

## 미다졸람 단일제(주사) (Midazolam)

### 사용상의 주의사항

#### 1. 경고(해당제제에 한함)

앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어, 부작용을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의할 것.

#### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 다른 벤조디아제핀계 약물에 과민증 환자
- 2) 급성 협우각형 녹내장 환자
- 3) 속 또는 혼수상태의 환자
- 4) Vital sign 이 억제된 급성 알코올 중독환자
- 5) 수면무호흡증후군 환자
- 6) 알코올 또는 약물 의존성 환자
- 7) 급성 호흡부전 환자

#### 3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.

- 1) 다음 환자에는 투여하지 않는 것이 원칙이지만 필요한 경우에는 신중히 투여한다 : 폐성심, 만성폐쇄성 폐질환, 기관지 천식 및 뇌혈관 장애의 급성기 등에서 호흡기능이 저하된 경우
- 2) 심장애 (예 : 울혈성 심부전) 환자
- 3) 중증의 근무력증 환자
- 4) 고령자
- 5) 쇠약환자
- 6) 뇌의 기질적 장애환자
- 7) 만성 신부전환자
- 8) 비대상성의 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) 심혈관계가 불안정한 소아 (혈역학적 이상반응이 일어날 수 있으므로 빠른 정맥주사는 피한다.)

#### 4. 부작용

이 약 주사 후 가장 빈번히 관찰되는 소견은 Vital sign 의 변화였으며, 혈압 및 맥박수의 변동 뿐만 아니라 1 회 환기량 및 또는 호흡을 감소 및 무호흡, 호흡억제, 설근침하 때때로 사망까지 초래하는 호흡정지 및/또는 심정지, 아나필락시스 속 등이 나타날 수 있으며 이러한 경우에는 투여를 중지한다. 이 약 투여 환자에서 진단 또는 외과적 처치 중 또는 그 후에 치료가 요구되는 혈압강하가 드물게 보고되었으며 이는 의식하의 진정작용시험에서 마약성 진통제 전투약을 실시한 환자에서 더 자주 나타났다. 역설적 반응으로 격앙, 불안, 지남력장애 등이 나타났으며 불수의 운동(강직성/간대성운동 및 근육진전을 포함), 기능항진 및 투쟁심과 같은 반응이 보고되었다.

- 1) 근육주사시 두통, 근육주사부위의 국소작용 (동통, 경결, 발적, 근강직)이 나타날 수 있다.

2) 정맥주사시 딸꾹질, 구역, 구토, 기침, 진정과다, 두통, 졸음, 정맥주사부위의 국소작용 (압통, 주사중 동통, 발적, 경결, 혈전증, 혈전성 정맥염)이 주로 나타난다.

3) 정맥주사시 1.0% 이하의 발생빈도를 보이는 다른 부작용은 다음과 같다.

- ① 호흡기계 : 후두경련, 기관경련, 호흡곤란, 천식음, 얇은 호흡, 기도폐색, 빈호흡, 객담증가
- ② 순환기계 : 이단맥, 기외심실수축, 혈관미주신경이상, 빈맥, 방실결절성리듬, 부정맥, 혈압상승, 압 저하
- ③ 소화기계 : 산미, 유연과다, 구토, 변비, 구강건조
- ④ 중추신경계/신경근접합부 : 역행성건망증, 다행증, 착란, 논쟁선호, 신경과민, 불안, 휘청거림, 초조, 헛소리 또는 격양, 마취로부터 각성지연, 각성중 의식몽롱, 수면장애, 불면증, 악몽, 무정 위운동, 운동실조, 어지러움, 불쾌감, 언어차질, 발성곤란, 지각이상, 집중저하, 환청, 피로
- ⑤ 특수감각계 : 시야몽롱, 복시, 안구진탕증, 동공축소, 주기적 안검운동, 시각장애, 초점곤란, 이 차단(귀의 염증성 동통), 균형상실, 두경감
- ⑥ 피부 : 두드러기, 주사부위의 담마진양 용기, 부종 또는 작열감, 주사부위에 온감 또는 냉감, 발진, 가려움
- ⑦ 기타 : 하품, 기면, 오한, 치통, 어지러움, 혈중

4) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2015년 6월)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

정신계 : 혼미, 섬망

혈액 및 림프계: 청색증

## 5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 반드시 개인별로 용법, 용량을 설정하여 투여해야 한다. 어떤 용량이든 이 약 정맥투여전에 기도 개방 유지 및 호흡보조를 위한 산소와 인공호흡기가 즉시 이용가능한지 확인해야 한다. 또한 효과적인 대응처치가 즉시 실시되지 않는 경우, 저산소증/심박정지에 이를 수 있는 저호흡 또는 무호흡의 초기증상이 나타나는지를 계속 감시하여야 한다. 이 약 정맥주사는 호흡을 억제하며, Opioid 효능약 및 다른 진정제가 이 억제작용을 상승할 수 있으므로 전신마취제에 대해 훈련받은 의사에 의해서만 마취유도제로 투여되어야 하며, 기도개방유지 및 호흡조절에 숙련된 사람이 같이 있는 경우에만 의식하의 진정목적으로 투여한다.
- 2) 위험성이 높은 외과수술환자 또는 쇠약환자는 전투약 실시유무에 관계없이 마취유도시 보다 저용량을 투여한다.
- 3) 55 세 이상의 환자는 전투약실시 유무에 관계없이 마취유도시 보다 저용량을 투여하여야 한다. 일반적으로 고령자는 하나 또는 그 이상의 장기에 기능부전이 나타나고, 또한 나이가 들수록 약물필요량이 감소되는 것으로 알려져 있기 때문에 이 약 초회량의 감량이 권장되며, 약효의 증강 또는 지속화가 나타날 수 있다는 사실을 고려하여야 한다.
- 4) 이 약의 영향으로 졸음, 주의력, 집중력, 반사운동능력 등의 저하가 일어날 수 있으므로 이 약 투여중 자동차 운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
- 5) 일반적으로 비경구 투여후 환자는 3 시간 동안 퇴원해서는 안되며, 그 후 보호자와 동행 퇴원하여야 한다.
- 6) 경구내시경검사시 반사성 기침 및 후두경련이 증가될 수 있으므로, 표면마취제 사용 및 필요한 처치를 취하는 것이 바람직하다. 기관지경 검사시에는 마약성 진통제의 전투약이 권장된다.
- 7) 이 약은 경전신마취하에서의 기간내 삼관과 관련된 두개내압증가, 심박수증가 및 또는 혈압상승을 보호하지 않는다.
- 8) 평균동맥압, 심박출량, 1 회박출량, 혈관저항 등의 심혈관지표의 변화가 나타날 수 있다. 이러한 변화는 경미하나 심근산소능력에 장애가 있는 환자 또는 저혈량증 환자에게는 위험하므로 특히 주의한다.

9) 간기능부전환자, 심박출량이 적은 환자 및 신생아에서 약물배설이 지연될 수 있다.

## 6. 상호작용

- 1) 간효소 (특히 Cytochrome P450 IIIA)를 저해하는 약물과 병용시에는 이 약의 약물 동력학에 영향을 미칠 수 있고 진정의 증가 및 연장을 유발한다는 상호작용이 보고되어 있으므로 시메티딘, 라니티딘, 에리스로마이신, 베라파밀, 딜티아젠프, 케토코나졸, 이트라코나졸 또는 Cytochrome P450 IIIA 를 저해하는 다른 약물을 투여받고 있는 환자에는 이 약을 투여하지 않는 것이 바람직하며, 부득이하게 투여할 경우에는 미다졸람의 투여량을 50 - 75%로 감량하여 투여하고 주의깊게 관찰하여야 한다.
- 2) 바르비탈계 약물 또는 다른 중추신경억제제와 병용투여시 호흡저하 또는 무호흡이 나타날 위험성이 증가될 수 있으며 약효의 증강 또는 지속화를 일으킬 수 있다. 또한 알코올과 이 약의 상호 상승작용에 의해 예측할 수 없는 반응이 나타날 수 있으므로 이 약 비경구 투여후 최소 12 시간 동안은 알코올성 음료를 섭취해서는 안된다.
- 3) 이 약 정맥주사에 의한 수면작용은 전투약, 특히 마약성진통제 (예 : 모르핀, 메페리딘, 펜타닐), 세코바르비탈, 드로페리돌 등에 의해 증강된다. 따라서 투여된 전투약제의 종류 및 투여량에 따라 이 약의 용량을 조절해야 한다.
- 4) 근육주사에 의한 이 약 전투약후 마취유도에 필요한 치오펜탈 투여량이 중등도로 감소 (15%) 되었다.
- 5) 이 약 및 판쿠로니움 병용투여시 용량, 작용발현.지속시간에 대한 임상적으로 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다.
- 6) 이 약은 석사메토늄 또는 판쿠로니움 투여후 관찰된 특이한 혈행변화 및 석사메토늄 투여후 관찰된 두개내압 증가를 보호하지 않는다.
- 7) 이 약은 단회 삽관투여시의 석사메토늄의 용량, 작용발현.지속시간에 대한 유의성있는 변화는 관찰되지 않았다.
- 8) 이 약과 흔히 사용되는 전투약물, 마취 및 수술도중 사용되는 약물 (아트로핀, 스코폴라민, 글리코피롤레이트, 디아제팜, 히드록시진, d-투보쿠라린, 석사메토늄 및 비탈분극성 근이완제) 또는 표면국소마취제 (리도카인, 염산디클로닌 및 케타카인)와의 유의성 있는 유해한 약물 상호작용은 관찰되지 않았다.
- 9) 이 약은 임상검사 시험에 영향을 미치지 않는다.
- 10) 이 약은 할로탄의 최소폐포농도(MAC)를 감소시키며, 감소의 정도는 이 약 투여량과 상관관계가 있다.
- 11) 이 약은 시메티딘 또는 에리스로마이신과 병용투여시 이 약의 배설이 지연될 수 있다.
- 12) 시험관내 시험에서 사이클로스포린, 아미오다론, 항정신병약 등과 같은 여러 약물들이 이 약의 대사산물의 생성을 억제하는 것으로 나타났다.
- 13) 에리스로마이신과 병용투여시 경구용 미다졸람의 혈장농도가 증가되어 이 약의 진정효과가 증강된다. 정맥주사시에는 이 약의 혈장농도가 훨씬 적게 증가되며 진정효과의 증강도 관찰되지 않았으나 주의해야 한다.
- 14) 이 약을 장기간 정맥주사하고 사퀴나비르와 병용시 미다졸람의 초기용량을 50%로 줄일 것이 권장된다.
- 15) 발프로산나트륨에 의해 혈장단백질에 결합된 미다졸람이 유리되어 미다졸람의 반응이 증가할 수 있다. 간질환자에게 발프로산나트륨을 투여시 미다졸람의 용량을 조정하여야 한다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신중에 벤조디아제핀계 약물의 투여를 받은 환자중에 기형아 등의 장애아를 출산한 예가 대조군과 비교하여 유의하게 많다는 보고가 있으므로 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는 것이 바람직하다.
- 2) 임신 후기에 다른 벤조디아제핀계 약물(디아제팜, 니트라제팜)을 연용한 환자에서 출생한 신생아에 포유곤란, 근긴장저하, 황달증가 등의 증상이 발생되었다는 보고가 있다.

- 3) 분만전에 연용한 경우 출산후 신생아에 금단증상(신경과민, 진전, 과긴장 등)이 나타난 것이 다른 벤조디아제핀계 약물(디아제팜)에서 보고된 바 있다.
- 4) 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 수유부에는 투여를 피하는 것이 바람직하며 부득이한 경우에는 수유를 중단하는 것이 바람직하다.

#### 8. 소아에 대한 투여

신생아, 미숙아, 유.소아에 대한 안전성이 확립되어 있지 않다.

#### 9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에 투여시 운동실조 등의 부작용이 나타나기 쉬우므로 저용량에서 시작하는 등 신중히 투여한다.

#### 10. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약 과량투여시의 증상은 대개 치료효과 (진정, 근허약, 깊은 수면)의 증강이거나 역설적 흥분이다. 개개의 경우 Vital Function 의 관찰이 요구된다. 극도의 과량투여에 의한 적절한 대책 (인공호흡, 심혈관보조)이 요구되는 혼수, 무반사, 심.호흡기계 억제 및 무호흡이 초래될 수 있다.
- 2) 이 약을 과량투여한 경우 또는 과량투여가 의심되는 경우 플루마제닐(벤조디아제핀 수용체 길항제)로 처치할 때는 사용전에 반드시 플루마제닐의 사용상의 주의사항(투여금지, 신중투여, 상호작용 항 등)을 읽는다.
- 3) 플루마제닐 주사가 없을 경우 이 약 과량투여시의 치료는 다른 벤조디아제핀계 약물의 과량투여시 치료와 동일하다. 호흡수, 맥박수 및 혈압을 측정하며 일반적 보조처치를 실시한다. 기도개방유지 및 호흡보조에 주의한다. 수액제를 점적주사한다. 저혈압 발생시 정맥내 수액주입, 체위변경, 임상상태에 맞는 혈관수축제의 적절한 사용이 필요하며, 필요시 다른 적절한 방법으로 치료할 수도 있다. 이 약의 과량투여에 대한 처치로 복막투석, 강제이뇨, 또는 혈액투석이 효과가 있는지에 대해서는 알려져 있지 않다.

#### 11. 적용상의 주의

- 1) 의식하의 진정목적에 사용할 경우, 이 약은 신속하게 단독 단회 bolus 정맥투여하지 않는다.
- 2) 이 약의 인체내 동맥주사시의 위험성에 대해서는 알려져 있지 않다. 따라서, 불가피한 동맥주사시에는 특히 주의해야 하며 혈관의 유출을 피해야 한다.
- 3) 투여전에 반드시 이물질 및 변색에 대한 육안검사를 실시한다.

#### 12. 기타

투여한 약물이 특별히 정해지지 않은 상태에서 플루마제닐 (벤조디아제핀 수용체 길항제)을 투여 받은 환자에게 새로 이 약을 투여할 경우 이 약의 진정.항경련 작용이 변화 또는 지연될 수 있다.

미디어졸랍 단일제(주사) 허가사항 변경대비표

항 목	기 허가 사항	변 경 지 시(안)
해당 번호. 부작용	<기허가사항과 동일> <신설>	<기허가사항과 동일> <u>맨 하단 신설 번호) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2015년 6월)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 정신계 : 혼미, 섬망</li> <li>• 혈액 및 림프계: 청색증</li> </ul>