

# 오로텐션<sup>정</sup> CCB + ARB 복합제

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

전문 의약품  
분류번호 214

**오로텐션**은 Calcium Channel Blocker(CCB)인 암로디핀베실산염과 Angiotensin Receptor Blocker(ARB)인 올메사르탄메독소실 복합처방의 고혈압 치료제입니다. 두 가지 성분의 복합처방으로 복용이 편리하고, CCB나 ARB 단독요법으로 조절하기 힘든 본태성 고혈압을 효과적으로 치료합니다.

**■ 원료약품 및 그 분량 : 이 약 1정 중**

- 오로텐션정5/20밀리그램**  
· 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP) ..... 6,944 mg(암로디핀으로서 5 mg)  
올메사르탄메독소실(EP) ..... 20 mg
- 기타첨가제 : 규회미결정셀룰로오스, 스타락 1500, 전산화전분, 크로스카르 멜로오스나트륨, 콜로이드성아산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이||란색(8F18422)

**오로텐션정5/40밀리그램**

- 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP) ..... 6,944 mg(암로디핀으로서 5 mg)  
올메사르탄메독소실(EP) ..... 40 mg
- 기타첨가제 : 규회미결정셀룰로오스, 스타락 1500, 전산화전분, 크로스카르 멜로오스나트륨, 콜로이드성아산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이||란색(8F22093)

**오로텐션정10/40밀리그램**

- 유효성분 : 암로디핀베실산염(USP) ..... 13,888 mg(암로디핀으로서 10 mg)  
올메사르탄메독소실(EP) ..... 40 mg
- 기타첨가제 : 규회미결정셀룰로오스, 스타락 1500, 전산화전분, 크로스카르 멜로오스나트륨, 콜로이드성아산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이||갈색(8F26912)

**■ 성분 :** 오로텐션정5/20밀리그램 : 흰색의 원형 필름코팅정제  
오로텐션정5/40밀리그램 : 흰색의 원형 필름코팅정제  
오로텐션정10/40밀리그램 : 적갈색의 원형 필름코팅정제

**■ 효능·효과**

암로디핀 또는 올메사르탄메독소실 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

**■ 용법·용량**

이 약은 일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분암로디핀 또는 올메사르탄메독소실의 용량을 조절할 것이 권장된다. 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. 이 약의 최대투여용량은 10/40밀리그램이다. 최대 혈압강하효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압변동을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 권장되는 투여용량은 다음과 같다.

- 5/20밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 올메사르탄메독소실 20밀리그램 단독 요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 10/20밀리그램 : 올메사르탄메독소실 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 환자 : 이 약은 신장에 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중증의 신부전 환자 (creatinine clearance 20-60mL/min)의 올메사르탄메독소실 최대투여용량은 일 1회 20밀리그램이며, 중증~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중증의 신부전 환자에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.

· 혈관 내 유류 혈역량 감소 환자 : 혈관 내 유류 혈역량 감소 (Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자에, 이노제 투여 환자, 특히 신장애 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다.

· 간장애 환자 : 경증 및 중증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중증의 간장애 환자에 올메사르탄메독소실 권장 초회용량은 일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약품 및 /또는 이노제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링 해야 한다. 중증 간기능 손상에 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 2 다음 환자에 투여하지 말 것 참조)

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

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

**■ 사용상의 주의사항**

1. 경고  
임신 2, 3, 7인 일부에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약을 투여시, 태아 및 신생아에 손상을 시킬수 있음이 알려져 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. (7. 임부에 대한 투여 참조)

2. 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 대동맥판막착상 환자
  - 5) 담도폐쇄환자
  - 6) 신장부식 환자(사용경험이 없음)
  - 7) 속사황 환자
  - 8) 알칼리제 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중증도~중증의 신장애 (시구테아몰(60mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 환자 (6. 약용 상호작용 항 참조))

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 체액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사르탄메독소실)  
체액이나 염류가 부족한 환자 (예 : 고혈압의 이노제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 빈번히 모니터링 실시와 생리식염수를 점적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 치료가 국가사항 인을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.

2) 혈관확장  
이 약을 복용한 후 암로디핀에 의해 점차 혈관이 확장되어 급성 저혈압이 발생한 경우가 드물게 보고되었다.

2) 중증 말초 혈관질환과 같이 특히 중증의 대동맥 협착 환자에 이 약 투여 시에 주의를 기울여야 한다.

3) 중증의 폐쇄성 관상동맥 환자  
중증의 폐쇄성 관상동맥 환자는 칼슘채널 차단제 치료 개시 또는 용량 증가 시에 혈중아미노산 상승신경색의 빈도, 기간 또는 중증도가 증가할 수 있다.

4) 울혈성 심부전환자  
일반적으로 칼슘채널 차단제는 심부전 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다. 암로디핀은 ACE(C) 저해제, 디아제, 이노제의 용량이 안정화된 NYHA III 또는 IV 단계의 심부전 환자 1133명을 대상으로 암로디핀(일 5-10mg)을 가지고 위약대조 임상시험(최소 6개월, 평균 14개월)을 실시한 결과, 생생 또는 심장 질환 발병(생명을 위협하는 부정맥, 급성 심근경색 또는 심부전 악화로 인한 입원 또는 정맥내)에 대한 연구는 없었다. NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 697명에 대한 8-12주 연구에서 암로디핀은 위약과 비교되었고 운동부하, NYHA 분류, 징후 또는 좌심실박출률(LVEF) 측정이 심부전의 악화에 대한 증가를 없었다.

5) 신장애 환자  
올메사르탄메독소실은 레닌-안지오텐신-알도스테론 계를 저해하기 때문에, 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자 (예 : 중증 울혈성 심부전 환자에게 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우) 혈중소 또는 진행성

고혈소혈중 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사상이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다. 단축성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단축성 또는 양측성 신동맥 협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.

6) 간장애 환자  
암로디핀은 간에서 광범위하게 대사되고 혈장 소실 반감기가 56시간이기 때문에 간장애 환자에게 이 약 투여시 주의해야 한다. (용법·용량 항 참조)

4. 이상반응  
1) 올메사르탄메독소실과 암로디핀의 복합제  
(1) 임상시험 결과  
이 약의 안전성은 2,882명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다. 임상시험은 신장애(말초 아테로)와 같이 보고되었다. 발현빈도는 다음과 같이 분류 하였다. 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(활용가능한 자료로부터 추정치 불가능함)

발현부위	증상별 발현빈도			
	흔하게	때때로	드물게	알려지지 않은 빈도
면역계			약물 과민 반응	
대사 및 영양		고칼륨 혈증		
장신계		성욕감소		
신경계	어지러움 (dizziness) 등통	체위성 저혈압, 졸음, 지각이상, 지각감퇴	실신	
귀 및 미로		현기증(vertigo)		
심장		가슴두근거림, 빠른박		
혈관계		저혈압, 기립성 저혈압		
호흡기계 및 흉부		호흡곤란, 기침		
위장관계		구역, 구토, 소화불량, 설사, 변비, 입맛, 상부부통		
피부 및 피하조직		발진	두드러기	
근골격계 및 결합조직		근육긴장, 시지통증, 요통		
신장 및 비뇨기계		빈뇨증		
생식기계		발기부전		
전신 및 투여부위	말초 부종, 부종, 함몰부종, 피로	무력증	얼굴부종	
검사치		혈중칼륨 감소, 혈중크레아티닌 증가, 혈중요소산 증가(칼륨/크레아티닌 밀접관호소 증가)		헤모글로빈 및 헤마토크릿의 감소

(2) 국내 시판 후 조사 결과

① 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 11,722명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유효사례 발현율은 인과관계와 상관없이 4.6%(54/1,172명, 622명) 보고되었다. 이 중 중대한 유효사례 발현율은 0.3%(5/1,172명, 52명)로, 아지러움, 담석증, 여성성반상생물, 뇌경색, 신장애, 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 12명) 보고되었으며, 이 약과 인과관계로 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다. 예상치 못한 유효사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.89%(22/1,172명, 272명) 보고되었으며, 체중감소(아지러움 0.26%(3명, 32), 가슴통증, 각기각 0.17%(2명, 2), ORP증, 열, 객혈, 재채기, 다, 콧물, 후두염, 관염, 염구리통증, 전신통증, 저혈압, 체중감소, 가슴쓰림, 위장염, 담석증, 대장염, 복통, 비염, 여성성반상생물, 불면증, 뇌경색, 인후출혈) 각각 0.09%(1명, 12명)로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계로 배제할 수 없는 예상치 못한 약물유해반응 발현율은 0.5%(6명, 72명) 체중감소(아지러움 0.26%(3명, 32), 후두염, 관염, 전신통증, 가슴쓰림) 각각 0.09%(1명, 12명)로 보고되었다.

② 이 약에 대한 국내 재사용 유효사례 및 재발부작용 보고사항을 국내 시판 허가된 모든 약품들을 대상으로 보고된 유효사례 보고자료와 재사용 종료시점에서 통합 평가한 결과, 내 중대 약물유해반응으로 보고된 유효사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유효사례는 없었다.

2) 올메사르탄메독소실  
위약대조 임상시험에서 올메사르탄메독소실을 투여한 환자에서 1% 이상 나타나고 위약 투여 환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 어지러움이었으며, 위약투여 환자에게는 누우시거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응들은 요통, 기관지염, 크레아티닌증소 증가, 설사, 두통, 발진, 관염, 고중성지방혈증, 인슐린저항성 유사 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 기침이었다. 시판 후 시용 시 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 무력증, 혈관부종
- 소화기계 : 구토, 만성소수불량증(sprue) 유사 징질현(6, 6만적주의 항 참조)
- 근골격계 : 횡문근괴사
- 비뇨생식계 : 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승
- 피부 및 속각기관 : 탈모, 가려움, 두드러기
- 검사치 : 고칼륨혈증

임상시험 기간의 통계된 임상시험 및 역학연구 자료에서, 고혈압의 올메사르탄이 당뇨병 환자에서 위험을 증가시킬 수 있음이 알려졌으나 이는 확정적이지 않다. 무작위, 위약대조, 이중맹검 RODAMV (Randomized Orlistat and Diabetes Microalbuminuria Prevention) 연구는 제2형 당뇨병, 정상알부민 및 최소 한 가지 이상의 추가적인 심혈관계 위험 요인을 가진 4,447명의 환자를 대상으로 올메사르탄 메독소실을 일 40mg 또는 위약을 투여한 연구이다. 이 임상시험에서 올메사르탄메독소실은 미세알부민 및 발병 시점을 지연시켜 추가부작용을 증가시켰다. 시구테아몰(GFR)감소에 대한 유효성은 없었다. 심혈관계질환으로 인한 사망률(심부전, 심장질환, 치명적인 뇌졸중, 재관류사망)은 위약군과 비교하여 올메사르탄메독소실군에서 증가하였다. (올메사르탄메독소실 15명, 위약군 3명, HR=4.9, 95% CI 1.4-17.0). 그러나 비저명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독소실군에서 낮았다 (HR=0.64, 95% CI 0.35-1.0). 추가적인 안전성 정보는 올메사르탄메독소실 단일제 허가사항을 참조한다.

3) 암로디핀  
고혈압 및 협심증 환자에 대한 실시한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 다음과 같다.

- 혈관계 혼조
- 전신 : 피로, 부종
- 심혈관계 : 가슴 두근거림
- 중증 및 말초신경계 : 현기증, 등통, 졸음
- 소화기계 : 복통, 구역

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 심혈관질환 이상은 관찰되지 않았다. 시판 후 시용 시 여성형 유방이 드물게 보고되었으며, 암로디핀의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 혈압 및 각 요소 성분 (대부분 담즙분비장애) 또는 간염과 입혈증이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 알부의 경우는 인위적 파일럿 빈도 증가하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 독성표피괴사증후군 보고되었다(면도불량).

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

5. 임박제 주의

- 1) 배타 차단제의 투여금지  
암로디핀은 배타 차단제가 아니므로 배타 차단제의 투여를 갑자기 중지했을 경우 발생하는 위험이 나타날 수 있다. 배타 차단제 투여 중지시 배타 차단제의 양을 서서히 감소해야 한다.
- 2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해  
혈관 강도(ton) 및 신기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 좌우되는 환자들 (예 : 중증의 울혈성 심부전, 신동맥 협착증과 같은 심장 질환 환자)의 경우에는 이 계에 영향을 미치는 다른 약물과의 병용투여가 적당, 고질소혈증, 소변관석, 또는 드물게 급성 신부전 발생과 관련되어 있었다.
- 3) 심혈관성 고혈압 환자  
단축성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제를

투여 시 심각한 저혈압 및 신기능부전에 대한 위험성이 증가된다.

4) 고혈압증상

레닌-안지오텐신계에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로, 신부전 그리고/또는 심부전 환자에 이 약 투여 시 고혈압증상(나비날 수 있다. 혈청 칼륨치를 증가시킬 가능성이 있는 약물과 병용시 혈청 칼륨치에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다.

5) 대동맥 및 승모판 협착 폐쇄 - 비후성 심근 질환

다른 혈관질환과 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 - 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

6) 원발성알도스테론증

알도스테론 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 억제하는 항고혈압약물에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게는 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

7) 임신

임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 투여가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단하여야 하며, 만약 저혈압이 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.

8) 만성콩팥불량증(Spree)-유사 징질환: 국외 시험 후 유역사례로 이 약을 복용한지 수 개월에서 수 년 전 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 실신이 발생된 건이 보고되었다. 환자의 조직 검사에서 용수종이나 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려하여야 한다. 증상이 사라지고 만성콩팥불량증-유사 징질환이 조직검사에서 확정될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야 한다.

9) 기타

허혈성 심질환 또는 허혈성 뇌졸중질환 환자에서 과도한 혈압감소효과로 인하여 심근경색 또는 뇌졸중이 발생할 수 있다.

6. 약물상호작용

1) 알도스테론 및 올메사르탄 메독실 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 알도스테론

1) 알도스테론의 경우 티아지드계 이뇨제, 칼슘채널제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소(ACE)억제제, 작용시간이 긴 질산염, 니트로글리세린, 설파제, 비스테로이드 소염제, 항생제, 경구 혈당강화제와 병용 시 안전하였다.

2) 안지오텐신 수용체 길항제를 알도스테론과 다국산, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 대변결합에 영향을 미치지 않는다. 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.

3) 자몽주스: 알도스테론은 자몽이나 자몽주스와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈당강화효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

4) 다른 약물들이 알도스테론에 미치는 영향:

- 시메티딘: 알도스테론과의 병용투여 시 알도스테론의 약동학에 영향을 없었다.
- 알부민/미그리놀(제산제): 알부민/미그리놀 제산제와 안티응양의 알도스테론과 병용투여 시 알도스테론의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 실데나필: 항발성 고혈압환자에 실데나필 100mg 단회용량의 투여는 알도스테론의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 알도스테론 실데나필을 병용 투여 시 각 약물은 단독으로 각각의 혈당강화효과를 발휘한다.
- 사이토크롬 P3A4 저해제: 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용여해결은 성인에서 에르트루메틴 및 고령자에서 텔미프라스틴 알도스테론의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토 크롬 P3A4 저해제에, 케토포나올, 이트라코나올, 리토나비어)가 알도스테론의 혈장 농도를 델타에정과의 병용투여에서 나타낸 것보다 더 높은 수준으로 증가시킬 가능성은 배제할 수 있다. 알도스테론은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여 시 주의하여 투여한다. 그러나, 다른 약물상호 작용으로부터 기인한 이상반응은 보고된 바 없다.
- CMA 유도제: CMA 유도제에 리팜피신, 세프트 존스 유프(hypericum perforatum)의 병용투여는 알도스테론의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링 하고 용량 조정을 고려하여야 한다.

5) 알도스테론 다른 약물들에 미치는 영향:

- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80mg과 알도스테론 10mg 다회용량을 병용 투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
- 다국산: 정장인 지렁이에게 알도스테론과 다국산을 병용투여 시 혈장다국산의 수치는 다국산의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올): 10mg 알도스테론의 단회 및 반복투여 시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린: 알도스테론과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향을 미치지 않았다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 알도스테론이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

3) 올메사르탄메독실

1) 칼륨 보충 및 칼륨 보충 이뇨제: 레닌-안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 필요로 할 경우 보충 이뇨제, 칼륨보충 이뇨제, 칼륨제를 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(해마린) 이 약을 병용투여할 경우 혈청 칼륨치는 상승할 수 있다.

2) 다른 항고혈압제와 병용투여 시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.
3) 리튬: 안지오텐신전환효소(ACE)저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 약역으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있다. 이 약에서와도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.

4) 비스테로이드성 소염진통제: 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드성 소염진통제 (예: 1일 3그램 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용 시 사구체 여과를 증가시킬 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가된다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링 하는 것을 권장한다. 또한 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약화될 수 있다.

5) 레닌-안지오텐신계의 이중 차단
안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE) 또는 알리스카르틴의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중 차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고갈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 신장액 전해질 수치의 상태를 면밀히 관찰하여야 한다. 당뇨병 환자 및 신장액 전해질 (당뇨제과과물 <60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)에게 이 약과 알리시카르틴을 병용투여하지 않는다.

6) 기타: 올메사르탄메독실을 권장된 환자에게 다국산 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 올메사르탄메독실의 생체 이용률은 제산제 [Al(OH)<sub>3</sub>/Mg(OH)<sub>2</sub>]와 병용 투여 시 크게 변화하지 않았다. 이 약은 cyclochrom P450 시스템에 의해 대사되지만 P450 효소에도 영향을 주지 않는다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대사는 약물들의 상호 작용은 예상되지 않는다.

7. 임부에 대한 투여

1) 올메사르탄메독실: 레닌-안지오텐신 계에 직접적으로 작용하는 약물은 임부에 태어났던 경우 태아 및 신생아의 손상 시 발생을 유발할 수 있다. 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제를 복용했던 환자의 경우에서 수식 건의 사례가 보고되었다. 임신으로 밝혀진 경우 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단하여야 한다. 레닌-안지오텐신 계에 직접 작용하는 약물 임신 27과 37에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무호흡, 기적적 또는 비기적적 신부전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 일으킬 수 있다. 태아의 신장 기능 저하에 의한 것으로 생각되는 양수과다증이 보고되었다. 이 경우 양수과다증은 태아의 사구체, 두개안면 미형성, 폐형성부전과 관련이 있다. 이 약에 의한 것인지는 확실하지는 않지만, 미숙, 자궁내 성장지연, 동맥관 개존증이 보고되었다. 이러한 이상반응은 임신 17에 한하여 자궁 내 약물이 노출되는 경우에는 나타나는 것으로 있다. 임신 17 동안에만 배아나 태아가 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경우도 임부에 태어났던 경우를 알려야 한다. 그럼에도 불구하고 환자가 임신했을 경우 의사는 환자가 가능한 빨리 약의 사용을 중단하도록 해야 한다.
드문 경우지만 (0.1%보다 낮은 비율) 레닌-안지오텐신 계에 작용하는 약을 대체할 치료법이 없을 수 있다. 이러한 경우 산모는 태아에게 알려질 수 있는 잠재적인 위험을 잘 알고 있어야 하며, 반복적인 초음파 검사를 통해 양수내의 상태를 파악하고 있어야 한다.
만약 양수과다증이 관찰되었을 경우, 이 약은 산모의 생명유지를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 중지되어야 한다. 임신주수에 따라 지중수축검사 (Contraction stress testing(CST)) 또는 Nonstress test(NST) 또는 생리학적 프로파일링(Biophysical profiling(BPPF)) 등이 적절히 실시되어야 한다. 환자와 의사는 태아가 비기적적 손상을 받은 후에도 양수과다증이 나타날지 않을 수 있음을 통보하여야 한다. 자궁내에서 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경향이 있는 유아의 경우 저혈압, 소변산소 중, 고갈증증이 나타나는지 면밀히 관찰하여야 한다. 핏노증이 발생하면 혈압과 신장신관류를 저지하는데 주의를 기울여야 한다. 수혈이나 투석이 저혈압을 되돌리거나 소변산소 신장기능을 대체시키기 위한 수단으로서 필요할 수 있다.

2) 올메사르탄메독실: 임신한 레트에 1,000mg/kg/day (50 mg)의 기준으로 볼 때 사람에서의 최대 권장 투여량 (MRHD: maximum recommended human dose)의 240배까지 경구로 투여했을 때 또는 임신한 토끼에 1 mg/kg/day(사람 최대 투여

권장량의 절반; 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량으로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았다. 그러나 레트에 16 mg/kg/day(사람 투여 시, 새끼의 출생 시 체중 및 체중 증가 면에서 유의한 감소가 관찰되었다. 또한 8 mg/kg/day 이상 용량 투여 시 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기가 저해되었음)과(번거)하며, 아래 들어가는 것, 복부 털이 나는 것, 고혈 강하, 눈꺼풀 분화 등의 저해) 신우의 이완 발생이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었다.

레트에서 발생학적으로 영향을 관찰되지 않는 용량은 0.3 mg/kg/day로, 이는 사람 최대투여 권장량인 40 mg/day의 약 1/10 이다.

3) 알도스테론: 임신한 레트 토끼에 각각의 주요 기관형성단계에 알도스테론을 10mg/kg/day(mg/m<sup>2</sup>)의 기준으로 10mg 알도스테론의 사람 최대 투여 권장량의 각각 10배 및 20배까지 경구 투여했을 때 최기형성은 또는 기타 배아/독성은 없었다. (60kg체중 환자 기준으로 계산) 그러나 교배 전 14일 동안 그리고 독성 및 임신기간 동안에 10mg/kg/day와 동등한 용량의 알도스테론 말레인산염을 투여하면 레트에서 태아 크기가 유의하게 감소하였고 (약 50%) 자궁내 사망 수치는 유의하게 증가하였던(태아 5배, 레트에 상기 용량의 알도스테론 말레인산염 투여 시 임신기간 및 분만기간의 지연이 나타났다). 임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험에서 알도스테론이 임신기간의 경우 알도스테론의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

8. 수유부에 대한 투여

알도스테론 또는 올메사르탄메독실이 모유로 이행되지는 여부는 알려져 있지 않다. 그러나 여에서 올메사르탄은 낮은 농도로 이행되었다. 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 안전성유효성은 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 간에 관찰된 안전성 및 유효성에 대한 차이는 없었다. 그러나 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다. 알도스테론을 경구 투여 시, 최고 혈장 농도 시 최고 혈장 농도 시 시간은 젊은 환자와 노인 환자에서 유사하였다. 노인 환자에서 알도스테론의 클리어런스 감소하는 경향이 나타나며, 이로 인해 AUC와 C<sub>24</sub>와 C<sub>12</sub>가 증가하였다. 올메사르탄 투여 시 AUC 및 소실 반감기의 증가는 이 시험에 포함된 환자 연령군에 비추어 예상된 것이었다. 고혈압 환자에서 항정 상태에서의 올메사르탄 AUC는 젊은 환자에서 비해 노인환자 (65 - 75세)에서 약 33% 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, 고령자에 비할하는 간, 신장 및 신장의 기능저하와 동반된 질환은 병용약물 등을 고려하여야 한다.

11. 과량 투여에의 처치

시험에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다.

1) 알도스테론

마우스와 레트에서 알도스테론 40mg/kg 및 알도스테론 100mg/kg과 동등한 알도스테론 말레인산염을 경구 단회투여한 일이 치사량이다. 개에서 알도스테론 4mg/kg 이상에서 알도스테론 말레인산염의 경구 단회투여 시 (mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 1/10 배 또는 그 이상) 한때 일시적 혈관폐색 및 저혈압을 유발하였다. 과량투여는 환자한 저혈압과 함께 과도한 말초혈관확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 빈맥의 가능성이다.
이 약의 과량 복용 시 신기능 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 노 배출량에 주의를 기울이며 페널리프린 같은 혈압상승제에 투여가 고려되어야 한다. 정맥 클로르칼슘은 칼슘 채널 차단제를 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 알도스테론이 단백질에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움을 주지 못할 가능성이 있다.

2) 올메사르탄메독실

시험에 대한 과량투여 자료는 한정되어 있다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 빈맥 등이다. 부종과 혼돈은 자국이 일어나는 경우는 색이 발생할 수 있다. 증상이 있는 저혈압이 일할 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작하여야 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 사료안일치 이되거나 품질 유지에관하여 바람직하지 않으므로 주의한다.

13. 기타

1) 알도스테론

1) 발발성

알도스테론 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day를 2년 동안 먹이와 같이 투여한 레트 및 마우스에서 발발성의 증가는 나타나지 않았다. 또한 이 시험에서 투여된 최고 용량은 마우스의 최대 내약 용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m<sup>2</sup>기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg/day에 근한 용량, 레트에서는 임상 최대 권장용량의 2.5배, 60kg 환자를 근거로 계산)

2) 돌연변이성

돌연변이성 시험에서 알도스테론 말레인산염은 유전자 또는 크로모솨 수치에 영향을 미치지 않았다.

3) 수태능 이상

10mg/kg/day 용량까지의 알도스테론 (mg/m<sup>2</sup> 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg)의 10배로 처치한 레트 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다).

2) 올메사르탄메독실

1) 발발성

올메사르탄을 레트에 2년까지 경구투여 시 발발성은 나타나지 않았다. 최대 시험 용량인 2,000mg/kg/day는 mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람에서의 최대 권장 투여량 (MRHD)인 40mg/day의 480배였다. 1,000mg/kg/day (MRHD의 약 120배) 용량까지 투여한 p53 녹아웃 마우스에서의 6개월 투여실험과 Has2 형질전환 마우스에서의 6개월 투여실험 결과, 이 약의 발발성은 나타나지 않았다.

2) 돌연변이성

올메사르탄메독실과 올메사르탄을 in vitro 시 리아 헬스2 배아세포 형질전환 실험 (Seyan transverse cell transformation assay) 결과 음성였으며, 빅티 리아 변이성 시험 (Ames test)에서도 유전독성의 증가는 보이지 않았다. 그러나, 두 약물 모두 in vitro에서 배양된 세포 (Chinese hamster lung)에서의 염색체 비치를 증가시켰다. 두 약물은 또한 in vivo 마우스 인후두 시험에서 티미딘 케타이 돌연변이에 대해 양성 결과를 나타내었다. 올메사르탄메독실은 2,000mg/kg까지 경구 투여했을 때, MutalMouse 점과 신장에서 in vivo 돌연변이 시험과 마우스 골수에서의 파골세포를 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었다. (올메사르탄은 시험하지 않았음)

3) 수태능 이상

올메사르탄을 1,000mg/kg/day (MRHD의 240배) 용량까지 수컷은 교미 9주전, 암컷은 2주전에 투여를 시작한 시험에서, 레트의 수태능력에는 영향을 미치지 않았다.

- **저장방법:** 기밀용기, 실온(~30°C)보관 (사용기간: 제조일로부터 36개월)
■ **포장단위:** 30정/PTP
■ **제조원:** 고려제약주식회사
■ **제조자:** 이노비오(오제약주식회사)
경기도 화성시 향남읍 제양공단2길 34-40
■ **첨부문서 최종 개정일:** 2018년 10월 15일
■ **주요 내용:** 최우약품 제조관리기준(GMP)에 따라 제조 및 품질검사를 위한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 약품을 구입 하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.
■ **부적응 회피구호 신청:** 한국약물관리인민리엔(644-6223)

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
※ 사용전에 첨부문서를 꼭 읽으십시오.
※ 기타 문의사항은 약사와 상담하거나 당사의 소비자 상담실 090-529-6100로 문의하십시오.
※ 첨부문서 최종 개정일 이후의 변경사항은 http://www.nicepharma.com에서 확인하실 수 있습니다.

