

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. NOME DEL MEDICINALE

Dotagraf 0,5 mmol/ml di soluzione iniettabile

### 1. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 279,32 mg di acido gadoterico (sotto forma di sale di meglumina), equivalenti a 0,5 mmol.

10 ml di soluzione iniettabile contengono 2793,2 mg di acido gadoterico (sotto forma di sale di meglumina), equivalenti a 5 mmol.

15 ml di soluzione iniettabile contengono 4189,8 mg di acido gadoterico (sotto forma di sale di meglumina), equivalenti a 7,5 mmol.

20 ml di soluzione iniettabile contengono 5586,4 mg di acido gadoterico (sotto forma di sale di meglumina), equivalenti a 10mmol.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 2. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida da incolore a gialla.

Concentrazione del mezzo di contrasto	279,32 mg/ml 0,5 mmol/ml
Osmolarità a 37°C	1,35 Osm/kg H <sub>2</sub> O
Viscosità a 37°C	1,8 mPas
pH	6,5 - 8,0

### 2. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Questo medicinale è destinato esclusivamente per uso diagnostico.

Dotagraf è un mezzo di contrasto indicato per l'intensificazione del contrasto nella Risonanza Magnetica per una migliore visualizzazione/definizione in:

*Popolazione adulta e pediatrica (0-18 anni)*

- RM del SNC comprendente le lesioni dell'encefalo, della colonna vertebrale e dei tessuti circostanti
- RM dell'intero corpo comprendente le lesioni del fegato, dei reni, del pancreas, del bacino, dei polmoni, del cuore, della mammella e del sistema muscoloscheletrico.

*Popolazione adulta*

- Angiografia mediante RM comprendente lesioni o stenosi delle arterie non coronarie.

Dotagraf deve essere usato soltanto quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non ottenibili con

RM senza mezzo di contrasto.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Usare la dose più bassa che consente di ottenere un miglioramento sufficiente ai fini diagnostici. La dose va calcolata in base al peso corporeo del paziente e non deve superare la dose raccomandata per chilogrammo di peso corporeo riportata in questo paragrafo.

#### *RM encefalica e spinale:*

Negli esami neurologici, la dose può variare da 0,1 a 0,3 mmol/kg di peso corporeo, corrispondenti a 0,2-0,6 ml/kg di peso corporeo. Dopo somministrazione di 0,1 mmol/kg di peso corporeo a pazienti affetti da tumori cerebrali, la dose supplementare di 0,2 mmol/kg di peso corporeo può migliorare la caratterizzazione del tumore e facilitare la decisione terapeutica.

#### *RM per patologie del corpo intero ed angiografia:*

La dose raccomandata per l'iniezione endovenosa è di 0,1 mmol/kg di peso corporeo (cioè 0,2 ml/kg di peso corporeo) per fornire un contrasto diagnosticamente adeguato.

Angiografia: in circostanze eccezionali (ad esempio incapacità di ottenere immagini soddisfacenti di un territorio vascolare esteso), può essere giustificata la somministrazione di una seconda iniezione consecutiva di 0,1 mmol/kg di peso corporeo, equivalenti a 0,2 ml/kg di peso corporeo. Tuttavia, se si prevede l'uso di 2 dosi consecutive di Dotagraf prima di iniziare l'angiografia, l'uso di 0,05 mmol/kg di peso corporeo, equivalenti a 0,1ml/kg di peso corporeo per ciascuna dose, può essere vantaggioso a seconda dell'apparecchiatura di imaging disponibile.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione della funzionalità renale*

La dose per adulti vale per pazienti con danno renale da lieve a moderato ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Dotagraf deve essere usato in pazienti con grave danno renale ( $GFR < 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e in pazienti nel periodo peri-operatorio del trapianto di fegato solo dopo accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio e se l'informazione diagnostica è essenziale e non disponibile con la RM senza contrasto (vedere paragrafo 4.4). Se è necessario usare Dotagraf, la dose non deve superare 0,1 mmol/kg di peso corporeo. Durante un esame non si deve usare più di una dose. A causa della mancanza di informazioni sulla somministrazione ripetuta, le iniezioni di Dotagraf non devono essere ripetute, a meno che l'intervallo fra le iniezioni non sia di almeno 7 giorni.

#### *Anziani (a partire dai 65 anni)*

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. Usare cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

La dose per adulti viene ritenuta adeguata per questi pazienti. Si raccomanda di usare cautela specialmente nel periodo peri-operatorio del trapianto di fegato (vedere il paragrafo sopra "Compromissione della funzionalità renale").

#### *Popolazione pediatrica*

RM del cervello e del midollo spinale / RM per patologie del corpo intero: la dose raccomandata e la dose massima di Dotagraf è 0,1 mmol/kg di peso corporeo. Non deve essere utilizzata più di una dose durante

una scansione.

A causa dell'imatura funzionalità renale nei neonati fino a 4 settimane di età e nei bambini fino ad 1 anno di età, Dotagraf deve essere usato in questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione, ad una dose non superiore a 0,1 mmol/kg di peso corporeo. Non deve essere utilizzata più di una dose durante ogni esame. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di Dotagraf non devono essere ripetute senza che l'intervallo fra queste sia di almeno 7 giorni.

Dotagraf non è raccomandato per l'angiografia nei bambini sotto i 18 anni poiché i dati sull'efficacia e sulla sicurezza in questa indicazione non sono sufficienti.

### Modo di somministrazione

Il prodotto deve essere impiegato esclusivamente per via endovenosa.

Velocità di infusione: 3-5 ml/min (velocità di infusione maggiori fino a 120 ml/min, cioè 2 ml/sec, possono essere utilizzate per procedure angiografiche)

Imaging ottimale: entro 45 minuti dopo l'iniezione  
Sequenza di imaging ottimale: pesata in T1

La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto, se possibile, deve essere effettuata a paziente sdraiato. Dopo la somministrazione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno mezz'ora, dato che l'esperienza dimostra che la maggioranza degli effetti indesiderati si verifica entro questo periodo di tempo.

Preparare una siringa con un ago. Togliere il dischetto di plastica. Dopo aver pulito il tappo con un batuffolo imbevuto di alcool, forare il tappo con l'ago. Aspirare la quantità di prodotto necessaria per l'esame ed iniettarla endovena.

Solo monouso, qualsiasi soluzione inutilizzata deve essere gettata via.

La soluzione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Si devono usare solo soluzioni limpide prive di particelle visibili.

### *Popolazione pediatrica*

In base alla quantità di Dotagraf somministrata al bambino, è preferibile usare Dotagraf flaconcino con una siringa monouso adeguata a tale quantità in modo da disporre di una maggiore precisione del volume iniettato.

Nei neonati e negli infanti la dose richiesta dovrebbe essere somministrata manualmente.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'acido gadoterico, alla meglumina od a qualsiasi medicinale contenente gadolinio.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Non usare per via intratecale. Occorre prestare particolare attenzione nel mantenere l'iniezione rigorosamente endovenosa: lo stravasamento può provocare reazioni di intolleranza locali, le quali richiedono trattamenti locali standard.

Bisogna adottare le misure di precauzione standard per le indagini mediante RM, come l'esclusione dei pazienti portatori di pacemaker, clip vascolari ferromagnetiche, pompe da infusione, stimolatori nervosi,

impianti cocleari o sospetti corpi estranei metallici intracorporei, in particolare nell'occhio.

### Ipersensibilità

- Come con gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni potenzialmente letali (vedere "paragrafo 4.8"). Reazioni di ipersensibilità possono essere sia allergiche (descritte come reazioni anafilattiche quando sono gravi) sia non allergiche. Possono essere immediate (avvenire in meno di 60 minuti), oppure tardive (fino a 7 giorni). Le reazioni anafilattiche si manifestano immediatamente e possono essere fatali. Sono indipendenti dalla dose, possono verificarsi anche dopo la somministrazione della prima dose del prodotto, e sono spesso imprevedibili.
- Vi è sempre un rischio di ipersensibilità indipendentemente dalla dose iniettata.
- I pazienti che hanno già subito una reazione durante somministrazione con un mezzo di contrasto per RM contenente gadolinio sono soggetti ad un rischio maggiore di subire una nuova reazione durante una somministrazione successiva dello stesso prodotto, o eventualmente altri prodotti, e perciò sono considerati soggetti ad alto rischio.
- L'iniezione di acido gadoterico potrebbe aggravare i sintomi di un'asma già esistente. La decisione di usare acido gadoterico in pazienti con l'asma instabile in trattamento deve essere presa dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.
- Come è noto dall'uso di mezzi di contrasto a base di iodio, le reazioni di ipersensibilità possono aggravarsi in pazienti che assumono beta-bloccanti, e, in particolare, in presenza di asma bronchiale. Questi pazienti possono essere refrattari al trattamento standard per le reazioni di ipersensibilità con i beta-agonisti.
- Prima che qualsiasi mezzo di contrasto venga iniettato, il paziente deve essere interrogato in merito ad una anamnesi di allergia (ad esempio allergia al pesce, febbre da fieno, orticaria), ad una sensibilità al mezzo di contrasto e all'asma bronchiale dato che l'incidenza riportata delle reazioni avverse ai mezzi di contrasto è più elevata in pazienti con tali condizioni, e si dovrebbe prendere in considerazione il pre-trattamento con anti-istaminici e/o glucocorticoidi.
- Durante l'esame è necessaria la supervisione da parte di un medico. Se si verificano reazioni di ipersensibilità, la somministrazione del mezzo di contrasto deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, deve essere istituita una terapia specifica. E' necessario tenere pronto un accesso venoso nel corso di tutto l'esame. Al fine di consentire l'assunzione di contromisure d'emergenza immediate, è necessario tenere a portata di mano i farmaci appropriati (come adrenalina e antistaminici) oltre a un tubo endotracheale e un respiratore.

### Compromissione della funzionalità renale

**Prima della somministrazione di Dotagraf, si raccomanda che tutti i pazienti siano sottoposti a screening delle disfunzioni renali, con test di laboratorio.**

Sono stati riportati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con danno renale severo acuto o cronico ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). I pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato sono esposti ad un rischio particolare dal momento che l'incidenza di insufficienza renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti. Poiché potrebbe manifestarsi NSF con Dotagraf, il medicinale deve essere usato nei pazienti con danno renale severo e nei pazienti nel periodo peri-operatorio del trapianto di fegato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e se le informazioni diagnostiche siano essenziali e non ottenibili con RM senza mezzo di contrasto.

L'emodialisi subito dopo la somministrazione di acido gadoterico può essere utile per eliminare l'acido gadoterico dall'organismo. Non ci sono prove a supporto dell'impiego dell'emodialisi per la prevenzione o il trattamento della NSF in pazienti non ancora sottoposti a emodialisi.

### Anziani

Dato che negli anziani la clearance renale dell'acido gadoterico può essere compromessa, è particolarmente importante sottoporre a screening della funzionalità renale i pazienti a partire dai 65 anni d'età.

### Popolazione pediatrica

#### *Neonati e bambini*

A causa della funzionalità renale non ancora matura nei neonati fino a 4 settimane e nei bambini fino ad 1 anno di età, Dotagraf deve essere utilizzato in questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione.

### Malattie cardiovascolari

Nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari Dotagraf deve essere somministrato solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, poiché finora sono disponibili solo dati limitati.

### Disturbi del SNC

Come con gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono necessarie precauzioni speciali per i pazienti con una bassa soglia di convulsioni. Dovrebbero essere prese misure precauzionali, ad esempio uno stretto monitoraggio. Dovrebbero essere preventivamente disponibili tutte le apparecchiature e i farmaci necessari per trattare qualsiasi convulsione che potrebbe insorgere.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Non si sono osservate interazioni con altri medicinali. Non sono stati effettuati studi formali di interazioni tra farmaci.

#### Medicinali concomitanti da tenere in considerazione

Beta-bloccanti, sostanze vasoattive, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dei recettori per l'angiotensina II: questi prodotti medicinali diminuiscono l'efficacia dei meccanismi di compensazione cardiovascolare per alterazioni dei livelli di pressione sanguigna: il radiologo deve essere informato prima che avvenga l'iniezione di complessi di gadolinio, e occorre tenere a portata di mano l'equipaggiamento di rianimazione.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'acido gadoterico in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'acido gadoterico attraversa lentamente la placenta. Dotagraf non deve essere usato durante la gravidanza, se non quando le condizioni cliniche della donna richiedano l'uso dell'acido gadoterico.

### Allattamento

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono escreti nel latte materno in quantità molto piccole (vedere paragrafo 5.3). A dosi cliniche non sono previsti effetti sul lattante a causa della piccola quantità escreta nel latte e dello scarso assorbimento a livello intestinale. È a discrezione del medico e della madre che allatta decidere se proseguire o sospendere l'allattamento per 24 ore dopo la somministrazione di Dotagraf.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti ambulatoriali, mentre guidano veicoli o azionano macchinari, dovrebbero tenere presente che accidentalmente si possono verificare episodi di nausea.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati associati alla somministrazione dell'acido gadoterico sono solitamente transitori e di intensità da lieve a moderata. Le reazioni più frequentemente osservate sono: reazioni nella sede di iniezione, nausea ed emicranie.

Durante gli studi clinici, nausea, emicrania, reazioni nella sede di iniezione, sensazione di freddo, ipotensione, sonnolenza, capogiro, sensazione di caldo, sensazione di bruciore, esantema, astenia, disgeusia ed ipertensione sono stati gli eventi avversi correlati più frequenti, non comunemente osservati (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

A partire dalla commercializzazione, le reazioni avverse riportate più comunemente in seguito alla somministrazione dell'acido gadoterico sono nausea, vomito, prurito e reazioni di ipersensibilità.

Tra le reazioni di ipersensibilità, le reazioni osservate più di frequente sono reazioni cutanee che possono essere localizzate, estese o generalizzate.

Tali reazioni si verificano più spesso immediatamente (durante l'iniezione o entro un'ora dall'inizio dell'iniezione) o talvolta sono ritardate (da un'ora a vari giorni dall'iniezione), manifestandosi in questo caso come reazioni cutanee.

Le reazioni immediate comprendono uno o più effetti, che si manifestano contemporaneamente o in sequenza; il più delle volte si tratta di reazioni di natura cutanea, respiratoria, gastrointestinale, articolare e/o cardiovascolare. Ciascun sintomo può essere un avvertimento dell'inizio di uno shock e condurre, molto raramente, alla morte.

In seguito alla somministrazione di acido gadoterico sono stati riportati casi isolati di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF), la maggior parte dei quali riguardavano pazienti a cui erano co-somministrati altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse sono elencate nella tabella riportata di seguito in base alla SOC (Systemic Organ Class = Classificazione per sistemi e organi) e in base alla frequenza con le seguenti linee guida: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). I dati presentati sono tratti da studi clinici condotti su 2822 pazienti, ove disponibili, oppure da un pool di studi osservazionali condotto su 185.500 pazienti.

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Frequenza: reazione avversa</b>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: ipersensibilità Molto raro: reazione anafilattica, reazione anafilattoide
Disturbi psichiatrici	Raro: ansia Molto raro: agitazione

Patologie del sistema nervoso	Non comune: cefalea, disgeusia, capogiro, sonnolenza, parestesia (inclusa la sensazione di bruciore) Raro: presincope Molto raro: coma, convulsioni, sincope, tremore, parosmia
Patologie dell'occhio	Raro: edema palpebrale Molto raro: congiuntivite, iperemia oculare, visione offuscata, aumento della lacrimazione
Patologie cardiache	Raro: palpitazioni Molto raro: tachicardia, arresto cardiaco, aritmia, bradicardia
Patologie vascolari	Non comune: ipotensione, ipertensione Molto raro: pallore, vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro: starnuti Molto raro: tosse, dispnea, congestione nasale, arresto respiratorio, broncospasmo, laringospasmo, edema faringeo, gola secca, edema polmonare
Patologie gastrointestinali	Non comune: nausea, dolore addominale Raro: vomito, diarrea, ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune: eruzione cutanea Raro: orticaria, prurito, iperidrosi, Molto raro: eritema, angioedema, eczema Non nota: fibrosi sistemica nefrogenica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro: crampi muscolari, debolezza muscolare, mal di schiena

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune: sensazione di caldo, sensazione di freddo, astenia, reazioni nella sede dell'iniezione (stravaso, dolore, fastidio, edema, infiammazione, freddezza) Molto raro: malessere, fastidio al torace, piressia, edema del viso, necrosi nella sede dell'iniezione (in caso di stravaso), flebite superficiale
Esami diagnostici	Molto raro: ridotta saturazione in ossigeno

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con altri mezzi di contrasto per la RM somministrati per via endovenosa

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Reazione avversa</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emolisi
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale
Patologie dell'occhio	Cecità transitoria, dolore oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito, mal d'orecchio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma
Patologie gastrointestinali	Bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite bollosa
Patologie renali e urinarie	Incontinenza urinaria, necrosi tubulare renale, insufficienza renale acuta
Esami Diagnostici	Prolungamento del tratto PR dell'elettrocardiogramma, ferro ematico aumentato, aumento della bilirubina nel sangue, ferritina sierica aumentata, prove di funzione epatica anormale

### Reazioni avverse nei bambini

Durante gli studi clinici e gli studi postmarketing è stata presa in considerazione la sicurezza dei pazienti pediatrici. In confronto con gli adulti, il profilo di sicurezza dell'acido gadoterico non ha mostrato alcuna specificità nei bambini. La maggior parte delle reazioni sono sintomi gastrointestinali o segni di ipersensibilità.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa). **4.9 Sovradosaggio**

L'acido gadoterico può essere eliminato mediante emodialisi. Tuttavia non ci sono prove che l'emodialisi sia efficace per la prevenzione della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF).

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto paramagnetici  
Codice ATC: V08CA02 (acido gadoterico).

Dotagraf è un mezzo di contrasto paramagnetico per l'imaging di risonanza magnetica. L'effetto di potenziamento del contrasto è mediato dall'acido gadoterico che è un complesso ionico di gadolinio composto da ossido di gadolinio e dall'acido 1,4,7,10 tetra-azaciclo-dodecano- 1,4,7,10-tetra-acetico (DOTA) e si presenta sotto forma di sale di meglumina.

L'effetto paramagnetico (relattività) è determinato dall'effetto sul tempo di rilassamento longitudinale (spin-lattice) (T1) di circa  $3,4 \text{ mmol}^{-1} \text{ Lsec}^{-1}$  e sul tempo di rilassamento trasversale (spin-spin) (T2) di circa  $4,27 \text{ mmol}^{-1} \text{ Lsec}^{-1}$ .

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione endovenosa, l'acido gadoterico si distribuisce rapidamente nei liquidi extracellulari. Il volume di distribuzione è di circa 18 L, che è all'incirca uguale al volume del liquido extra-cellulare. L'acido gadoterico non si lega alle proteine come l'albumina sierica.

L'acido gadoterico viene eliminato rapidamente (per l'89% dopo 6 ore, per il 95% dopo 24 ore) in forma invariata attraverso i reni per filtrazione glomerulare. L'escrezione nelle feci è trascurabile. Non sono stati identificati metaboliti. L'emivita di eliminazione ammonta a circa 1,6 ore nei pazienti con funzionalità renale normale. In pazienti con danno renale, l'emivita di eliminazione era aumentata a circa 5 ore per una clearance della creatinina compresa fra 30 e 60 ml/min e a circa 14 ore per una clearance della creatinina compresa fra 10 e 30 ml/min.

In esperimenti eseguiti nell'animale è stato dimostrato che l'acido gadoterico può essere eliminato mediante la dialisi.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o tossicità della riproduzione .  
Studi eseguiti nell'animale hanno dimostrato una secrezione trascurabile (meno dell'1% della dose somministrata) di acido gadoterico nel latte materno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Meglumina

Acido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acetico (DOTA)

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 72 ore a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non sarebbero più di 24 ore a 2-8°C, a meno che l'apertura sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

1 e 10 flaconcini monouso di vetro incolore di tipo II da 10 ml e 20 ml (riempiti fino a 15 o 20 ml), chiusi con un tappo di gomma bromobutilica e confezionati in scatole di cartone unitarie.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

L'etichetta adesiva di tracciabilità sui flaconcini va staccata e applicata sulla documentazione del paziente, per consentire l'accurata registrazione del mezzo di contrasto contenente gadolinio usato. Anche la dose utilizzata deve essere registrata. Se si utilizzano le cartelle elettroniche del paziente, il nome del prodotto, il numero di lotto e la dose devono essere registrati nella cartella elettronica.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043849013 "0,5 mmol/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino da 10 ml uso singolo

043849025 "0,5 mmol/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino da 15 ml uso singolo

043849037 "0,5 mmol/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino da 20 ml uso singolo

043849049 "0,5 mmol/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini da 10 ml uso singolo

043849052 "0,5 mmol/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini da 15 ml uso singolo

043849064 "0,5 mmol/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini da 20 ml uso singolo

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE 05/2016**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. NOME DEL MEDICINALE

Dotagraf 0,5 mmol/ml di soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 279,32 mg di acido gadoterico (sotto forma di sale di meglumina), equivalenti a 0,5 mmol.

60 ml di soluzione iniettabile contengono 16759,2 mg di acido gadoterico (sotto forma di sale di meglumina), equivalenti a 30 mmol.

100 ml di soluzione iniettabile contengono 27932 mg di acido gadoterico (sotto forma di sale di meglumina), equivalenti a 50 mmol.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida da incolore a gialla.

Concentrazione del mezzo di contrasto	279,32 mg/ml 0,5 mmol/ml
Osmolarità a 37°C	1,35 Osm/kg H <sub>2</sub> O
Viscosità a 37°C	1,8 mPas
pH	6,5 - 8,0

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

## 4.1 Indicazioni terapeutiche

Questo medicinale è destinato esclusivamente per uso diagnostico.

Dotagraf è un mezzo di contrasto indicato per l'intensificazione del contrasto nella Risonanza Magnetica per una migliore visualizzazione/definizione in:

### *Popolazione adulta e pediatrica (0-18 anni)*

- RM del SNC comprendente le lesioni dell'encefalo, della colonna vertebrale e dei tessuti circostanti
- RM dell'intero corpo comprendente le lesioni del fegato, dei reni, del pancreas, del bacino, dei polmoni, del cuore, della mammella e del sistema muscolo-scheletrico.

### *Popolazione adulta*

- Angiografia mediante RM comprendente lesioni o stenosi delle arterie non coronarie.

Dotagraf deve essere usato soltanto quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non ottenibili con RM senza mezzo di contrasto.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

Usare la dose più bassa che consente di ottenere un miglioramento sufficiente ai fini diagnostici. La dose va calcolata in base al peso corporeo del paziente e non deve superare la dose raccomandata per chilogrammo di peso corporeo riportata in questo paragrafo.

### *RM encefalica e spinale:*

Negli esami neurologici, la dose può variare da 0,1 a 0,3 mmol/kg di peso corporeo, corrispondenti a 0,2-0,6 ml/kg di peso corporeo. Dopo somministrazione di 0,1 mmol/kg di peso corporeo a pazienti affetti da tumori cerebrali, la dose supplementare di 0,2 mmol/kg di peso corporeo può migliorare la caratterizzazione del tumore e facilitare la decisione terapeutica.

### *RM per patologie del corpo intero ed angiografia:*

La dose raccomandata per l'iniezione endovenosa è di 0,1 mmol/kg di peso corporeo (cioè 0,2 ml/kg di peso corporeo) per fornire un contrasto diagnosticamente adeguato.

Angiografia: in circostanze eccezionali (ad esempio incapacità di ottenere immagini soddisfacenti di un territorio vascolare esteso), può essere giustificata la somministrazione di una seconda iniezione consecutiva di 0,1 mmol/kg di peso corporeo, equivalenti a 0,2 ml/kg di peso corporeo. Tuttavia, se si prevede l'uso di 2 dosi consecutive di Dotagraf prima di iniziare l'angiografia, l'uso di 0,05 mmol/kg di peso corporeo, equivalenti a 0,1 ml/kg di peso corporeo per ciascuna dose, può essere vantaggioso a seconda dell'apparecchiatura di imaging disponibile.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione della funzionalità renale*

La dose per adulti vale per pazienti con danno renale da lieve a moderato ( $GFR \geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>).

Dotagraf deve essere usato in pazienti con grave danno renale ( $GFR < 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e in pazienti nel periodo peri-operatorio del trapianto di fegato solo dopo accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio e se l'informazione diagnostica è essenziale e non disponibile con la RM senza contrasto (vedere paragrafo 4.4). Se è necessario usare Dotagraf, la dose non deve superare 0,1 mmol/kg di peso

corporeo. Durante un esame non si deve usare più di una dose. A causa della mancanza di informazioni sulla somministrazione ripetuta, le iniezioni di Dotagraf non devono essere ripetute, a meno che l'intervallo fra le iniezioni non sia di almeno 7 giorni.

#### *Anziani (a partire dai 65 anni)*

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. Usare cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione della funzionalità epatica*

La dose per adulti viene ritenuta adeguata per questi pazienti. Si raccomanda di usare cautela specialmente nel periodo peri-operatorio del trapianto di fegato (vedere il paragrafo sopra "Compromissione della funzionalità renale").

#### *Popolazione pediatrica*

RM del cervello e del midollo spinale / RM per patologie del corpo intero: la dose raccomandata e la dose massima di Dotagraf è 0,1 mmol/kg di peso corporeo. Non deve essere utilizzata più di una dose durante una scansione.

A causa dell'immatura funzionalità renale nei neonati fino a 4 settimane di età e nei bambini fino ad 1 anno di età, Dotagraf deve essere usato in questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione, ad una dose non superiore a 0,1 mmol/kg di peso corporeo. Non deve essere utilizzata più di una dose durante ogni esame. Data la mancanza di informazioni sulle somministrazioni ripetute, le iniezioni di Dotagraf non devono essere ripetute senza che l'intervallo fra queste sia di almeno 7 giorni.

Dotagraf non è raccomandato per l'angiografia nei bambini sotto i 18 anni poiché i dati sull'efficacia e sulla sicurezza in questa indicazione non sono sufficienti.

#### Modo di somministrazione

Il prodotto deve essere impiegato esclusivamente per via endovenosa.

Velocità di infusione: 3-5 ml/min (velocità di infusione maggiori fino a 120 ml/min, cioè 2 ml/sec, possono essere utilizzate per procedure angiografiche)

Imaging ottimale: entro 45 minuti dopo l'iniezione

Sequenza di imaging ottimale: pesata in T1

La somministrazione intravascolare di mezzi di contrasto, se possibile, deve essere effettuata a paziente sdraiato. Dopo la somministrazione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno mezz'ora, dato che l'esperienza dimostra che la maggioranza degli effetti indesiderati si verifica entro questo periodo di tempo.

Il tappo di gomma deve essere forato una sola volta con un adeguato dispositivo di prelievo (punta).

In generale, il dispositivo di prelievo deve avere le seguenti caratteristiche: trocar, filtro d'aria sterile, luer e un tappo con sigillo di protezione.

Può essere utilizzato con una siringa pre-riempita manuale monouso (sterile) per effettuare un protocollo a dose singola o per iniettare un secondo bolo di mezzo di contrasto, se clinicamente necessario.

Un sistema d'iniezione automatico può essere utilizzato solo per un singolo paziente per effettuare iniezioni ripetute.

Alla fine dell'esame, le quantità di prodotto che restano nel flaconcino o nel dispositivo monouso devono essere eliminate entro massimo 24 ore dopo la foratura del tappo di gomma. Seguire attentamente le istruzioni del produttore del dispositivo utilizzato.

La soluzione iniettabile deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Si devono usare solo soluzioni

limpide prive di particelle visibili.

#### *Popolazione pediatrica*

In base alla quantità di Dotagraf somministrata al bambino, è preferibile usare Dotagraf flaconcino con una siringa monouso adeguata a tale quantità in modo da disporre di una maggiore precisione del volume iniettato.

Nei neonati e negli infanti la dose richiesta dovrebbe essere somministrata manualmente.

#### **4.4 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'acido gadoterico, alla meglumina o a qualsiasi medicinale contenente gadolinio.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Non usare per via intratecale. Occorre prestare particolare attenzione nel mantenere l'iniezione rigorosamente endovenosa: lo stravasato può provocare reazioni di intolleranza locali, le quali richiedono trattamenti locali standard.

Bisogna adottare le misure di precauzione standard per le indagini mediante RM, come l'esclusione dei pazienti portatori di pacemaker, clip vascolari ferromagnetiche, pompe da infusione, stimolatori nervosi, impianti cocleari o sospetti corpi estranei metallici intracorporei, in particolare nell'occhio.

#### Ipersensibilità

- Come con gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni potenzialmente letali (vedere -paragrafo 4.8 ). Reazioni di ipersensibilità possono essere sia allergiche (descritte come reazioni anafilattiche quando sono gravi) sia non allergiche. Possono essere immediate (avvenire in meno di 60 minuti), oppure tardive (fino a 7 giorni). Le reazioni anafilattiche si manifestano immediatamente e possono essere fatali. Sono indipendenti dalla dose, possono verificarsi anche dopo la somministrazione della prima dose del prodotto, e sono spesso imprevedibili.
- Vi è sempre un rischio di ipersensibilità indipendentemente dalla dose iniettata.
- I pazienti che hanno già subito una reazione durante una precedente somministrazione con un mezzo di contrasto per RM contenente gadolinio sono soggetti ad un rischio maggiore di subire una nuova reazione durante una somministrazione successiva dello stesso prodotto, o eventualmente altri prodotti, e perciò sono considerati soggetti ad alto rischio.
- L'iniezione di acido gadoterico potrebbe aggravare i sintomi di un'asma già esistente. La decisione di usare acido gadoterico in pazienti con l'asma instabile in trattamento deve essere presa dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.
- Come è noto dall'uso di mezzi di contrasto a base di iodio, le reazioni di ipersensibilità possono aggravarsi in pazienti che assumono beta-bloccanti, e, in particolare, in presenza di asma bronchiale. Questi pazienti possono essere refrattari al trattamento standard per le reazioni di ipersensibilità con i beta-agonisti.
- Prima che qualsiasi mezzo di contrasto venga iniettato, il paziente deve essere interrogato in merito ad una anamnesi di allergia (ad esempio allergia al pesce, febbre da fieno, orticaria), ad una sensibilità al mezzo di contrasto e all'asma bronchiale dato che l'incidenza riportata delle reazioni avverse ai mezzi di contrasto è più elevata in pazienti con tali condizioni, e si dovrebbe prendere in considerazione il pre-trattamento con anti-istaminici e/o glucocorticoidi.
- Durante l'esame è necessaria la supervisione da parte di un medico. Se si verificano reazioni di ipersensibilità, la somministrazione del mezzo di contrasto deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, deve essere istituita una terapia specifica. E' necessario tenere pronto un accesso venoso nel corso di tutto l'esame. Al fine di consentire l'assunzione di contromisure d'emergenza immediate, è necessario tenere a portata di mano i farmaci appropriati (come adrenalina e antistaminici) oltre a un tubo endotracheale e un respiratore.

## Compromissione della funzionalità renale

**Prima della somministrazione di Dotagraf, si raccomanda che tutti i pazienti siano sottoposti a screening delle disfunzioni renali, con test di laboratorio.**

Sono stati riportati casi di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associati all'uso di alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio, in pazienti con danno renale severo acuto o cronico ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). I pazienti che si sottopongono a trapianto di fegato sono esposti ad un rischio particolare dal momento che l'incidenza di insufficienza renale acuta è elevata in questo gruppo di pazienti. Poiché potrebbe manifestarsi NSF con Dotagraf, il medicinale deve essere usato nei pazienti con danno renale severo e nei pazienti nel periodo peri-operatorio del trapianto di fegato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e se le informazioni diagnostiche siano essenziali e non ottenibili con RM senza mezzo di contrasto.

L'emodialisi subito dopo la somministrazione di acido gadoterico può essere utile per eliminare l'acido gadoterico dall'organismo. Non ci sono prove a supporto dell'impiego dell'emodialisi per la prevenzione o il trattamento della NSF in pazienti non ancora sottoposti a emodialisi.

### Anziani

Dato che negli anziani la clearance renale dell'acido gadoterico può essere compromessa, è particolarmente importante sottoporre a screening della funzionalità renale i pazienti a partire dai 65 anni d'età.

### Popolazione pediatrica

#### *Neonati e bambini*

A causa della funzionalità renale non ancora matura nei neonati fino a 4 settimane e nei bambini fino ad 1 anno di età, Dotagraf deve essere utilizzato in questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione.

### Malattie cardiovascolari

Nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari Dotagraf deve essere somministrato solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, poiché finora sono disponibili solo dati limitati.

### Disturbi del SNC

Come con gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono necessarie precauzioni speciali per i pazienti con una bassa soglia di convulsioni. Dovrebbero essere prese misure precauzionali, ad esempio uno stretto monitoraggio. Dovrebbero essere preventivamente disponibili tutte le apparecchiature e i farmaci necessari per trattare qualsiasi convulsione che potrebbe insorgere.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione**

Non si sono osservate interazioni con altri medicinali. Non sono stati effettuati studi formali di interazioni tra farmaci.

Medicinali concomitanti da tenere in considerazione

Beta-bloccanti, sostanze vasoattive, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti dei recettori per l'angiotensina II: questi prodotti medicinali diminuiscono l'efficacia dei meccanismi di compensazione cardiovascolare per i alterazioni dei livelli di pressione sanguigna: il radiologo deve essere informato prima che avvenga l'iniezione di complessi di gadolinio, e occorre tenere a portata di mano l'equipaggiamento di rianimazione.

## **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'acido gadoterico in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'acido gadoterico attraversa lentamente la placenta. Dotagraf non deve essere usato durante la gravidanza, se non quando le condizioni cliniche della donna richiedano l'uso dell'acido gadoterico.

### Allattamento

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono escreti nel latte materno in quantità molto piccole (vedere paragrafo 5.3). A dosi cliniche non sono previsti effetti sul lattante a causa della piccola quantità escreta nel latte e dello scarso assorbimento a livello intestinale. È a discrezione del medico e della madre che allatta decidere se proseguire o sospendere l'allattamento per 24 ore dopo la somministrazione di Dotagraf.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. I pazienti ambulatoriali, mentre guidano veicoli o azionano macchinari, dovrebbero tenere presente che accidentalmente si possono verificare episodi di nausea.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati associati alla somministrazione dell'acido gadoterico sono solitamente transitori e di intensità da lieve a moderata. Le reazioni più frequentemente osservate sono: reazioni nella sede di iniezione, nausea ed emicranie.

Durante gli studi clinici, nausea, emicrania, reazioni nella sede di iniezione, sensazione di freddo, ipotensione, sonnolenza, capogiro, sensazione di caldo, sensazione di bruciore, esantema, astenia, disgeusia ed ipertensione sono stati gli eventi avversi correlati più frequenti, non comunemente osservati (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ).

A partire dalla commercializzazione, le reazioni avverse riportate più comunemente in seguito alla somministrazione dell'acido gadoterico sono nausea, vomito, prurito e reazioni di ipersensibilità.

Tra le reazioni di ipersensibilità, le reazioni osservate più di frequente sono reazioni cutanee che possono essere localizzate, estese o generalizzate.

Tali reazioni si verificano più spesso immediatamente (durante l'iniezione o entro un'ora dall'inizio dell'iniezione) o talvolta sono ritardate (da un'ora a vari giorni dall'iniezione), manifestandosi in questo caso come reazioni cutanee.

Le reazioni immediate comprendono uno o più effetti, che si manifestano contemporaneamente o in sequenza; il più delle volte si tratta di reazioni di natura cutanea, respiratoria, gastrointestinale, articolare e/o cardiovascolare. Ciascun sintomo può essere un avvertimento dell'inizio di uno shock e condurre, molto raramente, alla morte.

In seguito alla somministrazione di acido gadoterico sono stati riportati casi isolati di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF), la maggior parte dei quali riguardavano pazienti a cui erano co-somministrati altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse sono elencate nella tabella riportata di seguito in base alla SOC (Systemic Organ Class = Classificazione per sistemi e organi) e in base alla frequenza con le seguenti linee guida: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). I dati presentati sono tratti da studi clinici condotti su 2822 pazienti, ove disponibili, oppure da un pool di studi osservazionali condotti su 185.500 pazienti.

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Frequenza: reazione avversa</b>
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: ipersensibilità Molto raro: reazione anafilattica, reazione anafilattoide
Disturbi psichiatrici	Raro: ansia Molto raro: agitazione
Patologie del sistema nervoso	Non comune: cefalea, disgeusia, capogiro, sonnolenza, parestesia (inclusa la sensazione di bruciore) Rara: presincope Molto raro: coma, convulsioni, sincope, tremore, parosmia
Patologie dell'occhio	Raro: edema palpebrale Molto raro: congiuntivite, iperemia oculare, visione offuscata, aumento della lacrimazione
Patologie cardiache	Raro: palpitazioni Molto raro: tachicardia, arresto cardiaco, aritmia, bradicardia
Patologie vascolari	Non comune: ipotensione, ipertensione Molto raro: pallore, vasodilatazione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro: starnuti Molto raro: tosse, dispnea, congestione nasale, arresto respiratorio, broncospasmo, laringospasmo, edema faringeo, gola secca, edema polmonare
Patologie gastrointestinali	Non comune: nausea, dolore addominale Raro: vomito, diarrea, ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune: eruzione cutanea Raro: orticaria, prurito, iperidrosi, Molto raro: eritema, angioedema, eczema Non nota: fibrosi sistemica nefrogenica
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro: crampi muscolari, debolezza muscolare, mal di schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune: sensazione di caldo, sensazione di freddo, astenia, reazioni nella sede dell'iniezione (stravaso, dolore, fastidio, edema, infiammazione, freddezza) Raro: dolore al petto, brividi Molto raro: malessere, fastidio al torace, piressia, edema del viso, necrosi nella sede dell'iniezione (in caso di stravaso), flebite superficiale

Esami diagnostici	Molto raro: ridotta saturazione in ossigeno
-------------------	---

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate con altri mezzi di contrasto per la RM somministrati per via endovenosa

Classificazione per sistemi ed organi	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emolisi
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale
Patologie dell'occhio	Cecità transitoria, dolore oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito, mal d'orecchio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma
Patologie gastrointestinali	Bocca secca
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite bollosa
Patologie renali e urinarie	Incontinenza urinaria, necrosi tubulare renale, insufficienza renale acuta
Esami Diagnostici	Prolungamento del tratto PR dell'elettrocardiogramma, ferro ematico aumentato, aumento della bilirubina nel sangue, ferritina sierica aumentata, prove di funzione epatica anormale

#### Reazioni avverse nei bambini

Durante gli studi clinici e gli studi postmarketing è stata presa in considerazione la sicurezza dei pazienti pediatrici. In confronto con gli adulti, il profilo di sicurezza dell'acido gadoterico non ha mostrato alcuna specificità nei bambini. La maggior parte delle reazioni sono sintomi gastrointestinali o segni di ipersensibilità.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo Agenzia Italiana del Farmaco Sito web:

[www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

#### **4.9 Sovradosaggio**

L'acido gadoterico può essere eliminato mediante emodialisi. Tuttavia non ci sono prove che l'emodialisi sia efficace per la prevenzione della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzi di contrasto paramagnetici.  
Codice ATC: V08CA02 (acido gadoterico).

Dotagraf è un mezzo di contrasto paramagnetico per l'imaging di risonanza magnetica. L'effetto di potenziamento del contrasto è mediato dall'acido gadoterico che è un complesso ionico di gadolinio composto da ossido di gadolinio e dall'acido 1,4,7,10 tetra-azaciclododecano- 1,4,7,10-tetra-acetico (DOTA) e si presenta sotto forma di sale di meglumina.

L'effetto paramagnetico (relattività) è determinato dall'effetto sul tempo di rilassamento longitudinale (spin-lattice) (T1) di circa  $3,4 \text{ mmol}^{-1} \text{ Lsec}^{-1}$  e sul tempo di rilassamento trasversale (spin-spin) (T2) di circa  $4,27 \text{ mmol}^{-1} \text{ Lsec}^{-1}$ .

### 5.3 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione endovenosa, l'acido gadoterico si distribuisce rapidamente nei liquidi extracellulari. Il volume di distribuzione è di circa 18 L, che è all'incirca uguale al volume del liquido extra-cellulare. L'acido gadoterico non si lega alle proteine come l'albumina sierica.

L'acido gadoterico viene eliminato rapidamente (per l'89% dopo 6 ore, per il 95% dopo 24 ore) in forma invariata attraverso i reni per filtrazione glomerulare. L'escrezione nelle feci è trascurabile. Non sono stati identificati metaboliti. L'emivita di eliminazione ammonta a circa 1,6 ore nei pazienti con funzionalità renale normale. In pazienti con danno renale, l'emivita di eliminazione era aumentata a circa 5 ore per una clearance della creatinina compresa fra 30 e 60 ml/min e a circa 14 ore per una clearance della creatinina compresa fra 10 e 30 ml/min.

In esperimenti eseguiti nell'animale è stato dimostrato che l'acido gadoterico può essere eliminato mediante la dialisi.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o tossicità della riproduzione.

Studi eseguiti nell'animale hanno dimostrato una secrezione trascurabile (meno dell'1% della dose somministrata) di acido gadoterico nel latte materno.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Meglumina

Acido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acetico (DOTA)

Acqua per preparazioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 72 ore a temperatura ambiente. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non sarebbero più di 24 ore a 2-8°C, a meno che l'apertura sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e convalidate.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede particolari condizioni di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

1 e 10 flaconcini monouso di vetro incolore di tipo II da 60 e 100 ml, chiusi con un tappo di gomma bromo butilica e confezionati in scatole di cartone unitarie.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

L'etichetta adesiva di tracciabilità sui flaconcini va staccata e applicata sulla documentazione del paziente, per consentire l'accurata registrazione del mezzo di contrasto contenente gadolinio usato. Anche la dose utilizzata deve essere registrata. Se si utilizzano le cartelle elettroniche del paziente, il nome del prodotto, il numero di lotto e la dose devono essere registrati nella cartella elettronica.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente

### **10. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano

### **11. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043849076 "0,5 mmol/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino da 60 ml uso multiplo  
043849088 "0,5 mmol/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino da 100 ml uso multiplo  
043849090 "0,5 mmol/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini da 60 ml uso multiplo  
043849102 "0,5 mmol/ml soluzione iniettabile" 10 flaconcini da 100 ml uso multiplo

### **12. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

05/2016

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**