KGMP 적격업체제품

전문의약품 | 분류번호 : 214

3제 고혈압 복합제

하비카에이치씨티정 5/20/12.5밀리그램

(암로디핀베실산염+히드로클로로티아지드+올메사르탄메독소밀)

■ 원료약품 및 분량 (1정 중)

유효성분 :

올메사르탄메독소밀(EP) ………………………… 20mg

암로디핀베실산염(EP) ……………… 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)

히드로클로로티아지드(EP) ………………………… 12.5mg

기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 스타캡, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II분홍색(85F24118), 전호화전분, 크로스카르멜로오스나트륨, 콜로이드성이산화규소

■ 성 상

흰 주황색의 원형 필름코팅정

■ 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 시간(예 : 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 조절한다.

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 함량을 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 환자인 경우 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.

중증 신장애 환자 (크레아티닌 클리어런스 〈 30mL/분)에게 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 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 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) 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증 및 증상성 고요산혈증(통풍 또는 요산 및 그 병력이 있는 환자)을 치료중인 환자
10) 애디슨병 환자
11) 쇼크환자(심인성 쇼크 포함)
12) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애(사구체여과율<60mL/min/1.73m2)환자(5. 약물 상호작용 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈액량이나 염이 감소된 환자 : 혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우)와 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 점적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 치료가 금기사항임을 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 환자(예; 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 이약을 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 이약의 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 변형도 간성혼수를 촉발할 수 있기 때문에 주의를 기울여야 한다. 중등도의 간장애 환자의 경우 올메사르탄메독소밀의 용량이 20 mg 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) 전신성 홍반성 루푸스 환자 : 티아지드계 이뇨제는 전신성홍반성루푸스를 악화 혹은 활성화 시킨다고 알려져 있다.

9) 과민반응 : 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알러지나 기관지천식의 기왕력에 관계없이 발생할 수 있으나, 그러한 병력이 있는 경우 과민반응이 나타날 가능성이 더 높다.

10) 이뇨제를 연용하는 환자

11) 디기탈리스, 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자

12) 심한 관동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자 (급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있다.)

13) 부갑상선 기능항진증 환자

14) 염 제한 요법을 받고 있는 환자

15) 교감신경절제후의 환자(이 약의 혈압강하작용이 증가할 수 있다.)

16) 설사, 구토 환자

17) 고령자

18) 본인 또는 양친이나 형제에 통풍이나 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 않는 다면 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 수용체 길항제와의 병용 투여는 빈뇨 및/또는 진행성 고질소혈증과 (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 길항제 의 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 UVA에 노출되는 부위를 보호할 것을 권장한다.

23) 기타 : 다른 항고혈압제에서와 마찬가지로, 허혈성 심장병 또는 허혈성 뇌혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 감소로 인해 심근 경색 또는 뇌졸중을 나타낼 수 있다. 알러지 또는 기관지 천식의 병력이 있거나 없는 환자에게서 히드로클로로티아지드에 대한 과민 반응이 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 혈압강하 효과는 다른 인종에 비해 흑인 환자에서 다소 적었다. 하지만, 이러한 영향은 흑인 환자를 포함한 이 약의 임상 시험에서는 관찰되지 않았다.

24) 비흑색종 피부암(NMSC)

히드로클로로티아지드 노출 누적용량 증가에 따른 비흑색종 피부암(기저세포암, 편평세포암)의 증가 위험이 덴마크 국립 암 레지스트리에 근거한 두 건의 역학연구에서 보고되었다. 히드로클로로티아지드의 광과민 작용은 비흑색종 피부암 기전으로 작용할 수 있다.

히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비흑색종 피부암 위험에 대한 정보를 제공해야 하고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부 병변이 발견될 경우 보고하도록 권고해야 한다. 또한 환자에게 피부암 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV(자외선) 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방 조치를 권고해야 한다. 의심되는 피부 병변은 조직 생검을 포함한 검사를 즉시 실시한다. 이전에 비흑색종 피부암 병력이 있는 환자에게는 히드로클로로티아지드의 사용을 재고할 필요가 있다.

4. 이상반응

1) 이 약의 안전성은 7,826명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다.

이 약 투여 기간 중 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(활용가능한 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
혈액 및 림프계 이상	백혈구감소증		매우 드물게		드물게
	혈소판감소증		매우 드물게	흔하지 않게	드물게
	골수 억제				드물게
	호중구감소증/무과립구증				드물게
	용혈성 빈혈				드물게
	재생불량성 빈혈				드물게
면역계 이상	아나필락시스 반응			흔하지 않게	
	약물 과민반응		매우 드물게		
대사 및 영양 이상	고칼륨혈증	흔하지 않게		드물게	
	저칼륨혈증	흔하지 않게			흔하게
	식욕부진				흔하지 않게
	당뇨				흔하게
	고칼슘혈증				흔하게
	고혈당증		매우 드물게		흔하게
	저마그네슘혈증				흔하게
	저나트륨혈증				흔하게
	저염소혈증				흔하게
	고중성지방혈증			흔하게	매우 흔하게
	고콜레스테롤혈증				매우 흔하게
	고요산혈증			흔하게	매우 흔하게
	저염소혈증성 알칼로시스				매우 드물게
	고아밀라제혈증				흔하게
정신계 이상	혼동 상태		드물게		흔하게
	우울증		흔하지 않게		드물게
	무관심				드물게
	자극감수성		흔하지 않게		
	초조감				드물게
	기분 변화(불안 포함)		흔하지 않게		
	수면 장애(불면증 포함)		흔하지 않게		드물게
신경계 이상	현기증	흔하게	흔하게	흔하게	흔하게
	두통	흔하게	흔하게	흔하게	드물게
	기립 현기증	흔하지 않게			
	전실신	흔하지 않게			
	미각장애		흔하지 않게		
	고긴장		매우 드물게		
	감각저하		흔하지 않게		
	이상감각		흔하지 않게		드물게
	말초 신경병증		매우 드물게		
	졸림		흔하게		
	실신		흔하지 않게		
	경련				드물게
	식욕 상실				흔하지 않게
	진전		흔하지 않게		
눈의 이상	시력 이상(복시, 흐린 시력 포함)		흔하지 않게		드물게
	눈물 감소				드물게
	근시 악화				흔하지 않게
	황시증				드물게
귀 및 미로 이상	현훈	흔하지 않게		흔하지 않게	드물게
	이명		흔하지 않게		
심장 이상	심계항진	흔하게	흔하지 않게		
	빈맥	흔하지 않게			
	심근 경색		매우 드물게		
	부정맥(서맥, 심실 빈맥 및 심방 세동 포함)		매우 드물게		드물게
	협심증		흔하지 않게	흔하지 않게	
혈관 이상	저혈압	흔하게	흔하지 않게	드물게	
	홍조	흔하지 않게	흔하게		
	기립성 저혈압				흔하지 않게
	맥관염(괴사성 혈관염 포함)		매우 드물게		드물게
	혈전증				드물게
	색전				드물게
호흡, 흉부 및 종격 이상	기침	흔하지 않게	매우 드물게	흔하게	
	기관지염			흔하게	
	호흡곤란		흔하지 않게		드물게
	인두염			흔하게	
	비염		흔하지 않게	흔하게	
	급성 간질 폐렴				드물게
	호흡곤란 증후군				흔하지 않게
	폐부종				흔하지 않게
위장관 이상	설사	흔하게		흔하게	흔하게
	구역	흔하게	흔하게	흔하게	흔하게
	변비	흔하게			흔하게
	입안 건조	흔하지 않게	흔하지 않게		
	복통		흔하게	흔하게	흔하게
	장 운동습관 변화(설사 및 변비 포함)		흔하지 않게		
	고창				흔하게
	소화불량		흔하지 않게	흔하게	
	위염		매우 드물게		
	위 불편				흔하게
	위장염			흔하게	
	잇몸 과형성		매우 드물게		
	마비성 폐색증				매우 드물게
	췌장염		매우 드물게		드물게
	구토		흔하지 않게	흔하지 않게	흔하게
간-담도계 이상	간염		매우 드물게		
	황달(간 담즙분비정지성황달)		매우 드물게		드물게
	급성 담낭염				드물게
	자가면역성간염*			알려지지 않은 빈도	
피부 및 피하 조직 이상	탈모		흔하지 않게		
	혈관부종		매우 드물게	드물게	
	알러지성 피부염			흔하지 않게	
	다형 홍반		매우 드물게		
	홍반				흔하지 않게
	피부 루푸스 홍반유사 반응				드물게
	발진성 농포증		흔하지 않게	흔하지 않게	
	박리성 피부염		매우 드물게		
	다한증		흔하지 않게		
	광과민 반응		매우 드물게		흔하지 않게
	가려움증		흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
	자색반		흔하지 않게		흔하지 않게
	퀸케 부종		매우 드물게		
	발진		흔하지 않게	흔하지 않게	흔하지 않게
	피부 루푸스 홍반의 재발				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 연축	흔하게	흔하지 않게	드물게	
	관절 부종	흔하게			
	근육 약화	흔하지 않게			드물게
	발목 부종		흔하게		
	관절통		흔하지 않게		
	관절염			흔하게	
	요통		흔하지 않게	흔하게	
	부전마비				드물게
	근육통		흔하지 않게	흔하지 않게	
	뼈 통증			흔하게	
신장 및 비뇨계 이상	빈뇨	흔하게	흔하지 않게		
	급성 신부전			드물게	
	혈뇨			흔하게	
	배뇨 장애		흔하지 않게		
	야간뇨		흔하지 않게		
	간질 신염				드물게
	신 부전			드물게	드물게
생식 및 유방 이상	발기 부전	흔하지 않게	흔하지 않게		흔하지 않게
	여성형유방		흔하지 않게		
전신 이상 및 투여 부위 이상	무력증	흔하게	흔하지 않게	흔하지 않게	
	말초 부종	흔하게		흔하게	
	피로	흔하게	흔하게	흔하게	
	흉통		흔하지 않게	흔하게	
	발열				드물게
	인플루엔자 유사 증상			흔하게	
	무기력			드물게	
	권태		흔하지 않게	흔하지 않게	
	부종		흔하게		
	통증		흔하지 않게	흔하게	
	안면 부종			흔하지 않게	
검사	혈중 크레아티닌 상승	흔하게		드물게	흔하게
	혈중 요소 상승	흔하게		흔하게	흔하게
	혈중 요산 상승	흔하게			
	혈중 칼륨 감소	흔하지 않게			
	감마 글리타밀 전이효소 상승	흔하지 않게			
	알라닌 아미노 전이효소 상승	흔하지 않게			
	아스파테이트 아미노 전이효소 상승	흔하지 않게			
	간 효소 상승		매우 드물게(거의 담즙울혈과 일치)	흔하게	
	혈중 크레아티닌 포스포키나제 상승			흔하게	
	체중 감소		흔하지 않게		
	체중 증가		흔하지 않게		

안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제의 투여와 시간적 관련성을 가지고 횡문근융해의 증례가 1건 보고되었다.

올메사르탄 메독소밀의 국외 시판 후 조사 결과에서 만성흡수불량증(sprue)-유사 장 질환이 보고되었다.(6. 일반적주의 항 참조)

*몇 개월에서 수년까지의 잠복기가 있는 자가면역성간염이 국외 시판 후 사례로 보고되었다. 이러한 사례는 올메사르탄 투여 중단 후 가역적이었다.

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 된 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, 이약, 올메사르탄메독소밀 단일 요법 또는 히드로클로로티아지드 단일 요법에서 이미 보고되지 않았거나, 복합제에서 더 높은 빈도로 보고된 된 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

2) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 661명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.54%(30/661명, 34건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례를 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.91%(6/661명, 6건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	중추 및 말초신경계 장애	어지러움
	생식기능 장애(남성)	양성전립선비대증
	신생물	양성침샘신생물
	혈관 질환	뇌경색
	비뇨기계 질환	신부전

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

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 2.12%(14/661명, 14건)
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
	신생물	신장세포이형성, 양성침샘신생물
	청력 및 전정기관 장애	급성난청
	혈관 질환	뇌경색
	백혈구, RES 장애	임파선염

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

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 (〉 3 g/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 환자(예, 탈수 환자 또는 신기능 부전이 있는 노인 환자)에서, 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 cyclooxygenase를 저해하는 성분을 병용 투여하는 경우 급성 신부전(일반적으로 가역적임)의 가능성을 포함하여 신기능의 추가적인 악화가 나타날 수 있다. 따라서, 이러한 병용치료는 특히 노인에서 주의하여 실시해야 한다. 병용치료를 시작한 후 환자에게 적절히 수분을 공급해야 하며, 신기능의 모니터링을 정기적으로 실시해야 한다.

(3) 주의해야 할 병용 투여

① 아미포스틴: 항고혈압 작용이 증가할 수 있다.

② 기타 항고혈압제: 이 약의 혈압 강하 작용은 기타 항고혈압제의 병용 사용으로 증가할 수 있다.

③ 알코올, 바르비탈염, 마약류, 또는 항우울제: 기립성 저혈압이 발생할 수 있다.

2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

○ 암로디핀 (단일제 허가사항 참조)

① 심바스타틴: 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여 받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

② 자몽쥬스: 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10 mg의 단회 병용투여는 암로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 암로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

③ 사이토크롬 P3A4 저해제: 고령의(만 69세~ 87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180mg과 암로디핀 5 mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 지원자(만 18~43세)에서 에리스로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 사이토 크롬 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 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.

④ 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.

○ 올메사르탄메독소밀 (단일제 허가사항 참조)

① 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제 : 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청 칼륨치는 상승할 수 있다.

② 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.

③ 리튬 : ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 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 저해제와 비스테로이드성 소염진통제 (예,1일 3그람 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과율 감소가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가된다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 안지오텐신 Ⅱ 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.

⑤ 레닌-안지오텐신계의 이중 차단안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACEI) 또는 알리스키렌 의 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/1.73m2)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.

○ 히드로클로로티아지드 (단일제 허가사항 참조)

① 다른 이뇨제(푸로세미드)와 테르페나딘의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으켰다는 보고가 있으므로 이 약과 테르페나딘을 병용투여 하지 않는다. 또한, 이 약과 아스테미졸의 병용투여시 QT 연장, 심실성 부정맥을 일으킬 수 있으므로 병용투여 하지 않는다.

② 이 약은 노르에피네프린 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 주의한다.

③ 티아지드계 이뇨제는 다른 항고혈압약물(예, 구아네티딘, 메틸도파, 베타-차단제, 혈관이완제, 칼슘통로차단제, ACE차단제, 안지오텐신수용체차단제(ARB) 및 직접적 레닌 차단제(DRI), 다른 이뇨제, 마취제, 알코올)의 항고혈압 작용을 증강시킨다. 또한 ACE 저해제와 병용투여하는 경우에는 혈압강하작용을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.

④ 이뇨제의 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이뇨제(예 : 푸로세미드), 코르티코스테로이드, ACTH, 암포테리신, 카르베녹솔론, 페니실린G 및 살리실산 유도체 또는 항부정맥제와의 병용 투여에 의해 증가될 수 있다.

⑤ 티아지드계 이뇨제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스로 인한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킨다.

⑥ 신장을 통한 리튬 배설이 감소되어 리튬에 의한 심독성 및 신경독성이 증가될 수 있으므로 신중히 모니터 하고 용량을 조절한다.

⑦ 비스테로이드성 소염진통제(예 : 살리실산 유도체, 인도메타신)와의 병용투여는 티아지드계 이뇨제의 이뇨작용과 항고혈압 효과를 약화시킬 수 있다. 합병증으로 저혈량증이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다.

⑧ 빈카민, 에리스로마이신IV, 설토프라미드와 병용투여하는 경우에는 중증의 저칼륨혈증과 서맥이 나타날 수 있으므로 병용 투여를 피한다.

⑨ 티아지드계 이뇨제는 포도당의 내성을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다. 메트포르민에 의한 젖산혈증의 위험이 있으므로 혈중크레아티닌치가 남성 1.5㎎/㎗이상, 여성 1.2㎎/㎗ 이상일 경우에는 메트포르민과 이 약을 병용투여하지 않는다.

⑩ 아만타딘과 티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)의 병용투여는 아만타딘에 의한 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.

⑪ 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있다.

⑫ 티아지드계 이뇨제와 칼슘염류의 병용투여는 세뇨관에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다.

⑬ 티아지드계 이뇨제를 비타민 D 또는 칼슘염과 병용시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있다.

6. 일반적 주의

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

2) 전해질불균형 : 이뇨제를 투여받는 환자에 대해 혈청 전해질 수치를 정기적으로 검사하여야 한다. 티아지드계 이뇨제는 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)을 초래할 수 있다.구강건조, 목마름, 허약, 졸음, 불안, 근육의 통증 또는 경련, 근육피로, 저혈압, 요량감소, 빈맥, 오심/구토와 같은 위장관 장애는 체액 또는 전해질 불균형을 나타내는 경고증후이다.

- 고칼륨혈증 : 레닌-안지오텐신계에 영향을 주는 약물과 같이 이 약 투여시 특히 심부전이나 신부전 환자의 경우에 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 위험인자가 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 충분히 모니터링할 필요가 있다. 칼륨 저류성 이뇨제, 칼륨보충제 또는 칼륨 함유 염류들은 이 약과 주의하여 병용투여해야 한다.
- 저칼륨혈증 : 티아지드계 이뇨제를 사용하면 저칼륨혈증이 발병될 수 있으나 올메사르탄메독소밀과의 병용투여에 의해 이뇨제에 의해 유발된 저칼륨혈증은 감소될 수 있다. 간경화환자나, 강한 이뇨제를 투여받고 있던 환자, 전해질 섭취가 부적절한 환자, 코르티코스테로이드나 ACTH를 병용투여받고 있는 환자에서 저칼륨혈증이 일어날 위험이 더 높다.
- 고칼슘혈증 : 티아지드계 이뇨제는 칼슘의 뇨분비를 감소시킬 수 있고 칼슘대사의 이상 질환이 없는 상태에서도 혈청 칼슘치를 일시적이고 경미하게 상승시킬 수 있다. 고칼슘혈증은 잠재된 부갑상선 항진증의 증거가 될 수 있으므로 부갑상선기능 검사를 실시하기 전에는 티아지드류의 복용을 중단시키도록 한다.
- 저마그네슘혈증 : 티아지드계 이뇨제는 뇨중 마그네슘 배설을 증가시킴으로써 저마그네슘 혈증이 나타날 수 있다.

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

4) 연용하는 경우에는 전해질평형실조가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사한다.

5) 혈압강하작용에 의해 어지러움이 나타날 수 있으므로 고소작업이나 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

6) 만성흡수불량증(Sprue)-유사 장질환 : 국외 시판 후 유해사례로 이 약을 복용한지 수개 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 않아야한다.

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 보고되었다. 전형적으로 히드로클로로티아지드 복용 후 수 분에서 수 시간 이내에 폐부종이 발생한다. 발병 시 증상은 호흡 곤란(dyspnea), 발열, 폐 상태 악화(pulmonary deterioration) 및 저혈압을 포함한다. ARDS 진단이 의심되는 경우 이 약 투여를 중단하고 적절한 치료를 해야 한다. 이전에 히드로클로로티아지드 복용 후 ARDS를 경험한 환자에게 히드로클로로티아지드를 투여해서는 안 된다.

7. 임부에 대한 투여

1) 암로디핀/올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드

임신 2기와 3기에 이 약의 사용은 금기이다. 이 복합제의 개별 성분이 임신에 미치는 영향을 고려하여, 임신 1기에 이 약의 사용이 권장되지 않는다.

2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

○ 암로디핀

임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없었다. 임신기간의 경우 암로디핀의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

○ 올메사르탄메독소밀

임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환효소(ACE: angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 한다. 임신 2, 3기 동안 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부진, 무뇨증, 가역적 혹은 비가역적 신부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있다. 양수과소증은 사지연축, 두개안면 기형, 폐 발육부진등과 관련이 있다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육부진, 개방 동맥관등도 보고된 바 있다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 본제의 복용을 중단토록 해야 한다. 드물게 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제외에는 선택할 약물이 없을 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현)도 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 본제의 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. 자궁 내에서 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항약에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요량감소 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 요량감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류액의 유지에 신경을 써야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다.올메사르탄메독소밀을 임산부에게 투여한 임상 경험은 없다. 이 약을 1000 mg/kg/day (평방미터 당 밀리그램의 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량 (MRHD : maximum recommended human dose)의 240배)까지 임신한 랫트에게 경구로 투여한 경우와 임신한 토끼에게 1 mg/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 랫트에서, 1.6mg/kg/day이상 용량 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 체중증가가 유의적으로 감소되었고, 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기가 지체되었으며(귓바퀴 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 강하, 눈꺼풀 분화 등의 지체), 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시에는 신우의 이완 발생이 용량의존적으로 증가했다. 랫트에서 발생독성에 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 혈장량 감소, 혈액농축, 자궁 · 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

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. 유사한 칼슘채널 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 노인환자에서 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 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 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 과량 투여시 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 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. 히드로클로로티아지드 과량투여시 사람에게 나타날 수 있는 가장 흔한 증상과 징후는 과도한 이뇨작용으로 인해 생기는 전해질 결핍(저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 탈수이다. 과량 투여시 가장 일반적인 증후 및 증상은 오심과 기면이다. 만약 디기탈리스 또한 투여했다면, 저칼륨혈증은 심부정맥이 심화될 수 있다.

2) 처치 : 이 약의 과량 투여시 환자를 면밀히 관찰하고 증상이 나타난 경우 적절히 조치한다. 구토를 유도하거나 위세척을 하는 것도 하나의 방법이 될 수 있으며 약용탄을 사용하는 것도 유용할 수 있다. 혈청 전해질과 크레아티닌은 자주 모니터링해야 하며 만약 저혈압이 발생할 경우 환자를 바로 눕히고 염과 체액 대용제를 빨리 공급하여야 한다. 이 약의 과량 투여로 인한 임상적으로 유의한 저혈압은 심장 및 폐 기능을 면밀하게 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 순환 체액량 및 뇨 배설량을 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조 요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 경우가 아니라면, 혈관 긴장도 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 도움을 줄 수 있다. 칼슘 채널 차단제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유익할 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. 의약품동등성시험 정보 주1

가. 시험약 제이비카에이치씨티정5/20/12.5밀리그램[(주)비보존제약]과 대조약 세비카에이치씨티정5/20/12.5밀리그램[한국다이이찌산쿄㈜]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 39명의 혈중 암로디핀, 올메사르탄 및 히드로클로로티아지드를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈암로디핀〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-72hr (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t½ (hr)
대조약	세비카에이치씨티정5/20/12.5밀리그램 (한국다이이찌산쿄㈜)	103.6±18.7	3.398±0.601	5.00 (4.00~8.00)	41.59±8.00
시험약	제이비카에이치씨티정5/20/12.5밀리그램 [(주)비보존제약]	100.0±18.1	3.249±0.563	5.00 (5.00~6.00)	40.16±7.80
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9370 ~ 0.9948	log 0.9292 ~ 0.9842	-	-

〈올메사르탄〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-24hr (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t½ (hr)
대조약	세비카에이치씨티정5/20/12.5밀리그램 (한국다이이찌산쿄㈜)	3834±1017	633.0±175.6	2.00 (1.00~4.00)	5.84±0.72
시험약	제이비카에이치씨티정5/20/12.5밀리그램 [(주)비보존제약]	3736±992	616.8±157.1	2.00 (1.00~4.00)	5.87±0.57
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9226 ~ 1.0228	log 0.9072 ~ 1.0421	-	-

〈히드로클로로티아지드〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-48hr (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t½ (hr)
대조약	세비카에이치씨티정5/20/12.5밀리그램 (한국다이이찌산쿄㈜)	597.6±132.6	101.0±32.3	2.00 (1.00~4.00)	9.07±1.68
시험약	제이비카에이치씨티정5/20/12.5밀리그램 [(주)비보존제약]	621.3±142.6	102.3±31.1	2.00 (1.00~4.00)	9.16±1.74
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9982 ~ 1.0749	log 0.9478 ~ 1.0910	-	-

(AUCt, Cmax, t½ ; 평균값 ± 표준편차, Tmax ; 중앙값(범위), n = 39)

AUCt : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax : 최고혈중농도

Tmax : 최고혈중농도 도달시간

t½ : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주1 이 약은 (주)비보존제약 제이비카에이치씨티정 5/20/12.5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 (주)비보존제약에 위탁제조하였음.

14. 기타

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

■ **포장단위** : 30정(10정/Alu-Alu X 3)

■ **저장방법** : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

■ **제조번호 · 사용기한** : 외부포장참조

■ **제조자** : ㈜비보존제약 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 34-40

■ **제조의뢰자** : (주)화이트생명과학 / 경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 89

※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과하였거나 변질 · 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 의약품을 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하여야 합니다.

※ 사용(유효)기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.

※ 작성일자 이후 변경된 내용은 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr) 또는 소비자상담실 031-359-9500에서 확인할 수 있습니다.

※ 부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(☎1644-6223)에서 할 수 있습니다.

작성일 : 2022. 12. 05. (Rev.0)

www.whitels.co.kr

(주)화이트 생명과학