

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dotarem 279,3 mg/ml injektioneste, liuos

Dotarem 279,3 mg/ml injektioneste, liuos esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Gadoteerihappo 279,32 mg/ml, joka on DOTA:n (202,46 mg) ja gadoliniumoksidin kompleksi.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Valmisteen kuvaus: Kirkas, väritön tai vähän kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain diagnostiseen käyttöön.

Dotarem valmistetta saa käyttää vain, jos diagnostinen tieto on välttämätön eikä saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä magneettikuvauksella (MRI).

Kontrastin parantaminen seuraavissa magneettikuvauksissa:

Aivojen, selkäytimen ja selkärangan alueen patologiset tilat (aikuiset ja 0–18-vuotiaat pediatriiset potilaat):

- aivokasvaimet
- selkäytimen, selkärangan ja sitä ympäröivien kudosten kasvaimet
- nikamavälilevyn prolapsi, etenkin prolapsin ja arpikudoksen differentiaalidiagnostiikka
- infektiosairaudet

Koko kehon magneettikuvaukset (aikuiset ja 0–18-vuotiaat pediatriiset potilaat):

- Abdominaalialueen patologiset tilat: primaarit ja sekundaarit maksakasvaimet, haimakasvaimet
- Munuaissairaudet: munuaiskasvaimet ja -kystat, munuaissiirännäisten jälkiseuranta
- Lantioalueen sairaudet: kohtu- ja munasarjakasvaimet
- Sydänsairaudet: sydäninfarktin ja sydämensiirron jälkiseuranta
- Rintasairaudet: rintakasvaimet, rintaproteesien jälkiseuranta
- Tuki- ja liikuntaelimestön patologia: luu- ja pehmytkudoskasvaimet, nivelsairaudet

Magneettiangiografia (vain aikuiset)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pienintä annosta, jonka tehostevaikutus on riittävä diagnostisiin tarkoituksiin, tulee käyttää. Annos lasketaan potilaan painon perusteella, eikä se saa olla suurempi kuin tässä kohdassa kuvattu suositusannos yhtä painokiloa kohti.

Aikuiset

Suosittelun annos aikuisille ja lapsille on 0,2 ml/kg (=0,1 mmol/kg). Neurologisissa tutkimuksissa annos voi vaihdella 0,1-0,3 mmol/kg.

Angiografia:

Poikkeustilanteissa (esim. epäonnistunut yritys saada tyydyttävät kuvat laajasta verisuonialueesta) toisen perättäisen 0,2 ml/kg – injektio ($=0,1$ mmol/kg) anto voi olla perusteltua. Jos kuitenkin kahden perättäisen Dotarem-annoksen käytön tarve on ennustettavissa jo ennen toimenpiteen aloittamista, saattavat 0,1 ml/kg – annokset ($=0,05$ mmol/kg) molempina antokertoina olla eduksi (riippuen käytetystä kuvantamislaitteesta).

Erytisyryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annos aikuisille koskee potilaita, joilla on lievä tai keskitasoinen munuaisten vajaatoiminta ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²).

Dotaremia tulisi käyttää vakavaa munuaisten vajaatoimintaa ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²), sairastaville potilaille ja perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa oleville potilaille ainoastaan huolellisen hyöty/riski-arvioinnin jälkeen ja jos diagnostinen tieto on välttämätön eikä saatavilla ilman varjoainetta tehdyllä MRI:llä (ks. kohta 4.4). Jos Dotaremin käyttö on välttämätöntä, annoksen tulisi olla enintään 0,1 mmol/painokilo. Kuvauksessa ei tulisi käyttää yhtä annosta enempää. Koska toistetusta annoksesta ei ole tietoja, Dotarem-injektioita ei pidä toistaa, ellei edellisestä antokerrasta ole kulunut vähintään 7 päivää.

Vanhukset (yli 65-vuotiaat)

Annostuksen säätämistä ei pidetä tarpeellisena. Varovaisuutta tulisi noudattaa käytettäessä vanhuksille (ks. kohta 4.4).

Maksan heikentynyt toiminta

Aikuisten annos koskee näitä potilaita. Varovaisuutta suositellaan erityisesti perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa.

Pediatriiset potilaat (0–18-vuotiaat)

Aivojen ja selkärangan MRI, koko kehon MRI: Dotaremin suositeltu annos ja maksimiannos on 0,1 mmol kehon painokiloa kohti. Kuvauksen aikana tulee käyttää vain yhtä annosta.

Koska vastasyntyneillä neljänteen ikäviikkoon asti ja imeväisillä vuoden ikäiseksi asti on kehittymätön munuaisten toiminta, Dotaremia tulisi käyttää näille potilaille vain huolellisen harkinnan jälkeen käyttäen annosta, joka on enintään 0,1 mmol/painokilo. Kuvauksessa ei tulisi käyttää yhtä annosta enempää. Koska toistetusta annoksesta ei ole tietoja, Dotarem-injektioita ei pidä toistaa, ellei edellisestä antokerrasta ole kulunut vähintään 7 päivää.

Angiografia: Dotaremin käyttöä angiografiassa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska tiedot tehosta ja turvallisuudesta ovat riittämättömät tässä indikaatiossa.

Antotapa

Soveltuu vain intravenoosiin käyttöön.

Varjoaineen suonensisäinen anto tulee suorittaa niin, että potilas on makuuasennossa. Lääkkeen

annon jälkeen potilaan tulee olla tarkkailun alaisena vähintään puoli tuntia, koska kokemus on osoittanut, että suurin osa haittavaikutuksista ilmenee tämän ajan kuluessa.

Pediatriset potilaat (0–18-vuotiaat)

Riippuen lapselle tarvittavasta gadoteerihapon määrästä, on annostelussa paras käyttää gadoteerihappoa injektiopulloissa, joista tarkan määrän saa vedetyksi annosta varten. Vastasyntyneille ja imeväisille tarvittava annos on annettava manuaalisesti.

Suosituksien 60 ja 100 ml pullojen käyttöön:

- Annostelussa tulee käyttää automaatti-injektoria (käyttö kielletty vauvoilla).
- Injektorista potilaaseen tuleva letku on vaihdettava jokaisen tutkimuspotilaan jälkeen.
- Pulloon tai yhdysletkuihin jäljelle jäänyt varjoaine sekä autoinjektorin kertakäyttöosat tulee hävittää jokaisen tutkimussarjan jälkeen.

Laitteen valmistajan antamia käyttöohjeita tulee seurata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys gadoteerihapolle, meglumiinille tai jollekin gadoliniumia sisältävälle lääkevalmisteelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmistetta ei saa antaa selkäydinnesteeseen. Varmista laskimonsisäisen annon onnistuminen, sillä ekstrasvasaatio voi johtaa paikallisiin reaktioihin, jotka vaativat tavanomaisia hoitotoimia.

Yleiset magneettikuvauksen kontraindikaatiot: sydämentahdistin, magneettinen verisuonikliipsi, infuusiopumppu, hermostimulaattori, sisäkorvaistute tai epäily metallisesta vierasesineestä elimistössä, etenkin silmässä.

Yliherkkyys

- Kuten muutkin gadoliniumia sisältävät varjoaineet, voi tämäkin varjoaine aiheuttaa yliherkkyysreaktioita, jotka voivat olla jopa henkeä uhkaavia (ks. kohta 4.8). Yliherkkyysreaktiot voivat luonteeltaan olla joko allergisia (jolloin ne vakavissa tapauksissa ilmenevät anafylaktisina reaktioina) tai ei-allergisia. Reaktiot voivat olla ns. välittömiä (jolloin ne ilmaantuvat 60 minuutin sisällä lääkkeen annosta) tai viivästyneitä (jolloin ne voivat ilmaantua jopa vasta 7 päivän kuluttua valmisteen käytöstä). Mahdolliset anafylaktiset reaktiot kuuluvat välittömiin reaktioihin, ja nämä saattavat johtaa potilaan kuolemaan. Tällaiset reaktiot eivät riipu annoksesta, ne voivat ilmaantua jo ensimmäisellä antokerralla, ja ne ovat usein odottamattomia.
- Yliherkkyysreaktioiden riski on aina olemassa, antotavasta ja annetusta annoksesta riippumatta.
- Potilaat, jotka ovat saaneet reaktion jonkin aikaisemman gadoliniumia sisältävän valmisteen annon yhteydessä, ovat riskialttiimpia saamaan reaktion, jos samaa valmistetta annetaan toistamiseen, tai jos jotakin muuta gadoliniumipitoista varjoainetta annetaan heille. Tällaisia potilaita on siksi käsiteltävä ns. riskipotilaina.
- Gadoteerihappo voi pahentaa jo olemassa olevan astman oireita. Riski-hyötysuhdetta on arvioitava erityisen huolellisesti sellaisten potilaiden osalta, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva astma.
- Kuten jodivarjoaineista saadun kokemuksen perusteella tiedetään, voivat yliherkkyysreaktiot olla tavallista vaikeampia, jos potilas käyttää beetasalpaajia. Tämä koskee etenkin potilaita, joilla on astma. Tällaiset potilaat eivät välttämättä reagoi yliherkkyysreaktioiden hoidossa normaalisti käytettäviin beeta-agonisteihin.

- Ennen varjoaineen injisointia potilaalta on aina kysyttävä, onko hänellä aiemmin ilmennyt allergioita (esim. kala- tai äyriäisallergiaa, heinänuhaa, nokkosihottumaa), varjoaineyleherkkyyttä tai astmaa, sillä tällaisilla potilailla varjoaineiden annon yhteydessä ilmenevien haittavaikutusten ilmaantuvuus on ollut keskimääräistä suurempaa. Tällaisissa tapauksissa on syytä harkita antihistamiinien ja/tai glukokortikoidien käyttöä esilääkityksenä.
- Lääkärin on seurattava potilaan vointia koko tutkimuksen ajan. Jos potilaalle kehittyy yliherkkyysoireita, on varjoaineen anto heti keskeytettävä ja potilaalle tarvittaessa annettava tilanteeseen nähden sopiva hoito. Laskimoyhteys on pidettävä avoimena koko tutkimuksen ajan. Kaikki hätätapauksissa tarvittavat lääkkeet (esim. adrenaliini ja antihistamiinit) sekä intubaatioputki ja hengityskone on aina pidettävä välittömästi saatavilla hätätapausten varalta.

Munuaisten vajaatoiminta

Ennen gadoteerihapon antamista on suositeltavaa, että kaikki potilaat tutkitaan mahdollisen munuaisten vajaatoiminnan varalta laboratoriotutkimuksella.

Nefrogeenistä systeemistä fibroosia (NSF) on raportoitu joidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä potilailla, joilla on akuutti tai krooninen vakava munuaisten vajaatoiminta (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Maksansiirtopotilaat ovat erityisen alttiita, koska akuutin munuaisten vajaatoiminnan esiintyvyys tässä ryhmässä on korkea. Koska on mahdollista, että gadoteerihappo voi aiheuttaa NSF:a, sitä tulisi tästä syystä käyttää ainoastaan huolellisen riski/hyöty-arvioinnin jälkeen potilaille, joilla on vakava munuaisten vajaatoiminta ja perioperatiivisessa maksansiirron vaiheessa olevilla potilailla ja ainoastaan jos diagnostinen tieto on välttämätöntä eikä ole saatavissa ilman varjoainetta tehdyllä MRI:llä.

Hemodialyysi pian gadoteerihapon antamisen jälkeen voi olla tarpeen gadoteerihapon poistamiseen elimistöstä. Ei ole näyttöä, joka tukisi hemodialyysihoidon aloittamista NSF:n estoon tai hoitoon potilaille, jotka eivät vielä saa hemodialyysihoidoa.

Vanhukset

Koska gadoteerihapon munuaispuhdistuma voi olla vanhuksilla alhaisempi, on erityisen tärkeää tutkia 65-vuotiaat ja sitä vanhemmat potilaat munuaisten vajaatoiminnan varalta.

Pediatriiset potilaat

Vastasyntyneet ja imeväiset

Koska vastasyntyneillä neljänteen ikäviikkoon asti ja imeväisillä vuoden ikäiseksi asti on kehittymätön munuaisten toiminta, gadoteerihappoa tulisi käyttää näille potilaille ainoastaan huolellisen harkinnan jälkeen.

Keskushermoston sairaudet

Kuten muidenkin gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käytön yhteydessä, on erityiseen varovaisuuteen syytä, jos potilaan kouristuskynnys on alhainen. Varotoimet, kuten potilaan voinnin huolellinen seuranta, ovat tarpeen. Ennen valmisteen antoa on varmistettava, että mahdollisten kouristusten hoitoon tarvittavat välineet ja lääkkeet ovat käyttövalmiina.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei ole havaittu. Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Erityistä huomiota vaativat yhdistelmät

Beetasalpaajat, vasoaktiiviset aineet, ACE:n estäjät, angiotensiini II -antagonistit:

Nämä lääkkeet heikentävät kardiovaskulaaristen kompensatiomekanismien toimintaa verenpainehäiriöiden yhteydessä. Röntgenlääkäriin on oltava tietoinen tällaisten lääkkeiden mahdollisesta käytöstä ennen gadoliniumia sisältävän varjoaineen antoa potilaalle. Elvytysvälineet on pidettävä välittömästi saatavilla.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja gadoteerihapon käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Gadoteerihappoa ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä gadoteerihapon käyttöä.

Imetys

Gadoliniumia sisältävät varjoaineet erittyvät ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä määrinä (ks. kohta 5.3). Normaaliannoksin ei ole odotettavissa vaikutuksia imeväisiin johtuen pienestä määrästä joka erittyy rintamaitoon ja huonosta imeytymisestä suolesta. Lääkäriin ja imettävän äidin on harkittava, jatketaanko rintaruokintaa tai lopetetaanko se 24 tunniksi gadoteerihapon annostelun jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Autolla ajon ja koneiden käytön suhteen potilaan on huomioitava, että lääke satunnaisesti voi aiheuttaa pahoinvointia.

4.8 Haittavaikutukset

Gadoteerihapon käyttöön liittyvät haittavaikutukset ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia ja luonteeltaan ohimeneviä. Yleisimmän esiintyviä reaktioita ovat olleet kipu injektio kohdassa, pahoinvointi ja päänsärky.

Kliinisissä tutkimuksissa pahoinvointi, päänsärky, injektio kohdan reaktiot, kylmän tunne, hypotensio, uneliaisuus, huimaus, kuumotus, polttava tunne, ihottuma, astenia, makuuain häiriöt ja hypertensio olivat yleisimmät, melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) haittavaikutukset.

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen kaikista yleisimpiä gadoteerihapon annon jälkeen ilmaantuneita haittavaikutuksia ovat olleet pahoinvointi, oksentelu, kutina ja yliherkkyysoireet.

Yleisimmän havaittuja yliherkkyysoireita ovat olleet ihoreaktiot, jotka voivat olla joko paikallisia, laaja-alaisia tai yleistyneitä.

Tällaiset ihoreaktiot ilmaantuvat useimmiten välittömästi (injektion aikana tai tunnin kuluessa sen alkamisesta), mutta joskus niitä voi myös ilmaantua viivästyneesti (1 tunti – useita päiviä injektion jälkeen).

Välittömät reaktiot muodostuvat yhdestä tai useammasta oireesta, jotka ilmaantuvat joko yhtä aikaa tai peräkkäin. Oireet kohdistuvat useimmiten ihoon, hengitysteihin ja/tai sydämeen ja verisuonistoon.

Mikä tahansa yliherkkyyteen viittaava merkki voi olla alkavan sokin ensioire, ja tila voi hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa jopa potilaan kuolemaan.

Yksittäisiä tapauksia nefrogeenista systeemistä fibroosia (NSF) on raportoitu gadoteerihapon käytön yhteydessä potilailla, joille oli annettu samanaikaisesti muita gadoliniumia sisältäviä varjoaineita (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa elinluokitusjärjestelmän (System Organ Class) ja esiintymistiheyden mukaan seuraavaa luokittelua käyttäen: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Tiedot perustuvat 2 822 potilaan kliinisten tutkimusten tietoihin, jos niitä on saatavilla, tai 185 500 potilaan havainnointitutkimukseen.

Elinluokitusjärjestelmä	Yleisyys: haittavaikutus
Immuunijärjestelmän häiriöt	Melko harvinaisen: yliherkkyys, Hyvin harvinaiset: anafylaktiset reaktiot, anafylaktistyyppiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt	Harvinaisen: ahdistuneisuus Hyvin harvinaisen: agitaatio,
Hermoston häiriöt	Melko harvinaiset: päänsärky, makuaistin häiriöt, huimaus, uneliaisuus, parestesia (mukaan lukien polttava tunne) Harvinaisen: huimaus, Hyvin harvinaisen: kooma, kouristukset, pyörtyminen, vapina, hajuharha,
Silmien häiriöt	Harvinaisen: silmäluomien turvotus Hyvin harvinaisen: sidekalvotulehdus, silmän verekkyyden, näön hämärtyminen, lisääntynyt kyynelvuoto,
Sydämen häiriöt	Harvinaisen: sydämentykytys Hyvin harvinaiset: takykardia sydämenpysähdys, sydämen rytmihäiriö, bradykardia
Verisuoniston häiriöt	Melko harvinaiset: hypotensio, hypertensio, Hyvin harvinaiset: kalpeus vasodilataatio
Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan häiriöt	Harvinaiset: aivastelu Hyvin harvinaiset: yskä, hengenahdistus, nenän tukkoisuus, hengityspysähdys, bronkospasmi, laryngospasmi, nielun turvotus, kuiva kurkku, keuhkopöhö
Ruoansulatuselimistön häiriöt	Melko harvinaiset: pahoinvointi, vatsakipu Harvinaiset: oksentelu ripuli, liiallinen syljeneritys
Ihon ja ihonalaisten kudosten häiriöt	Melko harvinaisen: ihottuma Harvinaisen: nokkosihottuma, kutina voimakas hikoilu Hyvin harvinaiset: eryteema, angioedeema, ekseema, Yleisyys tuntematon: nefrogeeninen systeeminen fibroosi (NSF)
Luuston, lihasten ja sidekudosten häiriöt	Melko harvinaiset: lihaskrampit, lihasheikkous, selkäkipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinaiset: kuumotus, kylmän tunne, astenia, injektiokohdan reaktiot (ekstravasaatio, kipu, epämukavuus, ödeema, tulehdus, kylmyys) Harvinaiset: rintakipu, vilunväristykset Hyvin harvinaiset: huonovointisuus, rintakehän kipu, kuume, kasvojen turvotus, injektiokohdan nekroosi (ekstravasaation seurauksena) pinnallinen flebiitti
Tutkimukset	Hyvin harvinaisen: happisaturaation aleneminen

Seuraavat haittavaikutukset raportoitiin muiden magneettikuvauksessa käytettävien laskimonsisäisten varjoaineiden yhteydessä:

Elinluokitus järjestelmä	Haittavaikutus
Veri- ja imusuonistojärjestelmän häiriöt	Hemolyysi
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus
Silmien häiriöt	Ohimenevä näön menetys, silmäkipu
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus, korvakipu
Hengityselinten, rintakehän ja välikarsinan	Astma
Ruoansulatuselimistön häiriöt	Suun kuivuus
Ihon ja ihonalaisten kudosten häiriöt	Rakkulainen ihotulehdus
Munuaisten ja virtsateiden häiriöt	Virtsainkontinenssi, munuaistubulusten nekroosi, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Tutkimukset	PR-välin piteneminen EKG:ssä, veren rauta-arvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvojen suureneminen, seerumin ferritiiniarvojen suureneminen, maksan toimintakokeiden poikkeavuudet

Pediatriassa potilailla ilmenevät haittavaikutukset

Pediatrien potilaiden turvallisuutta tutkittiin kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille saattamisen jälkeisillä tutkimuksilla. Aikuisiin verrattuna gadoteerihapon turvallisuusprofiili ei näyttänyt poikkeavuuksia lapsilla. Useimmat reaktiot ovat ruoansulatuselimistön oireita tai yliherkkyysoireita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Gadoteerihappo voidaan poistaa hemodialyysillä. Ei ole kuitenkaan todisteita siitä, että hemodialyysi soveltuisi nefrogeenisen systeemisen fibroosin (NSF) ehkäisyyn.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä, ATC-koodi: V08CA02

Meglumiinigadoteraatti on paramagneettinen aine, joka parantaa kontrastia magneettikuvauksissa. Sillä ei ole erityistä farmakodynaamista aktiivisuutta ja se on biologisesti inertti.

Osmolaliteetti: 1350 mOsm/kg

Viskositeetti 20 °C:ssa 3,2 mPa.s

Viskositeetti 37 °C:ssa 2,0 mPa.s

pH 6,9 -7,8

5.2 Farmakokineetiikka

Intravenöösien injektion jälkeen Dotarem jakautuu nopeasti solun ulkoiseen nesteeseen. Se ei sitoudu plasman proteiineihin.

Potilailla, joilla on normaali munuaisfunktio on eliminaation puoliintumisaika noin 1,6 tuntia. Dotarem eliminoituu muuttumattomana munuaisten kautta glomerulusfiltraatiolla. Plasmapuhdistuma hidastuu munuaisten vajaatoiminnassa (ks. taulukko).

Munuaistoiminta: kreatiniinipuhdistuma	Eliminaation puoliintumisaika	Jakaantumistilavuus	Plasmapuhdistuma
normaali	1,62 h	0,24 l/kg	108,3 ±7,8 ml/min
30–60 ml/min	5,05 h	0,24 l/kg	40,0 ±8,8 ml/min
10–30 ml/min	13,87 h	0,24 l/kg	13,8 ±0,6 ml/min

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Dotaremin akuutti toksisuus on tutkittu hiirillä ja rotilla. Annoksilla, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin kliinisesti käytettävät annokset, ilmeni toksisia vaikutuksia, kuten kouristelua tai ohimeneviä hengitysvaikeuksia.

Annettaessa 15-kertaisia annoksia verrattuna normaaliannoksiin 28 päivän ajan havaittiin vain reversiibeliä munuaisten proksimaalisten tubulaarisolujen vakuolisaatiota.

Dotarem ei osoittautunut toksiseksi raskauden aikana. Sillä ei ole osoitettu olevan myöskään embryotoksisia vaikutuksia tai teratogeenisiä vaikutuksia sikiöön.

In vivo ja *in vitro* tutkimukset ovat osoittaneet, että Dotaremillä ei ole sytotoksisia tai mutageenisia vaikutuksia.

Eläinkokeet ovat osoittaneet gadoteerihapon erittymisen (vähemmän kuin 1 % annetusta annoksesta) äidinmaitoon olevan merkityksetöntä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Meglumiini
Injektionesteissä käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei tunnettuja.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Injektionpullot: Ei erityisiä säilytysohjeita.

Esitäytetyt ruiskut: Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polypropeenimuovista valmistettuja 20 ml:n ruiskuja (täytetty 10, 15 ja 20 ml:aan saakka), millilitra-asteikko, ilman neulaa. Ruiskuissa on kuminen lateksiton mäntä ja ne on peitetty lateksittomalla kumikärjellä. Pakattu 1 tai 10 kappaleen kartonkipakkaukseen.

Injektiopullot (tyyppi II kirkas lasi), joissa butyylikumitulpat: 5 ml, 25x5 ml, 25x10 ml, 15 ml, 25x15 ml, 20 ml, 25x20 ml, 60 ml sekä 100 ml

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Irrotettava seurantatarra ruiskuissa/pulloissa on kiinnitettävä potilasrekisteriin, jotta saataisiin tarkka tallenne käytetystä gadolinium-varjoaineesta. Myös käytetty annos on merkittävä muistiin. Jos käytetään sähköisiä potilasrekistereitä, aineen nimi, eränumero ja annos on syötettävä potilasrekisteriin.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Guerbet
BP 57400
F-95943 Roissy CDG Cedex
RANSKA

8. MYYNTILUVAN NUMERO

injektioneste, liuos: 12086
injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku: 38455

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:18.12.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:13.10.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dotarem 279,3 mg/ml injektionsvätska lösning
Dotarem 279,3 mg / ml injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Gadoterinsyra 279,32 mg/ml motsvarande DOTA (202,46 mg) och gadoliniumoxidkomplex.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Läkemedlets utseende: Klar, färglös eller något gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Detta läkemedel är avsett för diagnostik.

Dotarem ska endast användas när diagnostisk information är nödvändig och inte kan fås med icke kontrastförstärkt magnetisk resonanstomografi (MRT).

Kontrastförstärkning vid följande magnetisk resonanstomografi:

Patologiska tillstånd i hjärnan, ryggmärgen och ryggraden (vuxna och 0-18 år gamla pediatrika patienter):

- hjärntumörer
- tumörer i ryggmärgen och ryggraden och i de omgivande vävnaderna
- intervertebral prolaps, framför allt differentiaaldiagnostik av prolaps och ärrvävnad
- infektionssjukdomar

Helkroppsundersökningar med magnetisk resonanstomografi (vuxna och 0-18 år gamla pediatrika patienter):

- bukområdets patologiska tillstånd: primära och sekundära levertumörer, bukspottkörteltumörer
- njursjukdomar: njurtumörer och -cystor, eftervård efter njurtransplantation
- sjukdomar i bäckenområdet: tumörer i livmodern och äggstockarna
- hjärtsjukdomar: hjärtinfarkt och eftervård efter hjärtransplantation
- bröstsjukdomar: tumörer i bröst, eftervård efter bröstprotes
- muskuloskeletala systemets patologi: tumörer i ben- och mjukvävnad, ledsjukdomar

Magnetangiografi (endast vuxna)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den lägsta dosen som ger tillräcklig förstärkning för diagnostiska syften ska användas. Dosen ska beräknas utifrån patientens kroppsvikt och ska inte överstiga den rekommenderade dosen per kilogram kroppsvikt som beskrivs i detta avsnitt.

Vuxna

Den rekommenderad dosen för vuxna och barn är 0,2 ml/kg (=0,1 mmol/kg). Vid neurologiska undersökningar kan dosen variera mellan 0,1-0,3 mmol/kg.

Angiografi:

I undantagsfall (t.ex. då tillfredsställande avbildning av ett omfattande vasculärt territorium misslyckats) kan en andra injektion om 0,1 mmol/kg kroppsvikt, motsvarande 0,2 ml/kg kroppsvikt, vara motiverad. Om användning av två på varandra följande doser av Dotarem kan förväntas redan innan angiografin påbörjats, så kan användning av 0,05 mmol/kg kroppsvikt, motsvarande 0,1 ml/kg kroppsvikt för varje dos, vara till nytta (beroende på tillgänglig utrustning för bildåtergivning).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Dosen för vuxna gäller för patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Dotarem ska endast användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) och till patienter i den perioperativa fasen av en levertransplantation efter noggrann utvärdering av risk/nytta och om den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT (se avsnitt 4.4). Om det är nödvändigt att använda Dotarem ska dosen inte överstiga 0,1 mmol/kroppsvikt. Fler än en dos ska inte användas under en undersökning. Eftersom information om upprepad administration saknas, ska injektioner med Dotarem inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

Äldre (65 år och äldre)

Ingen dosjustering anses vara nödvändig. Försiktighet ska iaktas hos äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Den vuxna dosen gäller för dessa patienter. Försiktighet rekommenderas, särskilt i fallet med perioperativa levertransplantation.

Pediatrik population (0–18 år)

MRT av hjärna och ryggrad, helkroppsundersökningar med MRT: Den rekommenderade och maximala dosen av Dotarem är 0,1 mmol/kg kroppsvikt. Fler än en dos ska inte användas under en undersökning.

På grund av omogen njurfunktion hos nyfödda upp till 4 veckors ålder och spädbarn upp till 1 års ålder, ska Dotarem endast användas till dessa patienter efter noggrant övervägande och med en dos som inte överstiger 0,1 mmol/kg kroppsvikt. Fler än en dos ska inte användas under en undersökning. Eftersom information om upprepad administration saknas, ska injektioner med Dotarem inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

Angiografi: Dotarem rekommenderas inte till angiografi för barn och ungdomar under 18 år beroende på otillräckliga data avseende effekt och säkerhet vid denna indikation.

Administreringsätt

Produkten är endast avsedd för intravenös administrering.

Intravaskulär administrering av kontrastmedel bör ske med patienten liggande. Efter administreringen bör patienten hållas under observation under minst en halvtimme, eftersom erfarenheten visar att majoriteten av biverkningar inträffar inom denna tid.

Pediatrik population (0–18 år)

Beroende på den mängd gadoterinsyra som skall ges till barnet, är det bättre att använda injektionsflaskor med gadoterinsyra för att få bättre noggrannhet i den injicerade volymen. Hos nyfödda och spädbarn ska erforderlig dos ges för hand.

Användning av 60 ml och 100 ml flaskor:

- Kontrastmedlet skall administreras med en automatinjektör (användning av denna är dock ej tillåten på spädbarn).
- Slangen mellan injektorn och patienten måste bytas efter varje undersökning av patient.
- Det kontrastmedel som eventuellt finns kvar i flaskan, anslutningsslangarna och samtliga engångskomponenter i injektionssystemet måste kasseras efter avslutad serie av undersökningar.

Tillverkarens bruksanvisning måste följas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot gadoterinsyra, meglumin eller mot något läkemedel som innehåller gadolinium.

4.4 Varningar och försiktighetsmått

Får ej användas intratekalt. Var noga med att säkerställa intravenös administrering, eftersom extravasering kan resultera i lokala reaktioner, vilka kräver sedvanlig lokal behandling.

Sedvanliga kontraindikationer för MRT: pacemaker, magnetiska kärklämningar, infusionspumpar, nervstimulatorer, kockleaimplantat eller med misstanke om intrakorporala metalliska främmande kroppar, särskilt i ögonen.

Överkänslighet

- Liksom med andra gadoliniuminnehållande kontrastmedel kan överkänslighetsreaktioner förekomma, som kan vara till och med livshotande (se avsnitt 4.8). Överkänslighetsreaktionerna kan antingen vara allergiska (beskrivs som anafylaktiska reaktioner när de är allvarliga) eller icke-allergiska. De kan uppträda antingen omedelbart (då de uppträder inom än 60 minuter efter läkemedlets administrering) eller vara fördröjda (då de kan uppträda till och med upp till 7 dagar efter att produkten använts). Eventuella anafylaktiska reaktioner hör till de reaktioner som uppträder omedelbart och kan vara fatala. Dessa reaktioner är oberoende av dosen, kan uppträda redan efter första dosen av produkten och är ofta oförutsägbara.
- Det finns alltid en risk för överkänslighetsreaktioner oberoende av administreringsätt och injicerad dos.
- Patienter som redan har haft en reaktion under tidigare administrering av gadoliniuminnehållande produkter har ökad risk för att drabbas av ännu en reaktion vid efterföljande administrering av samma produkt, eller eventuellt andra gadoliniuminnehållande produkter. Därför bör sådana patienter behandlas som så kallade riskpatienter.
- Gadoterinsyra kan förvärra symtomen på befintlig astma. Hos patienter med astma som inte kontrolleras med behandling, måste beslutet att använda gadoterinsyra fattas efter noggrann utvärdering av nytta-risk förhållandet.
- Såsom är känt från användning av joderade kontrastmedel kan överkänslighetsreaktioner förvärras hos patienter som tar betablockare. Detta gäller särskilt patienter med astma. Dessa patienter kan vara behandlingsresistenta mot standardbehandling av överkänslighetsreaktioner med beta-agonister.
- Innan något kontrastmedel injiceras, ska patienten tillfrågas om tidigare allergier (t.ex. fisk- och skaldjursallergi, hösnuva, nässelfeber), känslighet mot kontrastmedel samt astma, eftersom den rapporterade förekomsten av biverkningar av kontrastmedel är genomsnittligt högre hos patienter med dessa tillstånd. I sådana fall är det nödvändigt att överväga premedicinering med antihistaminer och/eller glukokortikoider.
- Undersökningen måste övervakas av läkare. Om överkänslighetsreaktioner uppträder skall administrering av kontrastmedlet omedelbart avbrytas och, vid behov, specifik behandling sättas in. Det måste därför finnas en venös infart under hela undersökningen. För att möjliggöra omedelbara akuta motåtgärder ska lämpliga läkemedel (t.ex. adrenalin och antihistaminer) och endotrakealtub och respirator finnas till hands.

Nedsatt njurfunktion

Före administrering av gadoterinsyra rekommenderas att alla patienter undersöks med avseende på nedsatt njurfunktion med hjälp av laboratorieprover.

Rapporter om nefrogen systemisk fibros (NSF) har rapporterats i samband med användning av vissa gadoliniuminnehållande kontrastmedel hos patienter med akut eller kroniskt gravt nedsatt njurfunktion (GFR <30 ml/min/1,73 m²). Patienter som genomgår levertransplantation löper särskilt hög risk, eftersom incidensen av akut njursvikt är hög i denna grupp. Till patienter med gravt nedsatt njurfunktion och till patienter i den perioperativa fasen av en

levertransplantation bör gadoterinsyra endast användas efter noggrann värdering av risk/nytta och om den diagnostiska informationen är nödvändig och inte kan fås med icke-kontrastförstärkt MRT eftersom det finns risk att NSF kan uppstå med gadoterinsyra. Hemodialys kort tid efter administrering av gadoterinsyra kan vara till nytta för att avlägsna gadoterinsyra från kroppen. Det finns inga belägg som stödjer påbörjande av hemodialys för att förhindra eller behandla NSF hos patienter som inte redan genomgår hemodialys.

Äldre

Eftersom renal clearance av gadoterinsyra kan vara nedsatt hos äldre, är det speciellt viktigt att undersöka patienter som är 65 år och äldre med avseende på nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Nyfödda och spädbarn

På grund av omogen njurfunktion hos nyfödda upp till 4 veckors ålder och spädbarn upp till 1 års ålder, ska gadoterinsyra endast användas till dessa patienter efter noggrant övervägande.

CNS-sjukdomar

Liksom med andra gadoliniuminnehållande kontrastmedel krävs särskild försiktighet med patienter med låg kramptröskel. Försiktighetsåtgärder, som noggrann övervakning av patientens tillstånd är nödvändiga. All utrustning och alla läkemedel som kan krävas för att motverka de kramper som eventuellt kan uppträda måste finnas till hands i förväg.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner med andra läkemedel har observerats. Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidiga läkemedel att ta hänsyn till

Betablockerare, vasoaktiva substanser, ACE-hämmare, angiotensin II -receptorantagonister: dessa läkemedel motverkar de kardiovaskulära kompensationsmekanismerna vid blodtrycksrubbningsar. Röntgenläkaren måste informeras före injektion av gadoliniumkomplex om patientens möjliga användning av sådana läkemedel. Återupplivningsutrustning måste omedelbart finnas till hands.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av gadoterinsyra i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Gadoterinsyra skall användas under graviditet endast då tillståndet innebär att det är absolut nödvändigt att kvinnan använder gadoterinsyra.

Amning

Gadoliniuminnehållande kontrastmedel utsöndras i mycket små mängder i bröstmjölk (se avsnitt 5.3). Vid kliniska doser förväntas inga effekter på spädbarn på grund av de små mängder som utsöndras i mjölken och låg absorption från tarmen. Om amning ska fortsätta

eller avbrytas under en period av 24 timmar efter administrering av gadoterinsyra ska beslutas av läkaren och den ammande modern.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Patienter som kör fordon eller använder maskiner bör ta hänsyn till att illamående kan förekomma tillfälligt.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna i samband med användning av gadoterinsyra är vanligtvis lindriga till måttliga och av övergående natur. Smärta vid injektionsstället, illamående och huvudvärk är de vanligaste förekommande biverkningarna.

Under kliniska prövningar var illamående, huvudvärk, reaktion vid injektionsstället, köldkänsla, hypotension, somnolens, yrsel, värmekänsla, brännande känsla, hudutslag, asteni, dysgeusi och hypertension var de vanligaste, mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) biverkningarna.

Efter godkännande för försäljning har de vanligast rapporterade biverkningarna efter administrering av gadoterinsyra varit illamående, kräkningar, klåda och överkänslighetsreaktioner.

Vid överkänslighetsreaktioner är hudreaktioner vanligast och de kan vara lokala, utbredda eller generaliserade.

Dessa reaktioner uppstår oftast omedelbart (under injektionen eller inom en timme efter att injektionen börjat) men ibland kan de även vara fördröjda (en timme till flera dagar efter injektionen).

Omedelbara reaktioner omfattar en eller flera symtom som uppträder antingen samtidigt eller efter varandra. Reaktionerna är oftast kutana, respiratoriska och/eller kardiovaskulära.

Varje tecken på överkänslighetsreaktion kan vara en varning om en begynnande chock och kan i mycket sällsynta fall även leda till patientens död.

Enstaka fall av nefrogen systemisk fibros (NSF) har rapporterats med gadoterinsyra, de flesta hos patienter som samtidigt fått andra gadoliniuminnehållande kontrastmedel (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna anges i nedanstående tabell efter organsystem (System Organ Class) och frekvens enligt följande indelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Presenterade data kommer från 2 822 patienter i kliniska prövningar om de är tillgängliga eller från observationsstudie omfattande 185 500 patienter.

Organsystem	Frekvens: biverkningar
Immunsystemet	Mindre vanliga: överkänslighet Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Psykiska störningar	Sällsynta: ångest Mycket sällsynta: agitation
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga: huvudvärk, dysgeusi, yrsel, somnolens, parestesi (inklusive brännande känsla) Sällsynta: yrsel Mycket sällsynta: koma, kramp, synkope, tremor, parosmi
Ögon	Sällsynta: ögonlocksödem Mycket sällsynta: konjunktivit, okulär hyperemi, dimsyn, ökat tårflöde
Hjärtat	Sällsynta: palpitationer Mycket sällsynta: takykardi, hjärtstillestånd, arytm, bradykardi
Blodkärl	Mindre vanliga: hypotension, hypertension, Mycket sällsynta: blekhet, vasodilatation
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta: nysningar Mycket sällsynta: hosta, dyspné, nästäppa, andningsstillestånd, bronkospasm, laryngospasm, farynxödem, torr strupe, lungödem
Magtarmkanalen	Mindre vanliga: illamående, buksmärtor Sällsynta: kräkningar, diarré, hypersekretion av saliv
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga: hudutslag Sällsynta: urticaria, klåda, hyperhidros Mycket sällsynta: erytem, angioödem, eksem Ingen känd frekvens: nefrogen systemisk fibros (NSF)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga: muskelkramper, muskelsvaghet, ryggsmärta
Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga: värmekänsla, köldkänsla, asteni, reaktion på injektionsstället (extravasation, smärta, obehag, ödem, inflammation, kyla) Sällsynta: bröstsmärta, frossa Mycket sällsynta: sjukdomskänsla, obehag i bröstet, feber, ansiktsödem, nekros på injektionsstället (vid extravasation) flebit yttlig
Undersökningar	Mycket sällsynta: minskad syrgasmättnad

Följande biverkningar rapporterades med andra intravenösa kontrastmedel för magnetisk resonanstomografi::

Organsystem	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Hemolys
Psykiska störningar	Förvirring
Ögon	Övergående blindhet, ögonsmärta
Öron och balansorgan	Tinnitus, öronsmärta
Andningsvägar, bröstorga och mediastinum	Astma
Magtarmkanalen	Muntorrhet
Hud och subkutan vävnad	Bullös dermatit
Njurar och urinvägar	Urininkontinens, renal tubulär nekros, akut njursvikt
Undersökningar	Förlängning av PR-intervallet på EKG, förhöjd järnnivå i blodet, förhöjd bilirubinnivå i blodet, förhöjd ferritinnivå i serum, onormalt leverfunktionstest

Biverkningar hos pediatrika patienter

Säkerheten för pediatrika patienter undersöktes i kliniska prövningar och i studier efter godkännande för försäljning. Säkerhetsprofilen för gadoterinsyra visade inte någon specificitet hos barn, jämfört med vuxna. De flesta reaktioner är gastrointestinala symtom eller tecken på överkänslighet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Gadoterinsyra kan elimineras med hemodialys. Det finns dock inga belegg för att hemodialys är lämpligt för att förhindra nefrogen systemisk fibros (NSF).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp, ATC-kod: V08CA02

Meglumingadoterat är ett paramagnetiskt ämne som ökar kontrastförstärkningen vid magnetisk resonanstomografi. Det har ingen egen farmakodynamisk aktivitet och är biologiskt sett inert.

Osmolalitet: 1 350 mOsm/kg

Viskositet vid 20 °C 3,2 mPa.s

Viskositet vid 37 °C 2,0 mPa.s
pH 6,9 -7,8

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dotarem fördelas snabbt i extracellulärutrymmet efter intravenös injektion. Komplexet binder inte till plasmaproteiner.

Halveringstiden är cirka 96 minuter hos patienter med normal njurfunktion. Dotarem elimineras genom glomerulär filtration och utsöndras oförändrat i urinen.

Vid njursvikt reduceras plasmaclearance (se tabell).

Njurfunktion: kreatininclearance	Elimineringens halveringstid	Distributionsvolym	Plasmaclearance
normal	1,62 h	0,24 l/kg	108,3 ±7,8 ml/min
30-60 ml/min	5,05 h	0,24 l/kg	40,0 ±8,8 ml/min
10-30 ml/min	13,87 h	0,24 l/kg	13,8 ±0,6 ml/min

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultaten från gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmän toxicitet, genotoxicitet, karsinogenitet och reproduktionseffekter efter upprepad dosering visade inte några särskilda risker för människa.

Dotarems akuta toxiciteten har undersökts hos mus och råttor. Vid doser som avsevärt översteg den kliniska dosen förekom toxiska effekter såsom kramper eller övergående andningssvårigheter.

Intravenösa doser på upp till 15 gånger den normala, kliniska dosen som gavs dagligen under 28 dagar ledde inte till några andra förändringar än en reversibel vakuolisering i cellerna i njurarnas proximala tubuli.

Dotarem visade sig inte vara toxiskt under graviditeten. Substansen har inte heller embryotoxiska eller teratogena effekter på fostret.

Undersökningar in vivo och in vitro har visat att Dotarem inte har cytotoxiska eller mutagena effekter.

Djurstudier har visat försumbar (mindre än 1 % av given dos) utsöndringen av gadoterinsyra i modersmjölk.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Meglumin
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Injektionsflaskor: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förfyllda sprutor: Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polypropenplastsprutor på 20 ml (fyllda till 10, 15 och 20 ml), graderade per ml, utan nål, med latexfri kolv och förslutna med latexfri gummisspets, förpackade i kartong med 1 eller 10 enheter.

Injektionsflaskor (typ II, klart glas), med butylproppar: 5 ml, 25x5 ml, 25x10ml, 15ml, 25x15ml, 20ml, 25x20 ml, 60ml samt 100 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den avtagbara spårningsetiketten på sprutorna/flaskorna ska fästas i patientjournalen för att möjliggöra noggrann dokumentering av vilket gadoliniuminnehållande kontrastmedel som använts. Dosen som använts ska också dokumenteras. Om elektroniska patientjournaler används ska produktnamn, batchnummer och dos registreras i patientjournalen.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Guerbet
BP 57400
F-95943 Roissy CDG Cedex
FRANKRIKE

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

injektionsvätska, lösning: 12086
injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta: 38455

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande : 18 december 1995
Datum för den senaste förnyelsen: 13 oktober 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.12.2023