

복합고혈압 치료제

전문약품

올로디핀® 에이치씨티 정

5/40/12.5밀리그램

[원료약품 및 그 분량] 정 중

· 유효성분 : 임로디핀베실산염(EP) 6.944mg (임로디핀으로서 5mg)
올메사르탄메독소밀(EP) 40.0mg
히드로클로로티아지드(EP) 12.5mg

· 기타 첨가제 : 규화비결정셀룰로오스, 스티렌, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 노란색 (R83F331), 전호화변된, 콜로이드성인산화규소, 크로스카르멜로소스나트륨

[성상] 연한 노란색의 원형 필름코팅정제

[효능·효과] 임로디핀과 올메사르탄메독소밀의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

[용법·용량]

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능한 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(올메사르탄메독소밀과 임로디핀의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 임로디핀과 올메사르탄메독소밀의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. 이 약의 최대투여용량은 임로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드로서 10/40/25mg이다. 최대 혈압강화효과는 투여 후 2 주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 권장되는 투여용량은 다음과 같다.

- 5/20/12.5mg : 임로디핀/올메사르탄메독소밀 5/20mg 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

5/40/12.5mg : 임로디핀/올메사르탄메독소밀 5/40mg 복합요법 또는 이 약 5/20/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

- 5/40/25mg : 이 약 5/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

- 10/40/12.5mg : 임로디핀/올메사르탄메독소밀 10/40mg 복합요법 또는 이 약 5/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

- 10/40/25mg : 이 약 5/40/25mg 또는 이 약 10/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

※ 다음의 용량강량 단계도를 참고한다. (임로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드의 순으로 개개 성분의 함량을 기재함)

5/20/0mg	→	5/20/12.5mg		
		↓		
5/40/0mg	→	5/40/12.5mg	→	5/40/25mg
		↓		↓
10/40/0mg	→	10/40/12.5mg	→	10/40/25mg

○ 신장에 환자 : 경증 및 중등증의 신장애환자 (크레아티닌 클리어런스 30~60ml/분)에 대한 이 약의 최대투여용량은 1일 1회 5/20/12.5밀리그램이다. 중등증의 신부전 환자인 경우 칼륨 수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다. 중증 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 < 30ml/분)에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

○ 간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 대한 이 약의 최대투여용량은 1일 1회 5/20/12.5밀리그램이다. 간장애 환자인 경우 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간장애 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다.

○ 고령자 (65세 이상) : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하여, 용량조절시 환자의 신기능 또는 신기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링해야 한다. 특히 75세 이상의 고령자에서 이 약의 사용 경험은 매우 적으므로 이 약 투여시 매우 주의하게 모니터링해야 한다.

○ 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않아, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에 게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. (7. 임부에 대한 투여 참고)

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분, 디하드로피리딘계 유도체, 티아지드계 이뇨제 또는 설프아미드계열 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
2) 일부 또는 수부부 3) 중증 저혈압 환자
4) 중증 대동맥관 협착증 환자
5) 급성 심근경색 후 혈역학적으로 불안정한 심부전환자
6) 급성 또는 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 < 30ml/분), 신장수정환자, 무뇨환자
7) 중증 신장애 환자
8) 담도폐쇄환자, 담즙수간경변, 담즙반사정지환자
9) 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증 및 중상성 고나트륨혈증(통풍 또는 요산 및 그 병력이 있는 환자)을 치료중인 환자
10) 이디오프닉 환자
11) 쇼크환자(신인성 쇼크 포함)
12) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도 ~ 중증의 신장애(신구체과과율 <60ml/min/1.73m²환자)인, 약물 상호작용 항 참조)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 혈액량이나 염이 감소된 환자 : 혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자)에게서 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 누우고, 필요시 생리식염수를 정적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타나도 해도 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니다. 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.
2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해 : 올메사르탄메독소밀은 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하기 때문에, 이 약을 투여한 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 환자(예: 심한 울혈성 심부전 환자에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 필노중 진행성 고질성혈증, 드물게 급성 심부전 또는 사망)에 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다.
3) 신장애환자 및 신장이식환자 : 신장기능이 이상 환자에게 이약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링 할 필요가 있다. 중증 신장애 환자 (creatinine clearance < 30ml/분)에서 이 약의 사용이 권장되지 않으며, 신장이식된 환자는 신장 이식의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.
4) 신장 손상 고혈압 환자 : 단독성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제 또는 angiotensin II receptor antagonists를 투여한 연구에서 심한 저혈압과 신장애의 위험이 증명된다. 이 약을 단독성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.
5) 간장애 가 질환 : 진행성 간경변 환자(신장 손상)가 나타날 수 있다. : 간장애 환자에 서 임로디핀 및 올메사르탄메독소밀에 대한 노출이 증가하였다. 또한 티아지드계 이뇨제는 간기능이 손상되었을 시 진행성 간질환이 있는 환자에서 사용될 때 혈액량과 전해질의 약간의 변형도 간상호작용을 촉발할 수 있기 때문에 주의를 기울여야 한다. 중등도의 간장애 환자에 경우 올메사르탄메독소밀의 용량이 20 mg 을 초과하지 않아야 한다. 이 약은 경증 및 중등도 간장애 환자에 대한 사용경험이 적으며, 중증 간장애 환자에 대한 사용경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
6) 대동맥 및 승모판 협착 폐색 : 비후성 심근질환 : 다른 동맥경화제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
7) 알혈성 알도스테론증 환자 : 일반적으로 원발성 알도스테론증에 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
8) 전신성 홍반성 루푸스 환자 : 티아지드계 이뇨제는 전신성홍반성루푸스를 악화 혹은 활성화 시킨다고 알려져 있다.
9) 과민반응 : 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알러지나 기관지천식의 기원역에 관계없이 발생할 수 있으나, 그러한 병력이 있는 경우 과민반응이 나타날 가능성이 더 높다.
10) 이뇨제를 연용하는 환자
11) 디기탈리스, 당질제나디피질호르몬 또는 부신피질글루코코르티코의 투여를 받고 있는 환자
12) 심한 관동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자 (급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액농축을 일으킬 혈전색전증이 나타날 수 있다)
13) 부갑상선 기능항진증 환자
14) 일정한 요법을 받고 있는 환자
15) 고간지질강화제후의 환자(이 약의 혈압강화작용이 증가할 수 있다)
16) 설사, 구토 환자
17) 고령자
18) 본인 또는 양친이나 형제에 통풍이나 당뇨병이 있는 환자
19) 급성 급성 폐색각 녹내장 및 맥락막 삼출 : 히드로클로로티아지드, 설프아미드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐색각 녹내장 및 맥락막 삼출을 유발한다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 전형적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생한다. 설프아미드 또는 페니실린 알레르기의 병력이 급성 폐색각 녹내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐색각 녹내장을 치료하지 않으면 궁극적 시력 손실이 될 수 있다.일차 치료는 가능한 빨리 히드로클로로티아지드의 투여를 중지하는 것이다. 만약 안압이 조절되지 않는 다른 즉각적인 약물을 쓰는 외 과적 처치를 고려할 필요가 있다.
20) 심부전 : 이 약은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 억제로 인한 신장 기능의 변화가 나타날 수 있다. 신장 기능은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자의 경우, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제나 안지오텐신 수용체 길항제와의 병용 투여는 빈도 및/또는 진행성 고질성혈증과 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 연관이 있었다. 허혈성 병인이 없는 NYHA III 또는 IV 등급의 심부전 환자에 대한 임로디핀의 장기간 위약 대조시험 (PRAISE-2) 에서 심부전의 악화율이 있어 임로디핀은 위약에 비해 우월한 차이를 보이지 않았음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가/회복이 있었다.
21) 임신 : 임신 기간 동안 레닌안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제 의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.
22) 광과민증 : 티아지드계 이뇨제에서 광과민반응의 증거가 보고되었다. 이 약을 투여하는 동안 광과민성 반응이 발생하면, 치료를 중단할 것을 권장한다. 이뇨제의 재투여가 필요한 경우, 광 또는 인공 UVA에 노출되는 부위를 보호할 것 권장된다.
23) 기타 : 다른 항고혈압제에서와 마찬가지로, 허혈성 심장병 또는 허혈성 뇌혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 감소로 인해 심근 경색 또는 뇌졸중을 나타낼 수 있다. 알려져 또는 간지진 천성의 병력이 있거나 없는 환자에서에서 히드로클로로티아지드에 대

한 과민 반응이 발생할 수 있으나, 이러한 병력이 있는 환자에서 그 발생 가능성이 더 높다. 티아지드계 이뇨제 사용으로 전신 루푸스 홍반의 악화 또는 활성화가 보고되었다. 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 마찬가지로, 올메사르탄의 혈압 강화 효과는 다른 인종에 비해 흑인 환자에서 다소 작았다. 하지만, 이러한 영향은 흑인 환자를 포함한 이 약의 임상 시험에서는 관찰되지 않았다.
24) 비후색증 피부암(NMSC) : 히드로클로로티아지드 노출 누적용량 증가에 따른 비후색증 피부암(기저세포암, 편평세포암)의 증가 위험이 덴마크 국립 암 레지스트리에 근거한 두 건의 역학연구에서 보고되었다. 히드로클로로티아지드의 광과민 작용은 비후색증 피부암 기전으로 작용할 수 있다. 히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비후색증 피부암 위험에 대한 정보를 제공해야 하고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부 병변이 발견될 경우 보고하도록 권고해야 한다. 또한 환자에게 피부부 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV(자외선) 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방 조치를 권고해야 한다. 의심되는 피부 병변은 조직 생검을 포함한 검사를 즉시 실시한다. 이전에 비후색증 피부암 병력이 있는 환자에게는 히드로클로로티아지드의 사용을 재할 필요가 있다.

4. 이상반응

1) 이 약의 안전성은 7826명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다. 이 약 투여 기간 중 중 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 말초 부종, 두통, 현기증이다. 임상 시험, 시판 후 이상반응 조사 및 자발적 보고로부터 수집된 이상 반응은 표 1과 같다. 발현빈도는 다음과 같이 분류한다: 매우 흔하게(≥ 10%); 흔하게 (≥ 1% < 10%); 흔하지 않게 (≥ 0.1% < 1%); 드물게 (≥ 0.01% < 0.1%); 매우 드물게(< 0.01%), 알려져 있지 않은 빈도(활용가능한 자료로부터 추정 이 불가능함)

표 1: 이 약 및 이 약의 구성 성분 투여시 발생한 이상반응

발현부위	이상반응	발현빈도			
		이 약	임로디핀	올메사르탄 메독소밀	히드로클로로티아지드
감염 및 전염	상기도 감염	흔하게			
	비인두염	흔하게			
	요로 감염	흔하게		흔하게	
	타액선염				드물게
	백혈구감소증		매우 드물게		드물게
혈액 및 림프계 이상	혈소판감소증		매우 드물게	흔하지 않게	드물게
	골수 억제				드물게
	홍중구소성/무과립구증				드물게
	용혈성 빈혈				드물게
	재생불량성 빈혈				드물게
면역계 이상	아나필락시스 반응			흔하지 않게	
	약물 과민반응		매우 드물게		
	고칼륨혈증	흔하지 않게		드물게	
	저칼륨혈증	흔하지 않게			흔하게
	식욕부진			흔하지 않게	
대사 및 영양 이상	당뇨				흔하게
	고칼슘혈증				흔하게
	고혈당증		매우 드물게		흔하게
	저지근소혈혈증				흔하게
	저나트륨혈증				흔하게
정신계 이상	저염소혈증				흔하게
	저염소혈증				흔하게
	고중성지방 혈증			흔하게	매우 흔하게
	고콜레스테롤 혈증			매우 흔하게	
	고요산혈증		흔하게	매우 흔하게	
정신계 이상	저염소혈증성 알칼로시스			매우 드물게	
	고아밀라제 혈증				흔하게
	혼돈 상태		드물게		흔하게
	우울증		흔하지 않게		드물게
	무관심				드물게
정신계 이상	자극감수성		흔하지 않게		
	초조감				드물게
	기분 변화	흔하지 않게			
	수면 장애	흔하지 않게			드물게
	(불면증 포함)				
정신계 이상	탈진증	흔하게	흔하게	흔하게	흔하게
	두통	흔하게	흔하게	흔하게	드물게
	기립현기증	흔하지 않게			
	전신진	흔하지 않게			
	미각장애		흔하지 않게		
신경계 이상	고간지		매우 드물게		
	감각저하		흔하지 않게		
	신장간		흔하지 않게		드물게
	말초신경병증		매우 드물게		
	졸림		흔하게		
눈의 이상	실신		흔하지 않게		
	경련				드물게
	식욕 상실				흔하지 않게
	진전	흔하지 않게			
	시력 이상 (복시, 혼란, 시력 호전)	흔하지 않게			드물게
귀 및 미로 이상	눈물 감소				드물게
	근시 악화				흔하지 않게
	환시증				드물게
	현훈	흔하지 않게			드물게
	이청		흔하지 않게		
심장 이상	심계항진	흔하게	흔하지 않게		
	빈맥	흔하지 않게			
	심근 경색		매우 드물게		
	부정맥 (서맥, 심실 빈맥 및 심방 세동 포함)		매우 드물게		드물게
	혈심증	흔하지 않게	흔하지 않게	드물게	
혈관 이상	저혈압	흔하게	흔하지 않게		드물게
	홍조	흔하지 않게	흔하게		
	기립성 저혈압				흔하지 않게
	맥관염 (고아성 혈관염 포함)		매우 드물게		드물게
	혈관염				드물게
검사	색전				드물게
	기침	흔하지 않게	매우 드물게		
호흡, 흉부 및 중격 이상				흔하게	

호흡, 흉부 및 중격 이상	기관지염			흔하게		
	호흡곤란		흔하지 않게		드물게	
	인두염			흔하게		
	비염		흔하지 않게	흔하게		
	급성 간질 폐렴				드물게	
	호흡곤란 증후군				흔하지 않게	
위장관 이상	폐부종				흔하지 않게	
	설사	흔하게		흔하게	흔하게	
	구역	흔하게	흔하게	흔하게	흔하게	
	변비	흔하게			흔하게	
	입안 건조	흔하지 않게	흔하지 않게			
	복통		흔하게	흔하게	흔하게	
	장 운동성 변화(설사 및 변비 포함)		흔하지 않게			
	고창				흔하게	
	소화불량		흔하지 않게	흔하게		
	위염		매우 드물게			
	위 불만				흔하게	
	위장염			흔하게		
	잇몸 과활성		매우 드물게			
	미반사 패색증				매우 드물게	
	체장염		매우 드물게		드물게	
간·담도계 이상	구토		흔하지 않게	흔하지 않게	흔하게	
	간염		매우 드물게			
	황달 (간 담즙분비 정지성황달)		매우 드물게		드물게	
	급성 담낭염				드물게	
	자가면역성 간염*			알려지지 않 은 빈도		
	피부 및 피하 조직 이상	탈모		흔하지 않게		
		혈관부종		매우 드물게	드물게	
		알러지성 피부염			흔하지 않게	
		다형 홍반		매우 드물게		
		홍반				흔하지 않게
피부 루푸스 홍반 유사 반응					드물게	
발진성 농포증			흔하지 않게	흔하지 않게		
비극성 피부염			매우 드물게			
다한증			흔하지 않게			
광과민 반응			매우 드물게		흔하지 않게	
가려움증			흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게	
자색반			흔하지 않게		흔하지 않게	
관개 부종			매우 드물게			
발진			흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게	
피부 루푸스 홍반의 재발					드물게	
독성 피부 괴사				드물게		
피부 변색		흔하지 않게				
스티븐스- 존슨 증후군		매우 드물게				
근골격계 및 결합 조직 이상	두드러기		매우 드물게	흔하지 않게	흔하지 않게	
	근육 연축	흔하게	흔하지 않게	드물게		
	관절 부종	흔하게				
	근육 약화	흔하지 않게			드물게	
	발목 부종		흔하게			
	관절통		흔하지 않게			
	관절염			흔하게		
	요통		흔하지 않게	흔하게		
	부전마비				드물게	
	근육통		흔하지 않게	흔하지 않게		
신장 및 비뇨계 이상	뼈 통증			흔하게		
	빈뇨	흔하게	흔하지 않게			
	급성 신부전			드물게		
	혈뇨			흔하게		
	배뇨 장애		흔하지 않게			
	야간뇨		흔하지 않게			
생식 및 유방 이상	간질 신염				드물게	
	신 부전			드물게	드물게	
	발기 부전	흔하지 않게	흔하지 않게		흔하지 않게	
	여성형유방		흔하지 않게			
	무력증	흔하게	흔하지 않게	흔하지 않게		
	말초 부종	흔하게		흔하게		
전신 이상 및 투여 부위 이상	피로	흔하게	흔하게	흔하게		
	홍통		흔하지 않게	흔하게		
	발열				드물게	
	인플루엔자 유사 증상			흔하게		
	무기력			드물게		
	관대		흔하지 않게	흔하지 않게		
	부종		흔하게			
	통증		흔하지 않게	흔하게		
	안면 부종			흔하지 않게		
	검사	혈중 크레아 티닌 상승	흔하게		드물게	흔하게
혈중 요소 상승		흔하게		흔하게	흔하게	
혈중 요산 상승		흔하게				
혈중 칼륨 감소		흔하지 않게				
김바 글리시밀 전이효소 상승		흔하지 않게				
알라닌 아미노 전이효소 상승		흔하지 않게				
검사	아스파테이트 아미노 전이 효소 상승	흔하지 않게				

					
					
검사	간 효소 상승	매우 드물게 혈과 일차)	흔하게		
	혈청 크레아티닌 포스포키나제 상승		흔하게		
	채증 감소	흔하지 않게			
	채증 증가	흔하지 않게			

인간오트맨 신 수용체 차단제의 투여와 시간적 관련성을 가지고 항문근공화열의 증례가 1건 보고되었. 올메사르탄 메독스밀의 국소 시판 후 조사 결과에 이만성유노불양증(sprue) 유사 증질한, 장 환부 부종이 보고되었다. 6. 일반적작용 및 참조) 및 개월에서 수년간의 치료에 있는 자가 면역성혈염이 국외 시판 후 사례로 보고되었다. 이러한 사례는 메독스밀이 투여 중단 후 기억력이었다. 임상시험 17의 특제인 임상시험 및 역학적 자료에서, 고용량의 올메사르탄이 당화혈에서 심혈관 위험을 증가시킬 수 있음이 관찰되었으나 이는 확실하지가 않았다. 무작위, 위약대조, 2 이중맹검 R0ADM(Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) 연구는 제2형 당뇨병, 정상혈압만도 및 최소 한 가지 이상의 추가적인 위험요소 위험 요인을 가진 4,447명의 환자를 대상으로 올메사르탄메독스밀을 1일 40mg 또는 위약을 투여한 연구이다. 이 임상시험에서 올메사르탄메독스밀은 미세알부민뇨의 발생 시점을 지연시켜 추가적변수를 충족시켰으며, 사후처치에서 (GR)간에서 대조 효과는 없었다. 심혈관계질환으로 인한 사망(심혈관 연산) 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 재관류성협착은 위약군과 비교하여 올메사르탄메독스밀군에서 증가하였다(올메사르탄메독스밀을 15mg, 위약군 33%, HR=4.9, 95% CI(1.14-7.0)). 그러나 치명적이지 않은 심근경색의 위험은 올메사르탄메독스밀군에서 낮았다 (HR=0.64, 95% CI(0.35-1.18)). 알도디딘과 올메사르탄메독스밀 복합제 임상 시험 또는 시판 후 조사에서 보고된 이상반응은, 이 약, 알도디딘 및 다른 요법은 올메사르탄메독스밀 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 또는 다른 변으로 보고된 추가 이상 반응은 그 외과 같다:

표 2: 올메사르탄메독스밀 및 알도디딘의 복합 요법

발현기간	발현빈도	이상반응
면역계 이상	드물게	악셀 공통증
위장근 이상	흔하지 않게	상복부 통증
생식계 및 유방 이상	흔하지 않게	라비도 감소
전신 이상 및 투여 부위 이상	흔하게	함양 부종
	흔하지 않게	무기력

올메사르탄메독스밀 및 히드로클로로티아지드 복합제 임상 시험 또는 시판 후 조사에서 보고된 이상반응으로, 이약 올메사르탄메독스밀은 단일 요법 또는 히드로클로로티아지드 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 발생한 빈 추가 이상 반응은 표 3과 같다:

표 3: 올메사르탄메독스밀 및 히드로클로로티아지드 복합 요법

발현기간	발현빈도	이상반응
신장계 이상	드물게	익식 (심신적 소실)등
피부 및 피하 조직 이상	흔하지 않게	습진
근골격계 및 결합 조직 이상	흔하지 않게	팔다리 통증
검사	드물게	평균 헤모글로빈 및 헤마토크릿 수치의 감지한 감소

2) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재상신용을 하여 6년 동안 661명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.54%(30/661명, 34건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없이 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 발생한 빈 추가 이상 반응은 표 3과 같다:

발현빈도	기대관계	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례
	중증 및 말초신경계 장애	어지러움
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	신생물	양성성립선신생물
	혈관 질환	뇌경색
	비교기에 질환	신부전

또한 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례를 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 악열이상반응은 보고되지 않았다.

발현빈도	기대관계	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례
	발열	2.12%(14/651명, 14건)
	전신 질환	북부병만, 안면홍조
	호흡기에 질환	코피
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증, 전립선비대증, 전립선염
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	위장경장 장애	연하곤란
	피부와 부속기관 장애	구진발진
	신생물	신장세포이형성, 양성성립선신생물
	청력 및 청각기관 장애	급성난청
	혈관 질환	뇌경색
	백혈구, RBC 장애	임파선염

3) 히드로클로로티아지드와 관련하여 빈도불평의 맥락이 심할과 매우 드물게 급성호흡곤란증후군(ARDS)이 나타날 수 있다.

5. 상호작용

1) 알도디딘/올메사르탄메독스밀/히드로클로로티아지드와 관련된 약물상호작용
(1) 병용이 권장되지 않은 (1) 다른 인간오트맨 전환 효소 억제제 또는 드물게 인간오트맨 수용체 길항제와 리튬을 병용 투여하는 동안 혈청 농도가 각각적으로 상승하고 독성인 나타나는 것으로 보고가 있다.
(2) 다른 타이타늄에 의해 리튬의 신장 클리어런스가 감소하여, 결과적으로 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 이 약과 리튬의 병용 투여는 권장되지 않다.
(2) 병용이 투여가 필요한 (아클루로렌- 항고혈압 작용이 증가될 수 있다.
(3) 메타네이트드소스 소염진통제(NSAIDs): NSAIDs (즉, 아세틸살리실산 (3 g/일), COX-2 저해제 및 비스테로이드 소염진통제)은 타이타즈 노이즈 및 타이타스인 II 수용체 길항제의 항혈협한 작용을 감소시킬 수 있다. 신기능 부진이 있는 일부 환자에서, 탈수 환자 또는 수화제 부진이 있는 노인 환자에서, 인간오트맨 II 수용체 길항제 cyclooxygenase를 저해하는 성분을 병용 투여하는 경우 급성 신부전(일반적으로 4 개작업의 기능성 회복에)이 신기능의 추가적인 약화가 나타날 수 있다. 따라서, 이러한 병용지침은 특히 노인에서 주의하여 실시해야 한다. 병용지침을 시작할 후 환자에서 적절히 수분을 공급해야 하며, 신기능의 감퇴(수용을 정기적으로 실시해야 한다.
(3) 주의하여 할 병용 여부
(1) 아미노산: 항고혈압 작용이 증가될 수 있다.
(2) 기타 항고혈압제: 이 약의 혈압 강하 작용은 기타 항고혈압제와 병용 사용이 증가될 수 있다.
(4) 알코올: 병용비대일 마취류, 또는 항우울제/기립성 제제임이 발생할 수 있다.
(5) 개별 복용에 대한 정보는 다음과 같다.
(6) 알도디딘 (단일제 하사시환 참조)
(7) 신바스타틴: 알도디딘 10 mg과 신바스타틴 80 mg과 다중용량 병용투여는 신바스타틴 단독투여시와 비교하여 신바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 알도디딘을 투여하면 신바스타틴 신바스타틴 및 혈 체적 유동성도 20 mg까지
(8) 지용성소 20명의 건강한 자처자에게 240 mL의 지용성소와 알도디딘 10 mg의 병용 투여는 알도디딘의 약동학적 역학적 영향을 미치지 않았다. 이 영향에서 알도디딘의 주 대장성으로 CYP3A4/5/6에서 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향은 미미하지 않았다. 따라서, 알도디딘은 지용성소나 지용성소와 병용 시 환자에서 생체이용률을 증가시킨 단일 결합하지 않은 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
(9) 사이토크롬 P3A4 저해제: 고정형 (60세- 87세) 고혈압환자에서 일일 달미티딘 180mg과 알도디딘 5 mg의 병용투여는 알도디딘의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 자처자인 18-43세에게 메살로크로미신의 병용투여는 알도디딘의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았으나(AUC 22% 증가), 비록, 이 또한 임상적 관련성을 발하지는 않았다. 고정형에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 사이토크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클리니나졸)에 의해 알도디딘의 혈장 농도를 증가시키는 병용투여는 알도디딘보다 더 높은 수치를 증가시켜 기능성을 배제하지 않는다. 알도디딘은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 약동학적 투여에 영향을 미치지 않는다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
(10) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제에 의해 유도된, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum)의 병용투여는 알도디딘의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 그러나, 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이에에 혈청농도 더나뉘어질지 유망조절을 고려해야 한다.
(11) 사이클로소판: 신장 질환에 대한 항혈전 응고제에서 알도디딘과 병용투여 시 사이클로소판 최저농도까지 평균 40% 증가하는 것이 관찰되었다. 이 약과 사이클로소판의 병용투여는 사이클로소판에 대한 노출을 증가시킬 수 있다. 병용투여 시 사이클로소판의 최저농도를 모니터링하고, 필요한 경우 사이클로소판의 용량을 감소시켜야 한다.
(12) 테크로티드 무스 : 알도디딘과 병용투여 시 테크로티드 무스 혈중 농도가 증가할 위험이 있으나, 이 상호작용의 약동학적 기전은 완전히 밝혀지지 않았다. 테크로티드 무스 독성을 제거기 위해 테크로티드 무스 복용 받은 환자에서 병용투여를 투여 할 경우 테크로티드 무스 혈중 농도를 모니터링하고, 필요시 테크로티드 무스의 용량 조절을 해야 한다.
(13) 올메사르탄메독스밀 (단일제 하사시환 참조)
(4) 칼륨 보충제 및 칼륨 보충제 노이즈: 레닌-안지오텐신계 억제제는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보충제 또는 칼륨 보충제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(포타슘)와 이 약의 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다. 그러나, 항고혈압제와 병용 투여할 때 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.
(5) 리튬: ACE저해제 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 각각적으로 상승, 독성이 나타나는 것으로 보고되었다.
(6) 비스테로이드 소염진통제: 보고된 것으로, 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.
(7) 비스테로이드 소염진통제: 보고된 인

오트맨 II 저해제와 비스테로이드성 소염진통제 (예)일 3그램 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용 시 사구체신장 감소가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전(일반적으로 중등도)과 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 인간오트맨 II 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.
(8) 다른 인간오트오텐신계 억제제
다른 인간오트오텐신 수용체 차단제(ARB), 인간오트맨 전환 효소 저해제(ACEI) 또는 알도스키렌 및 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(Renin-Angotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 병용과 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 인간오트오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다.(당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여양액 <60mL/min/1.73m²까지)에 의해 알도스키렌을 병용투여하지 않는다.
(9) 히드로클로로티아지드 (단일제 하사시환 참조)
(10) 다른 노이즈(부제제제)와 테레네노의 병용투여시 QT 연장, 심상성 부정맥을 일으키는 보고가 있었으며, 이 약과 테레네노의 병용투여 하지 않는다. 또한, 이 약과 아사시타딘의 병용투여시 QT 연장, 심상성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.
(11) 이 약은 노메타페리돈 등의 혈당상승 작용에 대한 항혈당의 반응을 감소시키고, 더 부노라카일 및 구사시환등의 마비작용을 증가시킨다.
(12) 이 약과 노이즈 수술훈의 제제에 이 약을 투여하고 있을 경우에는 임상적으로 투여를 중지하는 등 주의한다.
(13) 타이타즈게 노이즈는 다른 항고혈압약물에(구메타딘, 메틸도파, 베타-차단제, 혈관이완제, 칼슘통로차단제, ACE저단제)와 인간오트맨수용체차단제(ARB)와 직접적인 차단 차제(DRI), 다른 노이즈, 특히 알코올의 항고혈압 작용을 증가시킨다. 또한 ACE 저해제와 병용투여하는 경우에는 혈압강하 작용을 증가시키는 것으로 추정된다.
(14) 노이즈의 저혈압적 작용은 혈당 배설성 노이즈에(예, 로세페딘), 크로티드노세이드로, ACEH, 알도미닌신, 카베돌레프, 페나실린G 등 실리산성 유도제 또는 항부정맥약의 병용 투여에 의해 증가될 수 있다.
(15) 타이타즈게 노이즈로 인한 저혈압증 또는 제타노지혈증은 CYP1A2/3으로 인한 신장투여영향을 더 크게 유발시킨다.
(16) 노이즈를 통한 리튬 배설의 감소(노이즈 리튬에 의한 심독성 및 신독성유시 증가)될 수 있으므로 신장애 노이즈 하의 용량을 조절한다.
(17) 비스테로이드 소염진통제(예: 살리실산 유도제, 인디메타신)와 병용투여는 타이타즈게 노이즈의 노이즈작용과 노이즈작용 효과 약화시킬 수 있다. 합병증으로 저혈압증이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다.
(18) 비타민, 에스테라아이드, 설토라미디드와 병용투여하는 경우에는 종종 의 저칼륨혈증과 사맥이 나타날 수 있으므로 병용 투여할 경우, 타이타즈게 노이즈는 또한당뇨병을 예방할 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량 조절이 필요할 수 있다. 메트로프라이에 의한 첫신혈증의 위험이 있으므로 혈당크레아티닌치가 남성 1.5mg/40일, 여성 1.2mg/40 이상일 경우에는 메트로프민과 이 약을 병용투여하지 않는다.
(19) 오메타디드나 타이타즈게 노이즈는 포도당뇨병을 예방할 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량 조절이 필요할 수 있다. 메트로프라이에 의한 첫신혈증의 위험이 있으므로 혈당크레아티닌치가 남성 1.5mg/40일, 여성 1.2mg/40 이상일 경우에는 메트로프민과 이 약을 병용투여하지 않는다.
(20) 오메타디드나 타이타즈게 노이즈는 포도당뇨병(타이타즈드 포함)을 예방하는 아바타딘에 의한 아바타딘의 위험을 증가시킬 수 있다.
(21) 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 유혈성 빈혈이 보고된 바 있다.
(2) 타이타즈드와 칼슘염류의 병용투여는 세노에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다.
(3) 타이타즈드와 칼슘염류의 병용투여는 세노에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다.
(4) 타이타즈드와 칼슘염류의 병용투여는 세노에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다.

6. 일반적 주의

1) 다사 및 일반비대에 미치는 영향: 타이타즈게 노이즈의 투여는 포도당 불내성을 일으킬 수 있으므로 당뇨병 환자에서는 인슐린이나 경구용 혈당 강하제의 용량 조절이 필요하다. 타이타즈게 노이즈 치료 시 잠재성 당뇨병이 나타날 수 있다. 또한 타이타즈게 노이즈 치료 시 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 혈중농도가 증가가 나타날 수 있다. 그러나 이 약을 투여할 때는 12.5mg 용량에서는 효과가 없었으나, 이와 미미한 것으로 보인다. 타이타즈드 노이즈 치료를 받은 일부 환자에서는 노이즈혈증이 발생할 수 있다. 병변학적으로 노이즈혈증은 노이즈혈증에 의해 노이즈혈증을 일으키는 칼슘의 노이즈혈증, 저염소칼칼리혈증, 저칼륨혈증을 초래할 수 있다.구내외적, 복통, 하악, 졸음, 발열, 근육통 등증 또는 경련, 근육마비, 경련, 오장관, 빈맥, 오심구토와 같은 위장근 장애에 는 체액 또는 전해질 불균형을 나타내는 것일 수 있다.
(2) 고칼슘혈증: 레닌-안지오텐신계에 영향을 주는 약물과 같이 이 약 투여시 특히 심부전이나 신부전 환자의 경우에 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 위험인자가 있는 환자에서 이 약을 투여할 경우 혈청 칼슘치를 종종 모니터링할 필요가 있다. 칼륨 지류성 노이즈는 칼륨보충제 또는 칼륨 함유 염류 또는 이 약과 주의하여 병용투여한다.
(3) 저혈압증: 타이타즈게 노이즈를 사용한다 저혈압혈증으로 발생할 수 있다. 올메사르탄메독스밀의 병용투여에 의해 노이즈에 의해 유발된 저칼륨혈증은 감소될 수 있다. 간경화상태나 강한 노이즈제를 투여하고 있을 환자, 전해질 성항가 부적절한 환자, 커티드노세이드(DRI)나 ACTH를 병용 투여하고 있는 환자에서 저칼륨혈증이 일어날 위험이 더 높다.
(4) 고칼슘혈증: 타이타즈게 노이즈는 칼슘의 노이즈혈을 감소시킬 수 있고 칼슘대사장애는 아바타딘에 의한 아바타딘의 위험을 일으킬 수 있다.
(5) 경화성 질환: 타이타즈게 노이즈는 고칼슘혈증은 잠재된 부갑상선 선종에서 혈청 칼슘치를 일시적으로 부갑상선기능항진증을 나타내거나 전에는 타이타즈드 투여의 복용을 중단시키도록 한다.
(6) 제타노지혈증: 타이타즈게 노이즈는 노이즈 메타노지혈 배설을 증가시킬므로 제타노지혈 증후군이 나타날 수 있다.
(3) 이 약의 노이즈효과는 급격히 나타날 수 있다.
(4) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(5) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(6) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(7) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(8) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(9) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(10) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(11) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(12) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(13) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(14) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(15) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(16) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(17) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(18) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(19) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(20) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(21) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(22) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(23) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(24) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(25) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(26) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(27) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(28) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(29) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(30) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(31) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(32) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(33) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(34) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(35) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(36) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(37) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(38) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(39) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(40) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(41) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(42) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(43) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(44) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(45) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(46) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(47) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(48) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(49) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(50) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(51) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(52) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(53) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(54) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(55) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(56) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(57) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(58) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(59) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(60) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(61) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(62) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(63) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(64) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(65) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(66) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(67) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(68) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(69) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(70) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(71) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(72) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(73) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(74) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(75) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(76) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(77) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(78) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(79) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(80) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(81) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(82) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(83) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(84) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(85) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(86) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(87) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(88) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(89) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(90) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(91) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(92) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(93) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(94) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(95) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(96) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(97) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(98) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(99) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(100) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(101) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(102) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(103) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(104) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(105) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(106) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(107) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(108) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(109) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(110) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(111) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(112) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(113) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(114) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(115) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(116) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(117) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(118) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(119) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(120) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(121) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(122) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(123) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(124) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(125) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(126) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(127) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(128) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(129) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(130) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(131) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(132) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(133) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(134) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(135) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(136) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(137) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(138) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(139) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(140) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(141) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(142) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(143) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(144) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(145) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(146) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(147) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(148) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(149) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(150) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(151) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(152) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(153) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(154) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(155) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(156) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(157) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(158) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(159) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(160) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(161) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(162) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈효과는 전천히 나타날 수 있다.
(163) 연동성 전해질불평형소: 탈수에 특히 주의하고 지류 랑에서 노이즈