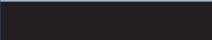


확 인	디자인	QC (문안)
	권 영 안 010-9982-5592	이 경 애 010-7268-8407
날짜	2025.01.24	2025.01.24

 DW PKG 인쇄사양서	
product	
제품명	세비루카에이치씨티정5/40/12.5mg(전문약품)
size (장X고)	
160×480mm	
종이재질	
모조지 70g/㎡	
코팅 (CR, 라미레이팅, UV 등)	
후가공	
특이사항	
유효성분 규격 변경	
사용폰트 (일러스트 pt표기)	
원료의약품	8Point (일러)
본문	6Point (일러)
줄간격	0.5Point (일러)
colors	
	BLACK
자재코드	
2302846	
에디션넘버	
001	
바코드	
제조사	
제이더블유중외제약(주) / 충청남도 당진시 송악읍 한진길 56	
제조의뢰자	
대웅바이오(주) / 경기도 안성시 공단로 69	



세비루카에이치씨티® 정 5/40/12.5밀리그램

(암로디핀베실산염 / 올메사르탄메독소밀 / 히드로클로로티아지드)

전문의약품

복합 혈압강화제(ARB/CCB/이노제)

사용 전에 사용설명서를 주의 깊게 읽어 보십시오.
사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

【원료약품 및 그 분량】 - 1정 중 -

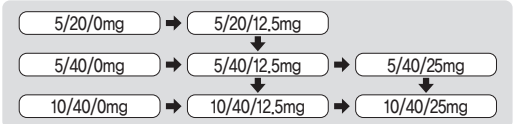
- 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP) 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)
올메사르탄메독소밀(EP) 40.000mg
히드로클로로티아지드(EP) 12.500mg
- 첨가제(동물유래) : 스테아르산나트리움(소·우지, 돼지·돈지)
- 기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 오파드라이노란색(85F32331), 전산화전분, 크로스카멜로오스나트륨

【성 상】 연한 노란색의 원형 필름코팅정제

【효능·효과】 암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

【용법·용량】

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용합니다. 가능하면 매일 같은 시간에 : 아침에 복용하는 것이 권장됩니다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성별(올메사르탄메독소밀과 암로디핀의 단독요법 또는 복합요법으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 암로디핀과 올메사르탄메독소밀의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있습니다. 이 약의 최대투여용량은 암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드로서 10/40/25mg입니다. 최대 혈압강화효과를 투여 후 2주 이내에 나타내므로, 환자의 혈압변화를 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절합니다. 권장되는 투여용량은 다음과 같습니다.
- 5/20/12.5mg : 암로디핀/올메사르탄메독소밀 5/20mg 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다.
- 5/40/12.5mg : 암로디핀/올메사르탄메독소밀 5/40mg 복합요법 또는 이 약 5/20/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다.
- 5/40/25mg : 이 약 5/40/12.5mg 으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다.
- 10/40/12.5mg : 암로디핀/올메사르탄메독소밀 10/40mg 복합요법 또는 이 약 5/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다.
- 10/40/25mg : 이 약 5/40/25mg 또는 이 약 10/40/12.5mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여합니다.
※ 다음의 용량증정 단계도를 참고합니다.(암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드의 순으로 개개 성분의 함량을 기재함)



- **신장에 환자** : 경증 및 중증도의 신장애환자 (크레아티닌 클리어런스 30~60mL/분에 대한 이 약의 최대투여용량은 1일 1회 20/5/12.5밀리그램입니다. 중증도의 심부전 환자인 경우 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장됩니다. 중증 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 < 30mL/분에게 이 약을 투여해서는 안됩니다.
- **간장애 환자** : 경증 및 중증도의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 합니다. 중증도의 간장애 환자에 대한 이 약의 최대투여용량은 1일 1회 5/20/12.5밀리그램입니다. 간장애 환자인 경우 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 합니다. 중증 간장애 환자에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다.
- **고령자 (65세 이상)** : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하여, 용량조절시 환자의 신기능 또는 신기능, 유병질환 등을 고려하여야 합니다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링해야 합니다. 특히 75세 이상의 고령자에서 이 약의 사용 경험은 매우 부족하므로 이 약 투여시 매우 주의감게 모니터링해야 합니다.
- **소아** : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성은 확립되지 있지 않아, 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 산생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있습니다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 합니다. (7. 임부에 대한 투여 항목 참고)

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분, 디하이드로피리딘계 유도체, 티아지드계 이노제 또는 셀론아미드 계열 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 임부 또는 수유부
- 3) 중증 저혈압 환자
- 4) 중증 대동맥관 협착증 환자
- 5) 급성 심근경색 후 혈액학적으로 불안정한 심부전환자
- 6) 급성 또는 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 < 30mL/분), 신장투석환자, 무뇨환자
- 7) 중증 간장애 환자
- 8) 담도폐쇄환자, 담즙성간경변, 담즙반복정지환자
- 9) 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증 및 중증성 고나트륨혈증(중증 또는 요산 및 그 병력이 있는 환자를 치료 중인 환자
- 10) 애디슨병 환자
- 11) 쇼크환자(심인성 쇼크 포함)
- 12) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중증도 : 중증의 신장애(사구체여과율 < 60mL/min/1.73㎡ 환자로, 약물 상호작용 항목 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 혈액량이나 염이 감소된 환자 : 혈액량이나 염이 감소된 환자 (예 : 고용량의 이노제를 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자)에서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 합니다. 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 합니다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 바로 누이고, 필요시 생리식염수를 정맥 정맥주사합니다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타나다 해도 이후 치료가 공기사행임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속 할 수 있습니다.
- 2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해 : 올메사르탄메독소밀은 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하기 때문에, 이 약을 투여한 민감한 환자의 경우 신기능의 변화가 올 수 있습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 환자(예 : 심한 울혈성 심부전 환자에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 필요증, 진행성 고칼슘혈증, 드물게) 급성 심부전 또는 사망이 수반될 수 있습니다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있습니다.
- 3) 신장애환자 및 신장기능저하 : 신장기능이상 환자에게 이약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있습니다. 중증 신장애 환자 (creatinine clearance <30mL/분)에서 이 약의 사용이 권장되지 않으며, 신장기능을 받은 환자에 대한 이약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없습니다.
- 4) 신혈관성 고혈압 환자 : 단독성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제 또는 angiotensin II receptor antagonists를 투여한 연구에서 심한 저혈압과 신장애의 위험이 증가합니다. 이 약을 단독성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상됩니다.
- 5) 간장애, 간질환, 진행성 간경변, 만성간염 환자 : 간장애 환자에게서 암로디핀 및 올메사르탄메독소밀에 대한 노출이 증가하였습니다. 또한 티아지드계 이노제는 간기능이 손상되었거나 진행성 간질환이 있는 환자에게 사용할 때 혈액량과 전해질의 약간의 변동도 간기능을 촉발할 수 있기 때문에 주의를 기울여야 합니다. 중증도의 간장애 환자의 경우 올메사르탄메독소밀의 용량이 20 mg 을 초과하지 않아야 합니다. 이 약은 경증 및 중증도 간장애 환자에 대한 사용경험이 적으며, 중증 간장애 환자에 대한 사용경험이 없어, 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.
- 6) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색·비후성 심근질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요합니다.
- 7) 원발성 알도스테론증 환자 : 일반적으로 원발성 알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이약의 투여는 권장되지 않습니다.
- 8) 전신성 홍반성 루푸스 환자 : 티아지드계 이노제는 전신성홍반성루푸스를 악화 혹은 활성화 시킨다고 알려져 있습니다.
- 9) 과민반응 : 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알려지나 기원지천의 기원력에 관계없이 발생할 수 있으나, 그러한 병력이 있는 경우 과민반응이 나타날 가능성이 더 높습니다.
- 10) 이노제를 연용하는 환자
- 11) 디기탈리스, 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자
- 12) 심한 관동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자 (급격한 이노가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있습니다.)
- 13) 부갑상선 기능항진증 환자
- 14) 염 제제 요법을 받고 있는 환자
- 15) 교감신경절제후의 환자(이 약의 혈압강화작용이 증가할 수 있습니다.)
- 16) 설사, 구토 환자
- 17) 고령자
- 18) 본인 또는 양친이나 형제에 통풍이나 당뇨병이 있는 환자
- 19) 급성 폐색자 노폐장 : 히드로클로로티아지드, 셀론아미드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐색자 노폐장을 유발합니다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 진행적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생 합니다. 셀론아미드 또는 메나실린 알레르기 병력이 급성 폐색자 노폐장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있습니다. 급성 폐색자 노폐장을 치료하지 않으면 영구적 시력 손실이 될 수 있습니다. 일차 치료는 가능한 빨리 히드로클로로티아지드의 투여를 중지하는 것입니다. 만약 안염이 조절되지 않는다면 즉각적인 약물 또는 외과적 처치를 고려할 필요가 있습니다.

- 20) 심부전 : 이 약은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 억제로 인한 신장 기능의 변화가 나타날 수 있습니다. 신장 기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자의 경우, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 및 안지오텐신 수용체 길항제와의 병용 투여는 빈뇨 및/또는 진행성 고칼슘혈증과 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 연관이 있었습니다. 허혈성 병인이 없는 NYHA III 또는 IV 등급의 심부전 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약 대조시험 (PARADE-2) 에서, 심부전의 악화율이 있어 암로디핀은 위약에 비해 유익한 차이를 보이지 않았음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었습니다.
- 21) 임신 : 임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 됩니다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 대로 고혈압 치료로 대체하여야 합니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 합니다.
- 22) 광과민증 : 티아지드계 이노제에서 광과민반응의 증거가 보고되었습니다. 이 약을 투여하는 동안 광과민증 반응이 발생하면, 치료를 중단할 것을 권장합니다. 이노제의 재투여가 필요한 경우, 광 또는 인공 UV-A에 노출되는 부위를 보호할 것을 권장합니다.
- 23) 기타 : 다른 항고혈압제와 마찬가지로, 허혈성 심장병 또는 허혈성 뇌혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 강하로 인해 심근 경색 또는 뇌졸중을 나타낼 수 있습니다. 알리지 또는 기관지 천식의 병력이 있거나 없는 환자에서 히드로클로로티아지드에 대한 과민 반응이 발생할 수 있으나, 이러한 병력이 있는 환자에서 그 발생 가능성은 더 높습니다. 티아지드계 이노제 사용으로 전신 루푸스 증후군의 악화 또는 활성화가 보고되었습니다. 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 마찬가지로, 올메사르탄의 혈압 강화 효과는 다른 인종에 비해 흑인 환자에서 다소 적었습니다. 하지만, 이러한 영향은 흑인 환자를 포함한 이 약의 임상 시험에서는 관찰되지 않았습니다.
- 24) 비축색증 피부염(NMSC)
히드로클로로티아지드 노출 누적량 증가에 따른 비축색증 피부암 위험에 대한 정보를 제공해야 하고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부 병변이 발견될 경우 보고하도록 권고해야 합니다. 또한 환자에게 피부암 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV(자외선) 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방 조치를 권고해야 합니다. 의심되는 피부 병변은 피부 병변으로 인한 사용을 중단할 것을 즉시 실시합니다. 이 같은 비축색증 피부암 병력이 있는 환자에게는 히드로클로로티아지드의 사용을 제하고 필요가 있습니다.

4. 이상반응

- 1) 이 약의 안전성은 7,826명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었습니다.
이 약 투여 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 말초 부종, 두통, 현기증입니다.
임상 시험 시험 후 이상반응은 조사 및 자발적 보고로부터 수집된 이상 반응은 표 1과 같습니다.
발현빈도는 다음과 같이 분류됩니다: 매우 흔하게 ≥ 10%; 흔하게 ≥ 1%, < 10%; 흔하지 않게 ≥ 0.1%, < 1%; 드물게 ≥ 0.01%, < 0.1%; 매우 드물게 < 0.01%. 알려지지 않은 빈도(활용가능한 자료로부터 추정) 불가(논할)[표] 이 약 및 이 약의 구성 성분 투여시 발생한 이상반응

발현부위	이상반응	이 약	암로디핀	올메사르탄 메독소밀	히드로클로로티아지드
감염 및 전염	상기도 감염	흔하게			
	비만균	흔하게			
	오로 감염	흔하게		흔하게	
	타액선염				드물게

혈액 및 림프계 이상	백혈구감소증		매우 드물게	드물게
	혈소판감소증		매우 드물게	드물게
	골수 억제		흔하지 않게	드물게
	호중구감소증/무과립구증			드물게
	용혈성 빈혈			드물게
면역계 이상	자생면역성 빈혈			드물게
	아나필락시스 반응		흔하지 않게	
	약물 과민반응		매우 드물게	
	고칼슘혈증	흔하지 않게	드물게	
	저칼슘혈증	흔하지 않게		흔하게
대사 및 영양 이상	식욕부진			흔하지 않게
	당뇨			흔하게
	고칼슘혈증			흔하게
	고칼슘증	매우 드물게		흔하게
	저마그네슘혈증			흔하게
	저나트륨혈증			흔하게
	저염소혈증			흔하게
	고당혈증/저당혈증	흔하게	매우 드물게	매우 흔하게
	고콜레스테롤혈증			매우 흔하게
	고요산혈증		흔하게	매우 흔하게
	저혈당성 증상 알칼로시스			매우 드물게
	고아밀라제혈증			흔하게
	혼중 상태	드물게		흔하게
	우울증	흔하지 않게		드물게
	무관심			드물게
장근기 이상	자극근수축	흔하지 않게		드물게
	초조감			드물게
	기본 변화(불안 포함)	흔하지 않게		
	수면 장애(불면증 포함)	흔하지 않게		드물게
	헛기증	흔하게	흔하게	흔하게
신경계 이상	두통	흔하게	흔하게	드물게
	가슴 경직증	흔하지 않게		
	전신진	흔하지 않게		
	미각장애		흔하지 않게	
	고강성		매우 드물게	
	감각저하		흔하지 않게	
	이상감각		흔하지 않게	드물게
	말초 신경병증		매우 드물게	
	출혈		흔하게	
	실신	흔하지 않게		
	경련			드물게
	식욕 상실			흔하지 않게
	진전	흔하지 않게		
	시력 이상(복시, 흐린 시력 포함)	흔하지 않게		드물게
눈의 이상	눈물 감소			드물게
	근시 악화			흔하지 않게
	황시증			드물게
	현훈	흔하지 않게	흔하지 않게	드물게
	이명		흔하지 않게	
귀 및 미로 이상	심계항진	흔하게	흔하지 않게	
	빈맥	흔하지 않게		
심장 이상	심근 경색		매우 드물게	
	부정맥(심실 심실 빈맥 및 심방 세동 포함)		매우 드물게	드물게
	협심증		흔하지 않게	흔하지 않게
	저혈압	흔하게	흔하지 않게	드물게
	홍조	흔하지 않게	흔하게	
혈관 이상	가임성 저혈압			흔하지 않게
	맥관염(괴사성 혈관염 포함)		매우 드물게	드물게
	혈전증			드물게
	색전			드물게
	가임	흔하지 않게	매우 드물게	
호흡, 흉부 및 종격 이상	기관지염			드물게
	흉통(관상 동맥 질환과 관련 없음)	흔하지 않게		
	인두염		흔하게	
	비염	흔하지 않게	흔하게	
	급성 간질 백혈			드물게
위장관 이상	동통(관상 동맥 질환과 관련 없음)			흔하지 않게
	배변증			흔하지 않게
	설사	흔하게	흔하게	흔하게
	구역	흔하게	흔하게	흔하게
	변비	흔하게		흔하게
간·담도계 이상	인간 간조	흔하지 않게	흔하지 않게	
	복통	흔하게	흔하게	흔하게
	장 운동증(변해설사 및 변비 포함)	흔하지 않게		흔하게
	고장		흔하지 않게	흔하게
	소화불량		매우 드물게	
피부 및 피하 조직 이상	위염		매우 드물게	
	위 불편			흔하게
	위장염		흔하게	
	잇몸 과형성		매우 드물게	
	마비성 색소증			매우 드물게
간·담도계 이상	혈전증	매우 드물게	드물게	
	구토	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하게
	간염	매우 드물게		
	황달(간 담즙반조지상혈)	매우 드물게		드물게
	급성 담낭염			드물게
신장 및 비뇨계 이상	자가면역성간염			알려지지 않은 빈도
	발모	흔하지 않게		
	혈관부종	매우 드물게	드물게	
	알라지신 피부염		흔하지 않게	
	다한 증후군	매우 드물게		
피부 및 피하 조직 이상	홍반			흔하지 않게
	피부 루푸스 증후군 유사 반응			드물게
	발진성 농포증	흔하지 않게	흔하지 않게	
	백라지신 피부염	매우 드물게		
	다한증	흔하지 않게		
신장 및 비뇨계 이상	광과민 반응	매우 드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
	가려움증	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
	자색변	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
	관개 부종	매우 드물게		
	발진	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
신장 및 비뇨계 이상	피부 루푸스 증후군의 재발		흔하지 않게	드물게
	독성 피부 괴사	알려지지 않은 빈도		드물게
	피부 변색	흔하지 않게		
	스티븐스-존슨 증후군	매우 드물게		
	두드러기	매우 드물게	흔하지 않게	흔하지 않게
근골격계 및 결합 조직 이상	근육 약화	흔하게	흔하지 않게	드물게
	관절 부종	흔하게		
	근육 위축	흔하지 않게		드물게
	발목 부종		흔하게	
	관절염	흔하지 않게		
신장 및 비뇨계 이상	관절염		흔하게	
	요통	흔하지 않게	흔하게	
	무전반비			드물게
	근육통	흔하지 않게	흔하지 않게	
	뼈 통증		흔하게	
신장 및 비뇨계 이상	빈뇨	흔하게	흔하지 않게	
	급성 심부전			드물게
	혈뇨			흔하게
	배뇨 장애	흔하지 않게		
	간질 신염	흔하지 않게		드물게
생식 및 우병 이상	신 부전			드물게
	발기 부전	흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
	여성형무염	흔하지 않게	흔하지 않게	
	무월경	흔하게	흔하지 않게	흔하지 않게
	말초 부종	흔하게	흔하게	흔하게
전신 이상 및 투여 부위 이상	피로	흔하게	흔하게	흔하게
	통풍	흔하지 않게	흔하게	
	발열	흔하지 않게	흔하게	드물게
	인플루엔자 유사 증상		흔하게	
	두기력	흔하지 않게	흔하지 않게	
검사	부종	흔하게		
	통증	흔하지 않게	흔하게	
	인원 부종		흔하지 않게	
	혈중 크레아티닌 상승	흔하게		드물게
	혈중 요산 상승	흔하게		흔하게
검사	혈중 요산 상승	흔하게		
	혈중 칼륨 감소	흔하지 않게		
	검미 글리세린 전이효소 상승	흔하지 않게		
	알라닌 아미노 전이효소 상승	흔하지 않게		
	아스파티아트 아미노 전이효소 상승	흔하지 않게		
검사	간 효소 상승	매우 드물게	흔하게	
	혈중 크레아티닌 포스포키나제 상승	기억 임종(활용과 일치)		
	혈중 요산 상승		흔하게	
	체중 감소	흔하지 않게		
	체중 증가	흔하지 않게		

안지오텐신 II 수용체 차단제의 투여와 시간적 관련성을 가지고 황궁근운동증의 증거가 2건 보고되었습니다. 올메사르탄메독소밀의 국외 시험 후 조사 결과에서 만성충수불관통(sprue) 유사 증후군이 보고되었습니다.(6. 일반적주의 항목 참조)

*7 개월에서 수년까지의 잠복기가 있는 자가면역성간염이 국외 시험 후 사례로 보고되었습니다. 이러한 사례는 올메사르탄 투여 중단 후 가역적이었습니다.

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

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

심혈관계질환으로 인한 사망(심장질환, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 재관류시합)은 위약군과 비교하여 올메사르탄메독소밀군에서 증가하였습니다 (올메사르탄메독소밀군 15명, 위약군 3명, HR=4.9, 95% CI 1.4~17.0). 그러나 비치명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독소밀군에서 낮았습니다 (HR=0.64, 95% CI 0.35~1.18). 알로디핀과 올메사르탄메독소밀 복합제 임상 시험 또는 시험 후 조사에서 보고된 이상반응으로, 이 약, 알로디핀 단일 요법 또는 올메사르탄메독소밀 단일 요법에 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 추가 이상 반응은 표 2와 같습니다.

[표1] 올메사르탄메독스밀 및 알로디핀의 복합 요법

발현기관	발현빈도	이상반응
면역계 이상	드물게	악물 과민증
위장관 이상	흔하지 않게	상복부 통증
생식계 및 유방 이상	흔하지 않게	리비도 감소
전신 이상 및 투여 부위 이상	흔하게	혈압 무증
	흔하지 않게	무기력

올메사르탄메독스밀 및 히드로클로로티아지드 복합제 임상 시험 또는 시판 후 조사에서 보고된 이상반응으로, 이약, 올메사르탄메독스밀 단일 요법 또는 히드로클로로티아지드 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 추가 이상 반응은 표2과 같습니다.

[표3] 올메사르탄메독스밀 및 히드로클로로티아지드 복합 요법

발현기관	발현빈도	이상반응
신장계 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

2) 국내 시판 후 조사결과 : 국내에서 재삼시를 위하여 6차 동안 66명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.54%(30/66명), 342건으로 보고되었습니다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례를 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 악물이상반응은 6건으로 보고되지 않았습니다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	중추 및 말초신경계 장애	아지리루
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증, 전립선비대증, 전립선염
	신장질환	양성전립선신장질환
	혈관 질환	뇌경색
	비뇨기계 질환	신부전

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례를 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 악물이상반응은 보고되지 않았습니다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	전신 질환	복부팽만, 안면홍조
	호흡기계 질환	코피
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증, 전립선비대증, 전립선염
	위장관계 장애	연하곤란
	피부와 부속기관 장애	구진발진
	신장질환	신장제외신장질환, 양전립샘신장질환
	청력 및 전정기관 장애	급성난청
	혈관 질환	뇌경색
	백혈구, FES 장애	인파전염

3) 히드로클로로티아지드와 관련하여 매우 드물게 급성호흡곤란증후군(ARDS)이 나타날 수 있습니다.

5. 일반적 주의

1) 알로디핀/올메사르탄메독스밀/히드로클로로티아지드와 관련된 악물상호작용

(1) 병용이 권장되지 않습니다.

① 리튬 : 안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제와 리튬을 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도가 가역적으로 상승하고 독성이 나타났다는 보고가 있습니다. 또한, 티아지드에 의해 리튬의 신장 클리어런스가 감소하며, 결과적으로, 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있습니다. 따라서 이 약과 리튬의 병용 투여는 권장되지 않습니다.

(2) 병용시 주의가 필요합니다.

① 비스테로이드 항염증 약물이 강하게 나타날 수 있습니다.
② 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) : NSAIDs (즉, 아세틸살리실산 (s 3g/일), COX-2 저해제 및 비선택적 NSAIDs 포함)은 티아지드 이뇨제 및 안지오텐신 II 수용체 길항제와 항고혈압 작용을 감소시킬 수 있습니다. 신기능 부전이 있는 일부 환자에서, 탈수 또는 신기능 부전이 있는 노인 환자에서, 안지오텐신 II 수용체 길항제와 cyclooxygenase를 저해하는 성분은 병용 투여하는 경우 급성 신부전(일반적으로 가역적임)의 가능성을 포함한 신기능의 추가적인 약화가 나타날 수 있습니다. 따라서 이러한 병용치료는 특히 노인에서 주의하여 실시해야 합니다. 병용치료를 시작한 후 환자에서 적절한 수분을 공급하여야 하며, 신기능의 모니터링을 정기적으로 실시해야 합니다.

(3) 주의해야 할 병용 투여

① 이미포스트인 : 항고혈압 약물이 증가할 수 있습니다.
② 기타 항고혈압제 : 이 약의 혈압 강하 작용은 기타 항고혈압제의 병용 사용으로 증가할 수 있습니다.
③ 알콜 : 바르비탈륨, 마취유, 또는 항응고제 : 기립성 저혈압이 발생할 수 있습니다.

2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.

● 알로디핀 (단일제 허가사항 참조)

① 삼바스타틴 : 알로디핀 10mg과 삼바스타틴 80mg의 다작용 병용투여는 삼바스타틴 단독투여시와 비교하여 삼바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰습니다. 알로디핀을 투여 받는 환자에서 삼바스타틴 1일 최대 투여용량은 20mg까지입니다.
② 지용주사 : 20명의 건강한 자원자에서 240mL의 지용주사와 알로디핀 10mg의 단독 병용투여는 알로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았습니다. 이 시험에서 알로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향 평가는 이루어지지 않았습니다. 따라서, 알로디핀은 지용 이나 지용주사와 병용 시 일부 환자에서 체하작용을 증가로 인한 혈압강화효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않습니다.
③ 사이토크롬 P3A4 저해제 : 고령의만 69세~76세) 고혈압환자에서 1일 밀티아젠 180mg과 알로디핀 5mg의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰습니다. 건강한 자원자(만 19~43세에서 예스 로마이신)의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았습니다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 관찰되지 않았습니다. 고령자에게 약동학적 변화가 더 나타날 수 있습니다. 강력한 사이토크롬 P3A4 저해제에, 케토나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 알로디핀의 혈청 농도를 밀티아젠과) 병용투여에에 나타났) 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 있습니다. 알로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여합니다. 그러나, 이런 악물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없습니다.
④ CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제에, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum)와의 병용 투여는 알로디핀의 혈청농도를 변화시킬 수 있습니다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 합니다.

● 올메사르탄메독스밀 (단일제 허가사항 참조)

① 칼륨 보충제 및 칼륨 보온 이뇨제 : 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 악물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(제타미핀)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있습니다.
② 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있습니다.
③ 리튬 : ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우, 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있습니다. 이 약에서 또는 이러한 상태에 매우 드물게 보고되었으며 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않습니다.

④ 비스테로이드성 소염진통제 : 다른 안지오텐신 II 저해제와 비스테로이드성 소염진통제(예) 13그람 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 시구제외과를 감소가 증가될 수 있습니다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가됩니다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장 합니다. 또한 다른 안지오텐신 II 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있습니다.
⑤ 레닌-안지오텐신계의 이중 차단 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACEI) 또는 알리스키린)의 병용투여에 의한 레닌안지오텐신계(Renin- Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있습니다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 악물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질 농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 합니다.
당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않습니다.

● 히드로클로로티아지드 (단일제 허가사항 참조)

① 다른 이뇨제(푸로세미드와 테르페나딘)의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르페나딘을 병용투여 하지 않습니다. 또한, 이 약과 아스테미올의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않습니다.
② 이 약은 노에페나프린 등의 혈압상승성 아민에 대한 혈관벽의 반응성을 감소시키고 투보쿠라린 및 그 유사화합물의 마비작용을 증가시킨다는 보고가 있으므로 수술전의 환자에게 이 약을 투여하고 있을 경우에는 일시적으로 투여를 중지하는 등 주의합니다.
③ 티아지드계 이뇨제는 다른 항고혈압약물에, 구아네티딘, 메틸도파, 베타-차단제, 혈관이완제, 칼슘통로차단제, ACE차단제, 안지오텐신수용체차단제(ARB) 및 직접적 레닌 차단제(DRI), 다른 이뇨제, 마취제, 알코올)의 항고혈압 작용을 증가시킵니다. 또한 ACE 저해제와 병용투여하는 경우에는 혈압강화작용을 증가시킬 수 있으므로 주의합니다.
④ 이뇨제의 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이뇨제에 : 푸로세미드, 코르티코스테로이드, ACTH, 암포테리신, 카르보네올론, 페니실라민 및 살리실산 유도체 또는 항부정맥제와의 병용 투여에 의해 증가될 수 있습니다.
⑤ 티아지드계 이뇨제로 인한 저칼륨혈증 또는 제이더러스혈증은 디기탈리스로 인한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킵니다.
⑥ 신장을 통한 리튬 배설이 감소되어 리튬에 의한 심독성 및 신경독성이 증가될 수 있으므로 신중히 모니터링하고 용량을 조절합니다.
⑦ 비스테로이드성 소염진통제에 : 살리실산 유도체, 인도메타신)와의 병용투여는 티아지드계 이뇨제의 이뇨작용과 항고혈압 효과를 약화시울 수 있습니다. 합병증으로 저혈당증이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있습니다.
⑧ 빈부진, 에리스로아시넌, 철도파라미드와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼륨혈증과 사색이 나타날 수 있으므로 병용 투여를 피합니다.
⑨ 티아지드계 이뇨제는 포도당의 나설을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병 약의 용량 조절이 필요할 수 있습니다. 메트포르민에 의한 장산혈증의 위험이 있으므로 혈당크레아티닌치가 남성 15mg/이상, 여성 12mg/이상일 경우에는 메트포르민과 이 약을 병용투여하지 않습니다.
⑩ 아민타딘과 티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)의 병용투여는 아민타딘에 의한 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있습니다.
⑪ 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있습니다.
⑫ 티아지드계 이뇨제와 칼슘류류의 병용투여는 세노나에서 잠잠 재흡수를 증가시켜 고칼슘 혈증을 유발할 수 있습니다.
⑬ 티아지드계 이뇨제를 비타민 D 또는 칼슘염과 병용시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있습니다

6. 일반적 주의

1) 대사 및 내분비계에 미치는 영향 : 티아지드계 이뇨제의 투여는 포도당 불내성을 일으킬 수 있으므로 당뇨병 환자에게서는 인슐린이나 경구용 혈당 강하제의 용량 조절이 필요합니다. 티아지드계 이뇨제 치료시 잠재성 당뇨병이 나타날 수 있습니다. 또한 티아지드계 이뇨제 치료시 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 혈중 농도 증가가 나타날 수 있습니다. 그러나 이 약 중 함유하고 있는 12.5mg 용량에서는 효과가 없거나 아주 미미한 것으로 보고됩니다. 티아지드계 이뇨제 치료를 받은 일부 환자에서는 과산화콜레스테롤 발생하거나 명백한 통풍이 발생할 수 있습니다.

2) 전해질불균형 : 이뇨제를 투여하면 환자에 대해 혈청 전해질 수치를 정기적으로 검사하여야 합니다. 티아지드계 이뇨제는 체액이나 전해질 불균형(나트륨결핍, 저염소혈칼슘결핍, 저칼륨 혈증)을 초래할 수 있습니다. 구강건조, 목마름, 허약, 졸음, 골관, 근육 통증 또는 경련, 근근비교, 저혈압, 요량감소, 빈맥, 오심/구토와 같은 위장과 장에는 체액 또는 전해질 불균형을 나타내는 징후중후입니다.

- 고칼륨혈증 : 레닌-안지오텐신계에 영향을 주는 악물과 같이 이 약 투여시 특히 신부전이나 신부전 환자의 경우 고 칼륨혈증이 나타날 수 있습니다. 위험인자가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 충분히 모니터링할 필요가 있습니다. 칼륨 저류성 이뇨제, 칼륨보충제 또는 칼륨 함유 염류들은 이 약과 주의하여 병용투여해야 합니다.
- 저칼륨혈증 : 티아지드계 이뇨제를 사용하면 저칼륨혈증이 발생할 수 있으나 올메사르탄메독스밀과의 병용투여에 의해 이뇨제에 의해 유발된 저칼륨혈증은 감소될 수 있습니다.
간경화환자나, 강한 이뇨제를 투여하고 있던 환자 전해질 섭취가 부적절한 환자, 코르티코스테로이드나 ACTH를 병용투여받고 있는 환자에서 저칼륨혈증이 일어날 위험이 더 높습니다.
- 고칼슘혈증 : 티아지드계 이뇨제는 칼슘의 노분배를 감소시킬 수 있고 칼슘세포의 이상 질환이 없는 상태에서도 혈청 칼슘치를 일찍이고 경미하게 상승시킬 수 있습니다. 고칼슘혈증은 잠재된 부갑상선 항진증의 증가가 될 수 있으므로 부갑상선기능검사를 실시하기 전에는 티아지드류의 복용을 중단시키도록 합니다.
- 저마그네슘혈증 : 티아지드계 이뇨제는 노증 마그네슘 배설을 증가시킴으로써 저마그네슘 혈증이 나타날 수 있습니다.

3) 이 약의 이뇨효과는 급격히 나타날 수 있으므로 전해질평형실조, 탈수에 특히 주의하고 저용량에서 투여를 시작하여 천천히 증가합니다.

4) 연용하는 경우에는 전해질평형실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사합니다.

5) 혈압강화작용에 의해 머리중량이 나타날 수 있으므로 고조혈압이나 저용자운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의합니다.

6) 만성콩팥불량증(Spore)-유사 징질현 : 국외 시판 후 유세자료로 이 약을 복용한것 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현학적 체중 감소를 동반한 중증의 만성 살기상 징질현상이 보고되었습니다. 환자의 장 조직검사에서 용무소양이 흔히 관찰되었습니다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 합니다. 증상이 사라지고 만성콩팥불량증-유사 징질현상이 조직검사에서 확립될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야 합니다.

7) 급성 호흡기 독성 : 히드로클로로티아지드를 복용한 후 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS: acute respiratory distress syndrome)을 포함한 중증 급성 호흡기 독성 사례가 매우 드물게 보고 되었습니다. 전정학적으로 히드로클로로티아지드 복용 후 수 분에서 수 시간 이내에 증상들이 발생할 수 있습니다. 발병 시 증상은 호흡 곤란(dysnea), 폐렴, 폐 상태 악화(pulmonary deterioration) 및 저혈압을 포함합니다. ARDS 진단이 의심되는 경우 이 약 투여를 중단하고 적절한 치료를 해야 합니다. 이전에 히드로클로로티아지드 복용 후 ARDS를 경험한 환자에게 히드로클로로티아지드를 투여해서는 안 됩니다.

7. 임부에 대한 투여

1) 알로디핀/올메사르탄메독스밀/히드로클로로티아지드 임신 27주와 37주에 이 약의 사용은 3기임산, 이복합근의 개별 성분이 임신에 미치는 영향을 고려하여, 임신 1기에 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.

2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.

● 알로디핀 : 임신부에 대한 저혈압과 질 통제된 임상시험은 없었습니다. 임신기간의 경우 알로디핀의 잠재적인 이 약의 태아에 대한 잠재적위험을 상화하는 경우에만 사용해야 합니다.

● 올메사르탄메독스밀 : 임부에게 레닌 - 안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 악물을 투여하면 태어나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소(ACE : angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수습례가 보고된 바 있습니다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 합니다. 임신 2, 3기 동안 레닌 - 안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 악물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개를 발육부진, 무호흡, 가역적 혹은 비가역적 신부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있습니다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있습니다. 양수과소증은 사전연속 두개연검 기형, 폐 발육부진 등과 관련이 있습니다. 또한 악물과의 관련성은 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육부진, 개방 동맥관등도 보고된 바 있습니다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 악물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않습니다. 배아와 태아가 임신 17주에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 합니다.

그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 본제의 복용을 중단토록 해야 합니다. 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제외에는 선택할 악물이 없을 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현)도 있습니다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알려주어야 하며, 지속적인 초음파 검사로 양수내 환경을 평가해야 합니다. 양수 과소증이 나타나면, 임부의 생명을 구하기 위한 중구를 제외하고는 본제의 복용을 중단하여야 합니다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사 (Non - stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling)등의 검사를 적절하게 수행할 수 있습니다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수 과소증이 나타나지 않을 수 있습니다. 자궁 내에서 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요량감소 및 고칼륨혈증이 있든지 면밀하게 관찰해야 합니다. 만약 요량감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류력의 유자에 신장을 싸야 합니다. 저혈압을 회복시키고 저하된 신기능을 개선하기 위해 고칼슘수액이나 투석을 할 수도 있습니다.

올메사르탄메독스밀을 임신부에게 투여한 임상 경험은 없습니다. 이 약을 1000mg/kg/day (평방미터 당 밀리그램의 기준으로 볼 때, 임신 최대 투여 권장량 (MFR : maximum recommended human dose)의 240배)까지 임신한 랫드에게 경구로 투여한 경우와 임신한 토끼에게 1mg/kg/day(임산 최대 투여 권장량의 절반, 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량임)으로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았습니다. 그러나 랫드에서, 16mg/kg/day(임산 용량 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 체중증가가 유의적으로 감소되었고, 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기가 지체되었으며)궤반류 분화, 아래 앞나기가 나느 것, 복부 탈이 나느 것, 고환 강하, 눈꺼플 분화 등의 치료, 8mg/kg/day (임산 용량 투여 시에는 신우의 이만 발생)이 용량 의존적으로 증가했습니다. 랫드에서 발생학적 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10 입니다.

● 히드로클로로티아지드 : 티아지드계 이뇨제는 신생아 또는 영아에서 고빌리루혈증, 혈소판 감소 등을 일으킬 수 있습니다. 또한, 이뇨효과에 의해 혈장량 감소, 혈액응축, 자궁내만 혈류량 감소가 나타날 수 있으므로 임신 후기에는 치료상의 유익성이 위험성을 상화한다고 판단되는 경우에만 투여합니다.

8. 수유부에 대한 투여

1) 알로디핀/올메사르탄메독스밀/히드로클로로티아지드

수유 중 이 약의 사용에 대한 정보가 없으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않습니다.

2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.

● 알로디핀 : 수유부에 대한 제한된 자료에 따르면 알로디핀은 사람의 모유로 이행된다고 보고되었습니다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 이 약의 중요성을 고려하여서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 합니다. 유사한 할소 채널 차단제인 디하노프라딘(혈액의 약물은 모유로 분비됩니다).
● 올메사르탄메독스밀 : 올메사르탄메독스밀의 경우 사람에게서는 모유로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으며, 랫드의 경우 낮은 농도로 이행되었으나, 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유부에게 이 약의 중요성을 고려하면서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 합니다.

● 히드로클로로티아지드 : 티아지드계 이뇨제는 영아 생명을 억제하고 모유로의 이행이 보고 되어 있으며, 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유중에는 이 약의 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단합니다.
8. 소아에 대한 투여

만 16세 미만의 소아 환자에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않아, 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

10. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상 고령자와 젊은 환자 간에 관찰된 안전성 및 유효성에 대한 차이는 없었습니다. 그러나 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없습니다. 알로디핀을 경구 투여 시, 최고 혈장 농도가 나타나기까지의 시간은 젊은 환자와 노인 환자에서 유사하였으나, 노인 환자에서 알로디핀의 클리어런스가 감소하는 경향이 나타내며, 이로 인해 AUC와 제거 반감기가 증가하였으나, 올혈청 삼부전 환자에서 AUC 및 소삼 반감기의 증가는 이 시험에 속한 환자 연령군에 비추어 예상된 것이었습니다. 고혈압 환자에서 항정 상태에서의 올메사르탄 AUC는 젊은 환자에 비해 노인환자(65~75세)에서 약 35% 증가했으며, 75세 이상에서 약 44% 증가했습니다. 이는 해당 환자군에서 신기능이 평균적으로 감소한 것과 일부 관련될 수 있습니다. 일반적으로, 고령자에 대한 용량 선택은 조심스러워야 하며, 보통 투여양용범위의 가장 저용량에서 시작을 하고, 고령자에게 반발하는 간 신장 및 신장의 기능저하와 동반할 때는 병용약물 등을 고려하여야 하며, 제한된 자료에 의하면, 히드로클로로티아지드의 전신 클리어런스가 고령자일 경우 젊은 환자에 비해 감소하는 것이 알려졌습니다.

11. 과량투여시의 처리

1) 증상 : 이 약의 최대 용량은 1일 1회 40mg/10mg/25mg이며, 사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없습니다. 이 약의 과량 투여시 발생가능한 가장 높은 증상은 저혈압입니다. 올메사르탄메독스밀 과다복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 심계항진 등입니다. 부조강용량 복용이 일어나는 경우는 사색이 발생할 수 있습니다. 과량투여에 현저한 저혈압과 함께 과도한 말초혈관확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 빈맥의 가능성이 있습니다. 이 약의 과량 복용시 신기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주하는 것이 필요합니다. 저혈압이 나타나면 혈압 상승을 포함한 혈량과 보조요법과 체액투여를 실시하여야 합니다. 저혈압이 이런 요법에 반응하지 않을 만한 체액량 및 노혈량중에 투여할 용이하며 폐널에과 같은 혈양상승제의 투여가 고려되어야 합니다. 정맥 글루코산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있습니다. 알로디핀이 단백결합에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움을 주지 못할 가능성이 있습니다. 히드로클로로티아지드 과량투여시 사람에게 나타날 수 있는 가장 흔한 증상과 징후는 과도한 이뇨 작용으로 인해 생기는 전해질 결핍(저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 탈수입니다. 과량 투여시 가장 일반적인 증후 및 증상은 오심과 기면입니다. 만약 제1기탈라스 또한 일어했다면, 저칼륨 혈증은 삼부정맥이 심할 수 있습니다. 또한, 알로디핀과 과다 투여 시 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었습니다. 이는 자연 발생할 수 있으며(복종 24~48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있습니다. 분류 및 삼박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(체액과무해 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있습니다.
2) 처리 : 이 약의 과량 투여시 환자를 면밀히 관찰하고 증상이 나타난 경우 적절히 조치합니다. 구토를 유도하거나 위세척을 하는 것도 하나의 방법이 될 수 있으며 약동학을 사용하는 것도 유용할 수 있습니다. 혈청 전해질과 크레아티닌은 자주 모니터링해야 하며 만약 저혈압이 발생할 경우 환자를 바로 눕히고 염과 체액 대체제를 빨리 공급하여야 합니다. 이 약의 과량 투여로 인한 임상적으로 유의한 저혈압은 심장 및 폐 기능을 면밀하게 모니터링하고, 사지의 위치를 폼체보다 높게 유지하여 소한 체액량 및 노 배설량을 확보하는 등의 적극적인 신장관계에 대한 보조 요법을 필요로 합니다. 혈관수축제 사용을 금하는 경우가 아니라면, 혈관 긴장도 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 도움을 줄 수 있습니다. 칼슘 채널 차단제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루코산염의 정맥 투여가 유익할 수 있습니다. 알로디핀이 단백결합에 많이 결합하므로 혈액 투석은 도움을 주지 못할 가능성이 있습니다. 올메사르탄 또는 히드로클로로티아지드가 혈액 투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않습니다.

12. 보고 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 습도 및 열을 피하고, 빛이 직접 닿지 않도록 주의하여 보관합니다.
3) 다른 용기에 바꾸어 놓는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의합니다.

12. 의약품동등성시험 정보

1) 시험약 알로디핀배설산염/올메사르탄메독스밀/히드로클로로티아지드정5/20/12.5밀리그램/제이더블용증외약제(주)과 대조약 세비카에이치비타정 10/40/12.5밀리그램 (한국다이이피산코)를 2×2 교차시험으로 각 13명씩 건강한 성인 32명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 알로디핀, 올메사르탄 및 히드로클로로티아지드를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log1.5 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카에이치비타정 10/40/12.5밀리그램 (한국다이이피산코)	207.9±36.6	6,197±1,060	5.00 (5.00~6.00)	41.13±9.47
시험약	알로디핀배설산염/올메사르탄메독스밀/히드로클로로티아지드정 10/40/12.5밀리그램 (제이더블용증외약제)	206.9±35.7	6,350±1,019	5.00 (2.00~6.00)	41.27±8.33
90% 신뢰구간 ^{a)} (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		0.9648 ~ 1.0318	0.9921 ~ 1.0667	-	-

(올메사르탄)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카에이치비타정 10/40/12.5밀리그램 (한국다이이피산코㈜)	6274±1562	976.6±253.8	200 (100~400)	5.60±0.46
시험약	알로디핀배설산염/ 올메사르탄메독스밀/ 히드로클로로티아지드정 10/40/12.5밀리그램 (제이더블용증외제약㈜)	6613±1609	1039±329	200 (100~400)	5.65±0.67
90% 신뢰구간 ^{a)} (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		1.0025 ~ 1.1129	0.9748 ~ 1.1261	-	-

(히드로클로로티아지드)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카에이치비타정 10/40/12.5밀리그램 (한국다이이피산코㈜)	470.9±101.3	74.76±18.70	1.50 (1.00~4.00)	9.40±2.15
시험약	알로디핀배설산염/ 올메사르탄메독스밀/ 히드로클로로티아지드정 10/40/12.5밀리그램 (제이더블용증외약제㈜)	482.0±112.6	81.32±27.45	1.50 (1.00~3.00)	9.03±2.10
90% 신뢰구간 ^{a)} (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		0.9916 ~ 1.0696	0.9899 ~ 1.1433	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}: 평균값 ± 표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n= 35)

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정정시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도에 도달시간

t_{1/2} : 말단 소삼 반감기

※ 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

^{a)} 이 약은 제이더