

올메세틸®엠펙러스(정) 20/12.5 밀리그램

(올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드)

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정(218mg) 중

유효성분: 올메사르탄메독소밀(USP)..... 20.0mg
히드로클로로티아지드(EF)..... 12.5mg

※ 첨가제(동물유래성분): 유단수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)

※ 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B62319), 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

【성상】

연한 수형색을 띠는 원형의 필름코팅정

【효능·효과】

올메사르탄메독소밀이나 히드로클로로티아지드 단독요법으로 혈압이 충분히 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

【용법·용량】

이 약을 투여하기 전 올메사르탄메독소밀이나 히드로클로로티아지드 단독으로 용량조절할 것을 권장하며, 개개의 성분으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우, 식사와 관계없이 이 약 1일 1회 1정을 투여한다. 용량은 환자의 혈압반응을 고려하여 2~4주 간격을 두고 조절한다. 고용량의 히드로클로로티아지드 단일제제를 복용하고 있는 환자 및 체액고갈이나 저나트륨혈증 환자에서 올메사르탄 메독소밀을 병용하거나 이 약(올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드)으로 전환할 경우 현저한 혈압 감소효과가 나타날 수 있다. 이 경우 올메사르탄 메독소밀을 병용하기 전에 히드로클로로티아지드의 용량을 12.5mg으로 감량해야 한다.

〈고령자〉

고령자의 경우 가장 낮은 용량에서 시작하며, 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환, 다른 병용약물을 등을 고려하여 용량조절시 주의하도록 한다.

〈신부전 환자〉

통상 경증 및 중등도 신부전 환자(creatinine clearance/30mL/min)에게 이 약(올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드)을 투여한다. 보다 중증인 신부전 환자에게는 치아짓게 이노제보다 루프이노제를 사용하는 것이 바람직하므로 이 약(올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드)을 투여하지 않는다.

〈간부전 환자〉

간부전 환자에 대한 사용 경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

〈소아〉

소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.(2 다음 환자에는 투여하지 말 것, 7. 임부에 대한 투여 및 8. 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
2) 티아지드계 이노제 및 설펜아미드 계열 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
3) 임부 또는 수유부(7. 임부에 대한 투여 및 8. 수유부에 대한 투여 항 참조)
4) 당뇨병 또는 중증의 신장에 대한 투여 (creatinine clearance < 30mL/min), 무뇨환자
5) 중증 간장애환자
6) 담도폐쇄환자, 담즙정체환자, 담즙부비정지환자
7) 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고칼륨혈증 및 중증성 고요산혈증(통풍 또는 요산 및 그 병력이 있는 환자)을 치료중인 환자
8) 에디스병 환자
9) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
10) 알칼리성인 체제를 있는 병용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신 장애(사구체여과율 60mL/min/1.73m² 환자 (5. 약물상호작용 항 참조))
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 혈액량이나 염이 감소된 환자: 혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이노제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다. 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 바로 누이고, 필요시 생리식염수를 점적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속 할 수 있다.
2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해: 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하기 때문에, 이 약을 투여한 기간 동안 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예: 심한 울혈성 심부전 환자)에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 관뇨증, 전해질 고갈소혈증, (드물게) 급성 신부전 또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다.
3) 신장애환자 및 신장이상환자: 신장기능이상 환자에게 이약을 투여한 경우 혈청 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있다. 중증 신장애 환자 (creatinine clearance < 30mL/min)에서 이 약의 사용이 권장되지 않으며, 신장이식을 받은 환자에 대한 이약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.
4) 신혈관성 고혈압 환자: 단극성 또는 양극성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제 또는 angiotensin II receptor antagonist를 투여한 연구에서 심한 저혈압과 신장애의 위험이 증가한다. 이 약을 단극성 또는 양극성 신동맥협착증 환자에게 장기 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.
5) 간장애, 간질환, 진행성 간질변 환자(간성 혼수가 나타날 수 있다): 티아지드계 이노제는 간기능이 손상되었거나 진행성 간질환이 있는 환자에서 사용될 때 혈액량과 전해질의 약간의 변화도 간성 혼수를 촉발할 수 있기 때문에 주의가 기울여야 한다. 이 약은 경증 및 중등도 간장애 환자에 대한 사용경험이 적으며, 중증 간장애 환자에 대한 사용경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
6) 대내 및 수모반 형착 폐색·비후성 심근질환자: 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 증모반 형착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
7) 원발성알도스테론증 환자: 일반적으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이약의 투여는 권장되지 않는다.
8) 전신성 홍반성 루푸스 환자: 티아지드계 이노제는 전신성홍반성루푸스를 악화 혹은 활성화시킨다고 알려져 있다.
9) 과민반응: 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알러지나 기관지천식의 기원력에 관계없이 발생할 수 있으나, 그러한 병력이 있는 경우 과민반응이 나타날 가능성이 더 높다.
10) 이노제를 연용하는 환자
11) 디기탈리스 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자
12) 심한 관동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자 (급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있다.)
13) 부갑상선기능항진증 환자
14) 열제약요법을 받고 있는 환자
15) 교감신경절제후의 환자(이 약의 혈압감하작용이 증가할 수 있다)
16) 설사, 구토 환자
17) 고령자
18) 역아 (전해질평형실조가 나타나기 쉽다)
19) 용이 또는 양친이나 형제에 통풍이나 당뇨병이 있는 환자
20) 급성 폐쇄각 녹내장: 히드로클로로티아지드 설펜아미드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 유발한다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 전정연구에서 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생한다. 설펜아미드 또는 페니실린 알레르기의 병력이 급성 폐쇄각 녹내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않으면 영구적 시력 손실이 될 수 있다. 일차 치료는 가능한 빨리 히드로클로로티아지드의 투여를 중지하는 것이다. 만약 안압이 조절되지 않는다면 즉각적인 약물 또는 외과적 처치를 고려할 필요가 있다.
21) 비특수적 피부부암(NMSC)
히드로클로로티아지드 노출 수적용량 증가에 따른 비흑색종 피부암(기저세포암, 편평세포암)의 증가 위험이 덴마크 국립 암 레지스터에 근거한 두 건의 역학연구에서 보고되었다. 히드로클로로티아지드의 광피부 작용은 비흑색종 피부암 기전으로 작용할 수 있다.
히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비흑색종 피부암 위험에 대한 정보를 제공해야 하

Olmexetil Mplus[®] 20/12.5mg

(Olmesartan Medoxomil/Hydrochlorothiazide)

고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부 병변이 발견될 경우 보고하도록 권고해야 한다. 또한 환자에게 피부암 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV(자외선) 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방 조치를 권고해야 한다. 의심되는 피부 병변은 조직 생검을 포함한 검사를 즉시 실시한다. 이전에 비흑색종 피부암 병력이 있는 환자에게는 히드로클로로티아지드의 사용을 재고할 필요가 있다.

4. 이상반응

○ 올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드의 이상반응
1243명의 환자에 대해 올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드의 안전성을 평가했다. 올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드의 내약성이 좋았으며, 이상반응의 발생률이 위약과 유사하였다. 이상반응은 일반적으로 경증이었으며, 일시적이었으며 올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드의 복용량과는 관련이 적었다.

임상시험에서, 이상반응의 전체 발현빈도는 용량과 관련이 적었다. 성별, 연령과 인종 군에 대한 분석에서 올메사르탄 메독소밀-히드로클로로티아지드와 위약 투여 환자간에 차이가 없었다. 모든 고혈압 환자에 대한 임상시험에서 이상반응으로 인한 시험중단율은 올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드 투여 환자의 경우 2.0%(25/1243), 위약 투여 환자에서 2.0%(77/342)이었다. 위약 대조 임상 시험에서, 약물과의 관련성과 무관하게 2% 이상에서 발생하고 위약에 비해 더 많이 발생한, 약물관련 이상반응은 다음과 같다.

	Olmesartan/ 히드로클로로티아지드 (N=247) (%)	위약 (N=42) (%)	Olmesartan (N=125) (%)	히드로클로로티아지드 (N=88) (%)
위장관				
구역	3	0	2	1
대사				
고요산혈증	4	2	0	2
신경계				
어지러움	9	2	1	8
호흡기계				
상기도 감염	7	0	6	7

2%이상의 비율로 발생했으면서 위약군과 비슷하거나 위약군에서 더 많았던 이상반응은 두통과 오로감염이었다.

올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드로 1200mg 이상의 고혈압환자를 대상으로 한 대조군, 오픈 라벨 임상시험에서, 치료약물과 관련이 있거나 없거나 1.0% 이상 보고된 다른 이상반응은 다음과 같다.

-전신: 가슴통증, 오토 말초부종, -증추 및 말초신경계: 현기증
-위장관계: 복통, 소화불량, 위장염, 설사
-간 및 담도계: AST 상승, GGT 상승, ALT 상승
-대사 및 영양: 고지혈증, 크레아티닌포스포키나아제 상승, 고혈당증
-근골격계: 관절통, 관절염, 근육통
-순환기계: 기절, -피부 및 부속기관: 발진
-비뇨기계: 혈뇨

올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드를 투여받은 환자 중 안면부종이 1243명 중 2명에서 보고되었다. 혈관부종은 올메사르탄 메독소밀이나 올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드에 대해서는 보고된 바 없으나, 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대해서는 보고되었다. 각사치: 대조 임상시험에서 표준검사에서 나타난 임상적으로 중요한 변화는 올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드 투여와는 거의 관계가 없었다.

-크레아티닌, 혈액요소질소(BUN): 50%가 넘는 BUN과 혈청 크레아티닌 증가가 관찰된 환자는 1.3%이었다. BUN 또는 크레아티닌 증가로 올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드의 임상시험을 중단한 환자는 없었다.

-헤모글로빈과 적혈구용적율: 30%가 넘게 헤모글로빈과 적혈구용적율이 감소된 경우는 위약 투여 군에서 각각 0.0%, 0.0%이었으며, 올메사르탄 메독소밀/히드로클로로티아지드를 투여한 군에서는 각각 0.0%, 0.4%(환자 1명)이었다. 빈혈로 시험을 중단한 환자는 없었다.

국외 기관 조사 결과
전신: 두통, 혈관부종, 아나필락시스반응, 말초부종

소화기계: 구토, 설사

대사 및 영양: 고지혈증

근골격계: 상지근통

비뇨생식계: 급성신부전, 혈중 크레아티닌 증가

피부 및 부속기관: 발진, 가려움증, 두드러기

국내 기관 조사 결과: 국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 1,164명의 환자를 대상으로 실시한 시험 후 조사결과 유해사태 발현율은 인과관계와 상관없이 1.12%(13명/1,164명, 18건)로 보고되었다. 두통, 어지러움 각각 0.34%(4명/1,164명, 4건), 소화불량 0.17%(2명/1,164명, 2건), 저나트륨혈증, 빈뇨, 기절 각각 0.09%(1명/1,164명, 1건)으로 조사되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응의 발현율은 0.69%(8명/1,164명, 8건)이었다. 어지러움 0.34%(4명/1,164명, 4건), 두통 0.17%(2명/1,164명, 2건), 저나트륨혈증, 빈뇨 각각 0.09%(1명/1,164명, 1건)로 조사되었다. 이 중 중대한 유해사태는 저나트륨혈증 0.09%(1명/1,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사태인 약물유해반응이었다. 예상하지 못한 유해사태는 빈뇨 0.09%(1명/1,164명, 1건)이 없었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사태인 약물유해반응이었다.

○ 올메사르탄 메독소밀의 이상반응
이 약은 3,825명 이상을 대상으로 안전성이 평가되었고, 여기에는 고혈압증상을 치료받고 있는 환자 3,275명 이상이 대조임상시험을 통해 포함되었다. 이 임상시험에서 약 900명은 최소한 6개월, 525명 이상은 적어도 1년 동안 투약을 받았다. 이 약은 위약을 투여했을 경우 나타나는 것과 비슷한 내약성을 보였다. 이상반응은 일반적으로 경미하고, 일시적이며 이약의 투여용량과의 상관관계는 없었다.

전체적인 이상반응 발현빈도는 용량과 관계가 적었다. 이 약과 위약을 투여한 환자간에 성별, 나이, 인종별로 비교했을 때 차이가 없었다. 고혈압 환자에 대한 모든 임상시험에서 이상반응 발현율로 투약을 중단한 경우는 이 약을 투여한 환자의 2.4%(즉, 79/3,278)였고 대조군 환자에서는 2.7%(즉, 32/1,179)였다. 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 유익하게 1% 이상 나타났고, 위약 투여환자보다 더 빈번하게 나타난 이상반응은 어지러움이었다(3% vs. 1%). 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 1% 이상이고, 위약투여 환자에서 유사하거나 더 높은 발현율을 보인 다른 이상반응은 오토, 기관지염, 크레아티닌인산화소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고트리글리세라이드혈중, 인슐린저항 증상, 인두염, 비염, 부비강염이다.

가치의 발현은 이 약을 투여한 환자(0.9%)와, 위약을 투여한 환자(0.7%)에서 유사하였다. 이 제제의 투여에 기인한 것인지 확실하지 않으나, 대조임상시험 또는 공개시험에서 이 약을 단독투여한 3,100명 이상의 고혈압 환자 중 0.5% 이상에서 발생한 것으로 보고된 이상반응은 다음과 같다.

전신: 가슴통증, 말초부종

증추 및 말초신경계: 현기증

위장관: 복통, 소화불량, 위장염, 구역

신장: 두근거림

대사: 영양장애

근골격계: 관절통, 관절염, 근육통

순환기계: 기절

비뇨생식계: 이 약 투여환자 중 5명에서 관찰되었다. 혈관부종은 다른 안지오텐신 II 저해제에서 보고되어 왔다.

각사치: 대조 임상시험에서 표준검사에서 나타난 임상적으로 중요한 변화는 이 약의 투여와는 관계가 없었다.

-헤모글로빈과 적혈구용적율: 수치가 약간 저하되었다.

(평균 감소 각각 0.36/dL, 0.3 용량비율)

-간기능시험: 간효소나 빌리루빈 수치가 증가되는 것이 드물게 관찰되었다. 이 약 투여환자 중 5명(0.1%)과 위약투여환자 1명(0.2%)이 간기능 검사치 이상(트랜스아미나아제 또는 총빌리루빈)으로 투약이 중지되었다. 5명의 환자 중 3명은 약물 섭취로 인한 트랜스아미나아제 증가로 중단하였고, 한 명의 환자는 빌리루빈 수치가 증가하였으나 치료로 진행되면서 정상화되었다.

