor de 20 ms con dosis de hasta 0.5 mmol/kg (11 veces la dosis para seres humanos).

Se observó una perturbación de la marcha en 1 de 3 ratones al administrar EOVISt en una dosis de aproximadamente 1.1