

의약품 품목허가 보고서

접수일자	2016.10.25	접수번호	20160264467 20160265049 20160265564 20160264840 20160265810 20160265878
신청구분	「의약품의 품목허가신고심사 규정」 제2조 제8호, 자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)	한미약품(주)		
제 품 명	아모잘탄큐정 5/50/5, 5/50/10, 5/50/20, 5/100/5, 5/100/10, 5/100/20밀리그램		
주성분명 (원료의약품등록 번호)	암로디핀캄실산염[DMF등록번호: 20100616-130-H-6-01] 로수바스타틴칼슘 로사르탄칼륨[DMF등록번호: 20090924-122-G-33-04]		
제 조/수입 품목	☒ 제조 ☐ 수입	전문/일반	☒ 전문 ☐ 일반
제 형/함량	· 5/50/5밀리그램: 이 약 1정(242.0mg) 중, 암로디핀캄실산염 7.84mg(암로디핀으로서 5mg), 로사르탄칼륨 50.0mg, 로수바스타틴칼슘 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg) · 5/50/10밀리그램: 이 약 1정(366.60mg) 중, 암로디핀캄실산염 7.84mg(암로디핀으로서 5mg), 로사르탄칼륨 50.0mg, 로수바스타틴칼슘 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) · 5/50/20밀리그램: 이 약 1정(377.00mg) 중, 암로디핀캄실산염 7.84mg(암로디핀으로서 5mg), 로사르탄칼륨 50.0mg, 로수바스타틴칼슘 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg) · 5/100/5밀리그램: 이 약 1정(391.00mg) 중, 암로디핀캄실산염 7.84mg(암로디핀으로서 5mg), 로사르탄칼륨 100.0mg, 로수바스타틴칼슘 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg) · 5/100/10밀리그램: 이 약 1정(537.60mg) 중, 암로디핀캄실산염 7.84mg(암로디핀으로서 5mg), 로사르탄칼륨 100.0mg, 로수바스타틴칼슘 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) · 5/100/20밀리그램: 이 약 1정(548.00mg) 중, 암로디핀캄실산염 7.84mg(암로디핀으로서 5mg), 로사르탄칼륨 100.0mg, 로수바스타틴칼슘 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg)		
신청 사항	효능효과	이 약은 암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.	

		○ 암로디핀/로사르탄 복합제 1. 암로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기 요법 ○ 로수바스타틴 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제 2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제 3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소
	용법용량	이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/로사르탄 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다. ○ 암로디핀/로사르탄 복합제 암로디핀/로사르탄 복합제의 권장용량은 성인 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

	암로디핀/로사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 암로디핀/로사르탄 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다. - 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. - 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다. 제2기 고혈압 환자에게 암로디핀/로사르탄 복합제를 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 이 약 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다. ◦ 신장애 환자 : 정도의 신장애 환자(예 : creatinine clearance 20~50mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다. ◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자)에 대해 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조) ◦ 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로사르탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다. ◦ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로사르탄의 초회용량으
--	--

로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 암로디핀/로사르탄 복합제를 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

○로수바스타틴

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포 프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증
로수바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 로수바스타틴을 투약할 수 있다. 초회용량은 성인 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.
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 로수바스타틴 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. 암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.		
최종 허가 사항	허가일자	2017.07.14		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		-		
허가부서		의약품심사조정과	허가담당자	송주경, 고용석, 최영주
심사부서		순환계약품과	심사담당자	(안유) 서현옥, 김미조, 장정운 (기시) 이나영, 박재현, 장정운
GMP* 평가부서		해당없음	GMP 담당자	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

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

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

이 약은 암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

○ 암로디핀/로사르탄 복합제

1. 암로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기 요법

○ 로수바스타틴

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제
3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연
4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제
5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의
 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 심근경색에 대한 위험성 감소
 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

○ 용법·용량

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 아미로디핀/로사르탄 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다.

○ 아미로디핀/로사르탄 복합제

아미로디핀/로사르탄 복합제의 권장용량은 성인 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

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

- 5/50밀리그램 : 아미로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/100밀리그램 : 아미로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

제2기 고혈압 환자에게 아미로디핀/로사르탄 복합제를 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 이 약 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.

- 신장장애 환자 : 경도의 신장장애 환자(예 : creatinine clearance 20~50mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도~중증 신장장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 아미로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다.
- 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자)에 대해 아미로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조)
- 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로사르탄의 투여용량 감량(예 : 1일

1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다.

- 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로사르탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 암로디핀/로사르탄 복합제를 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

○로수바스타틴

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

로수바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 로수바스타틴을 투약할 수 있다. 초회용량은 성인 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.

2. 고령자 : 용량조절이 필요하지 않다.

3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 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 로수바스타틴 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.

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

○ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 양수과소증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. ‘임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조)
- 2) 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자
로사르탄의 경우 혈관 내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자 (예를 들어, 이뇨제를 투여받고 있는 환자)에 이 약을 처음 투여하였을 때 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약 투여 전에 이러한 증상들을 치료해야 한다. 만약, 로사르탄 1일 1회 25밀리그램 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로사르탄 25 밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대하여 투여하지 않도록 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 구성성분 또는 다른 디히드로피리딘계 약물에 과민증이 있는 환자
- 2) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신II 수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임기 여성, 수유부
- 4) 중증의 간기능 장애 환자
- 5) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
- 6) 중증의 신부전의 신장장애 환자 (크레아티닌청소율 $< 30\text{mL/min}$)
- 7) 당뇨병이나 중증도의 신장장애 환자(사구체여과율 $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
- 8) 원발고알도스테론증 환자
- 9) 중증의 대동맥판협착증 환자
- 10) 속 환자
- 11) 근병증 환자
- 12) 사이크로스포린 병용투여 환자

- 13) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
- 중등도의 신장장애 (크레아티닌 청소율 <60ml/min)
 - 갑상선기능저하증
 - 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
 - 다른 HMG-CoA 전환효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
 - 알코올 중독
 - 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
 - 아시아계 환자
 - 피브레이트 계열 약물 병용투여
- 14) 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) 중증의 저혈압 환자
- 2) 고령자
- 3) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
- 4) 경증 ~ 중등도 간장애 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) 혈관내 유효혈액량 감소환자(예, 이뇨제 투여중인 환자, 엄격한 염분제한 환자, 혈액투석중인 환자, 설사 혹은 구토 환자)
- 8) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자
- 9) 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
- 10) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
- 11) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이 약을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사

성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근육 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 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.
 - 신장애환자
 - 갑상선기능저하증
 - 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
 - HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
 - 알코올 남용
 - 70세 이상의 노인
 - 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
 - 피브레이트 계열 약물 병용투여
 - 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.
 - 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 한다. CK값이 기저상태에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확진시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.
- 12) 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.
- 13) 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 유도체(젬피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 젬피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 젬피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 이 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.
- 14) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에

과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 암로디핀/로사르탄/로수바스타틴 복합제

이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 145명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 4주간의 TLC 기간 동안 로사르탄 100mg을 투여받은 후 암로디핀 5mg/로사르탄 100mg/로수바스타틴 20mg 투여군, 암로디핀 5mg/로사르탄 100mg 투여군, 로사르탄 100mg/로수바스타틴 20mg 투여군으로 무작위배정되어 8주간 해당 시험약을 투여받았다.

복합제 투여군(54명)에서 시험약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다. 이 약과 관련된 약물이상반응은 관찰되지 않았다.

- 감염 및 기생충 감염 : 상기도 감염
- 신경계 : 어지럼증
- 소화기계 : 소화불량, 하부 위장관 출혈

2) 암로디핀/로사르탄 복합제

(1) 암로디핀/로사르탄 복합제에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 3개의 임상시험(임상시험 201, 임상시험 301 및 임상시험 302) 및 stage 2 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험 303 을 통해, 총 794명의 고혈압 환자 중 암로디핀/로사르탄 복합제를 투여받은 398명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $<1/10$), 때때로($\geq 1/1,000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), 매우 드물게($<1/10,000$)

<표1> 암로디핀/로사르탄 복합제와 관련된 이상반응*

발현부위	발현정도	발현증상
신경계	흔하게	어지러움(dizziness), 두통
	때때로	졸음, 뇌경색
전신 이상 및 투여부위 반응	때때로	무력증, 흉부불편감, 흉통, 조기포만감, 말초부종, 오목부종
위장관이상	때때로	복부불편감, 소화불량, 구역, 역류성식도염, 변비
피부 및 피하조직 이상	때때로	(전신성) 가려움증, 전신성 두드러기
심장이상	때때로	심계항진
혈관이상	때때로	홍조, 기립성 저혈압, 안면홍조
호흡기계, 흉부 및 종격 이상	때때로	호흡곤란, 기침
감각기관 이상	때때로	어지러움(vertigo), 안구충혈
신장 및 방광 이상	때때로	빈뇨
* 임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있거나 불명으로 판단한 이상반응		

(2) 국내 시판후 조사 결과

- ① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 658명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.19%(21/658명, 총 25건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.46% (3/658명, 4건)로 관절통, 수면 무호

흡 증후군, 자궁섬유종, 자궁탈출 각 0.15%(1/658명, 1건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.06%(7/658명, 총 10건)로 보고되었으며, 고지혈증 0.46%(3/658명, 3건), 골다공증, 당뇨, 수면 무호흡 증후군, 위궤양, 자궁섬유종, 자궁탈출, 저혈당 각 0.15% (1/658명, 1건)으로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례는 보고되지 않았다. 그 외 별도로 191,810명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 보고된 중대한 이상사례·약물이상반응은 다음과 같다

- 중대한 이상사례(총64건) : 폐렴(7건), 뇌출혈(4건), 사망(3건), 뇌경색(3건), 저혈압(3건), 가슴통증(2건), 급사(2건), 심근경색증(2건), 협심증(2건), 골절(2건), 폐혈증(2건), 위암증(2건), 그 외 각 1건
- 중대한 약물이상반응(총9건) : 저혈압(3건), 사망(1건), 체위성부종(1건), 뇌경색(1건), 어지러움(1건), 떨림(1건), 구역(1건)

② 재심사 이상사례 분석평가 결과

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

- 면역계 : 대상포진
- 대사 및 영양계 : 고지혈증, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 상세불명의 지질대사장애
- 혈관계 : 죽상경화증
- 호흡기계 : 폐부종, 폐렴
- 소화기계 : 치주과괴, 양성위장관 신생물, 위암증, 담석증, 담관염, 간경변
- 근골격계 : 골절, 인대장애
- 비뇨생식기계 : 알부민뇨, 만성신부전, 만성신부전 악화, 콩팥유두괴사, 전립선과형성, 자궁섬유종, 난소낭종
- 안과계 : 백내장
- 전신 및 투여부위 이상 : 체온감각 변화

3) 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용시 암로디핀/로사르탄 복합제 및 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 로수바스타틴

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

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:

흔하게 (>1/100, <1/10);

흔하지 않게 (>1/1,000, <1/100);

드물게 (>1/10,000, <1/1,000);

매우 드물게 (<1/10,000).

알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

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

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

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

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

5) 국외 시판 후 경험

위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

- 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증 (빈도불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가

- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명)
- 근골격계 : 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

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

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 이상반응 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 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%(2명, 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, 간기능검사이상이 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 이상반응이 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응으로 급성신부전이 2건, 폐렴, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

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 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 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, 췌장염, 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
- 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 경우에는는 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 로사르탄

1) 이 약은 본태고혈압 성인환자 3,300명 이상을 포함하여 전체 4,058명의 환자/피험자를 대상으로 안전성이 평가되었다. 1,200명 이상의 환자는 6개월 이상 투약받았고, 800

명 이상의 환자는 1년 이상 투약받았다. 일반적으로 이 약은 내약성이 우수하였다. 전체적인 이상반응 발현율은 실험군과 대조군 사이에 큰 차이가 없었다.

대조임상시험에서 임상적 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 경우는 로사르탄군의 경우 2.3 % 였으며, 위약군의 경우 3.7 % 였다.

- (1) 다음 표는 6 ~ 12주 동안 실시한 4건의 위약대조 임상시험에서, 1,000명 이상의 피험자는 로사르탄(10 ~ 150 mg)을, 300명 이상은 위약을 투여받았을 때의 이상반응 발현율을 정리한 것이다. 이상반응 발현율은 로사르탄 투약 용량의 변화에 거의 영향을 받지 않았으므로 로사르탄의 각 용량군에서 보고된 이상반응을 통합정리하였다. 이 표에서 제시된 이상반응은 로사르탄군의 발현율이 1 % 이상으로서 위약군보다 빈도가 높은 것들이다.

	로사르탄 발현율(%) (n=1,075)	위약 발현율(%) (n=334)
근골격계		
근경련	1	0
요통	2	1
하지통	1	0
정신신경계		
어지럼	3	2
호흡기계		
비출혈	2	1
상기도감염	8	7
부비동염	1	0

- (2) 다음 이상반응은 로사르탄군에서 발현율 1 % 이상이었으나 위약군의 발현율이 로사르탄군과 유사하거나 높은 이상반응이다.

- 소화기계 : 구역, 설사, 소화불량
- 호흡기계 : 기침, 부비동장애, 인두염
- 근골격계 : 근육통
- 정신신경계 : 불면, 두통
- 전신 : 무력/피로, 부종/팽윤, 복통, 흉통

이상반응의 발현율은 남녀, 연령, 인종간에 차이가 없었다.

- (3) 아스피린, 페니실린에 대해 과민반응 환자에 이 약을 투여하였을 때 입술, 눈꺼풀의 팽윤, 얼굴발진 등의 혈관부종으로 인해 투여를 중지하였으나 중지후 5일 이내에 정상으로 회복되었다.

- (4) 한명의 피험자에게서 손바닥의 얇은 각질이 벗겨지고 용혈현상이 나타났다.

- (5) 이상에서 열거된 이상반응 외에 임상시험중 발현율이 1 % 미만이거나 2명 이상의 피험자에서 보고된 이상반응으로서 잠재적으로 중요한 이상반응의 목록은 다음과 같다. 이 이상반응이 투여약과 관련이 있는지의 여부는 확인되지 않았다.

- 전신 : 얼굴부종, 발열, 기립성 효과, 실신
- 심혈관계 : 협심증, 2도 방실차단, 뇌혈관사고(CVA), 저혈압, 심근경색, 심방세동을

동반하는 부정맥, 심계항진, 동서맥, 빈맥, 심실성 빈맥, 심실세동

- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 방귀, 위염, 구토
- 혈액계 : 빈혈
- 대사계 : 통풍
- 근골격계 : 상지통, 고관절부 통증, 관절팽윤, 무릎통증, 근골격 통증, 어깨 통증, 근강직, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근무력
- 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각감퇴, 성욕감퇴, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 기면, 진전, 어지럼
- 호흡기계 : 호흡곤란, 기관지염, 인두불쾌감, 비출혈, 비염, 호흡기울혈, 흉부불쾌감
- 피부 : 탈모, 피부염, 피부건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광민감반응, 가려움, 발진, 발한, 두드러기
- 특수감각 : 흐린시야, 눈에 작열감 및 자통, 결막염, 미각이상, 이명, 시력저하
- 비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 빈뇨, 요도감염

2) ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE억제제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 이 약 50 mg군, 리시노프릴 20 mg군 그리고 위약군 (n=97) 혹은 히드로클로로티아지드군 (n=135)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생률은 다음 표와 같다.

임상시험 1†	히드로클로로티아지드	이 약	리시노프릴
기침	25 %	17 %	69 %

임상시험 2‡	위약	이 약	리시노프릴
기침	35 %	29 %	62 %

†인구통계 = (89 % 백인, 64 % 여성)

‡인구통계 = (90 % 백인, 51 % 여성)

두 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다.

양성 재유발을 비롯하여 기침은 이 약의 시판 후 조사에서 보고되었다.

3) 소아 환자

소아 환자에서 나타난 이상반응 프로파일과 이전에 보고된 성인 환자의 이상반응 프로파일을 비교한 결과 유의한 차이는 없었다.

4) 좌심실 비대를 가진 고혈압 환자

좌심실 비대인 고혈압 환자를 대상으로 로사르탄이나 아테놀롤을 투여하였을 때 심혈관계에 대한 영향을 알아보기 위한 장기 임상시험(Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, LIFE study)에서 나타난 이 약에 대한 이상반응은 이전에 고혈압 환자에서 보고되었던 이상반응과 유사하였다.

5) 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병

안지오텐신 II 수용체 차단제인 이 약에 의한 인슐린-비의존성 당뇨병의 평가항목의 감소를 연구한 시험(Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan, RENAAL study)에서 1,513명의 환자가 이 약 혹은 위약을 투여 받았으며, 상기 임상시험에서 보고된 이상반응의 발생률은 두 군간 차이가 없었다. 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 비율도 유사하여(실험군 19 %, 위약군 24 %) 이 약은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 투여약의 관련성과 관계없이 이 약을 투여 받은 환자의 4 % 이상에서 보고되었으며 위약군보다 더 빈번하게 보고된 이상반응은 다음 표와 같으며, 이들은 종래의 혈압강하제를 함께 투여 받았다.

	이 약과 종래의 혈압강하제 투여 % (n=751)	위약과 종래의 혈압강하제 투여 % (n=762)
전신		
무력/피로	14	10
홍통	12	8
발열	4	3
감염	5	4
인플루엔자양질환	10	9
외상	4	3
심혈관계		
저혈압	7	3
기립저혈압	4	1
소화기계		
설사	15	10
소화불량	4	3
위염	5	4
내분비계		
당뇨병성 신증	4	3
당뇨병성 혈관질환	10	9
눈, 귀, 코, 인후		
백내장	7	5
부비동염	6	5
혈액계		
빈혈	14	11
대사계/영양계		
고칼륨혈증	7	3
저혈당증	14	10
체중증가	4	3
근골격계		
요통	12	10
하지통	5	4
무릎통	5	4
근무력	7	4
신경계		
감각감퇴	5	4

호흡기계		
기관지염	10	9
기침	11	10
피부계		
연조직염	7	6
비뇨기계		
요도감염	16	13

6) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

(1) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 이 약을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 일부는 이전에 ACE억제제등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch- Schonlein 자반병)이 보고된 적이 있다. 또한 아나필락시스모양 증후군(불쾌감, 구강 이상 느낌, 발한, 두드러기, 호흡 곤란, 전신 홍조, 부종 등)이 증상으로 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 한다.

(2) 소화기계 : 간기능 이상, 드물게 간염

(3) 전신 및 투여부위 : 권태

(4) 혈액계 : 빈혈, 드물게 혈소판 감소증

(5) 근골격계 : 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 횡문근융해에 의한 급성 신부전의 발병에 주의한다.

(6) 신경계 : 미각이상

(7) 호흡기계 : 마른기침

(8) 피부 : 홍색피부증

(9) 대사 및 영양: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 이 약 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있다. 또한 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.

7) ALT 의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단시 대개 없어진다.

8) 대조임상시험에서 이 약에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다.

(1) 크레아티닌, BUN : 이 약을 단독투여받은 본태고혈압 환자 중 0.1 % 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.

(2) 헤모글로빈 및 헤마토크리트치 : 이 약을 단독투여한 환자중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크리트치가 약간(각각 0.11 %, 0.09 vol%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.

(3) 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 이 약을 단독투여한 본태고혈압 환자중 1명(< 0.1 %)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.

9) 실신, 의식상실 : 혈압강하에 동반하는 일과성 쇼크증상이 나타날 수 있으므로 관찰

을 충분히 하고, 차가운 느낌, 구토, 의식소실 등의 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석 중 엄격한 염분 제한요법 중 이뇨 혈압 강하제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

- 10) 급성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 11) 신부전이 나타날 수 있다.
- 12) 심실성 기외수축, 심방세동 등의 부정맥이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
- 13) 저혈당(당뇨병 치료중인 환자에서 나타나기 쉬움)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 의식 장애 등이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

5. 일반적 주의

① 암로디핀

- 1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
- 2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.
- 3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
- 4) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

② 로사르탄

- 1) 간경변증 환자의 혈장 로사르탄 농도가 현저히 상승되었다는 보고가 있으므로, 간기능 장애가 있는 환자들은 소량 투여를 고려한다.
- 2) 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제 투여 중 드물게 간염 등의 심각한 간장애가 나타났다는 보고가 있다.
- 3) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 대한 영향의 결과, 신부전을 포함한 신기능의 변화가 보고되었다. 이러한 신기능의 변화는 투여 중단시 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 의존적인 환자의 경우(예, 중증의 울혈심부전 환자), ACE억제제를 투여하였을 때, 빈뇨 및/혹은 진행성 질소혈증이 보고되었으며, (드물게) 급성 신부전 및/혹은 사망이 보고되었다. 유사한 결과가 로사르탄을 투여한 환자에서도 보고되었다.

ACE억제제가 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈중 요소와 혈청 크레아티닌치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로사르탄을 투여한 환자에서도 유사한 결과가 보고되었다. 이는 투여 중단 시 회복되었다. 또한 이들 환자군에서 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있고, 저혈압을 일으킬 수 있다.

중증의 신장애 환자에게 로사르탄 투여시 고칼륨혈증이 나타나기 쉽다. 또한 신기능의 악화가 일어날 우려가 있으므로 혈청 크레아티닌이 2.5 mg/dL 이상의 경우에는 투여량을 줄이는 등 신중히 투여한다.

- 4) 전해질 불균형은 당뇨병 유무에 상관없이 신장애 환자에서 빈번하게 발생하므로 반드시 알려져야 한다. 단백뇨를 동반한 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시된 임상시험에서 고칼륨혈증이 위약군에 비하여 실험군에서 더 많이 보고되었다. 그러나 고칼륨혈증으로 인하여 투여를 중단한 환자는 드물었다(‘이상반응’ 항 참조).
- 5) 고칼륨혈증(혈청 칼륨 >5.5 mmol/L)이 1.5 %의 환자에서 발생하였으나, 약물 투여를 중단할 정도는 아니었다. 고령자와 신장장애 환자들은 혈청 칼륨을 검사 받아야 한다. 특히 심부전 환자와 크레아티닌청소율이 30 ~ 50 mL/min인 환자의 경우, 혈장 칼륨 농도 및 크레아티닌청소율을 주의깊게 관찰해야 한다. 신장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증이 발현될 확률이 더 크므로 혈청 칼륨치에 주의한다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고는 사용을 피한다. 로사르탄은 칼륨 보전이뇨제나 칼륨보충제, 칼륨을 포함한 염분 대용제와 병용투여해서는 안된다.
- 6) 로사르탄의 투여에 의해(특히, 치료 시작, 용량 증량시) 일과성의 혈압강하(쇼크증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히, 혈관내 유효혈액량 감소 환자(‘다음 환자에는 신중히 투여할 것.’ 항 참조)에 투여 시 소량으로 개시하고 증량 시 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 한다. 또한 로사르탄 투여 중에 정기적으로 혈압 모니터링을 실시할 것이 권장된다.
- 7) 심부전 유무와 상관없이 심부전 환자에서 중증의 저혈압이나 심부전(주로 급성)을 일으킬 우려가 있다. 중증의 심부전을 가진 심부전 환자, 중증의 심부전 환자(NYHA class IV), 심부전 및 생명을 위협하는 심부정맥을 가진 환자들에게 로사르탄을 투여한 임상경험은 거의 없으므로, 이러한 환자들에게 로사르탄 투여시 주의해야 한다.
- 8) 고혈압과 단백뇨를 동반하는 2형 당뇨병에서의 당뇨병 신증에 대해 로사르탄을 투여하는 경우, 혈청 크레아티닌이 이전 검사치와 비교하여 30 %(또는 1 mg/dL)이상 증가하는 경우 및 신기능장애의 진전속도가 가속되는 경우에는 감량 혹은 투여중지를 고려한다.
- 9) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.
- 10) 2형 당뇨병에서의 당뇨병 신증 환자는 빈혈이 나타나기 쉬우므로 로사르탄의 투여중에는 정기적으로 혈액검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 빈혈의 원인을 고려하여 적절한 처치를 한다.

- 11) 로사르탄은 신장이식환자에 대한 임상경험이 없다.
- 12) 원발고알도스테론증을 가진 환자들의 경우 일반적으로 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하는 고혈압 치료제에 반응하지 않으므로 로사르탄을 투여해서는 안된다.
- 13) 혈압강하작용에 의해 어지럼, 휘청거림이 나타날 수 있으므로 고소작업, 차량운전 및 기계조작시 주의를 기울여야 한다. 특히 치료 초기나 용량 증량시 주의한다.

③ 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 중단이 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 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

6. 상호작용

암로디핀/로사르탄 5/100mg과 로수바스타틴 20mg을 건강한 지원자에서 투여하여 실시한 약물상호작용 시험 결과, 로수바스타틴 존재하에서 암로디핀/로사르탄의 C_{max} 및 AUC는 영향을 받지 않았으며, 암로디핀/로사르탄 존재하에서 로수바스타틴의 AUC는 영향이 없었으나 C_{max}는 57%증가하였다.

- 1) 다른 약물들과 암로디핀/로사르탄/로수바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.

2) 암로디핀, 로사르탄과 로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

① 암로디핀

- 1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.
- 2) 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
- 3) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향
 - (1) 시메티딘: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
 - (2) 자몽주스: 20명의 건강한 지원자에 240mL의 자몽주스와 암로디핀 10mg의 단회경구투여시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - (3) 알루미늄/마그네슘 (제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - (4) 실데나필: 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
 - (5) 시토크롬 P3A4 저해제: 고령의 (만 69세-87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젠펙 180 mg과 암로디핀 5 mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 지원자 (만 18-43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지 않는으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시토크롬 P3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젠펙과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 시토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다.
 - (6) 시토크롬 P3A4 유도제: 시토크롬 P3A4 유도제가 암로디핀에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 시토크롬 P3A4 유도제 (예, 리팜피신, 세인트 존스 워트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여한다.
- 4) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
 - (1) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었다.
 - (2) 디곡신: 건강한 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
 - (3) 에탄올 (알코올): 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
 - (4) 와파린: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

- (5) 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.
- (6) 타크로리무스: 이 약과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 이 약 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다
- (7) 심바스타틴: 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

② 로사르탄

- 1) 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바르비탈 등의 약물과 임상 약물동력학 시험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다(약물 대사 유도제인 페노바르비탈은 로사르탄과 로사르탄의 활성대사체의 AUC를 20 % 감소시켰다. 효소 억제제인 시메티딘은 로사르탄의 AUC를 18 % 증가시켰으나, 활성대사체에는 영향이 없었다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 판단된다.).

약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 40 % 감소시켰다. 사람에서 2개의 CYP3A4 억제제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 로사르탄이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리트로마이신은 로사르탄의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 억제제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도를 약 50 % 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 로사르탄과 CYP2C9 억제제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 로사르탄을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 희귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 로사르탄이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다.

로사르탄과 acenocoumarol 및 phenprocoumon을 비롯한 경구용 항응고제의 잠재적인 상호작용은 연구된 바 없다.

- 2) 안지오텐신Ⅱ를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 칼륨보전이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로리드), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제, 칼륨 농도를 증가시킬수 있는 약물(예, 헤파린)과의 병용은 혈청 칼륨을 증가시키고 고칼륨혈증을 일으킬수 있다. 따라서 로사르탄과의 병용이 권장되지 않는다.
- 3) 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제가 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(> 3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제와 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. 병용 치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터

터링 해야한다.

- 4) 나트륨 배설에 영향을 미치는 다른 약물과 마찬가지로, 로사르탄 투여시 리튬배설이 감소되고 리튬 중독이 나타날 수 있다. 따라서 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제와 리튬을 병용시 혈청 내 리튬 농도를 모니터링해야 한다.
- 5) 로사르탄과 혈압강하를 일으킬 수 있는 약물(삼환계 항우울제, 항정신병약, 바클로펜, 아미포스틴)을 병용투여하는 경우 저혈압의 위험이 커질 수 있다.
- 6) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 로사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m²)에게 로사르탄과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

③ 로수바스타틴

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.

로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조).

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

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가
로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 증가
젬피브로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보콕 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	1.4배 증가

	80 mg, 단회 투여	1.3배 증가
에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포셉프레나비어 700 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리타자 0.3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
페노피브레이트 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유의한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
에리스로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

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

2) 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 이 약의 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. 겐피브

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

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

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

- ① 암로디핀: 암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만 지연 및 연장이 나타났다.
- ② 로사르탄
 - 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접적으로 작용하는 약물군은 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있다. 로사르탄은 임신 중에 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투약을 중지한다.
 - 사람의 경우, 태아의 신장 관류는 레닌-안지오텐신계의 발육에 따라 임신 2기에 시작되므로, 로사르탄을 임신 2~3기에 복용하였을 때 태아의 위험성이 커진다.
 - 임신 2, 3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골형성저하증, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다.
 - 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증도 보고 되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐형성 저하증과 연관성이 있었다.
 - 또한 로사르탄에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다.
 - 역학자료에서 임신 1기에 ACE 저해제에 노출된 경우 최기형성 위험에 대한 증거는 명확하지 않으나, 어느정도의 위험성 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용체 차단제의 위험성에 대한 통제된 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간동안 임부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는데 중요하다.
 - 드물지만 레닌안지오텐신 계에 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대체약물이 없는

경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현) 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 인지시켜야 하며, 양막 내 환경을 확인하기 위해 일련의 초음파 검사를 실시하여야 한다. 양수과소증이 관찰될 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 로사르탄의 투여를 중단해야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다.

자궁 내에서 안지오텐신 II 수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영·유아의 경우에는 저혈압, 소변감소증 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 소변감소증이나 저혈압이 나타난다면, 혈압 및 신장관류에 대한 직접적인 관리를 해야 한다. 저혈압을 회복시키고 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다.

- 로사르탄은 랫트의 태자 및 새끼에서 체중 감소, 육체/행동 발달 지연, 사망률 및 신장독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신생아에서의 체중증가율 감소(10 mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 영향 받은 것임)를 제외하고는, 이러한 이상반응들이 발현된 것은 25 mg/kg/day을 초과한 투여용량에서였다(mg/m²에 근거하여 사람의 최대 권장용량인 100 mg의 약 3배에 해당됨). 이러한 이상반응들은 임신 말기 및 수유 중 약물의 노출에 기인한 것이다.

③ 로수바스타틴

- 임부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 중에 사용하면 안 된다.
- 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다.

2) 수유부

동물시험에서 암로디핀, 로사르탄의 활성대사체, 로수바스타틴이 모유로 이행되었고, 로사르탄 및 로수바스타틴이 사람에서 모유로 이행되는지 여부는 밝혀지지 않았으나 암로디핀은 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 따라서 이 약을 수유 중에는 투여하지 않고, 부득이 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다

9. 고령자에 대한 투여

75세 이상의 고령자에 대해 로사르탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되나,

이 약으로는 로사르탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 초기 치료시 이 약(복합제)을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

10. 임상검사치에의 영향

암로디핀/로사르탄 투여 후 8주 시점에서 실시한 맥박, 임상실험실검사 결과를 기저치와 비교한 결과, 맥박이 조금 느려지는 경우가 있었으나 임상적으로 유의한 변화는 아니었으며, 일부 환자에서 혈청 크레아티닌 상승 및 간효소 상승이 보고되었으나 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 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과가 초래된 바 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 밀리그램을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(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 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법이 필요하다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘 채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

② 로사르탄

마우스와 랫트에게 각각 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg(mg/m²에 근거하여 사람의 투여 최대 용량의 각각 44배, 170배)을 투여하였을 때 유의적인 치사율이 관찰되었다. 사람을 대상으로 한 과량 투여 자료는 거의 없다. 과량 투여시 나타날 것으로 예상되는 증상은 저혈압과 빈맥이며 부교감(미주신경)의 자극으로 인해 서맥이 발생할 수 있다. 유증상 저혈압이 일어날 경우, 그에 따른 치료가 이루어져야 한다. 로사르탄 또는 활성 대사물은 혈액 투석으로써 제거되지 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. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므

로 이를 주의하여야 한다.

13. 기타

각 단일제에 대한 비임상정보는 다음과 같다.

① 암로디핀

- (1) 발암성 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스 에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*)
- (2) 돌연변이성 : 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.
- (3) 수태능 이상 : 10 mg/kg/day용량까지의 암로디핀 (mg/m²기준으로 임상 최대권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치) 에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* 환자의 체중 50 kg 기준

② 로사르탄

- (1) 발암성 : 로사르탄칼륨의 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage)을 각각 105주, 92주 동안 랫드와 마우스에 투여하였을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최고용량(270 mg/kg/일)을 투여받은 암컷 랫드에서 췌장선종의 약간 높은 발생율이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage, 랫드에서 270 mg/kg/일, 마우스에서 200 mg/kg/일)에서 로사르탄 및 로사르탄의 약리학적 활성 대사체의 전신 노출은 50 kg 기준 사람에게 1일 100 mg 을 투여하였을 때의 노출의 약 160 - 90배(랫드) 및 약 30 - 15배(마우스)이었다.
- (2) 돌연변이성 : 로사르탄칼륨은 미생물 돌연변이성 및 V-79 포유류 세포 돌연변이성 시험, in vitro alkaline elution, in vitro 및 in vivo 염색체이상시험에서 음성이었다. 또한, 활성 대사체는 미생물 돌연변이성, in vitro alkaline elution, in vitro 염색체 이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
- (3) 수태능 이상 : 수컷 랫드에게 약 150 mg/kg/일 경구용량의 로사르탄칼륨을 투여한 연구에서 생식 및 발생능력에의 영향은 없었다. 암컷에게 독성용량(300/200 mg/kg/일)을 투여한 경우 제왕절개 시 암컷에서 위축황체, 착상 및 생존태아 수의 유의한 ($p < 0.05$) 감소와 연관이 있었다. 100 mg/kg/일 용량에서는 암컷의 위축황체수 감소만이 관찰되었다. 이러한 용량에서 임신한 암컷에서의 착상, 착상 후 유산율 또는 분만 시 생존에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결과와 약물과의 연관성은 불명확하다. 비임신 랫드에게 135 mg/kg/일로 7일간 투여하였을 때 로사르탄 및 로사르탄의 활성대사체의 전신 노출(AUC)은 사람에서 최대권장일일용량(100 mg)을 투여하였을 때 나타나는 노출량의 약 66 및 26배이었다.

③ 로수바스타틴

- (1) 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.
- (2) 약동학 : 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax중양값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

○ 저장방법 및 사용기간

5/50/5mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 30개월
5/50/10mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
5/50/20mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
5/100/5mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 30개월
5/100/10mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
5/100/20mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 암로디핀카실산염

- * 주성분 제조원 : 한미정밀화학
- 주소 : 경기도 시흥시 경제로 59
- DMF 등록번호 : 20100616-130-H-6-01

○ 로사르탄칼륨

- * 주성분 제조원 : 한미정밀화학
- 주소 : 경기도 시흥시 경제로 59
- DMF 등록번호 : 20090924-122-G-33-04

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

- (재심사) 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조에 따른

재심사 사유 및 재심사 기간 (6년/자료제출의약품)

- (위해성 관리계획) 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제4조 제1항 제11호 및 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」(식품의약품안전처 고시) 제7조의2에 제2항(재심사 대상 품목으로 지정된 자료제출의약품)

○ (기타) 특허

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임<ul style="list-style-type: none">- 재심사기간 : 2017.07.14. ~ 2023.07.13.(6년)- 재심사신청기간: 2023.07.14. ~ 2023.10.13.2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것3. 위해성관리계획을 승인(의약품심사조정과-4507, 2017.07.14)받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.4. 이 의약품은 등재의약품 ‘아모잘탄정’에 관한 특허 제0452491호, 제0558505호 및 제1232296호의 특허권등재자와 등재특허권자등이 품목허가 신청사실 등을 통지하지 아니하는 것에 동의한다는 '특허관계 확인서'가 제출된 의약품임5. 위 내용이 사실과 다르거나 허위임이 판명될 경우 또는 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음 |
|---|

1.5 개량신약 지정 여부

- 해당없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과

- 해당없음

1.7 사전 검토

- 해당없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2016.10.25				
보완요청 일자		2016.12.27	2016.12.27		
보완접수 일자		2017.04.10	2017.04.10		
최종처리 일자	2017.07.14				

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

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

[별표1] II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성(단일제 또는 복합제 → 새로운 조성 복합제)

제출 자료 구분	자 료 번 호																																		
	1	2														3				4						5			6		7	8	비고		
		가								나						가		나		가	나	다	라	마	바			가	나	다				가	나
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)						2)	(1)	(2)								
제출 범위	○	×	×	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	△	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	○	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○
면제 사유	「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제4항에 따라, 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위내에서 신규 복합제를 개발하는 경우에 해당되므로 임상시험성적에 관한 자료로 제5호의 자료를 갈음 가능																																		

○ 제출자료 목록

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
 - 나. 완제의약품에 관한 자료
 - 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료
4. 독성에 관한 자료
 - 나. 반복투여독성시험자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
 - 가. 임상시험자료집
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 복약순응도를 높이고자 아로디핀/로사르탄/로수바스타틴 고정용량 복합제 개발
 - * 개발함량 : 5/100/20, 5/100/10, 5/100/5, 5/50/20, 5/50/10, 5/50/5 mg (총 6개)
- 복합제 개발을 위해 약물상호작용, 생물학적동등성시험, 치료적 확증 임상시험을 실시하였음.

[약어 및 정의]

- 해당사항 없음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 아로디핀/로사르탄/로수바스타틴 5/50/5, 5/50/10, 5/50/20, 5/100/5, 5/100/10, 5/100/20밀리그램
- 약리작용 기전 : 아로디핀(CCB, Calcium Channel Blocker), 로사르탄(ARB, Angiotensin Receptor II Blocker), 로수바스타틴(HMG-CoA reductase inhibitor, 3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor)

1.2. 기원 및 개발경위

- 고혈압 치료제로 사용되는 아로디핀/로사르탄 복합제와 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약순응도를 높이고자 함

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증 개요 : 아로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에 사용하는 고혈압, 고지혈증 치료제의 복합제

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 스타틴계 약물은 근육미오글로빈뇨에 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

- 해당없음

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

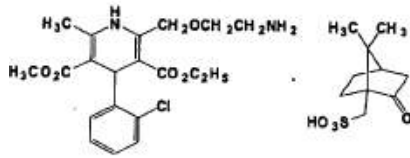
2.1. 원료의약품(Drug substance)

1) 아로디핀삼실산염

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 2-(2-Amino-ethoxymethyl)-4-(2-chloro-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-ethyl ester 5-methyl ester; compound with (1S)-(+)-10-camphor sulfonic acid

- 일반명 : 암로디핀카실산염
- 분자식 : $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_{10}H_{16}O_4S$ (MW: 641.17)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목 : 별규

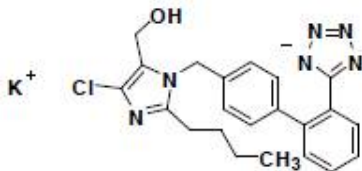
■ 성상	■ 확인시험	시성치 (☐ pH	■ 비선광도	☐ 굴절률	■ 융점	■ 기타)
순도시험 (		■ 유연물질	☐ 잔류용매시험	■ 중금속	■ 기타)	
■ 건조감량/강열감량/수분		■ 강열잔분/회분/산불용성회분				
☐ 특수시험	☐ 기타시험	■ 정량법	☐ 표준품/시약·시액			

*시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2) 로사르탄칼륨

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : Potassium 5-[4'-[[[2-butyl-4-chloro-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-1-yl]methyl]biphenyl-2-yl]tetrazol-1-ide
- 일반명 : 로사르탄칼륨
- 분자식 : $C_{22}H_{22}ClKN_6O$ (MW: 461.00)
- 구조식

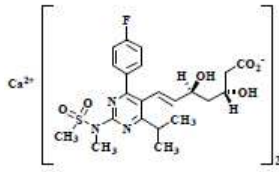


2.1.2 원료의약품 시험항목 : EP

3) 로수바스타틴칼슘

2.1.1. 일반정보

- 명칭 : 칼슘 비스[(3R,5S,6E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-(1-메틸에틸)-2-[메틸(메틸설포닐)아미노]피리미딘-5-일]-3,5-디하이드록시헵트-6-에노에이트]
- 일반명 : 로수바스타틴칼슘
- 분자식 : $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$ (MW: 1001.14)
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목 : EP

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

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 제출자료

<5/50/5mg, 5/100/5mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	시험기간	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병/PP마개	18개월	적합
가속시험	40℃/75% RH	HDPE병/PP마개	6개월	적합

<5/50/10mg, 5/50/20mg, 5/100/10mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	시험기간	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병/PP마개 Alu-Alu Blister	24개월	적합
가속시험	40℃/75% RH	HDPE병/PP마개 Alu-Alu Blister	6개월	적합

<5/100/20mg>

시험종류	시험조건	용기형태/재질	시험기간	결과
------	------	---------	------	----

장기보존시험	25℃/60% RH	HDPE병/PP마개 Alu-Alu Blister	9개월	적합
가속시험	40℃/75% RH	HDPE병/PP마개 Alu-Alu Blister	6개월	적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항(저장방법 및 사용기간) :

5/50/5mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 30개월
 5/50/10mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
 5/50/20mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
 5/100/5mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 30개월
 5/100/10mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월
 5/100/20mg : 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 18개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 5/50/5mg, 5/100/5mg : 18개월 장기보존, 6개월 가속 안정성 시험 결과를 토대로 「의약품등의 안정성시험기준」(식약처고시)에 따라, 제조일로부터 30개월의 사용기간이 인정됨
- 5/50/10mg, 5/100/10, 5/50/20mg : 24개월 장기보존, 6개월 가속 안정성 시험 결과를 토대로 「의약품등의 안정성시험기준」(식약처고시)에 따라, 제조일로부터 36개월의 사용기간이 인정됨
- 5/100/20mg : 9개월 장기보존, 6개월 가속 안정성 시험 결과를 토대로 「의약품등의 안정성시험기준」(식약처고시)에 따라, 제조일로부터 18개월의 사용기간이 인정됨

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 개요

시험종류	종 및 계통	투여방법	투여기간	용량 (mg/kg/day)
반복투여 독성시험	랫드	경구	4주 (2주회복)	총 7개군 ·A/L/R 3.75/37.5/7.5 ·A/L/R 7.5/75/15 ·A/L/R 15/150/30 ·A 15 ·L 150 ·R 30 ·대조군(0.5% MC)
	랫드	경구	13주 (4주회복)	총 7개군 ·A/L/R 1/10/2 ·A/L/R 3/30/6 ·A/L/R 6/60/12 ·A 6 ·L 60 ·R 12 ·대조군(0.5% MC)

* A : 암로디핀칼실산염, L : 로사르탄칼륨, R : 로수바스타틴칼슘

4.2. 독성시험자료 개별 요약 (신약만 해당)

- 해당없음

4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 13주 반복투여독성시험에서 ACEI, ARB 및 스타틴계 독성 외에 새로운 독성학적 반응이나 독성 상가작용은 관찰되지 않음.

5. 약리작용에 관한 자료 : 면제

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조 제4항에 따라, 개개 주성분의 기허가사항과 동일한 효능·효과 범위내에서 신규 복합제를 개발하는 경우에 해당되므로 임상시험성적에 관한 자료로 제5호의 자료를 갈음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 임상시험 수시점검(2017.04.27.) 결과, GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 총 3건, 1상 2건, 3상 1건
- 약물상호작용 1건
- 생물학적동등성 1건
- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 HM-ALRO-301 study임
- 그 외) 5/50/5, 5/50/10, 5/50/20, 5/100/5, 5/100/10밀리그램의 의약품동등성시험자료
- 복합제와 병용투여의 생물학적동등성을 입증한 5/100/20mg제제와 비교용출시험자료를 제출

6.3. 생물약제학시험

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
생물약제학 시험								
건강한 남성 자원자를 대상으로 HCP0605, HGP0816 병용투여시와 HCP1305 투여시의 약동학적특성 및 안전성/내약성을 비교 평가 하기 위한 2원교차, 무작위배정, 공개, 단회투여임상시험								
1상	HM-ALR O-102	공복 상태에서 복합제 단독투여 시와 아모디핀/로사르탄칼륨 및 로수바스타틴 병용투여 시의 약동학적 특성 및 안전성 비교	공개, 무작위배정, 단회투여, 2×2 교차 시험	건강한 지원자 61명	-시험군 : H C P 1 3 0 5 5/100/20mg, 1정 -대조군 : HCP0605 (아모잘탄정 5/100mg) 1정 + HGP0816 (크레스토정 20mg) 1정	단회	<약동학> 아모디핀, 로사르탄 및 로수바스타틴의 약동학 파라미터 <안전성> 이상반응 등	<약동학> 아모디핀, 로사르탄 및 로수바스타틴의 AUC 및 Cmax는 로그변환하여 통계처리 시, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위내에 있음. <안전성> -대조약과 시험약간의 안전성의 차이는 없음

- 아모잘탄규정 5/100/20mg 이외에 모든 저함량 제제(5/50/5, 5/50/10, 5/50/20, 5/100/5, 5/100/10mg)은 복합제와 병용투여의 생물학적동등성을 입증한 5/100/20mg제제와의 비교용출시험자료를 통하여 생물학적동등성시험자료를 갈음

6.4. 임상약리시험

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
임상약리 시험 건강한 남성 자원자를 대상으로 amlodipine/losartan과 rosuvastatin 의 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차시험								
1상	HM-ALR O-101	암로디핀/로사르 탄칼륨 또는 로 수바스타틴을 단독 및 병용 투여 시의 약동 학적 특성 평가	공개, 무작위배정 단회투여 3×3 교차 시험	<대상환자> 건강한 자원자 30명	<투여용량 및 방법> -시험군 : 아모잘탄정 5/100mg 1정 + 크레스토정 20mg 1정 -대조군1 : 아모잘탄정 5/100mg 1정 -대조군2 : 크레스토정 20mg 1정		<투여기간> 단회 <평가항목> • 약동학 암로디핀, 로사르탄 및 로수바스타틴의 약동학 파라미터 • 안전성 이상반응 등 <결과> • 약동학 - 암로디핀 및 로사르탄의 경우 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았고, 로수바스타틴의 경우 병용투여시 Cmax의 상승이 있었으나, 임상적 의미가 있지는 않음. • 안전성 - 이상반응 발생양상은 군간 유의한 차이가 없었음. - 시험대상자의 안전성 문제를 초래할 수 있는 변화는 관찰되지 않음.	

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성 · 안전성시험 개요

- 신청 적응증을 입증하는 핵심 임상시험은 HM-ALRO-301 study임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

단계	시험 (번호/저 널명)	시험목적	디자인	대상 환자	투여용량 및 방법	투여 기간	평가항목	결과
§ Efficacy 고혈압과 이상지질혈증 동반질환자에 있어서 HGP0904, HGP0608, HGP0816 의 병용요법의 유효성과 안전성 비교: 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관 공동, 제 3 상 임상시험								
3상	HM-AL RO-301	유효성 및 안전 성 평가	무작위배정, 이중눈가림, 다기관 제3상시험	고 혈 압 과 이 상 지 질 혈 증 동 반 질 환 자 146명	1) TLC(치료적 생활습관 변화, 4주) -코자정 100mg 1일 1회 투여 2) 치료기(8주) -시험군: 아모 디핀정 5mg / 코자정 100mg + 크레스토정 20mg 1일 1	8주	<유효성> • 1차 평가변수 -8주 투여시 복합군 투여 군의 로사르탄/암로디핀 투여군 대비 LDL-C 변화율 -8주 투여시 복합군 투여군의 로사르탄/로수바스타틴 투여군 대비 sitDBP 변 화량 <안전성>	<유효성> • 3제 병용투여군이 LDL-C 변화율에서 로사르탄/암로 디핀 투여군에 비하여 우월 하였고, sitDBP 변화량에서 로사르탄/로수바스타틴 투 여군에 비하여 우월하였음 <안전성> • 3제 병용투여군에서 새로운 이상반응은 보고되지 않음

					회 투여 -대조군1: 아모 디핀정 5mg/ 코자정 100mg 1일 1회 투여 -대조군2: 코자정 100mg + 크레 스토정 20mg 1일 1회 투여		· 이상반응 등	
--	--	--	--	--	--	--	----------	--

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 고혈압 2제 복합제(로사르탄/암로디핀)와 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목으로, 3제 병용투여군이 LDL-C 변화율에서 로사르탄/암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, sitDBP 변화량에서 로사르탄/로수바스타틴 투여군에 비하여 우월하였음.
- 동 3제 복합제는 아모잘탄정 및 크레스토정 병용 투여와 생체이용률의 동등성을 입증하였음.
- 유의미한 약동학적 약물상호작용은 관찰되지 않았으며,
- 생물약제학시험을 통하여 아모잘탄정5/100mg과 크레스토정 20mg의 병용투여와 아모잘탄정5/100/20mg 제제의 생체이용률이 동등함을 입증하였고, 저함량제제의 경우 5/100/20mg제제와의 비교용출시험자료를 통하여 생물학적동등성 시험을 같음하였음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 3제 병용투여군에서 새로운 이상반응은 보고되지 않았음.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 크레스토정 vs 아모잘탄정 vs 코자정 vs 아모디핀정

<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	한미약품(주)			허가일	2017.07.14		
제품명	아모잘탄큐정 5/50/5, 5/50/10, 5/50/20, 5/100/5, 5/100/10, 5/100/20 밀리그램			위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)		Ver 4.0, 2017.6.27.	
주성분 및 함량	주성분	5/100/20 mg	5/100/10 mg	5/100/5 mg	5/50/20 mg	5/50/10 mg	5/50/5 mg
	암로디핀칼실산염	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84	7.84
	(암로디핀으로서)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
	로사르탄칼륨	100.0	100.0	100.0	50.0	50.0	50.0
	로수바스타틴칼슘	20.8	10.4	5.2	20.8	10.4	5.2
	(로수바스타틴으로서)	20.0	10.0	5.0	20.0	10.0	5.0
효능·효과	이 약은 암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.						
	○ 암로디핀/로사르탄 복합제						
	1. 암로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압						
	2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기 요법						
	○ 로수바스타틴						
	1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제						
	2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제						
	3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연						
	4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제						
	5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive						

	protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소
--	---

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
해당없음	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부분서
2. 중요한 잠재적 위해성		
중증 저혈압, 근육관련 이상반응(횡문근융해증), 태아독성, 부종, 간독성(간효소수치 상승)	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부분서
3. 중요한 부족정보		
임상시험 제외 환자군 고령자(65세 및 75세 이상) 장기투여자	일반적인 의약품 감시 활동 시판 후 조사(사용성적조사)	첨부분서