

울스타틴정
허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항
사용 상의 주의 사항	<p>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.</p> <p>1) <생략></p> <p>2) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 합병증으로 설명되지 않는 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다.</p> <p><중략></p> <p>3) <생략></p> <p>4) 임상시험에서 이 약과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 피브린산 유도제(젬피브로질, 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제)를 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 젬피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 젬피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유의성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 이 약 40밀리그램 용량은 금기이다.</p>	<p>2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.</p> <p>1) <좌동></p> <p>2) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. <u>이 약을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.</u></p> <p><좌동></p> <p>3) <좌동></p> <p>4) 임상시험에서 이 약과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제들의 경우, 피브린산 유도제(젬피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 젬피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 젬피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유의성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 이 약 40밀리그램 용량은 금기이다.</p>

<p>5) ~ 7) <생략></p> <p>3. 이상반응</p> <p>1) ~ 4) <생략></p> <p>5) 국외 시판 후 경험</p> <p>위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실 - 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명) - 위장관계 : 설사(빈도 불명) - 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가 - 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명) - 근골격계 : 매우 드물게 관절염 - 신장 : 매우 드물게 혈뇨 - 기타 : 부종 (빈도 불명) <p>일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 정신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함) - 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례 - 비뇨생식기계 : 성적 기능이상 - 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전 <p>스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예,</p>	<p>5) ~ 7) <좌동></p> <p>3. 이상반응</p> <p>1) ~ 4) <좌동></p> <p>5) 국외 시판 후 경험</p> <p>위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, <u>말초신경병증 (빈도 불명)</u> - 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명) - 위장관계 : 설사(빈도 불명) - <u>혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)</u> - 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가 - 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명) - 근골격계 : 매우 드물게 <u>관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)</u> - 신장 : 매우 드물게 혈뇨 - 기타 : 부종 (빈도 불명) <p>일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 정<u>신</u>신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(<u>빈도 불명</u>) - 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례 - 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, <u>여성형유방증(빈도 불명)</u> - 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전 <p>스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예,</p>
--	---

<p>기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.</p> <p>6) ~ 7) <생략></p> <p>4. 일반적 주의</p> <p>1) ~ 2) <생략></p> <p>3) 동 제제를 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.</p> <p>4) <생략></p> <p>5. 상호작용</p> <p>1) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 비타민K 길항제(예: 와파린)를 병용투여하는 환자에서 이 약으로 치료를 시작하거나 이 약의 용량을 증가시킬 경우, INR이 증가될 수 있다. 이 약을 중단하거나 용량을 감소시키면 INR이 감소될 수 있다. 이 경우, 적절한 INR 모니터링이 권장된다.</p> <p>2) 사이크로스포린과 병용시 로수바스타틴의 혈장 농도가 건강한 지원자</p>	<p>기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.</p> <p>6) ~ 7) <좌동></p> <p>4. 일반적 주의</p> <p>1) ~ 2) <좌동></p> <p>3) <u>이 약물</u> 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.</p> <p>4) <좌동></p> <p>5) <u>유전적 다형성 : SLC01B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLC01B1(OATP1B1) 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 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.</u></p> <p>5. 상호작용</p> <p>1) <u>다른 약물이 이 약에 미치는 영향</u></p> <p><u>시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450 과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.</u></p> <p><u>이 약은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이</u></p>
---	--

보다 평균 7배 증가되었다. 로수바스타틴과 사이크로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

3) 겐피브로질과 병용시 로수바스타틴의 최고혈중농도와 AUC가 2배 증가하였다.

특정한 상호작용 자료에서 페노피브레이트와 약물동태학적 관련 상호작용은 없으며, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피브로질, 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 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5밀리그램을 투여해야 한다.

4) 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 이 약을 병용투여한 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.

5) 생체내외 시험 결과, 로수바스타틴은 cytochrome P450 동위효소의 저해제나 유도제가 아니다. 또한 로수바스타틴은 이러한 동위효소에 대한 좋은 기질이 아니다. 로수바스타틴과 플루코나졸(CYP2C9, CYP3A4의 저해제) 또는 케토코나졸(CYP2A6, CYP3A4의 저해제) 사이의 상호작용은 관찰되지 않았다. 이트라코나졸(CYP3A4의 저해제)과와 병용투여시 로수바스타틴의 AUC가 28% 증가하였으나 이러한 적은 증가는 임상적인 의미가 없는 것으로 생각된다. 따라서 cytochrome P450 매개성 대사에서 유래하는 약물 상호작용은 일어나지 않을 것으로 예상된다.

약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조).

<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
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
겐피브로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 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	1.5배 증가
티프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가

- 6) 상호작용 시험에 근거할 때 디곡신, 페노피브레이트와 임상적으로 유의한 상호작용은 없다. 겐피프로질, 다른 피브레이트, 니아신의 지질 저해 용량(1g/day 이상)과 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용 투여시 근병증의 위험을 증가시킬 수 있는데 이는 아마도 이 약물들이 아마도 단독 투여시에 근병증을 야기할 수 있기 때문이다.
- 7) 에리스로마이신과 병용시 로수바스타틴의 $AUC_{(0-t)}$ 가 20% 감소되고, 최고혈중농도가 30% 감소되었다. 이러한 상호작용은 에리스로마이신에 의한 장 운동성 증가에 의해 야기될 수 있다.
- 8) 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 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 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.
- 9) 단백분해효소 저해제 : 비록 정확한 상호작용 기전이 밝혀지지 않았으나, 단백분해효소 저해제는 이 약의 노출을 강하게 증가시킬 수 있다. 건강한 피험자를 대상으로 한 약물동태시험에서 이 약 20밀리그램 용량과 두 개의 단백분해효소억제제 (로피나비어 400밀리그램 / 리토나비어 100밀리그램)을 병용투여했을 때 이 약의 항정상태 $AUC(0-24)$ 및 최고혈중농도를 각각 2배 및 5배 증가시킨다. 그러므로, 단백분해효소 저해제를 투여받는 HIV환자들에게 이 약을 병용투여하는 것은 권장되지 않는다.

mg 1일 2회, 11일간		
드로네다론 400 mg 1일 2회	10 mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	80 mg, 단회 투여	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	28% 감소
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

- [제산제](#) : 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와

		<p><u>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.</u></p> <p><u>- 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 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.</u></p> <p><u>2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향</u></p> <p><u>- 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 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.</u></p> <p><u>- 사이클로스포린 : 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.</u></p> <p><u>- 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피브로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저</u></p>
--	--	--

	6. ~ 9. <생략>	<p><u>해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 한다.</u></p> <p><u>- 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol 와 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 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.</u></p> <p><u>- 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.</u></p> <p>6. ~ 9. <좌동></p>
--	--------------	---