



Primovist[®]

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



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.

Os meios de contraste à base de gadolínio devem ser utilizados apenas quando a informação diagnóstica for essencial e não disponível por meio de ressonância magnética sem o uso de contraste.

Primovist® (gadoxetato dissódico) é um meio de contraste a base de gadolínio para imagem por ressonância magnética (RM) 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 imagem por RM realçada com Primovist® (gadaxetato dissódico) (imagens combinadas pré e pós-contraste) na detecção da lesão do fígado comparado à imagem por RM 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.
- a proporção de lesão do fígado caracterizada corretamente (classificação correta da lesão do fígado) na RM realçada com o contraste Primovist® (gadaxetato dissódico) (imagens combinadas pré e pós-contraste) comparada com a imagem por RM 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 os procedimentos pré-definidos para o PR e para a RM do fígado, o qual incluiu imagem por RM não contrastada seguido por imagem por RM com 0,025 mmol/kg realçada com contraste Primovist® (gadaxetato dissódico) com imagiologia da fase dinâmica e dos hepatócitos (20 min. após a injeção). Em cada estudo clínico, imagens de RM do fígado não contrastada e contrastada com Primovist® (gadaxetato 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 RM foram consideradas corretamente detectadas e constituíram a base para a análise de sensibilidade.

Em todos os quatro estudos, Primovist® (gadaxetato dissódico) (imagens combinadas pré e pós-contraste) levou a uma melhora significativa na eficácia diagnóstica quando comparado à RM 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 RM combinada pré e pós-contraste versus imagens de RM não contrastada. Em relação aos estudos de caracterização (**Tabela 2**), a análise combinada do exame de RM 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).

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
RM 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)
RM 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 RM combinada pré e pós-contraste versus RM 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
RM 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)
RM 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 RM combinada pré e pós-contraste versus RM 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 ($p < 0,05$).



Um outro estudo internacional, randomizado e multicêntrico (VALUE) comparou o impacto da ressonância magnética com Primovist[®] (gadaxetato dissódico), ressonância magnética com vários meios de contraste extracelular (RM-CEC) e tomografia computadorizada (TC) com contraste como modalidade inicial de imagem em pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal (MHCCR) ou suspeita. Os 360 pacientes com suspeita de MHCCR foram randomizados para uma das três modalidades de imagem. A eficácia foi analisada nos 342 pacientes (118, 112 e 112 pacientes avaliados por ressonância magnética com Primovist[®] (gadaxetato dissódico), RM-MCEC ou TC, respectivamente). A confiança diagnóstica foi alta ou muito alta em 98,3% dos pacientes avaliados por ressonância magnética com Primovist[®] (gadaxetato dissódico), 85,7% por RM-MCEC e 65,2% por TC. Nenhum dos pacientes (0%) que realizaram a primeira imagem por ressonância magnética com o Primovist[®] (gadaxetato dissódico) precisou de imagens adicionais do fígado para orientar as decisões terapêuticas (em comparação com 17,0 e 39,3% dos pacientes avaliados por RM-MCEC e TC, respectivamente). Os planos cirúrgicos foram alterados durante a cirurgia em 27,7%, 32% e 47,1% dos pacientes nos respectivos grupos.

O desempenho diagnóstico em pacientes operados resultou em 88% de concordância para imagem por RM com Primovist[®] (gadaxetato dissódico), 74% para RM-CEC e 62% para TC no número total de lesões detectadas, em comparação ao exame intraoperatório e patológico. Nenhuma imagem adicional foi necessária no grupo avaliado por ressonância magnética com Primovist[®] (gadaxetato dissódico).¹

Referências Bibliográficas

¹Zech C; Korpraphong P; Huppertz A; Denecke T, et al: Randomized multicentre trial of gadaxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. BJS. 2014;101:613–621

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Farmacodinâmica

Classificação ATC

Grupo farmacoterapêutico: meio de contraste paramagnético
V08CA10

Mecanismo de ação

Primovist[®] (gadaxetato dissódico) é um meio de contraste paramagnético para ser usado em imagem por Ressonância Magnética (RM). O efeito de realce do contraste é mediado pelo gadaxetato, um complexo iônico formado por gadolínio (III) e o ligante ácido etoxibenzil-dietilenotriamina-pentacético (EOB-DTPA). Quando sequências de escaneamento ponderadas em T₁ são usadas em imagem de ressonância magnética, a redução do tempo de relaxamento da grade de spin de núcleos atômicos excitados,



induzidos 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 para a relaxatividade pronunciada.

A relaxatividade, estudada in vitro em condições fisiológicas e em intensidades do campo clinicamente relevantes (1,5 e 3,0 T), do gadoxetato dissódico situa-se no intervalo de 5,4 - 7,3 L / mmol / seg (ver Tabela 3).

Tabela 3: Faixa de relaxatividades em T1 [L / mmol / seg] de meios de contraste a base de gadolínio (GBCAs) estudadas in vitro em condições fisiológicas em 1,5 e 3T

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

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: $\log K_{GdI} = 23,46$). 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.

A estabilidade do complexo de vários GBCAs foi estudada in vitro em condições fisiológicas. A quantidade de íons de gadolínio liberados para o gadoxetato é baixa, demonstrando a alta estabilidade do complexo dos GBCAs em condições fisiológicas (ver Tabela 4).

Tabela 4: Liberação de gadolínio (Gd) após 15 dias em soro humano (em pH 7,4 e 37°C) e a taxa inicial de liberação de Gd determinada por análise HPLC-ICP-MS (intervalo de confiança de 95%, entre parênteses)

Classe estrutural do GBCA	DCB	Liberação de Gd ³⁺ após 15 dias (%)	Taxa inicial (%/dia)
Não-iônico linear	Gadoversetamida	21 (19-22) %	0,44 (0,40-0,51) %/d
	Gadodiamida	20 (17-20) %	0,16 (0,15-0,17) %/d
Iônico linear	Gadopentetato de dimeglumina	1,9 (1,2-2,0) %	0,16 (0,12-0,36) %/d



	Gadobenato de dimeglumina	1,9 (1,3-2,1) %	0,18 (0,13-0,38) %/d
	Gadofosvesete trissódico	1,8 (1,4-1,9) %	0,12 (0,11-0,18) %/d
	Gadoxetato dissódico	1,1 (0,8-1,2) %	0,07 (0,05-0,08) %/d
Macrocíclico	Gadobutrol	Todas as medições ficaram abaixo do limite de quantificação (por exemplo <0,1% após 15 dias)	
	Gadoterato de meglumina		

Devido a sua fração lipofílica de etoxibenzil o gadoxetato dissódico exibe um modo de ação bifásico: primeiro, a distribuição no espaço extracelular após injeção em bolus e posterior 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 de aproximadamente 10%.

Em ratos, todos os meios de contraste a base de gadolínio entram no cérebro através da barreira hemato-liquórica em uma extensão similar e muito baixa. Em ratos, foi demonstrado que os meios de contraste a base de gadolínio, incluindo o gadoxetato ácido, não penetram na barreira hematoencefálica intacta, e se difunde pela barreira placentária somente em uma pequena extensão.

Em ratas lactantes, menos de 0,5% da dose administrada por via intravenosa (0,1 mmol/kg) do gadoxetato marcado radioativamente foi recuperada no leite do estômago. A



absorção após administração oral foi muito pequena em ratos, sendo 0,4% da dose administrada recuperada na urina.

Estudos não clínicos demonstraram que traços de gadolínio podem ser detectados no cérebro, ossos, pele, fígado, urina e outros órgãos e tecidos por um longo período de tempo após múltiplas administrações de todos os GBCAs. Concentrações mais baixas podem ser detectadas com ácido gadoxético em comparação a outros meios de contraste a base de gadolínio lineares multipropósito devido a baixa dose e a dupla eliminação única. Foi observado em estudos não clínicos o 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 meios de contraste a base de gadolínio lineares principalmente. As imagens clínicas disponíveis provenientes de estudos são consistentes com os esses achados não clínicos. A relevância clínica desses achados é desconhecida.

- Metabolismo

O gadoxetato dissódico não é metabolizado.

- Eliminação

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

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 efetiva 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 micromol/kg de peso corpóreo (0,4 mL/kg).

- Informações adicionais em populações especiais



Um estudo fase III com 0,1mL de Primovist® (gadoxetato dissódico) por kg comparou pacientes com vários níveis de disfunção hepática, disfunção renal, disfunção hepática e renal coexistindo e pacientes saudáveis 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 micromol*h/L, respectivamente) comparado com o grupo controle (1,8h e 160 micromol*h/L, respectivamente). A excreção renal foi completa após 24h em todos os pacientes sem diferença entre pacientes saudáveis idosos e não-idosos.

Disfunção renal

Em pacientes com disfunção renal moderada, foram observados aumento na AUC para 237 micromol*h/L (comparado à 160 micromol*h/L em indivíduos saudáveis) e na meia-vida terminal para 2,2h (comparado à 1,76h em indivíduos saudáveis). Em pacientes com disfunção renal em estágio terminal, a meia-vida terminal foi prolongada cerca de 12 vezes e a AUC foi aumentada cerca de 6 vezes. Cerca de 55% da dose administrada foi recuperada nas fezes no período de observação de 6 dias, a maioria dentro de 3 dias.

Disfunção hepática

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 micromol*h/L comparado com 160 micromol*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 embriofetal 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

Primovist® (gadaxetato dissódico) é contraindicado no caso de histórico de reações de hipersensibilidade ao gadaxetato dissódico ou qualquer outro componente da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os meios de contraste à base de gadolínio devem ser utilizados apenas quando a informação diagnóstica for essencial e não disponível por meio de ressonância magnética sem o uso de contraste; usar a menor dose efetiva e avaliar os benefícios e riscos potenciais de cada paciente antes de administrar repetidas doses de meios de contraste a base de gadolínio.

➤ **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.**

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:

- insuficiência 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.

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® (gadonetato dissódico) somente deve ser usado durante a gravidez se a condição clínica da mulher requer o uso de gadonetato 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 gadonetato dissódico é excretado no leite materno humano. Há evidências de dados de estudos pré-clínicos que o gadonetato 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 gastrintestinal é pobre (cerca de 0,4% da dose administrada oralmente foi excretada pela urina) (veja “Características Farmacológicas – Farmacocinética”).

Em doses clínicas, nenhum efeito ao lactente é esperado e Primovist® (gadonetato 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.

➤ **Retenção de gadolínio no cérebro e outros tecidos**

O gadolínio é retido por meses ou anos em vários órgãos. As maiores concentrações (nanomoles por grama de tecido) foram identificados no osso, seguidos por outros órgãos (por exemplo, cérebro, pele, rim, fígado e baço). A duração da retenção também varia de acordo com o tecido e é mais longa no osso. Os meios de contraste a base de gadolínio (GBCAs) lineares causam mais retenção do que GBCAs macrocíclicos. Consequências da retenção de gadolínio no cérebro não foram estabelecidas. As consequências patológicas e clínicas da administração e retenção de GBCAs na pele e outros órgãos foram estabelecidas em pacientes com insuficiência renal. Existem relatos raros de alterações patológicas de pele em pacientes com função renal normal. Eventos adversos envolvendo múltiplos sistemas orgânicos foram notificados em doentes com função renal normal sem uma relação causal estabelecida com a retenção de gadolínio.

Embora as consequências clínicas da retenção do gadolínio não tenham sido estabelecidas em pacientes com função renal normal, certos pacientes podem estar em maior risco. Estes incluem pacientes que requerem doses múltiplas ao longo da vida, pacientes grávidas, pacientes pediátricos e pacientes com condições inflamatórias. Considere a retenção característica do agente ao escolher um GBCA



para estes pacientes. Minimize o número de imagens repetitivas com GBCA, particularmente evitando os exames com espaços curtos, quando possível.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Interação com inibidores de polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP)**

Estudos em animais demonstraram que compostos que pertencem à classe dos medicamentos aniônicos, como a 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 com 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**
Níveis elevados de bilirrubina (>3mg/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 ₂ O) 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 como uma injeção intravenosa em bolus.

Após a injeção do meio de contraste a cânula/ linha intravenosa deve ser lavada com solução salina fisiológica

Após a injeção em bolus 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 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 segmentar, 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**

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

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- População pediátrica

Estudos prospectivos, randomizados e controlados na população pediátrica não foram realizados até o momento, devido à raridade da condição clínica.

Um estudo observacional com Primovist® (gadoxetato dissódico) foi realizado em 52 pacientes (com idade > 2 meses e < 18 anos) encaminhados para avaliação de lesões hepáticas focais suspeitas ou conhecidas. O Primovist® (gadoxetato dissódico) melhorou o delineamento das bordas e aumentou o contraste da lesão primária em 86,3% dos pacientes quando comparado às imagens sem contraste. Não foram identificados problemas de segurança.

Não é necessário ajuste da dose de acordo com a idade em pacientes pediátricos. A segurança e a eficácia do Primovist® (gadoxetato dissódico) não foram estabelecidas em prematuros.

- 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”).

- 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 de diagnósticos 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® (gadoxetato 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® (gadoxetato dissódico) foram náusea, dor de cabeça, sensação de calor, aumento da pressão sanguínea e tonturas.

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

Reações do tipo alérgica 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® (gadoxetato 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: 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 3: Reações adversas relatadas em estudos clínicos ou durante a avaliação pós-comercialização em pacientes tratados com Primovist® (gadoxetato dissódico)

Classificação por Sistema Corpóreo	Frequente	Pouco frequente	Rara	Desconhecida
Distúrbios do sistema imune				Hipersensibilidade / Reação anafilactoide (por exemplo, choque*, hipotensão, edema faringolaringeal, urticária, edema facial, rinite, conjuntivite, dor abdominal, hipoestesia, espirro, tosse, palidez).
Distúrbios do sistema nervoso	cefaleia	vertigem tontura disgeusia parestesia parosmia	tremor acatisia	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	
Desordens músculo-esqueléticos e dos tecidos conectivos		dores 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).

*** 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 “Advertências e Precauções”).

Foram observados valores elevados de ferro sérico e valores laboratoriais elevados de bilirrubina sérica em menos de 1% dos pacientes após a administração de Primovist® (gadonetato dissódico). Os valores não excederam mais de 2 à 3 vezes os valores basais e retornaram ao basal dentro de 1 a 4 dias.



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

10. SUPERDOSE

Dose única de gadoxetato dissódico tão elevada quanto 0,4 mL/kg (100 micromol/kg) de peso corpóreo foi bem tolerada. Em um número limitado de pacientes, uma dose de 2,0 mL/kg (500 micromol/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.”

DIZERES LEGAIS

MS-1.7056.0086

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

Fabricado por:

Bayer AG
Berlim – Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1100
04779-900 - Socorro - São Paulo - SP



C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

sac@bayer.com
SAC 0800 7021241

Venda sob prescrição médica

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/07/2022.



VE0322-CCDS09



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição / Notificação que Altera Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
11/06/2014	0464762/14-9	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	11/06/2014	0464762/14-9	Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	11/06/2014	Não aplicável	VP VPS	181,43 mg/mL solução injetável
21/02/2018	0132115/18-3	Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/02/2018	2249105/17-8	MEDICAMENTO NOVO – Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	01/02/2018	- Dizeres Legais	VP VPS	181,43 mg/mL solução injetável
18/01/2019	0052183/19-3	Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/06/2018	0529392/18-8	RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de novo fabricante do IFA	24/12/2018	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? - Cuidados de armazenamento do produto	VP VPS	181,43 mg/mL solução injetável
03/07/2019	0586068/19-7	Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2019	0586068/19-7	Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/07/2019	- Para quê este medicamento é indicado? - Quando não devo usar este medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	181,43 mg/mL solução injetável



							- Como devo usar este medicamento?		
							- Indicações - Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e modo de usar - Reações adversas	VPS	
06/10/2020	3432941/20-2	Notificação da Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2020	2103584/20-9	RDC 73/2016 – NOVO – Ampliação do Prazo de Validade	21/09/2020	- Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?	VP	181,43 mg/mL solução injetável
							- Cuidados de armazenamento do produto	VPS	
07/04/2021	1342060/21-7	Notificação da Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	07/04/2021	1342060/21-7	Notificação da Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	07/04/2021	- Reações adversas	VP	181,43 mg/mL solução injetável
							- Quais os males que este medicamento pode me causar?	VPS	
13/07/2021	2719652/21-1	Notificação da Alteração	13/07/2021	2719652/21-1	Notificação da Alteração de Texto de Bula –	13/07/2021	Alterações editoriais:	VPS	181,43 mg/mL solução injetável



		de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12			Publicação no Bulário RDC 60/12		- Características farmacológicas - Posologia e modo de usar - Reações adversas		
11/05/2022	2710284/22-7	Notificação da Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	08/11/2021	4453222/21-9	RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação de uso	25/04/2022	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento?	VP	181,43 mg/mL solução injetável
							- Posologia e modo de usar	VPS	
03/08/2022	Não se aplica	Notificação da Alteração de Texto de Bula – Publicação no Bulário RDC 60/12	28/05/2020	1680378/20-7	Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	11/07/2022	- Como este medicamento funciona? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	181,43 mg/mL solução injetável
							- Resultados de eficácia - Características farmacológicas	VPS	

