

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2018.11.05.	접수번호	20180274992 20180274991 20180274970 20180274686
신청구분	「의약품의 품목허가·신고·심고 규정」 제2조제8호 자료제출의약품		
신청인 (회사명)	(주)대웅제약		
제 품 명	올로맥스정20/5/5밀리그램, 올로맥스정20/5/10밀리그램, 올로맥스정40/10/10밀리그램, 올로맥스정40/10/20밀리그램 (올메사르탄메독소밀/암로디핀베실산염/로수바스타틴칼슘)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	1) 올메사르탄메독소밀 [DMF 등록번호 : 618-1-ND] 2) 암로디핀베실산염 [DMF 등록번호 : 20110414-130-H-86-20(8)] 2) 로수바스타틴칼슘 [DMF 등록번호 : 20170731-209-18]		
제 조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제 형/함량	이 약 1정 (184mg) 중, 올메사르탄메독소밀 20.0밀리그램, 암로디핀베실산염 6.95밀리그램, 로수바스타틴칼슘 5.2밀리그램 이 약 1정 (243mg) 중, 올메사르탄메독소밀 20.0밀리그램, 암로디핀베실산염 6.95밀리그램, 로수바스타틴칼슘 10.4밀리그램 이 약 1정 (367mg) 중, 올메사르탄메독소밀 40.0밀리그램, 암로디핀베실산염 13.89밀리그램, 로수바스타틴칼슘 10.4밀리그램 이 약 1정 (485mg) 중, 올메사르탄메독소밀 40.0밀리그램, 암로디핀베실산염 13.89밀리그램, 로수바스타틴칼슘 20.8밀리그램		
신청 사항	효능효과	이 약은 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ◆ 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제 암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료	

		◆ 로수바스타틴 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-콜레스테롤을 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
	용법용량	이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다. 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. ◆ 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(올메사르탄메독소밀 또는 암로디핀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈

	압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. 이 약의 최대투여용량은 40/10밀리그램이다. 최대 혈압강하효과는 투여 후 2주 이내에 나타나므로, 환자의 혈압반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 권장되는 투여용량은 다음과 같다. (올메사르탄메독소밀/암로디핀) - 20/5밀리그램 : 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 40/5밀리그램 : 20/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 40/10밀리그램 : 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. ◦ 신장장애 환자 : 이 약은 신장장애 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중등증의 신부전 환자 (creatinine clearance 20-60mL/min)의 올메사르탄메독소밀 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중등증~중증 신장장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중등증의 신부전 환자에 대해 칼륨 수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다. ◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소 (Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장장애 환자)는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다. ◦ 간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 올메사르탄메독소밀 권장 초회용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약물 및/또는 이뇨제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간기능 손상자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 '다음 환자에 투여하지 말 것' 항 참조) ◦ 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 심기능, 유병질환 등을 고려하여야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다. ◆ 로수바스타틴
--	---

		- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인 혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 로수바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 로수바스타틴을 투약할 수 있다. 초회용량은 성인 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. - 고령자 : 용량조절이 필요하지 않다. - 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 로수바스타틴 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다. - 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 로수바스타틴을 투여하지 않는다. - 인종 : 아시아계 환자들에게 로수바스타틴 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. - 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
최종 허가 사항	허가일자	2019.02.27.
	효능·효과	붙임 참조
	용법·용량	붙임 참조
	사용상의 주의사항	붙임 참조

	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		• 해당없음		
허가부서	의약품심사조정과	허가담당자	박봉서, 백대현, 김은희	
심사부서	순환계약품과	심사담당자	(안유)강선경, 서현옥, 김미정 (RMP)정희금, 문은희 (기시)이나영, 장정운 (동등성)김자영, 백주현, 박상애	
GMP* 평가부서	-	GMP 담당자	-	

* 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 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

◆ 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제

암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

◆ 로수바스타틴

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-콜레스테롤을 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 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제 및 로수바

스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다.

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

◆ 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(올메사르탄메독소밀 또는 암로디핀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

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

권장되는 투여용량은 다음과 같다. (올메사르탄메독소밀/암로디핀)

- 20/5밀리그램 : 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 40/5밀리그램 : 20/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 40/10밀리그램 : 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

◦ 신장애 환자 : 이 약은 신장애 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중등증의 신부전 환자 (creatinine clearance 20-60mL/min)의 올메사르탄메독소밀 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이며, 중등증~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 중등증의 신부전 환자에 대해 칼륨수치 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장된다.

◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소 (Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이노제 투여 환자, 특히 신장애 환자)는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다.

◦ 간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의하여야 한다. 중등증의 간장애 환자에 올메사르탄메독소밀 권장 초회용량은 1일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 1일 1회 20밀리그램이다. 이미 다른 항고혈압약물 및/또는 이노제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간기능 손상자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 ‘다음 환자에 투여하지 말 것’ 항 참조)

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

◆ 로수바스타틴

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

로수바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료 기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 로수바스타틴을 투약할 수 있다. 초회용량은 성인 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.

◦ 고령자 : 용량조절이 필요하지 않다.

◦ 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 로수바스타틴 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다.

◦ 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 로수바스타틴을 투여하지 않는다.

◦ 인종 : 아시아계 환자들에게 로수바스타틴 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

◦ 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.('2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것', '7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항목 참조).

2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 주성분 및 구성성분 또는 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 및 수유부, 적절한 피임을 사용하지 않는 가임여성
출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.
- 3) 중증의 간장애 환자
- 4) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
- 5) 담도폐쇄환자
- 6) 신장투석 환자(사용경험이 없음) 및 중증의 신부전의 신손상 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30mL/min)
- 7) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애(사구체여과율<60mL/min/1.73m²) 환자
- 8) 중증의 대동맥판협착증 환자
- 9) 속 환자
- 10) 근병증환자
- 11) 사이크로스포린 병용투여 환자
- 12) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 이 약 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
- 13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 체액 또는 염류가 부족한 저혈압 환자(올메사르탄메독소밀)
체액이나 염류가 부족한 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환

자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염수를 점적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.

2) 혈관확장

이 약을 복용한 후 아미노디핀에 의해 점차 혈관이 확장되어 급성 저혈압이 발생한 경우가 드물게 보고되었다. 다른 말초 혈관확장제와 같이 특히 중증의 대동맥 협착 환자, 승모판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게 이 약 투여 시에 주의를 기울여야 한다.

3) 중증의 폐쇄성 관상동맥 환자

중증의 폐쇄성 관상동맥 환자는 칼슘채널 차단제 치료 개시 또는 용량 증가 시에 협심증이나 급성심근경색의 빈도, 기간 또는 중증도가 증가될 수 있다.

4) 울혈성 심부전환자

일반적으로 칼슘채널 차단제는 심부전 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다. 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 저해제, 디곡신, 이노제의 용량이 안정화된 NYHA III 또는 IV 단계의 심부전 환자 1153명을 대상으로 아미노디핀(1일 5-10mg)을 가지고 위약대조 임상시험(최소 6개월, 평균 14개월)을 실시한 결과, 생존 또는 심장 질환 발병(생명을 위협하는 부정맥, 급성 심근경색 또는 심부전 악화로 인한 입원으로 정의됨)에 대한 역효과는 없었다. NYHA II 또는 III 단계의 심부전 환자 697명에 대한 8-12주 연구에서 아미노디핀은 위약과 비교되었고 운동부하, NYHA 분류, 징후 또는 좌심실박출률(LVEF) 측정시 심부전의 악화에 대한 증거는 없었다.

5) 신장애 환자 및 신장이식환자

올메사르탄메독소밀은 레닌-안지오텐신-알도스테론 계를 저해하기 때문에, 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 계의 활성화에 의존하는 환자 (예; 중증 울혈성 심부전 환자)에게 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우 폐뇨증 또는 진행성 고질소혈증 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다. 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소 (BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.

신장기능이상 환자에게 이약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있다. 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율<20mL/min)에서 이 약의 사용이

권장되지 않으며, 신장이식을 받은 환자에 대한 이약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.

6) 간장애 환자

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

7) 고칼륨혈증 : 레닌안지오텐신계에 영향을 주는 약물과 같이 올메사르탄메독소밀 투여시 특히 심부전이나 신장애 환자의 경우에 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 위험인자가 있는 환자에게 올메사르탄메독소밀을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 충분히 모니터링할 필요가 있다.

8) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 로수바스타틴 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 로수바스타틴을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.

9) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 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 로수바스타틴 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.

10) 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.

11) 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 유도제(겔피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겔피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겔피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 이 약 40밀리그램 용량은 금기이다.

12) 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 추적기간동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.

13) 로수바스타틴의 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

1) 올메사르탄메독소밀/암로디핀/로수바스타틴 복합제

이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 환자 265명에게 8주간 올메사르탄메독소밀/암로디핀 및 로수바스타틴 병용(105명) 또는 올메사르탄메독소밀 및 로수바스타틴 병용(106명) 또는 올메사르탄메독소밀/암로디핀베실산염 복합제(54명)를 투여한 임상시험에서 평가되었다.

올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제와 로수바스타틴 병용투여군(105명)에서 시험약과의 인과관계와 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.

표1. 시험군(n=105)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도	
	흔하게 ($\geq 1\%$, $< 10\%$)	흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$, $< 1\%$)
심장장애		두근거림
위장관장애		상복부통증*, 구토*
전신장애 및 투여부위상태		무력증*, 말초부종*
감염 및 침습		세균성폐렴
손상, 중독 및 처치시 합병증		거미막하출혈*
검사		ALT 증가*, AST 증가*
대사 및 영양장애		저혈당증
신경계장애	어지러움(dizziness)*	두통*
신장 및 요로장애		혈뇨*
호흡기장애		알레르기성비염, 기침*, 젖은기침*
피부 및 피하조직 장애		발진*
혈관장애		동맥색전증

* 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과의 관련성이 의심되거나, 관련성이 많거나, 관련성이 명백한 것으로 판단한 이상반응

2) 올메사르탄메독소밀/암로디핀베실산염 복합제에서 수집된 정보

(1) 임상시험 결과

이 약의 안전성은 2,892명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었다.

이상반응은 신체기관별로 아래와 같이 보고되었다. 발현빈도는 다음과 같이 분류한다.; 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 때때로 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); 매우 드물게($< 1/10,000$), 알려지지 않은 빈도(활용가능한 자료로부터 추정이 불가능함)

발현부위	증상별 발현빈도			
	흔하게	때때로	드물게	알려지지 않은 빈도
면역계			약물과민반응	
대사 및 영양		고칼륨혈증		

정신계		성욕감소		
신경계	어지러움(dizziness), 두통	체위성 저혈압, 졸음, 지각이상, 지각감퇴	실신	
귀 및 미로		현기증(vertigo)		
심장		가슴두근거림, 빠른 맥		
혈관계		저혈압, 기립성 저혈압		
호흡기계 및 흉부		호흡곤란, 기침		
위장관계		구역, 구토, 소화불량, 설사, 변비, 입마름, 상복부 통증		
피부 및 피하조직		발진	두드러기	
근골격계 및 결합조직		근육긴장, 사지통증, 요통		
생식기계		발기부전		
전신 및 투여부위	말초부종, 부종, 함몰부종, 피로	무력증	얼굴부종	
검사치		혈중 칼륨 감소, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요산 증가, 감마글루타밀 전환효소 증가		헤모글로빈 및 헤마토크릿의 감소

(2) 국내 시판 후 조사 결과

- 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,172명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 4.61%(54/1,172명, 66건)로 보고되었다.

이 중 중대한 유해사례 발현율은 0.43%(5/1,172명, 5건)로 어지러움, 담석증, 여성유방신생물, 뇌경색악화, 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 1건) 보고되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다.

예상하지 못한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.88%(22/1,172명, 27건)로 보고되었으며 체위성어지러움 0.26%(3명, 3건), 가슴통증, 감기가 각각 0.17%(2명, 2건), CRP증가, 열, 객혈, 재채기과다, 콧물, 후두염, 관절염, 옆구리통증, 전신통증, 저혈당증, 체중감소, 가슴쓰림, 위장염, 담석증, 대상포진, 복시, 여성유방신생물, 불면증, 뇌경색악화, 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응 발현율은 0.51%(6명, 7건)로 체위성어지러움 0.26%(3명, 3건), 후두염, 관절염, 전신통증, 가슴쓰림이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었다.

- 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 없었다.

3) 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

(1) 올메사르탄메독소밀

위약대조 임상시험에서 올메사르탄 메독소밀을 투여한 환자에서 1 % 이상 나타나고 위약 투여 환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 어지러움 이었으며, 위약투여환자에게서는 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응들은 요통, 기관지염, 크레아티닌인산효소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고중성지방혈증, 인플루엔자 유사 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 기침이었다.

시판 후 사용시 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 무력증, 혈관부종
- 소화기계 : 구토, 만성흡수불량증(sprue)-유사 장질환(5. 일반적주의 항 참조)
- 근골격계 : 횡문근융해증
- 비뇨생식계 : 급성 신부전, 혈중 크레아티닌 상승
- 피부 및 부속기관 : 탈모, 가려움, 두드러기
- 검사치 : 고칼륨혈증

임상시험

1건의 통제된 임상시험 및 역학연구 자료에서, 고용량의 올메사르탄이 당뇨병환자에서 심혈관 위험을 증가시킬 수 있음이 알려졌으나 이는 확증적이지 않았다. 무작위, 위약대조, 이중맹검 ROADMAP (Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) 연구는 제2형 당뇨, 정상알부민뇨 및 최소 한 가지 이상의 추가적인 심혈관계 위험 요인을 가진 4,447명의 환자를 대상으로 올메사르탄메독소밀을 1일 40mg 또는 위약을 투여한 연구이다.

이 임상시험에서 올메사르탄메독소밀은 미세알부민뇨의 발병 시점을 지연시켜 주평가변수를 충족시켰으나, 사구체 여과율 (GFR)감소에 대한 유효성은 없었다.

심혈관계질환으로 인한 사망(심장돌연사, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 재관류사망)은 위약군과 비교하여 올메사르탄메독소밀군에서 증가하였다 (올메사르탄메독소밀군 15명, 위약군 3명, HR=4.9, 95% CI 1.4-17.0). 그러나 비치명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독소밀군에서 낮았다 (HR=0.64, 95% CI 0.35-1.18).

추가적인 안전성 정보는 올메사르탄메독소밀 단일제 허가사항을 참조한다.

(2) 암로디핀

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

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

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았다.

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간효소 상승 (대부분 담즙분비장애 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원이 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 독성표피괴사증후군이 보고되었다(빈도불명).

추가적인 안전성 정보는 암로디핀베실산염 단일제 허가사항을 참조한다.

(3) 로수바스타틴

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) 황문근용해증
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 사용경험

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)

- 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, 궤뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 올메사르탄 메독소밀

(1) 이뇨제나 다른 혈압강하제를 이미 투여 받고 있는 간장애 환자는 혈압과 간기능을 신중히 모니터링해야 한다.

(2) 만성흡수불량증(Sprue)-유사 장질환 : 국외 시판 후 유해사례로 이 약을 복용한지 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생된 건이 보고되었다. 환자의 장 조직검사에서 융모수축이 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 증상이 사라지고 만성흡수불량증-유사 장질환이 조직검사에서 확정될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야 한다.

2) 아로디핀

(1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 아로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 아로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

(2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 아로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

(3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

(4) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

(5) 운전 및 기계사용에 대한 영향 : 아로디핀의 임상적 사용경험에 근거하여 볼 때 아로디핀은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지는 않는 것으로 보인다.

3) 로수바스타틴

(1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 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 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또

는 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 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 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) 면역매개성 괴사성 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 괴사성 근육병증이 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 근육 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

6. 상호작용

올메사르탄메독소밀 40 mg, 암로디핀 10 mg과 로수바스타틴 20 mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용 시험에서 약동학적 약물상호 작용이 관찰되지 않았다.

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

1) 올메사르탄메독소밀

(1) 칼륨 보습제 및 칼륨 보존 이뇨제 : 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보습제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.

(2) 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.

(3) 리튬 : ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있다. 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.

(4) 비스테로이드성 소염진통제

다른 안지오텐신 II 저해제와 비스테로이드성 소염진통제 (예, 1일 3그램 이상의 아스피린, COX-2 저해제) 병용시 사구체여과율 감소가 증가될 수 있다. 이러한 위험성은 급성 신부전환자에서 증가된다. 따라서, 치료를 시작할 때 수분을 보충하면서 신기능을 모니터링할 것을 권장한다. 또한 다른 안지오텐신 II 저해제와 마찬가지로 이 약의 항고혈압 작용은 비스테로이드성 소염진통제에 의해 약해질 수 있다.

(5) 레닌-안지오텐신계의 이중 차단안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACEI) 또는 알리스키렌 의 병용투여에 의한 레닌안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다. 당뇨병 환자 및/또는 신장장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.

(6) 기타

올메사르탄메독소밀을 건강한 지원자에게 디곡신 또는 와파린과 병용투여 했을 때 심각한 약물 상호작용은 보고되지 않았다. 이 약의 생체내 이용률은 제산제[Al(OH)₃/Mg(OH)₂]와 병용투여시 크게 변화하지 않았다. 올메사르탄메독소밀은 cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 P450 효소에도 영향을 주지 않는다. 따라서 이 효소에 의해 억제되거나, 유도 또는 대사되는 약물들과의 상호작용은 예상되지 않는다.

2) 암로디핀

(1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.

(2) 인간혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.

(3) 자몽주스 : 암로디핀은 자몽이나 자몽주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

(4) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향 :

·시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

·알루미늄/마그네슘(제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

·실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.

·CYP3A4 저해제: CYP3A4 저해제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리트로마이신 및 고령자에서 딜티아젠펙)시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젠펙과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 CYP3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.

·CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제 (예, 리팜피신, 세인트 존스 워트 (*hypericum perforatum*))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

(5) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:

·아토로바스타틴 : 아토로바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여 시 아토로바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.

·디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청 디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.

·에탄올(알코올) : 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여 시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.

·와파린 : 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

(6) 사이클로스포린 : 신장 이식 환자에 대한 전향적 연구에서 암로디핀과 병용투여 시 사이클로스포린 최저농도치가 평균 40% 증가하는 것이 관찰되었다. 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린에 대한 노출을 증가시킬 수 있다. 병용투여 시 사이클로스포린 최저농도치를 모니터링하고, 필요한 경우 사이클로스포린의 용량을 감소시켜야 한다.

(7) 타크로리무스 : 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스 혈중 농도가 증가할 위험이 있으나 이 상호작용의 약동학적 기전은 완전히 밝혀지지 않았다. 타크로리무스의 독성을 피하기 위해 타크로리무스로 치료를 받은 환자에게 암로디핀을 투여할 경우 타크로리무스 혈중 농도를 모니터링하고, 필요시 타크로리무스의 용량 조절을 해야 한다.

(8) 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

3) 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 24 시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 증가
젬피브로질 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 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

- 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피프로질, 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 oestradiol과 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 약물과의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임부에게 투여해서는 안된다. 출산이 가능한 연령의 여성에게 이 약을 투여하는 경우 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

(1) 올메사르탄메독소밀

① 레닌-안지오텐신 계에 직접적으로 작용하는 약물은 임부에게 투여된 경우 태아 및 신생아의 손상 및 사망을 유발할 수 있다. 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제를 복용했던 환자의 경우에서 수십 건의 사례가 보고되었다. 임신으로 밝혀진 경우 가능한 빨리 이 약의 복용을 중단해야 한다.

레닌-안지오텐신 계에 직접 작용하는 약을 임신 2기와 3기에 투여되면 저혈압, 신생아의 두개골 미성숙, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 사망 등을 포함하는 태아의 손상을 일으킬 수 있다. 태아의 신장 기능 저하에 의한 것으로 생각되는 양수과소증이 보고되었다. 이 경우 양수과소증은 태아의 사지구축, 두개안면 미형성, 폐형성부전과 관련이 있다. 이 약에 의한 것 인지는 확실하지는 않지만, 미숙, 자궁내 성장지연, 동맥관 개존증이 보고되었다. 이러한 이상 반응은 임신 1기에 한하여자궁내 약물이 노출되는 경우에는 나타나는 것 같지 않다. 임신 1기 동안에만 배아나 태아가 안지오텐신II 수용체 저해제에 노출된 경우도 임부에게 그 사실을 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 가해질 수 있는 잠재적인 위험을 잘 알고 있어야 하며, 반복적인 초음파 검사를 통해 양수내의 상태를 파악하고 있어야 한다.

만약 양수과소증이 관찰되었을 경우, 이 약은 산모의 생명유지를 위해 꼭 필요한 경우가 아니라면 중지되어야 한다. 임신주수에 따라 자궁수축검사 (Contraction stress testing(CST)) 또는 Nonstress test(NST) 또는 생이화학적 프로파일링(Biophysical profiling(BPP)) 등이 적절히 실시되어야 한다. 환자와 의사는 태아가 비가역적 손상을 받은 후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있음을 주의해야 한다. 자궁내에서 안지오텐신 II 수용체 저해제에 노출된 경험이 있는 유아의 경우 저혈압, 소변감소증, 고칼륨증이 나타나는지 면밀히 관찰해야 한다. 궤뇨증이 발생하면 혈압과 신장관류를 지지하는데 주의를 기울여야 한다. 수혈이나 투석이 저혈압을 되돌리거나 손상된 신장기능을 대체시키기 위한 수단으로서 필요할 수도 있다.

② 올메사르탄 메독소밀을 임신한 래트에 1,000mg/kg/day (mg/m²의 기준으로 볼 때 사람에게서의 최대 권장 투여량 (MRHD: maximum recommended human dose)의 240배)까지 경구로 투여했을 때 또는 임신한 토끼에 1 mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반 ; 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량이므로 태아발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았다. 그러나 래트에 1.6 mg/kg/day 이상 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 지체되었으며(겉바퀴 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 강하, 눈꺼풀 분화 등의 지체) 신우의 이완 발생이 용량 의존적으로 증가하는 것이 관찰되었다. 래트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3 mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40 mg/day의 약 1/10 이다.

(2) 암로디핀: 임신한 래트나 토끼에 각각의 주요 기관형성동안에 암로디핀 말레인산염을 10mg/kg/day(mg/m²의 기준으로 10mg 암로디핀의 사람 최대 투여 권장량의 각각 10배 및 20배)까지 경구 투여했을 때 최기형성 또는 기타 배/태아 독성은 없었다. (60kg체중 환자 기준으로 계산) 그러나 교배 전 14일 동안 그리고 교배 및 임신기간 동안에 10mg/kg/day와 동등한 용량의 암로디핀 말레인산염을 투여받은 래트에서 태아 크기가 유의하게 감소하였고 (약 50%) 자궁내 사망 숫자는 유의하게 증가하였다(약 5배). 래트에 상기 용량의 암로디핀 말레인산염 투여 시 임신기간 및 분만기간의 지연이 나타났다. 임신부에 대한 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없었다. 임신기간의 경우 암로디핀의 잠재적인 이익이 태아에 대한 잠재적인 위험을 상회하는 경우에만 사용해야 한다.

(3) 로수바스타틴 : 임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 중에 사용하면 안

된다. 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.

2) 수유부

수유부는 이 약의 중요성을 고려하여서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

동물실험에서 올메사르탄 메독소밀 및 로수바스타틴이 랫드의 모유로 이행되는 것이 확인되었고 암로디핀은 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다.

8. 소아에 대한 투여

만18세 이하 소아환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않아, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약을 고령자에 투여시 용량 조절이 필요하지 않으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 주의하여 투여한다. 75세 이상의 고령자의 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

이 약의 올메사르탄메독소밀 성분은 고혈압 환자 중 젊은 환자에 비해 65세 이상의 고령 환자에서 항정상태(steady state)에서 AUC가 33% 증가하였고, 75세 이상의 고령 환자에서 44%가 증가하였다.

10. 과량 투여 시의 처치

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

1) 올메사르탄메독소밀

사람에 대한 과량투여 자료는 한정되어 있다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 저혈압, 빈맥 등이다. 부교감 흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있다. 증상이 있는 저혈압이 일어날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 이약이 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

2) 암로디핀

마우스와 래트에서 암로디핀 40mg/kg 및 암로디핀 100mg/kg과 동등한 암로디핀 말레인산염

을 경구 단회투여한 양이 치사량이다. 개에서 암로디핀 4mg/kg 이상에서 암로디핀 말레인산염의 경구 단회투여시 (mg/m² 기준으로 사람 최대 투여 권장량의 11배 또는 그 이상) 현저한 말초 혈관확장 및 저혈압을 유발하였다.

과량투여는 현저한 저혈압과 함께 과도한 말초혈관확장을 일으킬 수 있고 이로 인한 빈맥의 가능성이 있다. 이 약의 과량 복용시 심기능 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 뇨 배출량에 주의를 기울이며 페닐에프린 같은 혈압상승제의 투여가 고려되어야 한다. 정맥 글루콘산 칼슘은 칼슘 채널 차단을 회복시키는데 도움이 될 수 있다. 암로디핀이 단백질에 많이 결합하므로 혈액투석은 도움을 주지 못할 가능성이 있다.

3) 로수바스타틴

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. 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 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 올메사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 안지오텐신 II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타낸다.

(2) 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다.

(3) 로수바스타틴: HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 콜레스테롤의 전구체인 메발로네이트의 합성을 억제한다.

2) 약동학적 정보

(1) 이 약(올메사르탄메독소밀/암로디핀/로수바스타틴)과 기허가된 의약품(올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제와 로수바스타틴 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었다. 총 54명의 건강한 성인에게 3제 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 올메사르탄메독소밀/암로디핀 40/10 mg과 로수바스타틴 20 mg을 공복시 단회투여하였다(2×2 교차시험). 혈중 올메사르탄, 암로디핀, 로수바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.

(2) 올메사르탄메독소밀/암로디핀과 로수바스타틴의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교 약동학시험이 1편 수행되었다. 총 29명의 건강한 성인이 참여하였으며, 로수바스타틴 20 mg, 올메사르탄/암로디핀 복합제 40/10 mg 각각을 단독 또는 병용하여 19일간 복용하였다(2×2 교차시험). 시험결과 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

(3) 이 약으로 수행된 시험은 아니지만, 로수바스타틴은 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax 중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

3) 임상시험 정보

고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 265명(safety set)을 대상으로 8주 동안 올메사르탄메독소밀/암로디핀 및 로수바스타틴 병용투여 또는 올메사르탄메독소밀/암로디핀 투여 또는 올메사르탄메독소밀 및 로수바스타틴 병용 투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군시험이 1편 수행되었다.

시험대상자들은 무작위배정 전에 4주 이상의 치료적 생활습관 교정기 동안 올메사르탄 40 mg을 1일 1회 투여하였으며, 치료적 생활습관 교정기 이후 좌위수축기 혈압이 140 mmHg 이상이고 LDL-C가 NCEP ATP III 위험도에 따른 기준에 적합한 대상자가 시험군(올메사르탄 메독소밀/암로디핀 및 로수바스타틴 40/10/20 mg) 또는 대조군1(올메사르탄메독소밀/로수바스타틴 40/20 mg) 또는 대조군2 (올메사르탄메독소밀 및 암로디핀 40/10 mg)에 무작위배정되었다.

공동 일차 유효성 평가변수로서 대조군1(올메사르탄메독소밀/로수바스타틴 투여군) 대비 시험군의 sitSBP 변화량과 대조군2(올메사르탄메독소밀/암로디핀 투여군) 대비 시험군의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다.

기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량(평균 ± 표준편차)은 시험군(올메사르탄메독소밀/암로디핀 및

로수바스타틴 병용투여군) -24.30 ± 12.62 mmHg, 대조군1(올메사르탄메독소밀/로수바스타틴 투여군) -9.72 ± 16.27 mmHg으로, 시험군이 대조군1에 비해 sitSBP 감소량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. ($p < 0.0001$).

[기저치 대비 임상시험용 의약품 투여 8주 후 시험군과 대조군 1의 sitSBP 변화량(mmHg)]		
측정값	시험군 (N=105)	대조군1 (N=102)
변화량(Mean±SE)	-24.30 ± 12.62	-9.72 ± 16.27
*군간 변화량(LS mean)의 차이(95% 신뢰구간)	-14.62 (-18.51, -10.73)	-
p 값	< 0.0001	-

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과

기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(평균 $\pm$ 표준편차)은 시험군(올메사르탄메독소밀/암로디핀 및 로수바스타틴 병용투여군) $-52.31 \pm 16.63\%$, 대조군2(올메사르탄메독소밀/암로디핀 투여군) $-2.98 \pm 16.16\%$ 로, 시험군이 대조군2에 비해 LDL-C 감소율이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. ($p < 0.0001$).

[기저치 대비 임상시험용 의약품 투여 8주 후 시험군과 대조군 2의 LDL-C 변화율(%)]		
측정값	시험군 (N=105)	대조군2 (N=52)
변화율(Mean±SE)	-52.31 ± 16.63	-2.98 ± 16.16
*군간 변화율(LS mean)의 차이(95% 신뢰구간)	-50.10 (-55.49, -44.71)	-
p 값	< 0.0001	-

*기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성

랫드에서 시험물질(올메사르탄메독소밀/암로디핀/로수바스타틴)을 13주간 경구 투여한 반복투여독성시험이 실시되었고, 각 단일성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.

(2) 생식발생독성

복합제 개발을 위하여 생식발생독성시험이 추가로 수행되지 않았으나, 각 단일제에 대하여 알려진 생식발생독성은 다음과 같다.

① 올메사르탄메독소밀

랫드에서, 1.6mg/kg/day 이상 용량 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 체중증가가 유의적으로 감소되었고, 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기가 지체되었으며(꺾바퀴 분화, 아래 앞니가

나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 강하, 눈꺼풀 분화 등의 지체), 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시에는 신우의 이완 발생이 용량의존적으로 증가했다. 랫드에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/kg/day의 약 1/10이다.

② 암로디핀: 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다.

③ 로수바스타틴: 랫드의 출생전후 발생시험에서 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신투여하였을 때 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 올메사르탄메독소밀

* 주성분 제조원 : 대봉엘에스(주)

- 주소 : 인천광역시 남동구 능허대로649번길 123 (고잔동)

- DMF 등록번호 : 618-1-ND

○ 암로디핀베실산염

* 주성분 제조원 : Dr.Reddy's Laboratories Limited

- 주소 : Unit-III, Plot No. 116, Sri Venkateswara Co-operative Industrial Estate,
IDA Bollaram, Jinnaram Mandal, Medak District-502 325, Telangana
State, India

- DMF 등록번호 : 20110414-130-H-86-20(8)

○ 로수바스타틴칼슘

* 주성분 제조원 : Biocon Limited

- 주소 : 20th KM, Hosur Road, Electronics City, Bangalore-560 100, India

- DMF 등록번호 : 20170731-209-J-18

1.4 허가조건

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호 나목에 의한 재심사대상의약품임
 - 재심사기간 : 2019.02.27. ~ 2025.02.26. (6년)
 - 재심사신청기간: 2025.02.27. ~ 2025.05.26.
- (위해성관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2, [별표 6의2]에 따라 RMP 대상임

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

1.7 사전검토

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준 및 시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2018.11.05				
보완요청 일자		2018.11.05	2018.11.05		
보완접수 일자		2019.02.19	2019.02.19		
최종처리 일자	2019.02.27.				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

- 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제2조제8호 [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성

구분 \ 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																
		1	2								3								4					5			6		7	8	비고			
			가								나								가		나			가	나	다	가	나						
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)	가	나	다	라	마	바	가				나	다	가
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	△	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	동 규정 제28조제4항에 따라 효력 시험자료 면제 가능(동일한 효능군)																																	

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
 - 1) 생물약제학 시험보고서
 - 2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서
 - 3) 약동학(PK) 시험보고서
 - 4) 약력학(PD) 시험 보고서
 - 5) 유효성과 안전성 시험 보고서
 - 6) 시판후 사용경험에 대한 보고서
 - 7) 증례기록서와 개별 환자 목록
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료
9. 위해성관리계획(RMP)

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 복약순응도를 높이고자 개발된 올메사르탄/암로디핀/로수바스타틴 고정용량 복합제로 40/10/20, 40/10/10, 20/5/10, 20/5/5 mg의 4가지 함량제제에 대하여 허가 신청하였다.
- 1편의 비임상시험자료(독성)와 3편의 임상시험성적에 관한 자료를 제출하였다.
- 치료적 확증시험: 3제 병용투여(세비카정 40/10 + 크레스토정 20)로 고혈압 및 고지혈증 치료효과를 확인하였다. 3제 병용 투여군이 LDL-C 변화율이 올메사르탄/암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, sitSBP 변화량이 올메사르탄/로수바스타틴 투여군에 비하여 우월함이 인정된다.
- 생물약제학시험: 단일제 병용투여(세비카정40/10, 크레스토정20 병용투여)로 치료적 확증 임상시험을 실시하였고, 이후 3제 복합제(DWJ1351)와 고혈압 복합제(세비카정) 및 고지혈증치료제(크레스토정)의 병용투여와의 생물학적동등성을 입증한 후 저함량 제제에 대해서는 비교용출시험을 통하여 생물학적동등성시험을 갈음하였다.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- 약물상호작용시험: 로수바스타틴은 올메사르탄 또는 암로디핀에 의해 혈중 농도가 변동이 없고 N-desmethyl 로수바스타틴의 노출이 20% 감소되었으나 용량조절이 필요하다고 판단되지는 않는다.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 올로맥스정 40/10/20, 40/10/10, 20/5/10, 20/5/5 mg

1.2. 기원 및 개발경위

- 고혈압 치료제로 사용되는 암로디핀/올메사르탄 복합제와 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약순응도를 높이하고자 함
- 임상시험 수행시 개발목표는 총 4개 함량이었으나, 총 5개 함량이 진행중

개발함량		로수바스타틴(mg)		
		20	10	5
올메사르탄	40/10	●	●	—
/암로디핀	20/5	—	●	●

- 저함량제제 개발 전략

생물학적동등성시험	40/10/20mg	—	—
비교용출시험	40/10/10mg	20/5/10mg	20/5/5mg

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 암로디핀 : Calcium Channel Blocker (CCB)로 혈관 평활근 이완 및 사구체 여과율 증가를 통하여 혈압 강화 효과를 나타냄
- 올메사르탄: Angiotensin II receptor antagonist (ARB)로 angiotensin의 작용을 억제하여 혈관을 이완하고 혈압을 낮춤
- 로수바스타틴: 콜레스테롤 생합성의초기 속도 조절단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 3-hydroxy-3methylgluOARyl-coenzyme A (HMG-CoA) reducOase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 스타틴계 약물은 근미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되어 있으므로, 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자나 신부전 위험요소가 있는 환자에 주의하여 사용한다.
- RAAS에 직접 작용하는 약물은 배태자 독성이 알려져 있으므로 임부 및 수유부에는 사용하지 않는다.

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 의약품등의 사전검토 신청

1) 민원이력

- 2017.03.20. 1상(BE) 임상시험자료의 적합성 사전검토 신청(접수번호 20170062981호)
- 기준 및 시험방법 사전검토
- DWJ1351정40/10/20mg(접수번호 20180143621호)

- DWJ1351정40/10/10mg(접수번호20180143625호)
- DWJ1351정20/5/10mg(접수번호 20180143629호)
- DWJ1351정20/5/5mg(접수번호 20180143635호)

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 1) 명칭 : 올메사르탄메독소밀
- 2) 명칭 : 로수바스타틴칼슘
- 3) 명칭 : 암로디핀베실산염

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 암로디핀베실산염(EP)
 - EP 항에 따라 시험한다.
- 로수바스타틴칼슘(EP)
 - EP 항에 따라 시험한다.
- 올메사르탄메독소밀(EP)
 - EP 항에 따라 시험한다.

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시정치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ☐ 기타) ☐ 건조감량/수분 ☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ■ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>	
제제시험 ■ 봉해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험 ☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 ☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험 ☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험 <i>*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.</i>	

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- DMF 등록 완료

3.2. 완제의약품의 안정성

<40/10/10 mg, 40/5/10 mg, 20/5/10 mg, 20/5/5 mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병	기준 내 적합 유연물질의 증가경향이 있음
가속시험	40℃/75% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청 저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 12개월, 가속 6개월까지의 안정성시험 자료를 제출하였음
- 시간에 따라 증가경향을 보인 유연물질에 대하여 통계분석을 실시하였으며, 통계분석 결과 신청 사용기간까지 기준 내 적합한 것으로 나타나바, 「의약품등의 안정성시험 기준」 제5조 별표3에 따라 장기보존시험기간에 12개월을 더한 24개월까지의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료

• 4.1. 독성시험자료 개요 (CTD 2.4 및 2.6)

· 독성시험 요약표

시험종류	종 및 계통 (군당 개체수)	투여 방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)	GLP	study #
반복투여 독성시험	SD랫드 (암수 군당 10마리, TK군 암수 각 3~9마리)	PO	13주 (QD) + 4주 회복기	• O/A/R 60/7.5/30 • O/A/R 40/5/20 • O/A/R 20/2.5/10 • O 60 • A 7.5 • R 30 • 대조군 ()	○	

* O : 올메사탄, A : 암로디핀, R : 로수바스타틴

4.2. 독성시험자료 개별 요약

4.2.1. 단회투여독성시험 (CTD 4.2.3.1)

- 「의약품등의 독성시험기준(식약처 고시 제2017-71호, 2017.8.30.)」 제4조제2항에 따라 3개월 반복투여

독성시험자료로서 같음

4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)

[Redacted text block containing multiple paragraphs of information under the heading 4.2.2. 반복투여독성시험 (CTD 4.2.3.2)]

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 복합제에서의 중용량과 고용량 수컷에서 문맥주위 간세포 비대, 괴사 및 유사분열 증가는 단일제에서 관찰되지 않지만, 로수바스타틴의 FDA 허가사항을 근거로 로수바스타틴의 독성으로 인정 가능함
- 복합제 허가를 위하여 실시한 독성시험에서 새로운 독성반응은 관찰되지 않음

5. 약리작용에 관한 자료

- 복합제 개발시 개개 주성분의 기허가 사항과 동일한 효능효과 범위내에서 개발될 예정이므로, 동 규정 제28조제4항에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 비교용출시험자료 2편 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 총 3건*1상 2건 (DDI 1건, BE 1건), 3상 1건

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
생물약제학시험						
0.7955-0.9478						

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
임상약리시험						

시험 번호	임상시험제목 (번호/저널명)	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	평가항목	결과
안전성·유효성 평가						

6.3. 생물약제학시험

- 40/10/20mg 제제에 대하여 기허가제제(세비카정,크레스토정)의 병용투여와의 생물학적동등성을 입증하고, 저함량제제는 동제제와의 비교용출시험을 통하여 개발
- 40/10/10mg, 20/5/10mg, 20/5/5mg은 40/10/20mg을 대조약으로 하여 비교용출시험을 실시하여 생물학적동등성시험 같음



Response	Percentage
U.S. should take action to address climate change	95%
U.S. should not take action to address climate change	5%
U.S. should take action to address climate change	90%
U.S. should not take action to address climate change	10%

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

올메사르탄
[Redacted]
암로디핀
[Redacted]
로수바스타틴
[Redacted]

[Redacted]

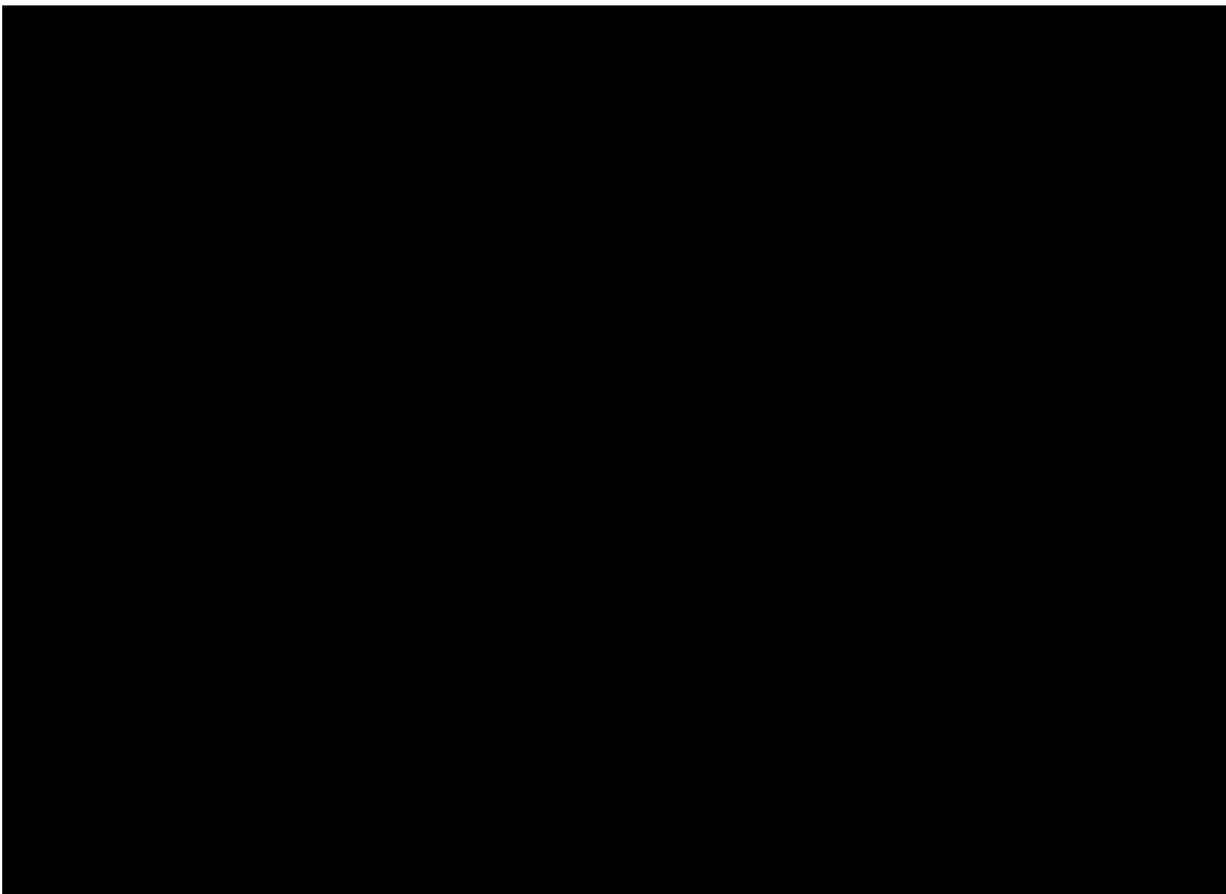
올메사르탄
[Redacted]

암로디핀
로수바스타틴

올메사르탄
암로디핀
로수바스타틴

6.4. 임상약리시험

- [DW_DWJ1351001] 약동학적 약물상호작용시험
 - Treatment AB(9일간 세비카정 단독투여 후 5일간 세비카정+크레스토정 병용투여)와 Treatment C(5일간 크레스토정 단독투여)의 2개 시기 중 하나에 배정되어 정해진 일정에 따라 해당 시험약을 1일 1회 반복 투여시 로수바스타틴이 올메사르탄 또는 암로디핀에 미치는 약동학적 상호작용을 평가하였는데, 로수바스타틴 병용투여시 올메사르탄 또는 암로디핀에 미치는 영향은 없었으나, N-desmethyl 로수바스타틴의 노출이 20% 가량 감소됨



6.5. 유효성 및 안전성

- [DWJ1351003] 본태성 고혈압 및 이상지질혈증을 동반한 환자 265명에게 8주간 임상시험용의약품을 투여하고 3제 병용투여군에서 올메사르탄/암로디핀 투여군 대비 LDL-C 변화율, 올메사르탄/로수바스타틴 투여군 대비 혈압 변화량의 차이를 평가함



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6.5.2. 핵심임상시험

- 해당없음

6.5.3. 비핵심임상시험

- 해당없음

6.5.4. 기타임상시험

- 해당없음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당없음

6.5.6. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3제 병용투여군이 LDL-C 변화율에서 올메사르탄/안로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, sitSBP 변화량에서 올메사르탄/로수바스타틴 투여군에 비하여 우월함

6.5.7. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 결과 상가적인 독성이 우려되는 사항은 관찰되지 않았음
- 시험군과 대조군간 투여량 및 투여기간에 차이는 없었고, 이상반응의 발현율은 유사하였으나, 약물이상 반응의 발현율은 시험군이 대조군보다 높음
- 중대한 이상반응은 임상시험용 의약품과의 관련성이 없는 것으로 판단됨
- 시험군에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응인 어지럼증은 기허가된 단일제에서도 이미 알려진 이상반응임

6.5.8. 유익성-위해성 평가

- 유효성 및 안전성, 복용편의성 등을 고려하여, 고혈압 및 이상지질혈증의 치료제로서 동 품목의 종합적인 유익성/위해성 평가는 긍정적이며, 위해성 보다 유익성이 더 클 것으로 판단됨

[REDACTED]

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 노바스크정 vs 올메텍정 vs 크레스토정 vs 올로스타정

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	(주)대웅제약	허가일	2019.02.27.
제품명	올로맥스정 20/5/5밀리그램 20/5/10밀리그램 40/10/10밀리그램 40/10/20밀리그램 (올메사르탄메독소밀/로수바스타틴 칼슘, 암로디핀베실산염)	위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)	
주성분 및 함량	이 약 1정 (184mg) 중, 올메사르탄메독소밀 20.0밀리그램, 암로디핀베실산염 6.95밀리그램, 로수바스타틴칼슘 5.2밀리그램 이 약 1정 (243mg) 중, 올메사르탄메독소밀 20.0밀리그램, 암로디핀베실산염 6.95밀리그램, 로수바스타틴칼슘 10.4밀리그램 이 약 1정 (367mg) 중, 올메사르탄메독소밀 40.0밀리그램, 암로디핀베실산염 13.89밀리그램, 로수바스타틴칼슘 10.4밀리그램 이 약 1정 (485mg) 중, 올메사르탄메독소밀 40.0밀리그램, 암로디핀베실산염 13.89밀리그램, 로수바스타틴칼슘 20.8밀리그램		
효능·효과	이 약은 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ◆ 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제 암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절 되지 않는 본태성 고혈압의 치료 ◆ 로수바스타틴 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하 는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요		

	법(예:LDL 분리반출법)의 보조제 3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 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
--	--

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
· 어지러움 · 간수치(트랜스아미나제) 증가 · 말초부종 · 두통	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 고칼륨혈증 · 저혈압(기립성 저혈압 포함) · 태아독성 · 만성흡수불량증-유사 장질환 · 근육에 영향을 미치는 질환들 (횡문근융해증, 근육병, 근염, 근육통, CK증가, 마이오글로빈뇨, 마이오글로빈혈증)	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	첨부문서

· 간염 및 증가된 실험실적 수치들(트랜스아미나제 증가, 간염, 황달과 같은 간독성)을 포함하는 간 질환 · 간염 및 황달 등을 포함하는 간 질환 · 중증피부반응(적혈구 다형홍반, 스티븐슨-존슨 증후군, 독성 표피괴사용해, 수포성발진) · 당화혈색소 증가 · 인지장애 · 간질성폐질환 · 신부전증 · 혈관부종을 포함한 약물과민반응		
3. 중요한 부족정보		
· 소아 · 만 65세 이상 고령자 · 임부 및 수유부 · 간 또는 신장 기능 장애를 가진 환자 · 유전적 다형성을 가진 부분 집단 · 민족적 요인이 다른 환자 · 장기사용환자	일반적인 의약품 감시활동 시판 후 조사	첨부문서