의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.11.15. (로칸듀오정) 2016.11.25. (로타칸정) 2016.11.25. (투게논정) 2016.12.22. (콤비로칸정)	**접수번호**	로칸듀오정 (20160283248, 20160283707, 20160283717, 20160283721) 로타칸정 (20160291284, 20160289912, 20160289885, 20160289824) 투게논정 (20160292227, 20160292191, 20160290897, 20160290591) 콤비로칸정 (20160328276, 20160328137, 20160328039, 20160327947)
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	수탁사 : 알보젠코리아(주) 위탁사 : ㈜녹십자, 동아에스티(주), 환인제약(주)		
제 품 명	[알보젠코리아(주)] 로칸듀오정 20/32밀리그램, 로칸듀오정 10/16밀리그램,로칸듀오정 10/8밀리그램, 로칸듀오정 5/8밀리그램 [㈜녹십자] 로타칸정 20/32밀리그램, 로타칸정 10/16밀리그램, 로타칸정 10/8밀리그램, 로타칸정 5/8밀리그램 [동아에스티(주)] 투게논정 20/32밀리그램, 투게논정 10/16밀리그램, 투게논정 10/8밀리그램, 투게논정 5/8밀리그램 [환인제약(주)] 콤비로칸정 20/32밀리그램, 콤비로칸정 10/16밀리그램, 콤비로칸정 10/8밀리그램, 콤비로칸정 5/8밀리그램		
주성분명 **(원료의약품등록 번호)**	로수바스타틴칼슘, 칸데사르탄실렉세틸		
제조/수입 품목	■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량	[20/32밀리그램] 이 약 1 정 (330.0 밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘 20.8mg (로수바스타틴으로서 20mg), 칸데사르탄실렉세틸 32.0mg [10/16밀리그램]		

		이 약 1 정 (165.0 밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘 10.4mg (로수바스타틴으로서 10mg), 칸데사르탄실렉세틸 16.0mg [10/8밀리그램] 이 약 1 정 (165.0 밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘 10.4mg (로수바스타틴으로서 10mg), 칸데사르탄실렉세틸 8.0mg [5/8밀리그램] 이 약 1 정 (82.5 밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘 5.2mg (로수바스타틴으로서 5mg), 칸데사르탄실렉세틸 8.0mg
신청 사항	**효능효과**	이 약은 두 약물(칸데사르탄실렉세틸과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ○ 칸데사르탄실렉세틸 1. 본태고혈압 2. 심부전 : 좌심실수축기능이 손상된(NYHA class Ⅱ-Ⅳ, 좌심실박출률 40% 이하) 환자 중 다음에 해당하는 경우 1) ACE억제제에 대한 추가요법이 필요한 경우 2) ACE억제제에 내약성이 좋지 않은 경우 ○ 로수바스타틴칼슘 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리 반출법)의 보조제 3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소

		- 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소
	용법용량	이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 칸데사르탄실렉세틸/로수바스타틴칼슘 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. ○ 칸데사르탄실렉세틸 1. 본태고혈압 1) 성인 : 초회용량 및 유지용량으로 1일 1회 칸데사르탄실렉세틸로서 8 ~ 16 mg 경구투여가 권장된다. 1일 1회 16 mg으로 4주간 치료 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 최대 1일 1회 32 mg까지 증량할 수 있다. 이 용량으로도 혈압이 조절되지 않는 경우, 다른 치료법을 고려하여야 한다. 치료개시 4주 이내에 최고효과가 발현된다. 2) 고령자 : 초기용량을 조절할 필요가 없다. 3) 혈관내 유효혈액량 감소(Intravascular volume depletion) 환자 : 유효혈액량 감소와 같이 저혈압의 위험성이 높은 환자에 대하여 세심하게 주의하면서 초기용량으로 4 mg을 투여한다. 4) 신장애 환자 : 혈액투석환자를 포함한, 신장애 환자의 초기용량은 4 mg으로, 환자의 반응에 따라 용량을 조절한다. 중증 또는 말기 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 15 mL/min)에 대한 사용경험이 제한적이다. 5) 간장애 환자 : 경증에서 중등도 간장애 환자의 초기용량은 1일 1회 2 mg으로, 환자의 반응에 따라 용량을 조절한다. 중증의 간장애 환자에 대한 사용경험이 없다. 6) 소아 : 만 18세 이하의 청소년 및 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 2. 심부전 1) 성인 : 초기용량은 1일 1회 4 mg이 권장된다. 2주 이상의 간격을 두고 용량을 2배 씩 증량하며, 환자의 내약성을 고려하여 최대 1일 1회 32 mg까지 증량할 수 있다. 2) 고령자, 혈관내 유효혈액량 감소환자, 신장애 환자, 경증에서 중등도 간장애 환자: 초기용량을 조절할 필요가 없다. 3) 소아 : 만 18세 이하의 청소년 및 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지

		않다. ○ 로수바스타틴칼슘 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다. 2. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다. 3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다. 4. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다. 5. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
최종 허가 사항	**허가일자**	2017.05.16
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조

	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		해당사항 없음		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 고용석, 최영주
심사부서		순환계약품과	심사담당자	(안유) 주정흔, 김미조, 장정윤 (기시) 이나영, 박재현, 장정윤
GMP* 평가부서		해당사항 없음	GMP 담당자	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<전공정위수탁제조품목>

연번	제품명	신청인(회사명)	접수번호	접수일자	허가일자
1	투게논정 20/32, 10/16, 10/8, 5/8mg밀리그램	동아에스티(주)	20160292227, 20160292191, 20160290897, 20160290591	2016.11.25	2017.05.16
2	로타칸정 20/32, 10/16, 10/8, 5/8mg밀리그램	㈜녹십자	20160291284, 20160289912, 20160289885, 20160289824	2016.11.25	2017.05.16
3	콤비로칸정 20/32, 10/16, 10/8, 5/8mg밀리그램	환인제약(주)	20160328276, 20160328137, 20160328039, 20160327947	2016.12.22.	2017.05.16

* 알보젠코리아(주), '로칸듀오정20/32, 10/16, 10/8, 5/8mg밀리그램'의 자료 허여서 제출

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

이 약은 두 약물(칸데사르탄실렉세틸과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ○ 칸데사르탄실렉세틸 1. 본태고혈압 2. 심부전 : 좌심실수축기능이 손상된(NYHA class Ⅱ-Ⅳ, 좌심실박출률 40% 이하) 환자 중 다음에 해당하는 경우 1) ACE억제제에 대한 추가요법이 필요한 경우 2) ACE억제제에 내약성이 좋지 않은 경우 ○ 로수바스타틴칼슘 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리 반출법)의 보조제 3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

○ **용법·용량**

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 칸데사르탄실렉세틸/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

○ 칸데사르탄실렉세틸

1. 본태고혈압

1) 성인 : 초회용량 및 유지용량으로 1일 1회 칸데사르탄실렉세틸로서 8 ~ 16 mg 경구투여가 권장된다. 1일 1회 16 mg으로 4주간 치료 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 최대 1일 1회 32 mg까지 증량할 수 있다. 이 용량으로도 혈압이 조절되지 않는 경우, 다른 치료법을 고려하여야 한다. 치료개시 4주 이내에 최고효과가 발현된다.
2) 고령자 : 초기용량을 조절할 필요가 없다.
3) 혈관내 유효혈액량 감소(Intravascular volume depletion) 환자 : 유효 혈액량 감소와 같이 저혈압의 위험성이 높은 환자에 대하여 세심하게 주의하면서 초기용량으로 4 mg을 투여한다.
4) 신장애 환자 : 혈액투석환자를 포함한, 신장애 환자의 초기용량은 4 mg으로, 환자의 반응에 따라 용량을 조절한다. 중증 또는 말기 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 15 mL/min)에 대한 사용경험이 제한적이다.
5) 간장애 환자 : 경증에서 중등도 간장애 환자의 초기용량은 1일 1회 2 mg으로, 환자의 반응에 따라 용량을 조절한다. 중증의 간장애 환자에 대한 사용경험이 없다.
6) 소아 : 만 18세 이하의 청소년 및 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

2. 심부전

1) 성인 : 초기용량은 1일 1회 4 mg이 권장된다. 2주 이상의 간격을 두고 용량을 2배 씩 증량하며, 환자의 내약성을 고려하여 최대 1일 1회 32 mg까지 증량할 수 있다.
2) 고령자, 혈관내 유효혈액량 감소환자, 신장애 환자, 경증에서 중등도 간장애 환자: 초기용량을 조절할 필요가 없다.
3) 소아 : 만 18세 이하의 청소년 및 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

○ 로수바스타틴

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할

수 있다.
2. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.
3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다.
4. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다.
5. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

칸데사르탄실렉세틸과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 사용상의 주의사항

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다('임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
3) 임부 및 수유부, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성
- 출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

4) 중증 간장애 환자 및/또는 담즙정체 환자
5) 근병증환자
6) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제 치료시 혈관

부종의 병력이 있는 환자

7) 중증의 신부전의 신장애 환자 (creatinine clearance (CL_{cr})<30mL/min)
8) 사이크로스포린 병용투여 환자
9) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m^2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
10) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
   - 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60ml/min)
   - 갑상선기능저하증
   - 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
   - 다른 HMG-CoA 전환효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
   - 알코올 중독
   - 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
   - 아시아계 환자
   - 피브레이트 계열 약물 병용투여
11) 원발고알도스테론혈증 환자 (이 약물에 잘 반응하지 않는다.)
12) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고령자('고령자에 대한 투여'항 참조)
2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
3) 경증에서 중등도 간장애 환자(예, 간경변 환자)
4) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 이 약은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
5) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
6) 허혈 심장병, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심혈류 부전에 따른 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
7) 양측성 혹은 단일 신장에서의 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자(신혈류량의 감소나 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있다.)
8) 혈관내 유효혈액량 감소환자
9) 신장애 환자(과도한 강압에 의해 신장 기능이 더욱 악화될 우려가 있다.)

10) 신장 이식을 한 환자

11) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

12) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

· 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.

- 신장애환자
- 갑상선기능저하증
- 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 남용
- 70세 이상의 노인
- 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
- 피브레이트 계열 약물 병용투여

· 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.

· 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 한다. CK값이 기저상태에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.

13) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 간질발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

14) 임상시험에서 로수바스타틴 단일제와 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에

대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 유도체(겜피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.

15) 로수바스타틴 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 40mg 투여 환자의 추적기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.

16) 로수바스타틴 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 한다.

4. 이상반응

이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자 217명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다. 이 약의 이상반응 발현양상은 각 단일요법군과 유사하였으며, 각 개별 성분의 기 보고된 안전성 범위 이내로 상가적인 중복 독성(overlapping toxicity)이 우려되는 사항은 관찰되지 않았다.

○ 8주간의 치료기 동안 수집된 이상반응

이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자 217명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다.

치료 기간(8주) 중 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 두통으로 이 약 투여군, 로수바스타틴 투여군, 칸데사르탄실렉세틸 투여군에서 각각 7.04% (5건), 4.11% (3건), 5.48% (4건)씩 보고되었다. 이외 치료군 중 1군에서라도 2% 이상으로 보고된 이상반응은 비인두염으로 각각 2.82% (2건), 2.74% (2건), 1.37% (1건)씩 발생하였다.

다음 표는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체 투여군 217명 (이 약 투여군 71명, 로수바스타틴 투여군 73명, 칸데사르탄실렉세틸 투여군 73명)에서 발생한 이상반응 발생빈도를 요약한 것이다.

<표 1> 이상반응

	이상반응 (%)		
신체 기관별	이 약 투여군(N=71)	로수바스타틴 투여군(N=73)	칸데사르탄실렉세틸 투여군(N=73)

신경계 장애			
두통	7.04	4.11	5.48
어지러움	0	0	1.37
체위성 어지러움	0	0	1.37
감염			
비인두염	2.82	2.74	1.37
맥립종	0	1.37	0
국소감염	1.41	0	0
치주염	0	0	1.37
일반적 장애			
가슴불편감	0	1.37	0
피로	1.41	0	0
염증	0	0	1.37
이물감	0	1.37	0
피부 및 피하조직 장애			
전신가려움증	1.41	0	1.37
피부염	0	1.37	0
가려움증	1.41	0	0
근골격계 및 결합조직 장애			
관절경직	1.41	0	0
근육골격통증	0	0	1.37
목통증	0	0	1.37
사지통증	1.41	0	0
안과계 장애			
백내장	0	0	1.37
눈부심	1.41	0	0
위장장애			
소화불량	1.41	0	0
구역	0	1.37	0
실험실 검사			
혈당상승	0	0	1.37
혈중나트륨감소	0	0	1.37
부상, 중독 및 합병증			
손골절	1.41	0	0
대사 및 영양장애			
저혈당증	0	1.37	0
신장 및 비뇨기계 장애			
신석증	0	1.37	0
호흡기계 장애			
기침	0	0	1.37
외과적 및 내과적 시술			
발치	0	0	1.37

이 기간 중 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응은 3군 모두 두통으로 이 약 투여군, 로수바스타틴 투여군, 칸데사르탄실렉세틸 투여군에서 각각 4.23% (3건), 4.11% (3건), 5.48% (4건)씩 보고되었다. 이 외 이 약 투여군에서 가려움증, 로수바스타틴 투여군에서 구역, 칸데사르탄실렉세틸 투여군에서 전신가려움증이 각각 1건씩 약물이상반응으로 보고되었으며 모두 경증 또는 중등증이었다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응은 다음과 같다.

<표 2> 약물이상반응

	약물이상반응 (%)		
신체 기관별	이 약 투여군(N=71)	로수바스타틴 투여군(N=73)	칸데사르탄실렉세틸 투여군(N=73)
신경계 장애			
두통	4.23	4.11	5.48
체위성 어지러움	0	0	1.37
피부 및 피하조직 장애			
가려움증	1.41	0	0
전신가려움증	0	0	1.37
위장장애			
구역	0	1.37	0

아래에 명시된 정보는 칸데사르탄실렉세틸 및 로수바스타틴 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 칸데사르탄실렉세틸에서 수집된 정보

1) 본태고혈압의 치료
일반적으로 이상반응은 경미하고 일시적이었으며, 발현율은 용량, 연령, 성별과 무관하였다. 이상반응으로 인해 치료를 중단하는 사례는 이 약과 위약군에서 유사하였다.

(1) 임상시험 결과, 칸데사르탄실렉세틸군에서 적어도 1 % 이상 발생하였고 위약군에 비해 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다.
① 정신신경계 : 어지럼
② 근골격계 : 요통
③ 호흡기계 : 호흡기감염(상기도 감염, 인두염, 비염)

(2) 임상시험 결과, 1 % 이상의 비율로 발생하였지만 이 약에 비하여 위약 투여군에서 같거나 더 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다. : 피로, 말초부종, 흉통, 두통, 기관지염, 기침, 부비강염, 구역, 복통, 설사, 구토, 관절통, 단백뇨

(3) 임상시험 결과, 이 약과의 인과관계에 상관없이 0.5 % 이상의 발생율로 보고된 중요한 이상반응은 다음과 같다.
① 전신 : 무력증, 발열
② 중추 및 말초신경계 : 지각이상, 어지럼
③ 소화기계 : 소화불량, 위장염
④ 심혈관계 : 빈맥, 심계항진
⑤ 대사 및 영양 : 크레아틴키나아제(CK) 증가, 고혈당, 고중성지방혈증, 고요산혈증
⑥ 근골격계 : 근육통

⑦ 혈소판 및 출혈 : 비출혈
⑧ 정신신경계 : 불안, 우울증, 졸음증
⑨ 호흡기계 : 호흡곤란
⑩ 피부 및 부속기관 : 발진, 발한증가
⑪ 비뇨기계 : 혈뇨

2) 심부전의 치료
심부전 환자에서의 이상반응 발현양상은 약리작용 및 환자의 건강상태와 일치하였다. 이 약 32 mg(n=3,803)군과 위약(n=3,796)군을 비교한 CHARM 임상시험에서 이 약 투여군의 21.0 %, 위약군의 16.1 %가 이상반응으로 인하여 투여를 중단하였다. 자주(≥ 1/100, < 1/10) 나타난 이상반응은 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능 손상, 크레아티닌, 요소, 칼륨의 증가였다. 용량을 증가하는 동안과 그 이후 정기적으로 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 모니터링 하는 것이 권장된다.

3) 일반적으로 이 약은 일상적인 실험실적 인자들에 임상적으로 유의할만한 영향을 미치지 않았다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계 억제제와 마찬가지로 헤모글로빈과 헤마토크리트치가 약간 감소하였다. 크레아티닌, 요소, 칼륨의 증가와 나트륨의 감소가 관찰되었다. 이상반응으로 ALT의 상승이 이 약 투여군에서 위약군에 비해 약간 높은 빈도로 보고되었다(1.3 % vs 0.5 %). 이 약을 투여 받은 환자에서 실험실적 인자들의 일상적인 모니터링은 필요하지 않으나, 신기능 손상자에서는 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 하는 것이 권장된다.

4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

(1) 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 호중구감소증이 나타날 수 있다. 또한 무과립구증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(2) 대사 및 영양이상 : 고칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저혈당(당뇨병 치료 중인 환자에서 나타나기 쉽다.)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손 떨림, 집중력 저하, 경련, 의식 장애 등이 나타난 경우 에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(3) 신경계 : 어지럼, 두통이 나타날 수 있다.

(4) 호흡기계, 흉부·종격계: 기침

(5) 소화기계 : 구역이 나타날 수 있다.

(6) 간담도계 : 간 효소치 증가, 간염이 나타날 수 있다. 또한 AST, ALT, γ-GTP 상승 등의 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를한다.

(7) 피부 및 피하조직 : 발진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있다. 또한 혈관부종(얼굴, 구순·혀, 인·후두 등의 종창)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(8) 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(9) 근골격계 : 관절통, 근육통, 요통이 나타날 수 있다.
(10) 신장 및 비뇨기계 : 신기능손상, 급성 신부전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(11) 발열, 해소, 호흡곤란, 흉부X선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신 피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를한다.
(12) 쇼크, 실신, 의식 소실(만성 심부전의 경우, 실신, 의식 소실은 0.1~5 %) : 쇼크, 혈압강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 느낌, 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 엄격한 염분 제한, 이뇨제 투여 중 또는 심부전 환자에서는 소량부터 투여를 시작하고 증량하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 해야한다.
5) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 15,585명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 1.06 %(166명/15,585명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.82 %(128명/15,585명)이다. 인과관계와 상관없이 어지럼이 0.30 %(47명)로 가장 많았고, 그 다음은 두통 0.22 %(35명), 기침 0.17 %(26명)의 순으로 나타났다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같다.
(1) 중추 및 말초신경계 : 마비(2명), 긴장항진(1명)
(2) 전신 : 실신(1명), 얼굴홍조(1명), 체중증가(1명), 얼굴부종(1명)
(3) 위장관계 : 구갈(2명)
(4) 정신신경계 : 수면장애(2명), 성욕감소(1명), 건망증(1명), 식욕부진(2명), 식욕증진(1명)
(5) 감각기관 : 이명(1명), 미각도착(1명)
(6) 생식기계 : 발기부전(1명)

○ 로수바스타틴칼슘에서 수집된 정보

1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 이 약 투여군중 4% 미만이었다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:
흔하게 (>1/100, <1/10);
흔하지 않게 (>1/1,000, <1/100);
드물게 (>1/10,000, <1/1,000);
매우 드물게 (<1/10,000).
알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨[1)]		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함) 횡문근융해증
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응 (로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)

다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.
3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 이 약 모든 용량의 치료환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.
4) 간에 미치는 영향 : 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.
5) 국외 시판 후 경험

위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

- 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증 (빈도불명)

- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명)
- 근골격계 : 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.

재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 핍뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

로수바스타틴 단일제 임상시험에서 수집된 정보에 따르면 모든 용량의 치료환자(특히 20밀리그램 이상)에서 급성신부전과 함께 또는 급성신부전 없이 근골격계 독성(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 보고되었으며 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 CK 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 횡문근융해증에 취약한 환자에게 이 약 투여 시 주의를 기울여야 한다.

이 약을 투여하기 전에 CK 수치를 측정해야 한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않는다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약 투여 후에는 CK 수치의 정기적 모니터링이 권장된다. 또한 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 로수바스타틴 용량을 증량하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 한다. 이러한 경우에는 CK 수치를 측정하고 CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 또한 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 증상의 중증 여부와 일상의 불편함이 초래되었는지를 고려하여 결정할 수 있다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저용량으로 재시작할 것을 고려할 수 있다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않는다.

또한 이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(AST, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

○ 칸데사르탄실렉세틸

1) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증 환자의 경우, 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 제제(예, ACE억제제)와 마찬가지로 혈중요소와 혈청크레아티닌 농도를 증가시킬 수 있으므로 주의하도록 한다. 유사한 효과가 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제에서도 나타날

수 있다.

2) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 제제와 마찬가지로 심부전 환자 및 혈관내 유효혈액량 감소 환자(예, 고용량의 이뇨제를 투여 받는 경우)에서, 이 약에 의한 증상적 저혈압이 나타날 수 있으므로, 이 약의 치료를 시작하기 전 이러한 증상을 해결하거나, 초기용량을 4 mg으로 감량한다.
3) 이 약을 투여 받는 심부전 환자, 신장장애 혹은 당뇨병 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 치료하는 동안 정기적으로 혈청 칼륨을 모니터링 하는 것이 권장되며, 특히 ACE억제제, 스피로노락톤과 같은 칼륨저류성 이뇨제와 병용할 경우 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의한다.
4) 이 약에 민감한 환자에서 신기능변화가 나타날 수 있다. 이 약을 신장애 환자에 투여시 혈청칼륨 및 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 중증 또는 말기 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 15 mL/min)에 대한 임상경험은 제한적이다.
5) 심부전 환자 중 75세 이상의 고령자나 신장애 환자에 대한 주기적인 신기능 평가가 이루어져야 하며 증량 시 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 모니터링 하는 것이 권장된다. 심부전 환자를 대상으로 한 임상시험에 혈청 크레아티닌이 265 mol/L(3 mg/dL) 초과하는 환자는 포함되지 않았다.
6) 신장 이식을 한 환자에게 이 약을 사용한 경험은 제한적이다.
7) 혈관의 긴장도와 신장기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 주로 의존하는 환자(예, 울혈심부전이나 신동맥경색을 포함한 신질환을 앓고 있는 환자)에서 이 시스템에 영향을 미치는 다른 약물로의 치료는 급성 저혈압, 고질소혈증, 뇨량감소증, 또는 드물게 급성 신부전과 관련되어 있다. 유사한 효과가 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제에서 나타날 가능성을 배제할 수는 없다. 다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈 심질환이나 허혈 뇌혈관질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다.
8) 심부전환자에서 이 약을 ACE억제제와 병용할 때, 이상반응의 위험, 특히 신기능 손상과 고칼륨혈증이 증가할 수도 있다.
9) 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제를 투여 받고 있는 환자의 경우, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해로 인하여 마취 및 수술시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 유액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있다. 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.
10) 혈액투석하는 동안 혈장 용량 감소 및 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화로 인하여 혈압이 AT_1-수용체 길항제에 민감해질 수 있으므로, 혈액투석 환자에 이 약을 투여하는 경우 혈압을 주의깊게 모니터링하면서 용량을 적정해야 한다.
11) 히드로클로로티아지드와 같은 이뇨제와의 병용은 혈압강하작용을 상승시키며, 심부전에서는 베타차단제, 비칼륨보전이뇨제, 디기탈리스 또는 이러한 제제들의 혼합제등 다른 심부전 치료 약물과 병용할 수 있다.
12) 고혈압 환자의 경우 이 약의 투여에 의해 드물게 급격한 혈압 강하, 쇼크, 실신, 일과성

의식소실이나 신기능 저하를 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 소량부터 개시하고 증량하는 경우에는 혈압, 신장기능 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

(1) 혈액 투석중인 환자
(2) 엄격히 염분 제한 중인 환자
(3) 이뇨제 투여중인 환자
(4) 저나트륨혈증 환자
(5) 신장애 환자
(6) 심부전 환자

13) 심부전 환자에서 이 약의 투여에 의해 급격한 혈압 강하, 신장기능 저하 혹은 빈혈을 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 혈압, 신장기능, 빈혈지표(헤모글로빈 등) 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여를 시작하고 신중하게 증량한다.

(1) 혈액 투석중인 환자
(2) 엄격한 염분 제한 중인 환자
(3) 이뇨제 투여중인 환자(특히 최근 이뇨제 투여를 시작한 환자)
(4) 저나트륨혈증 환자
(5) 신장애 환자
(6) 저혈압 환자
(7) NYHA classⅢ 등의 비교적 심각도 높은 만성 심부전 환자

14) 혈관 내 유효혈액량 감소 환자(예, 고용량의 이뇨제 투여 환자 등)에서 증후성 저혈압이 나타날 수 있다.
15) 운전이나 기계를 작동시, 고혈압 치료중에는 혈압 강하에 의해 일시적인 어지럼이나 권태감이 발생할 수 있음을 고려해야 한다. 따라서 자동차 운전이나 기계 조작시 주의한다.

○ 로수바스타틴칼슘

1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 가래가 없는 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
2) 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.
3) 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.

4) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m2, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총 빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.
5) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c. 521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 로수바스타틴 20mg과 칸데사르탄실렉세틸 32mg 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

다른 약물들과 로수바스타틴/칸데사르탄실렉세틸 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 칸데사르탄실렉세틸과 로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 칸데사르탄실렉세틸

1) 안지오텐신 수용체 길항제, ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m^2)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
2) 칸데사르탄실렉세틸과 같이 임상 약동학 연구에서 조사된 물질들로는 히드로클로로티아지드, 와르파린, 디곡신, 경구용피임약(즉, 에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐), 글리벤클라미드, 니페디핀 등이 있다. 이들 연구에서 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.
3) 칸데사르탄은 주로 대사되지 않은 채로 소변과 담즙으로 배설되고 간대사(CYP2C9)에 의해 소량만이 제거된다. 상호작용에 대한 연구에 의하면 CYP2C9와 CYP3A4에 대한 영향은 없었다. 실험실적 데이터에 의하면 시토크롬 p450 동종효소인 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4에 의존적으로 대사되는 약물과의 생체내에서의 상호작용은 일어나지 않을 것으로 보인다.

4) 이 약의 혈압강하효과는 다른 혈압강하제에 의해 상승될 수도 있다.
5) ACE억제제와 리튬을 병용했을 때, 혈청 리튬농도 및 독성이 가역적으로 증가되었다. 유사한 효과가 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제에서 나타날 수 있으므로 혈청 리튬수치를 주의깊게 모니터링 하는 것이 권장된다.
6) 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산, 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용 시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.
7) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 제제의 사용경험에 근거해 볼 때 이 약과 칼륨보전이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌 등), 칼륨보충제, 칼륨을 함유하는 염보충제 또는 칼륨수치를 증가시킬 수 있는 다른 제제들(예, 헤파린)과 병용투여할 경우 혈청칼륨농도가 증가할 수 있으므로 주의하도록 한다.
8) 이 약의 생체이용률은 음식물에 의해 영향을 받지 않는다.
9) 심부전 환자에서 ACE억제제와 병용시 신기능장애와 고칼륨혈증과 같은 이상반응의 위험이 증가한다. 따라서 병용 시 주의해야 한다.
10) 이 약과 아세노쿠마롤 혹은 펜프로쿠몬과의 상호작용은 연구된 바가 없으므로, 위와 같은 항응고제 와 이 약은 병용 시 주의해야 한다.
11) 이 약과 ACE억제제 또는 칼륨보전이뇨제의 병용은 권장되지 않는다.

○ 로수바스타틴칼슘

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향
시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.
이 약은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조).

<다른 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)>

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가
로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가

mg 1일 2회, 17일간		
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 증가
겜피브로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 75 mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
티프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
드로네다론 400 mg 1일 2회	10 mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여 80 mg, 단회 투여	1.4배 증가 1.3배 증가
에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포샘프레나비어 700 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리타자 0.3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
페노피브레이트 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유의한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
에리스로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

- 제산제 : 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 이 약을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 이 약 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.
- 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

- 와파린 : 이 약과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
- 사이클로스포린 : 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
- 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호

작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겜피브로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 한다.

- 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 이 약과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.
- 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

○ 칸데사르탄실렉세틸

1) 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제의 작용기전을 고려할 때, 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 이 약에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 이 약도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 이 약에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.
2) 이 약이 모유 중에 이행되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫트에 대한 실험에서 유즙중에 이 약의 분비가 확인되었으므로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

○ 로수바스타틴칼슘

임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하

면 안된다.
임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
일반적으로 고령자에게 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다 (심근경색, 뇌졸중 또는 신기능 손상의 악화 등이 일어날 우려가 있다.). 따라서 고령자에게 투여 시 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치
○ 칸데사르탄실렉세틸
약리학적으로 고려하였을 때, 과량투여시의 주된 증상은 증상적인 저혈압, 어지럼, 빈맥이다. 칸데사르탄실렉세틸 672 mg까지 과량 투여한 사례에서 회복이 되었다. 과량투여에 의하여 저혈압이 발생하는 경우 활력징후를 모니터링하면서 다음과 같은 대증요법으로 치료한다. 환자를 반듯이 뒤로 누이고 다리는 위로 하도록 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 이것으로 충분하지 않으면 교감신경흥분제를 투여한다. 이 약은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다.

○ 로수바스타틴칼슘
과량 투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보인다.

11. 적용상의 주의
이 약이 운전이나 기계작동능력에 영향에 대한 시험이 수행되지 않았으나 고혈압 치료 중에는 혈압 강하에 의해 일시적인 어지럼이나 권태감이 발생할 수 있음을 고려해야 한다. 따라서 자동차 운전이나 기계 조작 시 주의한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않도록 주의한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품 오용에 의한 사고의 원인

이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 권장되지 않는다.

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 5/8mg, 10/8mg: 제조일로부터 24개월, 10/16mg: 제조일로부터 30개월, 20/32mg: 제조일로부터 36개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사 사유 및 재심사 기간

○ **(위해성 관리계획)** 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우)

1. 「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호 나목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임 - 재심사 기간 : 2017.05.16. ~ 2023.05.15.(6년) - 재심사 신청기간 : 2023.05.16. ~ 2023.08.15. 2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것 3. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것. 4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토

• 접수번호 : 20150224761 외 3건 (접수일:2015.12.29)

결과: 시정적합 [관련; 의약품심사조정과-2634, (2016.04.25.)]

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.11.15				
보완요청 일자		2017.01.26	2017.01.26		
보완접수 일자		2017.02.28	2017.02.28		
최종처리 일자	2017.05.16				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

| 제출자료 / 구분 | 자료번호 | | |

나. 반복투여독성시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(로칸듀오정)은 동반질환 환자를 대상으로 복약순응도 개선 등을 목적으로 개발된 새로운 조성의 복합제임.
- 고혈압·고지혈증 치료목적 복합제 개발을 위해 약물상호작용, 생물학적동등성시험(2건), 치료적 확증 임상시험(이상지질혈증을 동반한 본태고혈압 환자 대상) 등 4건의 임상시험을 실시하였음.

1) 생물약제학 시험

▸복합제에 대한 생물학적동등성 평가(DP-CTR208-I-02 및 DP-CTR208-I-04, 1상)

· 병용투여(크레스토정20mg과 아타칸정32mg) 대비 복합제(로칸듀오정 20/32mg)의 약동학적 특성 평가 결과, 두 성분 모두 약동학 동등성 범위(0.8-1.25)를 만족하였음.

· 병용투여(크레스토정10mg과 아타칸정8mg) 대비 복합제(로칸듀오정 10/8mg)의 약동학적 특성 평가 결과, 두 성분 모두 약동학 동등성 범위(0.8-1.25)를 만족하였음.

2) 병용투여에 대한 약물상호작용 평가(DP-CTR208-I-01, 1상)

R 병용투여 시 C의 약동학에 영향을 미치지 않았음(AUC 및 Cmax가 약동학 동등성 범위인 0.8~1.25 이내). C 병용투여 시 R의 Cmax는 90% 신뢰구간을 약간 벗어났으나([redacted])AUC는 약동학 동등성 범위에 만족하였고, 병용투여 시 안전성에 차이가 없었으므로 두 약물 간 약동학적 상호작용은 임상적으로 유의하지 않을 것으로 판단됨.

* R: 크레스토정 20mg, C: 아타칸정 32mg

3) 복합제에 대한 안전성·유효성 평가(DP-CTR208-III-03, 3상)

원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자에서 복합제(로수바스타틴칼슘/칸데사르탄실렉세틸)의 고혈압 및 이상지질혈증 조절 효과를 확인하기 위해 msSBP 변화량과 LDL-C 수치 변화율을 분석한 결과, 복합제 투여 시 단일제 대비 고혈압 조절 효과 및 이상지질혈증 조절 효과의 우월성이 입증됨. 이상반응 측면에서도 복합제 투여군에서 단일제 대비 임상적 유의성이 관찰되지 않음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 순환계용약
- 약리작용 기전 및 기타 약물의 간단한 설명:
  - 칸데사르탄실렉세틸 : ARB(Angiotensin Receptor II Blocker)
    안지오텐신 수용체에 내인성 혈압상승물질인 안지오텐신과 선택적, 경쟁적으로 작용하는 기전으로 혈압을 저하시킴.
    혈관수축 및 알도스테론 분비 능력을 매개하는 AT1 수용체에 선택적으로 작용하여 안지오텐신 II와의 결합을 차단함
  - 로수바스타틴칼슘 : HMG-CoA Reductase inhibitor
    콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절 단계에서 HMG-CoA가 mevalonate로 전환되는 것을 촉매하는 HMG-CoA reductase에 inhibitor로 작용하여 간에서 콜레스테롤 합성을 억제함
- 당해 의약품의 간단한 특장점 : 고혈압과 이상지질혈증의 개별적 치료는 약물의 수 증가, 각 위험인자 별 약물 적정 증량을 위한 방문 횟수 증가 등을 초래함. 따라서 복약순응도를 개선하고, 더불어 체계적인 위험인자 관리를 위해 고혈압치료제와 이상지질혈증 치료제의 복합제 개발이 요구됨.

1.2. 기원 및 개발경위

- 복합제 개발의 타당성
  - 고령화 사회로 접어들면서 고혈압, 고지혈증 등 다수의 만성 동반질환자가 증가함에 따라, 다수의 의약품을 복용하는 불편함이 있음.
  - 고혈압과 이상지질혈증은 CVD(심혈관 질환)의 위험인자로 알려져 있으며, 이를 감소시키기 위한 다양한 치료적 중재가 요구되고 있음. 이러한 요인들의 개별적 치료는 약물의 수 증가, 각 위험인자 별 약물 적정 증량을 위한 방문 횟수 증가 등을 초래함. 따라서 복약순응도를 개선하고, 더불어 체계적인 위험인자 관리를 위해 고혈압치료제와 이상지질혈증 치료제의 복합제 개발이 요구됨.
- 신청품목(로칸듀오정)은 동반질환(고혈압/이상지질혈증) 환자에서 단일제 병용 투여에 대한 필요성을 근거로 개발된 로수바스타틴과 칸데사르탄실렉세틸 복합제로 각 단일제 최고용량 및 다빈도 처방 상용량을 기준으로 총 4개 용량을 개발되었음.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 고혈압(hypertension)

대표적인 심혈관질환으로 다양한 내인성 또는 2차적 요인에 의하여 혈관 내 압력이 상승되어 혈관벽의 손상과 기타 다양한 합병증을 유발하는 질환임.

고혈압은 보통 무증상이나 조절하지 않고 장기간 방치하는 경우에는 심부전, 심근경색, 뇌졸중 등의 합병증을 발생시키며, 관련 사망률을 증가시킬 수 있는 질환임. 한 가지 약물만으로 목표혈압(<140/90mmHg)에 도달하지 못하는 경우 및 타 질환을 동시에 가지고 있는 경우 복용 약 개수가 많아지므로 순응도가 낮아짐.

고혈압 치료의 목적은 혈압을 조절하여 혈압상승에 의한 심혈관 및 신질환 이환율과 이로 인한 사망률을 낮추는 것에 있음.

- 이상지질혈증(dyslipidemia)

혈중 총 콜레스테롤(TG), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 중성지방(TG)이 상승되고, 고밀도지단백 콜레스테롤

(HDL-C)이 감소된 상태를 칭함. 각 구성성분의 농도에 따라 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 및 혼합형 이상지질혈증 등으로 분류됨.

이상지질혈증 또한 심혈관 위험인자로 작용하는 질환 중 하나로, 혈중 LDL-C(총 콜레스테롤의 60~70% 차지)의 상승과 관상동맥질환 발병 간 관련이 있는 것으로 알려져 있음. 따라서 이상지질혈증 치료 역시 LDL-C 저하에 의한 심혈관계 질환 이환율 및 사망률을 감소시키는데 그 목적이 있음.

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 기 허가된 성분의 고정용량 복합제 개발 건으로 새로운 안전성 쟁점 없음

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인 (계획서번호, 승인일)

1) 건강한 남성자원자를 대상으로 DP-R208(candesartan cilexetil과 Rosuvastatin calcium의 복합제)과 단일제 병용투여 시 약동학적 특성을 비교하기 위한 무작위배정, 단회, 교차, 공개 임상시험 (DP-CTR208-I-01, 2014.1.24.)
2) 건강한 성인 자원자를 대상으로 DP-R208(candesartan cilexetil 8mg/Rosuvastatin 10mg)복합제 단독 투여와 각각 성분의 병용 투여 간의 약동학적 특성을 비교하기 위한 무작위배정, 단회, 교차, 공개 임상시험(DP-CTR208-I-02, 2014.6.20.)
3) 건강한 남성 지원자에게 candesartan 32mg과 rosuvastatin 20mg을 병용하여 반복투여 후 안전성, 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 2중재군, 단일순서, 교차 임상시험(DP-CTR208-I-04, (2016.3.9.)
4) 원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자 대상 고정용량 복합제인 DP-R208 대비 각 단일요법의 안전성과 유효성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 제3상 임상시험(DP-CTR208-III-03, 2015.3.26.)

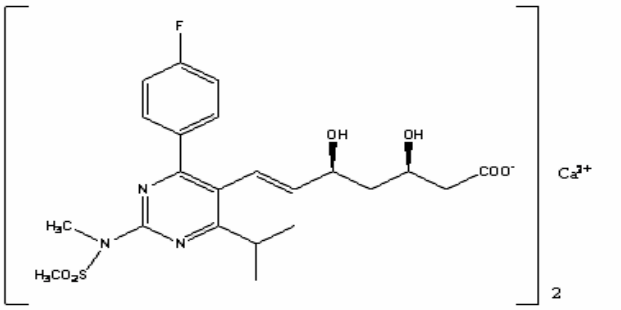
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

- 로수바스타틴칼슘 : 별규
- 칸데사르탄실렉세틸 : USP 'Canderartan cilexetil' 항에 따름

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 로수바스타틴칼슘
- 일반명 : bis[(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid] calcium salt
- 분자식 : $C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$ (MW : 1001.14)

- 구조식 : 

2.1.2 원료의약품 시험항목 : 로수바스타틴칼슘(별규)

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 ■ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약・시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당사항 없음

3.2. 완제의약품의 안정성

<5/8mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP/(Al-Al)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

<10/8mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP/(Al-Al)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

<10/16mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP/(Al-Al)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

<20/32mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP/(Al-Al)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 5/8mg, 10/8mg : 제조일로부터 24개월, 10/16mg : 제조일로부터 30개월, 20/32mg : 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 5/8, 10/8mg : 장기보존 18개월과 가속 6개월의 안정성 시험결과 기준 내 적합하나 유연물질이 증가하는 양상을 나타내므로, 「의약품등의 안정성시험 기준」제5조 별표3에 따라 장기보존 시험기간에 6개월을 더한 24개월까지의 사용기간이 인정됨
- 10/16mg : 장기보존 24개월과 가속 6개월의 안정성 시험결과 기준 내 적합하나 유연물질이 증가하는 양상을 나타내므로, 「의약품등의 안정성시험 기준」제5조 별표3에 따라 장기보존 시험기간에 6개월을 더한 30개월까지의 사용기간이 인정됨
- 20/32mg : 장기보존 36개월의 안정성 시험결과 기준 내 적합하므로 「의약품등의 안정성시험 기준」제5조에 따라 36개월까지의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량(mg/kg/day)
반복투여 독성시험	SD 랫드	경구	13주 (4주 회복)	▸투여군 (6개군) - 병용투여군: CR 9.9, 29.7, 89.1 (조성비: C:R=8:5)

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량(mg/kg/day)
			독성동태	- 단독투여군: C 54.9, R 34.2 - 용매대조군: 0.5%methylcellulose in D.W ▸1일 1회 13주간 반복투여

* C: 칸데사르탄실렉세틸, R: 로수바스타틴칼슘,

CR: 칸데사르탄+로수바스타틴 9.9(6.1mg+3.8mg), 29.7(18.3mg+11.4mg), 89.1mg(54.9mg+34.2mg)

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 독성학적으로 유의한 결과 대부분은 칸데사르탄실렉세틸과 로수바스타틴에서 알려진 영향과 일치하였으며, 병용투여 시 새롭거나 예상하지 못한 독성학적 증상은 관찰되지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가신고심사규정 제28조제4항에 따라, 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위내에서 신규 복합제를 개발하는 경우에 해당되므로 임상시험성적에 관한 자료로 갈음 가능

6. 임상시험성적에 관한 자료

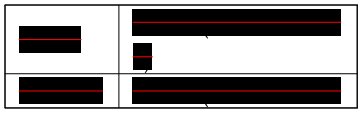
6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

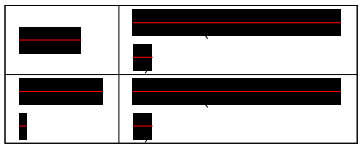
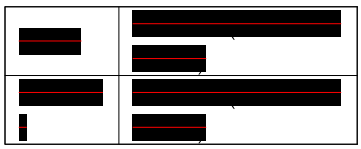
- 국내 실시 임상시험 GCP 준수여부 : 적합

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 4건
  - 임상약리: 3건(약물상호작용 1건, 생물학적동등성 2건)
  - 안전성·유효성: 3상 1건

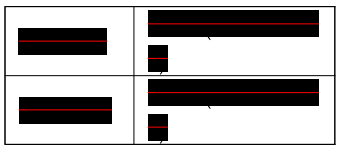
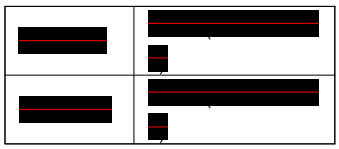
6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
건강한 남성자원자를 대상으로 DP-R208(candesartan cilexetil과 Rosuvastatin calcium의 복합제)과 단일제 병용투여 시 약동학적 특성을 비교하기 위한 무작위배정, 단회, 교차, 공개 임상시험								
1상	DP-CTR208-I-02	생물학적 동등성 평가	공개 단회 교차 (2X2)	건강한 성인 남성 40명	- 시험약: DP-R208 (칸데사르탄 실렉세틸 32mg/로수바스타틴칼슘	단회 휴약기: 14일	**<약동학>** 칸데사르탄, 로수바스타틴의 약동학	**<약동학>** 칸데사르탄: 동등 

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					20mg) - 대조약: 아타칸정 32mg+크레스토정 20mg		<안전성> 이상반응 등	 로수바스타틴: 동등  <안전성> - 이상약물반응: 없음 - 보고된 모든 이상반응(7명, 14건)은 경증으로 모두 회복됨. - 안전성 및 내약성이 양호하였으며, 두 군간 임상적으로 유의한 차이가 없음.
건강한 성인 자원자를 대상으로 DP-R208(candesartan cilexetil 8mg/Rosuvastatin 10mg)복합제 단독 투여와 각각 성분의 병용 투여 간의 약동학적 특성을 비교하기 위한 무작위배정, 단회, 교차, 공개 임상시험								
1상	DP-CTR208-I-04	생물학적 동등성 평가	공개 단회 교차 (2X2)	건강한 성인 남성 40명	- 시험약: DP-R208 (칸데사르탄 실렉세틸 8mg/로수바스타틴칼슘 10mg) - 대조약: 아타칸정 8mg+크레스토정 10mg	단회 투약 후 기: 14일	<약동학> 칸데사르탄, 로수바스타틴의 약동학 <안전성> 이상반응 등	<약동학> 칸데사르탄: 동등  로수바스타틴: 동등  <안전성> - 이상약물반응: 2건(어지럼증) - 보고된 이상반응(15명, 17건)은 모두 경증이었으며, 1건(농뇨)은 예상하지 못한 이상반응이었음. - 실험실 검사에서 임상적으로 유의한 비정상 수치를 보였으나 모두 후유증 없이 회복되었고, 안전성은 유의한 차이가 없었음.

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
건강한 남성 지원자에게 candesartan 32mg과 rosuvastatin 20mg을 병용하여 반복투여 후 안전성, 약동학을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 2중재군, 단일순서, 교차 임상시험								
1상	DP-CT	약물	공개	건강한 성인	C: 아타칸정	7일	<약동학>	<약동학>

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
	R208-I -01	상호작용	2군 2-기간 교차	남성 40명 (A군: 24명, B군: 16명) * 안전성: 40명 * 약동학: 35명	32mg, R: 크레스토정 20mg ·A군: C 1일 1회 7일 → C+R 1일 1회 7일 ·B군: R 1일 1회 7일→ C+R 1일 1회 7일 (휴약기 19일)		칸데사르탄, 로수바스타틴의 약동학 **<안전성>** 이상반응 등	- C 약동학  - R 약동학  R 병용투여는 C 약동학에 영향을 미치지 않았고, C 병용투여는 R 약동학에 미미한 영향을 미침. **<안전성>** - 이상약물반응: - 이상반응: 경증~중등증. 대부분 후유증 없이 회복됨. A군(단독+병용 44명) - 18명에서 40건(C 단독투여 11명에서 15건, C+R 병용투여 15명에서 25건) B군(단독+병용 31명) - 14명에서 29건(R 단독투여 8명에서 12건, C+R 병용투여 10명에서 17건) - 단일제 대비 병용 투여 시 안전성의 차이가 없었으며, 유의할 만한 이상반응을 보인 대상자는 없었음.

6.5. 유효성 및 안전성

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자 대상 고정용량 복합제인 DP-R208 대비 각 단일요법의 안전성과 유효성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 제 3상 임상시험								
3상	DP-CT 208-III -03	복합제와 단독요법의 안전성·유효성 비교	이중 눈가림 다기관 무작위 평행군	▸모집: 원발성 고콜레스테롤 혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자	- 단일눈가림 (4주): 위약 - 이중눈가림 (8주) · RC 20/32 · R 20mg · C 32mg 1일 1회, 아침, 식사와	12주 (이중 눈가림 : 8주)	**<유효성>** - 1차: 8주 msSBP 변화량 및 LDL-C 수치 변화율 - 2차: ·4주 msSBP 변화량 ·4, 8주 msDBP 변화량 ·8주 시점 목표 혈압도달한 시험대상자 비율	하단 참조

단계	시험 (번호)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
					관계없이 경구투여 - 시험기간 동안 TLC 수행		·8주 혈압 반응률 (msSBP ≥ 20mmHg 또는 msDBP ≥ 10mmHg 감소) ·8주 목표 LDL-C 도달 비율 등 **<안전성>** 이상반응, 활력징후, 심전도, 실험실검사 등	

* RC: 로칸듀오정 20/32, R: 크레스토정 20mg C: 아타칸정 32mg
• 시험대상자 수
▸무작위배정: 219명
▸안전성: 217명
▸FAS: 212명

<인구통계학적 정보>
- 남성(59%)>여성(41%), 연령(중앙값): 65~66세

<유효성>
1) msSBP 변화량(LS Mean±SE):
DP-R208 복합제군에서 13.58±1.90 mmHg, Rosuvastatin 단일요법군에서 1.70±1.90 mmHg 였으며, 군간 msSBP 변화량의 차이는 **11.89 mmHg** [95% 양측 신뢰구간 (6.57, 17.21)]로, Rosuvastatin 단일요법 대비 DP-R208의 고혈압 조절 효과의 우월성을 입증하였음 (p<0.0001).

2) LDL-C 수치 변화율(LS Mean±SE):
DP-R208 복합제군에서 49.45±1.93%, Candesartan 단일요법군에서 2.90±1.90%였으며, 군간 LDL-C 수치 변화율 차이는 **46.55%** [95% 양측 신뢰구간 (41.18, 51.91)]로, Candesartan 단일요법 대비 DP-R208의 이상지질혈증 조절 효과의 우월성을 입증하였음 (p<0.0001).

<안전성>

	DP-R208군	Rosuvastatin군	Candesartan군
AE	19.72%(14/71명, 16건)	15.07%(11/73명, 12건)	21.92%(16/73명, 17건)
ADR	5.63% (4/71명, 4건)	4.11% (3/73명, 4건)	6.85% (5/73명, 6건)

- SAE: R군 1례 (nephrolithiasis)
- 이상사례 및 약물이상반응 발생률의 군간 차이는 없었음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

· 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 고혈압 치료제로 사용되는 칸데르탄실렉세틸과 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목으로, 각 주성분의 단일제 병용 투여와 생체이용률의 동등성을 입증하여 개개 주성분 단일제를 병용하는 환자에서의 대체요법 인정 가능함.

· 동 품목의 주성분에 대한 약동학적 약물상호작용 시험 결과, 로수바스타틴과 칸데사사르탄 병용투여시 칸데사르탄의 AUC, Cmax가 단일제 투여시와 유사하였음.
· 고혈압과 고지혈증 동반 환자를 대상으로 치료적 확증임상시험을 실시한 결과, 단일제 투여군 대비 병용투여군에서 2가지 질환 모두 유의한 치료 효과를 입증하였고, 안전성 측면에서도 병용투여군과 단일제군이 유사하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

• 해당 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

• 크레스토정(로수바스타틴칼슘) vs 아타칸정(칸데사르탄실렉세틸) vs 로칸듀오정(신청품목)

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	수탁사 : 알보젠코리아(주) 위탁사 : ㈜녹십자, 동아에스티(주), 환인제약(주)	**허가일**	2017.05.16
제품명	[알보젠코리아(주)] 로칸듀오정 20/32밀리그램, 로칸듀오정 10/16밀리그램,로칸듀오정 10/8밀리그램, 로칸듀오정 5/8밀리그램 [㈜녹십자] 로타칸정 20/32밀리그램, 로타칸정 10/16밀리그램, 로타칸정 10/8밀리그램, 로타칸정 5/8밀리그램 [동아에스티(주)] 투게논정 20/32밀리그램, 투게논정 10/16밀리그램, 투게논정 10/8밀리그램, 투게논정 5/8밀리그램 [환인제약(주)] 콤비로칸정 20/32밀리그램, 콤비로칸정 10/16밀리그램, 콤비로칸정 10/8밀리그램, 콤비로칸정 5/8밀리그램	**위해성관리 계획 번호 (버전, 날짜)**	RMP_ALK_RCD_2016v.01(ver.1.0)
주성분 및 함량	[20/32밀리그램] 이 약 1 정 (330.0 밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘 20.8mg (로수바스타틴으로서 20mg), 칸데사르탄실렉세틸 32.0mg [10/16밀리그램] 이 약 1 정 (165.0 밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘 10.4mg (로수바스타틴으로서 10mg), 칸데사르탄실렉세틸 16.0mg [10/8밀리그램] 이 약 1 정 (165.0 밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘 10.4mg (로수바스타틴으로서 10mg), 칸데사르탄실렉세틸 8.0mg [5/8밀리그램] 이 약 1 정 (82.5 밀리그램) 중 로수바스타틴칼슘 5.2mg (로수바스타틴으로서 5mg), 칸데사르탄실렉세틸 8.0mg		
효능·효과	이 약은 두 약물(칸데사르탄실렉세틸과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.		

	○ 칸데사르탄실렉세틸 1. 본태고혈압 2. 심부전 : 좌심실수축기능이 손상된(NYHA class Ⅱ-Ⅳ, 좌심실박출률 40% 이하) 환자 중 다음에 해당하는 경우 1) ACE억제제에 대한 추가요법이 필요한 경우 2) ACE억제제에 내약성이 좋지 않은 경우 ○ 로수바스타틴칼슘 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리 반출법)의 보조제 3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
●골격근에 대한 효과	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
●태아 및 신생아의 손상 및 사망 ●간장애 ●신장애 ●저혈압 관련 증상 ●혈관부종	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
●소아 ●고령자(65세 이상) 및 초고령자(75세 이상) ●임부 및 수유부 ●간 또는 신장 기능장애를 가진 환자 ●유전성 다형성을 가진 환자 ●임상시험에서 평가된 환자군과 다른 질병 및 중증도를 가진 환자	▸일반적인 의약품 감시활동 ▸시판후조사(사용성적조사)	첨부문서

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치(해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등**