

# 엑스로탄정 5/80mg 5/160mg

## Exrotan Tab. 5/80mg, 5/160mg

- 원료약품 및 분량 1정 중  
엑스로탄정 5/80mg  
· 유효성분: 알로디핀베실산염 (알로디핀으로서 5mg) (EP) - 6.94mg  
발사르탄 (USP) - 80mg  
· 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 클로이드신아산화수소, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(036620011)  
엑스로탄정 5/160mg  
· 유효성분: 알로디핀베실산염 (알로디핀으로서 5mg) (EP) - 6.94mg  
발사르탄 (USP) - 160mg  
· 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 클로이드신아산화수소, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(036620011)

- 성상  
엑스로탄정 5/80mg: 어두운 노란색의 원형 필름코팅정  
엑스로탄정 5/160mg: 어두운 노란색의 달걀형 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. 가능한한 매일 같은 시간(예: 아침)에 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 이약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.  
· 5/80mg리그람: 알로디핀 5mg리그람 또는 발사르탄 80mg리그람 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.  
· 5/160mg리그람: 알로디핀 5mg리그람 또는 발사르탄 160mg리그람 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.  
· 10/160mg리그람: 알로디핀 10mg리그람 또는 발사르탄 160mg리그람 단독요법 또는 5/160mg리그람으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.  
발사르탄과 알로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약 (개개의 구성분 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.  
간장에 환자: 경도 및 중등도 간장에 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙 반비정칙 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.  
65세 이상의 고령자: 용량 증량시 주의해야 한다.  
소아: 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이약의 투여가 권장되지 않는다.

- 사용상의 주의사항

- 경고  
임신 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 중단하여야 한다. (7. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조)
- 다음 환자에게는 투여하지 말 것
  - 이 약의 구성분 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, 담관성 간경화, 담도폐쇄·담관반비정칙 환자
  - 당뇨병이나 중등도·중증의 신장애 환자(사구체여과율 (60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
  - 유전성 혈관부종 환자거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
  - 원발고알도스테론증 환자 (원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
  - 중증의 대동맥판막성증 환자
  - 속 환자
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
  - 니트륨 및/또는 전해 부족 환자  
위약비교 임상시험에서 이 약을 투여받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제 (ARB) 길항제를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자 (예, 고용량의 이노제를 복용하고 있는 체액 및/또는 니트륨 부족 환자)에서, 중증저 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 정맥주입한다. 혈압이 안정된 후 예 치료를 계속할 수 있다.
  - 고칼륨혈증 환자  
이 약과 칼륨보존제, 칼륨보존이노제, 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.
  - 신동맥협착 환자  
이 약은 발사르탄에 의해 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈류 중요 및 혈청 크레아티닌 (creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.
  - 신장 이상 환자  
최근 신장 이상을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 있다.
  - 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 약물 투여로 인해 혈관부종이 유발된 경향이 있었다. 이 약 투여시 혈관부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안 된다.
  - 심부전 또는 심근경색 후 환자  
일반적으로 알로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자 (NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에게 사용시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRIASE-2)에서, 알로디핀은 위약에 비해 심부전 위험을 현저히 감소시키는데 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (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 고칼슘혈증 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 심실증 또는 급성심근경색의 발현빈도, 유발기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고 되었다.
  - 대동맥판막 및 승모판막협착증, 폐쇄성 비대심장근육병증 환자  
다른 모든 혈관질환자와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대심장근육병증 환자에서 알로디핀 투여시 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 약제와의 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  
1) 이 약에 대한 안전성은 5,175명의 환자가 참여하고 그 중 2,613명이 알로디핀과 발사르탄을 병용 투여 받은 5개의 대조시 시험으로부터 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), 단독으로 또는 중증도의 증가가 드물게(1/10,000)도 경미하였다. 같은 빈도 그룹에서는 이상반응의 중대함(Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었다.

| 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                                     |
|                                  | 흔하지 않게 | 빈맥, 가슴 두근거림                             |
|                                  | 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, 구역, 복통, 변비, 구갈                      |
|                                  | 흔하지 않게 | 발진(rash), 홍반                            |
| 피부 및 피하조직 이상                     | 드물게    | 다한증, 발진(exanthema), 가려움                 |
|                                  | 흔하지 않게 | 관절부종, 요통, 관절염                           |
| 근골격계 및 결합조직 이상                   | 드물게    | 근육연축, 무릎/겨                              |
| 신장 및 방광 이상                       | 드물게    | 빈뇨증, 다뇨증                                |
| 생식기 및 유방 이상                      | 드물게    | 발기부전                                    |
| 전신 이상 및 투여부위 반응                  | 흔하게    | 부종, 함요부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 홍조, 무력증, 안면홍조 |

- 2) 병용에 대한 추가정보  
이중 망경, 약물 또는 위약 대조 임상시험에서, 알로디핀 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 시판후경험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.  
① 발사르탄

| 발현부위       | 발현빈도    | 발현증상                               |
|------------|---------|------------------------------------|
| 혈액 및 림프계   | 알려지지 않음 | 헤모글로빈 감소, 헤마토크릿 감소, 호중구 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                               |
| 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, 식욕감퇴, 인두염, 비염, 부비염증, 상기도감염, 바이러스 감염

##### ② 알로디핀

약물과의 인과관계와 상관없이 알로디핀 임상시험에서 보고된 이상반응은 (표3)과 같다.

| 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, 감각저하, 마비/마비              |
|                | 매우 드물게 | 말초 신경증, 과민근긴장증               |
| 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                     |
|                | 매우 드물게 | 췌장염, 위염, 위장운동식               |
| 간담도계이상         | 매우 드물게 | 간염, 황달                       |
|                | 흔하지 않게 | 탈모증, 자색반증, 피부 탈색, 광과민반응      |
| 피부 및 피하조직 이상   | 매우 드물게 | 혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐 존슨 증후군 |
| 근골격계 및 연조직 이상  | 흔하지 않게 | 근육통                          |
| 신장 및 방광 이상     | 흔하지 않게 | 배뇨장애, 야뇨증                    |
| 생식기 및 유방 이상    | 흔하지 않게 | 여성유방증                        |
| 전신 이상 및 투여부위   | 흔하지 않게 | 통증, 관절염, 가슴통증                |
|                | 흔하지 않게 | 체중감소, 체중 증가                  |
| 검사             | 매우 드물게 | 간효소 증가(대부분 담즙장애와 관련)         |

시판 후 사용시 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, 박리성 피부병, 스티븐슨-존슨 증후군, 광과민반응, 독성피부 및사육해가 보고되었다(빈도불명)

##### 4) 국내 시판후 조사 결과

- (1) 국내에서 제1심사를 위하여 6년 동안 859명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 인과 관계와 상관없이 5.12% (44명, 562건)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), 가려움증 0.35% (3명, 3건), 말초부종 0.23% (2명, 2건), 저혈압 0.23% (2명, 2건), 부종, 가슴통증, 통증, 기침, 야뇨증 각각 1건씩 나타났다.  
이 약과의 인과관계에 상관없이 중대한 유해사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 유해사례로 가슴불쾌 0.23% (2명, 2건), 통풍, 복부불편감, 역류성식도염, 목통증, 고콜레스테롤혈증, 저혈당, 야뇨증 각각 1건씩 총 9건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물유해반응은 통풍 1건, 야뇨증 1건으로 총 2건이 나타났다.  
(2) 이 약에 대한 국내 제1심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약품들을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 제1심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 약품들에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 사례 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의

유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 전신 이상: 가슴통증, 체중증가
- 근골격계: 관절통, 골격통, 횡문근통
- 구강: 잇몸과다형성
- 위장관계: 위염
- 정신계 이상: 신경과민
- 신장계: 감각저하
- 피부 및 피하조직 이상: 스티븐슨-존슨증후군

##### 5. 일반적 주의

- 운전 및 기계조작시 주의  
운전 및 기계 사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 다른 혈고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의한다.
- 발사르탄
  - 이 약의 투여에 의해 체중 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
    - 혈액 투석중인 환자
    - 이노제를 투여중인 환자(특히 심한 니트륨 부족 혹은 전해 부족 환자에서는 드물게 중증성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)
    - 일정한 용량 제한 중인 환자
  - 고용량의 이노제를 복용하여 심한 니트륨 고혈압이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상 이 나타날 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 니트륨 및 전해의 고갈은 이노제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯이 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 정맥주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.
  - 신동맥 협착증 환자: 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 이 약의 단투여시 신장의 혈액 동맥학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과율의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 부득이라고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.
  - 간증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약 대부분 미변 형태로서 담즙으로 배설되나 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 이 약 투여시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.
  - 이 약을 투여하는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압때문에 때때로 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다.  
레닌-안지오텐신-알도스테론계, 전해 결핍, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제와 안지오텐신 II 수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고칼슘혈증 및 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 이 약에 서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.  
심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3종요법은 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 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 이 약 및/또는 이노제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.
  - 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.
  - 최근 신장 이상을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.
- 알로디핀
  - 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한알로디핀의 평가간, 위약대조시험 (PRIASE-2)에서 알로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없었에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
  - 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 알로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.
  - 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중단한 후에도 안전한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여 한다.
  - 효율향상에 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협상증에는 효과를 기대할 수 없다.
- 상호작용
  - 발사르탄
    - 안지오텐신 수용체 차단제, ACE 저해제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 비특(급성 심부전 포함) 위험을 증가시키는 것과도 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/1.73m<sup>2</sup>)에 게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투 여하지 않는다.
    - 칼륨: 칼륨 보조제, 칼륨보존 이노제, 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.
    - 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 안지오텐신 II 수용체 길항제가 NSAIDs(예, 항염증요법으로 아스피린, COX-2 저해제)와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히, 고령 환자, 체액이 부족한 환자(이노제 여하차 포함), 또는 신기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 악화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.
    - 전달체(transporters): 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 간 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜핀, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
    - 발사르탄 단독투여 시, 다음이 약물과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다: 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아타놀롤, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 알로디핀, 글리베클리마이드와의 상호작용에 대한 임상시험 이 있었다.
  - 알로디핀
    - 심바스타틴: 알로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77% 정도 증가시켰다. 알로디핀을 투여받은 환자에서 심바스타틴의 1일 최대 투여용량은 20mg이다.
    - CYP3A4 저해제: 고평가에서 알로디핀 5mg과 딜타이مل 1정 180mg을 복합투여한 경우에 알로디핀의 전신노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트르코나졸, 리토나비어)의 경우 알로디핀의 혈중 농도를 딜타이مل에 보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 알로디핀은 CYP3A4저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다.
    - CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제 (예, 리팜피신, 세인트 존스 워트)와의 병용투여는 알로디핀의 혈청농도를 변형시킨다. 발사르탄을 유일적으로 복용한 임부에서 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상 이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 이약도 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, 가능한한 빨리 이 약을 중단해야 한다.
    - 기타: 알로디핀 단독투여시, 타지타드계 이노제, 알파-차단제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 저해제 (Angiotensin converting enzyme inhibitor), 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설탕정, 디곡신, 와파린, 아토바스타틴, 실데나필, 알부민/마그네슘(제산제), 시메티딘, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 강구 혈당강화제, 에탄올 (알코올), 사이클로스포린과 병용시 안전하였다.
    - 자몽주스: 20명의 건강한 지원자에게 240 mL의 자몽주스와 알로디핀 10mg의 단회 경구투여시 알로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 임부 및 수유부에 대한 투여
  - 안지오텐신 길항제류의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 안지오텐신 전환효소 저해제(레닌-안지오텐신-알로스테론 체계(RAAS)에 작용하는 특수한 약물군)를 임신 2기 및 3기 에 복용한 임부에게서 발달중인 태자에 대한 손상과 사망이 보고된 바 있다. 그리고 임신 1기에 ACE 저해제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다. 발사르탄을 유일적으로 복용한 임부에서 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상 이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 이약도 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, 가능한한 빨리 이 약을 중단해야 한다.
  - 사태에서 발사르탄 및/또는 알로디핀의 유류 분비여부는 알려지지 않았으나, 쥐에서는 발사르탄이 유류으로 분비되었다. 따라서 수유중인 여성이 이약을 사용하는 것은 권장하지 않는다.
  - 이 약 및 각각의 전달체에서 생식능에 대한 임상연구는 없었다. 이 약에 대한 생식능에 대한 비임상자료는 없지만, 발사르탄 및 알로디핀 각각의 성분으로 실시한 비임상시험에서 생식능에 대한 영향을 나타내지 않았다.
- 소아에 대한 투여  
이 약은 만 18세 미만 환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.
- 고령자에 대한 투여  
성인 및 고령자에서 유사한 용량을 사용하였을 때 이 약의 두 성분에 대하여 모두 우수한 내약성을 나타내었으므로 정량 용량을

권장한다.

10. 임상감시제에의 영향  
1) 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.  
2) 발사르탄 투여시 때때로 2기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상감시자의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.
11. 과량투여시의 처치  
이 약을 과량 복용한 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 소크까지도 일어난 사례가 보고된 바 있다.  
이 약 과량투여로 인한 임상적으로 유의한 저혈압이 나타나면, 심기능 및 호흡 기능을 자주 모니터링하고, 사지를 높게 유지하며 체액의 순환 제역량 및 노 배출량을 유심히 관찰하는 등 중증적으로 심혈관 요법을 행해야 한다. 혈관수축제 사용이 급가 아니라면 혈관강정도 및 혈압을 회복시키는 데 도움이 될 수 있다. 정맥 클루관상칼슘은 칼슘 채널차단을 회복시키는 데 도움이 될 수 있다. 발사르탄과 알로디핀은 모두 혈역동적으로 제거되지는 않는다. 이 약의 과량복용 직후에는 구도를 유도하거나 위생적용을 하는 것을 고려할 수 있다. 건강한 지원자에서알로디핀 복용 후 즉시 2-시간 시점에서 약용탄을 투여했을 때, 알로디핀 흡수를 유의적으로 감소시켰다.
12. 의약품동등성시험 정보 <sup>\*)</sup>  
가. 시험약 알로디핀베실산염/발사르탄정10/160mg리그렘 ((주)다산제약)과 대조약 엑스포지정10/160mg리그렘 (한국노바티스(주))를 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 금식 시 단회 경구투여하여 42일간의 혈중 알로디핀 및 발사르탄을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C<sub>max</sub>)를 로 그변형하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

| 구 분                                                                                                                                                                        |                                      | 비교평가항목                           |                          | 참고평가항목                |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                                                                                                            |                                      | AUC <sub>0-24hr</sub> (ng·hr/mL) | C <sub>max</sub> (ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| 대 조 약                                                                                                                                                                      | 엑스포지정10/160mg리그렘 (한국노바티스(주))         | 192.7 ± 41.3                     | 4.089 ± 0.662            | 6.00 (5.00-8.00)      | 42.20 ± 8.53          |
| 시 험 약                                                                                                                                                                      | 알로디핀베실산염/발사르탄정 10/160mg리그렘 ((주)다산제약) | 187.2 ± 41.9                     | 4.016 ± 0.726            | 6.00 (5.00-10.00)     | 43.38 ± 12.01         |
| 90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)                                                                                                                                         |                                      | log 0.9292 ~ 1.0097              | log 0.9522 ~ 1.0104      | -                     | -                     |
| (AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> : 평균값 ± 표준편차; T <sub>max</sub> : 중앙값(범위), n=42)                                                                                  |                                      |                                  |                          |                       |                       |
| AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적<br>C <sub>max</sub> : 최고혈중농도<br>T <sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간<br>t <sub>1/2</sub> : 말단 소실반감기<br>* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간 |                                      |                                  |                          |                       |                       |

나. 약효동등성시험(준 제7조제2항에 따라, 시험약 알로디핀베실산염/발사르탄정5/80mg리그렘 ((주)다산제약) 및 알로디핀베실산염/발사르탄정5/160mg리그렘 ((주)다산제약)은 대조약알로디핀베실산염/발사르탄정10/160mg리그렘 ((주)다산제약)과 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

<sup>\*)</sup> 이 약은 (주)다산제약 알로디핀베실산염/발사르탄정 5/80mg리그렘, 5/160mg리그렘 및 10/160mg리그렘과 동일한 효를 사용하는 동일한 제조방법으로 포장 및 전정공을 (주)다산제약 제1공장에, 포장 공방만을 (주)다산제약 제2공장에 위탁 제조하였음.

13. 기타  
캣트에서 실시한 배태자 독성 시험과 캣트와 마모셋에서 13주간 시험한 동물시험에서, 사람에게 의미있을 것으로 생각되는 독성학적인 발견은 없었다.  
13주간 캣트에서 경구투여한 결과, 알로디핀/발사르탄을 3/48 mg/kg/day 이상 투여한 수컷에서 성의 염증이 관찰되었으나, 암컷 캣트에서는 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 위장장애 이상반응 발현빈도는 단독투여 시 관찰된 이상반응 발현빈도와 유사하였다.

- 저장방법: 기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30℃) 보관

- 사용기간: 제조일로부터 36개월

- 포장단위: 28정/상자 (28정 (14정/Alu-Alu) × 2)

|                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 구입시 사용기한이 경과 하였거나 유효과정 중 변질·변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환하여 드립니다. 제품에 관한 문의는 전화(02)3487-7005로 하시거나 가능합니다. |
| ※ 본 의약품을 복용(사용)하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어야 하며, 첨부문서는 의약품과 함께 보관하여 주십시오.                                                                                |
| ※ 본 의약품에 대한 기타 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr)의 ‘의약품검색’에서 확인하실 수 있습니다.                                                      |
| ※ 약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하여야 합니다.                                                                                                                  |
| ※ 의약품 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (1644-6223, 14-3330)                                                                                              |

개정연월일: 2022년 12월 20일