

위약군과 비교하여 올메사르탄메독실민에서 증가하였다(올메사르탄메독실민 15명, 위약군 3 명, HR=4.9, 95% CI 1.47-15.0). 그러나 비치명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독실민에서 낮았다(HR=0.64, 95% CI 0.31-1.18). 알도스타틴 올메사르탄 메독실민 복합제 임상 시험 또는 시판 후 조사에서 보고된 이상반응으로, 이 약, 알도스타틴 단독 또는 올메사르탄메독실민 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 된 추가 이상 반응은 표 2와 같다:

표 2:올메사르탄메독실민 및 알도스타틴의 복합 요법

발현기관	발현빈도	이상반응
면역계 이상	드물게	악을 괴관증
위장관 이상	흔하지 않게	부종, 복통
생식계 및 생식 이상	흔하지 않게	남자도 감소
전신 이상 및 모두 부위 이상	흔하게	힘옴 부족
	흔하지 않게	두근거림

올메사르탄메독실민 및 히드로클로로타이디즈 복합제 임상 시험 또는 시판 후 조사에서 보고된 이상반응으로, 이 약, 올메사르탄메독실민 단일 요법 또는 히드로클로로타이디즈 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 된 추가 이상 반응은 표 3과 같다:

표 3:올메사르탄메독실민 및 히드로클로로타이디즈 복합 요법

발현기관	발현빈도	이상반응
신경계 이상	드물게	어색 (이상/어색 소실 등)
피부 및 피부 조직 이상	흔하지 않게	습진
근골격계 및 결합 조직 이상	흔하지 않게	팔다리 통증
근사	드물게	평균 헤모글로빈 및 헤마토크릿 수치의 경미한 감소

2) 국내 시판 후 조사결과
국립에서 제1상사를 위하여 6년 동안 661명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발생은 인과관계와 상관없이 4.54%(30/661명, 34건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례를 발견 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 (0.91명/661명, 6건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	중증 및 말초신경장애	어지러움
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증
	신생물	양성상피성생식물
	혈관 질환	뇌경색
	비뇨기계 질환	신부전

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례를 발견 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 있는 예상하지 못한 악화된이상반응은 보고되지 않았다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 (2.12명/14/661명, 14건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	전신 질환	복부팽만, 인면종증
	호흡기계 질환	코피
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증, 전립선비대증, 전립선염
	위장관계 장애	연하곤란
	피부의 부속기관 장애	구강건조증
	신생물	양성상피이형성, 양성상피성신생물
	청력 및 전정기관 장애	귀소양낭성
	혈관 질환	뇌경색
	백혈구, RES 장애	

3) 히드로클로로타이디즈와 관련하여 매우 드물게 급성호흡곤란증후군(ARDS)이 나타날 수 있다.

5. 작용약효

1) 알도스타틴/올메사르탄메독실민/히드로클로로타이디즈와 관련된 약물상호작용

(1) 알도스타틴 권장되지 않음

① 리튬: 알도스타틴 전한 효소 억제제 또는 드물게 안지오텐신 II수용체 길항제와 리튬을 병용 투여하는 경우 혈청 리튬 농도가 가역적으로 상승하고 독성이 나타된다는 보고가 있다. 또한, 타이타제에 의뢰한 신장 클리어런스에 감소 하며, 결과적으로 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 이 약과 리튬의 병용 투여는 권장되지 않는다.

(2) 병용시 주의가 필요함

① 바르비톨: 항고혈압 작용이 강하게 나타날 수 있다.
② 심박테로이드소염진통제(NSAIDs): NSAIDs(코, 아세틸살리실산3~3g/일), COX-2저해제 및 비스테로이드소염진통제는 타이타제 나노제 및 안지오텐신 II수용체 길항제의 항고혈압 작용을 감소 시킬 수 있다. 신기능 부전이 있는 일부 환자에서, 탈수 환자 또는 신기능 부전이 있는 노인 환자)에, 안지오텐신 II수용체 길항제/ cyclooxygenase를 저해하는 성분들 병용 투여하는 경우 급성 신부전(일반적으로 가역적인)의 가능성을 포함하여 신기능의 추가적인 악화가 나타날 수 있다. 따라서, 이러한 병용치료는 특히 노인에서 주의하여 실시해야 한다. 병용치료를 시작 한 후 환자에게 적절할 수분을 공급해야 하며, 신기능의 모니터링을 정기적으로 실시해야 한다.

(3)주의해야 할 병용 투여

① 바르비톨: 항고혈압 작용이 증가할 수 있다.
② 타이 항고혈압제: 이 약의 혈압 강하 작용은 기타 항고혈압제의 병용 사용으로 증가할 수 있다.
③ 알코올, 바르비탈륨, 마약류, 또는 항우울제: 기립성 저혈압이 발생할 수 있다.
2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
① 올메다틴 (단일제 허가사항 참조)
① 심박스타틴: 알모디핀 10mg과 심박스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심박스타틴 단독투여와 비교하여 심박스타틴의 노출을 77%증대 증가시켰다. 알모디핀을 투여 받는 환자에 심박스타틴 1일 1회 투여용량은 20 mg까지이다.
② 지용성주사제: 20명중의 22건간 지원자에서 240mL의 지용성주사제 1일 1회 10mg의 만회 병용투여는 알모디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 알모디핀의 주 대사경로의 CYP3A4에 의한 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향에는 이루 어지지 않았다. 따라서, 알모디핀은 자손이나 다형성의 병용 시 일부 환자에서 체내이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로 병용여부를 권장하지 않는다.
③ 사이클로포스 P3A4 저해제: 고형의(만 69세~ 87세) 고혈압환자에서 1일 1회타이타제 180mg과 알모디핀 5 mg의 병용투여는 알모디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강전 180mg(만 18~43세)에서 알모디핀의 병용투여는 알모디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이미 대한 임상시험 연구에서는 밝혀지지는 않았으나, 고형자에서 악동학적 위험도가 더 나타날 수 있다. 강력한 안지오테 크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리니덴비타이)가 알모디핀의 혈장 농도를 딜타이드결과의 병용투여에서 나타낸 것보다 더 높은 수치로 증가시켰기 가능성은 배제할 수 있다. 알모디핀은 사이클로 P3A4 저해제와 병용투여 시 주의하여야 한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부러 1일 1회 이상반응은 보고된 바 없다.
④ CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리람피신, 세틴트 존스 위트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 알모디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 이 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려하여야 한다.

⑤ 사이클로스포린: 20명중의 13명 환자에 대한 전향적 연구에서 알모디핀과 병용투여 시 사이클로스포린 400mg을 투여하는 것이 관찰되었다. 이 약에서 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린에 대한 노출을 증가시킬 수 있다. 알모디핀에서 사이클로스포린 최저치농도를 모니터링하고, 필요한 경우 사이클로스포린의 용량을 감소시켜야 한다.

⑥ 티르로리우스: 알모디핀과 병용투여 시 티르로리우스 혈중 농도가 증가할 위험이 있으나 이 상호작용의 악동학적 기전은 완전히 밝혀지지 않았다. 티르로리우스의 독성을 피하기 위해 티르로리우스 치료를 받은 환자에게 알모디핀을 투여 할 경우 티르로리우스 혈중 농도를 모니터링하고, 필요시 티르로리우스의 용량 조절을 해야 한다.

⑦ 올메사르탄메독실민 (단일제 허가사항 참조)

① 리튬: 바르비톨 및 칼륨 보조제 나노제: 안지오텐신 II수용체 길항제의 병용투여는 리튬을 살펴 보면, 칼륨보조제 나노제, 칼륨보조제, 칼슘염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼슘치를 증가시킬 수 있는 제제(파라틴)와 이 약을 병용투여하여 혈청칼슘치는 상승할 수 있다.

② 리튬: 항고혈압제와 병용투여 시 이 약의 혈압 강하 작용은 증가될 수 있다.
③ 리튬: ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타된다는 보고가 있다. 이 약에서보다 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.

④ 심박테로이드소염진통제: 다른 안지오텐신 II 저해제와 심박테로이드소염진통제 (예, 1일 3회임 사용의 아사르틴, COX-2저해제 병용시 사구체기능을 감소)가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 가장하다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하여 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 안지오텐신 II 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 심박테로이드소염진통제에 의해 약해질 수 있다.
⑤ 레닌-안지오텐신계 억제제: 이중 차단(안지오텐신 수용체 차단제/ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE) 또는 알리스키린 의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단으로 높은 요법과 비치 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 열압, 신기능 및 전해질장애 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키린을 병용투여하지 않는다.

⑥ 히드로클로로타이디즈 (단일제 허가사항 참조)

① 다른 나노제(푸로세미드)와 테르페나인의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르페나인을 병용투여 하지 않는다. 또한, 이 약과 아스미딘을 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.

② 이 약은 노르에피네프린 등의 혈압상승제에 대한 혈압강하 반응성을 감소시키고 투보 쿠라민 및 더 유사작용 물질의 마비작용을 증가시킨다는 보고가 있으므로 수술적인 환자에게 약을 투여하고 있을 경우에는 일시적으로 투여를 중지하는 등 주의한다.

이 약을 투여하고 있을 경우에는 일시적으로 투여를 중지하는 등 주의한다.

③ 타이타제에 나노제는 다른 항고혈압제(예, 구아네티딘, 메틸도파, 베타-차단제, 혈관이완제, 칼슘조절제나노제, ACE저해제, 안지오텐신수용체차단제(ARB) 및 직접적 레닌 차단제(DRL, 다른 나노제, 마제제, 알코올)와 항고혈압 작용을 증강시킨다. 또한 ACE 저해제와 병용투여하는 경우에는 저혈압하저작용을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.

④ 나노제제의 저혈압형성 작용은 칼륨 보충제 나노제(예: 푸로세미드), 코르티코스테로이드, ACTH, 임포타리딘, 카르복시솔론, 페니실린G 및 살리실산 유도제 또는 일부정맥제와의 병용 투여에 의해 증가될 수 있다.

⑤ 타이타제에 나노제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디탈마릭에 의한 심장부정맥을 줄 더 쉽게 유발시킨다.

⑥ 신장을 통로 리튬 배설이 감소되어 리튬에 의한 심독성 및 신경독성이 증가될 수 있으므로 신중히 모니터링 하고 용량을 조절한다.

⑦ 심박테로이드성 소염진통제(예: 살리실산 유도제, 인노메타신)과의 병용투여는 타이타제에 나노제의 나노작용과 항고혈압 효과를 약화시킬 수 있다. 합병증으로 저혈량증이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다.

⑧ 빈산기, 레나소마이신IV, 셀트프라이마드와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼륨혈증과 사색이 나타날 수 있으므로 병용 투여를 주의한다.

⑨ 타이타제에 나노제는 포도당이나당을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병제의 용량 조정이 필요할 수 있다. 베네프로인에 의한 저당혈증의 위험이 있으므로 혈중글루코제티 나노자가 남성 1.5mg/0.4일, 여성 1.2mg/0.4일당 용량에는 메트포르민을 이 약을 병용투여하지 않는다.

⑩ 안티나노제와 타이타제에 나노제(히드로클로로타이디즈 포함)의 병용투여는 아나딘에 의한 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.

⑪ 메틸도파와 히드로클로로타이디즈의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있다.

⑫ 타이타제에 나노와 칼슘염용제의 병용시 빈혈이 발생할 수 있다. 칼슘 제제를 증가시켜 고칼슘 혈증을 유발할 수 있다.

⑬ 타이타제에 나노제를 비타민 D 또는 칼슘제와 병행시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있다.

6. 일반적용법

1)다사 및 내비배위에 미치는 영향: 타이타제에 나노제의 투여는 포도당 불내성을 일으킬 수 있으므로 당뇨병 환자에서는 인슐린이나 경구용 혈당 강하제의 용량 조정이 필요하다. 타이타제에 나노제 치료시 혈당 상승 경향이 나타날 수 있다. 또한 타이타제에 나노제 치료시 클레스테롤과 트리글리 세라이드의 혈중 농도 증가가 나타날 수 있다. 그러나 이 약 중합제하고 있는 12.5mg 혈중농도에는 효과가 없거나 아주 미미한 것으로 보고된다. 타이타제에 나노제 치료를 받은 일부 환자에서는 과요산염증이 발생하거나 백색한 통풍이 발생할 수 있다.

2)전해질불균형: 나노제를 투여받은 환자에 대해 혈청 전해질 수치를 정기적으로 검사하여야 한다. 타이타제에 나노제는 체액이나 전해질 불균형(나트륨결핍증, 저염소알칼리증, 저칼륨혈증)을 초래할 수 있다.구강건조, 목마름, 허약, 졸음, 불안, 근육의 통증 또는 경련, 근육마비, 저혈압, 요양 감소, 빈맥, 오심/구토와 같은 위장과 장애는 체액 또는 전해질 불균형을 나타내는 경고증상이다.

-고혈압혈증: 레닌-안지오텐신계에 영향을 주는 약제와 같이 이 약 투여시 특히 심부전이나 신부전 환자의 경우에 고혈압혈증이 나타날 수 있다. 위험자에게 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 혈압 감시치를 충분히 모니터링할 필요가 있다. 칼륨 제제를 투여하, 칼륨보충제 또는 칼륨 함유염류를 이 약과 주하여 병용투여해야 한다.

-저칼륨혈증: 타이타제에 나노제를 사용하면 저칼륨혈증이 발생할 수 있으나 올메사르탄메독실민과 병용투여에 의해 나노제에 의해 유발된 저칼륨혈증은 감소될 수 있다. 간경화환자나, 강한 나노제를 투여받고 있던 환자, 전해질 섭취가 부적절한 환자나, 코르티코스테로이드나 ACTH를 병용투여하고 있는 환자에서 저칼륨혈증이 일어날 위험이 더 높다.

-고칼슘혈증: 타이타제에 나노제는 칼슘의 불균형을 감소시킬 수 있고 칼슘제와의 이상 질량이 없는 상태에서도 혈청 칼슘치를 일시적이고 일시적으로 감소시킬 수 있다. 고칼슘혈증은 잠재된 부갑상선 항진증의 증가가 될 수 있으므로 부갑상선기능검사를 실시하기 전에는 타이타즈의류의 복용을 중단시키도록 한다.

-저마그네슘혈증: 타이타제에 나노제에 나노증 마그네슘 배설을 증가시킨으로써 저마그네슘 혈증이 나타날 수 있다.

3) 이 약의 나노작용에 급격하게 수 있으므로 전해질평형실조, 탈수에 특히 주의하고

지용성주사제 투여 시 주의하여 천천히 주입한다.

4)연용하는 경우에는 전해질평형실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사한다.

5)혈압감시: 고혈압 환자에게 아지러움 이 나타날 수 있으므로 고소식압증이 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

6)만성폐질환증(Spree)-우사 장질환: 국외 시판 후 유해사례로 이 약을 복용한후 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현저적 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사 가 발생한 건이 보고되었다. 환자의 조적작업이나 운동수칙을 엄격히 관찰되어야. 환자가 치료 중에 이 같은 증상이 생겨 다른 명백한 원인이 없는 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단하고 다시 복용하지 않아야 한다. 이 약의 투여 중단 후 일주일 동안 설사가 개선되지 않을 경우, 추가적인 전문가에, 소화기 내과 전문의)의 조언을 고려해야 한다.

7)급성 호흡기 독성

히드로클로로타이디즈를 복용한 후 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS; acute respiratory distress syndrome)을 포함한 중증 급성 호흡기 쇠약 사례가 매우 드물게 보고되었다. 전향적으로 히드 로클로로타이디즈 복용 후 수 분에서 수 시간 이내에 폐부종이 발생한다. 저혈압 시 증상은 호흡 곤란(dyspnea), 발열, 폐 상대 악화(pulmonary deterioration)이다. 병용을 포함한 ARDS 진단이 의심되는 경우 이 약 투여를 중단하고 적절한 치료를 해야 한다. 이전에 히드로클로 로타이디즈 복용 후 ARDS를 경험한 환자에게 히드로클로로타이디즈를 투여해서는 안 된다.

7. 임부에 대한 투여

1)알도스타틴/올메사르탄메독실민/히드로클로로타이디즈 임신 27와 37주 사이 이 약의 사용은 금지된다. 이 복합제의 개별 성분이 임신에 미치는 영향을 고려하여, 임신 17에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

① 올모디핀

임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없었다. 임신기간의 경우 알모디핀의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

⑦ 올메사르탄메독실민

임부에 대해 레닌 - 안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사항은 안지오텐신 전환 효소(ACE: angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서로 세계적으로 수 십개 사례가 보고된 바 있다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 현재의 약물을 되도록 빨리 중지하여야 한다. 임신 2,371 동안 태반 - 안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발달장애, 무호흡, 가역적 혹은 비가역적 신부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생하는 다양한 한파 리튬의 복용을 중단토록 해야 한다. 드물게 안지오텐신 II수용체 길항제의 예는 선택할 위험이 없을 경우(대체로 전령의 일부 중 한명 골이 아파 발발)도 있다. 이 예에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알려주어야 하며, 지속적인 조사와 감시로 양수 환경을 평가해야 한다. 양수속도가수치 나타내면, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 본체의 복용을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 스트레스성(Contraction Stress Test), 비부하경시(Non - stress Test) 혹은 생화학학적 프로파일(Biophysical Profiling)을 검사를 적절 하게 수행할 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이유에도 양수속중에는 나타지 않을 수 있다. 자궁내에 안지오텐신 II수용체 길항제에 노출되면 이는 유아의 중증에는 저혈압, 요양감소 및 다혈관질환을 일으키 지 면하여도 관찰하여야 한다. 만연요양증 현상이 다기전 혈압과 신장관류의 유지에 신장애 가 있다. 저혈압을 회복시키고, 차원된 신기능을 대신하기 위해 교환수액이나 투석을 할 수 있다. 올메사르탄메독실민을 임신부에게 투여한 임상 경험은 없다. 이 약을 1000mg/kg/day (평균비인간 당 140mg/kg)까지 임신한 랫트에 경구로 투여한 경우와 임신한 토피에게 1mg/kg/day(당량)를 투여한 경우 두 경우의 혈장; 더 높은 용량에 토피에서는 지용성주사제로 태아발육을 10일 동안 평가할 수 없었음에도 불구하고 최/형질상은 관찰되지 않았다. 그러나 랫트에서, 1.6mg/kg/day0.5일 용량 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 체중 증가가 유전자적으로 감소되고, 발생학적인 중요시점이 도달하는 시기가 지체되었음(번비배 분화, 아래 말기에는 수컷, 복부 비만 등), 고 간경화, 뇌척골종, 뇌수종, 8mg/kg/day0.4일 용량 투여 시에는 수컷이 어미 발생시 용량중독증후군을 보였는데, 랫트에서 발생동태에 영향이 관찰되지는 않았음 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 태아 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10이다. ⑧ 히드로클로로타이디즈

타이타제에 나노에는 신장애 또는 영아에서 사구체투빈혈증, 혈소판감소 등을 일으킬 수 있다. 또한, 나노작용에 의해 혈당장애, 신, 혈액학적, 자궁-태반혈류량 감소가 나타날 수 있으므로 임신 후기에 치료상 주의하여야 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

8. 수유부에 대한 투여

1)알도스타틴/올메사르탄메독실민/히드로클로로타이디즈 수유 중 이 약의 사용에 대한 정보는 다음과 같다.
① 타이타제에 나노제에 의한 잠재된 저당혈증은 수유하는 유아에게 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유하는 이 약의 중요성을 고려하여 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다. 유아한 칼슘 채널 차단제나 디하드로리비딘결의 약물은 모유로 분비된다.

⑦ 올메사르탄메독실민

올메사르탄메독실민의 경우 유아에서는 모유에 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나, 랫트의 경우 낮은 농도로 이행된다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유하는 이 약의 중요성을 고려하여 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다. 유아한 칼슘 채널 차단제나 디하드로리비딘결의 약물은 모유로 분비된다. ⑧ 히드로클로로타이디즈 타이타제에 나노제에는 모유 생성을 억제하고 모유로의 이행이 보고되어 있으며, 영아에게 이상반응 이 나타날 가능성이 있으므로 수유중에는 이 약의 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단한다.

9. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성-유효성은 확립되어 있지 않다. 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

10. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상 고령자와 젊은 환자 에 관찰된 안전성 및 유효성상엔 차이는 없었다. 그러나 일부 고령자에서 보다 더 흔한 혈압변동이 나타날 수 있음을 배제할 수 있다. 알모디핀은 수유 투여 시, 최고 혈압 농도가 나타나기까지의 시간은 젊은 환자보다 노인 환자에서로 유사하다. 노인 환자에게 알모디핀을 타이타렌스가 감소하는 경향이 나타나며, 이로 인해 AUC와 제거 반감기 증가가 증가한다. 올혈성 심부전 환자에서 AUC 및 소실 반감기의 증가는 이 시험에 속한 환자 연령군에 비하여 예상된 것이었다.

고혈압 환자에서 항성 사용에서로 올메사르탄 AUC는 젊은 환자에 비해 노인환자 (65 ~75 세)에서 약 35% 증가하였고, 75세 이상에서 약 44% 증가했다. 이는 해당 환자군에서 신기능이 평균적으로 감소한 것과 일부 관련될 수 있다. 일반적으로, 고령자에 대한 용량 선택은 조심스러워야 하며, 보통 투여용량 범위가 노인 환자들에게서 신장하고, 고령자에게 빈발하는 신, 간장 및 심장의 기능저하와 동반질환 또는 병용약물 등을 고려하여야 한다.

제한된 자료에 의하면, 히드로클로로타이디즈의 전신 클리어런스가 고령자인 경우 젊은 환자에 비해 감소하는 것이 알려졌다.

11. 고량투여시의 처리

1) 증상: 이 약의 최대 용량은 1일 1회 40mg/10mg/25mg이며, 사암에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다. 이 약의 과량투여 발생가능성이 가장 높은 증상은 저혈압이다. 올메사르탄 메독실민 과다복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 신장장애의 투여가 과다하여 한다. 저혈압에 있는 경우는 생체 이물배설을 한다. 과량투여는 현한한 저혈압과 함께 과도한 말초혈관 확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 빈혈의 가능성이 있다. 이 약의 과량 투여시 신기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주하는 것이 필요하다. 저혈압이 나타나면 혈압 상승을 포함한 심혈관 보조요법과 체액투여를 실시하여야 한다. 저혈압이 있는 일부 요법에 반응하지 않으면 수완 체액량 또는 배율량을 주의를 기울이며 페닐레프린과 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 한다. 정맥 급류관산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 알모디핀이 단백결합에 많이 결합하므로 혈액투석은 칼슘을 증가시킬 수 있다. 히드로클로로타이디즈 과량투여 시 사망에 이르게 하는 경우 혈한 칼슘과 정주는 과다한 이노작용으로 인해 생기는 전해질 결핍(저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증)과 탈수이다. 과량 투여시 가장 일반적일 경우 두 증상은 오심과 구토이다. 만약 이 약이 25mg 또는 40mg이었다면, 저칼륨혈증은 심부전증에 상호될 수 있다.

2) 수치: 이 약의 과량 투여시 환자를 면밀히 관찰하고 증상이 나타나면 수유 적절히 조치한다. 구토를 유지하거나 위액유출하는 것도 이와 방법이 될 수 있으며 약작용을 사용하는 것도 유용할 수 있다.

혈청 전해질과 크리에티닌은 자주 모니터링하여야 하며 만약 저혈압이 발생할 경우 환자를 바로 눕히고 염과 체액 대용제를 빨리 공급하여야한다. 이 약의 과량 투여로 인한 임상적으로 유 의한 저혈압은 신장 및 폐 기능을 면밀하게 모니터링하고, 사암의 위치를 몸매보다 높게 유지하여 수완 체액량 및/또는 배율량을 확보하는 등의 적극적인 임상관리에 대한 보조 요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금해야 하는 경우가 아니라면, 혈관 강장제 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 도움을 줄 수 있다. 칼슘 채널 차단제와 혈압을 낮추는 데도 칼슘금류투석으로의 정맥 투여가 유용할 수 있다.

알모디핀이 단백결합에 많이 결합하므로 혈액투석은 수유를 중지 못할 가능성이 있다. 올메사르탄 또는 히드로클로로타이디즈의 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

12. 보고 및 위급상의 조치사항

1)아래의 순의 순서 대로 갖게 보고한다.

2) 습도 및 열을 피하고, 빛이 직접 닿지 않도록 주의하여 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 놓는 것은 소독 시 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 의약품중독심상 정보 참조

시험약 알도스타틴메독실민/올메사르탄메독실민/히드로클로로타이디즈10/40/12.5밀리그램(주: 비보존제형)과 대조약 세바티에이제티타제 10/40/12.5밀리그램(한국다이나미산과제형)을 2X2 교차 시험으로 각각 14명의 건강한 성당에게 금식 시 1회 경구투여하여 388명의 혈압 알모디핀, 올메사르탄, 히드로클로로타이디즈를 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})등 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치와 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<알모디핀>

대조약	세바티에이제티타제 10/40/12.5밀리그램 [한국다이나미산과제형]	236,9±52,4	7,613±1,726	5,00 (4,00~6,00)	40,56±8,65
시험약	알도스타틴메독실민/올메사르탄 메독실민/히드로클로로타이디즈 10/40/12,5밀리그램 [주비보존제형]	239,9±52,6	7,652±1,980	5,00 (4,00~8,00)	40,73±8,41
	90% 신뢰구간* (7주: log 0,8 ~ log 1,25)	log 0,9797~ 1,0510	log 0,9631~ 1,0438	—	—

<올메사르탄>

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세바티에이제티타제 10/40/12.5,9밀리그램 [한국다이나미산과제형]	7332±1809	1144±307	2,00 (1,00~4,00)	5.74±0.62
시험약	알도스타틴메독실민/올메사르탄 메독실민/히드로클로타이디즈 10/40/12.5,9밀리그램 [주비보존제형]	7476±2298	1116±335	2,50 (1,00~4,00)	5.75±0.77
		90% 신뢰구간* (7주: log 0,8 ~ log 1,25)			
		log 0,9508~ 1,0630			
		log 0,9022~ 1,0433			

<히드로클로로타이디즈>

시험약	10/40/12.5,9밀리그램 [주비보존제형]	4/4.6±2.29%	11.16±3.35	(1.00~4.00)	5.79±0.77
90% 신뢰구간 * (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9508~ 1.0630	log 0.9022~ 1.0433	-	-
◁하드로클로르타이디즈▷					
구 분	비교평가항목		참고평가항목		
	시약	C			