

전문 의약품

발라디핀정

5/80밀리그램

5/160밀리그램

10/160밀리그램

(암로디핀배실산염/발사르탄)

[원료약품 및 그 분량]

발라디핀정5/80밀리그램 1정 중

- 유효성분：암로디핀배실산염(EP) 6.935mg(암로디핀으로서 5mg) 발사르탄(염구) 80.0mg
- 기타첨가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨소, 오파드라이노란색(03B6200 11), 카르나우바납, 폴로이드스팅이산화규소, 크로스포비돈

발라디핀정5/160밀리그램 1정 중

- 유효성분：암로디핀배실산염(EP) 6.935mg(암로디핀으로서 5mg) 발사르탄(염구) 160.0mg
- 기타첨가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨소, 오파드라이노란색(03B6200 11), 카르나우바납, 폴로이드스팅이산화규소, 크로스포비돈

발라디핀정10/160밀리그램 1정 중

- 유효성분：암로디핀배실산염(EP) 13.87mg(암로디핀으로서 10mg) 발사르탄(염구) 160.0mg
- 기타첨가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨소, 오파드라이노란색(03B6251 9), 카르나우바납, 폴로이드스팅이산화규소, 크로스포비돈

[성상]

5/80밀리그램：어두운 황색의 원형 필름코팅정

5/160밀리그램：어두운 황색의 달걀형 필름코팅정

10/160밀리그램：밝은 황색의 달걀형 필름코팅정

[효능·효과]

암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

[약력·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(만약 다른 또는 발사르탄으로 용량을 조절할 것이 권장된다, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- **5/80밀리그램**：암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- **5/160밀리그램**：암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- **10/160밀리그램**：암로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

발사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분만을 포함한 복합제)으로 전환할 수 있다.

신장에 환자：경증 및 중증도의 신장에 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조정이 필요치 않으나, 중증의 신장에 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 이 약을 투여하지 않는다. 중증도 신장에 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.

간장애 환자：경증 및 중증도 간장애 환자에서 혈압의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 급성상 간경변, 담도폐쇄·담즙 분비장지 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

65세 이상의 고령자：용량 조절시 주의해야 한다.

수술：단 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

임신 2, 3기인 임신 및 레나-인지옌틴 체계에 직접 작용하는 약물 투여시 태아 및 신생아에게 독성 및 사망에 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. (♀ 임부 및 수유부에 대한 투여 함 참조)

2. 다른 환자에게는 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 및 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)(사용경험이 없음)
- 중증의 간장애, 급성상 간경변, 담도폐쇄·급즙분비장지 환자로
- 당뇨병이나 중증도·중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제의 병용
- 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료 시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레나-인지옌틴-알도스 테르론계 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
- 중증의 대동맥판협착증 환자
- 술 취하다.

3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것

- 나트륨 및/또는 체액 부족 환자
 - 이 약을 투여할 시 임상시험에서 이 약을 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도 한 저혈압이 관찰되었다. 인지옌틴 수용체 길항제 (ARB 길항제)를 복용하고 있 는 레나-인지옌틴 체계가 활성화된 환자에서, 고알칼미뇨제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자에서, 중추성 저혈압이 유발될 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 엄밀한 의학적 관찰을 권장한다.
 - 이 약 복용 시 저혈압이 발생하면 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 직접 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.
- 고혈압혈증 환자
 - 이 약과 칼륨보조제, 칼륨보조이뇨제, 칼륨을 함유한 시럽 대용물을 같이 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예: 해파린)과 병용하면 신체의 투여하여야 하며, 반면 이 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.
- 신선혈액화 환자
 - 이 약은 발사르탄에 의해 양성측 또는 편측성 신혈관 협착증이 있는 환자 또는 협착증이 알려진 단순성 환자에서 혈중 소염 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.
- 신장이식환자
 - 최근 신장이식을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없다.
- 혈관부종
 - 발사르탄을 투여 받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부종을 일으키는 혈관부종(후두부 성음의 부기 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약물 투여로 인해 혈관부종이 유발된 경향이 있었다. 이 약 투여시 혈관부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안된다.
- 심부전 또는 심근경색 환자
 - 임상적으로 암로디핀과 같은 칼슘제인 길항제를 중증의 심부전환자(NHYA 분류 III 또는 IV 단계)에 사용시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRAISE-2)에서, 암로 디핀은 위약에 비해 심부전의 약화를 약화하 감소시키는데 불구하고 폐부종의 증가 와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 신기능에 레나-인지옌틴-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성에 의존하는 환자(예: 중증의 심부전환자)에 레나-인지옌틴-알도스테론계 저해제(ACE 저해제) 또는 인지옌틴 II 수용체 길항제의 투여는 소변감소증 또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항 상 포함해야 한다.
- 급성심근경색환자
 - 칼슘제인디하이드(에로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐쇄성 관상동맥질환자)에서 협심증 또는 급성심근경색의 발현빈도, 유발기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고되었다.
- 대동맥관막 및 승모판막질환증, 폐쇄성 비대상장근육병증 환자
 - 다음 모든 질환(관막 및 승모판막질환증, 폐쇄성 비대상장근육병증 환자)에 대해서는 모든 혈관질환자와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대상장근육병증 환자에서 암로디핀 투여시 또는 혈관 질환이 발생할 수 있다.
- 레나-인지옌틴-알도스테론계(RAAS)의 이중차단
 - 발사르탄을 포함한 인지옌틴 II 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레나-인지옌틴-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
- 경증·중증도 간장애 환자 (경증 및 중증도의 간장애 환자에서 이 약 성분 중 발사

르탄의 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)

4. 이상반응

- 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), 단독보고를 포함하여 매우 드물게(<1/10,000)로 정리하였다. 같은 빈도 그룹에서는 이상반응의 중대함(Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었다.

<표 1> 발현빈도 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
감염 (infections and infestations)	흔하지 않음	비인두염, 인플루엔자
면역계 이상	드물게	과민성
눈의 이상	드물게	시각장애
정신계 이상	드물게	불안
신경계 이상	흔하지 않음	두통
귀 및 미로 이상	흔하지 않음	현기증(dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상
심장이상	흔하지 않음	면역, 가슴 두근거림
혈관이상	흔하지 않음	실신
	드물게	기립성 저혈압
	드물게	저혈압
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상	흔하지 않음	기침, 인두 및 후두 통증
위장관 이상	흔하지 않음	설사, 구토, 복통, 변비, 구갈
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않음	발진(rash), 홍반
	드물게	발진, 발진(exanthema), 가려움
근골격계 및 결합조직 이상	흔하지 않음	관절염, 근육통, 관절염
	드물게	근육약화, 오한
신장 및 방광이상	드물게	빈뇨증, 다뇨증
생식계 및 유방이상	드물게	발기부전
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 말초부종, 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 폐부 부종의 발생빈도가 통계적으로 낮게 나타났다.

3) 각 유효성분에 대한 추가 정보

비록 이 약을 투여한 임상시험 및 시판후 경험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대해 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 발사르탄

<표2> 발사르탄 단독투여시 발생한 이상·약물반응

발현부위	발현빈도	발현증상
혈액 및 림프계	알려지지 않음	헤모글로빈 감소, 헤마토크릿 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소
면역계	알려지지 않음	혈형병을 포함한 과민성
대사 및 영양	알려지지 않음	혈청 칼륨 증가
혈관	알려지지 않음	관류장애
간 및 담도	알려지지 않음	간기능 수치(혈청 빌리루빈 포함) 상승
피부 및 피하조직	알려지지 않음	혈관부종, 수포성 피부염
근골격계 및 연조직 이상	알려지지 않음	근통증
신장 및 비뇨기계	알려지지 않음	신부전 및 신손상, 혈청 크레아티닌 상승

약물과의 인과관계와 상관없이 임상시험 동안에 다음과 같이 비특이 증상을 나타내었다: 불면, 식욕부진, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도염, 발기부전, 감기

② 암로디핀

약물과의 인과관계와 상관없이 암로디핀 임상시험에서 보고된 이상반응은 <표 3>과 같다.

<표3> 암로디핀 단독투여시 발생한 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
눈의 이상	흔하지 않음	복시
혈액 및 림프계 이상	매우 드물게	혈소판감소증, 백혈구 감소증
면역계 이상	매우 드물게	알러지 반응
대사 및 영양 이상	매우 드물게	고혈당
정신계 이상	흔하지 않음	불안증, 감정변화
신경계 이상	흔하지 않음	말림, 감각저해, 미각이상
	매우 드물게	말초 신경병, 과다근육긴장증
신장 이상	매우 드물게	무당뇨, 사막, 심방세동, 심실성 빈맥, 심근경색
혈관 이상	매우 드물게	혈관염
호흡기, 흉부 및 종격상	흔하지 않음	호흡곤란, 비염
위장관 이상	흔하지 않음	구토, 소화불량
	매우 드물게	화장염, 위염, 잇몸종식
간담도계이상	매우 드물게	간염, 황달
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않음	담도증, 자색반증, 피부 탈색, 광과민반응
	매우 드물게	혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐 존슨 증후군
근골격 및 연조직 이상	흔하지 않음	근통증
신장 및 방광 이상	흔하지 않음	빈뇨증, 야뇨증
생식기 및 유방 이상	흔하지 않음	여성부양증
전신 이상 및 투여부위 검사	흔하지 않음	통증, 전래감, 가슴통증
	흔하지 않음	체중감소, 체중 증가
	매우 드물게	간효소 증가(대부분은 담즙장애와 관련)

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하 지 않다. 또한 황달 및 간효소 상승 (대부분 담즙장애와) 또는 간염과 일치함이 암로 디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 신장 질환과 관련 하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혼란상, 발작성 피부염, 스티븐스-존슨 증후 군 광과민반응, 독성표피괴괴증과 보고되었다(연보불명).

(4) 국내 시판후 조사 결과

- 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 859명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례: 발현율은 인과관계와 상관없이 5.12%(44명, 56건)로 보고되었 다. 이 약과 인과관계계를 배제할 수 없는 약물유해반응을 발현율은 1.75%(15명, 19 건)이었으며, 투율 0.47%(4명, 4건), 어지러움 0.35%(3명, 3건), 가려움증 0.35%(3 건, 3명), 다뇨증 0.23%(2명, 2건), 저혈압 0.23%(2명, 2명), 근육통증, 통 증, 기침, 오수증 각 1건씩 나타났다. 이 약의 인과관계에 상관없이 중대한 유해사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 유해사례로 가슴불쾌 0.23%(2명, 2 건), 통증, 복부부종, 역류성식도염, 목통증, 고혈세·대동맥질환, 저혈당, 야뇨증 이 각 1건씩 총 9건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물유해반응은 통증 1건, 야뇨증 1건으로 총 2건이 나타났다.
- 이 약에 대한 국내 재사용 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가 된 모든 의약품에 대해서 조사하고 보고된 유해사례와 재사용 종료사유를 비교하여 통합한결과, 다음 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계 적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 사례 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례(예: 인과관계가 입증된 것을 의미 하는 것은 아니다).
 - 전신 이상: 가슴통증, 체중증가
 - 근골격계: 관절통, 골격통, 흉근근통
 - 구강: 잇몸과다증, 체중증가
 - 위장관계: 위염
 - 정신계 이상: 신경과잉
 - 신경계: 감각저하
 - 피부 및 피하조직 이상: 스티븐스-존슨증후군

5. 일반적 주의

- 운전 및 기계조작시 주의
 - 운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기 계 사용시 신혈총으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 경고해야 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의 한다.
- 발사르탄
 - 이 약의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반할) 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 자량량에서 투여를 시작하고 중증하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 사서히 한다.
- 혈액 투석중인 환자
 - 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 중추성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)
- 영양적인 염분 제한 중인 환자
 - 고알칼미뇨제를 복용하고 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 발생할 경우 환자를 반듯이 자세로 눕히고 필요하면 생리식염 주사액을 적정주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.

- 신동맥 협착증 환자：2차 만성성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 이 약의 단기투여 시 신장의 혈류 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 용역에 있어는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레나-인지옌틴-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양성측 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 소염 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면 에서 모니터링이 권장된다. 양성측 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류 량의 감소와 사구체 여과율의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부족하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.
- 경증 및 중증도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약 대부분 미분해체로서 흡수되고 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에서는 사용하지 않는다. 경증에서 중증도 간장애 환자에게 이 약 투여시 혈장 소염과 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고되었다.
- 이 약을 투여 받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지 만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심 근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다. 레나-인지옌틴-알도 스테론계 차단제 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레나-인 지옌틴-알도스테론계의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자에서 ACE억제제와 인지옌틴-II 수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소 혈증 및 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 유사한 결과들이 이 약에 서도 보고된 바 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다. 심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사 르탄의 3종요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 어지러움과 사망률이 증가되기 때문이다. 몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미 하고 일시적이며, 기존에 신기능을 저하시킨 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 이 약 및/또는 이뇨제의 용량 감소를 지속하고는 고려해야 한다.
- 고알콜혈증 환자에서와 고알콜혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가하 다라고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지는 쉬운 환자에서는 고알콜혈증을 발견시킬 수 있으 로 혈청 칼륨치를 주의한다.
- 최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.
- 암로디핀
 - 심부전환자들에 대한 투여：하혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간 위약-대조시험(PRAISE-2)에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 약화율에 유의적인 차이가 없었으며 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
 - 간기능 장애 환자들에 대한 투여：모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 신기능 부전환자에서 길어져서, 이 환자에 대한 권장용량은 확립 되지 않았다. 그러므로 이런 환자들은 주의하여야 투여한다.
 - 혈당증도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완전한 혈당강하작용이 나타 나므로 투여 중지 후 다른 혈당강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주 의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
 - 고혈압환자 전천히 나타나므로 증급 치료를 요하는 불완전형염증증에는 효과를 기대할 수 없다.

6. 상호작용

1) 발사르탄

- 인지옌틴 II 수용체 차단제, ACE 저해제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레나-인지옌틴-알도스테론계(RAAS)의 이중차단이 이러한 약물의 단독요 법과 비교시 저혈압, 실신, 고알콜혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질은 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증증·중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
- 알칼리제, 칼륨 보조제, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨을 함유한 식염대용 물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예: 해파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 반면히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.
- 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 인지옌틴 II 수용체 길항제나 NSAIDs(예: 항염증요법으로 아사피린, COX-2 저해제)와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과 가 감소할 수 있다. 특히, 고정 환자, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여한자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 악화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하기 전에 병용을 변경할 때에는 신기능을 모니터링이 권장된다.
- 리튬：리튬염과 ACE 억제제 또는 인지옌틴 II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여 하는 동안 혈청 리튬 농도를 모니터링이 권장된다. 만약 티아지드계 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다.
- 전달체(transports): 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 흡수 전달체 MRP2가 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리람피산, 시아놀로소프린) 또는 용량 전달체 억제제(리토나비라이드)의 병용투여는 발사르탄의 간전 신율을 증가시킬 수 있다.
- 발사르탄 단독투여 시, 다음의 약물과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰 되지 않았다: 시메티딘, 오파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀롤, 인도메타신, 히드 로콜로로티지드, 암로디핀, 글리베크라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 없었다.

2) 암로디핀

- 심부전환자: 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다화용량 병용투여는 심바스 태틴 단독투여와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀 투여받는 환자에 있어 심바스타틴의 1일 최대 투여용량은 20mg이다.
- CYP3A4 저해제: 고정환자에서 암로디핀 5mg과 딜티아젠 1일 180mg을 복합투여한 경우에 암로디핀의 전신노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)와 경구 암로디핀의 혈중 농도를 발아염 배로 더 많이 증가시킬 수 있으므로 암로디핀은 CYP3A4저해제와 병용투여시 주의 하여 투여한다.
- CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예: 리람피산, 세인트 존스 우트)와의 병용투여는 암로디핀의 혈중농도를 현저하게 증가시킬 수 있다. 그러므로 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 이뇨제 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
- 기타：암로디핀 단독투여시, 티아지드계 이뇨제, 칼슘제, 베타-차단제, 인지옌 틸린 전환 효소 저해제(Angiotensin converting enzyme inhibitor), 작용소인 인 지 질산염제(예: 니트로글리세린) 혈청정, 디곡신, 오파린, 비스테로이드성, 질투나 핀, 알부미노제(예: 알부민(제산제)), 시메티딘, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 신장내 분해당양제(예: 락타일요물), 시아놀로소프린과 병용시 안전하다.
- 중추성: 작용주조와 병용투여 시 CYP3A4 저해제와 암로디핀의 노출이 증가 할 수 있다. 그러나, 20명의 건강한 자에게서 240 mL의 리튬용주제 암로디핀 10mg 의 단회 경구투여 시 암로디핀과 리튬이온에 유의적인 차이가 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부：인지옌틴-II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 임신 2~3기에 사이에 ACE억제제(레나-인지옌틴-알도스테론계)에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고알콜혈증, 신생아 투 기증 또는 제2차산전, 요양소 그리고괴육은 무호중, 가역적 또는 비가역적인 심부전, 자궁 내 성장지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신 기능은 건강에 관한 것으로 즉속된 양수과소증으로 보고 되었고, 양수과소증은 태아 시지극후, 두개안저기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 그러나 임신 1기에 ACE 저해제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다. 발사르탄은 부하 적으로 복용한 임부에서 자연유산, 양수과소증, 신생아 신장 이상증이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 이뇨제과 같이, 이 약은 신신 중에 사용해서는 안 된다. 이 약 치료 중 임신이 확인되면, 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 인지옌틴-II 수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아지

- 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경향이 있는 신생아와 경우 중환자 배도, 고알콜혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.
- 수유부：사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 발사르탄은 사람에서 유유 분비 여부(는 알려지지 않았으나, 랫드에서는 유유 분비)도 확인되었다. 따라서 수유중인 여성이 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않는다.
- 생식 가능성이 있는 남성 및 여성: 다른 레나-인지옌틴-알도스테론계에 직접 작용 하는 약물처럼, 이 약도 신신을 계획하고 있는 여성에게 사용해서는 안된다. 레나-인지옌틴-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방 하는 경우, 의사는 임신중 소 약의 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다. 이 약 및 각각의 단일제에서 성상능에 대한 임상연구는 없었다. 이 약에 대한 생식능에 대한 비임상시험은 없지만, 발사르탄 및 암로디핀 각각의 성분으로 실시한 비임상시험 에서 생식능에 대한 영향을 나타내지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

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

9. 고정환자에 대한 투여

성인 및 고정환자에 유사한 용량을 사용하였을 때 이 약의 두 성분에 대하여 모두 우수 한 내약성을 나타내므로 정상 용량을 권장된다.

10. 임상시험에서의 영향

- 발사르탄(암로디핀)을 투여 받은 고혈압 환자 중 검사수치가 가치처에서 명백하게 변한 환자는 매우 적었다. 암로디핀/발사르탄 병용군(5.5%) 및 발사르탄 단독투여 군(5.5%)에서는 위약투여군(4.5%) 보다 높은 혈중소염치(BUN)를 나타냈다.
- 발사르탄 투여시 때때로 12%의 검사자의 상실이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상상징치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 과량투여의 치료

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 발사르탄 과량 투여 시 주요한 증상으로 어지러움을 동반한 저혈압이 나타날 수 있다. 암로디핀 과량 투여 시에는 말초혈관을 과도하게 확장 시켜 반사성반맥을 일으킬 수 있다. 전신성 저혈압이 지속되어 사망에 이르는 소크 까지도 나타날 사례가 보고된 바 있다. 이 약 과량투여로 인한 임상적으로 유의한 저혈 압이 나타나면, 신기능 및 호흡 기능을 자주 모니터링하고, 사지를 높게 유지하여 체액의 순환 개선하고, 소액 배출량을 가능히 관찰하는 등 동동적으로 심혈관 요법을 행해야 한다. 혈관수축제 사용이 급기야 아니라고 혈관긴장이 및 혈압을 회복시키는 데 도움이 될 수 있다. 정맥 글루코스 용액은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 발사르탄과 암로디핀은 모두 혈액투석으로 제거되지는 않는다. 이 약의 과량복용 직후 에는 투석을 유도하거나 위세척을 하는 것을 고려할 수 있다. 건강한 지원자에서 암로 디핀 60mg 후 흡수-2시간 시점에서 약동학적 데이터를 얻을 때, 암로디핀 흡수를 유의적으로 감소시킨다.

12. 의약품중등성시험 정보