

5) 국외 시판 후 경험

위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사들인 보고되었다.

- 신장제: 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증, 종종 근육 무력증 (빈도 불명)
- 호흡기계 및 흉부: 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계: 설사(빈도 불명)
- 안구 장애: 안근 무력증 (빈도불명)
- 혈액학적 장애: 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도제: 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), 태선모양 약물 발진 (빈도불명)
- 근육격격: 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 과사성 근병증(빈도 불명)
- 신장: 매우 드물게 혈소
- 기타: 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신신경적: 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계: 특히 장기간투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비호성성기: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도제: 치명적 및 비치명적 간부전

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용종단 후 기억적이며, 증상발생 시점(일~수 년) 및 증상개선통간값이 3주는 편차가 있다.

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심을 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 452건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT 증가 0.58%(18명, 18건), 기슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 152건)에 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 1062건)이다.

보통으로 약물유해반응으로는 ALT 증가가 0.56%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK 증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 빈혈, AST 증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 긴가늡경시이상)이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 긴가늡경시이상)이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났다고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다. 재심사 기간 동안 지발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 피부, 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(10 x ULN) creatinine kinase 수치 상승이 성인 환자에 비해 좀 더 빈번하게 관찰되었다. 다른 사항에 대해 소아환자의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였다.

4. 일반적 주의

1) 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 임상으로는 호흡곤란, 가래가 없는 기침 및 일반적인 건강의 악화미로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자의 간질성 폐질환으로의 발전) 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

2) 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간 손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 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: 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증가가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BM)30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압들은 진료처에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L 인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

5) 유전적 다형성: SLC01B1 c.521TTT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLC01B1(OATPB1) c. 521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

6) 중증피부이상반응: 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로수바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조연하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다.

민약 환자에게 이 약의 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 약물 및 이 약에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.

이 약은 간 흡수 약물수송체 OATPB1과 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 약물들이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (표본된 임상 결과에 근거))

병용된 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
소프사부비르 400mg / 벨파타스비르 100mg /	10mg, 단회투여	7.4배 증가
복실라프레이트100mg + 복실라프레이트 100mg 1일 1회, 15일간		
사이클로스포린 75~200mg 1일 2회, 6개월간	10mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다로루타마이드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가
레고라비린 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.9배 증가
아타자나비어 300mg / 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회 투여	3.1배 증가
록사투스타트 200mg, 2일 1회	10mg, 단회투여	2.9배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
유포타스비르25mg/ 피리다프레이르 160mg/	5mg, 단회투여	2.6배 증가
리토나비르 100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간		
테리클루노마이드		2.5배 증가
에나시네딘 100mg 1일 1회, 28일간	10mg, 단회투여	3.4배 증가
그리조프록시드 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
글레카프레이르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1일1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간	2.2배 증가
로피나비어 400mg / 리토나비어 100mg 1일 2회, 17일간	20mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
카프마티딘 400mg 1일 2회	10mg, 단회투여	2.08배 증가
클로피도그렐 부하용량 300mg 투여 후 24시간 뒤 75mg 투여	20mg, 단회 투여	2배 증가
타피디스 81mg 1~2일차 1일 2회, 3~9일차 1일 1회	10mg, 단회투여	1.97배 증가
포스타마딘 100mg 1일 2회	20mg, 단회투여	1.96배 증가
페북스나트 120mg 1일 1회	10mg, 단회투여	1.9배 증가
캄피보로실 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보락 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
에테르미브 10mg 1일 1회, 14일간	10mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
에리스로마이신 500mg 1일 4회, 7일간	80mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50mg 1일 3회, 14일간	20mg, 단회 투여	47% 감소

* 배후 번호로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 병용투여와 단독투여 사이의 단순한 비율을 나타낸다.

* % 번호로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 단독투여 대비 % 차이를 나타낸다.

다음의 약물은 로수바스타틴과 병용투여 시 로수바스타틴의 AUC 비율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.

- 알레글리타자 0.3 mg 7일간: 페노피브레이트 67 mg 1일 3회 7일간: 플루코나졸 200mg 1일 1회 11일간: 포스포프레나비어 700 mg/리토나비어 100 mg 1일 2회 8일간: 케토코나졸 200 mg 1일 2회 7일간: 리팜핀 450 mg 1일 1회 7일간: 실리마린 140mg 1일 3회 5일간

기타 약물의 영향

- 제산제: 수산화알루미늄, 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.

- 푸시단산: 로수바스타틴과 푸시단산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시단산을 병용했을 때 혈관공용해증을 포함하여 अन्य 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시단산의 병용은 권장되지 않는다. 기능하더라도 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

- 타카그렐라: 타카그렐라는 로수바스타틴 농도를 증가시키는 것으로 나타났으며, 혈관공용해증을 포함한 अन्य병증의 위험을 증가시킬 수 있다. 병용 시 로수바스타틴 사용에 따른 주요 심혈관 사건 예방의 이점과 로수바스타틴 혈장 농도 증가에 따른 위험을 고려해야 한다. 타카그렐라 90mg을 투여하고 1시간 후 로수바스타틴 10mg을 투여하였을 때 로수바스타틴의 Cmax와 AUC가 약 2.6배 증가하였다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

- 와파린: 이 약과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제에: 와파린을 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/피리다나수드제: 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동역학적 상호작용은 발생할 수 있다. 캄피보로실, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질지하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40 mg 용량 투여는 불가하며, 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. 이 약과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 기대해서는 안된다. 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.

- 기타 약물과의 영향: 디곡신 또는 에테르미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

6. 일부 및 수유부에 대한 투여

임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유 중에 사용하면 안 된다.

임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 클레스테롤 및 클레스테를 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 젖의 모유로 이행된다. 사람에게 이 약이 모유로 이행한다는 제한적인 데이터가 보고되었으며, 작용 기전상 영아에게 부작용이 발생할 잠재적인 위험이 있다.

7. 과량투여시의 처치

과량 투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보인다.

8. 작용상의 주의

이 약이 운전이나 기계작동능력에 영향에 대한 시험이 수행되지 않았으나 약력학적 특성에 근거할 때 영향을 미치는 것으로는 보이지 않는다. 운동이나 기계작동시 이 약 투여로 인하여 어지러울 수 있음을 고려하여야 한다.

9. 약물용량동등시험 정보 ^{*)}

가. 시험약 크레로우정10밀리그램(로수바스타틴칼슘)(주)다산제약)과 대조약 크레스토정10밀리그램(로수바스타틴칼슘) [한국아스트라제네카주]를 2×2 교차시험으로 각 1명씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 32명의 혈중 로수바스타틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구 분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC 0~48hr (ng · hr/mL)	C max (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	크레스토정10밀리그램 (로수바스타틴칼슘) [한국아스트라제네카주]	105.1±39.8	10.59±4.76	4.50 (0.50~5.00)	10.04±1.73
시험약	크레로우정10밀리그램 (로수바스타틴칼슘) [주)다산제약]	112.3±43.3	11.40±5.41	4.00 (1.00~5.03)	10.35±2.06
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0284~ 1.1381	log 1.0151~ 1.1542	—	—

(AUC, Cmax: 평균값±표준편차; Tmax: 중증값(범위), n=32)

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax: 최고혈중농도

Tmax: 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2}: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 약물용량동등시험기증 제7조제2항에 따라 시험약 크레로우정5밀리그램(로수바스타틴칼슘)(주)다산제약) 및 크레로우정 20밀리그램(로수바스타틴칼슘)(주)다산제약)은 대조약 크레로우정10밀리그램(로수바스타틴칼슘)(주)다산제약)과의 비교용량 시험치료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주) 이 약은 (주)다산제약 크레로우정5밀리그램(로수바스타틴칼슘), 크레로우정10밀리그램(로수바스타틴칼슘), 크레로우정20 밀리그램(로수바스타틴칼슘)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 정공정을 (주)다산제약에 위탁 제조하였음.

10. 기타

1) 일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에게 대한 특별한 위험은 없다. 젖의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 치세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 무제한에 전신 투여하였을 때 나타났다.

2) 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax증강없이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

【저장방법】 7기밀용기 실온(~30℃)보관

【포장단위】 30정/병, 100정/병

※의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오. ※구입 시 사용기한이 경과하였거나 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우 구입하신 약국을 통하여 교환하여 드립니다. ※의약품을 사용하시 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오. ※이 첨부서 작성일자(2025년 01월 28일)이후 변경된 내용은 의약품통합정보시스템(https://neadrugs.gpo.go.kr) 또는 당사 홈페이지(www.jintropharm.com)를 통하여 확인하실 수 있습니다. ※부작용 피하주제 신청은 한국의약품안전관리원(644-6223, 14-3330)으로 문의 바랍니다.
--

PR07T E08

【제조회자】 (주)인트로바이오파마 경기도 평택시 서탄면 마두길 104-12, 104-2 1층(일부부2층(일부(보관소))

【제조자】 (주)다산제약 제공장: 충청남도 아산시 도고면 역암로 342 / 제2공장: 충청남도 아산시 도고면 역암로 381

【판매자】 (주)로하스메디 충청남도 아산시 배방읍 회암로 46빌딩 45~49