전문의약품

올로맥스®정 20/5/5밀리그램 20/5/10밀리그램

(올메사르탄메독소밀, 암로디핀베실산염, 로수바스타틴칼슘)

고혈압, 이상지질혈증 치료제

【원료약품 및 그 분량】 – 명 중 –

올로맥스정20/5/5밀리그램

• 유효성분 :

올메사르탄메독소밀(EP) ····· 20.0mg

암로디핀베실산염(암로디핀으로서 5mg) (EP) ····· 6.95mg

로수바스타틴칼슘(로수바스타틴으로서 5mg) (EP) ····· 5.2mg

• 첨가제 : 유당수화물, 크로스카멜로오스나트륨, 적색산화철, 전호화전분, 오파드라이 KB 화색 31OA180023, 스테아린산마그네슘, 오파드라이 KB 노란색 31OA120019, 규화이결정셀룰로오스, 인산수소칼슘수화물, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈

올로맥스정20/5/10밀리그램

• 유효성분 :

올메사르탄메독소밀(EP) ····· 20.0mg

암로디핀베실산염(암로디핀으로서 5mg) (EP) ····· 6.95mg

로수바스타틴칼슘(로수바스타틴으로서 10mg) (EP) ····· 10.4mg

• 첨가제 : 유당수화물, 크로스카멜로오스나트륨, 적색산화철, 전호화전분, 오파드라이 KB 화색 31OA180023, 스테아린산마그네슘, 규화이결정셀룰로오스, 인산수소칼슘수화물, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈

【성 상】

• 올로맥스정20/5/5밀리그램 : 미황색의 원형 필름코팅정제

• 올로맥스정20/5/10밀리그램 : 분홍색 미황색의 원형 필름코팅정제

【효능 · 효과】

이 약은 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

◆ 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제

암로디핀 또는 올메사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압의 치료

◆ 로수바스타틴

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) · 4차) 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법과 다른 지질저하요법에 더하여 LDL 콜레스테롤 감소에 보조제
3. 고콜레스테롤증을 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연
4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증을 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 아래 위험인자 심혈관질환 위험 인자에 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 중 둘에 기인 환자
   - 나종경에 대한 위험성 감소
   - 심근경색에 대한 위험성 감소
   - 뇌혈 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

【용법 · 용량】

이 약은 식사 시간과 관계없이 물과 함께 투여한다. 가능하면 매일 같은 시간에 : 아침에 복용하는 것이 권장된다.

이 약은 삼키거나 씹어서 투여하지, 투여용량은 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다.

올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위해서 이 약제개수 정량 정량인 복합제로의 전환할 수 있음 니다.

◆ 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제

이 약을 투여하기 전에 개개의 상태에 올메사르탄메독소밀 또는 암로디핀으로 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

권장되는 투여용량은 다음과 같음니다. (올메사르탄메독소밀/암로디핀)

- 20/5밀리그램 : 올메사르탄메독소밀 20밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 40/5밀리그램 : 20/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 40/10밀리그램 : 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 신장애 환자 : 이 약은 신장애 환자에 대한 연구가 없었다. 다만, 경증 및 중등증의 신부전 환자 (creatine clearance 20-60mL/min)의 올메사르탄메독소밀 체제투여용량은 일 1회 20밀리그램이며, 중등증~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance (20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않음니다. 중등증의 신부전 환자에 대해 암틀로서 및 크레아티닌 수치에 대한 모니터링이 권장됩니다.
- 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소 (intravascular volume depletion)의 가능성이 있는 환자에, 이노제 투여 환자, 특히 신장애 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 낮은 용량에서 투여를 시작하는 것을 권장한다.
- 간장애 환자 : 경증 및 중등증의 간장애 환자에 투여시 주의해야 한다. 중등증의 간장애 환자에 올메사르탄메독소밀 권장 초회용량은 일 1회 10밀리그램이며, 최대투여용량은 일 1회 20밀리그램입니다. 이에 대한 임그할만한 정보는 이노제를 투여받은 환자 중 간장애 환자는 혈압 및 신기능을 면밀히 모니터링해야 한다. 중증 간기능 손상자에서 이 약을 투여해서는 안됨니다. (사용상의 주의사항 중 '다음 환자에 투여하지 마십시오' 항 참조)
- 고령자 : 일반적으로 낮은 용량에서 투여를 시작하며, 용량조절시 환자의 신기능 또는 신기능, 유병률한 등을 고려해야 한다. 고령자인 경우 면밀하게 혈압을 더 자주 모니터링 해야 한다.

◆ 로수바스타틴

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합형 가족성 고콜레스테롤혈증 로수바스타틴을 투여한 첫 투여량은 환자의 프로 콜레스테롤 치료시 필요 이에서 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 로수바스타틴을 투여할 수 있음니다. 초회용량은 성인 일 1회 10밀리그램이며, 대일은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 우지용량으로 조절하여 투여할 수 있음니다. 유지용량은 일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절됩니다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있음니다.
- 고령자 : 용량조절이 필요하지 않음니다.
- 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않습니다. 중등도 신부전 환자에게 로수바스타틴 20mg 투여시 각별히 주의해야 함니다.
- 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였습니다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 함니다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없습니다. 활동성 간질환 환자에는 로수바스타틴을 투여하지 않습니다.
- 인종 : 아시아계 환자들에게 로수바스타틴 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 개별리뷰합니다. 40밀리그램 용량 투여는 금기입니다.
- 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램입니다. 이러한 환자들 중 몇명에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기입니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

일시 2. 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물 투여시 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있음니다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여 에를 중단해야 합니다고. 다음의 환자에는 투여하지 마십시오". 7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

① 이 약의 주성분 및 구성성분 또는 디하드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자

2) 임부 및 수유부. 직접한 비임을 방법을 사용하지 않는 가임가성

출산이 가능한 연령의 여성의 이 약을 투여시 임신이의 임을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

3) 중증의 간질환 환자

4) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자

5) 담도폐쇄증 환자

6) 신장투석 환자(사용경험이 없음) 및 중증의 신부전의 신산성 환자 (creatinine clearance (Cl.cr)30mL/min)

7) 알리스키렌 제제를 복용 중인 당뇨병 환자 및/또는 중등도~중증의 신장애사구체여과율(60mL/min/1.73m²) 환자

8) 중증의 대동맥판협착증 환자

9) 속 환자

10) 근병증환자

11) 사이크로스포린 병용투여 환자

12) 근병증/횡문근용해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기입니다. 이러한 인자들은 아래와 같습니다.

- 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율30mL/min)
- 갑상선기능저하증
- 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 다른 HMG-CoA 환원효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 중독
- 혈압 농도가 증가할 수 있는 상황
- 아시아계 환자
- 피브레이트 계열 약물 병용투여

13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내증(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) 체액 또는 염분가 부족한 지합인 환자(올메사르탄메독소밀)

체액이나 염분가 부족한 환자 (예 : 고용량의 이뇨제를 투여한 경우와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게서 이 약을 투여한 초기에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자 는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 합니다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염수를 정맥 정맥주사합니다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타나기 때도 이후 치료가 급기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있음니다.)

2) 혈액학상

이 약을 복용한 후 임금다발에 의해 정지 혈관이 확장되어 급성 저혈압이 발생한 경우가 드물게 보고되었습니다. 다른 말초 혈관확장제와 같이 특히 중증의 대동맥 협착 환자, 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비폐성 심근증 환자에게 이 약 투여 시에 주의를 기울여야 합니다.

3) 중증의 폐쇄성 관상동맥 환자

중증의 폐쇄성 관상동맥 환자는 칼슘채널 차단제 치료 개시 또는 용량 증가 시에 협심증이나 급성심근경색의 빈도, 기간 또는 중증도가 증가할 수 있습니다.

4) 울혈성 심부전환자

일반적으로 칼슘채널 차단제는 심부전 환자에게는 주의해야 사용하여야 합니다. 안지오텐신 전환효소 (ACE) 저해제 다른 이노제의 용량이 안정화된 NYHA Ⅲ 또는 Ⅳ 단계의 심부전 환자 15명을 대상으로 플라세보 대조 위약 대조 무작위 심혈관질환 위험 인자에 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 중 둘에 기인 환자

- 나종경에 대한 위험성 감소
- 심근경색에 대한 위험성 감소
- 뇌혈 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

5) 신장애 환자 및 신장이식환자

올메사르탄메독소밀은 레닌-안지오텐신-알도스테론 계를 저해하기 때문에, 민감한 환자의 경우 신장기능의 변화가 올 수 있음니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 계의 활성화에 의존하는 환자 (예 : 중증 울혈성 심부전 환자)에서 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 길항제를 투여할 경우 빈뇨증 또는 진행성 고질소혈증 그리고 드물게 급성 신부전 및/또는 사망이 수반될 수 있음니다. 이와 유사한 결과가 이 약을 투여한 경우에도 나타날 수 있습니다. 만속성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 ACE 저해제를 투여한 연구에서 혈청크레아티닌 농도와 혈중요소질소 BUN의 증가가 보고되었습니다. 이 약을 만속성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 장기간 투여한 경우는 없었으나 비슷한 결과가 예상됩니다.

신장기능이상 환자에게 이약을 투여한 경우 혈청 칼륨과 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링할 필요가 있습니다. 중증 신장애 환자크레아티닌 청소율(20mL/min)에서 이 약의 사용이 권장되지 않으며, 신장이식을 받은 환자에 대한 이약의 투여에 대해서는 연구된 바가 없음니다.

6) 간장애 환자

임금다른 간에서 광범위하게 대사되고 혈장 소실 반감기가 56시간이기 때문에 간장애 환자에게 이 약 투여시 주의해야 합니다. (용법 · 용량 항 참조)

7) 고칼륨혈증 : 레닌안지오텐신계 영향을 주는 약물과 같이 올메사르탄메독소밀 투여시 특히 심부전이나 신장애 환자의 경우에 고칼륨혈증이 나타날 수 있음니다. 위험인자가 있는 환자에게 올메사르탄메독소밀을 투여할 경우 혈청 칼륨치를 주의깊게 모니터링할 필요가 있습니다.

8) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알고있을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 합니다. 로수바스타틴 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고합니다. 간상선기능저하증이나 신장손상에 의한 간혈 간혈 고콜레스테롤혈증 환자는 로수바스타틴을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 합니다.

9) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근용해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었습니다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중간한 환자에서 면역매개성괴사성근병증이 보고되었습니다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 Creatine kinase의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다.

- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근용해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장됩니다. 치료전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성있게 증가되었을 상한치의 예에 이상 증가하여 있는 경우 치료를 시작해서는 안됩니다.
  - 신장애환자
  - 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
  - 아시아계 환자
  - 피브레이트 계열 약물 병용투여

• 치료 초반에 특히 관련되어 발과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약 경험을 주시 보고해야 합니다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나지정 상한치의 예 이상 증가, CK치가 정상 상한치의 예 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상적 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 합니다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않습니다.

• 초기 경미한 근병증이 걸린 환자에 장기간 투여한 경우는 환자에 대한 위험성과 이익에 대한 주의깊은 평가가 필요하다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 상태에 올메사르탄메독소밀 또는 암로디핀 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 합니다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않습니다.

• 중증 경미한 근병증이 걸린 환자에 장기간 투여한 경우는 환자에 대한 위험성과 이익에 대한 주의깊은 평가가 필요하다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 상태에 올메사르탄메독소밀 또는 암로디핀 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 합니다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않습니다.

10) 근병증이나, 횡문근용해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 염려하는 급성 중증 상태이때를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술 정형, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환 조절되지 않는 간질발작에서는 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

11) 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없음니다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 프로프리신 유도제 프로테아좀 억제제, 사이클로스포린, 니코틴산, acitretin 함유구제, 풀레이트 fibrates 치료제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근병증 근병증의 빈도가 증가했습니다. 정의되지않은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킵니다. 따라서 이 약과 정의되지않은 병용은 추천되지 않습니다. 이 약물 피브레이트나 니아신제 병용투여시 유익성과 위험성을 주의깊게 평가해야 합니다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 이 약 40밀리그램 용량은 금기입니다.

12) 로수바스타틴 고용량 투여 40mg 투여 환자에서 proteinuria 양성 검출도 간헐적으로 관찰되었습니다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 징후를 나타내지 않는 것으로 보입니다. 40mg 투여 환자의 추적기간동안는 신기능 감시를 고려해야 합니다.

13) 로수바스타틴의 약동학 시험에 의하면 크리사이민과 비교시 아시아인에서 전신 노출이 증가되었다. 따라서 개일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

4. 이상반응

1) 올메사르탄메독소밀/암로디핀/로수바스타틴 복합제

이 약제 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 환자 268명에서 6주간 올메사르탄메독소밀/암로디핀 및 로수바스타틴 병용(105명) 또는 올메사르탄메독소밀 및 로수바스타틴 병용(108명) 또는 올메사르탄메독소밀/암로디핀메실산염 복합제제(98명) 투여한 임상시험에서 평가되었다. 올메사르탄메독소밀/암로디핀 복합제와 로수바스타틴 병용투여군105명에서 시행되과의 인과관계와 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.

표1. 시험기n=105에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도	
	흔하게 (≥1%, <10%)	흔하지 않게 (≥0.1%, <1%)
심장장애		두근거림
위장관장애		상복부통증*, 구토*
전신장애 및 투여부위장애		무력증*, 말초부종*
검査 및 임상		체중증가
소화 조직 및 피부 시치장애		가려움증증
검사		ALT 증가*, AST 증가*
대사 및 영양장애		저혈당증
신경계장애	어지러움(dizziness)*	두통*
신경 및 요로장애		혈뇨*
호흡기장애		알레르기성비염, 기침*, 정모기침*
피부 및 피하조직 장애		발진*
혈관장애		동맥저혈증

* 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과의 관련성이 의심되거나, 관련성이 많거나, 관련성이 합해한 것으로 판단된 이상반응

2) 올메사르탄메독소밀/암로디페메실산염 복합제에서 수집된 정보

① 임상시험 결과

이 약의 안전성은 2,862명의 환자를 대상으로 한 임상시험에서 평가되었습니다.

이상반응은 신체기관별로 아래의 같이 보고되었습니다. 발현빈도는 다음과 같이 분류합니다.: 매우 흔하게≥ 1/10, 흔하게 (≥ 1/100, < 1/10), 때때로 (≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게 (≥ 1/10,000, < 1/1,000), 매우 드물게(1/10,000), 알려지지 않은 빈도(발현가능한 자료로부터 추정이 불가능함)

발현부위	중상별 발현빈도			
	흔하게	때때로	드물게	알려지지 않은 빈도
면역계			아말과민반응	
대사 및 영양		고혈당증증		
정신계		심려감소		
신경계	어지러움(dizziness), 두통	체위성 저혈압, 졸음, 지각이상, 지각감퇴	실신	
귀 및 미로		현기증(vertigo)		
심장		가슴두근거림, 빠른 맥		
혈관계		저혈압, 기립성 저혈압		
호흡기계 및 흉부		호흡곤란, 기침		
위장계		구역, 구토, 소화불량증, 설사, 변비, 입마름, 상복부 통증		
피부 및 피하조직		발진	두드러기	
근골격계 및 결합조직		근육긴장, 사지통증, 요통		
생식기계		발기부전		
전신 및 투여부위	말초부종, 부종, 천골부종, 피로	무력증	얼굴부종	
검사치		혈중 칼륨 감소, 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요산 증가, 간효소 증가, 간담관 관련효소 증가	체모증폐의 및 체모 도포력의 감소	

(2) 국내 시판 후 조사 결과

- 국내에서 재심사를 위해여 현 동안 1,172명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 4.69%(54/1,172명, 66건)로 보고되었습니다.

이 중 중대한 유해사례 발현율은 0.43%(5/1,172명, 5건)로 어지러움, 담석증, 에성장애상태, 뇌경색증의, 인물출혈의 각각 0.09%(1명, 1건) 보고되었으며, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었습니다. 예상외의 된한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.88%(22/1,172명, 27건)로 보고되었으며 체위성저혈압 0.28%(3명, 3건), 가슴통증, 감기 가각 각 0.17%(2명, 2건), CPK증가, 열, 격렬, 지혈기피지, 권태, 후두염, 관절염, 관리통증, 전신통증, 저혈압증, 체중감소, 가슴비통, 위장염, 입술염, 대상포진, 복시, 여성의생식기출혈, 발한증, 뇌경색의 및 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 1건)로 조사되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상외의 된한 약물유해반응은 0.51%(6명, 7건)로 체위성저혈압 0.28%(3명, 3건), 후두염, 관절염, 가슴비통이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었습니다.

- 이 약제 대한 국내 재심사 유해사례 및 지혈기 부작용 보고사례를 각각 세 하기 표 이전 유의미을 대상으로 보고된 유해사례 보고사례와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 대한 새로운 약리학에서 이약을 투여한 경우 통계학적 모든 유의미해서 보고되었음 에 대해서 이 약에서 통계학으로 유의미해 없이 보고된 유해사례는 없었습니다.

3) 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았지만도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대해여 보고된 이상반응이 나타날 수 있음니다.

(1) 올메사르탄메독소밀

위약대조 임상시험에서 올메사르탄 메독소밀을 투여한 환자에서 1% 이상 나타나고 위약 투여하였던 이상반응은 어지러움의 0.0%, 위약투여한자에게는 유사하거나 더 높은 발현율 보인 다른 이상반응은 오심, 기관지염 크레아티닌인산효소 증가, 실사, 두통, 혈뇨, 고혈당증, 고중성지방혈증, 인플루엔자 유사 증상, 인두염, 비염, 부비강염, 기침이었습니다.

시판 후 사용시 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.

- 전신 : 무력증, 말초부종
- 소화기계 : 구토, 만성췌장염(pancreatitis)-유사 장질환, 설사, 복부불편감, 입안마주의 항 참조)
- 근골격계 : 횡문근용해증
- 비뇨생식계 : 급성 신부전, 혈뇨 크레아티닌 상승
- 피부 및 부속기관 : 발모, 가려움, 두드러기
- 검사치 : 고칼륨혈증

임상시험

12인의 동맥경화 임상시험 및 역학연구 자료에서 고용량의 올메사르탄이 당뇨환자에서 상병률 위험을 증가시킬 수 있음이 알려졌으나 이는 확증적이지 않았습니다. 무작위, 위약대조, 이중맹검 ROADMAP (Randomized Olmesartan And Diabetes Microalbuminuria Prevention) 연구는 제2형 당뇨, 정상알부민뇨 및 최소 한 가지 이상의 추가적인 심혈관계 위험 요인을 가진 4,447명의 환자를 대상으로 올메사르탄메독소밀을 일 40mg 또는 위약을 투여한 연구입니다. 이 임상시험에서 올메사르탄메독소밀은 미세알부민뇨의 발병 시점을 지연시켜 주었지만 심혈관 사건 또는 사망 여부를 (대략 2년)에 대한 유효성은 없었다. 심혈관계질환으로 인한 사망(심혈관사, 치명적인 심근경색, 치명적인 뇌졸중, 재관류시술인 경우)과 비교하여 올메사르탄 메독소밀군에서 증가하였습니다. (올메사르탄메독소밀 일 40mg 또는 위약을 투여한 연구에서 심혈관 사망률 0.8%, 0.14-0.0), 그러나 비치명적 심근경색의 위험은 올메사르탄메독소밀군에서 낮았습니다 (HR=0.64, 95% CI 0.35-1.8). 추가적인 안전성 정보는 올메사르탄메독소밀 단일제 허가사항을 참조합니다.

(2) 임금다른

고혈압 및 협심증 환자에 대한 실시한 위약대조 임상시험에서 기저 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같습니다.

- 혈관계 홍조
- 전신 피로, 부종
- 심혈관계 가슴두근거림
- 중추 및 말초신경계 현기증, 두통, 졸음
- 소화기계 복통, 구역

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적장사 이상은 관찰 되지 않았습니다. 시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 임금다른과의 인과관계는 명확하지 않습니다. 또한 혈압 및 간효소, 상승 다른부분 검출되는 것은 그 관련성은 알지만 임금다른 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 임금다 필요할 만큼 심각하였습니다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 독성표피괴사용해가 보고되었으나 인과도 불명확 추가적인 안전성 정보는 임금다른제 심사보 단일제 허가사항을 참조합니다.

(3) 로수바스타틴

① 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었습니다. 이상반응은 연구를 중단한 환자는 이 약 투여군중 4% 미만이었습니다. 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류되었습니다. 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(발생할 수 있는 자료부터는 추정할 수 없음-표1)

발현부위	중상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관 부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨[1]		
신경계	두통, 어지러움		
위장계	변비, 구역, 복통		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증(근육염 포함) 횡문근용해증
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6~6.9 mmol/L, 환자에서 기정 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)

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

② 신장애 이차는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세는관 기원인 단백뇨가 관찰되었습니다. 노인에이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 진행되는 현상이 10, 20밀리그램에는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났습니다. 노인에이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었습니다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 지발적으로 사라졌으며 금성 또는 진행성 신부전의 예후 지표는 아닙니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발병빈도는 낮았습니다.

③ 근골격계 이차는 영향 : 금성 신부전과 함께 또는 금성 신부전 없이 근골격계 이차는 영향에 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근용해증 등이 이 약 모든 용량의 치료한 재투의 20밀리그램 이상에서 보고되었습니다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가되었습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며, 일시적이었습니다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가되상상반면의 예 이상 증가하는 경우 일시적으로 치료를 중단해야 합니다.

④ 간에 이차는 영향 : 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었습니다.

⑤ 국외 시판 후 사용경험

위의 이상반응에 대해여 다음의 이상반응이 시판 후 조사용한 보고되었습니다.

- 신경계 : 매우 드물게 미세발성신경증증, 기억상실, 말초신경증증 (반도불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (반도 불명)
- 위장계 : 설사반도 불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증반도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군반도 불명)
- 근골격계 : 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증반도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (반도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련해여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.

- 정신장계 : 우울증, 수면장애불면 및 악몽 포함)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 내분뼈장계 : 성지 기능이상 여성형유방증반도 불명)
- 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전
- 근육계 : 매우 드물게 근병증, 면역매개성 괴사성 근병증반도 불명)

스타틴 사용과 관련해서 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었습니다. 예, 기억력장애, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 기억하기에, 중상별생 시점많는 변 및 증상개선정도없이 3주은 편차가 있습니다.

⑥ 국내 시판 후 사용경험

국내에서 재심사를 위해여 현 동안 3,089명을 대상으로 실시한 시용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.00%(30/3명, 45건)로 주요 두통 0.73%(2명명, 24건, 어지러움 0.37%(2명, 2건), 시지장기 0.33%(1명명, 1건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.40%(1명, 1건)씩이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.33%(0명, 1명건)입니다. 보고된 약물유해반응은 시지장기 0.05%(1명, 1건)로 기정 없었고 근육통 0.40%(1명, 1건), 두통 0.33%(1명, 1건), CK증가 0.23%(1명, 1건), 어지러움 0.23%(1명, 1건), 부종 0.20%(1명, 1건), 구역, 구토, 관절통, 관리통증, 전신통증, 저혈압증, 체중감소, 가슴비통, 위장염, 입술염, 대상포진, 복시, 여성의생식기출혈, 발한증, 뇌경색의 및 잇몸출혈이 각각 0.09%(1명, 1건)로 조사되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상외의 된한 약물유해반응은 0.51%(1명, 2건)로 체위성저혈압 0.28%(1명, 1건), 후두염, 관절염, 가슴비통이 각각 0.09%(1명, 1건)로 보고되었습니다.

- 이 약제 대한 국내 재심사 유해사례 및 지혈기 부작용 보고사례를 각각 세 하기 표 이전 유의미을 대상으로 보고된 유해사례 보고사례와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 대한 새로운 약리학에서 이약을 투여한 경우에도 통계학적 모든 유의미해 없이 보고된 유해사례는 없었습니다.

(2) 임금다른

고혈압 및 협심증 환자에 대한 실시한 위약대조 임상시험에서 기정 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같습니다.

- 혈관계 홍조
- 전신 피로, 부종
- 심혈관계 가슴두근거림
- 중추 및 말초신경계 현기증, 두통, 졸음
- 소화기계 복통, 구역

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적장사 이상은 관찰 되지 않았습니다. 시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 임금다른과