

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dotagraf 0,5 mmol/ml ενέσιμο διάλυμα (μιας χρήσης)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 279,32 mg γαδοτερικού οξέος (ως άλας μεγλουμίνης), ισοδύναμα με 0,5 mmol.

10 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχουν 2.793,2 mg γαδοτερικού οξέος (ως άλας μεγλουμίνης), ισοδύναμα με 5 mmol.

15 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχουν 4.189,8 mg γαδοτερικού οξέος (ως άλας μεγλουμίνης), ισοδύναμα με 7,5 mmol.

20 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχουν 5.586,4 mg γαδοτερικού οξέος (ως άλας μεγλουμίνης), ισοδύναμα με 10 mmol.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές, άχρωμο προς κίτρινο διάλυμα.

Συγκέντρωση σκιαγραφικού μέσου	279,32 mg/ml 0,5 mmol/ml
Ωσμωτική γραμμομοριακή περιεκτικότητα στους 37°C	1,35 Osm/kg H ₂ O
Ιξώδες στους 37°C	1,8 mPas
Τιμή pH	6,5-8,0

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι για διαγνωστική χρήση μόνο.

Το Dotagraf είναι ένας σκιαγραφικός παράγοντας που ενδείκνυται για την ενίσχυση της αντίθεσης στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) για καλύτερη περιγραφή βλαβών σε:

Παιδιά και παιδιατρικό πληθυσμό (0-18 ετών):

- απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) του ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων βλαβών του εγκεφάλου, της σπονδυλικής στήλης και των παρακείμενων ιστών
- απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) παθολογιών ολόκληρου του σώματος, συμπεριλαμβανομένων βλαβών του ήπατος, των νεφρών, του παγκρέατος, της πυέλου, των πνευμόνων, της καρδιάς, του μαστού και του μυοσκελετικού συστήματος.

Ενήλικο πληθυσμό:

- αγγειογραφία μαγνητικού συντονισμού, συμπεριλαμβανομένων βλαβών ή στενώσεων σε αρτηρίες εκτός των στεφανιαίων.

Το Dotagraf πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν οι διαγνωστικές πληροφορίες είναι απαραίτητες και μη διαθέσιμες με μη ενισχυμένη MRI.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση που παρέχει επαρκή ενίσχυση για διαγνωστικούς σκοπούς. Η δόση πρέπει να υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος του ασθενούς και δεν πρέπει να υπερβαίνει τη συνιστώμενη δόση ανά χιλιόγραμμα σωματικού βάρους που καθορίζεται σε αυτήν την παράγραφο.

MRI εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης

Σε νευρολογικές εξετάσεις, η δόση μπορεί να ποικίλει από 0,1 έως 0,3 mmol/kg BΣ, που αντιστοιχούν σε 0,2 έως 0,6 ml/kg BΣ. Μετά τη χορήγηση 0,1 mmol/kg BΣ σε ασθενείς με όγκους του εγκεφάλου, η πρόσθετη δόση των 0,2 mmol/kg BΣ μπορεί να βελτιώσει το χαρακτηρισμό του όγκου και να διευκολύνει τη λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία.

Ολόσωμη MRI και Αγγειογραφία

Η συνιστώμενη δόση για ενδοφλέβια ένεση είναι 0,1 mmol/kg BΣ (δηλαδή 0,2 ml/kg BΣ) για την παροχή επαρκούς αντίθεσης για τη διάγνωση.

Αγγειογραφία: Σε εξαιρετικές περιπτώσεις (π.χ. εάν δεν ήταν δυνατό να ληφθούν ικανοποιητικές εικόνες μιας εκτεταμένης αγγειακής περιοχής) μπορεί να απαιτηθεί χορήγηση δεύτερης διαδοχικής ένεσης 0,1 mmol/kg BΣ, που ισοδυναμεί με 0,2 ml/kg BΣ. Ωστόσο, εάν αναμένεται η χρήση 2 διαδοχικών δόσεων Dotagraf πριν από την έναρξη της αγγειογραφίας, η χρήση 0,05 mmol/kg BΣ, ισοδύναμου με 0,1 ml/kg BΣ για κάθε δόση μπορεί να ωφελήσει, ανάλογα με το διαθέσιμο μηχανήμα απεικόνισης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Η δόση ενηλίκων ισχύει για ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($GFR \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Το Dotagraf πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) και σε ασθενείς που βρίσκονται στην περιεγχειρητική περίοδο μεταμόσχευσης ήπατος μόνο ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου και εάν οι διαγνωστικές πληροφορίες είναι απαραίτητες και δεν παρέχονται με MRI χωρίς σκιαγραφικό μέσο (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν είναι απαραίτητη η χρήση του Dotagraf, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει το 0,1 mmol/kg BΣ. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από μία δόση στη διάρκεια μιας απεικόνισης. Εξαιτίας της έλλειψης πληροφοριών για την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, οι ενέσεις με Dotagraf δεν πρέπει να επαναλαμβάνονται εκτός εάν μεταξύ των ενέσεων έχει μεσολαβήσει διάστημα 7 ημερών τουλάχιστον.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας 65 ετών και άνω)

Δεν κρίνεται αναγκαία καμία προσαρμογή της δοσολογίας. Πρέπει να δίνεται προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Για τους ασθενείς αυτούς ισχύει η δόση ενηλίκων. Συνιστάται προσοχή, ειδικά κατά την περιεγχειρητική περίοδο μεταμόσχευσης ήπατος (βλ. παραπάνω «Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας»).

Παιδιατρικός πληθυσμός

MRI εγκεφάλου και σπονδυλικής στήλης/ολόσωμη MRI: η συνιστώμενη και μέγιστη δόση του Dotagraf είναι 0,1 mmol/kg BΣ. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από μία δόση στη διάρκεια μιας σάρωσης.

Εξαιτίας της ανώριμης νεφρικής λειτουργίας στα νεογνά ηλικίας έως 4 εβδομάδων και στα βρέφη ηλικίας έως ενός έτους, το Dotagraf πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση σε δόση που δεν υπερβαίνει το 0,1 mmol/kg BΣ. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται περισσότερο από μία δόση στη διάρκεια μιας εξέτασης. Εξαιτίας της έλλειψης πληροφοριών για την επαναλαμβανόμενη χορήγηση, οι ενέσεις με Dotagraf δεν πρέπει να επαναλαμβάνονται εκτός εάν μεταξύ των ενέσεων έχει μεσολαβήσει διάστημα 7 ημερών τουλάχιστον.

Το Dotagraf δεν συνιστάται για αγγειογραφία σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω της έλλειψης δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στην ένδειξη αυτή.

Τρόπος χορήγησης

Το προϊόν προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χορήγηση.

Ρυθμός έγχυσης: 3-5 ml/min (υψηλότεροι ρυθμοί έγχυσης έως 120 ml/min, δηλαδή 2 ml/sec, μπορεί να χρησιμοποιούνται για τις αγγειογραφικές διαδικασίες).

Βέλτιστη απεικόνιση: εντός 45 λεπτών μετά την ένεση.

Ακολουθία βέλτιστης απεικόνισης: T1 προσανατολισμού.

Η ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου πρέπει, αν είναι δυνατό, να γίνεται με τον ασθενή ξαπλωμένο. Μετά τη χορήγηση, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τουλάχιστον μισή ώρα, καθώς η εμπειρία δείχνει ότι η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών εκδηλώνεται σε αυτό το χρονικό διάστημα.

Προετοιμάστε μια σύριγγα με βελόνα. Αφαιρέστε τον πλαστικό δίσκο. Αφού καθαρίσετε το πώμα με ένα πανάκι βρεγμένο με οινόπνευμα, τρυπήστε το πώμα με τη βελόνα. Αφαιρέστε την ποσότητα του προϊόντος που απαιτείται για την εξέταση και χορηγήστε με ενδοφλέβια ένεση.

Για μία χρήση μόνο, κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Το ενέσιμο διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα χωρίς ορατά σωματίδια.

Παιδιατρικός πληθυσμός (0-18 ετών)

Ανάλογα με την ποσότητα του Dotagraf που πρόκειται να χορηγηθεί στο παιδί, είναι προτιμότερη η χρήση φιαλιδίων Dotagraf με σύριγγα μίας χρήσης όγκου προσαρμοσμένου σε αυτήν την ποσότητα με σκοπό την επίτευξη μεγαλύτερης ακρίβειας όσον αφορά την ενιόμενη ποσότητα.

Στα νεογνά και τα βρέφη η απαιτούμενη δόση πρέπει να χορηγείται με το χέρι.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο γαδοτερικό οξύ, τη μεγλουμίνη ή οποιοδήποτε φαρμακευτικό προϊόν που περιέχει γαδολίνιο.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Να μη χρησιμοποιείται μέσω της ενδορραχιαίας οδού. Φροντίστε να διατηρείται η ένεση αυστηρά ενδοφλέβια: η εξαγγείωση μπορεί να οδηγήσει σε μη ανεκτές τοπικές αντιδράσεις, που απαιτούν τη συνήθη τοπική φροντίδα.

Πρέπει να λαμβάνονται τα συνήθη προληπτικά μέτρα για την εξέταση MRI, όπως η εξαίρεση των ασθενών με βηματοδότες, σιδηρομαγνητικά κλιπ αγγείων, αντλίες έγχυσης, διεγέρτες νεύρου, κοχλιακά εμφυτεύματα ή για τους οποίους υπάρχει υποψία ότι φέρουν μεταλλικά ξένα σώματα, ειδικά στους οφθαλμούς.

Υπερευαισθησία

- Όπως ισχύει και για άλλα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο, μπορεί να εκδηλωθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που είναι απειλητικές για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να είναι είτε αλλεργικές (περιγράφονται ως αναφυλακτικές αντιδράσεις όταν είναι σοβαρές), είτε μη αλλεργικές. Μπορεί να εκδηλωθούν είτε άμεσα (σε λιγότερο από 60 λεπτά), είτε καθυστερημένα (σε έως και 7 ημέρες). Οι αναφυλακτικές αντιδράσεις εκδηλώνονται αμέσως και μπορεί να είναι θανατηφόρες. Είναι ανεξάρτητες από τη δόση, μπορεί να εκδηλωθούν ακόμη και ύστερα από την πρώτη δόση του προϊόντος και συχνά είναι απρόβλεπτες. Υπάρχει πάντα κίνδυνος υπερευαισθησίας ανεξάρτητα από την ενιόμενη δόση.
- Οι ασθενείς που έχουν ήδη εκδηλώσει αντίδραση σε προηγούμενη χορήγηση σκιαγραφικού παράγοντα MRI που περιέχει γαδολίνιο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν άλλη

αντίδραση σε επόμενη χορήγηση του ίδιου προϊόντος, ή πιθανώς σε άλλα προϊόντα, και επομένως θεωρείται ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.

- Η ένεση γαδοτερικού οξέος μπορεί να επιδεινώσει συμπτώματα υφιστάμενου άσθματος. Σε ασθενείς με άσθμα που δεν έχει ισορροπήσει με τη θεραπεία, η απόφαση για χρήση γαδοτερικού οξέος πρέπει να λαμβάνεται ύστερα από προσεκτική εκτίμηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου.
- Όπως είναι γνωστό από τη χρήση ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας μπορεί να επιδεινωθούν σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή με β-αποκλειστές, και ειδικά κατά την παρουσία βρογχικού άσθματος. Αυτοί οι ασθενείς ενδέχεται να είναι ανθεκτικοί στη συνήθη θεραπεία για αντιδράσεις υπερευαισθησίας με β-αγωνιστές.
- Πριν από την ένεση οποιουδήποτε σκιαγραφικού μέσου, ο ασθενής πρέπει να ερωτηθεί αν έχει ιστορικό αλλεργιών (π.χ. αλλεργία σε θαλασσινά, αλλεργική ρινίτιδα, κνίδωση), ευαισθησία σε σκιαγραφικά μέσα και βρογχικό άσθμα καθώς η αναφερόμενη συχνότητα εκδήλωσης ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε σκιαγραφικά μέσα είναι υψηλότερη σε ασθενείς που έχουν αυτές τις παθήσεις και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης προφυλακτικής αγωγής με αντισταμινικά ή/και γλυκοκορτικοειδή.
- Κατά τη διάρκεια της εξέτασης, είναι απαραίτητη η επίβλεψη από γιατρό. Εάν εκδηλωθούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας, η χορήγηση του σκιαγραφικού μέσου πρέπει να διακοπεί αμέσως και, αν είναι αναγκαίο, να δοθεί ειδική θεραπεία. Σε ολόκληρη τη διάρκεια της εξέτασης πρέπει επομένως να υπάρχει πρόσβαση σε φλέβα. Για να είναι εφικτή η λήψη άμεσων μέτρων σε περιπτώσεις έκτακτης ανάγκης, θα πρέπει να υπάρχουν στην άμεση διάθεση του γιατρού κατάλληλα φάρμακα (π.χ. επινεφρίνη και αντισταμινικά), ενδοτραχειακός σωλήνας και αναπνευστική συσκευή.

Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Πριν από τη χορήγηση του Dotagraf, συνιστάται όλοι οι ασθενείς να υποβληθούν σε εργαστηριακό έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας τους.

Έχουν υπάρξει αναφορές νεφρογενούς συστημικής ίνωσης (NSF) η οποία σχετίζεται με τη χρήση μερικών σκιαγραφικών παραγόντων που περιέχουν γαδολίνιο σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο καθώς στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών η πιθανότητα εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας είναι υψηλή. Καθώς υπάρχει πιθανότητα να εμφανιστεί NSF με το Dotagraf, θα πρέπει επομένως να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και σε ασθενείς κατά την περιεγχειρητική περίοδο μεταμόσχευσης ήπατος μόνο ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου και εάν οι διαγνωστικές πληροφορίες είναι αναγκαίες και δεν διατίθενται με MRI χωρίς σκιαγραφικό μέσο.

Η αιμοκάθαρση λίγο μετά τη χορήγηση γαδοτερικού οξέος μπορεί να είναι χρήσιμη για την απομάκρυνση του γαδοτερικού οξέος από τον οργανισμό. Δεν υπάρχουν αποδεικτικά στοιχεία που υποστηρίζουν την έναρξη αιμοκάθαρσης για πρόληψη ή θεραπεία της NSF σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται ήδη σε αιμοκάθαρση.

Ηλικιωμένοι

Καθώς η νεφρική κάθαρση του γαδοτερικού οξέος μπορεί να είναι μειωμένη στους ηλικιωμένους, είναι εξαιρετικά σημαντικό οι ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω να υποβάλλονται σε εργαστηριακό έλεγχο για τυχόν νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νεογέννητα και βρέφη

Καθώς η νεφρική λειτουργία είναι ανώριμη στα νεογέννητα ηλικίας έως 4 εβδομάδων και τα βρέφη ηλικίας έως ενός έτους, το Dotagraf πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς μόνο ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση.

Καρδιαγγειακή πάθηση

Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιαγγειακή πάθηση το Dotagraf πρέπει να χορηγείται μόνο ύστερα από προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου καθώς μέχρι αυτή τη στιγμή τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περιορισμένα.

Διαταραχές του ΚΝΣ

Όπως ισχύει με άλλα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με χαμηλό ουδό επιληπτικών κρίσεων. Πρέπει να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα, π.χ. στενή παρακολούθηση. Όλος ο εξοπλισμός και τα φάρμακα που απαιτούνται για την αντιμετώπιση τυχόν επιληπτικών σπασμών πρέπει να διατίθενται εκ των προτέρων.

4.5 Αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχει παρατηρηθεί καμία αλληλεπίδραση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες για την αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα.

Συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές που πρέπει να ληφθούν υπόψη

B-αποκλειστές, αγγειοδραστικές ουσίες, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστές υποδοχέα αγγειοτενσίνης II: αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα μειώνουν την αποτελεσματικότητα των μηχανισμών καρδιαγγειακής διόρθωσης διαταραχών της αρτηριακής πίεσης: ο ακτινολόγος πρέπει να ενημερώνεται πριν από την ένεση συμπλόκων γαδολινίου, και πρέπει να υπάρχει άμεσα διαθέσιμος εξοπλισμός ανάνηψης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Εγκυμοσύνη

Δεν υπάρχει κανένα δεδομένο σχετικά με τη χρήση του γαδοτερικού οξέος σε εγκύους. Οι μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε σχέση με την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το γαδοτερικό οξύ διαπερνά αργά τον πλακούντα. Το Dotagraf δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν η κλινική κατάσταση της γυναίκας επιβάλλει τη χρήση γαδοτερικού οξέος.

Θηλασμός

Τα σκιαγραφικά μέσα που περιέχουν γαδολίνιο απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες (βλ. παράγραφο 5.3). Σε κλινικές δόσεις, δεν προβλέπονται επιδράσεις στο βρέφος λόγω της μικρής ποσότητας που απεκκρίνεται στο γάλα και στην πτωχή απορρόφηση από το έντερο. Η συνέχιση ή η διακοπή του θηλασμού για χρονικό διάστημα 24 ωρών μετά τη χορήγηση του Dotagraf, πρέπει να είναι στην κρίση του γιατρού και της θηλάζουσας μητέρας.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Οι περιπατητικοί ασθενείς όταν οδηγούν οχήματα ή χειρίζονται μηχανήματα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί, περιστασιακά, ναυτία.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση γαδοτερικού οξέος είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες σε ένταση και παροδικής φύσεως. Αντιδράσεις της θέσης ένεσης, ναυτία και κεφαλαλγία είναι οι πιο συχνά παρατηρούμενες αντιδράσεις.

Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, οι όχι συχνές, σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, αντιδράσεις της θέσης ένεσης, αίσθημα ψύχους, υπόταση, υπνηλία, ζάλη, αίσθηση θερμού, αίσθηση καύσου, εξάνθημα, εξασθένιση, δυσγευσία και υπέρταση.

Μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις μετά τη χορήγηση γαδοτερικού οξέος είναι η ναυτία, ο έμετος, ο κνησμός και οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Στις αντιδράσεις υπερευαισθησίας, οι αντιδράσεις που παρατηρούνται πιο συχνά είναι οι δερματικές αντιδράσεις, που μπορεί να είναι εντοπισμένες, εκτεταμένες ή γενικευμένες.

Αυτές οι αντιδράσεις εμφανίζονται πιο συχνά αμέσως (κατά τη διάρκεια της ένεσης ή εντός μίας ώρας από την έναρξη της ένεσης) ή μερικές φορές καθυστερημένα (μία ώρα έως μερικές ημέρες μετά την ένεση), εμφανιζόμενες ως δερματικές αντιδράσεις σε αυτήν την περίπτωση.

Οι άμεσες αντιδράσεις περιλαμβάνουν μία ή περισσότερες αντιδράσεις, που εμφανίζονται ταυτόχρονα ή διαδοχικά, που είναι πιο συχνά δερματικές, αναπνευστικές, γαστρεντερικές, αρθρικές ή/και καρδιαγγειακές. Κάθε σημείο μπορεί να είναι προειδοποιητικό σημείο για την έναρξη καταπληξίας και πολύ σπάνια μπορεί να καταλήξει σε θάνατο.

Μεμονωμένα περιστατικά νεφρογενούς συστημικής ίνωσης (NSF) έχουν αναφερθεί με το γαδοτερικό οξύ, τα περισσότερα από τα οποία εμφανίστηκαν σε ασθενείς που ταυτόχρονα ελάμβαναν άλλα σκιαγραφικά μέσα που περιείχαν γαδολίνιο (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα ανά κατηγορία οργανικού συστήματος (SOC) και ανά συχνότητα με τις παρακάτω κατευθυντήριες οδηγίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Τα δεδομένα που παρατίθενται προέρχονται από κλινικές δοκιμές στις οποίες συμμετείχαν 2.822 ασθενείς, όταν αυτά είναι διαθέσιμα, ή από το σύνολο των μελετών παρατήρησης στις οποίες συμμετείχαν 185.500 ασθενείς.

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Συχνότητα: ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: υπερευαισθησία Πολύ σπάνιες: αναφυλακτική αντίδραση, αναφυλακτοειδής αντίδραση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σπάνιες: άγχος Πολύ σπάνιες: διέγερση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές: κεφαλαλγία, δυσγευσία, ζάλη, υπνηλία, παραισθησία (συμπεριλαμβανομένης αίσθησης καύσου) Σπάνιες: προσυγκοπή Πολύ σπάνιες: κώμα, σπασμοί, συγκοπή, τρόμος, παροσμία
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες: οίδημα βλεφάρων Πολύ σπάνιες: επιπεφυκίτιδα, υπεραιμία των οφθαλμών, θαμπή όραση, αυξημένη δακρύρροια
Καρδιακές διαταραχές	Σπάνιες: αίσθημα παλμών Πολύ σπάνιες: ταχυκαρδία, καρδιακή ανακοπή, αρρυθμία, βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές: υπόταση, υπέρταση Πολύ σπάνιες: ωχρότητα, αγγειοδιαστολή
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Σπάνιες: παρμός Πολύ σπάνιες: βήχας, δύσπνοια, ρινική συμφόρηση, αναπνευστική ανακοπή, βρογχόσπασμος, λαρυγγόσπασμος, φαρυγγικό οίδημα, ξηρότητα του φάρυγγα, πνευμονικό οίδημα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Όχι συχνές: ναυτία, κοιλιακό άλγος Σπάνιες: έμετος, διάρροια, υπερέκκριση σιέλου
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές: εξάνθημα Σπάνιες: κνίδωση, κνησμός, υπεριδρωσία, Πολύ σπάνιες: ερύθημα, αγγειοοίδημα, έκζεμα Μη γνωστές: νεφρογενής συστημική ίνωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ σπάνιες: μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία, οσφυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Όχι συχνές: αίσθηση θερμού, αίσθηση ψυχρού, εξασθένιση, αντιδράσεις της θέσης της ένεσης (εξαγγείωση, άλγος, δυσφορία, οίδημα, φλεγμονή, ψυχρότητα)

	Σπάνιες: θωρακικό άλγος, ρίγη Πολύ σπάνιες: αίσθημα κακουχίας, θωρακική δυσφορία, πυρεξία, οίδημα προσώπου, νέκρωση της θέσης ένεσης (σε περίπτωση εξαγγείωσης), επιπολής φλεβίτιδα
Παρακλινικές εξετάσεις	Πολύ σπάνιες: μειωμένος κορεσμός οξυγόνου

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν με άλλα ενδοφλέβια σκιαγραφικά μέσα για MRI :

Κατηγορία οργανικού συστήματος	Ανεπιθύμητη αντίδραση
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αιμόλυση
Ψυχιατρικές διαταραχές	Σύγχυση
Οφθαλμικές διαταραχές	Παροδική τύφλωση, πόνος του οφθαλμού
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Εμβοές, ωταλγία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Άσθμα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ξηροστομία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πομφολυγώδης δερματίτιδα
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	Ακράτεια ούρων, νέκρωση νεφρικών σωληναρίων, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Παρακλινικές εξετάσεις	Επιμήκυνση του διαστήματος PR στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, αυξημένος σίδηρος αίματος, αυξημένη χολερυθρίνη αίματος, αυξημένη φερριτίνη ορού, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική

Ανεπιθύμητη αντίδραση σε παιδιά

Η ασφάλεια των παιδιατρικών ασθενών εξετάστηκε σε κλινικές δοκιμές και μελέτες μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Το προφίλ ασφαλείας του γαδοθερικού οξέος δεν έδειξε καμία ιδιαιτερότητα για τα παιδιά συγκρινόμενο με αυτό των ενηλίκων. Οι περισσότερες αντιδράσεις αποτελούν γαστρεντερικά συμπτώματα ή σημεία υπερευαισθησίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας:

Ελλάδα:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Το γαδοτερικό οξύ μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση. Ωστόσο, δεν υπάρχει κανένα αποδεικτικό στοιχείο ότι η αιμοκάθαρση είναι κατάλληλη για την πρόληψη της νεφρογενούς συστημικής ίνωσης (NSF).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: παραμαγνητικά σκιαγραφικά μέσα
Κωδικός ATC: V08CA02 (γαδοτερικό οξύ).

Το Dotagraf είναι ένα παραμαγνητικό σκιαγραφικό μέσο για την απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Το αποτέλεσμα ενίσχυσης της αντίθεσης οφείλεται στο γαδοτερικό οξύ το οποίο είναι ένα σύμπλοκο ιόντων γαδολινίου αποτελούμενο από οξείδιο του γαδολινίου και 1,4,7,10-τετρααζακυκλοδωδεκάνο-1,4,7,10-τετραοξικό οξύ (DOTA), που εμφανίζεται ως άλας μεγλουμίνης.

Το αποτέλεσμα της παραμαγνητικής δράσης (ενίσχυση του σήματος) προσδιορίζεται από την επίδραση στο χρόνο χαλάρωσης spin-lattice (T1) περίπου $3,4 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{sec}^{-1}$ και στο χρόνο χαλάρωσης spin-spin (T2) περίπου $4,27 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{sec}^{-1}$.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση, το γαδοτερικό οξύ κατανέμεται γρήγορα στα εξωκυττάρια υγρά. Ο όγκος κατανομής ήταν περίπου 18 l που ισοδυναμεί περίπου με τον όγκο του εξωκυττάριου υγρού.

Το γαδοτερικό οξύ δεν δεσμεύεται σε πρωτεΐνες όπως η λευκωματίνη ορού.

Το γαδοτερικό οξύ αποβάλλεται ταχύτατα (89% ύστερα από 6 ώρες, 95% ύστερα από 24 ώρες) σε αναλλοίωτη μορφή μέσω των νεφρών με πειραματική διήθηση. Η απέκκριση μέσω των κοπράνων είναι αμελητέα. Δεν ανιχνεύτηκαν μεταβολίτες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή είναι περίπου 1,6 ώρες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ο χρόνος ημίσειας ζωής για την αποβολή αυξήθηκε σε 5 ώρες περίπου για κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 30 και 60 ml/min και 14 ώρες περίπου για κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 10 και 30 ml/min.

Με τη διεξαγωγή πειραμάτων σε ζώα έχει αποδειχθεί ότι το γαδοτερικό οξύ μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας ή τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Οι μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αμελητέα (λιγότερο από 1% της χορηγούμενης δόσης) απέκκριση του γαδοτερικού οξέος στο μητρικό γάλα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μεγλουμίνη
1,4,7,10-τετρααζακυκλοδωδεκάνο-1,4,7,10-τετραοξικό οξύ (DOTA)
Ενέσιμο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Έχει αποδειχτεί ότι οι χημικές, φυσικές και μικροβιολογικές ιδιότητες κατά τη χρήση του προϊόντος είναι σταθερές για 72 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος. Από μικροβιολογικής άποψης το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Εφόσον το προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί άμεσα, ο χρήστης φέρει την ευθύνη για το χρόνο φύλαξης κατά τη χρήση και τις συνθήκες φύλαξης που προηγούνται της χρήσης, που κανονικά δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 24 ώρες στους 2-8 °C, εκτός κι αν το άνοιγμα έχει πραγματοποιηθεί σε ελεγχόμενες και σε επιβεβαιωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί καμία ιδιαίτερη προφύλαξη κατά τη φύλαξη.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Άχρωμα, γυάλινα φιαλίδια μιας χρήσης τύπου II των 10 και 20 ml (γεμισμένα έως τα 15 ή 20 ml) σφραγισμένα με πώμα από ελαστικό βρωμοβουτυλίου και συσκευασμένα σε ατομικό χάρτινο κουτί. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η αυτοκόλλητη ετικέτα για την ιχνηλασιμότητα πάνω στα φιαλίδια πρέπει να επικολληθεί στο αρχείο του ασθενή για να είναι δυνατή η ακριβής καταγραφή του σκιαγραφικού παράγοντα γαδολίνιου που χρησιμοποιήθηκε. Η δόση που χρησιμοποιείται πρέπει επίσης να καταγράφεται. Αν χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικά αρχεία, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και η δόση θα πρέπει να καταγράφονται στο φάκελο του ασθενή.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΥΠΡΟ

Bayer Ελλάς ABEE
Σωρού 18-20
15125 Μαρούσι, Αθήνα, Ελλάδα
Τηλ. 0030 210 6187500

Τοπικός αντιπρόσωπος στην Κύπρο
Novagem Ltd
Τηλ. 00357 22483858

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 9548/6-2-2017

Κύπρος:

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ελλάδα: 6-2-2017

Κύπρος:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ