672770100

전문의약품

엑스원플러스정(암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈)

5/80/12.5 밀리그램, 5/160/12.5 밀리그램, 10/160/12.5 밀리그램, 10/160/25 밀리그램

[원료약품 및 그 분량]

엑스원플러스정 5/80/12.5 밀리그램 : 이 약 1정(265.05밀리그램) 중

■ 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP) ························ 6.935mg (암로디핀으로서 5mg)
발사르탄(USP) ························ 80.00mg
클로르탈리돈(USP) ························ 12.5mg

■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)

■ 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B52293), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 포비돈

엑스원플러스정 5/160/12.5 밀리그램 : 이 약 1정(421.08밀리그램) 중

■ 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP) ························ 6.935mg (암로디핀으로서 5mg)
발사르탄(USP) ························ 160.00mg
클로르탈리돈(USP) ························ 12.50mg

■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)

■ 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B640016), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 포비돈

엑스원플러스정 10/160/12.5 밀리그램 : 이 약 1정(421.08밀리그램) 중

■ 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP) ························ 13.87mg (암로디핀으로서 10mg)
발사르탄(USP) ························ 160.00mg
클로르탈리돈(USP) ························ 12.50mg

■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)

■ 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B640002), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 포비돈

엑스원플러스정 10/160/25 밀리그램 : 이 약 1정(530.1밀리그램) 중

■ 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP) ························ 13.87mg (암로디핀으로서 10mg)
발사르탄(USP) ························ 160.00mg
클로르탈리돈(USP) ························ 25.00mg

■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)

■ 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B640025), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바납, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 포비돈

[성상]

엑스원플러스정 5/80/12.5 밀리그램 : 노란색의 장방형 필름코팅정
엑스원플러스정 5/160/12.5 밀리그램 : 연한 분홍색의 장방형 필름코팅정
엑스원플러스정 10/160/12.5 밀리그램 : 분홍색의 장방형 필름코팅정
엑스원플러스정 10/160/25 밀리그램 : 진한 분홍색의 타원형 필름코팅정

[효능효과] 암로디핀과 발사르탄의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

[용법용량]

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예:아침)에 복용하는 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀과 발사르탄의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다.

암로디핀/발사르탄의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 5/80/12.5밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대투여용량은 10/160/25밀리그램이다.

암로디핀/발사르탄 복합제와 클로르탈리돈 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

1) 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부에게 투여하는 경우 태아 및 신생아에게 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약을 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조).
2) 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자 : 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 간경변환자에 있어 간성혼수를 유발할 가능성이 있다.
3) 중증의 신장질환 환자 : 티아지드계 이뇨제들은 중증의 신장질환 환자에 있어 고질소혈증을 유발할 수 있으며, 반복된 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분 및 디히드로피리딘계 유도체, 티아지드계 약물 또는 다른 설폰아미드계 유도체에 과민반응이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 중증의 저혈압 환자
4) 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄·담즙분비정지 환자
5) 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율 〈30mL/min)
6) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 〈60mL/min/$1.73m^2$)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
7) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 치료 시 혈관부종의 병력이 있는 환자
8) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
9) 중증의 대동맥판협착증 환자
10) 쇽 환자
11) 무뇨증 환자
12) 불응성 저칼륨혈증 환자
13) 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 환자
14) 증상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병력 또는 요산결석증)
15) 치료되지 않은 에디슨증후군 환자
16) 리튬요법을 받고 있는 환자
17) 테르페나딘 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자(QT 연장, 심실부정맥을 일으킬 수 있다.)
18) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자
위약 비교 임상시험에서 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제(ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자(예. 고용량의 이뇨제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자)에서, 증후성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.
이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.
2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
이 약과 칼륨보충제, 칼륨보존이뇨제, 칼륨을 함유한 식염 대체재 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.
3) 신동맥협착 환자
4) 투석이 필요한 신부전 환자 및 신장이식환자
5) 심부전 및 심근경색 후 환자
6) 급성심근경색환자
칼슘채널차단제(예,암로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐쇄성 관상동맥질환자)에서 협심증 또는 급성심근경색의 발현빈도, 유병기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고되었다.
7) 대동맥판막 및 승모판막협착증, 폐쇄성 비대심장근육병증 환자
다른 모든 혈관이완제와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대심장근육병증 환자에서 암로디핀 투여 시 특별한 주의가 필요하다.
8) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단
발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
9) 경증- 중등도 간장애 환자 또는 진행성 간질환 환자
10) 중증 혈관 경화증 또는 뇌동맥 경화증 환자(급격한 이뇨가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 초래하고 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
11) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
12) 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)
13) 설사, 구토 환자(전해질 실조를 일으킬 수 있다.)
14) 부갑상샘 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)
15) 디기탈리스제, 당질부신피질 호르몬제 또는 ACTH 투여를 받는 환자
16) 염 제한요법 환자(저나트륨혈증이 나타날 수 있다.)
17) 교감신경 절제 환자(이 약의 강압작용이 증강될 수 있다.)
18) 고령자
19) 영아

4. 이상반응

1) 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제
이 약에 대한 안전성은 암로디핀과 발사르탄 복합제에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자 290명을 대상으로 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 (5/80/12.5 밀리그램 2주 투여 후 10/160/25밀리그램 6주 투여, 146명) 또는 암로디핀/발사르탄 복합제 (5/80밀리그램 2주 투여 후 10/160밀리그램 6주 투여, 144명)를 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다. 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 병용투여군 및 암로디핀/발사르탄 복합제군의 이상반응 발생률은 각각 24.66% (36/146명, 60건), 21.53% (31/144명, 37건)이었다. 중대한 이상반응은 총 1건(뇌경색)이 발생하였으며, 약물과 관련된 이상반응은 아니었다. 임상시험 참여 중단을 초래한 이상반응은 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여군에서 뇌경색(1건), 어지러움(1건)이었고, 암로디핀/발사르탄 복합제 투여군에서는 두통(1건)이었다.
임상시험 중 인과관계와 상관없이 1% 이상 보고된 이상반응을 표1에 나타내었다.

〈표1〉 임상시험 중 1% 이상 보고된 이상반응, 환자수(%)

발현부위	이상반응	암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여 (n=146)	암로디핀/발사르탄 복합제 투여 (n=144)
신경계	어지러움	9(6.16)	7(4.86)
	두통	1(0.68)	3(2.08)
임상검사	혈액 요산 증가	3(2.05)	0(0)
	알라닌아미노전이효소(ALT) 증가	3(2.05)	1(0.69)
	아스파르트산아미노전이효소(AST) 증가	3(2.05)	0(0)
	혈액 크레아틴인산활성효소(CPK) 증가	3(2.05)	2(1.39)
	혈당 증가	3(2.05)	1(0.69)
	혈액 중성지방(TG) 증가	2(1.37)	1(0.69)
감염	COVID-19	3(2.05)	2(1.39)
	비인두염	2(1.37)	4(2.78)
	상기도 감염	0(0)	4(2.78)

암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여군 또는 암로디핀/발사르탄 복합제 투여와 관련이 있다고 보고된 약물이상반응을 표2에 요약하였다.

〈표2〉 임상시험 중 보고된 약물이상반응, 환자수(%)

발현부위	이상반응	암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여 (n=146)	암로디핀/발사르탄 복합제 투여 (n=144)
신경계	어지러움	7(4.79)	4(2.78)
	체위성 어지러움	1(0.68)	0(0)
	두통	0(0)	1(0.69)
임상검사	알라닌아미노전이효소(ALT) 증가	1(0.68)	0(0)
	아스파르트산아미노전이효소(AST) 증가	1(0.68)	0(0)
눈	눈꺼풀 떨림	1(0.68)	0(0)
혈관계	기립성 저혈압	1(0.68)	0(0)
전신 및 투여부위	흉부 불편감	0(0)	1(0.69)

2) 개개 주성분에 대한 추가 정보
비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.
○ 암로디핀
① 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다
혈관계: 홍조
전신: 피로, 부종
심혈관계: 심계항진
중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
소화기계: 복통, 오심
임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.
② 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다:
전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
혈관계: 저혈압, 혈관염
신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애
생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방
소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토
대사/영양: 고혈당
근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증
정신계: 불면, 기분변화
호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해
감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상
비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.
③ 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다.
심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통
④ 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.
○ 발사르탄
① 발사르탄으로 치료받은 고혈압 환자 2,316명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발생율을 비교하였다. 다음 이상반응 표는 12주 이상 동안 여러 용량의 발사르탄(10 ~ 320 mg)으로 치료받은 10개의 임상시험을 바탕으로 한 것으로 2,316명 중 1,281명 및 660명이 각각 80 mg, 160 mg을 투여 받았다. 이상반응 발생율은 발사르탄의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 무관했기 때문에 1 % 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다.
기타 : 1 % 미만 이상반응은 부종, 무력증, 불면증, 발적, 성욕감퇴, 어지럼(vertigo) 등이며 발사르탄과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

	발사르탄 n=2,316(%)	위약 n=888(%)
두통	9.8	13.5
어지럼(dizziness)	3.6	3.5
바이러스 감염	3.1	1.9
상부기도 감염	2.5	2.4
기침	2.3	1.5
설사	2.1	1.8
피로	2.1	1.2
비염	2.0	2.3
부비동염	1.9	1.6
배통(요통)	1.6	1.4
복통	1.6	1.0
구역	1.5	2.0
인두염	1.2	0.7
관절통	1.0	1.0

② 외국의 임상시험 및 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났다.
(1) 심부전, 부정맥, 졸음, 심방세동, 구토, 변비, 구갈, 식욕부진, 권태감
(2) 매우 드물게 혈관부종, 발적, 가려움, 혈청병, 혈관염을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응, 신기능 손상, 실신, 비출혈, 간염, 부정맥
(3) 간질성 폐렴 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타나는 일이 있으므로, 이러한 경우에는 투여를 중지하고, 부신피질 호르몬제의 투여 등, 적절한 처치를 행하여야 한다.
(4) 저혈당 : 특히, 당뇨병 치료 중인 환자에게서 저혈당 증세가 나타나는 경우가 있기 때문에, 관찰을 충분히 하여 탈진감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 의식장애 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하여야 한다.
(5) 혈관부종(얼굴, 입술, 인두, 혀 부종 등이 증상), 간염, 신부전과 같은 이상반응이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(6) 고칼륨혈증 : 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
(7) 쇼크, 실신, 의식 소실 : 쇼크, 혈압강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 느낌, 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 엄격한 염분 제한요법, 이뇨제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
(8) 횡문근융해증 : 근육통, 무력감, 크레아티닌키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(9) 이 외 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다.
(10) 수포성 피부염 (빈도 불명)
(11) 장 혈관 부종 (매우 드물게)
③ 실험실적 검사
(1) 발사르탄을 투여받은 환자 0.8 %, 0.4 %에서 각각 적혈구용적, 헤모글로빈이 20 %이상 감소했다. 대조적으로 위약투여군 0.1 %에서도 적혈구용적, 헤모글로빈 감소가 나타났다.
(2) ACE억제제로 치료받은 환자의 1.6 %에서 호중구감소증이 관찰된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 1.9 %에서 관찰되었다.
(3) 고혈압 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총 빌리루빈치의 상당한 증가가 관찰되었는데 ACE억제제로 치료받은 환자에서는 각각 1.6 %, 6.4 %, 12.9 % 증가가 관찰된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 각각 0.8 %, 4.4 %, 6 % 증가하는 것이 관찰되었다.
발사르탄을 투여받는 본태고혈압 환자는 특별한 실험실적 수치 모니터링이 필요하지 않다.
(4) 심부전 환자에서 50 %이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(0.9 %)보다 발사르탄 치료그룹(3.9 %)에서 더 많이 관찰되었다. 또한 20 %이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(5.1 %)보다 발사르탄 치료그룹(10 %)에서 더 많이 관찰되었다.
심부전 연구에서 BUN의 50 % 이상 증가는 위약 그룹(6.3 %)보다 발사르탄 치료그룹(16.6 %)에서 더 많이 관찰되었다.
(5) 임상검사치에 대한 영향
때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 발사르탄을 투여하는 본태고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.
④ 국내 시판후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1171명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 7.00 %(82/1171례)로 보고되었으며 이중 3.07 %(36/1171례)가 발사르탄과 인과관계가 있는 것으로 조사되었다. BUN증가가 0.85 %(10/1171례)로 가장 많았고, 그 다음은 두통, 어지럼, 기침이 각각 0.43 %(5/1171례), 부종 0.17 %(2/1171례), 경직, 무력 0.09 %(1/1171례)의 순으로 나타났다.
시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 빈혈, 이명이 각각 2례, 긴장항진, 운동기능 감소증, 혼미, 흉통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.
○ 클로르탈리돈
① 중대한 이상반응 : 다음과 같은 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(빈도불명).
(1) 재생불량성 빈혈
(2) 괴사성 혈관염
(3) 폐수종
(4) 췌장염
(5) 무과립구증
(6) 급성 신부전(간질성신염 등)
② 중대한 이상반응(유사화합물)
유사화합물(히드로클로로티아지드 등)에 있어 독성표피괴사용해(리엘증후군)가 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타나는 경우 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.
③ 전해질과 대사
매우 자주 주로 고용량에서의 저칼륨혈증, 고요산혈증, 혈액내 지질의 증가, 자주 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 고혈당증, 때때로 통풍. 드물게 고칼슘혈증, 당뇨, 당뇨성 대사상태의 악화, 매우 드물게 저염소혈증성 알칼리증이 나타날 수 있다.
④ 피부
자주 두드러기, 피부발적, 드물게 광민감반응이 나타날 수 있다.
⑤ 간
드물게 간내의 쓸개즙정체 또는 황달이 나타날 수 있다.
⑥ 심혈관계
자주 기립저혈압, 드물게 심부정맥, 심계항진
⑦ 중추신경계
자주 어지럼, 드물게 지각이상, 두통, 우울증, 두중감이 나타날 수 있다.
⑧ 위장관계
자주 식욕부진, 경미한 위장관계곤란, 드물게 경증의 구역 및 구토, 위통, 변비, 설사, 매우 드물게 췌장염이 나타날 수 있다.
⑨ 혈액
드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 무과립증, 호산구증가증, 자반이 나타날 수 있다.
⑩ 눈
시력이상, 황시증이 나타날 수 있다.
⑪ 기타
자주 발기부전, 드물게 특이적 폐부종(호흡기계 이상), 알레르기성 장관신염, 권태감, 탈력감이 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

1) 심부전 및 심근경색 후 환자
일반적으로 암로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 Ⅲ 또는 Ⅳ 단계)에게 사용 시 주의가 필요하다. NYHA 분류 Ⅲ 또는 Ⅳ 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조시험(PRIASE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 악화를 명확히 감소시킴에도 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.
신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)또는 안지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
2) 간기능 손상 환자에 대한 투여
모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능 부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.
경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 발사르탄 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 발사르탄 투여 시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.
클로르탈리돈은 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자에서 간성혼수를 유발시키거나, 간기능을 악화시킬 수 있다.
3) 암로디핀은 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
4) 발사르탄의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
① 혈액 투석 중인 환자
② 이뇨제를 투여 중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)
③ 엄격한 염분 제한 중인 환자
5) 고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 발사르탄 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 발사르탄 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.
6) 신동맥 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 발사르탄의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.
7) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.
8) 최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.
9) 전해질 불균형
티아지드계 이뇨제들은 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증, 고혈당증, 저나트륨혈증 등의 전해질 장애와 관련되어 있으므로, 전해질 배설을 증가시키는 엄격한 저염분 식이는 피한다. 저칼륨혈증은 심장을 민감하게 하거나 디기탈리스 중독을 가속화시킨다. 다른 모든 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 클로르탈리돈에 의해 유도된 칼륨뇨증은 용량 의존적이며 그 정도는 개체 간 다양하다. 1일 25~50 mg 용량에서 혈청 칼륨농도의 평균적인 감소량은 0.5 mmol/L이다. 특히, 디기탈리스 중독환자의 경우에는 주기적인 혈청 전해질의 측정이 요구된다. 필요한 경우, 클로르탈리돈은 경구용 칼륨보충제 또는 칼륨보존이뇨제(예. 트리암테렌 등)와 병용할 수 있다. 저칼륨혈증이 근위축, 부전마비 및 ECG 변화 등의 임상적 증후를 동반하는 경우에는 클로르탈리돈의 투여를 중단한다. 이미 ACE억제제를 투여받고 있는 환자에 있어서는 클로르탈리돈과 칼륨염 또는 칼륨보존성 이뇨제와의 병용을 피한다. 특히 고령환자나 간경변으로 인한 복수 환자, 신증후군으로 인한 부종 환자에 있어서는 혈청 전해질의 모니터링을 실시한다. 티아지드계 이뇨제 치료에 따른 신경과적 증상(구역, 무기력, 진행성 방향감각장애, 무관심)을 동반한 저나트륨혈증 발현에 대한 보고가 있다. 신증후군 환자에 있어, 클로르탈리돈은 체액감소 징후가 없고 혈중 칼륨이 정상인 환자에 한하여 세심한 관찰 하에서만 사용한다.
10) 대사 이상
클로르탈리돈은 혈청 요산수치를 증가시킬 수 있으나, 정기적인 치료에 있어서도 통풍으로 진전되는 예는 흔하지 않다.
일반적인 다른 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 포도당불내성이 나타날 수 있다. 이는 과혈당증과 당뇨를 의미한다. 클로르탈리돈은 매우 드물게 당뇨병을 유발하거나 악화시킬 수 있으나, 통상적으로 투여를 중단하면 가역적으로 회복된다. 티아지드계 이뇨제와 티아지드 유사 이뇨제를 장기간 투여한 환자에 있어서 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL콜레스테롤의 혈장농도가 경미하고 일부 가역적으로 증가함이 보고되었다. 이러한 현상의 임상적 연관성에 대한 논의는 진행 중에 있다.
클로르탈리돈은 현성 당뇨병 환자 또는 고콜레스테롤혈증 치료요법을 시행하고 있는 환자의 장기요법을 위한 1차 선택약으로 사용하지 않는다.
모든 혈압강하제와 마찬가지로 중증의 관상동맥경화 환자 또는 뇌동맥경화증 환자의 경우에는 용량에 주의한다.
11) 클로르탈리돈의 경우 이뇨효과가 급격히 나타나는 수가 있으므로, 전해질 실조, 탈수에 충분히 주의하고, 저용량부터 시작하여 서서히 증량한다.
12) 연용하는 경우, 전해질 실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 시행한다.
13) 야간의 휴식이 특히 필요한 환자에는 야간배뇨를 피하기 위해 오전 중에 투여하는 것이 권장된다.
14) 운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계사용 시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의한다.
15) 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

6. 상호작용

1) 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈
암로디핀 10밀리그램, 발사르탄 160밀리그램, 클로르탈리돈 25밀리그램을 건강한 지원자에 투여하여 약물상호작용을 확인한 결과, 세 약물의 병용투여 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
2) 암로디핀, 발사르탄, 클로르탈리돈 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
○ 암로디핀
① 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.
② 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
③ 자몽쥬스: 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10 mg의 단회병용투여는 암로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 암로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성 (genetic polymorphism) 에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
④ 단트롤렌 (주입): Ⅳ를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었다. 암로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 한다.
⑤ 바클로펜: 혈압강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다.
⑥ 클래리트로마이신: 클래리트로마이신은 시토크롬 P3A4 저해제이다. 클래리트로마이신을 암로디핀과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였다.
암로디핀과 클래리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.
⑦ 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향
- 시메티딘: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
- 알루미늄/마그네슘 (제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 실데나필: 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
- 시토크롬 P3A4 저해제: 고령의 (만 69세-87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180 mg과 암로디핀 5 mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가 시켰다. 건강한 지원자 (만 18-43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시토크롬 P3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 시토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
- CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제 (예, 리팜피신, 세인트 존스 워트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
⑧ 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신: 건강한 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올 (알코올): 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 암로디핀을 병용투여한 여러 연구에서, 암로디핀과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
- 타크로리무스: 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 암로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.
- mTOR 억제제: mTOR 억제제(예, 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베로리무스)는 CYP3A의 기질이다. 암로디핀은 약한 CYP3A 저해제이며, mTOR 억제제와 병용투여시 암로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.
- 심바스타틴: 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.
○ 발사르탄
① 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었다.
시메티딘, 와르파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로르티아지드, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다. 시메티딘과 병용 시, 발사르탄의 전신 노출이 증가할 수 있으며, 글리벤클라미드와 병용시 발사르탄의 전신 노출이 감소할 수 있다.
발사르탄은 유의성 있는 정도까지 대사되지 않기 때문에 임상적으로 CYP-450 효소계의 대사유도나 대사저해에 의한 약물간 상호작용이 나타나지는 않을 것으로 예측된다. 발사르탄은 혈장단백에 대해 높은 결합력을 보였지만 생체 내 연구에 의하면 디클로페낙, 푸로세미드, 와르파린과 같이 단백결합이 높은 약물에 대해 어떤 상호작용도 나타내지 않았다.
② 칼륨보전이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로라이드)나 칼륨보충제 또는 칼륨함유 염류제 혹은 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물(예, 헤파린) 병용시 혈중 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 혈중 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 신중해야 한다.
③ 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(NSAIDs)(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산〉 3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.
④ 리튬제제와 ACE 억제제 또는 발사르탄을 포함한 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 티아지드계 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다.
⑤ 전달체(transporters) : 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜피신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
⑥ 안지오텐신 수용체 길항제, ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 발사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 〈60mL/min/$1.73m^2$)에게 발사르탄과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
○ 클로르탈리돈
① Curare 유도체와 고혈압 약물(구아네티딘, 메틸도파, 베타차단제, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE억제제 등) : 이뇨제는 이들 약물의 작용을 증강시킨다.
② 코르티코스테로이드, ACTH, 베타2-agonist, 암포테리신, carbenoxolone : 이뇨제의 저칼륨혈증 효과를 증강시킬 수 있다.
③ 인슐린 및 경구용 당뇨병제의 약 용량을 조절할 필요성이 일부에서 입증되었다.
④ 티아지드에 의해 유발된 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스 유발 심부정맥을 일으킬 수 있다.
⑤ 일부 비스테로이드 소염진통제(NSAIDs)(인도메타신 등) : 이 약의 이뇨작용과 혈압강하작용을 감소시킬 수 있다. 병용환자에 있어 신기능 악화에 대한 보고가 있다.
⑥ 항콜린제제(아트로핀, 비페리덴 등) : 위장관 운동성 및 위내 저류속도의 감소에 따라 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가될 수 있다.
⑦ 비이온성교환수지(콜레스티라민 등) : 티아지드계 이뇨제의 흡수를 제한하여 약물학적 효과를 감소시킬 수 있다.
⑧ 티아지드계 이뇨제와의 병용은 알로푸리놀의 과민성과 아만타딘의 이상반응 발현율, diazoxide의 과혈당 효과를 증가시키며, 세포독성제(시클로포스파미드, 메토트렉세이트 등)의 신배설 기능을 감소시키고 골수억제 효과를 증강시킨다.
⑨ 칼슘염 및 비타민D : 티아지드계 이뇨제와 병용 시 임상수치가 유의성 있게 증가한다. 결과적으로 나타나는 고칼슘혈증은 통상적으로 일시적이지만, 부갑상샘항진증 환자에 있어 지속되거나 증상(쇠약, 피로, 식욕감퇴)을 수반할 수 있다.
⑩ 시클로스포린 : 요산과다혈증과 통풍성 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
⑪ 바르비탈산 유도체, 아편알카로이드계 마약 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.
⑫ 알코올 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.
⑬ 혈압상승아민, 노르에피네프린 등 : 혈압상승아민의 작용이 약해질 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처치를 한다.
⑭ 튜보큐라린 및 그 유사작용 물질의 마비작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처치를 한다.
⑮ 리튬 : 티아지드 및 관련 이뇨제는 리튬의 신장 청소율을 감소시켜 혈청 리튬 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다.
⑯ 설핀피라존 : 이 약은 설핀피라존의 요산배설작용에 길항할 수 있다.
⑰ 젖산나트륨 : 이 약은 대사성 알칼리증 또는 저칼륨혈증을 증강시킬 수 있다.
⑱ 글리시리진산 제제 : 혈청칼슘치의 저하가 나타나기 쉽다.
⑲ 구연산톨레미펜 : 혈중 칼륨 상승이 나타날 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부에게 사용하면 안 된다.
개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
1) 임부
○ 암로디핀
암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았으나, 다른 디히드로피리딘계 약물에서는 동물실험에서 기형발생이 보고된 바 있다.
○ 발사르탄
안지오텐신Ⅱ수용체 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고 되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄도 임신 중의 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 발사르탄에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.
○ 클로르탈리돈
임부의 고혈압이나 부종의 치료에 있어서 이뇨제를 사용하는 것은 저혈량증이나 혈액점도증가, 태반환류를 감소시킬 수 있으므로 사용을 금하여야 한다. 티아지드계 이뇨제의 사용이 태아의 골수억제와 혈소판감소증 및 태아 및 신생아의 황달과 관련되어 있음이 보고되었다.
2) 수유부
○ 암로디핀
사람에 대한 투여경험에서 암로디핀이 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다.
○ 발사르탄
발사르탄이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫드에 대한 실험에서 유즙 중에 발사르탄의 분비가 확인되었다.
○ 클로르탈리돈
클로르탈리돈은 모유 중으로 이행되므로 클로르탈리돈을 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.
3) 생식능
○ 암로디핀
암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.
○ 발사르탄
다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄도 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안된다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 발사르탄의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 한다. 발사르탄의 사람의 생식능에 대한 영향에 대한 정보는 없다. 랫드에 대한 시험에서 발사르탄의 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18세 이하의 소아 환자에서 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에게 투여 시 다음의 사항을 주의하여 저용량에서 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
1) 고령자에서의 급격한 이뇨는 혈장량의 감소를 초래하므로 탈수, 저혈압 등에 의한 기립성 조절장애, 어지러움, 실신 등이 나타날 수 있다.
2) 특히 심질환 환자 중 부종이 있는 고령자에서의 급격한 이뇨는 급속한 혈장량 감소와 혈액 농축을 초래하여 뇌경색 등의 혈전색전증이 나타날 수 있다.
3) 일반적으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다(뇌경색 등이 나타날 수 있다).
4) 고령자에서는 저나트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타나기 쉽다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 최대 투여용량은 1일 1회 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 10/160/25밀리그램이며, 사람에서 이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다.
각 단일제의 과량투여에 대한 경험은 다음과 같다.
○ 암로디핀
심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄 (activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다.
일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 암로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다. 암로디핀 과다 투여 시 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었다. 이는 지연 발생할 수 있으며(복용 24-48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(체액과부하 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있다.
○ 발사르탄
발사르탄의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 의식저하, 순환허탈 및 쇼크, 빈맥, 부교감 신경 자극에 의한 서맥이 예측된다. 복용직후라면 구토를 유도하거나 약용탄을 투여하고 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.
○ 클로르탈리돈
(1) 징후, 증상(주로 체액 및 전해질의 급격한 상실) :
저혈압, 빈맥, 혈액량 감소성 쇼크, 의식장애, 혼수, 근탄력, 근경련, 지각이상, 피로, 졸음증, 착란, 어지럼, 구갈, 구역, 구토, 다뇨, 혈액농축이 일어난 경우의 핍뇨, 무뇨, 정맥혈전, 졸음, 혈량저하증, 부정맥
(2) 임상검사 소견 : 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증, BUN 상승, 고요산혈증, 고칼슘혈증
(3) 처치
① 약물의 제거, 불활성화 : 최토, 위 내용물흡인, 위세척, 활성탄 투여
② 각 증상에 대한 처치
저혈압, 혈액농축, 탈수, 순환허탈 : 생리식염 주사액, 포도당 주사액, 등장액 등의 점적 정맥주사, 양다리 들어올림
전해질 상실, 산 · 염기 불균형 : 적절한 성분의 수액을 정맥 내 투여 및 전해질 대체물질 처방

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 습도 및 열을 피하고, 빛이 직접 닿지 않도록 주의하여 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
(1) 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다.
(2) 발사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker)로서 안지오텐신 Ⅱ의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타낸다.
(3) 클로르탈리돈 : 상행 헨리고리의 피질-희석 부위(cortical-diluting segment)에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제시키는 설폰아미드계 이뇨제이다.
2) 약동학적 정보
이 약(암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 10/160/25밀리그램)과 암로디핀/발사르탄 10/160밀리그램 및 클로르탈리돈 25밀리그램 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 수행되었다. 2x2 교차시험으로 건강한 성인 55명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 암로디핀, 발사르탄, 클로르탈리돈의 농도를 측정한 결과, 비교평가 항목치(AUC_{last}와 C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로 생물학적동등성 범위 내에 있었다.
3) 임상시험 정보
이 약의 유효성과 안전성은 암로디핀/발사르탄 5/80밀리그램으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 대조 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자들은 도입기(run-in) 동안 암로디핀/발사르탄 5/80밀리그램을 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자 294명이 무작위배정(시험군: 147명, 대조군: 147명)되어 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 병용 또는 대조약(암로디핀/발사르탄 복합제)을 투여받았다.
시험군은 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 5/80/12.5밀리그램을 1일 1회 2주간 복용 후 용량을 10/160/25밀리그램으로 강제 증량하여 6주간 투여하고, 대조군은 암로디핀/발사르탄 5/80밀리그램을 1일 1회 2주간 복용 후 용량을 10/160밀리그램으로 강제 증량하여 6주간 투여하여 두 군간 혈압강하 효과 및 안전성을 비교 평가하였다.
일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(MSSBP) 변화량에 대한 최소제곱평균(표준오차)는 이 약 투여군에서 -22.76±0.99 mmHg, 암로디핀/발사르탄 복합제 투여군에서 -16.69±0.99mmHg 으로, 이 약 투여군이 암로디핀/발사르탄 복합제 투여군에 비해 MSSBP 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. (p〈0.0001).

[기저치에서의 평균 MSSBP를 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량]

MSSBP변화량 측정값	시험군 (n=145)	대조군 (n=145)
최소제곱평균 (표준오차)	-22.76(0.99)	-16.69(0.99)
대조군과의 차이	-6.07(1.40)	-
95% 신뢰구간	(-8.83, -3.31)	-
p 값	〈 0.0001	-

4) 독성시험 정보
○ 암로디핀
① 발암성
암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다 (마우스에서는 mg/m^2기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).
② 돌연변이성
돌연변이 시험에서 암로디핀은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.
③ 수태능 이상
10 mg/kg/day 용량까지의 암로디핀 (mg/m^2기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.
* 환자의 체중 50 kg 기준
○ 발사르탄
① 다수 종의 동물을 이용한 비임상 안전성 실험에서 생식독성을 제외하고는 전신 독성 혹은 특정 장기에 대한 독성은 관찰되지 않았다. 임신기간의 마지막 3개월 및 수유기에 600 mg/kg/day를 투여한 랫드의 자손에서 생존율 감소와 신체발달의 약간 지연됨이 관찰되었다. 비임상 안전성 결과는 주로 약물의 약리학적 성질에 부합하였으며 임상적인 유의성은 없었다. 변이원성, 염색체이상유발성, 발암성은 나타나지 않았다.
② 랫드의 수태능시험에서 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대권장용량(MRHD)의 약 6 배인 200mg/kg/day 까지 경구 투여시 수컷 또는 암컷 랫드의 생식능력에 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었다.
③ 마우스, 랫드, 토끼에 대한 배태자 발생시험에서 600mg/kg/day를 투여한 랫드 및 10mg/kg/day를 투여한 토끼에게서 모체 독성과 연관된 태자독성이 관찰되었다. 이 용량은 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.6배이다(60kg 환자에 대하여 320mg/day 경구 용량 가정 시). 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성 또는 태자 독성의 증거가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대 권장용량의 9배이다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
[포장단위] 30정/병

제조의뢰 · 판매자
에이치케이이노엔(주)
충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 239
고객상담센터 : 080-700-8802
http://www.inno.n-com

제조자
경동제약(주)
경기도 화성시 양감면 제약단지로 224-3

FD-251118
LD-251118

- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약, 유통과정 중 잘못으로 인하여 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- 이 첨부문서 작성일자(2025년 11월 18일)이후 변경된 내용은 http://www.inno-n.com 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr ➡ 의약품등 정보)에서 확인할 수 있습니다.
- 부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(https://www.drugsafe.or.kr ➡ 의약품 부작용 피해구제, 대표전화: 1644-6223)에 할 수 있습니다.
- 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(https://www.drugsafe.or.kr ➡ 의약품 이상사례 보고)에 알리도록 하십시오.
- 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 보관하세요.
- 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마세요.
- 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관하세요.
- 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마세요.