



트윈콤비

정 80/5mg

델마사르틴/알도디핀배설산염

| 성분·함량 : 이 약 1정 중
주성분 : 델마사르틴(LD)80 mg
부성분 : 알도디핀배설산염(USP)6.935 mg(알도디핀으로서 5 mg)
특성 : 황색2호 알루미늄레이크(식약처인정타르색소)

| 색상
흰색과 연한 파란색의 양면이 불룩한 타원형 이중정

| 효능·효과
임로디핀 또는 델마사르틴 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

| 용법·용량
이 약의 권장용량은 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용합니다. 가능하면 매일 같은 시간에 : 아침에 복용하는 것이 권장됩니다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(임로디핀 또는 델마사르틴)으로 용량을 조절할 것이 권장됩니다. 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있습니다.
- 40/5 mg : 임로디핀 5 mg 또는 델마사르틴 40 mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여합니다.
- 80/5 mg : 임로디핀 5 mg 또는 이 약 40/5 mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여합니다.
- 40/10 mg : 임로디핀 10 mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여합니다.
| 신장에 환자 : 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요하나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증량합니다. 또한 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치에 대한 주기적인 모니터링이 권장됩니다.
| 간장애 환자 : 경증 또는 중등도의 간장애 환자에 대한 델마사르틴의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 합니다.
| 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 임로디핀의 혈소량이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하여, 용량을 서서히 증량합니다.
| 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않습니다.

| 사용상의 주의사항

1. 경고
이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물들 일부에 투여하는 경우 자라나는 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있습니다. 특히 임신 271 3개월 및 371 3개월 중의 이러한 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 형성 지연, 무뇌증, 기억력 또는 비가역적인 신부전 및 사망을 유발할 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있습니다. 태아의 신기능의 저하가 일관된 것으로 추정되는 양수과소증(수 모고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연속, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있습니다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관폐열증)이 보고된 바 있으나, 이 약 노출에 의한 것인지 여부는 명확하지 않습니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
2. 다음 환자에는 투여하지 않습니다.
1) 이 약의 주성분 또는 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부(임신 271 및 37) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
3) 수유부
4) 담도폐쇄성 질환자
5) 중증의 간장애 환자
6) 중증의 대동맥판협착증 환자
7. 속 함량
8) 이 약의 첨가제에 대해 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자
9) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 (60 mL/min/1.73 m²)에서 알리스카텐 혈류제외의 병용
3. 다음 환자에는 신중히 투여합니다.
1) 원발성 알도스테론증 환자
원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강화제는 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않습니다.
2) 동맥판 또는 순도판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자
다른 혈관(임제와 마찬가지로 동맥판 또는 순도판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자의 경우, 특히 주의해야 합니다.
3) 간장애 환자
임로디핀은 간에서 광범위하게 대사되며 델마사르틴은 거의 대부분 담즙으로 배설됩니다. 따라서 담즙 정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 청소를 간소를 예상할 수 있습니다. 따라서 경증 또는 중등도의 간기능 장애에 환자에서 투여해야 하며, 1일 1회 델마사르틴 40밀리그램을 초과하지 않아야 합니다.
4) 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자
델마사르틴 투여시 위장관계 이상반응이 위약 투여보다 더 자주 나타났습니다. 위장관 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분 위장관 질환을 가진 환자에서 초기에 나타났습니다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 합니다.
5) 신혈관 고혈압 환자
적응 약물의 신동맥협착증이나 한쪽 신장만 기능하는 경우의 신동맥협착증이 있는 환자를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가합니다. 4. 약력 또는 한쪽의 신동맥협착증이 있는 환자에서 이 약을 투여할 경우 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈청 요산질소의 상승이 예측됩니다.
6) 중증의 저혈압 환자
7. 투석을 해야 하는 신부전 환자
8. 고령자
9) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스카텐 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않습니다.
4. 이상반응
1) 델마사르틴과 임로디핀 복합체
델마사르틴과 임로디핀의 병용투여는 1,200명 이상의 고혈압 환자들에서 그 안전성이 평가되었습니다. 이 환자들 중 320명에는 6개월 이상 이들 약물로 노출되었으며 120명은 1년 이상 노출되었습니다. 이상반응은 전반적으로 경증으로 일시적으로 나타났으며, 치료 중단이 필요한 경우는 드물었습니다. 위약 대조 요인제 임상 시험에서 2% 이상 발생한 이상반응으로, 위약군(n=46)에 비해 임로디핀/델마사르틴 투여군(n=79)에서 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.
표 1. 2% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

	임로디핀/델마사르틴 병용투여군 (n=79)	위약군 (n=46)
말초부종	4.8 %	0.0 %
어지러움	3.0 %	2.2 %
가림성 저혈압*	6.3 %	4.3 %
요통	2.2 %	0 %

***가림성 저혈압**: 이완기 혈압 > 10 mmHg 감소 및/또는 수축기 혈압 > 20 mmHg 감소
또한 이 약을 투여받은 환자에서 1% 이상 발현된 다른 이상반응으로는 어지러움 (2.0% vs 2.2%, 위약 대비) 및 두통 (1.4% vs 4.3%, 위약 대비)이 있었습니다.
동 임상 시험에서 이 약을 투여받은 모든 치료 환자군의 2.2% 및 위약으로 투여받은 환자군의 4.3%에서 이상 반응으로 인해 임상 시험을 중단하였었습니다. 이 약의 치료를 중단하게 된 가장 흔한 이유는 말초부종, 어지러움 및 저혈압 (각각 0.5% 이하)이었습니다.

2) 델마사르틴
위약대조 임상시험에서 델마사르틴을 투여한 환자에서 1% 이상 나타났으며 위약 투여환자보다 더 빈번하여
어아 합니다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 빈혈이 높고 필요하면 생리 식염수를 정맥주사로 적적 주입합니다. 일시적인 저혈압 반응은 양으로의 치료에 대한 급기 사항이 아니며, 일반적으로 일단 혈압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있습니다.
3) 고혈압환자
델마사르틴의 경우 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물로 치료종할 때 특히 신장애 환자 및/또는 심부전 환자의 경우, 고혈압환증이 일어날 수 있습니다. 위험이 있는 환자에 대해서 혈청 칼륨치의 적절한 모니터링이 권장됩니다. 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험을 바탕으로, 칼륨저류성 이노제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용물 및 칼륨제를 상습수식 수 있는 다른 약 (해파린 등)과의 병용에 의해 혈청 칼륨치가 상승할 수 있으므로 이들 약물과 이 약의 병용투여는 신중해야 합니다.
4) 신장애 환자
델마사르틴의 경우 신장된 환자들에서는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 저해에 대한 결과로서 신기능의 변화가 예상될 수 있습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존적일 수 있는 환자들에, 중증의 용혈성 심부전 환자에서는 안지오텐신-전환 효소 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해제 및 안지오텐신 수용체 길항제로의 치료가 소변간소증 및/또는 진행성 질소혈증, 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있었습니다. 유사한 결과가 델마사르틴으로 치료를 받는 환자들에서도 나타날 수 있습니다. 신장애 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링이 권장됩니다. 최근에 신장애 이식환 환자에 대해서는 이 약의 사용경험이 없습니다.
5) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가
임로디핀의 경우 특히 중증의 폐쇄성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 칼슘 채널 차단제 요법을 시작하기 용량을 증가시킨 시험에서 드물게 협심증 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도, 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있습니다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 밝혀지지 않았었습니다.
6) 임로디핀의 경우 혈장농도는 빈강기가 길어 투여를 중단한 후에도 완전한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.
7) 신부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 NHA II, M등급의 심부전환자에 대한 임로디핀의 장기간, 위약대조시험(FRASC-2)에서 임로디핀은 위약과 비교시 신부전의 악화율에 유의적인 차이가 없었음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었습니다.
8) 이 약은 소르비톨을 함유하고 있으므로 위약군으로 과당 불내성 환자에게는 적합하지 않습니다.
9) 당뇨병
신혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병(예: 당뇨병과 관동맥질환이 동시에 발병된 환자)인 경우, 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 안지오텐신 전환효소 저해제와 같은 혈압강화제 복용시 치명적인 심근경색 및 예상하지 못한 신혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있습니다. 당뇨병 환자에서 관동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로, 당뇨병 환자에 이 약 투여시 관동맥질환을 발견하고 치료하기 위한 적절한 진단 평가(예: 운동 부하 검사)를 우선적으로 실시해야 합니다.
10) 운전 및 기계조작에 대한 영향
이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강화제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의해야 합니다.
11) 기타
다른 혈압강화제와 같이, 허혈성 심질환이나 허혈성 심혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있습니다.

6. 상호작용
1) 임로디핀 및 델마사르틴 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았습니다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았습다.
2) 델마사르틴의 약물 상호 작용
① 다국산 : 델마사르틴과 다국산과 함께 투여했을 때, 다국산의 최고 혈당 농도 중앙값 (49%) 및 최저 농도 중앙값 (29%) 증가가 관찰되었습니다. 따라서 델마사르틴 투여를 시작하거나, 투여량을 조절하거나 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과다한 또는 과소한 디아제틸리 작용을 피하기 위해 다국산 농도를 모니터링 하는 것이 권장됩니다.
② 리튬 : 리튬과 안지오텐신 전환 효소 저해제를 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도의 가역적 증가 및 독성이 보고되었습니다. 델마사르틴을 포함한 안지오텐신 수용체 길항제에 대해서도 이러한 사례들이 보고되었습니다. 따라서 리튬과 델마사르틴을 병용하는 동안에는 혈청 리튬 수치를 모니터링하는 것이 권장됩니다.
③ 리미프릴 및 리미프릴리트 : 한 임상 시험에서 델마사르틴과 리미프릴의 병용 투여는 리미프릴 및 리미프릴리트의 AUC₀₋₂₄와 C_{max}를 2.5배까지 증가시켰습니다. 이러한 관찰 시험에 대한 임상적 연관성은 알려져 있지 않습니다.
④ 와르파린 : 델마사르틴을 10일 동안 투여한 것은 와르파린의 평균 최저 혈청 농도를 약간 감소시켰습니다; 이러한 감소는 International Normalized Ratio (INR) 면에서의 변화를 유발하지는 않았습니다.
⑤ 비스테로이드성 소염진통제 (예, 항염증요법)으로서 아스피린, COX-2 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제에 있는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 혈압강하효과를 감소시킬 수 있습니다. 신기능이 손상된 일부 환자 : 말수환자, 신기능이 손상된 노인 환자에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적)을 포함한 신기능 손상 의화가 보고되었습니다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 합니다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약을 병용 투여받는 환자들에게는 충분한 수분을 공급해 주어야하며 병용치료 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 합니다.
⑥ 기타 약물 : 델마사르틴을 아세트아미노펜, 임로디핀, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 히드로클로로티아지드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호 작용은 없었습니다. 델마사르틴은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되나 이 약으로 생체외에서 CYP2C19을 약간 저해하는 것을 제외하여는 사이토크롬 P450으로 대량 영향을 미치지 않습니다. 델마사르틴은 사이토크롬 P450 효소를 저해하는 약물과 상호작용할 것으로 예상되지 않습니다. CYP2C19에 의해 대사되는 약물들과 상호작용할 것으로 예상되지 않습니다. 델마사르틴은 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 약물들과 상호작용할 것으로 예상되지 않습니다.
⑦ 추가적인 약물상호작용 정보는 임로디핀 단일제 허가사항을 참조합니다.
⑧ 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스카텐의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 혈압, 살신, 고혈혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있습니다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질에 면밀히 모니터링해야 합니다. 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 (60 mL/min/1.73 m²)에서 이 약과 알리스카텐 혈류제제를 병용투여하지 않습니다.
3) 임로디핀의 약물 상호 작용
① 임상 시험에서 임로디핀은 티아지드계 이노제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린, 설파질, 다국산, 와르파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 안전하게 투여되었습니다.
② 자용 흡수 : 임로디핀은 자용이나 자용투여와 병용시 일부 환자에서 생체이용률을 증가로 인한 혈압강하효과가 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않습니다.
③ 시메티딘, 실리마:필 : 임로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었습니다.
④ 아토르바스타틴, 다국산, 와르파린 : 임로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었습니다.
⑤ 심바스타틴: 여러 용량의 임로디핀과 심바스타틴 80 mg을 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 신기능이 77%까지 증가하였었습니다. 따라서 임로디핀을 병용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1일 최대 20 mg으로 제한합니다.
⑥ 추가적인 약물상호작용 정보는 임로디핀 단일제 허가사항을 참조합니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 : 델마사르틴과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제의 사용은 임신 171 3개월 동안은 권장되지 않으며, 271 및 371 3개월 동안은 금지됩니다. 이 약을 임신중인 여성에 투여한 적절한 치료는 없습니다. 비임상자료에서 가임 발생은 나타나지 않았으나 태아독성은 나타났습니다. 임신 271 및 371 3개월 동안, 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 인해 태아독성 (신장기능 감소, 양수감소증, 두개골 골화 지연)과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고혈혈증)을 유발합니다.
임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안됩니다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지만 않으면, 임신을 계획중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제에 대체하여야 합니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 합니다. 만약 임신 271 3개월 이후로 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 검사가 권장됩니다. 안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용했던 임부의 양하는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고혈혈증 등의 발현 가능성을 감시한 관찰하여야 합니다.
2) 수유부 : 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 델마사르틴이 유즙으로 분비되는 것이 확인되었습니다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 합니다.
3) 생식능 : 사람에서 이 약 및 개별 주성분의 생식능은 연구된 바 없습니다. 델마사르틴 및 임로디핀의 병용 투여한 별도의 생식능시험은 실시되지 않았습다. 비임상시험에서 임컷 및 수컷의 수태능에 대한 델마사르틴의 영향은 관찰되지 않았으며, 유사하게 임로디핀의 영향도 보고된 바 없습니다.

게 발현된 이상반응은 다음과 같습니다.
표 2. 1% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

	델마사르틴 투여군 (n = 1,455)	위약군 (n=390)
상기도 감염	7 %	6 %
요통	3 %	1 %
부비동염	3 %	2 %
설사	3 %	2 %
인후염	1 %	0 %

또한 델마사르틴을 투여받은 환자에서 1% 이상 발현된 다른 이상반응 중 위약군과 유사한 빈도로 발생한 이상 반응은 인플루엔자 양 증후, 소화불량, 근육통, 요로감염, 복통, 두통, 어지러움, 통증, 피로, 기침, 고혈압, 흉통, 구역 및 말초부종이었습니다.
이외에도 추가적으로 보고된 이상반응 (0.3% 초과 발현)은 다음과 같습니다.
- 자율신경계 : 발기부전, 명반비 증가, 흉조
- 전신 : 알레르기, 발열, 다리 통증, 권태감
- 심혈관 : 두근거림, 의존성 부종, 협심증, 빠른 맥, 다리부종, 비정상적인 ECG
- 중추신경계 : 불안증, 졸림, 편두통, 환각증, 감각이상, 불수면 증후, 감각저하
- 위장관 : 방귀, 변비, 위염, 구토, 구강건조, 자설, 위염, 장염, 위식도 역류, 자통, 비특정 위장관질환
- 대사성 : 통풍, 고콜레스테롤혈증, 당뇨
- 근골격계 : 관절염, 관절통, 다리 저림
- 정신계 : 불안, 우울, 신경과민
- 내장기전 : 갈증, 잔뇨감, 농양, 증이염
- 호흡계 : 천식, 기관지염, 비염, 호흡곤란, 코출혈
- 피부 : 피부염, 발진, 습진, 가려움증
- 비뇨기계 : 잦은 배뇨, 방광염
- 혈관계 : 뇌혈관질환,
- 특수 감각 : 시각 이상, 결막염, 귀울림, 귀의 통증
초기 임상시험 이중 혈관 부종이 1건 보고되었습니다.
위약 대조 임상시험에서 다음과 같은 실험실적 검사치 이상이 보고되었습니다.
- 헤모글로빈 : > 2 g/dL 이상 감소한 환자가 델마사르틴 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0.3% 보고되었습다.
- 크레아티닌 : 0.5 mg/dL 이상 증가한 환자가 델마사르틴 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.3% 보고되었습다. 델마사르틴 투여군 중 1명의 피험자가 크레아티닌 및 혈청 요소질소(blood urea nitrogen, BUN)의 증가로 투여를 중단하였습다.
- 간효소 : 델마사르틴 투여군 중 일부 환자에서 간수치 상승이 보고되었습니다. 현재까지 수치 상승은 위약군에서 더 높은 빈도로 발생하였습다. 델마사르틴 투여 환자 중 간기능 이상으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었습니다.
추가적인 안전성 정보는 델마사르틴 단일제 허가사항을 참조합니다.

3) 임로디핀
가장 일반적으로 보고된 이상반응은 두통 및 부종입니다. 용량 의존적으로 보고된 이상반응 발현율은 다음과 같습니다.
표 3. 용량 의존적으로 보고된 이상반응 발현율

이상반응	임로디핀 2.5 mg (n=275)	임로디핀 5.0 mg (n=293)	임로디핀 10.0 mg (n=298)	위약 (n=520)
부종	1.8 %	3.0 %	10.8 %	0.6 %
어지러움	1.1 %	3.4 %	3.4 %	1.5 %
흉조	0.7 %	1.4 %	2.6 %	0.0 %
두근거림	0.7 %	1.4 %	4.5 %	0.6 %

또한 위약대조 임상시험에서 임로디핀을 투여받은 환자에서 1% 이상 발현된 다른 이상반응은 다음과 같습니다.
표 4. 위약대조 임상시험에서 1% 이상 발현된 이상반응

이상반응	임로디핀 투여군 (n=1,730)	위약군 (n=1,250)
두통	7.3 %	7.8 %
피로	4.5 %	2.8 %
구역	2.9 %	1.9 %
복통	1.6 %	0.3 %
졸림	1.4 %	0.6 %

이외에도 추가적으로 보고된 이상반응 (0.1% ~ 1% 발현율)은 다음과 같습니다.
- 심혈관계 : 부정맥 (삼실성 빈맥 및 심방세동 포함), 서맥, 흉통, 말초 허혈, 살신, 체위성 저혈압, 혈관염
- 중추 및 말초 신경계 : 말초신경병증, 감각이상, 말림, 환각증
- 위장관 : 식욕부진, 변비, 소화불량, 삼킴곤란, 설사, 방귀, 해장증, 구토, 지은증기
- 전신 : 알레르기 반응, 무력증, 요통, 자결갈(hot flush), 권태감, 통증, 경직, 체중증가, 체중감소
- 근골격계 : 관절통, 관절염, 근육경련, 근육통
- 정신계 : 상기능 부전증상, 언어성, 불면증, 신경과민, 우울, 비정상적인 꿈, 불안, 이인증
- 호흡계 : 호흡곤란, 코출혈
- 피부 및 부속기관 : 혈관부종, 다형성 홍반, 가려움증, 발진, 홍반성 발진, 반구진성 발진
- 특수 감각 : 시각 이상, 결막염, 복시, 안구 통증, 귀울림
- 비뇨기계 : 잦은 배뇨, 배뇨 장애, 야뇨증
- 자율신경계 : 구강 건조, 피부반비 증가
- 대사 및 영양 : 고혈압, 갈증
- 혈액 : 백혈구 감소증, 자색빈증, 혈소판 감소증
임상시험에서 임로디핀 투여와 연관된, 임상적으로 유의한 실험실적 검사 상승은 관찰되지 않았습다. 임로디핀 투여 환자에서 0.1% 이하의 빈도로 보고된 다른 이상반응들은 다음과 같습니다. : 심부전, 맥박 불규칙, 초기의 수축, 피부 탈색, 가려움증, 피부 건조, 말도, 피부염, 근육 약화, 단일 수족, 소화불량증, 과다근육긴장증, 편두통, 남성피부, 무감동증, 조부, 기어상실, 위염, 식욕 증가, 류문 변, 비염, 배뇨 장애, 당뇨병, 이상 후각, 미각 도착, 비정상적인 인구 조절, 눈마름증
추가적인 안전성 정보는 임로디핀 단일제 허가사항을 참조합니다.

4) 사람 후 사용경험
델마사르틴 또는 임로디핀의 사람 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.
- 델마사르틴 : 가장 흔히 자발적으로 보고된 이상 반응은 두통, 어지러움, 무력증, 기침, 구역, 피로, 식욕, 부종, 안면 부종, 하지 부종, 혈관부종(지명적 결과 수반), 가려움증, 과민반응, 발한 증가, 흉반, 흉통, 심방세동, 울혈성 심부전, 심근경색, 협발 상승, 고혈압 (가림성 저혈압 포함), 고혈혈혈증, 저혈당(당뇨 환자에게), 살신, 소화불량, 설사, 통증, 요로 감염, 발기 부전, 요통, 복통, 근육 경련 (다리 경련 포함), 근육통, 서맥, 호산구증가증, 혈소판감소증, 요산 증가, 간기능 이상 및 간질환*, 급성 신부전을 포함하는 신장애, 빈혈, CPK 상승, 아나필락시스 반응, 협증 통증 (간염 및 건초염 포함)이었습니다. 델마사르틴을 포함하는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투여 받고 있는 환자들에게 드물게 횡문근융해증이 보고된 바 있습니다. * 델마사르틴의 간기능 이상 및 간질환 사람 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발현될 것으로 예상되는 일본 환자에서 대부분 발생하였습다.
- 임로디핀 : 여성형 유방증이 드물게 보고되었으며 이약과의 인과관계는 불확실합니다. 황달 및 간효소 수치 상승 (대부분 쓸개즙 정체 또는 간염과 함께 나타남)이 임로디핀의 사용과 관련하여 보고되었으며 몇몇 사례는 입원이 필요할 정도로 중증이었습니다. 백혈구 감소증, 혼란상태, 박식성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광각막 반응이 보고되었습니다 (빈도 불명).

5. 일반적 주의
1) 임신
임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안됩니다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지만 않으면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제에 대체하여야 합니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 합니다.
2) 저혈압
체액이나 염류가 부족한 환자 (예, 고요량의 이노제로 치료 받고 있는 환자)와 같이 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화된 환자들에서는 이 약의 치료를 시작한 후에 중후성 저혈압이 발생할 수 있습니다. 이러한 상태는 이 약을 투여하기 전에 교정해거나 면밀한 의학적 감독 하에 이 약의 용량을 감소하여 치료를 시작하

8. 소아에 대한 투여
이 약은 만18세 이하 소아환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여가 권장되지 않습니다.
9. 고령자에 대한 투여
이 약을 고령자에 투여시 용량 조절이 필요하지 않으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 예상할 수 없으므로 주의하여 투여합니다. 75세 이상의 고령자인 경우, 임로디핀의 혈소량이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하여, 용량을 서서히 증량합니다.
10. 과량투여시의 처치
1) 델마사르틴
사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적입니다.
델마사르틴 과량투여시 가장 현저한 증상으로 저혈압, 빈맥,부교감신경 자극으로 인한, 서맥, 어지러움 및 급성신부전 등이 보고되었습니다. 저혈압 증후가 나타나면 보조적인 치료를 실시해야 합니다. 델마사르틴은 혈액투석에 의해 제거되지 않습니다. 환자를 주의감각에 관찰해야 하고 복용 후 경과가진 및 증상의 증경에 따라 대증적 보조적 치료를 실시합니다. 구토와/또는 위세척을 고려할 수도 있습니다. 활성된 탈리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 합니다.
2) 임로디핀
심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었습니다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었습니다. 긴장한 자원에서 임로디핀 10 mg을 투여한 후 처음 15분은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 임로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었습니다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있습니다. 임로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액통과 같은 순환체역 및 노배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 합니다. 혈관 수축제 사용을 급가하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있습니다. 칼슘제해독제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있습니다. 임로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.
12. 약물관동등시험 정보
가. 시험약 트윈콤비정80/5mg(대원제약(주))과 대조약 트윈스타정80/5밀리그램(한국배리가인제약(일주))을 2x2 교차시험 결과 1각 1쌍씩 건강한 성인 54명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈청 델마사르틴 및 임로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC₀₋₂₄, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다. <델마사르틴>

AUC ₀₋₂₄ , C _{max} , t _{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T _{max} : 중앙값(범위, n = 54)
AUC ₀₋₂₄ : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C _{max} : 최고혈중농도
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간
t _{1/2} : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간 (윌콕슨T표)

(AUC₀, C_{max}, t_{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 54)

AUC₀ : 투약시간부터 최종혈중농도 정상시간 17자의 혈중농도-시간곡선하이면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간 (임로디핀)

$AUC_{0-\infty}$: 평균값 $\pm$ 표준편차, T_{max} : 중앙값법, $n=54$
 AUC_{0-24} : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적
 C_{max} : 최고혈중농도
 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
 * 비교평가항목을 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간
 A. 의약품비교시험시험제 제조제약에 따라, 시험약 트윈콤비정40/5mg(대원제약(주))및 트윈콤비정80/5mg(대원제약(주))

(AUC₀, C_{max}, t_{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 54)

AUC₀ : 투약시간부터 최종혈중농도 정상시간 17자의 혈중농도-시간곡선하이면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간
나. 외약품동등성시험(시험제 제7호제2항에 따라, 시험약 트윈콤비정40/5mg(대원제약(주))및 트윈콤비정40/10mg(대원제약(주))은 대조약 트윈콤비정80/5mg(대원제약(주))과의 외약품동등성시험자료를 제출하였으며, 대조약과 외약품상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다.

| 저장방법: 차광기밀봉지, 실온보관(10~30℃)
| 사용기한: 외부포장 제조
| 포장단위: 10정/PTP x 3

※ 본약품은 KFDA(식품의약품안전처) 및 식품관리기관(제약업체)에서 생산하여 일정한 품질 관리를 위한 제품입니다. 만약 구입시 유효기간 또는 사용 기한이 소외되거나 변형, 변색 또는 요오드 제염은 구입한 약품 중 판매업소에 한하여 구입한 제품을 통하여 교환하여 드립니다.

※ 약은 사람의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
※ 저혈압(이후 변형된 내용은 홈페이지(www.daewonpharm.co.kr)나 전화 (080-467-4272)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 약약품 용어설명 및 기타 자세한 약약품정보는 온라인약의약품정보(http://drug.mtds.go.kr) 약약품 정보를 참조하십시오.

* 작성일자 : 2016. 11. 01

1.제조판매원

Daewon