

DOTAREM®

ácido gadotérico 0,5 mmol/mL

Medio de contraste inyectable por vía intravenosa
para Imagen por Resonancia Magnética

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO:

Dotarem 0,5 mmol/mL solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por 100 mL de solución:

Ácido gadotérico* 27,932 g

correspondiente a: DOTA 20,246 g

correspondiente a: Óxido de gadolinio 9,062 g

* Ácido gadotérico: complejo de gadolinio del ácido 1,4,7,10 tetraazaciclododecano - N, N', N'', N''' tetraacético.

Concentración en el medio de contraste: 0,5 mmol/mL

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en frasco.

Solución límpida, de incolora a amarillo pálido

Osmolalidad: 1.350 mOsm.kg-1

Viscosidad a 20 °C: 3,2 mPa.s

Viscosidad a 37 °C: 2,0 mPa.s

pH: 6,5 a 8,0

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Dotarem solo debe utilizarse cuando sea imprescindible obtener información diagnóstica que no se haya podido obtener por resonancia magnética (RM) sin contraste.

Exploración mediante resonancia magnética para:

- enfermedades cerebrales y medulares,
- enfermedades de la columna vertebral,
- y otras enfermedades sistémicas (incluida angiografía).

4.2. Posología y modo de administración

Posología

Debe utilizarse la dosis más baja que proporcione realce suficiente para fines diagnósticos. La dosis debe calcularse en función del peso corporal del paciente y no debe superar la dosis recomendada por kilogramo de peso corporal indicada en esta sección.

Adultos:

La dosis recomendada es de 0,1 mmol/kg, es decir, 0,2 mL/kg, en adultos.

Para la angiografía, cuando los resultados de la exploración en curso lo exijan, puede administrarse una segunda inyección durante la misma sesión.

En casos excepcionales, como la confirmación del carácter único de una metástasis o la detección de tumores leptomeníngeos, puede administrarse una segunda inyección de 0,2 mmol/kg.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis se administra en adultos con insuficiencia renal leve a moderada (TFG ≥ 30 mL/min/1,73 m²).

Dotarem solamente debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 mL/min/1,73 m²) y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático, tras una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste (ver sección 4.4).

Si es necesario administrar Dotarem, la dosis no debe superar los 0,1 mmol/kg de peso corporal. No administrar más de una dosis durante la exploración con RM. En caso de ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de Dotarem no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos siete días.

Personas de edad avanzada (población mayor de 65 años de edad)

No se considera necesario ajustar la dosis. Debe tenerse precaución en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

La dosis en adultos aplica para estos pacientes. Se recomienda tener precaución especialmente durante el período preoperatorio de un trasplante hepático.

Población pediátrica (0-18 años)

RM del cerebro y de la columna vertebral/ RM de cuerpo entero: la dosis máxima recomendada es de 0,1 mmol/kg de peso corporal. No administrar más de una dosis durante la exploración con RM.

Debido a la inmadurez de la función renal de los neonatos de hasta 4 semanas y los lactantes de hasta 1 año, Dotarem sólo debe utilizarse en estos pacientes tras una valoración cuidadosa con una dosis no superior a 0,1 mmol/kg de peso corporal. No administrar más de una dosis durante la exploración con RM. En caso de ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de Dotarem no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos siete días.

Angiografía: el ácido gadotérico no está recomendado para angiografías en niños menores de 18 años debido a que no se dispone de datos suficientes sobre su eficacia y seguridad en esa indicación.

Forma de administración

El producto debe administrarse por inyección intravenosa estricta.

La administración intravascular del medio de contraste se debe realizar, si es posible, con el paciente acostado. Después de la administración, el paciente deberá permanecer en observación como mínimo media hora, ya que la experiencia demuestra que la mayoría de los efectos adversos ocurren durante este lapso.

Según la cantidad de ácido gadotérico que se deba administrar al niño, es preferible utilizar frascos de ácido gadotérico y una jeringa de un solo uso con un volumen adaptado a esta cantidad con el fin de conseguir una mayor precisión del volumen inyectado.

En el caso de recién nacidos y lactantes, la dosis requerida se debe administrar manualmente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ácido gadotérico, a la meglumina o a cualquier medicamento que contenga gadolinio.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de empleo

No administrar por vía intratecal. Se debe administrar estrictamente por vía intravenosa: la extravasación puede dar lugar a reacciones de intolerancia locales, requiriéndose el cuidado local habitual.

Se deben adoptar las medidas habituales de precaución para las exploraciones mediante RM, como la exclusión de pacientes con marcapasos, clips vasculares ferromagnéticos, bombas de perfusión, estimuladores nerviosos, implantes cocleares o que puedan llevar objetos metálicos extraños dentro del cuerpo, sobre todo en el ojo.

Hipersensibilidad

• Como sucede con otros medios de contraste que contienen gadolinio, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad, en ocasiones, incluso peligrosas para la vida (ver 4.8 "Reacciones adversas"). Estas reacciones de hipersensibilidad pueden ser de naturaleza alérgica (se llaman reacciones anafilácticas cuando son graves) o no alérgica. Pueden ser inmediatas (menos de 60 minutos) o retardadas (hasta 7 días). Las reacciones anafilácticas son inmediatas y pueden provocar la muerte. Son independientes de la dosis, pueden desencadenarse cuando el producto se administra por primera vez y son con frecuencia imprevisibles.

• Siempre existe un riesgo de hipersensibilidad independientemente de la dosis inyectada.

• Los pacientes que ya hayan presentado una reacción durante la administración previa de un medio de contraste para RM a base de gadolinio presentan un riesgo superior de nueva reacción en caso de readministración del mismo producto o de otro y, por tanto, se consideran sujetos de riesgo.

• La inyección de ácido gadotérico puede empeorar los síntomas de un asma existente. En los pacientes que presentan un asma no controlado por el tratamiento, la decisión de administrar ácido gadotérico se debe tomar tras realizar una evaluación a fondo de la relación beneficio/riesgo.

• Tal como se observa con los medios de contraste yodados, las reacciones de hipersensibilidad pueden ser más difíciles de tratar en los pacientes con betabloqueantes, especialmente si padecen asma bronquial. Estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento habitual de las reacciones de hipersensibilidad con betaestimulantes.

• Antes de la inyección de cualquier medio de contraste, se preguntará al paciente si tiene antecedentes de alergia (p. ej., alergia al marisco, rinitis alérgica, urticaria), sensibilidad a los medios de contraste y asma, ya que se ha notificado una mayor incidencia de reacciones adversas a los medios de contraste en los pacientes con estos trastornos y quizás deba considerarse la posibilidad de administrar premedicación con antihistamínicos y/o corticoides.

• La exploración debe efectuarse bajo la supervisión de un médico. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, deberá interrumpirse de inmediato la administración del medio de contraste y, si procede, instaurarse un tratamiento específico. Por consiguiente, debe mantenerse un acceso venoso durante todo el procedimiento. Para que puedan adoptarse medidas inmediatas en caso de emergencia, deberán tenerse a mano los medicamentos necesarios (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos), un tubo endotraqueal y un respirador.

Insuficiencia renal

Antes de la administración de ácido gadotérico, se recomienda evaluar a todos los pacientes para detectar una posible disfunción renal mediante pruebas de laboratorio.

Se han notificado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) tras la inyección de ciertos medios de contraste que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min/1,73m²). Los pacientes candidatos a trasplante hepático tienen especial riesgo, debido a la alta incidencia de insuficiencia renal aguda en este grupo. Puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir una FNS con ácido gadotérico, éste solo debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo preoperatorio o postoperatorio de un trasplante hepático tras una valoración cuidadosa del riesgo/beneficio y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede obtenerse mediante RM sin contraste.

La hemodiálisis poco después de la administración de ácido gadotérico puede resultar útil para la eliminación corporal de ácido gadotérico. No se ha demostrado que la hemodiálisis pueda prevenir o tratar la FNS en los pacientes que no estén siendo ya hemodializados.

Personas mayores

Dado que la eliminación renal del ácido gadotérico puede estar alterada en las personas de edad avanzada, es especialmente importante comprobar si existe disfunción renal en las personas de 65 años o más.

Población pediátrica

Recién nacidos y lactantes

Debido a la inmadurez de la función renal de los neonatos de hasta 4 semanas y los lactantes de hasta un año de edad, el ácido gadotérico solamente debe utilizarse en estos pacientes tras una valoración cuidadosa.

Alteraciones del sistema nervioso central

Al igual que con otros medios de contraste que contienen gadolinio, es necesario tener precaución en pacientes con un bajo umbral de convulsiones. Se deben tomar medidas de precaución, por ejemplo, una estrecha monitorización. Todo el equipo y los fármacos necesarios para contrarrestar cualquier convulsión que pueda ocurrir, deben estar de antemano listos para su empleo.

4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacciones

No se ha observado ninguna interacción con otros medicamentos. No se ha realizado ningún estudio formal de las interacciones.

Medicamentos concomitantes que deben tenerse en cuenta

Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II: todos estos medicamentos reducen la eficacia de los mecanismos de compensación cardiovascular cuando la presión arterial está alterada; es preciso informar al radiólogo antes de la inyección de complejos de gadolinio y disponer de un equipo de reanimación.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización del ácido gadotérico en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse el ácido gadotérico durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con este producto.

Lactancia

Los medios de contraste que contienen gadolinio se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas (ver sección 5.3). Con las dosis clínicas, no se prevé ningún efecto en el lactante debido a la pequeña cantidad excretada en la leche y a la escasa absorción intestinal. El médico y la madre lactante deben decidir si hay que seguir con la lactancia o suspenderla durante las 24 horas siguientes a la administración de ácido gadotérico.

4.7 Efectos sobre la aptitud para conducir y manejar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los pacientes ambulatorios que conducen vehículos o manejan máquinas deben tener en cuenta que es posible que padezcan náuseas.

4.8. Efectos adversos

Las reacciones adversas después de la administración de ácido gadotérico son generalmente de intensidad leve a moderada y de naturaleza transitoria. Las reacciones observadas con mayor frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, náuseas y cefalea.

En los ensayos clínicos los efectos adversos poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) más corrientes fueron: náuseas, cefalea, reacciones en el lugar de la inyección, sensación de frío, hipotensión, somnolencia, mareo, sensación de calor, sensación de quemazón, rash, astenia, disgeusia e hipertensión.

Desde que se inició su comercialización, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia tras la administración de ácido gadotérico son náuseas, vómitos, prurito y reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad observadas con más frecuencia son las reacciones cutáneas, que pueden ser localizadas, extendidas o generalizadas. Estas reacciones suelen ser inmediatas (se producen durante la inyección o en la hora siguiente al inicio de la inyección) pero en ocasiones aparecen también de forma retardada (una hora a varios días después de la inyección), en cuyo caso se manifiestan como reacciones cutáneas.

Las reacciones inmediatas consisten en uno o más efectos, que aparecen de forma simultánea o secuencial y que son generalmente de tipo cutáneo, respiratorio, gastrointestinal, articular o cardiovascular. Todas estas reacciones pueden alertar del inicio de un shock y muy rara vez causan la muerte.

Se han notificado casos aislados de fibrosis nefrogénica sistémica (FNS) con ácido gadotérico, la mayoría de los cuales han sido en pacientes a los que se les ha administrado al mismo tiempo otros medios de contraste de gadolinio (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas se enumeran en la siguiente tabla según la clasificación SOC (Clase de Sistema y Órgano) y la frecuencia siguiendo las directivas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Los datos que se presentan proceden de ensayos clínicos realizados en 2822 pacientes cuando estaban disponibles, o de un grupo de estudios observacionales realizados en 185 500 pacientes

Clase de sistema y órgano	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente: hipersensibilidad Muy raras: reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	Raras: ansiedad Muy rara: agitación
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: cefalea, disgeusia, mareos, somnolencia, parestesias (incluido sensación de quemazón) Raras: presíncope Muy raras: coma, convulsiones, síncope, temblor, parosmia
Trastornos oculares	Raras: edema parpebral Muy raras: conjuntivitis, hiperemia ocular, visión borrosa, lagrimeo excesivo
Trastornos cardíacos	Raras: palpitaciones Muy raras, taquicardia, parada cardíaca, arritmia, bradicardia
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: hipotensión, hipertensión Muy raras: palidez, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: estornudos Muy raras: tos, disnea, congestión nasal, parada respiratoria, broncoespasmo laringoespasmo, edema faríngeo, sequedad de garganta, edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal Raras: vómitos, diarrea, hipersecreción salival
Trastornos la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: erupciones cutáneas Raras: urticaria, prurito, hiperhidrosis Muy raras: eritema, angioedema, eccema Frecuencia no conocida: fibrosis sistémica nefrógica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras: contracturas musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: sensación de calor, sensación de frío, astenia, reacciones en el lugar de la inyección (extravasación, dolor, malestar, edema, inflamación, sensación de frío) Raras: dolores torácicos, escalofríos Muy raras: malestar general, molestias torácicas, pirexia, edema facial, necrosis en el lugar de la inyección (en caso de extravasación), flebitis superficial
Exploraciones complementarias	Muy rara: disminución de la saturación de oxígeno

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado con otros medios de contraste administrados por vía intravenosa para la RM:

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis
Trastornos psiquiátricos	Confusión
Trastornos oculares	Ceguera transitoria, dolor en los ojos
Trastornos del oído y del laberinto	Tinnitus, dolor de oído
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis ampollosa
Trastornos renales y del tracto urinario	Incontinencia urinaria, necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda

Reacciones adversas en los niños

El perfil de seguridad del producto en los niños ha sido evaluado en los ensayos clínicos así como a lo largo de los estudios realizados tras la comercialización del mismo. No se ha observado ninguna particularidad en el perfil de seguridad de los niños en comparación con el de los adultos. La mayoría de las reacciones adversas son síntomas gastrointestinales o signos de hipersensibilidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

4.9 Sobredosis

El ácido gadotérico puede eliminarse mediante hemodiálisis. Sin embargo, no hay evidencia que indique que la hemodiálisis es adecuada para la prevención de la fibrosis nefrogénica sistémica (FNS).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: medios de contraste paramagnéticos para RM, código ATC: V08CA02.

El ácido gadotérico tiene propiedades paramagnéticas que realzan el contraste en la RM. No posee actividad farmacodinámica específica y es muy inerte biológicamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Inyectado por vía intravenosa, el ácido gadotérico se distribuye principalmente en el conjunto de los líquidos extracelulares del organismo. No se une a la albúmina plasmática.

En pacientes con función renal normal, la vida media plasmática es de aproximadamente 90 minutos. Se elimina por filtración glomerular en forma inalterada.

El aclaramiento plasmático es más lento en caso de insuficiencia renal.

El ácido gadotérico se excreta débilmente en la leche y atraviesa lentamente la barrera placentaria.

5.3 Datos seguridad preclínica

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Se ha estudiado la toxicidad aguda del ácido gadotérico inyectado por vía intravenosa en ratas y ratones. Los resultados demuestran que los efectos (crisis convulsivas, trastornos respiratorios transitorios) aparecen con dosis muy superiores a las previstas en la práctica clínica.

La administración de ácido gadotérico a dosis diarias hasta 15 veces superiores a la prevista en la práctica clínica durante 28 días no provoca otros efectos notables, salvo una vacuolización reversible de las células tubulares proximales del riñón.

Los estudios en animales han demostrado que la excreción de ácido gadotérico en la leche materna es insignificante (menos del 1% de la dosis).

No se ha observado ningún efecto teratogénico en ratas ni en conejos.

No se ha observado ningún efecto mutagénico en los sistemas reactivos utilizados.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Meglumina, agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Vida útil

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar a no más de 30 °C. Mantener fuera del alcance de los niños

6.5 Tipo y contenido del envase exterior

Viales de vidrio incoloro. Tapón de caucho, sello metálico de seguridad y sobretapa plástica.

Viales de 5, 10, 15 y 20 mL.

Puede que no se comercialicen todos los envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La etiqueta separable de los frascos debe pegarse en la historia del paciente a fin de permitir un registro preciso del medio de contraste de gadolinio utilizado. También debe anotarse la dosis administrada. Si se utiliza la historia electrónica del paciente, se debe incluir el nombre del medicamento, el número de lote y la dosis en la misma.

Preparar una jeringa con aguja. Retirar el disco de plástico. Perforar la goma del tapón con la aguja después de haber limpiado el tapón con alcohol. Extraer la cantidad de producto necesaria para la exploración e inyectar por vía intravenosa.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. ELABORADO POR

GUERBET PRODUTOS RADIOLOGICOS Ltda.

Rua Andre Rocha, 3000 Jacarepaguá - Rio de Janeiro, Brasil

8. FECHA DE ACTUALIZACIÓN DEL TEXTO

19 de diciembre de 2017

Guerbet | 

Registrado por: Guerbet Produtos Radiológicos Ltda.

Rua André Rocha, 3000 – CEP 22710-568 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 42.180.406/0001-43 Indústria Brasileira

SAC Internacional: 00 55 21 2444 9907

Nº del lote, fecha de fabricación y validez:

Vide embalaje externa y rótulo del frasco-ampolla.

