| | |
|---|---|
| 규격 | 160x470 |
| 종이 | 45모조지 |
| 접지 | 미접지 |
| 삼진기획 | |

전문의약품

# 젤로스타정 20/20mg, 20/10mg, 20/5mg

HT-200529

## Xelostar Tab.

**【원료약품 및 분량】** 1정 중

20/20mg : 유 효 성 분 : 올메사르탄메독소밀(JP) ······ 20mg
로수바스타틴칼슘(EP) ······ 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg)
첨가제(동물유래) :유당수화물 〈기원동물 : 소, 사용부위 : 우유〉
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

20/10mg : 유 효 성 분 : 올메사르탄메독소밀(JP) ······ 20mg
로수바스타틴칼슘(EP) ······ 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg)
첨가제(동물유래) : 유당수화물 〈기원동물 : 소, 사용부위 : 우유〉
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소,히드록시프로필셀룰로오스

20/5mg : 유 효 성 분 : 올메사르탄메독소밀(JP) ······ 20mg
로수바스타틴칼슘(EP) ······ 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg)
첨가제(동물유래) : 유당수화물 〈기원동물 : 소, 사용부위 : 우유〉
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

**【성 상】** 흰색 또는 미황색의 원형 필름코팅정제

**【효능 · 효과】**

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

**○ 올메사르탄메독소밀**

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 분리 반출법)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 올메사르탄메독소밀/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

**○ 올메사르탄메독소밀**

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
   18세 미만 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.
   올메사르탄메독소밀과 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 투여 항 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.
   11) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)환자(6. 약물상호작용 항 참조)
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
   1) 혈액량이나 염이 감소된 환자혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여한 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게서 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 계속 할 수 있다.
   2) 레닌-안지오텐신-알도스테론 저해레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하기 때문에, 이 약을 투여한 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예: 심한 울혈성 심부전 환자)에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 저해제를 사용한 치료는 핍뇨증, 진행성 고질소혈증, (드물게) 급성 신부전 또는 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있다.
   3) 신장애환자 및 신장이식환자신장기능이상 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 환자단측성 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) 혈압강하작용에 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 저하 작용이 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 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.
      - 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 한다. CK값이 기저상태에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 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(겜피브로질, 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제)를 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 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(올메사르탄메독소밀/로수바스타틴 복합제)의 임상시험을 수행한 결과, 이 약에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 일반적으로, 이 약은 내약성이 좋았다.
   올메사르탄메독소밀40mg/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 1건 이었으며, 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: 흉통
   - 기타 : ALT 상승, AST 상승, 혈중 크레아티닌 상승, 크레아티닌 청소율 감소, 발치

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

   **○ 올메사르탄메독소밀에서 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, 크레아틴인산활성효소 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 이상반응은 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 투여 환자 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, 만성흡수불량증(sprue)-유사 장질환(5. 일반적주의 항 참조)
   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 조사 결과 유해사례 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,<br>복부 통증 | | 췌장염 |
| 피부 및 피하조직 | | 가려움증,<br>발진 및 두드러기 | |
| 근골격계 및 결합조직 | 근육통 | | 근육병증 (근육염 포함)<br>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, 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, 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 : 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 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
      - 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
      - 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

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

   **○ 올메사르탄메독소밀**
   1) 이뇨제나 다른 혈압강하제를 이미 투여 받고 있는 간장애 환자는 혈압과 간기능을 신중히 모니터링해야 한다.
   2) 만성흡수불량증(Sprue)-유사 장질환 : 국외 시판 후 유해사례로 이 약을 복용한지 수 개 월에서 수 년 된 환자에서 현격한 체중 감소를 동반한 중증의 만성 설사가 발생된 건이 보고되었다. 환자의 장 조직검사에서 융모수축이 흔히 관찰되었다. 환자가 치료 중에 이와 같은 증상이 생겨 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 증상이 사라지고 만성흡수불량증-유사 장질환이 조직검사에서 확정될 경우, 이 약을 다시 복용하지 않아야한다.

   **○ 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) 이 약을 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 5.6~6.9mmol/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 로수바스타틴 투여군에서 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. 약물상호작용
   올메사르탄메독소밀 40mg과 로수바스타틴 20mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용 시험결과, 이 두 약물의 병용투여 시 올메사르탄메독소밀 및 로수바스타틴의 약동학은 서로 영향을 받지 않았다. 다른 약물들과 올메사르탄메독소밀/로수바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 올메사르탄메독소밀과 로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

   **○ 올메사르탄메독소밀**
   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 혈청 칼륨치는 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 3그람 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) 레닌-안지오텐신계의 이중 차단
      안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACEI) 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌안지오텐신계(Renin-Angiotensin system)의 이중 차단은 단독 요법과 비교시 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 그러므로 이 약과 안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다.당뇨병 환자 및/또는 신장애 환자(사구체여과율<60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.
   6) 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 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).

| 병용한 약물 요법 | 로수바스타틴 요법 | 로수바스타틴 AUC의 변화 |
|---|---|---|
| 사이클로스포린 75~200mg 1일 2회, 6개월간 | 10mg 1일 1회, 10일간 | 7.1배 증가 |
| 레고라페닙 160mg 1일1회, 14일간 | 5mg, 단회투여 | 3.8배 증가 |
| 아타자나비어 300mg/<br>리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간 | 10mg, 단회 투여 | 3.1배 증가 |
| 벨파타스비르 100mg 1일 1회 | 10mg, 단회투여 | 2.7배 증가 |
| 옴비타스비르25mg/<br>파리타프레비르 150mg/<br>리토나비르 100mg 1일1회/<br>다사부비르 400mg 1일2회, 14일간 | 5mg, 단회투여 | 2.6배 증가 |
| 그라조프레비르 200mg/<br>엘바스비르 50mg 1일1회, 11일간 | 10mg, 단회투여 | 2.3배 증가 |
| 글레카프레비르 400mg/<br>피브렌타스비르 120mg 1일1회, 7일간 | 5mg 1일1회, 7일간 | 2.2배 증가 |
| 로피나비어 400mg/<br>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/<br>리토나비어 100mg 1일 2회, 7일간 | 10mg 1일 1회, 7일간 | 1.5배 증가 |
| 티프라나비어 500mg/<br>리토나비어 200mg 1일 2회, 11일간 | 10mg, 단회 투여 | 1.4배 증가 |
| 드로네다론 400mg 1일 2회 | 10 mg | 1.4배 증가 |
| 이트라코나졸 200mg 1일 1회, 5일간 | 10mg, 단회 투여<br>80mg, 단회 투여 | 1.4배 증가<br>1.3배 증가 |
| 에제티미브 10mg 1일 1회, 14일간 | 10mg, 1일 1회, 14일간 | 1.2배 증가 |
| 포셈프레나비어 700mg/<br>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 병용투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 이 약 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.
      - 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.
   2) 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 병용투여하면 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/피브린산 유도체 : 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, 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.
      - 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.
7. 임부 및 수유부에 대한 투여

   **○ 올메사르탄메독소밀**
   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 수십 례가 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 임산부에게 투여한 임상 경험은 없다. 이 약을 1000mg/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 1mg/kg/day(사람 최대 투여 권장량의 절반; 더 높은 용량은 토끼에서는 치사량이므로 태아발육에 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(귓바퀴 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 올메사르탄메독소밀 성분은 사람에서 모유로 이행되는지 여부가 알려져 있지 않으나, 랫트의 경우 낮은 농도로 이행되었다. 영아에게 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로 수유부에게 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 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
9. 고령자에 대한 투여
   이 약의 올메사르탄메독소밀 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

   **○ 올메사르탄메독소밀**
   사람의 과다복용에 대한 자료는 한정되어 있다. 과다복용으로 인해 가장 빈번히 나타나는 증상은 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. 의약품동등성시험 정보[*1]
    가. 시험약올르메틴정20/20밀리그램[한국콜마㈜]과 대조약올로스타정20/20밀리그램[㈜대웅제약]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 32명의 혈중 올메사르탄 및 로수바스타틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, $C_{max}$)를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈올메사르탄〉

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{0-48hr}$ (ng · hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 올로스타정 20/20밀리그램 [㈜대웅제약] | 4276±1159 | 671.9±169.7 | 1.75 (1.00~3.00) | 7.32±1.36 |
| 시험약 | 올르메틴정 20/20밀리그램 [한국콜마㈜] | 4761±1199 | 756.0±197.8 | 2.00 (1.00~4.00) | 7.25±1.16 |
| 90% 신뢰구간*<br>(기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 1.0498 ~ 1.2022 | log 1.0239 ~ 1.2471 | – | – |

(AUC, $C_{max}$, $t_{1/2}$ : 평균값±표준편차, $T_{max}$ : 중앙값(범위), n=32)
$AUC_t$ : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
$C_{max}$ : 최고혈중농도
$T_{max}$ : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$ : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈로수바스타틴〉

| 구분 | | 비교평가항목 | | 참고평가항목 | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | $AUC_{0-48hr}$ (ng · hr/mL) | $C_{max}$ (ng/mL) | $T_{max}$(hr) | $t_{1/2}$(hr) |
| 대조약 | 올로스타정 20/20밀리그램 [㈜대웅제약] | 245.6±82.5 | 26.80±12.52 | 3.50 (0.67~8.00) | 9.99±1.78 |
| 시험약 | 올르메틴정 20/20밀리그램 [한국콜마㈜] | 248.1±98.0 | 26.41±12.84 | 3.00 (1.00~5.00) | 9.84±2.58 |
| 90% 신뢰구간*<br>(기준 : log 0.8 ~ log 1.25) | | log 0.9304 ~ 1.0604 | log 0.8787 ~ 1.0811 | – | – |

(AUC, $C_{max}$, $t_{1/2}$ : 평균값±표준편차, $T_{max}$ : 중앙값(범위), n=32)
$AUC_t$ : 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, 시험약올르메틴정20/10밀리그램 및 올르메틴정20/5밀리그램[한국콜마㈜]은 대조약올르메틴정20/20밀리그램[한국콜마㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.(젤로스타정 20/10mg, 젤로스타정 20/5mg만 해당)

[*1] 이 약은 한국콜마㈜ 올르메틴정20/20밀리그램, 올르메틴정20/10밀리그램, 올르메틴정20/5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 한국콜마㈜에 위탁 제조하였음.

13. 기타

    **○ 올메사르탄메독소밀**
    이 약을 랫트에게 2년까지 경구투여 했을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최대 시험용량(2000mg/kg/day)은 평방미터 당 밀리그램 기준으로 볼 때, 사람 최대 투여 권장량인 40mg/day의 480배였다. 1000mg/kg/day(MRDH의 약 120배) 용량까지 투여한, p53 녹아웃 마우스에서의 6개월 투여실험과 Hras2 형질전환 마우스에서의 6개월 투여실험 결과, 이 약의 발암 효과는 나타나지 않았다.올메사르탄메독소밀과 올메사르탄은 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. 올메사르탄 메독소밀은 2000mg/kg까지 경구 투여했을 때, MutaMouse 장과 신장에서 in vivo 돌연변이 시험과 마우스 골수에서의 소핵유도를 측정하는 실험 결과 음성을 나타내었다. (올메사르탄은 시험하지 않았음.)이 약을 1000mg/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 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 Cmax 중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

**【포장단위】** 30정/상자((10정/Alu-Alu)X3)

**【저장방법 및 사용기간】** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
※ 본 제품에 대하여 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 : 한국콜마㈜ 세종특별자치시 전의면 산단길 245

설명서 작성일 : 200529