

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELST NAMN

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

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller:

Gadoterinsyra*	279,3 mg
motsvarande	
DOTA	202,46 mg
Gadoliniumoxid	90,62 mg

* Gadoterinsyra: sammansättning av gadoliniumkomplex med 1,4,7,10-tetraazacyklododekan-N,N',N'', N''' tetraättiksyra.

Osmolalitet:	1350 mOsm.kg ⁻¹
Viskositet vid 20°C:	3,2 mPa.s
Viskositet vid 37°C:	2,0 mPa.s
pH:	6,5 till 8,0

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kontrastmedelsförstärkning vid kranial och spinal magnetisk resonanstomografi samt vid helkroppsundersökningar och magnetisk resonansangiografi.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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 rekommenderade dosen är 0,1 mmol/kg kroppsvikt, motsvarande 0,2 ml/kg kroppsvikt, för alla indikationer.

Vid neurologiska undersökningar kan dosen ökas från 0,1 mmol/kg till 0,3 mmol/kg kroppsvikt, eller från 0,2 ml/kg till 0,6 ml/kg kroppsvikt.

Vid angiografi: Den rekommenderade dosen för intravenös injektion är 0,1 mmol/kg kroppsvikt (dvs 0,2 ml/kg) för att uppnå diagnostiskt adekvat kontrast. I undantagsfall (t.ex. då tillfredsställande avbildning av ett omfattande vaskulärt 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 angiografien 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 ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Dotarem ska endast användas till patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) 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/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.

Äldre (65 år och äldre)

Ingen dosjustering anses nödvändig. Försiktighet bör iakttagas 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 gadoterinsyra 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. Eftersom information om upprepad administrering saknas, ska injektioner med Dotarem inte upprepas om inte intervallet mellan injektionerna är minst 7 dagar.

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

Administreringssätt

Produkten är endast avsedd för intravenös administrering.

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

Injektionsflaskorna/sprutorna är avsedda för en patient.

Pediatrik population (0 - 18 år)

Beroende på den mängd gadoterinsyra som skall ges till barnet, är det bättre att använda injektionsflaskor med gadoterinsyra tillsammans med en engångsspruta. Valet av engångsspruta ska anpassas till den volym som ska ges för att få bättre noggrannhet i den injicerade volymen.

Hos nyfödda och spädbarn ska erforderlig dos ges för hand. Automatinjektor får ej användas.

Användning av 60 ml och 100 ml flaskor:

Kontrastmedlet skall administreras med en automatinjektor, användning av denna är dock ej tillåten på spädbarn (se avsnitt 4.4 Pediatrik population).

Slangen mellan injektorn och patienten (patientslangen) måste bytas efter varje undersökning. Det kontrastmedel som eventuellt finns kvar i flaskan, anslutningsslangarna och samtliga engångskomponenter i injektionssystemet måste kasseras efter avslutad undersökning.

Eventuella specifika anvisningar ifrån respektive tillverkare av utrustning måste även följas.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Gadoterinsyra får ej användas intratekalt. Allvarliga fall, livshotande fall och dödsfall, främst med neurologiska reaktioner (t.ex. koma, encefalopati, krampanfall) har rapporterats i samband med intratekal användning. Var noga med att strikt hålla intravenös injektion: extravasering kan resultera i lokala intoleransreaktioner, vilka kräver sedvanlig lokal behandling.

Sedvanliga försiktighetsåtgärder för MRT bör vidtas, som att utesluta patienter med pacemaker, ferromagnetiska kärklämmor, infusionspumpar, nervstimulatorer, kockleaimplantat eller med misstanke om intrakorporala metalliska främmande kroppar, särskilt i ögonen.

Överkänslighet

- Liksom med andra gadoliniuminnehållande kontrastmedel kan överkänslighetsreaktioner förekomma, även livshotande (se 4.8 Biverkningar). Överkänslighetsreaktionerna kan

antingen vara allergiska (beskrivs som anafylaktiska reaktioner när de är allvarliga) eller icke-allergiska. De kan uppträda antingen omedelbart (inom mindre än 60 minuter) eller vara fördröjda (upp till 7 dagar). Anafylaktiska reaktioner uppträder omedelbart och kan vara fatala. De är oberoende av dosen, kan uppträda redan efter första dosen av produkten och är ofta oförutsägbara.

- Det finns alltid en risk för överkänslighet, oberoende av injicerad dos.
- Patienter som redan har haft en reaktion under tidigare administrering av gadoliniuminnehållande MRT-kontrastmedel har ökad risk för att drabbas av ännu en reaktion vid efterföljande administrering av samma produkt, eller eventuellt andra produkter, och anses därför löpa hög risk.
- Injektion av 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-riskförhållandet.
- Såsom är känt från användning av joderade kontrastmedel kan överkänslighetsreaktioner förvärras hos patienter som tar betablockare och särskilt vid bronkialastma. 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 bronkialastma, eftersom den rapporterade förekomsten av biverkningar av kontrastmedel är högre hos patienter med dessa tillstånd och premedicinering med antihistaminer och/eller glukokortikoider kan övervägas.
- 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 skall lämpliga läkemedel (t.ex. adrenalin och antihistaminer), 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 förekommit i samband med användning av vissa gadoliniuminnehållande kontrastmedel hos patienter med akut eller kronisk gravt nedsatt njurfunktion ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$). 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 renalt 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.

Pediatrisk 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. Vidtag försiktighetsåtgärder, t.ex. noggrann övervakning. 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. Formella interaktionsstudier har inte utförts.

Samtidig behandling att ta hänsyn till

Betablockerare, vasoaktiva substanser, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister: dessa läkemedel motverkar de kardiovaskulära kompensationsmekanismerna vid blodtrycksrubbningar. Röntgenläkaren måste informeras före injektion av gadoliniumkomplex och återupplivningsutrustning måste finnas till hands.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från användning av gadoliniumbaserade kontrastmedel inklusive gadoterinsyra till gravida kvinnor är begränsade. Gadolinium kan korsa placentan. Det är inte känt om exponering för gadolinium är förknippat med negativa effekter på fostret. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Gadoterinsyra ska 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. Ej sängbundna 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. Reaktioner vid injektionsstället, illamående och huvudvärk är de vanligaste observerade biverkningarna.

Under kliniska prövningar var illamående, huvudvärk, reaktioner vid injektionsstället, köldkänsla, hypotoni, dåsighet, yrsel, värmekänsla, brännande känsla, utslag, asteni, dysgeusi och hypertoni de mest frekventa, mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) relaterade biverkningarna.

Efter godkännande för försäljning har de vanligast rapporterade biverkningarna efter administrering av gadoterinsyra varit illamående, 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) eller är ibland fördröjd (en timme till flera dagar efter injektionen) och ytttrar sig i detta fall som hudreaktioner.

Omedelbara reaktioner omfattar en eller flera effekter som uppträder samtidigt eller efter varandra och är oftast kutana, respiratoriska, gastrointestinal, artikulära och/eller kardiovaskulära reaktioner.

Varje tecken kan vara en varning om en begynnande chock och leder i mycket sällsynta fall till döden.

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 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 kliniska prövningar involverar 2822 patienter om de är tillgängliga eller från observationsstudier omfattande 185500 patienter.

Organsystem	Frekvens: biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga: överkänslighet Mycket sällsynta: anafylaktisk reaktion, anafylaktoid reaktion
Psykiska störningar	Sällsynt: ångest Mycket sällsynta: agitation

Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga: huvudvärk, dysgeusi, yrsel, dåsigheit, parestesi (inklusive brännande känsla) Sällsynta: presynkope 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
Blodkär	Mindre vanlig: hypotoni, hypertoni 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: utslag Sällsynta: urticaria, klåda, hyperhidros Mycket sällsynta: erytem, angioödem, eksem Ingen känd frekvens: nefrogen systemisk fibros
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta: muskelkramp, muskelsvaghet, ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller 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 ytlig
Undersökningar	Mycket sällsynta: minskad syrgasmättnad

Följande biverkningar rapporterades med andra intravenösa kontrastmedel för MRT:

Organsystem	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Hemolys
Psykiska störningar	Förvirring
Ögon	Övergående blindhet, ögonsmärta
Öron och balansorgan	Tinnitus, öronsmärta
Andningsvägar, bröstorg 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 elektrokardiogram, förhöjd järnnivå i blodet, förhöjd bilirubinnivå i blodet, förhöjd ferritinnivå i serum, onormalt leverfunktionstest

Biverkningar hos barn

Säkerheten för pediatrika patienter beaktades i kliniska prövningar och 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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Paramagnetiskt kontrastmedel för magnetisk resonanstomografi.
ATC-kod: V08CA02

Dotarem har paramagnetiska egenskaper som ökar kontrastförstärkningen vid magnetisk resonanstomografi, MRT.

Substansen har ingen egen farmakodynamisk aktivitet och biologiskt sett är den praktiskt taget inert.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Halveringstiden är cirka 90 minuter hos patienter med normal njurfunktion. Komplexet elimineras genom glomerulär filtration och utsöndras oförändrat i urinen. Vid njursvikt reduceras plasmaclearance och halveringstiden förlängs med ökande grad av njurfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten efter intravenös injektion av substansen har undersökts i råtta och mus.

Doser som avsevärt översteg den kliniska dosen tolererades väl.

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

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

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Meglumin 97,6 mg/ml

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

Injektionsflaskor av glas, förslutna med gummipropp på 1x5 ml, 1x10 ml, 25x10 ml, 1x15 ml, 25x15 ml, 1x20 ml, 25x20 ml, 1x60 ml respektive 1x100 ml.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Flaskor: Gör i ordning en injektionsspruta med nål. Ta bort plastskivan. Rengör proppen med en sudd fuktad med alkohol och punktera därefter proppen med injektionsnålen. Dra upp den mängd som behövs för undersökningen och injicera den intravenöst.

Förfyllda sprutor: Skruva fast kolven på sprutan och injicera intravenöst den mängd som behövs för undersökningen.

Överblivet kontrastmedel i injektionsflaska, anslutningsslang eller annan engångskomponent till injektionssystemet måste kasseras efter avslutad undersökning.

Den avtagbara spårningsetiketten på injektionsflaskorna/sprutorna 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 produktamn, batchnummer och dos registreras i patientjournalen.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Guerbet
Boite Postale 57400
F-95943 Roissy Charles de Gaulle Cedex
FRANKRIKE
Tel: +33 1 45 91 50 00
E-mail: pierre.andre@guerbet.com

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12585
66538

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1995-10-25 / 2008-06-03

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-04