

고혈압치료제

에스올정 10mg/20mg/40mg

올메사탄에독소밀 전문의약품

【성분·화형】 1정 중 에스올 정 10mg	
• 유효성분 : 올메사탄에독소밀(별규)	
• 첨가제 (동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)	10.0mg
• 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이한색 (03F68945), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스	

에스올 정 20mg	
• 유효성분 : 올메사탄에독소밀(별규)	
• 첨가제 (동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)	20.0mg
• 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이한색 (03F68945), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스	

에스올 정 40mg	
• 유효성분 : 올메사탄에독소밀(별규)	
• 첨가제 (동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)	40.0mg
• 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이한색 (03F68945), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스	

【성상】

- 에스올 정 10mg : 흰색의 원형 필름코팅정제
- 에스올 정 20mg : 흰색의 원형 필름코팅정제
- 에스올 정 40mg : 흰색의 타원형 필름코팅정제

【효능·효과】 본태성 고혈압의 치료

【용법·용량】

- 성인
권장 최초용량은 1일 1회 10mg이며, 식사여부와 관계없이 투여하십시오. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 1회 20mg으로 증량하십시오. 추가적인 혈압 감소효과가 요구되는 경우 1일 최대 40mg까지 증량할 수 있습니다. 혈압강하 효과는 치료 시작 후 2주 이내에 나타나며, 약 8주경에 최대효과가 나타납니다. 이 약 단독 투여시 혈압강하가 조절되지 않는 경우, 히드로클로로타이아지드등의 티아지드계 이뇨제와 병용투여할 수 있습니다.
순응도 개선을 위해 가능한 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용할 것을 권장합니다.
혈관내 유효혈액량 감소(Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장에 환자)에게는 상태를 충분히 관찰하면서, 낮은 용량에서 치료를 시작하는 것을 권장합니다.
- 고령자
만 65세 이상의 고령자에 이 약을 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않습니다. 이 약의 유효성과 안전성에 있어 고령 환자와 젊은 환자 간에 전반적인 차이가 관찰되지 않았으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없습니다.
- 신장애환자
경증 및 중등도 신장애 환자(크레아티닌 청소율 20~60mL/min)의 최대 투여용량은 1일 1회 20mg입니다.
• 신장애 환자
신장애의 강도에 환자는 용량조절이 필요하지 않습니다. 중등도의 신장애 환자는 권장 최초용량이 1일 1회 10mg이고, 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있습니다. 중증의 신장애 환자에 대한 사용경험은 없으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.
- 소아
소아에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 고혈압
임신 2, 37인 임부에 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있습니다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 합니다. (2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오, 7. 임부에 대한 투여 및 8. 수유부에 대한 투여 항 참조)
2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
 - 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
 - 2) 임부 또는 수유부(7. 임부에 대한 투여 및 8. 수유부에 대한 투여 항 참조)
 - 3) 심장투석 환자 (사용경험이 없습니다.)
 - 4) 중증 신장애환자 (사용경험이 없습니다.)
 - 5) 담도폐쇄환자
 - 6) 이 약의 용량을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.
 - 7) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도-중증의 신장애(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)환자 (8. 약물상호작용 항 참조)
3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
 - 1) 혈액량이나 용이 감소된 환자 (예: 고응혈의 이뇨제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에서는 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 합니다. 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 합니다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 바로 누이고, 필요시 생리식염수를 적절 정맥주사하십시오. 일시적으로 저혈압 증상이 나타난다 해도 이후 치료가 급기사할임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속 할 수 있습니다.
 - 2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 억제
레닌-안지오텐신-알도스테론계를 방해하기 때문에, 이 약을 투여한 민감한 환자(예) 경우 신장기능의 변화가 올 수 있습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예: 심한 울혈성 심부전 환자)에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 혈압증, 신장성 고혈소혈증, (드물게) 급성 심부전 또는 사망이 수반될 수 있습니다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있습니다.
 - 3) 신장애환자 및 신장이식환자
신장기능이상 환자에게 이약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있습니다. 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율 <20mL/min)에서 이 약의 사용이 권장되지 않으며, 신장이식을 받은 환자에 대한 이약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없습니다.
 - 4) 신혈관성 고혈압 환자
단독성 또는 안축성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌농도와 혈중요소질소(BUN)의 증가가 보고되었습다. 이 약을 단독성 또는 안축성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과를 예상합니다.
 - 5) 고칼혈증 : 레닌안지오텐신계에 영향을 주는 약물과 같이 이 약 투여시 특히 심부전이나 심부전과 관련된 질환의 경우에 고칼혈증이 나타날 수 있습니다. 위험인자가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 충분히 모니터링할 필요가 있습니다.
 - 6) 다중 및 소모양 혈색, 폐색·비후성 심근 질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판협착 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요합니다.
 - 7) 원발성알도스테론증 환자 : 일반적으로 원발성알도스테론증에 있는 환자는 레닌안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자(예)가 이약의 투여는 권장되지 않습니다.
 - 8) 혈관안정작용에 의해 저지러움이 나타날 수 있으므로 고소작업이나 자동차 운전 등 위험이 수반되는 기계작업을 하거나 알코올 주의하십시오.
 - 9) 기타 : 이 약 및 다른 안지오텐신 길항제들은 다른 인종보다는 흑인에서 혈압 저하작용이 다소 적게 나타났습니다. 이는 일반적으로 흑인 고혈압 환자를 중에서, 레닌 수치가 낮은 환자의 빈도가 더 높기 때문인 것으로 추정됩니다.
4. 이상응답
이 약은 3,825명 이상을 대상으로 안전성이 평가되었고, 여기에는 고혈압증상을 치료받고 있는 환자 3,275명 이상이 대조임상시험을 통해 포함되었습니다. 이 임상시험에서 약 900명은 최소한 6개월, 525명 이상은 적어도 1년 동안 투약을 받았습다. 이 약은, 위약을 투여했을 경우 나타나는 것과 비슷한 내양성을 보였습니다. 이상반응은 일반적으로 경미하고, 일시적이며 이약의 투여용량과의 상관관계는 없었습니다. 전체적인 이상반응 발현빈도는 용량과 관계가 적었습니다. 이 약과 위약을 투여한 환자(예) 성별, 나이, 인종별 비교했을 때 차이가 없었습니다. 고혈압 환자에 대한 대조 임상시험에서 이상반응 발현으로 투약을 중단한 경우는 이 약을 투여한 환자의 2.4%(즉, 79/3278)였고 대조군 환자에서는 2.7%(즉, 32/1179)였습니다. 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 유일하게 1% 이상 나타났고, 위약 투여환자보다 더 빈번하게 나타난 이상반응은 어지러움이었습니다(3% vs. 1%)
위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 1% 이상이고, 위약투여 환자에서 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응은 유흡, 기권저증, 크레아티닌신장효소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고트리글리세라이드혈증, 인슐린투여자 당뇨병, 인두염, 비염, 부비강염입니다. 기침의 발현은 이 약을 투여한 환자(0.9%)와 위약을 투여한 환자(0.7%)에서 유사하였습니다.
이 제제의 투여에 기인한 것이지 확실하지 않으나, 대조임상시험 또는 공개시험에서 이 약을 단독투여한 3,100명 이상의 고혈압 환자 중 0.5% 이상에서 발현된 것으로 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.
전신 : 기승통증, 말초부종
중추 및 말초신경계 : 현기증
위장관 : 복통, 소화불량, 위염증, 구역
심장 : 두근거림
대사, 영양장애 : 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고요산혈증
근골격 : 관절통, 관절염, 근육통
피부 및 기타 : 발진

- 인전부종이 이 약 투여환자 중 5명에서서 관찰되었습니다. 혈관부종은 다른 안지오텐신 II 저해제에서 보고되어 왔습니다.
- 검사자 : 대조 임상시험에서 표증검사자에 나타난 임상적으로 중요한 변화는 이 약의 투여와는 관계가 없었습니다.
- 해모글로빈과 적혈구응축성 : 수치가 약간 저하되었습니다. (평균 감소 각각 0.3g/dL, 0.3% 용량/일)
- 간기능시험 : 간효소나 빌리루빈 수치가 증가되는 것이 드물게 관찰되었습니다. 이 약 투여환자 중 5명(0.1%)과 위약투여환자 1명(0.2%)이 간기능 검사치 이상(트랜스아미나아제 또는 총빌리루민)으로 투약이 중단되었습니다. 5명의 환자 중 3명은 일괄 섭취로 인한 트랜스아미나아제 증가로 중단하였고, 한 명의 환자는 빌리루빈 수치가 증가하였으나 치료가 진행되면서 정상화되었습니다.
- 국의 사판 후 조사 결과
1) 전신 : 무력증, 혈관부종, 아-립락시스반응
2) 소화기계 : 구도, 만성흡수불량증(sprue)-유사 장질환 (5. 일반적주의 항 참조)
3) 근골격계 : 혈문근해증
4) 대사 및 영양 : 고칼혈증
5) 비노생식계 : 급성신부전, 혈청 크레아티닌 상승
6) 피부 및 부속기관 : 탈모, 가려움증, 두드러기
국내 사판 후 조사 결과
국내에서 제삼자를 위하여 6년 동안 3,164명의 환자를 대상으로 실시한 사판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.88%(288/3,164명, 34건)로 보고되었습니다. 어지러움(취위상어지러움 포함) 0.32%(10명/3,164명, 10건), 두통 0.22%(7명/3,164명, 7건), 두근거림 0.06%(2명/3,164명, 2건), 고칼혈증, 혈압상승, 인면부종, 요통, 혈중크레아티닌 증가, 복통, 설사, 기승통증, 말초부종, 가려움증, 기침, 비출혈, 상기도감염, 천식 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)이었습니다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 악물유해반응 발현율은 0.41%(13명/3,164명, 16건)로 어지러움(취위상어지러움 포함) 0.19%(6명/3,164명, 6건), 두통 0.13%(4명/3,164명, 4건), 고칼혈증, 혈압상승, 인면부종, 혈중크레아티닌 증가, 말초부종, 기침 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)로 조사되었습니다. 이 중 중대한 유해사례는 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 유해사례는 혈압상승, 비출혈, 천식 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 악물유해반응은 혈압상승이었습니다.
- 5. 일반적주의
1) 인노세나 다른 혈압강화제를 이미 투여 받고 있는 강장애 환자는 혈압과 강기능을 신중히 모니터링해야 합니다.
2) 만성흡수불량증(Sprue)-유사 장질환 : 국의 사판 후 유해사례로 이 약을 복용한지 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생한 건이 보고되었습니다. 환자의 정장조직검사에서 용모수층이 흔히 관찰되었습니다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 합니다. 증상이 사라지고 만성흡수불량증-유사 장질환이 조직검사에서 확정될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야 합니다.
- 6. 약물상호작용
1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보충 이뇨제 : 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보충 이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(해파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있습니다.
2) 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있습니다.
3) 리튬 : ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 기작적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있습니다. 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으며 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않습니다.
4) 비스테로이드성 소염진통제
다른 안지오텐신 II 저해제와 비스테로이드성 소염진통제 (예,1일 3그람 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과율 감소가 증가될 수 있습니다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가됩니다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하여야 신기능을 모니터링할 것을 권장합니다. 또한 다른 안지오텐신 II 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있습니다.
5) 레닌-안지오텐신계의 이중 차단
안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACEI) 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비시 저혈압, 고칼혈증, 신기능 감소(심부전 심부전) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있습니다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 다양한 상태를 면밀히 관찰해야 합니다. 당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율<60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 마십시오.
- 6) 기타
이 약을 (강한) 저혈압에 다국신 또는 와리관과 병용투여 했을 때 심각한 용량 상호작용은 보고되지 않았습니다. 이 약의 생체내 이용률은 제제[A](H₂O)/Mg(OH)₂]와 병용 투여시 크게 변화하지 않았습니다. 이 약은 cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 P450 효소에 영향을 주지 않습니다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대타되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않습니다.
- 7. 임부에 대한 투여
태아신생아 이환율 및 사망률 : 임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소(ACE: angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수습례가 보고된 바 있습니다. 따라서 임신한 사안을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 합니다.
임신 2, 37인 경우 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부전, 무호중, 기력적 혹은 비기력적 심부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있습니다. 또 태아의 신기능 저하로 인해 발생할다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있습니다. 양수과소증은 사지연축, 두개안면 기형, 폐 발육부전등과 관련이 있습니다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육부전, 개방 동맥관폐도 보고된 바 있습니다. 이러한 이상반응은 임신 17주에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않습니다. 배아와 태아가 임신 17주에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 합니다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 본제의 복용을 중단토록 해야 합니다. 드물게 임신기간에 임신체 길항제에 선택할 약물이 없을 경우(대부분 천령의 일부 중 한형 할 이하로 발현)도 있습니다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알리지 않아야 하며, 지속적인 초음파 검사로 양수내 환경을 평가해야 합니다.
양수과소증이 나타되면, 임부의 생명을 구하기 위한 중단을 제외하고는 본제의 복용을 중단하여야 합니다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사를 적절하게 수행할 수 있습니다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타날지 알을 수 있습니다.
자궁 내에서 안지오텐신 II 수용체 길항약에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요령감소 및 고칼혈혈증이 있든지 면밀하게 관찰하여야 합니다. 만약 요령감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류역의 유지에 신장을 써야 합니다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환투석으로 투석을 할 수도 있습니다.
이 약을 임산부에게 투여한 임상 경험은 없습니다. 이 약을 1000 mg/kg/day (평방미터 당 밀리그램의 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량(MRHD : maximum recommended human dose)의 24배)까지 임신한 컷트에게 경구로 투여한 경우와 임신한 토키에게 1 mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반: 더 높은 용량은 토키에서는 치사성이므로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었습니다.)까지 투여했을 때에도 최기형상은 관찰되지 않았습니다. 그러나 컷트에서, 1.6mg/kg/day이상 용량 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 체중증가가 유의적으로 감소되었고, 발육학적인 중요시점에 도달하는 시기가 저해되었음(우뚱비 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 하하, 난개를 분화 등의 과정), 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시에는 신우의 이완 발생이 용량 의존적으로 증가했습니다. 컷트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10 입니다.
- 8. 수유부에 대한 투여
사람에 대한 모유 이행되는 지 여부가 알려져 있지 않으나, 컷트의 경우 낮은 농도로 이행되었습니다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유부에게 이 약의 중요성을 고려하면서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 합니다.
- 9. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.
- 10. 고령자에 대한 투여
고혈압 환자 중 젊은 환자에 비해 65세 이상의 고령 환자에서 항형상태(steady state)에서 AUC가 33% 증가하였고, 75세 이상의 고령 환자에서 44% 증가되었습니다.
- 11. 과량 투여의 조치
사람의 과다복용에 대한 자료는 한정되어 있습니다. 과다복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 두근거림 등입니다. 부교감흥분증 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있습니다. 중추성저혈압이 일어날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 합니다. 이약이 혈액투석으로 제제되지는 않지 않지 않습니다.
- 12. 기타
이 약을 컷트에 2년까지 경구투여 했을 때 발암성은 나타나지 않았습다. 최대 시험용량(2000 mg/kg/day)은 평방미터 당 밀리그램 기준 으로 볼 때, 사람 최대 투여 권장량인 40 mg/day의 480배였습니다. 1000 mg/kg/day(MRHD)의 약 120배) 용량까지 투여한, p53 녹아웃 마우스에서의 6개월 투여시험과 Hras2 형질전환 마우스에서의 6개월 투여시험 결과, 이 약의 발암 효과는 나타나지 않았습다.
올메사탄에독소밀과 올메사탄은 in vitro 시아지 헵스2 배아세포 형질전환 실험(Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 베타테라 빈이원성 시험(Ames test)에서도 유전독성의 증거는 보이지 않았습다. 그러나, 두 약을 모두 in vitro에서 배양한 세로(Chinese hamster lung)에서의 염색체 변이를 증가시켰습다. 두 약물은 또한 in vitro 마우스 임파종 시험에서 티미딘 카운트법 분석에 대해 양성을 나타내었습니다. 올메사탄 메독소밀은 2000 mg/kg/지 투여했을 때, MutaMouse 장과 신장애에 in vivo 용연변이 시험과 마우스 골수에서의 소핵유도를 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었습니다. (올메사탄은 시험하지 않았습다.)
이 약을 1000 mg/kg/day의 고농도 (MRHD의 24배)로 수컷은 교미 9주전, 암컷은 2주전에 투여를 시작한 시험에서, 컷트의 수태능력에서는 영향을 미치지 않았습다.

증가로 중단하였고, 한 명의 환자는 빌리루빈 수치가 증가하였으나 치료가 진행되면서 정상화되었습니다.

국의 사판 후 조사 결과

- 1) 전신 : 무력증, 혈관부종, 아-립락시스반응
- 2) 소화기계 : 구도, 만성흡수불량증(sprue)-유사 장질환 (5. 일반적주의 항 참조)
- 3) 근골격계 : 혈문근해증
- 4) 대사 및 영양 : 고칼혈증
- 5) 비노생식계 : 급성신부전, 혈청 크레아티닌 상승
- 6) 피부 및 부속기관 : 탈모, 가려움증, 두드러기

국내 사판 후 조사 결과

국내에서 제삼자를 위하여 6년 동안 3,164명의 환자를 대상으로 실시한 사판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.88%(288/3,164명, 34건)로 보고되었습니다. 어지러움(취위상어지러움 포함) 0.32%(10명/3,164명, 10건), 두통 0.22%(7명/3,164명, 7건), 두근거림 0.06%(2명/3,164명, 2건), 고칼혈증, 혈압상승, 인면부종, 요통, 혈중크레아티닌 증가, 복통, 설사, 기승통증, 말초부종, 가려움증, 기침, 비출혈, 상기도감염, 천식 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)이었습니다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 악물유해반응 발현율은 0.41%(13명/3,164명, 16건)로 어지러움(취위상어지러움 포함) 0.19%(6명/3,164명, 6건), 두통 0.13%(4명/3,164명, 4건), 고칼혈증, 혈압상승, 인면부종, 혈중크레아티닌 증가, 말초부종, 기침 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)로 조사되었습니다. 이 중 중대한 유해사례는 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 유해사례는 혈압상승, 비출혈, 천식 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 악물유해반응은 혈압상승이었습니다.

5. 일반적주의

- 1) 인노세나 다른 혈압강화제를 이미 투여 받고 있는 강장애 환자는 혈압과 강기능을 신중히 모니터링해야 합니다.
- 2) 만성흡수불량증(Sprue)-유사 장질환 : 국의 사판 후 유해사례로 이 약을 복용한지 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생한 건이 보고되었습니다. 환자의 정장조직검사에서 용모수층이 흔히 관찰되었습니다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 합니다. 증상이 사라지고 만성흡수불량증-유사 장질환이 조직검사에서 확정될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야 합니다.

6. 약물상호작용

- 1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보충 이뇨제 : 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보충 이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(해파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있습니다.
- 2) 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있습니다.
- 3) 리튬 : ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 기작적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있습니다. 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으며 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않습니다.
- 4) 비스테로이드성 소염진통제
다른 안지오텐신 II 저해제와 비스테로이드성 소염진통제 (예,1일 3그람 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과율 감소가 증가될 수 있습니다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가됩니다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하여야 신기능을 모니터링할 것을 권장합니다. 또한 다른 안지오텐신 II 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있습니다.
- 5) 레닌-안지오텐신계의 이중 차단
안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACEI) 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비시 저혈압, 고칼혈증, 신기능 감소(심부전 심부전) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있습니다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 다양한 상태를 면밀히 관찰해야 합니다. 당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율<60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 마십시오.

6) 기타

이 약을 (강한) 저혈압에 다국신 또는 와리관과 병용투여 했을 때 심각한 용량 상호작용은 보고되지 않았습니다. 이 약의 생체내 이용률은 제제[A](H₂O)/Mg(OH)₂]와 병용 투여시 크게 변화하지 않았습니다. 이 약은 cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 P450 효소에 영향을 주지 않습니다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대타되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않습니다.

7. 임부에 대한 투여

태아신생아 이환율 및 사망률 : 임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소(ACE: angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수습례가 보고된 바 있습니다. 따라서 임신한 사안을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 합니다.
임신 2, 37인 경우 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부전, 무호중, 기력적 혹은 비기력적 심부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있습니다. 또 태아의 신기능 저하로 인해 발생할다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있습니다. 양수과소증은 사지연축, 두개안면 기형, 폐 발육부전등과 관련이 있습니다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육부전, 개방 동맥관폐도 보고된 바 있습니다. 이러한 이상반응은 임신 17주에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않습니다. 배아와 태아가 임신 17주에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 합니다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 본제의 복용을 중단토록 해야 합니다. 드물게 임신기간에 임신체 길항제에 선택할 약물이 없을 경우(대부분 천령의 일부 중 한형 할 이하로 발현)도 있습니다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알리지 않아야 하며, 지속적인 초음파 검사로 양수내 환경을 평가해야 합니다.
양수과소증이 나타되면, 임부의 생명을 구하기 위한 중단을 제외하고는 본제의 복용을 중단하여야 합니다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사를 적절하게 수행할 수 있습니다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타날지 알을 수 있습니다.
자궁 내에서 안지오텐신 II 수용체 길항약에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요령감소 및 고칼혈혈증이 있든지 면밀하게 관찰하여야 합니다. 만약 요령감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류역의 유지에 신장을 써야 합니다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환투석으로 투석을 할 수도 있습니다.

이 약을 임산부에게 투여한 임상 경험은 없습니다. 이 약을 1000 mg/kg/day (평방미터 당 밀리그램의 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량(MRHD : maximum recommended human dose)의 24배)까지 임신한 컷트에게 경구로 투여한 경우와 임신한 토키에게 1 mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반: 더 높은 용량은 토키에서는 치사성이므로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었습니다.)까지 투여했을 때에도 최기형상은 관찰되지 않았습니다. 그러나 컷트에서, 1.6mg/kg/day이상 용량 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 체중증가가 유의적으로 감소되었고, 발육학적인 중요시점에 도달하는 시기가 저해되었음(우뚱비 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 하하, 난개를 분화 등의 과정), 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시에는 신우의 이완 발생이 용량 의존적으로 증가했습니다. 컷트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10 입니다.

이 약을 임산부에게 투여한 임상 경험은 없습니다. 이 약을 1000 mg/kg/day (평방미터 당 밀리그램의 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량(MRHD : maximum recommended human dose)의 24배)까지 임신한 컷트에게 경구로 투여한 경우와 임신한 토키에게 1 mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반: 더 높은 용량은 토키에서는 치사성이므로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었습니다.)까지 투여했을 때에도 최기형상은 관찰되지 않았습니다. 그러나 컷트에서, 1.6mg/kg/day이상 용량 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 체중증가가 유의적으로 감소되었고, 발육학적인 중요시점에 도달하는 시기가 저해되었음(우뚱비 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 하하, 난개를 분화 등의 과정), 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시에는 신우의 이완 발생이 용량 의존적으로 증가했습니다. 컷트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10 입니다.

8. 수유부에 대한 투여

사람에 대한 모유 이행되는 지 여부가 알려져 있지 않으나, 컷트의 경우 낮은 농도로 이행되었습니다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유부에게 이 약의 중요성을 고려하면서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 합니다.

9. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

10. 고령자에 대한 투여

고혈압 환자 중 젊은 환자에 비해 65세 이상의 고령 환자에서 항형상태(steady state)에서 AUC가 33% 증가하였고, 75세 이상의 고령 환자에서 44% 증가되었습니다.

11. 과량 투여의 조치

사람의 과다복용에 대한 자료는 한정되어 있습니다. 과다복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 두근거림 등입니다. 부교감흥분증 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있습니다. 중추성저혈압이 일어날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 합니다. 이약이 혈액투석으로 제제되지는 않지 않지 않습니다.

12. 기타

이 약을 컷트에 2년까지 경구투여 했을 때 발암성은 나타나지 않았습다. 최대 시험용량(2000 mg/kg/day)은 평방미터 당 밀리그램 기준 으로 볼 때, 사람 최대 투여 권장량인 40 mg/day의 480배였습니다. 1000 mg/kg/day(MRHD)의 약 120배) 용량까지 투여한, p53 녹아웃 마우스에서의 6개월 투여시험과 Hras2 형질전환 마우스에서의 6개월 투여시험 결과, 이 약의 발암 효과는 나타나지 않았습다.
올메사탄에독소밀과 올메사탄은 in vitro 시아지 헵스2 배아세포 형질전환 실험(Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 베타테라 빈이원성 시험(Ames test)에서도 유전독성의 증거는 보이지 않았습다. 그러나, 두 약을 모두 in vitro에서 배양한 세로(Chinese hamster lung)에서의 염색체 변이를 증가시켰습다. 두 약물들은 또한 in vitro 마우스 임파종 시험에서 티미딘 카운트법 분석에 대해 양성을 나타내었습니다. 올메사탄 메독소밀은 2000 mg/kg/지 투여했을 때, MutaMouse 장과 신장애에 in vivo 용연변이 시험과 마우스 골수에서의 소핵유도를 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었습니다. (올메사탄은 시험하지 않았습다.)
이 약을 1000 mg/kg/day의 고농도 (MRHD의 24배)로 수컷은 교미 9주전, 암컷은 2주전에 투여를 시작한 시험에서, 컷트의 수태능력에서는 영향을 미치지 않았습다.

【저장 방법】 기밀용기, 실온(1~25℃)보관

【포장 단위】 30정형, 100정형, 300정형

- * 처방일 증상, 처방일 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
- * 약의용법을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
- * 침투봉투를 열고, 침투봉투를 보관하십시오.
- * 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 마십시오.
- * 이 침투봉투 작성일자(2016. 10. 27)와 변경된 내용은 제약회사 홈페이지(http://www.samik.co.kr) 또는 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)의약품 정보를 참조하십시오.
- * 구입시 사용기한이 경과하였거나 변질, 변태 또는 오손된 제품은 구입처를 통해 교환해 드립니다. 본 제품은 공정거래위원회 고시 「소비자권장평가기준」에 의거 교환 또는 보상연일 수 있습니다. 171010

삼익제약주식회사

인천광역시 부평구 청천로 13
학술/개발부 : (02)928-0661