사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 성분에 과민성이 있는 환자

2) 위운동 촉진이 위험한 환자(위장관출혈, 기계적 폐쇄증 또는 천공이 있는 환자)

3) 프로락틴분비성 하수체종 환자(프로락틴선종)

4) 강력한 CYP3A4 저해제를 병용 투여중인 환자(5. 상호작용항 참조)

5) QTc 간격을 지연시키는 약물을 병용투여중인 환자(5. 상호작용항 참조)

6) 중등도 ~ 중증의 간장애 환자

7) QTc와 같은 심장전도 간격 연장을 보이는 환자, 전해질 불균형(저칼륨혈증, 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증)을 보이는 환자, 심부전과 같은 심장 기저질환 환자(4. 일반적주의항 참조)

8) 이 약은 유당을 함유하고 있으며 유당 불내성, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당/갈락토오스 흡수장애(gluco-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제가 있는 환자 (해당제제에 한함).

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 소아

2) 신장애 또는 경증 간장애 환자(10. 기타 참조)

3) 노인환자

4) 심장질환 환자 또는 심장질환 병력을 가진 환자(4. 일반적 주의항 참조)

3. 이상반응

이상반응을 아래와 같이 빈도에 따라 나타내었다.

매우 흔히 ≥ 1/10, 흔히 ≥ 1/100 및 < 1/10, 흔하지 않게 ≥ 1/1,000 및 < 1/100, 드물게 ≥ 1/10,000 및 < 1/1,000, 매우 드물게 < 1/10,000. 분리된 보고포함

1) 면역계 장애

매우 드물게 : 아나필락시스 쇼크를 비롯한 아나필락시스 반응(발진, 발적, 호흡곤란, 안면부종, 구순부종 등), 혈관신경부종, 알레르기 반응

2) 내분비계 장애

동물실험에서 간뇌의 내분비기능 조절이상에서 유래하는 것으로 추정되는 유선자극, 성주기의 지연 등이, 사람에게는 드물게 프로락틴의 상승, 여성형유방, 유방팽만감, 유루증, 무월경증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우에는 휴약 또는 중지 등의 적절한 처치를 한다.

3) 정신계 장애

매우 드물게 : 초조, 신경질, 의식장애

4) 신경계 장애

매우 드물게 : 추체외로계 장애, 경련, 졸음, 두통

5) 위장관 장애

드물게 : 매우 드물게 일과성 장경련을 포함한 위장관 장애(가끔 설사, 변비, 복통, 복부압박감 드물게 구갈, 가슴쓰림, 구역, 구토, 복부팽만감, 매우 드물게 일과성 장경련이 나타날 수 있음)(경구제에 한함)

때때로 설사, 복통, 항문부불쾌감, 복부불쾌감, 복부중압감, 구갈, 가슴쓰림, 구역, 구토, 복부팽만감, 복명, 일과성 장경련이 나타날 수 있다(좌제에 한함).

6) 순환기계 장애 : 드물게 심계항진이 나타날 수 있다.

7) 피부 및 피하조직 장애

매우 드물게 : 두드러기, 가려움, 발진

8) 생식기계 및 유방장애

드물게 : 젖분비과다, 여성형 유방, 무월경

9) 조사

매우 드물게 : 간기능 검사 이상

10) 뇌하수체가 혈액뇌관문의 바깥쪽에 있으므로, 이 약은 프로락틴의 증가를 일으킬 수 있다. 드물게 이러한 고프로락틴혈증이 젖분비과다, 여성형 유방 및 무월경과 같은 신경내분비계 이상반응으로 이어질 수 있다.

11) 영 · 유아에서 매우 드물게, 성인에서는 예외적으로 추체외로계 증상이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 중지한다. 또, 이러한 증상이 심한 경우에는 항파킨스제를 투여하는 등 적절한 처치를 한다. 이러한 이상반응은 치료를 중단하는 대로 자연적으로, 완전히 소실된다.

12) 경련, 초조 및 졸음과 같은 기타 중추신경계 관련 이상반응은 매우 드물고, 주로 영아 및 소아에서 보고되었다.

13) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2014년)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

· 전신 및 투여부위 이상: 부종

4. 일반적 주의

1) 이 약은 주로 간에서 대사되므로 간손상 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 한다.

2) 중증의 신기능 부전 환자(혈청 크레아티닌>6mg/100mL)의 경우 이 약은 소실 반감기가 7.4시간에서 20.8시간으로 증가되었으나 약물의 혈장 농도는 건강지원자에 비해 낮았다. 이 약은 극히 일부만이 미대사 상태로 신장을 통해 배설되므로 1회 투여시에는 용량조절이 필요치 않으나 반복투여시에는 신손상의 정도에 따라 투여횟수를 1일 1~2회로 감소시켜야 하며, 용량도 감소시킬 필요가 있다. 장기치료를 요하는 환자는 정기적으로 검사를 받아야 한다.

3) 필름코팅 정제는 유당을 함유하고 있으며 유당 불내성, 갈락토오스혈증 혹은 포도당/갈락토오스 흡수부전이 있는 환자에는 적절하지 않을 수 있다(필름코팅정제 중 해당제제에 한함).

경구용 현탁액은 소르비톨을 함유하고 있으며 소르비톨 불내성 환자에게는 적절하지 않을 수 있다(현탁액제 중 해당제제에 한함).

4) 이 약은 운전이나 기계조작 능력에 영향을 주지 않거나 무시할 수 있을 정도의 영향이 있다.

5) 역학연구에서 돔페리돈이 심각한 심실부정맥이나 심장돌연사의 위험을 증가시키는데 연관되어 있는 것으로 나타났다 (3. 이상반응항 참조). 이 연구들에서 이러한 위험은 일일 30mg 이상의 경구제를 복용하거나 60세 이상의 환자에서 더 높게 나타나는 것으로 보인다. 따라서 이 약은 노인에게 신중하게 투여되어야 하며 60세 이상의 환자는 이 약을 복용하기 전 의사와 상담하여야 한다. 심실부정맥의 위험 증가로 인해 이 약은 QTc와 같은 심장 전도 간격의 연장을 보이는 환자와 상당한 전해질 불균형(저칼륨혈증, 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증)을 보이는 환자, 울혈성심부전과 같은 심장 질환 환자, 서맥 환자에게 금기이다. 전해질 불균형과 서맥은 부정맥의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 심실부정맥과 관련된 증상이나 징후가 보일 경우 이 약을 중단해야 하며, 환자는 의사에게 상의해야 한다.

5. 상호작용

1) 다음 약들과 병용시 내분비기능 조절이상 또는 추체외로 증상이 발현되기 쉬우므로 부득이 병용할 경우에는 관찰을 충분히 하고 신중히 투여한다. : 페노티아진계 제제(프로클로로페라진, 클로르프로마진, 티에칠페라진 등), 부티로페논계 제제(할로페리돌 등), 라우울피아 알칼로이드 제제(레세르핀 등)

2) 디기탈리스제 포화시의 지표가 되는 구역, 구토, 식욕부진 증상을 은폐하는 수가 있으므로 디기탈리스제를 투여중인 환자에게는 관찰을 충분히 하고 신중히 투여한다.

3) 항콜린제와의 병용에 의해 소화관운동 항진작용이 억제되어 이 약의 위배출 작용이 감소되는 수가 있다.

4) 이론적으로, 이 약의 위운동 촉진작용은 특히 서방형제제나 장용피제제 같은 경구제의 흡수에 영향을 미칠 수 있다. 그러나 이미 디곡신이나 아세트아미노펜에 안정화된 환자의 경우 이 약의 병용투여는 이들의 혈중 농도에 아무런 영향도 미치지 않았다.

5) 이 약은 신경이완제의 효과를 증가시키지 않는 것으로 알려져 있다.

6) 이 약은 중추작용에 대한 영향없이 도파민효능약(브로모크립틴, 엘-도파)의 소화장애, 구역, 구토와 같은 말초성 이상반응을 억제시키는 것으로 알려져 있다.

7) 제산제나 산분비 억제제와의 병용투여시 이 약의 생체이용률이 낮아지므로 병용투여하지 않는다(말레인산 돔페리돈제제 제외).

8) 위장관에 대한 이 약의 작용이 항무스카린 약물과 아편양 진통제에 의해 길항될 수 있다.

9) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되며 강력한 CYP3A4 억제제와 돔페리돈을 병용했을 때, QT 간격에 있어 임상적 변화가 관찰되었다. 따라서 돔페리돈과 이러한 약물의 병용은 금지되어 있다.

돔페리돈이 QT 간격 연장을 유발하지 않는 것으로 나타난 강력한 CYP3A4 억제제(예: 인디나비르)를 병용하였을 때에도 주의해야 하며 이때 환자는 심혈관계 이상반응의 징후나 증상에 대하여 주의깊게 관찰되어야 한다.

돔페리돈과 QT 간격 연장을 일으키는 다음의 약물을 병용했을 때 주의해야하며 환자는 심혈관계 이상반응의 징후나 증상에 대하여 주의깊게 관찰되어야 한다.

- 항부정맥제 class IA: 디소피라미드, 퀴니딘 등

- 항부정맥제 class III: 아미오다론, 드로네다론, 소타롤, 도페틸리드, 이부틸리드 등

- 항정신병약: 할로페리돌, 피모지드, 설틴돌 등

- 항우울제: 시탈로프람, 에시탈로프람 등

- 항생제: 레보플록사신, 목시플록사신, 에리트로마이신, 스피라마이신 등

- 항진균제:. 펜타미딘 등

- 항말라리아제:. 할로판트린, 루메판트린 등

- 위장약:. 돌라세트론, 시사프라이드, 프루칼로프라이드 등

- 항히스타민제: 메퀴타진, 미졸라스틴 등

- 항암제:. 토레미펜, 반데타닙, 빈카민 등

- 기타 약제: 베프리딜, 디페마닐, 메타돈

〈강력한 CYP3A4 억제제〉

- 아졸계 항진균제 : 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸

- 마크로라이드계 항생제 : 클래리트로마이신, 에리트로마이신, 텔리트로마이신

- HIV 단백질분해효소 억제제 : 암프레나비르, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르

건강한 지원자에 대한 경구용 케토코나졸 또는 경구용 에리트로마이신과의 각각의 약동학/약력학 상호작용 연구에서 이들 약물이 돔페리돈의 CYP3A4 매개 대사를 상당히 저해함이 확인되었다.

돔페리돈 10 mg씩 1일 4회와 케토코나졸 200 mg씩 1일 2회의 병용으로 평균 QTc가 9.8 msec 연장됨이 관찰되었고 각 시간별 변화는 1.2 ~ 17.5 msec 범위였다.

돔페리돈 10 mg씩 1일 4회와 에리트로마이신 500 mg씩 1일 3회의 병용으로 평균 QTc는 9.9 msec 연장되었고 각 시간별 변화는 1.6 ~ 14.3 msec 범위였다. 이러한 상호작용 시험에서 항정상태(steady state)에서의 돔페리돈의 최고 혈중농도와 혈중농도 곡선하면적(AUC)이 약 3배까지 증가됨이 관찰되었다.

돔페리돈 혈장농도의 증가가 QTc에 영향을 주는지는 알려지지 않았다.

이들 시험에서 돔페리돈을 단독으로 10 mg씩 1일 4회 투여시 평균 QTc가 1.6 msec(케나코나졸 연구)과 2.5 msec(에리트로마이신 연구) 증가된 반면, 케토코나졸 단독요법(200 mg씩 1일 2회)과 에리트로마이신 단독요법(500 mg씩 1일 3회)은 평균 QTc가 각각 3.8, 4.8 msec씩 증가하였다.

건강한 지원자를 대상으로 돔페리돈을 단독으로 40 mg씩 1일 4회(하루 총 160 mg으로 1일 최대 용량의 2배) 안정적으로 반복 투여한 연구 결과, 상호작용 연구에서 병용투여시 관찰된 것과 유사한 돔페리돈의 혈장 농도에서 QTc상의 유의한 증가는 관찰되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에의 이 약의 사용에 대한 시판 후 자료는 제한적이다. 랫트를 사용한 동물실험에서 모체에 독성을 나타내는 정도의 고용량에서 생식 독성이 관찰되었다. 사람에 대한 잠재적인 위험은 알려져 있지 않다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 이 약은 랫트를 사용한 동물실험에서 모유중으로 이행됨이 관찰되었다(주로 대사산물로서 배설 : 2.5mg/kg 용량을 경구 및 정맥투여한 후 각각 모유중으로 배설된 최고 농도치가 40ng/ml, 800ng/mL로 나타났다.). 인체 모유 중의 돔페리돈의 농도는 혈장 농도의 10~50%정도이며 10ng/mL를 넘지 않을 것으로 예상된다. 1일 80 mg을 투여할 때 인체 모유 중으로 이행되는 돔페리돈의 총량은 1일 7㎍을 넘지 않을 것으로 예상된다. 신생아에 해를 미치는가에 대해서는 알려져 있지 않다. 따라서, 이 약을 복용 중인 여성은 수유하지 않는 것이 좋다.

3) 돔페리돈은 모유를 통하여 분비되며 신생아들은 산모의 몸무게에 맞게 조절된 용량의 0.1% 미만을 수유받는다. 모유수유를 통한 노출 후에는 부작용 특히 심장 문제가 발생할 수 있다. 모유수유가 아이에게 주는 이익과 산모가 치료를 통하여 받는 이익을 고려하여 둘 중 하나를 중단하는 조치를 취하여야 한다. 모유수유를 받은 신생아들은 QTc 연장 위험 요소에 대하여 경계하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

몸무게가 35 kg 미만인 소아에게 이 약의 투여는 적절하지 않다. 과량 투여는 소아에게 신경계 장애를 초래할 수 있다(8. 과량투여시의 처치항 참조).

시판 후 경험에서, 추체외로장애와 다른 중추신경계 관련 이상반응을 제외하고 성인과 소아 간 안전성에 차이가 없었다. 추체외로장애는 주로 신생아와 1세 이하의 영아에서 발생한다. 경련, 초조와 같은 다른 중추신경계 관련 이상반응은 주로 영아나 소아에게 나타난다.

8. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 과량투여는 주로 영아 및 소아에서 보고되었다. 과량투여의 증상으로는 초조, 의식변화, 경련, 방향감 장애, 졸음 및 추체외로계 반응 등이 있다.

2) 처치 : 이 약의 과량투여에 특이적인 해독제는 없으나 활성탄 투여 및 위세척 등이 도움이 될 수 있다. 면밀한 의학적 관리와 보조요법이 권장된다. 항콜린제, 항파킨슨 약물이 추체외로계 반응을 조절하는 데 도움이 될 수 있다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

10. 기타

〈약리학적 특성〉

ICH-E14 가이드라인에 의해 철저한 QT 연구가 실행되었다. 이 연구는 건강한 사람을 비교군과 양성대조군로 나눈 위약 연구로써 하루 80mg까지 10mg 또는 20mg의 돔페리돈을 하루 4번 투여하였다. 이 연구에서 연구 4일째에 20mg의 돔페리돈을 기준치 3.4 msec에 하루 4번 투여하는 변화를 줌으로써 돔페리돈과 위약 QTc 사이에 최대치 차이가 발견 되었다. 2-단면 90% CI(1.0에서 5.9 msec)은 10 msec을 넘지 않았다. 돔페리돈이 하루 80mg까지 투여되었을 때 임상적으로 연관성 없는 효과가 관찰되었다.

그러나, 이전 두 번의 약물과 약물간의 상호작용 연구에서 돔페리돈이 단독치료로 (하루 4번 10mg씩) 투여되었을 때 QTc 연장의 증거가 보였다. 돔페리돈과 위약의 최대 QTcF 시간 정합 평균 차이는 각각 5.4 msec (95% CI: -1.7에서 12.4) 그리고 7.5 msec (95% CI: 0.6에서 14.4)이다.

〈약동학적 특성〉

흡수

돔페리돈은 경구 투여 후 빠르게 흡수되며 대략 복용 1시간 후에 최대 혈장 농도를 보인다. 돔페리돈의 Cmax, AUC 값이 10mg에서 20mg 용량 범위의 복용으로 인하여 비교적 증가했다. 4일 동안 4번의 반복복용(5시간마다)으로 인하여 돔페리돈 AUC가 2배에서 3배로 누적이 비교적 증가하였다.

보통 연구대상자는 식후 돔페리돈을 복용했을 때 돔페리돈의 생물학적 이용가능성이 증가하지만 위장병을 지닌 환자들은 식전 15-30분에 돔페리돈을 복용하여야 한다. 줄어든 위산이 돔페리돈의 흡수를 손상시킨다. 경구 생물학적 이용가능성은 시메티딘과 중탄산염의 사전 병용 투여로 인하여 줄어든다.

간손상

중증의 간손상 연구대상자는 (Pugh 점수 7에서 9, Child-Pugh 점수 B) 건강한 연구대상자에 비하여 돔페리돈의 AUC와 Cmax가 각각 2.9, 1.5배 더 높다.

혈중 유리형은 25% 증가하고 최종소실반감기는 15시간에서 23시간으로 늘어났다. 중증 간손상 환자들은 Cmax 그리고 AUC를 기반으로 하였을 때 건강한 대상들에 비하여 단백결합률이나 최종 소실 반감기의 변함없이 노출도가 적었다.

심각한 간손상과 관련한 연구는 이루어지지 않았다. 돔페리돈은 중증 또는 심각한 간장애 환자들에게는 사용금기이다.

신손상

심각한 신장 부전증을 가진 연구대상자(CCR < 30 ml/min/1.73m^2)에게서 돔페리돈의 약물배설반감기는 7.4에서 20.8시간으로 늘어났지만 혈중 약물 농도는 건강한 지원자들에 비하여 낮았다.

아주 소량의 미변화체 (대략 1%)가 콩팥을 통하여 분출되기에 신손상 환자들에서 1회 투여량을 조절할 필요는 없다.

하지만 반복되는 투여에는 손상 심각도에 따라 복용 빈도를 하루 한번 또는 두 번으로 줄이고, 복용 양 또한 줄어야 한다.

<전임상 자료>

체내와 체외 전기생리학적 연구는 인체에 QTc 간격을 연장하는 돔페리돈의 전반적 중증 위험성을 나타낸다. hERG에 감염 된 격리세포와 격리 기니픽 근세포에 대한 체외실험에서 일일 최대 복용량 10mg 3회 투여 한 대상의 자유 혈장 농도 수위는 IKR 이온 경로를 통해 전류를 억제하는 IC50 값에 기반하여 26-47배 노출 범위이다. 격리심장조직에 관한 체외 실험의 활동전위지속시간의 안전역이 일일 최대 복용량 (10mg 일 3회 투여)을 복용한 자의 자유 혈장 농도를 45배 초과했다. 체외 심부전증 촉진 위험 모델(격리 랑겐도르프 관류 심장)의 안전역은 일일 최대 복용량(10mg 일 3회 투여) 투여군의 자유 혈장 농도를 9~45배까지 초과했다. 개에서 QTc 연장에 영향이 없는 체내 모델과 다형성심실빈맥에 감작된 토끼 모델의 부정맥 유도가 일일 최대복용량 (10mg씩 3회 투여) 투여군의 자유 혈장 농도를 각각 보다 22, 435배 초과했다. 마취된 기니픽 모델에 천천히 정맥 주입 뒤 45.5ng/ml의 전체 혈장 농도에는 QTc 효과가 없었고 이는 일일 최대복용량 (10mg씩 3회 투여)을 복용한 이의 전체 혈장 농도보다 3배 높다.

후자의 연구는 돔페리돈 경구 투여에 노출된 사람에 대한 효과 연관성은 확실하지 않다.

CYP3A4를 통한 신진대사 억제는 돔페리돈의 자유 혈장농도를 3배까지 높일 수 있다.

높은 모계 중독량에서(사람에게 권장 된 용량보다 40배 많은) 기형발생물질 효과가 랫드에게서 나타났다. 마우스와 토끼에게서는 기형발생물질효과가 나타나지 않았다.