카나브젯정 공용 설명서 / 7212764-5-00
사이즈 : 210×594

※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
첨부문서 작성일자 : 2026년 02월 27일

전문의약품	기타의 순환계용약
품목기준코드 30/10/10mg : 202600608 30/20/10mg : 202600607 60/10/10mg : 202600606 60/20/10mg : 202600605	

카나브젯®정 30/10/10mg, 30/20/10mg 60/10/10mg, 60/20/10mg

(피마사르탄칼륨, 아토르바스타틴, 에제티미브)

원료약품 및 그 분량

1정 중

30/10/10mg **유효성분 :** 피마사르탄칼륨삼수화물(별규) 33.005mg(피마사르탄칼륨으로서 30mg), 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 10.85mg(아토르바스타틴으로서 10mg), 에제티미브(별규) 10.00mg **첨가제(동물유래성분) :** 유당수화물(소, 우유) **기타 첨가제 :** 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(OY-S-38960), 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스

30/20/10mg **유효성분 :** 피마사르탄칼륨삼수화물(별규) 33.005mg(피마사르탄칼륨으로서 30mg), 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 21.70mg(아토르바스타틴으로서 20mg), 에제티미브(별규) 10.00mg **첨가제(타르색소) :** 황색4호, 황색5호, 청색1호 **첨가제(동물유래성분) :** 유당수화물(소, 우유) **기타 첨가제 :** 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이초록색(03B61300), 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스

60/10/10mg **유효성분 :** 피마사르탄칼륨삼수화물(별규) 66.01mg(피마사르탄칼륨으로서 60mg), 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 10.85mg(아토르바스타틴으로서 10mg), 에제티미브(별규) 10.00mg **첨가제(타르색소) :** 황색4호, 청색1호, 적색40호 **첨가제(동물유래성분) :** 유당수화물(소, 우유) **기타 첨가제 :** 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B62599), 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스

60/20/10mg **유효성분 :** 피마사르탄칼륨삼수화물(별규) 66.01mg(피마사르탄칼륨으로서 60mg), 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 21.70mg(아토르바스타틴으로서 20mg), 에제티미브(별규) 10.00mg **첨가제(타르색소) :** 황색5호 **첨가제(동물유래성분) :** 유당수화물(소, 우유) **기타 첨가제 :** 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이주황색(03B63253), 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 포비돈, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스

성상

30/10/10mg : 흰색의 타원형 필름코팅정
30/20/10mg : 초록색의 타원형 필름코팅정
60/10/10mg : 노란색의 타원형 필름코팅정
60/20/10mg : 주황색의 타원형 필름코팅정

효능·효과

이 약은 두 약물(피마사르탄칼륨과 에제티미브/아토르바스타틴 복합제)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용합니다.

○ 피마사르탄칼륨
1. 본태성 고혈압
2. 고혈압의 치료요법으로서, 고혈압을 동반한 제2형 당뇨병성 만성 신장질환 환자의 단백뇨 감소

○ 에제티미브/아토르바스타틴 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 에제티미브/아토르바스타틴 복합제를 투여합니다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 에제티미브/아토르바스타틴 복합제를 투여합니다.

아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 에제티미브/아토르바스타틴 복합제가 더 큰 유익성을 가진다는 것은 확립되지 않았습니다. 에제티미브/아토르바스타틴 복합제는 이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V에 대해서는 연구되지 않았습니다.

용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로 식사와 관계없이 물과 함께 복용합니다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용할 것이 권장됩니다.

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 피마사르탄칼륨 및 에제티미브/아토르바스타틴 복합제의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 합니다. 피마사르탄칼륨 단일제와 에제티미브/아토르바스타틴 복합제를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있습니다.

○ 피마사르탄칼륨

1. 본태성고혈압

· 성인

피마사르탄칼륨의 권장 용량은 1일 1회 30 ~ 60밀리그램으로 식사와 관계없이 투여합니다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 1회 120밀리그램으로 증량할 수 있습니다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장됩니다. 혈압강하 효과는 투여 시작 후 2주 이내 나타나며, 약 8주 ~ 12주 정도에 최대효과가 나타납니다.

· 고령자

70세 이하의 고령자에 대해 초기 용량 조절이 필요하지 않습니다. 70세가 넘은 고령자의 경우 초회량은 피마사르탄칼륨으로서 1일 1회 30 mg을 권장합니다. (사용상의 주의사항 중 '9. 고령자에 대한 투여' 항 참조)

· 신장애 환자

경증~중등증의 신장애 환자(creatinine clearance 30 ~ 80 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance < 30 mL/min)의 경우 1일 1회 30 밀리그램으로 치료를 시작하며, 1일 60 밀리그램을 초과하지 않습니다.

· 간장애 환자

경증의 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증 ~ 중증의 간장애 환자의 경우 피마사르탄칼륨을 투여하지 않습니다 (사용상의 주의사항 중 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 및 '10. 간장애환자에 대한 투여' 항 참조).

· 혈관내 유효 혈액량이 감소된 환자 (예 : 고용량의 이뇨제 복용환자 등)

혈관내 유효 혈액량 감소와 같이 저혈압의 위험성이 높은 환자인 경우 초회용량으로 1일 1회 30밀리그램 투여가 권장됩니다. (사용상의 주의사항 중 '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)

2. 고혈압의 치료요법으로서, 고혈압을 동반한 제2형 당뇨병성 만성 신장질환 환자의 단백뇨 감소

보통 피마사르탄칼륨으로서 1일 1회 60 밀리그램으로 식사와 관계없이 투여합니다. 혈압에 따라 1일 1회 120 밀리그램까지 증량할 수 있습니다. 그러나 과도한 혈압강하의 우려가 있는 환자에게는 초회량으로 30 밀리그램이 권장됩니다. 이 약은 혈당강하제와 병용투여할 수 있습니다.

○ 에제티미브/아토르바스타틴 복합제

에제티미브/아토르바스타틴 복합제는 식사와 관계없이 1일 1회 투여합니다. 에제티미브/아토르바스타틴 복합제를 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 합니다. 에제티미브/아토르바스타틴 복합제의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 합니다.

원발성 고콜레스테롤혈증

에제티미브/아토르바스타틴 복합제의 용량범위는 1일 10/10 mg ~ 10/80 mg입니다. 초회용량으로 1일 10/10 mg 또는 10/20 mg이 권장됩니다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이(55% 이상) 요구되는 환자의 경우, 초회용량으로 1일 10/40 mg이 권장됩니다. 에제티미브/아토르바스타틴 복합제의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 2주 이상의 간격을 두고 혈중지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절합니다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40 mg 또는 10/80 mg입니다. 에제티미브/아토르바스타틴 복합제는 다른 지질저하치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여합니다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부(임신 제2~3기)에 투여시, 태아 및 신생아 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 합니다. ('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)

2) 아토르바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었습니다. 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 합니다. ('5. 일반적 주의' 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자('5. 일반적 주의' 항 참조)
3) 근질환 환자
4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)
5) 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여 중인 환자
6) 신장투석 환자 (사용경험이 없음)
7) 중등증~중증 간장애 환자
8) 담도폐쇄 환자
9) 레닌억제제(알리스키렌)을 복용 중인 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애환자(GFR<60ml/min/1.73m²)('6. 상호작용' 항 참조)
10) 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제를 복용중인 당뇨병성 신증 환자('6. 상호작용' 항 참조)
11) 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 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 혈액량이나 염이 감소된 환자
혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여중인 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게 이 약 초기 투여시 및 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 합니다. ('5. 일반적 주의' 항 참조)

2) 신기능 손상자
레닌-안지오텐신계를 저해하는 약물에 민감한 환자에서 신기능 변화가 나타날 수 있습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존적인 환자(예 : 중증의 울혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환효소 저해제나 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 소변감소증, 진행성 고질소혈증, 드물게 급성 신부전 또는 사망이 나타날 수 있습니다.

3) 신혈관성 고혈압 환자
단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물 투여시 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가됩니다. ('5. 일반적 주의' 항 참조)

4) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색 · 비후성 심근 질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요합니다.

5) 원발성 알도스테론증 환자 : 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 투여가 권장되지 않습니다.

6) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자

7) 다음과 같은 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
   (1) 신기능 손상 또는 신장애 병력
   (2) 갑상선기능저하증
   (3) 유전적인 근질환 병력 또는 가족력
   (4) 스타틴 계열 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
   (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
   (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 요인을 가진 경우
   (7) 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우

8) 피브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자

9) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었습니다.)

10) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.(60/20/10 mg 및 30/20/10 mg 제제에 한함.)

11) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다. (60/10/10 mg 및 30/20/10 mg 제제에 한함.)

4. 이상반응

1) 피마사르탄칼륨/아토르바스타틴/에제티미브 복합제

이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압과 원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 환자 147명에게 8주간 이 약(피마사르탄칼륨 60 mg 및 에제티미브/아토르바스타틴 10/20 mg 복합제 병용 투여)(48명), 에제티미브/아토르바스타틴 10/20 mg 복합제 단독 투여(49명) 또는 피마사르탄칼륨 60 mg 단독 투여(50명)를 진행한 임상시험을 통해 평가하였습니다.

이 임상시험 전반에 걸쳐 가장 흔하게 보고된 이상반응은 어지럼증이었다.

이 임상시험에서 이 약과의 인과관계 여부와 관계없이 보고된 이상반응은 <표 1>과 같습니다.

<표 1> 이 약 투여군(n=48)에서 발현된 이상반응

기관계	발현빈도
	흔하게(≥1/100, <1/10)
각종 신경계 장애	어지러움*, 요추 신경근 병증
임상검사	알라닌 아미노전이효소 증가*, 아스파르트산 아미노전이효소 증가*, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가
전신 장애 및 투여 부위 상태	흉부 불편감*
손상, 중독 및 시술 합병증	타박상, 척추 압박 골절
각종 위장관 장애	복부 팽창*, 만성 위염
감염 및 기생충 감염	비인두염, 충수염
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	기침
* 보고된 이상반응 중 연구자가 이 약과 관련있다고 판단한 이상반응	

2) 개개 주성분에 대한 추가 정보

○ 피마사르탄칼륨

(1) 본태성 고혈압

총 1,216명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험 중 피마사르탄칼륨 30~120 mg을 4~12주간 투여받은 559명을 대상으로 안전성을 평가하였습니다. 이 중 85명의 환자가 6개월 동안 투여받았습니다. 이상반응은 대부분 경증~중등증으로 일시적이었으며, 발현율은 투여용량과 무관하였습니다. 가장 많이 보고된 이상반응은 두통과 어지러움으로, 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 아래 표와 같습니다.

발현부위	발현빈도[2]	발현증상
신경계 질환	흔하게	두통, 어지러움
	흔하지 않게	실신, 진정, 편두통
위장관 질환	흔하지 않게	소화불량, 구토, 구역, 상복부 통증
일반적 질환 및 국소반응	흔하지 않게	무력증, 이물감
실험실검사의 이상	흔하지 않게	간 효소수치(ALT, AST) 상승, 혈소판 수 감소, 혈청크레아틴인산활성효소증가
호흡기, 흉부 및 종격동 질환	흔하지 않게	기침
골격근 및 결합 조직 질환	흔하지 않게	근육수축, 근육골격 경직
피부 및 피하조직 질환	흔하지 않게	가려움증, 국소 두드러기
혈관 질환	흔하지 않게	얼굴홍조, 홍조
생식계 및 가슴 질환	흔하지 않게	발기기능 장애

[1] 임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응

[2] 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의합니다.;
매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100, < 1/10); 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 , < 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000, < 1/1,000); 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,729명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 19.42%(724/3,729명, 총 1,043건)로 보고되었습니다. 이 중 중대한 이상사례를 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았습니다.

발현빈도	기관계명	중대한 이상사례 1.90%(71/3,729명, 총82건)
드물게 (0.1%미만)	중추 및 말초 신경 질환	어지러움, 뇌전증, 근위축성측삭경화증, 신경근병증, 신경세포염, 안면마비, 정상압수두증, 척추관협착, 두통
	위장관 질환	급성췌장염, 장폐쇄, 출혈성십이지장궤양, 충수돌기염, 치질, 복통
	심장 외 혈관 질환	두개강내출혈, 일과성허혈발작, 죽상경화증, 뇌경색악화, 뇌출혈
	신생물 질환	간암, 대장암종, 상세불명의신생물, 자궁경부암, 전립선암
	요로계 질환	급성신부전, 만성신부전, 신결석, 신우신염, 요실금
	호흡기 질환	비염, 섬유화폐포염, 인두염, 폐렴, 폐질환
	전신-일반적 질환	사망, 요통악화, 무력증
	골격근 질환	골관절염, 관절증
	대사 및 영양 질환	저혈당증, 고칼륨혈증
	혈소판, 출혈 및 응고 질환	폐색전증, 자색반
	심박 이상 질환	서맥, 심방세동
	심장근육, 내막, 막, 판막 질환	관상동맥질환, 대동맥협착
	심혈관 질환	심부전, 혈압상승
	간 및 담도계 질환	급성간염
	내분비 질환	양성뇌하수체신생물
	방어기전 질환	중이염
	생식(여) 질환	자궁탈출증
	기타 용어	재발암
때때로 (0.1~5%미만)	심장 외 혈관 질환	뇌경색
	골격근 질환	골절
	전신-일반적 질환	가슴통증

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

발현 빈도	기관계명	예상하지 못한 이상사례 13.14%(490/3,729명, 총643건)	예상하지 못한 약물이상반응 0.94%(35/3,729명, 총42건)
드물게 (0.1% 미만)	중추 및 말초 신경 질환	뇌전증, 다발신경병증, 반신불완전마비, 치매, 파킨슨증후군, 근위축성측삭경화증, 보행장애, 시신경손상, 시신경염, 신경근병증, 신경세포염, 안검연축, 안면마비, 얼굴통증, 정상압수두증, 척추뇌저 동맥증후군, 하지불안, 허혈시신경병증	감각이상, 떨림, 척추관협착
	위장관 질환	궤양성구내염, 소화궤양, 치통, 가스팽만, 구강출혈, 치질, 건조증, 급성췌장염, 대장염, 대장용종, 잇몸통증, 장폐쇄, 출혈성십이지장궤양, 충수돌기염, 치주염, 침분비, 흑색변	위식도역류, 변비, 위장염
	피부 및 부속 질환	발진, 손발톱곰팡이증, 지루성피부염, 피부질환, 각화증, 발한, 손발톱영양장애, 손발톱주위염, 접촉피부염, 탈모, 피부염	발진
	골격근 질환	골관절염, 근육쇠약, 건초염, 골수염, 어깨회선근증후군, 외측 상과염, 윤활막염, 좌골신경통, 턱통증	관절통, 관절증, 골다공증, 근육쇠약
	심장 외 혈관 질환	두개강내출혈, 일과성허혈발작, 죽상경화증, 뇌경색악화, 뇌출혈, 동맥경화증, 말초혈관질환, 정맥류	
	전신-일반적 질환	수근관증후군, 폐결핵, 겨드랑이통증, 눈주위부종, 사망, 알레르기, 오한, 요통악화, 코폴립	부종, 말초부종
	호흡기 질환	폐렴, 폐질환, 객혈, 비염악화, 섬유화폐포염, 천식, 폐육아종, 흉부X선이상	인두염, 가래, 기관지염
	대사 및 영양 질환	고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 고중성지방혈증, 갈증, 당뇨병악화, 석회증, 저나트륨혈증, 통풍	
	시각 이상 질환	눈통증, 망막질환, 녹내장, 백내장, 복시, 비문증, 포도막염	시각이상, 망막질환, 비문증
	요로계 질환	만성신부전악화, 방광염, 요로감염, BUN증가, 급성신부전, 신우신염	빈뇨, 만성신부전악화
	방어기전 질환	중이염, 곰팡이감염, 농양, 박테리아감염, 생식기포진, 입술포진	대상포진
	신생물 질환	대장암종, 상세불명의신생물, 간암, 자궁경부암, 전립선암, 혈소판증가혈증	
	정신신경 질환	공황반응, 알츠하이머병, 자살시도, 초조	불면증, 우울증
	내분비 질환	갑상샘기능항진증, 갑상선기능저하증, TSH증가, 양성뇌하수체신생물	
	심박 이상 질환	심방세동, 서맥, 부정맥, 심실성부정맥	빈맥
	심장근육, 내막, 막, 판막 질환	관상동맥질환, 동맥협착, 대동맥협착, 협심증	
	적혈구 질환	골수증식질환, 빈혈악화, 철결핍빈혈	
	청각 및 전정 질환	귀울림, 청력장애, 난청	
	생식(여) 질환	골반염, 질염, 자궁탈출증	
	생식(남) 질환	전립선비대, 음낭통증	
	심혈관 질환	심부전, 혈압변동	
	간 및 담도계 질환	급성간염, 알코올성간질환	
	적용 부위 질환	국소염증, 연조직염	
	혈소판, 출혈 및 응고 질환	폐색전증	
	백혈수 및 세망내피 질환	림프절병증	
	기타 용어	상세불명의찰과상, 비중격편위, 수술적중재, 수술후통증, 열불내성, 재발암, 추락	수술후통증
때때로 (0.1~5% 미만)	전신-일반적 질환	가슴통증, 요통, 부종, 팔다리통증, 말초부종, 얼굴부종, 피로, 열	
	골격근 질환	목/어깨통증, 골절, 관절통, 관절증, 골다공증, 근육통	
	호흡기 질환	인두염, 상기도감염, 가래, 비염, 코피, 기관지염	
	중추 및 말초 신경 질환	감각이상, 무감각, 떨림, 척추관협착, 과다근육긴장증	
	정신신경 질환	불면증, 우울증, 불안, 기억장애, 식욕부진	
	위장관 질환	위식도역류, 위염, 설사, 변비, 기능성장질환, 위장염	
	요로계 질환	빈뇨, 요실금, 신결석, 만성신부전, 배뇨곤란	위염
	대사 및 영양 질환	고지혈증, 이상지질혈증, 저혈당증	
	심장 외 혈관 질환	뇌경색	
	방어기전 질환	대상포진	
	시각 이상 질환	시각이상	
	심박 이상 질환	빈맥	
	심혈관 질환	혈압상승	혈압상승
	혈소판, 출혈, 및 응고 질환	자색반	
	간 및 담도계 질환	지방간	

(2) 고혈압을 동반한 제2형 당뇨병성 만성신장질환 환자의 단백뇨 감소

고혈압을 동반한 당뇨병성 환자 중 만성신장병 환자를 대상으로 연구한 임상시험에서 349 명의 환자가 피마사르탄칼륨 혹은 대조약(로사르탄)을 투여 받았으며, 투여약과 관련성이 있는 이상반응의 발생률은 두 군간 차이가 없었습니다.

이상반응으로 인하여 투여를 중단한 비율도 유사하였습니다. 보고된 이상반응[1]은 다음 표와 같습니다.

	피마사르탄칼륨% (N=176)	로사르탄% (N=173)
임상검사수치		
혈압감소	1.1	0.6
혈중 크레아티닌 증가	0	1.2
혈중 칼륨 증가	1.1	0
신경계 장애		
어지러움	2.8	0
위장관 장애		
하복부 통증	0.6	0
변비	0	0.6
대사 및 영양 장애		
고칼륨 혈증	1.1	0
전신 장애 및 투여 부위 상태		
부종	0.6	0
혈관 장애		
기립성 저혈압	0	0.6

[1] 임상시험에 참여한 대상자에서 보고된 이상반응 중 시험자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 판단한 이상반응

(3) 국외 시판 후 조사결과 : 안지오텐신 II 수용체 길항제 사용 후 장 혈관 부종 사례들이 보고되었습니다.

○ 아토르바스타틴

(1) 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 투여기간의 중앙값은 53주였으며 16,066명의 환자(아토르바스타틴 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명) 중 인과관계와 상관없이 이상반응으로 인하여 약물 투여를 중단한 비율은 아토르바스타틴 투여군에서 5.2%, 위약 투여군에서 4.0%였습니다.

(2) 임상시험 및 시판 후 조사에 기초하여 아토르바스타틴의 이상반응은 다음과 같습니다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같습니다. ; 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, <1/10), 때때로(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)
① 전신 : 때때로 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열
② 감염 : 자주 코인두염
③ 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
④ 소화기계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 췌장염
⑤ 호흡기계 : 자주 인두·후두 통증, 코피
⑥ 정신계 : 때때로 불면증, 악몽
⑦ 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증
⑧ 근골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 파열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 힘줄장애, 근육파열, 매우 드물게 루푸스양 증후군, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증
⑨ 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증
⑩ 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스
⑪ 간·담도계 : 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전
⑫ 눈 : 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애
⑬ 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실
⑭ 피부 및 부속기계 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)
⑮ 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방
⑯ 검사 : 자주 간기능 검사 이상, 혈중 크레아틴키나아제 증가, 때때로 요중 백혈구 양성

(3) 아토르바스타틴에 대한 위약대조 임상시험 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났습니다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아닙니다.
① 정신계 : 악몽
② 눈 : 시야 흐림
③ 귀 : 이명
④ 소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치 이상(혈청 ALT 수치의 증가), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위 · 십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후중(배설 뒤 남는 통증)
⑤ 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
⑥ 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진
⑦ 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승
⑧ 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양
⑨ 비뇨생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨
⑩ 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
⑪ 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종
⑫ 특수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착
⑬ 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
⑭ 내분비계 : 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
⑮ 신장 : 칼륨상승, BUN상승
⑯ 기타 : 뇌경색, 심계항진, 빈맥
⑰ 검사 : 소변 중 백혈구 양성

(4) 혈장 크레아틴키나아제 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생한데 비하여 아토르바스타틴은 2.5% 발생하였습니다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났습니다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였습니다.

(5) 국내에서 시판 후 6년 동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같습니다.
① 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78%(205례/11,535례)로 보고되었습니다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었습니다.
② 장기사용성적조사 : 12주 이상 아토르바스타틴을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판 후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%(97례/2,625례)로 보고되었습니다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었습니다.

(6) 위에 명시되지 않은 것으로서 시판 후 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
① 혈관계 : 혈관염
② 피부 및 피하조직 : 태선 모양 약물반응

(7) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
① 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
② 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
③ 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
④ 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30 kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
⑤ 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었습니다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴계열 약물에서 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있습니다.
⑥ 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었습니다('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 및 '5. 일반적 주의 2) 아토르바스타틴/에제티미브 (2) 중증 근육 무력증/안근 무력증' 항 참조).

(8) 국내 자발적 유해사례 보고자료(1989~2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났습니다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
· AST증가

○ 에제티미브

임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다. 에제티미브에 대한 임상시험(단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 일반적으로 내약성이 우수하였습니다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였습니다.

(1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 2>에 나타내었습니다.

<표 2*> 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, n=795)	에제티미브 10 mg (%, 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
*<표3>에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함합니다.		

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였습니다(표 3 참조).

(2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다.

에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였습니다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았습니다.

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 나타내었습니다.

<표 3*> 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약군 (%, n=259)	에제티미브 10 mg (%, n=262)	스타틴계 약물** (%, 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 포함합니다. ** 스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량				

(3) 페노피브레이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였습니다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았습니다. 혈청 아미노전이효소의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8), 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였습니다. 담낭절제술의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6%(0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였습니다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었습니다.

(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 같습니다 (≥1/100, <1/10).
· 에제티미브 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
· 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
· 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군: 복통

(5) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었습니다.

아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해('5. 일반적 주의' 항 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염, 약물-유발 간 손상, 피부점막

안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(라이엘 증후군), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응(DRESS), 다형성 홍반을 포함한 중증 피부 이상 반응(SCARs)

(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 보고되었습니다. 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. ALT증가 및 AST증가가 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 같습니다.

- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
- 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질환
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 홍조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 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, CPK 증가, 간기능검사이상

5. 일반적 주의

1) 피마사르탄칼륨

(1) 저혈압 및 전해질/체액 불균형 : 고용량의 이뇨제, 식이성 염분제한, 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자의 경우, 특히 초회 투여 또는 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있습니다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 피마사르탄칼륨 투여 전에 교정하거나 낮은 용량에서 투여를 시작해야 하며, 용량 증량시 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 증량합니다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염수를 정맥투여합니다. 혈압이 안정된 후 약물 투여를 계속할 수 있습니다.

(2) 고칼륨혈증 : 피마사르탄칼륨과 같이 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물 투여시, 특히 심부전이나 신장애 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있습니다. 이러한 위험인자가 있는 환자에게 피마사르탄칼륨 투여시 혈청 칼륨치에 대한 주기적인 모니터링이 권장됩니다.

(3) 신혈관성 고혈압 : 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 피마사르탄칼륨과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 혈청크레아티닌 또는 혈중요소(BUN)의 증가가 보고되었습니다. 피마사르탄칼륨을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 투여한 경험은 없으나 유사한 영향이 나타날 수 있습니다.

(4) 레닌-안지오텐신계의 이중차단 : 레닌-안지오텐신계 저해 결과, 이러한 약물에 감수성이 있는 환자에서 신기능 변화(급성 신부전증 포함)가 보고되었으며 특히, 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물과 병용 투여시 이러한 현상이 더 증가합니다. 따라서 레닌-안지오텐신계의 이중저해(안지오텐신 II수용체 길항제에 안지오텐신 전환효소 저해제 추가투여)는 권장되지 않으며, 개별적으로 검증된 사례에 대해 신기능을 면밀히 관찰하면서 제한적으로 투여해야 합니다.

(5) 피마사르탄칼륨 투여에 의해 일과성의 혈압저하(쇽 증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)가 나타날 수 있습니다. 이러한 경우에는 피마사르탄칼륨의 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

(6) 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여받고 있는 환자인 경우, 레닌-안지오텐신계 저해로 인하여 마취 및 수술시 저혈압이 발생할 수 있습니다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 수액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있습니다.

(7) 다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈성 심질환이나 허혈성 뇌혈관 질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 기저질환을 악화시킬 수 있으므로 주의합니다.

(8) 운전 및 기계조작에 대한 영향 : 피마사르탄칼륨이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제 복용시 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 피마사르탄칼륨을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계 조작시 주의해야 합니다.

(9) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었습니다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈습니다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었습니다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 합니다.

2) 에제티미브/아토르바스타틴 복합제

(1) 근육병증/횡문근융해

근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 합니다. 이러한 환자들에서 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장됩니다.

격렬한 운동 후 또는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 수치 해석이 어려우므로 CPK를 측정하지 않습니다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 합니다.

5~7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다.

이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 권태 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육허약이 나타나거나 이 약 투여중지 후에도 지속되는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 합니다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 합니다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하더라도 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재투여하거나 또는 다른 스타틴 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최저 용량으로 투여합니다.

이 약의 주성분인 아토르바스타틴과 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우, 횡문근융해의 위험이 증가합니다. 그러므로 가능한 이러한 약물들을 대신하여 상호작용이 없는 대체 요법을 고려해야 합니다. 그러나 이러한 약물들과 이 약의 병용 투여가 불가피한 경우라면 유익성 및 위험성을 주의 깊게 고려해야 합니다.

환자가 아토르바스타틴 혈장 농도를 증가시키는 약물을 투여하는 경우, 이 약의 최대 용량을 감량할 것을 권장합니다. 강력한 CYP3A4 저해제를 투여하는 경우에는 에제티미브/아토르바스타틴 복합제의 개시 용량을 감량해야 하며 이들 환자에게는 적절한 임상적 모니터링이 권장됩니다.

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었습니다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있습니다. 이러한 요인을 가진 환자들에게 골격근에 미치는 영향에 대한 면밀한 모니터링은 도움이 될 수 있습니다.

다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CPK가 정상상한치의 10배 이상 증가하는 증상을 동반하는 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증을 일으킬 수 있습니다.

아토르바스타틴 고용량과 사이클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV 단백분해효소 저해제)와 같은 특정 약물과의 병용투여는 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킵니다.

스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었습니다. 면역매개성괴사성근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선됩니다.

넓은 부위의 근육통, 근육압통, 또는 근육허약 그리고/또는 현저한 CPK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 합니다. 특히 권태 혹은 열을 동반한 원인불명의 근육통, 근육압통, 근육허약이 나타나거나 이 약을 중단한 이후에도 근육에서의 징후 및 증상이 나타나는 경우에 이를 즉시 보고하도록 환자에게 교육해야 합니다.

만일 CPK가 현저하게 상승하거나 근육병증이 진단되거나 또는 의심되는 경우에는 이 약 투여를 중단해야 합니다.

스타틴을 투여하는 동안 근육병증의 위험은 사이클로스포린, 피브릭산 유도체, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, C형 간염 항바이러스 약물인 텔라프레비르, 엘바스비르, 그라조프레비르, HIV 단백분해효소 저해제의 병용요법(사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 증가됩니다. 따라서 이러한 약물들과의 병용투여를 고려하는 경우, 잠재적 유익성 및 위험성을 면밀히 평가해야 하고 특히 이 약을 투여하는 첫 달과 병용약물의 용량증량을 위한 적정기간 동안 환자에게 근육통증, 근육압통 또는 근육허약과 관련된 징후 또는 증상이 나타나는지 면밀히 모니터링 해야합니다.

또한 이러한 약물들과 병용 투여 시 이 약의 시작용량 및 유지용량의 감량을 고려해야 합니다('6. 상호작용' 항 참조). 이러한 경우에는 정기적으로 CPK를 측정해야 하나 이러한 모니터링이 중증 근육병증의 발생을 예방하는 것은 아닙니다.

다음 표 4는 상호작용 약물과 에제티미브/아토르바스타틴 복합제 처방 시 권고사항입니다.

<표 4> 아토르바스타틴과 병용투여 시 근육병증/횡문근융해의 위험 증가와 관련된 약물상호작용

상호작용 약물	이 약 처방시 권고사항
시클로스포린, HIV 단백분해효소 저해제(티프라나비르와 리토나비르 병용), C형 간염 단백분해효소 저해제(텔라프레비르), 겜피브로질, 퓨시드산	에제티미브/아토르바스타틴 복합제를 투여하지 않습니다.
HIV 단백분해효소 저해제(로피나비르와 리토나비르 병용)	에제티미브/아토르바스타틴 복합제와 병용 투여 시 주의해야 하며 최저용량으로 투여해야 합니다.
클래리트로마이신, 이트라코나졸, HIV 단백분해효소 저해제(사퀴나비르와 리토나비르 병용*, 다루나비르와 리토나비르 병용, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 병용), C형 간염 항바이러스 약물(엘바스비르, 그라조프레비르)	에제티미브/아토르바스타틴 복합제 투여량은 1일 10/20 mg을 초과하지 않습니다.
HIV 단백분해효소 저해제(넬피나비르), C형 간염 단백분해효소 저해제(보세프레비르)	에제티미브/아토르바스타틴 복합제 투여량은 1일 10/40 mg을 초과하지 않습니다.
* 에제티미브/아토르바스타틴 복합제와 병용 투여 시 주의해야 하며 최저용량으로 투여해야 합니다.	

아토르바스타틴과 콜키신 병용투여 시 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 보고되었습니다. 따라서 이 약과 콜키신을 병용 처방 시 주의해야 합니다.

답토마이신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하였을 때 근육병증 및/또는 횡문근융해가 보고되었습니다. 답토마이신 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 각각 단독 투여 시 근육병증 및/또는 횡문근융해가 발생할 수 있으므로 병용 투여 시 주의를 기울여야 합니다. 답토마이신을 투여 중인 환자에서 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려해야 합니다('6. 상호작용' 항 참조).

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 합니다.

○ 에제티미브

근골격 독성의 위험성은 고용량 스타틴과의 병용투여, 고령자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스타틴의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가합니다.

에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 보고되었습니다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 스타틴을 복용하고 있었습니다. 그러나 에제티미브 단독 투여 시에도 횡문근융해가 보고되었고 에제티미브와 피브릭산 유도체와 같은 횡문근융해의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 횡문근융해가 보고되었습니다.

이 약과 페노피브레이트 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 페노피브레이트의 투여를 중지해야 합니다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있습니다.

(2) 중증 근육 무력증/안근 무력증

드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있습니다('4. 이상반응' 항 참조). 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 합니다('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조). 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 합니다.

(3) 간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 합니다. 트랜스아미나제가 상승한 환자들의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야합니다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장합니다.

아토르바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용한 환자에서의 시판 후 조사 결과, 치명적 그리고 비치명적 간부전이 드물게 보고되었습니다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단합니다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 재투여하지 않습니다.

이 약을 알코올 과다 복용 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 합니다. 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않습니다('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항 참조).

○ 아토르바스타틴

다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있습니다. 임상시험에서 아토르바스타틴을 투여 받는 환자의 0.7%에서 혈청 아미노전이효소의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상인 경우가 2회 이상 발생)이 발생하였습니다. 이러한 이상 증상은 아토르바스타틴 10, 20, 40, 80 mg에서 각각 0.2, 0.2, 0.6, 2.3% 발생하였습니다.

아토르바스타틴 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지해야 합니다. 또한 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에도 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

○ 에제티미브

대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였습니다.

에제티미브와 아토르바스타틴의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여군에서 0.6%였습니다. 이러한 아미노전이효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 쓸개즙 정체와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 기저치로 회복되었습니다.

(4) 내분비계 기능

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었습니다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈관성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회합니다.

(5) 최근 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작(TIA)을 경험한 환자에서의 사용

관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월 이내에 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg 또는 위약을 투여한 임상시험(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)에 대한 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서 아토르바스타틴 80 mg 투여군은 위약군과 비교하여 출혈성 뇌졸중의 발생률이 높았습니다(아토르바스타틴 투여군 55명(2.3%) 대 위약군 33명(1.4%)). 특히 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중 또는 열공 경색증을 경험한 환자에서 위험성이 증가하였습니다. 이러한 환자들에서 아토르바스타틴 80 mg의 위해성 및 유익성의 균형은 확실하지 않으므로 이 약 투여 시작 전에 출혈성 뇌졸중의 잠재적 위험성을 주의 깊게 고려해야 합니다.

(6) 간질성 폐질환

일부 스타틴계열 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴 치료를 중단해야 합니다.

(7) 당뇨

스타틴이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스타틴의 혈관성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실적 수치 모니터링 모두 실시해야 합니다.

(8) 간염

아토르바스타틴 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야합니다.

(9) 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(라이엘 증후군), 다형성 홍반

아토르바스타틴을 투여한 환자에서 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(라이엘 증후군), 다형성 홍반 등의 수포성 피부염이 나타났다는 보고가 있습니다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단합니다.

(10) 다른 약물과의 병용투여

① 항응고제 : 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루인디온을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 합니다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유의하게 변하지 않음을 확인해야 합니다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있습니다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 합니다.

② 피브레이트계 약물 : 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있습니다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담낭 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요법이 고려되어야 합니다.

③ 보세프레비르 : 아토르바스타틴은 보세프레비르와 병용 투여 시 노출이 증가합니다. 에제티미브/아토르바스타틴 복합제와 보세프레비르의 병용투여가 필요한 경우, 에제티미브/아토르바스타틴 복합제는 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링하면서 1일 10/40mg을 초과하지 않고 적절한 임상적 효과를 나타내는 용량으로 적정해야 합니다.

④ 담즙산 결합 수지 : 이 약은 담즙산 결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 합니다.

⑤ 이 약과 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며 사이클로스포린의 혈중 농도를 모니터링 해야 합니다.

(11) 가임여성

가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 합니다.

(12) 운전 및 기계조작에 미치는 영향 : 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 합니다.

(13) 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 합니다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 합니다.

이 약 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 합니다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 합니다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 합니다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 합니다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있습니다.

6. 상호작용

피마사르탄칼륨 60 mg, 에제티미브/아토르바스타틴 10/40mg 복합제를 건강한 대상자에 투여하여 실시한 약물상호작용시험 결과, 에제티미브/아토르바스타틴 존재 하에서 피마사르탄의 Cmax,ss는 약 1.5배, AUCτ,ss는 약 1.2배 증가된 양상을 보였습니다.

피마사르탄 및 에제티미브 존재 하에서 아토르바스타틴의 Cmax,ss는 약 1.2배 증가하였으나, AUCτ,ss는 생물학적 동등성 범위 내 위치하여 체내 노출에 유의한 차이가 없었습니다.

피마사르탄 및 아토르바스타틴 존재 하에서 에제티미브의 Cmax,ss 및 AUCτ,ss는 생물학적 동등성 범위 내 위치하여 체내 노출에 유의한 차이는 없었습니다.

다른 약물들과 이 약(피마사르탄칼륨/아토르바스타틴/에제티미브 복합제)과의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.

1) 피마사르탄칼륨

(1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제 : 피마사르탄과 같은 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물과 칼륨-보존성 이뇨제(예, 스피로노락톤 등), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 약물(예 : 헤파린 등)과 병용 투여시 혈청칼륨치가 상승할 수 있습니다.

(2) 이뇨제를 포함한 다른 항고혈압제와 병용 투여시 피마사르탄의 혈압 강하 효과가 증가될 수 있습니다. 피마사르탄 투여 전에 고용량의 이뇨제를 사용한 경우 피마사르탄 투여 시작시 혈류량의 손실로 인한 과도한 혈압 강하의 위험성이 나타날 수 있습니다.

(3) 리튬 : 안지오텐신 전환효소 저해제와 리튬의 병용 투여시 혈청 리튬의 가역적인 증가 및 독성이 보고되었으며, 매우 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 보고되었습니다. 일반적으로 피마사르탄과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으나, 만일, 병용투여가 요구된다면 혈청 리튬치를 주기적으로 모니터링 해야 합니다.

(4) 비스테로이드성 소염진통제 : 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 등)와 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여시 혈압강하효과가 감소될 수 있습니다. 또한 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제의 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었습니다. 따라서 피마사르탄과 비스테로이드성 소염진통제의 병용투여시 주의하여야 하며, 특히 노인 환자인 경우 더 많은 주의가 요구됩니다. 또한 두 약물을 병용 투여받는 환자에게 충분한 수분을 공급해 주어야 하며 병용투여 시작 후 신기능에 대해 주기적으로 모니터링 해야 합니다.

(5) 히드로클로로티아지드 : 피마사르탄과 히드로클로로티아지드의 병용 투여시 히드로클로로티아지드 및 피마사르탄의 약동학에 유의한 영향이 없었습니다.

(6) 암로디핀 : 피마사르탄과 암로디핀의 병용투여시 암로디핀 및 피마사르탄의 약동학에 유의한 영향이 없었습니다.

(7) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 레닌억제제(알리스키렌)의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(RAS)의 이중차단은 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 저하(급성신부전증 포함)와 같은 이상사례의 빈도가 레닌-안지오텐신계(RAS)에 영향을 미치는 약제의 단독 사용시에 비해 높습니다. 피마사르탄과 레닌억제제(알리스키렌) 함유 제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(GFR < 60 ml/min/1.73m²)는 병용투여해서는 안됩니다. 피마사르탄과 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병성 신증 환자는 병용투여해서는 안됩니다.

<다른 약물들이 피마사르탄에 미치는 영향>

(8) 케토코나졸 : 피마사르탄과 케토코나졸의 병용 투여시 피마사르탄의 체내 노출(AUC)이 약 2배 증가하였으므로, 병용 투여시 주의하여야 합니다.

(9) 리팜피신 또는 OATP1B1 수송계 저해제 : 피마사르탄은 OAT1 및 OATP1B1 수송체의 기질입니다. 피마사르탄과 리팜피신(OATP1B1 수송체 저해제)의 병용투여시 피마사르탄의 체내 노출(AUC)이 약 4.6배 증가하였습니다. 그러므로, 피마사르탄과 리팜피신의 병용투여는 권장되지 않으며, 다른 OATP1B1 수송체 억제제(예: 사이클로스포린 등)와 병용 투여시 피마사르탄의 체내 노출이 증가될 수 있으므로 주의하여야 합니다.

<피마사르탄이 다른 약물들에 미치는 영향>

(10) 와파린 : 피마사르탄과 와파린의 병용 투여시 와파린의 약동학 및 약력학에 유의한 영향을 주지 않았습니다.

(11) 아토르바스타틴 : 피마사르탄과 아토르바스타틴의 병용 투여시 아토르바스타틴 및 그 활성대사체의 체내 노출(AUC)에는 유의한 영향이 없었으나, 아토르바스타틴의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 1.9배, 활성대사체의 최고 혈중농도(Cmax)가 약 2.5배 증가하였습니다.

(12) 디곡신 : 피마사르탄과 디곡신의 병용투여시 디곡신의 약동학 및 크레아티닌 청소율에 유의한 영향을 주지 않았으나, 디곡신의 최고 혈중 농도(Cmax)가 30% 증가하였습니다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절한 모니터링이 요구될 수 있습니다.

(13) 기타 : 피마사르탄은 CYP450 효소를 억제하거나 유도시키지 않습니다.

2) 아토르바스타틴

(1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사됩니다. 강력한 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있습니다. 상호작용 범위와 효과의 증강은 CYP3A4에 대한 효과의 변동성에 의존합니다.

① 에리트로마이신, 클래리트로마이신 : 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 1회 500 mg) 또는 클래리트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였습니다. 그러므로 에리트로마이신 또는 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 합니다.

② 단백분해효소 저해제와의 병용: C형 간염 단백분해효소 저해제인 텔라프레비르 뿐만 아니라 몇몇 HIV 단백분해효소 저해제와 아토르바스타틴 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC는 단독투여와 비교하여 현저하게 증가하였습니다. 그러므로 HIV 단백분해효소 저해제인 티프라나비르와 리토나비르 병용요법 또는 C형 간염 단백분해효소 저해제인 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 아토르바스타틴과의 병용은 피해야 합니다.

HIV 단백분해효소 저해제인 로피나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아토르바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 합니다. HIV 단백분해효소 저해제인 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포삼프레나비르, 또는 포삼프레나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아토르바스타틴 용량은 20 mg을 초과해서는 안되며 주의해서 투여해야 합니다.

HIV 단백분해효소 저해제인 넬피나비르를 투여받는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 40 mg으로 제한되고 최소 필요 용량이 적용될 수 있도록 적절한 임상 평가가 권장됩니다.

C형 간염 단백분해효소 저해제인 보세프레비르 800 mg, 1일 3회와 아토르바스타틴 40 mg, 1일 1회를 7일간 병용투여 시 아토르바스타틴의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였습니다. 보세프레비르를 투여하는 환자에서는 아토르바스타틴 용량이 1일 40 mg를 초과해서는 안됩니다.

③ 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 40 mg과 이트라코나졸 200 mg 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC가 현저하게 증가하였습니다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 합니다.

(2) 아토르바스타틴은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예. 사이클로스포린)와 병용투여 시 아토르바스타틴의 생체 이용률을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킵니다.

(3) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우, 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 합니다.

(4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시(예, 에파비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1 억제) 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우, 동시에 투여하는 것이 권장되며 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소합니다.

이들의 병용투여가 불가피한 경우에는 환자의 유효성에 대해 면밀히 모니터링 해야 합니다.

(5) 아토르바스타틴과 혈압강하제 또는 혈당강하제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아닙니다.

(6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1 수송체의 기질입니다. OATP1B1 저해제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있습니다. 아토르바스타틴 10 mg과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰습니다. 아토르바스타틴과 사이클로스포린 병용투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안됩니다.

(7) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있습니다. 아토르바스타틴을 엘바스비르 및 그라조프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가합니다. 따라서 엘바스비르 또는 그라조프레비르 함유제제를 에제티미브/아토르바스타틴 복합제와 함께 투여받는 환자의 경우, 에제티미브/아토르바스타틴 복합제의 용량은 1일 10/20 mg을 초과해서는 안 됩니다. ('5. 일반적 주의, 2) 아토르바스타틴/에제티미브, (1) 근육병증/횡문근융해' 항 참조)

(8) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않습니다. 그러나 아토르바스타틴 80 mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 약 20% 정도 증가하였습니다. 디곡신을 투여하는 환자의 경우 적절히 모니터링해야 합니다.

(9) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴 병용투여 시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 각각 약 30%, 20%씩 증가하였습니다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택 시 이를 고려해야 합니다.

(10) 콜레스티폴 : 콜레스티폴과 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌습니다. 그러나 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 단독으로 투여하는 경우보다 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였습니다.

(11) 제산제 : 아토르바스타틴과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여 시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였습니다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었습니다.

(12) 와파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었습니다. 그러나 임상적으로 유의한 상호작용은 없었습니다.

(13) 안티피린 : 아토르바스타틴과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않습니다.

(14) 시메티딘 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았습니다.

(15) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았습니다.

(16) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 병용투여 시 아토르바스타틴의 노출이 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었습니다.

(17) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여 시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의한 영향이 없었습니다.

(18) 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젬(240 mg) 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 더 높게 나타났습니다.

(19) 자몽주스 : 자몽주스는 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있습니다.

(20) 퓨시드산 : 비록 아토르바스타틴과 퓨시드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근융해와 같은 중증의 근육이상이 보고되었습니다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있습니다.

(21) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 아토르바스타틴의 감량을 고려해야 합니다.

(22) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었으므로 아토르바스타틴과 콜키신을 같이 처방하는 경우, 주의가 요구됩니다.

(23) 겜피브로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 겜피브로질 병용투여 시 근육병증/횡문근융해의 위험이 증가하므로 겜피브로질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 합니다.

(24) 피브레이트계 약물 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 피브레이트계 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험이 증가한다고 알려졌습니다. 따라서 아토르바스타틴과 피브레이트계 약물 병용투여 시 주의해야 합니다.

(25) 답토마이신 : 답토마이신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 시 근육병증 및/ 또는 횡문근융해의 위험이 증가될 수 있습니다.('5. 일반적 주의, 2) 아토르바스타틴/에제티미브, (1) 근육병증/횡문근융해' 항 참조)

3) 에제티미브

(1) 콜레스티라민: 에제티미브와 콜레스티라민 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였습니다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소할 수 있습니다.

(2) 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성·유효성을 평가하였습니다. 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았습니다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있습니다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰습니다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않습니다.

① 겜피브로질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겜피브로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다. 관련된 임상자료는 아직 없습니다.

② 페노피브레이트: 에제티미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에게서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 합니다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다.

(3) HMG-CoA 환원효소 억제제: 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았습니다.

(4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 합니다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 합니다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 에제티미브를 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 증가하였습니다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73㎡) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였습니다. 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20 mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100 mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100 mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였습니다(범위 10% 감소~51% 증가).

(5) 항응고제: 에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온 병용투여 시, INR을 적절히 모니터링해야 합니다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10 mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제티미브와 와파린 또는 플루인디온을 병용 투여한 환자들에게서 INR이 증가하였다는 보고가 있었습니다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안 됩니다. 개별성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.

1) 피마사르탄칼륨

(1) 임부

이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여시 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있습니다. 특히 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에 저혈압, 신생아 두개골 형성저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전을 포함한 손상 및 사망까지도 유발되었습니다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있습니다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이러한 이상반응 발현이 약물의 투여에 의한 것인지 여부는 분명하지 않습니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않습니다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항(잠재적 위험성)을 알려야 합니다. 그러나 환자가 임신했을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단토록 해야 합니다. 만약, 신생아가 자궁 내에서 이 약에 노출되었을 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 합니다.

(2) 수유부

피마사르탄이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 랫드에 대한 시험에서 모유 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로, 수유부에게 이 약을 투여하는 것은 바람직하지 않습니다. 따라서 수유부에 대한 이 약의 필요성을 고려하여 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 합니다.

2) 아토르바스타틴

(1) 아토르바스타틴은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여 금기입니다. 그러므로 가임여성은 적절한 피임방법을 강구해야 합니다. 아토르바스타틴은 임신할 가능성이 없는 경우와 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여할 수 있습니다.

(2) 아토르바스타틴의 수유 중 투여는 금기입니다. 아토르바스타틴이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 수유 중인 유아에게 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 됩니다.

3) 에제티미브

(1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없습니다.

(2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배 · 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000 mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았습니다. 에제티미브 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었습니다. 에제티미브 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었습니다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였습니다.

(3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있습니다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조합니다.

(4) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았습니다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났습니다.

(5) 동물실험(랫트)에서 에제티미브는 유즙으로 분비되었습니다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았습니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

고령(만 65세 이상)은 근육병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 합니다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않으나, 일부 고령자에서 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없습니다. 개별성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.

1) 피마사르탄칼륨

65세 이상의 건강한 고령자를 대상으로 한 피마사르탄의 약동학 평가결과, 피마사르탄에 대한 고령자의 체내 노출(AUC)이 젊은 건강한 성인에 비하여 약 69% 증가하였습니다. 그러나, 3상 임상시험에서 피마사르탄칼륨을 투여 받은 환자 226명 중 21명의 65세 이상인 환자(9.3%)에 대해 유효성 및 안전성을 비교한 결과, 고령자들과 젊은 성인 환자들 사이에 전반적인 차이는 없었습니다. 따라서, 70세 이하인 고령자에 대하여 용량 조절이 필요하지 않다고 사료되나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없습니다.

2) 아토르바스타틴

65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40 % 증가, AUC 30 % 증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였습니다.

고령자는 아토르바스타틴 관련 근육병 및 횡문근 융해의 위험 인자입니다. 고령 환자 대상 용량 선택 시 간, 신장, 심장 기능 저하 빈도가 더 높으며, 기저 질환 또는 기타 약물 치료의 빈도가 높으며, 근병증 위험성이 더 높다는 사실을 인지하여 신중해야 합니다. 약을 투여 중인 고령 환자를 대상으로 근병증 위험성 증가를 관찰해야 합니다.

3) 에제티미브

임상시험에서 에제티미브를 투여받은 환자 중 65세 이상의 고령자는 948명(75세 이상의 고령자 206명 포함)이었습니다. 에제티미브의 유효성과 안전성은 고령 환자와 젊은 환자간에 유사하였으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없습니다.

10. 간장애환자에 대한 투여

이 약은 중등증~ 중증 간장애 환자에게 투여해서는 안됩니다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

활동성 간질환 또는 간 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않습니다('2, 다음 환자에는 투여하지 말 것', '5. 일반적 주의' 참조). 개별성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.

1) 피마사르탄칼륨

경증 및 중등증의 간장애 환자를 대상으로 수행된 임상약리시험결과, 경증인 경우 건강인에 비해 피마사르탄의 Cmax는 약 20% 감소, AUC는 약 10% 증가하였으나, 중등증의 간장애 환자에서는 Cmax가 약 6.5배 증가, AUC가 약 5배 증가하였습니다.

2) 아토르바스타틴

아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B)환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약 11배) 증가하였습니다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있습니다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있습니다('5. 일반적 주의' 항 참조). 개별성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.

○ 에제티미브

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30ml/min/1.73㎡)에게 에제티미브 10 mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였습니다.

12. 과량 투여시의 처치

이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없습니다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시합니다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 합니다. 개별성분에 대한 정보는 다음과 같습니다.

1) 피마사르탄칼륨

피마사르탄칼륨의 과량투여에 대한 경험은 없습니다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타날 수 있는 증상은 저혈압, 가슴 두근거림 등이며, 부교감흥분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있습니다. 증상이 있는 저혈압이 발생할 경우, 이에 대한 보조적인 치료를 시작해야 합니다. 피마사르탄이 혈액투석으로 제거되는지 여부는 알려지지 않았습니다.

2) 아토르바스타틴

아토르바스타틴은 광범위한 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않습니다.

3) 에제티미브

(1) 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었습니다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시합니다.

(2) 임상시험에서 1일 50 mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40 mg의 에제티미브를 18명의 원발성 이상지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였습니다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 피마사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로, 안지오텐신 II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타냅니다.

(2) 아토르바스타틴 : HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) 환원효소 억제제로서, 콜레스테롤의 전구체인 메발로네이트의 합성을 억제합니다.

(3) 에제티미브 : 소장의 장세포(enterocytes)에 위치한 콜레스테롤 운반체인 NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1)을 차단하여 콜레스테롤 재흡수를 차단합니다.

2) 약동학적 정보

이 약(피마사르탄칼륨/아토르바스타틴/에제티미브 30/20/10mg 및 60/20/10 mg 복합제)과 기허가된 피마사르탄칼륨 30 mg 또는 60 mg과 에제티미브/아토르바스타틴 10/20 mg 복합제 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 2편 수행되었습니다. 각 시험에서 58명의 건강한 성인에게 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 피마사르탄칼륨 30 mg 또는 60 mg과 에제티미브/아토르바스타틴 10/20mg 복합제를 공복시 단회 교차 투여하였습니다(2X4 교차시험). 각 시험에서 혈중 피마사르탄, 아토르바스타틴 및 총 에제티미브의 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었습니다.

3) 임상시험 정보

본태성 고혈압과 원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 환자 148명을 대상으로 8주 동안 피마사르탄칼륨 60 mg 및 에제티미브/아토르바스타틴 10/20mg 병용 투여(시험군), 에제티미브/아토르바스타틴 10/20mg 투여(대조군1) 또는 피마사르탄칼륨 60 mg 투여(대조군2) 시 유효성과 안전성을 비교·평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험이 수행되었습니다.

일차 유효성 평가변수로서 대조군1(에제티미브/아토르바스타틴 투여군) 대비 시험군의 MSSBP 변화량과 대조군2(암로디핀 투여군) 대비 시험군의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였습니다.

일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(mmHg) 및 평균 LDL-C 변화율(%)을 비교하였을 때, 시험군은 각각의 대조군 대비 우월함을 입증하였습니다.

<표> 기저치 대비 8주 후 평균 MSSBP 변화량(mmHg)*

	시험군 (N=47)	대조군1 (N=47)†
변화량(LS Mean±SE)	-16.98±2.30	-9.72±2.30
군간 변화량(LS Mean±SE) 차이 (95% 신뢰구간)	-7.26±2.84 [-12.91, -1.61]	
p-value	0.0124	
* 시험군과 대조군1 의 기저치 대비 변화량 비교를 위한 ANCOVA 결과 † 아토르바스타틴 20 mg, 에제티미브 10 mg 투여군		

<표> 기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%)*

	시험군 (N=47)	대조군2 (N=49)†
변화율(LS Mean±SE)	-51.12±3.34	6.91±3.44
군간 변화율(LS Mean±SE) 차이 (95% 신뢰구간)	-58.02±4.03 [-66.03, -50.02]	
p-value	<0.0001	
* 시험군과 대조군2 의 기저치 대비 변화율 비교를 위한 ANCOVA 결과 † 피마사르탄칼륨 60mg 투여군		

4) 독성시험정보

각 단일제에 대하여 알려진 독성은 다음과 같습니다.

○ 피마사르탄칼륨

피마사르탄칼륨을 마우스와 랫드에 2년간 경구투여시 발암성은 나타나지 않았습니다. 최대 시험용량은 마우스에서 100 mg/kg/day, 랫드에서 1,000 mg/kg/day으로, 평방미터 당 밀리그램 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량인 120 mg/day에 대해 4배(마우스), 약 81배(랫드)였습니다.

또한 변이원성 및 염색체 이상이 관찰되지 않았습니다.

랫드의 수태능 및 초기 배발생, 모체 기능 및 출생전후 발생에 대한 생식독성시험결과, 최대 1,000 mg/kg/day 투여시 랫드의 수태능력 및 태자의 발생, 태자의 성장 및 기능발달에 유의한 영향을 미치지 않았으며, 최기형성에 대한 증거는 없었습니다.

○ 아토르바스타틴

(1) 발암성, 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80 mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0-24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발암성이 없었습니다. kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였습니다. 전신노출은 AUC_{0-24} 에 기준 6~11배 높았습니다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였습니다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 아토르바스타틴은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았습니다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었습니다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었습니다. 아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었습니다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상이 증가되었습니다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생산 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었습니다.

(2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막슬상 섬유의 왈러변성)을 유발합니다.

① 120 mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었습니다. 280 mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었습니다.

② 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었습니다.

③ 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰됩니다.

○ 에제티미브

(1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500 mg/kg/day, 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성 시험을 실시하였습니다. 마우스를 대상으로 최대용량500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였습니다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았습니다.

(2) 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았습니다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았습니다. 또한 마우스의 체내 소핵시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았습니다.

(3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았습니다.

저장방법 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

포장단위 30정/상자(10정/PTP*3)

※ 만약 구입 당시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

※ 본 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 www.boryung.co.kr 또는 소비자상담실에서 확인할 수 있습니다.

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.

※ 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의 및 보고하여 주시고, 동일 기관(14-3330/1644-6223)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.

※ 사용(유효)기한이 경과한 제품은 사용하지 마시기 바랍니다.

7212764-5-00

소비자상담실 수신자부담전화 : **080-708-8088**

첨부문서 작성일자 : 2026년 02월 27일

BORYUNG

제조 및 판매자 : **(주)보령** 충청남도 예산군 응봉면 충서로 254