



Hoja de Datos Principales de la Compañía Gadovist*

Gadobutrol

Solución inyectable de 1.0 mmol/ml

Versión 20

Basada en la decisión del GLC con fecha: 8 de marzo de 2019

Sola para información

< *El texto en cursiva entre paréntesis es únicamente explicativo* >
< *La numeración de las secciones es opcional* >
< *Si una declaración es válida únicamente para una indicación, se hará esta indicación antes de su respectivo encabezado de sección. Si no se menciona esta indicación, el capítulo es relevante para todas las indicaciones* >

* ejemplos de nombres de marcas comerciales nacionales: Gadovist, Gadavist

Tabla de contenido

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	3
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	3
3. FORMA FARMACÉUTICA	3
4. DATOS CLÍNICOS	3
4.1 Indicación(es)	3
4.2 Posología y método de administración	3
4.3 Contraindicaciones	5
4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso	5
4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	6
4.6 Embarazo y lactancia	6
4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria	6
4.8 Efectos no deseados	6
4.9 Sobredosis	8
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	8
5.1 Propiedades farmacodinámicas	8
5.2 Propiedades farmacocinéticas	11
5.3 Datos preclínicos de seguridad	13
6. DATOS FARMACÉUTICOS	15
6.1 Lista de excipientes	15
6.2 Incompatibilidades	15
6.3 Vida útil	15
6.4 Precauciones especiales de conservación	15
6.5 Naturaleza y contenido del envase	15
6.6 Instrucciones de uso/manejo	15

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gadovist Solución inyectable de 1.0 mmol/ml

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro contiene 1.0 mmol de gadobutrol (equivalente a 604.72 mg de gadobutrol)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución clara, de incolora a amarillo claro

Las propiedades fisicoquímicas de la solución de Gadovist para inyección de 1.0 mmol/ml se enlistan a continuación:

Osmolaridad a 37 °C: 1117 mOsm/l solución

Osmolalidad a 37°C: 1603 mOsm/kg H₂O

pH de la solución: 6.6 – 8.0

Viscosidad a 37°C: 4.96 mPa·s

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación(es)

Este producto es únicamente para uso diagnóstico.

El Gadovist está indicado en adultos y niños de todas las edades, incluyendo recién nacidos a término completo para imagenología por resonancia magnética (IRM) de contraste mejorado de cuerpo completo incluyendo:

- IRM de contraste mejorado craneal y espinal
- Resonancia Magnética contrastada de la cabeza y región del cuello
- Resonancia Magnética contrastada de la cavidad torácica
- Resonancia Magnética contrastada de la mama
- Resonancia Magnética contrastada del abdomen (por ejemplo, páncreas, hígado y bazo)
- Resonancia Magnética contrastada de la pelvis (por ejemplo, próstata, vejiga y útero)
- Resonancia Magnética contrastada del espacio retroperitoneal (por ejemplo, riñón)
- Resonancia Magnética contrastada de las extremidades y del sistema musculoesquelético
- Angioresonancia contrastada (CE-MRA)
- Resonancia Magnética contrastada cardiaca que incluye la evaluación de la perfusión del miocardio bajo condiciones de estrés farmacológico y diagnóstico de viabilidad ("mejoramiento tardío")

4.2 Posología y método de administración

4.2.1 Método de administración

Este medicamento es para administración intravenosa únicamente.

Para instrucciones adicionales ver la sección "[Instrucciones de uso/manejo](#)".

La adquisición de las imágenes contrastadas puede comenzar inmediatamente después (poco después de la inyección, dependiendo de las secuencias de pulsos empleadas y del protocolo para la exploración). El mejoramiento óptimo de la señal se observa durante el primer paso arterial para la angiografía por resonancia magnética (ARM) y durante un periodo de aproximadamente 15 minutos tras la inyección de Gadovist para otras indicaciones (el tiempo depende del tipo de lesión/tejido).

4.2.2 Pauta posológica

Adultos:

La dosificación depende de la indicación. En general, una inyección intravenosa única de 0.1 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal) es suficiente. Puede administrarse, como máximo, una cantidad total de 0.3 mmol de Gadovist por kg de peso corporal (equivalentes a 0.3 ml de Gadovist por kg de peso corporal).

- IRM de Cuerpo Completo (excepto MRA)

En general, la administración de 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal es suficiente para responder la pregunta clínica.

- ARM contrastada

Imagenología de un campo de visión:

7.5 ml para peso corporal inferior a 75 kg

10 ml para peso corporal de 75 kg o superior

(correspondientes a 0.1-0.15 mmol por kg de peso corporal)

Imagenología de más de un campo de visión:

15 ml para peso corporal inferior a 75 kg

20 ml para peso corporal de 75 kg o superior

(correspondientes a 0.2-0.3 mmol por kg de peso corporal)

4.2.3 Poblaciones especiales de pacientes

4.2.3.1 Pacientes pediátricos

En los niños de todas las edades, incluyendo a los recién nacidos a término completo, se recomienda una dosis única de 0.1 mililitros de gadobutrol por kg de peso corporal (equivalente a 0.1 ml de Gadovist por kg de peso corporal) para todas las indicaciones, ver la sección "[Indicación\(es\)](#)".

4.2.3.2 Pacientes geriátricos

4.2.3.3 Pacientes con insuficiencia hepática

4.2.3.4 Pacientes con insuficiencia renal

La eliminación del gadobutrol se prolonga en los pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, para garantizar imágenes diagnósticamente útiles, no se recomienda ajustar la dosis ([ver también la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"](#)) y la sección "[Propiedades farmacocinéticas](#)").

4.3 **Contraindicaciones**

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. No debe utilizarse en pacientes con antecedentes de reacciones adversas o alérgicas a otros quelatos de gadolinio. Embarazo y lactancia.

4.4 **Advertencias especiales y precauciones de uso**

4.4.1 **Hipersensibilidad**

Especialmente se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Gadovist

Como con otros medios de contraste intravenosos, el Gadovist puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides u otras reacciones idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas y hasta reacciones graves que incluyen choque.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de

- una reacción previa a medios de contraste
- historial de asma bronquial
- historial de trastornos alérgicos

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de emplear Gadovist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones se producen en menos de media hora después de la administración.

Por tanto, se recomienda la observación del paciente posterior al procedimiento.

Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones tardías (después de horas y hasta varios días) (ver la sección "[Efectos no deseados](#)").

4.4.2 **Función renal alterada**

Antes de administrar Gadovist se debe efectuar un tamizaje de disfunción renal a todos los pacientes, haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste.

Dado que Gadobutrol se elimina por vía renal, se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal. Normalmente, en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se observó una recuperación completa en la orina en 72 horas. En los pacientes con insuficiencia renal grave se recuperó en la orina por lo menos el 80% de la dosis administrada en 5 días (ver también la sección "[Propiedades farmacocinéticas](#)").

Gadovist se puede eliminar del cuerpo mediante hemodiálisis. Después de 3 sesiones de diálisis, aproximadamente el 98% del agente se elimina del cuerpo. En los pacientes sometidos ya a hemodiálisis al momento de la administración de Gadovist, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de Gadovist para aumentar la eliminación del medio de contraste.

Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) (ver la sección [“Efectos no deseados”](#)) asociada con el uso de medios de contraste que contienen gadolinio, incluyendo Gadovist, en pacientes con

- insuficiencia renal grave aguda o crónica (GFR < 30 ml/min/1.73 m²) o
- insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad debido al síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.

Por tanto, Gadovist sólo se usará en estos pacientes después de una cuidadosa evaluación riesgo/beneficio.

4.4.3 Trastornos epilépticos

igual que con otros medios de contraste que contienen quelatos de gadolinio, debe tomarse especial precaución en los pacientes con un umbral convulsivo bajo

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos.

4.6 Embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

No hay datos disponibles de estudios clínicos sobre exposición a gadobutrol durante el embarazo.

Estudios en animales a dosis clínicamente relevantes no han mostrado toxicidad en la reproducción después de la administración repetida (ver la sección [“Datos preclínicos de seguridad”](#)).

Se desconoce el riesgo potencial para los humanos.

Gadovist no deberá usarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

4.6.2 Lactancia

No se sabe si el gadobutrol se excreta en la leche humana.

Hay evidencia a partir de datos no clínicos de que el gadobutrol se excreta en la leche materna en muy pequeñas cantidades (menos del 0.1% de la dosis administrada por vía intravenosa) y la absorción desde el tracto gastrointestinal es escasa (aproximadamente el 5% de la dosis administrada por vía oral se excretó en la orina) (Ver la sección [“Propiedades farmacocinéticas”](#)).

A las dosis clínicas, no se esperan efectos en el lactante y Gadovist puede utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria

Se desconocen.

4.8 Efectos no deseados

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad del Gadovist se basa en datos a partir de más de 6300 pacientes en estudios clínicos y de estudios de vigilancia postcomercialización.

Las reacciones adversas al fármaco más frecuentemente observadas (≥ 0.5 %) en pacientes que reciben Gadovist son cefalea, náusea y mareos.

Las reacciones adversas al fármaco más graves en pacientes que reciben Gadovist son paro cardíaco y reacciones anafilactoides intensas.

Son raras las reacciones alérgicas tardías (horas después hasta varios días).

La mayoría de los efectos no deseados fueron de intensidad leve a moderada.

4.8.2 Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas del fármaco observadas con Gadovist se representan en la tabla siguiente. Se clasifican según la Clase de Órganos y Sistemas. El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas al fármaco de los ensayos clínicos se clasifican de acuerdo con sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen según la convención siguiente: comunes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; no comunes: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$. Las reacciones adversas al fármaco identificadas únicamente durante la vigilancia postcomercialización, y para las que no fue posible estimar la frecuencia, se exponen como “desconocidas”.

En cada grupo de frecuencia, los efectos no deseados se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Reacciones adversas al fármaco reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia postcomercialización en pacientes tratados con Gadovist

Clase de órgano y sistema	Común	No común	Rara	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad/reacción anafilactoide* # (por ejemplo choque anafilactoide [§] , colapso circulatorio [§] , paro respiratorio [§] , edema pulmonar [§] , broncoespasmo [§] , cianosis [§] , inflamación orofaríngea [§] , edema laríngeo [§] , hipotensión, aumento de la presión arterial [§] , dolor torácico [§] , urticaria, edema facial, angioedema [§] , conjuntivitis [§] , edema palpebral, rubor, hiperhidrosis [§] , tos [§] , estornudos [§] , sensación de quemazón [§] , palidez [§])		

Clase de órgano y sistema	Común	No común	Rara	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo Disgeusia Parestesia	Pérdida de la consciencia* Convulsión Parosmia	
Trastornos cardiacos			Taquicardia Palpitaciones	Paro cardiaco*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*		
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito	Boca seca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Prurito (incluyendo prurito generalizado) Erupción cutánea (incluyendo erupción generalizada, macular, papular, pruriginosa)		Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Reacción en el sitio de la inyección ⁰ Sensación de calor	Malestar general Sensación de frío	

* Existen reportes de desenlaces potencialmente mortales y/o mortales para esta RA

Ninguno de los síntomas individuales de RA enumerados bajo hipersensibilidad/reacción anafilactoide identificados en ensayos clínicos alcanzaron una frecuencia mayor de rara (excepto la urticaria)

§ Hipersensibilidad/reacciones anafilactoides identificadas únicamente durante la vigilancia postcomercialización (frecuencia desconocida)

⁰ Las reacciones en el sitio de la inyección (varios tipos) comprenden los términos siguientes: Extravasación en el sitio de la inyección, quemazón en el sitio de la inyección, frío en el sitio de la inyección, calor en el sitio de la inyección, eritema o erupción en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección, hematoma en el sitio de la inyección.

4.9 Sobredosis

Dosis únicas del gadobutrol, a concentraciones tan altas como 1.5 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, se toleraron bien.

En caso de sobredosis inadvertida, se recomienda la monitorización cardiovascular (incluyendo por electrocardiograma) y el control de la función renal como medida de precaución.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medios de contraste paramagnéticos

Código ATC: V08C A09

5.1.1 Mecanismo de acción

Gadovist es un agente de contraste paramagnético para la imagenología por resonancia magnética.

El efecto de realce de contraste es mediado por el gadobutrol, un complejo neutro (no iónico) que consiste de gadolinio (III) y el ligando macrocíclico ácido dihidroxi-hidroxiometilpropil-tetraazaciclododecano-triacético (butrol).

Cuando se utilizan secuencias de imagen ponderadas en T₁ en imagenología de resonancia magnética de protón, el acortamiento del tiempo de relajación spin-lattice, de los núcleos atómicos excitados, inducido por el ion gadolinio, conduce a un aumento en la intensidad de la señal y, por lo tanto, a un aumento del contraste de la imagen de ciertos tejidos. Sin embargo, en las secuencias ponderadas en T₂^{*}, la inducción de inhomogeneidades del campo magnético local debido al gran momento magnético del gadolinio y a concentraciones elevadas (durante la inyección en bolo) produce una disminución de la señal.

5.1.2 Efectos farmacodinámicos

El gadobutrol conduce a un acortamiento notorio en los tiempos de relajación incluso a bajas concentraciones debido a su alta relaxividad. La relaxividad analizada *in vitro* en condiciones fisiológicas y concentraciones clínicas relevantes de gadobutrol en campos magnéticos (1.5 y 3.0 T); se encuentra en el rango de 4.4-5.2 L/mmol/seg (consultar la Tabla 2).

Tabla 1: Rango de las relaxividades T₁ [L/mmol/seg] de GBCA (gadolinium-based contrast agents: agentes de contraste con base de gadolinio) analizadas *in vitro* en condiciones fisiológicas en 1.5 & 3T

Intesidad de campo (T)	GBCA macrocíclicos			GBCA lineales			
	Gado-butrol	Ácido gado-térico	Gado-teridol	Gado-pentetato	Gado-diamida	Gado-benato	Gado-xetato
1.5	4.6 – 5.2	3.6 – 3.9	4.1 - 4.3	4.1 – 4.2	4.3 – 4.5	6.2 – 6.3	6.9 – 7.3
3.0	4.4 – 5.0	3.3 – 3.5	3.4 – 3.7	3.5 – 3.7	3.5 – 4.0	5.0 – 5.5	5.4 – 6.2

El ligando macrocíclico forma un complejo estable con el ion paramagnético gadolinio con una estabilidad *in vivo* e *in vitro* extremadamente alta (constante de estabilidad termodinámica: log K = 21-22). El gadobutrol es un compuesto altamente soluble en agua, extremadamente hidrofílico, con coeficiente de partición entre el n-butanol y solución amortiguadora de pH 7 de aproximadamente 0.006. La sustancia no muestra ninguna interacción inhibitoria con las enzimas.

La estabilidad del complejo de varios GBCA se ha analizado *in vitro* en condiciones fisiológicas. Las cantidades de iones gadolinio liberadas para el gadobutrol, así como para otros agentes macrocíclicos se encontraban por debajo del umbral de detección, lo cual demuestra la gran estabilidad del complejo de estos agentes en condiciones fisiológicas (consultar la Tabla 3).

No se observó ninguna liberación de iones gadolinio de los agentes macrocíclicos de contraste gadobutrol, gadoteridol y gadoterato de meglumina durante el periodo de incubación de 15 días a 37°C.

Tabla 2: Liberación de gadolinio (Gd) después de 15 días en suero nativo humano (a pH 7.4 y 37 °C) y el índice inicial de la liberación de Gd determinado mediante un análisis HPLC-ICP-MS (high-performance liquid chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometry: cromatografía líquida de alta resolución con espectrometría de masas con fuente de plasma de acoplamiento inductivo) (intervalo de confianza de 95% en paréntesis)

Clase estructural del GBCA	INN	Liberación de Gd ³⁺ después de 15 días (%)	Índice inicial (%/día)
Lineal no iónico	Gadoversetamida	21 (19-22) %	0.44 (0.40-0.51) %/d
	Gadodiamida	20 (17-20) %	0.16 (0.15-0.17) %/d
Lineal iónico	Gadopentetato de dimeglumina	1.9 (1.2-2.0) %	0.16 (0.12-0.36) %/d
	Gadobenato de dimeglumina	1.9 (1.3-2.1) %	0.18 (0.13-0.38) %/d
	Gadofosveset trisódico	1.8 (1.4-1.9) %	0.12 (0.11-0.18) %/d
	Gadoxetato disódico	1.1 (0.8-1.2) %	0.07 (0.05-0.08) %/d
Macrocíclico	Gadobutrol	Todas las medidas se encontraban por debajo del límite de cuantificación (es decir, < 0.1% después de 15 d)	
	Gadoteridol		
	Gadoterato de meglumina		

5.1.3 Eficacia clínica y seguridad

5.1.3.1 Eficacia clínica

En un estudio diseñado como comparación cruzada, intraindividual, se comparó Gadovist con gadoterato de meglumina (ambos a 0.1 mmol/kg) en la visualización de lesiones neoplásicas cerebrales que presentaron reforzamiento en 132 pacientes.

El criterio de valoración principal fue la preferencia general por Gadovist o gadoterato de meglumina mediante la mediana del lector ciego. La superioridad de Gadovist se demostró mediante un valor p de 0.0004. En detalle, se observó una preferencia por el Gadovist en 42 pacientes (32 %) en comparación con una preferencia general por el gadoterato de meglumina en 16 pacientes (12 %). Para 74 pacientes (56 %) no hubo preferencia por ninguno de los medios de contraste.

Para las variables secundarias, se encontró que la relación lesión a cerebro fue estadística y significativamente mayor para Gadovist ($p < 0.0003$). El porcentaje de realce fue mayor con Gadovist en comparación con el gadoterato de meglumina, con una diferencia estadísticamente significativa para el lector ciego ($p < 0.0003$).

La relación contraste ruido demostró un valor medio mayor después del Gadovist en comparación con el gadoterato de meglumina. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

En un estudio de comparación cruzado intraindividual en 336 pacientes, el gadobutrol se comparó con el gadoteridol (ambos a 0.1 mmol/kg) con respecto a reforzamiento, calidad de imagen y diferenciación de lesiones. Ambos GBCA también fueron comparados con una IRM sin contraste con respecto al reforzamiento de las lesiones, morfología de las lesiones y delineación de bordes.

Las IRM con gadobutrol (una combinación de con y sin contraste) demostraron ser superiores a los escaneos sin contraste para las tres variables coprimarias de visualización (reforzamiento de lesiones, delineación de bordes de las lesiones y morfología interna de las lesiones), al igual que el gadoteridol.

En *Calidad de imagen*, los tres lectores calificaron más puntuaciones positivas para las imágenes con gadobutrol contra el gadoteridol en T1 (lo cual indica una mayor calidad con el gadobutrol acorde con su mayor relaxividad) que puntuaciones negativas (lo cual indica una mayor calidad con gadoteridol. Los índices a favor del gadobutrol fueron 36.0%, 35.1% y 62.2% contra 7.5%, 7.5% y 24.4%.

En la evaluación de Detección de malignidades basada en un lector ciego, la sensibilidad y exactitud del gadobutrol combinado fue significativamente mayor que para el gadoteridol combinado (66.7% contra 60.2% y 87.7% contra 85.6%, respectivamente). La especificidad para ambos agentes fue del 97.5%.

5.1.3.2 Seguridad clínica (adultos y pediatría)

Se evaluó el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas después de la administración de Gadovist en varias indicaciones se evaluó en un ensayo multicéntrico internacional (GARDIAN). El estudio incluyó 23,775 pacientes de todos los grupos de edad y presentó índices bajos de reacciones adversas, en su mayoría leves a moderadas.

202 pacientes (0.9%) reportaron 251 (eventos adversos (EA) en general, con 215 de ellos categorizados como reacciones adversas al medicamento (RAM) que ocurrieron en 170 (0.7%) pacientes.

La RA documentada más comúnmente fue náusea (0.3%), seguida de vómito (0.1%) y mareo (0.1%). Los índices de RA fueron de 0.9% en las mujeres y 0.6% en los hombres. No hubo ninguna diferencia en los índices de RA en función de la dosis de gadobutrol. Cinco de los 202 pacientes con EA (0.02%) experimentaron un evento adverso grave (EAG), con eventos en cuatro pacientes que el médico tratante consideró como RA.

En la población pediátrica, se reportaron EA en 8 de los 1,142 (0.7%) niños. Cinco niños experimentaron EA de intensidad leve, mientras que los EA restantes se clasificaron como moderados. Ningún EA fue severo o grave. De los ocho niños con EA, cinco fueron clasificados como RA (0.5% de la población pediátrica de 1,142).

La calidad de las imágenes con contraste fue evaluada subjetivamente por radiólogos como excelente en el 63.7%, buena en el 34.00%, moderada en 2.2% y mala en 0.1% de los niños. De forma similar a la población adulta, el gadobutrol fue muy bien tolerado en los niños (edad <18 años) y proporcionó una calidad de contraste excelente en la dosis recomendada.

5.1.3.3 Seguridad clínica en pacientes con insuficiencia renal

En un estudio farmacoepidemiológico prospectivo (GRIP) para evaluar la magnitud del posible riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) en pacientes que sufren insuficiencia renal, 908 pacientes con varios grados de insuficiencia renal recibieron Gadovist. Se dio seguimiento a los pacientes con insuficiencia renal moderada extendida, moderada o severa durante el curso de dos años en busca de signos y síntomas de FSN. 581 pacientes (64%), los cuales incluyeron 26 con insuficiencia renal moderada extendida, 381 con insuficiencia moderada y 174 con insuficiencia severa, finalizaron el seguimiento de dos años. Ningún paciente desarrolló FSN.

La calidad de la imagen se clasificó como adecuada para el diagnóstico en la gran mayoría (99.1%) de los sujetos; la confianza del diagnóstico se clasificó como muy alto o alto (50.2% y 42.4% de los sujetos, respectivamente).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Introducción general

El gadobutrol se comporta en el organismo como otros compuestos muy hidrófilos, biológicamente inertes que se excretan renalmente (por ejemplo manitol o inulina).

5.2.2 Absorción y distribución

El gadobutrol se distribuye rápidamente en el espacio extracelular. La unión a proteínas es insignificante. Después de una dosis de 0.1 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, se midió un promedio de 0.59 mmol de gadobutrol/l de plasma 2 minutos después de la inyección y 0.3 mmol de gadobutrol/l de plasma 60 minutos después de la inyección.

Investigaciones en animales:

En las ratas, todos los GBCA entran al cerebro mediante la barrera hematoencefálica a un grado similar y muy bajo. En las ratas se ha demostrado que el gadobutrol no penetra la barrera hematoencefálica intacta.

La transferencia placentaria en conejas fue insignificante, el 0.01% de la dosis administrada se detectó en los fetos.

En las ratas lactantes, menos del 0.1% de la dosis total administrada se excretó en la leche materna. En las ratas, la absorción después de la administración oral fue muy pequeña y de aproximadamente 5%, con base en la fracción de la dosis excretada en la orina.

No se ha observado la circulación enterohepática.

Presencia de gadolinio en el cerebro y el cuerpo:

Después de la administración de todos los GBCA, es posible que se detecten rastros de gadolinio en el cerebro, los huesos, la piel, el hígado, la orina y otros órganos y tejidos durante un periodo extendido de tiempo. Es posible que se detecten concentraciones más bajas con GBCA macrocíclicos tales como el gadobutrol que con GBCA lineales. Se ha observado una mayor intensidad de señal en imágenes potenciadas con T1 sin contraste en el cerebro, principalmente en el globo pálido y el núcleo dentado, después de múltiples administraciones IV de GBCA principalmente lineales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

5.2.3 Metabolismo

El gadobutrol no es metabolizado.

5.2.4 Eliminación

El gadobutrol se elimina del plasma con una vida media terminal promedio de 1.81 horas (intervalo de 1.33 - 2.13 horas).

El gadobutrol se excreta de forma inalterada por los riñones. La eliminación extrarrenal es insignificante. En individuos saludables, la depuración renal del gadobutrol es de 1.1 a 1.7 ml/min/kg y es, por tanto, comparable a la depuración renal de la inulina, indicando que el gadobutrol se elimina por filtración glomerular. Más del 50 % de la dosis administrada se eliminó en la orina dos horas después de la administración intravenosa. El Gadobutrol fue completamente excretado en 24 horas. Menos del 0.1 % se eliminó mediante las heces.

5.2.5 Linealidad / No linealidad

La farmacocinética del gadobutrol en humanos es proporcional a la dosis (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$, ABC) e independiente de la dosis (por ejemplo, V_{ss} , $t_{1/2}$), respectivamente.

5.2.6 Información adicional sobre las poblaciones especiales

5.2.6.1 Pacientes geriátricas

Debido a los cambios fisiológicos en la función renal con la edad, en los adultos mayores voluntarios saludables (65 años de edad y mayores), la exposición sistémica aumentó en aproximadamente 33% (hombres) y 54% (mujeres) y la vida media terminal en aproximadamente 33% (hombres) y 58% (mujeres). La depuración plasmática se reduce en aproximadamente 25% (hombres) y 35% (mujeres), respectivamente. La recuperación de la dosis administrada en la orina fue completa después de 24 h en todos los voluntarios y no hubo diferencias entre los voluntarios saludables adultos mayores y no adultos mayores.

5.2.6.2 <Pacientes pediátricos

La farmacocinética del gadobutrol es similar en la población pediátrica con edad < 18 años y en los adultos (ver la sección “Posología y método de administración”).

Se han realizado dos estudios de dosis única de fase I/III en pacientes pediátricos <18 años. La farmacocinética se evaluó en 130 pacientes pediátricos con edades de 2 a < 18 años y en 43 pacientes pediátricos <2 años de edad (incluyendo neonatos a término completo).

Se demostró que el perfil farmacocinético del gadobutrol en niños de todas las edades es similar al de los adultos, resultando en valores similares para el ABC, depuración plasmática normalizada por peso corporal y V_{ss} , así como la vida media de eliminación y la velocidad de excreción.

5.2.6.3 Pacientes con insuficiencia renal

En los pacientes con alteración de la función renal, la vida media sérica del gadobutrol se prolongó debido a la disminución de la filtración glomerular.

La vida media terminal media se prolongó hasta 5.8 horas en los pacientes con insuficiencia de leve a moderada ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) y se prolongó más hasta 17.6 horas en los pacientes con insuficiencia severa sin diálisis ($CL_{CR} < 30$ ml/min).

La depuración sérica media se redujo hasta 0.49 ml/min/kg en los pacientes con insuficiencia leve a moderada ($80 > CL_{CR} > 30$ ml/min) y hasta 0.16 ml/min/kg en los pacientes con insuficiencia severa sin diálisis ($CL_{CR} < 30$ ml/min).

En los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se observó una recuperación completa en la orina en 72 horas. En los pacientes con insuficiencia renal grave se recuperó en la orina aproximadamente el 80% de la dosis administrada en 5 días (ver también las secciones “Posología y método de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

Si la función renal está gravemente restringida, el tratamiento con hemodiálisis podría considerarse necesario. En los pacientes que requerían diálisis, el gadobutrol se eliminó casi completamente del suero después de la tercera diálisis.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos no indican ningún riesgo especial para el ser humano con base en los estudios convencionales de toxicidad sistémica, genotoxicidad y potencial de sensibilización por contacto.

5.3.1 Tolerancia sistémica

En los estudios experimentales de tolerancia sistémica en animales después de la administración intravenosa diaria repetida no hubo hallazgos que se opongan a una administración diagnóstica única de

Gadovist en humanos. Con base en los resultados de los estudios de toxicidad aguda, es muy improbable un riesgo de intoxicación aguda con Gadovist.

5.3.2 Toxicidad reproductiva

Los estudios de toxicología reproductiva con dosis intravenosas repetidas causaron un retraso del desarrollo embrionario en ratas y conejos y un aumento de la embrioletalidad en ratas, conejos y monos con niveles de dosis de 8 a 16 veces (basado en la superficie corporal) o 25 a 50 veces (basado en el peso corporal) superiores a la dosis diagnóstica en humanos. Se desconoce si estos efectos también pueden ser inducidos por una administración única.

Gadovist no fue embriotóxico cuando se administró repetidamente durante la organogénesis a dosis de hasta 2 veces (ratas y monos) o 5 veces (conejos) la dosis recomendada única en humanos, con base en la superficie corporal o hasta 6 veces (monos) o 15 veces (ratas y conejos) la dosis única recomendada en humanos con base en el peso corporal.

Gadovist no fue teratogénico en ratas, conejos ni monos incluso cuando se administró repetidamente durante la organogénesis a los niveles probados de dosis máximas de 8 a 32 veces (con base en la superficie corporal) o 25 a 100 veces (con base en el peso corporal) superiores a la dosis diagnóstica en humanos.

5.3.3 Estudios en animales neonatos/jóvenes

Los estudios de toxicidad de dosis únicas y repetidas en ratas neonatas y jóvenes no mostraron hallazgos que sugieran un riesgo específico para usar en niños de todas las edades incluyendo neonatos a término completo y lactantes.

5.3.4 Genotoxicidad

Los estudios de los efectos genotóxicos (pruebas de mutación génica, cromosómica y genómica) de Gadovist in vivo e in vitro no dieron ninguna indicación de un potencial mutágeno.

No se ha realizado ningún estudio del potencial tumorigeno de Gadovist. Esto no se consideró necesario, pues Gadovist no mostró propiedades genotóxicas y ningún efecto tóxico en los tejidos de crecimiento rápido.

5.3.5 Tolerancia local y potencial de sensibilización por contacto

Los estudios experimentales de tolerancia local con Gadovist después de la administración intravenosa única y repetida y de la administración intraarterial única no han ocasionado efectos locales adversos.

Los estudios experimentales de tolerancia local después de la administración paravenosa, subcutánea e intramuscular única indicaron que pueden aparecer reacciones leves de intolerancia local en el lugar de la administración después de la administración paravenosa inadvertida.

Los estudios sobre efectos sensibilizantes por contacto no dieron indicios de un potencial sensibilizante de Gadovist.

5.3.6 Farmacología de seguridad

En estudios preclínicos de farmacología de seguridad cardiovascular, dependiendo de la dosis administrada, se observaron aumentos transitorios de la presión arterial y de la contractilidad miocárdica.

Estos efectos no se han observado en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido clorhídrico 1 N
Calcobutrol sódico
Trometamol
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Debido a la falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

6.3 Vida útil

Después de que el frasco/vial se ha abierto, o que la jeringa precargada o el cartucho precargado se ha preparado para su uso, el Gadovist permanece estable por 24 horas a 20 - 25 °C y después se debe desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

6.6 Instrucciones de uso/manejo

6.6.1 Inspección visual

Este medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de usarse.

El Gadovist no se debe utilizar en caso de cambios de coloración importantes, aparición de partículas extrañas o un contenedor defectuoso.

6.6.2 Viales

Extraiga el Gadovist en la jeringa únicamente inmediatamente antes del uso.

Nunca perfora el tapón de goma más de una vez.

Deseche cualquier solución de medio de contraste no utilizado en una exploración.

6.6.3 Jeringas precargadas

La jeringa precargada se debe tomar del envase y prepararse para la inyección inmediatamente antes de la administración.

Se debe retirar la cubierta protectora de la jeringa precargada inmediatamente antes de utilizarse.

Deseche cualquier solución de medio de contraste no utilizado en una exploración.

6.6.4 Envases de gran volumen

Además, lo siguiente aplica para el uso del frasco de infusión de 100 ml que contiene 65 ml:

Siga las instrucciones del fabricante del dispositivo.

Para más información [ver también la sección “Vida útil”](#).

6.6.5 Cartuchos precargados

La administración de medios de contraste tiene que realizarse por personal calificado con los procedimientos y el equipo adecuados.

Usar técnica estéril en todas las inyecciones de medios de contraste.

Siga las instrucciones del fabricante del dispositivo.

Deseche cualquier solución de medio de contraste no utilizado en una exploración.

Hoja de Datos Principales de la Compañía

Primovist*

Gadoxetato disódico 0.25 mmol/mL solución inyectable

Versión 08

Basada en la decisión del GLC fechada: 09 de nov de 2015

Sólo para información

< El texto en cursiva entre paréntesis es sólo explicativo >

El texto sobre fondo gris es opcional

< La numeración de los apartados es opcional >

< Si una declaración es válida para una sola indicación, esta indicación se menciona con anterioridad a la sección respectiva. Si no se menciona ninguna indicación, el capítulo es relevante para todas las indicaciones >

* está comercializado bajo los siguientes nombres comerciales nacionales: **Primovist/ Eovist/ EOB-Primovist/ Primograf**

Índice

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	3
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	3
3. FORMA FARMACÉUTICA	3
4. DATOS CLÍNICOS	3
4.1 Indicación(es)	3
4.2 Posología y forma de administración	4
4.3 Contraindicaciones	5
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo	5
4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.....	7
4.6 Embarazo y lactancia	7
4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas	8
4.8 Reacciones adversas	8
4.9 Sobredosis	10
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.....	10
5.1 Propiedades farmacodinámicas	10
5.2 Propiedades farmacocinéticas	12
5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.....	14
6. DATOS FARMACÉUTICOS.....	15
6.1 Lista de excipientes	15
6.2 Incompatibilidades	16
6.3 Periodo de validez	16
6.4 Precauciones especiales de conservación.....	16
6.5 Naturaleza y contenido del envase	16
6.6 Instrucciones de uso y manipulación	16
7. Referencias	18

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Primovist 0.25 mmol/mL, solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene 0.25 mmol de gadoxetato disódico (equivalentes a 181.43 mg de gadoxetato disódico) como principio activo.

Excipiente: Cada mL contiene 0.511 mmol (equivalentes a 11.755 mg) de sodio (ver la sección "[4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)").

Para la lista completa de excipientes, ver sección "[6.1 Lista de excipientes](#)".¹

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable².

Solución clara, de incolora a amarillo pálido.

Las propiedades fisicoquímicas de Primovist se exponen a continuación³:

Osmolalidad a 37 °C (mOsm/kg H ₂ O)	688
Viscosidad a 37 °C (mPa·s)	1.19 ⁴
pH	6.8 - 8.0

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación(es)

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

< Las indicaciones pueden variar según el país de autorización / registro y deberán ajustarse de acuerdo con ello.>

Primovist es un agente de contraste basado en gadolinio, para la obtención de imágenes de resonancia magnética del hígado ponderadas en T₁.

En la obtención dinámica y retardada de imágenes, Primovist mejora la detección de lesiones hepáticas (por ejemplo, número, tamaño, distribución segmentaria y visualización), y proporciona información adicional con respecto a la clasificación y la caracterización de lesiones hepáticas focales, mediante lo cual se aumenta la confianza diagnóstica.⁵

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Forma de administración

Este medicamento es para administración intravenosa.

La dosis se administra como inyección en bolo intravenoso.

Después de la inyección del medio de contraste, la cánula/línea intravenosa debe purgarse con solución salina fisiológica.⁶

Después de la inyección en bolo de Primovist, la obtención dinámica de imágenes durante las fases arterial, portovenosa y de equilibrio utiliza las diferentes pautas de realce temporal de los diferentes tipos de lesión hepática para obtener información acerca de su clasificación (benigna o maligna) y su caracterización específica. Además, mejora la visualización de lesiones hepáticas hipervasculares.⁷

La fase retardada (hepatocitos) comienza aproximadamente 10 minutos después de la inyección (en estudios confirmatorios, la mayoría de los datos se obtuvo 20 minutos después de la inyección), con una ventana de obtención de imágenes que dura por lo menos 120 minutos. La ventana de obtención de imágenes se reduce a 60 minutos en los pacientes que precisan hemodiálisis y en los pacientes con valores de bilirrubina aumentados (> 3 mg/dl) (ver sección "[4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción](#)").⁸

El realce del parénquima hepático durante la fase de hepatocitos ayuda a la identificación del número, la distribución segmentaria, la visualización y la delineación de las lesiones hepáticas, mejorando de esta manera la detección de lesiones. Las diferentes pautas de realce y lavado de las lesiones hepáticas contribuyen a la información obtenida de la fase dinámica.⁹

La excreción hepática de gadoxetato disódico produce el realce de las estructuras biliares.¹⁰

Deben observarse las normas habituales de seguridad para la obtención de imágenes por resonancia magnética, por ejemplo, la exclusión de marcapasos cardiacos e implantes ferromagnéticos.

Para instrucciones adicionales ver sección "[6.6 Instrucciones de uso/manipulación](#)".

4.2.2 Pauta posológica¹¹

0.1 mL de Primovist por kg de peso corporal (equivalente a 25 µmol de ácido gadoxético por kg de peso corporal).

4.2.3 Información adicional sobre poblaciones especiales

4.2.3.1 Población pediátrica¹²

Se llevó a cabo un estudio observacional con Primovist en 52 pacientes (edad > 2 meses y < 18 años) referidos para evaluación de lesiones focales en el hígado sospechadas o conocidas. Primovist mejoró la delineación del borde e incrementó el contraste en la lesión primaria en el 86.3% de los pacientes en comparación con las imágenes sin contraste. No se identificaron problemas de seguridad.

No se requiere un ajuste de la dosis de acuerdo con la edad en pacientes pediátricos. La seguridad y efectividad de Primovist no se han establecido en niños prematuros.

4.2.3.2 Población anciana (65 años y mayores)

No es necesario un ajuste de dosis. En los ensayos clínicos no se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes ancianos (65 años y mayores) y los más jóvenes, y en otra experiencia clínica reportada no se han identificado diferencias entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes (ver también la sección "[5.2 Propiedades farmacocinéticas](#)").

4.2.3.3 Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario un ajuste de dosis. En los ensayos clínicos no se observaron diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes con y sin insuficiencia hepática, y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en los pacientes con insuficiencia hepática y los sujetos sanos (ver también la sección "[5.2 Propiedades farmacocinéticas](#)").

4.2.3.4 Pacientes con insuficiencia renal

En los ensayos clínicos no se observaron diferencias globales de seguridad y eficacia entre los pacientes con insuficiencia renal y los pacientes con función renal normal. La eliminación de gadoxetato disódico es prolongada en los pacientes con insuficiencia renal. Para garantizar imágenes diagnósticamente útiles, no se recomienda ajustar la dosis (ver secciones "4.8 Advertencias y precauciones especiales de empleo", "[5.1 Propiedades farmacodinámicas](#)" y "[5.2 Propiedades farmacocinéticas](#)").

4.3 Contraindicaciones

Ninguna

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Hipersensibilidad

Especialmente se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Primovist.

Como con otros medios de contraste intravenosos, Primovist puede asociarse con reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas y hasta reacciones graves que incluyen shock.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial
- antecedentes de trastornos alérgicos.^{13 14 15}

En pacientes con predisposición alérgica, la decisión de emplear Primovist debe tomarse después de realizar una cuidadosa valoración de la relación riesgo-beneficio.

La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de media hora de la administración.^{16 17} Por tanto, se recomienda la observación post-procedimiento del paciente.^{18 19 20} Es necesario disponer de medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad, así como estar preparados para iniciar medidas de emergencia.

Se han observado raramente reacciones retardadas después de horas hasta varios días (ver la sección "[4.8 Reacciones adversas](#)").²¹

Los pacientes que toman betabloqueantes y experimentan tales reacciones pueden ser resistentes al tratamiento con betaagonistas.^{22 23 24}

- Enfermedad cardiovascular

Debe tenerse precaución cuando se administre Primovist a los pacientes con problemas cardiovasculares graves, debido a que, hasta ahora, sólo se dispone de datos limitados.

- Alteración de la función renal^{25 26}

En sujetos sanos, el gadoxetato disódico se elimina igualmente por las vías renal y hepatobiliar.

Antes de administrar Primovist se recomienda efectuar un cribado de disfunción renal a todos los pacientes, haciendo un historial y/o pruebas de laboratorio.

En los pacientes con insuficiencia renal grave debe realizarse una cuidadosa valoración riesgo-beneficio, pues en tales casos está retrasada la eliminación del medio de contraste. Se ha de dejar transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier readministración a pacientes con insuficiencia renal.

Gadoxetato disódico puede eliminarse del cuerpo por hemodiálisis. Aproximadamente el 30% de la dosis administrada es eliminada del cuerpo mediante una sesión única de diálisis de 3 horas, empezando 1 hora después de la inyección. En los pacientes con insuficiencia renal terminal, el gadoxetato disódico fue eliminado casi completamente por diálisis y excreción biliar en el periodo de observación de 6 días, la mayoría en 3 días.

En los pacientes sometidos a hemodiálisis durante la administración de Primovist, debe considerarse la iniciación rápida de la hemodiálisis después de la administración de Primovist para aumentar la eliminación del medio de contraste (ver sección "[5.2 Propiedades farmacocinéticas](#)").

Ha habido informes de fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) asociada con el uso de algunos medios de contraste que contienen gadolinio en pacientes con

- insuficiencia renal grave aguda o crónica ($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) e
- insuficiencia renal aguda de cualquier gravedad debida a síndrome hepatorenal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.

Aunque la exposición corporal sistémica con gadolinio es baja, basada en la dosis diagnóstica de Primovist, así como en su doble vía de eliminación (renal y hepatobiliar), existe la posibilidad de que pueda presentarse NSF con Primovist. Por tanto, Primovist sólo se usará en estos pacientes después de una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio (ver la sección "[4.8 Reacciones adversas](#)").

- Intolerancia local

Se debe evitar estrictamente la administración intramuscular, ya que puede causar reacciones de intolerancia local, incluyendo necrosis focal (ver sección "[5.3 Datos preclínicos sobre seguridad](#)").²⁷

- Excipientes

Este medicamento contiene 4 mmol de sodio (82 mg) por dosis (basado en la cantidad administrada a una persona de 70 kg). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dieta controlada de sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interferencia con inhibidores de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)

Estudios en animales demostraron que los compuestos que pertenecen a la clase de medicamentos aniónicos, como la rifampicina, bloquean la captación hepática de Primovist, reduciendo así el efecto del contraste hepático.²⁸

En este caso puede limitarse el beneficio esperado de una inyección de Primovist. No se conoce ninguna otra interacción con medicamentos de estudios en animales.

En un estudio de interacción en sujetos sanos se ha demostrado que la coadministración de eritromicina, un inhibidor del OATP, no influyó la eficacia y farmacocinética de Primovist.²⁹ No se han realizado otros estudios de interacción clínica con otros medicamentos.

Interferencia por aumento de las concentraciones de bilirrubina o ferritina en pacientes

Los niveles elevados de bilirrubina (> 3 mg/dl) o ferritina pueden reducir el efecto de contraste hepático de Primovist. Si Primovist se emplea en estos pacientes, completar la obtención de imágenes por resonancia magnética no más tarde de 60 minutos después de la administración de Primovist³⁰ (ver la sección "[5.2 Propiedades farmacocinéticas](#)").

Interferencia con pruebas diagnósticas

La determinación de la concentración sérica de hierro por métodos complejométricos (p. ej. el método de complejación de la ferrocina) puede provocar valores falsamente altos o bajos hasta las 24 horas posteriores a la exploración realizada con Primovist, debido al agente complejante libre, caloxetato trisódico, contenido en la solución del medio de contraste.³¹

4.6 Embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

No se dispone de datos de estudios clínicos sobre exposición a gadoxetato disódico durante el embarazo.

Estudios en animales a dosis clínicamente relevantes no han mostrado toxicidad en la reproducción después de la administración repetida (ver la sección "[5.3 Datos preclínicos sobre seguridad](#)").³²

Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Primovist sólo se usará durante el embarazo si la condición clínica de la mujer requiere el empleo de gadoxetato disódico.

4.6.2 Lactancia

Se desconoce si el gadoxetato disódico se excreta en la leche materna.

Hay pruebas de datos no clínicos de que gadoxetato es excretado en la leche materna en muy pequeñas cantidades (menos del 0.5% de la dosis administrada por vía intravenosa) y la absorción desde el tracto gastrointestinal es escasa (aproximadamente el 0.4% de la dosis administrada por vía oral se excretó en la orina) (ver la sección "[5.2 Propiedades farmacocinéticas](#)").³³

A las dosis clínicas no son de esperar efectos en el lactante y Primovist puede utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

Ninguno conocido.

4.8 Reacciones adversas

< Para los EE. UU ver Apéndice I >

< Para datos de frecuencia en porcentaje, ver "Apéndice I" >

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

El perfil global de seguridad de Primovist se basa en datos de más de 1,900 pacientes en ensayos clínicos y de estudios de vigilancia post-comercialización.³⁴

Las reacciones adversas al fármaco más frecuentemente observadas ($\geq 0.5\%$) en pacientes que recibieron Primovist son náusea, cefalea, sensación de calor, aumento de la presión arterial y mareo.

La reacción adversa al fármaco más seria en pacientes que reciben Primovist es shock anafilactoide.

Se han observado raramente reacciones de tipo alérgico retardadas (horas después hasta varios días).

La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

4.8.2 Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Primovist se exponen en la tabla siguiente. Se clasifican según la clase de órgano o sistema (MedDRA versión 12.1). El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas al fármaco de los ensayos clínicos se clasifican según sus frecuencias: frecuentes: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$; raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$. Las reacciones adversas al fármaco identificadas sólo durante la vigilancia post-comercialización, y para las que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como "desconocida".

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento reportadas en ensayos clínicos o durante la vigilancia post-comercialización en pacientes tratados con Primovist

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafilactoide/de hipersensibilidad (p. ej., shock*, hipotensión, edema faringolaríngeo, urticaria, edema facial, rinitis, conjuntivitis, dolor abdominal, hipoestesia, estornudos, tos, palidez)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Vértigo Mareo Disgeusia Parestesia Parosmia	Temblores Acatisia	Intranquilidad
Trastornos cardiacos			Bloqueo de rama Palpitaciones	Taquicardia
Trastornos vasculares		Aumento de la tensión arterial Rubor		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Trastornos respiratorios (disnea*, distrés respiratorio)		
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómitos Sequedad de boca	Molestias orales Hipersecreción salival	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito**	Erupción maculopapular Hiperhidrosis	
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos		Dolor de espalda		
Trastornos		Dolor torácico	Molestia	

Clase de órgano o sistema (MedDRA)	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacción en el lugar de inyección*** Sensación de calor Escalofríos Fatiga Sensación anormal	Malestar	

* Se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales. Estos informes proceden de la experiencia post-comercialización.

** Prurito (prurito generalizado, prurito ocular)

*** Reacciones en el lugar de la inyección (varios tipos) comprenden los términos siguientes: Extravasación en el lugar de la inyección, Escozor en el lugar de inyección, frío en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección

4.8.3 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) con algunos agentes de contraste que contienen gadolinio (ver sección "4.4 [Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)").

Se han reportado aumentos de los valores de laboratorio de hierro y bilirrubina en el suero en menos del 1% de los pacientes después de la administración de Primovist. Estos valores no superaron más de 2 a 3 veces los valores basales y volvieron a sus valores iniciales, al cabo de 1 a 4 días.

4.9 Sobredosis

Fueron bien toleradas dosis únicas de gadoxetato disódico tan altas como 0.4 mL/kg (100 µmol/kg) de peso corporal.³⁵ En estudios clínicos se estudió una dosis de 2.0 mL/kg (500 µmol/kg) de peso corporal en un número limitado de pacientes, en estos pacientes hubo una incidencia más frecuente de eventos adversos pero no se encontraron nuevos efectos adversos.³⁶

En vista del volumen bajo y de la tasa de absorción gastrointestinal sumamente baja de Primovist, y a partir de los datos de toxicidad aguda, la intoxicación por la ingestión oral accidental del medio de contraste es sumamente improbable.³⁷

No se han observado ni reportado casos de sobredosis en el uso clínico. Por tanto, no se han caracterizado los signos y síntomas de sobredosis.

- Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

En caso de sobredosis accidental en pacientes con alteración grave de la función renal y/o hepática, Primovist puede eliminarse del cuerpo mediante hemodiálisis (ver la sección "4.4 [Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)" y "5.2 [Propiedades farmacocinéticas](#)").³⁸

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medios de contraste paramagnéticos

Código ATC: V08C A10

5.1.1 Mecanismo de acción

Primovist es un agente de contraste paramagnético para la imagen por resonancia magnética.

El efecto de realce del contraste es mediado por gadoxetato, un complejo iónico compuesto de gadolinio (III) y el ligando ácido etoxibencil-dietilentriaminopentaacético (EOB-DTPA).

Cuando el escaneado ponderado en T_1 - se usa en imagen de resonancia magnética protónica, el acortamiento, inducido por el ión gadolinio, del tiempo de relajación espín-látice de los núcleos atómicos excitados, lleva a un aumento de la intensidad de la señal y, por lo tanto, a un aumento del contraste de las imágenes en ciertos tejidos.

5.1.2 Efectos farmacodinámicos

El gadoxetato disódico produce un acortamiento claro de los tiempos de relajación incluso a bajas concentraciones. A pH 7, una intensidad del campo magnético de 0.47 T y 40°C, la relaxividad (r_1) - determinada de la influencia en el tiempo de relajación espín-látice (T_1) de los protones en el plasma -- es aproximadamente 8.18 l/(mmol·seg) y la relaxividad (r_2) - determinada de la influencia en el tiempo de relajación espín-espín (T_2) - es aproximadamente 8.56 l/(mmol·seg).³⁹ A 1.5 T y 37°C, las relaxividades respectivas en plasma son $r_1 = 6.9$ l/(mmol·seg) y $r_2 = 8.7$ l/(mmol·seg). La relaxividad muestra una ligera dependencia inversa de la intensidad del campo magnético.⁴⁰

El etoxibencil-dietilentriaminopentaacetato forma un complejo estable con el ión paramagnético gadolinio con una estabilidad extremadamente alta in vivo e in vitro (la constante de estabilidad termodinámica: $\log K_{GdI} = 23.46^{41}$). El gadoxetato disódico es un compuesto muy hidrosoluble e hidrófilo, con un coeficiente de partición entre n-butanol y el amortiguador a pH 7.6 de aproximadamente 0.011.⁴²

Debido al grupo lipófilo etoxibencilo, el gadoxetato disódico tiene un modo bifásico de acción: primero, distribución en el espacio extracelular después de la inyección en bolo y, posteriormente, captación selectiva por los hepatocitos. La relaxividad r_1 en el tejido hepático es 16.6 l/(mmol·seg) (a 0.47 T)⁴³ produciendo un aumento de la intensidad de la señal del tejido hepático.

Posteriormente, el gadoxetato disódico es excretado en la bilis.

La sustancia no muestra ninguna interacción inhibitoria significativa con enzimas a concentraciones clínicamente relevantes.⁴⁴

5.1.3 Eficacia y seguridad clínica

5.1.3.1 Estudios clínicos

Resonancia magnética del hígado ponderado en T_1

Un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado (VALUE) comparó el impacto de la RM con Primovist, la RM con varios medios de contraste extra-celular (ECCM.MRI) y con tomografía computarizada con contraste (CE-CT) como modalidad de imagen inicial en pacientes con sospecha de cáncer colorrectal y metástasis de hígado (CRCLM). 360 pacientes con CRCLM sospechados

fueron aleatorizados a una de las tres modalidades de imagen. La eficacia fue analizada en 342 pacientes (118, 112 y 112 con resonancia magnética con Primovist, ECCM-MRI o CE-CT, respectivamente). La confianza en el diagnóstico fue alta o muy alta en el 98.3% de los pacientes con RM-Primovist, 85.7% para ECCM-MRI y 65.2% para CE-CT. Ninguno de los pacientes (0%) a los que se les obtuvo imagen con RM-Primovist necesitaron imágenes del hígado adicionales para guiar las decisiones terapéuticas (en comparación con el 17.0 y 39.3% de los pacientes por ECCM-MRI y CE-CT, respectivamente). Los planes quirúrgicos fueron modificados durante la cirugía en el 27.3%, 32% y 47.1% de los pacientes en los grupos respectivos.

La interpretación diagnóstica en la RM con Primovist fue superior a ECCM-MRI y CE-CT como modalidad inicial de imagen. No se requirieron imágenes adicionales en el grupo de RM con Primovist y la comparación de los parámetros de eficacia diagnóstica demostraron superioridad diagnóstica de RM con Primovist.^{45 46}

5.1.3.2 Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio farmacoepidemiológico prospectivo (PERI) para evaluar la magnitud del riesgo potencial de fibrosis nefrogénica sistémica (NSF por sus siglas en inglés) en pacientes con insuficiencia renal, 357 pacientes con varios grados de insuficiencia renal recibieron Primovist para obtener imágenes de hígado a dosis de 0.025 mmol/kg de peso corporal. Se le dio seguimiento a los pacientes con insuficiencia renal moderada a severa durante un dos años para buscar señales y síntomas de NSF. 186 pacientes (138 con insuficiencia renal moderada y 48 con insuficiencia renal severa) completaron el periodo de seguimiento de dos años. Ningún paciente desarrolló NSF. Adicionalmente, ninguna reacción adversa grave reportada durante el curso del estudio fue considerada relacionada con Primovist.

La eficacia fue evaluada en este estudio como objetivo secundario. En más del 86% de los sujetos con insuficiencia renal moderada a severa, El contraste realizado en la RM del hígado con Primovist dio como resultado una calidad de imagen “excelente” o “buena”, y confianza de “muy alta” o “alta” de los investigadores para hacer un diagnóstico. No se observaron diferencias en la eficacia en pacientes con insuficiencia renal y pacientes con función renal normal.^{47 48}

5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.2.1 Introducción general

El gadoxetato disódico se comporta en el organismo como otros compuestos muy hidrófilos y biológicamente inertes, excretados por vía renal y hepatobiliar.

5.2.2 Absorción y distribución

Después de la administración intravenosa, el perfil de concentración plasmática y tiempo se caracteriza por una disminución biexponencial. El volumen total de distribución de gadoxetato disódico en estado estable es aproximadamente 0.21 l/kg (espacio extracelular).⁴⁹ La unión a las proteínas plasmáticas alrededor de 10%.⁵⁰

El compuesto no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta y difunde a través de la barrera placentaria sólo en pequeño grado, como se ha demostrado en ratas.⁵¹

En las ratas lactantes, menos del 0.5% de la dosis administrada por vía intravenosa (0.1 mmol/kg) de gadoxetato marcado radiactivamente se recuperó de la leche del estómago. La absorción después de la administración oral fue muy pequeña en ratas, con 0.4% de la dosis fue recuperada en la orina.⁵²

5.2.3 Metabolismo

El gadoxetato disódico no es metabolizado.⁵³

5.2.4 Eliminación

Gadoxetato disódico es completamente excretado en cantidades iguales por vía renal y hepatobiliar en sujetos sanos.⁵⁴

Siete días después de la inyección intravenosa de gadoxetato, menos del 1% de la dosis administrada se encontró en los organismos de ratas y monos.⁵⁵ De éste, la concentración mayor se encontró en el riñón y el hígado.⁵⁶

La vida media promedio efectiva de eliminación terminal de gadoxetato disódico (dosis 0.01 a 0.1 mmol/kg) observada en sujetos sanos fue de aproximadamente 1 hora.

La depuración sérica total (CL) fue 250 mL/min. La depuración renal (CL_R) corresponde a unos 120 mL/min, un valor similar a la tasa de filtración glomerular en sujetos sanos.⁵⁷

5.2.5 Linealidad/no linealidad

Gadoxetato disódico presenta farmacocinética lineal, es decir, los parámetros farmacocinéticos cambian de un modo proporcional a la dosis (p. ej., C_{máx}, AUC) o son independientes de la dosis (p. ej., V_{ss}, t_{1/2}), hasta una dosis de 100 µmol/kg de peso corporal (0.4 mL/kg).⁵⁸

5.2.6 Información adicional en poblaciones especiales de⁵⁹

En un estudio de fase III con 0.1 mL por kg de peso corporal se comparó Primovist en sujetos con varios niveles de insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia renal y hepática coexistente y sujetos sanos de diferentes grupos de edad, incluyendo ancianos.

5.2.6.1 Género

La depuración total fue aproximadamente 20% menor en las mujeres (185 mL/min) que en los varones (236 mL/min).

5.2.6.2 Población anciana (65 años y mayores)

De conformidad con los cambios fisiológicos de la función renal con la edad, la depuración plasmática de gadoxetato disódico se redujo desde 210 mL/min en sujetos no ancianos a 163 mL/min en sujetos ancianos de 65 años y mayores. La vida media terminal y la exposición sistémica fueron mayores en los ancianos (2.3 h y 197 µmol*h/l, respectivamente), en comparación con el grupo control (1.8 h y 160 µmol*h/l, respectivamente). La excreción renal fue completa después de 24 h en todos los sujetos, sin diferencia entre los sujetos sanos ancianos y no ancianos.

5.2.6.3 Pacientes con Insuficiencia renal

En los pacientes con insuficiencia renal moderada se observó un aumento del AUC hasta 237 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ (comparado con 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ en voluntarios sanos) y de la vida media terminal hasta 2.2 h (comparado con 1.76 h en voluntarios sanos). En los pacientes con insuficiencia renal terminal, la vida media terminal se prolongó alrededor de 12 veces y el AUC se incrementó alrededor de unas 6 veces.. Aproximadamente el 55% de la dosis administrada se recuperó en las heces en el periodo de observación de 6 días, la mayoría en 3 días.⁶⁰

5.2.6.4 Pacientes con insuficiencia hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se observó un aumento ligero a moderado del AUC en plasma, de la vida media y la excreción urinaria, así como una disminución de la excreción hepatobiliar, en comparación con los sujetos sanos.

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, especialmente en los pacientes con niveles anormalmente altos de bilirrubina en suero ($> 3 \text{ mg/dl}$), el AUC aumentó hasta 259 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$, en comparación con 160 $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ en el grupo control. La vida media de eliminación aumentó hasta 2.6 h, en comparación con 1.8 h en el grupo control. La excreción hepatobiliar disminuyó sustancialmente hasta 5.7% de la dosis administrada en estos pacientes.

Gadoxetato disódico puede eliminarse del cuerpo por hemodiálisis. Aproximadamente el 30% de la dosis administrada se recuperó en el dializado en una diálisis de 3 horas, empezando 1 hora después de la inyección. En el estudio en pacientes con insuficiencia renal terminal, el gadoxetato disódico fue eliminado casi completamente por diálisis y excreción biliar en el plazo de 6 días. Las concentraciones plasmáticas de gadoxetato disódico eran medibles hasta 72 horas postadministración en estos pacientes (ver sección "4.4 [Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)").

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad sistémica, genotoxicidad y potencial de sensibilización por contacto.

- Tolerancia sistémica

Los resultados de los estudios de tolerancia sistémica después de la administración diaria repetida por vía intravenosa no detectaron hallazgos que se opongan a la administración diagnóstica de Primovist al ser humano.⁶¹

En base a los resultados de los estudios de toxicidad aguda en animales, no hay riesgo de intoxicación aguda cuando se usa Primovist.⁶²

- Potencial genotóxico, tumorigenicidad

Los estudios de los efectos genotóxicos (pruebas de mutación génica, cromosómica y genómica) de Primovist in vivo e in vitro no dieron ninguna indicación de un potencial mutágeno.⁶³

No se realizaron estudios de evaluación del potencial tumorigénico de Primovist. Esto no se consideró necesario, pues Primovist no mostró propiedades genotóxicas⁶⁴ y ningún efecto tóxico en los tejidos de crecimiento rápido.⁶⁵ Además, Primovist sólo se administrará normalmente una vez a un paciente para fines diagnósticos.

- Toxicología en la reproducción

La administración intravenosa repetida de Primovist en estudios de desarrollo embriofetal causaron embriotoxicidad (aumento de la pérdida postimplantación) en conejos a dosis 25.9 veces (en base a la superficie corporal) u 80 veces superiores (en base al peso corporal) a la dosis única humana.

Primovist no fue embriotóxico cuando se administró repetidamente durante la organogénesis a dosis 12.9 veces (conejo) o 32.4 veces (rata) la dosis única humana, en base a la superficie corporal, o 40 veces (conejo) y 200 veces (rata) en base al peso corporal.

Primovist no fue teratogénico en conejos y ratas, incluso cuando se administró repetidamente durante la organogénesis a los niveles ensayados de dosis máximas de 25.9 a 32.4 veces (en base a la superficie corporal) u 80 a 200 veces (en base al peso corporal) la dosis única humana.

Primovist no tuvo efecto sobre la fertilidad y capacidad reproductora general de ratas macho y hembra a dosis 6.5 veces (en base a la superficie corporal) o 40 veces superiores (en base al peso corporal) a la dosis única humana.⁶⁶

- Tolerancia local y potencial de sensibilización por contacto

Los estudios experimentales de tolerancia local con Primovist indicaron una buena tolerabilidad local después de la administración intravascular (intravenosa⁶⁷ e intraarterial⁶⁸) y paravenosa^{69,70}.

Sin embargo, la administración intramuscular ocasionó reacciones de intolerancia local, incluyendo hemorragia intersticial, edema y necrosis focal de las fibras musculares y, por tanto, tiene que evitarse estrictamente en humanos (ver sección "4.4 [Advertencias y precauciones especiales de empleo](#)").⁷¹

Los estudios sobre efectos sensibilizantes por contacto y antigénicos no dieron indicios de un potencial sensibilizante de Primovist.⁷²

- Datos en animales jóvenes

Los estudios de toxicidad individuales y a dosis repetidas en ratas jóvenes y neo-natales no revelaron hallazgos sugestivos de riesgo específico para el uso en pacientes pediátricos, incluyendo recién nacidos y niños.⁷³

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes⁷⁴

Caloxetato trisódico
 Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
 Hidróxido sódico (para ajuste del pH)
 Trometamol

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

< conforme a la documentación TRD/CMC >

- Periodo de validez después de abrir por primera vez el recipiente

Primovist es química y físicamente estable. Desde un punto de vista microbiológico, el producto deberá emplearse inmediatamente después de abierto.

6.4 Precauciones especiales de conservación

< conforme a la documentación TRD/CMC >

6.5 Naturaleza y contenido del envase

< conforme a la documentación TRD/CMC >

- Viales de inyección
- Jeringas precargadas

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

Inspección visual

Este medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de ser utilizado.

Primovist no debe utilizarse en caso de presentar alteraciones significativas del color, de aparición de partículas o en caso de que el envase esté defectuoso.

Viales

Este medicamento es una solución lista para un único uso.⁷⁵ Los viales que contienen medio de contraste no están diseñados para la extracción de dosis múltiples.

Primovist sólo debe extraerse con la jeringa inmediatamente antes de ser usado.

El tapón de caucho nunca debe perforarse más de una vez.

Tiene que desecharse cualquier solución de medio de contraste no usada en una exploración.

Jeringas precargadas

La jeringa precargada tiene que sacarse del envase y prepararse para la inyección inmediatamente antes de la exploración.

El capuchón protector debe quitarse de la jeringa precargada inmediatamente antes del uso.

Tiene que desecharse cualquier solución de medio de contraste no usada en una exploración.

7. Referencias

- ¹ Description and Composition of the Drug Product P.1.903 (former 4221R-A26911)
- ² Description and Composition of the Drug Product P.1.903 (former 4221R-A26911)
- ³ Quality Specification P.5.1.901 (former K332E2E0)
- ⁴ Report on physicochemical properties No. A05657
- ⁵ Clinical Research Reports AH34, dated 26.02.2001, AI94, dated 06.09.2000, A00518, dated 14.06.2002, A03779, dated 28.06.2002, A05742, dated 18.07.2002, A01908, dated 02.08.2002
- ⁶ Clinical Research Reports A00518, dated 14.06.2002, A03779, dated 28.06.2002, A05742, dated 18.07.2002, A01908, dated 02.08.2002
- ⁷ Clinical Research Reports A00518, dated 14.06.2002, A03779, dated 28.06.2002, A05742, dated 18.07.2002, A01908, dated 02.08.2002
- ⁸ Clinical Research Reports A00518, dated 14.06.2002, A03779, dated 28.06.2002, A05742, dated 18.07.2002, A01908, dated 02.08.2002
- ⁹ Clinical Research Reports A00518, dated 14.06.2002, A03779, dated 28.06.2002, A05742, dated 18.07.2002, A01908, dated 02.08.2002
- ¹⁰ Clinical Research Reports A00518, dated 14.06.2002, A03779, dated 28.06.2002
- ¹¹ Justification Document 030, Martin Rosenberg MD, CCDS section: 4.2.2 Dosage Regimen and 4.2.3.1 Pediatric population dated 12 Nov 2015, CCDS 07 to 08
- ¹² Justification Document 030, Martin Rosenberg MD, CCDS section: 4.2.2 Dosage Regimen and 4.2.3.1 Pediatric population dated 12 Nov 2015, CCDS 07 to 08
- ¹³ Weiss KL. Severe anaphylactoid reaction after i.v. Gd-DTPA. *Magn Res Imaging* 1990; 8: 817-818
- ¹⁴ Gifford LM et al. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology* 1995 Aug;196(2):439-443
- ¹⁵ Niendorf HP, Alhassan A, Balzer T et al.: Safety and risk of Gadolinium-DTPA: extended clinical experience after more than 20 million applications. In: Felix R et al.(eds.), *Magnevist-Monograph*. Berlin: Blackwell Science 1998, 3rd rev. ed.: p 19
- ¹⁶ Morcos SK. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 1267-75
- ¹⁷ Kato N, Yokawa T, Tamura A, Heshiki A, Ebert E, Weinmann H-J. Gd-EOB-DTPA Interaction with clinical drugs in normal rats. submitted for publication in *Investigative Radiology* 2002
- ¹⁸ Morcos SK. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 1267-75
- ¹⁹ Sidhu PS. Textbook of contrast media. In Dawson P et al. (eds.). *ISIS Medical Media*, Oxford UK 1999; pp 99-119
- ²⁰ Shellock FG. Safety of magnetic resonance imaging contrast agents. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999; 10: 477-484
- ²¹ Data in Adverse Drug Reactions databases of Schering.

- ²² Lang DM. Anaphylactoid and anaphylactic reactions: Hazards of Beta-blockers. Drug Safety 1995; 12:299-304.
- ²³ Toogood JH. Risk of anaphylaxis in patients receiving beta-blocker drugs. J Allergic Clin Immunol 1988; 81: 1-5
- ²⁴ Niendorf et al. from R Felix et al., Magnevist, 3rd revised edition, pp. 17-27, Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH, Berlin 1998
- ²⁵ Weinmann HJ, Hofmeister R, Frenzel T, Schultze-Mosgau M, Gschwend S, Expert Statement – Primovist and Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF): Summary of the overall risk assessment, dated 19.09.2007, CCDS version 5.0 to 6.0
- ²⁶ Clinical Study Report A04410, dated 02.08.2002
- ²⁷ Nonclinical Research Reports A406, dated 13.09.1993; A710, dated 12.10.1993
- ²⁸ Kato N, Yokawa T, Tamura A, Heshiki A, Ebert E, Weinmann H-J. Gd-EOB-DTPA Interaction with clinical drugs in normal rats. submitted for publication in Investigative Radiology 2002
- ²⁹ Clinical Study Report A45109, dated 31.03.2010
- ³⁰ Weinmann HJ, Hofmeister R, Frenzel T, Schultze-Mosgau M, Gschwend S, Expert Statement – Primovist and Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF): Summary of the overall risk assessment, dated 19.09.2007, CCDS version 5.0 to 6.0
- ³¹ Clinical Research Report A336, dated 17.08.1994
- ³² Nonclinical Research Reports A420, dated 14.03.1995; AF32, dated 01.07.1996; AL19, dated 23.07.1996; AO19, dated 14.08.1996, AA67 dated 08.06.1994
- ³³ Nonclinical Research Reports A06904, dated 18.03.2002; 9981 dated 26.10.1992
- ³⁴ Clinical Research Reports AH34, dated 26.02.2001, AI94, dated 06.09.2000, A00518, dated 14.06.2002, A03779, dated 28.06.2002, A05742, dated 18.07.2002, A01908, dated 02.08.2002, A04410. dated 02.08.2002, A44525, dated 31.07.2009, BA13, dated 25.12.2001, A05868, dated 20.07.2006, A13241, dated 30.12.2005, AI83, dated 08.06.2000
- ³⁵ Clinical Research Reports A336, dated 17.08.1994, A337, dated 04.1.1994, 409PB, dated 29.06.1994
- ³⁶ Clinical Research Report A954, dated 11.11.1996
- ³⁷ Nonclinical Research Reports A288, dated 21.04.93; A289, dated 05.02.93
- ³⁸ Weinmann HJ, Hofmeister R, Frenzel T, Schultze-Mosgau M, Gschwend S, Expert Statement – Primovist and Nephrogenic Systemic Fibrosis (NSF): Summary of the overall risk assessment, dated 19.09.2007, CCDS version 5.0 to 6.0
- ³⁹ Nonclinical Research Reports 9627, dated 13.02.92
- ⁴⁰ Rohrer M et al. Comparison of Magnetic Properties of MRI Contrast Media Solutions at Different Magnetic Field Strengths. Invest Radiol 2005; 40: 715–724.
- ⁴¹ Schmitt-Willich H, Brehm M, Ewers CLJ, et al. Synthesis and physicochemical characterization of a new gadolinium chelate: The liver-specific magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA. Inorg Chem. 1999;38:1134-1144.

- ⁴² Nonclinical Research Report 9863, dated 05.05.92
- ⁴³ Clinical Research Report A954, dated 11.11.1996
- ⁴⁴ Nonclinical Research Report 9863, dated 05.05.92
- ⁴⁵ Justification Document 031, Cornelia Harz MD, CCDS Section 5.1.3.1 Clinical efficacy and Safety: T1-weighted magnetic resonance imaging of the liver, CCDS 08
- ⁴⁶ Zech C; Korpraphong P; Huppertz A; Denecke T, et al: Randomized multicentre trial of gadoteric acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *BJS*. 2014;101:613–621
- ⁴⁷ Justification Document 032, Cornelia Harz MD, CCDS Section 5.1.3.2 Patients with renal impairment, CCDS 08
- ⁴⁸ Lauenstein T, Ramirez-Garrido F, Kim YH, Rha SE, Ricke J, et al: Nephrogenic Systemic Fibrosis Risk After Liver Magnetic Resonance Imaging With Gadoteric Acid Disodium in Patients With Moderate to Severe Renal Impairment, *Investigative Radiology* 2015,50 (6),416-422
- ⁴⁹ Clinical Study Report A45109, dated 31.03.2010
- ⁵⁰ Nonclinical Research Reports 9863, dated 05.05.92; 9936, dated 13.11.92, AZ95, dated 28.09.98
- ⁵¹ Nonclinical Research Reports A579, dated 25.08.94; A502, dated 08.09.94; A06906, dated 18.03.02
- ⁵² Clinical Research Report A336, dated 17.08.1994
- ⁵³ Clinical Research Reports 9816, dated 26.05.1992, A336, dated 17.08.1994
- ⁵⁴ Clinical Research Report A954, dated 11.11.1996
- ⁵⁵ Nonclinical Research Reports A752, dated 30.11.93; 9935, dated 30.11.92; 9937, dated 19.10.92
- ⁵⁶ Nonclinical Research Reports A752, dated 30.11.93, 9937, dated 19.10.1992
- ⁵⁷ Clinical Research Report A336, dated 17.08.1994
- ⁵⁸ Clinical Research Report A336, dated 17.08.1994
- ⁵⁹ Clinical Study Report A04410, dated 02.08.2002
- ⁶⁰ Clinical Research Report A04410
- ⁶¹ Nonclinical Research Reports A485, dated 14.12.1993; A674, dated 03.12.1993; A03186, dated 26.02.2002; A03248, dated 22.11.2001
- ⁶² Nonclinical Research Reports A346, dated 27.04.93; A382, dated 20.04.93; A389, dated 04.05.93; A428, dated 03.08.93; A433, dated 09.06.93
- ⁶³ Nonclinical Research Reports A415, dated 24.06.1993; A416, dated 24.06.1993; A473, dated 13.08.1993; A474, dated 30.06.1993; A555, dated 17.09.1993; A639, dated 10.06.1993
- ⁶⁴ Nonclinical Research Reports A415, dated 24.06.1993; A416, dated 24.06.1993; A473, dated 13.08.1993; A474, dated 30.06.1993; A555, dated 17.09.1993; A639, dated 10.06.1993

⁶⁵ Nonclinical Research Reports A485, dated 14.12.1993; A674, dated 03.12.1993; A03186, dated 26.02.2002; A03248, dated 22.11.2001

⁶⁶ Nonclinical Research Reports A420, dated 14.03.1995; AF32, dated 01.07.1996; AL19, dated 23.07.1996; AO19, dated 14.08.1996, AA76 dated 08.06.1994

⁶⁷ Nonclinical Research Reports A393, dated 20.04.1993; A695, dated 29.09.1993

⁶⁸ Nonclinical Research Reports A394, dated 21.06.1993; A600, dated 26.07.1993; A744, dated 15.12.1993

⁶⁹ Nonclinical Research Reports A406, dated 13.09.1993; A710, dated 12.10.1993

⁷⁰ Nonclinical Research Reports A714, dated 15.10.1993

⁷¹ Nonclinical Research Reports A372, dated 26.04.1993

⁷² Nonclinical Research Reports A454, dated 24.06.1993

⁷³ Justification Document 033, Rainer Hofmeister PhD, CCDS Section 5.3 Preclinical Safety Data - Juvenile Animal Data dated 12 Nov 2015

⁷⁴ Description and Composition of the Drug Product P.1.903 (former 4221R-A26911)

⁷⁵ Description and Composition of the Drug Product P.1.903 (former 4221R-A26911)

Ficha técnica de la compañía

Ultravist*

Iopromida

150 mg / 240 mg / 300 mg / 370 mg
Solución inyectable / perfusión

Versión 13

Basada en la decisión del GLC fechada: 07 de junio de 2011

Sólo para información

< El texto en cursiva entre paréntesis es sólo explicativo >

< La numeración de los apartados es opcional >

* Ejemplos de nombres comerciales nacionales: Proscope, Ultrakon, Clarograf, Claritrast, Ultragraf

Índice

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO	3
2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA	3
3. FORMA FARMACÉUTICA	3
4. DATOS CLÍNICOS	3
4.1 Indicación(es)	3
4.2 Posología y forma de administración	4
4.3 Contraindicaciones	5
4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo	5
4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción	9
4.6 Embarazo y lactancia	9
4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas	10
4.8 Reacciones adversas	10
4.9 Sobredosis	13
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS	14
5.1 Propiedades farmacodinámicas	14
5.2 Propiedades farmacocinéticas	14
5.3 Datos preclínicos sobre seguridad	14
6. DATOS FARMACÉUTICOS	14
6.1 Lista de excipientes	14
6.2 Incompatibilidades	14
6.3 Periodo de validez	14
6.4 Precauciones especiales de conservación	14
6.5 Naturaleza y contenido del envase	15
6.6 Instrucciones de uso / manipulación	15

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ultravist 150/240/300/370, solución inyectable / perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ultravist 150: 1 ml contiene 312 mg de iopromida (equivalentes a 150 mg de yodo)

Ultravist 240: 1 ml contiene 499 mg de iopromida (equivalentes a 240 mg de yodo)

Ultravist 300: 1 ml contiene 623 mg de iopromida (equivalentes a 300 mg de yodo)

Ultravist 370: 1 ml contiene 769 mg de iopromida (equivalentes a 370 mg de yodo)

Para la lista completa de excipientes, ver la sección "Lista de excipientes"

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable / perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicación(es)

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

< Las indicaciones y las concentraciones pueden variar en función del país de autorización/registro y deben adaptarse en consecuencia >

Ultravist 240/300/370: Para uso intravascular y en cavidades corporales.

Realce de contraste en tomografía computarizada (TC), arteriografía y venografía, angiografía por sustracción digital (DSA) intravenosa/intraarterial; urografía intravenosa, uso para CPRE, artrografía y exploración de otras cavidades corporales.

Ultravist 150: para angiografía por sustracción digital (DSA) intraarterial, control de la permeabilidad de una comunicación arteriovenosa para hemodiálisis.

Ultravist 240: también para uso intratecal

Ultravist 370: especialmente para angiocardiografía

Ultravist 150/300/370: no indicadas para uso intratecal.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Información general

Los medios de contraste calentados a temperatura corporal antes de administrarlos son mejor tolerados y puede inyectarse más fácilmente debido a la viscosidad reducida.

Para instrucciones adicionales ver la sección "Instrucciones de uso/manipulación".

4.2.2 Régimen posológico

4.2.2.1 Dosis para uso intravascular

La dosis debe adaptarse a la edad, peso, cuestión clínica y a la técnica exploratoria.

En general, son bien toleradas dosis de hasta 1.5 g de yodo por Kg de peso corporal.

Ultravist 150: Aprox. 10-200 ml para DSA intraarterial.

Ultravist 150: Aprox. 10 ml para comprobar la permeabilidad de un shunt arteriovenoso para hemodiálisis.

4.2.2.2 Dosis para uso intratecal

Ultravist 240: Hasta 12.5 ml para mielografía

En general, en una exploración no debe superarse una dosis de 3 g de yodo (12.5 ml).

Niños: no se ha establecido la seguridad y efectividad de Ultravist.

4.2.2.3 Dosis para el uso en cavidades corporales

Artrografía: 5 - 15 ml de Ultravist 240/300/370

Histerosalpingografía: 10 - 25 ml de Ultravist 240

CPRE: La dosis depende en general de la cuestión clínica y del tamaño de la estructura a visualizar.

Otras: La dosis depende en general de la cuestión clínica y del tamaño de la estructura a visualizar.

4.2.3 Información adicional sobre poblaciones especiales

4.2.3.1 Recién nacidos (< 1 mes) y lactantes (1 mes - 2 años)

Los lactantes jóvenes (< 1 año) y especialmente los recién nacidos son especialmente sensibles al desequilibrio electrolítico y a las alteraciones hemodinámicas. Se ha de tener precaución con la dosis de medio de contraste a administrar, el funcionamiento técnico del procedimiento radiológico y el estado del paciente.

4.2.3.2 Población anciana (65 años y mayores)

4.2.3.3 Pacientes con insuficiencia hepática

4.2.3.4 Pacientes con insuficiencia renal

La iopromida es excretada casi exclusivamente por vía renal de forma inalterada, por tanto, la eliminación de iopromida es prolongada en los pacientes con insuficiencia renal. Para reducir el riesgo de insuficiencia renal adicional inducida por medios de contraste en pacientes con insuficiencia renal preexistente, debe utilizarse la dosis mínima posible en estos pacientes (ver también "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Propiedades farmacocinéticas").

4.3 Contraindicaciones

No hay contraindicaciones absolutas al uso de Ultravist.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

4.4.1 Para todas las indicaciones

4.4.1.1 Reacciones de hipersensibilidad

Ultravist puede asociarse con reacciones anafilactoides/de hipersensibilidad u otras idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias y cutáneas.

Son posibles reacciones de tipo alérgico desde reacciones leves a graves, incluyendo choque (ver sección "Reacciones adversas"). La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de 30 minutos después de la administración Sin embargo, puede haber reacciones retardadas (después de horas hasta días).

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en caso de:

- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial u otros trastornos alérgicos

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipersensibilidad conocida a Ultravist o a cualquier excipiente de Ultravist, o con reacción de hipersensibilidad previa a cualquier otro medio de contraste yodado debido al riesgo aumentado de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones severas).

Sin embargo, tales reacciones son irregulares y de naturaleza imprevisible.

Los pacientes que tienen tales reacciones mientras toman betabloqueantes pueden ser refractarios a los efectos del tratamiento con betaagonistas (ver también la sección "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").

En el caso de una reacción grave de hipersensibilidad, los pacientes con enfermedad cardiovascular son más susceptibles a consecuencias graves o incluso mortales.

Debido a la posibilidad de reacciones graves de hipersensibilidad después de la administración, se recomienda la observación posprocedimiento del paciente.

Es necesario estar preparados para instituir medidas de emergencia para todos los pacientes.

Puede considerarse la premedicación con un régimen de corticosteroides en pacientes con un riesgo aumentado de reacciones agudas de tipo alérgico, en pacientes con una reacción aguda previa moderada o grave, asma o alergia que requieren tratamiento médico.

4.4.1.2 Disfunción tiroidea

Se requiere una evaluación especialmente cuidadosa del riesgo/beneficio en los pacientes con hipertiroidismo o bocio conocido o sospechado, pues los medios de contraste yodados pueden inducir hipertiroidismo y crisis tireotóxicas en estos pacientes. La prueba de la función tiroidea antes de la administración de Ultravist y/o de la medicación tireotóxica preventiva puede considerarse en los pacientes con hipertiroidismo conocido o sospechado.

Se recomienda monitorizar la función tiroidea en neonatos, especialmente prematuros, que han sido expuestos a Ultravist, a través de la madre durante el embarazo o en el periodo neonatal, pues la exposición a un exceso de yodo puede causar hipotiroidismo, que posiblemente requiera tratamiento.

4.4.1.3 Trastornos del SNC

Los pacientes con trastornos del SNC pueden tener un riesgo aumentado de complicaciones neurológicas en relación con la administración de Ultravist. Las complicaciones neurológicas son más frecuentes en la angiografía cerebral y los procedimientos relacionados.

Debe tenerse precaución en situaciones en las que puede haber una disminución del umbral convulsivo, como antecedentes de convulsiones y el uso de determinada medicación concomitante.

Los factores que aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica facilitan el paso del medio de contraste al tejido cerebral, ocasionando eventualmente reacciones del SNC.

4.4.1.4 Hidratación

Se debe asegurar una hidratación adecuada antes y después de la administración intravascular e intratecal de Ultravist, para minimizar el riesgo de nefrotoxicidad inducida por medios de contraste (ver también la subsección "Uso intravascular" - "Insuficiencia renal"). Esto se aplica especialmente a los pacientes con mieloma múltiple, diabetes mellitus, poliuria, oliguria, hiperuricemia, así como a recién nacidos, lactantes, niños pequeños y pacientes ancianos.

4.4.1.5 Ansiedad

Los estados marcados de excitación, la ansiedad y el dolor pueden aumentar el riesgo de efectos colaterales o intensificar las reacciones relacionadas con el medio de contraste. Se debe tener precaución para minimizar el estado de ansiedad en tales pacientes

4.4.1.6 Preensayo

No se recomienda un ensayo de sensibilidad usando una dosis de prueba pequeña de medio de contraste pues no tiene valor predictivo. Además, el mismo ensayo de sensibilidad ha producido a veces reacciones graves e incluso mortales de hipersensibilidad.

4.4.2 Uso intravascular

4.4.2.1 Insuficiencia renal

Después de la administración intravascular de Ultravist puede presentarse nefrotoxicidad inducida por medios de contraste, la que se manifiesta como insuficiencia transitoria de la función renal. En algunos casos puede presentarse un fallo renal agudo.

Los factores de riesgo incluyen, p. ej.:

- insuficiencia renal preexistente,
- deshidratación,

- diabetes mellitus,
- mieloma múltiple / paraproteinemia,
- dosis repetitivas y/o grandes de Ultravist.

Se debe asegurar una hidratación adecuada en todos los pacientes a los que se administra Ultravist

Los pacientes sometidos a diálisis, si la función renal residual se ha perdido, pueden recibir Ultravist para procedimientos radiológicos pues los medios de contraste yodados son eliminados por el proceso de diálisis.

4.4.2.2 Enfermedad cardiovascular

Los pacientes con enfermedad cardíaca significativa o enfermedad coronaria severa tienen un mayor riesgo de presentar cambios hemodinámicos clínicamente significativos y arritmia.

La inyección intravascular de Ultravist puede precipitar un edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca.

4.4.2.3 Feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar una crisis hipertensiva.

4.4.2.4 Miastenia grave

La administración de Ultravist puede agravar los síntomas de la miastenia grave.

4.4.2.5 Eventos tromboembólicos

Una propiedad de los medios de contraste no iónicos es la baja interferencia con las funciones fisiológicas normales. En consecuencia, los medios de contraste no iónicos tienen menos actividad anticoagulante *in vitro* que los medios iónicos. Además del medio de contraste, existen numerosos factores que pueden contribuir a la presentación de eventos tromboembólicos como la duración del procedimiento, el número de inyecciones, el material del catéter y de la jeringa, el estado de la enfermedad subyacente y la medicación concomitante. Por tanto, se debe tener esto presente al realizar un procedimiento de cateterización vascular y prestar especial atención a la técnica angiográfica e irrigar con frecuencia el catéter con solución salina fisiológica (si es posible con la adición de heparina) y minimizar la duración del procedimiento para reducir el riesgo de tromboembolismo relacionado con el procedimiento.

4.4.3 Uso intratecal

Se ha de tener cuidado en pacientes con antecedentes convulsivos debido al riesgo aumentado de convulsiones en relación con la administración intratecal de Ultravist. Se recomienda estar preparados para instituir medidas anticonvulsivantes.

La mayoría de las reacciones adversas después de mielografía se presentan unas horas después de la administración. Se aconseja observación durante este periodo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Biguanidas (metformina): En pacientes con insuficiencia renal aguda o enfermedad renal crónica severa, la eliminación de las biguanidas pueden reducirse, dando lugar a una acumulación y al desarrollo de acidosis láctica. La administración de Ultravist puede ocasionar insuficiencia renal o agravar una insuficiencia renal, por tanto, los pacientes tratados con metformina pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar acidosis láctica, especialmente los que ya tienen insuficiencia renal (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" - subsección "Uso intravascular" - "Insuficiencia renal").

Interleucina-2: El tratamiento previo (hasta varias semanas) con interleucina-2 está asociado con un riesgo aumentado de reacciones retardadas a Ultravist.

Radioisótopos: El diagnóstico y tratamiento de trastornos tiroideos con radioisótopos tirotrópicos pueden estar impedidos durante varias semanas después de la administración de Ultravist debido a la captación reducida del radioisótopo.

4.6 Embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos con respecto al embarazo, desarrollo embriofetal, parto ni desarrollo posnatal después de la administración diagnóstica de iopromida en humanos.

4.6.2 Lactancia

No se ha investigado la seguridad de Ultravist para el lactante. Los medios de contraste se excretan muy poco en la leche materna humana. No es probable que sea perjudicial para el lactante (ver también sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" - subsección "Disfunción tiroidea").

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas

4.8 Reacciones adversas

4.8.1 Resumen del perfil de seguridad

El perfil global de seguridad de Ultravist se basa en datos obtenidos en estudios de precomercialización en más de 3,900 pacientes y de poscomercialización en más de 74,000 pacientes, así como en datos de notificaciones espontáneas y de la literatura.

Las reacciones adversas al medicamento ($\geq 4\%$) observadas más frecuentemente en pacientes tratados con Ultravist son cefalea, náuseas y vasodilatación.

Las reacciones adversas al medicamento más graves en pacientes tratados con Ultravist son shock anafilactoide, paro respiratorio, broncoespasmo, edema laríngeo, edema faríngeo, asma, coma, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, edema cerebral, convulsión, arritmia, paro cardíaco, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, bradicardia, cianosis, hipotensión, shock, disnea, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria y aspiración.

4.8.2 Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Ultravist se exponen en la tabla siguiente. Se clasifican según la clase de órgano o sistema. El término MedDRA más adecuado se utiliza para describir una determinada reacción y sus sinónimos y trastornos relacionados.

Las reacciones adversas al fármaco de los ensayos clínicos se clasifican según sus frecuencias. Los grupos de frecuencia se definen según la convención siguiente:

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$),
raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Las reacciones adversas al fármaco identificadas sólo durante la vigilancia poscomercialización, y para las que no pudo estimarse la frecuencia, se exponen como "desconocida".

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas en ensayos clínicos o durante la farmacovigilancia en pacientes tratados con Ultravist

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones de hipersensibilidad / anafilactoides (shock anafilactoide *), paro respiratorio *), broncoespasmo*), edema laríngeo*) / faríngeo*) / facial , edema lingual, espasmo laríngeo / faríngeo, asma *), conjuntivitis, lagrimeo, estornudos, tos, edema de mucosas , rinitis, ronquera, irritación de garganta, urticaria, prurito, angioedema)		
Trastornos endocrinos				Crisis tirotóxica, Trastorno del tiroides
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo, Dolor de cabeza, Disgeusia	Reacciones vasovagales, Estado de confusión, Intranquilidad, Parestesia / hipoestesia, Somnolencia		Coma*), Isquemia / infarto cerebral*), Accidente cerebrovascular*), Edema cerebral ^{a)} *), Convulsiones*), Ceguera cortical transitoria ^{a)} , Pérdida de conciencia, Agitación, Amnesia, Temblor, Trastornos del habla, Paresia/parálisis
Trastornos oculares	Visión borrosa/alterada			

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos del oído y del laberinto				Trastornos de la audición
Trastornos cardiacos	Malestar / dolor torácico	Arritmia*)	Paro cardiaco*), Isquemia de miocardio*), Palpitaciones	Infarto de miocardio*), Insuficiencia cardiaca*), Bradicardia*), Taquicardia, Cianosis*)
Trastornos vasculares	Hipertensión Vasodilatación	Hipotensión*)		Shock*), Eventos tromboembólicos ^{a)} Vasoespasma ^{a)}
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*)		Edema pulmonar*), Insuficiencia respiratoria*), Aspiración*),
Trastornos gastrointestinales	Vómitos, Náuseas	Dolor abdominal		Disfagia, Tumefacción de las glándulas salivales, Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Enfermedades bullosas (p.ej. síndrome de Stevens-Johnson o Lyell), Erupción cutánea, Eritema, Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conjuntivo				Síndrome compartamental en caso de extravasación ^{a)}
Trastornos renales y urinarios				Insuficiencia renal ^{a)} , Fallo renal agudo ^{a)}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor, Reacciones en el lugar de inyección (varios tipos,	Edema		Malestar, Escalofríos, Palidez

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
	p.ej., dolor, calor, edema, inflamación y lesión de tejidos blandos en caso de extravasación), Sensación de calor			
Exploraciones complementarias				Fluctuación de la temperatura corporal

*) se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales

a) sólo uso intravascular

Además de las reacciones adversas al medicamento (RAM) expuestas antes, se han notificado las siguientes RAM con el uso intratecal: Meningitis química y meningismo a una frecuencia desconocida.

Además de las RAM expuestas antes, se han notificado las siguientes RAM con el uso para CPRE: Elevación de los niveles de enzimas pancreáticas y pancreatitis a una frecuencia desconocida.

La mayoría de las reacciones después de una mielografía o del uso en cavidades corporales se presentan unas horas después de la administración.

4.8.3 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Basado en la experiencia con otros medios de contraste no iónicos. Además de los efectos adversos expuestos antes, se pueden presentar los siguientes efectos adversos con el uso intratecal:

Psicosis, neuralgia, paraplejia, meningitis aséptica, dolor de espalda, dolor en las extremidades, trastorno de la micción, EEG anormal

4.9 Sobredosis

4.9.1 Sobredosis intravascular

Los síntomas pueden incluir desequilibrio de líquidos y electrolitos, fallo renal y complicaciones cardiovasculares y pulmonares.

En caso de sobredosis intravascular inadvertida, se recomienda monitorizar los líquidos, electrolitos y la función renal. El tratamiento de la sobredosis debe dirigirse a apoyar las funciones vitales.

Ultravist es dializable

4.9.2 Sobredosis intratecal

Pueden presentarse complicaciones neurológicas graves. Se recomienda una monitorización estrecha en caso de sobredosis intratecal inadvertida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

5.2 Propiedades farmacocinéticas

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

calcioedetato sódico
ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
trometamina
agua para inyectables.

6.2 Incompatibilidades

Ultravist no debe mezclarse con ningún otro medicamento para evitar el riesgo de posibles incompatibilidades.

6.3 Periodo de validez

< conforme a la documentación TRD/CMC >

6.4 Precauciones especiales de conservación

< conforme a la documentación TRD/CMC >

6.5 Naturaleza y contenido del envase

< conforme a la documentación TRD/CMC >

6.6 Instrucciones de uso / manipulación

Ultravist debe calentarse a temperatura corporal antes de usar.

6.6.1 Inspección visual

Los medios de contraste deben inspeccionarse visualmente antes de usarlos y no deben usarse si están descoloridos, o tienen partículas (incluyendo cristales) o el envase defectuoso. Debido a que Ultravist es una solución muy concentrada, la cristalización (aspecto turbio lechoso y/o sedimento en el fondo, o cristales flotando) puede ocurrir muy raramente.

6.6.2 Viales

La solución de medio de contraste que no se use en una exploración para un paciente tiene que desecharse.

6.6.3 Envases de gran volumen

El medio de contraste tiene que administrarse mediante un inyector de poder o por otros procedimientos autorizados que garanticen la esterilidad del medio de contraste.

Hay que cumplir las instrucciones del fabricante del producto.

Ultravist no usado en envases abiertos tiene que desecharse diez horas después de la primera apertura del envase.

6.6.4 Cartuchos precargados de plástico

La administración de medios de contraste tiene que realizarse por personal calificado con los procedimientos y el equipo adecuados.

Tiene que usarse técnica estéril en todas las inyecciones de medios de contraste.

Hay que cumplir las instrucciones del fabricante del producto.

Tiene que desecharse cualquier solución de medio de contraste no usada en una exploración.