



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

ACIDO GADOXETICO DISODICO

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVASCULAR

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Medio de contraste paramagnético.

**Código ATC:** V08CA10.

### 3.1. Farmacodinamia

Ácido gadoxético disódico es un medio de contraste paramagnético para la obtención de imágenes por resonancia magnética.

El efecto intensificador del contraste se debe al gadoxetato (Gd EOB DTPA), complejo iónico formado por gadolinio (III) y el ligando ácido etoxibencil-dietilentriamin-pentaacético (EOB-DTPA).

Cuando se utilizan las secuencias de imágenes ponderadas en T1 en la resonancia magnética de protones, el acortamiento del tiempo de relajación espín-red (spin-lattice relaxation time) de los núcleos atómicos excitados inducido por el gadolinio produce un aumento de la intensidad de la señal y, en consecuencia, un aumento del contraste de la imagen de ciertos tejidos.

#### Efectos farmacodinámicos

El gadoxetato de sodio produce una clara reducción de los tiempos de relajación incluso a concentraciones bajas. A pH 7, una fuerza de campo magnético de 0,47 T y 40 °C de relaxividad ( $r_1$ ), determinada a partir de la influencia del tiempo de relajación espín-red ( $T_1$ ) de los protones en el plasma, es de aproximadamente 8,18 L/mmol/seg y la relaxividad ( $r_2$ ), determinada a partir de la influencia en el tiempo de relajación espín-espín ( $T_2$ ), es de aproximadamente 8,56 L/mmol/seg. A 1,5 T y 37 °C las relaxividades relativas en plasma son  $r_1 = 6,9$  L/mmol/seg y  $r_2 = 8,7$  L/mmol/seg. La relaxividad muestra una dependencia ligeramente inversa en la fuerza del campo magnético.

El EOB-DTPA forma un complejo estable con el ion de gadolinio paramagnético con una estabilidad termodinámica sumamente elevada ( $\log K_{GdL} = 23,46$ ). El Gd-EOB-

# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

DTPA es un compuesto hidrófilo sumamente soluble en agua con un coeficiente de partición entre n-butanol y tampón a pH 7,6 de aproximadamente 0,011. Debido a su parte lipofílica etoxibencil, el gadoxetato de disodio muestra un mecanismo de acción bifásico: primero, distribución en el espacio extracelular después de una inyección en bolo y a continuación una captación selectiva por parte de los hepatocitos. La relaxividad  $r_1$  en el tejido hepático es 16,6 L/mmol/seg (a 0,47 T) dando como resultado una intensidad de señal aumentada del tejido hepático. A continuación, el gadoxetato de disodio es excretado en la bilis.

## 3.2. Farmacocinética

### Distribución

Después de la administración intravenosa, el perfil de concentración y tiempo del Gd-EOB-DTPA se caracterizó por una disminución biexponencial.

El Gd-EOB-DTPA se distribuye en el espacio extracelular (volumen de distribución en situación de equilibrio es aproximadamente de 0,21 L/kg).

La sustancia sólo presenta una mínima unión a las proteínas (inferior al 10%).

El compuesto atraviesa la barrera placentaria sólo en un grado mínimo.

El gadoxetato de sodio es un agente de contraste con gadolinio (GdCAs) lineal. Los estudios han mostrado que, tras la administración de GdCAs el gadolinio se acumula en el organismo. Esto incluye acumulación en el cerebro y en otros órganos y tejidos. Con los GdCAs lineales, este acúmulo puede causar aumentos en la intensidad de la señal ponderada en T1 en el cerebro dependiente de la dosis, especialmente en el núcleo dentado, el globo pálido y el tálamo. Tanto los incrementos en la intensidad de la señal como los datos pre-clínicos indican que se libera gadolinio de los GdCAs lineales.

### Biotransformación

El gadoxetato de disodio no se metaboliza.

### Eliminación

El Gd-EOB-DTPA se elimina en igual proporción por las vías renal y hepatobiliar. La semivida del Gd-EOB-DTPA fue aproximadamente de 1,0 hora. La farmacocinética fue lineal hasta la dosis de 0,4 mL/kg (100  $\mu$ mol/kg).

Se registró un aclaramiento sérico total (Cl<sub>tot</sub>) de aproximadamente 250 mL/min, mientras que el aclaramiento renal (Cl<sub>r</sub>) es aproximadamente de 120 mL/min.

### Insuficiencia renal y/o hepática

En los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, se ha observado un aumento leve a moderado de la concentración plasmática, de la semivida y de la excreción urinaria, así como una disminución de la excreción hepatobiliar respecto de los sujetos con función hepática normal. Sin embargo, no se han observado diferencias clínicamente relevantes en el realce de la señal hepática.

## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En los pacientes con insuficiencia hepática grave, especialmente en aquellos pacientes con concentraciones séricas de bilirrubina anormalmente elevadas ( $> 3$  mg/dL), el AUC fue incrementado a  $259 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  en comparación con  $160 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$  en el grupo control. La vida media de eliminación aumentó a  $2,6$  h en comparación con  $1,8$  h en el grupo control. La excreción hepatobiliar disminuyó sustancialmente a  $5,7\%$  de la dosis administrada y el realce de la señal en el hígado se encuentra reducido en estos pacientes.

En los pacientes con insuficiencia renal terminal el área bajo la curva (AUC) se eleva 6 veces, aproximadamente a  $903 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ , y la vida media terminal se prolonga aproximadamente a  $20$  h. La hemodiálisis aumentó el aclaramiento del gadoxetato de disodio. En una sesión normal de diálisis de aproximadamente 3 horas de duración, cerca del  $30\%$  del gadoxetato de disodio se eliminó mediante la hemodiálisis empezando 1 hora después de la inyección. Además del aclaramiento por hemodiálisis, una fracción significativa de la dosis administrada de gadoxetato se excretó vía biliar en estos pacientes como lo muestra una recuperación media del  $50\%$  en las heces en los 4 días (media  $24,6$  a  $74,0\%$ ,  $n=6$  pacientes).

### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

De acuerdo con los cambios fisiológicos de la función renal con la edad, el aclaramiento plasmático de gadoxetato de disodio se redujo de  $210$  mL/min en sujetos jóvenes a  $163$  mL/min en sujetos de edad avanzada de 65 años o más. La vida media terminal y la exposición sistémica fueron más elevadas en los pacientes de edad avanzada ( $2,3$  horas y  $197 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ , comparado a  $1,6$  horas y  $153 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ , respectivamente). La excreción renal fue completa después de  $24$  h en todos los sujetos sin diferencia entre sujetos sanos jóvenes y de edad avanzada.

### **3.3. Información preclínica sobre seguridad**

Los datos preclínicos sobre seguridad no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre toxicidad aguda y subcrónica, genotoxicidad y potencial de sensibilidad por contacto.

#### **Seguridad cardíaca**

En perros concientes telemetrados se observó una prolongación pequeña y transitoria del intervalo QT a la dosis más alta estudiada de  $0,5$  mmol/kg, la cual equivale a 20 veces la dosis a administrar en el ser humano. A concentraciones altas, el Gd-EOB-DTPA bloquea los canales HERG y prolonga la duración del potencial de acción en los músculos papilares aislados de cobayas. Esto indica la posibilidad de que el ácido gadoxético disódico pueda inducir una prolongación del intervalo QT en caso de sobredosis.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No se han observado hallazgos en otros sistemas corporales en estudios de seguridad farmacológica.

## **Toxicidad para la reproducción y lactancia**

En un estudio de embriotoxicidad realizado con conejos, se observó un aumento del número de pérdidas post-implantación y un aumento de la tasa de abortos después de la administración repetida de 2,0 mmol/kg de Gd-EOB-DTPA, que representa 25,9 veces (en base al área de superficie corporal) o una dosis aproximadamente 80 veces mayor (en base al peso corporal) que la dosis recomendada en humanos. En ratas lactantes, menos del 0,5% de la dosis administrada intravenosamente (0,1 mmol/kg) de gadoxetato marcado radioactivamente fue excretado en la leche materna. La absorción después de la administración oral en ratas fue muy baja, del 0,4%.

Los estudios de toxicidad por dosis única y repetida en ratas recién nacidas y ratas jóvenes no difirieron cualitativamente de los observados en ratas adultas, aunque las ratas jóvenes son más sensibles.

## **Tolerancia local**

Sólo se observaron reacciones de intolerancia local tras la administración intramuscular de Gd-EOB-DTPA.

## **Carcinogenicidad**

No se realizaron estudios de carcinogenicidad.

## **4. INDICACIONES**

Medio de contraste de uso intravascular para el realce de las imágenes de resonancia magnética de lesiones hepáticas.

## **5. POSOLOGIA**

### **5.1. Dosis**

#### **Adultos**

0,1 mL/kg de peso corporal (equivalente a 0,25  $\mu$ mol/kg de peso corporal).

### **5.2. Dosis máxima**

La dosis señalada. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en poblaciones especiales

#### **Insuficiencia renal**

Debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG o tasa de filtración glomerular  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) y en pacientes en el periodo peri-operatorio de un trasplante hepático, a no ser que la información diagnóstica sea imprescindible y no pueda obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste. Si el uso de ácido gadoxético disódico no puede evitarse, la dosis no debe exceder  $0,025 \text{ mmol/kg}$  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 ácido gadoxético disódico no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

#### **Insuficiencia hepática**

No es necesario realizar un ajuste de la dosis.

#### **Edad avanzada ( $\geq 65$ años)**

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

#### **Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ácido gadoxético disódico en pacientes menores de 18 años.

### 5.4. Modo de empleo o forma de administración

El producto debe administrarse sin diluir, como inyección en bolo intravenoso, a una velocidad de flujo de aproximadamente  $2 \text{ mL/seg}$ , a través de una aguja de gran calibre (calibre de 18 a 20) o un catéter permanente. Después de la inyección del medio de contraste, la cánula intravenosa debe purgarse con solución salina fisiológica.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Trastornos del sistema inmunológico**

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides (p. ej. shock<sup>1</sup>, hipotensión, edema faringolaríngeo, urticaria, edema facial, rinitis, conjuntivitis, dolor abdominal, hipoestesia, estornudos, tos, palidez).

## **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Vértigo, mareos, disgeusia, parestesia, parosmia.

Raras: Temblor, acatisia.

Frecuencia no conocida: Agitación.

## **Trastornos cardíacos**

Raras: Bloqueo de rama, palpitaciones.

Frecuencia no conocida: Taquicardia.

## **Trastornos vasculares**

Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial, rubefacción.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Poco frecuentes: Trastornos respiratorios (disnea<sup>1</sup>, distrés respiratorio).

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Náuseas.

Poco frecuentes: Vómitos, sequedad de boca.

Raras: Molestias en la boca, hipersecreción salivar.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: Exantema, prurito<sup>2</sup>.

Raras: Exantema maculopapular, hiperhidrosis.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes: Lumbalgia.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Dolor torácico, reacciones en el lugar de inyección (diferentes tipos)<sup>3</sup>, sensación de calor, escalofríos, fatiga, sensibilidad anormal.

Raras: Incomodidad, malestar.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- <sup>1</sup> Se han notificado casos fatales o que han puesto en peligro la vida. Estas notificaciones se obtuvieron a partir de experiencia postcomercialización.
- <sup>2</sup> Prurito (prurito generalizado, prurito ocular).
- <sup>3</sup> Reacciones en el lugar de inyección (diferentes tipos) incluye los siguientes términos: Extravasación en el lugar de inyección, sensación de calor en el lugar de inyección, sensación de frío en el lugar de inyección, irritación en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)”.

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Como el transporte del gadoxetato al hígado puede ser mediado por los transportadores OATP (Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos), no se puede excluir que los inhibidores potentes del OATP puedan causar interacciones medicamentosas reduciendo el efecto de contraste hepático. Sin embargo, no se han presentado estudios clínicos que avalen esta teoría.

Un estudio de interacciones llevado a cabo en sujetos sanos demostró que la coadministración de la eritromicina no afectó a la eficacia y farmacocinética de ácido gadoxético disódico. No se llevaron a cabo estudios adicionales de interacciones clínicas con otros medicamentos.

Interferencia a causa de las concentraciones altas de bilirrubina o ferritina en los pacientes.

Las concentraciones altas de bilirrubina o ferritina pueden reducir el efecto de contraste hepático de ácido gadoxético disódico.

### 7.2. Interferencia con otras pruebas diagnósticas

La determinación de la concentración sérica de hierro por métodos complejométricos (p. ej. el método de formación de complejos de la ferrocina) puede provocar valores falsos hasta las 24 horas posteriores a la exploración realizada con ácido gadoxético disódico, debido al agente formador de complejos libre contenido en la solución del medio de contraste.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Se deben tener en cuenta las precauciones de seguridad habituales para los procedimientos de resonancia magnética, por ejemplo, la exclusión de marcapasos cardíacos e implantes ferromagnéticos. Los procedimientos diagnósticos que implican la utilización de medios de contraste deben realizarse bajo la supervisión de un médico con la formación y conocimientos necesarios del procedimiento a realizar. Después de la inyección se debe mantener al paciente en observación durante al menos 30 minutos, ya que la experiencia con los medios de contraste indica que la mayoría de las reacciones adversas se producen dentro de dicho periodo.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

Antes de la administración de ácido gadoxético disódico, 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 medios de contraste de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG o tasa de filtración glomerular  $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ). 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 ácido gadoxético disódico, éste debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático a no ser que la información diagnóstica sea imprescindible y no puede obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste.

La hemodiálisis poco después de la administración de ácido gadoxético disódico puede resultar útil para la eliminación corporal de ácido gadoxético disódico. No hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FNS en pacientes que no están sometidos a hemodiálisis.

#### **Pacientes de edad avanzada**

Dado que la eliminación renal del gadoxetato puede estar reducida en los pacientes de edad avanzada, es especialmente importante evaluar a los pacientes de 65 años o más para detectar una posible disfunción renal.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Pacientes con alteraciones cardiacas**

Se debe tener precaución cuando se administre ácido gadoxético disódico a pacientes con alteraciones cardiacas graves ya que hasta el momento la información disponible es limitada.

Ácido gadoxético disódico no debe ser utilizado en pacientes con una hipopotasemia no corregida.

Ácido gadoxético disódico debe ser utilizado con especial cuidado en pacientes con un síndrome del QT largo congénito conocido o historia familiar de síndrome del QT largo congénito con arritmias previas conocidas tras la administración de fármacos que prolongan la repolarización cardiaca que en ese momento están tomando fármacos que prolongan la repolarización cardiaca, como los antiarrítmicos de clase III, (p.ej., amiodarona y sotalol).

Ácido gadoxético disódico puede causar una prolongación transitoria del intervalo QT en algunos pacientes.

## **Hipersensibilidad**

Las reacciones de tipo alérgico, incluido el shock anafiláctico, son acontecimientos que raramente se producen después de la administración de medios de contraste para RM que contienen gadolinio. La mayoría de estas reacciones se producen en la primera media hora tras la administración del medio de contraste. Sin embargo, como sucede con otros medios de contraste de esta clase, en raras ocasiones se pueden producir reacciones retardadas tras horas o días. Es necesario disponer de la medicación adecuada para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad, así como preparar la aplicación de medidas de emergencia.

El riesgo de reacciones de hipersensibilidad es mayor en los siguientes casos:

- Reacción previa a medios de contraste.
- Antecedentes de asma bronquial.
- Antecedentes de trastornos alérgicos.

En pacientes con predisposición alérgica (especialmente aquellos con historia previa de algunas de las condiciones mencionadas anteriormente) la decisión de utilizar ácido gadoxético disódico debe realizarse tras una evaluación cuidadosa de la relación beneficio/riesgo.

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser más intensas en los pacientes en tratamiento con betabloqueantes, especialmente en aquellos que padecen asma bronquial. Debe tenerse en cuenta que los pacientes tratados con betabloqueantes pueden ser refractarios al tratamiento estándar de las reacciones de hipersensibilidad con beta-agonistas.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En caso de observarse reacciones de hipersensibilidad debe suspenderse de inmediato la administración del medio de contraste.

## **Intolerancia local**

La administración intramuscular puede producir reacciones de intolerancia local, incluyendo necrosis focal y, por lo tanto, debe evitarse terminantemente.

## **Acumulación en el organismo**

Tras la administración intravenosa, el gadolinio del gadoxetato de disodio puede acumularse en el cerebro y otros tejidos corporales (huesos, hígado, riñones, piel) y causar aumentos de la intensidad de la señal ponderada en T1 en el cerebro, especialmente en el núcleo dentado, el globo pálido y el tálamo. Estos aumentos son dependientes de la dosis y se desconocen las consecuencias clínicas. En aquellos pacientes que requieren exploraciones repetidas, deberán valorarse las posibles ventajas diagnósticas de utilizar gadoxetato de disodio frente al potencial depósito de gadolinio en el cerebro y otros tejidos.

El ácido gadoxético disódico únicamente se debe administrar para imágenes de hígado, a dosis bajas, cuando los agentes de contraste basados en gadolinio macrocíclicos no sean apropiados.

Se recomienda a los profesionales de la salud considerar el uso de agentes de contraste basados en gadolinio en aquellos casos en los que sea necesario, utilizar la menor dosis efectiva, evaluar individualmente en pacientes el beneficio vs el riesgo potencial de usar estos agentes de contraste en los que sea necesario su administración repetida.

## **8.2. Embarazo**

No existen datos sobre la utilización del gadoxetato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales a dosis altas han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración repetida.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que, a criterio médico, el balance beneficio/riesgo sea favorable.

## **8.3. Lactancia**

Los medios de contraste de gadolinio 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.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 8.4. Fertilidad

Los estudios realizados con animales no indican alteración de la fertilidad.

## 8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El ácido gadoxético disódico no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Pacientes con hipopotasemia no corregida.

## 10. SOBREDOSIS

No se ha informado de casos de sobredosis y no se ha caracterizado ningún síntoma. Dosis únicas de ácido gadoxético disódico altas de hasta 0,4 mL/kg (0,1 mmol/kg) de peso corporal fueron bien toleradas.

En ensayos clínicos con un número limitado de pacientes se probó una dosis de 2,0 mL/kg de peso corporal (0,5 mmol/kg) y se observó que en estos pacientes se produjeron acontecimientos adversos con mayor frecuencia, pero no se observaron reacciones adversas nuevas.

### 10.1. Tratamiento

En caso de administración de una sobredosis accidentalmente, se debe realizar una observación minuciosa del paciente incluyendo monitorización cardíaca. En estos casos es posible que se produzca una prolongación del intervalo QT.

El ácido gadoxético disódico puede eliminarse mediante hemodiálisis. Sin embargo, no hay evidencia que indique que la hemodiálisis es adecuada para la prevención de la fibrosis nefrogénica sistémica (FNS).

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

### USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravascular.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2020