고혈압/이상지질혈증 4제 복합 치료제

전문의약품

아모잘탄® 엑스큐정 5/50/5/10mg 5/50/10/10mg 5/50/20/10mg 5/100/5/10mg 5/100/10/10mg 5/100/20/10mg

(암로디핀+로사르탄+로수바스타틴+에제티미브)

【원료약품의 분량】이 약 1정 중

• 아모잘탄엑스큐정 5/50/5/10mg
유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ……… 6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
로사르탄칼륨(EP) ……… 50mg
로수바스타틴칼슘(EP) ……… 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg)
에제티미브(USP) ……… 10.0mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) / 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히프로멜로오스, D-만니톨

• 아모잘탄엑스큐정 5/50/10/10mg
유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ……… 6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
로사르탄칼륨(EP) ……… 50mg
로수바스타틴칼슘(EP) ……… 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg)
에제티미브(USP) ……… 10.0mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) / 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 황색산화철, 히프로멜로오스, D-만니톨

• 아모잘탄엑스큐정 5/50/20/10mg
유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ……… 6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
로사르탄칼륨(EP) ……… 50mg
로수바스타틴칼슘(EP) ……… 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg)
에제티미브(USP) ……… 10.0mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) / 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 황색산화철, 흑색산화철, 히프로멜로오스, D-만니톨

• 아모잘탄엑스큐정 5/100/5/10mg
유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ……… 6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
로사르탄칼륨(EP) ……… 100mg
로수바스타틴칼슘(EP) ……… 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg)
에제티미브(USP) ……… 10.0mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) / 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히프로멜로오스, D-만니톨

• 아모잘탄엑스큐정 5/100/10/10mg
유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ……… 6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
로사르탄칼륨(EP) ……… 100mg
로수바스타틴칼슘(EP) ……… 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg)
에제티미브(USP) ……… 10.0mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) / 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 황색산화철, 히프로멜로오스, D-만니톨

• 아모잘탄엑스큐정 5/100/20/10mg
유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ……… 6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
로사르탄칼륨(EP) ……… 100mg
로수바스타틴칼슘(EP) ……… 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg)
에제티미브(USP) ……… 10.0mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) / 기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 황색산화철, 흑색산화철, 히프로멜로오스, D-만니톨

【성상】
아모잘탄엑스큐정 5/50/5/10mg : 흰색의 타원형 필름코팅정
아모잘탄엑스큐정 5/50/10/10mg : 연노란색의 타원형 필름코팅정
아모잘탄엑스큐정 5/50/20/10mg : 노란색의 타원형 필름코팅정
아모잘탄엑스큐정 5/100/5/10mg : 분홍색의 타원형 필름코팅정
아모잘탄엑스큐정 5/100/10/10mg : 붉은 분홍색의 타원형 필름코팅정
아모잘탄엑스큐정 5/100/20/10mg : 적갈색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】
이 약은 암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.
고혈압·이상지질혈증 치료를 목적으로, 이 약 주성분 중 2종 이상을 투여하고 있는 환자에서 추가적인 조절이 필요한 경우 이 약을 사용한다.
ㅇ 암로디핀/로사르탄 복합제
1. 암로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법
ㅇ 로수바스타틴/에제티미브 복합제
원발성 고콜레스테롤혈증 : 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 투여한다.
고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.
로수바스타틴/에제티미브 복합제 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물(progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid))을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

【용법·용량】
이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/로사르탄 복합제 및 로수바스타틴/에제티미브 복합제의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다.
이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.
이 약을 씹거나 분할 또는 분쇄하지 않고, 전체를 복용한다.
ㅇ 암로디핀/로사르탄 복합제 : 암로디핀/로사르탄 복합제의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.
암로디핀/로사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 암로디핀/로사르탄 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
- 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
제2기 고혈압 환자에게 암로디핀/로사르탄 복합제를 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 암로디핀/로사르탄 복합제 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.
• 신장애 환자 : 경도의 신장애 환자에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도 신장애 환자에 대해 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다.
• 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자에(예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자에) 대해 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조)
• 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로사르탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 암로디핀/로사르탄 복합제의 투여가 권장되지 않는다.
• 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로사르탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 암로디핀/로사르탄 복합제를 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.
ㅇ 로수바스타틴/에제티미브 복합제 : 로수바스타틴/에제티미브 복합제는 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.
로수바스타틴/에제티미브 복합제를 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 로수바스타틴/에제티미브 복합제 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.
원발성 고콜레스테롤혈증 : 로수바스타틴/에제티미브 복합제의 용량범위는 1일 5/10mg~20/10mg이다. 초회용량으로 1일 5/10mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 로수바스타틴/에제티미브 복합제의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 20/10mg까지 증량할 수 있다.
암로디핀/로사르탄 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

【사용상의 주의사항】
1. 경고
1) 임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들을 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 양수과소증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)
2) 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자
로사르탄의 경우 혈관 내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자 (예를 들어, 이뇨제를 투여받고 있는 환자)에 이 약을 처음 투여하였을 때 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약 투여 전에 이러한 증상들을 치료해야 한다. 만약, 로사르탄 1일 1회 25밀리그램 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로사르탄 25 밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대하여 투여하지 않도록 한다.
3) 로수바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생될 수 있는 위험요소(예, 중증 급성 감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.(5. 일반적 주의 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 구성성분 또는 다른 디히드로피리딘계 약물에 과민증이 있는 환자 2) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신II 수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임기 여성 및 수유부(7. 임부, 수유부에 대한 투여 항 참조) 4) 중증의 간기능 장애 환자 5) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자('5. 일반적 주의' 참조) 6) 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 < 30mL/min) 및 투석 환자 7) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용 8) 중증의 대동맥판협착증 환자 9) 쇽 환자 10) 사이클로스포린 병용투여 환자 11) 원발성알도스테론증 환자 12) 근질환 환자 13) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다. - 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60mL/min) - 갑상선기능저하증 - 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우 - 다른 스타틴계 약물(HMG-CoA 전환효소 저해제) 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우 - 알코올 중독 - 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황 - 아시아계 환자 - 피브레이트 계열 약물 병용투여 14) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 중증의 저혈압 환자 2) 고령자 3) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자 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) 혈관내 유효혈액량 감소환자(예, 이뇨제 투여중인 환자, 엄격한 염분제한 환자, 설사 혹은 구토 환자) 7) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자 8) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다. 9) 중등도 신장애 환자 10) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 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) 경증~중등도 간장애 환자 : 중등증 간기능 장애 환자에서는 로수바스타틴 및 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 12) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이 약을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다. · 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 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. - 신장애환자 - 갑상선기능저하증 - 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우 - 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 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가하는 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. 13) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 외상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 간질발작) 14) 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가되지는 않았다. 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 증가했다. 겜피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 나이아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 이 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다. 15) 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 추적기간동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.

4. 이상반응
1) 암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 복합제 : 이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 142명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 4주간의 치료적 생활습관 교정(Therapeutic Lifecycle Change, TLC) 기간 동안 로사르탄 100mg을 투여받은 후 암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg 투여군, 암로디핀 5mg 및 로사르탄 100mg 투여군, 로사르탄 100mg 및 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 투여군으로 무작위배정되어 8주간 해당 시험약을 투여받았다. 이 약 투여군(47명)에서 이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다. 이 약과 관련된 약물이상반응은 관찰되지 않았다.
ㅇ 임상검사치 이상 : ALT 상승, AST 상승
ㅇ 피부 및 피하조직계 : 피부염
2) 개개 주성분에 대한 추가 정보 : 비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.
① 암로디핀 (1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다. ㅇ 혈관계 : 홍조 ㅇ 전신 : 피로, 부종 ㅇ 심혈관계 : 심계항진 ㅇ 중추 및 말초신경계 : 현기증, 두통, 졸음 ㅇ 소화기계 : 복통, 오심 · 임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았다.(2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다. ㅇ 전신 : 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소 ㅇ 혈관계 : 저혈압, 혈관염 ㅇ 중추 및 말초신경계 : 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전 ㅇ 생식기계 : 발기부전, 여성형 유방 ㅇ 소화기계 : 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토 ㅇ 대사/영양 : 고혈당 ㅇ 근골격계 : 관절통, 요통, 근육경련, 근육통 ㅇ 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증 ㅇ 정신계 : 불면, 기분변화 ㅇ 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염 ㅇ 피부/부속기계 : 탈모, 발한증가, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해 ㅇ 감각기계 : 귀에서 소리가 남, 시각이상 ㅇ 비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증 ㅇ 간담도계 : 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다. ㅇ 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다. (3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다. 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통 (4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다. ㅇ 심혈관계 : 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다. ㅇ 소화기계 : 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변 변비 등이 나타날 수 있다. ㅇ 피부 : 드물게 피부홍등증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다. ㅇ 기타 : 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다. ② 로사르탄 1) 로사르탄은 본태고혈압 성인환자 3,300명 이상을 포함하여 전체 4,058명의 환자/피험자를 대상으로 안전성이 평가되었다. 1,200명 이상의 환자는 6개월 이상 투약받았고, 800명 이상의 환자는 1년 이상 투약받았다. 일반적으로 로사르탄은 내약성이 우수하였다. 전체적인 이상반응 발현율은 실험군과 대조군 사이에 큰 차이가 없었다. 대조임상시험에서 임상적 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 경우는 로사르탄군의 경우 2.3 % 였으며, 위약군의 경우 3.7 % 였다. (1) 다음 표는 6 ~ 12주 동안 실시한 4건의 위약대조 임상시험에서, 1,000명 이상의 피험자는 로사르탄(10 ~ 150 mg)을, 300명 이상은 위약을 투여받았을 때의 이상반응 발현율을 정리한 것이다. 이상반응 발현율은 로사르탄 투약 용량의 변화에 거의 영향을 받지 않았으므로 로사르탄의 각 용량군에서 보고된 이상반응을 통합정리하였다. 이 표에서 제시된 이상반응은 로사르탄군의 발현율이 1 % 이상으로서 위약군보다 빈도가 높은 것들이다.

	로사르탄 발현율(%) (n=1,075)	위약 발현율(%) (n=334)
근골격계		
근경련	1	0
요통	2	1
하지통	1	0
정신신경계		
어지럼	3	2
호흡기계		
비충혈	2	1
상기도감염	8	7
부비동염	1	0

(2) 다음 이상반응은 로사르탄군에서 발현율 1 % 이상이었으나 위약군의 발현율이 로사르탄군과 유사하거나 높은 이상반응이다. - 소화기계 : 구역, 설사, 소화불량 - 호흡기계 : 기침, 부비동장애, 인두염 - 근골격계 : 근육통 - 정신신경계 : 불면, 두통 - 전신 : 무력/피로, 부종/팽윤, 복통, 흉통 · 이상반응의 발현율은 남녀, 연령, 인종간에 차이가 없었다. (3) 아스피린, 페니실린에 대해 과민반응 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 입술, 눈꺼풀의 팽윤, 얼굴발진 등의 혈관부종으로 인해 투여를 중지하였으나 중지 후 5일 이내에 정상으로 회복되었다. (4) 한 명의 피험자에게서 손바닥의 얇은 각질이 벗겨지고 용혈현상이 나타났다. (5) 이상에서 열거된 이상반응 외에 임상시험중 발현율이 1 % 미만이거나 2명 이상의 피험자에서 보고된 이상반응으로서 잠재적으로 중요한 이상반응의 목록은 다음과 같다. 이 이상반응이 투여약과 관련이 있는지의 여부는 확인되지 않았다.
- 전신 : 얼굴부종, 발열, 기립성 효과, 실신 - 심혈관계 : 협심증, 2도 방실차단, 뇌혈관사고(CVA), 저혈압, 심근경색, 심방세동을 동반하는 부정맥, 심계항진, 동서맥, 빈맥, 심실성 빈맥, 심실세동 - 소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 방귀, 위염, 구토 - 혈액계 : 빈혈 - 대사계 : 통풍 - 근골격계 : 상지통, 고관절부 통증, 관절팽윤, 무릎통증, 근골격 통증, 어깨 통증, 근경직, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근무력 - 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각감퇴, 성욕감퇴, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 기면, 진전, 어지럼 - 호흡기계 : 호흡곤란, 기관지염, 인두불쾌감, 비출혈, 비염, 호흡기울혈, 흉부불쾌감 - 피부 : 탈모, 피부염, 피부건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광민감반응, 가려움, 발진, 발한, 두드러기 - 특수감각 : 흐린시야, 눈에 작열감 및 자통, 결막염, 미각이상, 이명, 시력저하 - 비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 빈뇨, 요도감염

2) ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE억제제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로사르탄 50 mg군, 리시노프릴 20 mg군 그리고 위약군 (n=97) 혹은 히드로클로로티아지드군 (n=135)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생률은 다음 표와 같다.

임상시험1 †	히드로클로로티아지드	로사르탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%

임상시험2 ‡	위약	로사르탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%

† 인구통계 = (89 % 백인, 64 % 여성)
‡ 인구통계 = (90 % 백인, 51 % 여성)
두 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다.
양성 재유발을 비롯하여 기침은 로사르탄의 시판 후 조사에서 보고되었다.
3) 좌심실 비대를 가진 고혈압 환자 : 좌심실 비대인 고혈압 환자를 대상으로 로사르탄이나 아테놀롤을 투여하였을 때 심혈관계에 대한 영향을 알아보기 위한 장기 임상시험(Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension, LIFE study)에서 나타난 로사르탄에 대한 이상반응은 이전에 고혈압 환자에서 보고되었던 이상반응과 유사하였다.
4) 고혈압을 가진 제 2형 당뇨병 환자의 신장병 : 안지오텐신II 수용체 차단제인 로사르탄에 의한 인슐린-비의존성 당뇨병의 평가항목의 감소를 연구한 시험(Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan, RENAAL study)에서 1,513명의 환자가 로사르탄 혹은 위약을 투여 받았으며, 상기 임상시험에서 보고된 이상반응의 발생률은 두 군간 차이가 없었다. 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 비율도 유사하여(실험군 19 %, 위약군 24 %) 로사르탄은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 투여약의 관련성과 관계없이 로사르탄을 투여 받은 환자의 4 % 이상에서 보고되었으며 위약군보다 더 빈번하게 보고된 이상반응은 다음 표와 같으며, 이들은 종래의 혈압강하제를 함께 투여 받았다.

	로사르탄과 종래의 혈압강하제 투여 % (n=751)	위약과 종래의 혈압강하제 투여 % (n=762)
전신		
무력/피로	14	10
흉통	12	8
발열	4	3
감염	5	4
인플루엔자양질환	10	9
외상	4	3
심혈관계		
저혈압	7	3
기립저혈압	4	1
소화기계		
설사	15	10
소화불량	4	3
위염	5	4
내분비계		
당뇨병성 신증	4	3
당뇨병성 혈관질환	10	9
눈, 귀, 코, 인후		
백내장	7	5
부비동염	6	5
혈액계		
빈혈	14	11
대사계/영양계		
고칼륨혈증	7	3
저혈당증	14	10
체중증가	4	3
근골격계		
요통	12	10
하지통	5	4
무릎통	5	4
근무력	7	4
신경계		
감각감퇴	5	4
호흡기계		
기관지염	10	9
기침	11	10
피부계		
연조직염	7	6
비뇨기계		
요도감염	16	13

5) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다. (1) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 일부는 이전에 ACE억제제의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch- Schonlein 자반병)이 보고된 적이 있다. 또한 아나필락시스양 증후군(불쾌감, 구강 이상 느낌, 발한, 두드러기, 호흡 곤란, 전신 홍조, 부종 등)이 증상으로 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 한다. (2) 소화기계 : 간기능 이상, 드물게 간염 (3) 전신 및 투여부위 : 권태 (4) 혈액계 : 빈혈, 드물게 혈소판 감소증 (5) 근골격계 : 근육통, 무력감, 크레아틴키나제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 횡문근융해에 의한 급성 신부전의 발병에 주의한다. (6) 신경계 : 미각이상 (7) 호흡기계 : 마른기침 (8) 피부 : 홍색피부증 (9) 대사 및 영양: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있다. 또한 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
6) ALT 의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단시 대개 없어진다.
7) 대조임상시험에서 로사르탄에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다. (1) 크레아티닌, BUN : 로사르탄을 단독투여받은 본태고혈압 환자 중 0.1 % 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다. (2) 헤모글로빈 및 헤마토크리트치 : 로사르탄을 단독투여한 환자 중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크리트치가 약간(각각 0.11 %, 0.09 vol%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다. (3) 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로사르탄을 단독투여한 본태고혈압 환자 중 1명(<0.1%)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.
8) 실신, 의식상실 : 혈압강하에 동반하는 일과성 쇼크증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 차가운 느낌, 구토, 의식소실 등의 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석 중 엄격한 염분 제한요법 중 이뇨 혈압 강하제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
9) 급성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
10) 신부전이 나타날 수 있다.
11) 심실성 기외수축, 심방세동 등의 부정맥이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
12) 저혈당(당뇨병 치료중인 환자에서 나타나기 쉬움)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 의식 장애 등이 나타난 경우 에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
③ 로수바스타틴
1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군중 4% 미만이었다.
이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:
흔하게 (≥1/100, <1/10);
흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100);
드물게 (≥1/10,000, <1/1,000);
매우 드물게 (<1/10,000)
알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

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 공복시 혈당이 5.6~6.9mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)

다른 스타틴계 약물과 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. 로수바스타틴을 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 로수바스타틴 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(정상한치의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다. 4) 간에 미치는 영향 : 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. 5) 국외 시판 후 경험
위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판후 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 루푸스양증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명) - 신장 : 매우 드물게 혈뇨 - 기타 : 부종(빈도 불명)
일부 스타틴계 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
스타틴계 약물 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴계 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선증(중간값이 3주)은 편차가 있다.
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 로수바스타틴과 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), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통등이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 가려움증, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통증, 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, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통증, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)순으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다. 재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 핍뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.
④ 에제티미브 : 임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험(단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 일반적으로 내약성이 우수하였다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였다.
1) 단독투여 : 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표 2)에 나타내었다.
〈표 2*〉인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, n=795)	에제티미브 10mg (%, n=1,691)
전신		
피로	1.8	2.2
소화기계		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
감염		
바이러스 감염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6
근·골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3

*〈표 3〉에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 3 참조).
2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여 (1) 병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. 에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표 3)에 나타내었다.
〈표 3*〉에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, n=259)	에제티미브 10mg (%, n=262)	스타틴계약물** (%, n=936)	에제티미브 + 스타틴계 약물** (%, n=925)
전신				
흉통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
소화기계				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
감염				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근·골격계				
관절통	2.3	3.8	4.3	3.4
요통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5

*HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.
**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

(2) 관상동맥 심장질환과 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 환자 : 18,144명을 대상으로 에제티미브/심바스타틴 10/40mg (n=9,067, 이 중 6%는 에제티미브/심바스타틴 10/80mg으로 증량) 또는 심바스타틴 40mg (n=9,077, 이 중 27%는 심바스타틴 80mg으로 증량)을 투여한 IMPROVE-IT 임상시험(14. 기타 참조)에서, 두 군 간 안전성 양상은 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 동안 유사하였다. 이상반응으로 인한 투여 중단율은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 10.6%, 심바스타틴 투여군에서 10.1% 이었다. 근육병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 투여군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근무력이나 통증과 함께, 혈청 크레아틴포스포키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아틴포스포키나제가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 횡문근융해는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 투여군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 횡문근융해는 설명할 수 없는 근무력이나 통증과 함께 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴포스포키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴포스포키나제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하지 않으면서 크레아틴포스포키나제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다. 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 에제티미브/심바스타틴 투여군의 2.5%, 심바스타틴 투여군의 2.3%에서 관찰되었다. 담낭 관련 이상반응은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 3.1%, 심바스타틴 투여군에서 3.5%로 보고되었다. 담낭절제술로 인한 입원의 발생률은 두 군 모두에서 1.5% 이었다. 암(모든 악성신생물로 정의됨) 진단율은 임상시험 기간 중 에제티미브/심바스타틴 군에서 9.4%, 심바스타틴 군이 9.5% 이었다. (3) 만성 신장질환을 동반한 환자 : 만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 추적기간중앙값 4.9년) 동안 유해사례나 비정상적인 혈액검사결과로 인해 시험약 투여를 완전히 중단한 환자의 비율은 각각 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 10.4%, 위약군에서 9.8%이었다. 에제티미브/심바스타틴 투여군과 위약군을 비교하였을 때, 근육병증(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] 정상 상한치[ULN]의 10배이며, 불명확한 근무력증이나 근육통으로 정의됨)의 발생률은 각각 0.2%와 0.1%였고, 횡문근융해의 발생률(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] 정상 상한치[ULN]의 40배인 근육병증으로 정의됨)은 각각 0.09% 및 0.02%이었으며 혈청 아미노전달효소의 지속적인 상승(3X ULN)의 발생률은 각각 0.7% 및 0.6%이었다(4. 일반적 주의 항 참조). 각 방문 시점에 불명확한 근육통이나 근무력증 발생에 대하여 문진한 결과, 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 21.5%, 위약군에서 20.9%의 근육증상이 보고되었다. 3) 페노피브레이트와의 병용투여 : 다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고지혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노전이효소의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적인) 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조정하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8)와 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭절제술의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)이었다(5. 상호작용 참조). 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다. 4) 에제티미브 단독투여군(n=1,691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1,675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (≥1/100, <1/10). ● 에제티미브 단독투여군 : 두통, 복통, 설사 ● 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통 ● 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군 : 복통 5) 시판 후 이상반응 : 다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다. 아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제 상승, 근육병증/횡문근융해(4. 일반적 주의 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염 6) 국내 시판 후 조사결과 : 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었다. 에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT상승 및 AST상승이 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다. - 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불편, 부종, 무력증, 전신부종 - 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림 - 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 허혈한 - 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 홍조 - 호흡기계: 기침, 기관, 코물 - 근골격계: 사지통, 관절통, 근육통 - 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증 - 혈액계: 빈혈, 비장비대 - 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증 - 감염: 상기도 감염 - 눈: 결막 충혈 - 비뇨기계: 신부전 (신장병) - 간담도계: 간기능이상 - 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, 혈중 크레아틴포스포키나제(CPK) 증가, 간기능검사이상

5. 일반적 주의
① 암로디핀 1) 심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2)에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다. 2) 간기능 손상환자에 대한 투여 : 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다. 3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다. 4) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.
② 로사르탄 1) 간경변증 환자의 혈장 로사르탄 농도가 현저히 상승되었다는 보고가 있으므로, 간기능 장애가 있는 환자 중 로사르탄의 투여용량 감량이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 2) 안지오텐신II수용체 차단제 투여 중 드물게 간염 등의 심각한 간장애가 나타났다는 보고가 있다. 3) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 대한 영향의 결과, 신부전을 포함한 신기능의 변화가 보고되었다. 이러한 신기능의 변화는 투여 중단시 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 의존적인 환자의 경우에, 중증의 울혈심부전 환자, ACE억제제를 투여하였을 때, 빈뇨 및/혹은 진행성질소혈증이 보고되었으며, (드물게) 급성 신부전 및/혹은 사망이 보고되었다. 유사한 결과가 로사르탄을 투여한 환자에서도 보고되었다. ACE억제제가 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈중요소와 혈청 크레아티닌치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로사르탄을 투여한 환자에서도 유사한 결과가 보고되었다. 이는 투여 중단 시 회복되었다. 또한 이들 환자에게 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있고, 저혈압을 일으킬 수 있다. 중증의 신장애 환자에게 로사르탄 투여시 고칼륨혈증이 나타나기 쉽다. 또한 신기능의 악화가 일어날 우려가 있으므로 혈청 크레아티닌이 2.5mg/dL 이상의 경우에는 투여량을 줄이는 등 신중히 투여한다. 4) 전해질 불균형은 당뇨병 유무에 상관없이 신장애 환자에서 빈번하게 발생하므로 반드시 알려야 한다. 단백뇨를 동반한 제 2형 당뇨병 환자를 대상으로 실시된 임상시험에서 고칼륨혈증이 위약군에 비하여 실험군에서 더 많이 보고되었다. 그러나 고칼륨혈증으로 인하여 투여를 중단한 환자는 드물었다('이상반응' 항 참조) 5) 고칼륨혈증(혈청 칼륨 > 5.5mmol/L)이 1.5%의 환자에게서 발생하였으나, 약물 투여를 중단할 정도는 아니었다. 고령자와 신장장애 환자들은 혈청 칼륨을 검사 받아야 한다. 특히 심부전 환자와 크레아티닌청소율이 30 ~ 50mL/min인 환자의 경우, 혈장 칼륨 농도 및 크레아티닌청소율을 주의깊게 관찰해야 한다. 신장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증이 발현될 확률이 더 크므로 혈청 칼륨치에 주의한다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료상 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고는 사용을 피한다. 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용은 고칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 이 약은 칼륨보전이뇨제나 칼륨보충제, 칼륨을 포함한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용투여에서는 권장되지 않는다(6. 상호작용 항 참조) 6) 로사르탄의 투여에 의해(특히, 치료 시작, 용량 증량시) 일과성의 혈압강하(쇼크증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 만약, 로사르탄 1일 1회 25밀리그램 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로사르탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대해 투여하지 않도록 한다. - 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 (예 : 이뇨제 투여중인 환자) - 엄격한 염분제한 환자 - 중등도 신장애 환자 7) 신부전 유무와 상관없이 심부전 환자에서 중증의 저혈압이나 신부전(주로 급성)을 일으킬 우려가 있다. 중증의 신부전을 가진 심부전 환자, 중증의 심부전 환자(NYHA class IV), 심부전 및 생명을 위협하는 심부정맥을 가진 환자에서의 로사르탄 투여의 임상경험은 거의 없으므로, 이러한 환자에게 로사르탄 투여시 주의해야 한다. 8) 고혈압과 단백뇨를 동반하는 2형 당뇨병에서의 당뇨병 신증에 대해 로사르탄을 투여하는 경우, 혈청 크레아티닌이 이전 검사치와 비교하여 30%(또는 1mg/dL)이상 증가하는 경우 및 신기능장애의 진전소견이 가속되는 경우 투여 중지를 고려한다. 9) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다. 10) 2형 당뇨병에서의 당뇨병 신증 환자에 빈혈이 나타나기 쉬우므로 로사르탄의 투여중에는 정기적으로 혈액검사를 실시하는 등 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 빈혈의 원인을 고려하여 적절한 처치를 한다. 11) 로사르탄은 신장이식환자에 대한 임상경험이 없다. 12) 원발알도스테론증을 가진 환자의 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 억제하는 고혈압 치료제에 반응하지 않으므로 로사르탄을 투여해서는 안된다. 13) 협심증이나 뇌동맥질환이 있는 환자에서 혈압이 과도하게 강하되면 심근경색이나 뇌졸중이 발생할 수 있다.
③ 로수바스타틴/에제티미브 1) 근육병증/횡문근융해 : 근육병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)의 경우 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료로 인한 위험성과 이익을 고려해야 하며 임상적 모니터링이 권장된다. 격렬한 운동 후 또는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 원인이 있는 경우는 CPK 수치를 측정하지 않는다. CPK 수치가 기저치에서 유의성 있게 상승하였으면(정상상한치의 5배 이상) 5~7일 후 다시 측정하여 확인한다. 5~7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약의 복용 중에 권태 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육 무력이 나타나는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며, CPK 수치가 현저하게 상승하였다면(정상상한치의 5배를 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하이더라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 초래한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재투여하거나 또는 다른 스타틴계 약물 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링하면서 최저 용량으로 투여한다. ㅇ 로수바스타틴 : 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이 약을 포함하여 스타틴계 약물을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈청 CK의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가되지는 않았다. 그러나 다른 스타틴계 약물의 경우, 피브린산 유도체(겜피브로질 포함), 사이클로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브로질은 스타틴계 약물과 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 로수바스타틴과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 로수바스타틴을 피브레이트나 나이아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다. ㅇ 에제티미브 : 골격근 독성의 위험성은 고용량 스타틴계 약물과의 병용투여, 고령자(65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 스타틴계 약물의 종류, 다른 약물과의 병용에 따라 증가한다. 에제티미브의 시판 후 근육병증과 횡문근융해가 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 스타틴계 약물을 투여 받고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 투여시 매우 드물게 횡문근융해가 보고되었고, 에제티미브와 피브린산 유도체와 같은 횡문근융해의 위험성을 증가시키는 약물을 병용투여 시에도 횡문근융해가 보고되었다. 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 에제티미브와 페노피브레이트의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 혈청 크레아틴포스포키나제(CPK) 수치가 정상상한치의 10배 이상 상승하는 것은 근육병증을 나타낸다. 2) 간 효소 : 이 약 투여 시작 전 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간손상의 징후 또는 증상이 나타나는 경우 간 효소 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제가 상승한 환자들의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다. 로수바스타틴을 포함하는 스타틴계 약물을 복용한 환자에서 시판 후 치명적 및 비치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달을 동반한 중대한 간 손상이 발생하면 즉시 투여를 중단해야 한다. 다른 병인이 확인되지 않는 경우, 이 약을 재투여해서는 안 된다. 이 약은 알코올을 과다 복용하는 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않은 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조) ㅇ 에제티미브 : 대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)의 발생률은 에제티미브(0.5%)와 위약군(0.3%)에서 유사하였다. 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여 시 대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)의 발생률은 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군에서 1.3%이었고, 스타틴계 약물 단독투여군에서 0.4%이었다. 이러한 아미노전이효소의 상승은 일반적으로 증상이 없었고, 쓸개즙 정체와 관련이 없었으며 투여를 중단하거나 투여를 지속 시에도 기저치로 돌아갔다. 3) 내분비기능 : 로수바스타틴을 포함한 스타틴계 약물을 투여 받은 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당 수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴으로 인한 혈관성 위험 감소의 유익성이 고혈당증 위험성을 상회한다. 4) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강 저하(피로, 체중감소 및 발열)가 나타날 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우는 스타틴계 약물의 치료를 중단해야 한다. 5) 당뇨 : 스타틴계 약물은 혈당을 올린다는 몇몇 증거가 있으며 일부 당뇨병 발생 위험성이 높은 몇몇 환자에서 당뇨 치료가 필요한 고혈당증을 유발할 수 있다. 그러나 스타틴계 약물의 혈관성 위험 감소의 유익성이 이러한 위험성보다 크므로 스타틴 치료를 중단할 이유는 되지 않는다. 위험이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI > 30kg/m², 중성지방치 상승, 고혈압)는 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실적 모니터링을 모두 실시해야 한다. 6) 다른 약물과의 병용투여 (1) 항응고제 : 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루인디온을 투여받는 환자에서 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정해야 하며 치료 초기에는 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유의하게 변화되지 않음을 확인해야 한다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다. (2) 피브레이트계 약물 : 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담낭 검사를 실시하여야 하며 다른 지질 저하제 치료를 고려해야 한다. (3) 담즙산 결합 수지 : 이 약은 담즙산 결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다. (4) 푸시딘산 : 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고되었다. 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. (5) 로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 로수바스타틴을 병용하는 경우 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 ('6. 상호작용' 항 참조). 7) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC의 유전자형은 SLCO1B1(OATP1B1) c.521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형에 비하여 로수바스타틴의 노출(AUC) 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다. 유전자다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지는 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다. 8) 가임여성 : 가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다. 9) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관해서 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

6. 상호작용
건강한 성인 남성 대상자에서 암로디핀 5mg, 로사르탄 100mg, 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg을 병용 반복투여하여 실시한 약물상호작용 시험결과, 로수바스타틴/에제티미브 존재하에서 암로디핀/로사르탄의 Cmax 및 AUC는 유의한 영향을 받지 않았으며, 암로디핀/로사르탄 존재하에서 총 에제티미브의 Cmax 및 AUC는 유의한 영향을 받지 않았다. 암로디핀/로사르탄 존재하에서 로수바스타틴의 AUC는 영향이 없었으나, Cmax는 83% 증가하였다. 1) 다른 약물들과 암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 복합제제의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다. 2) 암로디핀, 로사르탄, 로수바스타틴, 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다. ① 암로디핀 1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다. 2) 시험관을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는 것을 알려준다. 3) 자몽주스: 암로디핀은 자몽이나 자몽주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다. 4) 단트롤렌 (주입): IV를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었다. 암로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 한다. 5) 바클로펜: 혈압강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다. 6) 클래리스로마이신: 클래리스로마이신은 시토크롬 P3A4 저해제이다. 클래리스로마이신을 암로디핀과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였다. · 암로디핀과 클래리스로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다. 7) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향 (1) 시메티딘: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다. (2) 알루미늄/마그네슘 (제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다. (3) 실데나필: 원발성 고혈압환자에서 실데나필 100mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메터에 영향을 미치지 않는다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다. (4) 시토크롬 P3A4 저해제: 고령의 (만 69세~87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180mg과 암로디핀 5mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가 시켰다. 건강한 지원자 (만 18~43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시토크롬 P3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 시토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다. (5) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제 (예, 리팜피신, 세인트 존스 워트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다. 8) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향 (1) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80mg과 암로디핀 10mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다. (2) 디곡신: 건강한 지원자에서 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 또는 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다. (3) 에탄올 (알코올): 10mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다. (4) 와파린: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다. (5) 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 암로디핀을 병용투여한 여러 연구에서, 암로디핀과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다. (6) 타크로리무스: 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 암로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다. (7) mTOR 억제제: mTOR 억제제(예, 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베롤리무스)는 CYP3A의 기질이다. 암로디핀은 약한 CYP3A 저해제이며, mTOR 억제제와 병용투여시 암로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다. (8) 심바스타틴: 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20mg까지이다. ② 로사르탄 1) 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와파린, 시메티딘, 페노바르비탈 등의 약물과 임상 약물동력학적 시험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다(약물 대사 유도제인 페노바르비탈은 로사르탄과 로사르탄의 활성대사체의 AUC를 20% 감소시켰다. 효소 억제제인 시메티딘은 로사르탄의 AUC를 18% 증가시켰으나, 활성대사체에는 영향이 없었다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 판단된다). 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 40% 감소시켰다. 사람에서 2개의 CYP3A4 억제제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 로사르탄이 활성 대사체로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리트로마이신은 로사르탄의 경구투여 후 임상적으로 유의한 효과를 가지지 않는다. CYP2C9의 억제제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도를 약 50% 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 로사르탄과 CYP2C9 억제제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 로사르탄을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 희귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 로사르탄이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다. 로사르탄과 acenocoumarol 및 phenprocoumon을 비롯한 경구용 항응고제의 잠재적인 상호작용은 연구된 바 없다. 2) 안지오텐신II를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 칼륨보전이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로리드), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제, 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린, 트리메토프림 함유제제)과의 병용은 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있다. 따라서 로사르탄의 병용이 권장되지 않는다. 3) 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 안지오텐신II 수용체 차단제가 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(>3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용시 혈압강하효과가 감소될 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신II 수용체 차단제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 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) 나트륨 배설에 영향을 미치는 다른 약물과 마찬가지로, 로사르탄 투여시 리튬배설이 감소되고 리튬 중독이 나타날 수 있다. 따라서 안지오텐신II 수용체 차단제와 리튬을 병용시 혈청 내 리튬 농도를 모니터링해야 한다. 5) 로사르탄과 혈압강하를 일으킬 수 있는 약물(삼환계 항우울제, 항정신병약, 바클로펜, 아미포스틴)을 병용투여하는 경우 저혈압의 위험이 커질 수 있다. 6) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 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. 로사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에게 로사르탄과 알리스키렌 함유제제를 병용투여해서는 안된다. ③ 로수바스타틴 1) 다른 약물이 로수바스타틴에 미치는 영향 : 시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지(기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다. 로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 로수바스타틴을 병용하는 경우 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조).
〈다른 약물이 로수바스타틴의 노출(AUC)에 미치는 영향 발표된 임상 결과 근거〉

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200mg 1일 2회, 6개월간	10mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
레고라페닙 160mg 1일 1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300mg / 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회투여	3.1배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
옴비타스비르 25mg / 파리타프레비르 150mg / 리토나비르 100mg 1일 1회 / 다사부비르 400mg 1일 2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프레비르 200mg / 엘바스비르 50mg 1일 1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
글레카프레비르 400mg / 피브렌타스비르 120mg 1일 1회, 7일간	5mg 1일 1회, 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, 단회투여	2배 증가
겜피브로질 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 75mg 단회 투여, 5일간	10mg, 단회투여	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, 단회투여	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
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 로수바스타틴을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 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) 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향 – 와파린 : 로수바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 로수바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 로수바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다. – 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 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 로수바스타틴 40mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 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. 로수바스타틴과 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.
④ 에제티미브 1) 콜레스티라민: 에제티미브과 콜레스티라민을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브의 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소될 수 있다. 2) 피브레이트계 약물: 한 임상시험연구에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성유효성을 평가하였다 (3. 이상반응참조). 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다. · 겜피브로질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겜피브로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다. · 페노피브레이트: 에제티미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에게서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다(3. 이상반응 참조). 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 3) HMG-CoA 환원효소 억제제: 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브를 병용투여시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상의 신장기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(범위 2.3~7.9배)와 3.9배(범위 3.0~4.4배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73m²) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 피험자를 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다 (범위 10% 감소~51% 증가). 5) 항응고제: 에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온을 병용투여시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제티미브를 와파린 또는 플루인디온과 병용투여한 환자들에게서 프로트롬빈시간이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 ① 암로디핀 : 암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타났다. ② 로사르탄 – 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접적으로 작용하는 약물군은 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있다. 로사르탄은 임신 중에 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투약을 중지한다. – 사람의 경우, 태아의 신장 관류는 레닌-안지오텐신계의 발육에 따라 임신 2기에 시작되므로, 로사르탄을 임신 2~3기에 복용하였을 때 태아의 위험성이 커진다. – 임신 2, 3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골형성저하증, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. – 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증도 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐형성 저하증과 연관성이 있었다. – 또한 로사르탄에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. – 역학자료에서 임신 1기에 ACE 저해제에 노출된 경우 최기형성 위험에 대한 증거는 명확하지 않으나, 어느정도의 위험성 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용체차단제의 위험성에 대한 통제된 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간동안 임부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는데 중요하다. – 드물지만 레닌안지오텐신 계에 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대체 약물이 없는 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현) 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 인지시켜야 하며, 양막 내 환경을 확인하기 위해 일련의 초음파 검사를 실시하여야 한다. 양수과소증이 관찰될 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 로사르탄의 투여를 중단해야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다. 자궁 내에서 안지오텐신 II 수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영·유아의 경우에는 저혈압, 소변감소증 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 소변감소증이나 저혈압이 나타난다면, 혈압 및 신장관류에 대한 직접적인 관리를 해야 한다. 저혈압을 회복시키고 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다. – 로사르탄은 랫트의 태자 및 새끼에서 체중 감소, 육체/행동 발달 지연, 사망률 및 신장독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신생자에서의 체중증가율 감소(10mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 영향 받은 것임)를 제외하고는, 이러한 이상반응들이 발현된 것은 25mg/kg/day을 초과한 투여용량에서였다(mg/m²에 근거하여 사람의 최대 권장용량인 100mg의 약 3배에 해당됨). 이러한 이상반응들은 임신말기 및 수유 중 약물의 노출에 기인한 것이다. ③ 로수바스타틴 – 임신에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 중에 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. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. ④ 에제티미브 – 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다. 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에 사용해야 한다. – 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배·태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다. – 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났다. 2) 수유부 : 동물시험에서 암로디핀, 로사르탄의 활성대사체, 로수바스타틴, 에제티미브가 모유로 이행되었고, 로사르탄, 로수바스타틴 및 에제티미브가 사람에서 모유로 이행되는지 여부는 밝혀지지 않았으나 암로디핀은 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 따라서 이 약을 수유 중에는 투여하지 않고, 부득이 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여 : 1) 75세 이상의 고령자에 대해 로사르탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되나, 이 약으로는 로사르탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 초기 치료시 이 약(복합제)을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 2) 고령(만 65세 이상)은 근육병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 신장애 환자에 대한 투여 : 신장애에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다('5. 일반적 주의' 참조).

11. 임상검사치에의 영향 : 암로디핀/로사르탄 투여 후 8주 시점에서 실시한 맥박, 임상실험실검사 결과를 기저치와 비교한 결과, 맥박이 조금 느려지는 경우가 있었으나 임상적으로 유의한 변화는 아니었으며, 일부 환자에서 혈청 크레아티닌 상승 및 간효소 상승이 보고되었으나 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

12. 과량투여시의 처치 : 이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다. ① 암로디핀 : 심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래된 바 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 밀리그램을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 암로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법이 필요하다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다. ② 로사르탄 : 마우스와 랫트에게 각각 1,000mg/kg, 2,000mg/kg(mg/m2에 근거하여 사람의 투여 최대 용량의 각각 44배, 170배)을 투여하였을 때 유의적인 치사율이 관찰되었다. 사람을 대상으로 한 과량 투여 자료는 거의 없다. 과량 투여시 나타날 것으로 예상되는 증상은 저혈압과 빈맥이며 부교감(미주신경)의 자극으로 인해 서맥이 발생할 수 있다. 유증상 저혈압이 일어날 경우, 그에 따른 치료가 이루어져야 한다. 로사르탄 또는 활성 대사물은 혈액 투석으로써 제거되지 않는다. ③ 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. ④ 에제티미브 1) 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다. 2) 임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에제티미브를 18명의 원발성 고지혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때의 내약성은 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

14. 전문가를 위한 정보 1) 약리작용 – 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이뇨작용을 유발하여 혈압 강하 효과를 나타낸다. – 로사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin II 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈중 레닌(renin) 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하효과를 나타낸다. – 로수바스타틴: HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시키며 LDL의 섭취(uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈장 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다. – 에제티미브: 소장 융모의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내에 존재하는 콜레스테롤이 소장을 통해 흡수되는 것을 억제한다. 2) 약동학적 정보 : 이 약(암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg)과 암로디핀 5mg, 로사르탄 100mg, 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg을 병용 투여시의 생체이용률 비교를 위한 1상 임상시험 1건을 실시하였다(2x2 교차시험). 총 57명의 건강한 성인 남성에게 공복 시 단회 경구 투여하여 각각의 성분들에 대한 약동학적 동등성을 비교하였을 때, 각 성분의 Cmax와 AUClast의 로그변환한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 동등성 범위 (ln0.8~ln1.25)에 포함되어 이 약 투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다. 3) 임상시험 정보 : 본태성 고혈압과 이상지질혈증 동반 환자 145명을 대상으로 8주 동안 이 약(암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg) 투여군, 암로디핀 5mg 및 로사르탄 100mg 투여군, 로사르탄 100mg 및 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 투여군의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험이 수행되었다. 일차 유효성 평가에서 이 약(암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg) 투여군은 LDL-C 변화율(%)이 암로디핀 5mg 및 로사르탄 100mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였고, sitSBP 변화량(mmHg)이 로사르탄 100mg 및 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였다. 이를 통해 이 약(암로디핀/로사르탄/로수바스타틴/에제티미브 5/100/20/10mg)은 각 대조군 대비 이상지질 치료효과 및 고혈압 치료효과가 우월함을 입증하였다.

	이 약(N=47)	대조군1 †(N=47)
변화율(LS Mean±SE)	−58.84±3.20	−0.69±3.20
군간 변화율(LS Mean±SE)차이 (95% 신뢰구간)	−58.15±4.53 (−67.15, −49.14)	
p-value	<0.0001	

[기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%)*]
* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 암로디핀 5mg, 로사르탄 100mg 투여군
[기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량(mmHg)*]

	이 약(N=47)	대조군2 ‡(N=47)
변화량(LS Mean±SE)	−15.53±2.08	−4.83±2.08
군간 변화량(LS Mean±SE)차이 (95% 신뢰구간)	−10.70±2.94 (−16.55, −4.85)	
p-value	0.0005	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
‡ 로사르탄 100mg, 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 투여군

4) 독성시험 정보 : 각 단일제에 대한 비임상정보는 다음과 같다. ① 암로디핀 (1) 발암성 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day을 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스 에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*) (2) 돌연변이성 : 돌연변이 시험에서 암로디핀은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다. (3) 수태능 이상 : 10mg/kg/day 용량까지의 암로디핀 (mg/m² 기준으로 임상 최대권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다. * 환자의 체중 50kg 기준 ② 로사르탄 (1) 발암성 : 로사르탄칼륨의 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage)을 각각 105주, 92주 동안 랫드와 마우스에 투여하였을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최고 용량(270mg/kg/일)을 투여받은 암컷 랫드에서 췌장선종의 약간 높은 발생율이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage, 랫드에서 270mg/kg/일, 마우스에서 200mg/kg/일)에서 로사르탄 및 로사르탄의 약리학적 활성 대사체의 전신 노출은 50 kg 기준 사람에게 1일 100mg 을 투여하였을 때의 노출의 약 160 – 90배(랫드) 및 약 30 – 15배(마우스)이었다. (2) 돌연변이성 : 로사르탄칼륨은 미생물 돌연변이성 및 V-79 포유류 세포 돌연변이성 시험, in vitro alkaline elution, in vitro 및 in vivo 염색체이상시험에서 음성이었다. 또한, 활성 대사체는 미생물 돌연변이성, in vitro alkaline elution, in vitro 염색체이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았다. (3) 수태능 이상 : 수컷 랫드에게 약 150 mg/kg/일 경구용량의 로사르탄칼륨을 투여한 연구에서 생식 및 발생독력의 영향은 없었다. 암컷에게 독성용량(300/200mg/kg/일)을 투여한 경우 암컷에서 위축황체, 착상 및 생존태아 수의 유의한(p<0.05) 감소와 연관이 있었다. 100mg/kg/일 용량에서는 암컷의 위축황체수 감소만이 관찰되었다. 이러한 용량에서 임신한 암컷에서의 착상, 착상 후 유산율 또는 분만 시 생존에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결과와 약물과의 연관성은 불명확하다. 비임신 랫드에게 135mg/kg/일로 7일간 투여하였을 때 로사르탄 및 로사르탄의 활성대사체의 전신 노출(AUC)은 사람에서 최대권장임상용량(100mg)을 투여하였을 때 나타나는 노출의 약 66 및 26배이었다. ③ 로수바스타틴 1) 일반독성시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에 대한 특별한 위험은 없다. 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 자세대 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(중앙값)이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다. ④ 에제티미브 1) 발암성 : 랫드를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫드 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하지 않았다. 2) 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소핵시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다. 3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫드를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 PTP(Alu-Alu), 30정/상자(10정/PTP×3)

【제품문의처】 한미약품(주) 소비자상담실 : 080-916-9000 (수신자요금부담)

※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)
※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질·변패·오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)
※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

※ 주의
1. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
2. 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 넣지 마십시오.
3. 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
4. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
5. 포장을 개봉하여 복용 시 가끔 정제에 포장물이 같이 따라오는 경우가 있으니 복용 시 정제에 포장물이 있는지 꼭 확인하고 복용하십시오.

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포장재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

설명서 작성연월일 : 2020. 11. 09

Hanmi 한미약품(주)
(본사)서울특별시 송파구 위례성대로 14
(공장)경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

※ 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는 설명서를 주의깊게 읽으시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하실 수 있습니다.

Ver.02321001