



Gadovist[®]

(gadobutrol)

Bayer S.A.

Solução Injetável

604,72 mg/mL (1 mmol)



Gadovist® 1.0 mmol gadobutrol

APRESENTAÇÕES

Solução injetável

Cartucho com frasco-ampola contendo 7,5 mL ou 15 mL de Gadovist® na concentração de 604,72 mg/mL de gadobutrol (equivalente a 1,0 mmol).

VIA INTRAVENOSA USO ADULTO E PEDIÁTRICO

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 e crianças de todas as idades, incluindo recém-nascido a termo, para realce de contraste em imagem por Ressonância Magnética (RM) no corpo todo, incluindo:

- Realce de contraste em imagem por Ressonância Magnética (RM) cranial e espinhal

Após a administração de Gadovist® (gadobutrol), podem ser obtidas melhores informações diagnósticas, em comparação a exploração de imagem por RM 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 imagem por RM espinhal: 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 (RM) da cabeça e região do pescoço
- Realce de contraste em imagem por Ressonância Magnética (RM) do espaço torácico
- Realce de contraste em imagem por Ressonância Magnética (RM) da mama
- Realce de contraste em imagem por Ressonância Magnética (RM) do abdome (por exemplo, pâncreas, fígado e baço)
- Realce de contraste em imagem por Ressonância Magnética (RM) da pelve (por exemplo, próstata, bexiga e útero)
- Realce de contraste em imagem por Ressonância Magnética (RM) do espaço retroperitoneal (por exemplo, rins)
- Realce de contraste em imagem por Ressonância Magnética (RM) das extremidades e sistema musculoesquelético
- Realce de contraste em imagem por Ressonância Magnética (RM) 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 (Angio-RM)

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- **Realce de contraste em imagem por Ressonância Magnética (RM) 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 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 e 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

➤ **Realce de contraste em Angiografia por Ressonância Magnética (Angio-RM)**

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, alcançou 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 Angio-RM

Artérias do corpo (Relatório A04519 – Estudo 97099)					Artérias periféricas (Relatório A02885 – Estudo 99011)				
	N	Concordância %	Limite inferior 95% IC	Limite superior 95% IC		N	Concordância %	Limite inferior 95% IC	Limite superior 95% IC
Clínico	176	96,6	92,7	98,7	Clínico	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 Angio-RM. 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

Gadovist® (gadobutrol) é um meio de contraste paramagnético para uso em imagem por ressonância magnética (RM). 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, o encurtamento induzido pelo íon gadolínio no tempo de relaxamento do “spin-lattice” dos núcleos atômicos excitados, leva a um aumento da intensidade do sinal e, portanto, aumenta o contraste da imagem de certos tecidos.



Entretanto, em sequências ponderadas em T_2 , a indução não homogênea do campo magnético local, pelo grande momento magnético do gadolínio e em altas concentrações (durante a injeção em bolus), conduz a uma diminuição do sinal.

O gadobutrol leva a uma diminuição distinta dos tempos de relaxamento, mesmo na presença de concentrações baixas devido a atividade de relaxamento pronunciada. A relaxatividade do gadobutrol, estudada in vitro, em condições fisiológicas e campos de concentração clinicamente relevantes (1,5 e 3,0T), está na faixa de 4,4 - 5,2 L/mmol/seg (veja Tabela 2).

Tabela 2: Faixa de relaxatividade em T1 (L/mmol/seg) dos meios de contraste a base de gadolínio (GBCAs) estudada in vitro, em condições fisiológicas, a 1,5 & 3T

<u>Força do campo (T)</u>	<u>GBCAs macrocíclicos</u>			<u>GBCAs lineares</u>			
	<u>gadobutrol</u>	<u>ácido gadotérico</u>	<u>gadoteridol</u>	<u>gadopentetato</u>	<u>gadodiamida</u>	<u>gadobenato</u>	<u>gadonetato</u>
<u>1,5</u>	<u>4,6 - 5,2</u>	<u>3,6 - 3,9</u>	<u>4,1 - 4,3</u>	<u>4,1 - 4,2</u>	<u>4,3 - 4,5</u>	<u>6,2 - 6,3</u>	<u>6,9 - 7,3</u>
<u>3,0</u>	<u>4,4 - 5,0</u>	<u>3,3 - 3,5</u>	<u>3,4 - 3,7</u>	<u>3,5 - 3,7</u>	<u>3,5 - 4,0</u>	<u>5,0 - 5,5</u>	<u>5,4 - 6,2</u>

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.

A estabilidade do complexo de gadobutrol foi estudada in vitro em condições fisiológicas (em soro humano nativo, a pH 7,4 e 37°C) durante um período de 15 dias. As quantidades de íons de gadolínio liberados do gadobutrol estavam abaixo do limite de quantificação de 0,1 mol% do gadolínio total demonstrando a alta estabilidade do complexo do gadobutrol nas condições testadas.

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, todos os GBCAs entram no cérebro através da barreira hematoencefálica em uma extensão similar e muito baixa. Em ratos, foi demonstrado que os GBCAs, incluindo o gadobutrol não atravessam a barreira hematoencefálica intacta. Em coelhos, gadobutrol transpõe a barreira placentária de forma insignificante, 0,01% da dose foi encontrada nos fetos.

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.

Presença de gadolínio no cérebro e no corpo

Após a administração de todos GBCAs, traços de gadolínio podem ser detectados no cérebro, ossos, pele, fígado, urina e outros órgãos e tecidos por um longo período de tempo. Concentrações mais baixas podem ser detectadas com GBCAs macrocíclicos, como o gadobutrol, em comparação aos GBCAs lineares. Foi observado aumento da intensidade do sinal em imagens ponderadas em T1 não contrastadas do cérebro, principalmente o globo pálido e o núcleo denteado, após várias administrações intravenosas de GBCAs lineares principalmente. A relevância clínica desses achados é desconhecida.

- 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 sadios 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 sadios 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 os voluntários e não houve diferença entre voluntários sadios idosos e não-idosos.

- Pacientes pediátricos

A farmacocinética do gadobutrol em população pediátrica com idade inferior a 18 anos e em adultos é similar (veja item “Posologia e Modo de usar”).

Dois estudos de fase I/III de dose única foram realizados em pacientes pediátricos com idade inferior a 18 anos. A farmacocinética foi avaliada em 130 pacientes pediátricos com idade de 2 a 18 anos e em 43 pacientes pediátricos com idade inferior a 2 anos (incluindo recém-nascidos a termo).

Foi demonstrado que o perfil farmacocinético de gadobutrol em crianças de todas as idades é semelhante ao de adultos, resultando em valores similares de AUC, depuração plasmática relacionada ao peso corpóreo e volume de distribuição (V_{ss}), assim como a eliminação de meia-vida e a taxa de excreção.

- 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).



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 requirem 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 no peso corporal) acima da dose de diagnóstico em humanos. Não se sabe se esses efeitos podem ser induzidos também pela administração única.

Gadovist[®] (gadobutrol) não demonstrou embriotoxicidade quando administrado repetidamente durante a organogênese, em doses até 2 vezes (ratos e macacos) ou 5 vezes (coelhos) a dose humana única recomendada, com base na área da superfície corporal ou em até 6 vezes (macacos) ou 15 vezes (ratos e coelhos) a dose única humana recomendada com base no peso corporal.

As dosagens repetidas em estudos toxicológicos de reprodução causaram um atraso no desenvolvimento embrionário em ratos e um aumento na embrioletalidade em macacos e em coelhos apenas a níveis de dosagem de toxicidade materna (8 a 16 vezes a dose de diagnóstico). Não se sabe se estes efeitos podem ser igualmente induzidos por uma única administração.

Estudos em animais neonatos/ juvenis

Estudos de toxicidade de dose única e repetida em ratos recém-nascidos e juvenis não revelaram resultados sugestivos de risco específico para uso em crianças de todas as idades, incluindo recém-nascidos a termo e infantes.

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;

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

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

Como com outros meios de contraste intravenosos, Gadovist® (gadobutrol) pode ser associado às reações de hipersensibilidade/ anafilactoides ou outras reações idiossincráticas, caracterizadas por sintomas cardiovasculares, respiratórios ou manifestações cutâneas, variando de reações leves a graves, incluindo choque.

Desfechos fatais foram relatados.

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 da instituição para medidas de emergência.

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

Pacientes que apresentaram tais reações e que estão em uso de betabloqueadores 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 hemodiálise imediatamente após a administração de Gadovist® (gadobutrol) para aumentar a eliminação do meio de contraste.

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

- **insuficiência renal grave crônica ou aguda (TFG < 30 mL/min/1,73 m²) 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.

➤ **Convulsões**

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 (veja item “Toxicidade reprodutiva”).



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.

“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 nas doses clínicas.

A continuação ou descontinuação da amamentação por um período de até 24 horas após a administração de Gadovist® (gadobutrol) deve ficar a critério do médico e da mãe que amamenta.

➤ **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.

➤ **Extensão superestimada da doença maligna na imagem por Ressonância Magnética da mama**
A imagem por Ressonância Magnética com Gadovist® (gadobutrol) superestimou a extensão histologicamente confirmada de malignidade na mama em até 50% dos pacientes.

➤ **Baixa Sensibilidade para Estenose Arterial Significativa**
O desempenho da Angio-RM com Gadovist® (gadobutrol) para detectar segmentos arteriais com estenose significativa (>50% renal, >70% supra-aórtico) não demonstrou exceder 55%. Portanto, apenas um estudo de Angio-RM negativo não deve ser usado para descartar estenose significativa.

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.

“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 bolus. Para estudo de perfusão cerebral, é recomendável o uso de uma injetora.

O realce de contraste da imagem da RM 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 Angio-RM 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 aquisições de sequências ponderadas em T₁ são particularmente adequadas para exames de realce de contraste.

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

➤ Dose

- Adultos

A dose depende da indicação. Uma dose única de injeção intravenosa de 0,1 mmol de gadobutrol por kg de peso corpóreo (equivalente a 0,1 mL de Gadovist[®] (gadobutrol) por kg de peso corpóreo) geralmente é suficiente. A quantidade total de 0,3 mmol de 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.



- RM corpo todo (exceto Angio-RM)

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 RM de crânio e coluna vertebral

Se uma forte suspeita clínica de lesão persistir apesar da obtenção da imagem por RM 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 0,3 mL/kg de peso corpóreo de Gadovist® (gadobutrol) frequentemente resulta em uma elevada certeza diagnóstica. Isto também se aplica a lesões com pouca vascularização e/ou pequeno espaço extracelular ou quando são utilizadas sequências ponderadas em T₁ relativamente menos pesadas.

Para estudos de perfusão cerebral: recomenda-se o uso de uma injetora: Gadovist® (gadobutrol) 0,1 - 0,3 mL/kg de peso corpóreo (3 a 5 mL/seg).

- Angio-RM

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, em geral, 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.

- Pacientes Pediátricos

A dose recomendada para crianças de todas as idades, incluindo recém-nascido a termo, é de 0,1 mmol de 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”).

- 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

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 6.300 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 anafilactoide 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 3: 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		Hipersensibilidade/ Reação anafilactoide*# (p. ex. choque anafilactoide ^{§*} , colapso circulatório ^{§*} , parada 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 condições no local da administração		Reação no local da injeção⁰ Sensação de calor	Mal-estar Sensação de frio	

* 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 anafilactoide identificadas nos estudos clínicos atingiram frequência maior que rara (exceto para urticária)

§ Hipersensibilidade/Reações anafilactoides 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 da injeção, dor no local da injeção, hematoma no local da injeção.

➤ **Informações adicionais em populações especiais**

- Pacientes Pediátricos

Com base em dois estudos clínicos de fase I/III de dose única em 138 pacientes de idade entre 2 e 17 anos e 44 pacientes de idade entre 0 e inferior a 2 anos, a frequência, tipo e severidade de reações adversas em crianças de todas as idades,



incluindo recém-nascidos a termo, são consistentes com o perfil de reação adversa conhecida em adultos. Isto foi confirmado em estudo de fase IV que incluiu mais de 1.100 pacientes pediátricos e acompanhamento pós-comercialização.

“Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.”

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.”

DIZERES LEGAIS

MS – 1.7056.0051

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura

CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer AG

Berlim - Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100

04779-900 - Socorro - São Paulo – SP

C.N.P.J. nº. 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

Uso restrito a hospitais

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/04/2022.



VE0222-CCDS20



Histórico de Alteração da 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	24/06/2014	0493352/14-4	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	24/06/2014	Não aplicável	VP / VPS	604,72 mg/mL solução injetável
15/07/2014	0561872/14-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2012	0972304/12-8	Inclusão de Indicação Terapêutica Nova no País	16/06/2014	- Para que este medicamento é indicado?	VP	604,72 mg/mL solução injetável
							- Indicações	VPS	
12/05/2016	1730305/16-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2010	002280/11-2	Alteração de Rotulagem	07/03/2016	- Apresentações - Dizeres Legais Outras alterações editoriais	VP / VPS	604,72 mg/mL solução injetável
10/10/2017	2098399/17-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/10/2017	2083698178	Alteração de Razão Social do Local de Fabricação do Medicamento	05/10/2017	- Dizeres Legais	VP / VPS	604,72 mg/mL solução injetável



27/09/2018	0939825/18-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2016	2160638/16-2	Ampliação de Uso	10/09/2018	- Apresentações - Indicações - Características Farmacológicas - Posologia e Modo de Usar - Dizeres Legais	VP / VPS	604,72 mg/mL solução injetável
10/06/2019	0512747/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2019	0512747/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2019	- Apresentações	VP / VPS	604,72 mg/mL solução injetável
29/03/2021	1196655/21-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2021	1196655/21-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/03/2021	- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	604,72 mg/mL solução injetável
							- Reações Adversas	VPS	
29/09/2021	3846021/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/09/2020	3182944/20-9	Alteração de Posologia	23/08/2021	- Como devo usar este medicamento?	VP	604,72 mg/mL solução injetável
							- Posologia e Modo de Usar	VPS	
25/05/2022	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/12/2019	3498903/19-0	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	28/04/2022	- Para que este medicamento é indicado? - Como este medicamento funciona? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber	VP	604,72 mg/mL solução injetável



							antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?		
							- Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Reações adversas	VPS	