

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Dotarem 0,5 mmol/mL solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por 100 mL de solución:

Ácido gadotérico* 27,932 g

equivalente a: DOTA 20,246 g

equivalente 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 consultar 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.

Exploración mediante resonancia magnética para:

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

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

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

Dotarem solamente debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG o tasa de filtración glomerular <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 el uso de Dotarem, la dosis no debe exceder 0,1 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la 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 7 días.

Población pediátrica

Neonatos de hasta 4 semanas y lactantes de hasta 1 año de edad

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 y a una dosis no superior a 0,1 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la 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 7 días.

Dotarem no se recomienda para angiografías en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se dispone de datos suficientes sobre su eficacia y seguridad en esa indicación.

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).

Forma de administración

El producto debe administrarse por inyección intravenosa estricta.

4.3 Contraindicaciones

Antecedentes de hipersensibilidad al ácido gadotérico o a medios de contraste con gadolinio, a la meglumina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para ser administrado solamente por vía intravenosa.

El ácido gadotérico no se debe inyectar por vía subaracnoidea (o epidural).

Cualquiera que sea la dosis, el riesgo de hipersensibilidad existe.

4.4.1 Advertencias

Todos los medios de contraste para RM pueden provocar reacciones de hipersensibilidad más o menos intensas y hasta potencialmente mortales. Estas reacciones de hipersensibilidad son 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. Existe un riesgo de hipersensibilidad independientemente de la dosis inyectada.

El riesgo de reacción grave obliga a tener acceso inmediato a los medios necesarios para la reanimación de urgencia.

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 graves en los pacientes tratados con betabloqueantes, especialmente si son asmáticos. Estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento habitual de las reacciones de hipersensibilidad con betaestimulantes.

4.4.2 Precauciones de empleo

4.4.2.1. Hipersensibilidad a los medios de contraste para RM

Antes de la exploración:

- Identificar a los sujetos de riesgo mediante una anamnesis detallada.
- Se han indicado los corticosteroides y antihistamínicos H1 como premedicación en los pacientes con mayor riesgo de intolerancia (con intolerancia conocida a un medio de contraste). Sin embargo, dicha premedicación no evita el desencadenamiento de un shock anafiláctico grave o mortal.

Mientras dure la exploración, hay que asegurarse de que se dispone de:

- vigilancia médica;
- mantenimiento de una vía de acceso venoso.

Después de la exploración:

- Tras la administración de un medio de contraste, el paciente permanecerá en observación durante al menos 30 minutos, puesto que la mayoría de los acontecimientos adversos graves aparecen en dicho intervalo.
- Se advertirá al paciente de la posibilidad de reacciones retardadas (hasta 7 días) (ver sección 4.8).

4.4.2.2 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) asociados a la utilización de algunos medios de contraste de gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG o tasa de filtración glomerular < 30 mL/min/1,73 m²). Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo especial ya que la incidencia de un fallo renal agudo es elevada 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 perioperatorio 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 hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FNS en pacientes que no están sometidos a hemodiálisis.

4.4.2.3 Recién nacidos y lactantes

Debido a la inmadurez de la función renal de los neonatos de hasta 4 semanas y los lactantes de hasta 1 año de edad, el ácido gadotérico solamente debe utilizarse en estos pacientes tras una valoración cuidadosa.

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

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.

4.4.2.4 Personas de edad avanzada

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.

4.4.2.5 Trastornos del sistema nervioso central

En los pacientes con antecedentes de crisis convulsivas, se incrementa el riesgo de aparición de estos síntomas.

Asociaciones que deben tenerse en cuenta

Betabloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina: estos medicamentos reducen la eficacia de los mecanismos compensatorios cardiovasculares de los trastornos tensionales; se informará al médico antes de la inyección del complejo de gadolinio y se dispondrá de medios de reanimación.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6 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 capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

En los ensayos clínicos realizados en 1.941 pacientes, se han notificado reacciones adversas en cerca del 3,6% de los pacientes después de la administración de ácido gadotérico. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron dolor y sensación de calor o frío en el lugar de la inyección, así como náuseas.

Las reacciones adversas después de la administración de ácido gadotérico son generalmente de intensidad leve a moderada y de naturaleza transitoria.

En los ensayos clínicos, se observaron con mayor frecuencia cefaleas y parestesias ($> 1/10$) y con menor frecuencia náuseas, vómitos y reacciones cutáneas, como sarpullidos y pruritos ($> 1/100$ a $< 1/10$).

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 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).

En la tabla siguiente se indican las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y ordenadas por categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/1000$ a $< 1/10000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los datos presentados se han obtenido de un estudio observacional en el que participaron 82.103 pacientes.

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente: hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	Muy rara: agitación, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente: parestesias, cefaleas Rara: disgeusia Muy rara: coma, convulsiones, síncope, presíncope, sensación de vértigo, parosmia, temblor
Trastornos oculares	Muy rara: conjuntivitis, hiperemia ocular, visión borrosa, aumento de la secreción lacrimal, edema palpebral
Trastornos cardíacos	Muy rara: paro cardíaco, bradicardia, taquicardia, arritmias, palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy rara: hipotensión, hipertensión, vasodilatación, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy rara: paro respiratorio, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema faríngeo, disnea, congestión nasal, estornudos, tos, sequedad de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuente: náuseas, vómitos Muy rara: diarrea, dolor abdominal, hipersecreción salival
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo	Frecuente: prurito, eritema, sarpullido Rara: urticaria, hiperhidrosis Muy rara: eczema, edema de Quincke (angioedema) Frecuencia no conocida: fibrosis nefrogénica sistémica
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos	Muy rara: contracciones musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Frecuente: sensación de calor, sensación de frío, dolor en el lugar de la inyección Muy rara: malestar general, dolor torácico, malestar torácico, fiebre, escalofríos, edema facial, fatiga, molestias en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, edema en el punto de la inyección, extravasación en el punto de la inyección, inflamación en el punto de la inyección en caso de extravasación, necrosis en el punto de la inyección en caso de extravasación, flebitis superficial
Investigaciones	Muy rara: disminución de la saturación de oxígeno

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado con otros agentes de contraste administrados por vía intravenosa para la RM. Entonces es posible que se produzcan también durante el tratamiento con Dotarem:

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
Investigaciones	Extensión electrocardiograma PR, hierro sérico aumentado, bilirrubina aumentada, ferritina sérica aumentada, pruebas anormales de la función hepática

Reacciones adversas en los niños

Los acontecimientos adversos relacionados con ácido gadotérico son raros en los niños. La previsibilidad de estos acontecimientos es idéntica a la notificada en adultos. Cuando se producen estos acontecimientos, son menos intensos en los niños que en los adultos.

4.9 Sobredosis

No se han reportado casos de sobredosis.

En dosis muy altas, la pérdida de líquidos y electrolitos deben ser compensados por una adecuada rehidratación. La función renal deben ser monitoreados por lo menos tres días.

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: V 08 CA 02.

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 y no atraviesa la barrera hematoencefálica íntegra.

En pacientes con función renal normal, la semivida 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 con la leche y atraviesa lentamente la barrera placentaria.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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 la rata y el ratón. 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 la rata ni en el conejo

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 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de vidrio de tipo II de 5, 10, 15 y 20 mL, cerrados con un tapón elastomérico.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de 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 debería registrarse la dosis utilizada.

Preparar una jeringa con aguja. Retirar el disco de plástico. Perforar la goma del tapón con la aguja después de limpiar aquél con una torunda empapada en alcohol. Tomar 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. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GUERBET

BP 57400

95943 ROISSY CDG CEDEX - FRANCIA

8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

8 de marzo de 2013.

218710