

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 - DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOTAREM 0,5 mmol/ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2 - COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml contengono:

PRINCIPIO ATTIVO

Acido gadoterico *	27,932 g
corrispondente a	
DOTA	20,246 g
Ossido di gadolinio	9,062 g

* Acido gadoterico: complesso di gadolinio dell'acido 1, 4, 7, 10 tetra-azaciclododecano N, N', N'', N''' tetra-acetico.

Osmolalità:	1350 mOsm. kg. ⁻¹
Viscosità a 20°C:	3,2 mPa.s
Viscosità a 37°C:	2,0 mPa.s
pH:	da 6,9 a 7,8

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3 - FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4 - INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mezzo di contrasto per Risonanza Magnetica negli adulti e nei bambini.

Dotarem deve essere usato soltanto quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non ottenibili con la risonanza magnetica (RM) senza mezzo di contrasto.

Adulti e popolazione pediatrica (0-18 anni)

RM cerebrale e spinale

Patologia cerebrale e spinale: tumori cerebrali, tumori del midollo spinale e delle meningi, erniazione del nucleo polposo, patologie infettive.

RM dell'intero corpo:

- Patologia addominale: tumori epatici primitivi e secondari, tumori del pancreas.

- Patologia renale: cisti e tumori renali, follow-up dei trapianti del rene.
- Patologia pelvica: tumori dell'utero e dell'ovaio.
- Patologia cardiaca: follow-up dell'infarto e dei trapianti di cuore.
- Patologia mammaria: tumori della mammella, follow-up di impianti.
- Patologia osteo-articolare: tumori ossei e dei tessuti molli.

Solo Adulti **Angiografia**

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.

Adulti

Il dosaggio raccomandato è di 0,1 mmol/Kg ovvero 0,2 ml/Kg

Per esami neurologici la dose può variare da 0,1 a 0,3 mmol/Kg.

Una seconda iniezione di 0,1 mmol/Kg può essere giustificata per l'esame angiografico di alcune regioni.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale

La dose per gli adulti si applica a pazienti con danno renale da lieve a moderato (GFR \geq 30 ml/min/1,73 m²).

Dotarem deve essere usato nei pazienti con danno renale grave (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) e in pazienti nel periodo perioperatorio del trapianto di fegato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e se l'informazione diagnostica è essenziale e non ottenibile con RM senza mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.4). Se è necessario l'uso di Dotarem, la dose non deve essere 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 Dotarem non devono essere ripetute senza che l'intervallo tra queste sia di almeno 7 giorni.

Anziani (a partire dai 65 anni d'età)

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

Compromissione della funzione epatica

A questi pazienti si applica la dose degli adulti. Si raccomanda cautela, specialmente nel caso di periodo perioperatorio del trapianto di fegato.

Popolazione pediatrica (0-18 anni)

RM del cervello e spinale/RM dell'intero corpo: la massima dose raccomandata di acido gadoterico è 0,1 mmol/Kg di peso corporeo. Non deve essere usata più di una dose durante l'esame RM.

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

Angiografia: l'utilizzo di acido gadoterico per l'angiografia non è raccomandato nei bambini sotto i 18 anni di età 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.

La somministrazione intravascolare dei mezzi di contrasto deve essere eseguita, se possibile, con il paziente in posizione supina. Dopo la somministrazione, il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno mezz'ora, poiché l'esperienza mostra che la maggior parte degli effetti indesiderati si verificano entro questo tempo.

Raccomandazioni per l'uso dei flaconi da 60 e 100 ml

Il mezzo di contrasto deve essere somministrato attraverso un iniettore automatico, il cui uso è vietato nei bambini.

Il raccordo dall'iniettore al paziente (raccordo-paziente) deve essere sostituito dopo ogni singolo esame.

Qualsiasi soluzione del mezzo di contrasto rimasta nel flacone, nei raccordi di collegamento e in tutte le parti a perdere del sistema di iniezione deve essere scartata alla fine della sessione diagnostica.

Devono inoltre essere seguite le specifiche istruzioni del produttore dell'iniettore.

Popolazione pediatrica (0-18 anni)

A seconda della quantità di acido gadoterico da somministrare al bambino, è preferibile utilizzare flaconcini di acido gadoterico con siringhe monouso di un volume adeguato a tale quantità al fine di ottenere una migliore precisione del volume iniettato.

Nei neonati e negli infanti la dose richiesta deve essere somministrata a mano.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Non utilizzare per via intratecale. Fare attenzione a mantenere rigorosamente l'iniezione endovenosa: lo stravasato può causare reazioni di intolleranza locale che necessitano di trattamento locale di routine.

Devono essere prese le misure precauzionali consuete per l'esame di risonanza magnetica, quali esclusione dei pazienti con pacemaker, clips vascolari ferromagnetiche, pompe per infusione, stimolatori nervosi, impianti cocleari o sospetti corpi estranei in metallo presenti nel corpo, in particolare nell'occhio.

Ipersensibilità

- Come per gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, anche potenzialmente fatali (vedere "4.8 Effetti indesiderati"). Le reazioni di ipersensibilità possono essere di natura allergica (descritte come reazioni anafilattiche in caso di reazioni gravi) o non allergica. Possono essere immediate (meno di 60 minuti) o ritardate (fino a 7 giorni). Le reazioni anafilattiche si verificano immediatamente e possono essere letali. Non dipendono dalla dose, possono verificarsi anche dopo la somministrazione della prima dose del prodotto e spesso sono imprevedibili.
- Esiste sempre un rischio di ipersensibilità indipendentemente dalla dose iniettata.
- I pazienti che hanno già avuto una reazione nel corso di precedenti somministrazioni di un mezzo di contrasto per RM contenente gadolinio presentano un rischio maggiore di avere un'altra reazione in seguito alla successiva somministrazione dello stesso prodotto, o eventualmente di altri prodotti, e pertanto sono considerati ad alto rischio.
- L'iniezione di acido gadoterico potrebbe aggravare i sintomi di un'asma preesistente. In pazienti affetti da asma non compensata dal trattamento, la decisione di assumere acido gadoterico deve essere presa in seguito a un'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 di iniettare qualsiasi mezzo di contrasto, il paziente deve rispondere a un questionario di anamnesi riguardo alle allergie (per esempio allergia ai frutti di mare, febbre da fieno, orticaria), alla sensibilità al mezzo di contrasto e all'asma bronchiale in quanto l'incidenza riportata di reazioni avverse ai mezzi di contrasto è maggiore in quei pazienti che presentano tali condizioni, pertanto deve essere considerata una premedicazione con antistaminici 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. È 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 epinefrina e antistaminici) oltre a un tubo endotracheale e un respiratore.

Compromissione della funzionalità renale

Prima della somministrazione di acido gadoterico, 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 insufficienza renale severa acuta o cronica ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). 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 acido gadoterico il medicinale deve essere usato nei pazienti con insufficienza renale severa e nei pazienti nel periodo perioperatorio 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 rimuovere l'acido gadoterico dall'organismo. Non ci sono prove a supporto dell'uso dell'emodialisi nella prevenzione o nel 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, l'acido gadoterico deve essere utilizzato in questi pazienti, solo dopo un'attenta valutazione.

Patologie del SNC

Come con gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio sono necessarie precauzioni speciali per i pazienti con una bassa soglia di crisi. Devono essere prese misure precauzionali, ad esempio uno stretto monitoraggio. Devono essere preventivamente disponibili tutti gli equipaggiamenti e i farmaci necessari per prevenire qualsiasi convulsione che potrebbe verificarsi.

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.

Trattamenti concomitanti da prendere in considerazione

Beta-bloccanti, sostanze vasoattive, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina II: questi medicinali riducono l'efficacia dei meccanismi di compensazione cardiovascolare per i disturbi della pressione ematica: il radiologo deve essere informato prima dell'iniezione di complessi di gadolinio e deve essere tenuta a disposizione l'apparecchiatura per la 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 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 piccole quantità (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. Il medico e la madre che allatta devono decidere se continuare o sospendere l'allattamento per 24 ore dopo la somministrazione di acido gadoterico.

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 deambulanti, 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 lieve o moderata intensità. Le reazioni più frequentemente osservate sono reazioni al sito di iniezione, nausea e cefalea.

Nausea, cefalea, reazioni nel sito di iniezione, sensazione di freddo, ipotensione, sonnolenza, capogiri, sensazione di caldo, sensazione di bruciore,

eruzione, astenia, disgeusia e ipertensione sono stati gli eventi avversi correlati più frequenti, osservati non comunemente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$).

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 segno può essere un segno di avvisaglia di uno choc iniziale e portare molto raramente alla morte.

In seguito alla somministrazione di acido gadoterico sono stati segnalati 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 sezione 4.4).

Le reazioni avverse sono elencate nella tabella riportata di seguito in base alla SOC (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 sperimentazioni cliniche che hanno coinvolto 2822 pazienti, ove disponibili oppure da gruppo di studi di osservazione che hanno coinvolto 185.500 pazienti.

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza: reazione avversa
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, capogiri, sonnolenza, parestesia (inclusa sensazione di bruciore) Rara: presincope Molto raro: coma, convulsione, 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, aritmie, bradicardia
Disturbi 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	Comune: nausea, dolori addominali Raro: vomito, diarrea, ipersecrezione salivale
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: contrattura muscolare, debolezza muscolare, dolore dorsale
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: sensazione di calore, sensazione di freddo, astenia, reazioni al sito di iniezione (stravaso, dolore, fastidio, edema, infiammazione, freddezza) Raro: dolore toracico, brividi

	Molto raro: malessere, fastidio al torace, piressia, edema facciale, necrosi in sede di iniezione (in caso di stravaso), flebite superficiale
Esami diagnostici	Molto raro: saturazione di ossigeno ridotta

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate 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	Confusione
Patologie dell'occhio	Cecità transitoria, dolore oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito, dolore all'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	Intervallo PR dell'elettrocardiogramma prolungato, sideremia aumentata, bilirubinemia aumentata, ferritina sierica aumentata, test funzionalità epatica anormale

Reazioni avverse nei bambini

La sicurezza nei pazienti pediatrici è stata considerata negli studi clinici e negli studi post-marketing. Rispetto agli adulti, il profilo di sicurezza dell'acido gadoterico non ha mostrato alcuna specificità nei bambini. La maggior parte delle reazioni consiste in 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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

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

5 - PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA: Mezzo di contrasto paramagnetico per imaging in Risonanza Magnetica.

CODICE ATC: V08CA02

L'acido gadoterico possiede proprietà paramagnetiche che incrementano l'aumento del contrasto durante l'esecuzione della Risonanza Magnetica. Esso non possiede specifiche proprietà farmacodinamiche ed è estremamente inerte da un punto di vista biologico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, Gd-DOTA si distribuisce nei fluidi corporei extracellulari. Non si lega all'albumina plasmatica.

Nei pazienti con funzione renale normale, l'emivita plasmatica è di circa 90 minuti. Dotarem viene eliminato attraverso la filtrazione glomerulare in forma immodificata.

La clearance plasmatica è rallentata in caso di insufficienza renale.

L'escrezione del Gd-DOTA nel latte materno è scarsa ed il passaggio attraverso la placenta è lento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non hanno evidenziato particolare pericolo riguardo la tossicità riproduttiva.

La tossicità acuta del Dotarem somministrato per via endovenosa è stata studiata nel topo e nel ratto. I risultati mostrano l'assenza di effetti o loro manifestazioni (convulsioni, transitori disturbi respiratori) a dosi di gran lunga più elevate di quelle di normale impiego clinico.

La somministrazione di Gd-DOTA a dosi giornaliere fino a 15 volte quelle di impiego clinico per un periodo di 28 giorni ha determinato solamente la comparsa di fenomeni reversibili di vacuolizzazione a carico delle cellule dei tubuli prossimali del rene.

Dotarem non è tossico per le femmine gravide, non è embriotossico né teratogeno per i feti. Dotarem non ha mostrato effetti citotossici o mutageni nei test *in vitro* ed *in vivo*.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una modesta escrezione di acido gadoterico nel latte materno.

6 - INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Meglumina,
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare al riparo dalla luce.

Le siringhe non devono essere congelate

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Flacone di vetro di tipo II chiuso con tappo in gomma sintetica.
- Siringa di vetro di tipo I con chiusure elastomeriche prive di lattice.
- 1 flacone da 5 ml
- 1 flacone da 10 ml
- 1 flacone da 15 ml
- 1 flacone da 20 ml
- 1 flacone da 60 ml
- 1 flacone da 100 ml
- 1 siringa pre-riempita da 10 ml
- 1 siringa pre-riempita da 15 ml
- 1 siringa pre-riempita da 20 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione i farmaci iniettabili devono essere controllati per escludere la presenza di particelle in sospensione o di altre alterazioni dell'aspetto normale che possano rendere il prodotto non idoneo all'utilizzazione.

Le iniezioni devono essere eseguite nel rigoroso rispetto delle norme igieniche.

Flacone - Preparare una siringa ed un ago. Sollevare il disco di plastica. Perforare con l'ago dopo aver pulito il tappo con un tampone imbevuto d'alcool. Prelevare la quantità di prodotto necessaria per l'esecuzione dell'esame ed iniettarlo per via endovenosa.

I flaconi da 60 e 100 ml sono destinati all'uso con iniettori automatici.

Oltre alle norme igieniche generali, sono richieste misure aggiuntive in caso di utilizzo con iniettori automatici; in particolare il mezzo di contrasto deve essere prelevato solamente usando un sistema chiuso. I flaconi devono essere perforati con l'ago una sola volta.

Alla fine della sessione diagnostica la quantità di prodotto rimasta nel flacone, nei raccordi di collegamento e in tutte le parti a perdere del sistema di iniezione (flacone-iniettore) deve essere scartata.

Siringa - Fissare lo stantuffo nel cilindro della siringa e iniettare per via endovenosa la quantità di prodotto necessaria per l'esame.

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati dal medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge.

L'etichetta adesiva di tracciabilità su siringhe e flaconi 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 utilizza documentazione elettronica, il nome del prodotto, il numero di lotto e la dose devono essere inseriti nella documentazione elettronica del paziente.

7 - TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GUERBET
BP 57400
F-95943 Roissy CdG Cedex
FRANCE

Rappresentante in Italia:

GUERBET S.p.A.
Via Albricci, 9 - 20122 MILANO - ITALIA

8 - NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 029724109: 5 ml di soluzione iniettabile per uso endovenoso contenuta in flacone da 10 ml

AIC n. 029724022: 10 ml di soluzione iniettabile per uso endovenoso contenuta in flacone da 10 ml

AIC n. 029724034: 15 ml di soluzione iniettabile per uso endovenoso contenuta in flacone da 20 ml

AIC n. 029724046: 20 ml di soluzione iniettabile per uso endovenoso contenuta in flacone da 20 ml

AIC n. 029724073: 60 ml di soluzione iniettabile per uso endovenoso contenuta in flacone da 60 ml

AIC n. 029724085: 100 ml di soluzione iniettabile per uso endovenoso contenuta in flacone da 125 ml o in flacone da 100ml

1 scatola contenente una siringa pre-riempita da 10 ml AIC n. 029724123

1 scatola contenente una siringa pre-riempita da 15 ml AIC n. 029724059

1 scatola contenente una siringa pre-riempita da 20 ml AIC n. 029724061

9 - DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

24.04.1996/Dicembre 2007

10 - DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 - DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DOTAREM 0,0025 mmol/ml, soluzione iniettabile per uso intra-articolare.

2 - COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo:

Acido gadoterico [complesso di gadolinio dell'acido 1, 4, 7, 10 tetra-azaciclododecano N, N', N'', N''' tetra-acetico (DOTA)] 1,397 mg/1 ml corrispondente ad una concentrazione dell'agente di contrasto pari a 0,0025 mmol/ml.

I componenti che consentono la formazione del principio attivo sono:

DOTA	1,012 mg
Ossido di gadolinio	0,453 mg

Una siringa preriempita contiene:

Acido gadoterico [complesso di gadolinio dell'acido 1, 4, 7, 10 tetra-azaciclododecano N, N', N'', N''' tetra-acetico (DOTA)] 27,932 mg/20 ml corrispondente ad una concentrazione dell'agente di contrasto pari a 0,0025 mmol/ml.

I componenti che consentono la formazione del principio attivo sono:

DOTA	20,246 mg
Ossido di gadolinio	9,062 mg

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

Osmolalità:	da 250 a 320 mOsm.Kg ⁻¹
pH:	da 5,0 a 9,0

3 - FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso intra-articolare.

4 - INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrografia tramite Risonanza Magnetica.

Dotarem deve essere usato soltanto quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non ottenibili con la risonanza magnetica (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.

Il dosaggio raccomandato dipende dalla zona da esaminare e dalle dimensioni dell'articolazione:

Articolazione	Volume raccomandato
Spalla	5-25 ml
Anca	5-25 ml
Gomito	4-10 ml
Ginocchio	20-40 ml
Polso	3-9 ml
Caviglia	4-19 ml

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di DOTAREM 0,0025 mmol/mL nei bambini di età inferiore ai 18 anni non è ancora stata stabilita. I dati attualmente disponibili sono riportati al paragrafo 4.8 ma non è possibile stabilire una raccomandazione riguardo alla posologia.

Modo di somministrazione

Il prodotto deve essere somministrato mediante iniezione intra-articolare in condizioni **rigorosamente** asettiche, talvolta dopo aver iniettato una piccola quantità di mezzo di contrasto iodato al fine di visualizzare la cavità intra-articolare.

Il contrasto migliore si ottiene entro 45 minuti circa dall'iniezione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'acido gadoterico, alla meglumina o a qualsiasi prodotto contenente gadolinio o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Controindicazioni legate alla Risonanza Magnetica: pazienti portatori di pace-maker, pazienti portatori di clip vascolari, pompe per infusione,

stimolatori nervosi, impianti cocleari o sospetti corpi estranei in metallo presenti nel corpo, in particolare nell'occhio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

_DOTAREM 0,0025 mmol/mL deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intra-articolare. Prendere le dovute precauzioni onde evitare di iniettare inavvertitamente il prodotto per via extra-articolare.

DOTAREM 0,0025 mmol/mL non deve essere somministrato mediante iniezione subaracnoidea (o epidurale).

Evitare di iniettare DOTAREM 0,0025 mmol/mL per via intra-articolare nelle articolazioni infette.

Esiste sempre un rischio di ipersensibilità indipendente dalla dose iniettata.

Come per gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, anche potenzialmente fatali (vedere il paragrafo 4.8). Le reazioni di ipersensibilità possono essere di natura allergica (descritte come reazioni anafilattiche in caso di reazioni gravi) o non allergica. Possono essere immediate (meno di 60 minuti) o ritardate (fino a 7 giorni). Le reazioni anafilattiche si verificano immediatamente e possono essere letali. Non dipendono dalla dose, possono verificarsi anche dopo la somministrazione della prima dose del prodotto e spesso sono imprevedibili.

Al fine di consentire l'assunzione di contromisure d'emergenza immediate, è necessario tenere a portata di mano i farmaci appropriati (come epinefrina e antistaminici) oltre a un tubo endotracheale e un respiratore.

I pazienti che hanno già avuto una reazione nel corso di precedenti somministrazioni di un mezzo di contrasto per RM contenente gadolinio presentano un rischio maggiore di avere un'altra reazione in seguito alla successiva somministrazione dello stesso prodotto, o eventualmente di altri prodotti, e pertanto sono considerati ad alto rischio.

L'iniezione di DOTAREM 0,0025 mmol/mL può aggravare i sintomi di un'asma preesistente. In pazienti affetti da asma non compensata dal trattamento, la decisione di assumere DOTAREM 0,0025 mmol/mL deve essere presa in seguito a un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Prima di iniettare qualsiasi mezzo di contrasto, il paziente deve rispondere a un questionario di anamnesi riguardo alle allergie (per esempio allergia ai frutti di mare, febbre da fieno, orticaria), alla sensibilità al mezzo di contrasto e all'asma bronchiale in quanto l'incidenza riportata di reazioni avverse ai mezzi di contrasto è maggiore in quei pazienti che presentano tali condizioni, pertanto deve essere considerata una premedicazione con antistaminici e/o glucocorticoidi.

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.

In assenza di studi specifici, DOTAREM 0,0025 mmol/mL non deve essere mescolato con altre sostanze.

I mezzi di contrasto iodati non devono essere somministrati simultaneamente con Dotarem 0,0025 mmol/ml, poiché l'efficacia di DOTAREM 0,0025 mmol/mL potrebbe essere ridotta.

Trattamenti concomitanti da prendere in considerazione

Beta-bloccanti, sostanze vasoattive, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti del recettore dell'angiotensina II: questi medicinali riducono l'efficacia dei meccanismi di compensazione cardiovascolare per i disturbi della pressione ematica: il radiologo deve essere informato prima dell'iniezione di complessi di gadolinio e deve essere tenuta a disposizione l'apparecchiatura per la rianimazione.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso dell'acido gadoterico nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non hanno dimostrato effetti dannosi diretti o indiretti in animali a cui sono state somministrate per via endovenosa alte dosi di acido gadoterico in relazione alla tossicità.

DOTAREM 0,0025 mmol/mL non deve essere utilizzato nel corso della gravidanza a meno che non lo richiedano le condizioni cliniche della donna.

Allattamento

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio vengono escreti nel latte materno in quantità molto piccole. Alle dosi cliniche, viste le quantità ridotte escrete nel latte e lo scarso assorbimento da parte dell'intestino non sono previsti effetti sul lattante.

Poiché la dose di acido gadoterico iniettato nel caso di un esame artrografico è molto bassa e, la somministrazione è locale (intra-articolare), non è necessario interrompere l'allattamento al seno in seguito a esame effettuato con DOTAREM 0,0025 mmol/mL.

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.

Non sono previsti effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, il versamento nelle articolazioni potrebbe deteriorare la capacità di guidare a causa di una ridotta mobilità delle articolazioni stesse.

4.8 Effetti indesiderati

In generale le reazioni avverse correlate all'uso di DOTAREM 0,0025 mmol/mL sono da lievi a moderate e di natura transitoria.

Le reazioni avverse più comunemente riportate nel corso della somministrazione di DOTAREM 0,0025 mmol/mL fin dalla commercializzazione sono lieve dolore o fastidio locale nell'articolazione esaminata e reazioni di ipersensibilità. E' possibile, seppur in casi molto rari la comparsa di reazioni allergiche e anafilattoidi.

Gli effetti osservati più comunemente nel corso delle reazioni di ipersensibilità sono rash cutanei, che possono essere localizzati, estesi o generalizzati.

Tali reazioni sono solitamente immediate (nel corso dell'iniezione o nell'ora successiva all'inizio dell'iniezione) o talvolta ritardate (da un'ora a vari giorni dopo l'iniezione) e quindi assumere la forma di reazioni avverse cutanee.

Le reazioni immediate comprendono uno o più effetti successivi o concomitanti, di solito comprendono reazioni cutanee, disturbi respiratori e/o cardiovascolari, che possono costituire i primi segni di shock, che può essere raramente fatale.

Le reazioni avverse sono presentate nella seguente tabella in base alla classificazione degli organi sistemici e alla frequenza secondo le seguenti categorie:

molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (da $\geq 1/100$ a $1 < 1/10$), non comuni (da $\geq 1/1000$ a $1 < 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le frequenze presentate sono tratte dai dati risultanti da uno studio osservazionale condotto su 463 pazienti.

Classificazioni per sistemi ed organi	Frequenza: reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: ipersensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune: artralgia

Reazioni avverse nei bambini

La natura prevista delle reazioni avverse correlate a DOTAREM 0,0025 mmol/mL è identica a quella riportata per gli adulti. La frequenza di tali reazioni non può essere stimata sulla base dei dati disponibili.

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

A tutt'oggi non sono stati osservati né riportati nella pratica clinica con DOTAREM 0,0025 mmol/mL segni di intossicazione secondari a un sovradosaggio.

Sulla base dei risultati degli studi sulla tossicità condotti con le soluzioni di acido gadoterico in concentrazioni più elevate, un rischio di intossicazione acuta è estremamente improbabile in seguito all'uso di DOTAREM 0,0025 mmol/mL per iniezione intra-articolare.

5 - PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Mezzo di contrasto per Risonanza Magnetica, mezzi di contrasto paramagnetici, codice ATC: VO8CA02

L'acido gadoterico possiede proprietà paramagnetiche che incrementano l'aumento del contrasto durante l'esecuzione della Risonanza Magnetica. Esso non possiede specifiche proprietà farmacodinamiche ed è estremamente inerte da un punto di vista biologico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per via endovenosa, Gd-DOTA si distribuisce soprattutto nei fluidi corporei extracellulari. Non si lega all'albumina plasmatica.

Nei pazienti con funzione renale normale, l'emivita plasmatica è di circa 90 minuti. Viene eliminato attraverso la filtrazione glomerulare in forma immodificata. La clearance plasmatica è rallentata nei soggetti con insufficienza renale.

L'escrezione dell'acido gadoterico nel latte materno è scarsa ed il passaggio attraverso la placenta è lento.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità acuta condotti nel topo e nel ratto dopo somministrazione endovenosa di acido gadoterico hanno mostrato effetti (convulsioni, transitori disturbi respiratori) a dosi di gran lunga più elevate di quelle di normale impiego clinico.

La somministrazione di acido gadoterico a dosi giornaliere fino a 15 volte quelle di impiego clinico per un periodo di 28 giorni non ha determinato effetti degni di nota fatta eccezione per la comparsa di fenomeni reversibili di vacuolizzazione a carico delle cellule dei tubuli prossimali del rene.

Non sono stati evidenziati effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio.

Non sono stati evidenziati effetti mutageni sui sistemi reattivi utilizzati.

Lo studio sulla tollerabilità locale dell'acido gadoterico somministrato per via intra-articolare nel cane ha dimostrato l'assenza di effetti sull'osso, sulla cartilagine e sulla composizione del liquido sinoviale.

6 - INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Meglumina
Cloruro di sodio
Acido cloridrico
Idrossido di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In mancanza di studi di incompatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

6.5 Natura e capacità del contenitore

Siringa pre-riempita da 20 ml, in vetro tipo I

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Fissare lo stantuffo nel cilindro della siringa e iniettare per via intra-articolare la quantità di prodotto necessaria per l'esame.

7 - TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GUERBET
BP 57400
F-95943 Roissy CdG Cedex - FRANCIA

Rappresentante in Italia:

GUERBET S.p.A.
Via Albricci, 9 - 20122 MILANO - ITALIA

8 - NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOTAREM 0,0025 mmol/ml, soluzione iniettabile per uso intra-articolare: AIC n. 029724097

**9 - DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

05.10.2006/Dicembre 2007

10 - DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2018

Agenzia Italiana del Farmaco