



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DOTAREM 0,5 mmol/ml Injektionslösung in Durchstechflaschen (für Mehrfachentnahme)

Wirkstoff: Gadotersäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 279,32 mg Gadotersäure (als Megluminsalz), entsprechend 0,5 mmol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in Durchstechflaschen
Klare, farblose bis gelbe Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Diagnostikum. Dotarem sollte nur dann angewendet werden, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.

Erwachsene, Kinder und Jugendliche (0–18 Jahre)

Zur Kontrastverstärkung bei der Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und damit zur besseren Darstellung bzw. Abgrenzung:

- von Läsionen des Gehirns, des Rückenmarks und des umgebenden Gewebes.
- von Läsionen der Leber, der Nieren, des Pankreas, des Beckens, der Lunge, des Herzens, der Brust sowie des muskuloskelettalen Systems.

Erwachsene

Zur Kontrastverstärkung bei der Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und damit zur besseren Darstellung bzw. Abgrenzung:

- von Läsionen oder Stenosen der nicht-koronaren Arterien (MR Angiographie).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es ist die geringstmögliche Dosis zu verwenden, mit der eine für diagnostische Zwecke ausreichende Kontrastverstärkung erzielt wird. Die Dosis wird abhängig vom Körpergewicht des Patienten berechnet und sollte die in diesem Abschnitt angegebene empfohlene Dosis pro Kilogramm Körpergewicht nicht überschreiten.

MRT des Gehirns und des Rückenmarks:
Bei neurologischen Untersuchungen kann die Dosis zwischen 0,1 bis 0,3 mmol/kg Körpergewicht (KG), entsprechend 0,2 bis 0,6 ml/kg KG, variieren.

Bei Patienten mit zerebralen Tumoren kann nach Gabe von 0,1 mmol/kg KG die zusätzliche Gabe von 0,2 mmol/kg KG die Tumorcharakterisierung verbessern und die therapeutische Entscheidung erleichtern.

MRT des gesamten Körpers und Angiographie:

Um einen diagnostisch angemessenen Kontrast zu erzielen, beträgt die empfohlene

Dosierung für die intravenöse Injektion 0,1 mmol/kg KG (d. h. 0,2 ml/kg KG).

Angiographie: In besonderen Fällen (z. B. wenn die zufrieden stellende Darstellung eines ausgedehnten Gefäßareals misslingt) kann die nochmalige Gabe einer zweiten Injektion von 0,1 mmol/kg KG, entsprechend 0,2 ml/kg KG, gerechtfertigt sein. Wenn jedoch bereits zu Beginn der Untersuchung die Gabe einer zweiten Injektion von Dotarem geplant ist, empfiehlt sich, abhängig vom Untersuchungsgerät, eine Dosierung pro Injektion von 0,05 mmol/kg KG, entsprechend 0,1 ml/kg KG.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Dosisempfehlungen für Erwachsene sind auch auf Patienten mit leichter bis moderater Einschränkung der Nierenfunktion (GFR \geq 30 ml/min/1,73 m²) anwendbar.

Dotarem sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (GFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann (siehe Abschnitt 4.4). Falls die Anwendung von Dotarem notwendig ist, sollte die Dosis 0,1 mmol/kg Körpergewicht nicht übersteigen. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von Dotarem nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Ältere Menschen (65 Jahre und älter)

Es wird keine Dosisanpassung für notwendig gehalten. Bei älteren Patienten ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Dosisempfehlungen für Erwachsene sind auch auf diese Patienten anwendbar. Besondere Vorsicht ist, insbesondere im Falle einer perioperativen Phase einer Lebertransplantation erforderlich (siehe oben eingeschränkte Nierenfunktion).

Kinder und Jugendliche (0–18 Jahre)

MRT des Gehirns und des Rückenmarks/MRT des gesamten Körpers: Die empfohlene und maximale Dosis Dotarem beträgt 0,1 mmol/kg Körpergewicht. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden.

Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zu einem Alter von 4 Wochen und bei Säuglingen bis zum Alter von 1 Jahr sollte Dotarem bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung in einer Dosis von höchstens 0,1 mmol/kg Körpergewicht angewendet werden. Während eines Scans sollte nicht mehr als eine Dosis angewendet werden. Da keine Informationen zur wiederholten Anwendung vorliegen, sollte die Injektion von Dotarem nicht wiederholt werden, es sei denn, der Abstand zwischen den Injektionen beträgt mindestens 7 Tage.

Angiographie: Dotarem wird nicht für die Angiographie bei Kindern unter 18 Jahren

empfohlen, da nur ungenügende Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur intravenös angewendet werden.

Infusionsgeschwindigkeit: 3–5 ml/min (bei angiographischen Untersuchungen können höhere Infusionsgeschwindigkeiten von bis zu 120 ml/min, d. h. 2 ml/s, verwendet werden).

Optimale Bildgebung:
innerhalb von 45 Minuten nach der Injektion
Optimale Pulssequenz:
T1-gewichtete

Die intravasale Kontrastmittelgabe ist möglichst am liegenden Patienten vorzunehmen. Nach der Anwendung sollte der Patient noch mindestens eine halbe Stunde überwacht werden, da die Mehrzahl an Nebenwirkungen innerhalb dieser Zeit auftritt.

Der Gummistopfen darf nur einmal mit einer dafür bestimmten Entnahmeverrichtung (Spike) durchstochen werden. Die Entnahmeverrichtung muss über folgende Eigenschaften verfügen: Trokar, steriler Luftfilter, Luer-Anschluss sowie einen Verschlussstopfen. Sie kann in Verbindung mit einer sterilen Einmalspritze benutzt werden, um eine einzelne Dosis zu verabreichen oder, falls klinisch erforderlich, um einen zweiten Kontrastmittelbolus zu injizieren.

Die Verwendung eines Injektomaten ist nur für einen einzelnen Patienten zulässig, um wiederholte Dosen zu verabreichen.

Am Ende des Untersuchungstages müssen die nicht verbrauchten Kontrastmittelreste in der Flasche sowie in den Einmalprodukten verworfen werden; dies muss spätestens 24 Stunden nach Durchstechen des Gummistopfens erfolgen.

Den Empfehlungen der Hersteller der Medizinprodukte ist unbedingt Folge zu leisten. Vor Anwendung sollte die Injektionslösung visuell geprüft werden. Nur klare, partikel-freie Lösungen verwenden.

Kinder und Jugendliche (0–18 Jahre)

In Abhängigkeit von der für das Kind benötigten Menge an Dotarem, sollte Dotarem aus Durchstechflaschen mit einer passend skalierten Einmalspritze mit entsprechendem Volumen verwendet werden, um eine genaue Dosierung sicherzustellen.

Bei Neugeborenen und Kleinkindern soll die zu verabreichende Dosis ausschließlich per Hand appliziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber Gadotersäure, Meglumine oder anderen gadoliniumhaltigen Arzneimitteln.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nicht intrathekal anwenden. Auf eine strikte intravenöse Injektion ist zu achten: Eine Extravasation kann zu einer lokalen Unverträglichkeitsreaktion führen, die die übliche lokale Behandlung erfordert.

Die für MRT-Untersuchungen üblichen Sicherheitsvorkehrungen sind zu beachten, wie z. B. der Ausschluss von Patienten mit Herzschrittmachern, ferromagnetischen

Gefäßklips, Infusionspumpen, Nervenstimulatoren, Cochlearimplantaten oder bei Verdacht auf metallische Fremdkörper im Körper, insbesondere im Auge.

Überempfindlichkeitsreaktionen

- Wie auch bei anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln können Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, die auch lebensbedrohlich sein können (siehe Abschnitt 4.8). Überempfindlichkeitsreaktionen können entweder allergisch (schwerwiegende Formen werden als anaphylaktische Reaktionen bezeichnet) oder nicht allergisch sein. Sie können entweder sofort (innerhalb von 60 Minuten) oder verzögert (bis zu 7 Tage später) eintreten. Anaphylaktische Reaktionen treten sofort auf und können tödlich sein. Sie sind dosisunabhängig, können gleich nach der ersten Gabe des Arzneimittels auftreten und sind häufig unvorhersehbar.
- Unabhängig von der injizierten Dosis besteht stets ein Risiko für eine Überempfindlichkeitsreaktion.
- Patienten mit anamnestisch bekannten Reaktionen auf gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel haben ein erhöhtes Risiko für eine weitere Reaktion bei nachfolgender Gabe desselben Arzneimittels oder möglicherweise auch anderer Arzneimittel und werden daher als gefährdet angesehen.
- Die Injektion von Gadotersäure kann die Symptome eines bestehenden Asthmas verstärken. Bei Patienten, deren Asthma durch die Behandlung entgleisen kann, ist die Entscheidung für den Einsatz von Gadotersäure nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zu treffen.
- Aus der Anwendung iodhaltiger Kontrastmittel ist bekannt, dass Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die Beta-blocker erhalten, in verstärkter Form auftreten können, insbesondere wenn Bronchialasthma vorliegt. Diese Patienten sprechen möglicherweise auf eine Standardbehandlung gegen Überempfindlichkeitsreaktionen mit Beta-Agonisten nicht an.
- Bevor ein Kontrastmittel injiziert wird, sollten die Patienten nach bekannten Allergien (z. B. Meeresfrüchteallergie, Heuschnupfen, Nesselsucht), Empfindlichkeit gegenüber Kontrastmitteln und Bronchialasthma befragt werden, da die berichtete Inzidenz unerwünschter Wirkungen auf Kontrastmittel bei Patienten mit diesen Erkrankungen höher ist und eine Prämedikation mit Antihistaminika und/oder Glukokortikoiden in Betracht zu ziehen ist.
- Die Untersuchung ist unter Aufsicht eines Arztes durchzuführen. Wenn Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, muss die Zufuhr des Kontrastmittels sofort abgebrochen werden und – falls notwendig – eine spezifische Therapie eingeleitet werden. Deshalb sollte ein venöser Zugang während der ganzen Untersuchung verbleiben. Um im Notfall unverzüglich reagieren zu können, sollten entsprechende Medikamente (z. B. Epinephrin (Adrenalin) und Antihistaminika), ein Trachealtubus und ein Beatmungsgerät griffbereit sein.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wird empfohlen, vor der Anwendung von Dotarem bei allen Patienten das Vorliegen einer Nierenfunktionsstörung durch Labortests abzuklären.

In Zusammenhang mit der Anwendung einiger Gadolinium-haltiger Kontrastmittel wurde bei Patienten mit akuter oder chronischer schwerer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) über eine nephrogene systemische Fibrose (NSF) berichtet. Ein besonderes Risiko besteht bei Patienten, die sich einer Lebertransplantation unterziehen, da die Inzidenz eines akuten Nierenversagens in dieser Gruppe hoch ist. Da die Möglichkeit besteht, dass mit Dotarem eine NSF auftritt, sollte es daher bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und bei Patienten in der perioperativen Phase einer Lebertransplantation nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden und nur, wenn die diagnostische Information notwendig ist und mit einer MRT ohne Kontrastmittelverstärkung nicht erhoben werden kann.

Eine Hämodialyse kurz nach der Anwendung von Gadotersäure kann nützlich sein, um die Gadotersäure aus dem Körper zu entfernen. Es gibt keine Hinweise dafür, dass die Einleitung einer Hämodialyse zur Prävention oder Behandlung einer NSF bei nicht bereits dialysierten Patienten geeignet ist.

Ältere Menschen

Da die renale Clearance von Gadotersäure bei älteren Menschen beeinträchtigt sein kann, ist es besonders wichtig, Patienten ab 65 Jahren bezüglich einer Nierenfunktionsstörung zu überprüfen.

Kinder und Jugendliche

Neugeborene und Kleinkinder

Wegen der unreifen Nierenfunktion bei Neugeborenen bis zum Alter von 4 Wochen und bei Kleinkindern bis zu einem Alter von 1 Jahr sollte Dotarem bei diesen Patienten nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Bei Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen sollte Dotarem nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da derzeit nur begrenzt Erfahrungen dazu vorliegen.

Störungen des zentralen Nervensystems

Wie auch bei anderen gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist bei Patienten mit erniedrigter Anfallsschwelle besondere Vorsicht geboten. Vorsichtsmaßnahmen sollten getroffen werden, z. B. genaue Beobachtung. Alle notwendigen Geräte und Arzneimittel müssen vorher griffbereit sein, um einem Krampfanfall, der auftreten kann, entgegen zu wirken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht beobachtet. Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen wurden nicht durchgeführt.

Gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, die zu berücksichtigen sind

Betablocker, vasoaktive Substanzen, Hemmer des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer), Angiotensin-II-Rezeptorenblocker: diese Arzneimittel setzen die Wirksamkeit der kardiovaskulären Kompensation von Blutdruckstörungen herab. Der Radiologe muss vor der Injektion von Gadoliniumkomplexen darüber informiert werden und es muss eine Reanimationsausrüstung bereitgehalten werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Gadotersäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Dotarem darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dass eine Anwendung von Gadotersäure aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Gadolinium-haltige Kontrastmittel werden in sehr geringen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Dosen sind wegen der geringen in die Milch ausgeschiedenen Menge und der schwachen Resorption aus dem Darmtrakt keine Auswirkungen auf den Säugling zu erwarten. Ob das Stillen fortgesetzt oder nach der Verabreichung von Dotarem für 24 Stunden unterbrochen wird, sollten der Arzt und die stillende Mutter entscheiden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen von Dotarem auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Ambulant behandelte Patienten sollten beim Führen eines Fahrzeuges oder Bedienen von Maschinen das gelegentliche Auftreten von Übelkeit berücksichtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von Gadotersäure auftreten, sind in der Regel leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Am häufigsten wurden Reaktionen an der Injektionsstelle, Übelkeit und Kopfschmerzen beobachtet.

In klinischen Studien wurden am häufigsten folgende Nebenwirkungen gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) beobachtet: Übelkeit, Kopfschmerz, Reaktionen an der Injektionsstelle, Kältegefühl, Hypotonie, Somnolenz, Schwindelgefühl, Wärmegefühl, Brennen, Ausschlag, Asthenie, Geschmacksstörung und Hypertonie.

Nach der Markteinführung waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen nach der Verabreichung von Gadotersäure Übelkeit, Erbrechen, Pruritus und Überempfindlichkeitsreaktionen.



Die im Rahmen von Überempfindlichkeitsreaktionen am häufigsten beobachteten Reaktionen waren Hautreaktionen, die lokal, ausgedehnt oder generalisiert auftreten können.

Diese Reaktionen treten meist sofort (während der Injektion oder innerhalb von einer Stunde nach dem Beginn der Injektion) oder manchmal verzögert (eine Stunde bis mehrere Tage nach der Injektion) in Form von Hautreaktionen auf.

Sofortreaktionen können ein oder mehrere Symptom(e) betreffen, die zusammen oder nacheinander auftreten und meist Haut-, Atemwegs-, Magen-Darm-, Gelenk- und/oder Herz-Kreislauf-Reaktionen umfassen. Jedes Symptom kann ein Warnsignal eines beginnenden Schocks sein und sehr selten zum Tode führen.

Es wurde über Einzelfälle einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) in Verbindung mit Gadotersäure berichtet, die meist bei Patienten auftraten, die gleichzeitig andere Gadolinium-haltige Kontrastmittel erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Die unerwünschten Reaktionen sind in der nebenstehenden Tabelle nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit unter Verwendung der folgenden Kategorien aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die vorgelegten Daten stammen aus klinischen Studien mit 2.822 Patienten sofern verfügbar oder aus mehreren Anwendungsbeobachtungen mit 185.500 Patienten.

Siehe Tabelle 1 und 2

Unerwünschte Wirkungen bei Kindern

Die Sicherheit bei Kindern wurde in klinischen Studien sowie Postmarketingstudien untersucht. Das Sicherheitsprofil von Gadotersäure bei Kindern weist im Vergleich zu dem bei Erwachsenen keine Besonderheiten auf. Die meisten Reaktionen sind gastrointestinale Symptome oder Anzeichen von Überempfindlichkeit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Gadotersäure kann durch Hämodialyse entfernt werden. Es gibt jedoch keine Hinweise dafür, dass eine Hämodialyse zur Prävention einer nephrogenen systemischen Fibrose (NSF) geeignet ist.

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit: unerwünschte Wirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich: Überempfindlichkeit Sehr selten: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	Selten: Angst Sehr selten: Agitiertheit
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich: Kopfschmerz, Geschmacksstörung, Schwindelgefühl, Somnolenz, Parästhesie (einschließlich Brennen) Selten: Präsynkope Sehr selten: Koma, Krampfanfall, Synkope, Tremor, Parosmie
Augenerkrankungen	Selten: Augenlidödem Sehr selten: Konjunktivitis, okuläre Hyperämie, Sehen verschwommen, Tränensekretion verstärkt
Herzkrankungen	Selten: Palpitationen Sehr selten: Tachykardie, Herzstillstand, Arrhythmie, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich: Hypotonie, Hypertonie Sehr selten: Blässe, Vasodilatation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten: Niesen Sehr selten: Husten, Dyspnoe, Nasenverstopfung, Atemstillstand, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Pharynxödem, Halstrockenheit, Lungenödem
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich: Übelkeit, Abdominalschmerz Selten: Erbrechen, Diarrhö, Hypersalivation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich: Ausschlag Selten: Urtikaria, Pruritus, Hyperhidrosis Sehr selten: Erythem, Angioödem, Ekzem, Nicht bekannt: nephrogene systemische Fibrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr selten: Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich: Wärmegefühl, Kältegefühl, Asthenie, Reaktionen an der Injektionsstelle (Extravasation, Schmerzen, Beschwerden, Ödem, Entzündung, Kälte) Selten: Brustkorbschmerz, Schüttelfrost Sehr selten: Unwohlsein, Brustkorbbeschwerden, Fieber, Gesichtsödem, Injektionsstelle nekrotisch (im Falle einer Extravasation), Phlebitis oberflächlich
Untersuchungen	Sehr selten: Sauerstoffsättigung erniedrigt

Tabelle 2

Mit anderen intravenösen MRT-Kontrastmitteln wurden folgende unerwünschte Wirkungen berichtet:

Systemorganklasse	Unerwünschte Wirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Hämolyse
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustand
Augenerkrankungen	Vorübergehende Blindheit, Augenschmerzen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus, Ohrenschmerzen
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Bullöse Dermatitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harninkontinenz, Nierentubulusnekrose, akutes Nierenversagen
Untersuchungen	PR-Verlängerung im Elektrokardiogramm, Eisen im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Ferritin im Serum erhöht, anomaler Leberfunktionstest

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Paramagnetische Kontrastmittel
ATC-Code: V08CA02 (Gadotersäure)

Kontrastmittelkonzentration	279,32 mg/ml 0,5 mmol/ml
Osmolalität bei 37 °C	1350 mOsm/kg H ₂ O
Viskosität bei 20 °C	3,2 mPa · s
Viskosität bei 37 °C	2,0 mPa · s
pH	6,5–8,0

Dotarem ist ein paramagnetisches Kontrastmittel für die Magnetresonanztomographie.

Der kontrasterhöhende Effekt wird durch die Gadotersäure vermittelt. Die Gadotersäure ist ein ionischer Gadoliniumkomplex, bestehend aus Gadoliniumoxid und 1,4,7,10 Tetraazacyclododecan-N,N',N'',N'''tetraessigsäure (Dota) und liegt als Megluminsalz vor.

Die paramagnetische Wirksamkeit (Relaxivität) wird ermittelt aus der Beeinflussung der Spin-Gitter-Relaxationszeit (T1- ca. 3,4 mmol⁻¹ · l · s⁻¹) sowie der Spin-Spin-Relaxationszeit (T2- ca. 4,27 mmol⁻¹ · l · s⁻¹).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Gabe verteilt sich die Gadotersäure rasch im Extrazellulärraum. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 18 Liter, das entspricht ungefähr dem Volumen der extrazellulären Flüssigkeit. Gadotersäure bindet nicht an Proteine, wie z. B. Serumalbumin.

Die Gadotersäure wird schnell (89% nach 6 Stunden; 95% nach 24 Stunden) in unveränderter Form durch glomeruläre Filtration über die Nieren ausgeschieden. Die über den Stuhl ausgeschiedene Dosis ist sehr gering. Es wurden keine Metaboliten nachgewiesen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 1,6 Stunden bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Eliminationshalbwertszeit verlängert (bei einer Kreatinin-Clearance von 30–60 ml/min bis auf 5 Stunden und bei einer Kreatinin-Clearance von 10–30 ml/min bis auf 14 Stunden). In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Gadotersäure durch Dialyse entfernt werden kann.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tierstudien zeigten eine vernachlässigbare (weniger als 1% der verabreichten Dosis) Ausscheidung von Gadotersäure in die Muttermilch.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Meglumin
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung konnte bei 25 °C für 48 Stunden nachgewiesen werden. Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten, soweit nicht das Öffnen des Behälters das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination ausschließt, sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet werden kann, so liegen die Dauer und Bedingungen einer Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

60 ml (auf 60 ml gefüllt), 100 ml (auf 100 ml gefüllt) und 125 ml (auf 100 ml gefüllt) farblose Durchstechflaschen der Glasart II mit Chlorobutylgummistopfen verschlossen und in Einzelkartons verpackt.

Die oben gelisteten Durchstechflaschen sind auch als Klinikpackung erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Abziehetikett zur Rückverfolgung auf den Durchstechflaschen ist auf die Patientenakte zu kleben, um eine genaue Dokumentation des verwendeten Gadoliniumhaltigen Kontrastmittels sicherzustellen. Die verwendete Dosis ist ebenfalls anzugeben. Werden elektronische Patientenakten verwendet, sind der Produktname, die Chargennummer und die Dosis entsprechend zu erfassen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Guerbet
BP 57400
95943 Roissy CdG Cedex
Frankreich

Nationaler Vertreter
Guerbet GmbH
Otto-Volger-Straße 11
65843 Sulzbach
Telefon: (0 61 96) 76 20

8. ZULASSUNGSNUMMER

56813.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. August 2003
Datum der Verlängerung der Zulassung:
01. Februar 2017

10. STAND DER INFORMATION

November 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt