

레보살탄플러스정

2.5/80/1.25밀리그램

320798E19

위장관 이상	흔하지 않게	설사, 구역, 복통, 변비, 구갈
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	발진(rash), 홍반
근골격계 및 결합조직 이상	드물게	다한증, 발진(exanthema), 가려움
근골격계 및 결합조직 이상	흔하지 않게	관절부종, 오목, 관절염
신장 및 방광이상	드물게	빈뇨증, 다뇨증
생식계 및 유방이상	드물게	발기부전
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 함요부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 흥조, 무력증, 안면홍조

② 병용에 대한 추가 정보
이중 맹장, 약물은 또한 위장 대장 임상시험에서, 알로디핀 단독투여군(9%)에 비해 병용 투여군(5.8%)에서 알초 부종의 발생빈도가 통계적으로 낮게 나타났다.

③ 국내 시판후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 869명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.12%/44명, 562건로 보고되었다.
국내서 발사르탄 복합제와 인과관계를 배제할 수 있는 약물이상사례 발현율은 1.76%/15명, 192건이었으며, 두통 0.47%/4명, 42건, 어지러움 0.35%/3명, 32건, 가려움 0.35%/3명, 32건, 말초부종 0.23%/2명, 22건, 지혈업 0.23%/2명, 22건, 부종, 가슴통증, 통풍, 기침, 이뇨증상이 각 1건씩 나타났다. 알로디핀/발사르탄 복합제와의 인과관계에 상관없이 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례로 가슴통증 0.23%/2명, 22건, 통풍, 복부불편감, 위장식욕이상, 목통증, 고콜레스테롤혈증, 지혈업, 이뇨증이 각 1건씩 총 92건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상사례는 통풍 1건, 이뇨증 1건으로 총 2건이 나타났다.

알로디핀/발사르탄 복합제에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 하되던 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 알로디핀/발사르탄 복합제에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당분과 다 음의 이상사례와 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 전신 이상 : 가슴통증, 체중증가
- 근골격계 : 관절통, 골격통, 횡문근통증
- 구강 : 잇몸과다형성
- 위장장애 : 위염
- 정신계 이상 : 신경과민
- 신경계 : 감각저하
- 피부 및 피하조직 이상 : 스킨테스 – 존슨증후군

③ 가계 주성분에 대한 추가 정보

비록 이 약용 두어제 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 각 주성분에 대한 이상사례가 나타날 수 있다.

- 레보살탄플러스(알로디핀)

(1) 알로디핀은 내약성이 좋다. 고크혈 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

- 자율신장계 : 열감을 동반한 홍조(특히 치료 시작시)
- 전신 : 피로, 부종
- 심혈관계 : 심방전진, 치료 초기 혹은 용량 증강시에 협심증 환자의 협심증의 발생 빈도, 시간, 정도 증가(특히 폐색관상동맥질환 환자)
- 중추 및 말초신경계 : 어지럼, 두통(특히 치료 초기), 편두통, 무력증
- 소화기계 : 복통, 구역, 소화불량
- 정신계 : 졸음
- 근골격계 : 발목부종

임상시험에서 알로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 심혈상적경색사 이상은 관찰 되지 않았다.

(2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 자율신장계 : 구강건조, 발한증가
- 전신 : 두력, 관대감, 통증, 체중의 증가/감소, 오한
- 심혈관계 : 지혈업, 체위저혈압, 체위저하혈, 말초허혈, 혈관염, 실신, 빈맥, 말초부종
- 중추 및 말초신경계 : 긴장현진, 감각저하(감각이상, 말초신경병증, 마리아시, 진전, 마비, 체제 외로 장애
- 생식기계 : 발기부전, 여성형 유방
- 소화기계 : 배변습관의 변화, 소화불량, 위염, 치은 비후, 혀장염, 구토, 포만감, 식욕부진/증가, 삼킴곤란, 복부팽만감
- 대사/영양 : 고혈당, 갑종, 혈청 콜레스테롤 상승, 크레이티닌/크리에티닌(Cr) 상승
- 근골격계 : 관절통, 오목, 근육경련, 근육통, 골격근/근종가, 관절증, 단일수축, 실조, 동통증
- 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증이 나타날 수 있으므로, 감사를 행하는 등 관찰을 중점화하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 장기계 : 골관, 1분변화, 상기장애, 곰아성, 이인증, 무감각, 조조, 기악상성, 민감, 우울, 불만, 혼란, 공포, 불쾌감
- 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염, 코피
- 피부 및 피하조직 : 발모, 자발적, 피부 번색, 두드러기, 광민감반응, 발진, 발진홍반, 발진반 구진, 양습모, 모세혈관확장, 피진, 가려움, 혈관부종, 독성표피괴사증후군
- 감각기계 : 이명, 시각이상, 결막염, 복시, 눈통증, 안구건조, 후각이상, 미각이상, 시력저하
- 비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증, 다뇨, 배뇨통
- 근검도계 : 간헐, 간헐 산호초시의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담 농축성과가 관련이 있었다. 인원이 필요할 만큼 중대하였던 일부 경우에는 알로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 알로디핀과의 인과관계가 불명확하다. 간기능장애 임상증상에, 무력증, 가식증, 오해 지속되는 구역이 있을 경우 간효소 수치에 대한 감시가 필요하다. 수치가 상승되고 황달이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조 치를 한다.
- 드물게 가려움, 발진, 혈관부종, 다형성홍반, 박탈피부염, 피부부종인양홍조스키테르 – 존슨 증후군을 포함한 알레르기반응이 보고되었다. 이러한 과민반응이 나타날 경우에는 투여를 중 지한다.

(3) 다른 갈색체질차단제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기 지혈업으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지 구분할 수 없었다.
–심근경색, 부정맥/서맥, 심실빈맥, 심방성세동, 기와수축, 심방부정맥 포함), 통풍

(4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

- 심혈관계 : 때때로 혈압강하, 동방지단 또는 방실차단, 드물게 복부불편감 등이 나타날 수 있 다. 방실차단이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 소화기계 : 때때로 심와부종, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
- 피부 : 드물게 피부홍종증, 반점성 구진상 발진 등이 나타날 수 있다.
- 기타 : 때때로 두통증, 열감, 내음역제하, 작열 등이 나타날 수 있다.

- 발사르탄

(1) 발사르탄으로 치료받은 고크혈 및 협혈 환자 2,369명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발 생율을 비교하였다. 다음 이상반응 표는 12주 이상 동안 어지 음량의 발사르탄0 ~ 320 mg으로 치료받은 107명의 임상시험을 바탕으로 한 것으로 2,369명 중 1,289명 및 660명이 각각 80 mg, 160 mg을 투여 받았다. 이상반응 발생률은 발사르탄의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 무관 했기 때문에 1% 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함하였다.

1% 미만 이상반응은 부종, 무력증, 불면증, 발작, 색소침착, 어지럼(verigo) 등이며 발사르탄과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

	발사르탄 N=2,316(%)	위약 N=888(%)
두통	9.8	13.5
어지럼(dizziness)	3.6	3.5
비이성사 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
부비동염	1.9	1.6
배통(오목)	1.6	1.4
복통	1.6	1.0
구역	1.5	2.0
인두염	1.2	0.7
관절통	1.0	1.0

(2) 심부전 환자

발사르탄 심부전 연구(Val-HeFT)의 4개월을 포함한 단기간의 이중맹검 연구에서 다음의 약물 관리 이상반응이 위약치로 환자보다 발사르탄 치료 환자에서 빈번하게 1% 이상의 발생율로 관 찰되었다.
어지럼, 지혈업, 기림어지림, 기림지혈업, 피로, 설사, 두통, 구역, 신기능 손상, 고칼륨혈증 (모든 환자는 심부전을 위해 이뇨제, 디지털리스, 베타차단제 또는 ACE억제제를 포함한 다중요 법으로 치료 받았다.)
Val-HeFT의 장기 데이터에서 단기 연구동안 이미 알려진 것 이외의 다른 이상반응은 나타나지 않았다.

(3) 심근경색 후 환자

심근경색 후 과위험 환자군에 대해 발사르탄, 킨토프릴 및 발사르탄과 킨토프릴을 정기 투여 시 각간의 후속치 및 안전성을 비교한 다국적, 다기관, 이중맹검, 무작위, 대조와 비교 평형 그룹 연 구인 VALUANT 결과 발사르탄의 안전성은 해당 연구군에, 심부전 환자와 약물 자체 성질, 심혈 관계 위험요소, 심근경색 후 상태에서 치료받은 환자들과의 임상적 상황 등에 무관하였다. 중대한 이상반응은 주로 심혈관계 반응이었으며, 일반적으로 내재 질환과 연관되어 있었다. 이는 일차적 평가 지표였던 모든 환인에 의한 사망을 결과에도 반영된다. 시험 약물과의 연관성이 의심되는 빈도가 0.1% 이상이며 발사르탄 투여군에서 킨토프릴 투여군보다 더 흔하게 나타나 는 지혈업이 있는 중대한 이상반응은 고칼륨혈증, 기침, 발작성, 저혈압, 혈당이상증, 신기능 손상과 관련된 반응들이었다.

임상시험으로 인해 투여를 완전히 중단한 환자의 비율은 발사르탄 여군에서 5.8%, 킨토프릴 투여군에서 7.7%였다.

(4) 위약의 임상시험 및 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났다.

- 심부전 부정맥, 졸음, 심방세동, 구토, 변비, 구갈, 식욕부진, 관대감
- 매우 드물게 혈관부종, 발작, 가려움, 혈관염, 통풍을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응, 신 기능 손상, 실신, 비출혈, 간전, 항응고
- 간질환 패혈, 열감, 기침, 호흡곤란, 림프 X상 이상 등을 동반하는 간질환 패혈이 나타나는 일 이 있으므로, 이러한 경우에는 투여를 중지하고, 부수피로 호르몬제의 투여 등, 적절한 처치를 행하여야 한다.

전문의약품

레보살탄플러스정

2.5/80/1.25밀리그램

〔원의약품 및 분량〕 정 중	
• 유효성분 : S- 알로디핀베살신염(2.5+화물염류) (에스암로디핀(인도서 2.5mg)	3.74mg
발사르탄(발류) (인디파미드(EP)	80.00mg 1.25mg
• 참치제 : 경질무수구산, 미결정셀룰로오스, 스테아르산하이드레이트, 오파드라이 노란색(85F32004), 전분글 리콜산나트륨, 크로스소버돈, D- 만니톨	

〔성상〕

흰색 노란색의 원형 필름코팅정

〔효능·효과〕

에스암로디핀(알로디핀)과 발사르탄의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

〔용법·용량〕

이 약은 1일 1회 1정 이상을 식후에 경구투여한다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(에스암로디핀(알로디핀)과 발사르탄의 단독요법 또는 복합요법으로 용 량을 조절할 것이) 권장된다.

에스암로디핀(알로디핀)/발사르탄의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 2.5/80/1.25밀리 그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 4주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대투 여용량은 2.5/160/2.5밀리그램이다.

에스암로디핀(알로디핀)/발사르탄 복합제와 인디파미드 단일제를 병용하는 것은 환자의 경우, 복용의 편리

성을 위하여 이 약제제의 구성분 함량이 동일인 복합제으로 전환할 수 있다.

〔사용상의 주의사항〕

1. 경고

임신 2, 37인 임부에 레닌-인지오텐신 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 형 참조).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 이 약의 구성성분 및 디하이드라피리딘계 유도체, 티아지드계 약물, 또는 다른 설문아미드계 유도체에 과민반응이 있는 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 급성 심부전 환자 또는 중증의 신장에 환자(크레아티닌 청소율 (크레아티닌 청소율 <30 mL/min)
- 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄성담낭비장지 환자 또는 간식뇨증 환자
- 이뇨제에 나 중증도+중증의 신장에 환자(사구체과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알라스키렌 함유제 제와의 병용
- 유전성 혈관부종 환자(기나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신II 수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력 이 있는 환자
- 말발성 고알도스테론 혈증 환자
- 중증의 대동맥관 협착증 환자
- 속 환자(심장성 쇼크 포함)
- 중증의 저혈압 환자
- 심근경색 발생 후 1개월 이내인 환자
- 무뇨증 환자
- 체액량의 칼륨나트륨이 현저히 감소된 환자
- 최근 뇌혈관손상 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 고령자
- 나트륨 및/또는 체액 부족 환자
- 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지거나 쉬운 환자
- 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증 환자
- 신장기능이상자
- 혈관부종(발사르탄을 투여받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관 부종)후두와 성문의 부기 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약물 투 여로 인한 혈관부종이 유발된 것일 수 있었다. 이 약 투여시 혈관부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하 여야 하며, 재투여해서는 안된다.)
- 급성 심부전 및 급성 심근경색 환자
- 심부전 또는 심근경색 후 환자
- 대동맥관 및 소모관 협착증 환자 혹은 폐비대성심근병 환자
- 레닌-인지오텐신-알도스테론계RAAS의 이중차단제(발사르탄 수용체 차단제 (ACE), ACE 저해제 또는 알라스키렌 등 레닌-인지오텐신-알도스테론계RAAS에 영향을 미치는 다른 약제의 병용은 권장되지 않는다.)
- 지혈환(간장애 환자(중증 및 중등도의 간장애 환자에서 이 약 성분 중 발사르탄의 1일 투여량은 80mg 을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)
- 하혈 심장병, 허혈 심장질환과 질환, 뇌혈관 장애 환자(과다하고 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으 로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다)
- 혈액투석 중인 환자, 엄격한 염분 제한요법(low-salt therapy) 중에 있는 환자(저용량부터 투여하기 시작하고 중량을 받는 경우에는 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 행해야 한다.)
- 수술 전 24시간 이내의 환자
- 고혈압위기 환자
- 간질환(간경화증 환자(간성혼수를 유발할 수 있다.)
- 심신헤이 있는 고령자, 중증의 관동맥경화증, 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨작용이 나타날 경우 급 속한 혈장량 감소, 혈액농축을 일으켜 혈전 색전증이 나타날 수 있다.)
- 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자
- 설사, 구토 환자
- 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자
- 디지털리스(디지털, 담질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬을 투여받고 있는 환자
- 고칼슘혈 정제 후 환자(혈압강하작용이 증강된다.)
- 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 환자
- 그요산 혈증 환자

4. 이상반응

(1) 에스암로디핀/발사르탄(인디파미드) 복합제

이 약에 대한 안전성은 에스암로디핀/발사르탄 복합제에 혈압조절이 되지 않는 본태성 고크혈 환자 3,095명을 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.

기관계(SOC)	이상반응 (빈도별)	
	흔하게(1~10%)	흔하지 않게(0.1%~10%)
각종 신경계 장애	어지러움*	두통*
각종 위장관 장애	상복부 통증	설사, 소화 불량, 구역*
대시 및 명암 장애	이상 지각 혈증	2형 당뇨병*
각종 정신 장애	불안*, 우울한 기분*, 무력감*	
임상검사		알칼리 이온비, 전이 효소 증가, 아스파르탄 아미노 전이 효소 증가, 혈액 응색 지항 증가
전신 장애	부종*	무력증, 발열
전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 발열	
근골격 및 결합 조직 장애		등하리 통증, 근육 통증 증후군
각종 및 기생충 감염	비두류염	
각종 눈 장애	눈 통증	
간검도장애	알코올성 장 질환	

* 보고된 이상반응 중 연구자가 이 약과 관련 있다고 판단한 이상반응

2) 에스암로디핀(알로디핀)/발사르탄 복합제

(1) 에스암로디핀(알로디핀)/발사르탄 복합제에 대한 안전성은 5,75명의 환자가 참여하고 그 중 2,613 명이 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. <표> 발현된 이상반응은

발현부위	발현빈도	발현증상
감염(infections and instations)	흔하게	비인두염, 인플루엔자
면역계 이상	드물게	과민증
눈의 이상	드물게	시각장애
정신계 이상	드물게	불안
	흔하게	두통
신경계 이상	흔하지 않게	어지러움(dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상
귀 및 미로 이상	흔하지 않게	한기증(verigo)
	드물게	귀울림
심장기능 이상	흔하지 않게	빈맥, 가슴 두근거림
	드물게	실신
혈관이상	흔하지 않게	기립성 지혈업
	드물게	지혈업
호흡기계, 흉부 및 중격동 이상	흔하지 않음	기침, 인두 및 후두 통증

- 지혈업 : 특히 당뇨병, 치료 중인 환자(에서 지혈업 증세가 나타나는 경우가 있기 때문에, 관 찰을 중문화 하여 발진감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 약성장애 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하여야 한다.

- 혈관부종(얼굴, 입술, 인두, 혀 부종 등이 증상), 간헐, 심부전과 같은 이상반응이 나타날 수 있 으므로 관찰을 충분히 하고 증상이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 고칼륨혈증: 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되 는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.

- 쇼크, 실신, 의식 소실: 쇼크, 혈압강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충 분히 하고 차이를 노킬 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 엄격한 염분 제한요법, 이뇨제 투여중인 환자(에서 자용량제한 투여를 시작하고 증 랑하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.)

- 혈관(중)장애: 근육통, 무력감, 크레이티닌/크리에티닌(Cr) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈관중(중)증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여 를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 이 외 위과림구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인 정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다.

- 수요성 피부염 (변도 불명)
- 장 혈관 부종 (매우 드물게)
- (5) 심혈관계 장애

·발사르탄을 투여받은 환자 0.8%, 0.4%에서 각각 지혈구용적, 헤모글로빈이 20% 이상 감소했 다. 대조적으로 위약투여군 0.1%에서도 지혈구용적, 헤모글로빈 감소가 나타났다.

·ACE억제제로 치료받은 환자의 1.6%에서 호중구감소증이 관찰된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에게는 1.9%에서 관찰되었다.

·고혈압 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총 빌리루빈치의 상당한 증가가 관찰되었는데 ACE억제제로 치료받은 환자에서는 각각 1.6%, 6.4%, 12.9% 증가가 관찰 된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 각각 0.8%, 4.4%, 6% 증가하는 것이 관찰되었다.

·발사르탄을 투여받은 본태고혈압 환자는 특별한 심혈상적 수치 모니터링이 필요하지 않다.

·심부전 환자에서 50% 이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(0.9%)보다 발사르탄 치 룡그룹(3.9%)에서 더 많이 관찰되었다. 또한 20% 이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(1.5%)보다 발사르탄 치료그룹(10%)에서 더 많이 관찰되었다. 심부전 연구에서 BUN의 50% 이상 증가는 위약 그룹(6.3%)보다 발사르탄 치료그룹(16.6%)에서 더 많이 관찰되었다.

- 임상시험자에 대한 영향: 때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 발사르탄을 투여하는 본태고혈압 환자(에 대해 특별한 임상감사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

(6) 국내 시판후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1177명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발 현증세율은 인과관계와 상관없이 7.00%/8217례로 보고되었으며 이 중 3.07%/3617례가 발사르탄과 인과관계가 있는 것으로 조사되었다. BUN증가가 0.85%/117례로 가장 많았다. 그 이유는 두통, 어지럼, 어혈, 기침, 각각 0.43%/5/117례, 부종 0.17%/2/117례, 경직, 무력 0.09%/1/117례로 감소 나타났다.

시판전 임상시험에서 나타내지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 빈혈, 이명(이 각각 2례, 긴장형진, 두통)가 감소증, 혼미, 흥통, 발진, 근육통(이 각각 1례씩)보 되었다.

- 인디파미드

(1) 안전성 프로파일
가장 흔하게 보고된 이상반응은 과민반응으로, 주로 알레르기, 천식반응 및 반구진성 발진의 소 인을 가진 대상에 대한 과민반응이었다.

임상시험동안, 지혈물혈중(혈장혈중<3.4mmol/l)이 환자의 10%에서 나타났으며, 4-6주 치료 후 4%의 환자에게 혈장혈중이 3.2mmol/l 미만으로 나타났다. 12주 후, 혈청 지혈물의 평균 감소량은 0.23mmol/l였다.

임상 조는 심혈상적 지표와 관련된 대부분의 이상반응은 용량 의존적였다.

(2) 이상반응 표

인디파미드 투여 중 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 빈도에 따라 다음과 같이 분류하였다. 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게 (≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게 (≥1/100,000, <1/10,000), 빈도 불명/가능한 정보로부터 추 신이 불가능)한

기관계 (SOC)	이상반응 (빈도별)				빈도불명
	흔하게 (10%~1%)	흔하지 않게 (1%~0.1%)	드물게 (0.1% ~0.01%)	매우 드물게 (0.0001% ~0.01%)	
혈액 및 림프계 장애				무과립구증, 성 불균형 빈혈, 응혈성 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증	
대사 및 영양 장애	저칼륨 혈증	저나트륨 혈증	저염소 혈증, 저마그네슘 혈증	고칼슘 혈증	
각종 신경계 장애			현훈, 피로, 두통, 감각 이상		실신
					근시, 시야 흐림, 시각 장애, 폐쇄 위각 녹내장, 맥락막 삼출
각종 심장 장애				부정맥	염전성 심실 빈맥 (Torsade de Pointes, 치명적일 가능성 있음)
각종 혈관 장애				저혈압	
각종 위장관 장애		구토	구역, 변비, 다음증	헛장염	
간담도 장애				간 기능 이상	간경 비 병증, 간염
피부 및 파하조직 장애	피부반응, 구진 발진	자색반	혈관 부종, 두드러기, 독성 표피 괴사 증후, 스티븐스-존슨 증후군		장신 홍반성 루푸스, 광민감성 반응
신장 및 요로 장애				신부전	
근골격 및 결합 조직 장애					근육 연축, 근육 이상, 근육통, 횡문근 용해
생식계 및 유방 장애		발기 기능 장애			
임상 검사					심전도 QT 연장, 혈당 증가, 혈액 요산 증가, 간 효소 증가

(2) 이노제를 투여 중인 환자특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 중추성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)

(3) 약학적 용량 제한 중인 환자

5) 고응양의 이노제를 복용하여 심한 나트륨 고혈압이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 발사르탄 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 발사르탄 투여 전 인위적인 나트륨 및 체액의 고갈은 이노제 용량용 감소소는 등의 합병증으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 빈번히 자세로 돌리고 필요하면 환자에게 주사액을 정맥 주입한다. 혈압이 안정될 후 약물투여를 계속한다.

6) 신병 환자중 환자 2/3 만성성 신증후군환자를 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 발사르탄의 단기 투여 시 환자의 혈압 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 우위성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 폐인 - 인지오덴신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물들 사용 또는 만성성 신증후군 환자에게 있는 환자에 투여한 경우 혈중소 나트륨 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링한다. 양측성 신증후군 환자에서는 신혈관성 질환 환자에서는 신혈관성 질환과 사구체 여파인의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부족하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.

7) 고갈증혈증 환자에서는 고갈증혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 발사르탄의 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높이지 기 쉬운 환자에서는 고갈증혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.

8) 최근 신장기능을 심한한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.

9) 전해질 불균형

(1) 이노효가 급격히 나타날 수 있으므로 전해질 실험, 혈수에 충분한 주의하고 처방량에서 투여를 시작하여 점차 증량하도록 한다.

(2) 영양에는 경우에는 전해질실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사한다.

(3) 인디미피드의 치료를 시작하기 전에 혈장 나트륨을 측정해야 하며 이후 정기적으로 측정해야 한다. 혈청 나트륨의 저하는 초기에는 중상인 나타날 수 있을 것으로 정기적인 모니터링에 필수적이며, 특히 건강하고 환자 및 고령자는 자주 측정해야 한다. 어떠한 이노제 때때로 매우 심각한 결과를 초래할 수 있는 저나트륨혈증을 일으킬 수 있다. 혈장저하증을 동반한 저나트륨혈증은 탈 수 및 기압성 저혈압의 원인이 될 수 있다. 동반되는 정신운동의 소란은 이차 보상성 대사성 알칼리증을 초래할 수 있다. 이러한 증상의 발생 빈도와 정도는 불확하다.

(4) 저혈압혈증 동반한 칼륨의 고갈은 타이디드제 및 관련 이노제에 주 수 위험요소이다. 저혈압혈증은 근육 경련을 일으킬 수 있다. 주로 중증 저혈압혈증의 결과로 혈문고혈압증의 사변가 보고되었다. 저혈압혈증(<3.4 mmol/L)의 발현의 위험성은 특정한 고위험환자 특히, 즉, 고령자, 영양부족 및/또는 여의 약물 복용환자, 부종 및 복수를 동반한 건강하고 환자, 관상동맥질환 및 심부전 환자 등에 서 억제되어 있다. 이러한 경우, 저혈압혈증은 CYP3A4 제제의 사용 정도 및 부생물의 위험을 증가시킨다. 신장적으로 또는 치료에 의해 QT 간격이 연장될 환자 또한 위험하다. 심혈관계 아닌 저혈압혈증으로 인한 부작용, 특히 장기간으로 치명적인 다형성 심실 빈맥의 발현을 유발하는 요인이다. 위에 언급된 모든 상황에 대해 좀 더 빈번한 혈청 칼륨의 모니터링이 필요하다. 혈장 칼륨은 치료 시작 후 첫 주 이내에 첫 번째 측정이 이루어져야 한다. 저혈압혈증이 나타나면 치료하 여야 한다. 낮은 수치의 혈청 마그네슘과 관련된 저혈압혈증은 혈장 마그네슘 수치가 조정되지 않 는 이상 치료 불응성을 나타낼 수 있다.

(5) 타이디드제 및 관련 이노제인인디미피드 등은 저마그네슘혈증을 초래할 수 있는 노 중 마그네슘 배설을 증가시킨다.

(6) 타이디드제 및 관련 이노제들에는 노 중 칼슘배설을 감소시킬 수 있다. 일시적으로 경미한 혈청 칼슘의 상승을 일으킬 수 있다. 고갈증혈증으로 개개 인에게 나타질 수있던 부갑상선기능 항진증에 의해 나타날 수 있다. 부갑상선 기능 측정 전에 치료를 중단해야 한다.

10) 대사이상

(1) 고요산혈증 환자에게서 통풍 발작의 경향이 증가할 수 있다.

(2) 통풍환자의 경우에는 통풍치료제와 병용투여를 주의할 필요가 있다.

(3) 당뇨병환자 특히 저혈압혈증이 있는 환자인 경우 혈당 측정이 중요하다.

11) 타이디드제 및 관련 이노제 투여 시 콩과단백질이 유발 보고되었다. 인디미피드 투여도 종종 콩과단반 증 발생 시 나타날 수있어 권장된다. 만약 이노제의 투여가 필요하다고 판단되면, 콩이나 다른 콩아 노출물은 부종을 보충하는 것이 권장된다.

12) 열로인하여 또는 셀레니오미 유도제 약물은 신사 결손을 동반한 맥박인 산술, 급성 신장염 근시 및 급 성 폐쇄각 나빠짐을 유발하는 특이반응을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급급으로 유도 전 증상으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주에 이배 발생한다. 증상 폐쇄각 나빠짐을 치료하지 않 을 경우 영구적시력 손상을 초래할 수 있다. 중상인 나타날 경우 가능한 신속하게 인디미피드의 투 여를 중단한다. 안압이 계속 조정되지 않다면 즉각적인 의료 도움 의뢰자 치료를 고려할 수 있다. 셀레니오미 또는 페니실린 알레르기 병력이 급성 폐쇄각 나빠짐을 유발하는 위험요인이 될 수 있다.

13) 타이디드제 및 관련 이노제들에는 신기능이 정상기보다 약화될 수 있다. 약화되면 경위혈청치에 25 mg/L, 즉 성인에서 220μmol/L 미만인 경우에서로 악화적이다. 고령자의 경우 혈청 크레아티닌 수치는 연령, 체중 및 성별에 따라 조정되어야 한다.

치료 시 신기능이 노환 인환 수분 및 나트륨의 손실에 따른 체액부족은 사구체 여과율을 감소시킨다. 이는 혈중소 나트륨 혈청 크레아티닌의 상승을 일으킬 수 있다. 이러한 일시적인 신기능 부전은 정상적인 신장기능 유지 또는 영향을 미치지 않는다. 신장기능이 저하될 수 있는 이노제와 신기능 약화될 수 있다.

14) 임신산전자의 영향

인디미피드는 임신산전에게 없는 환자의 혈청 10만배검출감도율을 저하시킬 수 있으므로 주의한다.

15) 인지오덴신 II수용제 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이를 한하는 복통, 오심, 구토, 설사 증상과 일치한다. 증상은 인지오덴신 II수용제 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전한 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

16) 인디미피드는 도핀레스토에서 양성반응이 나올 수 있는 성분을 함유하고 있으므로, 운동선수들에게 서 주의가 필요하다.

17) 운전 및 기계 조작 시 주의
운전 및 기계 조작을 시하는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용시 간헐적 으로 어려움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 특히 치료를 시작했을 때나 다른 항고혈 압 약물이 추가된 경우에 경향이 나타날 수 있다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계투를 조작할 때는 특별한 주의한다.

6. 상호작용

1) 에스알로디핀/발사르탄인디미피드

에스알로디핀/발사르탄 5/600 밀리그램 복합제와 인디미피드 2.5밀리그램 단일제를 건강한 자환자에 만드 노증 병용 투여하여 심한 안혈-안혈 상충작용을 나타냈다. 에스알로디핀/발사르탄 5/600 밀리 그램 복합제와 인디미피드 2.5밀리그램 단일제 병용투여 시 에스알로디핀과 인디미피드의 약동학적 영향은 변하지 않았고 발사르탄 AUC 및 Cmax는 각각 약 38% 및 43%가 증가한 것으로 관찰되었으나, 임상적으로 유의미한 변화는 아니었다.

다른 약물들과 에스알로디핀/발사르탄인디미피드 복합제와의 약물 상호작용에 대한 연구는 없다. 2) 에스알로디핀인디미피드, 발사르탄과 인디미피드 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

● 에스알로디핀인디미피드

(1) 알로디핀은 타이디드제 이노제, 알미차르제, 베타차르제, ACE억제제, 작용시간이 긴 질산염제 제, 나트륨글루코코르티코스테로이드염증제, 항응제, 경구 혈당강화제와 병용시 안전 하였다.

(2) 사혈청정도를 이용한 실험실자료는 알로디핀이 미국산, 페니토인, 외르파린, 인드메타신의 단 병용처방에 영향을 미치지 않는다는 것을 일러준다.

(3) 지용주사 : 20명의 23살한 자환자에게 240 mL의 지용주사로 알로디핀 10 mg/ml 혼합병용투여 는 알로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 알로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4효소의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)에 대한 영향행는 이루어지지 않았다. 따라서 알로디핀은 지용이나 지용주사로 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압 강하효과와 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.

(4) 단독투입 (주입) N를 통해 베타마일, 탄트올렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실정축이 지속적으로 관찰되었다. 알로디핀과 탄트올렌의 병용여는 이러한 현상이다.

(5) 베타블록제 혈압강하 효과를 증가시키는데, 필요한 경우 혈청 칼륨을 증가시켜야 한다.

(6) 클라리트로마이신 클라리트로마이신은 시트코플 P3A4 저해제이다. 클라리트로마이신을 용로 된판과 병용투여 시 저혈압의 위험이 증가하였다. 알로디핀과 클라리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.

(7) 다른 약물들이 알로디핀에 미치는 영향

(1) 시메탄 : 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

(2) 알부미노(마그네슘산염제) : 알부미노(마그네슘 산염)와 탄트올렌의 알로디핀과 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

(3) 실데나일 : 발혈고혈압환자에게 실데나일 100 mg 혼합용량의 투여는 알로디핀의 약동학적 파 라미터에 영향을 미치지 않았다. 알로디핀과 실데나일을 병용 투여 시, 두 약물간 단독으로 각 약물의 혈압강하효과를 발휘한다.

(4) 시트코플 P3A4 저해제 : 고령의 만 69세-87세) 고혈압환자에게 1일 타이디드제 180 mg과 입 로부터 5 mg의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 57%까지 증가 시켰다. 건강한 자환자 (만 18-43세에서 에트리트로마이신의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시 키지 않았다(AUC의 22% 증가, 비록, 이에 대한 임상적 약동학은 밝혀지지 는 않았다). 고 령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시트코플 P3A4 저해제(예, 게토나올, 이트라코나졸, 리토나비어)가 알로디핀과 함께 병용될 때 타이디드제와 병용투여에서 나타 나, 이로써 더 높은 수치로 증가시킬 가능성도 높일 수 있다. 알로디핀은 시트코플 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 어떤 약물상도 작용으로부터 7시간이상 병용은 보고된 바 없다.

(5) CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제 (예, 리라미핀, 세틴트 존스 워트 (hypericum perforatum)) 의와 병용투여는 알로디핀의 혈장노출을 변화시킬 수 있다. 그러나서 지환자 (만 18-43세에서 에트리트로마이신의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시 키지 않았다(AUC의 22% 증가, 비록, 이에 대한 임상적 약동학은 밝혀지지 는 않았다). 고 령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시트코플 P3A4 저해제(예, 게토나올, 이트라코나졸, 리토나비어)가 알로디핀과 함께 병용될 때 타이디드제와 병용투여에서 나타 나, 이로써 더 높은 수치로 증가시킬 가능성도 높일 수 있다. 알로디핀은 시트코플 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 어떤 약물상도 작용으로부터 7시간이상 병용은 보고된 바 없다.

(6) CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제 (예, 리라미핀, 세틴트 존스 워트 (hypericum perforatum)) 의와 병용투여는 알로디핀의 혈장노출을 변화시킬 수 있다. 그러나서 지환자 (만 18-43세에서 에트리트로마이신의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시 키지 않았다(AUC의 22% 증가, 비록, 이에 대한 임상적 약동학은 밝혀지지 는 않았다). 고 령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시트코플 P3A4 저해제(예, 게토나올, 이트라코나졸, 리토나비어)가 알로디핀과 함께 병용될 때 타이디드제와 병용투여에서 나타 나, 이로써 더 높은 수치로 증가시킬 가능성도 높일 수 있다. 알로디핀은 시트코플 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 어떤 약물상도 작용으로부터 7시간이상 병용은 보고된 바 없다.

(7) 다른 약물들이 알로디핀에 미치는 영향

(1) 시메탄 : 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

(2) 알부미노(마그네슘산염제) : 알부미노(마그네슘 산염)와 탄트올렌의 알로디핀과 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

(3) 실데나일 : 발혈고혈압환자에게 실데나일 100 mg 혼합용량의 투여는 알로디핀의 약동학적 파 라미터에 영향을 미치지 않았다. 알로디핀과 실데나일을 병용 투여 시, 두 약물간 단독으로 각 약물의 혈압강하효과를 발휘한다.

(4) 시트코플 P3A4 저해제 : 고령의 만 69세-87세) 고혈압환자에게 1일 타이디드제 180 mg과 입 로부터 5 mg의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 57%까지 증가 시켰다. 건강한 자환자 (만 18-43세에서 에트리트로마이신의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시 키지 않았다(AUC의 22% 증가, 비록, 이에 대한 임상적 약동학은 밝혀지지 는 않았다). 고 령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시트코플 P3A4 저해제(예, 게토나올, 이트라코나졸, 리토나비어)가 알로디핀과 함께 병용될 때 타이디드제와 병용투여에서 나타 나, 이로써 더 높은 수치로 증가시킬 가능성도 높일 수 있다. 알로디핀은 시트코플 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 어떤 약물상도 작용으로부터 7시간이상 병용은 보고된 바 없다.

(5) CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제 (예, 리라미핀, 세틴트 존스 워트 (hypericum perforatum)) 의와 병용투여는 알로디핀의 혈장노출을 변화시킬 수 있다. 그러나서 지환자 (만 18-43세에서 에트리트로마이신의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시 키지 않았다(AUC의 22% 증가, 비록, 이에 대한 임상적 약동학은 밝혀지지 는 않았다). 고 령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시트코플 P3A4 저해제(예, 게토나올, 이트라코나졸, 리토나비어)가 알로디핀과 함께 병용될 때 타이디드제와 병용투여에서 나타 나, 이로써 더 높은 수치로 증가시킬 가능성도 높일 수 있다. 알로디핀은 시트코플 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 어떤 약물상도 작용으로부터 7시간이상 병용은 보고된 바 없다.

(6) CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제 (예, 리라미핀, 세틴트 존스 워트 (hypericum perforatum)) 의와 병용투여는 알로디핀의 혈장노출을 변화시킬 수 있다. 그러나서 지환자 (만 18-43세에서 에트리트로마이신의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시 키지 않았다(AUC의 22% 증가, 비록, 이에 대한 임상적 약동학은 밝혀지지 는 않았다). 고 령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시트코플 P3A4 저해제(예, 게토나올, 이트라코나졸, 리토나비어)가 알로디핀과 함께 병용될 때 타이디드제와 병용투여에서 나타 나, 이로써 더 높은 수치로 증가시킬 가능성도 높일 수 있다. 알로디핀은 시트코플 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 어떤 약물상도 작용으로부터 7시간이상 병용은 보고된 바 없다.

(7) 다른 약물들이 알로디핀에 미치는 영향

(1) 시한제 함유제 : 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다.

(2) 질산염제 : 혈압과 심박수에 대한 알로디핀의 효과를 증가시킬 수 있다.

(3) 항부장장애제(아미오돈, 퀴니딘 등) : 근육수축 억제작용이 저질 수 있다.

(4) 티오몰론과 에르그르타린 : 칼슘채널차르제 : CYP-450 약제와는 테오몰론과 에르그타 린의 대사에 개입할 수 있다. 알로디핀과 병용시 혈액학적으로도 혈청 칼륨을 낮출 수 있는 경향이 있다.

● 발사르탄

(1) 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었다.

시메탄, 외르파린, 부루페도, 다쿠신, 이베클로, 인드메타신, 히드로콜로리타지드, 알로디 핀, 글리베허리타르신의 상호작용에 대한 임상시험이 없었다. 시메탄과 병용시, 발사르탄의 전 신 노출이 증가할 수 있으며, 글리베허리타르제와 병용시 발사르탄의 전신 노출이 감소할 수 있다. 발사르탄은 위산이 있는 정도까지 대두되지 않기 때문에 임상적으로 CYP-450 효소의 대사 유 도에 대사장애에 나타나는 약물관기 상호작용을 일으키는 것은 것으로 예측된다. 발사르탄은 혈당단 백병에 대한 영향을 보였지만 생체 내 연구에 의하면 디글루코제, 부루페도, 타이디드제, 외르파린과 같이 인덱스혈당에 있는 약물에 대해 어떤 상호작용도 나타내지 않았다.

(2) 칼륨보존이노제(아미노노리프론, 트리아글리제, 히드로리타린)나 칼륨보존제 또는 칼륨흡수 염류제 혹은 칼륨노출을 증가시킬 수 있는 약물(예, 이베르메스틴)을 함께 병용할 경우보다 증가하거나 상부 전 환에서 혈청 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 신중해야 한다.

(3) 인지오덴신 II수용제 길항제(비스테로이드스염증통제제(NSAIDs)(예, 선택적인 COX-2억제제, 이베클로리타진 > 3 g/day), 비선택적 비스테로이드스염증통제제와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 인지오덴신 II수용제 길항제와 비스테로이드스염증통제제의 병 용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있다. 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주 의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유요혈액량 감소에 의해 신기능이 저하 되는 환자를 포함는 주의한 다. 병용시 투여 초기에 적절한 신기능 감시(혈당치)를 하고, 신기능을 지속적으로 모니터링 해야한다.

(4) 리라미제와 ACE 억제제 또는 발사르탄을 포함한 인지오덴신 II수용제 길항제의 병용투여로 혈 청 노출이 감소 및 독성의 기역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여 하는 동안 혈청 리프 농 도도 모니터링이 권장된다. 만약 타이디드제 이노제와 투여 시 사용될 경우에는 리프 독성의 위험 이 증가될 수 있다.

(5) 전달체(transporter) 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전 달체 OATP과 간 유출 전달체 MRP2/3 기전임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리라미핀, 시아클로스타트린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출 을 증가시킬 수 있다.

(6) 인지오덴신 수용제 길항제, ACE억제제 또는 알리스카르틴의 병용투여에 의한 레닌- 인지오덴 신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실험, 신장, 저혈압 혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 발사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모 니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증증-중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²) 에게 발사르탄과 알리스카르틴 함유제제를 병용투여하지 않는다.

● 인디미피드

(1) 발사르탄 유도제 : 아미알칼로이드계 마약과의 병용 또는 음주에 의해 기압성저혈압이 증가될 수 있으므로 주의한다.

(2) 타이디드제나도중합 혈압강하제에 대한 혈압변의 반응성을 저하시키고 투여부라린 및 그 유사화합물의 마비작용을 증가시킬 수 있으므로 수술전 환자에 사용할 경우에는 일시적으로 투 여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

(3) 다른 혈압강하제의 투여를 받고 있는 환자에게 인디미피드를 병용투여하는 경우에는 혈압적 히 작용을 증가시킬 수 있으므로 혈압강제제의 용량조정 등에 주의한다.

(4) CYP3A4효소의 사용에 대한 작용을 증가시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 저혈압혈증 또는 저 마그네슘혈증이 있는 경우 CYP3A4효소의 독성이 증가될 수 있다. 혈청 칼륨, 마그네슘 및 ECG 는 모니터링할 때, 필요한 경우 용량을 조정한다.

(5) 당장부사비밀호르몬 또는 부신비밀자극호르몬과 병용투여시 과도한 칼슘배설을 일으킬 수 있 으므로 주의한다.

(6) 인디미피드 투여 중 항응고병양의 작용이 한때 감소되므로 주의한다.

(7) 탈수와 병용투여 시 리움(soft-stool)이소로 인해 배설 감소시켜서 과량부종의 징후와 함께 혈 청 리튬이 상승한다. 리튬의 병용투여를 권장하지 않는다. 이노제의 병용이 필요한 경우 혈중 리튬 농도의 약한치 모니터링 및 용량조정이 요구된다.

(8) 하해와 병용투여하는 경우에는 질분할투입을 증가시킬 수 있다.

(9) 퀴니딘 등 항부장장애와 병용투여하는 경우에는 중증의 저혈압혈증이 나타날 수 있다.

(10) COX-2 선택적 저해제를 포함한 비스테로이드스염증통제제, 고응양의 아미알칼리산성 > 3g/일인 인디미피드의 혈압강하효과를 감소시킬 수 있다. 탈수 환자(사구체 여과율의 감소)인 경우 급성신부전의 위험이 있으므로, 환자에게 수분을 공급하고, 치료 시작시 신기능을 측정 한다.

(11) 베타블록제와 병용투여시 혈압강하효과가 증가되므로 신중히 투여한다. 환자에게 수분을 공급하 고 치료 시작시 신기능을 측정한다.

(12) 알로디핀제 : 인디미피드의 병용투여하는 경우 알로파로핀에 대한 과대반응의 빈도가 증가될 수 있다.

(13) 칼륨보존성 이노제(아미노노리타드, 스피노로리프론, 트리아글리제)와 병용투여하는 경우 알부 환자에게는 병용투여시 유발된 반면, 일부에는 저혈압혈증 또는 고혈압혈증이 나타날 수 있다.(특히 신부전 및 당뇨병환자) 혈청 칼륨 및 ECG를 모니터링 해야 하며, 필요한 경우 조정해야 한다.

(14) 이노제와 이노제 투여 환자에서 요오드나트륨염증 병용한 경우 급성 신부전의 위험성이 증 가한다. 요오드나트륨염증 투여하기 전에 수분을 공급한다.

(15) 시아클로스타트린 디크로메타트린을 병용투여하는 경우 혈청 크레아티닌을 증가시킬수 있으므로 주의한다. 시아클로스타트린 혈중 농도의 변화가 크더라도 혈청 크레아티닌 농도가 증가할 수 있 으며, 수분나트륨의 손실이 없는 환자에서 크레아티닌이 증가할 수 있다.

(16) 다형성 심장 빈맥 (Torsade de Pointes)을 일으키는 아래 약물과 병용투여시 주의가 요구되나, 아래 약물이면 국면되지 않는다.
--Cass (아항부장장애) (예, 퀴니딘, 히드로퀴니딘, 디스피라미드)
--Cass II 항부장장애 (예, 아미오돈, 스피로, 도페라미드, 이부부라미드, 브레틸리움)
--Cass III 항부장장애 (예, 아미오돈, 스피로, 도페라미드, 이부부라미드, 브레틸리움)

--알약 항부장장애 페노치아르제 (예, 클로로프로리딘, 시메타민, 레보메프로리딘, 지오리 디, 트리플루오로미딘, 펜조디라지드 (예, 마이셀리드), 셀미드, 실도프리드, 티아프리드), 부티로네스게일 (예, 드로페리움, 할로페리돌), 기타 항부장장애제 (예, 페모지프)
--기타 울산, 페라피리드, 시사르도드, 디마페리드, 알리스카르틴, 장강주사, 할로메트론, 미졸 라나딘, 판타딘, 스마클로루스신, 목시클로루스신, 비카린 정맥주사, 메타돈, 아로메타존, 테르 페나딘

심상정맥류 특히 다형성 심실 빈맥의 위험성이 증가한다(저칼륨혈증은 위험 요소이다.). 인 디미피드들을 병용투여 하기 전에 필요한 경우, 저칼륨혈증에 대해 모니터링하고 치료한다. 임 상적으로 혈청 전해질 및 ECG를 모니터링 한다.

저칼륨혈증이 있는 경우 다형성 심실 빈맥을 일으키지 않는 약물을 사용한다.

(7) 저혈압으로 나트륨 고갈증에 임상학적 통찰력 행하지 않는 상태에서 인지오덴신 전현효소 저 해제와 병용 투여를 시작했을 때 갑작스런 저혈압 및/또는 급한 신부전의 위험이 있다. 고혈압 환자에서 기존의 이노제 치료나 나트륨 고갈증 일으킨 경우 다음을의 조치가 필요하다:
--인지오덴신 전현효소 저해제로 치료 시작하기 3일 전에 신기능을 측정하거나, 필요한 경우 저칼륨성 이노제를 투여하 한다.

--또는, 인지오덴신 전현효소 저해제를 자용량에서 시작하고, 용량을 점진적으로 증가시킨다. 유효성 신부전 환자에서 병용투여하는 저칼륨성 이노제의 용량을 감소시킨 후, 인지오덴신 전 현효소 저해제에 매우 낮은 용량에서 투여한다. 모든 경우에서 인지오덴신 전현효소 저해제 투여를 시작한 첫 주 동안 신기능(혈청 크레아티닌) 을 측정한다.

(8) 기타 저칼륨혈증을 일으키는 약물(암프로리산 (경맥주사, 경질 및 마비용 부신비밀호르몬, 테르코로리타드), 지극성 하해제) 또는 저칼륨혈증의 위험성이 증가될 수있어(과거고), 혈청 칼륨 의 모니터링 및 치료가 필요하다. CYP3A4와 병용하는 경우 특히 주의해야 한다. 비극성 약 물을 사용한다.

(9) 부신비밀호르몬 디테르코스타드 전신 투여시 혈압강하효과와 감소가 나타날 수 있다(부신피 질증으로 인한 수분 또는 나트륨 부족).

(10) 메트로프로린 이노제 특히 루프제 이노제 병용투여 시 기능적 신부전 가능성 때문에 메트로 프로이 중)되어 정신 상태를 일으킬 수 있다.

(21) 이이프피드중합 항응혈제, 신경이완제의 경우 혈압강하효과 및 기압성 저혈압의 위험성이 증 가한다(부)하로,

칼슘과 병용투여 시 뇌졸 중합 배설의 감소로 인해 고갈증혈증의 위험성이 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대해 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유자에게 사용하지 안 된다.
개별 성분에 대한 투여와 같다.

● 에스알로디핀인디미피드

(1) 임부 : 알로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대해 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 알로디핀을 투여한 란드에서 분간지연 및 양경이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생 식독성은 중경되지 않았다. 다른 타이디드제과인제 약물에서는 동물실험에서 기형발생이 보고 된 바 있다.

(2) 수유부 : 사람에 대한 투여경험에서 알로디핀이 사람 모유중으로 이행한다고 보고된 바 있다.

● 발사르탄

1) 임부 : 인지오덴신 II수용제 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 37 사이에는 ACE억제제(레닌- 인지오덴신-알도스테론계)에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임 부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고갈증혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요강소 그리고/또는 부노 증, 기역적 또는 비기역적인 신부전, 자궁내 성장 저해 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과다증이 보고 되었고, 양수과다증은 태아 사지구속, 두개안전 기형 및 폐활부 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면 임신 17에 ACE억제제를 사용하는 것은 중증결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하지 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 중독한 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자연산인 양수과다증, 신생아 신기능이상기 나타났다는 보고 가 있다. 태아-인디미피드-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄도 임신 중의 여성에서 사용해서는 안 되며, 투여 중 양수이 확대되면 즉시 투약을 중지한다. 만약 임신 27이 이후 로 임부가 인지오덴신 II수용제 길항제에 노출되었을 경우, 태아와 신생아에 두개골 부투를 초음파 검사 가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 발사르탄에 노출된 임부에서는 신생아의 경우 중독한 배뇨, 고갈 증혈증, 신생아를 면밀히 조사해야 한다.

2) 수유부 : 발사르탄이 모유로 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 란트에 대한 실험에서 유 중증에 발사르탄의 분비가 확인되었으나 수유부 발사르탄을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유자에게 발사르탄을 투여할 때 주의할 것과 주의가 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다. 생식 기능상에는 이상 및 이상 다른 레닌-인지오덴신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄도 임신 제하고 있을 제하고 있을 여성에서 사용해서는 안 된다. 레닌-인지오덴신-알도스테론계 에 작용하는 약물은 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 이는 임신중 발사르탄의 잠 자적 위험에 대해 알려주어야 한다. 발사르탄이 임신 중의 신생상에 대한 영향에 대한 정보는 없 다. 란트에 대한 시험에서 발사르탄의 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

● 인디미피드

1) 임부 : 임부에서의 인디미피드의 사용에 대한 자료는 없거나 제한적이다. 임신 후기에 타이디드제 약물의 지속적인 노출은 산모의 혈장량뿐만 아라 저장액의 혈류량을 감소 시킬 수 있다. 이에 태아-태반 혈류 및 성장지연을 초래할 수 있다. 동물시험에서 생식 독성에 대한 직접적 기전적인 유해한 영향을 보이지 않았다. 일반적으로 임신부에게 이노제를 투여해서는 안되며, 임신중 부종을 치료하기 위해 사용해서는 안 된다.

또한, 타이디드제 약물의 신생아 또는 영아에서 고빌리콜빈혈증, 혈소판감소 등을 일으킬 수 있다. 2) 수유부 : 발사르탄은 모유로 이행하므로 수유중에는 투여를 피하되 부족한 경우에는 수유를 중 지한다. 설사(타이디드제 유래 약물)에 대한 과대반응 또는 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 신생아 및 유 아에 대한 위험성을 배제할 수 없다.

인디미피드는 수유중 모유의 감소 또는 억제와 연관되어 있는 타이디드제 이노제와 밀접한 관련 이 있다.

3) 수태능 : 생식독성시험에서 수컷 및 암컷 란트의 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

8. 아연에 대한 투여

이 약은 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있다.

9. 고령자에 대한 투여

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