

[별지 1] 의약품 품목허가 보고서 공개 양식

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2020-02-10	접수번호	20200024723																								
신청구분	자료제출의약품																										
신청인(회사명)	경동제약(주)																										
제 품 명	발트리오정 10/160/20밀리그램 발트리오정 10/160/10밀리그램 발트리오정 5/160/10밀리그램 발트리오정 5/80/10밀리그램																										
주성분명 (원료의약품등록 번호)	암로디핀베실산염(업체 요청에 의한 비공개) 발사르탄(업체 요청에 의한 비공개) 로수바스타틴칼슘(업체 요청에 의한 비공개)																										
제조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반																								
제 형/함량	1정 중 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">구 분</th><th colspan="4">주성분 함량</th></tr> <tr> <th>발트리오정 10/160/20mg</th><th>발트리오정 10/160/10mg</th><th>발트리오정 5/160/10mg</th><th>발트리오정 5/80/10mg</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>암로디핀</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td>5mg</td><td>5mg</td></tr> <tr> <td>발사르탄</td><td>160mg</td><td>160mg</td><td>160mg</td><td>80mg</td></tr> <tr> <td>로수바스타틴</td><td>20mg</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td>10mg</td></tr> </tbody> </table>			구 분	주성분 함량				발트리오정 10/160/20mg	발트리오정 10/160/10mg	발트리오정 5/160/10mg	발트리오정 5/80/10mg	암로디핀	10mg	10mg	5mg	5mg	발사르탄	160mg	160mg	160mg	80mg	로수바스타틴	20mg	10mg	10mg	10mg
구 분	주성분 함량																										
	발트리오정 10/160/20mg	발트리오정 10/160/10mg	발트리오정 5/160/10mg	발트리오정 5/80/10mg																							
암로디핀	10mg	10mg	5mg	5mg																							
발사르탄	160mg	160mg	160mg	80mg																							
로수바스타틴	20mg	10mg	10mg	10mg																							
신청 사항	효능효과	이 약은 암로디핀/발사르탄 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. ▷ 암로디핀/발사르탄 복합제 암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 ▷ 로수바스타틴 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 이상지질혈증(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 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침 식전)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 아로디핀/발사르탄 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. 아로디핀/발사르탄 복합제와 로수바스타틴 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. ▷ 아로디핀/발사르탄 복합제 아로디핀/발사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(아로디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분 에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 아로디핀/발사르탄 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. • 5/80밀리그램 : 아로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. • 5/160밀리그램: 아로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. • 10/160밀리그램: 아로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. 신장장애 환자 : 경증 및 중등도의 신장장애 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장장애 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 아로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다. 중등도 신장장애 환자인 경우, 칼륨 수치 및

		크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다. 간장애 환자 : 경도 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도 폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다. 65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다. ▷ 로수바스타틴 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 이상지질혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(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 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. 고령자 : 용량조절이 필요하지 않다. 3. 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. 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 로수바스타틴을 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 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
최종 허가 사항	허가일자	2020-09-29
	효능·효과	이 약은 암로디핀/발사르탄 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

		▷ 암로디핀/발사르탄 복합제 암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 ▷ 로수바스타틴 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 이상지질혈증(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 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침 식전)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/발사르탄 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. 암로디핀/발사르탄 복합제와 로수바스타틴 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

	▷ 암로디핀/발사르탄 복합제 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분 에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 암로디핀/발사르탄 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. • 5/80밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독 요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. • 5/160밀리그램: 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독 요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. • 10/160밀리그램: 암로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단 독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. 신장장애 환자 : 경증 및 중등도의 신장장애 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장장애 환자 (creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다. 중등도 신장장애 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다. 간장애 환자 : 경도 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여 량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도 폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않 는다. 65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다. ▷ 로수바스타틴 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함 하는 type IIa), 복합형 이상지질혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로 테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 로수바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하 루 중 아무때나 로수바스타틴을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5 밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량 으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대 부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적 절히 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 로수바스타틴 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 로수바스타틴을 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 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 12개월		
	허가조건	1. 약사법 제31조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임 - 재심사기간: 2020.09.29. ~ 2025.4.14. (6년 잔여) - 재심사신청기간: 2025.4.15. ~ 2025.7.14. 2. 「신약 등의 재심사기준」(식약처 고시)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		
국외 허가현황		해당사항없음		
허가부서	허가총괄담당관	허가담당자	김성란주무관, 채주영사무관, 이수정과장	
심사부서	(안유) ①순환신경계약품과 ②약효동등성과 ③사전상담과 ④의약품안전평가과 (기시) 첨단의약품품질심사과	심사담당자	(안유) ①순환신경계약품과 강선경심사관, 정주연연구관, 오호정과장 ②약효동등성과 강진아심사관, 이경신연구관, 김호정과장	

			③사전상담과 정지원심사관, 최영주과장 ④의약품안전평가과 정희금심사관, 문성은사무 관, 김정연과장 (기시) 첨단의약품품질심사과 이성원심사관, 송영미연구 관, 오일웅과장
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 아미노디핀/발사르탄 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

▷ 아미노디핀/발사르탄 복합제

아미노디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

▷ 로수바스타틴

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 이상지질혈증(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 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

○ 용법·용량

이 약은 1일 1회 1정을 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침 식전)에 복용하는 것이 권장된다.

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 아로디핀/발사르탄 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

아로디핀/발사르탄 복합제와 로수바스타틴 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

▷ 아로디핀/발사르탄 복합제

아로디핀/발사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(아로디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 아로디핀/발사르탄 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 5/80밀리그램 : 아로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/160밀리그램: 아로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 10/160밀리그램: 아로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

신장장애 환자 : 경증 및 중등도의 신장장애 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장장애 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 아로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다. 중등도 신장장애 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장

된다.

간장애 환자 : 경도 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 아로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다.

65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다.

▷ 로수바스타틴

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 이상지질혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증 (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 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. 고령자 : 용량조절이 필요하지 않다.

3. 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.

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 로수바스타틴을 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 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

○ 사용상의 주의사항

붙임 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 12개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

·암로디핀베실산염 : (업체 요청에 의한 비공개)

·발사르탄 : (업체 요청에 의한 비공개)

·로수바스타틴칼슘 : (업체 요청에 의한 비공개)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사)

1. 약사법 제31조 및 의약품등의 안전에 관한 규칙 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임

- 재심사기간: 2020.09.29. ~ 2025.4.14. (6년 잔여)

- 재심사신청기간: 2025.4.15. ~ 2025.7.14.

2. 「신약 등의 재심사기준」(식약처 고시)을 준수할 것

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우) <붙임 2 참조>

위해성관리계획을 승인받은 대로(허가총괄담당관-7512, 2020.12.17) 실시하고 그

결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것

- (기타) 관련조항 및 해당 사유 (해당하는 경우)

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리기 준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2020.02.10	2020.02.10	2020.02.10	GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료 의약품 사용
보완요청 일자	-	2020.04.09	2020.04.09	-	-
보완접수 일자	-	2020.08.24	2020.08.24	-	-
최종처리 일자	2020.09.29	-	-	-	-

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 3] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

제출자료 구분		자 료 번 호 ^{주1)}																																	
		1	2								3				4				5				6		7	8	비 고								
			가				나				가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	라				가	나						
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)																5)	6)	7)	1)	2)	1)
제출자료	○																			△	△	×	×	×	×	○	×	×	-		○	×	○	○	주4
제출여부	○	기 등록된 DMF 원료 사용								○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	-		○	×	○	○	
면제사유	동 규정 제28조제4항에 따라 효력 시험자료 면제																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발건 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 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
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

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) 중례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 복약순응도를 높이고자 개발된 아로디핀/발사르탄/로수바스타틴 고정용량 복합제로 10/160/20, 10/160/10, 5/160/10, 5/80/10 mg의 4가지 함량제제에 대하여 허가 신청하였다.
- 2편의 비임상시험자료(독성)와 3편의 임상시험성적에 관한 자료를 제출하였다.
 - 비임상 독성시험자료는 랫드에서 4주 반복 및 13주 반복(4주 회복) 시험자료를 제출하였으며, 제출된 랫드에서 13주 반복독성시험에서 독성표적 장기는 신장, 간, 위로 판단되고, 복합제에 의한 새로운 독성반응은 관찰되지 않았다.
 - 치료적 확증 임상시험: 단일제 병용투여(엑스포지정10/160, 크레스토정20 병용투여)로 치료적 확증 임상시험을 실시하여 고혈압과 이상지질혈증 치료 효과를 확인하였다. 3제 병용투여군이 msSBP 변화량이 발사르탄과 로수바스타틴 투여군에 비하여 우월하였고, LDL-C 변화율이 아로디핀/발사르탄 투여군에 비하여 우월함이 인정된다.
 - 생물약제학시험: 3제 복합제(KD5001)와 고혈압 복합제(엑스포지정) 및 이상지질혈증치료제(크레스토정)의 병용투여와의 생물학적동등성을 입증한 후 저함량 제제에 대해서는 함량고저 비교용출시험을 통하여 생물학적동등성시험을 같음하였다.

생물학적동등성시험	10/160/20mg		
비교용출시험	10/160/10mg	5/160/10mg	5/80/10mg

- 약물상호작용시험: 발사르탄의 AUC 및 Cmax가 약 0.8배로 감소하였으나 용량조절이 필요하다고 판단되지는 않는다.
- 신청한 ‘용법용량’은 기허가된 엑스원정(아로디핀/발사르탄/로수바스타틴)과 동일(1일1회1정, 매일 같은 시간(예, 아침 식전)복용)하게 제출되었고, 3상 임상시험에서의 용법용량(1일1회1정, 매일 같은 시간(예, 아침) 복용)과 상이하였으나, 각 단일제가 식이영향이 없는 것으로 알려져 있어 복합제도 식이영향이 없을 것이라 추정된다.
- 신청한 ‘사용상의 주의사항’은 기허가된 엑스원정(아로디핀/발사르탄/로수바스타틴)과 유사하게 제출하였고, 제출된 3상 임상시험 정보와 일부 상이한 사항이 있어 시정하였다.
- 위해성 관리계획서 중, 임상시험에서 확인된 이상반응과 각 단일제에서 알려진 위해성을 고려하여 위해성 관리항목을 재설정하여 보완 제출하였고, 그 내용은 타당하다.

[약어 및 정의] (해당없음)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 발트리오정 10/160/20, 10/160/10, 5/160/10, 5/80/10 mg
- 작용기전
 - 아로디핀 : Calcium Channel Blocker (CCB)로 혈관 평활근 이완 및 사구체 여과율 증가를 통하여 혈압 강하 효과를 나타냄
 - 발사르탄: 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 촉매하는 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함

1.2. 기원 및 개발경위

- 고혈압 치료제로 사용되는 아로디핀/발사르탄 복합제와 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복용순응도를 높이고자 함
- 임상시험 수행 시 개발목표 시의 4가지 조합의 함량이 허가 검토됨

개발함량		로수바스타틴(mg)	
		20	10
아로디핀/ 발사르탄	5/80	-	●
	5/160	-	●
	10/160	●	●

- 저함량제제 개발 전략

생물학적동등성시험	10/160/20mg	-	-
비교용출시험	10/160/10mg	5/160/10mg	5/80/10mg

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 해당 없음

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

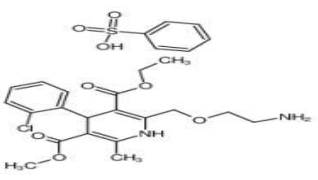
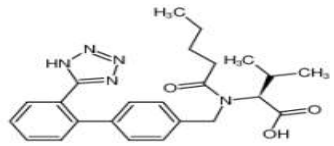
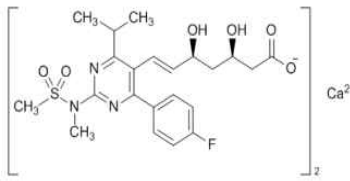
- 해당 없음

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

주성분	화학명	일반명	분자식	구조식
	benzenesulfonic acid;3-O-ethyl	A m l o d i p i n e	C ₂₆ H ₃₁ ClN ₂ O ₈ S	

5 - O - m e t h y l 2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2- chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dih ydropyridine-3,5-dicarboxylate	Besylate	MW 567.05	
(2S)-3-methyl-2-[pentanoyl-[[4-[2-(2 H-tetrazol-5-yl)phenyl]phenyl]methyl]amino]butanoic acid	Valsartan	C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃ MW 435.52	
calcium;(E,3R,5S)-7-[4-(4-fluoro phenyl)-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]-6-propan-2- ylpyrimidin-5-yl]-3,5-dihydroxy hept-6-enoate	R o s u v a s t a t i n Calcium	(C ₂₂ H ₂₇ FN ₃ O ₆ S) ₂ Ca MW 1001.14	

2.1.2 원료의약품 시험항목

- 1) 암로디핀베실산염 (USP) : USP 항에 따라 시험한다.
- 2) 발사르탄 (USP) : USP 항에 따라 시험한다.
- 3) 로수바스타틴칼슘 (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 시성치 (☐ pH ☐ 비중 ☐ 기타) 순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 기타 (잔류용매)) ☐ 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

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	품목	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃ / 60±5%RH	5/80/10 mg	HDPE 병, LDPE 캡	기준 내 적합
		5/160/10 mg		기준 내 적합
		10/160/10 mg		기준 내 적합
		10/160/20 mg	PTP 포장 (Alu/Alu)	기준 내 적합
가속시험	40±2℃ / 75±5%RH	5/80/10 mg	HDPE 병, LDPE 캡	기준 내 적합
		5/160/10 mg		기준 내 적합
		10/160/10 mg		기준 내 적합
		10/160/20 mg	PTP 포장 (Alu/Alu)	기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항
 - 5/80/10mg : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월
 - 5/160/10mg : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월
 - 10/160/10mg : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월
 - 10/160/20mg : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 5/80/10mg : 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합하며, 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 12개월)은 타당함.
- 5/160/10mg : 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합하며, 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 12개월)은 타당함.
- 10/160/10mg : 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합하며, 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 12개월)은 타당함.
- 10/160/20mg : 안정성 시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합하며, 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(제조일로부터 12개월)은 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험요약표

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg)
반복투여 독성시험	랫드	경구	4주	• G1: 대조군(0.5% MC solution) • G2: A/V/R 2/32/4 • G3: A/V/R 6/96/12 • G4: A/V/R 12/192/24 • G5: A 12 • G6: V 192 • G7: R 24
	랫드	경구	13주	• G1: 대조군(0.5% HPC solution) • G2: A/V/R 1/16/2 • G3: A/V/R 3/48/5 • G4: A/V/R 6/96/12 • G5: A 6 • G6: V 96 • G7: R 12

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 반복투여독성시험 자료로서 같음

4.2.2. 반복투여독성시험(CTD 4.2.3.2) (신약만 해당)

- [B15128] Amlodipine Besylate, Valsartan 및 Rosuvastatin Calcium 복합제의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 4주 반복 경구투여 용량결정 시험
 - 체중 증체량이 수컷 중용량군(-15.7%) 및 고용량(-15.3%) 감소하였고, 사료 섭취량도 함께 감소함
 - RBC, HGH, HCT가 암수 고용량군에서 감소함
 - BUN이 수컷 중용량군, 암수 고용량군, 수컷 발사르탄군에서 증가함
 - ALT가 수컷 중용량군과 고용량군에서, AST 및 ALP가 수컷 고용량군에서 증가함
 - 조직병리학적 검사 결과, 간, 신장 및 위에서 물질 투여와 관련된 변화가 관찰됨
 - 간: 담관의 과형성이 암수 고용량군과 수컷 로수바스타틴군에서, 간세포의 분열상이 암수 중용량군과 고용량군 및 수컷 로수바스타틴군에서, 문맥주위성 거대세포핵이 수컷 저용량군, 암수 중용량군과 고용량군 및 로수바스타틴군에서, 문맥주위성 간세포의 단세포괴사가 암수 고용량군, 수컷 저용량군 및 로수바스타틴군에서 관찰됨
 - 신장: 사구체옆세포비대 및 호염기성 세뇨관이 암수 중용량군과 고용량군 및 발사르탄군에서 관찰되었고, 사구체옆세포비대는 암컷 저용량군에서도 관찰됨
 - 위: 선위의 미란이 암수 고용량군, 발사르탄군, 수컷 중용량군에서, 전위의 과각화증 및 상피세포 과형성이 암수 중용량군과 고용량군에서 관찰됨
 - 13주 반복독성의 고용량은 A/V/R 6/96/12 mg/kg/day로 설정

- [B15129] Amlodipine Besylate, Valsartan 및 Rosuvastatin Calcium 복합제의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험

- 사망개체 없음
- 체중 증체량이 수컷 고용량군(-14.6%)에서 감소하였고, 사료 섭취량도 함께 감소함
- BUN이 수컷 고용량군, 암로디핀군, 발사르탄군에서 증가되었고, 회복군에서 회복되었거나 감소가 나타남
- 조직병리학적 검사 결과, 간, 신장 및 위에서 물질 투여와 관련된 변화가 관찰됨
 - 간: 문맥주위성 거대세포핵이 암수 고용량군 및 수컷 로수바스타틴군에서, 담관증식이 암수 고용량군 및 암컷 로수바스타틴군에서, 간세포의 단세포괴사가 암수 고용량군에서, 간세포의 분열상이 수컷 고용량군에서, 문맥주위성 간세포 변성이 수컷 고용량군에서 관찰됨
 - 신장: 호염기성 세뇨관이 암수 고용량군 및 수컷 발사르탄군에서, 확장된 호염기성 세뇨관, 유리질 원주 및 단핵구/림프구 세포 침윤이 수컷 고용량군에서 관찰됨
 - 위: 선위에서 미란 또는 국소적인 표면상피 재생이 암수 고용량군에서, 전위에서 과각화증이 수컷 고용량군에서 관찰됨
- 독성동태결과, 세가지 성분 모두 투여 용량에 따라 용량상관성 있게 증가하는 추세이고, 암수 성차는 나타나지 않았음. 반복투여로 인한 누적 현상은 암로디핀이 1일 대비 91일에 2.7~3.7배, 로수바스타틴이 1.3~2.0배로 증가하는 현상이 나타났고, 발사르탄은 1일 대비 91일에 0.49~0.81배로 노출이 감소하는 경향이 나타남. 단일제와 복합제간의 차이는 없었음
- NOAEL: A/V/R 3/48/5 mg/kg/day

4.2.3. 유전독성시험(CTD 4.2.3.3) (신약만 해당)

4.2.4. 생식·발생독성시험(CTD 4.2.3.5) (신약만 해당)

4.2.5. 발암성시험(CTD 4.2.3.4) (신약만 해당)

4.2.6. 기타독성시험(CTD 4.2.3.7) (신약만 해당)

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 제출된 랫드에서의 13주 반복독성시험에서 독성표적 장기는 신장, 간, 위로 판단되고, 복합제에 의한 새로운 독성반응은 관찰되지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료

- 복합제 개발시 개개 주성분의 기허가 사항과 동일한 효능효과 범위내에서 개발될 예정이므로, 동 규정 제28조 제4항에 따라 면제

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 국내 임상시험기관으로 지정된 기관에서 임상시험 실시

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 3건, 1상 2건, 3상 1건
 - 1상 시험으로 약물상호작용시험 1건, 생물약제학시험 1건

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
1상	KR_ESR_101	건강한 성인 지원자에서 KD5001 경구투여 시의 약동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 임상시험 (10/160/20)	<업체 요청에 의한 비공개>	건강한 남성 48명 배정 39명 완료	공복시 단회투여 · 시험약: KD5001 (10/160/20)정 × 1T · 대조약: - 엑스포지정 10/160mg × 1T - 크레스토정 20mg × 1T	단회	<약동학> · 발사르탄 아로다핀, 로수바스타틴의 혈중농도 및 약동학 변수 <안전성> · 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	<약동학> · 아로다핀, 발사르탄 및 로수바스타틴 동등성 입증 <업체 요청에 의한 비공개> <안전성> · 새로운 이상반응 없음

- 10/160/20 mg 제제에 대하여 기허가 제제(엑스포지정, 크레스토정)의 병용투여와의 생물학적동등성을 입증하고, 저
함량 제제는 동 제제와의 비교용출시험을 통하여 개발

A/V/R 함량	10/160/20	10/160/10	5/160/10	5/80/10
<제조번호>		10/160/20 mg	10/160/20 mg	10/160/20 mg
생동시험약 (비교용출 대조약)	KCB01 (15만T)	KCB01 (15만T)	KCB01 (15만T)	KCB01 (15만T)
비교용출시험약	-	10/160/10 mg KCB01 (15만T)	5/160/10 mg KCB01 (15만T)	5/80/10 mg KCB01 (15만T)
<변경수준> (원료/제조)	-	C/B (기시조건)	A/B (기시조건)	A/B (기시조건)

- 10/160/10mg은 10/16020mg을 대조약으로 하여 비교용출시험을 실시하였음. 원료약품 및 그 분량 변경 C수준, 제조방법의 변경은 B 수준으로 기준 및 시험방법에 설정된 용출시험 조건에서 대조약과 동등성을 입증하였음
- 5/160/10mg과 5/80/10mg은 10/16020mg을 대조약으로 하여 비교용출시험을 실시하였음. 원료약품 및 그 분량 변경 A수준, 제조방법의 변경은 B 수준으로 기준 및 시험방법에 설정된 용출시험 조건에서 대조약과 동등성을 입증하였음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
1상	KD5001 _DDI	건강한 성인에서 Amlodipine/Valsartan 복합제와 Rosuvastatin 각 약물의 단독투여 시와 Amlodipine/Valsartan 복합제와 Rosuvastatin 병용투여 시 약동학적 상호작용 및 안전성을 평가하기 위한 시험 (10/160/20)	공개 무작위배정 반복투여 교차시험	건강한 남성 57명 A: 30명 B: 25명	<업체 요청에 의한 비공개>	7~10 일	<약동학> <업체 요청에 의한 비공개> <안전성> · 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	<약동학> · 아로디핀의 혈중농도는 로수 바스타틴에 의해 변하지 않음 <업체 요청에 의한 비공개> <안전성> · 새로운 이상반응 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리시험								
3상	KD5001 _3HD	고혈압 및 이상지질혈증을 동반한 환자 대상 Amlodipine/Valsarta n/Rosuvastatin 3제 요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 제 3상 임상시험 (10/160/20)	다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위 약 대 조, 평행군시험	본태성 고혈압과 이상지질혈 증을 동반한 환자 총 <업체 요청에 의한 비공개>	· 도입가: 발사르탄160mg 1일 1회 1정 (식사무관) · 치료가: 1일 1회 3정 (식사무관) - KD5001: 엑스포지정(A/V) 10/160 mg + 크레스토정(R) 20mg - A/V: 엑스포지정 10/160mg - V/R: 디오반필름코팅 정(VAL) 160mg + 크레스토정(R) 20mg	8주	<유효성> · 8주 투여시 msSBP 변화량 vs V/R군 · 8주 투여시 LDL-C 변화율(%) vs A/V군 <안전성> · 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG	<유효성> · msSBP 변화량 <업체 요청에 의한 비공개> · LDL-C 변화율(%) <업체 요청에 의한 비공개> <안전성> · 시험군과 대조군간 투여량 및 투여기간에 차이 없으며, 이상반응은 A/V에 비해 유의적으로 높음 · KD5001군에서 가장 빈번한 약 물이상반응은 어지러움, 가슴불 편함 각 2명

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 이상지질혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자에게<환자수 : 업체 요청에 의한 비공개> 8주간 임상시험용의약품을 투여하고 3제 병용투여군(KD5001)에서 발사르탄/로수바스타틴 투여군 대비 혈압 변화량, 암로디핀/발사르탄 투여군 대비 LDL-C 변화율의 차이를 평가함
- 3제 병용투여군이 msSBP 변화량에서 발사르탄/로수바스타틴 투여군에 비하여 우월하였고, LDL-C 변화율에서 암로디핀/발사르탄 투여군에 비하여 우월함

〈msSBP 변화량〉

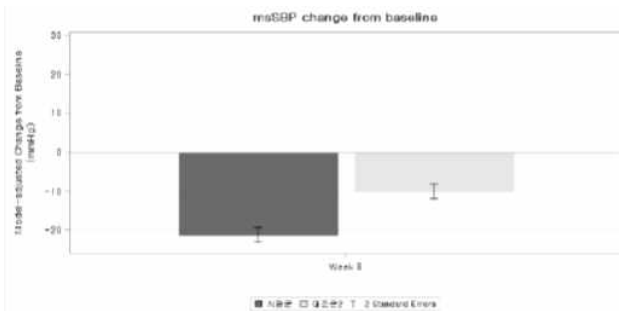


Figure 11.2A 시험군과 대조군 2의 베이스라인 대비 8주 시점의 msSBP 변화량(FAS)

〈LDL-C 변화율〉

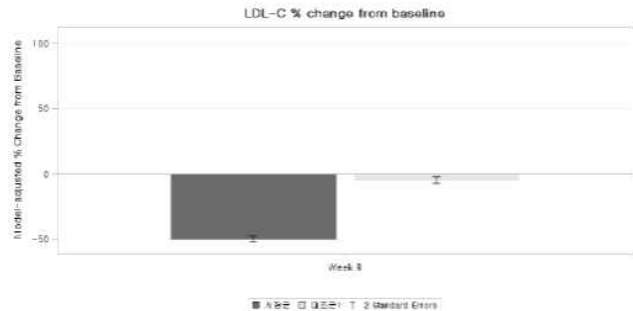


Figure 11.2C 시험군과 대조군 1의 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(FAS)

- 유효성 평가변수 중 혈압 관련 수치 변화는 다음과 같음(측정값 mean, 변화량 LS mean)

		베이스라인	4주			8주		
		측정값	측정값	변화량	p-value	측정값	변화량	p-value
SBP	A/V/R	152.84	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>		<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	
	A/V	150.87	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.4764	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.7302
	V/R	151.54	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001
DBP	A/V/R	88.77	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>		<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	
	A/V	85.14	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.5949	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.4741
	V/R	86.91	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.0002

- 유효성 평가변수 중 지질 관련 수치 변화는 다음과 같음(측정값 mean, 변화율 LS mean)

		베이스라인	4주			8주		
		측정값	측정값	변화율(%)	p-value	측정값	변화율(%)	p-value
LDL-C	A/V/R	162.79	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>		<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	
	A/V	156.17	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001
	V/R	154.14	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.0833	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.2790
TC	A/V/R	225.11	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>		<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	
	A/V	216.40	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001
	V/R	216.40	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.3817	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.4278
TG	A/V/R	180.84	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>		<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	
	A/V	168.97	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.0302	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.0427

	V/R	185.42	비공개> <업체 요청에 의한 비공개>	비공개> <업체 요청에 의한 비공개>	0.7428	비공개> <업체 요청에 의한 비공개>	비공개> <업체 요청에 의한 비공개>	0.6958
HDL-C	A/V/R	48.18	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>		<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	
	A/V	46.53	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.0038	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001
	V/R	46.18	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.5062	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.1126
non HDL-C	A/V/R	176.93	94.77	-45.37		92.48	-46.48	
	A/V	168.86	163.14	-4.33	<0.0001	163.19	-3.74	<0.0001
	V/R	170.23	99.66	-41.36	0.2200	98.02	-42.66	0.1760
Apo B	A/V/R	137.09	77.44	-42.46		78.11	-41.59	
	A/V	128.86	124.39	-3.98	<0.0001	121.71	-5.45	<0.0001
	V/R	131.49	81.90	-37.70	0.1219	81.09	-38.33	0.2272
Apo A -I	A/V/R	140.19	149.93	8.26		150.20	8.55	
	A/V	135.51	138.82	2.71	0.0066	135.70	-0.09	0.0002
	V/R	137.21	145.86	6.94	0.5763	146.46	7.66	0.7018
LDL-C/ HDL-C ratio	A/V/R	3.51	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>		<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	
	A/V	3.50	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001
	V/R	3.48	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.1505	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.1155
TC/ HDL-C ratio	A/V/R	4.86	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>		<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	
	A/V	4.86	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001
	V/R	4.87	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.6764	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.0929
non HDL-C /HDL-C ratio	A/V/R	3.86	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>		<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	
	A/V	3.86	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001
	V/R	3.87	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.6626	<업체 요청에 의한 비공개>	<업체 요청에 의한 비공개>	0.0914
Apo B/ Apo A-I ratio	A/V/R	1.00	0.53	-46.26		0.53	-45.70	
	A/V	0.98	0.93	-5.58	<0.0001	0.94	-3.72	<0.0001
	V/R	0.99	0.57	-41.08	0.1039	0.57	-41.09	0.1623
hs-CRP	A/V/R	3.01	1.17	64.96		0.94	3.82	
	A/V	1.96	1.36	43.26	0.7160	1.38	45.63	0.1543
	V/R	1.64	2.00	24.94	0.4927	1.23	-3.70	0.7579

- 8주 시점 혈압 및 LDL-C 수치 정상화율

	혈압			LDL-C		
	n수	비율	p-value	n수	비율	p-value
A/V/R(n=56)	37	<업체 요청에 의한 비공개>		49	<업체 요청에 의한 비공개>	
A/V(n=58)	46	<업체 요청에 의한 비공개>	0.0783	5	<업체 요청에 의한 비공개>	<0.0001
V/R(n=57)	22	<업체 요청에 의한 비공개>	0.0045	48	<업체 요청에 의한 비공개>	0.6160

• 하위분석:

① 연령별: 65세 미만, 65세 이상 ~ 75세 미만, 75세 이상

- msSBP: 65세 미만, 65세 이상 ~ 75세 미만에서는 대조군 2 대비 시험군에서 통계적으로 유의하게 감소하나, 75세 이상에서는 통계적으로 유의하게 감소하지 않음.

- LDL-C: 65세 미만, 65세 이상 ~ 75세 미만, 75세 이상 모두 대조군1 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 감소가 나타남

② 성별

- msSBP: 남성에서는 대조군 2 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 감소가 나타나지만, 여성에서는 유의적 감소가 나타나지 않음. 여성 시험대상자의 수가 적음
- LDL-C: 남성과 여성 모두에서 대조군1 대비 시험군에서 통계적으로 유의한 감소가 나타남

③ 위험군별

- msSBP: Group I과 IIa에서는 통계적으로 유의한 감소를 나타냈지만, Group IIb와 III에서는 통계적 유의성이 나타나지 않았음. Group IIb와 III의 시험대상자 수가 적음
- LDL-C: 모든 group에서 통계적으로 유의한 감소를 나타냄

• 이상반응

- 이상반응은 A/V/R군 총 58명 중 15명(25.86%)에서 21건, A/V군 총 58명 중 6명(10.37%)에서 8건, V/R군 총 59명 중 11명(18.64%)에서 18건 보고됨. 시험군이 A/V군 대비 이상반응 발현율이 유의적으로 높으나(P=0.0300), 약물이상반응 발현율은 군간 차이가 없었음
- 이 중 약물이상반응은 A/V/R군 총 58명 중 8명(13.79%)에서 9건, A/V군 총 58명 중 4명(6.90%)에서 6건, V/R군 총 59명 중 9명(15.25%)에서 16건 보고됨
 - A/V/R군 - 어지러움, 흉부불편감 각 2건, 지각이상, 두근거림, 호흡곤란, 체중증가, 양성전립선비대 각 1건
 - A/V군 - 근육통 2건, 어지러움, 피로, 부정맥, 코인두염 각 1건
 - V/R군 - 두통 4건, 가슴통증, 얼굴부종, 한랭감, 팔다리통증, 질감염, 역류후두염, 얼굴홍조, 고혈압, 갑상선종괴, 진주종, 불면증, 피부질환 각 1건
- 사망례 없음. 중대한 이상반응은 V/R군 1명(골수염)에서 보고되었으나 기저질환의 악화로 임상시험용의약품과는 관련 없음으로 보고되었고, 이상반응으로 인한 중도탈락은 없었음
- 빈번하게 발생한 이상반응으로 시험군에서 어지러움, 가슴불편함 각 2명씩, V/R군에서 두통 4명이 보고되었고, 그 외 이상반응은 모두 1명씩 보고됨

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3제 복합제 병용 투여군(KD5001)이 msSBP 변화량에서 발사르탄/로수바스타틴 투여군에 비하여 우월하고, LDL-C 변화율에서 아로디핀/발사르탄 투여군에 비하여 우월함을 입증함

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 결과 상가적인 독성이 우려되는 사항은 관찰되지 않았음
 - 시험군과 대조군간 투여량 및 투여기간에 차이는 없었고, 이상반응의 발현율은 A/V 투여군에 비하여 유의적으로 높게 나타났으나 약물이상반응의 발현율은 유의적인 차이는 나타나지 않았음
 - 중대한 이상반응(골수염)은 임상시험용의약품과의 관련성이 없는 것으로 판단됨
 - 시험군에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 어지러움, 가슴불편함으로 이는 기허가 된 단일제에서도 이미 알려진 이상반응임

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

6.6. 가교자료

- 해당 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 고혈압 2제 복합제(암로디핀/발사르탄)와 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목임
 - 3상 임상시험의 시험군은 투여 8주 후 각 대조군 대비 msSBP 변화량과 LDL-C 변화율에서 유의적 개선을 보여, 병용 투여시 고혈압 및 이상지질혈증 치료 효과가 유지됨을 확인함
 - 생물약제학시험을 통하여 엑스포지정(10/160mg)과 크레스토정의 병용투여(20mg)와 발트리오정(10/160/20mg)의 생물학적동등성을 입증하고, 저함량제제(10/160/10mg, 5/160/10mg, 5/80/10mg)의 경우 함량고저 비교용출시험을 통하여 생물학적동등성 시험을 갈음함
 - 약물상호작용에서 발사르탄 노출도 감소가 나타났으나 용량 설정이 필요할 정도로 임상적 의미가 있다고 생각되지는 않음. 치료적 확증 임상시험 결과에서 시험군의 유효성 프로파일에 변화가 감지되지는 않았음
- 효능효과 및 용법용량은 3상 핵심임상시험 및 생물약제학시험의 결과, 기허가 품목(단일제)의 허가사항을 반영하여 신청하였고, 그 내용은 적합하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 엑스원알정
- 로바티탄정 vs 로수암핀정

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	경 동 제 약 (주)		허가일	2020.09.29.			
제품명	발트리오정5/80/10밀리그램 발트리오정5/160/10밀리그램 발트리오정10/160/10밀리그램 발트리오정10/160/20밀리그램		위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)		KD_RMP_KD5001 (Ver2.0, 2020.07.28.)		
주성분 및 함량	배합 목적	원료명	규격	분 량 (mg)			
				10/160/20 (576)	10/160/10 (453)	5/160/10 (412)	5/80/10 (288)
	주성분	암로디핀베실산염	EP	13.87	13.87	6.94	6.94
		암로디핀으로서		10.00	10.00	5.00	5.00
	주성분	발사르탄	USP	160.00	160.00	160.00	80.00
	주성분	로수바스타틴칼슘수화물	별규	20.80	10.40	10.40	10.40
로수바스타틴으로서		20.00	10.00	10.00	10.00		
효능·효과	이 약은 암로디핀/발사르탄 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.						
	▷ 암로디핀/발사르탄 복합제 암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압						
	▷ 로수바스타틴						
	1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 이상지질혈증(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
--	--

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
·어지러움 ·간독성 ·근육독성 이상사례 (횡문근융해증, 근육통, CK증가 등)	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사) /6년	·첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·말초부종 ·최기형성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사) /6년	·첨부문서
3. 중요한 부족정보		
·장기 투여 시 안전성 ·간장애 환자 투여 시 안전성 ·신장애 환자 투여 시 안전성 ·고령자(만 65세 이상) 투여 시 안전성 ·임부 및 수유부 투여 시 안전성 ·소아/청소년 투여 시 안전성	·일반적인 의약품 감시 활동 ·시판 후 조사(사용성적조사) /6년	·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)

[붙임 3] 사용상의 주의사항

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 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'항 참조)

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄·담즙분비정지 환자
- 4) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
- 5) 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만)
- 6) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 $<60\text{mL/min/1.73m}^2$)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
- 7) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 8) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
- 9) 중증의 대동맥판협착증 환자
- 10) 속 환자
- 11) 근병증환자
- 12) 사이크로스포린 병용투여 환자
- 13) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.

- 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 $< 60\text{ml/min}$)
- 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

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자

위약 비교 임상시험에서 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제 (ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자(예. 고용량의 이뇨제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자)에서, 증후성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.

이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 점적 주

입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.

2) 고칼륨혈증 환자

이 약과 칼륨보조제, 칼륨보존이뇨제, 칼륨을 함유한 식염 대용물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.

3) 신동맥협착 환자

이 약은 발사르탄에 의해 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.

4) 신장이식환자

최근 신장이식을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없다.

5) 혈관부종

발사르탄을 투여 받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관부종(후두와 성문의 부기 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약물 투여로 인해 혈관부종이 유발된 경험이 있었다. 이 약 투여시 혈관부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안된다.

6) 심부전 또는 심근경색 후 환자

일반적으로 암로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에게 사용시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRIASE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 악화를 명확히 감소시키에도 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.

신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성화에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)또는 안지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.

7) 급성심근경색환자

칼슘채널차단제(예, 암로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐쇄성 관상동맥질환자)에서 협심증 또는 급성심근경색의 발현빈도, 유병기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고되었다.

8) 대동맥판막 및 승모판막협착증, 폐쇄성 비대심장근육병증 환자

다른 모든 혈관이완제와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대심장근육병증 환자에서 암로디핀 투여시 특별한 주의가 필요하다.

9) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단

발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

10) 경증-중등도 간장애 환자 (경증 및 중등도의 간장애 환자에서 이 약 성분 중 발사르탄의 1일 투여

량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)

11) 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.

12) 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 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.

- 신장애평환자
- 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 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확진시험이 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 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. 겐피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겐피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.

15) 로수바스타틴의 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.

16) 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) 암로디핀/발사르탄/로수바스타틴 복합제

이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 175명에게 8주간 암로디핀/발사르탄 및 로수바스타틴 병용(58명) 또는 암로디핀/발사르탄 복합제(58명) 또는 발사르탄 및 로수바스타틴을 병용(59명) 투여한 임상시험에서 평가되었다.

암로디핀/발사르탄 복합제와 로수바스타틴 병용투여군(58명)에서 시험약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.

<표1> 시험군(n=58)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도 흔하게 (≥1%, <10%)
신경계 장애	어지러움*, 지각이상*
전신 장애 및 투여부위 상태	흉부 불편감*, 오한
검사	ALT 증가, AST 증가, 체중 증가*
감염 및 기생충 감염	상기도 감염
근골격계 및 결합조직 장애	근육통
심장 장애	두근거림*, 심실 기외수축
위장관 장애	설사, 십이지장염, 위염
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란*
눈 장애	안검 경련, 눈꺼풀 부종
대사 및 영양 장애	고중성지방 혈증
생식계 및 유방 장애	양성 전립선 과형성*
*보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 관련있다고 판단한 이상반응	

2) 암로디핀/발사르탄 복합제에서 수집된 정보

(1) 암로디핀/발사르탄 복합제에 대한 안전성은 5,175명의 환자가 참여하고 그 중 2,613명이 암로디핀과 발사르탄을 병용 투여 받은 5개의 대조임상시험으로부터 평가되었다.

이상반응은 발현빈도에 따라, 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 단독보고를 포함하여 매우 드물게(<1/10,000) 로 정리하였다.

같은 빈도 그룹에서는 이상반응의 중대함 (Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었다.

<표2> 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
감염 (infections and infestations)	흔하게	비인두염, 인플루엔자
면역계 이상	드물게	과민증
눈의 이상	드물게	시각장애
정신계 이상	드물게	불안
신경계 이상	흔하게	두통
	흔하지 않게	어지러움(dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상
귀 및 미로 이상	흔하지 않게	현기증(vertigo)
	드물게	귀울림
심장이상	흔하지 않게	빈맥, 가슴 두근거림
	드물게	실신
혈관이상	흔하지 않게	기립성 저혈압
	드물게	저혈압
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상	흔하지 않게	기침, 인두 및 후두 통증
위장관 이상	흔하지 않게	설사, 구역, 복통, 변비, 구갈
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	발진(rash), 홍반
	드물게	다한증, 발진(exanthema), 가려움
근골격계 및 결합조직 이상	흔하지 않게	관절부종, 요통, 관절염
	드물게	근육연축, 무기력
신장 및 방광이상	드물게	빈뇨증, 다뇨증
생식계 및 유방이상	드물게	발기부전
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 함요부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 홍조, 무력증, 안면홍조

(2) 병용에 대한 추가정보

이중눈가림, 약물 또는 위약 대조 임상시험에서, 암로디핀 단독투여군(9%)에 비해 병용 투여군(5.8%)에서 말초 부종의 발생빈도가 통계적으로 낮게 나타났다.

(3) 국내 시판후 조사 결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 859명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.12%(44명, 56건)로 보고되었다.

암로디핀/발사르탄 복합제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.75%(15명, 19건)이었으며, 두통 0.47%(4명, 4건), 어지러움 0.35%(3명, 3건), 가려움 0.35%(3명, 3건), 말초부종 0.23%(2명, 2건), 저혈압 0.23%(2명, 2건), 부종, 가슴통증, 통증, 기침, 야뇨증이 각 1건씩 나타났다.

암로디핀/발사르탄 복합제와의 인과관계에 상관없이 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례로 가슴불쾌 0.23%(2명, 2건), 통증, 복부불편감, 역류성식도염, 목통증, 고콜레스테롤혈증, 저혈당, 야뇨증이 각 1건씩 총 9건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응은 통증 1건, 야뇨증 1건으로 총 2건이 나타났다.

② 암로디핀/발사르탄 복합제에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 암로디핀/발사르탄 복합제에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 전신 이상 : 가슴통증, 체중증가
- 근골격계 : 관절통, 골격통, 횡문근융해
- 구강 : 잇몸과다형성
- 위장관계 : 위염
- 정신계 이상 : 신경과민
- 신경계 : 감각저하
- 피부 및 피하조직 이상 : 스티븐스-존슨증후군

3) 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험 및 시판후 경험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

(1) 암로디핀

약물과의 인과관계와 상관없이 암로디핀 임상시험에서 보고된 이상반응은 <표3>과 같다.

<표3> 암로디핀 단독투여시 발생한 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
눈의 이상	흔하지 않게	복시
혈액 및 림프계 이상	매우 드물게	혈소판감소증, 백혈구 감소증
면역계 이상	매우 드물게	알러지 반응
대사 및 영양 이상	매우 드물게	고혈당
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 감정변화
신경계 이상	흔하지 않게 매우 드물게	떨림, 감각저하, 미각이상 말초 신경병, 과다근육긴장증
심장 이상	매우 드물게	부정맥, 서맥, 심방세동, 심실성 빈맥, 심근경색
혈관 이상	매우 드물게	혈관염
호흡기, 흉부 및 종격 이상	흔하지 않게	호흡곤란, 비염
위장관 이상	흔하지 않게 매우 드물게	구토, 소화불량 췌장염, 위염, 잇몸증식
간담도계이상	매우 드물게	간염, 황달
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게 매우 드물게	탈모증, 자색반증, 피부 탈색, 광과민반응 혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐 존슨 증후군
근골격 및 연조직 이상	흔하지 않게	근육통
신장 및 방광 이상	흔하지 않게	배뇨장애, 야뇨증
생식기 및 유방 이상	흔하지 않게	여성유방증
전신 이상 및 투여부위	흔하지 않게	통증, 권태감, 가슴통증
검사	흔하지 않게 매우 드물게	체중감소, 체중 증가 간효소 증가(대부분 담즙정제와 관련)

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, 혼란상태, 박리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민반응, 독성표피괴사용해가 보고되었다(빈도불명).

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

(2) 발사르탄

<표4> 발사르탄 단독투여시 발생한 약물이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
혈액 및 림프계	알려지지 않음	헤모글로빈 감소 헤마토크릿 감소 호중구 감소 혈소판 감소
면역계	알려지지 않음	혈청병을 포함한 과민성
대사 및 영양	알려지지 않음	혈청 칼륨 증가
혈관	알려지지 않음	혈관염
간 및 담도	알려지지 않음	간기능 수치(혈청 빌리루빈 포함) 상승
피부 및 피하조직	알려지지 않음	혈관부종, 수포성 피부염
근골격계 및 연결조직	알려지지 않음	근육통
신장 및 비뇨기계	알려지지 않음	신부전 및 신손상 혈청 크레아티닌 상승

약물과의 인과관계와 상관없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다: 불면, 성욕감퇴, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도감염, 바이러스 감염

추가적인 안전성 정보는 발사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

(3) 로수바스타틴

① 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군 중 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		체장염
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. 로수바스타틴을 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 로수바스타틴 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, 로수바스타틴을 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 (빈도 불명)
- 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 : 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 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 이상사례 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 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 2.92%(90명, 106건)이다.

보고된 약물이상반응으로는 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%(2

명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물이상반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물이상반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상 이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.

재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 이상사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물 이상반응으로 급성신부전이 2건, 핏뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작시 주의

운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의 한다.

2) 암로디핀

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

(2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능 부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의 하여 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.

3) 발사르탄

(1) 발사르탄의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

① 혈액 투석중인 환자

② 이노제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)

③ 엄격한 염분 제한 중인 환자

(2) 고용량의 이노제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 발사르탄 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 발사르탄 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이노제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.

(3) 신동맥 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 발사르탄의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서

모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.

(4) 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 발사르탄 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 발사르탄 투여시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.

(5) 발사르탄을 투여 받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다.

레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제와 안지오텐신 II 수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 발사르탄에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.

심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다.

몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 발사르탄 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.

(6) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.

(7) 최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.

4) 로수바스타틴

(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) 로수바스타틴을 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) 로수바스타틴을 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 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 로수바스타틴의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료 반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

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

6. 상호작용

암로디핀 10 mg, 발사르탄 160 mg, 로수바스타틴 20 mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용시험에서 약동학적 약물상호 작용이 관찰되지 않았다.

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

1) 암로디핀

① 심바스타틴: 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴의 1일 최대 투여용량은 20mg이다.

② CYP3A4 저해제: 고령자에서 암로디핀 5mg과 딜티아젬 1일 180mg을 복합투여한 경우에 암로디핀의 전신노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)의 경우 암로디핀의 혈중 농도를 딜티아젬 보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 암로디핀은 CYP3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다.

③ CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트존스 워트)와의 병용투여는 암로디핀의 혈장 농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

④ 기타 : 암로디핀 단독투여시, 티아지드계 이뇨제, 알파-차단제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 저해제 (Angiotensin converting enzyme inhibitor), 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와파린, 아토로바스타틴, 실데나필, 알루미늄/마그네슘(제산제), 시메티딘, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제, 에탄올(알코올), 사이클로스포린과 병용시 안전하였다.

⑤ 자몽주스: 자몽주스와 병용투여 시 CYP3A4 저해로 인해 암로디핀의 노출이 증가할 수 있다. 그러나, 20명의 건강한 지원자에 240 mL의 자몽주스와 암로디핀 10mg의 단회 경구투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

⑥ 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

2) 발사르탄

① 안지오텐신 수용체 차단제, ACE 저해제 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. 발사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장장애 환자(사구체여과율 $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)에게 발사르탄과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

② 칼륨: 칼륨 보조제, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨을 함유한 식염대용 물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있

는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.

③ 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 안지오텐신 II 수용체 길항제가 NSAIDs(예, 항염증요법으로 아스피린, COX-2 저해제)와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히, 고령 환자, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여환자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 악화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.

④ 리튬 : 리튬제제와 ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 티아지드계 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다.

⑤ 전달체(transporters): 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜피신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.

⑥ 발사르탄 단독투여 시, 다음의 약물과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다: 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.

3) 로수바스타틴

① 다른 약물이 로수바스타틴에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.

로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 로수바스타틴을 병용하는 경우 로수바스타틴의 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
레고라페닙 160mg 1일 1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10 mg, 단회 투여	2.7배 증가
옴비타스비르 25mg/ 파리티프레비르 150mg/ 리토나비르 10mg 1일 1회/ 다사부비르 400mg 1일 2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일 1회, 11일간	10 mg, 단회 투여	2.3배 증가
글레카프레비르 400 mg/피브렌타스비르 120mg 1일 1회, 7일간	5mg, 단회투여, 7일간	2.2배 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
캠피프로질 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 로수바스타틴을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 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 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향

- 와파린 : 로수바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 로수바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 로수바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
- 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
- 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피브로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMGCoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg 을 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. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상 시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.

- 기타 약물과의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다.

1) 임부

① 암로디핀/발사르탄 복합제

안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 안지오텐신 전환효소 저해제(레닌-안지오텐신-알도스테론 체계(RAAS)에 작용하는 특수한 약물군)를 임신 2기 및 3기에 복용한 임부에게서 발달중인 태자에 대한 손상과 사망이 보고된 바 있다. 그리고 임신 1기에 ACE 저해제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다. 발사르탄을 우발적으로 복용한 임부에서 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상 등이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 암로디핀/발사르탄 복합제도 임신 중 또는 임신을 할 계획이 있는 경우에 사용해서는 안 된다. 의사는 임신할 가능성이 있는 여성에게 RAAS에 작용하는 약물을 처방할 때에 임신 중 이러한 약물의 잠재적 위험성에 대해 설명해주어야 한다. 암로디핀/발사르탄 복합제 치료 중 임신이 확인되면, 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다.

② 로수바스타틴

임부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 중에 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. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다.

2) 수유부

동물실험에서 발사르탄 및 로수바스타틴이 젖의 모유로 이행되는 것이 확인되었고, 암로디핀은 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 따라서 수유중에는 이 약을 투여하지 않고, 부득이 복용중인 수유부는 수유를 중단해야 한다.

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.

고령자인 경우에는 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않다고 보기 때문에, 저용량으로부터 투여를 시작하는 등, 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다. 고령자에 대한 약물동태 시험에서 발사르탄의 혈중농도가 비고령자에 비해 높은 것으로 나타났다.

10. 임상검사치에의 영향

- 1) 발사르탄/암로디핀을 투여 받은 고혈압 환자 중 검사수치가 기저치에서 명백하게 변한 환자는 매우 적었다. 암로디핀/발사르탄 병용군(5.5%) 및 발사르탄 단독투여군(5.5%)에서는 위약투여군(4.5%) 보다 높은 혈중요소질소(BUN)을 나타냈다.
- 2) 발사르탄 투여시 때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 과량투여시의 처치

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

1) 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 노배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합률이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

2) 발사르탄

발사르탄의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 의식저하, 순환허탈 및 쇼크, 빈맥, 부교감 신경 자극에 의한 서맥이 예측된다. 복용직후라면 구토를 유도하거나 약용탄을 투여하고 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

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.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

- (1) 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이뇨작용을 유발하여 혈압 강하 효과를 나타낸다.
- (2) 발사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin II receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin II 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈중 레닌(renin) 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하효과를 나타낸다.
- (3) 로수바스타틴: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-A) 환원효소 저해제로 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG-A가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.

2) 약동학적 정보

(1) 이 약(암로디핀/발사르탄/로수바스타틴)과 기허가된 의약품(암로디핀/발사르탄 복합제와 로수바스타틴 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었다. 총 48명의 건강한 성인에게 3제 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 암로디핀/발사르탄 10/160 mg과 로수바스타틴 20 mg을 공복 시 단회투여하였다(2×4 교차시험). 혈중 암로디핀, 발사르탄, 로수바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.

(2) 암로디핀/발사르탄과 로수바스타틴의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학시험이 1편 수행되었다. 총 57명의 건강한 성인이 참여하였으며, 로수바스타틴 20 mg, 암로디핀/발사르탄 복합제 10/160 mg 각각을 단독 또는 병용하여 17일간 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 175명(Safety set)을 대상으로 8주 동안 암로디핀/발사르탄/로수바스타틴 복합제 또는 암로디핀/발사르탄 복합제 또는 발사르탄/로수바스타틴 병용 투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군 시험이 1편 수행되었다.

시험대상자들은 무작위배정 전에 4주 이상의 치료적 생활습관 교정기 동안 발사르탄 160 mg을 1일 1회 투여하였으며, 치료적 생활습관 교정기 이후 평균 좌위수축기 혈압이 140 mmHg 이상, 180 mmHg 미만이고 TG가 400 mg/dL 미만, LDL-C가 NCEP ATP III 위험도에 따른 기준에 적합한 대상자가 이 약(암로디핀/발사르탄 10/160 mg 및 로수바스타틴 20 mg) 투여군 또는 암로디핀/발사르탄 10/160 mg 투여군 또는 발사르탄 및 로수바스타틴 160/20 mg에 무작위배정 되었다.

공동 일차 유효성 평가변수로서 발사르탄 및 로수바스타틴 투여군 대비 이 약의 msSBP 변화량과 암로디핀/발사르탄 투여군 대비 이 약의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다.

일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 msSBP 변화량 및 LDL-C 수치 변화율을 기저치의 평균값을 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA)을 실시하였을 때, 시험군에서의 msSBP 변화량 및 LDL-C 변화율은 각각의 대조군 대비 우월함을 입증하였다($p < 0.0001$).

<기저치 대비 8주 투여 후 msSBP 변화량>

msSBP(mmHg)	이 약	발사르탄/로수바스타틴투여군
FAS	N=56	N=57
변화량(LS Mean±평균오차)	-21.73±15.98	-9.53±16.23
군간 변화량의 차이(LS Mean±표준오차)	-11.23±2.71	
95% 신뢰구간	[-16.61, -5.85]	
p-value(between groups)*	<0.0001	

*투여군간 비교는 msSBP 변화량을 반응변수로, 기저치 msSBP 및 투여군을 독립변수로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시, FAS; Full Analysis Set

<기저치 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화율>

LDL-C(%)	이 약	암로디핀/발사르탄 투여군
FAS	N=56	N=58
변화율(LS Mean±표준오차)	-49.86±14.39	-3.99±18.87
군간 변화율의 차이(LS Mean±표준오차)	-45.26±3.13	
95% 신뢰구간	[-51.46, -39.07]	
p-value(between groups)*	<0.0001	

*투여군간 비교는 LDL-C 변화율을 반응변수로, 기저치 LDL-C 및 투여군을 독립변수로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시, FAS; Full Analysis Set

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성

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

(2) 생식발생독성

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

① 암로디핀

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

② 발사르탄

임신기간의 마지막 3개월 및 수유기에 600 mg/kg/day를 투여한 랫드의 자손에서 생존율 감소와 신체 발달의 약간 지연됨이 관찰되었다.

랫드의 수태능시험에서 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대권장용량(MRHD)의 약 6 배인 200mg/kg/day 까지 경구 투여시 수컷 또는 암컷 랫드의 생식능력에 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었다.

마우스, 랫드, 토끼에 대한 배태자 발생시험에서 600mg/kg/day를 투여한 랫드 및 10mg/kg/day를 투여한 토끼에게서 모체 독성과 연관된 태자독성이 관찰되었다. 이 용량은 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.6배이다(60kg 환자에 대하여 320mg/day 경구 용량 가정 시). 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성 또는 태자 독성의 증거가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대 권장용량의 9배이다.

③ 로수바스타틴

랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다. 끝.