



[허가사항 변경명령에 따른 공고]

프리모비스트주사

가도비스트주사프리필드시린지(가도부트롤)

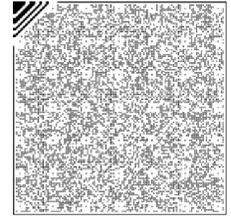
가도비스트주사바이알(가도부트롤)

가들리눔 기반 조영제에 대한 식약처 변경명령(의약품안전평가과-5218, 2024.07.26)으로 아래와 같이 의약품 허가사항이 변경되었으며, 이에 따라 해당 제품의 제품설명서가 2024.8.26.자로 변경되었음을 알려드리고자 합니다.

- **해당제품:**
 - 프리모비스트주사
 - 가도비스트주사프리필드시린지(가도부트롤)
 - 가도비스트주사바이알(가도부트롤)
- **허가변경일:** 2024.08.26 (식약처 변경명령일로부터 1 개월 후)
- **변경내용:** 사용상의 주의사항 '1.경고' 및 '7. 임부및수유부,소아에 대한 투여' 항에 중증 이상반응 추가
- **첨부자료:** 식약처 허가사항 변경지시 공문, 변경사항



식품의약품안전처



수신 게르베코리아(주) 등 7개사 대표이사 귀하
(경유)

제목 의약품 허가사항 변경명령(가돌리늄 기반 조영제)

1. 관련: 의약품안전평가과-4834('24.7.10.)
2. 우리 처(의약품안전평가과)에서는 미국 식품의약품청(FDA) 및 유럽 의약품청(EMA)의 "가돌리늄" 기반 조영제에 대한 안전성 정보와 관련하여, 국내·외 현황 등을 토대로 허가사항 변경(안)을 마련하고 의견조회 및 사전예고를 실시한 바 있습니다.
3. 이에 「약사법」 제31조제15항, 제76조제1항, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제8조제3항제5호, 제12호, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제53조에 따라 "가돌리늄" 기반 조영제에 대한 사용상의 주의사항을 붙임과 같이 변경명령하니,
4. 귀 업체에서는 해당 품목에 대하여 변경명령 일자로부터 1개월 이내에 다음 방법에 따라 품목 허가사항 변경 등 필요한 조치를 취하여 주시기 바랍니다.

- 다 음 -

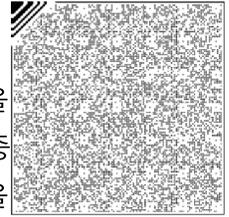
가. 품목허가(신고)증 원본 이면(변경 및 처분사항 등)에 다음과 같이 기재할 것

변경 및 처분사항 등		
연 월 일	내 용	
2023.8.26. ↑ 변경일자	사용상의 주의사항 ↑ 변경명령 항목 기재	(의약품안전평가과- , 2024.7.26.) ↑ 변경(행정) 명령 문서번호 및 시행일자

※ 별도로 사용상의 주의사항이 설정된 첨가제를 함유한 품목에 대하여는 '의약품의 품목허가·신고·심사 규정' 제17조제1항에 따라 최신의 안전성 관련 사항이 모두 기재될 수 있도록 자체적으로 관리할 것

나. 품목허가(신고)증 원본에 변경명령한 내용을 첨부한 후 자체 보관·관리할 것
(다만, 전자허가증의 경우 변경반영일 이후 허가사항을 확인할 것)

다. 기타 품목허가증의 관리 등에 대하여는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 4의3] 제13호에 따를 것



- 5. 본 행정처분에 이의가 있을 경우 「행정심판법」에 따라 처분이 있음을 90일 이내 또는 처분이 있었던 날로부터 180일 이내에 우리 처 또는 중원회에 행정 심판을 청구하거나, 「행정소송법」에 따라 처분이 있음을 90일 이내 또는 처분이 있었던 날로부터 1년 이내에 관할 행정 법원에 행정소송을 제기할 수 있습니다.
- 6. 참고로, 동 기간 내에 상기 명령 사항을 이행하지 아니할 경우에는 관련 법령에 의거 행정 조치됨을 알려드리니 이점 양지하여 주시기 바랍니다.

- 붙임 1. 허가사항 변경명령 내용(변경대비표 포함) 1부
 2. 품목 및 업체 현황 1부

※ 붙임의 자료는 의약품안전나라 누리집(<http://nedrug.mfds.go.kr>)의 상단메뉴 '고시/공고/알림' → 의약품 허가·승인 → 변경명령'에서 내려 받으실 수 있습니다. 끝.

식품의약품안전처장



약무주사보 권호선 사무관 박선임 의약품안전평 전결 2024. 7. 26.
 가과장 최희정
 협조자
 시행 의약품안전평가과-5218 (2024. 7. 26.) 접수
 우 28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 / www.mfds.go.kr
 전화번호 043-719-2713 팩스번호 043-719-2700 / hkwon282@korea.kr / 비공개(5)

힘내라 대한민국!

사용상의주의사항

1. 경고

1) 급성 또는 만성 중증 신장애 환자($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), 간성 신증후군으로 인한 급성 신부전 환자, 간이식 수술 후의 급성 신부전 환자에서, 가돌리늄 조영제 투여는 신원성전신섬유증(NSF : Nephrogenic Systemic Fibrosis)의 발생 위험성을 증가시킨다. NSF는 피부, 근육, 내장기관에 영향을 미치는 소모성질환이며 때로는 치명적이다. 그러므로 이와 같은 환자들에게 진단검사가 반드시 필요하고 조영제를 사용하지 않는 MRI 진단이 불가능한 경우를 제외하고, 가돌리늄 조영제 사용을 제한해야 한다. 모든 환자들에 대하여 병력과 임상병리 검사결과를 확인하여 신기능장애가 있는지 점검해야 하며, 가돌리늄 조영제를 투여할 때 허가된 용량을 초과하여 사용하지 않아야 한다. 또한 재 투여해야 할 경우 이전에 투여된 조영제가 배설되도록 충분한 시간을 둔 후 재 투여한다.

2) 가돌리늄계 조영제(GBCAs)의 경막 내 투여는 사망, 혼수, 뇌병증, 발작 등의 중증 이상반응을 유발할 수 있다. 이 약의 경막 내 투여에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 이 약은 경막 내 사용이 승인되지 않았다.

3) 가돌리늄 조영제를 여러 번 투여한 환자의 비조영 T1 강조 MR(T1-weighted MR) 영상에서 소뇌 치아핵(cerebellar dentate nucleus)과 창백핵(globus pallidus)에 고신호(high intensity signal)가 관찰되었다는 보고와 환자의 뇌 부검 조직에서 가돌리늄이 검출되었다고 보고가 있다. 임상적인 결과는 알려져 있지 않다. 가돌리늄 조영제를 사용한 검사의 필요성을 신중히 판단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 그 밖의 구성 성분에 과민한 환자
- 2) 인공심박보조조정기 착용환자
- 3) 강자성 이식물 착용환자
- 4) 회복되지 않는 저칼륨혈증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약은 중증의 신장애 환자에서 소실속도가 감소하므로 신중히 투여한다.
- 2) 중증의 심혈관계장애 환자에서의 사용 경험이 적으므로 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 외국의 시판 후 이상반응 보고로부터 가돌리늄 조영제의 1회 투여 및 반복 투여 모두에서 NSF가 발생했음이 확인되었다. 보고된 NSF 사례 모두에서 특정 조영제의 투여가 확인된 것은 아니었다. 조영제가 확인된 사례 중에는 가도디아마이드가 가장 많았고, 그 다음으로 가도펜테틴산디메글루민, 가도베르세타미드 순이었다. 또한 가도디아마이드와 가도베네이트디메글루민을 순차적으로 사용한 경우와 가도디아마이드와 가도테리돌을 순차적으로 사용한 경우에 NSF가 발생한 사례도 있다. 각 가돌리늄 조영제의 NSF 보고예수가 다양한 것은 여러 요인이 복합된 것일 수 있다. 이 요인들에는 일부 가돌리늄조영제의 제한적 사용, NSF 사례의 과소보고(under-reporting), 조영제의 특성, 환자에 대한 전체적인 가돌리늄 조영제 사용이력의 부족 등이 포함될 수 있다.

2) NSF의 증상은 다음과 같다 :

피부 : 작열감, 가려움, 적색 또는 어두운 반점 피부 팽윤(swelling), 경화, 강직(tightening)

눈 : 눈 흰자위에 황색 반점

뼈, 관절, 근육 : 관절 강직(stiffness); 팔, 손, 다리, 발 등의 움직임 장애 둔부 뼈 또는 늑골의 심부통, 근무력증

3) 임상시험과 시판 후 조사 결과

1,900명의 환자를 대상으로 실시한 임상시험과 시판 후 조사에서 발생한 약물유해반응은 아래의 표와 같다. 가장 빈번한(0.5%이상) 이상반응은 구토, 두통, 작열감, 혈압상승, 어지러움이었다. 가장 심각한 이상반응은 아나필락시스 반응이었다. 대부분의 이상반응은 일시적이었고, 경도에서 중등도였다.

신체계	흔하게 발생한 이상반응 (1% 이상, 10% 미만)	때때로 발생한 이상반응 (0.1% 이상, 1% 미만)	드물게 발생한 이상반응 (0.01% 이상, 0.1% 미만)	발생빈도가 알려지지 않은 이상반응
면역계 이상				과민반응/아나필락시스 반응(예. 쇼크*, 저혈압, 인두후두부종, 두드러기, 안면부종, 비염, 결막염, 복통, 감각저하(hypoesthesia), 재채기, 기침, 창백)
신경계 이상	두통	현기증(vertigo), 어지러움(dizziness), 감각이상, 미각장애, 이상후각	정좌불능증, 진전	불안감(restlessness)
심장 이상			각차단, 심계항진	빈맥
혈관계 이상		혈압상승, 홍조		

호흡, 가슴, 종격 이상		호흡장애(호흡곤란*)		
소화기계 이상	구토	오심, 구강건조	구강불편감, 침분비과다	
피부 및 피하조직 이상		발진, 가려움**	반구진성 발진, 다한증	
근골격계 및 결합조직 장애		등 통증		
전신적 이상 및 투여부위 호소증상		홍통, 주사부위 반응***, 작열감, 오한, 피로, 비정상적 느낌	불편감, 권태감	

* 생명을 위협하거나 치명적인 사례가 시판 후 경험에서 보고 되었다.

** 가려움 : 일반적 가려움, 눈의 가려움

*** 주사부위 반응 : 주사부위 혈관외 유출, 주사부위 화상, 주사부위 냉감, 주사부위 자극, 주사부위 통증

4) 간 아미노전이효소 증가, 헤모글로빈 감소, 아밀라아제 증가, 백혈구 뇨증, 고혈당증, 뇨 중 알부민 증가, 저나트륨혈증, 무기 인산염 증가, 혈청 내 단백질 감소, 백혈구증가증, 저칼륨혈증, LDH 증가와 같은 실험실적 변화들이 임상시험에서 보고되었다. 임상 시험 동안 ECG를 정기적으로 측정하였고, 임상적인 이상반응을 동반하지않은 일시적인 QT 연장 증후군이 일부 환자에게서 관찰되었다.

5) 이 약을 투여한 후 환자의 1% 미만에서 혈청 내 철 증가, 빌리루빈치의 증가가 관찰되었다. 그러나 그 수치는 초기 수치의 2-3배를 초과하지 않았으며, 1일에서 4일 이내에 다른 증상없이 초기 수치로 회복되었다.

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년동안 4,358명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.01%(44/4,358명, 58건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 0.89%(39/4,358명, 52건)로 호흡곤란이 0.41%(18/4,358명, 18건)로 가장 많았고, 그 다음은 구역 0.25%(11/4,358명, 11건), 구토 0.11%(5/4,358명, 5건), 두드러기 0.07%(3/4,358명, 3건), 감각이상, 두통, 현기증 각 0.05%(2/4,358명, 2건), 복통, 가려움증, 식은땀, 반점피부, 근육 뻣뻣함, 발열, 오한, 저혈압, 조직검사 부위통증, 혈관확장 각 0.02%(1/4,358명, 1건)으로 나타났다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.07% (3/4,358명, 6건)로 호흡곤란 0.05% (2/4,358명, 2건), 구토, 두통, 현기증, 저혈압 각 0.02% (1/4,358명, 1건)으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.09% (4/4,358명, 6건)로 혈관확장, 발열, 조직검사부위 통증, 저혈압, 식은땀, 근육 뻣뻣함 각 0.02% (1/4,358명, 1건)으로 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 가돌리늄 조영제의 반복 투여나 허가된 용량 보다 고용량을 사용하는 것은 NSF 위험을 증가시키는 요인이 될 수 있다. 혈액투석중인 환자는 가돌리늄 조영제의 배설을 촉진하기 위해 조영제 투여직후 혈액투석을 고려해 볼 수 있다. 혈액투석으로 가돌리늄 조영제의 배설이 촉진된다는 문헌 보고가 있다. 1~3회 투석 후 평균 가돌리늄 조영제의 배설율은 각각 78%, 96%, 99% 이었다. 그러나 혈액투석이 NSF를 예방하는지 여부는 잘 알려져 있지 않다. 가돌리늄 조영제를 투여하기 전에 병력이나 신기능 검사를 통해 환자의 신기능을 점검한다. 경증~중등도의 신기능 장애 및 정상 신기능 환자에서의 NSF 발생 위험은 알려지지 않았다. NSF 위험이 높은 환자들은 가돌리늄 조영제를 투여한 후 NSF와 관련된 임상 증상을 장기간 추적 관찰할 필요가 있다.
- 2) 인공심박보조조정기 착용환자 및 강자성 이식물 착용환자를 제외하는 등의 MRI의 표준 안전 지침을 준수하여야 한다.
- 3) 올바른 과정에 대한 상세한 지식과 적절한 교육을 이수한 의사의 지시 하에, 조영제를 사용한 진단 검사가 수행되어야 한다.
- 4) 이 약의 이상반응으로 알려진 구역과 구토에 의한 검사 중의 흡인(吸引)을 방지하기 위해 환자는 검사 전 2시간 동안 음식을 삼가야 한다.
- 5) 환자가 누워 있는 상태에서 조영제를 투여하는 것이 권장된다. 대부분의 이상반응이 조영제 투여 후 30분 이내에 발생하였으므로 조영제 투여 후 최소 30분간은 환자를 면밀히 관찰하여야 한다.
- 6) 경도에서 증등도의 간장애환자에서 이 약의 간담도계 배설의 감소 및 혈장농도, 반감기, 뇨배설의 경도에서 증등도의 증가가 관찰되었으나, 간신호증강에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 증증의 간장애 환자, 특히 혈청 빌리루빈 농도가 비정상적으로 높은 환자 (3mg/dL초과)에서는 간담도계 배설의 현저한 감소 및 간신호증강의 감소가 관찰되었다.
- 7) 말기 신부전환자의 마지막 단계에서 반감기가 상당히 지연되었으며, AUC가 6배로 증가하였다. 이 약은 혈액투석으로 제거될 수 있다. 투여량의 약 30%가 주사 후 1시간 후에 시작된 3시간 동안의 단회 투석으로 제거되었다. 말기 신부전 환자에서 이 약은 투석과 담도계 배설을 통해 6일간의 관찰기간 내에(대부분 3일내에) 거의 제거되었다.

8) 이 약은 선천성 QT 연장증후군 또는 선천성 QT 연장증후군의 가족력이 있는 환자에서는 주의하여 투여하여야 한다.

9) 이 약은 torsade des pointes 부정맥을 유발할 가능성이 있다.

10) 이 약은 심장재분극을 지연시키는 약물에 의하여 이전에 부정맥이 유발된 경험이 있는 환자에서는 주의하여 투여하여야 한다.

11) 이 약은 심장재분극을 지연시키는 것으로 알려져 있는 약물(예 : 클래스 III 항부정맥약물(아미오다론, 소타롤))을 복용하고 있는 환자에서는 주의하여 투여하여야 한다.

12) 과민 : 가돌리늄 함유 MRI 조영제의 투여 후, 쇼크를 포함한 알레르기 유사반응이 드물게 발생한다. 알레르기 반응 또는 기관지 천식의 병력이 있는 환자는 특히 중증의 과민 반응을 일으킬 위험이 높다. 이러한 반응들의 대부분이 조영제 투여 후 30분 이내에 발생하며, 같은 계열의 다른 조영제들과 마찬가지로, 지연된 반응(수시간 또는 수일 후)이 드물게 발생할 수 있다. 응급시 즉각 대응할 수 있도록, 조영제 투여 전에 응급 치료(소생술)를 위한 적절한 약제와 기구들을 근처에 비치하여야 한다.

베타 차단제를 복용하고 있는 환자, 특히 기관지 천식이 있는 환자의 경우 과민 반응이 악화될 수도 있다. 또한 베타 차단제를 복용하고 있는 환자는 과민 반응의 표준 치료요법인 베타 작용제에 반응하지 않을 수도 있다는 가능성을 고려해야만 한다.

과민 반응이 발생한 경우, 조영제 주입을 즉각 중단하여야 한다.

13) 국소 불내성 : 병소 괴사를 포함한 국소 불내성을 유발할 수 있기 때문에, 근육내로 투여하지 않는다.

14) 약력학 프로필에 근거하였을 때, 이 약은 운전이나 기계를 다루는 데에 영향을 거의 미치지 않거나 미치지 않을 것으로 보인다.

6. 상호작용

1) 유기 음이온 수송 펩타이드(OATP:Organic Anion Transporting Peptide) 저해제의 간섭 : 실험 동물 연구에서 음이온성 약제(예, 리팜피신) 계열의 화합물은 이 약의 간섭취를 막아서 간 조영 효과를 감소시키는 것으로 나타났다. 이 경우, 이 약의 주입으로 예상되는 효과가 제한될 수도 있다. 동물시험에서 그 밖의 다른 약제와의 상호 작용에 대해 알려진 바 없다.

건강인을 대상으로 한 임상시험에서, OATP 저해제인 에리스로마이신의 이 약의 효과와 약동학에 대한 영향은 없었다. 사람에서 그 밖의 다른 약제와의 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

2) 환자의 높은 빌리루빈 또는 페리틴의 높은 수치에 의한 간섭 : 빌리루빈(3mg/dl 초과) 또는 페리틴의 높은 수치는 이 약의 간 조영 효과를 감소시킬 수 있다. 이 환자들에게 이 약을 투여할 경우, 투여 후 60분내에 MRI를 완료해야 한다.

7. 임부 및 수유부, 소아에 대한 투여

1) 임부 : 이 약은 임부에게 사용한 경험이 없다. 동물시험에서 고용량의 반복 투여 결과 생식 독성을 나타냈다. 이 약의 임신부에 대한 투여는 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용하여야 한다. 임부에 대한 가돌리늄계 조영제 사용에 대한 자료는 제한적이다. 가돌리늄은 태반을 통과할 수 있다. 태아에게 가돌리늄의 노출이 유해한 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다.

2) 수유부 : 이 약이 사람 유즙으로 분비되는지에 대하여 연구된 바는 없다. 동물시험에서 이 약의 소화기계를 통한 흡수(경구 투여량의 약 0.4%가 뇨로 배설)는 낮으며, 가도세틱산 이나트륨이 유즙으로 분비되었으므로, 이 약을 투여한 후 24시간 동안 수유를 중단한다.

3) 소아 : 관찰 연구는 52명의 소아환자를 (2개월 초과 및 18세 미만)대상으로 의심되거나 알려진 국소 간 병변을 평가하기 위해 이 약으로 조영한 간 MRI검사가 실시되었다.

조합된 비조영/조영된 간 MR 이미지를 단독 비조영 MR 이미지와 비교하였을 때 추가적인 진단 정보를 얻었다.

중대한 이상사례가 보고되었지만, 시험자는 이 약과 관련있는 것으로 평가하지 않았다. 이 연구는 후향적이며, 시험대상자 수가 적어 안전성과 유효성을 확립하기에는 충분하지 않다.

8. 임상검사치에의 영향

1) 이 약에 포함되어 있는 유리 복합체에 의해, 이 약 사용 후 24시간까지는 복합체 정량법을 사용한 혈청 내 철 측정(예, ferrozine 복합체형성법) 수치가 부정확해 질 수 있다.

9. 과량투여시의 처치

1) 0.4mL/kg 체중(100 μ mol/kg 체중)의 용량까지 단회 투여되었을 때 내약성이 있었다. 임상적 사용에서 과량투여에 대한 사례가 관찰되거나 보고되지 않았다. 따라서 이 약의 과량투여의 증세와 증상에 대해 규정되지 않았다.

2) 제한된 수의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 2.0mL/kg 체중(500 μ mol/kg 체중)의 용량이 투여되었을 때, 이상반응이 빈번히 발생하였으나 새롭게 발생한 이상반응은 없었다.

3) 과량 투여한 경우, 환자를 면밀하게 관찰하여야 하고 심장 모니터링에 특별한 주의를 기울여야 한다. 이 경우, QT 연장이 유발될 수 있다.

4) 이 약은 혈액투석에 의해 제거될 수 있다.

10. 적용상의 주의

1) 배합금지 : 배합 적합성에 관한 어떠한 연구도 수행되지 않았으므로, 이 약을 다른 약제와 혼합하여 사용하지 않는다.

2) 점검 : 이 약은 무색 내지 연노란색의 투명한 액이다. 이 약을 투여하기 전에 용액내에 미립자의 존재, 변색 여부 및 포장용기의 손상여부를 확인하여야 하며, 이상이 관찰된 약물은 사용하지 않는다.

3) 취급 : 이 약은 사용직전에 개봉하여야 하며, 회석하지 않고 사용한다.

4) 폐기 : 이 약은 1회용이므로, 사용 후 남은 조영제는 폐기한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 개봉 후 즉시 사용하여야 한다.

12. 기타

전임상 시험에서 급성 및 4주간의 반복투여독성과 유전 독성과 관련하여 사람에게 이 약이 특별히 위해하다는 증거가 없다.

원격으로 관찰한 의식이 있는 개들을 대상으로한 연구에서 투여량 중 가장 고용량인 0.5mmol/kg(사람 용량의 20배)을 투여하였을 때, 일시적인 QT 연장이 미약하게 관찰되었다. 이것은 이 약이 과량투여 되었을 때 QT 연장을 유발할 수도 있다는 가능성을 시사한다.

안전성약리시험 결과 그 밖의 다른 신체계에서 두드러진 소견들이 보고되지 않았다.

토끼의 배아독성시험에서 가도세틱산 이나트륨을 2.0mmol/kg 용량(사람 권장용량의 25.9배(체표면적 기준) 또는 80배(체중 기준))으로 반복투여하였을 때, 착상 후 소실의 수와 유산률의 증가가 관찰되었다.

가도세틱산 이나트륨을 근육 내 투여하였을 때에만 국소 불내성이 관찰되었다.

발암성시험은 수행되지 않았다.

사용상의주의사항

1. 경고

1) 급성 또는 만성 중증 신장애 환자($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), 간성 신증후군으로 인한 급성 신부전 환자, 간이식 수술 후의 급성 신부전 환자에서, 가돌리늄 조영제 투여는 신원성전신섬유증(NSF : Nephrogenic Systemic Fibrosis)의 발생 위험성을 증가시킨다. NSF는 피부, 근육, 내장기관에 영향을 미치는 소모성질환이며 때로는 치명적이다. 그러므로 이와 같은 환자들에게 진단검사가 반드시 필요하고 조영제를 사용하지 않는 MRI 진단이 불가능한 경우를 제외하고, 가돌리늄 조영제 사용을 제한해야 한다. 모든 환자들에 대하여 병력과 임상병리 검사결과를 확인하여 신기능장애가 있는지 점검해야 하며, 가돌리늄 조영제를 투여할 때 허가된 용량을 초과하여 사용하지 않아야 한다. 또한 재 투여해야 할 경우 이전에 투여된 조영제가 배설되도록 충분한 시간을 둔 후 재 투여한다.

2) 가돌리늄계 조영제(GBCAs)의 경막 내 투여는 사망, 혼수, 뇌병증, 발작 등의 중증 이상반응을 유발할 수 있다. 이 약의 경막 내 투여에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 이 약은 경막 내 사용이 승인되지 않았다.

3) 가돌리늄 조영제를 여러 번 투여한 환자의 비조영 T1 강조 MR(T1-weighted MR) 영상에서 소뇌 치아핵(cerebellar dentate nucleus)과 창백핵(globus pallidus)에 고신호(high intensity signal)가 관찰되었다는 보고와 환자의 뇌 부검 조직에서 가돌리늄이 검출되었다고 보고가 있다. 임상적인 결과는 알려져 있지 않다. 가돌리늄 조영제를 사용한 검사의 필요성을 신중히 판단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 대하여 과민증이 있는 환자
- 2) 치료되지 않은 저칼륨혈증이 있는 환자
- 3) 심전도로 확인되지 않은 선천성 QT 증상이 있는 소아

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다음 환자에 이 약을 투여하는 경우에는 특별한 주의가 요구된다.
 - 선천성 QT증상 또는 관련된 가족력이 있는 환자
 - 활동전위 재분극 주기를 연장하는 약을 투여받고 리듬 이상이 나타난 환자

- 아미오다론, 소타롤 등 class III 항부정맥치료제와 같은 활동전위 재분극 주기를 연장하는 약물을 투여 받는 환자

2) 심혈관계 질환 환자

3) 신장애 환자

4) 조영제에 대하여 과민반응, 기관지 천식 또는 알레르기 병력이 있는 환자 (과민반응의 위험성이 증가한다.)

5) 뇌전증 등 경련성 질환의 병력이 있는 환자

4. 이상반응

1) 외국의 시판 후 이상반응 보고로부터 가돌리늄 조영제의 1회 투여 및 반복 투여 모두에서 NSF가 발생했음이 확인되었다. 보고된 NSF 사례 모두에서 특정 조영제의 투여가 확인된 것은 아니었다. 조영제가 확인된 사례 중에는 가도디아마이드가 가장 많았고, 그 다음으로 가도펜테틴산디메글루민, 가도베르세타미드 순이었다. 또한 가도디아마이드와 가도베네이트디메글루민을 순차적으로 사용한 경우와 가도디아마이드와 가도테리돌을 순차적으로 사용한 경우에 NSF가 발생한 사례도 있다. 각 가돌리늄 조영제의 NSF 보고예수가 다양한 것은 여러 요인이 복합된 것일 수 있다. 이 요인들에는 일부 가돌리늄조영제의 제한적 사용, NSF 사례의 과소보고(under-reporting), 조영제의 특성, 환자에 대한 전체적인 가돌리늄 조영제 사용이력의 부족 등이 포함될 수 있다.

NSF의 증상은 다음과 같다 :

피부 : 작열감, 가려움, 적색 또는 어두운 반점 피부 팽윤(swelling), 경화, 강직 (tightening)

눈 : 눈 흰자위에 황색 반점

뼈, 관절, 근육 : 관절 강직(stiffness) ; 팔, 손, 다리, 발 등의 움직임 장애 둔부 뼈 또는 늑골의 심부통, 근무력증

2) 6,300명 이상의 환자를 대상으로 한 임상 시험과 시판 후 조사에 의한 이 약과 관련 있는 이상반응은 다음과 같다. 가장 빈번한(0.5%이상) 이상반응은 두통, 오심, 어지럼증이다. 가장 중증의 이상반응은 심장마비, 급성 호흡 곤란 증후군/폐부종, 중증 아나필락토이드 반응이다. 대부분의 이상반응은 경도에서 중등도였다.

기관계	이상반응 (1%)	때때로 발생한 이상반응 (0.1% 이상, 1%미만)	드물게 발생한 이상반응	
-----	--------------	------------------------------	--------------	--

	이상, 10% 미만)		(0.01% 이상, 0.1% 미만)	발생빈도가 알려지지 않은 이상반응
면역계 장애		과민반응/아나필락토이드 반응 ^{*#} (예. 아나필락토이드 쇼크 [§] , 순환기 허탈 [§] , 호흡기 마비 [§] , 폐부종 [§] , 기관지경련 [§] , 청색증 [§] , 인두부종 [§] , 후두부종 [§] , 저혈압, 혈압상승 [§] , 가슴통증 [§] , 두드러기, 안면부종, 혈관부종 [§] , 결막염 [§] , 안검부종, 홍조, 다한증 [§] , 기침 [§] , 재채기 [§] , 작열감 [§] , 창백 [§])		
신경계 장애	두통	어지럼증, 미각장애, 감각이상	의식소실 [*] , 경련, 이상후각	
심장장애			빈맥, 심계항진	심장마비 [*]
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		호흡곤란 [*]		급성 호흡 곤란 증후군 [*] , 폐부종 [*]
소화계 장애	오심	구토	입마름	
피부 및 피하조직 장애		홍반, 가려움(일반적인 가려움증 포함), 발진(일반적인 황반, 구진, 소양성 발진 포함)		신원성전신 섬유증(NSF : Nephrogenic Systemic Fibrosis)
전신적 장애 및 투여부위 호소증상		주사부위 반응 ^α , 온기	권태감, 냉기	

* 생명을 위협하거나 치명적인 사례가 보고되었다.

임상시험에서 확인된 과민반응/아나필락토이드 반응 중 두드러기를 제외한 개별이상반응은 발생빈도가 0.1%보다 낮았다.

§ 과민반응/아나필락토이드 반응은 시판후 조사에서 확인되었다.(빈도불명)

α 다음과 같은 주사부위 반응이 있다 : 주사부위 유출, 주사부위 작열감, 주사부위 냉/온기, 주사부위 홍반 또는 발진, 주사부위 통증, 주사부위 혈종

3) 소아 138명에 대한 임상시험결과로 8명(5.8%)에서 이상약물반응(10건)이 나타났으며, 주로 미각장애 (1.4%), 작열감(1.4%)이었고, 경도로 나타났다.

4) 가돌리늄을 포함하는 다른 자기공명 조영제를 투여한 후 경련, 한기, 실신이 보고되었다.

5) 제한된 수의 환자를 대상으로 하는 임상시험에서는 신기능 장애는 관찰되지 않았다.

6) Bolus 주사동안 혹은 주사직후에 일시적으로 미각과 후각의 변화를 느낄 수도 있다.

7) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 환자 4,392명을 대상으로 시판 후 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.41%(18명/4,392명, 37건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 0.39%(17명/4,392명, 35건)이었으며, 구토, 오심 각각 0.32% (14명/4,392명, 14건), 두통 0.07%(3명/4,392명, 3건), 어지러움 0.05%(2명/4,392명, 2건), 가려움증, 두드러기 각각 0.02%(1명/4,392명, 1건)로 조사되었다.

5. 일반적 주의

1) 가돌리늄 조영제의 반복 투여나 허가된 용량 보다 고용량을 사용하는 것은 NSF 위험을 증가시키는 요인이 될 수 있다. 혈액투석중인 환자는 가돌리늄 조영제의 배설을 촉진하기 위해 조영제 투여직후 혈액투석을 고려해 볼 수 있다. 혈액투석으로 가돌리늄 조영제의 배설이 촉진된다는 문헌 보고가 있다. 1~3회 투석 후 평균 가돌리늄 조영제의 배설율은 각각 78%, 96%, 99% 이었다. 그러나 혈액투석이 NSF를 예방하는지 여부는 잘 알려져 있지 않다. 가돌리늄 조영제를 투여하기 전에 병력이나 신기능 검사를 통해 환자의 신기능을 점검한다. 경증~중등도의 신기능 장애 및 정상 신기능 환자에서의 NSF 발생 위험은 알려지지 않았다. NSF 위험이 높은 환자들은 가돌리늄 조영제를 투여한 후 NSF와 관련된 임상 증상을 장기간 추적 관찰할 필요가 있다.

2) 이 약을 1.0 mmol/kg BW 이상 사용하였을 때 60 msec 이상의 일과성 QTc 연장이 관찰되었다. 중증의 심혈관 질환이 있는 환자의 경우에는 치료상의 유익성과 위험성을 주의깊게 고려하여 사용한다.

3) 이 약은 일부 환자에서 다형성 심실 빈맥(torsade des pointes)을 일으킬 수 있다.

4) 중증의 신기능 장애환자에서는 조영제 배설이 지연되므로 치료상의 유익성과 위험성을 주의깊게 고려하여 사용한다. 일반적으로 경증~중등도의 신기능 장애환자의 소변에서 72시간내 이 약이 완전히 제거된다. 중증의 신기능 장애환자의 소변에서 5일내 투여량의 80% 이상이 제거된다. 이 약은 혈액투석에 의해 체내에

서 제거될 수 있다. 3회 투석이후 대략 98%의 조영제가 체내에서 제거된다. 이 약 투약 시에 이미 혈액투석을 하고 있는 환자에 대해서는, 조영제 배설을 증진시키기 위해 이 약의 투약 이후 혈액투석의 즉각적인 시작이 고려되어야만 한다.

5) 자기공명 촬영 시 일반적인 주의사항인 강자성 물질 제거는 이 약 투여시에도 적용된다.

6) 다른 가돌리늄 조영제에서와 같이 과민반응이 관찰되었으므로, 심각한 반응을 대비하여 적절한 약제와 응급처치 기구(기관내 삽입관과 인공호흡기)를 즉시 사용할 수 있도록 조치해 놓아야 한다. 중증 이상반응 대부분 투여 후 30분 이내에 나타나므로 투여 후 적어도 30분간 환자를 관찰해야 한다.

7) 알레르기 기질이 있는 환자에서는 치료상의 유익성과 위험성을 주의깊게 평가하여 사용한다. 지연된 알레르기진(allergid) 반응이(수시간에서 수일 후에) 드물게 관찰되었다.

8) 다른 가돌리늄 조영제에서와 같이, 발작에 낮은 역치를 보이는 환자에서는 특별한 주의가 필요하다.

9) 작은 내강이 있는 정맥에 이 약을 투여할 때는 발적이나 부종과 같은 경미한 자극반응이 나타날 수 있다.

10) 흥분, 불안, 통증이 현저한 상태에는 조영제에 대한 이상반응 위험이 증가하거나 이상반응이 악화될 수 있다.

11) 다른 정맥 조영제와 마찬가지로 아나필락토이드/과민증 또는 특이반응과 관련이 있을 수 있는데, 이는 쇼크 뿐만 아니라 심혈관계, 호흡기계, 피부 증상으로도 나타날 수 있다.

6. 상호작용

다른 가돌리늄 조영제에서와 같이, 다른 약제와 상호작용은 관찰되지 않았다. 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에서 이 약을 사용한 충분한 임상경험은 없다.

임상적으로 의미있는 용량에서 실시한 동물시험에서 반복투여시 생식독성은 나타나지 않았다.

2) 명백히 필요한 경우가 아니면, 이 약은 임신 중 사용되어서는 안 된다.

3) 임부에 대한 가돌리늄계 조영제 사용에 대한 자료는 제한적이다. 가돌리늄은 태반을 통과할 수 있다. 태아에게 가돌리늄의 노출이 유해한 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다.

4) 사람에서 이 약의 모유로의 이행 여부에 대해서는 연구되지 않았다.

5) 동물에서는 소량의 가도부트롤(정맥투여 용량의 0.1%이하)이 모유로 이행되며, 소화기관을 통한 흡수(경구 투여량의 약 5%가 소변으로 배설)는 낮다. 이 약을 투여한 후에 적어도 24시간동안은 수유를 해서는 안된다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성·유효성은 0~2세 미만 소아 44명, 2~17세 소아 138명에서 약동학적 연구 등을 통하여 평가되었다.

성인과 소아에서 이상반응의 빈도, 종류 및 중증도는 유사하였다.

소아에서 용량조절은 필요하지 않다.

미숙아에서 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

9. 과량투여

1) 임상시험에서 단회 투여량 1.5 mmol 가도부트롤/kg BW까지 시험되었으며, 과량투여에 의한 독성 증상은 관찰되거나 보고되지 않았다.

2) 과량투여시, 이 약은 심장 재분극에 영향을 주어 리듬이상이 나타날 수 있다. 심장기능(ECG 포함)과 신장 기능에 대한 사전 모니터링이 권장된다.

3) 과량투여시, 이 약은 체외 투석에 의해 제거될 수 있다.

10. 기타

1) 반복투여독성시험 및 유전독성시험 결과, 특이사항이 관찰되지 않았다.

2) 생식독성시험 결과, 토끼와 랫드에서의 태자 발달을 지연시켰고, 사람에서의 진단용량의 8-17배(체표면적을 근거로 하여) 또는 25-50 배(체중을 근거로 하여)에서 원숭이, 토끼, 랫드에서의 태자 치사율을 증가시켰다. 이러한 작용이 단회투여에서 나타나는지는 알려진 바가 없다.

3) 개를 이용한 시험에서는 심혈관 작용이 관찰되었다. 사용된 유효성분 농도는 사람에서의 최고 진단용량과 유사(0.25 mmol/kg)하거나 고농도(1.25 mmol/kg)였다. 심혈관 작용은 용량 의존적이며, 혈압의 일시적 상승(대조값 보다 5-16% 상승)과 심근 수축 증가(대조값보다 5-16% 상승)가 관찰되었다.

4) 심혈관계 안전성에 대한 약리시험 및 1상 임상시험에서 이 약을 사람에서의 일반 사용 용량의 3-8배를 투여한 결과, 심장 칼륨 채널 차단 가능성이 있으며 심장 재분극에 영향을 미치는 것으로 관찰되었다. 그러므로 이 약은 일부 환자에서 다형성 심실 빈맥(torsade des pointes)을 일으킬 수 있다.

5) 근육과 부정맥(paravenous), 피하에 단일 투여에 따른 실험실적 국소 내성 연구는 부주의에 의한 부정맥 투여 후 투여부위에 경미한 국소 내성반응이 일어날 수 있다.

사용상의주의사항

1. 경고

1) 급성 또는 만성 중증 신장애 환자($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), 간성 신증후군으로 인한 급성 신부전 환자, 간이식 수술 후의 급성 신부전 환자에서, 가돌리늄 조영제 투여는 신원성전신섬유증(NSF : Nephrogenic Systemic Fibrosis)의 발생 위험성을 증가시킨다. NSF는 피부, 근육, 내장기관에 영향을 미치는 소모성질환이며 때로는 치명적이다. 그러므로 이와 같은 환자들에게 진단검사가 반드시 필요하고 조영제를 사용하지 않는 MRI 진단이 불가능한 경우를 제외하고, 가돌리늄 조영제 사용을 제한해야 한다. 모든 환자들에 대하여 병력과 임상병리 검사결과를 확인하여 신기능장애가 있는지 점검해야 하며, 가돌리늄 조영제를 투여할 때 허가된 용량을 초과하여 사용하지 않아야 한다. 또한 재 투여해야 할 경우 이전에 투여된 조영제가 배설되도록 충분한 시간을 둔 후 재 투여한다.

2) 가돌리늄계 조영제(GBCAs)의 경막 내 투여는 사망, 혼수, 뇌병증, 발작 등의 중증 이상반응을 유발할 수 있다. 이 약의 경막 내 투여에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 이 약은 경막 내 사용이 승인되지 않았다.

3) 가돌리늄 조영제를 여러 번 투여한 환자의 비조영 T1 강조 MR(T1-weighted MR) 영상에서 소뇌 치아핵(cerebellar dentate nucleus)과 창백핵(globus pallidus)에 고신호(high intensity signal)가 관찰되었다는 보고와 환자의 뇌 부검 조직에서 가돌리늄이 검출되었다고 보고가 있다. 임상적인 결과는 알려져 있지 않다. 가돌리늄 조영제를 사용한 검사의 필요성을 신중히 판단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 대하여 과민증이 있는 환자
- 2) 치료되지 않은 저칼륨혈증이 있는 환자
- 3) 심전도로 확인되지 않은 선천성 QT 증상이 있는 소아

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다음 환자에 이 약을 투여하는 경우에는 특별한 주의가 요구된다.
 - 선천성 QT증상 또는 관련된 가족력이 있는 환자
 - 활동전위 재분극 주기를 연장하는 약을 투여받고 리듬이상이 나타난 환자

- 아미오다론, 소타롤 등 class III 항부정맥치료제와 같은 활동전위 재분극 주기를 연장하는 약물을 투여 받는 환자

2) 심혈관계 질환 환자

3) 신장애 환자

4) 조영제에 대하여 과민반응, 기관지 천식 또는 알레르기 병력이 있는 환자 (과민반응의 위험성이 증가한다.)

5) 뇌전증 등 경련성 질환의 병력이 있는 환자

4. 이상반응

1) 외국의 시판 후 이상반응 보고로부터 가돌리늄 조영제의 1회 투여 및 반복 투여 모두에서 NSF가 발생했음이 확인되었다. 보고된 NSF 사례 모두에서 특정 조영제의 투여가 확인된 것은 아니었다. 조영제가 확인된 사례 중에는 가도디아마이드가 가장 많았고, 그 다음으로 가도펜테틴산디메글루민, 가도베르세타미드 순이었다. 또한 가도디아마이드와 가도베네이트디메글루민을 순차적으로 사용한 경우와 가도디아마이드와 가도테리돌을 순차적으로 사용한 경우에 NSF가 발생한 사례도 있다. 각 가돌리늄 조영제의 NSF 보고예수가 다양한 것은 여러 요인이 복합된 것일 수 있다. 이 요인들에는 일부 가돌리늄조영제의 제한적 사용, NSF 사례의 과소보고(under-reporting), 조영제의 특성, 환자에 대한 전체적인 가돌리늄 조영제 사용이력의 부족 등이 포함될 수 있다.

NSF의 증상은 다음과 같다 :

피부 : 작열감, 가려움, 적색 또는 어두운 반점 피부 팽윤(swelling), 경화, 강직 (tightening)

눈 : 눈 흰자위에 황색 반점

뼈, 관절, 근육 : 관절 강직(stiffness) ; 팔, 손, 다리, 발 등의 움직임 장애 둔부 뼈 또는 늑골의 심부통, 근무력증

2) 6,300명 이상의 환자를 대상으로 한 임상 시험과 시판 후 조사에 의한 이 약과 관련 있는 이상반응은 다음과 같다. 가장 빈번한(0.5%이상) 이상반응은 두통, 오심, 어지럼증이다. 가장 중증의 이상반응은 심장마비, 급성 호흡 곤란 증후군/폐부종, 중증 아나필락토이드 반응이다. 대부분의 이상반응은 경도에서 중등도였다.

기관계	이상반응 (1%)	때때로 발생한 이상반응 (0.1% 이상, 1%미만)	드물게 발생한 이상반응	
-----	--------------	------------------------------	--------------	--

	이상, 10% 미만)		(0.01% 이상, 0.1% 미만)	발생빈도가 알려지지 않은 이상반응
면역계 장애		과민반응/아나필락토이드 반응 ^{*#} (예. 아나필락토이드 쇼크 [§] , 순환기 허탈 [§] , 호흡기 마비 [§] , 폐부종 [§] , 기관지경련 [§] , 청색증 [§] , 인두부종 [§] , 후두부종 [§] , 저혈압, 혈압상승 [§] , 가슴통증 [§] , 두드러기, 안면부종, 혈관부종 [§] , 결막염 [§] , 안검부종, 홍조, 다한증 [§] , 기침 [§] , 재채기 [§] , 작열감 [§] , 창백 [§])		
신경계 장애	두통	어지럼증, 미각장애, 감각이상	의식소실 [*] , 경련, 이상후각	
심장장애			빈맥, 심계항진	심장마비 [*]
호흡기, 흉곽 및 종격장애		호흡곤란 [*]		급성 호흡곤란 증후군 [*] , 폐부종 [*]
소화계 장애	오심	구토	입마름	
피부 및 피하조직 장애		홍반, 가려움(일반적인 가려움증 포함), 발진(일반적인 황반, 구진, 소양성 발진 포함)		신원성전신 섬유증(NSF : Nephrogenic Systemic Fibrosis)
전신적 장애 및 투여부위 호소증상		주사부위 반응 ^α , 온기	권태감, 냉기	

* 생명을 위협하거나 치명적인 사례가 보고되었다.

임상시험에서 확인된 과민반응/아나필락토이드 반응 중 두드러기를 제외한 개별이상반응은 발생빈도가 0.1%보다 낮았다.

§ 과민반응/아나필락토이드 반응은 시판후 조사에서 확인되었다.(빈도불명)

α 다음과 같은 주사부위 반응이 있다 : 주사부위 유출, 주사부위 작열감, 주사부위 냉/온기, 주사부위 홍반 또는 발진, 주사부위 통증, 주사부위 혈종

3) 소아 138명에 대한 임상시험결과로 8명(5.8%)에서 이상약물반응(10건)이 나타났으며, 주로 미각장애(1.4%), 작열감(1.4%)이었고, 경도로 나타났다.

4) 가돌리늄을 포함하는 다른 자기공명 조영제를 투여한 후 경련, 한기, 실신이 보고되었다.

5) 제한된 수의 환자를 대상으로 하는 임상시험에서는 신기능 장애는 관찰되지 않았다.

6) Bolus 주사동안 혹은 주사직후에 일시적으로 미각과 후각의 변화를 느낄 수도 있다.

7) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 환자 4,392명을 대상으로 시판 후 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.41%(18명/4,392명, 37건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 0.39%(17명/4,392명, 35건)이었으며, 구토, 오심 각각 0.32%(14명/4,392명, 14건), 두통 0.07%(3명/4,392명, 3건), 어지러움 0.05%(2명/4,392명, 2건), 가려움증, 두드러기 각각 0.02%(1명/4,392명, 1건)로 조사되었다.

5. 일반적 주의

1) 가돌리늄 조영제의 반복 투여나 허가된 용량 보다 고용량을 사용하는 것은 NSF 위험을 증가시키는 요인이 될 수 있다. 혈액투석중인 환자는 가돌리늄 조영제의 배설을 촉진하기 위해 조영제 투여직후 혈액투석을 고려해 볼 수 있다. 혈액투석으로 가돌리늄 조영제의 배설이 촉진된다는 문헌 보고가 있다. 1~3회 투석 후 평균 가돌리늄 조영제의 배설율은 각각 78%, 96%, 99% 이었다. 그러나 혈액투석이 NSF를 예방하는지 여부는 잘 알려져 있지 않다. 가돌리늄 조영제를 투여하기 전에 병력이나 신기능 검사를 통해 환자의 신기능을 점검한다. 경증~중등도의 신기능 장애 및 정상 신기능 환자에서의 NSF 발생 위험은 알려지지 않았다. NSF 위험이 높은 환자들은 가돌리늄 조영제를 투여한 후 NSF와 관련된 임상 증상을 장기간 추적 관찰할 필요가 있다.

2) 이 약을 1.0 mmol/kg BW 이상 사용하였을 때 60 msec 이상의 일과성 QTc 연장이 관찰되었다. 중증의 심혈관 질환이 있는 환자의 경우에는 치료상의 유익성과 위험성을 주의깊게 고려하여 사용한다.

3) 이 약은 일부 환자에서 다형성 심실 빈맥(torsade des pointes)을 일으킬 수 있다.

4) 중증의 신기능 장애환자에서는 조영제 배설이 지연되므로 치료상의 유익성과 위험성을 주의깊게 고려하여 사용한다. 일반적으로 경증~중등도의 신기능 장애환자의 소변에서 72시간내 이 약이 완전히 제거된다. 중증의 신기능 장애환자의 소변에서 5일내 투여량의 80% 이상이 제거된다. 이 약은 혈액투석에 의해 체내에서 제거될 수 있다. 3회 투석이후 대략 98%의 조영제가 체내에서 제거된다. 이 약 투약 시에 이미 혈액투석을 하고 있는 환자에 대해서는, 조영제 배설을 증진시키기 위해 이 약의 투약 이후 혈액투석의 즉각적인 시작이 고려되어야만 한다.

5) 자기공명 촬영 시 일반적인 주의사항인 강자성 물질 제거는 이 약 투여시에도 적용된다.

6) 다른 가돌리늄 조영제에서와 같이 과민반응이 관찰되었으므로, 심각한 반응을 대비하여 적절한 약제와 응급처치 기구(기관내 삽입관과 인공호흡기)를 즉시 사용할 수 있도록 조치해 놓아야 한다. 중증 이상반응 대부분 투여 후 30분 이내에 나타나므로 투여 후 적어도 30분간 환자를 관찰해야 한다.

7) 알레르기 기질이 있는 환자에서는 치료상의 유익성과 위험성을 주의깊게 평가하여 사용한다. 지연된 알레르기반응(allergic) 반응이(수시간에서 수일 후에) 드물게 관찰되었다.

8) 다른 가돌리늄 조영제에서와 같이, 발작에 낮은 역치를 보이는 환자에서는 특별한 주의가 필요하다.

9) 작은 내강이 있는 정맥에 이 약을 투여할 때는 발적이나 부종과 같은 경미한 자극반응이 나타날 수 있다.

10) 흥분, 불안, 통증이 현저한 상태에는 조영제에 대한 이상반응 위험이 증가하거나 이상반응이 악화될 수 있다.

11) 다른 정맥 조영제와 마찬가지로 아나필락토이드/과민증 또는 특이반응과 관련이 있을 수 있는데, 이는 쇼크 뿐만 아니라 심혈관계, 호흡기계, 피부 증상으로 나타날 수 있다.

6. 상호작용

다른 가돌리늄 조영제에서와 같이, 다른 약제와 상호작용은 관찰되지 않았다. 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에서 이 약을 사용한 충분한 임상경험은 없다.

임상적으로 의미있는 용량에서 실시한 동물시험에서 반복투여시 생식독성은 나타나지 않았다.

2) 명백히 필요한 경우가 아니면, 이 약은 임신 중 사용되어서는 안 된다.

3) 임부에 대한 가돌리늄계 조영제 사용에 대한 자료는 제한적이다. 가돌리늄은 태반을 통과할 수 있다. 태아에게 가돌리늄의 노출이 유해한 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다.

4) 사람에서 이 약의 모유로의 이행 여부에 대해서는 연구되지 않았다.

5) 동물에서는 소량의 가도부트롤(정맥투여 용량의 0.1%이하)이 모유로 이행되며, 소화기관을 통한 흡수(경구 투여량의 약 5%가 소변으로 배설)는 낮다. 이 약을 투여한 후에 적어도 24시간동안은 수유를 해서는 안된다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성·유효성은 0~2세 미만 소아 44명, 2~17세 소아 138명에서 약동학적 연구를 통하여 평가되었다.

성인과 소아에서 이상반응의 빈도, 종류 및 중증도는 유사하였다.

소아에서 용량조절은 필요하지 않다.

미숙아에서 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

9. 과량투여

1) 임상시험에서 단회 투여량 1.5 mmol 가도부트롤/kg BW까지 시험되었으며, 과량투여에 의한 독성 증상은 관찰되거나 보고되지 않았다.

2) 과량투여시, 이 약은 심장 재분극에 영향을 주어 리듬이상이 나타날 수 있다. 심장기능(ECG 포함)과 신장 기능에 대한 사전 모니터링이 권장된다.

3) 과량투여시, 이 약은 체외 투석에 의해 제거될 수 있다.

10. 기타

1) 반복투여독성시험 및 유전독성시험 결과, 특이사항이 관찰되지 않았다.

2) 생식독성시험 결과, 토끼와 랫드에서의 태자 발달을 지연시켰고, 사람에서의 진단용량의 8-17배(체표면적을 근거로 하여) 또는 25-50 배(체중을 근거로 하여)에서 원숭이, 토끼, 랫드에서의 태자 치사율을 증가시켰다. 이러한 작용이 단회투여에서 나타나는지는 알려진 바가 없다.

3) 개를 이용한 시험에서는 심혈관 작용이 관찰되었다. 사용된 유효성분 농도는 사람에서의 최고 진단용량과 유사(0.25 mmol/kg)하거나 고농도(1.25 mmol/kg)였다. 심혈관 작용은 용량 의존적이며, 혈압의 일시적 상승(대조값 보다 5-16% 상승)과 심근 수축 증가(대조값보다 5-16% 상승)가 관찰되었다.

4) 심혈관계 안전성에 대한 약리시험 및 1상 임상시험에서 이 약을 사람에서의 일반 사용 용량의 3-8배를 투여한 결과, 심장 칼륨 채널 차단 가능성이 있으며 심장 재분극에 영향을 미치는 것으로 관찰되었다. 그러므로 이 약은 일부 환자에서 다형성 심실 빈맥(torsade des pointes)을 일으킬 수 있다.

5) 근육과 부정맥(paravenous), 피하에 단일 투여에 따른 실험실적 국소 내성 연구는 부주의에 의한 부정맥 투여 후 투여부위에 경미한 국소 내성반응이 일어날 수 있다.

<3안>

경고

- 1) <생략>
- 2) 가돌리눔계 조영제(GBCAs)의 경막 내 투여는 사망, 혼수, 뇌병증, 발작 등의 중증 이상반응을 유발할 수 있다. 이 약의 경막 내 투여에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 이 약은 경막 내 사용이 승인되지 않았다.
- 3) <생략>

임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 : 이 약은 임부에게 사용한 경험이 없다. 동물시험에서 고용량의 반복 투여 결과 생식 독성을 나타냈다. 이 약의 임신부에 대한 투여는 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용하여야 한다. 임부에 대한 가돌리눔계 조영제 사용에 대한 자료는 제한적이다. 가돌리눔은 태반을 통과할 수 있다. 태아에게 가돌리눔의 노출이 유해한 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다.
- 2)~3) <생략>

가돌리눔 기반 조영제 허가사항 변경대비표(3안)

항목	기허가 사항	변경(안)
경고	1) <생략> <신설>	1) <생략> 2) <u>가돌리눔계 조영제(GBCAs)의 경막 내 투여는 사망, 혼수, 뇌병증, 발작 등의 중증 이상반응을 유발할 수 있다. 이 약의 경막 내 투여에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 이 약은 경막 내 사용이 승인되지 않았다.</u>
임부 및 수유부에 대한 투여	1) 임부 : 이 약은 임부에게 사용한 경험이 없다. 동물시험에서 고용량의 반복 투여 결과 생식 독성을 나타냈다. 이 약의 임신부에 대한 투여는 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용하여야 한다. <신설>	1) 임부 : 이 약은 임부에게 사용한 경험이 없다. 동물시험에서 고용량의 반복 투여 결과 생식 독성을 나타냈다. 이 약의 임신부에 대한 투여는 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 사용하여야 한다. <u>임부에 대한 가돌리눔계 조영제 사용에 대한 자료는 제한적이다. 가돌리눔은 태반을 통과할 수 있다. 태아에게 가돌리눔의 노출이 유해한 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다.</u> 2)~3) <생략>

<4안>

경고

- 1) <생략>
- 2) 가돌리눔계 조영제(GBCAs)의 경막 내 투여는 사망, 혼수, 뇌병증, 발작 등의 중증 이상반응을 유발할 수 있다. 이 약의 경막 내 투여에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 이 약은 경막 내 사용이 승인되지 않았다.
- 3) <생략>

임부 및 수유부에 대한 투여

- 1)~2) <생략>
- 3) 임부에 대한 가돌리눔계 조영제 사용에 대한 자료는 제한적이다. 가돌리눔은 태반을 통과할 수 있다. 태아에게 가돌리눔의 노출이 유해한 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다.
- 4)~5) <생략>

가돌리눔 기반 조영제 허가사항 변경대비표(4안)

항목	기허가 사항	변경(안)
경고	1) <생략> <신설>	1) <생략> 2) <u>가돌리눔계 조영제(GBCAs)의 경막 내 투여는 사망, 혼수, 뇌병증, 발작 등의 중증 이상반응을 유발할 수 있다. 이 약의 경막 내 투여에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 이 약은 경막 내 사용이 승인되지 않았다.</u>
임부 및 수유부에 대한 투여	1)~2) <생략> <신설>	1)~2) <생략> 3) <u>임부에 대한 가돌리눔계 조영제 사용에 대한 자료는 제한적이다. 가돌리눔은 태반을 통과할 수 있다. 태아에게 가돌리눔의 노출이 유해한 영향을 미치는지는 알려져 있지 않다.</u> 4)~5) <생략>