

올스텍플러스정 20/12.5밀리그램

Olstec plus Tab. 20/12.5mg

【원료약품의 분량】 1정 중

올메사탄메독스밀(EP) 20mg
히드로클로로티아지드(EP) 12.5mg
동물유래성분: 유당수화물(소,우유)

【성 상】 연한 주황색을 띠는 원형의 필름코팅정

【효능·효과】

올메사탄 메독스밀이나 히드로클로로티아지드 단독요법으로 혈압이 충분히 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

【용법·용량】

이 약을 투여하기 전 올메사탄 메독스밀이나 히드로클로로티아지드 단독으로 용량조절할 것을 권장하며, 개개의 성분에 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우, 식사와 관계없이 이 약 1일 1회 1정을 투여한다. 용량은 환자의 혈압반응을 고려하여 2~4주 간격을 두고 조절한다. 고용량의 히드로클로로티아지드 단일제제를 복용하고 있는 환자 및 체액고갈이나 저나트륨혈증 환자에서 올메사탄 메독스밀을 병용하거나 이 약(올메사탄메독스밀/히드로클로로티아지드)으로 전환할 경우 현저한 혈압 감소효과가 나타날 수 있다. 이 경우 올메사탄 메독스밀을 병용하기 전에 히드로클로로티아지드의 용량을 12.5mg으로 감량해야 한다.

고령자의 경우 가장 낮은 용량에서 시작하여, 환자의 신기능 또는 신기능, 유발질환, 다른 병용약물을 등 을 고려하여 용량조정이 주의하도록 한다.

【신부전 환자】

통상 경증 및 중등도 신부전 환자(creatinine clearance)30mL/min)에게 이 약(올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드)을 투여한다. 보다 중증인 신부전 환자에서는 치아지게 이노제보다 루프이노제를 사용 하는 것이 바람직하므로 이 약(올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드)을 투여하지 않는다.

【간부전 환자】

간부전 환자에 대한 사용 경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

【소아】

소아에 대한 안전성·유�효성은 확립되어 있지 않다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.(2, 다음 환자에서 투여하지 말 것, 7, 임부에 대한 투여 및 8, 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
- 티아지드계 이노제 및 설펜아미드 계열 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
- 임부 또는 수유부(7, 임부에 대한 투여 및 8, 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 급성 또는 중증의 신장애 환자 (creatinine clearance < 30mL/min), 무뇨환자
- 중증 간장애환자
- 담낭폐쇄환자, 담낭경간경변, 담낭분비장지환자
- 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증 및 중증성 고요산혈증(통풍 또는 요산 및 그 병력이 있는 환자) 을 치료중인 환자
- 애디슨병 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 알리시제린 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)환자 (5, 약물상호작용 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 혈액량이나 염이 감소된 환자(혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이노제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다. 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 바로 누고, 필요시 생리식염수를 정적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 치료 계획이 급기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속 할 수 있다.
- 레닌-안지오텐신-알도스테론 지해 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하기 때문에, 이 약을 투여한 민감한 환자의 경우 신기능능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 환자(예: 심한 울혈성 심부전 환자에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 필수적, 진행성 고질성혈증, (드물게) 급성, 신부전 또는 사망)이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과 가 있을 경우 투여한 경에서도 나타날 수 있다.
- 신장애환자 및 신장이식환자 신장기능이상 환자에게 이약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있다. 중증 신장애 환자 (creatinine clearance < 30mL/min) 에서 이 약의 사용이 신장애의 필요요, 신장투여를 받은 환자에 대한 이약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.
- 신혈관성 고혈압 환자 단축성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제 또는 angiotensin II receptor antagonist를 투여한 연구에서 심한 저혈압과 신장애의 위험이 증가한다. 이 약을 단축성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과 가 예상된다.
- 간장애, 진행성, 진행성 간경변 환자(간성 혼수나 나타날 수 있다.) 티아지드계 이노제는 간기능이 손상 되었거나 간질환 간질염이 있는 환자에서 사용될 때 혈색소와 전해질의 약간의 변형도 간성혼수를 촉발할 수 있기 때문에 주의를 기울여야 한다. 이 약은 경증 및 중등도 간장애 환자에 대한 사용경험이 적으며, 중증 간장애 환자에 대한 사용경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 대동맥 및 승모판 협착, 폐색·비후성 심근질환자 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
- 원발성알도스테론증 환자 일반적으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이약의 투여는 권장되지 않는다.
- 전신성 홍반성 루푸스 환자티아지드계 이노제는 전신성홍반성루푸스를 악화 혹은 활성화시킨다고알려져있다.
- 과민반응 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알려지나 기관지천식의 기강력에 관계없이 발생할 수 있으나, 그러한 병력이 있는 경우 과민반응이 나타날 가능성이 더 높다.
- 이노제를 연용하는 환자
- 디기탈리스, 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자
- 심한 관동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자 (급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액 농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있다.)
- 부갑상선기능항진증 환자
- 염색제요법을 받고 있는 환자
- 고칼슘간질제투하의 환자(이 약의 혈압강화작용이 증가할 수 있다.)
- 설사, 구토 환자
- 고령자
- 영아 (전해질평형실조가 나타나기 쉽다.)
- 분변 또는 양치이나 형체에 통풍이나 당뇨병 있는 환자
- 급성 폐색 노내장히드로클로로티아지드, 설펜아미드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐색 노내장을 유발한다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 진행적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생한다. 설펜아미드 또는 페니실린 알레르기이 병력이 급성 폐색 노내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐색 노내장을 치료하지 않으면 영구적 시력 손실이 될 수 있다. 일차 치료는 가능한 빨리 히드로클로로티아지드의 투여를 중지하는 것이다. 만약 안압이 조절되지 않는다면 즉각적인 약물 또는 외과적 처치를 고려할 필요가 있다.

4. 이상반응

- 올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드의 이상반응
1,243명의 환자에 대해 올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드의 안전성을 평가했다. 올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드의 내약성이 좋았으며, 이상반응의 발생률은 위약과 유사하였다. 이상반응은 일반적으로 경증이었고, 일시적이었으며 올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드의 복

우리들제약 (주)

올스텍플러스정 20/12.5밀리그램

OTP 2015.10.14-03

용량과는 관련이 적었다.

임상시험에서, 이상반응의 전체 발현빈도는 용량과 관련이 적었다. 설별, 연령과 인종 군에 대한 분석에서 올메사탄 메독스밀-히드로클로로티아지드와 위약 투여 환자간에 차이가 없었다. 모든 고혈압 환자 에 대한 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험중단율은 올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드 투여 환자의 경우 2.0%(25/1243), 위약 투여 환자에서서 2.0%(7/342)이었다. 위약 대조 임상 시험에서, 약물과의 관련성과 무관계 2% 이상에서 발생하고 위약에 비해 더 많이 발생한, 약물관련 이상반응은 다음과 같다.

	Olmesartan /히드로클로로티아지드 (N=247) (%)	위약 (N=42) (%)	Olmesartan (N=125) (%)	히드로클로로티아지드 (N=88) (%)
위장관				
구역	3	0	2	1
대사				
고요산혈증	4	2	0	2
신경계				
어지러움	9	2	1	8
호흡기계				
상기도 감염	7	0	6	7

2%이상의 비율로 발생했으면서 위약군과 비슷하거나 위약군에서 더 많았던 이상반응은 두통과 요로감염이었다.

올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드로 1,200명 이상의 고혈압환자를 대상으로 한 대조군, 오픈 라벨 임상시험에서, 치료약물과 관련이 있거나 없거나 1.0% 이상 보고된 다른 이상반응은 다음과 같다.

- 전신: 가슴통증, 요통, 말초부종
- 중증 및 말초신경계: 한기증
- 위장관계: 복통, 소화불량, 위장염, 설사
- 간 및 담낭계: AST상승, GGT 상승, ALT 상승
- 대사 및 영양: 고지혈증, 크레아티노스포스키나아제 상승, 고칼혈증
- 근골격계: 관절염, 관절통, 근육통
- 호흡기계: 기침
- 피부 및 부속기관: 발진
- 비뇨기계: 혈뇨

올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드를 투여받은 환자 중 연면부종이 1,243명 중 2명에서서 보고 되었다. 혈관부종은 올메사탄 메독스밀이나 올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드에 대해서는 보고 된 바 없다. 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대해서는 보고되었다.

검사치: 대조 임상시험에서 표준검사치에 나타난 임상적으로 중요한 변화는 올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드 투여와는 거의 관계가 없었다.

- 크레아티닌, 혈액요소질소(BUN): 50%가 넘는 BUN과 혈청 크레아티닌 증가가 관찰된 환자는 1.3%, 이보다도, BUN 또는 크레아티닌 증가로 올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드의 임상시험을 중단한 환자는 없었다.
- 해모글로빈과 적혈구용적율: 20%가 넘게 해모글로빈과 적혈구용적율이 감소된 경우는 위약 군에서 각각 0.0%, 0.0%이었으며, 올메사탄 메독스밀/히드로클로로티아지드를 투여한 군에서는 각각 0.0%, 0.4%환자 1명이었다. 빈혈로 시험을 중단한 환자는 없었다.

국외 시판 후 조사 결과

- 전신: 무력증, 혈관부종, 아나필락시스반응, 말초부종
- 소화기계: 구토, 설사
- 대사 및 영양: 고칼륨혈증
- 근골격계: 횡문근융해증
- 비뇨생식계: 급성신부전, 혈증 크레아티닌 증가
- 피부 및 부속기관: 탈모, 가려움증, 두드러기

국내 시판후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,164명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.12%(13명/1,164명, 18건)로 보고되었다. 두통, 어지러움 각각 0.34%(4명/1,164명, 4건), 소화불량 0.17%(2명/1,164명, 2건), 저나트륨혈증, 빈뇨, 기침 각각 0.09%(1명/1,164명, 1건)으로 조사되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 0.69%(8명/1,164명, 8건)이었다. 어지러움 0.34%(4명/1,164명, 4건), 두통 0.17%(2명/1,164명, 2건), 저나트륨혈증, 빈뇨 각각 0.09%(1명/1,164명, 1건)로 조사되었다. 이 중 중대한 유해사례는 저나트륨혈증 0.09%(1명/1,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응을 예이었다. 예상하지 못한 유해사례는 빈뇨 0.09%(1명/1,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응이었다.

○ 올메사탄 메독스밀의 이상반응

이 약은 3,825명 이상을 대상으로 안전성이 평가되었고, 여기에는 고혈압증상을 치료받고 있는 환자 3275명 이상이 대조임상시험을 통해 포함되었다. 이 임상시험에서 약 900명은 최소한 6개월, 525명 이상은 적어도 1년 동안 투약을 받았다. 이 약은, 위약을 투여했을 경우 나타나는 것과 비슷한 내약성을 보였다. 이상반응은 일반적으로 경미하고, 일시적이며 이약의 투여용량과의 상관관계는 없었다. 전제적인 이상반응 발현빈도는 용량과 관계가 적었다. 이 약과 위약을 투여한 환자간에 성별, 나이, 인종별로 비교했을 때 차이가 없었다. 고혈압 환자에 대한 모든 임상시험에서 이상반응 발현으로 투약을 중단한 경우는 이 약을 투여한 환자의 2.4%(즉, 79/3278)였으며 대조군 환자에서는 2.7%(즉, 32/1179)였다. 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 유일하게 1% 이상 나타났고, 위약 투여환자보다 더 빈번하게 나타난 이상반응은 어지러움이었다(3% vs. 1%). 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 1% 이상이고, 위약투여 환자에서 유사하거나 더 높은 발현율을 보인 다른 이상반응은 요통, 기관지염, 크레아티닌산혈증요소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 기침의 발현은 이 약을 투여한 환자(0.9%)와 위약을 투여한 환자(0.7%)에서 유사하였다. 이 제제의 투여에 기인한 개인지 확실하지 않으나, 대조임상시험 또는 공개시험에서 이 약을 단독투여한 3,100명 이상 고혈압 환자 중 0.5% 이상에게서 발현된 것으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신: 가슴통증, 말초부종
- 중증 및 말초신경계: 한기증
- 위장관계: 복통, 소화불량, 위장염, 구역
- 심장: 두근거림
- 대사, 영양장애: 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고요산혈증
- 근골격: 관절통, 관절염, 근육통
- 피부 및 부속기관: 발진

안면부종이 이 약 투여환자 중 5명에서서 관찰되었다. 혈관부종은 다른 안지오텐신 II 저해제에서 보고되었으나.

검사치: 대조 임상시험에서 표준검사치에 나타난 임상적으로 중요한 변화는 이 약의 투여와는 관계가 없었다.

- 해모글로빈과 적혈구용적율: 수치가 약간 저하되었다. (평균 감소 각각 0.3g/dL, 0.3 용량비율) -간기능시험: 간효소나 빌리루빈 수치가 증가되는 것이 드물게 관찰되었다. 이 약 투여환자 중 5명 (0.1%)과 위약투여환자 1명(0.2%)이 간기능 검사치 이상트랜스아미나아제 또는 총빌리루빈으로 투약이 중지되었다. 5명의 환자 중 3명은 알콜 섭취로 인한 트랜스아미나아제 증가로 중단하였고, 한 명의 환자는 빌리루빈 수치가 증가하였으나 치료가 진행되면서 정상화되었다.

국외 시판 후 조사 결과

- 전신: 무력증, 혈관부종, 아나필락시스반응
- 소화기계: 구토, 만성흡수불량증(sprue)-유사 장질환(6, 일반적주의 항 참조)
- 근골격계: 횡문근융해증
- 대사 및 영양: 고칼륨혈증
- 비뇨생식계: 급성신부전, 혈증 크레아티닌 상승
- 피부 및 부속기관: 탈모, 가려움증, 두드러기

국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,164명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.88%(28명/3,164명, 34건)로 보고되었다. 어지러움(체위성어지러움 포함) 0.32%(10명/3,164명, 10건), 두통 0.22%(7명/3,164명, 7건), 두근거림 0.06%(2명/3,164명, 2건), 고칼륨혈증, 혈압상승, 연면부종, 요통, 혈중크레아티닌 증가, 복통, 설사, 가슴통증, 말초부종, 가

려움증, 기침, 비출혈, 상기도감염, 천식 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)이었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 0.41%(13명/3,164명, 16건)로 어지러움(체위성어지러움 포함) 0.19%(6명/3,164명, 6건), 두통 0.13%(4명/3,164명, 4건), 고칼륨혈증, 혈압상승, 연면부종, 혈중크레아티닌 증가, 말초부종, 기침 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)로 조사되었다. 이 중 중대한 유해사례는 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 유해사례는 혈압상승, 비출혈, 천식 각각 0.03%(1명 /3,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응은 혈압상승이 있었다.

○ 히드로클로로티아지드의 이상반응

- 대사: 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 저염소혈증성 알칼리증, 고칼슘혈증 등의 전해질 평형실조가 나타날 수 있으므로 신중히 투여한다. 또한 고요산혈증, 고혈당증이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한 통풍, 골재스테롤, 중성지방상승이 나타날 수 있다.
- 혈액: 드물게 혈소판감소, 백혈구감소, 재생불량성 빈혈, 울혈성 빈혈, 저반 도형 혈액장애가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지한다.
- 소화기계: 때때로 식욕부진, 구역, 구토, 구갈, 복부부패감, 변비, 복부선통, 헤장염, 황달, (간내 담즙 축적성 황달), 설사, 타액선염, 구강건조, 변비, 드물게 위통 등이 나타날 수 있다.
- 정신신경계: 어지러움, 두통, 피로, 졸음, 감정둔화, 인지부달증 등 이 나타날 수 있다.
- 호흡기계: 드물게 간질성 폐렴, 폐부종이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
- 순환기계: 두근거림, 때때로 기립성 저혈압, 드물게 부정맥 등이 나타날 수 있다.
- 눈: 드물게 일시적 시력불선명, 황시 등의 시력장애가 나타날 수 있다.
- 간장: 드물게 황달, 간염, 급성 담낭염이 나타날 수 있다.
- 과민증: 과사성 혈관염(혈관염과 피부혈관염), 간질성 폐렴과 폐부종으로 인한 호흡곤란, 발진, 두드러기, 연면홍조, 광과민증, 아나필락시스 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
- 신장: BUN,크레아티닌 상승, 급성 신장애, 간질성 신신, 신기능 장애 등이 나타날 수 있다.
- 기타: 때때로 관절염, 골관절염, 발기부전, 드물게 전신성 홍반성 루푸스(SL.D)의 악화, 고칼슘혈증 등 을 수반하는 부갑상선장애, 근경련이 나타날 수 있다. 또한 감각이상이 나타날 수 있다.
- 전신: 허약
- 피부: 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 다형홍반, 탈락피부병, 독성표피괴사증후

5. 약물상호작용

○ 올메사탄 메독스밀과 관련된 약물상호작용

- 칼륨 보급제 및 칼륨 보충 이노제: 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이노제, 칼륨보존제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(해파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.
- 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.
- 리튬: ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있다. 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.
- 비스테로이드성 소염진통제: 다른 안지오텐신 II 저해제와 비스테로이드성 소염진통제 (예,1일 3그람 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과율 감소를 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가된다. 따라서, 시료를 사용할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 안지오텐신 II 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.
- 레닌-안지오텐신계의 이중 차단안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE) 또는 알리시제린 의 병용투여에 의한 레닌안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시킬 키는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자 의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다.당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율<60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리시제린을 병용투여하지 않는다.
- 기타: 이 약을 긴간지 지원자에게 투여할 때는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 이 약의 생체내 용해물은 제산제인Al(OH)3/Mg(OH)2와 병용 투여시 크게 변화하지 않았다. 이 약은 cyclochole P450 시스템에 의해 대사되질 않으며 P450 효소에도 영향을 주 지 않는다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대시되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않는다.

○ 히드로클로로티아지드과 관련된 약물상호작용

- 다른 이노제(푸로세미드)와 테르페나딘의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으며 이 약과 테르페나딘을 병용투여 하지 않는다. 또한 이 약과 아스테미졸의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.
- 이 약은 노르에피네프린 등의 혈압상승 약인에 대한 혈관벽의 반응을 감소시키고 투보쿠라린 및 그 유사화합물의 마비작용을 증가시킨다는 보고가 있으므로 수술전의 환자에게 이 약을 투여하고 있는 경우에는 일시적으로 투여를 중지하는 등 주의한다.
- 바르비탈계 약물, 아편 알칼로이드계 마약과의 병용 또는 음주에 의해 기립성 저혈압이 증가되었다는 보고가 있다.
- 티아지드계 이노제는 다른 항고혈압약물(예, 구아네티딘, 메틸도파, 베타-차단제, 혈관이완제, 칼슘 통로차단제, ACE차단제, 안지오텐신수용체차단제(ARB) 및 직접적 레닌 차단제(DRI), 다른 이노제, 마히제, 알코올)의 항고혈압 작용을 증강시킨다. 또한 ACE 저해제와 병용투여하는 경우에는 혈압강화 작용을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.
- 이노제와 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이노제(예: 푸로세미드), 코르티코스테로이드, ACTH, 암포테리진, 카르메수솔론, 페니실린G 및 실리실산 유도제 또는 항응고장애와의 병용 투여에 의해 증가될 수 있다.
- 이 약 투여 중 혈당강화제의 작용이 현저히 감소될 수 있으므로 주의한다.
- 티아지드계 이노제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스로 인한 심장부정맥을 더 심하게 유발시킬 수 있다.
- 신장을 통한 리튬 배설이 감소되어 리튬에 의한 심독성 및 신경독성이 증가될 수 있으므로 신중히 모니터링 하고 용량을 조절한다.
- 히드로클로로티아지드 중 포함한 티아지드계 이노제의 흡수는 콜레스테라린 및 콜레스티롤로 인해 감소된다.
- 비스테로이드성 소염진통제에: 실리실산 유도제, 인도메타신과의 병용투여는 티아지드계 이노제 의 이노작용과 항고혈압 효과를 약화시킬 수 있다. 합병증으로 저혈량증이 있을 경우 급성 신부전 증후기 나타날 수 있다.

- 염화칼륨을 병용투여하는 경우에는 이 약에 의해 소정제량 또는 협착이 나타날 수 있으므로 주의한다. 고용량의 실리실산계 약물과 병용투여하는 경우에는 중추신경계에 대한 실리실산계 약물의 작용이 증가될 수 있다.
- 부정맥 병용투여하는 경우에는 칼륨보충을 증가시킬 수 있다.
- 부정맥용제인 퀴니딘과 병용투여하는 경우에는 퀴니딘의 배설이 감소될 수 있다.
- 빈번히, 에리스로마시인/IL, 설토프라이드와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼륨혈증과 서맥이 나타날 수 있으므로 병용 투여를 피한다.
- 티아지드계 이노제는 포도당의 내성을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다. 메트포르민을 의한 췌장혈증으로 인하여 혈중크레아티닌치가 남성 1.5mg/d0이상, 여성 1.2mg/d0 이상일 경우에는 메트포르민과 이 약을 병용투여하지 않는다.
- 이노제에 의한 체액량소 환자에서 요도소함유물질을 병용투여하는 경우에는 투여전에 수분을 공급 한다.
- 티아지드계 이노제의 생체이용률은 항콜린성 약물(예: 아트로핀, 비배리렌)과의 병용으로 증가될 수 있으며 이것은 위장관제 운동이 감소되고 위배출시간이 느려지기 때문이다. 반대로 시사포리드와 같은 위장운동 촉진제는 티아지드계 이노제의 생체이용률을 감소시킬 수 있다.
- 티아지드계 이노제는 디아제파의 고혈당 효과를 증가시킬 수 있다.
- 아만타딘과 티아지드계 이노제(히드로클로로티아지드 포함)의 병용 투여는 아만타딘에 의한 이상 반응의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 항응고제에, 시클로스포자미드, 메토트렉세이트)와 티아지드계 이노제(히드로클로로티아지드 포함)의 병용 투여는 세포독성약물들의 신장애배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 감시시킬 수 있다.
- 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있다.
- 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍형(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
- tetracycline계와 티아지드계 이노제의 병용 투여는 tetracycline에 의한 urea의 증가 위험을 상승시킨다. 이러한 상호작용은 doxycycline에서는 적용되지 않는다.
- 티아지드계 이노제와 칼슘염류의 병용투여는 세노골에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다.
- 티아지드계 이노제를 비타민 D 또는 칼슘제와 병용시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있다.
- 혈청 나트륨 수치에 영향을 미치는 약물: 히드로클로로티아지드와 카바미제틴을 병용투여하는 한자에서 저나트륨혈증이 발현될 수 있다. 따라서 이러한 환자들에게 저나트륨혈증 발현의 가능성에 대하여 알려주어야 하며 적절한 모니터링 하여야 한다.

6. 일반적 주의

- 대사 및 내분비계에 미치는 영향티아지드계 이노제의 투여는 포도당 불내성을 일으킬 수 있으므로 당 뇨병 환자에서는 인슐린이나 경구용 혈당 강하제의 용량 조절이 필요하다. 티아지드계 이노제 치료시 정제성 당뇨병이 나타날 수 있다. 또한 티아지드계 이노제 치료시 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 혈 중 농도 증가가 나타날 수 있다. 그러나 이 약 중 함유하고 있는 12.5mg 용량에서는 효과가 없거나 아주 미미한 것으로 보고된다. 티아지드계 이노제 치료를 받은 일부 환자에서는 과요산혈증이 발생하거나

명백한 통풍이 발현될 수 있다.

- 전해질불균형이노제를 투여받은 환자에 대해 혈청 전해질 수치를 정기적으로 검사하여야 한다. 티아지드계 이노제는 전해액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)을 초래할 수 있다. 구강건조, 목마름, 허약, 졸음, 불안, 근육의 통증 또는 경련, 근육파괴, 저혈당, 요량감소, 빈맥, 오심 /구토와 같은 위장관 장애는 제액 또는 전해질 불균형을 나타내는 경고증후군이다.
 - 고칼륨혈증: 레닌-안지오텐신계에 영향을 주는 약물과 같이 이 약 투여시 특히 심부전이나 신부전 환자의 경우에 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 위험인자가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 충분히 모니터링할 필요가 있다. 칼륨 저류성 이노제, 칼륨보충제 또는 칼륨 함유 염류들은 이 약과 주의하여 병용투여해야 한다.
 - 저칼륨혈증: 티아지드계 이노제를 사용하면 저칼륨혈증이 발생할 수 있으나 올메사탄 메독스밀과의 병용투여에 의해 이노제에 의해 유발된 저칼륨혈증은 감소될 수 있다. 간경화환자나, 강한 전해질 불균형을 투여받고 있던 환자, 전해질 섭취가 부적절한 환자, 코르티코스테로이드나 ACTH를 병용투여받고 있는 환자에서 저칼륨혈증이 일어날 위험이 더 높다.
 - 고칼슘혈증: 티아지드계 이노제는 칼슘의 노분비를 감소시킬 수 있고 칼슘대사의 이상 질환이 없는 상태에서도 혈청 칼슘치를 일시적이고 경미하게 상승시킬 수 있다. 고칼슘혈증은 잠재된 부갑상선 항진증의 증가가 될 수 있으므로 부갑상선기능검사를 실시하기 전에는 티아지드류의 복용을 중단시키도록 한다.
 - 저마그네슘혈증: 티아지드계 이노제는 노중 마그네슘 배설을 증가시킴으로써 저마그네슘 혈증이 나타날 수 있다.
- 이 약의 이노효과는 급격히 나타날 수 있으므로 전해질평형실조, 탈수에 특히 주의하고 저용량에서 투여를 시작하여 천천히 증량한다.
- 연용하는 경우에는 전해질평형실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사한다.
- 혈압강화작용에 의해 어지러움이 나타날 수 있으므로 고속기압이나 자동차 운전 등 위험이 수반되는 기계작업을 하지 않도록 주의한다.
- 만성흡수불량증(Sprue)-유사 장질환: 국외 시판 후 유해사례로 이 약을 복용한지 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생된 건이 보고되었다. 환자의 장 조직 검사에서 용모수축이 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

7. 임부에 대한 투여

- 태아/신생아 이환율 및 사망률: 임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여 하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소(ACE: angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 체계적으로 수집 레간 보고된 바 있다. 따라서 임신한 여성을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 한다. 임신 2, 3 기 중인 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부전, 무뇨증, 가역적 혹은 비가역적 신부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있다. 양수과소증은 사지연형, 두개안연 기형, 폐 발육부전증과 관련이 있다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육부전, 개방 동맥관폐도 보고된 바 있다. 이러한 이상반응은 임신 17개월에 근한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의 해 발생되는 것 같지는 않다. 배아