МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004716-280218
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гадопентетовая кислота-ТЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Гадопентетовая кислота-ТЛ

Международное непатентованное наименование: гадопентетовая кислота

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

1 мл препарата содержит:

Действующее вещество: гадопентетат димеглюмина – 469,01 мг

Вспомогательные вещества: меглюмин, пентетовая кислота (кислота диэтилентриаминпентауксусная), вода для инъекций, 1 М раствор натрия гидроксида или 1 М раствор хлористоводородной кислоты

Описание

Прозрачная бесцветная или почти бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: контрастное средство для магнитно-резонансной томографии (МРТ)

Код АТХ: V08CA01

Физико-химические свойства

Концентрация контрастного средства (мг/мл)	469
Осмоляльность (мОсм/кг·H_2O) при температуре 37 °С	1960
Вязкость (мПа·с) – при температуре 20 °С – при температуре 37 °С	 4,96 2,97
Плотность (г/см^3) – при температуре 20 °С	 1,210

– при температуре 37 °С	1,203
pH	6,5–8,0

Димеглюмин гадопентетовой кислоты представляет собой соединение с выраженными парамагнитными свойствами, сильно укорачивающее время релаксации даже в низких концентрациях. Парамагнитная эффективность или релаксационная способность, определяемая по влиянию на время спин-решеточной релаксации протонов плазмы, равна примерно 4,95 л/ммоль·с (она слабо зависит от напряженности магнитного поля).

Пентетовая кислота (диэтилентриаминпентауксусная кислота) образует прочный комплекс с парамагнитным ионом гадолиния с чрезвычайно высокой стабильностью (logK = 22–23). Димеглюминовая соль гадопентетата характеризуется высокой гидрофильностью (коэффициент распределения n-бутанол/буфер при pH 7,6 равен примерно 0,0001).

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гадопентетовая кислота представляет собой парамагнитное контрастное средство для МРТ. Контрастирующий эффект обусловлен ди-N-метилглюкаминовой солью гадопентетата – комплексом гадолиния с пентетовой кислотой (диэтилентриаминпентауксусной кислотой). При использовании соответствующей последовательности сканирования (например, метода Т1-взвешенного спинового эха) для получения протонной магнитно-резонансной визуализации гадолиниевый ион укорачивает время спин-решеточной релаксации возбужденных ядер атомов, что увеличивает интенсивность сигнала и повышает контрастность изображения определенных тканей.

Гадопентетат димеглюмина практически не связывается с белками плазмы крови и не ингибирует активность ферментов (например, миокардиальную Na/K-АТФазу). Гадопентетовая кислота не активирует систему комплемента и, следовательно, имеет очень низкую потенциальную способность вызывать анафилактоидные реакции.

Фармакокинетика

По своей фармакокинетике гадопентетат димеглюмина имеет сходство с другими высокогидрофильными биологически инертными соединениями (например, маннитолом или инулином). Фармакокинетика гадопентетата димеглюмина не зависит от дозы.

Распределение

После внутривенного введения соединение быстро распределяется во внеклеточном пространстве. В дозах <0,25 ммоль гадопентетата димеглюмина/кг массы тела (эквивалентно 0,5 мл гадопентетата димеглюмина/кг массы тела) после быстрой фазы распределения, длящейся несколько минут, его концентрация в крови уменьшается; период полувыведения – 90 минут. При дозе 0,1 ммоль гадопентетата димеглюмина/кг массы тела (эквивалентно 0,2 мл гадопентетата димеглюмина/кг массы тела) через 3 и 60 минут после введения его концентрация в плазме крови составляет 0,6 и 0,24 ммоль/л соответственно.

Гадопентетовая кислота не проникает через интактные гематоэнцефалический барьер и гематотестикулярный барьер. Небольшое количество препарата, проникающее через плацентарный барьер, быстро выводится из организма плода.

Выведение

Гадопентетат димеглюмина выделяется из организма главным образом почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации. В среднем через 6 и 24 ч почками выделяется 83 и 91 % от введенной дозы соответственно. После инъекции за 5 дней с калом выводилось <1 % от введенной дозы. Почечный клиренс гадопентетата димеглюмина при площади поверхности тела 1,73 $м^2$ составляет около 120 мл/мин.

Пациенты с почечной недостаточностью

Элиминация гадопентетата димеглюмина почти полностью осуществляется почками даже у пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина (КК) >20 мл/мин); период полувыведения из плазмы увеличивается пропорционально степени нарушения функции почек, но увеличения экстраренального выделения не наблюдается. При удлинении периода полувыведения из сыворотки до 30 ч у пациентов с выраженной почечной недостаточностью (КК <20 мл/мин) гадопентетат димеглюмина может удаляться из организма с помощью экстракорпорального гемодиализа.

Показания к применению

МРТ головного и спинного мозга (краниальная и спинальная МРТ) (проводится для усиления контрастности изображения)

- Для обнаружения опухолей, в том числе небольших и плохо визуализируемых, рецидивов опухоли после оперативного либо лучевого лечения, метастазов.
- Для дифференциальной диагностики при подозрении на менингиому, невриному слухового нерва, опухоль, инфильтративно прорастающую в близлежащие ткани (например, глиому).

- Для дифференциальной диагностики некоторых редких опухолей, таких как гемангиобластома, эпендимома, аденомы гипофиза небольшого размера, а также для улучшения визуализации интракраниального распространения опухолевого процесса.

Дополнительно при спинальной МРТ

- Для дифференциальной диагностики интра- и экстрамедуллярно располагающихся опухолей.
- Для определения размеров солидных опухолей спинного мозга.
- Для выявления интрамедуллярной распространенности опухолей.

Усиление контрастности при проведении МРТ всего тела, а именно исследования лицевого черепа, области шеи, грудной и брюшной полостей, молочных желез у женщин, тазовых органов, опорно-двигательного аппарата и получение изображения сосудов всего тела

- Для выявления опухоли, воспалительного процесса, повреждений сосудов.
- Для определения распространенности и границ опухоли, воспалительного очага, повреждения сосудов.
- Для проведения дифференциальной диагностики структуры патологических образований.
- Для оценки кровоснабжения в нормальных и патологически измененных тканях.
- Для дифференциальной диагностики опухолей и рубцовой ткани после терапии.
- Для выявления рецидива выпадения межпозвонкового диска после хирургического вмешательства.
- Для одновременной полуколичественной оценки функции почек и их визуализации.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к гадопентетовой кислоте или любому другому компоненту препарата.
- Новорожденные (в возрасте до 4 недель).
- Пациенты с тяжелыми нарушениями функции почек (КК <30 мл/мин).
- Пациенты, находящиеся в периоперационном периоде после пересадки печени.

С осторожностью

- Аллергические реакции в анамнезе.
- Бронхиальная астма.

- Тяжелая недостаточность кровообращения.
- Эпилепсия.
- Беременность.
- У пациентов с заболеваниями почек средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин). Риск возникновения почечной недостаточности, требующей проведения диализа, или ухудшения функции почек повышается при увеличении дозы контрастного вещества.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Безопасность гадопентетовой кислоты у беременных женщин не изучалась, поэтому при беременности препарат следует применять с осторожностью. Предполагаемая польза для матери должна превышать потенциальный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Гадопентетовая кислота проникает в грудное молоко у женщин в минимальном количестве (максимум 0,04 % от введенной дозы), поэтому вероятность причинения вреда ребенку в период грудного вскармливания мала. Однако при необходимости введения препарата в период грудного вскармливания следует прекратить кормление грудью на 24 ч после исследования.

Способ применения и дозы

Гадопентетовую кислоту следует вводить только внутривенно. МРТ с контрастированием можно начинать сразу после введения. Гадопентетовую кислоту не применяют для введения под оболочки мозга.

За 2 ч до обследования пациент должен прекратить прием пищи. В диапазоне от 0,14 до 1,5 Тл рекомендации по применению гадопентетовой кислоты не зависят от напряженности магнитного поля. Гадопентетовую кислоту следует набирать в шприц из флакона непосредственно перед введением. Резиновая пробка может быть проколота только один раз. Извлекать предварительно заполненный шприц из герметичного контейнера и снимать защитный колпачок со шприца следует непосредственно перед введением препарата. Не использованный во время исследования раствор контрастного средства должен быть уничтожен.

Подготовка пациента

Для внутривенного введения контрастного средства целесообразно использовать гибкий катетер.

Внимание! Препарат можно применять только в условиях стационара при наличии оборудования для реанимационных мероприятий.

При проведении МРТ необходимо соблюдать обычные для этого метода меры безопасности (например, у пациентов не должно быть водителей ритма сердца и ферромагнитных имплантатов).

Внутривенное введение контрастного средства, если это возможно, лучше осуществлять при нахождении пациента в положении лежа. После введения требуется наблюдение за состоянием пациента в течение 30 минут. У взрослых и детей старше 2 лет внутривенное введение гадопентетовой кислоты может быть осуществлено «ручным» способом или с помощью автоматического инжектора.

У детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет требуемую дозу следует вводить «ручным» способом.

У пациентов с заболеваниями почек средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) и детей от 1 месяца до 1 года применение препарата должно быть ограничено введением стандартной дозы (0,1 ммоль/кг массы тела); повторное введение не должно осуществляться в течение 7 дней.

Для исследований с применением контрастирования при сканировании обычно используют Т1-взвешенные последовательности.

Дозы

Краниальная и спинальная МРТ

Взрослые, подростки и дети

Рекомендуемая доза – 0,2 мл/кг массы тела. Если остаются подозрения на наличие патологического очага, возможно проведение повторного контрастного исследования. Повторное введение дозы 0,2 или 0,4 мл/кг массы тела осуществляется через 30 минут после первого введения с незамедлительным проведением МРТ.

Введение взрослым пациентам 0,6 мл гадопентетовой кислоты на 1 кг массы тела часто повышает достоверность диагностики при метастатических поражениях или рецидивах опухолей.

Максимальная разовая доза составляет 0,6 мл/кг массы тела для взрослых и 0,4 мл/кг массы тела для детей.

МРТ всего тела

Взрослые и дети старше 2 лет

Рекомендуется введение гадопентетовой кислоты в дозе 0,2 мл/кг массы тела.

При расположении объекта исследования в области с бедной васкуляризацией и/или с небольшим внеклеточным пространством для получения адекватного контрастирующего

эффекта может быть необходимо введение препарата в дозе 0,4 мл/кг массы тела, особенно при использовании относительно коротких Т1-взвешенных последовательностей при сканировании.

Введение дозы 0,6 мл/кг массы тела может повысить достоверность диагностики при ряде патологических изменений или рецидивах опухолей.

Для визуализации сосудов в зависимости от области исследования и используемой методики МРТ может потребоваться введение взрослым гадопентетовой кислоты в дозе 0,6 мл/кг массы тела.

Максимальная разовая доза составляет 0,6 мл/кг массы тела для взрослых и 0,4 мл/кг массы тела для детей.

Опыт применения гадопентетовой кислоты у детей в возрасте до 2 лет по показанию «МРТ всего тела» ограничен. В таких случаях врач должен тщательно взвешивать соотношение польза/риск перед проведением исследования с помощью препарата Гадопентетовая кислота-ТЛ.

Побочное действие

Нежелательные реакции, связанные с использованием гадопентетовой кислоты, обычно выражены слабо и по своей природе преходящие, однако сообщалось и о развитии тяжелых и угрожающих жизни реакциях.

Отсроченные реакции на введение контрастного средства наблюдаются редко (см. раздел «Особые указания»).

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с классами системы органов MedDRA – медицинского словаря для регуляторной деятельности. Для обозначения конкретной побочной реакции и ее синонимов приводится наиболее подходящий термин из MedDRA.

Частота нежелательных реакций по данным клинических исследований

Ни у одной нежелательной реакции частота не превышала показатель «нечасто».

Исходя из опыта применения более чем у 11 000 пациентов, следующие нежелательные реакции были отмечены и классифицированы исследователями как связанные с введением препарата.

Класс системы органов	**Нечасто (≥1/1000 и <1/100)**	**Редко (от ≥1/10 000 до <1/1000)**

Нервная система	Головокружение Головная боль Извращение вкуса	Потеря ориентации Судороги Парестезии Ощущение жжения Тремор
Орган зрения		Конъюнктивит
Сердечно-сосудистая система		Тахикардия Аритмия Тромбофлебит Приливы жара Вазодилатация
Дыхательная система		Одышка Раздражение гортани/ощущение сжатия гортани Боли в области глотки и гортани/дискомфорт в области глотки Кашель Чихание Свистящее дыхание
Желудочно-кишечный тракт	Рвота Тошнота	Боли в животе Чувство дискомфорта в желудке Диарея Зубная боль Сухость во рту Болезненность и парестезия мягких тканей полости рта
Кожа и подкожная ткань		Крапивница Зуд Сыпь Эритема

Опорно-двигательная система		Боль в конечностях
Общие нарушения и реакции в месте введения	Боли Чувство жара Чувство холода Различные виды реакций в месте инъекции*	Отек лица Боли за грудиной Пирексия Периферический отек Недомогание Повышенная утомляемость Жажда Астения

* Различные виды реакций в месте инъекции (ощущение холода в месте инъекции, парестезия в месте инъекции, припухлость в месте инъекции, ощущение тепла в месте инъекции, боли в месте инъекции, отек в месте инъекции, раздражение в месте инъекции, кровотечение в месте инъекции, эритема в месте инъекции, дискомфорт в месте инъекции).

Дополнительные нежелательные реакции по данным пострегистрационного применения (добровольные сообщения о нежелательных реакциях)

Класс системы органов	**Редко (<1/1000)**
Кровь и лимфатическая система	Повышенное содержание железа в сыворотке
Иммунная система	Анафилактоидный шок/анафилактоидные реакции Реакции повышенной чувствительности
Нервная система	Ажитация Спутанность сознания Кома Потеря сознания Сонливость Нарушение речи Паросмия
Орган зрения	Расстройство зрения Боль в глазах Слезотечение
Слух	Ухудшение слуха Боли в ушах

Сердечно-сосудистая система	Остановка сердца Снижение частоты сердцебиений Рефлекторная тахикардия Шок Обморок Вазовагальные реакции Артериальная гипотензия Повышение артериального давления
Дыхательная система	Остановка дыхания Затруднение дыхания Увеличение или снижение частоты дыхания Бронхоспазм Ларингоспазм Отек гортани Отек глотки Отек легких Цианоз Ринит
Желудочно-кишечный тракт	Слюнотечение
Гепатобилиарные нарушения	Повышение концентрации билирубина в крови Повышение активности печеночных ферментов
Кожа и подкожная ткань	Ангиоэдема
Опорно-двигательная система	Боли в спине Артралгия
Почки и мочевыделительная система	Острая почечная недостаточность* Повышение уровня креатинина сыворотки* Недержание мочи Императивные позывы к мочеиспусканию
Общие нарушения и реакции в месте введения	Озноб Повышенное потоотделение Повышение или снижение температуры тела или Различные виды реакций в месте инъекции**

* У пациентов с имеющимися в анамнезе нарушениями функции почек.

** Различные виды реакций в месте инъекции (некроз в месте инъекции, тромбофлебит в месте

инъекции, флебит в месте инъекции, воспаление в месте инъекции, экстравазация в месте инъекции).

У получавших гадопентетовую кислоту пациентов с диализзависимой почечной недостаточностью часто отмечались кратковременные отсроченные реакции, подобные воспалительной, такие как лихорадка, озноб и повышение уровня С-реактивного белка. МРТ с введением гадопентетовой кислоты у этих пациентов проводилась за день до гемодиализа.

Сообщалось о случаях развития нефрогенного системного фиброза.

Передозировка

Возможные симптомы передозировки: увеличение давления в легочной артерии, осмотический диурез, гиперволемия, дегидратация. Лечение симптоматическое.

У пациентов с почечной патологией необходимо контролировать функцию почек.

В случае передозировки или при выраженной почечной недостаточности гадопентетат димеглюмина может быть удален из организма с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

У пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, реакции гиперчувствительности при использовании контрастных средств могут быть усилены.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами неизвестны.

Не следует смешивать гадопентетовую кислоту с другими препаратами, поскольку данные о совместимости отсутствуют.

Особые указания

Для уменьшения риска аспирации за 2 ч до обследования пациент должен прекратить прием пищи.

Как и при применении других контрастных средств для внутривенного введения, применение гадопентетовой кислоты может сопровождаться проявлениями гиперчувствительности – анафилактоидными реакциями и другими проявлениями идиосинкразии, характеризующимися реакциями со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы или кожными реакциями, переходящими в тяжелые состояния, включая шок.

Большинство из этих реакций развиваются в течение 0,5–1 ч после введения, однако в редких случаях могут развиваться отсроченные реакции. Следует учитывать, что

пациенты, принимающие бета-адреноблокаторы, могут быть резистентны к лечению реакций гиперчувствительности препаратами, обладающими бета-агонистическим действием. Перед введением контрастного средства у пациентов следует узнать о наличии у них аллергического анамнеза (например, аллергии на морепродукты, сенной лихорадки, крапивницы, чувствительности к контрастным средствам и бронхиальной астмы). У таких пациентов частота развития побочных реакций на контрастные средства выше, и им для премедикации показано назначение блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов и/или глюкокортикостероидов.

Пациенты с бронхиальной астмой имеют повышенный риск возникновения бронхоспазма или реакций гиперчувствительности.

При проведении МРТ наличие внутричерепных опухолей или метастазов, а также эпилепсии может увеличить частоту возникновения судорог после введения контрастного средства.

При применении гадопентетовой кислоты и некоторых других гадолинийсодержащих контрастных средств сообщалось о развитии нефрогенного системного фиброза у пациентов с острым или тяжелым хроническим нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) или острой почечной недостаточностью любой степени тяжести, развившейся вследствие гепаторенального синдрома или в период после проведения трансплантации печени. В связи с этим применение препарата Гадопентетовая кислота-ТЛ у таких пациентов противопоказано.

Применение у детей от 1 месяца до 1 года и пациентов с заболеваниями почек средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин) должно быть ограничено введением стандартной дозы (0,1 ммоль/кг массы тела); повторное введение не должно осуществляться в течение 7 дней.

У таких пациентов гадопентетовую кислоту следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза, в дозах, не превышающих 0,1 ммоль/кг массы тела (0,2 мл/кг массы тела), рассматривая возможность применения альтернативных методов визуализации.

Перед повторным введением следует удостовериться в том, что прошел достаточный период времени для элиминации препарата.

Перед применением гадопентетовой кислоты всех пациентов следует обследовать на наличие почечной недостаточности в анамнезе и/или провести лабораторные исследования.

Гадопентетовая кислота может быть удалена с помощью гемодиализа. Для пациентов, находящихся на гемодиализе, следует предусмотреть необходимость начала гемодиализа

непосредственно после применения гадопентетовой кислоты, чтобы повысить эффективность элиминации контрастного средства.

Влияние на диагностические тесты

Поскольку раствор гадопентетовой кислоты содержит небольшое количество свободной пентетовой кислоты (диэтилентриаминпентауксусной кислоты), в течение 24 ч после введения препарата результаты комплексонометрических тестов количественного определения железа в сыворотке могут быть занижены.

При применении гадолинийсодержащих препаратов необходимо учитывать возможность накопления действующего вещества в головном мозге, в связи с чем они должны использоваться только в случаях крайней необходимости, при невозможности проведения альтернативных методов диагностики и в минимально возможных дозах, позволяющих получить необходимое изображение.

Применять только в качестве препарата второй линии, при невозможности применения макроциклических гадолинийсодержащих препаратов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

О влиянии гадопентетовой кислоты на способность к вождению автомобиля и работу с механизмами неизвестно.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 0,5 ммоль/мл.

По 15 мл или 20 мл во флаконы из бесцветного стекла первого гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми, обжатые колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными из алюминия и пластмассы.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 10 флаконов вместе с картонным разделителем и с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона или в пачку из картона гофрированного.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Условия хранения

В защищенном от света и вторичного рентгеновского излучения месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Владелец регистрационного удостоверения/предприятие, принимающее претензии от потребителей

ООО «Технология лекарств», Россия

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

E-mail: info@drugsformulation.ru

Производитель

ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Россия

141402, Московская обл., г. Химки, Вашутинское шоссе, д. 11

Телефон/факс: +7 (495) 789-65-55

Зам. директора по регуляторным вопросам
ООО «Технология лекарств» Е.К. Кулаева