

# 오로텐션 정

CBC + ARB 복합제

5/20mg  
5/40mg  
10/40mg

전문약품  
분류번호 214

암로디핀베살신염 / 올메사르탄메독소밀

- 원료약품 및 그 분량**: 이 약 1정 중 오로텐션정5/20밀리그램  
 유효성분: 암로디핀베살신염(EP) ..... 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)  
 올메사르탄메독소밀(USP) ..... 20mg
- 기타 첨가제: 포비돈, 전호화전분, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로스나트륨, 클로이드성아산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II 흰색(85F18422)
- 오로텐션정5/40밀리그램  
 유효성분: 암로디핀베살신염(EP) ..... 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)  
 올메사르탄메독소밀(USP) ..... 40mg
- 기타 첨가제: 포비돈, 전호화전분, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로스나트륨, 클로이드성아산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II 노란색(85F22093)
- 오로텐션정10/40밀리그램  
 유효성분: 암로디핀베살신염(EP) ..... 13.888mg(암로디핀으로서 10mg)  
 올메사르탄메독소밀(USP) ..... 40mg
- 기타 첨가제: 포비돈, 전호화전분, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로스나트륨, 클로이드성아산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II 빨간색(85F650007)

- 성상**: 오로텐션정5/20밀리그램: 흰색의 원형 필름코팅제  
 오로텐션정5/40밀리그램: 연한 노란색의 원형 필름코팅제  
 오로텐션정10/40밀리그램: 적갈색의 원형 필름코팅제

- 효능·효과**  
 암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

- 용법·용량**  
 이 약을 일일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간에(아침에 복용하는 것이 권장된다).  
 이 약을 투여하기 전에 개개의 성별(암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀)으로 용량을 조절할 것이 권장된다. 개개의 성별에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.  
 이 약의 최대투여용량은 10/40밀리그램이다. 최대 혈당화효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈당반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다.  
 권장되는 투여용량은 다음과 같다.  
 - 5/20밀리그램: 암로디핀 5밀리그램 또는 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절 되지 않는 환자에 투여한다.  
 - 10/20밀리그램: 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.  
 - 5/40밀리그램: 5/20밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.  
 - 10/40밀리그램: 5/40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.  
 \* 신장에 있어: 이 약은 신장에 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중증증의 신부전 환자(creatinine clearance 20~60mL/min)의 올메사르탄메독소밀 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중증증~중증 신장애 환자에: creatinine clearance (20mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중증증의 신부전 환자에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.  
 \* 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자: 혈관 내 유효 혈액량 감소(Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자에, 이노세 투여 환자, 특히 신장애 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다.  
 \* 간장애 환자: 경증 및 중증증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중증증의 간장애 환자에 올메사르탄메독소밀 권장 최대용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압요법 및/또는 이노세 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간기능 손상환자에 이 약을 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에 투여하지 말 것 항목 참조)  
 \* 고령자: 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절 시 환자의 신기능 또는 살기, 유방질환 등을 고려하여야 한다. 일반적으로 경증 연발성 고혈압을 다 주지 모니터링해야 한다.  
 \* 소아: 만 18세 미만의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

**■ 사용상의 주의사항**

- 경고**  
 임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발 할 수 있다. 따라서 임신 초기에 임신이 확인된 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. (7. 임부에 대한 투여 항목 참조)
- 다음 환자에게는 투여하지 말 것**  
 1) 이 약의 주성분 및 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자  
 2) 임부 및 수유부  
 3) 중증의 간장애 환자  
 4) 중증의 대동맥판협착증 환자  
 5) 담도쇄설환자  
 6) 신장투석 환자(사용경험이 없음)  
 7) 속 환자  
 8) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중증증~중증의 신장애(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 환자 (6. 약물 상호작용 항목 참조)
- 다음 환자에게는 신중히 투여할 것**  
 1) 체액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사르탄메독소밀) 체액 또는 염류가 부족한 환자에: 고용량의 이노세 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰 하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 만드니 높이고 필요시 생리식염수를 점적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 치료가 급기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.  
 2) 울혈성 심부전환자  
 이 약을 복용한 후 암로디핀에 의해 저혈압이 확인되어 급성 저혈압이 발생한 경우가 드물게 보고되었다. 다른 밀초 혈관확장제와 같이 특히 중증의 대동맥 협착에 이 약 투여 시에 주의를 기울여야 한다.  
 3) 중증의 폐쇄성 관상동맥 환자  
 중증의 폐쇄성 관상동맥 환자는 칼슘채널 차단제 치료 개시 또는 용량 증가 시에 협심증이나 급성심근경색의 빈도, 기간 또는 중증도가 증가될 수 있다.  
 4) 울혈성 심부전환자  
 일반적으로 칼슘채널 차단제는 심부전 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다. 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제, 디곡신 이노제의 용량이 안정화된 NYHA II 또는 IV 단계의 심부전 환자 1153명을 대상으로 암로디핀 (1일 5~10mg)을 가지고 위양대조 임상시험(최소 6개월 평균 14개월을 실시한 결과, 생존 또는 심장 질환 발병 (생명을 위협하는 부정맥, 급성 심근경색 또는 심부전 인하여 1인 인원으로 정의됨)에 대한 연구)는 없었다. NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 697명에 대한 8-12주 연구에서 암로디핀은 위양대조 비교되었고 운동부하, NYHA 분류, 징후 또는 좌심실박출률(LVEF) 측정시 심부전의 악화에 대한 증거는 없었다.  
 5) 신장애 환자  
 올메사르탄메독소밀은 레닌-안지오텐신-알도스테론 계열을 제거하기 때문에, 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 계열에 의존하는 환자에: 중증 울혈성 심부전 환자에게 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우 필요증 또는 진행성 고칼슘혈증 그리고 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다. 단축성 또는 만성성 신장애환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단축성 또는 만성성 신장애환자에게 정기적으로 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.  
 6) 간장애 환자  
 암로디핀은 2개서 광범위하게 대사되고 혈장 소실 반감기가 56시간이기 때문에 간장애 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 한다. (용법·용량 항목 참조)
- 이상반응**  
 올메사르탄메독소밀과 암로디핀의 복합제  
 (1) 임상시험 결과  
 이 약의 안전성은 2,882명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다. 이상반응은 신체기관별로 아래와 같이 보고되었다. 발현빈도는 다음과 같이 분류한다.; 매우 흔하게 ≥ 1/10; 흔하게 ≥ 1/100; (1/10); 때때로 ≥ 1/1,000; (1/100); 드물게 ≥ 1/10,000; (1/1,000); 매우 드물게 (1/10,000), 알려지지 않은 빈도(활동가능한 자료로부터 추정치 불가능함)

발현부위	증상별 발현빈도			
	흔하게	때때로	드물게	알려지지 않은 빈도
면역계	알레르기 반응	알레르기 반응	알레르기 반응	

대사 및 영향	고칼륨혈증		
정신계	성욕감소		
신경계	어지러움(dizziness), 두통	체위성 저혈압, 졸음, 지각이상, 지각장애	실신
귀 및 미로	현기증(vertigo)		
심장	가슴두근거림, 빠른 맥		
혈관계	저혈압, 기립성 저혈압		
호흡기계 및 흉부	호흡근감, 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, 함몰부종, 피로	무력증	얼굴부종
검사치	혈중칼륨감소, 혈중크레아티닌 증가, 혈중요소산 증가, 간기능이상, 전혈소구 증가		헤모글로빈 및 헤마토크릿의 감소

- 국내 시험 후 조사 결과**  
 ① 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 11,722명을 대상으로 실시한 시험 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 4.6%(54/1,172명, 662건)로 보고되었다. 이 중 중대한 유해사례 발현율은 0.43%(5/1,172명, 5건)로 어지러움, 담석증, 여성성기능장애, 뇌경색이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해 반응은 없었다.  
 예상을 벗어난 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.88%(22/1,172명, 27건)로 보고되었으며 체위성 어지러움 0.26%(3명, 3건), 가슴통증, 감기가 각각 0.17%(2명, 2건), CRP증가, 열, 객혈, 재채기, 콧물, 후두염, 관절염, 영구리통증, 전신통증, 저혈압증, 체중감소, 가슴쓰림, 기침, 담석증, 대상포진, 복사, 여성성기능장애, 불면증, 뇌경색이 각각 0.09%(1명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상을 벗어난 약물유해사례 발현율은 0.51%(6명, 7건)로 체위성어지러움 0.26%(3명, 3건), 후두염, 관절염, 전신통증, 가슴쓰림이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었다.  
 ② 이 약에 대한 국내 재사용 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재사용 종료일에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 없었다.
- 올메사르탄메독소밀**  
 위양대조 임상시험에서 올메사르탄메독소밀을 투여한 환자에서 1% 이상 나타나고 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 어지러움이었으며, 위약투여 환자에서는 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응들은 요통, 기립성, 크레아티닌산소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고당성치지방혈증, 인슐린요법 유사 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 기침이었다.  
 시험 후 사용 시 보고된 이상반응은 다음과 같다.  
 ○ 전신: 무력증, 흉근부종  
 ○ 소화기계: 구토, 만성골수불형증(sprue)-유사 질환(5. 일반적 주의 항목 참조)  
 ○ 근골격계: 황반공막염  
 ○ 비뇨생식계: 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승  
 ○ 피부 및 부속기관: 탈모, 가려움, 두드러기  
 ○ 간담도 장애: 자가면역간염  
 \* 몇 개월에서 수년까지의 징후가 있는 자가면역성간염이 국외 시험 후 사례로 보고되었다. 이러한 사례는 올메사르탄 투여 중단 후 가역적이었다.  
 ○ 검사치: 고칼륨혈증  
 임상시험  
 12건의 통제된 임상시험 및 역학연구 자료에서, 고용량의 올메사르탄이 당뇨병에서 심혈관 위험을 증가시킬 수 있음이 알려졌다. 이는 확증적이지 않았다. 무작위, 위양대조, 이중맹검 ROADMAP(Randomized Olesartan And Diabetic Microalbuminuria Prevention) 연구는 제2형 당뇨병, 정상알부민뇨 및 최소 한 가지 이상의 추가적인 심혈관 위험을 올메사르탄메독소밀을 대상으로 올메사르탄메독소밀을 1일 40mg 또는 위약을 투여한 연구이다.  
 이 임상시험에서 올메사르탄메독소밀은 미세알부민뇨의 발생 시점을 지연시켜 주평균부하를 충족시켰으나, 사구체여과율(GFR) 감소에 대한 유효성은 없었다.  
 심혈관질환으로 인한 사망성질문서, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 재관류수술(9.5% 위양대조 비교하여 올메사르탄메독소밀군에서 증가하였다(올메사르탄메독소밀군 15명, 위양대조 3명, HR=4.9, 95% CI 1.4-17.0)). 그러나 비치명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독소밀에서 낮았다(HR=0.64, 95% CI 0.35-1.18). 추가적인 안전성 정보는 올메사르탄메독소밀 단일제 허가사항을 참조한다.
- 3) 암로디핀**  
 고혈압 및 협심증 환자에 대한 실시한 위양대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.  
 ○ 혈관계: 흉통  
 ○ 전신: 피로, 부종  
 ○ 심혈관계: 가슴 두근거림  
 ○ 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음  
 ○ 소화기계: 복통, 구역  
 임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 심혈관적감사 이상은 관찰되지 않았다.  
 시험 후 사용 시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간효소 상승(대부분 범용범위상 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원치 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 독성표피피사양증도 보고되었다(빈도불명).  
 추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.
- 5. 일반적 주의**  
 1) 베타 차단제의 투여중지  
 암로디핀은 베타 차단제가 아니므로 베타차단제의 투여를 갑자기 중지했을 경우 발생하는 위험이 나타날 수 있다. 베타차단제 투여 중지가 베타 차단제의 양을 서서히 감소해야 한다.  
 2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해  
 혈관 긴장도(ang) 및 신기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 좌우되는 환자들에: 중증의 울혈성 심부전, 심동맥 협착증과 같은 신장 질환 환자의 경우에는 이 계열에 영향을 미치는 다른 약물의 병용투여가 저혈압, 고칼슘혈증, 소변량감소, 또는 드물게 급성 심부전 발생과 관련되어 있었다.  
 3) 신기능상 고혈압 환자  
 단축성 또는 만성성 신장애환자에게 암로디핀전환효소(ACE) 저해제를 투여 시 심각한 저혈압 및 신기능부전에 대한 위험성이 증가된다.  
 4) 고칼륨혈증  
 레닌-안지오텐신계에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로, 신부전 그리고/또는 심부전 환자에 이 약 투여 시 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 혈청 칼륨치를 증가시킬 가능성이 있는 약물과 병용 시 혈청 칼륨치에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다.  
 5) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색, 비후성 심근 질환  
 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.  
 6) 환발성알도스테론증  
 일반적으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 억제하는 혈고혈압약물에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.  
 7) 임신  
 임신 기간 동안 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 투여가 필수적이지 않다면, 임신 중 계속 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립이 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.  
 8) 만성골수불형증(Sprue)-유사 질환  
 코의 시험 후 유해사례로 이 약을 복용한지 수 개월에서 수 년 된 환자에서 만성 체중 감소를 동반한 중증 설사가 발생된 건이 보고되었다. 환자의 장 조직검사에서는 용모수축이 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 종료 이후 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여를 중단하고 고려해야 한다. 증상이 사라지고 만성골수불형증-유사 질환이 조직검사서 확립된 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야 한다.  
 9) 기타  
 허혈성 심질환 또는 허혈성 뇌혈관질환 환자에서 과도한 혈당감소효과로 인하여 심근경색 또는 뇌졸중이 발생될 수 있다.
- 6. 약물상호작용**  
 1) 암로디핀 및 올메사르탄메독소밀 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타지지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.  
 2) 암로디핀  
 ① 암로디핀의 경우 타이타진과 이노세, 일파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소(ACE)저해제, 작용기간

이 긴 질산염제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강화제와 병용 시 안전하였다.

- ② 인위활성을 이용한 실험실적자료는 알로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알렸다.
- ③ 자궁수축: 알로디핀은 자궁이나 자궁경부와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압하락효과와 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.
- ④ 다른 약물들이 알로디핀에 미치는 영향:
  - 시메티딘: 알로디핀과의 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
  - 아모록솔/아그리스올/세사린: 알로디핀/아그리스올 제제와 병용투여 시 알로디핀과 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
  - 실테나필: 원발성 고혈압환자에 실테나필 100mg 단회투여의 투여는 알로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 알로디핀과 실테나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독으로 각각의 혈압하락 효과를 발휘한다.
  - 사이토크롬 P3A4 저해제: 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여(젊은 성인에서 에리트로마이신 및 고령자에서 델타아렌진 알로디핀)의 활성도가 각각 22%, 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀지지 않았다. 강력한 사이토크롬 P3A4 저해제(예, 케토키나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 알로디핀의 혈장 농도를 델타아렌진과 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 알로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여 시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물 상호작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
  - CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용 투여는 알로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
- ⑤ 알로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:
  - 아도르바스타틴: 아도르바스타틴 80mg과 알로디핀 10mg 다회용량을 병용투여 시 아도르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
  - 디곡신: 정상인 자연자에게 알로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
  - 에탄올(알코올): 10mg 알로디핀의 단회 및 반복투여 시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
  - 와파린: 알로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
  - 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 알로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

### 3. 올메사르坦메독실

- ① 칼륨 보충제 및 칼륨 보충: 레닌-안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면 칼륨 보충은 이뇨제, 칼류보충제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.
- ② 다른 병용제와 병용투여 시 이 약의 유효성 증가 효과는 증가될 수 있다.
- ③ 리튬: 안지오텐신전환효소(ACE)저해제와 리튬을 병용투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타날다는 보고가 있다. 이 약에서든 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용 투여는 권장되지 않는다.
- ④ 비스테로이드성 소염진통제: 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드성 소염진통제(예: 1일 3회 이상)의 합에서, COX-2 저해제 병용 시 사구체 여과율 감소가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에게 증가된다. 따라서 치료를 시작할 때 수분을 보존하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.
- ⑤ 레닌-안지오텐신계의 이중 차단:
  - 안지오텐신수용체차단제(ARB), 안지오텐신전환효소저해제(ACE) 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비교 시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 당뇨병 환자 및/또는 신장에 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.
- ⑥ 기타: 올메사르坦메독실은 건강한 자연자에게 디곡신 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 올메사르坦메독실의 생체이용률은 제산제(Ai(OH)<sub>3</sub>/Mg(OH)<sub>2</sub>)와 병용 투여 시 크게 변화하지 않았다. 이 약은 cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 P450 효소에 영향을 주지 않는다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대사는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않는다.

### 7. 임부에 대한 투여

- 1) 올메사르坦메독실: 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물은 임부에게 투여된 경우 태아 및 신생아의 손상 및 사망을 유발할 수 있다. 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제를 복용했던 환자의 경우에서 수산기의 사례가 보고되었다. 임신으로 밝혀진 경우 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단해야 한다.
  - ① 알로디핀: 알로디핀은 알로디핀에 직접 작용하는 약물 임신 27일과 37일에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무호흡, 기침 또는 비가역적인 신부전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 일으킬 수 있다. 태아의 두개골 미성숙, 무호흡 또는 2주 이상 지속되는 양수과다증이 보고되었다. 이 경우 양수과다증은 태아의 사지구축, 두개골 미형성, 패혈성부종과 관련이 있다. 이에 대한 것인지는 확실하지는 않지만, 미숙, 저산소, 성장지연, 동맥관 개통증이 보고되었다. 이러한 이상반응은 임신 17일에 한하여 저산소 약물이 노출되는 경우에는 나타나지 않는 것 같다. 임신 17 주 이전에만 배아나 태아가 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경우도 임부에게 그 사실을 알려야 한다. 그리고에도 불구하고 환자가 임신했을 경우 임신은 행하기 가능한 범위 약의 사용을 중단하도록 해야 한다. 드물게 투여된 0.1%보다 낮은 비율로 임신-안지오텐신계에 작용하는 약을 대체할 치료법이 없을 수 있다. 이러한 경우 산모는 태아에게 기해할 수 있는 잠재적인 위험을 잘 알고 있어야 하며, 반복적인 초음파 검사들 통해 양수내의 상태를 파악하고 있어야 한다.
  - ② 임신양수증: 임신양수증이 관찰되었을 경우, 이 약은 산모의 생생유지를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 중지되어야 한다. 임신양수에 따라 지중수축박사(Contraction stress testing(CST)) 또는 Nonstress test(NST) 또는 생리학적 프로파일링(Biophysical profiling(BPP)) 등이 적절히 실시되어야 한다. 환자와 의사는 태아가 비가역적 손상을 받은 후에도 양수과다증이 나타나지 않을 수 있음을 주의해야 한다. 저산소에서 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경향이 있는 주의의 경우 저혈압, 소변갈색증, 고칼륨혈증이 나타나지 않으면 관찰해야 한다. 필노증이 발생하면 혈압과 신장관류를 지지하는 데 주의를 기울여야 한다. 수혈이나 투석이 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체시키기 위한 수단으로서 필요할 수도 있다.
- 2) 올메사르坦메독실을 임신한 레네에 1,000mg/kg/day(mg/m<sup>2</sup>)의 기준으로 볼 때, 사람에서의 최대 권장 투여량(MRD: maximum recommended human dose)의 240배까지 경구 투여했을 때 임신한 태아에게 1mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반: 더 높은 용량은 투여에서의 치사량으로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았다. 그러나 레네에 1.6mg/kg/day 이상 투여 시, 새끼의 출생 시 체중 및 체중 증가 면에서 유의한 감소가 관찰되었다. 또한 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시 발생학적인 중요시용에 도달하는 시기가 저해되었으며(태아비 분화, 아래 알디가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 골절 강하, 눈꺼풀 분화 등의 지체 신우의 이한 발생) 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 레네에서 발생독성에 영향을 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10 이다.
- 3) 알로디핀: 임신한 레네나 토가에 각각의 주요 기관형성동안 알로디핀 말레인산염을 10mg/kg/day(mg/m<sup>2</sup>)의 기준으로 10mg 알로디핀의 사람 최대 투여 권장량의 각각 10배 및 20배까지 경구 투여했을 때 최기형성은 두 가지 배에/독성은 없었다. (60kg체중 환자 기준으로 계산) 그러나 태아 전 14일 동안 그리고 교배 및 임신 기간 동안에 10mg/kg/day의 동등한 용량의 알로디핀 말레인산염을 투여받은 레네에서 태아 크기가 유의하게 감소하였고 (약 50%) 저산소 사망 숫자는 유의하게 증가하였다(약 5배). 레네에 상기 용량의 알로디핀 말레인산염 투여 시 임신기간 및 분만기간의 지연이 나타났다. 임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없었다. 임신기간의 중요 약간의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

### 8. 수유부에 대한 투여

올메사르坦메독실이 모유로 이행되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 쥐에서 올메사르坦은 낮은 농도로 이행되었다. 수유부에 대한 제한된 자료에 따르면 알로디핀은 사람의 모유로 이행된다고 보고되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유부는 이 약의 중요성을 고려하여서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

### 9. 소아에 대한 투여

만 18세 미만의 소아 환자에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다. 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

### 10. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에서 65세 이상은 20%(384명/1940명), 75세 이상은 3%(62명/1940명)로 65세 이상 고령자와 젊은 환자 2배로 관찰된 안전성 및 유효성에 대한 차이는 없었다. 그러나 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다.  
알로디핀을 경구 투여 시, 최고 혈장 농도가 나타나기까지의 시간은 젊은 환자와 노인 환자에서 유사하였다. 노인 환자에 알로디핀의 클리어런스(가) 감소하는 경향이 나타나며, 이로 인해 AUC와 제거 반기가 증가하였다. 돌출성 심부전 환자에서 AUC 및 소실 반기의 증가는 이 시험에 속한 환자 연령군에 비추어 예상된 것이었다. 고혈압 환자에서 항정 상태에서의 올메사르坦 AUC는 젊은 환자에 비해 노인환자(65-75세)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 투여용량 범위의 가장 저용량에서 시작을 하고, 고령자에게는 빈발하는 간, 신장 및 심장의 기능저하와 동반질환 또는 병용약물 등을 고려하여야 한다.

### 11. 과량 투여의 처리

사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다.

#### 1) 알로디핀

마우스와 레네에서 알로디핀 40mg/kg 및 알로디핀 100mg/kg과 동등한 알로디핀 말레인산염을 경구 단회 투여하면 양이 치사량이다. 개에서 알로디핀 4mg/kg 이상에서 알로디핀 말레인산염의 경구 단회투여 시(mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 11배 또는 그 이상) 한정한 밀도 혈관확장 및 저혈압을 유발하였다. 과량투여는 현저한 저혈압과 함께 과도한 말초혈관확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 빈맥의 가능성이 있다. 이 약의 과량 복용 시 심기능 및 호흡기능을 자주 모니터링하고 혈압측정을 자주하는 것이 필요하다. 저혈압이 나타나면 혈압 상승을 포함한 심혈관 보조요법과 전해투여를 실시하여야 한다. 저혈압이 이런 요법에 반응하지 않으면 순환 체액량 및 노 배출량을 주의를 기울여 페이퍼에 대한 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 한다. 정맥 클루르산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 알로디핀이 단독에 많이

결합하므로 혈액투석은 도움을 주지 못할 가능성이 있다.

#### 2) 올메사르坦메독실

사람에 대한 과량투여 자료는 한정되어 있다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 빈맥 등이다. 부교감 흥분성 자극이 없는 경우는 사색이 발생할 수 있다. 증상이 있는 저혈압이 일어난 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 이 약이 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 넣는 것은 사후인원이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

### 13. 의약품동등성시험 정보\*

가. 시험의 세비텐선펜정/40일그림(주다산제약)과 대조약 세비카정/40일그림(한국다이아제인(주))을 2×2 교차시험으로 각 12씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 35명의 혈중 알로디핀 및 올메사르坦을 측정할 결과, 비교평가항목지(AUC, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간은 log<sub>10</sub>0.8에서 log<sub>10</sub>2.5 이내로써 생물학적으로 동등함을 입증하였다. (알로디핀)

구분	비교평가 항목		참고평가 항목		
	AUC <sub>0-72hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
대조약	세비카정/40일그림 [한국다이아제인(주)]	218.2±46.5	6,167±1,168	6,00 (3.00~6.00)	36.64±7.18
시험약	세비텐선펜정/40일그림 [주다산제약]	222.6±54.3	6,184±1,314	6,00 (3.00~6.00)	36.86±6.68
90% 신뢰구간*		log <sub>10</sub> 0.9872 (기준: log <sub>10</sub> 0.8~log <sub>10</sub> 2.5)	log <sub>10</sub> 0.9667 ~1.0342	-	-

(AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>: 평균값±표준편차. T<sub>max</sub>: 중앙값(범위), n=35)  
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 17시간의 혈중농도-시간곡선하면적  
C<sub>max</sub>: 최고혈중농도 T<sub>max</sub>: 최고혈중농도 도달시간 t<sub>1/2</sub>: 말단 소실 반기  
\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

#### (올메사르坦)

구분	비교평가 항목		참고평가 항목		
	AUC <sub>0-48hr</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	
대조약	세비카정/40일그림 [한국다이아제인(주)]	6250±1763	941.5±285.5	2,00 (1.00~4.00)	7.03±7.12
시험약	세비텐선펜정/40일그림 [주다산제약]	6159±1703	912.1±246.2	2,00 (1.00~4.00)	6.91±1.95
90% 신뢰구간*		log <sub>10</sub> 0.9331 (기준: log <sub>10</sub> 0.8~log <sub>10</sub> 2.5)	log <sub>10</sub> 0.9077 ~1.0620	-	-

(AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>: 평균값±표준편차. T<sub>max</sub>: 중앙값(범위), n=35)  
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 17시간의 혈중농도-시간곡선하면적  
C<sub>max</sub>: 최고혈중농도 T<sub>max</sub>: 최고혈중농도 도달시간 t<sub>1/2</sub>: 말단 소실 반기  
\* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

나. 약물동등성시험기준 제7조 제2항에 따라, 시험약 세비텐선펜정/20일그림(주다산제약) 및 세비텐선펜정 5/40일그림(주다산제약)은 대조약 세비카정/40일그림(주다산제약)의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로 생물학적동등성을 입증하였다.  
\* 이 약은 (주다산제약의 세비텐선펜정/20일그림, 5/40일그림, 10/40일그림과 동일한 용량을 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정품 (주다산제약)에 위탁 제조하였다.

### 14. 기타

- 1) 알로디핀
  - ① 발암성
    - 알로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day를 2년 동안 먹이와 같이 투여한 래트 및 마우스에서 발암성의 증가는 나타나지 않았다. 또한 이 시험에서 투여된 최고 용량은 마우스의 최대 내약 용량(Maximum Tolerating Dose)에 도달하였다. (마우스에서는 mg/m<sup>2</sup>/기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg/day에 근접한 용량, 래트에서는 임상 최대 권장용량의 2.5배, 60kg 환자를 근거로 계산)
  - ② 돌연변이성
    - 돌연변이 시험에서 알로디핀말레인산염은 유전자 또는 크로모솜 수체에 영향을 미치지 않았다.
    - ③ 수태이상
      - 10mg/kg/day 용량까지의 알로디핀(mg/m<sup>2</sup> 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg의 10배)으로 처치한 래트(교배 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태에 대한 영향은 나타나지 않았다.
- 2) 올메사르坦메독실
  - ① 발암성
    - 올메사르坦을 래트에 2년간 경구투여 시 발암성은 나타나지 않았다. 최대 시험 용량인 2,000mg/kg/day를 mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량(MRD)인 40mg/day의 48배(약 1,000mg/kg/day(MRD)의 약 120배) 용량까지 투여한 p53 녹아웃 마우스에서의 6개월 투여실험과 Hras2 형질전환 마우스에서의 6개월 투여실험 결과, 이 약의 발암성은 나타나지 않았다.
  - ② 돌연변이성
    - 올메사르坦메독실과 올메사르坦은 in vitro 시리아 헥스테라 배아세포 형질전환 실험(Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 배터레이 변이원성 시험(Ames test)에서도 유전 독성의 증가는 보이지 않았다. 그러나, 두 약물 모두 in vitro에서 배양한 세포(Chinese hamster lung)에서의 염색체 변이를 증가시켰다. 두 약물도 또한 in vitro 마우스 임파종 시험에서 티미딘 키나아제 돌연변이에 대해 양성을 나타내었다. 올메사르坦메독실은 2,000mg/kg까지 경구 투여했을 때, MutalMouse 실험에 신장세포 in vivo 돌연변이(Alice)와 마우스 플루오레스센스 표지자를 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었다. (올메사르坦은 시험하지 않았음)
  - ③ 수태이상
    - 올메사르坦을 1,000mg/kg/day(MRD의 240배) 용량까지 수컷은 교미 9주전, 암컷은 2주전에 투여를 시작한 시험에서, 래트의 수태능력에는 영향을 미치지 않았다.

- **저장방법**: 기밀용기, 실온(~30°C)보관 [유효기간: 제조일로부터 36개월]
  - **포장단위**: 28정/PTP(14정/PTP×2)
  - **첨부문서** 최종 개정일: 2022년 11월 16일
  - **제조자**: (주)다산제약 충청남도 아산시 도고면 대암산로 342(의료청장-코팅공정포장제외)  
(주)다산제약 충청남도 아산시 도고면 대암산로 38(포장공정)
  - **제조/회차**: 고려제약(주) 경기도 이천시 신둔면 원적로 69-10
- \* 본 약품은 우수약품 제조관리기준(GMP)에 따라 제조 및 품질검사를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손된 약품을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.  
\* 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국약물관리전국지원센터(644-6223)

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.  
※ 사용전에 첨부문서를 꼭 읽어보십시오.  
※ 기타 문의사항은 의 약사와 상담하거나 당시의 소비자 상담실 080-529-6100로 문의하십시오.  
※ 첨부문서 최종 개정일 이후의 변경사항은 <http://www.nicpharma.com>에서 확인하실 수 있습니다.