

Utilizzo clinico dell'acido gadoterico nelle applicazioni complesse di RM: considerazioni sulla sicurezza e analisi di letteratura

Marco Francone, Giulia Cundari, Giacomo Pambianchi

Indice

Introduzione	3
Acido Gadoterico: struttura molecolare e profilo di sicurezza	4
Utilizzo dell'Acido Gadoterico nell'imaging cardiaco: dalla perfusione miocardica al late enhancement	5
Applicazioni avanzate: RM mammaria.....	7
Applicazioni avanzate: RM multiparametrica della prostata.....	8
Acido Gadoterico e RM pediatrica	9
Conclusioni	10
Bibliografia	11

Introduzione

L'utilizzo del mezzo di contrasto (mdc) è divenuto imprescindibile in pressoché tutte le applicazioni di Risonanza Magnetica (RM), grazie alle proprietà dei chelati del Gadolinio (Gd) di indurre un accorciamento del tempo di rilassamento T1 dei tessuti con incremento del segnale T1 che consente di migliorare la caratterizzazione di una lesione.

Caratteristiche fondamentali di un chelato del Gd sono, ovviamente, l'efficacia diagnostica (espressa in termini di rilassività, parametro che quantifica la variazione indotta nel T1 in funzione della concentrazione del mdc) e il profilo di sicurezza del farmaco, che deve essere utilizzabile in tutta una serie di scenari clinici, dal paziente pediatrico ai soggetti defedati nei quali la somministrazione endovenosa può avere impatto sistemico, in particolare sulla funzione renale.

Altro aspetto rilevante nella scelta dei mdc in RM riguarda la recente osservazione che alcuni chelati del Gd possano depositarsi a livello dei nuclei della base encefalici e divenire rilevabili in presenza di somministrazioni ripetute. La scoperta ha portato alla sospensione cautelativa delle autorizzazioni all'immissione in commercio di quattro mezzi di contrasto lineari da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a partire dal mese di Marzo 2018.

L'accumulo di Gd è stato inoltre descritto in altri organi e tessuti e associato a rari effetti indesiderati quali placche cutanee e fibrosi nefrogenica sistemica (NSF), condizione caratterizzata da un interessamento fibrotico dei tessuti osservata nei pazienti con insufficienza renale (Figura 1).

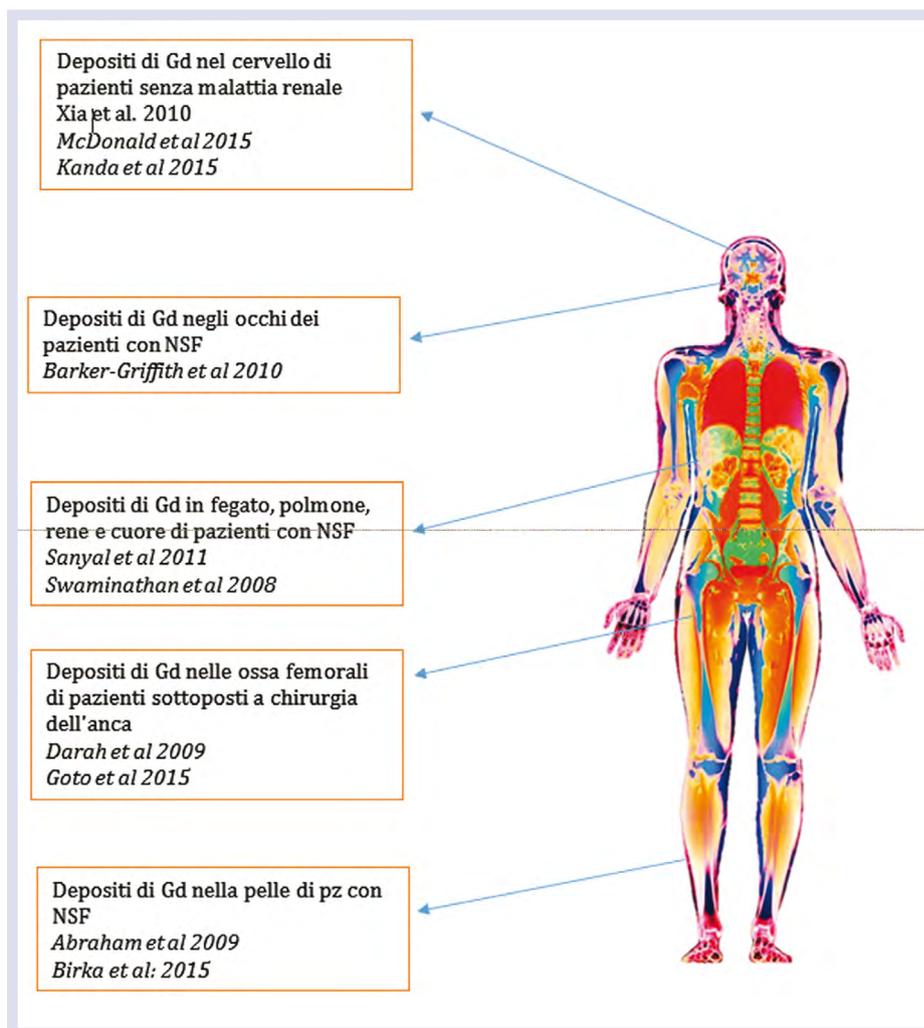


Figura 1. Panoramica delle sedi anatomiche di deposito e accumulo del Gadolinio, secondo le fonti bibliografiche citate. NSF = Fibrosi Nefrogenica Sistemica.

L'acido gadoterico rappresenta attualmente la molecola dotata di maggiore stabilità termodinamica in commercio, grazie alla sua struttura molecolare (macrociclica ionica) che ingabbia l'atomo di Gd^{3+} , rendendolo inerte e permettendo una rapida eliminazione per via renale.

In tal senso, la situazione contingente ha portato a un utilizzo esclusivo dei mdc macrociclici.

Lo scopo di questa review è di illustrare le proprietà farmacologiche di Clariscan (Claricyclic in Italia), la molecola lanciata recentemente da GE Healthcare, analizzandone il profilo di sicurezza e le applicazioni cliniche.

Acido Gadoterico: struttura molecolare e profilo di sicurezza

Dal punto di vista molecolare, l'acido gadoterico è un agente macrociclico con struttura molecolare a "gabbia", in cui il Gd^{3+} è legato tenacemente con l'acido 1, 4, 7, 10- tetraazociclododecanotetacetico (DOTA) che conferisce straordinaria stabilità alla molecola oltre a proprietà di elevata biodistribuzione e rapida eliminazione (Figura 2).

La stabilità del farmaco è confermata dal suo coefficiente di termostabilità (che consiste nella capacità del chelante di mantenere legato a sé il Gd^{3+}), che risulta massima per l'acido gadoterico, dimostrando come l'agente sia tra i più sicuri in commercio, con ovvio impatto sul potenziale accumulo tissutale che rappresenta uno delle proprietà centrali per il profilo di sicurezza del Clariscan (1) (Tabella 1).

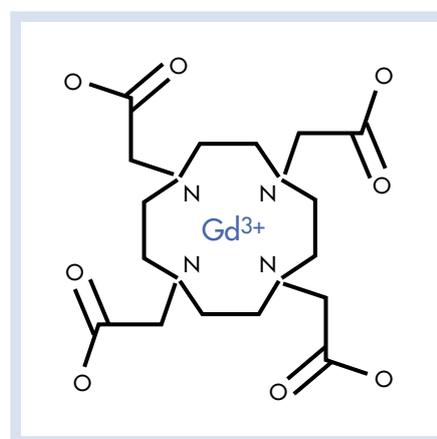


Figura 2.

Chemical Name	Amine Backbone structure	log K_{st} (Stability constant)
GdDTPA-BMEA	Linear	16.8
GdDTPA-BMA	Linear	16.8
GdDTPA	Linear	22.2
GdBOPTA	Linear	22.6
GdDO3A-butrol	Macrocyclic	21.0
GdHPDO3A	Macrocyclic	23.8
Gadoteric Acid	Macrocyclic	25.6

Tabella 1. La tabella mostra i Mezzi di Contrasto attualmente in commercio, presentandone il tipo di struttura (lineare o macrociclica) e il valore del coefficiente di stabilità in scala logaritmica. La costante relativa all'acido Gadoterico - Clariscan è la più elevata, mostrando quindi la maggiore capacità da parte del chelato di mantenere legato a sé il gadolinio, con notevole profilo di sicurezza (tabella riadattata dalla referenza 1).

La safety del farmaco è stata recentemente analizzata in un'ampia metanalisi (2), che ha valutato tollerabilità ed efficacia diagnostica dell'acido gadoterico su un'ampia coorte di oltre 84.000 pazienti. I dati dello studio hanno confermato l'elevato profilo di sicurezza del contrasto con il riscontro di soli 8 eventi avversi maggiori (<0.01%) e nessun caso osservato di fibrosi nefrogenica sistemica (NSF).

L'elevata termostabilità dell'acido gadoterico, in particolare, sembra aver impatto nel minor rischio di NSF rilevato in letteratura (3). È stato speculato, infatti, come il processo fibroproliferativo che conduce alla NSF possa essere indotto da una stimolazione bioattiva dei fibroblasti da parte degli ioni liberi di Gd^{3+} , con sviluppo delle tipiche manifestazioni sistemiche fibrosanti della sindrome, caratterizzate da indurimento della cute, prurito, dolore articolare, debolezza muscolare, limitazione dei movimenti e occhi ingialliti ed evoluzione in insufficienza renale end-stage.

Per quanto riguarda l'accumulo tissutale di chelati del Gd a livello dei nuclei della base, esiste una solida evidenza scientifica (4) che riguarda selettivamente i mdc lineari rispetto ai macrociclici (tra cui l'acido gadoterico), pur in assenza di manifestazioni cliniche conclamate associate. L'osservazione, come menzionato nel paragrafo introduttivo, ha portato sospensione cautelativa dell'utilizzo commerciale dei mdc lineari in RM da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) a partire dal mese di marzo 2018.

Utilizzo dell'acido gadoterico nell'imaging cardiaco: dalla perfusione miocardica al late enhancement

Ancor più che in altri campi di applicazione dell'imaging con RM, in ambito cardiologico la combinazione di informazioni morfologiche e funzionali è indispensabile per un corretto inquadramento clinico-diagnostico del paziente.

Da questo punto di vista la RM cardiaca ha dimostrato potenzialità diagnostiche straordinarie fin dalle sue prime applicazioni negli anni 80 e rappresenta il gold standard attuale in una varietà di condizioni cliniche, dalla cardiopatia ischemica alle cardiomiopatie e cardiopatie congenite, in cui è in grado di fornire elementi unici sia per la diagnosi che la stratificazione individuale del rischio.

La figura 3 riassume solo alcune delle potenzialità del cosiddetto "toolbox" della cardio-RM.

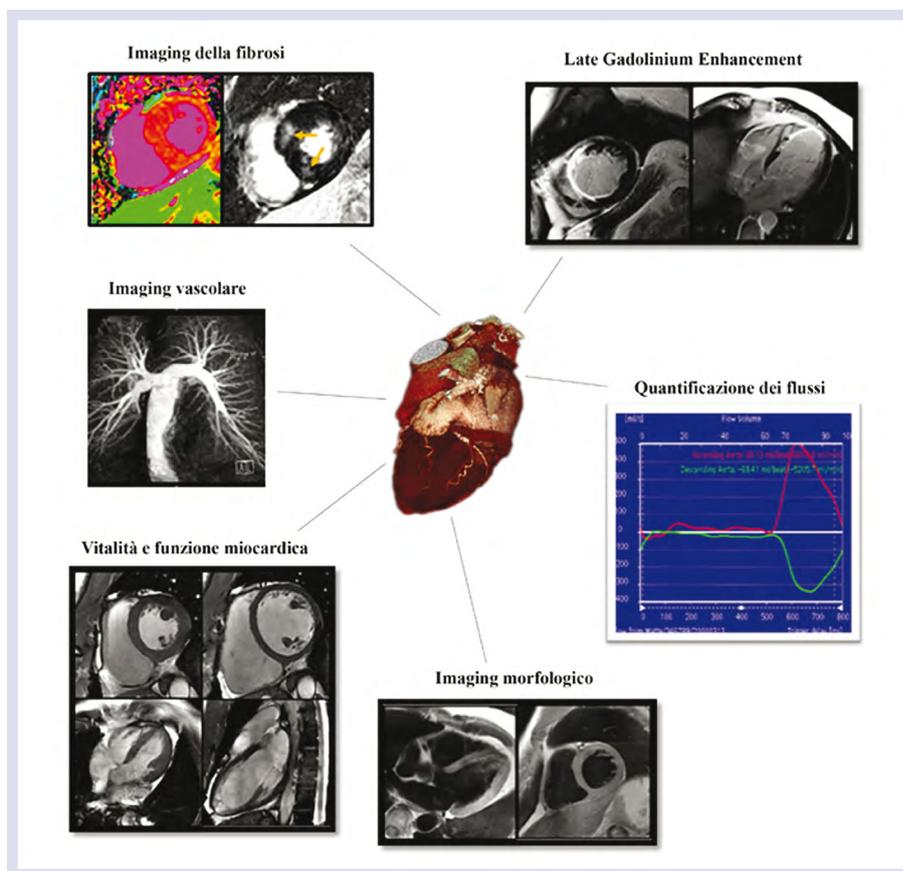


Figura 3. Nell'immagine sono illustrati i principali utilizzi della Cardio-RM: le sequenze utilizzate sono spiegate più avanti nel testo.

L'utilizzo del mdc è, in generale, indispensabile nella gran parte degli scenari clinici, consentendo spesso di caratterizzare i vari substrati patologici delle malattie cardiache, dalla malattia del microcircolo allo studio della necrosi e fibrosi tissutale. Questi ultimi, in particolare, rappresentano marcatori tissutali importantissimi con impatto sulla cinetica ventricolare ma, soprattutto, sul rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori, compresa la morte improvvisa cardiaca.

La standardizzazione dell'esame è poco attuabile in RM cardiaca, per la varietà di sequenze disponibili che devono essere eseguite in accordo a quesito clinico specifico, secondo uno schema che può essere riassunto come segue:

- **Sequenze TRUFI T1**, su piani obliqui assiale, sagittale e coronale, per la valutazione topografica e localizzare approssimativamente la posizione del cuore e dei grandi vasi del torace
- **T1 TSE (2C Asse Corto, 2C-3C-4C Asse Lungo)** per studiare la morfologia ed eventuali infiltrazioni di tessuto adiposo e fibro-adiposo nel tessuto miocardico.
- **T2 STIR (2C Asse Corto e 2C-3C-4C Asse Lungo)** per valutare la presenza di eventuale edema miocardico spesso associato a processi maligni aggressivi.
- **CINE SSFP (2C Asse Corto e 2C-3C-4C Asse Lungo)** per ottenere informazioni diagnostiche, morfologia, spessori dell'epicardio, del miocardio, in più studio della dinamica del cuore
- **CINE volumetriche ASSE CORTO 2 Camere post-MdC** per il calcolo dei volumi cardiaci
- **LGE (Late Gadolinium Enhancement) in 2C Asse Corto e 2C-3C-4C Asse lungo:** utilizzando la tecnica inversion recovery con tempo di inversione ottimizzato per sopprimere il segnale del miocardico non patologico, vengono fornite informazioni diagnostiche relative al substrato tissutale delle possibili cardiopatie, dalla necrosi e fibrosi fino al riscontro di condizioni di accumulo patologico a livello interstiziale ed intra-cellulare (quali amiloidosi, malattia di Fabry e similari).

Di interesse, anche per l'impatto clinico assoluto del protocollo, è l'esecuzione della cardio-RM da stress farmacologico (indotto attraverso la somministrazione di adenosina) ottenendo una risoluzione spaziale circa 10 volte maggiore rispetto agli esami di scintigrafia miocardica e con una sensibilità molto più elevata rispetto allo stesso esame eseguito con elettrocardiogramma (ECG).

Nel nostro centro, il protocollo di somministrazione per gli studi di perfusione cardiaca con Clariscan, prevede l'infusione di **140 mg/kg/min** di adenosina (4-6 min) seguiti da 0.1 mmol/kg di mdc, con flusso di somministrazione di 2-5 ml/s + 25 ml di fisiologica allo stesso flusso; la somministrazione del mdc è seguita da una scansione di primo passaggio (stress-RM) con sequenze fast GRE in asse corto.

Successivamente vengono eseguite le CINE SSFP asse corto 2 camere per lo studio morfo-funzionale del ventricolo sinistro (e destro) con una durata di 15 min e la scansione rest, con infusione di ulteriori di 0.1 mmol/kg di mdc di Clariscan seguiti dal late enhancement imaging, per valutare l'eventuale scar ischemica.

Clariscan ci permette inoltre di eseguire l'imaging dei pazienti con ipertrofia miocardica, discriminando accuratamente in quali casi ci sia fibrosi: la cardiopatia ipertrofica, la malattia di Anderson Fabry, stenosi aortica, amiloidosi, ipertrofia del miocardio dell'atleta erano condizioni di ipertrofia miocardica di difficile distinzione prima dell'utilizzo del mdc. L'acido gadoterico distribuendosi nel tessuto patologico fibrotico disegna dei pattern specifici per ognuna di queste patologie permettendone la caratterizzazione tissutale ancor prima della biopsia miocardica.

Infine, attraverso la somministrazione di 0.04 mmol/Kg di acido gadoterico, con flusso di 5 ml/sec possiamo ottenere mappe di perfusione polmonare (*PBF Maps*) con le sequenze di perfusione 4D, individuando i deficit di perfusione polmonare imputabili a embolismo cronico e/o acuto; ma soprattutto possiamo testimoniare e quantificare l'avvenuta riperfusione del parenchima polmonare Post-endoarterectomia polmonare (PEA) (5).

Il profilo di sicurezza del mdc in cardio-RM è stato recente oggetto di ricerca in un registro multicentrico della società europea di Cardiovascular Radiology (ESCR) e presentato al congresso ECR 2018 (6).

Dall'analisi multivariata dei dati ottenuti da quasi 73.000 pazienti, lo studio ha confermato come l'acido gadoterico fosse il chelato con il minor numero di reazioni avverse, con una prevalenza dello 0.25% statisticamente inferiore rispetto agli altri farmaci posti a confronto.

Applicazioni avanzate: RM mammaria

In RM senologica, l'utilizzo dei mdc paramagnetici ha radicalmente modificato la gestione clinica delle pazienti con sospetta neoplasia mammaria, consentendo di valutare i fenomeni di neoangiogenesi e aumentata permeabilità vasale che caratterizzano le lesioni di alto grado e che non sono identificabili con metodiche di primo livello.

Lo scopo dello studio contrastografico dinamico è pertanto di valutare la cinetica di potenziamento delle lesioni focali rispetto al tessuto sano, che si caratterizza per un'impregnazione rapida e intensa con marcata espansione dello spazio interstiziale (fino a 5 volte rispetto al parenchima normale) in cui il mdc stesso si distribuisce con il risultato di un rapido wash-in e wash-out delle lesioni maligne (Figura 4).

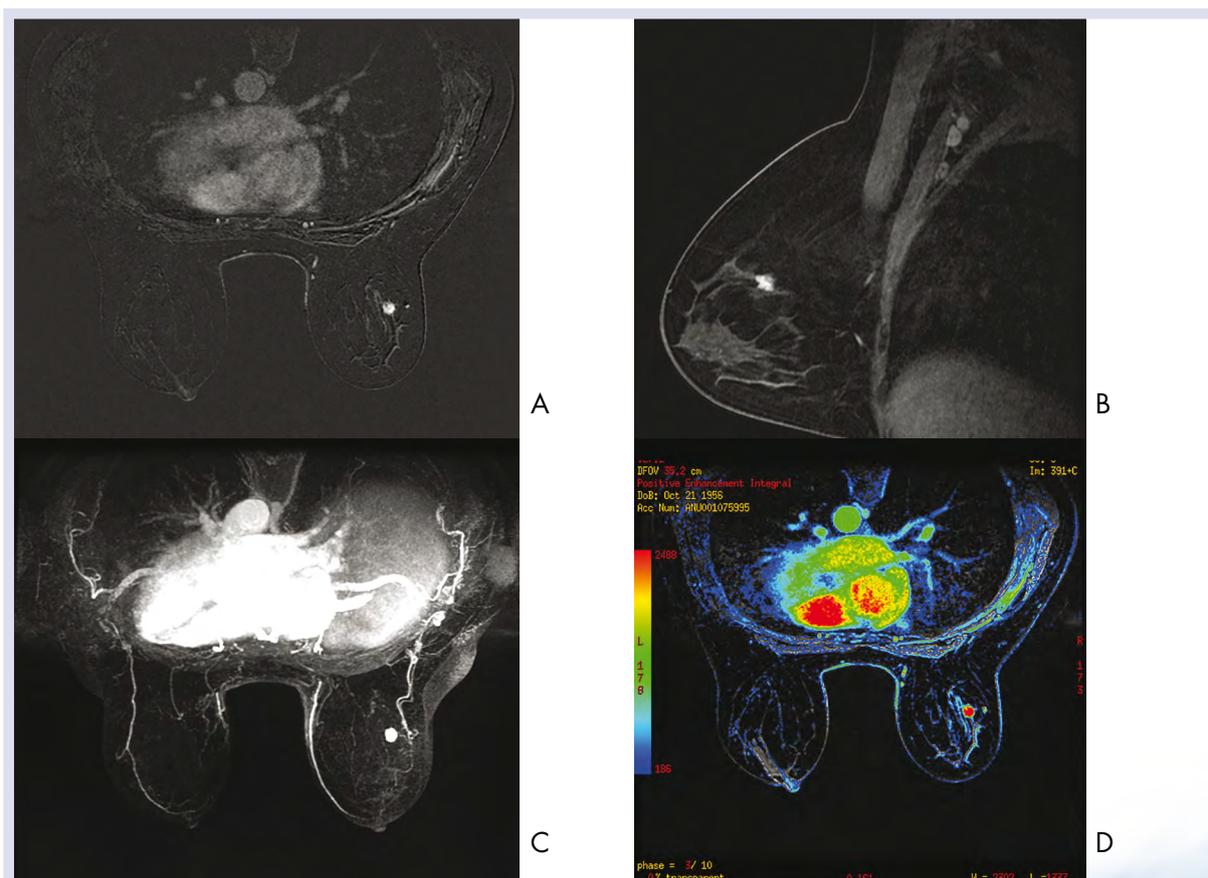


Figura 4. RM mammaria eseguita in paziente di 52 anni per approfondimento diagnostico di nodulo parenchimale mammario destro rilevato in esame mammografico ed ecografico. Le sequenze dinamiche T1 in assiale (A) e sagittale (B) effettuate dopo somministrazione di 12 ml di Clariscan, documentano la presenza di nodulo parenchimale nel quadrante superiore esterno della mammella destra che presenta intenso enhancement precoce. Nelle ricostruzioni MIP si apprezzano i fenomeni di neoangiogenesi che circoscrivono la lesione (C) mentre la mappa colorimetrica (D) ne conferma visivamente il marcato potenziamento rispetto ai tessuti contigui. All'esame istologico il nodulo è risultato un carcinoma duttale infiltrante di alto grado (immagine cortesia della Prof.ssa Federica Pediconi, Sapienza Università di Roma).

L'RM della mammella è indicata in un'ampia eterogeneità di condizioni, dal controllo delle protesi impiantate, alla stadiazione locoregionale o diagnosi di sospetta recidiva di malattia, monitoraggio di risposta alla chemioterapia neo-adiuvante, fino allo studio profilattico di pazienti ad alto rischio di carcinoma mammario.

La caratterizzazione delle lesioni mammarie è basata soprattutto sulla dinamica del potenziamento di un nodulo dopo somministrazione di mdc paramagnetico.

Nel nostro istituto, il protocollo standard prevede la somministrazione di 0.1 mmol/kg di acido gadoterico (o 0.2 ml/kg) con flusso di 1-2 ml/sec seguito da 20 ml di salina, seguito dall'acquisizione di sequenze 3D Fast Field Echo T1-W (3D FFE T1-W) che consentono di analizzare l'intero volume mammario con tecnica ad alta risoluzione (1-2 mm) e in tempi brevi (60 slice in circa 60-80 s). La scansione viene effettuata in fase basale e ripetuta in fase dinamica per cinque volte dopo infusione endovenosa rapida di Clariscan, valutando successivamente la cinetica del mdc attraverso delle curve di wash-in e wash-out delle lesioni, che nei tumori maligni tende a essere caratterizzato da un rapido wash-in e wash-out del mdc.

Il profilo di sicurezza e l'efficacia diagnostica dell'acido gadoterico sono stati oggetto di un esteso studio multicentrico condotto da Seithe T. et al. su 1.537 pazienti sottoposte a RM della mammella in 15 centri della Germania (7).

La qualità diagnostica delle immagini è risultata buona o eccellente nel 91.6% dei pazienti, con una prevalenza di reazioni al mdc solo del 0.3% (5 casi) e una sola reazione classificata come severa.

Similarmente, uno studio di confronto tra gadobutolo e acido gadoterico (entrambi agenti macrociclici), ha confermato la validità clinica del farmaco riportando performance diagnostiche elevate e statisticamente sovrapponibili tra i due chelati (detection rate della lesione 96.1%) in una coorte di 45 donne con 51 neoplasie istologicamente documentate (8).

Applicazioni avanzate: RM multiparametrica della prostata

La risonanza magnetica svolge un ruolo fondamentale nella localizzazione della lesione neoplastica nell'ambito del carcinoma prostatico. Il protocollo standard prevede il ricorso a sequenze T2-pesate, ma lo studio morfologico deve essere supportato da una valutazione multiparametrica che comprenda immagini di diffusione (DWI), la spettroscopia a RM e l'acquisizione di sequenze post-contrastografiche con tecnica denominata dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI). Queste ultime presentano un valore predittivo negativo e un'accuratezza diagnostica nettamente superiori rispetto agli esami senza mdc.

La tecnica standard con Clariscan si basa sulla somministrazione ev di 0.1 mmol/kg di mdc, seguito dall'acquisizione di una sequenza gradient-echo veloce 3D T1W con saturazione del segnale adiposo, ripetuta N volte senza intervallo tra una fase e l'altra, con durate di una singola fase non superiore a 15 secondi e, soprattutto, tempo di acquisizione totale non inferiore a 3 minuti.

Attraverso questo approccio è possibile studiare il carcinoma prostatico con elevata sensibilità e specificità, al fine di ottenere una caratterizzazione morfologica e dinamica della lesione (9).

La risonanza magnetica, inoltre, attraverso tecniche di ibridazione con ultrasuoni, consente di effettuare biopsie mirate sulla neoplasia, incrementando così la capacità di identificare istologicamente anche lesioni di dimensioni ridotte e riducendo il numero di falsi negativi (Figura 5).

In uno studio condotto su 106 pazienti con PSA medio di 7,1 ng/ml e Gleason score medio di 8, sono state valutate le sequenze DCE-MRI ottenute con immagini pesate in T1 (sequenze "FLASH"), prima e durante la somministrazione di un bolo di acido gadoterico. Lo studio ha mostrato valore predittivo negativo (NPV) del 91%, specificità e sensibilità rispettivamente pari a 48% e 71% e accuratezza diagnostica del 85%. Inquadrando quindi la metodica, e in particolare l'utilizzo dell'acido gadoterico, come fondamentali strumenti finalizzati a discriminare pazienti che necessitano di biopsia da pazienti per i quali, invece, l'esame istopatologico può essere evitato, grazie all'elevato valore di NPV (12).

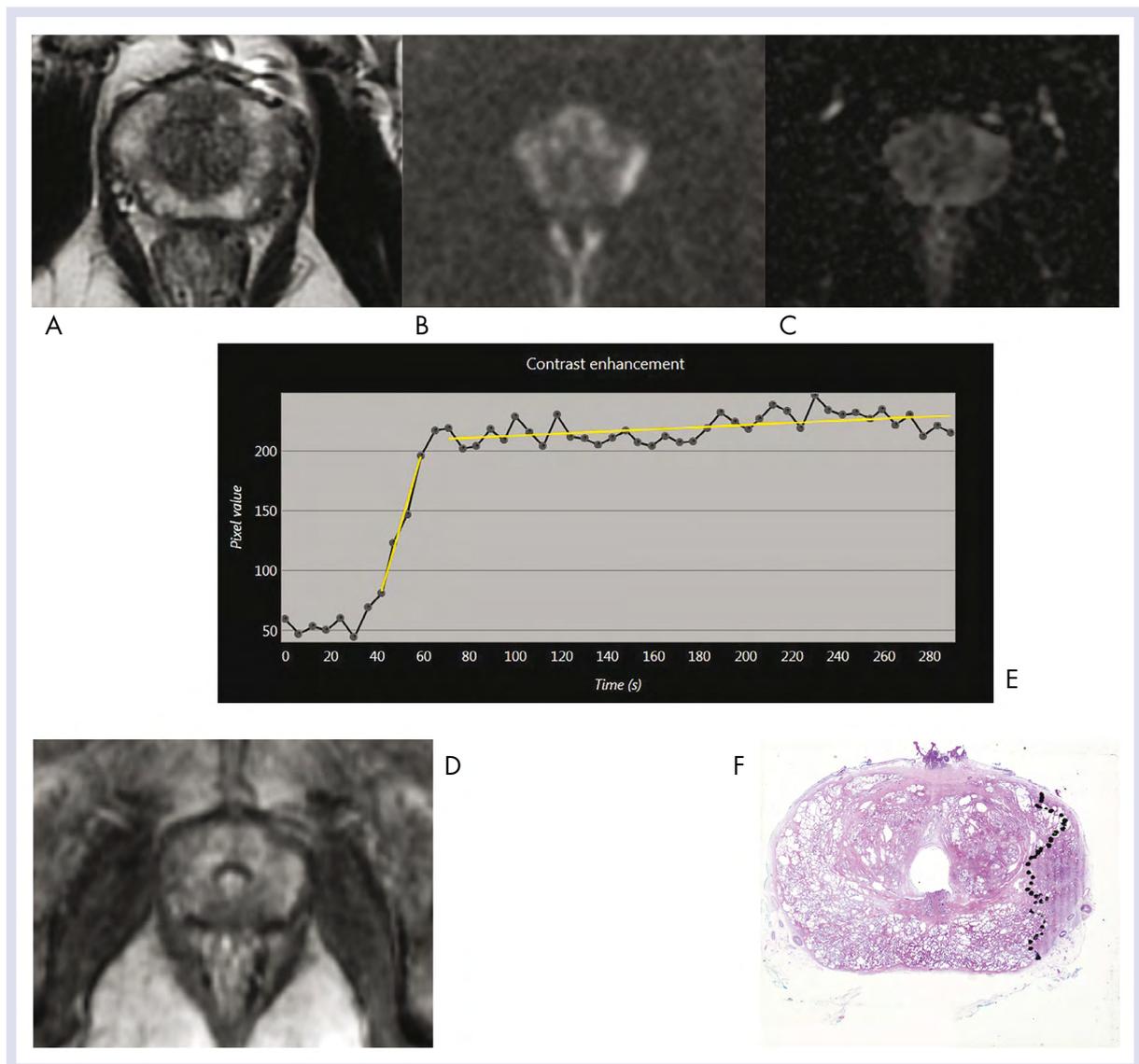


Figura 5. Imaging multiparametrico della prostata con Clariscan, in paziente con 66 anni con PSA 8,6 ng/ml, con correlazione istologica: (A) immagini T2 pesate assiali mostrano una lesione a bassa intensità di segnale nella porzione laterale medio-basale sinistra, in sede sottocapsulare; (B) nello stesso nodulo, coesiste restrizione in DWI confermata dalla mappa ADC (C), L'utilizzo del Clariscan con tecnica DCE (dynamic contrast-enhancement; D) e relativa curva di contrast enhancement (E) confermano la presenza della lesione, che presenta marcata impregnazione circa 40 secondi dall'infusione per via endovenosa. La lesione primitiva è risultata essere un adenocarcinoma ben differenziato (Gleason 4+3). Preparato istologico correlato con le immagini RM (F).

Caso cortesia della Prof.ssa Panebianco, Dip. di Scienze Radiologiche, Oncologiche e Anatomico-Patologiche, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma.

Acido Gadoterico e RM pediatrica

L'utilizzo dei chelati del Gadolinio in età pediatrica segue la stessa farmacocinetica e principi generali dell'adulto, ma non può non tenere conto delle peculiarità anatomico-fisiologiche dei bambini (10) (Figura 6).

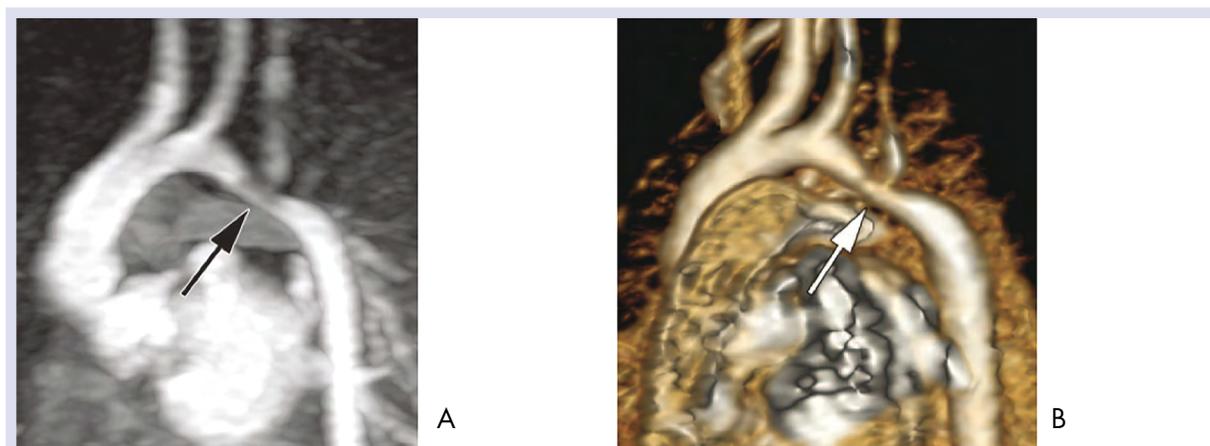


Figura 6. Le immagini su piano sagittale (A) e con ricostruzione 3D (B) illustrano un caso di coartazione aortica in paziente di 21 anni con pulsus differens, cefalea e debolezza da sforzo agli arti inferiori. L'identificazione di questa anomalia vascolare congenita è stata resa possibile grazie all'utilizzo di 0,2 mmol/kg di Clariscan.

La funzione renale, per esempio, è immatura nel neonato e si associa a un filtrato glomerulare inferiore ai 30 ml/min/1.73 m² che tende a normalizzarsi progressivamente fino a quasi i 2 anni di età, sebbene nessun caso di NSF sia stato riportato in età pediatrica in letteratura.

Altro aspetto significativo riguarda il rischio di accumulo tissutale che impone, ancor più che nell'adulto, la necessità di utilizzare un mdc stabile che tenga conto anche dell'aspettativa di vita e del rischio di esposizione a eventi avversi che è molto più lungo rispetto all'adulto, in particolare in soggetti sottoposti a multiple somministrazioni del mdc.

Anche in questo specifico setting clinico, l'acido gadoterico ha dimostrato una comprovata stabilità e profilo di safety. In base ai dati raccolti da 3.810 pazienti di età compresa tra 3 giorni e 17 anni e sottoposti a studi RM neuro e body, le reazioni correlabili alla somministrazione del mdc sono state solamente 7 e prevalentemente di grado lieve (11).

Parallelamente a quanto osservato nell'adulto, l'utilizzo dell'acido gadoterico ha consentito un significativo vantaggio diagnostico rispetto alle scansioni senza mdc, con un impatto favorevole sull'approccio terapeutico e sulla prognosi dei pazienti pediatrici (11).

Conclusioni

Esiste una consistente e autorevole evidenza scientifica che dimostra l'efficacia diagnostica e l'elevato profilo di sicurezza dell'acido gadoterico nelle applicazioni RM più avanzate, dall'imaging cardiovascolare, alla valutazione della dinamica perfusionale nei tumori della mammella e della prostata fino alle applicazioni pediatriche.

I casi di reazioni avverse riportate in letteratura relativamente ai MDC sono bassi confermando come i rischi legati alla somministrazione EV del farmaco siano pressoché trascurabili a fronte degli indubbi vantaggi diagnostici derivanti dal suo utilizzo.

Le caratteristiche farmacocinetiche/farmacodinamiche e la comprovata versatilità in tutti i setting clinici rendono l'acido gadoterico un mdc ideale da utilizzare in RM, con impatto favorevole nell'accuratezza diagnostica rispetto agli esami senza mdc e ruolo nel clinical decision-making in un'ampia eterogeneità di condizioni cliniche.

Bibliografia

1. Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J e Weinmann HJ. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. *Invest Radiol*, 2008;43:817.
2. Maurer M, Heine O, Wolf M, Durmus T, Wagner M, Hamm B. Tolerability and diagnostic value of gadoteric acid in the general population and in patients with risk factors: results in more than 84.000 patients. *European Journal of Radiology* 2012; 81:885-890.
3. Edward M. et al. Effect of Different Classes of Gadolinium-based Contrast Agents on Control and Nephrogenic Systemic Fibrosis-derived Fibroblast Proliferation. *Radiology*: Volume 256: Number 3-September 2010.
4. Kanda T. et al. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration: *Radiology*: Volume 275: Number 3-June 2015.
5. Schoenfeld C., Cebotari S., Hinrichs J., Renne J., Kaireit T., Olsson K.M., Voskrebenez A., Gutberlet M., Hoepfer M.M., Welte T., Haverich A., Wacker F., Vogel-Claussen J.: MR Imaging-derived Regional Pulmonary Parenchymal Perfusion and Cardiac Function for Monitoring Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension before and after Pulmonary Endarterectomy *Radiology*: Volume 279: Number 3-June 2016.
6. Uhlig J et al. Acute adverse events in cardiac MR imaging with gadolinium-based contrast agents: results from the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR) MRCT registry in 72,839 patients. *ECR* 2018.
7. Seithe T, Braun J, Wolf M, Vahldiek J, Wolny D, Auer J, Pocielj J, Heine O, Hamm B, de Bucourt M. Diagnostic efficacy and safety of gadoteric acid MR mammography in 1537 patients. *European Journal of Radiology* 2016; 85: 2281-2287.
8. Renz D.M. et al. Comparison of Gadoteric Acid and Gadobutrol for Detection as Well as Morphologic and Dynamic Characterization of Lesions on Breast Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Investigative Radiology & Volume 49, Number 7, July 2014*).
9. Barentsz J.O., Richenberg J., Clements R., Choyke P., Verma S., Villeirs G., Rouviere O., Logager V., Fütterer J.J.; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012 Apr; 22(4):746-57.
10. Gale EM, Caravan P, Rao AG, McDonald RJ, Winfeld M, Fleck RJ, Gee MS. Gadolinium-based contrast agents in pediatric magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 2017; 47:507-521.
11. Balassy C, Roberts D, Miller SF. Safety and efficacy of gadoteric acid in pediatric magnetic resonance imaging: overview of clinical trials and post-marketing studies. *Pediatr Radiol* 2015;45(12):1831-41.
12. Perdonà S. et al. Combined magnetic resonance spectroscopy and dynamic contrast-enhanced imaging for prostate cancer detection. *Urol Oncol*. 2013 Aug;31(6):761-5.



CLARICYCLIC

Acido gadoterico

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Claricyclic 0,5 mmol/mL soluzione iniettabile

Claricyclic 0,5 mmol/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione iniettabile contiene 279,3 mg di acido gadoterico* (sotto forma di gadoterato meglumina) equivalente a 0,5 mmol.

Tetrexetano (DOTA)..... 202,46 mg
Ossido di gadolinio..... 90,62 mg

*Acido gadoterico: complesso di gadolinio con 1,4,7,10 tetraazaciclododecano N,N',N'',N''' acido tetra-acetico (tetrexetano (DOTA)).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione chiara, incolora o leggermente gialla.

Concentrazione mezzo di contrasto	279,3 mg/mL equivalenti a 0,5 mmol/mL
Osmolarità a 37 °C	1350 mOsm.kg ⁻¹
Viscosità a 20 °C	3,0 mPa.s
Viscosità a 37 °C	2,1 mPa.s
Valore di pH	6,5 - 8,0

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

Claricyclic deve essere usato soltanto quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non ottenibili con la risonanza magnetica (RM) senza mezzo di contrasto.

Claricyclic è un mezzo di contrasto indicato per intensificare il contrasto nelle tecniche di Imaging per Risonanza Magnetica al fine di ottenere una migliore visualizzazione/delineazione

Adulti e popolazione pediatrica (0-18 anni d'età):

- lesioni del cervello, della colonna vertebrale e dei tessuti circostanti.

- MRI di tutto il corpo (vedere paragrafo 4.2)

L'uso nella MRI per tutto il corpo non è consigliato nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età.

Solo adulti:

- lesioni o stenosi delle arterie non coronarie (angiografia RM)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Questo medicinale deve essere usato solo da medici qualificati, in possesso della competenza tecnica necessaria ad effettuare ed interpretare la MRI intensificata con gadolinio.

Posologia

Usare la dose più bassa che consente di ottenere un miglioramento sufficiente ai fini diagnostici. La dose va calcolata in base al peso corporeo del paziente e non deve superare la dose raccomandata per chilogrammo di peso corporeo riportata in questo paragrafo.

Adulti

RM del cervello e della colonna vertebrale.

La dose raccomandata è di 0,1 mmol/kg di peso corporeo, ovvero 0,2 mL/kg di peso corporeo. Nei pazienti con tumori al cervello una ulteriore dose di 0,2 mmol/kg di peso corporeo, ovvero 0,4 mL/kg di peso corporeo può migliorare la caratterizzazione del tumore e facilitare il processo decisionale terapeutico.

MR di tutto il corpo (comprese le lesioni del fegato, dei reni, del pancreas, della pelvi, dei polmoni, del cuore, della mammella e del sistema muscolo-scheletrico)

La dose raccomandata è di 0,1 mmol/kg di peso corporeo, ovvero 0,2 mL/kg di peso corporeo per garantire un contrasto adeguato dal punto di vista diagnostico.

Per l'angiografia: La dose raccomandata per l'iniezione endovenosa è di 0,1 mmol/kg di peso corporeo, ossia 0,2 mL/kg di peso corporeo, per garantire un contrasto adeguato dal punto di vista diagnostico.

In circostanze eccezionali (ad esempio, impossibilità di ottenere immagini soddisfacenti di una vasta area vascolare), la somministrazione di una seconda iniezione consecutiva di 0,1 mmol/kg, ovvero 0,2 mL/kg, può essere giustificata. Tuttavia, se si prevede l'uso di 2 dosi consecutive di Claricyclic prima di iniziare l'angiografia, l'impiego di 0,05 mmol/kg (ovvero 0,1 mL/kg) per ogni dose può essere di beneficio, a seconda della apparecchiatura per imaging diagnostico disponibile.

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale

Claricyclic deve essere utilizzato nei pazienti con insufficienza renale grave (GFR <30 mL/min/1,73m²) e nel periodo perioperatorio di un trapianto di fegato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e se le informazioni diagnostiche sono essenziali e non disponibili con MRI senza mezzo di contrasto (vedere paragrafo 4.4). Se è necessario utilizzare Claricyclic, la dose non deve superare 0,1 mmol/kg di peso corporeo.

Non deve essere usata più di una dose durante una scansione. A causa della mancanza di informazioni sulla somministrazione ripetuta, le iniezioni di Claricyclic non devono essere ripetute, a meno che l'intervallo tra un'iniezione e l'altra non sia di almeno 7 giorni.

Anziani (con 65 o più anni d'età)

Non si ritiene necessario alcun adeguamento della dose. Occorre cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione della funzionalità epatica

La dose per gli adulti si applica a questi pazienti. Si raccomanda cautela, soprattutto nel periodo peri operatorio di un trapianto di fegato (vedere sopra, compromissione della funzionalità renale).

Popolazione pediatrica (0-18 anni d'età)

MRI dell'encefalo e del midollo spinale, MRI di tutto il corpo:

La dose massima raccomandata di Claricyclic è di 0,1 mmol/kg di peso corporeo. Non deve essere usata più di una dose durante una scansione.

Data l'imaturità della funzione renale nei neonati fino a 4 settimane di età e nei bambini fino a 1 anno di età, Claricyclic deve essere utilizzato in questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione, ad una dose non superiore a 0,1 mmol/kg di peso corporeo. Non deve essere usata più di una dose durante una scansione. A causa della mancanza di informazioni sulla somministrazione ripetuta, le iniezioni di Claricyclic non devono essere ripetute, a meno che l'intervallo tra un'iniezione e l'altra non sia di almeno 7 giorni.

L'uso nella MRI per tutto il corpo non è consigliato nei bambini al di sotto dei 6 mesi di età.

Angiografia: Claricyclic non è consigliato per l'angiografia nei bambini al di sotto dei 18 anni di età in quanto non si dispone di dati sull'efficacia e la sicurezza in questa indicazione (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Il prodotto è indicato solo per la somministrazione endovenosa.

Velocità di infusione: 3-5 ml/min (velocità di infusione più elevate fino a 120 ml/min, ovvero 2 ml/sec, possono essere impiegate per le procedure angiografiche).

Per le istruzioni sulla preparazione e lo smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

La somministrazione intravascolare del mezzo di contrasto deve, se possibile, essere eseguita con il paziente sdraiato. Dopo la somministrazione il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per almeno mezz'ora, in quanto l'esperienza insegna che la maggior parte degli effetti indesiderati avvengono entro questo intervallo di tempo.

Questo medicinale è esclusivamente monouso, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Popolazione pediatrica (0-18 anni). A seconda della quantità di Claricyclic da somministrare al bambino, è preferibile usare i flaconcini di Claricyclic con una siringa monouso di volume adeguato a questa quantità per una migliore precisione del volume iniettato.

Nei neonati e nei bambini, la dose richiesta deve essere somministrata a mano.

Acquisizione delle immagini

La RM con intensificazione del contrasto può iniziare immediatamente dopo la somministrazione dell'agente. Imaging ottimale: entro 45 minuti dall'iniezione. Sequenza di immagini ottimale: T1-pesata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'acido gadoterico, alla meglumina o a qualunque medicinale contenente gadolinio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Claricyclic viene somministrato obbligatoriamente solo per via endovenosa. In caso di stravaso, si possono osservare reazioni locali di intolleranza che richiedono un trattamento locale a breve termine.

Claricyclic non deve essere somministrato per iniezione subaracnoidea (o epidurale).

È necessario avere a disposizione mezzi adeguati a favorire un pronto intervento in caso di complicazioni legate alla procedura o al manifestarsi di una reazione grave al mezzo di contrasto stesso (ad esempio ipersensibilità, convulsioni). Devono essere assunte le consuete precauzioni per la RM, come l'esclusione di pazienti con pace-maker, clip vascolari, pompe di infusione, stimolatori nervosi,

impianti cocleari o sospetti corpi estranei metallici intracorporei, in particolare nell'occhio.

Ipersensibilità

- Possono verificarsi reazioni di ipersensibilità, incluso reazioni che mettono in pericolo la vita (vedere "4.8 Effetti indesiderati"). Le reazioni di ipersensibilità possono essere allergiche (descritte come reazioni anafilattiche quando sono gravi) o non allergiche. Possono essere immediate (compaiono entro 60 minuti) o ritardate (fino a 7 giorni). Le reazioni anafilattiche possono comparire immediatamente e possono essere fatali. Le reazioni di ipersensibilità possono essere indipendenti dalla dose, possono manifestarsi anche dopo la prima dose del farmaco e sono spesso imprevedibili.
- Esiste sempre un rischio di ipersensibilità indipendentemente dalla dose iniettata.
- I pazienti che hanno avuto una reazione precedente a mezzi di contrasto per RM contenenti gadolinio, sono maggiormente a rischio di sviluppare un'altra reazione a seguito della somministrazione dello stesso prodotto, o eventualmente di altri prodotti, e sono quindi da ritenersi a rischio elevato.
- L'iniezione di acido gadoterico può aggravare i sintomi di un'asma esistente. In pazienti con asma non bilanciata dal trattamento, la decisione di usare acido gadoterico deve essere attentamente valutata in base al rapporto rischio/beneficio.
- Com'è noto a seguito dell'uso di mezzi di contrasto iodati, le reazioni di ipersensibilità possono essere aggravate nei pazienti trattati con beta-bloccanti e, in particolare, in presenza di asma bronchiale. Questi pazienti possono essere refrattari al trattamento standard delle reazioni di ipersensibilità con beta-agonisti.
- I pazienti devono essere interrogati per un'eventuale storia di allergie (ad esempio, allergia al pesce e ai frutti di mare, febbre da fieno, orticaria, asma, etc.), di sensibilità ai mezzi di contrasto o di asma bronchiale, prima dell'iniezione di qualsiasi mezzo di contrasto; in questi pazienti sono state infatti riportate con una incidenza maggiore, reazioni avverse ai mezzi di contrasto.
- Durante l'esame, è necessaria la supervisione di un medico. Se si verificano reazioni di ipersensibilità, la somministrazione del mezzo di contrasto deve essere sospesa immediatamente e, se necessario, occorre istituire una terapia specifica. Un accesso venoso deve pertanto essere mantenuto durante l'intero esame. Per permettere contromisure di emergenza immediate, devono quindi essere prontamente disponibili farmaci appropriati (ad esempio, epinefrina e antistaminici), un tubo endotracheale e un respiratore.

Compromissione della funzionalità renale

Prima della somministrazione di Claricyclic, è consigliabile che tutti i pazienti siano sottoposti a screening per disfunzioni renali tramite test di laboratorio.

Vi sono state segnalazioni di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) associate all'uso di alcuni mezzi di contrasto contenenti gadolinio in pazienti con insufficienza renale grave acuta o cronica (GFR <30 mL/min/1,73m²). I pazienti sottoposti a trapianto di fegato sono particolarmente a rischio in quanto l'incidenza dell'insufficienza renale acuta è elevata in questo gruppo. Poiché esiste la possibilità che insorga una NSF con Claricyclic, questo medicinale deve essere utilizzato nei pazienti con insufficienza renale grave e nel periodo perioperatorio di un trapianto di fegato solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e quando le informazioni diagnostiche sono essenziali e non è disponibile una MRI senza mezzo di contrasto.

L'emodialisi poco dopo la somministrazione di Claricyclic può essere utile per rimuovere Claricyclic dall'organismo. Non vi sono dati a sostegno dell'uso dell'emodialisi per la prevenzione o il trattamento della NSF nei pazienti non ancora sottoposti ad emodialisi.

Anziani

Dato che la clearance renale dell'acido gadoterico può essere compromessa negli anziani, è particolarmente importante sottoporre i pazienti con 65 anni o più anni d'età a screening per le disfunzioni renali.

Popolazione pediatrica

Neonati e bambini

Data l'immatrità della funzione renale nei neonati fino a 4 settimane di età e nei bambini fino a 1 anno di età, Claricyclic deve essere utilizzato in questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione.

Nei neonati e nei bambini la dose richiesta deve essere somministrata a mano.

Alterazioni del SNC

Come con gli altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio, è necessaria una particolare cautela nei pazienti con bassa soglia epilettogena. Si devono adottare misure precauzionali, come ad esempio un attento monito-

raggio. Tutte le apparecchiature e i medicinali necessari per combattere eventuali convulsioni devono essere preliminarmente disponibili per l'uso.

Malattie cardiovascolari

Nei pazienti con malattie cardiovascolari gravi, Claricyclic deve essere somministrato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio perché ad oggi si dispone soltanto di dati limitati.

Preparazione del paziente

La nausea e il vomito sono possibili effetti indesiderati noti, derivati dall'uso di mezzi di contrasto MRI. Il paziente deve quindi astenersi dall'assumere cibo nelle 2 ore che precedono l'esame.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono state osservate interazioni con altri medicinali. Non sono stati condotti studi formali sulle interazioni con altri medicinali.

Beta-bloccanti, sostanze vasoattive, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, antagonisti recettoriali dell'angiotensina: questi medicinali riducono l'efficacia dei meccanismi di compensazione cardiovascolare delle alterazioni della pressione sanguigna. L'impiego di mezzi di contrasto può aumentare l'incidenza di reazioni di ipersensibilità in pazienti in trattamento con beta-bloccanti (si veda paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di acido gadoterico nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto concerne la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Claricyclic non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della paziente non richiedano l'uso di acido gadoterico.

Allattamento

I mezzi di contrasto contenenti gadolinio vengono escreti nel latte materno in quantità molto limitate (vedere paragrafo 5.3). Alle dosi cliniche, non sono previsti effetti sul bambino a causa della modesta quantità escreta nel latte materno e dello scarso assorbimento da parte dell'intestino.

La prosecuzione o l'interruzione dell'allattamento al seno per un periodo di 24 ore dopo la somministrazione di Claricyclic deve essere a discrezione del medico e della madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Durante la guida di veicoli o l'uso di macchinari, i pazienti ambulatoriali devono tenere conto dell'eventuale insorgenza di nausea.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati associati all'uso di acido gadoterico sono generalmente di intensità da lieve a moderata e di natura transitoria. Una sensazione di calore, freddo e/o dolore nel sito di iniezione è la reazione osservata più di frequente.

Durante gli studi clinici, si sono osservate molto comunemente cefalea e parestesia (> 1/10), mentre nausea, vomito e reazioni cutanee quali rash eritematoso e prurito venivano rilevate comunemente (>1/100 to <1/10).

Dal post-marketing, le reazioni avverse più comunemente riferite a seguito della somministrazione di acido gadoterico sono nausea, vomito, prurito e reazioni di ipersensibilità.

Tra le reazioni di ipersensibilità, quelle osservate con maggior frequenza sono le reazioni cutanee, che possono essere localizzate, estese o generalizzate.

Queste reazioni si verificano quasi sempre immediatamente (durante l'iniezione o entro un'ora dal suo inizio) o talvolta sono reazione ritardate (da un'ora a diversi giorni dopo l'iniezione), presentandosi in questo caso come reazioni cutanee.

Le reazioni immediate includono uno o più effetti, che compaiono nello stesso tempo o in sequenza, quasi sempre sotto forma di reazioni di tipo cutaneo, respiratorio e/o cardiovascolare. Ogni segno può essere un avvertimento di un inizio di shock e, in casi molto rari, può sopravvenire il decesso.

Casi isolati di fibrosi sistemica nefrogenica (NSF) sono stati riferiti con l'acido gadoterico, la maggior parte dei quali in pazienti sottoposti a co-somministrazione di altri mezzi di contrasto contenenti gadolinio (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse sono elencate nella tabella sottostante secondo la SOC (Classificazione per Sistemi e Organi) e in base alla frequenza con le seguenti indicazioni: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), raro (≥1/10000, <1/1000), molto raro (<1/10 000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). I dati presentati provengono da studi clinici, se disponibili, oppure da uno studio osservazionale comprendente 82.103 pazienti.

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza: reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: ipersensibilità, reazioni anafilattiche, reazioni anafilattoidi
Disturbi psichiatrici	Molto raro: agitazione, ansia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune: parestesia, cefalea Raro: disgeusia Molto raro: coma, convulsioni, sincope, presincope, capogiri, parosmia, tremore
Patologie dell'occhio	Molto raro: congiuntivite, iperemia oculare, visione offuscata, aumento della lacrimazione, edema palpebrale
Patologie cardiache	Molto raro: arresto cardiaco, bradicardia, tachicardia, aritmia, palpitazioni
Patologie vascolari	Molto raro: ipotensione, ipertensione, vasodilatazione, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto raro: arresto respiratorio, edema polmonare, broncospasmo, laringospasmo, edema faringeo, dispnea, congestione nasale, starnuti, tosse, gola secca
Patologie gastrointestinali	Comune: nausea, vomito Molto raro: diarrea, dolore addominale, ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: prurito, eritema, eruzioni cutanee Raro: orticaria, iperidrosi Molto raro: eczema, angioedema Non nota: fibrosi sistemica nefrogenica
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro: contratture muscolari, debolezza muscolare, mal di schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: sensazione di caldo, sensazione di freddo, dolore nel sito di iniezione Molto raro: malessere, dolore toracico, fastidio al torace, febbre, brividi, edema facciale, astenia, fastidio nel sito di iniezione, reazioni nel sito di iniezione, edema nel sito di iniezione, stravasamento nel sito di iniezione, infiammazione nel sito di iniezione (in caso di stravasamento), necrosi nel sito di iniezione (in caso di stravasamento), flebite superficiale
Esami diagnostici	Molto raro: diminuzione della saturazione di ossigeno

Le seguenti reazioni avverse sono state riferite con altri mezzi di contrasto endovenosi per MRI.

È quindi possibile che possano verificarsi anche durante l'esame con Claricyclic.

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Emolisi
Disturbi psichiatrici	Confusione
Patologie dell'occhio	Cecità transitoria, dolore oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito, dolore alle orecchie
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma
Patologie gastrointestinali	Secchezza delle fauci
Patologie della cute del tessuto sottocutaneo	Dermatite bollosa
Patologie renali e urinarie	Incontinenza urinaria, necrosi tubulare renale, insufficienza renale acuta
Esami diagnostici	Intervallo PR prolungato nell'elettrocardiogramma, aumento del ferro ematico, aumento della bilirubina nel sangue, aumento della ferritina serica, test di funzionalità epatica anomalo

Reazioni avverse nei bambini

Gli eventi avversi correlati all'acido gadoterico non sono comuni nei bambini. La prevedibilità di questi eventi è identica a quella degli eventi riferiti negli adulti.

Segnalazione di sospette reazioni avverse:

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'auto-

rizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio costante del rapporto beneficio/rischio del medicinale stesso. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Claricyclic può essere eliminato per emodialisi. Tuttavia, non vi è alcuna prova che l'emodialisi sia idonea per la prevenzione della fibrosi sistemica nefrogenica (NSF).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: mezzo di contrasto paramagnetico per imaging a risonanza magnetica
Codice ATC: V08 CA 02.

Questo prodotto non ha un'attività farmacodinamica specifica.

L'acido gadoterico è un agente paramagnetico per Imaging a Risonanza Magnetica (MRI). L'effetto di intensificazione del contrasto è mediato dall'acido gadoterico, che è un complesso ionico di gadolinio costituito da ossido di gadolinio e 1,4,7,10 tetraazaciclododecano - N, N', N'', N''' acido tetraacetico (DOTA) e presente sotto forma di sale di meglumina.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Dopo l'iniezione endovenosa, Claricyclic si distribuisce nel liquido extracellulare dell'organismo. Il volume di distribuzione era di circa 18 L, che è approssimativamente uguale al volume del liquido extracellulare. L'acido gadoterico non si lega alle proteine sieriche quali l'albumina. L'acido gadoterico è escreto nel latte materno in piccole quantità; inoltre passa lentamente attraverso la barriera placentare.

Biotrasformazione

Non sono stati individuati metaboliti.

Eliminazione

L'acido gadoterico viene rapidamente eliminato (89% dopo 6 ore, 95% dopo 24 ore) in forma non modificata attraverso il rene, tramite filtrazione glomerulare. L'escrezione attraverso le feci è trascurabile. L'emivita di eliminazione è di circa 1,6 ore in pazienti con funzionalità renale normale.

Caratteristiche particolari nei pazienti con compromissione renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale, l'emivita di eliminazione era prolungata a circa 5 ore in caso di valori di creatinina clearance compresi fra 30 e 60 mL/min ed a circa 14 ore in caso di valori di creatinina clearance compresi fra 10 e 30 mL/min.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non evidenziano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità o tossicità della riproduzione.

Gli studi sugli animali hanno evidenziato una secrezione trascurabile (meno dell'1% della dose) di acido gadoterico nel latte materno.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Meglumina
Tetrexetano (DOTA)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere mescolato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Flaconi

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a temperatura ambiente. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che l'apertura non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flaconcini/Flaconi: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Siringhe preriempite: Non congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Claricyclic è disponibile nei seguenti contenitori:

Flaconcini

Flaconcini di vetro (tipo I, incolore) da 10 mL (riempiti fino a 5 o 10 mL) e da 20 mL (riempiti fino a 15 o 20 mL), chiusi con tappo di gomma alobutilica e sigillati con ghiera di alluminio con la parte superiore in plastica colorata. Confezione in scatola esterna da 1 e 10 unità.

Siringhe preriempite

Siringa polimerica: poli-cicloolefina, Crystal Polymer chiaro (CCP) siringa da 20 mL (riempita fino a 10, 15 e 20 mL), etichetta graduata per mL, con cappuccio e tappo pistone (alobutilica) attaccato allo stantuffo. Confezione in scatola esterna da 1 e 10 unità.

Flaconi

Flaconi di vetro (tipo I, incolore) da 50 mL (riempiti fino a 50 mL) e da 100 mL (riempiti fino a 100 mL), chiusi con tappo di gomma alobutilica e sigillati con ghiera di alluminio con la parte superiore in plastica colorata. Confezione in scatola esterna da 1 e 10 unità.

Flaconi in polipropilene da 50 mL (riempiti fino a 50 mL) e 100 mL (riempiti fino a 100 mL), chiusura in gomma alobutilica tenuta in posizione da un tappo a vite in plastica con anello a strappo e anello anti-manomissione. Confezione in scatola esterna da 1 e 10 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Uso singolo

La soluzione iniettabile deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere usate solo le soluzioni limpide prive di particelle visibili. **Flaconcini e Flaconi:** - Preparare una siringa con un ago. Flaconcini: rimuovere il disco di plastica. Flaconi in polipropilene: togliere il tappo a vite in plastica o il coperchio di plastica sollevando l'anello superiore. Dopo aver pulito il tappo con un tampone imbevuto di alcool, forare il tappo con l'ago. Prelevare la quantità di prodotto necessaria per l'esame e iniettarla per via endovenosa.

Siringhe preriempite: Iniettare per via endovenosa la quantità di prodotto necessaria per l'esame.

Il mezzo di contrasto rimasto nel flaconcino/flacone, le linee di collegamento e tutti i componenti monouso del sistema di iniezione devono essere eliminati dopo l'esame.

L'etichetta rimovibile di tracciabilità su siringhe/flaconcini/flaconi deve essere applicata sulla cartella clinica del paziente per consentire la registrazione accurata del gadolinio utilizzato come mezzo di contrasto. Deve essere registrata la dose utilizzata. Se si usano cartelle cliniche elettroniche, si devono inserire il nome del prodotto, il numero di lotto e la dose nella cartella clinica del paziente.

Il medicinale non utilizzato o il materiale di rifiuto deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

GE Healthcare AS
Nycoveien 1-2
P.O. Box 4220 Nydalen
NO-0401 OSLO
NORVEGIA

8. NUMERO/NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044977015 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLAONCINO IN VETRO DA 5 ML
044977027 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLAONCINI IN VETRO DA 5 ML
044977039 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLAONCINO IN VETRO DA 10 ML
044977041 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLAONCINI IN VETRO DA 10 ML
044977054 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLAONCINO IN VETRO DA 15 ML

044977066 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLAONCINI IN VETRO DA 15 ML
044977078 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLAONCINO IN VETRO DA 20 ML
044977080 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLAONCINI IN VETRO DA 20 ML
044977092 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLAONE IN VETRO DA 50 ML
044977104 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLAONI IN VETRO DA 50 ML
044977116 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLAONE IN VETRO DA 100 ML
044977128 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLAONI IN VETRO DA 100 ML
044977130 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLAONE IN PP DA 50 ML
044977142 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLAONI IN PP DA 50 ML
044977155 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 1 FLAONE IN PP DA 100 ML
044977167 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE" 10 FLAONI IN PP DA 100 ML
044977179 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN COC/CCP DA 10 ML
044977181 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE PRERIEMPITE IN COC/CCP DA 10 ML
044977193 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN COC/CCP DA 15 ML
044977205 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE PRERIEMPITE IN COC/CCP DA 15 ML
044977217 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 1 SIRINGA PRERIEMPITA IN COC/CCP DA 20 ML
044977229 - "0,5 MMOL/ML SOLUZIONE INIETTABILE IN SIRINGA PRERIEMPITA" 10 SIRINGHE PRERIEMPITE IN COC/CCP DA 20 ML

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

02 maggio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05 aprile 2018

Classificazione ai fini della rimborsabilità: Classe C

Classificazione ai fini della fornitura: OSP

Prezzi

Descrizione	AIC	Prezzo al pubblico
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 10 ml	044977039	€ 40,43
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 15 ml	044977054	€ 60,58
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro da 20 ml	044977078	€ 80,79
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile" 1 flacone in PP da 50 ml	044977130	€ 201,44
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile" 1 flacone in PP da 100 ml	044977155	€ 402,88
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa preriempita in COC/CCP da 10 ml	044977179	€ 40,43
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe preriempite in COC/CCP da 10 ml	044977181	€ 404,32
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa preriempita in COC/CCP da 15 ml	044977193	€ 60,58
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe preriempite in COC/CCP da 15 ml	044977205	€ 605,76
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita" 1 siringa preriempita in COC/CCP da 20 ml	044977217	€ 80,79
"0,5 mmol/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita" 10 siringhe preriempite in COC/CCP da 20 ml	044977229	€ 807,92



imagination at work