

核准日期：2022年03月29日

修改日期：2022年06月28日

修改日期：2022年11月11日



## 钆布醇注射液说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 警告：肾源性系统性纤维化（NSF）

含钆对比剂(GBCAs)会增加药物清除功能受损患者发生肾源性系统性纤维化（NSF）的风险，对于这些患者，应避免使用含钆对比剂(GBCAs)，除非必须为提高诊断的可信度且不能通过非对比增强磁共振检查（MRI）或其它方法获得。NSF是以损害皮肤、肌肉或内脏器官为特征的，影响生命功能甚至致命的纤维化疾病。

- 在以下患者中，肾源性系统性纤维化的风险最高：
  - 急性或慢性重度肾功能不全（肾小球滤过率GFR <30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>）或
  - 因肝肾综合征所致的或在肝移植手术期间出现的任何程度的急性肾功能不全

在使用前，建议通过询问病史和/或实验室检查，对所有此类患者进行筛查，确定有无肾功能不全。  
钆沉积

线性和大环类含钆对比剂（GBCAs）均会在大脑及其他组织中发生痕量钆沉积。动物实验研究显示在重复使用 GBCAs 之后，线性 GBCAs 的沉积量比大环类高。本品为大环类 GBCA。

### 【药品名称】

通用名称：钆布醇注射液

英文名称：Gadobutrol Injection

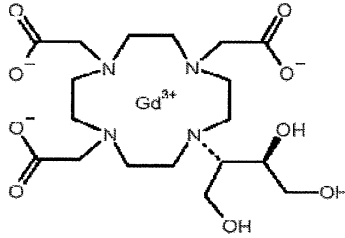
汉语拼音：Gabuchun Zhusheye

### 【成份】

本品主要成份为钆布醇。

化学名称：10-（2,3-二羟基-1-羟甲基丙基）-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7-三乙酸，钆复合物

化学结构式：



分子式： $C_{18}H_{31}GdN_4O_9$

分子量：604.72

辅料：考布曲钙、氨丁三醇、盐酸、氢氧化钠、注射用水

### 【性状】

本品为无色的澄明液体。

### 【适应症】

用于诊断，仅供静脉内给药。适用于成人及全年龄段儿童（包括足月新生儿）。

用于：

- 全身各部位（包括颅脑和脊髓）病变的对比增强磁共振成像（CE-MRI）检查；
- 全身各部位的对比增强磁共振血管造影（CE-MRA）检查。

### 【规格】

7.5ml：4.5354g

### 【用法用量】

钆布醇注射液应由具有MRI临床经验的医师给药。

#### • 用法

使用静脉快速注射方式给予所需剂量，给药后可立即开始MRI对比增强扫描（间隔时间取决于所使用的脉冲序列和检查方案）。

对比增强磁共振血管造影（CE-MRA）在注射钆布醇注射液后的动脉首过期可观察到最佳成像，颅脑和脊髓磁共振成像的病例在注射钆布醇注射液后大约15分钟内可观察到最佳成像效果（间隔时间取决于病灶/组织的类型）。组织增强通常持续到注射钆布醇注射液后45分钟。

T1加权扫描序列特别适合于对比增强检查。

对比剂血管内注射给药时，如有可能，患者应平卧。注射完成后应对患者进行至少半小时的观察，因为对比剂的使用经验显示，大部分不良反应发生在这一段时间内。

#### • 剂量

尽可能使用最低批准剂量。

#### 成人

##### • 颅脑和脊髓磁共振成像

成人推荐给药剂量为0.1mmol/kg体重，相当于0.1ml/kg体重的1.0M溶液。

如果MRI增强扫描未见异常而临床仍高度怀疑有病灶存在，或需要更精确的信息来指导患者的治疗时，可在第一次给药后的30分钟内再注射最多0.2mmol/kg体重的钆布醇注射液，来提高诊断的准确率。

#### ·全身MRI（除了MRA）

一般地，给予0.1 ml钆布醇注射液/kg体重足以满足临床要求。

#### ·对比增强磁共振血管造影（CE-MRA）

一个观察视野的成像：

体重低于75kg，使用7.5ml；体重大于或等于75kg，使用10ml（相当于0.1-0.15mmol/kg体重）；

多于一个观察视野的成像：

体重低于75kg，使用15ml；体重大于或等于75kg，使用20ml（相当于0.2-0.3mmol/kg体重）。

### 儿童

对于未接受过心电图检查的儿童，在给予钆布醇注射液之前必须排除先天性长QT综合征的可能。

对于上述适应症，全年龄段儿童（包括足月新生儿）的推荐剂量为0.1mmol钆布醇/kg体重（相当于0.1ml钆布醇注射液/kg体重）。

对于儿童和青少年不应给予>0.1ml/kg体重的剂量。

由于4周龄以下新生儿及1岁以下婴儿的肾功能尚未发育成熟，应该经慎重考虑后方可使用本品，剂量不超过0.1 mmol/kg体重。在一次扫描过程中不应该多次给药。由于在重复给药方面缺乏相关信息，本品两次注射的间隔时间至少应达到7日。

### **【不良反应】**

#### ● 安全性特征总结

本品的总体安全性特征基于超过6300例患者的临床研究数据及上市后的监测数据。

在接受本品的患者中观察到最常见的药物不良反应（≥0.5%）为头痛、恶心和头晕。

在接受本品的患者中观察到的最严重的药物不良反应有心脏停搏和严重的过敏样反应(包括呼吸停止和过敏性休克)。

极少观察到迟发性过敏反应（若干小时后或长达几日后）。

大部分不良反应为轻度到中度。

#### ● 不良反应列表

本品观察到的药物不良反应在下表中列出。根据系统器官类别（MedDRA），对其进行分类。使用最适当的MedDRA术语，描述确定的反应及其同义词和相关病症。

根据发生频率划分临床研究中出现的药物不良反应。发生频率的定义如下：常见： $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ；少见： $\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$ ；罕见： $\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$ 。仅在上市后监测期内发现，频率无法估测的反应列于“未知”项下。

在每一个频率组中，不良反应按照严重程度从高向低排列。

表1：临床研究或上市后监测中报道的患者的药物不良反应

系统器官分类	常见	少见	罕见	未知
免疫系统疾病		超敏/过敏样反应*#（如：过敏性休克 <sup>§</sup> ，循环衰竭 <sup>§</sup> ，呼吸停止 <sup>§</sup> ，肺水肿 <sup>§</sup> ，支气管痉挛 <sup>§</sup> ，发绀 <sup>§</sup> ，口咽肿胀 <sup>§</sup> ，喉水肿 <sup>§</sup> ，低血压 <sup>*</sup> ，血压升高 <sup>§</sup> ，胸痛 <sup>§</sup> ，荨麻疹，面部浮肿，血管性水肿 <sup>§</sup> ，结膜炎 <sup>§</sup> ，眼睑水肿，潮红，多汗 <sup>§</sup> ，咳嗽 <sup>§</sup> ，打喷嚏 <sup>§</sup> ，灼热 <sup>§</sup> ，脸色苍白 <sup>§</sup> ）		
神经系统疾病	头痛	头晕 味觉障碍 感觉异常	意识丧失* 惊厥 嗅觉异常	
心脏疾病			心动过速 心悸	心脏停搏*
呼吸，胸部及纵隔疾病		呼吸困难*		
胃肠异常	恶心	呕吐	口干	
皮肤及皮下组织疾病		红斑 瘙痒（包括全身瘙痒） 皮疹（包括全身性的、黄斑、丘疹、瘙痒性皮疹）		肾源性系统性纤维化（NSF）
全身和给药部位异常		注射部位反应 <sup>0</sup> 热感	不适 冷感	

\*曾报告过威胁生命和/或致命结局的不良反应

#在临床试验中确定的超敏/过敏样反应项下列出的所有药物不良反应症状中，除了荨麻疹之外，其余不良反应的频率均不高于罕见

§仅在上市后监测期内发现超敏/过敏样反应（频率未知）

<sup>0</sup>注射部位反应（不同种类）包括下述术语：注射部位渗出、注射部位灼热、注射部位发冷、注射部位发热、注射部位红肿或皮疹、注射部位疼痛、注射部位血肿

**【禁忌】**

对本品的组成成份过敏者禁用。对其它钆螯合物有过敏反应或可疑过敏反应史的

患者也不应使用本品。

#### 【注意事项】

- 对驾驶和机械操作能力的影响

不相关。

- 不相容性

如未作相容性试验，此药物不得与其他药物混合。

- 使用/操作说明

药物在使用前应该进行目测。如果严重变色、出现微粒物质或存在容器破损，不应继续使用。

直至即将使用以前，不应将钆布醇注射液抽入注射器内。

橡胶瓶塞只能穿刺一次。

一次检查中未用完的对比剂必须废弃。

第一次打开容器后：

理化性质在室温下24小时内保持稳定。从微生物角度来看，药物应该立即使用。如果不能立即使用，使用者有责任保证使用前的贮存时间和条件，应该保存在2-8℃下，并且不超过24小时，除非是在有效控制的并且经过验证的无菌条件下开封。

- 应谨慎使用GBCAs。

当平扫磁共振不能获得相应至关重要的诊断信息时，可使用GBCAs，尽可能使用最低批准剂量。

- 钆沉积

当前证据表明，多次使用GBCAs后，痕量钆可残留于脑部及其他身体组织中。研究报告显示，多次使用GBCAs后可引起脑部信号强度增加，特别是在齿状核和苍白球，目前线性GBCAs相关报道较多，大环类GBCAs报道较少。动物实验研究显示在重复使用线性GBCAs之后钆沉积量高于重复使用大环类。

脑部钆沉积的临床意义尚不清楚。

为了最大限度地降低钆在脑部沉积相关的潜在风险，必须严格按照适应症和批准剂量使用，推荐使用满足诊断的最低批准剂量并在重复给药前进行仔细的获益风险评估和患者知情沟通。

- 特别警告

经小管腔静脉注射钆布醇注射液时，注射部位可能会发生变红或肿胀的不良反应。使用钆布醇注射液必须遵守磁共振成像的常规安全规定，特别是禁用铁磁性物质。

- 超敏反应

超敏反应已在其它含钆对比剂中有过报道，在使用钆布醇注射液后也观察到类似反应。为了快速应对紧急事件，药物和仪器（例如气管内插管、呼吸器）必须随时备

用。

对于已知对钆布醇注射液过敏的患者，必须谨慎评估风险/收益。

与其它静脉用对比剂一样，钆布醇注射液可伴有过敏/超敏反应或其它的以心血管、呼吸系统和皮肤表现为特征的特发性反应，其程度可至包括休克在内的严重反应。在一般情况下，心血管疾病患者易发生严重或致命性结局的重度超敏反应。

如果存在下列情况，发生超敏反应的危险性会升高：

- 既往对比剂过敏反应史
- 支气管哮喘史
- 过敏性疾病史

对于过敏性体质的患者，在决定是否使用钆布醇注射液前，必须谨慎评估风险/收益。

这些反应大多发生在给予对比剂后半小时内。

因此，建议对患者进行操作后观察。

对超敏反应进行医疗处理并建立急救措施是必要的。

在罕见病例中，曾观察到迟发的反应（几小时至几天后）。（见“不良反应”）与其它对比增强诊断过程一样，建议对患者进行操作后观察。

#### • 肾功能损伤

至今未观察到本品会损害肾功能。

在给予本品前，应通过实验室检查筛选患者。在肾功能严重损害的患者中，对比剂的清除将延迟，因此必须谨慎地对其进行风险/收益评估。

对肾功能障碍患者再次给予钆布醇前，应保证钆布醇已在充分的时间段内经肾排泄。通常，对于轻度或中度肾损害患者，72小时内可从尿液完全回收药物。在肾功能严重受损的患者中，至少80%的给药剂量在5天内从尿液中回收（见【药代动力学】）。

本品可通过血液透析从体内排出，经过三次透析，大约98%的对比剂将被排出体外。正在接受透析的患者，使用钆布醇注射液后立即进行血液透析可能有助于清除体内的该药物。

已有报告肾源性系统性纤维化（NSF）的发生与下述患者使用一些含钆对比剂(包括本品)有关。

- 急性或慢性重度肾损伤（ $GFR < 30 \text{ml/min/1.73m}^2$ ）或
- 因肝肾综合症或肝移植围手术期引起的急性肾功能不全。

因此，在上述患者中使用本品前，必须谨慎对其进行风险/收益评估（见【不良反应】）。肾源性系统性纤维化是一种以损害皮肤、肌肉和内脏器官为特征的，影响生命功能，有时也致命的进行性疾病，主要导致皮肤和内脏器官中结缔组织增生，使得皮肤变厚、粗糙和僵硬，有时导致致残性挛缩。由于使用钆布醇注射液有发生NSF的

可能性，因此应避免用于急、慢性严重肾功能损伤( $GFR < 30 \text{ml/min/1.73m}^2$ )的患者和由于肝肾综合症导致的各种程度的急性肾功能不全或肝移植手术前后的患者。除非该诊断信息是必需的，且不能用其他手段获得。严重肾功能损伤患者在一次扫描中不应该多次给药。由于缺乏重复给药的相关信息，不应该重复给药，除非两次注射之间间隔至少7天。对正在接受透析的患者，使用钆布醇注射液后立即进行血液透析可能有助于清除体内的该药物，但是这对于阻止NSF的作用未知，因此不应作为预防措施应用于其他患者。

中度肾功能损伤( $GFR 30-59 \text{ml/min/1.73m}^2$ )发生肾源性系统性纤维化的风险还不确定。因此本品用于这类患者时要加以警惕。应通过病史和/或实验室检查筛查所有患者，以获得肾功能不全的情况。当给予一种含钆类对比剂时，不应超过推荐剂量并且在再次给药前留出足够时间使药物从体内清除。

- **对心脏的影响：QTc间期延长**

QTc间期延长可能导致室性心律失常，包括尖端扭转性室性心动过速的风险增加。观察到其他延长QT间期的药物，与男性相比，女性发生尖端扭转性室性心动过速的风险更大。

在健康志愿者中，注射了高于临床推荐剂量 $0.3 \text{mmol/kg}$ 的剂量( $0.5-1.5 \text{mmol/kg}$ )后，观察到在较高比例的人群中剂量依赖性的QTc延长 $>60 \text{msec}$ 。因此不推荐使用高于 $0.3 \text{mmol/kg}$ 剂量的钆布醇注射液。临床研究中使用钆布醇注射液的708名患者没有发生导致QTc延长的心血管不良反应。然而，患者某些已有的疾病状况或条件可能增加室性心律失常的风险。

给予高剂量的钆布醇注射液可能在一些患者中延长心电图中的QT间期。因此对于已知患有QT间期延长的患者，低钾血症的患者，接受IA类(如奎尼丁，普鲁卡因胺)或III类(如胺碘酮，索他洛尔)抗心律失常药物的患者使用本品时需要格外小心，因为在这些患者中缺乏临床经验，潜在风险未知。

未进行过比较钆布醇注射液和其他延长QT间期的药物如西沙必利，红霉素，抗精神病药和三环抗抑郁剂的药代动力学的研究。不排除钆布醇注射液与这些药物的相互作用，因此钆布醇注射液与这些药物同时使用时应该小心。

未研究过钆布醇注射液在先天性QT间期延长的患者中的作用，但是推荐这些个体可能对药物引发QT延长更加敏感。因为有限的临床经验，在患者存在可能致心律失常的情况如临床显著的心动过缓，急性心肌缺血，伴有左心室射血分数降低的临床相关心力衰竭或有症状的心律失常史时，使用钆布醇注射液应该非常谨慎并且仔细评估风险/收益。

推荐对潜在的的心脏影响进行仔细的风险评估。具有风险因素的患者在注射钆布醇注射液后应该至少观察一小时，因为在给药后的开始几分钟内可能出现一过性的影响。

为了保证安全有效的使用钆布醇注射液，患者应被告知下列信息和指示：

1. 钆布醇注射液可能导致心电图的改变(QTc间期延长)。
2. 如果他们正在接受IA类(如奎尼丁，普鲁卡因胺)或III类(如胺碘酮，索他洛尔)抗心律失常药物，应该避免使用钆布醇注射液。
3. 钆布醇注射液可能增加其他药物如西沙必利，红霉素，抗精神病药和三环抗抑郁剂的延长QT间期作用。
4. 需要告知医师有关个人或家族的QT间期延长史，或者致心律失常的情况如最近的低钾血症，显著的心动过缓，急性心肌缺血，伴有左心室射血分数降低的临床相关心力衰竭或有症状的心律失常史。
5. 如果他们给予钆布醇注射液后经历心悸或昏厥发作，请联系医师。
6. 如果他们正在或准备怀孕或哺乳请告知他们的医师。
7. 告知医师正在使用的任何药物。

- **癫痫**

与其它含钆对比剂相同，对于癫痫阈值低的患者，需要特别小心。

**【孕妇及哺乳期妇女用药】**

- **妊娠**

尚没有足够的在妊娠期妇女中使用钆布醇注射液的数据。在动物试验中开展的临床相关剂量的重复给药研究结果见【药理毒理】。

单次给药于人体的潜在风险未知。

除非有明确的用药需要，钆布醇注射液不应该用于妊娠期妇女。

- **哺乳**

极少量的含钆对比剂可进入乳汁中。应用钆布醇注射液后，母乳喂养应至少停止24小时。

临床前数据表明极少量（少于静脉给药剂量的0.1%）的钆布醇可进入乳汁中，而胃肠道的吸收较差（大约5%的口服剂量是经尿排泄的）（见【药代动力学】）。

在临床剂量下，预计本品不会对婴儿造成影响，在哺乳期内也可使用本品。

**【儿童用药】**

对于未接受过心电图检查的儿童，在给予钆布醇注射液之前必须排除先天性长QT综合征的可能。

全年龄段儿童（包括足月新生儿）的推荐剂量为0.1mmol钆布醇/kg体重（相当于0.1ml钆布醇注射液/kg体重）。对于儿童和青少年不应给予>0.1ml/kg体重的剂量。

由于4周龄以下新生儿及1岁以下婴儿的肾功能尚未发育成熟，应该经慎重考虑后方可使用本品，剂量不超过0.1 mmol/kg体重。在一次扫描过程中不应该多次给药。由于在重复给药方面缺乏相关信息，本品两次注射的间隔时间至少应达到7日。



## 【老年用药】

因为老年人可能存在钆布醇肾清除受损的问题，所以尤其应注意对65岁以上患者是否存在肾功能障碍进行筛查。

## 【药物相互作用】

未进行过与其他药物的相互作用试验。

## 【药物过量】

每日单次给药剂量为1.5mmol钆布醇/kg体重可被很好的耐受。

临床应用中，至今尚未报道过药物过量所致的中毒反应。

由于钆布醇注射液过量时对心脏复极化有潜在影响，因此可能会干扰心律。如若药物过量，建议进行心血管监测（包括心电图）和肾功能控制的预防措施。

钆布醇可通过体外透析进行清除（见【注意事项】）。

## 【药理毒理】

### • 药理作用

ATC-Code: V08CA09

### • 作用机制：

钆布醇注射液是一种用于磁共振成像（MRI）的顺磁性对比剂，对比增强效果是由钆布醇产生的，钆布醇是一个非离子型化合物，由钆（III价）和大环配基二羟基-羟甲基丙基-四氮杂环十二烷-三乙酸（布醇）构成。

### • 药效学作用：

在临床剂量下，钆布醇能导致组织液中质子的弛豫时间缩短。在pH7，磁场强度为0.47T和40℃，弛豫率（r1）约为5.61/(mmol sec)——由血浆中质子的自旋-晶格弛豫时间（T1）的所决定，弛豫率（r2）约为6.51/(mmol sec)——由自旋-自旋弛豫时间（T2）的影响所决定。弛豫率仅轻度依赖磁场强度。

钆布醇不能通过完整的血脑屏障，因此不会在健康脑组织或具有完整血脑屏障的病灶中蓄积。如果钆布醇局部组织浓度高，T2效应可引起信号强度减弱。

1.0mmol/ml钆布醇注射液的理化常数列表如下：

重量摩尔渗透压浓度（37℃，mOsm/kg 水）	1603
37℃粘度（mPa·s）	4.96

### • 毒理研究

临床前常规的安全药理学试验、重复剂量毒性试验、遗传毒性试验和潜在接触致敏性试验结果没有显示出对人体的特殊危害。

### • 生殖毒性

重复静脉给药可在大鼠和兔中造成胚胎发育延迟；在猴和家兔中，仅在剂量水平

达到诊断剂量的8-16倍（基于体表面积）或25至50倍（基于体重）时，才会发生胚胎致死增加。未知单次给药是否会引起这些影响。

- **局部耐受性和潜在接触-致敏作用**

实验性局部耐受性研究中，单次及重复静脉给药和单次动脉给药不会引起不良反应。周围、皮下和肌肉内给药显示，不慎的静脉周围注射可能引起轻微的局部反应。接触-致敏作用的研究未显示本品的潜在致敏可能。

- **安全药理学**

临床前心血管安全药理学研究中，伴随应用的剂量，可观察到血压和心肌收缩力的瞬间升高。

在用动物(狗)观察心血管作用时，分别在相近(0.25mmol/kg)和高于(1.25mmol/kg)最大临床暴露水平的剂量下，血压(5%和10%，高于生理盐水对照)和心肌收缩力(5%和16%，高于生理盐水对照)呈剂量依赖的一过性增加。

心血管安全药理学研究和临床 I 期试验均表明当给予患者3至8倍于正常剂量的钆布醇注射液时有阻断心脏钾通道和影响心脏复极化的作用，因此，不排除钆布醇注射液在个体患者中引起尖端扭转型室性心动过速的可能性。

这些作用在临床推荐剂量时，未在人体中观察到。

### **【药代动力学】**

#### **吸收和分布**

钆布醇迅速分布到细胞外间隙，血浆蛋白结合可以忽略不计。

剂量为0.1mmol钆布醇/kg体重时，注射2分钟后测得平均血浆浓度为0.59mmol钆布醇/l，注射60分钟后为0.3mmol钆布醇/l。

#### **代谢**

钆布醇不发生代谢。

#### **清除**

钆布醇的血浆浓度下降，平均终末半衰期为1.81小时（范围为1.33-2.13小时）。钆布醇以原形形式经肾排泄。肾外清除可忽略不计。

健康人的钆布醇肾脏清除率为 $1.1-1.7\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，与菊粉的肾脏清除率相当，显示了钆布醇主要通过肾小球滤过作用排出。

超过给药剂量50%的药物在给药2小时内经尿液排出体外。

#### **线性/非线性**

人体中，钆布醇的药代动力学是剂量成比例的（如， $C_{\text{max}}$ ，AUC），且为剂量非依赖性的（如 $V_{\text{ss}}$ ， $t_{1/2}$ ）。

**【贮藏】** 密闭保存。

**【包装】** 中硼硅玻璃模制注射剂瓶包装。1 瓶/盒，5 瓶/盒，10 瓶/盒，30 瓶/盒。

【有效期】 24 个月

【执行标准】 YBH02692022

【批准文号】 国药准字 H20223177

【药品上市许可持有人】

名 称：北京北陆药业股份有限公司

注册地址：北京市密云区水源西路 3 号

【生产企业】

企业名称：北京北陆药业股份有限公司

生产地址：北京市密云区水源西路 3 号

邮政编码：101500

联系方式：（010）62622266

传 真：（010）82626933

网 址：www.beilu.com.cn

