

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГАДОБУТРОЛ ВЕЛФАРМ, 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 флакон или шприц с 5 мл препарата содержит 5 ммоль (3023,6 мг) гадобутрола.

Каждый флакон или 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 20 мл препарата содержит 20 ммоль (12094,4 мг) гадобутрола.

Каждый флакон с 30 мл препарата содержит 30 ммоль (18141,6 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 зеленоватого-желтого цвета.

Физико-химические свойства

- pH от 6,6 до 8,0;
- осмоляльность от 1340 до 1750 мОсм/кг;
- вязкость от 3,9 до 5,6 мПа*с.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат применяется исключительно в диагностических целях.

Препарат ГАДОБУТРОЛ ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ 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 общие 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 ВЕЛФАРМ на 1 кг массы тела). Максимальная доза гадобутрола для исследований 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 ВЕЛФАРМ на 1 кг массы тела).

Доза 0,075 ммоль гадобутрола на 1 кг массы тела (эквивалентно 0,075 мл препарата ГАДОБУТРОЛ ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ, 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).

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 старше) 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 печеночной недостаточностью

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

У пациентов в периоперационный период трансплантации печени 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.

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).

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции 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.

Дети

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

У пациентов до года 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.

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

Гиперчувствительность

Как и при применении других контрастных средств для внутривенного введения, применение препарата ГАДОБУТРОЛ ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ (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 ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ 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

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

Сообщалось о случаях развития нефрогенного системного фиброза (НСФ) (см. раздел 4.8) в связи с введением гадолиний-содержащих контрастных средств, включая препарат ГАДОБУТРОЛ ВЕЛФАРМ, 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 ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ, 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 ВЕЛФАРМ 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. по сути 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 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 гадолиний-содержащих контрастных средств во время беременности не сообщалось о четкой связи между использованием гадолиний-содержащих 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 ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ 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 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 анафилактикоидные реакции. Отсроченные анафилактикоидные 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 представлены в соответствии с поражением органов и систем органов в последовательности медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). Частота возникновения определялась в соответствии со следующими категориями:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационных наблюдений, или реакции, для которых частота не может быть подсчитана, перечислены в таблице 1 в графе «Частота неизвестна».

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

Системно-органный класс	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***, кашель***,		

		чихание***, ощущение жара***, бледность***)	ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)	
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)		Нефрогенный системный фиброз
Общие нарушения и реакции в месте введения		Реакция в месте введения****, ощущение жара	Недомогание, озноб	

Примечание:

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

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

***Гиперчувствительность/анафилактикоидные 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 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

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

Телефон: 8-800-550-99-03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

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

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

Препарат ГАДОБУТРОЛ ВЕЛФАРМ 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 ВЕЛФАРМ – 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-тетрааза-циклододекан-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).

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} , $T_{1/2}$).

Особые группы пациентов

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).

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 гадобутрола людям. На основании результатов

исследований острой токсичности риск острой интоксикации контрастным средством ГАДОБУТРОЛ ВЕЛФАРМ 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

Калкобутрол натрия

Трометамол

Хлористоводородная кислота (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 или шприц

2 года

После вскрытия

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

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 часов при температуре 20–25°C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °C.

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

6.5. Характер и содержание упаковки

Для флаконов

5 мл, 7,5 мл, 15 мл, 20 мл или 30 мл препарата во флаконы из стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми и обжатые алюминиевыми или комбинированными колпачками.

На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

1, 5 или 10 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной, укрытой многослойным комбинированным материалом или без него, или пленкой полимерной или без нее.

1 контурную ячейковую упаковку по 1, 5 флаконов, или 2 контурные ячейковые упаковки по 5 флаконов или 1, 5 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Для шприцев

5 мл, 7,5 мл в шприцы из стекла 1-ого гидролитического класса с наконечником Luer-Lock и съемным пластиковым колпачком, укупоренным резиновой пробкой, шприцы снабжены уплотнителем поршня, упором для пальцев из полипропилена или полистирола, или без упора и штоком поршня из полипропилена или полистирола.

На каждый шприц наклеивают самоклеящуюся этикетку.

1 или 5 предварительно заполненных шприца помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки полимерной, укрытой многослойным комбинированным материалом или без него, или пленкой полимерной или без нее.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с иглой или без иглы и листком-вкладышем помещают в пачку из картона, или 1 или 5 предварительно заполненных шприца вместе с иглой или без иглы и листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Количество игл соответствует количеству шприцов в пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации 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 ГАДОБУТРОЛ ВЕЛФАРМ в шприц следует только непосредственно перед введением. Резиновую пробку флакона не следует прокалывать более 1 раза.

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

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

Чтобы предоставить точную информацию об использованном гадолиний-содержащем 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 (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала
Алексеева, д. 50

Тел.: +7 (495) 228-06-96

E-mail: inbox@velpharm-m.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Велфарм-М» (ООО «Велфарм-М»)

124460, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Силино, г. Зеленоград, проспект Генерала
Алексеева, д. 50

Тел.: 8-800-250-02-05; +7 (495) 780-00-70

E-mail по вопросам безопасности и эффективности ЛП: safety@velpharm-m.ru

E-mail по вопросам качества готовой продукции: quality@velpharm-m.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ГАДОБУТРОЛ ВЕЛФАРМ 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).