올바스타정

KGMP 적격업체
전문의약품
분류번호:219

OLVASTAR Tab. (올메사르탄메독소밀/로수바스타틴)

[원료약품 및 분량] 1정 중
·올바스타정 20/5mg 1정(432 밀리그램) 중
유효성분 : 올메사르탄메독소밀(JP)……20mg
로수바스타딘칼슘(EP)……5.2mg(로수바스타딘으로서 5mg)
·올바스타정 20/10mg 1정(455 밀리그램) 중
유효성분 : 올메사르탄메독소밀(JP)……20mg
로수바스타딘칼슘(EP)……10.4mg(로수바스타딘으로서 10mg)
·올바스타정 20/20mg 1정(480 밀리그램) 중
유효성분 : 올메사르탄메독소밀(JP)……20mg
로수바스타딘칼슘(EP)……20.8mg(로수바스타딘으로서 20mg)
·첨가제(동물유래) : 유당수화물(소·우유)
·기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색 03B28796, 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상] 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 분리반출법)의 보조제
3) 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥 경화증의 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 투여 시 혈압강하가 조절되지 않는 경우, 히드로클로로티아지드 등의 티아지드계 이뇨제와 병용 투여할 수 있다. 순용도 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 초회 용량이 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 투여 전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무 때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회 용량은 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 투여 시 각별히 주의해야 한다.
4) 간부전환자
Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다.
5) 인종
아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 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 투여 시, 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 가임 여성
- 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)<30 mL/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 유당분해효소 결핍증(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 환자(혈액량이나 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, 필요 시 생리식염수를 정직 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 저하레닌-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 뮌뇨증, 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 이 약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있으며 신장이식을 받은 환자에 대한 이 약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.
4) 신혈관성 고혈압 환자단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청 크레아티닌농도와 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 투여 시 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 저하작용이 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 투여 시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 빈번하여 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, 횡문융해증으로 설명되지 않는 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여 받은 환자에서 보고되었다.
· 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료 전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다. - 신손상환자- 갑상선기능저하증- 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우- 알코올 남용- 70세 이상의 노인- 혈청 농도가 증가할 수 있는 상황- 피브레이트 계열 약물 병용투여
· 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근허약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나 (정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.
· 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 한다. CK값이 기저상태에서 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 한다. 시험 반복 시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.
12) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 임시하는 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 투여 받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용 시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여 시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용 투여할 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 비교 시 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, 빌치

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 고혈압 중상을 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 이 약의 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)었고 대조군 환자에서는 2.7%(즉, 32/1179)였다. 위약 대조 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 유사하게 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 발현율을 보인 다른 이상반응은 요통, 기관지염, 크레아틴 인산활성효소 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 단독 투여한 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: 빌진

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 투여환자 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, 만성흡수불량증후군(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 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.88%(28명/3,164명, 34건)로 보고되었다. 어지러움(체위성 어지러움 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(체위성 어지러움 포함) 0.19%(6명/3,164명, 6건), 두통 0.13%(4명/3,164명, 4건), 고칼륨혈증, 혈압상승, 안면부종, 혈중 크레아티닌 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 투여 군중 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
내분기계	당뇨 주1		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복부 통증		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증(근육염 포함), 횡문근융해증
전신	무력증		

주1: JUPITER 임상시험에서 공복 시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/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 지발적으로 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 투여 받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.
4) 간에 미치는 영향: 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약을 투여 받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.
5) 시판 후 사용경험
위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사 동안 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 장기투여 시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계: 치명적 및 비치명적 간부전

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 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 모니터링 해야 한다.
2) 만성흡수불량증후군(Sprue)-유사 질환: 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 용모수축이 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 않아야 한다.
· 로수바스타틴
1) 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
2) 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판 후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.
3) 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여 시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.
4) 당뇨병: 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당 증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m2, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/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 관련 있는 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

<올메사르탄>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-36hr (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
대조약	올로스타정20/20밀리그램 (㈜대웅제약)	4276 ± 1159	671.9 ± 169.7	1.75 (1.00~3.00)	7.32 ± 1.36
시험약	올르메틴정20/20밀리그램 (한국콜마㈜)	4761 ± 1199	756.0 ± 197.8	2.00 (1.00~4.00)	7.25± 1.16
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0498 ~1.2022	log 1.0239 ~1.2471	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2: 평균값±표준편차, Tmax: 중앙값(범위), n=32)
AUCt: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax: 최고혈중농도
Tmax: 최고혈중농도 도달시간
t1/2: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

<로수바스타틴>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-48hr (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t1/2 (hr)
대조약	올로스타정20/20밀리그램 (㈜대웅제약)	245.6 ± 82.5	26.80 ± 12.52	3.50 (0.67~8.00)	9.99 ± 1.78
시험약	올르메틴정20/20밀리그램 (한국콜마㈜)	248.1 ± 98.0	26.41 ± 12.84	3.00 (1.00~5.00)	9.84 ± 2.58
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9304 ~1.0604	log 0.8787 ~1.0811	-	-

(AUCt, Cmax, t1/2: 평균값±표준편차, Tmax: 중앙값(범위), n=32)
AUCt: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
Cmax: 최고혈중농도
Tmax: 최고혈중농도 도달시간
t1/2: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 올르메틴정20/10밀리그램 및 올르메틴정20/5밀리그램[한국콜마㈜]은 대조약 올르메틴정20/20밀리그램[한국콜마㈜]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.
주1. 이 약은 한국콜마㈜ 올르메틴정20/5밀리그램, 올르메틴정20/10밀리그램 및 올르메틴정20/20밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 주식회사제늄원사이언스에 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 40 mg/day의 480배였다. 1000 mg/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. 올메사르탄메독소