

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar GDAVIST de forma segura y eficaz. Consultar la información para prescribir completa de GDAVIST.

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

ADVERTENCIA: RIESGO ASOCIADO CON EL USO INTRATECAL y la FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

Consulte la información completa para prescribir para el cuadro de advertencia completo

- La administración intratecal de agentes de contraste a base de gadolinio (GBCA, por sus siglas en inglés) puede causar reacciones adversas graves que incluyen muerte, coma, encefalopatía y convulsiones. Gadavist no está aprobado para uso intratecal (5.1)
- Los GBCA aumentan el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) entre los pacientes con eliminación alterada de los fármacos. Evite el uso de Gadavist en estos pacientes a menos que la información diagnóstica sea esencial y no esté disponible con resonancia magnética sin contraste u otras modalidades.
El riesgo de FSN parece más alto entre pacientes con:
 - Enfermedad renal grave y crónica (TFG < 30 mL/min/1.73 m²) o
 - Lesión renal aguda.Cribar a los pacientes en cuanto a lesión renal aguda y otros padecimientos que puedan reducir la función renal. En el caso de los pacientes que están en riesgo de una reducción crónica de la función renal (por ejemplo, mayores de 60 años, con hipertensión o con diabetes), estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante pruebas de laboratorio. (5.2).

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencia y Precauciones, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (5.4) 3/2025

INDICACIONES Y USO

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

- Para detectar y visualizar áreas con degradación de la barrera hematoencefálica o vascularidad anormal del sistema nervioso central en pacientes adultos y pediátricos, incluidos los recién nacidos a término (1.1)
- Para evaluar la presencia y extensión de la enfermedad maligna de la mama en pacientes adultas (1.2)

- Para evaluar la arteriopatía supraaórtica o renal diagnosticada o sospechada en pacientes adultos y pediátricos, incluidos los recién nacidos a término (1.3)
- Para evaluar la perfusión miocárdica (esfuerzo, reposo) y el realce tardío con gadolinio en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) conocida o sospechada. (1.4).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de reacción de hipersensibilidad grave a Gadavist (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad: Se han producido reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas, que varían de leves a graves, incluida la muerte. Vigilar de cerca a los pacientes durante y después de la administración de Gadavist. (5.3)
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda: Para los pacientes que demuestren dificultad respiratoria después de la administración, evalúe el requerimiento de oxígeno y controle el empeoramiento de la función respiratoria. (5.4)
- Retención de gadolinio: El gadolinio se retiene durante meses o años en el cerebro, los huesos y otros órganos. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

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

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

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

Revisado: 3/2025

INFORMACIÓN COMPLETA PARA PRESCRIBIR: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: RIESGO ASOCIADO CON EL USO INTRATECAL y la FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

1 INDICACIONES Y USO

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

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

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

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Almacenamiento y manipulación

17 ORIENTACIÓN PARA LOS PACIENTES

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO ASOCIADO CON EL USO INTRATECAL y la FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA

Riesgo asociado con el uso intratecal

La administración intratecal de agentes de contraste a base de gadolinio (GBCA, por sus siglas en inglés) puede causar reacciones adversas graves que incluyen muerte, coma, encefalopatía y convulsiones. Gadavist no está aprobado para uso intratecal [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

Fibrosis Sistémica Nefrónica

Los GBCA aumentan el riesgo de fibrosis sistémica nefrónica (FSN) entre los pacientes con eliminación alterada de los fármacos. Evite el uso de Gadavist en estos pacientes a menos que la información diagnóstica sea esencial y no esté disponible con resonancia magnética sin contraste u otras modalidades. La FSN puede provocar una fibrosis mortal o debilitante que afecta a la piel, los músculos y los órganos internos.

El riesgo de FSN parece más alto entre pacientes con:

- Enfermedad renal grave y crónica (TFG < 30 mL/min/1.73m²) o
- Lesión renal aguda.

Cribar a los pacientes en cuanto a lesión renal aguda y otros padecimientos que puedan reducir la función renal. En el caso de los pacientes que están en riesgo de una reducción crónica de la función renal (por ejemplo, mayores de 60 años, con hipertensión o con diabetes), estimar la tasa de filtración glomerular (TFG) mediante pruebas de laboratorio.

Para los pacientes con mayor riesgo de NSF, no deberá superarse la dosis recomendada, y antes de una nueva administración deberá dejarse transcurrir el tiempo suficiente para que el fármaco sea eliminado del organismo [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

1 INDICACIONES Y USO

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

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

1.2 RMN de las mamas

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

1.3 Angiografía por resonancia magnética (ARM)

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

1.4 RMN cardíaca

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

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

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

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

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

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

2.2 Guías de administración

- Gadavist está formulado a una concentración mayor (1 mmol/mL) en comparación con otros agentes de contraste a base de gadolinio, lo cual da como resultado un menor volumen de administración. Utilice la Tabla 1 para determinar el volumen a ser administrado.
- Utilice una técnica estéril cuando prepare y administre Gadavist.

RM del Sistema Nervioso Central

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

RMN de las mamas

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

Angiografía por RM

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

Adultos

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

Niños

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

RM cardíaca

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

2.3 Manipulación del medicamento

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

Viales

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

Jeringas prellenadas

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo asociado con el uso intratecal

La administración intratecal de GBCA puede causar reacciones adversas graves que incluyen muerte, coma, encefalopatía y convulsiones. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gadavist con el uso intratecal. Gadavist no está aprobado para uso intratecal [*consulte Posología y administración (2.2)*].

5.2 Fibrosis sistémica nefrogénica

Los GBCA aumentan el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) entre los pacientes con eliminación alterada de los fármacos. Evite el uso de Gadavist entre estos pacientes a menos que la información diagnóstica sea esencial y no esté disponible con resonancia magnética sin contraste u otras modalidades. El riesgo de FSN asociado a los GBCA parece mayor en los pacientes con enfermedad renal crónica y grave (ERC < 30 mL/min/1.73 m²), así como en los pacientes con lesión renal aguda. El riesgo parece menor para los pacientes con enfermedad renal crónica moderada (GFR 30 a 59 mL/min/1.73m²) y poco, si es que existe, para pacientes con enfermedad renal crónica leve (GFR 60 a 89 mL/min/1.73m²). La FSN puede provocar una fibrosis mortal o debilitante que afecta a la piel, los músculos y los órganos internos. Informar cualquier diagnóstico de FSN tras la administración de Gadavist a Bayer Healthcare (1-888-842-2937) o a la FDA (al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch).

Evaluar a los pacientes en busca de lesión renal aguda y otras afecciones que puedan reducir la función renal. Las características del daño renal agudo consisten en una disminución rápida (en horas o días) y generalmente reversible de la función renal, comúnmente en el contexto de una cirugía, infección grave, lesión o toxicidad renal inducida por fármacos. Es posible que los niveles de creatinina sérica y la GFR estimada no evalúen de manera confiable la función renal en el contexto de daño renal agudo. Para pacientes con riesgo de función renal crónicamente reducida (por ejemplo, edad > 60 años, diabetes mellitus o hipertensión crónica), calcular la GFR a través de pruebas de laboratorio.

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

5.3 Reacciones de hipersensibilidad

Después de la administración de Gadavist se han presentado reacciones anafilácticas u otras reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas, que van de leves a graves, entre ellas la muerte [véase *Reacciones adversas* (6)].

- Antes de la administración de Gadavist, evaluar a todos los pacientes para averiguar si tienen antecedentes de una reacción a medios de contraste, asma bronquial o trastornos alérgicos. Estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de una reacción de hipersensibilidad a Gadavist.
- Administrar Gadavist solo en situaciones donde personal capacitado y terapias estén disponibles de inmediato para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, incluido personal capacitado en reanimación.

La mayoría de estas Reacciones alérgicas (de hipersensibilidad ocurren a la media hora tras la administración. Las reacciones retardadas pueden ocurrir hasta varios días después de la administración. Observe a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de la administración de Gadavist.

5.4 Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Se ha notificado síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pacientes a los que se les administró GADAVIST y puede caracterizarse por hipoxemia grave que requiere soporte de oxígeno y ventilación mecánica. Estas manifestaciones pueden parecerse a una reacción de hipersensibilidad inmediata con aparición de dificultad respiratoria en <30 minutos a 24 horas después de la administración de GADAVIST. Para los pacientes que demuestren dificultad respiratoria después de la administración de GADAVIST, evalúe el requerimiento de oxígeno y controle el empeoramiento de la función respiratoria.

5.5 Retención de gadolinio

El gadolinio se retiene durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguido de 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 el hueso. Los GBCA lineales causan más retención que los GBCA macrocíclicos. En dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales con Omniscan (gadodiamida) y Optimark (gadoversetamida) causando una mayor retención que otros agentes lineales [Eovist (gadoxetato disódico), Magnevist (gadopentetato de dimeglumina), MultiHance (gadobenato de dimeglumina)]. La retención es más baja y similar entre los GBCA macrocíclicos [Dotarem (gadoterato de meglumina), Gadavist (gadobutrol), ProHance (gadoteridol)].

No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Lo que sí se ha establecido son las consecuencias patológicas y clínicas de la administración de GBCA y de la retención en la piel y otros órganos se en pacientes con insuficiencia renal [véase *Advertencias y precauciones* (5.2)]. Hay informes escasos de cambios cutáneos patológicos en pacientes con función renal normal. Se han informado eventos adversos que involucran a múltiples sistemas en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de gadolinio [véase *Reacciones adversas* (6.2)].

A pesar de que no se han establecido consecuencias clínicas de la retención de gadolinio en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes podrían hallarse en mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren múltiples dosis de por vida, pacientes pediátricos y embarazadas, y pacientes con afecciones inflamatorias. Tenga en cuenta las características de retención del agente al elegir un GBCA para estos pacientes. Minimizar los estudios de imágenes de GBCA repetitivos, en particular los estudios poco espaciados, cuando sea posible.

5.6 Lesión renal aguda

En pacientes con insuficiencia renal crónica, se ha observado daño renal agudo que a veces requiere diálisis con el uso de algunos GBCA. No exceder la dosis recomendada; el riesgo de lesión renal aguda puede aumentar con dosis superiores a las recomendadas.

5.7 Extravasación y reacciones en el lugar de inyección

Asegurar que el catéter y la vena estén abiertos antes de la inyección de Gadavist. La extravasación a los tejidos durante la administración de Gadavist podría derivar en irritación moderada [véase *Toxicología no clínica* (13.2)].

5.8 Sobreestimación del grado de la neoplasia maligna en la RMN de mama

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

5.9 Baja sensibilidad para la estenosis arterial significativa

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

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en otra parte del etiquetado:

- Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) [véase el *Recuadro de advertencias y Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Reacciones de hipersensibilidad [véase *Contraindicaciones* (4) y *Advertencias y precauciones* (5.3)].
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda: [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Retención de gadolinio [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)]

6.1 Experiencia en estudios clínicos

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

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

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

Las reacciones adversas asociadas con el uso de Gadavist fueron generalmente de intensidad leve a moderada y de naturaleza transitoria.

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

Tabla 2: Reacciones adversas

Reacción	Tasa (%) n=7713
Dolor de cabeza	1.7
Náuseas	1.2
Mareos	0.5
Disgeusia	0.4
Sensación de calor	0.4
Reacciones en el lugar de inyección	0.4
Vómitos	0.4
Erupción (incluye generalizada, macular, papular, pruriginosa)	0.3
Eritema	0.2
Parestesia	0.2
Prurito (incluye generalizado)	0.2
Disnea	0.1
Urticaria	0.1

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

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la comercialización de Gadavist u otros GBCA. Dado que estas reacciones las reporta de forma voluntaria una población de tamaño indefinido, no es posible calcular confiablemente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Paro cardíaca
- Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)
- Reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico, colapso circulatorio, paro respiratorio, broncoespasmo, cianosis, hinchazón orofaríngea, edema laríngeo, aumento de la presión arterial, dolor torácico, angioedema, conjuntivitis, hiperhidrosis, tos, estornudos, sensación de ardor y palidez).
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de dificultad respiratoria aguda, edema pulmonar
- Trastornos generales y del lugar de administración: Se han notificado reacciones adversas con inicio y duración variables después de la administración de GBCA. Estos incluyen fatiga, astenia, síndromes dolorosos y grupos heterogéneos de síntomas en los sistemas neurológico, cutáneo y musculoesquelético.
- Piel: Placas asociadas a gadolinio
- Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis aguda con inicio dentro de las 48 horas posteriores a la administración de GBCA

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del riesgo

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

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

Datos

Datos humanos.

El realce del contraste se visualiza en la placenta y los tejidos fetales después de la administración materna de GBCA.

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

Datos en animales

Retención de gadolinio

Los GBCA administrados a primates no humanos preñados (0.1 mmol/kg en los días 85 y 135 de gestación) dan como resultado una concentración medible de gadolinio en los huesos, el cerebro, la piel, el hígado, los riñones y el bazo de las crías durante al menos 7 meses. Los GBCA administrados a ratones preñados (2 mmol/kg diarios en los días 16 a 19 de gestación) dan como resultado concentraciones medibles de gadolinio en los huesos, cerebro, riñón, hígado, sangre, músculo y bazo de las crías al mes de edad posnatal.

Toxicología reproductiva

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

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

8.2 Lactancia

Resumen del riesgo

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

Datos

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

8.4 Uso pediátrico

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

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

Riesgo de FSN

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

Datos en animales jóvenes

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

8.5 Uso geriátrico

En los estudios clínicos con Gadavist, 1,377 pacientes tenían 65 años o más, mientras que 104 pacientes tenían 80 años o más. En general no se observaron diferencias en cuanto a la seguridad ni la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y otros datos de experiencia clínica tampoco indican ninguna diferencia en la respuesta de los pacientes geriátricos y la de los más jóvenes. En general, el uso de Gadavist en pacientes de edad avanzada debe ser cauteloso, reflejando la mayor frecuencia de deterioro de la función renal y enfermedad concomitante u otra terapia con medicamentos. No es necesario el ajuste de la dosis para tener en cuenta la edad en esta población.

8.6 Insuficiencia renal

Antes de la administración de Gadavist, cribar a todos los pacientes en cuanto a disfunción renal mediante la obtención de la historia clínica o de pruebas de laboratorio [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*]. No se recomienda ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal.

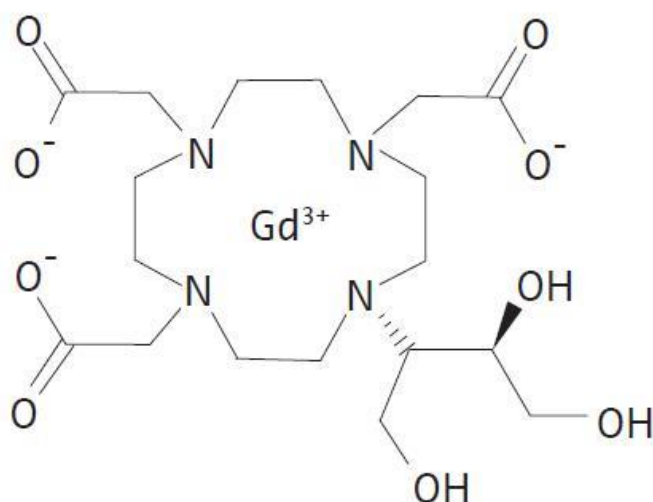
Gadavist se puede eliminar del cuerpo mediante hemodiálisis [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)* y *Farmacología clínica (12.3)*].

10 SOBREDOSIS

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

11 DESCRIPCIÓN

Gadovist (gadobutrol) inyección, es un agente de contraste macrocíclico paramagnético administrado para tomografía por resonancia magnética nuclear, El nombre químico del gadobutrol es ácido 10-[(1SR,2RS)-2,3-dihidroxi-1-hidroximetilpropil]-1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7-triacético, complejo de gadolinio. La fórmula molecular de gadobutrol es C₁₈H₃₁GdN₄O₉ y su peso molecular es de 604.72.



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

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

Densidad (g/mL a 37°C)	1.3
Osmolaridad a 37°C (solución 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 de gadobutrol (log K_{therm} y log K_{cond} a un pH de 7.4) son de 21.8 y 15.3, respectivamente.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

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

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

12.2 Farmacodinámica

Gadavist produce un claro acortamiento de los tiempos de relajación, incluso en bajas concentraciones. A un pH de 7, 37°C y 1.5 T, la relaxividad (r₁) - determinada a partir de la influencia en los tiempos de relajación (T₁) de los protones en el plasma - es de 5.2 L/(mmol·s) y la relaxividad (r₂) - determinada a partir de la influencia en los tiempo de relajación (T₂) - es de 6.1 L/(mmol·s). Estas relaxividades indican solo una dependencia ligera en la intensidad del campo magnético. El efecto de

acortamiento de T_1 de los agentes de contraste paramagnéticos depende de la concentración y la relaxividad r_1 (véase la Tabla 3). Esto puede mejorar la visualización del tejido.

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

Quelato de gadolinio	r_1 ($L \cdot mmol^{-1} \cdot s^{-1}$)
Gadobenato	6.3
Gadobutrol	5.2
Gadodiamida	4.3
Gadofosveset	16
Gadopentetato	4.1
Gadoterato	3.6
Gadoteridol	4.1
Gadoversetamida	4.7
Gadoxetato	6.9

r_1 relaxividad en plasma a 37°C

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

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

12.3 Farmacocinética

Distribución

Después de la administración intravenosa, gadobutrol se distribuye rápidamente en el espacio extracelular. Después de una dosis de gadobutrol de 0.1 mmol/kg de peso corporal, se midió un nivel promedio de 0.59 mmol de gadobutrol/L en el plasma 2 minutos después de la inyección y 0.3 mmol de gadobutrol/L 60 minutos después de la inyección. Gadobutrol no exhibe una capacidad de unión proteica. Después de la administración de GBCA, el gadolinio está presente durante meses o años en el cerebro, los huesos, la piel y otros órganos [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

Metabolismo

El gadobutrol no se metaboliza.

Eliminación

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

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

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

Poblaciones específicas

Sexo

El género no tiene un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de gadobutrol.

Geriátrico

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

Pediátrico

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

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

	0 a < 2 años N = 43	Entre 2 y 6 años N = 45	Entre 7 y 11 años N = 39	12 a < 18 años N = 46	Adultos N = 93
ABC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h}/\text{L}$)	781 [513, 1891]	846 [412, 1331]	1025 [623, 2285]	1237 [946, 2211]	1072 [667, 1992]
AC ($\text{L}/\text{h}/\text{kg}$)	0.128 [0.053, 0.195]	0.119 [0.080, 0.215]	0.099 [0.043, 0.165]	0.081 [0.046, 0.103]	0.094 [0.051, 0.150]
t _{1/2} (h)	2.91 [1.60, 12.4]	1.91 [1.04, 2.70]	1.66 [0.91, 2.71]	1.68 [1.31, 2.48]	1.80 [1.20, 6.55]
C ₂₀ ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	367 [280, 427]	421 [369, 673]	462 [392, 760]	511 [387, 1077]	441 [281, 829]

Insuficiencia renal

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

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

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

Para los pacientes que reciben hemodiálisis, los médicos pueden considerar el pronto inicio de la hemodiálisis luego de la administración de Gadavist para mejorar la eliminación del agente de contraste. El sesenta y ocho por ciento (68%) del gadobutrol se elimina del cuerpo después de la primera diálisis, el 94% después de la segunda diálisis y el 98% después de la tercera sesión de diálisis. [*consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Uso en poblaciones específicas (8.6).*]

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, daño a la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con gadobutrol.

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

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

13.2 Toxicología o farmacología en animales

Se observaron reacciones de intolerancia local, incluida una irritación moderada asociada con la infiltración de células inflamatorias después de la administración paravenosa a conejos, lo que sugiere la posibilidad de que se produzca una irritación local si el medio de contraste se filtra alrededor de las venas en un entorno clínico. [*consulte Advertencias y Precauciones (5.7)*].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 RMN del SNC

En dos estudios clínicos que evaluaron las características de visualización de las lesiones se inscribió a pacientes remitidos a una RMN del sistema nervioso central con contraste. En ambos estudios, los pacientes se sometieron a una RM inicial previa al contraste antes de la administración de Gadavist a una dosis de 0.1 mmol/kg, seguida de una RM posterior al contraste. En el Estudio A, los pacientes también se sometieron a una RM antes y después de la administración de gadoteridol. Los estudios fueron diseñados para demostrar la superioridad de RM con Gadavist contra RM sin contraste para la visualización de lesiones. Para ambos estudios, tres evaluadores evaluaron de forma independiente imágenes previas al contraste y previas al contraste y posteriores al contraste (imágenes pareadas) para la mejora del contraste y la delineación de los bordes usando una escala de 1 a 4, y para la morfología interna usando una escala de 1 a 3 (Tabla 5). También se realizó el recuento de lesiones para demostrar la no inferioridad de los conjuntos de imágenes de Gadavist emparejados con respecto a la RM previa al contraste. Los evaluadores estaban cegados a la información clínica.

Tabla 5: Sistema de puntuación de visualización de criterio de valoración primario

Puntuación	Características de visualización		
	Realce del contraste	Delineación de bordes	Morfología Interna
1	Ninguno	Ninguno	Poco visible
2	Débil	Moderada	Moderadamente visible
3	Borrar	Claro pero incompleto	Suficientemente visible
4	Claro y brillante	Claro y completo	N/P

La eficacia se determinó en 657 sujetos. La edad promedio fue de 49 años (rango 18 a 85 años) y el 42% eran hombres. Las representaciones étnicas fueron 39% caucásicas, 4% negras, 16% hispanas, 38% asiáticas y 3% de otros grupos étnicos.

La Tabla 6 muestra una comparación de los resultados de visualización entre imágenes pareadas e imágenes previas al contraste. Gadavist proporcionó una mejora estadísticamente significativa para cada uno de los tres parámetros de visualización de lesiones cuando se promediaron entre tres evaluadores independientes para cada estudio.

Tabla 6: Resultados del criterio de valoración de visualización de estudios de resonancia magnética en adultos del sistema nervioso central con 0.1 mmol/kg de Gadavist

Punto de conexión	Estudio A N=336			Estudio B N=321		
	Precontraste	Emparejado	Diferencia ¹	Precontraste	Emparejado	Diferencia
Realce del contraste	0.97	2.26	1.29 ²	0.93	2.86	1.94 ²
Delineación de 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
No. promedio de lesiones detectadas	8.08	8.25	0.17 ⁴	2.65	2.97	0.32 ³

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

² p<0.001

³ Cumplió el margen de no inferioridad de -0.35

⁴ No cumplió el margen de no inferioridad de -0.35

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

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

estudio B. Hubo 29% y 11% de sujetos en los que las imágenes precontraste detectaron más lesiones para el estudio A y el estudio B, respectivamente.

El porcentaje de pacientes cuya puntuación media evaluada cambió en ≤ 0 , hasta 1, hasta 2 y ≥ 2 de las categorías de puntuación presentadas en la tabla 5 se presenta en la tabla 7. La mejora categórica de (≤ 0) representa puntuaciones más altas (< 0) o idénticas ($= 0$) para la lectura previa al contraste, las categorías con puntuaciones >0 representan la magnitud de la mejora observada para la lectura pareada.

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

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

Para ambos estudios, la mejora de los puntos finales de visualización en imágenes Gadavist pareadas en comparación con las imágenes previas al contraste dio como resultado una mejor evaluación de la anatomía del SNC normal y anormal.

Pacientes pediátricos

Dos estudios en 44 pacientes pediátricos menores de 2 años y 135 pacientes pediátricos de 2 a menos de 18 años con lesiones del SNC y no relacionadas con el SNC respaldaron la extrapolación de los hallazgos de eficacia del SNC en adultos. Por ejemplo, al comparar las imágenes precontraste frente a las pre y postcontraste emparejadas, los investigadores seleccionaron el mejor de cuatro descriptores bajo el título “Visualización de la morfología interna de la lesión (caracterización de la lesión) u homogeneidad del realce en vasos» para 27/44 (62% = precontraste) frente a 43/44 (98% = emparejadas) imágenes de RM de pacientes de 0 a menos de 2 años y para 106/135 (78% = precontraste) frente a 108/135 (80% = emparejadas) imágenes de RM de pacientes entre 2 y 18 años.

14.2 RMN de las mamas

En dos estudios clínicos idénticos se inscribió a pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado para evaluar la capacidad de Gadavist para evaluar la presencia y el grado del cáncer de mama antes de la cirugía. Los pacientes se sometieron a una RM de mama sin contraste (RMM) antes de la resonancia magnética de mama con Gadavist (0.1 mmol/kg). Las imágenes de RMM y las imágenes de RMM con Gadavist (contraste combinado más sin contraste) fueron evaluadas de forma independiente en cada estudio por tres evaluadores cegados a la información clínica. En sesiones de lectura separadas, las imágenes de RMM y las imágenes de RMM con Gadavist también se interpretaron junto con las imágenes de mamografía de rayos X (RMX).

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

Los evaluadores valoraron 5 regiones por mama en cuanto a presencia de tumores malignos empleando cada modalidad de lectura. Las lecturas se compararon con un estándar independiente de verdad (SoT) que consiste en histopatología para todas las regiones donde se realizaron escisiones y se evaluó el tejido. Se utilizó RMX más ultrasonido para todas las demás regiones.

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

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

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

La especificidad se definió como el porcentaje de mamas no malignas correctamente identificadas como no malignas. El límite inferior del intervalo de confianza del 95% para la especificidad de RMM con Gadavist BMR fue superior al 80% para 5 de 6 evaluadores. (Tabla 9)

Tabla 9: Especificidad de RMM con Gadavist en mamas no malignas

Ensayo 1			Estudio 2		
Especificidad (%) N=372 pacientes			Especificidad (%) N=367 pacientes		
Evaluable	RM mamaria con Gadavist	Límite inferior IC 95%	Evaluable	RM mamaria con Gadavist	Límite inferior IC 95%
1	86	82	4	92	89
2	95	93	5	84	80
3	89	85	6	83	79

Tres evaluadores adicionales en cada estudio leen solo RMX. Para estos evaluadores en ambos estudios, la sensibilidad osciló entre el 68% y el 73% y la especificidad en las mamas no malignas osciló entre el 86% y el 94%.

En mamas con malignidad, se calculó una tasa de detección de falsos positivos como el porcentaje de sujetos para los cuales los evaluadores evaluaron una región como maligna que no pudo ser verificada por SoT. Las tasas de detección de falso positivo para la RM mamaria con Gadavist oscilaron entre el 39% y el 53% (los límites superiores del IC del 95% oscilaron entre 44% y 58%).

14.3 ARM

En el estudio C se incluyó a pacientes con diagnóstico o sospecha de arteriopatía supraaórtica (para una evaluación hasta la arteria basilar, pero sin incluirla), mientras que en el estudio D se incluyó a pacientes con diagnóstico o sospecha de arteriopatía renal. En ambos estudios, se realizó angiografía por resonancia magnética (ARM) tipo tiempo de vuelo (ToF) 2D antes de la ARM con Gadavist usando una inyección intravenosa única de 0.1 mmol/kg. Se seleccionó la velocidad de inyección de 1.5 mL/segundo para extender la duración de la inyección al menos a la mitad de la duración de la toma de imágenes. Las imágenes se realizaron con dispositivos de RM de 1.5 T de canales paralelos y una técnica de seguimiento de bolo automático para desencadenar la adquisición de imágenes después de la administración de Gadavist mediante la adquisición de imágenes de eco de gradiente 3D ponderadas en T1 codificadas elípticamente y una sola respiración. Tres evaluadores centrales ciegos a la información clínica interpretaron las imágenes de ARM ToF y Gadavist. Tres evaluadores centrales adicionales interpretaron imágenes de angiografía tomográfica computarizada (CTA) adquiridas por separado, que se utilizaron como estándar de referencia (SoR) en cada estudio.

Los estudios incluyeron 749 sujetos: 457 fueron evaluados en el Estudio C, con una edad promedio de 68 años (rango 25-93); el 64% eran hombres; 80% blanco, 28% negro y 16% asiático. Se evaluaron 292 sujetos adicionales en el Estudio D, con una edad promedio de 55 años (rango 18-88); el 54% eran hombres; 68% blanco, 7% negro y 22% asiático.

La eficacia se evaluó en función de la visualización anatómica y el desempeño para distinguir entre la anatomía normal y la anormal. La métrica de visualización dependió de si los evaluadores seleccionaban “Sí, se visualiza toda su longitud” al responder a la pregunta “¿Este segmento es evaluable?” A cada evaluador se le presentaron veintidós segmentos en el estudio C

y seis segmentos en el estudio D, por sujeto. Las métricas de rendimiento, la sensibilidad y la especificidad dependían de la cuantificación basada en un calibrador digital del estrechamiento arterial en segmentos visualizados, no ocluidos y de apariencia anormal. La estenosis significativa se definió como al menos un 70% en el estudio C y 50% en el estudio D. El desempeño de la ARM con Gadavist en comparación con la ARM ToF se calculó utilizando un método de imputación para segmentos no visualizados asignándolos como una coincidencia de 50% con SoR y una discordancia de 50%. El desempeño de la ARM con Gadavist en comparación con un umbral preespecificado del 50% se calculó después de excluir los segmentos no visualizados. También se evaluó la variabilidad de la medición y la visualización de las arterias renales accesorias.

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

Tabla 10: Visualización, Sensibilidad, Especificidad

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

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

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

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

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

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

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

Variabilidad de la medida

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

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

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

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

Visualización de arterias renales accesorias para planificación quirúrgica y evaluación de donantes renales (solo estudio D)

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

14.4 RMN cardíaca

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

Todos los sujetos se sometieron a una obtención de imágenes dinámica de primera pasada con Gadavist durante estrés vasodilatador, seguida ~10 minutos después por una toma de imágenes dinámica de primera pasada con Gadavist en reposo, seguida después de ~5 minutos por una toma de imágenes durante un período de reposo farmacológico gradual de Gadavist del miocardio (realce tardío de gadolinio, LGE). Las imágenes se realizaron en dispositivos de resonancia magnética de 1.5 T o 3.0 T equipados con bobinas de superficie multicanal para admitir adquisiciones aceleradas con imágenes paralelas, T1, eco de gradiente 2D, adquisición dinámica de perfusión con al menos 3 cortes por latido cardíaco. Gadavist se administró por vía intravenosa a una velocidad de ~4 ml/segundo en dos inyecciones en bolo separadas (0.05 mmol/kg cada una), la primera en el pico de estrés farmacológico (~3 minutos después del inicio de la infusión continua de adenosina, o inmediatamente después de completar la administración de regadenosón, en dosis aprobadas). No se administró Gadavist adicional para la obtención de imágenes LGE.

Las imágenes fueron leídas por tres lectores independientes cegados a la información clínica. La detección de CAD por parte del lector dependía de la detección visual de perfusión defectuosa o cicatriz en imágenes de RMC (estrés, reposo, LGE) con Gadavist. La angiografía coronaria cuantitativa (QCA) se utilizó para medir el estrechamiento intraluminal y sirvió como estándar de referencia (SoR). La angiografía por tomografía computarizada (CTA) se usó como el SoR si la enfermedad podía excluirse inequívocamente y no se disponía de angiografía coronaria (AC). El miocardio del ventrículo izquierdo se dividió en seis regiones. Los lectores proporcionaron interpretaciones por región (RMC, CTA) y por arteria (QCA) para cada sujeto. Los criterios de valoración a nivel sujeto reflejaron el hallazgo localizado más anormal de cada sujeto.

Los resultados de sensibilidad para la RMC con Gadavist para detectar la EAC definida como estenosis máxima $\geq 50\%$ o $\geq 70\%$ por la ACC se presentan en la tabla 12. Para cada evaluador, se puede concluir que la RMC con Gadavist tiene una sensibilidad mayor al 60% si el límite inferior del intervalo de confianza del 95% de la estimación de la sensibilidad supera el umbral preespecificado de 60%.

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

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

* Estenosis determinada mediante angiografía coronaria cuantitativa (ACC)

** Las imágenes de RMC fueron evaluadas por seis evaluadores cegados independientes, tres en cada estudio.

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

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

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

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

* Estenosis determinada mediante angiografía coronaria cuantitativa (ACC)

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

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

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

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

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

* Estenosis determinada por Angiografía Coronaria Cuantitativa (QCA).

**Las imágenes de RMC fueron evaluadas por seis evaluadores cegados independientes, tres en cada estudio.

Estenosis del tronco principal izquierdo (LMS)

Los estudios no incluyeron un número suficiente de sujetos para caracterizar el rendimiento de RMC con Gadavist para la detección de LMS, un subgrupo con alto riesgo de lecturas falsas negativas. En los estudios E y F, solo tres sujetos tenían estenosis aislada del LMS $> 50\%$. En dos de los tres casos, la RMC fue interpretada como normal por al menos dos de los tres evaluadores (falso negativo). Dieciséis sujetos tuvieron estenosis de LMS $> 50\%$ (entre ellos sujetos con estenosis de LMS aislada y sujetos con estenosis de LMS además de estenosis en otros sitios). En cinco de estos dieciséis casos, los evaluadores determinaron que la RMC era normal (falso negativo).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

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

Contenedores de dosis única (viales)

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

Contenedores de dosis única (jeringas prellenadas)

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

16.2 Almacenamiento y manipulación

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

En caso de congelación, Gadavist debe llevarse a temperatura ambiente antes de su uso. Si se deja reposar a temperatura ambiente, Gadavist debería volver a ser una solución transparente e incolora a amarillo pálido. Inspeccionar visualmente Gadavist en busca de partículas y decoloración antes de la administración. No use la solución si está descolorida, si hay partículas presentes o si el recipiente parece dañado.

17 ORIENTACIÓN PARA LOS PACIENTES

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

Fibrosis Sistémica Nefrótica

Indicar a los pacientes que informen a su médico si:

- Tiene antecedentes de enfermedad renal y/o enfermedad hepática, o
- Recibió recientemente un GBCA

Los GBCA aumentan el riesgo de FSN entre pacientes con alteración de la eliminación de fármacos. Para aconsejar a pacientes en riesgo de FSN:

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

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

Reacciones adversas comunes

Informar a los pacientes que pueden experimentar:

- Reacciones a lo largo del sitio de la inyección venosa, como ardor o dolor leve y transitorio o sensación de calor o frío en el sitio de la inyección
- Efectos secundarios de dolor de cabeza, náuseas, sabor anormal y sensación de calor

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

- Informe a los pacientes de que se ha producido síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con GADAVIST. Informe a los pacientes sobre los síntomas de los casos de SDRA observados e indicarles que informen a su proveedor de atención médica si experimentan estos síntomas. [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

Precauciones generales

Retención de gadolinio

- Advertir a los pacientes que el gadolinio se retiene durante meses o años en el cerebro, los huesos, la piel y otros órganos en pacientes con función renal normal. Se desconocen las consecuencias clínicas de esta retención. La retención depende de múltiples factores y es mayor después de la administración de GBCA lineales que después de la administración de GBCA macrocíclicos. [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

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

- Está embarazada o amamantando
- Tienen antecedentes de reacciones alérgicas a medios de contraste, asma bronquial o algún trastorno respiratorio alérgico

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

Fabricado para:



Bayer HealthCare

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Fabricado en Alemania

**GUÍA DEL MEDICAMENTO
GADAVIST (gad-a-vist)
(gadobutrol)
Inyección para uso intravenoso**

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

- Los GBCA como Gadavist pueden producir efectos secundarios graves, como la muerte, coma, encefalopatía y convulsiones, cuando se administra de manera intratecal (inyección que se administra en el conducto vertebral). Se desconoce si Gadavist es seguro y eficaz con el uso intratecal. Gadavist no está aprobado para este uso.
- Gadavist contiene un metal llamado gadolinio. Pequeñas cantidades de gadolinio pueden permanecer en su cuerpo, incluidos el cerebro, los huesos, la piel y otras partes del cuerpo, durante mucho tiempo (varios meses a años).
- No se sabe cómo le puede afectar el gadolinio, pero hasta ahora, los estudios no han encontrado efectos nocivos en pacientes con riñones normales.
- En raras ocasiones, los pacientes han informado de dolores, cansancio y enfermedades de la piel, los músculos o los huesos durante mucho tiempo, pero estos síntomas no se han relacionado directamente con el gadolinio.
- Hay diferentes GBCA que se pueden usar para su examen de RM. La cantidad de gadolinio que permanece en el cuerpo es diferente para los diferentes medicamentos de gadolinio. El gadolinio permanece más en el cuerpo después de Omniscan u Optimark que después de Eovist, Magnevist o MultiHance. El gadolinio permanece menos en el cuerpo después de Dotarem, Gadavist o ProHance.
- Las personas que reciben muchas dosis de medicamentos a base de gadolinio, las mujeres embarazadas y los niños pequeños podrían tener un mayor riesgo de que el gadolinio permanezca en sus cuerpos.
- Algunas personas con problemas renales que reciben medicamentos base de gadolinio pueden desarrollar un padecimiento con engrosamiento intenso de la piel, los músculos u otros órganos del cuerpo (fibrosis sistémica nefrogénica). Su proveedor de atención médica debe someterlo a un cribado para verificar cómo funcionan sus riñones antes de recibir Gadavist.

¿Qué es Gadavist?

- Gadavist es un medicamento recetado llamado agente de contraste a base de gadolinio (GBCA). Gadavist, al igual que otros GBCA, se inyecta en la vena y se usa con un escáner de imágenes por resonancia magnética (RM).
- Un examen de RM con GBCA, incluido Gadavist, ayuda a su médico a ver los problemas mejor que un examen de RM sin GBCA.
- Su médico ha revisado sus registros médicos y ha determinado que se beneficiaría de usar un GBCA con su examen de RM.

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

Antes de recibir Gadavist, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si usted:

- ha tenido procedimientos de RM en el pasado donde recibió un GBCA. Su proveedor de atención médica puede pedirle más información, incluso las fechas de estos procedimientos de RMN.
- si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada Se desconoce si Gadavist puede provocar daño a su bebé. Consulte a su proveedor de atención médica con respecto a los posibles riesgos para un bebé si se recibe un GBCA como Gadavist durante el embarazo.
- tiene problemas renales, diabetes o presión arterial alta
- ha tenido una reacción alérgica a los tintes (agentes de contraste), incluidos los GBCA

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de Gadavist?

- **Consulte “¿Cuál es la información más importante que necesito saber sobre Gadavist?”**
- **Reacciones alérgicas. Gadavist puede causar reacciones alérgicas que a veces pueden ser graves. Su proveedor de atención médica lo controlará de cerca para detectar síntomas de una reacción alérgica.**
- **Un problema pulmonar grave llamado síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).** Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dificultad para respirar con o sin fiebre, dificultad para respirar o respiración acelerada después de recibir Gadavist.

Los efectos secundarios más frecuentes de Gadavist incluyen: dolor de cabeza, náuseas y mareos.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de Gadavist.

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

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Gadavist.

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

¿Cuáles son los ingredientes de Gadavist?

Principio activo: gadobutrol

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

Fabricado para Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.

Fabricado en Alemania © 2011

Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Todos los derechos reservados.

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

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: 3/2025