

고혈압 3제 복합치료제	전문의약품
브이포지플러스 [®] 정	
2.5/80/1.25mg, 2.5/160/1.25mg, 2.5/160/2.5mg	
3211bBE27	
20x20mm	
인쇄시 가이드 삭제	

브이포지 [®] 플러스 [®] 정	2.5/80/1.25mg
(에스암로디핀, 발사르탄, 인다파미드)	2.5/160/1.25mg, 2.5/160/2.5mg
고혈압 3제 복합치료제	
전문의약품	

사용 전에 사용설명서를 주의 깊게 읽어 보십시오. 사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

【원료물질 및 그 분량】

브이포지플러스정2.5/80/1.25mg ~ 1정(190.0 밀리그램) 중 -

- 유효성분：S-암로디핀베실산염2.5수화물(별규) 3.74mg (에스암로디핀으로서 2.5 밀리그램) 발사르탄(별규) 80.00mg 인다파미드(EP) 1.25mg
- 첨가제：경질무수구산, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이Ⅱ 노란색(BF52004), 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈, D-만니톨

브이포지플러스정2.5/160/1.25mg ~ 1정(382.0 밀리그램) 중 -

- 유효성분：S-암로디핀베실산염2.5수화물(별규) 3.74mg (에스암로디핀으로서 2.5 밀리그램) 발사르탄(별규) 160.00mg 인다파미드(EP) 1.25mg
- 첨가제：경질무수구산, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이Ⅱ 노란색(BF52004), 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈, D-만니톨

브이포지플러스정2.5/160/2.5mg ~ 1정(382.0 밀리그램) 중 -

- 유효성분：S-암로디핀베실산염2.5수화물(별규) 3.74mg (에스암로디핀으로서 2.5 밀리그램) 발사르탄(별규) 160.00mg 인다파미드(EP) 2.50mg
- 첨가제：경질무수구산, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이Ⅱ 노란색(BF62513), 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈, D-만니톨

【성상】

브이포지플러스정2.5/80/1.25mg： 밝은 노란색의 원형 필름코팅정
브이포지플러스정2.5/160/1.25mg： 밝은 노란색의 장방형 필름코팅정
브이포지플러스정2.5/160/2.5mg： 어두운 노란색의 장방형 필름코팅정

【효능·효과】

에스암로디핀(암로디핀과 발사르탄의 복합염으로 복합이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

【용법·용량】

이 약은 매일 1정을 아침 식사후 경구투여합니다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분에에스암로디핀(암로디핀과 발사르탄의 단독요법 또는 복합요법으로 용량을 조절할 것 이 권장됩니다.)

에스암로디핀(암로디핀)발사르탄의 복합요법으로 복합이 조절되지 않는 환자에게 이 약 2.5/80/1.25밀리그램을 투여하며, 환 자의 혈압 반응을 고려하여 4주 이상의 간격을 두고 용량을 조절합니다. 이 약의 최대투여용량은 2.5/160/2.5밀리그램입니다. 에스암로디핀(암로디핀)발사르탄 복합제와 인다파미드 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 용량의 편의함을 위하여 이 약개 게의 주변에 병행 투여할 복제표준으로 전환할 수 있습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

임신 2, 3기인 일부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있습니다. 따라서 임신 임의로 중단할 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 합니다.(7, 9부 및 9부에서 한 번 한 후 참조)

2. 다음 환자에게 투여하지 마십시오.

- 1) 약의 구성성분 및 디하이드로피리딘계 유도체에 대해 알러지적 반응을, 또는 다른 스테로이드계 유도체에 과민반응이 있는 환자
- 2) 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 급성 신부전 환자 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 <30ml/min)
- 4) 중증의 신장애, 만성성 신장애, 급성폐색, 만성폐렴까지 환자 또는 간기능장애환자
- 5) 당뇨병이나 중증도~중증의 신장애 환자사구체여과율 <60ml/min(1.73㎡에서 일러스기엔 혈류역동학의 병용 이 유전성 혈관병증 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 수용체 차단제 치료시 혈관병증의 병력이 있는 환자
- 7) 연방성 고혈압성심 소크 포함
- 8) 중증의 대동맥관 협착증 환자
- 9) 속 학제상성심 소크 포함
- 10) 중증의 지혈할 환자
- 11) 심근경색 발생 후 1개월 이내인 환자
- 12) 두뇌증 환자
- 13) 체액결핍, 갈륨, 나트륨이 현저히 감소된 환자
- 14) 최근 뇌졸중소상 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 고령자
- 2) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자
- 3) 고혈혈증 환자 혹은 혈압 조절치가 높아지기 쉬운 환자
- 4) 양측성 또는 만성성 신장애 협착증 환자
- 5) 신장이상환자
- 6) 혈관부종발사르탄을 투여받은 환자에서 기드네스 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관부종(후두와 성문의 부 기 팽창이 보고되었습니다). 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약물을 투여하면 혈관부종이 유발된 경향이 있었습니다. 이 약 투여시 혈관부종이 나타나면 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안됩니다.)
- 7) 급성 심부전 및 급성 심근경색 환자
- 8) 심부전 또는 심근경색 후 환자
- 9) 대동맥관 및 승문관 협착증 환자 혹은 폐쇄성대신경 환자
- 10) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(AAS)의 이중저단발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또 는 알리딘기 포함 모든 레닌-안지오텐신-알도스테론계(AAS)에 병용할 때는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않습니다.)
- 11) 경골간, 간장애, 환자간증 및 중증도의 간장애 환자에서 이 약 성분 발사르탄의 일 투여량은 80mg을 초과하지 않 는 것이 바람직합니다.)
- 12) 허혈 심장병, 허혈 심장질환, 뇌졸중, 뇌졸중 장애 환자저도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸중 부전으로 인한 뇌졸중 을 일으킬 수 있습니다.)

- 13) 혈액투석 중인 환자, 약한학 염분 제한요법(low-salt therapy) 중에 있는 환자(저용량부터 투여하기 시작하고 중량을 하는 경우에는 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 행해야 합니다.)
- 14) 수술 전 24시간 이내의 환자
- 15) 고혈압위기 환자
- 16) 진통제 간경화증 환자간성호수를 유발할 수 있습니다.)

- 17) 심질환이 있는 고령자, 중증의 관동맥경화증, 뇌동맥경화증 환자(급격한 이노작음이 나타날 경우 급속한 혈장량 감소, 혈 액응고를 일으켜 혈전 색전증이 나타날 수 있습니다.)
- 18) 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자
- 19) 설사, 구토 환자
- 20) 고갈성혈증, 부갑상선기능항진 환자
- 21) 다기혈관질환, 담낭질환(담낭염 또는 부신피질자극호르몬을 투여받고 있는 환자
- 22) 교감신경 절제 후 환자(혈압강하작용이 증강됩니다.)
- 23) 전신성 홍반성 루푸스(드) 환자
- 24) 고요산 혈증 환자

4. 이상반응

1) 에스암로디핀(발사르탄)인다파미드 복합제

이 약에 대한 안전성은 에스암로디핀(발사르탄 복합제와 혼합조질이 되지 않는 본태성 고혈압 환자 313명을 대상으로 이 약(19정) 또는 대조약(58명을 일 일) 10주간 투여한 임상시험에서 평가되었습니다. 이 약을 투여한 시험군에서 임상시험 용역약품 투여기간 중 발생한 이상사례는 아래 표와 같습니다.

기관계(SOC)	이상반응 (빈도별)	
	흔하게(≥10%)	흔하지 않게(0.1%~10%)
각종 신장계 장애	어지러움	두통*
각종 위장관 장애	상복부 통증	설사, 소화 불량, 구역*
대사 및 영양 장애	이상 자질 혈중	2형 당뇨병
각종 정신 장애	불안, 우울한 기분*, 무력감*	
임상검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르탄 아미노 전이 효소 증가, 혈액 중성 지방 증가	
전신 장애 및 투여 부위 병태		무력증, 발열
근골격 및 결합 조직 장애	동하리 통증, 근육 통증 증후군	
감염 및 기생충 감염	비인두염	
각종 눈 장애	눈 통증	
간담도장애	알코올성 간 질환	

* 보고된 이상반응 중 연구자가 이 약과 관련 있다고 판단한 이상반응

2) 에스암로디핀(암로디핀)발사르탄 복합제

1) 에스암로디핀(암로디핀)발사르탄에 대한 안전성은 5,175명의 환자가 참여하고 그 중 2,613명이 암로디핀과 발 사르탄을 병용 투여 받은 5명의 대조임상시험으로부터 평가되었습니다. 이상반응은 발현빈도에 따라, 매우 흔하게(≥ 1/10, 흔하게(≥ 1/100, <1/100), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/10,000)로 분류하였습니다. 같은 빈도 그룹에서는 이상 반응의 중대함(Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었습니다.

<표> 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
감염 (infections and intesations)	흔하게	비인두염, 인플루엔자
면역계 이상	드물게	과민증

눈의 이상	드물게	시각장애
정신적 이상	드물게	불안
신경계 이상	흔하게	두통
	흔하지 않게	어지러움(dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상
귀 및 미로 이상	흔하지 않게	현기증(verigo)
	드물게	귀울림
심장이상	흔하지 않게	빈맥, 가슴 두근거림
	드물게	심신
혈관이상	흔하지 않게	지갑성 지혈암
	드물게	지혈암
호흡기계, 흉부 및 중격동 이상	흔하지 않음	기침, 인두 및 후두 통증
위장관 이상	흔하지 않게	설사, 구역, 복통, 변비, 구갈
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	발진(fash), 홍반
	드물게	다한증, 발진(levarthema), 가려움
근골격계 및 결합조직 이상	흔하지 않게	관절부종, 요통, 관절염
	드물게	근육연축, 무기력
신장 및 방광이상	드물게	빈뇨증, 다뇨증
생식계 및 생양이상	드물게	발기부전
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 함오부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 홍조, 무력증, 연한홍조

(2) 병용에 대한 추가정보

이중 평균, 약물은 모든 위약 대조 임상시험에서, 암로디핀 단독투여군(9%)에 비해 병용 투여군(5.8%)에서 말초 부종의 발생빈도가 통계적으로 낮게 나타났습니다.

(3) 국내 시판후 조사 결과
국내에서 재상사를 위하여 4년 동안 689명을 대상으로 실시한 사용성조사 결과, 이상사례 발생율은 인과관계와 상 관없이 1.57%(4명, 562건)로 보고되었습니다. 암로디핀발사르탄 복합제와 인과관계를 배제할 수 있는 약물이상사례 발생율은 1.75%(5명, 52건)이었으며, 두통 0.47%(4명, 42건, 어지러움 0.35%(3명, 32건, 가려움 0.35%(3명, 32건, 말초부종 0.23%(2명, 22건, 지혈암 0.23%(2명, 2 건, 무릎, 가슴통증, 통풍, 기침, 아토피성 각 1건씩 나타났습니다.

암로디핀(발사르탄 복합제)과의 인과관계에 상관이 없는 증상은 이상사례는 보고되지 않았습니다. 예상하지 못한 이상 사례로 가슴통증 0.23%(2명, 22건, 통풍, 복부불안감, 역류성식도염, 목통증, 고혈색소혈증, 지혈암, 아토피성 각 12명씩 총 62건이 보고되었습니다. 예상하지 못한 약물이상사례는 통풍 12건, 아토피 건조로 총 22건이 나타났습니다.

암로디핀(발사르탄 복합제)에 대한 국내 재상사 이상사례 및 지발적 부작용 보고지표를 국내 시판 허가된 모든 약의 품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재상사 중조사실에서 통합평가한 결과, 다른 모든 약약품에서 보고된 이 상사례에 비해 암로디핀(발사르탄 복합제)에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다 음과 같습니다. 다만 이 결과가 해당분과 다량의 이상사례(2명 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다).

- 전신 : 가슴통증, 체중증가
- 근골격계 : 관절통, 골절증, 흉근근육해
- 구역 : 일과성 구역증
- 위장관 : 위염
- 정신적 이상 : 신경과민
- 신장계 : 감각이상
- 피부 및 피하조직 이상 : 스티븐스-존슨증후군

(3) 개개 주사분말에 대한 추가 정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 각 주사분말에 대한 이상사례가 나타날 수 있습니다.

● 에스암로디핀(암로디핀)

(1) 암로디핀은 내약성분 총합이다. 고혈압 및 협심증 환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반 응은 다음과 같습니다.

- 자율신장계：혈압을 동반한 초저조성 치료 시작시
- 전신：피로, 부종
- 심혈관계：심계항진, 치료 초기 혹은 용량 증경시에 협심증 환자의 협심증의 발생 빈도, 시간, 정도 증가특히 폐 색관증증 악화할 환자
- 중추 및 말초신장계：어지럼, 두통(치료 초기, 권두통, 무력증
- 소화기계：복통, 구역, 소화불량
- 장신계：졸음
- 근골격계：발목부종

임상시험에서 암로디핀과 연관되어 이상작용이 유인한 실험실검사치는 이상은 관찰되지 않았습니다.

(2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같습니다.

- 자율신장계：교감신조, 발한증가
- 전신：무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소, 오한
- 심혈관계：지혈암, 체위자혈암, 체위자혈암, 말초혈액, 혈관염, 심신, 빈맥, 말초부종
- 중추 및 말초신장계：간경화증, 감각저하(감각이상, 말초신경병증, 마비이상, 진전, 마비, 체외로의 장애
- 생식기계：발기부전, 여성형 유방
- 소화기계：배변장애, 변비, 소화불량, 위염, 치은 비후, 대장염, 구토, 포만감, 식욕부진(증가, 삼킨관련, 복부팽만감
- 대사(영양)：고혈당, 갈증, 혈당 불내성(당뇨병), 당뇨병, 크레아티닌(사제)이상 상승
- 근골격계：관절염, 요통, 근육경련, 근육통, 골격근간경직가, 관절염, 단일수축, 실소, 통풍증
- 혈액 및 림프계：백혈구감소증, 혈소판감소증, 이상신장이상, 이상신장이상, 마비이상, 진전, 마비, 체외로의 장애

이상작용에 경우에는 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.

- 장신계：불안, 기분변화, 상기기능장애, 공황, 이진증, 무력증, 초조, 기억상실, 인지, 우울, 불안, 혼란, 공포, 불쾌감
- 호흡기계：기침, 호흡곤란, 비염, 코피
- 피부 및 피하조직：발모, 자색반점, 피부 박열, 두드러기, 켈런김반점, 발진, 발진성반, 발진반구진, 냉습반, 오제혈, 관확장, 피진, 가려움, 혈관부종, 독성피부피사용해
- 감각기계：이명, 시각이상, 결막염, 녹시, 눈통증, 안구건조, 후각이상, 마비이상, 시력저하
- 눈기계：눈노반도 증가, 눈노반장애, 안노증, 다노, 눈노증
- 간담도계：간염, 혈당, 갈륨, 신장사회의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙종체성과 관련이 있 었습니다. 입원이 필요할 만큼 중증이었다면 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부 분 같은 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확합니다. 간기능장애 임상증상에는, 무력증, 가려움, 오해 지속되 는 구역이 있을 경우 간노증 수치에 대한 측정값이 권장됩니다. 수치가 상승되고 황달이 나타날 경우에는 투약을 중 지하고 적절한 조치를 한다.
- 드물게 가려움, 발진, 혈관부종, 다형성홍반, 백혈구감, 피부염, 피부염, 피부염, 두드러기, 켈런김반점, 발진반구진, 냉습반, 오제혈, 관확장, 피진, 가려움, 혈관부종, 독성피부피사용해

-감각기계：이명, 시각이상, 결막염, 녹시, 눈통증, 안구건조, 후각이상, 마비이상, 시력저하

(3) 다른 질환체질(약제)제와의 마찬가지로 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물을 의한 것인지는 구별할 수 없습니다.

- 심근경색, 부정맥,서맥, 심실빈맥, 심방성세동, 기와소, 심방부정맥 포함, 통풍
- (4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었습니다.

- 심혈관계：때때로 혈압강하, 동맥경화 또는 병실상진, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있습니다. 방사선치이 나타 나는 경우에는 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 소화기계：때때로 상복부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있습니다.
- 피부：드물게 피부부종, 통풍상 구진상 발진 등이 나타날 수 있습니다.
- 기타：때때로 두중간 열감, 내당력저하, 쇠약 등이 나타날 수 있습니다.

● 발사르탄

(1) 발사르탄으로 치료받은 고혈압 환자 2,389명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발생율을 비교하였습니다. 다음 이상반응 또는 12주 이상 동안 여러 용량의 발사르탄(10 ~ 320 mg)으로 치료받은 10명의 임상시험을 바탕으 로 한 것으로 2,389명 중 1,289명 및 680명이 각각 80 mg, 160 mg를 투여 받았습니다. 이상반응 발생율은 발사르탄의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 무관했지만 때문에 1% 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계 에 상관이없이 다음 표에 포함시켰습니다.

	발사르탄 n=2389(%)	위약 n=688(%)
두통	9.8	13.5
어지러움(dizziness)	3.6	3.5
바이러스 감염	3.1	3.1
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
부비염	1.9	1.6
배통(통증)	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(Va-HFT)의 4개월을 포함한 단기간의 이중맹검 연구에서 다음의 약물관련 이상반응이 위약치 료 환자보다 발사르탄 치료 환자에서 빈번하게 1% 이상의 발생율로 관찰되었습니다.

어지럼, 지혈암, 기립어지럼, 기립지혈암, 피로, 설사, 두통, 구역, 신기능 손상, 고혈압증종 (모든 환자는 심부전을 위해 1% 이하, 다기혈관성, 베타차단제 또는 ACE억제제를 포함한 다중요법으로 치료 받았습니디.) Va-HFT의 장기 데이터에서 단기 연구동안 이미 알려진 것 이외의 다른 이상반응은 나타나지 않았습니다.

(3) 심근경색 후 환자

심근경색 후 고위험 환자군에 대해 발사르탄, 캄토프릴 및 발사르탄과 캄토프릴을 투여 시 각자의 유효성 및 안 전성을 비교한 다국적, 다기관, 이중맹검 무작위, 대조와 비교 광범 그랜 연구인 VALUANT 결과 발사르탄의 안전성 은 해당 연구군에, 심부전 환자와 약물 자체 성질, 심혈관계 위험요소, 심근경색 후 상태에서 치료받은 환자들과의 임 상적 진행 상황 등에 부합하였습니다.

중대한 이상반응은 주로 심혈관계 반응이었으며, 일반적으로 내재 질환과 연관되어 있었습니다. 이는 일차적 평가 지 표였던 모든 환인에 의 한 사망을 결과에도 반영됩니다. 시험 약물과의 연관성이 의심되는 빈도가 0.1% 이상이며 발사 르탄 투여군에서 캄토프릴 투여군보다 더 흔하게 나타나는 치명적이지 않은 중대한 이상반응은 고혈압증종, 기질, 심 부전, 지혈암, 혈관신장부종, 신기능 손상에 관련된 반응들이었습니다.

이상반응으로 인해 투약을 중단한 환자의 비율은 발사르탄 투여군에서 5.8 %, 캄토프릴 투여군에서 7.7 %였습니다.

(4) 외국의 임상시험 및 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났습니다.

- 심부전：부정맥, 졸음, 심방세동, 구토, 변비, 구갈, 식욕부진, 권태감
- 대우 드물게 혈관부종, 발적, 가려움, 혈장변, 혈관염을 포함한 다른 과민성알레르기 반응, 신기능 손상, 심신, 비 출혈, 간염, 부정맥
- 간질성 폐렴：발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타나는 일이 있으므로, 이러한 경 우에는 투약을 중지하고, 부신기능 호르몬제의 투여 등, 적절한 처치를 행하여야 합니다.
- 지혈암：특히 당뇨병 치료 중인 환자에게서 지혈암 증세가 나타나는 경우가 있기 때문에, 관찰을 충분히 하여 발 진감, 골육감, 식욕부, 손발발, 진통증, 저, 경련, 의식장애 등이 나타날을 경우에는 투약을 중지하고 적절한 처 치를 행하여야 합니다.
- 혈관부종(얼굴, 입술, 인두, 혀 부종 등이 증상)：간염, 신부전과 같은 이상반응이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 증상이 나타난 경우에는 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 고혈혈증종：심각한 고혈혈증 등 이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적 절한 처치를 한다.
- 소크, 심신, 의식 소상, 소크 혈압강하에 따른 심신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 치가운 느린 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히, 혈액 투석, 약한학 염분 제한요법, 아노제 투 여증인 환자에서 지용액에서 투약을 시작하고 중량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
- 혈문근육해증：근육통, 무력감, 크레아티닌(사제)이상 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈 문근육해증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 이 및 무 과립구감소, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉 시 적절한 처치를 실시한다.
- 수포성 피부염 (빈도 불명)
- 장 열성 부종 (매우 드물게)

(5) 실험실검사

- 발사르탄을 투여받은 환자 0.8%, 0.4%에서 각각 적혈구용적, 헤모글로빈이 20% 이상 감소했습니다. 대조적으로 위 약투여군 0.1%에서 적혈구용적, 헤모글로빈 감소가 나타났습니다.
- ACE억제제로 치료받은 환자의 1.6%에서 호중구감소증이 관찰된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 1.9 %에서 관찰되었습니다.
- 고혈압 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총 빌리루빈치의 상승가가 관찰되었는데 ACE억제제로 치료받은 환자에서는 각각 16%, 6.4%, 12.9% 증가가 관찰된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 각각 0.8%, 4.4%, 6% 증가하는 것이 관찰되었습니다.
- 발사르탄을 투여받은 본토고혈압 환자는 특별한 실험실상식 수치 모니터링이 필요하지 않습니다.
- 심부전 환자에서 50% 이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(0.9%)보다 발사르탄 치료그룹(3.9%)에서 더 많이 관찰되었습니다. 또한 20% 이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(5.5%)보다 발사르탄 치료그룹 (17%)에서 더 많이 관찰되었습니다.
- 심부전 연구에서 BUN의 50% 이상 증가는 위약 그룹(3.3 %)보다 발사르탄 치료그룹(6.6%)에서 더 많이 관촬 되었습니다.
- 심장질환자에 대한 영향 때때로 BUN이 검사치의 상승이 보고되었으나 발사르탄을 투여하는 본토고혈압 환자에 대 해 특별한 임상상식치 모니터링이 필요한 정도는 아닙니다.

(6) 국내 시판후 조사결과

국내에서 재상사를 위하여 4년 동안 117명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발생률계율은 인과관계와 상 관없이 7.00%(87명, 562건)로 보고되었으며 이 중 3.07%(36명)은 발사르탄과 인과관계가 있는 것으로 조사되었 습니다. BUN증가가 0.85%(107명)로 가장 많았고 그 다음은 두통, 어지럼, 기침이 각각 0.43%(517명), 부종 0.07%(177명), 구역, 무력 0.03%(117명)의 순으로 나타났습니다.

시판전 임상시험에 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 변비, 이명, 약각 2명, 간경화진 운동기능 감 소증, 홍조, 통풍, 진전, 근육통이 각각 1례씩 보고되었습니다.

● 인다파미드

(1) 안전성 프로파일

가장 흔하게 보고된 이상반응은 과민반응으로, 주로 알레르기, 현상반응 및 빈두진상 발진의 소인을 가진 대상에 대 한 피부반응입니다.

임상시험(동원, 지갑혈혈청혈장혈중<3.4mm(1)이 환자의 10%에서 나타났으며, 4-6주 치료 후 4%의 환자에서 혈장혈 중(1.32mm(1) 미만으로 나타났습니다. 12주 후, 혈장 혈구면적 평균 감소량은 0.23mm(1)이었습니다.

임상 또는 실험실상식치 지와 관련된 대부분의 이상반응은 용량 의존적이었습니다.

(2) 이상반응

인다파미드 투여 중 보고된 이상반응은 다음과 같으며, 빈도에 따라 다음과 같이 분류하였습니다.

매우 흔하게(≥1/10, 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/10,000) 매우 드 물게(≥1/100,000, <1/10,000), 빈도 불명이없는 정보로부터 추산이 불가능함)

기관계(SOC)	흔하게 (10%~1%)	흔하지 않게 (1%~0.1%)	드물게 (0.1%~0.01%)	매우 드물게 (0.001% ~0.01%)	빈도불명
혈액 및 림프계 장애				무과립구증, 생물감정 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, 시각 흐림, 시각 장애, 폐쇄 우각 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	간성 뇌 병증, 간염
피부 및 피하조직 장애	과민반응, 구진 발진	자색반	혈관 무응 두드러기, 독성 표피 괴사 용해, 스티븐스-존슨 증후군		전신 홍반성 루푸스, 광민감성 반응
신장 및 요로 장애				신부전	
근골격 및 결합 조직 장애					근육 연축, 근력 이상, 근육통, 횡문근 용해
생식계 및 유방 장애		발기 기능 장애			
임상 검사					심전도 QT 연장, 혈당 증가, 혈액 요산 증가, 간 효소 증가

경동 및 중동도의 간헐에 환자에 대한 발리탄의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직합니다. 발사르탄 대부분 미분해체로서 다음으로 배설되며 단백과해 환자에게는 낮은 제거율을 나타내며로서 이러한 환자에게는 사용하 지 않습니다. 경동에서 중동도 간헐에 환자에게 발사르탄 투여 시 혈압 강도가 건강한 상태에 비해 약 2배 상승하는 것 으로 보고되고 있습니다.

간 기능이 손상된 환자에서 타이디드제 관련 이뇨제는 특히 전해질 불균형이 있는 경우 간성 혼수상태로 진행할 수 있는 간성 뇌증을 일으킬 수 있습니다. 이 경우 이뇨제의 투여를 중단해야 합니다.

3) 알코리탄은 알코올도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 이러한 혈압하락현상이 나타나므로 투여 중지 후 다른 혈압강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하여 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.

4) 발사르탄의 투여에 의해 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하현상이 있고 약식 소실 등을 동반할 일일 수 있으므로 이 러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다. 또한 특히 다음 환자에서는 자용량에서 투여를 시작하고 중증하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 합니다.

- 1) 혈액 투석 중인 환자
- 2) 이뇨제를 투여 중인 환자특히 심한 이뇨를 부족 혹은 제역 부족 환자에서는 드물게 중증성 저혈압이 발생할 수 있 으므로 주의합니다.)

3) 약제학 성분 제한 중인 환자

5) 고혈압의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 전해 고갈이 있는 환자의 경우 발사르탄 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있습니다. 발사르탄 투여 전 이러한 나트륨 및 전해의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보강해야 합니다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 따뜻한 자리에 눕히고 필요하면 원위성 주사제를 정맥 주입합니다.

6) 신장애 환자에서: 2차 만성성 신장애환자를 수반하는 신질환성 고혈압 환자 2명에 대한 발사르탄의 단기투여 시 신 장애의 혈액 동맥혈: 혈장 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 관측되지 않았습니다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스 테르제에 영향을 미치는 다른 약물을 양쪽 또는 만성성 신장애 환자에서 있는 환자에 투여한 경우 혈소 응고 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장됩니다. 양성측 또는 만성성 신장애 환자 환자에서는 신질환증의 감소로 수치를 여러일간의 지하여 약해 급속하게 신기능을 악화시킬 수 있으므로 지료가 부적합하다고 판 단되는 용량을 재조정하는 투여를 합니다.

7) 고혈압환증 환자에서: 고혈압환증을 악화시킬 우려가 있으므로 지료가 불합리하다고 판단되는 경우를 제외하고 발사르 탄의 투여를 중단합니다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 발생할 가능성이 높은 환자에서는 고혈압환증을 발 현시킬 수 있으므로 혈청 신장기능을 주의합니다.

8) 최근 신장기능을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없습니다.

9) 전해질 불균형

(1) 이뇨효과가 급격히 나타날 수 있으므로 전해질 실태, 혈수에 충분히 주의하고 자용량에서 투여를 시작하여 점차 증 량하도록 합니다.

2) 연용하는 경우에는 전해질실태조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검시합니다.

(3) 인디미데드의 치료를 시작하기 전에 혈당 나트륨을 측정하여 이후 정기적으로 측정해야 합니다. 혈당 나트륨의 저 하에 초기에는 증상이 나타나지 않을 수 있으므로 정기적인 모니터링이 필수적이며, 특히 간경화 환자 및 고령자는 자 주 측정해야 합니다. 어떠한 이뇨제에 대해서도 매우 심각한 결과를 초래할 수 있는 저 나트륨혈증을 일으킬 수 있습니다. 혈당하락을 동반한 저 나트륨혈증은 탈수 및 기생성 저혈압의 원인이 될 수 있습니다. 동반되는 염색이온의 손실은 이 차 보상에 상당 열람리율을 초래할 수 있습니다. 이러한 환자의 임상적 병상 빈도와 정도는 경미합니다.

(4) 리튬혈증증을 동반한 혈당의 고갈은 타이디드제 및 관련 이뇨제의 주요 위험요소입니다. 저칼륨혈증은 근육 경련을 일으 킬 수 있습니다. 주로 중증 저칼륨혈증의 결과로 혈동근육해종의 사례가 보고되었습니다. 저칼륨혈증(<3.4 mmol/L)의 발현의 위험성은 투약한 고위험군 환자 즉, 고령자, 영양부족 및/또는 여러 약물을 복용한환자, 부종 및 복수를 동반한 경증 및 환자, 만성질환을 가진 심부전 등에서 약제대응이 합니다. 이러한 경우, 저칼륨혈증은 다할릴리드 자체의 임상적 및 부작용의 위험을 증가시킵니다. 신장적으로 있는 지로에 약 17 간격이 연장된 환자 또는 위험합니다. 서맥 동반이후 저칼륨혈증도 심각한 합병증, 특히 갑작적으로 사생적 다형성 심실 빈발의 발현을 유발하는 요인입니다. 위약 연구에서도 심혈관 대개 조는 다른 빈발 합병증보다 모니터링이 요필합니다. 혈당 저혈은 치료 시작 후 첫 주 이내 에 첫 번째 측정이 이루어져야 합니다. 저칼륨혈증이 나타나면 치료하여야 합니다. 낮은 소치의 혈당 마그네슘과 관련 된 저칼륨혈증은 혈당 마그네슘 수치가 고정성으로 있는 이상 치료 반응을 나타낼 수 있습니다.

(5) 타이디드제 및 관련 이뇨제인인디미데드는 제2차고혈압증을 초래할 수 있는 노증 마그네슘을 배설을 증가시킵니다. (6) 타이디드제 및 관련 이뇨제들은 노증 갑상선증을 감소시킬 수 있고 일시적으로 경한 혈당 저혈의 상상을 일으킬 수 있습니다. 고혈압환증은 고령에 인지하지 못했던 부갑상선기능 항진에 의해 나타날 수 있습니다. 부갑상선 기 능 측정 전지로 치료를 중단해야 합니다.

10) 대사이상

(1) 고요산혈증 환자에게서 통풍 발작의경험이 증가할 수 있습니다.

(2) 통풍환자의 경우에는 통풍치료제와 병용하여는 것이 바람직합니다.

(3) 노년환자, 특히 저칼륨혈증이 있는 환자인 경우 용량 조절이 중요합니다.

11) 타이디드제 및 관련 이뇨제 투여 시 공과전반검이 필요 보고되었습니다. 인디미데드 투여 도중 공과전반검 발생시 지 조 증인이 경증입니다. 만약 이뇨제의 투여가 중단되었다면, 몇몇이 있는 V/A에 노출되는 부분을 치료 하는 것이 권장됩니다.

12) 설문미데드 또는 설문미데드 유도체는 여러 결손을 동반한 백색인종, 남성, 골강 일생성 근치 및 골강 폐쇄자 낙태증 을 유발하는 특이현상을 일으킬 수 있습니다. 치료제 또는 다른 종류의 약물로 시작되고 진행적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주에 이따 발생할 수 있습니다. 골강 폐쇄자 낙태를 치료하기 위한 경우 경구적인 시력소실을 초래할 수 있습 니다. 증상: 나타날 경우 가능한 신속하게 인디미데드 또는 백색인종은 사제역 약제를 중단합니다. 만약이 계속 조절되지 않는다면, 즉각적 인 약물 또는 외과적 치료를 고려할 수 있습니다. 설문미데드 또는 페시산염 일러크기 병력이 골강 폐쇄자 낙태증을 유 발하는 위험요인이 될 수 있습니다.

13) 타이디드제 및 관련 이뇨제들은 신기능이 정상이거나 약화된환자 경위혈증 크레아티닌 26 mg/L, 즉 산에서 220umol/L 미만인 경우에만 효과적입니다. 고령자의 경우 혈당 크레아티닌 수치는 연령, 종종 및 성별에 따라 조정되어야 합니다. 치료 시작 시 신기능이 인환 수분 및 나트륨의 손실과 매우 관련적은 사제역 약제를 감소시킵니다. 이는 혈소 응 및 혈당 크레아티닌의 상상을 일으킬 수 있습니다. 이러한 일찍이한 신기능 부전은 정상적인 신기능을 가진 경우는 영향을 미치지 않습니다. 신장기능이 저하된 경우 증상이 악화될 수 있습니다.

14) 임신간사태의 위험

15) 타이디드제는 감성전해질에 없는 환자의 혈청(0.1mEq/L)을 감소시킬 수 있으므로 주의합니다.

16) 안지오텐신 II수용제 길항제 투여 환자에서서 장 절을 투여하고 있습니다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈습니다. 중증은 안지오텐신 II수용제 길항제 투여 중단 후 해소되었습니다. 장 절을 부종으로 신장전, 부종을 중단하고 증상이 완전히 해소를 때까지 적절한 모니터링을 수행하는 사제역 약제를 감소시킵니다.

17) 인디미데드는 도플레트에서 양성변환이 나올 수 있는 성분을 함유하고 있으므로 운동성신부종에서 주의가 필요합니다.

18) 온열 및 기개 사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았습니다. 온열 및 기개 지체 시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 합니다. 특히 지로를 사제역을 배니 다른 항응고제 약물이 주입된 경우에 영향이 나타 날 수 있습니다. 다른 항응고제와 마찬가지로 온열이 기개증을 조지할 때는 특별히 주의합니다.

6. 상호작용

1) 에스알로디핀/발사르탄/인디미데드

에스알로디핀/발사르탄 5/700 mg/일과 함께하여 인디미데드 25mg/일과 단일제를 건강한 지원자에게 단독 또는 병용 투여 하여 실시한 약물-약물 상호작용 시험결과, 에스알로디핀/발사르탄 5/700mg/일과 함께하여 인디미데드 25mg/일과 단일 제 병용투여 시 에스알로디핀과 인디미데드의 약동학적 영향을 받지 않고 발사르탄 AUC 및 C_{max}는 치료 약 38% 및 43% 가 증가한 것으로 관찰되었으나 임상적으로 유의미한 변화는 아니었습니다. 이는 약물들과 에스알로디핀/발사르탄/인디미데드 복합제제의 약물 상호작용에 대한 연구는 없습니다.

2) 에스알로디핀/인디미데드

(1) 발사르탄과 인디미데드 개개 약물에 대한 연구는 아래에 같이 수행되었습니다.

(1) 발사르탄은 타이디드제 이뇨제 일리미데드, 페라타르탄, ACE억제제, 작용시간이 긴 진정안정제, 니트로글리세린, 설하 정, 비스테로이드소염진통제, 항경제, 경구 혈당강화제와 병용시 안전하였습니다.

(2) 사혈혈량을 이용한 실험실시험자료는 발로디핀이 디곡신, 페니틴, 와로린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치 지 않는다는 것을 알려줍니다.

(3) 발소주스: 20%의 건강한 지원자에게 240 mL의 자용주스와 발로디핀 10 mg의 단회병용투여는 발로디핀의 약동학 에 유의한 영향을 미치지 않았습니다. 이 시험에서 발로디핀 조 사제결합(CYP3A4)에서의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)에 대한 영향까지는 이루어지지 않았습니다. 따라서, 발로디핀은 자용수나 자용주스와 병용시 일부 환자 에게 생체이용률을 증가조 인한 혈당강화제와의 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않습니다.

(4) 트로메타민: IV를 통해 페라타르탄, 단백결합을 약화하는 동물시험에서 지용성인 심장정맥이 지속적으로 관찰되었습니다. 또한 페라타르탄과 트로메타민은 동시투여에 피해가 없습니다.

(5) 비콜로린: 혈당강화 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈당과 용량을 조정하여 투여합니다.

(6) 클레타르타르타민: 클레타르타르타민은 시트르산 P344 자체결합입니다. 클레타르타르타민을 발로디핀과 병용투여 시 저혈압의 위험이 증가하였습니다. 발로디핀과 클레타르타르타민을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장됩니다.

(7) 다른 약물들이 발로디핀에 미치는 영향

① 시메티딘: 병용투여 시 발로디핀의 약동학에 영향이 없습니다.

② 알부미놀(마그네슘제제): 알부미놀(마그네슘 제제)와 대용량제의 발로디핀과 병용투여 시 발로디핀의 약동학 에 유의적인 영향이 없습니다.

③ 설사나: 혈당/혈압현상에 실태:혈 100 mg 단회용량의 투여는 발로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치 지 않았습니다. 발로디핀과 실태:나트륨을 병용 투여 시 각 약물은 단독적으로 각각의 혈당강화효과를 발휘합니다.

④ 시트르산 P344 자체제: 고령의 (만 68세-87세) 고혈압환자에서 일 일리미데 80 mg과 발로디핀 5 mg의 병용투여 는 발로디핀의 전신소실을 57%까지 증가시킵니다. 건강한 지원자 (만 18-43세)에서 페라트르타민은 병용투여 는 발로디핀의 전신소실을 유의적으로 변화시키지 않았습니다(AUC의 22% 증가, 비록, 이에 대한 임상적 연성들은 밝혀지지는 않습니다). 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있습니다. 강력한 시트르산 P344 자체제 (예, 케토 코나를, 트로카코나를, 리토네비어)가 발로디핀의 혈당 농도를 떨어뜨리려와 병용투여에서 나타낸 것보다 더 높을 수 있는 경우 증가시킬 가능성은 배제할 수 없습니다. 발로디핀은 시트르산 P344 자체제와 병용투여시 주의하여 투여합니다.

⑤ 그나: 이런 약물상호 작용으로부터 기인한 이상현상은 보고된 바 없습니다.

⑥ CYP344 유도제 CYP344 유도제 (예, 리파민신, 제트트 존스 윌트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 발로디 핀의 혈당농도를 변화시킬 수 있습니다. 그러므로 특히 강력한 CYP344 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈당을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 합니다.

8) 발로디핀(다른 약물들에 미치는 영향

① 이토르바스타틴: 이토르바스타틴 80 mg과 발로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 이토르바스타틴의 항응고작용 특 파라미터에 유의적인 변화가 없습니다.

② 디곡신: 정상인 지원자에게 발로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈당디곡의 수치 측에 디곡신의 신장 클리어런 스에 변화가 없습니다.

③ 알코올: 10 mg 발로디핀의 단회 및 반복투여 시 알코올의 약동학에 유의적인 변화가 없습니다.

④ 와로린: 발로디핀과 와로린의 병용투여시 와로린의 프로테린 분용/간담 배설이 영향이 없습니다.

⑤ 시클로스포린: 신장에서 환자를 대상으로 시클로스포린과 발로디핀을 병용투여하여 여러 연구에서 발로디핀과 병용투여 시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었습니다.

⑥ 타크로리무스: 발로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위력이 있으므로 타크로리무스의 치료 보조는 환자에게 발로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링해야 합니다. 타크로리무스의 투여량을 조절하여 발로디핀과 독성을 피하도록 해야 합니다.

⑦ mTOR 억제제: mTOR 억제제에, 세클루루스, 엘시클루루스, 베레로리무스는 CYP3A의 기질입니다. 발로디핀은 약 한 CYP3A 자체제(예,mTOR 억제제와 병용투여시 발로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있습니다.

⑧ 심바스타틴: 발로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%증가 증가시킵니다. 발로디핀을 투여하는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용 량은 20 mg가 권장됩니다.

(9) 다른 혈당강화제: 다른 혈당강화제와 병용시 혈당강화효과를 증가시킬 수 있습니다. 특히 갈날제/칼리제와 페타르탄제 의 병용은 신장기능을 일으킬 수 있으며, 저혈압과 신장장애까지 유발할 수 있으므로 주의합니다.

(10) 신장계 항응고제: 혈당강화효과를 증가시킬 수 있습니다.

(11) 질산염제: 혈압과 심박수에 대한 발로디핀의 효과를 증가시킬 수 있습니다.

(12) 항부항응고제(아미오돈, 퀴닌 등): 근육수축 약제작용이 커질 수 있으므로, 갈날제와 질산염제와 비교하여 발소병시 발사르탄의 전신 노출이 감소할 수 있습니다.

(13) 테오필린과 에코노딘: 갈날제/페타르탄제는 CYP-450 대개에 관여하는 테오필린과 에코노딘의 대사에 개입할 수 있 습니다. 발로디핀의 병용시 혈액중 정기적으로 체크할 것이 권장됩니다.

● 발사르탄

(1) 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었습니다.

(2) 시메티딘, 와로린, 푸로세미드, 디곡신, 마페핀, 인도메타신, 히드로클로로티아이드, 임도민, 글리클렐라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었습니다. 시메티딘과 병용 시 발사르탄 전신소실을 증가할 수 있으며, 글리클렐라 미드와 병용시 발사르탄의 전신 노출이 감소할 수 있습니다.

발사르탄은 유산성 있는 정도까지 대마되지 않기 때문에 임상적으로 CYP-450 효소계의 대마유도나 대마제에에 의한 약물간 상호작용이 나타나는 것을 지양하도록 합니다. 발사르탄은 혈당장애에 대해 높은 결합력을 보였지

만 생체 내 연구에 의하면, 디글루코넬, 푸로세미드, 와로린과과 같이 단백질결합이 높은 약물에 대해 어떤 상호작용 도 나타내지 않았습니다.

(3) 갈날제/노르에프세드리프루트, 트리알레딘, 아미로라이드나 갈날보충제 또는 갈날함유 음료제 같은 갈날농도를 증 가시킬 수 있는 약제에, 페타르탄 병용시 혈당 농도가 증가하거나 심부전 증상을 유발 크레아티닌 농도가 증 가할 수 있으므로 신중하여 합니다.

(4) 안지오텐신II수용제 길항제와 비스테로이드소염진통제(NSAID)에, 선택적인 COX-2억제제, 아세살릴라실산> 3g/ day), 비선택적 비스테로이드소염진통제와 병용시 혈당강화효과가 감소할 수 있습니다. ACE억제제와 같이, 안지오텐 신II수용제 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 약화, 골강 신부전을 유발시킬 수 있고 혈당 저혈을 증가시킬 수 있습니다. 병용시 주의하여 하며, 특히 고령자 혹은 유출혈성형 간소환자(노노제 치료 중인 환자)를 포함는 주의합니다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야합니다.

(4) 리튬제제와 ACE 억제제 또는 발사르탄을 포함한 안지오텐신 II수용제 길항제와 병용투여로 혈당 리튬 농도 및 독성의 기작적 증가가 보고되었습니다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈당 리튬 농도의 모니터링이 권장됩니다. 만약 타이디드 게 이뇨제가 추가 경우를 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있습니다.

(5) 전달체(transporter)의 기작을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP와간 간 흡수 전달체 MRP2의 기작임을 보여 주었습니다. 흡수 전달체 자체제(리파민신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제 제(리토네비어)와 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있습니다.

(6) 안지오텐신 II수용제 길항제, ACE억제제 또는 알리노제류의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테르제(PAS)의 이종단은 이러한 약물의 단독용량과 비교시 저혈압, 심신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(골강 신부전 포함) 위험을 증 가시키는 것과 관련이 있습니다. 발사르탄과 PAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 합니다. 당분병이나 중증증-중증증의 신장애 환자(사구체여율 <60mL/min/1.73m²) 에게 발사르탄은 알도스킨 환형작용을 병용투여하지 않습니다.

● 인디미데드

(1) 에스알로디핀 유도체, 아세살릴라실산제 마약과과 병용 또는 병증에 의해 기생성저혈압이 증강될 수 있으므로 주의합니다.

(2) 노르에피네프린과 레닌-안지오텐신계에 대한 혈당강화의 병용성을 저하시키고 투보카르틴 및 구 유사화합물의 미비적 용을 증가시킬 수 있으므로 수송된 환자를 사혈증 투여하는 임상적으로 투여를 중단하는 등 적절한 처치를 합니다.

(3) 다른 혈압강화제의 투여를 받고 있는 환자에게 인디미데드 병용투여하는 경우에는 혈압강화 작용을 증가시킬 수 있 으므로 혈압강화제 용량조절 필요 주의합니다.

(4) 다할릴리의 신장애 관련 작용을 증가시킬 수 있으므로 신중히 투여합니다. 저칼륨혈증 또는 제2차고혈증증 이 있는 경우 다할릴리의 독성이 증가될 수 있습니다. 혈당 저혈, 마그네슘 및 ECG을 모니터링하고, 필요한 경 우 용량을 조절합니다.

(5) 당부항신장조로 또는 부신비활자크로몬과 병용투여시 과도한 갈날혈증을 일으킬 수 있으므로 주의합니다.

(6) 인디미데드 투여 중 항응고병약의 작용이 현저히 감소되므로 주의합니다.

(7) 리튬과 병용투여 시 푸명(losee) 사이오조올 리튬 배설 감소시킴 혈당독성의 징후와 혈당 조절 리튬이 상승합니 다. 리튬과 병용투여를 권장하지 않으니 이뇨제의 병용이 필요한 경우 혈당 리튬 농도의 약적인 모니터링 및 용 량조절이 요구됩니다.

(8) 하해와 병용투여하는 경우에는 갈날혈증을 증가시킬 수 있습니다.

(9) 퀴닌 등 항부항신장제와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼륨혈증이 나타날 수 있습니다.

(10) COX-2 선택적 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제, 고령증의 아세살릴라실산> 3g일용은 인디미데드의 혈 양강화효과를 감소시킬 수 있습니다. 탈수 환자(사구체 여율 감소)인 경우 급성신부전의 위험이 있으므로, 환자에 게 수분을 공급하고, 치료 시작시 신기능을 측정합니다.

(11) 비콜로린과 병용투여시 혈당강화효과가 증가하므로 신중히 투여합니다. 환자에게 수분을 공급하고, 치료 시작 시 신기능을 측정합니다.

(12) 알코올과 인디미데드와 병용투여하는 경우 알코올과에 대한 과민반응의 빈도가 증가할 수 있습니다.

(13) 갈날보충제 이노제 (아미로라이드, 소프라노롤, 트라메타르)와 병용투여하는 경우 일부 환자에서 병용투여가 유익 한 반면, 일부는 병용투여를 통해 고혈압현상이 나타날 수 있습니다.(특히 심부전 및 당뇨병에서 혈당 저혈 및 ECG 를 모니터링 해야 하며, 필요한 경우 치료해야 합니다.

(14) 이노제에 의한 탈수 환자에게 요오드조장제를 고용량 복용한 경우 급성 신부전의 위험성이 증가합니다. 요오드조장 제를 투여하기 전 환자를 공급합니다.

(15) 시클로포리드, 타크로리무스 병용투여하는 경우 혈당 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 주의합니다. 사이클로 소르 혈중농도도 변화가 없도록 혈당 크레아티닌 증가는 증가할 수 있으며, 수분/나트륨의 손실이 없는 환자에 서도 크레아티닌이 증가할 수 있습니다.

(16) 다형성 신장 변역 (Torsade de Pointes)을 일으키는 마약 약물과 병용투여시 주의가 요구된다. 마약 약물에만 국 한되지 않습니다.

- Class I 항부항정제 (예, 퀴닌, 히드로퀴닌, 디아피리딘)
- Class I 항부항정제 (예, 아미오돈, 소사를, 도플레타민, 아부랄라이드, 브레발리움)
- 알칼 항정신정제: 페나조핀제 (예, 클로프로미다신, 시메티딘, 레보메프로라이드, 지오리진, 트로메루오메라진, 벤자이딘)제 (예, 아세타르타드, 설리타르, 설토프도드, 타이로피드, 부티로라논는 제제 (예, 도르페라몬, 할로페리 도드) 및 항정신정제 (예, 피오지핀)
- 기타: 티콜, 베로라일, 시사피리드, 다이페라민, 설토프도드, 알도스킨, 할로로탄, 미들라르신, 펜타민, 스피를, 톱카신, 톱카를사신, 반간인 정맥주사, 페도트, 아스타미에, 테르부타린
- 심상성정맥류, 특히 (경동맥 상심 마약과 병용시) 증강됩니다.저칼륨증은 위험 요소입니다.) 인디미데드들을 병용 투여 하기 전에 용량 조정 경우 저칼륨혈증에 대해 모니터링하고 저칼륨증, 임상적으로 혈당 전해질 및 ECG을 모니터링 해야 합니다. 저칼륨혈증 있는 경우 다형성 신장 변역 일으키지 않는 약물을 사용합니다.
- (7) 저칼륨혈증은 나트륨을 고갈시켜 신장애 합작증 환이 있는 상태에서 인지오딘 전전호소, 저해제와 병용 투여를 시 작할때 더 갑작스런 저혈압 및/또는 급성 신부전의 위험이 있습니다.

고혈압 환자에서 기존의 이노제 치료가 나트륨과 고혈압 일인 경우 다음의 조치가 권장됩니다.
- 안지오텐신 전전호소, 저해제와 치료 시작하기 전에 나트륨을 증가시켜야 합니다. 필요한 경우 저칼륨증 이노제 를 투여해야 합니다.

- 또는, 인지오딘전 전전호소, 저해제를 자용량에서 시작하고 용량을 점진적으로 증가시킵니다.

올혈압 환자에서 병용투여하는 저칼륨증 이노제와 용량을 감소시킨 후, 안지오텐신 전전호소, 저해제를 때 우 낮은 농도에서 투여합니다.

모든 경우에서 안지오텐신 전전호소, 저해제 투여를 시작한 첫 주 동안 신기능혈증 크레아티닌을 측정합니다.

(8) 기타 저칼륨혈증을 일으키는 약물(아미오딘, I, 마약수치, 당질 및 마페린 푸신파르도르, 테르코라피드, 지극성 헤미의 경우 저칼륨혈증의 위험이 증가한다)와 비교합니다. 임상적으로 혈당 전해질 및 ECG을 모니터링 해야 합니다. 저칼륨혈증 있는 경우 다형성 신장 변역 일으키지 않는 약물을 사용합니다.

(9) 에스알로디핀은 나트륨을 고갈시켜 신장애 합작증 환이 있는 상태에서 인지오딘 전전호소, 저해제와 병용 투여를 시 작할때 더 갑작스런 저혈압 및/또는 급성 신부전의 위험이 있습니다.

(10) 페트르도르와 이노제 특히 루즈게 이노제 병용투여 시 기능적 신부전 가능성 때문에 페트르도르이 증가되어 첫 신 작용을 일으킬 수 있습니다.

(2) 아미로라이드의 항응용력, 신장기능의 경우 혈당강화효과 및 기생성 저혈압의 위험성이 증가합니다(부작용과), 갈날 고혈압과 병용투여 시 소수 갑상선 병용시 감소 인해 고갑상증환증 위험성이 있습니다.

7.임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 사용하 안 됩니다. 임신과 관련된 합병증이 없었으므로 양모 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부에게 사용하 안 됩니다.

● 에스알로디핀/발사르탄

● 에스알로디핀/인디미데드

임부: 발로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았습니다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 발로디핀을 투여한 란트에서 분간지체 및 양모의 태아에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않 였으나, 다른 디아로피리딘계 약제에서는 동물시험에서 기형발생이 보고된 바 있습니다.

2) 수유부: 사혈에 대한 투여경험에서 발로디핀이 사혈 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있습니다.

● 발사르탄

1) 임부: 안지오텐신II수용제 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없습니다. 임신 2 ~ 3 사 이에 ACE억제제/레닌-안지오텐신-알도스테르제에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에에서 태아 이 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육유전 요소소 그리고중증 무호흡 기역제 또는 비기역적인 신생전 지로에 가장 위험한 것으로 알려져 있습니다. 태아 이노제 감소 때문인 것으로 추측된 양수소질농도가 보고 되었고, 양수소질농도는 태아 사지구조, 두개골의 기형 및 폐쇄성 부전과 연관성이 있었 습니다. 통행적 저혈압의 위험은 임신 1개월 ACE억제제를 사용한 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었습 니다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하지는 않으나, 사지구발 발생지, 중증한 열람증이 나타났다는 보고 가 있습니다. 양수가 무혈종으로 또는 발사르탄을 병용하였을 때, 지용성인 양수소질은, 신생아 신기능이상이 나타났다는 보고가 있습니다.

2) 태아: 태아는 레닌-안지오텐신-알도스테르제에 직접 작용하는 약물(레닌 비활리도 및 임신 중의 여성에서 사용되는 안티 와도 투약 중 임신이 확인되면 즉각 투여를 중지합니다. 만약 임신 21 이후로 임부가 안 지오텐신II수용제 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 조종과 결사가 권장됩니다. 또한, 지극 태아에 발사르탄에 노출된 경향이 있는 신생아의 경우 중증한 뇌, 고갑상혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 합니다.

2) 수유부: 발사르탄이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 태아에 대한 실험에서 유출 분자 발사 르탄의 분비가 확인되었으며로 수유부가 발사르탄을 사용한 것은 바람직하지 않습니다. 수유중인 여성에게 발사르탄의 투여를 피하고, 투여이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 합니다.

3) 생식 기능성 있는 여성 및 여성: 다른 레닌-안지오텐신-알도스테르제에 직접 작용하는 약물(레닌 발사르탄 감소)을 개척하고 있는 여성에서 사용해서는 안됩니다. 레닌-안지오텐신-알도스테르제에 작용하는 약물을 임 신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신중 발사르탄의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 합 니다. 발사르탄의 사혈의 여성에게 대한 영향에 대한 연구는 없습니다. 란트 또는 임신중 투여한 발사르탄의 생식 능에 대한 영향은 나타나지 않았습니다.

● 인디미데드

1) 임부: 임부에서 인디미데드의 사용에 대한 자료는 없거나 제한적입니다.

임신 후기에 타이디드제 약물의 지속적인 노출은 신초의 혈장량증, 에너지 자강태변의 혈류량 감소시킬 수 있 으며, 이는 태아-태반 혈합 및 성장지연을 초래할 수 있습니다.

동물시험에서 생식 독성에 대한 직접적, 간접적인 유해한 영향을 보이지 않습니다.

일반적으로 임신부에게 이노제를 투여해서는 안되며, 임신중 부종을 치료하기 위해 사용해서는 안됩니다.

또한, 타이디드제 약물은 신생아 또는 영아에서 고발리쿠리혈증, 혈소판감소 증을 일으킬 수 있습니다.

2) 수유부: 인디미데드는 모유에 이행하므로 수유중에는 투여를 피하고 투여하면 경우에는 수유를 중지합니다.

설문미아미드 유래 약물에 대한 과민반응 및 저칼륨혈증이 발생할 수 있습니다. 신생아 및 유아에 대한 위험 성을 배제할 수 없습니다. 인디미데드는 수유중 모유의 갈날 또는 약제와 연관되어 있는 타이디드제 이노제 의 적절한 관련이 있습니다.

3) 수태능: 생식독성시험에서 수컷 및 암컷 란트의 사태에 대한 영향은 관찰되지 않았습니다.

8.소아에 대한 투여