

세레보날정 (니모디핀)

【원료약품의 분량】1정 중 니모디핀 (KP) 30mg
첨가제(동물유래):유당수화물(기원동물:소, 사육부위:우유)

【성상】 흰색-미황색 원형의 필름코팅정제

【효능·효과】

1. 동맥류에 기인한 지주막하출혈후의 뇌혈관경련에 의한 허혈성 신경장애의 예방 및 치료
2. 뇌혈관에 기인한 뇌기능장애에 의한 여러 증상(집중력결핍, 기억력감퇴, 우울, 불안)의 개선

【용법·용량】

성인 : 식사와 관계없이 소량의 음료와 함께 씹지 않고 삼킨다.

1. 뇌혈관 경련에 의한 허혈성 신경장애 : 출혈 후 5-14일간 니모디핀주사제를 투여한 후 니모디핀으로서 1회 60mg을 4시간 간격으로 1일 6회 7일간 경구투여 한다.(먹는다. 복용한다.)
2. 뇌기능장애 : 이 약으로서 1회 30mg 1일 3회 투여한다. 투여간격은 4시간 이상을 유지한다. 경구제와 주사제는 병용(함께 복용)투여하지 않는다. 연령, 증상에 따라 적절한 증감한다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
- 3) 중증(심한증상)의 간기능장애 환자(예:간경화 환자) : 심각하게 간기능이 손상된 환자에서는 초회통과능 저하 및 대사성 청소율의 감소로 인해 니모디핀의 생체이용률이 증가할 수 있다.
- 4) 리팜피신을 투여받고 있는 환자 : 이약과 리팜피신을 병용투여(병용:함께 복용)할 때 이 약의 유효성이 유의하게 감소할 수 있으므로 함께 투여하지 않는다.
- 5) 페노바르비탈, 페니토인, 카르바마제핀과 같은 항간질약을 투여받고 있는 환자 : 이 약과 페노바르비탈, 페니토인, 카르바마제핀과 같은 항간질약을 병용투여(병용:함께 복용)할 경우 이 약의 유효성이 유의하게 저하될 수 있으므로 함께 투여하지 않는다.
- 6) 이 약은 유당(정당)을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficien cy)또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1) 뇌부종 또는 두개내압이 상승된 환자.
- 2) 간-신기능장애에 환자(혈압강하 등의 부작용이 증강될 수 있으므로 이러한 경우 혈압 및 심전도 측정 결과에 따라 투여량을 감소시키는 것이 바람직하다.)
- 3) 저혈압 환자(수축기혈압 100 mmHg이하)
- 4) 시트크롤 P450 3A4 효소 시스템의 작용을 저해 또는 유도하는 약물을 투여받고 있는 환자 : 이 약은 시트크롤 P450 3A4 시스템을 통해 대사되므로 이 효소시스템의 작용을 저해하거나 또는 유도하는 약물은 이 약의 초회통과능 또는 청소율을 감소시킬 수 있다. 따라서 다음과 같은 시트크롤 P450 3A4 시스템을 저해하는 것으로 알려진 약물은 니모디핀의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다[마크로라이드 항생제(예:에리스로마이신), 항 HIV 프로테아제 억제제(예:리토나비어), 아졸 항진균제(예:케토코나졸), 항우울제(네파조돈 및 플루록세틴), 퀴누프리스틴/달포프리스틴, 시메티딘, 발프로이카신]. 이러한 약물과 병용투여(병용:함께 복용)할 경우 혈압의 변화를 관찰해야 하며, 필요한 경우 이 약의 용량 감소를 고려해야 한다.

- 3) 이상반응 1) 소화기계 : 구역, 위장장애, 드물게 장파색증(장자파충증)이 나타날 수 있다. 때때로 발생하는 변비, 설사, 고창(복배)을 포함한 비특정 위장관 증상 그리고 드물게 트랜스아미나제, 알칼라인 포스포타아제, 감마-GTP와 같은 간 효소치의 일시적인 상승이 발생할 수 있다. 2) 중추신경계 : 때때로 발생하는 두통 및 현기증을 포함한 비특정 뇌혈관 증상, 때때로 발생하는 어지러움, 운동항진, 진전을 포함한 비특정 신경학적 증상 그리고 무력증, 졸음, 흥분, 발한(땀이남), 드물게 감정저하, 불면, 초조감 증가, 반항성이 나타날 수 있다. 3) 순환기계 : 때때로 저혈압 및 혈관확장 그리고 심실 및 부종(수종)을 발생시키는 비특정 심혈관계 반응, 빈맥, 빈혈, 안면홍조, 열감, 피부발적, 말초부종, 심계항진(두근거림), 서맥(느린맥), 빈혈(빈맥), 드물게 흉통(가슴통증)이 나타날 수 있다. 4) 혈액 : 때때로 혈소판감소가 나타날 수 있다. 5) 면역기계 : 때때로 경증(경증상, 가벼운증상) ~ 중등도의 과민반응을 유발하는 급성 과민반응, 피부와 관련된 임상적 증상(때때로 발진)

4. 일반적 주의 1) 어지러움이 나타날 수 있으므로 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계적작업에 주의한다. 2) 약의 투여와 두개내 압력 증가는 관련이 있는 것으로 알려져 있으나, 두 개내 압력이 증가된 경우 또는 뇌조직의 수분함량이 상승(전신성 뇌부종)되었을 때에는 면밀한 관찰을 실시할 것을 권장한다.
5. 상호작용 1) 이 약은 장관점막 및 간에 존재하는 시트크롤 P450 3A4를 통해 대사된다. 따라서 이러한 효소의 활성을 억제하거나 유도하는 약물은 이 약의 초회통과 또는 청소율을 변화시킬 수 있다. 2) 이 약과 다른 약물을 함께 투여할 때 상호작용의 범위 및 기간을 고려해야 한다. (1) 리팜피신 : 다른 칼슘길항제와의 사용경험을 통해 효소유도작용으로 인하여 리팜피신이 이 약의 대사를 가속화할 것으로 예측된다. 따라서 리팜피신과의 병용(함께 복용(사용))에 의해 이 약의 약성이 감약(감소하여 복용(사용))될 수 있으므로 두 약물을 함께 투여해서는 안 된다. (2) 시트크롤 P450 3A4 시스템 효소의 활성을 유도하는 페노바르비탈, 페니토인, 카르바마제핀과 같은 항간질약 : 이 약 투여 전에 장기간 항간질약(페노바르비탈, 페니토인, 카르바마제핀)을 복용한 환자에서 이 약 경구 투여(먹는다. 복용한다)시 이 약의 생체이용률은 현저히 감소한다. 따라서 이 약의 경구제와 항간질약은 병용투여(병용:함께 복용)하지 않는다. 3) 다음의 시트크롤 P450 3A4 시스템의 억제제와 이 약을 병용(함께 복용(사용))할 경우에는 혈압변화를 관찰해야 하며, 필요한 경우, 니모디핀의 용량조절을 고려해야 한다. (1) 마크로라이드 항생제(예:에리스로마이신) : 이 약과 마크로라이드 항생제간의 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다. 현재 시트크롤 P450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 특정 마크로라이드 항생제와 이 약의 약물 상호작용가능성은 배제할 수 있다. 따라서 이 약과 마크로라이드 항생제를 병용투여(병용:함께 복용)해서는 안된다. 아지트로마이신(azithromycin)은 비국 조조직으로 마크로라이드 항생제의 계열과 관련이 있지만 CYP3A4 대항 활성은 없다. (2) 항 HIV 프로테아제 억제제(예:리토나비어) : 이 약과 항 HIV 프로테아제 억제제간의 상호작용 가능성을 조사하기 위해 실시된 연구는 없다. 이러한 계열의 약물은 강력하게 시트크롤 P450 3A4 시스템을 억제하는 것으로 보고되었다. 따라서 이러한 프로테아제 억제제와 이 약을 병용(함께 복용(사용))할 경우 이 약의 혈중 농도는 현저하게 그리고 임상적으로 관련있게 증가될 위험성이 있다. (3) 아졸 항진균제(예:케토코나졸) : 이 약과 케토코나졸의 약물 상호작용 가능성을 조사한 연구는 실시되지 않았다. 다른 항진균제인 시트크롤 P450 3A4 시스템을 억제하는 것으로 알려져 있고, 이를 디하이드로피리딘 계열의 칼슘 길항제에 대해 다양한 상호작용이 있는 것으로 보고되었다. 따라서 이 약(경구)과 함께 아졸 항진균제를 투여할 경우 상호 통과 대사의 감소로 인해 이 약의 전신적 생체이용률의 상당한 증가를 배제할 수 있다. (4) 네파조돈 : 이 약과 네파조돈의 약물 상호작용 가능성을 조사한 연구는 실시되지 않았다. 항우울제는 시트크롤 P450 3A4의 강력한 억제제로 보고되었다. 따라서 이 약과 네파조돈을 병용투여(병용:함께 복용)할 경우 이 약의 혈중농도의 상승 가능성을 배제할 수 있다.

- (5) 플루록세틴 : 항우울제 플루록세틴과 이 약을 일정하게 병용투여(병용:함께 복용)하면 이 약의 주성분 니모디핀의 혈장 중 농도가 50%이상 상승하며 플루록세틴의 농도는 현저히 감소된다(단, 그 혈장대사체인 노르플루록세틴은 영향을 받지 않는다.) (6) 퀴누프리스틴/달포프리스틴 : 칼슘길항제인 니페디핀과의 사용경험에 미루어 볼 때, 이 약과 퀴누프리스틴/달포프리스틴의 병용투여(병용:함께 복용)하면 이 약의 혈장 농도가 증가할 수 있다. (7) H2 길항제인 시메티딘 또는 항경련제인 발프로이산과 이 약을 병용투여(병용:함께 복용)시 이 약의 혈중농도가 증가될 수 있으므로 신중히 투여한다. 4) 기타 다른 약물 상호작용 : 항우울제 노르트리프틸린과 이 약을 일정하게 병용투여(병용:함께 복용)시 이 약의 노출(exposure)이 약간 감소했으나 노르트리프틸린의 혈장 농도에는 영향이 없었다. 5) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 : (1) 혈압 저하 약물 : 다른 혈장강화제와 병용(함께 복용(사용))할 경우 이 약의 작용을 증강시킬 수 있으므로 주의한다. 다른 칼슘길항제(니페디핀, 딜티아제, 베라파밀 등), 이노제, 베타차단제, ACE 억제제, A1 길항제, 알파 차단제, PDE5억제제, 알파-메틸도파와 부득이하게 병용(함께 복용(사용))하는 경우에는, 혈압을 관찰하면서 신중히 투여한다. (2) 원운심을 이용한 시험에서 항HIV약물 지도부단주와 니모디핀주를 정맥으로 병용투여(병용:함께 복용)했을 때 지도부단의 AUC는 유의하게 높은 반면에 분포용적과 청소율은 유의하게 감소하였다. 6) 약물-음식물 상호작용 : 자몽주스는 시트크롤 P450 3A4 시스템을 억제한다. 디하이드로피리딘계 칼슘 길항제와 자몽주스를 함께 투여할 경우 이 약의 초회 통과대사의 감소 또는 청소율 감소를 인하여 이 약의 혈중농도 증가 및 연장된 활성을 초래할 수 있다. 결과적으로 혈압 강하 효과가 증가될 수 있다. 자몽주스를 섭취한 후 이러한 증상은 최종 자몽주스 섭취 후 최소 4일 동안 유지될 수 있다. 따라서 이 약과 자몽(grapefruit) 주스를 함께 투여하는 경우에 이 약의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로 함께 투여하지 않는다. 7) 상호작용이 없는 약물 : (1) 신경이완제 할로페리돌을 장기투여하는 환자에게 이 약을 일정하게 병용투여(병용:함께 복용)할 경우 상호작용의 가능성을 보이지 않았다. (2) 경구용 이 약과 디아제팜, 디곡신, 글리벤클라미드, 인도메타신, 라니티딘, 와 파린은 상호작용이 없는 것으로 밝혀졌다.
6. 임부 및 수유에 대한 투여 1) 임부에서 이 약에 대해 실시된 적절한 임상시험은 없다. 2) 이 약 및 이 약의 대사산물은 모체 혈장 농도와 일치하는 정도의 농도로 모유에서 발견된다. 수유중에는 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단한다. 3) in vitro 수정능 : 단일의 in vitro 수정능시험에서, 칼슘 길항제는 정자 머리부분의 가역적인 생화학적 변화를 유발하여 정자의 기능을 저해할 수도 있다.
7. 소아에 대한 투여 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.
8. 고령자(노인)에 대한 투여 중증(심한증상)의 노인환자(사구체여과율 <20 mL/min) 또는 중증(심한증상)의 심혈관기능장애를 가진 고령자(노인)의 뇌기능장애에 사용한 경우에는 이 약으로 치료 할 지 여부는 신중히 고려해야 하며 경기적으로 추적조사를 하여야 한다.
9. 과량투여시 처치 1) 과량투여의 증상 : 급성 과량투여시 중독증상은 현저한 혈압강하, 빈맥(빠른맥) 또는 서맥(느린맥), 위장관불쾌감과 CNS증상(예. 구역)이다. 2) 중독의 치료 : 이 약의 급성과과량투여시 즉시 투여를 중단하여야 한다. 응급처치는 증상에 따라 행해야 한다. 약물을 경구로 섭취하였다면 응급처치방법으로 활성탄을 투여한 위세척을 하는 것을 고려해야 한다. 혈압이 현저하게 떨어졌다면 도파민 또는 도르아드레날린을 정맥투여할 수 있다. 특정 해독제가 알려지지 있지 않으므로 다른 이상반응의 치료는 가장 철저한 증상에 따라 하여야 한다.
10. 기타

1) 약물역학특성 :

- (1) 이 약은 우선적으로 뇌의 항혈관수축 및 항 허혈 활성을 갖는다. 여러 가지 혈관작용물질(예, 세로토닌, 프로스타글린, (히스타민) 및 혈액 및 혈액 성분 분에 의해 in vitro에서 자극된 혈관수축은 이 약에 의해 예방되거나 또는 제거된다. 이 약은 또한 정신약리학적 그리고 정신약리학적 특징을 가지고 있다.
- (2) 급성 뇌혈류 장애 환자에 대한 연구결과와 이 약은 뇌혈관을 확장시키고 뇌혈류를 원활하게 하는 것으로 나타났다. 관류는 건강한 부위에 비해 이전에 손상되었거나 또는 관류가 저하된 부위에서 일반적으로 더 증가했다.
- (3) 이 약을 투여하면 지주막하 출혈 환자에서 허혈성 신경학적 손상 및 사망률이 유의하게 감소했다.

2) 약물동태학적특성 :

- (1) 경구 복용 시 이 약의 주성분 니모디핀은 실질적으로 완전히 흡수된다. 최고 혈중 농도 및 곡선하 면적은 시험한 최고 용량(90 mg/kg/day) 용량 증가에 따라 비례적으로 증가했다. 정맥 투여 시 분포 용적(Vss, 2-compartment model)은 0.9 - 1.6 L/kg였다. 총 (전신적) 청소율은 0.6 - 1.9 L/h/kg였다.
- (2) 이 약은 혈장 단백에 97-99% 정도 결합한다.
- (3) 이 약은 시트크롤 P450 3A4 시스템을 통해 대사적으로 제거된다.
- (4) 생체이용률 : 광범위한 초회 통과 대사(약 85 - 95%)로 절대적 생체이용률은 5 - 15%이다.
- 3) 전임상 결과 1) 동물에서의 단회 및 반복투여독성 시험, 유전독성, 발암성 및 암수수정능 시험을 통한 전임상시험결과와 사람에 대해 특별한 위해성이 없는 것으로 확인되었다.
- (2) 임신한 랫드에 30 mg/kg/day 및 그 이상의 용량으로 투여했을 때 태아의 성장이 저해되어 태아 체중감소를 초래했고 100 mg/kg/day 용량에서는 배아치사가 발생했다. 기형발생 징후는 관찰되지 않았다.
- (3) 토끼에서 10 mg/kg/day용량까지 투여했을 때 배아독성 및 기형은 발생하지 않았다.
- (4) 랫드에서 실시한 1개의 출생전후 연구에서 10 mg/kg/day 용량 및 그 이상의 용량에서 사망 및 발달지연이 관찰되었다. 이러한 관찰결과들은 후속시험에서 확인되지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품은 원래 용기에 갇혀 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용(잘못사용)에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

【저장방법】 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 30정, 500정

제조원: 삼진제약(주) / 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 52

제조의뢰·판매원: 영동제약(주) / 인천광역시 남동구 함박로 333

- * 본 의약품은 엄격한 품질관리를 통해 제품이며, 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
- * 설명서개경연필 이후 변경된 내용은 온라인 의약품도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)을 통하여 확인하실 수 있습니다.
- * 유효기간 또는 사용기한이 지난 의약품을 사용하시면 안 되며, 설명서를 꼭 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.

제품문의 032)812-8356 설명서개경일자: 2016. 07



제조의뢰·판매원
영동제약주식회사
인천광역시 남동구 함박로 333
www.yppharm.co.kr