



DOTAREM[®]

Ácido Gadotérico

La elección de...
... **una única respuesta**



Guerbet | 
Contrast for Life

DOTAREM[®]

Ácido Gadotérico



La RM proporciona un excelente contraste en tejidos y permite diferenciar tejidos normales y patológicos, pero la visualización de pequeñas lesiones como metástasis tempranas del cerebro se realiza mejor utilizando medios de contraste para RM.

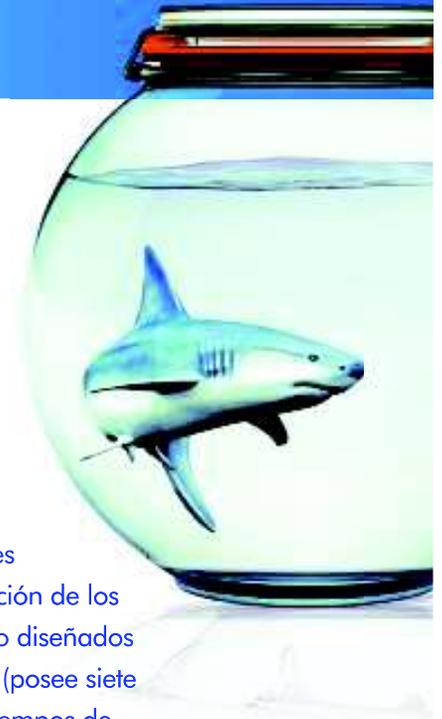
Los medios de contraste para RM están compuestos de iones paramagnéticos que incrementan las velocidades de relajación de los protones en el organismo. Los medios de contraste han sido diseñados esencialmente con Gd^{3+} debido a su alto paramagnetismo (posee siete electrones no apareados) y su capacidad de disminuir los tiempos de relajación (debido a la estructura asimétrica del Gd^{3+}). ⁽¹⁾

En el mercado hay diferentes medios de contraste basados en gadolinio. Pueden clasificarse según sus características moleculares, las cuales tienen un gran impacto en sus propiedades fisicoquímicas. También explican el porqué los quelatos de gadolinio presentan diferentes constantes de estabilidad termodinámica y cinética. ⁽¹⁾

Al tener diversas posibilidades, lo más relevante es, ciertamente, **elegir un agente de contraste para RM que combine alta eficiencia de diagnóstico con una seguridad óptima para el mayor número de pacientes.**

DOTAREM[®] ha sido diseñado para adaptarse a todos estos requerimientos:

su **tolerancia permite utilizarlo en un gran número de personas, incluidos los niños mayores de 2 años y los pacientes de alto riesgo, asegurando la realización de un diagnóstico con total confianza.**



INTRODUCCIÓN



1• DOTAREM®	la elección de una molécula diferente	
	Una molécula macrocíclica	4
	Una molécula iónica	5
	Una molécula cinética y termodinámicamente estable	6
2• DOTAREM®	beneficios de seguridad de una molécula estable	
	Tolerancia general	8
	Tolerancia renal	9
	Tolerancia cardiovascular	10
	FSN	11
3• DOTAREM®	la eficacia diagnóstica de una molécula poderosa	
	Medio de contraste utilizado en todo el mundo	12
	Conseguir el diagnóstico correcto	12
	Amplio rango de indicaciones	13
	Posibilidad de utilizarlo independientemente de la edad o la condición	13
4• DOTAREM®	En la práctica clínica: una única respuesta	
	Una única administración	14
	Bibliografía	15



ÍNDICE

DOTAREM[®]

Ácido Gadotérico

La elección de

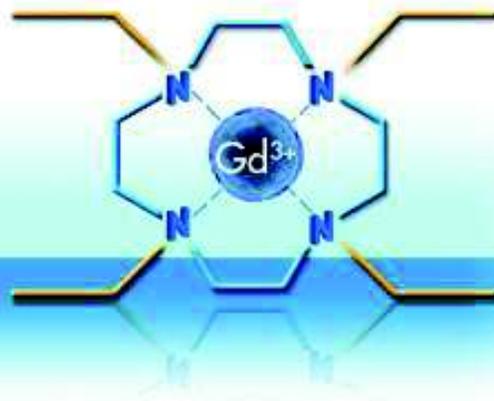
➤ **DOTAREM[®] pertenece a la familia de medios de contraste paramagnéticos basados en Gadolinio**

El gadolinio debe presentarse unido a un quelato mediante unos ligandos, de manera que reduce su toxicidad. ⁽¹⁾

➔ Una molécula macrocíclica

➤ **Un quelato fuerte**

Con **DOTAREM[®]**, el Gadolinio (Gd^{3+}) está quelado con una molécula macrocíclica llamada DOTA. Esta molécula asegura que el Gd^{3+} esté completamente atrapado (como en una celda) en la cavidad preorganizada del ligando, que se adapta perfectamente al tamaño del Gd^{3+} . ⁽¹⁾

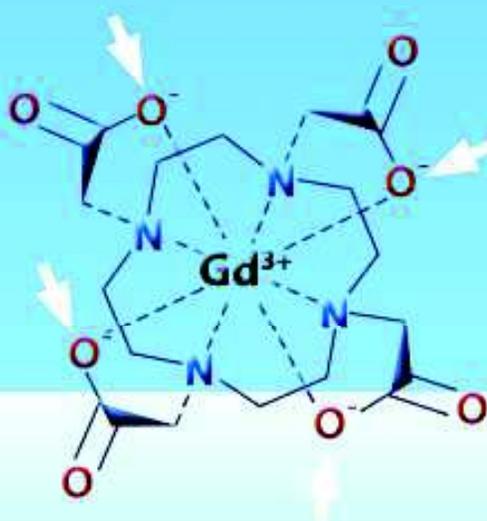


una molécula diferente



Una molécula iónica

La simple eliminación de un solo átomo donante de iones (carboxilato) y su sustitución por un grupo funcional no-iónico, da como resultado una disminución de la estabilidad del complejo de Gd^{3+} resultante, del orden de tres órdenes de magnitud. ⁽²⁾



DOTAREM[®] tiene 4 brazos ionizables, que incrementan la estabilidad del quelato. ⁽³⁾

Entre los quelatos de Gd para RM, las propiedades macrocíclicas e iónicas hacen de **DOTAREM[®]** una molécula única

Una molécula termodinámica y cinéticamente estable

La estabilidad está representada in vitro por constantes termodinámicas y cinéticas.⁽⁴⁾

Cuanto mayor es la constante, más estable es el complejo in vitro.⁽⁵⁾

Alta estabilidad termodinámica condicional

Media vida de disociación de los quelatos Gd



La estabilidad cinética de los quelatos macrocíclicos se mostró dramáticamente mayor que la de los quelatos gadolínicos de cadena abierta.⁽⁵⁾

Alta estabilidad cinética

Estabilidad termodinámica (log K cond) de quelatos Gd iónicos y no iónicos



Una carga negativa del enlace DOTA da por resultado una **interacción electrostática metal-enlace más fuerte** que en los quelatos macrocíclicos no iónicos y en los quelatos de cadena abierta iónicos o no iónicos.⁽⁵⁾

una molécula diferente



**Alta estabilidad
cinética**

gracias a la estructura

macrocíclica

+

**Alta estabilidad
termoninámica**

reforzada por la

ionividad

en quelatos macrocíclicos

**Minimiza
la cantidad de
gadolinio libre
liberado (1,5)**



EMA: " DOTAREM® tiene una carga molecular y una estructura cíclica que hacen menos probable la liberación de GD+3 libre en el organismo"⁽⁶⁾

DOTAREM® la elección de ...
... una combinación única

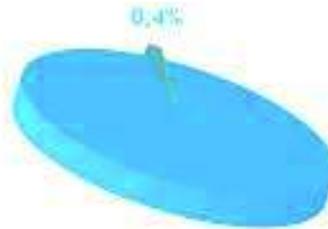


Tolerancia general

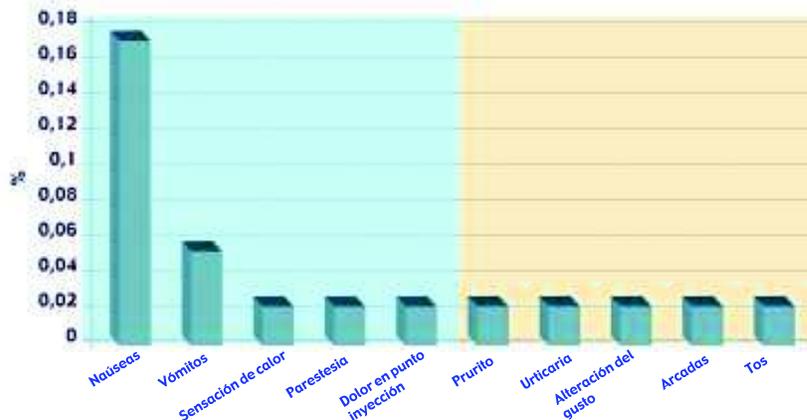
Perfil de seguridad confirmado

El perfil de seguridad de **DOTAREM[®]** ha sido confirmado con datos de estudios postautorización en **más de 24.000 pacientes.** ⁽⁷⁾ El uso de **DOTAREM[®]** de forma rutinaria ha sido documentado por radiólogos de más de 61 instituciones:

% de 24.308 pacientes que experimentaron un efecto secundario con **DOTAREM[®]**



Efectos secundarios más frecuentemente encontrados después de la inyección de **DOTAREM[®]** en 94 de 24.308 pacientes = 0,4%)



Objetivos del estudio: Evaluar la calidad diagnóstica y la seguridad de las inyecciones intravenosas con **DOTAREM[®]** en pacientes que se sometieron a exámenes de RM rutinarios.

Métodos: Estudio a gran escala post-comercialización de tipo observacional realizado en Alemania, entre Enero del 2004 y Octubre del 2005. Radiólogos de 61 instituciones documentaron el uso rutinario de **DOTAREM[®]** en un cuestionario.

Población: 24.308 pacientes en un rango de edad entre las pocas semanas y los 103 años (media: 51,8 años)

Tipo de exámenes: con propósitos neuroradiológicos: 56,2%; RM cuerpo: 11,3%; Músculoesquelético: 28,8%.

El 20,2% eran pacientes de alto riesgo (enfermedades cardiovasculares: 10,8%; historia de alergias: 7,5%; Sistema nervioso central: 2,6%; disfunciones renales y hepáticas: 1,6%; asma: 1,2%; historia de casos de efectos secundarios por contraste: 0,8%; otros: 1,9%.

La mayoría de efectos secundarios fueron clasificados como leves, incluidos la sensación de calor, náuseas o alteración del gusto.

- Solo se produjo una reacción adversa grave.
- Un paciente experimentó un choque anafiláctico pero se recuperó completamente después del tratamiento.

una molécula estable



Tolerancia renal



Ausencia de toxicidad renal en pacientes con insuficiencia renal crónica:

Varios estudios demuestran que no existe evidencia de nefrotoxicidad con **DOTAREM®** en pacientes con insuficiencia renal crónica.

En uno de estos estudios, 20 pacientes con insuficiencia renal crónica fueron escogidos de forma randomizada para recibir **DOTAREM®** o para formar parte de grupo control que no recibía ningún medio de contraste: ⁽⁸⁾

- Los niveles medios de creatinina y las velocidades de filtración glomerular permanecen sin cambios en ambos grupos.
- Los niveles de creatinina se incrementan entre un 10% y un 25% respecto al valor basal en cinco pacientes del grupo control y en tres pacientes que recibieron **DOTAREM®**.



0% de toxicidad renal en estudios clínicos

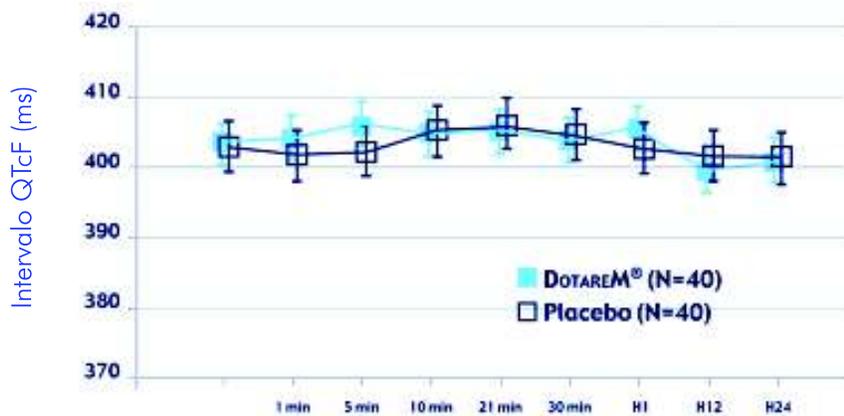
El análisis interno de los estudios clínicos patrocinados por **Guerbet** en un total de 236 pacientes expuestos a **DOTAREM®** (año de corte: 2001) no detectó toxicidad renal en ningún paciente. ⁽⁹⁾



➔ Tolerancia cardiovascular

➤ **Ausencia de cualquier efecto de DOTAREM[®] en los intervalos QT en pacientes con factor de riesgo cardiovascular.**

La fuerte afinidad entre el Gd y el enlace (DOTA en el caso de DOTAREM[®]) evita la liberación iones Gd³⁺ tóxicos en el organismo después de la inyección y, por lo tanto, evita el bloqueo conocido de los canales de potasio por los iones Gd³⁺ que puede causar la prolongación de QT. ⁽¹⁰⁾



Intervalo QT_f* corregido para frecuencia cardíaca (promedio +/- DP)

El Gd-DOTA puede usarse con seguridad en humanos y no posee ningún efecto perjudicial directo en la electrofisiología cardíaca especialmente en la repolarización ventricular, confirmando el buen perfil de seguridad demostrado por los datos del estudio de mercado. ⁽⁹⁾

*QT_f: Fórmula de Fridericia

una molécula estable



FSN

➤ Su alta estabilidad minimiza la liberación de Gd libre

El mecanismo de FSN sigue siendo desconocido. La estabilidad de los quelatos de gadolinio (Gd) utilizados en RM son importantes en el contexto de la hipótesis de que el ión **Gd³⁺ libre de los quelatos de Gd esté involucrado en el desarrollo de la FSN.**^(1,4)

Esta rara e incapacitante enfermedad se caracteriza por un engrosamiento y endurecimiento de la piel, con coloración de la piel a nivel de las pápulas eritomasas que se unen en placas musculosas eritomasas con apariencia de piel de naranja.

La gran mayoría de casos publicados parecen claramente asociados a quelatos de gadolinio Gd³⁺ no iónicos de cadena abierta.⁽¹⁾

➤ DOTAREM® pertenece al grupo de bajo riesgo de FSN

De acuerdo con la EMA, la probabilidad de que se liberen iones de gadolinio (Gd³⁺) libres en el organismo es:⁽¹⁰⁾



Siguiendo las indicaciones de la EMA, 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.

DOTAREM[®]

Ácido Gadotérico

La eficacia diagnóstica de



Medio de contraste utilizado en todo el mundo



DOTAREM[®] se expone en todo el mundo con más de 15 millones de pacientes y licencias en más de 60 países.



Conseguir el diagnóstico correcto



Diagnóstico realizado en el 99,6% de los casos

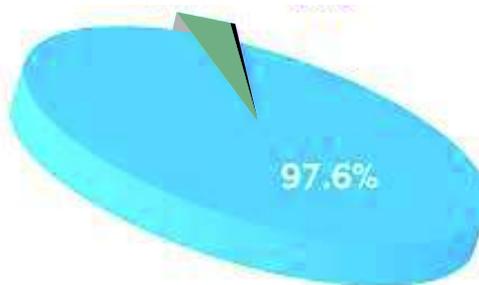
DOTAREM[®] ha demostrado ofrecer una excelente eficacia diagnóstica.

En un estudio post-comercialización de tipo observacional con la participación de 24.308 pacientes: ⁽⁷⁾

- Los especialistas fueron capaces de **hacer un diagnóstico en el 99,6% de los casos.**
- La calidad de imagen es considerada como **excelente o muy buena en 97,6%** de una serie de 24.308 pacientes.

Evaluación de la calidad de imagen

Moderada 2,3% Pobre 0,1%



Excelente / muy buena

Población total: 24.308 pacientes

una molécula poderosa



Amplio rango de indicaciones



DOTAREM® está indicado en la RM en un amplio rango de enfermedades:

- Enfermedades cerebrales y de la médula espinal.
- RM del cuerpo entero incluyendo la cavidad torácica (entre ellos, corazón y mamas femeninas), abdomen (páncreas e hígado), espacio retroperitoneal (riñón), pelvis (entre ellos, ovarios y útero), sistema musculoesquelético, incluido angiografía.
- Enfermedades de la columna vertebral.



Posibilidad de utilizarlo independientemente de la edad o la condición



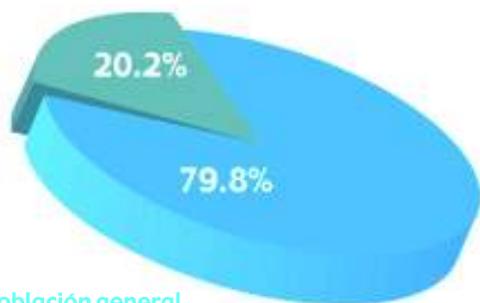
DOTAREM® está indicado en un amplio rango de pacientes desde niños mayores de 2 años a ancianos, incluyendo pacientes de riesgo.

En un estudio post-comercialización se han incluido 24.308 pacientes, de los cuales el 20,2% eran pacientes de riesgo. ⁽⁷⁾

Entre todos los pacientes, solo en un 0,4% se registraron efectos secundarios. Se notificó 1 sólo caso con efecto secundario grave (choque anafiláctico), pero el paciente se recuperó completamente.

Población total: 24.308 pacientes

Alto riesgo



Población general

PACIENTES DE RIESGO (%)

Enfermedades Cardiovasculares	10.8%
Antecedentes de alergias	7.5%
Sistema Nervioso Central	2.6%
Disfunción renal y hepática	1.6%
Asma	1.2%
Antecedentes de efectos secundarios a medios de contraste	0.8%
Otros	1.9%

➤ **Una única administración**

La dosis recomendada de **DOTAREM[®]** es de 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg).
DOTAREM[®] se administra por inyección intravenosa en todas las indicaciones.

➤ **Eficacia diagnóstica**

Utilizado en más de 15 millones de pacientes con un **rendimiento diagnóstico probado**.
Experiencia mundial en más de 60 países.

➤ **Tolerancia**

Aprobado su uso en todas las edades, desde niños mayores de 2 años a ancianos.
Puede utilizarse en pacientes de alto riesgo, incluyendo pacientes con insuficiencia renal.

Estas características convierten a DOTAREM[®] en una respuesta única para todos los pacientes

Referencias Bibliograficas



BIBLIOGRAFIA

- 1) Port Metal. Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. *Bio Metals* 2008; 21 (4): 469-90.
- 2) Brucher E et al. Stability and toxicity of contrast agents. In: Merbach AE, Toth E, eds. *The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2001; 243.
- 3) Desreux JF et al. Highly stable lanthanide macrocyclic complexes: in search of new contrast agents for NMR imaging. *Int J Rad Appl Instrum B*. 1988; 15(1):9-15.
- 4) Tweedle MF. Stability of gadolinium chelates. *The Brit J of Radiology* 2007; 583-4.
- 5) Idee JM et al. Role of Thermodynamic and Kinetic Parameters in Gadolinium Chelate Stability. *J of Magn Reson Imag*. 2009; 30:1249-58.
- 6) **DOTAREM®** EMA questions and answers. <http://ismrm.org/special/EMEA2.pdf>
- 7) Herborn CU et al. Clinical safety and diagnostic value of the gadolinium Chelate gadoterate meglumine (Gd-DOTA). *Invest Radiol* 2007; 42:58-62.
- 8) Bellin MF et al. Gd-DOTA: evaluation of its renal tolerance in patients with chronic renal failure. *Magn Reson Imaging*. 1992; 10(1):58-62.
- 9) SPC **DOTAREM®**.
- 10) Bourrinet P et al. Cardiovascular safety of gadoterate meglumine (Gd-DOTA). *Invest Radiol* 2007; 42:63-77.



Informaciones adicionales sobre la FSN

Further information about NSF and Gd-based contrast agents can be found at the following websites:

European Medicines Agency (EMA):

<http://www.ema.europa.eu>

European Society of Urogenital Radiology (ESUR):

<http://www.esur.org>

European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB):

<http://www.esmrm.org>

International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR), Yale University:

<http://www.icnfdr.org>

DOTAREM[®]

Ácido Gadotérico



Presentaciones de 10,15 e 60ml



DOTAREM[®] 0,5mmol/ml, solución inyectable Ácido Gadotérico 279,32mg/ml

USO ADULTO Y PEDIÁTRICO

Medio de contraste inyectable por vía intravenosa por Imagen por Resonancia Magnética.

Composición

Cada 100 ml de solución inyectable contienen :
 Ácido gadotérico(*).....27,932 g
 Cantidad equivalente a:
 Dota.....20,246 g
 Óxido de gadolinio.....9,062 g
 Excipientes:
 Meglumina.....9,760 g
 Agua para preparaciones inyectables c.s.p.100ml

Informaciones Técnicas

Concentración en el medio de contraste: 0,5 mmol/ml
 Osmolalidad:.....1350 mOsm.kg.-1
 Viscosidad a 20°C:.....3,2 mPa.s
 Viscosidad a 37°C:.....2,0 mPa.s
 pH:.....6,5-8,0

(*) Ácido gadotérico (DOTA-Gd): Ácido 1,4,7,10 - tetrazociclodecano N,N',N'',N''' - tetracético, complejo de Gd3+.

INDICACIONES*: Dotarem es un medio de contraste radiológico (propiedades opacificantes) y se utiliza para exploraciones por imagen mediante resonancia magnética en patologías cerebrales y medulares, patologías del raquis y otras patologías de todo el cuerpo (incluyendo angiografía).
CONTRAINDICACIONES: Antecedentes de hipersensibilidad a las sales de gadolínico. Contraindicaciones ligadas a la Imagen por Resonancia Magnética: Pacientes portadores de marcapaso; Pacientes portadores de clip vascular. **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:** No conocidas hasta el momento.
REACCIONES ADVERSAS: En ciertos pacientes, este producto como cualquier otro, puede acarrear efectos colaterales con manifestaciones alérgicas que pueden llegar a un estado de choque. En el curso de los estudios clínicos no fueron observados efectos indeseados graves. En algunos pacientes se observó: sensación de frío, prurito en el lugar de la punción, prurito de la laringe, náuseas, vómitos, cefaleas, astenia e insomnio. Se constató, además, que esas reacciones son de débil intensidad y no necesitan de mayores cuidados. **PRECAUCIONES:** Se recomienda, en el uso del producto, control clínico para casos de insuficiencia renal grave. El producto no debe ser inyectado por vía subaracnoidea (o peridural). Durante el examen es conveniente conservar una vía de acceso venoso, a fin de que se pueda dar toda la terapéutica sintomática necesaria. Evitar la difusión de la solución inyectable fuera de la vena, porque es posible la aparición de reacción dolorosa local. **POSOLÓGIA:** Solución inyectable de uso exclusivo intravenoso. Adulto o niños: 0,2 ml / kg de peso corporal. Farmacéutico Responsable: Carlos A. Anacleto (CRFRJ.5100).

* Por favor, verificar su estatus de aprobación local.



Guerbet



Rua André Rocha, 3000 Jacarepaguá Rio de Janeiro RJ Brasil 22710-561
www.guerbet.com.br



Relacionamento com o Cliente
 5521 2444 9999
 08000 261290