

고혈압 3제 복합 치료제

아모잘탄 플러스[®]정 5/100/12.5mg (암로디핀/로사르탄/클로르탈리돈)

【원료약품의 분량】 이 약 1정 중	
• 아모잘탄플러스정 5/50/12.5mg	
유효성분: 암로디핀칼실산염(별규)	7.84mg(암로디핀으로서5mg)
로사르탄칼륨(EF)	50mg
클로르탈리돈(별규)	12.5mg
참가제(등용유래성분): 유당수화물(소, 우유)	
기타 참가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 흰색(8F18422), 크로스포비돈	
• 아모잘탄플러스정 5/100/12.5mg	
유효성분: 암로디핀칼실산염(별규)	7.84mg(암로디핀으로서5mg)
로사르탄칼륨(EF)	100mg
클로르탈리돈(별규)	12.5mg
참가제(타르색소): 황색호 청색2호	
참가제(등용유래성분): 유당수화물(소, 우유)	
기타 참가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 I 분홍색(8F64726), 크로스포비돈	
• 아모잘탄플러스정 5/100/25mg	
유효성분: 암로디핀칼실산염(별규)	7.84mg(암로디핀으로서5mg)
로사르탄칼륨(EF)	100mg
클로르탈리돈(별규)	25mg
참가제(등용유래성분): 유당수화물(소, 우유)	
기타 참가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 I 노란색 (85F2534), 크로스포비돈	

[성상]

아모잘탄플러스정 5/50/12.5mg : 흰색의 타원형 필름코팅정제

아모잘탄플러스정 5/100/12.5mg : 분홍색의 타원형 필름코팅정제

아모잘탄플러스정 5/100/25mg : 노란색의 타원형 필름코팅정제

【효능·효과】 암로디핀과 로사르탄의 복합요법으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

[용법·용량]

이 약은 1일 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간에: 아침에 복용하는 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분에 소르타탄과 암로디핀의 단독요법 또는 복합요법으로 용량을 조절할 것이 권장된다.

암로디핀/로사르탄의 복합요법으로 협압이 조절되지 않는 환자에서 이 약 5/50/12.5밀리그램을 투여하며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대투여용량은 5/100/25밀리그램이다.

암로디핀/로사르탄 복합제와 클로르탈리돈 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 약물의 편리함을 위하여 이 약제가의 주성분 함량이 동일한 복합제로 전환할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 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, 무호흡, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7, 8 임부 및 수유부에 대한 투여항 ‘참조’)
 - 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자: 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 간경변환자에 있어 간성혼혈을 유발할 가능성이 있다.
 - 중증의 신장질환 환자: 타이지드제 이노제들은 중증의 신장질환 환자에 있어 고칼슘혈증을 유발할 수 있으며, 반복된 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 구성성분 및 디하드로피리딘계 유도체, 타이지드계 약물, 또는 다른 sulfonamide계 유도체에 과민반응이 있는 환자
- 중증 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
- 중증의 저칼슘혈 환자
- 중증의 대동맥판 협착증 환자
- 유전성 혈관부종 환자(기타 ACE억제제 혹은 안지오텐신II수용제 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 원발고알도스테론증 환자
- 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.
- 당뇨병이나 중등도~중증의 신장에 환자(사구체여과율 (GdL)/min/1.73m²에서 일리스키렌 함유투제와의 병용
- 무호흡 환자
- 불응성 저칼슘혈증 환자
- 제나트륨결핍, 고칼슘혈증 환자
- 치료되지 않은 메디슨증후군 환자
- 리튬요법을 받고 있는 환자
- 타르나딘 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자(QT 연장, 심실부정맥을 일으킬 수 있다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 고령자
- 투약을 해야 하는 신부전증 환자
- 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대성심근 환자
- 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
- 혈관내 유속혈액량 감소환자(예: 이노제 투여중인 환자, 엄격한 열분해한 환자, 혈액투석중인 환자, 설사 혹은 구토 환자)
- 혈관내 유속혈액량 감소환자(예: 이노제 투여중인 환자, 엄격한 열분해한 환자, 혈액투석중인 환자, 설사 혹은 구토 환자)
- 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
- 중증 고칼슘혈증 또는 뇌동맥 경화증 환자(급격히 이노가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 초래하고 혈전색전을 유발할 수 있다.)
- 빈뇨 또는 부요 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)
- 설사, 구토 환자(전해질 실패를 일으킬 수 있다.)
- 부갑상선 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)
- 다(타)탈수상태, 탈수부(수)질 호르몬제 또는 ACTH 투여를 받는 환자
- 고칼슘혈증 환자(이 약의 강압작용이 증강될 수 있다.)
- 경이
- 이 약(아모잘탄플러스정 5/100/12.5mg)은 황색/화선색열로우 FCF를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 암로디핀/로사르탄/클로르탈리돈 복합제

(1) 임상시험 결과

이 약에 대한 안전성은 암로디핀과 로사르탄의 복합요법으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 제 2기 고혈압 환자 330명을 대상으로 한 암로디핀과 로사르탄 복합요법 대조 임상시험에서 평가되었다.

다음 표는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 암로디핀/로사르탄칼륨/클로르탈리돈투여군(5/50/12.5밀리그램 복합제 2주 투여 후 5/100/25밀리그램 복합제 6주 투여, 168명) 및 암로디핀/로사르탄칼륨 복합제 투여군(5/50밀리그램 복합제 2주 투여 후 5/100밀리그램 복합제 6주 투여, 162명)에서 발생한 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

	암로디핀/로사르탄칼륨/클로르탈리돈 투여군	암로디핀/로사르탄칼륨 투여군	전체투여군
기관	5/50/12.5mg(2주) 투여 후 5/100/25mg(6주) 투여 (N=168) N(%)	5/50mg(2주) 투여 후 5/100mg(6주) 투여 (N=162) N(%)	(N=330) N(%)
심혈관계			
심상성동	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
안과			
눈 부종	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
시각 장애	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
소화기계			
복부팽만	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
변비	3 (1.79%)	0 (0%)	3 (0.91%)
소화불량	3 (1.79%)	1 (0.62%)	4 (1.21%)
심복부 불편감	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
식도염	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
전신 및 투여부위			

무력증	1 (0.60%)	1 (0.62%)	2 (0.61%)
기름증증	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
감염			
인플루엔자	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
비인두염	3 (1.79%)	5 (3.09%)	8 (2.42%)
치주염	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
상기도감염	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
질염염	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)

부상, 중독 및 시술 관련 합병증			
근육 좌상	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
경사			
ALT 증가	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
AST 증가	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
콜레스테롤 증가	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
CPK 증가	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
크레아티닌 증가	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
칼륨 증가	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
혈중 요산 증가	2 (1.19%)	1 (0.62%)	3 (0.91%)
혈노	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
간기능 수치 상승	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
노중 적혈구 양성	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
노중 백혈구 양성	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)

대사계/영양계			
식욕감소	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
고콜레스테롤혈증	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
과혈당증	1 (0.60%)	1 (0.62%)	2 (0.61%)
고칼륨혈증	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
고지혈증	2 (1.19%)	0 (0%)	2 (0.61%)
고중성지방혈증	1 (0.60%)	2 (1.23%)	3 (0.91%)
근골격계 및 결합조직			
관통통	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
근육통	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
퇴행성관절염	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
사지통증	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)

신경계			
어지럼증	12 (7.14%)	2 (1.23%)	14 (4.24%)
두통	3 (1.79%)	1 (0.62%)	4 (1.21%)
감각이상	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
정신신경계			
우울	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
불면	2 (1.19%)	0 (0%)	2 (0.61%)
신장 및 비뇨기계			
빈뇨	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
호흡기, 흉부 및 종격장폐			
비출혈	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
피부 및 피하조직			
조각탈피증	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
두드러기	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
혈관계			
홍조	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
저혈압	2 (1.19%)	0 (0%)	2 (0.61%)

다음 표는 이 임상시험에서 암로디핀/로사르탄칼륨/클로르탈리돈 투여군(5/50/12.5밀리그램 복합제 2주 투여 후 5/100/25밀리그램 복합제 6주 투여, 168명) 및 암로디핀/로사르탄칼륨 복합제 투여군(5/50밀리그램 복합제 2주 투여 후 5/100밀리그램 복합제 6주 투여, 162명)에서 발생한 약물이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

	암로디핀/로사르탄칼륨/클로르탈리돈 투여군	암로디핀/로사르탄칼륨 투여군	전체투여군
기관	5/50/12.5mg(2주) 투여 후 5/100/25mg(6주) 투여 (N=168) N(%)	5/50mg(2주) 투여 후 5/100mg(6주) 투여 (N=162) N(%)	(N=330) N(%)
소화기계			
변비	2 (1.19%)	0 (0%)	2 (0.61%)
전신 및 투여부위			
무력증	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
경사			
크레아티닌 증가	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
혈중 요산 증가	1 (0.60%)	1 (0.62%)	2 (0.61%)
간기능 수치 상승	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
대사계/영양계			
고중성지방혈증	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
신경계			
어지럼증	8 (4.76%)	1 (0.62%)	9 (2.73%)
두통	2 (1.19%)	0 (0%)	2 (0.61%)
감각이상	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
정신신경계			
불면	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
신장 및 비뇨기계			
빈뇨	1 (0.60%)	0 (0%)	1 (0.30%)
혈관계			
홍조	0 (0%)	1 (0.62%)	1 (0.30%)
저혈압	2 (1.19%)	0 (0%)	2 (0.61%)

(2) 국내 시판후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 640명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.63%(36/640명, 총 51건로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

2) 암로디핀/로사르탄 복합제

(1) 임상시험 결과

이 약 (암로디핀/로사르탄 복합제)에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 3개의 임상시험임상시험 201, 임상시험 301 및 임상시험 302 및 stage 2 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험 303 을 통해, 총 794명의 고혈압 환자 중 암로디핀/로사르탄 복합제를 투여받은 398명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. : 매우 흔하게 ≥ 1/10, 흔하게 ≥ 1/100, (1/10), 때때로(≥ 1/1,000, (1/100), 드물게 ≥ 1/10,000, (1/1,000), 매우 드물게(1/10,000) (표) 이 약과 관련된 이상반응*

발현부위	발현정도	발현종상
신경계	흔하게	어지러움(dizziness), 두통
	때때로	졸음, 뇌경색
전신 이상 및 투여부위 반응	때때로	무력증, 흉부불편감, 흉통, 조기조파진 및초부종, 오목부종
위장관이상	때때로	복부불편감, 소화불량, 구역, 역류성식도염, 변비
피부 및 피하조직 이상	때때로	(전신성) 가려움증, 전신성 두드러기
심장이상	때때로	심계항진
혈관이상	때때로	홍조, 기립성 저혈압, 안면홍조
호흡기계, 흉부 및 종격 이상	때때로	호흡곤란, 기침
감각기관 이상	때때로	어지러움(vertigo), 안구충혈
신장 및 방광 이상	때때로	빈뇨

*임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있거나 불명으로 판단한 이상반응

(2) 국내 시판후 조사 결과

- 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 668명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.19%(21/668명,총25건로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.46%(3/668명,4건로 관정됨,수면 무호흡 증후군, 자궁성유증, 자궁탈출24.15%(1/668명)1건, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.06%(7/668명, 총 10건로 보고되었으며, 고지혈증 0.46%(3/668명, 3건, 골다공증, 당뇨, 수면 무호흡 증후군, 위궤양, 자궁성유증, 자궁탈출, 저혈당 각 0.6%(1/668명, 1건으로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례는 보고되지 않았다. 그 외 별도로 19.810명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 보고된 중대한 이상사례 : 약물이상반응은 다음과 같다
 - 중대한 이상사례(총42건) : 폐렴(7건), 뇌졸중(4건), 사망(3건), 뇌경색(3건), 저혈압(3건), 가슴통증(2건), 급사(2건), 심근경색증(2 건), 협심증(2건), 골절(2건), 폐혈증(2건), 위양성(2건), 그 외 각 1건
 - 중대한 약물이상반응(총9건) : 저혈압(3건), 사망(1건), 체위부전증(1건), 뇌경색(1건), 어지러움(1건), 폐렴(1건), 구역(1건)
- 재조사 이상사례 분석평가 결과
 - 이 약에 대한 국내 재조사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 하기간 모든 약물들을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재조사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 약물들에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
 - 면역계 : 대상포진
 - 대사 및 영양계 : 고지혈증, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 상체불형의 지질대사장애
 - 혈관계 : 죽상경화증
 - 호흡기계 : 폐부종, 폐렴
 - 소화기계 : 자조파괴, 양성위장관 신생물, 위암증, 담석증, 담관염, 간경변
 - 근골격계 : 골절, 인대장애
 - 비뇨생식기계 : 일부빈뇨, 만성신부전, 만성신부전 약화, 콩팥무두서니, 전립선과형성, 자궁성유증, 난소낭종
 - 안과계 : 백내장
 - 전신성 및 투여부위 이상 : 체중감각 변화

3) 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 항심증 환자에게 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다:

- 자율신경계: 홍조 - 전신: 피로 - 심혈관계: 부종 - 중추 및 말초신경계: 한기증, 두통

- 소화기계: 복통, 오심 - 심박동증: 심계항진 - 정신계: 졸음

임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유익한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다 :

- 전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소

- 심혈관계: 저혈압, 실신

- 내분비계: 여성형 유방

- 대사/영양: 고혈압

- 혈소판/출혈/응고: 자발성, 혈소판감소증

- 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염

- 특수감각: 미각이상, 이명

- 혈관계(심장외): 혈관염

- 백혈구/LEO: 백혈구 감소증

- 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응, 간염, 황달, 간효치치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙농쇄상과 관련이 있었다. 입암이 필요할 만큼 중이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 관련이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데, 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다 : 심근관색, 부정맥사역, 심상성빈맥, 심방성세동 포함, 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

- 순환기계 : 때때로 혈압강하, 동맥불맥 또는 발작성동, 드물게 복부불편감 등이 나타날 수 있다.

- 소화기계 : 때때로 심위부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.

- 피부 : 드물게 피부홍종증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

- 기타 : 때때로 두통, 열감, 내당력저하, 쇠약증이 나타날 수 있다.

② 로사르탄

1) 로사르탄은 본태고혈압 성인환자 3,300명 이상을 포함하여 전체 4,066명의 환자/피험자를 대상으로 안전성이 평가되었다. 1,200 명 이상의 환자는 6개월 이상 투약받았고, 800명 이상의 환자는 1년 이상 투약받았다. 일반적으로 로사르탄은 내약성이 우수하였다. 전체적인 이상반응 발현율은 실험군과 대조군 사이에 큰 차이가 없었다.

대조임상시험에서 임상적 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 경우는 로사르탄군의 경우 2.3% 였으며, 위약군의 경우 3.7% 였다. (1) 다음 표는 6~12주 동안 실시한 4건의 위약대조 임상시험에서, 1,000명 이상의 피험자는 로사르탄(10~150mg)을, 300명 이상은 위약을 투여받았을 때의 이상반응 발현율을 정리한 것이다. 이상반응 발현율은 로사르탄 투약 용량의 변화에 거의 영향을 받지 않았으므로 로사르탄의 각 용량군에서 보고된 이상반응을 통합정리하였다. 이 표에서 제1면 이상반응은 로사르탄군의 발현율이 1% 이상으로 위약군보다 빈도가 높은 것들이다.

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

- 소화기계: 구역, 설사, 소화불량

- 호흡기계: 기침, 부비동염에, 인두염

- 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 증지후

