

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Гадобутрол, 1 ммоль/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гадобутрол.

1 мл раствора содержит 1 ммоль (604,72 мг) гадобутрола (в виде моногидрата).

Каждый флакон объемом 5 мл содержит 5 ммоль (3023,6 мг) гадобутрола (в виде моногидрата).

Каждый флакон объемом 7,5 мл содержит 7,5 ммоль (4535,4 мг) гадобутрола (в виде моногидрата).

Каждый флакон объемом 10 мл содержит 10 ммоль (6047,2 мг) гадобутрола (в виде моногидрата).

Каждый флакон объемом 15 мл содержит 15 ммоль (9070,8 мг) гадобутрола (в виде моногидрата).

Каждый флакон объемом 20 мл содержит 20 ммоль (12094,4 мг) гадобутрола (в виде моногидрата).

Каждый флакон объемом 30 мл содержит 30 ммоль (18141,6 мг) гадобутрола (в виде моногидрата).

Каждый шприц объемом 5 мл содержит 5 ммоль (3023,6 мг) гадобутрола (в виде моногидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный бесцветный или слегка окрашенный раствор с оттенками от желтоватого или коричневатого до коричневатого- или зеленоватого-желтого цвета.

Физико-химические свойства

Осмоляльность (мОсмоль/кг)	от 1523 до 1683
Вязкость (мПа·с) при температуре 37 °С	от 3,0 до 5,5
Величина pH	от 6,6 до 8,0

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат применяется исключительно в диагностических целях. Препарат Гадобутрол показан взрослым и детям любого возраста, включая доношенных новорожденных, для повышения контрастности изображения при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) всего тела, включая:

- усиление контрастности изображения при проведении краниальной и спинальной МРТ, включая проведение дифференциального диагноза между интра- и экстрамедуллярными опухолями, выявление границ солидных опухолей в спинномозговом канале и определение распространенности интрамедуллярных опухолей;
- усиление контрастности изображения при проведении МРТ области головы и шеи;
- усиление контрастности изображения при проведении МРТ области грудной клетки;
- усиление контрастности изображения при проведении МРТ молочных желез;
- усиление контрастности изображения при проведении МРТ абдоминальной области (в т.ч. поджелудочной железы, печени и селезенки);
- усиление контрастности изображения при проведении МРТ области малого таза (в т.ч. простаты, мочевого пузыря и матки);
- усиление контрастности изображения при проведении МРТ забрюшинного пространства (в т.ч. почек);
- усиление контрастности изображения при проведении МРТ костно-мышечной системы и конечностей;
- усиление контрастности изображения при проведении магнитно-резонансной ангиографии (МРА);
- усиление контрастности изображения при проведении МРТ сердца (в т.ч. для оценки миокардиальной перфузии в условиях фармакологического стресса и диагностики жизнеспособности ткани – «отсроченное контрастирование»).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Гадобутрол должен применяться только специалистами здравоохранения, имеющими клинический опыт проведения МРТ, и использоваться только в том случае, когда необходимая диагностическая информация не может быть получена с помощью МРТ

без усиления контрастности изображения.

При проведении магнитно-резонансной томографии должны соблюдаться общепринятые правила безопасности (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендовано однократное внутривенное введение гадобутрола в дозе 0,1 ммоль/кг (эквивалентно 0,1 мл препарата на 1 кг массы тела). Максимальная доза гадобутрола для центральной нервной системы и магнитно-резонансной ангиографии с усилением контраста составляет 0,3 ммоль на 1 кг массы тела (что эквивалентно 0,3 мл препарата на 1 кг массы тела).

Доза 0,075 ммоль гадобутрола на 1 кг массы тела (эквивалентно 0,075 мл препарата Гадобутрол на 1 кг массы тела) может вводиться как минимальная для визуализации ЦНС.

MPT всего тела (кроме МРА)

Как правило, достаточным является внутривенное введение препарата Гадобутрол в дозе 0,1 мл на 1 кг массы тела (что эквивалентно 0,1 ммоль на 1 кг массы тела).

Дополнительные рекомендации для краниальной и спинальной MPT

Если остаются подозрения о наличии поражений или необходима более точная информация о числе, размере и распространенности поражений, то диагностическую эффективность исследования можно повысить дополнительным введением раствора препарата Гадобутрол в дозе от 0,1 мл до 0,2 мл на 1 кг массы тела в течение 30 минут после предыдущей инъекции.

Чтобы исключить метастазы или рецидив опухоли, вводят раствор препарата Гадобутрол в дозе 0,3 мл на 1 кг массы тела, что часто способствует повышению диагностической эффективности исследования. Это относится к поражениям со слабой выраженностью сети кровеносных сосудов, с малым внеклеточным пространством или сочетанием этих факторов, а также к использованию при сканировании относительно менее интенсивных T₁-взвешенных импульсных последовательностей.

Для перфузионных исследований головного мозга рекомендуется использовать инъектор и раствор препарата Гадобутрол, который вводят в дозе 0,1–0,3 мл на 1 кг массы тела со скоростью 3–5 мл/сек.

МРА

Одна область сканирования:

7,5 мл для массы тела менее 75 кг;

10 мл для массы тела 75 кг и более
(соответствует 0,1–0,15 ммоль на 1 кг массы тела).

Более одной области сканирования:

15 мл для массы тела менее 75 кг;
20 мл для массы тела 75 кг и более (соответствует 0,2–0,3 ммоль на 1 кг массы тела).

У пациентов в периоперационный период трансплантации печени, а также у пациентов с тяжелыми нарушениями почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м²) применение препарата Гадобутрол должно быть ограничено введением одной стандартной дозы (0,1 ммоль/кг массы тела) и повторное введение не должно проводиться ранее, чем через 7 дней.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях не было выявлено различий в отношении безопасности и эффективности между более пожилыми пациентами (65 лет и более) и более молодыми пациентами. Другие сообщения о клиническом опыте указывают на отсутствие разницы в ответах на введение препарата между более пожилыми и более молодыми пациентами. Коррекции дозы для пациентов пожилого возраста не требуется (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек гадобутрол выводится дольше, однако коррекция дозы не рекомендуется для гарантирования получения диагностически значимых изображений (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

В силу того, что гадобутрол полностью в неизменном виде выводится почками, коррекции дозы пациентам с нарушением функции печени не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Для детей всех возрастов, включая доношенных новорожденных, рекомендуемая доза препарата Гадобутрол составляет 0,1 ммоль/кг массы тела (эквивалентно 0,1 мл препарата Гадобутрол на 1 кг массы тела) по всем показаниям (см. раздел 4.1).

У пациентов до года применение препарата Гадобутрол должно быть ограничено введением одной стандартной дозы (0,1 ммоль/кг массы тела) и повторное введение не должно проводиться ранее, чем через 7 дней.

Способ применения

Препарат Гадобутрол используется только для внутривенного применения.

Необходимую дозу вводят внутривенно в виде болюса.

Для проведения перфузионных исследований головного мозга при диагностике инсульта, распознавании очаговой ишемии головного мозга или оценки кровоснабжения опухоли рекомендуется использовать автоматический инъектор.

Получение изображения

Проведение магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением можно начинать сразу (вскоре после инъекции в зависимости от применяемой импульсной последовательности и протокола исследования). Оптимальное увеличение сигнала наблюдается во время первого прохождения через артериальные сосуды при проведении МРА с контрастным усилением и в течение периода времени, измеряемого 15 минутами, после введения препарата Гадобутрол при проведении других исследований, в том числе исследований ЦНС (время зависит от типа повреждения/ткани). Для исследований с контрастированием T₁-взвешенные импульсные последовательности являются наиболее подходящими.

Информация по работе с препаратом приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

– Гиперчувствительность к гадобутролу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение препарата должно сопровождаться соблюдением общепринятых правил безопасности проведения магнитно-резонансных исследований (в т.ч. исключения использования ферромагнитных изделий, например, кардиостимулятора или аневризматических клипс).

Выраженные состояния возбуждения, беспокойства и боли могут увеличивать нежелательные реакции или интенсивность реакций, связанных с применением контрастных средств.

Накопление гадолиния

При применении гадолиний-содержащих 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.

Гиперчувствительность

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

Риск развития реакций гиперчувствительности выше в следующих случаях:

- при предшествующей реакции на контрастное средство;
- при наличии в анамнезе бронхиальной астмы;
- при аллергических заболеваниях в анамнезе.

Большинство этих реакций развиваются в течение 0,5–1 часа после введения.

После проведения диагностической процедуры с препаратом Гадобутрол (также как и после применения других контрастных средств) рекомендуется наблюдение за состоянием пациента.

У пациентов с предрасположенностью к развитию аллергических реакций решение о применении препарата Гадобутрол должно приниматься только после тщательной оценки соотношения риск/польза.

В связи с возможностью развития реакций гиперчувствительности необходимо наличие соответствующих лекарственных средств и готовность к оказанию неотложной медицинской помощи.

Редко наблюдаются отсроченные реакции (через несколько часов-суток после введения) (см. раздел 4.8).

Пациенты, принимающие бета-адреноблокаторы, при развитии реакции гиперчувствительности могут быть устойчивы к бета-адреномиметическому действию препаратов, применяемых для лечения подобных реакций.

Нарушения функции почек

До сих пор нарушения функции почек не наблюдалось.

Перед введением препарата пациентам необходимо исключить нарушение функции почек посредством сбора данных анамнеза и/или проведения лабораторных анализов.

Следует с особой тщательностью оценивать соотношение риск/польза применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, поскольку в подобных случаях выведение контрастного вещества замедлено. После трех курсов диализа из организма выводится примерно 98 % гадобутрола. Для пациентов, находящихся на

гемодиализе, следует рассмотреть целесообразность немедленного начала гемодиализа после введения препарата Гадобутрол с целью ускорения элиминации контрастного вещества.

В связи с тем, что у пациентов в возрасте 65 лет и старше возможно снижение функции почек, необходимо перед проведением исследования оценить функциональные параметры почечной функции (в т.ч. клиренс креатинина).

Сообщалось о случаях развития нефрогенного системного фиброза (НСФ) (см. раздел 4.8) в связи с введением гадолиний-содержащих контрастных средств, включая гадобутрол, пациентам со следующими заболеваниями/состояниями:

- острая или хроническая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м²);
- острая почечная недостаточность любой степени тяжести, вызванная гепаторенальным синдромом, или в период до и после трансплантации печени.

Поэтому у таких пациентов использовать препарат Гадобутрол следует только после тщательной оценки соотношения польза/риск.

У пациентов с нарушением функции почек гадобутрол должен быть полностью выведен из организма, прежде чем будет повторно введено какое-либо контрастное средство. Обычно у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени тяжести полное выведение почками происходит в течение 72 часов. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек не менее 80 % от назначенной дозы выводится почками в течение 5 дней.

Судорожные состояния

Особая осторожность требуется при назначении препарата Гадобутрол, как и других контрастных средств, содержащих хелат гадолиния, пациентам с низким порогом судорожной готовности.

Трансплантация печени

Необходима особая осторожность при применении препарата у пациентов в периоперационный период трансплантации печени (см. раздел 4.2).

Недостаточность кровообращения

Следует соблюдать осторожность при наличии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний.

Дети

Необходима осторожность при применении гадобутрола у детей в возрасте до 1 года.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу (исходя из среднего количества, вводимого пациенту с массой тела 70 кг), то есть, практически не содержит

натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Взаимодействий с другими лекарственными средствами не выявлено.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные клинических исследований применения гадобутрола при беременности отсутствуют.

Не следует применять препарат Гадобутрол для обследования беременных женщин, за исключением тех случаев, когда проведение МРТ с контрастным усилением представляется крайне необходимым и предполагаемая польза для матери от его применения превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

До настоящего времени не изучена возможность попадания гадобутрола в грудное молоко. Как показывают эксперименты на животных, гадобутрол в минимальных количествах (менее 0,1 % введенной дозы) попадает в грудное молоко, абсорбция через желудочно-кишечный тракт незначительна (около 5 % от дозы при приеме внутрь выводится почками). При необходимости применения препарата Гадобутрол следует решить вопрос о возможности прерывания грудного вскармливания на 24 часа после введения препарата.

Фертильность

При повторных введениях в экспериментах на животных не было выявлено репродуктивной токсичности клинически значимых доз.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Влияния на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, не выявлено. Однако, учитывая вероятность нежелательных реакций в виде головокружений, обморочных состояний, следует избегать подобных видов деятельности в течение 24 часов после введения препарата Гадобутрол.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности гадобутрола основывается на данных клинических исследований более чем у 6300 пациентов, а также данных пострегистрационных наблюдений.

К наиболее частым нежелательным лекарственным реакциям (НЛР) ($\geq 0,5\%$), которые наблюдались у пациентов, получавших гадобутрол, относятся: головная боль, тошнота и головокружение.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями у пациентов, получавших гадобутрол, являются остановка сердца и тяжелые анафилактоидные реакции. Отсроченные аллергоподобные реакции (через несколько часов или дней) наблюдались редко.

В большинстве случаев нежелательные реакции характеризовались слабой или умеренной степенью выраженности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые наблюдались при введении гадобутрола, представлены в таблице 1.

Нежелательные лекарственные реакции приведены в соответствии с классификацией органов и систем MedDRA и перечислены по частоте. Частота нежелательных реакций оценивается следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных наблюдений, также перечислены в данной таблице в графе «частота неизвестна».

Таблица 1. Нежелательные реакции, о которых сообщалось при проведении клинических исследований и в ходе пострегистрационных исследований у пациентов, получавших гадобутрол

Системно-органный класс	Нежелательная реакция
Категория частоты	
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Нечасто	гиперчувствительность/анафилактоидные реакции ^{##} (анафилактоидный шок [§] , сердечно-сосудистая недостаточность [§] , остановка дыхания [§] , отек легких [§] , бронхоспазм [§] , цианоз [§] , ротоглоточный отек [§] , отек гортани [§] , гипотензия*, повышение артериального давления [§] , боль

	в груди [§] , крапивница, отек лица, отек Квинке [§] , конъюнктивит [§] , отек век, «приливы», усиленная потливость [§] , кашель [§] , чихание [§] , ощущение жара [§] , бледность [§])
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Часто	головная боль
Нечасто	головокружение, дисгевзия, парестезия
Редко	потеря сознания (обморок)*, судороги, паросмия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Редко	тахикардия, ощущение сердцебиения
Частота неизвестна	остановка сердца*
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто	одышка*
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Часто	тошнота
Нечасто	рвота
Редко	сухость во рту
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Нечасто	эритема, зуд (включая генерализованную форму), сыпь (включая макуло-папулезную сыпь с зудом)
Частота неизвестна	нефрогенный системный фиброз (НСФ)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Нечасто	реакции в месте введения ⁰ , ощущение жара
Редко	недомогание, озноб

* Отмечены случаи, связанные с угрозой для жизни и/или со смертельным исходом в связи с данной нежелательной реакцией.

[#] Ни один из индивидуальных симптомов нежелательных реакций, перечисленных в пункте реакций гиперчувствительности/анафилактикоидных реакций, выявленных путем клинических исследований, не достигал больших значений частоты, чем значение «редко» (кроме крапивницы).

[§] Гиперчувствительность/анафилактикоидные реакции, которые были обнаружены только в пострегистрационных исследованиях (частота неизвестна).

⁰ Реакции в месте введения (различных типов) включают следующие: экстравазация в месте введения, жжение в месте введения, ощущение холода в месте введения, ощущение тепла в месте введения, эритема или сыпь в месте введения, боль в месте введения, гематома в месте введения.

Дети

Основываясь на результатах двух исследований I/III фазы при однократном введении препарата в 138 случаях у детей от 2 до 17 лет и в 44 случаях в группе от 0 до 2 лет частота, характер, особенности и степень тяжести нежелательных реакций у детей всех возрастов, включая доношенных новорожденных, соответствовали профилю нежелательных реакций, известных у взрослых. Это было подтверждено и в исследовании IV фазы, включающем более 1100 пациентов детского возраста, а также пострегистрационными наблюдательными исследованиями.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 17 231 85 14

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: + 374 60 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Однократное введение гадобутрола в дозе 1,5 ммоль/кг массы тела переносилось хорошо. До настоящего времени не сообщалось о симптомах интоксикации, связанных с передозировкой гадобутрола при его клиническом применении.

Лечение

При передозировке в качестве меры предосторожности рекомендуется мониторинг функций сердечно-сосудистой системы (включая электрокардиографию (ЭКГ)) и контроль функции почек.

Препарат Гадобутрол может быть выведен из организма с помощью гемодиализа (см. раздел 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: контрастные средства; контрастные средства для магнитно-резонансной томографии; парамагнитные контрастные средства.

Код АТХ: V08CA09

Механизм действия

Препарат Гадобутрол – парамагнитное контрастное средство для магнитно-резонансной томографии.

Усиление контрастности изображения обусловлено его активным компонентом гадобутролом, представляющим собой нейтральный (неионный) комплекс гадолиния (III) с макроциклическим лигандом – дигидрокси-гидроксиметилпропил-тетраазациклододекан-триуксусной кислотой (бутролом).

Фармакодинамические эффекты

При использовании T_1 -взвешенных импульсных последовательностей при проведении магнитно-резонансного исследования укорочение спин-решеточного времени релаксации возбужденных атомных ядер, индуцированное ионами гадолиния, приводит к увеличению интенсивности сигнала и, в результате, к увеличению контрастности изображения определенных тканей. Однако при использовании T_2^* -взвешенных последовательностей индукция локальной неомогенности магнитного поля под влиянием сильного магнитного момента гадолиния при его высокой концентрации (болюсном введении) приводит к снижению сигнала.

Гадобутрол даже в невысоких концентрациях вызывает значительное укорочение времени релаксации в связи с выраженной релаксивностью. Релаксивность, исследованная *in vitro* при физиологических условиях и клинически значимых значениях напряженности поля (1,5 и 3,0 Тл) гадобутрола, находится в диапазоне 4,4–5,2 л/ммоль/сек.

Не обнаружено ингибирования гадобутролом активности ферментов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика гадобутрола в организме сходна с фармакокинетикой других высокогидрофильных биологически инертных веществ, выделяемых почками (например, маннитола или инулина).

Абсорбция и распределение

После внутривенного введения гадобутрол быстро распределяется во внеклеточном пространстве. Связывание с белками плазмы незначительно.

После введения 0,1 ммоль гадобутрола/кг массы тела средняя концентрация гадобутрола в плазме, равная 0,59 ммоль/л, определяется через 2 минуты после инъекции, а концентрация 0,3 ммоль/л – через 60 минут после инъекции.

Биотрансформация

Гадобутрол не метаболизируется.

Элиминация

Гадобутрол выводится из плазмы с периодом полувыведения 1,81 часа (1,33–2,13 часа).

Гадобутрол выводится почками в неизменной форме. Внепочечная элиминация незначительна. Почечный клиренс гадобутрола у здоровых лиц составляет от 1,1 до 1,7 мл/мин/кг и, таким образом, он сопоставим с клиренсом инулина, что свидетельствует о преимущественном выведении гадобутрола путем клубочковой фильтрации. Более 50 % введенной дозы выводится почками через 2 часа после внутривенного введения. Гадобутрол полностью выводится в течение 24 часов. Менее 0,1 % выводится из организма через кишечник.

Линейность (нелинейность)

Некоторые показатели фармакокинетики гадобутрола у человека пропорциональны вводимой дозе (например, C_{max} , AUC), а некоторые дозозависимы (например, V_{ss} , $t_{1/2}$).

Пациенты пожилого возраста

Вследствие возрастных физиологических изменений функции почек у здоровых добровольцев пожилого возраста (старше 65 лет) системная экспозиция была повышена примерно на 33 % (у мужчин) и 54 % (у женщин), а период полувыведения увеличен примерно на 33 % (у мужчин) и 58 % (у женщин). Клиренс плазмы снижен примерно на 25 % (у мужчин) и на 35 % (у женщин) соответственно. Выведение введенной дозы почками завершалось в течение 24 ч у всех добровольцев. Отличие между пожилыми и не пожилыми здоровыми добровольцами отсутствовало.

Почечная недостаточность

Период полувыведения гадобутрола из плазмы у пациентов с нарушенной функцией почек увеличивается вследствие сниженной клубочковой фильтрации.

Средний период полувыведения в терминальной фазе увеличивается до 5,8 часов у пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек ($80 > \text{КК} > 30$ мл/мин) и до 17,6 часов у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, не находящихся на

диализе ($КК < 30$ мл/мин), где $КК$ – клиренс креатинина.

Средний клиренс креатинина плазмы крови был снижен до 0,49 мл/мин/кг у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести ($80 > КК > 30$ мл/мин) и до 0,16 мл/мин/кг у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, не находящихся на диализе ($КК < 30$ мл/мин).

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек полное выведение гадобутрола почками наблюдалось через 72 часа. У пациентов с тяжелым нарушением функции почек примерно 80 % введенной дозы выводилось почками в течение 5 дней. Гемодиализ следует считать необходимым, если почечная функция резко снижена.

У пациентов, нуждающихся в проведении гемодиализа, гадобутрол практически полностью выводится из плазмы после третьего диализа.

Дети

Показатели фармакокинетики гадобутрола в детской популяции в возрасте < 18 лет и у взрослых аналогичны.

Продemonстрировано, что фармакокинетический профиль гадобутрола у детей всех возрастных групп аналогичен таковому у взрослых и демонстрирует сходные показатели суммарной концентрации в плазме крови за весь период наблюдения (AUC), клиренса плазмы, нормализованного по массе тела (CL_{tot}), и объема распределения (V_{ss}), а также периода полувыведения и скорости экскреции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Трометамол

Калкобутрол натрия

0,1 М раствор хлороводородной кислоты

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон или шприц

Флаконы – 5 лет.

Шприцы – 3 года.

После вскрытия

Физико-химическая и микробиологическая стабильность сохраняются в течение 24 часов при температуре 20–25 °С.

С микробиологической точки зрения препарат следует использовать немедленно.

Если препарат не использован незамедлительно, ответственность за соблюдение сроков и условий хранения после вскрытия до применения несет медицинский персонал. Время до применения не должно превышать 24 часа при температуре 20–25 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке (пачке/коробке) для защиты от света и вдали от вторичного рентгеновского излучения.

Условия хранения после вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5 мл, 7,5 мл, 10 мл, 15 мл, 20 мл или 30 мл препарата во флаконы бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми бромбутиловыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

По 5 мл препарата в шприцы стеклянные из бесцветного стекла, герметично укупоренные резиновыми пробками, обжатые пластиковыми колпачками, с пластиковыми поршнями и плунжерами из бромбутиловой резины.

На каждый флакон, шприц наклеивают этикетку из бумаги офсетной или самоклеящуюся.

1. 1, 5, 10 флаконов с препаратом (все объемы) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

2. От 1 до 96 флаконов с препаратом (все объемы) вместе с листком-вкладышем в количестве, равном количеству флаконов с препаратом, помещают в зависимости от количества флаконов с препаратом в пачку из картона или в коробку из картона/гофрокартона (между флаконами допускается использовать перегородки) (для стационаров).

3. 1, 5, 10 флаконов с препаратом (по 5 мл, 7,5 мл, 10 мл) в комплекте с 1, 5, 10 шприцами стерильными одноразовыми вместимостью 10 мл или 1, 5, 10 флаконов с препаратом (по 15 мл, 20 мл, 30 мл) в комплекте с 1, 5, 10 шприцами стерильными одноразовыми вместимостью 30 мл; с равным количеством игл стерильных одноразовых, закрытых пластиковым защитным колпачком, вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из

картона.

4. От 1 до 96 флаконов с препаратом (по 5 мл, 7,5 мл, 10 мл) в комплекте с равным количеством (от 1 до 96) шприцев стерильных одноразовых вместимостью 10 мл или от 1 до 96 флаконов с препаратом (по 15 мл, 20 мл, 30 мл) в комплекте с равным количеством шприцев стерильных одноразовых вместимостью 30 мл; с равным количеством игл стерильных одноразовых, закрытых пластиковым колпачком, с приложением листов-вкладышей в количестве, равном количеству флаконов, помещают в зависимости от количества флаконов с препаратом в пачку из картона или в коробку из картона/гофрокартона (между флаконами допускается использовать перегородки) (для стационаров).

5. По 1, 5 шприцев помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной без покрытия.

1 контурную ячейковую упаковку (1 или 5 шприцев) с равным количеством запечатанных стерильных игл, закрытых пластиковым защитным колпачком, вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

2 контурные ячейковые упаковки (5 шприцев) с равным количеством запечатанных стерильных игл, закрытых пластиковым защитным колпачком, вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Информация по работе с препаратом

Перед введением следует внимательно осмотреть флакон или шприц. При значительном изменении цвета, обнаружении видимых частиц или нарушении целостности упаковки препарат нельзя применять.

Набирать препарат Гадобутрол в шприц следует только непосредственно перед введением. Резиновую пробку флакона не следует прокалывать более 1 раза.

Препарат Гадобутрол в шприце следует извлекать из упаковки и готовить для инъекции непосредственно перед введением. Крышку наконечника шприца следует удалять непосредственно перед введением.

Введение препарата Гадобутрол должно проводиться с соблюдением общепринятых мер предосторожности при проведении магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением.

Не использованную в ходе одного исследования часть препарата следует уничтожить.
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720043, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703-699-466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно);

+ (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Гадобутрол доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.