

충격시켰으나, 사구체 과투윤(GFR)감소에 대한 유효성은 없었다.

혈관과혈전증으로 인한 심장(심장동맥류, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 폐관류사망)은 위험과비효율에 의한 사르타네트독소실과에서 증가하였다(올메사르타네트독소실군 15명, 위약군 3 명, HR=4.9, 95% CI 1.47-1.37). 그러나 비치형적 심근경색의 위험은 올메사르타네트독소일군에서 낮았다(HR=0.64, 95% CI 0.25-1.18). 앙모디핀과 올메사르타네트독소일 복합제 임상 시험 또는 사판 주 조사에서 보고된 이상반응으로,이 약, 앙모디핀 단일 요법 또는 올메사르타네트독소일 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 두 가지 이상 반응은 표 3과 같다:

표 2.올메사르타네트독소일 및 앙모디핀의 복합 요법

발현기간	발현빈도	이상반응
면역계 이상	드물게	이물 과민증
위장관 이상	흔하지 않게	상복부 통증
생식계 및 무당 이상	흔하지 않게	리비도 감소
진신 이상 및 투여 부위 이상	흔하지 않게	항요 부종
	흔하지 않게	무력력

올메사르타네트독소일 및 히드로클로로티아지드 복합제 임상 시험 또는 사판 주 조사에서 보고된 이상반응으로,이 약, 올메사르타네트독소일 단일 또는 히드로클로로티아지드 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 두 가지 이상 반응은 표 3과 같다:

표 3.올메사르타네트독소일 및 히드로클로로티아지드 복합 요법

발현기간	발현빈도	이상반응
신장계 이상	드물게	악성 이상산와(소실)증
피부 및 피부 조직 이상	흔하지 않게	습진
근골격계 및 결합 조직 이상	흔하지 않게	발라리 통증
진신 이상 및 투여 부위 이상	드물게	원근 해부굴로빈 및 헤마토크리 우치의 경미한 감소

2)국내 사판 주 조사결과
국내에서 제1사판을 위하여 6년 동안 661명을 대상으로 실시한 사판 주 조사 결과, 이상사례의 비율을 인과관계와 상관없이 4.54%(30/661명, 34주)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례를 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

발현빈도	기반계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 (0.91%(6/661명, 62주)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	중증 및 말초신장계 장애 생식기 장애(남성)	아지르펜 양성전립선비대증
	신장물	신장염
	혈관 질환	뇌경색
	비뇨기계 질환	신부전

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례를 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였 으며, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

발현빈도	기반계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 2.12%(14/661명, 14주)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	진신 질환 호흡기계 질환	복부팽만, 연변종증 코피
	생식기 장애(남성)	양성전립선비대증, 전립선비대증, 전립선염
	위장관계 장애	위궤양
	피부와 부속기관 장애	구진장진
	신장물	신장세포이형성, 양성신샘신생물
	장력 및 전장기관 장애	골다공증
	혈관 질환	뇌경색
	백혈구, RES 장애	임파선염

3)히드로클로로티아지드와 관련하여 매우 드물게 임상중요관관중후군(ARDS)이 나타날 수 있다.

5. 상호작용

1) 앙모디핀/올메사르타네트독소일/히드로클로로티아지드와 관련된 약물상호작용

(1) 병용이 권장되지 않음

① 리튬: 인지오넨신 전환 속을 억제제 또는 드물게 인지오넨신 II 수용체 길항제와 리튬을 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도가 40%정도로 상승하고 독성이 나타났다는 보고가 있다. 또한, 티아지드에 의해 리튬의 신장 클리어런스가 감소 하며, 결과적으로 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 이 약과 리튬의 병용 투여는 권장되지 않는다.

(2) 병용이 주의가 필요함

- ① 바를로루트: 항고혈압 작용이 강하게 나타날 수 있다.
- ② 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs): NSAIDs (즉, 아세틸살리실산≥3g/일), COX-2 저해제 및 비선택적 NSAIDs 포함)은 티아지드 및 인지오넨신 II 수용체 길항제의 항고혈압 작용을 감소시킬 수 있다. 신기능 부전이 있는 일부 환자(예, 탈수 환자 또는 신기능 부전이 없는 노인 환자)에서, 인지오넨신 II 수용체 길항제와 cyclooxygenase를 저해하는 성분을 병용 투여하는 경우 급성 신부전(일반적으로 가역적임)의 가능성을 포함하여 신기능의 추가적인 약화가 나타 날 수 있다. 따라서, 이러한 병용처리는 특히 노인에서 주의하여 실시해야 한다. 병용치료를 시작 한 후 환자에게 적절한 수치를 공급하여야 하며, 신기능의 모니터링을 정기적으로 실시해야 한다.
- ③ 주의해야 할 병용 투여
 - ① 바를로루트: 항고혈압 작용이 증가될 수 있다.
 - ② 타타 할로페리돌: 이 약의 혈압 강하 작용은 기타 항고혈압제의 병용 사용으로 증가될 수 있다.
 - ③ 리튬, 바비탈람, 마약류, 또는 항우울제: 기립성 저혈압이 발생할 수 있다.
 - ④ 기립성 장애에 대한 정보는 다음과 같다.

① 앙모디핀 (단일제 허가사항 참조)

① 심박사단: 앙모디핀 10mg과 심박사단틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심박사단틴 단독투여와 비교하여 심박사단틴의 노출을 77%증대 증가시켰다. 앙모디핀을 투여 받는 환자에서 심박사단틴 1일 최대 투여용량은 20mg까지였다.

② 지용중추: 20명의 건강한 자원자에서 240mL 지용중추와 앙모디핀 10mg의 만회 병용투여는 앙모디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 앙모디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에 의한 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향력은 이루어지지 않았다. 따라서, 앙모디핀은 자용이나 지용중추와 병용 시 일부 환자에서는 선택이음용 증가로 인한 혈압강하효과가 증가기 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

③ 시토chrome P3A4 저해제: 건강한 (만 69세 - 87세) 고혈압환자에서 1일 말리얌 180mg과 앙모디핀 5mg의 병용투여는 앙모디핀의 신장 배출률 57%가 증가되었다. 건강한 자원자(만 18-43세)에서 올메사르타네트독소일의 병용투여는 앙모디핀의 신장 배출률을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC(C₀) 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 건강한 사도름 P3A4 저해제(예, 케토티콜, 이트라코나졸, 리토나비어)가 앙모디핀의 혈장 농도를 감소시킬때와 병용투여에서 나타날 것보다 더 높은 수지로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 앙모디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여 시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.

④ CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리바비린, 세덴트 존스 hypericum perforatum)와의 병용투여는 앙모디핀의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 그러므로 경구 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기가 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려하여야 한다.

⑤ 올메사르타네트독소일 (단일제 허가사항 참조)

- ① 칼륨 보충제 및 칼륨 보존 제제: 레닌-인지오넨신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(하리핀)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.
- ② 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.
- ③ 리튬: ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 40%정도로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있다. 이 약에서와 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.
- ④ 비스테로이드성 소염진통제: 다른 인지오넨신 II 저해제와 비스테로이드성 소염진통제 (예, 1일 3그램 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용 시 지용중추를 감소기 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가된다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 인지오넨신 II 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.

⑤ 안지오텐신신생제의 이중 차단자인지오넨신 수용체 차단제(ARB), 인지오넨신 전환 효소 저해제(ACE) 또는 알리스키닌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비시지 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함)를 유발하는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용 투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한 다.또한 병용 시작 및/또는 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키닌을 병용투여하지 않는다.

⑥ 히드로클로로티아지드 (단일제 허가사항 참조)

- ① 다른 이뇨제(루프이뇨제와 테레네이온)의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테레네이온을 병용투여 하지 않는다. 또한, 이 약과 아스미나졸의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.
- ② 이 약은 노르에피네프린 등의 혈압상승제 인민에 대한 골관맥의 반응성을 감소시키고 투여하는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용 투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한 다.또한 병용 시작 및/또는 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키닌을 병용투여하지 않는다.
- ③ 티아지드제 이뇨제는 다른 항고혈압약물(예, 구아네딘, 메틸도파, 베타-차단제, 칼레인라제, 칼슘통로차단제, ACE차단제, 안지오텐신신수용체차단제)와 직접적 관련 차단제(예, 다른 이뇨제, 마취제, 알코올)의 항고혈압 작용을 증강시킨다. 또한 ACE 저해제와 병용투여하는 경우에는 혈압강하작용을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.

- ④ 이뇨제의 지칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이뇨제(예: 푸로세미드), 코르티코스테로이드, ACTH, 알도스테론, 카르복시솔론, 페니실린G 및 살리실산 유도제 또는 항부정맥제와의 병용 투여에 의해 증가될 수 있다.
- ⑤ 티아지드제 이뇨제로 인한 지칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스로 인한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킨다.
- ⑥ 신장을 통한 리튬배설이 감소되어 리튬에 의한 심독성 및 신경독성이 증가될 수 있으므로 신중하 모니터링 하고 용량을 조절한다.
- ⑦ 비스테로이드성 소염진통제에: 살리실산 유도제, 인도메타신)와의 병용투여는 티아지드제 이뇨제에 이뇨작용과 고혈압효과를 약화시킬 수 있다. 합용중으로 저혈압양이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다.
- ⑧ 빈카민, 메사모다신(MV, 설파도라미드)와 병용투여하는 경우에는 중증의 지칼륨혈증과 서맥이 나타날 수 있으므로 병용 투여를 피한다.
- ⑨ 티아지드제 이뇨제는 포도당의 내성을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다. 메트포르민에 의한 혈당조절의 위험이 있으므로 혈당체크(당화혈당기 가남성 1.5mg/dl이상, 여성 1.2mg/dl이상)를 사용하는 메트포르민과 이 약을 병용투여하지 않는다.
- ⑩ 아만타딘과 티아지드제 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)의 병용투여는 아만타딘에 의한 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.
- ⑪ 메틸도파와 히드로클로로티아지드와의 병용시 혈청성 빈혈이 보고된 바 있다.
- ⑫ 티아지드제 이뇨제와 칼슘염류석의 병용투여는 세뇨관에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다.
- ⑬ 티아지드제 이뇨제를 비타민 D 또는 칼슘염과 병용시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있다.

6. 일반적주의

- 1) 대사 및 내분비계에 미치는 영향: 티아지드제 이뇨제의 투여하는 포도당 불내성을 일으킬 수 있으므로 당뇨병 환자에게는 인슐린이나 경구용 당뇨 강하제의 용량 조절이 필요하다. 티아지드제 이뇨제 치료시 잠재적 당뇨병반이 나타날 수 있다. 또한 티아지드제 이뇨제 치료시 클레스테롤과 트라이글리세리드의 혈중 농도가 증가기 것으로 보고된 바 있다. 그러나 이 약 중 용량하에서 있는 12.5mg 용량에서는 효과가 없거나 아주 미미한 것으로 보고된다. 티아지드제 이뇨제 치료 받은 일부 환자에서는 과요산혈증이 발생하거나 명백한 통풍이 발생할 수 있다.
- 2) 전해질불균형: 이뇨제를 투여하면 한시간에 혈청 전해질 수치를 정기적으로 검사하여야 한다. 티아지드제 이뇨제 제제에는 전해질 불균형(나트륨결핍증, 저칼슘혈증, 저칼륨혈증)을 초래할 수 있다.구강건조, 근육통, 피로, 실신, 근육, 혈관, 근육의 통증 또는 경련, 근육파로, 저혈압, 요양강성, 빈맥, 심실/구도파 같은 위장관 장애는 체액 또는 전해질 불균형을 나타내는 경고증상이다.
- 고칼륨혈증: 레닌-안지오텐신계에 영향을 주는 약물과 같이 이 약 투여시 특히 심부전이나 신부전증의 경우와 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 위험인자가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 충분히 모니터링할 필요가 있다. 칼륨 저류성 이뇨제, 칼륨보충제 또는 칼륨 함유 음료들은 이 약과 주위하여 병용투여해야 한다.
- 지칼륨혈증: 티아지드제 이뇨제를 사용하면 지칼륨혈증이 발생할 수 있으나 올메사르타네트독소일 과의 병용투여에 의해 이뇨제에 의해 유발된 지칼륨혈증은 감소될 수 있다. 건강화혈압이나, 강한 이뇨제를 투여받고 있던 환자, 전해질 섭취가 부적절한 환자, 코르티코스테로이드나 ACTH를 병용투여받고 있는 환자에서 지칼륨혈증이 일어날 위험이 더 높다.
- 고칼슘혈증: 티아지드제 이뇨제는 칼슘의 노분비를 감소시킬 수 있고 칼슘대사의 이상 질환이 없는 상태에서도 혈청 칼슘치를 일시적이고 경미하게 상승시킬 수 있다. 고칼슘혈증은 정화된 부갑상선선종증의 증가기 될 수 있으므로 부갑상선기능저하를 실시하기 전에는 티아지드류의 복용을 중단시키도록 한다.
- 저마그네슘혈증: 티아지드제 이뇨제는 노증 마그네슘 배설을 증가시킴으로써 저마그네슘 혈증이 나타날 수 있다.
- 3) 이 약의 이뇨효과가 급격히 나타날 수 있으므로 전해질평형장애, 탈수에 특히 주의하고 저용량에서 투여를 시작하여 천천히 증량한다.
- 4) 연용하는 경우에는 전해질평형장애가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사한다.
- 5) 혈압강하작용에 의해 어지러움이 나타날 수 있으므로 고작업이나 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계를 조작할 수 하지 않도록 주의한다.
- 6) 만성폐수불충족(Sprue)이나 장질염, 구의 사판 주 유해사태에 이 약을 복용한지 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생된 건이 보고되었다. 환자의 장 조직검사에서 중증수축이 흔히 관찰되었다. 환자가 지지 중에 이 약과 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려하여야 한다. 증상이 사라지고 만성폐수불충족-유사 장질염이 조직검사에서 확증된 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야한다.
- 7) 급성 호흡기 증상
히드로클로로티아지드를 복용한 후 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS; acute respiratory distress syndrome)을 포함한 중증 호흡기 독성 사례가 매우 드물게 보고되었다. 전해질적으로 히드로클로로티아지드 복용 후 수 분에서 수 시간 이내에 폐부종이 발생할다. 발병 시 증상은 호흡 곤란(dyspnea), 발열, 폐 쇠약(pulmonary deterioration) 및 저혈압을 포함한다. ARDS 진단이 의심되는 경우 이 약 투여를 중단하고 적절한 치료를 받아야 한다. 전해질 히드로클로로티아지드 복용 후 ARDS를 경험한 환자에서 히드로클로로티아지드를 투여해서는 안 된다.

7. 일반적 대두어

- 1) 앙모디핀/올메사르타네트독소일/히드로클로로티아지드 임상 27차/31차 이 약의 사용은 급기이다. 이 복합제의 개별 성분인 임신에 미치는 영향을 고려하여, 임신 17주에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 2) 기립성 장애에 대한 정보는 다음과 같다.
- ① 앙모디핀
임신부에 대한 적절한 고 혈 통제인 임신성증에 해당한다. 임신기간의 경우 앙모디핀의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

② 올메사르타네트독소일

임부에게 레닌 - 인지오넨신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있다. 이러한 사례는 인지오넨신 전환 효소(ACE; angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서와 세제적으로 수 신 레가 보고된 바 있다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 본제제 복용을 되도록 빨리 중지하여야 한다. 임신 2, 3기 동안 레닌 - 인지오넨신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발달부진, 무호흡, 가역적 혹은 비가역적 신부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상을 유발할 수 있다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생할다와 관련된 양수과수증도 관련이 있다. 양수과수증은 사지연속, 두개관기 기형, 폐 발달부진과관련이 있다. 모든 약물과과 관련된 증상은 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 태아 사망, 고혈 다발증에도 보고된 바 있다. 이러한 이상반응은 임신 17주에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다. 배아와 태아임신 17주에 한해 인지오넨신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반조시 위위 사항을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 빨리 본제제 복용을 중단도록 해야 한다. 드물게 인지오넨신 II 수용체 길항제에서는 선택적 약물이 없을 경우태아도 전방의 임부 중 한명 을 이하로 발현도 있다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알려주어야 하며, 지속적 관찰을 포함 시기로 양수내 환경을 평가해야 한다. 양수과수증이 나타나면, 임부의 생명을 구하기 위한 조치를 취하고는 본제의 복용을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 수축력 테스트(Contraction Stress Testing), 비부하하사(Non - stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일링(Biophysical Profiling)등의 검사를 적절하게 수행할 수 있다. 태아에 태아에서 이미 비가역적 장애가 발생한 이혼된 양수과수증이 나타나지 않을 수 있다. 자궁 내산지오넨신 II 수용체 길항제에 노출된 것은 유아의 경우에는 저혈압, 요양강성 및 고칼륨혈증이 있을 지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 요양강성 현상이 있다면 혈압과 신장관류속의 투여를 싸야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 신생아에게 이양할 수있을 수있으나 유생에 할 수 없다. 올메사르타네트독소일을 임신부에게 투여한 임상 경험은 없다. 이 약을 100mg/kg/일(명반미터 당 말리그램의 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량 (MRHD : maximum recommended human dose)의 240배)까지 임신한 램트에게 투여하여 얻은 경우 임신한 태아에게 1mg/kg/일(사람 최대 투여 권장량)의 절반; 더 높은 용량은 투가에서는 치사율이므로 태아에게 어떤 영향을 평가할 수 없었음은 평가할 때에도 최위형성은 관찰되지 않았다. 그러나 램트에서, 1.6mg/kg/일(사람 최대 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 제충중량)이 유생에게 감소되었고, 발상혈청인 조야시대에 도달하는 시기가 지터되었으므로 뇌하수체, 뇌하수체, 뇌하수체 및 뇌, 복부 말기 나느 것, 고환 장애, 눈개울 분화 등의 지터다. 8mg/kg/일(사람 용량 투여 시에는 신우의 이한 발상인 용량기준으로 증가했다. 램트에서 발생효과에 영향이 관찰되지 않았 음용은 0.3mg/kg/일로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/일의 약 1/10이다.

③ 히드로클로로티아지드

- 이뇨제에 의해는 신장애 또는 신기능에 일시적 부전현상, 혈관질환, 폐렴을 일으킬 수 있다. 또한, 이뇨제에 의해 혈당장애, 신, 혈액학적 장애, 경구 다발부진 감소기 나타날 수 있다. 임신 후기에는 치료로서의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.
- 8. 수유부에 대한 투여
1) 앙모디핀/올메사르타네트독소일/히드로클로로티아지드 수유부 중 이 약의 사용에 대한 정보가 없으므로, 이 약의 사용이 권장되지 않는다.
- 2) 기립성 장애에 대한 정보는 다음과 같다.
- ① 앙모디핀
수유부에게 대한 제한된 자료에 따르면 앙모디핀은 사람의 모유로 이행한다고 보고되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유부는 이 약의 중요성을 고려하여서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다. 유사한 칼슘 채널 차단제인 디하드로피리다제결의 역할은 모유로 분비된다.
- ② 올메사르타네트독소일
올메사르타네트독소일의 경우 사람에서는 모유로 이행되는지의 여부가 알려지지 않았으나, 램트의 경우 낮은 농도로 이행되었다. 영아에게 이상영향이 나타날 가능성이 있으므로 수유부에게 이 약의 중요성을 고려하여서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

③ 히드로클로로티아지드

티아지드제 이뇨제는 모유 성분을 약화하고 모유로의 이행이 보고되어 있으며, 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유중에는 이 약의 투여를 피하고 부득이한 경우에는 수유를 중단한다.

9. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 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 나이가 고령자에게 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다. 앙모디핀을 경구 투여 시, 최고 혈장 농도가 나타나기까지의 시간은 젊은 환자와 노인 환자에서 유사하였다. 노인 환자에게 앙모디핀의 클리어런스가 감소하는 경향이 나타나며, 이로 인해 AUC와 제거 반감기가 증가하였다. 혈청성 심부전 환자에서 AUC 및 소살 반감기의 증가는 이 시험에 속한 환자 연령군에 비하여 예상된 것이었다. 고혈압 환자에서 항정 상태에서의 올메사르탄 AUC는 젊은 환자에 비해 노인환자 (65~75 세)에서 약 35% 증가했으나, 75세 이상에서 약 44% 증가하였다. 이는 해당 환자군에서 신기능이 평균적으로 감소한 것과 일부 관련이 있다. 일반적용도, 고령자에 대한 용량 선택은 조심스러워야 하며, 보통 투여용량범위의 가장 저용량에서 시작을 하고, 고령자에게 빈발하는 간, 신장 및 신장의 기능저하와 동반될 수 있는 병용약 등을 고려하여야 한다. 제한된 자료에 의하면, 히드로클로로티아지드의 전신 클리어런스가 고령자에서 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 과량 투여시 발생가능성이 가장 높은 증상은 저혈압이다. 올메사르타네트독소일 과다투여으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 신기능 저하, 부갑상선분비능 저기 일어난다는 경우는 서맥이 발생할 수 있다. 과량투여는 현저한 지칼륨과 함께 고도의 말초혈관확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 빈맥의 가능성이 있다. 이 약의 과량 복용시 신기능 저하증)을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주하는 것이 필요하다. 저혈압이 나타나면 혈압 상응를 포함한 심혈관 모니터링과 체액투여를 실시하여야 한다. 저혈압이 아닌 요변에 혈압이 상승된 순간 체액량 및 보 배양제를 주의를 기울이며 페닐에프린 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 한다. 정맥 클루산션 칼슘은 칼슘 채널 차단제를 회복시키는 데 도움이 될 수 있다. 혈청 전해질에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움이 되지 못할 가능성이 있다. 히드로클로로티아제 과량투여시 사람에게 나타날 수 있는 가장 흔한 증상과 징후는 과도한 이뇨작용으로 인해 생기는 전해질 결핍(지칼륨결핍, 저칼슘결핍, 나트륨결핍증)과 탈수이다. 과량 투여시 가장 일반적임 중증 및 증상은 오심과 기면이다. 만약 디기탈리스 또한 투여했다면, 지칼륨결핍은 심부전증에 심할수 있다.
- 2) 처치: 이 약의 과량 투여시 환자를 면밀히 관찰하고 증상이 나타난 경우 적절한 조치한다. 구토를 유도하거나 위세척을 하는 것이 하나의 방법일 수 있다. 어떤 약용탄을 사용하는 것도 유용할 수 있다. 혈청 전해질과 크리에티닌은 자주 모니터링해야 하며 다른 저혈압이 발생할 경우 용량을 바로 높이고 염과 체액 대용제를 빨리 공급하여야한다. 이 약의 과량 투여로 인한 이상작용으로 유익한 치료법은 많지 않을 수 있다. 투여를 면밀하게 모니터링하고, 사지의 위치를 면밀히도 늦게 유지하여 순환 체액량 및 보 배양제를 확보하는 등의 적극적인 신장장애에 대한 보조 요법을 필요로 한다. 혈청칼슘치 사용을 급가하는 경우가 아니라면, 혈관 경직도 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 도움을 줄 수 있다. 칼슘 채널 차단제의 효력을 반전시키는데 칼슘클루론신염의 정맥 투여가 가장 일반적임 중증 및 증상은 오심과 기면이다. 만약 디기탈리스 또한 투여했다면, 지칼륨 결핍은 심부전증에 심할수 있다.

3) 대사의 이 약의 과량 투여시 환자를 면밀히 관찰하고 증상이 나타난 경우 적절한 조치한다. 구토를 유도하거나 위세척을 하는 것이 하나의 방법일 수 있다. 어떤 약용탄을 사용하는 것도 유용할 수 있다. 혈청 전해질과 크리에티닌은 자주 모니터링해야 하며 다른 저혈압이 발생할 경우 용량을 바로 높이고 염과 체액 대용제를 빨리 공급하여야한다. 이 약의 과량 투여로 인한 이상작용으로 유익한 치료법은 많지 않을 수 있다. 투여를 면밀하게 모니터링하고, 사지의 위치를 면밀히도 늦게 유지하여 순환 체액량 및 보 배양제를 확보하는 등의 적극적인 신장장애에 대한 보조 요법을 필요로 한다. 혈청칼슘치 사용을 급가하는 경우가 아니라면, 혈관 경직도 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 도움을 줄 수 있다. 칼슘 채널 차단제의 효력을 반전시키는데 칼슘클루론신염의 정맥 투여가 가장 일반적임 중증 및 증상은 오심과 기면이다. 만약 디기탈리스 또한 투여했다면, 지칼륨 결핍은 심부전증에 심할수 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 습도의 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. 의약품동등성(시험 정보 주)

시험약 앙모디핀/올메사르타네트독소일/히드로클로로티아지드20mg/10mg/12.5mg리틀(주) 비보존제약과 대조약 세비카에이치/타티그렘[한국의약품(주)]을 2X2 교차 시험으로 각 3성적 건강한 성인에게 금식 시 단일 경구투여하여 38명의 혈청 앙모디핀, 올메사르탄, 히드로클로로티아지드를 측정한다. 결과, 비교평가계통치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 지의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<앙모디핀>

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max}	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카에이치/타티그렘 10/40/12.5, 50mg리틀 (한국의약품(주))	236.4±52.4	7,613±1,726	5,00 (4,00~6,00)	40,56±8,65
시험약	앙모디핀/올메사르탄/올메사르탄/독소일/히드로클로로티아지드정 10/40/12.5, 50mg리틀(주)비보존제약	239.9±52.6	7,652±1,980	5,00 (4,00~8,00)	40,73±8,41

90% 신뢰구간* (7주: log 0.8 ~ log 1.25)	log 0,9797~1,0510	log 0,9631~1,0438	-	-
---	-------------------	-------------------	---	---

<올메사르탄>

구 분		AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카에이치/타티그렘 10/40/12.5, 50mg리틀 [한국의약품(주)]	7332±1809	1144±307	2.00 (1.00~4.00)	5.74±0.62
시험약	앙모디핀/올메사르탄/올메사르탄/독소일/히드로클로로티아지드정 10/40/12.5, 50mg리틀 [(주)비보존제약]	7476±2298	1116±335	2.50 (1.00~4.00)	5.75±0.77

90% 신뢰구간* (7주: log 0.8 ~ log 1.25)	log 0,9508~1,0630	log 0,9022~1,0433	-	-
---	-------------------	-------------------	---	---

<히드로클로로티아지드>

		(ng · hr/mL)	(ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카에이치/타티그렘 10/40/12.5, 50mg리틀 [한국의약품(주)]	618.4±127.9	95.40±25.17	1.75 (1.00~4.00)	9.16±1.61
시험약	앙모디핀/올메사르탄/올메사르탄/독소일/히드로클로로티아지드정 10/40/12.5, 50mg리틀 [주)비보존제약]	639.9±140.9	100.02±31.47	1.50 (1.00~4.00)	9.56±1.55
90% 신뢰구간 (T _{max} - 1.65n, 1.96n)		log 0.9837 ~ 0.0023	log 0.9516 ~ 0.0223	-	-

90% 신뢰구간* (7주: log 0.8 ~ log 1.25)	log 0,9637~1,0803	log 0,9516~1,1233	-	-
(AUC ₁ , C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=38)				

AUC₁: 비교평가/대조 최후혈중농도 측정시간 17치의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 일단된 소살 반감기
*비교평가/항목치를 로그변환한 평균치지의 90%신뢰구간