

혈압강하제 듀얼엑스 정 DUALX Tab. 5/80mg, 5/160mg, 10/160mg

【원료의약품 및 그 용량】정 중

· 듀얼엑스정 5/80mg
유효성분：발사르탄(LS) 80mg
인도미네바실산염(LS) 694mg(인도미네바실산)5mg

기타첨가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이트(℥35200), 폴로이드성신약규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포버든

· 듀얼엑스정 5/160mg
유효성분：발사르탄(LS) 160mg

인도미네바실산염(LS) 694mg(인도미네바실산)5mg)

기타첨가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이트(℥35200), 폴로이드성신약규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포버든

· 듀얼엑스정 10/160mg
유효성분：발사르탄(LS) 160mg

인도미네바실산염(LS) 1397mg(인도미네바실산)5mg)

기타첨가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이트(℥35200), 폴로이드성신약규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포버든

【성상】

듀얼엑스정 5/80mg：어두운 노란색의 원형 필름코팅형

듀얼엑스정 5/160mg：어두운 노란색의 달걀형 필름코팅형

듀얼엑스정 10/160mg：밝은 노란색의 달걀형 필름코팅형

【작용·효과】

인도미딘 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

【용법·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 성분인인도미딘 또는 발사르탄으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

· 5/80mg그리형：인도미딘 5mg(그리형 또는 발사르탄 80mg(그리형) 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

· 5/160mg그리형：인도미딘 5mg(그리형 또는 발사르탄 160mg(그리형) 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

· 10/160mg그리형：인도미딘 10mg(그리형 또는 발사르탄 160mg(그리형) 단독요법 또는 5/160mg(그리형)로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

발사르탄과 인로디판은 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

신장에 환자：경증 및 중등도의 신장에 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)경인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장에 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 이 약을 투여하지 않는다. 중등도 신장애 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크리에아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.

신장에 환자：경도 및 중등도 신장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 신장애, 담즙성 간장애, 담도폐쇄, 담즙 분배장애 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

65세 이상의 고령자：용량 증량시 주의해야 한다.

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

【사용상의 주의사항】

1. 경고

인신 2, 37인 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 중단해야 한다.(1. 임부 및 수유부에 대한 투여 함 참조)

2. 임부 환자에게는 투여할 것 및

1) 이 약의 투석로 및 디하이드로피리다제 유도체와 관련성이 있는 환자

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

3) 중증의 신장애환자크리에티닌 청소율 10mL/min 미만(사용경항이 있음)

4) 중증의 신장애, 담관성 간장애, 담도폐쇄, 담즙분배장애 환자

5) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 30mL/min/1.73㎡에서 알리스카린 함유제제의 병용

6) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용제 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자

7) 혈관고압도스테론증 환자(칼로발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)

8) 중증의 대동맥판막질환 환자

9. 속 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자

위약 비교 임상시험에서 이 약을 투여 받은 군은 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용제 길항제(ARB) 길항제를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신체계가 활성화된 환자에, 고응량의 이노제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자에서, 중추성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보장하거나 투여시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.

이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 누워서 높이고 필요한 생리식염수를 정맥 주사로 적적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.

2) 고칼륨혈증 환자

이 약과 칼륨보존제, 칼륨보존이노제, 칼륨을 함유한 식염 대용을 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물에, 해파린과 병용 시에는 주의하여야 하며, 반만히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.

3) 신동맥협착 환자

이 약은 발사르탄에 의해 약축성 또는 관축성 신동맥 협착증이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.

4) 신장기능하향자

최근 신장기능을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 있다.

5) 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, 제투어해서는 안된다.

6) 신부전 또는 심근경색 후 환자

일반적으로 인로디판과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(MH-A 분류 II 또는 N 단계)에게 사용시 주의가 필요하다. MH-A 분류 II 또는 N 단계의 비혈합성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약 대조 시험(FRAX-2)에서 인로디판은 위약에 비해 심부전의 약학 효과를 명확히 감소시키는데 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.

산기뇨 레닌-안지오텐신-알도스테론(ren-angiotensin-aldosterone) 체계의 항체에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)는 안지오텐신 수용제 길항제의 투여는 소변간소중 및/또는 진행성 고알소혈증 및 드물게 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 산기뇨 평가를 항상 포함해야 한다.

7) 급성심근경색후

칼슘채널차단제(인로디판)의 투여를 시작하거나 용량을 중단한 환자(특히, 중증의 폐쇄성관상동맥질환자에서 함심증 또는 급성심근경색)의 발현(노, 유행기간) 또는 중증도의 증가가 드물게 보고 되었다.

8) 다동맥판막 및 승모판막질환, 폐쇄성 비대상성관상동맥 환자

다른 모든 혈관질환자와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 폐쇄성 비대상성관상동맥 환자에서 인로디판 투여시 특별한 주의가 필요하다.

9) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단：

발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용제 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스카린 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

10) 경증~중등도 신장애 환자 (경증 및 중등도의 신장애 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 2,689명이 인로디판과 발사르탄을 병용 투여 받은 57개의 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), 드물고보고를 포함하여 매우 드물게(1/10,000)로 정의하였다. 같은 빈도 그룹에서는 이상반응의 중대함 (Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었다.

· 장신계 이상：신장괴관
· 신경계：감각저하
· 피부 및 피하조직 이상：스티븐스-존슨증후군

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계작업시 주의

운전 및 기계 사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음 을 고려해야 한다. 다른 혈압강압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의 한다.

2) 발사르탄

(1) 이 약의 투여에 의해 처음 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.

① 혈액 투석중인 환자

② 이노제를 투여중인 환자(특히 산한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 중증성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)

③ 약격한 기분 제한 중인 환자

(2) 고칼륨의 이노제를 복용하여 산한 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 이노제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하면 생리식염 주사액을 적적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.

(3) 신동맥 협착증 환자：2차 관축성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 (경증)에 대한 이 약의 단기투여 시 신장의 약학 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론에 영향을 미치는 다른 약물을 약축성 또는 관축성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 약축성 또는 관축성 신동맥 협착 환자에서는 신혈관류의 감소와 사구체 여과란의 저하에 의해 급속하게 산기뇨를 약축시킬 우려가 있으므로 치료 부득이라고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 판단다.

(4) 경증 및 중등도의 신장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약 대부분이 비변환체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에서는 사용되지 않는다. 경증에서 중등도 신장애 환자에게 이 약 투여시 혈장 농도가 강한 신변에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바있다.

(5) 이 약을 투여받은 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자는 주로 혈압이 감소하면 자속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요가 없 다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생 한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다.

레닌-안지오텐신-알도스테론계 제제 결과, 만성한 환자에서 산기뇨 변화가 예상된다. 산기뇨는 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제와 안지오텐신II수용제 길항제로 치료하는 것은 소변간소중 및/또는 진행성 고알소혈증 및 드물게 급성 심부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 이 약에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 산기뇨 평가를 항상 포함해야 한다.

심부전 환자에게 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3종요법으로 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 산소상을 지니고 있던 환자들에게 나타날 가능성이 높다. 이 약 및/또는 이노제의 용량 증가 및 투여 중단은 고려해야 한다.

(6) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 약축시킬 우려가 있으므로 치료 불/비하라고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 판단다. 또한 신장 기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.

(7) 최근 신장기능을 실시한 환자에 대해서는 사용경항이 없다.

3) 인로디판
(1) 심부전환자에 대한 투여：하혈성 병인이 없는 NYHA II,Ⅲ등급의 심부전환자에 대한 인로디판의 37인 위약대조시험(FRAX-2)에서 인로디판은 위약과 비교시 심부전의 약화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 관련이 있었다.
(2) 긴가뇨 손상환자에 대한 투여：모든 칼슘 antagonists와 마찬가지로 인로디판의 반감기는 긴가뇨부전환자에서 길고있으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로 이런 환자들은 주의하여 투여한다.
(3) 혈당장애 진단가가 증가 투여를 중단한 환(노)은 완전한 혈당강하작용이 나타나므로, 투여 중지후 다른 혈당강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

(4) 효과발현된 전환제 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안전형발심증에는 효과를 기대할 수 없다.

6. 상호작용

① 발사르탄

1) 안지오텐신 수용제 차단제, ACE 저해제 또는 알리스카린의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 산기뇨의 빈해(급성 심부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 산기뇨 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 30mL/min/1.73㎡이하)에 이 약과 알리스카린 함유제제를 병용투여하지 않는다.

2) 칼륨：칼륨 보조제, 칼륨보존제 이노제, 칼륨을 함유한 식염 물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물에, 해파린과 병용 시에는 주의하여야 하며, 반만히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.

3) 비스테로이드성 소염제(NSAIDs)：안지오텐신 II 수용제 길항제(1) NSAIDs에, 항염증요법으로 아스피린, COX-2 저해제와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있다.

특히, 고령 환자, 체액이 부족한 환자(노)에 투여하면 포항, 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 약화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.

4) 전혈체(transcories)：사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간줄수 전혈체 OATP6과 간 유출 전혈체 MRP2의 기결합을 보여 주었다. 흡수 전혈체 저해제(리파라신, 시이로소프로미) 또는 유출 전혈체 억제제(리파라신)의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.

5) 발사르탄 단독투여 시, 다음의 약물과 임상적으로 유사한 상호작용이 관찰되지 않았다：시메티딘, 오파린, 푸로세미드, 디곡신, 아티놀을, 인메페신, 히드로콜로이카티드, 인로디판, 글리베클로리다이드의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.

6) 인로디판
① 산바스타틴：인로디판 10mg과 산바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 산바스타틴의 단독 투여와 비교하여 산바스타틴의 노출을 77% 정도 증가시켰다. 인로디판을 투여받은 환자에서 산바스타틴의 혈 최대 투여용량은 20mg이다.

② CYP3A4 저해제：고용치량에 인로디판 5mg과 탈미라젠 1일 180mg을 복합투여한 경우에 인로디판의 전신노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 진토브)여의 경우 인로디판의 혈중 농도를 탈미라젠 보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 인로디판은 CYP3A4저해제의 병용투여시 주의하여 투여한다.

③ CYP3A4 유도제：CYP3A4유도제(예, 리파라신, 세란트 존스 유티와)의 병용투여는 인로디판의 혈장 농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4유도제의 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

4) 기타：인로디판 단독투여시, 타이피드제 이노제, 알파-차단제, 베타-차단제, 안지오텐신전환 효소 저해제(Angiotensin converting enzyme inhibitor), 적용시기에 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설탕정, 디곡신, 오파린, 아토르바스타틴, 설탕, 니엘, 리파미노/미그나베(세잔제), 시메티딘, 산바스타틴소염제, 항생제, 경구 혈당강하제, 에탄올알코올, 시아솔로소프린과 병용시 안전하였다.

5) 자동주사：20명의 건강한 자환자에게 240 mL의 자동주사용 인로디판 10mg의 단회 경구투여시 인로디판의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 안지오텐신 전환효소 저해제(레닌-안지오텐신-알로스테론 체계RAAS)에 작용하는 특수한 약물군을 임신 271 및 371에 복용한 임부에게서 발달중인 태자에 대한 손상과 사망이 보고된 바 있다. 그리고 인신 기에 ACE 저해제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다.

발사르탄을 유발적으로 복용한 임부에서 자란유산, 양수과소증, 산생아 산기뇨이상(이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 이 약도 임신 중 또는 산소를 할 체액이 있는 경우에 사용해서는 안 된다. 우리는 맛발할 가능성이 있는 여성에게 RAAS에 작용하는 약물을 처방할 때에 임신 중 이러한 약물의 잠재적 위험성에 대해 설명해야해야 한다. 이 약 치료 중 임신이 확인되면, 가능한 빨리 이 약을 중지해야 한다.

2) 사제에서 발사르탄 및/또는 인로디판의 유증 분비 여부는 알려지지 않았으나, 쥐에서는 발사르탄이 유증으로 분비되었다. 따라서 수유중인 여성이 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않는다.

3) 이 약 및 각각의 인로디판에 생식능에 대한 임상연구는 없었다. 이 약에 대한 생식능에 대한 비임상자료는 없지만, 발사르탄 및 인로디판 각각의 성분으로 실시한 비임상시험에서 생식능에 대한 영향을 나타내지 않았다.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 만연세 미만 환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
성인 및 고령자에서 유사한 용량을 사용하였을 때 이 약의 두 성분에 대하여 모두 유사한 나약성을 나타내었으므로 정상 용량을 권장한다.

10. 임상경각치에의 영향
1) 발사르탄/인로디판을 투여 받은 고혈압 환자 중 증가수치가 가져다져서 명백하게 변한 환자는 매우 적었다. 인로디판/발사르탄 병용군(5.5%) 및 발사르탄 단독투여군(5.5%)에서는 위약투여군(4.5%) 보다 높은 혈당요소질소(BUN)을 나타냈다.

2) 발사르탄 투여시 때때로 긴가뇨 감상의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상감각치의 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. 인로디판 과량 투여 시에는 밀초혈전을 과민하게 활성화시켜 반사성긴박을 일으킬 수 있다. 전신성 저혈압(이 지속되어 사망)이르는 소크자도 일어난 사례가 보고된 바 있다.

이 약 과량투여로 인한 임상적으로 유사한 저혈압이 나타나면, 산기뇨 및 호흡 기능을 자주 모니터링하고, 사지를 높게 유지하며 체온의 손해를 예방 및 노 배출량을 유심히 관찰하는 등 농중적으로 심혈관 요변을 행해야 한다. 혈관수축제 사용(이 금기)이 아니라면 혈관강도제 및 혈압을 회복시키는 데 도움이 될 수 있다. 정맥 클루박신 칼슘은 칼슘 채널 차단제를 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 발사르탄과 인로디판은 모두 혈액투석으로 제거되지 않는다. 이 약의 과량복용 직후에는 구토를 유도하거나 위세척을 하는 것을 고려할 수 있다.

긴장한 자환자에서 인로디판 복용 후 즉시~2시간 시험에서 약용탄을 투여했음에도, 인로디판 흡수를 유의적으로 감소시켰다.

12. 기타
켓트에서 실시한 때때로 독성 시험과 켓트와 미노셋에서 13주간 시험한 동물시험에서, 사람에서 의미있는 것으로 생각되는 독성학적인 발견은 없었다.

13주간 켓트에서 경구투여한 결과, 인로디판/발사르탄을 3/48 mg/kg/day 이상 투여한 수컷에서 신위 병증이 관찰되었으나, 암컷 켓트에서는 관찰되지 않았다. 미노셋에서는 이러한 용량에서도 이러한 결과가 관찰되었다. 고응량 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 1/48mg/kg/day 이하에서는 어떠한 영향도 관찰된 바 없다. 임상시험에서 이 약 투여 시 관찰된 위장장애 이상변을 발현빈도는 단독투여 시 관찰된 이상변을 발현빈도와 유사하였다.

13. 약학동등성시험 정보

가. 시험약 인로디판발사르탄/발사르탄정10/160mg그리형(주)다신제약과 대조약 엑스포자정10/160mg그리형(한국노바티스주)을 2×2 교차시험으로 각 1명씩 건강한 성인에게 금식 시한 경구투여하여 42명의 활동 인로디판 및 발사르탄을 측정할 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 치의 90%신뢰구간이 kg 0.8에서 kg 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

		비교평가항목		참고평가항목	
구분		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
대조약	엑스포자정 10/160mg그리형 [한국노바티스주]	192.7±41.3	4,089±0.662	6,00(5.00~8.00)	42.20±8.53
시험약	인로디판발사르탄/발사르탄정 10/160mg그리형 [주)다신제약]	187.2±41.9	4,016±0.728	6,00 (5.00~10.00)	43.38±12.01
90% 신뢰구간* (7:준：kg 0.8 ~ kg 1.25)		kg 0.8232 ~ 1.0097	kg 0.9522 ~ 1.0104	—	—
(AUC ₀ , C _{max} , t _{1/2} ：평균값±표준편차, T _{max} ：중앙값(범위), n=42)					
AUC ₀ ：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					

		비교평가항목		참고평가항목	
구분		AUC _{0-24h} (ug·h/mL)	C _{max} (ug/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
대조약	엑스포자정 10/160mg그리형 [한국노바티스주]	29.80±11.25	46.78±19.21	4.00(1.00~5.00)	4.96±1.06
시험약	인로디판발사르탄/발사르탄정 10/160mg그리형 [주)다신제약]	32.78±11.74	51.45±20.57	3.00 (1.00~5.00)	4.92±1.07
90% 신뢰구간* (7:준：kg 0.8 ~ kg 1.25)		kg 1.0184 ~ 1.2344	kg 1.0032 ~ 1.2346	—	—
(AUC ₀ , C _{max} , t _{1/2} ：평균값±표준편차, T _{max} ：중앙값(범위), n=42)					
AUC ₀ ：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					

나. 약학동등성시험(주)제2제형에 따라, 시험약 인로디판발사르탄/발사르탄정5/80mg그리형(주)다신제약 및 인로디판발사르탄/발사르탄정10/160mg그리형(주)다신제약은 대조약 인로디판발사르탄/발사르탄정10/160mg그리형(주)다신제약과의 비교용량시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

*1) 이 약은 (주)다신제약 인로디판발사르탄/발사르탄정 5/80mg그리형, 5/160mg그리형 및 10/160mg그리형과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제제방법으로 포장 및 포장정보를 (주)다신제약 1공정에 포장 공정을 (주)다신제약 2공정에 위탁 제조하였음.