



Science for a Better Life

Gadovist[®]

Bayer S.A.
Solução injetável
604,72 mg/mL



Science for a Better Life

Gadovist® gadobutrol

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

Cartucho com frasco-ampola contendo 15 mL de Gadovist® na concentração de 604,72 mg/mL de gadobutrol.

VIA INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável contém 604,72 mg de gadobutrol (equivalente a 1,0 mmol).
Excipientes: calciobutrol sódico, trometamol, ácido clorídrico e água para injetáveis

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é somente para uso diagnóstico e de administração intravenosa. Gadovist® (gadobutrol) é indicado para adultos, adolescentes e crianças com 2 anos de idade ou mais para realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) no corpo todo, incluindo:

➤ Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) cranial e espinal. Após a administração de Gadovist® (gadobutrol), podem ser obtidas melhores informações diagnósticas, em comparação a exploração de IRM sem meio de contraste, em áreas com a barreira hematoencefálica ausente ou penetrável, devido a uma perfusão alterada ou a uma expansão do espaço extracelular como, por exemplo, no caso de tumores do tipo primário e secundário, doenças inflamatórias ou desmielinizantes.

Indicações especiais em IRM espinal: diferenciação de tumores intra e extramedulares, exibição de áreas tumorais sólidas em siringe conhecida, determinação de tumor intramedular disseminado.

A solução 1,0 mmol/mL de Gadovist® (gadobutrol) é especialmente adequada para indicações de doses elevadas, tais como: casos onde a exclusão ou exibição de focos adicionais podem influenciar a terapia ou monitoramento do paciente, para detecção de lesões muito pequenas e para visualização de lesões que não realçam prontamente com meio de contraste.

A solução 1,0 mmol/mL de Gadovist® (gadobutrol) é igualmente adequada em estudos de perfusão: para o diagnóstico de acidente vascular cerebral, para detecção de isquemia cerebral focal e perfusão de tumor.

- Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) da cabeça e região do pescoço
- Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) do espaço torácico
- Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) da mama
- Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) do abdome (por exemplo, pâncreas, fígado e baço)
- Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) da pelve (por exemplo, próstata, bexiga e útero)



Science for a Better Life

- Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) do espaço retroperitoneal (por exemplo, rins)
- Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) das extremidades e sistema musculoesquelético
- Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) cardíaco, incluindo avaliação da perfusão miocárdica sob condições de estresse farmacológico e diagnóstico de viabilidade (“realce tardio”)
- Realce de contraste em Angiografia por Ressonância Magnética (ARM-RC)

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

➤ **Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética (IRM) cranial e espinhal**

A experiência clínica com gadobutrol em imagem cranial e espinhal, incluindo perfusão cerebral, foi obtida em seis estudos. No total, foram incluídos 852 pacientes, dos quais 822 foram avaliados quanto à eficácia. Demonstrar um aumento adequado do sinal de áreas acometidas do cérebro ou espinha em Imagens por Ressonância Magnética ponderadas em T1 e perda adequada do sinal em sequências de imagem de perfusão ponderadas em T2* após injeção intravenosa de gadobutrol foram objetivos comuns com relação à eficácia. Todos os estudos utilizaram exame não realçado (sem meio de contraste) e a maioria dos estudos também utilizou como comparador um meio de contraste extracelular aprovado para Ressonância Magnética.

Eficácia técnica: Independente da concentração de gadobutrol, as lesões craniais e espinhais foram realçadas na maioria dos pacientes com imagens ponderadas em T1 após administração do meio de contraste. O realce resultou em um claro aumento dose-dependente na razão sinal-ruído e contraste-ruído sem saturação do efeito até 0,3 mmol/Kg. Em estudos de perfusão utilizando sequências rápidas de gradiente eco (GRE) em T2*, foi observada uma perda de sinal, conforme esperado, demonstrando uma dependência clara da dose. Foram obtidos resultados suficientes com a dose de 0,3 mmol/kg a 1,0 mmol/mL de concentração.

Eficácia do diagnóstico - acurácia: pode ser demonstrada uma melhora relacionada à dose para todos estes parâmetros após administração de gadobutrol em comparação ao exame não realçado em todos os estudos realizados com imagens convencionais ponderadas em T1. Foram obtidas informações adicionais com relação ao tamanho e à demarcação da lesão em 46% a 97% dos pacientes. Com relação aos parâmetros visuais avaliados, estudos comparativos com Omniscan e Prohance revelaram que o potencial diagnóstico do gadobutrol para detecção de lesão é, pelo menos, equivalente.

Confiança diagnóstica: A confiança diagnóstica foi avaliada em alguns estudos e foi demonstrado que após uma dose inicial de 0,1 mmol/kg de gadobutrol, houve um aumento na confiança de 85% a 90% em comparação à Imagem por Ressonância Magnética não realçada. O grau de melhora da confiança diagnóstica foi medido em dois estudos, com classificação de “excelente” ou “bom” dada a 61% e 43% dos pacientes respectivamente, sem diferença entre o gadobutrol e a gadodiamida.

Eficácia terapêutica: Foi relatada alteração na conduta clínica ou terapia após administração de 0,1 mmol/Kg em 15,7% e 18,2% dos pacientes, em dois estudos respectivamente. Análise detalhada dos subgrupos revelou que a maioria das alterações foi observada na dose padrão em pacientes com tumores espinhais (25%), esclerose múltipla (25%) e com lesões que não puderam ser avaliadas sem contraste (34%). Para tumores cerebrais primários, uma alteração na condução do paciente ou da terapia foi relatada em



Science for a Better Life

13,7% dos pacientes. Em pacientes com metástase, foi relatada uma alteração em 12,5% a uma dose de 0,1 mmol/Kg.

➤ **Realce de contraste em Imagem por Ressonância Magnética de outras regiões do corpo: fígado, rins**

Os resultados de três estudos clínicos envolvendo 1.234 pacientes (dois pivotais e um estudo aberto) demonstraram não-inferioridade do Gadovist® (gadobutrol) comparado ao Magnevistan® (gadopentetato de dimeglumina) para diagnóstico de lesões malignas no fígado e rins em Imagens por Ressonância Magnética realçada por contraste com uma dose de 0,1 mmol/Kg de peso corpóreo. As variáveis primárias de eficácia foram acurácia e aumento da acurácia diagnóstica de exames de Imagem por Ressonância Magnética pré-contraste à combinação de exames de Imagem por Ressonância Magnética pré e pós-contraste. A eficácia foi mensurada em estudos clínicos e leituras cegas. Outras avaliações de dois estudos pivotais para sustentar a eficácia comparável de Gadovist® (gadobutrol) e Magnevistan® (gadopentetato de dimeglumina) em Imagem por Ressonância Magnética realçada por contraste foram extensão da lesão, subclassificação da lesão, eficácia técnica e impacto terapêutico. O padrão de referência para cada estudo foi avaliado por um Painel de Verdade independente ou contra um Padrão de Verdade pré-definido e independente. Os resultados dos dois estudos pivotais estão resumidos na tabela abaixo:

Objetivo: Demonstrar a não-inferioridade de Gadovist® com relação ao Magnevistan® em Imagem por Ressonância Magnética realçada por contraste do corpo (fígado e rins) em comparação a um Padrão de Verdade. Limite (Δ) de não-inferioridade (equivalência) estabelece um Intervalo de confiança 95% de $> -0,1$ (10%) para acurácia e $> -0,04$ (4%) + para aumento da acurácia diagnóstica. Resultado: Desempenho de Gadovist® é comparável ao Magnevistan® em ambos os estudos*		
Dados de avaliação clínica	Acurácia Gadovist® - Magnevistan®	Aumento da acurácia diagnóstica Gadovist® - Magnevistan®
Estudo 304562 Fígado N = 497 pacientes Gadovist® n = 250 Magnevistan® n = 247	-0,039 95% IC [-0,098, 0,021]	-0,001 95% IC [-0,068, 0,065]
Estudo 304561 Rim N = 626 lesões Gadovist® n = 308 Magnevistan® n = 318	-0,079 95% IC [-0,149, 0,009]	
Dados de leituras cegas		
Estudo 304562 Fígado N = 497 pacientes Maioria das leituras cegas	-0,041 95% IC [-0,096, 0,014]	0,006 95% IC [-0,056, 0,067]
Estudo 304561 Rim N = 626 lesões Média das leituras cegas	-0,037 95% IC [-0,094, 0,021]	0,011 95% IC [-0,038, 0,060]

* não-inferioridade foi comprovada pelo Estudo 304561 Rim



Science for a Better Life

➤ **Realce de contraste em Angiografia por Ressonância Magnética (ARM-RC)**

A experiência clínica com Gadovist® (gadobutrol) 1,0M em Angiografia por Ressonância Magnética contrastada foi obtida em dois estudos clínicos controlados de fase III, nos quais a comparação era feita com o padrão ouro, angiografia de subtração digital intra-arterial (ASD i.a.). No total, 383 pacientes foram incluídos nestes estudos, dos quais 362 foram avaliados com relação à eficácia. O critério de eficácia nos dois estudos caracterizou o desempenho diagnóstico de Gadovist® (gadobutrol) 1,0M com avaliação realizada no local assim como fora do local com leitores múltiplos, independentes que foram cegos para toda informação clínica.

O objetivo primário foi demonstrar a taxa de concordância entre estas duas modalidades para grupos de diagnóstico clinicamente relevantes de segmento de vaso definido previamente. Em um estudo, o segmento de vaso avaliado para a variável primária de eficácia, de acordo com o algoritmo pré-definido, foi a artéria ilíaca externa ou comum em 82 pacientes, artéria carótida interna em 60 pacientes, segmento aórtico em 20 pacientes, artéria renal em 10 pacientes e artéria subclávia e mesentérica em dois pacientes cada, fornecendo, dessa forma, boa representação de todos os vasos maiores. O outro estudo se concentrou nas artérias periféricas, também a artéria ilíaca externa ou femoral superficial, cobrindo assim os mais importantes segmentos abaixo do joelho.

Em ambos os estudos, a avaliação clínica, assim como todos os três leitores cegos, alcançaram o nível pré-definido de significância estatística para o limite inferior de Intervalo de Confiança 95% para a taxa de concordância dos grupos de diagnóstico clinicamente relevantes entre ARM-RC e ASD i.a. para os segmentos de vaso definidos previamente.

Resultados da análise de eficácia primária para os dois estudos pivotais de ARM-RC

Artérias do corpo (Relatório A04519 – Estudo 97099)					Artérias periféricas (Relatório A02885 – Estudo 99011)				
	N	Con- cor- dân- cia %	Limite inferior 95% IC	Limite superior 95% IC		N	Con- cor- dân- cia %	Limite inferior 95% IC	Limite superior 95% IC
Clíni- co	176	96,6	92,7	98,7	Clíni- co	186	94,1	89,7	97,0
BR1	173	90,2	84,7	94,2	BR1	178	86,0	80,0	90,7
BR2	171	86,6	80,5	91,3	BR2	179	86,6	80,7	91,2
BR3	174	87,9	82,1	92,4	BR3	181	87,9	82,2	92,2

BR 1-3 = leitores cegos 1-3

Resultados de eficácia na população pediátrica

Foi conduzido um estudo fase I/III, dose única, com 140 pacientes pediátricos (idade entre 2 e 17 anos) programados para IRM-C do Sistema Nervoso Central (SNC), fígado e rins ou ARM-C. Foi demonstrada a eficácia diagnóstica e o aumento na confiança do diagnóstico para todos os parâmetros avaliados neste estudo e não houve diferença entre os grupos de idade. Gadovist® (gadobutrol) foi bem tolerado neste estudo apresentando mesmo perfil de segurança que em adultos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ **Propriedades farmacodinâmicas**



Science for a Better Life

Gadovist® (gadobutrol) é um meio de contraste paramagnético para uso em imagem por ressonância magnética (IRM). O efeito de realce de contraste é mediado pelo gadobutrol, um complexo neutro (não-iônico), formado pela ligação entre o gadolínio (III) e o ácido di-hidroxi-hidroximetilpropil-tetra-azaciclododecano-triacético (butrol), um ligante macrocíclico.

Quando sequências de imagem ponderadas em T₁ são utilizadas em imagem por ressonância magnética com próton, o íon gadolínio induzido, reduzindo o tempo de relaxamento do “spin-lattice” do núcleo dos átomos excitados, leva a um aumento da intensidade do sinal e, portanto, aumenta o contraste da imagem de certos tecidos. Entretanto, em sequências ponderadas em T₂, a indução de flutuações do campo magnético local, através do amplo impulso magnético do gadolínio e em altas concentrações (durante a injeção em bolo), conduz a uma diminuição do sinal.

O gadobutrol leva a uma diminuição distinta dos tempos de relaxamento, mesmo na presença de concentrações baixas. Em pH=7, uma força de campo magnético de 0,47 T e a 40°C, a atividade de relaxamento (r₁), determinada a partir da influência sobre o tempo de relaxamento (T₁) “spin-lattice” dos prótons no plasma, é de cerca de 5,6 L/(mmol x seg) e a atividade de relaxamento (r₂), determinada a partir da influência sobre o tempo de relaxamento (T₂) “spin-spin”, é de cerca de 6,5 L/(mmol x seg). A atividade de relaxamento exibe apenas leve dependência da força do campo magnético.

O ligante macrocíclico e o íon paramagnético gadolínio formam um complexo estável, com uma estabilidade in vivo e in vitro extremamente alta (constante de estabilidade termodinâmica: log K = 21–22). O gadobutrol é um composto altamente solúvel em água e extremamente hidrofílico, com um coeficiente de partição (cerca de 0,006) entre o n-butanol e o tampão a pH=7,6. A substância não apresenta qualquer interação inibitória com enzimas.

As propriedades físico-químicas da solução 1,0 mmol/mL de Gadovist® (gadobutrol) estão listadas abaixo:

Osmolaridade a 37°C	1117 mOsm/l de solução
Osmolalidade a 37°C	1603 mOsm/kg H ₂ O
pH da solução	6,6- 8,0
Viscosidade a 37°C	4,96 mPa.s

➤ **Propriedades farmacocinéticas**

No organismo, gadobutrol se comporta como qualquer outro componente biologicamente inerte e altamente hidrofílico, excretado via renal (por exemplo, manitol ou inulina).

- Absorção e distribuição

O gadobutrol é rapidamente distribuído nos espaços extracelulares. A ligação a proteínas é insignificante.

Após uma dose de gadobutrol de 0,1 mmol /kg de peso corpóreo, uma média de 0,59 mmol de gadobutrol/L de plasma foi obtida 2 minutos após a injeção e 0,3 mmol de gadobutrol/L de plasma após 60 minutos da administração.

Investigações em animais

Em ratos, foi demonstrado que gadobutrol não atravessa a barreira hematoencefálica intacta. Em coelhos, gadobutrol transpõe a barreira placentária de forma insignificante, 0,01% da dose foi encontrada nos fetos.



Science for a Better Life

Em ratas lactantes, menos que 0,1% da dose total administrada foi excretada no leite materno.

Em ratos, a absorção após administração oral foi muito pequena e quantificada em aproximadamente 5% baseada na fração da dose excretada na urina.

Não foi observada nenhuma circulação entero-hepática.

- Metabolismo

O gadobutrol não é metabolizado.

- Eliminação

O gadobutrol é eliminado do plasma com uma meia-vida terminal média de 1,81 horas (intervalo de 1,33 – 2,13 horas).

O gadobutrol é excretado de forma inalterada através dos rins. A eliminação extrarrenal é insignificante.

O clearance renal do gadobutrol é de 1,1 a 1,7 mL/min/kg em indivíduos saudáveis e, portanto, comparável ao clearance renal da inulina, apontando para o fato que gadobutrol é eliminado por filtração glomerular.

Mais de 50% da dose foi excretada através da urina, dentro de 2 horas após administração intravenosa.

O gadobutrol foi completamente excretado dentro de 24 horas. Menos que 0,1% foi eliminado através das fezes.

- Linearidade / Não-linearidade

A farmacocinética do gadobutrol em humanos foi proporcional à dose (por exemplo, C_{max} , AUC) e dose independente (por exemplo, V_{ss} , $t_{1/2}$), respectivamente.

Informações adicionais para populações especiais

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Devido às alterações fisiológicas na função renal devido à idade, em voluntários saudáveis idosos (65 anos ou mais) a exposição sistêmica e a meia-vida terminal ficaram aumentadas em aproximadamente 33% (homens), 54% (mulheres) e 33% (homens), 58% (mulheres), respectivamente. O clearance plasmático é reduzido aproximadamente em 25% (homens) e em 35% (mulheres), respectivamente.

A recuperação na urina da dose administrada foi completa após 24 horas em todos voluntários e não houve diferença entre voluntários saudáveis idosos e não-idosos.

- Pacientes pediátricos

A farmacocinética do gadobutrol na população pediátrica com idade entre 2 e 17 anos e em adultos é comparável (veja item “Posologia e Modo de usar”).

- Pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, a meia-vida sérica de Gadovist® (gadobutrol) é prolongada de acordo com a redução da filtração glomerular.

A meia-vida terminal média foi prolongada para 5,8 horas em pacientes com insuficiência renal leve a moderada ($80 > CL_{CR} > 30$ mL/min) e para 17,6 horas em pacientes com insuficiência renal grave não submetidos à diálise ($CL_{CR} < 30$ mL/min).



Science for a Better Life

A depuração sérica média foi reduzida para 0,49 mL/min/kg em pacientes com insuficiência renal leve a moderada ($80 > \text{CL}_{\text{CR}} > 30$ mL/min) e para 0,16 mL/min/kg em pacientes com insuficiência renal grave não submetidos à diálise ($\text{CL}_{\text{CR}} < 30$ mL/min). A recuperação completa na urina foi observada, no período de 72 horas, em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Nos pacientes com insuficiência renal grave, cerca de 80% da dose administrada foi recuperada na urina no período de cinco dias (vide itens “Posologia e Modo de Usar” e “Advertências e Precauções”). Se a função renal estiver gravemente reduzida, pode ser necessário o tratamento com hemodiálise. Em pacientes que requeiram diálise, o gadobutrol foi quase completamente removido do soro após a terceira diálise.

➤ **Dados de segurança pré-clínicos**

Dados pré-clínicos não revelam risco especial em humanos, com base em estudos convencionais de toxicidade sistêmica, genotoxicidade e potencial sensibilização por contato.

Toxicidade reprodutiva

Estudos de toxicologia reprodutiva com doses intravenosas repetidas causaram atraso no desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos e um aumento na embrioletalidade nos ratos, coelhos e macacos, em doses de 8 a 16 vezes (baseado na área de superfície corpórea) ou de 25 a 50 vezes (baseado na área de superfície corpórea) acima da dose de diagnóstico em humanos. Não se sabe se esses efeitos podem ser induzidos também pela administração única.

Tolerância local

Estudos experimentais de tolerância local com Gadovist® (gadobutrol), com aplicação única paravenosa, subcutânea assim como intramuscular, indicaram que pode ocorrer no local da administração leve intolerância local após administração paravenosa inadvertida.

Farmacologia de segurança

Nos estudos farmacológicos pré-clínicos de segurança cardiovascular, dependendo da dose administrada, foram observados aumentos transitórios da pressão arterial e da contratilidade miocárdica.

Esses efeitos não foram observados em humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gadovist® (gadobutrol) é contraindicado para:

- pessoas que apresentem hipersensibilidade ao gadobutrol ou a qualquer um dos componentes do produto;
- mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Estados pronunciados de excitação, ansiedade e dor podem aumentar o risco de ocorrência de reações adversas ou intensificar as reações relacionadas ao meio de contraste.

➤ **Hipersensibilidade**



Science for a Better Life

É necessária uma cuidadosa avaliação do risco/benefício em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao Gadovist® (gadobutrol).

Como com outros meios de contraste intravenosos, Gadovist® (gadobutrol) pode ser associado com reações de hipersensibilidade/anafilactoides ou outras reações idiossincráticas, caracterizadas por manifestações cutâneas, respiratórias ou cardiovasculares e até reações graves, incluindo choque.

O risco de reações de hipersensibilidade é maior nos casos de:

- reação anterior a meios de contraste;
- histórico de asma brônquica;
- histórico de alergias.

Em pacientes com disposição alérgica, a decisão de utilizar Gadovist® (gadobutrol) deve ser tomada após cuidadosa avaliação do risco/benefício.

A maioria dessas reações ocorre dentro de meia hora após administração. Portanto, recomenda-se a observação do paciente após o procedimento.

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

Raramente foram observadas reações tardias (após horas e até vários dias) (veja item “Reações Adversas”).

Pacientes que apresentaram tais reações durante o tratamento com beta-bloqueadores podem ser resistentes ao tratamento com beta-agonistas.

➤ Insuficiência renal

ANTES DE ADMINISTRAR GADOVIST® (GADOBUTROL), TODOS OS PACIENTES DEVEM SER EXAMINADOS CUIDADOSAMENTE QUANTO A INSUFICIÊNCIA RENAL, ATRAVÉS DE HISTÓRICO E/OU TESTES LABORATORIAIS.

Deve-se avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios nos pacientes com insuficiência renal grave, pois nesses casos, a eliminação do meio de contraste é demorada.

Em pacientes com insuficiência renal deve-se garantir um intervalo de tempo suficiente para eliminação do meio de contraste do organismo antes de administrá-lo novamente, uma vez que o gadobutrol é excretado por via renal. Geralmente, a recuperação completa na urina foi observada em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada dentro de 72 horas. Em pacientes com insuficiência renal grave, pelo menos 80% da dose administrada foi recuperada na urina dentro de cinco dias (veja item “Propriedades farmacocinéticas”). Gadovist® (gadobutrol) pode ser removido do organismo através de hemodiálise. Após três sessões de diálise, aproximadamente 98% do meio de contraste é removido do organismo. Nos pacientes que estiverem recebendo hemodiálise na ocasião da administração de Gadovist® (gadobutrol) deve-se considerar uma imediata hemodiálise após a administração de Gadovist® (gadobutrol) para aumentar a eliminação do meio de contraste.

Há relatos de fibrose nefrogênica sistêmica (FNS) associado ao uso de meios de contraste contendo gadolínio, incluindo Gadovist® (gadobutrol) em pacientes com:

- insuficiência renal grave crônica ou aguda ($\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) ou
- insuficiência renal aguda de qualquer gravidade devido à síndrome hepatorenal ou em período perioperatório de transplante de fígado.

Portanto, nesses pacientes Gadovist® (gadobutrol) deve ser usado somente após uma cuidadosa avaliação da relação risco-benefício (veja item “Reações Adversas”).

➤ Convulsões



Science for a Better Life

Da mesma forma como ocorre com outros meios de contraste contendo gadolínio quelado, é necessário tomar precauções especiais com pacientes que apresentam um baixo limiar para convulsão.

➤ **Gravidez e lactação**

- Gravidez

Não existem dados de estudos clínicos do uso de Gadovist® (gadobutrol) em gestantes. Estudos em animais com doses clinicamente relevantes não demonstraram toxicidade reprodutiva após administração repetida (veja item “Dados de segurança pré-clínicos”).

O risco potencial em humanos é desconhecido.

Gadovist® (gadobutrol) não deve ser utilizado durante a gestação, a menos que claramente necessário (veja item “Contraindicações”).

“Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.”

- Lactação

Não se sabe se há a passagem de Gadovist® (gadobutrol) para o leite materno humano. Há evidência, a partir de dados de estudos pré-clínicos, que o gadobutrol é excretado no leite materno em quantidades mínimas (menos de 0,1% da dose intravenosa administrada) e que a via de absorção do trato gastrointestinal é pobre (aproximadamente 5% da dose administrada por via oral foi excretada na urina) (veja item “Propriedades farmacocinéticas”).

Não é esperado nenhum efeito para os bebês com doses clínicas.

➤ **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas** Não são conhecidos efeitos do gadobutrol sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Gadovist® (gadobutrol) deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). O prazo de validade de Gadovist® (gadobutrol) é de 36 meses a partir da data de sua fabricação, impressa na embalagem externa.

Após abertura do frasco, Gadovist® (gadobutrol) permanece estável por 24 horas à 20°C - 25°C, e deve ser descartado após esse período. Se a temperatura ambiente for superior à 25°C, Gadovist® (gadobutrol) deve ser utilizado imediatamente após aberto.

“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**

Gadovist® (gadobutrol) é uma solução límpida.



Science for a Better Life

“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

Este medicamento é para administração intravenosa apenas. Para instruções adicionais veja “Instruções de uso/manuseio”.

A dose necessária é administrada por injeção em bolo. Para estudo de perfusão cerebral, é recomendável o uso de um injetor.

O realce de contraste de IRM pode ser iniciado em seguida (logo após a injeção, dependendo das sequências de pulso usadas e do protocolo para exame). O sinal de realce ideal é observado durante a primeira passagem arterial para ARM-RC e dentro do período de cerca de 15 minutos após a injeção de Gadovist® (gadobutrol) para outras indicações (dependendo do tipo de lesão/tecido).

As sequências ponderadas em T₁ escaneadas são particularmente adequadas para exames de realce de contraste. Para estudos de perfusão cerebral, são recomendadas as sequências ponderadas em T₂.

Deve-se observar as regras gerais de segurança normalmente utilizadas em IRM, por exemplo, exclusão de marca-passo cardíaco e implantes ferro-magnéticos.

➤ Dose

- Adultos

A dose depende da indicação. É geralmente suficiente uma dose única de injeção intravenosa de 0,1 mmol de Gadovist® (gadobutrol) por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,1 mL de Gadovist® (gadobutrol) por kg de peso corpóreo). A quantidade total de 0,3 mmol de Gadovist® (gadobutrol) por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,3 mL de Gadovist® (gadobutrol) por kg de peso corpóreo) pode ser administrada como dose máxima.

- IRM corpo todo (exceto ARM)

Em geral, a administração de 0,1 mL/kg de peso corpóreo de Gadovist® (gadobutrol) é suficiente para responder as questões clínicas.

- Recomendações adicionais de dose para IRM cranial e espinhal

Se uma forte suspeita clínica de lesão persistir apesar da obtenção de IRM com realce de contraste normal ou quando uma informação mais exata sobre número, tamanho ou extensão das lesões puder influenciar a conduta ou a terapia do paciente, uma nova injeção de Gadovist® (gadobutrol) de 0,1 ou de até 0,2 mL/kg de peso corpóreo no período de 30 minutos após a primeira injeção, pode aumentar a capacidade de diagnóstico do exame. Para exclusão de metástases ou de tumores recorrentes, a injeção de Gadovist® (gadobutrol) de 0,3 mL/kg de peso corpóreo frequentemente resulta em uma elevada confiança diagnóstica. Isto também se aplica a lesões com pouca vascularização e/ou pequeno espaço extracelular ou quando são utilizadas sequências escaneadas ponderadas em T₁ relativamente menos pesadas.

Para estudos de perfusão cerebral: são recomendadas sequências ponderadas em T₂, em combinação com IRM cranial e espinhal, para detecção de lesões em massa e para detecção de isquemia focal sem suspeita de lesões em massa.



Science for a Better Life

Para estes exames, recomenda-se o uso de um injetor: Gadovist® (gadobutrol) 0,3 mL/kg de peso corpóreo (3 a 5 mL/seg).

- ARM-RC

Imagem de um campo de visão:

7,5 mL para peso corpóreo abaixo de 75 kg

10 mL para peso corpóreo de 75 kg ou acima

(correspondendo a 0,1 – 0,15 mmol/kg de peso corpóreo)

Imagem de mais de um campo de visão:

15 mL para peso corpóreo abaixo de 75 kg

20 mL para peso corpóreo de 75 kg ou acima

(correspondendo a 0,2 – 0,3 mmol/kg de peso corpóreo)

➤ **Instruções de uso/manuseio:**

Este medicamento deve ser visualmente inspecionado antes do uso.

Gadovist® (gadobutrol) não deve ser utilizado em caso de descoloração intensa, ocorrência de material particulado ou embalagem com defeito.

Gadovist® (gadobutrol) deve ser transferido para a seringa imediatamente antes do uso.

A rolha de borracha nunca deve ser perfurada mais de uma vez.

Qualquer solução de meio de contraste não utilizada em um exame deve ser descartada.

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

Uso restrito a hospitais e clínicas médicas especializadas.

➤ **Populações especiais**

- Pacientes geriátricos (65 anos ou mais)

Nos estudos clínicos, não foram observadas diferenças, no geral, na segurança e efetividade entre pacientes idosos (65 anos ou mais) e jovens. Outras experiências clínicas reportadas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e jovens. Nenhum ajuste de dose é considerado necessário.

- Crianças

Para crianças com 2 anos de idade ou mais e adolescentes a dose recomendada é de 0,1 mmol de Gadovist® (gadobutrol) por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,1 mL de Gadovist® (gadobutrol) por kg de peso corpóreo) para todas as indicações (veja item: “Indicações”).

Gadovist® (gadobutrol) não é recomendado para uso em crianças abaixo de 2 anos de idade devido a falta de dados de segurança e eficácia.

- Pacientes com insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é considerado necessário, uma vez que o gadobutrol é eliminado exclusivamente pelos rins na sua forma inalterada (veja item “Propriedades farmacocinéticas”).

- Pacientes com insuficiência renal



Science for a Better Life

A eliminação do gadobutrol é prolongada em pacientes com insuficiência renal. Entretanto, para garantir imagens úteis para o diagnóstico, nenhum ajuste de dose é recomendado (veja os itens “Advertências e Precauções” e “Propriedades farmacocinéticas”).

9. REAÇÕES ADVERSAS

➤ Resumo do perfil de segurança

O perfil geral de segurança de Gadovist® (gadobutrol) é baseado em dados de mais de 5.700 pacientes em estudos clínicos e de acompanhamento pós-comercialização.

As reações adversas observadas com mais frequência ($\geq 0,5\%$) em pacientes recebendo Gadovist® (gadobutrol) são: cefaleia, náusea e tontura.

As reações adversas mais graves observadas em pacientes recebendo Gadovist® (gadobutrol) são: parada cardíaca e reação anafilatoide grave.

Raramente foram observadas reações alérgicas tardias (após horas a até vários dias).

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

➤ Lista tabulada das reações adversas

As reações adversas observadas com Gadovist® (gadobutrol) estão representadas na tabela a seguir e são classificadas pelo sistema corpóreo MedDRA (MedDRA versão 14.1). Foi utilizado o termo MedDRA mais apropriado para descrever determinada reação e seus sinônimos e condições relacionadas.

As reações adversas de estudos clínicos são classificadas de acordo com a frequência.

As frequências são definidas de acordo com a seguinte convenção:

- frequente: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

- pouco frequente: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

- raro: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

As reações adversas identificadas somente durante o acompanhamento pós-comercialização, para as quais não é possível estimar a frequência, estão listadas como “desconhecida”.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas da mais grave para menos grave.

Tabela 1: Reações adversas relatadas em estudos clínicos ou durante o acompanhamento pós-comercialização em pacientes tratados com Gadovist® (gadobutrol)

Classificação por sistema corpóreo	Frequente	Pouco frequente	Raro	Desconhecida
Distúrbios no sistema imunológico		Hipersensibilida de/ Reação anafilatoide* [#] (p. ex. choque anafilatoide ^{§*} , colapso circulatório ^{§*} , parada		



Science for a Better Life

		respiratória ^{§*} , edema pulmonar [§] , broncoespasmo [§] , cianose [§] , inchaço orofaríngeo ^{§*} , edema laríngeo [§] , hipotensão*, pressão sanguínea aumentada [§] , dor no peito [§] , urticária, edema facial, angioedema [§] , conjuntivite [§] , edema de pálpebra, rubor, hiperidrose [§] , tosse [§] , espirro [§] , sensação de queimação [§] , palidez [§])		
Distúrbios no sistema nervoso	Cefaleia	Tontura Disgeusia Parestesia	Perda da consciência* Convulsão Parosmia	
Distúrbios cardíacos			Taquicardia Palpitação	Parada cardíaca*
Distúrbios respiratórios, torácico e mediastinal		Dispneia*		
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Vômito	Boca seca	
Distúrbios cutâneos e nos tecidos subcutâneos		Eritema Prurido (incluindo prurido generalizado) Rash (incluindo rash prurítico, papular, macular e generalizado)		Fibrose nefrogênica sistêmica (FNS)
Distúrbios gerais e		Reação no local da injeção⁰	Mal-estar Sensação de frio	



Science for a Better Life

condições no local da administração		Sensação de calor		
--------------------------------------------	--	--------------------------	--	--

*** foram reportados casos com risco para a vida do paciente e/ou fatais em consequência dessas reações adversas**

Nenhuma das reações adversas individuais listadas como hipersensibilidade/ reação anafilatoide identificadas nos estudos clínicos atingiram frequência maior que rara (exceto para urticária)

§ Hipersensibilidade/Reações anafilatoides identificadas somente durante o acompanhamento pós-comercialização (frequência desconhecida)

0 Reações no local da injeção (vários tipos) incluem os seguintes eventos: extravasamento no local da injeção, queimação no local da injeção, resfriamento no local da injeção, sensação de calor no local da injeção, eritema ou rash no local de injeção, dor no local da injeção, hematoma no local da injeção.

“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

Doses únicas elevadas de gadobutrol como 1,5 mmol/kg de peso corpóreo foram bem toleradas.

Nenhum sinal de intoxicação proveniente de uma superdose foi reportado durante o uso clínico.

Em caso de superdose inadvertida, como medida de precaução, recomenda-se monitoração cardiovascular (incluindo ECG) e controle da função renal.

Gadovist® (gadobutrol) pode ser removido do organismo através de hemodiálise (veja item “Advertências e Precauções”).

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

MS – 1.7056.0051

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

Fabricado por:

Bayer Pharma AG
Berlim - Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100
04779-900 - Socorro - São Paulo – SP



Science for a Better Life

C.N.P.J. nº. 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

VE0214-CCDS18A





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
24/06/2014	0493352/14-4	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP /VPS	604,72 mg/mL solução injetável
15/07/2014		Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60_12	30/11/2012	0972304/12-8	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	16/06/2014	- indicações (para que este medicamento é indicado?)	VP /VPS	604,72 mg/mL solução injetável