

国家药品监督管理局
药品注册证书

受理号：CYHS2000473国

证书编号：2022S00464

药品名称	药品通用名称： 钆特醇注射液 英文名/拉丁名： Gadoteridol Injection		
主要成份	钆特醇		
剂型	注射剂	申请事项	药品注册(境内生产)
规格	15ml: 4.1895g	注册分类	化学药品4类
药品注册标准编号	YBH05322022	药品有效期	24个月
包装规格	1瓶/盒, 10瓶/盒。	处方药/非处方药	处方药
审批结论	根据《中华人民共和国药品管理法》及有关规定,经审查,本品符合药品注册的有关要求,批准注册,发给药品注册证书。质量标准、说明书、标签及生产工艺照所附执行。药品生产企业应当符合药品生产质量管理规范要求方可生产销售。		
上市许可持有人	名称: 湖南科伦制药有限公司 地址: 岳阳县城关镇荣新路(县生态工业园3号)		
生产企业	名称: 湖南科伦制药有限公司 地址: 湖南省岳阳经济技术开发区康王工业园		
药品批准文号	国药准字H20223328	药品批准文号有效期	至2027年05月24日
附件	生产工艺信息表,质量标准,说明书,标签		
主送	湖南科伦制药有限公司		
抄送	湖南省药品监督管理局,湖南省药品检验研究院,中国食品药品检定研究院,国家药典委员会,国家药品监督管理局药品审评中心,国家药品监督管理局食品药品审核查验中心,国家药品监督管理局信息中心,国家药品监督管理局药品监督管理局。生产工艺信息表仅送注册申请人(主送单位)。		
备注	申请人应按照《药品标准物质原料申报备案办法》向中检院报送标准物质原料以及有关物质的研究资料。		



No. 2200118



核准日期: 2022年05月25日
修改日期: 2022年10月14日

钆特醇注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

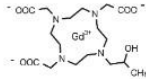
肾源性系统性纤维化(NSF)
含钆对比剂(GBCA)会增加药物清除功能受损患者发生肾源性系统性纤维化的风险,对这些患者应避免使用含钆对比剂,除非该诊断信息是必需的,且不能用非对比增强磁共振检查或其它的方式获得。NSF会导致致命的或使人丧失能力的系统纤维化,影响到皮肤、肌肉和内脏器官。
●在以下患者中NSF的发生风险最高:
○慢性、严重肾脏疾病的患者(GFR<30ml/min/1.73m²),或
○急性肾损伤的患者
●对患者进行筛查以排除急性肾损伤和其他导致肾功能下降的情况。对于有慢性肾功能降低风险的患者(如:年龄>60岁,高血压或糖尿病),应通过实验室检查估算肾小球滤过率(GFR)。
●对于NSF高风险患者,钆特醇注射液的注射剂量不应超过说明书规定的剂量,且在下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微量钆沉积。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: 钆特醇注射液
英文名称: Gadoteridol Injection
汉语拼音: Gatechun Zhushey

【成份】

本品主要成份为钆特醇。
化学名称: 10-(2-羟丙基)-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸,钆复合物
化学结构式:



分子式: C₂₁H₃₂N₄O₇Gd
分子量: 558.7

辅料: 卡特尔多钙、钙三醇、盐酸、氢氧化钠、注射用水。

【性状】

本品为无色至微黄色澄明液体。

【适应症】

用于脑、脊柱和周围组织病变的磁共振(MR)增强扫描检查。
由于钆特醇主要缩短T₁弛豫时间,在T₁加权图像上,钆特醇对于其可分布区域的组织选择性的信号增强,例如没有任血液屏障的脑垂体和脑膜结构、脉络丛和低血流静脉区域以及改变了血脑屏障通透性的中枢神经系统病变。
用于全身磁共振检查,包括头部、颈部、肝脏、乳腺、肌肉骨骼系统和软组织病变的检查。

【规格】

(1)10ml:2.793g (2)15ml:4.1895g

【用法用量】

本品供静脉注射。
成人:
通常0.1mmol/kg(相当于0.2ml/kg)剂量的钆特醇能够满足足脑或脊柱病变的正确诊断。某些病例(如疑似脑转移瘤或标准剂量给药后增强效果不佳的病例)应使用更高剂量,用药剂量可达0.3mmol/kg。
全身MRI推荐剂量为0.1mmol/kg。
儿童:
2-18岁儿童患者钆特醇注射液的推荐剂量为0.1mmol/kg(0.2ml/kg)。
目前尚无儿童患者剂量大于0.1mmol/kg或连续使用或/和重复使用的安全性和有效性的资料。
尽可能使用最低批准剂量。

【特殊人群】

肾功能受损
如果该诊断信息是必需的,且不能通过非对比增强磁共振检查或其他方式获得,只有在对风险/获益进行详细评估后,才能将钆特醇注射液用于严重肾功能损伤的患者(GFR<30ml/min/1.73m²)和肝移植手术围手术期的患者(见注意事项)。

如果此类患者必须使用钆特醇,注射剂量应不超过0.1mmol/kg。一次扫描只能注射一次。因为缺乏重复给药的相关信息,钆特醇两次使用的间隔应不少于7天。

老年人(65岁及以上):

不需要对剂量进行调整,但老年患者注射钆特醇时需特别注意(见注意事项)。
注射使用方法:
为了确保对比剂完全注入体内,注射钆特醇后应通过同一静脉通路注入5ml生理盐水。

磁共振检查应在钆特醇注射后1小时内完成。

钆特醇不能与其他任何药物混合注射。

【不良反应】

钆特醇应用中报告了下列不良反应。临床试验报告的不良反表明其发生频率,自发报告的不良反应发生频率标注为“未知”。没有发生率大于2%的不良反应。

不良反应发生频率定义如下:非常常见(≥1/10),常见(≥1/100至<1/10),不常见(≥1/1,000至<1/100);罕见(1/10,000至<1/1,000);非常罕见(<1/10,000),未知(无法根据现有数据预估)。

系统器官分类	不良反应			
	常见 (≥1/100-1/10)	不常见 (≥1/1000-1/100)	罕见 (≥1/10,000-1/1,000)	未知 (无法根据临床研究的现有数据估算)
免疫系统疾病		过敏/类过敏反应	过敏反应、过敏性休克	
精神疾病		焦虑、凝视	意识模糊、激越	
神经系统疾病	头痛、感觉异常、头晕、味觉异常	精神损害、协调异常、嗜痰	意识丧失、昏迷、血管迷走神经反应*、晕厥、感觉减退、烧灼感、木僵、言语异常、嗜睡、肌张力亢进、震颤、嗅觉倒错	
眼睛	流泪增加		结膜炎、眼痛、视力模糊、一过性失明	
耳迷路病		耳鸣	耳痛	
心脏病		稳定性心律失常	心律失常、心动过缓、窦性心动过速、室性心律失常、心脏骤停、心律不齐	
血管病	潮红、低血压		高血压、休克、苍白	
呼吸、胸和横膈膜疾病		喉痉挛、呼吸困难、鼻炎、咳嗽、呼吸急促、哮喘、喉刺痛感	呼吸骤停、肺水肿、窒息、通气不足、过度换气、喘急、鼻塞、面部潮红、咽喉疼痛、哮喘、支气管痉挛、喉痛、呼吸衰竭、呼吸窘迫、发声困难、喉部水肿、喉水肿、呼吸抑制	
胃肠道疾病	恶心	口干、呕吐	腹痛、舌水肿、口腔炎、胃部绞痛、腹泻	吞咽困难、唾液分泌过多
皮肤和皮下组织疾病		瘙痒、皮疹(红斑、斑疹、丘疹)、荨麻疹	面部水肿、手足和指(趾)端刺痛感	多汗、指周水肿、血管神经性水肿、大疱性皮炎
肌肉骨骼和结缔组织疾病			肌肉骨骼疼痛	
肾脏和泌尿系统				急性肾衰**、尿失禁、肾小管坏死、肾损害
全身性疾病和用药部位不适		注射部位疼痛、注射部位反应(可能由对比剂外渗引起)、乏力	胸痛、发热、颈部强直、胸闷	水肿、不适、发热、冷感、寒战、疼痛、注射部位疼痛和反应(由对比剂外渗引起)
特殊感觉:			声音改变、一过性耳聋	
检查	心率加快、ECG中PR间期延长	血压下降、痰增加	血压降低、肝功能检查异常	

特定的不良反应介绍

* 血管迷走神经反应

有报告在钆特醇给药期间或刚给药后发生血管迷走反应,极少数情况下会导致血管迷走性晕厥。这种情况通常与情绪抑郁或疼痛/不愉快的刺激有关(例如静脉注射时头皮穿刺)。常见症状包括恶心、头晕和出汗。严重的可能导致晕厥,患者通常表现为苍白和出汗,伴意识状态改变和心动过缓。此外,患者通常出现恐惧、烦躁不安、虚弱和唾液分泌过多。正确识别该反应并与过敏反应/过敏反应鉴别诊断至关重要,以便使用适当的治疗措施来调整迷走神经的兴奋性。

** 急性肾衰

已有重度肾功能损害的患者使用GBCAs后报告急性肾功能衰竭的病例。在糖尿病肾病引起肾功能不全的患者中,报告有因肾功能损伤和肾小管坏死而发生急性肾功能衰竭的病例。

肾源性系统性纤维化

有患者在使用钆特醇后发生肾源性系统性纤维化的个别报告,其中大多数患者同时使用了其他含钆对比剂。

过敏/过敏反应

与其他钆复合物一样,使用钆特醇已报告过敏/类过敏/过敏反应。这些反应的严重程度不同,包括过敏性休克或死亡。其中涉及一种或多种机体系统,主要累及呼吸系统、心血管系统和/或皮肤黏膜系统。常见的症状包括咽喉发紧、咽喉黏膜刺激、呼吸困难、胸部不适、热

说明书尺寸:150*176mm

瀚海印务

2022.11.16

感、吞咽困难、烧灼感、咽部或喉部水肿和低血压。

【禁忌】

对活性成分或任何辅料过敏者。

一般来说,2岁以下儿童禁用。

全身磁共振检查适应症不适用于18岁以下的儿童。

【注意事项】

仅供诊断使用。

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。

乳沉积

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 之后乳沉积量高于重复使用大环类。

脑部乳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。

肾功能受损患者

钆特醇给药前,建议对所有患者进行实验室检查,以对肾功能不全的患者进行筛查。

已有报告在急性或慢性严重肾功能损伤的患者 (GFR<30ml/min/1.73m²) 中使用钆类对比剂与发生肾源性系统性纤维化 (NSF) 具有相关性。进行肝移植的患者急性肾功能衰竭的发生率高,因此该人群风险较高。鉴于使用钆特醇后有发生肾源性系统性纤维化 (NSF) 的可能性,如果该诊断信息是必须的,且不能通过非对比增强 MRI 检查获得,只有在经过详细的风险/获益评估后,才能用于急性或严重慢性肾功能损伤的患者和肝移植手术围手术期的患者。

使用钆特醇后立即进行血液透析可能有助于将钆特醇排出体外,目前没有证据支持在尚未开始血液透析的病人中实施血液透析能够预防或治疗肾源性系统性纤维化 (NSF)。

尚未研究如何对肾损伤或肝损伤患者进行剂量调整,因此,肾损伤或肝损伤患者在使用时要特别小心。

由于老年患者钆特醇的肾脏清除能力可能受损,对于65岁及以上的患者进行肾脏功能不全的筛查是非常重要的。

过敏反应

对于有过敏史、药物反应史或其它超敏反应性疾病史的患者,在检查和对对比剂给药期间以及医生视患者病情而定的适当时间,应密切观察。

与其它钆螯合物一样,使用钆特醇已报告过超敏/类过敏/超敏反应。这些反应的严重程度不同,包括过敏性休克或死亡。可累及一种或多种机体系统,主要是呼吸系统、心血管系统和/或皮肤黏膜系统。

使用钆特醇后罕见过敏反应。给予钆特醇前,确保必须的药物、设备和经过急性过敏反应治疗培训的人员就位,以应对过敏反应的发生。

癫痫患者

对于患有癫痫或有脑部病变的患者在检查过程中发生癫痫的可能性会增加。在对这些患者进行检查时,有必要采取预防措施(如监测患者),并配备所需设备和药品,以快速治疗可能发生的癫痫。

溶血性贫血患者

对于患有镰形细胞贫血及其他血红蛋白病的患者,钆特醇对他们所能产生的影响目前尚未研究。患有其他溶血性贫血的患者在使用钆特醇后产生的反应尚未得到充分评估,不能排除溶血反应加剧的可能性。

对比剂外渗

注射对比剂时要格外小心,以避免其外渗。

重复使用

仅在成年患者中枢神经系统的同一检查中进行过重复注射钆特醇的研究。如果放射科医生认为有必要重复注射对比剂,在首次注射30分钟内可以给予第二个0.2mmol/kg注射剂量的钆特醇。此外,在重复磁共振检查前,正常肾功能患者至少要等待24小时,肾功能损伤患者至少要等待7天,以便将对对比剂排出体外。

一般性注意事项

磁共振检查时的安全性和措施同样适用于钆特醇的应用。尤其要排除诸如心脏起搏器或动脉瘤夹等铁磁性物体存在的情况。

为保证安全,在进行任何磁共振检查前(注射或不注射对比剂)必须确保植入患者体内的金属器械对这种检查是安全的。

在使用非口服给药产品前,必须目测检查是否存在颗粒物和变色现象。如果有颗粒物存在或发生变色现象,请停止使用该产品。

本品不能被稀释。本品插入注射器后应立即使用。

当使用非一次性设备注射本品时,应特别小心以避免残留清洁剂污染。

为避免化学配伍禁忌的可能性,合并用药或胃肠外营养不能同对比剂混合,同时不能使用相同的静脉注射管路。

在一次检查期间未用完的药液必须连同连接管路一起被丢弃。

对驾车和操作机器的影响

尚不知钆特醇对驾驶和机器操作是否有影响。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

没有孕妇使用钆特醇的相关数据。动物试验中,未发现有直接或间接的与生殖毒性相关的不良影响。除非临床情况必需,怀孕期间不应使用钆特醇。

哺乳

含钆对比剂在人乳中会有微量的分泌。由于乳汁排泌量少,而且肠道的吸收非常有限,因此临床使用剂量预计对婴儿没有影响。是否在检查后24小时内继续哺乳或暂停哺乳至少24小时,可由临床医生和乳母决定。

【儿童用药】

2岁以下儿童禁用。

全身磁共振检查适应症不适用于18岁以下的儿童。

【老年用药】

见“用法用量”中有关老年人用药。

【药物相互作用】

钆特醇与其他药物之间无已知的相互作用。

在临床研究期间,经血液学、临床化学和尿液参数检查等临床方法进行研究,未见有药物间的相互作用。

【药物过量】

至今尚无药物过量的病例报告。因此,无法提供过量时患者的症状和体征的特点。

发生药物过量时,应对患者进行观察并进行对症治疗。

钆特醇可通过血液透析排出体外。然而没有证据显示血液透析可以作为肾源性系统性纤维化 (NSF) 的预防手段。

【药理毒理】

药理作用

钆特醇是一种用于磁共振成像的非离子型顺磁性对比剂。

当置于磁场中时,钆特醇使目标区域的 T1 弛豫时间缩短。在推荐剂量下,观察到这一作用在 T1 加权序列中最敏感。

血脑屏障或正常血供遭到破坏时,钆特醇可以进入肿瘤、脓肿和急性性脑梗塞等病变组织。

遗传毒性

钆特醇 Ames 试验、小鼠淋巴瘤细胞基因突变试验、体外 CHO 细胞染色体畸变试验结果均为阴性。小鼠体内微核试验,钆特醇静脉注射剂量最高达 5.0mmol/kg,试验结果为阴性。

生殖毒性

妊娠大鼠连续 12 天给予钆特醇 10 mmol/kg/天 (为临床拟用最大剂量 0.3mmol/kg 的 33 倍,或按体表面积换算为人用剂量的 6 倍),可见胚胎着床后丢失率的增加;6 或 10 mmol/kg/天剂量组可见子代自主活动增加。妊娠兔连续 13 天给予钆特醇 6 mmol/kg/天 (为临床拟用最大剂量的 20 倍,或按体表面积换算后为人用剂量的 7 倍),可见自发性流产和早产发生率增加。

哺乳大鼠静脉注射 ¹⁵³Gd 标记的钆特醇 0.1 mmol/kg,注射后 30 分钟在乳汁中检测到少量(注射剂量的 0.14%)的钆特醇,注射后 24 小时含量较低(小于注射剂量的 0.01%)

未进行过偶然经动脉注射的局部耐受性研究。因此,要确认注射针头或静脉内留置管准确进入静脉内。

【药代动力学】

健康受试者静脉注射钆特醇的药代动力学符合二室开放模型,平均分布和消除半衰期分别为 0.20±0.04 小时和 1.57±0.08 小时(平均值±标准差)。

94.4±4.8%(平均值±标准差)的钆特醇在注射后 24 小时内经尿液排出体外。

未检测到钆特醇的生物转化或分解产物。

钆特醇的肾脏和血浆清除率基本相同(分别为 1.41±0.33 ml/min/kg 和 1.50±0.35 ml/min/kg),提示药物在通过肾脏时未发生改变,且药物基本上通过肾脏清除。

钆特醇的分布容积(204±58 ml/kg)与细胞外液体积相等,肾脏清除率则与通过肾小球滤过物质的清除率相似。

在大鼠中未检测到该药物与血清蛋白的结合。

肾功能损伤

伴肾功能损伤的受试者静脉注射钆特醇的药代动力学符合二室开放模型,平均分布和消除半衰期分别为 0.32±0.06 小时和 9.64±0.50 小时。钆特醇注射的剂量与其分布或消除半衰期无关。研究发现钆特醇的累积尿排泄与肌酐清除率有良好的相关性,但随肾功能损害的重而降低。

血液透析

经过三个透析周期,大约 98% 注射剂量的钆特醇从体内被清除。

【贮藏】

避光,室温(15~30°C)保存。

不可冷冻。冷冻药品必须丢弃。

残留对比剂必须丢弃。

【包装】中硼硅玻璃管制注射剂瓶包装。1 瓶/盒,10 瓶/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准 YBH05322022

【批准文号】(1) 10ml:2.793g 国药准字 H20223329

(2) 15ml:4.1895g 国药准字 H20223328

【药品上市许可持有人】

名称:湖南科伦制药有限公司

注册地址:岳阳县城关镇荣新路(县生态工业园 3 号)

【生产企业】

企业名称:湖南科伦制药有限公司

生产地址:湖南省岳阳经济技术开发区康王工业园

邮政编码:414000

电话号码:4006860333/0730-2987333

网址:www.kelun.com

说明书尺寸:150*176mm

瀚海印务

2022.11.16



钆特醇 1.5ml
成品尺寸：66x33x97mm

瀚海印务

2023.1.12