1208314 CHN

1208314

核准日期:2022年4月19日
修改日期:2024年2月7日
2024年4月20日
2024年5月14日
2025年3月6日

钆特酸葡胺注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

肾源性系统纤维化(NSF)

含钆对比剂（GBCA）会增加药物清除功能受损患者发生肾源性系统纤维化的风险，对这些患者应避免使用含钆对比剂，除非该诊断信息是必须的，且不能用非对比增强磁共振检查或其它方式获得。NSF会导致致命的或使人丧失能力的系统纤维化，影响到皮肤、肌肉和内脏器官。

- 在以下患者中NSF的发生风险最高：
  - 慢性、严重肾脏疾病患者（GFR <30 ml/min/1.73m²），或
  - 急性肾损伤患者；
- 对患者进行筛查以排除急性肾损伤和其他导致肾功能下降的情况。对于有慢性肾功能降低风险的患者（如年龄>60岁，高血压或糖尿病），应通过实验室检查估算肾小球滤过率（GFR）；
- 对于NSF高风险患者，钆特酸注射液的注射剂量不应超过说明书规定的剂量，且在下一次给药前应间隔充分时间以便药物从体内能够完全清除（详见注意事项）。

钆沉积

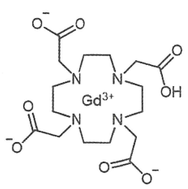
线性和大环类含钆对比剂（GBCAs）均会在大脑及其他组织中发生痕量钆沉积。动物实验研究显示在重复使用GBCAs之后，线性GBCAs的沉积量比大环类高。本品为大环类GBCA。

【药品名称】

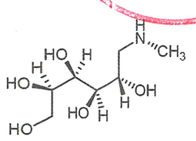
通用名称:钆特酸葡胺注射液
英文名称:Gadoteric Acid Meglumine Salt Injection
汉语拼音:Gatesuanpu'an Zhusheye

【成份】

本品为钆特酸葡甲胺制成的灭菌溶液。
化学名称:四氮杂环十二烷1, 4, 7, 10-N, N', N'', N'''四乙酸钆络合物,通常被简称为Gd-DOTA。
钆特酸结构式为:



葡甲胺结构式为:



分子式:$C_{16}H_{25}GdN_4O_8$
分子量:558.6
辅料:葡甲胺、注射用水

分子式:$C_7H_{17}NO_5$
分子量:195.2

【性状】

本品为无色至微黄色的澄明液体。

【适应症】

本品仅用于疾病的诊断。
用于以下疾病的核磁共振检查:
- 大脑和脊髓病变
- 脊柱病变
- 其他全身性病理检查(包括成人血管造影),不建议6个月以内的儿童全身使用。

【规格】

按钆特酸葡胺($C_{16}H_{25}GdN_4O_8 \cdot C_7H_{17}NO_5$)计
(1) 10ml:3.769g (2) 15ml:5.654g (3) 20ml:7.538g

【用法用量】

尽可能使用最低批准剂量。
应使用为诊断目的提供足够增强效果的最低剂量。剂量应基于患者体重计算并且不应超过本部分中详述的推荐的每公斤体重剂量。

成人
推荐剂量为成年人每公斤体重0.1 mmol,即每公斤体重0.2毫升注射。尽可能使用最低批准剂量。
血管造影时,根据检查结果的显示情况,如有必要,可进行二次给药。特殊情况下,如脑膜瘤的鉴别或游离性转移灶的确认,可以按每公斤体重0.2 mmol进行第二次注射。

特殊人群
肾功能受损人群
成人剂量适用于轻度至中度肾功能损害的病人
(GFR≥30ml/min/1.73m²)。
对于重度肾功能损害(GFR <30 ml/min/1.73m²)患者和肝移植围手术期期间的患者,必须在该诊断信息是必需的,且不能用非对比增强磁共振检查或其它的方式获得时,经过风险利益评估才可以使用。当必须使用本品时,剂量不得超过0.1mmol/公斤体重,也不能在一次扫描中多次注射。因为目前缺乏多次使用的数据,本品注射剂重复注射的间隔应在七天以上。
肝功能受损人群
可以使用成人剂量。使用时要慎重,尤其对肝移植围手术期期间的病人。
未成年人群(0-18岁)
脑和脊髓MRI /全身MRI:推荐最大剂量为0.1mmol/公斤体重。一个MRI扫描不可重复给药。
因初生至四周的新生儿及一岁以内的婴儿肾功能发育不全,必须经过慎重考虑才可对这些患者使用本品,其剂量不能超过0.1mmol/公斤体重。在一次扫描中仅能按上述要求给药一次。由于缺乏重复给药信息,不应重复给予本品,除非两次给药间隔7天以上。
对18岁以下的儿童,不推荐使用本品用于血管造影,因为目前缺乏该产品针对该人群的相关有效性和安全性数据。
老年人群(65及65岁以上)
无需调整剂量。但须谨慎用于老年患者【注意事项】。

用法
该产品仅供静脉注射。

【不良反应】

与使用钆特酸有关的不良反应通常是轻度至中度,且多是一过性的。
在临床试验中,恶心、头痛、注射部位反应、冷感、低血压、嗜睡、头晕、热感、烧灼感、皮疹、虚弱、味觉障碍和高血压是偶见(≥1/1 000 - <1/100)的相关不良反应。
自钆特酸上市以来,最常见报道的不良反应为恶心、呕吐、皮肤瘙痒和过敏。
在过敏反应中最常观察到的症状为皮疹,该症状可为局部的,全身性的,或扩展性的。
这些反应通常会迅速发生(在注射中或者注射后一小时内),有时会有延迟(注射一小时至几天以后),呈现皮肤方面的不良反应。
迅速发生的过敏反应通常由几个相续或者伴随发生的过敏反应组成,包括皮肤过敏,呼吸系统和/或心血管功能紊乱,可能会出现以下一个或多个症状:血管性水肿、过敏性休克、循环和心脏骤停、低血压、喉水肿、支气管痉挛、喉痉挛、肺水肿、呼吸困难、喘鸣、咳嗽、皮肤瘙痒、鼻炎、喷嚏、结膜炎、腹痛、胸痛、荨麻疹、皮疹。
这些症状可能是过敏性休克的前兆,但极少会致命。
有因使用钆特酸引起肾源性系统纤维化(NSF)的单独案例报道,其中大多数患者合并使用了其他含钆的造影剂。
不良反应按照SOC(器官系统分类)和下列发生频率列入下表中:
十分常见(≥1/10),常见(≥1/100 - <1/10),偶见(≥1/1 000 - <1/100),罕见(≥1/10 000 - <1/1,000),十分罕见(<1/10,000),未知频率(以现有的数据无法估测)。该发生频率由对2822名临床试验患者和涉及185,500名患者的观察研究得出。

器官系统分类	发生频率: 不良反应
免疫系统疾病	偶见:过敏 十分罕见:过敏反应、类过敏反应
精神疾病	罕见:焦虑 十分罕见:激动
神经系统疾病	偶见:头疼、味觉障碍、头晕、嗜睡、感觉异常(包括烧灼感) 罕见:昏厥前状态 十分罕见:昏迷、痉挛、昏厥、震颤、嗅觉异常
眼部疾病	罕见:眼睑水肿 十分罕见:结膜炎、眼部充血、视力模糊、泪液分泌增加
心脏疾病	罕见:心悸 十分罕见:心动过缓、心脏骤停、心动过速、心律不齐
血管疾病	偶见:低血压、高血压 十分罕见:潮红、脸色苍白、血管扩张
呼吸系统,胸部和隔膜疾病	罕见:打喷嚏、喉咙紧迫感 十分罕见:咳嗽、呼吸困难、鼻塞、呼吸暂停、支气管痉挛、喉痉挛、咽部水肿、咽喉干燥、肺水肿
胃肠疾病	偶见:恶心、腹痛 十分罕见:呕吐、腹泻、唾液分泌过多
皮肤和皮下组织类疾病	偶见:皮疹 罕见:荨麻疹、瘙痒、多汗 十分罕见:红疹、血管性水肿、湿疹 未知频率:肾源性系统纤维化(NSF)
骨骼肌系统和结缔组织疾病	十分罕见:肌肉痉挛、肌无力、背痛、关节痛
一般疾病和注射部位症状	偶见:热感、冷感、虚弱、注射部位反应(外渗、疼痛、不适、水肿、炎症、寒冷) 罕见:胸痛、寒颤 十分罕见:全身乏力、胸部不适、发热、面部水肿、注射部位坏死(外渗时)、浅表静脉炎
调查中	十分罕见:氧饱和度下降

在静脉注射其他MRI造影剂时,以下不良反应曾被报道,也有可能发生在应用本品之后。

器官系统分类	不良反应
血液及淋巴系统疾病	溶血
精神疾病	意识混乱
眼部疾病	短暂性失明、眼睛疼痛
耳及迷路系统疾病	耳鸣、耳痛
呼吸系统,胸部和隔膜疾病	哮喘
胃肠疾病	口干
皮肤和皮下组织疾病	皮炎
肾及泌尿系统疾病	尿失禁、肾小管坏死、急性肾衰竭
调查中	心电图PR间期延长、血清铁升高、血胆红素升高、血清铁蛋白升高、肝功异常

儿童用药的不良反应
临床试验和上市后研究中对儿童患者的安全性予以考虑。与成人相比,儿童应用钆特酸所造成的不良反应并未显出有特殊性。大部分为胃肠道反应或过敏症状。

【禁忌】

在没有进行相容性研究的情况下,本药品不得与其他药品混合使用。
- 对本品的组成成分过敏者禁用。对其它钆螯合物有过敏反应或可疑过敏反应史的患者也不应使用本品。
- 与磁共振有关的禁忌:内置心脏起搏器者和内置血管夹的患者。

【注意事项】

本品仅供静脉注射。如有血管外渗出,可能会引起局部不耐受反应,这时应做局部处理。
应谨慎使用GBCAs。当平扫磁共振不能获得相应至关重要的诊断信息时,可使用GBCAs,尽可能使用最低批准剂量。
禁止本品用于蛛网膜下腔(或硬膜外)注射。
以下情况应采取常规的预防措施:比如筛除带有心脏起搏器、内置血管夹、输液泵、神经刺激器、电子耳蜗的患者,以及体内有可疑金属异物的患者,尤其是眼内。

过敏反应
- 使用含钆造影剂时会引起或小或大,乃至威胁生命的过敏反应(见【不良反应】项)。过敏反应可能是应激性的(当严重时被描述为过敏性休克)或非应激性的;可能是快速的(60 分钟内发生)或延迟的(7天以后发生);过敏性休克发生迅速并会致命。过敏反应会在首次使用时便发生,且没有任何征兆,与所用剂量无关。
- 无论注射剂量大小,都有出现过敏反应的危险。
  为了应对严重过敏反应,必须准备好抢救设备。
- 在前一次使用含钆MRI 造影剂时发生过敏反应的患者,如果再次使用相同或者不同的造影剂,发生过敏反应的风险会很高。
- 注射钆特酸有可能加重哮喘的症状。对于那些缺乏应对治疗手段的哮喘患者,钆特酸的使用决定必须建立在由认真评估得出的风险/利益指数上。
- 碘造影剂获得的经验表明,β-阻断剂可加重过敏反应,特别是存在支气管哮喘时。这些患者可能对以β-受体激动剂治疗过敏反应的标准治疗方法无效。
- 在注射任何造影剂之前,必须详细了解患者的过敏史(如海产品过敏、花粉过敏,荨麻疹等)、造影剂过敏史和支气管哮喘史。因为这类患者发生造影剂过敏的风险较高,可考虑使用前给予抗组胺类和/或糖皮质激素的治疗。
- 在检查过程中,必须有专业医务人员的监控。一旦过敏反应发生,必须立即停止注射造影剂,如有必要,立即使用相应的治疗措施。因此,在整个检查过程中应保持静脉通路通畅,为了使应急策略迅速得到施行,应准备好适当的药物(比如肾上腺素和抗组胺类)、气管内插管和呼吸机。

肾功能受损
使用钆特酸之前,建议对所有的患者通过实验室检测进行肾功能紊乱的筛查。
据报道,重度肾功能损害(GFR <30 ml/min/1.73m²)的患者使用某些含钆造影剂,会造成肾源性系统纤维化(NSF)。肾源性系统纤维化是一种渐进性疾病,其特点是对皮肤、肌肉和内部器官造成损害,影响生命功能,有时甚至是致命的。该病主要导致皮肤和内部器官的结缔组织增生,皮肤增厚、粗糙、僵硬,有时导致致残性挛缩。
正在接受肝移植手术的患者风险性也极高,因为这类患者有肾衰竭的危险。由于钆特酸可能导致NSF,唯有在该诊断信息是必需的,且不能用其他非造影手段获得的情况下,经过仔细评估,才可以用于严重肾功能损伤的患者和肝移植手术前后的患者。
对正在接受透析的患者,使用钆特酸(Gadoteric Acid)后立即进行血液透析可帮助清除体内的药剂,但尚不知这样能否终止未进行血液透析患者的NSF。

中枢神经系统疾病
使用含钆造影剂时所需要的特殊预防措施同样适用于抽搐阈值较低的患者。应采取比如密切监控之类的特别预防措施,必须事先准备所有必要的设备和药品以处理可能出现的抽搐。

钆沉积
当前证据表明,多次使用GBCAs后,痕量钆可残留于脑部及其他身体组织中。研究报道显示,多次使用GBCAs后可引起脑部信号强度增加,特别是在齿状核和苍白球,目前线性GBCAs相关报道较多,大环类GBCAs报道较少。动物实验研究显示在重复使用线性GBCAs之后钆沉积量高于重复使用大环类。
脑部钆沉积的临床意义尚不清楚。
为了最大限度地降低钆在脑部沉积相关的潜在风险,必须严格按照适应症和批准剂量使用,推荐使用满足诊断的最低批准剂量并在重复给药前进行仔细的获益风险评估和患者知情沟通。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇
目前尚没有孕妇使用钆特酸的数据。动物试验结果并没有表现出钆特酸有任何与生殖毒性相关的间接和非间接的不良反应。除非是孕妇的身体状况必须,怀孕期间应禁止使用钆特酸。

哺乳期妇女
只有极少量含有钆特酸的造影剂可通过乳汁分泌,在临床应用的剂量下,因为分泌量极少且胃肠道吸收很差,应该不会对婴儿造成任何影响。是否在应用钆特酸24小时内暂停哺乳,可由医生和乳母协商决定。

【儿童用药】

由于4周新生儿和1岁婴儿肾功能发育不全,必须经过慎重考虑才可对这些患者使用本品,其剂量不能超过0.1mmol/公斤体重。在一次扫描中仅能按上述要求给药一次。
由于缺乏重复给药信息,不应重复给予本品注射剂。除非两次给药至少间隔了7天。
对18岁以下的儿童,不推荐使用本品用于血管造影,因为目前缺乏该产品针对该人群的相关有效性和安全性数据。
抽取新生儿和婴儿注射所要求的剂量时,必须手动操作。
为了更好地控制注射的剂量,推荐使用瓶装的钆特酸,按照儿童应用的不同剂量,使用装量合适的一次性针管进行注射。

【老年用药】(大于65岁患者)

无需调整剂量。由于该药可能损伤老年人的钆特酸肾清除率,甄别65岁及以上患者的肾功能不全尤为重要。

【药物相互作用】

没有观察到任何与其它医疗产品之间有相互作用现象。
尚没有进行正式的药物相互作用研究。

需要考虑的协同用药
β-受体阻滞药、血管活性物质、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧缩素II 受体拮抗剂: 这些药物会降低血压系统紊乱时心血管补偿机制的效能。在注射本品之前必须通知放射科专家,并准备好抢救设备。

【药物过量】

无过量用药报导。
在应用很高剂量的钆特酸之后,必须通过适当的液体补充体液和电解质损失,必须至少监控肾功能三天以上。
钆特酸可以通过血液透析清除于体外。但是,并没有任何证据表明血液透析可用于阻止肾源性系统纤维化(NSF)的发生。

【药理毒理】

药理作用
钆特酸为顺磁分子,在磁场当中将形成磁矩。磁矩会提高附近水质子的弛豫速率,从而增加组织的信号强度(亮度)。在磁共振成像(MRI)中,正常和病理组织的可视化,部分取决于射频信号强度的变化,影响射频信号强度的因素有:质子的密度、自旋-晶格或纵向弛豫时间(T1)、自旋-自旋或横向弛豫时间 (T2)。进入磁场后,钆特酸将缩短靶向组织的T1和T2弛豫时间。在建议的剂量下,T1加权序列上的敏感度最高。
钆特酸影响质子的弛豫时间,进而影响MR信号,对比度的特征取决于钆特酸分子的弛豫度。在临床MRI的磁场强度范围内(0.2-1.5T),钆特酸的弛豫值大致相同。钆特酸不会透过完整的血脑屏障,因此,不会增强正常大脑或具有正常血脑屏障的病变,如:囊肿、成熟的术后疤痕。但受损的血脑屏障或异常血管状态会产生病变处的钆特酸分布,如:肿瘤、脓肿和梗塞。

毒理研究
遗传毒性
钆特酸葡胺Ames试验、中国仓鼠卵细胞体外染色体畸变试验、中国仓鼠肺细胞体外基因突变试验和体内小鼠微核试验结果均为阴性。
生殖毒性
雄性大鼠静脉注射钆特酸葡胺9周,雌性大鼠给药4周以上,最大剂量均达10mmol/kg/天 (以体表面积推算,为人体最大剂量的16倍),结果未见对母体动物生殖功能的明显影响,未见对雄性动物精子数量和活性的明显影响。

局部耐受性
兔静脉周注射给药，可见局部反应：与炎性细胞浸润相关的中度刺激。因此，在临床应用时如造影剂不慎泄漏至静脉周围，可能引起局部刺激反应。

【药代动力学】
经静脉注射后，钆特酸主要分布于体内细胞外液，不与血清白蛋白结合或透过健康的血-脑屏障；肾功能正常时，血浆半衰期约为90分钟。本品经肾小球滤过作用，以原型排出体外；肾功能不全患者血浆清除率会变慢；在乳汁中分泌量很少，可以缓慢通过胎盘。

【使用说明，处理和处置】
准备一个带有针头的注射器。打开瓶盖，用棉球消毒塞子，用针头穿刺塞子抽取所需剂量，然后通过静脉推注。
将玻璃瓶上的跟踪标签撕下，并贴到患者的记录中，以准确地记录患者所使用的钆造影剂，患者所用的剂量也应该准确记录。

【贮藏】
室温保存。

【包装】
中硼硅玻璃模制注射剂瓶，注射液用卤化丁基橡胶塞（溴化），
1瓶/盒；10瓶/盒。

【有效期】
36个月。

【执行标准】
JX20220042

【批准文号】
10ml:3.769g 国药准字HJ20220036
15ml:5.654g 国药准字HJ20220037
20ml:7.538g 国药准字HJ20220038

【药品上市许可持有人】
名称：GE Healthcare AS
注册地址：P.O. Box 4220 Nydalen NO-0401 Oslo, NORWAY

【生产企业】
企业名称：GE Healthcare AS
地　址：Nycoveien 1 NO-0485 Oslo, Norway

【分包装企业】
名称：通用电气药业（上海）有限公司
地址：中国（上海）自由贸易试验区牛顿路1号
邮政编码：201203
电话号码：021-3895 4500

【境内责任人/境内联系人】
名称：通用电气药业（上海）有限公司
地址：中国（上海）自由贸易试验区牛顿路1号
邮政编码：201203
电话号码：021-3895 4500

可锐影是GE医疗集团拥有的注册商标。
GE和GE Monogram是General Electric Company拥有的注册商标。

GE HealthCare

1208314 CHN