

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dotagraf®; 0,5 mmol/mL; rastvor za injekciju

INN: gadoterična kiselina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora za injekciju sadrži 279,32 mg gadoterične kiseline (u obliku soli gadoterat-meglumina), što odgovara 0,5 mmol.

10 mL rastvora za injekciju sadrži 2793,2 mg gadoterične kiseline (u obliku soli gadoterat-meglumina), što odgovara 5 mmol.

15 mL rastvora za injekciju sadrži 4189,8 mg gadoterične kiseline (u obliku soli gadoterat-meglumina), što odgovara 7,5 mmol.

20 mL rastvora za injekciju sadrži 5586,4 mg gadoterične kiseline (u obliku soli gadoterat-meglumina), što odgovara 10 mmol.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bezbojan do žut rastvor.

Koncentracija kontrastnog sredstva	279,32 mg/mL 0,5 mmol/mL
Osmolalnost na 37°C	1,35 Osm/kg H ₂ O
Viskoznost na 37°C	1,8 mPas
pH vrednost	6,5 – 8,0

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ovaj lek se koristi samo u dijagnostičke svrhe.

Lek Dotagraf je kontrastno sredstvo koje pojačava signal kontrastom tokom snimanja magnetnom rezonancom (MR), za bolju vizuelizaciju/razgraničenje kod:

Odraslih i pedijatrijske populacije (uzrasta 0-18 godina)

- pri snimanju MR centralnog nervnog sistema (CNS), uključujući lezije mozga, kičme i okolnog tkiva;
- pri snimanju MR celog tela, uključujući lezije jetre, bubrega, pankreasa, karlice, pluća, srca, dojki i mišićno-koštanog sistema.

Odraslih

- pri MR angiografiji, uključujući lezije ili stenoze ne-koronarnih arterija.

Lek Dotagraf se primenjuje samo onda kada su dijagnostičke informacije neophodne i nisu dostupne tokom snimanja magnetnom rezonancom bez primene kontrasta.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

U dijagnostičke svrhe treba primeniti najmanju dozu leka Dotagraf koja omogućava dovoljno kontrastno pojačavanje snimka. Doza se izračunava na osnovu telesne mase pacijenta. Preporučena doza po kilogramu telesne mase, prikazana u ovom odeljku, ne sme biti prekoračena.

MR mozga i kičme

U neurološkim ispitivanjima, doza može varirati od 0,1 do 0,3 mmol/kg telesne mase, što odgovara 0,2 do 0,6 mL/kg telesne mase. Nakon primene 0,1 mmol/kg telesne mase kod pacijenata sa tumorima mozga, dodatna doza od 0,2 mmol/kg telesne mase može poboljšati karakterizaciju tumora i olakšati donošenje odluke o daljim terapijskim koracima.

MR celog tela i angiografija

Preporučena doza za intravensku injekciju je 0,1 mmol/kg telesne mase (tj. 0,2 mL/kg telesne mase), kako bi se omogućio dijagnostički adekvatan kontrast.

Angiografija: u izuzetnim okolnostima (npr. neuspeh u dobijanju zadovoljavajućih snimaka ekstenzivnog vaskularnog područja) može biti opravdana primena druge uzastopne injekcije od 0,1 mmol/kg telesne mase, što odgovara 0,2 mL/kg telesne mase. Međutim, ako se pre početka postupka angiografije može očekivati primena dve uzastopne doze, primena doze od 0,05 mmol/kg telesne mase, što odgovara 0,1 mL/kg telesne mase, za svaku dozu, može biti od koristi, zavisno od dostupne opreme za snimanje.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Uobičajena doza za odrasle primenjuje se kod pacijenata sa blago do umereno oštećenom funkcijom bubrega ($GFR \geq 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

Lek Dotagraf se sme koristiti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($GFR < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) i u periodu pre transplantacije jetre, samo nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika i ako su dijagnostički podaci dobijeni magnetnom rezonancom pojačanom kontrastom neophodni i nisu dostupni putem MR bez primene kontrasta (videti odeljak 4.4). Ako je primena leka Dotagraf neophodna, doza ne sme biti veća od 0,1 mmol/kg telesne mase. Ne sme se primeniti više od jedne doze tokom jednog pregleda. S obzirom na nedostatak podataka o ponovljenoj primeni leka Dotagraf, vremenski razmak između dve injekcije mora biti najmanje 7 dana.

Starije osobe (65 i više godina)

Smatra se da nije potrebno prilagođavanje doze. Kod starijih pacijenata lek se mora primenjivati uz oprez (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre

Primenjuje se uobičajena doza za odrasle. Potreban je oprez, posebno u perioperativnom periodu transplantacije jetre (videti iznad deo „*Oštećenje funkcije bubrega*“).

Pedijatrijska populacija

MR mozga i kičme/MR celog tela:

Preporučena i maksimalna doza leka Dotagraf je 0,1 mmol/kg telesne mase. Ne sme se koristiti više od 1 doze tokom snimanja.

Zbog nedovoljno razvijene funkcije bubrega kod novorođenčadi do 4 nedelje starosti i odojčadi do 1 godine starosti, lek Dotagraf se sme koristiti samo nakon pažljive procene, u dozi koja ne prelazi 0,1 mmol/kg telesne mase. Ne sme se primeniti više od jedne doze tokom snimanja. S obzirom na nedostatak podataka o

ponovljenoj primeni, injekcije leka Dotagraf se ne smeju ponavljati ako vremenski razmak između injekcija nije najmanje 7 dana.

Lek Dotagraf se ne preporučuje za angiografiju kod dece uzrasta ispod 18 godina, zbog nedovoljno podataka o efikasnosti i bezbednosti primene u ovoj indikaciji.

Način primene

Lek je namenjen samo za intravensku primenu.

Brzina infuzije: 3-5 mL/min (veća brzina infuzije do 120 mL/min, tj. 2 mL/sekundi može se koristiti za angiografske procedure).

Optimalni prikazi: unutar 45 minuta nakon primene injekcije.

Optimalne sekvence snimanja: T1-merno vreme.

Prilikom intravenske primene kontrastnog sredstva, pacijent treba, ako je moguće, da bude u ležećem položaju. Nakon primene, pacijent se mora nadzirati najmanje pola sata, s obzirom na to da iskustvo pokazuje da se većina neželjenih dejstava javlja u ovom periodu.

Pripremite špric sa iglom. Uklonite plastični disk. Nakon čišćenja čepa tupferom natopljenim alkoholom, probušite čep iglom. Izvucite potrebnu količinu leka za postupak i primenite ga intravenski.

Samo za jednokratnu primenu, sav neiskorišćen rastvor se mora odbaciti.

Rastvor za injekciju se mora pre primene vizuelno proveriti. Sme se koristiti samo bistar rastvor bez vidljivih čestica.

Pedijatrijska populacija

U zavisnosti od količine leka Dotagraf koja treba da se primeni kod deteta, preporučuje se korišćenje bočica leka Dotagraf uz špric za jednokratnu upotrebu, zapremine prilagođene potrebnoj količini leka, kako bi se preciznije odredio volumen za primenu.

Kod novorođenčadi i odojčadi potrebna doza treba da se primeni ručno.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na gadoteričnu kiselinu, meglumin ili na bilo koji drugi lek koji sadrži gadolinijum.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Gadoterična kiselina se ne sme primenjivati intratekalno. Ozbiljni, životno ugrožavajući slučajevi i slučajevi sa smrtnim ishodom su prijavljeni pri intratekalnoj primeni, prvenstveno sa neurološkim reakcijama (npr. koma, encefalopatija, epileptički napadi). Lek Dotagraf se primenjuje isključivo putem intravenske injekcije. Ekstravazacija može uzrokovati reakcije lokalne nepodnošljivosti, koje zahtevaju uobičajeno lokalno zbrinjavanje.

Potrebne su uobičajene mere opreza pri snimanju MR, kao što su isključivanje iz ispitivanja pacijenata sa ugrađenim pejsmejkerima, feromagnetnim vaskularnim klipsama, infuzionim pumpama, neurostimulatorima, kohlearnim implantima ili ako se sumnja da se u telu nalaze strana metalna tela, posebno u oku.

Preosetljivost

- Kao i pri primeni drugih kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinijum, mogu se javiti reakcije preosetljivosti, uključujući one koje su životno ugrožavajuće (videti odeljak 4.8). Reakcije preosetljivosti mogu biti alergijske (opisane kao anafilaktičke reakcije kada su ozbiljne) ili nealergijske. Ove reakcije mogu biti ili trenutne (jave se u periodu kraćem od 60 minuta) ili odložene (jave se do 7 dana nakon primene). Anafilaktičke reakcije javljaju se odmah nakon primene leka i mogu biti sa smrtnim ishodom. One se javljaju nezavisno od doze koja je primenjena, mogu da se dogode nakon prve primene injekcije i često su nepredvidive.
- Uvek postoji rizik od preosetljivosti, bez obzira na dozu koja je primenjena.

- Kod pacijenata koji su već imali reakciju na prethodnu primenu MR kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinijum, postoji povećani rizik ponavljanja reakcije nakon primene istog ili moguće nekog drugog kontrastnog sredstva. Smatra se da ti pacijenti imaju visok rizik.
- Primena gadoterične kiseline može pogoršati simptome već postojeće astme. Ako astma nije stabilizovana terapijom, odluka o primeni gadoterične kiseline sme se doneti nakon pažljive procene odnosa koristi i rizika.
- Kako je poznato iz primene kontrastnih sredstava koja sadrže jod, reakcije preosetljivosti mogu se pogoršati kod pacijenata koji uzimaju beta-blokatore i naročito u slučaju bronhijalne astme. Ovi pacijenti mogu biti otporni na uobičajene postupke za lečenje reakcija preosetljivosti beta-agonistima.
- Pre injektovanja bilo kog kontrastnog sredstva potrebno je ispitati pacijente u vezi sa alergijama u anamnezi (npr. alergija na morske plodove, polenska groznica, koprivnjača), osetljivosti na kontrastna sredstva i bronhijalnu astmu, s obzirom na to da je prijavljena veća učestalost neželjenih dejstava na kontrastna sredstva kod pacijenata sa tim stanjima, pa je potrebno je razmotriti premedikaciju antihistaminicima i/ili glukokortikoidima.
- Tokom ispitivanja, neophodan je lekarski nadzor. Ako se pojave reakcije preosetljivosti, mora se odmah prekinuti primena kontrastnog sredstva i, ako je potrebno, započeti odgovarajuću terapiju. Zbog toga je tokom ispitivanja neophodno obezbediti venski put primene. Kako bi se osigurale hitne protivmere, bitno je pri ruci imati odgovarajuće lekove (npr. adrenalin i antihistaminici), endotrahealni tubus i respirator.

Oštećenje funkcije bubrega

Pre primene leka Dotagraf, preporučuje se da se kod svih pacijenata ispita funkcija bubrega odgovarajućim laboratorijskim testovima.

Zabeleženi su slučajevi nefrogene sistemske fibroze (engl. *Nephrogenic Systemic Fibrosis*, NSF) povezane sa primenom kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinijum kod pacijenata sa akutnim ili hroničnim teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL/min/1,73 m²). Pacijenti koji treba da budu podvrgnuti transplantaciji jetre izloženi su posebnom riziku s obzirom na visoku incidencu akutne insuficijencije bubrega u ovoj grupi pacijenata.

Budući da postoji mogućnost razvoja NSF-a pri primeni leka Dotagraf, on se sme primenjivati kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i kod pacijenata u periodu pre transplantacije jetre samo nakon pažljive procene koristi i rizika, i ako su dijagnostički podaci dobijeni magnetnom rezonancom pojačanom kontrastom neophodni, a nisu dostupni pomoću MR bez primene kontrasta.

Hemodijaliza ubrzo nakon primene gadoterične kiseline može biti korisna u uklanjanju gadoterične kiseline iz tela. Nema dokaza koji potvrđuju uvođenje hemodijalize za prevenciju ili lečenje NSF-a kod pacijenata koji već nisu podvrgnuti hemodijalizi.

Starije osobe

Budući da bubrežni klirens gadoterične kiseline može biti oštećen kod starijih osoba, posebno je važno utvrditi postojanje poremećaja funkcije bubrega kod pacijenata od 65 godina i starijih.

Pedijatrijska populacija

Novorođenčad i odojčad

S obzirom na nedovoljno razvijenu funkciju bubrega kod novorođenčadi starosti do 4 nedelje i odojčadi uzrasta do 1 godine, lek Dotagraf se kod ovih pacijenata sme primenjivati samo nakon pažljive procene.

Kardiovaskularne bolesti

Kod pacijenata sa teškom kardiovaskularnom bolešću, lek Dotagraf se sme primeniti samo nakon pažljivog razmatranja koristi i rizika, s obzirom na to da su trenutno dostupni ograničeni podaci.

Poremećaji centralnog nervnog sistema (CNS-a)

Kao i u slučaju drugih kontrastnih sredstava koja sadrže gadolinijum, poseban oprez je potreban kod pacijenata sklonih konvulzivnim napadima. Moraju se preduzeti uobičajene mere opreza, npr. pažljivo praćenje. Sva oprema i lekovi potrebni za suzbijanje konvulzija, koje mogu nastupiti, moraju biti pripremljeni i dostupni za brzu upotrebu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu primećene interakcije sa drugim lekovima. Formalna ispitivanja interakcija sa drugim lekovima nisu sprovedena.

Istovremena primena lekova koje treba uzeti u obzir

Beta-blokatori, vazoaaktivne supstance, ACE inhibitori, antagonisti angiotenzin II receptora: ovi lekovi smanjuju delovanje mehanizma kardiovaskularne kompenzacije za poremećaje krvnog pritiska: radiolog pre primene gadolinijumskih kompleksa mora da zna da li pacijent koristi neke od ovih lekova, a oprema za hitno lečenje mora biti dostupna.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primeni kontrastnih sredstava na bazi gadolinijuma, uključujući gadoteričnu kiselinu, kod trudnica su ograničeni. Gadolinijum može da prođe kroz placentu. Nije poznato da li je izlaganje gadolinijumu povezano sa štetnim efektima na fetus. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan efekat, uključujući i reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Gadoterična kiselina polako prolazi kroz placentu. Lek Dotagraf se ne sme primenjivati tokom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahteva primenu gadoterične kiseline.

Dojenje

Kontrastna sredstva sa gadolinijumom izlučuju se u majčino mleko u veoma malim količinama (videti odeljak 5.3). Pri terapijskim dozama, ne očekuju se efekti na odojče zbog male količine izlučene u mleko i slabe resorpcije iz creva. Odluku o nastavku ili prekidu dojenja tokom perioda od 24 sata nakon primene leka Dotagraf, moraju zajednički doneti lekar i dojilja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ambulantni pacijenti koji upravljaju vozilima ili rukuju mašinama moraju uzeti u obzir mogućnost javljanja mučnine.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva, povezana sa primenom gadoterične kiseline obično su blagog do umerenog intenziteta, i prolaznog karaktera. Reakcije na mestu primene injekcije, mučnina i glavobolja su najčešće prijavljena neželjena dejstva.

Tokom kliničkih ispitivanja, mučnina, glavobolja, reakcije na mestu primene injekcije, osećaj hladnoće, hipotenzija, somnolencija, vrtoglavica, osećaj vrućine, osećaj žarenja, osip, astenija, disgeuzija i hipertenzija bila su najčešće uočena neželjena dejstva, u grupi neželjenih dejstava koja se javljaju povremeno ($\geq 1/1000$ do $1 < 100$).

Najčešća neželjena dejstva zabeležena u periodu nakon stavljanja leka u promet, nakon primene gadoterične kiseline, su mučnina, povraćanje, svrab i reakcije preosetljivosti.

Najčešće zabeležene reakcije preosetljivosti su reakcije na koži koje mogu biti lokalizovane, proširene ili generalizovane.

Ove reakcije se najčešće javljaju neposredno (tokom injekcije ili unutar jednog sata nakon početka primene injekcije) ili ponekad odloženo (jedan sat do nekoliko dana nakon injekcije) i tada se javljaju kao reakcije na koži.

Neposredne reakcije obuhvataju jednu ili više uzastopnih ili istovremenih reakcija, a najčešće uključuju reakcije na koži, respiratorne, gastrointestinalne, artikularne i/ili kardiovaskularne reakcije. Svaki znak može biti upozoravajući znak početka šoka koji vrlo retko može imati smrtni ishod.

Zabeleženi su izolovani slučajevi nefrogene sistemske fibroze (NSF) nakon primene gadoterične kiseline, od kojih se većina dogodila kod pacijenata koji su istovremeno primili neko drugo kontrastno sredstvo koje sadrži gadolinijum (videti odeljak 4.4).

U sledećoj tabeli navedena su neželjena dejstva razvrstana po sistemima organa (engl. *System Organ Class*, SOC) i prema učestalosti na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $1 < 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $1 < 100$), retka ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1000$), veoma retka ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). Prikazani su podaci iz kliničkih ispitivanja koja su uključivala 2822 pacijenta, odnosno iz opservacionih ispitivanja koja su uključivala 185 500 pacijenata.

Klasa sistema organa	Učestalost neželjenih dejstava
Poremećaji imunskog sistema	Povremeno: preosetljivost Veoma retko: anafilaktička reakcija, anafilaktoidna reakcija
Psihijatrijski poremećaji	Rretko: anksioznost Veoma retko: agitacija
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno: glavobolja, disgeuzija, vrtoglavica, somnolencija, parestezija (uključujući osećaj žarenja) Retko: presinkopa Veoma retko: koma, konvulzije, sinkopa, tremor, parosmija
Poremećaji oka	Retko: edem očnog kapka Veoma retko: konjunktivitis, okularna hiperemija, zamućen vid, pojačano suzenje
Kardiološki poremećaji	Retko: palpitacije Veoma retko: tahikardija, srčani zastoj, aritmija, bradikardija
Vaskularni poremećaji	Povremeno: hipotenzija, hipertenzija Veoma retko: bledilo, vazodilatacija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Retko: kijanje Veoma retko: kašalj, dispneja, nazalna kongestija, respiratorni zastoj, bronhospazam, laringospazam, faringealni edem, suvo grlo, plućni edem
Gastrointestinalni poremećaji	Povremeno: mučnina, bolovi u abdomenu Retko: povraćanje, dijareja, pojačano izlučivanje pljuvačnih žlezda
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno: osip Retko: urtikarija, svrab, hiperhidroza Veoma retko: eritem, angioedem, ekcem Nepoznata učestalost: nefrogena sistemska fibroza
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma retko: grčevi u mišićima, slabost u mišićima, bol u leđima
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno: osećaj vrućine, osećaj hladnoće, astenija, reakcije na mestu injekcije (ekstravazacija, bol, nelagoda, edem, zapaljenje, hladnoća) Retko: bol u grudnom košu, jeza Veoma retko: opšte loše stanje, osećaj nelagode u grudima, povišena telesna temperatura, edem lica, nekroza na mestu injekcije (u slučaju ekstravazacije), površinski flebitis
Ispitivanja	Veoma retko: smanjena zasićenost kiseonikom

Sledeća neželjena dejstva prijavljena su sa drugim intravenskim kontrastnim sredstvima koja se koriste prilikom snimanja MR:

Klasa sistema organa	Neželjeno dejstvo
Poremećaji krvi i limfnog sistema	hemoliza
Psihijatrijski poremećaji	konfuzija
Poremećaji oka	prolazno slepilo, bol u oku
Poremećaji uha i labirinta	tinitus, bol u uhu
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	astma
Gastrointestinalni poremećaji	suva usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	bulozni dermatitis
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	urinarna inkontinencija, nekroza renalnih tubula, akutna insuficijencija bubrega
Ispitivanja	produžen PR interval u elektrokardiogramu, povišena koncentracija gvožđa u krvi, povišena koncentracija bilirubina u krvi, povišena vrednost feritina u serumu, poremećene vrednosti testova funkcije jetre.

Neželjena dejstva kod dece

Bezbednost primene kod pedijatrijskih pacijenata ispitivana je u kliničkim ispitivanjima i ispitivanjima nakon stavljanja leka u promet. U poređenju sa odraslima, bezbednosni profil gadoterične kiseline kod dece nije pokazao nikakve specifičnosti. Većina reakcija su gastrointestinalni simptomi ili znakovi preosetljivosti.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Gadoterična kiselina se može ukloniti hemodijalizom. Međutim, nema dokaza da je hemodijaliza prikladna za prevenciju nefrogene sistemske fibroze (NSF).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Kontrastna sredstva; paramagnetna kontrastna sredstva

ATC šifra: V08CA02

Ovaj lek nema specifičnu farmakodinamsku aktivnost i biološki je inertan.

Lek Dotagraf je paramagnetno kontrastno sredstvo za snimanje magnetnom rezonancom. Efekat pojačavanja kontrasta postiže se uz pomoć gadoterične kiseline koju čini jonski kompleks gadolinijuma, koji se sastoji od

gadolinijum oksida i 1,4,7,10 tetraazaciklododekan- 1,4,7,10 tetraacetatne kiseline (DOTA), u obliku soli meglumina.

Paramagnetski efekat (relaksivnost) određen je delovanjem na vreme opuštanja spin-rešetka (T1) oko 3,4 mmol⁻¹Lsec⁻¹ i na vreme opuštanja spin-spin (T2) oko 4,27 mmol⁻¹Lsec⁻¹.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon intravenske primene gadoterična kiselina se brzo distribuira u ekstracelularne tečnosti. Volumen distribucije bio je oko 18 L, što je približno jednako volumenu ekstracelularne tečnosti. Gadoterična kiselina se ne vezuje za proteine plazme, kao što je serumski albumin.

Gadoterična kiselina se brzo eliminiše (89% nakon 6 sati, 95% nakon 24 sata) u nepromenjenom obliku, glomerularnom filtracijom putem bubrega. Izlučivanje putem fecesa je zanemarljivo. Metaboliti nisu zabeleženi. Poluvreme eliminacije je oko 1,6 sati kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, poluvreme eliminacije povećalo se na približno 5 sati pri klirensu kreatinina između 30 i 60 mL/min i na približno 14 sati kod klirensa kreatinina između 10 i 30 mL/min.

U ispitivanjima na životinjama pokazano je da se gadoterična kiselina može odstraniti dijalizom.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti ili reproduktivne toksičnosti.

Ispitivanja na životinjama pokazuju zanemarljivo (manje od 1% primenjene doze) izlučivanje gadoterične kiseline u majčino mleko.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

meglumin
DOTA
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Fizička i hemijska stabilnost rastvora nakon prvog otvaranja (*in-use*) je potvrđena u toku 72 sata na sobnoj temperaturi. Sa mikrobiološke tačke gledišta, proizvod treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da budu duži od 24 sata na temperaturi 2 do 8°C, osim ukoliko otvaranje nije sprovedeno pod kontrolisanim i validiranim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.
Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je bezbojna, staklena bočica tip II za jednokratnu primenu od 10 mL (napunjena do 10 mL) ili od 20 mL (napunjena do 15 ili 20 mL), zatvorena čepom od brombutil gume.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Nalepnica za praćenje mora se odlepiti sa bočice i nalepiti na karton pacijenta kako bi se moglo tačno pratiti koje je kontrastno sredstvo koje sadrži gadolinijum primenjeno. Takođe se mora zabeležiti i primenjena doza.

Ako se koriste elektronski kartoni pacijenta, u karton pacijenta mora se upisati naziv leka, broj serije i doza.

Neiskorišćeni lek ili otpadni materijal treba baciti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BAYER D.O.O. BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Dotagraf; 0,5 mmol/mL; rastvor za injekciju; 1 x 10 mL: 001241914 2025

Dotagraf; 0,5 mmol/mL; rastvor za injekciju; 1 x 15 mL: 001242255 2025

Dotagraf; 0,5 mmol/mL; rastvor za injekciju; 1 x 20 mL: 001242465 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve obnove dozvole: 30.07.2020.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.