

제이비카 정 10/40mg

J-VIKA^{tab}, 10/40mg

전문의약품

분류번호 : 214

■개요 및 특징

제이비카정(임로디핀베실산염/올메사탄메독소밀)는 칼슘채널 차단제인 임로디핀과 안지오텐신 II 수용체(Type AT1)의 결합제인 올메사탄메독소밀의 복합제이다. 임로디핀은 칼슘채널 차단제로 칼슘이온이 심장 및 혈관 평활근의 세포막으로 유입되는 것을 차단하는 작용을 한다. 임로디핀은 혈관 평활근에 직접 작용하여, 말초혈관의 저항을 감소시키고 혈관확장 작용으로 항고혈압 작용을 나타낸다.

또한, 올메사탄메독소밀은 위장관에서 흡수되면서 올메사탄으로 가수분해되는 prodrug로, Renin Angiotensin-Aldosterone System에 관여해 안지오텐신 II 수용체 중 AT1을 선택적으로 차단함으로써 Angiotensin II에 의한 혈관수축을 억제하는 한편, 알도스테론 분비를 억제함으로써 수분의 재흡수를 억제하여 고압효과를 나타낸다.

■원료약품의 분량 1정 중

임로디핀베실산염(USP)	13.888mg
(임로디핀으로서 10mg)	
올메사탄메독소밀(EP)	40mg

■성상 색깔의 원형 필름코팅정제

■효능·효과 임로디핀 또는 올메사탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

■용법·용량

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

이 약을 투여하기 전에 개개의 심분(임로디핀 또는 올메사탄메독소밀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 심분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

이 약의 최대투여용량은 10/40밀리그램이다. 최대 혈압강화효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다.

권장되는 투여용량은 다음과 같다.

- 5/20밀리그램 : 임로디핀 5밀리그램 또는 올메사탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

- 5/40밀리그램 : 5/20밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

- 10/40밀리그램 : 5/40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

• 신장에 환자 : 이 약은 신장에 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중증의 신부전 환자 (creatinine clearance 20~80mL/min)의 올메사탄 메독소밀 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중증중~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance<20mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중증의 신부전 환자에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.

• 혈관 내 유류 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유류 혈액량 감소 (Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자에, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장애 환자)는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다.

• 간장애 환자 : 경증 및 중증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중증의 간장애 환자에 올메사탄메독소밀 권장 초회용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약물 및/또는 이뇨제를 복용하는 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간기능 손상에게 이 약을 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에 투여하지 말 것 항 참조)

• 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하여, 용량조절시 환자의 신기능 또는 신기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다.

• 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

■사용상의 주의사항

1. 경고

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

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 및 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 및 수유부
- 3) 중증의 간장애 환자
- 4) 중증의 대동맥판막질환 환자
- 5) 담도폐쇄환자
- 6) 신장투석 환자(사용경험이 없음)
- 7) 속 환자
- 8) 일리사퀸 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애 (사투제어과율<60mL/min/1.73m²) 환자 (6. 약물 상호작용 항 참조)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.

- 1) 체액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사탄메독소밀) 체액이나 염류가 부족한 환자 (예 : 고용량의 이뇨제를 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에서) 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 빈도가 높고 필요시 생리식염수를 점적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.
- 2) 혈관확장 이 약을 복용한 후 임로디핀에 의해 점차 혈관이 확장되어 급성 저혈압이 발생한 경우가 드물게 보고되었다. 다른 말초 혈관확장제와 같이 특히 중증의 대동맥 협착 환자에 이 약 투여 시에 주의를 기울여야 한다.
- 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 있다.
- 4) 울혈성 심부전환자 일반적으로 칼슘채널 차단제는 심부전 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다. 안지오텐신 전환효소 (ACE) 저해제, 디곡신, 이뇨제의 용량이 안정화된 NYHA II 또는 IV 단계의 심부전 환자 1153명을 대상으로 임로디핀(1일 5~10mg)을 가지고 위약대조 임상시험(최소 6개월, 평균 14개월)을 실시한 결과, 생존 또는 심장 질환 발생생명을 위협하는 부종, 급성 심근경색 또는 심부전 악화로 인한 입원으로 정의됨에 대한 역효과는 없었다. NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 697명에 대한 8~12주 연구에서 임로디핀은 위약과 비교되었고 운동부하, NYHA 분류, 징후 또는 좌심실탈출률(LVEF) 측정시 심부전의 악화에 대한 증거는 없었다.
- 5) 신장애 환자 올메사탄메독소밀은 레닌-안지오텐신-알도스테론 계를 저해하기 때문에, 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 계의 활성에 의존하는 환자 (예 : 중증 울혈성 심부전 환자)에게 ACE억제제나

안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우 빈뇨증 또는 진행성 고질소혈증 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다. 단축성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소 (BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단축성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.

6) 간장애 환자

임로디핀은 간에서 광범위하게 대사되고 혈장 소실반감기가 56시간이기 때문에 간장애 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다. (용법·용량 항 참조)

4. 이상반응

1) 올메사탄메독소밀과 임로디핀의 복합제

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

이상반응은 신체가관별로 아래와 같이 보고되었다. 발현빈도는 다음과 같이 분류한다. : 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)

		약물 관련 반응	
		고혈압/혈중	
		성욕감소	
아지러움 (dizziness), 두통	체위성 저혈압, 졸음, 자각이상, 자각근력	실신	
	헛가래(verigo)		
	심계항진, 빠른 맥		
	저혈압, 기립성 저혈압		
	호흡근, 기침		
	구역, 구토, 소화불량, 설사, 변비, 입마름, 식욕부 통증		
	발진	두드러기	
	근육긴장, 사지통증, 오통		
	빈뇨증		
	발기부전		
말초 부종, 부종, 혈관부종, 피로	무력증	얼굴부종	
	혈중칼륨감소, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중요소 증가, 메카를루탈칼륨호소 증가		헤모글로빈 및 헤마토크릿 의 감소

2) 올메사탄메독소밀

위약대조 임상시험에서 올메사탄 메독소밀을 투여한 환자에서 1% 이상 나타나고 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 아지러움이었으며, 위약투여환자에게는 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응들은 요통, 기면지염, 크레아티닌산소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고중성지방혈증, 인슐린없이 유사 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 기침이었다.

시험 후 사용시 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 무력증, 혈관부종
- 소화기계 : 구토, 만성흡수불량증(sprue)- 유사 장질환(5. 일반적주의 항 참조)
- 근골격계 : 횡문근해독
- 비노생식기 : 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승
- 피부 및 부속기 : 탈모, 가려움, 두드러기
- 검사치 : 고칼륨혈증

추가적인 안전성 정보는 올메사탄메독소밀 단일제 허가사항을 참조한다.

3) 임로디핀

고혈압 및 협심증 환자에 대한 실시한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

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

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

시험 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 임로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 혈당 및 간효소 상승 (대부분 담낭부진에 또는 간염과 일치함)이 임로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원이 필요할 만큼 심하였었다. 추가적인 안전성 정보는 임로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

4. 일반적 주의

1) 베타 차단제의 투여중지

임로디핀은 베타 차단제가 아니므로 베타차단제의 투여를 갑자기 중지했을 경우 발생하는 위험이 나타날 수 있다. 베타차단제 투여 중지시 베타 차단제의 잉을 서서히 감소해야 한다.

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 환자의 경우에는 이 계에 영향을 미치는 다른 약물과의 병용투여가 저혈압, 고질소혈증, 소변간감소, 또는 드물게 급성 신부전 발생과 관련되어 있었다.

3) 신혈관성 고혈압 환자

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

4) 고칼륨혈증

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

5) 대동맥 및 승모판 협착, 폐쇄 · 비후성 심근 질환

다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

6) 원발성알도스테론증

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

7) 임신

임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않으면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.

8) 만성흡수불량증(Sprue)-유사 장질환 : 국의 시험 후 유해사례로 이 약을 복용한 환자 수 개 예에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생된 것이 보고되었다. 환자의 장 조직감사에서 용모수축이 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다.

9) 기타

허혈성 심장질환 또는 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 과도한 혈압감소효과로 인하여

심근경색 또는 뇌졸중이 발생할 수 있다.

6. 약물상호작용

1) 임로디핀 및 올메사탄 메독소밀 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 임로디핀

① 임로디핀의 경우 타이از이드계 이뇨제, 알파치탄제, 베타치탄제, 인조오텐신전환효소(ACE)저해제, 작용시기이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강화제와 병용시 안전하였다.

② 인조혈장제 이용한 실험실적자효능 임로디핀이 다국산, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는 것을 일러준다.

③ 지용류스 : 임로디핀은 지용이나 지용류스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

④ 다른 약물들이 임로디핀에 미치는 영향:

· 시메티딘 : 임로디핀과의 병용투여 시 임로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

· 알미다늄/미그네슘(제산제) : 알미다늄/미그네슘 제산제와 단화용량의 임로디핀과 병용투여 시 임로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

· 실리마넵 : 완발성 고혈압환자에서 실리마넵 100mg 단화용량의 투여는 임로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 임로디핀과 실리마넵을 병용 투여 시, 각 약물은 단독으로 각각의 혈압강하효과를 발휘한다.

· 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리트로마아신 및 고평자에서 틸다제프시 임로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50% 까지 증가하였)였다. 임로디핀을 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, P3A4 저해제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 임로디핀의 혈장 농도를 틸타제프과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 기능성은 배제할 수 있다. 임로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.

· 사이토크롬 P3A4 유도제 : 사이토크롬 P3A4 유도제가 임로디핀에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 사이토크롬 P3A4 유도제에, 리파미프, 세판트 존스 워트(hypericum perforatum)와의 병용투여는 임로디핀의 혈장농도를 감소 시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여한다.

⑤ 임로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:

· 아로라바스타틴 : 아로라바스타틴 80mg과 임로디핀 10mg 다화용량을 병용투여 시 아로라바스타틴의 항정 약동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었다.

· 디곡신 : 정상인 자혈자에게 임로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.

· 에탄올(알코올) : 10mg 임로디핀의 단위 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.

· 와파린 : 임로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

· 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 임로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

3) 올메사탄 메독소밀

① 칼륨 보충제 및 칼륨 보존 이뇨제 : 레난인조오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(에타페린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.

② 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.

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

④ 비스테로이드성 소염진통제 : 다른 인조오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 1일 3그램 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과율 감소가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가된다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 인조오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.

⑤ 레난-인조오텐신계의 이중 차단인인조오텐신 수용체 차단제(ARB), 인조오텐신 전환 효소 저해제(ACEI) 또는 알리스키렌 이 병용투여에 의한 레난인조오텐신계 (Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 인조오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질등도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율<60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.

⑥ 기타 : 올메사탄 메독소밀을 건장한 지원자에게 다국산 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 올메사탄 메독소밀의 생체이용률은 제산제 [Al(OH)₃/Mg(OH)₂]와 병용 투여시 크게 변화하지 않았다. 이 약은 cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 P450 효소에도 영향을 주지 않는다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대사는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않는다.

7. 임상에 대한 투여

1) 올메사탄 메독소밀 : 레난-인조오텐신 계에 직접적으로 작용하는 약물은 임부에게 투여된 경우 태아 및 신생아의 손상 및 사망을 유발할 수 있다. 인조오텐신 전환효소(ACE) 저해제제 복용했던 환자의 경우에서 수십 건의 사례가 보고되었다. 임신으로 밝혀진 경우 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단해야 한다.

레난-인조오텐신 계에 직접 작용하는 약을 임신 27와 37기에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무호흡, 가역적 또는 비가역적 신부전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 야기할 수 있다. 태아의 신장 기능 저하에 의한 것으로 생각되는 양수과소증이 보고되었다. 이 경우 양수과소증은 태아의 사지구축, 두개안면 미형성, 폐형성장애와 관련이 있다. 이 약에 의한 것인지는 확실하지는 않지만, 미숙, 자궁내 성장지연, 분만과 개조증이 보고되었다. 이러한 이상반응은 임신 17기에 한하여자궁내 약물이 노출되는 경우에는 나타나는 것 같지 않다. 임신 17기 동안에만 배아나 태아가 인조오텐신 수용체 저해제에 노출된 경우도 임부에게 그 사실을 알려야 한다. 그럼에도 불구하고 환자가 임신한데 경우 의사는 환자가 가능한 빨리 약의 사용을 중단하도록 해야 한다.

드문 경우지만 (0.1%보다 낮은 비율) 레난-인조오텐신 계에 작용하는 약을 대체할치료법이 없을 수 있다. 이러한 경우 산모는 태아에게 가해질 수 있는 잠재적인 위험을 잘 알고 있어야 하며, 반복적인 조음과 검사를 통해 양수내의 상태를 파악하고 있어야 한다.

민약 양수과소증이 관찰되었을 경우, 이 약은 산모의 생명유지를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 중지되어야 한다. 임신주수에 따라 자궁수축검사 (Contraction stress testing(CST)) 또는 Nonstress test(NST) 또는 생리화학적 프로파일링(Biophysical profiling(BPP)) 등이 적절히 실시되어야 한다. 환자와 의사는 태아/비가역적 손상을 받은 후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있음을 주의해야 한다. 자궁내에서 인조오텐신 Ⅱ 수용체 저해제에 노출된 경향이 있는 유아의 경우 저혈압, 소변감소증, 고칼륨혈증 나타나지 면밀히 관찰해야 한다. 폐노증이 발생하면 혈압과 신장관류를 유지하는데 주의를 기울여야 한다. 수혈이나 투석시 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체시키기 위한 수단으로서 필요할 수도 있다.

2) 올메사탄 메독소밀을 임신한 래트에 1,000mg/kg/day (mg/m²의 기준으로 볼 때 사람에게의 최대 권장 투여량 (MRHD: maximum recommended human dose)의 240배까지 경구로 투여했을 때 또는 임신한 토끼에 1mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반 : 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량)이므로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았다. 그러나 래트에 1.6mg/kg/day(사람 투여 시, 제기의 출생 시 체중 및 체중 증가 면에서 유의한 감소가 관찰되었다. 또한 8 mg/kg/day 이상 용량 투여 시 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기가 저체중의유아(캐비쿠 분화, 아래 입가 누는 것, 복부 불타는 것, 고환 강하, 눈개울 분화 등)의 대식 신수의 이완 발달)의 양상 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 래트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10 이다.

3) 임로디핀 : 임신한 래트나 토끼에 각각의 주요 기관형성동안에 임로디핀

말레인산염을 10mg/kg/day(mg/m²의 기준으로 10mg 임로디핀의 사람 최대 투여 권장량의 각각 10배 및 20배)까지 경구 투여했을 때 최기형성 또는 기타 배태아 독성은 없었다. (60kg체중 환자 기준으로 계산) 그러나 교배 전 14일 동안 그리고 교배 및 임신기간 동안에 10mg/kg/day와 동등한 용량의 임로디핀 말레인산염을 투여받은 래트에서 태아 크기가 유의하게 감소하였고 (약 50%) 자궁내 사망 숫자는 유의하게 증가하였다(약 5배). 래트에 상기 용량의 임로디핀 말레인산염 투여 시 임신기간 및 분만기간의 지연이 나타났다. 임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없었다. 임신기간의 경우 임로디핀의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상화하는 경우에만 사용해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

임로디핀 또는 올메사탄 메독소밀이 모유로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 쥐에서 올메사탄은 낮은 농도로 이행되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유부는 이 약의 중요성을 고려하여서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

9. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성-유효성은 확립되어 있지 않아, 이 약의 투여는 권장되지 않는다

10. 고평자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상은 20% (384명/1940명), 75세 이상은 3% (62명/1940명)로 65세 이상 고평자와 젊은 환자 2배에 관찰된 안전성 및 유효성에 대한 차이는 없었다. 그러나 일부 고평자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다.

임로디핀을 경구 투여 시, 최고 혈장 농도가 나타나기까지의 시간은 젊은 환자와 노인 환자에서 유사하였다. 노인 환자에서 임로디핀의 클리어런스가 감소하는 경향이 나타나며, 이로 인해 AUC와 제거 반감기가 증가하였다. 올혈장 성부전 환자에서 AUC 및 소실 반감기의 증가는 이 시험에 속한 환자 연령군에 비추어 예상된 것이었다.

고혈압 환자에서 항정 상태에서의 올메사탄 AUC는 젊은 환자에 비해 노인환자 (65~75세) 에서 약 35% 증가했으며, 75세 이상에서 약 44% 증가했다. 이는 해당 환자군에서 신기능이 평균적으로 감소한 것과 일부 관련될 수 있다. 일반적으로, 고평자에 대한 용량 선택은 조심스러워야 하며, 보통 투여용량범위의 가장 저용량에서 시작을 하고, 고평자에게 빈발하는 간, 신장 및 심장의 기능저하와 동반질환 또는 병용약물 등을 고려하여야 한다.

11. 과량 투여시의 대처

사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다.

1) 임로디핀

마우스와 래트에서 임로디핀 40mg/kg 및 임로디핀 100mg/kg과 동등한 임로디핀 말레인산염을 경구 단화투여한 잉이 치사량이다. 개에서 임로디핀 4mg/kg 이상에서 임로디핀 말레인산염의 경구 단화투여량 (mg/m² 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 11 배 또는 그 이상) 현저한 말초 혈관확장 및 저혈압을 유발하였다. 과량투여는 현저한 저혈압과 함께 과도한 말초혈관확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 빈맥의 가능성이 있다.

이 약의 과량 복용시 생기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주하는 것이 필요하다. 저혈압이 나타나면 혈압 상승을 포함한 혈압 모니터링과 체액투여를 실시하여야 한다. 저혈압이 어떤 요법에 반응하지 않으면 순환 체액량 및 노 배출량에 주의를 기울이며 페날레프린 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 한다. 정맥 글루콘산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 임로디핀이 단백질에 많이 결합하므로 혈장투여는 도움을 주지 못할 가능성이 있다.

2) 올메사탄 메독소밀

사람에 대한 과량투여 자료는 한정되어 있다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 빈맥 등이다. 부급장 흥분성 자극이 일어나는 경우는 사례이 발생할 수 있다. 중상이 있는 저혈압이 일어날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 약이이 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않게 보관한다.

2) 습도 및 열을 피하고, 빛이 직접 닿지 않도록 주의하여 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 기타

1) 임로디핀

① 발발양성

임로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day를 2년 동안 먹이와 같이 투여한 래트 및 마우스에서 발발양성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 실험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약 용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다(마우스에서는 mg/m²27 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg/day에 근접한 용량, 래트에서는 임상 최대 권장용량의 2.5배, 60kg 환자를 근거로 계산).

② 돌연변이성

돌연변이 시험에서 임로디핀 말레인산염은 유전자 또는 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

③ 수태능 이상

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

2) 올메사탄 메독소밀

① 발발양성

올메사탄을 래트에 2년까지 경구투여 시 발발양성은 나타나지 않았다. 최대 시험용량인 2,000mg/kg/day를 mg/m² 기준으로 사람 최대 권장 투여량(MRHD)인 40mg/day의 48배였다. 1,000mg/kg/day (MRHD의 약 120배) 용량까지 투여한, p53 녹아웃 마우스에서의 6개월 투여시험과 Hras² 형질전환 마우스에서의 6개월 투여시험 결과, 이 약의 발발양성은 나타나지 않았다.

② 돌연변이성

올메사탄 메독소밀과 올메사탄은 in vitro 시리아 헨스터 베타세포 형질전환 실험 (Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 박테리아 변이원성 시험 (Ames test)에서도 유전독성의 증거는 보이지 않았다. 그러나, 두 약물 모두 in vitro에서 배양한 세포 (Chinese hamster lung)에서의 염색체 변이를 증가시켰다. 두 약물은 또한 in vitro 마우스 인파종 시험에서 티미딘 카나이에 돌연변이에 대해 양성을 나타내었다. 올메사탄 메독소밀은 2,000mg/kg까지 경구 투여했을 때, Mutalouse 종과 신장에서 in vivo 돌연변이 시험과 마우스 골수에서의 파골세포 축적하는 실험 결과 음성을 나타내었다. (올메사탄은 시험하지 않았음.)

③ 수태능이상

올메사탄을 1,000mg/kg/day의 농도로 (MRHD의 240배) 용량까지 수컷은 교미 9 주전, 암컷은 2주전에 투여를 시작한 시험에서, 래트의 수태능에는 영향을 미치지 않았다.

■포장단위 자사표장단위

■저장방법 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

이 참보문서 개정일자 이후 변경된 내용은 자사 홈페이지(www.ejrp.co.kr)를 통해서 확인하실 수 있습니다. 만약, 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 약 및 손상된 제품은 통하여 교환하시기 바랍니다. 본 제품이 이상이 있을 경우 공영거래위원회 및 소비자단체생활기준에 약가 교환 또는 보상받을 수 있습니다. 의약품 유통설명 및 기타 자세한 약품정보는 식품의약품안전처 의약품정보지원원창구 온라인약도서관(http://drug.mids.go.kr)을 참조하세요.
--

소비자상담전화 : 080-353-6500 (수신자부담)

최초작성연월일 2014. 10. 15