

莫吐能口服懸液

Motilium oral suspension 1 mg/ml

衛署藥輸字第010799號

【主成分及含量】

每毫升的口服懸液含有1 mg的domperidone。

【劑型】

口服懸液。

【臨床特性】

【適應症】

噁心、嘔吐的症狀治療，糖尿病引起的腸胃蠕動異常。

【說明】

- 伴有胃排空緩慢、胃食道回流或食道炎的消化不良症狀：
 - 上腹部有飽脹感、早飽感、腹部有膨脹感、上腹部疼痛。
 - 腫脹、打嗝、胃腸氣脹。
 - 噁心、嘔吐。
- 一心灼熱伴有或不伴有胃內容物回流至口腔。
- 官能性、器官性、感染性、飲食或放射性或藥物治療引起的噁心和嘔吐。Motilium對治療Parkinson's疾病的dopamine作用劑(如L-dopa和bromocriptine)所引起的噁心和嘔吐特別有效。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

- 慢性消化不良(主要是口服投與)
 - 成人：每次服用10 mg (一錠，或10 ml)，每日三次，飯前15~30分鐘服用；如果需要，睡前可再服用一次。
 - 兒童：每次每十公斤體重給與2.5 ml，每日三次，餐前服用；如果需要，睡前可再服用一次。
- 療效不佳時，成人和一歲以上的兒童可以加倍上述劑量。
- 急性與亞急性症狀(主要是噁心和嘔吐)
 - 成人：每次20 mg (兩錠，或20 ml)，每日三至四次，飯前和睡前服用。
 - 兒童：每次每十公斤體重給與5 ml，每日三至四次，在飯前和睡前服用。連壓滴管兩次可得到充足的劑量。

【禁忌症】

下列情形禁止使用domperidone：

- 已知對domperidone或本品其它任一賦形劑過敏者。
- 禁止併用ketoconazole口服藥品、erythromycin，或其它本身亦會延長QTc間隔的強效CYP3A4抑制劑，如fluconazole、voriconazole、clarithromycin、amiodarone和telithromycin(見【交互作用】欄)。
- 患有泌乳素腦下垂體腫瘤(prolactinoma)之病人。
- 刺激胃蠕動可能會造成危險時，禁止使用domperidone(如出現腸胃道出血、機械性阻塞或穿孔)。
- 中度或重度肝功能不全患者禁用(見【藥物動力學特性】欄)

【特殊警語及注意事項】

Domperidone應以最小有效劑量為起始治療劑量，包括使用於帕金森氏症病人。Domperidone應謹慎使用於：與其他可能造成QT interval延長的藥品併用時、本來具有心臟傳導間隔問題的病人如QTc、顯著電解質失衡的病人、及有心臟疾病的病人(例如充血性心臟衰竭患者)。

較高的心室心律不整及突發性心因性死亡風險，可能出現於每天口服使用domperidone劑量超過30 mg的病人，及年齡大於60歲以上的病人。

同時服用制酸劑和抗分泌藥物的病人，要在飯後服用這些藥物，不要與Motilium一起服用。

口服懸液含有sorbital，可能不適用於無法耐受sorbital的患者。

【使用於哺乳期間】

使用最高建議劑量時，預期會排泄到人體乳汁的domperidone總量為每天不超過7 µg。不清楚這對新生兒是否有害。因此，正在服用domperidone的母親不建議哺乳。

【使用於嬰兒】

由於出生第一個月的代謝及血腦障壁功能尚未發育完全，幼童發生神經學副作用的危險性較高(見【副作用】欄)。因此，建議要精確地決定新生兒、幼童及兒童的使用劑量，並嚴格地執行。過量可能會對兒童造成神經系統異常，但其它原因亦須納入考量。

【使用於肝功能異常患者】

因為domperidone主要由肝臟代謝，肝功能不全病人不建議使用。

【使用於腎功能異常患者】

嚴重腎功能不全病人(血中的creatinine大於6 mg/100 ml，即大於0.6 mmol/l)的Motilium排泄半衰期會由7.4小時延長至20.8小時，但是血中藥物濃度會較健康者低。由於經由腎臟排泄之原型藥物極少，因此不需調整腎衰竭病人的單次急性投與劑量。然而，重複給藥時應視腎臟受損之嚴重程度將服藥次數降低為每天一至二次，劑量並應酌量降低。此類病人若接受長期治療應定期檢查(見【藥物動力學特性】欄)。

【交互作用】

制酸劑或抗分泌藥物不能與MOTILIUM口服製劑同時服用，因為這些藥物會降低MOTILIUM的口服生體可用率(見【特殊警語及注意事項】欄)。

同時給與抗膽鹼藥物可能會拮抗Motilium的抗消化不良作用。

Domperidone的主要代謝途徑是CYP3A4酵素。體外試驗和體內試驗資料皆顯示併用會顯著抑制此類酵素的藥物可能會增加domperidone的血漿濃度。強效的CYP3A4抑制劑包含(但不僅有)下列藥物：

- Azole類抗黴菌劑(如fluconazole、itraconazole、ketoconazole*和voriconazole*)；
- Macrolide類抗生素(如clarithromycin*和erythromycin*)；

- HIV 蛋白酶抑制劑(如amprenavir、atazanavir、fosamprenavir、indinavir、nelfinavir、ritonavir和saquinavir)；
- 鈣離子拮抗劑(如diltiazem和verapamil)；
- Amiodarone*；
- Aprepitant；
- Nefazodone；
- Telithromycin*。

(*亦會延長QTc間隔；見【禁忌症】欄)

對健康受試者所進行的本品與口服ketoconazole或erythromycin之藥動/藥效學交互作用個別研究，確定這些藥物會明顯抑制domperidone經由CYP3A4所進行的首渡代謝。

在domperidone-ketoconazole交互研究中曾觀察到併用domperidone(每天服用四次，每次服用10 mg)及ketoconazole(每天服用兩次，每次服用200 mg)時，QTc延長約10-20微秒。併用domperidone(每天服用四次，每次服用10 mg)及erythromycin(每天服用三次，每次服用500 mg)時，在觀察期間平均QTc延長約9.9 msec，而個別時間點改變範圍則為1.6-14.3 msec。在每一個交互作用研究中，Domperidone的穩定態Cmax和AUC值皆增加大約三倍(見【禁忌症】欄)。未知domperidone的血中濃度增加對QTc延長的影響。

在這些研究中，domperidone單一藥物治療(每天服用四次，每次服用10 mg)會使QTc平均增加1.6 msec(ketoconazole研究)和2.5 msec(erythromycin研究)，而ketoconazole單一治療(200 mg每日兩次)和erythromycin單一治療(500 mg每日三次)會使QTc在觀察期間平均增加3.8 msec和4.9 msec。

對健康受試者進行的另一個多劑量研究，使用domperidone單一藥物治療(每天服用四次，每次服用40 mg(總劑量為160 mg，為每日最大劑量的兩倍)，未發現QTc有臨床意義之變化。在該多劑量研究中，domperidone的血中濃度與併用藥物的交互作用研究所得之domperidone血中濃度相同。

理論上，由於domperidone具有促進胃腸蠕動的作用，故會影響其它併服口服藥物之吸收，尤其是緩釋或腸衣劑型。然而，病患已穩定服用digoxin或paracetamol時，併用domperidone不會影響這些藥物的血中濃度。

Domperidone亦可能與下列藥物產生交互作用：

- 精神病治療藥，但domperidone不會加強其作用。
- 多巴胺作用劑(bromocriptine、L-dopa)，其周邊副作用如消化不良、噁心及嘔吐會被抑制，但不影響中樞作用。

【懷孕及哺乳】

懷孕

懷孕婦女使用domperidone的上市後資料有限。對大鼠所進行的研究發現使用較高、對母體有毒的劑量會產生生殖毒性。未知對人類的潛在危險性為何。因此，僅在預期治療效益大於風險時，才可於懷孕期間使用domperidone。

哺乳

Motilium會進入哺乳大鼠的乳汁中(大部分是代謝物：口服和靜脈注射2.5 mg/kg的劑量後，最高濃度分別為40 ng/ml和800 ng/ml)。哺乳婦女乳汁中的Motilium濃度為其血中濃度的10-50%，預期不會超過10 ng/ml。使用最高建議劑量時，每天排泄到人體乳汁的domperidone總量預計會少於7 µg。尚不清楚對新生兒是否會造成傷害，因此，不建議正在使用Motilium的母親哺乳，除非其預期利益超過潛在危險。

【對駕駛及操作機械能力的影響】

Motilium對駕駛及使用機械的能力未有影響或可忽略。

【副作用】

臨床試驗數據

以包括1221位胃輕癱、消化不良、胃食道逆流異常或其他相關症狀病人的45個臨床試驗(包含於安全資料庫中)評估MOTILIUM的安全性。所有病患皆≥15歲並接受過至少一劑的口服MOTILIUM(domperidone base)，其中有553位病人患有糖尿病。平均每日總劑量為80 mg(範圍為10-160 mg)，有230位患者使用超過80 mg。藥物曝露期間的中位數為56天(範圍為1-2248天)。

在這45個臨床試驗中，≥1%接受口服MOTILIUM治療的患者所通報之藥物不良反應列於表一。

表1. 在45個口服domperidone base的臨床試驗中，≥1%接受 MOTILIUM 治療的患者所通報之藥物不良反應

系統/器官分類	MOTILIUM® (n=1221)
副作用	%
精神異常	
憂鬱	2.5
焦慮	1.6
性慾減低/性慾喪失	1.5
神經系統異常	
頭痛	5.6
困倦	2.5
靜坐不能	1.0
腸胃異常	
腹瀉	5.2
皮膚和皮下組織異常	
皮疹	2.8
搔癢	1.7
生殖系統和乳房異常	
乳房增大/乳腺增生	5.3
乳房脹痛	4.4
溢乳	3.3
無月經	2.9
乳房疼痛	2.3
月經不規律	2.0
泌乳異常	1.6
一般異常和使用部位狀況	
無力	1.9

在這45個臨床試驗(n=1221)中，<1%接受MOTILIUM治療的患者所發生之藥物不良反應列於表二。

表2. 在45個臨床試驗中，<1%接受 MOTILIUM治療的患者所通報之藥物不良反應

系統/器官分類 副作用	MOTILIUM® (n=1221) %
免疫系統異常	
過敏	0.2
皮膚和皮下組織異常	
搔癢	0.7
生殖系統和乳房異常	
乳房排出液體	0.8
乳房腫脹	0.5

用作指示藥品時，曾被通報過以下的副作用：口乾。

上市後

除了臨床研究所通報之不良反應和前項所列外，以下的藥物不良反應亦曾被通報過(表三)。表三所列之頻率係依下述定義來排列：

很常見	≥1/10
常見	≥1/100且 <1/10
不常見	≥1/1,000 且 <1/100
罕見	≥1/10,000 且 <1/1,000
極罕見	<1/10,000 (包括個案報告)

表三的藥物不良反應係依據主動通報比率依頻率分類來呈現。

表3. MOTILIUM上市後使用經驗期間藉由頻率分類從主動通報比率找出的藥物不良反應

免疫系統異常	
極罕見	過敏反應(包含過敏性休克)
精神異常	
極罕見	激動、神經質
神經系統異常	
極罕見	錐體外徑異常、抽搐
腸胃異常	
極罕見	腸痙攣
心臟異常	
極罕見	突發性心因性猝死*、嚴重心室心律不整*
皮膚和皮下組織異常	
極罕見	血管水腫
腎臟和泌尿道異常	
極罕見	尿液滯留
檢查	
極罕見	肝功能檢驗異常、血中泌乳激素增加
生殖系統和乳房異常	
罕見	男性女乳症

*根據流行病學數據(見下方)

錐體外徑異常主要發生於新生兒和嬰兒，停藥後會自發性停止。其他中樞神經系統相關作用(如抽搐和激動)亦主要發生於新生兒和嬰兒。曾有某些流行病學研究報告指出會增加嚴重心室心律不整和突發性心因性猝死的風險。但由於這些數據的限制，目前無法定義出這些不良反應的危險因子和確切發生率。

【過量】

症狀

過量的報告主要來自於新生兒和嬰兒。過量的症狀可能包括激動、意識改變、抽搐、定向障礙、困倦及錐體外徑反應。

治療

Domperidone沒有特定的解毒劑，但是發生過量時，可以進行胃灌洗和投與活性炭。建議要密切觀察病人的反應並給予支持療法。抗膽鹼藥物或抗帕金森藥物可能可以控制錐體外徑反應。

【藥理特性】

【藥效學特性】

藥物治療學分類：腸胃蠕動促進劑，ATC code：A03FA03。

Domperidone是一種dopamine拮抗劑，具有止吐的作用。Domperidone不易通過血腦障壁。使用domperidone的病人(特別是成人)，罕有錐體外徑的副作用，但是domperidone會促進腦下垂體釋出prolactin。Domperidone的止吐作用可能來自其周邊(胃排空)作用及化學接受體刺激區的dopamine受體拮抗作用(這些受體位於後腦的血腦障壁外)。動物實驗所測得的腦中藥物濃度低，亦顯示domperidone主要作用於周邊dopamine受體。

人體試驗顯示口服domperidone會增加下食道壓力、增進胃竇及十二指腸蠕動及加速胃排空。對胃酸分泌則沒有影響。

【藥物動力學特性】

吸收

受試者空腹口服domperidone後可迅速吸收，約30-60分鐘可達到最高血中濃度。口服domperidone的絕對生體可用率(約15%)偏低，是因為其在腸道及肝臟之首度效應較高。雖然正常人在飯後服用domperidone會增加生體可用率，胃腸不適的病人要在餐前15~30分鐘服用domperidone。降低胃的酸性會使domperidone的吸收不完全。服用domperidone之前投與cimetidine或碳酸氫鈉會降低口服domperidone的生體可用率。餐後口服domperidone會稍微延遲最大吸收出現的時間，並增加濃度曲線下面積(AUC)。

分佈

口服domperidone不會蓄積或誘發其代謝，在每天服用30 mg連續兩星期後，服藥90分鐘的最高血中濃度21 ng/ml與初次服用後的最高血中濃度18 ng/ml是幾乎相同的。91~93%的domperidone會與血中蛋白質結合。用放射性藥物對動物作分佈的研究，發現domperidone的組織分佈極為廣泛，但是腦中濃度低。有少量的藥物會穿過大鼠的胎盤。

代謝

Domperidone會藉由氫氧化和N-去烷基化進行快速且大量的肝臟代謝。使用診斷性抑制劑的離體代謝實驗顯示CYP3A4是cytochrome P450中與domperidone之氮-

去烷基作用有關的主要酵素，而CYP3A4、CYP1A2及CYP2E1則與domperidone之芳香環水合作用有關。

排泄

尿液和糞便的排泄量分別為口服劑量的31%和66%。少量的藥物會以原型排泄(10%自糞便排泄，約1%自尿液排泄)。健康人服用單一劑量後的血漿半衰期為7~9小時，但嚴重腎功能不全病人的半衰期會延長。

特殊族群

肝功能不全

中度肝功能不全受試者(Pugh score為7-9, Child-Pugh rating B)的domperidone AUC和C_{max}值分別較健康受試者高2.9和1.5倍。未與蛋白質結合的部分則增加25%，最終排除半衰期則由15小時延長至23小時。輕度肝功能不全的受試者相較於健康受試者有較低的全身暴露量(根據C_{max}和AUC)，蛋白結合率或最終半衰期則沒有改變。重度肝功能不全的受試者則尚未被研究過。

腎功能不全

嚴重腎功能不全受試者(血中肌酐酸>6 mg/100 mL，即為>0.6 mmol/L)的domperidone半衰期會由7.4小時增加至20.8小時，但血中的藥物濃度卻比腎功能正常的受試者低。極少量的原型藥物(約1%)會經由腎臟排出(見【特殊警語及注意事項】欄)。

兒科患者

沒有該族群的藥物動力學資料。

【臨床前安全性數據】

使用較高、對母體有毒的劑量(超過建議人類劑量的40倍)於大鼠時，發現有致畸胎作用。在小鼠及兔子未觀察到致畸胎毒性。

體外及體內的電生理學研究曾指出使用domperidone有延長QTc間隔的中等風險。

【藥劑特性】

【賦形劑明細】

Cellulose microcrystalline、carmellose sodium、methylparaben、sorbitol、saccharin soluble、propylparaben、sodium hydroxide、polysorbate 20。

【配伍禁忌】

未知。

【架貯期】

3年。

【貯存之特殊注意事項】

室溫下保存(15~30°C)。

置於兒童不及之處。

【包裝】

200毫升玻璃瓶裝。

【使用指引】

使用前要溫和的搖晃均勻以避免產生氣泡。

開啟藥瓶指引

藥瓶附有防止兒童打開的安全瓶蓋，請依下列步驟開啓：

- 將塑膠轉蓋往下壓，同時逆時針方向旋轉。
- 將鬆開的瓶蓋移除。

滴管使用指引(僅限於100毫升瓶裝)

- 將滴管從盒中取出並插入瓶中。
- 握住下環並將上環拉至相對應的兒童體重(公斤)刻度。
- 握住下環，將整支滴管從瓶中移出。

將滴管排空。

蓋上瓶子。

用清水潤洗滴管。

製造廠：Janssen Pharmaceutica N.V.

廠址：Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

藥商：嬌生股份有限公司

地址：台北市敦化南路二段319號8樓

電話：0800-211-688

版本：CCDS 24Sep2009

