

본태성 고혈압 초기요법

아모프렐 정 1.67/16.67/4.17mg

(암로디핀/로사르탄/클로르탈리돈)

【원료약품의 분량】정 중

유효성분：암로디핀베실산염(EP).....2.32mg(암로디핀으로서 1.67mg)
로사르탄칼륨(EP).....16.67mg
클로르탈리돈(불규).....4.17mg

첨가제(타르색소)：황색호, 황색 5호
기타 첨가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이|| 분홍색(8FF6726), 저지환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르나우버납, 크로스포비돈

【성 성】분홍색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】본태성 고혈압

【용법·용량】

이 약(암로디핀/로사르탄칼륨/클로르탈리돈 1.67/16.67/4.17mg)은 본태성 고혈압 환자의 초기요법으로 사용하며, 1회 1회 1정을 식사와 관계없이 복용한다.
가능하면 매일 같은 시간에, 아침에 복용할 것이 권장된다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 양수과소증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무뇌증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인된 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7, 8 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)
2) 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자：체액과 전해질 균형의 경이한 변화로 인하여, 특히 간경변환자에 있어 간성혼수를 유발할 가능성이 있다.
3) 중증의 신장질환 환자：타이프지제 이뇨제들은 중증의 신장질환 환자에 있어 고질소혈증을 유발할 수 있으며, 반복된 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분이나 타이프지제 약물 또는 다른 설퐰아미드제(sulfonamide) 유도체에 과민반응이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
3) 중증의 저혈압 환자
4) 중증 간부전 또는 신부전 환자크레아티닌청소율(30mL/min)
5) 중증의 대동맥판 협착증 환자
6) 속 환자
7) 유전성 혈관부종 환자(아나, ACE억제제 혹은 안지오텐신II 수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
8) 원발고알도스테론증 환자
9) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자사구체여과율(60mL/min/1.73m²)에서 사르타닌류 함유제제외의 병용
10) 무뇌증 환자
11) 불응성 저칼륨혈증 환자
12) 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 환자
13) 중상이 있는 고알산혈증 환자(통풍 병력 또는 요산결석증)
14) 치료되지 않은 애디슨증후군 환자
15) 리튬요법을 받고 있는 환자
16) 테르페나딘 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자QT 연장, 심실부정맥을 일으킬 수 있다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 과로자
2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
3) 투약을 해야 하는 신부전증 환자
4) 경증 ~ 중등도 간장애 환자 또는 진행성 간질환 환자 (간성혼수를 유발시키거나, 간기능을 악화시킬 수 있다.)
5) 대동맥판 및 심모반 협착증 환자 혹은 폐쇄비대신근병 환자
6) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자고도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
7) 혈관내 유요혈액량 감소환자에 이뇨제 투여중인 환자, 심각한 염색제한 환자, 혈액부식중인 환자, 설사 혹은 구토 환자
8) 임육성 혹은 근육성 신동맥 협착증이 있는 환자
9) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단：안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 리사르탄 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제의 병용은 권장되지 않는다.
10) 중증 혈관경화증 또는 뇌동맥 경화증 환자근력한 이뇨가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 초래하고 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
11) 빈뇨 또는 부요 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자통증 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)
12) 설사, 구토 환자전해질 실패를 일으킬 수 있다.)
13) 부갑상선 기능항진증 환자고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)
14) 디기탈리나제, 당질부신과질 호르몬제 또는 ACTH 투여를 받는 환자
15) 간염(減)요법시 환자저나트륨혈증이 나타날 수 있다.)
16) 고칼강성 전해 환자(이 약의 갑상작용이 증가될 수 있다.)
17) 영아
18) 이 약은 황색호(산셋옐로orFCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

○ 암로디핀베실산염/로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제

이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자 총 608명을 대상으로 한 2년의 활성약 대조 3상 임상시험(HM-APOLLO-301 및 302)에서 평가되었다.

(1) 로사르탄 50mg 대조 임상(HM-APOLLO-302)
다음 표는 로사르탄 50mg 대조 3상 임상시험에서 인과관계와 상관없이 이 약(암로디핀/로사르탄칼륨/클로르탈리돈 1.67/16.67/4.17mg 복합제) 투여군 및 로사르탄칼륨 50mg 단독투여군 248명에서 무작위배정 이후 발생한 이상사례(TEAcs)를 국제약용어(MedDRA version 27.1)를 사용하여 기관계 대분류(System Organ Class, SOC)에 따라 빈도별로 요약한 것이다.

이 약 투여군에서 약물이상사례는 다음과(0.80%)이었다.

표 1. 로사르탄 50mg 대조 3상 임상시험에서 무작위배정 이후 발생한 이상사례(TEAcs)

이상 사례	이 약 (암로디핀/로사르탄칼륨/클로르탈리돈 1.67/16.67/4.17mg (N=125))	로사르탄칼륨 50mg (N=123)	전체투여군 (N=248)
	N(%)		
각종 심장 장애	0(0.00%)	2(1.63%)	2(0.81%)
관상 동맥 협착	0(0.00%)	1(0.81%)	1(0.40%)
빈맥	0(0.00%)	1(0.81%)	1(0.40%)
감염 및 기생충 감염	1(0.80%)	1(0.81%)	2(0.81%)
COVID-19	0(0.00%)	1(0.81%)	1(0.40%)
방광염	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)
손상, 중독 및 사술 합병증	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)
색균 골절	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)
대사 및 영양 장애	2(1.60%)	0(0.00%)	2(0.81%)
이상 지질 혈증	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)
고지혈증	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)

근골격 및 결합 조직 장애	2(1.60%)	0(0.00%)	2(0.81%)
척추 내 추간판 장애	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)
방아쇠 손지	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)
신경계 장애	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)
두통	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)
호흡기, 흉곽, 종격 장애	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)
비염	1(0.80%)	0(0.00%)	1(0.40%)
피부 및 피하 조직 장애	0(0.00%)	2(1.63%)	2(0.81%)
소양증	0(0.00%)	1(0.81%)	1(0.40%)
피부 충창	0(0.00%)	1(0.81%)	1(0.40%)

(2) 암로디핀 5mg 대조 임상(HM-APOLLO-301)

다음 표는 암로디핀 50mg 대조 3상 임상시험에서 인과관계와 상관없이 이 약(암로디핀/로사르탄칼륨/클로르탈리돈 1.67/16.67/4.17mg 복합제) 투여군 및 암로디핀 5mg 단독투여군 360명에서 무작위배정 이후 발생한 이상사례(TEAcs)를 국제약용어(MedDRA version 26.0)를 사용하여 기관계 대분류(System Organ Class, SOC)에 따라 빈도별로 요약한 것이다.

이 약 투여군에서 보고된 약물이상사례는 여지러울(1.11%) 및 편두통(0.56%)였다.

표 2. 암로디핀 5mg 대조 3상 임상시험에서 무작위배정 이후 발생한 이상사례(TEAcs)

이상사례	이 약 (암로디핀/로사르탄칼륨/클로르탈리돈 1.67/16.67/4.17mg (N=180))	암로디핀 5mg (N=180)	전체 투여군 (N=360)
	N(%)		
각종 심장 장애	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
두근거림	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
각종 눈 장애	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
눈 출혈	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
각종 위장관 장애	2(1.11%)	5(2.78%)	7(1.94%)
상복부 통증	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
설사	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
소화 불량	1(0.56%)	1(0.56%)	2(0.56%)
위 용종	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
대장 용종	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
오심	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
감염 및 기생충 감염	8(4.44%)	9(5.00%)	17(4.72%)

COVID-19	3(1.67%)	3(1.67%)	6(1.67%)
방광염	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
위장염	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
치은염	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
비인두염	1(0.56%)	3(1.67%)	4(1.11%)
비염	0(0.00%)	2(1.11%)	2(0.56%)
상기도 감염	1(0.56%)	1(0.56%)	2(0.56%)
요로 감염	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
손상, 중독 및 사술 합병증	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
타박상	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)

이상 검사	2(1.11%)	1(0.56%)	3(0.83%)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
혈액 강성신 지극 호르몬 증가	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
체중 감소	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)

대사 및 영양 장애	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
당부하 장애	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
고중상지형 혈증	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
근골격 및 결합 조직 장애	1(0.56%)	2(1.11%)	3(0.83%)

관절통	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
등하리 통증	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
근육통	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)

양성 악성 및 상세 불경의 신생물 (남중 및 여성 포함)

위 신종	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
위암	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)

각종 신경계 장애	4(2.22%)	5(2.78%)	9(2.50%)
어지러움	3(1.67%)	1(0.56%)	4(1.11%)
두통	0(0.00%)	3(1.67%)	3(0.83%)
요추 신경근 병증	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
편두통	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)

신장 및 요로 장애	1(0.56%)	1(0.56%)	2(0.56%)
------------	----------	----------	----------

수신종	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
신 기능 장애	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	3(1.67%)	1(0.56%)	4(1.11%)
기침	1(0.56%)	1(0.56%)	2(0.56%)
노작성 호흡 곤란	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
비 용종	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
피부 및 피하 조직 장애	1(0.56%)	3(1.67%)	4(1.11%)
피부염	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
접촉 피부염	1(0.56%)	0(0.00%)	1(0.28%)
소양증	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)
발진	0(0.00%)	1(0.56%)	1(0.28%)

○ 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 암로디핀

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 환자 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다:

－ 자율신경계：홍조
－ 전신：피로
－ 심혈관계：부종
－ 중추 및 말초신경계：항기증, 두통
－ 소화기계：복통, 오심
－ 심박동율：심계항진
－ 장시간：졸음

임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 심혈상적검사 이상은 관찰되지 않았다.

2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다:

－ 자율신경계：구강건조, 발한증가
－ 전신 무력, 관대감, 통증, 체중의 증가/감소
－ 심혈관계：저혈압, 실신
－ 중추 및 말초신경계：간헐한 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 진전
－ 내분비계：여성형 양방
－ 소화기계：배변습관의 변화, 소화불량/위염, 치은비후, 책장염, 구토
－ 대사영양：고혈당
－ 근골격계：관절통, 근육경련, 근육통
－ 혈소판/출혈/응고：자반병, 혈소판감소증
－ 장시간：발기부전, 불면, 기분변화
－ 호흡기계：기침, 호흡곤란, 비염
－ 피부/부속기계：탈모, 피부 반색, 두드러기, 독성피과피사양해
－ 특수감각：마각이상, 이명
－ 비뇨기계：배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
－ 혈관계(심장외)：혈관염
－ 시각：시각이상
－ 백혈구/RES：백혈구 감소증

－ 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기양성, 간염, 혈당, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으나, 이들의 대부분은 담즙음체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

3) 다른 갑상샘 질환제와와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다：심근경색, 부정맥,심맥, 심상성반복, 심방성세동 포함, 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

－ 순환기계：때때로 혈압강하, 동형불록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
－ 소화기계：때때로 심과부종, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
－ 피부：드물게 피부홍종증, 만성성 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
－ 기타：때때로 두중, 열감, 내장저작하, 소양등이 나타날 수 있다.

② 로사르탄칼륨

1) 로사르탄은 본태고혈압 환자 3,300명 이상을 포함하여 전체 4,068명의 환자/피험자를 대상으로 안전성이 평가되었다. 1,200명 이상의 환자는 6개월 이상 투여받았고, 800명 이상의 환자는 1년 이상 투여받았다. 일반적으로 로사르탄은 내약성이 우수하였다. 전체적인 이상반응 발현율은 실험군과 대조군 사이에 큰 차이가 없었다.

대조임상시험에서 임상적 이상반응으로 인하여 투여를 중단된 경우는 로사르탄군의 경우 2.3% 였으며, 위약군의 경우 3.7% 였다.

(2) 다음 표는 6~12주 동안 실시한 42건의 위약대조 임상시험에서, 1,000명 이상의 피험자는 로사르탄10~60mg을, 300명 이상의 환자는 약물을 투여받았을 때의 이상반응 발현율을 정리한 것이다. 이상반응 발현율은 로사르탄 투약 용량의 변화에 거의 영향을 받지 않았으므로 로사르탄의 각 용량군에서 보고된 이상반응을 통합정리하였다. 이 표에서 제시된 이상반응은 로사르탄군의 발현율이 1% 이상으로서 위약군보다 빈도가 높은 것들이다.

	로사르탄칼륨 발현율(%) (n=1,075)	위약 발현율(%) (n=334)
근골격계		
근경련	1	0
요통	2	1
하지통	1	0
장신신경계		
어지럼	3	2
호흡기계		
비종혈	2	1
상기도감염	8	7
부비동염	1	0

(2) 다음 이상반응은 로사르탄군에서 발현율 1% 이상이었던 위약군의 발현율이 로사르탄군과 유사하거나 높은 이상반응이다.

－ 소화기계：구역, 설사, 소화불량
－ 호흡기계：기침, 부비동장애, 인두염
－ 근골격계：근육통
－ 정신신경계：불면, 두통
－ 전신：무력/피로, 부종/팽윤, 복통, 흉통

이상반응의 발현율은 남녀, 연령, 인종간에 차이가 없었다.

(3) 아스피린, 페니실린에 대해 과민반응 환자에 로사르탄을 투여하였을 때 입술, 눈꺼풀의 팽윤, 얼굴발진 등의 혈관부종으로 인해 투여를 중지하였으나 중지후 5일 이내에 정상으로 회복되었다.

(4) 한명의 피험자에서 소변타의 많은 각질이 벗겨지고 용혈현상이 나타났다.

(5) 이상에서 열거된 이상반응 외에 임상시험중 발현율이 1% 미만이거나 2명 이상의 피험자에서 보고된 이상반응으로서 잠재적으로 중요한 이상반응의 목록은 다음과 같다. 이 이상반응이 투여약과 관련이 있는지 여부는 확인되지 않았다.

－ 전신：열감부종, 발열, 기립성 호과, 실신
－ 심혈관계：협심증, 조, 발작성, 뇌혈관장애(CVA), 저혈압, 심근경색, 생장병을 동반하는 부정맥, 심계항진, 동서맥, 빈맥, 심실성 빈맥, 심실세동
－ 소화기계：식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 위역, 구역, 구토
－ 혈액계：빈혈
－ 대사계：통증
－ 근골격계：상지통, 고관절부 통증, 관절병윤, 무릎통증, 근골격 통증, 어깨 통증, 근간조, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근육력
－ 정신신경계：불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각이상, 성욕감퇴, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 기면, 진전, 어지럼

－ 호흡기계：호흡곤란, 기관지염, 인두불쾌감, 비출혈, 비염, 호흡기출혈, 흉부불쾌감
－ 피부：탈모, 피부염, 피부자반, 반상출혈, 흉반, 홍조, 광민감반응, 거러움, 발진, 발한, 두드러기
－ 특수감각：호연시야, 눈여 작열감 및 자통, 결막염, 마각이상, 이명, 시력저하
－ 비뇨기계：발기부전, 야뇨증, 빈뇨, 요도염증

2) ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE억제제로 인한 기침이 유발되었으며, 위약을 투여받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로사르탄 50mg군, 리시노프릴 20mg군 그리고 위약군 (n=9) 혹은 히드로클로로티아지드군 (n=35)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생률은 다음 표와 같다.

임상시험 1†	히드로클로로티아지드	로사르탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%

임상시험 2†	위약	로사르탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%

†인구통계 = (89 % 백인, 64 % 여성)

†인구통계 = (90 % 백인, 51 % 여성)

두 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다.

양성 자유발을 비롯하여 기침은 이 약의 시판 후 조사에서 보고되었다.

3) 소아 환자

소아 환자에서 나타난 이상반응 프로파일과 이전에 보고된 성인 환자의 이상반응 프로파일을 비교한 결과 유의한 차이는 없었다.

최심실 비대인 고혈압 환자를 대상으로 로사르탄이나 이테놀롤을 투여하였을 때 심혈관계에 대한 영향을 알아보기 위한 장기 임상시험(Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, LIFE study)에서 나타난 로사르탄에 대한 이상반응은 이전에 고혈압 환자에서 보고되었던 이상반응과 유사하였다.

5) 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병
인지오텐신II 수용체 차단제인 로사르탄에 의한 인슐린-비의존성 당뇨병의 평가항목의 강소를 연구한 시험(Production of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin 1 Receptor Antagonist Losartan, RENAL study)에서 1513명의 환자(가 로사르탄 혹은 위약을 투여 받았으며, 장기 임상시험에서 보고된 이상반응의 발생률은 두 군간 차이가 없었다. 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 비율도 유사하여(실험군 19 %, 위약군 24 %) 로사르탄은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 투여약의 관련성과 관계없이 로사르탄을 투여 받은 환자의 4% 이상에서 보고되었으며 위약군보다 더 빈번하게 보고된 이상반응은 다음 표와 같으며, 이들은 중증의 혈당강화제를 함께 투여 받았다.

	로사르탄과 종래의 혈압강하제 투여 % (n=75)	위약과 종래의 혈압강하제 투여 % (n=762)
전신 무력/피로	14	10
홍통	12	8
발열	4	3

간소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.

(3) 간기능 검사: 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로사르틴을 단독투여한 본태고혈압 환자중 1명(0.1%)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.

9) 살신, 악성상실: 혈압강화에 동반하는 일과성 쇼크증상이 나타날 수 있으므로 관혈을 충분히 하고, 차가운 노끈, 구토, 의식소실 등의 증상이 나타나 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석 중 엄격한 염분 제한요법 중 이뇨 혈압 강하제 투여중인 환자에서 저칼륨에서 투여를 시작하고 중증하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

10) 급성 2형 전전성 간염이 나타날 수 있으므로 중증이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

11) 신장기능이 나타날 수 있다.

12) 심상성 기면수족, 상해성 등등 부작용이 나타날 수 있으므로 관혈을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.

13) 저혈당(당뇨병 치료중인 환자에서 나타나기 쉬움)이 나타날 수 있으므로 관혈을 충분히 하고, 무력감, 근육감, 식은땀, 소변량, 집중력 저하, 현관 의의 장애 등이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

③ 클로르탈리돈

1) 중대한 이상반응: 다음과 같은 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(반도불명).

- (1) 재생불량성 빈혈
- (2) 과다성 혈관염
- (3) 폐수종
- (4) 핵장염
- (5) 무과립구증
- (6) 급성 신부전(간접성염 등)

2) 중대한 이상반응(유사화합물)

유사화합물(하이드로클로타이저드 등)에 있어 독성피파사이드(레일중독군)가 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타나는 경우 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.

3) 전해질과 대사

매우 자주 주로 고혈압에서의 저칼륨혈증, 고소산혈증, 혈액내 지질의 증가, 자주 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 고혈당증, 때때로 통풍 드물게 고칼슘혈증, 당뇨, 당뇨병 대사성항의 악화, 매우 드물게 저염소혈증성 알칼리증이 나타날 수 있다.

4) 피부

자주 두드러기, 피부발적 드물게 광민감반응이 나타날 수 있다.

5) 간

드물게 간의 쓸개즙장애 또는 황반이 나타날 수 있다.

6) 심혈관계

자주 기립저혈압, 드물게 심부전증, 심방전진

7) 중추신경계

자주 어지럼, 드물게 지각이상, 두통, 우울증, 무중강이 나타날 수 있다.

8) 위장관계

자주 식욕부진, 경한 위장관계관련, 드물게 경증의 구역 및구토, 위통, 배설, 설사, 매우 드물게 핵장염이 나타날 수 있다.

9) 혈액

드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 무과립증, 호산구증가증, 저변이 나타날 수 있다.

10) 눈

시력이상, 황시증이 나타날 수 있다.

11) 기타

자주 발기부전, 드물게 특이적 폐부종(호흡기 이상), 알레르기성 전신성민, 관절강, 탈락증이 나타날 수 있다.

(*발현빈도: 매우 드물게 < 0.01%, 0.01% ≤ 드물게 < 0.1%, 0.1% ≤ 때때로 < 1%, 1% ≤ 자주 < 10%, 매우 자주 ≥ 10%)

5. 일반적 주의

과도한 혈압강하는 기저질환을 악화시킬 수 있다. 이 약은 서로 다른 기전의 항고혈압 약물(임로디핀/로사르틴/클로르탈리돈)을 함유하는 복합제이다. 과도한 혈압강하 위험이 높은 환자(고령자, 신기능이상 환자, 허혈성 심질환인 질환자 등에서) 이 약으로 투여를 시작하는 경우 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여한다.

① 임로디핀

- 심부전환자에 대한 투여: 하혈성 병인이 없는 뉴욕성심학회(NYHA) II등급의 심부전환자에 대한 임로디핀의 장기기. 유아프도스(PPRASE-2) 에서 임로디핀은 유익한 보고 시 상부근의 약효에 유의적인 차이가 없었으며 불규칙하고 예측불 보의 중/위 역연이 있었다.
- 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 임로디핀의 반감기는 7기분부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 경정용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.
- 혈당증도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 관련한 혈당강화작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈당강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 주의깊게 관찰하여야 한다.
- 호기불환이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불규정형성상에는 효과를 기대할 수 없다.

② 로사르틴

- 간변동증 환자의 혈청 로사르틴 농도가 현저히 상승되다는 보고가 있으므로, 간기능 장애가 있는 환자들은 소량 투여를 고려한다.
- 인간오렌지나무수용체 차단제 투여 중 드물게 간경 등의 심각한 장애가 나타났다는 보고가 있다.
- 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 대한 영향의 결과, 신부전증 포함한 신기능의 변화가 보고되었다. 이러한 신기능의 변화는 투여 중단시 정상으로 회복되었다.

신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 의존적인 환자의 경우에 중증의 울혈성부전 환자, ACE억제제를 투여하였을 때, 빈뇨 및혹은 진행성 질소혈증이 보고되었으며, (드물게) 급성 신부전 및혹은 사망이 보고되었다. 유사한 결과가 로사르틴을 투여한 환자에서도 보고되었다.

ACE억제제가 항축성 혹은 편축성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈청 요소와 혈청 크레아티니치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로사르틴을 투여한 환자에서도 유사한 결과가 보고되었다. 이는 투여 중단 시 회복되었다. 또한 이들 환자에서 신혈류량의 감소와 사구체 여과율의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있고, 저혈압을 일으킬 수 있다.

중증의 신장애 환자(예: 로사르틴 투여시 고칼륨혈증을 나타내기 쉽다. 또한 신기능의 악화가 일어날 우려가 있으므로 혈청 크레아티닌이 25mg/dL 이상의 경우에는 투여량을 줄이는 등 신중히 투여한다.

4) 전해질 불균형은 당뇨병 유무에 상관없이 신장애 환자에서 빈번하게 발생하므로 반드시 알아야 한다. 단백뇨를 동반한 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시된 임상시험에서 고칼륨혈증이 위약군에 비하여 실험군에서 더 많이 보고되었다. 그러나 고칼륨혈증으로 인하여 투여를 중단한 환자는 드물었다(이상용량 참조).

고혈당증(혈청 칼륨5.5mmol/L이 1.5%의 환자에서 발생하였다). 약물 투여를 중단할 정도는 아니었다. 고령자와 신장장애를 동반한 혈청 칼륨을 감소시키는 데, 특히 심부전 환자에서 크레아티닌농도를 30 ~ 50mL/min 환자와의 경우, 혈청 칼륨을 농도 및 크레아티닌농도를 주의깊게 관찰해야 한다. 신장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증이 발현될 확률이 더 크므로 혈청 칼륨치에 주의한다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고는 사용을 피한다. 로사르틴은 칼륨보존이노제나 칼륨보존제, 칼륨을 포함한 염분요법을 병용투여해서는 안된다.

6) 로사르틴의 투여에 의해특히 치료 시작 용량 중량시 일과성의 혈압강하(스프링스, 악성상실, 호흡곤란 등을 동반할 일으킬 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 혈관나 유헤혈액량 감소 환자(다)를 환자에는 신중히 투여할 것, 항 침초에 투여 시 소량으로 개시하고 중증 시 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 한다. 또한 로사르틴 투여 중에 정기적으로 혈압 모니터링을 실시할 것이 권장된다.

7) 신부전 유무와 상관없이 심부전 환자에서 중증의 저혈압이나 심부전전주도 급혈을 일으킬 우려가 있다. 중증의 신부전을 가진 심부전 환자, 중증의 심부전 환자(NYHA class III), 심부전 및 생명을 위협하는 심장병에 있는 심장병자를 위한 임상시험은 거의 없으므로 이러한 환자들에게 로사르틴 투여시 주의해야 한다.

8) 고혈압과 당뇨병을 동반하는 2형 당뇨병에서의 당뇨병 신증과 대포 로사르틴을 투여하는 경우, 혈청 크레아티닌이 이전 검사치와 비교하여 30%(또는 1mg/dL 이상) 증가하는 경우 및 신기능장애의 진전속도가 가속되는 경우에는 검량 혹은 투여중단을 고려한다.

9) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

10) 2형 당뇨병에서의 당뇨병 신증 환자에 신증의 나타내기 쉬우므로 로사르틴의 투여중에는 정기적으로 혈액검사를 실시하는 등 관혈을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 빈발의 원인을 고려하여 적절한 처치를 한다.

11) 로사르틴은 신장기능장애에 대한 임상시험이 없다.

12) 원발고알도스테론증을 가진 환자들의 경우 일반적으로 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하는 고혈압 치료제에 반응하지 않으므로 로사르틴을 투여해서는 안된다.

13) 혈압강화작용에 의해 어지럼, 현상기림이 나타날 수 있으므로 고소적응, 차량운전 및 기계작작시 주의를 기울여야 한다. 특히 치료 초기나 용량 증량시 주의한다.

14) 환자에게 제공되어야 할 정보

- (1) 임신: 기원기 여성에게는 임신 중기 이 약에 노출 시 나타날 수 있는 위험성에 대해 알려주어야 하며, 임신을 계획하고 있는 경우 치료여부에 대하여 환자와 상의하여야 한다. 환자가 임신하게 되면 즉시 의사와 상의하도록 한다.(임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).
- (2) 칼륨보존제: 이 약을 복용하는 환자는 의사와 상의하지 않고 칼륨보존제 또는 칼륨을 함유하는 다른 의약품 복용하지 않도록 한다.(산후조리상 항 참조).

③ 클로르탈리돈

1) 전해질

타이저드제 이노제트는 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증, 고혈당증, 저나트륨혈증 등의 전해질 장애와 관련되어 있으므로, 전해질

배설을 증가시키는 엄격한 저염분 식이는 피한다.

저칼륨혈증은 신장을 민감하게 하거나 다기탈리아 증독을 가속화시킨다. 다른 모든 타이저드제 이노제트와 마찬가지로 클로르탈리돈은 의해 유도된 칼륨농증 용량 의존적이며 그 정도는 개체가 다양하다. 1 일 25 ~ 50mg 용량에서 혈청 칼륨농도의 평균적인 감소량은 0.5mmol/L이다. 특히, 다기탈리아 증독증후군의 경우에는 주기적인 혈청 전해질의 측정이 요구된다.

필요한 경우, 클로르탈리돈은 경우용 칼륨보존제 또는 칼륨보존이노제에, 트리탄데린 등과 병용할 수 있다.

저칼륨혈증이 근육통, 부종(예: 및 ECG 변화) 등의 임상적 증후를 동반하는 경우에는 클로르탈리돈으로의 투여를 중단한다. 이미 ACE억제제를 투여하고 있는 환자에게는 클로르탈리도과 칼륨염 또는 칼륨보존제나 칼슘이노제와 같은 약제의 병용을 피한다.

특히 고령환자나 간변동으로 인한 복수 환자, 신부전증군으로 인한 부종 환자에 있어서서는 혈청 전해질의 모니터링을 실시한다. 타이저드제 이노제 치료에 따른 신장적 손상(구역, 무기력, 진행성 방항강화장애, 무관심을 동반한 저나트륨혈증 발현에 대한 주의).

신부전증 환자에 있어, 클로르탈리돈은 액체 감소 징후가 없고 혈청 칼륨이 정상인 환자에 한하여 세심한 관찰 하에서만 사용한다.

2) 대사

클로르탈리돈은 혈청 요소수치를 증가시킬 수 있으나, 장기적인 치료에 있어서도 통풍으로 진전되는 예는 흔하지 않다.

일반적인 다른 타이저드제 이노제트와 마찬가지로 포도당불내증이 나타날 수 있다. 이는 과혈당증과 당뇨를 의미한다. 클로르탈리돈은 매우 드물게 당뇨병을 유발하거나 악화시킬 수 있으나, 통상적으로 투여를 중단하면 가역적으로 회복된다.

타이저드제 이노제트와 타이저드 유사 이노제를 장기간 투여한 환자에 있어서 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL콜레스테롤의 혈청농도가 경미하고 일부 가역적으로 증가됨이 보고되었다. 이러한 현상의 임상적 연관성에 대한 논의는 진행중이다. 클로르탈리돈은 항상 당뇨병 환자 또는 고콜레스테롤증성 치료요법을 시행하고 있는 환자의 장기용량을 위한 약 선택약으로 사용하지 않는다.

모든 혈압강화제와 마찬가지로 중증의 관동맥경화성 환자 또는 뇌동맥경화성 환자의 경우에는 용량을 주의한다.

3) 기타

ACE억제제의 혈압강하 효과는 이노제 혈청 레닌을 증가시키는 약물에 의해 중화된다. 병용시에는 이노제의 용량을 줄이거나 2 ~ 3일간 단약하여/하거나 ACE억제제는 소량으로부터 사용을 시작한다. 처음 5분 후 몇 시간동안 환자를 상태를 모니터링 하여야 한다.

4) 이노토가 급격히 나타나는 수가 있으므로, 전해질 실태, 탈수에 충분히 주의하고, 소량부터 시작하여 서서히 증량한다.

5) 연용하는 경우, 전해질 실태가 나타나는 수가 있으므로 정기적으로 검사를 시행한다.

6) 아간의 후속이 특히 필요한 환자에게 아간(배뇨를 피하기 위해 오후 중에 투여하는 것이 권장된다).

7) 환자에게 클로르탈리돈을 복용한 후 어지럼증과 같은 이상반응의 발현에 따라 온전 또는 기계작작에 있어 잠재적인 위험성이 있음을 고려하여야 한다.

6. 상호작용

임로디핀 10mg/리그램, 로사르틴칼륨 100mg/리그램, 클로르탈리돈 25mg/리그램을 각각한 저염환자에 투여하여 실시한 약물-약물 상호작용 시험결과, 이 세 약물의 병용투여 시 임로디핀과 클로르탈리돈의 약효를 받지 않았다. 임로디핀과 클로르탈리돈의 존재 하에서 로사르틴의 AUC는 영향을 받지 않으나 Cmax는 10%정도 증가(Cmax× 1.06, 90% 신뢰구간: 0.936 ~ 1.284)하였다.

1) 다른 약물들과 임로디핀/로사르틴/클로르탈리돈 복합제와의 약물 상호작용에 대한 연구는 있으나, 다른 혈압강화제와 병용하는 경우에는 지양이 권장될 수 있으므로 신중히 투여한다.

2) 임로디핀, 로사르틴과 클로르탈리돈 3개 약제에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

① 임로디핀

- 임로디핀은 타이저드제 이노제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제, 니트로글리세린, 살해성, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강화제와 병용시 안전하였다.
- 사람혈장을 이용한 실험상작용으로는 임로디핀이 다국산, 페니토인, 오피딘, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는 다는 것을 알렸다.
- 다른 약물들이 임로디핀에 미치는 영향
 - (1) 시메티딘: 임로디핀과의 병용투여 시 임로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
 - (2) 자루주사: 20명의 건강한 저염환자 240mL의 자루주사용 임로디핀 10mg의 단회경구투여시 임로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - (3) 알부미놀/마그네슘 (제산제): 알부미놀/마그네슘 제산제와 단회용량의 임로디핀과 병용투여 시 임로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - (4) 살데나일: 현혈성 고혈압환자에 살데나일 100mg 단회용량의 투여는 임로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 임로디핀과 살데나일 병용투여 시 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압강화효과를 발휘한다.
 - (5) 시트코프 P344 저해제: 고령인 (만 60세~87세) 고혈압환자에서 1일 50mg이상 180mg과 임로디핀 5mg의 병용투여는 임로디핀의 전신소출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 저염자 한 명-여성에서 에티로아미아신의 병용투여는 임로디핀의 전신소출을 유의적으로 변화시키지 않았다(CAU의 22% 증가, 비록, 이미 대한 임상적 연관성은 밝혀지지 않은)이었다. 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시트코프 P344 저해제 (예, 케토코졸, 이트라코나졸, 리토나제)가 임로디핀의 혈청 농도를 혈마피펙과의 병용투여에서 나타났기보다는 더 높은 수위로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다.
 - (6) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제에, 리람핀, 시멘트 소스 위트외의 병용투여는 임로디핀의 혈청농도를 변화시킬 수 있다.
- 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조정을 고려해야 한다.

4) 임로디핀이 다른 약물들과 미치는 영향

- (1) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80mg과 임로디핀 10mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항성 약동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었다.
- (2) 다국산: 건강한 저염환자에 임로디핀과 다국산을 병용투여 시 혈청다국산의 수치 혹은 다국산의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- (3) 에텐올(알코올): 10mg 임로디핀의 단회 및 반복투여시 에텐올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- (4) 오피딘: 임로디핀과 오피딘의 병용투여 시 오피딘-프로토클린 분용시간에 영향이 없었다.
- (5) 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 임로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.
- (6) 타크로리무스: 이 약과 병용투여 시 타크로리무스 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 이 약 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조정하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.
- (7) 심바스타틴: 임로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 임로디핀을 투여하는 환자에서 심바스타틴 1일 40매 투여용량은 20mg/지니이다.

② 로사르틴

1) 히드로클로로타이저드, 다국산, 임로미딘, 시메티딘, 페노바비비 및 다른 약물과 임상 약물동력학 시험 결과 임상적으로 유의한 임상상작용은 없었다. 특히 심부전 환자에서 타이저드제와 아연의 황상대사체의 AUC를 20% 감소시켰다. 효소 억제제인 시메티딘은 로사르틴의 AUC를 88% 증가시켰으나, 황상대사체에는 영향이 없었다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 판단된다.

약물 대사 유제에서 지리핀은 로사르틴과 황상대사체의 농도를 40% 감소시켰다. 사람에게서 2개의 CYP3A4 억제제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 로사르틴이 황상 대사를통로 전전도대 영향을 미치지 않았으며 에티로아미아신의 로사르틴의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 억제제인 플루코나졸은 황상대사체의 농도를 약 50% 감소시키고 로사르틴의 농도는 증가시켰다. 로사르틴과 CYP2C9 억제제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 로사르틴을 황상 대사체로 대하지 못하는 사람은 CYP2C9에 복귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 로사르틴이 황상대사체로 전전되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다.

로사르틴과 acenocoumarol 및 phenprocoumon을 비롯한 경구용 항응고제의 잠재적인 상호작용은 연구된 바 없다.

2) 안지오텐신 II를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 로사르틴은 심부전환자와, 심부전환자, 이비로디딘, 이미로디딘, 칼륨 보존제, 칼륨을 함유한 염분 대용제, 칼륨 농도를 증가시키는 약제에, 해파리와의 병용은 혈청 칼륨을 증가시키고 고칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 따라서 로사르틴의 병용이 권장되지 않는다.

3) 비스테로이드소염진통제(NSAID): 안지오텐신 II 수용체 차단제가 비스테로이드소염진통제에, 선택적인 COX-2억제제, 이베클로살리신(3g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제와 병용시 혈압강화효과가 감소될 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신 II 수용체 차단제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용이 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유헤혈액량 감소환자(이노제 치료 중인 환자)를 포함한 주의한다.

병용제로 시작 후에 약제에 적절한 수명이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.

4) 니트르 배설에 영향을 미치는 다른 약물과 마찬가지로, 로사르틴 투여시 리튬배설이 감소되고 리튬 중독이 나타날 수 있다. 따라서 안지오텐신 II 수용체 차단제와 리튬을 병용시 혈청 내 리튬 농도를 모니터링해야 한다.

5) 로사르틴과 혈압강화를 일으킬 수 있는 약물상관계 항응고제와, 항우울제, 항우울제, 비록로린, 이미모스티렌을 병용투여하는 경우 저혈압의 위험이 커질 수 있다.

6) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의해 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물이 단독으로와 비교시 저혈압, 심신, 고칼륨혈증 및 신기능의 병쇄급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 로사르틴과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 급성병이나 중증증-중증의 신장애 환자(사구체여과율(60mL/min/1.73m²에)게 로사르틴과 알리스키렌 합투여제를 병용투여하지 않는다.

③ 클로르탈리돈

- Curare 유도제와, 고혈압 약물(구아페린, 메페도, 베타차단제, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE억제제 등): 이노제는 이들 약물의 작용을 증가시킨다.
- 코르티코스테로이드, ACTH, 베타2-agonist, 임포테리신, carbenoxolone: 이노제의 저칼륨혈증 효과를 증가시킬 수 있다.

3) 안술린 및 경구용 당뇨병제의 약용량을 조절할 필요성이 일부에서 입증되었다.

4) 타이저드에 의해 유발된 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 다기탈리아 유발 심부전병역을 일으킬 수 있다.

5) 일부 비스테로이드소염진통제(NSAID)(인도메신 등): 클로르탈리돈의 이노제트와 혈압강화작용을 감소시킬 수 있다. 병용환자에 있어 신기능 약화에 대한 보고가 있다.

6) 혈중콜린제(아트로핀, 비배르린 등): 위장관 운동성 및 위내 저류속도의 감소에 따라 타이저드제 이노제트의 생체이용률이 증가될 수 있다.

7) 비이온성교환수지(클로르사리돈 등): 타이저드제 이노제의 흡수를 제한하여 약력학적 효과를 감소시킬 수 있다.

8) 타이저드제 이노제트의 병용은 알부미노와의 과민성과 아민타딘의 이상반응을 발현할, dexamoxe의 과활성 효과를 증가시키며, 세포독성에 시클로포스파이드, 메토트렉세이트 등의 비배설 가능 용액과 신장(이노제트와 신장)에 과소작용 효과를 증가시킨다.

9) 칼슘염 및 배터딘: 타이저드제 이노제트와 병용시 임상상치기 유의성 있게 증가한다. 결정적으로 나타나는 고칼슘혈증은 통상적으로 임상시험이, 부갑상샘형성중 환자에서 일어 자살되나나 중상상관, 폐로, 식욕감퇴를 수반할 수 있다.

10) 시클로포스파이드: 요산과다혈증과 동통성 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.

11) 바비탈산 유도제, 아반칼로이딘계 마약: 기립저혈압을 증강시킬 수 있다.

12) 알코올: 기립저혈압이 증강될 수 있다.

13) 혈압상승인만, 노르에피네프린 등: 혈압상승이만의 작용이 약해질 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 후속의 처치를 한다.

14) 투부쿠리린 및 그 유사작용 물질과 마취작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 후속 등의 처치를 한다.

15) 리튬: 타이저드 및 관련 이노제는 리튬의 신장 청소율을 감소시키 혈청 리튬 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다.

16) 살페타리졸: 클로르탈리돈은 살페타리존의 요산배설을 방해할 수 있다.

17) 젯산나트륨: 클로르탈리돈은 대사를 알카리증으로 조제 저칼륨혈증을 증강시킬 수 있다.

18) 글리시리진산 제제: 혈청칼슘치의 저하가 나타나기 쉽다.

19) 구연산칼륨제제: 혈청 칼슘치를 나타낼 수 있다.

7. 임부에 대한 투여

① 임로디핀

1) 임로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 임로디핀을 투여한 캣에서 분만자전 및 영양이 나타난 것 외에 둘레에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 환한 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다.

2) 임로디핀의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 따라서 임로디핀을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다.

② 로사르틴

레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접작용하는 약물군은 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있다. 로사르틴은 임신 중에 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투여를 중단한다.

사람의 경우, 태아의 신장 관련부는 레닌-안지오텐신계의 발육에 따라 임신 27주에 시작되므로, 로사르틴을 임신 2~37주에 복용하였을 때 태아의 위험성이 커진다.

임산부 2, 3기 요법에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 무개성장지체증, 요강 폐쇄, 그리고혹은 신생아 폐색전증, 신생아 저혈액, 신생아 신장 저해 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 보고되었다.

태아 신기능 감소 때문으로 추측된 양수과소증도 보고 되었고 양수과소증은 태아 시지극후 두개안전 기형 및 패혈성 저하증과 연관성이 있었다. 또한 로사르틴에 의한 것이지 명확하지 않았던 마소, 저산소 발생증, 동맥관 열림음이 나타났다는 보고가 있었다.

역학자료에 임신 17주에 ACE 저해제에 노출된 경우 37%형성 위험에 대한 증가는 명확하지 않았다. 어느 정도의 위험성 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용체차단제의 위험성에 대한 통계적 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간동안 임부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는데 중요하다.

드물지만 레닌안지오텐신 계에 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대체약물이 없는 경우(대체로 천형의 임부 중, 한명 골 이하로 발현, 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 인지시키야 하며, 만약 태 환정을 확인하기 위해 임원의 초음파 검사를 실시하여야 한다. 양수과소증)이 관찰될 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 로사르틴의 투여를 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생화학적 프로파일(Biochemical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생할 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다.

자궁 내에서 안지오텐신 II 수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영, 유아의 경우에는 저혈압, 소변기능증 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 소변기능증이나 저혈압이 나타나면, 혈압 및 신장관련에 대한 직접적인 관리를 해야 한다. 저혈압을 회복시키고 저혈된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석술 할 수도 있다.

로사르틴은 캣의 태자 및 새끼에게 제증 감소 유헤/생동 발달 지연, 사망률 및 신장독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신장에서의 체증수치를 감소(10mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 영향 받은 것)를 제외하고는 이러한 이상반응들이 발현된 것은 28mg/kg/day를 초과한 투여용량에서였다 (mg/kg에 근거하여) 임신기 최대 30배(평균 100 mg의 약)에 비하여서 이러한 이상반응들은 임상투여 및 수유 중 약물의 노출에 기인한 것이다.

③ 클로르탈리돈

임부의 저혈압이나 부종의 치료에 있어서 이노제를 사용하는 것은 저혈압이나 혈액정체성, 태반혈류를 감소시킬 수 있으므로 사용을 금하여야 한다. 타이저드제 이노제의 사용이 태아의 골수억제와 혈소판감소 및 태아 및 신생아의 황달과 관련되어 있음이 보고되었다.

아모프렐정_112102531_001

Hanmi

Data info		Color info		Printing info	
Type	설명서	군청			
Material	모조지 (45g)				
Coating					
Size(LxWxH(mm))	420X297				
Date(Y/M/D)	2025/06/26				
Country	대한민국				
Memo					
신규 ※오버프린팅없음!! ※PDF파일로 인쇄교정본을 대신합니다. 인쇄시 PDF파일과 인쇄 대조 바랍니다.					