

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dotarem 279,3 mg/ml injektioneste, liuos

### 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, munuaissirränäisten jälkiseuranta
- Lantioalueen sairaudet: kohtu- ja munasarjakasvaimet
- Sydänsairaudet: sydäninfarktin ja sydämensirron 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 – injektion (=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).

### Erityisryhmät

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annos aikuisille koskee potilaita, joilla on lievä tai keskitasoinen munuaisten vajaatoiminta ( $GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ).

Dotaremia tulisi käyttää vakavaa munuaisten vajaatoimintaa ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), 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.

#### Pediatriset 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

Soveltaa 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 käyttö:

- 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 ekstravasaatio voi johtaa paikallisiin reaktioihin, jotka vaativat tavanomaisia hoitotoimia.

Yleiset magneettikuvauksen kontraindikaatiot: sydämentahdistin, magneettinen verisuoniklipsi, 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), varjoaineilyherkkyyttä 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 m<sup>2</sup>). 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 potilaille 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. Röntgenlääkärin on oltava tietoinen tällaisten lääkkeiden

mahdollisesta käytöstä ennen gadoliniumia sisältävän varjoaineen antoa potilaalle. Elvytysvälineet on pidettävä välittömästi saatavilla.

#### **4.6 Hedelmällisyys, 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). Normaaliannoksien ei ole odotettavissa vaikutuksia imeväisiin johtuen pienestä määrästä joka erittyy rintamaitoon ja huonosta imeytymisestä suolesta. Lääkärin 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. Yleisimmin esiintyviä reaktioita ovat olleet kipu injektiokohdassa, pahoinvointi ja päänsärky.

Kliinisissä tutkimuksissa pahoinvointi, päänsärky, injektiokohdan reaktiot, kylmän tunne, hypotensio, uneliaisuus, huimaus, kuumotus, polttava tunne, ihottuma, astenia, makuaistin 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 yliherkkyysreaktiot.

Yleisimmin havaittuja yliherkkyysreaktioita 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 yliherkkyteen viittaava merkki voi olla alkavan sokin ensioire, ja tila voi hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa jopa potilaan kuolemaan.

Yksittäisiä tapauksia nefrogeenisestä 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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10000$ ), 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.

<b>Elinluokitusjärjestelmä</b>	<b>Yleisyys: haittavaikutus</b>
Immuunijärjestelmän häiriöt	Melko harvinainen: yliherkkyys, Hyvin harvinaiset: anafylaktiset reaktiot, anafylaktistyyppiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt	Harvinainen: ahdistuneisuus Hyvin harvinainen: agitaatio,
Hermoston häiriöt	Melko harvinaiset: päänsärky, makuuain häiriöt, huimaus, uneliaisuus, parestesiat (mukaan lukien polttava tunne) Harvinainen: huimaus, Hyvin harvinainen: kooma, kouristukset, pyörty- minen, vapina, hajuharha,
Silmien häiriöt	Harvinainen: silmäluomien turvotus Hyvin harvinainen: sidekalvotulehdus, silmän verekkyys, näön hämärtyminen, lisääntynyt kyynelvuoto,
Sydämen häiriöt	Harvinainen: 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 harvinainen: ihottuma Harvinainen: 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 harvinainen: happisaturaation aleneminen

Seuraavat haittavaikutukset raportoitiin muiden magneettikuvauksessa käytettävien laskimonsisäisten varjoaineiden yhteydessä:

<b>Elinluokitusjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
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

### **Pediatriisilla potilailla ilmenevät haittavaikutukset**

Pediatristen 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 inerti.

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

Intravenösiin 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 Kestoaika

3 vuotta

### 6.4 Säilytys

Injektionpullot: Ei erityisiä säilytysohjeita.  
Esitätetyt ruiskut: Ei saa jäätyä.



## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Tyyppin I värittömiä, silikonipinnoitteisia 10 ml:n (täytetty 10 ml:aan saakka) ja 20 ml:n (täytetty 15 tai 20 ml:aan saakka) lasiruiskuja, joissa on millilitra-asteikko, ilman neulaa. Ruiskuissa on kuminen lateksiton mäntä ja ne on peitetty lateksittomalla kumikärjellä. Pakattu yksittäisiin kartonkipakkauksiin.

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 pakkauskokoja 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**

12086

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:18.12.1995  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:13.10.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.12.2019