SINCE 1945

전문의약품

크라티지® 연질캡슐

(로수바스타틴칼슘, 오메가-3-산에틸에스테르90)

이상지질혈증치료제

사용 전에 사용설명서를 주의 깊게 읽어 보십시오. 사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

【원료약품 및 그 분량】 – 1캡슐 중 –

- 유효성분 : 로수바스타틴칼슘(EP) ························ 5.20mg(로수바스타틴으로서 5mg)
  오메가-3-산에틸에스테르90(EP) ························ 1000.00mg
  (에이코사펜타엔산(EPA)에틸에스테르(으)로서 460.0mg, 도코사헥사엔산(DHA)에틸에스테르(으)로서 380mg, 항산화제로서 알파토코페롤(으)로서 4.0mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 젤라틴(돈피)
- 기타 첨가제 : 농글리세린, 산화마그네슘, 시트르산트리에틸, 아미노메타아크릴산공중합체, 히프로멜로오스

【성　　상】

흰색으로 필름 코팅된 미황색의 유성물질이 충전된 장방형의 연질캡슐

【효능·효과】

관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 로수바스타틴 단일치료요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형(IIb) 이상지질혈증의 치료

【용법·용량】

이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하고 이를 치료기간동안 지속하여야 합니다.

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 위장장애를 피하기 위하여 식사와 함께 1일 1회 2~4캡슐(캡슐 당 오메가-3-산에틸에스테르 1,000mg/로수바스타틴 5mg)을 투여합니다.

오메가-3-산에틸에스테르와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있습니다.

【사용상의주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
3) 근병증환자
4) 사이크로스포린 병용투여 환자
5) 중증의 신부전의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율(CLcr) < 30mL/min)
6) 임부 및 수유부, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성.
   출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여합니다.
7) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기입니다. 이러한 인자들은 아래와 같습니다.
   - 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60ml/min)
   - 갑상선기능저하증
   - 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
   - 다른 HMG-CoA 전환효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
   - 알코올 중독
   - 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
   - 아시아계 환자
   - 피브레이트 계열 약물 병용투여
8) 18세 미만의 소아

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 합니다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고합니다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 합니다.
2) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었습니다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었습니다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다.
   - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장됩니다. 치료전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안됩니다.
   - 신장애환자
   - 갑상선기능저하증
   - 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
   - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
   - 알코올 남용
   - 70세 이상의 노인
   - 혈장 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 합니다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 합니다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않습니다.
   - 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 합니다. CK값이 기저상태에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 합니다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않습니다.
3) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 뇌전증발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 합니다.
4) 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없습니다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 유도체(겜피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했습니다.
   겜피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킵니다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않습니다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 합니다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기입니다.
5) 로수바스타틴 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었습니다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아닙니다. 40mg 투여 환자의 추적기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 합니다.
6) 로스바스타틴의 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 합니다.
7) 심한 외상 및 수술 등 출혈의 고위험 상태에 있는 환자
8) 간기능 장애환자
9) 생선에 과민성 또는 알러지가 있는 환자

3. 이상반응

1) 이 약의 안전성은 로수바스타틴 단독요법으로 LDL-C는 적절히 조절되나, 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 관상동맥심질환 고위험군환자를 대상으로 이 약(시험군) 또는 로수바스타틴 단일제(대조군)를 8주간 투여한 임상시험에서 검토되었습니다.
   (1) 전체 임상시험 중 총 35명에서 47건의 이상반응이 보고되었고, 시험군(103명)에서는 총 16명(15.5%)에서 22건의 이상반응이 보고되었습니다.
   (2) 시험군에서 보고된 이상반응 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응은 2건으로 근육통이 1명(0.97%)에서 1건, 안면마비가 1명(0.97%)에서 1건 보고되었습니다.
   (3) 약물과의 인과관계와 관계없이 시험약 투여군에서 1건 이상 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.
   - 감염 : 비인두염, 치주염, 상기도감염
   - 신경계 : 안면마비, 두통, 파킨슨증
   - 소화기계 : 위염
   - 피부 및 피하조직계 : 홍반
   - 근골격계 : 근육통, 관절통
   - 안과계 : 눈물분비 증가, 노안
   - 악성신생물 : 난소암
   - 임상검사수치 이상 : ALT 상승, AST 상승, γ-GT 상승
2) 이 약의 각 주성분에 대한 추가적인 정보
   아래에 명시된 정보는 로수바스타틴 및 오메가-3-산에틸에스테르 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것입니다.

o 로수바스타틴에서 수집된 정보

(1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었습니다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군 중 4% 미만이었습니다.
이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였습니다:
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 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없습니다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨[주]		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복부 통증		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함) 횡문근융해증
전신	무력증		

[주] : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8% 위약군 2.3% 보고)
다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났습니다.

(2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었습니다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났습니다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었습니다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아닙니다. 로수바스타틴을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았습니다.

(3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 로수바스타틴 모든 용량의 치료환자(특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었습니다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었습니다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 합니다.

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

(5) 국외 시판 후 경험
위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었습니다.
- 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증(빈도불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(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)(빈도불명)
- 근골격계 : 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
- 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함) (빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었습니다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있습니다.

(6) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 2.92%(90명, 106건)입니다.
보고된 약물이상반응으로는 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), 변비, AST증가가 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, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났습니다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물이상반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물이상반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응으로 관절통증이 1건 보고되었습니다.
재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물이상반응으로 급성신부전이 2건, 핍뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었습니다.

o 오메가-3-산에틸에스테르에서 수집된 정보

(1) 8건의 고트리글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia)에 대한 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 평행군 임상시험에서 1%이상의 환자에서 발생한 약물관련 이상반응은 [표 1]과 같습니다. 임상시험에서 오메가-3-산에틸에스테르는 투여환자의 3.5%가, 위약은 투여환자의 2.6%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였습니다.

[표 1] 고트리글리세라이드혈증 환자 대상 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응	오마코 4g/일 (N=226)		위약 (N=228)	
	N	%	N	%
1건 이상 이상반응이 발생한 환자수	80	35.4	63	27.6
전신				
요통	5	2.2	3	1.3
감기증상	8	3.5	3	1.3
감염	10	4.4	5	2.2
통증	4	1.8	3	1.3
심혈관계				
협심증	3	1.3	2	0.9
소화기계				
소화불량	7	3.1	6	2.6
트림	11	4.9	5	2.2
피부				
발진	4	1.8	1	0.4
특수감각				
미각도착	6	2.7	0	0.0

(2) 임상시험기간 동안에 관찰된 기타 이상반응
고트리글리세라이드혈증 22건의 임상시험에서 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같습니다.
- 전신 : 복부 팽창, 무력증, 체취, 흉통, 오한, 자살, 발열, 전신부종, 진균감염, 권태감, 목의 통증, 종양, 류마티스성 관절염, 급사(sudden death), 바이러스성 감염
- 심혈관계 : 부정맥, 우회로조성술(bypass surgery), 심장정지, 고지혈증, 고혈압, 편두통, 심근경색, 심근허혈, 폐색, 말초혈관 장애, 실신, 빈맥
- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 구강건조, 연하장애, 결장염, 대변실금, 위염, 위장염, 위장장애, 식욕증가, 장폐쇄, 흑색변(melena), 췌장염, 이급후중, 구토, 생선 냄새·맛에 기인한 역류나 트림, 오심, 고창, 설사
- 혈액-림프계 :림프절병증
- 대사 및 영양장애 : 부종, 고혈당증, ALT 및 AST 증가
- 근골격계 : 관절통, 관절염, 근육통, 병적 골절, 힘줄 장애
- 신경계 : 중추신경계 종양, 우울증, 어지럼증, 감정의 불안정, 안면마비, 불면, 혈관확장, 현기
- 호흡기계 : 천식, 기관지염, 잦은 기침, 호흡곤란, 코피, 후두염, 인두염, 폐렴, 비염, 부비동염
- 피부 : 탈모, 습진, 가려움증, 발한
- 특수감각 : 백내장
- 비뇨생식계 : 자궁경부이상, 자궁내막종양, 부고환염, 발기부전

(3) 국내 시판 후 조사 결과
- 국내에서 6년동안 759명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사 결과, 이상반응 발현율은 20.95%(159명/759명, 240건)이었고, 이 중 본제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 3.95%(30명/759명, 37건)이며, 소화불량 0.79%(6명/759명, 6건), 어지러움 0.40%(3명/759명, 3건), 두통, 변비, 오심(욕지기, 구역), 위장관 장애, ALT상승, AST상승, 가려움(증) 각각 0.26%(2명/759명, 2건), 감각이상, 설사, 구강건조, 흉통, 흉부 불쾌감, 부종, 피로, 불쾌감, 체중 감소, 근육통, 고지혈증, 기관지염, 호흡 곤란, 기침 각각 0.13%(1명/759명, 1건)이 보고되었습니다. 이중 중대한 약물이상반응은 없었습니다.
- 예상하지 못한 약물이상반응은 총 5건 발생하였으며, 발현사례로는 감각이상, 흉부불쾌감, 피로, 불쾌감, 체중감소 각 1건이었습니다. 이중 중대한 약물이상반응은 없었습니다.

(4) 기타 : 국외 임상시험에서 때때로(0.1%~1% 정도) 저혈압, 위장관출혈, 통풍과 같은 이상반응이 추가로 보고되었습니다.

(5) 고콜레스테롤혈증과 고트리슬리세라이드혈증의 복합형(typeII b형) 환자에서 오메가-3-산에틸에스테르 1000mg 4캡슐과 아토르바스타틴 20mg 1정의 병용용법 (1일 1회, 8주간 복용) 의 유효성과 안전성을 평가한 1건의 임상시험에서 오메가-3-산에틸에스테르와 아토르바스타틴 병용투여군 42명 중 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같습니다.
- 소화기계 : 변비, 상복부 불쾌감, 대장 폴립(large intestine polyp), 치통
- 신경계 : 두통, 졸음, 감각이상, 실신
- 감염 : 비인두염, 대상포진
- 호흡기계 : 만성폐쇄성폐질환, 콧물
- 전신 및 투여부위 이상 : 급사(sudden death)
- 피부 및 피하조직계 : 가려움증
- 근골격계 : 관절통
- 비뇨생식계 : 혈뇨

4. 일반적 주의

1) 치료 일반
   - 이 약을 투여하기 전에 실험실적 검사를 통해 환자의 트리글리세라이드 수치가 지속적으로 정상 범위를 벗어나 있음을 확인해야 합니다.
   - 고트리글리세라이드 혈증을 촉진하는 질환(갑상선기능 저하증, 당뇨)은 혈청 트리글리세라이드 수치를 개선시키기 위하여 적절히 치료되어야 합니다. 약물요법을 고려하기 전에 고트리글리세라이드혈증을 악화시킨다고 알려진 약물치료(베타 차단제, 치아지드계 이뇨제, 에스트로겐 등)는 중단하거나 가능하다면 변경해야 하며, 고트리글리세라이드 혈증의 주요 유발 인자(과체중, 알코올 과다섭취)를 고려하여 적절한 식이요법과 운동을 병행하고 과체중 환자의 경우에는 체중 감량을 실시합니다.
   - 지질조절제는 비약물요법으로 만족스러운 결과를 얻기 위하여 충분히 시도한 후에만 그 사용 여부를 고려해 볼 수 있습니다. 지질조절제를 사용한다고 해서 식이요법 준수의 중요성이 감소되지 않음을 환자에게 숙지시켜야 합니다
   - 이 약으로 약물요법을 실시하는 동안 주기적으로 실험실적 검사를 시행하여 환자의 트리글리세라이드 수치를 측정하여야 합니다. 투여 후 2개월 후에도 적절한 반응을 보이지 않은 환자에 대해서는 이 약의 치료를 중단해야 합니다.
   - 몇몇 환자에서 오메가-3-산에틸에스테르는 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol) 수치를 증가시켰습니다. 다른 지질조절제와 마찬가지로 이 약을 투여하는 동안 LDL-cholesterol 수치를 주기적으로 점검해야 합니다.
   - 오메가-3-산에틸에스테르는 외인성 고트리글리세라이드혈증(Ⅰ형 고킬로마이크론혈증)에는 사용되지 않으며, 2차성 내인성 고트리글리세라이드혈증에 대한 사용경험(특히 조절되지 않는 당뇨병 환자)은 제한적입니다.
2) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 합니다.
3) 로수바스타틴을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었고, 오메가-3-산에틸에스테르 투여시 간수치 상승이 관찰되었습니다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단합니다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않습니다.
4) 로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었습니다.
5) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 합니다.
   JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었습니다.
6) 면역매개성 괴사성 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 괴사성 근육병증이 보고되었습니다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선됩니다.
7) 고트리글리세라이드혈증에 대하여 오메가-3-산에틸에스테르와 피브레이트 제제와 병용 경험은 없습니다.
8) 이 약을 항응고제 및 아스피린과의 병용투여시 INR 모니터링이 권장됩니다. (6. 약물상호작용 참조)
   - HMG-CoA 환원효소 저해제를 와파린과 병용투여시 INR이 증가될 수 있습니다.
   - 오메가-3-산에틸에스테르와 항응고제 및 아세틸살리실산을 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었습니다. 다만, 오메가-3-산에틸에스테르 투여 기간동안 thromboxane A2의 분비는 감소하나, 그외 응고인자에서는 의미있는 영향이 관찰되지 않았고, 오메가-3-산에틸에스테르에 대한 일부 연구에서 출혈시간이 연장된 것으로 나타났으나 이들 연구에 보고된 출혈시간은 정상 범위를 초과하지 않았으며 임상적으로 유의한 사례는 없었습니다.
9) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c. 521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었습니다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있습니다.
10) 중증피부이상반응 : 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로수바스타틴에서 보고되었습니다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조언하고 면밀히 관찰해야 합니다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 합니다.
    만약 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 안됩니다.

5. 약물상호작용

이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았습니다. 다음은 로수바스타틴 및 오메가-3-산에틸에스테르 개개의 유효성분에 대한 약물 상호작용을 나타낸 것입니다.

1) 로수바스타틴
   (1) 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) 않습니다.
   - 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 있습니다 (아래 표 참조).

[표 3] 다른 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다로루타마이드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가
레고라페닙 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
옴비타스비르25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회 / 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1일1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간	2.2배 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
겜피브로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 75 mg 단회 투여, 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
드로네다론 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
포샘프레나비어 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% 감소되었습니다. 그러나 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었습니다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았습니다.
  - 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없습니다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있습니다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않습니다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 합니다.
  - 티카그렐러 : 티카그렐러는 신장을 통한 로수바스타틴의 배출에 영향을 미쳐 로수바스타틴의 축적 위험을 증가시킬 수 있습니다. 일부 사례에서는 티카그렐러와 로수바스타틴의 병용 투여가 신기능 감소, CPK 수치 증가, 횡문근 융해를 초래했습니다.

   (2) 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향
   - 와파린 : 로수바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않습니다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 로수바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있습니다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 로수바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장됩니다.
   - 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않습니다.
   - 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있습니다. 겜피브로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킵니다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 합니다.
   - 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었습니다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 합니다. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였습니다.
   - 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았습니다.

2) 오메가-3-산에틸에스테르
   (1) 항응고제 : 오메가-3-산에틸에스테르와 항응고제 및 아세틸살리실산을 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었습니다. 이는 출혈시간에 미치는 부가적인 효과에서 비롯된 결과일 수 있으나, 출혈성 합병증은 기록된 바가 없습니다.
      ① 항응고제 : 혈액희석요법(blood-thinning therapy)을 받고 있는 환자가 오메가-3-산에틸에스테르와 항응고제를 병용하는 경우와 오메가-3-산에틸에스테르의 치료를 중단하는 경우에는 환자의 프로트롬빈시간(PT, prothrombin time) 및 국제표준화비율(INR, international normalized ratio) 수치가 반드시 모니터링 되어야 합니다
      ② 아세틸살리실산 : 환자는 출혈시간이 연장될 수도 있는 잠재적인 가능성에 대하여 숙지하여야 합니다.
   (2) 시토크롬 P450 의존성 모노옥시게나아제 활성 : 오메가-3-산에틸에스테르 함유제품은 랫드에서 간내 시토크롬 P450 농도 및 활성을 증가시킵니다. 사람에서의 P450 활성 유도에 대한 오메가-3-산에틸에스테르의 가능성에 대해서는 아직 연구된 바 없습니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
   이 약에 대하여 임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없으므로, 로수바스타틴과 마찬가지로 이 약은 임부에게 투여해서는 안되며 임신 가능성이 있는 여성의 경우에는 적절한 피임법을 사용해야 합니다.
   (1) 로수바스타틴
   임신 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안됩니다.
   임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회합니다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있습니다. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 합니다.
   (2) 오메가-3-산에틸에스테르
   임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없다. 오메가-3-산에틸에스테르가 임신한 여성에게 투여시 태아에 해를 유발하는지 또는 생식능력에 영향을 주는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 임신 중에는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용합니다.
2) 수유부
   수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 수유중에는 사용하지 않습니다. 이 약이 사람에서 모유로 이행되는지에 대한 정보는 없으나, 로수바스타틴은 랫드에서 모유로 이행되었습니다.
   (1) 로수바스타틴
   임신 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안됩니다.
   로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없습니다.
   (2) 오메가-3-산에틸에스테르
   오메가-3-산에틸에스테르가 모유로 이행되는 지는 알려져 있지 않습니다. 많은 약물들이 모유로 배출되기 때문에 수유중인 여성에게 투여할 때는 주의 하여야 합니다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상시험에는 충분한 수의 고령자(65세 이상)가 포함되지 않았습니다.
(1) 오메가-3-산에틸에스테르
65세 이상 환자는 제한된 수만이 임상시험에 포함되었습니다. 임상시험을 종합하여 분석할 결과 60세 이상 환자(연구집단의 약 25%)에 대한 안전성과 유효성은 60세 미만 환자의 결과와 다르지 않은 것으로 나타났습니다.

9. 과량투여시의 처치

과량 투여시 특별한 처치 방법은 없습니다. 과량 투여시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 합니다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 합니다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보입니다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
   (1) 오메가-3-산에틸에스테르의 작용기전은 명확히 밝혀지지 않았으나, 불포화지방산인 EPA와 DHA를 포함하고 있어 트리글레세라이드의 생성을 억제합니다.
   (2) 로수바스타틴은 HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 콜레스테롤의 전구체인 메발로네이트의 합성을 억제합니다.
2) 약동학적 정보[주1]
   (1) 이 약과 단일제 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었습니다. 총 98명의 건강한 성인이 참여하였으며, 복합제 또는 단일제로서(2×2 교차시험) 로수바스타틴 20mg과 오메가-3-산에틸에스테르4g을 식후 단회 복용하였습니다(시험약: 이 약 4캡슐, 대조약: 크레스토정20밀리그램 1정, 오마코연질캡슐 4캡슐). 혈중 로수바스타틴과 기저치 보정된 에이코펜타엔산(EPA), 도코사헥사엔산(DHA)의 농도를 바탕으로 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 log 0.8에서 log 1.25 이내로 생물학적동등성 범위 내에 있었습니다.
   (2) 로수바스타틴과 오메가-3-산에틸에스테르의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학시험이 1편 수행되었습니다. 총 18명의 건강한 성인이 참여하였으며, 이 약 4캡슐, 크레스토정20밀리그램 1정 또는 오마코연질캡슐 4캡슐을 식후 단회 복용하였다(3×3 교차시험). 시험결과 로수바스타틴 및 EPA의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으며 DHA의 AUCt는 이 약 투여시 오마코연질캡슐 단회투여시의 56.64%로 감소되었습니다.
   (3) 이 약으로 수행된 시험은 아니지만, 로수바스타틴은 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax중앙값이 약 2배 증가하였습니다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었습니다.
   주1. 이 약은 건일제약(주) 로수메가연질캡슐과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 일부공정을 건일제약(주) 및 (주)서흥에 위탁 제조하였습니다.
3) 임상시험 정보
   로수바스타틴 단독요법으로 LDL-C는 적절히 조절되나, 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 관상동맥심질환 고위험군환자에서 이 약의 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군시험이 1편 수행되었습니다.
   이 임상시험에서 환자들은 무작위배정 전에 로수바스타틴 20mg을 복용하는 4주간의 도입기를 거쳤고, 도입기 이후 LDL-콜레스테롤은 적절히 조절(110 mg/dL 미만)되나 트리글리세라이드가 높은(200 mg/dL이상 500 mg/dL미만) 환자가 시험군(이 약(오메가-3-산에틸에스테르1,000mg/로수바스타틴 5mg) 4캡슐 투여) 또는 대조군(로수바스타틴 20mg 단독 투여)으로 무작위배정되었습니다. 8주간 투여 후 지질수치의 변화율을 비교하였을 때, non-HDL-콜레스테롤의 감소율이 시험군에서 대조군 대비 유의적으로 증가하였습니다.
   8주 투여시 주요 지질수치 변화율은 다음과 같습니다.

[표 4] 치료적 확증 임상시험에서의 지질 수치값 및 변화율(%)

	시험군 (N=97)			대조군 (N=104)			p-값
	베이스라인	8주 투여 후	변화율 (%)	베이스라인	8주 투여 후	변화율 (%)	
non-HDL-C	99.08±23.65	86.02±25.36	-10.69±28.68	96.72±21.95	94.09±30.72	-2.21±25.22	0.0009
TG	284.00±68.62	205.91±91.43	-26.30±30.69	279.56±64.16	241.74±97.68	-11.44±34.55	0.0002
TC	141.22±24.53	128.34±27.15	-8.12±18.30	139.35±23.96	137.18±31.87	-1.17±17.45	0.0003
HDL-C	42.14±7.52	42.32±8.79	0.94±14.27	42.63±10.09	43.10±8.91	2.83±15.90	0.3772
LDL-C	61.90±19.62	61.46±22.16	1.83±29.99	62.53±18.39	64.71±25.48	4.34±29.68	0.3347
VLDL-C	37.18±16.43	24.55±15.12	-28.53±43.29	34.19±13.41	29.37±19.48	-12.16±50.17	0.0039
Apo-B	75.38±20.45	71.12±18.32	-3.36±24.25	75.70±16.51	75.31±20.37	0.28±20.41	0.0495
Apo-A1	140.06±23.04	133.75±24.49	-1.48±40.67	139.87±23.80	138.00±22.74	-0.53±12.48	0.0085
지질수치 및 변화율 : 평균±표준편차, p-값 : Wilcoxon's rank sum test							

4) 독성시험 정보
   (1) 반복투여독성
   랫드에서 시험물질(오메가-3-산에틸에스테르:로수바스타틴 200:1)을 13주간 경구 투여한 반복투여독성시험이 실시되었으며, 투여군은 저용량군(오메가-3-산에틸에스테르/로수바스타틴 250/1.25 mg/kg/day), 중간용량군(오메가-3-산에틸에스테르/로수바스타틴 1,000/5 mg/kg/day), 고용량군(오메가-3-산에틸에스테르/로수바스타틴 4,000/20 mg/kg/day), 로수바스타틴 투여군(20 mg/kg/day), 오메가-3-산에틸에스테르 투여군(4,000 mg/kg/day), 위약대조군으로 구성되었습니다. 로수바스타틴 투여군, 암컷 중간용량군 및 암수 고용량군에서 조직병리학적 검사 결과 간문맥 주위 간세포의 핵세포거대증 소견을 보였으나, 회복기간 중 감소하는 경향을 나타내었습니다(NOAEL은 수컷 1,000/5 mg/kg/day, 암컷 250/1.25 mg/kg/day로 결정되었습니다).
   (2) 생식발생독성
   복합제 개발을 위하여 생식발생독성시험이 추가로 수행되지는 않았습니다.
   각 단일제에 대하여 알려진 생식발생독성은 다음과 같습니다.
   ① 로수바스타틴 : 랫트의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났습니다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났습니다.
   ② 오메가-3-산에틸에스테르 : 임신상태의 랫트에 체표면적기준으로 사람권장량(recommended human dose)인 4 g/day의 7배 용량을 투여한 결과 배자의 사망이 관찰되었습니다.
      - 랫트에 임신 14일부터 수유 21일째까지 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과, 2000 mg/kg/day에서 이상반응이 관찰되지 않았습니다. 그러나 보다 높은 용량인 3000 mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4g/day의 7배 용량)에서는 생존출생자수가 20 % 감소하였고, 출생 후 4일까지 생존율이 40% 감소하였습니다.
      - 토끼의 경우 임신 7일부터 19일째까지 375, 750 및 1500 mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 2, 4, 8배 용량) 용량을 경구 투여한 결과, 375 mg/kg/day에서 태아에 아무런 문제가 관찰되지 않았습니다. 그러나 고용량에서는 모체독성의 증거가 관찰되었습니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

【포장단위】 32캡슐 (8캡슐/PTP X4), 56캡슐 (8캡슐/PTP X7), 80캡슐 (8캡슐/PTP X10), 96캡슐 (8캡슐/PTP X12), 100캡슐 (10캡슐/PTP X10), 30캡슐/병

【사용기간】 제조일로부터 36개월

제조의뢰자 : 대웅바이오(주) / 경기도 안성시 공단1로 69
제　조　자 : 건일제약(주) / 충청남도 천안시 서북구 직산읍 거리막길 33
일부공정제조자 : (주)서흥 / 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명로 61

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회 고시(소비자 분쟁해결기준)에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.
※ 정상적인 의약품 사용에도 불구하고 의약품 부작용으로 인하여 사망, 장애, 질병 등 피해를 입은 환자분께서는 부작용 피해구제 신청을 한국의약품안전관리원(14-3330, 1644-6223)에 할 수 있습니다.

대웅바이오

작성 연월일 : 2023. 04. 27
최종 개정 연월일 : 2024. 02. 29

※ 이 첨부문서 개정 연월일 후 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.
※ 대웅바이오 홈페이지(www.daewoongbio.co.kr) / 소비자 상담 전화번호(080-789-0787)