

이연 니모디핀 주

REYON NIMODIPINE INJ.

【작용기전】 니모디핀은 특히 뇌혈관계에 선택적으로 작용하여 혈관수축에 필요한 칼슘이온의 막이동을 차단함으로써 혈관수축억제효과가 있다. 뇌혈관은 특히 말초혈관보다 니모디핀에 예민하다는 것이 실험에 의해 입증되었으며 이런 특성에 의해 지주막하출혈 후 따르는 뇌혈관경련에 의한 허혈성 신경장애의 예방과 치료에 효과가 있다.

【원료약품 및 분량】 1 바이알 (50mL)중
주성분 : 니모디핀(KP).....0.01g

【성상】 갈색 바이알에 충전된 미황색의 투명한 주사액

【효능·효과】 동맥류성 지주막하출혈후의 뇌혈관 경련에 의한 허혈성 신경장애의 예방 및 치료

【용법·용량】

1. 점적 정맥주사
시간당 1mg(5mL)(체중 kg당 약 15 μ g)으로 시작하여 2시간 이상 투여한다. 내성이 좋고 특히 현저한 혈압강화가 일어나지 않는 한 2시간 이후부터 시간당 2mg(10mL)(체중 kg당 약 30 μ g)으로 증량할 수 있다. 체중이 70kg 미만인 환자 또는 혈압이 불안정한 환자에는 시간당 0.5mg(2.5mL)으로 시작할 수도 있다. 불내성이면 용량을 감소한다. 체외 순환장치에 주입펌프를 이용하여 카테터를 통해 수액 및 혈액과 함께 주입한다.
이 약을 충분히 희석시키기 위해 병용되는 주입량은 최소한 하루에 1,000mL 이상은 되어야 한다. 마취, 외과수술 그리고 혈관조영시 투여를 계속한다. 이 약의 유효성분은 PVC에 흡착되므로 폴리에틸렌 튜브를 사용한다.
2. 지주막하내의 주입
이 약 1mL를 19mL의 링겔액에 희석하여 사용한다.
희석된 이 약을 체온 (37℃)정도로 하여 수술시에 점적주입한다.
3. 투여기간
 - 1) 예 방
정맥주사는 출혈후 4일 이내에 시작하며 혈관경련이 일어나기 쉬운 기간 즉, 출혈후 10~14일까지는 정맥주사 투여한 후 7일간 1회 60mg을 4시간 간격으로 1일 6회 경구투여를 계속한다.
 - 2) 치 료
출혈후 혈관경련에 의해 신경성 장애가 이미 발현된 경우는 가능한 한 빨리 치료를 시작하며 최소한 5일 내지 14일간은 정맥주사한다. 정맥주사 후 7일간 1회 60mg을 4시간 간격으로 1일 6회 경구투여를 계속한다. 치료 또는 예방중에 출혈의 원인이 외과적으로 치료되면 수술후 최소한 5일간은 정맥주사한다. 연속투여시 총투여기간은 21일을 초과하지 않는다. 주사제와 경구제는 병용투여하지 않는다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

【사용상 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 - 1) 이 약 및 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
 - 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
 - 1) 뇌부종 또는 두개내압이 상승된 환자.
 - 2) 저혈압 환자(수축기 혈압 100mmHg이하)
 - 3) 간·신기능장애 환자
3. 이상반응
 - 1) 소화기계 : 때때로 발생하는 구역을 포함한 비특정 위장관계 및 복부 증상, 위장장애, 드물게 장폐색증이 나타날 수 있다.
 - 2) 중추신경계 : 때때로 발생하는 두통을 포함하는 비특정 뇌혈관 증상 및 어지러움이 나타날 수 있다.
 - 3) 순환기계 : 때때로 발생하는 저혈압 및 혈관확장을 포함하는 비특정 심혈관계 증상, 혈압강하, 안면홍조, 열감, 서맥, 빈맥, 발한이 나타날 수 있다.
 - 4) 혈액 : 드물게 혈전정맥염(원액을 말초 정맥내에 주사하는 경우)을 포함하는 주사부위 반응, 때때로 혈소판 감소가 나타날 수 있다.
 - 5) 비뇨기계 : 혈청요소, 크레아티닌, 주기외수축의 증가를 동반한 신기능이 약화가 나타날 수 있다.
 - 6) 기타 : ALP, r-GTP, 트랜스아미나제와 같은 간 효소치의 일시적인 상승이 발생할 수 있다. 이 약에는 알코올 및 폴리에틸렌글리콜 400이 함유되어 있으므로 투여시 이로 인한 부작용을 감안해야 한다.(해당제제에 한함)
 - 7) 면역기계 : 때때로 경증~중등도의 과민반응을 유발하는 급성 과민반응, 피부와 관련된 임상적 증상(때때로 발진)
4. 일반적 주의
 - 1) 어지러움이 나타날 수 있으므로 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작에 주의한다.
 - 2) 이 약의 투여와 두개내 압력 증가는 관련이 없는 것으로 알려져 있으나, 두개내 압력이 증가된 경우 또는 뇌조직의 수분함량이 상승(전신성 뇌부종)되었을 때에는 면밀한 관찰을 실시할 것을 권장한다.
 - 3) 이 약은 23.7vol%의 에탄올(알코올)을 함유하고 있다(예를 들면 이 약 1일 투여량 250mL는 알코올로서 1일 약 50g). 이는 알코올 중독자 또는 알코올 대사 장애 환자에 대해 유해할 수 있으며 임부 또는 수유부, 소아 및 간질환 또는 간질이 있는 환자와 같은 고위험군에 투여할 때는 주의하여야 한다. 이 약에 함유되어 있는 알코올량으로 인해 다른 약물의 효과를 변화시킬 수 있다.
5. 상호작용
 - 1) 이 약에 영향을 주는 약물
 - (1) 항우울제 플루옥세틴과 이 약을 일정하게 병용투여하면 이 약의 주성분 니모디핀의 혈장 농도가 50%이상 상승하며 플루옥세틴의 농도는 현저히 감소한다(단, 그 활성대사체인 노르플루옥세틴은 영향을 받지 않는다).
 - (2) 항우울제 노르트리프틸린과 이 약을 일정하게 병용투여시 이 약의 노출이 약간 감소했으나 노르트리프틸린의 혈장 농도에는 영향이 없었다.
 - (3) H₂ 길항제인 시메티딘 또는 항경련제인 발프로인산과 이 약을 병용투여시 이 약의 혈중농도가 증가될 수 있으므로 신중히 투여한다.
 - 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향:
 - (1) 혈압 저하 약물 : 다른 혈압강화제와 병용할 경우 작용을 증강시킬 수 있으므로 주의한다. 다른 칼슘길항제 (니페디진, 딜티아젠텐, 베라파밀 등), 이노제, 베타차단제, ACE 억제제, A1 길항제, 알파 차단제, PDE5 억제제, 알파-메칠도파와 병용투여는 피한다. 부득이하게 병용하는 경우에는 혈압을 관찰하면서 신중히 투여한다.
 - (2) β -차단제와 동시에 이 약을 정맥투여할 경우 혈압강화작용을 증강시킬 수 있으며 수축작용을 더욱 억제시킴으로 비대상성 심부전까지 초래할 수도 있다.
 - (3) 신독성이 있는 약물 (아미노글리코사이드계 약물, 세팔로스포린계 약물, 프로세미드 등)과 이 약을 병용투여 할 경우 그리고 이미 신기능이 저하된 환자에 이 약을 투여할 경우 신기능을 악화시킬 수 있다. 따라서 이러한 경우 신기능을 주의 깊게 관찰해야 하고 만약 신기능 저하의 징후가 발견되면 투여 중지를 고려해야 한다.

- (4) 원숭이를 이용한 시험에서 항HIV약물 지도부딘주와 니모디핀주를 정맥으로 병용투여했을 때 지도부딘의 AUC는 유의하게 높은 반면에 분포용적과 청소율은 유의하게 감소하였다.
- 3) 기타 다른 약물 상호작용: 용해제로 사용되는 알코올(23.7% vol-%)에 의해 알코올과 배합금기인 약물과의 상호작용이 일어날 수 있으므로 알코올 주의한다.
- 4) 상호작용이 없는 약물 :
- (1) 신경이완제 할로페리돌을 장기투여하는 환자에게 이 약을 일정하게 병용 투여했을 경우 상호작용의 가능성을 보이지 않았다.
 - (2) 이 약의 경구제제와 디아제팜, 디곡신, 글리벤클라미드, 인도메타신, 라니티딘, 와파린은 상호작용이 없는 것으로 밝혀졌다.
6. 임부 및 수유부에 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. 따라서 수유부의 경우 이 약을 복용하는 중에는 수유를 중단하도록 권고한다.
7. 과량투여시의 처치
- 이 약의 급성 과량투여로 예상되는 증상은 현저한 혈압강하, 빈맥 또는 서맥과 (경구투여후) 위장관불쾌감과 구역이다.
- 이 약의 급성과량투여시 즉시 투여를 중단하여야 한다. 응급처치는 증상에 따라 행해야 한다. 약물을 경구로 섭취하였다면 응급처치방법으로 활성탄을 투여하여 위세척을 하는 것을 고려해야 한다. 혈압이 현저하게 떨어졌다면 도파민 또는 노르아드레날린을 정맥투여할 수 있다. 특정 해독제가 알려져 있지 않으므로 다른 이상반응의 치료는 가장 현저한 증상에 따라 하여야 한다.
8. 적응상의 주의사항
- 1) 5%포도당, 0.9%NaCl, 유산화링거액, 마그네슘을 함유하는 유산화링거액, 맥스트란40액 또는 6% poly(O-2-hydroxyethyl) 전분을 약 1:4(이 약 : 병용투여액)의 비율로 쓰리웨이 콕마개(three-way stopcock)를 이용하여 함께 투여가 가능하다. 만니톨, 사람알부민 5% 또는 혈액과도 병용투여가 가능하다.
 - 2) 이 약은 다른 주사용플라스틱용기나 병에 혼합해서는 안되며 다른 약물과 혼합해서도 안된다.
9. 저장상의 주의사항
- 이 약의 활성성분은 빛에 민감하므로 직사광선을 피하여 저장하고 투여한다. 정맥주사시 빛을 차단할 수 있게 펌프 및 튜브를 불투명한 랩으로 감싸주거나 갈색의 주사기와 튜브를 사용하는 것이 좋다. 빛에 노출된 후 이 약은 10시간까지 안정하다.(해당제제에 한함)
10. 기타
- 1) 약물역학적특성:
 - (1) 이 약은 우선적으로 뇌의 항혈관수축 및 항 허혈 활성을 갖는다. 여러 가지 혈관작용물질(예, 세로토닌, 프로스타글란딘, 히스타민) 및 혈액 및 혈액 분해물에 의해 in vitro에서 자극된 혈관수축은 이 약에 의해 예방되거나 또는 제거된다. 이 약은 또한 신경약리학적 그리고 정신약리학적 특징을 가지고 있다.
 - (2) 급성 뇌혈류 장애 환자에 대한 연구결과 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 곡선하면적은 시험한 최고 용량(90mg)까지 용량 증가에 따라 비례적으로 증가했다.정맥 투여 시 분포 용적(Vss, 2-compartment model)은 0.9~1.6 L/kg 였다. 총 (전신적) 청소율은 0.6~1.9 L/h/kg 였다.
 - (2) 이 약은 혈장 단백질에 97~99% 정도 결합한다.
 - (3) 이 약은 시토크롬 P450 3A4 시스템을 통해 대사적으로 제거된다.
 - (4) 생체이용률: 광범위한 초회 통과 대사(약 85~95%)로 절대적 생체 이용률은 5~15%이다.
 - 3) 전임상 결과
 - (1) 동물에서의 단회 및 반복투여독성 시험, 유전독성, 발암성 및 암수 수정능 시험을 통한 전임상시험 결과 사람에 대해 특별한 위해성이 없는 것으로 확인되었다.
 - (2) 임신한 랫드에 30mg/kg/day 및 그 이상의 용량으로 투여했을 때 태아의 성장이 저해되어 태아 체중감소를 초래했고 100mg/kg/day 용량에서는 배아치사가 발생했다. 기형발생 징후는 관찰되지 않았다.
 - (3) 토끼에서 10mg/kg/day용량까지 투여했을 때 배아독성 및 기형은 발생하지 않았다.
 - (4) 랫드에서 실시한 1개의 출생전후 연구에서 10mg/kg/day 용량 및 그 이상의 용량에서 사망 및 발달지연이 관찰되었다. 이러한 관찰결과는 후속시험에서 확인되지 않았다.

【저 장 방 법】 차광기밀용기, 실온보관(1~30℃)

【사 용 기 한】 제조일로부터 36개월

【포 장 단 위】 1바이알(50mL) × 1바이알

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서 작성일자(2009년 1월 2일)이후 변경된 내용은 www.reyonpharm.co.kr 이나 ezdrug.kfda.go.kr에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어설명이나 기타 자세한 의약품 정보는 이지드럭(ezdrug.kfda.go.kr) 의약품 정보 참조

※ 고객센터 : 080-221-2000(수신자부담)

작성년월일 2009. 1. 2

제조발매원
 **이연제약주식회사**
 본사: 서울·용산구 동빙고동 38-6
 공장: 충북 진천군 덕산면 한천리 27-27
 TEL. (02)793-5557, 5374