올메액트플러스®정
20/12.5mg
| 올메사탄메독소밀/히드로클로로티아지드 |

Olmeact Plus® Tab.

전문의약품	
혈압강하제	214

【개요】
올메액트플러스(올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드)는 안지오텐신II 수용체(Type AT1)의 길항제인 올메사탄 메독소밀 및 티아지드계 이뇨제의 복합제입니다.

【작용기전】
올메액트플러스정의 주성분인 올메사탄 메독소밀은 레닌(Renin)-안지오텐신(Angiotensin)-알도스테론(Aldosterone) 시스템에 관여하여 안지오텐신II 수용체 중 AT1을 선택적으로 차단함으로써 안지오텐신II에 의한 혈관수축을 억제하는 한편 알도스테론의 분비를 억제함으로써 수분의 재흡수를 억제하여 강압효과를 나타냅니다. 히드로클로로티아지드는 신장에서 수분과 전해질의 배설을 증가시켜 혈장량과 심박출량을 감소시키고 소변량을 증가시켜 추가적인 강압효과를 나타냅니다.

【원료약품 및 그 분량】
이 약 1정 중

올메사탄 메독소밀(별규)	20mg
히드로클로로티아지드(EP)	12.5mg

【성상】
적황색의 원형 필름코팅정

【효능 · 효과】
올메사탄 메독소밀이나 히드로클로로티아지드 단독요법으로 혈압이 충분히 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

【용법 · 용량】
- 이 약을 투여하기 전 올메사탄 메독소밀이나 히드로클로로티아지드 단독으로 용량조절할 것을 권장하며, 개개의 성분으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우, 식사와 관계없이 이 약 1일 1회 1정을 투여합니다. 용량은 환자의 혈압반응을 고려하여 2~4주 간격을 두고 조절합니다.
  고용량의 히드로클로로티아지드 단일제제를 복용하고 있는 환자 및 체액고갈이나 저나트륨혈증 환자에서 올메사탄 메독소밀을 병용하거나 이 약(올메사탄메독소밀/히드로클로로티아지드)로 전환할 경우 현저한 혈압 감소효과가 나타날 수 있습니다. 이 경우 올메사탄 메독소밀을 병용하기 전에 히드로클로로티아지드의 용량을 12.5mg으로 감량해야 합니다.
- 고령자 : 고령자의 경우 가장 낮은 용량에서 시작하며, 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환, 다른 병용약물을 등을 고려하여 용량조절시 주의하도록 합니다.
- 신부전 환자 : 통상 경증 및 중등도 신부전 환자(creatinine clearance〉30mL/min)에게 이 약(올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드)를 투여합니다. 보다 중증인 신부전 환자에게는 티아지드계 이뇨제보다 루프이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이 약(올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드)를 투여하지 않습니다.
- 간부전 환자 : 간부전 환자에 대한 사용 경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.
- 소아 : 소아에 대한 안전성 · 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

【사용상의 주의사항】
1. 경고
임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있습니다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 합니다.(2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오, 7. 임부에 대한 투여 및 8. 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
  1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
  2) 티아지드계 이뇨제 및 설폰아미드 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, 담즙분비정지환자
  7) 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증 및 증상성 고요산혈증(통풍 또는 요산 및 그 병력이 있는 환자)을 치료중인 환자
  8) 애디슨병 환자
  9) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.
  10) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애(사구체여과율<60mL/min/1.73㎡)환자 (5. 약물상호작용 항 참조)
3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
  1) 혈액량이나 염이 감소된 환자
  혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 합니다. 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 합니다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 바로 누이고, 필요시 생리식염수를 점적 정맥주사합니다.
  일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있습니다.
  2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해
  레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하기 때문에, 이 약을 투여한 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예; 심한 울혈성 심부전 환자)에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 핍뇨증, 진행성 고질소혈증, (드물게) 급성 신부전 또는 사망이 수반될 수 있습니다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있습니다.
  3) 신장애환자 및 신장이식환자
  신장기능이상 환자에게 이약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링 할 필요가 있습니다. 중증 신장애 환자 (creatinine clearance 〈 30mL/min)에서 이 약의 사용이 권장되지 않으며, 신장이식을 받은 환자에 대한 이약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없습니다.
  4) 신혈관성 고혈압 환자
  단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제 또는 angiotensin II receptor antagonist를 투여한 연구에서 심한 저혈압과 신장애의 위험이 증가합니다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상됩니다.
  5) 간장애, 간질환, 진행성 간경변 환자(간성 혼수가 나타날 수 있습니다.)
  티아지드계 이뇨제는 간기능이 손상되었거나 진행성 간질환이 있는 환자에게 사용될 때 혈액량과 전해질의 약간의 변형도 간성혼수를 촉발할 수 있기 때문에 주의를 기울여야 합니다. 이 약은 경증 및 중등도 간장애 환자에 대한 사용경험이 적으며, 중증 간장애 환자에 대한 사용경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.
  6) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색 · 비후성 심근질환자
  다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요합니다.
  7) 원발성알도스테론증 환자
  일반적으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이약의 투여는 권장되지 않습니다.
  8) 전신성 홍반성 루푸스 환자
  티아지드계 이뇨제는 전신성홍반성루푸스를 악화 혹은 활성화시킨다고 알려져 있습니다.
  9) 과민반응
  히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알러지나 기관지천식의 기왕력에 관계없이 발생할 수 있으나, 그러한 병력이 있는 경우 과민반응이 나타날 가능성이 더 높습니다.
  10) 이뇨제를 연용하는 환자
  11) 디기탈리스, 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자
  12) 심한 관동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자 (급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있습니다.)
  13) 부갑상선기능항진증 환자
  14) 염제한요법을 받고 있는 환자
  15) 교감신경절제후의 환자(이 약의 혈압강하작용이 증가할 수 있습니다.)
  16) 설사, 구토 환자
  17) 고령자
  18) 영아 (전해질평형실조가 나타나기 쉽습니다.)
  19) 본인 또는 양친이나 형제에 통풍이나 당뇨병이 있는 환자
  20) 급성 폐쇄각 녹내장
  히드로클로로티아지드, 설폰아미드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 유발합니다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 전형적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생합니다. 설폰아미드 또는 페니실린 알레르기의 병력이 급성 폐쇄각 녹내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있습니다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않으면 영구적 시력 손실이 될 수 있습니다.
  일차 치료는 가능한 빨리 히드로클로로티아지드의 투여를 중지하는 것입니다. 만약 안압이 조절되지 않는다면 즉각적인 약물 또는 외과적 처치를 고려할 필요가 있습니다.
4. 이상반응
  - 올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드의 이상반응
  1,243명의 환자에 대해 올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드의 안전성을 평가했습니다.
  올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드의 내약성이 좋았으며, 이상반응의 발생률이 위약과 유사하였습니다. 이상반응은 일반적으로 경증이었고, 일시적이었으며 올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드의 복용량과는 관련이 적었습니다.
  임상시험에서, 이상반응의 전체 발현빈도는 용량과 관련이 적었습니다. 성별, 연령과 인종 군에 대한 분석에서 올메사탄 메독소밀-히드로클로로티아지드과 위약 투여 환자간에 차이가 없었습니다. 모든 고혈압 환자에 대한 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험중단율은 올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드 투여 환자의 경우 2.0%(25/1243), 위약 투여 환자에게서 2.0%(7/342)이었습니다.
  위약 대조 임상 시험에서, 약물과의 관련성과 무관하게 2% 이상에서 발생하고 위약에 비해 더 많이 발생한 약물관련 이상반응은 다음과 같습니다.

	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 요로감염이었습니다.
  올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드로 1,200명 이상의 고혈압환자를 대상으로 한 대조군, 오픈 라벨 임상시험에서, 치료약물과 관련이 있거나 없거나 1.0% 이상 보고된 다른 이상반응은 다음과 같습니다.
  - 전신 : 가슴통증, 요통, 말초부종
  - 중추 및 말초신경계 : 현기증
  - 위장관계 : 복통, 소화불량, 위장염, 설사
  - 간 및 담즙계 : AST상승, GGT 상승, ALT 상승
  - 대사 및 영양 : 고지혈증, 크레아틴포스포키나아제 상승, 고혈당증
  - 근골격계 : 관절염, 관절통, 근육통
  - 호흡기계 : 기침
  - 피부 및 부속기관 : 발진
  - 비뇨기계 : 혈뇨
  올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드를 투여받은 환자 중 안면부종이 1,243명 중 2명에게서 보고되었습니다. 혈관부종은 올메사탄 메독소밀이나 올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드에 대해서는 보고된 바 없으나, 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대해서는 보고되었습니다.
  검사치 : 대조 임상실험에서 표준검사치에 나타난 임상적으로 중요한 변화는 올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드 투여와는 거의 관계가 없었습니다.
  - 크레아티닌, 혈액요소질소(BUN) : 50%가 넘는 BUN과 혈청 크레아티닌 증가가 관찰된 환자는 1.3%이었습니다. BUN 또는 크레아티닌 증가로 올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드의 임상시험을 중단한 환자는 없었습니다.
  - 헤모글로빈과 적혈구용적율: 20%가 넘게 헤모글로빈과 적혈구용적율이 감소된 경우는 위약 투여군에서 각각 0.0%, 0.0%이었으며, 올메사탄 메독소밀/히드로클로로티아지드를 투여한 군에서는 각각 0.0%, 0.4%(환자 1명)이었습니다. 빈혈로 시험을 중단한 환자는 없었습니다.

  국외 시판 후 조사 결과
  - 전신 : 무력증, 혈관부종, 아나필락시스반응, 말초부종
  - 소화기계 : 구토, 설사
  - 대사 및 영양 : 고칼륨혈증
  - 근골격계 : 횡문근융해증
  - 비뇨생식계 : 급성신부전, 혈중 크레아티닌 증가
  - 피부 및 부속기관 : 탈모, 가려움증, 두드러기

  국내 시판 후 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 보고되었습니다. 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 조사되었습니다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 0.69%(8명/1,164명, 8건))이었습니다. 어지러움 0.34%(4명/1,164명, 4건), 두통 0.17%(2명/1,164명, 2건), 저나트륨혈증, 빈뇨 각각 0.09%(1명/1,164명, 1건)로 조사되었습니다. 이 중 중대한 유해사례는 저나트륨혈증 0.09%(1명/1,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응이었습니다. 예상하지 못한 유해사례는 빈뇨 0.09%(1명/1,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응이었습니다.
  - 올메사탄 메독소밀의 이상반응
  이 약은 3,825명 이상을 대상으로 안전성이 평가되었고, 여기에는 고혈압증상을 치료받고 있는 환자 3,275명 이상이 대조임상시험을 통해 포함되었습니다. 이 임상시험에서 약 900명은 최소한 6개월, 525명 이상은 적어도 1년 동안 투약을 받았습니다. 이 약은, 위약을 투여했을 경우 나타나는 것과 비슷한 내약성을 보였습니다. 이상반응은 일반적으로 경미하고, 일시적이며 이약의 투여용량과의 상관관계는 없었습니다. 전체적인 이상반응 발현빈도는 용량과 관계가 적었습니다. 이 약과 위약을 투여한 환자간에 성별, 나이, 인종별로 비교했을 때 차이가 없었습니다. 고혈압 환자에 대한 모든 임상시험에서 이상반응 발현으로 투약을 중단한 경우는 이 약을 투여한 환자의 2.4%(즉, 79/3278)였고 대조군 환자에서는 2.7%(즉, 32/1179)였습니다. 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 유일하게 1% 이상 나타났고, 위약투여환자보다 더 빈번하게 나타난 이상반응은 어지러움이었습니다(3% vs. 1%).
  위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 1% 이상이고, 위약투여 환자에서 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응은 요통, 기관지염, 크레아틴인산활성효소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고트리글리세라이드혈증, 인플루엔자양 증상, 인두염, 비염, 부비강염입니다.
  기침의 발현은 이 약을 투여한 환자(0.9%)와 위약을 투여한 환자(0.7%)에서 유사하였습니다.
  이 제제의 투여에 기인한 것인지 확실하진 않으나, 대조임상시험 또는 공개시험에서 이 약을 단독투여한 3,100명 이상의 고혈압 환자 중 0.5% 이상에게서 발현된 것으로 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.
  - 전신 : 가슴통증, 말초부종
  - 중추 및 말초신경계 : 현기증
  - 위장관 : 복통, 소화불량, 위장염, 구역
  - 심장 : 두근거림
  - 대사, 영양장애 : 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고요산혈증
  - 근골격 : 관절통, 관절염, 근육통
  - 피부 및 기타 : 발진
  안면부종이 이 약 투여환자 중 5명에게서 관찰되었습니다. 혈관부종은 다른 안지오텐신II 저해제에서 보고되어 왔습니다.
  검사치 : 대조 임상시험에서 표준검사치에 나타난 임상적으로 중요한 변화는 이 약의 투여와는 관계가 없었습니다.
  - 헤모글로빈과 적혈구용적율 : 수치가 약간 저하되었습니다. (평균 감소 각각 0.3g/dL, 0.3 용량비율)
  - 간기능시험 : 간효소나 빌리루빈 수치가 증가되는 것이 드물게 관찰되었습니다. 이 약 투여환자 중 5명(0.1%)과 위약투여환자 1명(0.2%)이 간기능 검사치 이상(트랜스아미나아제 또는 총빌리루빈)으로 투약이 중지되었습니다. 5명의 환자 중 3명은 알콜 섭취로 인한 트랜스아미나아제 증가로 중단하였고, 한 명의 환자는 빌리루빈 수치가 증가하였으나 치료가 진행되면서 정상화되었습니다.

  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, 혈중 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 보고되었습니다. 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, 안면부종, 요통, 혈중크레아티닌 증가, 복통, 설사, 가슴통증, 말초부종, 가려움증, 기침, 비출혈, 상기도감염, 천식 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)이었습니다. 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, 안면부종, 혈중크레아티닌 증가, 말초부종, 기침 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)로 조사되었습니다. 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 혈압상승이었습니다.
  - 히드로클로로티아지드의 이상반응
  1) 대사 : 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 저염소혈증성 알칼리증, 고칼슘혈증 등의 전해질평형실조가 나타날 수 있으므로 신중히 투여합니다. 또한 고요산혈증, 고혈당증이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 합니다. 또한 통풍, 콜레스테롤, 중성지방상승이 나타날 수 있습니다.
  2) 혈액 : 드물게 혈소판감소, 백혈구감소, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 자반 등의 혈액장애가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 인정될 경우에는 투여를 중지합니다.
  3) 소화기계 : 때때로 식욕부진, 구역, 구토, 구갈, 복부불쾌감, 변비, 복부선통, 췌장염, 황달, (간내담즙울체성 황달), 설사, 타액선염, 구강건조, 변비 드물게 위통 등이 나타날 수 있습니다.
  4) 정신신경계 : 어지러움, 두통, 피로, 졸음, 감정둔마, 안절부절증 등이 나타날 수 있습니다.
  5) 호흡기계 : 드물게 간질성 폐렴, 폐부종이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지합니다.
  6) 순환기계 : 두근거림, 때때로 기립성 저혈압, 드물게 부정맥 등이 나타날 수 있습니다.
  7) 눈 : 드물게 일시적 시력불선명, 황시 등의 시력장애가 나타날 수 있습니다.
  8) 간장 : 드물게 황달, 간염, 급성 담낭염이 나타날 수 있습니다.
  9) 과민증 : 괴사성 혈관염(혈관염과 피부혈관염), 간질성 폐렴과 폐부종으로 인한 호흡곤란, 발진, 두드러기, 안면홍조, 광과민증, 아나필락시스 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지합니다.
  10) 신장 : BUN.크레아티닌 상승, 급성 신장애, 간질성 신염, 신기능 장애 등이 나타날 수 있습니다.
  11) 기타 : 때때로 권태감, 코막힘, 발기부전, 드물게 전신성 홍반성 루푸스(SLE)의 악화, 고칼슘혈증 등을 수반하는 부갑상선장애, 근경련이 나타날 수 있습니다. 또한 감각이상이 나타날 수 있습니다.
  12) 전신 : 허약
  13) 피부 : 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 다형홍반, 탈락피부염, 독성표피괴사용해
5. 약물상호작용
  - 올메사탄 메독소밀과 관련된 약물상호작용
  1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제 : 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있습니다.
  2) 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있습니다.
  3) 리튬 : ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있습니다. 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않습니다.
  4) 비스테로이드성 소염진통제 : 다른 안지오텐신II 저해제와 비스테로이드성 소염진통제 (예, 1일 3그램 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과율 감소가 증가될 수 있습니다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가됩니다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장합니다. 또한 다른 안지오텐신II 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있습니다.
  5) 레닌-안지오텐신계의 이중 차단
  안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACEI) 또는 알리스키렌 의 병용투여에 의한 레닌안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있습니다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질 농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 합니다. 당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73㎡)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않습니다.
  6) 기타 : 이 약을 건강한 지원자에게 디곡신 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았습니다. 이 약의 생체내 이용률은 제산제[$Al(OH)_3/Mg(OH)_2$]와 병용 투여시 크게 변화하지 않았습니다. 이 약은 cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 P450 효소에도 영향을 주지 않습니다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대사되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않습니다.
  - 히드로클로로티아지드과 관련된 약물상호작용
  1) 다른 이뇨제(푸로세미드)와 테르페나딘의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르페나딘을 병용투여 하지 않습니다. 또한, 이 약과 아스테미졸의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않습니다.
  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 주의합니다.
  3) 바르비탈계 약물, 아편 알칼로이드계 마약과의 병용 또는 음주에 의해 기립성 저혈압이 증가되었다는 보고가 있습니다.
  4) 티아지드계 이뇨제는 다른 항고혈압약물(예, 구아네티딘, 메틸도파, 베타-차단제, 혈관이완제, 칼슘통로차단제, ACE차단제, 안지오텐신수용체차단제(ARB) 및 직접적 레닌 차단제(DRI), 다른 이뇨제, 마취제, 알코올)의 항고혈압 작용을 증강시킵니다. 또한 ACE 저해제와 병용투여하는 경우에는 혈압강하작용을 증가시킬 수 있으므로 주의합니다.
  5) 이뇨제의 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이뇨제(예 : 푸로세미드), 코르티코스테로이드, ACTH, 암포테리신, 카르베녹솔론, 페니실린G 및 살리실산 유도체 또는 항부정맥제와의 병용 투여에 의해 증가될 수 있습니다.
  6) 이 약 투여 중 혈압강하제의 작용이 현저히 감소될 수 있으므로 주의합니다.
  7) 티아지드계 이뇨제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스로 인한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킵니다.
  8) 신장을 통한 리튬 배설이 감소되어 리튬에 의한 심독성 및 신경독성이 증가될 수 있으므로 신중히 모니터 하고 용량을 조절합니다.
  9) 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제의 흡수는 콜레스티라민 및 콜레스티폴로 인해 감소됩니다.
  10) 비스테로이드성 소염진통제(예 : 살리실산 유도체, 인도메타신)와의 병용투여는 티아지드계 이뇨제의 이뇨작용과 항고혈압 효과를 약화시킬 수 있습니다. 합병증으로 저혈량증이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있습니다.
  11) 염화칼륨을 병용투여하는 경우에는 이 약에 의해 소장궤양 또는 협착이 나타날 수 있으므로 주의합니다.
  12) 고용량의 살리실산계 약물과 병용투여하는 경우에는 중추신경계에 대한 살리실산계 약물의 작용이 증가될 수 있습니다.
  13) 하제와 병용투여하는 경우에는 칼륨방출을 증가시킬 수 있습니다
  14) 부정맥용제인 퀴니딘과 병용투여하는 경우에는 퀴니딘의 배설이 감소될 수 있습니다.
  15) 빈카민, 에리스로마이신IV, 설토프라미드와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼륨혈증과 서맥이 나타날 수 있으므로 병용 투여를 피합니다.
  16) 티아지드계 이뇨제는 포도당의 내성을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량조정이 필요할 수 있습니다. 메트포르민에 의한 젖산혈증의 위험이 있으므로 혈중크레아티닌치가 남성 1.5㎎/㎗이상, 여성 1.2㎎/㎗ 이상일 경우에는 메트포르민과 이 약을 병용투여하지 않습니다.
  17) 이뇨제에 의한 체액감소 환자에게 요오드함유물질을 병용투여하는 경우에는 투여전에 수분을 공급합니다.
  18) 티아지드계 이뇨제의 생체이용률은 항콜린성 약물(예 : 아트로핀, 비페리덴)과의 병용으로 증가될 수 있으며 이것은 위장관계 운동이 감소되고 위배출시간이 느려지기 때문입니다. 반대로 시사프리드와 같은 위장운동 촉진제는 티아지드계 이뇨제의 생체이용률을 감소시킬 수 있습니다.
  19) 티아지드계 이뇨제는 디아족시드의 고혈당 효과를 증가시킬 수 있습니다.
  20) 아만타딘과 티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)의 병용 투여는 아만타딘에 의한 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있습니다.
  21) 항종양제(예, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트)와 티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)의 병용 투여는 세포독성약물들의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있습니다.
  22) 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있습니다.
  23) 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍형(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있습니다.
  24) tetracycline계와 티아지드계 이뇨제의 병용 투여는 tetracycline에 의한 urea의 증가 위험을 상승시킵니다. 이러한 상호작용은 doxycycline에는 적용되지 않습니다.
  25) 티아지드계 이뇨제와 칼슘염류의 병용투여는 세뇨관에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있습니다.
  26) 티아지드계 이뇨제를 비타민 D 또는 칼슘염과 병용시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있습니다.
  27) 티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)와 알로푸리놀의 병용 투여는 알로푸리놀에 대한 과민반응 발생률을 증가시킬 수 있습니다.
  28) 혈청 나트륨 수치에 영향을 미치는 약물: 히드로클로로티아지드와 카바마제핀을 병용투여하는 환자에서 저나트륨혈증이 발현할 수 있습니다. 따라서 이러한 환자들에게 저나트륨혈증 발현의 가능성에 대하여 알려주어야 하며 적절히 모니터링 하여야 합니다.
6. 일반적 주의
  1) 대사 및 내분비계에 미치는 영향
  티아지드계 이뇨제의 투여는 포도당 불내성을 일으킬 수 있으므로 당뇨병 환자에서는 인슐린이나 경구용 혈당 강하제의 용량 조절이 필요합니다. 티아지드계 이뇨제 치료시 잠재성 당뇨병이 나타날 수 있습니다. 또한 티아지드계 이뇨제 치료시 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 혈중 농도 증가가 나타날 수 있습니다. 그러나 이 약 중 함유하고 있는 12.5mg 용량에서는 효과가 없거나 아주 미미한 것으로 보고됩니다. 티아지드계 이뇨제 치료를 받은 일부 환자에서는 과요산혈증이 발생하거나 명백한 통풍이 발현될 수 있습니다.
  2) 전해질불균형
  이뇨제를 투여받는 환자에 대해 혈청 전해질 수치를 정기적으로 검사하여야 합니다. 티아지드계 이뇨제는 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)을 초래할 수 있습니다. 구강건조, 목마름, 허약, 졸음, 불안, 근육의 통증 또는 경련, 근육피로, 저혈압, 요량감소, 빈맥, 오심/구토와 같은 위장관 장애는 체액 또는 전해질 불균형을 나타내는 경고증후입니다.
  - 고칼륨혈증 : 레닌-안지오텐신계에 영향을 주는 약물과 같이 이 약 투여시 특히 심부전이나 신부전 환자의 경우에 고칼륨혈증이 나타날 수 있습니다. 위험인자가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 충분히 모니터링할 필요가 있습니다. 칼륨 저류성 이뇨제, 칼륨보충제 또는 칼륨 함유 염류들은 이 약과 주의하여 병용투여해야 합니다.
  - 저칼륨혈증 : 티아지드계 이뇨제를 사용하면 저칼륨혈증이 발병될 수 있으나 올메사탄 메독소밀과의 병용투여에 의해 이뇨제에 의해 유발된 저칼륨혈증은 감소될 수 있습니다. 간경화환자나, 강한 이뇨제를 투여받고 있던 환자. 전해질 섭취가 부적절한 환자. 코르티코스테로이드나 ACTH를 병용투여받고 있는 환자에서 저칼륨혈증이 일어날 위험이 더 높습니다.
  - 고칼슘혈증 : 티아지드계 이뇨제는 칼슘의 뇨분비를 감소시킬 수 있고 칼슘대사의 이상 질환이 없는 상태에서도 혈청 칼슘치를 일시적이고 경미하게 상승시킬 수 있습니다. 고칼슘혈증은 잠재된 부갑상선 항진증의 증거가 될 수 있으므로 부갑상선기능검사를 실시하기 전에는 티아지드류의 복용을 중단시키도록 합니다.
  - 저마그네슘혈증 : 티아지드계 이뇨제는 뇨중 마그네슘 배설을 증가시킴으로써 저마그네슘 혈증이 나타날 수 있습니다.
  3) 이 약의 이뇨효과는 급격히 나타날 수 있으므로 전해질평형실조, 탈수에 특히 주의하고 저용량에서 투여를 시작하여 천천히 증량합니다.
  4) 연용하는 경우에는 전해질평형실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사합니다.
  5) 혈압강하작용에 의해 어지러움이 나타날 수 있으므로 고소작업이나 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의합니다.
  6) 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 보고되었습니다. 환자의 장 조직검사에서 융모수축이 흔히 관찰되었습니다. 환자가 치료 중 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 합니다.
7. 임부에 대한 투여
  1) 태아/신생아 이환율 및 사망률 : 임부에게 레닌 · 안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소(ACE: angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있습니다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 합니다.
  임신 2, 3기 동안 레닌 · 안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부진, 무뇨증, 가역적 혹은 비가역적 신부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있습니다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있습니다. 양수과소증은 사지연축, 두개안면 기형, 폐 발육부진등과 관련이 있습니다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육부진, 개방 동맥관등도 보고된 바 있습니다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않습니다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 합니다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 본제의 복용을 중단토록 해야 합니다. 드물게 안지오텐신II 수용체 길항제외에는 선택할 약물이 없을 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현)도 있습니다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알려주어야 하며, 지속적인 초음파 검사로 양수내 환경을 평가해야 합니다.
  양수과소증이 나타나면, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 본제의 복용을 중단하여야 합니다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non · stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling)등의 검사를 적절하게 수행할 수 있습니다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있습니다. 자궁 내에서 안지오텐신II 수용체 길항약에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요량감소 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 합니다. 만약 요량감소 현상이 있다면 혈압과 신장 관류액의 유지에 신경을 써야 합니다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있습니다.
  이 약을 임산부에게 투여한 임상 경험은 없습니다. 이 약을 1000mg/kg/day (평방미터 당 밀리그램의 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량 (MRHD : maximum recommended human dose)의 240배)까지 임신한 랫트에게 경구로 투여한 경우와 임신한 토끼에게 1mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반; 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량이므로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았습니다. 그러나 랫트에서, 1.6mg/kg/day이상 용량 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 체중증가가 유의적으로 감소되었고, 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기가 지체되었으며(귓바퀴 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 강하, 눈꺼풀 분화 등의 지체), 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시에는 신우의 이완 발생이 용량의존적으로 증가했습니다. 랫트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10 입니다.
  2) 티아지드계 이뇨제는 신생아 또는 영아에서 고빌리루빈혈증, 혈소판감소 등을 일으킬 수 있습니다. 또한, 이뇨효과에 의해 혈장량 감소, 혈액농축, 자궁 · 태반혈류량 감소가 나타날 수 있으므로 임신 후기에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여합니다.
8. 수유부에 대한 투여
  1) 올메사탄 메독소밀의 경우 사람에서는 모유로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나, 랫트의 경우 낮은 농도로 이행되었습니다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유부에게 이 약의 중요성을 고려하면서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 합니다.
  2) 티아지드계 이뇨제는 모유 생성을 억제하고 모유중으로의 이행이 보고되어 있으며, 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유중에는 이 약의 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단합니다.
9. 소아에 대한 투여
  소아에서의 안전성 · 유효성은 확립되어 있지 않습니다.
10. 고령자에 대한 투여
  이 약에 대한 임상시험에는 65세 이상의 피험자에 대해서 젊은 피험자와 다른 반응을 보일지를 결정한 만큼의 충분한 숫자가 충분히 포함되지 않았습니다. 다른 보고된 임상 경험에서는 고령자와 젊은 피험자 간의 반응차가 나타나지 않았습니다. 일반적으로, 고령자에 대한 용량 선택은 조심스러워야 하며, 보통 투여용량범위의 가장 저용량에서 시작을 하고, 고령자에게 빈발하는 간, 신장 및 심장의 기능저하와 동반질환 또는 병용약물 등을 고려하여야 합니다.
  전반적으로, 최대혈중농도는 젊은 층과 고령층에서 비슷하였고 반복투여했을 때 65세 이상의 고령 환자에서 정상상태(steady state)에서 AUC가 33% 증가하였으며, 이는 신장클리어런스에서 약 30% 감소를 보인 것과 일치합니다.
11. 과량 투여시의 처치
  이 약의 과량투여시 환자를 면밀히 관찰하고 증상이 나타난 경우 적절히 조치합니다. 구토를 유도하거나 위세척을 하는것도 하나의 방법이 될 수 있으며 활성탄을 사용하는 것도 유용할 수 있습니다. 혈청 전해질과 크레아티닌은 자주 모니터링해야 하며 만약 저혈압이 발생할 경우 환자를 바로 눕히고 염과 체액 대용제를 빨리 공급하여야합니다.
  올메사탄 메독소밀 과다복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 심계항진 등입니다. 부교감흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있습니다. 히드로클로로티아지드 과량투여시 사람에게 나타날 수 있는 가장 흔한 증상과 징후는 과도한 이뇨작용으로 인해 생기는 전해질 결핍(저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 탈수입니다. 과량 투여시 가장 일반적인 증후 및 증상은 오심과 기면입니다. 만약 디기탈리스 또한 투여했다면, 저칼륨혈증은 심부정맥이 심화될 수 있습니다. 올메사탄 메독소밀은 혈액 투석에 의해 제거되는지는 알려져 있지 않습니다. 혈액투석으로 히드로클로로티아지드가 어느 정도 제거되는지는 알려지지 않았습니다.
12. 기타
  1) 이 약 및 다른 안지오텐신 길항제들은 다른 인종보다는 흑인에게서 혈압 저하작용이 다소 적게 나타났습니다. 이는 일반적으로 흑인 고혈압 환자들 중에서, 레닌 수치가 낮은 환자의 빈도가 더 높기 때문인 것으로 추정됩니다.
  2) 야간에 휴식이 필요한 환자는 야간에 배뇨를 피하기 위하여 오전중에 투여하는 것이 바람직합니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~25℃)보관하십시오.

【포장단위】 28정

【사용기간】 제조일로부터 24개월입니다.

【기타사항】
※반드시 첨부문서를 읽은 후 사용(복용)하시고 첨부문서는 약과 함께 보관하십시오.

※반드시 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질 · 변패 · 오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회고시(소비자 분쟁해결기준)에 의거, 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

※의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보(이 첨부문서의 최종 개정 연월일 이후 변경된 내용 포함)는 이지드럭(http://ezdrug.mfds.go.kr)→ [정보마당]→ [의약품등 정보] 또는 소비자 상담 전화번호(080-700-8802)에서 확인할 수 있습니다.

• 제조자
Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1 · 85276, Pfaffenhofen Germany (독일)

• 수입자
한국다이이찌산쿄주식회사
서울특별시 종로구 종로 47 에스씨은행본점 19층
TEL : (02)3453-3300

• 판매자
CJ HealthCare
씨제이헬스케어주식회사
서울특별시 중구 동호로 330
CJ제일제당센터
TEL : 080-700-8802

첨부문서 최종개정연월일 : 2014. 04. 18(02)