

KGMP 적격업체제품

전문의약품 분류번호 : 214

혈압강하제

# 하비카정5/20, 5/40, 10/40 밀리그램

(암로디핀베실산염 · 올메사르탄메독소일)

■ 원료약품 및 분량 (1정 중)

· 하비카정 5/20 밀리그램

유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ..... 6,944mg(암로디핀으로서 5mg)

올메사르탄메독소일(USP) ..... 20mg

기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라아||환색(86F18422), 전호화전분, 클로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

· 하비카정 5/40 밀리그램

유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ..... 6,944mg(암로디핀으로서 5mg)

올메사르탄메독소일(USP) ..... 40mg

기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라아||노란색(85F22093), 전호화전분, 클로이드성 이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

· 하비카정 10/40 밀리그램

유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ..... 13,888mg(암로디핀으로서 10mg)

올메사르탄메독소일(USP) ..... 40mg

기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라아||빨간색(85F650007), 전호화전분, 클로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

■ 성상 :

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 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능한 매일 같은 시간에 : 아침에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 올메사르탄메독소일)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

이 약의 최대투여용량은 10/40밀리그램이다. 최대 혈압강하효과는 투여 후 2 주 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 환자에서 투여한다.

- 10/20밀리그램 : 올메사르탄메독소일 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에서 투여한다.

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

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

· 신장에 환자 : 이 약은 신장에 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중등증의 신부전 환자 (creatinine clearance 20~60mL/min)의 올메사르탄메독소일 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중등증~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance ( 20 mL/분) 및 투석 중인 환자)에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중등증의 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 환자(예, 이노제 투여 환자, 특히 신장애 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다).

· 간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 올메사르탄메독소일 권장 초하용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약물 및/또는 이노제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간기능 손상자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 2 다음 항목에 투여하지 말 것 항 참조)

· 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 신기능, 유질변환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 다 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 환자에게 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 및 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 및 수유부
- 3) 중증의 간장애 환자
- 4) 중증의 대동맥관협착증 환자
- 5) 담도폐쇄환자
- 6) 신장투석 환자(사용경험이 없음)
- 7) 가슴 환자

8) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애(사구체여과율< 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 환자 (6. 약물 상호작용 항 참조)

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.

- 1) 체액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사르탄메독소일)  
체액이나 염류가 부족한 환자 (예 : 고용량의 이노제를 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자)에게서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염수를 정적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타나도 해도 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.
- 2) 혈관확장  
이 약을 복용한 후 암로디핀에 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 관동맥증 환자  
중증의 폐쇄성 관동맥증 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, 이노제의 용량이 안정화된 NYHA II 또는 IV 단계의 심부전 환자 1153명을 대상으로 암로디핀1일 5~10mg을 가지고 위약대조 임상시험최소 6개월, 평균 14개월을 실시한 결과, 생존 또는 심장 질환 발병/생명을 위협하는 부종명, 급성 심근경색 또는 심부전 악화로 인한 입원으로 정의됨에 대한 역효과는 없었다. NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 697명에 대한 8~2주 연구에서 암로디핀은 위약과 비교되었고 운동부하, NYHA 분류, 징후 또는 좌심실비출량(LVEF) 측정시 심부전의 악화에 대한 증거는 없었다.

5) 신장애 환자  
올메사르탄메독소일은 레닌-안지오텐신-알도스테론 계를 저해하기 때문에, 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 계의 활성화에 의존하는 환자 (예 : 중증 울혈성 심부전 환자)에게 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우 판노증 또는 진행성 고칼혈소증 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사 망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다. 단축성 또는 만성성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소 (BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단축 성 또는 만성성 신동맥협착증 환자에게 장기인 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.

6) 간장애 환자  
암로디핀은 간에서 광범위하게 대사되고 혈장 소실 반감기가 56시간이기 때문에 간장애 환자에게 이 약 투여시 주의해 야 한다. (용법 · 용량 항 참조)

4. 이상반응

- 1) 올메사르탄메독소일과 암로디핀의 복합제  
(1) 임상시험 결과  
이 약의 안전성은 2,882명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다. 이상반응은 신체기관별로 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 (활동가능한 자료로부터 추정이 불가함)

| 발현부위    | 증상별 발현빈도            |                         |          |            |
|---------|---------------------|-------------------------|----------|------------|
|         | 흔하게                 | 때때로                     | 드물게      | 알려지지 않은 빈도 |
| 면역계     |                     |                         | 약물 과민 반응 |            |
| 대사 및 영양 |                     |                         | 고칼혈혈증    |            |
| 정신계     |                     |                         | 섬약감소     |            |
| 신경계     | 어지러움(dizziness), 두통 | 체위성 저혈압, 졸음, 지각이상, 지각강화 |          | 실신         |

|             |                     |                                               |      |                   |
|-------------|---------------------|-----------------------------------------------|------|-------------------|
| 귀 및 미로      |                     | 현기증(vertigo)                                  |      |                   |
| 심장          |                     | 가슴두근거림, 빠른 맥                                  |      |                   |
| 혈관계         |                     | 저혈압, 기립성 저혈압                                  |      |                   |
| 호흡기계 및 흉부   |                     | 흉출곤란, 기침                                      |      |                   |
| 위장관계        |                     | 구역, 구토, 소화불량, 설사, 변비, 입마름, 상복부 통증             |      |                   |
| 피부 및 피하조직   |                     | 발진                                            | 두드러기 |                   |
| 근골격계 및 결합조직 |                     | 근육긴장, 사지통증, 요통                                |      |                   |
| 신장 및 비뇨기계   |                     | 빈뇨증                                           |      |                   |
| 생식기계        |                     | 발기부전                                          |      |                   |
|             | 말초 부종, 부종, 항물부종, 피로 | 무력증                                           | 얼굴부종 |                   |
| 전신 및 투여부위   |                     |                                               |      |                   |
| 검사치         |                     | 혈중칼륨감소, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중요소 증가, 감마글루타미르 혈중요소 증가 |      | 헤모글로빈 및 헤마토크릿의 감소 |

(2) 국내 시판 후 조사 결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,172명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유효사례 발현율은 인과관계와 상관없이 4.6%(54/1,172명, 68건)로 보고되었다.

이 중 중대한 유효사례 발현율은 0.43%(5/1,172명, 5건)로 어지러움, 담석증, 여성성염상생물, 뇌경색악화, 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 1건) 보고되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다. 예상하지 못한 유효사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.88%(22/1,172명, 27건)로 보고되었으며 체유성어지러움 0.26%(3명, 3건), 가슴통증, 감기가 각각 0.17%(2명, 2건), CYP 증가, 열, 객혈, 재채기과다, 콧물, 후두염, 관절염, 연 구리통증, 전신통증, 저혈당증, 체중감소, 가슴쓰림, 위장염, 담석증, 대상포진, 복시, 여성성염상생물, 불면증, 뇌경 색악화, 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 체유성어지러움 0.26%(3명, 3건), 후두염, 관절염, 전신통증, 가슴쓰림이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 재심사 유효사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고 된 유효사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유효사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유효사례는 없었다.

2) 올메사르탄메독소일

위약대조 임상시험에서 올메사르탄 메독소일을 투여한 환자에서 1 % 이상 나타나고 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 어지러움 이었으며, 위약투여환자에게는 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응들은 요통, 기면지진, 크레아티닌산소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고중성지방혈증, 인플루엔자 유사 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 7 건이었다.

시판 후 사용시 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 무력증, 혈관부종
- 소화기계 : 구토, 만성속수불량증(sprue)-유사 장질환(5. 일반적주의 항 참조)
- 근골격계 : 흉문근용해증
- 비뇨생식계 : 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승
- 피부 및 부속기관 : 탈모, 가려움, 두드러기
- 간장애 장애 : 자간변역성간염

\*몇 개월에서 수년까지의 잠복기가 있는 자간변역성간염이 국외 시판 후 사례로 보고되었다. 이러한 사례는 올메사르탄 투여 중단 후 가역적이었다.

○ 검사치 : 고칼혈혈증

임상시험

1건의 통제된 임상시험 및 역학연구 자료에서, 고용량의 올메사르탄이 당뇨환자에서 심혈관 위험을 증가시킬 수 있음 이 알려졌다. 이는 확증적이지 않았다. 무작위, 위약대조, 이중맹검 ROADMAP (Randomized Omesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) 연구는 제2형 당뇨병, 정상알부민뇨 및 최소 한 가지 이상의 추가적인 심혈관적 위험 요인을 가진 4,447명의 환자를 대상으로 올메사르탄메독소일을 1일 40mg 또는 위약을 투여한 연구이다.

이 임상시험에서 올메사르탄메독소일은 미세알부민뇨의 발병 시점을 지연시켜 주평균변수를 충족시켰으나, 사구체 여과율 (GFR)감소에 대한 유효성은 없었다.

심혈관질환으로 인한 사망(심장질환, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 재관류시술)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=0.64, 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 혼중
- 전신 : 피로, 부종
- 심혈관계 : 가슴두근거림
- 중추 및 말초신경계 : 현기증, 두통, 졸음
- 소화기계 : 복통, 구역

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적지표 이상은 관찰 되지 않았습나.

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간효소 상승 (대부분 담즙관변방에 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원치 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 독성표피괴사증후군(보고 되었다(빈도불명))

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

5. 일반적 주의

1) 베타 차단제의 투여금지  
고혈압은 베타 차단제가 아니므로 베타차단제의 투여를 갑자기 중지했을 경우 발생하는 위험이 나타날 수 있다. 베타차단제 투여 중지시 베타 차단제의 양을 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, 고칼혈소증, 소변감소증, 또는 드물게 급성 신부전 발생과 관련되어 있다).

3) 혈관경고혈압 환자  
단축성 또는 만성성 신동맥협착증 환자에게 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제를 투여시 심각한 저혈압 및 신기능부전 에 대한 위험성이 증가된다.

4) 고칼혈혈증  
레닌안지오텐신계에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로, 신부전 그리고/또는 심부전 환자에서 이 약 투여시 고칼혈혈증이 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 폐쇄 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

6) 완발성알도스테론증  
일반적으로 완발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌안지오텐신계를 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 치료 가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확인된 다른 고혈압 치료제에 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제 의 치료를 중단해야 하며, 만 약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.

8) 만성속수불량증(sprue)-유사 장질환 : 국외 시판 후 유효사례로 이 약을 복용한지 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생한 건이 보고되었다. 환자의 장 조직검사서서 용모소축이 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 증상이 사라지고 만성속수불량증-유사 장질환이 조직검사서서 확진될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야한다.

9) 기타  
하혈성 삼출관 또는 하혈성 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 암로디핀의 경우 타이피드제 이노제, 알파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제, 니트로글리세린, 살항정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 강압 혈당강화제와 병용시 안전하였다.

② 인간혈장을 이용한 실험실자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 일러준다.

③ 지용성 : 암로디핀은 자용이나 지용주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강화효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

④ 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향:  
- 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

- 알루미늄/마그네슘(제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 인체용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

- 실데나필 : 발발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.

- 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여절은 생인에서 에리트로마이신 및 고령자에서

델타아렌시 알로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토 크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 알로디핀의 혈장 농도를 델타아렌과의 병용투여에서 나타낸 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 알로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.

- CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제에, 리페핀, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum)와의 병용투여는 알로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈당을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

⑤ 알로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향

- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 알로디핀 10 mg 다화용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡산: 정상인 지원자에게 알로디핀과 디곡산을 병용투여 시 혈청디곡산의 수치 혹은 디곡산의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올): 10 mg 알로디핀의 단위 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 외파란: 알로디핀과 외파란의 병용투여 시 외파란-프로프롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 알로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

3) 올메사르탄 메독소일

- ① 칼륨 보급제 및 칼륨 보충 이뇨제 : 레닌-안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 실패하면, 칼륨보충 이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.
- ② 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.
- ③ 리튬 : 안지오텐신전환효소(ACE)저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있다. 이 약에서든 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.
- ④ 비스테로이드성 소염진통제 : 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 일 3그람 이상의 아스파린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과율을 감소가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가된다. 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 레닌-안지오텐신계의 이중 차단

안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE) 또는 알리스카렌 의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(renin-angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 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/1.73m<sup>2</sup>)에게 이 약과 알리스카렌을 병용투여하지 않는다.

⑥ 기타 : 올메사르탄 메독소일을 간강한 지원자에게 디곡산 또는 외파란과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 올메사르탄 메독소일의 생체이용률은 제산제 [Al(OH)<sub>3</sub>/Mg(OH)<sub>2</sub>]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 대사되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않는다.

7. 임부에 대한 투여

1) 올메사르탄 메독소일 레닌-안지오텐신 계에 직접적으로 작용하는 약물은 임부에 투여된 경우 태아 및 신생아의 손상 및 사망을 유발할 수 있다. 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제를 복용했던 환자의 경우에서 수십 건의 사례가 보고되었다. 임신으로 밝혀진 경우 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단해야 한다.

레닌-안지오텐신 계에 직접 작용하는 약물 임신 27와 37에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무호흡, 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, 두개안면 미형성, 폐형성부전과 관련이 있다. 이 약에 의한 것인지는 확실하지는 않지만, 미숙, 자궁내 성장지연, 동맥관 개존증이 보고되었다. 이러한 이상반응은 임신 17에 한하여자궁내 약물이 노출되는 경우에는 나타나는 것 같지 않다. 임신 1기 동안에만 태아나 태아가 안지오텐신 수용체 저해제에 노출된 경우도 임부에 그 사실을 알려야 한다. 그럼에도 불구하고 현재까지 임신했을 경우 의사는 환자가 가능한 빨리 약의 사용을 중단하도록 해야 한다.

드문 경우지만 (0.1%보다 낮은 비율) 레닌-안지오텐신 계에 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 파악하고 있어야 한다.

만약 양수과다증이 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 생리역동성 프로파일링(Biophysical profile(BPP)) 등이 적절히 실시되어야 한다. 환자와 의사는 태아가비가역적 손상을 받은 후에도 양수과다증이 나타나지 않을 수 있음을 주의해야 한다. 자궁내에서 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경험이 있는 유아의 경우 저혈압, 소변검종이 나타나는지 면밀히 관찰해야 한다. 폐수검이 발생하면 혈압과 신장관류를 유지하는데 투여를 기울여야 한다. 수혈이나 투석시 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체하기 위한 수단으로서 필요할 수도 있다.

2) 올메사르탄 메독소일을 임신한 레트에 1,000mg/kg/day (mg/m<sup>2</sup>의 기준으로 볼 때 사람에서의 최대 권장 투여량 (MR<sub>4</sub>D: maximum recommended human dose)의 240배까지 경구로 투여했을 때 또는 임신한 토끼에 1 mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반; 더 높은 용량은 토끼에서는 자사암이므로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았다. 그러나 레트에 1.6 mg/kg/day이상 투여 시, 새끼의 출생시 체중 및 체중 증가 면에서 유의한 감소가 관찰되었다. 또한 8 mg/kg/day 이상 용량 투여 시 발생학적인 중요성점에 도달하는 시기가 저지되었었으며(갓바퀴 분화, 이때 알니 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고한 강하, 눈개울, 눈개울 등의 지체, 신우의 이완 발생이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 레트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3 mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40 mg/day의 약 1/10 이다.

3) 알로디핀: 임신한 레트나 토끼에 각각의 주요 기관형성동안에 알로디핀 말레인산염을 10mg/kg/day(mg/m<sup>2</sup>의 기준으로 10mg 알로디핀의 사람 최대 투여 권장량의 각각 10배 및 20배)까지 경구 투여했을 때 최기형성 또는 기타 배/태아 독성은 없었다. (60kg체중 환자 기준으로 계산) 그러나 교배 전 14일 동안 그리고 교배 및 임신기간 동안에 10mg/kg/day와 동등한 용량의 알로디핀 말레인산염을 투여받은 레트에서 태아 크기가 유의하게 감소하였고 (약 50%) 자궁내 사망 숫자는 유의하게 증가하였다(약 5배). 레트에 상기 용량의 알로디핀 말레인산염 투여 시 임신기간 및 분만기간의 지연이 나타났다. 임신부에 대한 직접적이고 잘 통제된 임상시험은 없었다. 임신기간의 경우 알로디핀의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경계에만 사용해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

올메사르탄 메독소일이 모유로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 쥐에서 올메사르탄은 낮은 농도로 이행되었다. 수유부에 대한 제한된 자료에 따르면 알로디핀은 사람의 모유로 이행한다고 보고되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유부는 이 약의 중요성을 고려해서 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. 고령자에 대한 투여

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

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

고혈압 환자에서 항정 상태에서의 올메사르탄 AUC는 젊은 환자에 비해 노인환자 (65 ~ 75 세) 에서 약 36% 증가했으며, 75세 이상에서 약 44% 증가했다. 이는 해당 환자군에서 신기능이 평균적으로 감소한 것과 일부 관련될 수 있다. 일반적으로, 고령자에 대한 용량 선택은 조심스럽게 이루어져야 하며, 보통 투여용량범위의 가장 저용량에서 시작을 하고, 고령자에게 빈발하는 간 신장 및 신장의 기능저하와 동반질환 또는 병용약물 등을 고려하여야 한다.

11. 과량 투여시의 처치

사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다.

1) 알로디핀

마우스와 레트에서 알로디핀 40mg/kg 및 알로디핀 100mg/kg과 동등한 알로디핀 말레인산염을 경구 단회투여한 양이 치사량이다. 개에서 알로디핀 4mg/kg 이상에서 알로디핀 말레인산염의 경구 단회투여시 (mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 11배 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 신기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주하는 것이 필요하다. 저혈압이 나타나면 혈압 상승을 포함한 심혈관 보조요법과 액역투여를 실시하여야 한다. 저혈압이 이런 요법에 반응하지 않으면 순환 체액량 및 노 배출량을 주의를 기울이며 페닐에프린 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 한다. 장액 클루르산 수를 침습 채널 차단을 회복시키는 데 도움이 될 수 있다. 알로디핀이 단백질에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움을 줄지 못할 가능성이 있다. 알로디핀 과다 투여 시 비-심인성 부종증이 드물게 보고되었다. 이는 지연 발생할 수 있으며 (복용 24~48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박율량 유지를 위한 조기 소생 조치제제제과부하 포함가 촉진 요인이 될 수도 있다.

2) 올메사르탄 메독소일

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

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 습도 및 열을 피하고, 빛이 직접 닿지 않도록 주의하여 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사해인인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 의약품동등성시험 정보 <sup>\*)</sup>

가. 시험약 세비텐선펙10/40밀리그램(주다산제약)과 대조약 세비카정10/40밀리그램(한국다이나미산(주))을 2×2 교차시험으로 각 1명씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 36명의 혈중 알로디핀 및 올메사르탄을 측정하 결과, 비교평가항목치(AUC<sub>0-72hr</sub>, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

(알로디핀배설산염)

| 구분                                                                        | 비교평가항목                        |                                   | 참고평가항목                   |                     |            |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---------------------|------------|
|                                                                           | AUC<br>0~72hr<br>(ng · hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)       | T <sub>max</sub><br>(hr) | t½<br>(hr)          |            |
| 대조약                                                                       | 세비카정10/40밀리그램<br>[한국다이나미산(주)] | 218.2±46.5                        | 6.167±1.168              | 6.00<br>(3.00~6.00) | 36.64±7.18 |
| 시험약                                                                       | 세비텐선펙10/40밀리그램<br>[(주)다산제약]   | 222.6±54.3                        | 6.184±1.314              | 6.00<br>(3.00~6.00) | 36.86±6.68 |
| 90% 신뢰구간*                                                                 | log0.9872~<br>1.0416          | log0.9667~<br>1.0342              | —                        | —                   | —          |
| (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)                                                 |                               |                                   |                          |                     |            |
| (AUC, C <sub>max</sub> , t½ : 평균값±표준편차, T <sub>max</sub> : 중앙값(범위), n=35) |                               |                                   |                          |                     |            |
| AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 측정 시간까지의 혈중 농도-시간 곡선하면적                               |                               |                                   |                          |                     |            |
| C <sub>max</sub> : 최고 혈중 농도                                               |                               | T <sub>max</sub> : 최고 혈중 농도 도달 시간 |                          | t½ : 말단 소실반감기       |            |
| * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간                                           |                               |                                   |                          |                     |            |

(올메사르탄 메독소일)

| 구분                                                                                           | 비교평가항목                        |                                | 참고평가항목                   |                     |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------|
|                                                                                              | AUC<br>0~48hr<br>(ng · hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL)    | T <sub>max</sub><br>(hr) | t½<br>(hr)          |           |
| 대조약                                                                                          | 세비카정10/40밀리그램<br>[한국다이나미산(주)] | 6250±1763                      | 941.5±285.5              | 2.00<br>(1.00~4.00) | 7.03±1.72 |
| 시험약                                                                                          | 세비텐선펙10/40밀리그램<br>[(주)다산제약]   | 6159±1703                      | 912.1±246.2              | 2.00<br>(1.00~4.00) | 6.91±1.95 |
| 90% 신뢰구간*                                                                                    | log 0.9331 ~<br>1.0559        | log 0.9077 ~<br>1.0620         | —                        | —                   |           |
| (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)                                                                    |                               |                                |                          |                     |           |
| (AUC <sub>0-48hr</sub> , C <sub>max</sub> , t½ : 평균값±표준편차, T <sub>max</sub> : 중앙값(범위), n=35) |                               |                                |                          |                     |           |
| AUC <sub>0-48hr</sub> : 투약시간부터 최종혈중농도 측정 시간까지의 혈중 농도-시간곡선하면적                                 |                               |                                |                          |                     |           |
| C <sub>max</sub> : 최고혈중농도                                                                    |                               | T <sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간 |                          | t½ : 말단소실반감기        |           |
| * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간                                                              |                               |                                |                          |                     |           |

나. 의약품동등성시험(경조 제2조 제2항)에 따라 시험약 세비텐선펙5/20밀리그램 및 세비텐선펙5/40밀리그램(주다산제약)은 대조약 세비텐선펙10/40밀리그램(주다산제약)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

<sup>\*)</sup> 이 약은 (주)다산제약 세비텐선펙 5/20, 5/40, 10/40밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 (주)다산제약에 위탁 제조하였음.

14. 기타

1) 알로디핀

① 발암성

알로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day를 쥐 2년 동안 먹이와 같이 투여한 레트 및 마우스에서 발암성의 증가는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약 용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m<sup>2</sup> 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg/day에 근접한 용량, 레트에서는 임상 최대 권장용량의 2.5배, 60kg 환자를 근거로 계산)

② 돌연변이성

돌연변이 시험에서 알로디핀말레인산염은 유전자 또는 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

③ 수태능 이상

10 mg/kg/day 용량까지의 알로디핀 (mg/m<sup>2</sup> 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 10배)으로 처치한 레트 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

2) 올메사르탄 메독소일

① 발암성

올메사르탄을 레트에 2년까지 경구투여시 발암성은 나타나지 않았다. 최대 시험용량인 2,000 mg/kg/day은 mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MR<sub>4</sub>D)인 40 mg/day의 480 배였다. 1,000 mg/kg/day (MR<sub>4</sub>D의 약 120배) 용량까지 투여한 p53 녹아웃 마우스에서의 6 개월 투여시험과 Hras 형질전환 마우스에서의 6개월 투여 시험 결과, 이 약의 발암성은 나타나지 않았다.

② 돌연변이성

올메사르탄 메독소일과 올메사르탄은 in vitro 시리아 햄스터 배아세포 형질전환 실험 (Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 빅테리아 변이원성 시험 (Ames test)에서도 유전독성의 증가는 보이지 않았다. 그러나, 두 약을 모두 in vitro에서 배양한 세포 (Chinese hamster lung)에서의 염색체 변이를 증가시켰다. 두 약물은 또한 in vitro 마우스 임파종 시험에서 티미딘 키나아제 돌연변이에 대해 양성을 나타내었다. 올메사르탄 메독소일은 2000 mg/kg까지 경구 투여했을 때, Mutalouse 장과 신장에서 in vivo 돌연변이 시험과 마우스 골수에서의 파골세포 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었다. (올메사르탄은 시험하지 않음.)

③ 수태능 이상

올메사르탄을 1,000 mg/kg/day (MR<sub>4</sub>D의 240배) 용량까지 수컷은 교미 9주전, 암컷은 2주전에 투여를 시작한 시험에서, 레트의 수태능력에는 영향을 미치지 않았다.

■ 포장단위 : 28정/14정/PTP x 2)

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온(~30℃)보관

■ 제조번호 - 사용기한 : 일부포장형조

■ 제조원 : 일부공정유통제(제조자)

(주)다산제약(제2공정) / 총판 아산시 도고면 덕암산로 342 소재 / 원료청량~코팅(포장제외)

(주)다산제약(제2공정) / 총판 아산시 도고면 덕암산로 381 소재 / 포장

■ 제조의뢰자 : (주)화이트생명과학 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 69

\* 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.  
\* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과하였거나 변질·변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.  
\* 의약품을 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여야 합니다.  
\* 사용(유효)기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.  
\* 작성일자 이후 변경된 내용은 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr) 또는 소비자상담실 031-359-9500에서 확인할 수 있습니다.  
\* 부작용 피하주제 신청은 한국약물관리안전관리원☎1644-6223)에서 할 수 있습니다.

작성일 : 2024. 05. 30. (Rev.7)



www.whitelife.co.kr

(주) 화이트 생명과학