

짧은 반감기 β_1 -차단제(212) 제일브레비블록주 2.5g (염산에스몰물) (JEIL Brevibloc® inj)

【개발경위, 개요 및 특징】

제일브레비블록주(esmolol HCl)는 (±)-methyl p-[2-hydroxy-3-(isopropylamino) propoxy] hydrocinnamate HCl 성분의 Beta-1 선택성(심장-선택성)고감신경 수용체 차단제입니다. 제일브레비블록주는 정맥투여 시 분포반감기가 2분, 배설반감기가 9분으로서, 작용이 신속하게 발현되고 작용지속시간도 짧은 단 시간 조절을 필요로 하는 고감신경 흥분 상태에 유효하게 사용될 수 있습니다. 제일브레비블록주는 심장선택성이 40 : 1로서 강력하므로, 매우 고용량일때만 기관지나 혈관근육의 Beta-2수용체를 억제하는 안전성이 우수한 약제입니다.

【원료약품의 분량】

이 약 1명분(10밀리리터)중	
염산에스몰물(별표)	2.5g
프로필렌글리콜(약전)	2.5mL
에탄올(약전)	2.5mL

【성상】

이 약은 유리염 형태로 무색 내지 담황색의 무명한 수성액이 들어있는 주사제입니다.

【약작용】

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

【효능·효과】

다음 경우의 상심성빈맥의 치료

- 수술전·후 또는 기타 긴급상황에서 심박세동 및 심방조동 환자에 대한 심실율의 신속한 조절
- 비대상성동맥맥에서 빠른 심박수의 조절

【용법·용량】

- (2.5g/100mL염물) 이 약은 농축형이므로 직접 정맥주사하지 않으며 반드시 주사전에 희석합니다. 이 약은 탄산수소나트륨과 혼합하지 않으며 적당한 정맥주사용 용액으로 희석하기 전에 다른 약물과 혼합하지도 않습니다. 사용시 적합한 정맥내 용액이 들어있는 500mL용기에 이 약 2명분을 가하거나, 1명분을 250mL에 가하여 최종농도 10mg/mL로 희석합니다. 희석액은 실온에서 24시간 안정합니다.
- (100mg/10mL바이알) 이 약은 정맥투여를 위해 즉시 사용가능하도록 10mg/mL농도로 미리 희석된 제제입니다.
- 이 약에 대한 환자의 반응은 보통(약 95%이상)성인 염산에스몰물로서 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 생각하고, 유지량 투여에 있어서의 증가용량을 체중 kg당 50 μ g/분에서 체중 kg당 5 μ g/분 또는 그 이하로 감소시켜 투여합니다.
 - ④ 상심성 빈맥 환자에 있어서 적절한 심박수의 조절 및 안정된 임상상을 완수한 후, 대체약물인 부정맥용제로서 프로프라놀롤, 디곡신, 퀸리딘으로의 변경을 진행할 수 있으며 이 경우 선정된 대체 약물의 표기사항을 주의깊게 숙지합니다.

대	제	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	

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

【사용상의 주의사항】

- 경고

염물주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어, 부작용을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편 혼입이 최소화 될 수 있도록 신중하게 절단사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의하십시오.
- 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
 - 1) 동서맥 환자
 - 2) 심블록(1도 이상)환자
 - 3) 심인성 속, 명백한 심부전 환자
- 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 어느 용량에서나 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 : 울혈성 심부전에 있어서 순환계기능을 유지시키는데 교감신경자극이 필요한데, β -차단제는 심근수축을 더욱 억제하고 심각한 심부전을 재촉할 수 있습니다. 절박한 심부전의 최고증상의 경우에는 이 약 투여용량을 감소시키거나 투여를 중지합니다. 이 약의 짧은 반감기 때문에 용량조정이나 투여중지로서 충분하다라고 특별한 처치를 고려할 수 있습니다. 어느기간 동안 β -차단제를 사용하여 심근이 계속하여 약압되면 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 절대적이지 않기 때문에 최소 유효량으로 주의깊게 주입하면 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 영

항을 주지 않습니다.

5) 간·신장에 환자

4. 부작용

- 1) 심혈관계 : 중후성 저혈압(발한, 어지러움)이 보고된 바 있으며 투여중지후 그들의 약 반수는 중후를 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. 때때로 창백, 홍조, 서맥(심박수 50회/분 이하), 흉통, 실신, 폐부종 및 발실빈리가 보고된 바 있습니다. 상설성 빈맥은 없으나 심각한 관동맥질환(우하방 심근경색, 불안정성 협심증)을 갖고 있는 2명의 환자에서 심각한 서맥/동유지(sinus pause)/부전수축(asystole)이 나타났으나 투여를 중지하면 이러한 증상이 사라졌습니다.
- 2) 중추신경계 : 때때로 어지러움, 혼동, 착란, 두통, 흉통, 피로감이 나타날 수 있으며, 지각이상, 무력증, 우울, 비정상적 사고, 근신, 식욕부진, 간질, 두경강압이 보고된 바 있습니다.
- 3) 호흡기계 : 때때로 기관지경련, 천명, 호흡곤란, 비충혈, 전성수포음, 수포음이 보고되었습니다.
- 4) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 소화불량, 변비, 구갈, 상복부불쾌감, 미각이상도 보고되었습니다.
- 5) 피 부(주사부위) : 염증 및 경화 등이 주사부위에 일어나는 보고가 있습니다. 부종, 홍반, 피부반색, 주사부위의 작열감, 혈전성 정맥염 및 침윤에 따른 국소적 피부괴사가 보고되었습니다.
- 6) 기타 : 때때로 요저류, 언어장애, 부정시(abnormal vision), 견갑골통증, 경직, 발열이 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

- 1) 20mg/mL의 투여농도는 10mg/mL의 투여농도보다도 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 역으로의 주입이나 나비카테터를 통한 주입은 피합니다.
- 2) 이 약의 산성 대사물은 우선적으로 신장을 통해 불변체로 배설되기 때문에 신장에 환자에게는 주의하여 투여합니다. 산성 대사물의 배설반감기는 말기 신질환 환자에게 있어서는 10배 연장되고 혈장농도도 상당히 증가합니다.
- 3) 국소주입부위에 반응이 발생할 경우에는 주입부위를 바꿔야 하며 혈관으로부터 조직으로의 투과를 막기 위해 주의를 기울이며 나비침은 사용하지 않습니다.
- 4) 이 약의 투여를 갑자기 중지하면 관동맥질환 환자에서 β -차단제를 만성적으로 사용중 갑자기 중단 중지예 따라 발생할 수 있는 경직효과를 없애고 보고되었으나 관동맥질환 환자에서 이 약의 투여를 갑자기 중지한 경우에는 특히 주의합니다.

6. 상호작용

- 1) 레세프린과 같은 카테콜아민 고갈작용을 β -차단제와 병용투여시 상가적 효과가 있습니다. 그러므로 이 약과 카테콜아민 고갈작용을 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 병용투여할 경우에는 어느 시점에서 디곡신의 혈중농도가 10-20% 증가되었습니다. 디곡신은 이 약의 약동학에 영향을 받지 않습니다.
- 4) 정맥투여로 모르핀과 이 약을 정상인에게 병용투여할 경우에는 모르핀의 혈중농도에 대한 영향은 없으나 이 약의 안정된 혈중 농도는 모르핀의 존재하에 46%증가하였습니다. 기타 약동학적으로도 변화가 없었습니다.
- 5) 외과수술중인 환자에 있어서 석시닐콜린에 의한 신경근 차단 기간중 이 약의 영향을 연구한 바에 의하면 석시닐콜린의 신경근차단작용은 이 약의 투여에 의해서 영향을 받지 않으나 신경근차단기간은 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 내에 이 약을 투여하지 않습니다.
- 7) 흡입마취제의 저혈압효과에 이 약에 의해 증가될 수 있습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 1일 30분간 체중 kg당 3,000 μ g/(최대일제 투여량의 10배 용량)을 정맥투여한 랫드에 대한 기형발생 연구에 의하면 모체 독성, 태자독성 또는 기형발생의 증거는 없었으나 체중 kg당 10,000 μ g/분 용량은 모체에 대해 중독성이 있었고 치명적이었습니다. 태아의 경우 1일 30분간 체중 kg당 1,000 μ g/분까지의 정맥투여 용량은 모체독성, 태자독성 또는 기형발생의 증거가 없었으나 체중 kg당 2,500 μ g/분 용량에서는 경미한 모체독성 및 태자독성의 증가가 나타났습니다. 임부에 대한 적절한 값 대조시험 연구결과가 없으나 임신후기 3개월간 또는 분만시 태아의 서맥을 야기시킬 수 있고 약의 투여를 중지하여도 지속된다고 보고되었으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여합니다.
- 2) 이 약이 수유유모에 이행되는지는 알려지지 않았으나 수유부에 투여할 경우에는 주의합니다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 신중히 투여합니다.

9. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

10. 과량투여시의 처치

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 나타났습니다. 과량 투여 환자중 일부는 치명적이었고 나머지 환자에게는 영구적인 폐질의 결과가 나타났습니다. 정맥투여시 용량범위 625~2500mg(125~500mg/kg)는 치명적인 결과를 나타내었습니다. 1분 이상에 걸쳐서 최고 1.75g까지 과량투여시 또는 심장수술시 1시간 이상동안 750mg으로 과량투여시는 완전히 회복이 가능합니다. 이 약이 완전히 분해될 때까지 혈액순환이 지원될 수 있었던 환자들이 생존한 것으로 보입니다. 약 9분간의 반감기로 인해 중독의 처치 1단계는 투여중지이며 관찰된 임상효과에 근거하여 다음과 같은 일반적 처치를 합니다.

- 1) 서맥 : 아트로핀 또는 기타 항콜린작용을 투여합니다.
- 2) 기관지경련 : β 교차작용 또는 테오필린 유도제를 정맥투여합니다.
- 3) 심부전 : 이뇨제 또는 디지털리시제제를 정맥투여하며 부적절한 심장 수축으로 인한 속의 경우에는 도파민, 도부타민, 이소프로테레를 또는 알리논을 정맥투여합니다.
- 4) 중후성 저혈압 : 수액류 또는 혈압상승제를 정맥투여합니다.

11. 적용상의 주의

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

12. 저장상의 주의사항

동결이 재용해 나쁜 영향을 주지 않으나 상온인 온도에 노출은 피하는 것이 바람직합니다.

[저장방법] 밀봉용기, 실온(1~30°C)보관

[포장단위] 1, 5, 10, 50 Amp/Box

"약국 등의 개설자에 한하여 사용기한이 경과되었거나 변질·변색 또는 오손된 의약품들은 분사 마케팅부(수신자 부담 :080-555-7171)에서 교환해 드립니다."

작성일 : 2005. 2.
BI-B-0010-F2-01

"이 문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jeilpharm.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다."

제조판매원



제일약품 주식회사

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

원료공급원 : 기술제휴

Bristol-Myers Squibb
U.S.A.

