

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТОМОВІСТ®
(TOMOVIST)

Склад:

1 мл розчину містить:

діюча речовина: гадопентетату димеглюміну у перерахуванні на 100 % суху речовину 469 мг;

допоміжні речовини: пентетова кислота, меглюмін, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна або злегка жовтувата, або злегка жовтувато-коричнювата, або злегка жовтувато-зеленувата рідина.

Фармакотерапевтична група.

Парамагнітні контрастні засоби. Код АТХ V08C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Томовіст® – парамагнітний контрастний засіб, призначений для МРТ. Його дія щодо підвищення контрастності зумовлена ди-N-метилглюкаміною сіллю гадопентетової кислоти (комплексом гадолінію з діетилентриамінпентаоцтовою кислотою).

Під час застосування T1-зваженої послідовності сканування при протонній МРТ індуковане іонами гадолінію скорочення часу спин-граткової релаксації (T1) збуджених ядер атомів спричиняє підвищення інтенсивності сигналу і, як наслідок, збільшення контрастності зображення певних тканин.

Димеглюміну гадопентетат є високопарамагнітною сполукою, що спричиняє суттєве скорочення часу релаксації навіть при низькій концентрації. Парамагнітна ефективність, релаксивність (що визначається за впливом часу спин-граткової релаксації протонів води у плазмі) становить приблизно 4,95 л/(ммоль/с) при рН 7 і температурі 39 °С і лише незначно залежить від сили магнітного поля.

Діетилентриамінпентаоцтова кислота (ДТПК) утворює міцний комплекс із парамагнітним іоном гадолінію, що має надзвичайно високу стабільність *in vivo* та *in vitro* (константа термодинамічної стабільності $\log K = 22-23$). Димеглюмінова сіль гадопентетової кислоти є добре розчинною у воді та надзвичайно гідрофільною сполукою, коефіцієнт розподілу якої між н-бутанолом і буфером при рН 7,6 становить 0,0001. Речовина не виявляє схильності до зв'язування з протеїнами або інгібуючої взаємодії з ензимами (наприклад Na^+/K^+ АТФази міокарда). Томовіст® не активує систему комплементу, і, зважаючи на це, можливість індукції анафілактоїдних реакцій є дуже низькою.

При вищих концентраціях та тривалій інкубації димеглюміну гадопентетат здійснює незначний вплив *in vitro* на морфологію еритроцитів. Після внутрішньовенного введення препарату Томовіст® зворотний процес може спричинити слабкий внутрішньосудинний гемоліз. Це пояснює незначне зростання рівня білірубину і заліза у сироватці крові, що інколи спостерігається у перші декілька годин після ін'єкції.

Фармакокінетика. Димеглюміну гадопентетат поводить в організмі подібно до інших біологічно інертних сполук із високою гідрофільністю (таких як манітол або інулін). Фармакокінетичні властивості не залежать від застосованої пацієнту дози.

- **Розподіл.**

Після внутрішньовенного введення препарат швидко розподіляється у позаклітинному просторі.

Через 7 днів після внутрішньовенного введення радіоактивно міченої димеглумінової солі гадопентетової кислоти в організмі тварин було виявлено значно менше, ніж 1 % введеної дози. Відносно високі концентрації нерозщепленого комплексу гадолінію були виявлені у нирках. Сполука не проникає через непошкоджені гематоенцефалічний і гематотестикулярний бар'єри. Незначна кількість препарату, що проникає через плацентарний бар'єр у кров плода, швидко елімінується.

При застосуванні препарату у дозах до 0,25 ммоль гадопентетату/кг маси тіла (0,5 мл препарату Томовіст®/кг маси тіла) після декількох хвилин фази розподілу рівень контрастного засобу у плазмі крові знижується із періодом напіввиведення близько 90 хвилин, що відповідає швидкості ниркової екскреції. При застосуванні дози 0,1 ммоль гадопентетату/кг маси тіла (0,2 мл препарату Томовіст®/кг маси тіла) через 3 хвилини після ін'єкції рівень препарату у плазмі становив 0,6 ммоль гадопентетату/л плазми, а через 60 хвилин після ін'єкції – 0,24 ммоль гадопентетату/л плазми крові.

- **Метаболізм.**

Відщеплення парамагнітного іону або біотрансформації не відзначено.

- **Виведення.**

Димеглуміну гадопентетат виводиться з організму у незмінену стані нирками шляхом клубочкової фільтрації. Частка речовини, що елімінується екстрауренально, є незначною. У середньому 83 % дози виводилось з організму через 6 годин після ін'єкції. Приблизно 91 % дози визначали у сечі у перші 24 години. Протягом п'яти днів після ін'єкції частка дози, що виводилась з організму із фекаліями, становила менше 1 %. Нирковий кліренс димеглуміну гадопентетату становить близько 120 мл/хв/1,73 м², що порівнюється з кліренсом інуліну або ⁵¹Cr-ЕДТА.

- **Відхилення від норми у пацієнтів з обмеженою функцією нирок.**

Навіть у разі наявності ниркової недостатності легкого або середнього ступеня (кліренс креатиніну > 20 мл/хв) виведення димеглумінової солі гадопентетової кислоти з організму здійснюється повністю нирками; при цьому відзначається збільшення періоду напіввиведення з плазми крові відповідно до ступеня ниркової недостатності. Збільшення позаниркової екскреції не спостерігалось.

При нирковій недостатності тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 20 мл/хв) період напіввиведення подовжується до 30 годин.

Томовіст® виводиться з організму нирками, кліренс знижується з віком, що є очікуваним, з огляду на вікове фізіологічне зменшення функції нирок. Швидкість відновлення рівня препарату у сечі була аналогічною такій в інших вікових групах.

- **Діти.**

У ході досліджень у дітей віком від 2 місяців до 2 років фармакокінетика гадопентетату (кліренс, нормалізований за масою тіла; об'єм розподілу і кінцевий період напіввиведення) була схожою з такою у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного та спинного мозку.

Для виявлення пухлин та подальшої диференційної діагностики при підозрі на менінгіому, невриному (слухового нерва), пухлину з інфільтративним ростом (наприклад гліому) та метастази:

- для виявлення невеликих та/або ізоінтенсивних пухлин;
- при підозрі на рецидив пухлини після операції або променевої терапії;
- для диференційованого зображення таких рідкісних новоутворень як гемангіобластоми, епендимомы та невеликі аденоми гіпофіза;
- для поліпшення визначення розповсюдження пухлин немозкового походження.

Додатково при спінальній МРТ:

- диференційна діагностика інтрамедулярних та екстрамедулярних пухлин;
- виявлення у патологічно змінених ділянках солідних пухлин;
- оцінка розповсюдження інтрамедулярних пухлин.

MPT усього тіла.

Для діагностики пухлин, зокрема:

- для кращої диференціації злоякісних та доброякісних пухлин молочних залоз у жінок;
- для того, щоб відрізнити пухлинні тканини від рубцевих після терапії пухлин молочних залоз у жінок;
- для того, щоб відрізнити пухлинні тканини від рубцевих тканин активної та пасивної частин скелетно-м'язової системи;
- для диференціації різних частин пухлин кісток (тканина пухлини, ділянка розпаду та вогнище запалення);
- для диференціації різних типів пухлин печінки;
- для диференціації пухлин, локалізованих у нирках та поза їх межами;
- для визначення поширеності та проведення диференціації різних відділів пухлин придатків матки.

Для отримання зображення будь-яких судин організму (ангіографія) (окрім коронарних артерій), зокрема, з метою оцінки наявності стенозу, оклюзій та колатералей.

Для здійснення цільового відбору зразків тканин (біопсія) у разі пухлин кісток.

Для диференціації рецидиву грижі міжхребцевого диска та рубцевої тканини.

Для візуалізації гострих уражень міокарда.

Протипоказання.

Підвищена чутливість (алергія) до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Томовіст® протипоказаний до застосування:

- пацієнтам із тяжкими розладами функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²);
- хворим, які знаходяться у періопераційному періоді при трансплантації печінки;
- новонародженим віком до 4 тижнів (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі заходи безпеки.

Особливі вказівки щодо утилізації та інші рекомендації щодо роботи з препаратом.

- Невикористаний препарат або будь-які відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.
- Етикетку на флаконі, що знімається і призначена для контролю, необхідно вклеїти у медичну картку пацієнта для документації застосування контрастної речовини із вмістом гадолінію. Також слід зазначити дозу препарату Томовіст®, яку було введено. Якщо використовуються електронні картки пацієнтів, то вводиться назва лікарського засобу, номер серії та доза.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводили.

З досвіду застосування контрастних речовин відомо, що у пацієнтів, які отримують бета-блокатори, можливий розвиток більш виражених алергічних реакцій (див. також розділ «Особливості застосування»).

- Взаємодія з діагностичними тестами.

При визначенні вмісту заліза у сироватці крові комплексонометричними методами (наприклад, за допомогою батофенантроліну) протягом першої доби після введення препарату Томовіст® кількісний показник може бути хибно зниженим, що пояснюється наявністю у розчині контрастної речовини ДТПК (дітиленітриамінпентаоцтової кислоти).

Особливості застосування.

Не рекомендується вводити препарат Томовіст® інтратекально.

- *Алергічні реакції.*

Введення препарату Томовіст®, як і інших внутрішньовенних контрастних засобів, може супроводжувати анафілактоїдними реакціями/реакціями гіперчутливості або іншими реакціями ідіосинкразії у вигляді серцево-судинних, респіраторних і шкірних симптомів аж до реакцій тяжкого ступеня, включаючи шок (див. розділ «Побічні реакції»).

Ризик розвитку реакцій гіперчутливості є вищим за наявності зазначених нижче станів та захворювань:

- реакція на попередні введення контрастних засобів;
- бронхіальна астма в анамнезі (ризик розвитку бронхоспазму особливо зростає у таких хворих);
- схильність до розвитку алергії.

Перед введенням препарату Томовіст® зазначеним групам пацієнтів необхідно ретельно оцінити співвідношення користь/ризик. Перед введенням контрастного препарату слід опитати пацієнта щодо наявності алергічних реакцій (наприклад алергія на морепродукти, на пилок рослин, кропив'янка), підвищеної чутливості до контрастних речовин та бронхіальної астми.

Можна розглянути питання про проведення премедикації антигістамінними препаратами та/або глюкокортикоїдами.

Більшість зазначених вище реакцій виникає упродовж 30 хвилин після введення препарату. Як і при проведенні інших діагностичних досліджень із застосуванням контрастних препаратів, рекомендується здійснювати моніторинг за станом пацієнта протягом принаймні 30 хвилин після процедури (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Відстрочені реакції (що виникають через декілька годин або днів після введення) відзначаються рідко.

При появі алергічних реакцій (див. також розділ «Побічні реакції») слід негайно припинити введення контрастної речовини та, за потреби, розпочати відповідне лікування, використовуючи внутрішньовенний шлях введення лікарських засобів. Під час проведення обстеження рекомендується користуватися гнучкими внутрішньовенними канюлями або катетерами (для отримання швидкого доступу до вени). З метою забезпечення можливості надання невідкладної допомоги в екстрених ситуаціях мають бути підготовані відповідні лікарські засоби та інструменти (у тому числі ендотрахеальна трубка і апарат штучної вентиляції легень).

Препарат Томовіст® можуть вводити тільки спеціально підготовлені спеціалісти, які мають необхідний медичний досвід, за умови наявності препаратів і обладнання (у тому числі ендотрахеальна трубка і апарат штучної вентиляції легень), які можуть знадобитися у невідкладних випадках для лікування небажаних реакцій (таких як алергія, судоми).

Пацієнти, які отримують бета-блокатори.

Необхідно звернути увагу на той факт, що пацієнти, які приймають бета-блокатори і в яких розвинулися реакції гіперчутливості, можуть бути нечутливими до терапії бета-агоністами.

Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями.

Пацієнти з серцево-судинними захворюваннями (такими як тяжка застійна серцева недостатність або ішемічна хвороба серця) мають вищий ризик розвитку реакцій гіперчутливості тяжкого ступеня аж до летальних наслідків.

Пацієнти з розладами центральної нервової системи.

У пацієнтів з епілепсією або у хворих, які мають органічні ушкодження головного мозку, може бути підвищена судомна активність, про що повідомлялося у поодиноких випадках у зв'язку з введенням препарату Томовіст® (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно вжити запобіжних заходів, наприклад проводити ретельний нагляд за станом таких хворих та заздалегідь підготувати відповідне обладнання і медикаменти для застосування у разі виникнення судом.

- *Зниження функції нирок.*

Перед застосуванням препарату Томовіст® усіх пацієнтів слід обстежити на наявність дисфункції нирок шляхом проведення лабораторних аналізів.

Є повідомлення про випадки розвитку нефрогенного системного фіброзу (НСФ), пов'язаного із застосуванням деяких гадолінієвмісних контрастних препаратів, включаючи Томовіст®, у пацієнтів з гострим або хронічним порушенням функції нирок тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м²). Зокрема найвищий ризик спостерігається у

пацієнтів, які проходять процедуру трансплантації печінки, оскільки у цій групі хворих частота виникнення гострої ниркової недостатності є досить великою. Таким чином, не дозволяється застосовувати Томовіст® пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок, хворим, які перебувають у періопераційному періоді під час трансплантації печінки, та новонародженим (див. розділ «Протипоказання»).

Ризик розвитку НСФ у хворих з порушеннями функції нирок середнього ступеня (ШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м²) невідомий; тому препарат Томовіст® можна застосовувати вказаній категорії хворих тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

Для виведення препарату Томовіст® з організму можливе застосування гемодіалізу недовзі після введення препарату. Свідчення щодо необхідності проведення гемодіалізу у хворих, які раніше не потребували діалізу, з метою попередження розвитку або лікування НСФ відсутні.

Новонароджені та немовлята.

Томовіст® протипоказаний до застосування новонародженим віком до 4 тижнів (див. розділ «Протипоказання»).

Через незрілість функції нирок немовлятам (віком до 1 року) не слід застосовувати препарат Томовіст®, за винятком випадків, коли було проведено ретельну оцінку можливих ризиків.

Пацієнти літнього віку.

Враховуючи можливість зниження ниркового кліренсу димеглумінової солі гадопентетової кислоти у пацієнтів літнього віку, проведення обстеження функції нирок у хворих віком від 65 років є надзвичайно важливим.

- *Немовлята віком від 4 тижнів та діти віком до 2 років.*

З метою уникнення випадкового передозування застосовувати препарат за допомогою автоматичних систем немовлятам віком від 4 тижнів та дітям віком до 2 років заборонено. Необхідні дози пацієнтам цієї групи вводити вручну (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Немає клінічних даних щодо застосування гадопентетату вагітним жінкам. Результати досліджень на тваринах не вказують на існування прямого або опосередкованого шкідливого впливу на репродуктивну функцію (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Не слід застосовувати препарат Томовіст® у період вагітності, за винятком ситуацій, коли клінічний стан жінки вимагає застосування димеглумінової солі гадопентетової кислоти.

Лактація. Мінімальна кількість гадопентетату (щонайбільше 0,04 % дози, введеної внутрішньовенно) проникає в грудне молоко у процесі лактації. За наявними даними, димеглумінова сіль гадопентетової кислоти проникає у молоко тварин. Не можна виключати існування ризиків для немовлят. Слід припинити грудне годування щонайменше на 24 години після застосування препарату Томовіст®.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень впливу на здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами не проводили. Амбулаторні хворі, які керують автотранспортними засобами або працюють з іншими механізмами, повинні враховувати можливість виникнення у рідких випадках реакцій уповільненого типу (наприклад нудоти, гіпотензії).

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати для діагностики винятково шляхом внутрішньовенного введення.

Внутрішньовенне введення препарату Томовіст® дає змогу отримати більш достовірну діагностичну інформацію порівняно зі скануванням без застосування контрастної речовини (оглядове сканування). За допомогою препарату Томовіст® можна отримати висококонтрастні зображення ділянок мозку із пошкодженим або відсутнім гематоенцефалічним бар'єром або ділянок тіла зі зміненим кровопостачанням (перфузією) чи зміненим позаклітинним простором. Необхідно вживати загальноприйнятих запобіжних заходів при проведенні МРТ: лікар повинен переконатися, що у пацієнта відсутній кардіостимулятор, феромагнітні імпланти тощо.

У діапазоні від 0,14 до 1,5 Тл рекомендовані дози не залежать від напруженості магнітного поля.

Необхідну дозу препарату Томовіст® вводити винятково за допомогою внутрішньовенної ін'єкції; дозволяється також проведення болюсної ін'єкції. При виконанні процедури дослідження необхідно дотримуватися рекомендацій, викладених у цьому розділі. Одразу після введення препарату можна розпочинати МРТ-обстеження із контрастним посиленням.

Під час введення контрастної речовини пацієнт повинен перебувати (по можливості) у горизонтальному положенні. Окрім цього, після ін'єкції необхідно забезпечити належний нагляд за станом пацієнта, оскільки переважна більшість побічних реакцій проявляються протягом 30 хвилин після введення.

Рекомендації щодо дієти.

Нудота і блювання є відомими побічними реакціями у разі застосування всіх контрастних засобів для проведення МРТ. Отже, щоб уникнути аспірації, пацієнт повинен утримуватися від вживання їжі 2 години до обстеження.

Занепокоєння.

Виражена збудженість, занепокоєння та біль можуть підвищувати ризик розвитку небажаних явищ або посилювати реакції, спричинені контрастною речовиною. Таким пацієнтам рекомендовано застосовувати седативні засоби.

Як поводитись з препаратом.

Препарат Томовіст® необхідно набирати у шприц безпосередньо перед застосуванням. Гумову пробку ніколи не слід проколувати більше одного разу. Будь-які не використані при обстеженні залишки контрастного засобу потрібно утилізувати.

Режим дозування.

Краніальна та спінальна МРТ.

При застосуванні препарату дорослим, підліткам та дітям (у т. ч. немовлятам віком від 4 місяців та дітям до 2 років) слід дотримуватися нижчезазначених рекомендацій щодо дозування. Зазвичай для посилення контрастності і вирішення клініко-діагностичних питань достатньою є доза з розрахунку 0,2 мл препарату Томовіст® на 1 кг маси тіла пацієнта.

У разі, коли після введення вказаної дози препарату Томовіст® за даними МРТ отримано неоднозначні результати і при цьому існує серйозна клінічна підозра на наявність уражень, для більш точної діагностики є доцільним повторне введення 0,2 мл препарату Томовіст® на 1 кг маси тіла пацієнта (дорослим препарат може бути введений навіть з розрахунку 0,4 мл на 1 кг маси тіла) протягом 30 хвилин після першої ін'єкції з подальшим проведенням МРТ-дослідження.

При виключенні метастатичних уражень або рецидиву пухлини у дорослих підвищена доза препарату Томовіст® (з розрахунку 0,6 мл на 1 кг маси тіла) дає можливість більш точної діагностики.

Максимальна доза препарату Томовіст® становить 0,6 мл/кг маси тіла для дорослих і 0,4 мл/кг маси тіла для дітей.

Щодо застосування новонародженим віком до 4 тижнів і немовлятам (віком до 1 року) див. також «Застосування особливим групам пацієнтів».

МРТ усього тіла.

При застосуванні препарату дорослим і дітям (у т. ч. немовлятам віком від 4 місяців та дітям до 2 років) дотримуються таких рекомендацій щодо дозування. Зазвичай для посилення контрастності і вирішення клініко-діагностичних питань достатньою є доза з розрахунку 0,2 мл препарату Томовіст® на 1 кг маси тіла пацієнта. Досвід застосування препарату для проведення МТР усього тіла у дітей віком до 2 років обмежений.

В особливих випадках, наприклад при патологічних утвореннях із малим ступенем васкуляризації та/або невеликим ступенем проникнення в екстрацелюлярний простір, для досягнення належного контрастування може бути необхідним введення 0,4 мл препарату Томовіст® на 1 кг маси тіла пацієнта, особливо при застосуванні відносно слабких T1-зважених послідовностей сканування.

Для виключення ураження або рецидиву пухлин дорослим можна ввести дозу з розрахунку 0,6 мл препарату Томовіст® на 1 кг маси тіла з метою підвищення точності діагностики.

Для візуалізації кровоносних судин, залежно від ділянки, що досліджується, та методу дослідження, дорослим може бути необхідним введення максимальної дози препарату.

Максимальна доза препарату Томовіст® становить 0,6 мл/кг маси тіла для дорослих і 0,4 мл/кг маси тіла для дітей віком від 2 років.

Щодо застосування новонародженим віком до 4 тижнів і немовлятам (віком до 1 року) див. також «Застосування особливим групам пацієнтів».

Немовлята віком від 4 тижнів та діти віком до 2 років.

Для немовлят віком від 4 тижнів та дітей віком до 2 років рекомендована доза становить 0,2 мл/кг маси тіла. Ця доза є максимальною.

Необхідну дозу препарату Томовіст® вводити вручну з метою уникнення випадкового передозування. Введення за допомогою аутоінжектора не проводити (див. також розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 1. Узагальнені дані: рекомендації щодо дозування/максимальних доз

Доза препарату	Показання для застосування
0,2 мл препарату Томовіст®/кг маси тіла (що відповідає 0,1 ммоль/кг маси тіла)	Нормальна доза для дорослих і дітей (у т. ч. віком від 4 тижнів до 2 років), що застосовується для проведення МРТ спинного, головного мозку та всього тіла
0,4 мл препарату Томовіст®/кг маси тіла (що відповідає 0,2 ммоль/кг маси тіла)	Для вирішення складних діагностичних питань. Максимальна доза для дітей віком від 2 років
0,6 мл препарату Томовіст®/кг маси тіла (що відповідає 0,3 ммоль/кг маси тіла)	Максимальна доза для дорослих, що застосовується для отримання зображення кровоносних судин

Застосування особливим групам пацієнтів.

Порушення функції нирок.

Томовіст® протипоказаний до застосування пацієнтам із тяжкими порушеннями функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73м²), а також хворим, які знаходяться у періопераційному періоді при трансплантації печінки (див. розділ «Протипоказання»). Не слід застосовувати препарат Томовіст® хворим із порушенням функції нирок середнього ступеня (швидкість клубочкової фільтрації 30–59 мл/хв/1,73м²), окрім випадків, коли проведено ретельну оцінку співвідношення ризик/користь, а дози не перевищують 0,1 ммоль/кг маси тіла (див. розділ «Особливості застосування»). За один раз може бути введено не більше однієї дози. Через відсутність даних щодо багаторазового застосування не слід призначати повторні ін'єкції препарату Томовіст®, якщо інтервал між введеннями становить менше 7 днів.

Новонароджені віком до 4 тижнів та немовлята (віком до 1 року).

Томовіст® протипоказаний до застосування новонародженим віком до 4 тижнів (див. розділ «Протипоказання»).

З огляду на недосконалу функцію нирок у немовлят віком до 1 року застосування препарату Томовіст® дітям від 4 тижнів до 1 року можливе тільки після ретельної оцінки та у дозах, що не перевищують 0,1 ммоль/кг маси тіла. Під час однієї процедури може бути введено не більше однієї дози препарату. Через відсутність даних щодо багаторазового застосування не слід призначати повторні ін'єкції препарату Томовіст®, якщо інтервал між введеннями становить менше 7 днів.

Пацієнти літнього віку (від 65 років).

Не виявлено необхідності у зміні доз для даної категорії пацієнтів. Застосування препарату пацієнтам літнього віку слід проводити з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям віком від 4 тижнів згідно з рекомендаціями, зазначеними у розділі «Спосіб застосування та дози».

Передозування.

Досі не повідомлялося про жодну ознаку інтоксикації внаслідок ненавмисного передозування під час клінічного застосування.

При ненавмисному передозуванні під час внутрішньосудинного введення можливе виникнення таких симптомів, зумовлених гіперосмолярністю розчину:

- системні реакції (підвищення тиску у легеневій артерії, гіповолемія, осмотичний діурез, зневоднення);
- місцеві реакції (біль по ходу судин).

У пацієнтів з нирковою недостатністю слід проводити моніторинг функції нирок.

Препарат Томовіст® виводиться з організму шляхом гемодіалізу. Однак свідчення, які б підтверджували доцільність проведення гемодіалізу з метою попередження розвитку НСФ, відсутні.

З огляду на надзвичайно низький ступінь всмоктування препарату Томовіст® у шлунково-кишковому тракті (<1 %), отруєння при випадковому пероральному прийомі контрастного препарату є малоімовірним.

Побічні реакції.

Більшість побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням контрастного засобу, були легкого або середнього ступеня та нетривалими.

Незважаючи на це, також повідомлялося про випадки серйозних і навіть небезпечних для життя реакцій, у тому числі з летальним наслідком.

Найчастіше відзначалися такі побічні реакції: нудота, блювання, головний біль, запаморочення та різні типи реакцій у місці введення (наприклад біль, відчуття холоду, відчуття жару).

Анафілактичні реакції, що можуть виникати незалежно від кількості введенного препарату та способу введення, можуть бути першими ознаками розвитку шокового стану.

У поодиноких випадках повідомлялося про реакції уповільненого типу, що виникали у зв'язку з застосуванням контрастної речовини (див. також розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 2

Класи систем органів/частота	Нечасті	Поодинокі
З боку крові		тимчасові зміни рівня сироваткового заліза [§] та рівня сироваткового білірубину [§]
З боку імунної системи		анафілактоїдні реакції [§] /алергічні реакції [§] /анафілактоїдний шок [§] , набряк Квінке, кон'юнктивіт, кашель, свербіж, риніт, чхання, кропив'янка, бронхоспазм [§] , ларингоспазм [§] , набряк гортані [§] або глотки [§] , гіпотензія [§] , шок [§]
З боку нервової системи	запаморочення, головний біль	збудження, дезорієнтація, порушення свідомості, порушення мовлення або порушення нюху, судоми [§] , парестезія, тремор, астенія, кома [§] , сомноленція [§] , відчуття печіння
З боку органів зору		сльозотеча, біль в очах, розлади зору
З боку органів слуху		вушний біль, порушення слуху
З боку серця		клінічно значущі тимчасові порушення частоти серцевих скорочень (тахікардія [§] , рефлексорна тахікардія, брадикардія [§]) та артеріального тиску (підвищення тиску), розлади серцевого ритму (аритмія) та розлади функції серця, у тому числі зупинка серця [§]

Класи систем органів/частота	Нечасті	Поодинокі
З боку судин		реакції з боку кровоносної системи, що супроводжуються периферичною вазодилатацією з подальшою гіпотензією [§] та синкопальним станом [§] , рефлекторна тахікардія, збудженість, сплутаність свідомості та ціаноз [§] , що може призвести до втрати свідомості [§] , тромбофлебіт
Респіраторні розлади		тимчасові зміни частоти дихання (підвищення або зниження частоти дихання), задишка [§] , ускладнене дихання [§] , кашель, зупинка дихання [§] , хрипи, набряк легень [§] , подразнення горла/відчуття стиснення у горлі [§] , біль у глотці та гортані/дискомфорт у глотці, чхання
З боку шлунково-кишкового тракту	нудота, блювання, розлади смакових відчуттів	біль у ділянці шлунка, шлунковий дискомфорт, діарея, сухість у роті, підвищене слиновиділення, зубний біль, біль у м'яких тканинах та парестезії у ротовій порожнині
З боку гепатобіліарної системи		тимчасові зміни (підвищення) показників печінкових ферментів, збільшення рівня білірубіну крові
З боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини		набряк Квінке [§] , почервоніння та жар з вазодилатацією, кропив'янка, свербіж та екзантема
З боку кістково-м'язової системи		біль у кінцівках
З боку нирок та сечовидільної системи		нетримання сечі, раптові позиви до сечовипускання, підвищення сироваткового рівня креатиніну і гостра ниркова недостатність [§] у пацієнтів на тлі попередньо діагностованої ниркової недостатності
Розлади загального стану та порушення у місці введення	відчуття жару, відчуття холоду, біль екстравазія, місцевий біль, відчуття холоду, слабке відчуття жару, набряки, запалення, некроз тканин, флебіт, тромбофлебіт, парестезія, припухлість, подразнення, геморагії, еритема	біль у спині, біль у суглобах, біль у грудній клітці, відчуття дискомфорту, озноб, пітливість, вазовагальні реакції, зміни (підвищення чи зниження) температури тіла, гарячка, набряк обличчя [§] , периферичні набряки, втомлюваність, спрага

[§] Повідомляли про небезпечні для життя або летальні наслідки.

Повідомляли про випадки розвитку нефрогенного системного фіброзу (НСФ) у зв'язку із застосуванням препарату Томовіст® (див. розділ «Особливості застосування»)[§].

У пацієнтів з нирковою недостатністю, яким показаний діаліз, при застосуванні препарату Томовіст® часто спостерігалися відстрочені і транзиторні реакції, подібні до запальних, такі як гарячка, озноб та підвищення рівня С-реактивного білка. У цих пацієнтів МРТ-дослідження із застосуванням препарату Томовіст® проводили за день перед гемодіалізом.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дають змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик щодо препарату. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

2 роки 6 місяців.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморозувати.

Несумісність.

Через відсутність досліджень сумісності цей препарат не слід змішувати з іншими лікарськими препаратами.

Упаковка. По 5 мл або по 10 мл, або по 15 мл, або по 20 мл, або по 30 мл, або по 100 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 12.09.2018.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ТОМОВИСТ
(TOMOVIST)

Состав:

1 мл раствора содержит:

действующее вещество: гадопентетата димеглюмина в пересчете на 100 % сухое вещество 469 мг;

вспомогательные вещества: пентетовая кислота, меглюмин, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая, или слегка желтовато-коричневая, или слегка желтовато-зеленоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа.

Парамагнитные контрастные средства. Код АТХ V08C A01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Томовист – парамагнитное контрастное средство, предназначенное для МРТ. Его действие по повышению контрастности обусловлено ди-N-метилглюкаминовой солью гадопентетовой кислоты (комплексом гадолиния с диэтилентриаминпентауксусной кислотой).

При применении T1-взвешенной последовательности сканирования при протонной МРТ индуцированное ионами гадолиния сокращение времени спин-решетчатой релаксации (T1) возбужденных ядер атомов вызывает повышение интенсивности сигнала и, как следствие, увеличение контрастности изображения определенных тканей.

Димеглюмина гадопентетат является высокопарамагнитным соединением, которое вызывает существенное сокращение времени релаксации даже при низкой концентрации. Парамагнитная эффективность, релаксивность (которая определяется по влиянию времени спин-решетчатой релаксации протонов воды в плазме) составляет приблизительно 4,95 л/(ммоль/с) при pH 7 и температуре 39 °C и только незначительно зависит от силы магнитного поля.

Диэтилентриаминпентауксусная кислота (ДТПК) образует прочный комплекс с парамагнитным ионом гадолиния, который имеет чрезвычайно высокую стабильность *in vivo* и *in vitro* (константа термодинамической стабильности $\log K = 22-23$). Димеглуминовая соль гадопентетовой кислоты хорошо растворима в воде и является чрезвычайно гидрофильным соединением, коэффициент распределения которого между н-бутанолом и буфером при pH 7,6 составляет 0,0001. Вещество не выявляет склонности к связыванию с протеинами или ингибирующего взаимодействия с ферментами (например Na^+ / K^+ АТФазы миокарда). Томовист не активирует систему комплемента, и, ввиду этого, возможность индукции анафилактических реакций очень низкая.

При более высоких концентрациях и длительной инкубации димеглюмина гадопентетат осуществляет незначительное влияние *in vitro* на морфологию эритроцитов. После внутривенного введения препарата Томовист обратный процесс может вызвать слабый внутрисосудистый гемолиз. Это объясняет незначительное увеличение уровня билирубина и железа в сыворотке крови, что иногда наблюдается в первые несколько часов после инъекции.

Фармакокинетика. Димеглумина гадопентетат ведет себя в организме подобно другим биологически инертным соединениям с высокой гидрофильностью (таких как маннитол или инулин). Фармакокинетические свойства не зависят от принятой пациентом дозы.

- **Распределение.**

После внутривенного введения препарат быстро распределяется во внеклеточном пространстве.

Через 7 дней после внутривенного введения радиоактивно меченной димеглуминовой соли гадопентетовой кислоты в организме животных было выявлено значительно меньше, чем 1 % введенной дозы. Относительно высокие концентрации нерасщепленного комплекса гадолиния были выявлены в почках. Соединение не проникает через неповрежденные гематоэнцефалический и гематотестикулярный барьеры. Незначительное количество препарата, которое проникает через плацентарный барьер в кровь плода, быстро элиминируется.

При применении препарата в дозах до 0,25 ммоль гадопентетата/кг массы тела (0,5 мл препарата Томовист/кг массы тела) после нескольких минут фазы распределения уровень контрастного средства в плазме крови снижается с периодом полувыведения около 90 минут, что соответствует скорости почечной экскреции. При применении дозы 0,1 ммоль гадопентетата/кг массы тела (0,2 мл препарата Томовист/кг массы тела) через 3 минуты после инъекции уровень препарата в плазме составлял 0,6 ммоль гадопентетата/л плазмы, а через 60 минут после инъекции – 0,24 ммоль гадопентетата/л плазмы крови.

- **Метаболизм.**

Отщепление парамагнитного иона или биотрансформации не отмечено.

- **Выведение.**

Димеглумина гадопентетат выводится из организма в неизменном состоянии почками путем клубочковой фильтрации. Часть вещества, которая элиминируется экстраренально, незначительна. В среднем 83 % дозы выводилось из организма через 6 часов после инъекции. Приблизительно 91 % дозы определяли в моче в первые 24 часа. В течение пяти дней после инъекции часть дозы, которая выводилась из организма с фекалиями, составляла менее 1 %. Почечный клиренс димеглумина гадопентетата составляет около 120 мл/мин/1,73 м², что сравнимо с клиренсом инулина или ⁵¹Cr-ЭДТА.

- **Отклонения от нормы у пациентов с ограниченной функцией почек.**

Даже при наличии почечной недостаточности легкой или средней степени (клиренс креатинина > 20 мл/мин) выведение димеглуминовой соли гадопентетовой кислоты из организма осуществляется полностью почками; при этом отмечается увеличение периода полувыведения из плазмы крови в соответствии со степенью почечной недостаточности. Увеличения внепочечной экскреции не наблюдалось.

При почечной недостаточности тяжелой степени (клиренс креатинина < 20 мл/мин) период полувыведения удлиняется до 30 часов.

Томовист выводится из организма почками, клиренс снижается с возрастом, что ожидаемо, учитывая возрастное физиологическое уменьшение функции почек. Скорость восстановления уровня препарата в моче была аналогичной таковой в других возрастных группах.

- **Дети.**

В ходе исследований у детей в возрасте от 2 месяцев до 2 лет фармакокинетика гадопентетата (клиренс, нормализованный по массе тела; объем распределения и конечный период полувыведения) была схожей с таковой у взрослых.

Клинические характеристики.

Показания.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга.

Для выявления опухолей и дальнейшей дифференциальной диагностики при подозрении на менингиому, невриному (слухового нерва), опухоль с инфильтративным ростом (например глиому) и метастазы:

- для выявления небольших и/или изоинтенсивных опухолей;
- при подозрении на рецидив опухоли после операции или лучевой терапии;

- для дифференцированного изображения таких редких новообразований как гемангиобластомы, эпендимомы и небольшие аденомы гипофиза;
- для облегчения определения распространенности опухолей немозгового происхождения.

Дополнительно при спинальной МРТ:

- дифференциальная диагностика интрамедуллярных и экстрамедуллярных опухолей;
- выявление в патологически измененных участках солидных опухолей;
- оценка распространенности интрамедуллярных опухолей.

МРТ всего тела.

Для диагностики опухолей, в частности:

- для лучшей дифференциации злокачественных и доброкачественных опухолей молочных желез у женщин;
- для того, чтобы отличить опухолевые ткани от рубцовых после терапии опухолей молочных желез у женщин;
- для того, чтобы отличить опухолевые ткани от рубцовых тканей активной и пассивной частей скелетно-мышечной системы;
- для дифференциации разных частей опухолей костей (ткань опухоли, участок распада и очаг воспаления);
- для дифференциации разных типов опухолей печени;
- для дифференциации опухолей, локализованных в почках и за их пределами;
- для определения распространенности и проведения дифференциации разных отделов опухолей придатков матки.

Для получения изображения любых сосудов организма (ангиография) (кроме коронарных артерий), в частности, с целью оценки наличия стеноза, окклюзий и коллатералей.

Для осуществления целевого отбора образцов тканей (биопсия) при опухолях костей.

Для дифференциации рецидива грыжи межпозвоночного диска и рубцовой ткани.

Для визуализации острых поражений миокарда.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность (аллергия) к действующему веществу или к любому другому компоненту препарата.

Томовист противопоказан к применению:

- пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²);
- больным, которые находятся в периоперационном периоде при трансплантации печени;
- новорожденным до 4 недель (см. раздел «Особенности применения»).

Особые меры безопасности.

Особые указания по утилизации и другие рекомендации по работе с препаратом.

- Неиспользованный препарат или любые отходы нужно утилизировать в соответствии с местными требованиями.
- Этикетку на флаконе, что снимается и предназначена для контроля, необходимо клеить в медицинскую карту пациента для документации применения контрастного вещества с содержанием гадолиния. Также следует отметить дозу препарата Томовист, которая была введена. Если используются электронные карточки пациентов, то вводится название лекарственного средства, номер серии и доза.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Исследования взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводили.

Из опыта применения контрастных веществ известно, что у пациентов, которые получают бета-блокаторы, возможно развитие более выраженных аллергических реакций (см. также раздел «Особенности применения»).

- Взаимодействие с диагностическими тестами.

При определении содержания железа в сыворотке крови комплексонометрическими методами (например, с помощью батофенантролина) в течение первых суток после введения препарата Томовист количественный показатель может быть ложно сниженным, что объясняется

наличием в растворе контрастного вещества ДТПК (диэтилентриаминпентауксусной кислоты).

Особенности применения.

Не рекомендуется вводить препарат Томовист интратекально.

- **Аллергические реакции.**

Введение препарата Томовист, как и других внутривенных контрастных средств, может сопровождаться анафилактическими реакциями/реакциями гиперчувствительности или другими реакциями идиосинкразии в виде сердечно-сосудистых, респираторных и кожных симптомов, вплоть до реакций тяжелой степени, включая шок (см. раздел «Побочные реакции»).

Риск развития реакций гиперчувствительности выше при наличии указанных ниже состояний и заболеваний:

- реакция на предшествующие введения контрастных средств;
- бронхиальная астма в анамнезе (риск развития бронхоспазма особенно возрастает у таких больных);
- склонность к развитию аллергии.

Перед введением препарата Томовист указанным группам пациентов необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск. Перед введением контрастного препарата следует опросить пациента относительно наличия аллергических реакций (например аллергия на морепродукты, на пыльцу растений, крапивница), повышенной чувствительности к контрастным веществам и бронхиальной астмы.

Можно рассмотреть вопрос о проведении премедикации антигистаминными препаратами и/или глюкокортикоидами.

Большинство указанных выше реакций возникает в течение 30 минут после введения препарата. Как и при проведении других диагностических исследований с применением контрастных препаратов, рекомендуется осуществлять мониторинг за состоянием пациента в течение по крайней мере 30 минут после процедуры (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Отсроченные реакции (которые возникают через несколько часов или дней после введения) отмечаются редко.

При появлении аллергических реакций (см. также раздел «Побочные реакции») следует немедленно прекратить введение контрастного вещества и, при необходимости, начать соответствующее лечение, используя внутривенный путь введения лекарственных средств. При проведении обследования рекомендуется пользоваться гибкими внутривенными канюлями или катетерами (для получения быстрого доступа к вене).

С целью обеспечения возможности оказания неотложной помощи в экстренных ситуациях должны быть подготовлены соответствующие лекарственные средства и инструменты (в том числе эндотрахеальная трубка и аппарат искусственной вентиляции легких).

Препарат Томовист могут вводить только специально подготовленные специалисты, которые имеют необходимый медицинский опыт, при условии наличия препаратов и оборудования (в том числе эндотрахеальная трубка и аппарат искусственной вентиляции легких), которые могут понадобиться в неотложных ситуациях для лечения нежелательных реакций (таких как аллергия, судороги).

Пациенты, которые получают бета-блокаторы.

Необходимо обратить внимание на тот факт, что пациенты, которые принимают бета-блокаторы и у которых развились реакции гиперчувствительности, могут быть нечувствительны к терапии бета-агонистами.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (такими как тяжелая застойная сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца) имеют более высокий риск развития реакций гиперчувствительности тяжелой степени вплоть до летального исхода.

Пациенты с расстройствами центральной нервной системы.

У пациентов с эпилепсией или у больных, которые имеют органические повреждения головного мозга, может быть повышена судорожная активность, о чем сообщалось в

единичных случаях в связи с введением препарата Томовист (см. раздел «Побочные реакции»). Необходимо принять меры предосторожности, например проводить тщательное наблюдение за состоянием таких больных и заранее подготовить соответствующее оборудование и медикаменты для применения в случае возникновения судорог.

- *Снижение функции почек.*

Перед применением препарата Томовист всех пациентов следует обследовать на наличие дисфункции почек путем проведения лабораторных анализов.

Есть сообщения о случаях развития нефрогенного системного фиброза (НСФ), связанного с применением некоторых гадолинийсодержащих контрастных препаратов, включая Томовист, у пациентов с острым или хроническим нарушением функции почек тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²). В частности наиболее высокий риск наблюдается у пациентов, которые проходят процедуру трансплантации печени, поскольку в этой группе больных частота возникновения острой почечной недостаточности достаточно велика. Соответственно, не разрешается применять Томовист пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек, больным, которые находятся в периоперационном периоде во время трансплантации печени, и новорожденным (см. раздел «Противопоказания»).

Риск развития НСФ у больных с нарушениями функции почек средней степени (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²) неизвестен; поэтому препарат Томовист можно применять указанной категории больных только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

Для выведения препарата Томовист из организма возможно применение гемодиализа вскоре после введения препарата. Данные о необходимости проведения гемодиализа у больных, которым ранее не требовался диализ, с целью предупреждения развития или лечения НСФ отсутствуют.

Новорожденные и младенцы.

Томовист противопоказан к применению новорожденным до 4 недель (см. раздел «Противопоказания»).

В связи с незрелостью функции почек младенцам (до 1 года) не следует применять препарат Томовист, за исключением случаев, когда была проведена тщательная оценка возможных рисков.

Пациенты пожилого возраста.

Учитывая возможность снижения почечного клиренса димеглуминовой соли гадопентетовой кислоты у пациентов пожилого возраста, проведение обследования функции почек у больных старше 65 лет чрезвычайно важно.

- *Младенцы с 4 недель и дети до 2 лет.*

С целью избежания случайной передозировки применять препарат с помощью автоматических систем младенцам с 4 недель и детям до 2 лет запрещено. Необходимые дозы пациентам этой группы вводить вручную (см. также раздел «Способ применения и дозы»).

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность. Нет клинических данных по применению гадопентетата беременным женщинам. Результаты исследований на животных не указывают на существование прямого или опосредованного вредного влияния на репродуктивную функцию (см. раздел «Фармакологические свойства»). Не следует применять препарат Томовист в период беременности, за исключением ситуаций, когда клиническое состояние женщины требует применения димеглуминовой соли гадопентетовой кислоты.

Лактация. Минимальное количество гадопентетата (максимум 0,04 % дозы, введенной внутривенно) проникает в грудное молоко в процессе лактации. По имеющимся данным, димеглуминовая соль гадопентетовой кислоты проникает в молоко животных. Нельзя исключать наличия рисков для младенцев. Следует прекратить грудное вскармливание по крайней мере на 24 часа после применения препарата Томовист.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Исследований влияния на способность управлять автотранспортом или другими механизмами не проводили. Амбулаторные больные, которые управляют автотранспортными средствами

или работают с другими механизмами, должны учитывать возможность возникновения в редких случаях реакций замедленного типа (например тошноты, гипотензии).

Способ применения и дозы.

Препарат применять для диагностики исключительно путем внутривенного введения.

Внутривенное введение препарата Томовист дает возможность получить более достоверную диагностическую информацию по сравнению со сканированием без применения контрастного вещества (обзорное сканирование). С помощью препарата Томовист можно получить высококонтрастные изображения участков мозга с поврежденным или отсутствующим гематоэнцефалическим барьером или участков тела с измененным кровоснабжением (перфузией) или измененным внеклеточным пространством.

Необходимо принять общепринятые меры предосторожности при проведении МРТ: врач должен убедиться, что у пациента отсутствует кардиостимулятор, ферромагнитные имплантаты и т. д.

В диапазоне от 0,14 до 1,5 Тл рекомендованные дозы не зависят от напряженности магнитного поля.

Необходимую дозу препарата Томовист вводить исключительно с помощью внутривенной инъекции; разрешается также проведение болюсной инъекции. При выполнении процедуры исследования необходимо придерживаться рекомендаций, изложенных в данном разделе. Сразу после введения препарата можно начинать МРТ-обследование с контрастным усилением.

При введении контрастного вещества пациент должен находиться (по возможности) в горизонтальном положении. Кроме этого, после инъекции необходимо обеспечить надлежащее наблюдение за состоянием пациента, поскольку подавляющее большинство побочных реакций проявляются в течение 30 минут после введения.

Рекомендации в отношении диеты.

Тошнота и рвота являются известными побочными реакциями при применении всех контрастных средств для проведения МРТ. Соответственно, чтобы избежать аспирации, пациент должен воздерживаться от употребления пищи 2 часа до обследования.

Беспокойство.

Выраженное возбуждение, беспокойство и боль могут повышать риск развития нежелательных явлений или усиливать реакции, вызванные контрастным веществом. Таким пациентам рекомендовано применять седативные средства.

Как обращаться с препаратом.

Препарат Томовист необходимо набирать в шприц непосредственно перед применением. Резиновую пробку никогда не следует прокалывать более одного раза. Любые неиспользованные при обследовании остатки контрастного средства необходимо утилизировать.

Режим дозирования.

Краниальная и спинальная МРТ.

При применении препарата взрослым, подросткам и детям (в т. ч. младенцам от 4 месяцев и детям до 2 лет) следует пользоваться нижеуказанными рекомендациями по дозированию. Обычно для усиления контрастности и решения клинико-диагностических вопросов достаточной является доза из расчета 0,2 мл препарата Томовист на 1 кг массы тела пациента.

В случае, когда после введения указанной дозы препарата Томовист по данным МРТ получены неоднозначные результаты и при этом существует серьезное клиническое подозрение на наличие поражений, для более точной диагностики целесообразно повторное введение 0,2 мл препарата Томовист на 1 кг массы тела пациента (взрослым препарат может быть введен даже из расчета 0,4 мл на 1 кг массы тела) в течение 30 минут после первой инъекции с дальнейшим проведением МРТ-исследования.

При исключении метастатических поражений или рецидива опухоли у взрослых повышенная доза препарата Томовист (из расчета 0,6 мл на 1 кг массы тела) дает возможность более точной диагностики.

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

Относительно применения новорожденным до 4 недель и младенцам (до 1 года) см. также «Применение особым группам пациентов».

МРТ всего тела.

При применении препарата взрослым и детям (в т. ч. младенцам в возрасте от 4 месяцев и детям до 2 лет) следуют таким рекомендациям по дозированию. Обычно для усиления контрастности и решения клинико-диагностических вопросов достаточной является доза из расчета 0,2 мл препарата Томовист на 1 кг массы тела пациента. Опыт применения препарата для проведения МРТ всего тела у детей до 2 лет ограничен.

В особых случаях, например при патологических образованиях с малой степенью васкуляризации и/или небольшой степенью проникновения в экстрацеллюлярное пространство, для достижения надлежащего контрастирования может быть необходимым введение 0,4 мл препарата Томовист на 1 кг массы тела пациента, особенно при применении относительно слабых T1-взвешенных последовательностей сканирования.

Для исключения поражения или рецидива опухолей взрослым можно ввести дозу из расчета 0,6 мл препарата Томовист на 1 кг массы тела с целью повышения точности диагностики.

Для визуализации кровеносных сосудов, в зависимости от исследуемого участка и метода исследования, взрослым может быть необходимо введение максимальной дозы препарата.

Максимальная доза препарата Томовист составляет 0,6 мл/кг массы тела для взрослых и 0,4 мл/кг массы тела для детей с 2 лет.

Относительно новорожденных до 4 недель и младенцев (до 1 года) см. также «Применение особым группам пациентов».

Младенцы от 4 недель и дети до 2 лет.

Для младенцев от 4 недель и детей до 2 лет рекомендованная доза составляет 0,2 мл/кг массы тела. Эта доза является максимальной.

Необходимую дозу препарата Томовист вводить вручную с целью избежания случайной передозировки. Введение с помощью аутоинъектора не проводить (см. также раздел «Особенности применения»).

Таблица 1. Обобщенные данные: рекомендации по дозированию/максимальным дозам

Доза препарата	Показания для применения
0,2 мл препарата Томовист/кг массы тела (что соответствует 0,1 ммоль/кг массы тела)	Нормальная доза для взрослых и детей (в т. ч. в возрасте от 4 недель до 2 лет), которая применяется для проведения МРТ спинного, головного мозга и всего тела
0,4 мл препарата Томовист/кг массы тела (что соответствует 0,2 ммоль/кг массы тела)	Для решения сложных диагностических вопросов. Максимальная доза для детей с 2 лет
0,6 мл препарата Томовист/кг массы тела (что соответствует 0,3 ммоль/кг массы тела)	Максимальная доза для взрослых, которая применяется для получения изображения кровеносных сосудов

Применение особым группам пациентов.

Нарушения функции почек.

Томовист противопоказан для применения пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73м²), а также больным, которые находятся в периоперационном периоде при трансплантации печени (см. раздел «Противопоказания»). Не следует применять препарат Томовист больным с нарушением функции почек средней степени (скорость клубочковой фильтрации 30–59 мл/мин/1,73м²), кроме случаев, когда проведена тщательная оценка соотношения риск/польза, а дозы не превышают 0,1 ммоль/кг массы тела (см. раздел «Особенности применения»). За один раз может быть введено не более одной дозы. В связи с отсутствием данных о многократном применении не следует назначать повторные инъекции препарата Томовист, если интервал между введениями составляет менее 7 дней.

Новорожденные до 4 недель и младенцы (до 1 года).

Томовист противопоказан для применения новорожденным до 4 недель (см. раздел «Противопоказания»).

Учитывая несовершенную функцию почек у младенцев до 1 года, применение препарата Томовист детям с 4 недель до 1 года возможно только после тщательной оценки и в дозах, которые не превышают 0,1 ммоль/кг массы тела. На протяжении одной процедуры может быть введено не более одной дозы препарата. В связи с отсутствием данных в отношении многократного применения не следует назначать повторные инъекции препарата Томовист, если интервал между введениями составляет менее 7 дней.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).

Не выявлено необходимости в изменении доз для данной категории пациентов. Применение препарата пациентам пожилого возраста следует проводить с осторожностью (см. раздел «Особенности применения»).

Дети.

Лекарственное средство применять детям с 4 недель согласно рекомендациям, указанным в разделе «Способ применения и дозы».

Передозировка.

На данное время не сообщалось ни об одном признаке интоксикации вследствие случайной передозировки в течение клинического применения.

При случайной передозировке во время внутрисосудистого введения возможно возникновение таких симптомов, обусловленных гиперосмолярностью раствора:

- системные реакции (повышение давления в легочной артерии, гиповолемия, осмотический диурез, обезвоживание);
- местные реакции (боль по ходу сосудов).

У пациентов с почечной недостаточностью следует проводить мониторинг функции почек.

Препарат Томовист выводится из организма путем гемодиализа. Однако данные, которые бы подтверждали целесообразность проведения гемодиализа с целью предупреждения развития НСФ, отсутствуют.

Учитывая чрезвычайно низкую степень всасывания препарата Томовист в желудочно-кишечном тракте (< 1 %), отравление при случайном пероральном приеме контрастного препарата маловероятно.

Побочные реакции.

Большинство побочных реакций, связанных с применением контрастного средства, были легкой или средней степени и кратковременными.

Несмотря на это, также сообщалось о случаях серьезных и даже опасных для жизни реакций, в том числе с летальным исходом.

Наиболее часто отмечались такие побочные реакции: тошнота, рвота, головная боль, головокружение и разные типы реакций в месте введения (например боль, ощущение холода, ощущение жара).

Анафилактические реакции, которые могут возникать независимо от количества введенного препарата и способа введения, могут быть первыми признаками развития шокового состояния. В единичных случаях сообщалось о реакциях замедленного типа, которые возникали в связи с применением контрастного вещества (см. также раздел «Особенности применения»).

Таблица 2

Классы систем органов/частота	Нечастые	Единичные
Со стороны крови		временные изменения уровня сывороточного железа [§] и уровня сывороточного билирубина [§]
Со стороны иммунной системы		анафилактоидные реакции [§] /аллергические реакции [§] /анафилактоидный шок [§] , отек Квинке, конъюнктивит, кашель, зуд, ринит, чихание, крапивница, бронхоспазм [§] ,

Классы систем органов/частота	Нечастые	Единичные
		ларингоспазм [§] , отек гортани [§] или глотки [§] , гипотензия [§] , шок [§]
Со стороны нервной системы	головокружение, головная боль	возбуждение, дезориентация, нарушение сознания, нарушение речи или нарушение обоняния, судороги [§] , парестезия, тремор, астения, кома [§] , сомноленция [§] , ощущение жжения
Со стороны органов зрения		слезотечение, боль в глазах, нарушения зрения
Со стороны органов слуха		ушная боль, нарушения слуха
Со стороны сердца		клинически значимые временные нарушения частоты сердечных сокращений (тахикардия [§] , рефлекторная тахикардия, брадикардия [§]) и артериального давления (повышение давления), нарушения сердечного ритма (аритмия) и нарушения функции сердца, в том числе остановка сердца [§]
Со стороны сосудов		реакции со стороны кровеносной системы, которые сопровождаются периферической вазодилатацией с дальнейшей гипотензией [§] и синкопальным состоянием [§] , рефлекторная тахикардия, возбуждение, спутанность сознания и цианоз [§] , что может привести к потере сознания [§] , тромбофлебит
Респираторные расстройства		временные изменения частоты дыхания (повышение или снижение частоты дыхания), одышка [§] , затрудненное дыхание [§] , кашель, остановка дыхания [§] , хрипы, отек легких [§] , раздражение горла/ощущение сдавливания в горле [§] , боль в глотке и гортани/дискомфорт в глотке, чихание
Со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, рвота, нарушение вкусовых ощущений	боль в области желудка, желудочный дискомфорт, диарея, сухость во рту, повышенное слюновыделение, зубная боль, боль в мягких тканях и парестезии в ротовой полости
Со стороны гепатобилиарной системы		временные изменения (повышение) показателей печеночных ферментов, увеличение уровня билирубина крови
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки		отек Квинке [§] , покраснение и жар с вазодилатацией, крапивница, зуд и экзантема
Со стороны костно-мышечной системы		боль в конечностях
Со стороны почек и мочевыделительной системы		недержание мочи, внезапные позывы к мочеиспусканию, повышение сыровоточного уровня креатинина и острая почечная недостаточность [§] у пациентов на фоне предварительно диагностированной почечной недостаточности

Классы систем органов/частота	Нечастые	Единичные
Нарушения общего состояния	ощущение жара, ощущение холода, боль	боль в спине, боль в суставах, боль в грудной клетке, ощущение дискомфорта, озноб, потливость, вазовагальные реакции, изменения (повышение или снижение) температуры тела, лихорадка, отек лица [§] , периферические отеки, утомляемость, жажда
и нарушения в месте введения	экстравазия, местная боль, ощущение холода, слабое ощущение жара, отеки, воспаление, некроз тканей, флебит, тромбоз, парестезия, припухлость, раздражение, геморрагии, эритема	

[§] Сообщалось об опасных для жизни состояниях или летальных последствиях.

Сообщалось о случаях развития нефрогенного системного фиброза (НСФ) в связи с применением препарата Томовист (см. раздел «Особенности применения») [§].

У пациентов с почечной недостаточностью, которым показан диализ, при применении препарата Томовист часто наблюдались отсроченные и транзиторные реакции, подобные воспалительным, такие как лихорадка, озноб и повышение уровня С-реактивного белка. У таких пациентов МРТ-исследование с применением препарата Томовист проводили за день перед гемодиализом.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства важны. Они позволяют проводить непрерывный мониторинг соотношения польза/риск по препарату. Медицинские работники должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях.

Срок годности. 2 года 6 месяцев.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать.

Несовместимость.

Из-за отсутствия исследований совместимости этот препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Упаковка.

По 5 мл или по 10 мл, или по 15 мл, или по 20 мл, или по 30 мл, или по 100 мл во флаконе.

По 1 флакону в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 12.09.2018.