

트리아졸람 단일제(경구) (Triazolam)

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 수면 운전 (즉, 수면진정제 복용 후 완전히 깨지 않은 상태에서 운전하며 환자는 이를 기억하지 못함)과 같은 복합 행동이 보고되었다. 이러한 이상반응은 수면진정제를 처음 복용한 환자 뿐 아니라 복용을 한 경험이 있는 환자에서도 나타났다. 비록 치료 농도에서 이 약을 단독으로 투여하였을 때도 수면 운전과 같은 행동이 나타날 수 있지만, 알코올이나 다른 중추신경 억제제와 함께 복용했을 때나 권장용량을 초과하여 복용하였을 때 이러한 행동이 나타날 위험이 증가한다. 환자와 환자 주변에 위험을 줄 수 있으므로 수면 운전이 보고된 환자에게는 이 약의 투여를 중단할 것이 심각하게 고려되어야 한다. 수면 진정제 복용 후 완전히 깨지 않은 환자의 다른 복합 행동 (음식준비, 음식먹기, 전화하기, 성관계)이 보고되었다. 수면 운전과 같이 환자들은 이러한 행동을 대체로 기억하지 못한다.

2) 중증의 아나필락시스 및 아나필락시스양반응(드물게 아나필락시스의 치명적 사례 포함)

수면 진정제를 처음 복용한 환자에서나 지속적으로 복용하는 환자에서 혀, 성대문, 후두의 혈관 부종(angioedema)이 드물게 보고되었다. 일부 환자에게는 아나필락시스 반응을 암시하는 호흡곤란과 인후 폐쇄(throat closing), 구역, 구토와 같은 증상이 보고되었다. 일부 환자는 응급 치료가 필요하였다. 혀, 성대문, 후두, 호흡기관 폐쇄를 포함한 혈관부종이 발생할 수 있으며 환자생명에 치명적일 수 있다. 이 약 복용 후 혈관부종이 발생한 환자에게 이 약을 재투여해서는 안된다.

3) 중추신경계 증상

(1) 이 약을 10일 정도 계속 투여한 후에 낮 동안의 불안 증가가 보고된 바 있으며 일부 환자의 경우는 투여간 복용중지로 인한 금단증상일 수 있다. 이 약으로 치료하는 동안 이러한 낮동안의 불안 증가가 관찰되면 투여를 중지하는 것이 바람직하다.

(2) 이 약을 포함한 벤조디아제핀계 수면제의 사용과 관련하여 다양한 이상한 사고 및 행동의 변화가 나타났다고 보고된 바 있다. 이러한 변화 중 일부는 알코올이나 다른 중추신경계 억제제(예를 들어, 진정/수면제)에서 관찰되는 증상과 유사하게 과도한 공격성과 외향성을 나타내며 자제력이 감소하는 특징을 보인다. 그 밖에 다른 행동변화로서는 이상한 행동, 초조, 환각, 이인증이 보고되었다. 벤조디아제핀계 약물의 사용과 관련하여 일차적으로 우울증 환자인 경우에는 자살생각을 수반하는 우울증의 악화가 보고되었다.

(3) 위에서 언급된 특이한 이상반응이 이 약으로 인한 것인지, 환자 자발적인 것인지, 정신적 또는 신체적 기저질환에 의한 것인지 명확히 결정하기 어렵다. 그럼에도 불구하고, 새로운 행동적, 관념적 증상이 나타나는 경우에는 즉각적이고 주의 깊은 평가가 필요하다.

(4) 이 약의 중추신경계 억제효과 때문에 이 약을 복용하는 환자들은 졸음 또는 어지러움이 없어질 때까지, 운전이나 기계 조작과 같이 완전한 정신적 민첩성을 요구하는 위험한 직업에 종사하지 않도록 주의해야 한다. 같은 이유로, 이 약을 복용하는 동안에는 알코올이나 다른 중추신경계 억제제를 병용하는 것에 대해 주의해야 한다.

(5) 일부 다른 벤조디아제핀계 약물과 같이, 이 약을 치료용량으로 투여한 후 다양한 정도의 선행성 건망증과 역설적 반응이 보고되었다. 이 약을 투여한 경우 다른 벤조디아제핀계 약물보다 선행성 건망

증이 더 높은 비율로 발생한다는 보고가 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분 또는 다른 벤조디아제핀계 약물에 과민증 환자
- 2) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 3) 급성 폐쇄각녹내장 환자
- 4) 이 약을 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 미코나졸, 토루코나졸, 에리트로마이신, 조사마이신, 네파조돈 및 HIV 프로테아제 저해제와 병용투여 하는 것은 금기이다.
- 5) 약물 또는 알코올 의존성 환자
- 6) 급성 호흡부전 환자
- 7) 수면무호흡증후군 환자
- 8) 소아
- 9) 중증의 근무력증 환자
- 10) 비대상성 호흡부전 환자
- 11) 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다음 환자에는 투여하지 않는 것을 원칙으로 하나 특별히 필요한 경우에는 신중히 투여한다: 폐성 심, 폐기종, 기관지천식이나 뇌혈관장애의 급성기에 호흡기능이 저하된 경우(이산화탄소에 의한 혼수를 일으키기 쉽다).
- 2) 고령자
- 3) 쇠약환자
- 4) 뇌의 기질적 장애 환자
- 5) 심장애 환자
- 6) 간 신장애 환자
- 7) 만성 폐부전 환자
- 8) 척수성 또는 소뇌성 운동실조 환자
- 9) 알코올, 수면제, 진통제, 항정신병약, 항우울약, 리튬에 의한 급성 중독환자

4. 이상반응

- 1) 의존성 및 금단증상: 바르비탈계 약물 및 알코올과 유사한 금단증상(경련, 진전, 복부 및 근육경련, 구토, 발한, 불쾌감, 감각장애 및 불면증)이 이 약을 포함한 벤조디아제핀계 약물의 급격한 중지 후에 나타났다. 더 심한 증상은 보통 고용량 및 장기간 사용과 연관되어 있지만, 치료용량에서 1~2주 정도 투여한 환자에게도 금단증상이 나타날 수 있으며, 어떤 경우에는 투여중간에 금단증상(낮 동안의 불안, 격양)이 나타날 수 있다. 그러므로 갑작스런 투여중지를 피해야 하며, 수주 이상 동안 최소용량 이상으로 투여한 경우 점진적인 용량 감소가 필수적이다.
- 2) 약물 중독 및 알코올 중독 등의 병력이 있는 환자는 습관성 및 의존성 경향이 증가될 수 있으므로 주의한다.
- 3) 비교적 다루기 힘들고 혼한 이상반응으로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있다(1%이상)
- 4) 다음과 같은 이상반응이 자주 보고된 바 있다(0.9%~0.5%): 다행증, 빈맥, 피로, 혼돈/기억상실, 경련/

통증, 우울증, 시각이상(무시, 동공확대, 안정피로, 눈부심) 두통, 두중, 일과성 건망(중도 각성시 주변일을 잊어버림)

5) 다음과 같은 이상반응이 드물게 나타났다(0.5%미만): 변비, 미각이상, 설사, 구갈, 피부염/알레르기, 꿈/악몽, 불면증, 이명, 감각이상, 허약, 울혈, 이노제를 투여받은 환자중 간부전으로 인한 사망, 몽롱상태, 불안, 초조감, 협조운동실조, 불쾌감, 심흉부불쾌감, 피하출혈, 심계항진, 흉부압박감, 혈압상승, 혈압강하, 권태감, 혐의꼬임, ALT, AST, γ -GTP, ALP상승

6) 발생빈도의 평가가 어려운 이상반응 이외에 이약 및 다른 벤조디아제핀계 약물사용과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다: 건망증 증상(적당 또는 부적당한 행동을 수반하는 선행성 건망증), 혼돈상태(방향감각장애, 현실격리증, 이인증 및/또는 의식의 혼탁), 및 초조 상태(안절부절, 자극과민성 및 흥분). 근긴장이상, 식욕부진, 피로, 진정, 언어장애, 황달, 가려움, 성욕변화, 월경불순, 요실금, 요저류. 알코올 또는 다른 약물과의 병용, 수면 부족, 비정상적인 발병 전 상태와 같은 다른 요인이 이러한 반응에 원인이 될 수 있다. 또한 호흡기능이 고도로 저하된 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 탄산가스에 의한 혼수를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 기도를 확보하고 환기하는 등 적절한 처치를 한다.

7) 다음과 같은 역효과가 보고된 바 있다: 자극, 격양상태(불안, 자극과민, 흥분), 근육경련의 증가, 수면장애, 환각, 공격성, 실신, 몽유, 망상, 이상한 행동 및 기타 역행위

8) 또한 다음과 같은 증상이 보고되었다: 가슴쓰림, 설열감, 위염

9) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2015년6월)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 : 섬망, 혼미
- 전신 및 투여 부위 이상 : 무력증

5. 일반적주의

1) 수면장애는 신체적 또는 정신적 장애로 나타나는 증상일 수 있다. 그러므로 불면의 증상치료를 개시하기 위한 결정은 환자를 주의깊게 관찰한 후에 결정해야 한다.

2) 치료개시 7~10일 이후에도 불면증이 계속되면 일차적으로 정신병이나 다른 질병이 있는 것으로 볼 수 있다.

3) 불면증의 악화 또는 사고나 행동의 새로운 이상조짐은 인식되지 않은 신체적 또는 정신적 장애의 결과일 수 있다. 이 약을 포함하여 벤조디아제핀계 수면제의 사용과 관련하여 이러한 이상반응이 나타날 수 있다고 보고된 바 있다.

4) 이 약의 이상반응 중 일부는 투여량과 관련이 있는 것으로 보이므로 가능한 최소유효량을 사용하는 것이 중요하며, 고령자인 경우에는 특히 투여량과 관련된 이상반응이 나타나기 쉽다.

5) 수면운전과 기타 복합 행동

수면진정제 복용 후 완전히 깨지 않은 채로 침대에서 일어나 운전을 하는 사례가 보고되었으며, 그러한 행동에 대해서는 주로 기억을 하지 못했다. 수면운전은 위험할 수 있으므로 발생 즉시 의사에게 알려야 한다. 이러한 행동은 알코올이나 다른 중추신경억제제와 병용 시 발생할 가능성이 증가될 수 있다.(경고항 참조) 수면 진정제 복용 후 완전히 깨지 않은 환자에서의 음식준비나 먹기, 전화하기, 성관계와 같은 다른 복합 행동이 보고 되었다. 수면 운전과 같이 환자들은 이러한 행동을 대체로 기억하지 못한다.

6) 음주여부와 현재 투여중인 약물(매약 포함)에 관하여 의사에게 알려주어야 하며, 수면제를 투여중에는 가급적 음주를 피해야 한다.

7) 임신할 예정인지, 임신중인지 또는 이 약 투여중에 임신하게 되는지 여부를 의사에게 알려야 한다.

- 8) 수유중인지의 여부를 의사에게 알려야 한다.
- 9) 환자는 투여중지후 하루, 이틀만에 수면의 불편(불면증 재발)이 증가할 수 있음을 알려주어야 한다.
- 10) 투여후에 몽롱한 상태가 나타날 수 있다. 또한 수면전 또는 도중 각성시에 일어난 일을 기억하지 못할 수 있으므로 주의한다.
- 11) 불면증에 투여하는 경우에는 장기간 투여를 피하고, 단기가 동안만 투여한다. 부득이하게 계속 투여하는 경우에는 정기적으로 환자의 상태, 증상 등의 이상유무를 충분히 확인한 후 신중히 투여해야 한다.
- 12) 비행기 여행과 같은 여행 중 수면을 유도하기 위해 이 약을 투여한 환자에서 '여행자 건망증'이 보고되었다. 이들 중 일부는 업무 시작 전 기상 시까지 충분한 수면시간이 허용되지 않았으며 일부는 알코올을 병용 사용한 것이 한 요인일 수 있었다.
- 13) 이 약은 안식향산나트륨을 포함하고 있으며, 안식향산은 피부, 눈, 점막에 경미한 자극이 될 수 있다.

6. 상호작용

- 1) 다음 약물과의 병용 또는 음주에 의해 이 약의 작용이 증가할 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하나 부득이하게 투여할 경우에는 신중히 투여한다: 다른 항정신성 의약품, 진경제, 항히스타민제 등의 중추신경억제제
- 2) 간대사 효소(특히 사이토크롬 P450 3A4)를 저해하는 약물은 이 약의 농도와 활성을 증가시킬 수 있다. 이 약에 대한 시험관내 시험과 임상시험 및 이 약과 유사하게 대사되는 약물과의 임상시험에 의하면, 다양한 상호작용 및 많은 약물들과의 상호작용 가능성이 다음과 같다.
 - (1) 다음 약물과 병용시 이 약의 대사가 억제되어 반감기 및 혈중 농도가 증가될 수 있으므로 이 약의 농도를 줄이는 등 신중히 투여해야 한다: 시메티딘, 클라리스로마이신, 트리아세틸올레안도마이신, 인산올레안도 마이신, 딜티아젠펜, 에리스로마이신과 같은 마크로라이드계 항생제
 - (2) 이 약은 CYP3A 효소에 의해 대사되며, 동일경로로 대사되는 아졸계 항진균제(케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 미코나졸)와 병용시 이 약의 대사가 저해되고 대사지연에 의한 혈중 농도의 상승, 작용의 증강 및 작용시간의 연장이 보고되었으므로 병용 투여해서는 안 된다. 또한 동일경로로 대사되는 음식물과도 상호작용을 나타내므로 주의해야 한다.
 - (3) HIV 프로테아제 저해제(예, 리토나비르)와 트리아졸람과의 상호작용은 복잡하고 시간의존적이다. 단기간 저용량의 리토나비르와의 병용투여도 트리아졸람의 청소율을 크게 낮추며 (트리아졸람 단독투여 대비 4% 미만), 소실 반감기를 연장시키고 임상효과를 증가시킨다. 따라서 이 약과 HIV 프로테아제 저해제는 병용투여해서는 안 된다.
 - (4) 이소니아지드, 플루복사민, 세트랄린, 파록세틴, 딜티아젠펜과 베라파밀과의 투여시는 주의하여야하고, 경구피임제, 자몽주스와 병용시 임상적 유의성이 있을 수 있다.
- 3) 리팜피신: 이 약의 대사가 촉진되어 혈중 농도를 저하시키는 사례가 있으므로 주의하여야 한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

- 1) 벤조디아제핀계 약물 투여시 기형발생과, 출생 후 발달 및 행동에 대한 영향의 연구 자료는 일치하지 않는다. 임신중에 다른 벤조디아제핀계 약물을 투여한 환자에서 기형아 등의 장애아를 출산한 예가 대조군에 비해 유의성있게 높다는 역학조사보고가 있으므로 임부에게 투여해서는 안된다.
- 2) 임신 후기에 다른 벤조디아제핀계 약물(디아제팜, 니트라제팜)을 연용한 환자에서 신생아에게 포유곤란, 근긴장저하, 졸음, 황달 증가 등의 증상이 발생하였다는 보고가 있다.
- 3) 분만전에 연용한 경우에 출산 후 신생아에게 금단증상(신경과민, 진전, 과다긴장 등)이 나타난 것이

다른 벤조디아제핀계 약물(디아제팜)에서 보고되었다.

4) 모유중으로 이행되어 신생아에게 졸음, 체중감소 등을 일으킴이 다른 벤조디아제핀계 약물(디아제팜)에서 보고되었으므로 수유부에는 투여를 피하는 것이 바람직하며 부득이한 경우에는 수유를 중단한다.

5) 환자가 이 약을 투여하는 중 임신 가능성이 있다면 태아에 대한 위험성을 알려주어야 하며 임신전에 투약을 중단하도록 알려주어야 한다. 가임 여성이 치료를 시작할 때에는 임신 가능성을 고려해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에서는 과다진정, 어지러움, 운동실조 등의 부작용이 나타나기 쉬우므로 가능하면 저용량에서부터 투여하는 등 신중히 투여해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 효과 때문에 과량 투여량은 2 mg으로 나타났다.

2) 이 약의 과량투여시 증상은 약리 작용의 연장선에 있으며 경련, 혼돈, 조화불능, 졸음, 말더듬증 및 혼수상태를 포함한다. 호흡억제 및 무호흡이 이 약의 과량투여에서 보고된 바 있으며, 때때로 발작이 과량투여 후에 보고된 바 있다. 다른 벤조디아제핀계 약물에서와 마찬가지로, 스스로 이 약을 과량투여하여 사망한 예가 보고되어 있다. 또한 이 약 또는 다른 벤조디아제핀계 약물을 알코올과 병용하여 과량투여한 환자에서도 사망한 예가 보고된 바 있다. 이 경우에 가끔 볼 수 있는 알코올 및 벤조디아제핀계 약물의 농도는 단독투여시 사망하였을 때의 농도보다 낮다고 보고되었다.

3) 모든 약물의 과량투여시와 마찬가지로 호흡, 맥박 및 혈압을 관찰하고, 필요시 통상적인 처치방법을 취해야 한다. 즉각적인 위세척과 아울러 정맥내 체액을 투여해야 하며 적절한 기도를 유지해 주어야 한다.

4) 동물실험에서 이 약을 정맥내 대량투여 (체중 kg당 100 mg 이상, 사람의 1일 최대용량 1000배이상) 후 심폐허탈이 나타났다. 이 증상은 인공양압호흡과 레바르테레놀 또는 메타라미놀의 정맥내 주입으로 회복될 수 있었다. 혈액투석 및 인위적인 이뇨는 과량투여시 거의 효과가 없는 것으로 나타났다.

5) 고의적인 과량투여의 경우 의사는 환자가 여러 약물과 함께 투여했을지도 모른다는 것을 염두에 두어야 한다.

6) 마우스에 대한 경구용 LD50은 체중 kg당 1000 mg 이상이며, 랫트는 체중 kg당 5000 mg 이상이다. 마우스에게 인체 용량의 4000배에 해당하는 이 약을 투여하여 24개월간 관찰했을 때 발암가능성이 나타나지 않았다.

7) 이 약을 과량투여한 경우, 또는 과량투여가 의심되는 경우 플루마제닐 (벤조디아제핀 수용체 길항제)로 처치할 때는 사용전에 반드시 플루마제닐의 사용상의 주의사항(다음 환자에는 투여하지 말 것. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 상호작용 항 참조)을 읽어야 한다.

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 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타

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

트리아졸람 단일제(경구) 허가사항 변경대비표

항 목	기 허 가 사 항	변 경 지 시(안)
해당 번호. 이상 반응	<p><기허가사항과 동일> <신설></p>	<p><기허가사항과 동일> <u>맨 하단 신설 번호) 국내 자발적 이상사례 보고자료 (1989-2015년6월)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></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>정신계 : 섬망, 혼미</u> • <u>전신 및 투여 부위 이상 : 무력증</u>