

규격	X3080	접지	미지정
종이	70모조	삼진기척	

전문의약품

듀오텔미정 40/5mg, 40/10mg, 40/20mg, 80/5mg, 80/10mg, 80/20mg

(텔미사르탄/로수바스타틴칼슘)

HT-201111

Duotelmi Tab.40/5mg, 40/10mg, 40/20mg, 80/5mg, 80/10mg, 80/20mg

【원료약품 및 분량】 1정 중	
40/5mg : 유 효 성 분 :	텔미사르탄(CP) 40mg 로수바스타틴칼슘(별규) 5.2mg(로수바스타틴(오로서 5mg)
첨가제(동물유래): 유당수화물 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유) 기타첨가제 : 메글루민, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 수산화칼륨, 오파드라이보홍색(20B640002), 인산수소칼슘수화물, 크로스보비돈, 포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨, D-만니톨	
40/10mg : 유 효 성 분 :	텔미사르탄(CP) 40mg 로수바스타틴칼슘(별규) 10.4mg(로수바스타틴(오로서 10mg)
첨가제(타르색소): 청색2호 알루미노레이크, 황색5호 알루미노레이크 첨가제(동물유래): 유당수화물 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유) 기타첨가제 : 메글루민, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 수산화칼륨, 오파드라이파란색(20B605000), 인산수소칼슘수화물, 크로스보비돈, 포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨, D-만니톨	
40/20mg : 유 효 성 분 :	텔미사르탄(CP) 40mg 로수바스타틴칼슘(별규) 20.8mg(로수바스타틴(오로서 20mg)
첨가제(동물유래): 유당수화물 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유) 기타첨가제 : 메글루민, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 수산화칼륨, 오파드라이흰색(OY-S-7223), 인산수소칼슘수화물, 크로스보비돈, 포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨, D-만니톨	
80/5mg : 유 효 성 분 :	텔미사르탄(CP) 80mg 로수바스타틴칼슘(별규) 5.2mg(로수바스타틴(오로서 5mg)
첨가제(동물유래): 유당수화물 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유) 기타첨가제 : 메글루민, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 수산화칼륨, 오파드라이보홍색(20B640002), 인산수소칼슘수화물, 크로스보비돈, 포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨, D-만니톨	
80/10mg : 유 효 성 분 :	텔미사르탄(CP) 80mg 로수바스타틴칼슘(별규) 10.4mg(로수바스타틴(오로서 10mg)
첨가제(타르색소): 청색2호 알루미노레이크, 황색5호 알루미노레이크 첨가제(동물유래): 유당수화물 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유) 기타첨가제 : 메글루민, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 수산화칼륨, 오파드라이파란색(20B605000), 인산수소칼슘수화물, 크로스보비돈, 포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨, D-만니톨	
80/20mg : 유 효 성 분 :	텔미사르탄(CP) 80mg 로수바스타틴칼슘(별규) 20.8mg(로수바스타틴(오로서 20mg)
첨가제(동물유래): 유당수화물 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유) 기타첨가제 : 메글루민, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 수산화칼륨, 오파드라이흰색(OY-S-7223), 인산수소칼슘수화물, 크로스보비돈, 포비돈, 푸마르산스테아릴나트륨, D-만니톨	

【성상】	
40/5mg	밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정
40/10mg	밝은 파란색의 타원형 필름코팅정
40/20mg	흰색의 타원형 필름코팅정
80/5mg	밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정
80/10mg	밝은 파란색의 타원형 필름코팅정
80/20mg	흰색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】	
이 약은 두 약물(텔미사르탄과로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.	
- 텔미사르탄 - 본태고혈압 - 심혈관 질환의 위험성 감소 ACE억제제를 내약성으로 투여할 수 없으며, 주요 심혈관 질환이 발병된 위험성이 높은 만 55세 이상의 환자(관상 동맥질환, 말초동맥질환, 뇌졸중, 일과성 허혈 발작에 대한 과거 병력이 있거나, 일단 장기 손상의 임상적 증거가 있는 고위험성 당뇨병 환자)에서 심근경색, 뇌졸중 및 심혈관 질환으로 인한 사망의 위험성 감소 - 로수바스타틴칼슘 - 원발성 고콜레스테롤혈증(이형전환 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 시이오벌의 보조제 - 동형전환 가족성 고콜레스테롤혈증에 시이오벌이나 다른 지질저하요법(예LDL반조분)의 보조제 - 고콜레스테롤혈증 환자에서 중증콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연 - 원발성이상비타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제 - 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 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 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 초기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자이다 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소	

【용법·용량】	
이 약의 주성분인 텔미사르탄 80mg과 로수바스타틴 20mg의 약물상호작용시험 결과, 로수바스타틴의 존재 하에서 텔미사르탄의 Cmax는 약 0.87배, AUC는 약 1.00배였으며, 텔미사르탄의 존재 하에서 로수바스타틴의Cmax는 약 1.71배, 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 - 텔미사르탄으로서 1일 1회 40mg경구투여할 것이 권장되며, 환자에 따라 1일 1회 20mg으로 유효할 수 있다. 필요한 경우 1일 1회 80mg까지 증량할 수 있다. 이 약은 히드로콜로이드아이지드 등의 티아지드계 이뇨제와 병용투여시 추가적인 혈압강화 효과를 나타낸다. 용량을 증가할 때는 치료시작 후 4~8주에 최대 혈압강화 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 환자에는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1회 40mg을 초과하지 않아야 한다.	
- 로수바스타틴칼슘 - 원발성고콜레스테롤혈증(이형전환 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성이상비타리포프로테인혈증(type III) 및 동형전환 가족성 고콜레스테롤혈증에 투여할 때 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하제를 하여야 하며, 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다. 식약과 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투여할 수 있다. 초하용량은 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. - 노인 : 용량조정이 필요하지 않다. - 신부전 환자 : 경증 및 중증도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중증도 신부전 환자에는 이 약 20mg 투여시 개별화 주의해야 한다. - 간부전 환자 : Child-Pugh 점수가 7 이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9 인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 감사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다. - 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5mg이다. 40mg 용량 투여는 금지이다. - 근경색에 걸리기 쉬운 환자 : 근경색에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5mg이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40mg 용량 투여는 금지이다. 텔미사르탄과로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.	

【사용상의 주의사항】	
1. 경고 인부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 명이 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다(‘임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조).	
2. 다른 환자에는 투여하지 말 것 - 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자 - 인부 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 알려주어야 할 때 투여한다. - 중증의 간장애 환자, 담도폐색 또는 담정증세 환자(텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 담즙 정체, 담도폐색성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 정소를 감소를 예상할 수 있다.) - 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자 - 중증증 환자 - 유전성 혈관부종 환자(기거나, ACE억제제 또는 안지오텐신 II수용체 길항제치로서 혈관부종의 병력이 있는 환자 - 중증의 신부전의 신장애 환자 (크레아티닌청소율< 30mL/min) - 사이크로스오린 병용투여 환자 - 당뇨병이나 중증도~중증의 신장애 환자(사구체여과율(60mL/min/1.73m2)에서 알리스키렌 함유제와의 병용 - 근경색/혈문근용해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40mg 용량 투여는 금지이다. 이러한 인자들은 아래와 같다 - 중증도의 신장애 (크레아티닌청소율< 60mL/min) - 중증신기능저하증 - 유전적인 간질환 병력 또는 가족력이 있는 경우 - 유전적인 간질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우 - 일코를 복용 - 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황 - 이이에게 환자 - 피브레이트 계열 약물 병용투여 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. 다른 환자에는 신상이 투여할 것. - 고령자 - 고혈륨혈증 환자 또는 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자 - 간장애 : 중증도 간장애 환자(중증도이하여 투여해야 하며, 텔미사르탄은 1일 1회 40 mg을 초과하지 않아야 한다.) - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 이 약의 효과, 예를 들면, 합병증으로 설명되지 않는 근육통 및 근경증, 드물게 혈문근용해증(로수바스타틴을투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중대한 환자에게, 면역과개성괴사성근염증이 보고되었다. 면역과개성근경증은 임상적 특징으로 근육인 약화 및 혈청 creatine kinase(CK)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다. - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근경증/혈문근용해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서 중증의 위험성과가 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전제 CK 값이 기저수준에서 유의성있게 증가/정상 상한치의 5배 이상 증가되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.	

- 신장애환자 - 간상신기능저하증 - 유전적인 간질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우 - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우 - 일코를 복용 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 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 임상적 불협화를 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. 무증상 환자에서 일반적임 CK치의 모니터링은 필요하지 않다. - 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK 값을 증가시킬 수 있는 기타 원인에서 발생하는 CK 값을 측정하지 않도록 한다. CK 값이 기저상태에서 유의성있게 증가/정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 5~7일 내에 확실시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK 값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 그 후 이 약을 투여하지 않는다. - 근경증이나, 혈문근용해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 폐혈증, 저혈압, 대수소, 청상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환 조절되지 않는 간질발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다. - 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와피브리산 유도제(겐피브로질, 사이크로스모드, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제를 투여받은 환자에서 근경과근병증의 빈도가 증가했다. 겐피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와병용시근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겐피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나니이아신과병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40mg 용량은 금지이다. - 로수바스타틴고용량 (최저 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 추가기간 동안에는 신기능 감사를 고려하여야 한다. - 로수바스타틴의약동학 시험에 이용한 코카시안인과비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 증강값이 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/로수바스타틴복합제)에 대한 임상시험을 수행한 결과, 텔미사르탄 또는 로수바스타틴 단일제 투여군과 비교하였을 때 내약성은 좋았으며 이 약 투여여야만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 텔미사르탄 80mg/로수바스타틴 10mg 또는 텔미사르탄 80mg/로수바스타틴 20mg 용량의 복합제 투여군(총 104명)에서 보고된 이 약과 관련된 이상반응은 다음과 같다. 신상신경계 : 두통, 체위성 어지러움, 수면무려증 심혈관계 : 혈압(수축기 또는 확장기) 상승, 확장기 혈압 감소, 저혈압 간 및 담도계 : ALT 상승 아래의 명시된 정보는 텔미사르탄 및 로수바스타틴 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다. - 텔미사르탄에서 수집된 정보 - 고혈압 환자에게 실시된 위약대조 임상시험에서 텔미사르탄 투여 후 보고된 전반적인 이상반응의 발현 빈도는 위약과 유사하며 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 텔미사르탄 안전성 프로파일은 심혈관 질환에 대상으로 실시한 임상시험에서 얻어진 것과 동일하였다. - 대역의 이상반응 목록은 고혈압 환자를 대상으로 실시한 대조 임상시험과 실제 후 조사로부터 수집된 것이다. 또한 아래의 표는 최고 6년까지 실시된 세 개의 장기간 임상 시험(심혈관 질환의 위험성 감소효과 평가를 위해 텔미사르탄을 투여받은 21,642명의 환자 포함)에서 보고된 중대한 이상반응과 임상시험의 중단을 요구한 이상반응을 고려하였다. 이상반응의 발생빈도는 다음과 같이 정의한다. : 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.	

발현부위	때때로	중상별 발현빈도	드물게
감염증	상기도 감염 (인두염, 부비동염 포함), 요로감염(방광염 포함)	패혈증(지명적 결과 포함)	
혈액 및 림프계	빈혈	혈소판 감소증, 호산구증가증	
면역계		과민증, 아나필락시스상 반응	
내사 및 영양	고칼륨혈증	저혈당	
정신	우울, 불면	불안	
신경계	실신		
눈		시각 이상	
귀 및 미로	어지럼		
심장	서맥	빈맥	
혈관	저혈압*, 기립저혈압		
호흡, 흉부 및 중격동	호흡곤란		
위장관	복통, 설사, 소화불량, 복부팽만감, 구토	복부불쾌감, 구강건조	
간 및 담도		간기능 이상/간장애**	
피부 및 피하조직	발한증가, 가려움, 발진	홍반, 혈관부종(지명적 결과 수반), 약물발진, 독성피부발진, 습진, 두드러기	
골격근 및 결합조직	근육통, 요통(예: 좌골신경통), 근육경련(다리경련)	관절통, 자지통증(다리통증), 힘줄통증(건염양상증)	
신장 및 비뇨기	급성신부전을 포함한 신장애		
전신 및 투여부위	가슴통증, 무력증(쇠약)	인물루멘지모양 질환	
검사치	혈중 크레아티닌 증가	혈중 요산 증가, 간효소 증가, 혈중 CK 상승, 헤모글로빈 감소	

*심혈관 위험성 감소를 위해 텔미사르탄을투여받은 환자 중 혈압이 조절되고 있던 환자군에서는 흔하게 보고됨. ** 일부인종(대부분으로 한 시판후경험에서 보고된 경우가 대부분임) 대조 이상 : 저혈당(드물게)이 나타난 사례가 있었으며(당뇨병 지모충인 환자에서 나타나기 쉽다). 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손 떨림, 집중력저하, 경련, 의식장애 등이 나타나지는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 3) 혈관부종 : 얼굴, 입술, 인두 후두, 허 등의 충창을 증상으로 하는 혈관부종이 나타나 후두부종 등으로 호흡 곤란을 초래한 사례도 보고되어 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우 에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 4) 고칼륨혈증 : 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 5) 신기능 장애 : 신부전을 보인 사례가 보고되어 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다. 6) 쇼크, 실신, 의식 소실 : 쇼크 혈압강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 치가운 기운, 구토, 의식 소실 등이 나타나 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 역행한 음분배하, 이뇨제 투여중 환자에서 낮은 용량에서 투여를 시작하고 증강하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 세심히 해야 한다. 7) 간기능 장애, 황달 : 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) 아나필락시스모양증상 : 호흡 곤란, 혈압강하, 후두부종 등이 증상으로 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 9) 신장성 폐렴(빈도 불명) : 발열, 기침, 호흡 곤란, 흉부 X 선 이상 등을 수반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신 피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다. 10) 혈문근용해(빈도 불명) : 근육통, 무력감, CK 상승, 혈중 및 요오미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈문근용해가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 위에서 언급한 이상반응 이외에 생체질량, 피로, 구역, 효과부족이 보고된 바 있다. 12) 국내에서 15,601명의 고혈압 환자를 대상으로 실시한 대규모 시판 후 사용안전조사결과 이상반응 발현율은 1.54%(240명/15,601례)이었으며, 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것은 1.2%(183명/15,601례)였다. 두통이 0.38%(60명/15,601례)로 가장 많았고, 그 다음은 어지럼 0.2%(33명/15,601례), 기침 0.13%(21명/15,601례), 소화불량 0.07%(11명/15,601례), 심계항진 0.06%(10명/15,601례) 등의 순이었다. 중대한 이상반응으로 부정부패 지시 보고되었다. 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로서, 시판 전 임상시험에서 위약보다 발현율이 낮았거나(※ 표시) 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같다(발현빈도의 순서는 발현 예수임).	
--	--

(1) 중증 및 말초 신경계 : 두통*(60), 얼굴경련(2), 감각이상(2), 마비(1) (2) 호흡기계 : 기침(2), 과소음(1), 폐렴(1) (3) 자율신경계 : 혼조(5), 발기부전(1), 식욕부진(1), 부정맥(1) (4) 전신 : 무력(4), 부종(3) (5) 정신신경계 : 상복부감조(2) (6) 피부 및 부속기부 : 얼굴부종(1), 발진(1), 탈모증(1) (7) 감각기관 : 결막염(1), 귀에서 소리가 남(1) (8) 혈소판 출혈 및 응고이상 : 정장출혈(1) - 이 중 신장애 환자의 이상반응 발현율은 0.9 % (4명/445례)로 두통, 어지럼, 근육통, 발진에 비해 상대적으로, 간장애 환자의 이상반응 발현율은 2.0 % (6명/236례)로 어지럼, 소화불량, 기침, 복통, 식욕부진, 무력이 보고되었다.	
--	--

- 로수바스타틴에서 수집된 정보 - 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 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).	
--	--

발현부위	흔하게	중상별 발현빈도	드물게
면역계	흔하게	흔하지 않게	
내분비계	당뇨*		혈관부종을 포함한 과민 반응
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		체장염
피부 및 피하조직	가려움증, 발진 및 두드러기		
근골격근 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함)
전신	무력증		혈문근용해증

알려지지 않음 (발현율 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.) 주 : JUPITER 임상시험에 등록된 혈당기 혈당기 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3%) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다. 2) 신장애 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 노년백이 음성 또는 극소량에서 부 이상으로 전환되는 현상이 10, 20mg에 대해서는 1%만인, 40mg에서는 약 3%에 나타났다. 노년백이 음성 또는 극소량에서 부 이상으로 증가하는 것은 20mg 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 조종 임상시험이나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험에서 나타나는 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다. 3) 골관격에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 골관격에 미치는 영향(예 : 근육통, 근육경련(근육 무력) 등)에 드물게 혈문근용해증 등이 이 약 모든 용량의 치료환자(특히 20mg 이상)에서 보고되었다.	
---	--

발현부위	흔하게	중상별 발현빈도	드물게
면역계	흔하게	흔하지 않게	
내분비계	당뇨*		혈관부종을 포함한 과민 반응
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		체장염
피부 및 피하조직	가려움증, 발진 및 두드러기		
근골격근 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함)
전신	무력증		혈문근용해증

알려지지 않음 (발현율 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.) 주 : JUPITER 임상시험에 등록된 혈당기 혈당기 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3%) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다. 2) 신장애 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 노년백이 음성 또는 극소량에서 부 이상으로 전환되는 현상이 10, 20mg에 대해서는 1%만인, 40mg에서는 약 3%에 나타났다. 노년백이 음성 또는 극소량에서 부 이상으로 증가하는 것은 20mg 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 조종 임상시험이나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험에서 나타나는 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다. 3) 골관격에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 골관격에 미치는 영향(예 : 근육통, 근육경련(근육 무력) 등)에 드물게 혈문근용해증 등이 이 약 모든 용량의 치료환자(특히 20mg 이상)에서 보고되었다.	
---	--

(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
레고라페닙 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회 투여	3.1배 증가
벨파라나비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
온바타비르25mg/ 파리타프래비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프래비르 200mg/ 엘바스타비르 50mg 1일1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
클레카프래비르 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
셀파르보닐 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보박 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
드로나데론 400mg 1일 2회	10mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200mg 1일 1회, 5일간	10mg, 단회 투여	1.4배 증가
에제티미브 10mg 1일 1회, 14일간	10mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포스파티나비어 700mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
알레글리라지드 0.3mg, 7일간	40mg, 7일간	유익한 차이 없음
실리마린 140mg 1일 3회, 5일간	10mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
페노피brate이트 67mg 1일 3회, 7일간	10mg, 7일간	유익한 차이 없음
리팜핀 450mg 1일 1회, 7일간	20mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
페토코나졸 200mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
플루코나졸 200mg 1일 1회, 11일간	80mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
에리스미아신 500mg 1일 4회, 7일간	80mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50mg 1일 2회, 14일간	10mg, 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.
- 이 약이 다른 약물에 미치는 영향
 - 와파린: 이 약과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유익한 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 병용여서는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
 - 페노피brate이트/피브란산유도체: 페노피brate이트와로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동태학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겔피피brate, 페노피brate이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질지하용량(일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여하든 병 병용증을 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 5 mg을 투여해야 한다.
 - 경구용 피임제: 경구용 피임제와 병용투여시, ethinylestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 이 약과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료를 가지고 있으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되며, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으므로 내역성으로 주의하여야.

- 기타 약물에의 영향 :다극신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유익한 상호작용을 나타내지 않았다.

- 임부 및 수유부에 대한 투여

- 델미사르탄

- 생성능: 델미사르탄이 사람의 생성능에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 암컷 및 수컷 캣트를 이용한 비임상시험에서 수태능에 대한 델미사르탄의 영향은 관찰되지 않았다.
- 임신 17주 동안 인지오덴신Ⅱ수용체 길항제의 사용은 권장되지 않으며 임신기간 중 이 약의 투약을 시작해서는 안 된다. 인지오덴신Ⅱ수용체 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 371 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부진, 요강소 그리고또는 목조, 기액독 또는 비가역적인 신부전, 지극히 낮은 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과다증도 보고되었고, 양수과다증은 태아 사지구조, 두개안면 기형 및 폐발육 부진과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 17에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 델미사르탄에 의한 것이었 명확히진 않지만 미숙, 지극내 발육지연, 동맥과 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물들처럼 이 약도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확실히된 즉시 투약을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 임신은 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 271 이후로 임부가 인지오덴신Ⅱ수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 조영부 감사가 권장된다. 또한 내장에서 이 약에 노출된 임부가 있는 신생아의 경우 충분한 배아, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.
- 델미사르탄이 모유에 이행되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나 캣트에 대한 실험에서 유즙 중에는 델미사르탄의 분비가 확인되었으며으로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

- 로수바스타틴

- 임부 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 클레스테롤 및 클레스테롤을 생성한 신물이 태아의 발달에 있기 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료에 얻게 되는 유익성을 상쇄한다. 동물실험에 의하면 제한된 생식독성의 증가가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신할 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은캣트의 모유로 이행한다. 사람에게의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.

- 아이에 대한 투여

- 이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.
- 고령자에 대한 투여
 - 고령자에게 투여함으로써 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다고 여되었다(뇌경색 등이 일어날 우려가 있다.). 고령자에 투여하는 경우에는 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
- 과량투여시의 처리

- 델미사르탄

사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다. 델미사르탄 과량투여 시 가장 흔한 증상으로 저혈압, 빈맥, 사맥/부교감신경 자극으로 인한), 어지럼 및 급성심부전 증이 보고되었다. 치료 저혈압 증후가 나타나면 보조적인 치료를 시행해야 한다. 델미사르탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않다. 환자를 주의깊게 관찰해야 하고 복통 후 경과성 및/또는 중상의 경증에 따라 대증적 보조적 치료를 실시한다. 구토유도를 고려할 수 있다. 활성탄이 처치에 유용할 수 있다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링해야 한다. 저혈압이 나타나면 환자를 높이고 염분과 체액 대용제를 빨리 공급해야 한다.

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

- 작용상의 주의

- 이 약이 오인된 기계적응동능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았으나 델미사르탄과 같은 혈압강하제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지럼이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작 시 주의하여야 한다.

- 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

- 2) 다른 용기에 부어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

- 3) 전도가를 위한 정보

- 1) 약리작용

- 델미사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker)로서안지오텐신 Ⅱ의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압하하 효과를 나타낸다.
- 로수바스타틴: HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 클레스테롤의 전구체인 메발로네이트의 합성을 억제한다.

- 2) 약동학적 정보

- 이 약(델미사르탄/로수바스타틴)과 기타허가된 의약품(델미사르탄단일제와로수바스타틴 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약학적 시험이 수행되었다. 총 36명의 건강한 성인에게 총 3회복합제 또는 3회가된 의약품으로서 델미사르탄 80mg과 로수바스타틴 20mg을 복용시단회투여하였다(2×4 교차시험). 혈청 델미사르탄, 로수바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를로그변환한 평균치와 각각의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.
- 델미사르탄/로수바스타틴의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학시험이 1번 수행되었다. 총 40명의 건강한 성인이 참여하였으며, 로수바스타틴 20mg, 델미사르탄80mg 또는 두 가지 성분을 병용하여 7일간 복용하였다(간단트로 구성된 2×2 교차시험). 시험결과 로수바스타틴/로수바스타틴 또는 델미사르탄의약동학에 영향을 미치지 않았지만, 로수바스타틴은델미사르탄의존재하에Cmax가 약 1.7배로 증가하였다.
- 이 약으로 수행된 시험은 아니지만, 로수바스타틴은 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과비교시 AUC 및 Cmax 중앙값이 약 2배 증가하였다. 인종학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는약동학 차이 없었다.

- 임상시험 정보

고지혈증을 동반한 고혈압 환자 312명(sately set)을 대상으로 델미사르탄/로수바스타틴 8주 병용요법과 각 단일요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 이중눈가림, 위약대조, 맹행군 시험이 1번 수행되었다. 시험대상환자들은 무작위배정 전 4~6주간 의 처치 생활습관 교정기 이후 좌위수축 혈압과 NCEP ATP Ⅲ 위험도(≥160 mmHg, LDL-C71 기초에 적절한 대장치가 시험군(델미사르탄/로수바스타틴 80/20mg), 시험군(델미사르탄/로수바스타틴 80/10mg) 또는 대조군(로수바스타틴 80mg), 대조조3 (로수바스타틴 20mg), 대조조3 (로수바스타틴 10mg) 또는 위약군)무작위배정되었다.

관동 일차 유효성 평가변수로서 델미사르탄 투여군 대비 델미사르탄/로수바스타틴 병용투여군의 LDL-C 변화율(%)과 로수바스타틴 투여군 대비 델미사르탄/로수바스타틴 병용투여군의 siDBP변화량을 평가하였다.

기저치 대비 8주 LDL-C 변화율(LS Mean ± 표준오차)은 델미사르탄/로수바스타틴 80/20mg 병용투여군에서 -51.75 ± 2.22%, 델미사르탄/로수바스타틴 80/10mg 병용투여군에서 -40.93 ± 2.28%인 반면, 델미사르탄 80mg 단독투여군에서는 0.52 ± 2.23%로 병용투여군이 단독투여군에 비해 LDL-C 변화율이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다(p<0.0001). 기저치 대비 8주 수DBP변화량(LS Mean ± 표준오차)은 델미사르탄/로수바스타틴 80/20mg 병용투여군, 델미사르탄 80mg 단독투여군, 로수바스타틴 10mg 단독투여군에서 각각 -8.25 ± 1.29mmHg, -8.06 ± 1.29mmHg, -8.06, 로수바스타틴 20mg 단독투여군 대비 siDBP변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. (p<0.001).

- 4) 독성시험정보

- 반복투여독성
 - 랫드에서 시험물질(델미사르탄/로수바스타틴)을 13주간 경구투여한 반복투여시험이 실시되었고, 각 단일성분에서 알려진 영향 이외 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.
- 생식발달독성
 - 복합적 개발을 위하여 생식발생독성시험이 추가로 수행되지는 않았으나, 각 단일제에 대하여 알려진 생식발생독성은 다음과 같다.
 - 델미사르탄 : 기형발생에 대한 증거는 없으나, 동물실험에서 체중감소, 개안 지연, 치사를 증가와 같은 후세대의 출생 후 발생하여 델미사르탄의 잠재적인 위험이 보고되었다.
 - 로수바스타틴 : 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동독자 3가지 감소, 동독자 무게 감소, 치체대 생성 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.

【포장양위】 30정/상지(10정/PTP×3)
【저장방법 및 사용기간】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변패 또는 오손된 제품 발견될 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환하셔 됩니다.

미국 식품의약품에 제출한 정보를 원하시는 분은 소비자상담실(☎031-377-7909)로 문의하시기 바랍니다.

이 약에 대한 개정입지 이후 변경된 내용은 한국약품공업(주) 홈페이지(www.huteics.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인해 주십시오.

※ 부작용 피해구제 신청 : 한국약품안전관리원(☎1604-6223)
※ 사용(유효)기한 : 다른 의약품은 사용하지 않도록 주의하십시오.

※ 이 약을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 본 첨부문서를 이 약과 함께 보관하십시오.

「약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 합니다.」

HUTECS 한국유타엑스레파(주)
경기도 화성시 향남읍 제막공단3길 99
KGMP 적격약업소

제조/외주자 : 한국유타엑스(주)약
경기도 화성시 향남읍 제막공단3길 99
제 조 자 : 일동제약(주)
경기도 안성시 공단1로 25

설명서 작성일 : 201111

로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 CK 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. CK 수치가 현저히 증가(정상치의 5배 이상 증가하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여 한다.

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

- 5) 국의 시판 후 경험

위의 이상반응에 대하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사됨과 보고되었다.

- 신장계: 매우 드물게 다발성신장병증, 기역상실, 말초신장병증(빈도불명)
- 호흡기계: 및 흉부 가림, 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)
- 근육계: 드물게 류무스양 증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 연액매개성괴사성근병증(빈도 불명)
- 신장: 매우 드물게 혈소
- 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
- 비노성신기계: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계: 치명적 및 비치명적 간부전

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

- 6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재상시사를 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), 기승통증 0.31명, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)만이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)이다.

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), 변배, 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, 간기능검사이상인 각각 0.06%(2명, 2건), 심신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 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, 간기능검사이상인 각각 0.06%(2명, 2건), 심신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.

재상시 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성심부전 2건, 피로, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌수치가 각각 1건씩 보고되었다.

- 5. 일반적 주의

이 약의 주요보인 델미사르탄 80mg과 로수바스타틴 20mg의 약물상호작용시험 결과, 로수바스타틴의 존재 하에서 델미사르탄의Cmax는 약 0.87배, AUC는 약 1.00배였으며, 델미사르탄의 존재 하에서 로수바스타틴의Cmax는 약 1.71배, AUC는 약 1.16배 증가하였다. 따라서 이 약 투여 시 로수바스타틴의Cmax 증가로 인한 잠재적 위험성을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링 해야한다.

로수바스타틴 단일제 임상시험에서 수집된 정보에 따르면 모든 용량의 치료효과(특히 20mg 이상)에서 급성심부전과 함께 모든 급성심부전 없이 근골격계 독성(예: 근육통, 근육병증(근육 파열), 드물게 혈근근용해증 등)이 보고되었으며 로수바스타틴을 투여받은환자군에서 CK 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 혈근근용해증에 취약한 환자에서 이 약 투여 시 이를 기울여야 한다.

이 약을 투여하기 전에 CK 수치를 측정해야 한다. 기저치에서 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용할 수 있다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상상을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해설이 어려우므로 CK를 측정하지 않는다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약 후에는 CK 수치의 정지적 모니터링을 권장한다. 또한 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 로수바스타틴 용량을 증강하는 환자에서 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 경화하여 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근육 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 이 약의 사용과 상하할 것을 환자들에게 권해야 한다. 이러한 경우에는 CK 수치를 측정하고 CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 또한 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 통증의 증증 여부와 임상적 불변함이 초래되었는지를 고려하여 결정할 수 있다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아와면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려할 수 있다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않는다. 또한 이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(AST, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후에는 SPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

- 델미사르탄

- 신장에 및 신장기능 환자
 - 신장에 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌의 주기적인 모니터링이 권장된다. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 델미사르탄의 사용이 금지다. 이 약은 혈액 투석을 받는 환자를 포함한 신장에 환자에서 용량조절 없이 필요 있으며, 혈액투석으로 제거되지 않는다.

- 2) 혈관내피활자증

고용량의 니트제, 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 조정되어야 한다. 저혈압이 발생하는 경우 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염 주사액을 투여하여야 한다.

- 3) 전해질불균형/고칼륨혈증

레닌-안지오텐신-알도스테론계를 자극하는 다른 조직인 혈관강장제 및 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활동에 주로 의존하는 환자의 경우(예, 중증의 혈관질환 환자 또는 신동맥질환증을 포함한 근원적인 신질환 환자), 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물의 투여에 급성 저혈압, 과다수혈증, 빈뇨 및 드물게 급성심부전 및/또는 사망과 관련성이 있다. 이 약을 투여한 환자들에게서도 유사한 결과가 예측된다.

- 4) 전해질불균형/고칼륨혈증
 - 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물을 병용하는 경우 고칼륨혈증을유발할 수 있다. 고령자, 신부전 환자, 당뇨병 환자, 혈청 칼륨농도에 영향을 줄 수 있는 약물을 병용중인 환자 등에서 고칼륨혈증은 치명적일 수 있다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물을 병용하기 전에 유익성과 위험성을 고려해야 한다.
 - 고칼륨혈증을 유발할 수 있는 주요 위험 인자는 다음과 같다.
 - 당뇨병, 심부전, 신장장애, 고령자) 70
 - 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물(칼륨보전이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용품 및 칼륨치환 상승시킬 수 있는 다른 약(해파린 등)), ACE억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 비스타로이드소염진통제(선택적 COX-2억제제를 포함하는 비스타로이드소염진통제), 면역억제제(사이클로스포린, 타크로리무스), 트라메도프를 등을 한가지 이상 병용하는 경우

- 5) 수술 전 24시간에 투여하지 않는 것이 바람직하다.
- 6) 활동성 위 또는 심하지한 소화성 등 위장관질환 환자에서 델미사르탄 투여 시 위장관계 이상반응이 위약 투여 시보다 더 자주 나타났다. 위장관 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분 위장관 질환을 가진 환자에서 초기에 나타났다. 따라서 위장관에 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.
- 7) 신장혈관질환 환자(약중신독병 협착증 또는 단독기능 신장기능 신장의 신동맥 협착증 환자)를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 양쪽 또는 한쪽의 신동맥질환증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 ACE억제제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈중 요산수치의 상승이 예측된다. 또한 신장혈관증 감소와 치료 여과압의 저하에 의해 급성 신장기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 사용을 피하는 것이 권장된다.

- 8) 일반적으로 원발알도스테론증에 있는 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하는 혈압강하제에 대해서 민감성이 있으므로 이런 환자에서 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 9) 심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병 환자(예: 당뇨병과 관상동맥질환을 동반한 환자에서 안지오텐신 Ⅱ수용체 길항제 또는 ACE 차단제와 같은 혈압강하제 투여 시 합병적인 심근경색 및 예상하지 못한 심혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있다. 당뇨병 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않은 수 있으므로 당뇨병환자에게 이 약을 투여하기 전에 관상동맥질환에 대한 적절한 진단 평가(예: 운동 부하 검사)를 우선적으로 실시해야 한다.

- 로수바스타틴
 - 1) 간질성폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 임상양상은 호흡곤란, 가래가 없는 기침 및 일과적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발진이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
 - 2) 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 이상반응이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간기능 및/또는 고빌리루빈혈증 증은 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병이 발견되지 않은 경우 이 약을 투여하지 않아야 한다.
 - 3) 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.
 - 4) 당뇨병, 혈당 당뇨병이 발생한 위험성이 높은 몇몇 환자에서 적절한 당뇨병 치료를 요하며, 과혈당증을 유발할 수 있다는 및 기타 증가가 보고되었다. 그러나, 신장 질환에 혈당상 위험성 감소과는 이러한 위험성을 상쇄하므로 스타틴 치료 중은 저혈당 위험이 작지 않다. 위험성이 있는 환자군(평균 혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI)30kg/m2, 중증지방수치 상승, 고혈압증은 진료기록에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 포복혈당치는 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 증он도는 로수바스타틴 투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.
 - 5) 유전적 다형성 : SLC01B1 C521T 및 ABCG2 C421C와 비교하여 SLC01B1(OATPB1) C. 521C 또는 ABCG2(BCRP) C.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 로수바스타틴의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반응 및 내역성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

- 6. 상호작용
 - 델미사르탄 80mg과 로수바스타틴 20mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용 시험 결과, 로수바스타틴의 존재 하에서 델미사르탄의Cmax는 약 0.87배, AUC는 약 1.00배였으며, 델미사르탄의 존재 하에서 로수바스타틴의Cmax는 약 1.71배 증가하였고 AUC는 약 1.16배 증가하였다. 다른 약물들과 델미사르탄/로수바스타틴병합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 델미사르탄과로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

- 델미사르탄

- 안지오텐신Ⅱ 수용체 길항제(ARB, ACE억제제 또는 알리스키렌 계열 약물)에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 억제작용은 이러한 약물의 단독요법과 비교 시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 심부전 위험)를 증가시키는데 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증증~중증증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m2)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다면(2.9일 참조).
- 이 약은 다른 혈압강하제의 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다. 임상적으로 유의하지는 다른 상호작용은 확인된 바 없다.
- 이 약과 와파린, 하드로클로로티아지드, 클리벤클라미드, 이파브로텐, 아세트아미노펜, 심바스타틴 및 알로피딘의 병용투여에 의해 임상적으로 유익한 상호작용은 나타나지 않았다.
- 다극신 :다극신과 이 약의 병용투여에 의해 혈장 다극신의 최고농도의 중앙값이 49%증가하였고, 기저농도의 중앙값이 20 %증가(라에서 39% 증가)하였다