



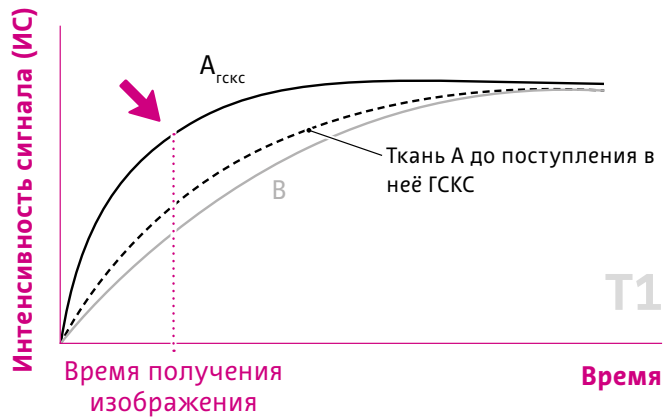
# Значение релаксивности при выборе контрастного средства для МРТ

Гадобутрол®  
**Гадовист**

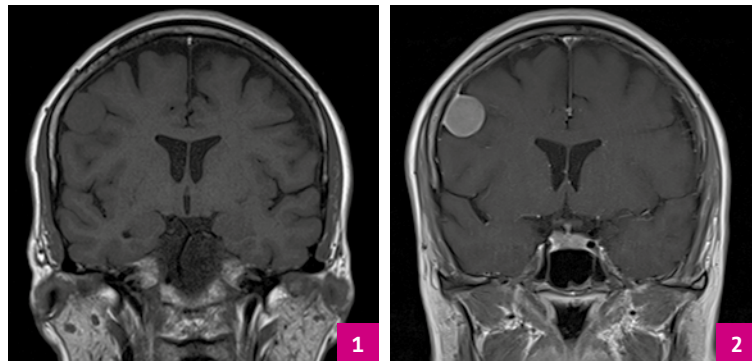
Чёткое направление. > От диагностики к лечению.

## Что такое релаксивность?

- ✓ Контрастирование тканей и органов зависит от концентрации гадолинийсодержащего контрастного средства (ГСКС) в зоне интереса и его релаксивности.<sup>1</sup>
- ✓ Релаксивность указывает на способность ГСКС усиливать интенсивность сигнала (ИС) на МР-изображениях и является одним из важных свойств ГСКС.<sup>2</sup>



Усиление ИС при применении контрастных средств. ГСКС поступило в ткань А, при этом не поступило в ткань В.  
Адаптировано из Schild HH. MRI Made Easy... well almost [iOS App]. Version 1.5.1, Утрехт, Нидерланды: BestApps BV; 2018



Т1-взвешенное изображение до введения ГСКС (1), Т1-взвешенное изображение после введения ГСКС (2).

Изображения предоставлены проф., д.м.н. Alexander Hippertz, Клиника Ernst von Bergmann, Потсдам, Германия

## Структура молекулы влияет на релаксивность

- ✓ Высокую релаксивность обуславливают дополнительные гидроксильные группы, которые усиливают гидрофильность молекулы, таким образом, улучшая взаимодействие с молекулами воды<sup>4-6</sup>



### Гадотеровая кислота

А) **3.6** (3.4–3.8)  
В) **3.89** ( $\pm 0.14$ )

### Гадотеридол

А) **4.1** (3.9–4.3)  
В) **4.32** ( $\pm 0.5$ )

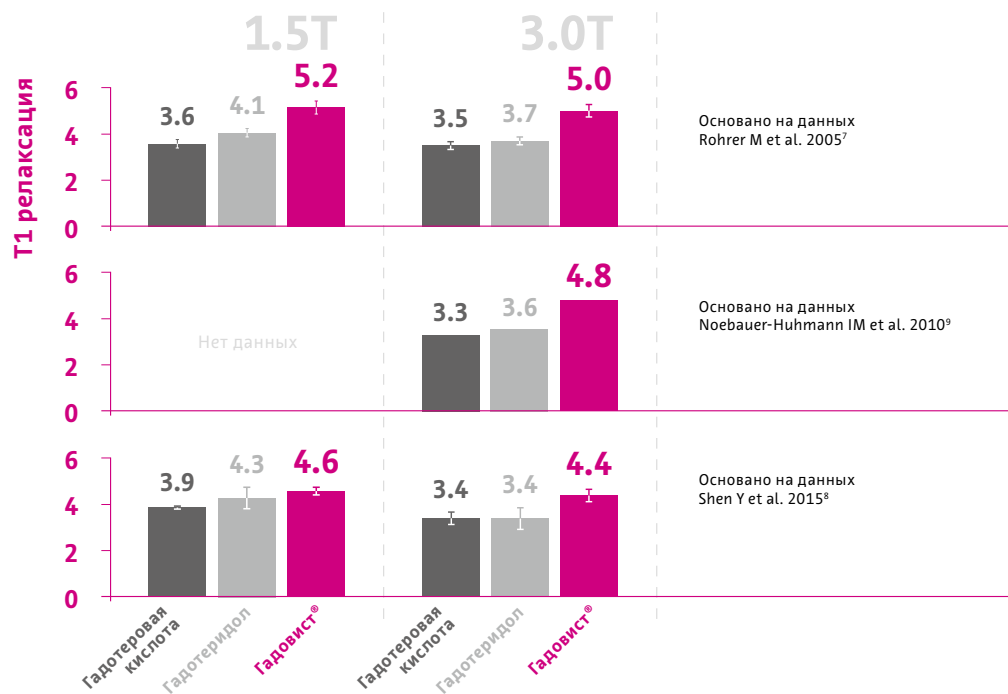
### Гадовист®/Гадобутрол

А) **5.2** (4.9–5.5)  
В) **4.58** ( $\pm 0.18$ )

Т1-релаксивность (л/ммоль\*сек) при 1,5Т в А) плазме быка при 37°C (основано на данных Rohrer M et al. 2005)<sup>7</sup>, В) цельной крови человека при 37°C (основано на данных Shen Y et al. 2015)<sup>8</sup>

➤ Строение молекулы контрастного средства Гадовист® обуславливает высокую релаксивность<sup>5-7</sup>

## Сравнение релаксивности контрастного средства Гадовист® с другими макроциклическими ГСКС



Несмотря на различие абсолютных значений релаксивности, полученных в разных исследованиях, в которых измерения проводились в различных условиях, порядок значений релаксивности сопоставим в различных исследованиях<sup>7-9</sup>

➤ Гадовист® демонстрирует стабильно высокие значения релаксивности<sup>7-9</sup>

## Почему так важна релаксивность?

- ✓ Более высокая релаксивность может влиять на:
  - увеличение интенсивности сигнала на T1-взвешенном изображении<sup>10,11</sup>
  - улучшение качества изображения<sup>11</sup>
  - повышение достоверности диагностики<sup>12,13</sup>
- ✓ При получении статического изображения распределение ГСКС в ткани\*\* и время сканирования влияют на степень усиления ИС: более высокая релаксивность приводит к большему усилению сигнала<sup>1</sup>
- ✓ При динамическом исследовании (например, МР-ангиографии), изображение получают при прохождении ГСКС через определенную область: локальная концентрация в ткани, введённая доза и релаксивность влияют на ИС<sup>14,15</sup>.

**Система трёх ступеней: взаимосвязь между более высокой релаксивностью, улучшением качества изображения и повышением достоверности диагностики**



\* при одинаковой дозе ГСКС

\*\* например, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера при нарушении его целостности или образования и сосудов

## Как можно оценить клинический эффект релаксивности

- ✓ Были проведены прямые сравнительные исследования для оценки влияния значения релаксивности контрастного средства Гадовист® и других макроциклических ГСКС (гадотеридола и гадотеровой кислоты).
- ✓ В интра-индивидуальных исследованиях вводимая доза ГСКС и параметры сканирования должны быть одинаковы, для оценки возможного влияния различных значений релаксивности у двух сравниваемых ГСКС.

› В 3 из 4 прямых сравнительных исследованиях контрастного средства Гадовист® и гадотеридола при проведении МРТ с контрастным усилением ЦНС, для контрастного средства Гадовист® были продемонстрированы более высокие значения ИС и лучшая выявляемость, более чёткая визуализация границ и лучшая характеристика очаговых образований.<sup>12,13,17,18</sup>

› В 2 из 3 прямых сравнительных исследованиях контрастного средства Гадовист® и гадотеровой кислоты, для контрастного средства Гадовист® были продемонстрированы более высокие значения ИС и лучшая выявляемость, более чёткая визуализация границ и лучшая характеристика очаговых образований.<sup>19-21</sup>

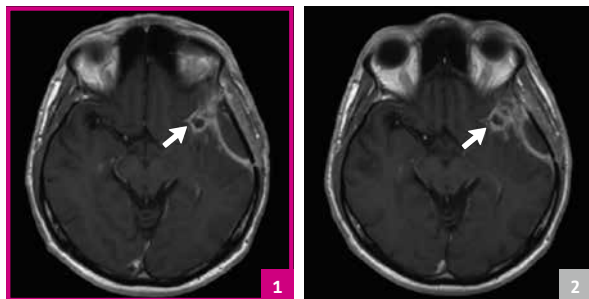
› В 4 из 4 прямых интра-индивидуальных сравнительных исследованиях контрастного средства Гадовист® и гадотеровой кислоты, Гадовист® продемонстрировал более высокую ИС при МР-ангиографии, а в 3 из 4 данных исследований общее предпочтение также было отдано контрастному средству Гадовист®.<sup>15,22-24</sup>

Сравнительные исследования ЦНС

➤ Gutierrez JE et al. 2015 – проспективное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, интра-индивидуальное сравнительное исследование

## Гадовист® продемонстрировал более высокое контрастное усиление (КУ), повышение чувствительности и точности при выявлении злокачественных новообразований в ЦНС по сравнению с гадотеридолом<sup>12</sup>

- ✓ Улучшение дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных новообразований может быть обусловлено более высокой релаксивностью контрастного средства Гадовист®
- ✓ Гадовист® продемонстрировал значительное повышение чувствительности и точности, при сопоставимой специфичности, при выявлении злокачественных новообразований по сравнению с гадотеридолом.



Динамическое наблюдение глиомы.

- 1 На T1 взвешенном изображении, полученном при применении контрастного средства Гадовист®, продемонстрировано чётко ограниченное очаговое образование, которое было диагностировано как остаточная / рецидивирующая глиальная опухоль высокой степени злокачественности.
- 2 На T1 взвешенном изображении, полученном при применении гадотеридола, продемонстрировано кольцевидное контрастирование очагового образования с менее чёткими границами, которое указывало скорее на инфекционный характер образования, нежели на опухолевый

	Гадовист®		Гадотеридол	P-значение
Чувствительность (n = 93)	66.7 %	60.2 %		P = 0.014
Специфичность (n = 199)	97.5 %	97.5 %		P = 1.000
Точность (n = 292)	87.7 %	85.6 %		P = 0.034

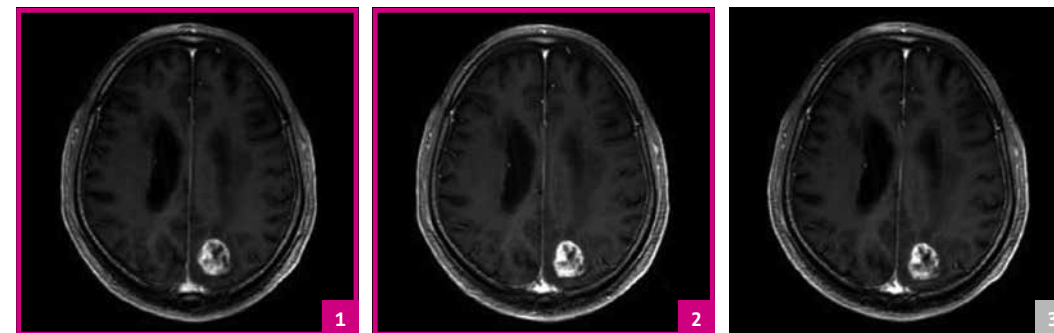
Чувствительность, специфичность и точность в выявлении злокачественных новообразований при применении контрастного средства Гадовист® и гадотеридола. Полный анализ (n = 336).

➤ “Повышение эффективности диагностики может быть результатом улучшения контрастного усиления в плохо контрастируемых злокачественных новообразованиях”

➤ Katakami N et al. 2011 – многоцентровое слепое рандомизированное контролируемое, перекрёстное, интра-индивидуальное сравнительное исследование II / III фазы.

## Гадовист® продемонстрировал улучшение планирования радиохирургического лечения по сравнению с гадотеридолом

### Снимок с контрастным усилением



Гадовист® 0,1 ммоль/кг м.т.

Гадовист® 0,2 ммоль/кг м.т.

Гадотеридол 0,2 ммоль/кг м.т.

### Планирование стереотаксического радиохирургического лечения

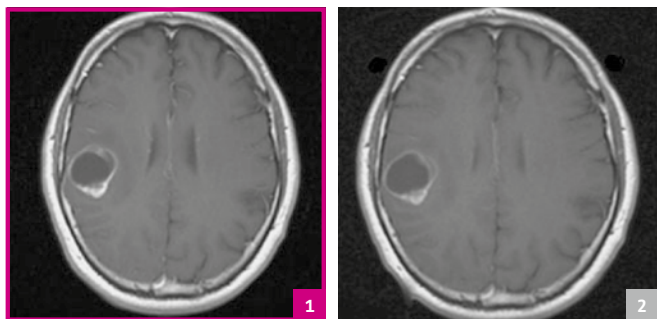
0,2 ммоль/кг гадотеридола по сравнению с дозой контрастного средства Гадовист®	0,1 ммоль/кг м.т., количество пациентов (%)	0,2 ммоль/кг м.т., количество пациентов (%)
Гадовист® лучше, чем гадотеридол	26/65 (40.0)	22/62 (36.5)
Гадотеридол лучше, чем Гадовист®	15/65 (23.1)	10/62 (16.1)
Оба ГСК сопоставимы	24/65 (36.9)	30/62 (48.4)

➤ Было продемонстрировано, что одинарная доза контрастного средства Гадовист® не уступает двойной дозе гадотеридола при выявлении метастазов в головном мозге и может эффективно применяться при планировании лечения

➤ Koenig M et al. 2013 – проспективное одноцентровое рандомизированное интра-индивидуальное сравнительное исследование.

## Значительное повышение показателей контрастного усиления препарата Гадовист® при диагностике первичных и вторичных опухолей головного мозга

- ✓ Внутри-индивидуальное сравнение показало преимущества гадобутрола над гадотеридолом
- ✓ Количественные результаты продемонстрировали значительное повышение отношения показателей интенсивности сигнала «очаг-головной мозг»



Гадовист®

Гадотеридол

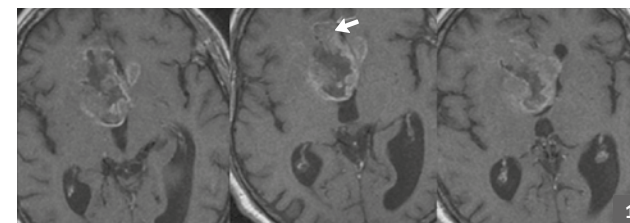
49-летний мужчина с метастазами плоскоклеточной карциномы гортани. T1-взвешенные изображения, последовательность спин-эхо, после введения контрастного средства Гадовист® (1) и гадотеридола (2). Более высокий T1 сигнал, полученный при применении контрастного средства Гадовист®, способствовал более высокому контрастному усилению границ опухоли.

Общее предпочтение (полный анализ), N=51	Врач 1, N (%)	Врач 2, N (%)
	P = 0.0046	P = 0.002
Гадовист® лучше, чем гадотеридол	36/51 (71%)*	34/51 (67%)*
Гадотеридол лучше, чем Гадовист®	15/51 (29%)	9/51 (18%)*

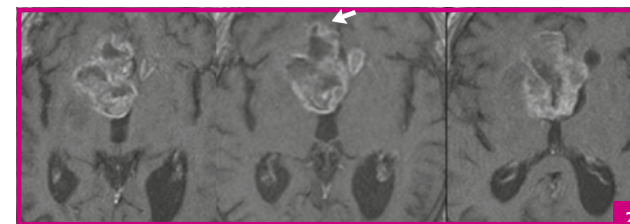
Адаптировано из Koenig M, et al. 2013<sup>18</sup> \*только у 8 пациентов не было отдано предпочтение ни одному из препаратов

➤ Anzalone N et al. 2013 – проспективное, многоцентровое, рандомизированное, открытое, интра-индивидуальное сравнительное исследование.

## Гадовист® продемонстрировал лучшую визуализацию очаговых образований головного мозга при контрастном усилении по сравнению с гадотеровой кислотой



Гадотеровая кислота



Гадовист®

Мужчина 69 лет с глиомой в форме бабочки (глиобластома IV степени). Три последовательных T1-взвешенных изображения после введения одинарной дозы (0,1 ммоль / кг массы тела) гадотеровой кислоты (1) и контрастного средства Гадовист® (2).

Общее предпочтение*	Количество оцененных изображений (%)
Гадовист® лучше гадотеровой кислоты	131/199** (66)
Гадотеровая кислота лучше, чем Гадовист®	68/199** (34)

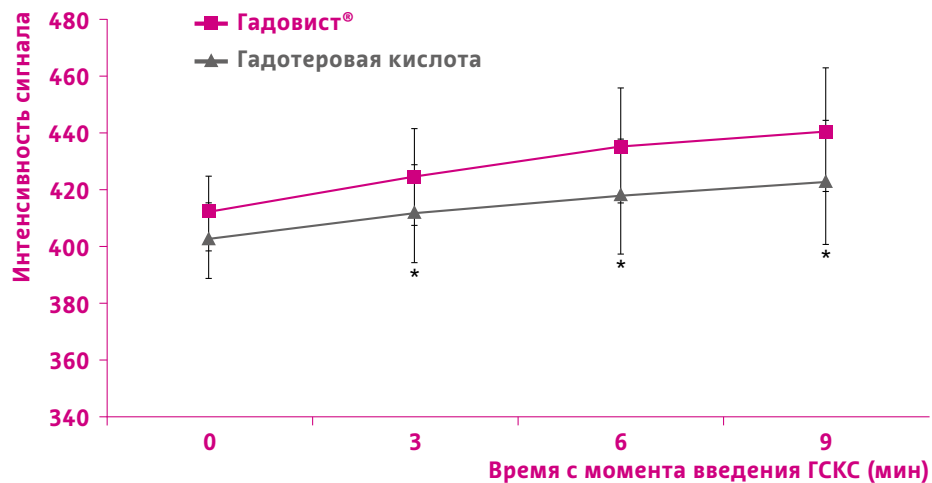
\* Общее предпочтение трёх независимых экспертов, оценивавших изображения ослеплённо дистанционно (первичная точка эффективности) при парной оценке изображений.  
\*\* Количество изображений, при оценке которых было отдано предпочтение одному из ГСКС (P < 0,001). В оставшихся 175 случаях предпочтений не было отдано ни одному из ГСКС.

Гадовист® продемонстрировал:

- Лучшее контрастное усиление очаговых образований по сравнению с гадотеровой кислотой (P < 0,001)
- Более высокое отношение ИС «очаг-вещество головного мозга» (P < 0,001)
- Повышение значения относительного контрастного усиления очага на 9% (P < 0,001)

› Saake M et al. 2016 – проспективное многоцентровое рандомизированное интра-индивидуальное сравнительное исследование.

Более высокое контрастное усиление очаговых образований при рассеянном склерозе при применении контрастного средства Гадовист® по сравнению с гадотеровой кислотой<sup>21</sup>



Измеренная ИС от очаговых образований при рассеянном склерозе после введения ГСКС. Звездочка указывает на статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Бруски показывают стандартные отклонения. Во всех временных интервалах Гадовист® обуславливал более высокое усиление ИС в участках поражения.

- › Получено значительно более высокое контрастное усиление в очаге поражения при применении контрастного средства Гадовист® ( $p = 0,05$ )
- › При оценке субъективных предпочтений была отмечена статистически незначимая тенденция в предпочтении в пользу контрастного средства Гадовист®

## Сравнительные исследования МР-ангиография

➤ Hoelter P et al. 2017 – проспективное одноцентровое рандомизированное интра-индивидуальное сравнительное исследование.

### Более высокое контрастное усиление при МР-ангиографии шейных и внутричерепных сосудов<sup>24</sup>

- ✓ Значительно более высокое отношение «сигнал-шум» (SNR) ( $p = 0,032$ ) и отношение «контраст-шум» (CNR) ( $p = 0,031$ ) у контрастного средства Гадовист® по сравнению с гадотеровой кислотой
- ✓ Значительно лучшая визуализация границы сосудов в сегментах М1 / М2 при применении контрастного средства Гадовист® ( $p = 0,041$ )
- ✓ Общее предпочтение было отдано контрастному средству Гадовист® ( $p = 0,02$ )



МР-ангиография с высоким качеством изображения сегментов М1 (белая стрелка) / М2 (серая стрелка) после введения контрастного средства Гадовист®.

➤ Применение контрастного средства Гадовист® может облегчить проведение оценки сосудов при МР-ангиографии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

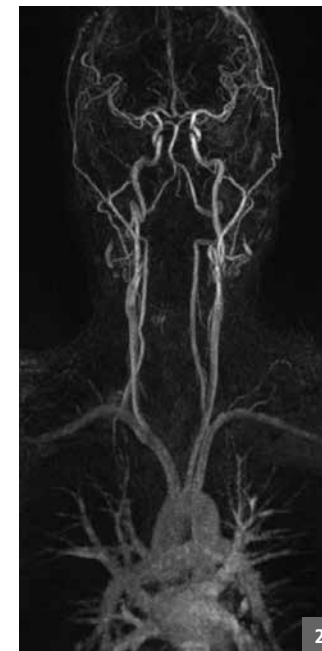
➤ Kramer JH et al. 2013 – проспективное одноцентровое рандомизированное интра-индивидуальное сравнительное исследование.

### Гадовист® продемонстрировал лучшее отношение «сигнал-шум» и «контраст-шум»<sup>15</sup>

- ✓ Гадовист® показал значительно более высокие значения отношений «сигнал-шум» и «контраст-шум» по сравнению с гадотеровой кислотой
- ✓ Были получены изображения высокого качества при статической и динамической МР-ангиографии сонных артерий.



Гадовист®



Гадотеровая кислота

Более высокое качество изображения при эквивалентных дозах

Примеры статической МР-ангиографии, полученные с помощью контрастного средства Гадовист® (1) и гадотеровой кислоты (2). Обратите внимание, что уже визуально прослеживаются различия в интенсивности сигнала и контрастности изображения.



## Заключение

- ✓ Высокая релаксивность контрастного средства Гадовист® может обуславливать более высокую интенсивность сигнала и контрастное усиление при проведении МРТ ЦНС по сравнению с гадотеровой кислотой, что способствует улучшению выявления, чёткости визуализации границ и характеристики очаговых образований ЦНС. <sup>7-9,12,13,18,20,21</sup>
- ✓ Высокая релаксивность контрастного средства Гадовист® и 1.0-молярная концентрация могут привести к более высокому отношению «сигнал-шум» и «контраст-шум» при МР-ангиографии с контрастным усилением по сравнению с гадотеровой кислотой. <sup>15,22-24</sup>

➤ Применение контрастного средства Гадовист® при МРТ ЦНС и МР-ангиографии может способствовать повышению диагностической достоверности как при 1,5Т, так и при 3Т благодаря лучшему качеству изображения и более высокой чувствительности / специфичности. <sup>7-9,12,13,15,18,20-24</sup>

## Автоматическая инъекционная система для МРТ

### ПРЕИМУЩЕСТВА АВТОМАТИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ ГСКС ПО СРАВНЕНИЮ С РУЧНЫМ<sup>25</sup>:

- Более предсказуемая и унифицированная форма болюса ГСКС
- Непрерывная подача всего болюса ГСКС
- Значительно более высокое отношение «контраст-шум»
- Лучшая визуализация мелких дистальных сосудов
- Достаточно одного оператора

### АВТОМАТИЧЕСКИЙ ИНЪЕКТОР MEDRAD® SPECTRIS SOLARIS EP:

- Предназначен для использования со всеми МР-сканерами с напряженностью магнитного поля до 3Т включительно
- Цветной сенсорный экран, позволяющий задавать многофазные протоколы и контролировать ход введения
- Увеличенный объём шприц-колбы для физиологического раствора до 115 мл для повышения безопасности исследования

### Сервисная служба BAYER

- Консультативная поддержка пользователей
- Гарантийное и постгарантийное обслуживание
- Широкий выбор программ технического обслуживания

Контактный телефон технической поддержки:

**+7 (915) 025 44 55**



## Литература

- 1 Reimer P, Parizel PM, Meaney JFM et al.** Clinical MR Imaging/A Practical Approach, page 36. ISBN 978-3-540-74504-4.
- 2 Tóth É, Helm L, Merbach A.** Relaxivity of gadolinium(III) complexes: Theory and mechanism. In: Merbach A, Helm L, Tóth É, eds. The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging. Second Edition ed: John Wiley & Sons, Ltd; 2013:25–81.
- 3 Schild HH.** MRI Made Easy... well almost [iOS App]. Version 1.5.1, Utrecht, The Netherlands: BestApps BV; 2018.
- 4 Caravan P.** Strategies for increasing the sensitivity of gadolinium based MRI contrast agents. Chem Soc Rev. 2006;35(6):512–523.
- 5 De León-Rodríguez LM, Martins AF, Pinho MC, et al.** Basic MR relaxation mechanisms and contrast agent design. J Magn Reson Imaging. 2015;42(3):545–565.
- 6 Botta M.** Second Coordination Sphere Water Molecules and Relaxivity of Gadolinium(III) Complexes: Implications for MRI Contrast Agents. Eur J Inorg Chem. 2000;399-407
- 7 Rohrer M, Bauer H, Mintonovitch J, et al.** Comparison of magnetic properties of MRI contrast media solutions at different magnetic field strengths. Invest Radiol. 2005;40(11):715–724.
- 8 Shen Y, Goerner FL, Snyder C, et al.** T1 relaxivities of gadolinium-based magnetic resonance contrast agents in human whole blood at 1.5, 3, and 7 T. Invest Radiol. 2015;50(5):330–338.
- 9 Noebauer-Huhmann IM, Szomolanyi P, Juras V, et al.** Gadolinium-based magnetic resonance contrast agents at 7 Tesla: in vitro T1 relaxivities in human blood plasma. Invest Radiol. 2010;45(9):554–558.
- 10 Kanal E, Maravilla K, Rowley HA.** Gadolinium contrast agents for CNS imaging: current concepts and clinical evidence. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35(12):2215–2226.
- 11 Anzalone N, Essig M, Lee SK, et al.** Optimizing contrast-enhanced magnetic resonance imaging characterization of brain metastases: relevance to stereotactic radiosurgery. Neurosurgery. 2013;72(5):691–701.
- 12 Gutierrez JE, Rosenberg M, Seemann J, et al.** Safety and Efficacy of Gadobutrol for Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging of the Central Nervous System: Results from a Multicenter, Double-blind, Randomized, Comparator Study. Magn Reson Insights. 2015;8:1–10.
- 13 Katakami N, Inaba Y, Sugata S, et al.** Magnetic resonance evaluation of brain metastases from systemic malignancies with two doses of gadobutrol 1.0 m compared with gadoteridol: a multicenter, phase ii/iii study in patients with known or suspected brain metastases. Invest Radiol. 2011;46(7):411–418.
- 14 Prince M, Grist T, Debatin J.** Dynamic Imaging Dose Relaxivity : 3D Contrast MR Angiography, pages 7-8, Springer Verlag, 3rd Edition, 2003, ISBN 3-540-42874-7
- 15 Kramer JH, Arnoldi E, François CJ, et al.** Dynamic and static magnetic resonance angiography of the supra-aortic vessels at 3.0 T: intraindividual comparison of gadobutrol, gadobenate dimeglumine, and gadoterate meglumine at equimolar dose. Invest Radiol. 2013;48(3):121–128.
- 16 Tweedle M, Kanal E, Muller R.** Considerations in the Selection of a New Gadolinium-Based Contrast Agent. Applied Radiology 2014.
- 17 Maravilla KR, Smith MP, Vymazal J, et al.** Are There Differences between Macrocytic Gadolinium Contrast Agents for Brain Tumor Imaging? Results of a Multicenter Intraindividual Crossover Comparison of Gadobutrol with Gadoteridol (the TRUTH Study). AJNR Am J Neuroradiol. 2015;36(1):14–23-
- 18 Koenig M, Schulte-Altendorneburg G, Piontek M, et al.** Intra-individual, randomised comparison of the MRI contrast agents gadobutrol versus gadoteridol in patients with primary and secondary brain tumours, evaluated in a blinded read. Eur Radiol. 2013;23(12):3287–3295.
- 19 Maravilla KR, San-Juan D, Kim SJ, et al.** Comparison of Gadoterate Meglumine and Gadobutrol in the MRI Diagnosis of Primary Brain Tumors: A Double-Blind Randomized Controlled Intraindividual Crossover Study (the REMIND Study). AJNR Am J Neuroradiol. 2017;38(9):1681–1688.
- 20 Anzalone N, Scarabino T, Venturi C, et al.** Cerebral neoplastic enhancing lesions: multicenter, randomized, crossover intraindividual comparison between gadobutrol (1.0M) and gadoterate meglumine (0.5M) at 0.1 mmol Gd/kg body weight in a clinical setting. Eur J Radiol. 2013;82(1):139–145.
- 21 Saake M, Langner S, Schwenke C, et al.** MRI in multiple sclerosis: an intra-individual, randomized and multicentric comparison of gadobutrol with gadoterate meglumine at 3 T. Eur Radiol. 2016;26(3):820–828.
- 22 Voth M, Attenberger UI, Luckscheiter A, et al.** “Number needed to read” – how to facilitate clinical trials in MR-angiography. Eur Radiol. 2011;21(5):1034–1042.
- 23 Loewe C, Arnaiz J, Krause D, et al.** MR Angiography at 3 T of Peripheral Arterial Disease: A Randomized Prospective Comparison of Gadoterate Meglumine and Gadobutrol. AJR Am J Roentgenol. 2015;204(6):1311–1321.
- 24 Hoelter P, Lang S, Weibart M, et al.** Prospective intraindividual comparison of gadoterate and gadobutrol for cervical and intracranial contrast-enhanced magnetic resonance angiography. Neuro-radiology. 2017;59(12):1233–1239.
- 25 Gost J, Endrikat J, Pietsch H** The impact of injector-based contrast agent administration on bolus shape and magnetic resonance angiography image quality. Magn Reson Insights. 2017 Apr 20;10:1178623X17705894. doi: 10.1177/1178623X17705894

## Список сокращений

МРТ – магнитно-резонансная томография  
ЦНС – центральная нервная система  
МР-Ангиография – магнитно-резонансная ангиография

**Гадовист®/Gadovist®. Международное непатентованное наименование:** Гадобутрол/Gadobutrol. **Лекарственная форма:** Раствор для внутривенного введения. **Состав:** в 1 мл раствора содержится в качестве действующего вещества 604,720 мг (1 ммоль) гадобутрола. **Показания к применению:** Данное лекарственное средство предназначено исключительно для диагностических целей. Препарат Гадовист® показан взрослым и детям любого возраста, включая доношенных новорожденных, для повышения контрастности изображения при проведении магнитно-резонансной томографии 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»). **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов препарата. **С осторожностью:** - гиперчувствительности к сходным контрастным средствам на основе гадолиния (КСОГ) в анамнезе; - бронхиальной астмы в анамнезе; - аллергических заболеваний в анамнезе; - тяжелых нарушений функции почек, в т.ч., острой и хронической почечной недостаточности с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>; - тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний; - при низком пороге судорожной активности; - у пациентов с острой почечной недостаточностью любой степени тяжести на фоне гепаторенального синдрома; - у пациентов в периоперационный период трансплантации печени; - у детей до года. **Побочное действие:** к наиболее частым нежелательным лекарственным реакциям относятся: головная боль, тошнота и головокружение. **Регистрационный номер:** П N014546/01. Актуальная версия инструкции от 27.03.2019. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Германия. **Производитель:** 1. Байер АГ, Германия 2. ООО «Научно-технологическая фармацевтическая фирма «ПОЛИСАН», Россия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. **АО «БАЙЕР»** 107113, г. Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Телефон: 8-495-231-12-00. www.bayer.ru.

Чёткое направление.



От диагностики к лечению.

**АО «БАЙЕР»** 107113, г. Москва,  
3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.  
Телефон: 8-495-231-12-00  
www.bayer.ru

PP-GAD-RU-0051-1

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ