

혈압강하제

전문 의약품
분류번호:214

브이디핀 정 2.5/80mg

(알로디핀 • 발사르탄)

원료약품 및 그 분량 : 1정 중

- 유효성분 : 알로디핀베살산염(EP) 3.472mg
(알로디핀 (이로서 2.5mg))
- 유효성분 : 발사르탄(USP) 80.0mg
- 첨가제 (타르색소) : 황색203호, 황색5호
- 첨가제(기타) : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 클로이드산아산화규소, 크로스포비논, 탭실드노란색(11Y1599), 히드록시프로필셀룰로오스

성상 : 밝은 황색의 원형 필름코팅정

기능·효과 : 알로디핀 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 시간(예: 아침)에 복용할 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(알로디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

· 2.5/80밀리그램: 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
· 5/80밀리그램: 알로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

· 5/160밀리그램: 알로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

· 10/160밀리그램: 알로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

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

· 신장에 환자: 경도 및 중증도의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min 이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증도의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 이 약을 투여하지 않는다. 중증도 신장애 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.

· 간장애 환자: 경도 및 중증도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증도의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄성 담즙 분비장애 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

· 65세 이상의 고령자: 용량 조장시 주의해야 한다.

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

사용상의 주의사항

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단하여야 한다. (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 함 참조)

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 및 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 중증도의 신장애환자(크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)(사용경험이 없음)
- 4) 중증도의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄성 담즙 분비장애 환자
- 5) 당뇨병이나 중증도-중증도의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제의 병용
- 6) 임신성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자

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

8) 중증도의 대동맥판협착증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자
위약 비교 임상시험에서 이 약을 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제 (ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자(예, 고령환자)에 노제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자에서, 중추성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.
이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 적적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.
- 2) 고칼륨증 환자: 이 약과 칼륨보조제, 칼륨보조제, 칼륨을 함유한 식염 대용물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예: 헤파린과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다).
- 3) 신동맥협착 환자: 이 약은 발사르탄에 의해 약작용 속도는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈중 요소 및 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.
- 4) 신장기능 저하: 최근 신장기능을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없다.
- 5) 혈관부종: 발사르탄을 투여 받은 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 혈관

부종이 유발된 경험이 있었다. 이 약 투여시 혈관부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안된다.

6) 심부전 또는 심근경색 후 환자: 일반적으로 알로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자 (NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에게 사용시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRIASE-2)에서, 알로디핀은 위약에 비해 심부전의 약화를 명확히 감소시키는데 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성화에 의존하는 환자(예, 중증도의 심부전)에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)는 안지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고혈소혈증 및(드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.

7) 급성심근경색환자: 칼슘채널차단제(예, 알로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증도의 폐쇄성 관상동맥질환자)에서 협심증 또는 급성심근경색의 발현빈도, 유병기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고되었다.

8) 대동맥판막 및 심소판막협착증, 폐쇄성 비대성장근육병증 환자: 다른 모든 혈관안약제와 마찬가지로, 대동맥 또는 심소판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대성장근육병증 환자에게 알로디핀 투여시 특별한 주의가 필요하다.

9) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단: 발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

10) 경증-중증도 간장애 환자 (경증 및 중증도의 간장애 환자에서 이 약 성분 중 발사르탄의 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)

11) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 알로디핀과 발사르탄 복합제 (2.5/80mg)

이 약(알로디핀과 발사르탄 복합제 2.5/80mg)에 대한 안전성은 발사르탄 80mg으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압 환자 203명(안전성 분석군 기준)을 대상으로 한 8주간의 제3상 임상시험에서 평가되었다.

임상시험 중 인과관계와 상관없이 1% 이상 보고된 이상사례는 <표1>과 같다

<표1> 임상시험 중 1% 이상 보고된 이상사례, 환자수(%)

기관계	이상사례	시험군 (발사르탄 80 mg + 알로디핀 2.5 mg 병용 투여)(n=82)	대조군 (발사르탄80 mg 단독 투여)(n=83)	합계군 (발사르탄 80 mg과 알로디핀 5 mg 병용 투여)(n=38)
임상 검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가	1 (1.22)	0	0
	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	1 (1.22)	0	0
	혈액 말발리 인산 분해 효소 증가	1 (1.22)	0	0
	혈액 크레아티닌 증가	1 (1.22)	0	0
	감마-글루타미드 전이 효소 증가	1 (1.22)	1 (1.20)	0
감염 및 기생충 감염	상기도 감염	3 (3.66)	1 (1.20)	1 (2.63)
	연조직염	1 (1.22)	0	0
	홍부 불면감	1 (1.22)	0	0
전신 장애 및 투여부위 병태	전신 부종	1 (1.22)	0	0
	홍통	0	2 (2.41)	0
	근육 연축	1 (1.22)	0	0
근골격 및 결합 조직 장애	발발파 근막염	1 (1.22)	0	0
	어지러움	1 (1.22)	0	0
	두통	1 (1.22)	1 (1.20)	1 (2.63)
각종 신경계 장애	불면	1 (1.22)	0	0
	수면 장애	1 (1.22)	0	0
	스트레스	0	0	1 (2.63)
각종 정신 장애	두근거림	1 (1.22)	0	0
	심실 기외수축	0	1 (1.20)	1 (2.63)
각종 심장 장애	전선성, 가족성 및 유전성 장애	1 (1.22)	0	0
	각종 내분비 장애	1 (1.22)	0	0
	각종 위장관 장애	1 (1.22)	0	0
신장 및 요로 장애	백혈구뇨	1 (1.22)	0	0
	홍뇨, 홍갈 및 종창장애	0	1 (1.20)	0
	각종 혈관 장애	0	1 (1.20)	0

임상시험 중 약과 관련이 있다고 보고된 약물이상반응을 <표2>에 나타내었다

<표2> 임상시험 중 보고된 약물이상반응, 환자수(%)

기관계	이상사례	발사르탄 80 mg + 알로디핀 2.5 mg 병용 투여(n=82)	발사르탄80 mg 단독 투여(n=83)	발사르탄 80 mg + 알로디핀 5 mg 병용 투여(n=38)
전신 장애 및 투여부위 병태	홍통	0	1 (1.20)	0
각종 신경계 장애	두통	0	1 (1.20)	0
각종 혈관 장애	고혈압	0	1 (1.20)	0

2) 알로디핀과 발사르탄 복합제

알로디핀과 발사르탄 복합제에 대한 안전성은 5,175명의 환자가 참여하고 그 중 2,613명이 알로디핀과 발사르탄을 병용 투여 받은 5개의 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), 단독보고를 포함하여 매우 드물게(<1/10,000)로 정리하였다. 같은 빈도 그룹에서는 이상반응의 중대함(Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었다

<표3> 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상	발현부위	발현빈도	발현증상
감염 (infections and infestations)	흔하게	비인두염, 인플루엔자	위장관 이상	흔하지 않게	설사, 구역, 복통, 변비, 구갈
면역계 이상	드물게	과민증	피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	발진(rash), 홍반
눈의이상	드물게	시각장애		드물게	다한증, 발진(exanthema), 가려움
정신계 이상	드물게	불안			관절부종, 요통, 관절염
신경계 이상	흔하게	두통	근골격계 및 결합조직 이상	흔하지 않게	근육연축, 무기력
	흔하지 않게	어지러움(dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상		드물게	빈뇨증, 당뇨증
귀 및 미로 이상	흔하지 않게	현기증(vertigo)	생식계 및 유방이상	드물게	발기부전
심장이상	드물게	귀울림	전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 함양부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 흉조, 무력증, 안면홍조
	흔하지 않게	빈맥, 가슴 두근거림			
혈관이상	드물게	신혈			
	흔하지 않게	기압성 저혈압			
	드물게	저혈압			
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상	흔하지 않게	가슴, 인두 및 후두 통증			

3) 병용에 대한 추가정보

이중 맹검, 약물 불 대조 임상시험에서, 알로디핀 단독투여군(99%)에 비해 병용 투여군(5.89%)에서 말초 부종의 발현빈도가 통계적으로 낮게 나타났다.

4) 각 유효성분에 대한 추가 정보

비록 알로디핀과 발사르탄을 투여한 임상시험 및 시판후 경험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 발사르탄

<표4> 발사르탄 단독투여시 발생한 이상약물반응

발현부위	발현빈도	발현증상	발현부위	발현빈도	발현증상
혈액 및 림프계	알려지지 않음	헤모글로빈 감소 헤마토크릿 감소 호중구 감소 혈소판 감소	간 및 담도	알려지지 않음	간기능 수치(혈청 빌리루빈 포함) 상승
	면역계	혈청병을 포함한 과민성	피부 및 피하조직	알려지지 않음	혈관부종, 수포성 피부병
		대사 및 영양	근골격계 및 연골조직	알려지지 않음	근육통
혈관	알려지지 않음	혈관염	신장 및 비뇨기계	알려지지 않음	신부전 및 신손상 혈청크레아티닌 상승

약물과의 인과관계와 상관없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다: 불면, 상복구통, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도감염, 바이러스 감염
시판 후 사용시 장 질환 부종이 보고되었다(매우 드물게).

② 알로디핀

약물과의 인과관계와 상관없이 알로디핀 임상시험에서 보고된 이상반응은 <표5>과 같다.

<표5> 알로디핀 단독투여시 발생한 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상	발현부위	발현빈도	발현증상
눈의 이상	흔하지 않게	복시	간담도계이상	매우 드물게	간염, 황달
혈액 및 림프계 이상	매우 드물게	혈소판감소증, 백혈구 감소증	피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	탈모증, 자색반종, 피부 탈색, 광과민 반응
면역계 이상	매우 드물게	알러지 반응		매우 드물게	혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군
대사 및 영양이상	매우 드물게	고혈당			
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 감정변화	근골격계 및 연조직 이상	흔하지 않게	근육통
신경계 이상	흔하지 않게	말림, 감각저하, 미각이상	생식기 및 유방 이상	흔하지 않게	여성 유방종
	매우 드물게	말초 신경병, 과다근육긴장증	전신 이상 및 투여부위	흔하지 않게	통증, 권태감, 가슴통증
심장이상	매우 드물게	부정맥, 서맥, 심방세동, 심실성 빈맥, 심근경색			
혈관 이상	매우 드물게	혈관염			

호흡기, 흉부 및 종격이상	흔하지 않게	호흡곤란, 비명	검사	흔하지 않게	체중감소, 체중 증가
	흔하지 않게	구토, 소화불량			간혹소 증가
위장관 이상	매우 드물게	해장성, 위염, 잇몸출혈		매우 드물게	(대부분 담즙정체와 관련)

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었고도, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간초상 증상 (대부분 담즙분배 장애 또는 간염과 관련이) 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 원인이 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혼란상태, 박리성 피부병, 스트리페스-존슨 증후군, 광과민반응, 독성표피괴사증후가 보고되었다(빈도불량).

9) 국내시판후 조사 결과

1) 국내에서 생산을 위하여 6년 동안 859병을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 인과 관계와 상관없이 5.12%(44명, 56건)로 보고되었다. 암로디핀과 발사란에 대한 복합제와 인과관계에 배할할 수 없는 약물유해반을 발현율은 1.75%(15명, 19건)이었으며, 약물 0.47%(4명, 4건), 어지러움 0.35%(3명, 3건), 어지럼 0.35%(3명, 3건), 말초부종 0.23%(2명, 2건), 저혈압 0.23%(2명, 2건), 부종, 가슴통증, 통증, 기침, 야뇨증이 각 1건씩 나타났다. 암로디핀과 발사란만 복합제와의 인과관계에 상관없이 증대한 유해사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 유해사례로 가슴통증 0.23%(2명, 2건), 통증, 복부불편감, 역류성식도염, 목통증, 고래세포탈혈증, 저혈압, 야뇨증이 각 1건씩 총 9건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물유해반은 독종증 1건, 야뇨증 1건으로 총 2건이 나타났다.

2) 암로디핀과 발사란만 복합제에 대한 국내 생산사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내시판 허가된 모든 약관용에 대상으로 보고된 유해사례와 생산사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 암로디핀과 발사란만 복합제에서 통괄적으로 유의하게 많이 보고된 유해 사례 2건 중 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것일 의미하는 것은 아니다.

- 전신 이상: 가슴통증, 체중증가
- 구강격계: 구강염, 구결막, 횡문근융해
- 구강 : 잇몸과다형성
- 정신계이상 : 신경과민
- 피부 및 피하조직 이상 : 스트리프스-존슨증후군

5. 일반적 주의

- 1) 운전 및 기계조작시 주의
- 운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려하여 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의한다.

발사란

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 하여야 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

- 1) 혈액 투사중인 환자
- 2) 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 중추성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)
- 3) 엄격한 염분 제한 중인 환자
- 4) 고혈압의 이뇨제를 복용하여 심한 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 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 누운한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.

- (3) 신동맥 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 협착증 환자 12명에 대한 발사란의 단기투여 시 신장의 혈류 동맥학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 요인을 감속성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에서 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 임상적 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 신 조직 여과능의 저하에 의해 갈슘제치 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.

- (4) 중증 및 중증도의 간장애 환자에 대한 발사란의 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 발사란만 대부분 미반화제보다 담즙으로 배설되나 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내므로 이에 대한 환자에게는 사용되지 않는다. 중증에서 중증도 간장애 환자에서 발사란 투여시 혈청 총아미노산에 대한 성 인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.

- (5) 발사란을 투여 받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의하여야 한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해제와, 민감한 환자에서 신기능 저하가 예상된다. 신기능이 낮은 안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자에서 ACE억제제와 안지오텐신 II 수용체 길항제와 치료하는 것은 소변간섭성 및/또는 진행성 고혈소혈증 및 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 발사란에서도 보고되고 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 투여 개시에는 신기능 평가를 항상 포함하여야 한다. 심부전 환자에서 ACE억제제, 베타단제 그리고 발사란의 3중요법은 권장되지 않는다. 베타단제와 ACE억제제를 동시에 투여하면 심부전으로 인한 이환률과 사망률이 증가하기 때문이다. 몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 모든 경증하고 일시적이며, 기증에 신소상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 있다. 발사란 투여 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.

- (6) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 배합시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치를 주의한다.
- (7) 최근 신장기능을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.
- (8) 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대한 환자에서 경 혈압과 체중 감소를 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 궤양 부종으로 진단된 경우, 투약을 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

3) 암로디핀

- 1) 심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율을 유의적이지 않은 차이에 있음에도 불구하고 폐수종 보고의 증가와 연관이 있었다.

- (2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능 부전환자에게 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

- (3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 안전한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압 강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
- (4) 흉과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불완전협형심증에는 효과를 기대할 수 없다.

6. 상호작용

1) 발사란

- 1) 안지오텐신 수용체 차단제, ACE 저해제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차음 이러한 약물의 단독요법과 비교 시 RAAS에, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전)의 위험을 증가는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증증-중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m²)에 이 약과 알리스키렌 합용제제를 병용투여하지 않는다.

- 2) 칼륨: 칼륨 보조제, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨을 함유한 식염수물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 제파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 농도를 모니터링 해야 한다.

- 3) COX-2 저해제와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히, 고혈압, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여하지 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 약화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사란 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.

- 4) 리튬 : 리튬제와 ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여가 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 타이타드제 이노제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다.

- 5) 전달체(transporters): 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사란이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질인양으로 주었다. 흡수 전달체 저해제(리파피자, 시아몰로포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사란의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.

- 6) 발사란만 단독투여 시, 다음의 약물과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다. 시메티딘, 와라린, 푸로세미드, 디곡신, 아데노신, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 암로디핀, 글리베허클라미드의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.

2) 암로디핀

- 1) 심바스타틴: 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다화용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받은 환자에서 심바스타틴의 1일 최대 투여 용량은 20mg이다.

- 2) CYP3A4 저해제: 고정제형 암로디핀 5mg과 딜티아제 1일 180mg을 복합투여한 경우로 암로디핀의 전신 노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예. 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)의 경우 암로디핀의 혈중 농도를 딜티아제보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 암로디핀은 CYP3A4저해제와 병용투여 시 주의하여 투여한다.

- 3) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리페피자, 세틴트 존스 유티와)와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

- 4) 기타 : 암로디핀 단독투여시, 타이타드제 이노제, 알파- 차단제, 알파- 차단제, 안지오텐신 전환 효소 저해제(Angiotensin converting enzyme inhibitor), 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와라린, 아토르바스타틴, 할리페릴, 알부미노-아미노산(제산제), 시메티딘, 니트로글리드스 소염제, 항응고제, 경구 혈당강화제, 에탄올(알코올), 시아몰로스포린과 병용시 안전하였다.

- 5) 중증증 : 자용증주스와 병용투여 시 CYP3A4 저제로 인해 암로디핀의 노출이 증가할 수 있다. 그러나, 항응고의 건강한 자립자에서 240 mL의 자용증주스와 암로디핀 10mg의 단회 경우투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적 영향이 없었다.

- 6) 테크로리무스 : 이 약과 병용투여 시 테크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 테크로리무스로 치료 받은 환자에게 이 약 투여 시 테크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 테크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 테크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다

7. 입부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 입부 : 안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태어에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 임신 2-3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계)에 작용하는 특정 약물군에 노출된 비부거산 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요강소 그리고/혹은 무뇌증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내장 성장지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감는 때문인 것으로 추측된 양소중증이 보고되고 있다. 양수과소증은 태아 사지구조, 두개안면기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 그리고 임신 17주에 ACE 저해제제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다. 발사란을 우유양모로 복용한 태아에서 자용증주스, 양수과소증, 신생아 신기능이상 및 부전된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 이 약도 임신 중에 사용해서는 안된다. 이 약 치료 중 임신이 확인되면, 가능한 한 이 약을 중단해야 한다. 만 약 임신 2기 이후로 임신부가 암로디핀 II 수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 조형과 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내태아시 이 약에 노출된 경증이 있는 신생아의 경우 중환자실로, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

- 2) 수유부 : 사람이 대한 투여 경험에서 암로디핀이 모유 중으로 이행한다고 보고된 바 있다. 발사란은 사람에게의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 캣드에서는 유즙으로 분비되었다. 따라서 수유중인 여성이 이 약을 사용하여 있는 권장하지 않는다.

- 3) 생식가능성이 있는 남성 및 여성: 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 이 약도 인신을 개척하고 있는 여성에게 사용해서는 안된다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물은 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신중지 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 한다. 이 약 및 각각의 단일제제에 약물에 대한 임신연구는 없었다. 이 약에 대한 생식능에 대한 비임상자료는 없지만, 발사란 및 암로디핀 각각의 성분으로 실시한 비임상시험에서 생식능에 대한 영향을 나타내지 않았다.

8. 이 약에 대한 투여

- 1) 약은 18세 미만 환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여를 권장하지 않는다.

9. 고혈압에 대한 투여

- 성인 및 고정제에서 유사한 용량을 사용하였을 때 이 약의 두 성분에 대하여 모두 우수한 내약성을 나타냈으므로 정상 용량을 권장한다.

10. 임상검사치구의 영향

- 1) 발사란만/암로디핀을 투여 받은 고혈압 환자 중 검사수치기 기지처에서 명백하게 변한 환자는 매우 적었다. 암로디핀/발사란만 병용군(5.5%) 및 발사란만 단독투여군(5.5%)에서는 위약투여군(4.5%)보다 높은 혈중요소 질소(BUN)를 나타냈다.

- 2) 발사란만 투여시 때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 광량투여시의 처리

이 약을 광량 복용한 경험은 없다. 발사란만 광량 투여 시 주요한 증상으로 어지러움을 동반한 저혈압이 나타날 수 있다. 암로디핀 광량 투여 시에는 말초혈관을 과도하게 확장시켜 반사성빈맥을 일으킬 수 있다. 전신성 저혈압이 지속되어 사망에 이르는 소크까지도 일어난 사례가 보고된 바 있다.

이 약 과량투여로 인한 임상적으로 유의한 저혈압이 나타나면, 신기능 및 호흡 기능을 자주 모니터링하고, 사지를 높게 유지하며 체액의 소한 체액량 및 소 배설량을 유의히 관찰하는 등 동등적으로 심혈관 요법을 해야 한다. 혈관 수축제 사용이 불가하거나 이러한 혈관강화제 사용이 필요할 경우 혈압을 회복시키는 데 도움이 된다. 정맥 클로루딘 칼슘은 칼슘 채널 차단제를 회복시키는 데 도움이 될 수 있다. 발사란만과 암로디핀은 모두 혈색소침착으로 제거되지는 않는다. 암로디핀과 다량 투여 시 비-심근관 폐부종이 드물게 보고되었다. 이는 지연 발혈할 수 있으며(복통 24-48시간 후), 혈기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조지 소금 조지(체액과투박 포럼)가 촉진 요인이 될 수 있다. 이 약의 과량복용 직후에는 구토를 유도하거나 위세척을 하는 것을 고려할 수 있다. 건강한 자립자에 있어 암로디핀 병용 후 즉시-2시간 시점에서 약용탄을 투여했을 때, 암로디핀 흡수를 유의적으로 감소시켰다.

12. 저온파를 위한 정보

1) 약작용

- 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다

- 발사란: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 안지오텐신 II의 혈관수축 작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타낸다.

2) 약동학적 정보

- 이 약(암로디핀과 발사란만 복합제 2.5/80mg)과 기 허가된 의약품(발사란만 80 mg 단일제와 암로디핀 2.5 mg 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생량약학적 시험이 1건 수행되었다. 총 70명의 건강한 성인에게 이 약 2.5/80 mg 또는 기 허가된 의약품으로서 발사란만 80 mg과 암로디핀 2.5 mg을 공복 단회 투여하였다(X 2 X 2차시험). 혈중 발사란만, 암로디핀 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생량약학적 동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상시험 정보

- 발사란만 80mg 단일요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 205명(무작위배정 기준)을 대상으로 8주 동안 발사란만 80mg 및 암로디핀 2.5mg 병용투여군과 발사란만 80mg 투여군의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위화시험, 이중맹검, 할당대조 제3상 임상시험이 수행되었다. 시험대상자들은 4주간 의도기(발사란만 80 mg) 후, 시험군(발사란만 80mg과 암로디핀 2.5mg 병용투여, 대조군 발사란만 80mg 단독투여), 탐색군(발사란만 80mg과 암로디핀 5mg 병용투여)으로 무작위배정 되어 8주간 임상시험용의약품을 1일 1회 투여하였다.

- 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(MSSBP)의 변화량(LS mean)은 시험군에서 -13.17mmHg, 대조군에서 -5.40mmHg로, 대조군 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 감소를 보였고, 시험군(대조군 대비 무위험을 입증하였다(p-value=0.0018).

- [8주 투약 후 기저치 대비 MSSBP 변화량 (FAS 기준)]

MSSBP 변화량 (mmHg)	시험군 (발사란만 80mg과 암로디핀 2.5 mg 병용투여) (N=82)	대조군 (발사란만 80 mg 단독투여) (N=83)
LS Means (SE)	-11.37 (1.331)	-5.40 (1.323)
Difference of LS Means (SE)	-5.97 (1.878)	
95% CI	[-9.678, -2.261]	
p-value	0.0018	

- * 기지치를 공변량으로 포함하는 ANCOVA 분석, 절측치 대체는 LOCF 방법 적용

4) 독성시험 정보

- (1) 캣드에서 실시한 배태자 독성 시험과 캣드와 마모세에서 13주간 시험한 동물시험에서, 사람에게 의미있을 것으로 생각되는 독성학적인 발견은 없었다. 13주간 캣드에서 경구투여한 결과, 암로디핀/발사란을 3/48 mg/kg/day 이상 투여한 수컷에서 신위 염증이 관찰되었으나, 몇몇 캣드에서는 관찰되지 않았다. 마모세에서는 어태된 용량에서와 이러한 결과가 관찰되지 않았으나, 고용량 투여 시 대장염이 관찰되었다(5/80 mg/kg/day 이 하에서는 어떠한 영향도 관찰된 바 없다). 임상시험에서 이 약 투여시 관찰된 위장관계 이상반응이 발생빈도는 단독투여 시 관찰된 이상반응 발생빈도와 유사하였다.

2) 발사란:

- 1) 캣드의 수태능 시험에서 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대 권장용량(MRHD)의 약 6배인 200mg/kg/day 까지 경구 투여하였을 때 수컷 또는 암컷 캣드의 생식능에 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었다.
- 2) 마우스 캣드, 토끼에 대한 배태자 발생시험에서 발사란만 600mg/kg/day를 투여한 캣드 및 10mg/kg/day를 투여한 토끼에서서 모체 독성과 연관된 태아독성이 관찰되었다. 이 용량은 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.6배이다(60kg 체중에 대하여 320mg/day 경구 용량 가정 시). 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성 또는 태자 독성의 증가가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대 권장용량의 9배이다.

※ 의약품 하러인의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다. ※ 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다. ※ 의약품을 복용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하여야 합니다. ※ 이 첨부문서 최초 작성일자(2020년 02월 25일)이후 변경된 내용은 "의약품안전나라(https://nedrug.mfds.go.kr)"에서 확인하실 수 있습니다. ※ 제출 구인시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제약품 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 재경정제부처서 "소비자피해보상규정"에거 소비자 정당한 피해는 보상하여 드립니다. ※ 의약품 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원☎(1644-6223)	제 조 KOMP 제약 위더스제약(주) 경기도안성시미양면제2공단22103 만매원 WITH S WITUS PHARMACEUTICAL CO., LTD. TEL. 02-3486-7474
--	--

개정년월일 : 2026년 02월 25일 / 5038500-V-000