

트윈포지정 40/5mg 40/10mg

델마시라탄·알로디핀배설산염

■ 원료약품의 분량 : 1정 중

- 트윈포지정 40/5mg :
 - 델마시라탄(EP) 40mg
 - 알로디핀배설산염(USP) 6.935mg(알로디핀으로서 5mg)
 - 첨가제(타르색소) : 청색 2호(인디고카르민) 알루미늄레이크
- 트윈포지정 40/10mg :
 - 델마시라탄(EP) 40mg
 - 알로디핀배설산염(USP) 13.87mg(알로디핀으로서 10mg)
 - 첨가제(타르색소) : 청색 2호(인디고카르민) 알루미늄레이크

■ 성상

- 트윈포지정 40/5mg : 흰색과 연한 파란색의 양면이 볼록한 타원형 이중정
- 트윈포지정 40/10mg : 흰색과 연한 파란색의 양면이 볼록한 타원형 이중정

■ 용해 : 용해

- 알로디핀 또는 델마시라탄 단독요법으로 협입이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

■ 용법 : 용법

- 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용합니다. 가능한하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장됩니다.
- 이 약을 투여하기 전에 1개월의 성분(알로디핀 또는 델마시라탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 1개월의 성분에 대한 협입이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있습니다.
- 40/5밀리그램 : 알로디핀 5밀리그램 또는 델마시라탄 40밀리그램으로 협입이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여합니다.
- 80/5밀리그램 : 알로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 협입이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여합니다.
- 40/10밀리그램 : 알로디핀 10밀리그램으로 협입이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여합니다.
- 델마시라탄과 알로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 용량의 편차함을 위하여 이 약 2개의 주성분 함량이 동일한 봉투에 소포로 포장할 수 있습니다(이 약 40/5밀리그램에 해당).
- 신장에 환자 : 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조정이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증가합니다. 또한 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치에 대한 주기적인 모니터링이 권장됩니다.
- 간장애 환자 : 경증 또는 중증의 간장애 환자에 대한 델마시라탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 합니다.
- 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 알로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하여, 용량을 서서히 증가합니다.
- 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 약물을 일부에 투여하는 경우 저혈압은 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있습니다. 특히 임신 3기 3개월 및 3기 3개월의 이러한 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 형성 저하증, 무호흡, 기적적 또는 비가역적인 신생아의 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있습니다. 태아의 산기능의 저하가 확인될 것으로 추정되는 양수과소증에 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연속, 두개관내 기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있습니다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관폐쇄증에 보고된 바 있으나, 이 약 노출에 의한 것이지 여부는 명확하지 않습니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약의 주성분 또는 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 일부(임신 3기 및 3기) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 3) 수유부
- 4) 담도폐쇄성 질환자
- 5) 중증의 간장애 환자
- 6) 중증의 대동맥판막증 환자
- 7) 속 환자
- 8) 이 약의 첨가제에 대해 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자
- 9) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에서 알리스크린 함유 제제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 원발성 알도스테론증 환자
- 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 협입강화제는 호 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않습니다.
- 2) 동맥판 또는 심오판막증을 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자
- 다른 협관질환자와 마찬가지로 동맥판 또는 심오판막증을 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자 및 경우, 특히 주의해야 합니다.
- 3) 간장애 환자
- 알로디핀은 간에서 광범위하게 대사되며 델마시라탄은 거의 대부분 담즙으로 배설됩니다. 따라서 담즙 정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 효소를 감소시킬 수 있습니다. 따라서 경증 또는 중등도의 간기능 장애 환자에는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1회 델마시라탄 40밀리그램을 초과하지 않아야 합니다.
- 4) 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자
- 델마시라탄 투여 시 위장관계 이상반응이 유발되어 시비다 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
- 최우 약물의 신동맥혈축축이나 인공 신장인 기능하는 경우의 신동맥혈축축이 있는 환자를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전증의 위험이 증가됩니다. 약복 또는 한쪽의 신동맥혈축축이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 인지오텐신 전환효소(ACE) 저해제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈중 요산수치의 상승이 예측됩니다.
- 6) 중증의 저혈압 환자
- 7) 투약을 해야 하는 신부전 환자
- 8) 고령자
- 9) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스크린 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않습니다.

4. 이상반응

- 1) 델마시라탄과 알로디핀 복합제
- 델마시라탄과 알로디핀의 병용투여는 1,200명 이상의 고혈압 환자들에서 그 안전성이 평가되었습니다. 이 환자들 중 330명은 6개월 이상 이들을 약물에 노출되었으며 120명은 1년 이상 노출되었습니다. 이상반응은 전반적으로 경증으로 일시적으로 발생되었으며, 치료 중단이 필요한 경우에는 드물었습니다.
- 위약 대조 요인 설계 임상시험에서 2% 이상 발생한 이상반응으로, 위약군(n=46)에 비해 알로디핀/델마시라탄 투여군(n=789)에서 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.

표 1. 2% 이상 발생되었으며, 위약보다 발생률이 높은 이상반응	알로디핀/델마시라탄 병용투여군 (n=789)	위약군 (n=46)
말초부종	4.8%	0.0%
어지러움	3.0%	2.2%
기립성 저혈압*	6.3%	4.3%
요통	2.2%	0%

*기립성 저혈압 : 이르기 협압 >10mmHg 감소 및/또는 수축기 협압 >20mmHg 감소
또한 이 약을 투여받은 환자에서 1% 이상 발생한 다른 이상반응으로는 어지러움(2.0% vs 2.2%, 위약 대비) 및 두통(1.4% vs 4.3%, 위약 대비)이 있었습니다.

동 임상시험에서 이 약을 투여받은 모든 치료 환자군의 2.2% 및 위약으로 투여받은 환자군의 4.3%에서 이상반응으로 인해 임상시험을 중단하였습니다. 이 약의 치료를 중단하게 된 가장 흔한 이유는 말초부종, 어지러움 및 저혈압(각각 0.5% 이하)이었습니다.

2) 델마시라탄

위약대조 임상시험에서 델마시라탄을 투여한 환자에서 1% 이상 나타났으며 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.

표 2. 1% 이상 발생되었으며, 위약보다 발생률이 높은 이상반응	델마시라탄 투여군 (n=1,455)	위약군 (n=380)
상기도 감열	7%	6%
요통	3%	1%
부비동염	3%	2%
설사	3%	2%
인후염	1%	0%

또한 델마시라탄을 투여받은 환자에서 1% 이상 발생한 다른 이상반응 중 위약군과 유사한 빈도로 발생한 이상반응은 인플루엔자 양 증후, 소화불량, 근육통, 요로감염, 복통, 두통, 어지러움, 통증, 피로, 기침, 고혈압, 흉통, 구역 및 말초부종이었습니다.

이외에도 추가적으로 보고된 이상반응(0.3% 초과 발한)은 다음과 같습니다.

- 자율신경계 : 발기부전, 명반비 증가, 홍조
- 전신 : 알레르기, 발열, 다리 통증, 근력감
- 심혈관 : 두근거림, 의조성 부종, 협심증, 빠른 맥, 다리부종, 비정상적인 ECG
- 중추신경계 : 불면증, 졸림, 편두통, 현기증, 감각이상, 불수면 수족, 감각저하
- 위장관 : 방귀, 변비, 위염, 구토, 구강건조, 치질, 위장염, 장염, 위식도 역류, 치통, 비특정 위장관 질환
- 대사성 : 통풍, 고콜레스테롤혈증, 당뇨
- 근육계 : 관절염, 관절통, 다리 저림
- 정신계 : 불안, 우울, 신경과민
- 내분비계 : 갑상, 전립선염, 농양, 고혈압
- 호흡계 : 천식, 기관지염, 비염, 호흡곤란, 코출혈
- 피부 : 피부염, 발진, 습진, 가려움증
- 비뇨기계 : 잦은 배뇨, 방광염
- 혈액계 : 뇌혈관질환
- 특수 감각 : 시각 이상, 결막염, 귀울림, 귀의 통증

초기 임상시험 도중 혈관 부종이 1건 보고되었습니다.

위약 대조 임상시험에서 다음과 같은 실험실검사치 이상이 보고되었습니다.

- 헤모글로빈 : 2g/dL 이상 감소한 환자(델마시라탄 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0.3% 보고되었습니다). 빈혈로 인한 투여를 중단한 환자는 없었습니다.
- 크레아티닌 : 0.5mg/dL 이상 증가한 환자(델마시라탄 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.3% 보고되었습니다). 델마시라탄 투여군 중 1명의 환자(크레아티닌 및 혈중 요산수치 blood urea nitrogen, BUN)의 증가로 투여를 중단하였습니다.
- 간효소 : 델마시라탄 투여군 중 일부 환자에서 간수치 상승이 보고되었습니다. 현저한 수치 상승은 위약군에서 더 높은 빈도로 발생하였습니다. 델마시라탄 투여 환자 중 간기능 이상으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었습니다.

추가적인 안전성 정보는 델마시라탄 단일제 허가사항을 참조합니다.

3) 알로디핀

가장 일반적으로 보고된 이상반응은 두통 및 부종입니다. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율은 다음과 같습니다.

표 3. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율	알로디핀 2.5mg (n=275)	알로디핀 5.0mg (n=296)	알로디핀 10.0mg (n=268)	위약 (n=520)
이상반응				
부종	1.8%	3.0%	10.8%	0.6%
어지러움	1.1%	3.4%	3.4%	1.5%
홍조	0.7%	1.4%	2.6%	0.0%
두근거림	0.7%	1.4%	4.5%	0.6%

또한 위약대조 임상시험에서 알로디핀을 투여받은 환자에서 1% 이상 발생한 다른 이상반응은 다음과 같습니다.

표 4. 위약대조 임상시험에서 1% 이상 발생한 이상반응	알로디핀 투여군 (n=1,730)	위약군 (n=1,250)
이상반응		
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% 발한)은 다음과 같습니다.

- 실험실검사 : 포장량(심상성 빈맥 및 심박수증 포함), 사백, 흉통, 말초 허혈, 심신, 체류성 저혈압, 혈관염
- 중추 및 말초 신경계 : 말초신경병증, 감각이상, 떨림, 현기증
- 위장관 : 식욕부진, 변비, 소화불량, 심상관란, 설사, 방귀, 체장염, 구토, 치은종식
- 전신 : 알레르기 반응, 무력증, 오열, 적열증(hot flush), 관절간, 통증, 경직, 체중증가, 체중감소
- 근육계 : 관절통, 관절염, 근육경직, 근육통
- 정신계 : 성기능 부전(남성 및 여성), 불면증, 신경과민, 우울, 비정상적인 꿈, 불안, 이인증
- 호흡기계 : 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, 명반비 증가
- 대사 및 영양 : 고혈압, 갈증
- 혈액 : 백혈구 감소증, 자식판색, 혈소판 감소증

임상시험에서 알로디핀 투여와 연관된, 임상적으로 유의한 실험실검사치는 이상은 관찰되지 않았

습니다. 델마시라탄 투여 환자에서 0.1% 이하의 빈도로 보고된 다른 이상반응들은 다음과 같습니다 : 심부전, 맥박 불규칙, 주기 및 수축, 피부 탈색, 가려움증, 피부 건조, 탈모, 피부염, 근육 약화, 단일 수축, 조화운동불능, 파도근육긴장증, 편두통, 남방파부, 무감동증, 초조, 기력상실, 위염, 신장 증가, 묽은 변, 비염, 배뇨 장애, 디노증, 이상 후각, 미각 도해, 비정상적인 안구 조절, 눈미로증

추가적인 안전성 정보는 알로디핀 단일제 허가사항을 참조합니다.

4) 시간 후 사용경험

- 델마시라탄 또는 알로디핀의 시간 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.
- 델마시라탄 : 가장 흔한 자발적으로 보고된 이상반응은 두통, 두근거림, 무력증, 구역, 구역, 피로, 약화, 부종, 안면 부종, 하지 부종, 혈관부종(자발적 결과 제외), 가려움증, 과민반응, 발한 증가, 흉통, 심방세동, 울혈성 심부전, 심근경색, 혈관 손상, 고혈압 악화, 저혈압(1개월 저혈압 포함), 고혈압혈증, 저혈압(단일 환자에서), 심신, 소화불량, 설사, 통증, 요로 감염, 발기부전, 요통, 복통, 근육 경련(다리 경련 포함), 근육통, 사백, 호산구증가, 혈소판감소증, 요산 증가, 간기능 이상 및 간질환*, 금상 신부전을 포함하는 신장애, 빈혈, CYP 3A4 억제, 알콜성 손상, 환을 통증(간염 및 간염 포함)이었습니다. 델마시라탄을 포함하는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투여 받고 있는 환자들에서 드물게 혈관근중증증이 보고된 바 있습니다.
- *델마시라탄의 간기능 이상 및 간질환 시간 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발생한 것으로 예상되는 일반 환자에서 대부분 발생하였습니다.
- 알로디핀 : 여성형 유방종양이 드물게 보고되었으며 약과의 인과관계는 불확실합니다. 혈당 및 간효소 수치 상승(대부분 살기증 정제 또는 간염과 함께 나타남)이 알로디핀의 사용과 관련하여 보고되었으며 몇몇 사례는 입원치 필요할 정도로 중증이었습니다. 추체외로 정제, 백혈구 감소증, 혼란상태, 박작성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민 반응이 보고되었습니다(단일도 불명).

5. 일반적 주의

1) 임신

- 임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 됩니다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제에 대해해야 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 : 고령자의 이뇨제로 치료 받고 있는 환자)와 같이 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화된 환자들에서는 이 약의 치료를 시작한 후에 중추성 저혈압이 발생할 수 있습니다. 이러한 상태는 이 약을 투여하기 전에 고장하거나 면밀한 의학적 감독 하에 이 약의 용량을 감소하여 치료를 시작하여야 합니다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯이 놓고 필요하면 삼지기를 수동적으로 적절 주입합니다. 일시적인 저혈압 반응은 알로디핀의 치료에 대한 급기 작용이 아니라, 일반적으로 일단 협입이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있습니다.

3) 고혈압혈증

델마시라탄의 경우 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물로 치료 중일 때 특히 신기능의 변화가 예상될 수 있습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 대해서 협입 혈통치의 적절한 모니터링이 권장됩니다. 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험을 바탕으로, 칼륨투여성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 열 대용액 및 칼륨제를 상습시킬 수 있는 다른 약제(파린 등)과의 병용에 의해 협입 혈통치가 상승될 수 있으므로 이들 약들과 이 약의 병용투여는 신중해야 합니다.

4) 신장애 환자

델마시라탄의 경우 민감한 환자들에서는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 저해에 대한 결과로서 신기능의 변화가 예상될 수 있습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 대해서 협입 혈통치의 적절한 모니터링이 권장됩니다. 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험을 바탕으로, 칼륨투여성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 열 대용액 및 칼륨제를 상습시킬 수 있는 다른 약제(파린 등)과의 병용에 의해 협입 혈통치가 상승될 수 있으므로 이들 약들과 이 약의 병용투여는 신중해야 합니다.

5) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가

알로디핀의 경우 특히 중증의 폐쇄성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 협심증 재발, 차폐제 요법을 시작하거나 용량을 증가시킨 시점에서 드물게 협심증 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있습니다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 해명되지 않았습니다.

6) 알로디핀의 경우 혈당증도 증가가 길어 투여를 중단한 후에도 빈번한 혈당증환자가 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈당증환제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.

7) 심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 NYHA II, IV급의 심부전환자에 대한 알로디핀의 평가간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 알로디핀은 위약과 비교 시 심부전환의 악화율에 유의적인 차이가 없었음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관성이 있었습니다.

8) 이 약은 소르비톨을 함유하고 있으므로 보고된 환자에서는 적절한 환자에는 적합하지 않습니다.

9) 당뇨

실험과 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨환자(예 : 당뇨와 관상동맥질환이 동시에 발병된 환자)인 경우, 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 안지오텐신 전환효소 저해제와 같은 협입강화제 복용 시 치명적인 심근경색 및 예상치 못한 실험과 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있습니다. 당뇨 환자에게 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로, 당뇨 환자에 이 약 투여 시 관상동맥질환을 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, 협입강화제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이나 투여할 수 있으므로 이 약을 투여 중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작 시 주의해야 합니다.

11) 기타

다른 협입강화제와 같이, 허혈성 질환이나 허혈성 실험과 질환이 있는 환자에서 과도한 협입 강화는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있습니다.

6. 상호작용

- 1) 알로디핀 및 델마시라탄 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았습니다. 이 약과 다른 약들과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았습니다.
- 2) 델마시라탄의 약물 상호 작용
- ① 디곡신 : 델마시라탄과 디곡신과 함께 투여했을 때, 디곡신의 최고 혈장 농도 증감량(49%) 및 최저 농도 증감량(20%) 증가가 관찰되었습니다. 따라서 델마시라탄 투여를 시작하거나, 투여량을 조절할 때 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과도한 디곡신 독성작용을 피하기 위해 디곡신 농도를 모니터링하는 것이 권장됩니다.
- ② 리튬 : 리튬과 안지오텐신 전환 효소 저해제를 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도의 가역적 증가 및 독성이 보고되었습니다. 델마시라탄을 포함한 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대해서도 이러한 사례들이 보고되었습니다. 따라서 리튬과 델마시라탄을 병용하는 동안에는 혈청 리튬 수치를 모니터링하는 것이 권장됩니다.
- ③ 리미프릴 및 리미프릴라이트 : 한 임상시험에서 델마시라탄과 리미프릴의 병용 투여는 리미프릴 및 리미프릴라이트의 AUC_{0-24h}와 C_{max}를 2.5배까지 증가시켰습니다. 이러한 관찰 사항에 대한 임상적 연관성은 알려지지 않았습니다.
- ④ 와파린 : 알리시라탄을 10일 동안 투여한 것은 와파린의 평균 최저 혈장 농도를 약간 감소시켰습니다. 이러한 감소는 International Normalized Ratio(INR) 면에서의 변화를 유발하지는 않았습니다.
- ⑤ 비스테로이드성 소염진통제(예 : 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 협입강화효과를 감소시킬 수 있습니다. 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여 시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 약화가 보고되었습니다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 합니다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약을 병용 투여하는 환자들에게는 충분한 수분을 공급에 주의하여 병용투여 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 합니다.
- ⑥ 기타 약물 : 델마시라탄을 아세트아미노펜, 알로디핀, 글리벤크로미드, 심바스타틴, 히드로클로로티아지드 및 일부프로판올과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호 작용은 없었습니다. 델마시라탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지만 알로디핀은 CYP2C19을 약간 저해하는 것을 제외하고는 사이토크롬 P450에 대해 영향을 미치지 않습니다. 델마시라탄은 사이토크롬 P450 효소를 저해하는 약물과 상호작용할 것으로 예상되지 않습니다. CYP2C19에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해할 가능성을 제외하고, 델마시라탄은 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 약물들과 상호작용할 것으로 예상되지 않습니다.
- ⑦ 추가적인 약물상호작용 정보는 델마시라탄 단일제 허가사항을 참조합니다.
- ⑧ 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리시라탄의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교 시 저혈압, 실신, 고갈혈증 및 신기능의 변화(금상 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있습니다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링 해야 합니다. 당뇨 병이나 중증증·중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리시라탄 함유제제를 병용투여하지 않습니다.

9) 알로디핀의 약물 상호 작용

- 1) 임상시험에서 알로디핀은 타이타르에 이노제, 베타-차폐제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염, 니트로글리세린, 심정제, 디곡신, 와파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병제 등과 안전하게 투여되었습니다.
- ② 지용 주사 : 알로디핀은 지용이나 지용주사와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 협입강화효과가 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않습니다.
- ③ 시메티딘, 실네이비 : 알로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었습니다.
- ④ 이도루바스타틴, 디곡신, 와파린 : 알로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었습니다.
- ⑤ 심바스타틴 : 여러 용량의 알로디핀과 심바스타틴 80mg을 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였습니다. 따라서 알로디핀을 복용하고 있는 환자에서는 심바스타틴 복용량을 일 최대 20mg으로 제한합니다.
- ⑥ 티크로리우스 : 알로디핀은 티크로리우스의 전신 노출을 증가시킬 수 있습니다. 따라서 티크로리우스의 혈중농도를 자주 모니터링하고 필요시 용량조정이 권장됩니다.
- ⑦ 시롤루스프린 : 신장기능 환자를 대상으로 시롤루스프린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여 시 시롤루스프린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었습니다.
- ⑧ 추가적인 약물상호작용 정보는 알로디핀 단일제 허가사항을 참조합니다.

7. 일부 및 수유부에 대한 주의

- 1) 일부 : 델마시라탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제의 사용은 임신 3기 3개월 동안은 권장되지 않으며, 2기 및 3기 3개월 동안은 금지됩니다. 이 약을 임신 중인 여성에 투여한 적절한 자료는 없습니다.
- 비임상자료에서 기형 발생은 나타내지 않았으나 태자독성은 나타났습니다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안, 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 인제 태자독성(신장기능 감소, 양수감소증, 두개골 골화 지연)과 산생태독성(신부전, 저혈압, 고갈혈증)을 유발합니다.
- 임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 됩니다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제에 대해해야 합니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 합니다. 만약 임신 3기 3개월 이후로 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 초음파 검사 권장됩니다.

- 안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용했던 일부의 영아는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고갈혈증 등의 발현 가능성을 긴밀한 관찰해야 합니다.
- 2) 수유부 : 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 델마시라탄이 유즙으로 분비되는 것이 확인되었습니다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 합니다.
- 3) 생식능 : 사람이 이 약 및 개별 주성분의 생식능은 연구된 바 없습니다. 델마시라탄 및 알로디핀의 병용투여한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았습니다. 비임상시험에서 임신 및 수컷의 수태능에 대한 델마시라탄의 영향은 관찰되지 않았으며, 유사하게 알로디핀의 영향도 보고된 바 없습니다.

8. 소아에 대한 주의

이 약은 만8세 이하 소아환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여가 권장되지 않습니다.

9. 고령자에 대한 주의

이 약을 고령자에 투여 시 용량 조절이 필요하지 않으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타나 수 있음을 배제할 수 없으므로 주의하여 투여합니다. 75세 이상의 고령자인 경우, 알로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증가합니다.

10. 과량투여시의 처치

1) 델마시라탄

사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적입니다. 이 약을 고령자에 투여 시 가장 현저한 증상으로 저혈압, 빈맥(부교감신경 자극으로 인한), 사백, 어지러움 및 금상신부전 등이 보고되었습니다. 저혈압 증후가 나타나면 보조적인 치료를 실시해야 합니다. 델마시라탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않습니다. 환자를 주의 깊게 관찰해야 하고 복통 후 경과시간 및 증상의 경중에 따라 대증적 보조적 치료를 실시합니다. 구토와/또는 위세척을 고려할 수 있습니다. 활성탄이 처치에 유용할 수 있습니다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 합니다. 저혈압이 나타나면 환자를 눕히고 염분과 체액 대용제를 빨리 공급해야 합니다.

2) 알로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었습니다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속산태에 이르게 되거나 속이 없거나 는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었습니다. 건강한 지원자에 게 인도된 10mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 알로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었습니다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있습니다. 알로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기를 자주 모니터링 하고, 시자의 위치를 물체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환액 및 노폐물량을 충분히 확보하는 등의 적극적인