전문의약품
분류번호 : 214

제이비카에이치씨티 정 5/40/12.5밀리그램

암로디핀베실산염 / 올메사르탄메독소밀 / 히드로클로로티아지드

■ **원료약품의 분량** 1정 중
- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ····· 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)
  올메사르탄메독소밀(EP) ····· 40.0mg
  히드로클로로티아지드(USP) ····· 12.5mg
- 기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 스타캡 1500, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 노란색(85F32331), 정효히전분, 폴리이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨

■ **성상** 연한 노란색의 원형 필름코팅정제

■ **효능 · 효과** 암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

■ **용법 · 용량**
이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간에(예 : 아침에 복용하는 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
이 약의 최대투여용량은 암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드로서 10/40/25mg이다. 최대 혈압강하효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조정한다.
권장되는 투여용량은 다음과 같다.
- 5/20/12.5mg : 암로디핀/올메사르탄메독소밀 5/20mg 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/40/12.5mg : 암로디핀/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 : 암로디핀/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 용량증량 단계표를 참고한다.(암로디핀/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

• 신장애 환자
경증 및 중등증의 신장애환자 (크레아티닌 클리어런스 30~60mL/분)에 대한 이 약의 최대투여용량은 1일 1회 20/5/12.5밀리그램이다. 중등증의 신부전 환자인 경우 칼륨수치 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 안 된다.
• 고령자 (65세 이상)
일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다. 특히 75세 이상의 고령자에서 이 약의 사용경험은 매우 적으므로 이 약 투여시 매우 주의깊게 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 작용 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다.
따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. (7. 임부에 대한 투여 항 참고)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분, 디히드로피리딘계 유도체, 티아지드계 이뇨제 또는 설폰아미드계열 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
2) 임부 또는 수유부
3) 중증 저혈압 환자
4) 중증 대동맥판 협착증 환자
5) 급성 심근경색 후 혈역학적으로 불안정한 심부전환자
6) 급성 또는 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 < 30mL/분), 신장투석환자, 무뇨환자
7) 중증 간장애 환자
8) 담도폐쇄환자, 담즙성간경변, 담즙분비정지환자
9) 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증 및 중상성 고요산혈증(통풍 또는 요산 및 그 병력이 있는 환자을 치료중인 환자
10) 에디스병 환자
11) 쇼크환자(심인성 쇼크 포함)
12) 알리스키렌 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
1) 혈액량이나 염이 감소된 환자 : 혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취해야만 한다. 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 바로 누이고, 필요시 생리식염수를 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타나더 해도 이후 치료가 금기사항은을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속 할 수 있다.)
2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해 : 올메사르탄메독소밀은 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하기 때문에, 이 약을 투여한 민감한 환자의 경우 사정기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자에: 심한 울혈성 심부전 환자)에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 핍뇨증, 진행성 고질소혈증, (드물게 급성 신부전 또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다.
3) 신장애환자 및 신장이식환자 : 신장기능이상 환자에게 이 약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있다. 중증 신장애 환자 (creatinine clearance < 30mL/분)에서 이 약의 사용이 권장되지 않으며, 신장이식을 받은 환자에 대한 이 약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.
4) 신혈관성 고혈압 환자 : 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제 또는 angiotensin II receptor antagonists를 투여한 연구에서 심한 저혈압과 신장애의 위험이 증가한다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.
5) 간장애, 간질환, 진행성 간경변 환자(간성 혼수가 나타날 수 있다.) : 간장애 환자에서 암로디핀 및 올메사르탄메독소밀에 대한 노출이 증가하였다, 또한 티아지드계 이뇨제는 간기능이 손상되었거나 진행성 간질환이 있는 환자에게 사용될 때 혈액량과 전해질의 약간의 변화도 간성혼수를 촉발할 수 있기 때문에 주의를 기울여야 한다. 중등도의 간장애 환자의 경우 올메사르탄메독소밀의 용량이 20mg 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, 폐쇄 · 비후성 심근질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐쇄 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
7) 원발성 알도스테론증 환자 : 일반적으로 원발성 알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
8) 전신성 홍반성 루푸스 환자 : 티아지드계 이뇨제는 전신성홍반성루푸스를 악화 혹은 활성화 시킨다고 알려져 있다.
9) 과민반응 : 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알려나나 기관지천식의 기왕력에 관계없이 발생할 수 있으나, 그러한 병력이 있는 경우 과민반응이 나타날 가능성이 더 높다.
10) 이노제를 연용하는 환자
11) 디기탈리스, 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자
12) 심한 관동맥경화증 또는 노동맥경화증 환자 (급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 혈청내 감소로 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있다.)
13) 부갑상선 기능항진증 환자
14) 열 제한 요법을 받고 있는 환자
15) 교감신경절제술의 환자에이 약의 혈압강하작용이 증가할 수 있다.)
16) 설사, 구토 환자
17) 고령자
18) 분인 또는 양천이나 령제에 통풍이나 당뇨병이 있는 환자
19) 급성 폐쇄각 녹내장 : 히드로클로로티아지드, 설폰아미드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 유발한다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 전형적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생한다. 설폰아미드 또는 페니실린 알레르기의 병력이 급성 폐쇄각 녹내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐쇄각 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.
20) 심부전 : 이 약은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 억제로 인한 신장 기능의 변화가 나타날 수 있다. 신장 기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자의 경우, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 및 안지오텐신 수용체 길항제외의 병용 투여는 빈뇨 및/또는 진행성 고질소혈증과 (드물게 급성 신부전 및/또는 사망과 연관이 있었다. 허혈성 병인이 있는 NYHA Ⅱ 또는 Ⅳ 등급의 심부전 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약 대조시험 (PRAISE-2) 에서, 심부전의 악화율에 있어 암로디핀은 위약에 비해 유의한 차이를 보이지 않았으며 이러한 결과의 의미는 불명하고 때부증 보고의 증가와 연관이 있었다.
21) 임신 : 임신 기간 중에 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 확인된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.
22) 광과민증 : 티아지드계 이뇨제에서 광과민반응의 증례가 보고되었다. 이 약을 투여하는 동안 광과민증 반응이 발생하면, 치료를 중단할 것을 권장한다. 이뇨제의 재투여가 필요한 경우, 광 또는 인공 UVA에 노출되는 부위를 보호할 것을 권장한다.
23) 기타 : 다른 항고혈압제에서와 마찬가지로, 허혈성 심장병 또는 허혈성 뇌혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 감소로 인해 심근경색 또는 뇌졸중을 나타낼 수 있다. 알리지 또는 기관지 천식의 병력이 있거나 있는 환자에게서 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응이 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 강하 효과는 다른 인종에 비해 흑인 환자에서 다소 적었다. 하지만, 이러한 영향은 흑인 환자를 포함한 이 약의 임상 시험에서는 관찰되지 않았다.
24) 비흑색종 피부암(NMSC)
히드로클로로티아지드 노출 누적용량 증가에 따른 비흑색종 피부암(기저세포암, 편평세포암)의 증가 위험이 덴마크 국립 암레지스트리에 근거한 두 건의 역학연구에서 보고되었다. 히드로클로로티아지드의 광과민 작용은 비흑색종 피부암 기전으로 작용할 수 있다.
히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비흑색종 피부암 위험에 대한 정보를 제공해야 하고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부 병변이 발견될 경우 보고하도록 권고해야: 한다. 또한 환자에게 피부암 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV저항선) 노출 제한 및 노출도는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방 조치를 권고해야 한다. 의심되는 피부 병변은 조직생검을 포함한 검사를 즉시 실시한다. 이전에 비흑색종 피부암 병력이 있는 환자에게는 히드로클로로티아지드의 사용을 재고할 필요가 있다.

4. 이상반응
이 약의 안전성은 7,826명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다.
이 약 투여 기간 중증 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%), 알려지지 않은 빈도(활용가능한 자료로부터 추정이 불가능함)
표 1 : 이 약 및 이 약의 구성 성분 투여시 발생한 이상반응

발현부위	이상반응	발현빈도			
		이 약	암로디핀	올메사르탄 메독소밀	히드로클로로티아지드
감염 및 전염	상기도 감염	흔하게			
	비인두염	흔하게			
	요로 감염	흔하게		흔하게	
	타액선염				드물게
혈액 및 림프계 이상	백혈구감소증			매우 드물게	
	혈소판감소증			매우 드물게	흔하지 않게
	골수 억제				드물게
	호중구감소증/무과립구증				드물게
	용혈성 빈혈				드물게
	재생불량성 빈혈				드물게
면역계 이상	아나필라시스 반응				흔하지 않게
	약물 과민반응			매우 드물게	
대사 및 영양 이상	고칼륨혈증	흔하지 않게			드물게
	저칼륨혈증	흔하지 않게			흔하게
	식욕부진				흔하지 않게
	당뇨				흔하게
	고혈당증				흔하게
	고혈당증			매우 드물게	흔하게
	저마그네슘혈증				흔하게
	저나트륨혈증				흔하게
	저염소혈증				흔하게
	고중성지방혈증				매우 흔하게
	고콜레스테롤혈증				매우 흔하게
	고요산혈증				매우 흔하게
	저염소혈증성 알칼로시스				매우 드물게
	고마그네슘혈증				흔하게
정신계 이상	혼동 상태			드물게	흔하게
	우울증			흔하지 않게	드물게
	무관심				드물게
	자극감수성			흔하지 않게	
	초조감				드물게
	기분 변화(불안 포함)			흔하지 않게	
	수면 장애(불면증 포함)			흔하지 않게	드물게
신경계 이상	현기증	흔하게	흔하게	흔하게	흔하게
	두통	흔하게	흔하게	흔하게	드물게
	기립 현기증	흔하지 않게			
	저실신	흔하지 않게			
	미각장애			흔하지 않게	
	고긴장			매우 드물게	
	감각저하			흔하지 않게	
	이상감각			흔하지 않게	드물게
	말초 신경병증			매우 드물게	
	졸림			흔하게	
	실신			흔하지 않게	
	경련				드물게
	식욕 상실				흔하지 않게
	진전			흔하지 않게	
눈의 이상	시력 이상(복시, 흐린 시력 포함)				드물게
	눈물 감소				드물게
	근시 악화				흔하지 않게
	황시증				드물게
귀 및 미로 이상	현훈	흔하지 않게		흔하지 않게	드물게
	이명			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
	협심증			흔하지 않게	흔하지 않게
혈관 이상	저혈압	흔하게		흔하지 않게	드물게
	홍조	흔하지 않게		흔하게	
	기립성 저혈압				흔하지 않게
	맥관염(괴사성 혈관염 포함)			매우 드물게	드물게
	혈전증				드물게
	색전				드물게
호흡, 흉부 및 종격 이상	기침	흔하지 않게	매우 드물게	흔하게	
	기관지염			흔하게	
	호흡곤란			흔하지 않게	드물게
	인두염			흔하게	
	비염			흔하지 않게	흔하게
	급성 간질 폐렴				드물게
	호흡곤란 증후군				흔하지 않게
	폐부종				흔하지 않게
위장관 이상	설사	흔하게		흔하게	흔하게
	구역	흔하게	흔하게	흔하게	흔하게
	변비	흔하게			흔하게
	입안 건조	흔하지 않게	흔하지 않게		
	복통		흔하게	흔하게	흔하게
	장 운동증진 변화(설사 및 변비 포함)		흔하지 않게		
	고창				흔하게
	소화불량		흔하지 않게	흔하게	
	위염		매우 드물게		
	위 불편				흔하게
	위장염			흔하게	
	잇몸 계정성		매우 드물게		
	메비성 폐쇄증				매우 드물게
	췌장염		매우 드물게		드물게
	구토		흔하지 않게	흔하지 않게	흔하게
간-담도계 이상	간염		매우 드물게		
	황달(간 담즙분비정지성황달)		매우 드물게		드물게
	급성 담낭염				드물게
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 홍반유사 반응				드물게
	발진성 농포증		흔하지 않게	흔하지 않게	
	박리성 피부염		매우 드물게		
	다한증		흔하지 않게		
	광과민 반응		매우 드물게		흔하지 않게
	가려움증		흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
	자색반		흔하지 않게		흔하지 않게
	켄계 부종		매우 드물게		
	발진		흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
	피부 루푸스 홍반의 재발				드물게
	독성 피부 괴사			알려지지 않은 빈도	드물게
	피부 변색		흔하지 않게		
	스티븐스-존슨 증후군		매우 드물게		
	두드러기		매우 드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
근골격계 및 결합 조직 이상	근육 연축	흔하게	흔하지 않게	드물게	
	관절 부종	흔하게			
	근육 악화	흔하지 않게			드물게
	발목 부종		흔하게		
	관절통		흔하지 않게		
	관절염			흔하게	
	요통		흔하지 않게	흔하게	
	부전마비				드물게
	근육통		흔하지 않게	흔하지 않게	
	통증			흔하게	
신장 및 비뇨계 이상	빈뇨	흔하게	흔하지 않게		
	급성 신부전			드물게	
	혈뇨			흔하게	
	배뇨 장애		흔하지 않게		
	야간뇨		흔하지 않게		
	긴실 신염				드물게
	신 부전			드물게	드물게
생식 및 유방 이상	발기 부전	흔하지 않게	흔하지 않게		흔하지 않게
	여성형유방		흔하지 않게		
전신 이상 및 투여 부위 이상	무력증	흔하게	흔하지 않게	흔하지 않게	
	말초 부종	흔하게		흔하게	
	피로	흔하게	흔하게	흔하게	
	흉통		흔하지 않게	흔하게	
	발열				드물게
	인플루엔자 유사 증상			흔하게	
	무기력			드물게	
	권태		흔하지 않게	흔하지 않게	
검사	혈중 크레아티닌 상승	흔하게		드물게	흔하게
	혈중 요산 상승	흔하게		흔하게	흔하게
	혈중 요산 상승	흔하게			
	혈중 칼륨 감소	흔하지 않게			
	감마 글리타밀 전이효소 상승	흔하지 않게			
	알라닌 아미노 전이효소 상승	흔하지 않게			
	아스파테이트 아미노 전이효소 상승	흔하지 않게			
	간 효소 상승			매우 드물게 (기허 담즙정체 일치)	흔하게
	혈중 크레아티닌 모포키나제 상승				흔하게
	체중 감소		흔하지 않게		
	체중 증가		흔하지 않게		

안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제의 투여와 사건적 관련성을 가지고 희문근용해의 증례가 1건 보고되었다.
올메사르탄 메독소밀의 국외 시판 후 조사 결과에서 만성흡수불량증후군(sprue)-유사 장질환이 보고되었다.(6. 일반적주의 항 참조)

임상시험
1건의 통제된 임상시험 및 역학연구 자료에서, 고용량의 올메사르탄이 당뇨환자에서 심혈관 위험을 증가시킬 수 있음이 알려졌으나 이는 확증적이지 않았다. 무치위, 위액대조, 이중맹검 ROADMAP (Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) 연구는 제2형 당뇨, 정상알부민뇨 및 최소 한 가지 이상의 추가적인 심혈관계 위험 요인을 가진 4,447명의 환자를 대상으로 올메사르탄메독소밀을 1일 40mg 또는 위약을 투여한 연구이다.
이 임상시험에서 올메사르탄메독소밀은 미세알부민뇨의 발병 시점을 지연시켜 주평가변수를 충족시켰으나, 사구체 여과율 (GFR)감소에 대한 유효성은 없었다.
심혈관계질환으로 인한 사망(심장돌연사, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 재관류시술 또는 울혈성 심부전과 비교하여 올메사르탄메독소밀군에서 증가하였다 (올메사르탄메독소밀군 15명, 위약군 3명, HR:4.9, 95% CI 1.4~17.0). 그러나 비치명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독소밀군에서 낮았다 (HR=0.64, 95% CI 0.35~1.18).
암로디핀과 올메사르탄메독소밀 복합제 임상 시험 또는 시판 후 조사에서 보고된 이상반응으로, 이 약 암로디핀 단일 요법 또는 올메사르탄메독소밀 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 된 추가 이상 반응은 표 2와 같다 :
표 2 : 올메사르탄메독소밀 및 암로디핀의 복합 요법

발현기관	발현빈도	이상반응
면역계 이상	드물게	약물 과민증
위장관 이상	흔하지 않게	설사부 통증
생식계 및 유방 이상	흔하지 않게	리비도 감소
전신 이상 및 투여 부위 이상	흔하게	참요 부종
	흔하지 않게	무기력

올메사르탄메독소밀 및 히드로클로로티아지드 복합제 임상 시험 또는 시판 후 조사에서 보고된 이상반응으로, 이 약, 올메사르탄메독소밀 단일 요법 또는 히드로클로로티아지드 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 된 추가 이상 반응은 표 3과 같다 :
표 3 : 올메사르탄메독소밀 및 히드로클로로티아지드 복합 요법

발현기관	발현빈도	이상반응
신경계 이상	드물게	의식 이상(의식 소실 등)
피부 및 피하 조직 이상	흔하지 않게	습진
근골격계 및 결합 조직 이상	흔하지 않게	말다리 통증
검사	드물게	평균 헤모글로빈 및 헤마토크릿 수치의 경미한 감소

5. 상호작용
1) 암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드와 관련된 약물상호작용
(1) 병용이 권장되지 않음
① 리튬 : 안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 드물게 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 리튬을 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도가 가역적으로 상승하고 독성이 나타났다는 보고가 있다. 또한, 티아지드에 의해 리튬의 신장 클리어런스가 감소하며, 결과적으로, 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 이 약과 리튬의 병용 투여는 권장되지 않는다.
(2) 병용시 주의가 필요함
① 바클로펜 : 항고혈압 작용이 강화되 나타날 수 있다.
② 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) : NSAIDs 즉, 아세틸살리실산 (> 3g/일), COX-2 저해제 및 비선택적 NSAIDs 포함은 티아지드 이뇨제 및 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 항고혈압 작용을 감소시킬 수 있다. 신기능 부전이 있는 일부 환자에, 탈수 환자 또는 신기능 부전이 있는 노인 환자에서, 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 cyclooxygenase를 저해하는 생분을 병용 투여하는 경우 급성 신부전일반적으로 가역적임)의 가능성을 포함하여 신기능의 추가적인 악화가 나타날 수 있다. 따라서, 이러한 병용치료는 특히 노인에서 주의하여 실시해야 한다. 병용치료를 시작한 후 환자에게 적절히 수분을 공급해야 하며, 신기능의 모니터링을 정기적으로 실시해야 한다.
(3) 주의해야 할 병용 투여
① 아미포스틴 : 항고혈압 작용이 증가할 수 있다.
② 기타 항고혈압제 : 이 약의 혈압 강하 작용은 기타 항고혈압제의 병용 사용으로 증가할 수 있다.
③ 알코올, 바르비탈염, 마약류, 또는 항우울제: 기립성 저혈압이 발생할 수 있다.
2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
○ 암로디핀 (단일제 허가사항 참조)
① 심바스타틴 : 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다, 암로디핀을 투여 받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20mg까지이다.
② 자몽주스 : 20명의 건강한 지원자에게 240mL의 자몽주스와 암로디핀 10mg의 단회 병용투여는 암로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 암로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 암로디핀은 자몽이나 자몽주스와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
③ 사이토크롬 P3A4 저해제 : 고령의만 69세~87세 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180mg과 암로디핀 5mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 지원자만 18~43세에서 에리스로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 사이토크롬 P3A4 저해제에, 케토코나졸, 이트리코나졸, 리토나비어가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
④ CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈청농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
⑤ 사이클로포린 : 신장 이식 환자에 대한 전향적 연구에서 암로디핀과 병용투여 시 사이클로스포린 최저농도치가 평균 40% 증가하는 것이 관찰되었다. 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린에 대한 노출을 증가시킬 수 있다. 병용투여시 사이클로스포린 최저농도치를 모니터링하고, 필요한 경우 사이클로스포린의 용량을 감소시키야 한다.
⑥ 타크로리무스 : 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스 혈중 농도가 증가할 위험이 있으나 이 상호작용의 약동학적 기전은 완전히 밝혀지지 않았다. 타크로리무스의 독성을 피하기 위해 타크로리무스로 치료를 받은 환자에게 암로디핀을 투여 할 경우 타크로리무스 혈중 농도를 모니터링하고, 필요시 타크로리무스의 용량 조정을 해야 한다.
○ 올메사르탄메독소밀 (단일제 허가사항 참조)
① 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제 : 레닌-안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)의 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.
② 디른 항고혈압제의 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.
③ 리튬 : ACE저해제의 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 3그람 이상의 아스피린, COX-2 저해제 병용시 사구체여과율을 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(ACEI) 또는 알리스키렌의 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 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 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 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.
○ 히드로클로로티아지드 (단일제 허가사항 참조)
① 디른 이뇨제루은세이드와 테르펜 딘의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르펜 딘을 병용투여 하지 않는다. 또한, 이 약과 아스테미졸의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.
② 이 약은 노