



Anexo A

Folha de rosto para a bula

VIEWGAM
gadopentetato de dimeglumina

Alko do Brasil Indústria e Comércio Ltda

Solução Injetável

469MG/ML



Viewgam®
gadopentetato de dimeglumina

INDÚSTRIA ARGENTINA

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

Cartucho com 1 frasco ampola de 10 ou 15 mL

Caixa com 10 frascos ampola de 10 ou 15 mL

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de Viewgam® contém 0,5 mmol de gadopentetato de dimeglumina (equivalente a 469 mg de gadopentetato de dimeglumina).

Excipiente: água para injetáveis

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Somente para uso diagnóstico.

- Para realce do contraste em tomografia por ressonância magnética (TRM) cranial e espinal. Em especial, para a demonstração de tumores e para esclarecimento diagnóstico diferencial adicional em suspeita de meningioma, neurinoma (acústico), tumores invasivos (por exemplo, glioma) e metástases; para a demonstração de tumores pequenos e/ou isointensos; em suspeita de reincidência após cirurgia ou radioterapia; para a demonstração diferenciada de neoplasmas raros tais como hemangioblastomas, ependimomas e pequenos adenomas hipofisários; para melhorar a determinação da propagação de tumores de origem não-cerebral. Adicionalmente, em TRM espinal: diferenciação de tumores intra e extramedulares; comprovação de áreas de tumor sólido em siringe conhecida; determinação de propagação de tumor intramedular.
- Para realce do contraste em tomografia por ressonância magnética (TRM) do corpo inteiro incluindo ossos da face, região do pescoço, cavidade torácica incluindo coração e cavidade abdominal, mama feminina, pelve e aparelho locomotor ativo e passivo e representação de vasos ao longo do corpo todo. Em especial, Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) permite informação diagnóstica:
 - para demonstração ou exclusão da existência de tumores, inflamações e lesões vasculares;
 - para determinação da extensão e delimitação destas lesões;
 - para a diferenciação da estrutura interna das lesões;
 - para avaliação da situação circulatória de tecidos normais e patologicamente alterados;
 - para a diferenciação de tumor e tecido cicatricial após terapia;
 - para a identificação de prolapso recorrente de um disco após cirurgia;
 - para a avaliação semiquantitativa da função renal, combinada com diagnóstico anatômico do órgão.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

➤ Estudos clínicos em adultos com lesões cranianas e espinais

A eficácia do gadopentetato de dimeglumina como meio de contraste em Tomografia por Ressonância Magnética para diagnóstico e avaliação de lesões cerebrais e lesões espinais e de tecidos associados foi demonstrada em 6 estudos clínicos pivotais e em 3 estudos especiais nos quais as imagens foram lidas por avaliadores independentes.

Em 6 estudos clínicos, um total de 597 pacientes (571 receberam gadopentetato de dimeglumina, 26 receberam placebo) foram avaliados em relação à eficácia. Destes pacientes, 196 (55 para cérebro, 141 para coluna) foram avaliados para inclusão na avaliação dos leitores radiologistas do gadopentetato de dimeglumina.

A determinação da eficácia incluiu as avaliações globais da eficácia, intensidade “score” e avaliação das imagens (incluindo contraste, morfologia e diagnóstico).

Contraste: após injeção do gadopentetato de dimeglumina, foi observado um aumento na pontuação da intensidade para todos os tipos de tecidos avaliados (tecidos saudáveis, lesionados, edemaciados e necrosados). Foi calculada a comparação da intensidade “score”, que mostrou o contraste relativo entre os tipos de tecidos, para a imagem antes e depois do gadopentetato de dimeglumina. Gadopentetato de dimeglumina apresentou grande aumento na diferença da intensidade “scores” entre tecido saudável, lesionado e edemaciado em comparação à imagem antes do gadopentetato de dimeglumina.

Aumento similar no contraste foi observado na comparação de lesão-edema e lesão necrose.

Em 5 de 6 estudos (cranianos e espinais), o realce com contraste foi classificado como aumento na intensidade da lesão comparada ao meio circundante.

De 339 pacientes, 292 (86%) mostraram realce após administração do gadopentetato de dimeglumina. Nenhuma das imagens dos 26 pacientes tratados com placebo apresentou realce.

Em 4 de 6 estudos, foram detectadas lesões adicionais em 113 (24%) de 466 pacientes após administração do gadopentetato de dimeglumina.

Habilidade diagnóstica: a habilidade diagnóstica dos investigadores foi melhorada e facilitada com gadopentetato de dimeglumina em 107 (66%) dos 162 pacientes em estudos do crânio. Nos estudos da coluna, o diagnóstico foi facilitado em 131 (78%) dos 169 pacientes.

Alteração no diagnóstico: nos estudos do crânio e coluna, foi feita alteração no diagnóstico pelos investigadores em 129 (41%) dos 317 pacientes que mostraram realce com gadopentetato de dimeglumina. As lesões de crânio que foram realçadas pelo gadopentetato de dimeglumina foram compatíveis com os sintomas apresentados em 95% dos casos.

As alterações diagnósticas mais frequentes nos estudos de crânio foram: neoplasias não específicas, meningiomas, metástases e tumores das células da glia. Nos estudos da coluna, a alteração mais frequente foi a melhora da diferenciação entre tecido cicatricial e material anormal do disco (estudos de dor nas costas recorrente no pós-operatório) e melhor delineamento das lesões espinais (alterações no tamanho, localização e configuração da lesão) nos pacientes com suspeita de tumores espinais.

Avaliação de imagem: a avaliação de imagem revelou melhor contraste em 2/3 dos pacientes com imagens ponderadas em T1 e mais de 1/3 dos pacientes com imagens ponderadas em T2. Do grupo de 167 pacientes dos estudos do crânio, dentre aqueles em que não foram diagnosticadas as imagens ponderadas em T1 nem as ponderadas em T2 antes da administração do gadopentetato de dimeglumina, o diagnóstico se tornou possível após a administração do gadopentetato de dimeglumina em 122 pacientes (73%).

Nas avaliações dos leitores radiologistas independentes das imagens de crânio e coluna, foi observada melhora significativa do número de lesões detectadas após administração do gadopentetato de dimeglumina. Isto teria um impacto significativo no prognóstico e tratamento, especialmente em pacientes onde a visualização realçada resulta em alteração do diagnóstico, como mudança de achados negativos para positivos ou de uma lesão individual para uma doença metastática. A avaliação também mostrou que o gadopentetato de dimeglumina aumentou significativamente a acurácia diagnóstica quando comparado com Imagens de Ressonância Magnética apenas ou com Tomografia Computadorizada (TC).

Modo de diagnóstico (sequência de pulsos): imagens ponderadas em T1 proporcionaram melhor contraste em 138 (93%) dos 148 pacientes em estudos do crânio.

Imagens ponderadas em T2 foram o melhor modo de diagnóstico para 10 (7%) pacientes.

Nos estudos da coluna, (dor nas costas pós-operatória), o modo ponderado em T1 proporcionou melhor contraste em 55 (95%) dos 58 pacientes e o modo ponderado em T2 proporcionou melhor contraste para 3 (5%) pacientes.

Tempo da melhor imagem: o tempo da melhor imagem nos estudos de crânio foi determinado pela avaliação da eficácia global e pela análise dos resultados do contraste após avaliação das imagens. Ambas as avaliações demonstraram que as imagens obtidas logo após a injeção são as melhores para o diagnóstico. De 148 pacientes com realce pelo contraste, 108 (73%) tiveram a melhor imagem dentro de 27 minutos da administração do gadopentetato de dimeglumina. Destes pacientes, mais da metade teve a melhor imagem dentro de 14 minutos da administração do meio de contraste. Em investigações da coluna, as imagens obtidas logo após a injeção (10 – 30 minutos) também tenderam a fornecer imagens melhores.

➤ Estudos clínicos em crianças com lesões cranianas e espinais

A eficácia do gadopentetato de dimeglumina foi demonstrada em 2 estudos clínicos pivotais, envolvendo 142 crianças com diagnóstico preliminar de anormalidade no Sistema Nervoso Central, baseado em outros métodos de diagnóstico além da Ressonância Magnética. A faixa etária foi de recém-nascidos a 18 anos de idade.

A Tomografia por Ressonância Magnética foi realizada em todos os pacientes antes e depois da administração de 0,2 mL/kg (0,1 mmol/kg) do gadopentetato de dimeglumina. Alguns pacientes receberam dose adicional de 0,1 mmol/kg dentro de 30 minutos da administração da primeira dose, se isto fosse considerado necessário para o diagnóstico.

Avaliação do contraste: após a administração do gadopentetato de dimeglumina, a proporção contraste/interferência das imagens de ressonância magnética aumentou notavelmente, com um aumento adicional naqueles pacientes que receberam a segunda dose do gadopentetato de dimeglumina. A proporção da intensidade do sinal da lesão para tecidos normais aumentou significativamente nas imagens da cabeça e coluna em T1 após administração do gadopentetato de dimeglumina.

A classificação dos investigadores para o contraste da lesão em comparação ao tecido normal, e da demarcação da lesão em comparação ao tecido ao redor, melhorou após a administração do gadopentetato de dimeglumina. A maioria das classificações evoluiu de “nada” ou “pouco” para “excelente”.

Utilidade do diagnóstico: gadopentetato de dimeglumina melhorou significativamente a possibilidade de realizar um diagnóstico definitivo. Para pacientes com lesões (n=57) demonstradas com imagens em T1 e T2, essa possibilidade aumentou de 44% antes da administração do gadopentetato de dimeglumina para 74% após a administração do gadopentetato de dimeglumina. A qualidade do diagnóstico das imagens em T1 e T2 aumentou significativamente após a injeção do gadopentetato de dimeglumina para pacientes com imagens normais e anormais.

A morfologia da lesão foi mais bem caracterizada após administração do gadopentetato de dimeglumina em 11 (16%) de 70 pacientes, permitindo um melhor julgamento de componente cístico, componente necrótico, tumor ou componentes sanguíneos da lesão. Foi documentado um ganho na informação diagnóstica para 22 (55%) de 40 pacientes e foi estatisticamente significativo.

O gadopentetato de dimeglumina demonstrou-se útil em 40 (57%) de 70 pacientes, incluindo 14 pacientes que não apresentaram anormalidade após a Ressonância Magnética final, 14 pacientes nos quais se observou lesão somente após o uso do gadopentetato de dimeglumina, 6 pacientes nos quais o diagnóstico definitivo só foi possível após o uso do gadopentetato de dimeglumina, 3 pacientes nos quais foi confirmada a ressecção completa do tumor pela ausência de realce, 2 pacientes nos quais um componente sólido, cístico ou necrótico da lesão foi caracterizado melhor e 1 paciente no qual o tamanho da lesão foi mais bem definido.

➤ Estudos clínicos em adultos com lesões na cabeça e pescoço

A eficácia do gadopentetato de dimeglumina como agente de contraste em Ressonância Magnética foi avaliada em 87 pacientes com lesões na cabeça (extracranianas) e pescoço. Os filmes de 78 destes pacientes foram adicionalmente classificados por radiologistas (leitores cegos) os quais não tiveram participação nos estudos clínicos e não foram informados do histórico do paciente.

A análise da eficácia consistiu em comparações entre imagens obtidas após o uso do gadopentetato de dimeglumina e imagens correspondentes obtidas sem o uso do gadopentetato de dimeglumina com relação ao realce, facilitação da visualização e escores do contraste.

O realce das lesões após o uso do gadopentetato de dimeglumina foi demonstrado para 78 (90%) de 87 pacientes em estudos clínicos. Quando avaliado por leitores cegos, demonstrou-se realce para 56 (85%) de 66 imagens incluídas nos dados finais.

A facilitação da visualização foi demonstrada primeiramente mostrando-se que as imagens obtidas após o uso do gadopentetato de dimeglumina forneceram informações radiológicas adicionais, considerando parâmetros como localização da lesão, tamanho, configuração e diferenciação de edema e necrose. As Imagens de Ressonância Magnética obtidas após o uso do gadopentetato de dimeglumina forneceram informações radiológicas adicionais para 63 (72%) de 87 pacientes em estudos clínicos. Adicionalmente, houve melhora significativa ($P<0,001$) na visualização da lesão nas Imagens de Ressonância Magnética obtidas após o uso do gadopentetato de dimeglumina, em comparação às Imagens de Ressonância Magnética obtidas antes do uso do gadopentetato de dimeglumina, o que foi avaliado por leitores cegos. Imagens obtidas após o uso do gadopentetato de dimeglumina forneceram melhor visualização da configuração da lesão, em comparação com as imagens obtidas antes do uso do gadopentetato de dimeglumina para 40 (67%) de 60 imagens onde a configuração da lesão pôde ser determinada. Observaram-se informações radiológicas adicionais em 48 (73%) de 66 imagens obtidas após o uso do gadopentetato de dimeglumina e avaliadas por leitores cegos.



Cada Imagem de Ressonância Magnética dos pacientes antes e depois do uso do gadopentetato de dimeglumina foi classificada em uma escala de 4 pontos, considerando a medida da intensidade relativa da lesão em relação ao tecido adjacente (0 = sem contraste; 1 = duvidoso; 2 = bom; 3 = excelente). Para 63 (73%) de 86 pacientes nos estudos clínicos, as graduações do contraste após o uso do gadopentetato de dimeglumina foram maiores do que as graduações antes do uso do gadopentetato de dimeglumina ($P < 0,001$). Na avaliação do leitor cego, as graduações do contraste após o uso do gadopentetato de dimeglumina foram maiores do que as graduações antes do uso do gadopentetato de dimeglumina em 36 (55%) de 66 pacientes ($P < 0,001$).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades Farmacodinâmicas

- Mecanismo de ação

Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) é um meio de contraste paramagnético para ser usado em Tomografia por Ressonância Magnética (TRM). Quando sequências de varredura ponderadas em T_1 são utilizadas nas imagens de ressonância magnética protônica, o encurtamento do tempo de relaxamento da grade de spin de prótons da água excitados induzido pelo gadopentetato (T_1) origina um aumento da intensidade de sinal e, consequentemente, um aumento do contraste de imagem de certos tecidos.

- Efeitos farmacodinâmicos

O gadopentetato é um composto altamente paramagnético que produz redução característica nos tempos de relaxamento, mesmo em baixas concentrações. A eficácia paramagnética em campo magnético com força de 1,5T e a 37°C, a capacidade de relaxamento (r_1) - determinada pela influência sobre o tempo de relaxamento T_1 de prótons da água no plasma - e a capacidade de relaxamento (r_2) - determinada pela influência sobre o tempo de relaxamento T_2 - é de aproximadamente $4,1 \pm 0,2$ L/(mmol.s) e $4,6 \pm 0,8$ L/(mmol.s), respectivamente. As capacidades de relaxamento apresentam apenas leve dependência da força do campo magnético.

O ácido dietilenotriamina pentacético (DTPA) forma um complexo com o íon gadolínio paramagnético com estabilidade elevada in vivo e in vitro (constante de estabilidade termodinâmica $\log K_{GdL} = 22 - 23$). O gadopentetato de dimeglumina é um composto altamente hidrossolúvel, hidrofílico, com um coeficiente de partição entre n-butanol e tampão em pH 7,6 de aproximadamente 0,0001. A substância não apresenta interação inibitória significativa com enzimas, por exemplo, acetilcolinesterase e lisozima, em concentrações clinicamente relevantes. Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) não ativa o sistema complemento e, assim, provavelmente tem um potencial muito baixo para indução de reações anafilactoides.

Em concentrações mais elevadas e sob incubação prolongada, o gadopentetato de dimeglumina apresenta discreto efeito in vitro sobre a morfologia do eritrócito. Após administração intravenosa de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) em humanos, o processo reversível poderia levar à leve hemólise intravascular, que poderia explicar o leve aumento de bilirrubina e ferro séricos ocasionalmente observado nas primeiras horas após a injeção.

Dados físico-químicos de Viewgam®

Osmolalidade (osm/kg H ₂ O) 37°C	1,96
Viscosidade (mPa.s) 20°C 37°C	4,9 2,9
pH	6,5 - 8,0

➤ Propriedades Farmacocinéticas

- Introdução geral

No organismo, o gadopentetato comporta-se como outros compostos biologicamente inertes e altamente hidrofílicos (por exemplo, manitol ou inulina).

- Absorção e Distribuição

Após administração intravenosa de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina), os níveis plasmáticos caem rapidamente, de forma bi-exponencial, com meia-vida terminal de aproximadamente 90 minutos.

O gadopentetato é rapidamente distribuído no espaço extracelular.

O volume de distribuição total do gadopentetato é aproximadamente 0,26 L por kg. A ligação às proteínas é insignificante.

Em estudos em ratos e cachorros, concentrações relativamente altas do complexo de gadolínio intacto foram encontradas nos rins em uma quantidade de aproximadamente 0,15% da dose administrada sete dias após a administração intravenosa de gadopentetato radioativamente marcado. Menos de 1% da dose administrada foi encontrada em outras partes do organismo.

O gadopentetato não penetra nem passa através da barreira hematoencefálica intacta, assim como através da barreira hematotesticular. A pequena quantidade que ultrapassa a barreira placentária é rapidamente eliminada pelo feto.

Em mulheres lactantes (entre 23 - 38 anos), menos que 0,04% do gadopentetato administrado é excretado no leite materno. Em ratos, a absorção do trato gastrointestinal após administração oral foi pequena, com aproximadamente 4%.

- Metabolismo

O gadopentetato não é metabolizado.

- Eliminação

O gadopentetato é eliminado na forma inalterada por via renal através de filtração glomerular. A fração eliminada por via extrarrenal é menor que 1% da dose administrada.



Cerca de 83% da dose administrada foi eliminada no período de 6 horas após administração. Aproximadamente 91% da dose foi recuperada na urina dentro das primeiras 24 horas após a administração. A depuração renal do gadopentetato foi cerca de 120 mL/min/1,73 m² e, portanto, é comparável à substâncias que são excretadas exclusivamente por filtração glomerular (por exemplo, inulina ou ⁵¹Cr-EDTA).

- Linearidade / Não-linearidade

O gadopentetato demonstra farmacocinética linear, isto é, parâmetros farmacocinéticos mudam proporcionalmente à dose (por exemplo, concentração máxima, área sob a curva) ou são dose independentes (por exemplo, volume de distribuição no estado de equilíbrio, meia-vida terminal), até uma dose de 0,25 mmol por kg de peso corpóreo (0,5 mL por kg).

- Características em populações especiais

Um estudo de fase I com 0,3 mmol do gadopentetato de dimeglumina por kg de peso corpóreo comparou indivíduos com insuficiência hepática moderada, indivíduos saudáveis combinados, saudáveis do sexo masculino e feminino não-idosos e indivíduos idosos saudáveis.

Um estudo de fase II de 0,1 mmol do gadopentetato de dimeglumina por kg de peso corpóreo comparou indivíduos com diferentes níveis de comprometimento da função renal com indivíduos saudáveis.

- População idosa (65 anos de idade ou mais)

De acordo com as mudanças fisiológicas na função renal com a idade, a exposição sistêmica e meia-vida terminal aumentaram de 3,3 mmol.h/L para 4,7 mmol.h/L e de 1,8 h para 2,2 h, respectivamente, em indivíduos idosos saudáveis (homens com 65 anos de idade ou mais) em comparação com indivíduos não idosos saudáveis (homens na faixa etária de 18 - 57 anos). A depuração total foi reduzida de 117 mL/min em indivíduos não-idosos para 89 mL/min em indivíduos idosos.

- Gênero

A farmacocinética do gadopentetato foi similar em indivíduos não-idosos saudáveis do sexo masculino e feminino (com idade entre 18 - 57 anos).

- Insuficiência hepática

Em consonância com a via de eliminação quase que exclusivamente renal, a farmacocinética do gadopentetato não foi alterada em pacientes com insuficiência hepática (conforme avaliado em pacientes com Child-Pugh B), em comparação com indivíduos saudáveis combinados. Não estão disponíveis dados de pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C).

- Insuficiência renal

Nos pacientes com comprometimento da função renal, a meia-vida sérica do gadopentetato é prolongada devido à reduzida taxa de filtração glomerular. Após administração de uma dose intravenosa única em 10 pacientes com comprometimento da função renal [4 pacientes com insuficiência renal leve (depuração da creatinina ≥ 60 a < 90 mL/min) e 6 pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina ≥ 30 a < 60 mL/min)], as meia-vidas médias foram de $2,6 \pm 1,2$ horas e $4,2 \pm 2,0$ horas para pacientes com comprometimento renal leve e moderado, respectivamente, em comparação com $1,6 \pm 0,13$ horas em indivíduos saudáveis. Em pacientes com insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 mL/min), mas sem diálise, a meia-vida média aumentou ainda mais para $10,8 \pm 6,9$ horas.

O gadopentetato é completamente excretado por via renal dentro de dois dias em pacientes com comprometimento leve a moderado da função renal (depuração da creatinina > 30 mL/min). Em pacientes com insuficiência renal grave, 73,3 \pm 16,1% da dose administrada foi recuperada na urina dentro de dois dias.

Em pacientes com insuficiência renal, o gadopentetato pode ser eliminado por hemodiálise. Em um estudo clínico, pacientes com insuficiência renal receberam uma dose de 0,1 mmol por kg de gadopentetato de dimeglumina. Os pacientes foram submetidos a uma sessão de hemodiálise de 3 horas por dia, em três dias consecutivos. A concentração plasmática do gadopentetato diminuiu em 70% a cada sessão de diálise.

Após a última sessão, a concentração plasmática foi inferior a 5% do valor original.

- População Pediátrica

Em um estudo com pacientes pediátricos, com idade entre 2 meses a menos de 2 anos, a farmacocinética (peso corpóreo – volume de distribuição, depuração e meia-vida terminal normalizados) do gadopentetato foi similar a dos adultos.

➤ Dados de segurança pré-clínicos

Dados pré-clínicos mostram que não há risco especial para humanos baseado nos estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade sistêmica, genotoxicidade, potencial carcinogênico e potencial para sensibilização de contato.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nenhuma.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

➤ Hipersensibilidade

Uma avaliação cuidadosa da relação risco/benefício deve ser realizada em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina).

Como ocorre com outros meios de contraste administrados por via intravenosa, Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) pode ser associado a reações anafilatóides/hipersensibilidade ou a outras reações idiossincráticas caracterizadas por manifestações cardiovasculares, respiratórias ou cutâneas, podendo ocasionar reações graves, incluindo choque.

O risco de reações de hipersensibilidade aumenta nos casos de:

- reação anterior a meios de contraste,
- história de asma brônquica,
- história de distúrbios alérgicos.

Em pacientes com disposição alérgica (especialmente com histórico das condições listadas acima), a decisão do uso de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) deve ser feita após cuidadosa avaliação da relação risco/benefício.

A maioria dessas reações ocorre no mínimo em 30 minutos após a administração do meio de contraste.



Portanto, recomenda-se a observação do paciente após a realização do exame.

Em pacientes com disposição alérgica, pode-se considerar a administração profilática de anti-histamínico e/ou glicocorticoide.

São necessários medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, assim como providências imediatas em caso de ocorrência de emergência.

Reações tardias, após horas até vários dias da administração foram raramente observadas (vide “Reações adversas”).

Pacientes que estiverem utilizando betabloqueadores e apresentarem tais reações podem ser resistentes aos efeitos do tratamento com beta-agonista.

Pacientes com doenças cardiovasculares são mais suscetíveis aos efeitos graves, e mesmo fatais, decorrentes de reações graves de hipersensibilidade.

➤ Insuficiência renal

Antes da administração de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina), todos os pacientes devem ser avaliados em relação à disfunção renal através de histórico e/ou exames laboratoriais.

Em pacientes com insuficiência renal grave, os benefícios devem ser cuidadosamente avaliados em relação aos riscos, uma vez que a eliminação do meio de contraste é demorada nestes casos. Nestes pacientes, tem ocorrido raramente insuficiência renal aguda requerendo diálise ou piora da função renal. O risco de ocorrência destes eventos é mais elevado com o aumento da dose de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina).

Deve ser assegurado um período de tempo suficiente para a eliminação do agente de contraste do organismo antes de qualquer readministração em pacientes com insuficiência renal, uma vez que o gadopentetato é excretado pelos rins. Em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, a meia-vida de eliminação é de 3 a 4 horas. Em pacientes com insuficiência renal grave, a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 11 horas, e aproximadamente 75% da dose administrada foi recuperada na urina dentro de dois dias (vide também “Propriedades Farmacocinéticas”).

Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) pode ser eliminado do organismo através de hemodiálise.

Após 3 sessões de diálise de 3 horas cada, aproximadamente 97% da dose administrada é eliminada do organismo, cerca de 70% com cada sessão de diálise.

Para pacientes que já são submetidos a hemodiálise, deve ser considerado o rápido início da hemodiálise após a administração de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina), com o objetivo de melhorar a eliminação do agente de contraste.

Há relatos de fibrose nefrogênica sistêmica (FNS), associada ao uso de agentes de contraste contendo gadolínio, incluindo gadopentetato de dimeglumina, em pacientes com:

- insuficiência renal aguda ou crônica grave [taxa de filtração glomerular (TFG): $< 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$] ou
- insuficiência renal aguda de qualquer gravidade devido à síndrome hepatorenal ou no período perioperatório de transplante hepático.

Nestes pacientes, Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) somente deve ser utilizado após cuidadosa avaliação risco/benefício, considerando inclusive a possibilidade de métodos de imagem alternativos e em doses não maiores que 0,2 mL por kg de peso corpóreo (vide “Regime de dose” e “Reações Adversas”).

➤ Distúrbios convulsivos

Pacientes com distúrbios convulsivos ou lesões intracranianas podem apresentar aumento do risco de incidência de crises convulsivas, que foram relatadas raramente associadas à administração de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) (vide “Reações Adversas”).

Para pacientes predispostos a convulsões, devem ser adotadas medidas de precaução, por exemplo, acompanhamento rigoroso. Além disso, deve-se ter à mão todos os equipamentos e medicamentos necessários para controlar qualquer quadro convulsivo que possa ocorrer após o uso.

➤ Gravidez e lactação

- Gravidez

Não foram conduzidos estudos adequados e bem controlados com gadopentetato em mulheres grávidas.

Estudos em animais com doses clinicamente relevantes não indicaram toxicidade reprodutiva após administração repetida (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

O risco potencial para humanos é desconhecido.

Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) somente deve ser administrado a mulheres grávidas após análise criteriosa da relação risco/benefício.

“Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.”

- Lactação

O gadopentetato é transferido para o leite materno humano em quantidade mínima (no máximo 0,04% da dose administrada por via intravenosa). Há evidência de dados pré-clínicos que a absorção através do trato gastrointestinal é pobre, aproximadamente 4% (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Em doses clínicas, nenhum efeito está previsto no lactente e Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) pode ser usado durante a amamentação.

➤ Efeito na habilidade de dirigir ou operar máquinas

O efeito na habilidade para dirigir ou operar máquinas não é conhecido.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interações com outros medicamentos.

➤ Interferência em testes diagnósticos



A determinação de ferro sérico por complexometria (por exemplo, com batofenantrolina) pode apresentar resultados baixos falsos, em até 24 horas após a administração de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina), devido à presença do ácido dietilenotriamina pentacético (DTPA) livre no Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz. Não congelar.

O prazo de validade de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Após abertura do frasco, Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) permanece quimicamente, fisicamente e microbiologicamente estável em temperatura não superior a 30°C por 24 horas, e deve ser descartado após esse período.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

➤ Características organolépticas

Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) é uma solução límpida, incolor a amarelo pálido.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ Método de administração

O produto deve ser administrado somente por via intravenosa.

As normas habituais relacionadas à segurança para ressonância magnética, por exemplo, exclusão de marcapasso cardíaco e clips vasculares ferromagnéticos, devem ser observadas.

Para instruções adicionais, vide “Instruções para uso / manuseio”.

➤ Regime de dose

Adultos

- TRM cranial e espinal

Em geral, a administração de 0,2 mL de Viewgam® por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,1 mmol de gadopentetato de dimeglumina por kg de peso corpóreo) é suficiente para obter um bom contraste e responder à questão clínica.

Se apesar de forte suspeita clínica de lesão a TRM com realce de contraste for normal, injeção adicional de 0,2 mL ou, em adultos, de até mesmo 0,4 mL de Viewgam® por kg de peso corpóreo, dentro de 30 minutos, com exame imediatamente após a injeção, pode aumentar o rendimento diagnóstico do exame.

Para a exclusão da existência de metástase ou tumores recorrentes em adultos, a injeção de 0,6 mL de Viewgam® por kg de peso corpóreo frequentemente proporciona maior segurança diagnóstica.

Dose única máxima: 0,6 mL de Viewgam® por kg de peso corpóreo.

- TRM em corpo inteiro

Em geral, a administração de 0,2 mL de Viewgam® por kg de peso corpóreo é suficiente para obter um bom contraste e responder à questão clínica. Em casos especiais, por exemplo, em lesões com pouca vascularização e/ou pequeno espaço extracelular, a administração de 0,4 mL de Viewgam® por kg de peso corpóreo pode ser necessária para um efeito de contraste adequado, especialmente com a utilização de sequências de varredura ponderadas em T₁ relativamente leves.

Em casos de exclusão da existência de uma lesão ou recorrência de tumor em adultos, a injeção de 0,6 mL de Viewgam® por kg de peso corpóreo pode proporcionar maior segurança diagnóstica.

Para a visualização de vasos em adultos, dependendo da região a ser investigada e da técnica de exame, pode ser necessária a injeção de até 0,6 mL por kg de peso corpóreo.

Dose única máxima: 0,6 mL de Viewgam® por kg de peso corpóreo.

➤ Informações adicionais para populações especiais

- População pediátrica

Todas indicações:

Crianças: 0,2 mL de Viewgam® por kg de peso corpóreo

Dose única máxima: 0,4 mL de Viewgam® por kg de peso corpóreo.

Crianças abaixo de dois anos de idade: a experiência é limitada em TRM de corpo inteiro.

Em crianças abaixo de dois anos de idade, a dose requerida deve ser administrada manualmente e não em combinação com um injetor automático, para evitar ferimento.

- População idosa (65 anos de idade ou mais)

Nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes idosos (65 anos de idade ou mais). Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças na segurança ou eficácia geral entre pacientes idosos (65 anos de idade ou mais) e pacientes jovens. Outra experiência clínica relatada não identificou diferenças na resposta entre pacientes idosos e jovens (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Pacientes com insuficiência hepática

Uma vez que o gadopentetato é eliminado exclusivamente na forma inalterada através dos rins, nenhum ajuste de dose é considerado necessário em pacientes com insuficiência hepática moderada. Não estão disponíveis dados em pacientes com insuficiência hepática grave (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Pacientes com insuficiência renal

Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) somente deve ser utilizado após cuidadosa avaliação risco/benefício, considerando inclusive a possibilidade de métodos de imagem alternativos, e em doses não maiores que 0,2 mL por kg de peso corpóreo em pacientes com:

- ✓ insuficiência renal aguda ou crônica grave [taxa de filtração glomerular (TFG): < 30mL/min/1,73m²] ou
- ✓ insuficiência renal aguda de qualquer gravidade devido à síndrome hepatorenal ou no período perioperatório de transplante hepático (vide também “Advertências e Precauções” e “Propriedades Farmacocinéticas”).

➤ Instruções de uso/manuseio



Durante o manuseio não é necessária proteção da luz.

O produto deve ser inspecionado visualmente antes do uso.

Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) não deve ser utilizado em casos de coloração intensa, presença de material particulado ou defeito no frasco.

A solução de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) só deve ser retirada do frasco imediatamente antes do uso.

A tampa de borracha do frasco nunca deve ser perfurada mais do que uma vez.

A quantidade de meio de contraste não utilizada em um processo exploratório deve ser descartada.

Em crianças abaixo de dois anos de idade, a dose requerida deve ser administrada manualmente e não em combinação com um injetor automático, para evitar ferimento.

O volume de Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) não utilizado do frasco aberto deve ser descartado ao final do dia de exames (no máximo de 24 horas).

Devido à ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outras medicações.

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança geral do gadopentetato de dimeglumina está baseado em dados de acompanhamento pós-comercialização e de mais de 11.000 pacientes em estudos clínicos.

As reações adversas mais frequentemente observadas ($\geq 0,4\%$) em pacientes recebendo gadopentetato de dimeglumina nos estudos clínicos são:

- diversas reações no local da injeção;
- cefaleia;
- náusea.

A maioria das reações adversas nos estudos clínicos foram de intensidade leve a moderada.

No geral, as reações adversas mais graves em pacientes recebendo gadopentetato de dimeglumina são:

- fibrose nefrogênica sistêmica;
- reações anafilactoides / choque anafilactoide.

Reações tardias anafilactoides / de hipersensibilidade (após horas até vários dias) foram raramente observadas (vide “Advertências e Precauções”).

➤ Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas observadas com Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) são apresentadas na tabela abaixo e estão classificadas de acordo com a Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA versão 12.1). Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado para descrever determinada reação e seus sinônimos e condições relacionadas.

As reações adversas dos estudos clínicos estão classificadas por frequência. Os grupos de frequência são definidos de acordo com a seguinte convenção: incomum: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$. As reações adversas identificadas somente durante o acompanhamento pós-comercialização, e para as quais a frequência não pode ser determinada, estão listadas como “Desconhecidas”.

Tabela 1: Reações adversas relatadas em estudos clínicos ou durante o acompanhamento pós-comercialização em pacientes que receberam gadopentetato de dimeglumina

Classificação por sistema corpóreo (MedDRA)	Incomuns	Raras	Desconhecidas
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático			Ferro sérico aumentado*
Distúrbios no sistema imunológico		Hipersensibilidade/ Reação anafilactoide (p. ex. choque anafilactoide*, reação anafilactoide ^{§*} , reações de hipersensibilidade ^{§*} , choque ^{§*} , hipotensão ^{§*} , conjuntivite, perda da consciência ^{§*} , aperto na garganta*, espirro, urticária, prurido, rash, eritema, dispneia*, parada respiratória ^{§*} , broncoespasmo ^{§*} , chiado, laringoespasmo ^{§*} , laríngeo ^{§*} , edema faríngeo ^{§*} , cianose ^{§*} , rinite [§] , angioedema ^{§*} , edema facial*, taquicardia reflexa [§]) edema	
Distúrbios psiquiátricos		Desorientação	Agitação Confusão

Distúrbios no sistema nervoso	Tontura Cefaleia Disgeusia	Convulsão* Parestesia Sensação de queimação Tremor	Coma* Sonolência* Distúrbios da fala Parosmia
Distúrbios nos olhos			Distúrbios visuais Dor no olho Lacrimejamento
Distúrbios nos ouvidos e no labirinto			Audição alterada Dor de ouvido
Distúrbios cardíacos		Taquicardia* Arritmia	Parada cardíaca* Diminuição da frequência cardíaca / bradicardia*
Distúrbios Vasculares		Tromboflebite Rubor Vasodilatação	Síncope* Reação vasovagal Aumento da pressão Arterial
Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino		Irritação na garganta Dor faringolaríngea / Desconforto da laringe Tosse	Desconforto respiratório Frequência respiratória aumentada ou diminuída Edema pulmonar*
Distúrbios gastrintestinais	Vômito Náusea	Dor abdominal Desconforto estomacal Diarreia Dor de dente Boca seca Dor e parestesia nos tecidos moles da boca	Salivação
Distúrbios hepato- biliares			Aumento de bilirrubina no sangue Aumento de enzimas hepáticas
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos			Fibrose nefrogênica sistêmica (FNS)*
Distúrbios músculoesqueléticos, Do tecido conjuntivo e dos ossos		Dor nas extremidades	Dor nas costas Artralgia
Distúrbios renal e urinário			Insuficiência renal aguda*,** Aumento de creatinina sérica** Incontinência urinária Urgência urinária
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Dor Sensação de calor Sensação de frio Reações no local de injeção (p. ex. resfriamento no local da injeção, parestesia, inchaço, calor, dor, edema, irritação, hemorragia, eritema, desconforto, necrose [§] , tromboflebite [§] , flebite [§] , inflamação [§] , extravasamento [§])	Dor torácica Pirexia Edema periférico Mal-estar Fadiga Sede Astenia	Calafrios Sudorese Temperatura corpórea aumentada ou diminuída

* foram reportados casos com risco para a vida do paciente e/ou fatais

** em pacientes com insuficiência renal preexistente



§ Reações identificadas somente durante o acompanhamento pós-comercialização (frequência desconhecida).

➤ **Descrição de reações adversas selecionadas**

Reações semelhantes a processos inflamatórios, tardios e transitórios, tais como febre, calafrios e aumento da proteína C reativa, foram observadas frequentemente em pacientes com insuficiência renal dependentes de diálise. Estes pacientes realizaram exame de ressonância magnética com Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) no dia anterior à hemodiálise.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Até o momento não foram observados ou relatados no uso clínico quaisquer sinais de intoxicação devido à inadvertida superdose do produto.

Em caso de inadvertida superdose, a função renal deve ser monitorada em pacientes com disfunção renal.

Viewgam® (gadopentetato de dimeglumina) pode ser removido do organismo por hemodiálise (vide “Advertências e Precauções”).

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS - 1.3045.0007

Farm. Resp.: Dra. Luciana Rezende Alves Carneiro

CRF-RJ nº 15386

LABORATORIOS BACON SAIC

Uruguay 136 Villa Martelli (B1603DFD)

Provincia de Buenos Aires

Diretora Técnica: Farm. Patricia Zubata.

M.N. 10965

Fabricado e envasado: M.R.PHARMA S.A.

Estados Unidos 5105, Tortuguitas, Provincia de Buenos Aires

Importado e distribuído por:

Alko do Brasil Ind. Com. Ltda.

Rua Mapendi, 360 – Taquara - Rio de Janeiro – RJ

CNPJ 32.137.424/0001-99

SAC (21) 2435-9335

sac@alkodobrasil.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi atualizada conforme bula padrão aprovada pela Anvisa em 23/06/2014.



Anexo B

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Nome do assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/12/2014		Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	-	-	-	N/A	Dizeres legais	VPS	469 mg/mL Solução injetável
29/08/2014	0720994/14-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula-RDC 60/12	-	-	-	N/A	Adequação a bula padrão	VPS	469 mg/mL Solução injetável
18/07/2013	0582510/13-5	Inclusão Inicial de Texto de bula-RDC 60/12	-	-	-	N/A	Alteração do nome do responsável técnico.	VPS	469 mg/mL Solução injetável
-	-	-	08/01/2009	084309/09-1	Inclusão de Nova Apresentação Comercial	04/04/2011	Inclusão das novas apresentações na bula		469 mg/mL Solução injetável
-	-	-	19/10/2007	790756/07-7	Similar - Notificação da Alteração de Texto de Bula	Anuido	Adequação das Indicações e Contra-Indicações à bula do medicamento de referência. (cumprimento de exigência)		469 mg/mL Solução injetável