



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-00100164-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-00100164-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO TEMIS LOSTALO S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DOTAREM / GADOTERATO DE MEGLUMINA, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVENOSA / GADOTERATO DE MEGLUMINA 376,90 mg / ml; aprobada por Certificado N° 43.543.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO TEMIS LOSTALO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DOTAREM / GADOTERATO DE MEGLUMINA, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE INTRAVENOSA / GADOTERATO DE MEGLUMINA 376,90 mg / ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-09462117-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-09462244-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.543, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-00100164-APN-DGA#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO
DOTAREM
GADOTERATO DE MEGLUMINA
Solución Inyectable Intravenosa

INDUSTRIA BRASILEÑA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

	<u>Cada 1 ml</u>	<u>Cada 100 ml</u>
Gadoterato de meglumina	376,90 mg	37,69 g
Agua destilada apirógena	1,00 ml	100,00 ml

Concentración del medio de contraste: 0,5 mol/l

Osmolaridad: 1350 mOsm/Kg H₂O

Viscosidad a 20°C: 3,2 mPa

Viscosidad a 37°C: 2,0 mPa

pH: 6,5 - 8,0

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Medio de contraste paramagnético. Código ATC: V08CA02.

INDICACIONES

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

DOTAREM solo debe utilizarse cuando sea imprescindible obtener información diagnóstica que no se haya podido obtener por resonancia magnética (RM) sin contraste.

Exploraciones por imagen mediante resonancia magnética para:

- Enfermedades cerebrales y medulares
- Enfermedades de la columna vertebral y otras
- Enfermedades sistémicas (incluida angiografía)

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El Ácido gadotérico posee propiedades paramagnéticas que permiten su utilización como medio de contraste mejorador de imagen en estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Carece de actividad farmacodinámica específica y presenta una elevada inercia biológica.

FARMACOCINÉTICA

Inyectado por vía intravenosa, se distribuye principalmente en el líquido extracelular del organismo, no se une a la albúmina plasmática, no atraviesa la barrera hematoencefálica sana, se excreta débilmente en la leche, pasa lentamente la barrera placentaria.

En pacientes con función renal normal, la vida media plasmática es de aproximadamente 90 minutos. La eliminación se efectúa por filtración glomerular en forma inalterada.

El aclaramiento plasmático disminuye en caso de insuficiencia renal.


LABORATORIOS FEMIS LOSTAL S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - ABOGADO
M.N. N°119794

DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICA

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 ratas y ratones. 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 ratas ni en conejos.

No se ha observado ningún efecto mutagénico en los sistemas reactivos utilizados.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Debe utilizarse la dosis más baja que proporcione realce suficiente para fines diagnósticos. La dosis debe calcularse en función del peso corporal del paciente y no debe superar la dosis recomendada por kilogramo de peso corporal indicada en esta sección.

Adultos

La dosis recomendada es de 0,1 mmol/kg, es decir 0,2 ml/kg, en adultos.

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 leptomenígeos, puede administrarse una segunda inyección de 0,2 mmol/kg.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

La dosis se administra en adultos con insuficiencia renal leve a moderada (TFG ≥ 30 ml/min/1,73 m²).

DOTAREM solamente debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes en el período 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 "Advertencias").

Si es necesario administrar DOTAREM, la dosis no debe superar los 0,1 mmol/kg de peso corporal. No administrar más de una dosis durante la exploración con RM. En caso de 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.

LABORATORIOS TERNOS S.A.
DR. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERAN
M.H. N°12700

Personas de edad avanzada (población mayor de 65 años de edad)

No se considera necesario ajustar la dosis. Hay que tener precaución en los pacientes de edad avanzada (ver "Advertencias").

Insuficiencia hepática

La dosis en adultos aplica para estos pacientes. Se recomienda tener precaución especialmente durante el período preoperatorio de un trasplante hepático.

Población pediátrica (0-18 años)

RM del cerebro y de la columna vertebral/RM de cuerpo entero: La dosis máxima recomendada es de 0,1 mmol/kg de peso corporal. No administrar más de una dosis durante la exploración con RM.

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 con una dosis no superior a 0,1 mmol/kg de peso corporal. No administrar más de una dosis durante la exploración con RM. En caso de 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.

Angiografía: El Ácido gadotérico no está recomendado para angiografías en niños menores de 18 años debido a que no se dispone de datos suficientes sobre su eficacia y seguridad en esa indicación.

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El producto debe administrarse por inyección intravenosa estricta.

La administración intravascular del medio de contraste se debe realizar, si es posible, con el paciente tumbado. Después de la administración, el paciente deberá permanecer en observación como mínimo media hora, ya que la experiencia demuestra que la mayoría de los efectos adversos ocurren durante ese tiempo.

Población pediátrica (0-18 años)

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.

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Ácido gadotérico, a la Meglumina o a cualquier medicamento que contenga Gadolinio.

ADVERTENCIAS

No administrar por vía intratecal. Se debe administrar estrictamente por vía intravenosa: La extravasación puede dar lugar a reacciones de intolerancia locales, requiriéndose el cuidado local habitual.


LABORATORIOS TEMIS S.R.L.
DR. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APORRABUJ
M.N. N°12766

Se deben adoptar las medidas habituales de precaución para las exploraciones mediante RM, como la exclusión de pacientes con marcapasos, clips vasculares ferromagnéticos, bombas de perfusión, estimuladores nerviosos, implantes cocleares o que puedan llevar objetos metálicos extraños dentro del cuerpo, sobre todo en el ojo.

Retención de Gadolinio

El Gadolinio se retiene durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguidas de otros órganos (ej., cerebro, piel, riñón, hígado y bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más larga en el hueso.

Los medios de contraste basados en Gadolinio (MCBG) lineales se asocian a mayor retención que los MCBG macrocíclicos. A dosis equivalentes, la retención de Gadolinio varía entre los agentes lineales como gadodiamida y gadoversetamidam causando una mayor retención que otros agentes lineales como el gadoxetato disódico, el gadopentetato dimeglumina o el gadobenato dimeglumina.

La retención es más baja y similar entre los MCBG macrocíclicos como el DOTAREM (Gadoterato de meglumina), gadobutrol o gadoteridol. No se han establecido las consecuencias de la retención de Gadolinio en el cerebro. Se han establecido las consecuencias patológicas y clínicas de la administración y retención de GBCA en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal. Hay informes poco frecuentes de cambios patológicos en la piel en pacientes con función renal normal. Se han informado eventos adversos que involucran sistemas de múltiples órganos en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de Gadolinio. Si bien las consecuencias clínicas de la retención de Gadolinio no se han establecido en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes pueden estar en mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren dosis múltiples de por vida, pacientes embarazadas, pediátricos y pacientes con afecciones inflamatorias. Tenga en cuenta las características de retención del agente al elegir un Gadolinio para estos pacientes. Minimice los estudios de imágenes con Gadolinio repetitivos, en particular los estudios muy cercanos cuando sea posible.

Informe al profesional de la salud sobre todas las condiciones médicas que tenga, entre ellas:

- Si está embarazada o piensa que podría estarlo.
- La fecha de la última RM con Gadolinio y si le han realizado estudios con Gadolinio reiterados.
- Si tiene problemas renales.


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ, S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.N. 4412786

COMUNICADO A PROFESIONALES DE LA SALUD SEGÚN LA RECOMENDACIÓN DE LA FDA: RIESGO DE FORMACION DE DEPÓSITOS CEREBRALES ASOCIADO A LA ADMINISTRACIÓN DE AGENTES DE CONTRASTE CON GADOLINIO

El Gadolinio se retiene durante meses o años en varios órganos. Las concentraciones más altas (nanomoles por gramo de tejido) se han identificado en el hueso, seguidas de otros órganos (ej., cerebro, piel, riñón, hígado y bazo). La duración de la retención también varía según el tejido y es más larga en el hueso. No se han establecido las consecuencias de la retención de Gadolinio en el cerebro. Se han establecido las consecuencias patológicas y clínicas de la administración y retención de MCBG en la piel y otros órganos en pacientes con insuficiencia renal (fibrosis sistémica nefrogénica). Hay informes poco frecuentes de cambios patológicos en la piel en pacientes con función renal normal. Se han informado eventos adversos que involucran sistemas de múltiples órganos en pacientes con función renal normal sin un vínculo causal establecido con la retención de Gadolinio. Si bien las consecuencias clínicas de la retención de Gadolinio no se han establecido en pacientes con función renal normal, ciertos pacientes pueden estar en mayor riesgo. Estos incluyen pacientes que requieren dosis múltiples de por vida, pacientes embarazadas y pediátricos y pacientes con afecciones inflamatorias. Tenga en cuenta las características de retención del agente al elegir un Gadolinio para estos pacientes. Minimice los estudios de imágenes con Gadolinio repetitivos, en particular los estudios muy cercanos cuando sea posible.

Los profesionales de la salud deben considerar las características de retención de cada medio de contraste al elegir un MCBG para los pacientes que pueden tener un mayor riesgo de retención de Gadolinio (consulte la Tabla 1 con la lista de MCBG). Estos pacientes incluyen los que requieren dosis múltiples de por vida, mujeres embarazadas, niños y pacientes con trastornos inflamatorios. Minimizar los estudios de imágenes con reiterados MCBG cuando sea posible, en particular los estudios de IRM muy cercanos en el tiempo entre sí. Sin embargo, no evitar ni diferir los exámenes de RM con MCBG cuando sean necesarios.

Existen 2 tipos de MCBG según su estructura química: Lineal y macrocíclica (consulte la Tabla 1 a continuación).

Los MCBG lineales depositan más Gadolinio y durante más tiempo que los MCBG macrocíclicos. Los niveles de Gadolinio que permanecen en el cuerpo son más altos después de la administración de gadodiamida gadoversetamida que después de gadoxetato disódico, gadopentetato de dimegluminan gadobenato de dimeglumina. Los niveles de Gadolinio en el cuerpo son más bajos después de la administración de DOTAREM (Gadoterato de meglumina), gadobutrol O gadoteridol; los niveles de Gadolinio también son similares entre estos medios de contraste.

A la fecha, el único efecto adverso para la salud conocido,

SAJUNIVISION ESTEREOLOGIA S
Dr. PABLO R. STAFF
DIRECTOR TÉCNICO-APCERMI
M.M. N°12366

relacionado con la retención de Gadolinio, es una condición poco común llamada fibrosis sistémica nefrogénica (FSN) que ocurre en un pequeño subgrupo de pacientes con insuficiencia renal preexistente. También hemos recibido reportes de eventos adversos que involucran múltiples sistemas orgánicos en pacientes con función renal normal. No se ha podido establecer una asociación de causa y efecto entre estos eventos adversos y la retención de Gadolinio.

Nombre genérico	Estructura química
Gadoterado de Meglumina (DOTAREM) *	Macrocíclica
Gadobutrol*	Macrocíclica
Gadoteridol*	Macrocíclica
Gadoxetato disódico	Lineal
Gadopenteato de dimeglumina	Lineal
Gadobenato de dimeglumina	Lineal
Gadodiamida**	Lineal
Gadoversetamina**	Lineal

Tabla 1: MCBG aprobados por la FDA. Los MCBG lineales depositan más Gadolinio en el cuerpo que los MCBG macrocíclicos.

* : Los niveles de Gadolinio que permanecen en el cuerpo son **MÁS BAJOS** y similares después del uso de estos medios de contraste.

** : Los niveles de Gadolinio que permanecen en el cuerpo son **MÁS ALTOS** después del uso de estos medios de contraste.

Hipersensibilidad

Como sucede con otros medios de contraste que contienen Gadolinio, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad, en ocasiones, incluso peligrosas para la vida (ver "Reacciones adversas"). Estas reacciones de hipersensibilidad pueden ser 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.

Siempre existe un riesgo de hipersensibilidad independientemente de la dosis inyectada.

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 difíciles de tratar en los pacientes con betabloqueantes, especialmente si

LABORATORIOS IMBIOFARMACÉUTICOS S.A.
 DR. PABLO R. STAHN
 DIRECTOR TÉCNICO - APODEADO
 M.N. N°12796

padecen asma bronquial. Estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento habitual de las reacciones de hipersensibilidad con betaestimulantes.

Antes de la inyección de cualquier medio de contraste, se preguntará al paciente si tiene antecedentes de alergia (ej., alergia al marisco, rinitis alérgica, urticaria), sensibilidad a los medios de contraste y asma, ya que se ha notificado una mayor incidencia de reacciones adversas a los medios de contraste en los pacientes con estos trastornos y quizás deba considerarse la posibilidad de administrar premedicación con antihistamínicos y/o corticoides.

La exploración debe efectuarse bajo la supervisión de un médico. Si se producen reacciones de hipersensibilidad, deberá interrumpirse de inmediato la administración del medio de contraste y, si procede, instaurarse un tratamiento específico. Por consiguiente, debe mantenerse un acceso venoso durante todo el procedimiento. Para que puedan adoptarse medidas inmediatas en caso de emergencia, deberán tenerse a mano los medicamentos necesarios (ej., epinefrina y antihistamínicos), un tubo endotraqueal y un respirador.

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) tras la inyección de ciertos medios de contraste que contienen Gadolinio, en pacientes con insuficiencia renal grave, aguda o crónica (aclaramiento de creatinina <30 ml/min/1,73 m²). Los pacientes candidatos a trasplante hepático tienen especial riesgo, debido a la alta incidencia de insuficiencia renal aguda en este grupo. Puesto que existe la posibilidad que pueda ocurrir una FNS con Ácido gadotérico, éste solo debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo preoperatorio o postoperatorio 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 se ha demostrado que la hemodiálisis pueda prevenir o tratar la FNS en los pacientes que no estén siendo ya hemodializados.

Personas mayores

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.

Población pediátrica

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.


LABORATORIO SISTEMAS LASTA
Dr. PABLO K. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - PRODUCTOS
M.N. N°12788

Alteraciones del sistema nervioso central

Al igual que con otros medios de contraste que contienen Gadolinio, es necesario tener precaución en pacientes con un bajo umbral de convulsiones. Se deben tomar medidas de precaución (ej., una estrecha monitorización). Todo el equipo y los fármacos necesarios para contrarrestar cualquier convulsión que pueda ocurrir, deben estar de antemano listos para su empleo.

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 "Datos de seguridad preclínica"). 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 "Datos de seguridad preclínica"). 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.

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y manejar máquinas

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

Los pacientes ambulantes que conducen vehículos o manejan máquinas deben tener en cuenta que es posible que padezcan náuseas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas después de la administración de Ácido gadotérico son generalmente de intensidad leve a moderada y de naturaleza transitoria. Las reacciones observadas con mayor frecuencia son reacciones en el lugar de la inyección, náuseas y cefalea.

En los ensayos clínicos los efectos adversos poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$) más corrientes fueron: Náuseas, cefalea, reacciones en el lugar de la inyección, sensación de frío, hipotensión, somnolencia, mareo, sensación de calor, sensación de quemazón, rash, astenia, disgeusia e hipertensión.

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

Dr. PABLO ESTABLE
FISICÓLOGO TÉCNICO - Aprobado
M.H. N° 1278

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, gastrointestinal, articular 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 "Advertencias").

Las reacciones adversas se enumeran en la siguiente tabla según la clasificación SOC (Clase de Sistema y Órgano) y la frecuencia siguiendo las directivas: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $1 < 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $1 < 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Los datos que se presentan proceden de ensayos clínicos realizados en 2822 pacientes cuando estaban disponibles, o de un grupo de estudios observacionales realizados en 185.500 pacientes.

Clase de sistema y órgano	Frecuencia: reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: hipersensibilidad Muy raras: reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	Raras: ansiedad Muy raras: agitación
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes: cefalea, disgeusia, mareos, somnolencia, parestesias (incluido sensación de quemazón) Raras: presíncope Muy raras: coma, convulsiones, síncope, temblor, parosmia
Trastornos oculares	Raras: edema parpebral Muy raras: conjuntivitis, hiperemia ocular, visión borrosa, lagrimeo excesivo
Trastornos cardíacos	Raras: palpitaciones Muy raras, taquicardia, parada cardíaca, arritmia, bradicardia
Trastornos vasculares	Poco frecuentes: hipotensión, hipertensión Muy raras: palidez, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras: estornudos Muy raras: tos, disnea, congestión nasal, parada respiratoria, broncoespasmo, laringoespasmo, edema faríngeo, sequedad de garganta, edema pulmonar

LABORATORIOS TEMIS-ESTAL

Dr. PABLO R. ESTAL

DIRECCIÓN TÉCNICO-APROBACIÓN

M. N. N° 12766

Clase de sistema y órgano	Frecuencia: reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes: náuseas, dolor abdominal Raras: vómitos, diarrea, hipersecreción salival
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: erupciones cutáneas Raras: urticaria, prurito, hiperhidrosis Muy raras: eritema, angioedema, eccema Frecuencia no conocida: fibrosis sistémica nefrógena
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras: contracturas musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes: sensación de calor, sensación de frío, astenia, reacciones en el lugar de la inyección (extravasación, dolor, malestar, edema, inflamación, sensación de frío) Raras: dolores torácicos, escalofríos Muy raras: malestar general, molestias torácicas, pirexia, edema facial, necrosis en el lugar de la inyección (en caso de extravasación), flebitis superficial
Exploraciones complementarias	Muy raras: disminución de la saturación de oxígeno

Las siguientes reacciones adversas se han comunicado con otros medios de contraste administrados por vía intravenosa para la RM:

Clasificación de órganos y sistemas	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	Acúfenos, dolor de oído
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis ampollosa


 LABORATORIOS TECNOLÓGICOS S.A.
 Dr. PABLO R. STAHL
 DIRECTOR TÉCNICO - AFODERAT
 M.N. N° 10786

Trastornos renales y del tracto urinario	Incontinencia urinaria, necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda
Exploraciones complementarias	Prolongación del segmento PR en el electrocardiograma, hierro sérico aumentado, bilirrubina aumentada, ferritina sérica aumentada, anomalía en las pruebas funcionales hepáticas

Reacciones adversas en los niños

El perfil de seguridad del producto en los niños ha sido evaluado en los ensayos clínicos así como a lo largo de los estudios realizados tras la comercialización del mismo. No se ha observado ninguna particularidad en el perfil de seguridad de los niños en comparación con el de los adultos. La mayoría de las reacciones adversas son síntomas gastrointestinales o signos de hipersensibilidad.

SOBREDOSIFICACIÓN

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).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011)4962-6666/2247

Hospital Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES: 1 frasco-ampolla por 10, 15, 20 ml

1 jeringa prellenada por 15 y 20 ml

CONSERVACIÓN: SIN CONDICIONES PARTICULARES DE CONSERVACIÓN

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 43.543

ELABORADO EN GUERBET PRODUTOS RADIOLÓGICOS LTDA, Rua André Rocha 3000, CEP 22710-568, Río de Janeiro, Brasil.

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:..../.../...

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - ARGENTINA
M.N. N° 12765



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-00100164 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.02 20:21:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.02 20:21:35 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DOTAREM

GADOTERATO DE MEGLUMINA

Solución Inyectable Intravenosa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido de la información

1. ¿Qué es DOTAREM solución inyectable y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de usar DOTAREM solución inyectable?
3. ¿Cómo usar DOTAREM solución inyectable?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de DOTAREM solución inyectable.
6. Datos adicionales.

1. ¿QUÉ ES DOTAREM solución inyectable Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

DOTAREM es un producto para uso diagnóstico. Pertenece al grupo de los medios de contraste que se utilizan en resonancia magnética (RM).

Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico. DOTAREM se administra para mejorar el contraste en las imágenes obtenidas mediante RM. Así se facilita la visualización y delimitación de ciertas partes del organismo.

2. ¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE USAR DOTAREM solución inyectable?

NO se le debe administrar DOTAREM solución inyectable:

- Si es alérgico al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en "Datos Adicionales").
- Si es alérgico a los medicamentos que contienen Gadolinio (como otros agentes de contraste utilizados en la imagen por resonancia magnética).

Advertencias y precauciones

Informe a su médico o radiólogo en los siguientes casos:

- Si ha tenido una reacción a medios de contraste durante un examen previamente.
- Si tiene asma.
- Si tiene antecedentes de alergia (tales como alergia al marisco, urticaria, fiebre del heno).
- Si recibe tratamiento con un beta-bloqueante (medicamentos utilizados para problemas de corazón, presión sanguínea alta y otras enfermedades, tales como metoprolol).
- Si sus riñones no funcionan correctamente.
- Si recientemente se le ha realizado, o pronto se le va a realizar, un trasplante de hígado.
- Si padece enfermedad que afecte al corazón o a los vasos sanguíneos.
- Si ha tenido convulsiones o recibe tratamiento para la

LABORATORIOS JENSEN S.A.
Dr. ABLO R. STALL
DIRECTOR TÉCNICO - APQSERVA
M.N. N° 12722

epilepsia.

En todos estos casos su médico o radiólogo valorará la relación beneficio-riesgo y decidirá si se le debe administrar DOTAREM. Si le administra DOTAREM, su médico o radiólogo tomará las precauciones necesarias y la administración de DOTAREM será supervisada.

Su médico puede decidir realizarle un análisis de sangre para comprobar el correcto funcionamiento de sus riñones antes de decidir el uso de DOTAREM, especialmente si usted tiene 65 años o es mayor.

Recién nacidos y lactantes

A causa de la inmadurez de la función renal de los recién nacidos hasta las 4 semanas de edad y de los lactantes hasta cumplir 1 año, DOTAREM no debe administrarse a estos pacientes si no es tras una valoración cuidadosa de la situación por parte del médico.

Quítese todos los objetos metálicos que lleve antes de la exploración. Informe a su médico o radiólogo si usted tiene:

- un marcapasos,
- un clip vascular,
- una bomba de infusión,
- un estimulador nervioso,
- un implante coclear (implante en el interior del oído),
- cualquier cuerpo extraño metálico sospechoso, en particular en el ojo.

Esto es importante porque pueden causar problemas serios, debido a que los equipos utilizados en la imagen por resonancia magnética utilizan campos magnéticos muy fuertes.

Uso de DOTAREM solución inyectable, con otros medicamentos

Informe a su médico o radiólogo si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. En particular, informe a su médico, radiólogo o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial tales como beta-bloqueantes, sustancias vasoactivas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II.

Uso de DOTAREM solución inyectable, con alimentos y bebidas

No existen interacciones de DOTAREM con alimentos o bebidas. No obstante, consulte a su médico, radiólogo o farmacéutico si es necesario no comer ni beber antes de la prueba.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico o radiólogo antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

DOTAREM no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario.

Lactancia

Su médico determinará con usted si puede continuar la lactancia o si debe interrumpirla durante un periodo de 24 horas después de la administración de DOTAREM.

LABORATORIOS TEMIS LESTALLOS
DR. PABLO B. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - APODERADO
M.A.N. 12786

Conducción y uso de máquinas

No hay datos disponibles sobre los efectos de DOTAREM en la capacidad de conducir o usar máquinas. Si se siente indispuesto después de la prueba, como náuseas (mareo), usted no debería conducir o utilizar máquinas.

3. ¿CÓMO USAR DOTAREM solución inyectable?

DOTAREM se le administrará en forma de inyección intravenosa.

Durante la exploración usted estará bajo supervisión de un médico o radiólogo. Se le dejará una aguja en la vena; esto permitirá al médico inyectarle los medicamentos apropiados de emergencia si fuera necesario. Si sufre una reacción alérgica, se detendrá la administración de DOTAREM.

DOTAREM se puede administrar manualmente o mediante un inyector automático. En recién nacidos y lactantes, el medicamento siempre debe ser administrado manualmente.

El procedimiento se realizará en un hospital, clínica o clínica privada. El personal sanitario conoce las precauciones que deben tomarse para la exploración y en caso de posibles complicaciones que puedan ocurrir.

POSOLOGÍA

El médico o radiólogo determinará la dosis que usted recibirá y supervisará la inyección.

Uso en poblaciones especiales

Se recomienda no usar DOTAREM en pacientes con trastornos renales graves y en los que hayan recibido hace poco o vayan a recibir próximamente un trasplante de hígado. No obstante, si aun así es necesaria la administración de DOTAREM, no deberá recibir más de una dosis durante la exploración ni someterse a una segunda RM de contraste antes de pasados al menos 7 días.

Uso en recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes

En recién nacidos de menos de 4 semanas de edad y en lactantes de menos de 1 año, DOTAREM sólo debe administrarse después de una valoración cuidadosa de la situación por el médico. Los lactantes no deben recibir más de una dosis durante la exploración ni someterse a una segunda RM de contraste antes de pasados al menos 7 días.

No se recomienda usar DOTAREM para realizar angiografías en menores de 18 años.

Personas mayores

No es necesario ajustar la dosis si tiene usted 65 años o más, aunque podrán hacerle un análisis de sangre para comprobar el funcionamiento de sus riñones.

Si se le ha administrado más DOTAREM solución inyectable del que debiera

Es altamente improbable que le administren una sobredosis. DOTAREM le será administrado en un entorno médico por una persona entrenada. En el caso excepcional de una sobredosis, DOTAREM puede ser eliminado del cuerpo por hemodiálisis (limpieza de sangre).

Al final de este prospecto se incluye información adicional sobre el uso y la manipulación por parte del médico u otro profesional sanitario.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico o farmacéutico.

LABORATORIOS FISIOLÓGICOS S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - AREA MARKETING
M.C. N° 12786

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, DOTAREM solución inyectable puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Después de la administración del producto estará bajo observación durante al menos media hora. La mayor parte de efectos secundarios ocurren inmediatamente o en ocasiones se pueden retrasar. Algunos pueden aparecer hasta 7 días después de la inyección de DOTAREM. Hay un pequeño riesgo de que pueda tener una reacción alérgica a DOTAREM. Tales reacciones pueden ser graves y pueden causar un shock anafiláctico (caso de reacción alérgica que podría poner su vida en peligro). Los siguientes síntomas pueden ser los primeros signos de un shock. Informe inmediatamente a su médico si usted experimenta cualquiera de ellos:

- Inflamación de la cara, la boca o la garganta que puede causarle dificultades para tragar o respirar,
- Inflamación de manos o pies,
- Aturdimiento (hipotensión),
- Dificultad para respirar,
- Silbidos al respirar,
- Tos,
- Picor,
- Nariz mucosa,
- Estornudos,
- Irritación de ojos,
- Urticaria,
- Erupción de la piel.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Hipersensibilidad,
- Dolor de cabeza,
- Sabor extraño en la boca,
- Mareo,
- Somnolencia,
- Sensación de hormigueo, calor, frío y/o dolor,
- Subida o bajada de la presión arterial,
- Náuseas (sentirse indispuesto),
- Dolor abdominal,
- Erupción,
- Sensación de calor, sensación de frío,
- Astenia,
- Molestias en el lugar de la inyección, reacción en el lugar de la inyección, frío en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección, difusión del medicamento fuera del vaso sanguíneo, que puede originar una inflamación (enrojecimiento y dolor local).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes)

- Ansiedad, desmayos (mareo y sensación de pérdida inminente de conciencia),
- Inflamación de los párpados,
- Palpitaciones,
- Estornudos,
- Vómitos,
- Diarrea,
- Aumento de la secreción salivar,
- Urticaria, picor, sudoración,
- Dolor de pecho, escalofríos.

ENCUENTRO DE FARMACIA
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO-APROBADO
M. N. N° 12765

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10000 pacientes)

- Reacciones anafilácticas o similares a éstas,
- Agitación,
- Coma, convulsiones, síncope (breve pérdida de conciencia), alteración del olfato (percepción de olores a menudo desagradables), temblor,
- Conjuntivitis, ojos rojos, visión borrosa, aumento de la secreción lagrimal,
- Parada del latido del corazón, latido rápido o lento del corazón, latido irregular del corazón, dilatación vascular, palidez,
- Parada respiratoria, edema pulmonar, dificultad al respirar, silbidos, congestión nasal, tos, garganta seca, contracción de la garganta con sensación de ahogo, espasmos respiratorios, inflamación de la garganta,
- Eccema, enrojecimiento de la piel, inflamación de los labios y localizada en la boca,
- Contracturas musculares, debilidad muscular, dolor de espalda,
- Malestar, malestar de pecho, fiebre, inflamación de la cara, difusión del medicamento fuera de los vasos sanguíneos que puede dar lugar a la muerte del tejido en el lugar de la inyección, inflamación de una vena,
- Disminución del nivel de oxígeno en la sangre.

Se han comunicado casos de fibrosis nefrogénica sistémica (que provoca un endurecimiento de la piel y puede afectar también a los tejidos blandos y los órganos internos), la mayoría de los cuales fueron en pacientes a los que se les administró DOTAREM conjuntamente con otros medios de contraste de Gadolinio. Si, durante las semanas después de la RM, usted nota cambios del color y/o espesor de su piel en cualquier parte del cuerpo, informe al radiólogo que realizó la exploración.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

5. CONSERVACIÓN de DOTAREM solución inyectable

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Fecha de caducidad

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el frasco. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Condiciones de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.


LABORATORIOS TERNI S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - AFODERAD
M. N. N° 14288

6. **DATOS ADICIONALES**

Composición de DOTAREM solución inyectable

El principio activo es:

Ácido gadotérico: 27,932 g (cantidad correspondiente al DOTA (20,246 g) y al Óxido de Gadolinio (9,062 g)) por cada 100 mL de solución.

Los demás componentes son:

Meglumina, agua para preparaciones inyectables.

PRESENTACIONES: 1 frasco-ampolla por 10, 15, 20 ml
1 jeringa prellenada por 15 y 20 ml

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 43.543

ELABORADO EN GUERBET PRODUTOS RADIOLÓGICOS LTDA, Rua André Rocha 3000, CEP 22710-568, Rio de Janeiro, Brasil.

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A., Zepita 3178 (C1285ABF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Dr. Pablo Stahl, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:


LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Dr. PABLO R. STAHL
DIRECTOR TÉCNICO - ARGENTINA
M.N. N°12785



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-00100164 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.02.02 20:22:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.02.02 20:22:10 -03:00