CCB + ARB 복합제

오로텐션®정 5/20mg 5/40mg 10/40mg

암로디핀베실산염 / 올메사르탄메독소밀

전문의약품
분류번호 214

■ 원료약품 및 그 분량 : 이 약 1정 중

오로텐션정5/20밀리그램

유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ······ 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)
올메사르탄메독소밀(USP) ······ 20mg
기타 첨가제 : 포비돈, 전호화전분, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II흰색(85F18422)

오로텐션정5/40밀리그램

유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ······ 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)
올메사르탄메독소밀(USP) ······ 40mg
기타 첨가제 : 포비돈, 전호화전분, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II노란색(85F22093)

오로텐션정10/40밀리그램

유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ······ 13.888mg(암로디핀으로서 10mg)
올메사르탄메독소밀(USP) ······ 40mg
기타 첨가제 : 포비돈, 전호화전분, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II빨간색(85F650007)

■ 성상 : 오로텐션정5/20밀리그램 : 흰색의 원형 필름코팅정제
오로텐션정5/40밀리그램 : 연한 노란색의 원형 필름코팅정제
오로텐션정10/40밀리그램 : 적갈색의 원형 필름코팅정제

■ 효능 · 효과

암로디핀 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 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 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 혈압강하효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다.

권장되는 투여용량은 다음과 같다.

– 5/20밀리그램 : 암로디핀 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.

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

· 간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 올메사르탄메독소밀 권장 초회용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약물 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. 다음 환자에 투여하지 말 것 항 참조)

· 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 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 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 주성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부 및 수유부
3) 중증의 간장애 환자
4) 중증의 대동맥판협착증 환자
5) 담도폐쇄환자
6) 신장투석 환자(사용경험이 없음)
7) 쇽 환자
8) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애(사구체여과율 〈 60mL/min/1.73m^2) 환자 (6. 약물 상호작용 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 체액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사르탄메독소밀)

체액이나 염류가 부족한 환자(예 : 고용량의 이뇨제를 투여한 경우)와 같이 레닌–안지오텐신계가 활성화된 환자에게서 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 점적정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 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 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, 디곡신, 이뇨제의 용량이 안정화된 NYHA Ⅲ 또는 Ⅳ 단계의 심부전 환자 1153명을 대상으로 암로디핀(1일 5–10mg)을 가지고 위약대조 임상시험(최소 6개월, 평균 14개월)을 실시한 결과, 생존 또는 심장 질환 발병(생명을 위협하는 부정맥, 급성 심근경색 또는 심부전 악화로 인한 입원으로 정의됨)에 대한 역효과는 없었다. NYHA Ⅱ 또는 Ⅲ 단계의 심부전 환자 697명에 대한 8–12주 연구에서 암로디핀은 위약과 비교되었고 운동부하, NYHA 분류, 징후 또는 좌심실박출률(LVEF) 측정시 심부전의 악화에 대한 증거는 없었다.

5) 신장애 환자

올메사르탄메독소밀은 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 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우 핍뇨증 또는 진행성 고질소혈증 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다. 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단측성 또는 양측성 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 투여 시 주의해야 한다. (용법 · 용량 항 참조)

4. 이상반응

1) 올메사르탄메독소밀과 암로디핀의 복합제

(1) 임상시험 결과

이 약의 안전성은 2,892명의 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(활용가능한 자료로부터 추정이 불가능함)

발현부위	증상별 발현빈도			
	흔하게	때때로	드물게	알려지지 않은 빈도
면역계			약물 과민 반응	
대사 및 영양		고칼륨혈증		
정신계		성욕감소		
신경계	어지러움(dizziness), 두통	체위성 저혈압, 졸음, 지각이상, 지각감퇴	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, 상복부 통증		
피부 및 피하조직		발진	두드러기	
근골격계 및 결합조직		근육긴장, 사지통증, 요통		
신장 및 비뇨기계		빈뇨증		
생식기계		발기부전		
전신 및 투여부위	말초 부종, 부종, 함몰부종, 피로	무력증	얼굴부종	
검사치		혈중칼륨감소, 혈중크레아티닌 증가, 혈중요산 증가, 감마글루타밀 전환효소 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, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 4.61%(54/1,172명, 66건)로 보고되었다.

이 중 중대한 유해사례 발현율은 0.43%(5/1,172명, 5건)로 어지러움, 담석증, 여성유방신생물, 뇌경색악화, 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 1건) 보고되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.88%(22/1,172명, 27건)로 보고되었으며 체위성 어지러움 0.26%(3명, 3건), 가슴통증, 감기가 각각 0.17%(2명, 2건), CRP증가, 열, 객혈, 재채기과다, 콧물, 후두염, 관절염, 옆구리통증, 전신통증, 저혈당증, 체중감소, 가슴쓰림, 위장염, 담석증, 대상포진, 복시, 여성유방신생물, 불면증, 뇌경색악화, 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 체위성어지러움 0.26%(3명, 3건), 후두염, 관절염, 전신통증, 가슴쓰림이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 없었다.

2) 올메사르탄메독소밀

위약대조 임상시험에서 올메사르탄메독소밀을 투여한 환자에서 1% 이상 나타나고 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 어지러움이었으며, 위약투여 환자에게서는 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응들은 요통, 기관지염, 크레아틴인산효소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고중성지방혈증, 인플루엔자 유사 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 기침이었다.

시판 후 사용 시 보고된 이상반응은 다음과 같다.

○ 전신 : 무력증, 혈관부종
○ 소화기계 : 구토, 만성흡수불량증(sprue)–유사 장질환 (5. 일반적 주의 항 참조)
○ 근골격계 : 횡문근융해증
○ 비뇨생식계 : 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승
○ 피부 및 부속기관 : 탈모, 가려움, 두드러기
○ 간담도 장애 : 자가면역성간염*
*몇 개월에서 수년까지의 잠복기가 있는 자가면역성간염이 국외 시판 후 사례로 보고되었다. 이러한 사례는 올메사르탄 투여 중단 후 가역적이었다.
○ 검사치 : 고칼륨혈증

임상시험

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

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

심혈관계질환으로 인한 사망(심장돌연사, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸증, 재관류사망)은 위약군과 비교하여 올메사르탄메독소밀군에서 증가하였다(올메사르탄메독소밀군 15명, 위약군 3명, HR=4.9, 95% CI 1.4–17.0). 그러나 비치명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독소밀군에서 낮았다(HR=0.64, 95% CI 0.35–1.18).

추가적인 안전성 정보는 올메사르탄메독소밀 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 : 가슴 두근거림
○ 중추 및 말초신경계 : 현기증, 두통, 졸음
○ 소화기계 : 복통, 구역

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

시판 후 사용 시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간효소 상승(대부분 담즙분비장애 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원이 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 독성표피괴사용해가 보고되었다(빈도불명).

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

5. 일반적 주의

1) 베타 차단제의 투여중지

암로디핀은 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 환자)의 경우에는 이 계에 영향을 미치는 다른 약물과의 병용투여가 저혈압, 고질소혈증, 소변감소증, 또는 드물게 급성 신부전 발생과 관련되어 있었다.

3) 신혈관성 고혈압 환자

단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제를 투여 시 심각한 저혈압 및 신기능부전에 대한 위험성이 증가된다.

4) 고칼륨혈증

레닌안지오텐신계에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로, 신부전 그리고/또는 심부전 환자에 이 약 투여 시 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 혈중 칼륨치를 증가시킬 가능성이 있는 약물과 병용 시 혈중 칼륨치에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다.

5) 대동맥 및 승모판 협착, 폐쇄 · 비후성 심근 질환

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

6) 원발성알도스테론증

일반적으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌안지오텐신계를 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 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.

8) 만성흡수불량증(Sprue)–유사 장질환 : 국외 시판 후 유해사례로 이 약을 복용한지 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생된 건이 보고되었다. 환자의 장 조직검사에서 융모수축이 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 증상이 사라지고 만성흡수불량증–유사 장질환이 조직검사에서 확정될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야 한다.

9) 기타

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

6. 약물상호작용

1) 암로디핀 및 올메사르탄메독소밀 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 암로디핀

① 암로디핀의 경우 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.

② 인간혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.

③ 자몽쥬스 : 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용 시 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.
– 알루미늄/마그네슘(제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
– 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
– 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리트로마이신 및 고령자에서 딜티아젬)시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여 시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물 상호작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
– CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(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 80mg과 암로디핀 10mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.
– 디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
– 에탄올(알코올) : 10mg 암로디핀의 단회 및 반복투여 시 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) 올메사르탄메독소밀

① 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제 : 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨 보존 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 병용투여 시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.

③ 리튬 : 안지오텐신전환효소(ACE)저해제와 리튬을 병용투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 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 3그람 이상의 아스피린, COX–2 저해제) 병용 시 사구체 여과율 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

안지오텐신수용체차단제(ARB), 안지오텐신전환효소저해제(ACEI) 또는 알리스키렌의 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 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율<60mL/min/1.73m^2)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.

⑥ 기타 : 올메사르탄메독소밀을 건강한 지원자에게 디곡신 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 올메사르탄메독소밀의 생체이용률은 제산제[$Al(OH)_3/Mg(OH)_2$]와 병용 투여 시 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–안지오텐신계에 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–안지오텐신계에 직접 작용하는 약을 임신 2기와 3기에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 일으킬 수 있다. 태아의 신장 기능 저하에 의한 것으로 생각되는 양수과소증이 보고되었다. 이 경우 양수과소증은 태아의 사지구축, 두개안면 미형성, 폐형성부전과 관련이 있다. 이 약에 의한 것인지는 확실하지는 않지만, 미숙, 자궁내 성장지연, 동맥관 개존증이 보고되었다. 이러한 이상반응은 임신 1기에 한하여 자궁내 약물이 노출되는 경우에는 나타나는 것 같지 않다. 임신 1기 동안에만 배아나 태아가 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경우도 임부에게 그 사실을 알려야 한다. 그럼에도 불구하고 환자가 임신했을 경우 의사는 환자가 가능한 빨리 약의 사용을 중단하도록 해야 한다. 드문 경우지만 (0.1%보다 낮은 비율) 레닌–안지오텐신계에 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 자궁수축검사(Contraction stress testing(CST)) 또는 Nonstress test(NST) 또는 생이화학적 프로파일링(Biophysical profiling(BPP)) 등이 적절히 실시되어야 한다. 환자와 의사는 태아가 비가역적 손상을 받은 후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있음을 주의해야 한다. 자궁내에서 안지오텐신 Ⅱ 수용체 저해제에 노출된 경험이 있는 유아의 경우 저혈압, 소변감소증, 고칼륨증이 나타나는지 면밀히 관찰해야 한다. 핍뇨증이 발생하면 혈압과 신장관류를 지지하는데 주의를 기울여야 한다. 수혈이나 투석이 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체시키기 위한 수단으로서 필요할 수도 있다.

2) 올메사르탄메독소밀을 임신한 래트에 1,000mg/kg/day(mg/m^{2}의 기준으로 볼 때 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD : maximum recommended human dose)의 240배)까지 경구로 투여했을 때 또는 임신한 토끼에 1mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반 ; 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량이므로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았다. 그러나 래트에 1.6mg/kg/day이상 투여 시, 새끼의 출생 시 체중 및 체중 증가 면에서 유의한 감소가 관찰되었다. 또한 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기가 지체되었으며(귓바퀴 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 강하, 눈꺼풀 분화 등의 지체) 신우의 이완 발생이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 래트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10 이다.

3) 암로디핀 : 임신한 래트나 토끼에 각각의 주요 기관형성동안에 암로디핀 말레인산염을 10mg/kg/day(mg/m^{2}의 기준으로 10mg 암로디핀의 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 암로디핀 말레인산염을 투여받은 래트에서 태아 크기가 유의하게 감소하였고 (약 50%) 자궁내 사망 숫자는 유의하게 증가하였다(약 5배). 래트에 상기 용량의 암로디핀 말레인산염 투여 시 임신기간 및 분만기간의 지연이 나타났다. 임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없었다. 임신기간의 경우 암로디핀의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

올메사르탄메독소밀이 모유로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 쥐에서 올메사르탄은 낮은 농도로 이행되었다. 수유부에 대한 제한된 자료에 따르면 암로디핀은 사람의 모유로 이행된다고 보고되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 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)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.

암로디핀을 경구 투여 시, 최고 혈장 농도가 나타나기까지의 시간은 젊은 환자와 노인 환자에서 유사하였다. 노인 환자에서 암로디핀의 클리어런스가 감소하는 경향이 나타나며, 이로 인해 AUC와 제거 반감기가 증가하였다. 울혈성 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(65-75세)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 조심스러워야 하며, 보통 투여용량 범위의 가장 저용량에서 시작을 하고, 고령자에게 빈발하는 간, 신장 및 심장의 기능저하와 동반질환 또는 병용약물 등을 고려하여야 한다.

11. 과량 투여시의 처치

사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다.

1) 암로디핀

마우스와 래트에서 암로디핀 40mg/kg 및 암로디핀 100mg/kg과 동등한 암로디핀 말레인산염을 경구 단회투여한 양이 치사량이다. 개에서 암로디핀 4mg/kg 이상에서 암로디핀 말레인산염의 경구 단회투여 시(mg/m^2 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 복용 시 심기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주하는 것이 필요하다. 저혈압이 나타나면 혈압 상승을 포함한 심혈관 보조요법과 체액투여를 실시하여야 한다. 저혈압이 이런 요법에 반응하지 않으면 순환 체액량 및 뇨 배출량에 주의를 기울이며 페닐에프린 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 한다. 정맥 글루콘산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 암로디핀이 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 서맥이 발생할 수 있다. 증상이 있는 저혈압이 일어날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 이 약이 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 보관하다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 의약품동등성시험 정보[주)]

가. 시험약 세비텐션정10/40밀리그램[(주)다산제약]과 대조약 세비카정10/40밀리그램[한국다이이찌산쿄(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 35명의 혈중 암로디핀 및 올메사르탄을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈암로디핀〉

구분		비교평가 항목		참고평가 항목	
		AUC_{0-72hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	세비카정10/40밀리그램 [한국다이이찌산쿄(주)]	218.2±46.5	6.167±1.168	6.00 (3.00~6.00)	36.64±7.18
시험약	세비텐션정10/40밀리그램 [(주)다산제약]	222.6±54.3	6.184±1.314	6.00 (3.00~6.00)	36.86±6.68
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8~log1.25)		log0.9872 ~1.0416	log0.9667 ~1.0342	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=35)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도–시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

〈올메사르탄〉

구분		비교평가 항목		참고평가 항목	
		AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	세비카정10/40밀리그램 [한국다이이찌산쿄(주)]	6250±1763	941.5±285.5	2.00 (1.00~4.00)	7.03±1.72
시험약	세비텐션정10/40밀리그램 [(주)다산제약]	6159±1703	912.1±246.2	2.00 (1.00~4.00)	6.91±1.95
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8~log1.25)		log0.9331 ~1.0559	log0.9077 ~1.0620	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=35)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도–시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조 제2항에 따라, 시험약 세비텐션정5/20밀리그램[(주)다산제약] 및 세비텐션정5/40밀리그램[(주)다산제약]은 대조약 세비텐션정10/40밀리그램[(주)다산제약]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[주1)] 이 약은 (주)다산제약의 세비텐션정5/20밀리그램, 5/40밀리그램, 10/40밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 (주)다산제약에 위탁 제조하였음.

14. 기타

1) 암로디핀

① 발암성

암로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day을 2년 동안 먹이와 같이 투여한 래트 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고 용량은 마우스의 최대 내약 용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m^{2}기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg/day에 근접한 용량, 래트에서는 임상 최대 권장용량의 2.5배, 60kg 환자를 근거로 계산)

② 돌연변이성

돌연변이 시험에서 암로디핀말레인산염은 유전자 또는 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

③ 수태능 이상

10mg/kg/day 용량까지의 암로디핀(mg/m^2 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg의 10배)으로 처치한 래트(교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

2) 올메사르탄메독소밀

① 발암성

올메사르탄을 래트에 2년까지 경구투여 시 발암성은 나타나지 않았다. 최대 시험 용량인 2,000mg/kg/day은 mg/m^2 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRHD)인 40mg/day의 480배였다. 1,000mg/kg/day(MRHD의 약 120배) 용량까지 투여한 p53 녹아웃 마우스에서의 6개월 투여실험과 Hras2 형질전환 마우스에서의 6개월 투여실험 결과, 이 약의 발암성은 나타나지 않았다.

② 돌연변이성

올메사르탄메독소밀과 올메사르탄은 in vitro 시리아 햄스터 배아세포 형질전환 실험(Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 박테리아 변이원성 시험(Ames test)에서도 유전독성의 증거는 보이지 않았다. 그러나, 두 약물 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. 올메사르탄메독소밀은 2,000mg/kg까지 경구 투여했을 때, MutaMouse 장과 신장에서 in vivo 돌연변이 시험과 마우스 골수에서의 파골성을 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었다. (올메사르탄은 시험하지 않았음.)

③ 수태능이상

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

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관 (사용기간 : 제조일로부터 36개월)

■ 포장단위 : 28정/PTP(14정/PTPx2)

■ 첨부문서 최종 개정일 : 2022년 11월 16일

■ 제조자 : (주)다산제약 충청남도 아산시 도고면 덕암산로 342(원료칭량–코팅공정(포장제외))
(주)다산제약 충청남도 아산시 도고면 덕암산로 381(포장공정)

■ 제조의뢰자 : 고려제약(주) 경기도 이천시 신둔면 원적로 69–10

※ 본 의약품은 우수의약품 제조관리기준(KGMP)에 따라 제조 및 품질검사를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 의약품을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

※ 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644–6223)

22–11–22–C

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
※ 사용전에 첨부문서를 꼭 읽으십시오.
※ 기타 문의사항은 의 · 약사와 상의하거나 당사의 소비자 상담실 080–529–6100로 문의하십시오.
※ 첨부문서 최종 개정일 이후의 변경사항은 http://www.nicepharma.com에서 확인하실 수 있습니다.

고려제약주식회사
경기도 이천시 신둔면 원적로 69–10