사용상의주의사항

다음 환자에 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 다른 부형제에 과민증이 있는 환자

조율되지 않는 진행성 방실차단(2 혹은 3도)

비조절성 저혈압

급성 뇌혈관 질환

경고 및 주의사항

* 앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어, 부작용을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편 혼입이 최소화 될 수 있도록 신중하게 절단사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의해야 한다.(유리앰플제에 한함)

1) 약물 투여

이 약은 반드시 집중치료실 혹은 수술실 환경에서 환자 관리가 가능한 전문가에 의해 투여되어야 한다. 이 약의 약리학적 효과로 인해 환자는 이 약을 투여 받는 동안 지속적으로 관찰되어야 한다.

2) 저혈압, 서맥, 및 동정지

미주신경 긴장도가 높아진 상태, 혹은 빠른 정맥/일시주사를 포함한 다른 투여 경로로 젊고 건강한 지원자에게 이 약을 투여하였을 때 임상적으로 유의한 서맥 및 동정지가 보고되었다.

저혈압 및 서맥은 이 약의 투여와 관련이 있으며, 의학적 개입이 필요한 경우 치료에는 이 약물의 투여를 줄이거나 중단, 정맥내 수액 투여 속도를 높이고, 다리를 높게 하거나 혈압 상승제 사용 등의 치료를 할 수 있다. 덱스메데토미딘 주사는 미주신경 자극에 의해 유도된 서맥을 증가시킬 수 있는 가능성이 있으므로 임상의는 개입할 준비가 되어 있어야한다. 항콜린 제(예: 글리코피롤레이트, 아트로핀)의 정맥 투여는 미주신경를 조절하는데 고려되어야한다. 임상 시험에서 글리코피롤레이트 또는 아트로핀은 이 약에 의해 유발된 서맥을 치료하는데 효과적이었다. 그러나 심각한 심혈관 기능 장애가 있는 일부 환자에서는 보다 전문적인 소생술이 필요하다.

진행성 방실차단 혹은 중증 심실 기능장애가 있는 환자에 이 약을 투여할때 주의가 필요하다. 이 약은 교감신경계 활동을 감소시키기 때문에 저혈량증, 당뇨병, 만성 고혈압, 및 고령 환자에서 더

심할 것으로 예측할 수 있다.

혈관 확장제 또는 심박수 감소제를 이 약과 병용투여한 임상 시험에서 추가적인 약력학적 효과가 관찰되지 않았습니다. 그럼에도 불구하고 이러한 약물이 약물과 함께 투여될 때는 주의해야 한다.

3) 일시적인 고혈압

일시적인 고혈압은 주로 이 약물의 초기 말초 혈관 수축 효과와 관련하여 부하용량 투여동안 관찰되었다. 투여 속도를 줄이는 것이 바람직하나 일과성 고혈압의 치료는 일반적으로 필요하지 않다.

4) 각성

이 약을 투여 받은 일부 환자에서 자극에 대한 각성 및 기민함이 관찰되었다. 다른 임상학적 징후 및 증상이 없어 이것만으로 이 약의 유효성이 낮은 것으로 간주할 수는 없다.

5) 금단증상

〈집중치료 관리하의 진정〉

투여량과 관계없이 최대 7일간 투여하였을때, 12명(5%)의 이 약을 투여 받은 환자가 투여 중단후 처음 24시간 안에 금단과 관련된 최소 1건의 증상을 겪었으며, 7명(3%)의 환자는 투여 종료 24시간 혹은 48시간 후에 최소 1건의 증상을 경험하였다. 가장 흔한 증상은 메스꺼움, 구토 및 불안증상이었다.

〈시술시 진정〉

이 약의 단기 투여(6시간 미만) 중단 후에는 금단 증상이 관찰되지 않았다.

6) 내성 및 속성내성

이 약을 24시간 이상 사용할 경우, 내성, 속성내성 및 용량 관련 이상반응 증가가 관찰되었다.

7) 간장애

간장애 심한 정도에 따라 이 약의 청소율이 감소되므로 간장애 환자에서는 용량 감소를 고려해야 한다.

이상반응

다음의 임상학적으로 유의한 이상반응은 설명서 다른 부분에 기재되어 있다:

- 저혈압, 서맥 및 동정지

- 일시적인 고혈압

1) 임상시험 경험

이 약의 임상시험이 다양한 조건 하에서 실시되었기 때문에 임상시험에서 관찰된 이상반응비율은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제로 관찰되는 비율과 다를 수 있다.

집중치료관리하의진정및시술시진정연구환자의2% 이상에서발생하는가장일반적인치료유발이상반응은저혈압,서맥및구강건조이다.

<집중치료 관리하의 진정>

이상반응정보는 집중치료실에서 이 약을 투여 받은 1,0007명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 얻었다. 평균 총 투여량은 7.4 mcg/kg (범위: 0.8 to 84.1), 시간당 평균 투여량은 0.5 mcg/kg/hr (범위: 0.1 to 6.0), 그리고 평균 투여 시간은 15.9 시간(범위: 0.2 to 157.2)이다. 피험자의 연령은 17세에서 88세였고, 65세 이상이 43%였으며, 남성이 77%, 백인이 93%였다. 2% 이상의 발현율을 보인 치료 유발 이상반응은 다음 표 1와 같다. 가장 빈번한 이상반응은 저혈압, 서맥 및 구강건조이다.

표 1. 24시간* 미만 집중치료 관리하의 진정 환자에서 2% 이상의 발현율을 보인 이상반응

이상반응	전체덱스메데토미딘주사 (N = 1007) (%)	무작위덱스메데토미딘주사 (N = 798) (%)	위약 (N = 400) (%)	프로포폴 (N = 188) (%)
저혈압	25%	24%	12%	13%
고혈압	12%	13%	19%	4%
메스꺼움	9%	9%	9%	11%
서맥	5%	5%	3%	0
심방세동	4%	5%	3%	7%
열	4%	4%	4%	4%
구강건조	4%	3%	1%	1%
구토	3%	3%	5%	3%
저혈량증	3%	3%	2%	5%
무기폐	3%	3%	3%	6%
흉막삼출	2%	2%	1%	6%
초조	2%	2%	3%	1%
빈맥	2%	2%	4%	1%
빈혈	2%	2%	2%	2%
고열	2%	2%	3%	0
오한	2%	2%	3%	2%
고혈당증	2%	2%	2%	3%
저산소증	2%	2%	2%	3%
처치후출혈	2%	2%	3%	4%
폐부종	1%	1%	1%	3%
저칼슘혈증	1%	1%	0	2%
산증	1%	1%	1%	2%
소변량감소	1%	1%	0	2%
동성빈맥	1%	1%	1%	2%

심실성빈맥	<1%	1%	1%	5%
쌕쌕거림	<1%	1%	0	2%
말초부종	<1%	0	1%	2%

* 전체 덱스메데토미딘 주사를 투여 받은 26명, 무작위 덱스메데토미딘 투여자 중 10명은 24시간 이상 노출되었다.

또한, 이상반응정보는 24시간 미만 덱스메데토미딘 주사를 투여 받은 387명의 환자를 대상으로 한 외과 집중치료 환경에서의 진정을 위한 위약 대조, 지속 투여 시험에서 얻었다. 가장 빈번히 관찰된 치료 유발 이상반응은 저혈압, 고혈압, 메스꺼움, 서맥, 열, 구토, 저산소증, 빈맥 및 빈혈이다.

표 2. 무작위 위약 대조 지속 투여 24시간 미만 집중치료 관리하의 진정 연구에서 전체 덱스메데토미딘 투여 성인환자에서 1% 이상 발생한 치료 유발 이상 반응

이상반응	무작위덱스메데토미딘 (N = 387)	위약 (N = 379)
저혈압	28%	13%
고혈압	16%	18%
메스꺼움	11%	9%
서맥	7%	3%
열	5%	4%
구토	4%	6%
심방세동	4%	3%
저산소증	4%	4%
빈맥	3%	5%
출혈	3%	4%
빈혈	3%	2%
구강건조	3%	1%
오한	2%	3%
초조	2%	3%
고열	2%	3%
통증	2%	2%
고혈당증	2%	2%
산증	2%	2%
흉막삼출	2%	1%
요량감소증	2%	<1%
갈증	2%	<1%

성인 환자에서 24시간을 초과하여 집중치료 관리하의 진정 작용에 대해 대조 임상 시험을 통해 덱스메데토미딘 주사와 미다졸람을 비교하였다. 무작위 주요 대조약 지속투여 장기 집중치료 관리하의 진정 연구에서 덱스메데토미딘 혹은 미다졸람 투여 환자에서 발생한 주요한 치료 유발 이상반응은 표 3에 제시되어있다. 덱스메데토미딘 그룹에서 유지 조절 용량 투여 범위에 따른 치료 유발 이상반응에서 용량 관련 이상반응이 증가된 피험자의 수(%)는 표 4에 제시되어 있다.

표 3. 무작위 주요 대조약 지속투여 장기 집중치료관리 하의 진정 연구에서 덱스메데토미딘 혹은 미다졸람 투여 환자에서 발생한 주요한 치료 유발 이상반응

이상반응	덱스메데토미딘 (N = 244)	미다졸람 (N = 122)
저혈압*	56%	56%
개입이요구되는저혈압	28%	27%
서맥†	42%	19%
개입이요구되는서맥‡	5%	1%
수축기고혈압‡	28%	42%
빈맥§	25%	44%
개입이요구되는빈맥	10%	10%
확장기고혈압‡	12%	15%
고혈압‡	11%	15%
개입이요구되는고혈압¶	19%	30%
저칼륨혈증	9%	13%
열	7%	2%
초조	7%	6%
고혈당증	7%	2%
변비	6%	6%
저혈당증	5%	6%
호흡부전	5%	3%
급성신장애	2%	1%
급성호흡곤란증후군	2%	1%
전신부종	2%	6%
저마그네슘혈증	1%	7%

* 저혈압은 수축기 혈압으로 80 mmHg 미만이거나 확장기 혈압으로 50 mmHg 미만 또는 약물주입 전 수치보다 30% 이하로 정의한다.

† 서맥은 분당 40 박동수 미만 또는 약물주입 전 수치보다 30% 이하로 정의한다.

‡ 고혈압은 수축기 혈압으로 180 mmHg를 초과하거나 확장기 혈압으로 100 mmHg 초과 또는 약물주입 전 수치보다 30% 이상으로 정의한다.

§ 빈맥은 분당 120 박동수 초과 혹은 약물주입 전 수치보다 30% 이상으로 정의한다.

¶ 고혈압의 한 종류로 포함한다.

다음의이상반응은각각덱스메테도미딘주사에서2%, 미다졸람에서5% 발생하였다: 급성신장애(2.5%, 0.8%), 급성호흡곤란증후군(2.5%, 0.8%), 및호흡부전(4.5%, 3.3%).

표 4. 덱스메데토미딘 그룹에서 유지 조절 용량 투여 범위에 따른 치료 유발 이상반응에서 용량 관련 이상반응이 증가된 피험자의 수(%)

덱스메데토미딘주사(mcg/kg/hr)			
이상반응	≤0.7* (N = 95)	>0.7 to ≤1.1* (N = 78)	>1.1* (N = 71)
변비	6%	5%	14%
초조	5%	8%	14%
불안	5%	5%	9%
말초부종	3%	5%	7%
심방세동	2%	4%	9%
호흡부전	2%	6%	10%
급성호흡곤란증후군	1%	3%	9%

* 전체 연구약물 투여동안 평균 유지용량

<시술시진정>

덱스메테도미딘 주사를 투여받은 318명을 대상으로 시술시 진정에 대한 2개의 임상시험에서 이상반응정보를 얻었다. 평균 총 투여량은 1.6 mcg/kg (범위: 0.5 to 6.7), 시간당 평균 투여은 1.3 mcg/kg/hr (범위: 0.3 to 6.1) 그리고 평균 투여 시간은 1.5시간 (범위: 0.1 to 6.2) 이었다. 피험자는 18세 이상 93세 이하, ASA I-IV, 65세 이상 30%, 남성 52% 그리고 백인이 61%이었다.

발현율이 2% 이상인 치료 유발 이상반응은 아래 표 5에 나타나있다. 가장 빈번한 이상반응은 저혈압, 서맥 그리고 구강 건조이다. 이상반으로 보고된 활력 징후에 대한 사전 명시 기준은 표 아래에 설명되어 있다. 호흡율 감소 및 저산소증은 이 약 및 대조약 사이에서 유사하였다.

표 5. 발현율이 2% 이상인 치료 유발 이상반응 - 시술시 진정 시험 대상수

이상반응	덱스메데토미딘 (N = 318) (%)	위약 (N = 113) (%)
저혈압*	54%	30%
호흡저하†	37%	32%
서맥‡	14%	4%
고혈압§	13%	24%
빈맥¶	5%	17%
메스꺼움	3%	2%
구강건조	3%	1%
저산소증#	2%	3%
호흡완만	2%	4%

* 저혈압은 수축기 혈압으로 80 mmHg 미만이거나 확장기 혈압으로 50 mmHg 미만 또는 약물주입 전 수치보다 30% 이하로 정의한다.

† 호흡저하는 호흡율(RR)이 분당 8번미만 혹은 기저치로부터 25% 감소로 정의한다.

‡ 서맥은 분당 40 박동수 미만 또는 약물주입 전 수치보다 30% 이하로 정의한다.

§ 고혈압은 수축기 혈압으로 180 mmHg를 초과하거나 확장기 혈압으로 100 mmHg 초과 또는 약물주입 전 수치보다 30% 이상으로 정의한다.

¶ 빈맥은 분당 120 박동수 초과 혹은 약물주입 전 수치보다 30% 이상으로 정의한다.

저산소증은 SpO2 90% 미만 혹은 기저치로부터 10% 감소로 정의한다.

2) 시판후조사결과

덱스메데토미딘주사의시판후사용기간동안확인된이상반응은다음과같다. 이이상반응들은불확실한크기의집단으로부터자발적으로보고되었기때문에신뢰성있는빈도추정혹은약물노출에대한원인관계규명등이항상가능한것은아니다.

저혈압및서맥은시판후사용기간동안이약의사용과관련한가장흔한이상반응이다.

표6. 덱스메데토미딘주사의시판후경험된이상반응

전신기관	증상
혈관및림프계장애	빈혈
심장장애	부정맥,심방세동,방실차단,서맥,심정지,심장장애,주기외수축,심근경색,심실상빈맥,심실부정맥,심실빈맥
시력장애	광시증,비정상시력
위장관계장애	복부통증,설사,메스꺼움,구토
일반질환및투여부위상태	오한,고열,통증,발열,갈증
간담도장애	간기능이상,고빌리루빈혈증
조사	알라닌아미노기전달효소증가,아스파르트산아미노기전달효소증가,혈중알칼리인산분해효소증가, 혈중요소증가, 심전도T파반전,감마글루타밀전이효소증가, 심전도QT 연장
대사및영양장애	산증,고칼륨혈증,저혈당증,저혈량증,고나트륨혈증
신경계장애	경련,현기증,두통,신경통,신경염,언어장애
정신계장애	초조,착란,섬망,환각,착각
신장및비뇨기장애	요량감소증
호흡, 흉부및종격동장애	무호흡,기관지연축,호흡곤란,고탄산혈증,저호흡,저산소증,폐울혈,호흡성산증
피부및피하조직장애	다한증,가려움증,발진,두드러기
외과및의료시술	가벼운마취
혈관장애	혈압변동,고혈압,저혈압
내분비 장애	요붕증

일반적 주의

1) 요붕증이 덱스메데토미딘 치료와 관련하여 보고되었다. 만약 다뇨증이 발생하는 경우 덱스메데토미딘의 중단 및 혈청 나트륨 수치와 소변 삼투질 농도의 확인을 권장한다.

상호작용

1) 마취제, 진정제, 수면제, 마약류

이 약과 마취제, 진정제, 수면제, 마약류를 병용투여하면 효과가 증강된다. 특정 연구에서 세보플루란, 이소플루란, 프로포폴, 알펜타닐 및 미다졸람에 대하여 이러한 효과가 확인되었다. 덱스메데토미딘과 이소플루란, 프로포폴, 알페타닐 및 미다졸람 사이의 약동학적 상호관계는 입증되지 않았다. 그러나 약력학적 상호관계로 인해 이 약과 병용투여시 이 약 또는 병용투여 하는 마취제, 진정제, 수면제 혹은 마약류의 투여량이 감소되어야 한다.

2) 신경근차단제

10명의 건강한 성인 자원자를 대상으로 한 연구에서 1 ng/mL 혈장농도로 이 약을 45분동안 투여하였을 때 로쿠로니움 투여와 관계된 신경근차단 정도에서 임상적으로 의미 있는 증가는 없었다.

특정 대상에 대한 투여

1) 임신

임신 카테고리 C

임산부를 대상으로 한 덱스메데토미딘 주사 투여에 대한 적절하고 잘 조절된 연구가 실시된 적이 없다. 체외 인간 태반 연구에서 덱스메데토미딘의 태반 통과가 발생하였다. 임신한 쥐에 방사능 표지된 이 약을 피하 투여하였을때, 이 약의 태반 통과가 관찰되었다. 따라서 사람에서 이 약이 태아에 노출될 수 있다는 것을 예측해야 하며, 임신기간동안에는 이 약은 기대되는 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험보다 크다고 판단되는 경우에만 사용되어야 한다.

최대 200 mcg/kg의 용량(신체 기준 최대 권장 사람 정맥 투여 용량과 거의 동일 용량에 해당)을 태아 기관 발생 기간(임신 5일부터 16일까지)동안 피하주사로 투여한 쥐와 최대 96 mcg/kg(시간-곡선 비교 하의 혈장 면적 기준으로 최대 권장 용량에서 사람 노출의 약 절반에 해당)의 용량으로 태아 기관 발생 기간(임신 6일부터 18일까지)동안 정맥 투여한 토끼에서 최기형성 효과가 관찰되지 않았다. 그러나 쥐에서 200 mcg/kg의 용량으로 피하 투여시 태아 독성이 있음이 착상후 손실 증가 및 생존 태자 감소한다는 사실을 통해 확인되었다. 무작용량은 20 mcg/kg(mcg/kg 기준으로 사람에 대한 최대 권장 정맥 투여 용량보다 작다)이다.

또 다른 생식 독성 연구에서 임신 16일부터 수유기까지 임신한 쥐에 이 약을 피하 투여하였을 때 8 및 32 mcg/kg(체 표면적 비교에 근거한 사람에 대한 최대 권장 정맥 투여 용량보다 적은 용량)의 용량에서 태자 체

중 감소가 관찰되었다. 또한, 32 mcg/kg 그룹의 자손에 짝짓기를 허용했을 때, 2세대 자손에서 태아 및 배아 독성이 증가하고 운동 발달이 지연되는 것이 관찰되었다.

2) 분만 및 출산

분만과 출산동안 이 약의 안정성은 연구되지 않았다.

3) 수유부

이 약이 사람의 모유에서 분비되는지는 알려지지 않았다. 수유중인 암컷 쥐에 방사능 표지된 이 약을 피하 투여하였때 모유에서 이 약이 분비되었다. 많은 약물이 모유에서 분비되기 때문에 이 약을 수유부에 투여할때는 주의하여야 한다.

4) 소아에 대한 투여

소아 환자의 시술시 혹은 집중치료관리 하의 진정에 대한 안정성과 유효성은 아직 입증되지 않았다. 집중치료관리 하의 진정 효과를 평가하기 위해 소아 환자를 대상으로 한 평가자 맹검 시험과 신생아를 대상으로 한 2회의 개방 연구가 수행되었다. 이 연구는 1차 유효성 평가 변수를 충족하지 못했으며, 제출된 안정성 데이터는 이 환자 집단에 대한 이 약의 안정성 수준을 완전히 특성화하기에

불충분하였다. 소아 환자의 시술시 진정을 위한 이 약의 사용은 평가되지 않았다.

5) 고령자에 대한 투여

<집중치료관리하의 진정>

임상 연구에 참여한 총 729명의 환자가 65세 이상이었고, 총 200명의 환자가 75세 이상이었다. 65세 이상의 환자에서 이 약 투여후 서맥과 저혈압 발생율이 더 높게 관찰되었다. 그러므로 65세 이상의 환자에서 용량 감량을 고려해야 한다.

<시술시 진정>

임상 연구에 참여한 총 131명의 환자가 65세 이상이었고, 총 47명의 환자가 75세 이상이었다. 고령자에서 더 높은 저혈압 발생 빈도를 보였는데 65세 미만에서는 47%인데 비하여 65세 이상에서 72%, 75세 이상에서 74%이었다. 0.5 mcg/kg의 감소된 부하용량을 10분 이상 투여하도록 권장한다. 65세 이상의 환자에게는 유지용량의 감소가 고려되어야 한다.

6) 간장애

간장애 심한 정도에 따라 이 약의 청소율이 감소되므로 간장애 환자에서는 용량 감소를 고려해야 한다.

약물 남용 및 의존성

1) 규제성분

덱스메데토미딘 주사는 규제 성분이 아니다.

2) 의존성

이 약의 의존 가능성은 사람에서 연구되지 않았다. 그러나 설치류와 영장류를 대상으로 한 연구에 따르면 이 약은 클로니딘과 유사한 약리작용으로 나타내므로 이 약의 투여를 갑자기 중단할 경우 클로니딘과 유사한 금단 증상이 나타날수 있다.

과량투여

이 약의 내약성은 건강한 성인 피험자에게 권장 용량인 0.2-0.7 mcg/kg/hr 이상의 용량을 투여한 시험에서 연구되었다. 이 연구에서 달성된 최대 혈중 농도는 치료 범위 상한치의 약 13배였다. 가장 높은 용량으로 투약한 2명의 피험자에서 관찰된 가장 주목할만한 효과는 1도 방실차단과 2도 심장차단이었다. 방실 차단으로 혈역학적 변화가 발견되지 않았고, 심장차단이 1분 이내에 자발적으로 해결되었다.

5명의 성인 환자가 집중치료관리 하의 진정 연구에서 이 약을 과량 투여 받았다. 이들 중 2명은 증상이 없었다고 보고되었고, 1명은 10분간 부하용량 2 mcg/kg을 투여(권장 부하용량의 2배)받았고 1명은 10분간 0.8 mcg/kg/hr의 유지용량을 점주 받았다. 10분간 부하용량 2 mcg/kg/hr을 투여 받은 또 다른 2명은 서맥 및 저혈압을 경험하였다. 희석하지 않은 이 약을 일시주사로 투여 받은 1명의 환자에서는 심정지가 있었는데 성공적으로 회복되었다.