

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГАДОБУТРОЛ-ТЛ, 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 (в виде моногидрата).

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

Каждый флакон 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.

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 от коричневого или желтого до коричневатого или зеленовато-желтого цвета.

Физико-химические свойства:

- pH от 6,6 до 8,0;
- осмоляльность от 1340 до 1750 мОсм/кг;
- вязкость от 3,90 до 5,60 мПа×с.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат применяется исключительно в диагностических целях.

Препарат ГАДОБУТРОЛ-ТЛ 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 дифференциальной диагностики 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 том числе поджелудочной железы, печени и селезенки);
- усиление контрастности изображения при проведении МРТ области малого таза (в том числе предстательной железы, мочевого пузыря и матки);
- усиление контрастности изображения при проведении МРТ забрюшинного пространства (в том числе 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 том числе для оценки миокардиальной перфузии в условиях фармакологического стресса и диагностики жизнеспособности ткани – «отсроченное контрастирование»).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат ГАДОБУТРОЛ-ТЛ 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 МРТ 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-ТЛ на 1 кг массы тела). Максимальная доза гадобутрола для центральной нервной системы (ЦНС) и МРА с контрастным усилением составляет 0,3 ммоль на 1 кг массы тела (что эквивалентно 0,3 мл препарата ГАДОБУТРОЛ-ТЛ на 1 кг массы тела).

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

МРТ всего тела (кроме МРА)

Как правило, достаточным является внутривенное введение препарата ГАДОБУТРОЛ-ТЛ 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 МРТ*

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-ТЛ 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-ТЛ 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-ТЛ, который вводят в дозе 0,1–0,3 мл на 1 кг массы тела со скоростью 3–5 мл/с.

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 до года, пациентов в периоперационный период трансплантации печени, а также у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (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

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 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-ТЛ 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 оценке кровоснабжения опухоли рекомендуется использовать автоматический инъектор.

Инструкции по работе с препаратом приведены в разделе 6.6.

Получение изображения

Проведение МРТ 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 15 минут после введения препарата ГАДОБУТРОЛ-ТЛ 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 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 том числе 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-ТЛ 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-ТЛ (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 ГАДОБУТРОЛ-ТЛ 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-ТЛ 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-ТЛ 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 том числе клиренс креатинина).

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

- острая или хроническая почечная недостаточность (СКФ <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-ТЛ 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-ТЛ, 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).

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.

Дети

Препарат следует применять с осторожностью у детей до года.

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 гадобутрола 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).

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-ТЛ 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

Препарат ГАДОБУТРОЛ-ТЛ оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами.

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 с участием более чем 6300 пациентов, а также данных постмаркетинговых наблюдений.

К наиболее частым нежелательным лекарственным реакциям ($\geq 0,5\%$), 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 анафилактикоидные реакции.

Отсроченные анафилактикоидные и другие идиосинкразические реакции (через несколько часов или дней) наблюдались редко (см. раздел 4.4).

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. Данные приведены на основе системно-органной классификации по MedDRA (Медицинский словарь для регуляторной деятельности). Используются наиболее подходящие медицинские термины MedDRA. 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 ($\geq 1/10\,000$, 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 гадобутрол

Системно-органные классы	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность/анафилактикоидные реакции*, ** (анафилактикоидный 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***,		

Системно- органные классы	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
		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*
Нарушения со стороны желудочно- кишечного тракта	Тошнота	Рвота	Сухость во рту	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Эритема, зуд (включая генерализованную форму), сыпь (включая макулопапулезную сыпь с зудом)		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 достигал 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 в возрасте от 2 до 17 лет и в 44 случаях у детей в возрасте 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)

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»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Министерства здравоохранения Республики Беларусь

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

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.rceth.by>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика
Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25
Телефон: (996) 312 21-92-86
Электронная почта: dlsmi@pharm.kg
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://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 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-ТЛ – парамагнитное контрастное средство для МРТ.

Усиление контрастности изображения обусловлено действующим веществом гадобутролом, представляющим собой нейтральный (неионный) комплекс гадолиния (III) с макроциклическим лигандом – дигидрокси-гидроксиметилпропил-тетраазамаклододекан-триуксусной кислотой (бутролом).

Фармакодинамические эффекты

При использовании T1-взвешенных импульсных последовательностей при проведении МРТ-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 T2*-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/с.

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% дозы 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} , $T_{1/2}$).

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Период полувыведения гадобутрола из плазмы у пациентов с нарушением функции почек увеличивается вследствие сниженной клубочковой фильтрации.

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

Средний КК 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 (см. разделы 4.2 и 4.4).

Гемодиализ следует считать необходимым, если почечная функция резко снижена.

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

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). Плазменный клиренс снижен примерно на 25% (у мужчин) и на 35% (у женщин) соответственно. Выведение введенной дозы почками завершалось в течение 24 часов у всех добровольцев. Различия между пожилыми и непожилыми здоровыми добровольцами отсутствовали.

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 гадобутрола людям. На основании результатов исследований острой токсичности риск острой интоксикации контрастным средством крайне маловероятен.

Эмбриотоксичность/тератогенность

Гадобутрол не оказывал эмбриотоксического 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 преходящее повышение артериального давления и сократительной способности миокарда.

Эти эффекты не наблюдались у людей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Трометамол (трис(гидроксиметил)аминометан)

Калькобутрол натрия

Хлороводородной 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

2 года.

После вскрытия

С микробиологической точки зрения препарат следует использовать немедленно.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения после вскрытия флакона с лекарственным препаратом см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки и специальное оборудование для использования, введения или имплантации

По 5 мл, 7,5 мл препарата во флаконы вместимостью 13,5 мл, по 15 мл препарата во флаконы вместимостью 26 мл из бесцветного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные импортными резиновыми пробками из бромбутилового каучука, обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками).

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

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

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

Инструкция 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-ТЛ 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 МРТ с контрастным усилением.

Не использованную в ходе одного исследования часть препарата следует уничтожить.

Отклеивающаяся этикетка на 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 требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1,
(ПФЦ «Нурлы-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Телефон: +375-17-336-00-81
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 27.11.2025 № 29518

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0000)

Общая характеристика лекарственного препарата ГАДОБУТРОЛ-ТЛ 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).