의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.03.26.	접수번호	20160055971 20160055710 20160055137 20160054977 20160055004
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	보령제약(주)		
제 품 명	투베로정30/5, 30/10, 60/5, 60/10, 120/20밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	피마사르탄칼륨삼수화물과립[DMF등록번호:1689-2-ND] *피마사르탄칼륨삼수화물[DMF등록번호:1689-1-ND] 로수바스타틴칼슘		
제조/수입 품목	제조판매품목		
제형/함량	이 약 1정(283.75, 283.75, 361.0, 361.0, 515.5mg) 중 피마사르탄칼륨삼수화물과립 75.0, 75.0, 150.0, 150.0, 300.0밀리그램 (피마사르탄칼륨으로서 30.0, 30.0, 60.0, 60.0, 120.0 mg), 로수바스타틴칼슘 5.20, 10.40, 5.20, 10.40, 20.80밀리그램 (로수바스타틴으로서 5.0, 10.0, 5.0, 10.0, 20.0 mg)		
신청사항	효능효과	이 약은 두 약물(피마사르탄과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ◆ **피마사르탄** ○ 본태성 고혈압 ◆ **로수바스타틴칼슘** ○ 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 ○ 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예: LDL 분리반출법)의 보조제 ○ 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연	

		○ 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는, 이형 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 만10세-만17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후 적어도 1년이 지난 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제 - LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL을 초과하는 경우 (LDL-C > 190 mg/dL) - LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL을 초과하면서 (LDL-C > 160 mg/dL), 조기 심혈관 질환의 가족력이 있거나 두가지 이상의 심혈관 질환 위험 인자가 있는 경우 ○ 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 ○ 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 피마사르탄/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. 피마사르탄과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. ◆ **피마사르탄** ㅇ **성인** 이 약의 권장 용량은 1일 1회 60밀리그램으로 식사와 관계없이 투여한다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 1회 120밀리그램으로 증량할 수 있다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 혈압강하 효과는 투여 시작 후 2주 이내 나타나며, 약 8주~12주 정도에 최대효과가 나타난다.

		ㅇ **고령자** 70세 이하의 고령자에 대해 초기 용량 조절이 필요하지 않다. (사용상의 주의사항 중 9. 고령자에 대한 투여 항 참조) ㅇ **신장애 환자** 경증~중등증의 신장애 환자(creatinine clearance 30~80 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance < 30 mL/min)의 경우 1일 1회 30 밀리그램으로 치료를 시작하며, 1일 60 밀리그램을 초과하지 않는다. ㅇ **간장애 환자** 경증의 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증~중증의 간장애 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다 (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 10. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조) ㅇ **소아** 만 18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다. ㅇ **혈관 내 유효 혈액량이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제 복용 환자 등)** 혈관 내 유효 혈액량 감소와 같이 저혈압의 위험성이 높은 환자인 경우 초회용량으로 1일 1회 30밀리그램 투여가 권장된다. (사용상의 주의사항 중 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조) ◆ **로수바스타틴** ㅇ **원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증** 이 약을 투여 전 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-콜레스테롤치 감소가 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.

		ㅇ **이형 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자 (만10세～만17세)** 통상적인 용량범위는 1일 1회 5밀리그램~20 밀리그램이다. (소아 환자군에서 20밀리그램보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 개별적으로 조절한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다. 10세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다. ㅇ **노인** 용량조절이 필요하지 않다. ㅇ **신부전환자** 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여 시 각별히 주의해야 한다. ㅇ **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. ㅇ **인종** 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. ㅇ **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	2016.08.31.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조
	허가조건	붙임 참조
국외 허가현황		-

허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	강서정, 고용석, 최영주
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유) 서현옥, 김미조, 최기환 (기시) 민정원, 박재현, 최기환
GMP* 평가부서	해당없음	GMP 담당자	*「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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(피마사르탄과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ○ 피마사르탄 1. 본태성 고혈압 ○ 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 분리반출법)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 피마사르탄/로수바스타틴 각 성분의 효과 및

내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

○ **피마사르탄**

1. 성인

이 약의 권장 용량은 1일 1회 30~60밀리그램으로 식사와 관계없이 투여한다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 1회 120밀리그램으로 증량할 수 있다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 혈압강하 효과는 투여 시작 후 2주 이내 나타나며, 약 8주 ~ 12주 정도에 최대효과가 나타난다.

2. 고령자

70세 이하의 고령자에 대해 초기 용량 조절이 필요하지 않다. (사용상의 주의사항 중 9. 고령자에 대한 투여 항 참조)

3. 신장애 환자

경증 ~ 중등증의 신장애 환자(creatinine clearance 30 ~ 80 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance < 30 mL/min)의 경우 1일 1회 30 밀리그램으로 치료를 시작하며, 1일 60 밀리그램을 초과하지 않는다.

4. 간장애 환자

경증의 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증 ~ 중증의 간장애 환자의 경우 이 약을 투여하지 않는다 (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 및 10. 간장애 환자에 대한 투여 항 참조)

5. 혈관 내 유효 혈액량이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제 복용 환자 등)

혈관 내 유효 혈액량 감소와 같이 저혈압의 위험성이 높은 환자인 경우 초회용량으로 1일 1회 30밀리그램 투여가 권장된다. (사용상의 주의사항 중 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 항 참조)

○ **로수바스타틴**

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증

이 약을 투여 전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료

기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 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. 고령자

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 투여 시 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.

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

○ **사용상의 주의사항**

1. 경고

이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부(임신 제2~3기)에 투여 시, 태아 및 신생아 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다. (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
2) 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부, 적절한 피임방법을 사용하지 않는 가임여성
   - 출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.
3) 중등증~중증의 간장애 환자
4) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
5) 담도폐쇄 환자
6) 근병증 환자
7) 신장투석 환자, 중증의 신부전의 신손상 환자 (creatinine clearance (CL_{cr})<30mL/min)
8) 레닌억제제(알리스키렌)을 복용 중인 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(GFR <60ml/min/1.73m^2)(6. 상호작용 항 참조)
9) 사이크로스포린 병용투여 환자
10) 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제를 복용중인 당뇨병성 신증 환자(6. 상호작용 항 참조)
11) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
   - 중등도의 신손상 (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
12) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당

분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈액량이나 염이 감소된 환자

혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여중인 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게 이 약 초기 투여 시 및 용량 증량 시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. (5. 일반적 주의 항 참조)

2) 신기능 손상자

레닌-안지오텐신계를 저해하는 약물에 민감한 환자에서 신기능 변화가 나타날 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존적인 환자(예 : 중증의 울혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환효소 저해제나 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 투여 시 소변감소증, 진행성 고질소혈증, 드물게 급성 신부전 또는 사망이 나타날 수 있다.

3) 신혈관성 고혈압 환자

단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물 투여 시 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. (5. 일반적 주의 항 참조)

4) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색 · 비후성 심근 질환자 : 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

5) 원발성 알도스테론증 환자 : 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

6) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간질환의 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.

7) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여 받은 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 모니

터링이 권장된다. 치료 전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.

- 신손상환자
- 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 근허약, 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 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 한다. 시험 반복 시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.

8) 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.

9) 임상시험에서 이 약과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 피브린산 유도체(겜피브로질, 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제)를 투여 받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용 시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여 시 유익성과 위험성을 주의깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.

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

11) 로수바스타틴 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교 시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정 시 이러한 사항을 고려하여야 한다.

12) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(120/20, 60/10, 30/10밀리그램)

12) 이 약은 황색4호(타르타르진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(60/5밀리그램)

4. 이상반응

고혈압과 고지혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 139명의 환자들을 대상으로 피마사르탄/로수바스타틴 복합제 투여에 대한 임상시험을 수행한 결과, 복합제 투여로 인한 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다.

피마사르탄/로수바스타틴 복합제 투여군(48명)에서 발생한 이상반응 중 이 약과 관련된 이상약물반응은 소화불량 1건, 구역 1건, 발열 1건, 간염 1건 이었으며, 모든 이상약물반응은 경증 혹은 중등증으로 나타났다. 시험약과의 인과관계 여부에 관계없이 단 1건이라도 발생한 이상반응은 다음과 같다.

- 신경계 질환 : 두통, 어지러움
- 위장관 질환 : 구역, 상복부 통증, 소화불량, 식도염
- 감염 : 위장염, 비인두염, 편도염, 상기도감염
- 실험실검사의 이상 : ALT 상승, γ-GTP 상승, 간 효소수치 상승, 백혈구 수 증가
- 신장 및 비뇨기계 질환 : 배뇨 장애, 빈뇨
- 호흡기, 흉부 및 종격동 질환 : 기침
- 일반적 질환 및 국소반응 : 발열
- 간담도계 질환 : 간염
- 대사 및 영양 질환 : 고칼륨혈증
- 골격근 및 결합 조직 질환 : 관절통
- 정신 질환 : 불면증

- 피부 및 피하조직 질환 : 가려움증

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

○ 피마사르탄에서 수집된 정보

총 1216명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험 중 이 약 30~120mg을 4~12주간 투여받은 559명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 이 중 85명의 환자가 6개월 동안 투여받았다. 이상반응은 대부분 경증 ~ 중등증으로 일시적이었으며, 발현율은 투여용량과 무관하였다. 가장 많이 보고된 이상반응은 두통과 어지러움으로, 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 아래 표와 같다.

<이 약과 관련된 이상반응[1)]>

발현부위	발현빈도[2)]	발현증상
신경계 질환	흔하게	두통, 어지러움
	때때로	실신, 진정, 편두통
위장관 질환	때때로	소화불량, 구토, 구역, 상복부 통증
일반적 질환 및 국소반응	때때로	무력증, 이물감
실험실검사의 이상	때때로	간 효소수치 (ALT, AST) 상승, 혈소판 수 감소, 혈청크레아틴인산활성효소증가
호흡기, 흉부 및 종격동 질환	때때로	기침
골격근 및 결합 조직 질환	때때로	근육수축, 근육골격 경직
피부 및 피하조직 질환	때때로	가려움증, 국소 두드러기
혈관 질환	때때로	얼굴홍조, 홍조
생식계 및 가슴 질환	때때로	발기기능 장애

주1) 임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

2) 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의한다 ;
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), 빈도 불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)

○ 로수바스타틴에서 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 과민반응
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 환자군에

서 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

<u>○ 피마사르탄</u>

1) 저혈압 및 전해질/체액 불균형 : 고용량의 이뇨제, 식이성 염분제한, 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자의 경우, 특히 초회 투여 또는 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 교정하거나 낮은 용량에서 투여를 시작해야 하며, 용량 증량시 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 증량한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염수를 정맥투여한다. 혈압이 안정된 후 약물 투여를 계속할 수 있다.
2) 고칼륨혈증 : 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물 투여시, 특히 심부전이나 신장애 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 이러한 위험인자가 있는 환자에게 이 약 투여시 혈청 칼륨치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.
3) 신혈관성 고혈압 : 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 이 약과 같은 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 투여시 혈청크레아티닌 또는 혈중요소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 투여한 경험은 없으나 유사한 영향이 나타날 수 있다.
4) 레닌-안지오텐신계의 이중차단 : 레닌-안지오텐신계 저해 결과, 이러한 약물에 감수성이 있는 환자에서 신기능 변화(급성 신부전증 포함)가 보고되었으며 특히, 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물과 병용 투여시 이러한 현상이 더 증가한다. 따라서 레닌-안

지오텐신계의 이중저해(안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제에 안지오텐신 전환효소 저해제 추가투여)는 권장되지 않으며, 개별적으로 검증된 사례에 대해 신기능을 면밀히 관찰하면서 제한적으로 투여해야 한다.

5) 이 약 투여에 의해 일과성의 혈압저하(쇽 증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)가 나타날 수 있다. 이러한 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

6) 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제를 투여받고 있는 환자인 경우, 레닌-안지오텐신계 저해로 인하여 마취 및 수술시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 수액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있다.

7) 다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈성 심질환이나 허혈성 뇌혈관 질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 기저질환을 악화시킬 수 있으므로 주의한다.

8) 운전 및 기계조작에 대한 영향 : 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제 복용시 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계 조작시 주의해야 한다.

<u>○ 로수바스타틴</u>

1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 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 시판 후 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) 동 제제를 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여 시 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 총빈도는 로수바스타틴 투여군에서 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

피마사르탄 120 mg과 로수바스타틴 20 mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용 시험결과, 로수바스타틴의 존재 하에서 피마사르탄의 Cmax는 약 1.11배로 증가(T/R ratio 1.11, 90% 신뢰구간 0.81~1.51)하였고 AUC는 약 1.16배로 증가(T/R ratio 1.16, 90% 신뢰구간 1.06~1.28)하였으며, 피마사르탄의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 1.09배(T/R ratio 1.09, 90% 신뢰구간 0.98~1.21)로 증가하였고 AUC는 약 0.87배로 감소(T/R ratio 0.87, 90% 신뢰구간 0.80~0.94)하였다. 다른 약물들과 피마사르탄/로수바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 피마사르탄과 로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

<u>○ 피마사르탄</u>

1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제: 이 약과 같은 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물과 칼륨-보존성 이뇨제(예, 스피로노락톤 등), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 약물(예 : 헤파린 등)과 병용 투여시 혈청칼륨치가 상승할 수 있다.
2) 이뇨제를 포함한 다른 항고혈압제와 병용 투여 시 이 약의 혈압 강하 효과가 증가될 수 있다. 이 약 투여 전에 고용량의 이뇨제를 사용한 경우 이 약 투여 시작 시 혈류량의 손실로 인한 과도한 혈압 강하의 위험성이 나타날 수 있다.
3) 리튬 : 안지오텐신 전환효소 저해제와 리튬의 병용 투여 시 혈청 리튬의 가역적인 증가 및 독성이 보고되었으며, 매우 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 보고되었다. 일반적으로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으나, 만일, 병용투여가 요구된다면 혈청 리튬치를 주기적으로 모니터링 해야 한다.
4) 비스테로이드성 소염진통제 : 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 등)와 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여 시 혈압강하효과가 감소될 수 있다. 또한 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제의 병용투여 시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 따라서 이 약과 비스테로이드성 소염진통제의 병용투여 시 주의하여야 하며, 특히 노인 환자인 경우 더 많은 주의

가 요구된다. 또한 두 약물을 병용 투여 받는 환자에게 충분한 수분을 공급해 주어야 하며 병용투여 시작 후 신기능에 대해 주기적으로 모니터링 해야 한다.

5) 히드로클로로티아지드 : 이 약(피마사르탄)과 히드로클로로티아지드의 병용 투여시 히드로클로로티아지드 및 피마살탄의 약동학에 유의한 영향이 없었다.

6) 암로디핀 : 이 약(피마사르탄)과 암로디핀의 병용투여 시 암로디핀 및 피마사르탄의 약동학에 유의한 영향이 없었다.

7) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 레닌억제제(알리스키렌)의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(RAS)의 이중차단은 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 저하(급성신부전증 포함)와 같은 이상사례의 빈도가 레닌-안지오텐신계(RAS)에 영향을 미치는 약제의 단독 사용시에 비해 높다. 이 약과 레닌억제제(알리스키렌) 함유 제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(GFR <60 ml/min/1.73m^2)는 병용투여해서는 안된다. 이 약과 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병성 신증 환자는 병용투여해서는 안된다.

<다른 약물들이 피마사르탄에 미치는 영향>

8) 케토코나졸 : 이 약과 케토코나졸의 병용 투여시 이 약(피마사르탄)의 체내 노출(AUC)이 약 2배 증가하였으므로, 병용 투여시 주의하여야 한다.

9) 리팜피신 또는 OATP1B1 수송계 저해제 : 이 약은 OAT1 및 OATP1B1 수송체의 기질이다. 이 약과 리팜피신(OATP1B1 수송체 저해제)의 병용투여 시 이 약(피마사르탄)의 체내 노출(AUC)이 약 4.6배 증가하였다. 그러므로, 이 약과 리팜피신의 병용투여는 권장되지 않으며, 다른 OATP1B1 수송체 억제제(예: 사이클로스포린 등)와 병용 투여 시 이 약의 체내 노출이 증가될 수 있으므로 주의하여야 한다.

<피마사르탄이 다른 약물들에 미치는 영향>

10) 와파린 : 이 약과 와파린의 병용 투여 시 와파린의 약동학 및 약력학에 유의한 영향을 주지 않았다.

11) 아토르바스타틴 : 이 약과 아토르바스타틴의 병용 투여 시 아토르바스타틴 및 그 활성대사체의 체내 노출(AUC)에는 유의한 영향이 없었으나, 아토르바스타틴의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 1.9배, 활성대사체의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 2.5배 증가하였다.

12) 디곡신 : 이 약과 디곡신의 병용투여 시 디곡신의 약동학 및 크레아티닌 청소율에 유의한 영향을 주지 않았으나, 디곡신의 최고 혈중 농도(Cmax)가 30% 증가하였다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절한 모니터링이 요구될 수 있다.

13) 기타 : 이 약은 CYP450 효소를 억제하거나 유도시키지 않는다.

○ 로수바스타틴

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호작용을 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 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
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 상호작용은 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

○ 피마사르탄

1) 임부

피마사르탄과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여시 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에 저혈압, 신생아 두개골 형성저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전을 포함한 손상 및 사망까지도 유발되었다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이러한 이상반응 발현이 약물의 투여에 의한 것인지 여부는 분명하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항(잠재적 위험성)을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신했을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단토록 해야 한다. 만약, 신생아가 자궁 내에서 이 약에 노출되었을 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

2) 수유부

피마사르탄이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 랫드에 대한 시험에서 모유 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로, 수유부에게 이 약을 투여하는 것은 바람직하지 않다. 따라서 수유부에 대한 이 약의 필요성을 고려하여 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

○ 로수바스타틴

임부 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 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

만 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

피마사르탄은 70세 초과의 고령자에 대한 투여 경험이 없다. 65세 이상의 건강한 고령자를 대상으로 한 피마사르탄의 약동학 평가결과, 피마사르탄에 대한 고령자의 체내 노출(AUC)이 젊은 건강한 성인에 비하여 약 69% 증가하였다. 그러나, 3상 임상시험에서 피마사르탄을 투여 받은 환자 226명 중 21명의 65세 이상인 환자(9.3%)에 대해 유효성 및 안전성을 비교한 결과, 고령자들과 젊은 성인 환자들 사이에 전반적인 차이는 없었다. 따라서, 70세 이하인 고령자에 대하여 용량 조절이 필요하지 않다고 사료되나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다.

10. 간장애환자에 대한 투여

경증 및 중등증의 간장애 환자를 대상으로 수행된 피마사르탄의 임상약리시험결과, 경증인 경우 건강인에 비해 피마사르탄의 Cmax는 약 20% 감소, AUC는 약 10 % 증가하였으나, 중등증의 간장애 환자에서는 Cmax가 약 6.5배 증가, AUC가 약 5배 증가하였다. 따라서 중등증~중증의 간장애 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

11. 과량투여시의 처치

○ 피마사르탄

피마사르탄의 과량투여에 대한 경험은 없다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타날 수 있는 증상은 저혈압, 가슴 두근거림 등이며, 부교감흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있다. 증상이 있는 저혈압이 발생할 경우, 이에 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 이 약이 혈액투석으로 제거되는지 여부는 알려지지 않았다.

○ 로수바스타틴

과량 투여 시 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.

12. 적용상의 주의

이 약이 운전이나 기계작동능력에 영향에 대한 시험이 수행되지 않았으나 운동이나 기계작동 시 로수바스타틴 투여로 인하여 어지러울 수 있음을 고려하여야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 기타

○ 피마사르탄

이 약을 마우스와 랫드에 2년간 경구투여시 발암성은 나타나지 않았다. 최대 시험용량은 마우스에서 100 mg/kg/day, 랫드에서 1,000 mg/kg/day으로, 평방미터 당 밀리그램 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량인 120 mg/day에 대해 4배(마우스), 약 81배(랫드)였다.

또한 변이원성 및 염색체 이상이 관찰되지 않았다.

랫드의 수태능 및 초기 배발생, 모체 기능 및 출생전후 발생에 대한 생식독성시험결과, 최대 1,000 mg/kg/day 투여시 랫드의 수태능력 및 태자의 발생, 태자의 성장 및 기능발달에 유의한 영향을 미치지 않았으며, 최기형성에 대한 증거는 없었다.

○ 로수바스타틴

1) 일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에 대한 특별한 위험은 없다. 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.
2) 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교 시 AUC 및 C_{max}중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 피마사르탄칼륨삼수화물과립

* 주성분 제조원 : 보령제약(주)

- 주소 : 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109
- DMF 등록번호 : 1689-2-ND

○ 피마사르탄칼륨삼수화물

* 주성분 제조원 : 보령제약(주)

- 주소 : 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109
- DMF 등록번호 : 1689-1-ND

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 재심사 6년

1. 「약사법」제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조제1항제1호 나목의 규정에 의한 재심사 대상 품목임(재심사6년) - 재심사 기간 : 2016.08.31. ~ 2022.08.30.(6년) - 재심사 신청기간 : 2022.08.31. ~ 2022.11.30. 2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것 3. 이 의약품은 등재의약품 '카나브정(피마살탄칼륨삼수화물)'의 특허권등재자와 등재의약품에 관한 특허번호 제0354654호의 등재특허권자가 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 귀 업체의 ' 특허관계 확인서 '에 근거하여 허가된 의약품임 4. 위 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 또는 정당한 사유 없이 위 조건을 이행하지 않을 경우 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)

○ 해당없음

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가 · 신고 · 심사규정(식약처고시) 제5조제2항

[별표1] Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감

제출자료 / 구분	자료번호																																		
	1	2															3				4								5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)						1)	2)	3)								
제출범위	○	※	※	x	○	○	○	△	x	△	△	○	○	○	△	x	x	x	○	x	△	△	x	x	x	△	x	x	○	※	※	○	x	○	○	
제출여부	○	x	x	x	○	○	○	x	x	○	○	○	○	○	x	x	x	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	○	x	x	○	x	○	○	

면제여부 : 「의약품의 품목허가 · 신고 · 심사 규정」제28조제4항에 따라 효력시험자료 면제 가능(동일한 효능군)

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료
   가. 원료의약품에 관한 자료
      4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      6) 시험성적에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
      2) 제조방법에 관한 자료
      3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
      4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
      5) 시험성적에 관한 자료
3. 안정성에 관한 자료
   나. 완제의약품에 관한 자료
      1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
   나. 반복투여독성시험자료
5. 약리작용에 관한 자료
   가. 효력시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
   가. 임상시험자료집
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 복약순응도를 높이고자 개발된 피마사르탄과 로수바스타틴 고정용량 복합제로 120/20, 60/10, 60/5, 30/10, 30/5 mg의 5가지 함량제제를 허가신청하였다.
- 13주 반복투여독성시험에서 ARB 및 스타틴계 독성 외에 새로운 독성학적 반응은 관찰되지 않았다.
- 3편의 임상시험성적에 관한 자료를 제출하였다.
  - 약물상호작용을 알아보기 위한 임상약리시험에서 두 약물 병용투여시 약동학적 파라미터에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.
  - 단일제 병용투여로 치료적 확증 임상시험을 실시하였고, 이후 복합제를 개발하여 복합제(투베로정120/20mg)와 단일제 병용투여(카나브정120mg, 크레스토정20mg)와의 생물학적동등성을 입증하였다. 60/10, 60/5, 30/10, 30/5mg 제제에 대해서는 120/20mg 제제와의 비교용출시험을 통하여 생물학적동등성시험을 갈음하였다.
  - 본태성 고혈압 및 이상지질혈증을 동반한 환자 140명을 대상으로 치료적 확증 임상시험을 수행하여 복합제 투여군에서 피마사르탄 투여군 대비 LDL-C 변화율, 로수바스타틴 투여군 대비 혈압 변화량($_{Si}$SBP)이 유의적으로 증가함을 확인하였다.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 투베로정 120/20, 60/10, 60/5, 30/10, 30/5 밀리그램
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 기타의 순환계용약 (219)
- 약리작용 기전
  - · 피마사르탄: Angiotensin II receptor antagonist (ARB)로 angiotensin의 작용을 억제하여 혈관을 이완하고 혈압을 낮춤
  - · 로수바스타틴: 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절 단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매 하는 HMG-CoA reductase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 고혈압 치료제로 사용되는 피마사르탄과 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약순응도를 높이고자 함
- 개발목표는 120/20,60/10,60/5,30/10,30/5mg 총 5개 함량제제임

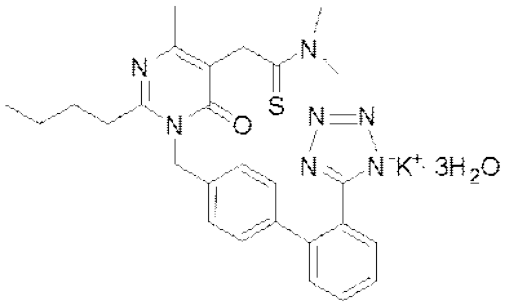
개발함량		로수바스타틴칼슘(mg)		
		20	10	5
피마사르탄칼륨(mg)	120	○	-	-
	60	-	○	○
	30	-	○	○

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

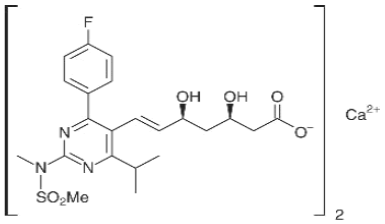
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 일반명 : 피마사르탄칼륨삼수화물(Fimasartan Potassium Trihydrate)
- 화학명 : 2-n-Butyl-5-dimethylaminothiocarbonylmethyl-6-methyl-3-{[2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl] methyl}pyrimidin-4(3H)-one potassium salt trihydrate[247257-48-3]
- 분자식 : $C_{27}H_{30}N_7OS{\cdot}K{\cdot}3H_2O$ (MW : 593.79)
- 구조식 :



- 일반명 : 로수바스타틴칼슘(Rosuvastatin calcium)
- 화학명 : Bis((E)-7(4-(4-flurophenyl)-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

- 피마사르탄칼륨삼수화물 : 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

- 피마사르탄칼륨삼수화물과립 : 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

- 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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 신청사항: 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	PTP(PVC/PE/PVDC + Al),	유의적인 변화없이 기준 내 적합함
가속시험	40℃/75% RH	PTP(PVC/PE/PFTE + Al)	유의적인 변화없이 기준 내 적합함

3.3. 안정성에 대한 심사자의견

- 가속 6개월 안정성 시험에서 유의적인 변화가 없으나, 장기보존시험에서 시간에 따른 변화나 변동을 판단하기에 현재까지 확보된 시점이 적으므로 변화가 있다고 보고, 장기 보존 기간의 1.5배 기간 이내인 12개월로 사용기간을 시정함

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험 요약표

시험종류	종 및 계통 (군당 개체수)	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험	SD랫드 (암수 각 10)	경구	4주 +2주	총 6개군 · F+R 35(30+5) · F+R 105(90+15) · F+R 315(270+45) · F 270 · R 45 · 대조군(0.5% CMC)
	SD랫드 (암수 각 10)	경구	13주 +4주	총 6개군 · F+R 11.7(10+1.7) · F+R 35(30+5) · F+R 105(90+15) · F 90 · R 15 · 대조군(0.5% CMC)
* F+R; 피마사르탄칼륨삼수화물 : 로수바스타틴칼슘 = 6:1 혼합물				

[redacted]

5. 약리작용에 관한 자료

5.1. 약리작용시험 개요

시험내용	종 및 계통 (군당 개체수)	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
혈압강하 효과	SHR (군당 수컷 직접법6, 간접법7~9)	경구	단회, 2주	총 6개군 · G1 : 대조군 (0.5% CMC) · G2 : R 5 · G3 : F 10 · G4 : F 30 · G5 : F10+R1.7 · G6 : F30+R5
LDL-C 감소 효과	기니피그 (군당 6~7)	경구	2주	총 6개군 · G1 : 대조군 (0.5% CMC) · G2 : R 10 · G3 : R 30 · G4 : F 30 · G5 : R10+F30 · G6 : R30+F30
* F+R; 피마사르탄칼륨삼수화물 : 로수바스타틴칼슘 = 6:1 혼합물				

[redacted]

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 총 3건, 1상 2건(DDI, BE), 3상 1건

6.2. 생물약제학시험

- 복합제(투베로정120/20밀리그램)와 단일제 병용투여(카나브정120밀리그램, 크레스토정20밀리그램) 후 약동학적 파라미터를 비교하였을 때, 생물학적동등성을 입증하였다.(BR-FRC-CT-101).

Table 11.2 Pharmacokinetic parameters results of fimasartan (n=78)

Pharmacokinetic parameters	Test		Reference		Point estimate (90% CI)
	Mean ± SD	CV (%)	Mean ± SD	CV (%)	
AUC_{last} (h·ng/mL)	857.70 ± 276.14	32.20	863.96 ± 313.83	36.32	1.0045 (0.9485−1.0638)
C_{max} (ng/mL)	360.29 ± 247.37	68.66	353.06 ± 245.26	69.47	1.0399 (0.8684−1.2451)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	868.31 ± 276.38	31.83	876.14 ± 314.30	35.87	-
T_{max} (h)	0.99 ± 1.15	116.25	1.27 ± 1.46	115.10	-
$t_{1/2}$ (h)	5.63 ± 1.61	28.62	5.69 ± 1.82	32.02	-

- Test: fimasartan 120 mg/rosuvastatin 20 mg 복합제 1정
- Reference: 카나브정(fimasartan, 120 mg) 1정과 크레스토정(rosuvastatin, 20 mg) 1정, 병용투여

Table 11.3 Pharmacokinetic parameters results of rosuvastatin (n=75)

Pharmacokinetic parameters	Test		Reference		Point estimate (90% CI)
	Mean ± SD	CV (%)	Mean ± SD	CV (%)	
AUC_{last} (h·ng/mL)	229.11±111.00	48.45	230.55±121.09	52.52	1.0059 (0.9473−1.0681)
C_{max} (ng/mL)	37.59±21.60	57.46	36.97±27.35	73.97	1.0856 (0.9955−1.1839)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	231.68±111.69	48.21	233.24±121.32	52.01	-
T_{max} (h)	1.82±0.99	54.13	2.03±1.20	59.00	-
$t_{1/2}$ (h)	13.43±4.27	31.80	13.38±5.36	40.04	-

- Test: fimasartan 120 mg/rosuvastatin 20 mg 복합제 1정
- Reference: 카나브정(fimasartan, 120 mg) 1정과 크레스토정(rosuvastatin, 20 mg) 1정, 병용투여

- 120/20mg 제제에 대하여 단일제 병용투여에 대하여 생물학적동등성을 입증하고, 저함량 제제는 120/20mg 제제와의 비교용출시험을 통하여 개발하고자 하였다. 4가지 함량 제제 모두 원료약품 변경수준 C 수준으로 의약품동등성시험 기준의 4가지 용출액에서 비교용출시험을 실시하여 동등성을 입증하였다.

[redacted]

6.3. 임상약리시험

- 피마사르탄 120mg 또는 로수바스타틴 20mg을 7일간 반복투여한 후 피마사르탄과 로수바스타틴을 병용투여하였을 때, 단독투여시와 약동학적 파라미터 및 안전성 평가항목에 유의한 차이는 없었다(BR-FMS-CT-116).

Table 11.5 Statistical analysis of pharmacokinetic parameters of fimasartan (n=21)

Pharmacokinetic parameter	Fimasartan	Fimasartan + Rosuvastatin	Point estimate (90% CI)
$AUC_{tau,ss}$ (h· ng/mL)	746.52 ± 273.49	848.43 ± 267.45	1.16 (1.06 - 1.27)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	258.03 ± 176.75	289.40 ± 231.44	1.11 (0.81 - 1.51)

Table 11.6 Statistical analysis of pharmacokinetic parameters of rosuvastatin (n=23)

Pharmacokinetic parameter	Rosuvastatin	Rosuvastatin + Fimasartan	Point estimate (90% CI)
$AUC_{tau,ss}$ (h· ng/mL)	85.29 ± 36.25	77.33 ± 38.71	0.87 (0.80 - 0.94)
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	9.94 ± 4.48	11.94 ± 8.47	1.09 (0.98 - 1.21)

Table 11.3 Pharmacokinetic parameters results of fimasartan (n=21) [Part A]

Pharmacokinetic parameters (unit)	Fimasartan		Fimasartan + Rosuvastatin	
	Mean ± SD	CV (%)	Mean ± SD	CV (%)
$AUC_{tau,ss}$ (h x ng/mL)	746.52 ± 273.49	36.64	848.43 ± 267.45	31.52
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	258.03 ± 176.75	68.50	289.40 ± 231.44	79.97
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	2.01 ± 0.98	48.76	2.57 ± 1.23	8.95
$T_{max,ss}$ (h)*	1.36 ± 1.79	131.62	1.43 ± 1.76	123.08
CL_{ss}/F (L/h)	187.43 ± 84.59	45.13	158.53 ± 64.67	40.79
$t_{1/2}$ (h)	5.70 ± 1.73	30.35	6.33 ± 1.24	19.59

*매 시기 마지막 반복 투약일의 투약 전을 0h로 하여 산출

Table 11.4 Pharmacokinetic parameters results of rosuvastatin (n=23) [Part B]

Pharmacokinetic parameters (unit)	Rosuvstatin		Rosuvastatin + Fimasartan	
	Mean ± SD	CV (%)	Mean ± SD	CV (%)
$AUC_{tau,ss}$ (h x ng/mL)	85.29 ± 36.25	42.50	77.33 ± 38.71	50.06
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	9.94 ± 4.48	45.07	11.94 ± 8.47	70.94
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	0.65 ± 0.28	43.08	0.50 ± 0.22	44.00
$T_{max,ss}$ (h)*	3.98 ± 1.34	33.67	2.35 ± 0.79	33.62
CL_{ss}/F (L/h)	273.62 ± 103.12	37.69	332.10 ± 179.14	53.94
$t_{1/2}$ (h)	10.91 ± 1.95	17.87	10.79 ± 2.30	21.32

*매 시기 마지막 반복 투약일의 투약 전을 0h로 하여 산출

6.4. 유효성 및 안전성

6.4.1. 유효성・안전성시험 개요

- 1편의 치료적 확증 임상시험 실시

6.4.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 본태성 고혈압 및 이상지질혈증을 동반한 환자 140명에게 8주간 임상시험용의약품을 투여하고 복합제 투여군에서 피마사르탄 단일제 투여군 대비 LDL-C 변화율, 로수바스타틴 단일제 투여군 대비 혈압 변화량의 차이를 평가하였다.
- 복합제 투여군이 LDL-C 변화율에서 피마사르탄 단일제 투여군에 비하여 우월하였고, SiSBP 변화량에서 로수바스타틴 단일제 투여군에 비하여 우월하였다.

- 1차 유효성 평가변수인 피마사르탄 단일제 투여군 대비 LDL-C 변화율 및 로수바스타틴 단일제 투여군 대비 SiSBP 변화량에서 유의적 차이를 보였다.
- 주요 2차 유효성 평가변수 중 로수바스타틴 단일제 투여군 대비 LDL-C 변화율은 유사하였으며, 복합제 투여군에서 피마사르탄 단일제 투여군에 비하여 SiSBP 변화량이 다소 증가하였으나 임상적 의미는 없었다.

Table 2.1 Primary efficacy result – LOCF – (Full Analysis Set)

	FMS 120mg /RSV 20mg (N=46)	FMS 120mg (N=45)	RSV 20mg (N=44)
Percent Change from Baseline in LDL-C at Week 8			
LS Mean (SE)	-52.35(2.48)	-6.53(2.50)	-51.53(2.53)
(95% C.I.)	(-57.25, -47.44)	(-11.47, -1.59)	(-56.54, -46.52)
LS Mean difference (SE) compared to comb.		-45.82(3.53)	-0.81(3.56)
(95% C.I.)		(-52.79, -38.84)	(-7.85, 6.22)
p-value		<0.0001	0.8194
Change from Baseline in SiSBP at Week 8			
LS Mean (SE)	-20.52(2.34)	-16.91(2.38)	-4.24(2.41)
(95% C.I.)	(-25.15, -15.88)	(-21.62, -12.20)	(-9.01, 0.53)
LS Mean difference (SE) compared to comb.		-3.60(3.34)	-16.28(3.37)
(95% C.I.)		(-10.21, 3.00)	(-22.94, -9.62)
p-value		0.2821	<0.0001

LDL-C = low density lipoprotein-cholesterol, SiSBP = sitting systolic blood pressure, LS Mean = least square mean, SE = standard error, C.I. = confidence interval
Comparison between the combination therapy and monotherapy (ANCOVA model adjusted for baseline value).
Data Source: Table 11.8, Table 11.9

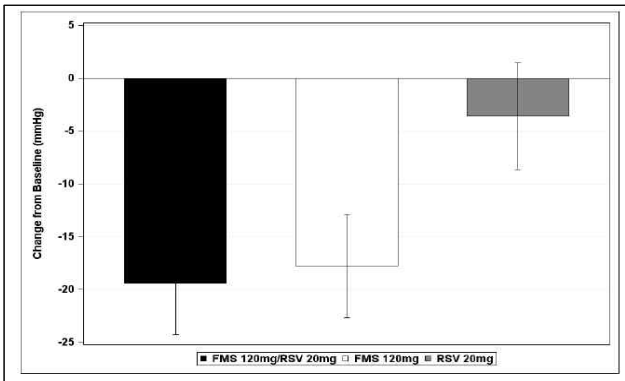


Figure 11.2 Change from Baseline in SiSBP at Week 8 -LOCF - (Full Analysis Set)

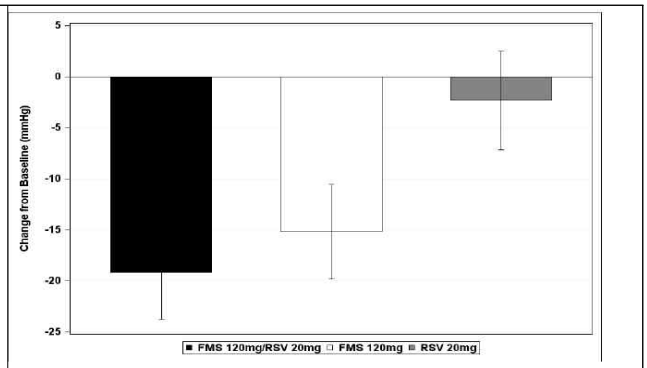


Figure 11.4 Change from Baseline in SiSBP at Week 4 - LOCF - (Full Analysis Set)

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.4.3. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 복합제 투여군이 LDL-C 변화율에서 피마사르탄 단일제 투여군에 비하여 우월하였고, SiSBP 변화량에서 로수바스타틴 단일제 투여군에 비하여 우월하였다.

6.4.4. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 복합제투여군의 이상반응 발생률은 각 로수바스타틴군, 피마사르탄군과 유사하였으며, 새로운 이상반응은 보고되지 않았다.

6.5. 가교자료

- 해당사항 없음

6.6. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 고혈압 치료제로 사용되는 피마사르탄과 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목으로, 동 복합제는 각 주성분의 단일제 병용 투여와 생체이용률의 동등성을 입증하여 개개 주성분 단일제를 병용하는 환자에서의 대체요법이 인정 가능하다.
- 동 품목의 주성분에 대한 약동학적 약물상호작용 시험 결과, 로수바스타틴과 피마사르탄 병용투여시 피마사르탄의 AUC, Cmax가 단일제 투여시와 유사하였다.
- 고혈압과 고지혈증 동반 환자를 대상으로 치료적 확증임상시험을 실시한 결과, 단일제 투여군 대비 병용투여군에서 2가지 질환 모두 유의한 치료 효과를 입증하였고, 안전성 측면에서도 병용투여군과 단일제군이 유사하였다.