

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

Гадобутрол, 1 ммоль/мл, раствор для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: гадобутрол.

Каждый мл раствора содержит 1 ммоль (604,720 мг) гадобутрола (в виде моногидрата).

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

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

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

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

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

Каждый флакон с 25 мл препарата содержит 25 ммоль (15118 мг) гадобутрола (в виде моногидрата).

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

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 препарата

рН	6,6 до 8,0
Вязкость	от 3,90 до 5,60 мПа·с
Осмоляльность	от 1340 до 1750 мОсм/кг

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат применяется исключительно в диагностических целях.

Препарат Гадобутрол 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. 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 Гадобутрол 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 Гадобутрол 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 T_1 -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.

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 ($СКФ < 30$ мл/мин/1,73 м²) применение препарата 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

Лица 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 гадобутрола между более пожилыми и более молодыми пациентами. Предполагается, что нет необходимости в корректировке дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

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 печеночной недостаточностью

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

Дети

Для детей всех возрастов, включая доношенных новорожденных, рекомендуемая доза гадобутрола 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).

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 Гадобутрол при проведении других исследований, в том числе исследований ЦНС (время зависит от типа повреждения/ткани).

Для исследований с контрастированием T_1 -взвешенные импульсные последовательности являются наиболее подходящими.

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.

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 гадобутрола при интратекальном применении не установлен. Гадобутрол 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 Гадобутрол может сопровождаться проявлениями гиперчувствительности – анафилактическими 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 Гадобутрол 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 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 гадолинийсодержащих контрастных средств, включая препарат Гадобутрол, 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 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.

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 Гадобутрол 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 Гадобутрол 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 Гадобутрол 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, 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.

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.

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, 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 гадобутрола, 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: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных наблюдений, или реакции, для которых частота не может быть подсчитана, перечислены в данной таблице с указанием частоты «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	Нежелательные реакции	Частота
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	гиперчувствительность/ анафилактоидные реакции ^{*#} (анафилактоидный шок [§] , сердечно-сосудистая недостаточность [§] , остановка дыхания [§] , бронхоспазм [§] , цианоз [§] , ротоглоточный отек [§] , отек гортани [§] , гипотензия [*] , повышение артериального	нечасто

	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>	головная боль	часто
	головокружение, дисгевзия, парестезия	нечасто
	потеря сознания (обморок)*, судороги, паросмия	редко
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	тахикардия, ощущение сердцебиения	редко
	остановка сердца*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	одышка*	нечасто
	острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)*, отек легких*	частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	тошнота	часто
	рвота	нечасто
	сухость во рту	редко
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	эритема, зуд (включая генерализованную форму), сыпь (включая макуло- папулезную сыпь с зудом)	нечасто
	нефрогенный системный фиброз (НСФ)	частота неизвестна
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	реакция в месте введения ⁰ , ощущение жара	нечасто
	недомогание, озноб	редко

* 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 пострегистрационных 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/II 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 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.

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

Телефон: + 7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Однократное введение гадопентрола 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.

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

Препарат 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 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} , $T_{1/2}$).

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.

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.

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 контактносенсibilизирующего потенциала.

Системная токсичность

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

Эмбриотоксичность/тератогенность

Гадобутрол 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).

Гадобутрол 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) гадобутрола *in vivo* и *in vitro* не дали указаний на мутагенный потенциал. Исследование потенциала канцерогенности гадобутрола не проводилось. Это не было сочтено необходимым, так как гадобутрол не проявил генотоксических свойств и не оказал токсического действия на быстрорастущие ткани.

Местная переносимость и контактно-сенсibilизирующий потенциал

Экспериментальные исследования местной переносимости гадобутрола 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 гадобутрола.

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

Трометамол

Калькобутрол натрия

Хлористоводородной кислоты раствор 1 М (для коррекции pH)

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

3 года.

После первого вскрытия

Химическая и физическая стабильность готового к применению лекарственного препарата подтверждена в течение 24 часов при температуре 20 – 25 °С.

С микробиологической точки зрения, препарат подлежит немедленному применению. Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом 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 (флакон в пачке) для защиты от света и вдали от вторичного рентгеновского излучения месте.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

По 5 мл, 7,5 мл, 10 мл, 15 мл, 20 мл, 25 мл или 30 мл во флаконы из бесцветного стекла 1-го гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми из бромбутила, обжатые колпачками алюминиевыми или алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой типа «flip-off».

На флаконы наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

По 5 или 10 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1, 2 контурной ячейковой упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Инструкции по работе с препаратом

Перед введением следует внимательно осмотреть флакон. 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.

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.

Чтобы предоставить точную информацию об использованном гадолинийсодержащем контрастном средстве, в медицинскую документацию пациента должны быть внесены название препарата, номер серии и введенная доза.

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Авис Рус»

107078, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Красносельский, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, эт. 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: r.farmakonadzor@yandex.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Гадобутрол доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.