

위염·소화불량 치료제 하도메리돈말레산염정

■ 원료약품의 분량(1정 중)

도메리돈말레산염(BP).....12.72mg
(도메리돈으로서 10mg)
첨가제(동물유래): 유당수화물(소, 우유)

■ 성상: 흰색의 원형정제

■ 효능·효과

다음 질환 및 약물투여시의 소화불량증상

즉 구역, 구토, 식욕부진, 복부팽만감, 상복부불쾌감, 복통, 속쓰림, 트림 등의 증상에 사용됩니다.

- 성인: 만성위염, 위하수, 역류식도염, 위궤제 중후군, 항악성 종양제 또는 레보도파 투여시
- 소아: 주기성구토, 상기도 감염, 항악성종양제 투여시

■ 용법·용량

· 성인: 도메리돈으로서 1회 10~20mg(레보도파 투여시 5~10mg) 1일 3회 식전에 경구투여합니다. 1일 최대량은 80mg을 초과하지 않습니다.

· 소아: 도메리돈으로서 1일 0.75~2mg/kg을 1일 3~4회 분할하여 식전에 경구투여합니다. 1일 총투여량은 30mg을 넘지 않습니다.

또 6세 이상의 경우 도메리돈으로서 1.0mg/kg을 1일 최대용량으로 합니다.

초기에 4주간 치료하고, 4주 후에는 재평가하여 계속 치료가 필요하지 판단할 수 있습니다.

■ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약의 성분에 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 위운동 촉진에 위험한 환자(위장관출혈, 기계적 폐쇄증 또는 천공이 있는 환자)
- 3) 프로락틴분비증상 환자(프로락틴산중)(항도파민 작용에 의해 프로락틴 분비가 촉진될 수 있습니다.)
- 4) 경구용 케토코나졸, 에리트로마이신 또는 플루코나졸, 보리코나졸, 클레리트로마이신, 아미오다론 및 텔리트로마이신과 같이 QTc간격을 지연시키는 기타 강력한 CYP3A4 저해제를 병용 투여 중인 환자(상호작용항 참조)
- 5) 중등도 ~ 중증의 간장애 환자: 중등도 간장애 환자에서 이 약의 AUC와 Cmax는 건강한 피험자에 비해, 각각 2.9배와 1.5배 높았습니다. 혈중 유리형은 25 % 증가하였고, 최종소실반감기는 15시간에서 23시간으로 늘어났습니다. 경증의 간장애 환자는 단백결합률과 최종 소실반감기의 변화없이 Cmax와 AUC 측면에서 건강한 피험자에 비해 다소 전신 노출도가 적었습니다. 중증의 간장애환자에 대한 연구는 수행되지 않았습니다.
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 7) 수유부
- 8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 소아
- 2) 신장애 또는 간장애 환자(이상반응이 강하게 나타날 수 있습니다.)

3. 이상반응

1) 임상시험자료

안전성 데이터베이스에 포함된 45개 임상시험자료에서 위마비, 소화불량, 위식도역류병 또는 기타 연관 증상이 있는 총 1,221명의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였습니다. 모든 환자는 15세 이상이었으며, 최소 1회 이상 이 약을 투여받았습니다. 1,221명 중 553명은 당뇨병 환자였습니다. 일일 총 투여량의 중간값은 80mg(범위: 10 ~ 160mg)이었으며, 230명의 환자는 80mg 이상의 용량을 투여받았습니다. 투여기간의 중간값은 56일(범위: 1 ~ 2,248일)이었습니다.

(1) 이러한 45개의 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 1% 이상에서 보고된 이상반응을 다음 표 1에 나타내었습니다.

표 1. 45개의 임상시험 중 1% 이상 보고된 이상반응

신체계 기관 분류 이상반응	이 약(%) (n=1,221)	신체계 기관 분류 이상반응	이 약(%) (n=1,221)
정신계		피부 및 피하 조직	
우울	2.5	발진	2.8
불안	1.6	가려움	1.7
성욕감소/ 성욕소실	1.5		
신경계		생식기계 및 유방	
두통	5.6	유방 비대증 / 여성형 유방증	5.3
졸음	2.5	유방 누름통증	4.4
가만못맞기	1.0	유즙분비과다	3.3
소화기계		무월경	2.9
설사	5.2	유방 통증	2.3
변비	3.5	불규칙 월경	2.0
구토	3.2	수유장애	1.6
구역	3.0	전신질환 및 투여부위상태	
복통	2.5	무력증	1.9
구강건조증	1.0		

(2) 45개의 임상시험(n=1,221)에서 이 약을 투여받은 환자 중 1% 미만에서 보고된 이상반응을 아래 표 2. 에 나타내었습니다.

표 2. 45개의 임상시험 중 1% 미만으로 보고된 이상반응

신체계 기관 분류 이상반응	이 약(%) (n=1,221)	신체계 기관 분류 이상반응	이 약(%) (n=1,221)
면역계		소화기계	
과민반응	0.2	복부팽만감	0.5
정신계		피부 및 피하조직	
의식장애	0.1	두드러기	0.7
순환기계		생식기계 및 유방	
심계항진	0.3	유방 분비물	0.8
		유방 부기	0.5

(3) 이 외에 복부압박감, 드물게 속쓰림, 매우 드물게 일과성 장경련이 나타날 수 있습니다.

(4) 처방전 없이 사용된 경우(OTC) 보고된 이상반응: 구강건조증

2) 시판 후 사례

임상시험 중 보고된 이상반응과 위에 언급된 이상반응 외에 아래의 이상반응이 보고되었습니다. 각각의 표에서 이상반응의 빈도는 아래의 빈도에 따라 나열되었습니다.

매우 자주: 1/10이상, 자주: 1/100이상 1/10미만, 때때로: 1/1,000이상 1/100미만, 드물게: 1/10,000이상 1/1,000미만, 매우 드물게: 1/10,000미만, 이례적인 보고 포함

(1) 표 3에서 이상반응은 자발적보고물에 따라 빈도별로 나타내었습니다.

표 3. 시판 후 조사에서 자발적 보고율에 따른 빈도별 이상반응

면역계	
매우 드물게	쇼크, 아나필락시시모양 반응(발진, 발적, 호흡곤란, 안면부종, 입술부종 등)
정신계	
매우 드물게	초조, 신경질
신경계	
매우 드물게	추체외로장애(후굴경, 안구측방발작, 삼지진전, 진전, 근경직 등), 경련
눈	
빈도불명	안구운동발작
순환기계	
매우 드물게	급성 심장사*, 중증 심실부정맥*(예, Torsades de Pointes)
빈도불명	QT연장
피부 및 피하조직	
매우 드물게	맥관부종
신장 및 비뇨기계	
매우 드물게	요저류
검사수치이상	
매우 드물게	간기능검사 이상(AST, ALT, γ -GTP, 빌리루빈, ALP, LDH 상승 등), 황달, 혈중 프로락틴 증가

(2) 추체외로장애는 주로 신생아와 영아에서 발생합니다. 경련, 초조와 같은 다른 중추신경계 관련 이상반응은 주로 영아나 소아에게 나타납니다.

(3) *일부 역학조사에서 중증 심실부정맥과 급성심장사의 위험성 증가가 보고되었습니다. 이 위험성은 60세 이상의 고령자와 1일 용량 30mg 이상 투여받는 환자에서 더 높게 나타납니다. 이 약은 성인과 소아에게 최소 용량으로 효과를 얻도록 사용되어야 합니다. 그러나 자료의 한계로 이상반응의 위험요인과 정확한 빈도는 알려져 있지 않습니다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 주로 간에서 대사되므로 간손상 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 주의해야 합니다.
- 2) 중증의 신부전 환자(혈청 크레아티닌) 6 mg/100 mL의 경우 이 약은 소실 반감기가 7.4시간에서 20.8시간으로 증가되었으나 약물의 혈장 농도는 건강지원자에 비해 낮았습니다. 이 약은 극히 일부(약 1%)만이 대변으로 신장을 통해 배설됩니다. 중증의 신장에 환자에서는 토피라돈의 소실반감기가 증가하므로 반복투여시에는 신손상의 정도에 따라 투여횟수를 1일 1 ~ 2회로 감소시켜야 하며, 용량도 감소시킬 필요가 있습니다. 장기치료를 요하는 환자는 정기적으로 검사를 받아야 합니다.
- 3) 경구용 현탁액은 소르비톨을 함유하고 있으며 소르비톨 불내성 환자에게는 적절하지 않을 수 있습니다(현탁액제 중 해당제제에 한함).
- 4) 유방암은 프로락틴 분비에 의존적인 것으로 시로되므로 유방암 병력이 있는 경우, 이 약을 투여할 때 주의합니다.
- 5) 졸음, 어지럼, 휘청거림이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계 조작에 주의해야 합니다.
- 6) 이 약의 투여로 인해 간뇌의 내분비기능조절이상, 추체외로증상 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 이 약 투여시에는 유효성과 안전성을 충분히 고려해서 사용합니다.

5. 상호작용

- 1) 다음 약물과 병용시 내분비기능 조절이상 또는 추체외로 증상이 발생될 경우 부득이 병용할 경우에는 관찰을 충분히 하고 신중히 투여합니다. : 페노타이진계 제제(프로클로페라진, 클로르프로마진, 티메틸페라진 등), 부티로페논계 제제(할로페리돌 등), 라우올피마 알칼로이드 제제(세레트린 등)
- 2) 디기탈리스제제 포화시의 지표가 되는 구역, 구토, 식욕부진 증상을 은폐할 수 있으므로 디기탈리스제제를 투여중인 환자에게는 관찰을 충분히 하고 신중히 투여합니다.
- 3) 항콜린제(부틸스코폴라민브로화물, 티퀴즈브로화물, 티메피돌브로화물 등)와의 병용에 의해 소화관운동 항진작용이 억제되어 이 약의 위배를 작용이 감소할 수 있습니다. 따라서 증상에 따라 하나를 감량, 중지하거나 필요에 따라 간격을 두고 투여합니다.
- 4) 이론적으로 이 약의 위운동 촉진작용은 특히 사방형제제나 장운동제제 같은 경구제의 흡수에 영향을 미칠 수 있습니다. 그러나 이미 다국신이나 아세트아미노펜에 안정화된 환자의 경우 이 약의 병용투여는 이들의 혈중 농도에 아무런 영향도 미치지 않았습니다.
- 5) 이 약은 신경안정제의 효과를 증가시키지 않는 것으로 알려져 있습니다.
- 6) 이 약은 중추작용에 대한 영향없이 도파민호흡억제(브로모크립틴, 레보도파)의 소화장애, 구역, 구토와 같은 말초성 이상반응을 억제시키는 것으로 알려져 있습니다.
- 7) 제산제 H2 길항제(시메티딘, 라니티딘 등)나 프로톤펌프억제제(오메프라졸 등)와 병용투여시 이 약의 효과가 낮아질 수 있으므로 투여 시간 등을 고려합니다.(알레안산 토피라돈제제 제외).
- 8) 위장장애에 대한 이 약의 작용이 항우울제인 약물과 아편양 진통제에 의해 감강될 수 있습니다.
- 9) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사되는데, in vitro와 인체에 대한 자료는 CYP3A4 억제제와 병용투여할 경우 이 약의 혈중 농도가 상승함을 보여줍니다.

강력한 CYP3A4 억제제로는 다음과 같은 것들이 있습니다 :

- 아즐게 항진균제 : 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 비코리나졸
- 마크로라이드계 항생제 : 클라리트로마이신, 에리트로마이신
- HIV 단백질분해효소 억제제 : 암프레나비르, 아타자나비르, 포스프레나비르, 인디나비르, 네비라비르, 리토나비르, 사쿠나비르
- 카복실길항제 : 딜티아졸, 베라파밀
- 아이오다론
- 아프레피탄트
- 네파조돈
- 텔리트로마이신

건강한 지원자에 대한 경구용 케토코나졸 또는 경구용 에리트로마이신과의 각각의 약동학/약력학 상호작용 연구에서 이들 약물이 토피라돈의 CYP3A4 매개 대사를 상당히 저해함이 확인되었습니다. 토피라돈 10mg씩 1일 4회와 케토코나졸 200mg씩 1일 2회의 병용으로 평균 QTc가 9.8msec 연장됨이 관찰되었고 각 시간별 변화는 1.2~17.5msec 범위였습니다. 토피라돈 10mg씩 1일 4회와 에리트로마이신 500mg씩 1일 3회의 병용으로 평균 QTc는 9.9msec 연장되었고 각 시간별 변화는 1.6~14.3msec 범위였습니다. 이러한 상호작용 시험에서 항정상태 (steady state)에서의 토피라돈의 최고 혈중농도와 혈중농도 곡선면적(AUC)이 약 3배까지 증가됨이 관찰되었습니다. 토피라돈 혈중농도의 증가가 QTc에 영향을 주는지는 알려지지 않았 습니다. 이들 시험에서 토피라돈을 단독으로 10mg씩 1일 4회 투여시 평균 QTc가 1.6msec(케토코나졸 연구)과 2.5msec(에리트로마이신 연구) 증가된 반면, 케토코나졸 단독요법(200mg씩 1일 2회)과 에리트로마이신 단독요법(500mg씩 1일 3회)은 평균 QTc가 각각 3.8, 4.8msec 증가하였습니다. 건강한 지원자를 대상으로 토피라돈을 단독으로 40mg씩 1일 4회(하루 총 160mg)로 1일 최대 용량의 2배) 안정적으로 반복 투여한 연구 결과, 상호작용 연구에서 병용투여시 관찰된 것과 유사한 토피라돈의 혈장농도에서 QTc상의 유의한 증가는 관찰되지 않았습 니다. 강력한 CYP3A4 억제제에, 경구 케토코나졸, 에리트로마이신과 병용하지 않습니다.

- 10) 일반적으로 QT 연장 및 Torsades de pointes과 관련된 약물(항부정맥제, 퀴놀론계 항생제, 항정신병약, 5-HT3 길항제, Beta-2 호능제, 항알리리아제, SSRI, 삼환계 항우울제)와 병용할 경우 주의가 필요합니다. 심전도, 특별히 QTc간격의 증가상태의 환자나 울혈성심부전과 같은 근원적인 실질환이나 유의한 전해질장애를 지닌 환자, 특히 Torsades de pointes위험이 있는 환자에 사용하는 경우 주의합니다.

- 11) MAO억제제(Monoamine oxidase inhibitor)를 이 약과 병용하면 이온성 교감 신경절의 도파민 농도가 증가할 수 있습니다. 따라서 고혈압위기의 가능성이 있을 수 있으므로 신중히 투여합니다.

6. 일부 및 수유부에 대한 투여 : 1) 임부에게 이 약의 사용에 대한 시판 후 자료는 제한적입니다. 컷트를 사용한 동물실험에서 모체에 독성을 나타내는 정도의 고용량에서 생식 독성이 관찰되었습니다(골격, 내장 이상 등의 기형 보고). 사람에 대한 잠재적인 위험은 알려져 있지 않습니다. 따라서 임부 또는 임신하고 있을 여성에게는 투여하지 않습니다.
- 2) 이 약은 컷트를 사용한 동물실험에서 모유중으로 이행됨이 관찰되었습니다(주로 대사산물로서 배설 : 2.5mg/kg용량을 경구 및 정맥투여한 후 각각 모유중으로 배설된 최고 농도치가 40ng/mL, 800ng/mL로 나타났습니다.). 인체 모유 중의 토피라돈의 농도는 혈장 농도의 10 ~ 50%정도이며 10ng/mL를 넘지 않을 것으로 예상됩니다. 1일 80mg을 투여할 때 인체 모유 중으로 이행되는 토피라돈의 총량은 1일 7μg을 넘지 않을 것으로 예상됩니다. 신생아에 해를 미치는가에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 그러나 도파민 길항제의 아동 신경계에 대한 영향을 알 수 없으므로 사용할 수 없습니다. 따라서 이 약을 복용 중인 여성은 수유하지 않습니다.

7. 소아에 대한 투여 : 소아에게는 과량투여를 피하고 신중히 투여합니다. 몸무게가 35kg 미만인 소아에게 이 약의 투여는 적절하지 않습니다. 소아에게 투여시 추체외로증상, 의식장애, 경련이 발생 할 수 있으므로 특히, 1세 이하의 영아에 주의하고, 3세 이하의 영 : 유아에게는 7일 이상의 연용을 피합니다. 이 약은 혈액내장벽을 거의 통과하지 않으므로 경계 이상반응을 유발하지 않으나, 혈 액내장벽이 성숙되지 않은 1세 이하의 영아인 경우에는 신경계 이상반응이 나타날 수 있습니다.

8. 고령자에 대한 투여 : 일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있으므로 감량하는 등 주의합니다.

9. 과량투여시의 처리 : 1) 증상 : 과량투여는 주로 영아 및 소아에서 보고되었습니다. 과량투여의 증상으로는 초조, 어지럼, 혼란, 의식변화, 경련, 방황감각 장애, 졸음 및 추체외로 반응 등이 있습니다. 또한 파킨슨증후군(수전, 강직, 무운동)이 나타날 수 있습니다. 2) 처리 : 이 약의 과량투여에 특별한 해독제는 없으나 활성탄 투여 및 위세척 등이 도움이 될 수 있습니다. 면밀한 의학적 관리 와 보조요법이 권장됩니다. 항콜린제, 항파킨슨 약물이 추체외로 반응을 조절하는 데 도움이 될 수 있습니다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항 : 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약품 오염에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관합니다. 3) 배합주의 : 아미노필린제제와 병용 처방되어 동일 약포지에 담겨 조제할 때, 이 약의 변색이 일어날 수 있으므로, 다른 약포지에 담겨 조제하 도록 합니다.

■ 저장방법 : 밀폐용기, 실온(1~30°C)보관

■ 포장단위 : 자사포장단위

■ 제조번호 · 사용기한 : 외부포장 참조

* 본 의약품은 KGMP 적격업체에서 생산하여 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시, 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

* 이 첨부문서 작성일자(2014년 2월) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.samapharm.co.kr) 또는 이디트릭(ezdrug.mfds.go.kr)의약품정보나 전화(02-2056-7272)를 통하여 확인하실 수 있습니다.

SA.140207-V1