

수입완제품

전문의약품 I.V.

분류번호: 721

도타렘®주 (메글루민가도테레이트)

■ 원료의약품 및 분량

이 약 100밀리리터 중 (메글루민 가도테레이트로서 37.69그램)
 유효성분: 도타(별규) 20.246그램
 유효성분: 산화가돌리늄(별규) 9.062그램
 유효성분: 메글루민(EP) 9.76그램
 첨가제(용제): 주사용 증류수(EP) 적량

■ 성상

무색의 바이알 또는 위아래가 막힌 유리관(프리필드시린지시스템의 일부분)에 들어있는 무색에서 미황색의 약간 점조성이 있는 액체

■ 효능·효과

1. 뇌신경계 및 척추의 자기공명영상(MRI) 조영제
2. 체부(MR혈관조영 포함)의 자기공명영상(MRI) 조영제

■ 용법·용량

성인 및 소아(0~만 18세)는 이 약 0.1mmol/kg(0.2mL/kg)을 정맥투여 한다.

성인에 한하여

- 연수막 종양의 진단 및 단독 전이병소 확인과 같은 예외적인 경우에는 0.2mmol/kg(0.4mL/kg)을 추가로 정맥투여 할 수 있다.
- 혈관조영 시 영상결과에 따라 0.1mmol/kg(0.2mL/kg)을 추가 투여할 수 있다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 급성 또는 만성 중증 신장애 환자(GFR<30 mL/min/1.73 m²), 간-콩팥 증후군으로 인한 급성신부전 환자, 간이식 수술 전후의 급성신부전 환자에서, 가돌리늄계 조영제 투여는 신원성전신섬유증(NSF : Nephrogenic Systemic Fibrosis)의 발생 위험성을 증가시킨다. NSF는 피부, 근육, 내장기관에 영향을 미치는 소모성 질환이며 때로는 치명적이다. 그러므로 이러한 환자들에게 진단검사가 반드시 필요하고 조영제를 사용하지 않는 MRI로는 진단이 불가능한 경우를 제외하고는, 가돌리늄계 조영제 사용을 제한해야 한다. 가돌리늄계 조영제를 투여하는 모든 환자들에 대하여 병력과 임상병리 검사결과를 확인하여 신장애가 있는지 확인해야 하고, 허가된 용량을 초과하여 사용하지 않도록 주의한다. 또한 재투여해야 할 경우 이전에 투여된 조영제가 배설되도록 충분한 시간을 둔 후 재투여한다.
- 2) 척수강 내 투여 시 중증의 이상반응이 나타날 수 있으므로 척수강 내에는 투여하지 않는다.
- 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 구성성분, 가돌리늄계 조영제에 대한 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 인공심박동기, 자성 임플란트, 강자성 혈관 클립, 주입펌프, 신경자극기, 달팽이관 이식 또는 체내금속성 이물질(특히 눈)이 의심되는 환자 등 MRI촬영의 일반적인 금기 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 다음 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 특별히 필요한 경우에는 신중히 투여한다.
 - ① 극도의 전신 쇠약 환자
 - ② 기관지천식 환자(기존의 천식이 악화 될 수 있으며, 속, 아나필락시양 반응 등의 중증 이상반응이 나타날 수 있다.)
 - ③ 중증 간장애 환자(간기능이 악화될 수 있다.)
 - ④ 중증 신장애 환자(주된 배설경로가 신장이므로, 배설지연이나 급성신부전 등의 증상이 악화될 수 있다.)
- 2) 본인 또는 가족이 기관지천식, 발진, 두드러기 등의 알레르기를 일으키기 쉬운 체질인 환자
- 3) 약물 과민반응의 병력이 있는 환자
- 4) 간질 등 경련성 질환의 병력이 있는 환자(경련이 나타날 수 있다.)
- 5) 심혈관계 질환 환자(과민반응의 중증도가 증가하고, 치명적일 수 있다.)
- 6) 신장애 환자
- 7) 고령자
- 8) 소아

4. 이상반응

- 1) 이 약과 관련된 중대한 이상반응은 다음과 같다.
 - ① 외국의 시판 후 이상반응 보고에 의하면, 중증 신장애 환자에서 가돌리늄계 조영제의 1회 투여 및 반복 투여 모두에서 NSF가 발생했음이 확인되었다. 보고된 NSF 사례 모두에서 특정 조영제의 투여가 확인된 것은 아니었다. NSF가 보고된 약물은 가도디아마이드, 가도펜테틴산디메글루민, 가도베르세타미드 등이다. 또한 가도디아마이드와 가도베네이트디메글루민을 순차적으로 사용한 경우와 가도디아마이드와 가도테리돌을 순차적으로 사용한 경우에 NSF가 발생한 사례도 있다. 각 가돌리늄계 조영제의 NSF 보고례수가 다양한 것은 여러 요인이 복합된 것일 수 있다. 이 요인들에는 일부 가돌리늄계 조영제의 제한적 사용, NSF 사례의 과소보고(under-reporting), 조영제의 특성, 환자에 대한 전체적인 가돌리늄계 조영제 사용이력의 부족 등이 포함될 수 있다. NSF의 증상은 다음과 같다 :
 - 피부 : 화끈감, 가려움, 적색 또는 어두운 반점, 종창(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 드물게 속(지연 발생 포함)을 일으킬 수 있으므로 충분히 관찰하고 실신, 의식소실, 호흡곤란, 호흡정지, 심정지 등의 증상이 나타나면 적절한 처치를 한다.
 - ③ 아나필락시양 반응 : 드물게 호흡곤란, 인·후두부종, 얼굴부종 등 아나필락시양 반응(지연 발생 포함)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 필요 시 적절한 처치를 한다.
 - ④ 경련발작이 나타날 수 있으므로, 충분히 관찰하고 필요 시 항경련제를 투여하는 등 적절한 처치를 한다.
- 2) 이 약과 관련된 부작용은 대부분 경증~중등도이며 일시적이다. 가장 많이 관찰된 부작용은 주사부위 반응, 구역, 두통이었다.
- 3) 임상시험에서 구역, 두통, 주사부위 반응, 냉감, 저혈압, 졸음, 어지럼증, 온감, 열감, 발진, 무기력, 미각장애 및 고혈압이 가장 많이 관찰된 반응으로 그 빈도는 흔하지 않게($\geq 1/1000$ - $< 1/100$) 관찰되었다.
- 4) 국외시판 후 조사에서 이 약 투여 후 가장 흔하게 보고된 이상반응은 구역, 구토, 가려움증 및 과민반응이다. 과민반응에서 가장 흔하게 관찰된 반응은 피부반응이며, 국소, 확장 또는 전신에서 발생할 수 있다. 이러한 반응은 대부분 즉시(약물투여 동안 또는 투여 시작 후 1시간 이내) 발생하며, 때때로 지연되어(투여 후 1시간~며칠) 발생되기도 하며, 이 경우 피부반응으로 나타난다. 한 가지 이상의 반응을 포함하는 급성 반응은 동시에 또는 순차적으로 나타날 수 있고, 피부, 호흡기, 소화기, 관절 및/또는 심혈관계 반응이 가장 흔하다. 각각의 징후는 속 발생의 경고 징후일 수 있으며 매우 드물게 사망에 이를 수도 있다.
- 5) 기관계 및 발현빈도(매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), 매우 드물게($< 1/10000$), 알려지지 않음(이용 가능한 자료로는 평가할 수 없음))에 따른 이상반응은 아래 표에 나타나 있다. 제시된 자료는 2,822명의 환자를 포함한 임상 시험 또는 185,500 명의 환자를 포함하는 관찰연구로부터 얻은 것이다.

기관계	발생빈도	이상반응
면역계 장애	흔하지 않게	과민반응 ¹
	매우 드물게	아나필락시 반응 ² , 아나필락시양 반응 ²
정신 장애	드물게	불안 ¹
	매우 드물게	초조 ²
신경계 장애	흔하지 않게	감각이상 ¹ (열감 포함), 두통 ¹ , 미각장애 ¹ , 어지럼증 ¹ , 졸림 ¹
	드물게	전실신 ¹
	매우 드물게	혼수상태 ³ , 경련 ² , 실신 ² , 후각이상 ² (착오), 떨림 ²
눈 장애	드물게	안검 부종 ¹
	매우 드물게	결막염 ³ , 안구 충혈 ² , 시야흐림 ² , 누액 증가 ²
심장 장애	드물게	두근거림 ¹
	매우 드물게	심장정지 ² , 서맥 ³ , 빈맥 ² , 부정맥 ²
혈관 장애	흔하지 않게	저혈압 ¹ , 고혈압 ¹
	매우 드물게	혈관확장 ³ , 창백 ² , 홍조 ^{2,4} , 열감 ^{3,4}
호흡기, 흉부 및 종격 장애	드물게	재채기 ¹ , 인후 답답함 ¹
	매우 드물게	호흡정지 ² , 폐부종 ³ , 기관지경련 ² , 후두경련 ³ , 인두부종 ³ , 호흡곤란 ² , 비충혈 ² , 기침 ² , 구강건조 ³ , 인후 이물감 ²
위장관 장애	흔하지 않게	구역 ¹ , 복통 ¹
	드물게	구토 ² , 설사 ¹ , 타액 과다분비 ¹
피부 및 피하조직 장애	흔하지 않게	발진 ¹
	드물게	두드러기 ² , 가려움증 ¹ , 다한증 ¹
	매우 드물게	홍반 ² , 습진 ³ , 혈관부종 ²
	알려지지 않음	신원성전신섬유증 ³ (NSF)

기관계	발생빈도	이상반응
근골격 및 결합 조직 장애	매우 드물게	근육 경련 ³ , 근육 약화 ³ , 요통 ³ , 관절통 ^{3,5}
전신장애 및 투여부위 상태	흔하지 않게	온감 ¹ , 냉감 ¹ , 무기력 ¹ , 주사부위 반응 ¹ (혈관외유출, 통증, 불편감, 부종, 염증, 냉증)
	드물게	홍부 통증 ¹ , 오한 ¹
	매우 드물게	권태감 ² , 홍부 불편감 ² , 얼굴 부종 ³ , 발열 ² , 주사부위 괴사 ³ (유출의 경우), 표재성 정맥염 ³
검사	매우 드물게	산소 포화도 감소 ³

- 1 : 임상시험으로부터 제시된 자료
 2 : 관찰연구 풀에서의 자료
 3 : 시판 후 자료에서만 제공됨
 4 : 과민반응의 맥락
 5 : 과민반응 또는 NSF의 맥락

6) 시판 후 6년 동안 국내에서 609명의 환자를 대상으로 이 약의 재심사를 위한 사용성적조사를 실시한 결과, 5명에서 8건(1.64 %)의 이상반응이 보고되었으며 구토 (4건), 구역(3건) 및 피부발진(1건)이다.

7) 소아에서의 이상반응

소아에서의 안전성은 임상시험 및 시판 후 조사에서 평가되었다. 성인에서의 안전성 정보와 비교하여 소아에서 안전성의 특이점은 없었다. 대부분의 반응은 소화기 증상 또는 과민반응의 징후였다.

5. 일반적 주의

- 가돌리늄계 조영제의 반복 투여나 허가된 용량보다 고용량을 사용하는 것은 NSF 위험을 증가시키는 요인이 될 수 있다. 혈액투석 중인 환자는 가돌리늄계 조영제의 배설을 촉진하기 위해 조영제 투여직후 혈액투석을 고려해 볼 수 있다. 혈액투석으로 가돌리늄계 조영제의 배설이 촉진된다는 문헌 보고가 있다. 1~3회 투석 후 평균 가돌리늄계 조영제의 배설율은 각각 78 %, 96 %, 99 %이었다. 그러나 혈액투석이 NSF를 예방하는지 여부는 잘 알려져 있지 않다. 가돌리늄계 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 가돌리늄계 조영제를 투여한 후 NSF와 관련된 임상 증상을 장기간 추적 관찰할 필요가 있다.
- 중증이며 생명을 위협할 수도 있는 치명적인 속이나 아나필락시양 반응 등의 중증 이상반응의 유발가능성을 고려하여 적절한 약물과 응급처치기구를 즉시 사용할 수 있도록 조치해 놓아야 하고, 응급조치방법을 잘 숙지하고 있어야 한다. 중증 이상반응은 대부분 투여 후 30분 이내에 나타나므로 투여 후 적어도 30분간 환자를 관찰해야 한다. 드물게 수 시간~수 일 후에도 지연성 이상반응이 나타날 수 있다.
- 조영제 사용은 특별한 시설을 갖춘 곳에서 숙련되고 경험있는 전문가의 지시 하에서 실시해야 한다.
- 과민반응이나 천식 및 기타 알레르기 질환의 병력이 있는 환자에게 투여할 경우 특히 주의하고, 이러한 환자에게 조영제를 사용해야 할 경우 알레르기 반응의 가능성을 피하거나 최소화하기 위해서 항히스타민제나 코르티코이드를 전투여할 수 있다. 이런 전투여로 생명을 위협하는 반응을 예방할 수는 없으나, 발생 빈도와 증상의 중증도를 줄일 수는 있다.
- 이 약이 운전 또는 기계 조작에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 운전 또는 기계 조작을 하는 동안 메스꺼움이 발생할 수는 있다.

6. 상호작용

- 다른 약제와 상호작용은 관찰되지 않았다. 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다.
- 베타차단제, 혈관확장제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투여받고 있는 환자는 이 약으로 인한 과민반응이 발생하는 경우 혈압장애에 대한 심혈관계의 보상작용이 줄어들어 과민반응이 악화될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 동물시험에서 기형발생은 나타나지 않았다. 현재까지 이 약이 사람에 대한 기형발생 또는 태아독성을 일으키는지에 대한 충분한 자료는 없다.
- 임부에 대한 적절한 연구가 수행되지 않았으므로, 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 치료상의 이익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 이 약은 극소량(1 % 미만)이 모유로 이행되는 것이 보고되었으므로, 수유부에게 투여할 경우에는 이 약 투여 후 수일간 수유를 중단하는 것이 바람직하다.

8. 소아에 대한 투여

- 소아에서의 추가 투여에 대한 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다. 1세 미만 소아에게 이 약을 투여 할 경우, 투여량은 0.1 mmol/kg을 넘어서는 안 되며 반복해서 투여할 필요가 있을 경우, 7일의 간격을 두고 주사한다.
- 소아에서는 신기능이 미성숙하기 때문에, 이러한 환자에서는 진단검사가 반드시 필요하고 조영제를 사용하지 않는 MRI로는 진단이 불가능한 경우에 최소의 용량으로 투여해야 한다. 소아에 투여될 이 약의 용량에 따라, 주입량의 정밀성을 강화하기 위해 바이알 형태의 이 약과 일회용 주사기를 사용하는 것이 좋다.
- 이 약은 18세 미만 소아에서 혈관 조영에 대한 사용은 유효성 및 안전성에 대한 자료가 충분하지 않아 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서는 이 약에 대한 신장 청소율이 저하될 수 있으므로, 65세 이상의 환자에서는 신기능 장애에 대한 스크리닝이 특히 중요하다.

10. 과량 투여시의 처치

- 과량투여 시, 수분과 전해질 손실은 적절한 재수화를 통해 보충하며, 신기능은 적어도 3일간 모니터링 되어야 한다.
- 혈액투석으로 이 약을 제거할 수 있다.

11. 적용상의 주의사항

- 정확히 정맥내로만 주사하며, 혈관외 유출시 국소내성 반응을 관찰하고 이상이 발생할 경우 적절한 처치를 해야 한다.
- 바이알: 이 약은 사용 직전에 주사기를 이용하여 취해야 한다. 1회 사용 후 남은 조영제는 폐기하여야 한다.
- 프리필드 시린지: 프리필드 시린지(액이 충전된 주사기)는 1회용이므로 사용 후 남은 조영제는 폐기하여야 한다.
- 대용량 용기(60mL 바이알): 고무마개는 적절한 기구(spike)로 한번만 관통해서 사용해야 한다. 이 약은 수동 일회용(멸균) 주사기에 채워 단회투여 하거나 임상적으로 필요시 조영제의 이차 정맥 투여에 사용할 수 있다. 자동주입시스템을 이용해 한 환자에게 반복 투여할 수 있다. 검사 종료 후 용기 내부와 주입기의 일회용 부품에 남은 약물은 고무마개 관통 후 24시간 이내만 사용하고 폐기한다.

■ 포장단위

1바이알(5, 10, 15, 20mL) X 제조원 포장단위
 1프리필드시린지(10, 15, 20mL) X 제조원 포장단위

■ 저장방법: 밀봉용기, 실온(1~ 30°C) 보관

■ 제조의뢰자: Guerbet, 프랑스

BP 57400, F-95943 Roissy CdG Cedex, France

■ 제조자(바이알 제조원): Guerbet, 프랑스

16-24, rue Jean Chaptal 93600, Aulnay-Sous-Bois, France

■ 제조자(프리필드시린지 제조원): ROVI Contract Manufacturing, S.L., 스페인

Julian Camarillo, 35, 28037 Madrid, Spain

■ 제조자(2차 포장 제조원) : PHARMTECH(HONG KONG) Ltd. 중국 홍콩

6/F & Units 1B 1C, 2B-1, 2A, 5/F., 2 Store RMS of Unit 10 18/F., 23-39 Pak Tin Par Street, Tsuen Wan, NT, Hong Kong

또는 ROVI Contract Manufacturing, S.L., 스페인

Julian Camarillo, 35, 28037 Madrid, Spain

또는 Frosst Iberica, S.A., 스페인

Via Complutense, 140, Alcala de Henares, Madrid, 28805, Spain

■ 수입자: 게르베키리아㈜

서울특별시 강남구 테헤란로38길 10, IS빌딩 6층 (역삼동) Tel 02)3453-1212 Fax 02)3453-2634

※ 사용기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 구입처를 통하여 교환해 드립니다.

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 이 첨부서류의 개정년월일 이후 변경된 내용은 www.guerbet.co.kr 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)에서 확인할 수 있습니다.

※ 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제를 신청할 수 있습니다.

®등록상표

개정년월일: 2019. 09. 01