

사용상의주의사항

1. 경고

1) 급성 또는 만성 중증 신장장애 환자($GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$), 간성 신증후군으로 인한 급성 신부전 환자, 간이식 수술 전후의 급성 신부전 환자에서, 가돌리늄 조영제 투여는 신원성전신섬유증(NSF : Nephrogenic Systemic Fibrosis)의 발생 위험성을 증가시킨다. NSF는 피부, 근육, 내장기관에 영향을 미치는 소모성 질환이며 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 투여를 해야 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 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 2) 가돌리늄 킬레이트로 인한 이상반응 또는 알러지 병력이 있는 환자
- 3) 임산부
- 4) 강자성 물질(예. 인공심박동기, 강자성 혈관클립)을 삽입한 MRI 촬영의 일반적인 금기환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 과민증 또는 알러지 병력이 있는 환자
- 2) 심혈관질환이 있는 환자 (QT 간격 연장 여부를 관찰하여야 한다.)

3) 선천성 QT 연장 증후군 또는 가족력이 있는 환자, 심장재분극을 지연시키는 의약품에 리듬이상이 나타난 환자, 심장재분극을 지연시키는 것으로 알려진 의약품 (예 : class III 항부정맥 약물로 아미오다론, 소타롤 등)을 투여하는 환자, 치료되지 않는 저칼륨혈증이 있는 환자

4) 신장장애 환자

5) 간장애 환자

6) 대발작(grand mal seizure) 등 발작 이력이 있는 환자

7) 적혈구에 영향을 주는 질병 또는 빈혈증이 있는 환자 (예: 겸상적혈구빈혈, 용혈성빈혈)

8) 이상 혈색소증 환자

9) 천식 또는 알러지성 호흡기 질환의 병력이 있는 환자

10) 수유부

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 있었다. 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, 둔부뼈 또는 늑골의 심부통, 근무력증

2) 이 약에 노출된 3,174명의 임상시험 대상자(성인 2,896명 및 0 ~ 17세의 소아 278명)가 포함된 임상시험에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다. 전반적으로 이 약 투여 후 24시간에서 7일 사이의 추적기간 동안 약

5.8%의 대상자에서 하나 이상의 이상반응이 보고되었다. 임상시험에 포함된 대상자의 약 48%는 남성이고 인종 분포는 백인 78%, 흑인 6%, 히스패닉 3%, 아시아인 6%, 기타 2%이었다. 대상자의 5%에서는 인종이 보고되지 않았다. 평균 연령은 47세(생후 1일~91세 범위)였으며 노출 범위는 0.03~0.3mmol/kg이었다. 이 약을 투여받은 대상자 중 0.4% 이상의 피험자에서 나타난 이상반응은 아래와 같았다.

<표 1> 0.4% 이상의 피험자에서 나타난 이상반응

이상반응	빈도(%) N=3174
메스꺼움	1.4%
미각 장애	0.9%
두통	0.7%
현기증	0.4%
두드러기	0.4%

아래의 이상반응은 대상자의 0.4% 미만에서 나타났다.

<표 2> 0.4% 미만의 피험자에서 나타난 이상반응

전신 장애 및 투여 부위 병태:	무력증; 흉부 불편감, 안면부종, 열감, 주사부위 냉증, 주사부위 홍반, 주사부위 통증, 주사부위 온감, 통증, 발열
심장 장애:	협심증, 심계항진, 1도 방실 차단
귀 및 미로 장애:	귀의 불편감, 이명
눈 장애:	눈 가려움증, 눈물 흘림 증가
위장관 장애:	복부불편감, 복통, 설사, 구강건조, 잇몸통증, 구강가려움, 혀부음, 구토
감염 및 기생충 감염:	치은염, 비염
임상 검사:	알라닌아미노전이효소 증가, 아스파르테이트아미노전이효소 증가, 혈중 염화물 증가, 혈압 측정 불가, 혈중 요소 감소, 헤모글로빈 감소, 심박수 증가
대사 및 영양 장애:	식욕감소, 저혈당
근골격 및 결합 조직 장애:	허리 통증, 근골격계 경직
신경계 장애:	의주감, 감각저하, 운동감소증, 기면, 의식 상실, 편두통, 감각 이상, 전실신증, 발작, 실신, 미각 장애
정신 장애:	불안, 정신 상태의 변화
호흡기, 흉곽 및 종격 장애:	기침, 인후 건조, 호흡 곤란, 코의 불편감, 인후 자극
피부 및 피하 조직 장애:	다한증, 가려움증, 발진, 홍역모양의 발진
혈관 장애:	홍조, 저혈압, 말초 냉증, 혈관파열, 혈관확장, 혈관경련

3) 국외 시판 후 조사

이 약의 시판 후 사용에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 이러한 이상반응은 규모를 파악할 수 없는 불특정한 환자군으로부터 자발적으로 보고되므로 발생빈도나 약물과의 인과관계에 대해서 신뢰할 만한 평가가 항상 가능한 것은 아니다.

<표 3> 국외 시판 후 조사에서 관찰된 이상반응

--	--

전신 장애 및 투여 부위 병태:	발현 시점과 기간이 일정하지 않은 가돌리늄 조영제 투여에 따른 이상사례(피로, 무력, 통증 증후군, 신경/피부/근골격계의 이질적 증상군 포함)
심장 장애:	심정지, 서맥, 고혈압
면역계 장애:	과민반응/아나필락시스양 반응(심정지, 청색증, 인두부종, 후두연축, 기관지연축, 혈관부종, 기침, 재채기, 결막염, 눈꺼풀부종, 다한증, 두드러기 포함)
신경계 장애:	혼수상태, 의식상실, 미주신경성 실신, 진전
호흡기, 흉곽 및 종격 장애:	호흡정지, 폐 부종
신장 및 요로 장애:	급성신부전*

*급성신부전 사례는 기존에 중증 신장애 병력이 있는 환자에서 보고되었음

5. 일반적 주의

- 1) 가돌리늄 조영제의 반복 투여나 허가된 용량 보다 고용량을 사용하는 것은 NSF 위험을 증가시키는 요인이 될 수 있다. 혈액투석 중인 환자는 가돌리늄 조영제의 배설을 촉진하기 위해 조영제 투여 직후 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 예방하는지의 여부는 잘 알려져 있지 않다. 가돌리늄 조영제를 투여하기 전 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) 과민증 또는 알러지 병력이 있는 환자는 이 약물의 투여 시 그리고 투여 후 몇시간 동안 면밀하게 관찰하여야 한다.
- 3) 진단용 조영제의 사용을 수반하는 진단 절차는 특별한 시설을 갖춘 곳에서 숙련되고 경험있는 전문가의 지시 하에서 실시해야 하며, 이 약의 투여 후 심각한 이상반응 등이 대부분 나타날 수 있는 15분간은 의사의 감독하에 있어야 하며, 투여 후 적어도 한시간 동안은 병원의 환경 하에 있어야 한다.
- 4) 이 약과 같은 진단용 조영제의 사용은 적절한 약물과 응급처치기구(예 : 심폐소생장비 등)가 즉시 마련되고, 응급처치가 가능한 직원이 있는 병, 의원에 제한된다.
- 5) 다른 가돌리늄 킬레이트와 같은 MRI 조영제는 체내에서 이 약이 완전히 배출되는 7시간 안에 투여되어서는 안된다.
- 6) 이 약이 자동차 운전이나 기계조작 등의 위험한 기계조작에 미치는 영향은 알려지지 않았으나, 드물게 지연성 이상반응이 나타날 수 있으므로 이 약의 사용 시 주의하도록 한다.

6. 상호작용

임상진행과정에서 이 약과 다른 약물과의 상호작용에 대한 연구는 진행되지 않았으나 임상과정에서 어떠한 상호작용도 보고되지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

랫트를 이용한 동물실험에서 랫트의 임신 기간 중 이 약을 12일 동안 10 mmol/kg/day의 양으로 (0.3 mmol/kg인 사람의 권장 최대 투여량의 33배 또는 mmol/m²를 기준으로 한 사람의 투여량의 6배) 투여하였을 때, 착상 후 유실 발생빈도를 2배로 증가시켰으며, 12일 동안 6.0 또는 10 mmol/kg/day의 양으로 투여받게 되는 경우에는 새끼의 자발운동량(spontaneous locomotor)의 증가를 관찰할 수 있었다. 또한 토끼를 이용한 동물실험에서 토끼의 임신 기간 중 프로헨스를 13일 동안 6 mmol/kg/day의 양으로 (사람의 권장 최대 투여량의 20배 또는 mmol/m²를 기준으로 한 사람 투여량의 7배) 투여하였을 때, 자연 유산 및 조산 발생빈도를 증가시켰다.

2) 임부에 대한 임상 자료가 충분하지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 진단상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

3) 이 약물이 모유 중으로 이행되는지 알려지지는 않았으나, 많은 약물이 모유를 통해 분비되므로 이 약을 수유중인 여성에게 투여할 경우에 주의해야 한다. 이 약을 수유중인 여성에게 투여할 경우에는 이 약 투여 후 적어도 24시간 동안 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

1) 체부의 자기공명영상(MRI) 조영에서, 소아에 대한 투여는 안전성 · 유효성이 확립되어 있지 않다.

2) 중추신경계 자기공명영상(MRI) 조영에서 소아에 대한 이 약의 안전성 · 유효성은 성인 및 소아(2세 이상 103명, 신생아를 포함한 2세 미만 125명) 대상의 임상시험 결과에 근거하여 확립되었다. 소아에서 관찰된 이상반응은 성인에서 보고된 양상과 유사하였다. 이 약의 소아 대상 권장투여량인 0.1 mmol/kg 을 초과하는 투여나 연속적 또는 반복적인 투여에 대한 안전성 · 유효성은 연구된 바 없다.

3) 이 약과 관련된 신원성전신섬유증(NSF : Nephrogenic Systemic Fibrosis) 사례는 6세 이하의 소아에서 확인되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약은 주로 신장으로 배설되는데, 일반적으로 고령자는 신기능이 저하된 경우가 많아 높은 혈중농도가 지속될 위험이 있고 이상반응이 나타나기 쉬우므로, 용량 및 투여간격에 유의하여 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여에 의한 증상은 보고되지 않았다. 임상시험에서 0.3mmol/kg까지 투여하였을 때, 용량의존적인 반응은 관찰되지 않았다. 과량 투여 시에는 환자를 주의 깊게 관찰하고 증상에 따라 치료해야 한다. 신장에 환자에게 이 약은 투석에 의해 제거될 수 있다.

11. 적용상의 주의사항

1) 바이알

① 이 약은 사용 직전 주사기를 이용하여 취하며 절대 희석하지 않는다. 고무마개를 한 번 이상 관통하여 사용해서는 안 되며, 한 번 쓰고 남은 조영제는 폐기하고, 다른 자기공명영상 검사를 위해 사용해서는 안 된다.

② 이 약이 바이알 안에서 냉동되었을 경우에는, 사용하기 전 실온에서 60분간 방치하면 이 약은 다시 무색 내지 미황색의 투명한 용액으로 된다. 이렇게 사용하기 전, 육안 검사를 통하여 모든 고형물이 재용해 되었는지 그리고 용기 및 마개의 손상이 없는지를 확인한다 만약 고형물이 존재한다면, 바이알을 폐기한다.

2) 프리필드 시린지

① 프리필드 시린지(액이 충전된 주사기)는 검사 직전에 포장을 뜯고 주사 준비를 하며, 맨 끝의 마개는 사용 직전에 프리필드 시린지에서 제거한다. 한 번의 검사에서 사용하고 남은 조영제는 폐기하여야 하며 이를 다른 자기공명영상 검사를 위해 사용해서는 안 된다.

② 프리필드시린지가 냉동되었을 경우에는 폐기한다.

3) 이 약과 다른 약물을 절대 혼합하지 않는다.

4) 주사시 이 약이 혈관 외 연조직으로 유출되는 위험을 막기 위해 반드시 주사 바늘 또는 주입관을 정확히 정맥에 삽입해야 한다.

5) 이 약이 완전히 주입되도록 조영제 주사 후 5mL의 생리식염수로 씻어내려야 하며, 이 약을 주사한 후 1시간 이내에 영상화 절차를 완료해야 한다.

6) 이 약의 투여 전, 육안으로 이물 존재나 변색 여부를 확인하여야 하며, 확인되는 경우에 이 약을 사용하여서는 안 된다.

7) 일회용이 아닌 장비를 사용하여 이 약을 투여하는 경우는, 소량의 세정제에 의한 잔류 오염이 방지되도록 세심한 주의가 요구된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

차광보관하며, 냉동하지 말 것.