

사용상의주의사항

1. 경고

1) 알코올/중추신경억제제와의 병용투여

이 약은 알코올/중추신경억제제와의 병용투여를 피해야 한다. 이러한 병용투여로 인하여 중증 진정작용, 임상적으로 유의한 호흡기계 및/또는 심혈관계 억제를 포함하는 이 약의 임상효과가 증강될 수 있고, 혼수 또는 사망에 이를 수도 있다.

2) 마약류와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여 시 위험성

마약류와 이 약의 성분인 디아제팜을 포함한 벤조디아제핀계 약물의 병용투여는 깊은 진정, 호흡억제, 혼수상태 및 사망을 초래할 수 있다. 이러한 위험성 때문에, 마약류와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여는 적절한 대체 치료방법이 없는 환자에 한하여 처방하도록 한다.

관찰 연구에서 마약성 진통제와 벤조디아제핀계 약물의 병용투여는 마약성 진통제의 단독 투여에 비해 약물 관련 사망의 위험성을 증가시켰다. 이 약과 마약류의 병용투여가 결정되면 최저 유효용량으로 최단 기간 처방하도록 하고 호흡억제 및 진정의 징후와 증상에 대해 환자를 면밀히 추적관찰 하도록 한다. 이미 마약성 진통제를 투여 받은 환자에게는 투여받지 않을때보다 낮은 초기 용량을 처방하고, 임상 반응에 기반하여 적정한다. 만약 이미 이 약을 투여 받는 환자에게 마약성 진통제 투여를 시작한다면, 마약성 진통제의 낮은 초기용량을 처방하고 임상 반응에 기반하여 적정한다. 이 약과 마약류를 함께 처방할 때는 환자와 보호자 모두에게 호흡억제와 진정의 위험에 대해 알려주고, 마약류와의 병용투여에 대한 효과가 얼마나 지속되는지 확인되기 전까지 환자가 운전이나 중장비 운영을 하지 않도록 주의를 준다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 급성 협우각형 녹내장 환자(항콜린작용에 의해 안압이 상승하여 증상이 악화될 수 있다.)
- 2) 중증의 근무력증 환자(근이완작용에 의해 증상이 악화될 수 있다.)
- 3) 이 약 또는 벤조디아제핀계 약물에 과민증 환자
- 4) 중증의 호흡부전 환자
- 5) 6개월 이하의 영아
- 6) 수면무호흡증후군 환자
- 7) 알코올 또는 약물의존성 환자
- 8) 중증의 간부전 환자
- 9) 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.(유당함유 제품에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심장애 환자(증상이 악화될 수 있다.)
- 2) 간·신장애 환자(배설이 지연될 수 있다.)
- 3) 뇌의 기질적 장애 환자(작용이 강하게 나타난다.)
- 4) 영·유아(작용이 강하게 나타난다.)
- 5) 고령자 또는 쇠약 환자
- 6) 중등도의 호흡부전 환자(호흡부전이 악화될 수 있다.)
- 7) 우울증 환자
- 8) 척추성 또는 소뇌성 운동실조 환자
- 9) 알코올, 수면제, 진통제, 항정신병약, 항우울약, 리튬에 의한 급성 중독 환자

4. 이상반응

- 1) 의존성 : 벤조디아제핀계 약물치료에 의해 의존성이 일어날 수 있으며 장기간 투여 환자, 고용량 투여 환자, 특히 알코올 중독력 환자, 약물 남용력 환자, 인격장애 환자, 정신병 소인이 있는 환자에서 의존성 발생 위험성이 증가되므로 대상 질환을 충분히 고려한 후 투여하고 가능한 한 단기간 동안만 투여한다. 투여용량이 크고, 치료기간이 길수록 의존성 위험이 증가한다. 장기간 투여시에는 투여에 따른 유익성과 위험성을 면밀히 검토한 후 결정한다.
- 2) 금단증상 : 금단증상 발현시기는 투여중지 수시간 후부터 1주일 후 또는 그 이상으로 다양하며 진전, 불안정, 불면, 불안, 두통 및 집중력 결여 등이 나타날 수 있고 드물게 발한, 근육 및 복부 경련, 지각이상, 헛소리, 경련이 나타날 수 있다. 중증의 경우에는 비현실감, 이인증, 청각과민, 무감각, 사지저림, 광과민성, 잡음 및 신체적 접촉, 환각, 또는 간질경련이 발생할 수 있다. 금단증상이 나타나면 즉시 의사의 치료를 받도록 하며 급격한 투여중지를 피하고 점차적으로 감량하여 투여한다.
- 3) 반동적 불안 : 이 약의 투여가 필요한 증상이 강화된 형태로 다시 나타날 수 있다. 이러한 증상은 기분변화, 불안, 안절부절함 등의 반응을 동반할 수 있다. 치료를 갑자기 중단하는 경우 금단증상 및 반동증상의 위험이 증가되므로 용량을 단계적으로 감량하는 것이 권장된다.
- 4) 정신신경계
 - (1) 정신분열증 등의 정신장애자에 투여하면 오히려 불안, 흥분, 우울, 자극과민, 착란, 환각, 정신병, 기타 행동장애 등의 역설적 반응이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나면 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
 - (2) 때때로 졸음, 휘청거림, 어지러움, 보행실조, 두통, 요실금, 언어장애, 드물게 진전, 다행증, 실신이 나타날 수 있다.
- 5) 눈 : 안구진탕, 시력불선명 등 시력장애가 나타날 수 있다.
- 6) 혈액 : 때때로 백혈구감소, 과립구감소, 혈액이혼화증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 7) 간장 : 때때로 황달, 드물게 ALT, AST, ALP의 상승 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 8) 순환기계 : 때때로 빈맥, 혈압저하 등이 나타날 수 있다.
- 9) 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 식욕부진, 위장장애, 변비, 구갈, 타액분비의 변화 등이 나타날 수 있다.

- 10) 과민증 : 발진 등의 증상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
- 11) 호흡기계 : 만성 기관지염 등의 호흡기 질환에 사용하는 경우 호흡억제가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- 12) 기타 : 때때로 권태감, 무력감, 부종, 황달, 성욕의 변화, 요폐, 요실금, 뇌파의 변화가 나타날 수 있다.
- 13) 전세계의 시판 후 보고에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.
 - 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 피로, 기면, 근육약화였으며 대부분 용량 의존적이었다. 이러한 증상은 치료 시작시에 우세하게 나타났으며, 투여가 지속되면서 대부분 소실되었다.
 - 신경계 장애 : 조화운동불능, 말더듬증(dysarthria), 불분명한 발음(slurred speech), 두통, 떨림(tremor), 현기증. 치료용량에서도 전향기억상실이 발생할 수 있으며, 고용량일수록 발생 위험이 증가한다. 기억상실은 부적절한 행동을 동반할 수 있다.
 - 정신장애 : 벤조디아제핀계 약물 복용시 안절부절함, 초조함, 과민성, 공격성, 망상, 분노, 악몽, 환각, 정신병, 부적절한 행동과 다른 이상 행동 등의 역설적 반응이 발생하는 것으로 알려져 있다. 이러한 증상이 발생한 경우에는 이 약물의 복용을 중단해야 하며, 이러한 증상은 소아 및 고령자에서 더 발생할 것으로 보인다.

착란 상태, 정서 결핍, 각성도 감소, 우울증, 성욕 증가 또는 감소
 만성 복용할 경우(치료용량 복용도 포함) 신체적 의존성을 초래할 수 있다. 치료 중단은 금단 증상 또는 반동증상을 일으킬 수 있다.

 - 상해, 중독 및 적용상 합병증 : 벤조디아제핀계 약물을 복용하는 경우 추락 및 골절이 보고되었다. 진정제(알코올성음료를 포함)를 병용 투여하거나 고령자인 경우 위험성이 증가하였다.
 - 위장관계 장애 : 구역, 입마름 또는 과다침분비, 변비 및 다른 위장관계 장애
 - 시각 장애 : 복시, 흐린 시력
 - 혈관 장애 : 저혈압, 순환 억제
 - 조사 : 불규칙한 심박율, 매우 드물게 아미노기 전이효소(Transaminases) 증가, 혈액 알칼리 포스파타아제(alkaline phosphatase) 증가
 - 신장 및 요로계 장애 : 실금, 요폐
 - 피부 및 피하조직 장애 : 피부반응
 - 귀 및 미로 장애 : 어지러움
 - 심장 장애 : 심정지를 포함하는 심부전증
 - 호흡기계 장애 : 호흡부전을 포함하는 호흡억제
 - 간담도계 장애 : 매우 드물게 황달

5. 일반적 주의

- 1) 졸음, 주의력·집중력·반사운동능력 등의 저하가 일어날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
- 2) 경련질환치료시 보조요법으로서 투여할 경우 강직간대발작의 빈도를 증강시킬 수 있고 이 약을 급격히 투여중지할 경우 일시적으로 발작이 증가될 수 있다.
- 3) 벤조디아제핀계 약물을 정신병의 1차 선택약물로 사용하지 않는다.

- 4) 벤조디아제핀계 약물을 우울증이나 우울성 불안에 단독으로 사용할 경우 자살경향이 증가할 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 5) 일반적인 항불안효과를 목적으로 사용할 때에는 가능한 한 단기간 투여한다. 많은 경우 총 치료기간은 4-12주를 넘지 않도록 해야하며 장기간 투여가 필요한 경우 정기적으로 환자의 증상을 재평가한 후 투여한다. 투여를 중지할 경우에는 점진적으로 감량한다.
- 6) 장기간 치료시에는 혈액검사, 간기능검사 및 요검사를 정기적으로 한다.
- 7) 만성호흡부전환자에서 호흡억제 위험이 있으므로 이 약을 저용량으로 투여하는 것이 권장된다.
- 8) 벤조디아제핀계 약물 복용시 안절부절함, 초조함, 과민성, 공격성, 망상, 분노, 악몽, 환각, 정신병, 부적절한 행동과 다른 이상 행동 영향이 발생하는 것으로 알려져 있다. 이러한 증상이 발생한 경우에는 약물 복용을 중단해야 한다.
- 9) 기억상실증 : 이 약 또는 벤조디아제핀계 약물은 전향기억상실증을 유발 할 수 있다. 권장용량을 투여하는 경우에도 발생할 수 있으며, 고용량 투여시 발생 위험이 증가한다. 기억상실증은 이상행동을 동반 할 수 있다.
- 10) 이 약을 장기간 반복 투여할 경우, 벤조디아제핀계 약물에 대한 반응 감소가 나타날 수 있다.
- 11) 갈락토오스 불내성에 대한 유전적 소인이 있는 환자(Lapp lactase 결핍증 또는 글루코오스-갈락토오스 흡수장애)는 이 약을 복용해서는 안된다.
- 12) 알코올 또는 약물 남용의 병력이 있는 환자의 경우에는, 이 약을 매우 신중하게 투여해야 한다. 알코올 및 중추신경억제제에 대한 의존성이 있는 환자는 이 약의 복용을 피해야 하며, 급성금단증상을 위한 경우는 예외로 한다.

6. 상호작용

1) 약력학적 약물상호작용 :

- 벤조디아제핀계 약물과 마약류의 병용투여는 중추신경계에서 호흡을 통제하는 다른 수용체 부분에 작용하기 때문에 호흡억제의 위험성을 증가시킨다. 벤조디아제핀계 약물은 GABA_A 부분에 상호작용하고, 마약류는 우선적으로 μ 수용체에 상호작용한다. 벤조디아제핀계 약물과 마약류가 병용될 때, 벤조디아제핀계 약물은 마약류 관련 호흡억제를 매우 악화시킬 가능성이 있다. 벤조디아제핀계 약물과 마약류의 병용투여시 투여용량과 기간을 제한하며, 호흡억제와 진정에 대해 환자를 면밀히 관찰한다.
- 알코올을 포함하는 다른 중추작용억제제와 이 약을 병용하는 경우에는 심한 진정작용, 호흡기계 및/또는 심혈관계 억제에 대한 부작용이 증강될 수 있다. 이 약을 복용하는 환자는 알코올 섭취를 삼가야 한다.
- 다음 약물과의 병용, 또는 알코올 섭취에 의하여 이 약의 작용이 증강될 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하나 부득이하게 투여해야하는 경우에는 신중히 투여한다. : 페노치아진계 약물, 바르비탈계 약물, 항우울약, 진정최면약, 마약성 진통제, 마취제, 항히스타민제. 특히, 바르비탈계 약물, 알코올 또는 기타 중추신경억제제와의 병용은 무호흡 위험의 증가와 함께 심장 또는 폐기능을 억제시키므로 인공호흡기 등 소생 기구를 비치하여 만약의 사태를 대비한다.

2) 약동학적 약물상호작용 :

- 이 약은 시토크롬 P450 동종효소인 CYP2C19 및 CYP3A를 매개로 하는 산화적 대사를 통하여, N-desmethyldiazepam, 3-hydroxydiazepam(tenazepam), oxazepam의

형태로 전환된다. In-vitro 시험에서 보여주듯이, 수산화반응은 주로 CYP3A를 매개로 하며, N-desmethylation은 CYP3A 및 CYP2C19를 매개로 진행된다. 사람을 대상으로 한 in-vivo 연구 결과는 in-vitro 시험 결과를 확실히 뒷받침하였다.

- 결론적으로, CYP3A 및/또는 CYP2C19의 조절자인 기질은 이 약의 약동학을 변화시킬 수 있다. 시메티딘, 케토코나졸, 플루복사민, 플루옥세틴, 오메프라졸과 같은 CYP3A 또는 CYP2C19 저해제에 의하여 진정작용이 증강되고, 연장될 수 있다.
- 3) 디설피람과 병용투여하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가할 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 4) 레보도파와 병용투여하는 경우에는 신중히 투여한다.
- 5) 벤조디아제핀계 약물과 디곡신을 병용투여시 디곡신의 신배설이 감소될 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 6) 제산제와 병용투여하는 경우에는 이 약의 위장관 흡수가 저해될 수 있으므로 병용투여하지 않는다.
- 7) 염산마프로틸린과의 병용으로 중추신경억제작용이 증강될 수 있고 병용중 이 약을 급속히 감량 또는 중지하면 경련발작을 일으킬 수 있다.
- 8) 단트롤렌나트과 병용투여시 상호 근이완작용을 증강시킬 수 있다.
- 9) 시사프리드와 병용에 의해 경구용 벤조디아제핀계 약물의 흡수가 촉진되어 진정효과가 증강되므로 신중히 투여한다.
- 10) 페니토인의 대사를 저해하여 항경련작용을 증강시킬 수 있다.
- 11) 다른 벤조디아제핀계 약물을 병용투여하는 것은 약물의존성의 위험성을 증가시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신중에 이 약을 투여받은 환자중에서 기형아 등의 장애아를 출산했다는 예가 대조군에 비하여 유의하게 많다는 역학적 조사 보고가 있으므로 임부(3개월 이내) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다.
- 2) 신생아에 포유곤란, 근긴장 저하, 기면, 황달의 증강 등의 증상을 일으키고 태반통과성이 추정되므로 임신 후기의 부인에는 투여하지 않는다. 또한 분만시에 정맥주사한 경우에 sleeping baby가 보고되었다.
- 3) 분만전에 연용한 경우 출산후 신생아에 금단증상(신경과민, 진전, 과긴장 등)이 나타나는 경우가 있다.
- 4) 모유중으로 이행하여 신생아에 기면, 체중감소 등을 일으킨 경우가 있고 또한 황달을 증강할 가능성이 있으므로 수유부의 투여는 피하는 것이 바람직하지만 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중단한다.
- 5) 이 약 또는 벤조디아제핀계 약물을 임신기간 동안 지속적으로 복용하는 경우에는 신생아에게 저혈압, 호흡기능 저하 및 체온저하를 일으킬 수 있다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에서는 운동실조, 과진정 등의 이상반응이 나타나기 쉬우므로 소량부터 투여를 시작하는 등 신중히 투여한다.

9. 소아에 대한 투여

6개월 이하의 영아 환자에서는 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 벤조디아제핀계 약물은 기면, 조화운동불능, 조음곤란, 안구진탕을 흔히 유발한다. 이 약을 단독으로 과량 투여했을 경우에는 거의 치명적이지는 않지만 무반사, 무호흡, 저혈압, 심장호흡기계 억제, 혼수를 일으킬 수도 있다. 혼수가 발생한 경우에는 단 몇시간 정도만 지속되기도 하지만, 특히 고령자에서는 지속시간이 연장되거나 주기적으로 발생할 수 있다. 벤조디아제핀계 약물의 호흡억제작용은 호흡기계 질병이 있는 환자에서 좀 더 심각한 영향을 미친다. 벤조디아제핀계 약물은 알코올 등의 중추신경계 억제제의 영향을 증가시킨다.
- 2) 과량투여시 중추신경억제작용이 크게 증강되어 착란, 깊은 수면, 근무력감, 반사장애, 건망증 등이 나타난다. 이러한 경우 위세척, 환자의 모니터링, 호흡기계 및 심혈관계의 통상적 처치방법 등으로 치료한다. 환자의 vital sign을 모니터하고 환자별 임상상태에 따라 보조적 처치를 실시한다. 특히 심폐기능 및 중추신경계 영향에 대해서는 대증요법이 요구 될 수 있다.
- 3) 과량 투여시 1~2시간 이내에 활성탄 치료 등 적절한 방법을 사용하여 흡수 증가를 예방 할 수 있다. 활성탄을 사용하는 경우, 의식이 흐릿한 환자는 기도 보호가 필수적으로 요구된다. 그러나, 혼합하여 복용하는 경우 일반적이지는 않으나 위세척이 고려될 수 있다.
- 4) 이 약을 과량투여한 경우 또는 과량투여가 의심되는 경우 벤조디아제핀 수용체 길항제인 플루마제닐 사용을 고려하며, 면밀한 모니터링 하에서만 투여해야 한다. 플루마제닐은 짧은 반감기(약 1시간)를 가지므로 플루마제닐을 투여받은 환자는 그 효과가 없어진 이후에도 모니터링이 요구된다. 플루마제닐은 발작 역치를 감소시키는 약제(예, 삼환계 항우울제)를 복용하는 환자에서 매우 신중하게 투여해야 한다. 플루마제닐로 처치 할 때는 플루마제닐에 의한 발작의 위험성을 고려하고 사용전에 반드시 플루마제닐의 사용상의 주의사항("투여금지", "신중투여", "상호작용"항 등)을 읽는다.

11. 기타

투여한 약물이 특별히 정해지지 않은 상태에서 플루마제닐을 투여받은 환자에게 새로 이 약을 투여할 경우 이 약의 진정·항경련 작용이 변화 또는 지연될 수 있다.