

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

ГАДОТЕРОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** ГАДОТЕРОВАЯ КИСЛОТА-ТЛ**Международное непатентованное или группировочное наименование:** гадотеровая кислота**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения**Состав на 1 мл раствора***Действующее вещество:*

Гадотеровая кислота* в виде гадотерата меглюмина 279,32 мг

Эквивалентно 0,5 ммоль, что соответствует:

DOTA (1,4,7,10-тетраазоциклододекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусная кислота) 202,46 мг

Гадолиния оксид 90,62 мг

Вспомогательные вещества:

Меглюмин 97,60 мг

Вода для инъекций до 1,00 мл

* Комплексное соединение гадолиния с 1,4,7,10-тетраазоциклододекан-N,N',N'',N'''-тетрауксусной кислотой (DOTA).

Описание

Прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Физико-химические свойства

Осмоляльность при 37 °C – 1350 мОсм/кг, pH – 6,5–8,0.

Фармакотерапевтическая группа: контрастные средства; контрастные средства для магнитно-резонансной томографии; парамагнитные контрастные средства.**Код АТХ:** V08CA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гадотеровая кислота обладает парамагнитными свойствами, которые повышают контрастность изображения при магнитно-резонансной диагностике. Препарат биологически инертен, не оказывает специфического фармакодинамического действия.

Фармакокинетика

После внутривенного введения гадотеровая кислота распределяется главным образом во внеклеточной жидкости организма, не связывается с альбуминами плазмы крови.

У пациентов с нормальной функцией почек период полувыведения из плазмы составляет приблизительно 90 минут. Выводится гадотеровая кислота в неизменном виде посредством клубочковой фильтрации.

Клиренс плазмы ниже у пациентов с почечной недостаточностью. Период полувыведения у таких пациентов увеличивался примерно до 5 часов при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин и примерно до 14 часов при клиренсе креатинина от 10 до 30 мл/мин.

Гадотеровая кислота в малых количествах выделяется в грудное молоко и медленно проникает через плацентарный барьер.

Показания к применению

Препарат предназначен только для диагностических целей. Применяется для повышения контрастности при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) с целью улучшения визуализации/повышения четкости границ на изображении.

Взрослые и дети (в возрасте 0–18 лет):

- заболевания головного мозга, спинного мозга и окружающих тканей;
- МРТ всего тела.

Только взрослые:

- поражения или стенозы некоронарных артерий (требующие проведения магнитно-резонансной ангиографии).

Противопоказания

Гиперчувствительность к гадотеровой кислоте, любому вспомогательному веществу препарата или любым другим лекарственным препаратам, содержащим гадолиний.

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью:

- у пациентов с бронхиальной астмой, аллергией (в том числе на рыбу и морепродукты, поллинозом, крапивницей) и реакциями гиперчувствительности на контрастные препараты в анамнезе;
- у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы (в том числе с бронхиальной астмой), так как они могут быть рефрактерными к стандартной терапии реакций гиперчувствительности бета-агонистами;
- у пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями;
- у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²) и пациентов в периоперационный период пересадки печени, только после тщательной оценки соотношения риск/польза и в случае, если информация, полученная при проведении МРТ с контрастным усилением, имеет решающее диагностическое значение и недоступна при проведении МРТ без контрастирования;
- у пожилых пациентов, в частности у пациентов 65 лет и старше;
- у пациентов с заболеваниями центральной нервной системы (ЦНС), сопровождающимися снижением порога судорожной готовности.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении гадотеровой кислоты у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных не было отмечено прямого или косвенного неблагоприятного воздействия препарата, связанного с репродуктивной токсичностью. Препарат не следует применять во время беременности, если только клиническое состояние женщины не требует применения гадотеровой кислоты и при этом потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

Период грудного вскармливания

Экспериментальные данные, полученные на животных, показывают, что в грудное молоко попадает лишь очень небольшое количество ($<1\%$ от введенной дозы) гадотеровой кислоты. При применении препарата в клинических дозах не ожидается никакого вредного воздействия на грудного ребенка ввиду малого количества препарата, проникающего в грудное молоко, и низкой степени абсорбции в кишечнике. После введения препарата рекомендуется прекратить грудное вскармливание на 24 часа.

Фертильность

Клинические данные по влиянию препарата на фертильность отсутствуют.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен только для внутривенного введения.

Препарат должен вводиться только специалистами здравоохранения, имеющими клинический опыт проведения МРТ с контрастированием гадолинием и интерпретации полученных изображений.

Перед проведением манипуляций с использованием препарата необходимо убедиться в наличии противошокового набора для купирования возможных осложнений процедуры и возможных побочных реакций на введение контрастного агента (реакция гиперчувствительности, судороги и т.д.).

В течение 2 часов до начала исследования следует воздерживаться от приема пищи в связи с возможностью появления тошноты и рвоты при использовании контрастных средств для МРТ.

Если возможно, при введении препарата пациент должен находиться в горизонтальном положении.

После введения препарата пациент должен находиться под наблюдением как минимум в течение получаса, поскольку большая часть побочных эффектов развивается именно в этот период времени. МРТ можно выполнять сразу после введения препарата. Оптимальная визуализация – в течение 45 минут после инъекции. Оптимальные импульсные последовательности – T1-взвешенные.

Особенности введения у детей в возрасте 0–18 лет

В зависимости от дозы препарата, назначенной пациенту, предпочтительно применение препарата во флаконах с введением нужного объема препарата одноразовым шприцем для более точного дозирования.

Новорожденным и младенцам необходимая доза должна вводиться вручную.

Инструкция по введению препарата

Для стеклянных флаконов: приготовить шприц с иглой. Удалить пластиковую крышку. Протереть пробку флакона смоченным в спирте тампоном и иглой проколоть пробку. Извлечь необходимое количество препарата и ввести внутривенно. Перед введением препарата следует убедиться (визуально), что раствор прозрачен и не содержит механических включений.

Каждый флакон препарата предназначен для индивидуального применения только у одного пациента. Любое количество неиспользованного препарата, емкости с остатками препарата, соединительные линии, все одноразовые компоненты и отходы после использования должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

Для обеспечения достоверного контроля использованного контрастного средства в карте пациента необходимо зафиксировать наименование препарата, введенную дозу и номер серии препарата.

Рекомендуемые дозы для взрослых пациентов

МРТ головного и спинного мозга

Рекомендуемая доза составляет 0,1 ммоль/кг массы тела (МТ), что соответствует 0,2 мл/кг МТ. У пациентов с опухолями головного мозга для улучшения визуализации опухоли и принятия решения по проводимой терапии может быть выполнено двухфазное введение препарата: введение рекомендуемой дозы 0,1 ммоль/кг МТ (что соответствует 0,2 мл/кг МТ) с последующим введением дополнительной дозы 0,2 ммоль/кг МТ (что соответствует 0,4 мл/кг МТ).

МРТ всего тела

Рекомендуемая доза составляет 0,1 ммоль/кг МТ (что соответствует 0,2 мл/кг МТ) для обеспечения диагностически адекватного контрастирования.

Ангиография

Рекомендуемая доза составляет 0,1 ммоль/кг МТ (что соответствует 0,2 мл/кг МТ) для обеспечения диагностически адекватного контрастирования.

В исключительных случаях (например, при невозможности получения четких изображений повышенной зоны васкуляризации) возможно повторное введение препарата в дозе 0,1 ммоль/кг МТ (что соответствует 0,2 мл/кг МТ). Тем не менее, если предполагается введение двух последовательных доз препарата до проведения ангиографии, доза 0,05 ммоль/кг МТ (что соответствует 0,1 мл/кг МТ) при каждой инъекции может быть достаточной, в зависимости от используемого оборудования для визуализации.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Применение препарата у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и у пациентов в периоперационном периоде пересадки печени возможно только после тщательной оценки соотношения риск/польза и в том случае, если информация, полученная с помощью МРТ с контрастным усилением, является существенной и недоступна при проведении МРТ без контрастирования. При необходимости применения препарата его доза не должна превышать 0,1 ммоль/кг МТ.

Во время исследования не следует вводить более одной дозы препарата. Ввиду недостатка информации о повторном применении интервал между введениями препарата должен составлять не менее 7 дней (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Коррекции дозы не требуется. При применении препарата у пациентов пожилого возраста необходимо соблюдать осторожность (см. раздел «Особые указания»).

Нарушение функции печени

У данной группы пациентов рекомендуемая доза препарата такая же, как и у взрослых пациентов. Необходимо соблюдать осторожность, особенно в течение периоперационного периода пересадки печени (см. выше «Нарушение функции почек»).

Дети (в возрасте 0–18 лет)

MPT головного и спинного мозга, MPT всего тела

Рекомендуемая и максимальная доза препарата составляет 0,1 ммоль/кг МТ. Не следует использовать более одной дозы препарата на одно исследование.

Ввиду незрелости почечной функции применение препарата у новорожденных до 4 недель и младенцев в возрасте до 1 года возможно только после тщательной оценки случая и в дозе, не превышающей 0,1 ммоль/кг МТ (см. раздел «Особые указания»). Не следует использовать более одной дозы препарата на одно исследование. Ввиду недостатка информации о повторном применении интервал между введениями препарата должен составлять не менее 7 дней.

Применение препарата для MPT всего тела у детей в возрасте до 6 месяцев не рекомендуется.

Ангиография

Применение препарата для проведения ангиографии у детей в возрасте до 18 лет не рекомендуется, поскольку данных по эффективности и безопасности недостаточно.

Побочное действие

Нежелательные побочные реакции, связанные с использованием гадотеровой кислоты, обычно легкой или умеренной интенсивности и носят преходящий характер. Чаще всего наблюдались ощущение тепла, холода и/или боль в месте инъекции.

В ходе проведения клинических исследований наблюдались головная боль и парестезии (очень часто: $>1/10$), частыми реакциями были тошнота, рвота и кожные реакции, такие как эритематозная сыпь и зуд (часто: $>1/100$ и $<1/10$).

В постмаркетинговых наблюдениях наиболее часто регистрируемыми нежелательными побочными реакциями после введения гадотеровой кислоты являются тошнота, рвота, зуд и реакции гиперчувствительности.

Среди реакций гиперчувствительности наиболее часто регистрируемыми являются кожные реакции, которые могут быть локализованными, распространенными или генерализованными. Чаще всего реакции гиперчувствительности развиваются немедленно

(во время инъекции или в течение одного часа после начала инъекции), иногда могут возникать с задержкой (от одного часа до нескольких дней после инъекции), и в этом случае они проявляются в форме кожных реакций. Немедленные реакции включают один или более симптомов, которые развиваются одновременно или последовательно. Чаще всего это кожные, дыхательные или сердечно-сосудистые реакции. Каждый симптом может быть предвестником начинающегося шока, который в очень редких случаях приводит к летальному исходу.

Были также зарегистрированы единичные случаи возникновения нефрогенного системного фиброза (НСФ) после применения гадотеровой кислоты, большинство из них зарегистрированы у пациентов, которым одновременно вводились другие гадолинийсодержащие контрастные средства.

Нежелательные реакции перечислены в таблице ниже по системно-органным классам и частоте возникновения: очень часто ($>1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $<1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $<1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $<1/1000$); очень редко ($<1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, которые наблюдались у пациентов, получавших гадотеровую кислоту

Системно-органный класс	Частота: нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто: гиперчувствительность, анафилактические реакции, анафилактоидные реакции*
Психические расстройства	Очень редко: возбуждение, беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто: парестезии, головная боль Редко: нарушение вкуса Очень редко: кома, судороги, обмороки, предобмороки, головокружение, паросмия, тремор
Нарушения со стороны органа зрения	Очень редко: конъюнктивит, гиперемия глаз, нечеткость зрения, повышенное слезотечение, отек век
Нарушения со стороны сердца	Очень редко: остановка сердца, брадикардия, тахикардия, аритмия, ощущение сердцебиения
Нарушения со стороны сосудов	Очень редко: снижение артериального давления, повышение артериального давления, вазодилатация, бледность кожи
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень редко: остановка дыхания, отек легких, бронхоспазм, ларингоспазм, отек гортани, одышка, заложенность носа, чихание, кашель, сухость в горле

Системно-органный класс	Частота: нежелательные реакции
Желудочно-кишечные нарушения	Часто: тошнота, рвота Очень редко: диарея, боль в животе, гиперсекреция слюны
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто: зуд, эритема, сыпь Редко: крапивница, гипергидроз Очень редко: экзема, ангионевротический отек Частота неизвестна: НСФ
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень редко: мышечные контрактуры, мышечная слабость, боль в спине
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто: ощущение жара, холода, боль в месте введения Очень редко: недомогание, боль в грудной клетке, дискомфорт в грудной клетке, лихорадка, озноб, отек лица, астения, дискомфорт в месте инъекции, реакции в месте инъекции, отек в месте инъекции, экстравазация в месте инъекции, воспаление в месте инъекции (в случае экстравазации), некроз в месте инъекции (в случае экстравазации), флебит поверхностных вен
Лабораторные и инструментальные данные	Очень редко: снижение насыщения крови кислородом

* Анафилактические/анафилактоидные реакции могут возникать независимо от введенной дозы препарата.

Следующие нежелательные побочные реакции зарегистрированы после применения других внутривенных контрастных средств для МРТ (табл. 2). В связи с этим возможно их развитие во время применения препарата.

Таблица 2. Нежелательные реакции, которые наблюдались у пациентов, получавших внутривенные контрастные препараты для МРТ

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Гемолиз
Психические расстройства	Спутанность сознания
Нарушения со стороны органа зрения	Преходящая слепота, боль в глазах
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Тиннитус, боль в ухе

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Бронхиальная астма
Желудочно-кишечные нарушения	Сухость во рту
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Буллезный дерматит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Недержание мочи, некроз почечных канальцев, острая почечная недостаточность
Лабораторные и инструментальные данные	Удлинение интервала PR на электрокардиограмме, повышение концентрации железа в крови, повышение концентрации билирубина в крови, повышение концентрации ферритина в сыворотке крови, отклонение от нормы показателей печеночных проб

Вероятность развития нежелательных явлений, связанных с применением гадотеровой кислоты, у детей такая же, как у взрослых пациентов.

Сообщения о подозрении на развитие нежелательных реакций

Очень важно сообщать о подозрениях на развитие нежелательных побочных реакций в пострегистрационный период лекарственного препарата. Это позволяет осуществлять постоянный мониторинг соотношения польза/риск лекарственного препарата. Необходимо сообщать о любых подозрениях на нежелательные побочные реакции (см. раздел «Производитель/организация, принимающая претензии от потребителей»).

Передозировка

Случаев передозировки до настоящего времени не выявлено.

Передозировка маловероятна у пациентов с нормальной функцией почек. Специфического антидота не существует, лечение симптоматическое, возможно проведение гемодиализа. Нет данных о том, что гемодиализ эффективен для предотвращения развития НСФ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Взаимодействий гадоотеровой кислоты с другими лекарственными средствами не выявлено.

Ввиду отсутствия данных о совместимости не следует смешивать препарат с другими лекарственными препаратами в одном шприце или флаконе.

Применение бета-адреноблокаторов, вазоактивных препаратов, ингибиторов АПФ и антагонистов ангиотензиновых рецепторов может привести к снижению эффективности сердечно-сосудистых механизмов компенсации изменений артериального давления.

Применение контрастных агентов может увеличить частоту реакций гиперчувствительности у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Препарат не следует вводить путем субарахноидальной (или эпидуральной) инъекции. В случае экстравазации могут возникать местные реакции, требующие кратковременного местного лечения.

При применении гадолинийсодержащих препаратов необходимо учитывать возможность накопления действующего вещества в головном мозге и других органах, 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.

Необходимо соблюдать обычные меры предосторожности при проведении МРТ, такие как исключение пациентов с кардиостимуляторами, сосудистыми зажимами, инфузионными насосами, нервными стимуляторами, кохлеарными имплантатами или подозрением на наличие внутренних металлических инородных тел, особенно в глазах.

Гиперчувствительность

Как и при применении других контрастных средств, содержащих гадолиний, могут развиваться реакции гиперчувствительности (см. раздел «Побочное действие»). Реакции гиперчувствительности могут быть как аллергического (в серьезных случаях их описывают как анафилактические реакции), так и неаллергического характера. Проявления гиперчувствительности могут не зависеть от дозы введенного вещества, могут возникать после первого введения препарата и часто непредсказуемы. Большинство этих реакций развиваются в пределах получаса после введения контрастного средства. Однако, как и при применении других контрастных средств данного класса, нельзя исключить развитие отсроченных реакций в пределах 7 дней после введения. С учетом этого риска перед инъекцией контрастного средства пациентов следует опросить, нет ли у них в анамнезе аллергии (в том числе на рыбу и морепродукты, поллиноза, крапивницы), бронхиальной

астмы и не было ли у них ранее реакций на введение контрастного средства. Эти пациенты входят в группу повышенного риска развития тяжелой анафилактической реакции. Реакции гиперчувствительности могут усиливаться у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы, и при наличии бронхиальной астмы. У пациентов с медикаментозно не контролируемой бронхиальной астмой применение гадотеровой кислоты возможно только после тщательной оценки соотношения риск/польза. Купирование бета-адреномиметиками бронхоспазма, возникшего в ответ на введение контрастного вещества у пациентов, находящихся на терапии бета-адреноблокаторами, является нецелесообразным, так как такие пациенты могут быть рефрактерными к бета-адреномиметикам (бета-агонистам). На протяжении диагностической процедуры пациент должен находиться под наблюдением врача. В случае развития реакции гиперчувствительности введение контрастного средства следует сразу же прекратить и при необходимости провести неотложную терапию, для чего необходимо сохранять венозный доступ. Для проведения неотложных мероприятий в экстренном случае наготове должны иметься соответствующие препараты (например, эпинефрин и антигистаминные препараты), эндотрахеальная трубка и респиратор.

Пациенты с нарушением функции почек

Перед применением препарата рекомендуется всем пациентам провести лабораторные исследования для выявления дисфункции почек.

У пациентов с острой или хронической почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) сообщалось о случаях развития НСФ, связанного с применением некоторых других гадолинийсодержащих контрастных средств. Пациенты, перенесшие пересадку печени, подвержены особенно высокому риску, поскольку частота возникновения острой почечной недостаточности у пациентов данной группы высока. В связи с возможностью развития НСФ после применения препарата у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) и пациентов в периоперационный период пересадки печени препарат должен применяться только после тщательной оценки соотношения риск/польза и в том случае, если информация, полученная при проведении МРТ с контрастным усилением, имеет решающее диагностическое значение и недоступна при проведении МРТ без контрастирования. Режим дозирования см. в разделе «Способ применения и дозы. Особые группы пациентов».

Проведение сеанса гемодиализа после введения препарата, возможно, ускорит выведение препарата из организма. Нет данных о том, что проведение гемодиализа снижает риск возникновения НСФ у пациентов, не находящихся на гемодиализе.

Пациенты пожилого возраста

Поскольку у пациентов пожилого возраста возможно замедление почечного клиренса гадотеровой кислоты, особенно важно обследовать пациентов в возрасте 65 лет и старше на наличие нарушения функции почек.

Новорожденные и младенцы в возрасте до 1 года

Ввиду незрелости почечной функции у новорожденных до 4 недель и младенцев в возрасте до 1 года препарат у таких пациентов должен применяться после тщательной оценки случая. У новорожденных и младенцев требуемая доза должна вводиться вручную. Режим дозирования см. в разделе «Способ применения и дозы. Дети (в возрасте 0–18 лет)».

Пациенты с заболеваниями ЦНС

Как и другие контрастные средства, содержащие гадолиний, препарат необходимо применять с осторожностью у пациентов с повышенной судорожной готовностью. Необходимо соблюдать меры предосторожности, например осуществлять непрерывный контроль за состоянием пациента. Перед проведением процедуры необходимо приготовить все оборудование и лекарственные средства, которые могут понадобиться для купирования судорог.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями

У пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями препарат следует применять только после тщательной оценки соотношения риск/польза, так как информация, касающаяся этой категории пациентов, ограничена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Специальных исследований о влиянии на способность управлять транспортными средствами, механизмами не проводилось. Однако при применении препарата амбулаторным пациентам следует избегать управления транспортными средствами или потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, в течение 24 часов после введения препарата в связи с возможным развитием головокружений, обморочных состояний, тошноты.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения 0,5 ммоль/мл.

По 10, 15 или 20 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми из бромбутила и обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками).

На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Один флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

Производитель/организация, принимающая претензии от потребителей

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

150061, Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль,
ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

Электронная почта: info@rpharm.ru