

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cyclolux Rep 0,5 mmol/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución inyectable contiene 279,32 mg de ácido gadotérico (como sal de meglumina), equivalente a 0,5 mmol.

1 vial con 60 ml contiene 16759,2 mg de ácido gadotérico (como sal de meglumina), equivalente a 30 mmol.

1 vial con 100 ml contiene 27932 mg de ácido gadotérico (como sal de meglumina), equivalente a 50 mmol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente de incolora a amarilla.

Concentración del medio de contraste	279,32 mg/ml 0,5 mmol/ml
Osmolalidad a 37°C	1,35Osm/kg de H ₂ O
Viscosidad a 37°C	1,8 mPa•s
pH	6,5 – 8.0

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento es únicamente para uso diagnóstico.

Este medicamento está indicado para el realce del contraste en la imagen obtenida por resonancia magnética (RM) para mejorar la visualización/delineación en las siguientes indicaciones:

- RM del sistema nervioso central, incluyendo patologías del cerebro, medula espinal y tejidos circundantes.
- RM de cuerpo entero, incluyendo patologías del hígado, riñones, páncreas, pelvis, pulmones, corazón, mamas y sistema musculoesquelético.
- Angiografía por resonancia magnética (ARM), incluyendo lesiones o estenosis de arterias no-coronarias.

Cyclolux solo debe utilizarse cuando sea imprescindible obtener información diagnóstica que no pueda obtenerse por resonancia magnética (RM) sin contraste.

4.2 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.

Posología

RM del encéfalo y de la médula espinal:

En estudios neurológicos, la dosis recomendada puede variar desde 0,1 a 0,3 mmol por kilogramo de peso corporal (mmol/kg p.c.), equivalente a 0,2 a 0,6 ml/kg p.c. Después de la administración de 0,1 mmol/kg p.c. a pacientes con tumores cerebrales, una dosis adicional de 0,2 mmol/kg p.c. puede mejorar la caracterización del tumor y facilitar la toma de decisiones terapéuticas.

RM de otros órganos y angiografía:

La dosis recomendada para inyección intravenosa es de 0,1 mmol/kg (equivalente a 0,2 ml/kg) para proporcionar el contraste adecuado para el diagnóstico.

Angiografía: En circunstancias excepcionales (por ejemplo ante la imposibilidad de obtener imágenes satisfactorias con la primera dosis de un territorio vascular extenso), se puede justificar una segunda inyección consecutiva de 0,1 mmol/kg p.c., equivalente a 0,2 ml/kg p.c.. Sin embargo, si se presume que se van a administrar dos dosis consecutivas de Cyclolux Rep antes de comenzar la angiografía, es conveniente administrar sólo 0,05 mmol/kg p.c., equivalente a 0,1 ml/kg p.c., para cada dosis, dependiendo del equipo de RM que se va a utilizar para obtener las imágenes.

Poblaciones Especiales

Insuficiencia renal

La dosis para adultos aplica a pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (TFG o tasa de filtración glomerular ≥ 30 ml/min/1,73 m²)

Cyclolux Rep solamente debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático tras una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede obtenerse mediante resonancia magnética (RM) sin contraste (ver sección 4.4). Si es necesario el uso de Cyclolux Rep, la dosis no debe exceder 0,1 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre la administración repetida, la administración de Cyclolux Rep no debe repetirse a no ser que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

Pacientes de edad avanzada (población de 65 años y mayores)

No se considera necesario ajustar la dosis. Debe tenerse precaución en los pacientes de edad avanzada (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

La dosis para adultos aplica a estos pacientes. Debe tenerse precaución, especialmente en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático (ver arriba insuficiencia renal).

Población pediátrica

La dosis de 0,1 mmol/kg de peso corporal se aplica en todas las indicaciones excepto en angiografía.

Debido a la inmadurez de la función renal en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad y en lactantes de

hasta 1 año de edad, Cyclolux Rep debería emplearse únicamente en estos pacientes tras una cuidadosa consideración, con una dosis que no sobrepase 0,1 mmol/kg de peso corporal. Durante una exploración no debe administrarse más de una dosis. Debido a la ausencia de información sobre administración repetida, administración de Cyclolux Rep no debe repetirse no se que haya transcurrido un intervalo entre inyecciones de al menos 7 días.

Cyclolux Rep no está recomendado para angiografía en niños menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre eficacia y seguridad en esta indicación.

En niños menores de 6 meses de edad no está recomendado su uso para resonancia magnética (RM) de cuerpo entero.

Forma de administración

Este producto está indicado únicamente para su administración por vía intravenosa.

Velocidad de perfusión: 3-5 ml/min (para procedimientos angiográficos se pueden utilizar velocidades de perfusión superiores, de hasta 120 ml/min, equivalente a 2 ml/seg).

Adquisición óptima de Imagen: Aproximadamente en un período de 45 minutos tras la inyección.

Secuencia óptima de adquisición de imágenes: Potenciadas en T1.

La administración intravenosa del medio de contraste deberá realizarse, 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.

El tapón de goma debe ser punzado una sola vez con un dispositivo de extracción adecuado (*spike*).

En general el dispositivo de extracción debe tener las siguientes características: trocar, filtro de aire estéril, conexión luer y tapón protector de sellado.

Puede utilizarse una jeringa manual (estéril) de un solo uso para la extracción del contraste en protocolos de dosis única, o con el fin de administrar una segunda dosis en bolo en caso de ser clínicamente necesario. En caso de ser necesaria la administración repetida, el medio de contraste sólo puede ser administrado mediante un inyector automático para un único paciente.

El medio de contraste que quede en el frasco, así como el que quede en el dispositivo desechable debe ser descartado en un plazo máximo de 24 horas después de la punción del tapón de goma. Deben seguirse cuidadosamente las instrucciones de utilización del fabricante del equipo utilizado.

Toda solución para inyección debe ser inspeccionada visualmente antes de su uso. Utilizar únicamente soluciones transparentes y libres de partículas visibles.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al ácido gadotérico, a meglumina, a cualquier medicamento que contenga gadolinio o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El ácido gadotérico nunca debe administrarse mediante inyección subaracnoidea (o epidural).

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, neuroestimuladores, implantes cocleares o sospecha de objetos metálicos extraños dentro del cuerpo, sobre todo en el ojo.

Reacciones de hipersensibilidad

- Como sucede con otros medios de contraste que contienen gadolinio, pueden aparecer reacciones de

hipersensibilidad (ver 4.8 "Reacciones adversas"). La mayoría de estas reacciones aparecen en la media hora tras la inyección del medio de contraste. Sin embargo, como con otros medios de contraste de esta clase, no se puede descartar la aparición de reacciones adversas retardadas después de varios días.

- Los pacientes con hipersensibilidad o que hayan presentado anteriormente una reacción a la administración de un medio de contraste con gadolinio para RM tienen un mayor riesgo de sufrir una reacción grave. Se debe preguntar a los pacientes por sus antecedentes de alergias (por ejemplo fiebre del heno, urticaria, asma...) antes de la administración de cualquier medio de contraste. En estos pacientes, la decisión de utilizar Cyclolux Rep debe realizarse tras una evaluación cuidadosa de la relación beneficio-riesgo.
- Como indica la experiencia adquirida con los medios de contraste iodados, las reacciones de hipersensibilidad pueden agravarse en pacientes tratados con betabloqueantes y especialmente en presencia de asma bronquial. Es posible que dichos pacientes no respondan al tratamiento habitual de las reacciones de hipersensibilidad con agonistas beta.
- 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 (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos), un tubo endotraqueal y un respirador.

Insuficiencia renal

Antes de la administración de Cyclolux Rep, 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) asociados a la utilización de algunos agentes de contraste que contenían gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (TFG o tasa de filtración glomerular $< 30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). Los pacientes sometidos a trasplante hepático tienen un riesgo especial ya que la incidencia de un fallo renal agudo es elevada en este grupo. Puesto que existe la posibilidad de que pueda ocurrir una FNS con Cyclolux Rep, éste solo debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en el periodo perioperatorio de un trasplante hepático tras una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo y si la información diagnóstica es imprescindible y no puede estar disponible mediante resonancia magnética sin contraste.

La hemodiálisis poco después de la administración de ácido gadotérico podría ser útil para la eliminación corporal de ácido gadotérico. No hay evidencia que apoye el inicio de la hemodiálisis para la prevención o tratamiento de la FSN en pacientes que todavía no están sometidos a hemodiálisis.

Pacientes de edad avanzada

Dado que la eliminación renal de ácido gadotérico puede estar reducida en los pacientes de edad avanzada, es especialmente importante evaluar los pacientes de 65 años y mayores para detectar una posible disfunción renal.

Población pediátrica

Recién nacidos y lactantes

Debido a la inmadurez de la función renal en recién nacidos de hasta 4 semanas de edad y en lactantes de hasta 1 año de edad, Cyclolux Rep debe emplearse únicamente en estos pacientes tras una cuidadosa consideración..

En recién nacidos y lactantes la dosis requerida se debe administrar manualmente.

Trastornos cardiovasculares

En pacientes con enfermedad cardiovascular grave, sólo se debe administrar Cyclolux Rep tras una valoración cuidadosa del beneficio-riesgo, ya que la información de la que se dispone es limitada.

Trastornos del sistema nervioso central

Al igual que con otros medios de contraste que contienen gadolinio, debe tomarse especial precaución en los pacientes con un umbral convulsivo bajo. Se deben tomar medidas de precaución, por ejemplo, estrecha monitorización. Todo el equipo y los fármacos necesarios para contrarrestar cualquier convulsión que pueda ocurrir, deben estar de antemano listos para su empleo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han observado interacciones con otros medicamentos. No se han realizado estudios de interacciones con medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos sobre la utilización de 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 sección 5.3). Cyclolux Rep no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con ácido gadotérico.

Lactancia

Los medios de contraste de gadolinio se excretan en la leche materna en cantidades muy pequeñas (ver sección 5.3). En dosis clínicas, no se prevén efectos sobre el lactante debido a la pequeña cantidad excretada en la leche y su escasa absorción intestinal. La continuación o la interrupción de la lactancia 24 horas después de la administración de Cyclolux Rep quedarán a discreción del médico y de la madre en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los pacientes ambulatorios deberán tener en cuenta que el medicamento puede producir náuseas y estas pueden aparecer mientras conducen o utilizan máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos relacionados con el uso de ácido gadotérico suelen ser de intensidad leve a moderada y de naturaleza transitoria. Las reacciones observadas con mayor frecuencia son sensación de calor, frío y/o dolor en el lugar de inyección.

En los ensayos clínicos, las reacciones muy frecuentes (>1/10) consistieron en cefalea y parestesias, mientras que las reacciones frecuentes (>1/100 - <1/10) fueron náuseas, vómitos y reacciones cutáneas, como exantema eritematoso y prurito.

Desde que se inició su comercialización, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia tras la administración de ácido gadotérico son náuseas, vómitos, prurito y reacciones de hipersensibilidad.

Entre las reacciones de hipersensibilidad, las manifestaciones más frecuentes son cutáneas y pueden ser localizadas, extendidas o generalizadas.

Estas reacciones suelen ocurrir inmediatamente (durante la inyección o en la hora siguiente al inicio de la inyección), pero en ocasiones ocurren de manera diferida (una hora a varios días después de la inyección), presentándose en este caso como reacciones cutáneas.

Las reacciones inmediatas pueden consistir en uno o más efectos, que aparecen de forma simultánea o secuencial y que generalmente son reacciones cutáneas, respiratorias y/o cardiovasculares. Todos estos signos pueden ser una señal de advertencia del inicio de un shock y muy rara vez causan la muerte.

Se han notificado casos individuales de fibrosis nefrógica sistémica (FSN) con el ácido gadotérico, observados en su mayoría en pacientes que recibieron además otros medios de contraste que contenían gadolinio (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas se enumeran en la tabla siguiente según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) y la frecuencia con arreglo a la siguiente convención : 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 ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Los datos que se presentan proceden de ensayos clínicos, de estar disponibles, o de un estudio observacional realizado en 82.103 pacientes.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción anafilactoide
Trastornos psiquiátricos	Muy raras: agitación, ansiedad
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: parestesias, cefalea Raras: disgeusia Muy raras: coma, convulsiones, síncope, presíncope, mareo, parosmia, temblor
Trastornos oculares	Muy raras: conjuntivitis, hiperemia ocular, visión borrosa, aumento de lagrimeo, edema parpebral
Trastornos cardíacos	Muy raras: parada cardíaca, bradicardia, taquicardia, arritmia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy raras: hipotensión, hipertensión, vasodilatación, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy raras: parada respiratoria, edema pulmonar, broncoespasmo, laringoespasmo, edema faríngeo, disnea, congestión nasal, estornudos, tos, sequedad de garganta
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: náuseas, vómitos Muy raras: diarrea, dolor abdominal, hipersecreción salival
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito, eritema, exantema Raras: urticaria, hiperhidrosis Muy raras: eczema, angioedema Frecuencia no conocida: fibrosis nefrogénica sistémica
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy raras: contractura muscular, debilidad muscular, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: sensación de calor, sensación de frío y dolor en el lugar de inyección Muy raras: malestar general, dolor torácico, molestias torácicas, fiebre, escalofríos, edema facial, astenia, molestias en el lugar de inyección, reacciones en el lugar

	de inyección, edema en el lugar de inyección, extravasación en el lugar inyección, inflamación en el lugar de inyección (en caso de extravasación), necrosis en el lugar de inyección (en caso de extravasación), flebitis superficial.
Exploraciones complementarias	Muy raras: disminución de la saturación de oxígeno

Se han notificado las siguientes reacciones adversas con otros medios de contraste intravenosos para RM:

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hemólisis
Trastornos psiquiátricos	Confusión
Trastornos oculares	Ceguera transitoria, dolor ocular
Trastornos del oído y del laberinto	Acúfenos, dolor de oídos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Asma
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis ampollosa
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia urinaria, necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda
Exploraciones complementarias	Prolongación del segmento PR en el electrocardiograma, aumento del hierro sanguíneo, aumento de la bilirrubina sanguínea, elevación de la ferritina sérica, anomalías de las pruebas funcionales hepáticas

Reacciones adversas en niños

Los acontecimientos adversos relacionados con el ácido gadotérico son poco frecuentes en los niños. La previsibilidad de estos acontecimientos es idéntica a la notificada en adultos (ver sección 4.2 y 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

Población pediátrica

4.9 Sobredosis

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).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medio de contraste paramagnético

Código ATC: V08CA02 (ácido gadotérico).

Este producto no tiene una actividad farmacodinámica específica y es inerte biológicamente.

Cyclolux es un agente de contraste paramagnético para obtener imágenes por RM. El efecto de realce del contraste es producido por el ácido gadotérico, complejo iónico de gadolinio compuesto por óxido de gadolinio y ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano- N,N',N'',N'''- tetraacético (Dota), y presente como sal de meglumina.

El efecto paramagnético (capacidad de relajación) se determina a partir del efecto sobre el tiempo de relajación longitudinal o *spin-lattice* (T1) alrededor de $3,4 \text{ mmol}^{-1}\text{Lsec}^{-1}$ y sobre el tiempo de relajación transversal *spin-spin* (T2) alrededor de $4,27 \text{ mmol}^{-1}\text{Lsec}^{-1}$.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración intravenosa, el ácido gadotérico se distribuye rápidamente en los líquidos extracelulares del organismo. El volumen de distribución se aproxima a 18 litros, que es aproximadamente el volumen de los líquidos extracelulares. El ácido gadotérico no se une a proteínas plasmáticas como la albúmina.

El ácido gadotérico se elimina rápidamente (89% en 6 h y 95 % en 24 h) por vía renal mediante filtración glomerular y de forma inalterada. La excreción en heces es despreciable. No se han detectado metabolitos. La semivida de eliminación es de alrededor de 1,6 horas en pacientes con la función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal, la semivida de eliminación se incrementa en aproximadamente 5 horas para un aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min y aproximadamente 14 horas para un aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min.

En estudios en animales se ha demostrado que el ácido gadotérico puede ser eliminado por diálisis.

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

El aclaramiento plasmático se reduce en caso de insuficiencia renal.

El ácido gadotérico se excreta escasamente en la leche materna y atraviesa lentamente la barrera placentaria.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o toxicidad para la reproducción.

Estudios en animales han demostrado una insignificante (menos de 1% de la dosis administrada) secreción de ácido gadotérico en la leche materna.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Meglumina

Dota

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante un plazo de 72 horas a temperatura ambiente. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y las condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del

usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a 2 a 8° C, a menos que al apertura haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

1 y 10 viales de un solo uso de vidrio incoloro tipo II de 60 ml y 100 ml, sellados con un tapón de goma de bromobutilo y envasados en una caja unitaria de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La etiqueta separable de los viales debe pegarse en la historia del paciente a fin de permitir un registro preciso del medio de contraste de gadolinio utilizado. También debería registrarse la dosis utilizada. Si se utiliza la historia electrónica del paciente, se debe incluir el nombre del medicamento, número de lote y la dosis en la misma.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha, Austria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2019