

엔트레스트필름코팅정 - 50mg/100mg/200mg

원료약품의 분량

- 50mg

이 약 1 정(208.000mg) 중

주성분 : 사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물(별규) 56.551 밀리그램

(사쿠비트릴 24.3mg, 발사르탄 25.7mg/사쿠비트릴·발사르탄으로서 50mg)

- 100mg

이 약 1 정(208.000mg) 중

사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물(별규) 113.103 밀리그램

(사쿠비트릴 48.6mg, 발사르탄 51.4mg/사쿠비트릴·발사르탄으로서 100mg)

- 200mg

이 약 1 정(412.000mg) 중

사쿠비트릴·발사르탄나트륨염수화물(별규) 226.206 밀리그램

(사쿠비트릴 97.2mg, 발사르탄 102.8mg/사쿠비트릴·발사르탄으로서 200mg)

성상

- 50mg : 연보라색을 띠는 백색의 타원형인 양면이 볼록한 필름코팅정
- 100mg : 연노란색의 타원형인 양면이 볼록한 필름코팅정
- 200mg : 연분홍색의 타원형인 양면이 볼록한 필름코팅정

효능·효과

만성 심부전 : 좌심실 수축기능이 저하된 만성 심부전 환자(NYHA class II-IV)에서 심혈관 질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험성 감소

이 약은 안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 또는 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제를 대신하여 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.

용법·용량

이 약은 발사르탄 성분을 포함하고 있으므로 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)와 병용해서는 안된다.

혈관 부종의 위험성이 있으므로 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제와 병용해서는 안된다.
안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 투여 중단 36 시간 이후에 이 약의 투여를 시작한다.

1. 성인

1) 초기용량

이 약의 권장 초기 용량은 1 일 2 회, 1 회 100mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 48.6/51.4mg)이다. 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제나 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)를 복용하고 있지 않은 환자 또는 이전에 상기 약물들을 저용량으로 복용하고 있던 환자에서는 초기 용량을 1 일 2 회, 1 회 50mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 24.3/25.7mg)으로 시작하는 것이 권장된다.

2) 유지용량

환자의 내약성에 따라 이 약을 매 2-4 주 간격으로 두 배씩 증량하여 목표 유지용량인 1 일 2 회, 1 회 200mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 97.2/102.8mg)에 도달하도록 한다. 환자의 내약성에 문제가 있는 경우(증상이 있는 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능 장애 등), 병용 약물의 조정 또는 이 약의 일시적인 감량을 고려해야 한다.

2. 신장애 환자

중증의 신장애 환자($eGFR < 30 \text{ mL/분/1.73m}^2$)에서 초기용량으로 1 일 2 회, 1 회 50mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 24.3/25.7mg)이 권장된다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의 사용경험은 제한적이므로 중증의 신장애 환자에 투여시 주의한다. 경증($eGFR 60\sim 90 \text{ mL/분/1.73m}^2$)내지 중등증($eGFR 30\sim 60 \text{ mL/분/1.73m}^2$) 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

3. 간장애 환자

중등증 간장애 환자(Child-Pugh B)에서 초기용량으로 1 일 2 회, 1 회 50mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 24.3/25.7mg)이 권장된다. 경증 간장애 환자(Child-Pugh A)에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

▣ 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 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 임신가능성이 있는 여성에게는 임신 중 이 약의 노출로 인한 영향과 함께 이 약의 마지막 투여 후 1 주일까지

피임법을 사용하도록 교육해야 하며, 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에게 이 약을 투여해서는 안된다. 투약 중 임신이 확인되는 경우 즉시 투여를 중지한다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분인 사쿠비트릴, 발사르탄 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제를 투여중이거나 투여 중단 후 36 시간이 지나지 않은 환자
- 3) 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 투여 시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 4) 유전성 또는 특발성 혈관부종 환자
- 5) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).
- 6) 중증의 간장애 환자, 간경화증 또는 담도폐쇄, 담즙정체 환자
- 7) 당뇨병이나 중등증 ~ 중증의 신장애 환자($eGFR < 60\text{mL/분/1.73m}^2$)에서 알리스키렌과의 병용 투여
- 8) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않으므로 이 약을 투여하지 않는다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 고칼륨혈증 환자 또는 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
- 2) 중등증 간장애 환자
- 3) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 또는 폐쇄비대심근병 환자
- 4) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
- 5) 고용량의 이노제 투여와 같은 나트륨 또는 체액 부족 환자
- 6) 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증 환자
- 7) 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 활성화에 의존하는 환자
- 8) 중증 신장애 환자 또는 말기신장질환 환자
- 9) 저나트륨 요법 중에 있는 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있음)
- 10) 수술 전 24 시간 이내의 환자
- 11) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중 차단 : 안지오텐신 수용체 길항제(ARB), 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

만성 심부전 환자에 대한 이 약의 안전성은 이 약 1 일 2 회, 1 회 200mg(사쿠비트릴/발사르탄으로서 97.2/102.8mg)(n=4,203) 또는 에날라프릴 1 일 2 회, 1 회 10mg(n=4,229)을 투여한 후 비교한 주요 3 상 임상시험인 PARADIGM-HF 에서 평가되었다. PARADIGM-HF 임상시험에서 환자들은 무작위배정 전에 순차적으로 에날라프릴과 이 약을 단독으로 투여하는 도입기(투여기간 중간값: 에날라프릴 및 이 약 각각 15 일 및 29 일)를 거쳤다. 에날라프릴을 투여한 도입기에서 1,102 명(10.5%)의 환자가 투약을 중단하였고, 이상반응으로 인한 투여 중단은 5.6%였다 이 중 가장 흔한 이상반응은 신부전(1.7%), 고칼륨혈증(1.7%), 저혈압(1.4%) 이었다. 이 약을 투여한 도입기에서도 추가로 10.4%의 환자가 투약을 중단하였고, 이상반응으로 인한 투여 중단은 5.9%였다. 이 중 가장 흔한 이상반응은 신부전(1.8%), 저혈압(1.7%), 고칼륨혈증(1.3%)이었다. 도입기 중의 약물중단으로 인하여 다음에 기술된 이중눈가림기의 이상반응은 예상보다 낮게 나타났다. 무작위 배정 된 환자들은 이 약을 최대 4.3 년 투여 받았으며 투여기간의 중앙값은 24 개월이었고 3,271 명의 환자들이 이 약을 1 년 이상 투여 받았다. 이중눈가림기 중 이상반응으로 인해 치료를 중단했던 환자는 이 약 투여군에서 450 명(10.7%), 에날라프릴 투여군에서 516 명(12.2%)이었다. 이상 반응은 MedDRA 기관계에 따라 분류되었고 빈도순으로 열거되었으며 가장 흔하게 발생한 이상 반응부터 차례로 나열되었다. 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$ 이고 $< 1/1,000$), 매우드물게($< 1/10,000$, 단발적인 보고 포함), 각 빈도군에서는 이상반응의 심각도가 감소하는 순으로 나열되었다.

표 1. PARADIGM-HF 연구에서 보고된 이상반응

기관계	이상반응	빈도
혈액 및 림프계	빈혈	흔하게
면역계	과민증	흔하지 않게
대사 및 영양계	고칼륨혈증*1	매우 흔하게
	저칼륨혈증	흔하게
	저혈당	흔하게
신경계	어지러움	흔하게
	두통	흔하게
	실신	흔하게
	체위성어지러움	흔하지 않게
이비인후과계	현기증	흔하게

혈관계	저혈압*2	매우 흔하게
	기립성저혈압	흔하게
호흡기계	기침	흔하게
소화기계	설사	흔하게
	구역	흔하게
	위염	흔하게
피부 및 피하조직계	가려움증	흔하지 않게
	홍반	흔하지 않게
	혈관부종*3	흔하지 않게
비뇨생식기계	신기능 장애*4	매우 흔하게
	신부전(신부전, 급성 신부전)	흔하게
전신 및 투여 부위 이상	피로	흔하게
	무력증	흔하게
<p>*1. 고칼륨혈증: 고칼륨혈증과 5.4 mmol/L 를 초과한 혈청 칼륨 농도가 이 약 투여군에서 11.6% 및 19.7%, 에날라프릴 투여군에서 14.0% 및 21.1% 보고되었다.</p> <p>*2. 저혈압: 저혈압과 임상적으로 의미 있는 수축기혈압 감소(<90mmHg, 베이스라인값보다 20mmHg 를 초과하는 감소)가 이 약 투여군에서 17.6% 및 4.76%, 에날라프릴 투여군에서 11.9% 및 2.67% 보고되었다.</p> <p>*3. 혈관부종: 이 약 투여군 및 에날라프릴 투여군에서 0.5% 및 0.2%의 혈관부종이 보고되었다. 혈관부종은 이 약 투여군(2.4%) 및 에날라프릴 투여군(0.5%) 모두에서 흑인의 발생률이 더 높았다.</p> <p>*4. 신기능 장애: 이 약 투여군의 10.1%, 에날라프릴 투여군의 11.5%에서 신기능 장애가 보고되었다.</p>		

2) 국외 시판 후 경험에서 보고된 약물이상반응

시판 후 경험에서의 약물이상반응은 불확실한 크기의 인구집단에서 보고되기 때문에 빈도를 추정할 수 없다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 기술하였다.

- 면역계- 아나필락시스 반응

5. 일반적 주의

1) 혈관부종

이 약은 혈관부종을 유발할 수 있다. 혈관부종이 발생하는 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단하고 발생한 증상 및 증후가 종결되고 해소된 상태로 유지될 때 까지 적절한 치료와 모니터링을

실시한다. 혈관부종이 발생한 환자에게 이 약을 다시 투여해서는 안된다. 얼굴과 입술에 국한된 혈관 부종으로 확인된 경우, 항히스타민제의 사용이 증상을 완화하는데 도움이 되기는 하지만 일반적으로 치료 없이 해소된다. 후두 부종과 관련된 혈관부종은 치명적일 수 있다. 기도 폐쇄를 일으킬 수 있는 혀, 성문 또는 후두에 부종이 발생하면 적절한 치료(에피네프린 1:1000(0.3-0.5 mL) 용액의 피하주사 그리고/또는 환자의 기도를 확보할 수 있는 다른 조치 등)가 즉각적으로 수행되어야 한다.

이전에 혈관부종의 병력이 있는 환자에서는 연구되지 않았다. 이 환자들은 혈관부종의 발생 위험이 높을 수 있으므로 이런 환자들을 대상으로 이 약을 투여할 때는 주의해야한다. 이 약은 이전의 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB) 투여와 연관된 혈관 부종의 병력이 있는 환자 또는 유전성 또는 특발성 혈관부종이 있는 환자에게 투여되어서는 안된다. 이 약 투여시 혈관부종 발생률은 흑인에서 더 높았다.

2) 저혈압

이 약은 혈압을 낮추어 증상성 저혈압을 유발할 수 있다. PARADIGM-HF 임상시험의 이중눈가림기에서 이 약 투여군의 18%, 에날라프릴 투여군의 12%에서 저혈압이 보고되었으며, 두 군 모두에서 약 1.5%에서 저혈압이 중대한 이상반응으로 보고되었다.

증상성 저혈압은 체액 고갈상태(이뇨제 투여, 염분 섭취의 제한, 설사, 구토 등)의 환자에서 더 많이 발생한다. 이 약을 투여하기 전에 나트륨 및 체액 고갈 상태를 교정하되, 교정시에는 체액 과부하의 위험을 고려하여 주의깊게 실시한다.

저혈압이 발생하면 이뇨제, 병용되는 고혈압 치료제 및 저혈압(혈량 저하 등)을 유발할 수 있는 다른 약물의 용량 조절을 고려한다. 이러한 조치에도 불구하고 저혈압이 유지되는 경우에는 이 약의 용량을 감량하거나 일시적으로 투여를 중단한다. 일반적으로 이 약의 영구 중단은 필요하지 않다.

3) 신기능 장애

레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS) 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제와 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 혈청 크레아티닌을 주의 깊게 모니터링하고 임상적으로 유의한 신기능 감소가 발생한 경우에는 이 약의 용량을 감량하거나 일시적으로 투여를 중단한다.

탈수 또는 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)의 병용 투여는 신기능 장애의 위험을 증가시킨다.

4) 고칼륨혈증

레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 작용하는 다른 약물과 마찬가지로 이 약의 투여는 고칼륨혈증을 유발할 수 있으므로 혈청 칼륨 농도를 정기적으로 모니터링하고, 특히 중증 신장애 환자, 당뇨 환자, 저알도스테론혈증, 고칼륨 식이 등 고칼륨 혈증이 발생할 위험이 높은 환자에서는 혈청 칼륨 수치에 주의한다.

임상적으로 유의미한 고칼륨혈증이 발생한 경우, 병용 약물을 조절하거나, 이 약을 일시적으로 감량 또는 중단한다.

칼륨의 농도를 증가시킬 수 있는 약물(예. 칼륨보전이뇨제, 칼륨 보충제)을 이 약과 병용하여

투여할 경우, 고칼륨혈증에 주의한다.

5) 신동맥 협착증 환자

레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 작용하는 다른 약물과 마찬가지로 이 약은 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌의 농도를 증가시킬 수 있다. 신동맥 협착증 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 신기능 모니터링을 실시하며 주의 깊게 투여한다.

6) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중 차단

이 약은 혈관부종의 위험 때문에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제와 병용해서는 안되며 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제의 투여를 중단한 후 36 시간 이내에 이 약의 투여를 시작해서는 안된다. 이 약의 투여를 중단하는 경우에도, 이 약의 마지막 용량을 투여한 후 36 시간 이내에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제의 투여를 시작해서는 안된다.

이 약을 알리스키렌과 같은 직접적인 레닌 억제제와 병용하는 것은 권장되지 않는다. 당뇨병이나 중등증 ~ 중증의 신장애 환자($eGFR < 60\text{mL}/\text{분}/1.73\text{m}^2$)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여해서는 안된다.

이 약은 발사르탄 성분을 포함하고 있으므로 이 약과 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)를 병용 투여해서는 안된다.

6. 상호작용

1) 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제

네프릴리신과 안지오텐신 전환효소 억제작용이 동시에 일어나면 혈관부종의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 이 약과 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제의 병용은 금기이다.

안지오텐신전환효소(ACE) 억제제의 마지막 투여 이후 36 시간 이내에 이 약의 투여를 시작하지 않아야 하며 이 약의 마지막 투여 이후 36 시간이 지나기 전에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제를 투여해서도 안된다.

2) 알리스키렌

당뇨병 환자 또는 신장애 환자($eGFR < 60\text{ mL}/\text{분}/1.73\text{m}^2$)에서 알리스키렌 함유 제제와 이 약의 병용 투여는 금기이다. 알리스키렌과 같은 직접적인 레닌 억제제와 이 약의 병용은 권장되지 않는다. 이 약과 알리스키렌의 병용은 높은 빈도의 저혈압, 고칼륨혈증, 급성신부전을 포함한 신기능저하와 같은 이상반응과 잠재적 관련성을 갖는다.

3) 유기 음이온 수송단백질(OATP1B1 과 OATP1B3)의 기질이 되는 약물

In vitro 시험에서 사쿠비트릴이 OATP1B1 및 OATP1B3 전달체를 저해하였다. 따라서 이 약은 스타틴과 같은 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이 되는 약물의 체내 노출을 증가시킬 수 있다. 이 약과 병용 투여시 아토르바스타틴과 그 대사체의 C_{max} 는 2 배, AUC는 1.3 배까지 증가되었으므로, 이 약과 스타틴을 병용투여하는 경우 주의를 기울인다. 이 약과 심바스타틴을 병용 투여하였을 때, 임상적으로 연관된 약물 상호작용은 관찰되지 않았다.

4) PDE5 억제제(실데나필 등)

이 약을 정상상태(steady state)에 도달할 때 까지 투여 받은 고혈압 환자에게 실데나필을 단회

투여하였을 때, 이 약을 단독으로 투여하였을 때에 비하여 혈압 강하가 매우 크게 나타났다. 따라서 이 약을 투여받고 있는 환자에게 실데나필 또는 다른 PDE5 억제제의 투여를 시작할 경우 주의를 기울인다.

5) 칼륨 농도를 증가시키는 약물

칼륨 보존 이뇨제(트리아메텐 등), 미네랄코르티코이드 길항제(스피로노락톤 등), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 나트륨 대용제 또는 헤파린 등과 이 약을 병용투여하는 경우 혈청 칼륨 및 크레아티닌의 농도를 증가시킬 수 있다. 이 약을 이러한 약물과 병용 투여하는 경우에는 혈청 중 칼륨 농도를 모니터링한다.

6) 선택적 cyclooxygenase-2(COX-2) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 고령자, 체액 고갈상태의 환자(이뇨제를 투여 받는 환자 포함) 또는 신기능이 저하된 환자에서, 이 약과 NSAIDs의 병용 투여가 신기능 악화의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 NSAIDs를 투여 중인 환자에서 이약의 투여를 시작하거나 용량을 변경할 때에는 신기능 모니터링이 권장된다.

7) 리튬

안지오텐신전환효소(ACE)억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)와 리튬을 병용투여하였을 때 가역적인 혈청 중 리튬 농도 증가와 독성이 보고되었다. 이 약과 리튬의 약물 상호작용에 대해서는 연구된 바 없다. 따라서, 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으며, 병용투여가 필요할 때에는 혈청 중 리튬 농도를 신중하게 모니터링 할 것이 권장된다. 이뇨제를 추가로 병용투여하는 경우, 리튬 농도의 증가로 인한 독성의 위험이 더욱 증가할 수 있다.

8) 푸로세미드

이 약과 푸로세미드의 병용투여시 이 약의 노출에는 영향이 없었지만 푸로세미드의 Cmax 및 AUC는 각각 50%와 28% 감소되었다. 배뇨량에는 변화가 없었으나, 뇨 중 나트륨 배설량은 병용 투여 후 4~24 시간 이내에 감소되었다. PARADIGM-HF 임상시험 기간 중 이 약 투여군에서 푸로세미드의 1일 평균 복용량은 베이스라인부터 연구 종료시까지 변화되지 않았다.

9) 질산염(니트로글리세린 등)

혈압 감소에 있어서 이 약과 정맥으로 투여된 니트로글리세린간의 약물상호작용은 없었다. 니트로글리세린 단독 투여와 비교하였을 때, 니트로글리세린과 이 약의 병용투여는 심박수에서 5 bpm의 치료효과 차이를 나타내었다. 설하, 경구 또는 경피 질산염 제제와 이 약을 병용하였을 때에도 심박수에 유사한 효과가 나타날 것이다. 일반적으로 용량조절은 필요하지 않다.

10) 약물수송체(OATP, MRP2 등) 저해제

사쿠비트릴의 활성대사체(LBQ657[Sacubitrilat])와 발사르탄은 유기 음이온 수송체(OATP1B1, OATP1B3, OAT1 및 OAT3)의 기질이며 발사르탄은 MRP2의 기질이다. 따라서 이 약과 OATP1B1, OATP1B3, OAT3(리팜피신, 사이클로스포린 등), OAT1(테노포비르 등) 또는 MRP2(리토나비르 등) 저해제를 병용하는 경우, Sacubitrilat 또는 발사르탄의 체내 노출을 증가시킬 수 있다. 이러한 약물의 투여를 시작하거나 중단하는 경우 주의가 필요하다.

11) 메트포르민

이 약과 메트포르민의 병용은 메트포르민의 Cmax 및 AUC 모두를 23%까지 감소시켰으나,

이러한 결과의 임상적 유의성은 확인되지 않았다. 메트포르민을 복용하고 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작할 때에는 환자의 임상적 상태를 평가하여야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신가능성이 있는 여성

임신가능성이 있는 여성에게는 임신 중 이 약의 노출로 인한 영향과 함께 이 약의 마지막 투여 후 1 주일까지 피임법을 사용하도록 교육한다.

2) 임부

임부에게 이 약이 투여된 경험은 없으나, 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 작용하는 다른 약물과 마찬가지로 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에게 이 약을 투여해서는 안되며 투약 중 임신이 확인되는 경우 즉시 투여를 중지한다.

① 발사르탄 : 임신 2~3 기에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제에 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 관련성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측되는 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다.

후향적 자료에 의하면, 임신 1 기에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관이 있었다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하지는 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자연 유산, 양수과소증, 신생아 신기능 이상이 나타났다는 보고가 있다.

임신 2 기 이후로 임부가 이 약에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사하여야 한다.

② 사쿠비트릴 : 임부에게 사쿠비트릴이 투여된 경험은 없으나, 랫드를 이용한 비임상시험에서 생식독성이 관찰되었다.

3) 수유부

이 약이 사람의 모유를 통해 분비되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나, 랫드에 대한 실험에서 이 약의 주성분인 사쿠비트릴과 발사르탄이 유즙을 통해 배설되었다. 영유아에 대한 잠재적인 이상반응의 위험성 때문에 수유 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

4) 생식능

이 약이 사람의 생식능에 미치는 영향에 대한 정보는 없다. 암·수 랫드에게 이 약을 투여한 연구에서 생식능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

18 세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

65 세 이상 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 65 세 이상의 고령자에서 건강한 성인에 비하여 Sacubitrilat 과 발사르탄의 노출(AUC)이 각각 42 및 30% 증가하였다.

고령자의 경우 일반적으로 과도한 혈압강하로 인하여 뇌경색 등이 일어날 우려가 있으므로 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

사람에서 이 약을 과량 투여한 경험은 제한적이다. 건강한 자원자에게 이 약 1,200mg 단회 투여 및 900mg 의 14 일 반복투여한 경험이 있으며, 이 때 내약성은 좋았다. 이 약의 혈압강하 효과로 인하여 저혈압이 과량투여시 가장 흔하게 나타날 것으로 예상되며, 대증요법이 제공되어야 한다. 이 약은 단백결합률이 높으므로, 혈액투석을 통하여 제거될 가능성은 낮다.

11. 기타

1) 이 약은 네프릴리신 저해작용을 나타내는 사쿠비트릴과 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)인 발사르탄 성분을 포함하고 있다. 경구투여시 이 약은 사쿠비트릴과 발사르탄으로 해리되며, 사쿠비트릴은 에스터라제에 의해 활성대사체인 Sacubitrilat 로 전환된다. 이 약에 함유된 발사르탄은 시판 중인 다른 발사르탄 제제에 비하여 생체이용률이 높아, 이 약에 함유된 발사르탄 26, 51, 103mg 이 각각 시판 중인 다른 발사르탄 제제의 40, 80, 160mg 과 동일한 노출을 나타낸다.

2) 독성시험 정보

① 생식발생독성

이 약을 이용한 배태자발생독성시험에서 랫드의 경우 이 약 100mg/kg/일 투여시, 토끼의 경우 이 약 10mg/kg/일 투여시 최기형성이 나타났다. 이는 사람에서의 최대 투여 권장용량(MHRD; Maximum Recommended Human Dose)인 이 약 200mg 에 대한 AUC 를 근거로 환산하였을 때, 랫드의 경우 Sacubitrilat 은 0.06 배, 발사르탄은 0.72 배에 해당하며 토끼의 경우 Sacubitrilat 은 0.03 배, 발사르탄은 2 배에 해당하는 농도이다.

출생전후 발생독성시험에서 랫드에서 사쿠비트릴은 750mg/kg/일(Sacubitrilat 의 AUC 를 바탕으로 계산하였을 때 MHRD 의 2.2 배), 발사르탄은 600mg/kg/일(AUC 를 바탕으로 계산하였을 때 MHRD 의 0.86 배)까지 투여되었고, 그 결과 기관형성, 임신, 수유기 중 이 약을 복용하는 것은 태아의 발달 및 생존에 영향을 줄 수 있음을 시사하였다.

랫드에게 이 약 150mg/kg/day 까지 투여한 수태능 및 초기배 발생시험에서 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

② 이 약 50mg/kg/일을 어린(2~4 세) 사이노몰거스 원숭이에게 2 주간 투여하고 뇌척수액 및 뇌조직의 아밀로이드 β (A β)의 농도를 평가하였을 때, A β 의 청소율이 감소하여 뇌척수액 중 A β 1-40, 1-42, 1-38 의 농도가 증가하였으나 이에 따른 뇌의 A β 의 증가는 관찰되지 않았다.

사이노몰거스 원숭이를 이용한 39 주 반복투여독성시험에서 이 약 300mg/kg/일까지 투여하였을 때, 뇌에서 A β 의 축적이 관찰되지는 않았다.

3) 임상시험 정보(PARADIGM-HF)

PARADIGM-HF 임상시험은 수축기능이 저하된(좌심실 박출률 $\leq 40\%$) 만성 심부전 환자(NYHA II – IV) 8,442 명을 대상으로 이 약과 에날라프릴을 비교 평가한 다국가, 무작위배정, 이중눈가림 임상시험이다. 환자들은 임상시험에 참여하기 전에 안지오텐신전환효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)를 4 주 이상 투여받고 최고 내약용량의 베타 차단제를 투여받아야 했다. 스크리닝시 수축기혈압이 100mmHg 미만인 환자는 제외되었다.

이 임상시험의 일차 목적은 사쿠비트릴과 RAAS 저해제(발사르탄)의 복합제인 이 약이 RAAS 저해제(에날라프릴) 대비 우월성을 확인하기 위함이었으며, 심혈관 질환으로 인한 사망과 심부전으로 인한 입원의 복합평가변수가 1 차 평가변수로 설정되었다.

환자들은 투여받고 있던 안지오텐신전환효소(ACE)억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)를 중단하고 도입기에 들어갔다. 도입기에서는 단일 눈가림을 유지한 상태로 에날라프릴(1 일 2 회, 1 회 10mg 을 2주간 투여) 및 이 약(1 일 2 회, 1 회 100mg 2 주간 투여 후 1 회 200mg 으로 증량)을 순차적으로 투여받았다.

순차적 도입기를 완료한 시험대상자는 이중눈가림기에서 이 약 또는 에날라프릴 투여군에 무작위배정되어, 이 약을 1 일 2 회, 1 회 200mg(n=4,209) 또는 에날라프릴을 1 일 2 회, 1 회 10mg(n=4,233) 투여받았다.

시험대상자의 평균 연령은 64 세였으며, 19%는 75 세 이상이었다. 추적조사 기간의 중앙값은 27 개월이었고 환자들은 최대 4.3 년간 치료를 받았다.

PARADIGM-HF 임상시험에서 이 약은 에날라프릴에 비해 심혈관 질환으로 인한 사망과 심부전으로 인한 입원의 복합변수의 위험을 감소시켜, 임상적으로 의미있고 통계적으로 유의한 우월성을 입증하였다(HR : 0.80; 95% CI [0.73; 0.87], $p < 0.0001$, 표 2 참조).

표 2. 일차 복합 결과변수 및 그 구성요소와 모든 원인에 의한 사망에 대한 치료 효과

	사쿠비트릴 발사르탄 N = 4187 [#] n (%)	에날라프릴 N = 4212 [#] n (%)	위험비 (95% CI)	상대적 위험감소	p- value ***
심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원을 포함하는 일차 평가 변수*	914 (21.83)	1117 (26.52)	0.80 (0.73, 0.87)	20%	$p < 0.0001$
일차 평가변수의 개개 구성요소					
심혈관질환으로 인한 사망 **	558 (13.33)	693 (16.45)	0.80 (0.71, 0.89)	20%	$p < 0.0001$
최초 심부전으로 인한 입원	537 (12.83)	658 (15.62)	0.79 (0.71, 0.89)	21%	$p < 0.0001$
이차 평가변수					

모든 원인에 의한 사망	711 (16.98)	835 (19.82)	0.84 (0.76, 0.93)	16%	0.0005
<p>*일차 평가변수는 처음 사건이 일어난 시점으로 정의한다.</p> <p>** 심혈관질환으로 인한 사망은 이전의 입원을 고려하지 않은 cut-off 날짜까지 사망한 모든 환자를 포함한다.</p> <p>*** 단측검정 p-value.</p> <p># 전체 분석세트(Full Analysis Set)</p>					

▶ 저장방법

기밀용기, 30°C 이하 습기를 피해 보관

▶ 최종개정년월일

2018-02-08