

짧은 반감기 β_1 -차단제 제일 브레비블록® 주 100mg (JEIL Brevibloc® inj) (염산에스몰롤)

【개발경위, 개요 및 특징】

제일브레비블록주(esmolol HCl)는 (±)-methyl p-[2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxy] hydrocinnamate HCl 성분의 Beta-1 선택성(심장-선택성)교감신경 수용체 차단제입니다.
탁성(심장-선택성)교감신경 수용체 차단제입니다.
단 시간 조절을 필요로 하는 교감신경 흥분 상태에 유효하게 사용될 수 있습니다.
제일브레비블록주는 심장선택성이 40 : 1로서 강력하므로, 매우 고용량임대만 기관지나 혈관근육의 Beta-2수용체를 억제하는 안전성이 우수한 약제입니다.

【원료약품의 분량】

이 약 1바이알(10ml리터) 중
염산에스몰롤 (별구) 100mg

【성 상】

이 약은 갈색의 유리바이알에 무색 내지 담황색의 투명한 수성액이 들어있는 주사제입니다.

【작용기전】

1. 제일브레비블록주는 주로 적혈구의 esterase에 의해 에스테르 결합이 끊겨 제발리 대사되며 혈장중 cholinesterase나 적혈구막의 acetylcholinesterase에 영향을 받지 않습니다.
2. 정상인, 전형적 관상동맥 질환자, 정상허혈성 심장질환자, 상심실 부정맥 환자를 대상으로 제일브레비블록주 loading infusion 하에, 5분내에 일정하게 정상상태의 혈중 농도에 도달하고 β 차단 작용이 발현됩니다. 혈중 염산에스몰롤의 농도는 혈액동력학적 변화와 서로 연관이 있어서 약물투여 중지 후 혈중 농도가 급속히 낮아져 약리학적 효과가 단절됩니다.
3. 임상 실험에 의하면 제일브레비블록주는 용량 의존적으로 혈액 동력학적 저하를 나타냅니다. 다양한 실험 결과, 제일브레비블록주는 상심실 빈맥 환자의 심박동수, 수축기·이완기 혈압, rate-pressure product를 용량의존적으로 감소시켰습니다.
4. 전형적 협심증 환자나 안정 또는 운동시 제일브레비블록주와 propranolol이 심혈관계 작용에 미치는 효과를 관찰한 결과 안정시에 제일브레비블록주를 투여할 경우 심박동수, 수축기 혈압, rate-pressure product, 좌심실 혈액배출율, 심장계수를 감소시켰고 최고 운동시에도 심박동수, 수축기 혈압, 심박동수와 우심실 심박출율, 심장계수는 상당히 감소시켰습니다. 이러한 결과는 propranolol 4mg 투여시 결과와 유사합니다.

【효능·효과】

다음 경우의 상심실빈맥의 치료

1. 수술전·후 또는 기타 긴급상황에서 심방세동 및 심방조동 환자에 대한 심실율의 신속한 조절
2. 비대상성동맥맥에서 빠른 심박수의 조절

【용법·용량】

1. 이 약은 정맥투여를 위해 즉시 사용가능도록 10mg/mL농도로 미리 희석된 제제입니다.
2. 이 약에 대한 환자의 반응은 보통(약 95%이상)성인 염산에스몰롤로서 체중 kg당 50-200 μ g/분의 투여범위에서 나타나며 평균 유효용량은 체중 kg당 100 μ g/분이며 일반적 투여방법은 다음과 같습니다.
① 처음 1분간 부하용량으로서 체중 kg당 500 μ g/분을 정맥주사하고, 다음 4분간 유지용량으로서 체중 kg당 50 μ g/분을 정맥주사합니다. 적절한 치료효과가 5분 이내에 나타나지 않으면 다시 1분간의 부하용량을 반복하고 4분간의 유지용량을 체중 kg당 100 μ g/분으로 증가시켜 반복 투여합니다.
② 부하용량 투여(체중 kg당 500 μ g/분으로 1분간)를 다시 반복하고 유지용량 투여(4분간)는 체중 kg당 50 μ g/분씩 증가시키면서 계속 투여합니다.
③ 소기의 심박수와 safty end-point(예:낮아진 혈압)에 도달하게 되면 부하용량 투여는 생략하고, 유지량 투여에 있어서의 증가용량을 체중 kg당 50 μ g/분에서 체중 kg당 5 μ g/분 또는 그 이하로 감소시켜 투여합니다.
④ 상심실 빈맥 환자에 있어서 적절한 심박수의 조절 및 안정된 임상상을 완수한 후, 대체약품인 부정맥용제로서 프로프라놀롤, 디곡신, 퀸리딘으로의 변경을 진행할 수 있으며 이 경우 선정된 대체 약물의 표기사항을 주의깊게 숙지합니다.

대 체 약 물	용 량
염산프로프라놀롤	1회 10~20mg 4~6시간마다 경구투여
디곡신	1회 0.125~0.5mg 6시간마다 경구투여 또는 정맥주사
퀸리딘	1회 200mg 2시간마다 경구투여

- ⑤ 이 약 투여용량은 대체약물 최종용량 투여 30분후에 이 약 점적속도를 50%감소 시킵니다. 대체약물의 2차용량 투여 후 환자의 반응을 모니터하고 만족할 만한 조절이 유지되면 이 약의 투여를 중지합니다. 이 약은 48시간까지도 내약성이 우수합니다.
연령, 증상에 따라 적절한 증감합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
① 동서맥 환자
② 심블록(1도 이상) 환자
③ 심인성 속, 명백한 심부전 환자
2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오
① 저혈압 환자 : 이 약 투여전 혈압이 낮은 환자는 면밀히 모니터 합니다. 이 약 투여 환자의 20-50%가 수축기압 90mmHg이하, 이완기압 50mmHg 이하의 저혈압을 경험하였습니다. 저혈압은 약 용량에 따라 나타날 수 있으나 투여용량에 관계되기 때문에 체중 kg당 200 μ g/분을 초과하는 용량은 바람직하지 않습니다. 투여용량의 감소 또는 종료는 보통 30분 이내에 저혈압을 반전시킵니다.
② 심부전 환자 : 유효성 심부전에 있어서 순환계기능을 유지시키는데 교감신경자극이 필요한데, β -차단제는 심근수축을 더욱 억제하고 심각한 심부전을 계속할 수 있습니다. 절박한 심부전의 최종증상의 경우에는 이 약 투여용량을 감소시키거나 투여를 중지합니다. 이 약의 짧은 반감기 때문에 용량조절이나 투여중지로서 증분하더라도 특별한 처치를 고려할 수 있습니다. 어니간 동안 β -차단제를 사용하여 심근이 계속하여 억압되면 어떤 경우에 있어서는 심부전을 일으킬 수 있습니다.
③ 기관지경련 환자 : 일반적으로 기관지경련 환자에게 β -차단제를 투여하지 않습니다. 이 약은 상대적인 β_1 선택성으로 기관지경련성 질환을 갖는 환자에 대해 주의하여 사용할 수 있습니다. 그러나 이 약의 β_1 선택성이 절대적이 아니기 때문에 최소 유효량으로 주의깊게 주입하며 기관지경련이 나타날 경우에는 주입을 즉시 중지합니다. β_2 효능 약을 상태가 좋을 때 투여할 수 있으나 환자가 빠른 심실율을 갖고 있으므로 특별한 주의하에 사용합니다.
④ 당뇨병 및 저혈당 환자 : 이 약은 β -차단제의 투여를 요구하는 당뇨병 환자에 대해서 주의하여 사용합니다. β -차단제는 저혈당과 함께 일어나는 빈맥을 저지할 수 있지만 어지러움이나 발한과 같은 다른 증상에는 유의성 있게 영향을 주지 않습니다.
⑤ 간·신장에 환자
3. 부작용
① 심혈관계 : 중후성 저혈압(발한, 어지러움)이 보고된 바 있으며 투여중지후 그들의 약 반수는 증후를 나타냈습니다. 무중후성 저혈압이 보고된 바 있으며 이들의 약 63%에서 이 약 투여중 저혈압은 사라졌으며, 나머지 환자의 80%에서 이 약 투여후 30분 이내에 저혈압은 사라졌습니다. 발한이 환자의 10%에서 저혈압과 함께 나타났으며 때때로 말초성 허혈이 나타났습니다.

- 타났습니다. 때때로 창배, 홍조, 서맥(심박수 50회/분 이하), 흉통, 심신, 폐부종 및 방실블리가 보고된 바 있습니다. 상실성 빈맥은 없으나 심각한 관동맥질환(우하부 심근경색, 불안정성 협심증)을 갖고 있는 2명의 환자에서 심각한 서맥/동정지(sinus pause)/부전수축(asystole)이 나타났으나 투여를 중지하면 이러한 증상이 사라졌습니다.
- 2) 중추신경계 : 때때로 어지러움, 혼동, 작란, 두통, 흥분, 피로감이 나타날 수 있으며, 지각이상, 무력증, 우울, 비정상적 사고, 근성, 식욕부진, 간질, 두경강이 보고된 바 있습니다.
- 3) 호흡기계 : 때때로 기관지경련, 천명, 호흡곤란, 비충혈, 건성수포음, 수포음이 보고되었습니다.
- 4) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 소화불량, 변비, 구강, 상복부불쾌감, 미각이상 등이 보고되었습니다.
- 5) 기타 (주사부위) : 염증 및 경화 등이 주사부위에 일어나는 보고가 있습니다. 부종, 홍반, 피부변색, 주사부위의 작열감, 혈전성 정맥염 및 침윤에 따른 국소적 피부괴사가 보고되었습니다.
- 6) 기타 : 때때로 요지루, 언어장애, 부정성(abnormal vision), 건강감퇴증, 경직, 발열이 보고되었습니다.

4. 일반적 주의

- 1) 20mg/mL의 투여농도는 10mg/mL의 투여농도보다 혈전성 정맥염을 포함하여 더욱 심각한 정맥의 자극과 관계가 있으며, 20mg/mL의 투여농도는 심각한 국소반응 및 가능성 있는 피부괴사를 일으킬 수 있으므로 10mg/mL의 높은 농도 또는 소정 맥로의 주입이나 니카테터를 통한 주입은 피합니다.
- 2) 이 약의 산성 대사물은 우선적으로 신장을 통해 불변화제로 배설되기 때문에 신장에 환자에게는 주의하여 투여합니다. 산성 대사물의 배설반감기는 말기 신질환 환자에 있어서는 10배 연장되고 혈장농도도 상당히 증가합니다.
- 3) 국소주사부위에 반응이 발생할 경우에는 주입부위를 바꿈과 하며 혈관으로부터 조직으로의 투과를 막기 위해 주의를 기울이며 나비침은 사용하지 않습니다.
- 4) 이 약의 투여를 갑자기 중지하면 관동맥질환 환자에게 β -차단제를 만성적으로 사용중 갑작스런 중지여 따라 발생할 수 있는 정지효과가 없다고 보고되었으나 관동맥질환 환자에게 이 약의 투여를 갑자기 중지한 경우에는 특히 주의합니다.

5. 상호작용

- 1) 레세르핀과 같은 카테콜아민 고갈약물은 β -차단제와 병용투여시 상승적 효과가 있습니다. 그러므로 이 약과 카테콜아민 고갈약물을 병용투여한 환자는 저혈압 또는 어지러움, 실신 또는 기립성 저혈압을 일으킬 수 있는 현저한 서맥의 가능성에 대해 면밀히 관찰합니다.
- 2) 이 약과 와르파린의 상호작용에 대한 연구에 의하면 이 약과 와르파린의 병용투여가 와르파린의 혈장농도를 변경시키지 않는 것으로 나타났습니다. 이 약의 혈장농도는 와르파린과 병용투여시 상승하지만 이것은 임상적으로 중요하지 않습니다.
- 3) 디곡신과 이 약을 정상 지원자에게 병용투여한 경우에는 어느 시점에서 디곡신의 혈중농도가 10-20% 증가되었습니다. 디곡신은 이 약의 약동학에는 영향을 주지 않습니다.
- 4) 정맥투여로 모르핀과 이 약을 정상인에게 병용투여할 경우에는 모르핀의 혈중농도에 대한 영향은 없으나 이 약의 안정된 혈중 농도는 모르핀의 존재하에 46%증가하였습니다. 기타 약동학적요소는 변화가 없었습니다.
- 5) 외과수술중인 환자에 있어서 석시닐콜린에 의한 신경근 차단 기간중 이 약의 영향을 연구한 바에 의하면 석시닐콜린의 신경근 차단작용은 이 약의 투여에 의해서 영향을 받지 않으나 신경근 차단기간은 5분에서 8분으로 연장되었습니다.
- 6) 칼슘길항제와의 관계에 대한 자료는 없으나 일반적으로 다른 β -차단제와 같이 심실기능이 손상된 환자에게 이 약과 베라파밀을 병용투여할 경우에는 신중히 투여합니다. 전도장애 환자에게 병용투여하지 않으며 베라파밀을 투여중지후 48시간 내 이 약을 투여하지 않습니다.
- 7) 홀임라제에 의한 저혈압효과는 이 약에 의해 증가될 수 있습니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 1일 30분간 체중 kg당 3,000 μ g/분(최대일량 투여량의 10배 용량)을 정맥투여한 태모에 대한 기형발생 연구에 의하면 모태 독성, 태아독성 또는 기형발생의 증거는 없었으나 체중 kg당 10,000 μ g/분 용량은 모태에 대해 중독성이 있었고 치명적이었습니다. 도끼의 경우 1일 30분간 체중 kg당 1,000 μ g/분까지의 정맥투여 용량은 모태독성, 태아독성 또는 기형발생의 증거가 없었으나 체중 kg당 2,500 μ g/분 용량에서는 경미한 모태독성 및 태아흡수 등의 증거가 나타났습니다. 임부에 대한 적절한 하절 대조치한 연구결과가 없으나 임신중기 3개월간 또는 분만시 태아의 서맥을 야기시킬 수 있고 약의 투여를 중지하고도 지속된다고 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여합니다.
- 2) 이 약이 수유중으로 이행되는지는 알려지지 않았으나 수유부에 투여할 경우에는 주의합니다.

7. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 신중히 투여합니다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

9. 과량투여시의 처리

이 약의 과량투여시 심장마비를 일으킬 수 있습니다. 또한 과량투여는 서맥, 저혈압, 전기-기계적 분리(electro-mechanical dissociation), 의식상실을 야기시킬 수 있습니다. 이 약의 우발적인 과량투여는 상당부분이 회색상의 실수로 나타납니다. 과량 투여 환자중 일부는 치명적이었고 나머지 환자에게는 영구적인 폐질의 결과를 나타내었습니다. 정맥투여시 용량범위 625~2500mg(12.5~50mg/kg)는 치명적인 결과를 나타내었습니다. 1분 이상에 걸쳐서 최고 175g까지 과량투여시 또는 심장수술시 1시간 이상동안 75g으로 과량투여시는 완전히 회복이 가능합니다. 이 약이 완전히 분해될 때까지 혈액순환이 저지될 수 있었던 환자들에 생존한 것으로 보입니다. 약 9년간의 반감기로 인해 중독의 처리 1단계는 투여중지이며 관찰된 임상효과에 근거하여 다음과 같은 일반적 처치를 합니다.

- 1) 서맥 : 아트로핀 또는 기타 항콜린약물을 투여합니다.
- 2) 기관지경련 : β_2 효능강 또는 테오필린 유도체를 정맥투여합니다.
- 3) 심부전 : 이노제 또는 디기탈리드제제를 정맥투여하며 부적절한 심장 수축으로 인한 속의 경우에는 도파민, 도부타민, 이소프로테레올 또는 알리논을 정맥투여합니다.
- 4) 중추성 저혈압 : 수액류 또는 혈압상승제를 정맥투여합니다.

10. 적응상의 주의

- 1) 이 약은 탄산수소나트륨(5%)주사액과 혼합할 수 없습니다.
- 2) 다른 비경구투여 약물과 같이 용액 및 용기에 대해 부어전에 미립자 및 변색여부를 시각적으로 검사합니다.
- 3) 상실성 빈맥에 이 약 투여시 부하용량 투여와 유지용량 투여로 구성된 각 단계별로 주입합니다.

11. 저장상의 주의사항

동결이 제품에 나쁜 영향을 주지 않으나 상승된 온도에 노출은 피하는 것이 바람직합니다.

[저장방법] 밀봉용기, 실온(1~30°C)보관

[포장단위] 10vial/Box

“약국 등의 개설자에 한하여 사용기한이 경과되었거나 변질·변패, 오손된 의약품 또는 부작용 등은 본사 마케팅부(수신자 부담:080-555-7171)에서 상담 및 교환, 교환해 드립니다. 그리고 제조과정과 관련된 제품의 품질에 대한 문의사항은 백암공장 품질경영본부(전화:080-333-6312)로 연락바랍니다.”

설명서작성년월일 : 2011. 5. 20.
BV-B-0020-L5-02

“설명서작성년월일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jeilpharm.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.”

제조판매원 : 제일약품(주)



제 일 약 품

본사:서울특별시 서초구 반포동 745-5
공장:경기도 용인시 처인구 백암면 근곡리 117-1



원료공급원 : 기술지주

Bristol-Myers Squibb
U.S.A.