671063I03

엑스원알정

5/80/5밀리그램, 5/80/10밀리그램,
5/160/5밀리그램, 5/160/10밀리그램 (암로디핀베실산염, 발사르탄, 로수바스타틴칼슘)

전문의약품

[원료약품 및 그 분량]

엑스원알정 5/80/5밀리그램 이 약 1정(237mg) 중
- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ………… 6.94mg (암로디핀으로서 5mg)
  발사르탄(USP) ………… 80.00mg
  로수바스타틴칼슘(별규) ………… 5.20mg (로수바스타틴으로서 5mg)
- 첨가제(타르색소): 청색2호, 적색40호, 황색5호
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 메타규산알루민산마그네슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B640012)

엑스원알정 5/80/10밀리그램 이 약 1정(243mg) 중
- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ………… 6.94mg (암로디핀으로서 5mg)
  발사르탄(USP) ………… 80.00mg
  로수바스타틴칼슘(별규) ………… 10.40mg (로수바스타틴으로서 10mg)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 메타규산알루민산마그네슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B54445)

엑스원알정 5/160/5밀리그램 이 약 1정(418mg) 중
- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ………… 6.94mg (암로디핀으로서 5mg)
  발사르탄(USP) ………… 160.00mg
  로수바스타틴칼슘(별규) ………… 5.20mg (로수바스타틴으로서 5mg)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 메타규산알루민산마그네슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B240042)

엑스원알정 5/160/10밀리그램 이 약 1정(418mg) 중
- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ………… 6.94mg (암로디핀으로서 5mg)
  발사르탄(USP) ………… 160.00mg
  로수바스타틴칼슘(별규) ………… 10.40mg (로수바스타틴으로서 10mg)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 메타규산알루민산마그네슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 노란색 (03B62319)

[성 상]

엑스원알정5/80/5밀리그램 : 연한 분홍색의 달갈형 필름코팅정 엑스원알정5/80/10밀리그램 : 분홍색의 달갈형 필름코팅정
엑스원알정5/160/5밀리그램 : 연한 노란분홍색의 달갈형 필름코팅정 엑스원알정5/160/10밀리그램 : 연한 주황색의 달갈형 필름코팅정

[효능효과]

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

▷ 암로디핀/발사르탄 복합제 : 암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

▷ 로수바스타틴
1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 이상지질혈증(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 죽상동맥경화증의 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 1일 1회 1정을 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침 식전)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/발사르탄 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. 암로디핀/발사르탄 복합제와 로수바스타틴 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

▷ 암로디핀/발사르탄 복합제

암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 암로디핀/발사르탄 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
- 5/80밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/160밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 10/160밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

신장애 환자 : 경증 및 중등도의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다. 중등도 신장애 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.
간장애 환자 : 경도 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다.
65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다.

▷ 로수바스타틴
1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 이상지질혈증(type IIb), 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증
   로수바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 로수바스타틴을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 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. 고령자 : 용량조절이 필요하지 않다.
3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 로수바스타틴 20mg 투여시 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 로수바스타틴을 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 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. ('2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것', '7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄·담즙분비정지 환자
4) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
5) 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만) 6) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 (60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
7) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
8) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
9) 중증의 대동맥판협착증 환자 10) 쇽 환자 11) 근병증환자 12) 사이크로스포린 병용투여 환자
13) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
- 중등도의 신장애 (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

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자
위약 비교 임상시험에서 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제 (ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자(예, 고용량의 이뇨제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자)에서, 증후성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다.
이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.

2) 고칼륨혈증 환자
이 약과 칼륨보조제, 칼륨보존이뇨제, 칼륨을 함유한 식염 대용물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.

3) 신동맥협착 환자
이 약은 발사르탄에 의해 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.

4) 신장이식환자
최근 신장이식을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없다.

5) 혈관부종
발사르탄을 투여 받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관부종(후두와 성문의 부기 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약물 투여로 인해 혈관부종이 유발된 경험이 있었다. 이 약 투여시 혈관부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안된다.

6) 심부전 또는 심근경색 후 환자
일반적으로 암로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 III 또는 IV 단계)에게 사용시 주의가 필요하다. NYHA 분류 III 또는 IV 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRAISE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 악화를 명확히 감소시킴에도 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.

로수바스타틴 병용(68명) 투여한 임상시험에서 평가되었다.
암로디핀/발사르탄/로수바스타틴 복합제 투여군(67명)에서 시험약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.

〈표1〉 시험군(n=67)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도
	흔하게 (≥1%, 〈10%)
전신장애 및 투여부위상태	말초부종*, 열감
검사	ALT 증가*, AST 증가*, 혈중 크레아티닌 증가
근골격계 및 결합조직 이상	옆구리 통증, 목통증
신경계 이상	어지러움*, 감각저하
감염	코인두염
피부 및 피하조직 이상	발진*
*보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 관련 있다고 판단한 이상반응	

2) 암로디핀/발사르탄 복합제에서 수집된 정보

(1) 암로디핀/발사르탄 복합제에 대한 안전성은 5,175명의 환자가 참여하고 그 중 2,613명이 암로디핀과 발사르탄을 병용 투여 받은 5개의 대조임상시험으로부터 평가되었다.
이상반응은 발현빈도에 따라, 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, 〈1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, 〈1/100), 드물게(≥ 1/10,000, 〈1/1,000), 단독보고를 포함하여 매우 드물게(〈1/10,000) 로 정리하였다. 같은 빈도 그룹에서는 이상반응의 중대함 (Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었다.

〈표2〉 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
감염(infections and infestations)	흔하게	비인두염, 인플루엔자
면역계 이상	드물게	과민증
눈의 이상	드물게	시각장애
정신계 이상	드물게	불안
신경계 이상	흔하게	두통
	흔하지 않게	어지러움(dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상
귀 및 미로 이상	흔하지 않게	현기증(vertigo)
	드물게	귀울림
심장이상	흔하지 않게	빈맥, 가슴 두근거림
	드물게	실신
혈관이상	흔하지 않게	기립성 저혈압
	드물게	저혈압
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상	흔하지 않게	기침, 인두 및 후두 통증
위장관 이상	흔하지 않게	설사, 구역, 복통, 변비, 구갈
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	발진(rash), 홍반
	드물게	다한증, 발진(exanthema), 가려움
근골격계 및 결합조직 이상	흔하지 않게	관절부종, 요통, 관절염
	드물게	근육연축, 무기력
신장 및 방광이상	드물게	빈뇨증, 다뇨증
생식계 및 유방이상	드물게	발기부전
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 함요부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 홍조, 무력증, 안면홍조

(2) 병용에 대한 추가정보
이중눈가림, 약물 또는 위약 대조 임상시험에서, 암로디핀 단독투여군(9%)에 비해 병용 투여군(5.8%)에서 말초 부종의 발생빈도가 통계적으로 낮게 나타났다.

(3) 국내 시판후 조사 결과
① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 859명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.12%(44명, 56건)로 보고되었다.
암로디핀/발사르탄 복합제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.75%(15명, 19건)이었으며, 두통 0.47%(4명, 4건), 어지러움 0.35%(3명, 3건), 가려움 0.35%(3명, 3건), 말초부종 0.23%(2명, 2건), 저혈압 0.23%(2명, 2건), 부종, 가슴통증, 통증, 기침, 야뇨증이 각 1건씩 나타났다. 암로디핀/발사르탄 복합제와의 인과관계에 상관없이 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례로 가슴불쾌 0.23%(2명, 2건), 통증, 복부불편감, 역류성식도염, 목통증, 고콜레스테롤혈증, 저혈당, 야뇨증이 각 1건씩 총 9건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응은 통증 1건, 야뇨증 1건으로 총 2건이 나타났다.
② 암로디핀/발사르탄 복합제에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 암로디핀/발사르탄 복합제에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당 성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 전신 이상 : 가슴통증, 체중증가 • 근골격계 : 관절통, 골격통, 횡문근융해 • 구강 : 잇몸과다형성 • 위장관계 : 위염 • 정신계 이상 : 신경과민 • 신경계 : 감각저하 • 피부 및 피하조직 이상 : 스티븐스-존슨증후군

3) 발사르탄/로수바스타틴 복합제에서 수집된 정보

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 698명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 14.90%(104/698명, 총 137건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 2.29%(16/698명, 19건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.14%(1/698명, 1건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	호흡기계 질환	인두염, 편도염	
	중추 및 말초신경계 장애	척추관협착, 실어증	실어증
	위장관계 장애	구역, 구강출혈, 구토	
	대사 및 영양 질환	인슐린비의존성당뇨병, 당뇨합병증	
	근육-골격계 장애	다리골절, 척추골절, 골절	
	피부와 부속기관 장애	피부종괴	
	심장 박동 장애	2도방실차단	
	청력 및 전정기관 장애	전정염	
	시각 장애	망막박리	
	신생물	상세불명의피부종양유사상태	
	방어기전 장애	대상포진	
	기타 용어	추간판탈출증	

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

발현빈도	기관계명	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 7.88%(55/698명, 62건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.00%(7/698명, 7건)
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	호흡기계 질환	객혈, 가래질환, 편도염, 기관지염	
	중추 및 말초신경계 장애	감각이상, 척추관협착, 실어증, 쉰소리	실어증
	위장관계 장애	위식도역류, 게실염, 위염, 구강출혈, 구내염	위염
	전신적 질환	손목터널증후군, 오한, 얼굴홍조	
	대사 및 영양 질환	혈당증가, 중성지방증가, 인슐린비의존성당뇨병, 당뇨합병증, 고콜레스테롤혈증	
	일반적 심혈관 질환	혈압상승, 고혈압악화	혈압상승, 고혈압악화
	근육-골격계 장애	목/어깨통증, 다리골절, 발가락골절, 척추골절, 골절, 골수염	골수염
	피부와 부속기관 장애	피부감염, 상세불명의피부염증, 피부종괴, 국소피부반응	
	심장 박동 장애	심계항진, 2도방실차단	심계항진
	심근, 심내막, 심막, 판막 질환	협심증악화	
	청력 및 전정기관 장애	청각이상, 전정염	
	비뇨기계 질환	과민성방광, 혈중크레아티닌증가	혈중크레아티닌증가
	시각 장애	망막박리, 유리체박리	
	신생물	상세불명의피부종양유사상태	
	생식기능 장애(남성)	전립선비대	
	방어기전 장애	대상포진	
	기타 용어	추간판탈출증, 찢긴상처	

4) 개개 주성분에 대한 추가정보
비록 이 약을 투여한 임상시험 및 시판후 경험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

(1) 암로디핀
약물과의 인과관계와 상관없이 암로디핀 임상시험에서 보고된 이상반응은 (표3)과 같다.

〈표3〉 암로디핀 단독투여시 발생한 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
눈의 이상	흔하지 않게	복시
혈액 및 림프계 이상	매우 드물게	혈소판감소증, 백혈구 감소증
면역계 이상	매우 드물게	알러지 반응
대사 및 영양 이상	매우 드물게	고혈당
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 감정변화
신경계 이상	흔하지 않게 매우 드물게	떨림, 감각저하, 미각이상 말초 신경병, 과다근육긴장증
심장 이상	매우 드물게	부정맥, 서맥, 심방세동, 심실성 빈맥, 심근경색
혈관 이상	매우 드물게	혈관염
호흡기, 흉부 및 종격이상	흔하지 않게	호흡곤란, 비염
위장관 이상	흔하지 않게 매우 드물게	구토, 소화불량 췌장염, 위염, 잇몸증식
간담도계이상	매우 드물게	간염, 황달
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게 매우 드물게	탈모증, 자색반증, 피부 탈색, 광과민반응, 혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐스 존슨 증후군
근골격 및 연조직 이상	흔하지 않게	근육통
신장 및 방광 이상	흔하지 않게	배뇨장애, 야뇨증
생식기 및 유방 이상	흔하지 않게	여성유방증
전신 이상 및 투여부위	흔하지 않게	통증, 권태감, 가슴통증
검사	흔하지 않게 매우 드물게	체중감소, 체중 증가 간효소 증가(대부분 담즙정체와 관련)

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간효소 상승 (대부분 담즙분비장애 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원이 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혼란상태, 박리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민반응, 독성표피괴사용해가 보고되었다 (빈도불명). 추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

(2) 발사르탄

〈표4〉 발사르탄 단독투여시 발생한 약물이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
혈액 및 림프계	알려지지 않음	헤모글로빈 감소, 헤마토크릿 감소 호중구 감소, 혈소판 감소
면역계	알려지지 않음	혈청병을 포함한 과민성
대사 및 영양	알려지지 않음	혈청 칼륨 증가
혈관	알려지지 않음	혈관염
간 및 담도	알려지지 않음	간기능 수치(혈청 빌리루빈 포함) 상승
피부 및 피하조직	알려지지 않음	혈관부종, 수포성 피부염
근골격계 및 연결조직	알려지지 않음	근육통
신장 및 비뇨기계	알려지지 않음	신부전 및 신손상, 혈청 크레아티닌 상승

약물과의 인과관계와 상관없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다: 불면, 성욕감퇴, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도감염, 바이러스 감염 추가적인 안전성 정보는 발사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

(3) 로수바스타틴
① 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군 중 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 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 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 20 밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.

시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.
④ 리튬 : 리튬제제와 ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 티아지드계 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다.
⑤ 전달체(transporters): 사람의 간 조직을 가지고 한 *in vitro*연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜피신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
⑥ 발사르탄 단독투여 시, 다음의 약들과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다: 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.

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).

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200mg 1일 2회, 6개월간	10mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
레고라페닙 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300mg/ 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회 투여	3.1배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
옴비타스비르25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1일1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간	2.2배 증가
로피나비어 400mg/ 리토나비어 100mg 1일2회, 17일간	20mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
클로피도그렐 부하용량 300mg 투여 후 24시간 뒤 75mg 투여	20mg, 단회 투여	2배 증가
겜피브로질 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 75mg 단회 투여, 5일간	10mg, 단회 투여	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, 단회 투여	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
포삼프레나비어 700mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 8일간	10mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리타자 0.3mg, 7일간	40 mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마린 140mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
페노피브레이트 67mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유의한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
에리스로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 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 단독투여 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 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

3) 임상시험 정보

고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 203명(Safety set)을 대상으로 8주 동안 암로디핀/발사르탄/로수바스타틴 복합제 또는 암로디핀/발사르탄 복합제 또는 발사르탄/로수바스타틴 병용투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군 시험이 1편 수행되었다.
시험대상자들은 무작위배정 전에 4주 이상의 치료적 생활습관 교정기 동안 발사르탄 160mg을 1일 1회 투여하였으며, 치료적 생활습관 교정기 이후 좌위수축기 혈압이 140mmHg 이상이고 LDL-C가 NCEP ATP Ⅲ 위험도에 따른 기준에 적합한 대상자가 이 약(암로디핀/발사르탄/로수바스타틴 10/160/20mg) 투여군 또는 암로디핀/발사르탄 10/160mg 투여군 또는 발사르탄 및 로수바스타틴 160/20mg에 무작위배정 되었다.
공동 일차 유효성 평가변수로서 발사르탄 및 로수바스타틴 투여군 대비 이 약의 sitSBP 변화량과 암로디핀/발사르탄 투여군 대비 이 약의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다.
일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 sitSBP 변화량 및 LDL-C 수치 변화율을 기저치의 평균값을 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA)을 실시하였을 때, 시험군에서의 sitSBP 변화량 및 LDL-C 변화율은 각각의 대조군 대비 우월함을 입증하였다(p〈0.0001).

〈기저치 대비 8주 투여 후 sitSBP 변화량〉

sitSBP(mmHg)	이 약	발사르탄/로수바스타틴 투여군
FAS	N=63	N=67
변화량(LS Mean±평균오차)	-24.36±1.70	-8.04±1.65
군간 변화량의 차이(LS Mean±표준오차)	-16.32±2.37	
95% 신뢰구간	[-21.01, -11.63]	
p-value(between groups)*	〈0.0001	

*투여군간 비교는 sitSBP 변화량을 반응변수로, 기저치 sitSBP 및 투여군을 독립변수로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시, FAS; Full Analysis Set(기저치 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화율)

LDL-C(%)	이 약	암로디핀/발사르탄 투여군
FAS	N=63	N=62
변화율(LS Mean±표준오차)	-53.65±1.95	1.00±1.96
군간 변화율의 차이(LS Mean±표준오차)	-54.65±2.77	
95% 신뢰구간	[-60.12, -49.17]	
p-value(between groups)*	〈0.0001	

*투여군간 비교는 LDL-C 변화율을 반응변수로, 기저치 LDL-C 및 투여군을 독립변수로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시, FAS; Full Analysis Set

4) 독성시험 정보
(1) 반복투여독성
랫드에서 시험물질(암로디핀/발사르탄/로수바스타틴)을 13주간 경구 투여한 반복투여독성시험이 실시되었고, 각 단일 성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.
(2) 생식발생독성
복합제 개발을 위하여 생식발생독성시험이 추가로 수행되지 않았으나, 각 단일제에 대하여 알려진 생식발생독성은 다음과 같다.
① 암로디핀
인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다.
② 발사르탄
임신기간의 마지막 3개월 및 수유기에 600mg/kg/day를 투여한 랫드의 자손에서 생존율 감소와 신체발달의 약간 지연됨이 관찰되었다.
랫드의 수태능시험에서 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대권장용량(MRHD)의 약 6 배인 200mg/kg/day 까지 경구 투여시 수컷 또는 암컷 랫드의 생식능력에 영향을 끼치지 않는 것으로 관찰되었다.
마우스, 랫드, 토끼에 대한 배태자 발생시험에서 600mg/kg/day를 투여한 랫드 및 10mg/kg/day를 투여한 토끼에게서 모체 독성과 연관된 태자독성이 관찰되었다.
이 용량은 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.6배이다(60kg 환자에 대하여 320mg/day 경구 용량 가정 시). 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성 또는 태자 독성의 증가가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/m²)에 기초한 사람 최대 권장용량의 9배이다.
③ 로수바스타틴
랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30정/병, 100정/병

제조자 에이치케이이노엔주식회사 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 239
고객상담센터:080-700-8802 http://www.inno-n.com

FD-190415
LD-201103

- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 유통과정 중 잘못으로 인하여 사용기한이 경과 되었거나 변질변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- 이 첨부문서 작성일자(2020년 11월 03일)이후 변경된 내용은 http://www.inno-n.com 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr ➡ 의약품등 정보)에서 확인할 수 있습니다.
- 부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(https://www.drugsafe.or.kr ➡ 의약품 부작용 피해구제, 대표전화: 1644-6223)에 할 수 있습니다.
- 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(https://www.drugsafe.or.kr ➡ 의약품 이상사례 보고)에 알리도록 하십시오.
- 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 보관하세요.
- 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마세요.
- 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관하세요.
- 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마세요.

671063I03