

전문 의약품

복합 고혈압 치료제

발디핀[®]

정 10/160 밀리그램

(알로디핀배설산염 / 발사르탄)

[원료약품 및 그 분량] 1정 중
·**유효성분** : 알로디핀배설산염(USP) 13.87mg (알로디핀으로서 10mg) 발사르탄(염기) 160mg
·**첨가제** : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B62519), 콜로이드성산화규소, 크로스보비돈

[성상] 밝은 황색의 타원형 필름코팅정

[효능·효과]
알로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

[용법·용량]
이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다.
가능하면 매일 같은 시간에 : 아침에 복용할 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(알로디핀 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.

· 5/80밀리그램 : 알로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
· 5/160밀리그램 : 알로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
· 10/160밀리그램 : 알로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

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

- 신장에 환자 : 경증 및 중등도의 신장에 환자(creatinine clearance 10mL/min 이상)인 경우 용량 조절이 필요치 않으나, 중증의 신장에 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 이 약을 투여하지 않는다. 중등도 신장에 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.

- 간장에 환자 : 경도 및 중등도 간장에 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄, 담즙 분비장지 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

- 65세 이상의 고령자 : 용량 증량 시 주의해야 한다.
- 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
입선 2, 3, 7인 입부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약을 투여 시, 태아 및 신생아에 게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.
(7. 입부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

- 이 약의 주성분 및 디하이드로피리딘계 유도체와 과민증이 있는 환자
- 입부 또는 임신과 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 중증의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)(사용경험이 없음)
- 중증의 간장애, 담관성 간경변, 담도폐쇄, 담즙 분비장지 환자
- 당뇨병이나, 중등도·중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알리스크렌 함유제제와의 병용
- 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료 시 혈관 부종의 병력이 있는 환자
- 원발·고알도스테론증 환자(원발·고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
- 중증의 대동맥반칙성 환자
- 속 환자

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

- 나트륨 및/또는 체액 부족 환자
위약 비교 임상시험에서 이 약을 받은 환은 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 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.
이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 빈도가 낮고요 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 정적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.
- 고칼륨혈증 환자
이 약과 칼륨보존제, 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.
- 신경근육협착 환자
이 약은 발사르탄에 의해 앙축성 또는 편축성 신동맥 협착증이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.
- 신장이상 환자
최근 신장기능을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없다.
- 혈관부종
발사르탄을 투여받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관 부종(후두와 성문의 부기 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약을 투여로 인해 혈관부종이 유발된 경향이 있었다. 이 약 투여 시 혈관부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안된다.
- 심부전 또는 심근경색 후 환자
일반적으로 알로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에게 사용 시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRAISE-2)에서, 알로디핀은 위약에 비해 심부전의 악화를 명확히 감소시키는데도 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성화에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)또는 안지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변간소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
- 급성심근경색 환자
칼슘채널차단제(예, 알로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐쇄성 관상동맥질환자)에서 협심증 또는 급성심근경색의 발현빈도, 유효기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고 되었다.
- 대동맥판막 및 승모판막협착증, 폐쇄성 비대실장근육병증 환자
다른 모든 혈관이상제와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 판막쇄증 또는 폐쇄성 비대실장근육병증 환자에서 알로디핀 투여 시 특별한 주의가 필요하다.
- 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 :
발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 억제제의 병용은 권장되지 않는다.
- 경증·중등도 간장애 환자 (경증 및 중등도의 간장애 환자에서 이 약 성분 중 발사르탄의 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)

4. 이상반응

- 이 약에 대한 안전성은 5,175명의 환자가 참여하고 그 중 2,613명이 알로디핀과 발사르탄을 병용 투여 받은 5개의 대조임상시험으로부터 평가되었다. 이상반응은 발현빈도에 따라, 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 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

발현부위	발현빈도	발현증상
감염 (infections and infestations)	흔하게	비인두염, 인플루엔자
면역계 이상	드물게	과민증
눈의 이상	드물게	시각장애
정신계 이상	드물게	불안
	흔하게	두통
신경계 이상	흔하지 않게	어지러움(dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상
귀 및 미로 이상	흔하지 않게	현기증(vertigo)
	드물게	귀울림

심장이상	흔하지 않게	빈맥, 가슴 두근거림
	드물게	심신
혈관이상	흔하지 않게	가립성 저혈압
	드물게	저혈압
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상	흔하지 않음	기침, 인두 및 후두 통증
위장관 이상	흔하지 않게	설사, 구역, 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
생식기 및 유방이상	드물게	발기부전
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 함요부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 홍조, 무력증, 인면홍조

- 병용에 대한 추가정보
이 약과 경증 약물 또는 위약 대조 임상시험에서, 알로디핀 단독투여군(9%)에 비해 병용 투여군(5.8%)에서 말초 부종의 발생빈도가 통계적으로 낮게 나타났다.
- 각 약 유효성분에 대한 추가 정보
비록 이 약을 투여한 임상시험 및 시판 후 경험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

<표2> 발사르탄 단독투여 시 발생한 이상약물반응		
발현부위	발현빈도	발현증상
혈액 및 림프계	알려지지 않음	헤모글로빈 감소 헤마토크릿 감소 호중구 감소 호소판 감소
면역계	알려지지 않음	혈청병을 포함한 과민성
대사 및 영양	알려지지 않음	혈청 칼륨 증가
혈관	알려지지 않음	혈관염
간 및 담도	알려지지 않음	간기능 수치(혈청 빌리루빈 포함) 상승
피부 및 피하조직	알려지지 않음	혈관부종
근골격계 및 연결조직	알려지지 않음	근육통
신장 및 비뇨기계	알려지지 않음	심부전 및 신손상 혈청 크레아티닌 상승

약물과의 인과관계와 상관없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다 : 불면, 식욕감퇴, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도감염, 바이러스 감염

- 알로디핀
약물과의 인과관계와 상관없이 알로디핀 임상시험에서 보고된 이상반응은 <표3>과 같다.

<표3> 알로디핀 단독투여 시 발생한 이상반응		
발현부위	발현빈도	발현증상
눈의 이상	흔하지 않게	복시
혈액 및 림프계 이상	매우 드물게	혈소판 감소증, 백혈구 감소증
면역계 이상	매우 드물게	알러지 반응
대사 및 영양 이상	매우 드물게	고혈당
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 감정변화
신경계 이상	흔하지 않게	말림, 감각저해, 미각이상
	매우 드물게	말초 신경병, 과다근육긴장증
심장 이상	매우 드물게	부정맥, 서맥, 심방세동, 심실성 빈맥, 심근경색
혈관 이상	매우 드물게	혈관염
호흡기, 흉부 및 종격이상	흔하지 않게	호흡곤란, 비염
위장관 이상	흔하지 않게	구토, 소화불량
간담도계이상	매우 드물게	간염, 황달
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	탈모증, 자색반증, 피부 탈색, 광과민증
	매우 드물게	혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐슨 증후군
근골격 및 연조직 이상	흔하지 않게	근육통
신장 및 방광 이상	흔하지 않게	배뇨장애, 아뇨증
생식기 및 유방 이상	흔하지 않게	여성유방증
전신 이상 및 투여부위	흔하지 않게	통증, 권태감, 가슴통증
검사	흔하지 않게	체중감소, 체중 증가
	매우 드물게	간효소 증가(대부분 담즙정제와 관련)

시험 후 사용 시 여성형 유행이 드물게 보고되었으나, 알로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간효소 상승(대부분 담즙분비장애 또는 간염과 일치함)이 알로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원이 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혼란상태, 바이러스성 피부염, 스티븐슨-존슨 증후군, 광과민반응, 독성피피로 사용해야 보고되었다(빈도불명).

4) 국내 시판 후 조사 결과

- 국내에서 재심을 위하여 6년 동안 859명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.12%(44명, 56건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 1.75%(15명, 19건)이었으며, 두통 0.47%(4명, 4건), 어지러움 0.35%(3명, 3건), 가려움 0.35%(3명, 3건), 말초부종 0.23%(2명, 2건), 저혈압 0.23%(2명, 2건), 부종, 가슴통증, 통증, 기침, 아뇨증이 각 1건씩 나타났다.
- 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례에 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
· 전신 이상 : 가슴통증, 체중증가
· 근골격계 : 관절통, 골격통, 횡문근융해
· 구강 : 잇몸과다형성
· 위장관계 : 위염
· 정신계 이상 : 신경과민
· 신경계 : 감각저해
· 피부 및 피하조직 이상 : 스티븐슨-존슨증후군

5. 일반적 주의

- 운전 및 기계조작 시 주의
운전 및 기계 사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용 시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계를를 조작할 때는 특별히 주의 한다.

2) 발사르탄

- 이 약의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압감하(실신 및 의식 소실 증을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 자용량에서 투여를 시작하고 증강하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
① 혈액 투석중인 환자
② 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)
③ 급격한 염분 제한 중인 환자
- 고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 빈도한 자세로 놓고요 필요하다면 생리식염 주액여를 정적주입한다. 혈압이 안정

된 후 약물투여를 계속한다.

- 신동맥 협착증 환자 : 2차 편축성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 이 약의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유익성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 앙축성 또는 편축성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 앙축성 또는 편축성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과율의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.
- 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애에 환자에게 이 약 투여 시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.
- 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애에 환자에게 이 약 투여 시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.
- 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE 억제제와 안지오텐신 II 수용체 길항제로 치료하는 것은 소변간소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 이 약에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
- 심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다.
- 몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에게 나타날 가능성이 높다. 이 약 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.
- 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료, 폐기파하고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의 한다.
- 최근 신장기능을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.

- 알로디핀
(1) 심부전 환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전 환자에 대한 알로디핀의 장기적, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 알로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화를 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
(2) 간기능 손상 신장에 대한 투여 : 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 알로디핀의 반감기는 간기능장애 환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여야 한다.
(3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 원만한 혈압감하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압감하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
(4) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

6. 상호작용

1) 발사르탄

- 안지오텐신 수용체 차단제, ACE 저해제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교 시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증·중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
- 칼륨 : 칼륨 보조제, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨을 함유한 식염대용물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.
- 비스테로이드성 소염제(NSAIDs) : 안지오텐신 II 수용체 길항제나 NSAIDs(예, 항염증제)으로 아스피린, COX-2 저해제와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히, 고정 환자, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여 환자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 악화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.
- 전달체(transporters) : 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리판릴, 사이클로소판) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
- 발사르탄 단독투여 시, 다음의 약물과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았 다 : 시메티딘, 오파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀롤, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 알로디핀, 글리베클라아이드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.

2) 알로디핀

- 심바스타틴 : 알로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다화용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여 시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 알로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴의 1일 최대 투여용량은 20mg이다.
- CYP3A4 저해제 : 고정장에서 알로디핀 5mg과 딜티아젤 1일 180mg을 복합투여한 경우 에 알로디핀의 전신노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)의 경우 알로디핀의 혈중 농도를 딜티아젤 보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 알로디핀은 CYP3A4저해제와 병용투여 시 주의하여 투여한다.
- CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 제1트 존스 윌드)와의 병용투여는 알로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
- 기타 : 알로디핀 단독투여 시, 타이디지드, 이노제, 인히바-차단제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 저해제(Angiotensin converting enzyme inhibitor, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 실חה, 디곡신, 오파린, 아토르바스타틴, 실데나필, 알부미늄/마그네슘(제산제), 시메티딘, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강화제, 에탄올(알코올), 사이클로소판과 병용 시 안전하였다.
- 지용주스 : 20명의 건강한 지원자에서 240mL의 지용주스와 알로디핀 10mg의 단회 경우 투여 시 알로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

7. 입부 및 수유부에 대한 투여

- 안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 안지오텐신 전환효소 저해제(레닌-안지오텐신-알로스테론 체계(RAAS))에 작용하는 특수한 약물을 임신 271 및 371에 복용할 임부에게서 발달중인 태자에 대한 손상과 사망이 보고된 바 있다. 그리고 임신 171에 ACE 저해제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다. 발사르탄을 우발적으로 복용한 임부에서 자전유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상 이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 이 약도 임신 중 또는 임신을 할 계획이 있는 경우에 사용해서는 안 된다. 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.
- 사라에서 발사르탄 및/또는 알로디핀의 유증 분비 여부는 알려지지 않았으나, 쥐에서는 발사르탄이 유즙으로 분비되었다. 따라서 수유중인 여성이 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않는다.

- 이 약 및 각각의 단일제에서 생성능에 대한 임상연구는 없었다. 이 약에 대한 생성능에 대한 비임상자료는 없지만, 발사르탄 및 알로디핀 각각의 성분으로 실시한 비임상시험에서 생성능에 대한 영향을 나타내지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18세 미만 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 나타내었으므로 정상 용량을 권장한다.

10. 임상검사치에의 영향

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

11. 과량투여 시의 처리

이 약을 과량 복용할 경험은 없다. 발사르탄 과량 투여 시 주요한 증상으로 어지러움을 동반한 저혈압이 나타날 수 있다. 알로디핀 과량 투여 시에는 말초혈관을 과도하게 확장시켜 반사성빈맥을 일으킬 수 있다. 전신성 저혈압이 지속되어 사망에 이르는 쇼크까지도 일어난 사례가 보고된 바 있다.

이 과량투여로 인한 임상적으로 유의한 저혈압이 나타나면, 심기능 및 호흡 기능을 자주 모니터링하고, 사지를 높게 유지하며 체액의 순환 체액량 및 노 배출량을 유심히 관찰하는 등 동맥적으로 심혈관 요법을 행해야 한다. 혈관수축제 사용이 급기야 아니라면 혈관긴장도 및 혈압을 회복시키는 데 도움이 될 수 있다. 정맥 글루코산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 발사르탄과 알로디핀은 모두 혈액투석으로 제거되지는 않는다. 이 약의 과량복용 직후에는 구도를 유도하거나 위적제를 하는 것을 고려할 수 있다. 건강한 지원자에서 알로디핀 복용 후 즉 시-24시간 시험에서 약동학을 투여하였다. 알로디핀 흡수를 유의적으로 감소시켰다.

12. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 발디핀정10/160밀리그램(경동제약(주))과 대조약 엑스포지정10/160밀리그램(한글바티스(주))을 2x2 교차시험으로 각 13명 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 47명의 혈중 알로디핀 및 발사르탄을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 치의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로 사 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<알로디핀>					
구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-144hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	엑스포지정 10/160밀리그램 [한국노바티스(주)]	241.7±72.1	5.570±1.716	5.00 (5.00~10.00)	42.89±11.57
시험약	발디핀정 10/160밀리그램 [경동제약(주)]	247.9±62.6	5.551±1.097	5.00 (5.00~24.00)	45.81±15.04
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8~log 1.25)		log 0.9957~1.0814	log 0.9649~1.0879	-	-

(AUC_{0-144hr}, C_{max}, t_{1/2} : 평균값±표준편차; T_{max} : 중앙값(범위), n=47)
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 발산·소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간

<발사르탄>					
구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-144hr} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	엑스포지정 10/160밀리그램 [한국노바티스(주)]	29.14±12.04	4.764±1.961	4.00 (1.00~5.00)	6.05±2.84
시험약	발디핀정 10/160밀리그램 [경동제약(주)]	29.35±12.58	4.689±2.019	3.00 (1.00~6.00)	5.52±1.48
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8~log 1.25)		log 0.8908~1.1451	log 0.8760~1.1404	-	-