

셀레비카정 5/40밀리그램

【원료약품 및 분량】1정 중
■유효성분: 올메사르탄메독소일(USP) 40mg
올로디핀베실산염(EP) 6.944mg(알로디핀으로 5.00mg)
■기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨소, 오파드라에이노락산(85F22093), 전효화전분, 폴로이드성아산화 규소, 크로스카라멜로스나트륨, 포비돈(K-30)

【성상】연한 노란색의 원형 필름 코팅정제
【효능·효과】
알로디핀 또는 올메사르탄메독소일 단독요법으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료
【용법·용량】
이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능한 한 매일 같은 시간에 : 아침에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(알로디핀 또는 올메사르탄메독소일)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 단독요법으로 협압이 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 : 알로디핀 5밀리그램 또는 올메사르탄메독소일 20밀리그램 단독요법으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
10/20밀리그램 : 올메사르탄메독소일 20밀리그램 단독 요법으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
5/40밀리그램 : 5/20밀리그램으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
10/40밀리그램 : 5/40밀리그램으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

○ 신장에 환자 : 이 약은 신장에 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 ~ 중증증의 신부전 환자 (creatinine clearance 20-60mL/min)의 올메사르탄메독소일 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중증증 ~ 중증 신장애 환자 (예: creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중증증의 신부전 환자 에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.
○ 혈관 내 주요 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 주요 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 중증증의 간장애 환자에 투여 시 주의하여야 한다. 중증증의 간장애 환자에 올메사르탄메독소일 권장 최대투여용량은 1일 1회 10밀리그램 이하, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 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 항 참조)
○ 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절 시 환자의 신기능 또는 신기능, 유병질환 등을 고려하여 야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링해야 한다.
○ 소아 : 만 18세 미만인 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약을 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 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성분 및 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 및 수유부
- 3) 중증의 간장애 환자
- 4) 중증의 다동맥관협착증 환자
- 5) 담도폐쇄환자
- 6) 신장수치 환자(사용용법이 없음)
- 7) 소 환자

8) 알라코르렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중증도 ~ 중증의 신장애(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m² 환 자) (6. 약물 상호작용 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 체액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사르탄메독소일)
체액이나 염류가 부족한 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게 서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작 해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 빈도이 높히고 필요시 정리식염수를 점적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈 압 반응이 나타나다 해도 이후 치료가 급기사형압을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 협압이 안정화되면 별다른 조치 없이 치료를 계속할 수 있다.
- 2) 혈관확장
이 약을 복용한 후 알로디핀에 의해 정제 혈관이 확장되어 급성 저혈압이 발생하는 경우가 드물게 보고되었다. 다른 말초 혈관확장제와 같이 특히 중증의 다동맥 협착 환자에서 이 약 투여 시 주의할 기를 기울여야 한다.
- 3) 중증의 폐쇄성 관상동맥 질환
중증의 폐쇄성 관상동맥 환자는 칼슘제나 차단제 치료 개시 또는 용량 증가 시에 협심증이나 급성심근경색의 빈도, 기 간 또는 중증도가 증가할 수 있다.
- 4) 울혈성 심부전질환
올메사르탄메독소일 투여는 심부전 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다. 안지오텐신 전환효소 (ACE) 저해제, 디 고스 이뇨제의 용량이 안정화된 NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 1153명에 대상으로 알로디핀을 5-10mg을 가지고 개약제다 임상시험(최소 6개월, 평균 14개월)을 실시한 결과, 심증 또는 심장 질환 발병(심혈을 유발하는 부종, 맥, 급성 심근경색 또는 심부전 악화로 인한 입원)은 유의함에 대한 유의차는 없었다. NYHA II 또는 III 단계의 심부 전 환자 697명에 대한 8-12주 연구에서 알로디핀은 위약과 비교되었고 운동부하, NYHA 분류, 장부 또는 작심실박출 률(LVEF)측정 시 심부전의 악화에 대한 차이는 없었다.
- 5) 신장애 환자
올메사르탄메독소일은 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 ACE저 해제나 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여할 경우 평소용 또는 전정성 고혈소혈증 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다. 만성성 또는 만성성 신동맥질환증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 경우 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소소소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 만성성 또는 만성성 신동맥질환증 환자에게 장기인 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.
- 6) 간장애 환자
알로디핀은 간에서 광범위하게 대사되고 혈장 소실 반감기가 56시간이기 때문에 간장애 환자에게 이 약 투여시 주의 해야 한다. (용법 · 용량 항 참조)

4. 이상반응

(1) 올메사르탄메독소일과 알로디핀의 복합제

(1) 임상시험 결과

이 약의 안전성은 2,892명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다. 이상반응은 신장기관별도 아래와 같이 보고되었다. 발현빈도는 다음 과 같이 분류한다.; 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100, < 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000, < 1/1,000); 매우 드물게(< 1/10,000), 알려지지 않은 빈도(확률가능한 자료로부터 추정이 불가능함)

발현부위	흔하게	때때로	드물게	알려지지 않은 빈도
면역계			약물 과민 반응	
대사 및 영양			고칼륨혈증	
심장계	여지러움(dizziness), 두통	정맥강조		
신장계	여지러움(dizziness), 두통	체유성 저혈압, 졸음, 지각이상, 지각강제	혈소판 기능이상	실신
귀 및 미로		현기증(vertigo)		
심장		가슴두근거림, 빠른 맥		
혈관계		저혈압, 기립성 저혈압		
호흡기계 및 흉부		호흡곤란, 기침		

위장관계	구역, 구토, 소화불량, 설사, 변비, 입마름, 심부전 증상		
피부 및 피하조직	발진	두드러기	
근골격계 및 관절장애	근육강성, 사지통증, 요통		
신장 및 비뇨기계	빈뇨증		
생식기계	발기부전		
전신 및 투여부위	말초 부종, 부종, 합병증, 피로	무력증	얼굴부종
검사치	혈중칼륨농도, 혈 중 크레아티닌 증가, 혈중요소 증가, 심 마플루타일전효 소 증가		헤모글로빈 및 헤마토 크리트 감소

(2) 국내 시판 후 조사 결과

- ① 국내에서 재상상을 위하여 6년 동안 1,172명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사에 발현율은 인과관계와 상관없이 4.61%(54/1,172명, 66건)로 보고되었다. 이 중 중대한 유해사에 발현율은 0.43%(5/1,172명, 5건)로 여지러움, 담석증, 여성양방산사태, 뇌경색(뇌졸), 미음 불응이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었고, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다. 여지러움 지 못한 유해사에 발현율은 인과관계와 상관없이 1.88%(22/1,172명, 27건)로 보고되었으며 체유성 저혈압은 0.26%(3명, 3건), 가슴통증, 각기가 각각 0.17%(2명, 2건), CRP증가, 열, 각혈, 지체기과다, 콧물, 후두염, 관절염, 염구리통증, 전신통증, 저혈압증, 체중감소, 가슴쓰림, 위장염, 담석증, 다상포진, 복시, 여성양방산사태, 불응증, 뇌경색(뇌졸), 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 1건)로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 여지러움 지 못한 약물유해반응 발현율은 0.51%(6명, 7건)로 재유생지러움 0.26%(3명, 3건), 후두염, 관절염, 전신통증, 가슴쓰림이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었다.
- ② 이 약에 대한 국내 재상상 유해사에 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사에 보고자료를 재상상 자료와 비교하여 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사들에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많은 것이 보고되어 유사사례는 없었다.

2) 올메사르탄메독소일

위약대조 임상시험에서 올메사르탄 메독소일을 투여한 환자에서 1% 이상 나타나고 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 여지러움이었으며, 위약투여환자에게는 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응들은 요통, 기관지염, 크레아티닌산효소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈압증, 고당성지혈증, 인슐린투여 유사 증상, 입두름, 비염, 부비강염, 기침이었다.

시판 후 사용시 보고된 이상반응은 다음과 같다.
· 전신: 무력증, 혈관부종 · 소화기계: 구토, 만성설수증발증(sprue)·유사 징질현(5, 일반적 주의 항 참조) · 근골격계: 혈관근육통증 · 비뇨생식계: 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승 · 피부 및 부속기관: 발도, 가려움, 두드러기 · 간담도 장애: 자간염·심장질환
· 검사치: 고칼륨혈증 임상시험

1건의 통계적 임상시험 및 역학연구 자료에서, 고용량의 올메사르탄이 당뇨병환자서 실험관 위험을 증가시킬 수 있음이 알려졌으나 이는 확증적이지 않았다. 무작위, 위약대조, 이중맹검 ROADMAP (Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) 연구는 제2형 당뇨병, 정상알부민뇨 및 최소 한 가지 이상의 추가적인 실험관 관계 위험 요인을 가진 4,447명의 환자를 대상으로 올메사르탄메독소일을 1일 40mg 또는 위약을 투여한 연구이다. 이 임상시험에서 올메사르탄메독소일은 마하알부민뇨의 발병 시점을 지연시켜 주류가연수를 증식시켰으나, 사구체 여과율 (GFR)감소에 대한 유효성은 없었다. 실험관계질환으로 인한 사망·신장질환사, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 재관류사망)은 위약군과 비교하여 올메사르탄메독소일군에서 증가하였다 (올메사르탄메독소일군 15명, 위약군 3명, HR=4.9, 95% CI 1.4-17.0). 그러나 비 치명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독소일군에서 낮았다 (HR=0.64, 95% CI 0.35-1.18). 주요적인 안전성 정보는 올메사르탄메독소일 단일제 허가사항을 참조한다.

3) 알로디핀

고혈압 및 협심증 환자에 대한 실시한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.
· 혈관계: 흉조 · 전신: 피로, 부종 · 심혈관계: 가슴두근거림, 통증 및 팔심장장애; 현기증, 두통, 졸음 · 소화기계: 복통, 구역 임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실험적저 이상은 관찰 되지 않았습다. 시판 후 사용시 여성혈 용량이 드물게 보고되었으나, 알로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 혈당 및 간효소 상승 (때로는 급성심근경색 또는 간염과 일치함)이 알로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원이 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 특정표피피사형에 보고되었다(빈도불분). 추가적인 안전성 정보는 알로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

5. 일반적 주의

- 1) 배타 차단제 투여중지
알로디핀은 배타 차단제가 아니므로 배타차단제의 투여를 갑자기 중지했을 경우 발하는 위험이 나타날 수 있다. 배타 차단제 투여 중지시 배타 차단제의 양을 서서히 감소해야 한다.
- 2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해
레닌-알도스테론계 및 신기능이 매우 중요 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 좌우되는 환자들 (예: 중증의 울혈성 심부전, 신동맥 질환증과 같은 신장 질환 환자의 경우)에 이 제이 영향을 미치는 다른 약물과의 병용투여가 저혈압, 고혈소혈증, 소변감소증, 또는 드물게 급성 신부전 발병과 관련되어 있었다.
- 3) 신장기능 고혈압 진단
신장기능 및 양측성 신장동맥질환증 환자에게 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제를 투여시 삼가한 저혈압 및 신기능부전에 대한 위험성이 증가된다.
- 4) 고칼륨혈증
레닌안지오텐신계에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로, 신부전 그리고/또는 심부전 환자에 이 약 투여시 고칼륨 혈증이 나타날 수 있다. 혈중 칼륨치를 증가시킬 가능성이 있는 약물과 병용시 혈중 칼륨치에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다.
- 5) 대동맥 및 소동맥 협착, 폐쇄 · 비후성 심근 질환
다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 소동맥 협착증 환자 또는 폐쇄 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
- 6) 원발성알도스테론증
알로디핀으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌안지오텐신계를 억제하는 항고혈압약물에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 7) 임신
임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료 가 필요하지 않다면 임신을 계획 중인 환자는 임부에 대해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된다는 고혈압 치료제에 대해지켜야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제 의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절치 않다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.
- 8) 만성신부전발증증(Sprue) 유사 징질현: 구의 시판 후 유해사자료 이 약을 복용한지 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소 동반한 중증의 신장 설사가 보고되었다. 환자의 지 조직검사에서 용모수축이 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 중에 이 같은 증상이 생겨 다음 입원이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 다. 증상이 사라지고 만성흡수불량증 유사 징질현이 조직검사에서 확정될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야한다.
- 9) 기타
하혈성 실질현 또는 하혈성 뇌혈관질환 환자에서 과도한 혈압감소효과로 인하여 심근경색 또는 뇌졸중이 발생할 수 있다.

6. 약물상호작용

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

2) 알로디핀

- ① 알로디핀의 경우 디아지드제 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제, 나트륨글리세린 설택성, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강화제와 병용시 안전하였다.
- ② 안지혈장을 이용한 실험실험적자료는 알로디핀이 디곡산, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알리었다.
- ③ 자용수소: 알로디핀은 자용이나 자용주사와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강화효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
- ④ 다른 약물들이 알로디핀에 미치는 영향:
· 시메티딘: 알로디핀과의 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
· 알부마틴(나트륨세제산): 알부마틴/나트륨세 산제와 난회용량의 알로디핀과 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
· 실테나톨: 원발성 고혈압환자에 실테나톨 100 mg 난회용량의 투여는 알로디핀의 약동학적 피리메디에 영향을 미치지 않았다. 알로디핀과 실테나톨을 병용 투여 시, 각 약물은 단독으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
· 사이토크롬 P3A4 저해제: 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(절은 성인이 에리트로마아신 및 고령환에서 멀티제시 알로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 관찰되지 없다. 강제한 사이토 크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가알로디핀의 혈장 농도를 멀티다아혈과 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 알로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약동학적 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
· CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리라피산, 세토트 존스 윗트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 알로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려하여야 한다.
- ⑤ 알로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:
· 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 알로디핀 10 mg 난회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 피리메디에 유의적인 변화가 없었다.
· 디곡산: 정상인 자원자에게 알로디핀과 디곡산을 병용투여 시 혈청디곡산의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
· 에탄올(알코올): 10 mg 알로디핀의 난회 및 빈복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
· 와파린: 알로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시이에 영향이 없었다.
· 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 알로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유익적으로 변화시키지 않았다.

3) 올메사르탄 메독소일

- ① 칼륨 보충제 및 칼륨 보충 이뇨제 : 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보충 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(해파린)와 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 혈청리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타날다는 보고가 있다. 이 약에서와도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.
- ④ 비스테로이드성 소염진통제: 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 1일 3회 및 이상의 아세트산, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과율 감소가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 나타난다. 따라서, 치료를 시작할 때 투분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 마찬가지로 이 약의 한 고혈압 환자는 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.
- ⑤ 레닌-안지오텐신계의 이중 차단지연으로 인한 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACEI) 또는 알리스 카렌의 병용투여에 의한 레닌안지오텐신계(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 환자에서 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자사 구체여과율 <60mL/min/1.73m²에 이 약을 알리스카렌을 병용투여하지 않는다.
- ⑥ 기타: 올메사르탄 메독소일을 건강한 자원자에게 디곡산 또는 와파린과 병용투여 했을 때 병용시 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 올메사르탄 메독소일과 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 대사되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않는다.

7. 임부에 대한 투여

- 1) 올메사르탄 메독소일: 레닌-안지오텐신 계에 직접적으로 작용하는 약물은 임부에게 투여된 경우 태아 및 신생아의 손상 및 사망을 유발할 수 있다. 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제를 복용중인 환자의 경우에서 수심 전신 저작가 보고되었다. 임신으로 발전한 경우 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단해야 한다. 레닌-안지오텐신 계에 직접 작용하는 약을 임신 27주와 37주에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무뇌증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 일으킬 수 있다. 태아의 신장 기능 저하에 의한 것으로 생 각되는 양수과소증도 보고되었다. 이 경우 양수과소증에 대한 사구체류, 두개관내 미형성, 폐형성장애와 관련이 있다. 이 약에 의한 것인지는 확실하지는 않지만, 미국, 자국내 성상자문, 동맥과 과증증이 보고되었다. 이러한 이상반응은 임신 17주에 한하여 태아나 약물이 노출되는 경우에는 나타나지 는 것일 것이다. 임신 1기 동안에만 배아나 태아가 안지오텐신 수용체 저해제에 노출된 경우도 입원해야 하고, 신장실을 알려야 한다. 그럼에도 불구하고 환자가 임신중임을 경유하지는 환자)가 가능한 빨리 약의 사용을 중단하도록 해야 한다. 드문 경우지만 (0.1% 미만 비율) 레닌-안지오텐신 계에 작용하는 약을 다할수있다면 병을 수 있다. 이러한 경 우 산모도 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 생영유지를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 중지되어야 한다. 임신주수에 따라 자궁수축제(Contraction stress testing(CST)) 또는 Nonstress test(NST) 또는 생리화학적 프로파일링(physophysal profiling(BPP)) 등이 적절히 실시되어야 한다. 환자와 의사는 태이가가비가역적 손상을 받은 후에 도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있음을 주의해야 한다. 자궁내에서 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경험에 이 있는 경우 저혈압, 소변감소증, 고칼륨증이나 나타날 수지 지면하고 관찰되어야 한다. 발노증에 발현한 혈압과 신장관류를 지지하는데 주의를 기울여야 한다. 수혈이나 투석기 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체시키기 위한 수단으로 필요할 수도 있다.
- 2) 올메사르탄 메독소일을 임신한 래트에 1,000mg/kg/day (mg/m²의 기준으로 볼 때 사람에게의 최대 권장 투여량 (MRHD: maximum recommended human dose)의 240배)까지 경구 투여했을 때에도 임신한 도기에 1 mg/kg/day 최대 투여 권장량의 범위 : 더 높은 용량)은 치사투여량으로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었 음까지 투여했을 때에도 초기발생은 관찰되지 않았다. 그러나 래트에 1.6 mg/kg/day이상 투여 시, 새끼의 출생 시 체 중 및 체중 증가 면서 유의한 감소가 관찰되었다. 또한 8 mg/kg/day 이상 용량 투여 시 발생가능한 증오시태에 도달 하는 시기가 지체되었으며(컷비투발, 아래 알기가 나고, 그 복부 털이 나고, 그 꼬리 길하, 는까불 분포와 지느) 산우의 의발 발발은 용량의 존속으로 증가하는 것이 관찰되었다. 래트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않은 용량은 0.3 mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40 mg/day의 약 1/10이다.
- 3) 알로디핀: 임신한 래트나 도기에 각각의 주구 기하형성중간에 알로디핀 말레인산염을 10mg/kg/day(mg/m²의 기준으로 10mg 알로디핀의 사람 최대 투여 권장량의 각각 10배 및 20배까지 경구 투여했을 때 기하형성 또는 기타 배태아 독성은 없었다. (60kg/중량까지 기준으로 계산) 그러나 교배 전 1일 동안 그리고 교배 및 임신기간 동안에 10mg/kg/day와 동등한 용량의 알로디핀 말레인산염을 투여하면 래트에서 태아 키가 크고 의외하게 감소하였다 (약 50%) 자궁 내 사망 수치는 유의하게 증가되었다(약 5배). 래트에 상기 용량의 알로디핀 말레인산염 투여 시 임신기간 및 분만기간의 지장이 나타났다. 임신부에 대한 적절한 고혈 통제된 임상시험은 없었다. 임신기간의 경우 알로디핀의 잠재적인 이익 이 태아에 대한 잠재적인 위험을 초과하는 경우에만 사용해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

올메사르탄 메독소일이 모유로 이행되는지의 여부는 알려지지 않았다. 그러나 쥐에서 올메사르탄은 낮은 농도로 이행되었 다. 수유부에 대한 제한된 자료에 따르면 알로디핀은 사람의 모유로 이행된다고 보고되었다. 임에게서 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유부는 이 약의 중요성을 고려하여서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

9. 소아에 대한 투여

만 18세 미만인 소아 환자에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다. 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 간의 관찰된 안전성 및 유효성에 대한 차이는 없었다. 그러나 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있 음을 배제할 수 없다. 알로디핀을 경구 투여 시, 최고 혈장 농도가 나타나기까지의 시간은 젊은 환자와 노인 환자에게 유사하였다. 노인 환자에게 알로디핀의 클리어런스가 감소하는 경향이 나타나며, 이 때문에 ACE와 신장 기능 반감기가 증가한다. 울혈성 심부전환자에서 AUC 및 소변 반감기의 증가는 이 시험에 속한 환자 연령군에 비추어 예상될 것이다. 고혈압 환자에게 항정 상태에서의 올메사르탄 AUC는 젊은 환자와 노인환자 (65 - 75 세) 에서 약 35% 증가했으며, 75세 이상에서 약 44% 증가했다. 이는 해당 환자군에서 신기능이 평균적으로 감소한 것과 일부 관련될 수 있다. 일반적으로 고령자에 대한 유효성 정보는 조심스러워야 하며, 보통 투여용량의 반가량 용량에서 시작을 하고, 고령자에게 발현하 는 간, 신장 및 심장의 기능저하와 동반질환 또는 병용약물 등을 고려하여야 한다.

11. 과량 투여시의 처치

사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다.

1) 알로디핀

마우스와 래트에서 알로디핀 40mg/kg 및 알로디핀 100mg/kg과 동등한 알로디핀 말레인산염을 경구 난회투여한 양 이 치사량이다. 개에서 알로디핀 4mg/kg 이에서 알로디핀 말레인산염의 경구 난회투여시 (mg/m² 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 심기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주하는 것이 필요하다. 저혈압이 나타나 면 혈압 상승을 포함한 심혈관 보조요법과 지역투여를 실시하여야 한다. 저혈압이 이런 요인에 반응하지 않으면 순 체 혈액량 및 노 배출량에 주의를 기울이며 메틸도파 및 같은 혈압상승제 투여가 고려되어야 한다. 정맥 클로르칼슘은 골소 체를 차를 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 알로디핀이 단백결에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움을 주 지 못할 가능성이 있다.

2) 올메사르탄 메독소일

사람에 대한 과량투여 자료는 한정되어 있다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 빈맥 등이다. 부 고간 중증투여 자국이 일어나는 경우는 서맥이 발생될 수 있다. 증상이 있는 저혈압이 일어날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 이약이 혈액투석으로 제거되지는 않겠지 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 사고예방을 더 거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 의약품동등성시험 정보

시험약 시비렌전성10/40밀리그램(주)다산제약)과 대조약 세비카정10/40밀리그램(한국다이어피산교(주))을 2x2 교차 시험으로 각 1명씩 건강한 성인에게 골목 시 난회 경구투여하여 35명의 혈중 알로디핀 및 올메사르탄을 측정한 결과, 비 교약가항등치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간에 log 0.8에서 log 1.25 이내 로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<알로디핀>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카정10/40밀리그램 [한국다이어피산교(주)]	218.2±46.5	6.167±1.168	6.00 (3.00~6.00)	36.64±7.18
시험약	세비렌전성10/40밀리그램 [한국다산제약]	222.6±54.3	6.184±1.314	6.00 (3.00~6.00)	36.86±6.68
90% 신뢰구간*		log0.9872~ (기준: log 0.8 ~ log 1.25)	log0.9667~ 1.0416	-	-
(AUC, C _{max} , T _{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n = 35) AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기 * 비교평가항목치를 로 그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

(AUC, C_{max}, t_{1/2}: 평균값 ± 표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n = 35)
AUC: 투약시간당최 최종혈중농도 정량시간 내에서의 혈중농도 시간간선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카정10/40밀리그램 [한국다이어피산교(주)]	6250± 1763	941.5± 285.5	2.00 (1.