

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Dotagraf, 0,5 mmol/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 279,32 mg kwasu gadoterynowego (w postaci soli megluminowej), co odpowiada 0,5 mmola.

10 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2793,2 mg kwasu gadoterynowego (w postaci soli megluminowej), co odpowiada 5 mmoli.

15 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 4189,8 mg kwasu gadoterynowego (w postaci soli megluminowej), co odpowiada 7,5 mmola.

20 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5586,4 mg kwasu gadoterynowego (w postaci soli megluminowej), co odpowiada 10 mmoli.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty roztwór, bezbarwny do żółtego.

Stężenie środka kontrastowego	279,32 mg/ml 0,5 mmol/ml
Osmolalność w temperaturze 37°C	1,35 Osm/kg H ₂ O
Lepkość w temperaturze 37°C	1,8 mPas
Wartość pH	6,5 - 8,0

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy przeznaczony wyłącznie do diagnostyki.

Dotagraf jest środkiem kontrastowym wykorzystywanym do wzmocnienia kontrastu w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging, MRI*) w celu lepszej widoczności i zróżnicowania obrazu:

Dorośli, dzieci i młodzież (0-18 lat)

- w diagnostyce MRI ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym w diagnostyce zmian patologicznych w obrębie mózgowia, kręgosłupa i tkanek otaczających;
- w diagnostyce MRI całego ciała, w tym zmian patologicznych w obrębie wątroby, nerek, trzustki, miednicy, płuc, serca, piersi i układu mięśniowo-szkieletowego.

Dorośli:

- w angiografii MR, w tym w diagnostyce zmian patologicznych lub zwężeń w tętnicach innych niż

wieńcowe.

Dotagraf należy stosować wyłącznie, jeśli informacje diagnostyczne są niezbędne i nie można ich uzyskać stosując MRI bez wzmocnienia kontrastowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Należy stosować najmniejszą dawkę zapewniającą wzmocnienie kontrastowe wystarczające dla celów diagnostycznych. Dawkę należy obliczyć w oparciu o masę ciała pacjenta. Nie powinna ona przekraczać zalecanej dawki na kilogram masy ciała określonej w tym punkcie.

MRI mózgowia i rdzenia kręgowego

W badaniach układu nerwowego dawki wynoszą od 0,1 do 0,3 mmol/kg mc., co odpowiada 0,2 do 0,6 ml/kg mc. Po podaniu 0,1 mmol/kg mc. pacjentom z guzami mózgu, podanie dodatkowej dawki 0,2 mmol/kg mc. może ułatwić ocenę charakteru guza i ułatwić podjęcie decyzji terapeutycznych.

MRI całego ciała i angiografia

Zalecana dawka we wstrzyknięciu dożylnym, zapewniająca kontrast odpowiedni do ustalenia rozpoznania wynosi 0,1 mmol/kg mc. (tzn. 0,2 ml/kg mc.).

Angiografia: W wyjątkowych okolicznościach (np. w razie nieosiągnięcia obrazów o zadowalającej jakości obejmujących rozległy obszar unaczynienia), uzasadnione może być podanie drugiej, kolejnej dawki 0,1 mmol/kg mc. (odpowiadającej 0,2 ml/kg mc.). Jednakże jeżeli przed rozpoczęciem angiografii przewiduje się podanie 2 kolejnych dawek produktu leczniczego Dotagraf, korzystne może być podanie w każdej dawce 0,05 mmol/kg mc. (co odpowiada 0,1 ml/kg mc.), w zależności od dostępnego sprzętu do badań obrazowych.

Szczególne populacje pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego ($GFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) stosuje się dawki przewidziane dla dorosłych.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek ($GFR < 30$ ml/min/1,73 m²) oraz u pacjentów w okresie okołoperacyjnym związanym z przeszczepieniem wątroby produkt leczniczy Dotagraf należy stosować tylko po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka i tylko wtedy, gdy informacje diagnostyczne są niezbędne i nieosiągalne przy użyciu MRI bez wzmocnienia kontrastowego (patrz punkt 4.4). Jeżeli zastosowanie produktu leczniczego Dotagraf będzie konieczne, wówczas dawka nie powinna przekraczać 0,1 mmol/kg mc. Podczas badania nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Z uwagi na brak informacji na temat wielokrotnego podawania, nie należy powtarzać wstrzyknięć produktu leczniczego Dotagraf w odstępach krótszych niż 7 dni.

Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej)

Uważa się, że nie ma konieczności dostosowywania dawki. Należy zachować ostrożność u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

W tej grupie pacjentów stosuje się dawki przewidziane dla dorosłych. Zaleca się ostrożność, zwłaszcza w okresie okołoperacyjnym związanym z przeszczepieniem wątroby (patrz także punkt „Zaburzenia czynności nerek” powyżej).

Dzieci i młodzież

MRI mózgowia i rdzenia kręgowego/MRI całego ciała: rekomendowana dawka maksymalna produktu leczniczego Dotagraf to 0,1 mmol/kg mc. Nie należy podawać więcej niż jedną dawkę

podczas badania.

Z uwagi na niedojrzałość czynności nerek u noworodków do 4. tygodnia życia i niemowląt do 1. roku życia, produkt leczniczy Dotagraf należy stosować u takich pacjentów dopiero po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka w dawce nieprzekraczającej 0,1 mmol/kg mc. Podczas badania nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Z uwagi na brak informacji na temat wielokrotnego podawania, nie należy powtarzać wstrzyknięć produktu leczniczego Dotagraf w odstępach krótszych niż 7 dni.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Dotagraf w angiografii u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z uwagi na niewystarczające dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w tym wskazaniu.

Sposób podawania

Produkt leczniczy jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego.

Szybkość wlewu: 3 - 5 ml/min (większą szybkość wlewu - do 120 ml/min, tzn. 2 ml/s - można stosować podczas badań angiograficznych).

Optymalne obrazowanie: w ciągu 45 minut od wstrzyknięcia.

Optymalna sekwencja obrazów: Obrazy T1-zależne

W miarę możliwości środek kontrastowy powinien być podawany donaczyniowo pacjentowi w pozycji leżącej. Po podaniu pacjent powinien być obserwowany przez co najmniej pół godziny, ponieważ doświadczenie wskazuje, że większość działań niepożądanych występuje w tym okresie.

Przygotować strzykawkę z igłą. Usunąć plastikowy dysk. Po oczyszczeniu korka gazikiem nasączonym alkoholem należy przekłuć go igłą. Pobrać ilość produktu leczniczego wymaganą do badania i wstrzyknąć ją pacjentowi dożylnie.

Tylko do jednorazowego użycia. Niewykorzystany roztwór należy wyrzucić.

Roztwór do wstrzykiwań należy skontrolować wzrokowo przed użyciem. Należy używać wyłącznie przejrzystych roztworów, bez widocznych cząstek.

Dzieci i młodzież

W zależności od ilości produktu leczniczego Dotagraf, która ma zostać podana dziecku, zaleca się użycie fiolek z produktem Dotagraf wraz z jednorazową strzykawką o pojemności dostosowanej do tej ilości, w celu zachowania większej dokładności wstrzykiwanej objętości.

U noworodków i niemowląt wymaganą dawkę należy podawać ręcznie.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kwas gadoterynowy, megluminę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie podawać kwasu gadoterynowego dokanałowo. Po podaniu dokanałowym notowano przypadki poważnych, zagrażających życiu i zakończonych zgonem reakcji, głównie neurologicznych (np. śpiączka, encefalopatia, napady padaczkowe), związanych z podawaniem dokanałowym. Należy podawać wyłącznie dożylnie. Wynaczynienie może spowodować miejscowe reakcje nietolerancji, powodujące konieczność leczenia miejscowego.

Należy zastosować zwykle środki ostrożności dotyczące badania MRI, takie jak wykluczenie pacjentów z kardiostymulatorami, klipsami naczyniowymi z materiału ferromagnetycznego, pompami infuzyjnymi, stymulatorami nerwów, implantami ślimakowymi lub podejrzeniem obecności ciał obcych w organizmie, a zwłaszcza w oku.

Nadwrażliwość

- Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje zagrażające życiu (patrz punkt 4.8). Reakcje nadwrażliwości mogą mieć charakter alergiczny (w ciężkich przypadkach opisywane są jako reakcje anafilaktyczne) lub niealergiczny. Mogą być to reakcje natychmiastowe (występujące w ciągu 60 minut) lub późne (do 7 dni). Reakcje anafilaktyczne występują natychmiast i mogą prowadzić do zgonu. Są one niezależne od dawki, mogą wystąpić nawet po pierwszym podaniu produktu i często są nieprzewidywalne.
- Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości istnieje zawsze, niezależnie od podanej dawki.
- Pacjenci, u których wstąpiła już reakcja nadwrażliwości podczas poprzedniego podania środka kontrastowego do MRI zawierającego gadolin, są w większym stopniu obciążeni ryzykiem wystąpienia kolejnej ciężkiej reakcji przy kolejnym podaniu tego samego produktu lub przypuszczalnie także innych produktów z tej grupy, w związku z czym są uważani za pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.
- Wstrzyknięcie kwasu gadoterynowego może nasilić objawy istniejącej astmy. U pacjentów z astmą niewyrównaną przez leczenie, decyzję o zastosowaniu kwasu gadoterynowego należy podjąć po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.
- Jak wiadomo z doświadczenia w stosowaniu środków kontrastowych zawierających jod, reakcje nadwrażliwości mogą być nasilone u pacjentów stosujących leki beta-adrenolityczne, a zwłaszcza u pacjentów chorujących na astmę oskrzelową. Pacjenci tacy mogą nie reagować na standardowe leczenie reakcji nadwrażliwości przy użyciu agonistów receptorów beta.
- Przed wstrzyknięciem jakiegokolwiek środka kontrastowego należy przeprowadzić z pacjentem wywiad pod kątem alergii (np. uczulenie na owoce morza, katar sienny, pokrzywka) oraz wrażliwości na środki kontrastowe i astmę oskrzelową, ponieważ obserwowana częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania środków kontrastowych jest większa u pacjentów z takimi stanami. W takiej sytuacji można rozważyć premedykację środkami antyhistaminowymi i (lub) glikokortykosteroidami.
- Podczas badania konieczny jest nadzór lekarza. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie środka kontrastowego i, w razie potrzeby, wdrożyć odpowiednie leczenie. W związku z tym należy utrzymywać dostęp żylny przez cały czas trwania badania. Odpowiednie leki (np. adrenalina i środki przeciwhistaminowe), rurka dotchawicza i respirator powinny być bezpośrednio dostępne i gotowe do użycia, aby umożliwić natychmiastowe wdrożenie działań ratunkowych.

Zaburzenia czynności nerek

Zaleca się, aby przed podaniem produktu leczniczego Dotagraf wszyscy pacjenci przeszli przesiewowe testy laboratoryjne pod kątem zaburzeń czynności nerek.

Zgłaszano przypadki nerkopochodnego włóknienia układowego (ang. *nephrogenic systemic fibrosis, NSF*) związanego ze stosowaniem niektórych środków kontrastowych zawierających gadolin u pacjentów z ciężką, ostrą lub przewlekłą niewydolnością nerek ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Pacjenci poddani zabiegowi przeszczepienia wątroby są szczególnie narażeni na to powikłanie, ponieważ ta grupa obciążona jest wysokim ryzykiem wystąpienia ostrej niewydolności nerek. Ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia NSF po zastosowaniu produktu leczniczego Dotagraf, powinien on być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek oraz u pacjentów w okresie okołoperacyjnym związanym z przeszczepieniem wątroby wyłącznie po starannej ocenie stosunku korzyści do ryzyka i tylko wtedy, gdy informacje diagnostyczne są niezbędne i nieosiągalne przy użyciu MRI bez

wzmocnienia kontrastowego.

Hemodializa wykonana krótko po podaniu kwasu gadoterynowego może ułatwić jego usunięcie z organizmu. Brak dowodów uzasadniających rozpoczęcie hemodializy w celu zapobiegania wystąpieniu NSF lub w celu jego leczenia u pacjentów niepoddawanych jeszcze hemodializie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku klirens nerkowy kwasu gadoterynowego może być upośledzony, szczególnie istotne jest uprzednie sprawdzenie czynności nerek u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej.

Dzieci i młodzież

Noworodki i niemowlęta

Z uwagi na niedojrzałość czynności nerek u noworodków do 4. tygodnia życia i niemowląt do 1. roku życia, produkt leczniczy Dotagraf należy stosować u takich pacjentów dopiero po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka.

Choroby układu krążenia

Z uwagi na dostępność tylko ograniczonych danych, u pacjentów z ciężkimi chorobami układu krążenia produkt leczniczy Dotagraf należy stosować dopiero po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka.

Zaburzenia OUN

Podobnie jak w przypadku innych środków kontrastowych zawierających gadolin, należy zachować szczególne środki ostrożności u pacjentów z niskim progiem napadu padaczkowego. Należy zastosować środki ostrożności, np. ścisłą obserwację. Przed badaniem należy przygotować sprzęt i wszelkie produkty lecznicze niezbędne do leczenia ewentualnych drgawek.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie zaobserwowano interakcji z innymi produktami leczniczymi. Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji z innymi produktami leczniczymi.

Produkty lecznicze, których jednoczesne stosowanie może być istotne

Leki beta-adrenolityczne, substancje wazoaktywne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II: te produkty lecznicze zmniejszają skuteczność mechanizmów krążeniowej kompensacji zaburzeń ciśnienia krwi. Przed wstrzyknięciem kompleksów gadolinu lekarz radiolog musi zostać poinformowany o ich stosowaniu i musi być natychmiastowo dostępny sprzęt do resuscytacji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące stosowania środków kontrastujących zawierających związki gadolinu, w tym kwas gadoterynowy u kobiet w ciąży są ograniczone. Gadolin może przenikać przez łożysko. Nie wiadomo, czy narażenie na gadolin wiąże się z niepożądanym działaniem na płód. Badania na zwierzętach nie wskazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produktu Dotagraf nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga zastosowania kwasu gadoterynowego.

Karmienie piersią

Środki kontrastowe zawierające gadolin przenikają do mleka kobiecego w bardzo małych ilościach (patrz punkt 5.3). W razie stosowania w dawkach klinicznych nie przewiduje się żadnego wpływu na karmione piersią niemowlę, z uwagi na niewielkie ilości wydzielane do mleka matki i słabe wchłanianie z przewodu pokarmowego. Decyzję o kontynuowaniu karmienia piersią lub o jego przerwaniu na okres 24 godzin po podaniu produktu leczniczego Dotagraf powinni podjąć lekarz i karmiąca matka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci ambulatoryjni, którzy prowadzą pojazdy lub obsługują urządzenia mechaniczne w ruchu, powinni wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia nudności.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane ze stosowaniem kwasu gadoterynowego są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane i mają przejściowy charakter. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nudności oraz ból głowy to najczęściej obserwowane reakcje.

Podczas badań klinicznych nudności, ból głowy, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, uczucie zimna, niedociśnienie tętnicze, senność, zawroty głowy, uczucie gorąca, uczucie pieczenia, wysypka, astenia, zaburzenia smaku i nadciśnienie tętnicze były najczęstszymi, niezbyt często obserwowanymi ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) zdarzeniami niepożądanymi.

Działania niepożądane występujące po podaniu kwasu gadoterynowego najczęściej zgłaszane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, to: nudności, wymioty, świąd i reakcje nadwrażliwości.

Najczęściej obserwowanymi objawami w reakcjach nadwrażliwości są reakcje skórne, które mogą mieć charakter miejscowy, rozległy lub uogólniony.

Reakcje te występują najczęściej natychmiast (podczas wstrzyknięcia lub w ciągu pierwszej godziny po wstrzyknięciu), a czasami z pewnym opóźnieniem (od jednej godziny do kilku dni po wstrzyknięciu) i w takim przypadku mają postać reakcji skórnych.

Reakcje natychmiastowe obejmują jeden lub więcej objawów występujących jednocześnie lub kolejno; przy czym najczęściej są to reakcje ze strony skóry, układu oddechowego, układu żołądkowo-jelitowego, stawów i (lub) układu krążenia. Każdy objaw może być zwiastunem rozpoczynającego się wstrząsu, który w bardzo rzadkich przypadkach może doprowadzić do zgonu.

Zgłaszano pojedyncze przypadki nerkopochodnego włóknienia układowego (NSF) związane z podaniem kwasu gadoterynowego u pacjentów, którym podawano jednocześnie inne środki kontrastowe zawierające gadolin (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane wymieniono w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, według częstości występowania zdefiniowanej następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Przedstawione dane pochodzą z badań klinicznych obejmujących 2822 pacjentów (tam, gdzie były dostępne) lub z puli badań obserwacyjnych obejmujących 185500 pacjentów.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość: działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: nadwrażliwość Bardzo rzadko: reakcja anafilaktyczna, reakcja rzekomoanafilaktyczna
Zaburzenia psychiczne	Rzadko: lęk Bardzo rzadko: pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często: ból głowy, zaburzenia smaku, zawroty głowy, senność, parestezje (włączając uczucie pieczenia) Rzadko: stan przedomdleniowy Bardzo rzadko: śpiączka, drgawki, omdlenie, drżenie, zaburzenia węchu
Zaburzenia oka	Rzadko: obrzęk powiek Bardzo rzadko: zapalenie spojówek, przekrwienie oczu, nieostre widzenie, nasilone łzawienie
Zaburzenia serca	Rzadko: kołatanie serca Bardzo rzadko: częstoskurcz, zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca, rzadkoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często: niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze Bardzo rzadko: bladość, rozszerzenie naczyń krwionośnych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko: kichanie Bardzo rzadko: kaszel, duszność, przekrwienie błony śluzowej nosa, zatrzymanie oddechu, skurcz oskrzeli, skurcz krtani, obrzęk gardła, suchość gardła, obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często: nudności, ból brzucha Rzadko: wymioty, biegunka, nadmierne wydzielanie śliny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często: wysypka Rzadko: pokrzywka, świąd, nadmierna potliwość Bardzo rzadko: rumień, obrzęk naczynioruchowy, wyprysk Częstość nieznana: nerkopochodne włóknienie układowe
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko: skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często: uczucie gorąca, uczucie zimna, astenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (wynaczynienie, ból, dyskomfort, obrzęk, zapalenie, uczucie chłodu) Rzadko: ból w klatce piersiowej, dreszcze Bardzo rzadko: złe samopoczucie, dyskomfort w klatce piersiowej, gorączka, obrzęk twarzy, martwica w miejscu wstrzyknięcia (w przypadku wynaczynienia), zapalenie żył powierzchniowych
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadko: obniżona saturacja tlenem

Następujące działania niepożądane zaobserwowano przy stosowaniu innych dożylnych środków kontrastowych do obrazowania metodą MRI:

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	hemoliza
Zaburzenia psychiczne	spłątanie

Zaburzenia oka	przejściowa ślepota, ból oczu
Zaburzenia ucha i błędnika	szum uszny, ból uszu
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	astma
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	pęcherzowe zapalenie skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	nietrzymanie moczu, martwica cewek nerkowych, ostra niewydolność nerek
Badania diagnostyczne	wydłużenie odstępu PR w elektrokardiogramie, zwiększenie stężenia żelaza we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia ferrytyny w surowicy, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

Działanie niepożądane u dzieci

Bezpieczeństwo stosowania u dzieci zostało określone w badaniach klinicznych i w badaniach po wprowadzeniu do obrotu. W porównaniu z dorosłymi profil bezpieczeństwa kwasu gadoterynowego u dzieci nie wykazał żadnej swoistości. Większość reakcji to objawy żołądkowo-jelitowe lub objawy nadwrażliwości.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kwas gadoterynowy może być usunięty przez hemodializę. Jednocześnie brak dowodów, że hemodializa jest odpowiednia do zapobiegania nerkopochodnemu włóknieniu układowemu (NSF).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: paramagnetyczne środki cieniujące.
Kod ATC: V08CA02 (kwas gadoterynowy).

Produkt leczniczy Dotagraf jest paramagnetycznym środkiem kontrastowym do stosowania w diagnostyce obrazowej metodą rezonansu magnetycznego. Działanie wzmacniające kontrast zależy od kwasu gadoterynowego, który jest jonowym kompleksem gadolinu składającym się z tlenku gadolinu i kwasu 1,4,7,10-tetraazacyklododekano-1,4,7,10-tetraoctowego (DOTA), i występuje w produkcie leczniczym w postaci soli megluminowej.

Efekt paramagnetyczny (relaksacja) jest zależny od wpływu na czas relaksacji spin-sieć (T1) około $3,4 \text{ mmol}^{-1}\text{Ls}^{-1}$ i czas relaksacji spin-spin (T2) około $4,27^{-1}\text{Ls}^{-1}$.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym kwas gadoterynowy ulega szybkiej dystrybucji w płynie pozakomórkowym. Objętość dystrybucji wynosi około 18 litrów, co w przybliżeniu odpowiada objętości płynu pozakomórkowego. Kwas gadoterynowy nie wiąże się z białkami, takimi jak albuminy surowicy. Kwas gadoterynowy jest szybko eliminowany (89% po 6 godzinach, 95% po 24 godzinach) w postaci niezmienionej przez nerki, przez filtrację kłębuszkową. Wydalanie ze stolcem jest nieistotne. Nie wykryto żadnych metabolitów. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek okres półtrwania eliminacji wynosi około 1,6 godziny. U pacjentów z niewydolnością nerek okres półtrwania eliminacji wzrasta do około 5 godzin przy klirensie kreatyniny od 30 do 60 ml/min i do około 14 godzin przy klirensie kreatyniny od 10 do 30 ml/min. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że kwas gadoterynowy może być usunięty przez dializę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących farmakologii parametrów bezpieczeństwa, toksyczności dawek wielokrotnych, genotoksyczności i toksyczności reprodukcyjnej nie ujawniły szczególnego ryzyka dla ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały znikome (poniżej 1% podanej dawki) wydzielanie kwasu gadoterynowego do mleka matki.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Meglumina

Kwas 1,4,7,10-tetraazacyklododekano-1,4,7,10-tetraoctowy (DOTA)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Wykazano chemiczną i fizyczną trwałość produktu leczniczego po przygotowaniu przez co najmniej 72 godziny w temperaturze pokojowej. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, za zapewnienie właściwego czasu i właściwych warunków przechowywania produktu leczniczego przed podaniem odpowiada użytkownik, przy czym typowo czas ten nie powinien przekroczyć 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że produkt leczniczy został otwarty w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Po 1 i po 10 fiolek jednorazowego użytku z bezbarwnego szkła typu II o pojemności 10 ml i 20 ml (fiolka 20 ml jest wypełniona do objętości 15 lub 20 ml), zamkniętych korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i plastikową nakładką (zamknięcie typu *flip-off*) umieszczone w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Odklejaną z fiolki etykietę identyfikacyjną należy załączyć do dokumentacji pacjenta, aby umożliwić dokładną rejestrację użytego środka kontrastowego zawierającego gadolin. Należy także odnotować podaną dawkę. Jeżeli dokumentacja pacjenta prowadzona jest elektronicznie, należy wprowadzić do tej dokumentacji nazwę produktu leczniczego, numer serii i podaną dawkę.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23555

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.11.2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.11.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.11.2024 r.