

고혈압 치료제

바로셋정

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

암로디핀베실산염, 발사르탄, 클로르탈리돈

■ **원료약품 및 그 분량** :
-바로셋정5/80/12.5밀리그램(암로디핀베실산염, 발사르탄, 클로르탈리돈) : 이 약 1정(265.06밀리그램) 중 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP)..... 6.935mg(암로디핀으로서 80.00mg) 발사르탄(USP)..... 160.00mg 클로르탈리돈(USP)..... 12.50mg

참가제(동용유래) : 유당수화물(소, 우유)
기타 참가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노라색(03B52293), 저치한도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바남, 플로이드성아산화구소, 크로스포비돈, 포비돈

-바로셋정5/160/12.5밀리그램(암로디핀베실산염, 발사르탄, 클로르탈리돈) : 이 약 1정(421.08밀리그램) 중 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP)..... 6.935mg(암로디핀으로서 5mg) 발사르탄(USP)..... 160.00mg 클로르탈리돈(USP)..... 12.50mg

참가제(동용유래) : 유당수화물(소, 우유)
기타 참가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노라색(03B640016), 저치한도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바남, 플로이드성아산화구소, 크로스포비돈, 포비돈

-바로셋정10/160/12.5밀리그램(암로디핀베실산염, 발사르탄, 클로르탈리돈) : 이 약 1정(421.08밀리그램) 중 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP)..... 13.87mg(암로디핀으로서 10mg) 발사르탄(USP)..... 160.00mg 클로르탈리돈(USP)..... 12.50mg

참가제(동용유래) : 유당수화물(소, 우유)
기타 참가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노라색(03B640002), 저치한도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바남, 플로이드성아산화구소, 크로스포비돈, 포비돈

-바로셋정10/160/25밀리그램(암로디핀베실산염, 발사르탄, 클로르탈리돈) : 이 약 1정(530.1밀리그램) 중 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP)..... 13.87mg(암로디핀으로서 10mg) 발사르탄(USP)..... 160.00mg 클로르탈리돈(USP)..... 25.00mg

참가제(동용유래) : 유당수화물(소, 우유)
기타 참가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노라색(03B640025), 저치한도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 카르나우바남, 플로이드성아산화구소, 크로스포비돈, 포비돈

■ **성상** :
-바로셋정5/80/12.5밀리그램(암로디핀베실산염, 발사르탄, 클로르탈리돈) : 노란색의 장방형 필름코팅정
-바로셋정5/160/12.5밀리그램(암로디핀베실산염, 발사르탄, 클로르탈리돈) : 연한 분홍색의 장방형 필름코팅정
-바로셋정10/160/12.5밀리그램(암로디핀베실산염, 발사르탄, 클로르탈리돈) : 분홍색의 장방형 필름코팅정
-바로셋정10/160/25밀리그램(암로디핀베실산염, 발사르탄, 클로르탈리돈) : 진한 분홍색의 더장형 필름코팅정

■ **효능·효과** :
암로디핀과 발사르탄의 복합요법으로 협압이 적절하게 조절되는 분태성 고혈압
■ **용법·용량** :
이 약 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능한 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 협압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 5/80/12.5밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다.
이 약의 최대투여용량은 10/160/25일 1정이다.
암로디핀/발사르탄 복합제와 클로르탈리돈 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편의를 위하여 이 약 (기개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

■ **사용성의 주의사항** :
1. **신장기능** :
(1) 이와 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 일부에게 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 투여할 참조).
2. **간기능** :
간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자 : 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 간경변환자에 있어 간기능을 더욱 유발할 가능성이 있다.
3. **중증의 신장질환 환자** :
타이저드제 이노제들은 중증의 신장질환 환자에 있어 고질소혈증을 유발할 수 있으며, 비특정 투여에 따른 추가적작용을 나타낼 수 있다.
4. **다른 환자에는 투여하지 말 것** :
(1) 이 약 수성분 및 다이드로피라딘계 유도체, 타이저드제 약물 또는 다른 설포아미드계 유도체에 과민반응이 있는 환자
(2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
(3) 중증의 저혈압 환자
(4) 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄증분비정지 환자
(5) 중증의 간장애(크레아티닌 청소율 <30ml/min)
(6) 당뇨병이나 중증도, 중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60ml/min/1.73m²에서 알리스키렌 함유제와의 병용, 유전성 혈당조절 장애이거나, ACE 억제제 혹은 인지오신II 수용체 길항제 치료 시 혈당변화의 병행이 있는 환자)
(8) 혈당 조절이 안데른 중 환자(원발고혈당도나데른 중 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성되도록 할지 때문에 이 약을 투여하지 않는다)
(9) 폐증의 대동맥박동축출 환자
(10) 소 환자
(11) 누유증 환자
(12) 불응성 저혈당혈증 환자
(13) 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 환자
(14) 중상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병역 또는 요산결석증)
(15) 치료되지 않은 에디스증후군 환자
(16) 리튬요법을 받고 있는 환자
(17) 테르페노이드 또는 아스테마이드를 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 부교 암상시환자에 암로디핀과/발사르탄 복합제를 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 인지오텐신 수용체 길항제(ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자에서, 고용량의 이노제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자에서, 중증성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 신장기능을 보장하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.
이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕고 필요한 생리식염수를 정맥 주사로 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.
(2) 고칼슘혈증 환자
중증의 혈청 칼륨치가 높아지거나 쉬운 환자
이 약과 칼륨보충제, 칼륨보존이노제, 칼륨을 함유한 식품 대체제 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예, 해파린과 병용 시에는 주의하여야 하며, 칼륨을 함유 또는 흡분한 약제들은 중증도 모니터링 해야 한다).
(3) 신독백혈증 환자
(4) 투여시 필요한 신부전 환자 및 신장이식환자
(5) 심부전 및 심근경색 후 환자
(6) 급성심근경색환자
칼슘채널차단제(예, 암로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐색성 관상동맥질환자)에서 혈중소 또는 급성심근경색의 발현빈도, 유병기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고되었다.
(7) 대동맥 및/또는 소동맥박출증, 폐색성 비대칭성근육병증 환자
다른 모든 혈압(원래와 마찬가지로, 대동맥 또는 중모반 막폐쇄증 또는 폐색성 비대칭성근육병증 환자에서 암로디핀 투여 시 특별한 주의가 필요하다).
(8) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단
발사르탄을 포함한 인지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
(9) 경증 - 중증도 간장애 환자 또는 진행성 간질환 환자
(10) 중증 혈관 경화증 또는 뇌동맥 경화증 환자(경화한 이노가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액응축을 초래하고 혈관성충증을 유발할 수 있다).
(11) 허혈성심장, 허혈 심장질환과 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다).
(12) 빈이 또는 부교, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)
(13) 설사, 자루 환자(전해질 실조를 일으킬 수 있다.)
(14) 부갑상선 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)
(15) 다기관리식제, 단일부신피질 호르몬 또는 ACTH 투여를 받은 환자
(16) 염 제환요법 환자(저나트륨혈증)가 나타날 수 있다.)
(17) 고칼슘성 질체 환자(이 약의 강압작용이 증강될 수 있다.)
(18) 고지혈증
(19) 영아

4. **이상반응** :
암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제

이 약에 대한 안전성은 암로디핀과 발사르탄 복합제에 적절히 반응하지 않는 분태성 고혈압 환자 200명을 대상으로 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 5/80/12.5밀리그램 2주 투여 후 10/160/25밀리그램 6주 투여, 146명) 또는 암로디핀/발사르탄 복합제 5/80/12.5밀리그램 2주 투여 후 10/160/12.5밀리그램 6주 투여, 144명을 투여한 무작위 배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다. 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 병용투여군 및 암로디핀/발사르탄 복합제군의 이상반응 발생률은 각각 24.66%, 36/146명, 60/21, 21.53% (31/144명, 37%)이었다. 중대한 이상반응은 총 12건(뇌경색)이 발생하였으며, 약물과 관련된 이상반응은 없었다. 임상시험 참여 종단을 초래한 이상반응은 암로디핀/발사르탄/클로르탈리돈 복합제 투여군에서 뇌경색(1건), 저지혈성(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)
신장계	아지리움	9(6,1%)	7(4,8%)
	두통	10(6,8%)	3(2,0%)
	혈액 요산 증가	3(2,0%)	0(0)
	알라니나미노전치 효소(ALT) 증가	3(2,0%)	10(6,9%)
임상경사	아스파르탄아미노 전치효소(ASIT) 증가	3(2,0%)	0(0)
	혈액 크레아티닌산 혈청요소(Cr) 증가	3(2,0%)	2(1,39)
	혈당 증가	3(2,0%)	10(6,9%)
	혈액 중성지방(TG) 증가	2(1,37)	1(0,69)
감염	COVID-19	3(2,0%)	2(1,39)
	비인두염	2(1,37)	4(2,7%)
	상기도 감염	0(0)	4(2,7%)
	상기도 감염	0(0)	4(2,7%)

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)
신장계	아지리움	7(4,7%)	4(2,7%)
	체위성 아지리움	10(6,8%)	0(0)
임상경사	두통	0(0)	10(6,9%)
	알라니나미노전치 효소(ALT) 증가	10(6,8%)	0(0)

임상경사	아스파르탄아미노 전치효소(ASIT) 증가	1(0,68)	0(0)
눈	눈꺼풀 떨림	1(0,68)	0(0)
혈관계	기압성 저혈압	1(0,68)	0(0)
전신 및 투여부위	홍부 발편감	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 이상 반응이 나타날 수 있다.
○ 암로디핀
① 암로디핀은 내약성이 높다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상 반응은 다음과 같다.
혈관계 : 혼조
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 : 긴장형진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 마각이상, 진전, 추체외로 장애
생식기계 : 발기기능장애, 여성형 유방
소화기계 : 배변습관의 변화, 구강건조, 구강소양, 소화불량(위염), 치은 비후, 책정증, 구두 대사(영양) : 고혈당
근골격계 : 관절염, 요통, 근육경직, 근육통
혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증
정신계 : 불안, 기분변화
호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염
피부/부속기계 : 탈모, 다한증, 자반병, 피부 부종, 두드러기, 독성표피괴사증후

감각기계 : 귀에서 소리가 남, 시각이상
비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
간담도계 : 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙을체성과 관련이 있었다. 인원이 필요할 만큼 중증이었다면 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.
③ 다른 질환(예, 저혈액에서의 마진)기조된 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인하여 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다.
신근경색, 부정맥(사맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 혼동
④ 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
심혈관계 : 때때로 일간하거, 동맥류발목 또는 발실부종, 드물게 복부복래감 등이 나타날 수 있다.
소화기계 : 때때로 식욕부진, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
피부 : 드물게 피부무통증, 만진성 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
기타 : 때때로 두통, 열감, 고혈압저하, 식욕등이 나타날 수 있다.
○ 발사르탄
① 발사르탄으로 치료받은 고혈압 환자 2316명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발생율을 비교 하였다. 다음 이상반응 표는 12주 이상 동안 여러 용량의 발사르탄(10 ~ 320 mg)으로 치료받은 10개의 임상시험을 바탕으로 한 것으로 2316명 중 281명 및 689명이 각각 80 mg, 160 mg를 투여 받았다. 이상반응 발생율은 발사르탄의 용량, 치료기간, 나이, 인종에 무관했기 때문에 이 약상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함된다.
기상시험 중 1% 미만 이상반응은 부종, 수력증, 불응증, 발적, 식욕감퇴, 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
심부기도 감염	2,5	2,4
기침	2,3	1,5
설사	2,1	1,8
피로	2,1	1,2
소화기	2,0	2,3
부비동염	1,9	1,6
배통(요통)	1,6	1,4
복통	1,6	1,0
구아	1,5	2,0
인두염	1,2	0,7
관절염	1,0	1,0

2) 약국의 임상시험 및 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났다.
(1) 심부전, 부정맥, 졸음, 심방세동, 구두, 변비, 구갈, 식욕부진, 권태감
(2) 매우 드물게 혈관부종, 발적, 가려움, 혈형정, 혈관염을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응, 신기능 손상, 실신, 비출혈, 간염, 부정맥
(3) 간장장애 : 발열, 기침, 호흡곤란, 홍부 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 환자에서 저혈당 증세가 나타나는 경우가 있어 때문에, 관찰을 충분히 하여야 한다. 공복감, 식욕부, 식욕, 소변량, 집중력 저하, 경련, 의식장애 등이 나타날 경우엔 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하여야 한다.
(5) 혈관부종(알로, 인출, 인두, 혀 부종 등이 증상), 간염, 신부전과 같은 이상반응이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(6) 고칼슘혈증 : 심각한 고칼슘혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
(7) 소, 소, 설사, 의식 소실 : 소, 혈압양상에 따른 설사, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 치료은 드, 구두, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 엄격한 염분 제한요법, 이노제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증강하는 경우엔 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 사시한다.
(8) 혈변요증 : 근육통, 무력감, 크레아티닌치아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 환문근응축증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(9) 이와 무관기구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다.
(10) 수포성 피부염 (빈도 불명)
(11) 장 환관 부종 (매우 드물게)
3) 실험실적 검사
(1) 발사르탄을 투여받은 환자 0,8 %, 0,4 %에서 각각 적혈구용적, 헤모글로빈이 20 %이상 감소했다. 대조적 으로 위약투여군 0,1 %에서 대조적용적, 헤모글로빈 감소가 나타났다.
(2) ACE억제제로 치료받은 환자 1,6 %에서 호중구신세포이 관찰된 반면 발사르탄으로 치료받은 환자에서는 1,9 %에서 관찰되었다.
(3) 고칼슘 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총 빌리루빈치의 상당한 증가가 관찰되는데 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 투여받은 본대고혈압 환자는 특별한 실험실적 수치 모니터링이 필요하지 않다.
(4) 심부전 환자에서 50 %상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(0,9 %)보다 발사르탄 치료그룹(3,9 %)에서 더 많이 관찰되었다. 또한 20 %상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(6,1 %)보다 발사르탄 치료그룹(10 %)에서 더 많이 관찰되었다.
신부전 환자에서 BUN의 50 %이상 증가는 위약 그룹(3 %)보다 발사르탄 치료그룹(6 %)에서 더 많이 관찰되었다.
(5) 임상시험자에 대한 영향
때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 발사르탄을 투여하는 본대고혈압 환자에 대해 특별한 임상시험적 수치 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

4) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 1171명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현종례율은 인과관계와 상관없이 7,00 (82/1171)례로 보고되었으며 이중 3,07 %/36/1171례)가 발사르탄과 인과관계가 있는 것으로 나타났다. BUN중지)가 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 나타지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 변혈, 이영이 각각 2례, 긴장형진, 운동기능 감소증, 혼미, 홍통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.
○ 클로르탈리돈
1) 중대한 이상반응 : 다음과 같은 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(빈도불명).
(1) 재생불량성 빈혈
(2) 과사성 혈관염
(3) 폐수종
(4) 체강염
(5) 무과립구증
(6) 급성 신부전(간질성신염 등)
2) 중대한 이상반응(우사화합물) : 유사화합물(히드록로로티아지드 등)에 있어 독성표피괴사증해리열증 후군)가 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
3) 전해질장애 : 매우 자주 주로 고용량에서의 저칼륨혈증, 고요산혈증, 혈액내 지질의 증가, 자주 저나트륨혈증, 저지나트륨혈증, 고혈당증, 때때로 통풍, 드물게 고칼슘혈증, 당뇨병, 당뇨병성 대사상태의 악화, 매우 드물게 저지나트륨혈증성 알칼리증이 나타날 수 있다.
(4) 피부 : 자주 두드러기, 피부부적, 드물게 광민감증이 나타날 수 있다.
(5) 기타 : 드물게 간내의 쓸개즙중성제 또는 황전이 나타날 수 있다.
6) 심혈관계 : 자주 기립성혈압, 드물게 저지혈압, 심계항진
7) 중추신경계 : 자주 어지럼, 드물게 두통, 두통, 두통, 두통증 등이 나타날 수 있다.
8) 위장관계 : 자주 식욕부진, 경미한 위장관계근란, 드물게 경증의 구역 및 구두, 위통, 변비, 설사, 매우 드물게 체강염이 나타날 수 있다.
9) 혈액 : 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 무과립증, 호산구증가증, 자반이 나타날 수 있다.
10) 눈 : 시력이상, 황시증이 나타날 수 있다.
11) 기타

3) 자주 발부전, 드물게 특이적 폐부종(호흡기 이상), 알레르기성 장관염, 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 II 또는 IV 단계)에 사용 시 주의가 필요하다. NYHA 분류 II 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조시험 (PARASE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 악화를 명확히 감소시키면서도 불규칙한 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.

신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성화에 기여하는 환자에, 중증의 심부전환자에서 인지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)또는 인지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변간지질 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) 기기능 손상 환자에 대해 투여
모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 기기능 부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여야 한다.
경증 및 중증도의 간장애 환자에 대해 발사르탄의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 발사르탄 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에게는 사용되지 않는다. 경증에서 중증도 간장애 환자에서 발사르탄 투여 시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.

클로르탈리돈은 기기능 손상 또는 진행성 간질환 환자에서 간성종소수를 유발시키거나, 기기능을 악화시킬 수 있다.
3) 암로디핀은 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 유의하고 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 증강하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

- 혈액 투석 중인 환자
- 이뇨제를 투여 중인 환자특히 심한 나트륨 부족 혹은 전해 부족 환자에서는 드물게 증후성 저칼슘이 발생할 수 있으므로 주의한다.
- 영양적 염분 제한 중인 환자
- 고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 결핍이나 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 만반한 자세로 놓고 필요하면 투여량이나 투여시약을 정적 주입한다. 혈압이 안정된 후 용량을 계속한다.
- 심동맥혈관성 환자: 2차 펙쿠스산 나트륨혈증을 수반하는 심혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 발사르탄의 다기관 투여 시 신장의 혈액역학적, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레나-인지오텐신-알도스테론에 영향을 미치는 다른 약물은 펙쿠스산 나트륨 혈청치 또는 펙쿠스산 나트륨 혈청치에 있는 환자에 투여한 경우 혈중 오산 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 데이터 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 펙쿠스산 나트륨 혈청치 환자에게는 신혈류량의 감소와 사구체 여과율의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료기 부위하고도 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.
- 고칼슘혈증 환자에서는 고칼슘혈증증을 약화시킬 우려가 있으므로 치료기 불가피하고도 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼슘혈증증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치가 주의한다.
- 최근 신장기능을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.

9. 전해질 불균형

타이디제에 이노제들은 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증, 고칼슘증, 저나트륨혈증 등의 전해질 장애와 관련되어 있으므로, 전해질 배설을 증가시키는 엄격한 저염분 식이에 opposed. 저칼륨혈증은 심장을 민감하게 하거나 타이디제나 그 증독을 가속화시킨다. 다른 모든 타이디제에 이노제와 마찬가지로, 클로르발리돈에 의해 유도된 칼륨은 소금 용량의 의존적이거나 그 정도는 가변적이다. 1일 25~60 mg 용량에서 혈청 칼륨농도의 평균적인 감소량은 0.5 mmol/L이다. 특히, 타이디제나 증독증환자의 경우에는 주기적인 혈청 전해질의 측정이 요구된다. 필요한 경우, 클로르발리돈은 경구용 칼륨보충제 또는 칼륨보존이노제(예, 트리암테린 등)와 병용할 수 있다. 저칼륨혈증이, 간위축, 부전반비 및 ECG 변화 등의 임상적 징후를 동반하는 경우에는 클로르발리돈의 투여를 중단한다. 이미 ACE억제제를 투여받고 있는 환자에 있어서, 클로르발리돈과 칼륨은 다른 칼륨보존제 이노제와의 병용을 피한다. 고칼슘혈증이 간경변으로 인한 복수 환자, 신중증으로 인한 복수 환자에 있어서는 혈청 전해질의 모니터링을 실시한다. 타이디제에 이노제 치료에 따른 신장과적 손상, 특히 만성, 진행성 반갑간간염(예, 무관성)을 동반한 저나트륨혈증을 발현에 대한 보고가 있다. 신중증 환자에서 있어, 클로르발리돈은 저혈당성 징후가 없지 혈청 칼륨이 정상인 환자나 한하여 세심한 관찰 하에서 사용한다.

10. 대사 이상

- 클로르발리돈은 혈청 요산수치를 증가시킬 수 있으나, 장기적인 치료에 있어서도 통풍으로 진전되는 예는 흔하지 않다. 일반적이지 다른 타이디제에 이노제와 마찬가지로 포도당내분비력이 나타날 수 있다. 이는 과칼슘증과 당뇨병을 의미한다. 클로르발리돈은 매우 드물게 당뇨병을 유발하거나 악화시킬 수 있으나, 통풍으로 투여를 중단하면 가역적으로 회복된다. 타이디제에 이노제와 타이디즈 유사 이노제를 장기간 투여한 환자에 있어서 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL콜레스테롤의 혈청농도가 경미하고도 증가될 수 있으며, 투여기간 동안, 이러한 현상의 임상적 연관성에 대한 논의는 진행 중에 있다. 클로르발리돈은 현상 당뇨병 환자 또는 그콜레스테롤혈증 치료요법을 시행하고 있는 환자의 장기요법을 위한 1차 선택약으로 사용되지 않는다.
- 모든 혈당강화제와 마찬가지로 중증의 과당포도당혈증 환자 또는 뇌동맥경화증 환자의 경우에는 용량에 주의한다.
- 클로르발리돈은 경구 이뇨효과가 급격히 나타나는 수가 있으므로, 전해질 실험, 혈우에 충분히 주의하고, 저용량부터 시작하여 서서히 증강한다.
- 연약하는 경우, 전해질 실험치가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시한다.
- 타이디제 투여시 특히 필요한 환자에게 이뇨배설을 피하기 위해 오전 중에 투여하는 것이 권장된다.
- 온전 및 기개사항에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 온전 및 기개사항 시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 온전이나 기개류를 조작할 때는 특별히 주의한다.
- 인지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 보통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타낸다. 증상은 인지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

6. 상호작용

- 임로디핀과 발사르탄/클로르발리돈
임로디핀 10/60밀리그램, 발사르탄 160밀리그램, 클로르발리돈 25밀리그램을 건전한 자처자에 투여하여 약물상호작용을 확인한 결과, 세 약물의 병용에서 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
- 임로디핀, 발사르탄, 클로르발리돈은 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
 - 임로디핀
임로디핀은 타이디제에 이노제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 나트륨글리세릴 설페이트, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강화제와 병용 시 안전하다.
 - 시말혈청을 이용한 실험실시험자로는 임로디핀이 디곡신, 페니토인, 오피란, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려졌다.
 - 작용속도: 20명의 건강한 자원자에게 240 mL의 물음속으로 임로디핀 10 mg의 단회복용투여는 임로디핀의 지용속도에 어떤 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 임로디핀의 대사경로인 CYP3A4에 의한 유전적 다형성 (genetic polymorphism)에 대한 영향력은 이루어지지 않았다. 따라서, 임로디핀은 저용이나 작용속도와 병용시 일부 환자에서 생체이용률을 증가로 인한 혈당강화 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
 - 타트르를린 (주인): N를 통해 배라필라, 탄두를린을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실심축이 지속적으로 관찰되었다. 임로디핀과 탄두를린의 동시투여하는 피해야 한다.
 - 비만로제: 혈당강화 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈당과 용량을 주의하여 투여한다.
 - 클레리트로마이신: 클레리트로마이신은 시트코름 P3A4 저해제이다. 클레리트로마이신을 임로디핀과 병용투여 시 저혈압의 위험이 증가되려나.
 - 임로디핀과 클레리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.
- 다른 약물들이 임로디핀에 미치는 영향
 - 시메티딘: 임로디핀과의 병용투여 시 약동학의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
 - 아미노글루/마그네슘 (제산제): 아미노글루/마그네슘 제산제와 단회용량의 임로디핀과 병용투여 시 임로디핀의 약동학에 유의적 영향이 없었다.
 - 심나비린: 완장성 고혈압환자에 심나비린 100 mg 단회복용투여는 임로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 임로디핀과 심나비린의 병용 투여 시, 각 약물은 단독으로 각각의 혈당강화효과를 발휘한다.
 - 시트코름 P3A4 저해제: 고령의 (만 69세~77세) 고혈압환자에게 1일 150밀리그램 180 mg과 임로디핀 5 mg의 병용투여는 임로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 자원자 (만 18~43세)에서 메티트르마이신은 병용투여는 임로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이미 대한 임상시험 연관성이 밝혀지지지는 않았으나, 고령자에게 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시트코름 P3A4 저해제(예, 케토코솔, 시트코름 나트륨, 리토비버)가 임로디핀의 혈청 농도를 유의미하게 병용투여에서 나타내지 못하다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 임로디핀은 시트코름 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약동학적 작용으로부터 기인된 어떤 임상적은 보고된 바 없다.
 - CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제 (예, 리라피핀, 세이트 존스 워트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 임로디핀의 혈청농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
- 임로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
 - 임피라스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 임로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 형성 약동학적 파라메타에 유의적이 변화가 없었다.
 - 디곡신: 건강한 자원자에게 임로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어스에 변화가 없었다.
 - 에피린 (알코올): 10 mg 임로디핀의 단회 및 반복투여시 에피린의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
 - 오피란: 임로디핀과 오피란의 병용투여 시 오피란-프로모데린 반응시간에 영향이 없었다.
 - 비클로르마이신: 신장이나 신장자 배설을 다시오 시클로르마이신 임로디핀을 병용투여한 경우 약에서, 임로디핀과 비클로르마이신 클리어율에는 변화가 없었나. 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
 - 타크로리무스: 임로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈청농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 임로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조정하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.
- mTOR 억제제: mTOR 억제제에, 시탈루리무스, 에베로리무스는 CYP3A의 기질이다.

- 임로디핀은 약한 CYP3A 저해제이다. mTOR 억제제와 병용투여시 임로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.
- 심바스타틴: 임로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%증대 증가시켰다. 임로디핀을 투여받는 환자에게 심바스타틴 1회 최대 투여용량은 20 mg/70kg이다.
- 발사르탄
 - 임산증으로 약화된 약물상호작용은 없다.
 - 시메티딘: 약화된 투여효과가 없다. 아미노글루, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 임로디핀, 글리베클라, 클리베클라에 대한 임상시험에 대한 시메티딘과 병용시, 발사르탄의 전신 노출이 증가할 수 있으며, 클리베클라에 대한 병용시 약동학적 전신 노출이 감소할 수 있다.
 - 발사르탄은 유의성 있는 정도까지 대사되지 않기 때문에 임산증으로 CYP-450 효소계의 대사로보다 대사 처리에 의한 약한 상호작용을 나타내지 않는다는 일을 증명해냈다. 발사르탄은 혈장단백에 대해 높은 결합률을 보였지만 대체 나트륨에 의한만 디글로페낙, 부루페미드, 와르파린과 같이 단백질결합이 높은 약물에 대해 어떤 상호작용도 나타내지 않는다.
 - 칼륨보존이노제:스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로라이드나 칼륨보충제 또는 칼륨유성 염류제 혹은 칼륨보충제를 증가시킬 수 있는 약물(예, 해파린) 병용시 혈중 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 혈청 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 신중해야 한다.
 - 인지오텐신 II 수용체 길항제에 비스테로이드성염전투제(NSAIDs): 선택적 COX-2억제제, 시세밀라틴신 > 3g/day)나 비선택적 비스테로이드성염전투제의 병용시 혈당강화효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 인지오텐신 II수용체 길항제와 비스테로이드성염전투제 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유요혈액량 감소환자(이노제 치료 중인 환자)를 포함하는 경우이다. 병용치로 시작 후 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링한다.
 - 리튬제제와 ACE 억제제 모두는 나트륨을 포함한 인지오텐신 II수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 기작적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 타이디제에 이노제가 투여될 경우에도 리튬 독성의 위험이 증가된다.
 - 전달제(transports): 사람의 약을 지고 한 in vitro 실험에서 발사르탄이 각 흡수 전달제 OATP1B1과 각 흡수 전달제 MRP2와 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달제 저해제(리튬, 시아리콜로스타틴) 또는 유전 전달제 저해제(리토비버)와 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
 - 인지오텐신 II수용체 길항제, ACE억제제 또는 알파1차단제의 병용투여에 의해 레나-인지오텐신-알도스테론(RAAS)의 이중조절은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 혈압을, 혈산, 고칼슘혈증 및 신기능의 변화(금성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련있다. 발사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 경요변이나 증동증 증상의 증상이 환자(사구체 여과율 <60mL/min/1.73m²에 발사르탄과 알리스키렌 함유투제를 병용투여하지 않는다).

클로르발리돈

- Curare 독작용과 고혈압 약물(구비나딘, 메틸도파, 베타차단제, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE억제제 등): 이노제는 이들 약물의 작용을 증가시킨다.
- 코르티코스테로이드, ACTH, 베타2-adrenergic, 알도스테린, carbonoxene: 이노제의 저칼륨혈증 효과를 증가시킬 수 있다.
- 술환 및 경구용 당뇨병에 약한 필요성이 있지만 입증되었다.
- 타이디제에 의해 유발된 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 타이디제나 유사 수발성 배합제를 유발할 수 있다.
- 일부 비스테로이드 소염진통제(NSAIDs)(인도메타신 등): 이 약의 이노제들과 혈당강화작용을 감소시킬 수 있다. 병용투여에 있어 신기능 약화에 대한 보고가 있다.
- 혈중지체제(타트르, 비라미딘 등): 위장관 운동성 및 위내 저류속도의 감소에 따라 타이디제에 이노제의 생체이용률이 증가할 수 있다.
- 비만로제(제제:자클레스타틴 등): 타이디제에 이노제의 흡수를 제한하여 약물학적 효과를 감소시킬 수 있다.
- 타이디제에 이노제와의 병용은 알부민과의 관련성과 인산염과의 이산염을 발현, diazoxide의 과활용 효과를 증가시키며, 세포막성제(시클로스포라이드, 메토트렉세이트 등)의 신배설 기능을 감소시키고 골다공증의 효과를 증가시킨다.
- 타이디제에 발사르탄: 타이디제에 이노제와 병용시 임상수치가 유의성있게 증가한다. 결과적으로 나타나는 고칼슘혈증은 통상적으로 일시적이지만, 부갑상선종증 환자에 있어 지속되거나 증상을, 피로, 식욕감퇴를 수반할 수 있다.
- 시클로포판, 요산나트륨과 시클로포판 증합증의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 타이디제나 유사제, 이비알파로티드제 마약: 기립저혈압이 증강될 수 있다.
- 알코올: 기립저혈압이 증강될 수 있다.
- 혈당강화제인: 노메페네프린 등: 혈당강화제의 작용이 약해질 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 용량의 저지를 한다.
- 류마티스 및 그 유사성용 물질의 마비작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 저지를 한다.
- 리튬: 타이디제 및 관련 이노제는 리튬의 전신 청상율을 감소시켜 혈청 리튬 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다.
- 셀레니움: 이 약은 셀레니움 결핍이나 셀레니움 결핍에 걸릴 수 있다.

- 정신과 약물: 이 약은 대마사신 알칼로이드 또는 저칼륨혈증을 증강시킬 수 있다.
- 글리시리자신 제제: 혈당강화제의 저하가 나타날 수 있다.
- 구연산테트라메판: 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 수유모에게 사용하어선 안 된다.
개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

1) 임부

○ 임로디핀

임로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 임로디핀을 투여한 랫드에서 분만기간이 연장되어, 임상이 나타나, 경우에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았으나, 다른 디그로피리다네 약물에서는 동물실험에서 기형발생이 보고된 바 있다.

○ 발사르탄

- 인지오텐신 II수용체 길항제적 작용기전 때문에 태아에 대한 영향을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 ACE 억제제(레나-인지오텐신-알도스테론계)에 작용하는 특정 약물군으로 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼슘혈증, 신생아 두개골 발육부진, 요강소 그고과/혹은 가역적 또는 비가역적인 신부전, 저나트륨, 저칼슘, 저지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양산수축이 보고 되었고, 양산수축소름 태아 시지극후, 두개안정 기형 및 폐발육 부진과 연관성이 있었다. 융합막 외막에 의한 임신 17에 ACE억제제를 사용한 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 발사르탄에 의한 것인 경화적 임신인 미숙, 자궁내 발육지연 기형 및 폐발육 부진과 연관되는 보고가 있다. 다른 레나-인지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄도 임신 중의 여성에서 사용해서는 안되며, 태착 중 임신이 임의되면 즉시 투약을 중지한다. 만약 임신 27기 이후로 임부가 인지오텐신 II수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 증용 및 장기 기능장이다. 또한, 자궁 내에서 발사르탄에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼슘혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.
- 클로르발리돈
- 임부의 고혈압이나 부종의 치료에 있어서 이노제를 사용하는 것은 저혈압증이나 혈액전도증과, 대변하루를 감소시킬 수 있으므로 사용을 금하여야 한다. 타이디제에 이노제의 사용이 태아의 골수억제제와 혈소판기능성 및 태아 및 신생아의 황달과 관련되어 있음이 보고되었다.

2) 수유부

○ 임로디핀

사람에 대한 투여경험에서 임로디핀이 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다.

○ 발사르탄

발사르탄이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫드에 대한 실험에서 유즙 중에 발사르탄의 분비가 확인되었다.

○ 클로르발리돈

클로르발리돈은 모유 중으로 이행되므로 클로르발리돈을 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

3) 생식성

○ 임로디핀

임로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

○ 발사르탄

다른 레나-인지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 발사르탄도 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안된다. 레나-인지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 태아 및 태아 발사르탄의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 한다. 발사르탄의 임부의 생식능에 대한 영향에 대한 정보는 없다. 랫드에 대한 시험에서 발사르탄의 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

8. 아이에 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.

- 고령자에서의 급격한 이노는 혈장량의 감소를 초래하므로 탈수, 저혈압 등에 의한 기립성 조절장애, 어지러움, 불균이 나타날 수 있다.
- 혈압이 심한환 환자 중 부종이 있는 고령자에서의 급격한 이노는 급속한 혈장량 감소와 혈액 농축을 초래하여 뇌경색 등의 합병증을 유발할 수 있다.
- 고령자으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다(뇌경색 등이 나타날 수 있다).
- 고령자에서는 저나트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타되기 쉽다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약량, 최대 투여용량은 1일 1회 임로디핀/발사르탄/클로르발리돈 10/160/25밀리그램이며, 사람에서 이 약의 과량투여에 대한 정보는 없다.

각 단일제의 과량투여에 대한 경험은 다음과 같다.

○ 임로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 발작성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급된 바 없다. 전신성 저혈압의 중증과 심하고 오랫동안 지속되어 속생태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 양상을 치료하고도 보고되었다. 건강한 자원자에게 임로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄 (activated charcoal)을 투여하였을 때 임로디핀의 흡수율이 10% 이하로 떨어졌다.

- 중독에 대한 임상적 연구에서 유증할 수 있다. 임로디핀의 과량투여로 인한 혈당증으로 심한저 저혈압은 심장과 호흡기 기능을 저하시키며, 사지저지 기능을 폐쇄시키며 유자하여 혈중칼륨과 같은 순환액에 및 노배설을 증진시킬 필요는 있는 등 심각한 신장과신 기능을 저하하여 다른 보조요법을 필요로 한다. 혈산치제 사용을 금하는 특별한 경향이 아니라면, 혈관 기강성 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 나타내지는데 해독술과수축제의 장용효과가 유용할 수 있다. 임로디핀의 과량투입합의 매우 높은 투여량에 대해는 도움이 되지 않는다. 임로디핀 과다 투여 시 비-인산성 폐쇄부종이 드물게 보고되었다. 이는 저전 발생할 수 있으며 (복통 24-48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(체액과부하)를 통한 촉진 작용 할 수도 있다.

○ 발사르탄

임부의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 일시적이나, 순환하탈 및 소고, 빈맥, 부조감 신경 자극에 의한 증상, 복통,우두마비 구토를 유도하거나 약용탄을 투여하고 그 예에는 생식기능 수색을 정하는 데에 주입한다. 만약 저혈압이 발생하면 빠른 누운 자세를 취하고 그 후 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

○ 클로르발리돈

- 지혈, 중증:주로 체액 및 전해질의 급한(신상):
 - 정맥, 비맥, 혈액량 감소소스 소고, 의식장애, 구토, 구한력, 구역경, 지각이상, 피로, 졸음증, 착란, 어지럼, 구갈, 구토, 구토, 대소, 혈액농축이 일어난 경우의 필요, 무도, 정맥혈액, 근육, 혈관지하증, 부종명
- 임상검사 소견: 나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증, BUN 상승, 고요산혈증, 고칼슘혈증
- 처치
 - 1) 약물의 제거, 혈액청화: 최초, 위 내용물흡인, 위세척, 약용탄 투여
 - 2) 각 증상에 대한 처치

저혈압, 혈당농축, 탈수, 순환하탈: 생리식염 주사액, 포도당 주사액, 등장액 등의 정적 정맥주사, 당리리 들어올린 전해질 성상, 신, 엽기 불균형: 적절한 성분의 수액을 정맥 내 투여 및 전해질 대체물질 처방

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 아래의 임의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 습도 및 열을 피하고, 빛이 직접 닿지 않도록 주의하여 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사소한 오류이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약작용점

- 임로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강화 효과를 나타낸다.
- 발사르탄: 인지오텐신 II수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 인지오텐신 II의 혈관수축작용을 억제하여 혈압을 확장시켜 혈압강화 효과를 나타낸다.
- 클로르발리돈: 혈청 완고괴리의 피질-피질 부위(cortical-dilating segment)에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제시키는 셀노아이드계 이노제이다.

2) 약동학적 정보

- 임로디핀/발사르탄/클로르발리돈 10/160/25밀리그램과 임로디핀/발사르탄 10/160밀리그램 및 클로르발리돈 25밀리그램 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생체이용률 시험이 수행되었다. 2x2 크기로 구성된 건강한 성인 55명에게 금식 시 단일 경구투여하여 혈청 임로디핀, 발사르탄, 클로르발리돈의 농도를 측정할 결과, 비교할 때 항속(AUC_{0-∞}와 C_{max})을 20%변화하여 통계처리하였을 때, 평균치 지의 90% 신뢰구간이 log₁₀0.8에서 log₁₀2.5 이내로 생체이용률동등성 범위 내에 있었다.
- 임산시험 정보
 - 이 약의 유효성과 안전성은 임로디핀/발사르탄 5/80밀리그램으로 혈압이 조절되지 않는 분태성 고혈압 환자를 대상으로 수행된 임상시험에서, 이중중 1회, 대소 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자들은 도인기(rn-m) 동안 임로디핀/발사르탄 5/80밀리그램을 1일 1회 4주간 투여 후 약물이 적절히 조절되지 않은 환자 24명에서 무작위 배정(사실상: 147명, 대조군: 147명)되어 임로디핀/발사르탄/클로르발리돈 병용 또는 대조약(임로디핀/발사르탄 복합제)을 투여받았다. 시험군은 임로디핀/발사르탄/클로르발리돈 5/80/12.5밀리그램을 1일 1회 2주간 복용, 후 용량을 10/160/25밀리그램으로 2주제 증강하여 6주간 투여하고, 대조군은 임로디핀/발사르탄 5/80/12.5밀리그램을 1일 1회 2주간 복용 후 용량을 10/160/12.5밀리그램으로 2주제 증강하여 6주간 투여하여 수 주간 혈압강화 효과 및 안전성을 비교 평가하였다. 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 복용 후유 수축기압(MSSBP) 변화량에 대한 최소제효과량(최소효과치)은 이 약 투여군에서 -22.76±0.99 mmHg, 임로디핀/발사르탄 복합제 투여군에서 -16.69±0.99mmHg 으로, 이 약 투여군이 임로디핀/발사르탄 복합제 투여군에 비해 MSSBP 변화량이 더 좋 으며, 이는 통계적으로 유의하였다. (p<0.0001).
- 기저치에서의 평균 MSSBP를 공변변수로 보정한 공분산 분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량

MSSBP변화량 측정값	시험군(n=145)	대조군 (n=145)
최소제효과량 (최소효과치)	-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

○ 임로디핀

1) 발작성

임로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day를 2주 동안 먹이 속에서 먹여보았 및 마우스에서 발작성의 증가는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다 (마우스에서는 mg/mg기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배).

2) 면역역성

면역력이 시험에서 임로디핀은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

3) 수태능 이상

10 mg/kg/day 고용량까지의 임로디핀 (mg/mg기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 배)으로 처치한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치하여 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.
* 환자의 체중 50 kg 기준

○ 발사르탄

- 다수 종의 동물을 이용한 비임상 안전성 실험에서 생식독성을 제외하고는 전신 독성 혹은 특정 장기에 대한 독성은 관찰되지 않았다. 임신기간의 19일 및 수컷이 600 mg/kg/day를 투여한 랫드의 지손에서 생증을 감소와 사할발육의 약간 지연만이 관찰되었다. 비임상 안전성 결과는 주로 약물의 약리학적 성질에 부합하였으며 임상시험이 유익성에서였다. 비임상 실험에서임산시험, 발산되는 수태능 이상은 관찰되지 않았다.
- 랫드의 수태능 시험에서 체표면적(mg/mg)로 기초한 시험 최대내약성용량(MH-D)의 약 6 배인 200mg/kg/day 까지 경구 투여시 수컷 또는 암컷 랫드의 생식능에 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었다.
- 마우스, 랫드, 토끼에 투여한 최대치량 발산시험에서 600mg/kg/day를 투여한 랫드 및 10mg/kg/day를 투여한 토끼에 처치 마제 독성과 연관된 태태독성이 관찰되었다. 이 용량은 임로디핀/발사르탄에 기초한 시험 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.8배이다(60g 랫대에 대해 330mg/day, 경구 용량 기정 시), 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성 또는 태아 독성의 증거가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/m²에 기초한 시험 최대 권장용량의 9배이다).

■ **저장방법**: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
■ **포장양식**: 30정/병

● 이 첨부문서 작성일자 2025년 12월 19일 이후 변경된 내용은 **의약품통합정보시스템**(https://nedrug.mfds.go.kr) 또는 **동약국홈페이지** : www.dkphm.com에서 확인하실 수 있습니다.
● 약약품 목록과 수탁용량 표시, 부작용 표시 및 피해구제 신청은 **한국약품안전관리원**에 접수하실 수 있습니다.
■ **상담방식** : ☎ 1644-6223, 14-3330 / **karp.drugsafe.or.kr**
■ **상담대상** : 의약품 사용에 있어서 **임상, 장애, 처방, 제형**을 입문 하신 경우 - **보상범위** : 사망(임상보상금, 장애, 장애이보상금, 진료비)
● **문의** 항목은 엄격한 품질관리를 통한 제품안전이다. 만약 약이 인위적 또는 유하기인 결과하였거나 변질, 변태 또는 소손된 약품들은 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
● **수신자부담 소비자 상담실** : 080-776-1472

KGMP적응적제품

제조회회사 제조자
본 제품은 우수의약품제조관리기준에 적합하게 제조되었습니다.

동종제약약품주식회사
KGD 공동제약
경기도 광명시 산본로 115
공동제약(주)
경기도 화성시 양암면 제암단지로 224-3
DK191225