

KGMP	적격업체제품	전문의학품	분류번호 : 214
혈압강하제 하비카정 5/20, 5/40, 10/40 밀리그램 (암로디핀베실산염·올메사르탄메독소일)			

■ 원료약품 및 분량 (정 중)

- 하비카정 5/20 밀리그램
유효성분: 암로디핀베실산염(CP) 6,944mg(암로디핀으로서 5mg)
올메사르탄메독소일(LSP) 20mg
기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라아||헥산색(85F18422), 전호화전분, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

- 하비카정 5/40 밀리그램
유효성분: 암로디핀베실산염(CP) 6,944mg(암로디핀으로서 5mg)
올메사르탄메독소일(LSP) 40mg
기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라아||헥산색(85F22093), 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

- 하비카정 10/40 밀리그램
유효성분: 암로디핀베실산염(CP) 13,888mg(암로디핀으로서 10mg)
올메사르탄메독소일(LSP) 40mg
기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라아||빨간색(85F650007), 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

■ 성 상:

하비카정 5/20밀리그램: 흰색의 원형 필름코팅정제

하비카정 5/40밀리그램: 연한 노란색의 원형 필름코팅정제

하비카정 10/40밀리그램: 적갈색의 원형 필름코팅정제

■ 효능·효과: 암로디핀 또는 올메사르탄메독소일 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

■ 용법·용량

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

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분인암로디핀 또는 올메사르탄메독소일로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

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

권장되는 투여용량은 다음과 같다.

·5/20밀리그램: 암로디핀 5밀리그램 또는 올메사르탄메독소일 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

·10/20밀리그램: 올메사르탄메독소일 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 중등증의 신부전 환자(creatinine clearance 20~60mL/min)의 올메사르탄메독소일 최대투여용량은 일 1회 10밀리그램이며, 중등증~중증 신장애 환자(예: creatinine clearance < 20 mL/min) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중등증의 신부전 환자에 대해 혈중수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링을 권장된다.

·혈관 내 유요 혈액량 감소 환자: 혈관 내 유요 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 권장한다.

·간장애 환자: 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 올메사르탄메독소일 권장 초용량(용량은 일 1회 10mg)리그램이며, 최대투여용량은 일 1회 20mg)리그램이다. 이미 다른 항고혈압요법 및/또는 이뇨제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간기능 손상자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 2. 다른 환자에 투여하지 말 것 참조)

·고령자: 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 신기능, 유질병환 등을 고려하여야 한다. 고령자일 경우 면밀하게 혈압을 다 지켜 모니터링해야 한다.

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

■ 사용상의 주의사항

1) 임신 2, 3기인 임부에 레난-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 참조)

2) 다른 환자에게는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 및 하이드로피라진에 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 일부 및 수유부
- 3) 중증의 간장애 환자
- 4) 중증의 대동맥관협착증 환자
- 5) 담도폐쇄자
- 6) 신장투석 환자(사용경험이 없음)
- 7) 속 환자
- 8) 알라르기엔 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애(사구체여과율 < 60mL/min/1.73㎡) 환자 (8. 약물 상호작용 참조)

3. 다른 환자에게는 신중히 투여할 것.

1) 제액 또는 염류가 부족한 환자(올메사르탄메독소일)

제액이나 염류가 부족한 환자에 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우)와 같이 레난-안지오텐신계가 활성화된 환자에게서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 빈도이 높이고 필요시 생리식염수를 정적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타나도 해도 이후 치료가 정기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.

2) 혈관확장

이 약을 복용한 후 암로디핀에 의해 정적 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, 다국산 이뇨제의 용량이 안정화된 NYHA II 또는 IV 단계의 심부전 환자 1133명을 대상으로 암로디핀(일 5~40mg)을 가지고 위약대조 임상시험(최소 6개월, 평균 14개월)을 실시한 결과, 생존 또는 심장 질환 발병생명을 위협하는 부정맥, 급성 심근경색 또는 심부전 악화로 인한 입원으로 정의됨에 대한 역효과 없었다. NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 697명에 대한 8~12주 연구에서 암로디핀은 위약과 비교되었고 운동부하, NYHA 분류, 징후 또는 좌심박출량(LVF) 측정시 심부전 환자에 대해 효과는 없었다.

5) 신장애 환자

올메사르탄메독소일은 레난-안지오텐신-알도스테론 계를 저해하기 때문에, 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 을 수 있다. 신기능이 레난-안지오텐신-알도스테론 계의 활성화에 의존하는 환자 (예: 중증 울혈성 심부전 환자에게 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우 농도증 또는 진행성 고질혈증 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다. 단백성 또는 단백성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소 (BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단백질 성 또는 단백성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.

6) 간장애 환자

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

4. 이상반응

1) 올메사르탄메독소일과 암로디핀의 복합제

(1) 임상시험 결과

이 약의 안전성은 2,882명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다.

이상반응은 신체가(≥)별로 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 (발생가능한 자료로부터 추정이 불가능함)

발현부위	중상성 발현빈도			
	흔하게	때때로	드물게	알려지지 않은 빈도
면역계			약물 과민 반응	
대사 및 영양		고칼혈혈증		
진정계		성용감소		
신경계	어지러움(dizziness), 두통	체위성 저혈압, 졸음, 지각이상, 지각변동		실신

귀 및 미로	한기증(verigo)		
심장	가슴두근거림, 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	근육기진, 사지통증, 요통		
신장 및 비뇨기계	빈뇨증		
생식기계	발기부전		
전신 및 투여부위	말초 부종, 두종, 함몰부종, 피로	무력증	얼굴부종
검시차	혈중칼륨감소, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중요소 증가, 간아밀류타일전 환호소 증가		헤모글로빈 및 헤마토크릿의 감소

(2) 국내 시판 후 조사 결과

- ① 국내에서 재상사를 위하여 6년 동안 1,172명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 4.61%(54/1,172명, 66건)로 보고되었다. 이 중 중대한 유해사례 발현율은 0.43%(5/1,172명, 5건)로 저혈압, 담석증, 여성유방신생물, 뇌경색양한, 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다. 혈당하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.88%(22/1,172명, 27건)로 보고되었으며 재유성아지러움 0.26%(3명, 3건), 가슴통증, 긴가기가 각각 0.17%(2명, 2건), CRP증가, 열, 객혈, 재폐기과다, 콧물, 후두염, 관절염, 옆구리통증, 전신통증, 저혈당증, 체중감소, 가슴쓰림, 위장염, 담석증, 대장포진, 복시, 여성유방신생물, 불면증, 뇌경색양한, 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.51%(6명, 7건)로 체위성아지러움 0.26%(3명, 3건), 후두염, 관절염, 전신통증, 가슴쓰림이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었다.
- ② 이 약에 대한 국내 재상사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 약품들을 대상으로 비교한 유해사례 보고자료와 재상사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 약품들에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 없었다.

2) 올메사르탄메독소일

위약대조 임상시험에서 올메사르탄 메독소일을 투여한 환자에서 1% 이상 나타나고 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 아지러움이었으며, 위약투여환자에게는 유사하거나 더 높은 빈율을 보인 다른 이상반응들은 운동, 기면자각증, 크레아티닌산소소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고당성지혈증, 인슐린주사 유사 증상, 인두염, 비염, 머리감염, 기타이었다.

시판 후 사용시 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신: 무력증, 혈관부종
- 소화기계: 구토, 만성습수불량증(sprue)-유사 장질환(6, 일반적자의 항 참조)
- 근육격계: 횡문근통증
- 비뇨생식계: 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승
- 피부 및 부속기관: 탈모, 가려움, 두드러기
- 간담도 장애: 기타면역성간염*

*별 개월에서 수년간의 진복하기 있는 자기면역성간염이 국외 시판 후 사례로 보고되었다. 이러한 사례는 올메사르탄 투여 중단 후 가역적이었다.

○ 검사치: 고칼륨혈증

임상시험

1건의 통제된 임상시험 및 역학연구 자료에서, 고용량의 올메사르탄이 당뇨환자에게 심혈관 위험을 증가시킬 수 있음이 일관적으로 나타내어 확정적이지 않았다. 무작위 위약대조 ROADMAP (Randomized Olesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) 연구는 제2형 당뇨병 정상당뇨병노 및 최소 한 가지 이상의 추가적인 심혈관 위험 요인을 가진 4,447명의 환자를 대상으로 올메사르탄메독소일을 일일 40mg 또는 위약을 투여한 연구이다.

이 임상시험에서 올메사르탄메독소일은 미세알부민뇨와 합병 질환을 지연시켜 주당7개반수를 충족시켰으나, 사구체 여과율 (GFR)감소에 대한 유효성은 없었다.

심혈관계질환으로 인한 사망(심장질환사, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 재관류시)은 위약군과 비교하여 올메사르탄메독소일군에서 증가하였다 (올메사르탄메독소일군 15명, 위약군 3명, HR=4.9, 95% CI 1.4~17.0). 그러나 비치명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독소일군에서 낮았다 (HR=0.84, 95% CI 0.35~1.18).

추가적인 안전성 정보는 올메사르탄메독소일 단일제 허가사항을 참조한다.

3) 암로디핀

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

- 혈관계: 홍조
- 전신: 피로, 부종
- 심혈관계: 가슴두근거림
- 조종 및 말초신경계: 한기증, 두통, 졸음
- 소화기계: 복통, 구역

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 심혈상검자 이상은 관찰 되지 않았습다.

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었다. 암로디핀과 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간효소 상승 (대부분 담즙관비행증에 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 증상은 일일이 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈판감소증, 독성피로피사용해가 보고 되었(반도불명).

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

5. 일반적 주의

(1) 배타 차단제의 투여금지

암로디핀은 배타 차단제가 아니므로 배타차단제의 투여를 갑자기 중지했을 경우 발생하는 위험이 나타날 수 있다. 배타차단제 투여 중지시 배타 차단제의 양을 서서히 감소해야 한다.

테타나조트 암로디핀산-알도스테론 저해

혈관 긴장도(tone) 및 신기능이 주로 레난-안지오텐산-알도스테론계에 좌우되는 환자들 (예: 중증의 울혈성 심부전, 신동맥 협착증과 같은 신장 질환 환자의 경우)에는 이 계에 영향을 미치는 다른 약물과의 병용투여가 저혈압, 고질혈증, 소변감소증, 또는 드물게 급성 신부전 발생과 관련되어 있다.

3) 신장관상 고혈압 환자

단독성 또는 양성성 신동맥협착증 환자에게 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제를 투여시 심각한 저혈압 및 신기능부전 에 대한 위험성이 증가된다.

4) 고칼륨혈증

레난-안지오텐신계에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로, 신부전 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 승모관 협착 폐쇄·비후성 심근 질환

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

6) 항발성알도스테론증

일반적으로 항발성알도스테론증이 있는 환자는 레난안지오텐신계를 억제하는 항고혈압약물에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이약의 투여는 권장되지 않는다.

7) 임신

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

8) 만성습수불량증(Snare) 유사 장질환: 국외 시판 후 유해사례로 이 약을 복용한후 수 년 뒤 환자에게 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생한 건이 보고되었다. 환자의 장 조직검사에서 용모수축이 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 증상이 사라지고 만성습수불량증-유사 장질환이 조직검사에서 확정될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야 한다.

9) 기타

하혈성 심질환 또는 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 과도한 혈압감소효과로 인하여 심근경색 또는 뇌졸중이 발생할 수 있다.

6. 약물상호작용

1) 암로디핀 및 올메사르탄 메독소일 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 암로디핀

- ① 암로디핀과 경구용 타이저디게 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 성정제, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.
- ② 인간혈장을 이용한 실험실적자로는 암로디핀이 다국산, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알렸다.
- ③ 자용주사: 암로디핀은 자용이나 자용주사와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
- ④ 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향:
 - 시메티딘: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
 - 일부마니톨/마그네슘제산제: 일부마니톨/마그네슘 제산제와 단화용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - 실데나필: 항발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단화용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압강하효과를 발휘한다.
 - 사이토크롬 P3A4 저해제: 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여결점은 성인에서 메리트마이신 및 고평자에서

멀티아젠시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토 크롬 P3A4 저해제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어가 암로디핀의 혈장 농도를 멀티아젠과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 이반 임신반응은 보고된 바 없다.

- CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제에, 리람피산, 세틴트 존스 위트(hypericum perforatum)와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

⑤ 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향

- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다화용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
- 다국산 정성인 천연자제에 암로디핀과 다국산을 병용투여 시 혈청다국산의 수치 혹은 다국산의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올): 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

3) 올메사르탄 메독소일

- ① 칼륨 보급제 및 칼륨 보충 이뇨제: 레난안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보충 이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(페라판과 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.
- ② 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강화 효과는 증가될 수 있다.
- ③ 리튬: 안지오텐신전환효소(ACE)저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈장 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타날 수 있다. 그러나, 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.
- ④ 비스테로이드성 소염진통제: 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드성 소염진통제 (예 :일 30리 이상의 아사린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과를 감소가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가 된다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.
- ⑤ 레난-안지오텐신계의 이중 차단
 - 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE) 또는 알리스카텐 의 병용투여에 의한 레난안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 병용성 신부전 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다.
 - 당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73㎡)에게 이 약과 알리스카텐을 병용투여하지 않는다.
- ⑥ 기타: 올메사르탄 메독소일을 건강한 자환자에게 다국산 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 올메사르탄 메독소일의 생체이용률은 제산제 [Si(OH)4/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 다른 약물들과의 상호작용은 예상되지 않는다.

7. 임부에 대한 투여

- 1) 올메사르탄 메독소일: 레난-안지오텐신 계제 직접적으로 작용하는 약물은 임부에겐 투여된 경우 태아 및 신생아의 손상 및 사망을 유발할 수 있다. 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제를 복용했던 환자의 경우에서 수산 건의 사례가 보고되었다. 임신으로 밝혀진 경우 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단해야 한다.
- 레난-안지오텐신 계제 직접 작용하는 약물 임신 27과 37에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무호중, 가역적 또는 비가역적 신부전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 일으킬 수 있다. 태아의 신장 기능 저하에 의한 것으로 생각되는 양수과다증이 보고되었다. 이 경우 양수과다증은 태아의 사지구조, 두개관내 미형성, 폐허상변증과 관련이 있다. 이 약에 의한 것인지는 확실하지는 않지만, 마약, 자궁내 성장지연, 동맥관 개존증이 보고되었다. 이러한 이상반응은 임신 17에 한하여자궁내 사혈이 노출되는 경우에서 나타나는 것 같지 않다. 임신 17기 동안에 불완전히 태아가 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경우도 임부에 이 약의 손상을 알리야 한다. 그럼에도 불구하고 환자가 임신반응을 겪을 의사는 환자가 가능한 빨리 이약 사용을 중단하도록 해야 한다.

드문 경우지만 (1/600)다 낳은 비태 레난-안지오텐신 계제 작용하는 약을 대체할치료법이 없을 수 있다. 이러한 경우 산모는 태아에게 가해질 수 있는 잠재적인 위험을 잘 알고 있어야 하며, 반복적인 초음파 검사를 통해 양수내의 상태를 파악해야 있어야 한다.

만약 양수과다증이 관찰되었을 경우, 이 약은 산모의 생영유자를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 중지되어야 한다. 임신3주까지 따라 자궁수축경색 (Contraction stress testing(CST) 또는 Nonstress test(NST) 또는 생리화학적 프로파일링(Biochemical profiling(BPP)) 등이 적절히 실시되어야 한다. 환자가 의사는 태아(비가역적 손상을 받은 후에도 양수 과다증이 나타나지 않을 수 있음을 주의해야 한다. 자궁내에서 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경험이 있는 유아의 경우 저혈압, 소변감소증, 고칼륨증이나 나타나는 지니 면밀히 관찰해야 한다. 필요시 발생하면 혈압과 전해류 를 지지하는데 주의를 기울여야 한다. 수혈이나 투여시 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체시키기 위한 수단으로서 필요할 수도 있다.

- 2) 올메사르탄 메독소일을 임신한 래트에 1,000mg/kg/day (mg/㎡의 기준으로 볼 때 사람에서의 최대 권장 투여량 (MR4D: maximum recommended human doses)의 240배)까지 경구로 투여했을 때 또는 임신한 토끼에 1 mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반; 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량으로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았다. 그러나 래트에 16 mg/kg/day이상 투여 시, 새끼의 출생시 체중 및 체중 증가 면에서 유한한 감소가 관찰되었다. 또한 8 mg/kg/day 이상 용량 투여 시 발생학적인 중요성점에 도달하는 시기가 지체되었으며(궤타비 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고혈 강하, 눈개울 분화 등의 지체) 신우의 이완 발음이 용량 의존적으로 증가하는 지기 관찰되었다. 래트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3 mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40 mg/day의 약 1/10 이다.

- 3) 암로디핀: 임신한 래트나 토끼에 각각의 주요 기관형성등동안 암로디핀 말래인산염을 10mg/kg/day(mg/㎡의 기준으로 10mg 암로디핀의 사람 최대 투여 권장량의 각각 1배 및 240배까지 경구 투여했을 때 최기형성 또는 기타 배태아 독성은 없었다. (60kg체중 환자 기준으로 계산) 그러나 과체 및 10mg/kg/day와 같은 용량에 10mg/kg/day와 동등한 용량의 암로디핀 말래인산염을 투여받은 래트에서 태아 크기가 유의하게 감소하였고 (약 50%) 자궁내 사망 숫자는 유약하게 증가하였지만(5배, 래트에 상기 용량의 암로디핀 말래인산염 투여시 임신기간 및 분간기간의 지연이 나타났다). 임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없었다. 임신기간의 경우 암로디핀의 잠재적인 이익 이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상화하는 경우에만 사용해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

올메사르탄 메독소일은 모유로 이행하는지의 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 쥐에서 올메사르탄은 낮은 농도로 이행되다. 수유부에 대한 제한된 자료에 따르면 암로디핀