

프리모비스트® 주사

전문의약품 정맥용

[원료약품 및 그분량]

이 약 1 밀리리터 중

주성분: 산화가돌리늄(별규) 45.312 밀리그램

주성분: 이오비-디티피에이(별규) 132.717 밀리그램

(가도세틱산이나트륨으로서 181.430 밀리그램)

안정제: 염화칼슘 0.176 밀리그램

기타 첨가제 : 수산화나트륨, 염산 3.6%, 주사용수(용제), 트로메타몰

[성상]

무색 내지 연노란색의 투명한 액이 충전된 유리 프리필드시린지 또는 플라스틱 프리필드시린지

[효능효과]

간의 자기공명영상(MRI)조영제 : 병소확인 및 특성파악

[용법용량]

성인: 이 약 0.1mL/kg 을 2mL/sec 의 속도로 bolus 정맥투여한다. 이 약 투여 후, 생리식염주사액을 추가로 주입한다.

신생아, 유아, 소아, 청소년: 18 세 이하의 환자를 대상으로 한 임상 경험이 없으므로, 신생아, 유아, 소아, 청소년에서의 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

65 세 이상의 고령자: 용량 조정이 불필요하다.

신 장애 환자: 용량 조정이 불필요하다. 그러나 중증의 신 장애 환자의 경우 신중히 투여한다.

간 장애 환자: 용량 조정이 불필요하다.

반복 투여: 이 약의 반복 투여에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

영상화: 간의 MRI 영상은 약물 주입 후 20 분부터 관찰되어 최소 120 분간 지속된다.

혈액투석이 필요한 환자와 빌리루빈 수치가 증가 (3mg/dL 이상)된 환자의 경우 영상지속시간은 60 분으로 감소한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 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) 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 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 가도펜테틴산디메글루민, 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.

2) 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

3) 임상시험과 시판 후 조사 결과

1,900 명의 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		홍통, 주사부위 반응***, 작열감,	불편감, 권태감	

호소증상		오한, 피로, 비정상적 느낌		
------	--	--------------------	--	--

* 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 ECG 를 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 2-3 배를 초과하지 않았으며, 1 일에서 4 일 이내에 다른 증상없이 초기 수치로 회복되었다.

6) 국내 시판 후 조사결과

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

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.07%(3/4,358 명, 6 건)로 호흡곤란 0.05%(2/4,358 명, 2 건), 구토, 두통, 현기증, 저혈압 각 0.02%(1/4,358 명, 1 건)으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.09%(4/4,358 명, 6 건)로 혈관확장, 발열, 조직검사부위 통증, 저혈압, 식은땀, 근육 뻣뻣함 각 0.02%(1/4,358 명, 1 건)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. 1~3 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 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/dL 이상)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 유사 반응이 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 이상) 또는 페리틴의 높은 수치는 이 약의 간 조영 효과를 감소시킬 수 있다. 이 환자들에게 이 약을 투여할 경우, 투여 후 60 분내에 MRI 를 완료해야 한다.

7. 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.

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 24 시간 동안 수유를 중단한다.

8. 임상검사치에의 영향

1) 이 약에 포함되어 있는 유리 복합체에 의해, 이 약 사용 후 24 시간까지는 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, 변색여부 및 포장용기의 손상여부를 확인하여야 하며, 이상이 관찰된 약물은 사용하지 않는다.
- 3) 취급 : 이 약은 사용직전에 개봉하여야 하며, 희석하지 않고 사용한다.
- 4) 폐기 : 이 약은 1 회용이므로, 사용 후 남은 조영제는 폐기한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 개봉 후 즉시 사용하여야 한다.

12. 기타

전임상 시험에서 급성 및 4 주간의 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 20 배)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 25.9 배(체표면적 기준) 또는 80 배(체중 기준))으로 반복투여하였을 때, 착상 후 소실의 수와 유산률의 증가가 관찰되었다.

가도세틱산 이나트륨을 근육 내 투여하였을 때에만 국소 불내성이 관찰되었다.

발암성시험은 수행되지 않았다.

[포장단위]

유리 프리필드시린지: 5, 7.5, 10mL X 1

플라스틱 프리필드시린지: 5, 7.5, 10mL X 1

[저장방법]

밀봉용기, 실온(1-30°C)보관

첨부문서 개정년월일: 2018.04.15