



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

GADOBUTROL

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Medios de contraste para imágenes por resonancia magnética. Medios de contraste paramagnéticos.

Código ATC: V08CA09.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Gadobutrol, es un complejo no iónico compuesto de gadolinio trivalente [gadolinio (III)] y el ligando macrocíclico ácido dihidroxi-hidroximetil propil tetra azaciclododecano-triacético (butrol), que produce un efecto intensificador del contraste.

Efectos farmacodinámicos

A las dosis empleadas en la práctica clínica, gadobutrol produce un acortamiento de los tiempos de relajación de los protones del agua tisular. A 0,47 T (20 MHz), pH 7 y 40°C el efecto paramagnético (relaxividad), determinado por la influencia sobre los tiempos de relajación espín-red (T1; spin-lattice relaxation time) medido en plasma y espín-espín (T2; spin-spin relaxation time), es de aproximadamente 5,6 y 6,5 l/mmol-1/seg-1, respectivamente. Dentro del rango de 0,47 a 2,0 Tesla, la relaxividad sólo depende ligeramente de la intensidad del campo magnético empleado.

A altas concentraciones de gadobutrol en el tejido local, el efecto T2 da lugar a una disminución en la intensidad de la señal.

3.2. Farmacocinética

Distribución

Tras su administración intravenosa, el gadobutrol se distribuye rápidamente por el espacio extracelular. La unión a proteínas plasmáticas es despreciable. La farmacocinética del gadobutrol en el ser humano es dosis dependiente.

Después de una dosis de 0,4 mmol de gadobutrol/kg de peso corporal (pc), los niveles plasmáticos disminuyeron de manera bifásica. Con una dosis de 0,1 mmol de gadobutrol/kg pc, 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 a los 60 minutos de la misma.

Biotransformación

No se detectan metabolitos en plasma ni en orina.

Eliminación

A las 2 horas, más del 50% de la dosis administrada es eliminada por vía urinaria; a las 12 horas, dicha cantidad es superior al 90% con una vida media terminal promedio 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 peso corporal, una media de $100,3 \pm 2,6\%$ de la dosis administrada fue excretada en las 72 h posteriores a la 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, comparable 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.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, la vida media plasmática del gadobutrol se prolonga debido a la baja filtración glomerular.

La vida media terminal se prolongó en 5,8 horas en pacientes con insuficiencia renal moderada ($80 > \text{CLCR} > 30 \text{ mL/min}$) y se alargó hasta 17,6 horas en pacientes con insuficiencia renal grave que no se encontraban en diálisis ($\text{CLCR} < 30 \text{ mL/min}$). El aclaramiento plasmático se redujo a 0,49 mL/min/Kg en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada ($80 > \text{CLCR} > 30 \text{ mL/min}$) y a 0,16 mL/min/Kg en pacientes con insuficiencia renal grave que no se encontraban en diálisis ($\text{CLCR} < 30 \text{ mL/min}$). Se observó una completa recuperación en la orina dentro de las 72 horas en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave, al menos el 80% de la dosis administrada fue recuperada en la orina dentro de los 5 días. En pacientes que requieren diálisis, gadobutrol fue removido casi completamente del suero después de la tercera diálisis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Debido a cambios fisiológicos con la edad, en la función renal, en los voluntarios sanos de edad avanzada (65 años y mayores) la exposición sistémica se incrementó en un 33% (hombres) y 54% (mujeres) y la vida media terminal de aproximadamente 33% (hombres) y 58% (mujeres). El aclaramiento plasmático se reduce aproximadamente un 25% (hombres) y 35% (mujeres), respectivamente. La recuperación de la dosis administrada en orina fue completa después de 24 horas en todos los voluntarios y no se encontró diferencia entre voluntarios sanos de edad avanzada y más jóvenes.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

La farmacocinética del gadobutrol en población pediátrica < 18 años y en adultos es similar.

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), del aclaramiento plasmático normalizado de peso corporal (CL_{tot}) y del volumen de distribución (V_{ss}), así como la vida media de eliminación y la velocidad de excreción.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los datos de los estudios clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Los estudios de toxicidad de tratamientos intravenosos repetidos para la reproducción causaron un retraso del desarrollo embrionario en ratas y conejos y aumento de la mortalidad embrionaria en ratas, conejos y monos con niveles de dosis de 8 a 16 (basados en área de superficie corporal) o entre 25 y 50 veces superiores a la dosis diagnóstica en humanos. Se desconoce si la administración única también puede inducir estos efectos. 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 neonatos 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 del miocardio. Estos efectos no fueron observados en humanos.

4. INDICACIONES

Medio de contraste para imágenes por resonancia magnética craneal y espinal.

Medio de contraste para imágenes de resonancia magnética de otras regiones corporales: hígado y riñones.

Medio de contraste en la angiografía por resonancia magnética (ARM).

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

0,1 mmol/Kg de peso corporal a 0,3 mmol/Kg de peso corporal según el estudio y evaluación a realizar.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

Gadobutrol solamente debe utilizarse 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 perioperatorio de un trasplante hepático, tras una valoración cuidadosa del beneficio/riesgo y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste.

Si es necesario el uso de gadobutrol, la dosis no debe exceder $0,1 \text{ mmol/kg}$ 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 gadobutrol no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Gadobutrol no ha sido autorizado para su uso en niños.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. La dosis requerida se administra por vía intravenosa como inyección en bolo. La RM con contraste puede comenzar inmediatamente o poco después de la inyección, dependiendo de las secuencias de pulsos empleadas y del protocolo de estudio.

Se observa un realce óptimo 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 gadobutrol para las indicaciones del sistema nervioso central (SNC) (el momento depende del tipo de lesión/tejido).

Las secuencias de imagen ponderadas en T1 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.

Este medicamento está indicado para un solo uso.

Este medicamento debe inspeccionarse visualmente antes de ser utilizado.

No debe utilizarse gadobutrol en caso de que se produzca una decoloración severa, se evidencie la aparición de partículas o en caso de que el envase esté defectuoso.

La administración de los medios de contraste debe ser realizada por personal cualificado con los procedimientos y equipos apropiados.

Todas las inyecciones que conlleven medios de contraste deben realizarse bajo condiciones de esterilidad.

Deben seguirse las instrucciones de los fabricantes de los dispositivos.

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 ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad/reacción anafilactoide ^{1,2} (ej. shock anafilactoide ^{2,1}, colapso circulatorio ^{2,1}, parada respiratoria ^{2,1}, edema pulmonar ^{2,1}, broncoespasmo ², cianosis ², inflamación orofaríngea ^{2,1}, edema laríngeo ², hipotensión ¹, aumento de la presión arterial ², dolor torácico ², urticaria, edema facial, angioedema ², conjuntivitis ², edema palpebral, rubor, hiperhidrosis ², tos², estornudos², sensación de quemazón ², palidez ²).

Raras: Reacción anafiláctica, choque anafiláctico.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareo, disgeusia, parestesia.

Raras: Pérdida de conciencia¹, convulsiones, parosmia.

Trastornos cardiacos

Raras: Taquicardia, palpitaciones.

Frecuencia no conocida: Paro cardíaco¹.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: Vasodilatación.

Raras: Rubor, hipotensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Disnea ¹.

Raras: Tos, estornudos, broncoespasmo, cianosis.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas.

Poco frecuentes: Vómitos.

Raras: Xerostomía (sequedad de boca).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Eritema, prurito (incluido prurito generalizado), rash (incluyendo rash generalizado, macular, papular, rash prurítico).

Raras: Urticaria, exantema, eritema facial, hiperhidrosis.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Fibrosis nefrogénica sistémica (FNS).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Reacción en el sitio de inyección, dolor, sensación de calor.

Raras: Malestar general, sensación de frío.

- 1) Se han notificado consecuencias que ponen en peligro la vida y/o fatales de esta reacción adversa.
- 2) Ninguno de los síntomas individuales de las reacciones adversas listadas bajo reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides identificadas en los ensayos clínicos alcanzó una frecuencia mayor a rara (excepto para urticaria).
- 3) Reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides identificadas únicamente durante estudios post-comercialización (frecuencia no conocida).
- 4) Reacciones en el lugar de inyección (diferentes clases) incluyen los siguientes términos: Extravasación en el lugar de inyección, quemazón en el lugar de inyección, frío en el lugar de inyección, calor en el lugar de inyección, eritema o rash en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, hematoma 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".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Hipokalemiantes (agonistas beta-adrenérgicos, Anfotericina B, corticoides, diuréticos no ahorradores de potasio, laxantes, tetracosáctido). La hipopotasemia podría incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QT y la aparición de arritmias cardíacas ventriculares graves como la *torsade de pointes*. Se aconseja extremar las precauciones en estos pacientes, controlando la kalemia y corrigiéndola en caso de hipopotasemia.

Prolongadores del intervalo QT (adenosina, antagonistas 5-HT₃, antiarrítmicos de clase Ia y III, antidepresivos a altas dosis, ciertos antihistamínicos H₁, antipalúdicos, trióxido de arsénico, formoterol, ivabradina, levacetilmetadol, levosimendan, macrólidos, neurolépticos, pentamidina, algunas fluoroquinolonas, dasatinib, sunitinib, suxametonio, tacrolímús, vardenafilo). Gadobutrol podría favorecer a altas dosis la aparición de arritmias cardíacas tipo *torsade de pointes*, potencialmente fatales. Aunque a dosis terapéuticas este efecto no parece ser apreciable, se recomienda



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

extremar las precauciones y monitorizar estrechamente la funcionalidad cardiaca. En caso de apreciarse una prolongación significativa del intervalo QT, se recomienda suspender el tratamiento.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Como ocurre con otros medios de contraste intravenosos, gadobutrol puede asociarse a reacciones de hipersensibilidad/anafilactoides 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 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

Deben garantizarse medidas de protección en caso de reacciones anafilácticas severas: contar con carro de reanimación en el sitio de realización del estudio.

En pacientes con predisposición alérgica, debe realizarse una evaluación del balance beneficio/riesgo antes de administrar gadobutrol.

Se ha observado Fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) asociada al uso de los contrastes gadolínicos en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica grave ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) o insuficiencia renal aguda, debido a síndrome hepatorenal o en el período perioperatorio de trasplante hepático, por tanto, el producto debe utilizarse solo después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo en estos pacientes, incluyendo considerar posibles técnicas alternativas de imagen y no administrar dosis mayores de $0,1 \text{ mmol/kg}$ de peso corporal. En pacientes sometidos a hemodiálisis debe considerarse la rápida iniciación de la hemodiálisis después de la administración del medio de contraste y realización del estudio, para mejorar su eliminación.

Antes de la administración del producto, se debe descartar disfunción renal mediante historia, evaluación clínica completa y pruebas de laboratorio.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Cuando se inyecta gadobutrol en venas de pequeño calibre existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas tales como enrojecimiento e hinchazón.

Cuando se utilice gadobutrol han de aplicarse las normas de seguridad habituales en resonancia magnética, especialmente la exclusión de materiales ferromagnéticos.

Debe garantizarse un período de tiempo suficiente para la eliminación del medio de contraste del cuerpo antes de cualquier administración.

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.

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 de gadobutrol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales a dosis altas han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración repetida. Gadobutrol no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con gadobutrol.

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. La continuación o la interrupción de la lactancia 24 horas después de la administración de gadobutrol, quedarán a discreción del médico y de la madre en periodo de lactancia. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

Estudios con animales no indicaron problemas de fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La dosis única máxima diaria estudiada en humanos es 1,5 mmol de gadobutrol/kg peso corporal. Hasta el momento no se han notificado signos de intoxicación debidos a una sobredosis durante su empleo en la práctica clínica.

10.2. Tratamiento

En casos de sobredosis inadvertida se recomienda la monitorización cardiovascular (incluyendo el ECG) y la vigilancia de la función renal como medidas de precaución.

En pacientes con insuficiencia renal, gadobutrol puede eliminarse mediante hemodiálisis.

Tras 3 sesiones de diálisis se elimina del cuerpo aproximadamente el 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).

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

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.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo de 2023