

전문의약품	
3제 복합 고혈압 치료제	5/80/12.5mg
발디핀플러스 정	5/160/12.5mg
	10/160/12.5mg
	10/160/25mg
(암로디핀, 발사르탄, 클로르탈리돈)	

[원료약물 및 분량]	
-5/80/12.5mg: 이 약 1정(265.05밀리그램) 중	
· 유효성분: 암로디핀배실산염(USP)	6.935mg (암로디핀으로서 5mg)
발사르탄(USP)	80.00mg
클로르탈리돈(USP)	12.50mg
· 참가제(동용유래): 유당수화물(소, 우유)	
· 기타 참가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03852293), 저치한도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 콜로이드성산화규소, 크로스포비돈, 포비돈	

-5/160/12.5mg: 이 약 1정(421.08밀리그램) 중	
· 유효성분: 암로디핀배실산염(USP)	6.935mg (암로디핀으로서 5mg)
발사르탄(USP)	160.00mg
클로르탈리돈(USP)	12.50mg
· 참가제(동용유래): 유당수화물(소, 우유)	
· 기타 참가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(038640016), 저치한도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 콜로이드성산화규소, 크로스포비돈, 포비돈	

-10/160/12.5mg: 이 약 1정(421.08밀리그램) 중	
· 유효성분: 암로디핀배실산염(USP)	13.87mg (암로디핀으로서 10mg)
발사르탄(USP)	160.00mg
클로르탈리돈(USP)	12.50mg
· 참가제(동용유래): 유당수화물(소, 우유)	
· 기타 참가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(038640002), 저치한도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 콜로이드성산화규소, 크로스포비돈, 포비돈	

-10/160/25mg: 이 약 1정(530.11밀리그램) 중	
· 유효성분: 암로디핀배실산염(USP)	13.87mg (암로디핀으로서 10mg)
발사르탄(USP)	160.00mg
클로르탈리돈(USP)	25.00mg
· 참가제(동용유래): 유당수화물(소, 우유)	
· 기타 참가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(038640025), 저치한도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 콜로이드성산화규소, 크로스포비돈, 포비돈	

[성상]	
5/80/12.5mg: 노란색의 장방형 필름코팅정	
5/160/12.5mg: 연한 분홍색의 장방형 필름코팅정	
10/160/12.5mg: 분홍색의 장방형 필름코팅정	
10/160/25mg: 진한 분홍색의 타원형 필름코팅정	

[효능·효과] 암로디핀과 발사르탄의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

[용법·용량] 이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예아침)에 복용하는 것이 권된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀과 발사르탄의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다. 암로디핀/발사르탄의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 5/80/12.5밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대투여용량은 10/160/25밀리그램이다. 암로디핀/발사르탄 복합 제와 클로르탈리돈 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

[사용상주의사항]	
1. 경고	
1) 이 약과 같이 레나-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부에 투여하는 경우 태아 및 신생아에게 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로 이 약을 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다(7.1부 및 소수부에 대한 투여할 첨자). 2) 기가는 손상 또는 진행성 간질형 환자: 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 기강변화 지에 있어 간성혈수를 유발할 가능성이 있다. 3) 중증의 신장질환 환자: 이미징제에 노출되는 중증의 신장질환 환자에서 이 고질소혈증을 유발할 수 있으며, 빈혈 및 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다.	

2. 다른 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분 및 하이드로피리딘계 유도체, 티아지드계 약물 또는 다른 설폰아마이드계 유도체에 과민반응이 있는 환자 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 소수부 3) 중증의 저혈압 환자 4) 중증의 간장애, 담관폐쇄, 담도폐쇄, 담즙 분비장애 환자 5) 중증의 신장장애환자(크레아티닌 청소율 <30mL/min) 6) 당뇨병이나 중등도·중증의 신장애 환자(사구체과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제의 병용 7) 우선성 혈관부종 환자(즉시, ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료 시 혈관부종의 병력이 있는 환자 8) 원발고양성고스테론증 환자(원발고스테론증 환자는 레나-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.) 9) 중증의 대동맥판막착종 환자 10) 속 환자 11) 무뇨증 환자 12) 불응성 저칼륨혈증 환자 13) 제나트륨결핍, 고칼슘혈증 환자 14) 중상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병력 또는 요산결석증) 15) 치료되지 않은 에디스(중추성 환자 16) 리튬요법을 받고 있는 환자 17) 테라네오신 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자(QT 연장성 심장부작용을 일으킬 수 있다) 18) 이 약의 용량을 함유하고 있는 모든 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당불내증, 갈락토스효소 결핍증(lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제 가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것

1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자: 위약 비교 임상시험에서 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제(ARB 길항제)를 병용하고 있는 레나-안지오텐신 체계가 활성화된 환자에서 고용량의 이뇨제를 병용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자에서, 중추성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이 러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다. 이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 적극적으로 공급한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다. 2) 고칼륨혈증 환자: 특히 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자: 이 약과 칼륨보충제, 칼륨보충이뇨제, 칼륨을 함유한 식염 대체제 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예 해파린과 병용 시에는 주의하여야 하며, 반면히 칼륨 수치를 낮아리던 해야 한다.) 3) 신동맥협착 환자 4) 투석에 필요 한 신부전 환자 및 신장이식환자 5) 심부전 및 심근경색 후 환자 6) 급성심근경색환자: 칼슘제나치타닌제(예안지오텐신 II 수용체 사자하거나 용량을 증량한 환자(특히 중증의 폐쇄성 관상동맥질환자에서) 심근색 또는 급성심근경색의 병행에도, 우방기단 또는 중증도의 증가가 드물게 보고된다.) 7) 대동맥판막 및 승모동판막착종, 폐쇄성 비대성상근육병증 환자에서 암로디핀 투여 시 특별한 주의가 필요 하다. 8) 레나-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단: 발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 또는 레나-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다. 9) 중증·중등도 2 단계에 환자 또는 진행성 간질형 환자 10) 중증 혈당 경항증 또는 신동맥 경항증 환자(급격한 이뇨가 나타나 는 경우 급속 한 혈당강 감, 혈액농축을 초래하고 혈전색전증을 유발할 수 있다.) 11) 허혈 심장병, 허혈 심장질환과 질환, 뇌혈관 장애 환자과 도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸중 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.) 12) 본인 또는 부모 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.) 13) 설사, 구토 환자(전해질 실패를 초래할 수 있다.) 14) 부갑상선 기능항진 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.) 15) 티아지드계, 당질부전신질환 호르몬제 또는 ACTH 투여를 받는 환 자 16) 예전요법 환자(제나트륨결핍을 나타낼 수 있다.) 17) 고갑상선 질환 환자(이 약의 갑상선작용이 증강될 수 있다.) 18) 고령 자 19) 영아

4. 이상반응

1) 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제: 이 약에 대한 안전성은 암로디핀과 발사르탄 복합제에 적절한 반응하지 않는 본태 성 고혈압 환자 290명을 대상으로 암로디핀발사르탄/클로르탈리돈 복합제 (5/80/12.5밀리그램 2주 투여 후 10/160/25밀리그 램 6주 투여, 146명) 또는 암로디핀발사르탄 복합제 (5/80밀리그램 2주 투여 후 10/160밀리그램 6주 투여, 144명)를 투여한 무 작위배정 이중맹 시험 임상시험에서 평가되었다. 암로디핀발사르탄/클로르탈리돈 병용투여군 및 암로디핀/발사르탄 복합제군 의 이상반응 발생률은 각각 24.66% (36/146명, 60건), 21.53% (31/144명, 37건)이었다. 중대한 이상반응은 총 1건(비관절염) 발 생하였으나, 약물과 관련된 이상반응은 없었다. 임상시험 참여 종단을 초래한 이상반응은 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여군에서 저혈압(7건), 어지러움(7건)이고, 암로디핀/발사르탄 복합제 투여군에서는 두통(7건)이었다. 임상시험 중인 환자와의 상관없이 1% 이상 보고된 이상반응을 표에 나타내었다.

<표> 임상시험 중 1% 이상 보고된 이상반응, 환자수(%)

발현부위	이상반응	암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여 (n=146)	암로디핀/발사르탄 복합제 투여 (n=144)
신경계	어지러움	9(6.16)	7(4.86)
	두통	10(6.88)	32(2.08)
	혈액요소 증가	3(2.05)	0(0)
	알라니나미노-전이효소(ALT) 증가	3(2.05)	1(0.69)
임상시험 간섭	아스파르트산아미노전이효소(AST) 증가	3(2.05)	0(0)
	혈액 크레아티닌산화혈소(CPK) 증가	3(2.05)	2(1.39)
	혈당 증가	3(2.05)	1(0.69)
	혈액 중성지방(TG) 증가	2(1.37)	1(0.69)
감염	COVID-19	3(2.05)	2(1.39)
	비인두염	2(1.37)	4(2.78)
	상기도 감염	0(0)	4(2.78)

암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여군은 암로디핀/발사르탄 복합제 투여와 관련이 있다고 보고된 약물이상반응을 표에 요약하였다.

<표> 임상시험 중 보고된 약물이상반응, 환자수(%)

발현부위	이상반응	암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여 (n=146)	암로디핀/발사르탄 복합제 투여 (n=144)
신경계	어지러움	7(4.79)	4(2.78)

신경계	체위성 어지러움	1(0.68)	0(0)
	두통	0(0)	1(0.69)
임상검사	알라니나미노-전이효소(ALT) 증가	1(0.68)	0(0)
	아스파르트산아미노전이효소(AST) 증가	1(0.68)	0(0)
눈	눈꺼풀 열림	1(0.68)	0(0)
혈관계	기립성 저혈압	1(0.68)	0(0)
전신 및 투여부위	홍부 불균관	0(0)	1(0.69)

2) 개개 주성분에 대한 추가 정보: 비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대해 이 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

○ 암로디핀

○ 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: 한기증, 두통, 졸음

소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 암로디핀과 연관없이 임상시험으로 유인한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

○ 사만 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다:

전신: 무력, 권태감, 통증, 체액의 증가감소

혈관계: 저혈압, 혈관염

신경계: 긴장형, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 마리아상, 진전, 추체외로 장애

생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방

소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 혀장애, 구토

대사/영양: 고혈당

근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통

혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증

정신계: 기분, 기분변화

호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염

피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 부패, 두드러기, 독성표피괴사성용

감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상

비뇨기계: 배뇨빈도증 증가, 배뇨장애, 야뇨증

간담도계: 간염, 황달, 간조소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으나, 이들의 대부분은 담즙종쇄성과 관련이 있었다. 임원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었다. 대부분 많은 경우에는 암로디핀의 의인과관계가 불명확하다. 드물게 소장증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

○ ③ 다른 칼슘채널 저해제에서의 마진기자로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기가저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다.

심근경색, 부정맥(사맥, 심실불정맥, 심방성세동 포함), 홍통

○ 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

심혈관계: 때때로 혈관양자, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.

소화기계: 때때로 심오부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.

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

기타: 때때로 두중, 열감, 내력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

○ 발사르탄

○ 발사르탄으로 치료받은 고혈압 환자 2,316명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발생율을 비교하였다. 다음 이 상반응 표는 12주 이 상된 동안 여러 용량의 발사르탄(10 ~ 320 mg)으로 치료받은 10개의 임상시험을 바탕으로 한 것으로 2,316 명 중 1,281명 및 660명이 각각 80 mg, 160 mg를 투여 받았다. 이상반응 발생율은 발사르탄의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종 에 무관하게 때때로 1% 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다. 71% ~ 1% 미만 이상반응은 부종, 무력증, 불면증, 발작, 식욕감퇴, 어지럼(vertigo) 등이며 발사르탄과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

	발사르탄 n=2,316(%)	위약 n=888(%)
두통	9.8	13.5
어지럼(dizziness)	3.6	3.5
바이러스 감염	3.1	1.9
상부기도 감염	2.5	2.4
기침	2.3	1.5
설사	2.1	1.8
피로	2.1	1.2
비염	2.0	2.3
부비염증	1.9	1.6
배통(요통)	1.6	1.4
통풍	1.6	1.0
구역	1.5	2.0
인두염	1.2	0.7
관절통	1.0	1.0

○ 외국의 임상시험 및 사민 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났다. ① 심부전, 부정맥, 졸음, 심방세동, 구토, 변비, 구갈, 식욕부진, 권태감 ② 매우 드물게 혈관부종, 발작, 기어움, 혈청병, 혈관염을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응, 신기는 손상, 실 신, 비출혈, 기면, 부정맥 ③ 간염, 기침, 호흡곤란, 흉수 X선 이상 증상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타나는 일이 있으 므로, 이러한 증상을 두어를 중지하고, 부피피복 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 행하여야 한다. ④ 저혈당: 특히 당뇨병 치료 중인 환자에서 저혈당 증세가 나타나 는 경우가 있기 때문에 관찰을 충분히 하여 혈당감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 진동적 어지, 경련, 의식장애 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하여야 한다. ⑤ 혈관부종(혈종, 압출, 인출, 허 부종 등): 중증, 간염, 심부전과 같은 이상반응을 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 중상이 나타나 경우에는 투여를 중지 하고 적절한 처치를 한다. ⑥ 고칼륨혈증: 심각한 고칼륨혈증증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하되 이상이 인정되는 경 유에는 즉시 적절한 처치를 한다. ⑦) 소금, 실신, 식욕·소식: 소금 혈압강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 냉기, 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액투석, 엄격한 염분 제한요 법, 이뇨제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 중지하고 중장하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 사서하 한다. ⑧) 횡문근통증후군: 근육통, 무력감, 크레아티닌·키아제(CK) 상승, 혈중 질 요소 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근통증후 군이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ⑨) 이 및 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소기 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다. ⑩) 소수성 피부 병(인두·불맹) ⑪) 장 열관 부종 (매우 드물게) ⑫) 심혈관계 검사 ① 발사르탄을 투여받은 환자 0.8%, 0.4%에서 각각 저혈구용 적 헤모글로빈 10% 이상 감소하였다. 대조적으로 위약투여군 0.1 %에서도 저혈구용적 헤모글로빈 감소가 나타났다. ② ACE 억제제로 치료받은 환자의 16 %에서 호중구감소증이 관찰된 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 1.9 %에서 관찰되었다. ③) 고혈압 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총 빌리루빈치의 상당한 증가가 관찰되었는데 ACE억 제제로 치료받은 환자에서는 각각 16.5%, 6.4%, 12.9 % 증가가 관찰된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 각각 0.8 %, 4.4 %, 6. % 증가하는 것이 관찰되었다. 발사르탄을 투여받은 본조실험과 환자 는 특별한 실험실적 수치 모니터링이 필요하지 않다. ④) 심부전 환자에서 소 50% 이상의 혈청 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(0.9%)보다 발사르탄 치료그룹(3.9%)에서 더 많이 관찰되었다. 또한 20% 이상의 혈청 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(5.1%)보다 발사르탄 치료그룹(10 %)에서 더 많이 관촬 되었다. 심부전 연에서 BUN의 50 % 이상 증가는 위약 그룹(6.3%)보다 발사르탄 치료그룹(16.6%)에서 더 많이 관찰되었다. ⑤) 임상검사치에 대한 영향: 때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나, 발사르탄을 투여하는 본태고혈압 환자제 대해 특별한 임상검사치에 모니터링이 필요한 정도는 아니다. ⑥) 국내 사민후 조사결과: 국내에서 재삼사를 하여 6년 동안 117명을 대 상으로 실시한 사민 후 조사 결과 이상반응을 일으킬 수 있는 이상반응과 상관없이 7.00%(82/1171명)로 보고되었으 며 이중 3.07 %/36/1171명이 발사르탄과 인과관계가 있는 것으로 조사되었다. BUN증가 가 0.85/(10/1171명)로 가장 많았고, 그 다음은 두통, 어지럼, 기침이 각각 0.43%(5/1171명), 부종 0.17%(1/171명), 경직, 무력 0.09%(1/1171명)의 순으로 나타났다. 사민전 임상시험 에서 나타났던 새로운 이상반응으로 소화불량, 변혈, 이명이 각각 2배, 긴장형진, 운동기능 감소증, 혼미, 홍통, 발진, 근육 통이 각각 1배씩 보고되었다.

○ 클로르탈리돈

○ 중대한 이상반응: 다음과 같은 이상반응이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(빈도불명). ① 재생불량성 빈혈 ② 과다신성 혈관염 ③ 폐수종 ④ 허혈성 ⑤ 무과립구증 ⑥ 급성 심부전(간질성신염 등) ⑦ 중대한 이상반응(유사협혈증): 유사협혈증(헤모글로빈과지하치 등)에 있어 독소피로증사용제(안절중추근기)가 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타나 는 경우 투 여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ⑧ 전해질 장애: 매우 자주 중 고용량에서의 저칼륨혈증, 고요산혈증, 혈액내 전해질의 증 가, 자주 제나트륨결핍, 제아그네슘결핍, 고혈당증 때때로 통풍, 드물게 고칼슘혈증, 당뇨, 당뇨병 대사산물의 약화, 매우 드물게 저당성중추신경장애 등이 나타날 수 있다. ⑨ 피부: 자주 두드러기, 피부발진, 드물게 광민감반응이 나타날 수 있다. ⑩ 간: 간, 대장, 간내의 쓸개증장제 또는 혈담이 나타날 수 있다. ⑪ 심혈관계: 자주 기립저혈압, 드물게 심부정맥, 심계항진 ⑫ 중추신경계: 자주 어지럼, 드물게 자각이상, 두통, 우울증, 무중감이 나타날 수 있다. ⑬ 위장관계: 자주 식욕부진, 경미한 위장장애관련, 드물게 경 중의 구역 및 구토, 위통, 변비, 설사, 매우 드물게 허혈성염이 나타날 수 있다. ⑭ 혈액: 드물게 혈소판감소증, 백혈구 감소증, 호산구증, 자반이 나타날 수 있다. ⑮: 사색이상, 황시증이 나타날 수 있다. ⑯ 기타: 자주 발기부전, 드물게 폐이차 폐부 종(중추기계 이상), 알콜리성 장간질염, 권태감, 탈락기 나타날 수 있다. (혈변변도: 매우 드물게 < 0.01%, 0.01 % ≤ 드물게 < 0.1%, 0.1% ≤ 때때로 < 1%, 1% ≤ 자주 < 10%, 매우 자주 ≥ 10%)

5. 일반적 주의

1) 심부전 및 심근경색 후 환자: 일반적으로 암로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에 사용 시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 혈관의 심부전 환자를 치료하는 것으로 한 위약-대조시 험(PRACE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 약화를 명백히 감소시킨다고 불구하고 폐부종의 위험과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 신기능이 레나-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성화에 의존하는 환자에서 중증의 심부전에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제) 또는 안지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변감소증 및/또는 진행 성 고질소혈증 및 드물게 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발병 후 암로디핀 대한 평가에는 긴 기는 평가를 향상 포함해야 한다. 기간기는 손상 환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀은 혈장조도 반 경이 증가할 수 있다. 기간기는 손상 환자를 치료할 수 있다. 기간기를 약화시킬 수 있다. 3) 암로디핀은 혈장조도 반 경이 가 깊어 투여를 중단한 후에도 약한한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 1년 혈압강하제를 투여하는 경우에는 금 람 및 투약간격을 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다. 4) 발사르탄의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급작 한혈압하락실신 및 의식 소실 등을 동반할 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 하여야 한다. 또한 특 히 다음 환자에서는 자용에어서 투여를 시작하고 중장하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 사서하 한다. ① 혈혈 투 서 증후군 환자 ② 이뇨제를 투여 중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 투여 부족 환자에서는 드물게 중추성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.) ③ 엄격한 염분 제한 중인 환자 5) 고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환

저의 경우 발사르탄 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 발사르탄 투여 전 이러한 나트륨 및 칼륨의 고결은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 부드러운 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 정맥 주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다. 6) 신동맥 협착증 환자: 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 발사르탄의 타키퍼 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자들에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈관형성의 감소와 수개월 여기간의 저혈압에 따라 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 무익하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다. 7) 고칼륨혈증 환자에서는: 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료의 불가피하고도 반대되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다. 또한 신장 기능장애, 당뇨병 등의 악화 혈청 칼륨치기 높아지거나 저하는 고칼륨혈증을 악화시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치기에 주의한다. 8) 환자 신장기능을 실험한 환자들에 대해서는 신장기능을 주의한다. 9) 전해질 불균형: 타이저드제 이뇨제에는 저칼륨혈증이 있다. 저칼륨혈증, 고혈당증, 저인슐린혈증 등의 전해질 장애와 관련되어 있으므로 전해질 불균형을 증가시키는 약정한 저칼륨 식이는 피한다. 저칼륨혈증은 세포를 민감하게 해거나 타이저드스 독동을 개시할 수 있다. 다른 모든 타이저드제 이뇨제에 마찬가지로 클로르탈리돈은 약해 유도 칼륨-소듐을 용량 의존적이며 그 정도는 개체 간 다양하다. 1일 25-50 mg 용량에서 혈청 칼륨농도의 평균적인 감소량은 0.5 mmol/L이다. 특히 타이저드스 중독환자의 경우에는 주기적인 혈청 전해질의 측정이 요구된다. 혈중 칼로르탈리돈은 경우용 칼륨보충제 또는 칼륨보조이뇨제(예, 트리클로렌 등)와 병용할 수 있다. 저칼륨혈증은 근위축, 부종비대 및 ECG 변화 등의 임상적 증후를 동반하는 경우에는 클로르탈리돈의 투여를 중단한다. 이미 ACE억제제를 투여하고 있는 환자에서 타이저드제와 클로르탈리돈은 칼륨보충제 이뇨제와 신장 기능장애의 병용을 피한다. 특히 고령환자나 간염으로 인한 복수 환자, 신중독으로 인한 부종 환자에서 있어서 이러한 전해질 장애의 모니터링을 실시한다. 타이저드제 이뇨제 치료에 따른 신장적 손상과/또는 무력적 진행성 혈관질환자에게, 무관심을 동반한 저-인슐린혈증 발현에 대한 보고가 있다. 신중독성 환자에서 있어, 클로르탈리돈은 체액량 감소 없이 혈중 칼륨이 정상화 될때에 한하여 세심한 관찰 하에서만 사용한다. 10) 사나운 식: 클로르탈리돈은 혈청 요산수치를 증가시킬 수 있으나, 장기간의 치료에 있어서도 통풍으로 전진되는 예는 흔하지 않다. 일반적으로 다른 타이저드제 이뇨제와 마찬가지로 포도당불내증이 나타날 수 있다. 이는 고혈당증과 당뇨를 의미한다. 클로르탈리돈은 매우 드물게 당뇨병을 유발하거나 악화시킬 수 있으나, 통상적으로 투여를 중단하면 기억적으로 회복된다. 타이저드제 이뇨제에 타이저드 유사 이뇨제를 장기간 투여한 환자에서 있어서 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL 콜레스테롤의 혈당농도가 경미하고 일부 기억적으로 증가함 이 보고되었다. 이러한 현상의 임상적 연관성에 대한 논의는 진행 중에 있다. 클로르탈리돈은 현성 당뇨병 환자 또는 고콜레스테롤혈증 치료요법을 시행하고 있는 환자의 장기요법을 위한 1차 선택약으로 사용하지 않는다. 모든 혈압감하제와 마찬가지로 중증의 관상동맥질환, 환자 또는 뇌동맥류증후군 환자의 경우에는 용량에 주의한다. 11) 클로르탈리돈의 경우: 타이저드제에 비해 타이저드는 수가 있으므로 전해질 실험, 탈수-탈수증후군 주의하고, 저용량부터 시작하여 서서히 증가한다. 12) 연호하는 경우: 전해질 실험과 나트륨 수치가 있으므로 정기적으로 검사를 시행한다. 13) 아간의 흡수시: 특히 필요한 환자에는 약2배를 따라가 위해 중간증에 투여하는 것이 권장된다. 14) 온전 및 기가제용에 미치는 영향에 대한 실험은 수행되지 않았다. 온전 및 기가제용 시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 드문 환고혈압제와 마찬가지로 온전이나 기가제를 조작할 때는 특별히 주의한다. 15) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이를 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되지만, 청 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

6. 상호작용

1) 알로디핀/발사르탄/클로르탈리드: 알로디핀 10mg/리그램, 발사르탄 160mg/리그램, 클로르탈리돈 25ml/리그램을 건강한 자원에 투여하여 약물상호작용을 확인한 결과, 세 약물의 병용투여 시 유의한 약물상적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다. 2) 알로디핀, 발사르탄, 클로르탈리돈 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 알로디핀

○ 알로디핀은 타이저드제 이뇨제, 알파파르젠, 베타카르젠, ACE자해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린, 설파현, 비스테로이드성 소염제, 항경련제, 항응고제와 병용 시 안전하다. ① 사할혈당을 이용한 실험실적자극은 알로디핀이 대국 신, 폐마모드, 요파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는 것을 알리었다. ② 저용량주: 20mg/리그램 환자에서 240 mL의 자동주사와 알로디핀 10 mg의 단회병용투여는 알로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 알로디핀의 주 대사생성인 CPV344에서의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 알로디핀은 작용시간 자동주사와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 관찰하지 않는다. ③ 디트로렌(제제): IV를 통해 베타파린 단투를투여 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연속이 자적적으로 관찰되었다. 알로디핀과 단투를투여 한 후에는 피해야 한다. ④ 비마르텐: 혈압강하에 효과가 나타나지 않음. ⑤ 약제와 약제 병용에 주의하여 투여한다. ⑥ 클레르트로미아신, 클레르트로미아신은 시크로프 P344 저해제이다. 클레르트로미아신을 알로디핀과 병용투여 시 저혈압의 위험이 증가하였다. 알로디핀과 클레르트로미아신은 병용투여 시 환자를 조심히 관찰하는 것이 권장된다. ⑦ 다른 약제와 병용에 대한 임상연구에 미치는 영향 - 시메티딘: 알로디핀과 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 영향을 미치지 않는다. - 알부미나스(제제): 알부미나스(제제)를 제산제와 단회용량의 알로디핀과 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다. - 살데나필: 혈관성 고혈압환자에 투여한 후 100 mg 단회용량의 투여는 알로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 알로디핀과 살데나필을 병용투여 시 각 약물은 180mg으로 각각의 혈장치량율을 발현한다. - 시크로프 P344 저해제: 고령의 (만 69세~87세) 고혈압환자에서 1일 150mg/리그램과 알로디핀 5mg의 병용투여는 알로디핀의 전신소소를 57%까지 증가시켰다. 건강한 자원에서 (만 18~43세)에 아메르트로미아신의 병용투여는 알로디핀의 전신소소를 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 약제적 연관성은 밝혀지지 않는으나, 고령에서 시 약동학적 변화가 나타날 수 있다. 이러한 시크로프 P344 저해제 (예, 가시크로노, 이트라코나졸, 리토나비어)가 알로디핀의 혈청 농도를 달리아제와 병용투여에서 나타낸 것보다 더 높은 수치에 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 알로디핀은 시크로프 P344 저해제와 병용투여 시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상적 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다. - CPV344 유도제: CPV344 유도제 (예, 리라피린 제트론 시트트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 알로디핀의 혈청농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CPV344 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 영향을 모니터링하고 용량 조정을 고려해야 한다. ⑧ 알로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향 - 이도라프스타틴: 이도라프스타틴 80 mg과 알로디핀 10 mg 다 병용투여 병용투여 시 이도라프스타틴의 혈청 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다. - 대국산: 건강한 자원에 대해 10 mg 대국산과 대국산을 병용투여 시 혈청대국산의 수치 감소는 대국산의 신장 클리어런스에 변화가 없었다. - 에탄올 (알코올): 10 mg 알로디핀의 단회 및 반복투여 시 에탄올의 약동학에 유의적인 영향이 없었다. - 요파린: 알로디핀과 요파린의 병용투여 시 요파린-프로콜린분당시약에 영향이 없었다. - 시크로프 450: 신장기능 환자계 대상을 시크로프450과 알로디핀을 병용투여한 여 러 연구에서, 알로디핀과 병용투여 시 시크로프450의 차혈청농도는 병용이 약 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다. - 타크로리무스: 알로디핀과 병용투여 시 시크로프450의 혈청농도는 증가 위험이 있으므로 타크로리무스 치료 받는 환자에게 알로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈청농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다. - mTOR 억제제: mTOR 억제제(예, 시클루로스, 펨시리클로스, 에베로리무스)는 CPV344의 기질이다. 알로디핀은 약한 CPV344 저해제이며, mTOR 억제제와 병용투여 시 알로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다. - 심바스타틴: 알로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%으로 증가시켰다. 알로디핀을 투여받은 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

○ 발사르탄

○ 임상연구에 유의한 약물상작용은 없었다. 시메티딘, 라르피린, 푸로세미드, 대국산, 마테솔, 인도메타신, 히드로클로르티아이드, 알로디핀, 글리벤펠라이드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다. 시메티딘과 병용시 발사르탄의 전신 노출이 증가할 수 있으며, 글리벤펠라이드와 병용시 발사르탄의 전신 노출이 감소할 수 있다. 발사르탄은 유성성 있는 정도까지 대하되지 않기 때문에 임상적으로 CYP-450 효소계의 대사유도나 대사저해에 의한 약물간 상호작용이 나타나지는 않을 것으로 예측된다. 발사르탄은 혈당장애에 대해 높은 결함현을 보였지만 생체 내 연구에 의하면 디글루코사이드, 푸로세미드, 요파린과 같이 단백결합이 높은 약물에 대해 어떤 상호작용도 나타나지 않았다. ① 칼륨보충제: 칼륨보충제(예, 락토트, 트리클레데인, 이비로라딘)는 칼륨보충제 또는 칼륨염류 유류제 혹은 칼륨보충제를 증가시킬 수 있는 약물(예, 해파린) 병용시 혈청 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 심장 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 신중해야 한다. ② 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제(NSAIDs): 선택적인 COX-2억제제, 시메틸살리실산(≥ 3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령 혹은 유효혈액량 감소환자(예, 노년 치료 중) 환자를 포함하는 주의한다. 병용치기 또는 투여 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주의적으로 모니터링해야 한다. ③ 리튬염제와 ACE 억제제 또는 발사르탄을 포함한 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 기억적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 타이저드제 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다. ④ 전체적(transporters): 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATPB1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리튬, 시타콜로루스) 또는 유출 전달체 저해제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. ⑤ 안지오텐신 수용체 길항제: ACE억제제 또는 알도스테론 억제제에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAS)의 이중차단으로 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 발사르탄과 RAS에 작용하는 다른 병용투여하는 환자를 포함, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 당뇨병-중증의 신장애 환자(사구체여율 <60mL/min/1.73m²)에게 발사르탄과 알도스카린 함유제제를 병용 투여하지 않는다.

○ 클로르탈리돈

○ Curare 유도제와 결합: 알칼(크레아티닌, 메틸도파, 베타카르젠, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE억제제) 등: 이뇨제는 이 약물들의 용량을 증가시킨다. ① 코르티코스테로이드: ACTH, 베타2-agonist, 알프레도신, carbononole: 이뇨제의 지혈혈중 농도를 증가시킬 수 있다. ① 인슐린 및 경구용 당뇨병제의 약 작용을 조절할 필요성이 일부에서 입증되었다. ② 타이저드제에 의해 유발된 저칼륨혈증 또는 저인슐린혈증은 디글리코사이드 유발 심부전병을 일으킬 수 있다. ③ 알부 비스테로이드 소염진통제 NSAID(인도메타신 등): 이 약의 이도작용과 고혈압증상을 감소시킬 수 있다. 병용환자에게 있어 신기능 약화에 대한 보고가 있다. ④ 혈청리튬제제(리튬, 비리테리드): 유정관 운동성 및 마취 제류소스의 감소시도 타이저드제 이뇨제의 생체이용률이 증가될 수 있다. ⑤ 비마르센성산(제제:라르피린 등): 타이저드제 이뇨제를 제하여 약물학적 용량을 감소시킬 수 있다. ⑥ 타이저드제 이뇨제의 병용은 오프투라놀의 과민성과 야만적인 야만병 발현을, dazoxime의 과혈당 효과를 증가시키며, 세포독성(시클로포스파이드, 메토트렉세이트 등)의 신생성 기능을 감소시키고 골수억제 효과를 증가시킨다. ⑦ 칼슘염 및 비타민D - 타이저드제 이뇨제와 병용 시 임상수치가 유익성 있게 증가한다. 결과적으로 나타나는 고칼슘혈증은 통상적으로 일시적이지만, 부갑상샘기능진중 환자에서 지속되더라도 증상(소양, 피로, 식욕감퇴)을 수반할 수 있다. ⑧ 시클로스포린: 요산과대국산과 통풍성 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다. ⑨ 비르비탈산 유도제: 아편알카로이드계 마약: 기립저혈압의 증강될 수 있다. ⑩ 알코올: 기립저혈압(이) 증강될 수 있다. ⑪ 혈당상승아닌, 노르에피네프린 등, 혈당상승아닌의 작용이 약해질 수 있으므로 수술향 환자에서 사용할 경우 일차적 후속요법의 처치를 한다. ⑫ 투보라비탈 및 기타 유사작용 물질의 배아작용을 증가시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일차적 후속요법의 처치를 한다. ⑬ 리튬: 타이저드제 관련 이뇨제는 리튬의 임상적 소효를 감소시켜 혈청 리튬 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다. ⑭ 살리피라존: 이 약은 살리피라존의 요산배설작용을 강화할 수 있다. ⑮ 컷트나비론: 이 약은 대사성혈당증 또는 저칼륨혈증을 증가시킬 수 있다. ⑯ 클로르탈리돈: 혈청칼슘치기의 저하가 나타날 수 있다. ⑰ 구연산나트륨제제: 혈중 칼륨 상승이 나타날 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대해 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부에 사용 하면 안 된다. 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

1) 임부

○ 알로디핀

알로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 알로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타났 지며 물량이 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 다른 다이드르파리딘계 약물에서는 동물실험에서 기형발생이 보고된 바 있다.

○ 안지오텐신 II

안지오텐신 II 수용체 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계)에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 사망률 발육 지연, 요강소 그리고/혹은 무호흡 기적적 또는 비기적적인 신부전, 자궁내 성장 저해 등 영향을 포함하여 이미 다수 보고되고 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증(이) 보고되었고, 양수과소증은 태아 사구체류 투여인기 형 및 폐혈류 또한 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면 임신 17주에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 관련 있었다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하지 않지만 비록, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다. 보고되었다. 일부가 유발적으로 발사르탄을 복용한데, 자 여인양 양수과소증, 신생아 신기능이상 이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계제에 직접 작용하는 약물(리튬 발사르탄도 포함) 역시 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인된 즉시 투약을 중지한다. 만약 임신 27 이후로 일부가 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두

개골 조영과 검사기 권장된다. 또한, 자궁 내에서 발사르탄에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

○ 클로르탈리돈

임부부 고혈압이나 부종의 치료에 있어서 이뇨제를 사용하는 것은 자혈관중이나 혈액정도증과, 태반혈류를 감소시킬 수 있으므로 사용을 금해야한다. 타이저드제 이뇨제의 사용이 태아의 골수억제와 혈소판감소증 및 태아 및 신생아의 황달과 관련되어 있음이 보고되었다.

2) 수유부

○ 알로디핀

사람에 대한 투여경험에서 알로디핀이 사람 모유중으로 이행한다고 보고된 바 있다.

○ 발사르탄

발사르탄이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫드에 대한 실험에서 유즙 중에 발사르탄의 분비가 확인되었다.

○ 클로르탈리돈

클로르탈리돈은 모유 중으로 이행되므로 클로르탈리돈을 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

3) 신생아

○ 알로디핀

알로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

○ 발사르탄

다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계제에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄도 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안된다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계제에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 발사르탄의 잠재적 위험에 대해 알려주어야 한다. 발사르탄의 약물의 생식능에 대한 영향에 대한 정보는 없다. 또한 대한 시험에서 발사르탄의 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18세 이하의 소아 환자에서 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에게 투여 시 다음의 사항을 주의하여 자량량에서 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

1) 고령자에서의 급격한 이뇨는 혈당량의 감소로 초래하므로 탈수, 저혈압 등에 의한 기립성 저혈압에 어려움이 심시 등 이 나타날 수 있다. 2) 특히 심할한 환자 중 부종이 있는 고령자에서의 급격한 이뇨는 급속한 혈당량 감소와 혈액 농도를 초래하여 뇌경색 등의 혈전색전증이 나타날 수 있다. 3) 일반적으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다(뇌경색 등) 이 나타날 수 있다. 4) 고령자에서는 자-니트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타나기 쉽다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 최대 투여용량은 1일 1회 알로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 10/160/25ml리그램이며, 사람에서 이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다. 각 단일제의 과량투여에 대한 경험은 다음과 같다.

○ 알로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속생태에 이르게 되거나 속이 일어는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 자원에 대해 알로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용된 (activated charcoal)을 투여하였을 때 알로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 알로디핀의 과량투여에 의한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사자의 위치를 움직여도 늦게 유지하여 혈액도와 같은 순환혈액 및 전해질량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 칼륨수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널차해제의 효과를 반전시키는데 칼슘클로루산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 알로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다. 알로디핀과 다른 투여 시 바-심신성 패배중과 드물게 보고되었다. 이는 지연 발생할 수 있으며(복용 24-48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박정맥 유지를 위한 조기 소생 조치(제맥파동 회복)가 촉진 요인이 될 수도 있다.

○ 발사르탄

알로디핀의 과량투여에 대한 경험은 있으나 현재까지 저혈압, 의식저하, 순환하탈 및 소근, 빈맥, 부교감 신경 자극에 의한 사맥에 예측된다. 복용후(약 2년) 경증은 유지하거나 약용된 후 2-3 개에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 단일 저혈압 이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

○ 클로르탈리돈

① 피중, 중상투과 제액 및 전해질의 급격한 감소: 저혈압, 빈맥, 혈액량 감소소소, 의식장애, 혼수, 근관력, 근경련, 부종(이), 전복, 졸음, 착란, 어지럼, 구강, 구역, 구토, 다뇨, 혈액농축이 일어난 경우의 피노, 누운 정맥혈전, 졸음, 혈장량저하, 지장제(2) 이상장제나 소근: 자-니트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증, BUN 상승, 고요산혈증, 고칼슘혈증 ③ 처치 ① 약물의 제거, 불활성화: ② 각 작용제에 대한 처치 - 저혈압, 혈액농축, 탈수, 순환하탈: 생리식염 주사액, 포도당 주사액, 등장액 등의 점적 정맥주사. 양다 리틀어울림 - 전해질 상태 상-염기 불균형: 적절한 성분보 수액을 정맥 내 투여 및 전해질 대체제질 치료

11. 보란 및 순환성의 주의사항

① 약이상의 소인 될지 정하는 것은 매우 보란한다. ② 습도 및 열을 피하고, 빛이 직접 닿지 않도록 주의하여 보란한다. 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사환연인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문기를 위한 정보

1) 연구자료
① 알로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다. 알로디핀은 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 안지오텐신 II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타낸다. ③ 클로르탈리돈: 선행 헨리크의 피-팔-혈증 부위(cortic-dilating segment)에서 디트로름 염소 제제를 억제시키는 설염이이드계 이뇨제이다. 2) 약동학적 정보: 이 약과 알로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 10/160/25ml리그램과 알로디핀/발사르탄 10/160ml리그램 및 클로르탈리돈 25ml리그램 병용투여 생체이용률을 비교하기 위한 실험결과가 시험이 수행되었다. 2x2 교차시험으로 건강한 성인 55명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈당 비교한다. 발사르탄, 클로르탈리돈의 농도를 측정할 결과, 비교평가 항목치(AUC₀₋₂₄와 C_{max})를 로그변환하여 통계적리차에 대해, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로 생물학적동등성 범위 내에 있었다. 3) 변태성 혈 정 보: 이 약의 유효성과 안전성은 알로디핀/발사르탄 580ml리그램으로 시험이 조절되지 않는 변태성 고혈압 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 대조 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자들은 도인기(n=nn) 동안 알로디핀/발사르탄 580ml리그램을 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자 299명이 무작위배정(시험군: 147명, 대조군: 147명)되어 클로르탈리돈/발사르탄/클로르탈리돈 또는 대조(알로디핀/발사르탄 복합제)를 투여받았다. 시험군은 알로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 580/125/25ml리그램을 1일 1회 2주식 후 용량을 10/160/25ml리그램으로 강제 증량하여 6주간 투여하고, 대조군은 알로디핀/발사르탄 580/160리그램을 1일 1회 2주간 복용 후 용량을 10/160/25ml리그램으로 강제 증량하여 6주간 투여하고 두 군은 혈압에 대한 효과와 안전성을 비교 평가하였다. 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(MSSBP)변 환량에 대한 최소제량군(대조군)에서 이 약 두어군에서 -22.76±0.99 mmHg, 알로디핀/발사르탄 복합제 투여군에서 -16.69±0.99mmHg 으로, 이 약 두어군이 알로디핀/발사르탄 복합제 투여군에 비해 MSSBP 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. (<0.0001).

기저치에서의 평균 MSSBP를 공변요인으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량]

MSSBP변화량 측정값	시험군 (n=145)	대조군 (n=145)
최소제량군(표준오차)	-22.76(0.99)	-16.69(0.99)
최소대조과의 차이	-6.07(1.04)	-
95% 신뢰구간	(-8.83 - 3.31)	-
p값	< 0.0001	-

4) 독성시험 정보

○ 알로디핀

① 발양성 시험결과 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day를 2년 동안 먹이 소에 투여한 랫드 및 마우스에서 발양성의 증가는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다 (마우스에서는 60 mg/kg 기준으로 임상 최대 권장용량은 10 mg으로 근접함. 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배) ② 돌연변이: 돌연변이 시험에서 알로디핀은 유전자 혹은 크로모소 수에 영향을 미치지 않았다. ③ 수태: 이상: 10 mg/kg/day 용량까지의 알로디핀(mg/kg) 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 8배) ④으로 치환한 랫드 (교미 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* 환자의 체중 50 kg 기준

○ 발사르탄

① 다수 종의 동물들 이용하며 비임상 안전성 실험에서 생식독성을 제외하고는 전신 독성은 특정 장기에 대한 독성은 관찰되지 않았다. 임신 17간의 마우스 개월 및 수유(예 600 mg/kg/day)를 투여한 랫드의 자손에서 생존율 감소와 신체발달의 약간 지연 현이 관찰되었다. 비임상 안전성 결과는 주로 약물의 약독학적 성질에 부합하였으나 임상적용의 유의성도 있었다. 변이원성, 염색체이상성, 돌연변이는 나타나지 않았다. ② 랫드의 생식시험(mg/mg)에 기초한 사람 최대전달용량(MMRH)의 6 배인 200mg/kg/day까지 경구 투여 시 마우스 2주에 도착 했으나 생식능력에 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었다. ③ 마우스 2주, 랫드, 두어에 대해 발양성 시험에 600mg/kg/day를 투여한 결과 10 mg/kg/day를 투여한 랫드에게서 대조 제물과 연관된 태자독성이 관찰되었다. 이 용량은 체표면적(mg/mg)에 기초한 사람 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.6배이다(60kg 환자 에 대하여 32.0mg/kg/경구 용량 기하치 A, 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성은 대조 독성의 증가가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/mg)에 기초한 사람 최대 권장용량의 8배이다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30일병

※ 본 제품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 의하여 엄격한 품질관리를 엄격한 제품입니다. 사용기한이 지났거나 유효기간을 경과한 제품 또는 오손된 제품이 있으면 사용하지 마시고, 구입한 약국이나 담당영양실에서 교환하시 기 바랍니다.
※ 의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하시 기 바랍니다.
※ 침부나손에 기재되지 않은 이상반응이 나타날 경우, 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(dugsafe.or.kr)-의약품이상사례보고에 알려주시 기 바랍니다.
※ 한국의약품안전관리원: 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담(1644-6223) / 피해구제 상담 전용(14-3330)
※ 제품 개봉 시에는 취급 시에 폐기재용기, 기스에에 상처를 입으 수 있으니 주의하시 기 바랍니다.
※ 의약품은 사용하기 전에 사용자에게서 첨부서류를 주의깊게 읽으시고, 첨부서류를 의약품과 함께 보관하시 기 바랍니다.
※ 이 약의 유효기간 복용법을 모르시거나 이 약 및 질병에 대한 의문사항이 있을 경우 의사나 약사와 상담하시 기 바랍니다.
* 이 첨부서류 개정일자 25년 12월31일 이후부터 내용은 www.kdpha.or.kr/ 02-576-6121, 3층서 확인할 수 있으며, 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시 기 바랍니다.*

제조·판매처: 경성제약주) 경기도 화성시 양정면 제약단지로 224-3

소비자상담실 전화번호: (02)576-6121,3

KD 제의약품

작성일자 : 2026.02.12

개정번호 : 2511

KD 경동제약 디자인 사양서		분류 : 신규
제품명	발디핀플러스정	
부자재 종류	통합설명서	
개정번호 / 개정일자 (변경 전 개정번호)	2511 / 2025년 11월 13일	
사이즈	180*350mm	
재질	모조지 / 70g	
색상 □ 별색사용	1도 BLACK	신규 CI 적용유무 : O
특이사항	-	
서체	윤 소망, Din2014(로고) / 산돌고딕neo1	
개정내용	신규 부자재, 사용상의 주의사항 변경명령 (의약품안전평가과-7896)(2025.11.12)	
디자인 담당자	홍성은	
문안 담당자	현윤기	