



Science for a Better Life

Primovist®

Bayer S.A.
solução injetável
181,43 mg/mL



Science for a Better Life

Primovist®
gadoxetato dissódico

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução injetável

APRESENTAÇÃO:

Cartucho com 1 seringa pré-carregada contendo 10 mL de solução injetável de Primovist® na concentração de 181,43 mg (0,25 mmol) de gadoxetato dissódico/mL.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL contém 0,25 mmol de gadoxetato dissódico (equivalente a 181,43 mg de gadoxetato dissódico) como princípio ativo.

Excipientes: caloxetato trissódico, trometamol, ácido clorídrico, hidróxido de sódio e água para injetáveis

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado apenas para uso diagnóstico.

Primovist® (gadoxetato dissódico) é um meio de contraste a base de gadolínio para imagem por ressonância magnética ponderada em T₁ do fígado.

Em imagiologia dinâmica e tardia, Primovist® (gadoxetato dissódico) melhora a detecção de lesões hepáticas (por exemplo, número, tamanho, distribuição segmentar e visualização) e fornece informação adicional relativa à classificação e caracterização das lesões hepáticas focais, aumentando a confiança diagnóstica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um total de 797 pacientes com lesão focal do fígado, conhecida ou sob suspeita, foram incluídos em quatro (04) estudos clínicos controlados fase III, dos quais 621 pacientes receberam 0,025 mmol/kg de Primovist® (gadoxetato dissódico) injetável e foram avaliados em relação a eficácia. Dos 621 pacientes, 334 (54%) eram homens e 287 (46%) eram mulheres; a idade média foi de 57 anos (entre 19 e 84 anos). Em relação a etnia eram 556 (90%) caucasianos, 22 (4%) negros, 21 (3%) hispânicos, 15 (2%) asiáticos, e 7 (1%) de outros grupos étnicos.

Os estudos foram desenhados prospectivamente para determinar:

- a sensibilidade da IRM realizada com Primovist® (gadoxetato dissódico) (imagens combinadas pré e pós-contraste) na detecção da lesão do fígado comparado à IRM pré-contraste (dois estudos controlados). O padrão de referência foi a combinação da patologia de espécimes ou amostras do fígado operado e ultrassonografia intraoperatória para obter informação do fígado como um todo. O procedimento de rastreamento foi estabelecido para comparar lesões detectadas no padrão de referência (PR) e no procedimento de imagiologia.



Science for a Better Life

- a proporção de lesão do fígado caracterizada corretamente (tipo correto de lesão do fígado) na IRM realçada com o contraste Primovist® (gadoxetato dissódico) (imagens combinadas pré e pós-contraste) comparada com a IRM pré-contraste (dois estudos clínicos). O PR incluiu vários procedimentos definidos prospectivamente, por exemplo, histopatologia de lesão maligna, certos procedimentos de imagiologia de certas lesões benignas.

Após a inclusão, os pacientes foram submetidos a ambos procedimentos pré-definidos para o PR e para a IRM do fígado, o qual incluiu IRM não contrastada seguido por IRM com 0,025 mmol/kg realçada com contraste Primovist® (gadoxetato dissódico) com imagiologia da fase dinâmica e dos hepatócitos (20 min. após a injeção). Em cada estudo clínico, imagens de IRM do fígado não contrastada e contrastada com Primovist® (gadoxetato dissódico) foram avaliadas pelos investigadores e, independentemente, por três radiologistas não envolvidos previamente em nenhum dos estudos de maneira cega, sistemática, randomizada, pareada e não pareada. Para os estudos de detecção, outro radiologista independente realizou o procedimento de rastreamento de lesão. Apenas lesões detectadas no local idêntico ao segmento do fígado no padrão de referência e na IRM foram consideradas corretamente detectadas e constituíram a base para a análise de sensibilidade.

Em todos os quatro estudos, Primovist® (gadoxetato dissódico) (imagens combinadas pré e pós-contraste) levou a uma melhora significativa na eficácia diagnóstica quando comparado à IRM não contrastada. A **Tabela 1** mostra uma melhora significativa na detecção da lesão para todos os leitores em ambos os estudos quando da avaliação das imagens de IRM combinada pré e pós-contraste versus imagens de IRM não contrastada. Em relação aos estudos de caracterização (**Tabela 2**), a análise combinada do exame de IRM pré e pós-contraste levou a uma melhora significativa na proporção de lesões caracterizadas corretamente para dois dos três leitores cegos em cada estudo. Todas as diferenças para o leitor médio (média dos três leitores cegos) foram significativas. Tipos de lesões caracterizadas incluíram metástases, hemangiomas, hiperplasia nodular focal (HNF), cistos no fígado e carcinoma hepatocelular (CHC).



Science for a Better Life

Tabela 1 – Sensibilidade na detecção de lesão no fígado para os Estudos 96129 e 97160

| | | Estudo 96129 n = 302 lesões em 129 pacientes | | Estudo 97160 n = 316 lesões em 126 pacientes | |
|---|---------------------|---|---------------------|---|---------------------|
| Procedimento diagnóstico | Leitor | Sensibilidade (%) | 95% IC | Sensibilidade (%) | 95% IC |
| IRM pré-contraste | Leitor Médio | 66,6 | (61,1; 72,0) | 61,4 | (54,4; 68,4) |
| | Leitor 1 | 71,2 | (65,5; 76,9) | 63,3 | (55,7; 70,9) |
| | Leitor 2 | 65,2 | (59,1; 71,4) | 61,7 | (54,7; 68,7) |
| | Leitor 3 | 63,3 | (57,0; 69,5) | 59,2 | (51,6; 66,7) |
| IRM combinada pré e pós-contraste | Leitor Médio | 71,2 | (66,0; 76,4) | 69,2 | (63,6; 74,8) |
| | Leitor 1 | 76,2 | (70,4; 81,9) | 71,5 | (64,8; 78,2) |
| | Leitor 2 | 69,5 | (63,8; 75,3) | 68,0 | (62,0; 74,1) |
| | Leitor 3 | 67,9 | (62,1; 73,7) | 68,0 | (61,7; 74,4) |
| Diferença entre IRM combinada pré e pós-contraste versus IRM pré-contraste ^a | Leitor Médio | 4,6* | (2,1; 7,2) | 7,8* | (3,5; 12,2) |
| | Leitor 1 | 5,0* | (1,3; 8,6) | 8,2* | (3,6; 12,8) |
| | Leitor 2 | 4,3* | (0,6; 8,0) | 6,3* | (0,3; 12,3) |
| | Leitor 3 | 4,6* | (0,6; 8,7) | 8,9* | (3,1; 14,7) |

Nota: Os três leitores cegos para cada estudo são únicos para o estudo.

^a Discrepâncias entre diferença absoluta e valores apresentados são devido ao arredondamento.

* Melhora estatisticamente significativa na detecção da lesão para imagens combinadas ($p < 0,05$).

Tabela 2 – Proporção das lesões caracterizadas corretamente com relação ao PR para estudos 012387 e 014763

| | | Estudo 012387 n = 182^b | | Estudo 014763 n = 177^c | |
|---|---------------------|--|---------------------|--|---------------------|
| Procedimento diagnóstico | Leitor | Proporção correta (%) | 95% IC | Proporção correta (%) | 95% IC |
| IRM pré-contraste | Leitor Médio | 54,3 | (48,1; 60,5) | 57,3 | (50,6; 63,9) |
| | Leitor 1 | 51,4 | (43,1; 59,6) | 59,5 | (51,4; 67,6) |
| | Leitor 2 | 59,1 | (51,6; 66,6) | 64,3 | (56,7; 71,9) |
| | Leitor 3 | 52,5 | (45,8; 59,2) | 48,0 | (39,2; 56,7) |
| IRM combinada pré e pós-contraste | Leitor Médio | 66,9 | (61,7; 72,1) | 67,8 | (62,0; 73,6) |
| | Leitor 1 | 67,2 | (60,4; 74,0) | 60,6 | (52,6; 68,6) |
| | Leitor 2 | 76,1 | (69,8; 82,4) | 75,8 | (69,3; 82,3) |
| | Leitor 3 | 57,5 | (50,5; 64,6) | 66,9 | (59,3; 74,6) |
| Diferença entre IRM combinada pré e pós-contraste versus IRM pré-contraste ^a | Leitor Médio | 12,6* | (7,4; 17,8) | 10,5* | (5,0; 16,0) |
| | Leitor 1 | 15,8* | (7,1; 24,6) | 1,1 | (-7,3; 9,6) |
| | Leitor 2 | 17,0* | (9,5; 24,5) | 11,5* | (4,9; 18,2) |
| | Leitor 3 | 5,0 | (-1,8; 11,8) | 19,0* | (10,7; 27,3) |

Nota: Os três leitores cegos para cada estudo são únicos para o estudo.

^a Discrepâncias entre diferença absoluta e valores apresentados são devido ao arredondamento.

^b n = número total de pacientes. Número total de lesões = 259.

^c n = número total de pacientes. Número total de lesões = 269.

* Melhora estatisticamente significativa na detecção da lesão para imagens combinadas ($p < 0,05$).



Science for a Better Life

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Primovist® (gadoxetato dissódico) é um meio de contraste paramagnético para ser usado em Imagem por Ressonância Magnética (IRM). O efeito de realce do contraste é mediado pelo gadoxetato, um complexo iônico formado por gadolínio (III) e o ligante ácido etoxibenzil-dietilenotriamina-pentacético (EOB-DTPA). Quando sequências de escaneamento ponderadas em T_1 são usadas em imagem de ressonância magnética de próton, a redução do tempo de relaxamento da grade de spin de núcleos atômicos excitados induzida pelo íon gadolínio origina um aumento da intensidade de sinal e, conseqüentemente, um aumento do contraste de imagem de certos tecidos.

Efeitos farmacodinâmicos

O gadoxetato dissódico leva a um encurtamento dos tempos de relaxamento distintos mesmo em baixa concentração. Em pH 7, uma força do campo magnético de 0,47 T e 40°C de relaxatividade (r_1) – determinada a partir da influência no tempo de relaxamento da grade de spin (T_1) do próton do plasma – é cerca de 8,18 L/(mmol*seg) e a relaxatividade (r_2) – determinada a partir da influência do tempo de relaxamento spin-spin (T_2) – é cerca de 8,56 L/(mmol*seg). A 1,5 T a 37°C as respectivas relaxatividades no plasma são $r_1 = 6,9$ L/(mmol*seg) e $r_2 = 8,7$ L/(mmol*seg). A relaxatividade gera uma leve dependência inversa na força do campo magnético.

O etoxibenzil-dietilenotriaminapentacetato forma um complexo estável com o íon gadolínio paramagnético com estabilidade in-vivo e in-vitro extremamente elevada (constante de estabilidade termodinâmica: $\log K_{Gdl} = 23,46$). O gadoxetato dissódico é um composto altamente hidrossolúvel, hidrofílico com coeficiente de partição entre n-butanol e tampão a pH 7,6 de cerca de 0,011.

Devido a sua metade lipofílica etoxibenzil o gadoxetato dissódico exibe um modo de ação bifásico: primeiro, a distribuição no espaço extracelular após injeção em bolo e posteriormente recaptação seletiva pelos hepatócitos. A relaxatividade r_1 no tecido hepático é 16,6 L/(mmol*seg) (a 0,47 T) resultando em aumento da intensidade do sinal do tecido hepático. Posteriormente o gadoxetato dissódico é excretado na bile. A substância não exibe qualquer interação inibitória significativa com enzimas em concentrações clinicamente relevantes.

➤ Farmacocinética

- Informações gerais

O gadoxetato dissódico se comporta no organismo como outros compostos biologicamente inertes altamente hidrofílicos, excretados por via renal e hepatobiliar.

- Absorção e Distribuição

Após administração intravenosa, o perfil de concentração plasmática do gadoxetato dissódico em função do tempo é caracterizado por um declínio biexponencial. O volume de distribuição total do gadoxetato dissódico em estado de equilíbrio é cerca de 0,21 L/kg (espaço extracelular). A ligação às proteínas plasmáticas é menos que 10%. O composto não atravessa a barreira hematoencefálica intacta e se difunde pela barreira placentária somente em uma pequena extensão, como demonstrado em ratos.



Science for a Better Life

Em ratas lactantes, menos de 0,5% da dose administrada por via intravenosa (0,1 mmol/kg) do gadoxetato marcado radioativamente foi excretado no leite materno. A absorção após administração oral foi muito pequena em ratos sendo 0,4%.

- Metabolismo

O gadoxetato dissódico não é metabolizado.

- Eliminação

O gadoxetato dissódico é completamente eliminado pelas vias renal e hepatobiliar, em igual quantidade.

Sete dias após a injeção intravenosa do gadoxetato, menos que 1% da dose administrada foi encontrada no corpo de ratos e macacos. Desta quantidade, a mais alta concentração foi encontrada nos rins e fígado.

A meia-vida de eliminação terminal média do gadoxetato dissódico (dose 0,01 a 0,1 mmol/kg) observada em voluntários sadios foi cerca de 1 hora.

O clearance sérico total (CL) foi de 250 mL/min. O clearance renal (CL_R) corresponde a cerca de 120 mL/min, um valor semelhante a taxa de filtração glomerular em sujeitos sadios.

- Linearidade / não-linearidade

O gadoxetato dissódico mostrou farmacocinética linear, isto é, parâmetros farmacocinéticos alteram a dose proporcionalmente (por exemplo, C_{máx}, AUC) ou são dose independentes (por exemplo, V_{ss}, t_{1/2}) até a dose de 100 µmol/kg de peso corpóreo (0,4 mL/kg).

- Características em populações especiais

Um estudo fase III com 25 µmol de Primovist® (gadoxetato dissódico) por kg de peso corpóreo comparou pacientes com vários níveis de disfunção hepática, disfunção renal, disfunção hepática e renal coexistindo e pacientes sadios de diferentes faixas etárias, incluindo idosos.

Sexo

Clearance total foi cerca de 20% menor no sexo feminino (185 mL/min) que em pacientes do sexo masculino (236 mL/min).

Idosos (65 anos de idade ou mais)

De acordo com as mudanças fisiológicas na função renal com a idade, o clearance plasmático do gadoxetato dissódico foi reduzido de 210 mL/min em pacientes não-idosos para 163 mL/min em pacientes idosos com 65 anos de idade ou mais. A meia-vida terminal e exposição sistêmica foram maiores em idosos (2,3h e 197 µmol*h/L, respectivamente) comparado com o grupo controle (1,8h e 160 µmol*h/L, respectivamente). A excreção renal foi completa após 24h em todos os pacientes sem diferença entre pacientes sadios idosos e não-idosos.

Disfunção renal e/ou hepática

Em pacientes com disfunção renal moderada, foram observados aumento na AUC para 237 µmol*h/L e na meia-vida terminal para 2,2h. Em pacientes com disfunção renal em estágio terminal, a AUC foi aumentada para cerca de 903 µmol*h/L e a meia-vida terminal prolongada para cerca de 20h nos pacientes. Cerca de 55% da dose administrada foi recuperada nas fezes no período de observação de 6 dias, a maioria dentro de 3 dias.



Science for a Better Life

Em pacientes com disfunção hepática leve ou moderada, foram observados aumento leve a moderado na AUC plasmática, meia-vida e excreção urinária, bem como redução na excreção hepatobiliar quando comparados a voluntários saudáveis.

Em pacientes com disfunção hepática grave, especialmente em pacientes com níveis de bilirrubina sérica anormalmente aumentados (> 3 mg/dL), a AUC foi aumentada para $259 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ comparado com $160 \mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ no grupo controle. A meia-vida de eliminação foi aumentada para 2,6 h comparada a 1,8 h no grupo controle. A excreção hepatobiliar diminuiu substancialmente para 5,7% da dose administrada nestes pacientes.

O gadoxetato dissódico pode ser removido do corpo por hemodiálise. Cerca de 30% da dose administrada foi recuperada no dialisado em diálise de 3 horas, iniciando 1 hora após a injeção. Em estudos com pacientes com disfunção renal em estágio terminal, gadoxetato dissódico foi quase que completamente eliminado via diálise e excreção biliar dentro de 6 dias. A concentração plasmática do gadoxetato dissódico foi mensurável até 72 horas após a dose nestes pacientes (veja “Advertências e Precauções”).

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

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

- Toxicidade reprodutiva

Em estudos no desenvolvimento embrionário dose intravenosa repetida de Primovist® (gadaxetato dissódico) causou embriotoxicidade (aumento da perda pós-implantação) em coelhos em 25,9 vezes (baseado na área de superfície corpórea) ou 80 vezes (baseado no peso corpóreo) a dose única humana.

- Tolerância local e potencial contato-sensibilizante

Estudos de tolerância local experimental com Primovist® (gadaxetato dissódico) indicaram boa tolerabilidade local após administração intravascular (intravenosa e intra-arterial) e paravenosa.

No entanto, administração intramuscular causou reações de intolerância local, incluindo hemorragia intersticial, edema, e necrose focal da fibrose muscular e deve, portanto ser estritamente evitada em humanos (veja “Advertências e Precauções”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

➤ **Hipersensibilidade**

Uma avaliação risco-benefício particularmente cuidadosa é necessária em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao Primovist® (gadaxetato dissódico).

Como ocorre com outros meios de contraste administrados por via intravenosa, Primovist® (gadaxetato dissódico) pode ser associado a reações anafilactoides/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.



Science for a Better Life

Em pacientes com disposição alérgica a decisão quanto ao uso de Primovist® (gadoxetato dissódico) deve ser feita após uma avaliação particularmente cuidadosa da relação risco-benefício.

A maioria dessas reações ocorre dentro de 30 minutos após a administração do meio de contraste.

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

São necessários medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade, assim como preparo para instituição de medidas de emergência.

Reações tardias após horas ou até vários dias foram raramente observadas (veja “Reações Adversas”).

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

➤ **Doença cardiovascular**

Deve-se ter cautela quando Primovist® (gadoxetato dissódico) é administrado a pacientes com problemas cardiovasculares graves, pois as informações disponíveis até o momento são limitadas.

➤ **Comprometimento renal**

Em pacientes saudáveis, gadoxetato dissódico é igualmente eliminado por via renal e hepatobiliar.

Antes da administração de Primovist® (gadoxetato dissódico), recomenda-se que todos os pacientes sejam avaliados em relação à disfunção renal através de histórico e/ou exames laboratoriais.

Em pacientes com disfunção renal grave, os benefícios devem ser pesados cuidadosamente em relação aos riscos, uma vez que a eliminação dos meios de contraste é atrasada em alguns casos. Deve-se garantir um período de tempo suficiente para a eliminação do meio de contraste antes de qualquer readministração em pacientes com disfunção renal.

O gadoxetato dissódico pode ser eliminado do organismo através de hemodiálise. Cerca de 30% da dose administrada é eliminada do corpo por sessão única de diálise de 3 horas iniciada 1 hora após a injeção. Em pacientes com disfunção renal em estágio terminal, gadoxetato dissódico foi quase que completamente eliminado via diálise e excreção biliar com um período de observação de 6 dias, sendo a maioria dentro de 3 dias.

Nos pacientes que já estiverem em hemodiálise por ocasião da administração de Primovist® (gadoxetato dissódico), deve-se considerar o rápido início da hemodiálise após sua administração para aumentar a eliminação do meio de contraste (veja “Características Farmacológicas – Farmacocinética”).

Há relatos de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN), associada ao uso de alguns meios de contraste contendo gadolínio, em pacientes com:

- disfunção renal grave aguda ou crônica [taxa de filtração glomerular (TFG): < 30 mL/min/1,73m²] e**
- insuficiência renal aguda de qualquer gravidade devido à síndrome hepatorenal ou em período perioperatório de transplante de fígado.**



Science for a Better Life

Embora a exposição sistêmica corporal ao gadolínio seja baixa com base na dose para diagnóstico como também pela eliminação do Primovist® (gadoxetato dissódico) por dupla via (renal e hepatobiliar), há possibilidade de ocorrência de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) com Primovist® (gadoxetato dissódico). Portanto, Primovist® (gadoxetato dissódico) somente deve ser utilizado nestes pacientes após cuidadosa avaliação de risco-benefício (veja “Reações adversas”).

➤ **Intolerância local**

Administração intramuscular deve ser estritamente evitada devido a reações de intolerância local incluindo necrose focal (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

➤ **Gravidez**

Não há dados disponíveis de estudos clínicos sobre a exposição ao gadoxetato dissódico durante a gravidez. Estudos em animais com doses clinicamente relevantes não mostraram toxicidade reprodutiva após administrações repetidas (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

O risco potencial para humanos é desconhecido.

Primovist® (gadoxetato dissódico) somente deve ser usado durante a gravidez se a condição clínica da mulher requer o uso de gadoxetato dissódico.

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

➤ **Lactação**

Não se sabe se o gadoxetato dissódico é excretado no leite materno humano. Há evidências de dados de estudos pré-clínicos que o gadoxetato dissódico é excretado no leite materno em quantidades muito pequenas (menos de 0,5% da dose administrada por via intravenosa) e a absorção via trato gastrointestinal é pobre (cerca de 0,4% da dose administrada oralmente foi excretado pela urina) (veja “Características Farmacológicas – Farmacocinética”).

Em doses clínicas, nenhum efeito ao lactente é esperado e Primovist® (gadoxetato dissódico) pode ser usado durante a amamentação.

➤ **Efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas**

Não são conhecidos efeitos na habilidade de dirigir ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

➤ **Interação com inibidores OATP**

Estudos em animais demonstraram que compostos que pertencem à classe dos medicamentos aniônicos, por exemplo, rifampicina, bloqueiam a captação de Primovist® (gadoxetato dissódico) pelo fígado, e deste modo, reduzem o efeito do contraste no fígado. Neste caso o benefício esperado com o uso de Primovist® (gadoxetato dissódico) pode ser limitado. Não são conhecidas interações adicionais com medicamentos de estudos com animais.

Um estudo de interação em voluntários sadios demonstrou que a coadministração de inibidor OATP eritromicina não influencia a eficácia e a farmacocinética de Primovist® (gadoxetato dissódico). Não foram conduzidos estudos adicionais de interação clínica com outros medicamentos.

➤ **Interferência de níveis elevados de bilirrubina ou de ferritina em pacientes**



Science for a Better Life

Níveis elevados de bilirrubina ($>3\text{mg/dL}$) ou de ferritina podem reduzir o efeito de contraste de Primovist® (gadoxetato dissódico) no fígado. Se Primovist® (gadoxetato dissódico) for usado nestes pacientes, completar a ressonância magnética por imagem em não mais que 60 minutos após administração de Primovist® (gadoxetato dissódico) (veja “Características farmacológicas – Farmacocinética”).

➤ **Interferência em testes diagnósticos**

A determinação de ferro sérico por métodos de complexometria (por exemplo, método de complexação de ferrocina) pode apresentar falsos valores altos ou baixos em até 24 horas após o exame com Primovist® (gadoxetato dissódico), devido à presença de agente complexante livre caloxetato trissódico contido na solução do meio de contraste.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO PRODUTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade a partir da data de fabricação: 36 meses.

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

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

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

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

Primovist® (gadoxetato dissódico) é fornecido como uma solução límpida, de incolor a amarelo-pálido.

Primovist® (gadoxetato dissódico) é química e fisicamente estável. Do ponto de vista microbiológico o produto deve ser utilizado imediatamente após aberto.

Este medicamento deve ser inspecionado visualmente antes do uso.

Primovist® (gadoxetato dissódico) não deve ser utilizado em casos de descoloração acentuada, ocorrência de material particulado ou defeitos no recipiente.

Propriedades físico-químicas de Primovist® (gadoxetato dissódico) estão listadas a seguir:

| | |
|---|-----------|
| Osmolalidade (mOsm/kg H_2O) a 37°C | 688 |
| Viscosidade (mPa.s) a 37°C | 1,19 |
| pH | 6,8 – 8,0 |

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

➤ **Método de administração**

Este medicamento é para administração intravenosa.

A dose é administrada sem diluição, como uma injeção intravenosa em bolo. Após a injeção do meio de contraste a cânula/ linha intravenosa deve ser lavada com solução salina fisiológica

Após a injeção em bolo de Primovist® (gadoxetato dissódico), durante as fases arterial, portovenosa e de equilíbrio, a imagiologia dinâmica utiliza os diferentes padrões temporais de realce de tipos diferentes de lesões hepática para obter informações sobre a



Science for a Better Life

classificação (benigna/maligna) e a caracterização específica. Adicionalmente melhora a visualização de lesões hepáticas hipervascularizadas.

A fase tardia (hepatócito) começa cerca de 10 minutos após a injeção (em estudos confirmatórios, a maioria dos dados foi obtida em 20 minutos após a injeção) com uma janela de imagem que dura pelo menos 120 minutos. A janela de imagem é reduzida para 60 minutos em pacientes que requeiram hemodiálise e em pacientes com valores elevados de bilirrubina (>3 mg/dL) (veja “Interações medicamentosas”).

O realce do parênquima hepático durante a fase de hepatócito auxilia na identificação do número, distribuição segmental, visualização e delimitação das lesões hepáticas e, dessa forma melhora a detecção de lesões. Os diferentes padrões de realce/washout de lesões hepáticas contribuem para informações da fase dinâmica.

A excreção hepática de Primovist® (gadoxetato dissódico) resulta no realce das estruturas biliares.

Devem ser observadas as regras gerais de segurança normalmente utilizadas para imagem por ressonância magnética, por exemplo, exclusão de marcapasso cardíaco e implantes ferromagnéticos.

➤ **Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros produtos medicinais.

➤ **Instruções de uso**

As seringas pré-carregadas devem ser retiradas da embalagem e preparadas para injeção imediatamente antes do exame. A tampa só deve ser retirada da seringa pré-carregada imediatamente antes do uso. Qualquer solução de meio de contraste não utilizada no exame deve ser descartada.

➤ **Posologia**

- Adultos

0,1 mL por kg de peso corpóreo de Primovist® (gadoxetato dissódico), equivalente a 25 mmol por kg de peso corpóreo.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- População pediátrica

Primovist® (gadoxetato dissódico) não é recomendado para uso em crianças abaixo de 18 anos de idade devido a falta de dados de segurança e eficácia.

- Idosos (65 anos de idade ou mais)

Não há necessidade de ajuste de dose. Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre idosos (65 anos de idade ou mais) e pacientes jovens, e outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças entre idosos e pacientes jovens (veja “Características Farmacológicas – Farmacocinética”).

- Pacientes com disfunção hepática

Não há necessidade de ajuste de dose. Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças gerais de segurança ou eficácia entre pacientes com e sem disfunção hepática, e outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças em pacientes com disfunção hepática e pacientes saudáveis (veja “Características Farmacológicas – Farmacocinética”).



Science for a Better Life

- Pacientes com disfunção renal

Em estudos clínicos, não foram observadas diferenças gerais de segurança e eficácia entre pacientes com disfunção renal e pacientes com função renal normal. A eliminação do gadoxetato dissódico é prolongada em pacientes com disfunção renal. Para garantir imagens diagnosticamente úteis, não é recomendado ajuste de dose (veja também “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas – Farmacocinética”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil geral de segurança de Primovist® (gadaxetato dissódico) é baseado em dados com mais de 1900 pacientes em estudos clínicos e em avaliação pós-comercialização.

As reações adversas mais frequentemente observadas ($\geq 0,5\%$) em pacientes recebendo Primovist® (gadaxetato dissódico) foram náusea, dor de cabeça, sensação de calor, aumento da pressão sanguínea e tonturas.

A reação adversa mais grave em pacientes recebendo Primovist® (gadaxetato dissódico) foi choque anafilactoide.

Reações alérgicas tardias (após horas ou até vários dias) foram raramente observadas.

A maioria das reações adversas foi de intensidade leve a moderada.

As reações adversas observadas com Primovist® (gadaxetato dissódico) estão representadas na tabela abaixo. As reações adversas estão classificadas de acordo com a Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA versão 12.1). O termo MedDRA mais apropriado é usado para descrever uma certa reação, seus sinônimos e condições relacionadas.

Reações adversas de estudos clínicos são classificadas de acordo com suas frequências. Os grupos de frequências são definidos de acordo com a seguinte convenção: Frequente: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Pouco frequente: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; Rara: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$. As reações adversas identificadas apenas durante a avaliação pós-comercialização, e para as quais a frequência não pode ser estimada, estão listadas como “desconhecida”.

Em cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas relatadas em estudos clínicos ou durante a avaliação pós-comercialização em pacientes tratados com Primovist® (gadaxetato dissódico)

| Classificação por Sistema Corpóreo | Frequente | Pouco frequente | Rara | Desconhecida |
|------------------------------------|-----------|-----------------|------|---|
| Distúrbios no sistema imune | | | | Hipersensibilidade / reação anafilactoide (por exemplo, choque*, hipotensão, edema faringolaríngeal, urticária, edema facial, rinite, conjuntivite, dor abdominal, hipoestesia, espirro, tosse, |



Science for a Better Life

| | | | | |
|--|-----------------|--|---|----------------------------------|
| Distúrbios no sistema nervoso | cefaleia | vertigem tontura disgeusia parestesia parosmia | tremor acatisia | palidez). inquietação |
| Distúrbios cardíacos | | | bloqueio de ramo palpitação | taquicardia |
| Distúrbios vasculares | | aumento da pressão arterial rubor | | |
| Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino | | distúrbios respiratórios (dispneia*, dificuldade respiratória) | | |
| Distúrbios gastrintestinais | náuseas | vômitos boca seca | desconforto oral hipersecreção salivar | |
| Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo | | rash prurido** | rash maculopapular hiperidrose | |
| Distúrbios músculo- esqueléticos e dos tecidos conectivos | | dor nas costas | | |
| Distúrbios gerais e condições no local de administração | | dor no peito reações no local de injeção*** sensação de calor calafrios fadiga sensação anormal | desconforto mal-estar | |

* Foram relatados casos com risco para a vida e/ou fatais. Estes relatos foram originados de experiências pós-comercialização.

** Prurido (prurido generalizado, prurido nos olhos).



Science for a Better Life

***** Reações no local de injeção (diversos tipos) compreendem os seguintes termos: extravasamento no local de injeção, queimação no local de injeção, sensação de frio no local de injeção, irritação no local de injeção, dor no local da injeção.**

Foram relatados casos de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) com alguns meios de contraste contendo gadolínio (veja “Precauções e Advertências”). Foram observados valores levemente elevados de ferro sérico e bilirrubina sérica em menos de 1% dos pacientes após a administração de Primovist® (gadoxetato dissódico). No entanto, os valores não excederam mais de 2 – 3 vezes os valores basais e retornaram aos valores iniciais sem quaisquer sintomas, dentro de 1 a 4 dias.

“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. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Dose única de gadoxetato dissódico tão elevada quanto 0,4 mL/kg (100 mcmol/kg) de peso corpóreo foi bem tolerada. Em um número limitado de pacientes, uma dose de 2,0 mL/kg (500 mcmol/kg) de peso corpóreo foi testada em estudos clínicos. Houve ocorrência mais frequente de reações adversas, mas não foram observadas novas reações adversas nestes pacientes.

Considerando o baixo volume e a taxa extremamente baixa de absorção gastrointestinal de Primovist® (gadoxetato dissódico) e baseado em dados de toxicidade aguda, a intoxicação devido à ingestão oral inadvertida do meio de contraste é extremamente improvável. Não foram observados ou relatados casos de superdose no uso clínico. Por isso, os sinais e sintomas de superdose não têm sido caracterizados.

➤ Pacientes com disfunção renal e/ou hepática

Em casos de superdose inadvertida em pacientes com funções renal e/ou hepática gravemente alteradas, Primovist® (gadoxetato dissódico) pode ser removido por hemodiálise (veja “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas – Farmacocinética”).

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

MS-1.7056.0086

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:
Bayer Pharma AG
Berlim – Alemanha

Importado por:
Bayer S.A.



Science for a Better Life

Rua Domingos Jorge, 1100
04779-900 - Socorro - São Paulo - SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

sac@bayer.com
SAC 0800 7021241

Venda sob prescrição médica

VE0114-CCDS7





Science for a Better Life

Histórico de alteração para a bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|-------------------------------|------------------|---|--|------------------|---------------|-------------------|-------------------------------|------------------|-----------------------------------|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 11/06/2014 | | Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12 | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | Não aplicável | VP /VPS | 181,43 mg/mL solução injetável |