30133/000
네비로스타® 정
2.5/10밀리그램 5/10밀리그램 5/20밀리그램

〈전문의약품〉

네비로스타® 정 2.5/10밀리그램, 5/10밀리그램, 5/20밀리그램

Nebirosta® Tab. 2.5/10mg, 5/10mg, 5/20mg

【원료약품 및 그 분량】

네비로스타정2.5/10밀리그램

1정(181mg) 중
유효성분 : 네비보롤염산염(별규) ···························· 2.725mg
(네비보롤로서 2.5mg)
유효성분 : 로수바스타틴칼슘(별규) ···························· 10.4mg
(로수바스타틴으로서 10mg)
동물유래성분 : 유당수화물(건강한소/원유)
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F680010), 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 탄산마그네슘, 폴리소르베이트80, 히프로멜로오스

네비로스타정5/10밀리그램

1정(235mg) 중
유효성분 : 네비보롤염산염(별규) ···························· 5.45mg
(네비보롤로서 5mg)
유효성분 : 로수바스타틴칼슘(별규) ···························· 10.4mg
(로수바스타틴으로서 10mg)
동물유래성분 : 유당수화물(건강한소/원유)
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F680010), 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 탄산마그네슘, 폴리소르베이트80, 히프로멜로오스

네비로스타정5/20밀리그램

1정(362mg) 중
유효성분 : 네비보롤염산염(별규) ···························· 5.45mg
(네비보롤로서 5mg)
유효성분 : 로수바스타틴칼슘(별규) ···························· 20.8mg
(로수바스타틴으로서 20mg)
동물유래성분 : 유당수화물(건강한소/원유)
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03F680010), 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 탄산마그네슘, 폴리소르베이트80, 히프로멜로오스

【성 상】

네비로스타정2.5/10밀리그램	네비로스타정5/10밀리그램	네비로스타정5/20밀리그램
흰색 내지 거의 흰색의 원형 필름코팅정	흰색 내지 거의 흰색의 원형 필름코팅정	흰색 내지 거의 흰색의 원형 필름코팅정

【효능・효과】

이 약은 두 약물(네비보롤과 로수바스타틴)을 동시에 투여하고 있는 환자의 병용 투여 시 대체요법으로 사용한다.

○ 네비보롤
  1. 본태성 고혈압
  2. 만성 심부전 (경증~중등증의 만성 안정형 심부전이 있는 70세 이상 노인 환자에서 표준치료시 보조치료)

○ 로수바스타틴
  1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
  2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제
  3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연
  4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제
  5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 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 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의
    - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
    - 심근경색에 대한 위험성 감소
    - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

【용법・용량】

이 약은 네비보롤과 로수바스타틴을 동시에 투여하고 있는 환자에서 복용의 편리함을 위하여 이 약(각 단일제와 동일한 함량의 네비보롤과 로수바스타틴이 함유된 복합제)으로 전환하여 1일 1회 1정을 투여한다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

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) 간부전 또는 간기능 손상 환자
4) 서맥(< 60 bpm), 2~3도의 방실차단환자
5) 급성 심부전, 심인성 쇽 또는 inotropic 치료(정맥주사)를 필요로 하는 대상부전성 심부전 환자
6) 조절되지 않는 심부전환자
7) 저혈압 환자 (수축기혈압 < 90mmHg)
8) 중증의 말초순환장애 환자
9) 동방차단을 포함한 동기능부전증후군 환자
10) 중증의 신부전의 신장애 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30mL/min)
11) 기관지경련 또는 기관지천식의 병력을 가진 환자
12) 대사성 산증 환자
13) 근병증환자
14) 사이크로스포린 병용투여 환자
15) 치료되지 않는 크롬친화 세포종환자
16) 임부 및 수유부, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성
출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.
17) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
  - 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
18) 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 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 만성 장애성 폐장해 환자
2) 치료되지 않은 울혈성 심부전(CHF) 환자
3) 허혈성 심부전 환자
4) 말초순환장애가 있는 환자 (레이노증후군, 간헐성 파행)
5) 1도의 방실차단 환자
6) 무저항성 α-수용체 매개의 관상동맥 혈관수축에 기인한 Prinzmetal 협심증환자
7) 갑상선 기능항진증 환자 (빈맥 증상을 은폐시킬 수 있다.)
8) 건선의 병력이 있는 환자
9) 당뇨병 환자 (혈당치에는 영향을 미치지 않으나 저혈당의 특정한 증상(빈맥, 두근거림)을 은폐시킬 수 있다.)
10) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선 기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
11) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성 괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CK(Creatine kinase)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.
  - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전에 CK(Creatine Kinase) 값이 기저수준에서 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.
  - 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 한다. 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 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 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 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가) 한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.
12) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 간질발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
13) 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 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 증가했다. 겜피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.
14) 로수바스타틴 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴 40mg 투여 환자의 추적기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.
15) 로수바스타틴의 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 한다.
16) 고령자

3. 이상반응

1) 네비보롤/로수바스타틴 복합제
이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증 모두 가지고 있는 환자 281명에게 8주간 네비보롤 및 로수바스타틴 병용(94명) 또는 로수바스타틴(94명) 또는 네비보롤 (93명)을 투여한 임상시험에서 평가되었다. 네비보롤 및 로수바스타틴 병용투여군(94명)에서 시험약과의 인과관계와 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.
표1. 시험군(n=94)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도
	흔하게 (≥1%, <10%)
심장계	서맥*, 동서맥*
눈	눈곱
소화기계	상복부불편*, 위염, 위식도역류질환
전신장애 및 투여부위 상태	가슴통증
감염	비인두염, 독감
검사	CK 증가*, ALT 증가, AST 증가, 혈액칼륨 증가
대사 및 영양계	고칼륨혈증*
근골격계 및 결합조직계	근골격성흉부통증, 근골격통증*, 근골격경직
신경계	두통, 어지러움*
신장 및 비뇨기계	혈뇨
혈관계	혈종

*보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있거나, 불명으로 판단한 이상반응

2) 개개 주성분에 대한 추가정보
비록 이약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 네비보롤
이상반응은 고혈압과 만성심부전으로 분리하였다.
〈고혈압〉
1) 과민증 : 발진이 나타날 수 있다.
2) 눈: 때때로 시력손상이 나타날 수 있다.
3) 순환기계: 때때로 서맥, AV차단, AV전도지연, 저혈압, 심부전, 간헐성 파행(의 증가)이 나타날 수 있다.
4) 정신신경계 : 자주 두통, 어지러움, 감각이상, 때때로 우울, 악몽, 매우 드물게 실신이 나타날 수 있다.
5) 소화기계 : 자주 설사, 변비, 구역, 때때로 소화불량, 고창, 구토가 나타날 수 있다.
6) 호흡기계 : 자주 호흡곤란, 때때로 기관지경련이 나타날 수 있다.
7) 피부 및 피하조직 : 때때로 가려움증, 홍반성 발진, 매우 드물게 건선의 악화가 나타날 수 있다.
8) 기타: 자주 부종, 피로감, 때때로 발기부전이 나타날 수 있다.
9) 면역계 : 빈도불명의 혈관신경성 부종, 과민증이 나타날 수 있다.
10) 다른 베타차단제에서 다음과 같은 이상반응이 보고되어 있다.
  ① 정신신경계 : 환각, 정신병, 혼미, 청색성 사지
  ② 눈 : 안구건조, practolol형 안점막피부 독성
  ③ 기타 : 레이노이드 현상

〈만성심부전〉
1) 매우 자주 서맥, 어지러움, 자주 심부전의 악화, 기립성저혈압, 약물 불내성, 1도 방실차단, 하지부종이 나타날 수 있다.
〈국내 시판 후 조사 결과〉
국내에서 4년 동안 757명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례발현율은 25.6%(194/757명, 346건)로 보고되었다.
- 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 15.2%(115/757명, 166건)이었다. 보고된 약물유해반응으로는 어지러움이 2.8%(21명, 21건), 두통이 1.2%(9명, 9건), 변비, 부종이 각각 0.8%(6명, 6건), 구역, 가슴쓰림, 설사, 불면증, 두근거림이 각각 0.7%(5명, 5건), 소화불량, 복통, 서맥이 각각 0.5% (4명, 4건), 구토, 빈뇨, 혈당상승이 각각 0.4%(3명, 3건), 목/어깨통증이 0.3%(2명, 3건), 감각이상, 위염, 가슴통증, 피로감, 무력증, 효과부족, 체중감소, 호흡곤란, 기침, 감기, 건성기침, 식욕부진, 불안, 등통증, 혈중크레아티닌증가, 귀울림이 각각 0.3% (2명, 2건), 현기증, 떨림, 신경근육병증, 위식도역류, 과민성대장증후군, 구갈, 위궤양, 위장장애, 전신쇠약, 얼굴부종, 전신부종, 상기도감염, 비염, 인후통, 콧물, 초조, 우울증, 졸림, 관절통, 옆구리통증, 목경직, 허리통증, BUN증가, 방광불편, 방광염, 요로결석, 혈뇨, 당뇨병, 두드러기, 무좀, 발한, 백선증, 저혈압, 고혈압, 뇌혈관질환, 말초혈관질환, 홍조, 코피, ALT 증가, AST증가, 바이러스감염, 갑상선염, 만성골수성백혈병이 각각 0.1%(1명, 1건)순으로 나타났다.
이 중 예상하지 못한 약물유해반응은 가슴쓰림, 불면증, 두근거림이 각각 0.7%(5명, 5건), 복통이 0.5%(4명, 4건), 빈뇨, 혈당상승이 각각 0.4%(3명, 3건), 목/어깨통증이 0.3%(2명, 3건), 위염, 가슴통증, 무력증, 효과부족, 체중감소, 기침, 감기, 건성기침, 식욕부진, 불안, 등통증, 혈중크레아티닌증가, 귀울림이 각각 0.3%(2명, 2건), 현기증, 떨림, 신경근육병증, 위식도역류, 과민성대장증후군, 구갈, 위궤양, 위장장애, 전신쇠약, 전신부종, 상기도감염, 비염, 인후통, 콧물, 초조, 졸림, 관절통, 옆구리통증, 목경직, 허리통증, BUN증가, 방광불편, 방광염, 요로결석, 혈뇨, 당뇨병, 두드러기, 무좀, 발한, 백선증, 고혈압, 뇌혈관질환, 말초혈관질환, 홍조, 코피, ALT 증가, AST증가, 바이러스감염, 갑상선염, 만성골수성백혈병이 각각 0.1%(1명, 1건) 로 보고되었다.
- 중대한 약물유해반응은 감각이상, 가슴통증, 호흡곤란, 서맥, 뇌혈관질환, 만성골수성백혈병이 각각 1명에서 1건 보고되었고, 이 중 가슴통증, 뇌혈관질환, 만성골수성백혈병은 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응이었다.

② 로수바스타틴
1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 이 약 투여군 중 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 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민반응
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), 횡문근융해증
전신	무력증		

주1 : 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 나타났다.
2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.
3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 이 약 모든 용량의 치료환자(특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가 하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 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) 국외 시판 후 경험
위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.
- 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)
- 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 있다.
- 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 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.
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 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 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), 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 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, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.
재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 핍뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌 증가가 각각 1건씩 보고되었다.

4. 일반적 주의

○ 이 약(네비보롤/로수바스타틴 복합제)
1) 이 약을 투여 시 로수바스타틴의 중성지방(TG) 강하효과 및 HDL-C 상승효과가 감소될 수 있다. ('12. 전문가를 위한 정보' 항 참조)

○ 단일제
① 네비보롤
다음은 베타차단제에 일반적으로 적용되는 것이다.
1) 베타차단제의 연속적 사용은 마취유도 및 삽관시의 부정맥 위험성이 감소된다. 베타차단제의 사용이 수술 준비에 방해될 경우 최소한 24시간 전에 베타차단제를 미리 중지해야 한다. 심근 억제를 일으키는 마취제는 주의 관찰한다. 미주신경 반응은 아트로핀을 정맥투여하여 억제할 수 있다.
2) 베타차단제는 서맥을 일으킬 수 있으므로 휴식시의 맥박이 50-55bpm으로 떨어지거나 서맥을 일으킬 것으로 판단될 경우에는 용량을 감소시킨다.
3) 베타차단제는 항원에 대한 감수성과 아나필락스 반응의 정도를 증가시킬 수 있다.
4) 허혈성 심질환 환자의 경우, 1~2주 이상의 간격을 두고 베타차단제의 치료를 차츰차츰 중단해야 한다. 협심증의 악화를 예방하기 위해서는 다른 대체치료를 동시에 시작해야 한다
5) 초회투여 및 용량 증량시마다 약물 투여 후 적어도 2시간동안 경험 많은 의사의 감독하에 환자의 임상상태 (특히 혈압, 심박수, 전도 장애, 신기능 악화의 징후)등이 안정적인지 관찰되어야 한다.
6) 약물을 증량하는 동안 심기능의 악화나 불내성이 관찰되면 초회용량을 투여하거나 용량을 감소하여 투여하도록 하며, 필요한 경우 (중증의 저혈압, 급성 폐부종을 동반한 심부전의 악화, 심인성 쇼크, 증상성 서맥 또는 방실 차단의 발생) 즉각적으로 약물투여를 중단한다.

② 로수바스타틴
1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 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 중단하여야 한다.
2) 로수바스타틴을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판 후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.
3) 로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여 시 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 증거가 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, BMI>30kg/m^2, 중성지방수치 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 총빈도는 로수바스타틴 투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.
5) 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 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

5. 상호작용

네비보롤 10mg과 로수바스타틴 20mg을 건강한 지원자에게 투여하여 실시한 약물상호작용 시험에서 약동학적 약물상호작용이 관찰되지 않았다.
다른 약물들과 네비보롤/로수바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

① 네비보롤
〈약력학적 상호작용 (일반적인 베타차단제의 상호작용)〉
: 투여가 권장되지 않는 약물
1) 칼슘길항제 (염산베라파밀, 딜티아젬계)와 병용투여시 수축성과 방실 전도에 대한 부정적인 영향이 있을 수 있으므로 주의하여야 한다. 베타차단제로 치료를 받고 있는 환자에게 베라파밀을 정맥으로 투여하는 경우 심각한 저혈압과 방실 차단이 일어날 수 있으므로, 이 약 투여환자에게는 베라파밀을 정맥투여하지 않는다.
2) Class 1 항부정맥용약 (퀴니딘, 하이드로퀴니딘, 시벤졸린, 플레카이나이드, 디소피라미드, 리도카인, 멕실레틴, 프로파페논)과 병용투여시 방실전도시간에 대한 영향과 부정적인 변력작용이 증가될 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.
3) 중추작용 항고혈압약 (클로니딘, 구안파신, 목소니딘, 메칠도파, 릴메니딘)과의 병용투여시 심박동 및 심박출량의 감소, 혈관이완과 같은 중추 교감신경 긴장의 감소에 의한 심부전의 악화가 발생할 수 있다. 이 계열 약물의 갑작스런 투약중단 (특히 베타차단제의 투약중지 전)에 의해 반동성 고혈압의 위험이 증가할 수 있다. 두 약물의 병용투여는 권장되지 않는다.
: 투여에 신중한 주의를 요하는 약물
4) Class III 항부정맥용약 (아미오다론)과의 병용투여에 의해 방실전도시간에 대한 영향이 증강될 수 있다.
5) 마취제와의 병용사용은 반사성 빈맥을 줄이며 저혈압의 위험성을 증가시킬 수 있으므로 마취의사에게 투여받고 있음을 알려주어야 한다.
6) 인슐린이나 경구용 당뇨병용약과 병용시 혈당치에는 영향을 주지 않지만 저혈당의 특정한 증상(두근거림, 빈맥)을 은폐시킬 수 있다.
7) 항경련제(바클로펜) 또는 항종양제(아미포스틴)와 항고혈압약과의 병용투여시 혈압저하가 증대될 수 있으므로 항고혈압약의 용량 조절이 필요할 수 있다.
: 투여에 주의를 요하는 약물
8) 디기탈리스제제를 베타-차단제와 병용하면 방실전도시간을 연장시킬 수 있다. 그러나 이 약의 임상시험에서 임상적인 상호작용은 보이지 않았고, 디곡신의 약력학에도 영향을 미치지 않았다.
9) 디하이드로피리딘계 칼슘차단제 (암로디핀, 펠로디핀, 라시디핀, 니카르디핀, 니모디핀, 니트렌디핀)과 병용투여시 저혈압의 위험성을 증가시킬수 있다. 또한 심부전환자에서 심실 펌프기능 악화의 위험성도 배제될 수 없다.
10) 항정신병약 및 항우울약 (삼환계, 바르비탈계, 페노치아진계)의 병용투여는 베타차단제의 저혈압 효과를 증강시킬 수 있다.
11) NSAIDs와의 병용사용은 이 약의 혈압강하효과에 영향을 주지 않는다.
12) 교감신경흥분제는 베타 차단제의 효과를 방해할 수 있다.
〈약동학적 상호작용〉
13) 이 약은 CYP2D6 동종효소를 통해 대사되므로 주로 이 경로를 통해 대사되는 파록세틴, 플루옥세틴, 치오리다진, 퀴니딘과의 병용투여에 의해 이 약의 혈중농도가 증가되어 과도한 서맥 및 기타 이상반응 발생의 위험성을 증가시킬 수 있다.
14) 시메티딘과의 병용투여시 이 약의 혈중농도는 상승하지만 임상효과에는 변함이 없다. 라니티딘과의 병용투여는 이 약의 약동학에 영향을 주지 않는다. 이 약은 음식과 함께 복용하는 경우나 식사간에 제산제를 복용할 때 같이 투여될 수 있다.
15) 니카르디핀과 병용투여시 두 약물의 혈중농도를 약간 증가시키나 임상효과에는 변함이 없다.
16) 알코올, 퓨로세미드 또는 히드로클로로치아짓과의 병용투여는 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않는다.
17) 이 약은 와파린의 약동학이나 약력학에 영향을 미치지 않는다.

② 로수바스타틴
1) 다른 약물이 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 OATP1B1 과 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 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)〉

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 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
아타자나비어 300mg/ 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회투여	3.1배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
옴비타스비르 25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일 1회/ 다사부비르 400mg 1일 2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 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 부하용량 300mg 투여 후 24시간 뒤 75mg 투여	20mg, 단회 투여	2 배 증가
겜피브로질 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	1.9 배 증가
엘트롬보팍 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
티프라나비어 500mg/ 리토나비어 200mg 1일 2회, 11일간	10mg, 단회 투여	1.4 배 증가
드로네다론 400mg 1일 2회	10mg	1.4 배 증가
이트라코나졸 200mg 1일 1회, 5일간	10mg, 단회 투여 80mg, 단회 투여	1.4 배 증가 1.3 배 증가
에제티미브 10mg 1일 1회, 14일간	10mg, 1일 1회 14일간	1.2 배 증가
포샘프레나비어 700mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 8일간	10mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리타자 0.3mg, 7일간	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
리팜핀 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 4회, 7일간	80mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50mg 1일 3회, 14일간	20mg, 단회 투여	47% 감소

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.
- 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상 반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

2) 로수바스타틴이 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 길항제(예: 와파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
- 사이클로스포린 : 이 약과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
- 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 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 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 이 약 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 한다.
- 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 이 약과 HRT 를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.
- 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부
이 약은 임부에게 투여해서는 안된다. 출산이 가능한 연령의 여성에게 이 약을 투여하는 경우 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.
① 네비보롤
임신중의 네비보롤 투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않았다. 베타차단제는 태반환류를 감소시키는데 이것은 자궁내의 태아사망과 미숙 및 조숙 분만을 초래할 수 있다. 또한 부작용(저혈당, 서맥)이 태아와 신생아에서 나타날 수 있다. 출생후 기간에서 신생아의 심장 및 폐합병증의 위험성이 증가된다. 따라서 이 약은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는다.
② 로수바스타틴
임부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 중에 사용하면 안 된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 태아의 발달에 있어 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물은 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물실험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다.
2) 수유부
대부분의 베타차단제 특히 네비보롤과 그 활성대사물과 같은 지방친화성화합물은 유즙을 통과한다. 인체 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않으나, 동물시험에서 네비보롤 및 로수바스타틴이 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 수유중에는 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 이하의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 소아에게 투여가 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에는 다음 사항에 주의하여 저용량에서 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
1) 일반적으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다 (뇌경색등이 나타날 수 있다.).
2) 휴약이 필요할 경우에는 천천히 감량한다.

9. 과량투여시의 처치

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.
① 네비보롤
1) 증상 : 과량투여시 서맥, 저혈압, 기관지 경련, 급성 심부전이 나타날 수 있다.
2) 처치
- 과량투여나 과민성의 경우 환자를 철저히 보호 감독하고 혈당치를 점검한다.
- 위장관에 남아있는 잔여약물 흡수는 위세척, 약용탄, 완화제의 투여로 치료할 수 있다.
- 서맥이나 광범위한 미주신경반응은 아트로핀이나 메칠아트로핀의 투여로 치료할 수 있다.
- 저혈압이나 쇼크는 혈장 또는 혈장대용제로 치료하며 필요시 카테콜아민을 사용할 수도 있다.
- β 차단효과는 필요효과가 얻어질 때까지 염산 이소프레날린을 약 5μg/분 또는 도부타민을 2.5μg/분의 초기용량을 서서히 정맥투여하여 막을 수 있다. 난치성인 경우에는 이소프레날린을 도파민과 함께 투여할 수 있다. 만약 이것으로도 효과적이지 않을 경우 글루카곤 50-100μg/kg정맥투여를 고려한다. 필요한 경우 주사는 한시간내에서 반복하며, 필요시 글루카곤 70μg/kg/h의 정맥주입을 추가할 수 있다. 심한 저항성 서맥을 치료할 경우 페이스메이커를 삽입할 수도 있다.
② 로수바스타틴
과량투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량투여시에는 대증요법 및 보조치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는 것으로 보인다.

10. 적용상의 주의

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생 및 의약품 품질 저하를 일으킬 수 있으므로 원래의 용기에 넣어 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
(1) 네비보롤: 베타 아드레날린 수용체 차단제로서 베타수용체를 선택적으로 차단하고, 산화질소(NO)의 활성화를 촉진시켜 혈관을 이완시킨다.
(2) 로수바스타틴: HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 콜레스테롤의 전구물질인 메발로네이트의 합성을 억제한다.
2) 약동학적 정보
(1) 이 약(네비보롤/로수바스타틴)과 기허가된 의약품(네비보롤과 로수바스타틴 단일제) 병용 투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었다. 총 50명의 건강한 성인에게 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 네비보롤 5mg과 로수바스타틴 20mg을 공복시 단회투여하였다(2X2 교차시험). 혈중 네비보롤 및 로수바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가치(AUC, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위내에 있었다.
(2) 네비보롤과 로수바스타틴의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학시험이 1편 수행되었다. 총 44명의 건강한 성인이 참여하였으며, 네비보롤 10mg, 로수바스타틴 20mg 각각을 단독 또는 병용하여 7일간 복용하였다(2치료군, 각 2X2 교차시험). 단독투여 대비 병용투여시 $AUC_{\tau,ss}$ 및 $C_{max,ss}$의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 네비보롤은 각각 0.926~1.018 및 0.929~1.131이고, 로수바스타틴은 각각 0.798~0.972 및 0.733~0.991로 두 성분을 병용투여 하였을 때 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.
(3) 이 약으로 수행된 시험은 아니지만, 로수바스타틴은 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax 중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.
3) 임상시험정보
고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 281명(safety set)을 대상으로 8주 동안 네비보롤 및 로수바스타틴 병용투여 또는 네비보롤 투여 또는 로수바스타틴 투여의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군 시험이 1편 수행되었다.
시험대상자들은 무작위배정전에 4주~6주간의 치료적 생활습관 교정기동안 고혈압 및 이상지질혈증약을 중단하였고, 치료적 생활습관 교정기 이후, 평균 좌위 수축기 혈압 140mmHg 이상 180mmHg 미만이고 LDL-C가 NCEP ATPIII 위험도에 따른 기준에 적합한 대상자가 시험군(네비보롤 5mg 및 로수바스타틴 20mg 병용 투여군), 대조군1(로수바스타틴 20mg) 또는 대조군2(네비보롤 5mg)에 무작위배정 되었다.
공동 일차 유효성평가변수로서 대조군1(로수바스타틴 투여군) 대비 시험군의 sitSBP변화량과 대조군2(네비보롤 투여군) 대비 시험군의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다.
일차유효성 평가변수인 기저치 대비 LDL-C 변화율 및 sitSBP 변화량에 대하여 기저치의 평균값을 공변량으로 보정한 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였을 때, 시험군에서의 LDL-C 변화율 및 sitSBP 변화량은 각각의 대조군 대비 우월함을 입증하였다.

[기저치 대비 8주후 sitSBP 변화량(mmHg)]		
	시험군 (N=92)	대조군1 (N=91)
변화량(mmHg, LSmean±SE)	−12.23±1.43	−6.34±1.43
군간 변화량 차이 (LSmean Difference) (95% 신뢰구간)	−5.89 (−9.88, −1.90)	
p-value	0.0040	
[기저치 대비 8주후 LDL-C 변화율(%)]		
	시험군 (N=92)	대조군2 (N=93)
변화율(%, LSmean±SE)	−48.57±1.77	−0.81±1.76
군간 변화율 차이 (LSmean Difference) (95% 신뢰구간)	−47.76 (−52.69, −42.84)	
p-value	<0.0001	

이차 유효성 평가변수 중, 중성지방(TG)와 HDL-C의 기저치 대비 8주 후 변화율을 비교한 결과, 시험군(네비보롤 및 로수바스타틴 병용투여군)이 대조군1(로수바스타틴 투여군)에 비해 중성지방(TG) 강하효과와 HDL-C 상승효과가 감소됨이 관찰되었다.

[기저치 대비 8주후 TG 변화율(%)]		
	시험군 (N=92)	대조군1 (N=91)
변화율(LS mean±SE)	−5.05±4.38	−16.61±4.40
군간 변화율 차이 (LSmean difference) (95% 신뢰구간)	11.56 (−0.71, 23.83)	
[기저치 대비 8주후 HDL-C 변화율(%)]		
	시험군 (N=92)	대조군1 (N=91)
변화율(LS mean±SE)	6.36±1.85	13.23±1.86
군간 변화율 차이 (LSmean difference) (95% 신뢰구간)	−6.88 (−12.08, −1.67)	

4) 독성시험 정보
(1) 반복투여독성
랫드에서 시험물질(네비보롤/로수바스타틴)을 13주간 경구 투여한 반복투여 독성시험이 실시되었고, 각 단일성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.
(2) 생식발생독성
복합제 개발을 위하여 생식발생독성시험이 추가로 수행되지 않았으나, 각 단일제에 대하여 알려진 생식발생독성은 다음과 같다.
① 네비보롤: 특별한 생식발생독성 위험은 보고되지 않았다.
② 로수바스타틴: 랫드의 출생전후 발생시험에서 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

【사용기간】
네비로스타정2.5/10밀리그램 : 제조일로부터 30개월
네비로스타정5/10밀리그램 : 제조일로부터 30개월
네비로스타정5/20밀리그램 : 제조일로부터 24개월

【포장단위】 30정/병, 100정/병

【취급상의 주의사항】
※ 의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.
※ 본 제품은 "우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)"에 따라 제조 및 품질검사를 한 의약품입니다. 만약, 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 담당 영업사원이나 출장소에 연락해 주시면 약국 등의 개설자에 한하여 교환해 드립니다.
※ 의약품정보는 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하세요.
※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원 (http://www.drugsafe.or.kr)에 알립니다.
※ 부작용 피해 구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

☎소비자 상담전화: 02-568-7328

〈최종개정년월일: 2019년 09월 10일〉

제조자
ELYSON 에리슨제약(주)
경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 95

판매자
KPP (주)경풍약품
서울시 강남구 논현로 64길 18

※ 이 첨부문서 최종개정년원일(2019년 09월 10일) 이후 변경된 내용은 자사 홈페이지 (www.elyson.co.kr) "제품정보"란에서 확인할 수 있습니다.