
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-azaciclo-dodecano 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-azaciclo-dodecano 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 - PROPRIETÀ 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 Larga 4 - 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

Febbraio 2018

CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA:

OSP - medicinale utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in strutture ad esse assimilabili.

PREZZO AL PUBBLICO: 1 siringa pre-riempita 20 ml 64,58 €.

CLASSE DI RIMBORSABILITÀ: C