

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 투약 오류의 위험 : 이 약은 사용 목적에 따라 조제법(조제액 농도)이 상이하므로 필요 농도로 조제하기 위한 멸균식염수 양을 확인하고 조제 및 투약시 주의한다.
- 2) 이 약의 성분인 레미마졸람을 포함한 벤조디아제핀계 약물과, 마약류 또는 중추신경억제제와의 병용투여는 진정, 호흡억제, 혼수상태 및 사망을 초래할 수 있다. 따라서 벤조디아제핀계 약물과 마약류의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자의 경우에 한하여 처방하도록 한다. 이 약과 마약류의 병용투여가 결정되면 최저 유효용량으로 최단기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적 관찰하도록 한다.
- 3) 이 약은 사용목적에 따라 전신마취 또는 진정에 대해 수련 받은 의사에 의해 투여되어야 하며 환자의 기도 유지를 위한 장치, 인공호흡, 산소공급을 위한 시설과 즉각적인 심혈관계 소생술의 실시가 가능한 시설이 준비되어야 한다.
- 4) 이 약은 진단자나 수술시행자에 의해 투여되어서는 안 된다.
- 5) 이 약 투여 시 환자에서 저혈압, 무호흡, 기도폐쇄, 산소불포화가 있는지 지속적으로 관찰해야 한다. 이러한 심·호흡계 영향은 특히 고령자, 허약환자 또는 ASA-PS III 이상인 환자에게 이 약을 빠르게 정맥주사할 때 나타나기 쉽다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약, 다른 벤조디아제핀계 약물 및 이 약의 구성성분에 대한 과민증이 있는 환자
- 2) 급성 협우각 녹내장 환자
- 3) 속 또는 혼수상태의 환자
- 4) Vital sign이 억제된 급성 알코올 중독환자
- 5) 수면무호흡증후군 환자
- 6) 알코올 또는 약물 의존성 환자
- 7) 중증의 또는 급성 호흡부전 환자

8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

9) 덱스트란40에 중증 과민반응이 있는 환자(5.일반적 주의 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증근무력증이 있는 환자

2) 다음 환자에는 투여하지 않는 것이 원칙이지만 필요한 경우에는 신중히 투여한다 : 폐성심, 만성폐쇄성폐질환, 기관지 천식 및 뇌혈관 장애의 급성기 등에서 호흡기능이 저하된 경우

3) 심장애 (예 : 울혈성 심부전) 환자

4) 고령자

5) 쇠약환자

6) 뇌의 기질적 장애환자

7) 만성 신부전환자

8) 비대성상의 급성질환 (예 : 중증의 체액 또는 전해질 장애) 환자

9) 수면제, 진통제, 항정신병약, 항우울약, 리튬으로 인한 급성 중독 환자

10) 척추성 또는 소뇌성 운동실조 환자

11) 만성질환자

12) 중증의 간장애(Child Pugh 분류 C) 환자

13) ASA-PS III 이상 환자(무호흡, 저혈압, 호흡순환억제가 나타날 수 있으므로 투여속도를 감속하는 등 신중히 투여한다.)

4. 이상반응

가. 전신 마취가 예정인 일반 수술 또는 심장 수술 환자 대상 2상 및 3상 임상시험에서 이 약은 623명 대상으로 투여받았다. 가장 흔한 이상반응은 혈압감소 27.3%(170/623명), 오심 16.5%(103/623명), 상처 합병증 13.5%(84/623명), 혈뇨 존재 12.8%(80/623명), 구토 12.4%(77/623명) 등이었다. 저혈압 또는 혈

압 감소는 29.7%(185/623명), 서맥은 3.0%(19/623명), 심박수 감소는 2.1%(13/623명), 호흡억제(호흡부전, 호흡저하, 호흡억제, 호흡 곤란, 호흡수 감소)는 3.2%(20/623명)에서 보고되었다.

전신마취가 예정된 일반 수술 또는 심장 수술 환자 대상 대조군 비교 임상시험에서의 안전성은 다음과 같다.

1) 전신마취가 예정된 수술 환자를 대상으로 일본에서 실시한 2건의 용량비교 및 활성대조(프로포폴) 또는 용량 비교 임상시험에서 이 약을 투여받은 362명과 대조약으로 프로포폴을 투여받은 75명의 안전성을 평가하였다. 이 약은 유도속도 6mg/kg/hr 또는 12mg/kg/hr, 유지속도 1mg/kg/hr으로 투여되었다. 대부분 경증~중등증으로 일시적이었으며, 중대한 이상반응(SAE)이 이 약 투여군 2명(0.6%, 2/362명)에서 보고되었다. 가장 흔한 이상반응은 이 약 투여군에서 혈압감소 38.1%(138/362명), 혈뇨 15.5%(56/362명), 오심 18.8%(68/362명), 구토 15.7%(57/362), 상처 합병증 13.5%(49/362명), 발열 10.5%(38/362명) 등이었고, 프로포폴 투여군에서는 주사 부위 통증 18.7%(14/75명), 오심 14.7%(11/75명), 상처 합병증 13.3%(10/75명), 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가 12%(9/75명), 구토 10.7%(8/75명) 등이었다. 가장 흔한 약물이상반응은 이 약 투여군에서 혈압감소 24.0%(87/362명), 오심 9.1%(33/362명), 구토 8.0%(29/362명)였다. 프로포폴 군에서 혈압감소 49.33%(37/75명), 주사 부위 통증 18.7%(14/75명)이었다. 이 약 및 프로포폴 투여군 모두에서 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 사례는 없었다.

임상시험 중 어느 한 군에서 2% 이상 나타난 이상반응의 기관별 및 발현빈도는 표1과 같다.

표1. 어느 한 군에서 2% 이상 보고된 이상반응(전신마취)

이상반응		이 약*		프로포폴 (N=75) %
기관조직분류 (SOC)	이상반응 (PT)	6mg/kg/hr (n=181) %	12mg/kg/hr (n=181) %	
정신계	섬망	2.2	1.7	1.3
	불면	2.8	2.8	1.3
신경계	두통	1.7	3.9	2.7
심혈관계	서맥	1.7	2.8	1.3
위장관계	오심	21.0	16.6	14.7
	구토	14.4	17.1	10.7
피부 및 피하조직	홍반	2.8	2.2	-
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증	2.8	1.1	1.3
	근골격 통증	1.1	2.2	-
전신 장애 및 투약부 위 장애	발열	11.6	9.4	9.3
	오한	3.3	7.7	6.7
	주사부위 통증	-	-	18.7
	혈압 감소	37.6	38.7	58.7
	혈압 증가	10.5	7.7	4.0
	혈뇨 존재	15.5	15.5	5.3
	혈액 알부민 감소	8.8	9.4	8.0
	총 단백질 감소	7.7	9.4	8.0

실험실적 검사	혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	8.8	10.5	12.0
	백혈구 수 증가	6.1	6.1	5.3
	헤모글로빈 감소	6.6	5.5	4.0
	요단백 존재	7.2	6.6	4.0
	적혈구수 감소	5.5	5.5	4.0
	적혈구 용적률 감소	5.0	6.1	4.0
	소변 케톤체 존재	3.3	2.2	6.7
	혈액빌리루빈 증가	5.5	3.3	2.7
	아스파르트산 아미노 전 이 효소 증가	3.3	0.6	2.7
	심박수 감소	3.3	3.3	6.7
	심박수 증가	2.8	1.1	-
	림프구 백분율 감소	6.6	6.1	4.0
	산소 포화도 감소	2.8	1.1	1.3
	중성구 백분율 증가	5.5	2.8	4.0
손상, 중독 및 시술 합병증	상처 합병증	13.8	13.3	13.3
	시술 관련 통증	1.7	2.8	-
* 이 약은 유도속도 6 또는 12mg/kg/hr, 의식 소실 후 유지속도 1mg/kg/hr로 투여되었다.				

2) 전신마취가 예정된 수술 환자를 대상으로 국내에서 실시한 1건의 임상시험에서 이 약은 유도속도 6mg/kg/hr, 유지속도 1mg/kg/hr로 투여되었다. 이 약을 투여받은 96명과 대조약인 프로포폴을 투여받은 100명에서 안전성을 평가한 결과, 이상반응은 대부분 경증~중등증으로 일시적이었으며, 두 군 모두에서 중대한 이상반응 및 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 사례는 없었다.

가장 흔한 이상반응($\geq 10\%$)은 이 약 투여군에서 시술 관련 통증 47.9%(46/96명), 혈압 증가 16.7%(16/96명), 두통 14.6%(14/96명), 혈압 감소 12.5%(12/96명), 어지러움 10.4%(10/96명)이었으며, 프로포폴 투여군에서는 시술 관련 통증 48%(48/100명), 혈압 감소 17%(17/100명), 오심 16%(16/100명), 어지러움 및 졸림 각 10%(10/100명씩)이었다. 가장 흔한 약물이상반응은 이 약 투여군에서 혈압 감소 7.3%(7/96명), 졸림 및 두통 각 6.3%(6/96명), 구토 6.3%(6/96명) 등이었고 프로포폴 투여군에서는 혈압 감소 11%(11/100명), 졸림 8%(8/100명), 오심 8%(8/100명) 등이었다.

3) 전신마취가 예정된 심장 수술 환자를 대상으로 독일에서 실시한 임상시험에서 이 약을 유도속도 6mg/kg/hr 또는 12mg/kg/hr를 투여받은 80명의 안전성을 평가하였다. 이상반응은 대부분 경증 ~ 중등증으로 일시적이었으며, 중대한 이상반응이 20명(25.0%, 20/80명)에게서 보고되었다. 가장 흔하게 보고되는 이상반응은 흉막 삼출 81.3%(65/80명), 수면장애 및 초조 각 41.3%(33/80명), 수술 후 빈혈 41.3%(33/80명), 시술 관련 오심 40.0%(32/80명), 체액저류 27.5%(22/80명), 심방세동 25.0%(20/80명), 고혈압 21.3%(17/80명) 등이었다. 이외 심장 장애로 서맥 12.5%(10/80명), 심장막 삼출 7.5%(6/80명)이 있었다. 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 사례는 이 약 마취 유도용량 12mg/kg/hr 군에서 약물 관련성과 상관없이 혈흉 1건 있었다.

나. 상부 소화관 내시경, 대장 내시경 또는 기관지경 시술 환자 대상으로 미국에서 실시된 2건의 2상 및 3건의 3상 임상시험에서 이 약은 825명 대상으로 투여받았다. 가장 흔한 이상반응은 저혈압 28.4%(234/825명), 고혈압 19.5%(161/825명), 확장기 고혈압 13.2%(109/825명), 수축기 고혈압 10.3%(85/825명), 저산소증 8.4%(69/825명), 확장기 저혈압 7.9%(65/825명), 서맥 5.9%(49/825명), 호흡수 증가 5.2%(43/825명) 등이었다.

상부 소화관 내시경, 대장 내시경 또는 기관지경 시술 환자 대상 임상시험 중 어느 한 군에서 2% 이상 나타난 이상반응의 기관별 및 발현빈도는 표2와 같다.

표2. 어느 한 군에서 2% 이상 보고된 이상반응(내시경 시술시 진정)

이상반응		이 약*
기관조직분류(SOC)	이상반응(PT)	%
신경계	두통	3.2
심혈관계	서맥	5.9
	빈맥	3.3
	고혈압	19.5
	저혈압	28.4
	확장기 고혈압	13.2
	수축기 고혈압	10.3
	확장기 저혈압	7.9
호흡계	저산소증	8.4
위장관계	오심	3.0
실험실적 검사	산소포화도 감소	2.2
	호흡수 증가	5.2
* 이 약은 유도 용량 2.5 ~ 8mg으로 투여되었다.		

1) 2건의 대장내시경 시술 환자 대상 및 1건의 기관지경 시술 환자 대상으로 미국에서 실시한 총 3건의 활성 대조(미다졸람) 임상시험에서 이 약을 투여 받은 630명과 대조약으로 미다졸람을 투여 받은 201명 및 위약을 투여 받은 135명의 안전성을 평가하였다. 이 약은 ASA class I 또는 II인 환자에게는 유도 시 초회 투여 용량 5.0mg을, 유지 시 2.5mg을 투여하였고, ASA class III 또는 IV인 환자에게는 유도 시 초회 투여 용량 2.5~5.0mg을, 유지 시 1.25~2.5mg을 투여하였다. 미다졸람은 ASA class I 또는 II인 환자에게는 유도 시 초회 투여 용량 1.75mg을, 유지시 1.0mg을 투여하였고, 60세이상, 만성질환자 또는 ASA class III 또는 IV인 환자에게는 유도 시 초회 투여 용량 1.0mg을, 유지시 0.5mg을 투여하였다. 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 사례는 이 약 군에서 1명, 미다졸람군에서 1명 있었다. 가장 흔한 이상반응($\geq 10\%$)은 이 약 투여 군에서 저혈압 36.8%(232/630명), 고혈압 24.9%(157/630명), 확장기 고혈압 17.3%(109/630명), 혈압 감소 14.3%(90/630명), 수축기 고혈압 13.5%(85/630명), 저산소증 10.9%(69/630명) 등이었고, 미

다졸람 투여군에서는 저혈압 51.2%(103/201명), 고혈압 24.9%(50/201명), 확장기 고혈압 12.4%(25/201명), 확장기 저혈압 12.4%(25/201명), 서맥 11.9%(24/201명), 수축기 고혈압 11.4%(23/201명) 등이었다.

다. 시판 후 자료

시판 후 보고에서 다음의 이상반응과 발현빈도가 측정되었다.

1) 면역계

빈도 불명 : 아나필락시스 반응

5. 일반적 주의

1) 이 약에 대한 반응은 개인차가 있으므로 환자의 연령, 약물 감수성, 전신 상태 및 병용 약물 등을 고려하여 적절하게 투여 속도 및 투여량을 조절하여야 한다.

2) 이 약 투여 중에는 적절한 마취 심도를 확보할 수 있도록 환자의 뇌파, 심전도, 생체 신호 모니터링 등을 통해 전신 상태를 관찰하면서 투여 속도를 조절한다. 마취 심도는 수술에 필요한 최저한의 심도로 억제하여야 한다.

3) 마취 유지는 이 약 단독으로 실시하지 말고 진통제, 근이완제 등을 적절히 병용하여야 한다. 전신마취에 대한 이 약 단독요법에 대한 투여 경험은 없다.

4) 이 약 투여 중에는 호흡 억제, 혈압 저하, 서맥 등이 발생할 가능성이 있으므로 기도 개방 유지 및 호흡보조를 위한 산소와 인공호흡기가 즉시 이용가능한지 확인해야 한다. 호흡 억제, 혈압 저하, 서맥 등의 증상이 나타났을 때에는 기도 확보, 산소 투여 등을 실시하며 환자가 완전히 회복될 때까지 호흡 관리를 실시하도록 한다.

5) 이 약 투여 시에는 필요에 따라 플루마제닐(벤조디아제핀 수용체 길항제)을 가까운 곳에 준비해 두는 것이 바람직하다.

6) 이 약의 영향으로 졸음, 주의력, 집중력, 반사운동능력 등의 저하가 일어날 수 있으므로 전신마취 후 이 약이 완전히 소실되고 회복될 때까지 자동차 운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

7) 전신마취 예정인 수술 환자에서 20시간을 초과하여 사용한 경험은 없다. 중환자의 진정에 대한 임상시험 중 이 약을 24시간 이상 지속투여한 환자에게 혈중농도의 상승과 각성 지연이 나타났다.

8) 남용: 이 약은 벤조디아제핀계 약물로 남용 그리고/또는 신체적·정신적 의존성을 야기할 수 있다. 기호성 중추신경억제제 사용 경험이 있는 성인 대상으로 이 약의 남용 가능성을 평가한 결과 이 약의 남용 가능성은 위약 보다 높았고 미다졸람과 유사하였다.

9) 과민반응: 이 약은 덱스트란40을 함유하고 있다. 덱스트란40은 발진, 두드러기, 가려움, 아나필락시스와 같은 과민반응을 유발할 수 있다. 덱스트란40에 대한 중증 과민반응 이력이 있는 환자에 투여해서는 안 된다.

10) 내시경 검사/치료시 의식하 진정에 대한 임상3상 시험에서, 진통 목적으로 펜타닐 25~75ug을 이 약 사용 전에 투여 하였다. 진통 목적의 펜타닐 사용이 필요한 경우, 이 약과 적어도 2분 이상의 간격을 두고 투여 한다.

6. 상호작용

중추신경억제제, 다른 벤조디아제핀계 약물과 같은 마취·진정제 또는 펜타닐, 레미펜타닐과 같은 마약성 진통제와 이 약의 병용투여는 진정 작용이 증강될 수 있다. 이러한 약물과 병용투여해야하는 경우 투여 속도·투여량을 조절하는 등 신중히 투여하고 회복시까지 호흡억제, 진정 징후 및 증상, 생체 신호를 모니터링해야 한다 (1.경고 참조).

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 가임기 여성

임신부 또는 임신 가능성이 있는 여성에는 다음과 같은 위험을 고려하여 치료상의 유익성이 잠재적인 위험보다 크다고 판단되는 경우에만 투여한다.

(1) 임신 중에 벤조디아제핀계 약물의 투여를 받은 환자 중에 기형아 등의 장애아를 출산한 예가 대조군과 비교하여 유의하게 많다는 보고가 있다.

(2) 임신 후기에 다른 벤조디아제핀계 약물(디아제팜, 니트라제팜)을 투여한 환자에서 출생한 신생아에 포유곤란, 근긴장저하, 황달증가 등의 증상이 발현되었다는 보고가 있다. 임신 마지막 3개월 또는 분만 중에 고용량을 복용하는 것은 태아의 심박 불규칙성, 근육긴장저하, 포유곤란, 체온저하, 중등도의 호흡억제를 유발할 수 있다.

(3) 벤조디아제핀계 약물은 태반을 통과한다. 분만전에 다른 벤조디아제핀계 약물(디아제팜)을 연용한 경우 출산 후 신생아에 금단증상(신경과민, 진전, 과긴장 등)이 나타난다는 보고가 있다.

2) 수유부

모유중으로 이행하여 신생아에 기면, 체중감소 등을 일으킨 경우가 있고 또한 황달을 증강할 가능성이 있다. 치료상의 유익성과 잠재적 위해성을 고려하여 수유의 지속 또는 중단을 고려한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

전신마취 예정인 수술 환자 대상 2상 및 3상 임상시험에서 안전성이 평가된 527명 중 만 65세 이상 고령자는 44.4%(234명/527명)가 포함되었다. 의식하 진정 목적의 임상시험에서 안전성이 평가된 825명 중 만 65세 이상 고령자는 26.5%(219명/825명) 포함되었다. 고령자와 비고령자 사이 전반적인 안전성 프로파일의 차이는 없었으나, 고령자에서 심혈관계, 심장, 호흡계의 이상반응 발생빈도가 비고령자에 비하여 높았다. 일부 자료에서 고령자에서 비고령자에 비하여 의식소실까지 시간은 짧고, 투여 후 각성까지 시간은 긴 경향을 보였다.

일반적으로 고령자에 투여 시 진정 작용 증강, 저혈압, 서맥 등의 이상반응이 나타나기 쉽고, 더 민감할 수 있으므로 환자의 전신 상태를 고려하여 투여한다(14.전문가를 위한 정보 2)약동학 정보 참조).

10. 간장애 환자에 대한 투여

Child-Pugh 분류에 따른 경증 내지 중등도의 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

그러나 중증의 간장애 환자에서 이 약의 대사가 지연될 수 있으므로 전신상태를 고려하여 투여한다(14.전문가를 위한 정보 2)약동학 정보 참조).

11. 신장애 환자에 대한 투여

경증 내지 중증의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다(14.전문가를 위한 정보 2)약동학 정보 참조).

12. 과량투여시의 처치

1) 과량 투여에 의해 과진정, 경면, 착란, 혼수 등이 일어날 가능성이 있다.

2) 각성 지연, 호흡 억제, 과도한 진정, 대량 투여 등 이 약의 과량투여가 명백하거나 의심되는 경우, 필요에 따라 플루마제닐(벤조디아제핀 수용체 길항제)의 투여를 고려할 수 있다.

3) 플루마제닐을 투여할 경우 투여 전에 플루마제닐의 사용상의 주의사항(금기 등)을 반드시 확인하고, 환자의 기도유지, 인공호흡, 산소공급 등을 위한 시설 등을 준비한다. 플루마제닐은 짧은 반감기(약 1시간)를 가지므로, 플루마제닐을 복용한 환자는 그 효과가 없어진 이후에도 모니터링이 요구된다. 이 약의 혈중 농도가 현저히 높은 경우 진정 등 이 약의 작용이 다시 발현될 우려가 있다.

4) 플루마제닐에 의한 갑작스러운 벤조디아제핀계 항경련제의 작용저해는 뇌전증환자에서 경련을 유발시킬 수 있으므로 장기간 벤조디아제핀 치료를 받는 뇌전증 환자에게는 신중하게 투여한다.

5) 벤조디아제핀계 약물과 삼(사)환계 항우울제를 병용투여 중인 경우, 플루마제닐 투여에 의해 벤조디아제핀계 약물의 작용이 저하되어 삼(사)환계 항우울제의 중독작용이 증강될 수 있으므로, 이 경우 항우울제 중독 증상이 사라질 때 까지 산소호흡기 등 보조적 호흡기구를 사용한다.

13. 적용상 주의

1) 이 약 용해 시 생리식염수를 이용한다. 이 약은 젖산 수액제에 완전히 용해되지 않고 침전하므로, 젖산 수액제는 이 약의 조제에 사용할 수 없다.

2) 알칼리성 주사액과의 배합은 피해야 한다. 이 약은 낮은 pH에서 높은 수용성을 보이며, 이 약을 용해하여 pH4 이상이 된 경우, 빠르게 용해도가 낮아진다.

3) 이 약의 지속 투여시 투여속도의 조절이 가능한 주입기구(시린지펌프 등)를 사용한다.

4) 이 약은 개봉 후 즉시 사용하며, 사용 후 즉시 폐기한다. 이 약의 조제후 안정성은 평가되지 않았다.