

■원료약품 및 그 분량 : 정 중 [유효성분] 40/5밀리그램 : 델마사르탄파우더(23.9%(별규)..... 167.36mg/델마사르탄으로서 40 mg) 인로디핀배실산염(FP)..... 6.935mg/인로디핀으로서 5mg) 80/5밀리그램 : 델마사르탄파우더(23.9%(별규)..... 334.72mg/델마사르탄으로서 80 mg) 인로디핀배실산염(FP)..... 6.935mg/인로디핀으로서 5mg)
[참가제(타르색소)] 정색소, 알루미늄레이크 [기타 첨가제] D-만니톨, 미결정셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 전호화진분, 콜로이드성아산화규소, 푸마르산스테아릴나트륨, 흑색산화철
■성상 : 40/5밀리그램, 80/5밀리그램 : 흰색과 연한 회색의 양면이 불룩한 타원형 이중정
■효능·효과 : 인로디핀 또는 델마사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

■응용·용량 이 약의 권장용량은 '일 1회 1정'으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간에: 아침에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(인로디핀 또는 델마사르탄으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. 40/5밀리그램 : 인로디핀 5밀리그램 또는 델마사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. 80/5밀리그램 : 인로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. 40/10밀리그램 : 인로디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. 델마사르탄 인로디핀으로 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편의함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. (이 약 40/5밀리그램에 한함.) ○ 신장에 환자: 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 줄인다. 또한 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다. ○ 간장애 환자: 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 델마사르탄의 일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다. ○ 고령자: 일반적인 인로디핀 용법이 고령자에게 권장되지만, 용량 중앙 시 주의하여야 한다.(3, 4) 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 혈소판제 75세 이상의 고령자인 경우, 인로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증가한다. ○ 소아: 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
--

■사용상의 주의사항 1. 경고 이 약과 같이 레나-인지오옌산제에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여하는 경우 자라나는 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 1기 3개월 및 3기 3개월 중의 이러한 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 형성 저하증, 무호흡, 가역적 또는 비가역적인 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이나 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 자간전증, 두개관건거 함, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 지능내 손상, 지인, 등백관절염증이 보고된 바 있으나, 이 약 노출에 의한 것인지 여부는 명확하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분 또는 디하이드로파리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자 2) 임부(임신 2기 및 3기) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 3) 수유부 4) 급성폐쇄성 질환자 5) 중증의 간장애 환자 6) 좌상신 우측로 폐쇄 [예: 높은 등급(high grade)의 대동맥협착] 7) 중증의 저혈압 환자 8) 속 환자(심장정지 소조 포함) 9) 급성 신장장애 이후 혈류역학적으로 불안정한 심부전 환자 10) 이 약의 첨가제에 대해 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자 11) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사우레제과를 <60ml/min/1.73m²에서 알라스키렌 함유제제와의 병용)
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 말초성 알도스테론증 환자 전날성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레나-인지오옌산제를 저해하는 혈압강화제는 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 2) 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자 다른 혈관질환과 마찬가지로 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자의 경우, 특히 주의하여야 한다.
4. 신장애 환자 인로디핀은 간에서 광범위하게 대사되며 델마사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 따라서 담즙 정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 청소를 간소를 예상할 수 있다. 간기능 장애 환자에 인로디핀의 반감기가 연장되어 AUC 수치가 더 높게 나타났다(관장 용량은 아직 확립되지 않음) 따라서 경증 또는 중등증의 간기능 장애 환자에게는 주의하여 투여해야 하며, '일 1회' 델마사르탄 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다. 4) 혈동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자 델마사르탄 투여시 위장관계 이상반응이 위약 투여보다 더 자주 나타났다. 위장과 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분의 위장관 질환을 가진 환자에서 초기에 나타났다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다. 5) 신혈관 고혈압 환자 최우 약물의 신동맥협착이나 협착 신장인 가능성은 경우의 신동맥협착증이 있는 환자를 레나-인지오옌산-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 약측 또는 협착의 신동맥협착증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 인지오옌산 전하소(ACE) 저해제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈소장요질소치의 상승이 예측된다. 6) 투석을 해야 하는 신부전 환자 7) 고령자 고령 환자에서의 인로디핀의 용량을 중앙할 경우에는 주의하여야 한다(용량용량' 항 참조) 8) 레나-인지오옌산-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 인지오옌산 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알라스키렌 등 레나-인지오옌산-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다. 9) 임신반응 임상 프로파일 요약 가장 흔하게 보고된 이상반응은 어지러움 및 말초부종이며, 중대한 이상반응 실신은 드물게 보고될 수 있다(1,000명 환자 당 1건 이하). 이 약에 대한 안전성 및 내약성은 3,500명 이상의 환자가 참여한 다섯 개의 비교 임상을 통해 평가되었으며, 이 중 2,500명이 넘는 환자가 델마사르탄과 인로디핀을 병용하여 받았다. 임상시험에서 델마사르탄과 인로디핀의 병용투여 시 단일의 이상반응과 비교하였을 때 추가적인 이상반응이 확인되지 않았다. 인로디핀 단일제에 대한 용량 의존적 이상반응으로 알려진 말초부종은 인로디핀 단독용 환자들에서보다 인로디핀/델마사르탄 병용에서 전반적으로 더 낮은 발생률로 관찰되었다. 비록 임상시험 모든 시간 후 기간 동안에 관찰되지 않았을지라도, 단일제델마사르탄 또는 인로디핀에서 과거에 보고된 이상반응은 이 약에서도 잠재적인 이상반응일 수 있다. 추가적인 안전성 정보는 델마사르탄 또는 인로디핀 단일제 하사항을 참조한다. (이상반응 요약)

5. 일반적 주의 델마사르탄/인로디핀 복합제 또는 단일제델마사르탄 또는 인로디핀의 임상시험 또는 시간 후 경험에서 보고된 이상반응을 MedDRA에 따라 분류하여 아래 표에 나타내었다. 발현빈도는 다음과 같이 정의되었다. 매우 드물게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100), 드물게 (≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게 (≤1/10,000), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음). 델마사르탄의 시간 후 경험에서 간질성폐질환증후군 간질성폐렴 및 호산구세포염이 보고되었다.
--

6. 임상시험 결과 임로디핀 또는 델마사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
레보티탄정 40/5밀리그램 80/5밀리그램 델마사르탄/인로디핀

기관개명	발현 빈도	이상반응		
		복합제	델마사르탄	인로디핀
감염 및 기생충 감염	흔하지 않게		상기도감염(두드림 및 부비동염 포함, 오로감염(장염 포함)	
혈액 및 림프계 장애	드물게	방광염	태혈중지(항적 결과 포함)	
	흔하지 않게	드물게	빈혈	
	매우 드물게	매우 드물게	혈소판감소증, 호산구증가증	백혈구감소증, 혈소판감소증
면역계 장애	드물게	드물게	과민성, 아나필락사시스반응	과민성
대사 및 영양 장애	흔하지 않게	드물게	고칼륨혈증	
	드물게	매우 드물게	저혈당(당뇨병 환자에서)	고혈당증
	매우 드물게	매우 드물게		
장신 장애	흔하지 않게	드물게	우울증, 불안, 불면증	기분변화, 우울증, 불안, 불면증
	드물게	드물게	우울증, 불안, 불면증	혼돈상태
	흔하게	흔하게	아지티움, 졸림, 두통	
신경계 장애	흔하지 않게	드물게	졸림, 편두통, 두통, 감각이상	실신
	드물게	드물게	실신, 말초신경병증, 감각이상, 미각이상, 떨림	
	매우 드물게	매우 드물게		추체외로장애, 근육긴장이상증, 말초신경병증
시각 장애	흔하게	흔하게		시각장애(목시 운동)
	흔하지 않게	드물게	시각장애	시각장애
	드물게	드물게		
귀 및 미로 장애	흔하지 않게	흔가지	현기증	이명
	흔하지 않게	드물게	현기증	두근거림
	드물게	드물게	드물게	사면
심장 장애	흔하지 않게	드물게	사면, 두근거림	사면
	드물게	매우 드물게	빈맥	
	매우 드물게	매우 드물게		심근경색, 상심상빈맥, 부정맥, 심방세동
심혈관계 장애	흔하게	흔하게	홍조	홍조
	흔하지 않게	자혈압, 기립성저혈압, 홍조	자혈압, 기립성저혈압	자혈압
	매우 드물게	매우 드물게	혈관염	
호흡기, 흉부 및 종격 장애	흔하지 않게	기침	호흡곤란	호흡곤란, 비염, 기침
	매우 드물게	간질성폐쇄성*		
	흔하게	흔하게	배변습관변화(설사 및 변비 포함), 복통, 소화불량, 구역	구토, 구강건조
위장관계 장애	흔하지 않게	복통, 설사, 구역	위장장애(구기증), 복통, 설사, 구토, 소화불량	
	드물게	드물게	구토, 위통(배, 소화불량), 복부불쾌감, 구강건조	
	매우 드물게	매우 드물게		헤장염, 위염, 위통(배)
간담도 장애	드물게	드물게	간기능이상, 간장애 ^a	
	매우 드물게	매우 드물게		간염, 황달, 간효소증가 (대부분 담즙정체와 함께 나타남)
	흔하지 않게	기려움증	다한증, 발진, 가려움증	탈모, 사면, 피부반응, 다한증, 발진, 가려움증
피부 및 피부조성 장애	드물게	드물게	습진, 발진, 발진	혈관부종(치명적 과민 수반), 독성피부발진, 약물발진, 두드러기, 습진, 홍반
	매우 드물게	매우 드물게		독성표피괴사증후군, 괴사성피부괴사증후군, 두드러기, 습진, 홍반
	알 수 없음	알 수 없음	독성표피괴사증후군	
근골격 및 결합조직 장애	흔하게	흔하게	관통창상, 근육경련	
	흔하지 않게	관절통, 근육경련(다리 경련), 근육통	오통, 근육경련, 근육통	관절통, 오통, 근육통
	드물게	드물게	오통, 사지(팔다리)통증	혈중동맥건련과 같은 증상들, 관절통, 사지통증
신장 및 요로 장애	흔하지 않게	드물게	신기능장애(급성신부전 포함)	배뇨질환, 빈뇨증, 야간뇨
	드물게	드물게		
	아간뇨	아간뇨		
생식계 및 유방 장애	흔하지 않게	발기기능장애	남성의 여성형유방, 발기기능장애	
	매우 흔하게	매우 흔하게	부종	
	흔하게	말초부종	무호흡, 피로	
임상 검사	흔하지 않게	무호흡, 흉통, 피로, 부종	무호흡, 흉통, 병색(변)	
	드물게	병색(변)	인플루엔자(유사)발병	
	흔하지 않게	신장기능장애	혈액크레아티닌증가	저중증거, 저중 감소
임상 검사	흔하지 않게	신장기능장애	혈액크레아티닌(노소포가)-배증가, 헤모글로빈(노소포가)-감소	
	드물게	혈액요산증가	혈액요산증가	

※ 델마사르탄의 간기능이상 및 간장애 시한 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발현될 것으로 예상되는 일반 환자에서 대부분 발생하였다. <국내 시간 후 조사 결과> 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 610명을 대상으로 실시한 시간 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.28%(20/610명, 총 2건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.49%(3/610명, 총 3건)로 2개소(말초, 뇌경색, 율혈성심부전 각 1.6%(1/610명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.16%(1/610명, 총 1건)로 율혈성심부전 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.3%(8/610명, 총 8건)로 보고되었으며, 2개소(부전증, 근육골격통증, 뇌경색, 무호흡, 비인두염, 심박부불쾌감, 심부전 통증, 체위성저지림증 각 0.16%(1/610명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.33%(2/610명, 총 2건)로 심박부불쾌감, 체위성저지림증 각 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다.
5. 일반적 주의 1) 임신 임신 기간 중에 인지오옌산^a 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 인지오옌산^a 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 인지오옌산^a 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제인 치료를 시작해야 한다.

2. 저혈압 델마사르탄 용량이 부족한 환자 (예, 고령증의 이노제코 치료 받고 있는 환자)와 같이 레나-인지오옌산 시스템이 활성화된 환자들에서는, 이 약의 치료를 시작한 후에 중증성 저혈압이 발생할 수 있다. 이러한 상태는 이 약을 투여하기 전에 고혈압이나 면밀한 의학적 감독 하에 이 약의 용량을 감소하여 치료를 시작하여야 한다. 저혈압이 발생한 경우 중증성 저혈압을 반듯이 높이고 필요하면 생리 식염수를 정맥주사로 정적 수입한다. 일반적인 저혈압 반응은 알코의 치료에 대한 금기 사항이 아니며, 일반적으로 일단 혈압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있다. 3) 고칼륨혈증 델마사르탄의 경우 레나-인지오옌산-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물로 치료중일 때 특히 신장애 환자 및/또는 심부전 환자의 경우, 고칼륨혈증이 일어날 수 있다. 위험이 있는 환자에 대해서 혈청 칼륨치의 적절한 모니터링이 권장된다. 레나-인지오옌산제에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험을 바탕으로, 칼륨저류성 이노제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용품 및 칼륨치를 상승시킬 수 있는 다른 약제(파리딘 등)와의 병용에 의해 혈청 칼륨치가 상승될 수 있으므로 이들 약물과 이 약의 병용투여는 신중해야 한다. 4) 신장애 환자 델마사르탄의 경우 민감한 환자들에서는 레나-인지오옌산-알도스테론 시스템 저해에 대한 결과로서 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레나-인지오옌산-알도스테론 시스템의 활성화 의존적일 수 있는 환자들(예, 중증의 율혈성 심부전 환자)에서는 인지오옌산-전환 효소 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해제 및 인지오옌산 수용체 길항제로의 치료가 소변감소증 및/또는 진행성 질소혈증, 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있었다. 유사한 결과가 델마사르탄으로 치료를 받는 환자들에서도 나타날 수 있다. 신장애 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링이 권장된다. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 이 약의 사용경험이 없다. 5) 심근경색의 위험 또는 협상증의 증가 인로디핀의 경우 특히 중증의 폐색성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 갑상선 차단제 요법을 시작하거나 용량을 증가시킨 시험에서 드물게 협상증 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도, 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 해명되지 않았다. 6) 인로디핀의 경우 혈청농도 반감기가 길어 투여를 중단한 후에도 완전한 혈압강화작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다. 7) 심부전환자에 대한 투여 중증 심부전(NYHA class III 및 IV 등급) 환자에 대한 인로디핀의 장기적, 위약대조시험(PARADE-2)에서 보고된 폐부종 발생률은 위약 군보다 인로디핀 투여 군에서 더 높았다. 따라서 심부전 환자에게는 주의해서 투여하여야 한다. 인로디핀을 포함한 갑상선차단제에는 항부 심혈관적 사건 및 사망의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 율혈성 심부전 환자에게 주의해서 사용하여야 한다. 8) 이 약은 소크리블을 함유하고 있으므로 유전적으로 과당 불내성 환자에게는 적합하지 않다. 9) 당뇨 심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨환자에, 당뇨와 관상동맥질환이 동시에 발병된 환자(인 경우, 인지오옌산^a 수용체 길항제 또는 인지오옌산 전하소 저해제와 같은 혈압강화제 복용시 저혈압의 심근경색 및 예상하지 못한 심혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있다. 당뇨 환자에게 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로, 당뇨 환자에 이 약 투여시 관상동맥질환을 발견하고 치료하기 위한 적절한 진단 평가에: 응급 부하 검사를 우선적으로 실시해야 한다. 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 시도가 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의해야 한다. 11) 기타 다른 혈압강화제(에서와 같이, 허혈성 심질환이나 허혈성 심혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다.
--

6. 상호작용 1) 인로디핀 및 델마사르탄 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다. 2) 델마사르탄의 약물 상호 작용 ① 다국산: 델마사르탄과 다국산과 함께 투여했을 때, 다국산의 최고 혈장 농도 중앙값 (49%) 및 최저 농도 중앙값 (20%) 증가가 관찰되었다. 따라서 델마사르탄 투여를 시작하거나, 투여량을 조절하거나 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과도한 또는 과소한 다지탈리스 작용을 피하기 위해 다국산 농도를 모니터링 하는 것이 권장된다. ② 리튬 : 리튬과 인지오옌산 전하 소 저해제를 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도의 가역적 증가 및 독성이 보고되었다. 델마사르탄을 포함한 인지오옌산 수용체 길항제에 대해서도 이러한 사례들이 보고되었다. 따라서 리튬과 델마사르탄을 병용하는 동안에는 혈청 리튬 수치를 모니터링하는 것이 권장된다. ③ 라피프릴 및 라피프릴라트 : 한 임상 시험에서 델마사르탄과 라피프릴의 병용 투여는 라피프릴 및 라피프릴라트의 AUC₀₋₂₄와 C_{max}를 25%까지 증가시켰다. 이러한 관찰 사항에 대한 임상적 중요성은 알려지지 않았다. ④ 와르파린: 델마사르탄을 10일 동안 투여한 것은 와르파린의 평균 최저 혈장 농도를 약간 감소시켰다; 이러한 감소는 International Normalized Ratio (INR)에서의 변화를 유발하지는 않았다. ⑤ 비스테로이드성 소염진통제 (예, 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제)는 인지오옌산^a 수용체 길항제의 혈압강화효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자에 : 혈사환자, 신기능이 손상된 일부 환자에서 인지오옌산^a 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적인)을 포함한 신기능 손상 약화가 보고되었다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제에 이 약을 병용 투여하는 환자들에게는 충분한 수분을 공급해 주어야하며 병용치과 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다. ⑥ 기타 약물: 델마사르탄은 아세트아미노펜, 인로디핀, 글리베크로티딘, 심바스타틴, 히드로클로로티아이드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호 작용은 없었다. 델마사르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지 않으므로 생체외에서 CYP2C9를 억제하는 것을 제외하고는 사이토크롬 P450에 대해 영향을 미치지 않는다. 델마사르탄은 사이토크롬 P450 효소를 저해하는 약물과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다. CYP2C9에 의해 대사는 약물의 대사를 저해할 가능성을 제외하고, 델마사르탄은 사이토크롬 P450에 의해 대사는 약물들과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.

3. 안전성 임상 시험에서 인로디핀은 티아지드계 이노제, 베타-차단제, 인지오옌산-전하 소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린, 설파형 다국산, 와르파린 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 안전하게 투여되었다. 2) 저용량 소아 인로디핀은 지렁이나 지렁이유스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률을 증가로 인한 혈압강화효과의 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다. 3) 시메티딘, 실데나필 : 인로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다. 4) 이노라크사티빈, 다국산, 와르파린 : 임상 약물상호작용 연구에서 인로디핀에 의한 약동학적 영향은 없었다. 5) 심바스타틴, 인로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg을 투여 하되 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 인로디핀을 복용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 원 처방 20 mg으로 제한한다. 6) 타크로리무스: 인로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈청 농도 증가 위험이 있지만, 이러한 상호작용의 약동학적 기전이 완전히 이해된 것은 아니다. 타크로리무스를 투여 받은 환자에게 인로디핀을 투여하는 경우에는 타크로리무스의 혈청 농도에 대한 모니터링이 필요하며 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절해야 한다. 7) 시클로스포린: 시클로스포린의 가법적인 최저 농도 증가(평균 0~40%)가 관찰되었던 신장이식 환자를 제외하고, 건강한 지렁자 또는 다른 집단에서 시클로스포린과 인로디핀으로 약물상호작용 시험이 수행되지 않았다. 인로디핀을 투여 중인 신장이식 환자에게 시클로스포린 농도에 대한 모니터링을 고려해야 하며, 필요에 따라 시클로스포린 용량을 조정해야 한다. 8) ○ CYP3A4 억제제: 강력한 다중도인 CYP3A4 억제제(탄베크베라호스 억제제, 길항제, 에리트로마신 또는 클라리트로마이신과 같은 마크로라이드계, 테라피렐 또는 엘다피렐을 인로디핀과 병용 시 인로디핀 노출을 유의하게 증가시켜 그 결과 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 PK 변형의 임상적인 해석은 고령자에서 더 뚜렷하게 나타날 수 있다. 따라서 임상적인 모니터링 및 용량 조정이 요구될 수 있다. 9) CYP3A4 유도제: 이미 알려진 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 인로디핀의 혈청농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제(예를 들어 리튬파산, 설파요염 (theparicum parvatum))와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조정을 고려해야 한다. 10) 단투복용수용량: 동물에서 테라피 및 정맥 내 단투복용 투여 후 고칼륨혈증과 연계하여 저혈압의 심실세동 및 심장혈관혈역이 관찰되었다. 고칼륨혈증의 위험이 있으므로, 약성 고혈압 환자에서 인로디핀을 투여 중인 임상시험 환자에서 단투복용 투여를 피하도록 권고한다. 11) mTOR 억제제: mTOR 억제제(예, 시클로리무스, 템시클로리무스, 에베르메리무스)는 CYP3A의 기질이다. 인로디핀은 약한 CYP3A 저해제이며, mTOR 억제제와 병용투여시 인로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다. 12) 추가적인 약물상호작용 정보는 인로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.
--

7. 일부 및 수유부에 대한 투여 1) 일부 : 델마사르탄과 같은 인지오옌산^a 수용체 길항제 투여를 임신 1기 3개월 동안은 권장되지 않으며, 2기 및 3기 3개월 동안은 금지된다. 이 약을 임신중인 여성에 투여한 적절한 치료는 없다. 비임산자로부터 기형 발생은 나타나지 않았으나 태자독성은 나타났다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안 인지오옌산^a 수용체 길항제의 노출은 인해 태자독성(신기능 감소, 양수과소증, 두개골 골화 지연)과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다.

임신 기간 중에 인지오옌산^a 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 인지오옌산^a 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 인지오옌산^a 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다. 만약 임신 2기 3개월 이후로 인지오옌산^a 수용체 길항제에 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 골화 검사 권장된다. 만약 인지오옌산^a 수용체 길항제를 복용했던 임부의 영아는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고칼륨혈증 등의 발현 가능성을 긴밀하게 관찰하여야 한다. 인로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 전체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 인로디핀을 투여한 랫드에서 분자치인 및 영년이 나타났다. 동물실험에서는 인로디핀 고령양에서 생식독성이 관찰된 바 있다. 2) 수유부 : 사람에게 투여 경험에서 인로디핀이 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 델마사르탄이 사람의 모유 중으로 이행되는지(이 여부가 알려져 있지 않음)나 동물실험에서는 델마사르탄이 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 한다. (2, 4) 다음 환자에게는 투여하지 말 것(항 참조) 3) 생식독성 : 사람에게서 이 약 및 개별 주성분의 생식능은 연구된 바 없다. 델마사르탄 및 인로디핀의 병용투여한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았다. 비임산시험에서 얻은 수컷의 수태능에 대한 델마사르탄의 영향은 관찰되지 않았다. 갑상선차단제(투여받은 일부 환자에서 장지머리 부분의 가역적인 생화학적 변화가 보고되었다. 인로디핀이 생식능에 미치는 잠재적인 영향에 관한 임상 자료는 충분하지 않다. 한 건의 랫드 시험에서 수컷의 수태능에 미치는 유해한 영향이 발견되었다. 8. 소아에 대한 투여 이 약은 만18세 이하 소아환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여가 권장되지 않는다. 9. 고령자에 대한 투여 이 약을 고령자에 투여시 용량 조절이 필요하지 않으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 주의하여 투여한다. 75세 이상의 고령자인 경우, 인로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 중앙한다. 10. 과량투여시의 처치 1) 델마사르탄 사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다. 델마사르탄 과량투여시 가장 흔한 증상으로 저혈압, 빈맥(부고심장성 자극으로 인한), 서맥, 어지러움 및 급성신부전 등이 보고되었다. 저혈압 증후가 나타나면 보조적인 치료를 실시해야 한다. 델마사르탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다. 환자를 주의있게 관찰해야 하고 복용 후 경과시간 및 중증의 증상에 따라 대증적 보조적 치료를 실시한다. 구토와/또는 위세척을 고려할 수도 있다. 약용탄이 처치에 유용할 수도 있다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 한다. 저혈압이 나타나면 환자를 높이고 염분과 체액 대용제를 빨리 공급해야 한다. 2) 인로디핀 심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속성태에 이르게 되거나 속이 일어나는 저혈압적인 결과가 초래되었다. 건강한 지렁자에서 인로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 인로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 인로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액증과 같은 순환장애 및 노폐물양을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관지능력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 갑상선차단제(하제의 효과를 반전시키는데 갑상글루코산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 인로디핀은 단백질결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다. 12. 의약품동등성시험 정보^a 1) 시험항 트랜팩트정80/5밀리그램(하다산제약)과 대조와 트랜팩트정80/5밀리그램(한국베링거인겔하임)을 2×2 교차시험으로 각 정제 2건간의 실험에게 공복 시 빈회 경구투여하여 57명의 혈청 델마사르탄 및 인로디핀을 측정하 결과, 비교용량항목(AUC, C_{max})을 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다. <델마사르탄>
--

주어임이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.					
2. 비닐 봉투에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지만해서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.					
12. 의약품동등성시험 정보 ¹⁾					
시�험의 트윈덱트정80/5밀리그램(제다사제약)과 대조와 트윈덱트정80/5밀리그램(한국베링거인겔하임)을 2×2 교차시험으로 각 임상적 기간당 성인에게 공복 시 1회 경구투여하여 57명의 혈중 덤시사르틴 및 알도미단을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C _{max}) 간격이 2배 이하로 통계적 유의성을 보일 때, 평균치 치의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.					
(덤시사르틴)					
구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	ln(r)	
대조약	트윈덱트정80/5밀리그램 (한국베링거인겔하임)	3691±2303	711.4±447.7	1.00(0.50~4.00)	20.46±16.72
시험약	트윈덱트정80/5밀리그램 (제다사제약)	3838±2298	721.1±447.8	1.00(0.50~4.00)	19.81±10.48
90% 신뢰구간(기준: log 0.8 ~ log 1.25)	log(0.0036~1.1541)	log(0.8559~1.1685)	—	—	

(AUC, C_{max}, t_{1/2}: 평균값 ±표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n=57)

AUC: 투약시각부터 최종혈중농도 측정시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
¹⁾비교평가항목치를 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간