전문의약품
분류번호 : 214

제이비카에이치씨티 정 10/40/12.5밀리그램

암로디핀베실산염 / 올메사르탄메독소밀 / 히드로클로로티아지드

■ **원료약품의 분량** 1정 중
• 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ····· 13.888mg(암로디핀으로서 10mg)
올메사르탄메독소밀(EP) ····· 40.0mg
히드로클로로티아지드(USP) ····· 12.5mg
• 기타정기제 : 규화미결정셀룰로오스, 스타멜 1500, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II 분홍색(85F25437), 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨

■ **성상** 화색색의 원형 필름코팅정제

■ **효능 · 효과** 암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

■ **용법 · 용량**
이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간에 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
이 약의 최대투여용량은 암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드로서 10/40/25mg이다. 최대 혈압강하효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조정한다.
권장되는 투여용량은 다음과 같다.
- 5/20/12.5mg : 암로디핀/올메사르탄메독소밀 5/20mg 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/40/12.5mg : 암로디핀/올메사르탄메독소밀 5/40mg 복합요법 또는 이 약 5/20/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/40/25mg : 이 약 5/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 10/40/12.5mg : 암로디핀/올메사르탄메독소밀 10/40mg 복합요법 또는 이 약 5/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 10/40/25mg : 이 약 5/40/25mg 또는 이 약 10/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
※ 다음의 용량증량 단계도를 참고한다.(암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드의 순으로 개개 성분의 용량을 기재함)

5/20/0mg	→	5/20/12.5mg		
		↓		
5/40/0mg	→	5/40/12.5mg	→	5/40/25mg
		↓		↓
10/40/0mg	→	10/40/12.5mg	→	10/40/25mg

• 신장애 환자
경증 및 중등증의 신장애환자 (크레아티닌 클리어런스 30~60mL/분)에 대한 이 약의 최대투여용량은 1일 1회 20/5/12.5밀리그램이다. 중등증의 신부전 환자만 경우 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.
중증 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 < 30mL/분)에서 이 약을 투여해서는 안 된다.
• 간장애 환자
경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 대한 이 약의 최대투여용량은 1일 1회 5/20/12.5밀리그램이다. 간장애 환자인 경우 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간장애 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.
• 고령자 (65세 이상)
일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다. 특히 75세 이상의 고령자에서 이 약의 사용경험은 매우 적으므로 이 약 투여시 매우 주의깊게 모니터링해야 한다.
• 소아
만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성 · 유효성은 확립되어 있지 않아, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고
임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신계에 작접 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 참고)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분, 디히드로피리딘계 유도체, 티아지드계 이뇨제 또는 설폰아미드계열 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자,
2) 임부 또는 수유부
3) 중증 저혈압 환자
4) 중증 대동맥판 협착증 환자
5) 급성 심근경색 후 혈역학적으로 불안정한 심부전환자
6) 급성 또는 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 < 30mL/분), 신장투석환자, 무뇨환자
7) 중증 간장애 환자
8) 담도폐쇄환자, 담즙성간경변, 담즙분비정지환자
9) 제니트롭혈증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증 및 증상성 고요산혈증/통풍 또는 요산 및 그 병력이 있는 환자(을 치료중인 환자
10) 에다스염 환자
11) 쇼크(혈자심인성 쇼크 포함)
12) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)환자5, 약물상호작용 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 혈액암나 염이 감소된 환자 : 혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다. 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 바로 누이고, 필요시 생리식염수를 정맥 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타나지 해도 이후 치료가 금지사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속 할 수 있다.
2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해 : 올메사르탄메독소밀은 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하기 때문에, 이 약을 투여한 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자에: 심한 울혈성 심부전 환자)에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 핍뇨증, 진행성 고질소혈증, 드물게 급성 신부전 또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다.
3) 신장애환자 및 신장이식환자 : 신장기능이상 환자에게 이 약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있다. 중증 신장애 환자 (creatinine clearance < 30mL/분)에서 이 약의 사용이 권장되지 않으며, 신장이식을 받은 환자에 대한 이 약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.
4) 신혈관성 고혈압 환자 : 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제 또는 angiotensin Ⅱ receptor antagonist를 투여한 연구에서 심한 저혈압과 신장애의 위험이 증가한다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.
5) 간장애, 간질환, 진행성 간경변 환자(간성 혼수가 나타날 수 있다.) : 간장애 환자에서 암로디핀 및 올메사르탄메독소밀에 대한 노출이 증가하였다. 또한 티아지드계 이뇨제는 간기능이 손상되었거나 진행성 간질환이 있는 환자에게 사용될 때 혈액량과 전해질의 약간의 변화도 간성혼수를 촉발할 수 있기 때문에 주의를 기울여야 한다. 중등도의 간장애 환자의 경우 올메사르탄메독소밀의 용량이 20mg 을 초과하지 않아야 한다. 이 약은 경증 및 중등도 간장애 환자에 대한 사용경험이 적으며, 중증 간장애 환자에 대한 사용경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
6) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색 · 비후성 심근질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
7) 원발성 알도스테론증 환자 : 일반적으로 원발성 알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
8) 진신성 홍반성 루푸스 환자 : 티아지드계 이뇨제는 전신성홍반성루푸스를 악화 혹은 활성화 시킨다고 알려져 있다.
9) 과민반응 : 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알려지나 기관지천식의 기왕력에 관계없이 발생할 수 있으나, 그러한 병력이 있는 경우 과민반응이 나타날 가능성이 더 높다.
10) 이뇨제를 연장하는 환자
11) 디기탈리스, 칼슘부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자
12) 심한 리동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자 급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있다.)
13) 부갑상선 기능항진증 환자
14) 엽 제한 요법을 받고 있는 환자
15) 교감신경절제후의 환자(이 약의 혈압강하작용이 증가할 수 있다.)
16) 설사, 구토 환자
17) 고령자
18) 분인 또는 양전이나 형제에 등통이나 당뇨병이 있는 환자
19) 급성 폐쇄각 녹내장 : 히드로클로로티아지드, 설폰아미드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 유발한다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 전형적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생한다. 설폰아미드 또는 페니실린 알레르기의 병력이 급성 폐쇄각 녹내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않으면 영구적 시력 손실이 될 수 있다. 일차 치료는 가능한 빨리 히드로클로로티아지드의 투여를 중지하는 것이다. 만약 안압이 조절되지 않는다면 즉각적인 약물 또는 외과적 처치를 고려할 필요가 있다.
20) 심부전 : 이 약은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 억제로 인한 신장 기능의 변화가 나타날 수 있다. 신장 기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자의 경우, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 및 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와의 병용 투여는 핍뇨 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게 급성 신부전 및/또는 사망과 연관이 있었다.
허혈성 병인이 없는 NYHA Ⅲ 또는 Ⅳ 등급의 심부전 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약 대조시험 (PRAISE-2) 에서, 심부전의 악화율에 있어 암로디핀은 위약에 비해 유의한 차이를 보이지 않았음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
21) 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.
22) 광과민증 : 티아지드계 이뇨제에서 광과민반응의 증례가 보고되었다. 이 약을 투여하는 동안 광과민증 반응이 발생하면, 치료를 중단할 것을 권장한다. 이뇨제의 재투여가 필요한 경우, 광 또는 인공 UV에 노출되는 부위를 보호할 것을 권장한다.
23) 기타 : 다른 항고혈압제에서와 마찬가지로, 허혈성 심장병 또는 허혈성 뇌혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 감소로 인해 심근경색 또는 뇌졸중을 나타날 수 있다. 알려지 또는 기관지 천식의 병력이 있거나 없는 환자에게서 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응이 발생할 수 있으나, 이러한 병력이 있는 환자에서 그 발생 가능성이 더 높다. 티아지드계 이뇨제 사용으로 전신 루푸스 홍반의 악화 또는 활성화가 보고되었다. 다른 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 마찬가지로, 올메사르탄의 혈압 강하 효과는 다른 인종에 비해 흑인 환자에서 다소 적었다. 하지만, 이러한 영향은 흑인 환자를 포함한 이 약의 임상 시험에서는 관찰되지 않았다.

4. 이상반응
이 약의 안전성은 7,826명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다.
이 약 투여 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 말초 부종, 두통, 현기증이다.
임상 시험, 시판 후 이상반응 조사 및 자발적 보고로부터 수집된 이상 반응은 표 1과 같다.
발현빈도는 다음과 같이 분류한다. : 매우 흔하게(≥ 10%); 흔하게 (≥ 1%, < 10%): 흔하지 않게 (≥ 0.1% , < 1%): 드물게 (≥ 0.01%, < 0.1%): 매우 드물게(< 0.01%), 알려지지 않은 빈도(useful 가능한 자료로부터 추정이 불가능함)
표 1 : 이 약 및 이 약의 구성 성분 투여시 발생한 이상반응

발현부위	이상반응	발현빈도			
		이 약	암로디핀	올메사르탄 메독소밀	히드로클로로티아지드
감염 및 전염	상기도 감염	흔하게			
	비인두염	흔하게			
	요로 감염	흔하게		흔하게	
	타액선염				드물게
	부종		흔하게		
	통증		흔하지 않게	흔하게	
	안면 부종			흔하지 않게	
검사	혈청 크레아티닌 상승	흔하게		드물게	흔하게
	혈청 요소 상승	흔하게		흔하게	흔하게
	혈청 요산 상승	흔하게			
	혈청 칼륨 감소	흔하지 않게			
	검마 글리타밀 전이효소 상승	흔하지 않게			
	알라닌 아미노 전이효소 상승	흔하지 않게			
	아스파테이트 아미노 전이효소 상승	흔하지 않게			
	간 효소 상승		매우 드물게 (가격 담즙울혈과 일치)	흔하게	
	혈중 크레아티닌 포스포키나제 상승			흔하게	
	체중 감소		흔하지 않게		
	체중 증가		흔하지 않게		

안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제의 투여와 사건적 관련성을 가지고 흥문근응해의 증례가 1건 보고되었다.
올메사르탄 메독소밀의 국외 시판 후 조사 결과에서 만성폐수불당증(sprue)-유사 장질환이 보고되었다.(6. 일반적주의 항 참조)
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 뇌졸중, 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).
암로디핀과 올메사르탄메독소밀 복합제 임상 시험 또는 시판 후 조사에서 보고된 이상반응으로, 이 약, 암로디핀 단일 요법 또는 올메사르탄메독소밀 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 것 추가 이상 반응은 표 2와 같다 :
표 2 : 올메사르탄메독소밀 및 암로디핀의 복합 요법

발현기관	발현빈도	이상반응
면역계 이상	드물게	약물 과민증
위장관 이상	흔하지 않게	상복부 통증
생식계 및 유방 이상	흔하지 않게	리비도 감소
전신 이상 및 투여 부위 이상	흔하게	함요 부종
	흔하지 않게	무기력

올메사르탄메독소밀 및 히드로클로로티아지드 복합제 임상 시험 또는 시판 후 조사에서 보고된 이상반응으로, 이 약, 올메사르탄메독소밀 단일 요법 또는 히드로클로로티아지드 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 것 추가 이상 반응은 표 3과 같다 :
표 3 : 올메사르탄메독소밀 및 히드로클로로티아지드 복합 요법

발현기관	발현빈도	이상반응
신경계 이상	드물게	의식 이상(의식 소실 등)
피부 및 피하 조직 이상	흔하지 않게	습진
근골격계 및 결합 조직 이상	흔하지 않게	팔다리 통증
검사	드물게	평균 헤모글로빈 및 헤마토크릿 수치의 경미한 감소

5. 상호작용
1) 암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드와 관련된 약물상호작용
(1) 병용이 권장되지 않음
① 리튬 : 안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 드물게 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 리튬을 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도가 가역적으로 상승하고 독성이 나타났다는 보고가 있다. 또한, 티아지드에 의해 리튬의 신장 클리어런스가 감소하며, 결과적으로, 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 이 약과 리튬의 병용 투여는 권장되지 않는다.
(2) 병용시 주의가 필요함
① 바클로펜: 항고혈압 작용이 강하게 나타날 수 있다.
② 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) : NSAIDs (즉, 아세틸살리실산 (> 3g/일), COX-2 저해제 및 비선택적 NSAIDs 포함)은 티아지드 이뇨제 및 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 항고혈압 작용을 감소시킬 수 있다. 신기능 부전이 있는 일부 환자에, 탈수 환자 또는 신기능 부전이 있는 노인 환자에서, 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 cyclooxygenase를 저해하는 선택적 약물이 없을 경우 대체로 적정의 일부 중 한명골 이하로 발현도 있다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알려주어야 하며, 지속적인 초음파 검사로 양수내 환경을 평가해야 한다. 양수과소증이 나타나면, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 분태의 복용을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling)등의 검사를 적절하게 수행할 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다. 지궁 내에서 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항약에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요량감소 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 요량감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류압의 유지에 신경을 써야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다. 올메사르탄메독소밀을 임산부에게 투여한 임상경험은 없다. 이 약을 1000mg/kg/day (태청이론 당 밀리그램의 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량 (MRHD : maximum recommended human dose)의 240배)까지 임신한 랫트에게 경구로 투여한 경우의 임신한 토끼에게 1mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 정보: 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량이므로 태아발육에 대한 명확을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았다. 그러나 랫트에서, 1.6mg/kg/day이상 용량 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 체중증가가 유의적으로 감소되었고, 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기나 지체되었으며(눈꺼풀 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 강하, 눈개통 분화 등)의 지체, 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시에는 신생아의 이른 발생이 용량의존적으로 증가했다. 랫트에서 발생동성이 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10 이다.
○ 히드로클로로티아지드
티아지드계 이뇨제는 신생아 또는 영아에서 고빌리루빈혈증, 혈소판감소 등을 일으킬 수 있다. 또한, 이뇨효과에 의해 혈청량 감소, 혈액농축, 저궁 · 태반혈류량 감소가 나타날 수 있으므로 임신 후기에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

8. 수유부에 대한 투여
1) 암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드
수유 중 이 약의 사용에 대한 정보가 없으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
○ 암로디핀
암로디핀이 모유로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 유사한 칼슘 채널 차단제인 디히드로피리딘계열의 약물은 모유로 분비된다.
○ 올메사르탄메독소밀
올메사르탄메독소밀의 경우 사람에서는 모유로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나, 랫트의 경우 낮은 농도로 이행되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유부에게 이 약의 중요성을 고려하면서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.
○ 히드로클로로티아지드
티아지드계 이뇨제는 모유 생성을 억제하고 모유로의 이행이 보고되어 있으며, 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유중에는 이 약의 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단한다.

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 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 나타났며, 이로 인해 AUC와 제거 반감기가 증가하였다. 올혈성 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 35% 증가였으며, 75세 이상에서 약 44% 증가했다. 이는 8명 환자군에서 신기능이 평균적으로 감소한 것과 일부 관련될 수 있다. 일반적으로, 고령자에 대한 용량 선택은 조심스러워야 하며, 보통 투여용량범위의 가장 저용량에서 시작을 하고, 고령자에게 빈발하는 간, 신장 및 심장의 기능저하와 동반질환 또는 병용약물 등을 고려하여야 한다.
제한된 자료에 의하면, 히드로클로로티아지드의 전신 클리어런스가 고령자인 경우 젊은 환자에 비해 감소하는 것이 알려졌다.

11. 과량투여시의 처치
1) 증상 : 이 약의 최대 용량은 1일 1회 40mg/10mg/25mg이며, 사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다. 이 약의 과량투여시 발생가능성이 가장 높은 증상은 저혈압이다. 올메사르탄메독소밀 과다복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 심계항진 등이다. 부교감흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있다. 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 상승을 포함한 심혈관 보조요법과 체액투여를 실시하여야 한다. 저혈압이 이런 요법에 반응하지 않으면 손환 체액량 및 나 배출량에 주의를 기울이며 폐내에르르 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 한다. 정맥글루콘산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 암로디핀이 단백질에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움을 주지 못할 가능성이 있다. 올메사르탄 또는 히드로클로로티아지드가 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 놓는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 약식품등승상 주의사항
가. 시험약 암로디핀베실산염/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드정10/40/12.5밀리그램(이니스트바이오제약㈜)과 대조약 세파클러에이치씨티정10/40/12.5밀리그램(한국다이이찌산쿄㈜)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 38명의 혈중 암로디핀, 올메사르탄, 히드로클로로티아지드를 측정한 결과, 비교평가항목차AUC, C_{max}를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.
(암로디핀)

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim48hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	세파클러에이치씨티정 10/40/12.5밀리그램 [한국다이이찌산쿄㈜]	1236.4±52.4	7,613±1,726	5.00 (4.00~6.00)	40.56±8.65
시험약	암로디핀베실산염/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드정 10/40/12.5밀리그램 [이니스트바이오제약㈜]	239.9±52.6	7,652±1,980	5.00 (4.00~8.00)	40.73±8.41
	90% 신뢰구간 * (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.9797~ 1.0510	log 0.9631~ 1.0438	–	–

(올메사르탄)

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim48hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	세파클러에이치씨티정 10/40/12.5밀리그램 [한국다이이찌산쿄㈜]	7332±1809	1144±307	2.00 (1.00~4.00)	5.74±0.62
시험약	암로디핀베실산염/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드정 10/40/12.5밀리그램 [이니스트바이오제약㈜]	7476±2298	1116±335	2.50 (1.00~4.00)	5.75±0.77
	90% 신뢰구간 * (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.9508~ 1.0630	log 0.9022~ 1.0433	–	–

(히드로클로로티아지드)

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim48hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	세파클러에이치씨티정 10/40/12.5밀리그램 [한국다이이찌산쿄㈜]	618.4±127.9	95.40±25.17	1.75 (1.00~4.00)	9.16±1.61
시험약	암로디핀베실산염/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드정 10/40/12.5밀리그램 [이니스트바이오제약㈜]	639.9±140.9	100.02±31.47	1.50 (1.00~4.00)	9.56±1.55
	90% 신뢰구간 * (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log 0.9837~ 1.0803	log 0.9516~ 1.1233	–	–

(AUC$_t$, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=36)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목차를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

14. 기타
1) 이 약 및 다른 안지오텐신 길항제들은 다른 인종보다는 흑인에게서 혈압 저하작용이 다소 적게 나타났다. 이는 양반적으로 흑인 고혈압 환자들 중에서, 레닌 수치가 낮은 환자의 빈도가 더 높기 때문인 것으로 추정된다.
2) 아간에 혹시이 필요한 환자는 아간에 배뇨를 피하기 위하여 오전 중에 투여하는 것이 바람직하다.

■ **포장단위** 30정(10정/Alu-Alu×3)

■ **저장방법** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 자사 홈페이지(www.inistbio.com)를 통해서 확인하실 수 있습니다. 만약, 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오염 및 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하시기 바랍니다. 본 제품이 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다. 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 의약품정보원칭구 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하세요.
※ 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

소비자상담전화 : 080-353-6500 (수신자부담)

최초작성연월일 2018. 12. 31
최종개정연월일 2019. 04. 05

INIST 이니스트바이오제약(주)
BIOPHARMA 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 34-40