República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5809-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 6 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2019-70406605-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-70406605-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. en representación de la firma BAYER AG., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GADOVIST / GADOBUTROL, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / GADOBUTROL 604.72 mg / 1 ml; aprobada por Certificado Nº 57.303.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma BAYER S.A. en representación de la firma BAYER AG. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada GADOVIST / GADOBUTROL, Forma farmacéutica y concentración:

SOLUCION INYECTABLE / GADOBUTROL 604.72 mg / 1 ml; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-43294647-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-43294735-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-43295064-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 57.303, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2019-70406605-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.06 22:36:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.06 22:36:25 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

GADOVIST®

GADOBUTROL

Venta bajo receta | Industria Alemana

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

COMPOSICIÓN

1 ml de inyectable de Gadovist® contiene:

Gadobutrol (equivalentes a 604,72 mg de Gadobutrol)	1,0 mmol
Calcobutrol, sal sódica	0,513 mg
Trometamol	1,211 mg
Ácido Clorhidrico (3,6%)	7,000 mg
Agua para inyectables	693,356 mg

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo vial con 7.5, 15 y 30 ml

Conservar a temperaturas que no superen los 25°C.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Elaborado por:

BAYER AG - Müllerstrasse 178 – 13353 – Berlín - Alemania

Importado y distribuido por

BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 57303

N° lote:

Vencimiento:

anmat

OSMAN Gisela Mariel
CUIL 27316975009

anmat

FABRIZIO Silvia Marta
CUIL 23185977854

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-43294647-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 7 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-70406605 ROT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:51:26 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:51:27 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

GADOVIST®

GADOBUTROL

Venta bajo receta | Industria Alemana

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

COMPOSICIÓN

1 ml de inyectable de Gadovist® contiene:

Gadobutrol (equivalentes a 604,72 mg de Gadobutrol)	1,0 mmol
Calcobutrol, sal sódica	0,513 mg
Trometamol	1,211 mg
Ácido Clorhidrico (3,6%)	7,000 mg
Agua para inyectables	693,356 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: V08C A09

Gadovist® es un medio de contraste paramagnético.

INDICACIONES

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Gadovist® está indicado en adultos y niños de todas las edades (incluyendo neonatos a término), para:

- Realce del contraste en la resonancia magnética (RM) craneal y espinal
- Realce del contraste en la RM hepática o renal en pacientes con sospecha elevada o evidencia de presentar lesiones focales para clasificar dichas lesiones como benignas o malignas.
- Realce del contraste en la angiografía por resonancia magnética (ARM)

Gadovist® también puede ser utilizado para la resonancia magnética de patologías del cuerpo entero. Facilita la visualización de estructuras anormales o lesiones y ayuda a la diferenciación entre el tejido sano y el tejido patológico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: medio de contraste paramagnético

Código ATC: V08CA09

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Mecanismo de acción:

El efecto intensificador del contraste es producido por el gadobrutrol, complejo no iónico compuesto por gadolino trivalente [gadolino (III)] y el ligando macrocíclico ácido dihidroxi-hidroximetilpropil-tetraazaciclodecano-triacético (butrol).

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 1).

Tabla 1. Rango de realxividades 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 & 3 T

	GBCA macrocíclicos				GBCA lineales			
Intensidad de campo (T)	Gadobutrol	Ácido gadotérico	Gadoteridol		Gadopentetato	Gadodiamida	Gadobenato	Gadoxetato
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 inhibidora 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 2).

No se observó ninguna liberación de iones gadolinio de los agentes macrocíclicos de contraste de 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:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 Gd3+ 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		

Eficacia clínica y seguridad:

En un estudio diseñado como comparativo cruzado intraindividual, Gadovist® fue comparado con gadoterato de meglumina (ambos a 0,1 mmol/kg) para la visualización de lesiones neoplásicas cerebrales realzadas en 132 pacientes.

La variable principal de eficacia fue la preferencia general, bien de Gadovist® o de gadoterato de meglumina, por la mediana de lectores a ciegas. Se demostró superioridad de Gadovist® por un valor de p de 0,0004. En concreto, se dio preferencia a Gadovist® para 42 pacientes (32%) frente a la preferencia general a gadoterato de meglumina en 16 pacientes (12%). Para 74 pacientes (56%) no hubo ninguna preferencia de un contraste u otro.

Para las variables secundarias, se encontró que la relación lesión-cerebro fue superior con significación estadística para Gadovist® (p<0,0003). El porcentaje de realce fue superior con Gadovist® comparado con gadoterato de meglumina, con una diferencia estadísticamente significativa para la lectura ciega (p<0,0003).

La relación contraste-ruido mostró un valor medio superior con Gadovist® (129) frente a gadoterato de meglumina (98). La diferencia no fue estadísticamente significativa.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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 de 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%.

Seguridad clínica (adultos y pediátrica)

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.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

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).

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Distribución:

Tras su administración intravenosa, el gadobutrol se distribuye rápidamente por el espacio extracelular. La unión a proteínas es despreciable.

La farmacocinética del gadobutrol en humanos es dosis-dependiente. Después de una dosis de hasta 0,4 mmol de gadobutrol/kg p.c., los niveles plasmáticos disminuyen de manera bifásica. Con una dosis de 0,1 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal, se registraron medias de 0,59 mmol de gadobutrol/l de plasma a los 2 minutos después de la inyección y de 0,3 mmol de gadobutrol/l de plasma 60 minutos post-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,

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

después de múltiples administraciones IV de GBCA principalmente lineales. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Biotransformación:

No se detectan metabolitos en plasma ni en orina.

Eliminación:

A las dos horas, más del 50% de la dosis administrada se había eliminado por vía urinaria; a las 12 horas, dicha cantidad fue superior al 90% con una semivida terminal media de 1,8 horas (1,3-2,1 horas), correspondiéndose con la velocidad de eliminación renal. A una dosis de 0,1 mmol de gadobutrol/kg p.c., una media de 100,3 ± 2,6 % de la dosis administrada fue excretada en las 72 h posteriores a dicha administración. En individuos sanos, el aclaramiento renal del gadobutrol es de 1,1 a 1,7 ml min^{-1} kg^{-1} y es, por tanto, comprobable al de la inulina, indicando que el gadobutrol se elimina principalmente por filtración glomerular. Menos del 0,1 % de la dosis se elimina por heces.

Características en poblaciones especiales de pacientes

- Población de edad avanzada (65 años y mayores)

Debido a los cambios fisiológicos en la función renal con la edad, en los voluntarios ancianos sanos de edad avanzada (65 años y mayores) la exposición sistémica aumentó en un 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 sanos de edad avanzada y más jóvenes.

- Población pediátrica

La farmacocinética del gadobutrol en población pediátrica ≤18 años y en adultos es similar (ver sección "*Posología y forma de administración"*.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Se han realizado dos estudios de fase I/III a dosis única en población pediátrica <18 años. La farmacocinética fue evaluada en 130 pacientes pediátricos de 2 a <18 años y en 43 pacientes pediátricos de <2 años (incluyendo neonatos a término).

Se demostró que el perfil farmacocinético (PK) del gadobutrol en niños de todas las edades es similar al de los adultos resultando en valores similares del área bajo la curva (AUC), de la depuración plasmática normalizado de peso corporal (CLtot) y del volumen de distribución (Vss), así como la vida media de eliminación y la velocidad de excreción.

Aproximadamente el 99% (valor medio) de la dosis fue eliminada en orina a las 6 horas (esta información fue obtenido del grupo de edad de 2 a <18 años).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Insuficiencia renal

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

La vida media terminal media se prolongó en 5,8 horas en los pacientes con insuficiencia moderada (80>CL_{CR} < 30 ml/min) y se prolongó hasta 17,6 horas en los pacientes con insuficiencia severa sin diálisis (CL_{CR} < 30 ml/min).

La depuración sérica se redujo hasta 0,49 ml/min/kg en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (80>CL_{CR} <30 ml/min) y a 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 por lo menos el 80% de la dosis administrada en 5 días (ver también las secciones "Posología y método de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En los pacientes que requerían diálisis, el gadobutrol se eliminó casi completamente del suero después de la tercera diálisis.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Los datos de los estudios clínicos no muestran riesgos especiales para el ser humano en base a los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad.

Los estudios de toxicología reproductiva con dosis intravenosas repetidas causaron un retraso del desarrollo embrionario en ratas y conejos y un aumento de la mortalidad embrionaria en ratas, conejos y monos con niveles de dosis de 8 a 16 veces (en base a la superficie corporal) ó 25 a 50 veces (en base al peso corporal) superiores a la dosis diagnóstica en humanos. Se desconoce si estos efectos también pueden ser inducidos por una administración única. Los estudios de toxicidad a dosis única y repetida en ratas neonatales y jóvenes no revelaron ningún hallazgo indicativo de un riesgo específico para el uso en niños de todas las edades incluyendo nonatos a término y lactantes.

Se administró por vía intravenosa gadobutrol radioactivo a ratas lactantes y menos de 0,1 % de la dosis administrada fue transferida a los neonatos a través de la leche.

En ratas, se encontró que la absorción tras la administración oral es muy pequeña y ascendió cerca de 5% sobre la base de la fracción de la dosis excretada en orina.

En estudios preclínicos de seguridad farmacológica cardiovascular, dependiendo de la dosis administrada, se observaron aumentos transitorios de la presión arterial y contractilidad miocardial. Estos efectos no fueron observados en humanos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Gadovist® debe ser administrado solamente por profesionales sanitarios con experiencia en la práctica clínica de RM.

POSOLOGÍA

Adultos

- Indicaciones en el SNC

La dosis recomendada en adultos es de 0,1 mmol por kilogramo de peso corporal (mmol/kg p.c.), equivalente a 0,1 ml/kg p.c. de la solución 1,0 M.

Si persiste una sospecha clínica fundada de la existencia de una lesión a pesar de una RM con contraste sin hallazgos patológicos o cuando la obtención de una información más precisa pueda influir sobre el tratamiento del paciente, puede administrarse una dosis adicional de hasta 0,2 ml/kg p.c. durante los 30 minutos siguientes a la primera inyección.

- Resonancia magnética de cuerpo entero (excepto angiografía):

En general, la administración de 0,1 ml de Gadovist® por kg de peso corporal es suficiente para responder a la pregunta clínica.

- Indicaciones para la ARM con contraste:

Obtención de imágenes de 1 campo de visión (FOV): 7,5 ml para pesos corporales inferiores a 75 kg; 10 ml para pesos corporales iguales o superiores a 75 kg (equivalente a 0,1-0,15 mmol/kg p.c.).

Obtención de imágenes de más de 1 cambio de visión (FOV): 15 ml para pesos corporales inferiores a 75 kg; 20 ml para pesos corporales iguales o superiores a 75 kg (equivalente a 0,2-0,3 mmol/kg p.c.).

Poblaciones especiales de pacientes:

- Población pediátrica

La dosis recomendada en niños de todas las edades (incluyendo neonatos a término) es de 0,1 mmol 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 "Indicaciones".

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Neonatos de hasta 4 semanas y lactantes de hasta 1 año de edad

Debido a la inmadurez de la función renal de los neonatos de hasta 4 semanas y lactantes de hasta 1 año de edad, Gadovist® sólo debe utilizarse en estos pacientes tras una valoración cuidadosa a una dosis no superior a 0,1 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de Gadovist® no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

- Pacientes de edad avanzada (población de 65 años y mayores)

No se considera necesario ajustar la dosis. Debe tenerse precaución en los pacientes de edad avanzada.

- Insuficiencia renal

Gadovist® solamente debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG o tasa de filtración glomerular <30 ml/min/1,73 m^2) y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático tras una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio y si la información diagnostica es imprescindible y no puede obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste. Si es necesario el uso de Gadovist®, la dosis no debe excederse 0,1 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis.

Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de Gadovist® no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Este medicamento es únicamente para administración intravenosa.

La dosis requerida se administra por vía intravenosa como inyección en bolo.

La RM realzada con contraste puede comenzar inmediatamente después (poco después de la inyección, dependiendo de las secuencias de pulsos empleadas y del protocolo de estudio).

Se observa una intensificación óptima de la señal durante el primer paso arterial para la ARM con contraste y durante un periodo de aproximadamente 15 minutos tras la inyección de Gadovist® para las indicaciones del sistema nervioso central (SNC) (el momento depende del tipo de lesión/tejido).

Las secuencias de imagen ponderadas en T_1 son especialmente adecuadas para las exploraciones con contraste.

Siempre que sea posible, la administración intravascular del medio de contraste debe realizarse con el paciente en decúbito. Después de la inyección, el paciente debe permanecer bajo observación durante media hora como mínimo, ya que la experiencia demuestra que la mayoría de las reacciones adversas se producen durante este intervalo de tiempo.

<u>Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento</u>

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Este medicamento está indicado para un solo uso. Este medicamento debe inspeccionarse visualmente antes de ser utilizado.
No debe utilizarse Gadovist® en caso de que se produzca una decoloración severa, se evidencie la aparición de partículas o en caso de que el envase este defectuoso. El medio de contraste que no haya sido utilizado en un examen debe desecharse.
Gadovist® no debe colocarse en la jeringa hasta inmediatamente antes de ser utilizado.
El tapón de goma no debe ser perforado más de una vez.

Si este medicamento está destinado a ser utilizado con un sistema de aplicación automática, la idoneidad de este sistema para el uso deseado ha de ser demostrada por el fabricante del mismo.
Cualquier instrucción adicional de dicho fabricante también debe cumplirse estrictamente.

Conservar a temperaturas que no superen los 25°C.
Una vez abierto el envase: cualquier solución para inyección no utilizada durante el proceso diagnóstico debe ser descartada. La estabilidad en uso química, física y microbiológica ha sido demostrada para un periodo de 24 hs a 20-25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si el producto no es utilizado inmediatamente, el usuario debe ser responsable por la duración y condiciones de almacenamiento previo a su uso.
MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Cuando se inyecta Gadovist® en venas de pequeño calibre existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas tales como enrojecimiento e hinchazón.
Cuando se utilice Gadovist® han de observarse las normas de seguridad habituales en resonancia magnética, especialmente la exclusión de materiales ferromagnético.

- Reacciones de hipersensibilidad

Como ocurre con otros medios de contraste intravenosos, Gadovist® puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad/ anafilácticas o a otras reacciones idiosincrásicas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas, que abarcan hasta reacciones graves incluyendo shock. En general, pacientes con enfermedades cardiovasculares son más susceptibles a consecuencias graves o incluso fatales por reacciones de hipersensibilidad graves.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad puede ser mayor en los siguientes casos:
- reacción previa a medios de contraste
- antecedentes de asma bronquial
- antecedentes de trastornos alérgicos

En pacientes con predisposición alérgica a la decisión de utilizar Gadovist® debe realizarse tras una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo.

La mayoría de estas reacciones ocurren a la media hora tras la administración. Por ello, se recomienda observación del paciente tras el tratamiento.

Es necesario disponer de la medicación adecuada para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, así como preparar la aplicación de medidas de emergencia.

En raras ocasiones se han observado reacciones retardadas (tras horas o varios días).

- Deterioro de la función renal

Antes de la administración de Gadovist®, se recomienda evaluar a todos los pacientes para detectar una posible disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.

Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) asociados a la utilización de algunos agentes de contraste que contenían gadolino en pacientes con fallo renal grave agudo o crónico (TFG o tasa de filtración glomerular <30 ml/minuto/1,73 m^2). Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo especial ya que la incidencia de un fallo renal agudo es elevada en este grupo.

Puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir una FNS con Gadovist®, este solo debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático tras una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio y si la información diagnostica es imprescindible y no puede estar disponible mediante resonancia magnética sin contraste.

La hemodiálisis poco después de la administración de Gadovist® podría ser útil para la eliminación corporal del Gadovist® del cuerpo. No hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FSN en pacientes que no están sometidos a hemodiálisis.

- Neonatos y lactantes

Debido a la inmadurez de la función renal de los neonatos hasta 4 semanas y lactantes hasta 1 año de edad, Gadovist® sólo debe utilizarse en estos pacientes tras una valoración cuidadosa.

- Pacientes con edad avanzada

Dado que la eliminación renal de gadobutrol puede estar reducida en los pacientes de edad avanzada, es especialmente importante evaluar los pacientes de 65 años y mayores para detectar una posible disfunción renal.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- Trastornos convulsivos

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

- Retención de gadolinio

El gadolinio se retiene durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguidas de otros órganos (por ejemplo, cerebro, piel, riñón, hígado y bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más larga en el hueso.

Los GBCA lineales causan más retención que los GBCA macrocíclicos. A dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales como Omniscan (gadodiamida) y Optimark (gadoversetamida) causando una mayor retención que otros agentes lineales [Eovist (gadoxetate disodium), Magnevist (gadopentetate dimeglumine), MultiHance (gadobenate dimeglumine)]. La retención es más baja y similar entre los GBCA macrocíclicos [Dotarem (gadoterato meglumina), Gadavist (gadobutrol), ProHance (gadoteridol)]. No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Se han establecido las consecuencias patológicas y clínicas de la administración y retención de GBCA en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal. Hay informes poco frecuentes de cambios patológicos en la piel en pacientes con función renal normal. Se han informado eventos adversos que involucran sistemas de múltiples órganos en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de gadolinio. Si bien las consecuencias clínicas de la retención de gadolinio no se han establecido en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes pueden estar en mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren dosis múltiples de por vida, pacientes embarazadas, pediátricos y pacientes con afecciones inflamatorias. Tenga en cuenta las características de retención del agente al elegir un gadolinio para estos pacientes. Minimice los estudios de imágenes con gadolinio repetitivos, en particular los estudios muy cercanos cuando sea posible.

- Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis (basado en la cantidad media administrada a una persona de 70 kg), es decir, básicamente "sin sodio".

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

- Embarazo

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Estudios en animales a dosis altas han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración repetida.
Gadovist® no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con gadobutrol.

- Lactancia

Los medios de contraste de gadolino se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas.
En dosis clínicas, no se prevén efectos sobre el lactante debido a la pequeña cantidad excretada en la leche y su escasa absorción intestinal. La continuación o la interrupción de la lactancia 24 horas después de la administración de Gadovist®, quedarán a discreción del médico y de la madre en periodo de lactancia.

- Fertilidad

Estudios en animales no indicaron problemas de fertilidad.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR O UTILIZAR MAQUINARIA

No procede.

REACCIONES ADVERSAS

El perfil global de seguridad de Gadovist® se basa en datos de ensayos clínicos en más de 6.300 pacientes y los estudios poscomercialización.
Las reacciones adversas más frecuentes observadas (≥ 0.5 %) en pacientes que han recibido Gadovist® son cefaleas, náuseas y mareos.
Las reacciones adversas más graves en pacientes que han recibido Gadovist® son paro cardiaco y reacciones anafilácticas (incluyendo paro respiratorio y shock anafiláctico).
Se han observado raramente reacciones alérgicas retardadas (después de horas o días).
La mayoría de los efectos adversos fueron de intensidad leve a moderada.

Lista tabulada de las reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con Gadovist® se exponen en la tabla siguiente. Se clasifican según la clase de órgano o sistema (MedDRA versión 14.1). 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. Los grupos de frecuencia se definen según la convención siguiente: frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10; poco frecuentes: ≥ 1/1,000 a < 1/100; raras: ≥ 1/10,000 a < 1/1,000. Las reacciones adversas al fármaco

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

identificadas sólo durante la vigilancia poscomercialización, 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 poscomercialización en pacientes tratados con Gadovist®

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad / reacción anafiláctica*# (p. ej. shock anafiláctico§*, 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§)	

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Clase de órgano o sistema	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareos Disguesia Parestesia	Pérdida de conocimiento* Convulsiones Parosmia	
Trastornos cardiacos			Taquicardia Palpitaciones	Paro cardiaco*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*		
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómitos	Sequedad de boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Prurito (incluyendo prurito generalizado) Erupción cutánea (incluyendo erupción generalizada, macular, papular, prurítico)		Fibrosis sistémica nefrogénica (NSF)
Trastornos generales y afecciones del punto de administración		Reacción en el lugar de inyección[0] Sensación de calor	Malestar general Sensación de frío	

§ Hipersensibilidad / reacciones anafilactoides identificadas solo durante la vigilancia poscomercialización (frecuencia desconocida)

* se han reportado casos potencialmente mortales y/o mortales

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

[#] Ninguno de los síntomas individuales de las reacciones adversas listadas bajo reacciones de hipersensibilidad/ anafilácticas identificadas en los ensayos clínicos alcanzó una frecuencia mayor a rara (excepto para urticaria).

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

Las reacciones de hipersensibilidad se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con predisposición alérgica.

Se han notificado casos aislados de fibrosis nefrogénica sistématica (FNS) con Gadovist®.

Tras la administración de Gadovist®, se han observado fluctuaciones de los parámetros de la función renal incluyendo aumentos de la creatinina en suero.

Población pediátrica

En base a dos estudios fase I/III a dosis única con 138 sujetos de 2-17 años y 44 sujetos de 0 – 2 años, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños de todas las edades (incluyendo neonatos a término) son consistentes con el perfil de reacciones adversas conocido con adultos. Esto ha sido confirmado en un estudio fase IV incluyendo más de 1.100 pacientes pediátricos y la vigilancia posterior a la comercialización.

SOBREDOSIS

La dosis única máxima diaria estudiada en humanos es 1,5 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal.

Hasta el momento no se han notificado signos de intoxicación debidos a una sobredosis durante su empleo en la práctica clínica.

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

En el caso de sobredosis en pacientes con insuficiencia renal, Gadovist® puede eliminarse por hemodiálisis. Tras 3 sesiones de diálisis se elimina del cuerpo aproximadamente un 98% del agente de contraste. Sin embargo, no hay evidencia que indique que la hemodiálisis es adecuada para la prevención de la fibrosis nefrogénica sistémica (FNS).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo viales por 7.5, 15 y 30 ml.

Conservar a temperaturas que no superen los 25°C.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Elaborado por

BAYER AG - Müllerstrasse 178 – 13353 – Berlín - Alemania

Importado y distribuido por:

BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado: N° 57303

CCDS 20

Fecha última revisión:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-43294735-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 7 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-70406605 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:51:43 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:51:44 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

GADOVIST®

GADOBUTROL

Venta bajo receta | Industria Alemana

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

COMPOSICIÓN

1 ml de inyectable de Gadovist® contiene:

Gadobutrol (equivalentes a 604,72 mg de Gadobutrol)	1,0 mmol
Calcobutrol, sal sódica	0,513 mg
Trometamol	1,211 mg
Ácido Clorhidrico (3,6%)	7,000 mg
Agua para inyectables	693,356 mg

Lea todo el prospecto detenidamente antes de recibir el medicamento.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene más preguntas, consulte a su médico.

Si presenta cualquier efecto secundario, consulte a su médico. Esto incluye los posibles efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

¿Qué contiene el presente prospecto?

1. **¿Qué es Gadovist y para qué se utiliza?**
2. **Lo que necesita saber antes de usar Gadovist**
3. **Cómo usar Gadovist**
4. **Posibles efectos secundarios**
5. **Conservación de Gadovist**
6. **Información adicional**

1. ¿QUÉ ES GADOVIST Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Gadovist es un medio de contraste para la imagen por resonancia magnética (RM) para exploraciones del cerebro, espina dorsal y venas. Gadovist también puede ayudar al médico a detectar abnormalidades del hígado y riñón conocidas o sospechadas (benignas o malignas).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Gadovist puede ser usado para RM de anormalidades en otras regiones del cuerpo.
Facilita la visualización de estructuras anormales o lesiones y ayuda en la diferenciación entre tejido sano y enfermo.
Gadovist es para uso en adultos y niños de todas las edades (incluyendo neonatos a término).

Como funciona Gadovist

La RM es un tipo de imagen para el diagnóstico médico que proporciona radiografías usando el comportamiento de moléculas de agua en tejidos normales y anormales. Esto se lleva a cabo mediante un complejo sistema de imanes y ondas de radio. Se registra en la computadora la actividad y se traslada a imágenes.
Gadovist se suministra como una inyección en las venas. Este medicamento es solamente para uso diagnóstico y sólo debe ser administrado por un profesional de la salud con experiencia en el campo de la práctica clínica de RM.

2. ¿QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR GADOVIST?

No use Gadovist

Si es alérgico (hipersensible) a gadobutrol o a cualquiera de los otros componentes de Gadovist.

Tenga especial cuidado con Gadovist

Hable con su médico antes de recibir Gadovist si:
• Si sufre o ha sufrido de alergia (por ejemplo, fiebre del heno, urticaria) o asma
• Ha tenido alguna reacción previa a los medios de contraste
•Tiene una función renal muy deficiente
• Padece de condiciones del cerebro con convulsiones (ataques) o del sistema nervioso
• Tiene marcapaso o cualquier otro implante o pinzas que contengan hierro en su cuerpo
Su médico decidirá si es posible o no la exploración pretendida.
• Reacciones de tipo alérgico, que ocasionan problemas cardiacos, dificultades respiratorias o reacciones cutáneas, pueden ocurrir con el uso de Gadovist. Pueden presentarse reacciones graves. La mayoría de estas reacciones ocurren en el plazo de media hora de la administración. Por tanto, se recomienda la observación posprocedimiento.
Pueden presentarse reacciones retardadas horas o incluso días después (ver la sección 4 "Posibles efectos adversos").
<u>Riñones o hígado:</u>
Informe a su médico si:
• usted tiene función renal deficiente o
• recientemente se ha sometido o se someterá en un futuro cercano a un trasplante de hígado.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Antes de recibir Gadovist, su médico podrá decidir hacerle un análisis de sangre para verificar si sus riñones funcionan correctamente, especialmente si tiene 65 años o más.

Neonatos e infantes

Como la función renal es inmadura en bebes de más de 4 semanas e infantes de menos de 1 año de edad, Gadovist será únicamente administrado en pacientes luego de una cuidadosa consideración por parte del médico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Informe a su médico antes de tomar cualquier otro medicamento

Embarazo:

Informe a su médico si está o pudiera estar embarazada, pues no se debe utilizar Gadovist durante el embarazo a menos que se considere claramente necesario.

Lactancia:

Informe a su médico si se encuentra en periodo de lactancia o está a punto de comenzar. Su médico discutirá si debe continuar o interrumpir la lactancia por un periodo de 24 hs luego de recibir Gadovist.

Información importante sobre algunos de los componentes de Gadovist

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis (basado en la cantidad media administrada a una persona de 70 kg), es decir, básicamente "sin sodio".

3. ¿CÓMO UTILIZAR GADOVIST?

Gadovist se inyecta por un profesional sanitario mediante una aguja en una vena. Su exploración de RM puede empezar inmediatamente.

Luego de la inyección deberá ser observado por al menos 30 minutos.

La dosis de Gadovist que es adecuada para usted dependerá de su peso corporal y de la región de la exploración:

En adultos, una única inyección de 0,1 mililitros de Gadovist por kg de peso corporal es generalmente suficiente (esto significa que para una persona que pesa 70 kg, la dosis sería de 7 mililitros). Se puede administrar como máximo una cantidad total de 0,3 mililitros de Gadovist por kg de peso corporal.

El uso de Gadovist no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal severa y en pacientes que recientemente hayan tenido o esperan tener un transplante de hígado. Sin embargo, si su uso es requerido, usted solo recibirá una dosis de Gadovist durante el escaneo y no deberá recibir una segunda inyección por al menos 7 días.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

En niños de todas las edades incluyendo neonatos a término se recomienda para todas las exploraciones una inyección única de 0,1 mililitros de Gadovist por kg de peso corporal (ver la sección ¿Qué es Gadovist y para qué se utiliza?).
Como la función renal es inmadura en bebes de hasta 4 semanas de edad e infantes hasta 1 año, Gadovist sólo deberá usarse en estos pacientes luego de una cuidadosa valoración por el médico. Los neonatos e infantes sólo deberán recibir una dosis de Gadovist durante el escaneo y no deberá recibir una segunda inyección por al menos 7 días.

Pacientes de edad avanzada
No es necesario un ajuste de dosis si usted tiene 65 años o más, pero deberá corroborar que sus riñones funcionan bien con un análisis de sangre.

Si recibe más Gadovist del que debiera
Si recibe más Gadovist del que debiera, el médico tratará los síntomas resultantes y podrá usar la diálisis de riñón para remover el Gadovist de su cuerpo
No hay evidencia que sugiera que esto puede prevenir el desarrollo de Fibrosis Sistémica Nefrogénica y no debe usarse como tratamiento para esa condición. En algunos casos su corazón se contralará.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o radiólogo.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Gadovist puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.
La mayoría de los efectos adversos son de leves a moderados.

Los efectos adversos más serios (que en algunos casos han sido mortales o potencialmente mortales) son:
• Paro cardiaco (el corazón deja de latir), reacciones anafilactoides severas (de tipo alérgico)

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Además de los siguientes efectos adversos potencialmente mortales o mortales, se han observado en algunos casos:
• Disnea (falta de aliento) y desmayos.

En casos raros pueden presentarse reacciones de tipo alérgico, incluyendo reacciones severas que pueden necesitar la intervención médica inmediata.
Si tiene:

- hinchazón de la cara, labios, lengua o la garganta
- tos o estornudos
- dificultad para respirar
- picor
- goteo de nariz
- urticaria (salpullido como el que causa la ortiga)

Informe inmediatamente al personal del departamento de RM. Pueden ser los primeros signos de que está ocurriendo una reacción severa. Puede ser necesario interrumpir la exploración y puede necesitar tratamiento adicional.
Se han observado en casos raros reacciones de tipo alérgico retardadas, desde unas horas a varios días después de la administración de Gadovist. Si esto le sucediera a usted, informe a su médico o radiólogo.

Los efectos adversos más frecuentemente observados en pacientes que reciben Gadovist (pueden afectar a 5 o más de cada 1,000 pacientes) son dolor de cabeza, náuseas (ganas de vomitar) y mareos.

A continuación se indican los posibles efectos adversos en función de su frecuencia.
Frecuentes (pueden afectar a hasta 1 persona de cada 10)

- dolor de cabeza
- náuseas (ganas de vomitar)

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta 1 persona de cada 100)
• Reacciones de tipo alérgico (hipersensibilidad/ anafilactoides)

- hipotensión (presión arterial baja)
- urticaria (ronchas)
- hinchazón de cara
- hinchazón de párpados
- rubor

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

La frecuencia de las siguientes reacciones de tipo alérgico es desconocida:

- choque anafilactoide (reacción intensa de tipo alérgico)
- colapso circulatorio
- paro respiratorio
- edema pulmonar (liquido en los pulmones)
- broncoespasmos (dificultad respiratoria)
- cianosis (color azulado en los labios)
- hinchazón de la boca y/o garganta
- hipertensión (presión arterial elevada)
- dolor torácico
- angioedema (hinchazón de la cara, garganta, boca, labios o lengua)
- conjuntivitis
- hiperhidrosis (sudoración excesiva)
- tos
- estornudos
- sensación de quemazón
- palidez (piel pálida)

- mareos, disgeusia (alteración del sentido del gusto), parestesia (hormigueo)
- disnea (dificultad para respirar)
- vómitos
- eritema (enrojecimiento de la piel)
- prurito (incluyendo prurito generalizado) (picazón)
- erupción cutánea (incluyendo erupción generalizada, erupción macular (manchas planas y pequeñas de color rojo), erupción papular (lesiones pequeñas, sobreelevadas, circunscritas), erupción prurítica (erupción cutánea con picor))
- varios tipos de reacciones en el lugar de inyección (p. ej., pérdidas hacia el tejido circundante, quemazón, frío, calor, enrojecimiento, erupción, dolor o moratones)
- sensación de calor

Raros (pueden afectar a hasta 1 persona de cada 1000)

- pérdida de conocimiento (desmayo)
- convulsiones
- parosmia (alteración del sentido del olfato)
- taquicardia (latido cardiaco rápido)
- palpitaciones

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

- sequedad de boca
- malestar (sensación general de no sentirse bien)
- sensación de frío

Frecuencia desconocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
- paro cardiaco (el corazón deja de latir)
- fibrosis sistémica nefrogénica (NSF) (una enfermedad que implica principalmente un engrosamiento de la piel y tejidos conectivos. La NSF puede causar inmovilidad severa de las articulaciones, debilidad muscular o puede afectar la función normal de los órganos internos, lo que puede ser potencialmente mortal (ver la sección "Lo que debe saber antes de usar Gadovist"))

Se han observado variaciones en los análisis de sangre de la función renal (por ejemplo, incremento de la creatinina del suero) tras la administración de Gadovist®.

Si usted presenta cualquiera de los efectos adversos, informe a su médico o radiólogo. Esto incluye cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto.

5. CONSERVARCIÓN DE GADOVIST

Conserve este medicamento fuera del alcance de los niños. Después de que se haya abierto el vial Gadovist se mantiene estable durante 24 horas de 20 a 25 °C y tiene que desecharse después.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Gadovist

El principio activo es gadobutrol

Cada mililitro de solución inyectable contiene 1.0 mmol de gadobutrol (equivalentes a 604.72 mg de gadobutrol)

Los demás componentes son ácido clorhídrico 1N, calcobutrol sódico, trometamol y agua para inyectables.

Instrucciones de uso y manipulación

Inspección visual

Este medicamento debe ser inspeccionado visualmente antes de ser utilizado. Gadovist se suministra como solución transparente, de incolora a amarillo pálido. No use Gadovist si observa cambios de coloración importantes, aparición de partículas o un envase defectuoso.

Viales

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

Extraiga Gadovist en la jeringa solo inmediatamente antes del uso.
Nunca perfore el tapón de caucho más de una vez.
Deseche cualquier solución de medio de contraste no usada en una exploración.
Conservar a temperaturas que no superen los 25°C.
Una vez abierto el envase: cualquier solución para inyección no utilizada durante el proceso diagnóstico debe ser descartada. La estabilidad en uso química, física y microbiológica ha sido demostrada para un periodo de 24 hs a 20-25°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si el producto no es utilizado inmediatamente, el usuario debe ser responsable por la duración y condiciones de almacenamiento previo a su uso.
MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar este medicamento luego de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES
Envase conteniendo viales por 7.5, 15 y 30 ml.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT. http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.
Elaborado por
BAYER AG - Müllerstrasse 178 – 13353 – Berlín - Alemania
Importado y distribuido por:
BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652-(B1605EHD), Munro, Buenos Aires.
Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado: N° 57303

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-43295064-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 7 de Julio de 2020

Referencia: EX-2019-70406605 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:51:29 -03:00

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.07 09:52:43 -03:00