

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dotarem 0,5 mmol/ml soluție injectabilă multidoză

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție injectabilă conține acid gadoteric 279,32 mg (sub formă de sare megluminică), echivalent cu 0,5 mmol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă multidoză
Lichid limpede, incolor până la galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.

Populația adultă și pediatrică (0-18ani)

Intensificarea contrastului în Imagistica prin Rezonanța Magnetică (IRM) pentru o mai bună vizualizare/delimitare:

- a leziunilor cerebrale, măduvei spinării și a țesuturilor adiacente,
- a leziunilor ficatului, rinichilor, pancreasului, pelvisului, plămânilor, inimii, sânilor și sistemului musculoscheletic.

Populația adultă

Intensificarea contrastului în Imagistica prin Rezonanță Magnetică pentru o mai bună vizualizare / delimitare:

a leziunilor sau stenozei arterelor non-coronariene (Angiografia RM).

4.2 Doze și mod de administrare

- Doze

Adulți

IRM la nivel cerebral și al măduvei spinării:

În examinările neurologice, doza poate varia de la 0,1 la 0,3 mmol/kg, corespunzător unui interval de dozare cuprins între 0,2-0,6 ml/kg. După administrarea a 0,1 mmol/kg pacienților cu tumori cerebrale, o doză suplimentară de 0,2 mmol/kg poate îmbunătăți descrierea caracteristicilor tumorii și ușura luarea deciziei terapeutice.

IRM la nivelul întregului corp și angiografie:

Doza recomandată pentru injecție intravenoasă este 0,1 mmol/kg (adică 0,2 ml/kg) pentru a asigura un contrast adecvat pentru diagnostic.

Angiografie: în situații excepționale (de exemplu eșecul de a obține imagini concludente ale unui teritoriu vascular întins), poate fi justificată administrarea consecutivă a unei a doua injecții de 0,1 mmol/kg, echivalent cu 0,2 ml/kg. Cu toate acestea, dacă înainte de a începe angiografia este anticipată utilizarea a 2 doze consecutive de Dotarem, poate fi eficace utilizarea a 0,05 mmol/kg echivalent cu 0,1 ml/kg pentru fiecare doză, în funcție de echipamentul de scanare disponibil.

Populații speciale

Insuficiență renală

Doza pentru adulți se administrează la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (RFG \geq 30 ml/min/1,73m²).

Dotarem trebuie utilizat la pacienții cu disfuncție renală severă (RFG < 30 ml/min/1,73m²) și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a transplantului hepatic numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu și dacă informațiile de diagnosticare sunt esențiale și indisponibile prin examen RMN fără agent de contrast (vezi pct. 4.4). Dacă utilizarea Dotarem este necesară, doza nu trebuie să depășească 0,1 mmol/kg greutate corporală. Nu trebuie să se utilizeze mai mult de o doză la o scanare. Din cauza lipsei de informații privind administrarea repetată, injecțiile cu Dotarem nu trebuie repetate decât la un interval între injecții de cel puțin 7 zile.

Vârstnici (65 de ani și peste)

Nu se consideră necesară ajustarea dozei. Trebuie să se dea dovadă de precauție la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiența hepatică

Se administrează doza pentru adulți la acești pacienți. Se recomandă prudență, în special în perioada perioperatorie transplantului hepatic (vezi mai sus Insuficiența renală).

Populația pediatrică (0-18 ani)

IRM cerebrală și a coloanei vertebrale/IRM a întregului corp: doza recomandată și maximă de acid gadoteric este de 0,1 mmol/kg de greutate corporală. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză în timpul unei scanări.

Din cauza funcției renale imature a nou-născuților până la vârsta de 4 săptămâni și a sugarilor până la vârsta de 1 an, Dotarem trebuie utilizat la acești pacienți doar după ce s-a analizat cazul cu atenție, doza nedepășind 0,1 mmol/kg de greutate corporală. Nu trebuie utilizată mai mult de o doză în timpul unei scanări. Din cauza lipsei de informații cu privire la administrarea repetată, injecțiile cu Dotarem nu trebuie repetate decât dacă intervalul dintre injecții este de cel puțin 7 zile.

Angiografie: Dotarem nu este recomandat pentru angiografie la copii sub 18 ani din cauza datelor insuficiente cu privire la eficacitatea acestuia și siguranța acestei indicații.

Mod de administrare

Medicamentul este indicat numai pentru administrarea intravenoasă.

Viteza de perfuzare: 3-5 ml/min (în proceduri angiografice poate fi utilizată o viteză de perfuzare mai mare, până la 120 ml/min, adică 2 ml/secundă).

Contrast optim: până la 45 de minute după injecție.

Secvența optimă de contrast: secvențe de scanare mediate TI-ponderate.

Administrarea intravasculară a mediului de contrast trebuie, dacă este posibil, să fie efectuată cu pacientul în decubit dorsal. După administrare, pacientul trebuie supravegheat pentru cel puțin 30 de minute, deoarece experiența a demonstrat că majoritatea reacțiilor adverse apar în acest interval de timp.

Se punționează dopul de cauciuc numai o dată, cu un dispozitiv de extragere adecvat. În general, echipamentul trebuie să conțină următoarele : trocar, filtru steril de aer, seringă Luer și un dop cu sigiliu de protecție.

Poate fi administrat manual cu o seringă de unică utilizare (sterilă) în cazul unui protocol de administrare unică sau pentru a administra un al doilea bolus de contrast dacă este necesar.

Un sistem de administrare automat poate fi utilizat pentru un singur pacient pentru a realiza administrări repetate.

La sfârșitul sesiunii de examinare, cantitatea de lichid rămasă în flacon și în dispozitiv trebuie aruncată în maximum 24 de ore după punționarea dopului de cauciuc. Instrucțiunile producătorului pentru dispozitivul utilizat trebuie respectate cu atenție.

Soluția injectabilă trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Trebuie utilizate numai soluțiile limpezi, fără particule.

Populația pediatrică (0-18 ani)

În funcție de cantitatea de acid gadoteric de administrat copilului, se recomandă utilizarea flacoanelor de acid gadoteric cu o seringă de unică folosință cu un volum adaptat acestei cantități pentru a avea o precizie mai mare a volumului injectat.

În cazul nou-născuților și al sugarilor, doza necesară trebuie să fie administrată manual.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la acid gadoteric, la meglumină sau la oricare medicament care conține gadoliniu sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Dotarem nu trebuie administrat prin injecție intratecală. Trebuie avută grijă ca administrarea să fie strict intravenoasă: extravazarea poate duce la reacții de intoleranță, care necesită măsurile locale obișnuite de îngrijire.

Trebuie luate măsurile de precauție uzuale pentru examinarea IRM, cum sunt excluderea pacienților cu pacemaker, pense vasculare feromagnetice, pompe de perfuzie, stimulator nervos, implanturi cohleare sau corpi străini metalici suspecți, în special la nivelul ochiului.

Hipersensibilitate

Similar altor medii de contrast conținând gadoliniu, pot să apară reacții de hipersensibilitate, inclusiv care pun în pericol viața (vezi pct. 4.8). Reacțiile de hipersensibilitate pot fi reacții alergice (cum ar fi șocul anafilactic) sau non-alergice. Ele pot apărea imediat (în mai puțin de 60 de minute) sau întârziate (până la 7 zile). Reacțiile anafilactice apar imediat și pot fi fatale. Acestea sunt independente de doză, pot apărea chiar și după prima administrare și sunt, de obicei, neașteptate.

Există întotdeauna riscul de hipersensibilitate, independent de doza injectată.

Pacienții care au avut reacții anterioare la administrarea de medii de contrast care conțin gadolinium prezintă un risc crescut de a avea o reacție severă la același produs sau posibil și la altele și de aceea prezintă risc crescut.

Injecția de acid gadoteric poate agrava simptomele unui astm preexistent. La pacienții cu astm necontrolat prin tratament, decizia de a administra acid gadoteric trebuie luată după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu.

După cum este cunoscut din utilizarea de contrast iodate, reacțiile de hipersensibilitate pot fi agravate la pacienții cărora li se administrează blocante beta-adrenergice și în special, la pacienții cu astm bronșic. Acești pacienți pot să nu răspundă la tratamentul standard cu beta-agoniști al reacțiilor de hipersensibilitate.

Trebuie efectuată o anamneză completă în legătură cu antecedentele alergice (de exemplu febra fânului, urticarie, astm bronșic), sensibilitate la mediile de contrast și prezența astmului bronșic, deoarece incidența reacțiilor adverse la mediile de contrast raportate este mai mare la pacienții cu aceste afecțiuni și premedicația cu antihistaminice și/sau glucocorticoizi trebuie luată în considerare.

În timpul examinării, este necesară supravegherea pacientului de către un medic. Dacă apar reacții de hipersensibilitate, administrarea mediului de contrast trebuie imediat întreruptă și dacă este necesar, instituit tratament specific. Pe toată durata examinării trebuie menținută o cale de acces venos. Pentru a permite luarea măsurilor de urgență, trebuie să fie imediat disponibile medicamente adecvate (de exemplu epinefrină și antihistaminice), un tub endotraheal și un aparat de ventilație asistată.

Insuficiență renală

Înainte de administrarea de acid gadoteric, se recomandă screeningul tuturor pacienților pentru depistarea disfuncției renale, prin analize de laborator.

S-au raportat cazuri de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) asociate cu utilizarea anumitor agenți de contrast cu conținut de gadoliniu la pacienții cu disfuncție renală severă acută sau cronică (RFG < 30 ml/min/1,73m²). Pacienții supuși unui transplant hepatic sunt expuși unui risc deosebit, întrucât incidența insuficienței renale acute este mare la acest grup. Întrucât există posibilitatea apariției FSN la utilizarea Dotarem, acesta trebuie utilizat la pacienții cu disfuncție renală severă și la pacienții aflați în perioada perioperatorie a unui transplant hepatic numai după o analiză atentă a raportului risc/beneficiu și dacă informațiile de diagnosticare sunt esențiale și indisponibile prin examenul RMN fără agent de contrast.

Hemodializa efectuată la scurt timp după administrarea acidului gadoteric poate fi utilă în eliminarea acidului gadoteric din organism. Nu există dovezi care să susțină inițierea hemodializei în scopul prevenirii sau tratării FSN la pacienții care nu urmează deja tratament prin hemodializă.

Vârstnici

Întrucât clearance-ul renal al acidului gadoteric poate fi afectat la persoanele vârstnice, este deosebit de important screeningul pacienților cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru depistarea disfuncției renale.

Populația pediatrică

Nou-născuți și sugari

Din cauza funcției renale imature a nou-născuților până la vârsta de 4 săptămâni și a sugarilor până la vârsta de 1 an, acidul gadoteric trebuie utilizat la acești pacienți doar după ce s-a analizat cazul cu atenție.

Tulburări cardiovasculare

Deoarece datele obținute până în prezent sunt limitate, la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare severe, Dotarem trebuie administrat numai după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu.

Afecțiuni SNC

Similar altor substanțe de contrast conținând gadoliniu, sunt necesare precauții speciale la pacienții cu prag convulsivant redus. Trebuie luate măsuri de precauție, inclusiv monitorizare atentă. Trebuie asigurat întreg echipamentul și medicamentele necesare pentru a contracara orice convulsie care poate să apară.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost observate interacțiuni cu alte medicamente. Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Tratamente concomitente care trebuie luate în considerare

Betablocante, substanțe vasoactive, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II: aceste medicamente scad eficacitatea mecanismului de compensare cardiovasculară în tulburările de tensiune arterială; radiologii trebuie să fie informați înainte de injectarea de complecși gadolinici și trebuie să aibă la îndemână echipament de resuscitare.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Nu sunt date disponibile despre utilizarea acidului gadoteric la femeile gravide. Studiile efectuate până în prezent la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare cu privire la toxicitatea reproductivă (a se

vedea pct. 5.3). Dotarem nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului starea clinică a femeii necesită utilizarea acidului gadoteric.

Alăptarea

Agentii de contrast cu conținut de gadoliniu se excretă în laptele matern, în cantități foarte reduse (vezi pct. 5.3). La dozele clinice, nu se anticipează efecte asupra sugarului, datorită cantității mici excretate în lapte și absorbției slabe la nivelul intestinului. Continuarea sau întreruperea alăptării pe o perioadă de 24 de ore după administrarea acidului gadoteric trebuie să se facă la discreția medicului și a mamei care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții din ambulatoriu care conduc vehicule și folosesc utilaje trebuie să aibă în vedere posibilitatea apariției senzației de greață.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse asociate acidului gadoteric sunt în general ușoare până la moderate în intensitate și tranzitorii. Cele mai frecvente reacții adverse întâlnite sunt reacții la locul injectării, greață și cefalee.

În timpul studiilor clinice, reacțiile adverse cele mai des întâlnite au avut o frecvență "mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)" și au fost raportate: greață, cefalee, durere la locul de injectare, răceală la locul de injectare, senzație de frig, hipotensiune, somnolență, amețeli, senzație de fierbinte, senzație de arsură, rash, astenie, disgeuzie și hipertensiune.

După punerea pe piață cele mai frecvent raportate reacții adverse după administrarea de acid gadoteric au fost greața, voma, pruritul și reacțiile de hipersensibilitate.

Dintre reacțiile de hipersensibilitate, cele mai frecvente au fost reacțiile cutanate, care pot fi localizate, extinse sau generalizate.

Aceste reacții pot apărea imediat (în timpul injectării sau la oră de la începerea injectării) sau, uneori, cu întârziere (o oră sau câteva zile de la injectare), cu manifestări cutanate în acest caz.

Reacțiile imediate includ unul sau mai multe efecte, care apar simultan sau în cascadă, care sunt de cele mai multe ori reacții cutanate, respiratorii, gastro-intestinale, articulare și/sau cardiovasculare.

Fiecare semn poate fi un semn de debut al șocului și foarte rar duce la deces.

S-au raportat cazuri izolate de fibroză sistemică nefrogenă (FSN) la acidul gadoteric, majoritatea acestora la pacienți cărora li s-au administrat în asociere alți agenți de contrast cu conținut de gadoliniu (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse sunt enumerate în tabelul de mai jos pe criterii de clasificare sistem organ și de frecvență, conform următoarei convenții: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$) rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile). Datele prezentate sunt din studiile clinice, care au inclus 2822 pacienți, atunci când au fost disponibile, sau din studii observaționale care au inclus mai mult de 185500 pacienți.

Clasificarea pe aparate și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Foarte rare	Reacții anafilactice și anafilactoidice
Tulburări psihice	Rare	Anxietate
	Foarte rare	Agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	cefalee, disgeuzie, amețeli,

		somnolență, paretezii (inclusiv senzație de arsură)
	Rare	Presincopă
	Foarte rare	Comă, convulsii, sincopă, tremor, parosmie
Tulburări oculare	Rare	Edem palpebral
	Foarte rare	Conjunctivită, hiperemie oculară, vedere încetoșată, creșterea lăcrimării
Tulburări cardiace	Rare	Palpitații
	Foarte rare	Tahicardie, stop cardiac, aritmii, bradicardie
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hipotensiune, hipertensiune
	Foarte rare	Paloare, vasodilatație
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Strănut
	Foarte rare	Tuse, dispnee, congestie nazală, stop respirator, bronhospasm, laringospasm, edem faringian, gât uscat, edem pulmonar
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Greață, durere abdominală
	Rare	Vărsătură, diaree, sialoree
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Rash
	Rare	Urticarie, prurit, hiperhidroză
	Foarte rare	Eritem, angioedem, eczemă
	Cu frecvență necunoscută	Fibroză nefrogenă sistemică
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	Crampe musculare, slăbiciune musculară, durere de spate
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Senzație de fierbinte, senzație de rece, astenie, reacții la locul de injectare (extravazare, durere, edem, inflamație, senzație de rece)
	Rare	Durere în piept, frisoane
	Foarte rare	Stare de rău, discomfort toracic, pirexie, edem facial, necroză la locul de injectare (în caz de extravazare), flebită superficială
Investigații diagnostice	Foarte rare	Scăderea saturației în oxigen

Reacții adverse la copii

Siguranța la populația pediatrică a fost evaluată în studii clinice și studii după punerea pe piață. În comparație cu adulții, profilul de siguranță al acidului gadoteric nu prezintă nicio specificitate la copii. Cele mai multe reacții adverse sunt simptome gastrointestinale sau semne de hipersensibilitate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Acidul gadoteric poate fi eliminat prin hemodializă. Oricum, nu există dovezi că hemodializa este potrivită pentru prevenirea fibrozei sistemice nefrogene (FSN).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medii de contrast pentru rezonanța magnetică, medii de contrast paramagnetice; codul ATC: V08CA02.

Concentrația mediului de contrast:	279,32 mg/ml 0,5 mmol/ml
Osmolaritate [mOsm/kg H ₂ O] la 37°C	1350
Vâscozitate [mPas] 20°C	3,2
Vâscozitate [mPas] 37°C	2,0
PH	6,5 -8,0

Dotarem este un mediu de contrast paramagnetic pentru imagistica prin rezonanță magnetică. Efectul de îmbunătățire a contrastului este mediat de acidul gadoteric, care este un complex ionic gadolinium, compus din oxid de gadolinium și acid tetraacetic 1,4,7,10,N,N',N'',N'''-tetraazaciclododecan (DOTA) și sub formă de sare de meglumină.

Efectul paramagnetic (relaxivitatea) este determinat prin efectul asupra timpului de relaxare spin-mediului (T1)- de aproximativ 3,4 mmol⁻¹ sec⁻¹ și de timpul de relaxare spin-spin (T2) de aproximativ 4,27 înmoi⁻¹ sec⁻¹.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrare intravenoasă, acidul gadoteric se distribuie rapid în lichidul extracelular. Volumul de distribuție este de aproximativ 18 l, care este aproximativ egal cu volumul de lichid extracelular. Acidul gadoteric este excretat rapid pe cale renală (89 % după 6 ore, 95 % după 24 ore), sub formă nemetabolizată, prin filtrare glomerulară. Excreția prin materiile fecale este neglijabilă. Nu s-au detectat metaboliți. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1,6 ore la cîienții cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare crește până la aproximativ 5 ore corespunzător unui clearance al creatininei cuprins între 30 și 60 ml/min și până la aproximativ 14 ore pentru un clearance al creatininei cuprins între 10 și 30 ml/min.

În experimentele la animale s-a demonstrat ca acidul gadoteric poate fi îndepărtat prin dializă.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Studiile la animale au arătat excreția în cantități neglijabile (mai puțin de 1% din doza administrată) a acidului gadoteric în laptele matern.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Meglumină

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

A fost demonstrată stabilitatea fizico-chimică din cursul perioadei de utilizare pentru 48 ore la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat, cu excepția cazului în care deschiderea flaconului s-a efectuat în condiții aseptice. Dacă nu este utilizat imediat, condițiile și timpul de păstrare înaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc clorobutilic, multidoză, de 60 ml, a 60 ml soluție injectabilă.

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, închis cu dop din cauciuc clorobutilic, unidoză, de 125 ml, a 100 ml soluție injectabilă.

Nu toate dimensiunile de ambalaje pot fi comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Eticheta de urmărire decolabilă de pe flacoane trebuie lipită pe fișa pacientului, pentru a permite înregistrarea precisă a agentului de contrast pe bază de gadolinu utilizat. Doza trebuie de asemenea înregistrată. Dacă sunt utilizate fișe electronice ale pacientului, numele produsului, numărul de lot și doza trebuie introduse în fișa pacientului.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚA

Guerbet BP 57400
95943 Roissy Cd Cedex Franța

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚA

1990/2009/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - August 2009

DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2017