사용상의주의사항

1. 경고

1) 도파민염산염을 투여하기 전에 모노아민 산화효소 저해제(monoamine oxidase inhibitor)로 투여받은 적이 있는 환자는 대체적으로 용량 감소가 요구된다.

2) 소아에 대한 사용상의 한도와 적정 용량을 정할 수 있는 근거는 불충분하다.

3) 도파민염산염은 알칼리 용액에 불활성화되기 때문에 도파민염산염과 5% 포도당 주사액(USP)을 다른 알칼리성 희석액에 혼합해서는 안 된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 크롬친화세포종 환자

2) 교정되지 않은 빈맥성 부정맥 환자

3) 교정되지 않은 심실세동 환자

4) 갑상선중독증 환자

5) 폐쇄우각형녹내장 환자

6) 덱스트로즈를 함유하는 용액은 전분이나 전분 제품에 알려진 알러지가 있는 환자에게 금지될 수 있다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 말초혈관장애환자(당뇨병, 알코올중독, 동상, 동맥경화증, 동맥색전증,레이노증후군, 버거병등)

2) 아황산수소나트륨이 함유되어있으므로 아황산 아나필락시와 같은 알레르기를 일으킬 수 있으며, 일부 감수성 환자에게는 생명을 위협할 정도 또는 이보다 약한 천식발작을 일으킬 수 있다.

일반 사람에서의 아황산감수성에 대한 총괄적인 빈도는 알려지지 않았으나 낮은 것으로 보이며 아황산 감수성은 비천식환자보다 천식환자에서 빈번한 것으로 나타났다.

3) 가응집 반응이나 용혈을 일으킬 수 있기 때문에 덱스트로즈를 함유한 용액을 혈액과 같은 수액세트를 통하여 투여하지 않는다.

4) 용액을 정맥주입할 경우 수분 과부하를 유발하여 혈장 전해질 농도의 희석, 수분과잉, 울혈상태 및 폐부종을 일으킬 수 있다.

5) 칼륨이 없는 용액을 과도하게 투여할 경우 심각한 저칼륨혈증을 일으킬 수 있다.

4. 이상반응

다음과 같은 이상반응이 관찰되었다. 그러나 빈도를 뒷받침할 만한 충분한 데이터는 아니다.

1) 순환기계

- 심실성 기외수축, 심방세동 및 심실빈맥 등의 부정맥이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 부정맥용제를 투여하거나 투여를 중지한다.

- 말초혈관수축으로 말초의 허혈이 일어날 수 있으므로 사지의 색 및 온도를 충분히 관찰하고 변화가 나타날 경우에는 투여를 중지하고 필요하다면 α-차단제를 투여한다.

- 전위맥박, 빈맥, 협심증, 심계항진, 호흡곤란, 저혈압, 고혈압, 심실부정맥(매우 고용량에서), 기외박동, 협심증통, 혈관수축, 매우 드물게 이상전도, 서맥, QRS폭 증대, 고질소혈증, 혈압상승 등이 나타날 수 있다.

2) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 복부팽만, 복통, 드물게 마비성 장폐색증이 나타날 수 있다.

3) 피부 : 모발기(Piloerection)

4) 기타 : 때때로 두통, 불안, 드물게 정맥염, 주사부위의 변성괴사 및 입모가 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 각각의 쇽상태에 따라 필요시 수액, 수혈, 호흡관리, 스테로이드제제 투여등의 처치를 고려한다.

2) 혈량저하증은 도파민염산염으로 치료하기 전에 표시된 바에 따라 전혈이나 혈장 또는 혈장증량제를 이용하여 가능하면 완전히 교정해야 한다. 혈량저하증을 발견하고 치료하는데 있어 중심 정맥압 또는 좌심실 충만압을 모니터링하는 것이 유용할 수 있다.

3) 맥박압 감소 : 도파민염산염을 투여받은 환자에서 확장기 혈압이 이상 증가하면(예, 맥박압의 현저한 감소) 주입 속도를 감소시키고 그러한 효과가 바람직하지 않다면 현저한 혈관수축 활성의 추가적인 증거가 나타나는지 환자를 주의깊게 관찰한다.

4) 이 약 투여시 요량, 심박출량, 혈압에 주의하여 투여한다.

5) 대량투여시 맥박수의 증가가 보일경우 및 요량의 증가가 보이지 않을 경우에는 이 약을 감량하거나 투여를 중지한다. 회복되지 않을 경우에는 α-차단제를 투여한다.

6) 저산소증, 과탄산증, 산증 : 효과를 감소시키거나 도파민의 부작용 발생을 증가시키는 이러한 증상을 반드시 발견하여 도파민을 투여하기전 또는 투여와 동시에 교정한다.

7) 갑작스러운 약물의중단은 현저한 저혈압을 유발할수 있기 때문에 주입을 중단할 경우 정맥수액으로 혈류량을 증가시키면서 도파민을 점차적으로 감량한다.

8) 저혈압 : 주입속도가 느릴때 저혈압이 나타나면 적절한 혈압에 도달할 때까지 주입속도를 빨리 증가시켜야 한다. 저혈압이 지속될 경우 도파민염산염을 중단하고 노르에피네프린과 같은 좀 더 강력한 혈관 수축제를 투여해야 한다.

9) 덱스트로즈를 함유하는 수액은 알려진 무증상 당뇨병 또는 당뇨병 환자에게 주의해서 사용한다.

10) 장기적인 비경구 치료기간동안 또는 환자의 상태를 평가해야할 필요가 있을 경우 수분균형, 전해질농도 및 산-염기균형의 변화를 관찰할 수 있는 임상평가와 정기적인 실험실 검사가 항상 요구된다.

11) 도파민염산염의 일시 투여(bolus administration)는 피한다.

12) 심실부정맥 : 기외 박동의 발생빈도가 증가하면 가능하면 용량을 감소시킨다.

13) 폐쇄 혈관 질환 : 폐쇄혈관 질환(예, 죽상동맥경화증, 동맥색선증, 레이노병(Reynaud's disease), 한랭손상, 당뇨병성 동맥내막염, 버거병(Buerger's disease)의 병력이 있는 환자는 사지의 피부 색깔이나 온도의 변화를 면밀하게 관찰해야 한다. 피부색이나 온도의 변화가 나타나고 이것이 사지의 순환이 손상된 결과로 판단되면 도파민염산염의 지속적인 주입의 유익성이 가능한 괴사의 위험성을 상회하는지 평가해야 한다. 이러한 상태는 주입의 속도를 감소하거나 주입을 중단함으로써 회복될 수 있다.

14) 혈관밖 유출 : 도파민염산염과 5% 포도당 주사(USP)는 주사 부위근처의 조직으로 혈관밖 유출의 가능성을 예방하기 위해 가능하면 대형 정맥(large vein)으로 주입하여야 한다. 혈관밖 유출은 주위 조직의 괴사 및 딱지형성을 유발 할 수 있다. 손이나 발목의 뒤쪽의 정맥보다 팔오금(antecubital fossa)의 대형 정맥은 선호된다. 환자의 상태가 즉각적인 주의를 필요로 할 경우에만 다른 주사 부위를 선택한다. 의사는 가능하면 빨리 더 적절한 주사부위로 전환하여야 한다. 잘 흐르는지 주사부위를 지속적으로 모니터링해야 한다.

15) 말초 허혈에 대한 해독제 : 허혈 부위에 딱지 형성 및 괴사를 예방하기 위해 가능한 한 빨리 그 부위를 아드레날린 차단제인 펜톨아민 5 내지 10mg을 함유하는 0.9% 염화나트륨 용액(USP) 10 내지 15mL로 침윤시켜야 한다. 미세한 피하 주사바늘이 있는 주사기를 사용하고 허혈 부위를 통해 용액을 개방 침윤시킨다. 주사 부위를 12시간 안에 침윤시킬 경우 펜톨아민으로 교감신경을 차단시켜 즉각적이고 현저한 국소 충혈 변화를 나타낸다. 따라서, 혈관밖 유출이 생긴 후에는 펜톨아민을 가능한 한 빨리 투여해야 한다.

16) 다른 아드레날린제와 마찬가지로 도파민염산염을 주입하는 동안 소변량, 심박출 및 혈압에 대한 면밀한 모니터링이 필요하다.

6. 상호작용

1) 시클로프로판이나 할로겐화탄화수소계 마취제는 심장 자율신경 흥분성을 증가시키고 도파민과 같이 정맥내로 투여된 특정 카테콜아민이 심근에 민감하게 작용시킬 수 있다. 이러한 상호작용은 이 카테콜아민의 억제 활성과 베타 아드레날린 자극 활성 둘 다와 관련있는 것으로 보이며 심실 부정맥을 유발할 수 있다. 따라서, 시클로프로판 또는 할로겐화탄화수소계 마취제를 투여받은 환자에게 도파민염산염을 투여할 경우 극도의 주의를 기울여야 한다. 동물시험 결과 마취시 도파민에 의해 발생한 심실 부정맥은 프로프라놀롤에 의해 회복될 수 있음이 나타났다.

2) 이 약은 MAO에 의해 대사되므로 이 효소의 저해는 도파민의 효과를 연장시키거나 증강시킨다. 도파민의 투여 전 2 내지 3주 안에 MAO 저해제를 투여받은 환자는 도파민염산염을 상용량의 1/10 미만으로 초회량을 투여한다.

3) 페노치아진계 약물 및 부티로페논계 약물(할로페리돌과 같은)은 저용량의 도파민 투여시에 나타난 도파민성 신장 및 장간막 혈관확장을 억제 할 수 있다.

4) 구아네티딘, 삼환계 항우울제, 레세르핀, 교감신경효능약, 갑상선호르몬, 항히스타민제와 병용투여시 교감신경흥분 작용이 증강될 수 있다.

5) α,β-차단제와 병용투여시 혈압강하 및 상승이 나타날 수 있다. 도파민의 심장에 대한 효과는 프로프라놀롤 및 메토프롤롤과 같은 베타 아드레날린 차단제에 의해 상쇄된다. 고용량의 도파민염산염에 의해 야기된 말초혈관수축은 알파 아드레날린 차단제에 의해 상쇄된다. 도파민에 의해 유도된 신장 및 장간막 혈관확장은 알파 또는 베타 아드레날린 차단제에 의해 상쇄되지 않는다.

6) 낮은 용량의 도파민과 이뇨제를 같이 투여할 경우 소변흐름에 대해 추가적인 효과가 상승효과를 나타낼 수 있다.

7) 혈관수축제, 혈관수축신경제(에로고노빈 같은) 및 자궁수축 약물과 같이 투여할 경우 심한 고혈압을 일으킬 수 있다.

8) 도파민을 투여받는 환자에게 페니토인을 투여시 저혈압과 서맥을 일으킨다는 보고가 있다.

도파민을 투여받는 환자에게 항경련치료가 필요한 경우 페니토인을 대체하는 것을 고려하도록 권고된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 최기형성 효과 : 기관형성기에 랫트와 토끼에게 도파민염산염을 6mg/kg/day 용량까지 정맥투여한 최기형성 시험에서 사망률, 체중증가 감소, 약물독성의 징후 등의 모체 독성이 랫트에서 관찰되었음에도 불구하

고 검출가능한 최기형성 또는 배아독성 효과는 나타나지 않았다. 출판된 시험에서 도파민염산염 10mg/kg을 암컷 랫트에게 30일 동안 피하투여시에 발정후기를 뚜렷이 연장시켰고 평균 뇌하수체 및 난소 무게를 증가시켰다. 임신기간 동안 또는 임신 10일 또는 15일에 시작하여 5일간 임신한 랫트에게 비슷하게 투여시 체중 증가를 감소시켰고 사망률을 증가시켰으며 자손에서 백내장 형성을 약간 증가시켰다. 임신한 여성에서 잘 통제된 적절한 임상 시험은 없지만 도파민염산염이 태반 장벽을 투과한다고 알려져 있지는 않다. 도파민염산염의 잠재적인 유익성이 태아에 미치는 가능한 위험성을 상회한다고 판단될 때에만 임신 중에 사용해야 한다.

2) 모유 중으로의 이행은 알려진 바 없으나 여러 약물들이 모유 중으로 이행되므로 수유중에는 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단하는 등 도파민염산염을 수유부에게 투여시에는 주의를 기울여야 한다.

3) 산부인과에서 혈관수축약물을 저혈압을 교정하는데 사용하거나 국소 마취용액과 함께 사용시 자궁수축약물과 상호작용하여 심각한 고혈압을 유발할 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

1) 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 소아에는 투여하지 않는다. 도파민의 제거율은 나이(2세 이하의 유아는 2배 더 빠르다.), 신 및 간 기능(둘의 기능에 따라 2배까지 감소)에 영향을 받는다. 어린이, 특히 신생아의 경우에는 제거율이 매우 가변적이다. 신생아는 도파민의 혈관 수축 효과에 더 민감할 수 있다.

2) 57개의 출판된 자료들(1966년~1997년) 가운데 가장 일치된 도파민의 효과는 수축기 및 평균 동맥압의 증가였다. 인도메타신과 병용투여했음에도 불구하고 신기능이 유지된 단 하나의 자료를 제외하면 신장 기능은 다양하게 영향을 받았다. 특히, 신생아에서는 제거율의 가변성 때문에 적은 용량의 도파민을 투여하고 계획적인 titration은 천천히 적용해야 한다.

9. 고령자에 대한 투여

도파민 주사의 임상시험은 65세 이상의 피험자들이 젊은 피험자들과 다르게 반응하는지를 판단하기 위한 충분한 피험자수가 포함되어 있지 않았다. 기타 보고된 임상적 경험에서는 고령 환자들과 젊은 환자들간의 반응성의 차이가 확인되지 않았다. 일반적으로 노령 환자의 경우 간기능, 신기능 또는 심기능의 감소, 동반 질병 또는 기타 약물 투여가 빈번한 것을 고려하여 보통 용량 범위의 최저 수준에서 시작하여 용량 선택에 주의를 기울여야 한다.

10. 과량투여시의 처치

우발적인 과량투여시에 심한 혈압 상승이 나타나면 환자의 상태가 안정될 때까지 투여 속도를 감소시키거나 도파민염산염을 일시적으로 중단한다. 도파민염산염의 작용 지속 시간은 매우 짧기 때문에 보통 추가적인 치

료 조치는 불필요하다. 이러한 대책이 환자의 상태를 안정화시키지 못하는 경우 단시간 작용하는 알파-아드레날린 차단제인 펜톨아민을 사용하는 것을 고려해야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 주사부위 조직이 침윤되면 괴사를 일으킬 위험이 있으므로 대정맥에 투여한다. 특히 손등 정맥보다도 팔꿈치앞의 대정맥에 투여하는 것이 바람직하다.

조직이 침윤되면 교감신경차단제 5-10mg을 포함한 10-15ml 생리식염주사액을 투여한다.

2) 알칼리성에서 불활성화하므로 5%탄산수소나트륨 및 다른 알칼리액에 희석하여 사용하지 않는다.

3) 수액이 투명하지 않거나 봉인이 손상되어 있는 경우 투여하지 않도록 한다.

펌프를 사용하여 투약을 조절하는 경우, 용기가 완전히 비거나 공기색전증이 일어나기 전에 펌프 작동을 중단하도록 주의한다.

4) 주입 전에 미립자 물질이 있는지, 색깔변화가 있는지를 육안으로 확인해야 한다.

이 약이 미황색보다 진하거나 다른 색이 나타날 경우 사용하지 않는다.

5) 이 약에 다른 약물을 배합하지 않는다.

6) 과도한 열을 피하고 화기에 노출을 최소화한다. 얼지 않도록 한다.

7) 이 약은 40℃ 이상에서 단시간 노출되었을 경우 제품에 악영향을 주지 않는다.

8) 산화제 또는 철염에 닿지 않도록 한다.

12. 기타

1) 도파민염산염의 잠재적인 발암성을 평가하기 위한 장기 동물시험은 수행되지 않았다.

2) 최대 용해도에 달하는 용량의 도파민염산염으로 실시한 Ames test에서 잠재적인 유전독성은 뚜렷이 나타나지 않았다. TA100과 TA98균주에서 대사 활성체가 존재할 때와 존재하지 않을 때 모두 복귀돌연변이주 집락수가 재현성있게 용량 의존적인 증가를 보였음에도 불구하고, 적은 증가는 돌연변이원성의 확정적인 근거가 아니라고 간주된다. L5178Y TK± 마우스 림프종 시험에서, 대사 활성체가 존재하지 않은 경우 750g/mL과 대사활성체가 존재하는 경우 3,000g/mL의 사용된 최고 농도에서 도파민염산염은 독성이 있었고 이는 미처리군과 용매 대조군과 비교했을 때 돌연변이 빈도의 증가와 관련이 있었다. 낮은 농도에서는 대조군에서의 증가가 관찰되지 않았다.

3) in vivo마우스 또는 수컷 랫트의 골수 소핵 시험에서 각각 도파민염산염 224mg/kg 및 30mg/kg까지 동물에게 정맥내로 투여시 잠재적인 염색체 변이원성의 뚜렷한 증거는 보고되지 않았다.