전문의약품

KGMP 적격업체 제품

콤비로칸® 정 5/16mg

로수바스타틴칼슘(로수바스타틴 5mg)·칸데사르탄실렉세틸

■ **원료약품의 분량** : 1정 중
- 유효성분 :
  - 로수바스타틴칼슘(별규) ………… 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg)
  - 칸데사르탄실렉세틸(USP) ………… 16.0mg
- 첨가제(동물유래) : 유당수화물
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B54446), 침강탄산칼슘, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스

■ **성상** : 분홍색의 원형 필름코팅정

■ **효능·효과**

이 약은 두 약물(칸데사르탄실렉세틸과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용합니다.

○ **칸데사르탄실렉세틸**

1. 본태고혈압
2. 심부전 : 좌심실수축기능이 손상된(NYHA class II-IV, 좌심실박출률 40% 이하) 환자 중 다음에 해당하는 경우
   1) ACE억제제에 대한 추가요법이 필요한 경우
   2) ACE억제제에 내약성이 좋지 않은 경우

○ **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 칸데사르탄실렉세틸/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 합니다.

○ **칸데사르탄실렉세틸**

1. 본태고혈압

1) 성인 : 초회용량 및 유지용량으로 1일 1회 칸데사르탄실렉세틸로서 8~16mg 경구투여가 권장됩니다. 1일 1회 16mg으로 4주간 치료 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 최대 1일 1회 32mg까지 증량할 수 있습니다. 이 용량으로도 혈압이 조절되지 않는 경우, 다른 치료법을 고려하여야 합니다. 치료개시 4주 이내에 최고효과가 발현됩니다.

2) 고령자 : 초기용량을 조절할 필요가 없습니다.

3) 혈관내 유효혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자 : 유효 혈액량 감소와 같이 저혈압의 위험성이 높은 환자에 대하여 세심하게 주의하면서 초기용량으로 4mg을 투여합니다.

4) 신장애 환자 : 혈액투석환자를 포함한, 신장애 환자의 초기용량은 4mg으로, 환자의 반응에 따라 용량을 조절합니다. 중증 또는 말기 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 15mL/min)에 대한 사용경험이 제한적입니다.

5) 간장애 환자 : 경증에서 중등도 간장애 환자의 초기용량은 1일 1회 2mg으로, 환자의 반응에 따라 용량을 조절합니다. 중증의 간장애 환자에 대한 사용경험이 없습니다.

6) 소아 : 만 18세 이하의 청소년 및 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

2. 심부전

1) 성인 : 초기용량은 1일 1회 4mg이 권장됩니다. 2주 이상의 간격을 두고 용량을 2배씩 증량하며, 환자의 내약성을 고려하여 최대 1일 1회 32mg까지 증량할 수 있습니다.

2) 고령자, 혈관내 유효혈액량 감소환자, 신장애 환자, 경증에서 중등도 간장애 환자 : 초기용량을 조절할 필요가 없습니다.

3) 소아 : 만 18세 이하의 청소년 및 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

○ **로수바스타틴**

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

이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간 동안 지속하여야 합니다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있습니다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있습니다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절됩니다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있습니다.

2. 노인 : 용량조절이 필요하지 않습니다.

3. 신부전 환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없습니다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않습니다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여 시 각별히 주의해야 합니다.

4. 간부전 환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였습니다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 합니다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없습니다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않습니다.

5. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램입니다. 40밀리그램 용량 투여는 금기입니다.

6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램입니다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기입니다.

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

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고

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

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
3) 임부 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 투여합니다.
4) 중증 간장애 환자 및/또는 담즙정체 환자
5) 근병증 환자
6) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료 시 혈관부종의 병력이 있는 환자
7) 중증의 신부전의 신장애 환자(creatinine clearance(CLcr) < 30mL/min)
8) 사이크로스포린 병용투여 환자
9) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
10) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기입니다. 이러한 인자들은 아래와 같습니다.
    - 중등도의 신장애(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 증가될 수 있는 상황
    - 아시아계 환자
    - 피브레이트 계열 약물 병용투여
11) 원발고알도스테론혈증 환자(이 약물에 잘 반응하지 않습니다.)
12) 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 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 고령자('9. 고령자에 대한 투여' 항 참조)
2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
3) 경증에서 중등도 간장애 환자(예: 간경변 환자)
4) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 이 약은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여 시 주의해야 합니다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고합니다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 합니다.
5) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
6) 허혈 심장병, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심혈류 부전에 따른 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있습니다.)
7) 양측성 혹은 단일 신장에서의 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자(신혈류량의 감소나 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있습니다.)
8) 혈관내 유효혈액량 감소환자
9) 신장애 환자(과도한 강압에 의해 신장 기능이 더욱 악화될 우려가 있습니다.)
10) 신장 이식을 한 환자
11) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 II 수용체 길항제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않습니다.
12) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었습니다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었습니다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다.
    - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장됩니다. 치료 전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안 됩니다.
      - 신장애환자
      - 갑상선기능저하증
      - 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
      - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
      - 알코올 남용
      - 70세 이상의 노인
      - 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
      - 피브레이트 계열 약물 병용투여
    - 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 합니다. 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 합니다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 합니다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않습니다.
    - 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 합니다. CK값이 기저상태에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 합니다. 시험 반복 시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않습니다.
13) 근병증이나 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 간질발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
14) 임상시험에서 로수바스타틴 단일제와 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없습니다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우 피브린산 유도체(겜피브로질 포함), 사이클로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했습니다. 겜피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용 시 근병증의 위험을 증가시킵니다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않습니다. 이 약을 피브레이트나 나이아신과 병용투여 시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 합니다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기입니다.
15) 로수바스타틴 고용량 특히 40mg 복용 환자에서 dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었습니다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아닙니다. 40mg 투여 환자의 추적기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 합니다.
16) 로수바스타틴 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교 시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정 시 이러한 사항을 고려하여야 합니다.

4. 이상반응

이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자 217명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었습니다.

치료기간(8주) 중 가장 빈번하게 발생한 이상반응은 두통으로 이 약 투여군, 로수바스타틴 투여군, 칸데사르탄실렉세틸 투여군에서 각각 7.04%(5건), 4.11%(3건), 5.48%(4건)씩 보고되었습니다. 이외 3군 중 1군에서라도 2% 이상으로 보고된 이상반응은 비인두염으로 각각 2.82%(2건), 2.74%(2건), 1.37%(1건)씩 발생하였습니다.

다음 표는 이 임상시험에서 인과관계와 상관없이 전체 투여군 217명(이 약 투여군 71명, 로수바스타틴 투여군 73명, 칸데사르탄실렉세틸 투여군 73명)에서 발생한 이상반응 발생빈도를 요약한 것입니다.

〈표 1〉 이상반응

신체 기관별	이상반응(%)		
	이 약 투여군(N=71)	로수바스타틴 투여군(N=73)	칸데사르탄 투여군(N=73)
신경계통 장애			
두통	7.04	4.11	5.48
어지러움	0	0	1.37
체위성 어지러움	0	0	1.37
감염			
비인두염	2.82	2.74	1.37
맥립종	0	1.37	0
국소감염	1.41	0	0
치주염	0	0	1.37
일반적 장애			
가슴불편감	0	1.37	0
피로	1.41	0	0
열감	0	0	1.37
이물감	0	1.37	0
피부 및 피하조직 장애			
전신가려움증	1.41	0	1.37
피부염	0	1.37	0
가려움증	1.41	0	0
근골격계 및 결합조직 장애			
관절경직	1.41	0	0
근육골격통증	0	0	1.37
목통증	0	0	1.37
사지통증	1.41	0	0
안과계 장애			
백내장	0	0	1.37
눈부심	1.41	0	0
위장장애			
소화불량	1.41	0	0
구역	0	1.37	0
실험실 검사			
혈당상승	0	0	1.37
혈중나트륨감소	0	0	1.37
부상, 중독 및 합병증			
손골절	1.41	0	0
대사 및 영양장애			
저혈당증	0	1.37	0
신장 및 비뇨기계 장애			
신석증	0	1.37	0
호흡기계 장애			
기침	0	0	1.37
외과적 및 내과적 시술			
발치	0	0	1.37

이 기간 중 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응은 3군 모두 두통으로 이 약 투여군, 로수바스타틴 투여군, 칸데사르탄실렉세틸 투여군에서 각각 4.23%(3건), 4.11%(3건), 5.48%(4건)씩 보고되었습니다. 이외 이 약 투여군에서 가려움증, 로수바스타틴 투여군에서 오심, 칸데사르탄실렉세틸 투여군에서 전신소양증이 각각 1건씩 약물이상반응으로 보고되었으며 모두 경증 또는 중등증이었습니다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응은 다음과 같습니다.

〈표 2〉 약물이상반응

신체 기관별	약물이상반응(%)		
	이 약 투여군(N=71)	로수바스타틴 투여군(N=73)	칸데사르탄 투여군(N=73)
신경계통 장애			
두통	4.23	4.11	5.48
체위성 어지러움	0	0	1.37
피부 및 피하조직 장애			
가려움증	1.41	0	0
전신가려움증	0	0	1.37
위장장애			
구역	0	1.37	0

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

○ **칸데사르탄실렉세틸에서 수집된 정보**

1) 본태고혈압의 치료

일반적으로 이상반응은 경미하고 일시적이었으며, 발현율은 용량, 연령, 성별과 무관하였습니다. 이상반응으로 인해 치료를 중단하는 사례는 이 약과 위약군에서 유사하였습니다.

(1) 임상시험 결과, 칸데사르탄실렉세틸군에서 적어도 1% 이상 발생하였고 위약군에 비해 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.
① 정신신경계 : 어지럼
② 근골격계 : 요통
③ 호흡기계 : 호흡기감염(상기도 감염, 인두염, 비염)

(2) 임상시험 결과, 1% 이상의 비율로 발생하였지만 이 약에 비하여 위약 투여군에서 같거나 더 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같습니다 : 피로, 말초부종, 흉통, 두통, 기관지염, 기침, 부비강염, 구역, 복통, 설사, 구토, 관절통, 단백뇨

(3) 임상시험 결과, 이 약과의 인과관계에 상관없이 0.5% 이상의 발생률로 보고된 중요한 이상반응은 다음과 같습니다.
① 전신 : 무력증, 발열
② 중추 및 말초신경계 : 지각이상, 어지럼
③ 소화기계 : 소화불량, 위장염
④ 심혈관계 : 빈맥, 심계항진
⑤ 대사 및 영양 : 크레아티닌키나아제(CK) 증가, 고혈당, 고중성지방혈증, 고요산혈증
⑥ 근골격계 : 근육통
⑦ 혈소판 및 출혈 : 비출혈
⑧ 정신신경계 : 불안, 우울증, 졸음증
⑨ 호흡기계 : 호흡곤란
⑩ 피부 및 부속기관 : 발진, 발한증가
⑪ 비뇨기계 : 혈뇨

2) 심부전의 치료

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

3) 일반적으로 이 약은 일상적인 실험실적 인자들에 임상적으로 유의할만한 영향을 미치지 않았습니다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계 억제제와 마찬가지로 헤모글로빈과 헤마토크리트치가 약간 감소하였습니다. 크레아티닌, 요소, 칼륨의 증가와 나트륨의 감소가 관찰되었습니다. 이상반응으로 ALT의 상승이 이 약 투여군에서 위약군에 비해 약간 높은 빈도로 보고되었습니다(1.3% vs 0.5%). 이 약을 투여 받은 환자에서 실험실적 인자들의 일상적인 모니터링은 필요하지 않으나, 신기능 손상자에서는 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 하는 것이 권장됩니다.

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

(1) 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 호중구감소증이 나타날 수 있습니다. 또한 무과립구증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

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

(3) 신경계 : 어지럼, 두통이 나타날 수 있습니다.

(4) 호흡기계, 흉부·종격계 : 기침

(5) 소화기계 : 구역, 설사

(6) 간담도계 : 간 효소치 증가, 간염이 나타날 수 있습니다. 또한 AST, ALT, γ-GTP 상승 등의 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

(7) 피부 및 피하조직 : 발진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있습니다. 또한 혈관부종(얼굴, 구순·혀, 인·후두 등의 종창)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

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

(9) 근골격계 : 관절통, 근육통, 요통이 나타날 수 있습니다.

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

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

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

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

(1) 중추 및 말초신경계 : 이명(2명), 긴장항진(1명)
(2) 전신 : 실신(1명), 얼굴홍조(1명), 체중증가(1명), 얼굴부종(1명)
(3) 위장관계 : 구갈(2명)
(4) 정신신경계 : 수면장애(2명), 성욕감소(1명), 건망증(1명), 식욕부진(2명), 식욕증진(1명)
(5) 감각기관 : 이명(1명), 미각도착(1명)
(6) 생식기계 : 발기부전(1명)

○ **로수바스타틴칼슘에서 수집된 정보**

1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었습니다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 이 약 투여군 중 4% 미만이었습니다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였습니다 :
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 없습니다.)

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
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복 시 혈당이 5.6~6.9mmol/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 나타났습니다.

2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었습니다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1% 미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났습니다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었습니다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아닙니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았습니다.

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 보고되었습니다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었습니다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 합니다.

4) 간에 미치는 영향 : 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었습니다.

5) 국외 시판 후 경험

위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었습니다.
- 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 있습니다.
- 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여 시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었습니다(예: 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동). 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용 중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있습니다.

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 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, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)입니다.

보고된 약물유해반응으로는 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 나타났습니다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사 이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었습니다.

재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 핍뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

로수바스타틴 단일제 임상시험에서 수집된 정보에 따르면 모든 용량의 치료환자(특히 20밀리그램 이상)에서 급성신부전과 함께 또는 급성신부전 없이 근골격계 독성(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 보고되었으며 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 CK 수치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 횡문근융해증에 취약한 환자에게 이 약 투여 시 주의를 기울여야 합니다.

이 약을 투여하기 전에 CK 수치를 측정해야 합니다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있습니다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않습니다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 합니다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안 됩니다.

이 약 투여 후에는 CK 수치의 정기적 모니터링이 권장됩니다. 또한 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 로수바스타틴 용량을 증량하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 합니다. 이러한 경우에는 CK 수치를 측정하고 CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 또한 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 증상의 중증 여부와 일상의 불편함이 초래되었는지를 고려하여 결정할 수 있습니다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려할 수 있습니다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않습니다.

또한 이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(AST, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후에는 주기적으로 모니터링 합니다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

○ **칸데사르탄실렉세틸**

1) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증 환자의 경우, 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 제제(예: ACE억제제)와 마찬가지로 혈중요소와 혈청크레아티닌 농도를 증가시킬 수 있으므로 주의하도록 합니다. 유사한 효과가 안지오텐신 II 수용체 길항제에서도 나타날 수 있습니다.

2) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 제제와 마찬가지로 심부전 환자 및 혈관 내 유효혈액량 감소 환자(예: 고용량의 이뇨제를 투여 받는 경우)에서, 이 약에 의한 증상적 저혈압이 나타날 수 있으므로, 이 약의 치료를 시작하기 전 이러한 증상을 해결하거나, 초기용량을 4mg으로 감량합니다.

3) 이 약을 투여 받는 심부전 환자, 신장애 혹은 당뇨병 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있습니다. 치료하는 동안 정기적으로 혈청 칼륨을 모니터링 하는 것이 권장되며, 특히 ACE억제제, 스피로노락톤과 같은 칼륨저류성 이뇨제와 병용할 경우 주의 깊게 모니터링 해야 합니다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의합니다.

4) 이 약에 민감한 환자에서 신기능변화가 나타날 수 있습니다. 이 약을 신장애 환자에 투여 시 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 해야 합니다. 중증 또는 말기 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 15mL/min)에 대한 임상경험은 제한적입니다.

5) 심부전 환자 중 75세 이상의 고령자나 신장애 환자에 대한 주기적인 신기능 평가가 이루어져야 하며 증량 시 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 모니터링 하는 것이 권장됩니다. 심부전 환자를 대상으로 한 임상시험에 혈청 크레아티닌이 265μmol/L(3mg/dL) 초과하는 환자는 포함되지 않았습니다.

6) 신장 이식을 한 환자에게 이 약을 사용한 경험은 제한적입니다.

7) 혈관의 긴장도와 신장기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 주로 의존하는 환자(예: 울혈심부전이나 신동맥경색을 포함한 신질환을 앓고 있는 환자)에서 이 시스템에 영향을 미치는 다른 약물로의 치료는 급성 저혈압, 고질소혈증, 노랑감소증, 또는 드물게 급성 신부전과 관련되어 있습니다. 유사한 효과가 안지오텐신 II 수용체 길항제에서 나타날 가능성을 배제할 수는 없습니다. 다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈 심질환이나 허혈뇌혈관질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있습니다.

8) 심부전환자에서 이 약을 ACE억제제와 병용할 때, 이상반응의 위험, 특히 신기능 손상과 고칼륨혈증이 증가할 수도 있습니다.

9) 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여 받고 있는 환자의 경우, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해로 인하여 마취 및 수술 시 저혈압이 발생할 수 있습니다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 유액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있습니다. 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직합니다.

10) 혈액투석하는 동안 혈장 용량 감소 및 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화로 인하여 혈압이 AT1 수용체 길항제에 민감해질 수 있으므로 혈액투석 환자에 이 약을 투여하는 경우 혈압을 주의 깊게 모니터링하면서 용량을 적정해야 합니다.

11) 히드로클로로티아지드와 같은 이뇨제와의 병용은 혈압강하작용을 상승시키며, 심부전에서는 베타차단제, 비칼륨보전이뇨제, 디기탈리스 또는 이러한 제제들의 혼합제등 다른 심부전 치료 약물과 병용할 수 있습니다.

12) 고혈압 환자의 경우 이 약의 투여에 의해 드물게 급격한 혈압 강하, 쇼크, 실신, 일과성 의식소실이나 신기능 저하를 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 소량부터 개시하고 증량하는 경우에는 혈압, 신장기능 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 합니다.
(1) 혈액 투석 중인 환자
(2) 엄격히 염분 제한 중인 환자
(3) 이뇨제 투여 중인 환자
(4) 저나트륨혈증 환자
(5) 신장애 환자
(6) 심부전 환자

13) 심부전 환자에서 이 약의 투여에 의해 급격한 혈압 강하, 신장기능 저하 혹은 빈혈을 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 혈압, 신장기능, 빈혈지표(헤모글로빈 등) 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여를 시작하고 신중하게 증량합니다.
(1) 혈액 투석 중인 환자
(2) 엄격한 염분 제한 중인 환자
(3) 이뇨제 투여 중인 환자(특히 최근 이뇨제 투여를 시작한 환자)
(4) 저나트륨혈증 환자
(5) 신장애 환자
(6) 저혈압 환자
(7) NYHA class III 등의 비교적 심각도 높은 만성 심부전 환자

14) 혈관 내 유효혈액량 감소 환자(예: 고용량의 이뇨제 투여 환자 등)에서 증후성 저혈압이 나타날 수 있습니다.

15) 운전이나 기계를 작동 시, 고혈압 치료 중에는 혈압 강하에 의해 일시적인 어지럼이나 권태감이 발생할 수 있음을 고려해야 합니다. 따라서 자동차 운전이나 기계 조작 시 주의합니다.

○ **로수바스타틴칼슘**

1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 가래가 없는 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 합니다.

2) 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판 후 사례들이 드물게 보고되었습니다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단합니다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않습니다.

3) 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여 시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었습니다.

4) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스타틴제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI > 30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 합니다.

JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었습니다.

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 보고되었습니다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있습니다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 로수바스타틴 20mg과 칸데사르탄실렉세틸 32mg 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았습니다.

다른 약물들과 로수바스타틴/칸데사르탄실렉세틸 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 칸데사르탄실렉세틸과 로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.

○ **칸데사르탄실렉세틸**

1) 안지오텐신 수용체 길항제, ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교 시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있습니다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 합니다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않습니다.

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

3) 칸데사르탄은 주로 대사되지 않은 채로 소변과 담즙으로 배설되고 간대사(CYP2C9)에 의해 소량만이 제거됩니다. 상호작용에 대한 연구에 의하면 CYP2C9와 CYP3A4에 대한 영향은 없었습니다. 실험실적 데이터에 의하면 시토크롬 p450 동종효소인 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4에 의존적으로 대사되는 약물과의 생체내에서의 상호작용은 일어나지 않을 것으로 보입니다.

4) 이 약의 혈압강하효과는 다른 혈압강하제에 의해 상승될 수도 있습니다.

5) ACE억제제와 리튬을 병용할 때, 혈청 리튬농도 및 독성이 가역적으로 증가되었습니다. 유사한 효과가 안지오텐신 II 수용체 길항제에서 나타날 수 있으므로 혈청 리튬수치를 주의 깊게 모니터링 하는 것이 권장됩니다.

6) 안지오텐신 II 수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(예: 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산, 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용 시 혈압강하효과가 감소할 수 있습니다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있습니다. 병용 시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의합니다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야합니다.

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

8) 이 약의 생체이용률은 음식물에 의해 영향을 받지 않습니다.

9) 심부전 환자에서 ACE억제제와 병용 시 신기능장애와 고칼륨혈증과 같은 이상반응의 위험이 증가합니다. 따라서 병용 시 주의해야 합니다.

10) 이 약과 아세노쿠마롤 혹은 펜프로쿠몬과의 상호작용은 연구된 바가 없으므로, 위와 같은 항응고제와 이 약은 병용 시 주의해야 합니다.

11) 이 약과 ACE억제제 또는 칼륨보전이뇨제의 병용은 권장되지 않습니다.

○ **로수바스타틴칼슘**

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) 않습니다.

이 약은 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 있습니다(아래 표 참조).

〈다른 약물이 로수바스타틴의 노출(AUC)에 미치는 영향(발표된 임상 결과에 근거)〉

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200mg 1일 2회, 6개월간	10mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
아타자나비어 300mg/ 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회 투여	3.1배 증가
로피나비어 400mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 17일간	20mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
클로피도그렐 부하용량 300mg 투여 후 24시간 뒤 75mg 투여	20mg, 단회 투여	2배 증가
겜피브로질 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 75mg 단회 투여, 5일간	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
드로네다론 400mg 1일 2회	10mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200mg 1일 1회, 5일간	10mg, 단회 투여 80mg, 단회 투여	1.4배 증가 1.3배 증가
에제티미브 10mg 1일 1회, 14일간	10mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포샘프레나비어 700mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 8일간	10mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리타자 0.3mg, 7일간	40mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마린 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
케토코나졸 200mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
플루코나졸 200mg 1일 1회, 11일간	80mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
에리트로마이신 500mg 1일 4회, 7일간	80mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 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% 감소되었습니다. 그러나 이 효과는 제산제를 이 약 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었습니다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았습니다.
- 푸시딘산 : 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없습니다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있습니다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않습니다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 하여야 합니다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향
- 와파린 : 이 약과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않습니다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있습니다. 비타민K 길항제(예: 와파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장됩니다.
- 사이클로스포린 : 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않습니다.
- 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있습니다. 겜피브로질, 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 증가시킵니다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5mg을 투여해야 합니다.
- 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여 시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었습니다. 경구용 피임제의 용량 선택 시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 합니다. 이 약과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험 시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였습니다.
- 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

○ **칸데사르탄실렉세틸**

1) 안지오텐신 II 수용체 길항제의 작용기전을 고려할 때, 태아에 대한 위험을 무시할 수 없습니다. 임신 2~3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었습니다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었습니다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었습니다. 또한 이 약에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있습니다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 이 약도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지합니다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 합니다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 이 약에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장됩니다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사하여야 합니다.

2) 이 약이 모유 중에 이행되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫드에 대한 실험에서 유즙 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않습니다. 수유 중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 합니다.

○ **로수바스타틴칼슘**

임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유 중에 사용하면 안 됩니다.

임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 합니다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회합니다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있습니다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 합니다. 로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행됩니다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없습니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에게 과도한 혈압강하는 바람직하지 않습니다(심근경색, 뇌졸중 또는 신기능 손상의 악화 등이 일어날 우려가 있습니다.). 따라서 고령자에게 투여 시 신중히 투여합니다.

10. 과량투여시의 처치

○ **칸데사르탄실렉세틸**

약리학적으로 고려하였을 때, 과량투여 시의 주된 증상은 증상적인 저혈압, 어지럼, 빈맥입니다. 칸데사르탄실렉세틸 672mg까지 과량 투여한 사례에서 회복이 되었습니다. 과량투여에 의하여 저혈압이 발생하는 경우 활력징후를 모니터링하면서 다음과 같은 대증요법으로 치료합니다. 환자를 반듯이 뒤로 누이고 다리는 위로 하도록 하고 혈액량 교정을 해야 합니다. 이것으로 충분하지 않으면 교감신경흥분제를 투여합니다. 이 약은 혈액투석에 의해 제거되지 않습니다.

○ **로수바스타틴칼슘**

과량 투여 시 특별한 처치 방법은 없습니다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 합니다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 합니다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보입니다.

11. 적용상의 주의

이 약이 운전이나 기계작동능력에 영향에 대한 시험이 수행되지 않았으나 고혈압 치료 중에는 혈압강하에 의해 일시적인 어지럼이나 권태감이 발생할 수 있음을 고려해야 합니다. 따라서 자동차 운전이나 기계 조작 시 주의합니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않도록 주의하십시오.
2) 의약품을 원래 용기에서 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품 오용에 의한 사고의 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 권장되지 않습니다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 칸데사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB: angiotensin II receptor blocker)로서 안지오텐신 II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타냅니다.

(2) 로수바스타틴 : HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 콜레스테롤의 전구체인 메발로네이트의 합성을 억제합니다.

2) 약동학적 정보

(1) 이 약(로수바스타틴/칸데사르탄실렉세틸)과 기허가된 의약품(로수바스타틴 단일제와 칸데사르탄실렉세틸 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물학적동등성 시험이 2편 수행되었습니다.
- 총 40명의 건강한 성인에게 복합제 또는 단일제 병용투여로서 로수바스타틴 20mg과 칸데사르탄실렉세틸 32mg을 공복 시 단회투여하였습니다(2×2 교차시험). 혈중 로수바스타틴 및 칸데사르탄 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었습니다.
- 총 40명의 건강한 성인에게 복합제 또는 단일제 병용투여로서 로수바스타틴 10mg과 칸데사르탄실렉세틸 8mg을 공복 시 단회투여하였습니다(2×2 교차시험). 혈중 로수바스타틴 및 칸데사르탄 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었습니다.

(2) 로수바스타틴과 칸데사르탄의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학시험이 1편 수행되었습니다. 총 40명의 건강한 성인이 참여하였으며, 로수바스타틴 20mg, 칸데사르탄실렉세틸 32mg 또는 두 가지 성분을 병용하여 7일간 복용하였습니다(2 치료군, 2시기, 단일순서시험). 칸데사르탄실렉세틸은 단독투여 대비 병용투여 시 AUCτ,ss 및 Cmax,ss의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 0.891~1.045 및 0.849~1.036이고, 로수바스타틴은 병용투여 시 AUCτ,ss 및 Cmax,ss의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 0.815~0.979 및 0.758~0.968로 두 성분을 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았습니다.

(3) 이 약으로 수행된 시험은 아니지만, 로수바스타틴은 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교 시 AUC 및 Cmax 중앙값이 약 2배 증가하였습니다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었습니다.

3) 임상시험 정보

이 약(로수바스타틴/칸데사르탄실렉세틸 20/32mg)의 안전성과 유효성은 원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자 207명을 대상으로 이 약 대비 각 성분의 단일제를 대조약으로 하는 1편의 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군 시험에서 평가되었습니다.

시험대상자들은 무작위배정 전에 4주간의 치료적 생활습관 교정기 동안 위약을 1일 1회 복용하였으며, 치료적 생활습관 교정기 이후 좌위 수축기 혈압 및 LDL-C가 약물 투여기준에 적합한 환자 207명이 시험군(로수바스타틴/칸데사르탄실렉세틸 20/32mg) 또는 대조군1(로수바스타틴 20mg) 또는 대조군2(칸데사르탄실렉세틸 32mg)에 무작위 배정되어 8주간 임상시험용의약품을 복용하였습니다.

공동 일차 유효성 평가변수로서 대조군1(로수바스타틴 투여군) 대비 시험군의 msSBP 변화량과 대조군2(칸데사르탄실렉세틸 투여군) 대비 시험군의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였습니다.

일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 LDL-C 수치 변화율 및 msSBP 변화량에 대하여 기저치의 평균값을 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA)을 실시하였을 때 시험군에서의 LDL-C 변화율 및 msSBP 변화량은 각각의 대조군 대비 우월함을 입증하였습니다(p < 0.0001).

(기저치에서의 평균 msSBP를 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 8주 후 msSBP 변화량(mmHg))		
	시험군(N=70)	대조군1(N=70)
변화량(LS mean ± SE)	-13.58 ± 1.90	-1.70 ± 1.90
군간 변화량(LS mean) 차이 (95% 신뢰구간)	-11.89 (-17.21, -6.57)	
p 값	< 0.0001	

(기저치에서의 평균 LDL-C를 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(%))		
	시험군(N=70)	대조군2(N=72)
변화율(LS mean ± SE)	-49.46 ± 1.93	-2.90 ± 1.90
군간 변화율(LS mean) 차이 (95% 신뢰구간)	-46.55 (-51.91, -41.18)	
p 값	< 0.0001	

■ **저장방법** : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

Ⓡ = 등록상표

■ **사용(유효)기간** : 제조일로부터 24개월

■ **포장단위** : 30정

■ **제품문의처** : 고객상담전화(080-405-1238)

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

복용 시 주의사항 : PTP 포장의 약제는 PTP 은박을 잘못 벗겨 되면 은박의 예리한 부분이 식도 점막을 손상시킬 수 있으므로, 약제 사용 시 반드시 PTP 은박을 잘 분리한 후 복용하시기 바랍니다.

- ※ 본 제품은 GMP규정에 따라 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 사용기한이 경과, 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)
- ※ 이 첨부문서 개정일자(2018년 8월 28일) 이후 변경된 내용은 www.whanin.com이나 고객상담전화(080-405-1238)에서 확인하실 수 있습니다.

문안최종개정일자 : 2018. 08. 28
3018257-0

제조의뢰자 한인제약(주)
경기도 안성시 공단로 50
제조자 알보젠코리아(주)
경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 36