

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

2) 신장에 미치는 영향 : Dosisclik 테스트에 의해 검증되는 대부분의 저노관 기원은 단백뇨와 관련되었습니다. 노년백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 진단되는 환자는 10, 20밀리그램에서는 1% 미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났습니다. 노년백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었습니다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 dose 감소하기가 지발적으로 사라졌으며 음성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아닙니다. 이 약을 투여한 환자가 임상시험자로서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았습니다.

3) 근육장애에 미치는 영향 : 근육 신부전과 함께 또는 음성 신부전 없이 근육장애에 미치는 영향에: 근육통, 근육병형(근육통 포함), 드물게 횡문근융해증 등이 이 약 dose 용량의 치료환자특히 20밀리그램 이상에서 보고되었습니다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 CK 수치와 용량 의존적으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었습니다. CK 수치가 현재까지 증가정상상한의 5배 이상 증가하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 합니다.

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

5) 국외 시판 후 경험

위의 이상반응에 대하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었습니다.

－신경계: 매우 드물게 다발성신경염증, 기억상실　－호흡기계 및 흉부: 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)

－위장관계: 설사빈도 불명　－혈액학적 장애: 혈소판감소증(빈도 불명)

－간담도계: 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미네타제 증가

－피부 및 피하조직 장애 : 스티브니스-존슨 증후군(빈도 불명)

－근골격계: 매우 드물게 관절염, 연골병증, 과잉 성장(빈도 빈도 불명)　－신장 : 매우 드물게 혈뇨　－기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.

－정상신경: 우울증, 수면장애불면 및 악몽 포함(빈도 불명)　－호흡기계: 특정 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례

－비소생식기계: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)　－간담도계: 지혈적 및 비지혈적 간부전

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 안전징에 대해 보고되었습니다. 예, 기력감퇴, 간염증, 기억상실증, 기력감퇴, 혼동) 이러한 안전징에는 모든 스타틴 계열 약물에 대해 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 기억역치에, 증상발현 시점(1일~수 년) 및 증상개선헤준(간값) 3주)은 편차가 있습니다.

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제1상시험을 위하여 6년 동안 3,061명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 의인과관계에 상관이없이 유해사례 발현율은 10,06%(310명, 415명)로 주로 두통 0,78%(24명, 24건), 어지러움 0,75%(23명, 23건), ALT 증가 0,58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0,49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 이차적 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2,92%(90명, 106건)입니다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0,55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0,42%(13명, 13건), 두통 0,39%(12명, 12건), CK증가 0,29%(9명, 9건), 어지러움 0,26%(8명, 8건), 빈혈, AST증가가 각각 0,16%(5명, 5건), 무력증, 관절통등이 각각 0,13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0,10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 부종, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상(이 각각 0,06%(2명, 2건), 설신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전(이 각각 0,03%(1명, 1명) 순으로 나타났습니다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통등은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상치 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0,13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0,10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상(이 각각 0,06%(2명, 2건, 설신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전(이 각각 0,03%(1명, 1건)으로 나타났고, 대다수가 보고대상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증(1건) 보고되었습니다.

제1상 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 982이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응이 2건, 피부, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가(이 각각 1건씩 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

이 약의 주성분인 텔미시라탄 80mg과 로수바스타틴 20mg의 약물상호작용시험 결과, 로수바스타틴의 존재 하에서 텔미시라탄의 Cmax는 약 0,87배, AUC는 약 1,00배였으며, 텔미시라탄의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 1,71배, AUC는 약 1,16배 증가하였습니다. 따라서 이 약 투여 시 로수바스타틴의 Cmax 증가로 인한 잠재적 위험성을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링해야 합니다.

로수바스타틴 단일제 임상시험에서 수침된 정보에 따르면 모든 용량의 치료환자특히 20밀리그램 이상에서 급성신부전과 함께 또는 급성신부전 없이 근육력계 독성에: 근육통, 근육병형(근육통 포함, 드물게 횡문근융해증 등이 보고되었으며 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 CK 수치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 횡문근융해증에 취한 환자에게 이 약 투여 시 주의를 기울여야 합니다.

이 약을 투여하기 전에 CK 수치를 측정해야 합니다. 기저치에 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고로 사용될 수 있습니다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상승을 일으킬 수 있는 다른 장애요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않습니다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 상승하면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 합니다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 지속해서는 안됩니다. 이 약 투여 후에는 CK 수치의 증가가 모니터링이 권장됩니다. 또한 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 로수바스타틴 20mg 용량을 증량하는 환자에게 근육병형의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여에 정황하 설명할 수 있는 근육 통증, 일통, 근육 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 합니다. 이러한 경우에는 CK 수치를 측정하고 CK 수치가 현재까지 증가한다면정상상한치의 5배 초과 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 또한 투여 중단은 CK 수치의 상승없이 근육 통증의 증상을 악화시킬 수 있으므로 이를 주의하여 관찰할 수 있습니다. 증상이 해결되면 CK치가 정상으로 돌아오면 면밀히 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 투여 중단으로 재작할 것을 고려할 수 있습니다. 또한 유전적인 간질성이 의심되는 환자라면 이 약의 투여에는 권장되지 않습니다. 또한 이 약을 투여하기 전에 트랜스아미네타제AST, ALT의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후에는 주기적으로 모니터링 합니다. 트랜스아미네타제 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

6) 테미시라탄

1) 신장에 미치는 안전성인 환자 : 신장에 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링이 권장됩니다. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 텔미시라탄의 사용경험이 없습니다. 이 약의 혈액 투석을 받는 환자를 포함한 신장에 환자에게서 용량조절이 필요 있으며, 혈액투석으로 제거되지 않습니다.

2) 혈관내 혈형제저증 : 고용량의 이노제, 식이성 염분제한, 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자, 혈액투석중인 환자의 경우, 특히 초회투여 후 저혈압 증상이 나타날 수 있습니다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 고정되어야 합니다. 저혈압이 발생하는 경우 환자를 반드시 높이고 필요시 생리식염 용액을 정맥주입합니다.

3) 레닌-안지오텐신-알도스테론계 억제제에 대한 주의 : 혈관강장제 및 ACE기 억제제 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 주로 의존하는 환자의 경우에는 중증의 울혈성부전 환자 또는 심혈관계질환을 포함한 만성적인 신질환 환자, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 약물에 영향을 미치는 다른 약물의 투여에는 금상 저혈압, 과소실증, 빈뇨 및 드물게 급성신부전 및/또는 사망과 관련성이 있습니다. 이 약을 투여한 환자들에게서도 유사한 결과가 관찰되었습니다.

4) 전해질불균형/고칼혈증 : 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물을 복용하는 경우 고칼혈증용을 유발할 수 있습니다. 고령자, 신부전 환자, 당뇨병 환자, 혈청 칼륨농도에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용중인 환자 등에서 고칼혈증은 치명적일 수 있습니다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물을 병용하기 전에 유익성과 위험성을 고려해야 합니다. 고칼혈증용을 유발할 수 있는 주요 약물 요소는 다음과 같습니다.

－당뇨병, 심부전, 신장장애, 고령자(70)
－레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물(칼륨보존이노제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 영양 제품, 칼륨치를 상승시킬 수 있는 다른 약제(이노제, ACE억제제, 안지오텐신 II수용제 길항제, 비스테로이드소염진통제선택적 COX-2억제제를 포함하는 비스테로이드소염 진통제, 면역억제제(사이클로스포린, 테크리프로일 등)를 한가지 이상 병용하는 경우

－탈수, 급성 신장부전기전실상, 대사산증, 신장기능의 악화, 신장상태의 갑작스런 악화에, 감염성 질환, 체온하중에, 급성사지허혈, 혈중근균해, 황달상태와 같은 병발질환이 있는 경우

5) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직합니다.

6) 혈중치에 미치는 신시지정장애 등 위장관관계질환 환자에서 텔미시라탄 투여 시 위장관계 이상반응이 유발 투여 시보다 더 자주 나타났습니다.

위장관 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분 위장관 질환을 가진 환자에서 초기에 나타났습니다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 합니다.

7) 신장질환과혈압 제제인칼슘성 운동억 협착증 환자 또는 단독제가 신장의 신동맥 협착증 환자를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가됩니다. 양쪽 또는 한쪽의 신동맥협착증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 ACE억제제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈청 요질소치의 상승이 예측됩니다. 또한 신장혈류량 감소와 사지저혈압의 치료에 의해 급속히 신장기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부족하다고 판단되는 경우를 제외하고는 사용을 피하는 것이 권장됩니다.

8) 일반적 주의 : 혈압알도스테론계가 있는 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하는 혈압강화제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여에는 권장되지 않습니다.

9) 심혈관 질환에 대한 주기적인 위험성이 있는 당뇨병 환자에: 당뇨병과 관상동맥질환을 동반한 환자에서 안지오텐신 II수용제 길항제 또는 ACE치환제는 종종 혈압강화제 안지 시 지환적인 상승효과 및 저혈압과 관련 있는 심혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가될 수 있습니다. 당뇨병 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로 당뇨병환자에게 이 약을 투여하기 전에 관상동맥질환에 대한 적절한 진단 평가에: 운동 부하 검사를 우선적으로 실시해야 합니다.

6 로수바스타틴

1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특정 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상은 만성으로, 기세가 없는 기침 및 일일적지 간헐적 악화로, 폐기능검사와 발발가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발병이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 합니다.

2) 로수바스타틴을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었습니다. 이 약 투여 중 임상적 위험성이 있는 심각한 간손상 및/또는 심혈관질환증 또는 혈압이발생한 경우 즉시 치료를 중단합니다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 투여하여야 않습니다.

3) 로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었습니다.

4) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있는 몇 가지 증가가 제시되었습니다. 그러나 스타틴 제제의 혈당상 위험성 감소효과를 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단은 사용될 수 있을 수 있습니다. 위험성이 있는 환자군(혈당약 5,6~6,9 mmol/L, BMI30kg/m2, 중심지방층-수치 상승, 고혈압등은 진료자(의사)와 상담하여 실험실상의 수치 모니터링을 실시해야 합니다. JUPITER 연구에서 공복혈당(이 5,6~6,9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 증후도는 로수바스타틴투여군에서 2,8%, 위약군에서 2,3%)이 관찰되었습니다.

5) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521T 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c. 521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 위험성이 로수바스타틴의 노출(AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었습니다. 유전적다형성에 따른 로수바스타틴의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성을 고려하여 용량을 조절할 필요가 있습니다.

6. 상호작용

텔미시라탄 80mg과 로수바스타틴 20mg를 각각한 지체하여 투여하여 실시한 약물상호작용 시험 결과, 로수바스타틴의 존재 하에서 텔미시라탄의 Cmax는 약 0,87배, AUC는 약 1,00배였으며, 텔미시라탄의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 1,71배 증가하였으 AUC는 약 1,16배 증가하였습니다. 다른 약물들과 텔미시라탄/로수바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 텔미시라탄과 로수바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.

6) 텔미시라탄

1) 안지오텐신 II수용제 길항제(ARB), ACE억제제 또는 이노제소염제의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독투여보다 저혈압, 설신, 고칼혈증등 및 신기능의 변화등 신부전 포함 위험을 증가시키는 것과 관련이 있습니다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 합니다. 당뇨병이나 중증증~중증의 신장애 환자사후투여예과를 (60 mL/min/1,73m2)까지 이 약과 이노제스틴 함유제제를 병용투여하지 않습니다(2, 9회 참조).

2) 이 약은 다른 혈압강화제의 혈압강화효과를 증가시킬 수 있습니다. 임상적으로 유의성 있는 다른 상호작용은 확인된 바 없습니다.

3) 이 약과 와파린과, 히드로콜로티아지드, 클리베클로리드, 메티프렌, 이세트미아노네, 심바스타틴 및 알파디핀의 병용투여에 의해 임상적으로 유의한 상호작용은 나타나지 않습니다.

4) 디곡신 : 디곡신과 이 약의 병용투여에 의해 혈청 디곡신의 최고농도의 중앙값이 49 %증가하였고, 기저농도의 중앙값이 20 %증가(1례에서 39 % 증가하였습니다. 그러므로 이러한 경우 혈청 디곡신치의 모니터링이 권장됩니다.

5) 라미피라 : 텔미시라탄과 라미피라일의 병용투여 시험결과, AUC0-24h 수치 및 라미피라과 라미피라트일의 Cmax4까지 2,5배까지 증가하였습니다. 텔미시라탄과 라미피라 병용투여시 약력학적 작용값 및 라미피라/라미피라트일의 증기된 노출로 인하여 효과가 증강될 수 있습니다. 이 약과 라미피라일의 병용투여는 권장되지 않습니다.

6) 리튬 : ACE억제제와 리튬을 병용투여했을 때, 혈청 리튬치의 기역적인 증가와 독성이 보고된 바 있습니다. 이 약을 포함하여 안지오텐신 II수용제 길항제 또한 이런 독성이 보고되었습니다. 따라서 이 약과 리튬을 병용투여하는 동안 혈청 리튬치의 신중한 모니터링이 권장되며, 일반적으로 병용투여는 권장되지 않습니다.

7) 이 약은 CYP-450 시스템에 의해 대사되지 않으며, 일부 CYP2C19억제제를 제외하고는 실험실상(in vitro)에서 CYP-450 효소에 영향을 미치지 않았습니다. CYP2C19에 의해 대사는 약물의 대사를 저해할 가능성을 제외하고는 이 약과 CYP-450 효소에 의해 대사는 약 및 CYP-450 효소를 저해하는 약물과의 상호작용은 예측되지 않습니다.

8) 비탈로네, 아미포스틴, 알코올, 브리비루탄신, 마약, 항우울제에 의해 기립저혈압이 심화될 수도 있습니다.

9) 비스테로이드소염진통제(NSAD) : 안지오텐신 II수용제 길항제에 비스테로이드소염진통제에, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제와 병용시 혈압강화효과가 감소될 수 있습니다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신 II수용제 길항제에 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있습니다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 또는 유혈현상증 감소환자(노제 치료 중인 환자)를 포함는 주의합니다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야합니다.

10)칼륨보존이노제 또는 칼륨보충제 : 텔미시라탄과 같은 안지오텐신 II수용제 길항제는 칼륨 보존인 이노 효과를 약화시킵니다. 칼륨보존이노 제스피로락톤, 에를레레네, 트라메타렌 또는 아일로리드), 칼륨보존제 또는 칼륨이 함유된 영양 대용제는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있습니다. 저칼륨혈증으로 인하여 이 약을 병용투여하는 경우 혈청 칼륨 농도에 대해 빈번한 모니터링하면서 주의하여 투여합니다. 일반적으로 병용투여는 권장되지 않습니다.

11) 부신과질호르몬코르티코스테로이드, 전신 투여 : 이 약과 병용투여시 혈압강화효과가 감소될 수 있습니다.

12) 이노제(아미노 또는 루프이노제) : 이 약으로 치료 시작 전에, 루프이노제(푸루세미드) 그리고 티아지드(이노제(히드로클로로티아지드)와 같은 이노제의 고용량 사용은 제역하고, 저혈압의 위험성을 증가시킬 수 있습니다.

6 로수바스타틴

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향 : 시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지(기침, 저혈제 또는 유도제로서 작용하지 않습니다. 이 약은 간 흡수율 감소(AATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질)이 되어, 이 수송체 단백질의 저해와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 간병증의 위험을 높일 수 있습니다(이제 표 참조). (다른 약물이 로수바스타틴의 노출(AUC)에 미치는 영향(발표된 임상 결과에 근거))

병용할 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7,1배 증가
이타리나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3,1배 증가
로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2,1배 증가
켄파비로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1,9배 증가
엘트롬보박 75 mg 단회 투여, 10일간	10 mg, 단회 투여	1,6배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1,6배 증가
티르타나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg, 단회 투여	1,4배 증가
드로비다론 400 mg 1일 2회	10mg	1,4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여 80 mg, 단회 투여	1,4배 증가 1,3배 증가
에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1,2배 증가
포스포에나비어 700 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
일라칼리타자 0,3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유익한 차이 없음
살리마린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
페노피brate 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유익한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
테토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
클로루칼 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
에리스로미아신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	28% 감소
비이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

－레닌: 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 이 약을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었습니다. 그러나 이 효과는 제산제를 이 약 투여 2시간 후에 투여했을 때에 나타나지 않았습니다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았습니다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

－와파린 : 이 약과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않습니다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있습니다. 비타민 K 길항제에 :와파린)을 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장됩니다.

－사이클로스포린 : 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않습니다.

－페노피brate/피비사탄 유도제 : 페노피brate와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있습니다. 켈피비라제, 페노피brate와 다른 피비라제도 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 간병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 간병증 위험성을 증가시킵니다. 피비라제도 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여하여야 합니다.

－경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었습니다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 합니다. 이 약과 HRT를 병용하는 환자의 병용하 지료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안됩니다. 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였습니다.

－기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았습니다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

6) 텔미시라탄

1) 생식능 : 텔미시라탄이 사람의 생식능에 미치는 영향은 연구되지 않았습니다. 임컷 및 수컷 캣트를 이용한 비임상시험에서 수태능에 대한 텔미시라탄의 영향은 관찰되지 않았습니다.

2) 임신 1기 중 임신기간 동안에 임산부에게 사용하는 사용은 권장되지 않으며 임신기간 중 이 약의 투약을 시작해서는 안 됩니다. 안지오텐신 II수용제 길항제의 작용기때 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없습니다. 임신 2 ~ 3기 사이에 ACE억제제레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물(과도 노출에 인하여 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼혈증, 저혈당, 신생아 사망, 요산증, 고그로피와 무두진, 기역적 또는 비가역적인 신부전, 저자녀 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었습니다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양상과관련 보고되었습니다. 양상과소증은 태아 사망구토, 두개안면 기형 및 발달용 부전과 연관성이 있었습니다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기)에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었습니다. 또한 텔미시라탄에 의한 인간지 지염(인간지 지염) 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있습니다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 이 약도 임신 중 또는 임신을 계획중인 여성에서 사용하는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 합니다. 만약 임신 2 기 이후로 임부가 안지오텐신 II수용제 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 조음과 검사가 권장됩니다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 태아는 있는 신생아의 경우 중환자실 관리, 고칼혈증, 저혈당, 신생아 사망에 주의해야 합니다.

3) 텔미시라탄이 모유에 이행되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나 몇몇에 대한 실험에서 유즙 중에는 텔미시라탄의 분비가 확인되었으므로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않습니다. 수유중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 복득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 합니다.
○ 텔미시라탄 : 임신 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하지 않습니다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 합니다. 골다증과탈 및 골다증에 상한성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이며 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 피임법은 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 되는 유익성을 상회하는 산물입니다. 동물시험에 의하면 생식독성의 증가가 있습니다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 합니다. 로수바스타틴은 캣트의 모유로 이행됩니다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없습니다.

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

9. 고령자에 대한 투여 : 고령자에게 일반적으로 과도한 혈압강화는 바람직하지 않다고 되어있으나(비동맥성)에 일어날 우려가 있습니다.). 고령자에 투여하는 경우에는 환자의 상태를 관찰하면서 신중하 투여합니다.

10. 과량투여의 처리

○ 텔미시라탄 : 사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적입니다. 텔미시라탄 과량투여 시 가장 현저한 증상으로 저혈압, 빈맥, 시맥부교간경직 지대로 인함, 어지럼 및 급성신부전 등이 보고되었습니다. 치료 저혈압 증후가 나타나면 보조적인 치료를 실시해야 합니다. 텔미시라탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않습니다. 환자를 주위강제 관망해야 하고 복용 후 경과시간 및 증상의 경중에 따라 대증적 보조적 치료를 실시합니다. 구토유도를 고려할 수 있습니다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 합니다. 저혈압이 나타나면 환자를 높이고 염분과 체액 대용제를 빨리 공급해야 합니다.
○ 로수바스타틴 : 과량 투여시 특별한 치료 방법은 없습니다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해야 합니다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 합니다. 혈액투석은 도움이 되지 않는 것으로 보입니다.

11. 작용성의 주의 : 이 약이 운전이나 기계능동능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았으나 텔미시라탄과 같은 혈압강화제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지럼이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기어의 조작 시 주의해야 합니다.

12. 보고 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

2) 다른 용기에 버려져 넣는 것은 사고원인이 되거나 물질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

13. 기타

○ 텔미시라탄 : 비임상 안전성 시험결과, 정상 혈압을 가진 동물에 임상적 치료 용량에 상응하는 용량 투여시 직할구에 파라미타에, 척혈구, 헤르모리온, 페도모크리트의 감소, 신장의 혈액학적 변화(혈액 요소 감소 및 크레아티닌 증가, 혈청 칼륨 증가)가 보고되었습니다. 개에서는 신생아관 확장 및 위축이 관찰되었습니다. 또한 위장 장애, 신손상인, 경양 또는 염증이 캣트와 개에서 관찰되었습니다. ACE억제제 및 안지오텐신 II수용제 길항제의 비임상시험 자료에서 보고되는, 약리학적 효과에서 비롯한 이상반응들은 생리식염수의 경구투여로 방지되었습니다. 양쪽 동물종(캣트 및 개)에서 혈청 레닌 혈청 증가, 신장사구체세신액(frenal glomerular cell)의 비대 및 증식이 관찰되었습니다. 이러한 변화는 ACE억제제 및 다른 안지오텐신 II수용제 길항제에서 보고된 것과 마찬가지로 임상적으로 유의하지 않습니다. 기형발생에 대한 증거는 없으나, 동물실험에서 제동조증, 개안 지연, 치치를 증가와 같은 후세대의 출생 후 발생에서 텔미시라탄의 잠재적인 위험이 보고되었습니다. 실험상(in vitro study)에서 유전독성 및 염색체 변이생성에 대한 증거는 없으며, 캣트 및 마우스에서 발암성에 대한 증거는 없습니다.

6 로수바스타틴

1) 일반리리치현, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 대한 간행된 전임상 자료에 의하면 사람에게 대한 특별한 증거는 없습니다. 캣트의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 개기 감소, 동복자 무게 감소, 치체대 생성 감소 등 생식 독성이 나타났습니다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체로 전신 투여하였을 때 나타났습니다.
2) 약독학 시험에 의하면 코카시안(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국에서 코카시안과 비교시 AUC 및 Cmax 중앙값이 약 2배 증가하였습니다. 인종학적 약동학 분석에 의하면 코카시안과 흑인간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었습니다.

저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

포장단위 : 30정