

양성측 또는 편측성 신통맥 역행 환자에서는 신혈류량의 감소와 구조적 여러양의 지하여 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 수유가 있으므로 치료가 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 미한다.

7) 고칼혈혈증 환자에서는 고칼혈혈증을 유발시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 발사르탄의 투여를 미한다. 또한 신장기능에 장애병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼혈혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치를 주의한다.

8) 최근 신장기능을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.

9) 전해질 불균형

(1) 이뇨제와 금하여 나타날 수 있으므로 전해질 실조, 탈수에 충분히 주의하고 저용량 이하 투여를 시작하여 점차 증량하도록 한다.
(2) 연용하는 경우에는 전해질 불균형이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사한다.
(3) 인디파미드의 치료를 시작하기 전에 혈청 나트륨을 측정해야 하며, 이후 정기적으로 측정해야 한다. 혈청 나트륨의 저하는 초기에는 중상이 나타나지 않을 수 있으므로 정기적인 모니터링이 필수적이며, 특히 간헐적 환자 및 고령자는 자주 측정해야 한다. 어떠한 이뇨제도 때때로 매우 심각한 결과를 초래할 수 있는 저나트륨혈증을 일으킬 수 있다. 혈청나트륨을 동반한 저나트륨혈증은 탈수 및 기립성 저혈압의 원인이 될 수 있다. 동반되는 염색이온의 손실은 이차 보상성 대사성 알칼리증을 초래할 수 있다. 이러한 중상의 발현 빈도와 정도는 경미하다.

(4) 저칼혈혈증을 동반한 칼륨의 고값은 타이타드에 및 관련 이노제의 주요 위험요소이다. 저칼혈혈증은 근육 장애를 일으킬 수 있다. 자주 중증 저칼혈혈증의 결과는 심근도 용해증의 사례가 보고되었다. 4.4 mmol/L)의 발현의 위험성은 투석한 고혈압군 환자, 즉, 고령자, 영양부족 및/또는 여러 약물 복용환자, 무용, 또는 복수를 동반한 간헐적 환자, 관상동맥질환 및 심부전 환자 등에서 악화되려 한다. 이러한 경우, 저칼혈혈증은 디기탈리스 제제의 심장 독성 및 부방의 위험을 증가시킨다. 신장장애도 또는 치료에 의해 QT 간격이 연장된 환자 또한 위험하다. 사맥변반이나 저칼혈혈증도 심각한 부작용, 특히 장정맥으로 치형되어 다형성 심실 박동의 발을 유발하는 요인이다. 위에 언급된 모든 상황에 대해 총 다 빈번한 혈청 칼륨의 모니터링이 중요하다. 혈청 칼륨은 치료 시작 후 첫 4주에 첫 번째 측정치 이하여야 한다. 저칼혈혈증이 나타나면 치료해야 한다. 낮은 수치의 혈청 마그네슘과 관련된 저칼혈혈증은 혈청 마그네슘 수치가 교정되지 않는 이상 치료 불응성을 나타낼 수 있다.
(5) 타이타드제 및 관련 이노제인디파미드 등은 저마그네슘혈증을 초래할 수 있는 높은 농도나트륨 배설을 증가시킨다.
(6) 타이타드제 및 관련 이노제들은 노 중 칼슘배설을 감소시킬 수 있고, 일시적으로 경미한 혈청 칼슘의 상승을 일으킬 수 있다. 고칼슘혈증은 과거에 인지하지 못했던 부갑상선기능 항진증에 의해 나타날 수 있다. 부갑상선 기능 측정 전에 치료를 중단해야 한다.

10) 대사이상

(1) 고요산혈증 환자에서 종종 발작의경향이 증가할 수 있다.
(2) 통풍환자의 경우에는 통풍치료제와 병용투여하는 것이 바람직하다.
(3) 당뇨병환자, 특히 저칼혈혈증이 있는 환자인 경우 혈당 측정이 중요하다.
11) 타이타드제 및 관련 이노제 투여 시 광과민반응이 일어 보고되었다. 인디파미드 투여 도중 광과민반응 발생시 치료 중단이 권장된다. 만약, 이노제의 제투여가 필요하다고 판단되면, 햇빛이나 인공 UVA에 노출되는 부분을 보호하는 것이 권장된다.
12) 혈당이상 또는 혈당미미드 유제제 약물은 신장 결손을 동반한 면역학, 심혈, 근육 이상성 근시 및 급성 폐색각 뇌내장을 유발하는 특이반응을 일으킬 수 있다. 시력저하는 눈의 통풍이 급성으로 시작되고 전정형으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주에에 발생한다. 근육 폐색각 뇌내장을 치료하지 않을 경우 영구적인 시력손상을 초래할 수 있다. 중상이 나타날 경우 가능한 신속하게 인디파미드의 투여를 중단한다. 안인이 계속 조절되지 않는다면 즉각적인 약물 또는 의학적 치료를 고려할 수 있다. 혈당미미드 또는 혈당이상 혈당미미드 병역이 급성 폐색각 뇌내장을 유발하는 위험요인이 될 수 있다.
13) 타이타드제 및 관련 이노제들은 신기능이 정상기아, 약간저하된 경우일때 크레아티닌 25 mg/L, 즉 신기능이 220umol/L 미만인 경우일때 효과이다. 고령자의 경우 혈청 크레아티닌 수치는 연령, 체중 및 성별에 따라 조정되어야 한다. 치료 시작 시 이노제로 인한 수분 및 나트륨의 손실에 따른 체액부족은 구조적 여러양의 원인이 될 수 있다. 혈청 요소 및 혈청 크레아티닌의 상승을 일으킬 수 있다. 이러한 일차적인 신기능 부전은 정상적인 신기능을 가진 경우는 영향을 미치지 않으나, 신장기능이 저하된 경우 중상이 악화될 수 있다.

14) 임상상환자의 영향

인디파미드는 간상성장애가 없는 환자의 혈청 FBE(단백혈종양으로)를 저하시킬 수 있으므로 주의한다.

15) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 두드 성상 증상을 나타낸다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되있다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

16) 인디파미드는 도핑테스트에서 양성반응이 나올 수 있는 성분을 함유하고 있으므로, 운동선수들에게서 주의가 필요하다.

17) 운전 및 기계조작 시 주의

운전 및 기계 사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 특히, 치료제를 사취했을 때나 다른 항고혈압 약물이나 기구류 병용한 경우에 영향이 나타날 수 있다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계운를 조작할 때는 특별한 주의한다.

6. 상호작용

1) 에스알로미딘/발사르탄/인디파미드

에스알로미딘/발사르탄 5/160 밀리그램 용량과 인디파미드 2.5밀리그램 단일제를 각각한 지환자에 단독 또는 병용 투여하여 실시한 약력-약물 상호작용 시험결과, 에스알로미딘/발사르탄 5/160 밀리그램 용량제와 인디파미드 2.5밀리그램 단일제 병용투여 시 에스알로미딘과 인디파미드의 약동학적 영향을 받지 않았고, 발사르탄 AUC 및 Cmax는 각각 약 38% 및 43%가 증가한 것으로 관찰되었으나, 임상적으로 유의미한 변화는 아니었다. 다른 약물들과 에스알로미딘/발사르탄/인디파미드 복합제와의 약물 상호작용에 대한 연구는 없다.

2) 에스알로미딘(알로미딘), 발사르탄과 인디파미드 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행 되었다.

● 에스알로미딘(알로미딘)

(1) 알로미딘은 타이타드제 이노제, 알파처단체, 베타처단체, ACE억제제, 작용 시간이 긴 질산염제제, 나트륨글루세린 혈하정, 비스테로이드소염진통제, 항응제, 경구 혈압강화제와 병용시 안전하였다.
(2) 신장혈청을 이용한 실험실적자로는 인디파미드 디곡신, 페니토인, 와르파린, 인디메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려졌다.
(3) 지용수소: 20명의 건강한 지환자에게 240 mL의 지용수소와 알로미딘 10 mg의 혼합병용투여는 알로미딘의 약용학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 알로미딘의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전자 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향방식은 이루어지지 않았다. 따라서, 알로미딘은 지용수나 지용수소와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈당강화제의 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 경정하지 않는다.
(4) 단투를련(주안) IV를 통해 베라파린, 단투를련을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실영축이 지속적으로 관찰되었다. 알로미딘과 단투를련의 동시투여는 피해야 한다.
(5) 비를로렌: 혈압강화 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다.
(6) 클레리트로아민 클레리트로아민은 시트루스 P344 저해제이다. 클레리트로아민을 알로미딘과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가되었다. 알로미딘과 클레리트로아민을 병용투여시 환자를 주의있게 관찰하는 것이 권장된다.
(7) 다른 약물들이 알로미딘에 미치는 영향

(1) 시메티딘: 병용투여 시 알로미딘의 약동학에 영향이 없었다.
(2) 알부미노/마그네슘제산제: 알부미노/마그네슘 제산제와 단회용량의 알로미딘과 병용투여 시 알로미딘의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
(3) 실디나필: 완발고혈압환자에 실디나필 100 mg 단회용량의 투여는 알로미딘의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 알로미딘과 실디나필을 병용 투여 시 각 약물은 단독으로 각각의 혈압강화효과를 발현한다.
(4) 시트루스를 P344 저해제 고령의(만 60세~87세) 고혈압환자에게서 일 달티아젠 180 mg과 알로미딘 5 mg의 병용투여는 알로미딘의 전신노출을 57%까지 증가 시켰다. 건강한 지환자(만 18~43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 알로미딘의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가, 비록 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 나타날 수 있다. 강력한 시트루스 P344 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비타드)가 알로미딘의 혈청 농도를 절타일배과의 병용투여에서 나타난보다 더 높은 수치를 증가시킬 가능성을 배제할 수 없다. 알로미딘은 시트루스 P344 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인한 임상반응은 보고되지 않았다.
(5) CYP3A4 유제제: CYP3A4 유제제(예, 리라피마시 세탄트 쇼스 위치(hypericum perforatum))와의 병용투여는 알로미딘의 혈청농도를 낮출 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유제제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

(8) 알로미딘에 다른 약물들에 미치는 영향

① 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 알로미딘 10 mg 다회용량을 병용 투여시 아토르바스타틴의 항당양동학적 작용에 유의적인 변화가 관찰되었다.
② 디곡신: 정상인 지환자에게 알로미딘과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스가 변화가 없었다.
③ 알코올: 10 mg 알로미딘의 단회 및 반복투여 시 알코올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
④ 와르파린: 알로미딘과 와르파린의 병용투여시 와르파린-프로토펙틴 반응 시간에 영향이 없었다.
⑤ 시클로스포린: 신장기능을 시험하는 시클로스포린과 알로미딘을 병용 투여한 여러 연구에서 알로미딘과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중 농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
⑥ 티크로리무스: 알로미딘과 병용투여 시 티크로리무스의 혈청농도 증가 위험이 있으므로 티크로리무스로 치료 받는 환자에게 알로미딘 투여 시 티크로리무스의 혈청농도를 모니터링하고, 티크로리무스의 투여양을 적절히 조절하여 티크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.
⑦ mTOR 억제제: mTOR 억제제에, 시클로스포린, 텔시클루리무스, 예베로리무스는 CYP3A의 기질이다. 알로미딘은 약한 CYP3A 저해제이다. mTOR 억제제와 병용투여시 인디파미딘 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.
⑧ 심사르탄: 알로미딘 10 mg과 심사르탄 80 mg의 다회용량 병용투여는 심사르탄의 단독투여와 비교하여 심사르탄의 노출을 77%정도 증가시켰다. 알로미딘을 투여받는 환자에서 심사르탄 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

(9) 다른 혈압강화제: 다른 혈압강화제와 병용시 혈압강화효과를 증가시킬 수 있다. 특히 칼슘채널차단제와 베타처단체의 병용은 심부전을 일으킬 수 있다. 저혈압과 심근경색증이 유발될 수 있으므로 주의한다.
(10) 신장계 항우울제: 혈압강화효과를 증가시킬 수 있다.
(11) 질산염제제: 혈압과 심박수에 대한 인디파미드의 효과를 증가시킬 수 있다.
(12) 항부정맥제(아미요다론, 퀸리딘 등): 근육수축 억제제들이 컷질 수 있다.
(13) 티오필린과 에코노타민: 칼슘채널차단제는 CYP-450 대사에 의존하는 약물이므로 에코노타민과 대사에 개입할 수 있다. 알로미딘과의 병용시 혈액을 정기적으로 체크할 것이 권장된다.

● 발사르탄

(1) 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었다.

(2) 시메티딘, 와르파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀롤, 인디메타신, 히드로클로로티아지드, 알로미딘, 클리베크클라미드의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다. 시메티딘과 병용 시, 발사르탄의 전신 노출이 증가할 수 있으며, 클리베크클라미드와 병용시 발사르탄의 전신 노출이 감소할 수 있다. 발사르탄은 유산성 있는 정장지토 약제이기 있기 때문에 임상적으로 CYP-460 효소계는 대사이해에 의한 약물간 상호작용이 나타나지는 않을 것으로 예측된다. 발사르탄은 혈장단백액에 대해 높은 결합력을 보였지만 생체 내 약간의 디클로메타 푸로세미드, 와르파린과 같이 단백질결합이 높은 약물에 대해 어떤 상호작용은 나타나지 않았다.
(3) 칼륨보충이노제(아미노노라돈, 트라이아미노인)과 이노제 또는 칼륨보충제 또는 칼륨을 함유제 혹은 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물(예, 헤파린) 병용시 혈청 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 혈청 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 신중해야 한다.
(3) 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제(NSAIDs)(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세트살리실산(3g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용시 혈당강화효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유요혈액량 감소환자이노제 치료 중인 환자를 포함한 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.
(4) 리튬제제와 ACE 억제제 또는 발사르탄을 포함한 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 타이타드제 이노제가 주사 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다.
(5) 전달체(transporters): 사람의 간 조직을 가지고 in vitro 연구 결과에서 발사르탄 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여준다. 흡수 전달체 저해제(리피나신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비타드)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
(6) 안지오텐신 II 수용체 길항제, ACE억제제 또는 알리스카린의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 기능저하는 이러한 약제의 단독 용법과 비교시 가할만, 실심 고칼혈혈증 및 이노제의 변형(신성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 발사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈청, 신장 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증증~중증의 신장 장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에게 발사르탄과 알리스카린 함께제제 병용투여하지 않는다.

● 인디파미드

(1) 바르비탈류 유제제, 아편알칼로이드계 마약과의 병용 또는 음주에 의해 기립성저혈압이 증가될 수 있으므로 주의한다.
(2) 노르에피네프린등의 혈압상승작용에 대한 혈관벽의 반응성을 저하시키고 투보라민 및 그 유사화합물의 마비작용을 증가시킬 수 있으므로 수술전 환자에 사용될 경우에는 일시적으로 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
(3) 다른 혈압강화제의 투여를 받고 있는 환자에게 인디파미드를 병용투여하는 경우에는 혈압저하 작용을 증가시킬 수 있으므로 혈압강화제의 용량조절 등에 주의한다.
(4) 디기탈리스의 심장에 대한 작용을 증가시킬 수 있으므로 신중히 투여한다. 저칼혈혈증 또는 저마그네슘혈증이 있는 경우 디기탈리스의 독성이 증가될 수 있다. 혈청 칼륨, 마그네슘 및 ECG를 모니터링하고, 필요한 경우 투여를 조절한다.
(5) 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬과 병용투여시 과도한 칼슘 배출을 일으킬 수 있으므로 주의한다.
(6) 인디파미드 투여 중 항당뇨병약의 작용이 현저히 감소되므로 주의한다.
(7) 리튬을 병용투여 시 무용(salt-free) 식이(요증 리튬 배설 증가)하면 광양복음의 징후와 함께 혈청 리튬치가 상승한다. 리튬과의 병용투여를 경정하지 않으나 이노제의 병용이 필요한 경우 혈청 리튬 농도의 엄격한 모니터링 및 용량 조정이 요구된다.
(8) 해열제 병용투여하는 경우에는 칼륨배출을 증가시킬 수 있다.
(9) 퀸리딘 등 항부정맥제와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼혈혈증이 나타날 수 있다.

(10) COX-2 선택적 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제, 고령상의 아세살리콜산(≥ 3g/일)은 인디파미드의 혈압강화효과를 감소시킬 수 있다. 탈수 환자(사구체 여과율의 감소)인 경우 급성신부전의 위험이 있으므로, 환자에게 수분을 공급하고, 치료 시작시 신기능을 측정한다.

(11) 알로미딘과 병용투여시 혈압강화효과가 증가하므로 신중히 투여한다. 환자에게 수분을 공급하고, 치료 시작 시 신기능을 측정한다.
(2) 알로미딘을 인디파미드와 병용투여하는 경우 알로미딘에 대한 과민반응의 빈도가 증가될 수 있다.

(3) 칼륨보존성 이노제(아미요라이트, 스프노라로돈, 트라이아미노)와 병용투여하는 경우 일부 환자에서는 병용투여가 유익한 반면, 일부환자는 저칼혈혈증 또는 고칼혈혈증이 나타날 수 있다.(특히 이노제에 의해, 양방향제) 혈청 칼륨 및 ECG를 모니터링 해야 하며, 필요한 경우 치료해야 한다.

(4) 이노제에 의한 탈수 환자에서 요오드조영제를 이용한 저칼혈혈증, 급성 신부전의 위험성이 증가한다. 요오드조영제를 투여하기 전에 수분을 공급한다.
(5) 사이클로스포린, 타크로리무스를 병용투여하는 경우 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 주의한다. 사이클로스포린과 병용 투여하는 경우 신기능 저하를 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으며, 수분/나트륨의 손실이 없는 환자에서도 크레아티닌이 증가될 수 있다.

(6) 다형성 심실 박동(Torsade de Pointes)을 일으키는 아래 약물과 병용투여시 주의가 요구된다. 아래 약물에만 국한되지 않는다.
- Class 1 항부정맥제(예, 퀸리딘, 도르페리나, 디소피라미드)
- Class II 항부정맥제(예, 아미요다론, 프로프라노솔, 도페타미드), 이부틸라이드, 브레틸리움)
- 일부 항상심병제: 페노타이진계(예, 클로로프라마지 시아메타민 레보메프로마지, 치리다진, 트리클로르메프로마지, 벤조디아진계(예, 아미에파미드, 설리타드, 설트도라드, 타보도라드), 부티로렌제계(예, 드로메타민, 할로라미드), 기타 항정장제제(예, 파모지드).

- 기타 물질: 베라파린, 시사프리드, 다이페마린, 에리스로미신 장맥주사, 혈로판틴, 미홀루라신, 펜타미딘, 스미스클로시신, 옥시메톡시신 비카민 장맥주사, 메타돈, 에타메히올, 테르페나딘, 스미스 부장맥, 특히 다형성 심실 박동의 위험성이 증가된다(저칼혈혈증을 유발 요인이다). 인디파미드를 병용투여하기 전에 필요한 경우 저칼혈혈증에 대해 모니터링하고 치료한다. 임상적으로 혈청 전해질 및 ECG를 모니터링 한다. 저칼혈혈증이 있는 경우 다형성 심실 박맥을 일으키지 않는 약물을 사용한다.
(7) 가시질환으로 나트륨 고값(특히 신통맥 혈청량 환자)은 상태에서 안지오텐신 전환효소 저해제와 병용 투여를 사취했을 때 각각산전 저혈압 및/또는 급성 신부전의 위험이 있다. 고혈압 환자에게 기존의 이노제 치료가 나트륨의 고값을 일으킨 경우 다음의 조치가 필요하다.
- 안지오텐신 전환효소 저해제로 치료 시작하기 3일 전에 이노제를 중지하거나, 필요한 경우 저칼혈혈증 이노제를 제투여 한다.

- 또는, 안지오텐신 전환효소 저해제를 사용량에서 시작하고, 용량을 점진적으로 증가시킨다. 율혈청 심부전 환자에서 병용투여하는 저칼혈혈증 이노제의 용량을 감소시키 후, 안지오텐신 전환효소 저해제를 매우 낮은 농도에서 투여한다. 모든 경우에 안지오텐신 전환효소 저해제 투여를 사취한 후 수분, 신기능(혈청 크레아티닌)을 측정한다.

(8) 기타 저칼혈혈증을 일으키는 약물(안티코어리신 B (장맥주사, 단일 및 미세발 부신전달제), 테트코사티드, 지극성 해제의 경우 저칼혈혈증의 위험성이 증가된다(부가하고, 혈청 칼륨의 모니터링 및 치료) 필요하다. 디기탈리스와 병용하는 경우 특히 주의해야 한다. 비가역적 작용을 사용한다.
(9) 부신전달제: 테트코라티드 전신 약성이 혈당강화효과와 감소가 나타날 수 있다(부신전달제로서 인출 수분 또는 나트륨 저류).
(10) 메트로프로미드 이노제 특히 투포에 이노제 병용투여 시 기능적 신부전 가능성 때문에 메트로프로미드 증가되어 적상 상증을 일으킬 수 있다.

(11) 아미프라미노의 항우울제, 신경이완제의 경우 혈압강화효과 및 기립성 저혈압의 위험성이 증가된다(부가하고, 칼슘과 병용투여 시 뇌조 칼슘 배설의 감소로 인해 고칼혈혈증의 위험성이 있다).

7. 임부 및 수유부에 대한 위험

임부 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부에게 사용하진 안 된다. 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
● 에스알로미딘(알로미딘)

1) 임부: 알로미딘의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 알로미딘을 임신 동물에 투여한 결과 임신이 나타나지 않았고 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았으나, 다른 디드로로 파나진과 약물에는 동물실험에서 기형발생이 보고된 바 있다.
2) 수유부: 사립에 대한 투여경험에서 알로미딘이 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다.

● 발사르탄

1) 임부: 안지오텐신 II 수용체 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 37 시아에 ACE억제제와 안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약제(알로미드)는 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼혈혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요강소 그리고/또는 무뇌소, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 신기능 손상 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 관련이 있었었다. 태아 신기능 장애 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증은 태아 사산/수출, 두개내압 기형 및 폐활부 부족과 연관성이 있었다. 유혈성 자궁내외 외하인 임신 17주에 저칼혈혈증을 사용하는 것은 출생장해의 잠재적 위험을 증가시켰다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하지 않지만, 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림이 나타났다는 보고가 있다. 임부가 유발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상이나 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄은 임신 중의 여성에게 사용해서는 안 되며, 투약 중 임금이 확인되면 즉시 투약을 중단한다. 만약 임신 27기 이후로 임부가 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 조음과 감수 불완전하다. 또한, 자궁 내외에서 발사르탄에 노출된 경우에도 이는 신생아의 경우 불완전하다. 고칼혈혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.
2) 수유부: 발사르탄이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나, 컷트에 대한 실험에서 유즙 중에 발사르탄의 분비가 확인되었으며, 수유부가 발사르탄을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유중인 여성에게 발사르탄을 투여할 수 있음을 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.
3) 생식 기능성: 있는 남성 및 여성: 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄은 임신을 개해하고 있는 여성에서 사용해서는 안된다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물은 임신할 가능성을 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신중 발사르탄의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 한다. 발사르탄의 약물의 생상에 대한 영향에 대한 정보는 없다. 컷트에 대한 시험에서 발사르탄의 생상능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

● 인디파미드

1) 임부: 임부에서의 인디파미드의 사용에 대한 자료는 없거나 제한적이다. 임신 후기에 타이타드제 약물의 지속적인 노출은 산모의 혈장량뿐 아니라 자궁내막의 혈류를 감소시킬 수 있으며, 이는 태아-태반 혈류 및 성장지연을 초래할 수 있다. 동물시험에서 생식 독성에 대한 직접적, 간접적인 유해한 영향을 보이지 않는다. 임신전적으로 임신중에도 이노제를 투여해서는 안되며, 임신중 부종을 치료하기 위해 사용해서는 안된다. 또한, 타이타드제 약물은 신생아 또는 영에서 고빌리루빈혈증, 혈소판감소 등을 일으킬 수 있다.

2) 수유부: 인디파미드는 모유로 이행하므로 수유중에는 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중지한다. 설문조사에 의해 약물에 대한 과민반응 및 저칼혈혈증이 발생할 수 있다. 신생아 및 유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 인디파미드는 수유중 모유의 감소 또는 약제와 연관되어 있는 타이타드제 이노제와 밀접한 관련이 있다.
3) 수태능: 생식독성시험에서 수컷 및 암컷 컷트의 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

이 약은 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.
8. 소아에 대한 투여

9. 고령자에 대한 투여

고령자에게 투여 시 다음의 사항을 주의하여 저용량에서 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
1) 고령자에서의 급격한 이노는 혈장량의 감소 초래하므로 탈수, 저혈압 등에 의한 기립성 저조절에, 어지러움, 실신 등이 나타날 수 있다.
2) 일반적으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않으나(뇌경색 등이 나타날 수 있다.

3) 특히 신장장애 환자 중 부종이 있는 고령자에서의 급격한 이노는 급속한 혈장량 감소와 혈액 농축을 초래하여 뇌경색 등의 혈전색전증을 일으킬 수 있다.
4) 고령자에서는 저나트륨혈증, 저칼혈혈증이 나타나기 쉽다.

10. 광량 투여시의 처리

이 약의 최대 투여용량은 1일 1회 에스알로미딘/발사르탄/인디파미드 2.5/160/25 밀리그램이며, 사람에게서 이 약의 광량투여에 대한 정보는 없다. 각 단일제의 광량투여에 대한 경험은 다음과 같다.

● 에스알로미딘(알로미딘)

실한 광량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압, 흉조, 두통, 반사성 빈맥, 삼색이상 심혈관계 혈액순환 이상으로 소크스레, 사혈불명, 혼수상태까지 이를 수 있다. 건강한 지환자에게 알로미딘 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용투를 투여하였을 때 알로미딘의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위장장애는 위배할 수 있다. 알로미딘과 광량투여로 인한 임상상으로는 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 신의 위력을 절제보다 높게 유지하여 혈액량과 같은 순환체액 및 노폐물들을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 시행할 한다. 혈관수축 작용을 금기는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널차해제의 효과를 반신기하는데, 칼슘클루로산신의 장맥주제가 유용할 수 있다. 타이타드는 단백질결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다. 알로미딘과 다른 투여 시 비-산성인 페부조이 드로게 보고되었다. 이는 자연 발생할 수 있으며복용 24-48시간 후, 환기 보조가 필요할 수 있다. 권류 및 심박동량 유지를 위한 초기 소생 조치(체액과부하 포함)가 촉진 요인이 될 수 있다.

● 발사르탄

발사르탄의 광량투여에 대한 경험은 없으나, 한정한 저혈압, 약식한지, 순환하림 및 쇼크, 빈맥, 부갑상 신장 기능에 대한 약점이 예측된다. 복용지후러린 구토를 유도하거나 약용투를 투여하고 그 외에는 생리사염 주사액을 장맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하여 하고 혈액량 회복을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

● 인디파미드

증상: 인디파미드에 의한 급성 독성의 신호는 수분/ 전해질 이상(저나트륨혈증, 저칼슘혈증)이다. 임상상으로는 구역, 구토, 저혈압, 경련, 혼동, 흉조, 두통, 다뇨증 또는 무응답에 가까운 간-중혈당저하증에 의함을 일으킬 수 있다. 관: 초기 권리로 위생적 및/또는 약용투를 초하여 약물을 신속하게 제거 후, 응급 센터에서 수분/ 전해질 균형을 정상으로 회복해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 직사광선에 피하고 비도류 습기) 적은 서늘한 곳에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는 시고인원이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

● 에스알로미딘(알로미딘)

칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아, 칼슘 유입을 차단하여 이완시키고, 심의 혈관 저항을 감소시켜 혈압강하 효과를 나타낸다. 알로미딘은 체액과 조직의 가용이온성칼슘은 높은 비율로 혼합되어 있는 라세미 혼합물로 그 중 약리효과를 나타내는 것은 S(+)인 에스알로미딘이다.

● 발사르탄

안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 안지오텐신 II AT1 수용체를 선택적으로 차단하여 말초 혈관 확장과 일도스테론 분비 약제를 통해 혈압을 낮춘다.

● 인디파미드

설문조사에 타이타드 유제 이노제를 신장의 원위 세뇨관에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제하고 혈관 평활근 이완을 통해 말초혈관을 확장시켜 혈압을 낮춘다.

2) 약동학적 정보

이 약(에스알로미딘/발사르탄/인디파미드 2.5/160/25밀리그램과 에스알로미딘/발사르탄 2.5/160mg)의 급성 투여제 및 인디파미드 25밀리그램 단일제 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생체이용률 시험이 1번 수행되었다. 2x2 교차시험으로 건강한 성인에게 공복 시 비교한 경우투여하여 혈청 에스알로미딘, 발사르탄, 인디파미드의 농도를 측정할 수 비교하기 항목(AUC₀₋₂₄와 C_{max})를 로-변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 치의 90% 신뢰구간(1.95) 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상적 정보

이 약의 유효성과 안전성은 S-알로미딘/발사르탄 2.5/80밀리그램으로 혈압이 조절되지 않은 제 2기 고혈압 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 대조 임상시험에서 평가되었다. 에스알로미딘/발사르탄 2.5/80밀리그램을 4주간 투여 후, 혈압이 조절되지 않은 환자 389명이 무작위배정되어 이 약(에스알로미딘/발사르탄/인디파미드)복합제 또는 대조군(에스알로미딘/발사르탄 복합제)을 투여 받았다. 시험군의 경우 이 약 2.5/80/125밀리그램을 4주간 복용 후 2.5/160/25밀리그램으로 강제 중량하여 6주간 투여하였고 대조군의 경우 2주간 에스알로미딘/발사르탄 2.5/80밀리그램을 4주간 복용 후 2.5/160/125밀리그램으로 강제 중량하여 6주간 투여하여 두 군간 혈압강하 효과 및 안전성을 비교 평가하였다. 임상 유효성 평가는 비산인 가지치(타이 10주 후 MSSBP 변화량)에 대해 가지치를 공변인자로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시한 결과, 가지치 대조 10주 후 MSSBP 변화량의 회소제곱평균 제 평균오차는 이 약 투여군 -14.42 ± 1.00 mmHg, 대조군 -8.11 ± 0.99 mmHg으로, 시험군이 대조군에 비해 MSSBP 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하게(p<0.0001). [가지치 대조 10주 후 MSSBP 변화량(FAS)]

MSSBP (mmHg)	시험군 (n=163)	대조군 (n=157)	p-value (ANCOVA)
가지치 (평균±표준편차)	148.82±11.28	148.11±10.52	-
10주 시험에서 기준선 대비 변화량 (최소제곱평균 제 표준오차)	-14.42±1.00	-8.11±10.99	-
최소제곱평균 치95% CI)	-6.31 (-9.07, -3.55)		<0.0001

* 검측치는 LOCF 방법으로 대체