

가도비스트주사바이알(가도부트롤)
가도비스트주사프리필드시린지(가도부트롤)
전문의약품

[원료약품 및 그분량]

이 약 1 밀리리터 중
주성분: 가도부트롤(별규) 604.720 밀리그램
안정제: 부트롤칼슘나트륨(별규) 0.513 밀리그램
안정제: 트로메타몰(EP) 1.211 밀리그램
기타 첨가제 : 염산 1N, 주사용수(용제)

[성상]

바이알: 무색투명한 액이 무색투명한 유리바이알에 든 주사제
프리필드시린지: 무색투명한 액이 무색투명한 유리시린지 또는 플라스틱시린지에 든 주사제

[효능효과]

1. 두뇌 및 척추 자기공명촬영시 조영 증강
2. 자기공명 혈관 조영에 조영증강
3. 간, 및 신장의 자기공명촬영시 조영증강

또한, 이 약은 전신(whole body)의 병리의 자기공명 촬영에 사용될 수 있다. 비정상적인 조직 혹은 병변의 시각화를 촉진하고 병적 조직과 정상 조직 사이의 감별을 돕는다

[용법용량]

일반적 정보

필요 용량을 정맥내 bolus 주사한다. 조영증강 자기공명촬영은 검사 프로토콜과 사용된 펄스 시퀀스(pulse sequence)에 따라 주사직후 시작할 수 있다.

일반적으로 조영증강 자기공명 혈관조영(CE-MRA)에서의 최적의 영상은 동맥 초회 통과시 관찰되며, CNS 적응증(병소/조직 부위에 의존적임)은 이 약을 주사한 후 약 15 분 이내에 관찰된다.

T1-강조 검사 시퀀스(T1-weighted scanning sequences)는 특히 조영 증강 검사에 적합하다.

가능하면 환자가 누운 상태에서 조영제를 정맥내로 주사하고, 대부분의 부작용은 주사 후 30 분 이내에 나타나므로 적어도 30 분간 환자를 관찰한다.

투여용량

성인 및 신생아를 포함한 소아에서 권장 용량은 0.1 mmol/kg BW(체중)이다. 이는 1.0 M 용액 0.1 ml/kg BW 와 동등하다.

성인에 한하여:

- 전신 자기공명촬영(자기공명 혈관 조영(MRA)제외)

일반적으로 0.1mL/Kg 용량은 임상적 의문(clinical question)에 대응하기에 충분하다

- CNS 적응증: 자기공명촬영에서 정상으로 관찰되었지만 병소에 대한 강한 임상적 의문이 남아있거나 환자치료에 더 정확한 정보가 필요한 경우에는 첫 주사 30 분 이내에 0.2 mmol/kg 까지 추가 주사할 수 있다.

- 조영증강 자기공명 혈관 조영(CE-MRA)

1 분야(field of view) 조영: 75kg 미만 체중에 7.5 ml, 75 kg 이상에 10 ml (0.1-0.15 mmol/kg 에 해당)

1 분야(field of view) 이상 조영시 : 75kg 미만 체중에 15 ml, 75 kg 이상 체중에 20 ml (0.2-0.3 mmol/kg 에 해당)

[사용상의 주의사항]

1. 경고

급성 또는 만성 중증 신장애 환자(GFR<30ml/min/1.73m²), 간성 신증후군으로 인한 급성 신부전 환자, 간이식 수술 전후의 급성 신부전 환자에서, 가돌리늄 조영제 투여는 신원성전신섬유증(NSF : Nephrogenic Systemic Fibrosis)의 발생 위험성을 증가시킨다. NSF 는 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 환자에게 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. 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 QT 증상 또는 관련된 가족력이 있는 환자
 - 활동전위 재분극 주기를 연장하는 약을 투여받고 리듬이상 나타난 환자

- 아미오다론, 소타롤 등 class III 항부정맥치료제와 같은 활동전위 재분극 주기를 연장하는 약물을 투여 받는 환자
- 2) 심혈관계 질환 환자
- 3) 신장장애 환자
- 4) 조영제에 대하여 과민반응, 기관지 천식 또는 알레르기 병력이 있는 환자 (과민반응의 위험성이 증가한다.)
- 5) 간질 등 경련성 질환의 병력이 있는 환자

4. 이상반응

1) 외국의 시판 후 이상반응 보고로부터 가돌리늄 조영제의 1 회 투여 및 반복 투여 모두에서 NSF 가 발생했음이 확인되었다. 보고된 NSF 사례 모두에서 특정 조영제의 투여가 확인된 것은 아니었다. 조영제가 확인된 사례 중에는 가도디아마이드가 가장 많았고, 그 다음으로 가도펜테탄산디메글루민, 가도베르세타미드 순이었다. 또한 가도디아마이드와 가도베네이트디메글루민을 순차적으로 사용한 경우와 가도디아마이드와 가도테리돌을 순차적으로 사용한 경우에 NSF 가 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.

NSF 의 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) 6,300 명 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, 호흡기마비, 아나필락토이드 쇼크이다. 대부분의 이상반응은 경도에서 중등도였다.

신체계	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 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	
심장 장애			빈맥, 심계항진	심장마비*
호흡, 가슴, 종격 장애		호흡곤란*		
소화계 장애	오심	구토	입마름	
피부 및 피하조직 장애		홍반, 가려움(일반적인 가려움증 포함), 발진(일반적인 황반, 구진, 소양성 발진 포함)		신원성전신섬유증(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 138 명에 대한 임상시험결과로 8 명(5.8%)에서 이상약물반응(10 건)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 6 년 동안 환자 4,392 명을 대상으로 시판 후 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.41%(18 명/4,392 명, 37 건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 0.39%(17 명/4,392 명, 35 건)이었으며, 구토, 오심 각각 0.32%(14 명/4,392 명, 14 건), 두통 0.07%(3 명/4,392 명, 3 건), 어지러움 0.05%(2 명/4,392 명, 2 건), 가려움증, 두드러기 각각 0.02%(1 명/4,392 명, 1 건)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. 1~3 회 투석 후 평균 가돌리늄 조영제의 배설율은 각각 78%, 96%, 99% 이었다. 그러나 혈액투석이 NSF 를 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 NSF 와 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 72 시간내 이 약이 완전히 제거된다. 중증의 신기능 장애환자의 소변에서 5 일내 투여량의 80% 이상이 제거된다. 이 약은 혈액투석에 의해 체내에서 제거될 수 있다. 3 회 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 30 분 이내에 나타나므로 투여 후 적어도 30 분간 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 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. 동물시험에서 반복투여시 생식독성은 나타나지 않았다. 초기형성은 관찰되지 않았다. 사람에게 단일 투여 시의 잠재적 위험성은 알려지지 않았다.
- 2) 명백히 필요한 경우가 아니면, 이 약은 임신 중 사용되어서는 안 된다.
- 3) 사람에서 이 약의 모유로의 이행 여부에 대해서는 연구되지 않았다.
- 4) 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 24 시간동안은 수유를 해서는 안된다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성·유효성은 0~2 세 미만 소아 44 명, 2~17 세 소아 138 명에서 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 단위 투여량 1.5 mmol 가도부트롤/kg BW 까지 시험되었으며, 과량투여에 의한 독성 증상은 관찰되거나 보고되지 않았다.
- 2) 과량투여시, 이 약은 심장 재분극에 영향을 주어 리듬이상(이)이 나타날 수 있다. 심장기능(ECG 포함)과 신장기능에 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 8-17 배(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 1 상 임상시험에서 이 약을 사람에서의 일반 사용 용량의 3-8 배를 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.

[포장단위]

바이알: 15mL*10

유리시린지, 플라스틱시린지: 7.5ml*5, 10mL*1

[저장방법]

밀봉용기, 실온(1-30°C)보관

- ▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과 되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자나 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- ▶ 이 제품의 개정년월일 이후 변경된 내용은 www.bayer.co.kr 나 (02)829-6600 에서 확인할 수 있습니다.
- ▶ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

첨부문서 개정년월일: 2017.09.07