

로스바탄정

5mg, 10mg, 20mg

(로스바스타틴칼슘)

강력한 고지혈증 치료제 Rosovatan Tablets

■ 전문약물 및 그 분량

이 약 1정 중

[5mg] 로수바스타틴칼슘(EP) ----- 5.2밀리그램(로스바스타틴으로서 5mg)
[10mg] 로수바스타틴칼슘(EP) ----- 10.4밀리그램(로스바스타틴으로서 10mg)
첨가제(타르색소) : 황색5호알루미늄레이크, 청색2호알루미늄레이크

[20mg] 로수바스타틴칼슘(EP) ----- 20.8밀리그램(로스바스타틴으로서 20mg)
첨가제(타르색소) : 황색5호알루미늄레이크, 청색2호알루미늄레이크

■ 성상

[5mg] 노란색의 원형 필름코팅정
[10mg, 20mg] 분홍색의 원형 필름코팅정

■ 효능·효과

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
- 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 저지혈제요법(예:LDL 분리난출법)의 보조제
- 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상 동맥경화증의 진행을 지연
- 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는, 이형 고지혈증 고콜레스테롤혈증 환자에서 1일 104mg-만 17세의 소아환자(여성의 경우 해당되지 않음) 중 적어도 1년(이 지만 환자의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apo-B 단백질 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제 o LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL을 초과하는 경우 (LDL-C > 190 mg/dL) o LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL을 초과하면서 (LDL-C < 160 mg/dL), 초기 심혈관 질환의 가족력이 있거나 두가지 이상의 심혈관 질환 위험 인자가 있는 경우
- 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제
- 심장질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 실질화에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성과 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 초기 관상동맥 실질화의 가족력 등을) 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

■ 용법·용량

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb)** 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증

이 약을 투여 전 및 투여중은 환자는 표준 콜레스테롤 저처치를 하여야 하며, 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다. 음식과 상관없이 하루 중 주 1회 투여한다. 이 약을 투약할 수 있다. 최대용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤저감도가 필요한 경우 유지용량으로 조절 하여 투약할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 기동 목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.

2. 이형 가족성 고콜레스테롤혈증 소아환자 (만10세 - 만17세)

통상적인 용량범위는 1일 1회 5밀리그램 ~ 20 밀리그램이다. (소아환자군에서 20밀리그램 보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 개별적으로 조절한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다. 10세 미만의 소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

3. 노인·용량조절이 필요하지 않다.

심부전 환자에: 경증 및 중등도 심부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 심부전 환자에게는 투여하지 않는다. 중등도 심부전 환자에게 이 약 20mg 투여 시 각별히 주의해야 한다.

5. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 70이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에게서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.

6. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

7. 근경증에 걸리기 쉬운 환자 : 근경증에 걸리기 쉬운 환자들에 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

■ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

- 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
- 근경증환자
- 사이클로스포린 병용투여 환자
- 중증의 신부전의 신장에 환자 (creatinine clearance (CLcr)(30mL/min)
- 임부 및 수유부: 적절한 피임을 방법을 사용하지 않는 가임여성
출신: 가능한 연령의 여성에게 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.
- 근경증/활동성근육병에 걸리기 쉬운 환자들에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
 - 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60mL/min)
 - 감삼신기능저하증
 - 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
 - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
 - 일교율 증폭
 - 혈장 노도가 증가할 수 있는 상황
 - 아시아계 환자
 - 피브레이트 계열 약물 병용투여
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자들에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.

- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 이 약은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의하여야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 감삼신기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 환자에게는 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근경증, 드물게 횡문근해증이나 이 약을 투여받은 환자에게서 보고되었다. 이 약을 포함하여 근경증은 종종 여러기간 중 단한 환자에서, 면역매개성근괴사성근병증 이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근육 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

기억상실증, 기억감퇴, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 노인 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점 (1일~수 년) 및 증상개선(종간값이 3주)은 환자마다 다르다.

6. 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재검사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과와 관련성 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 기저귀 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 0.92%(90명, 106건)이다.

보통인 약물유해반응으로는 ALT증가 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), 빈맥, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 두근거림이 각각 0.10%(3명, 3건), 감기이상, 가슴불편함, 식욕부진, 두통, 발기부전이 각각 0.06%(2명, 2건), 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상이상 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 서지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 두근거림이 각각 0.10%(3명, 3건), 감기이상, 가슴불편함, 식욕부진, 두통, 발기부전이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났다. 종합적 예상치로 환자에게서 발생할 수 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생할 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 : 항후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 고혈당증상을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈당상 위험성 감소효과는 이러한 위험증상을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6-6.9 mmol/L, BMI)30kg/m2, 중성지방수치 상승, 고혈압등의 진료처침에 따라 임상적 및 실험적 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6-6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

5) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521T 및 ABCG2 c.421QC와 비교하여 SLCO1B1(OA TP1B) c. 521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반응 및 부작용에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

5. 상호작용

1) 다른 약물 및 이 약에 미치는 영향

사실 약물 및 생체 내 시혈관관계에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450와 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (7일, 저해제 또는 유도제에서 적용하지) 않는다. 이 약은 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 근경증의 위험을 높일 수 있다(아래 표 참조).

(다른 약물 및 로수바스타틴의 노출(AUC)에 미치는 영향(발표된 임상 결과에 근거))

병용한 약물 요법	로스바스타틴 요법	로스바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75-200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
아타리나비어 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
젬피로브질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보박 75 mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가
다르나비어 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
도르네돈 400 mg 1일 2회, 7일간	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	유익한 차이 없음
포스테르나비어 700 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
알레칼리타 40 mg 7일간	40 mg, 7일간	유익한 차이 없음
질리머린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
페노피브레이트 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유익한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	10 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
에리스로마신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근경증/활동성근육병에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 이익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전제 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의적 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.
- 신장장애
- 감삼신기능저하증
- 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
- 일교율 증폭
- 70세 이상의 노인
- 혈장 노도가 증가할 수 있는 상황
- 피브레이트 계열 약물 병용투여
- 치료 중에는 특히 견대감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육 통이나 근육약화, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이 약을 CK치가 현저히 상승되게나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이상 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 유발한다면 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적 CK치와 모니터링에 따라 임상증상은 필요치 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 유의적으로 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5-7일 내에 활동성질환이 수행되어야 한다. 시혈 반파사에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.

3) 근병증이나, 활동성근육병에 부차적인 부상전으로 악화될 것을 암시하는 급성 증중 상태(예를 들면, 폐렴증, 저혈압, 대수술, 상사, 중증의 대사성/내분비성/전해질상 질환, 조절되지 않은 간질발작)에서 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

4) 임상시험에서 이 약과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증명되지는 않았다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와의 병용시 골격근에 대한 효과(증가된 피브로질 포함), 사이클로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겐피트로보실은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킬 수 있다. 따라서 이 약과 겐피트로보실의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용할지 시 유의성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 이 약을 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 이 약 40일 리그램 용량은 금기이다.

5) 고용량 투여 40mg 병용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 혈중노는 대부분이 세뇨관 기능인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측치지는 아니다. 40mg 투여 환자의 투여기간동안안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.

6) 약물 사용법에 의하면 코카시안인과 비코카시안인에게 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 한다.

7) 만 10- 만 17세의 소아환자 : 로수바스타틴을 복용한 소아 환자에서 Tanner staging 에 의한 이차 성징 및 성형 성장(키), 체중, BMI(body mass index)의 평가는 1년으로 제한되었다.

8) 이 약은 황색5호 (섀넬로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분과 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(10mg, 20mg에만 해당)

3. 이상반응

1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 이 약 투여중증 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	증상 발현빈도		
	흔하게	흔하게 않게	드물게
면역계			혈관병증을 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) 활동성근육병증
전신	무력증		

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

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

1) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 혈중노는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 노단백뇨는 일시적 또는 근육에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 노단백뇨 음성 또는 근육상승치 +로 약간 증가하는 것보다 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 노단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측치지는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 없었다.

3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향에: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 활동성근육병 등)이 이 약 모든 용량의 치료환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 근육상승치에도 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.

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

5) 위의 시판 후 경험

국내의 이상반응에 대하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

- 신장애 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기악상실, 말초신경병증 (빈도불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간장애 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명)
- 근골격계 : 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근경증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 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 장기간투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비노생식기계 : 성력 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간장애 : 치명적 및 비치명적 간부전

간질환 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증,

기타 약물의 영향

- 제산제 : 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 이 약을 병용 투여한 환자, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 이 약 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 임상작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.

- 푸마르산 : 로수바스타틴과 푸마르산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸마르산 병용했을 때 혈중인슐린을 포함하여 근육 관련 및 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례가 나타났다. 푸마르산과 푸마르산의 병용은 권장되지 않는다. 기능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

- 와파린 : 이와 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 길항제(예:와파린)를 투여 받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절시 INR 모니터링이 권장된다.

- 사이클로스포린 : 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

- 페노피브레이트/피브린산 유도제 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동태학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피트로보실, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상의 니코틴산 등)과 병용했을 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 금기이며, 투여 초기 용량으로 5mg을 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 치료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안된다. 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내역 성은 우수하였다.

- 기타 약물에 미치는 영향 : 다독신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

임신 및 수유부에 대해 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다.

임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생성상실물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 이익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 체현된 생식 독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 복통을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 젖의 모유로 이행된다. 사람에게서 모유로의 이동에 대한 데이터는 없다.

7. 과량투여시의 처리

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

8. 적응상의 주의

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

9. 기타

1) 일반적 시험법 : 반복투여동등시험, 유전동등시험, 발암시험에 근거한 동물성 자료에 의하면 시판에 대한 특별한 위험은 없다. 젖의 출생 전후 발생신독성, 동독성 크기 감소, 동독성 무게 감소, 체내에 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 약물에 해당하는 용량을 모체에 투여하였을 때 나타났다.

2) 약력학적 영향에 대하여 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교하고 AUC 및 Cmax증강임이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간의 임상적 중요성은 의미없는 약동학 차이는 없었다.

10.약물동등성시험 정보^{주1)}

가. 시험용 로수바스타틴10밀리그램(㈜씨제이제약)과 대조약 크세도정10밀리그램(㈜씨제이제약)을 2X2 교차시험을 2가지 1성분 건강간 시험(예제)에 걸쳐 시 단회 경구 투여하여 34명의 혈중 로수바스타틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_{0-∞}, C_{max})를 로그 변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치와 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-4hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	크세토정10밀리그램 (한국산티라제대조약)	114.6±55.4	10.94±5.11	5.00 (1.00-5.00)	9.44±2.83
시험용	로스바스타틴정10밀리그램 (주씨제이제약)	116.1±48.1	11.31±4.51	4.50 (1.50-6.00)	9.15±2.62
90%신뢰구간* (기준:log 0.8~log 1.25)		log 0.9733 -1.0903	log 0.9861 -1.1295	-	-

(AUC_{0-4hr}, C_{max}, t_{1/2}: 평균값±표준편차; T_{max}: 중앙값(범위), n=34)

AUC_{0-4hr} : 투약시간부터 최종 혈중농도 측정시간 4시간의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

나. 약동동등성시험치 결과 2회제2항에 따라, 시험용 로수바스타틴정5밀리그램(㈜씨제이제약) 및 로수바스타틴정20밀리그램(㈜씨제이제약)은 대조약 로수바스타틴정10밀리그램(㈜씨제이제약)과의 비교용출시험결과를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주1. 이 약은 (㈜씨제이제약 로수바스타틴정5밀리그램 및 로수바스타틴정20밀리그램과 동일한 원료를 동일한 제조공정으로 전공정을 (㈜씨제이제약에 위탁 제조하였음.

■ 저장방법 :

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■ 사용기간 :