

동맥경화용제

동물유래성분 : 유당수화물 소 우유

동물유래성분 : 유당수화물, 소, 우유

동물유래성분 : 유당수화물 소 우유

이 만성 질환에 앞서 이차성 혈당증상은 다른 이차적 원인(예를 들어, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 폐색성 간질환)이 먼저 나타난다. LDL 콜레스테롤은 중성지질인 약물 및 HDL 콜레스테롤을 감소시키는 약물(progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid)을 확인하여야 하며, 필요한 경우 트리글리세리드를 치료해야 한다. 지질 대사 이상은 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 트리글리세리드를 포함해야 한다. 트리글리세리드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L) 이상인 경우에는 총콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤 농도를 측정한다. 급성 관상동맥 사고로 입원한 경우에는 입원 시 측정 입원 후 24시간 이내에 다시 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 총콜레스테롤 수치에 따라 LDL 치료제를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

일일 복용 콜레스테롤을 줄이는 약의 용량범위는 1일 10/5mg~10/20mg이다. 초하용량으로 1일 10/5mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 이 약의 투여를 시작한 후 2초는 용량을 적정한 후에야 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 10/20mg까지 증량할 수 있다.

에제티미브와 루바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편의성을 위하여 이 약(개)과 동일한 함량이 동일한 복합제에 정형할 수 있다.

로수바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 황문근공해가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 황문근공해에 의해 이차적으로 신부전이 발생할 수 있는 환료요스(예, 중증 급성 감염, 저혈압, 주요 외과 수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다. (5. 일반적 주의)

- 다 음 환자에서는 신중히 투여할 것
 - 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자
 - 2) 중증 또는 중증의 간기능 장애 환자 : 중증 또는 중증의 간기능 장애 환자에서는 로수버스타틴 및 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 3) 다음과 같은 근육병증/혈관근용해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
 - (1) 신기능 손상 또는 신장애 병력
 - (2) 감작성기동저하증
 - (3) 급성적인 근질환 병력 또는 가족력
 - (4) 스타틴계 약물 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
 - (5) 근육질의 병력 또는 성당량과 알코올을 섭취하는 경우
 - (6) 70세를 초과하는 고령자로 혈관근용해의 요인을 가진 경우
 - (7) 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우
 - (8) 피브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자
- 4) 근육염이나, 근육근용해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 염시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 폐혈증, 지혈법, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질질 질환, 조절되지 않는 간질발작)

이 약에 대한 안전성은 14일 이상 8주에 대한 환자 369명을 대상으로 한 루소비타스 대조 임상시험에서 평가하였다. 이 임상시험은 고콜레스테롤血症과 심혈관 질환의 예방을 목적으로 하였으며, 12주의 연장기 투여는 환자의 치료기를 완료하고 LDL-C 수치가 심혈관계 질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 258명을 대상으로 실시되었다.

1) 환자의 치료기간 동안 수집된 이상반응은

이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비만(2.4%), 관절통(1.4%), 두통(1.4%)이었다. 이 약과 관련된 이상반응은 ALT 상승 2건, AST 상승 2건, 근육통 2건, 부종 1건, 질염, 발진, 루푸스 상 1건, 머리통, 피부부진 1건, 소양증 2건이었으며, 모두 중증으로 나타났다.

	로우바스타틴 투여군 (N=183)			이 약 투여군 (N=186)			전체투여군
신체기관별 이상반응	5mg (N=61) N	10mg (N=62) N	20mg (N=60) N	10/5mg (N=61) N	10/10mg (N=63) N	10/20mg (N=62) N	(N=369) N(%)
감염 및 침습 비인두염	4	0	1	2	1	1	9(2.4%)
근골격계 및 결합조직 관절통	0	2	1	1	1	0	5(1.4%)
신경계 두통	1	1	1	0	2	0	5(1.4%)

○ 루소수타틴에서 수집된 정보

1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 루소수타틴 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 않은 (활동할 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) 횡문근용해증
전신	무력증		

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

- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계 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

— 비도생식기계 : 성적 기능이상, 여성경양루상(빈도 불명)
— 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전
스타틴계 약물 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건 망중, 기억상실증, 기억장애, 혼동). 이러한 인지장애는 모든 스타틴계 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 기억력회복, 증상발생 시점(1억~5억) 및 돌출성(초강간이 3주)은 평가가 있다.

- 〈표 3*〉 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며
위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

* 〈표 4〉에 보고되어 있는 위약 혹은 예제티비르를 단독투여한 환자를 포함한다.
위의 임상반응보다 낮은 빈도로 발생한 기타 임상반응은 발현율은 예제티비르과 위약군 간에 유사하였다(표 4 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여
병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 예제티비르의 안전성을 평가하였다. 예제티비르와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 임상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 임상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에서 비해 예제티비르와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 미미한지혈성 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다.

예제티비르를 단독투여한보다 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작한 2,47명의 위약군 임상시험에서 위약군과 병용된 환제의 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상반응을 〈표 4〉에 나타내었다.

〈표 4*〉 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, n=259)	에제티미브 10 mg (%, n=262)	스타틴계약물** (%, n=936)	에제티미브 + 스타틴계 약물*** (%, n=925)
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
소화기계				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
염				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근골격계				
관절통	2.3	3.8	4.3	3.4
요통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5

— 12 —

- 페노피브레이트와 병용투여
다기관 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1번까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 크게 발상적 이상지질혈증을 투여군 2군에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노산이 효소의 발상적 이상지질혈증에 중요한 성분(정상 산도투여군의 3배, 시지작적) 발상률(95% C)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에 4.5%(1/8, 8.8), 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군에 2.7%(1/2, 5.4)였다. 담낭질환의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레이티포스포크나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한 지치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.
- 4) 에제티미브 단독투여군(n=169), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련하여 흔히 보고된 이상반응은 다음과 같다. (>1/100, <1/10).
- 에제티미브 단독투여군: 두통, 복통, 설사
 - 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고열, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
 - 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군: 복통

- 사판후 이상반응
다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 사판 후 보고되었다.
아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 두통, 흉부, 관절통, 근육통
크로이드토포스포스피라제치의 상승, 근육경직/원운동증해(5, 일박한 수, 감작자, 간 이
노조이호스 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 해상명, 어지러움, 경각이상, 우울
증, 두통, 삼킴장애, 담낭염
- 6) 국내 사판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,366명의 환자를 대상으로 실시한 사판 후 조사결과
유해에서 발현율은 인과관계와 상관없이 7.2%(257명/3,366명, 42.2건) 보고되었다. 흔하
게 발현된(10% 이상) 유해에서는 피로로 1.05%(37명/3,366명, 3.7건)이었다. 에메티지와
인과관계를 배제할 수 없는 유해에서는 악물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,366명, 10.8건)
이었다. ALT증가 및 AST증가가 각각 2.08%(10명/3,366명, 1건)로 가장 많았고, 그 다음으
로 설사가 1.17%(4명/3,366명, 6건), 소화불량, 어지러움, 각각 0.14%(5명/3,366명, 5건)
구역이 0.11%(4명/3,366명, 4건)으로 나타났다 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 악물유
해반응은 기침, 두통, 두드러기, 수면장애, 간염, 감작

- 신장계: 누른, 당뇨병상신경병증, 말림
- 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 하절할
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 협조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비장비대
- 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전 (신장병)
- 감각계: 감각이상
- 임신산계: 혈중 크레아티닌 증가, 혈안상소 혈중 요소 증가, CPK 증가, 가기능검사이상

1) 국공복합/침윤공존해
국공복합/침윤공존해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항목 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에 있어 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.
결렬한 운동 후 두 배는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 수치 해석이 어려우므로 CPK를 측정하지 않는다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유익하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 다시 측정해야 한다.
5~7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유익하게 증가하였다면, 이 안에는 위험을 상쇄하는 이득이 있다.

- 이 악의 도둑들은 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 악의 도둑들은 권태, 근육 열을 동반한 환자를, 근경련, 근육약화, 이 나타내는 경우, 이 경우 즉시 의사에게 보고하고 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며, CPK 수치가 1000 U/L 이하에 증가한다면 (정상치의 5배 초과) 이 악의 도둑을 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이상이라면 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 악의 도둑을 중단해야 한다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 악을 재개해야하거나 악의 도둑을 다른 스티린계 약물 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면회하 모니터링 하면서 재치 용량으로 투여한다.
- 로부스타틴
- 다른 스티린계 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게

팅계 약물을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성심근경색과 심근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 괴근 약학 및 혈중 CPK의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과는

아직도 소수만이고, 니코틴은 azole계 항진균제, proleise 항진균제, mactroline 항진균제를 써도
 여발은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겐피보로질의 스타틴계 약물과 병용시
 병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 로수바스타틴과 겐피보로질의 병용은 추천되지 않는다. 로
 수바스타틴을 피페라미딘계 니아신과 병용해서 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한
 다. -근병증의 발생에 있어 다른 약물과 병용하면, 특히 로수바스타틴 40mg/일 이상은, 약은 고지

근골격 독성의 위험성은 고용량 스타틴계 약물과의 병용투여, 고령자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장에, 투여하는 스타틴계 약물의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다.

시에도 황문군옹해가 보고되었고 에테르미브와 피브릭산 유도체와 같은 황문군옹해의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 황문군옹해가 보고되었다. 에테르미브와 페노피브레이트의 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에테르미브와 페노피브레이트의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의

2) 간 호소
이 약 투여 시작 전에 간 호소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기는 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제가 상승한 환자들의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로

로수비바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 복용한 환자에서의 시간 후 소사 결과, 지명적 그리고 비지명적 간부전이 동일하게 보고되었다.

이 약의 치료에는 동안 일제적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 자

한. 확실한 것만 보든 원인이 밝혀지지 않는 혈형, 트랜스아미나제의 기능적 상실이 있는 환자여
게는 이 약을 투여하지 않는다. (‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것’ 항 참조)

○ 예제티미브

대중의식상에서는 가. 아미노전이효소 수치의 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생

예제티미브와 스타틴계 약물의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치
연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 예제티미브와 스타틴계 약물 병용 투여

군에서 0.6%였다. 이러한 아마노전이효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 쓸개즙 정제와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 기저치로 회복되었다.

3) 내분비계 기능

로수바스타틴을 포함한 스타틴계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈관성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

4) 간질성 폐질환

일부 스타틴계 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴계 약물의 치료를 중단해야 한다.

5) 당뇨

스타틴계 약물이 항우 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴계 약물의 혈관성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실적 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

6) 다른 약물과의 병용투여

- 항응고제 : 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루인디온을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유익하게 변하지 않을을 확인해야 한다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다.
- 피브레이트계 약물: 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담석 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요법이 고려되어야 한다.
- 담즙산 결핍 수치: 이 약은 담즙산 결핍수치 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.
- 푸시딘산: 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 황문근용해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고되었으며, 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다.
- 로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 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 있으므로 주의한다(6. 상호작용 항 참조).
- 유전적 다형성: SLCO1B1 c.521TT 또는 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c.521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지는 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.
- 가임여성: 가임여성으로 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어려움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 로수바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 다른 약물들과 로수바스타틴/에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 로수바스타틴과 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 로수바스타틴

- 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 5 참조).

(표 5) 다른 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)

병용한 약물 요법	로수바스타틴 AUC	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
아타자나비어 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
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 증가
겔피프로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보박 75 mg 1일 2회, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
티프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
드로넨다론 400 mg 1일 2회	10 mg	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
포섬프레나비어 700 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리타자 0.3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
페노피브레이트 67 mg 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 황문근용해증을 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.
- 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향
 - 와파린 : 로수바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(에와파린)를 투여받고 있는 환자에서 로수바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
 - 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
 - 페노피브레이트/피브린산 유도제 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았다. 약물동태학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겔피프로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, 스타틴계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 한다.
 - 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안된다. 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.
- 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

○ 에제티미브

- 콜레스티라민: 에제티미브와 콜레스티라민 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소할 수 있다.
- 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성, 유효성을 평가하였다. 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
- 겔피프로질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겔피프로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
- 페노피브레이트: 에제티미브와 페노피브레이드를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이드 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
- 스타틴계 약물: 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장에 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 에제티미브를 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군(n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(범위 2.3~7.9배)와 3.9배(범위 3.0~4.4배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장에 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m²) 1명에게 사이클로스포린을 두 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였(대범위 10% 감소~51% 증가).
- 항응고제: 에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온 병용투여 시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제티미브와 와파린 또는 플루인디온을 병용 투여한 환자들에게서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 대사발달에 필수적인 성분이다. 로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소억제제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안된다. 임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하여도 임상적 유익성이 없다는 점을 알려준 후에만 투여한다.
- 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.
 - 로수바스타틴
임신 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용해서는 안된다.
임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이며로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 젖드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.
 - 에제티미브
1) 에제티미브를 임부에 투여한 임상 자료는 없다. 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에 사용해야 한다.
2) 기간형성기의 젖트 및 토끼를 대상으로 한 경우 배·태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000 mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10 배)를 투여한 젖트에서 일반적인 태자 골지상/늑골 추가형성, 경우 중정부 골화장애, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에게 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 젖트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.
 - 3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 에제티미브의 제품설명서를 참조한다.
 - 4) 기간형성기의 젖트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴 계열)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식은 이상이 나타났다.
 - 5) 동물실험(젖트)에서 에제티미브는 유증으로 분비되었다. 젖트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 젖장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 에제티미브를 수유부에 투여해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

○ 로수바스타틴

로수바스타틴을 복용한 만10~17세의 소아환자에서 Tanner staging에 의한 이차 성징 및 신체 성장(키), 체중, BMI(body mass index)의 평가는 1년으로 제한적이다.

○ 에제티미브

에제티미브의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형접합 가족형 및 비가족형 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 소아(6~10세) 환자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 실시하였다. 에제티미브를 소아 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 성인 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일이 유사하였다. 이 임상시험에서 소아에서의 발육 또는 성적성숙에 대한 영향은 발견되지 않았다. 그러나 소아 환자에게 에제티미브를 12주 이상 투여한 연구는 없다.

9. 고려자에 대한 투여

고령(만 65세 이상)은 근골격증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의가 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

활동성 간질환 또는 간 아마노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다(' 2, 다음 환자에는 투여하지 말 것 ' , ' 5. 일반적 주의 ' 참조).

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병력은 황문근용해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다(' 5. 일반적 주의 ' 참조).

○에제티미브

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30mL/min/1.73m²)에게 에제티미브 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

12. 과량투여시의 처리

- 이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.
- 에제티미브
 - 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
 - 임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에제티미브를 18명의 원발성 이상지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 기타

- 로수바스타틴
 - 일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에게 대한 특별한 위험은 없다. 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.
 - 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교인 AUC 및 Cmax중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.
- 에제티미브
 - 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500 mg/kg/day, 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 중앙 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.
 - 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소화시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.
 - 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

[저장방법]

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위]

30정

[제조외곽지] 하나제약(주)

경기도 화성시 향남읍 제막단지로 13-39

[제조자] 아주약품(주)

경기도 평택시 신단로 121번길 23

※ 의약품용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 의약도서관(<http://drug.mids.go.kr>)을 참조하세요.
※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 소손된 제품을 구입하였을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 소비자 상담전화 : 080-677-8004(수신자 요금부담서비스)