

# OMNISCAN®

GE Healthcare do Brasil Comércio e Serviços para Equipamentos Médico-hospitalares LTDA.

Forma Farmacêutica: Solução Injetável

Concentração: Gadodiamida 0,5 mmol/mL

## MODELO DE BULA – INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DA SAÚDE

### IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

#### OMNISCAN®

gadodiamida 0,5 mmol/mL

### APRESENTAÇÕES

Solução injetável em frasco-ampola de 10, 15 ou 20 mL.

### USO INTRAVENOSO

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

### COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução contém 287 mg de gadodiamida (equivalente a 0,5 mmol).

Excipientes: caldiamida sódica e água para injeção.

O pH da solução (6,0 - 7,0) é ajustado com ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio.

Não contém conservante antimicrobiano.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### 1. INDICAÇÕES

Esse produto farmacêutico é indicado somente para uso diagnóstico.

Os meios de contraste a 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.

Meio de contraste para imagem por ressonância magnética (RM) do crânio e coluna vertebral e para RM geral do corpo incluindo cabeça e pescoço, espaço torácico incluindo coração, extremidades, abdômen e pelve (próstata e bexiga), mama, abdômen (pâncreas e fígado), espaço retroperitoneal (rim), sistema musculoesquelético e vasos (angiografia) por administração intravenosa. O produto facilita a visualização de estruturas anormais ou lesões em diversas partes do corpo e ajuda na diferenciação entre tecido saudável e patológico.

#### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Sistema nervoso central (SNC)

Em estudos clínicos iniciais com 439 adultos, OMNISCAN 0,1 mmol/kg foi avaliado e mostrou-se útil em fornecer realce da imagem por ressonância magnética do SNC em adultos. Outros cinco estudos comparativos, utilizando a dose de 0,1 mmol/kg de OMNISCAN, foram realizados em indivíduos adultos com lesões conhecidas ou suspeitas no SNC.

OMNISCAN proporcionou realce de contraste na maioria dos indivíduos com achados anormais. O realce do contraste, nesses casos, melhorou o delineamento da borda da lesão, conspicuidade da lesão, a visualização de lesões internas e a definição do tumor versus edema, em um elevado número de indivíduos (81%, 83%, 78% e 62% dos indivíduos, respectivamente). Portanto, o realce de contraste auxiliou no processo diagnóstico por proporcionar o diagnóstico em 23% dos indivíduos, alterar o diagnóstico em 28%, facilitar o diagnóstico em 72%, aumentar a confiança no diagnóstico em 86% e auxiliar no tratamento em 70% dos indivíduos. Em alguns indivíduos com estruturas anormais, a ausência de realce de contraste auxiliou o diagnóstico por exclusão de tumor ou outras anormalidades. Na maioria dos casos onde houve diferenças no número de lesões observadas antes e após o uso do contraste, mais lesões foram detectadas após o contraste, porém houve alguns casos em que mais lesões foram observadas antes do contraste ou foram obscurecidas após o uso do

contraste. Os resultados foram similares para os três diferentes meios de contraste avaliados nestes cinco estudos em indivíduos com lesões conhecidas ou suspeitas no SNC. Não houve diferenças clinicamente relevantes entre OMNISCAN e os medicamentos de controle, gadopentetato de dimeglumina e gadoterato de meglumina, na mesma dose.

Onze estudos clínicos comparativos foram realizados para documentar a segurança e a eficácia do OMNISCAN com dose alta.

Cinco estudos foram especialmente desenhados para avaliar a eficácia e comparar a utilidade diagnóstica da dose padrão e da dose alta do OMNISCAN. Seis estudos foram desenhados principalmente para a avaliação da segurança da dose alta de OMNISCAN em comparação com a dose padrão de OMNISCAN ou com 0,1 mmol/kg de gadopentetato de dimeglumina.

Estes estudos comparativos entre a dose alta de OMNISCAN de 0,1 mmol/kg de gadopentetato de dimeglumina não foram desenhados para mostrar diferenças na utilidade diagnóstica. Entretanto parece que houve uma vantagem a favor da dose alta de OMNISCAN uma vez que o diagnóstico foi modificado para 18 indivíduos (36%) com esta dose e 14 indivíduos (28%) com o gadopentetato de dimeglumina em um dos estudos e para 11 indivíduos (30%) com a dose alta de OMNISCAN e 13 indivíduos (26%) com o gadopentetato de dimeglumina no outro estudo. Em um dos estudos, mais indivíduos que receberam a dose alta de OMNISCAN tiveram mais informações diagnóstica pós-contraste do que os que receberam gadopentetato de dimeglumina, ao considerar apenas os indivíduos com anormalidades ( $p = 0,043$ ). Para outros parâmetros de eficácia, a dose alta de OMNISCAN e o gadopentetato de dimeglumina produziram resultados significativamente melhores após o contraste comparados aos resultados antes do contraste, mas não houve diferença entre os dois meios de contraste.

OMNISCAN foi avaliado em dois estudos duplo-cegos, paralelos, com grupo comparador com gadopentetato de dimeglumina, em um total de 173 crianças encaminhadas para RM do SNC. As crianças receberam OMNISCAN ou o gadopentetato de dimeglumina em uma dose única de 0,1 mmol/kg. OMNISCAN foi administrado em 84 crianças (45 meninos e 39 meninas) com idade média de 8,9 (2-18) anos, sendo 92% caucasianas, 7% negras e 1% de outras raças. As características demográficas eram semelhantes para as 89 crianças que receberam gadopentetato de dimeglumina. Os resultados da RM após o uso de contraste mostraram que a adição de informação diagnóstica, a confiança diagnóstica e as informações novas para o manejo do paciente foram fornecidas em aproximadamente 76%, 67% e 52%, respectivamente, das crianças que receberam OMNISCAN. Estes achados foram semelhantes aos observados com gadopentetato de dimeglumina. TC ou exame histopatológico foram realizados em 70 (42%) das 173 crianças que receberam OMNISCAN e gadopentetato de dimeglumina. Em 69 delas (98,6%), os achados foram confirmados.

OMNISCAN como uma dose única de 0,1 mmol/kg foi avaliado em 7 pacientes pediátricos com idade média de 8,9 (2-18) anos encaminhados para RM do SNC. A RM após o contraste forneceu informação diagnóstica adicional e informação nova para a conduta do paciente em 76%, 67% e 52% respectivamente dos pacientes pediátricos.

### **Corpo (intratorácico [não cardíaco], intra-abdominal, pélvico e retroperitoneal)**

Dezoito estudos foram realizados para avaliar a eficácia e segurança de OMNISCAN em várias áreas do corpo. Destes, 16 foram realizados em indivíduos adultos.

Três estudos foram conduzidos em 167 indivíduos com lesões de cabeça e pescoço, dois estudos foram realizados em 149 indivíduos com lesões nas extremidades, três estudos em 126 indivíduos com lesões no abdômen ou na pelve, e quatro estudos em 486 indivíduos com lesões mamárias. Finalmente, dois estudos foram realizados em 330 indivíduos com lesões localizadas em várias áreas do corpo, incluindo músculo-esquelético e fígado, enquanto dois estudos foram realizados em 120 indivíduos submetidos à angiografia.

Um total de 1378 indivíduos adultos foi recrutado nestes estudos, 1378 e 1329 foram avaliados para segurança e eficácia, respectivamente.

Dos 1378 indivíduos tratados, isto é, avaliados quanto à segurança, 459, 169 e 669 receberam OMNISCAN na dose de 0,1, 0,2 e 0,3 mmol Gd/kg, respectivamente, e 81 pacientes receberam a dose de 0,2 mmol Gd/kg de gadopentetato de dimeglumina, respectivamente].

OMNISCAN, administrado na dose de 0,3 mmol/kg em indivíduos submetidos a exames de RM em várias áreas do corpo [mama, abdômen, espaço retroperitoneal, pelve e sistema musculoesquelético], mostrou-se efetivo em todos os parâmetros analisados. Entretanto, a eficácia avaliada em diferentes áreas do corpo apresentou alguma variação. O realce de contraste foi obtido em 88-100% dos indivíduos nas cinco áreas do corpo avaliadas. A porcentagem de indivíduos com lesões detectadas pós-contraste foi de 93, 97, 100, 100 e 93% dos indivíduos com lesões detectadas em qualquer exame pré ou pós contraste, para as cinco áreas do corpo, respectivamente. Dezenove, 20, 12, 58 e 5% dos indivíduos tiveram detecção aumentada de lesões com preenchimento discreto do espaço pós-contraste, respectivamente, para as cinco áreas do corpo. As porcentagens de indivíduos com uma taxa menor de detecção após o uso do contraste foram de 0, 9, 2, 0 e 0%. Após o uso do contraste observou-se valor diagnóstico adicional em 94, 70, 90, 42 e 81% dos indivíduos, mudança de diagnóstico em 13, 4, 7, 0 e 13% e informações novas que afetaram a conduta em 44, 41, 54, 15 e 46% dos indivíduos, respectivamente, para as cinco áreas do corpo avaliadas.

Em dois estudos não comparativos de várias partes do corpo, houve o aumento da qualidade de delineamento e da confiança do diagnóstico após o uso do OMNISCAN em uma proporção estatisticamente significativa dos indivíduos [ $p < 0,001$ ]. Para ambos os estudos houve uma diferença estatisticamente significativa entre a proporção de indivíduos com uma melhora na confiança do diagnóstico antes do contraste e depois do contraste e a proporção de indivíduos com um nível de confiança diagnóstica diminuída. O diagnóstico pós-contraste foi consistente com informação confirmatória de 95% e 90% dos indivíduos para os quais a informação confirmatória estava disponível.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

OMNISCAN é um meio de contraste paramagnético linear a base de gadolínio, não-iônico, com as seguintes propriedades físico-químicas:

Osmolalidade (mOsm/kg água) a 37° C	780
Viscosidade (mPa.s) a 20° C	2,8
a 37° C	1,9
Densidade a 20° C (kg/L)	1,15
Relaxividade molar	
r1 (mM <sup>-1</sup> •s <sup>-1</sup> ) a 20 MHz a 37°C	3,9
r1 (mM <sup>-1</sup> •s <sup>-1</sup> ) a 10 MHz a 37°C	4,6
r2 (mM <sup>-1</sup> •s <sup>-1</sup> ) a 10 MHz a 37°C	5,1
pH	6,0 a 7,0

A gadodiamida é livremente hidrossolúvel.

Conteúdo total de sódio: 0,62 mg/mL.

#### Propriedades farmacodinâmicas

OMNISCAN é um meio de contraste paramagnético para uso em imagem por ressonância magnética (RM).

OMNISCAN contém gadodiamida que afeta, principalmente, o tempo de relaxamento T<sub>1</sub> dos prótons. Após injeção intravenosa, isso leva à intensidade aumentada do sinal e,

consequentemente, realce pelo contraste em avaliações utilizando a RM. Na faixa de potências de campo investigadas, de 0,15 a 1,5 Tesla, constatou-se que o contraste relativo de imagem foi independente da potência de campo aplicada.

OMNISCAN proporciona realce do contraste e facilita a visualização de estruturas anormais ou lesões em diversas partes do corpo incluindo o sistema nervoso central (SNC).

Em casos de disfunção da barreira hematoencefálica, a administração de OMNISCAN pode levar a intensificação da visualização de alterações patológicas e lesões com vascularização anormal (ou aquelas supostas de causar anormalidades na barreira hematoencefálica) no tecido cerebral (lesões intracranianas), da medula espinhal e outros associados, assim como lesões nas cavidades torácica, pélvica e espaço retroperitoneal. OMNISCAN também melhora o delineamento tumoral, determinando, assim, a extensão da infiltração. O incremento no sinal não é visto em todos os tipos de processos patológicos, por ex., alguns tipos de malignidades de baixo grau ou placas MS inativas não são contrastadas. OMNISCAN pode, assim, ser utilizado para o diagnóstico diferencial entre tecidos saudáveis e patológicos, diferentes estruturas patológicas e na diferenciação entre tumor e recorrência de tumor e tecido cicatricial após tratamento.

Os estudos de farmacologia de segurança em cães e ratos demonstraram que OMNISCAN não tem efeitos significativos sobre o sistema cardiovascular. Estudos *in vitro* demonstraram nenhum efeito ou efeito insignificante sobre a liberação de histamina dos mastócitos, na ativação de fatores do complemento do soro humano, na atividade da colinesterase eritrocitária humana, na atividade da lisozima, na fragilidade e morfologia dos eritrócitos humanos, e na tensão dos vasos sanguíneos de bovinos isolados. Não há evidências de antigenicidade em teste cutâneo em cobaias.

Estudos realizados em ratos saudáveis, com injeção repetida de meios de contraste a base de gadolínio, demonstraram hiperintensidade progressiva e persistente de imagem ponderada em T1 em exames de ressonância magnética nos núcleos cerebelares profundos, que foram maiores com agentes lineares do que com agentes macrocíclicos. O realce do sinal no globo pálido não pode ser observado nos animais.

Meios de contraste a base de gadolínio (Gd) administrados a ratas grávidas (2 mmol/kg diariamente nos dias 16 a 19 da gestação) resultaram em concentrações mensuráveis de gadolínio nos filhotes em ossos, cérebro, rins, fígado, sangue, músculo e baço com um mês de idade pós-natal.

Os resultados quantitativos usando a espectrometria de massa demonstraram que as concentrações totais de gadolínio foram significativamente maiores após a administração repetida dos agentes lineares em relação aos agentes macrocíclicos. Esses estudos não relataram alterações anormais no comportamento que fossem sugestivas de toxicidade neurológica.

Estudos farmacocinéticos em várias espécies animais demonstraram que OMNISCAN é rapidamente distribuído no volume extracelular, e quantitativamente excretado pelos rins por filtração glomerular. As meia-vidas de eliminação no homem e no macaco são semelhantes. O volume de distribuição calculado é de aproximadamente 25% do tamanho do corpo.

Estudos toxicológicos demonstraram uma tolerância aguda alta do OMNISCAN, a  $DL_{50}$  aproximada em camundongos foi  $> 30$  mmol / kg. Um achado comum após dose única alta ou doses repetidas foi vacuolização tubular proximal, que foi reversível, e não foi associada com função renal alterada. OMNISCAN não é irritante após a administração intravenosa, intra-arterial, paravenosa, subcutânea e intramuscular, ou quando aplicado sobre a pele ou os olhos.

## **Propriedades farmacocinéticas**

A gadodiamida é um complexo de gadolínio quelado não iônico distribuído para o fluido extracelular. A gadodiamida está intimamente relacionada a outro meio de contraste contendo gadolínio, o gadopentetato. Estes compostos desenvolvem um momento magnético quando colocados num campo magnético que pode aumentar a taxa de relaxamento dos prótons da água nas proximidades do agente paramagnético. Na ressonância magnética (RM), a visualização do tecido cerebral normal e patológico depende de variações na intensidade do sinal de radiofrequência que ocorrem com: 1) mudanças na densidade de prótons; 2) alteração do spin-lattice ou do tempo de relaxamento longitudinal (T1) e 3) variação do spin-spin ou tempo de relaxamento transversal (T2). Os meios de contraste contendo gadolínio diminuem os tempos de relaxamento T1 e T2 nos tecidos onde se acumulam.

Os meios de contraste paramagnéticos como OMNISCAN podem prejudicar a visualização de lesões que são observadas em RM sem contraste. Isto pode ser devido aos efeitos do meio de contraste paramagnético, ou dos parâmetros da imagem. Tenha cuidado quando exames de RM com OMNISCAN são interpretados na ausência de um exame de RM sem contraste.

Nos tecidos fora do SNC, o endotélio vascular é facilmente permeável à gadodiamida que, conseqüentemente, se distribui rapidamente no fluido extracelular. A concentração de gadodiamida em vários tecidos irá refletir principalmente na visualização e no volume do espaço extracelular. Tumores e alterações inflamatórias altamente visualizados devem mostrar um maior realce do que o tecido circundante. A distribuição no fluido extracelular nos tecidos fora do SNC torna o OMNISCAN adequado como meio de contraste para exames de RM do corpo todo, já que sua distribuição é razoavelmente igual em todas as áreas do corpo com retenção ou captação não específica para células ou órgãos. A dose ideal absoluta de um meio de contraste paramagnético como a gadodiamida, é contudo, muito dependente da lesão a ser detectada, do fluxo sanguíneo, do fluxo sanguíneo no tecido circundante e das seqüências e campo de força da máquina de RM. Os estudos clínicos demonstram que a dose padrão fornece diagnóstico adequado em todas as áreas do corpo, mas a tendência observada em alguns dos estudos indica que doses altas podem fornecer informações adicionais que contribuem para o diagnóstico completo. Os resultados dos estudos de dose-resposta indicam que há diferenças mínimas entre as doses ótimas para as várias áreas do corpo/tipos de lesões, e que estas diferenças podem ser difíceis de detectar em estudos de dose-resposta de tamanho razoável.

A farmacocinética da gadodiamida administrada por via intravenosa em indivíduos normais está de acordo com um modelo aberto, de dois compartimentos, com distribuição média e meia-vida de eliminação (apresentadas como média  $\pm$  DP) de  $3,7 \pm 2,7$  minutos e  $77,8 \pm 16$  minutos, respectivamente. A gadodiamida é eliminada principalmente pela urina com  $95,4 \pm 5,5\%$  (média  $\pm$  DP) da dose administrada eliminada em 24 horas. As taxas de depuração renal e plasmática da gadodiamida são quase idênticas (1,7 e 1,8 mL / min / kg, respectivamente), e são semelhantes ao de substâncias excretadas principalmente por filtração glomerular. O volume de distribuição da gadodiamida ( $200 \pm 61$  mL / kg) é equivalente ao da água extracelular. A gadodiamida não se liga a proteínas séricas humanas *in vitro*. Estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos não tem sido sistematicamente conduzido para determinar a dose ideal e o tempo de imagem em pacientes com função renal anormal ou insuficiência renal, nos idosos, ou em pacientes pediátricos com função renal imatura.

Após a administração de meios de contraste a base de gadolínio, vestígios de gadolínio podem estar presentes por meses a anos no cérebro, osso, pele e em outros órgãos.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**OMNISCAN não deve ser administrado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à gadodiamida ou a quaisquer de seus componentes. A gadodiamida é contraindicada em pacientes portadores de insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e/ou**

disfunção renal aguda, e naqueles que foram submetidos a transplante de fígado, uma vez que aumenta o risco de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN).

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Todos os pacientes devem ser submetidos a exames de laboratório para avaliação da função renal antes da administração de OMNISCAN.

### **Precauções**

#### **Hipersensibilidade**

Reações alérgicas e outras reações idiossincrásicas que podem ocorrer com todos os meios de contraste de aplicação intravenosa, também podem ocorrer com OMNISCAN e podem se manifestar na forma de reações cardiovasculares, respiratórias e cutâneas até choque. A maioria dessas reações ocorre dentro de 30 minutos após a administração do meio contraste. Em raras ocasiões, podem ocorrer reações tardias (após horas ou dias), da mesma forma que com outros meios de contraste da mesma classe.

Se reações de hipersensibilidade ocorrerem, a administração do meio de contraste deve ser interrompida imediatamente. A fim de garantir ação imediata em casos de emergências, as medicações e os equipamentos necessários para suporte à intubação e ventilação adequada devem estar disponíveis para o uso imediato.

O risco de reações de hipersensibilidade está aumentado nos seguintes casos:

- Pacientes com predisposição a alergias
- Pacientes com asma brônquica; nesses pacientes, o risco de broncoespasmo é especialmente aumentado
- Pacientes com história de reações graves a meios de contraste

#### **Pacientes com disfunção renal**

Antes da administração de OMNISCAN, todos os pacientes devem ser avaliados para disfunção renal através de exames laboratoriais.

Tem-se relatos de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) associada com o uso de OMNISCAN e alguns outros meios de contraste a base de gadolínio em pacientes com insuficiência renal grave aguda ou crônica ( $\text{TFG} < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) e/ou lesão renal aguda. OMNISCAN é contraindicado nestes pacientes. Pacientes que se submetem a transplante de fígado estão, particularmente, em risco uma vez que a incidência de insuficiência renal aguda é elevada nesse grupo. Sendo assim, OMNISCAN não deve ser utilizado em pacientes no período pré-operatório de transplante hepático e em crianças menores de 2 anos.

O risco de desenvolvimento de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) em pacientes com comprometimento moderado da função renal ( $\text{TFG } 30\text{-}59 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ) é desconhecido. Portanto, OMNISCAN somente deve ser utilizado após cuidadosa avaliação do risco/benefício, e sujeito a restrição de dose. A dose não deve ser maior do que uma injeção da dose mínima (0,1 mmol/kg) durante o exame e, quando a administração repetida for necessária, deve haver um intervalo mínimo de 7 dias entre as administrações.

A FSN pode resultar em fibrose fatal ou debilitante que afeta a pele, músculos e órgãos internos.

Realizar a triagem dos pacientes com lesão renal aguda e outras condições que possam reduzir a função renal. As características da lesão renal aguda consistem em diminuição rápida (ao longo de hora horas a dias) e geralmente reversível da função renal, no

cenário de cirurgia, infecção grave, danos ou toxicidade renal induzida por drogas. Os níveis séricos de creatinina e TFG estimada não podem avaliar com segurança a função renal no contexto de lesão renal aguda. Para os pacientes em risco de diminuição crônica da função renal (por exemplo, idade > 60 anos, diabetes mellitus ou hipertensão arterial crônica), estimar a TFG por testes laboratoriais.

Entre os fatores que podem aumentar o risco para FSN estão doses repetidas ou superiores às recomendadas de meios de contraste a base de gadolínio (MCBG) e o grau de insuficiência renal no momento da exposição. Registre o MCBG específico e a dose administrada ao paciente. Ao administrar OMNISCAN, não exceder a dose recomendada e permitir um período de tempo suficiente para a eliminação da droga antes de qualquer readministração.

A hemodiálise logo após a administração de OMNISCAN pode ser útil em remover o produto do corpo. Não existem evidências para endossar o uso da hemodiálise para prevenção ou tratamento de FSN em pacientes que ainda não fazem uso de hemodiálise.

Em pacientes com insuficiência renal, insuficiência renal aguda que necessite de diálise ou agravamento da função renal ocorreu, principalmente, dentro de 48 horas após a injeção de OMNISCAN. O risco de insuficiência renal pode aumentar com o aumento da dose do gadolínio. Use a menor dose necessária de contraste e avalie a função renal em pacientes com insuficiência renal. A insuficiência renal aguda foi observada em <1% dos pacientes em estudos clínicos com OMNISCAN. O OMNISCAN é eliminado por filtração glomerular. A hemodiálise também aumenta a depuração do OMNISCAN.

### Pacientes pediátricos

OMNISCAN é contraindicado em crianças menores de 2 anos de idade.

O risco de retenção de gadolínio no cérebro de pacientes pediátricos é semelhante aos adultos, em relação à quantidade e distribuição. Cérebros de pacientes pediátricos que estão em desenvolvimento podem ser mais suscetíveis aos efeitos potenciais da exposição ao gadolínio.

### Retenção de Gadolínio

Vestígios de gadolínio podem ser retidos no cérebro (particularmente no núcleo denteado e globo pálido) e em outros tecidos por meses a anos após a administração de meios de contraste a base de gadolínio. Foram identificadas concentrações mais elevadas no osso humano do que na pele e no cérebro. Evidências não clínicas sugerem que o nível de retenção de gadolínio é maior após a administração repetida de agentes lineares, em relação aos agentes macrocíclicos.

Foi observado aumento da intensidade do sinal em imagens T1 não contrastadas do cérebro, após administrações múltiplas de meio de contraste a base de gadolínio, mesmo em pacientes com função renal normal. O significado clínico da retenção do gadolínio no cérebro é desconhecido.

Há relatos raros de alterações patológicas na pele, incluindo placas associadas ao gadolínio em pacientes com função renal normal. Foram recebidos relatos de pós-comercialização sobre eventos adversos envolvendo múltiplos sistemas orgânicos em pacientes com função renal normal. A relação de causalidade com a retenção de gadolínio não foi estabelecida. Esses eventos incluem fadiga, astenia, síndrome dolorosa e um conjunto heterogêneo de sintomas nos sistemas neurológico, cutâneo e musculoesquelético.



Embora as consequências clínicas da retenção de gadolínio não tenham sido estabelecidas em pacientes com função renal normal, alguns pacientes podem estar em maior risco. Estes incluem pacientes que requerem doses múltiplas ao longo da vida, gestantes e crianças.

Para minimizar os riscos potenciais associados à retenção de gadolínio, recomenda-se que a menor dose efetiva seja utilizada e que uma avaliação cuidadosa de risco-benefício seja realizada antes da administração de doses repetidas.

#### **Pacientes em uso de beta-bloqueadores**

Deve-se lembrar que pacientes em uso de beta-bloqueadores não necessariamente respondem aos beta-agonistas normalmente utilizados para o tratamento de reações de hipersensibilidade.

#### **Pacientes com doença cardiovascular**

As reações de hipersensibilidade podem ser mais graves nesse grupo de pacientes. Particularmente em pacientes com doenças cardíacas graves (ex. insuficiência cardíaca grave, doença arterial coronariana), as reações cardiovasculares podem se deteriorar.

#### **Doenças do sistema nervoso central**

Em pacientes portadores de epilepsia ou lesões cerebrais, a possibilidade de convulsões durante o exame pode estar aumentada, de acordo com o que foi raramente observado com outros meios de contraste da mesma classe. São necessárias precauções quando do exame desses pacientes (ex. monitorização do paciente) e os equipamentos e medicações necessários ao rápido tratamento de possíveis convulsões devem estar disponíveis.

#### **Pacientes idosos**

Como a depuração renal da gadodiamida pode estar comprometida nos idosos, torna-se especialmente importante a avaliação da função renal, antes da administração de OMNISCAN, em pacientes com 65 anos de idade ou mais. Risco de diminuição da função renal cronicamente e desenvolvimento de fibrose sistêmica nefrogênica fatal ou debilitante.

Este medicamento contém sódio: 0,62 mg/mL. Isto deve ser considerado para pacientes em dietas com controle de sódio.

#### **Testes Laboratoriais**

OMNISCAN interfere nas medições do cálcio sérico em alguns métodos colorimétricos (complexométricos) usados comumente, resultando em concentrações séricas de cálcio inferior aos valores verdadeiros. Nos pacientes com função renal normal, este efeito dura por 12-24 horas. Nos pacientes com função renal diminuída, é esperado que a interferência com as medidas de cálcio permaneça durante a eliminação prolongada do OMNISCAN. Alterações assintomáticas transitórias do ferro sérico foram observadas. O significado clínico é desconhecido. Se esses exames forem essenciais, é recomendado a utilização de outros métodos.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas. Pacientes ambulatoriais, enquanto dirigindo veículos ou operando máquinas, devem ter conhecimento que, ocasionalmente, pode ocorrer náusea.

#### **Gravidez e Lactação**

**Categoria de Risco: C**

Não existem dados disponíveis do uso de OMNISCAN em mulheres grávidas. Estudos animais mostraram toxicidade reprodutiva em doses altas e repetidas. OMNISCAN não deve ser utilizado durante a gestação a menos que o benefício da realização do exame com o uso do contraste justifique o potencial risco para a gestação.

**Não se tem conhecimento se a gadodiamida é excretada no leite materno. Os dados disponíveis em animais demonstraram a excreção de gadodiamida no leite. Não se pode excluir o risco para a criança em amamentação. A amamentação deverá ser interrompida por, pelo menos, 24 horas depois da administração de OMNISCAN. O risco ao bebê não pode ser descartado.**

#### **Fertilidade**

**Não há dados clínicos disponíveis relacionados com os efeitos sobre a fertilidade.**

#### **Teratogenicidade / Efeitos na gravidez**

**Os meios de contraste a base de gadolínio atravessam a placenta e resultam em exposição fetal e retenção de gadolínio. Dados humanos sobre a associação entre meios de contraste a base de gadolínio e desfechos fetais adversos são limitados e inconclusivos. Portanto, OMNISCAN somente deve ser utilizado durante a gestação se os benefícios justificarem os riscos potenciais ao feto e à gestante.**

**Estudos em animais demonstraram que a gadodiamida, em dose 5 vezes a dose humana recomendada aumenta, a incidência de anomalias fetais esqueléticas e viscerais.**

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

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Não há nenhuma interação conhecida.**

**Interações medicamentosas específicas não foram conduzidas.**

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**OMNISCAN deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz. Não congelar.**

**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.**

**OMNISCAN é uma solução aquosa estéril, límpida, incolor a amarelo pálido, pronta para uso.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**Todos os pacientes devem ser avaliados quanto à sua função renal através de exames laboratoriais antes da administração do produto.** OMNISCAN deve ser aspirado para dentro da seringa imediatamente antes do uso. Os frascos-ampola devem ser usados em apenas um paciente. O meio de contraste que restar de um exame deve ser descartado.

Utilizar a menor dose efetiva. Calcular a dose baseada no peso corporal do paciente, e não exceder as recomendações de dose/kg de peso corpóreo.

Para uso intravenoso: em adultos e crianças acima de 2 anos de idade, a dose necessária deve ser administrada em uma injeção intravenosa única. Para garantir a injeção completa de OMNISCAN, pode-se lavar o cateter intravenoso com solução fisiológica (NaCl) 0,9% injetável após a injeção.

#### **SNC**

- Dose para adultos e crianças acima de 2 anos de idade

A dose recomendada é 0,1 mmol/kg de peso corporal (equivalente a 0,2 mL/kg) até 100 kg. Para peso corporal acima de 100 kg, 20 mL geralmente são suficientes para alcançar contraste adequado ao diagnóstico.

- Apenas em adultos

Quando houver suspeita de metástases cerebrais, pode-se administrar uma dose cumulativa de 0,3 mmol/kg de peso corporal (equivalente a 0,6 mL/kg) até 100 kg. Para peso corporal acima de 100 kg, um total de 60 mL geralmente é suficiente em pacientes com imagens duvidosas após a administração de 0,1 mmol / kg de peso corporal, uma segunda injeção de 0,2 mmol / kg de peso corporal (Equivalente a 0,4mL / kg) pode ser administrado dentro de 20 minutos após a primeira injeção.

### **Exame corporal total**

- Dose para adultos

A dose recomendada geralmente é 0,1 mmol/kg de peso corporal (equivalente a 0,2 mL/kg) até 100 kg. Para um peso corporal acima de 100 kg, uma dose de 20 mL geralmente é suficiente para alcançar contraste adequado ao diagnóstico. Se necessário, 0,2 mmol/kg de peso corporal (equivalente a 0,4 mL/kg de peso corporal) podem ser administrados a adultos até 100 kg. Para peso corporal acima de 100 kg, uma dose de 60 mL é usualmente suficiente. Para a imagem do rim, a dose recomendada de OMNISCAN é de 0,1 mL / kg (0,05 mmol / kg).

- Dose para crianças

A dose recomendada é 0,1mmol/kg de peso corporal (equivalente a 0,2mL/Kg peso corporal). Para a imagem do rim, a dose recomendada de OMNISCAN é de 0,1 mL / kg (0,05 mmol / kg).

A avaliação por RM deve começar logo após a administração de OMNISCAN, de acordo com as seqüências de pulso usadas e o protocolo para o exame. O realce ideal é observado nos primeiros minutos após a injeção (o tempo depende do tipo lesão/tecido). A contrastação, em geral, permanece por até 45 minutos após a administração do meio de contraste. As seqüências de imageamento ponderadas em T<sub>1</sub> são particularmente adequadas para os exames com realce por contraste com OMNISCAN.

### **Angiografia**

- Dose para adultos

A dose recomendada é 0,1 mmol/kg de peso corporal (equivalente a 0,2 mL/kg). Nos casos de estenose das artérias abdominais e ilíacas, mostrou-se que uma dose mais alta de até 0,2 mmol/kg (equivalente a 0,4mL/kg) fornece informações diagnósticas adicionais.

O imageamento deve ser realizado durante a primeira passagem do agente de contraste, durante e imediatamente após a injeção, de acordo com o equipamento de ressonância magnética usado, para obter o efeito de contraste.

### **Populações especiais**

#### Pacientes com insuficiência renal

OMNISCAN é contra-indicado em pacientes com comprometimento grave da função renal (TFG < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e em pacientes no período pré-operatório de transplante de fígado. Após cuidadosa avaliação do risco/benefício envolvido, OMNISCAN somente deve ser usado em pacientes com comprometimento moderado da função renal (TFG 30-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) na dose não superior a 0,1 mmol/kg de peso corporal (equivalente a 0,2 mL/kg). Não deve ser utilizada mais do que uma dose durante um exame. Em função da falta de informação sobre a administração repetida, injeções de OMNISCAN não devem ser repetidas a menos que o intervalo das injeções seja de, pelo menos, 7 dias.

#### Pacientes Pediátricos

Não se deve utilizar mais do que uma dose de 0,1 mmol/kg de peso corporal por exame em pacientes pediátricos. Em função da falta de informação sobre a administração repetida, injeções de OMNISCAN não devem ser repetidas a menos que o intervalo das injeções seja de, pelo menos, 7 dias.

Idosos (idade igual ou superior a 65 anos): Não é necessário o ajuste de dose. Deve-se ter cuidado em pacientes idosos.

#### **Atenção**

OMNISCAN não deve ser misturado diretamente com outras drogas. Devem-se usar uma seringa e agulha separada. Os frascos-ampola destinam-se a apenas um paciente. Qualquer volume não usado deve ser descartado.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Foram reportadas reações adversas em aproximadamente 6% dos pacientes nos estudos clínicos. Os efeitos adversos mais comumente reportados após a administração de OMNISCAN foram reações de hipersensibilidade, náusea e vômitos. Casos de fibrose sistêmica nefrogênica (FSN) foram reportados com o uso de OMNISCAN.

Nos estudos clínicos com OMNISCAN, as reações adversas foram reportadas com as seguintes frequências definidas:

Muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

#### **Distúrbios do sistema imunológico:**

Incomum: reações alérgicas de pele e mucosas, hipersensibilidade

Desconhecida: reação/choque anafilático/anafilatoide (reações que podem ocorrer independente da dose e/ou método de administração, podem significar os primeiros sinais e sintomas de choque), caracterizada por sintomas cardiovasculares, respiratórios e cutâneo, incluindo fadiga, mal-estar, dor, síncope

#### **Distúrbios psiquiátricos:**

Raro: ansiedade

#### **Distúrbios do sistema nervoso:**

Comum: dor de cabeça

Incomum: tontura, parestesia, alteração do paladar, perda de paladar

Rara: tremor, sonolência, parosmia transitória, convulsões incluindo grande mal, ataxia, coordenação anormal, esclerose múltipla agravada (caracterizada por distúrbios sensoriais e motores), enxaqueca agravada, zumbido, aumento da sudorese

#### **Distúrbios oculares:**

Rara: comprometimento visual

#### **Distúrbios cardíacos:**

Incomum: parada cardíaca, arritmia rara e infarto do miocárdio, resultando em morte em pacientes com doença isquêmica do coração

Desconhecido: taquicardia

#### **Distúrbios vasculares:**

Incomum: tromboflebite profunda, rubor

#### **Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais:**

Rara: dispneia, tosse

Incomum: rinite

Desconhecida: broncoespasmo, desconforto respiratório, irritação na garganta, espirros

**Distúrbios gastrointestinais:**

Comum: náuseas

Incomum: vômitos, diarreia, dor abdominal, eructação, melena, boca seca

**Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos:**

Incomum: prurido, eritema

Raro: edema facial, angioedema, urticaria, erupção cutânea

Desconhecida: fibrose sistêmica nefrogênica (FSN), endurecimento da pele\*

\*Foram notificados casos de placas cutâneas associadas ao gadolínio que demonstraram corpos escleróticos na histologia com gadodiamida, em pacientes que não apresentam sinais ou sintomas de fibrose sistêmica nefrogênica)

**Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:**

Raro: artralgia

Incomum: mialgia

**Distúrbios do sistema renal e urinário:**

Rara: insuficiência renal aguda

**Distúrbios do sistema hepático:**

Incomum: função hepática anormal

**Distúrbios gerais e condições no local da administração:**

Comum: ondas de calor e frio ou reação/dor no local da injeção

Rara: dor no peito, febre, calafrios

**Reações adversas tardias podem ocorrer de horas a dias após a administração de OMNISCAN.**

Alterações assintomáticas transitórias no ferro sérico foram relatadas com o uso de gadodiamida. A relevância clínica deste efeito é desconhecida.

Em pacientes com insuficiência renal severa pré-existente, relatou-se disfunção renal aguda e aumento da creatinina no sangue.

**Uso pediátrico**

Nos 97 pacientes pediátricos em estudos do SNC com OMNISCAN e nos 144 pacientes pediátricos publicados em literatura, as reações adversas foram semelhantes às aquelas relatadas em adultos.

**Experiência Pós-Comercialização**

Como as reações pós-comercialização são relatadas voluntariamente de uma população de tamanho incerto, não é sempre possível estimar com confiança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição da droga. As seguintes reações adversas foram identificadas durante a pós-comercialização do OMNISCAN:

**Doenças do Sistema Nervoso Central:** o uso intratecal inadvertido (veja Advertências e Precauções) provoca convulsões, coma, parestesia, paresia.

**Desordens gerais:** fibrose sistêmica nefrogênica (FSN).

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

**10. SUPERDOSE**

As consequências clínicas da superdosagem com OMNISCAN não foram reportadas. A dose letal mínima de OMNISCAN administrada por via intravenosa em ratos e camundongos é maior do que 20 mmol / kg (200 vezes a dose humana recomendada de 0,1 mmol / kg, 67 vezes a dose cumulativa de 0,3 mmol / kg). OMNISCAN é dializável.

No caso de uma dose intravenosa excessiva em paciente com insuficiência renal, OMNISCAN pode ser removido através de hemodiálise. Entretanto, não existe evidência que a hemodiálise é adequada para a prevenção da fibrose sistêmica nefrogênica (FSN). Não existe antídoto para este meio de contraste.

**Em caso de intoxicação ligue para 08000 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

MS- 1.8396.0003.

Farm. Resp.: Carmen Diana Nardi – CRF-SP N° 29.878

### **Fabricado por:**

GE Healthcare Ireland Limited  
Cork, Irlanda

Ou

GE Healthcare (Shanghai) Co., Ltd.  
Xangai, China

### **Embalado por:**

GE Healthcare Ireland Limited  
Cork, Irlanda

Ou

GE Healthcare (Shanghai) Co. Ltd.  
Xangai – China

### **Importado por:**

**GE Healthcare do Brasil Comércio e Serviços  
para Equipamentos Médico-Hospitalares LTDA.**

Av. Magalhães de Castro, 4800, Andar 10, Conj 101 e 102, Torre 3  
Cidade Jardim, São Paulo – SP  
CEP 05.676-120  
CNPJ 00.029.372/0001-40

SAC 08000 122 345

[www.gehealthcare.com](http://www.gehealthcare.com)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



### Histórico de alteração para a bula

<b>Número do expediente</b>	<b>Nome do assunto</b>	<b>Data da notificação/petição</b>	<b>Data de aprovação da petição</b>	<b>Itens alterados</b>
838017/10-1	Registro de produto novo	01/10/2010	17/12/12	Aprovação inicial
0768299159	Notificação de alteração de bula	28/08/2015	28/08/2015	Revisão de itens de segurança e alteração de RT/endereço
0418170171	Notificação de alteração de bula	16/03/2017	16/03/2017	Revisão de itens de segurança
1877967171	Notificação de alteração de bula	04/09/2017	04/09/2017	Alteração da razão social – Fabricante
0071444185	Notificação de alteração de bula	15/01/2018	15/01/2018	Revisão de itens de segurança
0430313180	Notificação de alteração de bula	28/05/2018	28/05/2018	Alteração de endereço da sede (importadora)
1054023187	Notificação de alteração de bula	01/11/2018	01/11/2018	Revisão de itens de segurança: Propriedades farmacodinâmicas, propriedades farmacocinéticas, advertências e precauções
3213442198	Notificação de alteração de bula	21/11/2019	21/11/2019	Dizeres legais (Inclusão de endereço - fabricante secundário – unificação das bulas)
2765731201	Notificação de alteração de bula	18/08/2020	18/08/2020	Inclusão de local de embalagem secundária (Cork, Irlanda), referente ao expediente 2555220201.

4190379200	Notificação de alteração de bula	27/11/2020	27/11/2020	Alteração na numeração dos telefones (0800 para 08000), e a frase de notificação de eventos adversos.
0368305212	Notificação de alteração de bula	28/01/2021	28/01/2021	Retirada da frase de advertência relacionada à presença de látex na tampa do frasco de Omniscan conforme alteração maior de composição de embalagem primária (tampa de borracha de clorobutil sem látex) aprovada pela resolução RE N° 5.170 de 11 de dezembro de 2020
3722875218	Notificação de alteração de bula	20/09/2021	20/09/2021	Alteração de endereço da sede (importadora)
-	Notificação de alteração de bula	17/11/2023	17/11/2023	Alteração de endereço da sede (importadora) e do responsável técnico