

의약품 품목허가 보고서

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|--|--|--------|--|--|-------------|---------------|-------------|----------------|--------------------------------------|----|----|----|-------------------------------------|----|---|----|-------------------------------------|----|---|----|------------------------------------|---|---|----|------------------------------------|---|---|----|
| 접수일자 | · 2021-07-01 · 2021-07-30(8/5/20, 16/5/10mg) | 접수번호 | ‘제 품 명’항 참조 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 신청구분 | 자료제출의약품 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 신 청 인 (회사명) | (주)종근당 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제 품 명 | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"></td><td colspan="3" style="text-align: center;">함량(mg)</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">제 품 명(접수번호)</td><td style="text-align: center;">칸데사르탄 실렉세틸</td><td style="text-align: center;">암로디핀 으로서</td><td style="text-align: center;">아토르바스 타틴으로서</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">칸타벨에이정 16/10/40밀리그램 (20210175473)</td><td style="text-align: center;">16</td><td style="text-align: center;">10</td><td style="text-align: center;">40</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">칸타벨에이정 16/5/20밀리그램 (20210175763)</td><td style="text-align: center;">16</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">20</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">칸타벨에이정 16/5/10밀리그램 (20210201486)</td><td style="text-align: center;">16</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">10</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">칸타벨에이정 8/5/20밀리그램 (20210198478)</td><td style="text-align: center;">8</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">20</td></tr> <tr> <td style="text-align: center;">칸타벨에이정 8/5/10밀리그램 (20210176813)</td><td style="text-align: center;">8</td><td style="text-align: center;">5</td><td style="text-align: center;">10</td></tr> </table> | | | | 함량(mg) | | | 제 품 명(접수번호) | 칸데사르탄 실렉세틸 | 암로디핀 으로서 | 아토르바스 타틴으로서 | 칸타벨에이정 16/10/40밀리그램 (20210175473) | 16 | 10 | 40 | 칸타벨에이정 16/5/20밀리그램 (20210175763) | 16 | 5 | 20 | 칸타벨에이정 16/5/10밀리그램 (20210201486) | 16 | 5 | 10 | 칸타벨에이정 8/5/20밀리그램 (20210198478) | 8 | 5 | 20 | 칸타벨에이정 8/5/10밀리그램 (20210176813) | 8 | 5 | 10 |
| | 함량(mg) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제 품 명(접수번호) | 칸데사르탄 실렉세틸 | 암로디핀 으로서 | 아토르바스 타틴으로서 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 칸타벨에이정 16/10/40밀리그램 (20210175473) | 16 | 10 | 40 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 칸타벨에이정 16/5/20밀리그램 (20210175763) | 16 | 5 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 칸타벨에이정 16/5/10밀리그램 (20210201486) | 16 | 5 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 칸타벨에이정 8/5/20밀리그램 (20210198478) | 8 | 5 | 20 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 칸타벨에이정 8/5/10밀리그램 (20210176813) | 8 | 5 | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 주성분명 (원료의약품등록 번호) | 1) 칸데사르탄실렉세틸(DMF 등록번호 : 업체 요청에 따른 비공개) 2) 암로디핀베실산염(DMF 등록번호 : 업체 요청에 따른 비공개) 3) 아토르바스타틴칼슘(DMF 등록번호 : 업체 요청에 따른 비공개) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제 조/수입 품목 | <input checked="" type="checkbox"/> 제조 <input type="checkbox"/> 수입 | 전문/일반 | <input checked="" type="checkbox"/> 전문 <input type="checkbox"/> 일반 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제 형/함량 | ‘제 품 명’항 참조 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 신청 사항 | 효능 효과 | <p>이 약은 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제와 아토르바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.</p> <p>○ 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제 칸데사르탄실렉세틸 또는 암로디핀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압</p> <p>○ 아토르바스타틴</p> <p>1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소</p> <p>1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의</p> <p>(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|--|--|
| | <p>(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>(3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의</p> <p>(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소</p> <p>(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의</p> <p>(1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소</p> <p>(2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>(3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소</p> <p>(4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소</p> <p>(5) 협심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2. 고지혈증</p> <p>1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제</p> <p>2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인 혈증(Fredrickson Type III)</p> <p>3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제</p> <p>4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우</p> |
| | <p>용법용량</p> <p>이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제 및 아토르바스타틴 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다.</p> <p>칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제와 아토르바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <p>○ 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제</p> <p>칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(칸데</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>사르탄실렉세틸 또는 암로디핀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 혈압이 조절되지 않는 경우 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8/5밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 8밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 16/5밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 16/10밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 암로디핀 10밀리그램 또는 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 16/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. <p>○ 신장애 환자 : 신장애 환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸의 초회 용량으로 1일 1회 4밀리그램이 권장되므로 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 바람직하지 않다.</p> <p>○ 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸의 초회 용량으로 1일 1회 2밀리그램이 권장되므로 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 바람직하지 않다.</p> <p>○ 소아 : 만 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다</p> <p>○ 아토르바스타틴</p> <p>아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.</p> <p>고지혈증</p> <p>권장 초회 용량은 1일 1회 아트로바스타틴으로서 10 mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함.)으로 시작할 수 있다. 아토르바스타틴은 1일 1회 10 ~ 80 mg의 용량범위로 투여한다.</p> <p>아토르바스타틴의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.</p> <p>치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.</p> |
|--|--|

| | | |
|----------------|-------|---|
| | | <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자</p> <p>아토르바스타틴의 투여용량은 1일 1회 10 ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 아토르바스타틴을 투여한다.</p> <p>○ 소아 : 만 18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.</p> <p>○ 신장애 환자 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하 효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.</p> <p>○ 고령자 : 70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.</p> |
| 최종 허가 사항 | 허가일자 | '22.1.24 |
| | 효능·효과 | <p>이 약은 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제와 아토르바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.</p> <p>○ 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제</p> <p>칸데사르탄실렉세틸 또는 암로디핀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압</p> <p>○ 아토르바스타틴</p> <p>1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소</p> <p>1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의</p> <p>(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소</p> <p>(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>(3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의</p> <p>(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소</p> <p>(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의</p> <p>(1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소</p> <p>(2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소</p> <p>(3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소</p> <p>(4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소</p> <p>(5) 협심증에 대한 위험성 감소</p> |

| | | |
|--|---------------------|---|
| | | <p>2. 고지혈증</p> <p>1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제</p> <p>2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인 혈증(Fredrickson Type III)</p> <p>3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제</p> <p>4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우</p> |
| | <p>용법·용량</p> | <p>이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제 및 아토르바스타틴 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다.</p> <p>칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제와 아토르바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <p>○ 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제</p> <p>칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(칸데사르탄실렉세틸 또는 암로디핀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 혈압이 조절되지 않는 경우 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 8/5밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 8밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 16/5밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 16/10밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 암로디핀 10밀리그램 또는 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 16/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. <p>○ 아토르바스타틴</p> <p>아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식</p> |

| | |
|-------------|---|
| | <p>을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.</p> <p>고지혈증</p> <p>권장 초회 용량은 1일 1회 아트로바스타틴으로서 10 mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함.)으로 시작할 수 있다. 아트로바스타틴은 1일 1회 10 ~ 80 mg의 용량범위로 투여한다.</p> <p>아트로바스타틴의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량조정 후, 2 ~ 4주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.</p> <p>치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자</p> <p>아트로바스타틴의 투여용량은 1일 1회 10 ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 아트로바스타틴을 투여한다.</p> <p>○ 신장애 환자 : 신장애 환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸의 초회 용량으로 1일 1회 4밀리그램이 권장되므로 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 바람직하지 않다.</p> <p>○ 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸의 초회 용량으로 1일 1회 2밀리그램이 권장되므로 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 바람직하지 않다.</p> |
| 사용상의 주의사항 | 첨부 참조 |
| 저장방법 및 사용기간 | <p>기밀용기, 실온(1~30 ℃) 보관</p> <p>업체요청에 따른 사용기간 비공개</p> |
| 허가조건 | <p>1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항 제1호나목에 의한 재심사대상의약품임</p> <p>– 재심사기간 : 2022.01.24. ~ 2028.01.23.(6년)</p> <p>– 재심사신청기간: 2028.01.24. ~ 2028.04.23.(3개월 이내)</p> <p>2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것</p> <p>3. 위해성관리계획을 승인(v1.0))받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.</p> |

| | | | | |
|--------------|---|---|--|--|
| | | 4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음 | | |
| 국외 허가현황 | | - | | |
| 허가부서 | 허가총괄담당관 | 허가담당자 | 김성란 주무관, 문성은 사무관, 이수정 과장 | |
| 심사부서 | (안유) 순환신경계약품과 약효동등성과 사전상담과 의약품안전평가과 (기시) 첨단의약품품질심사과 | 심사담당자 | (안유) ·김송이 주무관, 승호선 연구관, 김호정 과장 ·김현아 주무관, 한희선 심사관, 윤인아 주무관, 김자영 연구관, 김소희 과장 ·정지원 심사관, 김문신 연구관, 최영주 과장 ·김보라 심사관, 김명미 사무관, 오정원 과장 (기시) 이나영 심사관, 이경신 연구관, 손경훈 과장 | |
| 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 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제와 아토르바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

○ 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제

칸데사르탄실렉세틸 또는 암로디핀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

○ 아토르바스타틴

1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소

1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중 위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의

(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소

(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소

(3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소

2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중 위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의

(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소

(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소

3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의

(1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소

(2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소

(3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소

(4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소

(5) 협심증에 대한 위험성 감소

2. 고지혈증

1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이

상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제

2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증(Fredrickson Type III)

3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제

4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

○ 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 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제 및 아토르바스타틴 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다.

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

○ 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제

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

- 8/5밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 8밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 16/5밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 16/10밀리그램 : 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 암로디핀 10밀리그램 또는 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 16/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

고지혈증

권장 초회 용량은 1일 1회 아트로바스타틴으로서 10 mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함.)으로 시작할 수 있다. 아토르바스타틴은 1일 1회 10 ~ 80 mg의 용량범위로 투여한다.

아토르바스타틴의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.

치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤수치를 사용한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

아토르바스타틴의 투여용량은 1일 1회 10 ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 아토르바스타틴을 투여한다.

○ 신장애 환자 : 신장애 환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸의 초회 용량으로 1일 1회 4밀리그램이 권장되므로 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 바람직하지 않다.

○ 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸의 초회 용량으로 1일 1회 2밀리그램이 권장되므로 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 바람직하지 않다.

○ 사용상의 주의사항

첨부 참조

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30 ℃) 보관

업체의 요청에 따른 사용기간 비공개

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

1) 칸데사르탄실렉세틸(DMF 등록번호 : 업체 요청에 따른 비공개)

- 제조원 : 업체 요청에 따른 비공개

- 소재지 : 업체 요청에 따른 비공개

< 조품 제조원 >

업체 요청에 따른 비공개

2) 암로디핀베실산염(DMF 등록번호 : 업체요청으로 비공개)

- 제조원 : 업체 요청에 따른 비공개

- 소재지 : 업체 요청에 따른 비공개

3) 아토르바스타틴칼슘(DMF 등록번호 : 업체요청으로 비공개)

- 제조원 : 업체 요청에 따른 비공개

- 소재지 : 업체 요청에 따른 비공개

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사)

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나
목에 의한 재심사대상의약품임

- 재심사기간 : 2022.01.24. ~ 2028.01.23.(6년)

- 재심사신청기간: 2028.01.24. ~ 2028.04.23.(3개월 이내)

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

○ (위해성 관리계획)

위해성관리계획을 승인(v1.0))받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는
매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

○ (기타)

만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를
취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

- 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

- 업체 요청에 의한 비공개

1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리 기준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|------------|--|------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| 신청일자 | ·'21.7.1, ·'21.7.30(8/5/20 ,16/5/10mg) | | | GMP적합관정서 제출 | 기 등록된 원료 의약품 사용 |
| 보완요청 일자 | | '21.10.14. | '21.10.14. | | |
| 보완접수 일자 | | '21.12.30. | '21.12.30. | | |
| 최종처리 일자 | '22.1.24 | | | | |

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 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 | 비고 | | | | | | |
| | | | 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) | 2) | 가 | 나 | 다 | | | | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 |
| 제출자료 | ○ | ※ | ※ | △ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | × | × | ○ | × | △ | △ | × | × | × | △ | △ | ※ | ※ | ○ | × | ○ | ○ | |
| 제출여부 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | × | × | × | ○ | × | × | ○ | | |
| 면제사유 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록(제출한 자료에 밑줄로 구분 표기함)

1. 기원 또는 발견 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) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
- 2) 가혹시험자료

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) 증례기록서와 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

○ 제출자료 목록

[심사자 종합의견]

- 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 칸데사르탄, 암로디핀 및 아토르바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목으로, 13주 반복투여 독성시험자료 및 약동학적 상호작용시험, 제3상 임상시험결과등을 근거로 허가신청하였음
- 독성시험에 관한 자료 : 복합제의 13주 반복투여독성시험결과, 복합제에서 나타난 독성은 ARB 제제 또는 statin 계열에 의한 이미 알려져 있는 독성 소견으로 병용투여시 단독투여와 비교하여 새로운 독성은 나타나지 않았음
- 임상시험성적에 관한 자료
 - 칸데사르탄/암로디핀 및 아토르바스타틴 각 단독 또는 병용 반복 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
 - 복합제 생체이용률자료 : 칸데사르탄/암로디핀 및 아토르바스타틴 병용투여와 복합제 간 단회 경구 투여시 생체이용률이 통계적학적으로 동등성 범위내였음. 동일 조성 복합제의 함량고저품목에 대해서는 비교용출시험을 통하여 생물학적동등성시험을 같음함
 - ※ 약효동등성과 검토결과 : 적합
 - 고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험결과 칸데사르탄/암로디핀 및 아토르바스타틴 3성분 병용투여시 LDL-C 변화율에서 칸데사르탄/암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, sitSBP 변화량에서 칸데사르탄/아토르바스타틴 투여군에 비하여 우월하였음.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 칸타벨에이정(칸데사르탄/암로디핀/아토르바스타틴)
- 약리작용 기전
 - 칸데사르탄실렉세틸 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 안지오텐신II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압 강하 효과를 나타낸다.
 - 암로디핀 : 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이뇨작용을 유발하여 혈압 강하 효과를 나타낸다.
 - 아토르바스타틴: HMG-CoA(3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A) 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시킴으로써 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 고혈압과 이상지질혈증은 뇌혈관·심혈관계 질환의 주요 위험인자로, 각 질환에 대한 위험도 및 사망률을 낮추기 위해서는 철저한 혈압 및 지질관리가 필요하다. 두 질환은 동반되는 경우가 많으며(우리

나라 성인의 10.7%), 고혈압과 이상지질혈증을 동시에 갖고 있으면 상승작용으로 치명적인 심혈관계 질환의 발생 가능성이 개별 질환의 위험을 더한 것보다 훨씬 더 높아진다고 알려져 있다. 이에 따라 최근에는 효과적인 심혈관계 질환의 예방을 위해 고혈압과 이상지질혈증의 통합적인 치료와 관리의 필요성이 강조되고 있다.

- 고혈압 진료지침(2013년)과 이상지질혈증 치료지침(2015년 제3판)에 따르면 중년(남자 45세, 여자 55세) 이상의 고혈압과 이상지질혈증을 동반하고 있는 환자를 중등도 위험군으로 분류하고 있으며, 이들 환자의 심혈관계 질환 예방을 위해서는 좀 더 엄격하게 혈압 및 지질수치를 관리하도록 권고되고 있다.
- 많은 연구에서 다중의 심혈관계 질환 위험인자를 종합적으로 관리하는 것이 치료 효과가 크다고 입증되어 있으며, 혈압과 지질을 집중적으로 관리하기 위해서는 강압제와 지질저하제의 동시 사용이 불가피하다. 따라서, 두 약제의 병용을 통해 치료효과를 높이기 위해 환자의 복약순응도를 향상시키는 방안이 필요하며, CRUCIAL(Cluster Randomized Usual Care versus Caduet Investigation Accessing Long-term) 연구 등을 통해 강압제와 지질저하제를 복합제로 복용하는 것이 환자의 복약순응도를 향상시키고 혈압과 지질이 모두 목표 수치에 도달할 가능성을 높인다는 사실이 밝혀져 있다.
- 그러나 고혈압과 이상지질혈증 모두에 대해서 치료받고 있는 환자 중 35% 만이 혈압과 지질이 모두 목표치 이하로 조절되고 있다. 이러한 원인 중 하나로서 혈압 강하제에 비해 지질저하제의 복용률이 현저히 낮은 것으로 보고되고 있어, 복약순응도 향상을 통해 동반질환 환자의 혈압과 지질을 목표수치로 도달 할 수 있는 가능성이 높아질 것으로 기대하고 있다.
- (주)중근당은 서로 다른 혈압 강하 작용기전을 가지고 효과적으로 고혈압을 치료하는 칸타벨정(Candesartan/Amlodipine)과 LDL-C를 낮추어 심혈관계 질환 예방효과가 입증된 Atorvastatin의 3제 복합제로, 동반질환 환자의 혈압과 지질을 통합적으로 관리하고 동시에 복약 순응도를 향상시킬 수 있는 CKD-333을 개발하고자 하였다.

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증:

이 약은 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제와 아토르바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

○ 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제

칸데사르탄실렉세틸 또는 암로디핀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

○ 아토르바스타틴

1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소

- 1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의

- (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소

- (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- (3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
- 2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의
 - (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의
 - (1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - (2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - (3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소
 - (4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
 - (5) 협심증에 대한 위험성 감소
- 2. 고지혈증
 - 1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증 (Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
 - 2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증(Fredrickson Type III)
 - 3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제
 - 4) 동형집합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 칸데사르탄/암로디핀 및 아토르바스타틴 단일제 허가사항 참조

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 임상시험계획승인현황 : 업체 요청에 의한 비공개

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

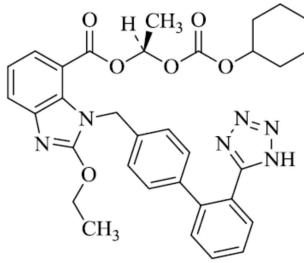
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

○ 칸데사르탄실렉세틸

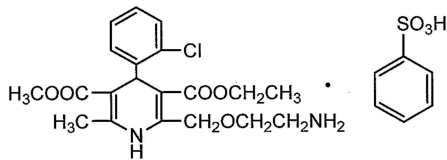
- 명칭: Candesartan Cilexetil
- 일반명: (1R)-1-(Cyclohexyloxycarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate
- 분자식: $C_{33}H_{34}N_6O_6$

- 구조식:



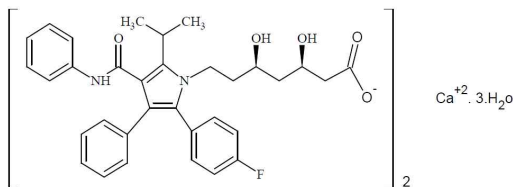
○ 암로디핀베실산염

- 명칭: Amlodipine besylate
- 일반명: 3-Ethyl 5 methyl(4RS)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulfonate
- 분자식: $C_{26}H_{31}ClN_2O_8S$
- 구조식:



○ 아토르바스타틴칼슘

- 명칭: Atorvastatin calcium
- 일반명: $(\beta R, \delta R)-2-(4\text{-fluorophenyl})-\beta, \delta\text{-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenyl amino) carbonyl]-1H-Pyrrole-1-heptanoic acid}$
- 분자식: $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca^{2+} \cdot 3H_2O$
- 구조식:



2.1.2 원료의약품 시험항목

- 칸데사르탄실렉세틸 : 일본약전(JP) Candesartan Cilexetil항에 따름
- 암로디핀베실산염 : 유럽약전(EP) Amlodipine besylate항에 따름

○ 아토르바스타틴칼슘: 미국약전(USP) Atorvastatin calcium항에 따름

2.2. 완제의약품(Drug product)

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

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

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

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

- 해당없음

3.2. 완제의약품의 안정성

- 업체 요청에 따른 비공개

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30 ℃)보관
- 업체 요청에 따른 사용기간 비공개
- 외국의 허가현황 : 해당없음

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 유의적인 변화 없이 기준 내 적합함.
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함.

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- [B16773] CKD-333의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 4 주 반복 경구투여 용량결정시험

- [B16774] CKD-333 의 Sprague-Dawley 랫드를 이용한 13 주 반복 경구투여 독성시험

| 시험 종류 | 종 및 계통 | 투여 방법 | 투여 기간 | 용량 (mg/kg/day) Candesartan/Amlodipine/Atorvastatin | GLP 준수 | 결과 | study # | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---------------------------|----------|-------------------|--|-----------|----|---------|----|----|-----------------|--|--|----|----|----|----|----|----|-------------------|--|--------|
| 반복 투여 독성 시험 | SD 랫드 (M5: F5) | PO | 4주 DRF | <table><tr><td></td><td>Ca</td><td>Am</td><td>At</td></tr><tr><td>G1</td><td colspan="3" rowspan="7">업체의 요청으로 비공개</td></tr><tr><td>G2</td></tr><tr><td>G3</td></tr><tr><td>G4</td></tr><tr><td>G5</td></tr><tr><td>G6</td></tr><tr><td>G7</td></tr></table> | | Ca | Am | At | G1 | 업체의 요청으로 비공개 | | | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | G7 | X (Non GLP) | ⇒13주 반복투여 독성시험의 고용량은 ‘업체의 요청으로 비공개’ 미만으로 설정 | B16773 |
| | | Ca | Am | At | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G1 | 업체의 요청으로 비공개 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | SD 랫드 (M10 :F10) | PO | 13주 (회복 4주) | <table><tr><td></td><td>Ca</td><td>Am</td><td>At</td></tr><tr><td>G1</td><td colspan="3" rowspan="7">업체의 요청으로 비공개</td></tr><tr><td>G2</td></tr><tr><td>G3</td></tr><tr><td>G4</td></tr><tr><td>G5</td></tr><tr><td>G6</td></tr><tr><td>G7</td></tr></table> *대조군(0.5% MC) | | Ca | Am | At | G1 | 업체의 요청으로 비공개 | | | G2 | G3 | G4 | G5 | G6 | G7 | O | ‘업체의 요청으로 비공개’ | B16774 |
| | Ca | Am | At | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G1 | 업체의 요청으로 비공개 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

* Ca: Candesartan Cilxetil
Am: Amlodipine Besilate
At: Atorvastatin Calcium Trihydrate

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 13주 반복투여 독성시험 결과, 복합제에서 나타난 독성은 ARB 제제 또는 statin 계열에 의한 이미 알려져 있는 독성 소견으로 병용투여시 단독투여와 비교하여 새로운 독성은 나타나지 않았음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 자료 면제인 경우 해당 사유, 관련 규정 및 조항을 기재한다.

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 2021.07.06. 품목허가(임상시험 포함) 접수알림[(주)종근당, 칸타벨에이정16,10,40밀리그램]
※순환신경계약품과-1847
- 2021.08.11. 허가 임상시험 평가보고[(주)종근당, 칸타벨에이정16_10_40밀리그램]
※임상정책과-4240(2021.08.11.)

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 업체 요청에 따른 제출 건수 비공개
- 비교용출시험자료 2건 (8/5/20mg, 16/5/10mg)

| Study ID | 시험목적 | 시험번호 | 시험디자인 | 대상 | IP투여/원료 대상자 수 | 용법용량 투여기간 |
|----------------------|-----------------------|------------------|------------------------------------|---------------------------------|---|--|
| PI(DDI) | 1상 약물상호작용 | 170DDI16017 | 무작위배정, 공개, 반복투여, 교차 임상시험 | 건강한 성인 남성 | Part 1: 19명/18명 Part 2: 54명/44명 | 시험약1: 칸타벨정(C/A) 16/10 (1일 1회, 8일) 시험약 2: Atorvastatin 40 (1일 1회, 8일) 각 기수별(period) 8일간 반복 투여 |
| 업 체 의 요청으로 비공개 | 업체의 요청 으로 비공개 | 업체의 요청으 로 비공개 | 업체의 요청으로 비공개 | 업체의 요 청으로 비 공개 | 업체의 요청으로 비공개 | 업체의 요청으로 비공개 |
| P1 (BE_1) | 1상, 생물학적 동등성 평가 | A70_09BE2005 | 무작위배정, 공개, 단회투여, 3기 부분 반복교차 | 건강한 성 인 | 49명/43명 | 시험약: CKD-333 16/10/40 대조약1: 칸타벨정(C/A) 16/10 대조약2: Atorvastatin 40 |
| P1 (BE_2) | 1상, 생물학적 동등성 평가 | A70_10BE2006 | 무작위배정, 공개, 단회투여, 3 기 부분 반복교차 | 건강한 성 인 | 47명/46명 | 시험약: CKD-333 16/5/20 대조약1: 칸타벨정(C/A) 16/5 대조약2: Atorvastatin 20 |
| P1 (BE_3) | 1상, 생물학적 동등성 평가 | A70_08BE1907 | 무작위배정, 공개, 단회투여, 3기 부분 반복교차 | 건강한 성 인 | 51명/40명 | 시험약: CKD-333 8/5/10 대조약 1: 칸타벨정(C/A) 8/5 대조약 2: Atorvastatin 10 |
| P3 | 3상, 안전성 유효성 비교 | 170HT_DL17007 | 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 | 이 상 지 질 혈증 동반 한 고혈압 환자 | - 무작위배정: 154 명 - Safety set: 154 명 - FA set: 151명 - PP set: 122명 | <Run-in(4~6주)> C16 <치료기(8주)> 시험군: 칸타벨정(C/A) 16/10 + Atorvastatin 40 대조군 I : 칸타벨정(C/A) 16/10 대조군 II: Atorvastatin 40 + C16 1일 1회 투여 |

6.3. 생물약제학시험

| | BE(16/10/40mg) | BE(16/5/20mg) | BE(8/5/10mg) |
|-------------|--|--|--|
| 제목 | [A70_09BE2005] 건강한 성인을 대상으로 CKD-333 단독 투여 또는 CKD-330 과 D086 병용투여 후 안전성과 약동학적 특성을 비교평가 하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단 회투여, 3 기 부분 반복교차 임상시험 (업체의 요청으로 비공개) | [A70_10BE2006] CSR 건강한 성인을 대상으로 CKD-333 단독 투여 또는 CKD-330 과 D085 병용투여 후 안전성과 약동학적 특성을 비교평가 하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단 회투여, 3 기 부분 반복교차 임상시험 | [A70_08BE1907] 건강한 성인에서 CKD-333 저용량의 약 동학적 특성 및 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 공복, 단회투여, 3기 부분 반복교차 임상시험 |
| 목적 | 건강한 성인을 대상으로 칸데사르탄/암 로디핀/아토르바스타틴 16/10/40mg (CKD-333) 단독투여 또는 칸데사르탄/ 암로디핀 16/10mg(CKD-330)과 아토르 바스타틴 40mg(D086) 병용투여 후 투 여군간 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가하였음 | 건강한 성인을 대상으로 칸데사르탄/암 로디핀/아토르바스타틴 16/5/20mg (CKD-333) 단독투여 또는 칸데사르탄/ 암로디핀 16/5mg(CKD-330)과 아토르 바스타틴 20mg(D085) 병용투여 후 투 여군간 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가하였음 | 건강한 성인에서 CKD-333 8/5/10mg 경구투여시 약동학적 특성 및 안전성 비 교평가를 목적으로 하였음 |
| 디자인 | 업체 요청에 따른 비공개 | | |
| 임상 시험 용의약품 | 1일 1회 공복 투여 -시험약 :CKD-333 16/10/40mg (칸데사르탄/암로디핀/아토르바스타틴) -대조약 : 칸타벨정((주)종근당) 16/10mg 리피토정(아토르바스타틴 40mg) | 1일 1회 공복 투여 -시험약 :CKD-333 16/5/20 mg (칸데사르탄/암로디핀/아토르바스타틴) -대조약 : 칸타벨정((주)종근당) 16/5mg 리피토정(아토르바스타틴 20mg) | 1일 1회 공복 투여 -시험약 :CKD-333 8/5/10 mg (칸데사르탄/암로디핀/아토르바스타틴) -대조약 : 칸타벨정((주)종근당) 8/5mg 리피토정(아토르바스타틴 10mg) |
| 채혈 시점 | 업체 요청에 따른 비공개 | | |
| 분석 대상 | 혈장 칸데사르탄, 암로디핀, 아토르바 스타틴, 2-OH atorvastatin | 혈장 칸데사르탄, 암로디핀, 아토르바 스타틴, 2-OH atorvastatin | 혈장 칸데사르탄, 암로디핀, 아토르바 스타틴, 2-OH atorvastatin |
| 1차 평가 | 칸데사르탄, 암로디핀, 아토르바스타틴 AUCt, Cmax | 칸데사르탄, 암로디핀, 아토르바스타틴 AUCt, Cmax | 칸데사르탄, 암로디핀, 아토르바스타틴 의 AUCt, Cmax |
| 대상 자 | 건강한 성인 | 건강한 성인 | 건강한 성인 |
| 일차 약동 평가 결과 | 업체 요청에 따른 비공개 | | |
| 안전성 | | | |

6.4. 임상약리시험

[170DDI16017] 건강한 성인 남성을 대상으로 CKD-330과 D086의 약동학적 약물상호작용을 평가하기 위한 제1상 임상시험

- 시험목적 : 건강한 성인 남성을 대상으로 칸데사르탄/암로디핀(CKD-330)과 아토르바스타틴(D086)을 각각 단독 및 병용 투여 후 약동학적 특성 및 안전성을 비교 평가하고자 하였음
- 대상환자군 : 건강한 성인 남성
- 시험설계 : 공개, 무작위배정, 반복투여, 2-순서군, 2기 2-치료군, 교차시험

1) Part 1: 아토르바스타틴(D086)이 칸데사르탄/암로디핀(CKD-330)의 약동학에 미치는 약물상호작용 평가

| 순서군 | 시험대상자수 | 1기 | 휴약기 | 2기 |
|---|--------|----|-----|----|
| A | 10 | R | 14일 | T |
| B | 10 | T | | R |
| R: CKD-330(칸데사르탄/암로디핀) 1일 1회 8일간 경구투여 | | | | |
| T: CKD-330(칸데사르탄/암로디핀)+D086(아토르바스타틴40mg) 1일 1회 8일간 경구투여 | | | | |

2) Part 2: 칸데사르탄/암로디핀(CKD-330)이 아토르바스타틴(D086)의 약동학에 미치는 약물상호작용 평가

| 순서군 | 시험대상자수 | 1기 | 휴약기 | 2기 |
|---|--------|----|-----|----|
| C | 30 | R | 14일 | T |
| D | 30 | T | | R |
| R: D086(아토르바스타틴40mg) 1일 1회 8일간 경구투여 | | | | |
| T: CKD-330(칸데사르탄/암로디핀)+D086(아토르바스타틴40mg) 1일 1회 8일간 경구투여 | | | | |

- 임상시험용의약품 : 각 기 별(period) 8일간 반복투여
 - 1) 시험약1(CKD-330) : 칸타벨정 16/10 mg, (주)종근당
Candesartan cilexetil 16 mg, Amlodipine besylate 13.88mg (Amlodipine 10mg))
 - 2) 시험약2(D086) : 리피토정® 40mg, 한국화이자(주)
Atorvastatin calcium trihydrate 43.4mg (atorvastatin 40 mg)
 - 휴약기간: 반복투여 마지막 투약일로부터 14일
 - 투여방법: 임상시험용의약품 투여일의 전날 오후 10시 이후부터 금식을 유지한 상태에서 오전 8시~9시 경 임상시험용의약품을 150 mL의 물과 함께 투여
- 약동학 평가를 위한 채혈시각 : 업체 요청에 따른 비공개
- 분석대상
 - 1) Part 1: candesartan, amlodipine의 혈장 약물 농도
 - 2) Part 2: atorvastatin 및 2-hydroxy atorvastatin의 혈장 약물 농도
- 대상환자 군 : 만 19세 이상~50세 이하 건강한 성인 남성
- 약동학 평가결과 : 업체의 요청에 따른 비공개
- 안전성 평가 결과 : 업체의 요청에 따른 비공개

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 핵심임상시험 1건 제출

-이상지질혈증을 동반한 고혈압 환자를 대상으로 CKD-330과 D086 병용투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[170HT/DL17007] 이상지질혈증을 동반한 고혈압 환자를 대상으로 CKD-330과 D086 병용투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험

- 시험목적 : 이상지질혈증을 동반한 고혈압 환자를 대상으로, Candesartan, Amlodipine 복합제 (CKD 330) 와 Atorvastatin(D086) 병용투여군과 Candesartan, Amlodipine 복합제 (CKD 330) 투여군 , Atorvastatin, Candesartan 병용투여군의 유효성과 안전성을 비교평가 하고자 하였다

- 1차 목적 : 각 군의 MSSBP의 변화량(8주) 및 LDL-C 의 변화율(8주)을 관찰함으로써 CKD 333의 유효성을 평가하고자 하였다

- 2차 목적 : 각 군의 MSSBP의 변화량(4주), MSDBP의 변화량(4주, 8주), LDL-C의 변화율(4주) 및 변화량(4주, 8주)에 대한 유효성 및 각 투약군의 안전성을 평가하고자 하였다.

- 임상시험용의약품 :

<도입기>

- 도입기 약물 : Candesartan 16mg 단독투여

- 치료기 :

- 1) 시험군 : Candesartan/Amlodipine 16/10mg 복합제 + Atorvastatin 40mg 병용투여

- 2) 대조군 I: Candesartan/Amlodipine 16/10mg 복합제 단독투여

- 3) 대조군 II:

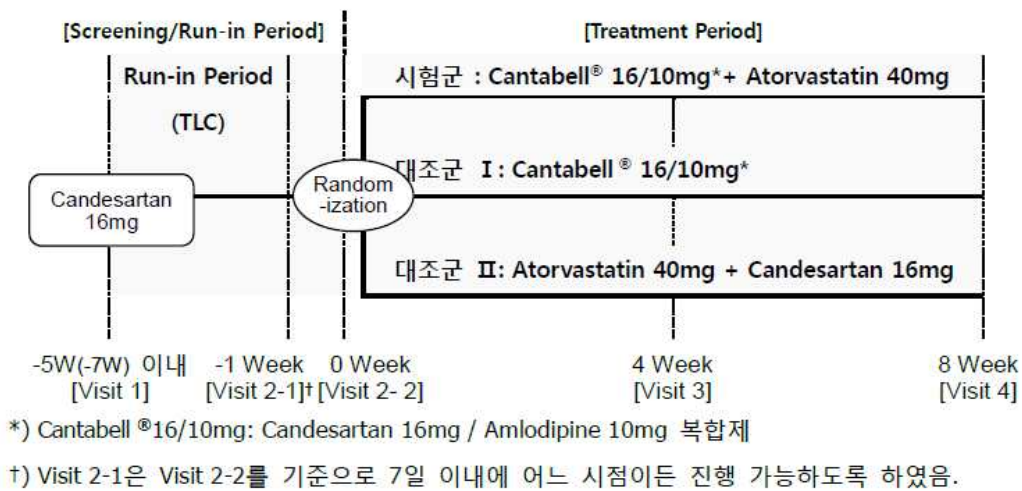
- 4) 위약

- Candesartan/Amlodipine 16/10mg 복합제 (Cantabell ® 에 해당하는 위약

- Atorvastatin 40mg 에 해당하는 위약

- Candesartan 10mg 에 해당하는 위약

- 임상시험 설계 : 무작위배정, 이중눈가림 , 다기관 , 3 상 임상시험



- 일차 유효성 평가변수 :

- 1) LDL-C 변화율[시험군과 대조군 비교] : 기저치(Visit 2) 대비 8주(Visit 4) 후 LDL-C 변화율

2) MSSBP 변화량[시험군과 대조군 비교] : 기저치 (Visit 2) 대비 8 주 (Visit 4) 후 MSSBP 변화량

●대상자 수 :

- 목표 대상자 수 : 150명
- 스크리닝 대상자 수 : 371명
- 무작위배정 대상자 수 : 154명(시험군/대조군I/대조군II 53/48/53명)
- 완료 대상자 수 : 143명(시험군/대조군I/대조군II 50/45/48명)
(업체의 요청에 따른 도표 비공개)

●선정기준 :

<스크리닝 선정기준>

- 1) 만 19 세 이상
- 2) 이상지질혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자로 진단받았거나 진단 후 투약 중인 환자
- 3) 본 임상시험에 자의로 참여 결정하고 문서 동의를 얻은 환자

<무작위배정 선정기준>

- 1) 단일제 도입기를 거친 후 선택된 팔에서 측정한 평균 좌위 수축기 혈압 (MSSBP) ≥ 140 mmHg 인 환자
- 2) 단일제 도입기를 거친 후 측정된 지질수치가 다음에 해당하는 환자
 - Group 1: 고혈압 + 이상지질혈증만 있는 경우 공복 LDL-C ≥ 160 mg/dL
 - Group 2: 고혈압 + 이상지질혈증 + 심혈관질환 위험인자 1 가지 이상인 경우 공복 LDL-C ≥ 130 mg/dL
 - Group 3: 고혈압 + 이상지질혈증 + 관상동맥질환이나 이에 상응하는 환자
또는 Framingham Point Score 로 평가한 10 년 위험도가 20% 를 초과하는 경우 공복 LDL-C ≥ 100 mg/dL

심혈관질환 위험인자

- ① 현재 흡연자
- ② HDL-C < 40 mg/dL
: 단, HDL C ≥ 60 mg/dL 인 경우 총 위험인자 수에서 하나를 감한다
- ③ 조기 관상동맥질환에 대한 가족력
: 부모, 형제, 자매 중 남자 55 세 미만 혹은 여자 65 세 미만으로 관상동맥질환이 발생한 경우
- ④ 연령
• 남성 ≥ 45 세, • 여성 ≥ 55 세

관상동맥질환이나 이에 상응하는 환자군 :

- ① 관상동맥질환이 있는 환자
- ② 경동맥질환 $+$, 말초혈관질환, 복부동맥류 환자
- ③ 당뇨병 * 환자

$+$ 경동맥질환 : 가 넘는 경동맥 협착이 확인된 경우

* HbA1c $> 7\%$ 인 경우, 단 당뇨치료제를 복용중인 경우 HbA1c 기준과 관계없이 당뇨병 환자로 평가함

- 3) 단일제 도입기 동안의 복약 순응도 $\geq 70\%$ 인 환자

●시험대상자 수 산출 근거 :

- 총 150명(각 군당 50명, 중도탈락율 20% 고려)

●통계분석 계획 :

- 시험군(칸데사르탄/암로디핀 및 아토르바스타틴)의 치료효과가 대조군 I(칸데사르탄/암로디핀)의 치료 효과에 비해 우월함을 확인하기 위해 기저치 대비 8주 후의 LDL-C 변화율에 대하여 LDL-C 기저치를 고려하여 공분산분석 (ANCOVA)을 통해 군간 통계적 유의성을 확인하였다.
- 시험군(칸데사르탄/암로디핀 및 아토르바스타틴)의 치료효과가 대조군 II(칸데사르탄 및 아토르바스타틴)에 비해 우월함을 확인하기 위해 기저치 대비 8주 후의 MSSBP 변화량에 대하여 MSSBP 기저치를 고려하여 공분산분석(ANCOVA)을 통해 군간 통계적 유의성을 확인하였다.
- 두 검정결과가 유의할 경우, 시험군은 대조군I과 II에 비해 우월한 것으로 판정하고자 하였다.

●일차 유효성 평가변수 :

- FAS 분석군에서 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율과 MSSBP 변화량을 투여군 간 비교한 결과, 시험군(칸데사르탄/암로디핀 및 아토르바스타틴)이 대조군 (칸데사르탄/암로디핀)에 비해 LDL-C 변화율이 통계적으로 유의하게 더 큰 폭으로 감소하였으며 대조군 II(칸데사르탄 및 아토르바스타틴)에 비해 MSSBP 변화량이 통계적으로 유의하게 더 큰 폭으로 감소하였다. PPS 분석군에서도 동일한 경향성을 보였다.

(업체 요청에 따른 ‘표’ 비공개)

<안전성 평가결과>

(업체 요청에 따른 ‘표’ 비공개)

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

3제 병용투여군(칸데사르탄/암로디핀/아토르바스타틴)이 LDL-C 변화율에서 LDL-C 변화율에서 칸데사르탄/암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, sitSBP 변화량에서 칸데사르탄/아토르바스타틴 투여군에 비하여 우월하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 복합제 투여시보고된 대부분의 이상반응은 기허가된 단일제제의 이상반응 발현경향성과 유사하였고, 기타 특이적인 이상반응은 보고되지 않았음을 확인하였음

6.6. 가교자료 : 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 칸데사르탄/암로디핀 및 아토르바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복용순응도를 높이고자 개발한 품목으로, 동 3제 복합제는 칸데사르탄/암로디핀 및 아토르바스타틴 병용 투여와 생체이용률의 동등성을 입증하였음.
- 칸데사르탄/암로디핀, 아토르바스타틴의 각 단독 또는 병용 반복 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
- 고혈압 및 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험결과 칸데사르탄/암로디핀 및 아토르바스타틴 3성분 병용투여시 LDL-C 변화율에서 칸데사르탄/암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, sitSBP 변화량에서 칸데사르탄/아토르바스타틴 투여군에 비하여 우월하였음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

| 구분 | 칸데사르탄/암로디핀 | 아토르바스타틴 | 신청품목 칸데사르탄/암로디핀/아토르바스타틴 |
|----------|---|---|--|
| 효능 효과 | 칸데사르탄실렉세틸 또는 암로디핀 단독요 법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본 태성 고혈압 | <p>원발성 고콜레스테롤혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질 (Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여 한다.</p> <p>고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈 관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질 조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자 를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.</p> <p>이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능 저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물 [progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요 한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지 질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스 테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이 드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수 치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사 고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하 치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고 가 될 수 있다.</p> | <p>이 약은 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복 합제와 아토르바스타틴을 동시에 투여하여 야 하는 환자에만 사용한다.</p> <p>○ 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제 칸데사르탄실렉세틸 또는 암로디핀 단 독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않 는 본태성 고혈압</p> <p>○ 아토르바스타틴</p> <p>1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험 성감소</p> <p>1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다 중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮 은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동 맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의</p> <p>(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소 (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소 (3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협 심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위 험요소(당뇨병, 알부민뇨, 흡연, 또는 고 혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의</p> <p>(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소 (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소 (3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의</p> <p>(1) 비치명적 심근경색증에 대한 위 험성 감소 (2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소 (3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소 (4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대 한 위험성 감소 (5) 협심증에 대한 위험성 감소</p> <p>2. 고지혈증</p> <p>1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질 혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환 자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스 테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수 치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증 가시키는 식이요법의 보조제</p> <p>2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않 는 원발성 이상베타리포프로테인혈증</p> |

| 구분 | 칸데사르탄/암로디핀 | 아토르바스타틴 | 신청품목 칸데사르탄/암로디핀/아토르바스타틴 |
|----|------------|---------|--|
| | | | (Fredrickson Type III) 3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제 4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우 |

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

| | | | |
|----------|---|------------------------|-------------------|
| 회사명 | (주)중근당 | 허가일 | '22.1.24 |
| 제품명 | 칸타벨에이정 16/10/40mg, 16/5/20mg, 8/5/10mg 16/5/10mg, 8/5/20mg | 위해성관리계획 번호 (버전, 날짜) | v1.0(2021.07.01.) |
| 주성분 및 함량 | 1정 중 칸데사르탄실렉세이트, 암로디핀, 아토르바스타틴 | | |
| 효능·효과 | 이 약은 칸데사르탄실렉세이트/암로디핀 복합제와 아토르바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다. (이하 생략) | | |

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---------------------------------|--------------|
| 1. 중요한 규명된 위해성 | | |
| · 부종 | 일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사) | 첨부문서 |
| 2. 중요한 잠재적 위해성 | | |
| · 최기형성 · 근육병증 · 신장애 · 간장애 | 일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사) | 첨부문서 |
| 3. 중요한 부족정보 | | |
| · 고령자 투여시 안전성 · 임부 및 수유부 투여시 안전성 · 소아 투여시 안전성 | 일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사) | 첨부문서 |

[첨 부] 사용상의 주의사항

붙임1. 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다(7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

2) 현저한 크레아티닌아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스타틴 치료를 중단해야 한다. 또한 급성 및 심각하게 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소(예, 중증 급성감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 전해질 장애 및 제어되지 않는 간질)를 갖는 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다(5. 일반적 주의' 항 중 '근육병증/횡문근융해' 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분 및 다른 디히드로피리딘계 약물에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 중증 간장애 환자 및/또는 담즙정체 환자
- 4) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
- 5) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자 (사구체여과율 $<60\text{mL/min/1.73m}^2$)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
- 6) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신II수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 7) 원발고알도스테론혈증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RASS)가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
- 8) 중증의 대동맥판협착증 환자
- 9) 근질환 환자
- 10) 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여 중인 환자
- 11) 속 환자
- 12) 10세 미만의 소아
- 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) 고령자 ('9. 고령자에 대한 투여' 항 참조)
- 2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
- 3) 경증에서 중등도 간장애 환자(예, 간경변 환자)
- 4) 중증의 저혈압 환자
- 5) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
- 6) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
- 7) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증 환자(신혈류량의 감소나 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있다.)
- 8) 혈관내 유효혈액량 감소환자
- 9) 신장애 환자(과도한 강압에 의해 신장 기능이 악화될 우려가 있다.)
- 10) 최근 신장 이식을 받은 환자(사용 경험이 없다.)
- 11) 투석을 해야 하는 신부전 환자
- 12) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단: 안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
- 13) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자('4. 이상반응'항 참조)
- 14) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK 수준을 측정하여 신중히 투여해야 한다.
 - (1) 신기능 손상 또는 신장애 병력이 있는 환자
 - (2) 갑상샘기능저하증 환자
 - (3) 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
 - (4) 스타틴계열이나 피브레이트(fibrate)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
 - (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
 - (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 소인이 있는 환자

4. 이상반응

- 1) 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀/아토르바스타틴 복합제

이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 154명에 8주간 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 및 아토르바스타틴 병용(53명) 또는 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제(48명) 또는 칸데사르

탄실렉세틸 및 아토르바스타틴 병용(53명) 투여한 임상시험에서 평가되었다.

칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 및 아토르바스타틴 병용 투여군(53명)에서 시험약과의 인과관계 여부에 관계 없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.

<표1> 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 및 아토르바스타틴 병용군(n=53)에서 발현된 이상반응

| 발현부위 | 발현빈도 |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| | 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$) |
| 신경계 장애 | 어지러움*, 두통, 실신* |
| 전신 장애 및 투여부위 병태 | 홍통*, 부종* |
| 심장 장애 | 두근거림* |
| 감염 및 기생충 감염 | 요로감염 |
| 외과적 및 내과적 시술 | 대장 용종 절제술* |
| *보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 관련 있다고 판단한 이상반응 | |

2) 개개 주성분에 대한 추가정보

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

(1) 칸데사르탄실렉세틸

① 본태성고혈압

일반적으로 이상반응은 경미하고 일시적이었으며, 발현율은 용량, 연령, 성별과 무관하였다. 이상반응으로 인해 치료를 중단하는 사례는 칸데사르탄실렉세틸과 위약군에서 유사하였다.

- 임상시험 결과, 칸데사르탄실렉세틸군에서 적어도 1 % 이상 발생하였고 위약군에 비해 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다.

정신신경계 : 어지럼

근골격계 : 요통

호흡기계 : 호흡기감염(상기도 감염, 인두염, 비염)

- 임상시험 결과, 1 % 이상의 비율로 발생하였지만 칸데사르탄실렉세틸에 비하여 위약 투여군에서 같거나 더 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다. : 피로, 말초부종, 홍통, 두통, 기관지염, 기침, 부비강염, 구역, 복통, 설사, 구토, 관절통, 단백뇨

- 임상시험 결과, 칸데사르탄실렉세틸과의 인과관계에 상관없이 0.5 % 이상의 발생율로 보고된 중요한 이상반응은 다음과 같다.

전신 : 무력증, 발열

중추 및 말초신경계 : 지각이상, 어지럼

소화기계 : 소화불량, 위장염

심혈관계 : 빈맥, 심계항진

대사 및 영양 : 크레아틴키나아제(CK) 증가, 고혈당, 고중성지방혈증, 고요산혈증

근골격계 : 근육통

혈소판 및 출혈 : 비출혈

정신신경계 : 불안, 우울증, 졸음증

호흡기계 : 호흡곤란

피부 및 부속기관 : 발진, 발한증가

비뇨기계 : 혈뇨

② 심부전

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

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

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

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

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

신경계 : 어지럼, 두통이 나타날 수 있다.

소화기계 : 구역, 설사가 나타날 수 있다.

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

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

근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

근골격계 : 관절통, 근육통, 요통이 나타날 수 있다.

신장 및 비뇨기계 : 신기능손상, 급성 신부전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

발열, 해소, 호흡곤란, 흉부X선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신 피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를한다.

쇼크, 실신, 의식 소실(만성 심부전의 경우, 실신, 의식 소실은 0.1~5 %) : 쇼크, 혈압 강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 느낌, 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 엄격한 염분 제한, 이뇨제 투여 중 또는 심부전 환자에서는 소량부터 투여를 시작하고 증량하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 해야한다.

⑤ 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 15,585명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 1.06 %(166명/15,585명)로 보고되었고, 이 중 칸데사르탄실렉세틸과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.82 %(128명/15,585명)이다. 인과관계와 상관없이 어지럼이 0.30 %(47명)로 가장 많았고, 그 다음은 두통 0.22 %(35명), 기침 0.17 %(26명)의 순으로 나타났다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같다.

중추 및 말초신경계 : 마비(2명), 긴장항진(1명)

전신 : 실신(1명), 얼굴홍조(1명), 체중증가(1명), 얼굴부종(1명)

위장관계 : 구갈(2명)

정신신경계 : 수면장애(2명), 성욕감소(1명), 건망증(1명), 식욕부진(2명), 식욕증진(1명)

감각기관 : 이명(1명), 미각도착(1명)

생식기계 : 발기부전(1명)

(2) 암로디핀

① 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

혈관계: 홍조

전신: 피로, 부종

심혈관계: 심계항진

중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음

소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

② 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소

혈관계: 저혈압, 혈관염

신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애

생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방

소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 궤장염, 구토

대사/영양: 고혈당

근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통

혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증

정신계: 불면, 기분변화

호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염

피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해

감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상

비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증

간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

③ 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다. 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통

④ 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.

소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.

피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

(3) 아토르바스타틴

① 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 아토르바스타틴과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2 % 미만의 환자에서 발생하였다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,066명의 환자(아토르바스타틴 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명)가 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0 %와 아토르바스타틴 투여군의 5.2 %에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.

② 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 아토르바스타틴의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현 빈도는 다음과 같다. ; 매우 자주($\geq 1/10$), 자주($\geq 1/100$, $<1/10$), 때때로($\geq 1/1,000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), 매우 드물게($<1/10,000$)

전신 : 때때로 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열

감염 : 자주 코인두염

대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진

소화기계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 췌장염

호흡기계 : 자주 인두·후두 통증, 코피

정신계 : 때때로 불면증, 악몽

신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증

근골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 파열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 힘줄장애, 근육파열, 매우 드물게 루푸스양 증후군, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증

혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증

면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스

간·담도계 : 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전

눈 : 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애

귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실

피부 및 피하조직 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)

생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방

검사 : 자주 간기능 검사이상, 혈중 CK 증가, 때때로 요중 백혈구 양성

③ 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.

정신계 : 악몽

눈 : 시야 흐림

귀 : 이명

소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위·십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후중(배설 뒤 남는 통증)

호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피

신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진

근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승

피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양

비뇨생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨

대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진

전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 맥관신경성 부종, 홍통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종

특수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착

혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈

내분비계 : 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방

신장 : 칼륨상승, BUN상승

기타 : 뇌경색, 심계항진, 빈맥

검사 : 소변 중 백혈구 양성.

④ 혈장 CK 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생한데 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였다.

⑤ 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다.

일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상

관없이 1.78 %(205례/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었다.

장기사용성적조사 : 12주 이상 아토르바스타틴을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70 %(97례/2,625례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다.

⑥ 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울

호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례

비뇨생식기계 : 성적 기능이상

내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)

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.

⑦ 국내 자발적 유해사례 보고자료(1989-2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- AST증가

5. 일반적 주의

1) 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제

(1) 신동맥 협착증 환자

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

(2) 저혈압

레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 제제와 마찬가지로 심부전 환자 및 혈관 내 유효혈액량 감소 환자(예, 고용량의 이뇨제를 투여 받는 경우)에서, 칸데사르탄실렉세틸에 의한 증상적 저혈압이 나타날 수 있으므로, 칸데사르탄실렉세틸로 치료를 시

작하기 전 이러한 증상을 해결하도록 한다. 또한 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제를 투여 받고 있는 환자의 경우, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해로 인하여 마취 및 수술시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 유액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있다. 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

(3) 고칼륨혈증

칸데사르탄실렉세틸을 투여 받는 심부전 환자, 신장장애 혹은 당뇨병 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 치료하는 동안 정기적으로 혈청 칼륨을 모니터링 하는 것이 권장되며, 특히 ACE억제제, 스피로노락톤과 같은 칼륨저류성 이뇨제와 병용할 경우 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의한다.

(4) 심부전환자

심부전환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸을 ACE억제제와 병용할 때, 이상반응의 위험, 특히 신기능 손상과 고칼륨혈증이 증가할 수도 있다. 또한 심부전환자는 칸데사르탄실렉세틸의 투여에 의해 급격한 혈압 강하, 신장기능 저하 혹은 빈혈을 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 혈압, 신장기능, 빈혈지표(헤모글로빈 등) 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여를 시작하고 신중하게 증량한다.

① 혈액 투석중인 환자

② 엄격한 염분 제한 중인 환자

③ 이뇨제 투여중인 환자(특히 최근 이뇨제 투여를 시작한 환자)

④ 저나트륨혈증 환자

⑤ 신장애 환자

⑥ 저혈압 환자

⑦ NYHA classⅢ 등의 비교적 심각도 높은 만성 심부전 환자

그리고, 칸데사르탄실렉세틸의 경우, 심부전 환자 중 75세 이상의 고령자나 신기능 손상자에 대한 주기적인 신기능 평가가 이루어져야 하며 증량시 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 모니터링 하는 것이 권장된다. 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) Ⅲ, Ⅳ 등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

(5) 신장애환자 및 신장이식 환자

칸데사르탄실렉세틸의 경우 민감한 환자에서 신기능변화가 나타날 수 있다. 칸데사르탄

실렉세틸을 신장애 환자에 투여시 혈청칼륨 및 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 중증 또는 말기 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 15 mL/min)에 대한 임상경험은 제한적이다. 최근에 신장 이식을 한 환자에게 칸데사르탄실렉세틸을 사용한 경험은 없다.

(6) 간기능 손상환자

모든 칼슘 길항제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

(7) 혈액투석

혈액투석하는 동안 혈장 용량 감소 및 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화로 인하여 혈압이 AT1-수용체 길항제에 민감해질 수 있으므로, 혈액투석 환자에 칸데사르탄실렉세틸을 투여하는 경우 혈압을 주의깊게 모니터링하면서 용량을 적정해야 한다.

(8) 티아지드계 이뇨제

히드로클로로티아지드와 같은 이뇨제와의 병용은 혈압강화작용을 상승시키며, 심부전에서는 베타차단제, 비칼륨보전이뇨제, 디기탈리스 또는 이러한 제제들의 혼합제등 다른 심부전 치료 약물과 병용할 수 있다.

(9) 고혈압 환자

칸데사르탄실렉세틸의 투여에 의해 드물게 급격한 혈압 강하, 쇼크, 실신, 일과성 의식소실이나 신기능 저하를 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 소량부터 개시하고 증량하는 경우에는 혈압, 신장기능 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

① 혈액 투석중인 환자

② 엄격히 염분 제한 중인 환자

③ 이뇨제 투여중인 환자

④ 저나트륨혈증 환자

⑤ 신장애 환자

⑥ 심부전 환자

(10) 허혈성 질환 환자

다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈 심질환이나 허혈뇌혈관질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다. 고혈압 환자 중 혈관내 유효혈액량 감소 환자(예, 고용량의 이뇨제 투여 환자 등)에서 증후성 근육긴장저하가

나타날 수 있다.

(11) 혈관의 긴장도와 신장기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 주로 의존하는 환자(예, 울혈심부전이나 신동맥경색을 포함한 신질환을 앓고 있는 환자)에서 이 시스템에 영향을 미치는 다른 약물로의 치료는 급성 저혈압, 고질소혈증, 뇨량감소증, 또는 드물게 급성 신부전과 관련되어 있다. 유사한 효과가 안지오텐신 II수용체 길항제에서 나타날 가능성을 배제할 수는 없다.

(12) 운전이나 기계를 작동시, 고혈압 치료중에는 혈압 강하에 의해 일시적인 어지럼이나 권태감이 발생할 수 있음을 고려해야 한다. 따라서 자동차 운전이나 기계 조작시 주의한다.

(13) 아미노디핀의 경우, 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하 작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여 간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

(14) 아미노디핀의 경우, 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

2) 아토르바스타틴

(1) 성별 : 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(C_{max}는 약 20 % 높고 AUC는 약 10 % 더 낮음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.

(2) 신부전 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않았다.

(3) 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(C_{max}가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.

(4) 간염 : 아토르바스타틴의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 한다.

(5) 가임여성 : 아토르바스타틴을 투여 받는 가임여성은 아토르바스타틴을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

(6) 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.

(7) 근육병증/횡문근융해 : 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 횡문근 융해가 아토르바스타틴 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다.

다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CK가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증이 나타날 수 있다. 시클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV프로테아제 억제제)와 같은 특정한 약물과 아토르바스타틴의 고용량 병용은 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킨다.

스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었다. 면역매개성괴사성근육병증은 임상적으로 근위근 약화 및 혈중 CK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 항 HMG CoA 환원효소 항체 양성이고, 근육생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

근육통 확산, 근긴장, 근육허약 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무기력 혹은 열을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육허약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다.

이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브릭산 유도체, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 엘바스비르, 그라조프레비르, 텔라프레비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아즐게 항진균제와 병용투여 시 증가된다 ('6. 상호작용'항 참조). 피브릭산유도체, C형 간염 바이러스 억제제(다클라타스비르, 아수나프레비르, 레디파스비르/소포스부비르 등), 레테르모비르, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 또는 근육허약(특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 저용량의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 아토르바스타틴과 류시드산(경구제)은 병용투여하지 않는다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.

횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 아토르바스타틴과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

(8) 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제외 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 지속적인 증가[정상상한치 (ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남]가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7 %에서 나타났다(10 mg투여군 0.2 %, 20 mg투여군 0.2 %, 40 mg투여군 0.6 %, 80 mg투여군 2.3 %).

아토르바스타틴 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 아토르바스타틴으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 아토르바스타틴을 다시 투여하지 않아야 한다.

아토르바스타틴은 알코올남용자(과다복용자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

(9) 내분비 기능 : 아토르바스타틴을 포함한 HMC-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈청 당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴제제의 투여로 인한 혈관위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

(10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 높다는 보고가 있었다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여진다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

(11) CK치 측정 : CK는 격심한 운동 후 또는 CK치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안된다. CK치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5 ~ 7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 한다.

(12) 아토르바스타틴 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다.

아토르바스타틴 투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 CK 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우[정상상한치(ULN)의 5배 초과] 치료는 중단되어야 한다.

근육증상이 중증이고 매일 불편한 경우, CK 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 한다.

증상이 해소되고 CK 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 아토르바스타틴의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 한다.

아토르바스타틴은 임상적으로 CK 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 횡문근융해가 진단되거나 의심될 경우 중단해야한다.

(13) 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다.

(14) 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.

6. 상호작용

칸데사르탄실렉세틸16 mg, 암로디핀10 mg, 아토르바스타틴 40 mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용시험 결과, 칸데사르탄실렉세틸 및 암로디핀 존재 하에서 아토르바스타틴의 AUC가 약 1.3배 증가하였다.

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

1) 칸데사르탄실렉세틸

(1) 안지오텐신 수용체 길항제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변

화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 칸데사르탄실렉세틸과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장에 환자(사구체여과율 $<60\text{mL/min/1.73m}^2$)에게 칸데사르탄실렉세틸과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

(2) 칸데사르탄실렉세틸과 같이 임상 약동학 연구에서 조사된 물질들로는 히드로클로로티아지드, 와르파린, 디곡신, 경구용피임약(즉, 에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐), 글리벤클라미드, 니페디핀 등이 있다. 이들 연구에서 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

(3) 칸데사르탄실렉세틸은 주로 대사되지 않은 채로 소변과 담즙으로 배설되고 간대사 (CYP2C9)에 의해 소량만이 제거된다. 상호작용에 대한 연구에 의하면 CYP2C9와 CYP3A4에 대한 영향은 없었으며, 다른 CYP-450 동종효소에 대한 영향은 알려진 바 없다.

(4) 칸데사르탄실렉세틸의 혈압강하효과는 다른 혈압강하제에 의해 상승될 수도 있다.

(5) ACE억제제와 리튬을 병용했을 때, 혈청 리튬농도 및 독성이 가역적으로 증가되었다. 유사한 효과가 안지오텐신II수용체 길항제에서 나타날 수 있으므로 혈청 리튬수치를 주의깊게 모니터링 하는 것이 권장된다.

(6) 안지오텐신II수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산 ($>3\text{g/day}$), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용 시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신II수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.

(7) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 제제의 사용경험에 근거해 볼 때 칸데사르탄실렉세틸과 칼륨보전이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌 등), 칼륨보충제, 칼륨을 함유하는 염보충제 또는 칼륨수치를 증가시킬 수 있는 다른 제제들(예, 헤파린)과 병용투여할 경우 혈청칼륨농도가 증가할 수 있으므로 주의하도록 한다.

(8) 칸데사르탄실렉세틸의 생체이용률은 음식물에 의해 영향을 받지 않는다.

(9) ACE억제제 효과가 불충분한 환자에게 칸데사르탄실렉세틸의 유효성 및 안전성, 그리고 ACE억제제와 병용투여시 칸데사르탄실렉세틸의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다. 심부전 환자에서 ACE억제제와 병용시 신기능장애와 고칼륨혈증과 같은 이상반응의 위험이 증가한다. 따라서 병용 시 주의해야 한다.

(10) 칸데사르탄실렉세틸과 아세노코우마롤 혹은 펜프로코우몬과의 상호작용은 연구된 바가 없으므로, 위와 같은 항응고제와 칸데사르탄실렉세틸은 병용 시 주의해야 한다.

(11) 칸데사르탄실렉세틸과 ACE억제제 또는 칼륨보전이뇨제의 병용은 권장되지 않는다.

2) 암로디핀

(1) 암로디핀의 경우 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소 (ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.

(2) 인간혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 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) 시메티딘, 알루미늄/마그네슘(제산제), 실데나필: 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.

(5) 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 CYP3A4저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다.

(6) CYP3A4 유도제: 암로디핀에 대한 CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트)의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

(7) 아토르바스타틴, 디곡신, 에탄올(알코올), 와파린, 사이클로스포린: 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적으로 유의한 영향은 없었다.

(8) 타크로리무스: 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 암로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.

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

3) 아토르바스타틴

(1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증강은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.

① 에리트로마이신, 클라리트로마이신 : 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 4회 500 mg) 또는 클라리트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농

도가 증가하였다. 그러므로 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

② 프로테아제 억제제와의 병용: 아토르바스타틴 AUC는 아토르바스타틴 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 아토르바스타틴의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티프라노비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.

HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에게 아토르바스타틴을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포삼프레나비르, 또는 포삼프레나비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 아토르바스타틴 용량이 20 mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다.

넬피나비르를 투여받는 HIV 환자에서, 아토르바스타틴의 치료는 40 mg을 제한되고, 아토르바스타틴의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다.

보세프레비르 800 mg, 1일 3회를 7일간 투여하고 6일째 아토르바스타틴 40 mg, 1일 1회를 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC와 C_{max} 가 증가하였다(AUC 비율 2.3, C_{max} 비율 2.7). 보세프레비르를 투여받는 환자는 아토르바스타틴 용량이 1일 40 mg를 초과해서는 안 된다.

③ 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 아토르바스타틴 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

④ 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르: 리토나비르는 강력한 CYP3A 억제제이고, 파리타프레비르, 리토나비르, 다사부비르는 BCRP 억제제이고, 파리타프레비르는 OATP1B1 억제제이므로 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 아토르바스타틴과 병용 시 아토르바스타틴의 노출을 증가시킬 수 있으므로 병용해서는 안된다.

(2) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아즐계 항진균제)와 투여할 경우 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.

(3) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 아토르바스타틴을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예. 에파비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.

(4) 아토르바스타틴과 혈압강하제 또는 혈당강하제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은

아니다.

(5) 약물수송체 억제제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1간-수송체의 기질이다. 또한, 아토르바스타틴은 유출수송체인 P-글리코프로테인(P-gp)의 기질이다. OATP1B1수송체 및 P-gp의 억제제(예, 시클로스포린)와 병용투여시, 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시켜, 근육병증과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 노출을 증가시켰다(AUC 비율: 8.7).

아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다. 글레카프레비르 및 피브렌타스비르는 OATP1B1, OATP1B3, P-gp 및 BCRP의 억제제이므로, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킨다. 아토르바스타틴과 병용해서는 안된다.

1일 아토르바스타틴 20 mg과 레테르모비르 480 mg의 병용투여는 아토르바스타틴의 노출을 증가시켰다(AUC 비율: 3.29). 레테르모비르는 유출수송체 P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 및 간수송체 OATP1B1/1B3를 억제하여, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킨다. 아토르바스타틴 투여용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다. 병용투여 약물에 따른 CYP3A-및 OATP1B1/1B3-매개 약물상호작용정도는 레테르모비르와 시클로스포린의 병용투여와 다를 수 있다. 레테르모비르와 시클로스포린을 병용투여하는 환자에 아토르바스타틴의 사용은 금기이다.

유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 필요한 최소용량을 주의하여 사용한다. 아토르바스타틴을 엘바스비르 및 그라조프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘바스비르 또는 그라조프레비르 함유제제를 아토르바스타틴과 함께 투여받는 환자의 경우, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다(5.일반적 주의사항 참조).

(6) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나, 80 mg아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신의 AUC가 증가하였다(AUC 비율: 1.15). 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.

(7) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴의 병용 투여시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 증가하였다(각각 AUC 비율: 1.28 및 AUC 비율: 1.19). 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.

(8) 콜레스티폴 : 콜레스티폴과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 낮아졌다(농도비율: 0.74). 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하효과는 증가하였다.

(9) 제산제 : 아토르바스타틴과 마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 감소하였다(AUC 비율: 0.66). 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는

영향이 없었다.

(10) 와르파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.

(11) 안티피린 : 아토르바스타틴과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.

(12) 시메티딘 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.

(13) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.

(14) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴80 mg과 암로디핀 10 mg 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 증가하였으나(AUC 비율: 1.18), 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.

(15) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.

(16) 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젬(240 mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴 의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.

(17) 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

(18) 푸시드산(경구제): 비록 아토르바스타틴과 푸시드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근융해와 같은 중증의 근육이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여를 일시적으로 중단한다.

(19) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 아토르바스타틴의 감량을 고려해야 한다.

(20) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 아토르바스타틴과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

(21) 겐피브로질: HMG-CoA 환원효소 억제제는 겐피브로질과 병용 시 증가된 근육병증/횡문근융해 위험으로 인해, 겐피브로질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.

(22) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강하제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

(23) 다른 피브레이트계 약물 : 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.

(24) 병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향 및 아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향을 <표4>에 요약하였다.

<표4> 병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향

| 병용약물 및 투여용량 | 아토르바스타틴 | | |
|--|---|---------------------|----------------------------------|
| | 용량 (mg) | AUC 비율 ^Δ | C _{max} 비율 ^Δ |
| [#] 시클로스포린 5.2 mg/kg/day, 안정적인 용량 | 10 mg 1 일 1 회를 28 일간 투여 | 8.7 | 10.7 |
| [#] 티프라나비르 500 mg 1 일 2 회/리토나비르 200 mg 1 일 2 회, 7 일간 투여 | 10 mg 단회투여 | 9.4 | 8.6 |
| [#] 글레카프레비르 400 mg 1 일 1 회/피브렌타스비르 120 mg 1 일 1 회, 7 일간 투여 | 10 mg 1 일 1 회, 7 일간 투여 | 8.3 | 22.0 |
| [#] 텔라프레비르 750 mg 매 8 시간마다, 10 일간 투여 | 20 mg 단회투여 | 7.9 | 10.6 |
| [#] 엘바스비르 50 mg 1 일 1 회/그라조프레비르 200 mg 1 일 1 회, 13 일간 투여 | 10 mg 단회투여 | 1.95 | 4.3 |
| [#] 보세프레비르 800 mg 1 일 3 회, 7 일간 투여 | 40 mg 단회투여 | 2.3 | 2.7 |
| [#] 로피나비르 400 mg 1 일 2 회/리토나비르 100 mg 1 일 2 회, 14 일간 투여 | 20 mg 1 일 1 회, 4 일간 투여 | 5.9 | 4.7 |
| [#] , [‡] 사퀴나비르 400 mg 1 일 2 회/리토나비르 400 mg 1 일 2 회, 15 일간 투여 | 40 mg 1 일 1 회, 4 일간 투여 | 3.9 | 4.3 |
| [#] 클래리트로마이신 500 mg 1 일 2 회, 9 일간 투여 | 80 mg 1 일 1 회, 8 일간 투여 | 4.5 | 5.4 |
| [#] 다루나비르 300 mg 1 일 2 회/리토나비르 100 mg 1 일 2 회, 9 일간 투여 | 10 mg 1 일 1 회, 4 일간 투여 | 3.4 | 2.2 |
| [#] 이트라코나졸 200 mg 1 일 1 회, 4 일간 투여 | 40 mg 단회투여 | 3.3 | 1.20 |
| [#] 레테르모비르 480 mg 1 일 1 회, 10 일간 투여 | 20 mg 단회 투여 | 3.29 | 2.17 |
| [#] 포삼프레나비르 700 mg 1 일 2 회/리토나비르 100 mg 1 일 2 회, 14 일간 투여 | 10 mg 1 일 1 회, 4 일간 투여 | 2.5 | 2.8 |
| [#] 포삼프레나비르 1400 mg 1 일 2 회, 14 일간 투여 | 10 mg 1 일 1 회, 4 일간 투여 | 2.3 | 4.0 |
| [#] 넬피나비르 1250 mg 1 일 2 회, 14 일간 투여 | 10 mg 1 일 1 회, 28 일간 투여 | 1.74 | 2.2 |
| [#] 자몽주스, 240 mL 1 일 1 회* | 40 mg 단회투여 | 1.37 | 1.16 |
| 딜티아젬 240 mg 1 일 1 회, 28 일간 투여 | 40 mg 단회투여 | 1.51 | 1.00 |
| 에리트로마이신 500 mg 1 일 4 회, 7 일간 투여 | 10 mg 단회투여 | 1.33 | 1.38 |
| 암로디핀 10 mg, 단회 투여 | 80 mg 단회투여 | 1.18 | 0.91 |
| 시메티딘 300 mg 1 일 4 회, 2 주간 투여 | 10 mg 1 일 1 회, 2 주간 투여 | 1.00 | 0.89 |
| 콜레스티폴 10 g 1 일 2 회, 24 주간 투여 | 40 mg 1 일 1 회, 8 주간 투여 | NA | 0.74** |
| 마룩스티시® 30 mL 1 일 4 회, 17 일간 투여 | 10 mg 1 일 1 회, 15 일간 투여 | 0.66 | 0.67 |
| 에파비렌즈 600 mg 1 일 1 회, 14 일간 투여 | 10 mg, 3 일간 투여 | 0.59 | 1.01 |
| [#] 리팜피신 600 mg 1 일 1 회, 7 일간 투여 (병용투여) [†] | 40 mg 단회투여 | 1.12 | 2.9 |
| [#] 리팜피신 600 mg 1 일 1 회, 5 일간 투여 (개별적으로 투여) [†] | 40 mg 단회투여 | 0.20 | 0.60 |
| [#] 캠피로질 600 mg 1 일 2 회, 7 일간 투여 | 40 mg 단회투여 | 1.35 | 1.00 |
| [#] 페노피브레이트 160 mg 1 일 1 회, 7 일간 투여 | 40 mg 단회투여 | 1.03 | 1.02 |
| ^Δ 아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율. [#] 임상적 유의성은 5. 일반적 주의 및 6. 상호작용 참고. * 과도한 자몽주스 섭취(> 750 mL-1.2 L/day)시, 아토르바스타틴의 AUC(AUC 비율: 2.5)가 증가됨이 보고되었다. ** 약물투여의 8-16 시간 후에 단회 채취한 시료에 근거한 비율 [†] 리팜피신의 이중 상호작용 기전 때문에 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용투여시 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 나중에 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의미하게 감소한다. [‡] 이 시험에서 투여된 사퀴나비르와 리토나비르 병용용량은 임상적으로 쓰이는 용량이 아니다. 임상적으로 사용되는 용량에서의 아토르바스타틴 노출 증가는 이 시험에서 관찰된 것 보다 더 높을 것이다. 따라서, 주의를 기울여야 하며, 필요한 최저 용량이 사용되어야 한다. | | | |
| 아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향 | | | |
| 아토르바스타틴 | 병용약물 및 투여용량 | | |
| | 약물/용량 (mg) | AUC 비율 ^Δ | C _{max} 비율 ^Δ |
| 80 mg 1 일 1 회, 15 일간 투여 | 안티피린 600 mg 단회투여 | 1.03 | 0.89 |
| 80 mg 1 일 1 회, 10 일간 투여 | 디곡신 0.25 mg 1 일 1 회, 20 일간 투여 [#] | 1.15 | 1.20 |
| 40 mg 1 일 1 회, 22 일간 투여 | 경구피임제 1 일 1 회, 2 달간 투여 - 노르에티스테론 1 mg - 에티닐에스트라디올 35 µg | 1.28 1.19 | 1.23 1.30 |

| | | | |
|--|---|------|------|
| 10 mg 단회투여 | 티프라나비르 500 mg 1 일 2 회/리토나비르 200 mg 1 일 2 회 7 일간 투여 | 1.08 | 0.96 |
| 10 mg 1 일 1 회, 4 일간 투여 | 포삼프레나비르 1400 mg 1 일 2 회, 14 일간 투여 | 0.73 | 0.82 |
| 10 mg 1 일 1 회, 4 일간 투여 | 포삼프레나비르 700 mg 1 일 2 회/리토나비르 100 mg 1 일 2 회, 14 일간 투여 | 0.99 | 0.94 |
| ^Δ 아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율. [#] 임상적 유의성은 '6. 상호작용' 항 참고 | | | |

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용해서는 안 된다.

1) 임부

(1) 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제

안지오텐신II수용체 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2~3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 칸데사르탄실렉세틸에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 칸데사르탄실렉세틸도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 칸데사르탄실렉세틸의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 안지오텐신II수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 칸데사르탄실렉세틸에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

암로디핀의 경우, 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

(2) 아토르바스타틴

아토르바스타틴의 임신 중 사용은 금기이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 아토르바스타틴은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.

2) 수유부

(1) 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제

사람에서 칸데사르탄실렉세틸 및/또는 암로디핀의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 젖에 대한 실험에서 칸데사르탄실렉세틸의 유즙으로의 분비가 확인되었다. 따라서 수유중인 여성이 칸데사르탄실렉세틸을 사용하는 것은 권장하지 않는다. 수유중인 여성에게 칸데사르탄실렉세틸의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

(2) 아토르바스타틴

아토르바스타틴의 수유 중 사용은 금기이다. 아토르바스타틴이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

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

9. 고령자에 대한 투여

이 약을 65세 이상의 고령 환자군 투여하였을 때 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하였다.

일반적으로 고령자에게 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않으므로 고령자에게 투여시 신중히 투여한다. 고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

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

1) 칸데사르탄실렉세틸

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

2) 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 2 시간 후까지 약용탄 (activated charcoal) 을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 암로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡 기능을 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 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

3) 아토르바스타틴

아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 CK치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않도록 주의한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

- (1) 칸데사르탄실렉세틸 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 안지오텐신II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압 강하 효과를 나타낸다.
- (2) 암로디핀 : 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이뇨작용을 유발하여 혈압 강하 효과를 나타낸다.
- (3) 아토르바스타틴: HMG-CoA(3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A) 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시키며 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다.

2) 약동학적 정보

이 약(칸데사르탄실렉세틸/암로디핀/아토르바스타틴) 과 기 허가된 의약품(칸데사르탄실렉세틸 /암로디핀 복합제와 아토르바스타틴 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 세 편이 수행되었다.

- (1) 총 51명의 건강한 성인 남성에게 이 약 16/10/40mg 또는 기 허가된 의약품으로서 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 16/10mg와 아토르바스타틴 40mg을 공복시 단회 투여하였다(3×3 교차시험). 혈중 칸데사르탄실렉세틸, 암로디핀, 아토르바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.
- (2) 총 50명의 건강한 성인 남성에게 이 약 16/5/20mg 또는 기 허가된 의약품으로서 칸데사르탄실렉세틸/

암로디핀 16/5mg와 아토르바스타틴 20mg을 공복시 단회 투여하였다(3×3 교차시험). 혈중 칸데사르탄실렉세틸, 암로디핀, 아토르바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

(3) 총 51명의 건강한 성인 남성에게 이 약 8/5/10mg 또는 기 허가된 의약품으로서 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 8/5mg와 아토르바스타틴 10mg을 공복시 단회 투여하였다(3×3 교차시험). 혈중 칸데사르탄실렉세틸, 암로디핀, 아토르바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상시험 정보

본태성 고혈압과 이상지질혈증 동반 환자 154명을 대상으로 8주 동안 이 약(칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 및 아토르바스타틴 16/10/40mg) 투여군, 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 16/10mg 투여군 및 칸데사르탄실렉세틸 16mg 및 아토르바스타틴 40mg 투여군의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험이 수행되었다.

일차 유효성 평가에서 이 약(칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 및 아토르바스타틴 16/10/40mg) 투여군은 LDL-C 변화율(%)이 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 16/10mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였고, MSSBP 변화량(mmHg)이 칸데사르탄실렉세틸 16mg 및 아토르바스타틴 40mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다. 이를 통해 이 약 (칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 및 아토르바스타틴 16/10/40mg)은 각 대조군 대비 이상지질 치료효과 및 고혈압 치료효과가 우월함을 입증하였다.

<표5> 기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%)*

| | 이 약(N=52) | 대조군 I †(N=47) |
|----------------------------------|----------------------------|---------------|
| 변화율(LS Mean±SE) | -45.61±2.55 | -5.65±2.68 |
| 군간 변화율(LS Mean) 차이 (95% 신뢰구간) | -39.97 (-47.31, -32.63) | |
| p-value | <0.0001 | |

* 시험군과 대조군 I의 기저치 대비 변화율 비교를 위한 ANCOVA 결과

† 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 16/10mg 투여군

<표6> 기저치 대비 8주 후 평균 MSSBP 변화량(mmHg)*

| | 이 약(N=52) | 대조군 II ‡(N=52) |
|----------------------------------|----------------------------|----------------|
| 변화량(LS Mean±SE) | -21.68±1.89 | -5.82±1.89 |
| 군간 변화량(LS Mean) 차이 (95% 신뢰구간) | -15.86 (-21.17, -10.54) | |

| | |
|--|---------|
| p-value | <0.0001 |
| * 시험군과 대조군 Ⅱ의 기저치 대비 변화율 비교를 비교를 위한 ANCOVA 결과 | |
| † 아토르바스타틴40mg, 칸데사르탄실렉세틸16mg 병용 투여군 | |
| 4) 독성시험 정보 | |
| <p>랫드에서 시험물질(칸데사르탄실렉세틸/ 암로디핀/ 아토르바스타틴)을 13주간 경구 투여한 반복투여독성시험이 실시되었고, 각 단일 성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.</p> <p>각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.</p> | |
| 1) 아토르바스타틴 | |
| <p>① 발암성, 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80 mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0-24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발암성이 없었다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였다. 전신 노출은 AUC0-24 에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성이 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자 이상이 증가되었다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.</p> | |
| <p>② 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막슬상 섬유의 왈러변성)을 유발한다.</p> | |
| <p>- 120 mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280 mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었다.</p> | |
| <p>- 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었다.</p> | |
| <p>- 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.</p> | |