

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2014년 1월 27일

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	(주)대웅제약	②문서번호	20130148497(2013.9.11.) 20130152364(2013.9.17.) 20130152325(2013.9.17.) 20130165641(2013.10.10.)																																								
③ 제 품 명	올로스타정 40/20밀리그램 올로스타정 20/20밀리그램 올로스타정 20/10밀리그램 올로스타정 20/5밀리그램 (올메사탄메독소밀, 로수바스타틴칼슘)		④ 구분	의약품, 제조, 전문, 219(기타 순환계용약)																																							
⑤ 원료약품분량 (주성분)	<table><tr><th rowspan="2">배합 목적</th><th rowspan="2">원료명</th><th rowspan="2">규 격</th><th colspan="4">분 량 (mg)</th><th rowspan="2">비고</th></tr><tr><th>40/20</th><th>20/20</th><th>20/10</th><th>20/5</th></tr><tr><td colspan="3">1정 당 총량</td><td>670mg</td><td>656mg</td><td>656mg</td><td>623mg</td><td></td></tr><tr><td>주성분</td><td>로수바스타틴칼슘</td><td>별규</td><td>20.8</td><td>20.8</td><td>10.4</td><td>5.2</td><td></td></tr><tr><td>주성분</td><td>올메사탄메독소밀</td><td>USP</td><td>40</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td></td></tr></table>							배합 목적	원료명	규 격	분 량 (mg)				비고	40/20	20/20	20/10	20/5	1정 당 총량			670mg	656mg	656mg	623mg		주성분	로수바스타틴칼슘	별규	20.8	20.8	10.4	5.2		주성분	올메사탄메독소밀	USP	40	20	20	20	
배합 목적	원료명	규 격	분 량 (mg)				비고																																				
			40/20	20/20	20/10	20/5																																					
1정 당 총량			670mg	656mg	656mg	623mg																																					
주성분	로수바스타틴칼슘	별규	20.8	20.8	10.4	5.2																																					
주성분	올메사탄메독소밀	USP	40	20	20	20																																					
⑥ 성 상	40/20mg: 흰색 또는 미황색의 원형 필름코팅정제 20/20mg: 흰색 또는 미황색의 원형 필름코팅정제 20/10mg: 흰색 또는 미황색의 원형 필름코팅정제 20/5mg: 흰색 또는 미황색의 원형 필름코팅정제																																										
⑦ 신청효능·효과	이 약은 두 약물(올메사탄메독소밀과 로수바스타틴칼슘)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용합니다. ● 올메사탄메독소밀 본태성 고혈압의 치료 ● 로수바스타틴칼슘 1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제																																										

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성·유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사 시, ② “안전성·유효성심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성·유효성제외여부 심사 시, ③ “안전성·유효성(단독심사)” 안전성·유효성심사의뢰서만 접수 시

	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. 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는, 이형 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 만10세-만17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후 적어도 1년이 지난 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제 ◦ LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL을 초과하는 경우 (LDL-C > 190 mg/dL) ◦ LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL을 초과하면서 (LDL-C > 160 mg/dL), 조기 심혈관 질환의 가족력이 있거나 두가지 이상의 심혈관 질환 위험 인자가 있는 경우 5. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 6. 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
⑧ 신청용법·용량	이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 올메사탄메독소밀/로수바스타틴칼슘 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 합니다. ● 올메사탄메독소밀 <성인> 권장 초회용량은 1일 1회 10mg이며, 식사여부와 관계없이 투여한다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 1회 20mg으로 증량한다 . 추가적인 혈압 감소효과가 요구되는 경우 1일 최대 40mg까지 증량할 수 있다. 혈압강하 효과는 치료 시작 후 2주 이내 나타나며, 약 8주정도에 최대효과가 나타난다. 이 약 단독 투여시 혈압강하가 조절되지 않는 경우, 히드로클로로티아지드등의 티아지드계 이뇨제와 병용투여할 수 있다. 순응도 개선을 위해 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용할 것을 권장 한다. 혈관내 유효혈액량 감소(Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장애 환자)에게는 상태를 충분히 관찰하면서, 낮은 용량에서 치료를 시작하는 것을 권장한다. <고령자> 만 65세 이상의 고령자에 이 약을 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약의

유효성과 안전성에 있어 고령 환자와 젊은 환자 간에 전반적인 차이가 관찰되지 않았으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다.

<신장장애환자>

경증 및 중등도의 신장장애환자(creatinine clearance 20-60mL/min)의 최대 투여용량은 1일 1회 20mg이다.

<간장애 환자>

경증의 간장애 환자는 용량조절이 필요하지 않다. 중등도의 간장애 환자는 권장 초회용량이 1일 1회 10mg이고, 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다. 중증의 간장애 환자에 대한 사용경험은 없으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

<소아>

소아에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

● 로수바스타틴칼슘

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

이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-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. 이형 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자 (만10세 ~ 만17세)

통상적인 용량범위는 1일 1회 5밀리그램 ~ 20 밀리그램이다. (소아환자군에서 20밀리그램보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 개별적으로 조절한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다. 10세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

3. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.

4. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg

	투여시 각별히 주의해야 한다. 5. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다. 6. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 7. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	• ‘올스타정40/20mg(수출용, 허가 13.7.10.)’ 및 ‘올스타정20/10mg(수출용, 허가 13.7.18.)’은 수출용으로 허가된 품목을 국내 시판용(품목명: 올로스타정)으로 허가 조건 변경하고자 함 • 고혈압 치료제로 사용되는 올메사탄(Olmelsartan)과 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴(Rosuvastatin)을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약 순응도를 높이하고자 함
⑪ 약리작용기전	• 올메사탄(Olmesartan): Angiotensin II receptor antagonist (ARB)로 angiotensin의 작용을 억제하여 혈관을 이완하고 혈압을 낮춤 • 로수바스타틴(Rosuvastatin): 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절 단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매 하는 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함
⑫ 국내외 사용현황	<국내 사용 현황> 1) 신청 품목의 허가 현황 ◦ (주)대웅제약 “올스타정 40/20mg(수출용), 20/10mg(수출용)” (허가 13.7.10./13.7.18.) - 주성분 : 올메사탄메독소밀, 로수바스타틴칼슘 - 효능·효과 : 두 약물(올메사탄메독소밀과 로수바스타틴칼슘)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용 - 용법·용량 : 성인에게 올메사탄은 1일 1회 10~40mg, 로수바스타틴은 1일 1회 5~20mg 2) 동일 주성분 단일제 ◦ (주)대웅제약 “올메텍정 40, 20, 10mg” (허가 06.4.25./ 04.10.29./ 06.4.25.) - 주성분 : 올메사탄메독소밀

	- 효능·효과 : 본태성 고혈압의 치료 - 용법·용량 : 성인 1일 1회 10~40mg ◦ 한국아스트라제네카(주) “크레스토정 5, 10, 20mg” (허가 05.12.29./ 02.1.15./ 04.8.31.) - 주성분 : 로수바스타틴칼슘 - 효능·효과 : 원발성 고콜레스테롤혈증 등 - 용법·용량 : 성인 1일 1회 5mg ~ 20mg 3) 유사 복합제 ◦ 한국화이자제약(주) “카듀엣정 5/10, 5/20, 5/40mg (허가 04.11.23.) 10/20mg(허가 12.5.31.)“ - 주성분 : 암로디핀베실산염, 아토르바스타틴칼슘삼수화물 - 효능·효과 : 두 약물(암로디핀(에스암로디핀)과 아토르바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용 - 용법·용량 : 성인에게 암로디핀(에스암로디핀)으로서 1일 1회 5(2.5) ~ 10(5)mg, 아토르바스타틴 1일 1회 10~80mg ◦ 한미약품(주) “로벨리토정 150/20, 150/10mg” (허가 13.9.27.) - 주성분 : 이르베사르탄, 아토르바스타틴칼슘 - 효능·효과 : 두 약물(이르베사르탄과 아토르바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용 - 용법·용량 : 성인에게 이르베사르탄은 1일 1회 75~300mg, 아토르바스타틴 1일 1회 10~80mg ◦ (주)엘지생명과학 “로바티탄정 20/160, 20/80, 10/160, 10/80mg” (허가 13.10.10.) - 주성분 : 발사르탄, 로수바스타틴칼슘 - 효능·효과 : 두 약물(발사르탄과 로수바스타틴칼슘)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용 - 용법·용량 : 성인에게 발사르탄은 1일 1회 40~160mg, 로수바스타틴은 1일 1회 5~20mg
⑬ 관련조항	의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처고시 제 2013-145호, 2013.4.5.) - 제25조제2항제9호, 제27조제6항(수출용 등을 국내 시판용으로 허가조건을 변경하고자 하는 경우) 및 [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 : 40/20mg, 20/10mg - 제2조제8호(자료제출의약품) 및 [별표1] II. 자료제출의약품, 3. 함량증감복합제 : 40/20mg → 20/20mg, 20/5mg
⑭ 검토결과	시정적합
<참고사항> 붙임 1. 검토의견 2. 안전성·유효성 검토요약	

붙임 1. 검토의견 [(주)대웅제약, 올로스타정 40/20, 20/20, 20/10, 20/5밀리그램]

<시정사항>

1. 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항을 아래와 같이 시정하였습니다.

□ 효능효과

이 약은 두 약물(올메사탄메독소밀과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

◆ 올메사탄메독소밀

본태성 고혈압의 치료

◆ 로수바스타틴

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

□ 용법용량

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 올메사탄메독소밀/로수바스타틴 각 성분의 효과

및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

◆ 올메사탄메독소밀

1. 성인

권장 초회용량은 1일 1회 10mg이며, 식사여부와 관계없이 투여한다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 1회 20mg으로 증량한다. 추가적인 혈압 감소효과가 요구되는 경우 1일 최대 40mg까지 증량할 수 있다. 혈압강하 효과는 치료 시작 후 2주 이내 나타나며, 약 8주 정도에 최대효과가 나타난다. 이 약 단독 투여시 혈압강하가 조절되지 않는 경우, 히드로클로로티아지드 등의 티아지드계 이뇨제와 병용투여할 수 있다.

순응도 개선을 위해 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용할 것을 권장 한다.

혈관내 유효혈액량 감소(Intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자(예, 이뇨제 투여 환자, 특히 신장애 환자)에게는 상태를 충분히 관찰하면서, 낮은 용량에서 치료를 시작하는 것을 권장한다.

2. 고령자

만 65세 이상의 고령자에 이 약을 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다. 이 약의 유효성과 안전성에 있어 고령 환자와 젊은 환자 간에 전반적인 차이가 관찰되지 않았으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다.

3. 신장애 환자

경증 및 중등도의 신장애환자(creatinine clearance 30-60mL/min)의 최대 투여용량은 1일 1회 20mg이다.

4. 간장애 환자

경증의 간장애 환자는 용량조절이 필요하지 않다. 중등도의 간장애 환자는 권장 초회용량이 1일 1회 10mg이고, 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다. 중증의 간장애 환자에 대한 사용경험은 없으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

5. 소아

소아에 대한 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

◆ 로수바스타틴

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

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

2. 노인

용량조절이 필요하지 않다.

3. 신부전환자

경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 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 이 약을 투여하지 않는다.

5. 인종

아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자

근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

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

□ 사용상의 주의사항

1. 경고

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

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성
 - 출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.
- 3) 신장투석 환자 (사용경험이 없음) 및 중증의 신부전의 신손상 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30mL/min)
- 4) 중증 간장애환자 (사용경험이 없음)
- 5) 담도폐쇄환자
- 6) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
- 7) 근병증환자
- 8) 사이크로스포린 병용투여 환자
- 9) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
 - 중등도의 신손상 (크레아티닌 청소율 < 60ml/min)
 - 갑상선기능저하증
 - 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
 - 다른 HMG-CoA 전환효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
 - 알코올 중독
 - 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황

- 아시아계 환자
- 피브레이트 계열 약물 병용투여

10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(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) 혈액량이나 염이 감소된 환자

혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다. 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 한다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 바로 누이고, 필요시 생리식염수를 점적 정맥주사한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다 해도 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.

2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해

레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하기 때문에, 이 약을 투여한 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 환자(예; 심한 울혈성 심부전 환자)에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 폐뇨증, 진행성 고질소혈증, (드물게) 급성 신부전 또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다.

3) 신장애헌자 및 신장이식환자

신장기능이상 환자에게 이약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있으며 신장이식을 받은 환자에 대한 이약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.

4) 신혈관성 고혈압 환자

단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌농도와 혈중요소질소(BUN)의 증가가 보고되었다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상된다.

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

- 6) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색·비후성 심근 질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.
- 7) 원발성알도스테론증 환자 : 일반적으로 원발성알도스테론증이 있는 환자는 레닌안지오텐신계를 억제하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 8) 혈압강화작용에 의해 어지러움이 나타날 수 있으므로 고소작업이나 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
- 9) 기타 : 이 약 및 다른 안지오텐신 길항제들은 다른 인종보다는 흑인에게서 혈압 저하작용이 다소 적게 나타났다. 이는 일반적으로 흑인 고혈압 환자들 중에서, 레닌 수치가 낮은 환자의 빈도가 더 높기 때문인 것으로 추정된다.
- 10) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 이 약은 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 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 합병증으로 설명되지 않는 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다.
 - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.
 - 신손상환자
 - 갑상선기능저하증
 - 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
 - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
 - 알코올 남용
 - 70세 이상의 노인
 - 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
 - 피브레이트 계열 약물 병용투여
 - 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근허약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단

해야 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 저해제와 피브린산 유도체(겔 피브로질, 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제)를 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겔피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겔피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.
- 14) 로수바스타틴 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 40mg 투여 환자의 추적기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.
- 15) 로수바스타틴의 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 한다.

4. 이상반응

고혈압과 고지혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 181명의 환자들을 대상으로 이 약(올메사탄 메독소밀/로수바스타틴 복합제)의 임상시험을 수행한 결과, 이 약에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 일반적으로, 이 약은 내약성이 좋았다.

올메사탄메독소밀40mg/로수바스타틴 20mg 용량의 복합제 투여군(71명)에서 발생한 이상반응 중 이 약과 관련된 이상약물반응은 ALT 상승 1건, AST 상승 1건, 혈중 크레아티닌 상승 1건,

크레아티닌 청소율 감소 1건이었으며, 모든 이상약물반응은 경증 혹은 중등도로 나타났다. 시험약과의 인과관계 여부에 관계없이 단 1건이라도 발생한 이상반응은 다음과 같다.

- 신경계 : 두통, 어지러움, 지각감퇴, 신경근병증, 졸음
- 소화기계 : 역류성 식도염, 변비, 충치, 소화불량, 위궤양, 위염, 위장염
- 근골격계 : 근골격 경직
- 심혈관계 : 심방 세동
- 대사/영양계 : 저혈당증
- 전신: 홍통
- 기타 : ALT 상승, AST 상승, 혈중 크레아티닌 상승, 크레아티닌 청소율 감소, 발치

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

○ 올메사탄메독소밀에서 수집된 정보

이 약은 3,825명 이상을 대상으로 안전성이 평가되었고, 여기에는 고혈압증상을 치료받고 있는 환자 3,275명 이상이 대조임상시험을 통해 포함되었다. 이 임상시험에서 약 900명은 최소한 6개월, 525명 이상은 적어도 1년 동안 투약을 받았다. 이 약은, 위약을 투여했을 경우 나타나는 것과 비슷한 내약성을 보였다. 이상반응은 일반적으로 경미하고, 일시적이며 이약의 투여용량과의 상관관계는 없었다.

전체적인 이상반응 발현빈도는 용량과 관계가 적었다. 이 약과 위약을 투여한 환자간에 성별, 나이, 인종별로 비교했을 때 차이가 없었다. 고혈압 환자에 대한 모든 임상시험에서 이상반응 발현으로 투약을 중단한 경우는 이 약을 투여한 환자의 2.4%(즉, 79/3278)였고 대조군 환자에서는 2.7%(즉, 32/1179)였다. 위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 유일하게 1% 이상 나타났고, 위약 투여환자보다 더 빈번하게 나타난 이상반응은 어지러움이었다(3% vs. 1%).

위약대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 1% 이상이고, 위약투여 환자에서 유사하거나 더 높은 발현을 보인 다른 이상반응은 요통, 기관지염, 크레아티닌산화효소 증가, 설사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고트리글리세라이드혈증, 인플루엔자양 증상, 인두염, 비염, 부비강염이다. 기침의 발현은 이 약을 투여한 환자(0.9%)와 위약을 투여한 환자(0.7%)에서 유사하였다.

이 제제의 투여에 기인한 것인지 확실하진 않으나, 대조임상시험 또는 공개시험에서 이 약을 단독투여한 3,100명 이상의 고혈압 환자 중 0.5% 이상에게서 발현된 것으로 보고된 이상반응

은 다음과 같다.

전신 : 가슴통증, 말초부종

중추 및 말초신경계 : 현기증

위장관 : 복통, 소화불량, 위장염, 구역

심장 : 두근거림

대사, 영양장애 : 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고요산혈증

근골격 : 관절통, 관절염, 근육통

피부 및 기타 : 발진

안면부종이 이 약 투여환자 중 5명에게서 관찰되었다. 혈관부종은 다른 안지오텐신 II 저해제에서 보고되어 왔다.

검사치 : 대조 임상시험에서 표준검사치에 나타난 임상적으로 중요한 변화는 이 약의 투여와는 관계가 없었다.

· 헤모글로빈과 적혈구용적율 : 수치가 약간 저하되었다. (평균 감소 각각 0.3g/dL, 0.3 용량비율)

· 간기능시험 : 간효소나 빌리루빈 수치가 증가되는 것이 드물게 관찰되었다. 이 약 투여환자 중 5명(0.1%)과 위약투여환자 1명(0.2%)이 간기능 검사치 이상(트랜스아미나아제 또는 총빌리루빈)으로 투약이 중지되었다. 5명의 환자 중 3명은 알콜 섭취로 인한 트랜스아미나아제 증가로 중단하였고, 한 명의 환자는 빌리루빈 수치가 증가하였으나 치료가 진행되면서 정상화되었다.

국외 시판 후 조사 결과

- 1) 전신 : 무력증, 혈관부종, 아나필락시스반응
- 2) 소화기계 : 구토
- 3) 근골격계 : 횡문근융해증
- 4) 대사 및 영양 : 고칼륨혈증
- 5) 비뇨생식계 : 급성신부전, 혈중 크레아티닌 상승
- 6) 피부 및 부속기관 : 탈모, 가려움증, 두드러기

국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,164명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유효사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.88%(28명/3,164명, 34건)로 보고되었다. 어지러움(체위성어지러움 포함) 0.32%(10명/3,164명, 10건), 두통 0.22%(7명/3,164명, 7건), 두근거림

0.06%(2명/3,164명, 2건), 고칼륨혈증, 혈압상승, 안면부종, 요통, 혈중크레아티닌 증가, 복통, 설사, 가슴통증, 말초부종, 가려움증, 기침, 비출혈, 상기도감염, 천식 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)이었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 0.41%(13명/3,164명, 16건)로 어지러움(체위성어지러움 포함) 0.19%(6명/3,164명, 6건), 두통 0.13%(4명/3,164명, 4건), 고칼륨혈증, 혈압상승, 안면부종, 혈중크레아티닌 증가, 말초부종, 기침 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)로 조사되었다. 이 중 중대한 유해사례는 보고되지 않았으며, 예상하지 못한 유해사례는 혈압상승, 비출혈, 천식 각각 0.03%(1명/3,164명, 1건)이었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응은 혈압상승이었다.

○ 로수바스타틴에서 수집된 정보

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

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:

흔하게 (>1/100, <1/10);

때때로 (>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	때때로	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨 ¹⁾		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복부 통증		체장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함) 횡문근융해증
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된

이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)

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

- 2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.
- 3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 이 약 모든 용량의 치료환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 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) 시판 후 사용경험

위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

- 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명)
- 근골격계 : 매우 드물게 관절염
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신관계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례

- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
- 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.

5. 일반적 주의

○ 올메사탄메독소밀

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

○ 로수바스타틴

- 1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
- 2) 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.
- 3) 동 제제를 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.
- 4) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.
JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴 투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

6. 약물상호작용

올메사탄메독소밀 40 mg과 로수바스타틴 20 mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상

호작용 시험결과, 이 두 약물의 병용투여 시 올메사탄메독소밀 및 로수바스타틴의 약동학은 서로 영향을 받지 않았다. 다른 약물들과 올메사탄메독소밀/로수바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 올메사탄메독소밀과 로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 올메사탄메독소밀

- 1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제 : 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보급제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)와 이 약을 병용투여할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.
- 2) 다른 항고혈압제와 병용투여시 이 약의 혈압 강하 효과는 증가될 수 있다.
- 3) 리튬 : ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있다. 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다.
- 4) 비스테로이드성 소염진통제

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

5) 기타

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

○ 로수바스타틴

- 1) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 비타민K 길항제(예:와파린)를 병용투여하는 환자에서 이 약으로 치료를 시작하거나 이 약의 용량을 증가시킬 경우, INR이 증가될 수 있다. 이 약을 중단하거나 용량을 감소시키면 INR이 감소될 수 있다. 이 경우, 적절한 INR 모니터링이 권장된다.
- 2) 사이크로스포린과 병용시 로수바스타틴의 혈장 농도가 건강한 지원자보다 평균 7배 증가되었다. 로수바스타틴과 사이크로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을

미치지 않는다.

- 3) 겐피브로질과 병용시 로수바스타틴의 최고혈중농도와 AUC가 2배 증가하였다.

특정한 상호작용 자료에서 페노피브레이트와 약물동태학적 관련 상호작용은 없으며, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피브로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5밀리그램을 투여해야 한다.

- 4) 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.

- 5) 생체내외 시험 결과, 로수바스타틴은 cytochrome P450 동위효소의 저해제나 유도제가 아니다. 또한 로수바스타틴은 이러한 동위효소에 대한 좋은 기질이 아니다. 로수바스타틴과 플루코나졸(CYP2C9, CYP3A4의 저해제) 또는 케토코나졸(CYP2A6, CYP3A4의 저해제) 사이의 상호작용은 관찰되지 않았다. 이트라코나졸(CYP3A4의 저해제)과와 병용투여시 로수바스타틴의 AUC가 28% 증가하였으나 이러한 적은 증가는 임상적인 의미가 없는 것으로 생각된다. 따라서 cytochrome P450 매개성 대사에서 유래하는 약물 상호작용은 일어나지 않을 것으로 예상된다.

- 6) 상호작용 시험에 근거할 때 디곡신, 페노피브레이트와 임상적으로 유의한 상호작용은 없다. 겐피브로질, 다른 피브레이트, 니아신의 지질 저해 용량(1g/day 이상)과 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용 투여시 근병증의 위험을 증가시킬 수 있는데 이는 아마도 이 약물들이 아마도 단독 투여시에 근병증을 야기할 수 있기 때문이다.

- 7) 에리스로마이신과 병용시 로수바스타틴의 $AUC_{(0-t)}$ 가 20% 감소되고, 최고혈중농도가 30% 감소되었다. 이러한 상호작용은 에리스로마이신에 의한 장 운동성 증가에 의해 야기될 수 있다.

- 8) 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 이 약과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.

- 9) 단백분해효소 저해제 : 비록 정확한 상호작용 기전이 밝혀지지 않았으나, 단백분해효소 저해제는 이 약의 노출을 강하게 증가시킬 수 있다. 건강한 피험자를 대상으로 한 약물동태시험에서 이 약 20밀리그램 용량과 두 개의 단백분해효소억제제 (로피나비어 400밀리그램 / 리토나비어 100밀리그램)을 병용투여했을 때 이 약의 항정상태 $AUC_{(0-24)}$ 및 최고혈중농도

를 각각 2배 및 5배 증가시킨다. 그러므로, 단백분해효소 저해제를 투여받는 HIV환자들에게 이 약을 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

○ 올메사탄메독소밀

태아/신생아 이환율 및 사망률 : 임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소(ACE: angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십례가 보고된 바 있다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 한다.

임신 2, 3기 동안 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부진, 무뇨증, 가역적 혹은 비가역적 신부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있다. 양수과소증은 사지연축, 두개안면 기형, 폐 발육부진등과 관련이 있다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육부진, 개방 동맥관등도 보고된 바 있다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 본제의 복용을 중단토록 해야 한다. 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제외에는 선택할 약물이 없을 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현)도 있다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알려주어야 하며, 지속적인 초음파 검사로 양수내 환경을 평가해야 한다.

양수과소증이 나타나면, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 본제의 복용을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사를 적절하게 수행할 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다.

자궁 내에서 안지오텐신 II 수용체 길항약에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요량감소 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 요량감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류액의 유지에 신경을 써야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다.

이 약을 임신부에게 투여한 임상 경험은 없다. 이 약을 1000 mg/kg/day (평방미터 당 밀리그램의 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량 (MRHD : maximum recommended

human dose)의 240배)까지 임신한 랫트에게 경구로 투여한 경우와 임신한 토끼에게 1 mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반; 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량이므로 태아 발육에 대한 영향을 평가할 수 없었음)까지 투여했을 때에도 최기형성은 관찰되지 않았다. 그러나 랫트에서, 1.6mg/kg/day이상 용량 투여 시, 새끼의 출생 시의 체중, 체중증가가 유의적으로 감소되었고, 발생학적인 중요시점에 도달하는 시기가 지체되었으며(컷바퀴 분화, 아래 앞니가 나는 것, 복부 털이 나는 것, 고환 강하, 눈꺼풀 분화 등의 지체), 8mg/kg/day 이상 용량 투여 시에는 신우의 이완 발생이 용량의존적으로 증가했다. 랫트에서 발생독성에 영향이 관찰되지 않는 용량은 0.3mg/kg/day로, 이는 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 약 1/10 이다.

이 약의 올메사탄메독소밀 성분은 사람에서 모유로 이행되는지 여부가 알려져 있지 않으나, 랫트의 경우 낮은 농도로 이행되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유 부에게 이 약의 중요성을 고려하면서 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 한다.

○ 로수바스타틴

이 약의 로수바스타틴 성분은 임신 및 수유부에 대한 안전성이 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 과량투여시의 처치

○ 올메사탄메독소밀

사람의 과다복용에 대한 자료는 한정되어 있다. 과다복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증

상은 저혈압, 두근거림 등이다. 부교감흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있다. 증후성저혈압이 일어날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야 한다. 이약이 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다.

○ 로수바스타틴

과량 투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보인다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

12. 기타

○ 올메사탄메독소밀

이 약을 랫트에게 2년까지 경구투여 했을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최대 시험용량(2000 mg/kg/day)은 평방미터 당 밀리그램 기준으로 볼 때, 사람 최대 투여 권장량인 40 mg/day의 480배였다, 1000 mg/kg/day(MRDH의 약 120배) 용량까지 투여한, p53 녹아웃 마우스에서의 6개월 투여실험과 Hras2 형질전환 마우스에서의 6개월 투여실험 결과, 이 약의 발암 효과는 나타나지 않았다.

올메사탄메독소밀과 올메사탄은 in vitro 시리아 햄스터 배아세포 형질전환 실험(Syrian hamster embryo cell transformation assay) 결과 음성이었으며, 박테리아 변이원성 시험(Ames test)에서도 유전독성의 증거는 보이지 않았다. 그러나, 두 약물 모두 in vitro에서 배양한 세포(Chinese hamster lung)에서의 염색체 변이를 증가시켰다, 두 약물은 또한 in vitro 마우스 임파종 시험에서 티미딘 키나아제 변성에 대해 양성을 나타내었다. 올메사탄 메독소밀은 2000 mg/kg까지 경구 투여했을 때, MutaMouse 장과 신장에서 in vivo 돌연변이 시험과 마우스 골수에서의 소핵유도를 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었다. (올메사탄은 시험하지 않았음.)

이 약을 1000 mg/kg/day의 고농도 (MRDH의 240배)로 수컷은 교미 9주전, 암컷은 2주전에 투여를 시작한 시험에서, 랫트의 수태능력에서는 영향을 미치지 않았다.

○ 로수바스타틴

- 1) 일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하

면 사람에게 대한 특별한 위험은 없다. 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 자세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.

- 2) 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교 시 AUC 및 Cmax 중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다. 끝.

- 동 품목은 고혈압 치료제로 사용되는 올메사탄(Olmesartan)과 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴(Rosuvastatin)을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 복합제로서 고혈압과 고지혈증을 동반한 환자를 대상으로 치료적 확증임상시험을 실시하였음. 동 임상시험을 통해 2가지 질환 모두의 유의한 개선을 입증하였을 뿐만 아니라 2가지 주성분 병용 투여 시 안전성을 입증하였기에 내약성이 뛰어나다고 판단됨
- 동 품목의 2가지 주성분인 올메사탄에독소밀 및 로수바스타틴칼슘은 각각 고혈압 및 고지혈 치료제로 전 세계적으로 널리 사용되어 왔으며 내약성이 뛰어난 약물들로 안전성 측면에서 유의할만한 쟁점 사항이 없는 안전한 약물로 알려져 있음. 또한 2가지 단일제에 대한 국내 병용 처방 건수 및 병용 투여 임상에 대한 문헌 결과에 근거할 때 병용처방 사례가 많고 개별 성분의 주요 이상반응 발현 빈도와 병용에 의한 이상반응 발현율에 유의한 변화가 없었음. 각 주성분은 약리기전 및 대사 기전이 서로 상이한 바, 약물 상호작용의 가능성이 낮을 것으로 예상되며 실제로 병용 투여한 결과(약물상호작용시험, DW_DWJ1276001) 체내 혈중 농도에 서로 영향을 미치지 않았음. 각 단일제의 비임상 시험 결과에 대한 국내외 허가 자료 및 Review Report를 검토한 결과, 동 복합제의 주성분 모두 저독성(LD₅₀이 2g/kg 이상) 약물로 확인되었고 각 주성분의 독성에 대한 표적 장기는 상이한 바, 독성학적 약물 상호작용의 가능성도 낮을 것으로 기대됨. 따라서 위와 같은 고찰을 포함한 의뢰사 사유서로 동 복합제에 대한 반복투여독성시험을 같음하고자 함
- 임상약리시험 보고서 2건(약물상호작용 시험 1건 : DW_DWJ127600, 복합제와 단일제간 생체이용률 비교 평가 1건 : DW_DWJ1276002) 및 치료적확증임상시험 보고서 1건(DW_DWJ1276003)을 제출하였으며 이를 검토한 결과
 - ✓ 약물상호작용 시험(DW_DWJ1276001): 올메사탄 및 로수바스타틴 병용 투여 시 각 성분별로 임상

적으로 유의한 생체이용률 차이를 보이지 않았음. 두 약물간 상호 작용은 없는 것으로 판단됨.

- ✓ 생체이용률 시험(DW_DWJ1276002): 동 품목 복합제와 각 성분 단일제 병용 투여 시 약동학적 특성을 비교 평가한 결과, 각 성분의 생물학적동등성을 입증함. 동 결과를 근거로 신청 품목인 올로스타정은 개개 주성분에 대해 병용하는 환자에게 대체요법으로 사용될 수 있으리라 판단됨
- 고혈압과 고지혈증을 동반한 환자를 대상으로 치료적 확증 임상시험(DW_DWJ1276003)을 실시한 결과, 복합제(올메사탄메독소밀 40mg+로수바스타틴 20mg) 투여 시 로수바스타틴 20mg 단일제보다 통계적으로 유의한 혈압 강하 효과를, 올메사탄메독소밀 40mg 단일제보다 통계적으로 유의한 지질 저하 효과를 보였으므로 해당 적응증에 대한 효능효과 입증 자료로 타당하다고 판단됨. 또한 활성위약군이 위약군보다 혈압 강하 효과 및 지질저하 효과 모두에서 우월함을 입증하였기에 동 임상시험 수행 결과의 신뢰성을 확보하였음. 동 시험의 각 군에서 관찰된 이상반응은 각 성분의 기보고된 이상반응과 유사하였고 군간 유의한 차이를 보이지 않았으므로 복합제 투여 시 안전성 측면의 특이사항은 없었음
- 동 품목의 신청 함량은 모두 4가지로 올메사탄메독소밀/로수바스타틴 40/20, 20/20, 20/10, 20/5mg이며 40/20mg에 대해 임상약리시험 및 치료적 확증 임상시험을 실시하였고 저함량인 20/20, 20/10, 20/5mg에 대해서는 고함량 40/20mg을 대조약으로 비교용출시험을 실시하였음. 복합제 함량별 원료약품 및 분량 변경 수준에 해당하는 비교용출시험을 실시한 결과, 3가지 함량 모두 동등함을 입증하였음

1. 기원, 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 기원 및 개발경위

- 고혈압 치료제로 사용되는 올메사탄(Olmesartan)과 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴(Rosuvastatin)을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약순응도를 높이고자 함

1.2. 약리작용기전

- 올메사탄(Olmesartan): Angiotensin II receptor antagonist (ARB)로 angiotensin의 작용을 억제하여 혈관을 이완하고 혈압을 낮춤
- 로수바스타틴(Rosuvastatin): 콜레스테롤 생합성의초기 속도 조절단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase 에 inhibitor로 작용하여 콜레스테롤 합성을 억제함

3. 안정성에 관한 자료

- 기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

4. 독성에 관한 자료

4.1. 독성시험자료 개요

- 반복투여독성시험자료 면제 사유서 제출
 - 1) 각 성분 모두가 LD₅₀이 2 g/kg을 상회하는 저독성 약물임
 - 2) 사람에서 병용투여 경험이 많음
 - 3) 서로 상이한 약리기전을 가지고 있어 약리학적 상호작용의 가능성이 낮은 것으로 판단됨
 - 4) 주요 표적 독성 장기가 상이하여 독성학적 상호작용의 가능성이 낮은 것으로 판단됨

5) 각 성분의 대사 경로가 상이하며, 서로의 대사효소에 영향을 미치지 않음

4.2. 검토의견

- 동 품목의 2가지 주성분인 올메사탄메독소밀 및 로수바스타틴칼슘은 각각 고혈압 및 고지혈 치료제로서 전 세계적으로 널리 사용되어 왔으며 내약성이 뛰어난 약물들로 안전성 측면에서 유의할만한 쟁점 사항이 없는 안전한 약물로 알려져 있음. 또한 2가지 단일제에 대한 국내 병용 처방 건수 및 병용 투여 임상에 대한 문헌 결과에 근거할 때 병용처방 사례가 많고 개별 성분의 주요 이상반응 발현 빈도와 병용에 의한 이상반응 발현율에 유의한 변화가 없었음. 각 주성분은 약리기전 및 대사 기전이 서로 상이한 바, 약물 상호작용의 가능성이 낮을 것으로 예상되며 실제로 병용 투여한 결과(약물상호작용시험, D W_DWJ1276001) 체내 혈중 농도에 서로 영향을 미치지 않았음. 각 단일제의 비임상 시험 결과에 대한 국내외 허가 자료 및 Review Report를 검토한 결과, 동 복합제의 주성분 모두 저독성(LD₅₀이 2g/kg 이상) 약물로 확인되었고 각 주성분의 독성에 대한 표적장기는 상이한 바, 독성학적 약물 상호작용의 가능성도 낮을 것으로 기대됨. 따라서 위와 같은 고찰을 포함한 의뢰사 사유서로 동 복합제에 대한 반복투여독성시험을 갈음하고자 함

5. 약리작용에 관한 자료

- 의약품의 품목허가·신고·심사규정(식약처고시) 제28조제4항에 근거하여 개개 주성분의 기허가 사항과 동일한 효능·효과 범위 내에서 신규 복합제를 개발하는 경우 효력시험자료 제출 면제 가능

6. 임상시험에 관한 자료

- [DW_DWJ1276001] 건강한 남성 자원자에서 Rosuvastatin 및 CS-866(올메텍정)의 단독 및 병용 투여 시의 약동학적 특성 비교 및 약물상호작용을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 반복투여, 교차설계 임상시험
- [DW_DWJ1276002] 건강한 남성 자원자에서 Rosuvastatin 및 CS-866(올메텍정)의 병용 투여와 DWJ1276 단독 투여 시의 안전성과 약동학적 특성을 비교하기 위한 공개, 무작위배정, 단회투여, 교차설계 임상시험
- [DW_DWJ1276003] 고혈압과 이상지질혈증을 동반한 환자에 대해 DWJ1276정의 안전성과 유효성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 요인설계, 4군 병행, 8주 투여, 제 3상 임상시험

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 없음

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품의 특성에 관한 자료

- 제출