

안전성 · 유효성 검토서

(안유단독, 보완)

2007. 2. .

담당자	연구관	팀 장

① 신청자	한국노바티스(주)	② 문서번호	안전성·유효성 단독심사
③ 제품명	엑스포지정 5/80, 5/160, 10/160밀리그램	④ 분류번호	
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	<p>엑스포지정 5/80밀리그램 : 이 약 1정(175mg 중) 발사르탄 (별규) 80mg + 베실산암로디핀 (별규) 6.94mg (암로디핀으로서 5mg)</p> <p>엑스포지정 5/160밀리그램 : 이 약 1정(341mg 중) 발사르탄 (별규) 160mg + 베실산암로디핀 (별규) 6.94mg (암로디핀으로서 5mg)</p> <p>엑스포지정 10/160밀리그램 : 이 약 1정(341mg 중) 발사르탄 (별규) 160mg + 베실산암로디핀 (별규) 13.87mg (암로디핀으로서 10mg)</p>		
⑥ 신청 효능·효과	<p>본태성 고혈압의 치료</p> <p>단독용법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자</p>		
⑦ 신청 용법·용량	<p>권장용량은 1일 1정이다(5mg 암로디핀 + 80mg 발사르탄, 5mg 암로디핀 + 160mg 발사르탄 또는 10mg 암로디핀 + 160mg 발사르탄). 개인별로 용량을 조절하는 것이 권장된다. 임상적으로 적절한 경우, 단독요법에서 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. 발사르탄과 암로디핀을 따로 복용하고 있는 환자는 복용의 편리함을 위하여 같은 용량을 함유하는 이 약으로 전환할 수 있다.</p> <p>발사르탄과 암로디핀은 단독으로 복용시 음식물과 상관없이 복용할 수 있으나, 이 약은 물과 함께 복용하는 것이 권장된다.</p> <p>신장애 및 간장애 환자 : 경증 내지 중등도 신장애 환자에서 용량 조절은 필요치 않다. 간장애 및 담도폐쇄증 환자에서는 이 약 투여시 주의하여야 한다.</p>		
⑧ 신청 저장방법 및 유효기간	<p>밀폐용기, 실온보관(30℃를 넘지 않도록 한다.),</p> <p>사용기간 : 제조일로부터 24개월</p>		

⑨ 기원 및 개발의 경위	기허가되어 있는 고혈압치료제 중 암로디핀과 발사르탄 복합제를 허가받고자 함.
⑩ 약리작용 기전	암로디핀 : calcium channel blocker 발사르탄 : angiotensin AT-1 receptor antagonist
⑪ 국내외사용현황	<ul style="list-style-type: none"> - 단일제 허가현황 암로디핀 : 한국화이자제약(주) “노바스크정 5, 10mg(베실산암로디핀)” (국내허가 : 1990.9.5.) 발사르탄 : 한국노바티스제약(주) “디오반필름코팅정 40, 80, 160mg” (국내허가 : 2001.10.16.) - 복합제 허가현황 : 현재 유럽 및 미국에서 허가진행중
⑫ 관련조항	안유규정 제2조제1항제2호 [별표2] 나. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 → 복합제)
⑬ 검토결과	시정적합 <시정사항> 1. 효능·효과 : 용어수정 (시정근거 : 영국 허가사항) 2. 용법·용량 : 문구수정 (시정근거 : 영국 허가사항 및 발사르탄/암로디핀 단일제 국내 허가사항) 3. 사용상의 주의사항 : 문구수정 (시정근거 : 영국 허가사항 및 발사르탄/암로디핀 단일제 국내 허가사항) 4. 저장방법 및 사용(유효)기간 : 1) 저장용기 : 밀폐용기 → 기밀용기 (시정근거 : 안정성시험자료) 2) 저장온도 : 실온보관(30℃를 넘지 않도록 한다.) → 실온(1~30℃)보관 3) 사용기한 : 제조일로부터 24개월
※ 참고사항	제출자료목록 : 별첨

붙임. 검토의견서 (시정사항)

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항, 저장방법 및 사용(유효)기간을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

가. 효능·효과

암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

나. 용법·용량

엑스포지정의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

·엑스포지정 5/80밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

·엑스포지정 5/160밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

·엑스포지정 10/160밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 엑스포지정 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

발사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

신손상자 : 경도 및 중등도 신손상자(creatinine clearance 10mL/min 이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신손상자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자에 대한 사용경험이 없으므로 이 약을 투여하지 않는다. 중등도 신손상자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.

간손상자 : 경도 및 중등도의 간손상자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 1일 80mg을 초

과하지 않는 것이 바람직하다. 1일 80mg 이상을 투여하는 경우, 용량 증량시 치료의 유효성이 위험성을 상회하는지 고려해야 한다. 중증의 간손상자, 간경화환자, 담도폐색환자인 경우 이 약을 투여하지 않는다.

65세 이상의 노인 : 용량 증량시 주의해야 한다.

소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

다. 사용상의주의사항

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. (7. 임부, 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부
- 3) 중증의 신손상자(creatinine clearance 10 mL/min 미만) 및 투석환자 (사용경험이 없음)
- 4) 중증의 간손상자, 간경변 또는 담도폐색 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자

위약 비교 임상시험에서 이 약을 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제(ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자(예. 고용량의 이뇨제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자)에서, 증후성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.

이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주

사로 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.

2) 고칼륨혈증 환자

이 약과 칼륨보조제, 칼륨보존이뇨제, 칼륨을 함유한 식염 대용물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.

3) 신동맥협착 환자

이 약은 양측 또는 단측 신동맥협착 환자, 협착증이 일어난 단신증 환자에서의 사용경험이 없다. 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 고혈압 환자 12명에 대해 발사르탄 단일제를 단기투여한 결과 신장의 혈액 동력학, 혈청 creatinine, 혈중 요소질소(BUN)의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았으나, 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin -aldosterone) 체계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.

4) 신장이식환자

최근 신장이식을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없다.

5) 간손상자

경증 및 중등도의 간부전 환자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 발사르탄 대부분은 미변화체로 담즙으로 배설되며, 암로디핀은 간에서 광범위하게 대사된다. 중증의 간손상자, 간경화환자, 담도폐색환자인 경우 이 약을 투여하지 않는다.

6) 신손상자

경도 및 중등도 신손상자(creatinine clearance 10mL/min 이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신손상자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자에 대한 사용경험이 없으므로 이 약을 투여하지 않는다. 중등도 신손상자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.

7) 심부전 환자

레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 안지오텐신-전환효소 저해제와 안지오텐신 수용체 길항제로 치료하는 것은 요량 감소증 그리고/또는 진행성 질소혈증 그리고 드물게 급성 심부전 그리고/또는 사망과 관련있었으며, 이는

발사르탄을 복용한 경우에도 유사한 결과가 보고되어 있다. 심부전 환자의 평가는 항상 신기능 평가를 포함한다.

NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험 (PRIASE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 악화를 명확히 감소시킴에도 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.

몇몇 심부전 환자에서 혈중요소질소, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 이 약 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.

8) 대동맥판막 및 승모판막협착증 , 폐쇄성 비대심장근육병증 환자

다른 모든 혈관이완제와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대심장근육병증 환자에서 특별한 주의가 필요하다.

4. 이상반응

1) 이 약에 대한 안전성은 5,175명의 환자가 참여하고 그 중 2,613명이 암로디핀과 발사르탄을 병용 투여 받은 5개의 대조임상시험으로부터 평가되었다.

이상반응은 발현빈도에 따라, 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100, <1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000, <1/100$), 드물게($\geq 1/10,000, <1/1,000$), 단독보고를 포함하여 매우 드물게($<1/10,000$)로 정리하였다. 같은 빈도 그룹에서는 이상반응의 중대함 (Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었다.

<표1> 발현된 이상반응

감염 (infections and infestations)	흔하게	비인두염, 인플루엔자
면역계 이상	드물게	과민증
눈의 이상	드물게	시각장애
정신계 이상	드물게	불안
신경계 이상	흔하게	두통
	흔하지 않게	현기증(dizziness), 졸음, 체위성 현기증, 감각 이상
귀 및 미로 이상	흔하지 않게	현훈(vertigo)
	드물게	이명
심장이상	흔하지 않게	빈맥, 심계항진

	드물게	실신
혈관이상	흔하지 않게	기립성 저혈압
	드물게	저혈압
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상	흔하지 않음	기침, 인두 및 후두 통증
위장관 이상	흔하지 않게	설사, 오심, 복통, 변비, 구갈
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	발진(rash), 홍반
	드물게	다한증, 발진(exanthema), 가려움
근골격계 및 결합조직 이상	흔하지 않게	관절부종, 요통, 관절염
	드물게	근육연축, 무기력
신장 및 방광이상	드물게	빈뇨증, 다뇨증
생식계 및 유방이상	드물게	발기부전
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 함요부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 홍조, 무력증, 안면홍조

2) 병용에 대한 추가정보

이중 맹검, 약물 또는 위약 대조 임상시험에서, 암로디핀 단독투여군(9%)에 비해 병용 투여군(5.8%)에서 말초 부종의 발생빈도가 통계적으로 낮게 나타났다.

3) 각 유효성분에 대한 추가 정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응은 이 약 복용 시 발생할 수 있다.

① 발사르탄

고혈압환자를 대상으로 하는 발사르탄 단독투여 임상시험에서 보고된 이상반응 중 추가적인 이상반응은 다음과 같다(투여 약과의 인과관계와 무관하게 기술) : 바이러스 감염, 상부호흡기 감염, 부비동염, 비염, 호중구성 백혈구 감소증, 불면

심부전 환자에서 크레아티닌이 50% 넘게 증가한 환자는 위약을 투여한 환자 중 0.9%였으며, 발사르탄을 투여한 환자 중 3.9%였다. 심근경색 후의 환자에서 혈청 크레아티닌이 두 배가 된 환자는 캡토프릴을 투여한 환자 중 3.4%였으며, 발사르탄을 투여한 환자 중 4.2%였다.

심부전 환자에서 혈청 칼륨이 20% 넘게 증가한 환자는 위약을 투여한 환자 중 5.1%였으며, 발사르탄을 투여한 환자 중 10% 였다.

심부전환자 중 BUN이 50% 넘게 증가한 환자는 위약을 투여한 환자 중 6.3% 였으며,

발사르탄을 투여한 환자 중 16.6%였다.

② 암로디핀

암로디핀 단독투여로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응 중 추가적인 이상반응은 다음과 같다(투여 약과의 인과관계와 무관하게 기술) :

가장 흔하게 관찰된 이상반응은 구토였다. 그보다 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 탈모, 배변습관 변화, 소화불량, 호흡곤란, 비염, 위염, 치은증식, 여성유방증, 고혈당증, 발기불능, 배뇨빈도의 증가, 백혈구 감소증, 권태감, 감정변화, 구갈, 근육통, 말초 신경병증, 체장염, 간염, 발한 증가, 혈소판 감소증, 혈관염, 혈관부종, 다형홍반이었다.

5. 일반적 주의

1) 베타 차단제의 투여중지

암로디핀은 베타 차단제가 아니므로 급작스럽게 베타 차단제의 투여를 중지했을 때 발생하는 위험에 대하여 아무런 보호작용을 하지 못한다. 이러한 투여 중지를 할 시에는 베타 차단제의 양을 서서히 감소해야 한다.

6. 상호작용

1) 발사르탄

발사르탄의 경우, 다음의 약들과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다: 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로로치아짚, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.

칼륨 보조제, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨을 함유한 식염대용 물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.

2) 암로디핀

① 암로디핀의 경우 치아짚계 이뇨제, 알파-차단제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 저해제 (Angiotensin converting enzyme inhibitor), 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.

② 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.

③ 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향:

- 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
- 자몽주스 : 20명의 건강한 지원자에 240 mL의 자몽주스와 암로디핀 10mg의 단회 경구투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 알루미늄/마그네슘(제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 실데나필: 원발성 고혈압환자에 실데나필 100mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.

④ 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:

- 아토로바스타틴 : 아토로바스타틴80 mg과 암로디핀10 mg 다회용량을 병용투여시 아토로바스타틴의 항정 약동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신: 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올) : 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여 시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린 : 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

⑤ 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 안지오텐신 전환효소 저해제(레닌-안지오텐신-알로스테론 체계(RAAS)에 작용하는 특수한 약물군)를 임신 2기 및 3기에 복용한 임부에게서 발달중인 태자에 대한 손상과 사망이 보고된 바 있다. 그리고 임신 1기에 ACE 저해제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다. 발사르탄을 우발적으로 복용한 임부에서 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상 이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 이 약도 임신 중 또는 임신을 할 계획이 있는 경우에 사용해서는 안된다. 의사는 임신할 가능성이 있는 여성에게 RAAS에 작용하는 약물을 처방할 때에 임신 중 이러한 약물의 잠재적 위험성에 대해 설명해주어야 한다. 이 약 치료 중 임신이 확인되면, 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다.
- 2) 사람에서 발사르탄 및/또는 암로디핀의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 쥐에서는

발사르탄이 유즙으로 분비되었다. 따라서 수유중인 여성이 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만18세 이하 환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

성인 및 고령자에서 유사한 용량을 사용하였을 때 이 약의 두 성분에 대하여 모두 우수한 내약성을 나타냈으므로 정상 용량을 권장한다.

10. 임상 검사치에의 영향

- 1) 발사르탄/암로디핀을 투여 받은 고혈압 환자 중 검사 수치가 기저치에서 명백하게 변한 환자는 매우 적었다. 암로디핀/발사르탄 병용군(5.5%) 및 발사르탄 단독투여군(5.5%)에서는 위약투여군(4.5%) 보다 높은 혈중요소질소(BUN)을 나타냈다.
- 2) 발사르탄 투여시 때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 과량투여시의 처치

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 발사르탄 과량 투여 시 주요한 증상으로 현기증을 동반한 저혈압이 나타날 수 있다. 암로디핀 과량 투여 시에는 말초혈관을 과도하게 확장시켜 반사성 빈맥을 일으킬 수 있다. 전신성 저혈압이 지속되어 사망에 이르는 쇼크까지도 일어난 사례가 보고된 바 있다.

이 약의 과량복용 직후에는 구토를 유도하거나 위세척을 하는 것을 고려할 수 있다. 건강한 지원자에서 암로디핀 복용 후 즉시 ~ 2시간 시점에서 활성탄을 투여했을 때, 암로디핀 흡수를 유의적으로 감소시켰다. 이 약을 과량 복용하여 임상적으로 유의한 저혈압이 나타나면, 심기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 사지를 높게 유지하며 순환 체액량 및 뇨배출량을 유심히 관찰 하는 등 능동적으로 심혈관 요법을 행해야 한다. 혈관수축제 사용이 금기가 아니라면 혈관 긴장도 및 혈압을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 정맥 글루콘산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 발사르탄과 암로디핀은 모두 혈액투석으로 제거되지는 않는다.

12. 운전 및 기계조작시 주의 항 신설 및 이행

운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용시 간헐적으로 현기증 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의 한다.

13. 기타

랫드에서 실시한 배태자 독성 시험과 랫드와 마모셋에서 13주간 시험한 동물시험에서, 사람에게서 의미 있을 것으로 생각되는 독성학적인 발견은 없었다.

13주간 랫드에서 경구 투여한 결과, 암로디핀/발사르탄을 3/48 mg/kg/day 이상 투여한 수컷에서 선위 염증이 관찰되었으나, 암컷 랫드에서는 관찰되지 않았다. 마모셋에서는 어떠한 용량에서도 이러한 결과가 관찰되지 않았으나, 고용량 투여 시 대장염이 관찰되었다(5/80 mg/kg/day 이하에서는 어떠한 영향도 관찰된 바 없다). 임상시험에서 이 약 투여시 관찰된 위장관계 이상반응 발현빈도는 단독투여 시 관찰된 이상반응 발현빈도와 유사하였다.

라. 저장방법 및 사용(유효)기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월. 끝.