

아발탄정 5/160mg, 10/160mg

(암로디핀베실산염·발사르탄)

ARB+CCB 고혈압 복합제

Avaltan tablets

■ 원료약품 및 분량 :

아발탄정 5/160mg 1정 중 발사르탄(USP)-----	160mg
아발탄정 5/160mg 1정 중 암로디핀베실산염(KP)-----	6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
아발탄정 10/160mg 1정 중 발사르탄(USP)-----	160mg
아발탄정 10/160mg 1정 중 암로디핀베실산염(KP)-----	13.87mg(암로디핀으로서 10mg)

■ 성상

아발탄정 5/160mg : 어두운 노란색의 장방형 필름코팅정
아발탄정 10/160mg : 밝은 노란색의 장방형 필름코팅정

■ 효능·효과

암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

■ 용법·용량

이 약의 권장용량은 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능한 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.

- 5/80mg : 암로디핀 5mg 또는 발사르탄 80mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/160mg : 암로디핀 5mg 또는 발사르탄 160mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 10/160mg : 암로디핀 10mg 또는 발사르탄 160mg 단독요법 또는 5/160mg으로 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.

- 신장에 환자 : 경증 및 중등도의 신장에 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 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.
- 간장애 환자 : 경도 및 중등도 간장애 환자 발사르탄 1회 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙 분비장애 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.
- 65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다.
- 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

■ 사용상의 주의사항

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

- 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.**
- 1) 이 약의 주성분 및 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
 - 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
 - 3) 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)(사용경험이 없음)
 - 4) 중증의 간장애, 담관성 간장애, 담도폐쇄·담즙분비장애 환자
 - 5) 당뇨병이나 중등도 중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제와의 병용
 - 6) 우선성 혈관부종 환자(기타, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
 - 7) 원발성알도스테론증 환자(원발성알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
 - 8) 중증의 대동맥판막질환 환자
 - 9) 속 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) 계열제를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자에, 고용량의 이노제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자에서, 중추성 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 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 정적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.
 - 2) 고칼륨혈증 환자
이 약과 칼륨보조제, 칼륨보조제, 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 발사르탄에 의해 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.
 - 4) 신장이스턴자
최근 신장이스턴을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없다.
 - 5) 혈관부종
발사르탄을 투여받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관부종(후두와 성문의 부기 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약을 투여 인하여 혈관부종이 유발된 경향이 있었다. 이 약 투여시 혈관부종이 나타내면 투여를 즉시 중단하여 하며, 재투여해서는 안된다.
 - 6) 심부전 또는 심근경색 후 환자
임상적으로 암로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에게 투여시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRIASE-2)에서, 암로디핀은 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 소변감소증 및/또는 진행성 고혈압성 및 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
 - 7) 급성심근경색환자
칼슘채널차단제(예, 암로디핀)의 투여를 시작하기 전 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐쇄성 관상동맥질환)에서 협심증 또는 발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
 - 8) 대동맥판막 및 승모판막질환, 폐쇄성 비대상성근육경직 환자
다른 모든 혈관질환과 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄 또는 폐쇄성 비대상성근육경직 환자에서 암로디핀 투여시 특별한 주의가 필요하다.
 - 9) 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 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
 - 10) 임신-중등도 간장애 환자 (경증 및 중등도의 간장애 환자에서 이 약 성분 중 발사르탄의 1회 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)

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(> 1/10), 흔하게(> 1/100, <1/10), 흔하지 않게(> 1/1,000, <1/100), 드물게(> 1/10,000, <1/1,000), 인독보고를 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
신경계 이상	흔하게	두통
귀 및 미로 이상	흔하지 않게	어지러움(dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상
	흔하지 않게	현기증(vertigo)
	드물게	귀울림
심장 이상	흔하지 않게	빈맥, 가슴 두근거림
	드물게	실신
혈관 이상	흔하지 않게	기립성 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 방광 이상	드물게	빈뇨증, 다뇨증
생식기 및 유방 이상	드물게	발기부전
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 항요부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 흉통, 무력증, 인면홍조

2) 병용에 대한 추가정보
이중 맹검, 위약 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 임상시험 및 시뮬레이션에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.
① 발사르탄

<표2> 발사르탄 단독투여시 발생한 이상작용분류

발현부위	발현빈도	발현증상
혈액 및 림프계	알려지지 않음	헤모글로빈 감소 헤마토크릿 감소 홍중구 감소 혈소판 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, 수포성 피부부종
근골격계 및 연조직	알려지지 않음	근육통
신장 및 비뇨기계	알려지지 않음	신부전 및 신손상 혈청 크레아티닌 상승

약물과의 인과관계와 상관없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다: 불면, 상복부통, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도감염, 비대상성근염
② 암로디핀

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

<표3> 암로디핀 단독투여시 발생한 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
눈의 이상	흔하지 않게	복시
혈액 및 림프계 이상	매우 드물게	혈소판감소증, 백혈구 감소증
면역계 이상	매우 드물게	알려지지 반응
대사 및 영양 이상	매우 드물게	고혈당
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 감정변화
신경계 이상	흔하지 않게	떨림, 감각이상, 미각이상
심장 이상	매우 드물게	말초 신경병, 과다근육긴장증
혈관 이상	매우 드물게	혈관염
호흡기, 흉부 및 종격동 이상	흔하지 않게	호흡곤란, 비염
위장관 이상	흔하지 않게	구토, 소화불량
	매우 드물게	해장염, 위염, 잇몸출혈
간담도계 이상	매우 드물게	간염, 황달
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	말초성, 자색반증, 피부 탈색, 광과민반응
	매우 드물게	혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐슨 증후군
근골격계 및 연조직 이상	흔하지 않게	근육통
신장 및 방광 이상	흔하지 않게	배뇨장애, 야뇨증
생식기 및 유방 이상	흔하지 않게	여성유방종
전신 이상 및 투여부위	흔하지 않게	통증, 관대감, 가슴통증
검사	흔하지 않게	체중 감소, 체중 증가
	매우 드물게	간효소 증가(대부분 담즙정체와 관련)

- 4) 국내 시판후 조사 결과
(1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 859명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관 없이 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, 야뇨증이 각 1건씩 나타났다.
이 약의 인과관계에 상관없이 중대한 유해사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 유해사례로 가슴통증 0.23%(2명, 2건), 통증, 복부불편감, 역류성식도염, 목통증, 고콜레스테롤혈증, 저혈당, 야뇨증이 각 1건씩 총 9건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물유해반응은 통증 1건, 야뇨증 1건으로 총 2건이 나타났다.
(2) 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 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 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
· 전신 이상 : 가슴통증, 체중증가
· 근골격계 : 관절통, 골격통, 횡문근융해
· 구강 : 잇몸과다형성
· 위장관계 : 위염
· 정신계 이상 : 신경과민
· 신경계 : 감각이상
· 피부 및 피하조직 이상 : 스티븐슨-존슨증후군