

 DASAN Pharmaceutical 	
자재명	세비텐션정-공용실명서
규격	190 X 300mm(양면)
인쇄도수	■1도(K100%)
작성(수정)일	2022.08.18

세비텐션정 5/20밀리그램, 5/40밀리그램, 10/40밀리그램

(임로디핀베실산염 / 올메사르탄메독소밀)

Sevitenston Tab.[Amlodipine Besylate / Olmesartan Medoxomil]

※ 의약품용 사용하시기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 의약품과 함께 보관하십시오.

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중 (5/20밀리그램)	
■ 유효성분: 임로디핀베실산염(EP)..... 6.944 mg(임로디핀으로서 5 mg)	올메사르탄메독소밀(USP)..... 20 mg
■ 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오파드라이 II 황색(85F18422), 전호화전분, 클로이드싱이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈	
(5/40밀리그램)	
■ 유효성분: 임로디핀베실산염(EP)..... 6.944 mg(임로디핀으로서 5 mg)	올메사르탄메독소밀(USP)..... 40 mg
■ 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오파드라이 II 노란색(85F22093), 전호화전분, 클로이드싱이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈	
(10/40밀리그램)	
■ 유효성분: 임로디핀베실산염(EP)..... 13.888 mg(임로디핀으로서 10 mg)	올메사르탄메독소밀(USP)..... 40 mg
■ 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오파드라이 II 빨간색(85F650007), 전호화전분, 클로이드싱이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈	

【상징】	
• 5/20밀리그램 - 황색의 원형 필름코팅징	
• 5/40밀리그램 - 연한 노란색의 원형 필름코팅징	
• 10/40밀리그램 - 적갈색의 원형 필름코팅징	

【효능·효과】 임로디핀 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료	
--	--

【용법·용량】	
이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간에(아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(임로디핀 또는 올메사르탄메독소밀)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 혈압강화효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 권장되는 투여용량은 다음과 같다.	
■ 5/20밀리그램: 임로디핀 5밀리그램 또는 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.	
■ 10/20밀리그램: 올메사르탄메독소밀 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 장애에 대한 연구가 없었다. 다만, 중증 및 중증도의 신부전 환자 (creatinine clearance 20~60 mL/min)의 올메사르탄메독소밀 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중증중~중증 신장애 환자 (예: creatinine clearance (20 mL/min) 및 투사중간 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중증도의 신부전 환자에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.	
■ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소 (intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장애 환자는) 신장애를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다.	
■ 2단계에 환자 : 중증 및 중증도의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중증도의 간장애 환자에 올메사르탄메독소밀 권장 초하용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약을 및/또는 이뇨제를 투여받은 환자 중 간장애 환자 2 사람 환자에 투여하지 않 것 함 참조)	
■ 고령자 : 일반적으로 높은 용량에서 투여를 시작하여, 용량조절시 환자의 신기능 또는 신기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자의 경우 면밀하게 혈압을 낮 자주 모니터링 해야 한다.	
■ 소아 : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.	

【사용상의 주의사항】	
1. 경고	
2. 2, 37인 일부에 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 함 참조)	

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것	
1) 이 약의 주성분 및 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자	
2) 일부 및 수유	
3) 중증의 간장애 환자	
4) 중증의 대동맥판막증 환자	
5) 담도폐쇄성	
6) 신장투석 환자(사용경험이 없음)	
7) 속 환자	
8) 임산기/수유 시제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중증도~중증도의 신장애(사구체여과율(60 mL/min/1.73㎡) 환자 (6. 위상 상호작용 함 참조)	
3. 다음 환자에는 신중하 투여할 것	
1) 제액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사르탄메독소밀)	
제액이나 염류가 부족한 환자(예: 고령자의 이뇨제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자(예에서 이 약을 투여한 초기)에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 신장애 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 만토이 높이고 필요시 설파사염수를 정제적 정맥투여한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이를 치료가 불가시환양을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.	
2) 혈관확성	
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 폐색성 관상동맥 질환	
중증의 폐색성 관상동맥 환자는 칼슘채널 차단제 치료 개시 또는 용량 증가 시에 협상성이나 급성심근경색의 빈도, 기간 또는 중증도에 증가될 수 있다.	
4) 울혈성 심부전질환	
일반적으로 칼슘채널 차단제는 심부전 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다. 안지오텐신 전환효소 (ACE) 저해제, 다국산 이뇨제의 용량이 안정화된 NYHA II 또는 IV 단계의 심부전 환자 1153명을 대상으로 임로디핀(1일 5~10 mg)을 가지고 위약조도 임상시험(최소 6개월, 평균 14개월)을 실시한 결과, 심조 또는 심장 질환 발병(생명을 위협하는 부정맥, 급성 심근경색 또는 심부전)으로 인한 입원 또는 정의명이 대한 연구과는 없었다. NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 687명에 대한 8~12 주 연구에서 임로디핀은 위약과 비교되었고 운동능력, NYHA 분류, 징후 또는 증상(심부정맥률(LVEF) 측정시 심부전의 악화에 대한 증가는 없었다.	
5) 신장에 환자	
올메사르탄메독소밀은 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 림프노증 또는 진폐성 고혈소혈증 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망이 수반될 수 있다. 이 경우 신장 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다. 단측성 또는 양측성 신부전질환을 환자에게 ACE저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소 (BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신부전질환을 환자에게 장기1 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.	
6) 간장애 환자	
임로디핀은 간에서 광범위하게 대사되고 혈장 소실 반감기가 58시간이기 때문에 간장애 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다. (용법·용량 함 참조)	
4. 이상반응	
1) 올메사르탄메독소밀과 임로디핀의 복합제	
(i) 임상시험 결과	
이 약의 안전성은 2,882명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다.	

간소를 동반한 중증의 신장 실상이 발생될 건이 보고되었다. 환자의 장 조직감사에서 용수축이 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생기 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 증상이 사라지고 만상수불량증 유사 증상은 조직감사에서 확정될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야한다.

9) 기타 : 하혈성 심질환 또는 하혈성 뇌혈관질환 환자에서 과도한 혈압강소효과로 인하여 심근경색 또는 뇌졸중이 발생할 수 있다.
6. **약물상호작용**
1) 임로디핀 및 올메사르탄 메독소밀 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 임로디핀
① 임로디핀의 경우 타이저드제 이노제, 알파차드제, 베타차드제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제, 니트로글리세린 실하정, 비스테로이드성 소염제, 항정제, 경구 혈당강화제와 병용시 안전하였다.
② 인공혈장을 이용한 실험실적자로는 임로디핀이 다국산, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
③ 자루증소: 임로디핀은 자몽이나 자몽주스의 병용시 일부 환자에서 생체이용률을 증가로 인한 혈압강화효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
④ 다른 약물들이 임로디핀에 미치는 영향:
- 시메티딘: 임로디핀과의 병용투여 시 임로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
- 알파미노메타(과산화제산), 알부미늄(과산화제산과 산화용량의 임로디핀과 병용투여 시 임로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 실레니움: 환발성 고혈압환자에 실레니움 100 mg 단회용량의 투여는 임로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 임로디핀과 실레니움을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
- 사이토크롬 P3A4 저해제: 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여절은 상인에서 에리트로파인 시 및 고령자에서 티타이펜시 임로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토 크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 임로디핀의 혈장 농도를 딜타이펜과과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 임로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약동상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
- CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리판카민, 세인트 존스 워드(hypericum perforatum))와의 병용투여는 임로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 강력하게 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
⑤ 임로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:
- 이토르바스타틴: 이토르바스타틴 80 mg과 임로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여 시 이토르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
- 다국산: 정상인 자원자에게 임로디핀과 다국산을 병용투여 시 혈청다국산의 수치 혹은 다국산의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올): 10 mg 임로디핀의 단회 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) 올메사르탄메독소밀	
① 칼륨 보급제 및 칼륨 보충 이노제: 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보충 소염제, 칼륨보존제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(파라핀)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.	
② 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증기를 줄 수 있다.	
③ 리튬: 안지오텐신전환효소(ACE)저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 기억적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있다. 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.	
④ 비스테로이드성 소염진통제: 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드성 소염진통제 (예: 1일 3그램 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과를 감소가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에게 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 알리스키렐)의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(예를 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. 당초용 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율 < 60 mL/min/1.73㎡)에게 이 약과 알리스키렐을 병용투여하지 않는다.	
⑥ 기타: 올메사르탄메독소밀을 건강한 자원자에게 다국산 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 원래시험(메독소밀의 생체이용률은 제산제 [AUC(0-12)mg(0-12)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) 올메사르탄메독소밀: 레닌-안지오텐신 계에 직접적으로 작용하는 약물은 임부에게 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 약을 임신 2주와 3주에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무호중, 기억력 또는 비가역적 신부전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 일으킬 수 있다. 태아의 신장 기능 저하에 의한 것으로 생각되는 양수과소증이 보고되었다. 이 경우 양수과소증은 태아의 시기조숙, 두개안면 미형성, 폐형성부전과 관련이 있다. 이 약에 의한 것인지는 확실하지는 않지만, 미숙, 자궁내 성장지연, 동맥관 개존증이 보고되었다. 이러한 이상반응은 임신 11주에 현하여 자궁내 약물이 노출되는 경우에 나타나는 것 같지 않다. 임신 1기 동안에만 태아 태가 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경우도 임부에게 그 사실을 알려야 한다. 그럼에도 불구하고, 환자가 임신했을 경우 의사 는 환자가 가능한 빨리 약의 사용을 중단하도록 해야 한다. 드문 경우지만 (0.1%보다 낮은 비율) 레닌-안지오텐신 계에 작용하는 약을 대체할 치료법이 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 양수과소증이 관찰되었을 경우, 이 약은 산모의 생명유지를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 중지되어야 한다. 임신주수에 따라 자루수축검사 (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. 저산에서 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경험이 있는 유아의 경우 저혈압, 소변감소증, 고칼륨혈증이 나타나지 면밀히 관찰해야 한다. 림프노증이 발생하면 혈압과 신장관류를 저지하는데 주의를 기울여야 한다. 수혈이나 투석시 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체시키기 위한 수단으로서 필요할 수도 있다.

2) 올메사르탄메독소밀을 임신한 레트에 (1,000 mg/kg/day (mg/㎡)의 기준으로 볼 때) 사망에서의 최대 권장 투여량 (MRHD: maximum recommended human dose)의 240배까지 경구로 투여했을 때 는 임신한 토끼에 1 mg/kg/day(1.5배)까지 투여 권장량의 절반; 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량으로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최가형성은 관찰되지 않았다. 그러나 레트에 16 mg/kg/day(1.5배) 수역 시, 새끼의 출생 시 체중 및 체중 증가 면에서 유약한 감소가 관찰되었다. 또한 8 mg/kg/day 이상 용량 투여 시 발생학적인 중요성에도 도달하는 시기가 저해되었으(면비파 분화, 아미에라 나느 지, 복부 털이 나느 지, 고한 강하, 눈개를 분화 등의 지제) 산후의 아반 발생이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 레트에 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3 mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40 mg/day의 약 1/10 이다.

3) 임로디핀: 임신한 레트나 토끼에 각각의 주요 기관형성등인에 임로디핀 말레인산염을 10mg/kg/day(mg/㎡)의 기준으로 10 mg 임로디핀의 사람 최대 권장량의 각각 10배 및 20배까지 경구 투여했을 때 최가형성 또는 기타 배아에 독성은 없었다. (60 kg 체중 환자 기준으로 계산) 그러나 교배 전 1월 동안 그리고 교배 및 임신기간 동안에 10 mg/kg/day와 동등한 용량의 임로디핀 말레인산염을 투여받은 레트에서 태아 크기가 유의하게 감소하였고 (약 50%) 자궁내 사망 숫자는 유의하게 증가하였다(대략 40%). 레트에 사지 용량의 임로디핀 말레인산염을 투여 시 임신기간 및 분만기간의 지연이 나타났다. 임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없었다. 임신기간의 경우 임로디핀의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상쇄하는 경우에만 사용해야 한다.

8. **수유부에 대한 투여**
올메사르탄 메독소밀이 모유로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 쥐에서 올메사르탄은 낮은 농도로 이행되었다. 수유부에 대한 제한된 자료에 따르면 임로디핀은 사람의 모유로 이행된다고 보고되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유부는 이 약의 중요성을 고려하여야 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 나타날 수 있음을 배제할 수 없다. 임로디핀을 경구 투여 시, 최고 혈장 농도가 나타날까지의 시간은 젊은 환자(예 노인 환자에서 유사하였다. 노인 환자에서 임로디핀의 클리어런스가 감소하는 것이나, 이로 인해 AUC와 소실 반감기가 증가되었다. 울혈성 심부전 환자에서 AUC 및 소실 반감기의 증가는 이 시기에 속한 환자 연령군에 비추어 예상된 것이었다.

고혈압 환자에서 항정 상태에서의 올메사르탄 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 고령자에 대한 용량 선택은 조소스러워야 하며, 보통 저투여용량의 의장 지용액에서 시작을 하고, 고령자에게 반발하는 간, 신장 및 신장 기능저하와 동반질환 또는 병용요법 등을 고려하여야 한다.
11. **심장 투여시의 처리**
사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다.

1) 임로디핀
마우스와 레트에서 임로디핀 40 mg/kg 및 임로디핀 100 mg/kg과 동등한 임로디핀 말레인산염을 경구 단회투여한 양이 시량이다. 이때 임로디핀 4 mg/kg 이상에서 임로디핀 말레인산염의 경구 단회투여시 (mg/㎡) 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 1배 또는 그 이상 현저한 독성 혈관확장 및 저혈압을 유발하였다.

마우스와 레트에서 임로디핀 40 mg/kg 및 임로디핀 100 mg/kg과 동등한 임로디핀 말레인산염을 경구 단회투여한 양이 시량이다. 이때 임로디핀 4 mg/kg 이상에서 임로디핀 말레인산염의 경구 단회투여시 (mg/㎡) 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 1배 또는 그 이상 현저한 독성 혈관확장 및 저혈압을 유발하였다.
1) 임로디핀
마우스와 레트에서 임로디핀 40 mg/kg 및 임로디핀 100 mg/kg과 동등한 임로디핀 말레인산염을 경구 단회투여한 양이 시량이다. 이때 임로디핀 4 mg/kg 이상에서 임로디핀 말레인산염의 경구 단회투여시 (mg/㎡) 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 1배 또는 그 이상 현저한 독성 혈관확장 및 저혈압을 유발하였다.

과량투여는 현저한 저혈압과 함께 과도한 말초혈관확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 빈맥의 가능성이 있다. 이 약의 과량 복용시 심기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주하는 것이 필요하다. 저혈압이 나타나면 혈압 상상을 포함한 혈혈관 보조요법과 체액투여를 실시하여야 한다. 저혈압이 이런 요법에 반응하지 않으면 순환 체액량 및 노 배출량에 주의를 기울이며 페니에프린 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 한다. 정맥 글루콘산 칼륨은 칼륨 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 임로디핀이 단백질에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움을 주지 못할 가능성이 있다.
2) 올메사르탄메독소밀
사람에 대한 과량투여 자료는 한정되어 있다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 빈맥 등이다. 부교감 흥분성 자극이 일어나는 경우는 사적이 발생할 수 있다. 증상이 있는 저혈압이 일어날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 만약 이 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 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
13. **기타**
1) 임로디핀
① 발발성
임로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 7년 동안 먹이와 같이 투여한 레트 및 마우스에서 발발성의 증가는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약 용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다 (마우스에서는 mg/㎡기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg/day에 근접한 용량. 레트에서는 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/㎡) 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) 올메사르탄메독소밀
① 발발성
올메사르탄을 레트에 2년까지 경구투여시 발발성은 나타나지 않았다. 최대 시험용량인 2,000 mg/kg/day은 mg/㎡ 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRD)인 40 mg/day의 480 배였다. 1,000 mg/kg/day (MRD의 약 120배) 용량까지 투여한 p53 녹아웃 마우스에서의 6 개월 투여시험과 Hras 결절성전환 마우스에서의 6개월 투여시험 결과, 이 약의 발발성은 나타나지 않았다.
② 돌연변이성
올메사르탄 메독소밀과 올메사르탄은 in vitro 시리아 헤스티 배아세포 형질전환 시험 (Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 바티칼이 변이항상 시험 (Ames test)에서도 유전독성의 증가는 보이지 않았다. 그러나, 두 약물 모두 in vitro에서 배양된 세포 (Chinese hamster lung)에서의 염색체 변이를 증가시켰다. 두 약물은 또한 in vitro 마우스 암종자 시험에서 티미딘 키나제 돌연변이에 대해 양성을 나타내었다. 올메사르탄 메독소밀은 2000 mg/kg/day 경구 투여했을 때, Multitox에 장과 신장에 in vivo 돌연변이 시험과 마우스 골수에서의 파골세포를 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었다. (올메사르탄은 시험하지 않았음.)
③ 수태능 이상
올메사르탄을 1,000 mg/kg/day (MRD의 240배) 용량까지 수컷은 교미 9주전, 암컷은 2주전에 투여를 시작한 시험에서, 레트의 수태능에는 영향을 미치지 않았다.

14. **의약품동등성 시험 정보**
가. 시험약 세비텐션정5/40밀리그램(주)다산제약과 대조약 세비카정10/40밀리그램(한국다이이피산코주)를 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 35명의 활동 임로디핀 및 올메사르탄을 측정할 결과, 비교약/항목치 (AUC, C_{max})를 로-변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로써 생물학적으로 동등함을 입증하였다 (올메사르탄)

	비교약/항목	참고약/항목			
구분		AUC _{0~72hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카정10/40밀리그램 [한국다이이피산코주]	218.2±46.5	6.167±1.168	6.00 (3.00~6.00)	36.64±7.18
시험약	세비텐션정10/40밀리그램 [㈜다산제약]	222.6±54.3	6.184±1.314	6.00 (3.00~6.00)	36.86±6.68
	90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)	log0.9872~1.0416	log0.9867~1.0342	—	—

(AUC, C_{max}, t_{1/2}; 평균값 ± 표준편차; T_{max}; 중앙값[범위], n=35)
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하한적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도에 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
* 비교약/항목치를 로-변환한 평균치 차의 90%신뢰구간 (올메사르탄)

	비교약/항목	참고약/항목			
구분		AUC _{0~48hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카정10/40밀리그램 [한국다이이피산코주]	6250 ± 1763	941.5 ± 285.5	2.00 (1.00~4.00)	7.03 ± 1.72
시험약	세비텐션정10/40밀리그램 [㈜다산제약]	6159 ± 1703	912.1 ± 246.2	2.00 (1.00~4.00)	6.91 ± 1.95
	90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)	log0.9331~1.0559	log0.9077~1.0820	—	—

(AUC, C_{max}, t_{1/2}; 평균값 ± 표준편차; T_{max}; 중앙값[범위], n=35)
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하한적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도에 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
* 비교약/항목치를 로-변환한 평균치 차의 90%신뢰구간
나. 의약품동등성시험기준 제7조4항에 따라 시험약 세비텐션정5/20밀리그램 및 세비텐션정5/40밀리그램(주)다산제약은 대조약 세비텐션정10/40밀리그램(주)다산제약과의 비교용량시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용량양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(약~30℃)보관	【제조단위】 28정(14정/PTP×2)
【제조지】 (주)다산제약 · 제2공정: 충청남도 아산시 덕암로 342 · 제23공정: 충청남도 아산시 덕암로 381	

【제품문의처】 080-850-5206	
* 본 약품들은 KAMF의약품 제조 및 품질관리기준에 의하여 엄격한 관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용(유효) 기한이 경과되었거나 변질·변태·오염되거나 손상된 약품들이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. * 약품들은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다. * 사용(유효)기한이 지난 약품들을 사용하지 않도록 합니다. * 약품들을 복용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고요, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하여야 합니다. * 이 첨부문서 개편전달일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 식품의약품안전평가시스템(https://ndrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다. * 첨부문서 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(의약품이상사례보고)에 알려주시기 바랍니다. * 부작용 패배주제 신청: 한국의약품안전관리원(644-6223) * 약품의 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원에 할 수 있습니다. - 신청방법: '1644-6223, 14-3330' / karp.dhugsae.kr - 신청대상: 의약품 부작용으로 사망, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유족 - 보상방법: 사망/질병보상금, 장애, 장애일시보상금, 진료비	

첨부문서 개정 연월일: 2022년 08월 17일 (PM0025/03)	
--	--