

267*195mm

K=100

[전문의학용]

엑스듀오 정 2.5/80밀리그램

(암로디핀배실산염/발사르탄)

【원료약품 및 분량】 이 약 1정 중, 유효성분 ㆍ 암로디핀배실산염 (EP) 3.472mg(암로디핀 (으)로서 2.5mg) 발사르탄 (USP) 80mg
첨가제 (타르색소) ㆍ 황색203호, 황색5호 첨가제 (기타) ㆍ 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 저치환도하이드록시프로필셀룰로오스, 클로이드성이산화규소, 크로스보퍼드, 탭렛 드로판색 (11Y1599), 하이드록시프로필셀룰로오스
【성상】 밝은 황색의 원형 필름코팅정
【효능·효과】 암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본대상 고혈압
【용법·용량】 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용합니다. 가능하면 매일 같은 시간(예 ㆍ 아침)에 복용할 것이 권장됩니다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있습니다. ㆍ 2.5/80밀리그램 ㆍ 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다. ㆍ 5/80밀리그램 ㆍ 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다. ㆍ 5/160밀리그램 ㆍ 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다. ㆍ 10/160밀리그램 ㆍ 암로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다. 발사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전 환할 수 있습니다. 신장에 환자 ㆍ 경증 및 중증도의 신장에 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장에 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 이 약을 투여하지 않습니다. 중증도 신장에 환자인 경우, 혈류 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장됩니다. 간장애 환자 ㆍ 경도 및 중증도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 됩니다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄 담즙 분비정지 환자에게 이 약을 투여하지 않습니다. 65세 이상의 고령자 ㆍ 용량 증량시 주의해야 합니다. 소아 ㆍ 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성 ㆍ 유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않습니다. **【사용상의 주의사항】**

1. 경고
임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있습니다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 합니다. (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약의 주성분 및 다이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소를 10mL/min 미만)(사용경험이 없습니다.)
4) 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄 담즙분비정지 환자
5) 당뇨병이나 중증도~중증도의 신장애 환자(사구체과율 <60mL/min/1.73m²에서 알리스키렌 함유제외의 병용
6) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
7) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않습니다.)
8) 중증의 대동맥관협착증 환자
9) 속 환자
3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자
위와 비교 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었습니다. 안지오텐신 수용체 길항제 (ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자(예, 고혈압의 이노제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자)에서, 중추성 저혈압이 발생할 수 있습니다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장합니다. 이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 점적 주입합니다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있습니다.
2) 고칼륨혈증 환자
이 약과 칼륨보조제, 칼륨보존이노제, 칼륨을 함유한 식염 대용음 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예, 해리단)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링이 합니다.
3) 신동맥협착 환자
이 약은 발사르탄에 의해 압축성 또는 관축성 신동맥 협착증이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장됩니다.
4) 신장기능이상 환자
최근 신장기능을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없습니다.
5) 혈관부종 발사르탄을 투여 받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관부종(후두와 성문의 부기 포함)이 보고되었습

니다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약을 투여로 인해 혈관부종이 유발된 경향이 있었습니다. 이 약 투여시 혈관 부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안됩니다.

6) 심부전 또는 심근경색 후 환자
일반적으로 암로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에게 사용시 주의가 필요합니다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRIASE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 약화를 명확히 감소시키에도 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)또는 안지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고칼소혈증 및(드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있습니다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 합니다.
7) 급성심근경색환자
칼슘채널차단제(예, 암로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐쇄성 관상동맥질환자)에서 협심증 또는 급성심근경색의 발현빈도, 유효기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고되었습니다.
8) 대동맥관 및 승모판막협착증, 폐쇄성 비대심장근육병증 환자
다른 모든 혈관이완제와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대심장근육병증 환자에서 암로디핀 투여시 특별한 주의가 필요합니다.
9) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 ㆍ 발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않습니다.
10) 경증~중증도 간장애 환자(경증 및 중증도의 간장애 환자에서 이 약 성분 중 발사르탄의 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직합니다.)
11) 이 약은 황색5호(셋렛옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알러르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.
4. 이상반응
1) 암로디핀과 발사르탄 복합제(2.5/80mg)
이 약(암로디핀과 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 평가되었습니다. 임상시험 중 인과관계와 상관없이 1% 이상 보고된 이상사례는 <표1>과 같습니다.
표1. 임상시험 중 1% 이상 보고된 이상사례, 환자수(%)

기관계	이상사례	시험군 (발사르탄 80 mg과 암로디핀 2.5 mg 병용 투여) (n=82)	대조군 (발사르탄80 mg 단독 투여) (n=83)	탐색군 (발사르탄 80 mg과 암로디핀 5 mg 병용 투여) (n=38)
임상 검사	알러진 아미노 전이 효소 증가	1 (1.22)	0	0
	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	1 (1.22)	0	0
	혈액 알칼리 인산 효소 증가	1 (1.22)	0	0
	혈액 크레아티닌 증가	1 (1.22)	0	0
	감마-글루타밀 전이 효소 증가	1 (1.22)	1 (1.20)	0
감염 및 기생충 감염	혈액 중성 지방 증가	0	1 (1.20)	0
	간 효소 증가	0	2 (2.41)	0
	상기도 감염	3 (3.66)	1 (1.20)	1 (2.63)
전신 장애 및 투여부위 병태	연조직염	1 (1.22)	0	0
	홍부 불편감	1 (1.22)	0	0
	전신 부종	1 (1.22)	0	0
근골격 및 결합 조직 장애	홍통	0	2 (2.41)	0
	근육 연축	1 (1.22)	0	0
각종 신경계 장애	발바닥 근막염	1 (1.22)	0	0
	어지러움	1 (1.22)	0	0
각종 정신 장애	두통	1 (1.22)	1 (1.20)	1 (2.63)
	불면	1 (1.22)	0	0
각종 정신 장애	수면 장애	1 (1.22)	0	0
	스트레스	0	0	1 (2.63)
각종 심장 장애	두근거림	1 (1.22)	0	0
	심실 기외수축	0	1 (1.20)	1 (2.63)
선천성, 가족성 및 유전성 장애	치열성 나중	1 (1.22)	0	0
각종 내분비 장애	갑상선 저하증	1 (1.22)	0	0
각종 위장관 장애	대장 용종	1 (1.22)	0	0
신장 및 요로 장애	백혈구뇨	1 (1.22)	0	0
호흡기, 흉곽 및 중격 장애	기침	0	1 (1.20)	0
각종 혈관 장애	고혈압	0	1 (1.20)	0

임상시험 중 약과 관련이 있다고 보고된 약물이상반응을 <표2>에 나타내었습니다.

표 2. 임상시험 중 보고된 약물이상반응, 환자수(%)

기관계	약물이상반응	발사르탄 80 mg + 암로디핀 2.5 mg 병용 투여군 (n=82)	발사르탄 80 mg 단독 투여군 (n=83)	발사르탄 80 mg + 암로디핀 5 mg 병용 투여군 (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) 암로디핀과 발사르탄 복합제
암로디핀과 발사르탄 복합제에 대한 안전성은 5,175명의 환자가 참여하고 그 중 2,613명이 암로디핀과 발사르탄을 병용 투여 받은 5개의 대조임상시험으로부터 평가되었습니다. 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 정리하였습니 다. 같은 빈도 그룹에서는 이상반응의 중대함(Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었습니다.
<표3> 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상	발현부위	발현빈도	발현증상
감염 (infections and infestations)	흔하게	비인두염, 인플루엔자	호흡기계, 홍부 및 종격동 이상	흔하지 않게	기침, 인두 및 후두 통증
	면역계 이상	드물게		위장관 이상	설사, 구역, 복통, 변비, 구갈
면역계 이상	드물게	과민증	피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	발진(rash), 홍반
눈의 이상	드물게	시각장애		드물게	다한증 발진 (exanthema), 가려움
정신계 이상	드물게	불안	근골격계 및 결합조 직 이상	흔하지 않게	관절부종, 요통, 관절염
신경계 이상	흔하게	두통		드물게	근육연축, 무기력
	흔하지 않게	어지러움 (dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상	신장 및 방광이상	드물게	관절부종, 다뇨증
귀 및 미로 이상	드물게	현기증(vertigo), 귀울림		드물게	빈뇨증, 다뇨증
심장이상	흔하지 않게	빈맥, 가슴 두근거림	생식계 및 영양이상	드물게	발기부전
	드물게	실신		드물게	부종, 함요부종, 얼굴 부종, 말초부종, 피곤, 중추, 무력증, 인면초조
혈관이상	흔하지 않게	기립성 저혈압	전신 이상 및 투여 부위 반응	흔하게	
	드물게	저혈압			

3) 병용에 대한 추가정보
이중 명칭, 약물 또는 위약 대조 임상시험에서, 암로디핀 단독투여군(9%)에 비해 병용 투여군(5.8%)에서 말초 부종의 발현빈도가 통계적으로 낮게 나타났습니다.
4) 각 유효성분에 대한 추가 정보
비록 암로디핀과 발사르탄을 투여한 임상시험 및 시판후 경험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반 응이 나타날 수 있습니다.
① 발사르탄
② 암로디핀
<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
	알려지지 않음	혈청병을 포함한 과민성		피부 및 피하조직	혈관부종, 수포성 피부병
면역계	알려지지 않음		근골격계 및 연결조직	알려지지 않음	근육통
대사 및 영양	알려지지 않음	혈청 칼륨 증가	신장 및 비뇨기계	알려지지 않음	신부전 및 신손상 혈청 크레아티닌 상승
혈관	알려지지 않음	혈관염			

약물과의 인과관계와 상관없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었습니다: 불면, 성욕감퇴, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도감염, 바이러스 감염
시판 후 사용 시 장 혈관 부종이 보고되었습니다(매우 드물게)

② 암로디핀
약물과의 인과관계와 상관없이 암로디핀 임상시험에서 보고된 이상반응은 <표5>와 같습니다.
<표5> 암로디핀 단독투여시 발생한 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상	발현부위	발현빈도	발현증상
눈의 이상	흔하지 않게	복시	정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 감정변화
	혈액 및 림프계 이상	혈소판감소증, 백혈구 감소증		흔하지 않게	덜림, 감각저하, 미각이상
면역계 이상	매우 드물게	알러지 반응	신경계 이상	매우 드물게	말초 신경병, 과다근육긴장증
대사 및 영양 이상	매우 드물게	고혈당			

발현부위	발현빈도	발현증상	발현부위	발현빈도	발현증상
심장 이상	매우 드물게	부정맥, 서맥, 심방세동, 심실성 빈맥, 심근경색	근골격 및 연조직 이상	흔하지 않게	근육통
혈관 이상	매우 드물게	혈관염	신장 및 방광 이상	흔하지 않게	배뇨장애, 야뇨증
호흡기, 흉부 및 중격이상	흔하지 않게	호흡근관, 비염	생식기 및 유방 이상	흔하지 않게	여성유방염
위장관 이상	흔하지 않게	구토, 소화불량	전신 이상 및 투여부위	흔하지 않게	통증, 관절염, 기흉통증
간담도계이상	매우 드물게	간염, 황달	검사	흔하지 않게	체중감소, 체중 증가
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	탈모증, 자색반종, 피부 발적, 광과민반응	매우 드물게	간호소 증가(대부분 담즙정체와 관련)	
	매우 드물게	혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐 존슨 증후군			

시판 후 사용자 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 알로디핀과의 인과관계는 명확하지 않습니다. 또한 황달 및 간호소 상승 (대부분 담즙농반증에 또는 간염과 일치함)이 알로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원이 필요할 만큼 심각하였습니다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혼란상태, 박리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민반응, 독성피로피사용해가 보고되었습니다(반도불명).

5) 국내 시판후 조사 결과

(1) 국내에서 제1상시험을 위하여 6년 동안 859명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.12%(44명, 562년)로 보고되었습니다.

알로디핀과 발사르탄 복합제와 인과관계를 배제할 수 있는 약물유해반응 발현율은 1.75%(15명, 192년)이었으며, 두통 0.47%(4명, 4건), 어지러움 0.35%(3명, 32년), 가려움 0.35%(3명, 32년), 말초부종 0.23%(2명, 2건), 저혈압 0.23%(2명, 22년), 부종, 가슴통증, 통증, 기침, 야뇨증이 각 1건씩 나타났습니다.

알로디핀과 발사르탄 복합제와의 인과관계에 상관없이 중대한 유해사례는 보고되지 않았습니다. 예상하지 못한 유해사례로 가슴불쾌 0.23%(2명, 22건), 통증, 복부불편감, 역류성식도염, 목통증, 고혈압스테이블증, 저혈당, 야뇨증이 각 1건씩 총 92일이 보고되었습니다. 예상하지 못한 약물유해반응은 통증 1건, 야뇨증 1건으로 총 22일이 나타났습니다.

(2) 알로디핀과 발사르탄 복합제에 대한 국내 제1상 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례, 보고자료와 제1상 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 알로디핀과 발사르탄 복합제에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같습니다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례군에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.

- 전신 이상 : 가슴통증, 체중증가 : 근골격계 : 관절통, 골격통, 횡문근근통
- 구강 : 잇몸과다성장 : 위장관계 : 위염
- 정신계 이상 : 신경과민 : 신경계 : 감각저하
- 피부 및 피하조직 이상 : 스티븐스-존슨증후군

5. 일반적 주의

(1) 운전 및 기계조작 시 주의

운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았습니다. 운전 및 기계 사용자 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 합니다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계를를 조작할 때는 특별히 주의해야 합니다.

2) 발사르탄

(1) 이 약의 투여에 의해 저혈 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다. 또한 특히 다른 환자에서는 저혈량에서 투여를 시작하고 증강하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 합니다.

① 혈액 투석중인 환자

② 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의합니다.)

③ 알칼리 염분 제한 중인 환자

(2) 고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있습니다. 이 약 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 합니다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 놓고 필요하다고 생각되면 주사액을 적절주입합니다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속합니다.

(3) 신독성 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 발사르탄의 단기투여 시 신장의 혈액 동맥류, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았습니다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 앙속성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장됩니다. 앙속성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과율의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부적합하고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피합니다.

(4) 경증 및 중증도의 간장애 환자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직합니다. 발사르탄 대부분 미 변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에서는 사용하지 않습니다. 경증에서 중증도 간장애 환자에게 발사르탄 투여시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있습니다.

(5) 발사르탄을 투여 받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단 할 필요는 없습니다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 합니다.

레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상됩니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제와 안지오텐신II수용제 결합형태로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고혈 소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련 있습니다. 유사한 결과들이 발사르탄에서도 보고된 적 있습니다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 합니다.

심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중요법은 권장되지 않습니다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시에 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가되기 때문입니다.

몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었습니다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신기능을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높습니다. 발사르탄 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 합니다.

(6) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피합니다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치를 주의 합니다.

(7) 최근 신장기능을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없습니다.

(8) 안지오텐신II 수용체 길항제 투여 환자에서는 월경 불규칙 부증이 보고되었습니다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈

습니다. 증상은 안지오텐신II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었습니다. 장. 항문 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 합니다.

3) 알로디핀

(1) 심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한 알로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2)에서 알로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었습니다.

(2) 간기능 손상환자에 대한 투여 : 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 알로디핀의 반감기는 간기능 부전환자에서 길어지며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았습니다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여합니다.

(3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 관련한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.

(4) 효과발현이 전천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없습니다.

6. 상호작용

1) 발사르탄

① 안지오텐신 수용체 차단제, ACE 저해제 또는 알리스크렌의 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 있습니다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 합니다. 당

요병이나 중증증-중증도의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m²)에게 이 약을 알리스크렌 함유제제를 병용투여하지 않습니다.
② 칼륨: 칼륨 보충제, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨을 함유한 식염수용 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 합니다.

③ 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 안지오텐신 II 수용체 길항제와 병용투여는 NSAIDs에, 항염증요법으로 아스피린, COX-2 저해제)와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있습니다. 특히, 고정 환자, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여환자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 악화의 위험성을 증가시킬 수 있습니다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장됩니다.

④ 리튬 : 리튬제제와 ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 기작적 증가가 보고되었습니다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장됩니다. 만약 타이타제 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있습니다.

⑤ 전신제(transporters): 신장의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기동임을 보여 주었습니다. 흡수 전달체 저해제(리파라신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리니네비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있습니다.

⑥ 발사르탄 단독투여 시, 다음의 약물들과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았습니다: 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아미노산, 인도메타신, 하이드로코르티지드, 알로디핀, 글리베클리제르미드의 상호작용에 대한 임상시험이 있었습니다.

2) 알로디핀

① 심부전환자: 알로디핀 10mg과 발사르탄 80mg의 다용량용 병용투여는 심부스타틴 단독투여시와 비교하여 심부스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰습니다. 알로디핀을 투여하는 환자에서 심부스타틴의 1일 최대 투여용량은 20mg입니다.

② CYP3A4 저해제: 고정환자서 알로디핀 5mg과 발사르탄 1일 180mg을 복합투여한 경우에 알로디핀의 전신노출이 57%까지 증가하였습니다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)의 경우 알로디핀의 혈중 농도를 월디아범 보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 알로디핀은 CYP3A4저해제와 병용투여시 주의하여 투여합니다.

③ CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리파라신, 세인트 존스 워트)와의 병용투여는 알로디핀의 혈중농도를 변화시킬 수 있습니다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 합니다.

④ 기타 : 알로디핀 단독투여 시, 타이타제 이뇨제, 알파-차단제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 저해제 (Angiotensin converting enzyme inhibitor), 작용사이간 질산염제, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와파린, 아토르바스타틴, 실디나필, 알 루미닐(그네슬(제산성), 시메티딘, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제, 에탄올(알코올), 사이클로스포린과 병용시 안전하였습니.

⑤ 저용량 : 저용량으로 병용투여 시 CYP3A4 저해로 인해 알로디핀의 노출이 증가할 수 있습니다. 그러나, 20명의 건강한 자원자에게 240 mL의 저용량으로 알로디핀 10mg의 단회 경구투여 시 알로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었습니다.

⑥ 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 해야 합니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없습니다. 임신 2~3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요강소 그리고 목근은 무노출, 기력적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었습니다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 앙상과소증도 보고 되었고 앙상과소증은 태아 사구체류, 두개안면기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었습니다. 그리고 임신 17에 ACE 저해제에 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있습니다. 발사르탄을 우발적으로 복용한 임부에서 자연유산, 앙상과소증, 신생아 신기능이상)이 보고된 바 있습니다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물들 같 이, 이 약도 임신 중에 사용해서는 안 됩니다. 이 약 치료 중 임신이 확인되면, 가능한 빨리 이 약을 중단해야 합니다. 만약 임신 2기 이 후로 임부가 안지오텐신 II수용제 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 조형과 검사가 권장됩니다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경합이 있는 신생아의 경우 중반분 배와, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 합니다.

2) 수유부 : 사람에 대한 투여 경험에서 알로디핀이 모유 중으로 이행한다고 보고된 바 있습니다. 발사르탄은 사람에서의 유출 분비 여부는 알려지지 않았으나, 컷드에서는 유출으로 분비되었습니다. 따라서 수유중인 여성이 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않습니다.

3) 생식 기능장애 있는 남성 및 여성 : 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용한 약물처럼 이 약도 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안됩니다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신중 시 약의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 합니다. 이 약 및 각각의 단일제에서 생식능에 대한 임상연구는 없었습니다. 이 약에 대한 생식능에 대한 비임상자료는 없지만, 발사르탄 및 알로디핀 각각의 성분으로 실시한 비임상시험에서 생식능에 대한 영향을 나타내지 않았습니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 18세 미만 환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여를 권장하지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

성인 및 고령자에서 유사한 용량을 사용하였을 때 이 약의 독 성분에 대하여 모두 우수한 내약성을 나타냈으므로 정상 용량을 권장합니다.

10. 임상검사항치의 영향

1) 발사르탄/알로디핀을 투여 받은 고혈압 환자 중 검사수치가 기저치에서 명백하게 변한 환자는 매우 적었습니다. 알로디핀/발사르탄 병용(4.5%) 및 발사르탄 단독투여(4.5%)에서는 위약역군(4.5%) 보다 높은 혈중요소질소(BUN)를 나타냈습니다.
2) 발사르탄 투여시 때때로 간기능 검사치의 상상이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본진성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사항치의 모니터링이 필요한 정도는 아닙니다.

11. 과량투여 시의 처리

이 약을 과량 복용한 경험은 없습니다. 발사르탄 과량 투여 시 주요한 증상으로 어지러움을 동반한 저혈압이 나타날 수 있습니다. 알로디핀 과량 투여 시에는 발조혈관을 과도하게 확장시켜 반사성빈맥을 일으킬 수 있습니다. 전신성 저혈압이 지속되어 사망에 이르는 쇼

크키지도 있어나 사례가 보고된 바 있습니다.

이 약 과량투여로 인한 임상적으로 유의한 저혈압이 나타나면, 심기능 및 호흡 기능을 자주 모니터링하고, 사지를 높게 유지하여 체액의 순환 체역량 및 노 배출량을 유심히 관찰하는 등 증동적으로 심혈관 요법을 행해야 합니다. 혈관수축제 사용이 금기가 아니라면 혈관긴장도 및 혈압을 회복시키는 데 도움이 될 수 있습니다. 정맥 글루콘산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있습니다. 발사르탄과 알로디핀은 모두 혈액투석으로 제거되지는 않습니다. 알로디핀 과다 투여 시 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었습니다. 이는 지연 발생할 수 있으며(복용 24~48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있습니다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 초기 소정 조치(체액과부하 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있습니다. 이 약의 과량복용 직후에는 구토를 유도하거나 위세척을 하는 것을 고려할 수 있습니다. 건강한 자원자에서 알로디핀 복용 후 즉시 2-3시간 시점에서 약용탄을 투여했을 때, 알로디핀 흡수를 유의적으로 감소시켰습니다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

- 알로디핀 : 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강 하 효과를 나타냅니다.

- 발사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 안지오텐신 II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타냅니다.

2) 약동학적 정보

① 약(알로디핀과 발사르탄 복합제 2.5/80mg)과 기 허가된 의약품(발사르탄 80 mg 단일제와 알로디핀 2.5 mg 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약학적 시험이 1건 수행되었습니다.

총 70명의 건강한 성인에게 이 약 2.5/80 mg 또는 기 허가된 의약품으로서 발사르탄 80 mg과 알로디핀 2.5 mg을 단독 투여 하였습니(2 X 2 교차시험). 혈중 발사르탄, 알로디핀 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가 항목치 (AUC, C_{max})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었습니다.

3) 임상시험 정보

발사르탄 80mg 단일요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본진성 고혈압 환자 205명(무작위배정 기준)을 대상으로 8주 동안 발사르탄 80mg 및 알로디핀 2.5mg 병용투여군과 발사르탄 80mg 투여군의 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 혈당제 제3상 임상시험이 수행되었습니다.

시험대상자들은 4주간의 도입기(발사르탄 80 mg 투여) 후, 시험군(발사르탄 80mg과 알로디핀 2.5mg 병용투여), 대조군(발사르탄 80mg 단독투여), 탐색군(발사르탄 80mg과 알로디핀 5mg병용투여)으로 무작위배정 되어 8주간 임상시험용의약품(1일 1회 투여받았습니다.

일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(MSSBP)의 변화율(LS mean)은 시험군에서 -11.37(1.331) mmHg, 대조군에서 -5.40(1.323) mmHg로, 대조군 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 감소를 보였고, 시험군이 대조군 대비 무위험을 입증하였습니다(p-value=0.0018).

[8주 투약 후 기저치 대비 MSSBP 변화량 (FAS 기준)]

	MSSBP 변화량 (mmHg)	시험군(발사르탄 80mg과 알로디핀 2.5 mg 병용 투여) (N=82)	대조군(발사르탄 80mg 단독 투여) (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	

* 기저치를 공변량으로 포함하는 ANCOVA 분석, 결측치 대체는 LOCF 방법 적용

4) 특성시험 정보

(1) 컷드에서 실시한 배태자 독성 시험과 랫드와 마모셋에서 13주간 시험한 동물시험에서, 사람에서 의미있을 것으로 생각되는 독성학적 발견은 없었습니다.

13주나 컷드에서 경구투여한 결과, 알로디핀/발사르탄을 3/48 mg/kg/day 이상 투여한 수컷에서 선외 염증이 관찰되었으나, 암컷 랫드에서는 관찰되지 않았습니다. 마모셋에서는 어떠한 용량에서도 이러한 결과가 관찰되지 않았으나, 고용량 투여 시 대장염이 관찰되었습니다(5/80 mg/kg/day 이하에서는 어떠한 영향도 관찰된 바 없습니다). 임상시험에서 이 약 투여 시 관찰된 위장관계 이상반응 발현빈도에서 서서히 합니다.

(2) 발사르탄 :

① 컷드의 수태는 시험에서 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대 권장용량(MRHD)의 약 6배인 200mg/kg/day 까지 경구 투여하였을 때 수컷 또는 암컷 랫드의 생식능에 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었습니다.

②마우스, 랫드, 토끼에 대한 배태자 발생시험에서 발사르탄 600mg/kg/day를 투여한 랫드 및 10mg/kg/day를 투여한 토끼에게서 모체 독성과 연관된 태아독성이 관찰되었습니다. 이 용량은 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.6배입니다(60kg 환자에 대하여 320mg/day 경구 용량 가정 시). 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성 또는 태아 독성의 증거가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대 권장용량의 9배입니다.

[표준단위] 303명 **[사용기간] 제1요법부터 12개월** **[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관**
※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오. ※ 구입시 유효기한-사용기한이 경과하였거나 변질, 변패 또는 오손된 의약품은 약국 등의 개설자를 통하여 분사 영입부(TEL 031-781-9081/9)에서 교환하여 드립니다. ※ 기타 자세한 사항은 동봉한 설명서 또는 홈페이지를 참조하십시오. ※ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 분사 영입부/개발부(TEL 031-781-9081/9) 또는 홈페이지에서 확인할 수 있습니다. ※ **의약품 부작용 피해구제 신청 : 한국약물안전관리센터(1644-6223)**

※ 의사나 약사께서는 이상반응을 예방하고 올바른 약물 사용을 위해 약물 사용 전 다음 사항을 반드시 읽고 숙지하십시오. 1. 환자에게 투약하기 전 반드시 설명서를 주의 깊게 읽고 필요한 사항은 환자에게 복약 지도합니다. 2. 용법, 용량을 확인하고 투약하십시오. 3. 습기와 열원을 피하여 서늘하고 건조한 곳에 보관하십시오. 4. 오용을 막고 품질의 보전을 위해 다른 용기에 바꾸어 넣지 마십시오. 5. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. ☎ 소비자상담전화 : 080-022-2200	
---	--

제조의회사 : **국제약품(주)**

경기도 안산시 단원구 산성로 47

www.kukiepharm.co.kr

제조사 : **위더스제약**

경기도 안산시 미양면 제2공단2길 103

작성일: 2026년 02월 25일
EYES3-26-01