피마디핀정 60/2.5밀리그램

전문의약품

피마사르탄칼륨 / 에스암로디핀

【원료약품 및 분량】 1정(207밀리그램) 중

유효성분 : 피마사르탄칼륨삼수화물(별규) ········· 66.01mg(피마사르탄칼륨(으)로서 60mg)

에스암로디핀베실산염이수화물(별규) ········· 3.69mg(에스암로디핀(으)로서 2.5mg)

첨가제(타르색소) : 적색40호, 청색1호, 황색4호

첨가제(동물유래) : 유당수화물(소, 우유)

기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 오파드라이노란색(03B620117), 이산화규소, 전분글리콜산나트륨, 크로스카르멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스

【성상】 노란색의 윗면이 둥근 사각형 모양 필름코팅정제

【효능 · 효과】 피마사르탄칼륨 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

【용법 · 용량】

성인

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 피마사르탄으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 30/2.5밀리그램 : 피마사르탄 30밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 60/2.5밀리그램 : 피마사르탄 60밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

피마사르탄과 에스암로디핀(암로디핀)을 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

고령자

만 70세 이하의 고령자에 대해 초기 용량 조절이 필요하지 않다.

신장애 환자

경증~중등증의 신장애 환자(creatinine clearance 30~80 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance < 30 mL/min)의 경우 이 약의 피마사르탄 30밀리그램으로 치료를 시작한다.

간장애 환자

경증의 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증~중증의 간장애 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다.

소아

만 18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성 · 유효성은 확립되어 있지 않다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부(임신 제2~3기)에 투여시, 태아 및 신생아 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약 복용하는 동안 임신이 확인된 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 수유부 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조)
3) 신장투석 환자 (사용경험이 없음)
4) 중등도~중증 간장애 환자
5) 담도폐쇄 환자
6) 레닌억제제(알리스키렌)를 복용 중인 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애환자(GFR < 60ml/min/1.73m²)(6. 상호작용항 참조)
7) 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제를 복용중인 당뇨병성 신증 환자(6. 상호작용항 참조)
8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
9) 중증의 대동맥판협착증 환자
10) 쇼크 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈액량이나 염이 감소된 환자

혈액량이나 염이 감소된 환자(예 : 고용량의 이뇨제를 투여중인 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게 이 약 초기 투여시 및 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다.

2) 신기능 손상자

레닌-안지오텐신계를 저해하는 약물에 민감한 환자에서 신기능 변화가 나타날 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존적인 환자(예 : 중증의 울혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환효소 저해제나 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 소변감소증, 진행성 고질소혈증, 드물게 급성 신부전 또는 사망이 나타날 수 있다.

3) 신혈관성 고혈압 환자

단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물 투여시 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다.

4) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색 · 비후성 심근 질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

5) 원발성 알도스테론증 환자 : 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

6) 중증의 저혈압 환자

7) 고령자

8) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. (이 약 60/2.5밀리그램에 한함)

4. 이상반응

○ 피마사르탄/암로디핀의 이상반응

피마사르탄/암로디핀 복합제에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험 및 피마사르탄 단일 요법에 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험을 통하, 총 684명의 고혈압 환자 중 피마사르탄/암로디핀을 병용 투여 받은 257명을 대상으로 평가되었다. 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의한다.; 매우 흔하게(≥ 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), 빈도 불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)

(표1) 피마사르탄/암로디핀과 관련된 이상반응¹⁾

발현부위	발현빈도	발현증상
신경계 질환	흔하게	어지러움
	흔하지 않게	체위성 어지러움, 두통
일반적 질환 및 국소반응	흔하지 않게	얼굴부종, 말초부종
신장 및 방광 질환	흔하지 않게	배뇨장애
정신계 질환	흔하지 않게	불면
혈관 질환	흔하지 않게	홍조

1) 임상시험에 참여한 환자에서 보고된 이상반응 중 시험자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

○ 피마사르탄의 이상반응

총 1216명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험 중 피마사르탄 30~120mg을 4~12주간 투여받은 559명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 이 중 85명의 환자가 6개월 동안 투여받았다. 이상반응은 대부분 경증~중등증으로 일시적이었으며, 발현율은 투여용량과 무관하였다. 가장 많이 보고된 이상반응은 두통과 어지러움으로, 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 아래 표와 같다.

〈피마사르탄과 관련된 이상반응¹⁾〉

발현부위	발현빈도²⁾	발현증상
신경계 질환	흔하게	두통, 어지러움
	흔하지 않게	실신, 진정, 편두통
위장관 질환	흔하지 않게	소화불량, 구토, 구역, 상복부 통증
일반적 질환 및 국소반응	흔하지 않게	무력증, 이는갈
실험실검사의 이상	흔하지 않게	간 효소수치 (ALT, AST) 상승, 혈소판 수 감소, 혈청크레아틴인산활성효소증가
호흡기, 흉부 및 종격동 질환	흔하지 않게	기침
근골격 및 결합 조직 질환	흔하지 않게	근육수축, 근육골격 경직
피부 및 피하조직 질환	흔하지 않게	가려움증, 국소 두드러기
혈관 질환	흔하지 않게	얼굴홍조, 홍조
생식계 및 가슴 질환	흔하지 않게	발기기능 장애

1) 임상시험에 참여한 환자에서 보고된 이상반응 중 시험자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

2) 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의한다.;

매우 흔하게(≥ 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), 빈도 불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,729명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 19.42%(724/3,729명, 총 1,043건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례를 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

발현빈도	기관계명	중대한 이상사례 1.90%(71/3,729명, 총 82건)
드물게 (0.1% 미만)	중추 및 말초 신경 질환	어지러움, 간질, 근위축성측삭경화증, 신경근병증, 신경세포종, 안면마비, 정상압수두증, 척추관협착, 두통
	위장관 질환	급성췌장염, 장폐색, 출혈성십이지장궤양, 충수돌기염, 치질, 복통
	심장 외 혈관 질환	두개강내출혈, 일과성허혈발작, 죽상경화증, 뇌경색악화, 뇌출혈
	신생물 질환	간암, 대장암종, 상세불명의신생물, 자궁경부암, 전립선암
	요로계 질환	급성신부전, 만성신부전, 신결석, 신우신염, 요실금
	호흡기 질환	비염, 섬유화폐포염, 인두염, 폐렴, 폐질환
	전신-일반적 질환	사망, 오동악화, 무력증
	근골격 질환	골관절염, 관절증
	대사 및 영양 질환	저혈당증, 고칼륨혈증
	혈소판, 출혈 및 응고 질환	폐색전증, 자색반
	심박 이상 질환	서맥, 심방세동
	심장근육, 내막, 막, 판막 질환	관상동맥질환, 다동맥협착
	심혈관 질환	심부전, 혈압상승
	간 및 담도계 질환	급성간염
	내분비 질환	양성뇌하수체신생물
	방어기전 질환	중이염
	생식(여) 질환	자궁탈출증
	기타 용어	재발암
때때로 (0.1~5% 미만)	심장 외 혈관 질환	뇌경색
	근골격 질환	골절
	전신-일반적 질환	가슴통증

또한, 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	예상하지 못한 이상사례 13.14%(490/3,729명, 총 643건)	예상하지 못한 약물이상반응 0.94%(35/3,729명, 총 42건)
드물게 (0.1% 미만)	중추 및 말초신경 질환	간질, 다발신경병증, 뇌신경불완전마비, 치매, 파킨슨증후군, 근위축성측삭경화증, 보행장애, 시신경손상, 시신경염, 신경근병증, 신경세포종, 안검연축, 안면마비, 얼굴통증, 정상압수두증, 척추뇌저동맥증후군, 하지불안, 허혈성신경병증	감각이상, 떨림, 척추관협착
	위장관 질환	궤양성구내염, 소화궤양, 치통, 가스팽만, 구강출혈, 치질, 건조증, 급성췌장염, 대장염, 대장용종, 구강통증, 장폐색, 출혈성십이지장궤양, 충수돌기염, 치주염, 침분비, 흑색변	위식도역류, 변비, 위장염
	피부 및 부속 질환	발진, 손발톱곰팡이증, 지루성피부염, 피부질환, 각화증, 발한, 손발톱형성장애, 손발톱주위염, 접촉피부염, 탈모, 피부염	발진
	근골격 질환	골관절염, 근육쇠약, 건초염, 골수염, 어깨회전근증후군, 외측상과염, 윤활낭염, 좌골신경통, 통풍	관절통, 관절증, 골다공증, 근육쇠약
	심장 외 혈관 질환	두개강내출혈, 일과성허혈발작, 죽상경화증, 뇌경색악화, 뇌출혈, 동맥경화증, 말초혈관질환, 정맥류	
	전신-일반적질환	수근관증후군, 체질액, 겨드랑이통증, 눈주위부종, 사망, 알레르기, 오한, 오동악화, 무력증	부종, 말초부종
	호흡기 질환	폐렴, 폐질환, 객혈, 비염악화, 섬유화폐포염, 천식, 폐부종, 흉부X선이상	인두염, 가래, 기관지염
	대사 및 영양 질환	고콜레스테롤혈증, 당뇨, 고중성지방혈증, 갈증, 당뇨악화, 소화증, 저나트륨혈증, 통풍	-
	시각이상 질환	눈통증, 망막질환, 녹내장, 백내장, 복시, 비문증, 포도막염	시각이상, 망막질환, 비문증
	요로계 질환	만성신부전악화, 방광염, 요로감염, BUN증가, 급성신부전, 신우신염	빈뇨, 만성신부전악화
	방어기전 질환	중이염, 곰팡이감염, 농양, 박테리아감염, 생식기포진, 대상포진	대상포진
	신생물 질환	대장암종, 상세불명의신생물, 간암, 자궁경부암, 전립선암, 혈소판증가혈증	-
	정신신경 질환	공황반응, 알츠하이머병, 자살시도, 초조	불면증, 우울증
	내분비 질환	갑상선기능항진증, 갑상선기능저하증, TSH증가, 양성뇌하수체신생물	-
	심박이상 질환	심방세동, 서맥, 부정맥, 심실성부정맥	빈맥
	심장근육, 내막, 막, 판막 질환	관상동맥질환, 동맥협착, 대동맥협착, 협심증	-
	적혈구 질환	골수증식질환, 빈혈악화, 철결핍빈혈	-
	청각 및 전정 질환	귀울림, 청력장애, 난청	-
	생식(여)질환	골반염, 질염, 자궁탈출증	-
	생식(남)질환	전립선비대, 음낭통증	-
	심혈관 질환	심부전, 혈압변동	
	간 및 담도계 질환	급성간염, 알코올성간질환	
	적용 부위 질환	국소염증, 봉와직염	-
	혈소판, 출혈 및 응고 질환	폐색전증	-
	백혈구 및 세망내피 질환	림프절병증	-
	기타 용어	상세불명의찰과상, 비중격편위, 수술적중재, 수술후통증, 얼굴손상, 재발암, 추락	수술후통증
때때로 (0.1~5% 미만)	전신-일반적질환	가슴통증, 통증, 부종, 팔다리통증, 말초부종, 얼굴부종, 피로, 열	-
	근골격 질환	목/어깨통증, 골절, 관절통, 관절증, 골다공증, 근육통	
	호흡기 질환	인두염, 상기도감염, 가래, 비염, 코피, 기관지염	-
	중추 및 말초신경 질환	감각이상, 무감각, 떨림, 척추관협착, 과다근육긴장증	-
	정신신경 질환	불면증, 우울증, 불안, 기억장애, 식욕부진	-
	위장관 질환	위식도역류, 위염, 설사, 변비, 기능성장질환, 위장염	위염
	요로계 질환	빈뇨, 요실금, 신결석, 단백뇨, 배뇨곤란	-
	대사 및 영양 질환	고지혈증, 이상지질혈증, 저혈당증	-
	심장 외 혈관 질환	뇌경색	-
	방어기전 질환	대상포진	-
	시각이상 질환	시각이상	-
	심박이상 질환	빈맥	-
	심혈관 질환	혈압상승	혈압상승
	혈소판, 출혈 및 응고 질환	자색반	-
	간 및 담도계 질환	지방간	-

○ 암로디핀의 이상반응

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.:

혈관계 : 홍조

전신 : 피로, 부종　　　　심혈관계 : 심계항진

중추 및 말초신경계 : 현기증, 두통, 졸음　　　　소화기계 : 복통, 오심

임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.:

전신 : 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소　　　　혈관계 : 저혈압, 혈관염

신경계 : 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체 외로 장애

생식기계 : 발기기능장애, 여성형 유방

소화기계 : 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은비후, 췌장염, 구토

대사/영양 : 고혈당　　　　근골격계 : 관절통, 요통, 근육경련, 근육통

혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증　　　　정신계 : 불면, 기분변화

호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염

피부/부속기계 : 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해

감각기계 : 귀에서 소리가 남, 시각이상　　　　비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증

간담도계 : 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다 : 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

심혈관계 : 때때로 혈압강하, 동빈맥 또는 빈실빈맥, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.

소화기계 : 때때로 심와부통, 설사, 묽은변, 변비 등이 나타날 수 있다.

피부 : 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

기타 : 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약 등이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 저혈압 및 전해질/체액 불균형 : 고용량의 이뇨제, 식이성 염분제한, 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자의 경우, 특히 초회 투여 또는 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 교정하거나 낮은 용량에서 투여를 시작하여야 하며, 용량 증량시 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 증량한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염수를 정맥투여한다. 혈압이 안정된 후 약물 투여를 계속할 수 있다.

2) 고칼륨혈증 : 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물 투여시, 특히 심부전이나 신장애 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 이러한 위험인자가 있는 환자에게 이 약 투여시 혈청 칼륨치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.

3) 신혈관성 고혈압 : 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 이 약과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 혈청크레아티닌 또는 혈중요소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 투여한 경험은 없으나 유사한 영향이 나타날 수 있다.

4) 레닌-안지오텐신계의 이중차단 : 레닌-안지오텐신계 저해 결과, 이러한 약물에 감수성이 있는 환자에서 신기능 변화(급성 신부전증 포함)가 보고되었으며 특히, 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물과 병용 투여시 이러한 현상이 더 증가한다. 따라서 레닌-안지오텐신계의 이중저해(안지오텐신 II 수용체 길항제에 안지오텐신 전환효소 저해제 추가 투여)는 권장되지 않으며, 개별적으로 검증된 사례에 대해 신기능을 면밀히 관찰하면서 제한적으로 투여하여야 한다.

5) 이 약 투여에 의해 일과성의 혈압저하(쇼크 증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)가 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

6) 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여받고 있는 환자의 경우, 레닌-안지오텐신계 저하로 인하여 마취 및 수술시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 수액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있다.

7) 다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈성 심질환이나 허혈성 뇌혈관 질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 기저질환을 악화시킬 수 있으므로 주의한다.

8) 운전 및 기계조작에 대한 영향 : 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제 복용시 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차운전 또는 위험이 수반되는 기계 조작시 주의하여야 한다.

9) 심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

10) 간기능 손상환자에 대한 투여 : 모든 칼슘차널차단제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

11) 암로디핀은 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

12) 암로디핀은 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

6. 상호작용

1) 피마사르탄과 암로디핀 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 피마사르탄 및 암로디핀 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

① 피마사르탄

(1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제 : 이 약과 같은 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물과 칼륨-보존성 이뇨제(예, 스피로노락톤 등), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 약물(예 : 헤파린 등)과 병용 투여시 혈청칼륨치가 상승할 수 있다.

(2) 이뇨제를 포함한 다른 항고혈압제와 병용 투여시 이 약의 혈압 강하 효과가 증가될 수 있다. 이 약 투여 전에 고용량의 이뇨제를 사용한 경우 이 약 투여 시작시 혈류량의 손실로 인한 과도한 혈압 강하의 위험성이 나타날 수 있다.

(3) 리튬 : 안지오텐신 전환효소 저해제와 리튬의 병용 투여시 혈청 리튬의 가역적인 증가 및 독성이 보고되었으며, 매우 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 보고되었다. 일반적으로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으나, 만일, 병용투여가 요구된다면 혈청 리튬치를 주기적으로 모니터링 하여야 한다.

(4) 비스테로이드성 소염진통제 : 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 등)와 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여시 혈압강하효과가 감소될 수 있다. 또한 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제의 병용투여시 급성 신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 따라서 이 약과 비스테로이드성 소염진통제의 병용투여시 주의하여야 하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의가 요구된다. 또한 두 약물을 병용 투여받는 환자에게 충분한 수분을 공급해 주어야 하며 병용투여 시작 후 신기능에 대해 주기적으로 모니터링 하여야 한다.

(5) 히드로클로로티아지드 : 피마사르탄과 히드로클로로티아지드의 병용 투여시 히드로클로로티아지드 및 피마사르탄의 약동학에 유의한 영향이 없었다.

(6) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 레닌억제제(알리스키렌)의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(RAS)의 이중차단은 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 저하(급성신부전증 포함)와 같은 이상사례의 빈도가 레닌-안지오텐신계(RAS)에 영향을 미치는 약제의 단독 사용시에 비해 높다. 이 약과 레닌억제제(알리스키렌) 함유 제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(GFR < 60 ml/min/1.73m²)는 병용투여해서는 안된다. 이 약과 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병성 신증 환자는 병용투여해서는 안된다.

(다른 약물들이 피마사르탄에 미치는 영향)

(7) 케토코나졸 : 피마사르탄과 케토코나졸의 병용 투여시 피마사르탄의 체내 노출(AUC)이 약 2배 증가하였으므로, 병용 투여시 주의하여야 한다.

(8) 리팜피신 또는 OATP1B1 수송체 저해제 : 피마사르탄은 OAT1 및 OATP1B1 수송체의 기질이다. 피마사르탄과 리팜피신(OATP1B1 수송체 저해제)의 병용투여시 피마사르탄의 체내 노출(AUC)이 약 4.6배 증가하였다. 그러므로, 이 약과 리팜피신의 병용투여는 권장되지 않으며, 다른 OATP1B1 수송체 억제제(예 : 사이클로스포린 등)와 병용 투여시 이 약의 체내 노출이 증가될 수 있으므로 주의하여야 한다.

(피마사르탄이 다른 약물들에 미치는 영향)

(9) 와파린 : 피마사르탄과 와파린의 병용 투여시 와파린의 약동학 및 약력학에 유의한 영향을 주지 않았다.

(10) 아토르바스타틴 : 피마사르탄과 아토르바스타틴의 병용 투여시 아토르바스타틴 및 그 활성대사체의 체내 노출(AUC)에는 유의한 영향이 없었으나, 아토르바스타틴의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 1.9배, 활성대사체의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 2.5배 증가하였다.

(11) 디곡신 : 피마사르탄과 디곡신의 병용투여시 디곡신의 약동학 및 크레아티닌청소율에 유의한 영향을 주지 않았으나, 디곡신의 최고 혈중 농도(Cmax)가 30% 증가하였다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절한 모니터링이 요구될 수 있다.

(12) 기타 : 피마사르탄은 CYP450 효소를 억제하거나 유도시키지 않는다.

② 암로디핀

(1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파 차단제, 베타 차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.

(2) 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.

(3) 자몽쥬스 : 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체 이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

(4) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향 :

- 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
- 알루미늄/마그네슘(제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
- 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리스로마이신 및 고령자에서 딜티아젬)시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 57%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
- CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제 (예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려하여야 한다.

(5) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향 :

- 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올) : 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린 : 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.
- 타크로리무스 : 이 약과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 이 약 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 하여야 한다.
- 심바스타틴 : 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

① 피마사르탄

레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여시 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에 저혈압, 신생아 두개골 형성저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전을 포함한 손상 및 사망까지도 유발되었다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이러한 이상반응 발현이 약물의 투여에 의한 것인지 여부는 분명하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 1기에 한하여 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항(잠재적 위험성)을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신했을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단토록 하여야 한다. 만약, 신생아가 자궁 내에서 이 약에 노출되었을 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사하여야 한다.

② 암로디핀

임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체 약물이 없는 경우 및 질환자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

2) 수유부

피마사르탄 및/또는 암로디핀이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 동물시험에서 모유 중에 피마사르탄의 분비가 확인되었으므로, 수유부에게 이 약을 투여하는 것은 바람직하지 않다. 따라서 수유부에 대한 이 약의 필요성을 고려하여 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

70세 이하인 고령자에 대하여 용량 조절이 필요하지 않다고 사료되나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제 할 수 없다.

10. 간장애환자에 대한 투여

중등증~중증의 간장애 환자에게 이 약을 투여하여서는 안 된다.

11. 과량투여시의 처치

1) 피마사르탄

과량투여에 대한 경험은 없다. 과량복용으로 인하여 가장 빈번히 나타날 수 있는 증상은 저혈압, 가슴 두근거림 등이며, 부교감흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있다. 증상이 있는 저혈압이 발생할 경우, 이에 대한 보조적인 치료를 시작하여야 한다. 혈액투석으로 제거되는지 여부는 알려지지 않았다.

2) 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇼크상태에 이르게 되거나 쇼크가 일어나는 치명적인 결과가 초래된 바 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10밀리그램을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법이 필요하다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저하제의 효과를 반전시키는데 칼슘 글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

12. 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.

13. 전문가 정보

1) 피마사르탄과 암로디핀에 대한 비임상정보는 다음과 같이 알려져 있다.

① 피마사르탄

마우스와 랫드에 2년간 경구투여시 발암성은 나타나지 않았다. 최대 시험용량은 마우스에서 100 mg/kg/day, 랫드에서 1,000 mg/kg/day으로, 평방미터 당 밀리그램 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량인 120 mg/day에 대하여 4배(마우스), 약 81배(랫드)였다.

또한 변이원성 및 염색체 이상이 관찰되지 않았다.

랫드의 수태능 및 초기 배발생, 모체 기능 및 출생전후 발생에 대한 생식독성시험결과, 최대 1,000 mg/kg/day 투여시 랫드의 수태능력 및 태자의 발생, 태자의 성장 및 기능발달에 유의한 영향은 미치지 않았으며, 최기형성에 대한 증거는 없었다.

② 암로디핀

(1) 발암성 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*)

(2) 돌연변이성 : 돌연변이 시험에서 유전자 혹은 염색체 수치에 영향을 미치지 않았다.

(3) 수태능 이상 : 10 mg/kg/day용량까지의 암로디핀 (mg/m²기준으로 임상 최대권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* 환자의 체중 50 kg 기준

2) 의약품동등성 시험정보주1)

시험약 알듀카정60/2.5밀리그램[알리코제약(주)]과 대조약 듀카브정60/5밀리그램[보령제약(주)]을 2×4기 교차시험으로 각 1정을 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 혈중 피마사르탄칼륨(37명)과 에스암로디핀(40명)을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 포함되어 비교평가항목치에 대하여 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

[피마사르탄]

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_t (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	듀카브정60/5밀리그램 (보령제약(주))	5664.3 ± 381.64	1744.8 ± 1187.05	0.75 (0.33~6.00)	6.56 ± 1.99
시험약	알듀카정60/2.5밀리그램 (알리코제약(주))	5463.4 ± 352.00	1334.7 ± 1112.13	2.50 (0.33~5.00)	6.17 ± 1.63
90% 신뢰구간* (기준)		log 0.9123 ~ log 1.0383 (log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.7581 ~ log 1.0104 (log 0.6984 ~ log 1.4319)	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=37)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도　　T_{max} : 최고혈중농도 도달시간　　$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간 :

피마사르탄의 경우 4기 반복교차 시험 결과 대조약 C_{max}의 개체 내 변동계수가 67.34%로서 고변동성 약물임이 입증되었고, 변동계수가 50% 이상일 때 적용 가능한 'C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간 범위'인 log 0.6984에서 log 1.4319를 적용함

[에스암로디핀]

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_t (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	듀카브정60/5밀리그램 (보령제약(주))	51.15 ± 11.19	1.47 ± 0.27	5.00 (3.00~10.05)	46.04 ± 13.18
시험약	알듀카정60/2.5밀리그램 (알리코제약(주))	44.01 ± 7.75	1.29 ± 0.20	5.00 (3.00~10.00)	42.12 ± 9.70
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8365 ~ log 0.8985	log 0.8589 ~ log 0.9069	-	-

AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=40)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도　　T_{max} : 최고혈중농도 도달시간　　$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

주1. 이 약은 알리코제약(주) 알듀카정60/2.5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 알리코제약(주)에 위탁제조하였음.

【저장방법】 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 30정/병, 300정/병

【제조자】 알리코제약(주) 충청북도 진천군 광혜원면 용소2길 21

【제조의뢰자】 신풍제약(주), 경기도 안산시 단원구 원시로 7

※ 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.

※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하십시오.

※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사, 약사와 상담 후 사용하십시오.

※ 만약 구입시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질 · 부패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환해 드립니다.

※ 본사는 고객상담 전용수신자부담 전화(080-200-1010)를 운영하고 있습니다.

※ 의사, 약사는 의약품 등의 투여 사용중 이상사례나 약물이상반응이라고 판단되는 경우 이를 의약품 안전성 정보보고 절차에 따라 전화, 팩스, 전자문서 또는 인터넷을 통하여 식약처장, 관련 협조단체장 또는 제조업자에게 보고하여 주시기 바랍니다.

※ 첨부문서의 개정일자 이후 변경된 최신의 의약품안전성 정보는 신풍제약(주) 홈페이지(www.shinpoong.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 부작용보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

5200

설명서 작성년월일 20230109

신풍제약주식회사

http://www.shinpoong.co.kr

T001-5100F-03