사용상의주의사항

1. 경고

우울증 병력 유무에 관계없이 환자에게서 우울증이 나타날 수 있다. 증상은 경증부터 중증까지 다양하며 자살의 충동 및 실제로 자살에 이를 수 있다. 따라서 우울증의 병력이 있는 환자에게는 이 약의 투여로 인한 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여되어야 한다.

급성 근긴장성 반응으로 나타나는 추체외로 증상은 이 약을 1일 30-40mg의 용량으로 투여받는 성인 500명당 1명에 나타난다. 일반적으로 이러한 증상은 이 약 투여 후 24-48시간 이내에 나타난다. 소아 및 청소년에게서 더 자주 나타나며 항암제 투여로 인한 구토 예방을 위해 고용량 투여시에 더욱 자주 나타난다. 이런 증상으로는 사지의 불수의운동, 안면근육의 경련, 사경(목의 일부 근육이 짧아져 머리가 한쪽으로 기우는 병적 상태), 안구회선발증, 혀의 규칙적인 돌출, 연수성 언어, 아관(입속 구석의 윗잇몸과 아랫잇몸이 맞닿은 부분)경련 및 파상풍과 유사한 근긴장 증상 등이 있다. 드물게 근긴장성 반응은 후두연축으로 인해 천명(기관(氣管)에 담이 걸림), 호흡곤란이 나타날 수도 있다.

이 약 투여를 시작한 지 6개월 내에 대부분 파킨슨씨병과 유사한 증상이 발생하나 때때로 시간이 오래 지난 후에 나타나는 경우도 있다. 이 증상들은 이 약의 투여를 중지하고 2-3개월이 지나면 대부분 완화된다. 파킨슨씨병의 병력이 있는 환자는 이 약을 투여했을 때 파킨스씨병의 증상이 악화될 수 있으므로 신중히 투여해야 한다.

○ 지발성운동장애

비가역적인 불수의운동을 나타내는 지발성 운동장애가 이 약을 투여받은 환자에게서 나타날 수 있다. 이러한 증상은 고령자에게서 가장 높은 빈도로 나타나며 특히 여성 고령자에게서 많이 나타난다. 환자에게서 이 증상이 나타날 지의 여부를 미리 예측하는 것은 불가능하다. 이 증상이 발생할 위험과 이 증상이 회복 불가능하게 될 가능성은 치료기간 및 총 누적 투여량에 따라 증가되는 것으로 보인다. 비교적 적은 용량으로 단기간 투여시에도 이러한 증상이 드물게 나타날 수 있으며 이 경우 회복 가능성은 비교적 가역적이다.

이 약의 투여를 중지하고 나서 몇 주 혹은 몇 달 내에 증상은 대부분으로 또는 완전히 치유되나 지발성 운동장애에 사용되는 뚜렷한 치료법은 알려진 것이 없다. 그러나 이 약이 기존의 질병을 은폐함으로서 지발성 운동장애의 증상을 억제할 수 있다. 이 증상이 장기간 지속되는 상황에서의 억제효과는 알려지지 않았다. 그러므로 지발성 운동장애를 억제하기 위해 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

○ 앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어 부작용을 초래할 수 있으므로 사용 시 유리파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의할 것

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 크롬친화세포종(갈색세포종) 환자 (급격한 승압발작을 일으킬 수 있다.)

2) 이 약에 과민성이나 불내성을 나타내는 환자

3) 위장관 출혈, 기계적 장폐색, 천공 또는 기질적 폐색이 있는 환자(소화관 운동 항진으로 증상이 악화될 수 있다.)

4) 간질환자 또는 추체외로 증상을 야기하는 약물을 투여 받고 있는 환자

5) 신경이완제 또는 메토클로프라미드 유발 지연성 이상운동증 병력 환자

6) 파킨슨병 환자

7) 레보도파 또는 도파민효능제 병용투여 환자

8) 잘 알려진 메토클로프라미드에 의한 메트해모글로빈혈증 또는 NADH 시토크롬 b5 결핍 병력 환자

9) 1세 미만 소아 (추체외로장애 위험성 증가)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 1~18세 소아(추체외로 증상이 발현하기 쉬우므로 과량 투여하지 않도록 주의한다. 특히 탈수상태, 발열시 등에는 주의한다.)

2) 고령자

3) 신장애 환자

4) 탈수 · 영양불량 등을 수반한 신체적 피폐 환자(말린증후군이 나타날 수 있다.)

5) 고혈압 환자

6) 이 약에는 피로아황산나트륨이 함유되어 있으므로 아황산 아나필락시와 같은 알레르기를 일으킬 수 있으며, 일부 감수성 환자에서는 생명을 위협할 정도 또는 이보다 약한 천식발작을 일으킬 수 있다. 일반 사람에서의 아황산감수성에 대한 총괄적인 빈도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 아황산감수성은 비천식환자보다 천식환자에서 빈번한 것으로 나타났다.

4. 이상반응

1) 쇽, 아나필락시양 증상 : 드물게 쇽, 아나필락시양 증상(호흡곤란, 후두부종, 두드러기, 기관지 경련 등)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 드물게 혀와 후두부의 부종 및 혈관 신경성 부종이 나타나기도 한다.

2) 말린증후군(악성신경마비 증후군) : 운동마비, 심한 근육강직, 연하곤란, 실어증, 빈맥, 혈압변화, 발한 등이 나타나고 이러한 증상과 더불어 발열이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 체냉각과 수분보급 등의 전신적 치료와 함께 적절한 처치를 한다. 이 증상의 발현시에는 백혈구 증가, 혈청 CPK치 상승이 자주 나타나고 미오글로빈뇨증을 수반한 신기능저하가 나타날 수 있다. 또한 고열이 지속되고 의식장애, 호흡곤란, 순환허탈과 탈수증상, 급성신부전으로 발전해서 사망했다는 보고가 있다.

3) 내분비계 : 드물게 간뇌의 내분비기능조절이상(성선자극호르몬 및 프롤락틴 분비이상)에 유래한다고 추정되는 무월경, 지속성 유즙 누출 및 여성형 유방, 발기부전 등이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 투여를 중지한다. 알도스테론의 분비증가로 인해 수분저류 현상이 나타나기도 한다.

4) 추체외로 증상 : 드물게 수지진전, 근경직, 경 · 안부의 연축, 안구회전발작, 초조감 등의 증상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다. 또한 이러한 증상이 심한 경우에는 항파킨슨제 투여 등의 적절한 처치를 한다. 장기투여에 의해서 드물게 입주위 등의 불수의 운동이 나타나고 투여 중지 후에도 지속되는 경우가 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 적절한 처치를 한다. 항암제 투여로 인한 구토증상의 억제목적으로 1일 체중 kg당 1-2mg을 투여한 30-35세의 성인 호나자의 2%에서 추체외로증상이 나타났으며 예방을 위해서 디펜히드라민을 투여받지 못한 환자의 25%에서 이러한 증상이 나타났다. 가장 자주 나타나는 지발성 운동장애는 혀, 얼굴, 입 또는 턱의 불수의 운동과 중추 및 말초의 불수의 운동이 특징이다. 이 운동은 외형상 무도병의 증상과 같다. 정좌불능은 정좌, 보행의 불능 뿐 아니라 불안, 동요, 신경과민, 불면증의 감정 등도 나타난다. 이러한 증상들은 용량을 감소시키면 사라진다.

5) 소화기계 : 때때로 위의 긴장증가, 복통, 설사, 변비, 구역 등의 증상이 나타날 수 있다.

6) 순환기계 : 드물게 혈압강하, 빈맥, 부정맥 등의 증상이 나타날 수 있다. 또는 고혈압, 상실성 빈맥증, 서맥 및 AV node의 차단현상이 나타날 수 있다.

7) 정신신경계 : 때때로 두통, 두중, 불안, 졸음, 피로, 권태감 드물게 불면증, 어지러움, 착란, 자살 충동을 유발하는 우울증 등의 증상이 나타날 수 있다. 1회 체중kg당 1-2mg의 용량을 투여받는 항암제 투여환자의 경우에는 졸음의 발생률이 70%에 이른다.

8) 경련 : 드물게 경련이 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 해야 한다.

9) 간 : 이 약이 간독성을 유발하는 다른 약물과 병용투여 되었을 경우 드물게 간독성을 유발하여 황달이 생길 수 있으며 간기능 검사가 변경될 수 있다.

10) 신장 : 빈뇨 및 요실금이 나타날 수 있다.

11) 혈액 : 이 약과의 인과관계는 분명하지 않으나 호중구 감소증, 백혈구 감소증 또는 무과립구증이 나타났다. 신생아에서 과량 투여시 메트헤모글로빈 증상이 나타날 수 있다.

12) 알러지반응 : 천식의 병력이 있는 환자에서 홍반, 두드러기, 기관지 경련 등이 나타났다. 드물게 혀와 후두의 부종 및 혈관신경성 부종이 나타날 수 있다.

13) 기타 : 때때로 권태감, 드물게 발진, 부종이 나타날 수 있으며 시력장애, 포르피린증이 나타날 수 있다. 또한 고용량을 정맥주입시 일시적으로 얼굴 및 상반신이 달아오르는 증상이 vital sign의 변화없이 나타날 수 있다.

14) 그 외 이상반응 : 이상반응은 기관계별로 나타내었으며, 빈도는 다음과 같이 정의한다.: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10). 흔하지 않게 (≥1/1000, <1/100), 드물게 (≥1/10000, <1/1000), 매우 드물게(<1/10000), 알 수 없음 (이용가능한 자료로부터 예측할 수 없음)

기관	빈도	이상반응
혈액 및 림프계 장애	알 수 없음	특히 신생아에서 NADH 시토크롬 b5 환원제와 관련될 수 있는 메트헤모글로빈혈증 주로 황을 방출하는 약물을 고용량으로 병용투여했을 때, 황혈색소혈증
심장 장애	흔하지 않게	특히 정맥투여했을 때, 서맥
	알 수 없음	주사제 투여 후 짧게 발생하며, 그 다음에 서맥이 발생할 수 있는 심장정지; 특히 정맥주사 투여시 방실차단, 동정지; 심전도 QT 연장; 다형성 심실 빈맥(Torsade de Pointes)
내분비계 장애*	흔하지 않게	무월경, 고프로락틴혈증
	드물게	젖분비과다
	알 수 없음	여성형유방증
위장관계 장애	흔하게	설사
일반적 장애 및 투여부위 상태	흔하게	무력증
면역계 장애	흔하지 않게	과민증
	알 수 없음	아나필락시스 반응(특히 정맥주사 투여시 아나필락시스 쇼크 포함)
	매우 흔하게	졸림

신경계 장애	흔하게	추체외로장애 (특히 어린이, 젊은 성인 및/또는 권장용량 초과 투여, 비록 단회투여 이후일지라도), 파킨슨증, 좌불안석
	흔하지 않게	근긴장이상, 이상운동, 의식저하
	드물게	특히 간장애 환자에서 발작
	알 수 없음	특히 노인환자에서 치료 연장 후 또는 치료 중 영구적일 수 있는 지연성이상운동증, 신경이완 악성 증후군
정신계 장애	흔하게	우울증
	흔하지 않게	환각
	드물게	혼란상태
혈관계 장애	흔하게	특히 정맥주사 투여시 저혈압
	알 수 없음	크롬친화세포종 환자에서 급성 고혈압, 주사제 투여 후 쇼크, 실신

*치료연장 중 내분비계 장애는 고프로락틴혈증과 관련됨(무월경, 젖분비과다, 여성형유방증)

다음과 같은 이상반응은 고용량 투여시 때때로 관련이 있으며 더 빈번하게 나타난다.;

- 추체외로증상 : 특히 어린이 및 젊은 성인에서, 비록 단회 투여 후라고 하더라도, 급성 근긴장이상, 이상운동, 파킨슨증후군, 좌불안석

- 졸음, 의식저하, 혼동, 환각

15) 국내 유해사례 보고자료(1989-2010년)를 검토 분석한 결과 다른 의약품에서 발생한 유해사례보다 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

· 소화기계 : 구토

· 추체외로 증상 : 저린증상 등 감각이상

· 기타 : 가슴통증

5. 일반적 주의

1) 이 약의 투여에 의해 간뇌의 내분비기능이상(프로락틴치 증상), 추체외로 증상 등의 부작용이 나타날 수 있으므로 유효성과 안전성을 충분히 고려한 후 투여해야 한다.

2) 신경학적 장애 : 특히 어린이와 젊은 성인 및/또는 고용량 사용시 추체외로장애가 발생할 수 잇다. 이러한 반응들은 일반적으로 치료 시작시 발생하고 단회 투여시에도 발생할 수 있다. 추체외로 증상이 나타났을 때 메토클로프라미드를 즉시 중단해야 한다. 이러한 효과는 일반적으로 치료 중단 후 완전하게 가역적이나, 증상 치료가 필요할 수 있다. (소아의 경우 벤조디아제핀 및/또는 성인의 경우 항콜린성 항파킨슨병제제)

용법용량에서 언급하였듯이 비록 구토 및 용량투여를 거부했더라도 과량투여를 피하기 위하여 각각의 메토클로프라미드 투여 간 시간간격은 적어도 6시간이어야 한다.

메토클로프라미드 치료를 연장하였을 때 특히 노인에서 잠재적으로 비가역적인 지연성이상운동증이 발생할 수 있다. 지연성이상운동증 위험성 때문에 치료는 3개월을 초과해서는 안된다. 지연성이상운동증에 대한 임상적 징후가 나타날 경우 치료를 중단해야 한다.

신경이완악성증후군은 메토클로프라미드와 신경이완제 병용투여 뿐만 아니라 메토클로프라미드 단독투여에서도 보고되었다. (이상반응 항 참고) 신경이완 악성증후군 증상이 나타났을 때 메토클로프라미드는 즉시 중단해야 하며 적절한 치료를 시작해야 한다.

기존 신경학적 상태가 있는 환자 및 다른 중추작용약으로 치료받고 있는 환자들은 특수치료를 받아야 한다.

메토클로프라미드는 파킨슨병 증상 또한 악화시킬 수 있다.

3) 메트헤모글로빈혈증 : 메트헤모글로빈혈증은 NADH 시토크롬 b5 환원효소 결핍과 관련성이 있을 수 있음이 보고되었다. 이런 경우, 메토클로프라미드는 즉시 영구적으로 중단해야 하며 (메칠렌블루 치료와 같은) 적절한 치료가 시작되어야 한다.

4) 심장질환 : 메토클로프라미드를 특히 정맥투여경로로 투여 후에 순환허탈, 심각한 서맥, 심장정지, QT 연장을 포함한 원하지 않는 심각한 심혈관계 효과들이 보고되었다.

노인환자, 심장전도장애환자(QT연장 포함), 조절되지 않는 전해질불균형환자, 서맥환자, QT간격을 연장시키는 것으로 알려진 다른 약물들을 복용한 환자들에게 메토클로프라미드를 특히 정맥투여경로로 투여할 때는 특수치료를 실시해야 한다.

5) 신장 및 간장애 : 신장애 환자 또는 심각한 간장애 환자는 용량 감소를 권장해야 한다.

6) 이 약은 음식물의 흡수 및 분포에 영향을 미칠 수 있으므로 인슐린 용량이나 투여시간을 조정할 필요가 있다.

7) 메토클로프라미드는 시력에 영향을 미칠 수 있는 졸음, 어지럼, 이상운동, 근긴장이상을 일으킬 수 있으며 운전 및 기계조작능력을 방해할 수 있다. 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 등 위험이 수반되는 기계의 조작을 하지 않도록 주의한다.

8) 이론적으로 이 약과 같은 촉진성 약물 투여시에는 장관문합이나 장관폐쇄를 해주는 봉합선에 대한 압력이 증가할 수 있다. 이러한 가능성과 관련된 부작용은 보고되지 않았으나 수술후의 구역 및 구토의 예방을 위해 이 약을 투여하거나 경비흡인술을 시행하기로 결정할 경우에는 이러한 가능성을 고려해야 한다.

9) 이 약의 제토작용으로 인해 다른 약물로 인한 중독, 장폐색, 뇌종양등으로 인한 구토증상을 불현성화 할 수 있으므로 주의해야 한다.

6. 상호작용

1) 다음 약물과의 병용에 의해 내분비기능조절이상 또는 추체외로증상이 나타날 수 있으므로 이들과 병용할 경우에는 충분히 관찰하고 신중히 투여한다.

: 다른 벤즈아미드계 약물(설피리드, 티아프리드 등), 페노치아진계 약물(프로클로르페라진, 클로르프로마진, 디에칠페라진 등), 부티로페논계 약물(할로페리돌 등), 라우볼피아 알칼로이드 약물(레세르핀 등)

2) 디기탈리스제제 포화시의 지표인 구역, 구토, 식욕부진 등의 증상을 은폐할 수 있으므로 디기탈리스제제를 투여중인 환자에는 충분히 관찰하고 신중히 투여한다. 메토클로프라미드는 디곡신의 생체이용률을 감소시킬 수 있다. 디곡신의 혈장농도를 주의깊게 모니터링하는 것이 필요하다.

3) 카르바마제핀의 혈중농도를 급속히 상승시킬 수 있으므로 병용하는 경우에는 충분히 관찰하고 신중히 투여한다.

4) 위장관 운동에 대한 이 약의 효과는 항콜린제 및 마약성 진통제에 의해 길항된다. 이 약을 알코올, 중추신경계저하제 (모르핀 유도체, 항불안제, 진정작용 H1 항히스타민제, 진정작용 항우울제, 바르비탈계 약물, 클로니딘 및 관련 약물)와 병용시 진정효과가 증가된다.

5) 위에서 흡수되는 약물(디곡신)의 흡수는 감소되는 반면 소장에서 흡수되는 약물의 용량 및 흡수속도는 증가될 수 있다.(예: 아세트아미노펜, 테트라싸이클린, 레보도파, 에탄올, 싸이클로스포린)

6) 항콜린제(아트로핀 설페이트, 스코폴라민 부틸부로마이드)와 병용시 이 약의 작용이 감소될 수 있으므로 주의한다.

7) 신경이완제 : 메토클로프라미드는 추체외로장애 발생률에 있어 다른 신경이완제와 부가효과를 나타낼 수 있다.

8) 세로토닌성약물 : 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRIs)와 같은 세로토닌성약물과 메토클로프라미드를 병용투여했을 때 세로토닌증후군 위험성을 증가시킬 수 있다.

9) 사이클로스포린 : 메토클로프라미드는 사이클로스포린의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. (최고혈중농도 46%까지 증가, 노출은 22%까지 증가) 사이클로스포린의 혈장농도를 주의깊게 모니터링하는 것이 필요하다. 임상적인 결과는 명확하지 않다.

10) 미바쿠리움 및 석사메토니움 : 메토클로프라미드 주사는 신경근육차단기간을 연장할 수 있다. (혈장 콜린에스테라제 저해)

11) 강력한 CYP2D6 저해제 : 플루옥세틴 및 파록세틴과 같은 강력한 CYP2D6 저해제와 병용투여했을 때 메토클로프라미드 노출 농도가 증가한다. 비록 임상적 유의성은 명확하지 않지만 이상반응에 대하여 환자들을 모니터링해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 대규모자료(1,000명 이상 노출결과)에서 최기형성 또는 발생독성이 나타나지 않았다. 임상적으로 필요하다면 임신 중에 메토클로프라미드를 사용할 수 있다. 다른 신경이완제와 같이 약리학적 특성 때문에 임신 말기에 메토클로프라미드를 투여하는 경우 신생아 추체외로증후군을 배제할 수 없다. 메토클로프라미드는 임신 말기에 피해야 하며, 만약 투여해야 한다면 신생아에 대한 모니터링을 수행해야 한다.

2) 수유부

메토클로프라미드는 낮은 농도로 모유로 분비된다. 모유로 수유하는 아기들에게 이상반응을 배제할 수 없으므로, 메토클로프라미드는 수유 중에 권장되지 않는다. 수유부에게 메토클로프라미드 중단을 고려해야 한다.

8. 고령자에 대한 투여

대부분 신장으로 배설되기 때문에, 신기능이 저하되기 쉬운 고령자의 경우 높은 혈중농도가 지속될 수 있으므로 부작용(추체외로증상)의 발현에 주의하고 용량 및 투여간격에 유의하는 등 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 증상

이 약의 대량투여로 메트헤모글로빈혈증이 나타났다는 보고가 있다. 과량 투여시 급성 근긴장 증상이 나타날 수 있으며 매우 드물게 AV block이 나타날 수 있다. 추체외로장애, 졸음, 의식저하, 혼동, 환각, 심폐정지가 발생할 수 있다.

2) 관리

과량투여와 관련되거나 관련되지 않은 추체외로증상이 나타났을 때, 오직 증상치료만 할 수 있다. (소아의 경우 벤조디아제핀계 약물 및/또는 성인의 경우 항콜린성 항파킨슨병치료제)

임상적인 상태에 따라 증상치료와 심혈관계 및 폐기능에 대한 지속적인 모니터링을 수행해야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 근주부위에 동통, 경결이 나타날 수 있다.

2) 배합금기 : 알칼리성 주사액과 혼합하면 혼탁을 일으키는 수가 있다.

11. 기타

1) 약물동태학적 특성

(1) 신장애

메토클로프라미드는 중증의 신장애 환자에서 혈장소실반감기가 증가하는 한편(크레아티닌 청소율이 10~50 ml/분일 때 약 10시간 및 크레아티닌 청소율이 10ml/분 미만일 때 약 15시간), 청소율은 70%까지 감소한다.

(2) 간장애

간경화증이 있는 환자들에서 메토클로프라미드가 축적되는 것이 보고되어 왔으며, 혈장청소율이 50% 감소하는 것과 관련이 있다.