

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dotarem 279,3 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Gadotersyre	279,3 mg/ml (= 0,5 mmol Gd/ml)
tilsvarende DOTA	202,46 mg/ml
tilsvarende gadoliniumoksid	90,62 mg/ml

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

pH:	6,5 – 8,0
Osmolalitet	1350 mosmol/kg
Viskositet ved 20 °C	3,2 mPa·s
Viskositet ved 37 °C	2,0 mPa·s

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål.

Dotarem skal kun brukes når diagnostisk informasjon er avgjørende og ikke tilgjengelig med uforsterket MR-avbildning.

Voksne

Kontrastforsterkningsmiddel ved kranial og spinal magnetisk resonanstomografi (MR), samt helkroppsundersøkelser og magnetisk resonansangiografi av non-koronare arterier.

Pediatrisk populasjon (0-18 år)

Kontrastforsterkningsmiddel ved kranial og spinal magnetisk resonanstomografi og helkroppsundersøkelser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den laveste dosen som gir tilstrekkelig forsterkning for diagnostiske formål, skal brukes. Dosen skal beregnes basert på pasientens kroppsvekt og skal ikke overskride den anbefalte dosen per kg kroppsvekt som er angitt under dette punktet.

Voksne

Anbefalt dose er 0,2 ml/kg kroppsvekt (0,1 mmol/kg kroppsvekt) til voksne.

Angiografi: I spesielle tilfeller (f.eks. ved mislykket forsøk på å få tilfredsstillende bilder av et omfattende vaskulært område) kan administrering av en andre, etterfølgende dose på 0,2 ml/kg kroppsvekt (0,1 mmol/kg kroppsvekt) være berettiget. Hvis det forventes å bruke 2 etterfølgende doser med Dotarem før man begynner med angiografien, kan det være en fordel å bruke dosering på

0,1 ml/kg kroppsvekt (0,05 mmol/kg kroppsvekt) til hver dose avhengig av avbildningsutstyret man har tilgjengelig.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Doseringen for voksne kan brukes av pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Dotarem skal bare brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$) og hos pasienter i den perioperative fasen av levertransplantasjon etter nøye nytte/risikovurdering, og dersom informasjonen fra slik diagnostikk er helt nødvendig og ikke tilgjengelig ved bruk av MR-undersøkelser uten kontrast (se pkt. 4.4). Dersom det er nødvendig å bruke Dotarem, bør dosen ikke overskride 0,1 mmol/kg kroppsvekt. Det skal ikke benyttes mer enn én dose per undersøkelse. Det mangler informasjon om gjentatt dosering, og injeksjoner med Dotarem bør derfor ikke gjentas med mindre intervallene mellom injeksjonene er minst 7 dager.

Eldre (65 år og eldre)

Dosejustering er ikke nødvendig. Det bør utvises forsiktighet hos eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Doseringen for voksne kan brukes av disse pasientene. Forsiktighet bør utvises, spesielt i perioperativ fase av levertransplantasjon.

Pediatrisk populasjon (0-18 år)

MR av hjerne og rygggrad/helkropp-MR: Anbefalt og maksimal dose av gadotersyre er 0,1 mmol/kg kroppsvekt. Det skal ikke brukes mer enn én dose per undersøkelse.

Hos nyfødte opptil 4 uker og spedbarn opptil 1 år er nyrefunksjonen umoden, og Dotarem skal derfor bare brukes hos disse pasientene etter nøye vurdering og med en dose som ikke overskrider 0,1 mmol/kg kroppsvekt. Det mangler informasjon om gjentatt dosering, og injeksjoner med Dotarem bør derfor ikke gjentas med mindre intervallene mellom injeksjonene er minst 7 dager.

Angiografi: Gadotersyre er ikke anbefalt til angiografi på barn under 18 år pga. utilstrekkelige data på sikkerhet og effekt hos denne gruppen ved denne indikasjonen.

Administrasjonsmåte

Dette legemidlet er kun indisert til intravenøs administrasjon.

Intravaskulær administrasjon av kontrastmidler bør, hvis mulig, foregå mens pasienten er i liggende posisjon. Etter administrering bør pasienten holdes under observasjon i minst en halv time, da erfaring tilsier at de fleste bivirkninger oppstår innenfor dette tidsrommet.

Pediatrisk populasjon (0-18 år)

Avhengig av hvor mye gadotersyre som skal gis barnet, kan det være bedre å bruke hetteglass med gadotersyre og engangssprøyte med et volum som er tilpasset denne mengden, slik at det injiserte volumet blir mer presist.

Hos nyfødte og spedbarn bør anbefalt dose administreres for hånd.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor gadotersyre, meglumin eller andre gadoliniumholdige legemidler.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gadotersyre må ikke brukes intratekalt. Alvorlige, livstruende og fatale hendelser, hovedsakelig med nevrologiske reaksjoner (f.eks. koma, encefalopati, anfall) har blitt rapportert med intratekal bruk. Administrering er strengt begrenset til intravenøs injeksjon: ekstravasasjon kan føre til lokale intoleransereaksjoner, som vil kreve vanlig lokal behandling.

De vanlige forholdsreglene for MR-undersøkelser bør tas, for eksempel utelukkelse av pasienter med pacemaker, ferromagnetiske vaskulære klips, infusjonspumpe, nervestimulator, cochleaimplantat eller mistanke om fremmedlegemer av metall i kroppen, særlig i øyet.

Hypersensitivitet

- Som med andre gadoliniumholdige kontrastmidler kan overfølsomhetsreaksjoner forekomme, inkludert livstruende reaksjoner (se pkt. 4.8). Overfølsomhetsreaksjoner kan være enten allergiske (beskrevet som anafylaktiske reaksjoner når de er alvorlige) eller ikke-allergiske. De kan enten være umiddelbare (mindre enn 60 minutter) eller forsinket (opptil 7 dager). Anafylaktiske reaksjoner inntreffer umiddelbart og kan være dødelige. De er uavhengige av dosen, kan inntreffe selv etter første dose med produktet og er ofte uberegnelige.
- Det er alltid en risiko for overfølsomhet uansett injisert dose.
- Pasienter som allerede har opplevd en reaksjon under tidligere administrasjon av et gadoliniumholdig MR-kontrastmiddel, har høyere risiko for å oppleve en ny reaksjon ved etterfølgende administrasjon av samme produkt, eller muligens andre produkter, og anses derfor å være svært utsatt.
- Injeksjon av gadotersyre kan forverre symptomene på en eksisterende astma. Hos pasienter med astma som er ubalansert av behandlingen, må avgjørelsen om hvorvidt gadotersyre skal brukes, bygge på en nøye overveielse av forholdet mellom nytte og risiko.
- Som kjent fra bruk av jodholdige kontrastmidler kan overfølsomhetsreaksjoner forverres hos pasienter på betablokkere, særlig ved bronkialastma. Disse pasientene kan være refraktære overfor standardbehandling av overfølsomhetsreaksjoner med betaagonister.
- Før et hvilket som helst kontrastmiddel injiseres bør pasienten spørres om han/hun har noen form for allergi (f.eks. sjømatallergi, høysnue, elveblest), følsomhet for kontrastmidler eller bronkialastma, da den rapporterte insidensen av bivirkninger av kontrastmidler er høyere hos pasienter med disse tilstandene. Premedisinering med antihistaminer og/eller glukokortikoider bør vurderes.
- Under undersøkelsen er det nødvendig med overvåkning og tilsyn av en lege. Hvis overfølsomhetsreaksjoner forekommer, må administrasjonen av kontrastmiddel opphøre umiddelbart, og om nødvendig må spesiell behandling igangsettes. Venøs tilgang må derfor opprettholdes under hele undersøkelsen. For å sikre mulighet for akuttbehandling må relevante medikamenter (f.eks. adrenalin og antihistaminer), endotrakeal tube og respirator holdes i beredskap.

Nedsatt nyrefunksjon

Før administrering av gadotersyre bør alle pasienter kartlegges for nedsatt nyrefunksjon ved hjelp av laboratorieundersøkelser.

Nefrogen systemisk fibrose (NSF) er rapportert i forbindelse med bruk av enkelte gadoliniumbaserte kontrastmidler hos pasienter med akutt eller kronisk alvorlig nedsatt nyrefunksjon ($GFR < 30 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$). Pasienter som gjennomgår levertransplantasjon er spesielt utsatt ettersom insidensen av akutt nyresvikt er høy i denne gruppen. Da NSF kan oppstå ved bruk av gadotersyre, bør dette preparatet kun brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon og pasienter i perioperativ levertransplantasjonsfase etter nøye nytte/risikovurdering og dersom

informasjonen fra slik diagnostikk er helt nødvendig og ikke tilgjengelig ved bruk av MR-undersøkelse uten kontrast.

Hemodialyse kort tid etter administrering av gadotersyre kan være nyttig for å fjerne gadotersyre fra kroppen. Det foreligger ikke data som støtter igangsetting av hemodialyse for å forebygge eller behandle NSF hos pasienter som ikke allerede får hemodialysebehandling.

Eldre

Det er spesielt viktig å undersøke pasienter på 65 år og eldre for nedsatt nyrefunksjon, da nyreclearance av gadotersyre kan være redusert hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Nyfødte og spedbarn

Hos nyfødte opptil 4 uker og spedbarn opptil 1 år er nyrefunksjonen umoden, og gadotersyre skal derfor bare brukes hos disse pasientene etter nøye vurdering.

CNS-forstyrrelser

Som for andre gadoliniumholdige kontrastmidler må spesiell forsiktighet utvises hos pasienter med lav krampeterskel. Forhåndsregler bør tas, for eksempel nøye overvåking. Alt utstyr og medikamenter til behandling av krampes må holdes i beredskap.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke observert interaksjoner med andre legemidler. Ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført.

Samtidige legemidler som det må tas hensyn til

Betablokkere, vasoaktive substanser, angiotensinkonverterende enzymhemmere, angiotensin II-reseptorantagonister: Disse legemidlene reduserer effekten av mekanismene for kardiovaskulær kompensasjon for blodtrykksforstyrrelser. Radiologen må informeres før injeksjon av gadoliniumkomplekser, og gjenopplivingsutstyr må holdes i beredskap.

4.6 Ferilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data på bruk av gadoliniumbaserte kontrastmidler, inkludert gadotersyre hos gravide kvinner er begrenset. Gadolinium kan passere morkaken. Det er ikke kjent om eksponering for gadolinium er forbundet med bivirkninger hos fosteret. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Gadotersyre skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med gadotersyre nødvendig.

Amming

Kontrastmidler som inneholder gadolinium skilles ut i svært små mengder i morsmelk (se pkt. 5.3). Da mengdene som skilles ut i morsmelken er små og absorpsjonen i tarmen er dårlig, er det ved kliniske doser ikke forventet noen effekt på spedbarnet. Legen bør i samarbeid med kvinnen som ammer vurdere om ammingen skal fortsette eller opphøre i 24 timer etter avsluttet administrering av gadotersyre.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier på påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter som ikke er sengeliggende, bør ta hensyn til at de kan bli kvalme mens de kjører bil eller bruker maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger ved bruk av gadotersyre er vanligvis forbigående og lette til moderate i intensitet. Reaksjoner på injeksjonsstedet, kvalme og hodepine er de vanligst observerte reaksjonene.

Under kliniske utprøvinger var kvalme, hodepine, reaksjoner på injeksjonsstedet, kuldefølelse, hypotensjon, somnolens, svimmelhet, varmekfølelse, brennende følelse, utslett, asteni, dysgeusi og hypertensjon blant de mindre vanlige bivirkningene som var hyppigst rapportert ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$).

Etter markedsføring har kvalme, brekninger, kløe og overfølsomhetsreaksjoner vært de vanligst rapporterte bivirkningene etter administrasjon av gadotersyre.

Ved overfølsomhetsreaksjoner er hudreaksjoner hyppigst forekommende. De kan være lokale, utvidede eller generaliserte. Overfølsomhetsreaksjonene forekommer oftest umiddelbart (under injeksjonen eller innen én time etter igangsetting av injeksjonen) eller av og til forsinket (én time til flere dager etter injeksjonen), i dette tilfellet i form av hudreaksjoner.

Umiddelbare reaksjoner omfatter én eller flere effekter, som inntreffer samtidig eller etter hverandre. Det er oftest kutane, respiratoriske, gastrointestinale, artikulære og/eller kardiovaskulære reaksjoner.

Hvert symptom kan være et forvarsel om begynnende sjokk og er sjeldent fatalt.

Isolerte tilfeller av nefrogen systemisk fibrose (NSF) er rapportert med gadotersyre, hvorav de fleste var hos pasienter som samtidig fikk andre gadoliniumholdige kontrastmidler (se pkt. 4.4).

Bivirkningene er angitt i tabellen nedenfor etter organklassesystem (SOC) og etter hyppighet med følgende retningslinjer: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Dataene er fra kliniske studier som omfatter 2822 pasienter, og fra en samling av observasjonsstudier som omfatter 185 500 pasienter.

Organklassesystem	Hyppighet: bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: overfølsomhet Svært sjeldne: anafylaktisk reaksjon, anafylaktoid reaksjon
Psykiatriske lidelser	Sjeldne: angst Svært sjeldne: agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige: hodepine, dysgeusi, svimmelhet, somnolens, parestesi (inkludert brennende følelse) Sjeldne: presynkope Svært sjeldne: koma, krampetrekninger, synkope, tremor, parosmi
Øyesykdommer	Sjeldne: øyelokkødem Svært sjeldne: konjunktivitt, okulær hyperemi, sløret syn, økt tåreproduksjon
Hjertesykdommer	Sjeldne: palpitasjoner Svært sjeldne: takykardi, hjertestans, arytmi, bradykardi
Karsykdommer	Mindre vanlige: hypotensjon, hypertensjon Svært sjeldne: blekhet, vasodilatasjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne: nysing Svært sjeldne: hoste, dyspné, tett nese, respirasjonsstans, bronkospasme, laryngospasme, faryngalt ødem, tørr hals, lungeødem
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige: kvalme, magesmerter Sjeldne: oppkast, diaré, hypersekresjon av spytt
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige: utslett Sjeldne: urtikaria, kløe, hyperhidrose Svært sjeldne: erytem, angioødem, eksem Ikke kjent: nefrogen systemisk fibrose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne: muskelkramper, muskelsvakhet, rygg smerter

Organklasser	Hyppighet: bivirkning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige: varmekølelse, kuldefølelse, asteni, reaksjoner på injeksjonsstedet (ekstravasasjon, smerte, ubehag, ødem, inflammasjon, kulde) Sjeldne: brystmerter, frysninger Svært sjeldne: malaise, ubehag i brystet, pyreksi, ansiktsødem, nekrose på injeksjonsstedet (ved ekstravasasjon), overfladisk flebitt
Undersøkelser	Svært sjeldne: nedsatt oksygenmetning

Følgende bivirkninger er rapportert med andre intravenøse kontrastmidler for MR:

Organklasser	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Hemolyse
Psykiske lidelser	Forvirring
Øyesykdommer	Forbigående blindhet, øyesmerter
Sykdommer i øre og labyrint	Tinnitus, øresmerter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Astma
Gastrointestinale sykdommer	Tørr munn
Hud- og underhudssykdommer	Bulløs dermatitt
Sykdommer i nyre og urinveier	Urininkontinens, nekrose i nyretubulus, akutt nyresvikt
Undersøkelser	PR-forlengelse på elektrokardiogram, økt konsentrasjon av jern i blodet, økt konsentrasjon av bilirubin i blodet, økt konsentrasjon av ferritin i serum, unormal leverfunksjonstest

Bivirkninger hos barn: Sikkerhet hos pediatriske pasienter ble undersøkt i kliniske studier og i studier etter markedsføring. Sikkerhetsprofilen for gadotersyre viste seg ikke å være annerledes hos barn enn hos voksne. De fleste bivirkninger er gastrointestinale symptomer eller tegn på overfølsomhet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Gadotersyre kan fjernes ved hemodialyse. Det er imidlertid ingen holdepunkter for at hemodialyse er egnet til forebygging av nefrogen systemisk fibrose (NSF).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Paramagnetiske kontrastmidler, ATC-kode: V08C A02

Paramagnetisk gadoliniumholdig kontrastmiddel for MR-undersøkelser. Forsterker kontrasten ved å påvirke relakseringshastigheten og øke signalintensiteten. Har ingen spesifikk farmakodynamisk aktivitet og er tilnærmet biologisk inert.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bindes ikke til albumin i plasma. Fordeles ekstracellulært. Utskilles uforandret i urinen med en halveringstid på ca. 90 min.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons og utviklingstoksitet.

Reproduksjonsstudier på dyr (rotte, kanin) viser ingen økt forekomst av embryotoksitet eller misdannelser, men en effekt på nyre og urinledere (hydroureter) ble observert. Det er ikke testet for peri- og postnatale effekter.

Dyrestudier har vist ubetydelig utskillelse (mindre enn 1 % av administrert dose) av gadotersyre i morsmelk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Meglumin
Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaringen av hetteglassene.
Sprøytene skal ikke fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5, 10, 15, 20, 60 og 100 ml type II hetteglass med gummipropp i en eske med 1.
10, 15 og 20 ml type II hetteglass med gummipropp i en eske med 25.

20 ml (fylt med 10, 15 eller 20 ml) ferdigfylte sprøyter av polypropylenplast, gradert i ml, uten kanyler, med lateksfritt gummistempel og beskyttet med en lateksfri gummihette, pakket i en eske med 1 eller 10 sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglassene er til engangsbruk. Eventuelle rester kastes.

Den avrivbare sporingsetiketten på hetteglasset eller sprøyten bør festes på pasientjournalen for nøyaktig registrering av det gadoliniumbaserte kontrastmiddelet som er brukt. Anvendt dose skal også registreres. Dersom elektroniske pasientjournaler benyttes, bør navnet på legemidlet, batchnr. og dosen legges inn i pasientjournalen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Guerbet
BP 57400
F – 95943 Roissy CDG Cedex
Frankrike
Tel: +33 1 45 91 50 00
e-post: pierre.andre@guerbet-group.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

95-2155

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 14. april 1997
Dato for siste fornyelse: 14. april 2007

10. OPPDATERINGSDATO

08.05.2024