

고혈압/고지혈증 치료제	전문의약품
로스텔 정 40/5mg, 40/10mg, 80/5mg, 80/10mg	Telmisartan Rosuvastatin Calcium
(텔미사르탄/로수바스타틴칼슘)	

Rostel Tab. 40/5mg, 40/10mg, 80/5mg, 80/10mg	분류번호:02190
--	--

■**원료약품의 분량** (1정 중)

- 로스텔정 40/5mg : 텔미사르탄(P) …………… 40.0mg / 로수바스타틴칼슘(별규) …………… 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg) 첨가제(동물용유래) : 유당수화물(소·우유)
- 로스텔정 40/10mg : 텔미사르탄(P) …………… 40.0mg / 로수바스타틴칼슘(별규) …………… 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) 첨가제(동물용유래) : 유당수화물(소·우유)

- 로스텔정 80/5mg : 텔미사르탄(P) …………… 80.0mg / 로수바스타틴칼슘(별규) …………… 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg) 첨가제(동물용유래) : 유당수화물(소·우유)
- 로스텔정 80/10mg : 텔미사르탄(P) …………… 80.0mg / 로수바스타틴칼슘(별규) …………… 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) 첨가제(동물용유래) : 유당수화물(소·우유)

- 성상** : 흰색의 타원형 필름코팅정
- 내용** : **효과** : 이 약은 두 약물(텔미사르탄과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.
- 텔미사르탄**
- 1. 본태고혈압
- 2. 심혈관 질환의 위험성 감소

- ACE억제제를 내약성으로 투여할 수 없으며, 주요 심혈관 질환이 발병될 위험성이 높은 만 55세 이상의 환자(관상동맥질환, 말초동맥질환, 뇌졸중, 심근경색, 허혈 발작에 대한 과거 병력이 있거나 말단 장기 손상의 임상적 증가가 있는 고위험성 당뇨병 환자에서 심근경색, 뇌졸중 및 심혈관 질환으로 인한 사망의 위험성 감소
- 로수바스타틴칼슘**
 - 완발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
 - 동형집합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반환법)의 보조제
 - 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연
 - 원발성 이상비타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제
 - 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증가는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고당도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자에 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 초기 관상동맥 심질환의 가족력 등을 가진 환자의
 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 심근경색에 대한 위험성 감소
 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

■**용법** : 용량

- 이 약의 투양분인 텔미사르탄 80mg과 로수바스타틴 20mg의 약물상호작용시험 결과, 로수바스타틴의 존재 하에서 텔미사르탄의 Cmax는 약 0.87배, AUC는 약 1.00배였으며, 텔미사르탄의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 1.7배, AUC는 약 1.16배 증가하였다. 따라서 이 약 투여 시 로수바스타틴의 Cmax 증가로 인한 잠재적 위험성을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링 해야한다.
- 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 텔미사르탄/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.
- 텔미사르탄**
 - 본태고혈압
성인 : 텔미사르탄으로서 1일 1회 40mg 경구투여할 것이 권장되며, 환자에 따라 1일 1회 20mg으로 유효할 수 있다. 필요한 경우 1일 1회 80mg까지 증량할 수 있다. 이 약은 히드로클로로티아지드 등의 티아지드계 이뇨제와 병용투여시 추가적인 혈압강하 효과를 나타낸다.
 - 심혈관 질환의 위험성 감소
성인 : 이 약으로서 1일 1회 80mg 경구투여할 것이 권장된다. 80mg 미만 용량에서의 심혈관 질환의 이환율과 사망률에 대한 위험성 감소 효과는 알려진 바 없다. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소의 목적으로 이 약의 치료를 시작하는 경우 혈압을 모니터링 하는 것이 권장되며, 혈압강하제의 적절한 조절이 요구될 수도 있다.
 - 간장애 환자
경증~중증도의 간장애 환자에게는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1회 40mg을 초과하지 않아야 한다.
- 로수바스타틴칼슘**
 - 완발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상비타리포프로테인혈증(type III) 및 동형집합 가족성 고콜레스테롤혈증
이 약을 투여할 때 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다. 식사와 성관계없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초최용량은 1일 1회 5mg이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10mg으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤을 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20mg까지 증량할 수 있다.
 - 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.
 - 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에게는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다.
 - 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 1 이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 감사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않아야 한다.
 - 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5mg이다. 40mg 용량 투여는 금기이다.
 - 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5mg이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40mg 용량 투여는 금기이다.

텔미사르탄과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편의함을 위하여 이 약개개의 주성분 함량이 동일한 복합제으로 전환할 수 있다.

■**사용상의 주의사항**

- 경고
임부에게 레난-안지오텐산-알도스테르게(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.(임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 다른 환자에는 투여하지 말 것.
1)이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2)2주 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성
-출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었음에 따라 투여한다.
- 3중증의 간장애 환자, 담도폐쇄 또는 담즙장애 환자(텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 담즙 정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 청소를 감소를 예상할 수 있다.)
4)원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
5)다중부종 환자
- 6)우전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 또는 안지오텐신II수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
7)중증의 신부전인 신장애 환자(크레아티닌 청소율 < 30mL/min)
8)사이코스로핀 병용투여 환자
9)영양불안이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
10)근경색/혈문공용해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40mg 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
- 중증도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60mL/min)
- 간상선기능저하증
- 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 중독
- 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
- 아시아계 환자
- 피브레이트 계열 약물 병용투여
- 1)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. 다른 환자에는 신중히 투여할 것.
1)고령자
2)고칼혈증환자 환자 또는 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
3)중증에서 중등도 간장애 환자(주의하여 투여해야 하며, 텔미사르탄은 1일 1회 40mg을 초과하지 않아야 한다.)
4)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. 간상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고칼혈증을 혈증환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
- 5)다중맥관 및 습모관 협착증 환자 또는 폐쇄비대신근병 환자
6)허혈 심장병, 허혈 심장질환 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
7)활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장장애 질환 환자
8)신장질환고혈압 및허당측성 신동맥 협착증 환자 또는 단독기능 신장의 신동맥 협착증 환자)
9)중증의 신장애 환자(신기능을 악화시킬 우려가 있기 때문에 혈청 크레아티닌 3.0mg/dL 이상인 경우에는 신중하게 투여한다.)
10)레난-안지오텐산-알도스테르게(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레난-안지오텐산-알도스테르게(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다(2, 9항 참조).
- 11)다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격장애에 대한 효과, 예를 들면, 합병증으로 설명되지 않는 근육통 및 근병증, 드물게 혈문공용해증이나 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성간사근근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근육위 약화 및 혈중 Creatine kinase(CK)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/혈문공용해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 이익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전에 CK 값이 기저수준에서 유의상있게 증가(정상 상한치의 5 배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.
- 신장애환자
- 간상선기능저하증
- 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 관대גי나 알고 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가했다. 혈지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.

- 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK 값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK 값을 측정하지 않도록 한다. CK 값이 기저상태에서 유의상있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK 값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.
- 12)근병증이나, 혈문공용해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/신부비성/전해질질 질환, 조절되지 않는 간질발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 13)임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증가는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 피브란산 유도제(메피브로질, 사이크로스모린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제를 투여받은 환자에서 근육과 근병증의 빈도가 증가했다. 캄피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 캄피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40일과 80일간의 임상용은 금기이다. 14)로수바스타틴 고용량 환자(최대 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨)가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴 40mg 투여 환자의 추적기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.
- 15)로수바스타틴의 약동학 시험에 의하면 코카시안인과 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 314명의 환자들을 대상으로 이 약(텔미사르탄/로수바스타틴 복합제)에 대한 임상시험을 수행한 결과, 텔미사르탄 또는 로수바스타틴 단일 투여군과 비교하였을 때 내약성은 좋았으며 이 약 투여군에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 텔미사르탄 80mg/로수바스타틴 10mg 또는 텔미사르탄 80mg/로수바스타틴 20mg 용량의 복합제 투여군중 104명에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응은 다음과 같다.

- 정신신경계 : 두통, 체위성 어지러움, 수면부족
- 심혈관계 : 혈압(수축기 또는 확장기) 상승, 확장기 혈압 감소, 저혈압
- 간 및 담도계 : ALT 상승

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

●**텔미사르탄에서 수집된 정보**

1)고혈압 환자에게 실시된 위약대조 임상시험에서 텔미사르탄 투여 후 보고된 전반적인 이상반응의 발현 빈도는 위약과 유사하여 이 약 투여군에서 41.4%, 위약 투여군에서 43.9%였다. 이들 이상반응의 발현율은 용량과 관련 없으며 환자의 성별, 연령, 인종과도 무관하다. 심혈관 질환의 위험성 감소효과를 평가하기 위해 이 약을 투여받은 환자에서 얻어진 데이터는 텔미사르탄 안전성 프로파일은 고혈압환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 얻어진 것과 동일하였다. 아래의 이상반응 목록은 고혈압 환자를 대상으로 실시한 내조 임상시험과 시판 후 조사로부터 수집된 것이다. 또한, 다음의 표는 최고 6년까지 실시된 세 개의 장기간 임상 임상시험과 질환의 위험성 감소효과와 평가를 위해 텔미사르탄을 투여받은 21,642명의 환자 포함에서 보고된 중대한 이상반응을 임상시험의 종단을 요구한 이상반응을 고려하였다. 이상반응의 발생빈도는 다음과 같이 정의된다.

· 때때로(≥ 1/1,000, < 1/100); 드물게(≥ 1/10,000, < 1/1,000); 매우 드물게(≥ 1/10,000)

각각의 빈도 분류 내에서는 중증도가 낮아지는 순서대로 이상반응을 기재하였다.

	중상별 발현빈도	
발현부위	때때로	드물게
근염증	상기도 감염(인두염, 부비동염 포함), 요로감염(방광염 포함)	패혈증(자극적 결과 포함)
혈액 및 림프계	빈혈	혈소판 감소증, 호산구증가증
면역계		과민성, 아나필락시스상 반응
대사 및 영양	고칼혈 혈중	저혈당
정신	우울, 불면	불안
신경계	실신	
눈		시각 이상
귀 및 미로	어지럼	
신장	사색	빈맥
혈관	저혈압*, 기립저혈압	
호흡, 흉부 및 측격동	호흡곤란	
위장관	복통, 설사, 소화불량, 복부팽만감, 구토	복부불쾌감, 구강건조
간 및 담도		간기능 이상/간장애**
피부 및 피하조직	발진(가, 가려움, 발진	홍반, 혈관부종(자극적 결과 수반), 약물발진, 독성피부발진, 습진, 두드러기
골격근 및 결합조직	근육통, 요통(예: 좌골신경통), 근육경련(다리경련)	관절통, 사지통증(다리통증), 혈중통증(견염양증상)
신장 및 비뇨기	급성신부전을 포함한 신장애	
전신 및 투여부위	가슴통증, 무력증(사약)	인물루엔자모양 질환
검사치	혈중 크레아티닌 증가	혈중 요산 증가, 간효소 증가, 혈중 CK 상승, 헤모글로빈 감소

* 심혈관 위험성 감소를 위해 텔미사르탄을 투여받은 환자 중 혈압이 조절되고 있던 환자군에서는 흔하게 보고됨.

** 일본인을 대상으로 한 시판후경험에서 보고된 경우가 대부분임.

2)대사 이상 : 저혈당(드물게)이 나타난 사례가 있었으나(당뇨병 치료중인 환자에서 나타나기 쉽다.) 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식음증, 소 떨림, 진동저각하, 경련, 의식장애 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
3)혈관부종 : 얼굴, 인후, 입술, 혀, 허 등의 중창을 중심으로 하는 혈관부종이 나타나 후두부종 등으로 호흡 곤란을 초래한 사례도 보고되어 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우 예는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
4)고칼혈혈증 : 신장환 고칼혈혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
5)신기능 장애 : 신부전증과 비뇨 사제가 보고되어 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

6)소식, 실신, 의식 소실 : 쇼크, 혈압강하에 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, 인격헌 염색제한, 이뇨제 투여중인 환자는 낮은 용량에서 투여를 시작하고 증강하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 해야 한다.
7)간기능 장애 : AST, ALT, ALP, LDH의 상승 등 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
8)아나필락시시오양 증상 : 호흡 곤란, 혈압강하, 후두부종 등이 증상으로 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
9)간질성 폐렴(빈도 불명) : 발열, 기침, 호흡 곤란, 흉부 X선 이상 등을 수반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신 피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
10)혈문공용해(빈도 불명) : 근육통, 무력감, CK상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈문공용해가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
11)에서 언급한 이상반응 이외에 상해한지, 피로, 구역, 소화부족이 보고된 바 있다.
12)국내에서 15,601명의 고혈압 환자를 대상으로 실시한 대규모 시판 후 사용성적조사결과 이상반응 발현율은 1.54%(240례/15,601례)이었으며, 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것은 1.2%(183례/15,601례)이었다. 두통이 0.38%(60례/15,601례)로 가장 많고, 그 다음은 어지럼 0.2%(33례/15,601례), 기침 0.13%(21례/15,601례), 소화불량 0.07%(11례/15,601례), 상해한진 0.06%(10례/15,601례) 등의 순이었다. 중대한 이상반응으로 부정맥 1례가 보고되었다. 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로서, 시판 전 임상시험에서 위약보다 발현율이 낮았기(가)로 표시 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같다(괄호안의 숫자는 발현 예수임).
(1)중추 및 말초 신경계 : 두통*(60), 얼굴경련(2), 감각이상(2), 마비(1)
(2)호흡기계 : 기침*(2), 가래(음), 폐렴(1)
(3)자율신경계 : 흉조(5), 발기부전(1), 식욕부진(1), 부정맥(1)
(4)진전 : 무력(4), 부종(3)
(5)정신신경계 : 소용감소(2)
(6)피부 및 부속기관 : 얼굴부종(1), 발진(1), 말초종(1)
(7)감각기관 : 결막염(1), 귀에서 소리가 남(1)
(8)혈소판 출혈 및 응고이상 : 점상출혈(1)
이 중 신장애 환자의 이상반응 발현율은 0.9%(4례/445례)로 두통, 어지럼, 근육통, 피부병이 보고되었으며, 간장애 환자의 이상반응 발현율은 2.0%(6례/296례)로 어지럼, 소화불량, 기침, 복통, 식욕부진, 무력이 보고되었다.

●**로수바스타틴에서 수집된 정보**

1)보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고, 일시적이었으며, 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(활동할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨 ⁹⁾		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		헛장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증(근육역 포함) 횡문근융해증
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당미 5.6 ~ 6.9mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3%) 보고된 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

2)신장애에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 노단백이 음성 또는 소량(양에 +4) 이상으로 나타나는 현상이 10, 20일뒤그림에서는 1%(51만, 40일뒤그림에서는 약 3%)에 나타났다. 노단백이 음성 또는 극소량(양에 +로 약간 증가하는 것도 20일뒤그림 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험참여자에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.

3)근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향에: 근육통, 근육병증(근육역 포함) 드물게 혈문공용해증 등이 이 약 모든 용량의 치료환자(특히 20일뒤그림 이상에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 CK 수치기 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. CK수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.

4)2인에 미치는 영향 : 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.

5)국의 시판 후 경험

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)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피부조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명)
- 근육격계 : 매우 드물게 관절염, 면역매개성 고사성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종(빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 신경장애 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비노생식기계 : 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 기억력이 회복되며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개시전증간값이 3주)은 편차지 있다.

6국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통 등이 각각 0.49%(15명, 152건)등이 보고되었고, 이중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)이다. 보고된 약물유해반응으로는 ALT증가(가 0.55%(47명, 172건)가 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 132건), 두통 0.39%(12명, 12), CK 증가 0.29%(9명, 92), 어지러움 0.26%(8명, 82), 변비, AST증가(가 각각 0.16%(5명, 52건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 42), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 32건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상(이 각각 0.06%(2명, 22건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전(이 각각 0.03%(1명, 12건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었던데, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로만 관절통증 0.13%(4명, 42건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 32건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상(이 각각 0.06%(2명, 22건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전(이 각각 0.03%(1명, 12건)으로 나타났다고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로만 관절통증이 1건 보고되었다. 제1상사 7건) 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로만 금성신부전 2건, 피부, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가(가 각각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

이 약의 주성분인 텔미사르탄 80mg과 로수바스타틴 20mg의 약물상호작용시험 결과, 로수바스타틴의 존재 하에서 텔미사르탄의 Cmax는 약 0.87배, AUC는 약 1.00배였으며, 텔미사르탄의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 1.71배, AUC는 약 1.16배 증가하였다. 따라서 이 약 투여 시 로수바스타틴의 Cmax 증가로 인한 잠재적 위험성을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링 해야한다. 로수바스타틴 단일제 임상시험에서 수집된 정보에 따르면 모든 용량의 치료효과(특히 20일지표그래 이상에서) 금성신부전과 함께 또는 금성신부전 없이 인공결막 독성에: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 혈관근육해중 등이 보고되었으나 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 CK수치(가 용량 의존적으로 증가하였다. 혈관근육해중에 취약한 환자(예 이 약 투여 시 주의를 기울여야 한다.

이 약을 투여하기 전에 CK수치를 측정해야 한다. 기저치(는 이 약의 투여 동안에 CK수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용할 수 있다. 특별한 운동 후 또는 CK상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않는다. CK수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에 CK수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 이 약 투여 후에는 CK수치의 정기적 모니터링이 권장된다. 또한 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 로수바스타틴 용량을 조정하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정맥하 설명할 수 없는 근육 통증, 입후, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상담할 것을 환자들에게 권고해야 한다. 이러한 경우에는 CK수치를 측정하고 CK수치가 현재치에 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 또한 투여 중단은 CK수치와 상관없이 근육 증상의 증증 여부와 임상상의 불면임이 고려되었는지와 관련하여 결정할 수 있다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려할 수 있다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자에게 이 약의 재투여는 권장되지 않는다. 또한 이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(ALT, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들은 추가적 주의를 기울여야하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGP(T)의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

●텔미사르탄

1신장에 및 신장이상 환자

신장에 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링이 권장된다. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 텔미사르탄의 사용경험이 없다. 이 약은 혈액 투석을 받는 환자를 포함한 신장애 환자에서 용량조절이 필요 없으며, 혈액투석으로 제거되지 않는다.

2혈관내 혈관질환 환자

고용량의 이노제, 식이성 염분제한, 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자, 혈액투석중인 환자의 경우, 특히 초회 투여 후 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 교정되어야 한다. 저혈압이 발생하는 경우 환자를 빈번히 체크하고 필요시 생리식염 주사액을 정맥주입한다.

3레난-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 조인

신동맥경화제 및 또한 기저치 레난-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 주로 의존하는 환자의 경우(예, 중증의 울혈성심부전 또는 만성 심혈관질환을 포함한 만성적인 신장질환 환자, 레난-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물의 투여는 금성 저혈압, 과감소혈증, 빈뇨 및 드물게 금성신부전 및/또는 사망과 관련성이 있다. 이 약을 투여한 환자들에게서도 유사한 결과가 예측된다.

4전해질불균형/고칼혈증

레난-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물을 복용하는 경우 고칼혈증을 유발할 수 있다. 고령자, 신부전 환자, 당뇨병 환자, 혈청 칼륨농도에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용중인 환자 등에서 고칼혈증을 치료할 수 있다.

레난-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물을 병용하기 전에 유익성과 위험성을 고려해야 한다. 고칼혈증을 유발할 수 있는 주요 위험 요소는 다음과 같다.

1- 당뇨병, 심부전, 신장장애, 고령자(70)

- 레난-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물(칼륨보존이노제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용품 및 칼륨제를 상충시킬 수 있는 다른 약(하리판 등), ACE억제제, 안지오텐신 II수용체 길항제, 비스타토린이소염전생성선택적 COX-2억제제를 포함하는 비스타토린이소염전생성제(시클로프로판, 디클로루파판, 디클로루파판 등)을 한가지 이상 병용하는 경우

- 탈수, 금성 신장보상기전상실, 대사산증, 신경기능의 약화, 신장상태의 갑작스런 악화에, 감염성 질환, 세포용해에, 금성사지허혈, 황문근증, 확대외상, 급성 병발질환이 있는 경우

5수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

6혈동성 등 또는 심이위장장애 등 위장장애질환 환자에서 텔미사르탄 투여 시 위장관계 이상반응이 약위 투여 시보다 더 자주 나타난다. 위장관 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분 위장관 질환을 가진 환자에서 초기에 나타났다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

7신장질환고혈압 환자(약측정 실패와 협착증 환자 또는 단독기능 신장의 실패와 협착증 환자)는 레난-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 양측 또는 한쪽의 신장애협착증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 ACE억제제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈중 요산수치의 상승이 예측된다. 또한 신장혈류량 감소와 사구체 과압의 저하에 의해 급속히 약제기능을 약화시킬 우려가 있으므로 치료 시 주의가 필요하다(이 환자들은 경증을 제외하고는 사용을 피하는 것이 권장된다).

8일반적으로 완발알도스테론증이 있는 환자는 레난-안지오텐신-알도스테론계를 억제하는 혈압강화제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

9심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병 환자에: 당뇨병과 관상동맥질환을 동반한 환자에서 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 ACE 차단제와 같은 혈압강화제 투여 시 치명적인 심근경색 및 예상하지 못한 심혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있다. 당뇨병 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으나 당뇨병자에게 이 약을 투여하기 전에 관상동맥질환에 대한 적절한 진단 검사(예 운동 부하 검사)를 우선적으로 실시해야 한다.

●로수바스타틴

1)간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 기래가 없는 기침 및 일반적인 건강의 약화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발진이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

2)로수바스타틴을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에게 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루민혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재시작하지 않는다.

3)로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.

4)당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높을 몇몇 환자들(에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과질당혈증을 유발할 수 있는 몇 가지 증가) 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈당상 위험을 감소시키는 비변화증상 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI)30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압증은 진로치약과 대위 임상적 및 실험실 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 공복혈당(이 5.6~6.9mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 확률)은 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

5)유전적 다형성 : SLC01B1 c.521T>T 증가와 C421C>C 비교하여 SLC01B1(CAATPB1)C. 521C>C 또는 ABCG2(BGFR) c.421A>A의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 로수바스타틴의 안전성 및 유효성이 확인되지 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

6. 상호작용

텔미사르탄 80mg과 로수바스타틴 20mg을 1년동안 환자에서 투여하여 실시한 약물상호작용 시험 결과, 로수바스타틴의 존재 하에서 텔미사르탄의 Cmax는 약 0.87배, AUC는 약 1.00배였으며, 텔미사르탄의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 1.71배, 증가하였다. AUC는 약 1.16배 증가하였다. 다른 약물들과 텔미사르탄/로수바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 텔미사르탄과 로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

●텔미사르탄

1)안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레난-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독투여와 비교하여 실신, 고칼혈증을 및 신기능의 변태(중증 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증증-중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다(2.9)장 참조.

2) 이 약은 다른 혈압강화제의 혈압강화효과를 증가시킬 수 있다. 임상적으로 유의성 있는 다른 상호작용은 확인된 바 없다.

3) 이 약과 와르파린, 히드로콜로이드(지드, 글리페로닐리드, 아세트아미노펜, 심바스타틴 및 알도스타린의 병용투여에 의해 임상적으로 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.

4)디곡신 : 디곡신과 이 약의 병용투여에 의해 혈장 디곡신의 최고농도의 중앙값이 49%증가하였고, 기저농도의 중앙값이 20%증가(리에서 39% 증가)하였다. 그러므로 이러한 경우 혈장 디곡신치의 모니터링이 권장된다.

5)라미프릴 : 텔미사르탄과 라미프릴의 병용투여 시험결과, AUC0~24h 수치 및 라미프릴과 라미프릴라트의 Cmax(수치 2.5배까지 증가)하였다. 텔미사르탄과 라미프릴 병용투여시 약력학적 상가작용 및 라미프릴/라미프릴라트의 증가된 노출로 인한 효과가 증강될 수 있다. 이 약과 라미프릴의 병용투여는 권장되지 않는다.

6)리튬 : ACE억제제와 리튬을 병용투여했을 때, 혈청 리튬치의 가역적인 증가와 독성이 보고된 바 있다. 이 약을 포함하여 안지오텐신 II수용체 길항제 또한 이런 독성이 보고되었다. 따라서 이 약과 리튬을 병용투여하는 동안 혈청 리튬치의 신중한 모니터링이 권장되며, 일반적으로 병용투여는 권장되지 않는다. 7) 이 약은 CYP-450 시스템에 의해 대사되지 않으며, 일부 CYP2C19억제제를 제외하고는 실험실상(인 vitro)에서 CYP-450 효소에 영향을 미치지 않았다. CYP2C19에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해할 가능성을 제외하고는 이 약과 CYP-450 효소에 의해 대사되는 약물 및 CYP-450 효소를 저해하는 약물과의 상호작용은 예측되지 않는다.

8)바르콜로민, 이마모스틴, 일코올, 바르비투르산염, 마약, 항우울제에 의해 기립저혈압이 심화될 수도 있다.

9)비스타로이드수용체전통제(NSAID) : 안지오텐신 II수용체 길항제와 비스타로이드수염전통제에, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(3g/day), 비선택적 비스타로이드수염전통제와 병용시 혈압강화효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신 II수용체 길항제와 비스타로이드수염전통제에 병용은 신기능을 약화, 금성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 또는 유효혈액량 감소환자(이노제 투여한 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후 약 1주에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.

10)칼륨보존이노제 또는 칼륨보충제 : 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II수용체 길항제는 칼륨 소실로 인한 이노 보충을 약화시킨다.

칼륨보존이노제(스피로노락톤, 에플레레네, 트리아미텐 또는 이밀로리드), 칼륨보충제 또는 칼륨이 함유된 염 대용제는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있다. 저칼혈증으로 인하여 이 약을 병용투여하는 경우 혈청 칼륨 농도에 대해 빈번한 모니터링하면서 주의하여 투여한다. 임상적으로 병용투여는 권장되지 않는다.

11)부사피질화호르몬(코르티코스테로이드, 전신 투여 : 이 약과 병용투여시 혈압강화효과가 감소될 수 있다.

12)이노제(티아지드 또는 루로이노제) : 이 약으로 치료 시작 전에, 루로이노제(푸로세미드) 그리고 티아지드(이노제(드로 클로라이디지드)와 같은 이노제의 고용량 사용은 체액고갈, 저혈압의 위험성을 증가시킬 수 있다.

●로수바스타틴

1)다른 약물(이 약에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지(기침, 저해제 또는 유도제보다 작용하지 않는다. 이 약은 간 흡수 약물수송체 OATPB1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질(이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조). (다른 약물(이 로수바스타틴의 노출(AUC)에 미치는 영향(발표된 임상 결과에 근거)

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200mg 1일 2회, 6개월간	10mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
아티자나비어 300mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회 투여	3.1배 증가
로피나비어 400mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 17일간	20mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
젠티마이신 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬복 75mg 단회 투여, 10일간	10mg, 단회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 7일간	10mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
티프라나비어 500mg/ 리토나비어 200mg 1일 2회, 11일간	10mg, 단회 투여	1.4배 증가
드로페다론 400mg 1일 2회	10mg	1.4배 증가
이트로코나솔 200mg 1일 1회, 5일간	10mg, 단회 투여	1.4배 증가
	80mg, 단회 투여	1.3배 증가
	10mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
에제티미브 10mg 1일 1회, 14일간	10mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
포스테프레나비어 700mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 8일간	10mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리타지 0.3mg, 7일간	40mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마인 140mg 1일 3회, 5일간	10mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
페노피브레이트 67mg 1일 3회, 7일간	10mg, 7일간	유의한 차이 없음
리팜핀 450mg 1일 1회, 7일간	20mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
케토코나솔 200mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
플루코나솔 200mg 1일 1회, 11일간	80mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
에리스로마신 500mg 1일 4회, 7일간	80mg, 단회 투여	28% 감소
바이리딘 50mg 1일 3회, 14일간	20mg, 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.

2) 이 약(이 다른 약물(에 미치는 영향

- 와파린 : 이 약과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(에와와파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.

- 사이클로스포린 : 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

- 페노피브레이트/피브리산 유도제 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동태학적 상호작용을 발생시킬 수 있다. 젠티마이신, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(일 tg 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 40mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5mg를 투여해야 한다.

- 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol(이 norgestrel(의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 이와와 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안된다. 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으므로 내약성은 우수하였다.

- 기타 약물의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

7. 양부 및 수유에 대한 투여

●텔미사르탄

1)생식능 : 텔미사르탄이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. intact 및 수컷 랫트를 이용한 비임상시험에서 수태능에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았다.

2)임신 1기 중 안지오텐신 II수용체 길항제의 사용은 권장되지 않으며 임신기간 중 이 약의 투약을 시작해서는 안 된다. 안지오텐신 II수용체 길항제의 작용기제 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2~3기 사이에 ACE억제제(레난-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼혈혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요강소 그리고/또는 무도중, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 저나트륨 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증, 두개내출혈, 신생아 기형 및 폐활양 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기(에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 텔미사르탄에 의한 것(신 병합적인) 일지만 미국, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레난-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물들(이 약도 임신 중 또는 임신의 저혈압, 고혈압과 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중단한다. 레난-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 안지오텐신 II수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼혈혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

3)일반적으로 모유로 이행되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫트에 대한 실험에서 유증 중에 텔미사르탄의 분비가 확인되었으므로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

●로수바스타틴

임신 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 클레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 야기 되는 유익성을 상충한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 랫드(의 모유로 이행된다. 사람에게의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다. 8. 소아에 대한 투여 이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다. 9. 고령자에 대한 투여 고령자에게 일반적으로 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다고 되어있다(뇌경색 등)이 일어날 우려가 있다). 고령자에 투여하는 경우에는 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다. 10. 과량투여시의 처치

●텔미사르탄

사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다.

텔미사르탄 과량투여 시 가장 흔한 증상으로 저혈압, 빈맥, 사해(복고감강진 경 자극으로 인함), 어지럼 및 금성신부전 등이 보고되었다. 치료 저혈압 후추가 나타나면 보조적인 치료를 실시해야 한다. 텔미사르탄은 혈액투석에 의해 제거되지는 않다. 환자를 주의있게 관찰해야 하고 복통 등 경증(이 및 중증의 증상에 따라 대증적 보조적 치료에 따라 대증적 보조적 치료를 고려할 수도 있다. 활성탄이 처치에 유용할 수도 있다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 한다. 저혈압이 나타나면 환자를 눕히고 염분과 체액 대용제를 빨리 공급해야 한다.

●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. 약성의 주의

이 약이 운전이나 기계작동능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았으나 텔미사르탄과 같은 혈압강화제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지럼이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작 시 주의하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1)어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2)다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 물질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 기타

●텔미사르탄

비임상 안전성 시험결과, 정상 혈압을 가진 동물에 임상적 치료 용량에 상응하는 용량 투여시 적혈구가 파라미터에, 적혈구, 헤마토크릿, 헤마토크리트의 감소, 신장의 형태학적 변화(혈액 요소 질소 및 크레아티닌 증가), 혈청 칼륨 증가가 보고되었다. 개에서는 신세노와 확장 및 위축이 관찰되었다. 또한 위장 점막 손상(미만, 궤양 또는 염증이 빈번)과 개에서 관찰되었다. ACE억제제 및 안지오텐신 II수용체 길항제의 비임상시험 결과에서 보고되는 약리학적 효과에 비하여 이러한 이상반응들은 생리검명수의 경구투여로 방지되었다. 양측 동물중(랫드 및 개에서 혈장 레난 활성 증가, 신장사구체염세포(renal iuxtaglomerular cell)의 비대 및 증식이 관찰되었다. 이러한 변화는 ACE억제제 및 레난 안지오텐신 II수용체 길항제에 보고된 것과 마찬가지로 임상적으로 중요하지 않다. 기혈발생에 대한 증거는 없으나, 동물실험에서 제2상성 COX-2 억제제, 개간 인자, 치사를 증가와 같은 후세대의 출생 후 발생에서 텔미사르탄의 잠재적인 위험이 보고되었다. 실험실 연구(인 vitro study)에서 유전독성 및 염색체 변이원성에 대한 증거는 없으며, 랫드 및 마우스에서 발암성에 대한 증거는 없다.

●로수바스타틴

1)발암실험시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에게 대한 특별한 위험은 없다. 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 자궁 감소, 동복자 무게 감소, 자체대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였기에 나타난다.

2)약독학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국에서) 코카시안인과 비교시 AUC 및 Cmax 증강값이 약 2배 증가하였다. 언어학적 약동학 분석에 의하면 코카시안인과 흑인간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

●포장단위량 : 30정

●저장방법 및 사용기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 18개월

만약 구입시 사용기간이 경과하였거나 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입하신 약품을 통하여 교환하여 드립니다.	
작성일자:2015년10월14일	

* 이 첨부문서 작성일자(2015년 10월 14일) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.scd.co.kr)의 “제품안전성정보”에서 확인하실 수 있습니다.

 SCD 대표전화 : 02(2)246-1100, http://www.scd.co.kr
--