

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гадобутрол.

1 мл раствора содержит 1 ммоль (604,720 мг) гадобутрола.

Каждый шприц с 5 мл препарата содержит 5 ммоль (3023,6 мг) гадобутрола.

Каждый шприц с 7,5 мл препарата содержит 7,5 ммоль (4535,4 мг) гадобутрола.

Каждый флакон с 15 мл препарата содержит 15 ммоль (9070,8 мг) гадобутрола.

Каждый флакон с 30 мл препарата содержит 30 ммоль (18141,6 мг) гадобутрола.

Вспомогательные вещества, наличие в 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

Прозрачная жидкость, свободная от частиц

Физико-химические свойства препарата:

Осмоляльность: 1523 – 1683 мОсмоль/кг (37 °C)

Вязкость: 4,71 – 5,21 мПа · с (37 °C).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат применяется исключительно в диагностических целях.

Препарат Гадовист показан к применению у взрослых и детей 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. предстательной железы, 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 Гадовист 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 гадоутрола в дозе 0,1 ммоль/кг (эквивалентно 0,1 мл препарата Гадовист на 1 кг массы тела). Максимальная доза

гадобутрола для исследований центральной нервной системы (ЦНС) и магнитно-резонансной ангиографии с контрастным усилением составляет 0,3 ммоль на 1 кг массы тела (что эквивалентно 0,3 мл препарата Гадовист на 1 кг массы тела).

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

MPT всего тела (кроме МРА)

Как правило, достаточным является внутривенное введение препарата Гадовист 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 Гадовист 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 Гадовист 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 Гадовист, который вводят в дозе 0,1–0,3 мл на 1 кг массы тела со скоростью 3–5 мл/сек.

Магнитно-резонансная ангиография

- *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 до года, пациентов в периоперационный период трансплантации печени, а также у пациентов с тяжелыми нарушениями почек ($\text{СКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$) применение препарата должно быть ограничено введением одной стандартной дозы ($0,1 \text{ ммоль/кг}$ 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 старше) 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. Предполагается, что нет необходимости в корректировке дозы.

Пациенты с нарушением функции печени

В силу того, что гадобутрол полностью в неизменном виде выводится почками, нет необходимости в корректировке дозы (см. раздел 5.2).

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).

Дети

Для детей всех возрастов, включая доношенных новорожденных, рекомендуемая доза гадобутрола составляет $0,1 \text{ ммоль/кг}$ массы тела (эквивалентно $0,1 \text{ мл}$ препарата Гадовист на 1 кг массы тела) по всем показаниям (см. раздел 4.1).

Способ применения

Препарат 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.

Инструкции по работе с препаратом приведены в разделе 6.6.

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 Гадовист 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.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к гадопентролату или 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.

Риски, связанные с интратекальным применением

При интратекальном применении гадолинийсодержащих контрастных средств были зарегистрированы серьезные, угрожающие жизни и смертельные случаи, в основном с неврологическими реакциями (например, кома, энцефалопатия, судороги). Профиль безопасности и эффективности препарата Гадовист при интратекальном применении не установлен. Гадовист не одобрен для интратекального применения.

Накопление гадолиния

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

Гиперчувствительность

Как и при применении других контрастных средств для внутривенного введения, применение препарата Гадовист 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 Гадовист (так же, как и после применения других контрастных средств) рекомендуется наблюдение за состоянием пациента.

У пациентов с предрасположенностью к развитию аллергических реакций решение о применении препарата Гадовист 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 Гадовист всех пациентов следует проверять на предмет нарушения 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 Гадовист 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 гадолинийсодержащих контрастных средств, включая препарат Гадовист, пациентам со следующими заболеваниями/состояниями:

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

Поэтому у таких пациентов использовать препарат Гадовист 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 Гадовист, как и других контрастных средств, содержащих хелат гадолиния, пациентам с низким порогом судорожной готовности.

Недостаточность кровообращения

Препарат следует применять с осторожностью при наличии тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний.

Трансплантация печени

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

Дети

Препарат Гадовист следует применять с осторожностью у детей до года.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу (исходя из среднего количества, вводимого пациенту с массой тела 70 кг), т. е. 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

Незначительные количества контрастных веществ на основе гадолиния могут проникать

через плацентарный барьер и оказывать воздействие на плод.

Потенциальные риски аномального исхода беременности неизвестны, поскольку адекватные и хорошо контролируемые клинические исследования применения препарата Гадовист у беременных женщин не проводились.

Ретроспективное когортное исследование, в котором сравнивались беременные женщины, которым проводилась МРТ с контрастным усилением, с беременными женщинами, которым не проводилась МРТ, показало более высокую частоту мертворождаемости и неонатальной смертности в группе, которой проводилась МРТ с контрастным усилением. Однако повышенного риска врожденных аномалий не наблюдалось. Ограничения этого исследования включают отсутствие сравнения с бесконтрастной МРТ и отсутствие информации о показаниях к МРТ у матери. Эти ограничения были дополнительно рассмотрены в другом ретроспективном когортном исследовании, которое не выявило повышенного риска внутриутробной или неонатальной смертности или госпитализации в отделение интенсивной терапии для новорожденных при сравнении беременностей, при которых проводилась МРТ с контрастным усилением и бесконтрастной МРТ. В когортных исследованиях и отчетах о случаях воздействия гадолинийсодержащих контрастных средств во время беременности не сообщалось о четкой связи между использованием гадолинийсодержащих контрастных средств и развитием врожденных аномалий, внутриутробной и неонатальной смертностью или необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии для новорожденных.

Исследования на животных с применением доз, используемых в клинической практике, не выявили репродуктивной токсичности (см. раздел 5.3).

Препарат Гадовист не следует применять во время беременности, 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, препарат Гадовист 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 Гадовист следует решить вопрос о возможности прерывания грудного вскармливания на 24 часа после введения препарата.

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 развития нежелательных реакций в виде головокружений, обморочных состояний, следует избегать подобных видов деятельности в течение 24 часов после введения препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Гадовист основывается на данных клинических исследований более чем у 6300 пациентов, а также данных постмаркетинговых наблюдений.

К наиболее частым нежелательным лекарственным реакциям (НЛР) ($\geq 0.5\%$), которые наблюдались у пациентов, получавших препарат Гадовист, относятся: головная боль, тошнота и головокружение.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями у пациентов, получавших препарат Гадовист, являются остановка сердца, острый респираторный дистресс-синдром/отек легких и тяжелые анафилактоидные реакции.

Отсроченные анафилактоидные и другие идиосинкразические 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 препарата Гадовист, представлены в табл.1. Данные приведены на основе системно-органной классификации MedDRA (Медицинский словарь для регуляторной деятельности). Используются наиболее подходящие медицинские термины (версия MedDRA 14.1). Нежелательные реакции классифицированы по частоте проявления. Группировка по частоте осуществлялась следующим образом: часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции, выявленные в ходе постмаркетинговых наблюдений, или реакции, для которых частота не может быть подсчитана, перечислены в данной таблице в графе «Частота неизвестна».

Таблица 1. Нежелательные реакции, о которых сообщалось при проведении клинических исследований и в ходе постмаркетинговых исследований у пациентов, получавших препарат Гадовист.

Системно-органный класс	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность / анафилактоидные реакции*, ** (анафилактоидный шок***, сердечно-сосудистая недостаточность***, остановка дыхания***, 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***)		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	Головокружение, дисгевзия, парестезия	Потеря сознания (обморок)*, судороги, паросмия	
Нарушения со стороны сердца			Тахикардия, ощущение сердцебиения	Остановка сердца*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Одышка*		Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)*, отек легких*
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота	Рвота	Сухость во рту	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Эритема, зуд (включая генерализованную форму), сыпь (включая макулопапулезную сыпь с зудом)		Нефрогенный системный фиброз (НСФ)
Общие нарушения и реакции в месте введения		Реакция в месте введения****, ощущение жара	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/анафилактоидных реакций, выявленных путем клинических исследований, не достигали больших значений частоты, чем значение «редко» (кроме крапивницы).

***Гиперчувствительность/анафилактоидные реакции, которые были обнаружены только в постмаркетинговых исследованиях (частота неизвестна).

****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 постмаркетинговыми 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 сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

«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 23 51 35

Электронная почта: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: + 375 17 231 85 14

Факс: + 375 17 252 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: +375 17 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» МЗ РА

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

Телефон горячей линии: +374 10 20 05 05, +374 96 22 05 05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

<http://pharm.am>

4.9. Передозировка

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

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

Препарат Гадовист 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 Гадовист - парамагнитное контрастное средство для магнитно-резонансной томографии.

Усиление контрастности изображения обусловлено действующим веществом 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 негомогенности 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 высоко гидрофильных 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} , $T_{1/2}$).

Лица 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 ($\text{КК} < 30$ 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 ($80 > \text{КК} > 30$ мл/мин) и до 0,16 мл/мин/кг у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, не находящихся на диализе ($\text{КК} < 30$ 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.

5.3 Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не выявили особой опасности для человека на основании традиционных исследований системной токсичности, генотоксичности и контактно-сенсibilизирующего потенциала.

Системная токсичность

Экспериментальные исследования системной толерантности у животных после многократного ежедневного внутривенного введения не выявили данных, которые бы свидетельствовали против однократного диагностического введения препарата Гадовист людям. На основании результатов исследований острой токсичности риск острой интоксикации контрастным средством Гадовист крайне маловероятен.

Эмбриотоксичность / тератогенность

Гадовист не оказывал эмбриотоксичного действия при многократном введении в период органогенеза в примерно сопоставимой дозе (у крыс) и в дозах, примерно в 2 и 3 раза (у обезьян и кроликов, соответственно) превышающих максимальную дозу для человека 0,3 ммоль/кг (на основе AUC).

Гадовист не оказывал тератогенного действия у крыс, кроликов и обезьян даже при многократном введении в период органогенеза в максимальных дозах, примерно в 7, 24 и 9 раз (у крыс, кроликов и обезьян соответственно на основе AUC) или в 17 и 21 раз (у крыс и кроликов соответственно на основе C_{max}) превышающих безопасный уровень максимальной дозы для человека 0,3 ммоль/кг.

Токсичность для репродуктивной системы

Многократное внутривенное введение в исследованиях репродуктивной токсичности вызывало замедление эмбрионального развития у крыс и кроликов при превышении максимальной дозы для человека 0,3 ммоль/кг примерно в 3 и 4 раза (на основе AUC) или примерно в 8 и 7 раз (на основе C_{max}) и вызвало увеличение эмбриональной смертности у крыс, кроликов и обезьян примерно в 3, 8 и 9 раз (на основе AUC), соответственно, или в 8 и 12 раз (у крыс и кроликов на основе C_{max}).

Исследования на новорожденных/молодых животных

Исследования токсичности однократных и повторных доз на новорожденных и молодых крысах не выявили результатов, указывающих на особый риск для использования у детей всех возрастов, включая новорожденных и грудных детей.

Генотоксичность и канцерогенность

Исследования генотоксического действия (тесты на генные, хромосомные и геномные мутации) препарата Гадовист *in vivo* и *in vitro* не дали указаний на мутагенный потенциал.

Исследование потенциала канцерогенности препарата Гадовист не проводилось. Это не было сочтено необходимым, так как Гадовист не проявил генотоксических свойств и не оказал токсического действия на быстрорастущие ткани.

Местная переносимость и контактно-сенсibilизирующий потенциал

Экспериментальные исследования местной переносимости препарата Гадовист после однократного и многократного внутривенного введения, а также однократного внутриартериального введения не привели к возникновению неблагоприятных местных реакций.

Экспериментальные исследования местной переносимости после однократного подкожного и паравенозного введения показали, что после случайного паравенозного или же внутримышечного введения в месте введения могут возникнуть незначительные местные реакции.

Исследования контактно-сенсibilизирующего действия не выявили сенсibilизирующего потенциала препарата Гадовист.

Фармакологическая безопасность

В доклинических исследованиях фармакологической безопасности для сердечно-сосудистой системы в зависимости от введенной дозы наблюдалось проходящее повышение артериального давления и сократительной способности миокарда.

Эти эффекты не наблюдались у людей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

калкобутрол натрия

хлороводородная кислота 1М (для коррекции pH)

триметамол

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

5 лет (флаконы)

3 года (шприцы)

После вскрытия

Физико-химическая и микробиологическая стабильность лекарственного препарата после вскрытия флакона сохраняется в течение 24 часов при температуре 20-25°C.

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 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

При производстве на предприятии «Байер АГ», Германия:

По 15 мл или 30 мл препарата во флаконы из прозрачного бесцветного стекла, укупоренные пробками резиновыми под обкатку колпачками алюминиевыми, закрытыми пластиковыми крышечками. По 1 флакону с 30 мл или по 5 флаконов с 15 мл вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия (перфорация и/или этикетка).

Предварительно наполненные по 5 мл или 7,5 мл шприцы из бесцветного прозрачного стекла с обратной градуировкой и с дополнительным упором для пальцев. По 1 шприцу из стекла в блистере. По 5 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в картонную

пачку, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия (перфорация и/или этикетка).

Предварительно наполненные по 5 мл или 7,5 мл шприцы из бесцветного прозрачного циклоолефинового полимера с обратной градуировкой и с расширенным упором для пальцев. По 5 шприцев из циклоолефинового полимера вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с картонным разделителем, на которой допускается наличие контроля первого вскрытия (перфорация и/или этикетка).

При производстве на ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия:

По 15 мл препарата во флаконы из прозрачного бесцветного стекла, укупоренные пробками резиновыми и под обкатку колпачками алюминиевыми, закрытыми пластиковыми крышечками. По 5 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку, на которой допускается нанесение этикетки контроля первого вскрытия.

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

Инструкции 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 Гадовист в шприц следует только непосредственно перед введением. Резиновую пробку флакона не следует прокалывать более 1 раза.

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

Предварительно наполненный шприц можно использовать ручную или с совместимой автоматической инъекционной системой для МРТ. Это возможно при использовании специального адаптера, если это указано в документации к инъекторному оборудованию.

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

Неиспользованную в ходе одного исследования часть препарата следует уничтожить.

Отклеивающаяся этикетка на шприцах и флаконах должна быть приклеена к истории болезни пациента, чтобы предоставить точную информацию об использованном гадолинийсодержащем контрастном средстве. Введенная доза также должна быть указана в письменном виде. Если используются электронные карты пациентов, в карту пациента должны быть внесены название препарата, номер серии и доза.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Байер АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 1, 51373 Леверкузен, Германия

Bayer AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 1, 51373 Leverkusen, Germany

Телефон: +49 214 30 1

Электронная почта: pharma@bayer.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации:

АО «БАЙЕР»

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2, Россия

Телефон: +7 495 231 12 00

В Республике Казахстан:

ТОО «Байер КАЗ»

050057 Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 15, офис 301, Казахстан

Телефон: +7 727 258 80 40

В Республике Беларусь:

220089, г. Минск, пр. Дзержинского 57, помещение 54, Беларусь

Телефон: +375 17 239 54 20

В Республике Армения:

0080, г. Ереван, квартал Саят Нова 8/3, Армения

Телефон: +374 11 201 550

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(006282)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 19.07.2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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