

고혈압 치료제

아몰비카정

5/20mg, 5/40mg, 10/40mg

(아로디핀베실산염+올메사탄메독소일)

Amolvikar Tab. 5/20mg, 5/40mg, 10/40mg

[원료약품의 분량] 1정 중	
5/20mg : 아로디핀베실산염(USP) (아로디핀으로서 5mg)	6.944mg
5/40mg : 아로디핀베실산염(USP) (아로디핀으로서 5mg)	20mg
10/40mg : 아로디핀베실산염(USP) (아로디핀으로서 10mg)	40mg
5/20mg : 올메사탄메독소일(EP)	13.888mg
5/40mg : 올메사탄메독소일(EP)	40mg

성상

5/20mg : 흰색의 원형 필름코팅정제
5/40mg : 연한 노란색의 원형의 필름코팅정
10/40mg : 적갈색 원형의 필름코팅정

효능·효과

아로디핀 또는 올메사탄메독소일 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

용법·용량

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간 (예 : 아침에 복용하는 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(아로디핀 또는 올메사탄메독소일)으로 용량을 조절할 것이 권장된다. 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
이 약의 최대투여용량은 10/40밀리그램이다. 최대 혈압감하효과는 투여 후 2 주 이내 에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2 주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 권장되는 투여용량은 다음과 같다.
- 5/20밀리그램 : 아로디핀 5밀리그램 또는 올메사탄메독소일 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, 중증 또는 중증중의 신부전 환자 (creatinine clearance 20~60mL/min)의 올메사탄메독소일 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중증중~중증 신장에 환자에 대해서는 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중증중의 신부전 환자에 대해 칼륨소지 및 크레아티닌 수지에 대한 모니터링이 권장된다.

· 혈관 내 유체 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유체 혈액량 감소 (intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자에, 이노제 투여 환자, 특히 신장에 환자는 신터를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다.
· 간장에 환자 : 중증 및 중증중의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중증중의 간장애 환자에 올메사탄메독소일 권장 초최용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대 투여용량은 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 환자에 투여하지 말 것 항목 참조)
· 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 신기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀히 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다.
· 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

사용상의 주의사항

- 경고
1. 2, 3, 7인 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 항목 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 대동맥협착증 환자
5) 담도폐쇄환자
6) 신장투석 환자(사용경험이 없음)
7) 속 환자
8) 알리키린 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중증도~중증의 신장애(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²) 환자 (6. 약물 상호작용 항목 참조)
3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
1) 체액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사탄메독소일)
체액이나 염류가 부족한 환자 (예 : 고령환자, 이노제를 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계에 활성화된 환자에서) 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 빈번히 놓고 필요시 생리식염수를 정맥 주입할 수 있다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타날 수도 해도 이후 치료가 금기사항임을 나타내 주는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.
2) 혈관질환
이 약을 복용한 후 아로디핀에 의해 전자 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 혈압이 급격히 감소할 수 있으므로, 낮은 용량에서 시작하여 점차 용량을 증가시키며 투여한다.
4) 무혈성 심부전환자
일반적으로 칼슘채널 차단제는 심부전 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다. 안지오텐신 억제제 (ACE) 저해제, 디곡신, 이노제의 용량이 안정화될 때까지 10~15% 또는 10~15% 정도의 용량으로 아로디핀(일일 5~10mg)을 가하고 위약대조 임상시험결과 6개월, 평균 14개월을 실시한 결과, 생존 또는 사망률 발병률 등을 위하는 무통해, 특정 생존율에서 생존한 위약대조 임상시험 결과에 대해 유의성은 없었다. NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 697명에 대한 8~12주 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단독 또는 약학적 단독투여 환자에서 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.
5) 신장에 환자
올메사탄메독소일은 레닌-안지오텐신-알도스테론 계를 저해하기 때문에, 민감한 환자의 경우 신기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 계의 활성과 관련된 환자는 (예 : 중증 울혈성 심부전 환자에게 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우 빈도증 또는 진행성 고혈압성 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다. 단축성 또는 약학적 단독투여 환자에서 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단독 또는 약학적 단독투여 환자에서 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.
6) 간장애 환자
아로디핀은 간에서 광범위하게 대사되고 혈장 소실 반감기가 56시간이기 때문에 간장애 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다. (용법·용량 항목 참조)
4. 이상반응
1) 올메사탄메독소일과 아로디핀의 복합제
이 약의 안전성은 2,892명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다. 이상반응은 신장애(관절통)와 관련이 깊어 보고되었다. 발현빈도는 다음과 같이 분류한다. 매우 흔하게(≥ 1/10; 흔하게(≥ 1/100; 드물게(≥ 1/1,000; < 1/1000; 드물게(≥ 1/10,000; < 1/10,000) 또는 매우 드물게(≥ 1/10,000; < 1/10,000) 일하지 않은 빈도(알려진 가능한 자료로부터 추정) 불가능함)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	드물게	알려지지 않은 빈도
면역계			
대사 및 영양	고칼혈증	악물 과민 반응	
정신계	정신감퇴		
신경계	어지러움 (dizziness), 두통	체형성 저혈압, 졸음, 지각이상, 지각감퇴	실신
귀 및 미로		헨기증(verigo)	
심장		심계항진, 빠른 맥	
혈관계		저혈압 기압성 저혈압	
호흡기계 및 흉부		호흡곤란, 기침	
위장관계		구역, 구토, 소화불량, 설사, 변비, 입이마, 상복부 통증	
피부 및 피하조직		발진	두드러기
근골격계 및 결합조직		근육긴장, 사지통증, 상복부 통증	
신장 및 비뇨기계		빈뇨증	
생식기계		발기부전	
전신 및 투여부위	말초 부종, 부종, 혈관부종, 피로	무력증	얼굴부종
검사치			혈중칼륨감소, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중요소질소 증가, 칼륨투여필, 전해질소 증가
			헤모글로빈 및 헤마토크릿의 감소

- 올메사탄메독소일
위약대조 임상시험에서 올메사탄 메독소일을 투여한 환자에서 1% 이상 나타나고 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 어지러움이었으며, 위약 투여환자에서는 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응들은 옴, 가려움, 크레아티닌혈소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고중성지방혈증, 안동맥염, 유산 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 기침이었다. 임상시험에 유사 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 기침이었다. 사람 후 사용시 보고된 이상반응은 다음과 같다.
· 전신 : 무력증, 혈관부종, 부종, 혈관부종, 피로
· 소화기계 : 구토, 만성설사, 소화불량(sprue)-유사 장질환, 일반적이지 않은 항 효과
· 근육격계 : 혈관근통증
· 비뇨생식계 : 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승
· 피부 및 부속기관 : 탈모, 가려움, 두드러기
· 검사치 : 고칼혈증
추가적인 안전성 정보는 올메사탄메독소일 단일제 허가사항을 참조한다.
2) 아로디핀
고혈압 및 혈중증 환자에 대한 실시한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.
· 혈관계 : 홍조
· 전신 : 피로, 부종
· 신장관계 : 심계항진
· 중증 및 말초신경계 : 헨기증, 두통, 졸음
· 소화기계 : 복통, 오심
임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았으나, 사람 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었고, 아로디핀의 이노제와 관련된 영향이 없었다. 또한 혈당 및 간효소 상승 (대부분 담즙분비장애 또는 간염과 일치함)이 아로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원치 필요할 만큼 심각하였다. 추가적인 안전성 정보는 아로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

- 일반적인 안전성
1) 배타 차단제의 투여금지
임상시험에서 배타 차단제가 아니므로 배타차단제의 투여를 갑자기 중지했을 경우 발현하는 위험이 나타날 수 있다. 배타차단제 투여 중지시 배타 차단제의 양을 서서히 감소해야 한다.
2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해
혈관 긴장도(tono) 및 신기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 좌우되는 환자들 (예 : 중증의 울혈성 심부전, 신동맥 협착증과 같은 신장 질환 환자의 경우)에 이 약에 영향을 미치는 다른 약물과의 병용투여가 저혈압, 고칼혈증, 소변감소증, 또는 드물게 급성 신부전과 관련되어 있었다.
3) 신장관계 고혈압 환자
단축성 또는 약학적 단독투여 환자에서 안지오텐신신전효소(ACE) 저해제를 투여시 심각한 저혈압 및 신기능부전에 대한 위험성이 증가된다.
4) 고칼혈증
레닌-안지오텐신계에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로, 심부전 그리고/또는 심부전 환자에 이 약 투여시 고칼혈증이 나타날 수 있다. 혈중 칼륨을 증가시킬 가능성이 있는 약물과 병용시 혈중 칼륨치에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다.
5) 대동맥 및 중증 협착 폐쇄 : 비특이적 신장 기능
다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 중증 협착증 환자 또는 폐색·비후성 신관증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
6) 완발성알도스테론증
레닌-안지오텐신계에 특이성이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 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 임신한 환자가 이 약 투여시 고칼혈증이 나타날 수 있다. 혈중 칼륨을 증가시킬 가능성이 있는 약물과 병용시 혈중 칼륨치에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다.
8) 신장관계 고혈압 환자
단축성 또는 약학적 단독투여 환자에서 안지오텐신신전효소(ACE) 저해제를 투여시 심각한 저혈압 및 신기능부전에 대한 위험성이 증가된다.
9) 기타
혈중증 심질환 또는 허혈성 뇌혈관질환 환자에 과도한 혈압감소효과로 인하여 심근경색 또는 뇌졸중이 발생할 수 있다.
6. 약물상호작용
1) 아로디핀 및 올메사탄 메독소일 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되었다.
2) 알도스테론
아로디핀의 경우 티아지드 이노제, 알파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전효소(ACE)저해제, 작용기인 긴 작용기인제, 니트로글리세린, 항산화제, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 항응고제와 병용시 안전하였다.
3) 인간혈장 단백을 이용한 실험실적자료는 티모스타틴, 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는 것을 알렸다.
4) 지용성 : 아로디핀은 지용성이나 지용성도와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압감하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장

하지 않는다.

④ 다른 약물들이 임로디핀에 미치는 영향.

- 시메티딘: 임로디핀과의 병용투여 시 임로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

- 알부민/비스아소(제산제): 알부민/비스아소 제산제와 단회용량의 임로디핀과 병용투여 시 임로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

- 실데나필: 항발생 고혈압약물에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 임로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 임로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독투여와 거의 유사한 혈압변화를 발현한다.

- 사이토크롬 P3A4: 저해제: 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(절은 상인에서 에르토르메아신 및 고령자에서 델타메프린) 임로디핀의 혈장정도는 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀지지 않았다. 강력한 사이토 크롬 P3A4 저해제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나 비어)가 임로디핀의 혈장 농도를 델타메프린의 병용투여에서 나타낸 것보다 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 임로디핀은 사이토크롬 P3A4, 저해제와 병용투여시 주의하여야 하며, 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 임상현상은 보고된 바 없다.

- 사이토크롬 P3A4 유도제: 사이토크롬 P3A4 유도제가 임로디핀에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 사이토크롬 P3A4 유도제(예: 리팜 피스, 제니트 소프트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 임로디핀의 혈장정도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여야 하며.

- 임로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향.

- 아도르바스타틴: 아도르바스타틴 80mg과 임로디핀 10mg 다회용량을 병용투여 시 아도르바스타틴의 항종 형약학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.

- 디곡산: 정상인 자원자에게 임로디핀과 디곡산을 병용투여 시 혈청디곡산의 수치 혹은 디곡산의 신장 클리어런스에 변화 및 병복투여시 예탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.

- 에탄올(알코올): 10 mg 임로디핀에 대한 일 병복투여시 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 메독소일

① 칼륨 보충제 및 칼륨 보충 노이즈: 레난인조옌센계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보충 노이즈, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(제제파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.

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

③ 리튬: 인조옌센계(ACT)저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가파르게 상승, 독성이 나타날 수 있다. 이 약에노노 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약의 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.

④ 레난-인조옌센계 소염진통제: 다른 인조옌센 II, 수용제 저해제와 비스테로이드성 소염진통제 (예: 1일 3그램 이상의 아스피린, COX-2 저해제 병용시 시약제어를 감소)가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 금식 상태환자에서 증가된다. 그러나, 지료를 사작할 때 수분을 보충하여서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 인조옌센 II 수용제 길항제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.

⑤ 레난-인조옌센계의 이중 차단(인조옌센 II 수용제 차단제(ARB), 인조옌센신전환 효소 저해제(ACE)) 또는 일리크기인 의 병용투여에 의해 레난인조옌센전환 효소(Renin-Angiotensin system)의 이중차단으로 인한 부작용을 증가시킬 수 있다. 그러나, 혈압을 낮출 수 있는 위험성은 증가될 수 있다. 지료를 사작할 때 수분을 보충하여서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 인조옌센 II 수용제 길항제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.

⑥ 기타: 올메사탄 메독소일을 건강간 자원자에게 디곡산 또는 와파린과 병용 투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 올메사탄 메독소일의 성체이용률은 제산제 [Al(OH)3/Mg(OH)2]와 병용 투여시 크게 변화하지 않았다. 이 약은 cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 P450 효소에도 영향을 잘 받지 않는다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대사되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않는다.

7. 임용에 대한 투여

1) 올메사탄 메독소일: 레난-인조옌센 계에 직접적으로 작용하는 약물은 임용에 대해 투여된 경우 태아 및 신생아의 손상 및 부작용을 유발할 수 있다. 인조옌센신전환효소(ACE) 저해제를 복용중인 환자의 경우에서 수산 건의 사례가 보고되었다. 임신으로 밝혀진 경우 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단해야 한다.

레난-인조옌센계에 직접 작용하는 약을 임신 2기부터 3기까지 투여되면, 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무뇨증, 근육 또는 비박적 신부전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 유발할 수 있다. 태아의 신장 기능 저하에 의한 것일 수 있는 것은 태아의 양수과소증이 보고되었다. 이 경우 양수과소증은 태아의 사망후, 두개 안면 미형성, 폐형상장애와 관련이 있다. 이 약에 의한 것인지는 확실하지는 않지만, 지속 저산소, 성장지연, 동맥관 개존증이 보고되었다. 이러한 이상현상은 임신 17에 해당하여자궁내 약물이 노출되는 경우에는 나타나는 것 같지 않다. 임신 17 동안임반 배아에 태아가 인조옌센 II 수용제 저해제에 노출된 경우도 임용에대 그 사실을 알려져 있다. 그럼에도 불구하고 환자가 임신중을 계속 의사는 환자가 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단하도록 해야 한다.

② 다른 경우투여 (0.1%보다 낮은 비율) 레난-인조옌센 계에 작용하는 약을 대체할 치료법이 있을 수 있다. 이러한 경우 소문은 태아에게 가해질 수 있는 잠재적인 위험을 잘 알고 있어야 하며, 반복적인 초음파 검사를 통해 양수내의 산도를 파악하고 있어야 한다.

만약 양수과소증이 관찰되었을 경우, 이 약은 산모의 생명을유를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 중지되어야 한다. 임신주수에 따라 지료를 수축력(Contraction stress testing(CST)) 또는 Nonstress test(NST) 또는 생리화학적 프로파일링(Biophysical profiling(BPP)) 등이 적절히 실시되어야 한다. 환자와 의사는 태아가 비가역적 손상을 받은 후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있음을 주의해야 한다. 저산소증에 인조옌센 II 수용제 저해제에 노출된 경험이라는 우의의 경우 저혈압, 소변감소증, 고칼륨증이 나타나지 시면히 관찰해야 한다. 피부노출이 발생하면 환자와 신장관류를 지지하는데 주의를 기울여야 한다. 수혈이나 투석이 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체시키기 위한 수단으로서 필요할 수도 있다.

2) 올메사탄 메독소일을 임신한 래트에 1,000mg/kg/day (mg/m2의 기준으로 볼 때 사람에게의 최대 권장 투여량 (MR-d: maximum recommended human dose)의 240배)까지 경구로 투여했을 때 또는 임신한 토끼에 1 mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반; 더 높은 용량은 토끼에서는 시약량인 10배)에 비해 대량에 대한 영향을 평가할 수 있었음)까지 투여했을 때에도, 최기형상은 관찰되지 않았다. 그러나 래트에 16 mg/kg/day(사람 투여 시, 사람의 출생 시 체중 및 체온 증가 면에서 유의한 감소가 관찰되었다. 또한 8 mg/kg/day(인용 투여 시 발생 학적인 중요시점에 도달하는 시기)가 제제되었음(과배위 분산, 아래 알기가 나는 것, 복부 밑이 나는 것, 고한 강하, 눈개울 부종 등)이 지체 신생아의 일 발생이 용량의 선적으로 증가하는 시기에 관찰되었다. 래트에서 발생성애에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3 mg/kg/day(사람, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40 mg/day의 약 1/10)이다.

3)임로디핀: 임신한 래트나 토끼에 각각의 주요 기관형성등면에 임로디핀 말레인 산염은 10mg/kg/day(mg/m2의 기준으로 10mg 임로디핀의 사람 최대 투여 권장량의 각각 10배 및 20배)까지 경구 투여했을 때 최기형상은 거의 배태아 독성은 없었다. (60kg체중 환자 기준으로 계산) 그러나 교배 전 14일 동안 그리고 교배

및 임신기간 동안에 10mg/kg/day와 동등한 용량의 임로디핀 말레인산염을 투여 받은 래트에서 태아 크기가 유약하게 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 상 통배된 임상시험은 없었다. 임신기간의 경우 임로디핀의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

임로디핀 또는 올메사탄 메독소일이 모유로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 쥐에서 올메사탄은 낮은 농도로 이행되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성은 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. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상은 20% (384명/1940명), 75세 이상은 3% (62명/1940명) 65세 이상 고령자와 젊은 환자 간에 관찰된 안전성 및 유효성상 대한 차이는 없었다. 그러나 일부 고령자에서 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 클리어런스, 감소하는 경향이 나타나며, 이로 인해 AUC와 체기 반감기가 증가하였다. 유효성 상환면에서 AUC 및 소실 반감기의 증가가 이 시기에 속한 환자 연구군에 비하여 예상된 것이었다.

고혈압 환자에서 항정 상태에서의 올메사탄 AUC는 젊은 환자에 비해 노인환자 (65~75 세) 에서 약 35% 증가했으며, 75세 이상에서 약 44% 증가했다. 이는 젊은 환자를 대상으로 신기능이 평균적으로 감소한 것과 일부 관련될 수 있다. 일반적 으로, 고령자에 대한 용량 선택은 조심스럽게 하며, 보통 투여용량범위의 가장 저용량에서 시작을 하고, 고령자에게 빈발하는 간, 신장 및 심장의 기능저하와 동반질환 등 병용투여 등을 고려하여야 한다.

11. 과량 투여시의 처치

사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다.

1) 임로디핀

마우스·사람 래트에서 임로디핀 40mg/kg 및 임로디핀 100mg/kg와 동등한 임로디핀 말레인산염을 경구 단회투여한 양이 치사량이다. 개에서 임로디핀 4mg/kg 이상에서 임로디핀 말레인산염의 경구 단회투여시 (mg/m2 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 1/10 배) 보다 그 이상 단회투여한 말초 혈관질환 및 저혈압을 유발하였다. 과량투여는 현저한 저혈압과 함께 과도한 말초혈관확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 빈맥의 위험이 있다.

이 약의 과량 복용시 신기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주 하는 것이 필요하다. 저혈압이 나타나면 혈압 상승을 포함한 심혈관 보조요법과 체액투여를 실시하여야 한다. 저혈압이 이런 요법에 반응하지 않으면 순환 제약을 및 노 배출량을 증가하고 기도를 열어 폐압을 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어 야 한다. 정맥 글루코산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 임로디핀이 단백질에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움을 주지 못할 가능성이 있다.

2) 올메사탄 메독소일

사람에 대한 과량투여 자료는 한정되어 있다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 빈맥 등이다. 부교감 흥분성 자극이 일어나는 경우는 사색이 발생가능 수 있다. 증상이 있는 저혈압인 일례를 경우, 교배 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 이익이 혈압특적으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

12. 반감 및 취급상의 주의사항

- ① 임신이나 신이 덜지 않는 곳에 보관한다.
- ② 습도 및 열을 피하고, 빛이 직접 닿지 않도록 주의하여 보관한다.
- ③ 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 안전하지 않게나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 기타

1) 임로디핀

① 발암성

임로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day를 2년 동안 먹이고 길어 투여한 래트 및 마우스에서 발암성의 증가는 나타나지 않았다. 또한 이 시험에서 투여된 최고 용량은 마우스의 최대 내약 용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다(마우스에서는 mg/m2기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg/day에 근한 용량, 래트에서는 임상 최대 권장용량의 2.5배, 60kg 환자를 근거로 계산).

② 돌연변이성

돌연변이 시험에서 임로디핀말레인산염은 유전자 또는 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

③ 수태능 이상

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

2) 올메사탄 메독소일

① 발암성

올메사탄을 래트에 2년까지 경구투여시 발암성은 나타나지 않았다. 최대 시험 용량인 2,000 mg/kg/day(80 mg/m2 기준으로 사람에게의 최대 권장 투여량 (MR-d)인 40 mg/day의 480 배)였다. 1,000 mg/kg/day (MR-d의 약 120 배) 용량까지 투여한 b53 녹아온 마우스에서의 6 개월 투여실험결과 Hras2 형질전환 마우스에서의 6개월 투여실험 결과, 이 약의 발암성은 나타나지 않았다.

② 돌연변이성

올메사탄 메독소일과 올메사탄은 in vitro 시리아 헨스터 배아세포 형질전환 실험 (Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 박테리아 변이원성 시험 (Ames test)에서도 유전독성의 증가는 보이지 않았다. 그러나, 두 약물 모두 in vitro에서 배양한 세포 (Chinese hamster lung)에서의 염색체 변화를 증가시켰다. 두 약물은 또한 in vitro 마우스 임파종 시험에서 티미딘 키나아제 돌연변이에 대해 영향을 나타내었다. 올메사탄 메독소일은 2000 mg/kg까지 경구 투여했을 때, MutaMouse 정량 산정에서 in vivo 돌연변이 시험과 마우스 골수에서의 파골세포를 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었다. (올메사탄은 시험하지 않았음)

③ 수태능 이상

올메사탄을 1,000 mg/kg/day (MR-d의 240배) 용량까지 수컷은 교미 9주전, 암컷은 2주전에 투여를 시작한 시험에서, 래트의 수태능력에는 영향을 미치지 않았다.

[포장단위] 지사포장단위

※발암성 및 사용기간: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터36개월

※본 약품들은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구인시 변질, 변태 또는 오손 된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 주십시오. 본 제품에 대하여 자세한 정보를 원하시는 분은 소비자상담실(031-377-7909)로 문의하시기 바랍니다.

※이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 한국유타스제약(주) 홈페이지 (www.hutechs.co.kr)에서 확인해주시고,

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 합니다.



한국유타스제약(주)

경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99

우수의약품제조관리기준

KGMP 조제지정업체

제조업체자: 한국유타스제약(주) 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99

제 조 자: (주)제이알비 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 34-40

설립자 작성일: 141023