

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГАДОВІСТ 1,0

(GADOVIST® 1,0)

Склад:

діюча речовина: gadobutrol;

1 мл розчину для ін'єкцій містить 604,72 мг гадобутролу (що відповідає 1 ммоль/мл);

допоміжні речовини: кальцію натрію бутрол, трометамол, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин, що не містить включень.

Осмолярність при 37 °С (мОсм/л розчину)	1117
Осмоляльність при 37 °С (мОсм/кг H ₂ O)	1603
рН розчину	від 6,6 до 8
В'язкість при 37 °С (мПа·с)	4,96

Фармакотерапевтична група. Парамагнітні контрастні засоби.

Код АТХ V08CA09.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Ефект підвищення контрастності досягається завдяки нейтральному (неіонному) комплексу, що складається з гадолінію (III) та макроциклічного ліганду дигідроксигідроксиметил-пропілтетраазацікло-додекантриоцтової кислоти (бутролу).

Релаксивність гадобутролу, виміряна *in vitro* в крові/плазмі людини у фізіологічних умовах і при клінічно значущих напругах поля (1,5 і 3,0 Тл), знаходиться в діапазоні 3,47–4,97 Л/ммоль/сек.

У клінічних дозах виражена релаксивність гадоутролу призводить до скорочення часу релаксації протонів води в тканинах.

Стабільність комплексу гадоутролу вивчали *in vitro* у фізіологічних умовах (у нативній сироватці людини при pH 7,4 та 37 °C) протягом 15 діб. Кількість вивільнених іонів гадолінію з гадоутролу була нижче межі кількісного визначення 0,1 мол.% загального гадолінію, що свідчить про високу комплексну стабільність гадоутролу у випробуваних умовах.

Клінічна ефективність

В одному з клінічних досліджень фази III застосування препарату Гадовіст 1,0 з метою діагностики захворювань печінки (при проведенні комбінованої магнітно-резонансної томографії (МРТ) до та після застосування контрастної речовини) чутливість в середньому становила 79 %. Специфічність виявлення та верифікація ушкоджень печінки з підозрою на злоякісність склала 81% (аналіз, що базується на даних об'єктивного дослідження пацієнтів).

В одному з клінічних досліджень нирок фази III чутливість для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних ушкоджень нирок становила у середньому 91 % (аналіз, що базується на даних об'єктивного дослідження пацієнтів) та 85 % (аналіз, що базується на дослідженні зон ураження). Специфічність склала у середньому 52 % під час проведення аналізу, що базується на даних об'єктивного дослідження пацієнтів, та 82 % під час проведення аналізу, що базується на дослідженні зон ураження.

При застосуванні препарату Гадовіст 1,0 підвищення чутливості МРТ до введення контрастної речовини та комбінованої МРТ до та після введення контрастної речовини становило 33 % при дослідженні печінки (аналіз, що базується на даних об'єктивного дослідження пацієнтів) та 18 % при дослідженні нирок (аналіз, що базується як на даних об'єктивного дослідження пацієнтів, так і на дослідженні зон ураження). Підвищення специфічності МРТ до введення контрастної речовини та комбінованої МРТ до та після введення контрастної речовини становило 9 % при дослідженні печінки (аналіз, що базується на даних об'єктивного дослідження пацієнтів), в той же час при дослідженні нирок підвищення специфічності не спостерігали (аналіз, що базується на даних об'єктивного дослідження пацієнтів та дослідженні зон ураження).

Було проведено усереднення за результатами анонімною оцінки незалежними радіологами.

В одному інтраіндивідуальному перехресному порівняльному дослідженні за участю 132 пацієнтів Гадовіст 1,0 порівнювали з меглуміну гадотератом (обидва при 0,1 ммоль/кг) під час візуалізації неопластичних уражень головного мозку.

Первинною кінцевою точкою була загальна перевага препарату Гадовіст 1,0 або меглуміну гадотерату, що визначалася шляхом розрахунку середніх значень незалежними експертами. Перевага препарату Гадовіст 1,0 виражалася значенням $p = 0,0004$. Зокрема, перевага препарату Гадовіст 1,0 була виявлена у 42 пацієнтів (32 %) порівняно із загальною перевагою меглуміну гадотерату у 16 пацієнтів (12 %). У 74 пацієнтів (56 %) перевагу не було віддано ні одній, ні іншій контрастній речовині.

За другим показником, який було використано в аналізі, а саме за співвідношенням між інтенсивністю МР-сигналу в пухлині та інтенсивністю в інтактній тканині, статистично достовірно доведена вища ефективність у препараті Гадовіст 1,0 ($p < 0,0003$). Відсоток посилення був вищим у препараті Гадовіст 1,0 ($p < 0,0003$) порівняно з

меглюміну гадотератом зі статистично значимою різницею за даними незалежних експертів.

Гадовіст 1,0 (129) показав вищий середній показник співвідношення контраст/шум порівняно з меглюміну гадотератом (98). Різниця була статистично незначимою.

У дослідженні, розробленому як перехресне порівняння, гадобутрол у зниженій дозі 0,075 ммоль/кг порівнювали з гадотератом меглюміну у його стандартній дозі 0,1 ммоль/кг для МРТ ЦНС із контрастним посиленням у 141 пацієнта з ураженням ЦНС. Первинні змінні включали посилення контрастності уражень, морфологію уражень та окреслення меж уражень. Зображення були проаналізовані трьома незалежними «засліпленими» читачами. Для всіх трьох основних змінних (принаймні 80 % ефекту зберігається) на основі середнього читача була продемонстрована негірша ефективність гадотерату меглюміну за ступенем покращення порівняно з нерозширеною візуалізацією. Середня кількість уражень, виявлених гадобутролом (2,14) і гадотератом (2,06), була подібною.

Діти

Було проведено два дослідження фази I/II із застосуванням одноразової дози препарату 138 педіатричним пацієнтам, яким планувалось проведення контрастної магнітно-резонансної томографії (МРТ) центральної нервової системи (ЦНС), печінки та нирок або контрастної магнітно-резонансної ангіографії (МРА), та 44 суб'єктам віком від народження до 2 років (в тому числі доношеним новонародженим), яким планувалось проведення стандартної контрастної МРТ будь-якої ділянки тіла. Відмічалась діагностична ефективність та підвищення діагностичної достовірності всіх параметрів, що оцінювались в дослідженнях, без будь-яких відмінностей між педіатричними пацієнтами та дорослими. Результати дослідження показали дуже гарну переносимість препарату Гадовіст 1,0 з таким самим профілем безпеки гадобутролу, що й у дорослих.

Клінічна безпека

Тип і частота побічних реакцій після введення лікарського засобу Гадовіст 1,0 за різними показаннями оцінювались у великому міжнародному проспективному неінтервенційному дослідженні (GARDIAN). Популяція безпеки включала 23708 пацієнтів усіх вікових груп, зокрема дітей (n = 1142; 4,8 %) і людей літнього віку (n = 4330; 18,3 % у віці від 65 до < 80 років і n = 526; 2,2 % у віці ≥ 80 років). Середній вік становив 51,9 року.

Двісті два пацієнти (0,9 %) повідомили загалом про 251 небажане явище, а 170 (0,7 %) повідомили про 215 подій, класифікованих як побічні реакції, більшість з яких (97,7 %) були легкої або помірної інтенсивності. Найбільш частими зареєстрованими побічними реакціями були нудота (0,3 %), блювання (0,1 %) і запаморочення (0,1 %). Рівень побічних реакцій становив 0,9 % у жінок і 0,6 % у чоловіків. Не було ніяких відмінностей у показниках побічних реакцій залежно від дози гадобутролу. Зі 170 пацієнтів, у яких були побічні реакції (0,02 %), 4 пацієнти мали серйозну побічну реакцію, причому одна подія (анафілактичний шок) призвела до летального наслідку. Небажані явища були зареєстровані у 8 з 1142 (0,7 %) педіатричних пацієнтів. У шести дітей ці небажані явища були класифіковані як побічні реакції (0,5 %).

Ниркова недостатність

У проспективному фармакоепідеміологічному дослідженні (GRIP) потенційного ризику розвитку нефротичного синдрому у пацієнтів з порушенням функції нирок 908 пацієнтів з різним ступенем порушення функції нирок отримували Гадовіст 1,0 у стандартній схваленій дозі для контрастної МРТ. Всі пацієнти, у т. ч. 234 пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (розрахункова швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²), які не отримували інших контрастних речовин, що містять гадоліній, спостерігалися протягом двох років щодо ознак і симптомів нефрогенного системного фіброзу (НСФ). У жодного пацієнта, включеного в дослідження, не розвинувся НСФ.

Дані доклінічних досліджень.

На підставі стандартних досліджень з фармакології безпеки, токсичності при повторному введенні або генотоксичності не було виявлено специфічного ризику для людського організму.

У дослідженнях репродуктивної токсичності застосування повторних доз (внутрішньовенно) зумовлювало затримку ембріонального розвитку у щурів та кролів, підвищення ембріолетальності у щурів, кролів та мавп у дозах, що у 8 – 16 разів (з розрахунку на одиницю поверхні тіла) чи у 25 – 50 разів (з розрахунку на одиницю маси тіла) перевищували діагностичні дози в людей. Невідомо, чи ці ефекти можуть також бути індукованими одноразовим введенням. Дослідження токсичності разової та повторних доз у новонароджених та статевно незрілих щурів не вказують на наявність специфічного ризику при застосуванні дітям усіх вікових груп, в тому числі доношеним новонародженим та немовлятам.

З радіоактивно міченого гадобутролу, який був введений лактуючим самкам щурів, менше 0,1 % введеної дози потрапило до дитинчати з молоком. У щурів після перорального застосування всмоктування було дуже низьким та становило близько 5 % (при обчисленні адсорбованої дози за рівнем виведення з сечею).

За даними доклінічних досліджень з безпеки застосування препарату, з боку серцево-судинної системи спостерігали транзиторні підвищення артеріального тиску і скоротності міокарда залежно від введеної дози. Ці ефекти не спостерігали у людей.

Екологічні дослідження показали, що стійкість і рухливість контрастних речовин, що містять гадоліній, вказують на потенційне поширення в товщі води і, можливо, в ґрунтових водах.

Фармакокінетика.

Розподіл

Після внутрішньовенного введення гадобутролу швидко розподіляється у позаклітинному просторі. Зв'язування з білками незначне. Фармакокінетичні параметри гадобутролу у людському організмі були дозопропорційними. При введенні гадобутролу у дозі до 0,4 ммоль/кг маси тіла рівень препарату у плазмі крові знижувався двофазно. Після введення препарату у дозі 0,1 ммоль/кг маси тіла у середньому 0,59 ммоль/л плазми було визначено через 2 хвилини після ін'єкції і 0,3 ммоль/л плазми – через 60 хвилин після ін'єкції.

Біотрансформація

Ні в плазмі крові, ні в сечі метаболіти виявлені не були.

Виведення

Гадобутролу елімінується з плазми крові з середнім термінальним періодом напіввиведення 1,81

години (1,3 – 2,1 години). Понад 50 % дози гадобутролу, що була введена внутрішньовенно, виводиться протягом двох годин із сечею, а через 12 годин – понад 90% введеної дози. При дозі 0,1 ммоль/кг маси тіла в середньому $100,3 \pm 2,6\%$ введеної дози було виведено через 72 години після ін'єкції із сечею. Нирковий кліренс гадобутролу становить 1,1 – 1,7 мл/хв/кг у практично здорових осіб і, таким чином, подібний до ренального кліренсу інуліну, що вказує на те, що гадобутрол виводиться шляхом гломерулярної фільтрації. Менше 0,1 % виводиться з фекаліями.

Педіатричні пацієнти

Профіль загальної фармакокінетики гадобутролу у педіатричних пацієнтів (< 18 років) подібний до профілю у дорослих (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Було проведено два дослідження фази I/III за участю педіатричних пацієнтів (< 18 років). Профіль фармакокінетики визначали у 130 педіатричних пацієнтів віком 2 – < 18 років та у 43 педіатричних пацієнтів віком < 2 років (в тому числі доношених новонароджених).

Профіль фармакокінетики гадобутролу у дітей усіх вікових груп є подібним до профілю фармакокінетики у дорослих і, як наслідок, подібні значення площі під кривою (AUC), загального кліренсу (CL_{tot}) та об'єму розподілу (V_{ss}), як і періоду напіввиведення та швидкості екскреції.

Близько 99 % (середнє значення) дози виводилося із сечею через 6 годин (у віковій групі 2 – < 18 років).

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Через фізіологічні зміни функції нирок із віком системна експозиція у здорових добровольців літнього віку (віком від 65 років) збільшується на 33 % у чоловіків та на 54 % у жінок, кінцевий період напіввиведення збільшується на 33% у чоловіків та на 58% у жінок. Кліренс у плазмі крові зменшується відповідно на 25% (чоловіки) та 35% (жінки). Виведення нирками введеної дози відбувається у всіх пацієнтів в повному об'ємі через 24 години, різниці між здоровими пацієнтами літнього та молодшого віку не виявлено.

Ниркова недостатність

У пацієнтів із порушенням функції нирок період напіввиведення речовини з плазми крові подовжений у зв'язку зі зниженою клубочковою фільтрацією. Середній кінцевий період напіввиведення у пацієнтів із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості складає 5,8 години ($80 > \text{кліренс креатиніну} > 30$ мл/хв), у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, що не перебувають на діалізі ($\text{кліренс креатиніну} < 30$ мл/хв), – до 17,6 години. Середній період напіввиведення з плазми крові зменшується у пацієнтів із нирковою недостатністю середнього ступеня тяжкості ($80 > \text{кліренс креатиніну} > 30$ мл/хв) до 0,49 мл/хв/кг, у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, що не перебувають на діалізі ($\text{кліренс креатиніну} < 30$ мл/хв), – до 0,16 мл/хв/кг.

Повне виведення із сечею у пацієнтів із порушенням функції нирок легкого або середнього ступеня спостерігалось упродовж 72 годин. У пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня принаймні 80% введеної дози виводилося з сечею упродовж 5 діб (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування»). У пацієнтів, що перебувають на діалізі, гадобутрол майже повністю виводиться з плазми крові після третього сеансу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб застосовується з діагностичною метою. Гадовіст 1,0 показаний дорослим та дітям всіх вікових груп (в тому числі доношеним новонародженим) для:

- Покращення контрастності зображення під час краніальної та спінальної МРТ.
- Покращення контрастності зображення під час МРТ печінки або нирок у пацієнтів з підозрюваними або підтвердженими вогнищевими ушкодженнями з метою їх класифікації як доброякісних або злоякісних.
- Покращення контрастності зображення під час магнітно-резонансної ангиографії (МРА).

Гадовіст 1,0 може також застосовуватися під час магнітно-резонансних досліджень патологічних утворень усього тіла.

Гадовіст 1,0 полегшує візуалізацію аномальних утворень або ушкоджень та дає змогу диференціювати між здоровими та патологічними тканинами.

Гадовіст 1,0 слід застосовувати лише якщо діагностична інформація є важливою та не може бути отримана за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) без застосування контрастної речовини.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Особливі заходи безпеки.

Препарат призначений лише для разового використання (для одного дослідження).

Цей медичний препарат слід ретельно оглянути перед використанням. Гадовіст 1,0 не можна застосовувати у разі значної зміни забарвлення, виявлення твердих частинок чи порушення цілісності пластикової коробки.

Будь-який розчин, що не був використаний під час одного обстеження, слід утилізувати відповідно до місцевих вимог. Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Шприци слід виймати з пластикової коробки безпосередньо перед застосуванням.

Лікарський засіб Гадовіст 1,0 готовий до використання.

Ковпачок слід знімати зі шприца тільки безпосередньо перед застосуванням.

Набирати лікарський засіб Гадовіст 1,0 у шприц із флакона необхідно тільки безпосередньо перед введенням. Гумову пробку флакона не слід проколювати більше 1 разу.

Якщо даний лікарський засіб буде введено за допомогою автоматичної системи введення, то можливість його застосування має бути продемонстрована виробником обладнання/ виробу медичного призначення. Слід дотримуватися будь-яких додаткових інструкцій виробника обладнання / виробу медичного призначення.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилися.

Особливості застосування.

Гадобутрол не можна застосовувати інтратекально. Повідомлялося про серйозні, небезпечні для життя та летальні випадки, переважно з неврологічними реакціями (наприклад, кома, енцефалопатія, судоми), при інтратекальному застосуванні.

Під час введення препарату Гадовіст 1,0 у вени невеликого діаметру можуть виникати такі побічні реакції, як почервоніння та набряк.

Загальні правила безпеки, що діють при проведенні МРТ, особливо виключення феромагнітних імплантатів, поширюються також і на застосування препарату Гадовіст 1,0.

- ***Гіперчутливість або інші реакції ідіосинкразії***

Введення препарату Гадовіст 1,0, як і інших внутрішньовенних контрастних засобів, може бути пов'язане з анафілактоїдними реакціями/ реакціями гіперчутливості або іншими реакціями ідіосинкразії (наприклад, гострий респіраторний дистрес-синдром/набряк легень з реакціями гіперчутливості та без них) у вигляді серцево-судинних, респіраторних або шкірних симптомів, аж до реакцій тяжкого ступеня, включаючи шок. Пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями серйозні або навіть летальні наслідки тяжких реакцій підвищеної чутливості загрожують більшою мірою.

Ризик розвитку реакцій гіперчутливості є вищим при наявності зазначених нижче станів та захворювань:

- реакція на попередні введення контрастних засобів;
- бронхіальна астма в анамнезі;
- алергійні реакції в анамнезі.

Рішення щодо застосування препарату Гадовіст 1,0 пацієнтам зі схильністю до алергії слід приймати після особливо ретельної оцінки співвідношення ризик/користь.

Більшість цих реакцій виникає упродовж півгодини після введення препарату. Тому рекомендується спостерігати за пацієнтом після дослідження.

Завжди мають бути наготові відповідні препарати для лікування реакцій гіперчутливості або

інших реакцій ідіосинкразії, а також засоби невідкладної допомоги (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У поодиноких випадках спостерігалися відстрочені реакції (що виникають через кілька годин або днів після введення) (див. розділ «Побічні реакції»).

- *Порушення функції нирок*

Перед введенням препарату Гадовіст 1,0 слід проводити скринінг всіх пацієнтів на наявність ниркової дисфункції за результатами лабораторних даних.

У пацієнтів з гострою або хронічною тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м²) спостерігалися випадки нефрогенного системного фіброзу (НСФ), що асоціювалися із застосуванням контрастних речовин, що містять гадоліній. Особливий ризик існує у пацієнтів, яким проводиться трансплантація печінки, оскільки частота гострої ниркової недостатності в цій групі висока.

Оскільки існує ризик розвитку НСФ під час застосування препарату Гадовіст 1,0, рішення про введення препарату пацієнтам із тяжкою нирковою недостатністю та пацієнтам у періопераційному періоді трансплантації печінки необхідно приймати після ретельної оцінки співвідношення ризик/користь і лише в тих випадках, коли діагностична інформація вкрай необхідна і не може бути отримана під час проведення МРТ без контрастного підсилення.

Гемодіаліз, проведений через короткий проміжок часу після застосування препарату Гадовіст 1,0, може бути корисним для виведення препарату з організму. Дані щодо застосування гемодіалізу задля профілактики або лікування НСФ у пацієнтів, які до цього не знаходилися на діалізі, відсутні.

- *Новонароджені та немовлята*

Через незрілість функції нирок у новонароджених віком до 4 тижнів та немовлят до 1 року препарат Гадовіст 1,0 застосовують таким пацієнтам з обережністю і лише після ретельної оцінки доцільності застосування.

- *Пацієнти літнього віку*

Оскільки нирковий кліренс гадобутролу у пацієнтів літнього віку може бути порушений, особливо важливим є проведення дослідження щодо наявності ниркової дисфункції у пацієнтів віком від 65 років.

- *Судоми*

Як і щодо інших контрастних речовин, що містять гадоліній, при призначенні препарату Гадовіст 1,0 пацієнтам із низьким порогом судомної активності слід бути особливо обережними.

- *Допоміжні речовини*

Препарат Гадовіст 1,0 містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на 1 дозу (розраховано на основі середньої дози для пацієнта з масою тіла 70 кг), тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування контрастних засобів на основі гадолінію, включаючи гадобутрол, у вагітних жінок обмежені. Гадоліній може проникати через плаценту. Невідомо, чи пов'язаний вплив гадолінію з побічними реакціями на плід.

У дослідженнях на тваринах при введенні повторних високих доз препарат проявляв репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Гадовіст 1,0 не рекомендується застосовувати у період вагітності, якщо немає абсолютних показань.

Лактація. Контрастні речовини, що містять гадоліній, потрапляють у грудне молоко у дуже незначній кількості (див. розділ «Фармакологічні властивості»). При застосуванні клінічних доз не слід очікувати впливу на немовлят через незначну кількість діючої речовини, що виділяється з грудним молоком, та слабе всмоктування зі шлунково-кишкового тракту. Рішення щодо продовження грудного вигодовування або його припинення на 24 години після застосування препарату Гадовіст 1,0 повинні приймати лікар та жінка, яка годує груддю.

Фертильність. Результати досліджень на тваринах не засвідчили порушення фертильності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Невідомо.

Спосіб застосування та дози.

Гадовіст 1,0 повинен застосовувати лише кваліфікований медичний персонал, що має досвід клінічної МРТ-практики.

Препарат застосовують для діагностики лише шляхом внутрішньовенного введення.

Необхідну дозу вводять внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції. Магнітно-резонансне дослідження можна розпочинати одразу (через короткий проміжок часу після ін'єкції залежно від імпульсної послідовності та протоколу обстеження). Оптимальна контрастність спостерігається під час першого проходження через артерії для МРА, а також упродовж приблизно 15 хвилин після ін'єкції препарату Гадовіст 1,0 при застосуванні для дослідження ЦНС (цей час залежить від типу ураження/тканини).

T₁-зважені послідовності сканування особливо підходять для досліджень з підвищеною контрастністю.

Внутрішньосудинне введення контрастної речовини слід проводити, якщо це можливо, коли пацієнт перебуває у горизонтальному положенні. Після введення речовини пацієнт має перебувати під наглядом принаймні протягом 30 хвилин, оскільки досвід застосування

контрастних речовин свідчить про те, що більшість побічних реакцій проявляється саме у цей період (див. розділ «Особливості застосування»).

Дозування

В діагностичних цілях слід застосовувати найнижчу дозу, що забезпечує достатню контрастність. Доза має бути розрахована з врахуванням маси тіла пацієнта та не має перевищувати рекомендовану дозу на кілограм маси тіла як зазначено у даному розділі.

Дорослі

Рекомендації щодо МРТ головного та спинного мозку

Рекомендована доза для дорослих становить 0,1 ммоль препарату Гадовіст 1,0 на 1 кг маси тіла (ммоль/кг маси тіла), що відповідає 0,1 мл на 1 кг маси тіла 1,0-М розчину.

Якщо залишається підозра на наявність ураження (згідно з клінічними даними), незважаючи на нормальні результати МРТ, або у разі, коли більш точна інформація може вплинути на лікування пацієнта, протягом 30 хвилин після першої ін'єкції можна ввести препарат повторно у дозі до 0,2 мл на 1 кг маси тіла.

Дозу 0,075 ммоль гадобутролу на кілограм маси тіла (еквівалентно 0,075 мл препарату Гадовіст 1,0 на кілограм маси тіла) можна вводити як мінімум для візуалізації ЦНС (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

МРТ всього тіла (крім МРА)

Як правило, призначення препарату Гадовіст 1,0 у дозі 0,1 мл/кг маси тіла є достатнім для вирішення основних клінічних питань.

Покращення контрастності зображення під час магнітно-резонансної ангіографії (ПК-МРА)

Формування зображення для одного поля зору:

7,5 мл, якщо маса тіла менше 75 кг;

10 мл, якщо маса тіла 75 кг чи більше (що відповідає 0,1 – 0,15 ммоль/кг маси тіла).

Формування зображення для більш ніж одного поля зору:

15 мл, якщо маса тіла менше 75 кг;

20 мл, якщо маса тіла 75 кг чи більше (відповідає 0,2 – 0,3 ммоль/кг маси тіла).

Окремі групи пацієнтів

Діти

Для дітей всіх вікових груп (в тому числі доношених новонароджених) рекомендована доза становить 0,1 ммоль препарату Гадовіст 1,0 на 1 кг маси тіла (що еквівалентно 0,1 мл/кг маси тіла) для всіх показань.

Новонароджені (віком до 4 тижнів) та немовлята (до 1 року)

Через незрілість функції нирок, що відмічається у новонароджених (віком до 4 тижнів) та немовлят (до 1 року), препарат Гадовіст 1,0 застосовують таким пацієнтам лише після ретельної оцінки доцільності та в дозі, що не перевищує 0,1 ммоль/кг маси тіла. Під час одного сканування не застосовують більше однієї дози. З огляду на недостатність інформації про багаторазове введення препарату інтервал між повторними ін'єкціями Гадовіст 1,0 повинен становити щонайменше 7 днів.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Необхідності в корекції доз для геронтологічних пацієнтів не виявлено. При застосуванні пацієнтам літнього віку необхідна особлива обережність (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність

Рішення про застосування препарату Гадовіст 1,0 пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73м²) та пацієнтам у періопераційному періоді трансплантації печінки необхідно приймати після ретельної оцінки співвідношення ризик/користь і лише тоді, коли діагностична інформація є вкрай необхідною і не може бути отримана під час проведення МРТ без контрастного підсилення (див. розділ «Особливості застосування»). У разі необхідності застосування препарату Гадовіст 1,0 доза не повинна перевищувати 0,1 ммоль/кг маси тіла. Під час одного сканування не слід застосовувати більше ніж одну дозу. Оскільки інформація щодо повторного застосування недостатня, ін'єкцію препаратом Гадовіст 1,0 не слід повторювати, за винятком випадків, коли період між ін'єкціями складає щонайменше 7 днів.

Інструкція щодо використання шприца

Скляний шприц

Ручне введення

1. Відкрийте упаковку.	2. Тримайте шприц за верхню рельєфну частину (С):
3. Другою рукою візьміть ковпачок (А) і обережно порухайте його щоб від'єднати від шприца (захист від відкриття буде знято):	4. Від'єднайте ковпачок (А) від шприца рухом вверх. Не торкайтеся верхньої частини шприца, щоб не порушити умови стерильності.
5. Видаліть повітря зі шприца:	

Пластиковий шприц

Ручне введення	Автоматична система введення
1. Дістаньте шприц і поршень.	1. Дістаньте шприц.
2. Помістіть поршень в шприц, прокручуючи поршень за годинниковою стрілкою.	2. Прокрутіть і зніміть ковпачок.
3. Прокрутіть і зніміть ковпачок.	3. Приєднайте кінчик шприца до системи трубок, повернувши його за годинниковою стрілкою. Дійте відповідно до інструкції до пристрою.
4. Видаліть повітря зі шприца.	

Діти.

Препарат Гадовіст 1,0 застосовують дітям всіх вікових груп (в тому числі доношеним новонародженим).

Передозування.

Максимальна введена людині добова разова доза гадобутролу становить 1,5 ммоль на 1 кг маси тіла. До цього часу не спостерігалось жодних ознак інтоксикації внаслідок передозування під час клінічного використання препарату.

У разі випадкового передозування рекомендується проводити моніторинг серцево-судинної системи (включаючи ЕКГ) і контроль ниркової функції.

У разі передозування у пацієнтів з нирковою недостатністю Гадовіст 1,0 можна вивести з організму шляхом гемодіалізу. Після 3 сеансів діалізу приблизно 98% діючої речовини видаляється з організму. Однак відсутні дані відносно того, що гемодіаліз можна застосовувати для профілактики розвитку нефрогенного системного фіброзу.

Побічні реакції.

Дані про профіль безпеки препарату Гадовіст 1,0 базуються на результатах клінічних досліджень за участі понад 6300 пацієнтів, та постмаркетингових спостереженнях. Найбільш часто виявленими побічними реакціями ($\geq 0,5\%$) у пацієнтів, які отримували Гадовіст 1,0, були головний біль, нудота та запаморочення.

Найбільш серйозними побічними реакціями у пацієнтів, які отримували Гадовіст 1,0, були зупинка серця, гострий респіраторний дистрес-синдром/набряк легень та тяжкі анафілактоїдні реакції (включаючи зупинку дихання та анафілактичний шок).

Відстрочені анафілактоїдні або інші реакції ідіосинкразії (від кількох годин після введення до кількох днів) спостерігалися рідко (див. розділ «Особливості застосування»).

Більшість побічних ефектів були легкого або середнього ступеня тяжкості.

Побічні реакції, що спостерігалися при введенні Гадовіст 1,0, наведені у таблиці нижче. Вони класифіковані за класами органів систем (MedDRA).

Відповідні терміни MedDRA були використані для описання певних реакцій, їх симптомів та схожих за симптоматикою станів.

Перелічені нижче побічні реакції, зареєстровані у ході клінічних досліджень із застосуванням препарату Гадовіст 1,0, розподілені за частотою виникнення: часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Побічні реакції, що були виявлені тільки у період постмаркетингового спостереження, частота яких не встановлена, позначені як «частота невідома». У кожній групі побічні реакції зазначені у порядку зниження їх ступеня тяжкості.

Побічні реакції, встановлені у ході клінічних досліджень та протягом постмаркетингового спостереження у пацієнтів, які отримували Гадовіст 1,0.

Система органів	Часті	Нечасті	Поодинокі	Частота невідома
Розлади з боку імунної системи		Гіперсенситивні/ анафілактоїдні реакції* [#] (наприклад, анафілактичний шок [§] *, циркуляторний колапс [§] *, зупинка дихання [§] *, бронхоспазм [§] , ціаноз [§] , орофарингеальний набряк [§] *, набряк гортані [§] , гіпотензія*, підвищення артеріального тиску [§] , біль у грудній клітці [§] , кропив'янка, набряк обличчя, ангіоедема [§] , кон'юнктивіт [§] , набряк повік, припливи, гіпергідроз [§] , кашель [§] , чхання [§] , відчуття жару [§] , блідість)		
Розлади з боку нервової системи	Головний біль	Запаморочення, дисгевзія, парестезія	Втрата свідомості*, судоми, паросмія	
Розлади з боку серця			Тахікардія, серцебиття	Зупинка серця*
Розлади з боку дихальних шляхів, органів грудної клітки та середостіння		Задишка*		гострий респіраторний дистрес-синдром* ¹ , набряк легень* ¹
Шлунково-кишкові розлади	Нудота	Блювання	Сухість у роті	
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини		Еритема, свербіж (включаючи генералізований свербіж), висипи (включаючи генералізовані, макулярні, папульозні, сверблячі висипи)		Нефрогенний системний фіброз (НСФ)
Загальні розлади та стан у місці ін'єкції		Реакції у місці ін'єкції ⁹ , відчуття жару	Нездужання, відчуття холоду	

¹ Повідомлялося про ці побічні реакції з урахуванням реакцій гіперчутливості та без них.

[#] Окрім кропив'янки, про жоден із симптомів побічних реакцій, перерахованих в підрозділі «Гіперсенситивні/анафілактоїдні реакції», не повідомлялося в клінічних дослідженнях із частотою більшою, аніж «поодинокі».

* Побічні реакції, що можуть становити загрозу життю або мати летальний наслідок.

[§] Гіперсенситивні/анафілактоїдні реакції виявлені лише протягом постмаркетингового спостереження (частота невідома).

⁹ Реакції у місці ін'єкції (різного типу), включаючи такі клінічні варіанти: місцева екстравазація, місцеве відчуття жару, місцеве відчуття холоду, місцеве відчуття тепла, місцева

еритема чи висипки, місцевий біль, постін'єкційна гематома.

У пацієнтів зі схильністю до алергічних реакцій частіше, ніж у інших, виникають реакції підвищеної чутливості.

Повідомлялося про окремі випадки розвитку НСФ у зв'язку із застосуванням препарату Гадовіст 1,0 (див. розділ «Особливості застосування»).

Після застосування препарату Гадовіст 1,0 спостерігалися зміни параметрів функції нирок, включаючи підвищення рівня креатиніну.

Діти

Дані двох досліджень фази I/III щодо застосування одноразової дози препарату 138 суб'єктам віком 2 – 17 років та 44 суб'єктам віком до 2 років (див. розділ «Фармакологічні властивості») свідчать, що за частотою, типом та ступенем тяжкості побічні реакції у дітей всіх вікових груп (в тому числі доношених новонароджених) не відрізняються від профілю побічних реакцій, що спостерігаються у дорослих. Цей висновок підтвердився результатами дослідження фази IV за участі понад 1100 педіатричних пацієнтів та даними постмаркетингового спостереження.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Термін придатності після першого відкриття: залишки розчину для ін'єкцій, які не було використано під час дослідження, слід утилізувати. Хімічна, фізична та мікробіологічна стабільність під час застосування можуть бути підтвердженими для періоду 24 годин при температурі 20 – 25 °С. З мікробіологічної точки зору препарат слід використовувати одразу. Якщо він не був використаний одразу, відповідальність несе користувач.

Умови зберігання.

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Несумісність.

Через відсутність досліджень щодо сумісності цей препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 5 мл або по 7,5 мл або по 10 мл у скляному шприці, вкладеному у прозору пластикову коробку, закриту поліетиленом; по 5 шприців у картонній коробці;

по 5 мл або по 7,5 мл або по 10 мл у пластиковому шприці; по 5 шприців, розміщених в картонному тримачі, у картонній коробці;

по 7,5 мл або по 15 мл у скляному флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер АГ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Мюллерштрассе 178, 13353, Берлін, Німеччина.