

이로스타정

(로수바스타틴칼솔)

10밀리그램**5밀리그램****20밀리그램**

- 이로스타정****【원료약품 및 분량】 1정 중**
 - 유효성분 : 로수바스타틴칼솔 (EP) ······ 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg)
 - 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소·우유)
 - 기타 첨가제 : 무수인산수소칼솔, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B54445), 크로스포비돈
- 이로스타정20밀리그램****【원료약품 및 분량】 1정 중**
 - 유효성분 : 로수바스타틴칼솔 (EP) ······ 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg)
 - 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소·우유)
 - 기타 첨가제 : 무수인산수소칼솔, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B62323), 크로스포비돈
- 이로스타정20밀리그램****【원료약품 및 분량】 1정 중**
 - 유효성분 : 로수바스타틴칼솔 (EP) ······ 20.8mg(로수바스타틴으로서 20.0mg)
 - 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소·우유)
 - 기타 첨가제 : 무수인산수소칼솔, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B54445), 정제수, 크로스포비돈

- 【성상】**
 - 이로스타정 : 분홍색의 원형 필름코팅정
 - 이로스타정5밀리그램 : 노란색의 원형 필름코팅정
 - 이로스타정20밀리그램 : 분홍색 원형 필름코팅정

【효능·효과】

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 typella), 복합형 고지혈증 (typellb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
- 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법에(LDL 분리분출법)의 보조제
- 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥 경화증의 진행을 지연
- 식이요법에 불응하고 여전히 아래의 기증에 해당되는, 이형 가족성 고콜레스테롤혈증을 가진 만10세~만17세의 소아환자(저성장의 경우 최종 이후 적어도 11세)이 지닌 원발성 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apoB-48나눔 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제
 - LDL-콜레스테롤이 여전히 190mg/dL을 초과하는 경우 (LDL-C > 190mg/dL)
 - LDL-콜레스테롤이 여전히 160mg/dL을 초과하면 (LDL-C > 160mg/dL), 조기 심혈관 질환의 가족력이 있거나 두가지 이상의 심혈관 질환 위험 인자가 있는 경우
- 원발성 이상비타르포테인혈증(typeII) 환자의 식이요법 보조제
- 심혈관 질환에 대한 위험성 감소(상당동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세) 이상의 여성으로 고강도 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 환자와, 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

【용법·용량】

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 typellb), 복합형 고지혈증 (typellb) 원발성 이상비타르포테인혈증(typeIII) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 이 약을 투여전 두어종양인 환자는 표준 콜레스테롤 저하시를 하여야 하며, 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 치료용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 사용용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자가 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 지료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.
- 이형 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자(만10세 ~ 만17세) 통상적인 용량범위는 1일 1회 5밀리그램 ~ 20mg으로 한다. (소아환자군에서 20밀리그램보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여용량은 개개의 환자에서 결정되는 치료목표에 따라 개별적으로 조절한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다. 10세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.
- 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.
- 신부전환자 : 종종 및 종종도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에 대해서는 투여하지 않는다. 종종도 신부전 환자에게는 로수바스타틴 1정씩을 투여하여야 한다.
- 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 간질환환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.
- 임종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 신기능이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램 이다. 40일그램의 용량 투여는 금기이다.
- 근경증에 걸리기 쉬운 환자 : 근경증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자를 좀 몇몇에게 이 약 40일그램 용량 투여는 금기이다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에서는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자 2) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치 3) 배변을 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자 3) 근경증환자 4) C₄(30~30mL/min) 6) 일부 및 수유부 적절한 피임방법을 사용하지 않는 가임여성 : 출산이 가능한 연령의 여성에게 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 있는 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험에 대해 알려주어야 하며 투여한다. 7) 근경증/혈중은 노폐물중에 걸리기 쉬운 환자들에게 이 약 40일그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 환자는 노폐물 제거는 아래와 같다. - 중증도의 신장애 (크레아티닌 청소율 <60mL/min) - 갑상선기능저하증 - 유전적인 간질환 병력 또는 가족력이 있는 경우 - 다른 HMG-CoA 환원효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 민감도 증가의 병력이 있는 경우 - 알코올 중독, 혈당 농도가 증가할 수 있는 상황 - 아시아계 환자 - 피브레이트 계열 약물 병용 투여 8) 이 약은 용량을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에서는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것.

- 1) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 이 약은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에서 투여시 주의하여야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 빈도에 간기능 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이 신증후군에 의한 2차성 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다. 2) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 혈관 폐쇄, 근육통 및 근경증, 드물게 횡문근융해 증이 이 약을 투여하면 환자에게 보고되었다. 이 약을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성근육신경증증이 보고되었다. 면역매개성 근경증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 악성 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근경증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장 된다. 치료전CK(Creatine kinase)값이 기저치중에서 유의성있게 증가경증상환자의 5배 이상 증가되어 있는 경우 치료가 시작되는 연다. - 신장애환자 - 갑상선기능저하증 - 유전적인 간 질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우 - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우 - 알코올 중용 - 70세 이상의 노인 - 혈당 농도가 증가할 수 있는 상황 - 피브레이트 계열 약물 병용투여 · 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른

이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다면 할지라도 근육 통증이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아오면 면담할 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최초 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링을 필요하지 않다. · 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 한다. CK값이 기저상태에서 유의성있게 증가경증상환자의 5배 이상 증가한 경우 5~7일 내에 확진치험이 수행되어야 한다. 시범 반복시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다. 3) 근경증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들어, 폐혈증, 저혈압, 대수소, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질상 질환, 조절되지 않는 뇌진전발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 4) 스타틴계 약물은 드물게 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있으며, 같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주위해서 사용되어야 하며, 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화될 경우 투여를 중단해야한다. 5) 임상시험에서 이 약과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 수치(젠티비로질 포함), 사이클로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근육과 근병증의 빈도가 증가했다. 젠티비로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 젠티비로질 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약40일그램 용량은 금기이다. 6) 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분의 새로운 기원인 단백뇨 관측되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예증이다. 아니다. 40mg 투여 환자의 추적기간동안은 신기능 검사를 고려하여야 한다. 7) 악동화 시험에 의하면 코카시인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가/AUC 및 Cmax의 중앙값이 약2배 증가가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사실을 고려하여야 한다. 8) 만 10-만 17세의 소아환자 : 로수바스타틴을 복용한 소아 환자에서 Tanner징에 의한 이차 성징 및 성형 성장(기, 체중, BMI(body mass index)의 평가는 11년으로 제한된다.

3. 이상반응

1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 이 약 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 (활동할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다)

발현부위	흔하게	흔하지 않게	흔하게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨 ¹⁾		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		체장염
피부 및 피부조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함)
전신	무력증		횡문근융해증

주1. JUPITER임상시험에서 공통시 혈당치 5.6~6.9mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응 (로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3%)보다 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

- 1) 신장애에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분의 새로운 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 노년병이 음성 또는 극소량에서 + 이상으로 전환되는 현상이 10, 20일그램의 예증인 1% 미만, 40일그램에서는 약 3%에서 나타났다. 노년병이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20일그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 지발적으로 소 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예증 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상 시험자환자도 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.
- 2) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향 (예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 이 약으로 용량의 치료한 환자(특히 20일그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatine kinase(C_크) 수치 가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatine kinase(C_크) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.
- 3) 간장애에 미치는 영향 : 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약을 투여받은 소수의 환자에서 스타티나미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.
- 4) 구역 및 시판 후 경증: 위의 이상반응에 대하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사등도 보고되었다. - 신장애 : 매우 드물게 다발성신장병증, 기악성, 다발성신경병, 종종 근육 무력증 (빈도 불명) - 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명) - 위장관계 : 설사(빈도 불명), - 안구 장애 : 안근 무력증 (빈도 불명), - 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명) - 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가 - 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS), 태선괴양 약물 발진 (빈도 불명) - 근골격계 : 드물게 무루스양 증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 고파성 근병증(빈도 불명) - 신장 : 매우 드물게 혈노 - 기타 : 부종(빈도 불명)
- 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다. - 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명) - 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례 - 비노생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명) - 간담도계 : 치명적 및 치명적이지 간변성
- 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건강증, 기억 상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 기억력이, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상 개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.
- 6) 국내 시판 후 조사 결과
 - 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 3,081명의용, 415,100으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 대성)로 주로 2명 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT 증가 0.58%(108, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건) 등이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건) 이다. 보고된 약물유해반응으로 ALT증가가 0.55%(17, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12, 12건), CK증가 0.29%(96명, 9건), 이차성 당뇨병 0.26%(8명, 8건), 빈혈, AST 증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무강각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 긴기능검사이상 이 각각 0.06%(2명, 2건), 설신, 전신통증, 근육경직, 통증, 발기부전이 각각 0.03%(1건, 1건)순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응에 해당, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무강각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 긴기능검사이상 이 각각 0.06%(2명, 2건), 설신, 전신통증, 근육경직, 통증, 발기부전 이 각각 0.03%(1건, 1건)으로 나뉘었고, 중대 하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다. 재사용 기간 동안 자발적으로

보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신 부전 12건, 흉노, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

7) 만 10-만 17세의 소아환자

- 만 10 - 만 17세의 소아환자를 대상으로 실시한 52주 동안의 임상시험에서 운동 및 증가된 신체 활동 후 정상 범위의 상한치 10배를 초과하는[0xU/L] creatine kinase 수치 상승이 성인 환자 에 비해 좀 더 빈번하게 관찰되었다. 다른 상황에 대해 소아환자군 안전성 프로파일은 성인과 유사하였다.
- 4. 일반적 주의**
 - 1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적 전이 사례가 보고되고 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 가래가 없는 기침 및 일과적인 건강 의 악화(피로, 체중감소 및 가래변화) 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중지하여야 한다.
 - 2) 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간변성 관련 시판 후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약역서 중 임상적 증상인 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병원이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.
 - 3) 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.
 - 4) 당뇨병, 항후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과와 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI=30kg/m² , 중성지방농도 상승, 고혈압)들은 진료자침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.
 - JUPITER 연구에서 공복혈당치 5.6~6.9mmol/L 인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

- 5) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c521T 및 ABCG2 c421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c521CC 또는 ABCG2(BCRP) c421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료 반응 및 내약성에 따라 용량을 조절 할 필요가 있다.
- 6) 중증피부부상반응 : 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부부상반응이 로수바스타틴에서 보고 되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조언하고 면담하 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 복용하는 동안 신심을 할 경우 즉시 병원을 중단하여야 한다. 만약 환자에게 이 약이 사용으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했던 경우 언제라도 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

5. 상호작용

- 1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향
 - 시합관 및 약 성제 나 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.
 - 이 약은 간 흡수 약물수송체 OATP1B과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조).

<다른 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향(발표된 임상 결과에 근거)>

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
소포스부비르400mg/벨파라시비르100mg/복실라프레비르100mg+복실라프레비르 100mg 1일 1회, 15일간	10mg, 단회투여	7.4배 증가
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다모프라미드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가
레고페타비 160mg 1일 1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타르나비어 300 mg /리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회 투여	3.1배 증가
복사두스타트 200mg, 2일 1회	10mg, 단회투여	2.9배 증가
벨파라시비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
올비타비르255mg/파라피라비르 150mg/리토나비르 100mg 1일 1회/다시파비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
타리플로마도미드	-	2.51배 증가
에나시데인 100mg 1일 1회, 28일간	10mg, 단회투여	3.4배 증가
그라조프라비르 200mg/엘바스비르 50mg 1일 1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
글레키프레비르 400mg/ 피브렌타비르 120mg 1일 1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간	2.2배 증가
로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
카프마디인 400mg 1일 2회	10mg, 단회투여	2.08배 증가
클로피도그렐 투약후용량 300mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg 단회 투여	2 배 증가
타피마디드 61mg	10mg, 단회투여	1.97배 증가
1~2일차 1일 2회, 3~9일차 1일 1회		
포스타마디르 200mg 1일 2회	20mg, 단회투여	1.96배 증가
페파소스타틴 120mg 1일 1회	10mg, 단회투여	1.9배 증가
젠티비로질 600mg 1일 2회, 7일간	80 mg 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보마드 75mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
티프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
드로비다론 400 mg 1일 2회	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
에제트리브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
에리스로마신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이리달 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

- *배수 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 병용투여와 단독투여 사이의 단순한 비율을 나타낸다.
- *변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 단독투여 대비 %차이를 나타낸다.
- 다음의 약물과 로수바스타틴과 병용투여 시 로수바스타틴의 AUC 비율에 임상적으로 유의한 영향을 미치는 것임
- 알레글리타지 0.3 mg 7일간; 페노피브레이트 67 mg 1일 3회 7일간; 플루코나졸 200mg 1일 1회 7일간; 포스포네다비어 700 mg/리토나비어 100mg 1일 2회 8일간; 케토코나졸 200mg 1일 2회 7일간; 테트라진 450 mg 1일 1회 7일간; 실리마린 140mg 1일 3회 5일간
- 기타 약물의 영향
- 제산제 : 수산염화루미벤, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 이 약을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50%감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 이 약 투여 2시간 후에

- 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.
- 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행되 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 불가하다면 면담할 모니터링을 해야 한다. -타카크렐라:타카크렐라는 신장을 통한 로수바스타틴의 배출에 영향을 미쳐 로수바스타틴의 축적 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서는 타카크렐라와 로수바스타틴의 병용 투여가 신기능 감소, CPK 수치 증가, 횡문근 융해를 초래했다.
- 2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향
 - 와파린 : 이 약물 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약의 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예,와파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
 - 사이클로스포린 : 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
 - 페노피브레이트/피브린산 유도제 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용을 발생할 수 있다. 젠티비로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물이 저지질저항성(1일 1g)이상의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가 시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초창기 용량으로 5mg을 투여하여야 한다.
- 3) 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 이 약과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안된다, 임상시험시 병용에 있어 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.
- 기타 약물의 영향 : 디곡신 또는 에제트리비르는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

- 6. 일부 및 수유에 대한 투여** : 임신 및 수유에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유 중에 사용여부 안 된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임방법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생성성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 지료하여 야기될 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 없다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 병용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 젖의 모유로 이행한다. 사례에서 이 약이 모유로 이행했다는 제한적인 데이터가 보고되었으며, 작용 기간상 영아에게 부작용이 발생할 잠재적인 위험이 있다.
- 7. 과량투여시의 처리** : 과량 투여시 특별한 처리 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 장기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되지않는 것으로 보인다.

- 8. 적용상의 주의** :이 약이 문헌이나 기계적자료에 영형에 대한 시험이 수행되지 않았으며 약학적특성 등에 근거해 영향을 미치는 것으로는 보이지 않는다. 문헌이나 기계적통시 이 약 투여로 인하여 어지러움, 어지럼을 고려하여야 한다.

9. 의약품동등성시험 정보(이로스타정5밀리그램에 한함)

가 시험약 이로스타정(로수바스타틴칼솔)(이연제약주)과 비교대상 10일그램(로수바스타틴칼솔) [한국산타트라네제유 2×2 교차시험으로 각 15명씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여 하여 48명의 혈중 로수바스타틴을 측정한 결과 비교표기항목치(AUC, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 치의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목
		AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)
대조약	크레스토정10일그램 (로수바스타틴칼솔) 한국아스트라제네카(주)	103.2 ± 41.5	9.925 ± 4.758	10.66 ± 3.51
시험약	이로스타정 (로수바스타틴칼솔) 이연제약(주)	107.0 ± 47.7	9.946 ± 5.737	12.66 ± 6.21
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9171~ 1.1027	log 0.9144~ 1.0616	-
(AUC, C _{max} , T _{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T _{max} : 중앙값 [범위], n=48)				

(AUC, C_{max}, T_{1/2}; 평균값 ± 표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=48)
AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정형시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 이로스타정5일그램(로수바스타틴칼솔)(이연제약주)을 대조약 이로스타정(로수바스타틴칼솔)(이연제약주)과의 비교용질시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

- 10. 기타** 1) 일반적 주의
 - 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사등도 보고되었다. - 신장애 : 매우 드물게 다발성신장병증, 기악성, 다발성신경병, 종종 근육 무력증 (빈도 불명) - 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명) - 위장관계 : 설사(빈도 불명), - 안구 장애 : 안근 무력증 (빈도 불명), - 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명) - 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가 - 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS), 태선괴양 약물 발진 (빈도 불명) - 근골격