규격	115x600	접지	115x50
종이	70모조	삼진기획	

전문의약품

로수발탄정
5/80mg, 10/80mg, 20/80mg, 10/160mg, 20/160mg
(로수바스타틴칼슘/발사르탄)

HT-220106

Rosuvaltan Tab. 5/80mg, 10/80mg, 20/80mg, 10/160mg, 20/160mg

【원료약품 및 분량】 1정 중

5/80mg : 유 효 성 분 : 로수바스타틴칼슘(EP) ······ 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg) / 발사르탄(USP) ······ 80mg
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B120045), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

10/80mg : 유 효 성 분 : 로수바스타틴칼슘(EP) ······ 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) / 발사르탄(USP) ······ 80mg
첨가제(타르색소) : 적색40호 알루미늄레이크, 청색2호 알루미늄레이크
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B64812), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

20/80mg : 유 효 성 분 : 로수바스타틴칼슘(EP) ······ 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg) / 발사르탄(USP) ······ 80mg
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이갈색(03B665002), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

10/160mg : 유 효 성 분 : 로수바스타틴칼슘(EP) ······ 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) / 발사르탄(USP) ······ 160mg
첨가제(타르색소) : 적색40호 알루미늄레이크, 청색2호 알루미늄레이크
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B64812), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

20/160mg : 유 효 성 분 : 로수바스타틴칼슘(EP) ······ 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg) / 발사르탄(별규) ······ 160mg
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이갈색(03B665002), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

【성 상】 5/80mg : 노란색의 원형 필름코팅정 / 10/80mg : 분홍색의 원형 필름코팅정 / 20/80mg : 갈색의 원형 필름코팅정 / 10/160mg : 분홍색의 타원형 필름코팅정 / 20/160mg : 갈색의 타원형 필름코팅정

【효능 · 효과】 이 약은 두 약물(발사르탄과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

- **발사르탄**
  1. 본태고혈압
  2. 심부전
     ACE억제제에 불내성(intolerant)인 심부전(NYHA class Ⅱ ~ Ⅳ)
  3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소
     증상, 증후 혹은 방사선학적으로 좌심실 부전 및/또는 좌심실 수축 기능 부전을 가진 임상적으로 안정된 환자에서의 심근경색 후 사망 위험성 감소
- **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 콜로스테롤을 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 발사르탄/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

- **발사르탄**
  1. 본태고혈압
     식사 중 물과 함께 복용하거나 식간에 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예, 아침)에 복용할 것이 권장된다.
     1) 성인 : 성별, 인종에 상관없이 발사르탄으로서 1일 1회 80mg 경구투여가 권장된다.
        혈압강하효과는 2주 이내에 점진적으로 나타나며 4주 이후 최대효과를 나타낸다.
        혈압조절이 잘 되지 않는 환자는 용량을 1일 160mg까지 증량하거나 이뇨제를 병용투여 할 수 있다. 만약, 추가적인 혈압 강하가 필요할 경우, 1일 최대 320mg까지 용량을 증량할 수 있다.
     2) 고령자(75세 이상) : 이 약으로서 1일 1회 40mg으로 투여를 시작한다.
     3) 신장애환자 :
        (1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50mL/min : 용량 조절이 필요하지 않다.
        (2) 크레아티닌청소율 10 ~ 20mL/min : 이 약으로서 1일 1회 40mg으로 투여를 시작한다.
        (3) 크레아티닌청소율 10mL/min 미만 및 투석환자 : 이 약을 투여하지 않는다.
     4) 혈액 내 체액 부족 환자 : 혈액 내 체액이 부족한 환자의 경우(예, 고용량의 이뇨제 복용환자로 용량을 감량할 수 없는 경우), 이 약으로서 1일 1회 40mg으로 투여를 시작한다.
     5) 간장애환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자인 경우 이 약으로서 1일 1회 40mg으로 치료를 시작하며, 1일 80mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자에게 이 약을 투여하지 않는다.
     6) 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.
  2. 심부전
     성인 : 개시용량은 이 약으로서 1일 2회, 1회 40mg 경구투여가 권장되며, 1회 80mg 또는 160mg까지 증량할 수 있다. 이뇨제 병용 투여 시 이뇨제의 용량감소를 고려해야 된다. 1일 최대 투여 용량은 320mg으로 분할 투여한다. 이 약은 ACE억제제와 베타차단제와의 3중 병용투여는 권장되지 않는다.
  3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소
     성인 : 심근경색 발현 후 12시간 이내에 투여를 시작할 수 있다. 개시용량은 이 약으로서 1회 20mg씩 1일 2회로 시작하는 것이 권장되고, 이후 수주에 걸쳐 이 약을 1회 40mg, 80mg, 160mg을 1일 2회 투여하는 방식으로 환자의 내약성을 고려하여 용량을 증량한다.
     저혈압 증상 또는 신부전이 나타날 경우 감량을 고려한다.
     심근경색 후 다른 투여법(예, 혈전용해제, 아세틸살리실산, 베타차단제 및 스타틴 계열 약물)으로 치료 중인 환자에게도 이 약을 투여할 수 있다. 그러나 ACE억제제와의 병용은 권장되지 않는다.
  4. 신장애환자 : 크레아티닌청소율 10mL/min 이상인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 크레아티닌청소율 10mL/min 미만 및 투석환자에 대한 사용경험이 없으므로 이 약을 투여하지 않는다.
  5. 간장애환자 : 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 1일 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 1일 80mg 이상을 투여하는 경우, 용량 증량 시 치료의 유익성이 위험성을 상회하는지 고려해야 한다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자인 경우 이 약을 투여하지 않는다.
  6. 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.
- **로수바스타틴**
  1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type Ⅱa), 복합형 고지혈증(type Ⅱb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type Ⅲ) 및동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증
     이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 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 콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20mg까지 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 투여 시 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 5mg이다. 40mg 용량 투여는 금기이다.
  6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5mg이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40mg 용량 투여는 금기이다.
     발사르탄과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

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

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.
   1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
   2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부, 적절한 피임방법을 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) 중증의 간장애 환자, 간경화증 또는 담도폐쇄, 담즙정체 환자, 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
   4) 근병증환자
   5) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제 치료 시 혈관 부종의 병력이 있는 환자
   6) 중증의 신부전의 신손상 환자 (creatinine clearance (CL_{cr})<30mL/min)
   7) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌 안지오텐신 알도스테론계가 활성화되지 않기 때문으로 이 약을 투여하지 않는다.)
   8) 사이크로스포린 병용투여 환자
   9) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율< $60mL/min/1.73m^2$)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
   10) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 이 로수바스타틴 40mg 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
       중등도의 신손상 (크레아티닌청소율< 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
3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것.
   1) 고령자　　2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
   3) 경증 ~ 중등도 간장애 환자(경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)
      또한, 다른 HMG CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여 시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
   4) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
   5) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
   6) 고용량의 이뇨제 투여와 같은 나트륨 또는 체액 부족 환자(이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다.)
   7) 양측성 또는 편측성신동맥 협착증 환자(레닌 안지오텐신 알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.)
   8) 심부전 또는 심근경색 후 환자 : 신기능이 레닌 안지오텐신 알도스테론계(RAAS)의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 ACE억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
   9) 혈액투석 중인 환자, 엄중한 감염 요법 중에 있는 환자(저용량부터 투여하기 시작하고 증량을 하는 경우에는 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 행해야 한다.)
   10) 수술 전 24시간 이내의 환자
   11) 레닌 안지오텐신 알도스테론계(RAAS)의 이중차단 :안지오텐신 수용체 길항제(ARB), ACE 억제제 또는 알리스키렌 등 레닌 안지오텐신 알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
   12) 다른 HMG CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 합병증으로 설명되지 않는 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 이 약을 투여 받은 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. 치료 전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성 있게 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 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 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 한다. 시험 반복 시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.
   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 한다.
   14) 임상시험에서 이 약과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG CoA 환원효소 저해제와 피브린산 유도체(겜피브로질, 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제)를 투여 받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브로질은 HMG CoA 환원효소 저해제와 병용 시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나니아신과 병용투여 시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40mg 용량은 금기이다.
   15) 고용량 특히 로수바스타틴 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴 40mg 투여 환자의 추적 기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.
   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 한다.
4. 이상반응
   고혈압과 고지혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 166명의 환자들을 대상으로 발사르탄과 로수바스타틴의 병용투여에 대한 임상시험을 수행한 결과, 병용투여로 인한 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 대부분의 이상반응은 경증 혹은 중등도였다. 임상시험에서 3% 이상 보고된 이상반응은 다음과 같다.

	발사르탄/로수바스타틴 병용투여군 (n=43)	발사르탄 단일제군 (n=41)	로수바스타틴 단일제군 (n=37)	위약군 (n=45)
소화불량	2.3%	4.9%	0%	0%
구역	4.7%	0%	0%	0%
흉부 불쾌감	0%	4.9%	0%	0%
어지러움	2.3%	4.9%	0%	0%
두통	4.7%	0%	0%	6.7%

그 외에 결막출혈, 변비, 무력증, 흉통, 안면 부종, 말초 부종, 비인두염, 요로감염, 타박상, 혈중 간 아미노전달효소(AST, ALT) 수치 증가, 혈중 크레아티닌 포스포키나아제 증가, 혈중 칼륨 증가, 감마 글루타밀 전이효소 증가, 근골격계 경직, 사지 통증, 지각감퇴, 불안, 상기도 감염 등의 증상이 1명 이상의 환자에서 발생하였다.

※ 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 698명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 14.90%(104/698명, 총 137건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 2.29%(16/698명, 19건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.14%(1/698명, 1건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	호흡기계 질환	인두염, 편도염	
	중추 및 말초신경계 장애	척추관협착, 실어증	실어증
	위장관계 장애	구역, 구강출혈, 구토	
	대사 및 영양 질환	인슐린비의존성 당뇨병, 당뇨합병증	
	근육 골격계 장애	다리골절, 척추골절, 골절	

발현 빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 2.29%(16/698명, 19건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.14%(1/698명, 1건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	피부와 부속기관 장애	피부종괴	
	심장 박동 장애	2도방실차단	
	청력 및 전정기관 장애	전정염	
	시각 장애	망막박리	
	신생물	상세불명의 피부종양유사상태	
	방어기전 장애	대상포진	
	기타 용어	추간판탈출증	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 7.88% (55/698명, 62건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.00%(7/698명, 7건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	호흡기계 질환	객혈, 가래질환, 편도염, 기관지염	
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 척추관협착, 실어증, 쉰소리	실어증
	위장관계 장애	위식도역류, 게실염, 위염, 구강출혈, 구내염	위염
	전신적 질환	손목터널증후군, 오한, 얼굴홍조	
	대사 및 영양 질환	혈당증가, 중성지방증가, 인슐린비의존성 당뇨병, 당뇨합병증, 고콜레스테롤혈증	
	일반적 심혈관 질환	혈압상승, 고혈압악화	혈압상승, 고혈압악화
	근육 골격계 장애	목/어깨통증, 다리골절, 발가락골절, 척추골절, 골절, 골수염	골수염

발현 빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 7.88% (55/698명, 62건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.00%(7/698명, 7건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	피부와 부속기관 장애	피부감염, 상세불명의 피부염증, 피부종괴, 국소피부반응	
	심장 박동 장애	심계항진, 2도방실차단	심계항진
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증악화	
	청력 및 전정기관 장애	청각이상, 전정염	
	비뇨기계 질환	과민성방광, 혈중크레아티닌증가	혈중크레아티닌 증가
	시각 장애	망막박리, 유리체박리	
	신생물	상세불명의 피부종양유사상태	
	생식기능 장애(남성)	전립선비대	
	방어기전 장애	대상포진	
	기타 용어	추간판탈출증, 찢긴상처	

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

○ 발사르탄에서 수집된 정보
1) 고혈압 환자
   이 약으로 치료받은 고혈압 환자 2,316명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발생율을 비교하였다. 다음 이상반응 표는 12주 이상 동안 여러 용량의 발사르탄(10 ~ 320mg)으로 치료받은 10개의 임상시험을 바탕으로 한 것으로 2,316명 중 1,281명 및 660명이 각각 80mg, 160mg을 투여 받았다. 이상반응 발생율은 이 약의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 무관했기 때문에 1% 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다.
   기타 : 1% 미만 이상반응은 부종, 무력증, 불면증, 발적, 성욕감퇴, 어지럼(vertigo) 등이며 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

	발사르탄 n=2,316(%)	위약 n=888(%)		발사르탄 n=2,316(%)	위약 n=888(%)		발사르탄 n=2,316(%)	위약 n=888(%)
두통	9.8	13.5	설사	2.1	1.8	복통	1.6	1.0
어지럼(dizziness)	3.6	3.5	피로	2.1	1.2	구역	1.5	2.0
바이러스 감염	3.1	1.9	비염	2.0	2.3	인두염	1.2	0.7
상부기도 감염	2.5	2.4	부비동염	1.9	1.6	관절통	1.0	1.0
기침	2.3	1.5	배통(요통)	1.6	1.4			

2) 심부전 환자
   발사르탄 심부전 연구(Val HeFT)의 4개월을 포함한 단기간의 이중맹검 연구에서 다음의 약물관련 이상반응이 위약치료 환자보다 발사르탄 치료 환자에서 빈번하게 1% 이상의 발생율로 관찰되었다. :
   어지럼, 저혈압, 기립어지럼, 기립저혈압, 피로, 설사, 두통, 구역, 신기능 손상, 고칼륨혈증, 모든 환자는 심부전을 위해 이뇨제, 디기탈리스, 베타차단제 또는 ACE억제제를 포함한 다중요법으로 치료 받았다.
   Val HeFT의 장기 데이터에서 단기 연구동안 이미 알려진 것 이외의 다른 이상반응은 나타나지 않았다.
3) 심근경색 후 환자
   심근경색 후 고위험환자군에 대해 발사르탄, 캅토프릴 및 발사르탄과 캅토프릴을 장기 투여 시 각각의 유효성 및 안전성을 비교한 다국적, 다기관, 이중맹검, 무작위, 대조약 비교 평행 그룹 연구인 VALIANT 결과 발사르탄의 안전성은 해당 인구군(예, 심부전 환자)과 약물 자체 성질, 심혈관계 위험요소, 심근경색 후 상태에서 치료받은 환자들의 임상적 진행 상황 등에 부합하였다.
   중대한 이상반응은 주로 심혈관계 반응이었으며, 일반적으로 내재 질환과 연관되어 있었다. 이는 일차적 평가 지표였던 모든 원인에 의한 사망률 결과에도 반영된다. 시험 약물과의 연관성이 의심되는, 빈도가 0.1% 이상이며 발사르탄 투여군에서 캅토프릴 투여군보다 더 흔하게 나타나는 치명적이지 않은 중대한 이상반응은 고칼륨혈증, 기절, 심부전, 저혈압, 혈관신경부종, 신기능 손상에 관련된 반응들이었다.
   이상반응으로 인해 투약을 완전히 중단한 환자의 비율은 발사르탄투여군에서 5.8%, 캅토프릴투여군에서 7.7%였다.
4) 외국의 임상시험 및 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났다.
   (1) 심부전, 부정맥, 졸음, 심방세동, 구토, 변비, 구갈, 식욕부진, 권태감
   (2) 매우 드물게 혈관부종, 발적, 가려움, 혈청병, 혈관염을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응, 신기능 손상, 실신, 비출혈, 간염, 부정맥
   (3) 간질성 폐렴 : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타나는 일이 있으므로, 이러한 경우에는 투여를 중지하고, 부신피질 호르몬제의 투여 등, 적절한 처치를 행하여야 한다.
   (4) 저혈당 : 특히, 당뇨병 치료 중인 환자에게서 저혈당 증세가 나타나는 경우가 있기 때문에, 관찰을 충분히 하여 탈진감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 의식장애 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하여야 한다.
   (5) 혈관부종(얼굴, 입술, 인두, 혀 부종 등이 증상), 간염, 신부전과 같은 이상반응이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
   (6) 고칼륨혈증 : 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
   (7) 쇼크, 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 중 엄격한 소금 감소 요법, 이뇨제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
   (8) 횡문근융해증 : 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
   (9) 이 외 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다.
5) 실험실적 검사
   (1) 이 약을 투여받은 환자 0.8%, 0.4%에서 각각 적혈구용적, 헤모글로빈이 20%이상 감소했다. 대조적으로 위약투여군 0.1%에서도 적혈구용적, 헤모글로빈 감소가 나타났다.
   (2) ACE억제제로 치료받은 환자의 1.6%에서 호중구감소증이 관찰된 반면 이 약으로 치료받은 환자에서는 1.9%에서 관찰되었다.
   (3) 고혈압 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총 빌리루빈치의 상당한 증가가 관찰되었는데 ACE억제제로 치료받은 환자에서는 각각 1.6%, 6.4%, 12.9% 증가가 관찰된 반면 이 약으로 치료받은 환자에서는 각각 0.8%, 4.4%, 6% 증가하는 것이 관찰되었다.
       발사르탄을 투여 받는 본태고혈압 환자는 특별한 실험실적 수치 모니터링이 필요하지 않다.
   (4) 심부전 환자에서 50%이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(0.9%)보다 발사르탄 치료그룹(3.9%)에서 더 많이 관찰되었다. 또한 20%이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(5.1%)보다 발사르탄 치료그룹(10%)에서 더 많이 관찰되었다.
       심부전 연구에서 BUN의 50% 이상 증가는 위약 그룹(6.3%)보다 발사르탄 치료그룹(16.6%)에서 더 많이 관찰되었다.
   (5) 임상검사치에 대한 영향
       때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.
6) 국내 시판후 조사결과
   국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1171명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 7.00%(82/1171례)로 보고되었으며 이중 3.07%(36/1171례)가 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사되었다. BUN증가가 0.85%(10/1171례)로 가장 많았고, 그 다음은 두통, 어지럼, 기침이 각각 0.43%(5/1171례), 부종 0.17%(2/1171례), 경직, 무력 0.09%(1/1171례)의 순으로 나타났다.
   시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 빈혈, 이명이 각각 2례, 긴장항진, 운동기능 감소증, 혼미, 흉통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.

○ 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		췌장염

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	때때로	드물게
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증(근육염 포함) 횡문근융해증
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9mmol/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 나타났다.

2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20mg에서는 1%미만, 40mg에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20mg 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 20mg 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여 받은 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 투여 받은 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, 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(빈도불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS)(빈도불명)
   근골격계 : 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 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 장기투여시간질성 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.

5. 일반적 주의
   중증피부이상반응 : 스티븐스 존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로수바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조언하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다.
   만약 환자에게 이 약의 사용으로 스티븐스 존슨 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했던 경우 언제라도 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

   ○ 발사르탄
   1) 이 약의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
      (1) 혈액 투석중인 환자
      (2) 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)
      (3) 엄격한 염분 제한 중인 환자
   2) 고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.
   3) 신동맥 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 이 약의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌 안지오텐신 알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.
   4) 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 발사르탄 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 이 약 투여 시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.
   5) 이 약을 투여 받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다.
      레닌 안지오텐신 알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌 안지오텐신 알도스테론계의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제와 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 이 약에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
      심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다.
      몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 이 약 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.
   6) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.
   7) 최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.
   8) 다른 혈압강하제와 마찬가지로 강압작용에 의해 어지럼, 휘청거림 등이 나타날 수 있으므로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의해야 한다.

   ○ 로수바스타틴
   1) 간질성폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여 시 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 시판 후 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 투여 시 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 5.6~6.9mmol/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) 면역매개성 괴사성 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 괴사성 근육병증이 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

6. 상호작용
   발사르탄 160mg과 로수바스타틴 20mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물 약물 상호작용 시험 결과, 이 두 약물의 병용투여 시 발사르탄의약동학은 영향을 받지 않았다. 발사르탄 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 11% 정도 감소(Cmax: 0.89, 90% 신뢰구간, 77~102%), AUC는 13% 정도 감소(AUC: 0.87, 90% 신뢰구간, 79~95%)하였다. 다른 약물들과 발사르탄/로수바스타틴의 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 발사르탄과 로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

   ○ 발사르탄
   1) 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었다.
      시메티딘, 와르파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로르티아지드, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다. 시메티딘과 병용 시, 발사르탄의 전신 노출이 증가할 수 있으며, 글리벤클라미드와 병용 시 발사르탄의 전신 노출이 감소할 수 있다.
      이 약은 유의성 있는 정도까지 대사되지 않기 때문에 임상적으로 CYP 450 효소계의 대사유도나 대사저해에 의한 약물간 상호작용이 나타나지는 않을 것으로 예측된다. 이 약은 혈장단백에 대해 높은 결합력을 보였지만 생체 내 연구에 의하면 디클로페낙, 푸로세미드, 와르파린과 같이 단백결합이 높은 약물에 대해 어떤 상호작용도 나타내지 않았다.
   2) 칼륨보전이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로라이드)나 칼륨보충제 또는 칼륨함유 염류제 혹은 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물(예, 헤파린) 병용 시 혈중 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 혈중 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 신중해야 한다.
   3) 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(NSAID)(예, 선택적인 COX 2억제제, 아세틸살리실산(> 3g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용 시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제와비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용 시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.
   4) 리튬과 ACE억제제를 병용 투여했을 때 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었으며, 매우 드물게 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제에서도 보고되었다. 병용 요법이 반드시 필요하다고 판단되는 경우에는 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다.
   5) 전달체(transporters) : 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜피신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
   6) 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 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율< $60mL/min/1.73m^2$)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

   ○ 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.
      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 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 75~200mg 1일 2회, 6개월간	10mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다로루타마이드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가
레고라페닙 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300mg/ 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회 투여	3.1배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
옴비타스비르25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1일1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간	2.2배 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

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
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
포삼프레나비어 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
에리스로마이신 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% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 이 약 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.
      푸시디산 : 로수바스타틴과 푸시디산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시디산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시디산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.
   2) 이 약이 다른 약물에 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(예:와파린)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/피브린산유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 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 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5mg을 투여해야 한다.
      경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyloestradiol와 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.
      기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
   ○ 발사르탄
   1) 이 약의 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 ACE억제제(레닌 안지오텐신 알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 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 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고 되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상이 나타났다는 보고가 있다. 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 중지한다. 레닌 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 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.
   2) 이 약이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫트에 대한 실험에서 유즙 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유 중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.
   3) 이 약이 사람의 생식능에 대한 영향에 대한 정보는 없다. 랫트에 대한 시험에서 발사르탄의 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

   ○ 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
   고령자인 경우에는 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않다고 보기 때문에, 저용량으로부터 투여를 시작하는 등, 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다. 고령자에 대한 약물동태 시험에서 발사르탄의 혈중농도가 비고령자에 비해 높은 것으로 나타났다.
10. 과량투여시의 처치
    이 약을 사람에 과량 투여한 자료는 없다. 과량 투여 시 혈액 투석은 도움이 되지 않는다.
    ○ 발사르탄
    이 약의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 의식저하, 순환허탈 및 쇼크, 빈맥, 부교감 신경 자극에 의한 서맥이 예측된다. 복용직후라면 구토를 유도하거나 약용탄을 투여하고 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다.
    ○ 로수바스타틴
    과량 투여 시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다.
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. 의약품동등성시험 정보[주1]
    가. 시험약 브이알정20/160mg(동광제약㈜)과 대조약 로바티탄정20/160밀리그램(㈜엘지화학)을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 58명의 혈중 발사르탄과 로수바스타틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈로수바스타틴〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	로바티탄정 20/160밀리그램 (㈜엘지화학)	199.0±75.5	20.00±8.93	4.50 (1.50~5.00)	9.84±1.73
시험약	브이알정 20/160mg (동광제약㈜)	198.9±69.9	19.32±8.68	4.50 (2.00~6.00)	9.73±1.87
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9636 ~ 1.0583	log 0.9075 ~ 1.0252		

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=58)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도 시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈발사르탄〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-24hr} (μg · hr/mL)	C_{max}(μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	로바티탄정 20/160밀리그램 (㈜엘지화학)	24.57±10.70	3.751±1.968	3.00 (1.50~8.00)	6.69±1.38
시험약	브이알정 20/160mg (동광제약㈜)	23.57±8.77	3.551±1.490	3.00 (1.00~5.00)	6.76±2.10
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9207 ~ 1.0552	log 0.9056 ~ 1.0736		

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=58)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도 시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

    나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 브이알정5/80mg, 브이알정10/80mg, 브이알정10/160mg 및 브이알정20/80mg(동광제약㈜)은 대조약 브이알정20/160mg(동광제약㈜)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.(5/80mg, 10/80mg, 10/160mg, 20/80mg만 해당)
    주1. 이 약은 동광제약㈜의 브이알정5/80mg, 브이알정10/80mg, 브이알정10/160mg 및 브이알정20/80mg(동광제약㈜)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 동광제약㈜에 위탁 제조하였음.
13. 기타
    ○ 발사르탄
    다수 종의 동물을 이용한 전임상 안전성 실험에서 생식독성을 제외하고는 전신 독성 혹은 특정 장기에 대한 독성은 관찰되지 않았다. 임신기간의 마지막 3개월 및 수유기에 600mg/kg/day를 투여한 랫트의 자손에서 생존율 감소와 신체발달의 약간 지연됨이 관찰되었다. 전임상 안전성 결과는 주로 약물의 약리학적 성질에 부합하였으며 임상적인 유의성은 없었다. 변이원성, 염색체이상유발성, 발암성은 나타나지 않았다.
    ○ 로수바스타틴
    1) 일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에 대한 특별한 위험은 없다. 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 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 C_{max}중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

【포장단위】 30정/상자(10정/PTPx3)

【저장방법 및 사용기간】 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변패 또는 오손된 제품 발견될 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
※ 본 제품에대하여 자세한 정보를 원하시는 분은 소비자상담실(☎031 377 7909)로 문의하시기 바랍니다.
※ 이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 한국휴텍스제약(주) 홈페이지(www.hutecs.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인해 주십시오.
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(☎1644 6223)
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.
※ 이 약을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 본 첨부문서를 이 약과 함께 보관하십시오.

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 합니다.

HUTECS
한국휴텍스제약(주)
경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99
우수의약품제조관리기준
KGMP 적격지정업체

제조의뢰자 : 한국휴텍스제약㈜ 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99
제 조 자 : 동광제약㈜ 경기도 평택시 산단로 115

설명서 작성일 : 200820　　설명서 개정일 : 220106