

확 인	디자인	QC (문안)
	권 영 안 010-9982-5592	이 경 애 010-7268-8407
날짜	2024.10.07	2024.10.07

	
DW PKG 인쇄사양서	
product	
제품명 (약제구분)	세비루카정 설명서(전문의약품)
size (장×고)	
190×300mm	
종이재질	
모조70g/m ²	
코팅 (CR, 라미레이팅, UV 등)	
후가공	
미접지	
특이사항	
신규	
사용폰트 (일러스트 폰트표기)	
원료의약품	7Point
본문	6.5Point
줄간격	0.5Point
colors	
	BLACK
자재코드	
에디션넘버	
000	
바코드(13자리)	
제조사	
(주)다산제약 / 제1공장 : 충청남도 아산시 덕암산로 342, 제2공장 : 충청남도 아산시 덕암산로 381	
제조의뢰자	
대웅바이오(주) / 경기도 안성시 공단로 69	



세비루카[®]정 5/20mg, 5/40mg, 10/40mg

전문의약품

(아모디핀, 올메사르탄)

복합 혈압강하제(ARB/CCB)

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

【원료약품 및 그 분량】 - 1병 중 -

세비루카정5/20밀리그램

- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)
올메사르탄메독소밀(USP) 20mg
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이트[흰색(85F18422)], 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

세비루카정5/40밀리그램

- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)
올메사르탄메독소밀(USP) 40mg
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이트[노란색(85F22093)], 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

세비루카정10/40밀리그램

- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) 13.888mg(암로디핀으로서 10mg)
올메사르탄메독소밀(USP) 40mg
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이트[빨간색(85F650007)], 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈

【성 상】

- 세비루카정5/20밀리그램 : 흰색의 원형 필름코팅정제
- 세비루카정5/40밀리그램 : 연한 노란색의 원형 필름코팅정제
- 세비루카정10/40밀리그램 : 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 투여합니다. 가능하면 매일 같은 시간에 아침에 복용하는 것이 권장됩니다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분인암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀으로 용량을 조절할 것이 권장함. 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있습니다.

이 약의 최대투여용량은 10/40밀리그램입니다. 최대 혈압강하효과는 투여 후 2 주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절함.

권장되는 투여용량은 다음과 같습니다.

- 5/20밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여함.

- 10/20밀리그램 : 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여함.

- 5/40밀리그램 : 5/20밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여함.

- 10/40밀리그램 : 5/40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여함.

· **신장장애 환자** : 이 약은 신장애 환자에 대한 연구가 없습니다. 다만, 경증 및 중증증의 신부전 환자 (creatinine clearance 20-60mL/min)의 올메사르탄 메독소밀 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중증증-중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance <20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않습니다. 중증증의 신부전 환자에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장됩니다.

· **혈관 내 유류 혈액량 감소 환자** : 혈관 내 유류 혈액량 감소(Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장애 환자에 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장함).

· **간장애 환자** : 경증 및 중증증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 함. 간장애 환자의 올메사르탄메독소밀 권장 초하용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램입니다. 이미 다른 항고혈압약물 및/또는 이뇨제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 함. 간장애 환자는 신장기능에 이 약을 투여해서는 안 됩니다. (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자중 투여하지 마십시오 항목 참조)

· **고령자** : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하여, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 우형질환 등을 고려하여야 함. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 함.

· **소아** : 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

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

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 이 약의 주성분 및 다이하이드라티딘에 유도체에 과민증이 있는 환자
- 임부 및 수유부
- 중증의 간장애 환자
- 중증의 대동맥판협착증 환자
- 담도폐쇄환자
- 신장투석 환자(사용경험이 없음)
- 속 환자
- 알리시카렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중증도-중증의 신장애(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²) 환자 (6. 약물 상호작용 항목 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 체액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사르탄메독소밀)
체액이나 염류가 부족한 환자 (예, 고용량의 이뇨제를 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자)에서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 함. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 빈도가 높고 필요시 생리식염수를 정맥 정맥주사함. 일반적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 추가 투여가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있음.
- 혈관확장
이 약을 복용한 후 암로디핀에 의해 저지 혈관이 확장되어 급성 저혈압이 발생하는 경우가 드물게 보고되었습니다. 다른 말초 혈관확장제와 같이 특히 중증의 대동맥 협착 환자에 이 약 투여 시에 주의를 기울여야 함.
- 중증의 폐색성 관상동맥 환자
중증의 폐색성 관상동맥 환자는 칼슘채널 차단제 치료 개시 시에 협심증이나 급성심근경색의 빈도, 기간 또는 중증도가 증가할 수 있음.
- 울혈성 심부전환자
일반적으로 칼슘채널 차단제는 심부전 환자에게는 주의하여 사용해야 함. 안지오텐신 전환효소 (ACE) 저해제 디곡신 이뇨제의 용량이 안정화된 NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 153명을 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 악화)로 인한 입원으로 정의됨에 대한 효능과 효과는 없었음. NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 697명에 대한 8-12주 연구에서 암로디핀은 위약과 비교되었고 운동능력, NYHA 분류, 진통 또는 좌심실박출량(LVEDF) 측정시 심부전의 악화에 대한 증가는 없었음.
- 신장애 환자
올메사르탄메독소밀은 레닌-안지오텐신-알도스테론 계를 저해하기 때문에, 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있음. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 계의 활성에 의존하는 환자 (예, 중증 울혈성 심부전 환자에게 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우 빈도증 또는 진행성 고혈소혈증 그리고(드물게) 급성 신부전 및/또는 사망이 수반될 수 있음. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있음. 단축성 또는 만성성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소(BUN)의 증가가 보고되었습니다. 이 약을 단축성 또는 만성성 신동맥협착증 환자에게 정기 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상됨.
- 간장애 환자
암로디핀은 간에서 광범위하게 대사되고 혈장 소실 반감기가 56시간이기 때문에 간장애 환자에게 이 약 투여시 주의해야 함. (용법·용량 항목 참조)

4. 이상반응

- 올메사르탄메독소밀과 암로디핀의 복합제
- 임상시험 결과
이 약의 안전성은 2,882명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었습니다. 이상반응은 신제기관별도 아래와 같이 보고되었습니다. 발현빈도는 다음과 같이 분류함. 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, < 1/100), 때때로(≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000, < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 알려지지 않은 빈도(활용가능한 자료로부터 추정) 불가분할

발현부위	증상별 발현빈도			
	흔하게	때때로	드물게	알려지지 않은 빈도
면역계			약물 과민 반응	
대사 및 영양		고칼륨혈증		
정신계		성욕감소		
신장계	어지러움(dizziness), 두통	체위성 저혈압, 졸음, 자각이상, 자각감퇴	실신	
귀 및 미로		현기증(verigo)		
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, 힘줄부종, 피로	무력증	얼굴부종	
검사치		혈중칼륨감소, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중요소산 증가, 감마글루타밀전환효소 증가		헤모글로빈 및 헤마토크릿의 감소

② 국내 시판 후 조사 결과

① 국내에서 제1시판을 위하여 6년 동안 1,172명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유효사례 발현율은 인과관계와 상관없이 4.6%(54/1,172명, 66건)로 보고되었습니다. 이 중 중대한 유효사례 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 없었습니다. 예상하지 못한 유효사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.88%(22/1,172명, 22건)로 보고되었으며 체위성어지러움 0.26%(3명, 3건), 가슴통증, 감기가 각각 0.17%(2명, 2건), ORP증가, 열, 객혈, 재채기, 콧물, 후두염, 관절염, 염구리통증, 전신통증, 저혈당증, 재중감소, 가슴쓰림, 위장증, 담석증, 대상포진, 복시, 여성유방신생물, 불임증, 뇌경색악화, 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 1건)로 조사되었습니다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.51%(6명, 6건)로 체위성어지러움 0.26%(3명, 3건), 후두염, 관절염, 전신통증, 가슴쓰림이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었습니다.

② 이 약에 대한 국내 제1시판 유효사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유효사례 보고자료와 제1시판 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유효사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유효사례는 없었습니다.

2. 올메사르탄메독소밀

위약대조 임상시험에서 올메사르탄 메독소밀을 투여한 환자에서 1% 이상 나타나고 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 어지러움이었으며, 위약투여환자에게는 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응들은 요통, 기면증, 크레아티닌산소증 증가, 설사, 두통, 혈고, 고혈당증, 고중성지방혈증, 인슐린면역 유사 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 기침이었습니다.

시판 후 사용시 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.

- 전신 : 무력증, 혈관부종
- 소화기계 : 구토, 만성성불량증(sprue)-유사 장질환(5. 일반적주의 항목 참조)
- 근골격계 : 원로근마비증
- 비뇨생식계 : 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승
- 피부 및 부속기관 : 탈모, 가려움증, 두드러기

· 감당도 장애 : 자기면역성간염*

* 몇 개월에서 수년까지의 잠복기가 있는 자기면역성간염이 국외 시판 후 사례로 보고되었습니다. 이러한 사례는 올메사르탄 투여 중단 후 가역적이었습니다.

- 검사치 : 고칼륨혈증

임상시험

12건의 통제된 임상시험 및 역학연구 자료에서, 고용량의 올메사르탄이 당뇨병환자에서 심혈관 위험을 증가시킬 수 있음이 알려졌으나 이는 확증적이지 않았습니다. 무작위, 위약대조, 이중맹검 ROADMAP (Randomized Omesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) 연구는 2차형 당뇨, 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 발병 시점을 지연시켜 주량변수를 충족시켰으나, 사구체 여과율 (GFR)감소에 대한 유효성은 없었습니다.

심혈관계질환으로 인한 사망시점들로서, 치명적이지 심근경색, 치명적이지 뇌졸중, 재관류사망은 위약군과 비교하여 올메사르탄메독소밀에서 증가하였습니다 (올메사르탄메독소밀 16명, 위약군 3명, HR=4.9, 95% CI 1.4-17.0). 그러나 비치명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독소밀에서 낮았습니다 (HR=0.64, 95% CI 0.35-1.18).

추가적인 안전성 정보는 올메사르탄메독소밀 단일제 허가사항을 참조함.

3. 암로디핀

고혈압 및 협심증 환자에 대한 실시한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같습니다.

- 혈관계 : 홍조
- 전신 : 피로, 부종
- 심혈관계 : 가슴두근거림
- 중추 및 말초신경계 : 현기증, 두통, 졸음
- 소화기계 : 복통, 구역

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실검사치는 이상은 관찰 되지 않았습니다.

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않습니다. 또한 황달 및 간소증 상승 (대부분 담즙분비장애 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원 필요를 만들 심각하였습니다. 백혈구감소증, 알코판감소증, 독성피부괴사증후군이 보고되었습니다(대반도불명).

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조함.

5. 일반적 주의

1) 배타 차단제의 투여금지

암로디핀은 배타 차단제가 아니므로 배타차단제의 투여를 갑자기 중지했을 경우 발생하는 위험이 나타날 수 있습니다. 배타차단제 투여 중지시 배타 차단제의 양을 서서히 감소해야 함.

2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 체계

혈관 긴장도(tone) 및 신기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 좌우되는 환자들 (예 : 중증의 울혈성 심부전, 신동맥 협착증과 같은 신장 질환 환자의 경우에는 이 계열 영향을 미치는 다른 약물들의 병용투여가 저혈압, 고질소혈증, 소변감소증, 또는 드물게 급성 신부전 발생과 관련되어 있음).

3) 신혈액소염 환자

단축성 또는 만성성 신동맥협착증 환자에게 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제를 투여시 심각한 저혈압 및 신기능부전에 대한 위험성이 증가됨.

4) 고칼륨혈증

레닌안지오텐신계에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로, 신부전 그리고/또는 심부전 환자에 이 약 투여시 고칼륨혈증이 나타날 수 있습니다. 혈중 칼륨혈을 증가시킬 가능성이 있는 약물과 병용시 혈중 칼륨치에 대한 면밀한 모니터링이 요구됨.

5) 대동맥 및 송문판 협착, 폐색·비후성 심근 질환

다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 송문판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요함.

6) 원발성알도스테론증

일반적으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌안지오텐신계를 억제하는 항고혈압약물에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

7) 임신

임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 됩니다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면,

인신을 계획 중인 환자는 입부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 합니다. 인신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 인지오텐신 II 수용체 길항제 의 치료를 중단해야 하며 만약 적절하다면 다른 치료제로 치료를 시작해야 합니다.

8) 만성혈소불경증(Sprue)-위 상정환: 국외 시민 후 유해사례로 이 약을 복용한지 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생한 건이 보고되었습니다. 환자의 정 조직감사에서 용모수축이 흔히 관찰되었습니다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 합니다. 증상이 사라지고 만성혈소불경증-위상 정질환이 조직감사에서 확정될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야합니다.

9) 기타

허혈성 심질환 또는 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 과도한 혈압강화효과로 인하여 심근경색 또는 뇌졸중이 발생할 수 있습니다.

6. 약물상호작용

1) 임도디핀 및 올메사르탄 메독실일 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았습니다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았습니다.

2) 임도디핀

- ① 임도디핀의 경우 티아지드계 이뇨제, 알미라치네, 베타 차단제, 인지오텐신전환효소(ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제, 니트로글리세린 설 하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 항당뇨제와의 병용시 안전하였습니다.
- ② 인간혈장을 이용한 실험실참조라는 임도디핀이 다국산 폐토티인, 와파린, 인디메타신인 단백질결합에 영향을 미치지 않는 것은 것을 알려줍니다.
③ 지용류*: 임도디핀은 지용이나 지용유리와의 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강화효과와의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용유를 권장하지 않습니다.
④ 다른 약물들이 임도디핀에 미치는 영향:
- 시메티딘: 임도디핀과의 병용투여 시 임도디핀의 약동학적 영향이 없었습니다.
- 알루미늄/마그네슘(제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 인도디핀과 병용투여 시 임도디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었습니다.
- 실데나필: 항발성 고혈압약에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 임도디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았습니다. 임도디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독으로 각각의 혈압강화효과를 발휘합니다.
- 사이토크롬 P3A4 저해제: 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여결과는 성인에서 에리트로마신 및 고령자에서 딜타이젬시 임도디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 발견된 바 없습니다. 강력한 사이토 크롬 P3A4 저해제에, 게토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어가 임도디핀의 혈장 농도를 딜타이젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없습니다. 임도디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여합니다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이 신장증은 보고된 바 없습니다.
- CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제에, 리페르신 세틴트 존스 윌트(hypericum perforatum)와의 병용투여는 임도디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있습니다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 합니다.
⑤ 임도디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 임도디핀 10 mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었습니다.
- 디곡신: 정상인 지혈자에게 임도디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었습니다.
- 메탄올(알코올): 10 mg 임도디핀의 단회 및 반복투여시 메탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었습니다.
- 와파린: 임도디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었습니다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 임도디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았습니다.

3) 올메사르탄 메독실일

- ① 칼륨 보충제 및 칼륨 보충 이뇨제: 레닌-인지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보충 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(메파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있습니다.
- ② 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있습니다.
③ 리튬: 인지오텐신전환효소(ACE)저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 기약적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있습니다. 이 약에 서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않습니다.
④ 비스테로이드성 소염진통제: 다른 인지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드성 소염진통제 (예: 일 3그람 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 사지저체과를 감소가 증가될 수 있습니다. 이러한 위험성은 골상 신부전환자에서 증가됩니다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장합니다. 또한 다른 인지오텐신 II 수용체 길항제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있습니다.
⑤ 레닌-인지오텐신계의 이중 차단(인지오텐신 수용체 차단제(ARB), 인지오텐신 전환 효소 저해제(ACE)) 또는 알리스키렌 의 병용투여에 의해 레닌-인지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 더욱 효과적 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(금상 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있습니다. 그러므로 이 약과 인지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 합니다. 당뇨병 환자 및/또는 신장에 환자(사구체과율<60mL/min/1.73m
- ²
-)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않습니다.
⑥ 기타: 올메사르탄 메독실일을 건강한 지혈자에게 다국산 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았습니다. 올메사르탄 메독실일의 생체이용률은 제산제 (Al(OH)
- ₃
- /Mg(OH)
- ₂
-)와 병용 투여시 크게 변화하지 않았습니다. 이 약은 cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 P450 효소에도 영향을 주지 않습니다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대사되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않습니다.

7. 입부에 대한 투여

- 1) 올메사르탄 메독실일: 레닌-인지오텐신 계에 직접적으로 작용하는 약물은 입부에게 투여된 경우 대야 및 신생아의 손상 및 사망을 유발할 수 있습니다. 인지오텐신 전환효소(ACE) 저해제를 복용했던 환자의 경우에서 수심 건의 사례가 보고되었습니다. 임신으로 발전한 경우 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단해야 합니다.
- 레닌-인지오텐신 계에 직접 작용하는 약물 임신 27와 37에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무능증, 기억력 또는 비가역적 신박전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 일으킬 수 있습니다. 태아의 신장 기능 저하에 의한 것으로 생각되는 양수과소증이 보고되었습니다. 이 경우 양수과소증은 태아의 사지구축, 두개안면 미형성, 폐형성부전과 관련이 있습니다. 이 약에 의한 것인지는 확실하지는 않지만, 미소 자궁내 성장지연, 동맥관 개존증이 보고되었습니다. 이러한 이상반응은 임신 17에 한하여 자궁내 약물이 노출되는 경우에는 나타나지는 것 같지 않습니다. 임신 1기 동안에만 배아나 태아가 인지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경우도 입부에게 그 사실을 알려야 합니다. 그럼에도 불구하고 환자가 임신했을 경우는 의사는 환자가 가능한 빨리 약의 사용을 중단하도록 해야 합니다.
- 드문 경우지만 (0.7%보다 낮은 비율) 레닌-인지오텐신 계에 작용하는 약을 대체할 치료법이 없을 수 있습니다. 이러한 경우 산모는 태아에게 가해질 수 있는 잠재적인 위험을 잘 알고 있어야 하며, 반복적인 초음파 검사를 통해 양수내의 상태를 파악하고 있어야 합니다.
- 만약 양수과소증이 관찰되었을 경우, 이 약은 산모의 생장유지를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 중지되어야 합니다. 임신주수에 따라 자궁수축강(Contradion stress test(CST)) 또는 Nonstress test(NST) 또는 생리화학적 프로파일링(Biophysical profling(BPP)) 등이 적절히 실시되어야 합니다. 환자와 의사는 태아가 비가역적 손상을 받은 후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있음을 주의해야 합니다. 자궁내에서 인지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경향이 있는 유아의 경우 저혈압, 소변간소증, 고칼륨증이 나타나지 않을지 면밀히 관찰해야 합니다. 임신주수에 비례하여 해안과 신장관류를 지지하는데 주의를 기울여야 합니다. 수술이나 투석시 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체하기 위한 수단으로서 필요할 수도 있습니다.
- 2) 올메사르탄 메독실일을 임신한 래트에 1,000mg/kg/day (mg/m²의 기준으로 볼 때 사람에서의 최대 권장 투양량 (MR4-D: maximum recommended human dose)의 240배까지) 경구로 투여했을 때 또는 임신전 도끼에 1 mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반; 더 높은 용량은 도끼에서는 치사량이므로 태반혈류에 대한 영향을 평가할 수 있었음)까지 투여했을 때에도 최 기형성은 관찰되지 않았습니다. 그러나 태아에 1.6 mg/kg/day 이상 투여 시, 새끼의 출생 시 체중 및 체중 증가 면에서 유의한 감소가 관찰되었습니다. 또한 8 mg/kg/day 이상 용량 투여 시 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기까지 저체중이었으며(컷비율 부족, 아래 알기가 나는 것, 복부 팽이 나는 것, 고환 강하, 눈꺼를 분화 등의 지체) 신생아의 일반 발생이 용량의 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었습니다. 래트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3 mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40 mg/day의 약 1/10 입니다.
- 3) 알로디핀: 임신한 래트나 도끼에 각각의 주요 기관형성동원에 알로디핀 말레인산염을 10mg/kg/day(mg/m²의 기준으로 10mg 알로디핀의 사람 최대 투여 권장량의 각각 10배 및 20배까지) 경구 투여했을 때 최 기형성은 7대 기/태아에 독성은 없었습니다. (60kg체중 환자 기준으로 계산) 그러나 교배 전 14일 동안 그리고 교배 및 임신기간 동안에 10mg/kg/day와 동등한 용량의 임도디핀 말레인산염을 투여받은 래트에서 태아 크기가 유의하게 감소하였고 (약 50%) 자궁내 사망 숫자는 유의하게 증가하였습니다(약 5배). 래트에 상기 용량의 알로디핀 말레인산염 투여 시 임신기간 및 분만기간의 지연이 나타났습니다. 임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없었습니다. 임신기간의 경우 알로디핀의 잠재적(이)익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 합니다.

8. 수유부에 대한 투여

올메사르탄 메독실일이 모유로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않습니다. 그러나 쥐에서 올메사르탄은 낮은 농도로 이행되었습니다. 수유부에 대한 제한된 자료에 따르면 임도디핀은 사람의 모유로 이행하지는 않았을 것입니다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유부는 이 약의 중요성을 고려하여서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 합니다.

9. 소아에 대한 투여

반 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성: 유효성은 확립되어 있지 않아, 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

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 없었습니다. 그러나 일부 고령자에서 보다 빈번한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없습니다.

알로디핀을 경구 투여 시, 최고 혈장 농도가 보다 임신기간까지의 시간은 젊은 환자와 노인 환자에서 유사하였습니다. 노인 환자에서 알로디핀의 클리어런스가 감소해있는 경향이 나타나며, 이로 인해 AUC와 제거 반감기가 증가되었습니다. 율형성 삼투전 환자에서 AUC 및 소실 반감기의 증가는 이 시험에 속한 환자 연령군에 비추어 예상된 것이었습니다.

고혈압 환자에서 항정 상태에서의 올메사르탄 AUC는 젊은 환자에 비해 노인환자 (65-75 세) 에서 약 33% 증가했으며, 75세 이상에서 약 44% 증가했습니다. 이는 해당 환자군에서 신기능이 평균으로 감소한 것과 일부 관련될 수 있습니다. 일반적으로, 고령자에 대한 용량 선택은 조심스럽게 알아야 하며, 보통 투여량범위밖의 가장 저용량에서 시작을 하고, 고령자에게 반하는 간, 신장 및 심장의 기능저하와 동반한 모든 병용물질 등을 고려하여야 합니다.

11. 과량투여시의 처리

사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없습니다.

1) 알로디핀

마우스와 래트에서 알로디핀 40mg/kg 및 알로디핀 100mg/kg과 동등한 알로디핀 말레인산염을 경구 단회투여한 영이 치사량입니다. 개에서 암

로디핀 4mg/kg 이상에서 알로디핀 말레인산염의 경구 단회투여시 (mg/m² 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 11배 또는 그 이상) 현저한 말초 혈관확장 및 저혈압을 유발하였습니다.

과량투여는 현저한 저혈압과 함께 과도한 말초혈관확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 빈맥의 가능성이 있습니다.

이 약의 과량 복용시 심기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주하는 것이 필요합니다. 저혈압이 나타나면 혈압 상승을 포함한 심혈관 보조요법과 체액투여를 실시하여야 합니다. 저혈압이 이런 요법에 반응하지 않으면 순환 체액량 및 노 배출량에 주의를 기울이며 페닐에프린 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 합니다. 정맥 클루로산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있습니다. 알로디핀이 단백질에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움을 주지 못할 가능성이 있습니다. 알로디핀과 과다 투여 시 비-신장적 폐부종이 드물게 보고되었습니다. 이는 지면 발생할 수 있으며(복중 24~48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있습니다. 관류 및 삼박맥률 유지를 위한 초기 소심 조절(체액과부하 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있습니다.

2) 올메사르탄 메독실일

사람에 대한 과량투여 자료는 한정되어 있습니다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 빈맥 등입니다. 부교감 흥분성 자극이 일어나는 경우는 사색이 발생할 수 있습니다. 증상이 있는 저혈압이 일어날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 합니다. 이 약이 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않습니다.

12. 보관 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 넣는 것은 사고발생이 되거나 품질유언에서 비롯적하지 않으므로 주의합니다.

13. 약학물동등성시험 정보*

가. 시험약 세비텐산정(10/40밀리그램)(주다산제약)과 대조약 세비카정(10/40밀리그램)(한케이이피산과주)를 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 금식 시 하루 경구투여하여 35명의 활동 알로디핀 및 올메사르틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 각각의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

(알로디핀)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카정(10/40밀리그램 [한케이이피산과])	218.2±46.5	6,167±1,168	6.00 (3.00~6.00)	36.64±7.18
시험약	세비텐산정(10/40밀리그램 [주다산제약])	222.6±54.3	6,184±1,314	6.00 (3.00~6.00)	36.86±6.68
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9872~ 1.0416	log0.9667~ 1.0342	—	—
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T _{max} : 중앙값[범위], n = 35)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하면적					
C _{max} : 최고혈중농도					
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간					
t _{1/2} : 말단 소실 반감기					
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

(올메사르탄)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	세비카정(10/40밀리그램 [한케이이피산과])	6250 ± 1763	941.5 ± 285.5	2.00 (1.00~4.00)	7.03 ± 1.72
시험약	세비텐산정(10/40밀리그램 [주다산제약])	6159 ± 1703	912.1 ± 246.2	2.00 (1.00~4.00)	6.91 ± 1.95
90% 신뢰구간*		log0.9331~ 1.0559	log0.9077~ 1.0620	-	-
(기증: log 0.8 ~ log 1.25)					
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T _{max} : 중앙값[범위], n = 35)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 1까지의 혈중농도-시간곡선하면적					
C _{max} : 최고혈중농도					
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간					
t _{1/2} : 말단 소실 반감기					
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간					

나. 약학물동등성시험기준 제7조제2항에 따라 시험약 세비텐산정5/20밀리그램 및 세비텐산정5/40밀리그램(주다산제약)은 대조약 세비텐산정 10/40밀리그램(주다산제약)과의 비교용량시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용량양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다.

* 이 약은 비다산제약 세비텐산정5/20밀리그램, 5/40밀리그램, 10/40밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 ㈜다산제약에 위탁 제조하였음.

14. 기타

1) 알로디핀

- ① 발암성: 임도디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day를 2년 동안 먹이와 같이 투여한 래트 및 마우스에서 발암성의 증가는 나타나지 않았습니다. 또한 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약 용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였습니다(마우스에서는 mg/m²기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg/day에 근한 용량, 래트에서는 임상 최대 권장용량의 2.5배, 60kg 환자를 근거로 계산).
- ② 돌연변이성: 돌연변이 시험에서 임도디핀말레인산염은 유전자 또는 크로모솜 수자에 영향을 미치지 않았습니다.
- ③ 수태능 이상: 10 mg/kg/day 용량까지의 임도디핀 (mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg)의 10배으로 처리한 래트 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치에서 수태능에 대한 영향은 나타나지) 않았습니다.

2) 올메사르탄 메독실일

- ① 발암성: 올메사르틴을 래트에 2년까지 경구투여시 발암성은 나타나지 않았습니다. 최대 시험용량인 2,000 mg/kg/day은 mg/m² 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MR4-D)인 40 mg/day의 480 배였습니다. 1,000 mg/kg/day (MR4-D의 약 120배) 용량까지 투여한 p53 녹아웃 마우스에서 6 개월 투여실험과 Hras2 형질전환 마우스에서의 6개월 투여실험 결과, 이 약의 발암성은 나타나지 않았습니다.
- ② 돌연변이성: 올메사르탄 메독실일과 올메사르탄은 in vitro 시리아 햄스터 배아세포 형질전환 실험(Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 박테리아 변이원성 시험(Ames test)에서도 유전독성의 증가는 보이지 않았습니다. 그러나, 두 약물 모두 in vitro에서 배양한 세포 (Chinese hamster lung)에서의 암배체 변이를 증가시켰습니다. 두 약물은 또한 in vitro 마우스 임파종 시험에서 티미딘 키나아제 돌연변이에 대해 양성을 나타내었습니다. 올메사르탄 메독실일은 2000 mg/kg까지 경구 투여했을 때, MutaMouse 장과 신장에서 in vivo 돌연변이 시험과 마우스 골수에서의 파울슨을 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었습니다. 올메사르탄은 실험하지 않았음.
- ③ 수태능이상: 올메사르틴을 1,000 mg/kg/day (MR4-D의 240배) 용량까지 수컷은 90주 전, 암컷은 2주전에 투여를 시작한 시험에서, 래트 수태능력에는 영향을 미치지 않았습니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(~30℃) 보관 【포장단위】 28정(14정/PTP X 2) 【사용기간】 제조일로부터 36개월

제조의뢰자: 대웅바이오주) / 경기도 안성시 공단로 69

제 조 자: (주)다산제약 / 제공장: 충청남도 아산시 덕안산로 342, 제2공장: 충청남도 아산시 덕안산로 381

※ 본 약품들은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 기밀성 또는 유효기간이 지났거나 변질·변해·오염되었거나 손상된 약품들은 공상거래 위원회소식보자 병행해(72)조에 의거, 구입한 약국 및 약약품판매장들을 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

※ 정장성의 약품 사용에도 불구하고 약약품 부작용으로 인하여 사망, 장애, 질병 등 피해를 입은 환자분께서는 부작용 피해구제 신청을 한국약품안전관리원(1644-3330, 1644-6222)에 할 수 있습니다.

대웅바이오

작성 연월일 : 2024. 10. 06
최종 개정 연월일 : 2025. 01. 10

※ 이 첨부서서 개정 연월일 후 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.
※ 대웅바이오 홈페이지(www.daewongbio.co.kr) / 소비자 상담 전화번호(080-789-0787)