

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 중증의 울혈성 심부전 환자(심부전 증상을 악화시킬 수 있다.)
- 2) 동기능부전증후군, 동방블록, 방실블록(2, 3도) 환자(인공심실박동기를 착용중인 환자는 제외)
- 3) 저혈압(수축기압 90mmHg 미만) 또는 속 환자
- 4) 이 약에 과민증의 병력이 있는 환자
- 5) X선 소견상 급성 심근경색 환자 및 폐울혈 환자
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 7) 이바브라딘을 병용투여하는 환자('5. 상호작용' 항 참조)
- 8) 과당불내증, 글루코오스-갈락토오스 흡수 장애 또는 자당분해효소(sucrase-isomaltase) 부족의 희귀 유전 문제가 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 울혈성 심부전 환자(심부전 증상을 악화시킬 수 있다.)
- 2) 중증의 간·신부전 환자(약물대사, 배설이 지연되어 작용이 증강될 수 있다.)
- 3) 방실블록(1도) 환자
- 4) 위장관 통과 시간이 비정상적으로 짧은 상태(예: 크론병이나 궤양성대장염에서의 만성 설사)는 캡슐 내용물의 불완전한 방출을 초래할 수 있다.
- 5) 베타-아드레날린성 수용체 차단약물로 치료받는 환자 및 전도 장애 (서맥, 각차단, PR 간격 연장) 환자는 중증의 서맥성 부정맥의 위험이 있으므로 신중히 고려해야 한다.

3. 이상반응

- 1) 임상시험에서 총 256명의 고혈압환자가 4~8주간 위약 또는 이 약을 투여 받았으며, 만성협심증환자 207명이 1일1회 120~540mg의 용량으로 3주간 투여받았다. 540mg을 투여받은 2명에서 1도 방실결절(AV block)이 보고되었다.

이 약 및 다른 딜티아젬제제의 임상 시험에서 중증의 이상반응들은 드물었다. 심실기능 및 심전도이상 환자는 일반적으로 임상시험에서 제외되었다는 점을 고려해야한다.

위약, 360mg, 540mg을 투여한 환자에서 약물관련성과 상관없이 보고된 가장 흔한 이상반응을 아래 표에 기재하였다.

표 1. 이중눈가림, 위약대조 고혈압임상시험에서 보고된 흔한 이상반응*

용량군(위약/딜티아젬);환자수	위약 N:57		360mg N:149		540mg N:48	
	환자수	(%)	환자수	(%)	환자수	(%)
이상반응						
말초부종	1	2	8	5	7	15
어지러움	4	7	6	4	2	4
혈관확장	1	2	5	3	1	2
인두염	2	4	3	3	3	6
감염	2	4	2	1	3	6
설사	0	0	2	1	1	2
심계항진	0	0	2	1	1	2
신경과민	0	0	3	2	0	0
발진	0	0	3	2	0	0

* 위약군 보다 높은 빈도로 보고되거나 치료군의 2% 이상 보고된 이상반응

표 2. 이중눈가림, 위약대조 협심증임상시험에서 보고된 흔한 이상반응*

용량군(위약/딜티아젬);환자수	위약 N:50		360mg N:158		540mg N:49	
	환자수	(%)	환자수	(%)	환자수	(%)
이상반응						
두통	1	2	13	8	4	8
말초부종	1	2	3	2	5	10
통증	1	2	10	6	3	6
어지러움	0	0	5	3	5	10
무력증	0	0	1	1	2	4
소화불량	0	0	2	1	3	5
호흡곤란	0	0	1	1	3	5
기관지염	0	0	1	1	2	4
방실차단	0	0	0	0	2	4
감염	0	0	2	1	1	2
감기증상	0	0	0	0	1	2
기침증가	0	0	2	1	1	2
기외수축	0	0	0	0	1	2
통풍	0	0	2	1	1	2
근육통	0	0	0	0	1	2
발기부전	0	0	0	0	1	2

결막염	0	0	0	0	1	2
발진	0	0	2	1	1	2
복부확장증	0	0	0	0	1	2

* 위약군 보다 높은 빈도로 보고되거나 치료군의 2% 이상 보고된 이상반응

2) 다른 딜티아젬 제제들의 임상 시험에서 드물게 보고된 이상사례는 다음과 같다(2 % 미만).

- 순환기계 : 협심증, 부정맥, 방실차단 (2~3도), 각차단, 율혈성 심부전, ECG 이상, 저혈압, 심계항진, 실신, 빈맥, 심실성기외수축.
- 정신신경계 : 혼몽, 기억상실, 우울증, 보행장애, 환각, 불면증, 신경과민, 감각이상, 성격변화, 졸음, 이명, 진전.
- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 설사, 구강건조, 미각이상, SGOT, SGPT, LDH 및 알칼리성 포스파타제의 정도 상승 (경고항의 급성 간 손상 참조), 메스꺼움, 갈증, 구토, 체중 증가.
- 피부 : 점상출혈, 감광과민, 소양증.
- 기타 : 알부민뇨, 알레르기반응, 약시, 무력증, CPK 증가, 결석뇨, 호흡 곤란, 부종, 비출혈, 눈자극, 두통, 고혈당, 고노산혈증, 발기부전, 근육경련, 코막힘, 목경직, 야간빈뇨, 골관절통증, 통증, 다뇨, 비염, 성기능장애, 여성형 유방.

3) 또한, 딜티아젬염산염을 복용하는 환자들에서 다음과 같은 시판후 이상반응이 드물게 보고되었다: 급성범발성발진성농포증, 탈모, 다발성홍반, 박리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 중독성표피괴사증, 추체외로증후군, 치육과형성, 용혈성빈혈, 증가된 출혈시간, 광민감증(일광노출 피부부위에 태선양각화증 및 과색소침착 포함), 백혈구감소증, 자반병, 망막증 및 혈소판 감소증, 루푸스 유사 증후군(Lupus-like syndrome).

또한 심근경색과 같은 사항들이 보였는데, 이것들은 이들 환자의 자연경과와 쉽게 구별되지 않는다. 백혈구파괴성혈관염으로 특징지어지는 범발성 발진의 사례들이 보고되었다.

그러나, 이 증상들과 딜티아젬염산염과의 명확한 인과관계는 아직 확립되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 칼슘길항제의 투여를 갑자기 중지할 경우 증상이 악화될 수 있으므로 휴약을 요하는 경우에는 천천히 감량하면서 관찰을 충분히 한다.

2) 심전도 : 이 약은 동기능부전증후군 환자를 제외하고는 동방결절 회복시간을 크게 지연시키지 않으면서 방실결절 복귀기는 연장시킨다. 이 효과는 드물게 비정상적인 서맥(특히 동기능부전증후군 환자), 때때로 방실블록(2, 3도)을 유발할 수 있다. 베타차단제 또는 디기탈리스와 딜티아젬을 병용하면 심전도상 상가적인 효과가 유발될 수 있다.

3) 울혈성 심부전 : 이 약은 동물의 적출조직에서 음성 근변력 작용을 나타내었음에도 불구하고 정상적인 심실기능을 가진 인체의 혈액동력연구에서는 심기능의 감소나 수축력(dP/dT)에 대한 음성작용을 나타내지 않았다. 좌심실기능부전(박출계수 $24 \pm 6\%$) 환자에 대한 경구투여의 급성연구는 수축기능의 특별한 감소없이 심실기능계수 증가를 보여주었다. 이미 심실기능 손상이 있었던 환자에서 울혈성 심부전증의 악화가 보고되었다. 심실기능부전 환자에게 딜티아젬과 β -차단제를 병용투여하는 것은 제한되어 있으므로 병용투여시 주의한다.

4) 기존 심장 질환, 특히 좌심실 기능 저하, 중증 서맥 또는 중증 저혈압을 앓고 있는 환자에서 신장 관류 감소로 인한 급성 신부전 사례가 보고되었다. 주의깊은 신장 기능 모니터링이 권장된다.

5) 저혈압 : 이 약의 투여로 인한 혈압감소는 때때로 증후성 저혈압을 유발할 수 있다.

6) 이 약은 대부분이 간에서 대사되고 신장과 담즙을 통해 배설되므로 지속적으로 다른 약물과 병용투여하는 경우에는 규칙적인 관찰이 필요하다. 특히 간·신기능부전 환자에 투여하는 경우에는 주의한다. 아급성·만성 독성시험(개, 랫트)에서 고용량 투여시 간손상이 나타났다.

7) 이 약은 지속성 방출형 매트릭스로 이미 협착이 있는 환자에서 이 약 투여에 의한 폐색증상이 보고된 바는 없으나 중증의 위장관 협착이 있는 환자에 투여하는 경우에는 주의한다.

8) 혈압강하 효과에 의해 현기증 등이 나타날 수 있으므로 높은 곳에서의 작업, 자동차 운전 등 위험을 동반하는 기계조작시에는 주의해야 한다.

차량이나 기계를 운전할 때 딜티아젬의 효과에 대해 연구한 것은 없다. 때때로 무력증 / 피로감 및 현기증이 발생할 수 있음을 고려해야한다. 이 약으로 고혈압을 치료하려면 정기적인 모니터링이 필요하다. 개별적으로 다른 반응들이 운전하는 능력에 영향을 줄 수 있다. 이 위험은 특히 치료 시작, 약물 변경 또는 알코올과의 병용시 고려해야 한다.

9) 딜티아젬의 사용은 특히 이전에 기관지 과다활동 병력이 있는 환자에서 기관지경련(천식악화 포함)을 유발할 수 있다. 용량 증가 이후에 해당 사례들이 보고되었다. 딜티아젬 치료를 받는 환자의 경우 호흡이상에 대한 증상 및 징후가 관찰되어야 한다.

10) 급성 간손상 : 트랜스아미나제(transaminase)의 경미한 상승(alkaline phosphatase 및 빌리루빈 동반 상승 및 비동반상승)이 임상시험에서 관찰되었다. 이러한 상승은 보통 일시적이었고, 계속 투여시에도 해소

되었다. 드물게 alkaline phosphatase, LDH, SGOT, SGPT와 같은 효소의 유의한 상승과 급성 간손상에서 나타나는 다른 현상들이 관찰되었다. 이러한 반응은 치료 시작 후 (1-8 주) 초기에 발생하는 경향이 있으며 약물 치료를 중단하면 회복되었다. 어떤 경우에는 딜티아젬염산염과 관련성이 불확실하지만 일부 경우에는 가능할 수 있다.

11) 노인에서의 사용 : 딜티아젬의 임상시험들에 65세 이상의 시험대상자가 젊은 시험대상자와 다르게 반응하는지를 평가하기에 충분한 수가 포함되지 않았다. 다른 보고된 임상에서 노인과 젊은 시험대상자 간의 차이가 확인되지 않았다. 일반적으로 노인 환자에 대한 용량선정은 일반적으로 용량범위의 최저량에서 시작하면서, 간, 신장 또는 심장기능의 저하가 더 많고, 동반 질환 또는 다른 약물요법의 빈도가 더 많음을 고려하여 신중히 해야 한다.

5. 상호작용

심장 수축력 및/또는 전도에 영향을 미치는 다른 약물과 함께 딜티아젬염산염을 투여받는 환자에게는 잠재적인 상가효과에 주의하여 세심한 용량 걱정이 필요하다(4. 일반적 주의 참조). 약리학적 연구에 따르면 이 약과 함께 베타 차단제나 디기탈리스를 사용하는 경우 AV 전도를 연장하는 상가효과가 있을 수 있다(일반적주의 참조). 모든 약물과 마찬가지로, 여러 약물로 환자를 치료할 때는 주의해야 한다. 딜티아젬은 시토크롬 P450 3A4 효소 시스템의 기질이자 억제제이다. 효소 시스템의 특정 기질, 저해제 또는 유도제는 딜티아젬의 효능 및 부작용 프로파일에 유의한 영향을 미칠 수 있다. CYP450 3A4의 기질인 약물을 복용하는 환자, 특히 신·간장애 환자는 최적의 치료 혈중농도를 유지하기 위해 함께 투여되는 딜티아젬을 시작 또는 중지 할 때 용량 조절이 필요할 수 있다.

1) 테르페나딘, 아스테미졸 : 다른 항부정맥약(인산디소피라미드)과 테르페나딘의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르페나딘을 병용투여하지 않는다. 또한, 이 약과 아스테미졸의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

2) 단트롤렌(주입액) : 심실세동이 나타날 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

3) 혈압강하제, 질산염제제 : 혈압강하 효과를 증강시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.

4) β -차단제, 라우올피아제제, 부정맥용제(아미오다론 등) : 서맥이 나타날 수 있으므로 신중히 투여한다. 프로프라놀롤과 병용투여의 경우, 치료 개시 및 투여 중단 시에 프로프라놀롤의 투여량을 조정해야 한다. 베타 차단제 주사제와 딜티아젬의 동시 투여는 SA 및 AV 전도 및 심실 기능에 대한 상가적인 효과가 발생하기 때문에 피해야한다. 특히 치료시작 시 ECG 모니터링이 필요하다. 다른 칼슘 길항제와 마찬가지로, 서맥을 유발할 수 있는 약물이나 항부정맥 약 (예 : 아미오다론) 또는 다른 항고혈압제와 함께 딜티아젬을 사용하는 경우, 상가 효과의 가능성을 염두에 두어야 한다.

5) 디기탈리스제제(디곡신, 메칠디곡신) : 디기탈리스제제의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 딜티아젬염산염으로 치료를 시작하거나, 용량 조정, 및 투여 중지시 디곡신 농도를 모니터링하여, 과도하거나 불충분한 디기탈리스화를 피해야 한다.

6) 아프린딘 : 두 약물의 혈중농도를 서로 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.

7) 시클로스포린 : 시클로스포린의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 신장 및 심장이식환자를 포함한 임상시험에서 딜티아젬과 시클로스포린의 약물동태학적 상호작용이 관찰되었다. 딜티아젬 병용 투여 전에 관찰된 시클로스포린 농도를 유지하기 위해, 시클로스포린 용량을 15%~48%의 범위에서 감소시킬 필요가 있었다. 두 약물을 동시에 투여하는 경우(특히 딜티아젬 투여 개시, 용량조정, 또는 중지)에 시클로스포린농도를 모니터링할 필요가 있다. 딜티아젬 혈장농도에 대한 시클로스포린의 효과는 평가되지 않았다.

8) 리팜피신 : 이 약의 작용을 저하시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 딜티아젬염산염과 리팜피신을 병용투여시 딜티아젬의 혈중농도가 측정할 수 없는 수치까지 저하되었다. 딜티아젬과 리팜피신 또는 알려진 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 가능하면 피하도록 하고, 대체요법을 고려해야 한다.

9) 미다졸람, 트리아졸람, 페니토인 : 미다졸람, 페니토인의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.

10) 시메티딘 : 이 약의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 딜티아젬으로 치료를 받고 있는 환자에게 시메티딘 투여를 시작하거나 중지할 때, 약리학적 효과를 주의 깊게 감시할 필요가 있으며, 딜티아젬 용량 조정이 필요할 수 있다.

11) 테오필린 : 테오필린의 대사, 배설이 지연될 수 있으므로 신중히 투여한다.

12) 마취제 : 심자극생성 억제작용, 심전도 억제작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다. 칼슘 채널 차단제와 병용시 마취제에 의해 수반되는 심장수축성, 전도율 및 자동성의 저하 및 혈관확장이 증강될 수 있다. 마취제와 칼슘 채널 차단제를 동시에 사용하는 경우, 두 약물의 용량을 신중하게 적정할 필요가 있다.

딜티아젬은 큐라레양(curare-like) 및 탈분극성 신경근 차단제의 활성을 증가시킬 수 있으므로, 마취과의사에 환자가 칼슘길항제를 투여 받고 있음을 알려야 한다. 딜티아젬 투여 중에 흡입마취는 주의해서 사용되어야 한다.

13) 디히드로피리딘계 칼슘차단제(니페디핀, 암로디핀베실산염 등) : 디히드로피리딘계 칼슘차단제의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.

14) 카르바마제핀 : 카르바마제핀의 혈중농도를 상승시켜 중독증상(졸음, 구역, 구토, 어지러움 등)이 나타날 수 있으므로 신중히 투여한다. 이 약물을 동시에 복용하는 환자는, 잠재적인 약물상호작용에 대해 모니터링 하여야 한다.

15) 타크롤리무스 : 타크롤리무스의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여한다.

16) Tri/tetracyclic 항우울제와 신경 이완제 : Tri/tetracyclic 항우울제와 신경 이완제는 딜티아젬의 항 고혈압 효과를 증가시키는 반면 딜티아젬과 리튬의 병용은 신경 독성(추체외로 작용)을 유발할 수 있다.

17) 고용량의 비타민 D 및/또는 혈장칼슘치를 높이는 칼슘염의 과량 섭취는 딜티아젬에 대한 반응성을 감소시킬 수 있다.

18) 부스피론 : 부스피론의 효과가 증가하고 독성이 증가 될 수 있다. 병용투여동안 임상적인 평가에 근거해서 용량조절이 필요할 수 있다.

19) 이바브라딘 : 심박수를 감소시킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다. 딜티아젬은 이바브라딘의 노출을 증가시키고 서맥과 전도장애를 악화시킬 수 있다.

20) 퀴니딘 : 퀴니딘의 노출이 증가하므로 퀴니딘 부작용에 대한 모니터링을 실시해야 하며, 용량조정이 필요 할 수 있다.

21) 클로니딘 : 클로니딘과 딜티아젬의 병용 투여시, 입원 및 맥박 조정기 삽입을 초래한 동성서맥 (sinus bradycardia)이 보고되었다. 딜티아젬과 클로니딘을 병용하는 환자는 심박수를 모니터링 해야 한다.

22) 딜티아젬은 이뇨제, ACE 억제제 및 기타 항 고혈압제와 함께 안전하게 사용되었다. 이러한 병용투여를 받는 환자는 정기적으로 모니터링 해야 한다. 프라조신과 같은 알파 차단제와 딜티아젬의 병용 투여는 저혈압의 상승효과 때문에 엄격하게 모니터링해야한다.

23) 핀골리모드 염산염 : 핀골리모드염산염의 투여 개시 시에 딜티아젬염산염을 병용하면, 중등도의 서맥이나 심블록이 일어날 우려가 있다.

24) 스타틴 : 딜티아젬은 CYP3A4의 억제제이며, 일부 스타틴제제들의 노출을 유의하게 증가시켰다. CYP3A4에 의해 대사되는 스타틴의 경우 딜티아젬과 병용시 근육 병증 및 횡문근 용해증의 위험이 증가한다. 딜티아젬과 병용시, 가능하면 비-CYP3A4에 의해 대사되는 스타틴제제를 투여하고, 그렇지 않으면, 딜티아젬과 스타틴제제 모두 용량을 줄이고 근육 독성의 징후들과 증상을 모니터링해야 한다.

심바스타틴과 딜티아젬의 동시 투여가 필요한 경우, 심바스타틴의 1 일 투여량을 10mg으로, 딜티아젬을 240mg으로 제한해야 한다.

25) 셀레길린염산염 : 셀레길린염산염의 작용이나 독성이 증가할 수 있다. 정기적으로 임상증상을 관찰하고, 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 투여를 중지한다.

26) 실로스타졸 : 실로스타졸의 작용이 증가 할 수 있다. 정기적으로 임상증상을 관찰하고, 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 투여를 중지한다.

27) 아픽사반: 아픽사반의 작용이 증가 할 수 있다. 정기적으로 임상증상을 관찰하고, 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 투여를 중지한다.

28) 비노렐빈주석산염: 비노렐빈주석산염의 작용이 증가할 수 있다. 정기적으로 임상증상을 관찰하고, 이상이 인정되는 경우에는 감량 또는 투여를 중지한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험(마우스, 랫트, 토끼)에서 골격, 심장, 망막 및 허에 기형을 나타내는 경향을 보였으며 또한 출생 자에 있어서 체중감소 및 생존수의 감소, 분만지연, 사산수의 증가도 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다.

2) 이 약의 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 수유중에는 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여:

딜티아젬의 임상시험에서 65세 이상 고령자와 젊은 시험 대상자에서의 차이를 평가하기에 충분한 수가 포함 되지 않았다. 다른 보고된 임상시험에서는 고령자와 젊은 대상자들 간의 반응에서 차이가 없는 것으로 확인되었다. 일반적으로 고령 환자에서는 용량범위의 최저량에서 시작하면서, 간, 신장 또는 심장기능이 저하되는 빈도가 많고, 동반된 질환 또는 병용 약물이 빈번함을 고려하여 신중히 투여 해야한다.

9. 과량투여시의 처치

과량투여시 나타나는 저혈압에 의해 허탈, 급성 신 손상, 동성서맥(동정맥 해리를 동반한 경우와 동반하지 않은 경우 모두 포함), 동정지, 방실전도 장애, 심정지 등이 나타날 수 있다. 과량투여시에는 초기 처치로 토근을 투여하여 구토를 유발시키나 약물의 흡수를 감소시키기 위해 약용탄을 투여한다. 딜티아젬은 복막투석이나 혈액 투석에 의해 제거되는 않는 것으로 보고되었다. 위세척과 함께 다음과 같은 방법들도 고려할 수 있다.

1) 서맥 : 아트로핀(0.6-1.0mg)을 투여한다. 만약 미주신경이 차단되는 반응이 없으면 이소프로테레놀을 주의깊게 투여한다.

2) 고도의 방실블록 : 위의 서맥과 같은 방법으로 치료한다. 고도의 방실블록이 고정적인 경우에는 심박동(pacing)과 함께 치료해야 한다.

3) 심부전 : 근변력성 약물(도파민 또는 도부타민)과 이뇨제를 병용투여한다. 강심제, 혈압상승제, 수액 등의 투여와 보조순환을 적용할 수 있다.

4) 저혈압 : 혈관수축제(도파민 또는 주석산노르에피네프린)를 투여한다. 강심제, 혈압상승제, 수액 등의 투여와 보조순환을 적용할 수 있다. 실제 치료와 용량은 담당의사의 판단, 경험 및 임상적인 상태의 정도에 따라 결정한다. 이 약은 광범위한 대사로 인해 상용량 투여 후에 10배 이상의 혈중농도 변화가 관찰되므로 과량 투여 진단시 신중을 기한다. 약용탄의 혈액 환류는 약물배설을 촉진시키기 위한 보조치료요법으로 사용되고 있다.

5) 이 약을 경구로 10.8g까지 과량 투여한 경우에 약용탄을 이용한 적절한 처치로 성공적으로 치료한 예가 보고되어 있다.

10. 적용상의 주의(캡셀제에 한함.)

이 약 투여시에는 캡셀을 개봉하거나 씹지 않도록 주의한다.

11.보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.