



MultiHance
(gadobenato de dimeglumina)

**Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição
de Medicamentos Ltda.**

Solução injetável

529 mg/mL



MultiHance

gadobenato de dimeglumina

APRESENTAÇÕES

Solução injetável contendo 529 mg/mL de gadobenato de dimeglumina. Embalagem com 1 frasco-ampola de 10, 15 ou 50 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada mL de MultiHance solução injetável 0,5 M contém:

ácido gadobênico 334 mg/mL (0,5 M) como sal de dimeglumina

[gadobenato de dimeglumina 529 mg/mL = ácido gadobênico 334 mg/mL + meglumina 195 mg/mL]

Excipiente: água para injetáveis q.s.p. 1,00 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado apenas para uso em diagnóstico.

MultiHance é um meio de contraste paramagnético utilizado no diagnóstico por imagens em ressonância magnética (RM) indicado para:

- RM do fígado para a detecção de lesões focais hepáticas em pacientes com tumores hepáticos primários, suspeitos ou conhecidos (por exemplo, carcinoma hepatocelular) ou com doença metastática.
- RM do cérebro e da medula espinhal melhorando a identificação de lesões e fornecendo informações de diagnóstico adicionais em relação à RM sem contraste.
- Angiografia por ressonância magnética (angio-RM) com contraste em paciente com doença vascular nas artérias abdominais ou periféricas, suspeita ou conhecida, melhorando a precisão de diagnóstico para detectar doença vascular esteno-oclusiva clinicamente significativa.
- RM da mama, para a detecção de lesões malignas em pacientes onde o câncer de mama é suspeito ou conhecido, com base nos resultados anteriores de mamografia ou ultrassom.
- 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.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Nas imagens do fígado, MultiHance pode detectar lesões não visualizadas em exames de RM pré-contraste de pacientes com câncer hepatocelular ou doença metastática suspeita ou conhecida. Não se verificou por investigação anatômica patológica a natureza das lesões que se tornaram visíveis após melhoria do contraste com MultiHance. Além disso, quando foi avaliado o impacto na gestão da terapêutica do paciente, a visualização de lesões depois da administração de MultiHance, não foi sempre associada a uma mudança da terapêutica do paciente.

No fígado, MultiHance proporciona evidência forte e persistente da intensidade do sinal e do parênquima normal em imagem ponderada em T1 (de Haën C, Lorusso V, Tirone P. Hepatic transport of gadobenate dimeglumine in TR- rats. Academic Radiology. 1996; 3:S452-S454). A evidência da intensidade do sinal persiste em nível elevado durante pelo menos duas horas



após a administração de doses de 0,05 ou 0,10 mmol/kg. O contraste entre lesões hepáticas focais e parênquima normal é observado quase que imediatamente após a injeção em bolus (até 2-3 minutos) em imagens ponderadas em T1. O contraste tende a diminuir nos últimos tempos por causa da evidênciação de lesão não específica. No entanto, a saída progressiva de MultiHance das lesões e a evidênciação persistente da intensidade do sinal do parênquima normal são considerados por resultar na melhoria da detecção da lesão e uma detecção menor no limiar do local da lesão normal entre 40 e 120 minutos após a administração de MultiHance (Spinazzi A, Lorusso V, Pirovano G, et al. MultiHance clinical pharmacology: biodistribution and MR enhancement of the liver. Acad Radiol 1998; 5: S86-S89).

Os dados dos estudos de Fase II e Fase III (*pivotal studies*) em pacientes com câncer de fígado indicam que, em comparação com outras modalidades de imagem de referência (por exemplo, ultrassonografia intra-operatória, tomografia computadorizada angio-portografia, CTAP ou tomografia computadorizada após a injeção intra-arterial de óleo iodado), com leituras de RM evidenciadas com MultiHance houve uma sensibilidade média de 95% e uma especificidade média de 80% para a detecção de câncer do fígado ou de metástases em pacientes com suspeita destas condições.

Na RM do cérebro e da medula espinhal, MultiHance evidencia tecidos normais que não tenham uma barreira hematoencefálica, tumores extra axiais e regiões em que a barreira hematoencefálica foi quebrada. Na fase III *pivotal* de ensaios clínicos realizados em adultos para esta indicação, desenhados como comparações de grupos paralelos, os leitores de outros centros relataram uma melhoria no nível de informações de diagnóstico em 32-69% das imagens com MultiHance, e 35-69% das imagens com o comparador ativo.

Em dois estudos (MH-109 e MH-130) concebidos como intraindividuais, comparações cruzadas de MultiHance 0,1 mmol/kg de peso corporal vs 0,1 mmol/kg de peso corporal de dois comparadores ativos (gadopentetato de dimeglumina ou gadodiamida), realizados em pacientes com doença cerebral ou da medula espinhal conhecida ou suspeita, passando por RM do sistema nervoso central (SNC), MultiHance forneceu aumento na intensidade do sinal da lesão, razão contraste-ruído, e razão lesão-cérebro significativamente maior ($p < 0,001$), bem como visualização de lesões do SNC em imagens obtidas com scanners de 1,5 Tesla significativamente melhor ($p < 0,001$) como tabulados abaixo.

Visualização das Lesões do SNC nos <i>Endpoints</i>	Melhora fornecida por MultiHance em relação ao gadopentetato de dimeglumina (Estudo MH-109) (n=151)	Valor-p	Melhora fornecida por MultiHance em relação a gadodiamida (Estudo MH-130) (n=113)	Valor-p
Definição da extensão da doença do SNC	25% a 30%	<0,001	24% a 25%	<0,001
Visualização da morfologia interna da lesão	29% a 34%	<0,001	28% a 32%	<0,001
Delineamento das bordas das lesões intra e extra-axiais	37% a 44%	<0,001	35% a 44%	<0,001
Aumento do contraste da lesão	50% a 66%	<0,001	58% a 67%	<0,001
Preferência de diagnóstico global	50% a 68%	<0,001	56% a 68%	<0,001

Nos estudos MH-109 e MH-130, o impacto de uma melhor visualização de lesões do SNC com MultiHance contra gadodiamida ou gadopentetato de dimeglumina no raciocínio diagnóstico e manejo do paciente não foi estudado.



Em angio-RM, MultiHance melhora a qualidade da imagem, aumentando a razão sinal-ruído no sangue como resultado do encurtamento T1 do sangue, reduz artefatos de movimento, encurtando o tempo de verificação e elimina artefatos de fluxo. Nos ensaios clínicos de fase III em angio-RM das artérias desde o território supra-aórtico até a circulação dos pés (estudo MH-104), leitores de outros centros relataram uma melhoria na precisão do diagnóstico de 8% para 28% para a detecção de doença esteno-oclusiva clinicamente significativa (i.e estenose de > 51% ou > 60%, dependendo do território vascular) com imagens realçadas com MultiHance em comparação com a angio-RM tempo de voo (*TOF*) com base em achados angiográficos convencionais.

Na ressonância magnética de mama feminina, MultiHance aumenta o contraste entre tecidos mamários neoplásicos e tecidos normais adjacentes, melhorando assim a distinção dos tumores de mama.

O estudo *pivotal* de fase III (MH-131) foi uma comparação cruzada, intraindividual de 0,1 mmol/kg de peso corporal de MultiHance vs 0,1 mmol/kg de peso corporal de um agente comparador ativo estabelecido (gadopentetato de dimeglumina) em imagens de RM de pacientes com suspeita ou confirmação de câncer de mama com base em ultrassom ou mamografia anterior. As imagens foram lidas em outros centros por três leitores cegos sem filiação a qualquer um dos centros de estudo.

A sensibilidade para a detecção de lesões benignas e malignas variaram de 91,7% - 94,4% para MultiHance e 79,9% - 83,3% para o comparador ($p < 0,0003$ para todos os leitores).

Os resultados para a especificidade na detecção de lesões benignas e malignas não foram estatisticamente significativos e variaram de 59,7% - 66,7% para MultiHance e 30,6% - 58,3% para o comparador ($p < 0,157$ para todos os leitores).

Estatisticamente foram observadas melhorias significativas para sensibilidade e especificidade no nível da região de análise.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 19.2 - Meios de contraste para imagem por ressonância magnética.

Código ATC: V08CA08.

Os compostos quelatos de gadolínio, como o gadobenato de dimeglumina, reduzem o tempo de relaxamento longitudinal (T1) e, numa extensão menor, o transversal (T2) dos prótons da água presentes nos tecidos.

As relaxividades do gadobenato de dimeglumina em solução aquosa são: $r_1 = 4,39$ e $r_2 = 5,56$ mM⁻¹s⁻¹ a 20 MHz.

Passando uma solução aquosa a outra contendo proteínas séricas, registra-se um aumento notável das relaxividades: no plasma humano os valores de r_1 e r_2 são respectivamente 9,7 e 12,5.

Propriedades farmacocinéticas

O comportamento farmacocinético no ser humano foi bem descrito usando um modelo de decaimento biexponencial. As meias-vidas aparentes de distribuição e de eliminação variam de 0,085 a 0,117 horas e de 1,17 a 1,68 horas, respectivamente. O volume de distribuição aparente total varia de 0,170 a 0,248 L/kg de peso corporal, indicando que o composto se distribui no plasma e no espaço extracelular.

O íon gadobenato é rapidamente removido do plasma e é eliminado principalmente na urina e, em menor escala, através da bile. A depuração plasmática total, variando entre 0,098 e 0,133 L/h/kg e a depuração renal, variando entre 0,082 e 0,104 L/h/kg de peso corporal, indica que o composto é eliminado predominantemente por filtração glomerular. A concentração plasmática e a área sob a curva (AUC) mostram uma correlação linear estatisticamente significativa na dose-resposta. O íon gadobenato, nas 24 horas que seguem à administração, é excretado de forma inalterada na urina numa quantidade que corresponde a 78-94% da dose injetada. Entre 2 a 4% da dose injetada é recuperada nas fezes.

No entanto uma alteração da barreira ou uma vascularização anormal permitem a penetração do íon gadobenato na lesão.



A análise farmacocinética populacional foi realizada com dados do tempo de concentração sistêmica da droga de 80 indivíduos (40 voluntários adultos saudáveis e 40 pacientes pediátricos) com idade entre 2 e 47 anos após a administração intravenosa de gadobenato de dimeglumina. A cinética do gadolínio abaixo da idade de dois anos pode ser descrita por um modelo de dois compartimentos com coeficientes alométricos padrão e um efeito co-variável de depuração da creatinina (refletindo taxa de filtração glomerular) na depuração do gadolínio. Os valores dos parâmetros farmacocinéticos (referentes ao peso corporal adulto) foram consistentes com os valores reportados anteriormente para MultiHance e consistentes com a fisiologia presumida para distribuição e eliminação básica do MultiHance: a distribuição no fluido extracelular (cerca de 15 litros em um adulto, ou 0,21 L/kg) e eliminação por filtração glomerular (cerca de 130 mL de plasma por minuto em um adulto, ou seja 7,8 L/h e 0,11 L/h/kg). A depuração e o volume de distribuição diminuem progressivamente em indivíduos mais jovens, devido ao seu tamanho corporal menor. Este efeito pode ser em grande parte explicado pela normalização dos parâmetros farmacocinéticos para peso corporal. Com base nesta análise, a dose baseada no peso para MultiHance em pacientes pediátricos dá uma exposição sistêmica semelhante (AUC) à concentração máxima (C_{max}) daquelas relatadas para os adultos, e confirma que é necessário um ajuste da dose para a população pediátrica na faixa de idade proposta (acima de 2 anos).

Dados de segurança pré-clínica

Dados pré-clínicos não revelaram danos em humanos baseados em estudos convencionais de farmacologia, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade, potencial carcinogênico.

De fato, os efeitos pré-clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente em excesso da exposição humana máxima indicando pequena relevância para uso clínico.

Experiências em animais revelaram pouca tolerância local do MultiHance, especialmente em casos de aplicação paravenosa acidental onde reações locais severas, tal como necrose e escaras foram observadas.

A tolerância local em caso de aplicação intra-arterial acidental não foi investigada, sendo que é particularmente importante assegurar que a agulha IV ou a cânula estão corretamente inseridas na veia (ver **Posologia e Modo de Usar**).

Gravidez e lactação

Em estudos animais não ocorreram efeitos adversos no desenvolvimento fetal ou embriogênico com a administração diária intravenosa de gadobenato de dimeglumina em ratos.

Também não ocorreram efeitos adversos no desenvolvimento físico e comportamental na descendência dos ratos. Mas, após doses diárias repetidas em coelhos, foram relatados casos isolados de alterações do esqueleto e dois casos de malformações viscerais.

CONTRAINDICAÇÕES

MultiHance está contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos componentes da fórmula

MultiHance não deve ser usado em pacientes com antecedentes de alergias ou reações adversas a outros quelatos de gadolínio.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A administração de MultiHance deve ser realizada somente em hospitais e clínicas com pessoal especializado em cuidados intensivos de emergência e onde estejam imediatamente disponíveis equipamentos para reanimação cardiopulmonar.



Os pacientes devem ser acompanhados de perto durante 15 minutos após a administração pois neste momento podem ocorrer reações severas. O paciente deve ficar no hospital durante uma hora após a administração.

Durante o uso de MultiHance devem ser aplicados os procedimentos de segurança comuns usados para a realização de exames de imagem com ressonância magnética, em particular, no que diz respeito à exclusão de objetos ferromagnéticos como, por exemplo, marca-passo cardíaco ou clip para aneurismas.

Deve ser utilizado com cuidado em pacientes com doença cardiovascular.

Em pacientes que sofrem de epilepsia ou lesões cerebrais a probabilidade de convulsões durante o exame pode aumentar. São necessárias precauções quando estes pacientes forem examinados (por exemplo, monitorização do paciente) e os equipamentos e medicamentos necessários para o tratamento rápido de possíveis convulsões devem estar disponíveis.

Reações de hipersensibilidade

Tal como acontece com outros quelatos de gadolínio, a possibilidade de uma reação, incluindo reações graves, risco de morte, reação anafilática fatal e reações anafiláticas envolvendo um ou mais sistemas do corpo, principalmente respiratório, sistema cardiovascular e/ou mucocutâneo, deve ser sempre considerada, especialmente em pacientes com uma história de asma ou de outras doenças alérgicas.

Antes da administração de MultiHance, assegurar a disponibilidade de pessoal treinado e medicamentos para o tratamento de reações de hipersensibilidade.

Pequenas quantidades de álcool benzílico (< 0,2%) podem ser liberadas pelo gadobenato de dimeglumina durante o armazenamento. Portanto, o MultiHance não deve ser utilizado em pacientes com história de sensibilidade ao álcool benzílico.

Tal como com outros quelatos gadolínicos, a RM com contraste não deve ser realizada nas primeiras sete horas após a realização da RM com o MultiHance para permitir a eliminação do MultiHance do organismo.

Extravasamento de MultiHance pode levar a reações no local da injeção (ver **Reações Adversas**). Tenha cuidado para evitar o extravasamento local durante a administração intravenosa de MultiHance. Se ocorrer extravasamento, avaliar e tratar como necessário se desenvolver reações locais.

Função renal diminuída

Antes da administração de MultiHance, recomenda-se que todos os pacientes sejam investigados para a disfunção renal através da obtenção de testes de laboratório.

Foram notificados casos de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) associada à utilização de alguns agentes de contraste contendo gadolínio em pacientes com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min/1,73 m²). Pacientes submetidos a transplante de fígado estão particularmente em risco uma vez que a incidência de insuficiência renal aguda é elevada neste grupo. Como existe a possibilidade de ocorrência de FSN com a administração de MultiHance, deve-se evitar administrar a pacientes com insuficiência renal e a pacientes no período perioperatório de transplante do fígado, a não ser que a informação do diagnóstico seja fundamental e não possa ser obtida através de RM não contrastada.

A hemodiálise pouco tempo após a administração de MultiHance pode ser útil para eliminar MultiHance do corpo. Não existem evidências que apoiem o início da hemodiálise para prevenção ou tratamento da FSN em pacientes que ainda não estejam fazendo hemodiálise.



Idosos

Como a depuração renal do gadobenato de dimeglumina pode ser prejudicada em idosos, é particularmente importante resguardar pacientes com 65 anos ou mais para a disfunção renal.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

MultiHance tem pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização do gadobenato de dimeglumina em mulheres grávidas. Estudos em animais revelam toxicidade na reprodução em doses repetidas (ver **Dados de segurança pré-clínica**). MultiHance não deve ser utilizado durante a gravidez a não ser que seja extremamente necessário.

Meios de contraste contendo gadolínio são excretados no leite materno em quantidades muito pequenas (ver **Propriedades farmacocinéticas**). Em doses clínicas, nenhum efeito sobre a criança são esperados devido à pequena quantidade excretada no leite e má absorção do intestino. A decisão de continuar ou suspender a amamentação por um período de 24 horas após a administração de MultiHance deve ser a critério do médico e da mãe lactante.

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Retenção de Gadolínio

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. GBCAs (agentes de contraste à base de gadolínio) lineares causam mais retenção do que GBCA (agentes de contraste à base de gadolínio) macrocíclicos.

Consequências da retenção de gadolínio no cérebro não foram estabelecidas. As consequências patológicas e clínicas da administração e retenção de GBCAs (agentes de contraste à base de gadolínio) 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 características do agente ao escolher um GBCA (agentes de contraste à base de gadolínio) para estes pacientes. Minimizar o número de imagens repetitivas com GBCA (agentes de contraste à base de gadolínio), particularmente evitando os exames com espaços curtos, quando possível.

Recomendações para os GBCAs (agentes 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 GBCAs (agentes de contraste à base de gadolínio).



INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o desenvolvimento clínico de MultiHance não foram realizados estudos de interação com outros medicamentos; no entanto, durante esta fase não foram relatadas interações com outros medicamentos.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Não congelar. Conservar em temperatura ambiente entre 15 a 30°C.

Prazo de validade: 36 meses.

MultiHance é uma solução aquosa estéril (límpida, incolor a ligeiramente amarelada) para injeção intravenosa.

Osmolalidade a 37°C: 1,97osmol/kg

Viscosidade a 37°C: 5.3 mPa.s

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

RM do fígado: a dose recomendada de MultiHance solução injetável nos pacientes adultos é de 0,05 mmol/kg de peso corporal equivalente a 0,1 mL/kg da solução 0,5 M.

RM do cérebro e medula espinhal: a dose recomendada de MultiHance solução injetável nos pacientes adultos e crianças maiores que 2 anos de idade é de 0,1 mmol/kg de peso corporal equivalente a 0,2 mL/kg da solução 0,5 M.

Angiografia por RM (angio-RM): a dose recomendada de MultiHance solução injetável nos pacientes adultos é de 0,1 mmol/kg de peso corporal equivalente a 0,2 mL/kg da solução 0,5 M.

RM da mama: a dose recomendada de MultiHance em pacientes adultos é de 0,1 mmol/kg de peso corporal equivalente a 0,2 mL/kg da solução 0,5 M.

Limite máximo diário de administração: 0,2 mL/kg de peso corporal.

Modo de administração

MultiHance deve ser administrado imediatamente após ser aspirado para a seringa e não deve ser diluído. Após aberto o frasco e utilizado, deve-se descartar os volumes residuais.

Eventuais resíduos do meio de contraste devem ser eliminados e não devem ser utilizados para outros exames.

Para reduzir ao mínimo os potenciais riscos de extravasamento de MultiHance para os tecidos, é importante certificar-se que a agulha ou a cânula está corretamente introduzida na veia.

RM do fígado, mama, cérebro e medula espinhal: o produto deve ser administrado por via intravenosa em bolo ou por injeção lenta (10 mL/min). Ver tabela de obtenção de imagens pós-contraste.



A injeção deve ser seguida de um fluxo de solução de cloreto de sódio 9 mg/mL (0,9%) para injeção.

Angio-RM: O produto deve ser administrado via intravenosa em bolo, manualmente ou mediante um sistema de injeção automático.

Incompatibilidades:

MultiHance não deve ser misturado com outros medicamentos.

Obtenção de imagens pós-contraste:

	Imagiologia dinâmica	Imediatamente depois da injeção em bolo.
Fígado	Imagiologia tardia	Entre 40 e 120 minutos depois da injeção, dependendo das necessidades individuais de imagens.
Cérebro e medula espinhal	Até 60 minutos depois da administração	
Angio-RM	Imediatamente depois da administração, com um tempo de retardo do scanner (“scan delay”) calculado com base no teste de injeção em bolo ou mediante a técnica de detecção automática do bolo. Se uma sequência de pulso de detecção automática do contraste não for usada para temporização em bolo, então uma injeção de teste bolo ≤ 2 mL do meio de contraste deve ser utilizada para calcular o retardo apropriado do início de aquisição das imagens.	
Mama	T1-ponderado, aquisição dinâmica imediatamente após injeção em bolo e, depois, repetido em 2, 4, 6 e 8 minutos.	

Antes do uso verifique se o recipiente e o seu sistema de fechamento não foram danificados, se a solução não está descolorada e se não existem partículas em suspensão.

Quando MultiHance é utilizado com um sistema injetor, os tubos que se conectam ao paciente e as partes descartáveis devem ser eliminadas após o exame de cada paciente.

Também devem ser seguidas quaisquer instruções adicionais dadas pelo fabricante do equipamento utilizado.

Para uma única utilização.

Apenas a apresentação de 50 mL poderá ser utilizada para punção única e dispensação múltipla para enchimento de seringas vazias, utilizando um dispositivo de transferência adequado.

MultiHance injeção deverá ser retirado na seringa e administrado utilizando técnica asséptica. As porções não utilizadas do medicamento deverão ser descartadas.

Quando MultiHance for injetado utilizando-se seringas de plástico descartáveis, o agente deverá ser retirado com a seringa e utilizado imediatamente.

a. A transferência de MultiHance injeção a partir do frasco grande deverá ser realizada em área de trabalho adequada, como capela de fluxo laminar, utilizando técnica asséptica.

b. A tampa do recipiente poderá ser perfurada apenas uma vez, utilizando-se um dispositivo de transferência adequado. Após a perfuração do frasco, este não deverá ser retirado da área de trabalho asséptica durante todo o período de uso.



c. A retirada do conteúdo do recipiente deverá ser realizada sem atrasos. Entretanto, caso não seja possível, é permitido um período máximo de 8 horas a partir da perfuração inicial da tampa para conclusão da operação de transferência do fluido.

Qualquer quantidade de MultiHance não utilizado deverá ser descartada 8 horas após a punção inicial da embalagem de 50 mL.

d. A temperatura do recipiente após a perfuração da tampa não deverá exceder 25°C.

Populações especiais

Insuficiência renal

O uso de MultiHance deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal grave ($GFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) e em pacientes no período perioperatório de transplante de fígado a menos que a informação diagnóstica seja essencial e não esteja disponível a RM sem evidenciação com contraste (ver **Advertências e Precauções**).

Se o uso não puder ser evitado, a dose não deve exceder 0,1 mmol/kg de peso corporal quando usado para RM do cérebro e coluna espinhal, RM-angiografia, ou RM de mama e não deve exceder 0,05 mmol/kg de peso corporal quando usado para RM do fígado. Durante o exame não deve ser usada mais de uma dose. Por causa da falta de informação sobre administração repetida, injeções de MultiHance não devem ser repetidas a menos que o intervalo entre as injeções seja de pelo menos 7 dias.

Idosos (65 anos ou mais)

Nenhum ajuste de dose é considerado necessário. Cuidado especial deve ser tomado com pacientes idosos. (ver **Advertências e Precauções**)

População pediátrica

Nenhum ajuste de dose é considerado necessário.

O uso para ressonância magnética do cérebro e da medula espinhal não é recomendado em crianças com menos de 2 anos de idade.

O uso para ressonância magnética do fígado, ressonância magnética da mama ou angio-RM não é recomendado em indivíduos menores de 18 anos de idade.

REAÇÕES ADVERSAS

Durante o desenvolvimento clínico de MultiHance foram observados os seguintes efeitos adversos em 2637 adultos:

Não existe nenhum efeito com uma frequência superior a 2%.

Classes de sistema de órgãos	Comum ($\geq 1/100$; $< 1/10$)	Incomum ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$)
Infecções e infestações		Nasofaringite	
Desordens do sistema nervoso	Cefaleias	Parestesias, tonturas, síncope, alterações de olfato	Hiperestesia, tremores, Hipertensão intracraniana, hemiplegia
Desordens oculares			Conjuntivite
Desordens auriculares			Tinites
Desordens cardíacas		Taquicardia, fibrilação auricular, bloqueio auriculoventricular de	Arritmias, isquemia cardíaca, intervalo na



		primeiro grau, extrassístoles ventriculares, bradicardia	pressão arterial prolongado
Desordens vasculares		Hipertensão, hipotensão	
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais		Rinite	Dispneia, laringoespasma, ataque de asma, congestão pulmonar, edema pulmonar
Desordens gastrintestinais	Náuseas	Secura da boca, alterações do gosto, diarreia, vômitos, dispepsia, salivação, dor abdominal	Obstipação, incontinência fecal, pancreatite necrotizante
Desordens da pele e tecidos subcutâneos		Erupção cutânea, edema facial, prurido, urticária, sudação	
Desordens musculoesqueléticas, do tecido conjuntivo e ossos		Dor nas costas, mialgia	
Desordens renais e urinárias			Incontinência urinária, urgência urinária
Desordens gerais e condições de administração locais	Reação no local de administração	Astenia, febre, arrepios, dor no peito, dor, dor no local de administração, extravasamento no local de administração	Inflamação no local de administração
Exames laboratoriais		Resultados laboratoriais anormais, ECG anormal, QT prolongado	

Os resultados laboratoriais anormais acima citados incluem anemia hipocrômica, leucocitose, leucopenia, basofilia, hipoproteinemia, hipocalcemia, hipercalemia, hiperglicemia ou hipoglicemia, albuminúria, glicosúria, hematúria, hiperlipidemia, hiperbilirrubinemia, aumento das transaminases séricas e do ferro sérico, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica e creatinina sérica. Estes resultados foram observados em 0,4% ou menos dos pacientes após a administração de MultiHance.

No entanto, estas alterações foram mais frequentes em pacientes com insuficiência hepática pré-existente ou doença metabólica pré-existente.

A maioria destes efeitos adversos não são sérios, são transitórios e são resolvidos espontaneamente sem efeitos residuais. Não existe evidência de correlação com a idade, sexo ou dose administrada.

População pediátrica - em pacientes pediátricos arrolados em ensaios clínicos, as reações adversas mais comumente relatadas incluíram vômitos (1,4%), pirexia (0,9%) e hiperidrose (0,9%). A frequência e a natureza das reações adversas foram semelhantes àquelas em adultos.

Após comercialização, os efeitos adversos foram reportados em menos de 0,1% dos pacientes. Os mais comuns foram: náuseas, vômitos, sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade incluindo choque anafilático, angioedema, espasmo da laringe e erupção cutânea. Reações mais graves, incluindo reações anafilatóides e choque anafilático podem ter desfecho fatal.



Podem ocorrer reações no local da administração como extravasamento do meio de contraste originando dor local ou sensações de ardor, sudorese e sensação de aquecimento.

Tromboflebite localizada também tem sido relatada, raramente.

Foram notificados casos isolados de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) com MultiHance em pacientes que receberam simultaneamente outros meios de contraste que continham gadolínio (ver **Advertências e Precauções**).

Relatos de suspeitas de reações adversas

É importante o relato de reações adversas suspeitas após comercialização do medicamento. Ele permite a continuação do monitoramento do risco/benefício do medicamento.

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

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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

SUPERDOSE

Não foram notificados casos de sobredosagem e, portanto, não foi possível identificar os seus sinais e sintomas. Doses superiores a 0,4 mmol/kg foram administradas a voluntários saudáveis, sem que tenham ocorrido efeitos adversos sérios. Contudo, não são recomendadas doses superiores às aprovadas. Em caso de sobredosagem, o paciente deve ser mantido sob estrita observação e submetido a tratamento sintomático.

O MultiHance pode ser removido por hemodiálise. Contudo, não há evidências de que a hemodiálise seja adequada para a prevenção da fibrose sistêmica nefrogênica (FNS).

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

DIZERES LEGAIS

MS: 1.8037.0008

Importado por:

Bracco Imaging do Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.

Av. OL 3 200 Galpão Módulo 03 Galpão 01

Bairro: Parque Duque CEP: 25085375 - Duque de Caxias/RJ

CNPJ 10.742.412/0004-01

Farm. Responsável: Dra. Fabiana de Almeida Arouche – CRF-RJ 14936

Fabricado por:

Patheon Italia S.p.A.

Ferentino Itália

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 27/10/2020

SAC 0800-7102100



Histórico de alteração para a 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 ²¹	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/07/2019	N/A	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/2012	04/10/2018	0973854/18-1	MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	25/03/2019	Dizeres Legais	VP/VPS	Solução injetável contendo 529 mg/mL de gadobenato de dimeglumina. Embalagem com 1 frasco-ampola de 10, 15, 20 ou 50 mL.
			N/A	0297401/15-1	Ofício nº 0494662196, GERÊNCIA DE AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA E EFICÁCIA /ANVISA	N/A	Indicação Advertências e Precauções	VPS	Solução injetável contendo 529 mg/mL de gadobenato de dimeglumina. Embalagem com 1 frasco-ampola de 10, 15, 20 ou 50 mL.
13/11/2019	N/A	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/2012	N/A	1352087/17-3	Retificação de publicação - ANVISA	18/09/2017	Apresentações	VP/VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de 10, 15 ou 50 mL
27/10/2020	N/A	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/2012	N/A	0297401/15-1	NOTA TÉCNICA Nº 60/2020/SEI/CBRES/GGM ED/DIRE2/ANVISA (Orientação para alteração de texto de bula para adequação à Resolução RDC nº. 406/2020 que dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância)	N/A	item 9. Reações Adversas da bula do profissional de saúde	VPS	Embalagem com 1 frasco-ampola de 10, 15 ou 50 mL

²⁰ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

²¹ Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09:

- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
- APRESENTAÇÕES
- COMPOSIÇÃO
- PARA QUÊ ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?
- COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?
- QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?
- COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?
- O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?
- QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?
- O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?
- INDICAÇÕES
- RESULTADOS DE EFICÁCIA
- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
- CONTRA-INDICAÇÕES
- ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
- INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
- CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
- POSOLOGIA E MODO DE USAR
- REAÇÕES ADVERSAS
- SUPERDOSE
- DIZERES LEGAIS

²² Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

²³ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.