



헤르벤HERBEN®

90밀리그램 서방정

(딜티아젬염산염)

629230103

분류번호:217

<전문의약품>

원료약품 및 그 분량

이 약 1정(280mg) 중
딜티아젬염산염(KP)90mg

성 상

흰색·유백색의 원형서방정입니다.

작용·특징

1. 약리작용

1) 관상화에 대한 작용

총관혈류량을 증가시키고 동시에 발달된 부혈형로 및 관상대동맥을 지속적으로 확장시켜 심근허혈부의 혈류를 증대합니다. 관혈관 비협착전에 10~200μg/kg을 정맥 내 투여 시 총 관혈류량은 용량에 따라서 증가하여 30초~1분 후에 최대증가를 나타냅니다. 이 경우 100μg/kg 정맥내 투여에서는 거의 100%증가합니다.⁴⁾ 또한 2mg/kg을 경구 투여 시 20분 후에 약 20%가 증가하고 작용은 40분 이상 지속하였습니다.⁴⁾ 만성적 관혈관 협착전에 100μg/kg 점적정맥 투여 시 또는 20μg/kg/분으로서 10분간 점적정맥 투여 시(급성 관혈관 협착전에서는 인정되지 않았지만) 부혈형로에 개재한 혈류가 3분 후에 40~50% 증가하며, 작용은 10~20분 지속합니다.⁵⁾

2) 심·혈 동태에 대한 작용

말초혈관확장에 의한 경압과 심박수 감소에 의해 심운동량을 감소시켜 심근산소 소비량을 감소시킵니다. 관혈관 비협착전에 100μg/kg을 정맥내 투여 시 1분 후에 심박수가 10%감소함과 동시에 수축기혈압, 확장기 혈압 및 총출말혈관저항은 각각 10%, 20%, 30%로 저하하여 Rate pressure product(R.P.P.=심박수×수축기 혈압)은 20% 감소됩니다. 동시에 1회 박출량, 분시박출량은 각각 40%, 25%증가하였습니다.⁶⁾

3) 심근에너지 대사에 대한 작용

심근의 에너지대사를 개선함으로써 심근을 보호합니다. Rat 적출심장(Langendorff관류)의 좌관상동맥 결찰에 의해 장해 받은 심근으로부터의 LDH 유리량 증가는 4×10~7M투여에 의해 억제되고 동시에 심박출량은 증가 합니다.⁷⁾ Rat의 좌관상 동맥 결찰 20분전부터 결찰 1시간 후까지 100μg/kg/분을 점적정맥 투여하면 허혈에 의한 심근의 고에너지-인산화합물인 ATP, CrP의 감소는 억제됩니다.⁸⁾

4) 혈압에 대한 작용

고혈압을 나타낸 실험용 Rat의 혈압을 하강시키고 이러한 실험동물의 경시적인 혈압상승을 억제합니다. 자연발증 고혈압 Rat(성후 30주령, 수축기 혈압 약 20mmHg)에 1 mg/kg을 정맥 내 투여하면 혈압은 약 60mmHg하강하며 이 상태가 30분 이상 지속하고, 10 mg/kg 경구 투여하면 혈압은 약 60 mmHg 하강하며 이 상태가 4시간이상 지속합니다. 특히 출생 후 5주령의 자연발증 고혈압 Rat 에 30 mg/kg/일을 30일간 연속 경구 투여하면 나이에 비례하여 상승하는 혈압은 억제됩니다.⁹⁾ 또한 DOCA(Saline (1% NaCl) 고혈압 Rat (수축기 혈압 약 180 mmHg)에 0.1 mg/kg을 정맥 내 투여하면 혈압은 약 45mmHg 하강하고, 10 mg/kg을 경구투여하면 혈압은 약 45mmHg 하강하며 이 상태가 약 6시간이상 지속합니다. 특히 15mg/kg × 2회/일을 3주간 연속 경구 투여하면 혈압의 상승은 경도로 억제되고 그 효과는 Trichlormethiazide와의 병용에 의해 현저하게 됩니다.¹⁰⁾

5) 기타작용

(1) 말초순환에 대한 작용

- * 뇌혈류증가 작용: 마취한 흰승이에 100μg/kg을 정맥 내 투여하면 총 경동맥혈류량은 약 30%, 내경동맥혈류량은 약 40%증가하고, 마취한 개에 20μg/kg/분을 점적정맥투여하면 대뇌피질혈류량은 약 20%, 추골동맥혈류량은 약 200%증가합니다. 또 연속(續縮)물질(PGF2γ)에 의해 유발되는 마취한 고양이의 뇌혈관 연속은 20μg/kg/분을 점적정맥투여하면 50%가 억제됩니다.¹¹⁾
- * 신혈류증가 작용: 개에 100μg/kg을 정맥내 투여하면 신혈류량은 10%증가하고 10μg/kg/분을 신동맥내 지속투여(점적)하면 요량은 3.5배, 요중 Na배설량은 2.6배로 증가하며 신혈류량은 16%증가합니다. 또 Angiotensin II에 의한 신혈류량 감소에 대한 길항작용이 강하여 대개 전까지 회복됩니다.¹²⁾

(2) 혈소판응집능에 대한 작용

- * Rat 및 사람의 혈소판에서 ADP, Collagen 유발의 혈소판 응집(in vitro)에 대해 5×10~4M을 첨가하면 응집을 60~100% 억제합니다.¹³⁾

(3) 심자극 생성 및 전도도에 대한 작용

- * Guinea pig에 1~2 mg/kg을 정맥내 투여하면 Epinephrine 유발의 심실성 기외수축을 억제하고 Ouabain 유발의 심실 조·세동의 발현시간을 연장합니다.¹⁴⁾
- * Guinea pig의 적출 유두근 및 심실근에 2.2×10~5M을 첨가하면 활동전위의 최대활동속도는 저하합니다.¹⁵⁾
- * 또 개에 200μg/kg을 정맥내 투여하면 His속 심전도상 A-H시간은 약간 연장하나 H-V시간은 변하지 않습니다.⁸⁾

2. 1일 2회 투여로 사용법이 보다 간편 용이합니다.

본제는 1일 2회 투여로 복용방법이 간편, 용이할 뿐만 아니라 국내에 이미 소개된 "딜티아젬염산염 30mg정"과 비교 시 Cmax는 감소하였고 반감기는 증가하였으며 AUC는 큰 차이를 나타내지 않았으므로 서방정으로서 보다 우수한 생체 내 이용률 특성을 나타내었으며, 딜티아젬염산염 90mg정의 1일 2회 요법은 딜티아젬염산염 30mg정의 1일 3회 요법에 필적하는 것으로 나타났습니다.

3. 동물실험

1) 독성

(1) 급성독성(LD50mg/kg)¹⁶⁾

투여경로	경 구		피 하		정맥내	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
ddy계 Mouse	740	640	260	280	61	58
Wistar계 Rat	560	610	520	550	38	39

(2) 만성독성

SD계 Rat에 2, 10, 25mg/kg/일을 6개월간 경구투여하고 Beagle dog에 5, 10, 20mg/kg/일을 6개월간 경구투여하면 일반증상 및 소변, 병리조직학적 소견에서 대조군과 비교 시 유의할만한 변화는 인정되지 않았으나 혈액소견에 있어서는 개에 20mg/kg을 경구 투여하면 GPT가 상승하는 예(일과성)이므로 투여 완료 시에는 정상으로 회복되는 경향이 인정되었지만가 있었습니다.¹⁷⁾

2) 최기형성

태자에 미치는 영향은 ICR-JCL계 Mouse, Wistar계 Rat를 사용하여 검토한 결과 Mouse에서 10mg/kg이상, Rat에서 200mg/kg이상의 경구 투여에서 태자치사가 인정되었습니다. 또한, Mouse에서는 50mg/kg 이상의 경구 투여에서 최기형작용이 인정되었지만 Rat에서는 40 mg/kg 경구투여에서도 인정되지 않았습니다.

3) 흡수·배설¹⁸⁾

(1) 흡 수

Winstar계 Rat에 5mg/kg을 경구 투여하면 2시간 이내에 90%이상이 흡수되고 소화관에서의 소실 반감기는 26분이었습니다.¹⁹⁾

(2) 분 포

ICR계 Mouse에 20mg/kg을 경구 투여하여 5분에서 24시간까지의 Autoradiogram을 분석해보면, 투여 후 15~30분 이내에 거의 모든 장기의 방사능 농도가 최고치에 도달 하였으며 간, 신, 폐, 뇌하수체에서 제일 높았으며 다음으로 체(脾), 비(脾), 심장, 갑상선, 부신수질에서 높았으나 혈액, 중추신경계는 낮았습니다.²⁰⁾

(3) 대 사

Wistar계 Rat에 5mg/kg을 경구 투여하면 24시간의 요중 및 담즙중의 미변화물은 투여량의 0.1%이고, 대부분이 대사되어 배설됩니다.¹⁹⁾

(4) 배 설

Wistar계 Rat에 5mg/kg을 경구 투여하면 72시간 이내에 요 중으로 35%, 대변 중으로 60%가 배설됩니다.

효능 및 효과

협심증, 본태성 고혈압(경증~중등도)

용법 및 용량

성인：딜티아젬염산염으로서 1회 90mg 1일 2회 경구 투여합니다. 필요하면 1회 90 ~ 180mg까지 증량할 수 있습니다. 연령, 중상에 따라 적절히 증감합니다.

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 중증의 율혈성 심부전 환자(심부전 증상을 악화시킬 수 있습니다.)
- 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) 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 안됩니다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 율혈성 심부전 환자(심부전 증상을 악화시킬 수 있습니다.)
- 2) 중증의 간·신부전 환자(약물대사, 배설이 지연되어 작용이 증강될 수 있습니다.)
- 3) 방실블록(1도) 환자

3. 부작용

- 1) 이 약의 1일 용량은 540mg까지 투여한 결과 가장 흔한 부작용은 비염, 두통, 인후염, 변비, 기침증가, 인플루엔자 증상, 말초성 부종, 근통, 설사, 구토, 부비강염, 무력감, 요통, 구역, 소화불량, 혈관확장, 사고에 의한 상해, 복통, 관절, 불면, 무호흡, 피진, 이명 등이었습니다.
- 2) 순환기계：방실블록(1도), 부정맥, 서맥, 기립성 저혈압, 빈맥, 안면창백·홍조, 동정지, 동방 블록, 심계항진, 심전도이상, ST상승, 흉통, 부종, 율혈성 심부전, 드물게 완전방실블록, 현저한 서맥 등이 나타날 수 있으므로 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 확산아트로핀, 이소프로테라렌 등 의 투여와 함께 필요에 따라 심장 박동 등의 적절한 처치를 합니다.
- 3) 정신신경계：전대감, 두중감, 중이리경련, 무력감, 긴장항진, 감각이상, 어지러움, 혼몽, 두통이 나타날 수 있습니다.

- 4) 소화기계：구갈, 식욕부진, 치아이상, 트림, 위부불쾌감, 가슴쓰림이 나타날 수 있습니다.
- 5) 피부：발한, 피부비대, 피부점막안종후군(Stevens-Johnson 증후군), 중독성 표피괴사증(Lyell증후군)이 나타날 수 있습니다.
- 6) 호흡기계：비출혈, 기관지염, 호흡장애가 나타날 수 있습니다.
- 7) 비뇨생식기계：방광염, 신결석, 발기부전, 무월경, 질염, 전립선 질환이 나타날 수 있습니다.
- 8) 대사 및 영양장애：동통, 부종이 나타날 수 있습니다.
- 9) 근골격계：관절통, 정맥낭염, 골격통이 나타날 수 있습니다.
- 10)혈액 및 림프계：림프선종이 나타날 수 있습니다.
- 11) 전신증상：동통, 인과성이 결여된 반응, 경통, 목경직, 발열이 나타날 수 있습니다.
- 12)감각기관：악시, 귀아픔이 나타날 수 있습니다.
- 13)과민증：때때로 발진, 가려움, 또한 드물게 광과민증, 다형성 홍반양 피진, 두드러기 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지합니다.
- 14)간장：드물게 황달, 간종대가 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지합니다. 또한 때때로 ALT, AST의 상승이 나타날 수 있습니다.
- 15) 기타：여성성 유방, 파킨슨증후군, 혈소판감소, 백혈구감소가 나타날 수 있습니다. 또한 연용에 따라 드물게 치은비후가 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지합니다.

4. 일반적 주의

- 1) 갑상선항체의 투여를 갑자기 중지할 경우 증상이 악화될 수 있으므로 휴약을 요하는 경우에는 천천히 검량하면서 관찰을 충분히 합니다.
- 2) 심전도：이 약은 동기능부전증후군 환자를 제외하고는 동방결절 회복시간을 크게 지연시키지 않으면서 방실결절 복귀기는 연장시킵니다. 이 효과는 드물게 비정상적인 서맥(특히 동기능부전증후군 환자), 때때로 방실블록(2, 3도)을 유발할 수 있습니다.
- 3) 율혈성 심부전：이 약은 동물의 적출조직에서 음성 근변력 작용을 나타내었음에도 불구하고 정상적인 심실기능을 가진 인체의 혈액동력연구에서는 심기능의 감소나 수축력(dp/dT)에 대한 음성작용을 나타내지 않았습니다. 좌심실기능부전 (박출계수 24±6%) 환자에 대한 경구 투여의 금성연구는 수축기능의 특별한 감소없이 심실기능계수 증가를 보여주었습니다. 이미 심실기능 손상이 있었던 환자에게서 율혈성 심부전증의 악화가 보고되었습니다. 심실기능부전 환자에게 딜티아젬과 β-차단제를 병용 투여하는 것은 제한되어 있으므로 병용 투여 시 주의합니다.
- 4) 저혈압：이 약의 투여로 인한 혈압감소는 때때로 중증성 저혈압을 유발할 수 있습니다.
- 5) 이 약은 대부분이 간에서 대사되고 신장과 담즙을 통해 배설되므로 지속적으로 다른 약물과 병용 투여하는 경우에는 규칙적인 관찰이 필요합니다. 특히 간·심기능부전 환자에 투여하는 경우에는 주의합니다. 이금성·만성 독성시험(개, 랫트)에서 고용량 투여시 간손상이 나타났습니다.
- 6) 이 약은 지속성 방출형 매트릭스로 이미 협착이 있는 환자에서 이 약 투여에 의한 폐색증상이 보고된 바는 없으나 중증의 위장관 협착이 있는 환자에 투여하는 경우에는 주의합니다.
- 7) 혈압강화 효과에 의해 헨지증 등이 나타날 수 있으므로 높은 곳에서의 작업, 자동차 운전 등 위험을 동반하는 기계조작 시에는 주의해야 합니다.

5. 상호작용

- 1) 다른 항부정맥약(인산디소피라미드)과 테르페나딘의 병용 투여시 QT 연장, 심상성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르페나딘을 병용 투여하지 않습니다. 또한, 이 약과 아스테미졸의 병용 투여시 QT 연장, 심상성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용 투여하지 않습니다.
- 2) 단토롤렌(주인액)：심실세동이 나타날 수 있으므로 병용 투여하지 않습니다.
- 3) 혈압강화제, 질산염제：혈압강화 효과를 증강시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 4) β-차단제, 라우올피아제, 부정맥용제(아미오다론 등)：서맥이 나타날 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 5) 디기탈리스제제(디곡신, 메틸디곡신)：디기탈리스제제의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 6) 아로린딘：두 약물의 혈중농도를 서로 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 7) 시클로스포린：시클로스포린의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 8) 리파핀산：이 약의 작용을 저하시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 9) 미다졸람, 페니토인：미다졸람, 페니토인의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 10)아미페딘：이 약의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 11) 테오필린：테오필린의 대사, 배설이 지연될 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 12) 마취제：심자극생성 억제작용, 심전도 억제작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 13) 디하드로피리딘계 칼슘차단제(니페디핀 등)：디하드로피리딘계 칼슘차단제의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 14) 디하드바제핀：카르바마제핀의 혈중농도를 상승시켜 중독증상(졸음, 구역, 구토, 어지러움 등)이 나타날 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 15) 타크롤리무스：타크롤리무스의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.
- 16) 트리아졸람：트리아졸람의 혈중농도를 상승시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물실험(마우스, 랫트, 토끼)에서 골격, 심장, 망막 및 허에 기형을 나타내는 경향을 보였으며 또한 출생자에 있어서 체중감소 및 생존수의 감소, 분만지연, 사산수의 증가도 보고 되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않습니다.
- 2) 이 약의 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 수유에는 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단합니다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

8. 과량투여시의 처치

과량투여에는 초기 치료로 토근을 투여하여 구토를 유발시키나 약물의 흡수를 감소시키기 위해 활성탄을 투여합니다. 위세척과 함께 다음과 같은 방법들도 고려할 수 있습니다.

- 1) 서맥：아트로핀(0.6 ~ 1.0mg)을 투여합니다. 만약 미주신경이 차단되는 반응이 없으면 이소프로테라렌을 주입강게 투여합니다.
- 2) 고도의 방실블록：위의 서맥과 같은 방법으로 치료합니다. 고도의 방실블록이 고정적인 경우에는 심박동(pacing)과 함께 치료해야 합니다.
- 3) 심부전：근변력성 약물(도파민 또는 도부타민)과 이노제를 병용 투여합니다. 강심제, 혈압상승제, 수액 등의 투여와 보조순환을 적용할 수 있습니다.
- 4) 저혈압：혈관수축제(도파민 또는 누색노산도파미페리프린)를 투여합니다. 강심제, 혈압상승제, 수액 등의 투여와 보조순환을 적용할 수 있습니다. 실제 치료와 용량은 담당의사의 판단, 경험 및 임상적인 상태의 정도에 따라 결정합니다. 이 약은 광범위한 대사로 인해 상당량 투여 후에 10배 이상의 혈중농도 변화가 관찰되므로 과량투여 진단시 신중을 기합니다. 활성탄의 혈액 환류는 약물배설을 촉진시키기 위한 보조치료 요법으로 사용되고 있습니다.
- 5) 이 약을 경구로 10.8g까지 과량 투여한 경우에 활성탄을 이용한 적절한 치료로 성공적으로 치료한 예가 보고되어 있습니다.

저장방법

기밀용기, 실온보존(1~30° C)

포장단위

100정, 500정

* 참고문헌

- 1) The American Journal of Cardiology Vol.56, No.16(1985)
- 2) Detailman Vol.13, No.4(1985)
- 3) Scrip No.1046,10(1985)
- 4) 佐藤 匡徳：Arzneimittelforschung, 21, 1338(1971)
- 5) 長尾 拓：Japanese Journal of Pharmacology 25,281(1975)
- 6) 長尾 拓：일본 약리학잡지 77, 195(1981)
- 7) Opie LHeta I：The American：The American Journal of Cardiology 50, 857(1982)
- 8) Zamanis A et al：J Mol Cell Cardio,cll 4, 53(1982)
- 9) 佐藤 匡徳：일본 약리학잡지 75, 99(1979)
- 10)山口 勲：일본약리학잡지 75, 191(1979)
- 11)村田 榮：Japanese Journal of Pharmacology 32,1033(1982)
- 12)山口 勲：Japanese Journal of Pharmacology 24, 511(1974)
- 13)新城 昭久：Thromb. Res. 13, 941 (1978)
- 14)山田 健二：Japanese Journal of Pharmacology 23,321(1973)
- 15)中島 宏道：Japanese Journal of Pharmacology 25, 383(1975)
- 16)長尾 拓：Japanese Journal of Pharmacology 22, 467(1972)
- 17)藤田 哲男：Pharmacometrics 8, 757 (1974)
- 18)有行 史男：기초와 임상 8,3401(1974)
- 19)飯 照彦：Chem, Pharm, Bull 19, 1546(1971)
- 20)佐久間眞理：Chem, Pharm, Bull 19, 995(1971)



Under license from
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation
Osaka, Japan

제초판매자

씨제이헬스케어주식회사

충북 청원군 오송읍 오송생명2로 239
고객행복센터:080-700-8802
http://www.cjp.co.kr

공동판매자



미쓰비시다나베파마코리아주식회사

경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 80

FD-860512

LD-140313

- 이 첨부문서 작성일자(2014년 03월 13일)이후 변경된 내용은 http://www.cjp.co.kr 또는 식품의약품안전처 온라인약도서관(http://drug.mfds.go.kr) ➡ 의약품검색에서 확인할 수 있습니다.
- 만약, 유통과정 중 잘못으로 인하여 사용기한이 경과되었거나 변질, 변태, 오염되었거나 손상된 의약품은 구입처를 통하여 교환해 드립니다.
- 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(http://www.drugsafe.or.kr) ➡ (의약품 유통사례 보고)에 알리도록 하십시오.
- 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 보관하세요.
- 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관 하세요.
- 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마세요.
- 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마세요.

(R)=등록상표

438 629230103