

고혈압 치료제 **[상당성품목]**

올탄플러스 정 20/12.5mg

(올메사틴메독소일, 히드로클로로티아지드)

【현료약품 및 그 분량】 1정 중	
올메사틴메독소일(별곡).....	20.00mg
히드로클로로티아지드 (USP).....	12.50mg
동물유래성분: 유당수화물(소, 우유), 스테아르산마그네슘(소, 우지)	
【성 상】	
연한 노란 주황색을 띠는 원형의 필름코팅정	
【효능·효과】	
올메사틴 메독소일이나 히드로클로로치아지 단독요법으로 혈압이 충분히 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료	
【용법·용량】	
이 약을 투여하기 전 올메사틴 메독소일이나 히드로클로로치아지 단독으로 용량조절할 것을 권장하며, 개개의 성분으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우, 식사와 관계없이 이 약 1일 1회 1정을 투여한다. 용량은 환자의 혈압반응을 고려하여 2~4주 간격을 두고 조절한다. 고혈압의 히드로클로로치아지 단일제제를 복용하고 있는 환자 및 체액고혈압이나 저나트륨혈증 환자에서 올메사틴 메독소일을 병용하거나 이 약 올메사틴메독소일/히드로클로로치아지정으로 전환할 경우 현저한 혈압 감소효과가 나타날 수 있다. 이 경우 올메사틴 메독소일을 병용하기 전에 히드로클로로치아지의 용량을 12.5mg으로 감량해야 한다.	
〈고령자〉	
고령자의 경우 가장 낮은 용량에서 시작하며, 환자의 신기능 또는 신기능, 유병질환, 다른 병용약물을 등을 고려하여 용량조절시 주의하도록 한다.	
〈신부전 환자〉	
통상 경증 및 중등도 신부전 환자(creatinine clearance)30mL/min)에게 이 약올메사틴 메독소일/히드로클로로치아지정을 투여한다. 보다 중증인 신부전 환자에게는 차이있게 이노제보다 루프이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이 약올메사틴 메독소일/히드로클로로치아지정을 투여하지 않는다.	
〈간부전 환자〉	
간부전 환자에 대한 사용 경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.	
〈소아〉	
소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.	
【사용상의 주의사항】	

1. 경증 - 임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물 투여시 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 임신 일신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.
2. 다른 환자에는 투여하지 말 것, 7. 임부에 대한 투여 및 8. 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 다른 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
2) 타이저드에 이노제 및 실몬아미드 계열 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
3) 임부 또는 수유부 7. 임부에 대한 투여 및 8. 수유부에 대한 투여 항 참조)
4) 급성 또는 중증의 신장애 환자 (creatinine clearance < 30mL/min), 무뇨환자

5) 중증 간장애환자
6) 담도폐쇄환자, 담즙성간경변, 담즙문반정환자
7) 자나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증 및 중상성 고요산혈증(통풍 또는 요산 및 그 병력이 있는 환자를 치료중인 환자
8) 예다슨병 환자

9) 이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해소결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 효모당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

10) 일리시키를 제제를 복용 중인 담뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애(사구체여과율<60mL/min/1.73m²환자 (소, 약물상호작용 항 참조)
3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈압강하시 염이 감소된 환자: 혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고혈압의 이노제를 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에서 이 염을 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 누이고, 필요시 생리식염수를 정적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 현상이 나타난다 해도 이후 치료가 급가사형질을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속 할 수 있다.

2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해: 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하기 때문에, 이 약을 투여한 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자에서: 심한 혈혈성 심부전 환자에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 필요증, 진행성 고칼슘혈증, (드물게) 급성 신부전 또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다.

3) 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 권장되지 않으며, 신장이식을 받은 환자에 대한 이약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.

4) 신장장애 고혈압 환자: 단축성 또는 압축성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제 또는 angiotensin II receptor antagonist를 투여한 연구에서 심한 저혈압과 신장애의 위험이 증가한다. 이 약을 단축성 또는 압축성 신동맥협착증 환자에게 정기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.

5) 간장애, 간질환, 진행성 간경변 환자(간경증 환수가 나타날 수 있다.) 타이저드에 이노제는 간기능이 손상되거나 진행된 간질병이 있는 환자에게 사용될 때 혈액량과 전해질의 약간의 병행도 감소트수를 축적할 수 있다. 이 약을 투여한 경우 및 중등도 간장애 환자에게 대한 사용경험이 없음, 중증 간장애 환자에 대한 사용경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

6) 대동맥 및 심모반 협착, 폐색·비후성 심근질환자: 다른 혈관협착제와 마찬가지로 대동맥이나 심모반 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

7) 원발성알도스테론증 환자: 일반적으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이약의 투여는 권장되지 않는다.

8) 전신성 홍반성 루푸스 환자: 타이저드에 이노제는 전신성홍반성루푸스를 악화 혹은 활성화시킨다고알려져있다.

9) 과민반응: 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알려지나 기관지천식의 기원력에 관계없이 발생할 수 있다., 그러한 병력이 있는 경우 과민반응이 나타날 가능성이 더 높다.

10) 이노제를 연용하는 환자

11) 다기탈리스, 당질병사멸형질로론 또는 부신과질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자

12) 다른 관동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자 (급격한 이노가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있다.)

13) 부갑상선기능항진증 환자

14) 열제환요법을 받고 있는 환자

15) 고칼슘신경혈재후의 환자(이 약의 혈당강하작용이 증가할 수 있다.)

16) 설사, 두드러지

17) 고령자

18) 임야 (전해질평형상조가 나타나기 쉽다.)

19) 본인 또는 양친이나 형제에 통풍이나 당뇨병이 있는 환자

20) 급성 폐색자 녹내장: 히드로클로로티아지드, 실몬아미드는 급성 일광성 근시 및 급성 폐색자 녹내장을 유발한다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 진행성으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생한다. 실몬아미드의 병력이 있는 환자에서는 급성 폐색자 녹내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐색자 녹내장을 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

[올메사틴 메독소일/히드로클로로티아지드의 이상반응]

1, 2,43명의 환자에 대해 올메사틴 메독소일/히드로클로로티아지드의 안전성을 평가했다. 올메사틴 메독소일/히드로클로로티아지드의 내약성이 좋았으며, 이상반응의 발생률이 위약과 유사하였다. 이상반응은 일반적으로 경증이었고, 일시적이었으며 올메사틴 메독소일/히드로 클로로티아지드의 복용량과는 관련이 적었다. 임상시험에서, 이상반응의 전체 발현빈도는 용량과 관련이 적었다. 성별, 연령과 인종 이에 대한 분석에서 올메사틴 메독소일-히드로클로로티아지드와 위약 투여 환자간에 차이가 없었다. 모든 고혈압 환자에 대한 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험중단율은 올메사틴 메독소일/히드로클로로티아지드 투여 환자의 경우 2.0%(25/1243), 위약 투여 환자에게는 2.0%(7/342)이었다. 위약 대조 임상 시험에서, 약물들과의 관련성과 무관하게 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 모로관염이었다.

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

-전신: 가슴통증, 요통, 말초부종 -중증 및 말초신경계: 현기증 -위장장애: 복통, 소화불량, 위장염, 설사 -근 및 근육계: AST상승, GGT 상승, ALT 상승 -대사 및 영양: 고지혈증, 크레아티노스포가키아제 상승, 고혈당증 -근골격계: 관절염, 관절염 -호흡기계: 기침 -피부 및 부속기관: 발진 -비뇨기계: 혈뇨

올메사틴 메독소일/히드로클로로티아지드를 투여받은 환자 중 언어부종이 1,243명 중 2명에게서 보고되었다. 혈관부종은 올메사틴 메독소일이나 올메사틴 메독소일/히드로클로로티아지드에 대해서는 보고된 바 없으나, 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대해서는 보고되었다. (경증치) 대조 임상시험에서 표준검사치에 나타난 임상적으로 중요한 변화는 올메사틴 메독소일/히드로클로로티아지드 투여와는 거의 관계가 없었다.

● 크레아티닌, 혈액요소질소(BUN): 50%가 넘는 BUN과 혈청 크레아티닌 증가가 관찰된 환자는 1.3%이었다. BUN 또는 크레아티닌 증가로 올메사틴 메독소일/히드로클로로티아지드의 임상시험을 중단한 환자는 없었다.

●해모글로빈과 적혈구용적률: 20%가 넘는 해모글로빈과 적혈구용적율이 감소된 경우는 위약 투여군에서 각각 0.0%, 0.0%이었으며, 올메사틴 메독소일/히드로클로로티아지드를 투여한 군에서는 각각 0.0%, 0.4%(환자 1명)이었다. 빈혈로 시험을 중단한 환자는 없었다. (국외 시험 후 조사 결과)

●전신: 무력증, 혈관부종, 아나필락시스반응, 말초부종 ●소화기계: 구토, 설사 ●대사 및 영양: 고칼륨혈증 ●근골격계: 횡문근통증 ●비노생식계: 급성신부전, 혈중 크레아티닌 증가 ●피부 및 부속기관: 발모, 가려움증, 두드러기 (국내 시험후 조사 결과) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,164명의 환자를 대상으로 실시한 시험 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.12%(13명/1,164명, 18건)로 보고되었다. 두통, 어지러움 각각 0.34%(4명/1,164명, 4건), 고지혈증 0.17%(2명/1,164명, 2건), 저나트륨혈증, 빈뇨, 가림 각각 0.09%(1명/1,164명, 1건)으로 조사되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 0.69%(8명/1,164명, 8건)이었다. 어지러움은 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 약물유해반응이었다. 예상되지 못한 유해사례는 빈뇨 0.09%(1명/1,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응이었다. [올메사틴 메독소일의 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 나타내는 것과 비슷한 내약성을 보였다. 이상반응은 일반적으로 경미하고, 일시적이며 이약의 투여용량과의 상관관계는 없었다.

전체적인 이상반응 발현빈도는 용량과 관계가 적었다. 이 약과 위약을 투여한 환자간에 성별, 나이, 인종별과 비교했을 때 차이가 없었다. 고혈압 환자에 대한 모든 임상시험에서 이상반응 발현으로 투약을 중단한 경우는 이 약을 투여한 환자의 2.4%(중, 79/3278)였고 대조군 환자에서는 2.7%(중, 32/1179)였다. 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 위약환자 1% 이상 나타났고, 위약 투여환자보다 더 빈번하게 나타난 이상반응은 어지러움이었다(3% vs. 1%). 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 1% 이상이고, 위약환자 환자에서 유사하거나 더 높은 발현율을 보인 다른 이상반응은 요통, 기침증, 크레아티닌산혈증상호 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고트림글리세라이드혈증, 인슐린투여량 증가, 인두염, 부비염, 부비관염이었다. 기침의 발현은 이 약을 투여한 환자(0.9%)와 위약을 투여한 환자(0.7%)에서 유사하였다. 이 제제의 투여에 기인한 것인양 확신하지 않으나, 대조임상시험 또는 공개시험에서 이 약을 단독투여한 3,100명 이상의 고혈압 환자 중 0.5% 이상에게서 발현된 것으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

●전신: 가슴통증, 말초부종 ●중증 및 말초신경계: 현기증 ●위장관: 복통, 소화불량, 위장염, 구역 ●심장: 두근거림 ●대사, 영양장애: 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고요산혈증 ●근골격: 관절염, 관절염, 근육통 ●피부 및 기타: 발진 안면부종이 이 약 투여환자 중 5명에게서 관찰되었다. 혈관부종은 다른 안지오텐신 II 저해제에서 보고되어 왔다. (경증치) 대조 임상시험에서 표준검사치에 나타난 임상적으로 중요한 변화는 이 약의 투여와는 관계가 없었다.

●해모글로빈과 적혈구용적률: 수치가 약간 저하되었다. (평균 감소 각각 0.3g/dL, 0.3 용량비율) ●2기/3기시험: 간효소나 빌리루빈 수치가 증가되는 것이 드물게 관찰되었다. 이 약 투여환자 중 5명(0.1%)과 위약투여환자 1명(0.2%)이 간기능 검사치 이상(트랜스아미나제 또는 총빌리루빈)으로 투약이 중지되었다. 5명의 환자 중 3명은 알콜 섭취로 인한 트랜스아미나제 증가로 중단되었다. 한 명의 환자는 빌리루빈 수치가 증가하였으나 추가로 진행되어진 임상자료는 없었다. (국외 시험 후 조사 결과)

●전신: 무력증, 혈관부종, 아나필락시스반응, ●소화기계: 구토, 만성속수불량증(sprue)-유사 정질염,6.일반적용의 항 참조) ●근골격계: 횡문근통증 ●대사 및 영양: 고칼륨혈증 ●비노생식계: 급성신부전, 혈중 크레아티닌 상승 ●피부 및 부속기관: 발모, 가려움증, 두드러기 (국내 시험 후 조사 결과)

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,164명의 환자를 대상으로 실시한 시험 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.88%(28 명/3,164명, 34건)로 보고되었다. 어지러움(제위생자어지러움 포함) 0.32%(10명/3,164명, 10건), 두통 0.22%(7명/3,164명, 7건), 두근거림 0.06%(2명/3,164명, 2건), 고칼륨혈증, 혈압상승, 인면부종, 요통, 혈중크레아티닌 증가, 복통, 설사, 가슴통증, 말초부종, 가려움증, 기침, 비출혈, 상기도감염, 현시 각각 0.03%(1명/3,164명, 1명) 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 0.41%(13명/3,164명, 16건)로 어지러움(제위생자어지러움 포함) 0.19%(6명/3,164명, 6건), 두통 0.13%(4명/3,164명, 4건), 고칼륨혈증, 혈압상승, 인면부종, 혈중크레아티닌 증가, 말초부종, 기침 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)로 조사되었다. 이 중 중대한 유해사례는 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 유해사례는 혈압상승, 비출혈, 현시 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응은 혈압상승이었다.

[히드로클로로티아지드의 이상반응]

1) 다른: 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 저염소혈증성 알칼리증, 고칼슘혈증 등의 전해질평형상조가 나타날 수 있으므로 신중히 투여한다. 또한 고요산혈증, 고혈당증이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 경량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 또한 통풍, 골다공질, 중성지방이상증이 나타날 수 있다.

2) 혈액: 드물게 혈소판감소, 백혈구감소, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 자반 등의 혈액장애가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지한다.
3) 소화기계: 때때로 식욕부진, 구역, 구토, 구갈, 복부불쾌감, 변비, 복부신통, 췌장염, 황달, (간내 담즙유체성 황달), 설사, 타액선염, 구강건조, 변비 드물게 위통 등이 나타날 수 있다.
4) 정신신경계: 어지러움, 두통, 피로, 졸음, 감정둔마, 안절부절증 등이 나타날 수 있다.
5) 호흡기계: 드물게 간질성 폐렴, 폐부종이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
6) 순환기계: 두근거림, 때때로 기립성 저혈압, 드물게 부정맥 등이 나타날 수 있다.
7) 눈: 드물게 일시적 시력불명증, 황시 등의 시력장애가 나타날 수 있다.
8) 간장: 드물게 황달, 간염, 급성 담낭염이 나타날 수 있다.
9) 과민증: 과사성 혈관염(혈관염과 피부혈관염), 간질성 폐렴과 폐부종으로 인한 호흡곤란, 발진, 두드러기, 인면홍조, 광과민증, 아나필락시스 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다.
10)신장: BUN, 크레아티닌 상승, 급성 신장애, 간질성 신염, 신기능 장애 등이 나타날 수 있다.
11)기타: 때때로 관태강, 코막힘, 발기부전, 드물게 전신성 홍반성 루푸스(SLE)의 악화, 고칼슘혈증 등을 수반하는 부갑상선장애, 근경련이 나타날 수 있다. 또한 감각이상증이 나타날 수 있다.
12) 전신: 허약
13) 피부: 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 대형홍반, 탈락피부염, 독성표피괴사증해

5. 약물상호작용

[올메사틴 메독소일과 관련된 약물상호작용]
1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보온 이노제: 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이노제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(에파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.

2) 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.

3) 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.

4) 비스테로이드성 소염진통제: 다른 안지오텐신 II 저해제와 비스테로이드성 소염진통제 (예,1일 3그램 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과를 감소가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가된다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 안지오텐신 II 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.

5) 레닌-안지오텐신계의 이중 차단: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE) 또는 알리스키렌 및 병용투여에 의한 레닌안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계 효과는 등 주의를 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질등 동 환자의 상태를 면밀히 관찰하여야 한다. 당뇨병 환자 및/또는 신기능의 환자(사구체여과율<60mL/min/1.73m²에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.

6) 기타: 이 약을 건강한 자에게서 다국산 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 이 약의 생체내 이용률은 제산제Al(OH)3/Mg(OH)2와 병용 투여시 크게 변화하지 않았다. 이 약은 cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 P450 효소에도 영향을 주지 않는다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대사되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않는다.

[히드로클로로티아지드와 관련된 약물상호작용]

1) 다른 이노제(푸로세미드)와 테르페나딘의 병용투여시 QT 연장, 심상성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르페나딘을 병용투여 하지 않는다. 또한 이 약과 이스타미솔의 병용투여시 QT 연장, 심상성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.

2) 이 약은 노르에피네프린 등의 혈압상승성 아민에 대한 혈관벽의 반응성을 감소시키고 투보쿠라린 및 그 유사화합물의 마비작용을 증가시킨다는 보고가 있으므로 수술전의 환자에게 이 약을 투여하고 있을 경우에는 일시적으로 투여를 중지하는 등 주의한다.

3) 바르비탈계 약물, 아민 알칼로이드와 마약과의 병용 또는 음주에 의해 기립성 저혈압이 증가되었다는 보고가 있다.

4) 타이저드에 이노제는 다른 항고혈압약(예, 구아네티딘, 메틸도파, 베타-차단제, 혈관이완제, 칼슘통로차단제, ACE차단제, 안지오텐신수용체차단제(ARB) 및 직접적 레닌 차단제(DRI), 다른 이노제, 마취제, 알코올)의 항고혈압 작용을 증강시킨다. 또한 ACE 저해제와 병용투여하는 경우에는 혈압강하작용을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.

5) 이노제의 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이노제(예: 푸로세미드), 코르티코스테로이드, ACTH, 암포테리신, 카르바페솔론, 페니실린G 및 살리실산 유도제 등 항부상작용의 병용 투여에 의해 증가될 수 있다.

6) 이 약 투여 중 혈압강하제의 작용이 현저히 감소될 수 있으므로 주의한다.

7) 타이저드에 이노제에 의한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 저마그네슘으로 인한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킨다.

8) 신장을 통한 리튬 배설이 감소되어 리튬에 의한 독성증 및 신경독증이 증가될 수 있으므로 신중히 모니터링 하고 용량을 조절한다.
9) 히드로클로로티아지드를 포함한 타이저드에 이노제의 흡수는 클레스타리린 및 클레스타티롤로 인해 감소된다.

10) 비스테로이드성 소염진통제(예: 살리실산 유도제, 인도메타신)와 병용투여는 타이저드에 이노제의 이노작용과 항고혈압 효과를 약화시킬 수 있다. 합병증으로 저혈당증이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다.

11) 열화칼륨을 병용투여하는 경우에는 이 약에 의해 소장팽창 증 현상이 나타날 수 있으므로 주의한다.

12) 고요酸的 살리실산계 약물과 병용투여하는 경우에는 중증신경장애에 대한 살리실산계 약물의 작용이 증가될 수 있다.

13) 허파와 병용투여하는 경우에는 칼륨배출을 증가시킬 수 있다.

14) 부정맥증제인 퀴니딘과 병용투여하는 경우에는 퀴니딘의 배설이 감소될 수 있다.

15) 빈카민, 에리스로미아신IV, 설토브라미드와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼륨혈증과 서맥이 나타날 수 있으므로 병용 투여를 피한다.
16) 타이저드에 이노제는 포도당의 내성을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다. 메트포르민에 의한 젓산혈증의 위험이 있으므로 혈중크레아티닌치가 남성 1.5mg/dl이상, 여성 1.2mg/dl 이상일 경우에는 메트포르민이 이 약을 병용투여하지 않는다.

17) 이노제에 의한 체액감소 환자에게 요오드함유물질을 병용투여하는 경우에는 투여전에 수분을 공급한다.
18) 타이저드에 이노제의 생체이용률은 황플린성 약물(예: 아드로빈, 비페라덴)과의 병용으로 증가될 수 있으며 이것은 위장관제 운동이 감소되고 위배출시간이 느려지기 때문이다. 반대로 시사프리드와 같은 위장운동 촉진제에 타이저드에 이노제의 생체이용률을 감소시킬 수 있다.

19) 타이저드에 이노제는 다아수이드와 고혈당 효과를 증가시킬 수 있다.

20) 아만타딘과 타이저드에 이노제히드로클로로티아지드 포함)의 병용 투여는 아만타딘에 의한 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.
21) 항응고제에, 시클로포스파이드, 메토프레사이드와 타이저드에 이노제히드로클로로티아지드 포함)의 병용 투여는 세포독성약물들의 신장애를 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다.

22) 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있다.

23) 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍형(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
24) tetracycline과 타이저드에 이노제의 병용은 tetracycline에 의한 위장의 증가 위험을 상충시킨다. 이러한 상호작용은 doxycycline 에는 적용되지 않는다.

25) 타이저드에 이노제와 칼슘염류의 병용투여는 세노판에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다.

26) 타이저드에 이노제를 바리딘 D 또는 칼슘염과 병용시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있다.

27) 타이저드에 이노제(히드로클로로티아지드 포함)와 알로푸리놀의 병용 투여는 알로푸리놀에 대한 과민반응 발생률을 증가시킬 수 있다.

28) 혈청 나트륨을 수지에 영향을 미치는 약물, 히드로클로로티아지드와 카바미제핀을 병용투여하는 환자에서 저나트륨혈증이 발현할 수 있다. 따라서 이러한 환자들에게 저나트륨혈증 발현의 가능성에 대하여 알려주어야 하며 적절한 모니터링 하여야 한다.

6. 일반적 주의

1) 대사 및 내분비계에 미치는 영향: 타이저드에 이노제의 투여는 포도당 불내증을 일으킬 수 있으므로 당뇨병 환자에서는 인슐린이나 경구용 혈당 강하제의 용량 조절이 필요하다. 타이저드에 이노제 치료시 장제성 당뇨병이 나타날 수 있다. 또한 타이저드에 이노제 치료시 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 혈중 농도 증가가 나타날 수 있다. 그러나 이 약 중 함유하고 있는 12.5mg 용량에서는 효과가 없거나 아주 미미한 것으로 보고된다. 타이저드에 이노제 치료를 받은 임부 환자에서는 과요산혈증이 발생하거나 명백한 통풍이 발현될 수 있다.

2) 항응고제 불균형 이노제를 투여받는 환자에 대해 혈청 전해질 수치를 정기적으로 검사하여야 한다. 타이저드에 이노제는 체액이나 전해질 불균형 (저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)을 초래할 수 있다. 구강건조, 목마름, 허약, 졸음, 불안, 근육의 통증 또는 경련, 근육피로, 저혈압, 요양 감소, 빈맥, 오심/구토와 같은 위장관 장애는 체액 또는 전해질 불균형을 나타내는 경고중 하나이다.

- 고칼륨혈증: 레닌-안지오텐신계에 작용하는 다른 약물과 같이 이 약 투여시 특히 심부전이나 신부전 환자의 경우에 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 위험환자가 있는 환자에서 이 약을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 충분히 모니터링할 필요가 있다. 칼륨 저류성 이노제, 칼륨보충제 또는 칼륨 함유 영양들은 이 약과 주의하여 병용투여하여야 한다.

- 저칼륨혈증: 타이저드에 이노제를 사용하면 저칼륨혈증이 발생할 수 있으나 올메사틴 메독소일과의 병용투여에 의해 이노제에 의해 유발된 저칼륨혈증은 감소될 수 있다. 간경화환자나, 강한 이노제를 투여받고 있던 환자, 전해질 섭취가 부적절한 환자, 코르티코스테로이드나 ACTH를 병용투여받고 있는 환자에서 저칼륨혈증이 일어날 위험이 더 높다.

- 고칼슘혈증: 타이저드에 이노제는 칼슘의 노분비를 감소시킬 수 있고 칼슘대사의 이상 질환이 없는 상태에서도 혈청 칼슘치를 일시적으로 경회하게 상승시킬 수 있다. 고칼슘혈증은 장기간 투여된 환자에서 위생적인 환진증의 증가 될 수 있으므로 부갑상선기능항진증을 실시하기 전에는 타이저드류의 복용을 중단시켜도록 한다.

- 저마그네슘혈증: 타이저드에 이노제는 농중 마그네슘 배설을 증가시킬만큼 저마그네슘 혈증이 나타날