



일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 혈신경계 : 우울증, 수면장애/불면 및 악몽 포함(비도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여 시 간질성 폐질환과 같은 예의적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형량증증(복도 불명)
- 긴급도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애에 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약을 사용중단 후 기억력이 증상발생 시점(일주~수 년) 및 증상발생(증간값이 3주)은 편차가 있다.

6) 국내 시판 후 조사 결과  
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발생률은 10.0% (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 이 약과 인과관계를 배제할 수 있는 약을 유해반응은 2.92% (90명, 106건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0.55% (17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42% (13명, 13건), 두통 0.39% (12명, 12건), 구강증 0.29% (8명, 9건), 어지러움 0.28% (8명, 8건), 변화, AST증가가 각각 0.16% (6명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13% (4명, 4건), 피로, 무기력감각이 각각 0.10% (3명, 3건), 감기상태, 가슴불편, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사상이 각각 0.06% (2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03% (1명, 1건) 등으로 나타났다. 이 중 대부분은 균류증, 패질증증 등 중대한 약물유해반응이었으나, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 패질증증 0.13% (4명, 4건), 피로, 무기력감각이 각각 0.10% (3명, 3건), 감기상태, 가슴불편, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사상이 각각 0.06% (2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03% (1명, 1건) 등으로 나타났다. 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 패질증증이 진기 보고되었다.

재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성부전이 2건, 필요, 혈소판감소증, 혈증코레아티닌 증기가 각각 1건씩 보고되었다.

#### 4. 일반적 주의

○ 약(네비보를)/로수버스타틴 복합제)

1) 이 약을 투여 시 로수버스타틴의 증성지방(TG) 강하효과 및 HDL-C 상승효과가 감소될 수 있다. ('12. 전문가를 위한 정보' 참조)

##### ○ 단계별

① 네비보를

다음은 베타차단제에 일반적으로 적용되는 것이다.

- 1) 베타차단제의 연속적 사용은 마취도 및 심관사의 부정맥 위험성이 감소된다. 베타차단제의 사용이 수술 준비에 방해될 경우 최소한 24시간 전에 베타차단제를 미리 중지해야 한다. 심근 악제를 일으키는 마취제는 주의 광범한다. 마주신경 반응은 아트로핀을 정맥투여하여 억제할 수 있다.
- 2) 베타차단제는 서맥을 일으킬 수 있으므로 허식시의 맥박이 50~55bpm으로 떨어지거나 서맥을 일으킬 것으로 판단될 경우 우리는 용량을 감소시킨다.
- 3) 베타차단제는 항원에 대한 감수성과 아너필락스 반응의 정도를 증가시킬 수 있다.
- 4) 하루상 심혈관 환자의 경우, 1~2주 이상의 간격을 두고 베타차단제의 치료를 차츰차츰 중단해야 한다. 혈심증의 악화를 예방하기 위해서는 다른 대체치료를 동시에 시작해야 한다.
- 5) 초회투여 및 용량 증강시마다 약물을 투여 후 적어 2시간동안 경험 많은 의사의 감독하에 환자의 임상상태(특히 혈압, 심박수, 전도 장애, 신기능 악화의 징후등)에 안정적으려면 관찰되어야 한다.
- 6) 약물을 증량하는 동안 심기능의 악화나 불내성이 관찰되면 초음파를 투여하거나 용량을 감소하여 투여하도록 하며, 필요할 경우(증상의 저혈압, 급성 폐부종을 통한 심부전의 악화, 심인성 소크, 증상성 서맥 또는 방식 치단의 발생) 즉각적으로 약물투여를 중단한다.

##### ○ 로수버스타틴

- 1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 밸힐도는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단해야 한다.
- 2) 로수버스타틴을 포함하여 스타틴 계열 및 비치명적 간부전 관련 시판 후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간수상 및/또는 고빌리루빈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이나 발전되지 않은 경우 이를 제거하여야 한다.
- 3) 로수버스타틴을 포함한 HMG-CoA 환효소 억제제 투여 시 HbAc<sub>1</sub> 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.
- 4) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 하는 과정동증을 유발할 수 있다. 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소와는 이러한 위험성을 상회하도록 서서히 저당증에 대한 저당증 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, 증상(방수차 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.
- JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 충분도는 로수버스타틴 투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%였다.
- 5) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521T 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLC01B1(OATP1B1) c.521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전성이 로수버스타틴의 노출(AUC) 증가와 관련된 것으로 보고되었다. 유전적 다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유호성이 확립되지 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

#### 5. 상호작용

네비보를 10mg과 로수버스타틴 20mg을 건강한 지원자에게 투여하여 실시한 약물상호작용 시험에서 악동학적 약물상호작용이 관찰되지 않았다.

다른 약들들과 네비보를/로수버스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

##### ○ 네비보를

〈액체전성 상호작용(일반적인 베타차단제의 상호작용)〉

투여가 권장되지 않는 약들

- 1) 갈슘질량제(염산베라피밀, 딜티아제핀)와 병용투여 시 수축성과 방식 전도에 대한 부정적인 영향이 있을 수 있으므로 주의해야 한다. 베타차단제로 치료를 받고 있는 환자에게 베라피밀을 정맥으로 투여하는 경우 심각한 저혈압과 방식 차단이 일어날 수 있으므로, 이 약 투여환자에게는 베라피밀을 정맥투여하지 않는다.
- 2) Class I 항정지맥용약(퀴니دين, 하이드로클로로우린, 시멘풀린, 플레이니아이드, 디소피라리드, 리도카인, 멜실레틴, 프로피페논)과 병용투여 시 방식전도기간에 대한 영향과 부정적인 변색작용이 증가될 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.
- 3) 중증작용 항고혈압약(클로나민, 구안파신, 목소니민, 메틸도스, 린메니민)과의 병용투여 시 심박증 및 심박출량의 감소, 혈관 이완과 같은 중증 고강신경 강정의 감소에 의한 심부전의 악화가 발생할 수 있다. 이 계열 약물의 감소처럼 투여증단(특히 베타차단제의 투여증단)에 의해 반동성 고혈압의 위험이 증가할 수 있다. 두 약물의 병용투여는 권장되지 않는다.

: 투여에 신중한 주의를 요하는 약들

- 4) Class III 항정지맥용약(아미오디논)과의 병용투여에 의해 방식전도시간에 대한 영향이 증강될 수 있다.
- 5) 미취제와의 병용사용은 반사성 빙백을 줄이며 저혈압의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 마취의사에게 투여받고 있음을 알려 주어야 한다.

6) 인슐린이나 경구용 당뇨병용약과 병용시 혈당치에는 영향을 주지 않지만 저혈당의 특성한 증상(두근기림, 빙백)은 은폐시킬 수 있다.

7) 항경련제(바르트로트) 또는 항종양제(아미포스틴)와 헝고혈압약과의 병용투여 시 혈압저하가 증대될 수 있으므로 헝고혈압약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

: 투여에 주의를 요하는 약들

- 8) 디탈리스제와 베파-차단제와 병용하면 방식전도시간을 연장시킬 수 있다. 그러나 이 약의 임상시험에서 임상적인 상호작용은 보이지 않았고, 디곡신의 약력학적도 영향을 미치지 않았다.
- 9) 디하이드로피리딘계 갈슘차단제(암로디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 니카로디핀, 니모디핀, 니트렌디핀)과 병용투여 시 저혈압의 위험성을 증가시킬 수 있다. 또한 심부전증에 대한 영향도 증가될 수 있다.

10) 항신경인양 및 험우울약(심한계, 바르비탈계, 페노치아진계)의 병용투여는 베타차단제의 저혈압 효과를 증강시킬 수 있다.

11) NSAIDs의 병용사용은 이 약의 혈압강하효과에 영향을 주지 않는다.

12) 교감신경분분제는 베파 차단제의 효과를 방해할 수 있다.

: 악동학적 상호작용

- 13) 이 약은 CYP2D6 동종효소를 통해 대사되므로 주로 이 경로를 통해 대사되는 파록세틴, 플루오세틴, 치오리다진, 퀴니دين과의 병용투여에 의해 이 약의 혈중농도가 증가되어 과도한 사례 및 기타 이상반응 발생의 위험성을 증가시킬 수 있다.
- 14) 시마티딘과의 병용투여 시 이 약의 혈중농도는 상승하지만 임상효과에는 변함이 없다. 라니티дин과의 병용투여는 이 약의 약동학적 영향을 주지 않는다. 이 약은 물과 함께 복용하는 경우나 식사간에 제3차제를 복용할 때 같이 투여될 수 있다.
- 15) 니카로디핀과 병용투여 시 두 약물의 혈중농도를 약간 증가시키나 임상효과에는 변함이 없다.
- 16) 알코올 퓨로세틴 또는 허드로클로로제이어핀과의 병용투여는 이 약의 악동학적 영향을 미치지 않는다.

17) 이 약은 외파핀의 악동학이나 악력학에 영향을 미치지 않는다.

: 로수버스타틴

1) 다른 약들이 이 약에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 이 약은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지(기질, 저해제 또는 유도제로서 적용하지 않는다). 이 약은 간 출수 암살수송체 OATP1B1 및 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(Off 표 참조).

(나) 다른 약들이 로수버스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향(발표된 임상 결과에 근거)

병용하는 약물	로수버스타틴 오법	로수버스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200mg 1일 2회, 6개월간	10mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
레고라페닙 160mg 1일 1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아티나비어 300mg/ 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회투여	3.1배 증가
벨피타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
온비타스비르 25mg/ 파이트라프레비르 150mg/ 리토나비어 100mg 1일 1회/ 다시부비르 400mg 1일 2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그리조프레비르 200mg/ 엘비스비르 50mg 1일 1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1일 1회, 7일간	5mg, 1일 1회, 7일간	2.2배 증가
로피나비어 400mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 17일간	20mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
클로피도그렐 부수용량 300mg 투여 후 24시간 뒤 75mg 투여	20mg, 단회 투여	2 배 증가
캡피브로질 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	1.9 배 증가
엘트롬보피 75mg 단회 투여, 5일간	10mg, 단회 투여	1.6 배 증가
다루나비어 600mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 7일간	10mg / 1일 1회, 7일간	1.5 배 증가
티프라니비어 500mg/ 리토나비어 200mg 1일 2회, 11일간	10mg, 단회 투여	1.4 배 증가
드로네다론 400mg 1일 2회	10mg,	1.4 배 증가
이트리코나졸 200mg 1일 1회, 5일간	10mg, 단회 투여	1.4 배 증가
제제티미브 10mg 1일 1회, 14일간	10mg, 1일 1회 14일간	1.2 배 증가
포센프레비나이 700mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 8일간	10mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리티타 0.3mg, 79일간	40mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마린 140mg 1일 3회, 5일간	10mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
페노피브레이트 67mg 1일 3회, 7일간	10mg, 7일간	유의한 차이 없음
리파핀 450mg 1일 1회, 7일간	20mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
케토코나졸 200mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
플루코나졸 200mg 1일 1회, 11일간	80mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
에리스로마이신 500mg 1일 7회, 7일간	80mg, 단회 투여	20% 감소
바이킬린 50mg 1일 3회, 14일간	20mg, 단회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

- 제제상 : 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제제와 이 약을 병용 투여한 결과, 로수버스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 이 효과는 제제 자체에 기인하는 영향이 아님을 증명하였다. 이로 인해 제제와 함께 복용하는 경우 제제와 함께 혈장 농도가 증가되는 경우에 제제 자체에 기인하는 영향이 아님을 증명하였다.

- 푸시딘산 : 로수버스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 시용 경험에서 푸시딘산은 이 약과 병용 투여 시 혈문근근증증을 포함하여 근육 관련 이상 반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수버스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수버스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 연일 같은 모니터링을 해야 한다.

2) 로수버스타틴과 다른 약들이 미치는 영향

- 외파핀 : 이 약과 병용 시 외파핀은 암울동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환효소 저해제와 마찬가지로, 이 약과 외파핀은 병용 투여하여 외파핀 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예: 외파핀)를 투여받고 있는 환자는 이 약의 시작 중단 또는 용량 조절 시 INR을 모니터링이 권장된다.

- 사이클로스포린 : 이 약과 사이클로스포린의 병용에는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

- 페노피브레이트(피브린신 유도제 : 페노피브레이트와 로수버스타틴의 암울동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 암울동태학적 상호작용은 발생할 수 있다. 길프리보질 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질제거제(일 1g 이상)의 니코틴신은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에 HMG-CoA 환효소 저해제와 병용투여를 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40 mg 용량 투여 금지이며, 투여 초기 용량으로

5 mg을 투여해야 한다.

- 용량 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinodiol oestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구 용 피임제의 용량 선행시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 이 약과 HRT를 병용하는 환자의 악동학적 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여야 한다.

- 기타 약물과의 영향 : 디콕신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

#### 6) 일부 및 수유부에 대한 투여

1) 일부

이 약은 일부에게 투여되는 인원은 출산이 가능한 연령의 여성에게 이 약을 투여하는 경우 임신하지 않을 가능성에 높은 경우 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

① 네비보를

임신중의 네비보를 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않았다. 베타차단제는 태반활률을 감소시키는데 이것은 자궁내의 태아생명과 미숙 및 조숙 분만을 조절할 수 있다. 또한 부여용(처월당, 서백)이 태아와 신생아에서 나타날 수 있다.

② 로수버스타틴

임부에 대한 로수버스타틴의 안전성은 확립되어 있지 않으므로 임신 중에는 투여하지 않도록 한다.

2) 수유부

대부분의 베타차단제는 특히 네비보를과 그 활성대사물과 같은 지방친화성화합물을 유즙을 통과한다. 인체 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않으나, 동물실험에서 네비보를 및 로수버스타틴이 모유증으로의 대여가 되었을 때 유증을 증가하는 경우를 확인하였다.

3) 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유호성은 확립되어 있지 않으므로, 소아