

크레아핀정

5/5, 10/5, 20/5밀리그램 (로수바스타틴칼슘, 암로디핀베실산염)

Creampine Tab. 5/5mg, 10/5mg, 20/5mg

【**현료명 및 분별**】
크레아핀정 5/5밀리그램：1정 중 유효성분：로수바스타틴칼슘(염)..... 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg) 암로디핀베실산염(EP)..... 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)

참가제(타르텍스)：창제2호, 황제203호, 황제5호 유효성분：로수바스타틴(칼슘·염)..... 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg) 암로디핀베실산염(EP)..... 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)

기타참가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드레이 주황색(038630006), 옥수수전분, 전호 화전분, 글로이도성이산화규소, 크로스보비돈, 탄산마그네슘, D-만니톨

크레아핀정 20/5밀리그램：1정 중 유효성분：로수바스타틴(칼슘·염)..... 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg) 암로디핀베실산염(EP)..... 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)

참가제(타르텍스)：창제2호, 황제203호, 황제5호 기타참가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드레이 주황색(038630006), 옥수수전분, 전호 화전분, 글로이도성이산화규소, 크로스보비돈, 탄산마그네슘, D-만니톨

【성 성】

크레아핀정 5/5밀리그램：주황색의 원형 필름코팅정

크레아핀정 10/5밀리그램：노란색의 원형 필름코팅정

크레아핀정 20/5밀리그램：주황색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】

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

○암로디핀

- 고혈압, 관상동맥의 고정폐색(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈소판응집(협형협심증)에 의한 심근허혈증
- 심근 혈관정맥류로 관상동맥심혈관(학)인 확인된 환자로 심박전이 없거나 심박맥량이 40% 미만인 아인 환자의
 - 혈소판으로 인한 일종의 위험성 감소
 - 관상동맥 혈관정맥류에 대한 위험성 감소

○로수바스타틴

- 혈압성 고콜레스테롤혈증(이형원형 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type Ia), 복합형 고지혈증 (type IIb)：사이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
- 동형혈합 혈고 콜레스테롤혈증에 사이이요법이나 다른 지질저하요법(페니DL, 분리분출법)의 보조 제
- 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경 화증의 진행을 늦춘다
- 알콜성 이상태타리프로테인단일증(type III) 환자의 식이요법 보조제
- 심혈관 질환에 대한 위험성 감소：관상동맥 심혈관계에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성과 및 만 60세 이상의 여성으로 고강도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상인, 저지도 하나 이상의 위험과 관련된 경우 추가적인 심혈관질환 위험 인자：고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 질환의 가족력 등을 가진 환자의
 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 심근경색에 대한 위험성 감소
 - 중증 말관지형성증에 대한 위험성 감소

【용법·용량】

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하 여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

○암로디핀

성인：암로디핀으로서 1일 1회 5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10 mg까지 증량할 수 있다. 증량시에는 주의해서 증량한다.

○로수바스타틴

- 혈압성 고콜레스테롤혈증(이형원형 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type Ia), 복합형 고지혈증 (type IIb)：혈압성 이상태타리프로테인단일증(type III) 및 동형원형 가족성 고콜레스테롤혈증(약 물 유전성 및 투여요인 환자는 표준 콜레스테롤을 저하시키는 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투여할 수 있다. 초효율성은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 추가용량으로 조절하여야 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4% 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하 며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.
- 2인 및：총용량결정 필요하지 않다.
- 신부전환자：경증 및 중증도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에 는 투여하지 않는다. 중증도 신부전 환자에서 이 약 20mg 투여시 개별히 주의해야 한다.
- 간부전환자：Child-Pugh 점수가 70이하의 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않 아나도, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 감사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 1을 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.
- 임종：아시아계 환자들에서 로수바스타틴의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리 그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
- 병용제에 걸리기 쉬운 환자：근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러 한 환자들 중 몇몇에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 암로디핀과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약개 제의 주성분 형상이 동일한 복합제로도 전환할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

1. 다른 환자에게 투여하지 말 것

- 이 약의 구성성분 또는 다른 디하이드로피리딘계 약물에 과민증이 있는 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 적절한 피임방법을 사용하지 않는 기아경 여성, 수유 부

- 출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알라야 함을 반드시 투여한다.

- 중증의 간기능 장애 환자
- 환인 불평의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스 아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
- 중증의 다동맥류협착증 환자
- 속 환자
- 근병증환자
- 사이크로스포린 병용투여 환자
- 중증의 신부전인 신장애 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30mL/min)
- 근병증(혈근근용해증에 걸리기 쉬운 환자들에서 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 징후들을 아래와 같다.
 - 근경련과 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60mL/min)
 - 갑상선기능저하증
 - 유전적/인공신 병력 또는 가족력이 있는 경우
 - 다른 HMG-CoA 환원효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
 - 알코올 남용
 - 혈당 농도가 증가할 수 있는 상황
 - 아시아계 환자
 - 피브레이트 계열 약물 병용투여

2. 다른 환자에게는 신중히 투여할 것

- 중증의 지혈안 환자
- 투석을 해야 하는 신부전 환자
- 고령자
- 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증 환자처럼 중류 또는 다른 중류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 증상을 나타내지 않는 환자
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환 등의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 용량에 따라 변하여 간효소 간치를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신소송증에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 관련 질환을 치료해야 한다.
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 혈관근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 혈근근용해증(로수바스타틴을 투여받은 환자에 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중인 환자에서 중대한 환자에서, 연역매개성사상근병증)이 보고되었다. 연역매개성 근병 증은 임상적 특징으로 근육인 약함 및 혈청 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중이 이 후에도 그 증상이 지속된다.
 - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/혈근근용해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다른 약물의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 일부 모니터링이 권장된 다. 치료에는 CK(Creatine kinase)가 기저 수준에서 유지되었을 증가경향에 대한 5배 이상 증가되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.
 - 신장애환자
 - 갑상선기능저하증
 - 유전적/인공질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
 - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
 - 알코올 남용
 - 70세 이상의 노인
 - 혈당 농도가 증가할 수 있는 상황
 - 피브레이트 계열 약물 병용투여
- 치료에는 특히 권려되어야 할 것 같은 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육 약화, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에게 CK치를 측정하여 하고 이때 CK치 현저 히 상승되거나 정상 상한치의 5배 이상 증가, CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가하면 할지 러도 근육 통증이 심하고 임상적 불평현을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해 결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK 치의 모니터링은 필요하지 않다.
 - 충격 결괴의 해해를 어렵 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원 인이 있는 경우는 CK값을 측정하여 보고한다. CK값이 기저상태혈청 증가경향상 한치의 5배 이상 증가하면 경우 5~7일 내에 환자 상태를 시험하여야 한다. 시험 반복시에도 기저 상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가하면 경우 이 약을 투여하지 않는다.
- 근병증이나, 혈근근용해증에 부차적인 신부전으로 약물을 것을 암시하는 급성 중증 상태에를 들면, 폐혈증, 저혈압, 대수소, 청상, 중증의 대사성/신분배성/전해질성 질환, 조종되지 않는 간질발작에 서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 임상시험에서 로수바스타틴 단일제와 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과 가 증가된 증거는 있다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 유도제(제브로질, 시아크로실, 나프티산, azlece 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등 을 함께 투여받은 환자에서 근육과 근병증으로 인한) 증가했다. 제브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제 병용투여 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 제브로질의 병용은 추천되지 않는다 다. 이 약을 피브레이트나 나프티과 병용투여시 유익성과 위험성들 주의 깊게 평가하여야 한다. 피 브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.

- 로수바스타틴 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분의 세뇨 관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 만성성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴 40mg 투여 환자의 추가기간 동안에는 신기능 감사를 고려하여야 한 다.
- 로수바스타틴의 약동학 시험에 의하면 코카시인과 비코시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 C_{max}의 중앙값이) 약 2배 증가가 나타났으므로 아시아인에게 용량감량시 이러한 사항을 고려하 여야 한다.
- 이 약 5/5, 20/5mg은 황색/노란색용량 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성 분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

3. 이상반응

○이 약(복합제)에서 수집된 정보

- 이 약에 대한 안전성은 이상지질혈증을 동반한 분태성 고혈압 환자 105명에게 8주간 이 약(로수바스타틴/암로디핀 20/10mg) 또는 로수바스타틴 20mg 또는 암로디핀 10mg을 1회 1회 투여한 임상시험 에서 평가되었다.

(이상시험에서 인과관계와 상관없이 보고된 이상반응은 아래와 같다.

○이) 이상반응

기간	이상반응	이 약 N=36(%)	로수바스타틴 N=36(%)	암로디핀 N=34(%)
신장계	두통	0	2 (5.56)	1 (2.94)
	어지러움	0	1 (2.78)	1 (2.94)
전신이상 및 투여 부위	말초부종	2 (5.71)	0	0
	가슴통증	1 (2.86)	0	0
근골격계 및 결합조직	사지통증	0	0	1 (2.94)
소화기계	변비	0	0	1 (2.94)
부상, 중독 및 합병증	치아교열	0	0	1 (2.94)
	손목교열	1 (2.86)	0	0
대사 및 영양이상	통풍	1 (2.86)	0	0
신장 및 비뇨기계	배뇨곤란	0	1 (2.78)	0

이 중 약과의 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응은 이 약 투여군에서 말초부종 5.7%(2명), 로수바스타틴 투여군에서 어지러움 2.78%(1명), 암로디핀 투여군에서 두통 2.94%(1명)이었 다.

○암로디핀에서 수집된 정보

- 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나 타난 이상반응은 다음과 같다:

혈관계：총조

전신：피로, 부종

심혈관계：심계항진

중추 및 말초신경계：한기증, 두통, 졸음

소화기계：복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 심혈상적작용 이상은 관찰되지 않았다.

2) 신부전 비특이적 반응 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다：

전신：무력, 근대강, 통증, 체중의 증가/감소

혈관계：저혈압, 혈관염

신장계：간경화된, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 마리아스, 진전, 추체외로 장애

생식기계：발기기능장애, 여성형 유방

소화기계：배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염, 치은 비후, 혀경경, 구두 대사/영양, 고혈압

근골격계：관절통, 요통, 근육경련, 근육통

혈액 및 림프계：혈구감소증, 혈소판감소증

전신계：불면, 기분변화

호흡기계：기침, 호흡곤란, 비염

피부/부속기계：발모, 다한증, 피부염, 피부 변색, 두드러기, 독성피부피사증

감각기계：귀에서 소리가 난, 시각이상

비뇨기계：배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 빈뇨증 감당도 장애：간헐, 한달, 한소자의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙을 채색과 관련이 있었다. 일일이 필요할 만큼 측정하였던 일부 경우에는는 암로디핀의 사용과 연관 이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는는 암로디핀과의 인과관계가 불확실했다.

드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 혈관형성반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

3) 다른 칼슘제제나 저해제와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기타 질환으로 인한 것인 지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다：심근경색, 부정맥(서맥, 심실상 반조, 심방성 세동 포함), 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

신장관계：때때로 혈압하강, 동맥통증 또는 방싯돌음, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다. 소화기계：때때로 심부부종, 설사, 붉은 변, 변비 등이 나타날 수 있다. 피부：드물게 피부부종증, 반점상 구진상 발진 등이 나타날 수 있다. 기타：때때로 두증, 열감, 내약저하, 쇠약증이 나타날 수 있다.

○로수바스타틴에서 수집된 정보

- 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 (충족할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	증상발 발현빈도		드물게
	흔하게	흔하지 않게	
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨*		
신장계	두통, 어지러움		
소화기계	변비, 구역, 복통		헛장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육경직 (근육경 포화), 혈근근용해증
전신	무력증		
주*：JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이 상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3%) 보고			

다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

- 신장애 미치는 영향：Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분의 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었 다. 노년대에 여성 또는 근육량에서 ++ 이상으로 나타나는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%만 이며, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 노년대에 여성 또는 근육량에서 ++로 인한 증거에는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으 서 사라졌으며 급성 또는 만성성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴을 투여한 환자 및 임상시험자로서는 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.
- 근골격계에 미치는 영향：급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격장애 미치는 영향(예：근육통, 근육경직(근육경 포화), 드물게 혈근근용해증 등)이 로수바스타틴 모든 용량과 치료환자(특히 20밀리그램)에 임상에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적 이었으나, creatine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(증상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으 로 치료를 중단하여야 한다.
- 간에 미치는 영향：다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 로수바스타틴을 투여받은 소 수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상 이었으며 일시적이었다.

- 국와 시한 주 경험

위의 이상반응에 대하여 다음의 이상반응이 시한 주 조사등에 보고되었다.
 - 신장계：매우 드물게 다발성신장병증, 기역상실, 말초신경증증 (빈도불명)
 - 호흡기계 및 흉부：기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
 - 위장관계：설사(빈도 불명)
 - 혈액학적 장애：혈소판감소증(빈도 불명)
 - 간담관계：매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
 - 피부 및 피하조직 장애：스타틴스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약 물 반응 증후군(DRESS)(빈도불명)
 - 근골격계：드물게 투루스양 증후군, 근육파괴, 매우 드물게 관절염, 연역매개성 고사성 근병증 (빈도 불명)
 - 신장：배우 드물게 불명
 - 기타：부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신신장계：우울증, 수면장애(불면 및 약물 포함)는(빈도 불명)
 - 호흡기계：특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
 - 비소송성사기계：성적 기능상승, 여성형유방증(빈도 불명)
 - 간담관계：치명적 및 비치명적 간부전
- 스타틴계 약물과 관련하여 시한 주 인지장애가 드물게 보고되었다. (예： 기억력결핍, 기억상실, 기억장애, 혼인) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 증상은 일반적으로 심각하지 않고 약을 사용중단 후 자각되며, 증상발생 시점(일주일~1년) 및 증상개 선속도(간일이 3주은 환자)가 다르다.

스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증의 유발 또는 약화가 보고되었 다.

6) 국내 시한 주 조사 결과

국내에서 제1상시험을 위하여 6년 동안 3,089명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에

상관없이 유해제에 발현율은 10.06%/310명, 415건으로 유로 두통 0.78%/24명, 24건, 어지러움 0.75%/23명, 23건, 타박상 0.58%/18명, 18건, 가슴통증, 기침, 근육통으로 각각 0.49%/15명, 15 건으로 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 암로디핀의 병용제에 사용 없는 약물과 병용제은 2.92%/30 명, 106건이다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13 건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(9명, 9건), 변비, AST증가

가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증은 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무강간이 각각 0.10%(3명, 3건), 각각 0.1%, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 가가려움증, 가가려움증

이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경직, 통풍, 설사, 식욕부진 각각 0.03%(1명, 1건) 순으 로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응으로, 암로디핀에

반응 나타내지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 무로, 무강간이 각

각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 가가려움증(사시)이 각각 0.06%(2

명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경직, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났다. 중대하

고 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.12% 보고되었다.

제1상 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못 한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 폐노, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가(각각 1건씩

보이었던 50 mg 1일 3회, 14일간)

4. 일반적 주의

○임로디핀

- 심부전환자에 대한 투여：허혈성 병인이 없는 뉴욕성협증(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대 한 암로디핀의 장기전：위약대조시험 (PARADISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전성의 약화 율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
- 27기는 손상상환자에 대한 투여：모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 7가지를 부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자는 다른 환자들만큼은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 은 주의하여 투여한다.
- 효과발달이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.
- 운전 및 기계사용에 대한 영향

암로디핀의 임상적 사용경험에 근거하여 볼 때 암로디핀은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지 는 않는 것으로 보인다.

○로수바스타틴

- 간질성 폐질환：일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례 적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 기체가 없는 기침 및 일반적임 건강 의 약화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발진이 의심될 경 우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
- 2) 중증피부이상반응을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시한주 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 위험성이 있는 심각한 간손상 및/또는 고 빌리루빈혈증 또는 혈당이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.
- 로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보 고되었다.
- 당뇨병：항후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 고혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소에 대한 이러한 위험성을 상하하로 스타틴 치료 중단된 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중상지압 수치 상승, 고혈압질환은 진료지침에 따 라 임상적으로 실험할지 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에서서 보고된 당뇨병 발생 위험도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.
- 5) 약성적 다형성：SLCO1B1 C.521TT 및 ABCG2 C.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B) C.521CC 또는 ABCG2(BCRP) C.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련 있는 것으로 보고되었다. 유전형다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반 응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.
- 6) 중증피부이상반응：스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후 군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로수바스타틴에서 보고 되었다. 특정 시 환자에서 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조신하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치 료법을 고려해야 한다.

만약 환자에게 이 약의 사용으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약 물 반응 증후군 같은 중증 반응이 발생했던 경우 인정하도 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

7) 중증 근육 무력증 및 인근 무력증：드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 중증 근

육 무력증 또는 인근 무력증이 유발되거나 회복된 경우 투여를 중단하여야 한다.

5. 사용지침

로수바스타틴20mg과 암로디핀 10