550610
2123/1
설명서코드

아프로바스크® 정
(이르베사르탄,암로디핀베실산염)

150/5mg
150/10mg
300/5mg

HANDOK

전문의약품

[원료약품 및 분량]

150/5밀리그램:
이 약 1정(260 mg) 중,
- 유효성분: 이르베사르탄(별규) 150.0 mg, 암로디핀베실산염(EP) 7.0 mg(암로디핀으로서 5 mg)
- 첨가제: 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스, 미결정셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 정제수

150/10밀리그램:
이 약 1정(260 mg) 중,
- 유효성분: 이르베사르탄(별규) 150.0 mg, 암로디핀베실산염(EP) 14.0 mg(암로디핀으로서 10 mg)
- 첨가제: 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스, 미결정셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(02G84667), 정제수

300/5밀리그램:
이 약 1정(520 mg) 중,
- 유효성분: 이르베사르탄(별규) 300.0 mg, 암로디핀베실산염(EP) 7.0 mg(암로디핀으로서 5 mg)
- 첨가제: 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스, 미결정셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(02G82676), 정제수

[성상]

150/5밀리그램: 흰색의 달걀형 필름코팅정
150/10밀리그램: 분홍색의 달걀형 필름코팅정
300/5밀리그램: 노란색의 달걀형 필름코팅정

[효능·효과]

이르베사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

[용법·용량]

○ **성인**

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 이르베사르탄으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 150/5밀리그램: 이르베사르탄 150밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 150/10밀리그램: 이르베사르탄 150밀리그램 단독요법 또는 이 약 150/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 300/5밀리그램: 이르베사르탄 300밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

이르베사르탄과 암로디핀 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.
일반적으로 24시간 동안의 혈압조절효과는 이르베사르탄 1일 1회 75 mg을 투여하는 것보다 150 mg을 투여할 때 더 우수하지만, 특별한 경우(치료초기, 혈액투석 환자, 혹은 75세 이상의 고령자 등)에서는 이르베사르탄 75 mg이 고려될 수 있다. 이르베사르탄의 용량 감량(예: 1일 1회 75 mg)이 요구되는 경우, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

○ **고령자**

일반적으로 투여량 조절이 필요치 않으나 75세 이상의 고령자의 경우에는 초회량으로서 이르베사르탄 75 mg을 고려하므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

○ **신장애 환자**

일반적으로 투여량 조절이 필요치 않으나 혈액투석 환자의 경우에는 초회량으로 이르베사르탄 75 mg을 고려하므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

○ **간장애 환자**

일반적으로 경증에서 중등도 간장애 환자에 대한 투여량을 특별히 조절할 필요는 없지만 1일 이르베사르탄 150 mg을 초과하지 않을 것이 권장된다. 단, 중증의 간장애 환자에 대한 이르베사르탄의 임상 경험은 없다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다('7.임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약, 이 약의 구성성분 또는 다른 디히드로피린계 약물(암로디핀은 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제이다)에 과민반응 병력이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 중증 간장애 환자
4) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
5) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자 (사구체여과율 <60 ml/min/1.73 m^2)에서 알리스키렌 함유제와의 병용
6) ACE억제제를 복용중인 당뇨병성 신증 환자
7) 중증의 대동맥판 협착증 환자
8) 쇼크 환자(심장성 쇼크 포함)
9) 급성 심근경색 발생 후 혈역학적으로 불안정 심부전 환자
10) 중증의 저혈압 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고령자
2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
3) 경증 ~ 중등도 간장애 환자, 특히 담즙 간경변 및 담즙 정체가 있는 환자(이르베사르탄은 주로 간으로 배설되기 때문에 이러한 환자에서 혈중 농도가 상승할 수 있다.)
4) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄 비대 심근병 환자
5) 허혈성 심장병, 허혈성 심장혈관 질환, 뇌혈관 질환 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
6) 혈류량 손실이 있는 환자(나트륨 및 혈류량이 손실된 경우 특히 초회 투여후에 저혈압 증상이 나타날 수 있다.)
7) 신혈관 고혈압 환자
8) 신기능이상 환자(과도한 혈압강하에 의해 신장 기능을 악화시킬 수 있다.)
9) 고혈압을 가진 제2형 당뇨병성 신장병 환자
10) 중증의 울혈성 심부전 또는 신동맥 협착과 같은 신질환 환자
11) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단: 이르베사르탄과 ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여시 단독투여와 비교하여 저혈압, 고칼륨혈증 그리고 신기능 변화의 위험이 증가한다. 따라서 이 약과 ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용은 권장되지 않는다. 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다.
12) 건선 환자 또는 건선의 병력이 있는 환자(이르베사르탄 사용 시 건선이 악화될 수 있으므로 신중하게 검토해야 한다.)

4. 이상반응

○ **이르베사르탄/암로디핀**

이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자 총 428명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상 임상시험 2건(임상시험 301, 302)에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 4주간의 도입기(run-in) 기간 동안 이르베사르탄(150 mg 또는 300 mg)을 투여받은 후 각각 병용요법(이르베사르탄/암로디핀 150/5 mg, 150/10 mg 또는 300/5 mg) 또는 단일요법(이르베사르탄 150 mg 또는 300 mg)으로 무작위 배정되어 8 주간 해당 임상시험용의약품을 투약 받아 비교 평가하였다.
해당 임상시험에서 인과관계와 상관없이 보고된 이상반응은 다음과 같았다.

임상시험 301 이상반응	이르베사르탄 150 mg 및 암로디핀 5 mg 병용투여군 (N=90)	이르베사르탄 150 mg 및 암로디핀 10 mg 병용투여군 (N=91)	이르베사르탄 150 mg 투여군 (N=90)
	N(%)		
감염 및 기생충 감염			
COVID-19	2 (2.22)	2 (2.20)	2 (2.22)
비인두염	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.11)
각종 위장관 장애			
변비	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (1.11)
상복부 통증	0 (0.00)	1 (1.10)	0 (0.00)
만성 위염	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
위 식도 역류 질환	0 (0.00)	1 (1.10)	0 (0.00)
치통	0 (0.00)	1 (1.10)	0 (0.00)
각종 신경계 장애			
어지러움	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (1.11)
두통	1 (1.11)	0 (0.00)	1 (1.11)
체위성 어지러움	0 (0.00)	1 (1.10)	0 (0.00)
대사 및 영양 장애			
이상 지질 혈증	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.11)
고칼륨 혈증	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
고지혈증	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
근골격 및 결합 조직 장애			
등허리 통증	1 (1.11)	0 (0.00)	0 (0.00)
윤활낭염	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.11)
근육 단일 수축	0 (0.00)	1 (1.10)	0 (0.00)
피부 및 피하 조직 장애			
피부염	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.11)
소양증	0 (0.00)	1 (1.10)	0 (0.00)
각종 심장 장애			
두근거림	0 (0.00)	1 (1.10)	0 (0.00)
각종 내분비 장애			
그레이브스 병	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.11)
각종 눈 장애			
눈꺼풀 떨림	0 (0.00)	1 (1.10)	0 (0.00)
손상, 중독 및 시술 합병증			
척추 골절	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.11)
임상 검사			
혈액 요산 증가	0 (0.00)	1 (1.10)	0 (0.00)

임상시험 302 이상반응	이르베사르탄 300 mg 및 암로디핀 5 mg 병용투여군 (N=79)	이르베사르탄 300 mg 단독투여군 (N=75)
	N(%)	
감염 및 기생충 감염		
COVID-19	2 (2.53)	1 (1.33)
비염	1 (1.27)	0 (0.00)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
흉통	1 (1.27)	0 (0.00)
안면 부종	0 (0.00)	1 (1.33)
부종	0 (0.00)	1 (1.33)
대사 및 영양 장애		
고중성지방 혈증	0 (0.00)	2 (2.67)
이상 지질 혈증	1 (1.27)	0 (0.00)
임상 검사		
알라닌 아미노 전이 효소 증가	0 (0.00)	1 (1.33)
혈액 중성 지방 증가	0 (0.00)	1 (1.33)
감마-글루타밀 전이 효소 증가	0 (0.00)	1 (1.33)
각종 심장 장애		
심방세동	1 (1.27)	0 (0.00)
각종 면역계 장애		
과민성	0 (0.00)	1 (1.33)
각종 신경계 장애		
두통	0 (0.00)	1 (1.33)
장 및 요로 장애		
알부민뇨	0 (0.00)	0 (0.00)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	1 (1.27)	0 (0.00)
피부 및 피하 조직 장애		
두드러기	0 (0.00)	1 (1.33)

○ **이르베사르탄**

1) 일반적으로 이르베사르탄의 이상반응은 가볍고 일시적이다.
(1) 고혈압
위약-대조 시험에서 전체적으로 이르베사르탄과 위약에 의한 이상반응은 큰 차이가 없었다. 이상반응이나 실험실적 검사 이상 소견으로 투약을 중단하게 된 이상반응의 발현은 이르베사르탄 투여 환자들보다 위약 투여 환자에서 더 많았다. 이상반응의 발현은 성(性), 나이, 민족, 치료기간 또는 용량(권장용량범위)과는 관계가 없었다.
① 위약 대조 임상시험결과 이르베사르탄 투여군에서 이르베사르탄과의 연관성 여부와 상관없이 관찰된 1 % 이상의 임상적 이상 반응은 다음 표와 같다.

a) 상기도 감염, 부비동 이상, 인플루엔자, 인두염, 비염
b) 근골격통(ache, pain), 근육통

이상반응	이르베사르탄 단독요법 (n= 1,965명) (%)	위약 (n= 641명)(%)
호흡기 감염[a]	18.4	18.6
두통	12.3	16.7*
근골격통[b]	7.3	8.4
어지럼	4.9	5.0
피로	4.3	3.7
설사	3.1	2.2
기침	2.8	2.7
구역/구토	2.1	2.8
근골격 외상	1.9*	0.5
흉통	1.8	1.7
소화불량/가슴앓이	1.7	1.1
부종	1.5	2.3
복통	1.4	2.0
발진	1.3	2.0
빈맥	1.2	0.9
불안/신경질	1.1	0.9
상부요로감염	1.1	1.4

* 통계학상 2그룹간에 유의한 차이를 나타낸다. ($p < 0.05$)

② 두통, 근골격 외상, 홍조를 제외한 다른 이상반응은 위약군이나 이르베사르탄 투여군에서 비슷하게 나타났다. 그러나 두통은 위약군에서 유의하게 더 자주 나타났다. 근골격 외상은 이르베사르탄 투여군에서 유의하게 더 높게 나타났으나 근골격 외상과 관련된 모든 보고서에 따르면 이르베사르탄과는 관계가 없는 것으로 생각된다. 홍조는 이르베사르탄 투여군에서 0.6 %가 나타났고 위약군에서는 나타나지 않았다. 홍조는 투여량과 무관하며 다른 이상반응을 수반하지는 않았다. 그리고 이르베사르탄과의 관련성은 밝혀지지 않았다.
③ 잠재적으로 중요한 사례들로 1 % 미만에서 발생한 이상반응은 다음과 같으며, 이르베사르탄과의 인과관계 여부를 확인할 수는 없다.
- 전신 : 발열, 오한, 얼굴부종, 팔부종
- 심혈관계 : 홍조, 고혈압, 심장잡음, 심근경색, 협심증, 부정맥/전도이상, 심호흡정지, 심부전, 고혈압성 위기
- 피부 : 가려움, 피부염, 반상출혈, 홍반, 두드러기
- 내분비/대사/전해질 : 성기능장애, 성기능변화, 통풍
- 소화기계 : 변비, 구강병소, 위장염, 복부팽만
- 근골격계 : 사지부종, 근육경축, 관절염, 근육통, 흉통, 관절경직, 윤활낭염, 근육약화
- 신경계 : 수면장애, 마비, 기면, 감정장애, 우울증, 감각이상, 진전, 일시적 허혈, 뇌혈관 사고
- 신장/비뇨생식기계 : 비정상 배뇨, 전립선 이상
- 호흡기계 : 비출혈, 기관지염, 울혈, 폐울혈, 호흡곤란, 천명
- 특수감각 : 시각장애, 청각이상, 이염, 이통, 결막염, 기타 눈의 장애, 눈꺼풀 이상, 귀의 이상

(2) 고혈압을 가진 제2형 당뇨병성 신장병
정상적인 신장기능을 가지며 고혈압 및 미세알부민뇨증이 있는 제2형 당뇨병 환자 590명을 대상으로 한 위약-대조 시험(IRMA 2)에서, 어지럼, 기립현기증, 기립저혈압의 이상반응이 가장 빈번하게 나타났다. 어지럼은 이르베사르탄 300 mg 투여군에서 2.5 % 보고된 반면, 기립현기증과 기립저혈압은 0.5 % 로 나타났다. 이러한 이상반응에 의해 약물의 투약이 중단되지 않았다.
또한, 단백뇨 = 900 mg/1일, 혈청 크레아티닌수치 1.0 ~ 3.0 mg/dL이며 고혈압인 제2형 당뇨병 환자 1,715명을 대상으로 한 위약-대조 시험(IDNT)에서는, 기립성 증상을 제외하고는 합병증이 없는 고혈압 환자들에게서 보고된 이상반응과 유사하게 나타났다. 본 연구에서, 기립성 증상은 이르베사르탄 투여군에서 위약군에서 보다 더 빈번하게 보고되었으며, 어지럼은 이르베사르탄 투여군에서 10.2 %, 위약군에서 6.0 % 보고되었고, 기립현기증은 이르베사르탄 투여 군에서 5.4 %, 위약군에서 2.7 %로 보고되었으며, 기립저혈압은 이르베사르탄 투여군에서 5.4 %, 위약군에서 3.2 %로 각각 보고되었다. 기립성 증상에 의한 약물투여중단율은 다음과 같다 : 어지럼에 의한 약물투여중단율은 이르베사르탄 투여 군에서 0.3 %, 위약군에서 0.5 % 이었으며, 기립현기증에 의해서는 이르베사르탄 투여군에서 0.2 %, 위약군에서 0.0 %로 나타났다. 기립저혈압에 의해서는 약물의 투약이 중단되지 않았다.

2) 실험실적 검사 결과에 대한 영향
(1) 고혈압
대조 임상시험에서, 임상적으로 유의한 어떠한 실험실적 검사 결과의 변화도 관찰되지 않았다. 비록 위약대조군(0.7 %)에 비해서 이르베사르탄 투여군(1.7 %)에서 혈장크레아틴키나아제의 유의한 증가가 보다 자주 나타났으나, 심각하지 않았으며 약물을 중지할 만큼도 아니었으며 임상적으로 근골격계 이상과 관련되어있지도 않았다.
신기능이 정상인 본태고혈압 환자의 경우 이르베사르탄을 투여받아도 실험실적 검사결과에 대한 특별한 모니터링은 필요하지 않다.
(2) 고혈압을 가진 제2형 당뇨병성 신장병
당뇨병성 신장병이 있는 환자를 대상으로 실시한 임상 시험에서, 고칼륨혈증을 제외하고는 고혈압환자의 실험실적 검사 결과와 유사하게 나타났다. 정상적인 신장기능을 가지며 고혈압 및 미세알부민뇨증이 있는 제2형 당뇨병 환자 590명을 대상으로 한 위약-대조 시험(IRMA2)에서, 이르베사르탄 300 mg 투여군의 29.4 % 에서 5.5 mEq/L 이상의 고칼륨혈증이 보고되었으며 위약군에서는 22 %로 나타났다. 고칼륨혈증으로 인한 약물투여중단은 이르베사르탄 투여군에서 0.5 % 로 보고되었다.
또한, 고혈압 및 단백뇨 = 900 mg/1일, 혈청 크레아티닌수치 1.0 ~ 3.0 mg/dL인 제2형 당뇨병 환자 1715명을 대상으로 한 위약-대조 시험(INDT)에서는 이르베사르탄 투여군의 46.3 %에서 5.5 mEq/L 이상의 고칼륨혈증이 보고되었으며 위약군에서는 26.3 %로 나타났다. 고칼륨혈증으로 인한 약물투여중단은 이르베사르탄 투여군에서 2.1 %, 위약군에서는 0.4 %로 각각 보고되었다.

3) 시판후 경험 : 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 같이 과민반응(발진, 두드러기, 혈관부종, 아나필락시스성 쇼크를 포함한 아나필락시스 반응)이 보고되었다. 기침은 이르베사르탄에서 매우 드물게 보고되었다. 다음의 이상반응도 시판후 조사시 보고되었다.: 쇠약, 설사, 어지럼, 소화불량, 구역, 두통, 이명, 고칼륨혈증, 근육통, 혈장 크레아틴키나아제 증가, 관절통, 빈맥, 간염, 간기능 이상, 위험인자를 가진 환자에서만 보고된 신부전증을 포함한 신기능 손상, 건선, 광민감반응, 빈혈, 혈소판감소증, 저혈당이 보고되었다.

4) 기타 발생 가능한 중대한 이상반응
(1) 혈관부종 : 얼굴, 입술, 인두, 혀 등에 혈관부종이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(2) 고칼륨혈증 : 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
(3) 쇼크, 실신, 의식 소실 : 쇼크, 혈압강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 느낌, 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석이나 엄격한 저염식, 이뇨제 또는 다른 혈압강하제를 투여 중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
(4) 신부전 : 신부전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(5) 간기능 장애, 황달 : AST, ALT, ALP, γ-GTP 상승 등의 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(6) 저혈당 : 저혈당(당뇨병 치료중인 환자에서 나타나기 쉬움)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은 땀, 손 떨림, 집중력 저하, 경련, 의식 장애 등이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(7) 횡문근융해 : 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

5) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,480명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현 빈도율은 인과관계와 상관없이 3.62 %(162례/4,480례)로 보고되었다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았거나, 시판 전 임상시험에서 인과관계가 확인되지 않았던 이상반응으로 심계항진(5례), 변비(5례), 호흡곤란(4례), 감각감퇴증(3례), 고중성지방혈증, 불면, 미각도착이 각각 2례씩, 구갈, 복부팽만, 구강출혈, 객담증가, HDL감소, 타액증가, 경면, 가려움, 과립구감소증, 백혈구감소증, 발기부전이 각각 1례씩 보고되었다.

○ **암로디핀**

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, 추체외로 장애
생식기계 : 발기기능 장애, 여성형 유방
소화기계 : 배변습관 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 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 담즙 정체와 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 알레르기 반응이 보고되었다.

3) 다른 칼슘채널차단제에서와 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, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
소화기계 : 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 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) 간장애 환자에 대한 투여 : 모든 칼슘채널차단제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간장애 환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 암로디핀의 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다. 일반적으로 경증 또는 중등도 간장애 환자에게 이르베사르탄의 투여량을 조절할 필요는 없지만 1일 이르베사르탄 150 mg을 초과하지 않을 것이 권장된다.
단, 중증의 간장애 환자에 대한 임상 경험은 없으므로 중증 간장애 환자에겐 투여하지 않는다.
2) 이르베사르탄을 포함한 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중에 중증의 간기능 장애가 나타났다는 보고가 있다. 간기능 검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
3) 수술 전 24시간은 이르베사르탄을 투여하지 않는 것이 바람직하다.
4) 혈류량 손실이 있는 환자 : 염분제한, 이뇨제의 고용량사용, 설사 및 구토, 혈액투석으로 인한 나트륨 및 혈류량이 손실된 경우 특히 초회 투여 후에 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 그러므로 이 약 투여 전에 보정하거나 혹은 기존 이뇨제 치료 용량을 줄이는 것이 권장된다.
5) 신장혈관고혈압 : 양측성 신동맥 협착증 환자 혹은 단독기능 신장의 신동맥 협착증이 있는 환자가 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물을 투여받으면 심각한 저혈압 및 신부전증의 위험이 증가된다. 이르베사르탄에서는 보고된 바 없지만, 이르베사르탄은 안지오텐신 II 수용체 길항제이므로 비슷한 영향이 나타날 수 있다. 또한 이들 환자군에서 신혈류량 감소와 사구체여과압의 저하에 의해 급격히 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고 사용은 피한다.
6) 신기능이상 및 신장이식 : 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 따라 달라질 수 있는 환자(예, 중증 울혈심부전 환자)는 ACE억제제의 투여로 소변감소 및/또는 진행성 질소혈증 및 급성 신부전 및/또는 사망이 나타날 수 있다. 신장기능이상 환자에게 이르베사르탄을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있다. 신장이식을 최근에 받은 환자에 대한 이르베사르탄의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.
7) 고혈압을 가진 제2형 당뇨병성 신장병 환자 : 진행성 신장병이 있는 당뇨환자를 대상으로 한 임상 연구에서, 이르베사르탄의 신장 및 심혈관계에 대한 작용이 모든 세부 환자군에서 일치하지 않았다. 특히, 여성과 유색인종에서 그 효과가 감소했다(전체 연구에서 각각 32 %, 26 %를 차지하는 여성과 흑인 집단에서 신장에 대한 유익성은 명확하지 않지만, 신뢰구간을 벗어나지는 않았다. 여성에서 위약 투여군과 비교했을 때 비치명적 심근경색의 발생이 증가했고, 암로디핀 투여군과 비교했을 때 비치명적 심근경색과 뇌졸중의 발생이 증가했다. 그러나 이르베사르탄을 투여한 모든 군에서 심부전으로 인한 입원은 감소했고, 여성에서 발생 증가의 적절한 이유도 밝혀지지 않았다.).
8) 고칼륨혈증 : 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물과 같이 이르베사르탄 투여 시 특히 심부전이나 신부전 환자, 당뇨병성 신장병에 의한 현성 단백뇨 환자와 같이 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증이 나타날 수 있다.
위험인자가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 충분히 모니터링할 필요가 있다. 또한 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 사용을 피한다.
9) 일반적으로 원발알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하는 혈압강하제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이르베사르탄의 투여는 권장되지 않는다.
10) 혈관의 탄력과 신기능이 특별히 레닌안지오텐신계의 활동에 영향을 받는 환자의 경우(중증의 울혈심부전 또는 신동맥협착과 같은 신장병), ACE억제제나 안지오텐신 II 수용체 길항제로 치료할 때 급성저혈압, 질소혈증, 빈뇨 또는 드물게 급성 신부전이 나타날 수 있다.
11) 다른 ACE억제제들과 마찬가지로, 이르베사르탄 및 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제들은 다른 인종보다는 흑인에게서 혈압저하 작용이 효과적으로 나타나지 않는다. 이는 일반적으로 흑인 고혈압 환자들 중에서, 레닌 수치가 낮은 환자의 빈도가 더 높기 때문인 것으로 추정된다.
12) 이르베사르탄은 운전 및 기계 조작 시 어지럼이나 피로감이 나타날 수 있으므로 주의가 필요하다.
13) 저혈당 : 이르베사르탄은 저혈당을 유발할 수 있다 (당뇨병 치료중인 환자에게서 나타나기 쉬움). 따라서, 당뇨병 치료제의 용량 조절이 필요할 수 있다.
14) 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.
15) 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.

6. 상호작용

1) 이르베사르탄과 암로디핀 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
2) 이르베사르탄 및 암로디핀 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

○ **이르베사르탄**

(1) 이뇨제 및 다른 혈압강하제 : 다른 혈압강하제는 이르베사르탄의 강압작용을 증가시킬 수 있으나 이르베사르탄은 다음과 같은 혈압강하제와 안전하게 병용투여할 수 있다. : 베타차단제, 장시간 작용하는 칼슘채널차단제, 티아지드계 이뇨제. 이르베사르탄 투여 전에 고용량의 이뇨제를 사용한 경우 이르베사르탄 투여 시작시 혈류량의 손실로 인한 과도한 강압의 위험성이 있을 수 있다.
(2) 칼륨 보급제 및 칼륨보존이뇨제 : 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)와 이르베사르탄을 병용투여 할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다. 따라서 병용투여는 권장되지 않는다. 디기탈리스 글리코시드 혹은 몇몇 부정맥 치료 약의 동시 투여시 저칼륨혈증은 심장부정맥 악화로 이어질 수 있다. 따라서 혈청 내 칼륨 함량에 의해 영향을 받는 약물의 동시 투여시 혈청 내 칼륨에 대해 정기적으로 검사를 실시하는 것이 권장된다.
(3) 리튬 : ACE억제제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있다. 이르베사르탄에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이르베사르탄과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다. 만일, 병용투여를 할 필요가 있다면 혈청 리튬치를 신중히 모니터링 하도록 한다.
(4) 비스테로이드성 소염진통제(NSAID) : 안지오텐신 II 수용체 길항제가 비스테로이드성 소염진통제(예, 선택적인 COX-2 억제제, 아세틸살리실산(> 3 g/day), 비선택적 비스테로이드성 소염진통제)와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드성 소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용 시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.
(5) 디곡신 : 건강한 지원자들에게 이르베사르탄 150 mg과 디곡신을 병용 투여한 경우 디곡신의 약물동력학에는 변화가 없었다.
(6) 히드로클로로티아지드 : 히드로클로로티아지드와 병용 투여 시 이르베사르탄의 약물동력학은 변하지 않는다. 이르베사르탄은 주로 CYP2C9에 의해서 대사되며 일부는 글루쿠로나이드포합체로 대사된다. 즉, 글루쿠론산전이효소의 억제는 임상적으로 중요한 상호작용을 유발하지는 않는 것 같다.
(7) 기타 : 생체 외 실험에서 이르베사르탄과 와파린, 톨부타마이드(CYP2C9 기질), 니페디핀(CYP2C9 억제제)의 상호작용이 관찰되었다. 그러나 건강한 지원자에게 와파린과 이르베사르탄을 병용투여할 경우 약물역학이나 약효에는 주의할 만한 상호작용이 관찰되지 않았다.
이르베사르탄의 약물동력학은 니페디핀에 의해서 영향을 받지는 않는다. 이르베사르탄의 약물동력학에 대한 CYP2C9 유도체(리팜피신 등)의 효과는 연구되지 않았다. 생체외 실험을 근거로 살펴보면 CYP-450 동종효소 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)에 의해 대사되는 약물과는 상호작용이 없을 것으로 예상된다.
(8) 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화 (급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이르베사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자 (사구체 여과율 < 60 ml/min/1.73 m^2)에게 이르베사르탄과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않으며, 기타 환자에서의 병용투여는 권장되지 않는다.
당뇨병성 신증 환자에게 이르베사르탄과 ACE억제제를 병용투여하지 않으며, 기타 환자에서의 병용투여는 권장되지 않는다.
(9) 레파글리니드 : 임상시험에서, 이르베사르탄을 레파글리니드 투여 1시간 전에 투여하였을 때, 레파글리니드의 Cmax 및 AUC 값을 각각 1.8배, 1.3배 증가시킨다고 보고되었다. 따라서, 레파글리니드와 같은 당뇨병 치료제의 용량 조절이 필요할 수 있다.

○ **암로디핀**

(1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE억제제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염진통제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.
(2) 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
(3) 자몽쥬스 : 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10 mg의 단회병용투여는 암로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 암로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
(4) 단트롤렌 (주입) : IV를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었다. 암로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 한다.
(5) 바클로펜 : 혈압강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다.
(6) 클래리트로마이신 : 클래리트로마이신은 CYP3A4 억제제이다. 클래리트로마이신을 암로디핀과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였다.
암로디핀과 클래리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.
(7) 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 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
- CYP3A4 억제제 : 고령의 (만 69세-87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180 mg과 암로디핀 5 mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57 %까지 증가시켰다. 건강한 지원자 (만 18-43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22 % 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 CYP3A4 억제제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 CYP3A4 억제제와 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 고려해야 한다.

(8) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신: 건강한 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.
- 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 암로디핀을 병용투여한 여러 연구에서, 암로디핀과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40 %까지 증가하는 것으로 보고되었다.
- 타크로리무스: 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 암로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다
- mTOR 억제제: mTOR 억제제(예, 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베로리무스)는 CYP3A의 기질이다. 암로디핀은 약한 CYP3A 억제제이며, mTOR 억제제와 병용투여시 암로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.
- 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

이 약은 임부 및 수유부에서 투여해서는 안 된다.

1) 임부

○ **이르베사르탄**

임부에 대해서 이르베사르탄은 투여금기이다. 이르베사르탄으로 치료받는 중에 임신한 경우에는 될 수 있는 대로 빨리 투여를 중지하도록 한다. 이르베사르탄을 임부에게 투여한 경험은 없으나, 임신 2기 또는 3기의 여성에게 ACE억제제를 투여시 자궁막을 통과하여 태아에게 해를 주고 태아 사망의 원인이 되었다는 보고가 있다. 그러므로 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 이르베사르탄은 임부에게 투여되어서는 안 된다.
(1) 임신 1기 : 사람을 대상으로 하여 실시한 대조 연구는 존재하지 않지만 이르베사르탄을 이용해 쥐와 같은 동물을 대상으로 하여 실시한 연구 결과 쥐의 태자에 독성(신우 확대, 물요관증 또는 피하 부종)을 나타내었고, 이 같은 작용은 가역적인 것이며 출산 후 사라졌다. 임신 기간 중 첫 번째 3 개월에 있어서 ACE억제제에 노출될 경우 기형 유발 위험에 관한 역학적 증거는 결정적인 것으로 볼 수는 없으나 위험이 좀 더 높아진다는 점은 배제할 수 없다. 비록 이와 관련 지어 안지오텐신 II 수용체 길항제를 대상으로 한 대조 역학 정보가 존재하지 않기는 하지만 이 같은 종류의 약물에 대해 비슷한 위험이 있다는 점은 배제할 수 없다.
(2) 임신 2기 및 3기 : 안지오텐신 II 수용체 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 이르베사르탄에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육 지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 이르베사르탄도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이르베사르탄의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이르베사르탄에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

○ **암로디핀**

인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

2) 수유부

이르베사르탄이 모유 중에 이행되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫드에 대한 실험에서 유즙 중에 이르베사르탄의 분비가 확인되었으며, 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 수유중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

75세 이상의 고령자의 경우에는 초회량으로서 이르베사르탄 75 mg을 고려하므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다. 고령자에서 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등을 일으킬 우려가 있어 바람직하지 않으므로, 저용량에서 치료를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

1) 이르베사르탄
8주 동안 900 mg/day까지 성인에게 투여한 경우 특별한 독성이 나타나지 않았다. 과량투여에 의해 가장 흔히 나타나는 이상반응은 저혈압, 빈맥이며 서맥도 나타날 수 있다. 이르베사르탄 과량 투여에 대한 특별한 정보는 없으나 환자를 면밀히 관찰하고 증상이 있을 시 이를 치료한다. 또한 토하도록 하거나 위세척 또는 약용탄을 사용할 수도 있다. 이르베사르탄은 혈액투석에 의해서 체내에서 제거되지는 않는다.
2) 암로디핀
심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇼크상태에 이르게 되거나 쇼크가 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄 (activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 암로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액 등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널차단제의 효과를 반전시키는데 칼슘 글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 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 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 이르베사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin II receptor blocker)로, 혈장 레닌(renin) 및 안지오텐신 II 수치를 증가시키고, 혈장 알도스테론 농도를 감소시켜 혈압 강하효과를 나타낸다.
(2) 암로디핀 : 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다.

2) 약동학적 정보

(1) 이 약 (이르베사르탄/암로디핀 복합제 150/5 mg, 150/10 mg 및 300/5 mg)과 해당 용량의 기허가된 의약품 (이르베사르탄 단일제와 암로디핀 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험 3건이 수행되었다. 건강한 성인에게 이 약 또는 기허가된 의약품으로서 이르베사르탄과 암로디핀을 공복 시 단회 경구투여하였다 (2x2, 교차시험). 혈중 이르베사르탄과 암로디핀 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 생물약제학 시험 3건에서 비교평가항목치 (AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.
(2) 이르베사르탄과 암로디핀의 병용 투여시 약동학적 상호작용 평가를 위한 비교약동학 시험이 수행되었다. 총 24명의 건강한 성인에게 이르베사르탄 300 mg, 암로디핀 10 mg을 각각 단독 또는 병용하여 단회 경구투여하였다(3군, 6순서, 3시기 교차 단회투여 임상시험). 시험결과, 이르베사르탄과 암로디핀의 병용 투여로 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약의 혈압강하효과는 총 2건의 3상 임상시험 (다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조)에서 각 용량별로 입증되었다. 해당 임상시험에서는 도입기 (run-in) 동안 이르베사르탄 단일제 (150 mg 또는 300 mg)를 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 조절되지 않는 환자를 대상으로 이르베사르탄 단일제 및 암로디핀 단일제의 병용요법 (150 mg 및 5 mg, 150 mg 및 10 mg 또는 300 mg 및 5 mg)을 1일 1회 8주간 투여하여 단일제 대조군 대비 병용요법의 유효성과 안전성을 비교 평가하였다.
이르베사르탄 150 mg으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 271명을 대상으로 한 제3상 임상시험에서, 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압 (MSSBP) 변화량 (LS Mean±SE)은 이르베사르탄 단일제 150 mg 및 암로디핀 단일제 5 mg의 병용투여군(병용투여군 I) 및 이르베사르탄 단일제 150 mg 및 암로디핀 단일제 10 mg의 병용투여군(병용투여군 II) 모두 이르베사르탄 150 mg 단독투여군에 비해 평균 좌위 수축기혈압(MSSBP) 변화량이 더 컸으며, 대조군 대비 통계적으로 유의하게 우월함을 입증하였다. (병용투여군 I vs. 대조군 p=0.0003, 병용투여군 II vs. 대조군 p<0.0001)
[기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량*]

측정값	병용투여군 I† (N=90)	대조군‡ (N=88)
변화량 (LS Mean±SE)	-14.11 ± 1.62	-7.63 ± 1.68
군간 차이 (LS Mean Difference) [95% 신뢰구간]	-6.48 [-9.94, -3.03]	
P 값	0.0003	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 이르베사르탄 단일제 150 mg 및 암로디핀 단일제 5 mg의 병용투여군
‡ 이르베사르탄 단일제 150 mg 투여군

[기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량*]

측정값	병용투여군 II† (N=90)	대조군‡ (N=88)
변화량 (LS Mean±SE)	-20.27 ± 1.65	-7.48 ± 1.64
군간 차이 (LS Mean Difference) [95% 신뢰구간]	-12.79 [-16.26, -9.32]	
P 값	< 0.0001	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 이르베사르탄 단일제 150 mg 및 암로디핀 단일제 10 mg의 병용투여군
‡ 이르베사르탄 단일제 150 mg 투여군

이르베사르탄 300 mg으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 157명을 대상으로 한 제3상 임상시험에서, 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압 (MSSBP) 변화량 (LS Mean±SE)은 이르베사르탄 단일제 300 mg 및 암로디핀 단일제 5 mg의 병용투여군에서 이르베사르탄 300 mg 단독투여군에 비해 평균 좌위 수축기혈압 (MSSBP) 변화량이 더 컸으며, 대조군 대비 통계적으로 유의하게 우월함을 입증하였다. (p=0.0006)
[기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량*]

측정값	병용투여군 II† (N=79)	대조군‡ (N=75)
변화량 (LS Mean±SE)	-13.39 ± 1.86	-6.01 ± 2.06
군간 차이 (LS Mean Difference) [95% 신뢰구간]	-7.38 [-11.52, -3.24]	
P 값	0.0006	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 이르베사르탄 단일제 300 mg 및 암로디핀 단일제 5 mg의 병용투여군
‡ 이르베사르탄 단일제 300 mg 투여군

4) 독성시험 정보

○ **이르베사르탄**

동물을 이용한 생식독성실험에서 랫드의 수태능 및 일반생식독성실험결과, 650 mg/kg/day 투여군에서 임신말기 부검시 태반 무게 감소 및 태자의 체중감소가 나타났고, 태자에서 신우의 공동화(renal pelvic cavitation), 요관수류, 신장유두의 결손, 피하부종이 관찰되었다. 토끼의 최기형성실험에서는 30 mg/kg/day 투여군에서 모체독성에 의한 모체사망과 유산이 관찰되었다.

○ **암로디핀**

(1) 발암성
암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년동안 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/m^2기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).
(2) 돌연변이성
돌연변이 시험에서 암로디핀은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.
(3) 수태능 이상
10 mg/kg/day 용량까지의 암로디핀 (mg/m^2기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.
* 환자의 체중 50 kg 기준

[저장방법]

기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 습기를 피하여 차광

[포장단위]

30정/병, 100정/병

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 본사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.

※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223)

이 첨부문서의 문안작성(개정)년월일 (2023년 11월 29일) 이후에 변경된 내용은 당사의 홈페이지(http://www.handok.co.kr)의 제품정보에서 제품명을 클릭하시거나 전화번호 02-527-5114로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

문서작성(개정)년월일: 2023. 11. 29

[제조자]

㈜한독, 충청북도 음성군 대소면 대풍산단로 78