

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g

Excipientes: Meglumina, ácido pentético, agua para inyección c.s.p. 15 mL

Cada mL contiene 469.01 mg de Gadopentetato de dimeglumina.

(0.5 mmol/mL)

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones Terapéuticas

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, por inyección intravenosa, está indicado para:

- Realce del contraste durante las investigaciones de imágenes por resonancia magnética (IRM) craneal y de columna vertebral en adultos y niños, para detectar lesiones asociadas con vascularidad anormal o aquellas que se cree que alteran la barrera hematoencefálica.
- Usar con imágenes por resonancia magnética (IRM) en adultos para proporcionar realce de contraste y facilitar la visualización de lesiones con vascularidad anormal dentro de la cabeza (extracraneal) y cuello.

Geriatría

Geriatría (mayores de 65 años): En estudios clínicos, no se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada (65 años o más) y pacientes más jóvenes.

Otras experiencias clínicas comunicadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes.

4.2. Dosis y Vía de Administración

Dosis

Consideraciones de la dosis:

- No se requiere preparación especial del paciente para la examinación con Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable; sin embargo, se deben tomar medidas de precaución con los pacientes predispuestos a sufrir convulsiones, por ejemplo, un monitoreo estrecho y la disponibilidad de anticonvulsivos inyectables *ver sección 4.4*.
- Deben observarse las normas de seguridad habituales para la resonancia magnética (por ejemplo, exclusión de clips vasculares ferromagnéticos).
- Los niños pequeños, infantes y los neonatos pueden requerir sedación antes de someterse a un examen de imágenes por resonancia magnética con el fin de eliminar los artefactos de movimiento.
- Debe utilizarse la dosis eficaz más baja. El uso de agentes macrocíclicos puede ser preferible en determinados pacientes, como aquellos para los que puede ser necesario considerar dosis repetidas de GBCA debido a circunstancias clínicas individuales y en otros pacientes potencialmente vulnerables como niños y mujeres embarazadas *ver sección 4.4*.
- Evaluar la función renal en pacientes con insuficiencia renal. Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable solo debe utilizarse en estos pacientes tras una cuidadosa evaluación de riesgos/beneficios, incluyendo la consideración de posibles métodos de imagen alternativos.

Dosis recomendada y ajuste de dosis:

Las siguientes directrices de dosis se aplican a adultos y niños (incluyendo neonatos e infantes):

Dosis recomendada:	0.2 mL/Kg (0.1 mmol/Kg).
Vía de administración:	Intravenosa (en una vena grande, si es posible).
Índice de administración:	10 mL/min o como bolo intravenoso a 10 mL/15 segundos.
Dosis única máxima por inyección:	0.2 mL/Kg de peso corporal, a un máximo de 20 mL.

Geriatría (a partir de 65 años)

No se considera necesario ajustar la dosis en ancianos (a partir de 65 años). En estudios clínicos, no se observaron diferencias generales en cuanto a seguridad o eficacia entre ancianos (65 años a más) y pacientes más jóvenes. Otras experiencias clínicas reportadas no han identificado diferencias en las respuestas entre pacientes ancianos y los más jóvenes *ver sección 5.2*.

Insuficiencia hepática

Dado que el gadopentetato se elimina exclusivamente en forma inalterada por vía renal, no se considera necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática grave *ver sección 5.2*.

Administración:

En niños menores de dos años, la dosis requerida debe administrarse manualmente y no en combinación con un autoinyector para evitar lesiones.

Para asegurar la inyección completa del medio de contraste, la inyección debe ir seguida de un lavado con 5 mL de solución salina normal.

Si persiste una fuerte sospecha clínica de una lesión intracraneal o intraespinal, a pesar de una resonancia magnética normal, el rendimiento diagnóstico del examen puede aumentarse administrando otra inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable equivalente a la dosis total original dentro de los 30 minutos y realizando nuevamente la resonancia magnética.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable debe inspeccionarse visualmente antes de su uso. Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable no debe ser utilizado en caso de decoloración severa, aparición de partículas o envase defectuoso.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable no debe introducirse en la jeringa hasta inmediatamente antes de su uso. El tapón de goma no debe ser perforado más de una vez.

Cualquier porción no utilizada debe desecharse al finalizar el procedimiento.

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

Las secuencias de exploración ponderadas en T₁ son especialmente adecuadas para exámenes con contraste.

Nota importante:

El procedimiento de obtención de imágenes (imagen médica) debe completarse en el plazo de una hora. El contraste óptimo se observa generalmente en las investigaciones craneales dentro de los 27 minutos después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable y en investigaciones de columna vertebral durante la fase de post-administración temprana (10-30 minutos).

Vía de administración

Intravenosa.

4.3. Contraindicaciones

Los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG) incrementan el riesgo de Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) en pacientes con insuficiencia renal. Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable está contraindicada:

- En pacientes con insuficiencia renal severa crónica (tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1.73m²).

- En pacientes con una lesión renal aguda.
- En neonatos de hasta 4 semanas de edad debido a su función renal inmadura.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida o sospechosa.

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Advertencias y Precauciones graves:

Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)

Los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG) incrementan el riesgo de Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) en pacientes con insuficiencia renal. Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable está contraindicado en:

- Insuficiencia renal severa crónica en la que la tasa de filtración glomerular es $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ver sección 4.3.
- Lesión renal aguda, ver sección 4.3.
- Neonatos de hasta 4 semanas de edad, ver sección 4.3.

El uso de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada ($\text{IFG} \geq 30$ a $< 89 \text{ mL/min/1.73m}^2$) debe sopesarse frente al riesgo de realizar pruebas de imagen médicas alternativas por parte de los profesionales de salud.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable debe utilizarse con precaución en lactantes menores de 1 año de edad.

FSN puede dar lugar a una fibrosis sistémica fatal o debilitante que afecta a la piel, músculos y los órganos internos. Antes de administrar Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, evaluar a los pacientes para detectar lesión renal aguda y cualquier otra condición que pueden reducir la función renal. Para pacientes con riesgo de función renal crónicamente reducida (por ejemplo, edad > 60 años, diabetes mellitus o hipertensión crónica), calcular el IFG mediante pruebas de laboratorio.

En estos pacientes descritos anteriormente, evite el uso de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable a menos que la información diagnóstica sea esencial y no pueda obtenerse con imagen de resonancia magnética (IRM) sin contraste. Cuando administre Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, no exceda la dosis recomendada ver sección 4.2. y deje transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del agente del organismo antes de cualquier readministración ver secciones 4.4 y 4.8.

General

Los procedimientos de Imagen por resonancia magnética (IRM) que involucran el uso de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable por inyección deben ser realizados por médicos con formación requerida y con el conocimiento total del procedimiento particular a realizar.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable debe administrarse estrictamente por inyección intravenosa.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable causará irritación tisular y dolor si se administra por vía extravascular o si se filtra intersticialmente.

Los pacientes que reciben una inyección en bolo de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable por vía intravenosa pueden experimentar brevemente un sabor dulce.

Al igual que cualquier agente de contraste paramagnético, Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable puede afectar a la visualización de lesiones observadas en la resonancia magnética sin contraste. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se interpreten exploraciones de resonancia magnética con Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable sin una resonancia magnética sin contraste complementaria.

Acumulación de gadolinio en el cerebro

La evidencia actual sugiere que gadolinio puede acumularse en el cerebro después de múltiples administraciones de los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG). Se ha observado un aumento de la intensidad de la señal en imágenes cerebrales ponderadas en T_1 sin contraste tras múltiples administraciones de los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG) en pacientes con función

renal normal. Se ha detectado gadolinio en el tejido cerebral tras múltiples exposiciones a los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG), particularmente en el núcleo dentado y en el globo pálido. Las pruebas sugieren que el riesgo de acumulación de gadolinio es mayor tras la administración repetida de agentes lineales que después de la administración repetida de agentes macrocíclicos.

Actualmente se desconoce la importancia clínica de la acumulación de gadolinio en el cerebro; sin embargo, la acumulación de gadolinio puede interferir potencialmente en la interpretación de las exploraciones por resonancia magnética en el cerebro. Para reducir los riesgos potenciales asociados con la acumulación de gadolinio en el cerebro, se recomienda usar la dosis efectiva más baja y realizar una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio antes de administrar dosis repetidas.

Estados convulsivos

Aunque no existen pruebas que sugieran que Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable precipite directamente convulsiones, no puede descartarse la posibilidad de que pueda disminuir el umbral convulsivo en pacientes susceptibles. Los pacientes con trastornos convulsivos o lesiones intracraneales pueden presentar un mayor riesgo de actividad convulsiva, como se ha notificado en raras ocasiones en asociación con la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable *ver sección 4.8*. Deben tomarse medidas de precaución con los pacientes predispuestos a sufrir convulsiones, por ejemplo; monitorización estrecha y disponibilidad de anticonvulsivantes inyectables *ver sección 4.2*.

Hematológicos

Eritrocitos falciformes

En estudios in vitro se ha demostrado que los eritrocitos celulares falciformes desoxigenados se alinean perpendicularmente a un campo magnético, lo que puede provocar complicaciones vaso-oclusivas in vivo. El aumento del momento magnético por gadopentetato de dimeglumina puede potenciar posiblemente la alineación de eritrocitos falciformes. Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable puede potenciar la alineación de los eritrocitos falciformes. Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable no se ha estudiado en pacientes con anemia falciforme y otras hemoglobinopatías.

Estados hemolíticos

Gadopentetato de dimeglumina altera la morfología de los glóbulos rojos provocando una hemólisis transitoria ligera y extravascular (esplénica), con aumento de los niveles de hierro sérico y bilirrubina total. Aunque este efecto no tuvo importancia clínica durante los ensayos clínicos, se recomienda tener precaución en pacientes con enfermedad hepática y/o estados hemolíticos.

Inmune

Reacciones de hipersensibilidad

La decisión de usar Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable debe tomarse después de una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio en pacientes con antecedentes de disposición alérgica o asma bronquial o con cualquier reacción previa a los medios de contraste, ya que la experiencia demuestra que estos pacientes sufren con mayor frecuencia que otros de reacciones de hipersensibilidad.

Los pacientes que experimentan reacciones de hipersensibilidad durante el consumo de beta-bloqueadores pueden ser resistentes a los efectos del tratamiento de beta-agonistas.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares son más susceptibles de sufrir desenlaces graves, incluso fatales, de reacciones severas de hipersensibilidad.

Como con otros agentes de contraste intravenosos, Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable puede estar asociado con reacciones anafilácticas, anafilactoide/hipersensibilidad u otras reacciones idiosincráticas caracterizadas por manifestaciones cardiovasculares, respiratorias o cutáneas, y que varían de reacciones leves a graves, incluyendo shock anafiláctico. Si se produce una reacción de este tipo, interrumpa la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable e inicie inmediatamente el tratamiento adecuado, incluyendo la reanimación. Estas reacciones ocurren con frecuencia por lo menos dentro de la media hora después de la administración. Por lo tanto, se recomienda la observación del paciente después del procedimiento. En casos raros, pueden producirse las reacciones retardadas (horas después o hasta algunos días) *ver sección 4.8*.

Es importante una reacción inmediata en el caso de estos incidentes y estar familiarizado con la práctica de medidas de emergencia. Para poder adoptar contramedidas inmediatas en caso de emergencia, debe disponerse fácilmente de los medicamentos e instrumentos adecuados (por ejemplo, sonda endotraqueal y ventilador).

Como con otros procedimientos de diagnóstico con realce de contraste, es importante observar atentamente a los pacientes con antecedentes de reacciones a medicamentos, alergia o trastornos de hipersensibilidad, durante y hasta algunas horas después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal, se ha producido insuficiencia renal aguda que requiere diálisis o empeoramiento de la función renal, principalmente en las 48 horas siguientes a la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. El riesgo de estos acontecimientos es mayor con el aumento de la dosis de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable sólo debe utilizarse tras una cuidadosa evaluación de riesgo/beneficio en estos pacientes, incluyendo la consideración de posibles métodos de imagen alternativos ya que la eliminación del medio de contraste se retrasa en estos casos. Utilizar la dosis más baja posible y evaluar la función renal en pacientes con insuficiencia renal *ver sección 4.2*.

- La exposición a los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG) aumenta el riesgo de FSN en pacientes con insuficiencia renal severa aguda o crónica (índice de filtración glomerular < 30 mL/min/1.73m²).
- Evaluar a todos los pacientes por disfunción renal obteniendo un historial y/o pruebas de laboratorio.
- Se desconoce el riesgo, si hubiera alguno, de aparición de FSN entre los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o función renal normal, es preferible utilizar con precaución la dosis más baja posible del agente de contraste a base de gadolinio (ACBG) es preferible *ver secciones 4.4 y 4.8*.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable está contraindicado para ser usado en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica grave (índice de filtración glomerular < 30 mL/min/1.73m²) *ver sección 4.3*.

Evaluar a todos los pacientes por disfunción renal antes de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. Para pacientes con riesgo de función renal crónicamente reducida (por ejemplo, edad > 60 años, diabetes mellitus o hipertensión crónica) calcular el IFG mediante pruebas de laboratorio.

Se desconoce el riesgo, si hubiera alguno, de aparición de FSN entre los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o función renal normal, es preferible utilizar con precaución la dosis más baja posible del agente de contraste a base de gadolinio (ACBG). Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable solo debe utilizarse tras una cuidadosa evaluación de riesgo/beneficio en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (IFG ≥ 30 a < 89 mL/min/1.73m²) *ver sección 4.4*.

Dado que gadopentetato se excreta por vía renal, debe asegurarse un periodo de tiempo suficiente para su eliminación del medio de contraste del organismo antes de cualquier re-administración en pacientes con insuficiencia renal. La semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada es 3 a 4 horas. La semivida de eliminación en pacientes con insuficiencia renal severa grave es de unas 11 horas, y aproximadamente el 75% de la dosis administrada se recuperó en la orina en 2 días.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable puede eliminarse del organismo mediante hemodiálisis *ver sección 4.9*.

Después de 3 sesiones de diálisis diarias consecutivas de 3 horas cada una, se elimina del organismo aproximadamente el 97% de la dosis administrada, en aproximadamente un 70% con cada sesión de diálisis.

En el caso de pacientes que ya estén recibiendo hemodiálisis en el momento de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, debe considerarse el inicio inmediato de la hemodiálisis después de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable con el fin de mejorar la eliminación del agente de contraste.

No se han realizado estudios en niños con disfunción renal o hepática grave, hipertensión clínicamente inestable o no controlada o en infantes prematuros.

Piel

La FSN se identificó por primera vez en 1997 y, hasta ahora, solo se había observado en pacientes con enfermedad renal. Se trata de un desorden sistémico cuyos efectos más prominentes y visibles afectan a la piel. Las lesiones cutáneas asociadas a este trastorno son causadas por fibrosis excesiva y usualmente son distribuidas simétricamente en las extremidades y en el tronco. La piel afectada se engrosa, lo cual puede inhibir la flexión y extensión de las articulaciones y provocar contracturas graves. La fibrosis asociada a la FSN puede extenderse más allá de la dermis y afectar los tejidos subcutáneos, músculos estriados, diafragma, pleura, pericardio y miocardio.

FSN puede ser mortal *ver secciones 4.4 y 4.8.*

Fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)

Los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG) pueden incrementar el riesgo de Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN) en pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica de cualquier gravedad. En estos pacientes, evitar el uso de los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG) a menos que la información del diagnóstico sea esencial y no esté disponible con Imagen por resonancia magnética (IRM) sin realce de contraste. Para los pacientes que reciben hemodiálisis, los profesionales de la salud pueden considerar una hemodiálisis inmediatamente después de la administración de un agente de contraste a base de gadolinio (ACBG) para mejorar la eliminación del agente de contraste. Sin embargo, se desconoce si la hemodiálisis previene la FSN.

Entre los factores que pueden incrementar el riesgo de FSN son las dosis repetidas o las dosis mayores que las recomendadas de un agente de contraste a base de gadolinio (ACBG) y el grado de deterioro de la función renal en el momento de la exposición.

El desarrollo de FSN se considera un efecto potencial relacionado con la clase de todos los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG).

Los reportes post-comercialización han identificado el desarrollo de FSN después de las administración única y múltiple de los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG). Estos reportes no siempre han identificado un agente específico. En los casos en que se identificó un agente específico, el más común fue gadodiamida (Omniscan®), seguido por gadopentetato de dimeglumina y gadoversetamida (OptiMARK®). También se ha desarrollado FSN después de la administración secuencial de gadodiamida con gadobenato de dimeglumina (MultiHance®) o gadoteridol (ProHance®). El número de reportes post-comercialización está sujeto a cambios con el tiempo y puede no reflejar la proporción real de casos asociados con un agente de contraste a base de gadolinio (ACBG) específico.

Se desconoce el riesgo, si lo hubiera, para el desarrollo del FSN en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o la función renal normal, y es preferible utilizar con precaución la dosis más baja posible del agente de contraste a base de gadolinio (ACBG).

Evaluar a todos los pacientes por insuficiencia renal aguda, disfunción renal y otras afecciones que puedan reducir la función renal. Las características de la insuficiencia renal aguda consisten en la disminución rápida (de horas a días) y normalmente reversible de la función renal, normalmente en el contexto de una intervención quirúrgica, una infección grave, una lesión o una toxicidad renal inducida por medicamentos. Los niveles séricos de creatinina y la IFG estimada no pueden evaluar de manera fiable la función renal en el contexto de una insuficiencia renal aguda.

Para pacientes con riesgo de función renal crónicamente reducida (por ejemplo, edad > 60 años, diabetes mellitus o hipertensión crónica), calcular el IFG mediante pruebas de laboratorio.

Cuando administre un agente de contraste a base de gadolinio (ACBG), no exceda la dosis recomendada y dejar un transcurrir un periodo de tiempo suficiente para la eliminación del agente del organismo antes de cualquier readministración *ver secciones 5.1, 4.4 y 4.2.*

Es necesaria una biopsia cutánea es necesaria para excluir el diagnóstico de trastornos cutáneos de presentación similares (por ejemplo, escleromixedema) *ver secciones 4.4 y 4.8.*

Reacciones de sitio de inyección

Necrosis de piel y tejidos blandos, trombosis, fascitis y el síndrome de compartimiento que requiere intervención quirúrgica (por ejemplo, liberación de compartimiento o amputación) han ocurrido muy raramente en el sitio de inyección del contraste o en la extremidad que ha recibido la dosis. El volumen total y la velocidad de inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, la extravasación del agente de contraste y la susceptibilidad del paciente pueden contribuir a estas

reacciones. La flebitis y tromboflebitis pueden observarse generalmente dentro de las 24 horas después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable y se resuelven con tratamiento de soporte. Determine la permeabilidad e integridad de la vía intravenosa antes de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. Se recomienda la evaluación de la extremidad que ha recibido la dosis para el desarrollo de las reacciones en el sitio de la inyección.

Fibrosis Sistémica Nefrogénica:

Los AsCBG aumentan el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) en pacientes con alteración de la eliminación renal de los fármacos. Evite el uso de ACBG entre esos pacientes a menos que la información de diagnóstico sea esencial y no esté disponible con una IRM sin contraste u otras modalidades. El riesgo de FSN asociado a ACBG parece ser más alto en pacientes con enfermedad renal crónica grave (Tasa de Filtración Glomerular (TFG) <30 mL/min/1.73m²), así como en pacientes con lesión renal aguda. El riesgo parece menor para pacientes con enfermedad renal crónica moderada (TFG 30-59 mL/min/1.73m²) y poca o ninguna, para pecientes con enfermedad renal crónica leve (TFG 60-89 mL/min/1.73m²). La FSN puede causar fibrosis fatal o debilitante que afecta la piel, los músculos y los órganos internos. Examine a los pacientes por lesión renal aguda y otras afecciones que pueden reducir la función renal. Las características de la lesión renal aguda consisten en una disminución rápida (de horas a días) y generalmente reversible en la función renal, comúnmente en el contexto de una cirugía, infección grave, lesión o toxicidad renal inducida por medicamentos. Los niveles séricos de creatinina y la tasa estimada de filtración glomerular pueden no mostrar de manera fiable la función renal en el contexto de una lesión renal aguda. Para los pacientes con riesgo de insuficiencia renal crónica (por ejemplo: Edad > 60 años, diabetes mellitus o hipertensión crónica), estime la tasa de filtración glomerular mediante pruebas de laboratorio. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de FSN se encuentran las dosis repetidas o superiores a las recomendadas de un ACBG y el grado de insuficiencia renal en el momento de la exposición. Establezca un registro del ACBG específico y la dosis administrada a un paciente. Para pacientes con mayor riesgo de FSN, no exceda la dosis recomendada de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable y permita un período de tiempo suficiente para la eliminación del medicamento antes de volver a administrarlo. Para los que reciben hemodiálisis, los médicos pueden considerar el inicio rápido de la hemodiálisis después de la administración de un ACBG para mejorar la eliminación del medio de contraste. La utilidad de la hemodiálisis en la prevención de la FSN es desconocida.

Retención de gadolinio

El gadolinio es retenido durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguidas por 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 AsCBG lineales causan más retención que los AsCBG macrocíclicos. En dosis equivalentes, la retención de gadolinio varía entre los agentes lineales con Gadodiamida y Gadoversetamida, causando una mayor retención que otros agentes lineales (Gadoxetato Disódico, Gadopentetato de Dimeglumina y Gadobenato de Dimeglumina). La retención es más baja y similar entre los AsCBG macrocíclicos (Gadoterato de Dimeglumina, Gadobutrol y Gadoteridol). No se han establecido las consecuencias de la retención de gadolinio en el cerebro. Se han establecido las consecuencias clínicas y patológicas de la administración de AsCBG y la retención en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal. Existen reportes poco frecuentes de cambios cutáneos patológicos en pacientes con función renal normal. Se han notificado reacciones adversas que involucran múltiples sistemas y 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 podrían tener un mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren dosis múltiples de por vida, embarazadas y pediátricos, y pacientes con afecciones inflamatorias. Considere las características de retención del agente al elegir un ACBG para estos pacientes. Minimice los estudios repetitivos de imágenes de AsCBG, particularmente exámenes espaciados cuando sea posible.

4.5. Interacciones con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción:

No se han realizado estudios de interacciones con otros medicamentos para Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, durante el desarrollo para este medicamento.

Interferencia con pruebas de diagnóstico

La determinación de hierro sérico mediante métodos que miden complejos (por ejemplo, Batofenantrolina) puede dar lugar a valores bajos hasta 24 horas después de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. Este valor puede ser falsamente bajo debido al APDT libre contenido en Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable.

4.6. Poblaciones Especiales

Embarazo

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

El uso de agentes macrocíclicos puede ser preferible en determinados pacientes, como aquellos para los que puede ser necesario considerar dosis repetidas de ACBG debido a circunstancias clínicas individuales y en otros pacientes potencialmente vulnerables, como las mujeres embarazadas.

Las trazas de ACBG pueden atravesar la barrera placentaria y provocar la exposición del feto, pudiendo detectarse en órganos y tejidos durante un largo periodo de tiempo. Gadopentetato dimeglumina retrasó ligeramente el desarrollo fetal cuando se administró por vía intravenosa durante 10 días consecutivos a ratas preñadas a dosis diarias de 0.25, 0.75 y 1.25 mmol/Kg (2.5, 7.5 y 12.5 veces la dosis humana en base al peso corporal), y cuando se administró por vía intravenosa durante 13 días consecutivos a conejos hembras preñadas a dosis diarias de 0.75 y 1.25 mmol/Kg (7.5 y 12.5 veces la dosis humana respectivamente, en base al peso corporal) pero no a dosis diarias de 0.25 mmol/Kg. No se observaron anomalías congénitas ni en ratas ni en conejos.

Se desconocen los riesgos potenciales de un resultado anormal del embarazo, ya que no se realizaron estudios clínicos adecuados y bien controlados con Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en mujeres embarazadas. Un estudio de cohortes retrospectivo, en el que se comparó a mujeres embarazadas que se sometieron a una resonancia magnética con ACBG con mujeres embarazadas que no se sometieron a resonancia magnética, informó de un mayor número de mortinatos y muertes neonatales en el grupo que recibió resonancia magnética con ACBG. Sin embargo, no se observó un mayor riesgo de anomalías congénitas. Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de comparación con la resonancia magnética sin contraste, la falta de información sobre la indicación materna de la RM y el tipo de ACBG utilizado. Estas limitaciones se abordaron en otro estudio de cohortes retrospectivo que no halló un mayor riesgo de muerte fetal o neonatal ni de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) al comparar los embarazos expuestos a resonancia magnética con ACBG y resonancia magnética sin contraste.

Los AsCBG atraviesan la placenta y producen exposición fetal y retención de gadolinio. Los datos en humanos sobre la asociación entre los AsCBG y los resultados fetales adversos son limitados y no concluyentes. Debido a los riesgos potenciales de gadolinio para el feto, use Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable solo si las imágenes son esenciales durante el embarazo y no pueden retrasarse.

Después de la administración materna de AsCBG, se visualiza una mejora del contraste en la placenta y en los tejidos fetales.

Los estudios de cohortes y los casos reportados sobre la exposición a los AsCBG durante el embarazo no informaron una asociación clara entre los AsCBG y las reacciones adversas en los recién nacidos expuestos. Sin embargo, un estudio de cohortes retrospectivo, que comparó mujeres embarazadas que tuvieron una IRM con AsCBG y mujeres embarazadas que no se sometieron a una IRM, informó una mayor ocurrencia de muerte fetal y neonatal en el grupo que recibieron IRM con AsCBG. Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de comparación con la IRM sin contraste y la falta de información sobre la indicación materna para la IRM.

En general, estos datos impiden una evaluación confiable del riesgo potencial de resultados adversos fetales con el uso de AsCBG en el embarazo.

Lactancia

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable se excreta en la leche humana. Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable se administró por vía intravenosa a mujeres lactantes con función renal normal a una dosis de 0.1 mmol/Kg de peso corporal. En estas mujeres, menos del 0.04% del gadolinio administrado se excretó en la leche materna durante las 24 horas después de la dosis. La leche materna obtenida durante 24 horas después de la dosis reveló que la cantidad acumulativa en promedio de gadolinio excretada en la leche materna fue de 0.57 +/- 0.71 μ mol. Se desconoce la duración total de la excreción de gadolinio en la leche materna. Se desconoce el grado de absorción de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en infantes y su efecto en el niño lactante. Se debe tener cuidado cuando se administre Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable a una mujer lactante.

Pediatría

El uso de agentes macrocíclicos puede ser preferible en pacientes potencialmente vulnerables como los niños. Se recomienda la utilización cautelosa de la dosis efectiva más baja (0.1 mmol/kg de peso corporal) en niños, particularmente en neonatos e infantes menores de 1 año de edad, ya que no se ha estudiado la farmacocinética de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en neonatos y lactantes con función renal inmadura *ver sección 4.4*.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable está contraindicado en neonatos de hasta 4 semanas de edad.

Uso en ancianos

No se requieren precauciones especiales para los pacientes de edad avanzada *ver sección 4.4*.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Pueden producirse aumentos o disminuciones transitorias de la presión arterial después de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. El paciente debe tener precaución al conducir u operar maquinaria.

4.8. Reacciones Adversas

- Fibrosis Sistémica Nefrogénica
- Reacciones de hipersensibilidad

Resumen de las reacciones adversas del medicamento:

Las reacciones adversas asociados al uso de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable son ser de leves a moderados y de naturaleza transitoria. Sin embargo, se han notificado reacciones graves o severas y potencialmente mortales, así como la muerte.

Náuseas, vómitos, dolor de cabeza, mareos, sensación de dolor, sensación general de calor, así como de calor y frío a la vez en el sitio de inyección son las reacciones frecuentemente registradas.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable causará irritación tisular y dolor si es administrado por vía extravascular.

Reacciones adversas del medicamento en ensayo clínico:

Los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy específicas. Por lo tanto, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento. La información sobre reacciones adversas de los ensayos clínicos puede ser útil para identificar y aproximar las tasas de reacciones adversas a medicamentos en uso en el mundo real.

La mayoría de las reacciones adversas a Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable se desarrollan poco después de la inyección; sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de reacciones tardías. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia después de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable fueron:

Dolor de cabeza	8.7% ^a
en algunos casos graves	1.3%

Molestias en el lugar de la inyección	6.7%
Náuseas	3.2%
Dolor localizado en otras partes del cuerpo (espalda, oreja, ojo, dientes)	2.8%
Piel con hipersensibilidad y reacciones mucosas	2.1%
Mareo	1.5%
Vómitos	1.2%
Parestesia	1.2%

^a 42.3% de todos los casos de dolor de cabeza fueron considerados sin relación con la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable.

Se produjeron reacciones adversas en 11 de 319 (3.4%) pacientes pediátricos que recibieron Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en ensayos clínicos (cefalea, vasodilatación, mareos, diarrea, dolor de oído, taquicardia, fiebre, edema, convulsión, vómitos, náuseas y urticaria). Este perfil de reacciones adversas es coherente con el perfil de reacción adversa observado en adultos.

Se han observado aumentos o disminuciones transitorios en la presión arterial tras la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en ensayos clínicos. Se han producido tres casos de hipotensión clínicamente significativa entre 2 a 6 horas después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. No se pudo determinar una relación con el medio de contraste *ver sección 4.4*.

Se reportaron convulsiones en 4 pacientes con antecedentes de convulsiones.

Hallazgos anormales de laboratorio: Hematología, química clínica y otros datos cuantitativos:

Cambios de laboratorio

En los ensayos clínicos se observaron leves elevaciones reversibles sobre el valor basal de hierro sérico, transaminasas y bilirrubina total. Otras alteraciones en los valores de laboratorio (aumentos transitorios en las pruebas de función hepática) no se han asociado con el uso de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en ensayos clínicos. Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable no interfiere con las mediciones de calcio sérico y plasmático determinadas mediante ensayos colorimétricos.

Reacciones adversas del medicamento post-comercialización:

Fibrosis Sistémica Nefrogénica

Los reportes de post-comercialización han identificado el desarrollo del FSN después de la administración única y múltiple de los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG). Estos reportes no siempre han identificado un agente específico.

En los casos en los que se identificó un agente específico, el agente notificado con más frecuencia fue la gadodiamida (Omniscan®), seguido de la gadopentetato de dimeglumina y la gadoversetamida (OptiMARK®). También se ha desarrollado FSN después de la administración secuencial de gadodiamida con gadobenato de dimeglumina (MultiHance®) o gadoteridol (ProHance®). Se han notificado casos de fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) con Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. El número de reportes post-comercialización está sujeto a cambios con el tiempo y puede no reflejar la verdadera proporción de casos asociados con cualquier agente de contraste a base de gadolinio (ACBG) específico.

Se desconoce el grado de riesgo de FSN tras la exposición a cualquier agente de contraste a base de gadolinio (ACBG) específico y puede variar entre los agentes. Los informes publicados son limitados y calculan predominantemente los riesgos de FSN con gadodiamida. En un estudio retrospectivo de 370 pacientes con insuficiencia renal grave que recibieron gadodiamida, el riesgo estimado de aparición de FSN fue del 4%. Se desconoce el riesgo, si lo hay, de aparición de FSN entre los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o función renal normal, y es preferible utilizar con precaución la dosis más baja posible de agente de contraste a base de (ACBG) *ver sección 4.4*.

Reacciones adversas adicionales al medicamento post-comercialización

En general, las reacciones adversas al medicamento más graves en pacientes que reciben Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable son:

- Fibrosis sistémica nefrogénica.

- Reacciones anafilactoides / shock anafilactoide.

Raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad retardada / reacciones anafilactoides (horas después hasta varios días) *ver sección 4.4.*

Se han notificado las siguientes reacciones adversas, enumeradas según el sistema corporal, tras la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable:

Cardiovascular: disminución de la frecuencia cardíaca / bradicardia^a, vasodilatación, palidez, tromboflebitis, cambios inespecíficos en el ECG, dolor subesternal, angina de pecho, aumento de la presión arterial, taquicardia^b, síncope^b, arritmia, alteración de la función cardíaca, paro cardíaco^b.

Sistema nervioso central: cefalea, mareo, agitación, parestesia, tinnitus, defecto del campo visual, convulsiones^b, hiperestesia, desorientación, somnolencia^b, sensación de quemazón, trastorno visual, parosmia, trastorno del habla, discapacidad auditiva, coma^b, temblor.

Gastrointestinal: náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar estomacal, sed, aumento de la salivación, disgeusia, dolor y parestesia de los tejidos blandos orales, diarrea.

Sistema respiratorio: sequedad de boca, irritación de garganta, dolor faringolaríngeo / malestias faríngeas, rinorrea, tos, apnea, aumento o disminución de la frecuencia respiratoria, dificultad respiratoria, edema pulmonar^b.

Membranas cutáneas / mucosas: sudoración, fibrosis sistémica nefrogénica (FSN)^b, enrojecimiento.

Miscelánea: reacciones en el sitio de inyección (por ejemplo, frío en el sitio de inyección, parestesia, hinchazón, calor, ardor, dolor, edema, irritación, hemorragia, eritema, malestar, necrosis, tromboflebitis, flebitis, inflamación, extravasación), dolor de diente, dolor en las extremidades, astenia, pirexia, edema periférico, fatiga, escalofríos, malestar, dolor de espalda, dolor de oído, dolor ocular, lagrimeo, artralgia, reacciones vasovagales, aumento o disminución de la temperatura corporal, sensación de calor, sensación de frío, dolor de pecho.

Pruebas de laboratorio: incremento de hierro sérico^b y de la bilirrubina en la sangre.

Sistema inmunológico: hipersensibilidad / reacción anafilactoide (por ejemplo, shock anafilactoide^b, reacción anafilactoide^b, reacciones de hipersensibilidad^b, shock^b, hipotensión^b, pérdida de la consciencia^b, estrechez en la garganta^b, estornudos, urticaria, prurito, rash, eritema, disnea^b, paro respiratorio^b, broncoespasmo^b, sibilancias, laringoespasmo^b, edema laríngeo^b, edema faríngeo^b, cianosis^b, rinitis, angioedema^b, edema facial^b, taquicardia refleja, conjuntivitis).

Renal y urinario: incontinencia urinaria, urgencia urinaria, incremento de la creatinina sérica^b, insuficiencia renal aguda^{2Fb}

Hepatobiliar: incremento de las enzimas hepáticas.

Se notificaron los siguientes efectos adversos. No se ha establecido ni refutado una relación causal.

Cardiovascular: muerte relacionada con infarto de miocardio u otras causas no determinadas, alteración transitoria clínicamente relevante de la frecuencia cardíaca.

Sistema nervioso central: ansiedad, nistagmo, confusión.

Gastrointestinal: constipación, anorexia.

^a Se han notificado casos mortales y/o potencialmente mortales.

^b En pacientes con insuficiencia renal preexistente.

Las reacciones adversas del medicamento post-comercialización en pacientes con insuficiencia renal dependiente de diálisis

En pacientes con insuficiencia renal dependiente de diálisis que recibieron Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, se han observado con frecuencia reacciones de tipo inflamatorio retardadas y transitorias como fiebre, escalofríos y aumento de la proteína C-reactiva. A estos pacientes se le realizó el examen de Imagen por resonancia magnética (IRM) con Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable el día anterior a la hemodiálisis.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

4.9. Sobredosis

En el caso de sobredosis accidental o en el caso de deterioro grave de la función renal Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable puede eliminarse del organismo mediante hemodiálisis extracorporeal. La función renal debe controlarse en pacientes con insuficiencia renal.

Se desconoce si la hemodiálisis reduce el riesgo de FSN.

Para el tratamiento de una sospecha de sobredosis, póngase en contacto con el centro de salud o de control toxicológico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La gadopentetato de dimeglumina se desarrolló como agente de contraste para uso diagnóstico en imágenes por resonancia magnética (IRM). El gadolinio es un elemento raro. Su ion (Gd^{+++}) tiene siete electrones no apareados y, por lo tanto, presenta propiedades paramagnéticas. El Gd^{+++} tiene un fuerte efecto sobre el tiempo de relajación de la red de espín de hidrógeno-protón (T_1), lo que provoca el aumento del contraste observado en las exploraciones de IMN. Mediante la quelación de Gd^{+++} con ácido dietiltriaminopentaacético (DTPA), se obtiene un complejo fuertemente paramagnético, bien tolerado y estable (sal de dimeglumina de gadopentetato de dimeglumina). La eficacia paramagnética a una intensidad de campo magnético de 1.5 T y a 37°C, indicada por la relaxividad (r_1) (determinada a partir de la influencia sobre el tiempo de relajación T_1 de los protones de agua en plasma) y la relaxividad (r_2) (determinada a partir de la influencia sobre el tiempo de relajación T_2), es de aproximadamente 4.1 ± 0.2 L/(mmol-seg) y 4.6 ± 0.8 L/(mmol-seg), respectivamente. Las relajaciones sólo dependen ligeramente de la intensidad del campo magnético.

El ion gadolinio libre es inadecuado para uso clínico debido a su elevada toxicidad; sin embargo, el quelato metálico es metabólicamente inerte y no muestra una interacción inhibitoria significativa con enzimas (por ejemplo, acetilcolinesterasa y lisozima) a concentraciones clínicamente relevantes. El componente orgánico del quelato no se metaboliza de forma mensurable y el metal no se disocia. Tras la inyección intravenosa de gadopentetato dimeglumina, el ion meglumina se disocia completamente del gadopentetato. El quelato hidrófilo se distribuye únicamente en el agua extracelular y no atraviesa la barrera hematoencefálica intacta. Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable se excreta sin cambios en la orina. Se elimina rápidamente por los riñones con un aclaramiento idéntico al de la inulina (sin reabsorción tubular).

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable no tiene ningún efecto farmacodinámico cuando se administra según lo indicado, con la excepción de un ligero aumento de la osmolalidad plasmática.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable fue investigado en voluntarios varones sometidos a imagen por resonancia magnética de riñones y vejiga urinaria durante un estudio abierto de eficacia y seguridad realizado en Europa. Se administró una dosis única de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable por vía intravenosa en una vena cubital de cada uno de los 20 voluntarios varones sanos. Se evaluaron cuatro niveles de dosis, de 0.005 mmol/Kg a 0.25 mmol/Kg, en grupos de 5 personas cada uno.

El análisis farmacocinético de los datos de concentración plasmática en función del tiempo para las 2 dosis más altas (0.1 y 0.25 mmol/Kg) mostró que la disposición de gadopentetato de dimeglumina en el organismo sigue un modelo de 2 compartimientos con una semivida de distribución promedio de 0.2 horas y una semivida de eliminación promedio de 1.6 horas. No se observó una cinética dependiente de la dosis para las dosis de 0.1 y 0.25 mmol/Kg. Gadopentetato se elimina exclusivamente por la orina, con un promedio para las cuatro dosis del 83% excretada en 6 horas siguientes y del 91% de la dosis excretada en 24 horas después de la inyección. No se encontraron metabolitos de gadopentetato en la orina, lo que indica que el gadopentetato, que forma parte del ingrediente activo del agente de contraste para imagen por resonancia magnética, permanece intacto.

Los índices de eliminación urinaria y plasmática (111 ± 19 mL/min y 122 ± 14 mL/min, respectivamente) para gadopentetato son esencialmente idénticos. El volumen de distribución (266 ± 43 mL/Kg) es igual al

volumen calculado de agua extracelular, y la depuración es similar al de sustancias que están sujetas a filtración glomerular, por ejemplo, inulina y ^{51}Cr -EDTA. En hombres, la semivida plasmática (1.6 horas) es similar a la registrada en perros y también a las características de eliminación de los agentes de contraste de rayos-x utilizados comúnmente para angio-urografía.

El perfil farmacocinético de gadopentetato de dimeglumina administrado vía intravenosa en personas normales se ajusta a un modelo abierto de dos compartimientos con una semivida de distribución promedio de aproximadamente 0.2 horas y una semivida de eliminación promedio de aproximadamente 1.6 horas. Aproximadamente 80% de la dosis fue excretada en la orina dentro de 6 horas y el 93% en 24 horas después de la inyección de una dosis de 0.1 mmol/Kg. La excreción en las heces fue < 0.1% en 5 días. No se detectó biotransformación disociación o descomposición de gadopentetato.

Poblaciones y condiciones especiales

Embarazo y lactancia: En mujeres lactantes (entre 23 a 38 años), menos del 0.04% de gadopentetato administrado se excreta en la leche humana materna.

Las pruebas actuales sugieren que el gadolinio puede acumularse en el cerebro tras administraciones repetidas de (AsCBG), aunque no se ha establecido el mecanismo exacto de paso del gadolinio al cerebro.

Evaluaciones de laboratorio clínico

Las evaluaciones de laboratorio clínico revelaron elevaciones de los niveles de hierro sérico y, en algunos casos, de bilirrubina sérica, que se consideraron definitivamente relacionados con el medicamento. En aproximadamente el 15% de pacientes mujeres y 30% de pacientes varones, se observaron incrementos de los niveles de hierro sérico por encima del valor basal. Los incrementos aparecieron entre 2 a 4 horas después de la inyección y disminuyeron en las 24 horas después de la inyección. A las 48 horas después de la inyección, los niveles habían vuelto a los valores basales. La hemoglobina, el hematocrito, el recuento de glóbulos rojos y las enzimas de la función hepática no se vieron afectados. Se considera que este efecto se debe a un ligero grado de hemólisis, probablemente extravascular y demasiado pequeño para dar lugar a un cambio en la hemoglobina, el hematocrito o el recuento de glóbulos rojos.

Aunque Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable no es un riesgo para los pacientes con un estado hematológico normal, es posible que estos pacientes con anemia hemolítica presenten un mayor riesgo, ya que gadopentetato de dimeglumina parece ejercer un efecto sobre la morfología de los glóbulos rojos. Alrededor del 8% de los pacientes que muestran un incremento en los niveles de hierro sérico, también muestran un incremento de los niveles séricos de bilirrubina, aparentemente porque estos pacientes son menos eficientes en la conjugación de la bilirrubina resultante de la hemólisis.

Estudios clínicos en adultos con lesiones craneales y de columna vertebral

La eficacia de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable como agente de realce de contraste para imagen por resonancia magnética (IRM) en el diagnóstico y evaluación de lesiones cerebrales y de columna vertebral y tejidos asociados se demostró en 6 ensayos clínicos fundamentales y en 3 estudios especiales, donde las láminas fueron leídas por evaluadores independientes.

En los 6 ensayos clínicos, se evaluó la eficacia de un total de 597 pacientes (571 Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable y 26 con placebo). 196 de estos pacientes (55 cerebro, 141 columna vertebral) fueron evaluados para la inclusión en las evaluaciones del lector radiológico de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. La evaluación de eficacia incluyó evaluaciones de eficacia global, los grados de intensidad y evaluaciones de la lámina (incluido el contraste, la morfología y el diagnóstico).

Realce del contraste: después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, se observó un aumento en los grados de intensidad en todos los tipos de tejido evaluados (tejido sano, lesión, edema y necrosis). Se calcularon los grados de intensidad comparativos, que mostraban el contraste relativo entre los tipos de tejido, para la exploración previa y posterior a Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable.

Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable aumento enormemente la diferencia en los grados de intensidad entre la lesión, edema y tejido sano en comparación con la diferencia previa al tratamiento. Se observaron aumentos similares del contraste en las comparaciones de lesión-edema y lesión-necrosis.

En 5 de 6 estudios (de cráneo y columna vertebral), el aumento del contraste se evaluó como un aumento en la intensidad de una lesión en comparación con su entorno circundante. 292 (86%) de 339 pacientes mostraron un realce después de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. Ninguna de las evaluaciones de los 26 pacientes con placebo mostró realce.

En 4 de 6 estudios, se detectaron lesiones adicionales en 113 (24%) de 466 pacientes después de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable.

Capacidad de diagnóstico: la capacidad de diagnóstico de los investigadores mejoró o se facilitó con Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en 107 (66%) de 162 pacientes en estudios craneales. En los estudios de columna vertebral, se facilitó el diagnóstico en 131 (78%) de 169 pacientes.

Cambio en el diagnóstico: en estudios de cráneo y columna vertebral, los investigadores cambiaron el diagnóstico en 129 (41%) de 317 pacientes que mostraron realce con Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. Las lesiones craneales que se realizaron con Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable eran compatibles con los síntomas presentes en el 95% de los casos. Los cambios diagnósticos más frecuentes en los estudios craneales fueron: neoplasias inespecíficas, meningiomas, metástasis y tumores de células gliales. En los estudios de columna vertebral, el cambio más común fue una mayor diferenciación del tejido cicatrizal desde el material discal anormal (estudios de dolor de espalda post-operatorio recurrente) y una mejor delimitación de las lesiones de columna vertebral (cambios en el tamaño de la lesión, localización y la configuración de las lesiones) en pacientes con sospecha de tumores de columna vertebral.

Evaluaciones de láminas: la evaluación de láminas reveló un mejor contraste en 2/3 de los pacientes con exploraciones ponderadas en T₁ y más de 1/3 de pacientes con exploraciones ponderadas en T₂. De un grupo de 167 pacientes en los estudios craneales para los que no fueron diagnosticados con exploraciones ponderadas en T₁ ni exploraciones ponderadas en T₂ antes del Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, el diagnóstico fue posible después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en 122 pacientes (73%).

En las evaluaciones independientes del lector de radiología de las exploraciones de cráneo y columna vertebral, se observó una mejora significativa en el número de lesiones detectadas después de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. Esto tendría un impacto significativo en el pronóstico o tratamiento, especialmente en pacientes donde los resultados de visualización mejoraron en un cambio de diagnóstico, como un cambio de hallazgos negativos a positivos o a partir de una lesión solitaria a enfermedad metastásica.

La evaluación también mostró que Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable que aumentaba significativamente la precisión del diagnóstico en comparación con la imagen por resonancia magnética (IRM) sola o con la tomografía computarizada (TC).

Modo de diagnóstico (secuencia de pulso): Las exploraciones ponderadas en T₁ brindaron un mejor realce en 138 (93%) de 148 pacientes en estudios craneales. La ponderación en T₂ fue la mejor modalidad diagnóstica en 10 (7%) pacientes. En los estudios de columna vertebral (dolor de espalda post-operatorio), el modo ponderado en T₁ proporcionó un mejor realce en 55 (95%) de 58 pacientes y el modo ponderado en T₂ proporcionó un mejor realce en 3 (5%) pacientes.

Tiempo para una mejor exploración: el tiempo para una mejor exploración en los estudios craneales fue determinado por ambos, la evaluación de eficacia global y por el análisis de los resultados de grado de contraste después de las evaluaciones de las láminas. Ambas evaluaciones demostraron que las imágenes inmediatamente después de la inyección son las mejores para el diagnóstico. De 148 pacientes con realce de contraste, 108 (73%) tuvieron una mejor imagen en los 27 minutos después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. De estos, más de la mitad tuvieron la mejor exploración en los 14 minutos después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable como agente de contraste. En las investigaciones de la columna vertebral, las primeras exploraciones después de la inyección (10-30 minutos) también tendieron a proporcionar las mejores imágenes.

Estudios clínicos en niños con lesiones craneales y de columna vertebral

La eficacia de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable quedó demostrada en 2 estudios clínicos pivótales, en los que participaron 142 niños con un diagnóstico preliminar de anomalía del SNC, basado en métodos de diagnóstico distintos de la imagen por resonancia magnética. Sus edades variaron desde los recién nacidos hasta los 18 años. Se realizó la imagen de resonancia magnética en todos los pacientes antes y después de la administración de 0.2 mL/Kg (0.1

mmol/Kg) de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. A algunos pacientes se les administró una dosis adicional de 0.1 mmol/Kg en los 30 minutos después de la primera dosis, si esto era necesario para realizar un diagnóstico.

Evaluaciones de contraste: después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, la proporción de contraste/ruido de las imágenes de resonancia magnética se incrementó notablemente con un aumento posterior en los pacientes que recibieron una segunda inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. La relación entre la intensidad de la señal de la lesión al tejido normal se incrementó significativamente en las exploraciones T₁ de la cabeza y la columna vertebral después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable.

Las calificaciones de los investigadores sobre el contraste de la lesión en comparación con el tejido normal y de la demarcación de la lesión en comparación con el tejido circundante mejoraron después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. La mayoría de las calificaciones progresaron de "ninguno" o "escaso" a "excelente".

Utilidad del diagnóstico: Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable mejoró significativamente la posibilidad de hacer un diagnóstico definitivo. Para pacientes con lesiones demostradas (n=57) con exploración en T₁ o en T₂, esta posibilidad incrementó de 44% antes de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, al 74% después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. La calidad del diagnóstico de ambas, las exploraciones en T₁ y T₂ mejoró significativamente después de la inyección de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable para pacientes con ambas exploraciones normales y anormales.

La morfología de la lesión se caracterizó mejor después de la administración de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en 11/70 (16%) pacientes, lo que permitió una mejor evaluación de los componentes quísticos, necróticos, tumorales o sanguíneos de la lesión. Se registró un aumento de información diagnóstica para 22/40 (55%) pacientes y fue estadísticamente significativa.

Se demostró que el Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable es útil en 40/70 (57%) pacientes. Entre ellos, 14 pacientes en los que no se presentó ninguna anomalía después de la imagen por resonancia magnética final, 14 pacientes en los que se observó una lesión sólo después de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, 6 pacientes en los que sólo fue posible un diagnóstico definitivo después de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable, 3 pacientes en los que se confirmó la resección completa del tumor por la ausencia de realce, 2 pacientes en los que se caracterizó más el componente sólido, quístico o necrótico de la lesión y 1 paciente en el que se definió mejor el tamaño de la lesión.

Estudios clínicos en adultos con lesiones de cabeza y cuello

Se evaluó la eficacia de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable como un agente de realce de contraste para imagen por resonancia magnética en 87 pacientes con lesiones de cabeza (extracraneal) y de cuello. Los conjuntos de láminas de 78 de estos pacientes fueron evaluados adicionalmente por radiólogos ("observadores") que no habían participado en los ensayos clínicos y no conocían los antecedentes del paciente. Los análisis de eficacia consistieron en comparaciones entre las exploraciones después de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable y las exploraciones antes de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable con respecto al realce de contraste, la facilitación de la visualización y grados de contraste.

En 78 de los 87 (90%) pacientes de los ensayos clínicos se demostró una mejora del contraste de las lesiones tras el Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable. Al ser evaluados por los lectores ciegos, se demostró una mejora del contraste en 56 de las 66 (85%) láminas incluidas en el conjunto de datos finales.

La facilitación de la visualización se demostró principalmente mostrando que las exploraciones después de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable proporcionaron información radiológica adicional relativa a parámetros como la localización de la lesión, tamaño, configuración y la diferenciación del edema o la necrosis. Las exploraciones de resonancia magnética después de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable proporcionaron información radiológica adicional en 63 de 87 (72%) pacientes en ensayos clínicos. Además, hubo una mejora significativa (P < 0.001) en la visualización de la lesión en las exploraciones de resonancia magnética después de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en comparación con las exploraciones de resonancia magnética antes de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable realizada por los observadores. Las exploraciones después de Gadopentetato de

dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable proporcionaron una mejor visualización de la configuración de la lesión contra las exploraciones antes de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en 40 de 60 (67%) exploraciones en las que se pudo determinar la configuración de la lesión. Se observó información radiológica adicional en 48 de 66 (73%) exploraciones después de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable visualizadas por los observadores.

Las imágenes por resonancia magnética de cada paciente antes y después de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable recibieron un puntaje en una escala de 4 puntos, midiendo la intensidad relativa de una lesión en relación a su tejido adyacente (0 = sin contraste; 1 = equívoco; 2 = bueno; 3 = excelente). Para 63 de 86 (73%) pacientes en los ensayos clínicos, las puntuaciones del contraste después de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable fueron mayores que las puntuaciones antes de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable ($P < 0.001$). En la evaluación del observador, las puntuaciones del contraste después de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable fueron mayores que las puntuaciones antes de Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en 36 de 66 (55%) pacientes ($P < 0.001$).

5.3. DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Toxicología general

Los datos de estudios no clínicos no revelaron el peligro especializado en animales experimentales basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad sistémica, genotoxicidad, potencial carcinogénico, y toxicidad para la reproducción.

Estudios recientes realizados en ratas sanas a las que se le inyectaron repetidamente agente de contraste a base de gadolinio (ACBG) lineales o macrocíclicos demostraron que los agentes lineales estaban asociados con hiperintensidad progresiva y persistente ponderada en T_1 en la imagen por resonancia magnética en los núcleos cerebelosos profundos (NCP). No se observó un aumento de la señal en el globo pálido (GP) en los animales. No se observaron cambios en la intensidad de la señal en el NCP ni en el GP en el caso del agente de contraste a base de gadolinio (ACBG) macrocíclicos.

Los resultados cuantitativos mediante espectrofotometría de masas demostraron que las concentraciones totales de gadolinio eran significativamente superiores con los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG) lineales que con los agentes de contraste a base de gadolinio (AsCBG) macrocíclicos. En estos estudios no se observaron cambios de comportamiento anormales que indicaron toxicidad neurológica.

Toxicidad aguda

Se han realizado estudios de toxicidad agua intravenosa con Gadopentetato de dimeglumina en ratones, ratas, y perros. Se han realizado estudios de toxicidad oral aguda en ratones y ratas.

Tabla 1:

Sexo predominante de las especies (número de animales/grupo)	Vía de administración, Dosis (mmol/Kg)	DL ₅₀ – Rango (mmol/Kg)	Resultados prominentes relevantes
Ratones, M (3)	Oral, 0.25, 1.0, 5.0	> 5.0	Ninguno
Ratones, M (3)	IV, 2.5, 5.0, 6.25, 7.5, 10.0	5.0 – 7.5	Apatía, cambios en la respiración, alteración en la forma de andar.
Ratones, F (3)	IV, 6.25, 10.0, 12.5, 15.0	6.25 – 12.5	
Ratas, M (3)	Oral, 0.2, 0.8, 4.0	> 4.0	Ninguno
Ratas, M (3)	IV, 10.0, 11.5, 13.5, 15.0	11.5 – 15.0	Postración, apatía, respiración acelerada, alteración en la forma de andar.
Ratas, F (3)	IV, 7.5, 10.0, 12.5, 15.0	10.0 – 15.0	

Perros, M+F (3)	IV, 6.0	> 6.0	Enrojecimiento de la mucosa y de la piel, lamedura, temblor, hematuria, alteración en la forma de andar, náuseas, vómitos y sangrado en el sitio de la inyección.
-----------------	---------	-------	---

Toxicidad subaguda

Tabla 2:

Especies	Vía de administración, Dosis (mmol/Kg)	Duración de la administración	Resultados prominentes relevantes
Ratas 10/sexo/dosis	IV 1.0, 2.5, 5.0	5 dosis/semana por 4 semanas	1.0mmol/Kg – sin resultados. A partir de 2.5mmol/Kg: apatía relacionada con la dosis, aumento del consumo de agua para beber, inapetencia, problemas respiratorios, vacuolas en las células epiteliales de los túbulos contorneados y las células del parénquima hepático, ligera disminución leve de los parámetros hematológicos, aumento del peso absoluto y relativo del hígado y los riñones. Además, después de 5mmol/Kg - convulsión, disminución del aumento del peso corporal, la mitad de los animales murieron.
Ratas 5/machos/dosis	IV 2.5, 5.0	Uno o 5 dosis/semana durante 4 semanas, con un periodo de recuperación de 8 y 16 días.	Reversibilidad de la vacuolización renal y hepática relacionada con el tiempo y la dosis. Después de 5mmol/Kg – atrofia de las células espermatogénicas, no reversible en 15 días.
Perros, sabueso 2/sexo/dosis	IV 0.25, 1.0, 2.5	5 dosis/semana por 4 semanas	0.25mmol/Kg - sin resultados. A partir de 1.0mmol/Kg en – enrojecimiento de la piel relacionado con la dosis, vacuolización de los túbulos proximales. 2.5mmol/Kg – aumento del peso de los riñones, disminución del peso corporal, aumento del consumo de agua para beber.
Ratas, preñadas 25/hembras/dosis	IV 0.25, 0.75, 1.25	10 días, día 6 – 15 de gestación	0.25 – 0.75mmol/Kg – sin resultados. 1.25mmol/Kg – ligero aumento de las costillas curvadas onduladas, ligero retraso de la osificación en los fetos.
Conejos, preñadas	IV	13 días	0.25mmol/Kg – sin resultados.

21-22/hembras/dosis	0.25, 0.75, 1.25		0.75 - 1.25mmol/Kg – retraso del desarrollo fetal relacionado con la dosis.
---------------------	------------------	--	---

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de (gadopentetato dimeglumina inyectable).

Genotoxicidad

Se evaluó el potencial mutagénico de gadopentetato dimeglumina in vitro mediante ensayos bacterianos (*S. typhimurium*, *E. coli*) y en mamíferos (ensayo HGPRT en células V 79, ensayo UDS en hepatocitos, ensayo de transformación celular en células C3H 10T1/2); in vivo, el producto se evaluó mediante dos sistemas diferentes, a saber, el ensayo de micronúcleos y el ensayo de letalidad dominante.

No se encontraron indicios de que la dimeglumina de gadopentetato posea potencial mutagénico in vitro o in vivo.

Toxicología reproductiva y del desarrollo

Se investigó Gadopentetato de dimeglumina 7.0352 g/15 mL Solución Inyectable en ratones para detectar los efectos potenciales de dimeglumina gadopentetato (0.6, 1.2 o 2.5 mmol/kg/día) en la descendencia F1 de ratones hembra CrI:CD1(ICR) de la generación F0 como consecuencia de la exposición de la hembra desde la implantación durante todo el período fetal mediante inyección intravenosa en bolo en el Día de Gestación (DG) 6 a 18. Las observaciones, incluidas las pruebas de aprendizaje y memoria, continuaron hasta la madurez sexual de los ratones de la generación F1. Las observaciones, incluidas las pruebas de aprendizaje y memoria, continuaron durante la madurez sexual de los ratones de la generación F1 hasta el día 70 después del parto.

La administración gadopentetato de dimeglumina se toleró a dosis de hasta 1.2 mmol Gd/kg/día. Con 2.5 mmol Gd/kg/día, se produjo un aumento de la mortalidad en las madres de la generación F0 y se observó vacuolización tubular renal en las primeras muertes. Estas muertes tempranas en las hembras de la generación F0 a 2.5 mmol Gd/kg/día pueden haber estado asociadas con la tasa de inyección general del elemento de prueba y el volumen del elemento de prueba que se administró (5 mL/kg). Por lo tanto, el nivel de la toxicidad general y materna sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 1.2 mmol Gd/kg/día. Este NOAEL corresponde a una $C_{m\acute{a}x}$ de 5380 $\mu\text{mol/L}$ y un AUCTlast de 3440 $\text{hr}\cdot\mu\text{mol/L}$ en el día 6 de gestación y una $C_{m\acute{a}x}$ de 7260 $\mu\text{mol/L}$ y una AUCTlast de 6020 $\text{hr}\cdot\mu\text{mol/L}$ en el día 17 de gestación. No se observaron efectos adversos en los ratones de la generación F1; por lo tanto, el nivel de desarrollo sin efectos adversos observados (NOAEL) fue de 2.5 mmol Gd/kg/día, lo que corresponde a 25 veces la dosis de diagnóstico recomendada por día (lo que representa en total la dosis de días de gestación de 325 veces en comparación con la dosis de diagnóstico única). En los ratones de la generación F1, la exposición sistémica más alta se observó el día 1 después del parto (5.86 $\mu\text{mol/L}$ en machos y 2.67 $\mu\text{mol/L}$ en las hembras). Las concentraciones correspondientes de gadolinio en el cerebro fueron de 17.6 nmol/g en machos y 20.2 nmol/g en hembras el día 1 después del parto, lo que no se relacionó con ningún efecto sobre el desarrollo cerebral o el impacto de los parámetros funcionales como el comportamiento, el aprendizaje y la memoria.

Toxicología especial

Se evaluó la capacidad de Gadopentetato de dimeglumina para inducir irritación local en conejos después de la administración intravenosa, paravenosa, intramuscular y subcutánea. La administración intravenosa de Gadopentetato de dimeglumina sólo provocó una ligera irritación. Sin embargo, las inyecciones paravenosas, intramusculares o subcutáneas resultaron en una irritación local moderada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Meglumina.
Ácido pentético.
Agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

No se han realizado estudios

6.3. Tiempo de Vida Útil

36 meses.

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6.4. Precauciones Especiales de Conservación y Manipulación

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

Protéjase de la luz. No congelar.

No se debe usar si contiene sólidos.

Mantener el producto en el envase mediano (caja) para proteger de la luz.

No se requiere protección de la luz durante su manipulación.

No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Caja de cartón x 01 vial de vidrio tipo I incoloro x 15mL con tapón de goma de clorobutilo color negro, precinto de aluminio y disco de polipropileno tipo flip off de color transparente.

6.6. Precauciones Especiales de Eliminación

Cualquier porción remanente no utilizada debe desecharse.

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este; caso contrario, consulte a su médico o farmacéutico.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **Beijing Beilu Pharmaceutical Co., Ltd. – China.**

Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600

Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

11/2025