

PROHANCE[®]

gadoteridol

Solução injetável – 279,3 mg/mL

ProHance[®]

gadoteridol

APRESENTAÇÕES:

Solução injetável estéril contendo 279,3 mg/ml (0,5 M) de gadoteridol. Cartucho com 1 frasco-ampola de 10, 15 ou 50 mL.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada ml de ProHance contém 279,3 mg de gadoteridol (0,5 M).

Excipientes: cálcio de calteridol, trometamina, ácido hidrocloreídrico, hidróxido de sódio, água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÃO Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico

Usado para exame de ressonância magnética, o ProHance acentua o contraste dos tecidos do cérebro, coluna e tecidos adjacentes melhorando a capacidade de visualização (em comparação com exames de ressonância magnética que não usam meio de contraste) de lesões com vascularização anormal ou que possam estar afetando a barreira hematoencefálica normal. O ProHance também pode ser usado em exames de ressonância magnética de corpo inteiro incluindo a cabeça, pescoço, fígado, mamas, sistema músculoesquelético e patologias dos tecidos moles.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Imagem do SNC

Estudos de fase III com ProHance incluíram pacientes com suspeita de patologia intracranial ou espinhal. Todos os pacientes receberam uma única injeção intravenosa de 0,1mmol/kg de ProHance.

A avaliação de eficácia analisou a incidência e grau de melhora assim como as informações adicionais de diagnóstico obtidas das imagens pós dose versus pré dose. Duzentos e cinquenta casos cerebrais e 178 casos de coluna vertebral foram avaliados.

A melhora no contraste foi notada em todos os estudos para pelo menos 70% dos pacientes com patologia cerebral e para pelo menos 57% dos pacientes com patologia na coluna. Houve ganho de informação adicional tanto de tumores cerebrais quanto espinhais para a maioria dos pacientes em todos os estudos.

As informações de diagnóstico cerebral adicionais mais frequentemente reportadas foram visualização melhorada, classificação de doença, detecção de lesão e definição de bordas de lesão. Para a coluna, as informações adicionais reportadas mais frequentes foram: diferenciação de cicatriz do disco, melhor visualização e classificação de doença.

Noventa e dois pacientes foram incluídos em um estudo cruzado para comparar ProHance e gadopentato de dimeglumina. Cada paciente foi submetido a pesquisas de Imagem por Ressonância Magnética (RM) com estes meios de contraste com uma dose de 0,1mmol/kg em exames realizados com intervalos de 72 horas. Imagens de 80 pacientes puderam ser avaliadas para eficácia. Em controles cegos os avaliadores reportaram que ProHance e gadopentato de dimeglumina forneceram informações adicionais de diagnóstico em 53% e 43% dos casos, respectivamente. As informações fornecidas mais frequentemente pelos dois agentes foram definição de bordas da lesão e visualização melhorada. As diferenças entre os dois agentes não foi estatisticamente significativa.

Uma comparação cruzada de ProHance 0,1mmol/kg e 0,3mmol/kg foi feita em 130 pacientes com suspeita de metástase cerebral. A dose de 0,1mmol/kg forneceu uma melhora na informação da patologia e da informação adicional em mais de 80% dos pacientes comparados a

imagens pré contraste. A dose de 0,3mmol/kg aumentou ainda mais a quantidade de informação em 55% na leitura de avaliadores não-cegos e 30% na de avaliadores cegos. As informações adicionais ganhas foram principalmente visualização melhorada da lesão, definição das bordas da lesão e número de lesões detectadas. O aumento no número de lesões detectadas com a dose de 0,3mmol/kg comparada à dose de 0,1mmol/kg foi estatisticamente significativa ($p < 0,006$). Cento e três crianças de 6 meses até 20 anos, suspeitas de ter patologia neurológica foram incluídas a um estudo de ProHance (31 pacientes < 5 anos, 23 pacientes de 5 até <10 anos, 47 pacientes de 10 até <18 anos, 2 pacientes de 18-20 anos). Os pacientes receberam uma dose de 0,1mmol/kg por injeção intravenosa. Três avaliadores cegos avaliaram 76 casos intracranianos; as imagens pós-contraste forneceram informações de diagnóstico adicionais comparadas às imagens pré-contraste. As informações adicionais fornecidas foram mais frequentemente visualização melhorada, definição de lesões de bordas e detecção de lesão. Para 16 casos de coluna vertebral avaliados, imagens pós-contraste forneceram informações adicionais comparadas às imagens pré-contraste. As informações adicionais mais frequentes foram visualização melhorada, detecção de lesão, classificação de doença e definição de bordas de lesão.

RM de corpo inteiro

Estudos de fase III foram feitos em áreas específicas do corpo para demonstrar a segurança e eficácia do uso de ProHance em RM de corpo inteiro. As áreas do corpo investigadas foram cabeça (extracraniana) e pescoço, tórax, fígado, músculo e tecidos moles.

Um estudo aberto foi conduzido em pacientes com suspeita de patologias externas de cabeça e pescoço. Cento e trinta e três pacientes foram dosados com ProHance 0,1mmol/kg. Os resultados mostraram que ProHance é um agente de contraste de ressonância magnética eficaz nesses pacientes. Informações adicionais de diagnóstico foram obtidas comparadas às imagens pré-dose; estas informações foram visualização melhorada, detecção de lesões de bordas, classificação de doença e detecção de lesão.

Um estudo aberto foi conduzido em pacientes com suspeita de patologia muscular ou de tecidos moles (tumores primários ou secundários e doenças inflamatórias não-agudas). Cento e trinta e sete pacientes foram examinados depois da aplicação de ProHance 0,1mmol/kg e 56 após ProHance 0,3mmol/kg.

Os resultados indicaram que informações diagnósticas adicionais foram vistas comparando as imagens pré-dose (entre 16-82% dos pacientes) para imagem estática e (11-95% dos pacientes) para imagens dinâmicas. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as doses de 0,1mmol/kg e 0,3mmol/kg.

Duzentos e um pacientes adultos, com alta suspeita de ter patologia hepática focal, foram incluídos em um estudo aberto. Na primeira parte do estudo, um conjunto de imagens pré e pós dose de 25 pacientes dosados a 0,1mmol/kg (8 pacientes), 0,2mmol/kg (8 pacientes) ou 0,3mmol/kg (9 pacientes) foram analisadas. Em todos os pacientes, as imagens pós-dose forneceram informações diagnósticas adicionais.

Na segunda parte do estudo, imagens de 141 pacientes dosados randomicamente tanto com 0,1mmol/kg (73 pacientes) quanto com 0,3mmol/kg (68 pacientes) foram analisadas. Informação adicional de diagnóstico foi reportada no pós-dose comparada com as imagens pré dose; as mais mencionadas foram caracterização de lesão, visualização melhorada, definição de bordas de lesão e número de lesões. Não houve superioridade significativa em 0,3mmol sobre o 0,1mmol/kg.

Dois estudos abertos randômicos incluíram 341 pacientes com suspeita de patologia torácica. Em um estudo, 83 pacientes foram examinados após uma injeção de ProHance 0,1mmol/kg (30 pacientes), 0,2mmol/kg (28 pacientes) ou 0,3mmol/kg (25 pacientes). Os resultados mostraram que ProHance forneceu em todas as doses estudadas informação adicional de diagnóstico comparado às imagens pré dose, não houve diferença entre as doses. As informações adicionais de diagnóstico mais comumente reportadas foram classificação da doença, melhora na visualização e número de lesões.

No segundo estudo, 244 pacientes foram examinados após doses de 0,1mmol/kg (81 pacientes), 0,2mmol/kg (81 pacientes) ou 0,3mmol/kg (82 pacientes). Informações adicionais de diagnóstico foram reportadas em 76-97% dos pacientes comparados à imagens pré dose. As informações adicionais de diagnóstico mais frequentemente vistas foram classificação da doença e visualização melhorada sem tendência clara a favor de nenhuma das doses.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O gadoteridol é um meio de contraste paramagnético não iônico para uso em exames de formação de imagem por ressonância magnética.

Quando colocado num campo magnético, o gadoteridol diminui os tempos de relaxamento T1 nas áreas alvo. Nas doses recomendadas, o efeito é observado com maior sensibilidade nas sequências T1 medidas.

O gadoteridol não atravessa a barreira hematoencefálica intacta, e portanto, não se acumula nos tecidos do cérebro normal ou em lesões que possuam uma barreira hematoencefálica normal, como por exemplo, cistos, cicatrizes pós-operatórias maduras, etc. Contudo, o rompimento da barreira hematoencefálica ou vascularização normal permite a penetração do gadoteridol em lesões tais como neoplasmas, abscessos e infartos subagudos.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do gadoteridol administrado por via intravenosa em indivíduos normais, se compara a um modelo aberto bicompartimental com distribuição média e meia-vida de eliminação (relatada como média \pm SD) de cerca de $0,20 \pm 10,04$ horas e $1,57 \pm 10,08$, respectivamente.

O gadoteridol é eliminado exclusivamente na urina com $94,4 \pm 4,8\%$ (média \pm SD) da dose eliminada em até 24 horas depois da injeção. Não há biotransformação ou decomposição detectável do gadoteridol.

As taxas de depuração renal e do plasma ($1,41 \pm 0,33$ ml/min/kg e $1,50 \pm 0,35$ ml/min/kg, respectivamente) de gadoteridol são essencialmente idênticas, e não indicam qualquer alteração na cinética da eliminação na passagem através dos rins e indicam que a eliminação do medicamento ocorre essencialmente através dos rins. O volume de distribuição (204 ± 58 ml/kg) é igual ao da água extracelular e a supressão (clearance) é semelhante ao das substâncias sujeitas à filtração glomerular.

Nenhuma ligação proteica sérica foi detectada em ratos.

CONTRA-INDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com um histórico de hipersensibilidade ao ProHance, seus ingredientes ou a outros meios de contraste à base de gadolínio.

Este medicamento é contraindicado para menores de 6 meses de idade.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foram observadas reações anafiláticas após o uso de gadoteridol. Os hospitais e clínicas devem ter medicamentos e instrumentos disponíveis para o tratamento de emergência de reações anafiláticas.

Observaram-se alterações transitórias na ferritina sérica (dentro da faixa normal, na maioria dos casos) de alguns pacientes após a administração do ProHance e demonstrou-se que estas mudanças não foram clinicamente significativas.

O gadoteridol é depurado do corpo pelos rins, por isso é necessário ter cuidado com pacientes que tenham a função renal gravemente deficiente.

Função renal deficiente

Recomenda-se que todos os pacientes com suspeita de função renal debilitada sejam avaliados através de exames laboratoriais antes que o ProHance seja aplicado.

Foram registrados casos de Fibrose Sistêmica Nefrogênica (FSN) associada ao uso de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em pacientes com disfunção renal aguda ou crônica grave (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Pacientes que serão submetidos a transplante do fígado enfrentam risco especial, uma vez que a incidência de insuficiência renal é mais elevada neste

grupo. Existe a possibilidade de que a FSN ocorra devido ao uso do ProHance, por isso este medicamento só deve ser usado em pacientes com deficiência renal grave e em pacientes no período perioperativo de transplante do fígado depois que a relação risco/benefício for avaliada cuidadosamente e se as informações de diagnóstico forem essenciais e se tais informações não puderem ser obtidas por exame de ressonância magnética que não use meio de contraste. A realização de hemodiálise logo após a administração do ProHance pode ser útil para remover o gadolínio do corpo do paciente. Não existem evidências que apoiem o uso da hemodiálise como prevenção ou tratamento da FSN.

Bebês com mais de 6 meses de idade

As funções renais de bebês com mais de 6 meses até 1 ano de idade não se desenvolveram plenamente, por isso o ProHance só pode ser usado em pacientes com 6 a 12 meses de idade depois de uma avaliação médica cuidadosa.

Idosos

A depuração renal do gadoteridol pode estar prejudicada nos idosos, por isso é especialmente importante examinar os pacientes com 65 anos de idade ou mais quanto à disfunção renal.

Gravidez

Não existem dados sobre o uso do gadoteridol em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicaram efeitos nocivos diretos ou indiretos deste medicamento em relação à toxicidade reprodutiva. O ProHance não deve ser usado durante a gravidez, a não ser que as condições clínicas da paciente requeiram o uso de gadoteridol.

O gadoteridol se enquadra na Categoria C de risco para gestantes.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Os agentes de contraste que contêm gadolínio são eliminados no leite materno em quantidades muito pequenas. Não estão previstos quaisquer efeitos em bebês (no caso do uso de doses clínicas) devido à pequena quantidade eliminada no leite materno e absorção pelo intestino. O médico e a mãe lactante decidirão se esta deve continuar ou interromper a amamentação por um período de 24 horas depois da administração do ProHance.

Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas

Não se conhece qualquer efeito causado pelo ProHance que prejudique a habilidade do paciente em dirigir ou operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não há interação medicamentosa conhecida com o gadoteridol. Não foram observadas mudanças nem tendências significativas nos testes laboratoriais durante os ensaios clínicos com ProHance.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar à temperatura ambiente (15-30°C), protegido da luz. O ProHance não deve ser congelado.

Prazo de validade:

Válido por 24 meses após a data de fabricação.

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.

O ProHance é uma solução aquosa estéril transparente, sua cor pode variar de incolor a ligeiramente amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Via de administração: intravenosa.

Adultos

A dose recomendada de ProHance para exames de formação de imagem de patologias do cérebro e coluna é 0,1 mmol/kg. Contudo, doses de 0,3 mmol/kg demonstraram-se úteis em pacientes sob suspeita de metástase cerebral ou com outras lesões de difícil contraste.

A dose recomendada para exames de ressonância magnética de corpo inteiro é 0,1 mmol/kg.

Crianças (2 anos ou mais)

A dose recomendada de ProHance para a geração de imagem para patologias do cérebro e da coluna é 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).

O ProHance foi usado apenas num número limitado de crianças com idade entre 6 meses a 2 anos. Cuidados especiais devem ser observados se for necessário realizar um exame de ressonância magnética neste grupo etário.

A segurança e a eficácia do uso de doses maiores que 0,1 mmol/kg e procedimentos subsequentes ou repetidos não foram estabelecidas.

Para garantir a injeção completa do meio de contraste, a injeção deve ser seguida por uma irrigação normal de 5 ml de soro fisiológico. O exame de formação de imagem deve ser concluído em até 1 hora após a injeção do ProHance.

Populações especiais

Função renal deficiente

O ProHance só deve ser usado em pacientes com deficiência renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73m²) e em pacientes no período perioperativo de transplante do fígado depois que a relação risco/benefício for avaliada cuidadosamente e se as informações de diagnóstico forem essenciais e se tais informações não puderem ser obtidas por exame de ressonância magnética que não use meio de contraste. Se for necessário usar o ProHance, a dose não deve exceder 0,1 mmol/kg do peso corporal. Não utilize mais de uma dose durante o exame. Não existem informações disponíveis sobre a aplicação repetida de injeções de ProHance, por isso a aplicação repetida deste medicamento não deve ser feita antes de 7 dias da última injeção.

Bebês com 6 meses a 1 ano de idade

Devido ao funcionamento imaturo dos rins de recém-nascidos de até 4 semanas e até 1 ano de idade, o ProHance só deve ser usado nestes pacientes depois de uma avaliação cuidadosa e a dose não deve exceder 0,1 mmol/kg do peso corporal. Não utilize mais de uma dose durante o exame. Não existem informações disponíveis sobre a aplicação repetida de injeções de ProHance, por isso a aplicação repetida deste medicamento não deve ser feita antes de 7 dias da última injeção.

Não se recomenda o uso do ProHance em crianças com menos de 6 meses de idade.

O uso deste medicamento para exame de ressonância magnética de corpo inteiro não é recomendado para indivíduos menores de 18 anos de idade.

Idosos (65 anos ou mais)

Não é necessário ajustar a dose. Alguns cuidados especiais são necessários com pacientes idosos.

Incompatibilidades:

ProHance não deve ser coadministrado com nenhum outro medicamento. A dose diária máxima é de 0,6ml/kg.

REAÇÕES ADVERSAS

As considerações e procedimentos de segurança necessários para exames de ressonância magnética se aplicam quando o ProHance for usado como meio de contraste.

Efeitos colaterais: Foram registrados distúrbio gustativo (principalmente um gosto metálico na boca), náusea, urticária, dor no local da injeção, convulsões e hipotensão. Dor de cabeça e no peito foram raramente registrados. Estas ocorrências foram temporárias e passaram sem deixar efeitos residuais. Essas ocorrências não se relacionam à idade, sexo, taxa de velocidade da injeção ou dose administrada.

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)	Náusea
Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento)	reações anafiláticas, dor de cabeça, parestesia, zunido, distúrbio de sabor, lacrimejamento aumentado, rubor, hipotensão, boca seca, vômito, prurido, brotoeja, urticária, dor no local da injeção, astenia, aumento da frequência cardíaca.
Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento)	ansiedade, distúrbio mental, coordenação anormal, convulsão, síncope vasovagal*, zumbido, arritmia nodal, laringoespasma, dispnéia, rinite, tosse, apnéia, chiado, dor abdominal, edema de língua, prurido oral, gengivite, diarreia, edema de face, rigidez muscular, dor no peito, pirexia.
Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)	perda de consciência, coma, parada cardíaca, parada respiratória, edema pulmonar, falha renal aguda**.

*Síncope vasovagal foi reportada durante ou imediatamente depois da administração de ProHance. A condição está normalmente relacionada a sofrimento emocional ou estímulo doloroso/não prazeroso (ex.: punção com agulha para administração IV). Os pacientes são normalmente pálidos e diaforéticos com estado de consciência alterado. Além disso os pacientes podem frequentemente sentir apreensão, agitação, tontura, fraqueza, náuseas e sialorréia. O reconhecimento apropriado desta reação e um diagnóstico diferenciado para reações de hipersensibilidade/anafilatóides é vital a fim de se aplicar medidas apropriadas de tratamento para reverter a estimulação vagal.

**Casos de falha renal aguda foram reportados em pacientes com insuficiência renal grave pré-existente.

Casos isolados de Fibrose Sistêmica Nefrogênica (FSN) foram reportados para o ProHance, sendo a maioria em pacientes que foram co-administrados com outros agentes de contraste contendo gadolínio.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Não foram registrados casos de superdosagem até a presente data, consequentemente, nenhum sinal ou sintoma de superdose foi verificado. No caso de ocorrer superdosagem, o paciente deverá ser observado cuidadosamente e tratado sintomaticamente.

O ProHance pode ser removido através de hemodiálise. Contudo, não existem evidências de que a hemodiálise é adequada para prevenção ou tratamento de FSN.

Em caso de intoxicação ligue para 08007226001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.8037.0002

Farm.Resp.Tecn.: Dra. Nátili Cristiane Antoniazzi
CRF-SP 34.418

Fabricado e embalado por:

BIPSO GmbH

Robert - Gerwig - Strasse 4

78224 Singen

Alemanha

Importado e Distribuído por:

Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.

Praça Oswaldo Cruz, 47, CJ 63 -Paráíso

São Paulo - SP -CEP 04004-070

CNPJ 10.742.412/0001-50

Atendimento ao Consumidor:

0800-710 2100

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/07/2014



Anexo B

Histórico de alteração para a bula²⁰

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula ²¹	Versões (VP/VPS) ₂ ²	Apresentações relacionadas ²³
01/07/2014	Não se aplica	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12					Adequação a RDC 47/2009 e dizeres legais.	VP e VPS	Solução injetável 279,3 mg/mL (0,5 M): cartucho com 1 frasco-ampola de 10, 15 ou 50 mL.