전문의약품	
혈압강하제	214

Daiichi-Sankyo

세비카®정 10/40mg
SEVIKAR® Tab. 10/40mg
(암로디핀/올메사탄 메독소밀)

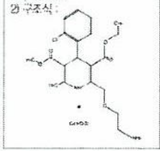
【개요 및 특징】

세비카 정(암로디핀 베실산염/올메사탄 메독소밀)은 칼슘채널 차단제인 암로디핀과 안지오텐신II 수용체(Type AT1)의 길항제인 올메사탄 메독소밀의 복합제입니다. 암로디핀 베실산염과 올메사탄 메독소밀의 화학명과 구조식은 다음과 같습니다.

• 암로디핀 베실산염

1) 화학명 :
3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzene sulphonate

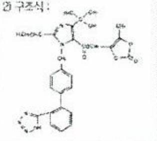
2) 구조식 :



• 올메사탄 메독소밀

1) 화학명 :
(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl) methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl] methyl] imidazole-5-carboxylate

2) 구조식 :



• 작용기전

암로디핀은 칼슘채널 차단제로 칼슘이온이 심장 및 혈관 평활근의 세포막으로 유입되는 것을 차단하는 작용을 합니다. 암로디핀은 혈관 평활근에 직접 작용하여, 말초혈관의 저항을 감소시키고 혈관확장 작용으로 항고혈압 작용을 나타냅니다.

또한, 올메사탄 메독소밀은 위장관에서 흡수되면서 올메사탄으로 가수분해되는 prodrug로, Renin Angiotensin-Aldosteron System에 관여하여 안지오텐신 II 수용체 중 AT1을 선택적으로 차단함으로써 Angiotensin II에 의한 혈관수축을 억제하는 한편 알도스테론 분비를 억제함으로써 수분의 재흡수를 억제하여 강압효과를 나타냅니다.

【원료약품 및 그 분량】 - 이 약 1정 중 -

암로디핀 베실산염(EP) (암로디핀으로서 10mg)	13.868mg
올메사탄 메독소밀(별규)	40mg

【성 상】
이 약은 적갈색의 원형 필름코팅정제입니다.

【효능·효과】

암로디핀 또는 올메사탄 메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료에 쓰입니다.

【용법·용량】

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

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 올메사탄 메독소밀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있습니다.

이 약의 최대투여용량은 10/40밀리그램입니다. 최대 혈압강하효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절합니다.

권장되는 투여용량은 다음과 같습니다.

- 5/20밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 올메사탄 메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다.
- 10/20밀리그램 : 올메사탄 메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다.
- 5/40밀리그램 : 5/20밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다.
- 10/40밀리그램 : 5/40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다.

- 신장애 환자 : 이 약은 신장애 환자에 대한 연구가 없었습니다. 다만 경증 및 중등증의 신부전 환자 (creatine clearance 20~60mL/min)의 올메사탄 메독소밀 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중등증~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않습니다. 중등증의 신부전 환자에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장됩니다.
- 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장애 환자)는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장합니다.
- 간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 합니다. 중등증의 간장애 환자에 올메사탄 메독소밀 권장 초회용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램입니다. 이미 다른 항고혈압약물 및/또는 이뇨제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 합니다. 중증 간기능 손상자에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다. (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에 투여하지 말 것 항을 참조하십시오.)
- 고령자 : 통상 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 합니다. 올메사탄 메독소밀의 경우 고령자에서의 최대 투여용량은 1일 1회 20mg입니다.
- 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있습니다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 합니다. (7. 임부에 대한 투여 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오

1) 이 약의 주성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부 및 수유부
3) 중증의 간장애 환자
4) 중증의 대동맥판협착증 환자
5) 담도폐쇄환자
6) 신장투석 환자(사용경험이 없음)
7) 쇽 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오

1) 체액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사탄 메독소밀)

체액이나 염류가 부족한 환자 (예 : 고용량의 이뇨제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 합니다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고, 필요 시 생리식염수를 정적 정맥주사합니다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있습니다.

2) 혈관확장

이 약을 복용한 후 암로디핀에 의해 점차 혈관이 확장되어 급성 저혈압이 발생한 경우가 드물게 보고되었습니다. 다른 말초 혈관확장제와 같이 특히 중증의 대동맥 협착 환자에 이 약 투여 시에 주의를 기울여야 합니다.

3) 중증의 폐쇄성 관상동맥 환자

중증의 폐쇄성 관상동맥 환자는 칼슘채널 차단제 치료 개시 또는 용량 증가 시에 협심증이나 급성심근경색의 빈도, 기간 또는 중증도가 증가될 수 있습니다.

4) 울혈성 심부전환자

일반적으로 칼슘채널 차단제는 심부전 환자에게는 주의하여 사용하여야 합니다. 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제, 디곡신, 이뇨제의 용량이 안정화된 NYHA III 또는 IV 단계의 심부전 환자 1,153명을 대상으로 암로디핀(1일 5~10mg)을 가지고 위약대조 임상시험(최소 6개월, 평균 14개월)을 실시한 결과, 생존 또는 심장 질환 발병(생명을 위협하는 부정맥, 급성 심근경색 또는 심부전 악화로 인한 입원으로 정의됨)에 대한 역효과는 없었습니다. NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 697명에 대한 8~12주 연구에서 암로디핀은 위약과 비교되었고 운동부하, NYHA 분류, 징후 또는 좌심실박출률(LVEF) 측정 시 심부전의 악화에 대한 증거는 없었습니다.

5) 신장애 환자

올메사탄 메독소밀은 레닌-안지오텐신-알도스테론 계를 저해하기 때문에, 민감한 환자의 경우 신장 기능의 변화가 올 수 있습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 계의 활성에 의존하는 환자(예: 중증 울혈성 심부전 환자)에게 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우 핍뇨증 또는 진행성 고질소혈증 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망이 수반될 수 있습니다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있습니다. 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소(BUN)의 증가가 보고되었습니다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상됩니다.

6) 간장애 환자

암로디핀은 간에서 광범위하게 대사되고 혈장 소실 반감기가 56시간이기 때문에 간장애 환자에게 이 약 투여시 주의해야 합니다. (용법 · 용량 항 참조)

4. 이상반응

1) 올메사탄 메독소밀과 암로디핀의 복합제

이 약의 안전성은 2,892명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었습니다.

이상반응은 신체기관별로 아래와 같이 보고 되었습니다. 발현빈도는 다음과 같이 분류합니다: 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), 알려지지 않은 빈도 (활용가능한 자료로부터 추정이 불가능함)

발현부위	증상별 발현빈도			
	흔하게	때때로	드물게	알려지지 않은 빈도
면역계			약물 과민 반응	
대사 및 영양		고칼륨혈증		
정신계		성욕감소		
신경계	어지러움(dizziness), 두통	체위성 어지러움, 졸음, 자세성 어지러움, 저감각증	실신	
귀 및 미로		현기증(vertigo)		
심장		심계항진, 빠른 맥		
혈관계		저혈압, 기립성 저혈압		
호흡기계 및 흉부		호흡곤란, 기침		
위장관계		구역, 구토, 소화불량, 설사, 변비, 입마름, 상복부 통증		
피부 및 피하조직		발진	두드러기	
근골격계 및 결합조직		근육경련, 사지통증, 요통		
신장 및 비뇨기계		빈뇨증		
생식기계		발기부전		
전신 및 투여부위	말초 부종, 부종, 함요부종, 피로	무력증	얼굴부종	
검사치		혈중 칼륨 감소, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중요산 증가, 감마글루타밀전이효소 증가		헤모글로빈 및 헤마토크릿의 감소

2) 올메사탄 메독소밀

위약대조 임상시험에서 올메사탄 메독소밀을 투여한 환자에서 1% 이상 나타나고 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 어지러움이었으며, 위약 투여환자에게서는 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응들은 요통, 기관지염, 크레아틴인산효소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고중성지방혈증, 인플루엔자 유사 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 기침이었습니다.

시판 후 사용시 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.

- 전신 : 무력증, 혈관부종
- 소화기계 : 구토
- 근골격계 : 횡문근융해증
- 비뇨생식계 : 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승
- 피부 및 부속기관 : 탈모, 가려움, 두드러기
- 검사치 : 고칼륨혈증

추가적인 안전성 정보는 올메사탄 메독소밀 단일제 허가사항을 참조하십시오.

3) 암로디핀

고혈압 및 협심증 환자에 대하여 실시한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상 반응은 다음과 같습니다.

- 혈관계 : 홍조
- 전신 : 피로, 부종
- 심혈관계 : 심계항진
- 중추 및 말초신경계 : 현기증, 두통, 졸음
- 소화기계 : 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았습니다.

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않았습니다. 또한 황달 및 간효소 상승(대부분 담즙분비정체 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우 입원이 필요할 만큼 심각하였습니다.

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조하십시오.

5. 일반적주의

1) 베타 차단제의 투여중지

암로디핀은 베타 차단제가 아니므로 베타 차단제의 투여를 갑자기 중지했을 경우 발생하는 위험이 나타날 수 있습니다. 베타차단제 투여 중지시 베타 차단제의 양을 서서히 감소해야 합니다.

2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해

혈관 긴장도(tone) 및 신기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 좌우되는 환자들 (예 : 중증의 울혈성 심부전, 신동맥 협착증과 같은 신장 질환 환자)의 경우에는 이 계에 영향을 미치는 다른 약물과의 병용투여가 저혈압, 고질소혈증, 소변감소증 또는 드물게 급성 신부전 발생과 관련되어 있었습니다.

3) 신혈관성 고혈압 환자

단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제를 투여시 심각한 저혈압 및 신기능부전에 대한 위험성이 증가됩니다.

4) 고칼륨혈증

레닌안지오텐신계에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로, 신부전 그리고/또는 심부전 환자에 이 약 투여시 고칼륨혈증이 나타날 수 있습니다. 혈중 칼륨치를 증가시킬 가능성이 있는 약물과 병용시 혈중 칼륨치에 대한 면밀한 모니터링이 요구됩니다.

5) 대동맥 및 승모판 협착, 폐쇄·비후성 심근 질환

다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐쇄·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요합니다.

6) 원발성알도스테론증

일반적으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌안지오텐신계를 억제하는 항고혈압약물에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

7) 임신

임신 기간 중에 안지오텐신II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 됩니다. 만약 안지오텐신II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 합니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 합니다.

8) 기타

허혈성 심질환 또는 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 과도한 혈압감소 효과로 인하여 심근경색 또는 뇌졸중이 발생할 수 있습니다.

6. 약물상호작용

1) 암로디핀 및 올메사탄 메독소밀 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았습니다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용 대한 연구는 실시되지 않았습니다.

2) 암로디핀

① 암로디핀의 경우 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였습니다.

② 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려줍니다.

③ 자몽쥬스 : 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않습니다.

④ 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향 :

- 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었습니다.
- 알루미늄/마그네슘(제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었습니다.
- 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았습니다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘합니다.
- 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여실은 성인에서 에리트로마이신 및 고령자에서 딜티아젬시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없습니다. 강력한 사이토크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없습니다. 암로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여합니다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없습니다.
- 사이토크롬 P3A4 유도제 : 사이토크롬 P3A4 유도제가 암로디핀에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았습니다. 사이토크롬 P3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum)등)와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여하여야 합니다.

⑤ 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향 :

- 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80mg과 암로디핀 10mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었습니다.
- 디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었습니다.
- 에탄올(알코올) : 10mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었습니다.
- 와파린 : 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었습니다.
- 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았습니다.

3) 올메사탄 메독소밀

① 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제 : 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제세 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있습니다.

② 다른 항고혈압제와 병용투여 시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있습니다.

③ 리튬 : 안지오텐신전환효소(ACE)저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있습니다. 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않습니다.

④ 비스테로이드성 소염진통제

다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드성 소염진통제(예 : 1일 3그램 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용 시 사구체여과율 감소가 증가될 수 있습니다. 이러한 위험성은 급성 신부전 환자에서 증가됩니다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장합니다. 또한 다른 안지오텐신II 수용체 길항제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있습니다.

⑤ 기타

올메사탄 메독소밀을 건강한 지원자에게 디곡신 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았습니다. 올메사탄 메독소밀의 생체이용률은 제산제 [Al(OH)₃/Mg(OH)₂]와 병용 투여 시 크게 변화하지 않았습니다. 이 약은 cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 P450 효소에도 영향을 주지 않습니다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대사되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않습니다.

7. 임부에 대한 투여

1) 올메사탄 메독소밀 : 레닌-안지오텐신 계에 직접적으로 작용하는 약물은 임부에게 투여된 경우 태아 및 신생아의 손상 및 사망을 유발할 수 있습니다. 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제를 복용했던 환자의 경우에서 수십 건의 사례가 보고되었습니다. 임신으로 밝혀진 경우 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단해야 합니다.

레닌-안지오텐신 계에 직접 작용하는 약을 임신 2기와 3기에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 일으킬 수 있습니다. 태아의 신장기능 저하에 의한 것으로 생각되는 양수과소증이 보고되었습니다. 이 경우 양수과소증은 태아의 사지구축, 두개안면 이형성, 폐형성부전과 관련이 있습니다. 이 약에 의한 것인지는 확실하지는 않지만, 미숙, 자궁내 성장지연, 동맥관 개존증이 보고되었습니다. 이러한 이상반응은 임신 1기에 한하여 자궁내 약물이 노출되는 경우에는 나타나는 것 같지 않습니다. 임신 1기 동안에만 배아나 태아가 안지오텐신II 수용체 저해제에 노출된 경우도 임부에게 그 사실을 알려야 합니다. 그럼에도 불구하고 환자가 임신했을 경우 의사는 환자가 가능한 빨리 약의 사용을 중단하도록 해야 합니다.

드문 경우지만 (0.1%보다 낮은 비율) 레닌-안지오텐신 계에 작용하는 약을 대체할 치료법이 없을 수 있습니다. 이러한 경우, 산모는 태아에게 가해질 수 있는 잠재적인 위험을 잘 알고 있어야 하며, 반복적인 초음파 검사를 통해 양수내의 상태를 파악하고 있어야 합니다. 만약 양수과소증이 관찰되었을 경우, 이 약은 산모의 생명유지를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 중지되어야 합니다. 임신주수에 따라 자궁수축검사 (Contraction stress testing(CST)) 또는 Nonstress test(NST) 또는 생이화학적 프로파일링(Biophysical profiling(BPP)) 등이 적절히 실시되어야 합니다. 환자와 의사는 태아가 비가역적 손상을 받은 후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있음을 주의해야 합니다. 자궁내에 안지오텐신II 수용체 저해제에 노출된 경험이 있는 유아의 경우 저혈압, 소변감소증, 고칼륨증이 나타나는지 면밀히 관찰해야 합니다. 핍뇨증이 발생하면 혈압과 신장관류를 지지하는데 주의를 기울여야 합니다. 수혈이나 투석이 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체시키기 위한 수단으로서 필요할 수도 있습니다.

2) 올메사탄 메독소밀을 임신한 래트에 1,000mg/kg/day (mg/m²의 기준으로 볼 때 사람에서의 최대 권장 투여량 (MRHD: maximum recommended human dose)의 240배)까지 경구로 투여했을 때 또는 임신한 토끼에 1mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반 : 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량이므로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았습니다. 그러나 래트에 1.6mg/kg/day 이상 투여 시, 새끼의 출생 시 체중 및 체중 증가 면에서 유의한 감소가 관찰되었습니다. 또한 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기가 지체되었으며(귓바퀴 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 강하, 눈꺼풀 분화 등의 지체) 신우의 이완 발생이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었습니다. 래트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10입니다.

3) 암로디핀 : 임신한 래트나 토끼에 각각의 주요 기관형성동안에 암로디핀 말레인산염을 10mg/kg/day(mg/m²의 기준으로 10mg 암로디핀의 사람 최대 투여 권장량의 각각 10배 및 20배)까지 경구 투여했을 때 최기형성 또는 기타 배/태아 독성은 없었습니다. (60kg 체중 환자 기준으로 계산) 그러나 교배전 14일 동안 그리고 교배 및 임신기간 동안에 암로디핀 10mg/kg/day와 동등한 용량의 암로디핀 말레인산염을 투여받은 래트에서 태아 크기가 유의하게 감소하였고 (약 50%) 자궁내 사망 숫자는 유의하게 증가하였습니다(약 5배). 래트에 상기 용량의 암로디핀 말레인산염 투여시 임신기간 및 분만기간의 지연이 나타났습니다. 임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없었습니다. 임신기간의 경우 암로디핀의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 합니다.

8. 수유부에 대한 투여

암로디핀 또는 올메사탄 메독소밀이 모유로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않습니다. 그러나 쥐에서 올메사탄은 낮은 농도로 이행되었습니다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유부는 이 약의 중요성을 고려하여서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 합니다.

9. 소아에 대한 투여

이 약의 소아에 대한 안전성 · 유효성은 확립되지 않았습니다.

10. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상은 20% (384명/1,940명), 75세 이상은 3% (62명/1,940명)로 65세 이상 고령자와 젊은 환자간에 관찰된 안전성 및 유효성에 대한 차이는 없었습니다.

1) 암로디핀 : 고령자와 젊은 환자 간에 보고된 임상학적 반응에서 차이는 없었습니다. 고령자는 간장, 신장, 심장기능의 저하, 합병증, 다른 약제 치료의 빈도가 커짐을 고려하여 낮은 투여범위로 시작하는 주의를 기울여야 합니다. 고령자는 약 40%에서 60%로 AUC가 증가됨에 따라 암로디핀 소실이 감소하므로 초기용량은 낮은 용량에서 시작하는 것을 권장합니다.

2) 올메사탄 메독소밀 : 임상시험에서 올메사탄 메독소밀을 투약받은 전체 고혈압 환자 중에서 20% 이상이 65세 이상의 고령자이고 75세 이상은 5%이었습니다. 고령자와 젊은 환자간에 관찰된 안전성 및 유효성에 대한 차이는 없었습니다. 고령자와 젊은 환자간에 보고된 임상학적 반응에서 차이는 없었습니다. 그러나 일부 고령자에서 과민반응이 커지는것을 배제할 수는 없습니다.

11. 과량 투여시의 처치

사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없습니다.

1) 암로디핀

마우스와 래트에서 암로디핀 40mg/kg 및 암로디핀 100mg/kg과 동등한 암로디핀 말레인산염을 경구 단회투여한 양이 치사량입니다. 개에서 암로디핀 4mg/kg 이상에서 암로디핀 말레인산염의 경구 단회투여시 (mg/m² 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 11배 또는 그 이상) 현저한 말초 혈관확장 및 저혈압을 유발하였습니다.

과량투여는 현저한 저혈압과 함께 과도한 말초혈관확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 반맥의 가능성이 있습니다.

이 약의 과량 복용 시 심기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압 측정을 자주하는 것이 필요합니다. 저혈압이 나타나면 혈압 상승을 포함한 심혈관 보조요법과 체액투여를 실시하여야 합니다. 저혈압이 이런 요법에 반응하지 않으면 순환 체액량 및 뇨 배출량에 주의를 기울이며 페닐에프린 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 합니다. 정맥 글루콘산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있습니다. 암로디핀이 단백질에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움을 주지 못할 가능성이 있습니다.

2) 올메사탄 메독소밀

사람에 대한 과량투여 자료는 한정되어 있습니다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 빈맥 등입니다. 부교감 흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있습니다. 증상이 있는 저혈압이 일어난 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 합니다. 이 약이 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 습도 및 열을 피하고, 빛이 직접 닿지 않도록 주의하여 보관합니다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의합니다.

13. 기타

1) 암로디핀

① 발암성

암로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day를 2년 동안 먹이와 같이 투여한 래트 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았습니다. 또한 이 실험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약 용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였습니다.(마우스에서는 mg/m²기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg/day에 근접한 용량, 래트에서는 임상 최대 권장용량의 2.5배, 60kg 환자를 근거로 계산)

② 돌연변이성

돌연변이 시험에서 암로디핀 말레인산염은 유전자 또는 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았습니다.

③ 수태능 이상

10mg/kg/day 용량까지의 암로디핀(mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg의 10배)으로 처치한 래트(교미 전에 수컷은 64일 동안 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았습니다.

2) 올메사탄 메독소밀

① 발암성

올메사탄을 래트에 2년까지 경구투여 시 발암성은 나타나지 않았습니다. 최대 시험용량인 2,000mg/kg/day은 mg/m² 기준으로 사람 최대 권장 투여량(MRHD)인 40mg/day의 480배였습니다. 1,000mg/kg/day (MRHD의 약 120배) 용량까지 투여한 p53 녹아웃 마우스에서의 6개월 투여실험과 Hras2 형질전환 마우스에서의 6개월 투여실험 결과, 이 약의 발암성은 나타나지 않았습니다.

② 돌연변이성

올메사탄 메독소밀과 올메사탄은 *in vitro* 시리아 햄스터 배아세포 형질전환 실험 (Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 박테리아 변이원성 시험 (Ames test)에서도 유전독성의 증거는 보이지 않았습니다. 그러나, 두 약물 모두 *in vitro*에서 배양한 세포 (Chinese hamster lung)에서의 염색체 변이를 증가시켰습니다. 두 약물은 또한 *in vitro* 마우스 임파종 시험에서 티미딘 키나아제 돌연변이에 대해 양성을 나타내었습니다. 올메사탄 메독소밀은 2,000mg/kg까지 경구 투여했을 때, MutaMouse 장과 신장에서 *in vivo* 돌연변이 시험과 마우스 골수에서의 파골성을 측정하는 시험 결과 음성을 나타내었습니다. (올메사탄은 실험하지 않았습니다.)

③ 수태능이상

올메사탄을 1,000mg/kg/day의 고농도(MRHD의 240배) 용량까지 수컷은 교미 9주 전, 암컷은 2주 전에 투여를 시작한 시험에서, 래트의 수태능력에는 영향을 미치지 않았습니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온 (1~30℃) 에서 보관하십시오.

【포장단위】 28정

【사용기간】 제조일로부터 48개월입니다.

【기타사항】

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질 · 변패 · 오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회 고시 (소비자 분쟁해결기준) 에 의거, 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 이지드럭 (http://ezdrug.kfda.go.kr) → [정보마당] → [의약품등 정보] 를 참조하시기 바랍니다.

• **제조자**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1 D-85276, Pfaffenhofen, Germany

• **수입판매자**

한국다이이찌산쿄주식회사
서울특별시 강남구 대치동 892번지 POSCO CENTER 서관 3층
TEL : 02) 3453-3300

• **공동판매자**

대웅제약
www.daewoong.co.kr
서울특별시 강남구 삼성동 163-3 TEL : 080-550-8308~9

첨부문서 개정년월일 : 2010. 12. 31