

레스콜 캡슐 (플루바스타틴나트륨) - 20mg, 40mg

Lescol capsule (*fluvastatin sodium*)

원료약품의 분량

1 캡슐 중

- 20 mg : 주성분 : 플루바스타틴 나트륨(별규)..... 21.06 mg
(플루바스타틴으로써 20 mg)
- 40 mg : 주성분 : 플루바스타틴 나트륨(별규)..... 42.12 mg
(플루바스타틴으로써 40 mg)

성상

- 20 mg : 회백색-황색가루를 함유한 상 : 적갈색, 하 : 미황색의 경질캡슐제
- 40 mg : 회백색-황색가루를 함유한 상 : 적갈색, 하 : 주황색의 경질캡슐제

효능·효과

1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소

- 1) 식이요법에 적절히 반응하지 않는 원발성 고콜레스테롤혈증과 관상동맥질환을 나타내는 성인 환자에 대한 관상동맥경화증의 진행 지연
- 2) 관상동맥질환 성인 환자의 경피적 관상동맥 삽관술 후 심장사고(coronary events)의 재발 위험성감소('일반적 주의' 참고)

2. 고지혈증

식이요법에 적절히 반응하지 않는 원발성 고콜레스테롤혈증 환자(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 원발성 혼합형 이상지질혈증 환자(Fredrickson types IIa 및 IIb)의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제

3. 식이요법에 적절히 반응하지 않는 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 나타내는 소아 및

청소년(남 : 9 세 이상 16 세 이하, 여 : 초경이 지난 10 세 이상 16 세 이하)의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제

가. LDL-콜레스테롤이 여전히 190mg/dL 이상 (≥ 190 mg/dL) 이거나

나. LDL-콜레스테롤이 여전히 160mg/dL 이상 (≥ 160 mg/dL) 이고, 조기 심장혈관 질환의

가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심장혈관 질환의 위험인자가 있는 경우

용법·용량

이 약 투여 전에 조절되지 않는 당뇨, 갑상선저하증, 신장질환, 이상단백혈증, 폐색성간질환, 알코올중독 등과 같은 고콜레스테롤혈증의 2차적인 원인들이 배제되어야만 하고 환자는 표준 콜레스테롤저하 식이요법에 들어가 있어야 하며 식이요법이 치료기간 중에 계속되어야 한다. 40 mg 캡슐은 1 회 2 캡슐 용량으로 복용하지 않는다.

1. 심장혈관 질환에 대한 위험성감소

1) 관상동맥경화의 진행 지연

원발성 고콜레스테롤혈증과 관상동맥질환을 나타내는 성인 환자에 대한 임상시험에서 플루바스타틴으로서 1 일 40 mg 투여시 관상동맥경화의 진행을 지연시켰다.

2) 관상동맥질환 성인 환자의 경피적 관상동맥 삽관술 후 심장사고의 재발 위험성감소

관상동맥삽관술을 시술받은 관상동맥질환자의 경우 적정용량은 1 일 80 mg 이다.

2. 고지질혈증

권장되는 초회용량은 이 약으로서 1 일 1 회 20 ~ 40 mg 을 저녁시간에 투여한다. 대부분의 환자는 1 일 1 회 20 ~ 40 mg 투여가 필요하나 LDL-콜레스테롤의 기저치 및 치료목표 수준에 따라 개인별로 1 일 80 mg(플루바스타틴 서방정 80 mg 을 1 일 1 회 또는 플루바스타틴 속방캡슐 40 mg 을 1 일 2 회)으로 증량할 수 있다. 1 일 최대용량은 80 mg 이다. 플루바스타틴 서방정 80 mg 은 하루중 아무 때나 매일 일정한 시간에 음식섭취와 관계없이 복용한다. 이 약은 물과 함께 통째로 삼킨다.

이 약의 투여 후 최대 지질저하효과는 4 주 이내에 나타난다. 투여용량은 환자의 반응에 따라 조정되어야 하며 4 주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 조정해야 한다. 이 약의 치료효과는 지속적인 투여로 유지된다.

3. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 나타내는 소아 및 청소년 환자(남 : 9 세 이상 16 세 이하, 여 : 초경이 지난 10 세 이상 16 세 이하)

이 약 투여 전에 환자는 6 개월 동안 표준 콜레스테롤저하 식이요법에 들어가 있어야 하며 식이요법이 치료기간 중에 계속되어야 한다.

권장 시작용량은 이 약으로서 20 mg 이다. 1 회 40 mg 캡슐을 1 일 2 회 또는 1 일 1 회 80 mg 서방정과 같은 1 일 최대용량의 용량조정은 6 주 단위로 해야 한다. 용량은 치료목표에 따라 개인화되어야 한다. 소아 및 청소년을 대상으로 이 약과 니코틴산, 콜레스티라민 또는 피브레이트와의 병용투여에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

○ 병용요법 :

속방성 플루바스타틴은 담즙산결합수지(예, 콜레스티라민) 또는 니코틴산과 병용투여시 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤 저하 효과에 상가작용이 있다. 이 약은 콜레스티라민 또는 다른 담즙산결합수지와 병용투여 시, 취침전에 투여되어야 하며, 또한 약물이 수지에 결합함으로써 야기되는 유의적인 상호작용을 피하기 위하여 담즙산결합수지 투여 후 적어도 4 시간 이후 이 약을 투여한다. 근병증의 위험성이 있으므로 면밀히 모니터링 한다.

○ 신장애 환자 :

이 약은 간에서 주로 대사되고 투여량의 6%이하만이 요로 배설되므로 경증 ~ 중등도의 신장장애 환자(크레아티닌청소율 ≥ 30 mL/min)에서 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 신장장애 환자(크레아티닌청소율 < 30 mL/min)에서 금기이다.

○ 간장애 환자 :

이 약은 활동성 간질환, 간장애 혹은 설명되지 않으나 지속적으로 혈청 아미노전달효소가 상승되어 있는 환자에서는 금기이다.

○ 고령자

고령자에서는 용량조절이 필요 없다.

▶ **사용상의 주의사항**

1. 경고

현재한 크레아티닌키나아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 플루바스타틴 치료를 중단해야 한다. 또한 급성 및 심각하게 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소(예, 중증 급성감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 전해질 장애 및 제어되지 않는 간질)를 갖는 환자는 플루바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다('일반적 주의 근육병증/횡문근융해' 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 중증 신장장애 환자(크레아티닌청소율 < 30 mL/min)(중증 신장장애 환자에는 이 약 40 mg 이상 용량으로 연구된 바 없다.)
- 3) 활동성 간 질환자, 간장애 혹은 설명되지 않는 지속적으로 혈청 아미노전달효소가 상승되어 있는 환자
- 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자
- 2) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 크레아티닌키나아제 수준을 측정하여 신중히 투여해야 한다.
 - (1) 경증 ~ 중등도 신장장애 환자(크레아티닌청소율 ≥ 30 mL/min)
 - (2) 갑상샘기능저하증 환자
 - (3) 유전적 근육 장애에 대한 개인 병력 혹은 가족력이 있는 환자
 - (4) 스타틴계 약물이나 피브레이트 투여시 이전에 근육 독성이 나타난 적이 있는 병력 환자
 - (5) 알코올 남용자
 - (6) 패혈증 환자
 - (7) 저혈압 환자
 - (8) 외상이 있는 환자
 - (9) 대수술을 받은 환자

- (10) 중증의 대사성, 내분비성 또는 전해질 이상 환자
- (11) 조절되지 않는 간질 환자
- (12) 70 세를 초과하는 고령자로 황문근용해의 소인이 있는 환자

4. 이상반응

- 1) 이 약의 모든 임상시험에서, 1.0 %(32/2,969)의 플루바스타틴 투여 환자들이 시험 약물에 따른 이상반응으로 투여를 중단하였다(노출 기간 1 개월에서 36 개월 이상으로 평균 16 개월). 이러한 결과는 대조 임상시험에서 플루바스타틴 투여 환자를 대상으로 연간 환자당 노출정도로 조절하였을 때 0.8 %(32/4,051)이었던 반면, 위약 투여 환자들에서는 1.1 %의 발생율을 나타내었다(4/355). 이상반응은 일반적으로 경증 내지 중등도였다.
- 2) 대조임상시험에서, 플루바스타틴나트륨 서방형제제 80 mg 을 투여한 환자의 3.9 %(36/912)가 이상반응으로 인해 중단하였다(원인은 확인되지 않았음).
- 3) 이 약의 대조 시험에서 2 % 이상의 빈도로 발생한 임상적으로 관련성이 있으나 인과관계는 밝혀지지 않은 이상반응은 <표 1>과 같다.

<표 1> 이 약 위약-대조시험에서 용량과 관계없이 발현율이 2 % 초과 및 위약군보다 높게 발생한 이상반응

이상반응		플루바스타틴나트륨 캡슐 ¹⁾ (%)	위약 ¹⁾ (%)	플루바스타틴나트륨 서방형 제제 ²⁾ (%)
		(n=2,326)	(n=960)	(n=912)
근골격계	근육통	5.0	4.5	3.8
	관절염	2.1	2.0	1.3
	관절병증	NA	NA	3.2
호흡기계	부비동염	2.6	1.9	3.5
	기관지염	1.8	1.0	2.6
소화기계	소화불량	7.9	3.2	3.5
	설사	4.9	4.2	3.3
	복통	4.9	3.8	3.7
	구역	3.2	2.0	2.5
	복부 팽만	2.6	2.5	1.4
	치아장애	2.1	1.7	1.4
정신계	불면증	2.7	1.4	0.8
생식기계	요로 감염	1.6	1.1	2.7
기 타	두통	8.9	7.8	4.7
	인플루엔자 유사 증상	5.1	5.7	7.1

	우연한 상해	5.1	4.8	4.2
	피로	2.7	2.3	1.6
	알레르기	2.3	2.2	1.0

1) 플루바스타틴나트륨 캡슐을 이용한 대조 시험(1 일 1 회 20, 40mg 와 1 일 2 회 40mg)

2) 플루바스타틴나트륨 서방형 제제 80mg 정을 이용한 대조 시험

4)다음의 이상반응은 발현부위별 발생빈도에 따라 빈도가 높은 이상반응을 처음에 기재하였다.

발생빈도가 동일한 경우 중등도가 심한 순서대로 기재하였다. 이상반응 발생빈도는 매우 자주($\geq 1/10$), 자주($\geq 1/100, < 1/10$), 때때로($\geq 1/1,000, < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$)로 구분하였다. 가장 흔히 보고되는 이상반응은 경증의 소화기계 증상, 불면증 및 두통이다.

(1)혈액 및 림프계 : 매우 드물게 혈소판감소증

(2)면역계 : 드물게 발진, 두드러기와 같은 과민반응, 매우 드물게 아나필락시스 반응

(3)정신신경계 : 자주 두통, 불면증, 매우 드물게 고지혈증과 관련성이 있는 지각이상, 감각이상, 감각저하

(4)혈관계 : 매우 드물게 혈관염

(5)소화기계 : 자주 소화불량, 복통, 구역, 매우 드물게 췌장염

(6)간·담도계 : 매우 드물게 간염

(7)피부 및 피하조직 : 드물게 발진, 두드러기와 같은 과민반응, 매우 드물게 기타

피부반응(습진, 피부염, 물집성 발진), 안면부종, 혈관부종

(8)근골격계 및 결합조직 : 드물게 근육통, 근쇠약, 근육병증, 매우 드물게 근염, 횡문근융해, 흉반성루프스모양 반응

5)실혈실적 수치 이상 : 간기능에 대한 생화학적 수치이상은 HMG-CoA 환원효소 저해제나 다른 지질저해제와 연관성이 있다. 소수의 환자(1 ~ 2 %)에서 아미노전달효소 수치가 정상 상한치(ULN)의 3 배 이상 되는 확실한 상승이 확인되었으며, 정상 상한치의 5 배 이상의 뚜렷한 CK 수치 상승이 극소수(0.3 ~ 1.0 %)의 환자에서 나타났다.

6)그 외 이 계열의 약물들에서 보고된 이상반응(아래 기술된 모든 작용들이 반드시 이 약 투여와 관련이 있는 것은 아니다.)

(1)정신신경계 : 특정 뇌신경의 기능 부전(미각의 변화, 안구 운동 실조, 안면 마비), 진전, 어지러움, 기억력 상실, 감각 이상, 말초 신경병증, 말초 신경 마비, 정신 혼란, 불안증, 불면증, 우울증

(2)과민반응 : 명백한 과민증후군은 드물게 보고되었으며, 다음 양상의 한 가지 이상을 포함하였다. ; 아나필락시스, 혈관부종, 흉반루프스모양 증후군, 다발성 근육통증 류마티스, 혈관염, 자색반, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성 빈혈, 양성 ANA, ESR 증가, 호산구증가증, 관절염, 관절통증, 두드러기, 무력증, 광민감반응, 발열, 오한, 홍조, 권태감, 호흡곤란, 독성표피괴사용해(리엘증후군), 피부정맥안증후군(스티븐스-존슨 증후군)을 포함한 다형 홍반

(3)소화기계 : 췌장염, 만성 활성 간염을 포함한 간염, 담즙정체 황달, 간의 지방 변화 및 드물게

간 경화, 전격 간 괴사 및 간암, 식욕부진, 구토, 치명적 및 비-치명적 간부전

(4)피부 : 발진, 물질피부염을 포함한 피부염, 습진, 탈모, 가려움증, 다양한 피부 변화(예, 결절, 변색, 피부/점막의 건조, 모발/손톱의 변화)가 보고되었다.

(5)생식기계 : 여성형유방, 성욕 상실, 발기부전

(6)눈 : 백내장의 진행(수정체 혼탁), 눈 근육 마비

(7)실험실 이상 : 아미노전달효소, 알칼라인 포스파타제, 감마-글루타밀 트랜스펩티다제 및 빌리루빈의 상승, 갑상선 기능 이상

7)플루바스타틴나트륨 캡슐제(20 mg, 40 mg)의 재심사를 위하여 국내에서 실시한 시판 후 조사결과(6년, 3,658명)

(1)다음 이상반응은 모두 0.1% 미만으로 드물게 발생되었으며, 이 약과의 관련 여부는 확실하지 않다. : 발한, 이명, 배뇨장애, 심근경색, 식도폐양, 흉통, 경증 호흡곤란

(2)이 약의 안전성에 영향을 미치는 인자 중 통계적 유의성을 나타낸 것은 다음과 같다.

<표 2> 요인별 이상반응 발현율

배경 인자		이상반응 발현 예수				95% 신뢰구간	
		전체예수 (3,658 예)	구성비 (%)	이상반응 있음 (110 예)	발현율 (%)	Lower	Upper
합병증별 (p=0.0152)	무	1,004	27.45%	19	1.89%	1.05%	2.73%
	유	2,654	72.55%	91	3.43%	2.74%	4.12%
병력별 (p<0.0001)	무	3,340	91.31%	87	2.60%	2.06%	3.14%
	유	318	8.69%	23	7.23%	4.38%	10.08%
병용약제별 (p=0.0019)	무	1,897	51.86%	41	2.16%	1.51%	2.81%
	유	1,761	48.14%	69	3.92%	3.01%	4.83%
알레르기력 (p<0.0001)	무	3,593	98.22%	107	2.98%	-	3.54%
	유	6	0.16%	2	33.33%	4.39%	71.05%
	불명	59	1.61%	1	1.69%	-	4.98%
의약품 이상반응력별 (p<0.0001)	무	3,586	98.03%	105	2.93%	2.38%	3.48%
	유	15	0.41%	4	26.67%	4.29%	49.05%
	불명	57	1.56%	1	1.75%	-	5.15%
합계		3,658	100.00%	110	3.01%	2.45%	3.56%

* p-value : by Chi-square test

8)시판 후 조사에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 이 이상반응은 불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로 빈도에 대한 신뢰성 있는 평가와 구분은 가능하지 않다.
생식기계 : 발기 부전

9) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- (1) 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
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 3 주)은 편차가 있다.
- (2) 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- (3) 생식기계 : 성적 기능이상
- (4) 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- (5) 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 과사성 근육병증

5. 일반적 주의

1) 근육병증/횡문근융해

- (1) 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 이 약(캡슐제, 서방정) 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다.
이 약은 근육병증 소인이 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 이러한 소인은 65 세 초과 고령자, 신장애 및 부적절하게 치료된 갑상샘기능저하 등이 있다.
크레아틴키나아제 수치가 정상의 상한 범위의 10 배를 초과하는 증가와 관련된 근육통증 또는 근 무력증으로 정의되는 근육병증이 보고되었다.
- (2) 근육병증은 광범위 근육통, 근육 압통 또는 근무력증 및/또는 뚜렷한 크레아틴키나아제의 상승을 나타낸 모든 환자에서 고려하여야 한다. 환자들에게 설명되지 않는 근육통, 근육압통 또는 근무력증이 나타나는 경우, 특히 이것이 권태감이나 발열을 수반하는 경우 즉각 보고하도록 해야 한다. 뚜렷한 크레아틴키나아제 수치의 상승이 나타나거나, 근육병증이 진단 또는 의심되는 경우 이 약 투여를 중단하여야 한다. 또한 이 약의 치료는 신부전과 그에 수반되는 횡문근융해의 발생이 예견되는 급성 또는 심각한 상태의 환자에서 중단되어야 한다(예, 패혈증, 저혈압, 대 수술, 외상, 중증의 대사성, 내분비성 또는 전해질 이상 또는 조절되지 않는 간질 환자).
- (3) HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여하는 동안 근육병증 및/또는 횡문근융해의 위험은 시클로스포린, 캄피프로질, 에리트로마이신 또는 니코틴산과 병용 투여하는 경우에 증가하는 것으로 보고되었다. 근육병증은 이 약과 니코틴산을 병용 투여한 환자들을 포함한 74 명의 환자에 대한 임상 시험에서는 관찰되지 않았다.
- (4) 비합병성 근육병증은 이 약 투여 환자에서 자주 관찰되지 않았으며, 위약과 차이가 나지 않았다.
- (5) 피브레이트 단독 사용이 근육병증과 관련될 수 있다.

2) 간 효소

- (1) 혈청 아미노전달효소치의 상승(정상상한치의 3 배 이상)이 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제에서 보고되었다. 대부분의 경우 이러한 상승은 일시적이었고 치료를 일시적

중단 후 또는 치료 지속에도 개선 또는 해결되었다. 이 약 치료 시작전 및 간손상이 증상 또는 증세가 나타나면 간효소실험을 반복적으로 실시할 것을 권장한다.

이 약을 포함한 스타틴을 복용하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 시판후 조사에서 보고되었다. 이 약 치료 중 임상적 증상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달을 동반한 중증 간손상이 발현될 경우 치료를 중단하여야 하고 다른 병인이 확인되지 않을 경우 재투여를 하지 않는다.

간 기능의 생화학적 이상은 HMG-CoA 환원효소 저해제 및 기타 지질 저하제와 관련이 있다. 전 세계 시험에서 플루바스타틴나트륨 캡슐을 투여한 약 1.1 %의 환자들이 용량과 관련된 지속적인 아미노전달효소 수치의 상승을 나타내었고, 정상의 상한 범위의 3 배 이상까지 상승하였다. 이 환자들 중 14 명은(0.6 %) 투여를 중단하였다. 모든 임상 시험에서, 총 33/2,969 명의 환자들이(1.1 %) 지속적인 아미노전달효소 상승을 나타내었고, 플루바스타틴 평균 노출은 약 71.2 주였다. 이 환자들 중 19 명이(0.6 %) 투여를 중단하였다. 이러한 비정상적인 생화학적 결과를 나타낸 대부분의 환자들이 무증상이었다.

(2) 플루바스타틴나트륨 캡슐을 이용한 모든 위약 대조 시험의 합동 분석에서, 20, 40, 80 mg(40 mg 1 일 2 회로 용량 증가) 플루바스타틴나트륨 캡슐을 투여한 환자들의 각각 0.2 %, 1.5 %, 2.7 %에서 지속적인 아미노전달효소 상승이 나타났다(2 회의 연속적 주간 측정에서 정상의 상한 범위의[ULN] >3 배). 지속적인 간 기능 검사 이상의 증례 중 91 %가(22 명 중 20 명) 투여 12 주 이내에 발생하였고, 지속적인 간 기능 검사 이상을 나타낸 모든 환자들에서 투여 전 또는 8 주에 비정상적 간 기능 검사가 나타났다.

(3) 24 주간의 대조 시험의 합동 분석에서, 플루바스타틴나트륨 서방형 제제 80 mg, 플루바스타틴나트륨 40 mg, 플루바스타틴나트륨 40 mg 1 일 2 회를 투여한 환자의 각각 1.9 %, 1.8 %, 4.9 %에서 지속적인 아미노전달효소 상승이 발생하였다. 플루바스타틴나트륨 서방형 제제 80 mg 을 투여한 16 명의 환자들 중 13 명에서, 투여 시작 후 12 주 이내에 이상이 발생하였다.

(4) 활성형 간질환 또는 설명되지 않는 아미노전달효소 상승은 이 약 사용에 금기이다('다음 환자에는 투여하지 말 것' 참고). 이 약을 간질환 또는 알코올 중독의 병력이 있는 환자에게 투여할 때는 주의하여야 한다. 이러한 환자들에 대해서는 면밀한 모니터링을 하여야 한다.

3) 이 약 요법 개시 전에 적절한 식이요법, 운동 및 비만 환자일 경우는 체중감량 등으로 고콜레스테롤혈증을 조절하고 기타 근간이 되는 질환을 치료하여야 한다. 환자들에게 이전에 이 약 외의 다른 지질저하제 사용 경험에 대해 의사에게 통보하도록 주지시켜야 한다.

4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 : 이 약은 희귀 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자에 대해서는 거의 시험되지 않았다. HMG-CoA 환원효소 억제제는 희귀 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자들이 기능성 LDL 수용체를 거의 갖고 있지 않기 때문에 이 환자들에 대해서는 덜 유효하거나 유효하지 않다. 또, 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제로 행한 시험에서 이 요법이 이들 환자들에서 혈청 아미노전달효소를 더욱 상승시킨다는 것이 지적되었다.

5) 이 약은 주로 담즙 경로를 통해 소실되고 유의한 초회 통과 대사를 받기 쉽기 때문에 간부전증 환자들에게서 약물 축적을 일으킬 가능성이 있다.

6) 2 차적인 신부전에서 황문근 변성으로의 진전 근원이 되는 급성이나 위중한 상태를 경험한

환자에서도 이 약 요법이 일시적으로 보류되어야 한다.

- 7) 이 계열의 다른 약물에서 2 차성 신기능장애 내지 미오글로부린혈증과 함께 횡문근 변성이 보고되었지만 이 약으로 행한 임상시험시에 이러한 보고는 없었다.
- 8) HMG-CoA 환원효소 억제제는 크레아틴키나아제 및 아미노전달효소 수치의 상승을 일으킬 수 있다('경고' 및 '이상반응' 참고). 이 약을 투여받고 있는 환자에서 흉통의 감별 진단을 하는데 있어서 이를 고려하여야 한다.
- 9) 내분비 기능
 - (1)HMG-CoA 환원효소 저해제는 콜레스테롤 합성을 저해하고, 순환하는 콜레스테롤의 수치를 감소시키며, 부신 또는 성선 스테로이드 호르몬의 생성을 이론적으로 지연시킬 수 있다.
 - (2)이 약은 자극되지 않은 코르티솔 수치에 영향을 나타내지 않았으며, TSH 에 의해 평가하였을 때, 갑상선 대사에 영향을 미치지 않았다. 투여군에서 총 테스토스테론이 약간 감소하였으나, LH 는 이 정도의 상승을 나타내지 않았고, 이는 이러한 결과가 테스토스테론 생성에 대한 직접적 영향으로 인한 것이 아니라는 것을 시사한다. 남성에서 FSH 에 대한 영향도 관찰되지 않았다. 지금까지 시험한 폐경 전 여성의 수가 적었기 때문에, 여성 호르몬에 대한 이 약의 영향에 대한 결론을 내릴 수 없다.
 - (3)24 주 내지 28 주의 기간 동안 매일 최대 80 mg 의 용량까지 이 약을 투여한 환자를 대상으로 한 2 개의 임상 시험 결과, ACTH 자극에 대한 부신 반응에 있어서 투여의 영향은 없었다. 임상 시험에서는 28 주간 1 일 최대 80 mg 의 용량으로 투여한 이 약의 HCG 자극에 대한 성선 반응에 있어서의 영향을 평가하였다. 80 mg 군에서 투여전에 비해 평균 총 테스토스테론 반응이 투여전에 비해 유의하게 감소하였으나($p<0.05$), 이 약 40 mg 또는 위약을 투여한 군에서 관찰된 변화와 비교하였을 때, 유의하지는 않았다.
 - (4)내분비계 이상의 임상적 증거를 나타내는 환자에게 이 약을 투여할 경우에는 적절히 평가하여야 한다. HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 콜레스테롤 수치를 감소시키는데 사용되는 기타 제제를 내분비 스테로이드 호르몬의 수치를 감소시킬 수 있는 다른 약물을 투여하는(예, 케토코나졸, 스피로노락톤 또는 시메티딘) 환자에게 투여하는 경우 주의를 요한다.
 - (5)동 제제를 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈청 당 수치 증가가 보고되었다.
 - (6)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 중단 사유가 될 수 없다. 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 한다.
- 10)경피적 관상동맥 삽관술을 시술받은 관상동맥 질환 환자 총 1,677 명(플루바스타틴군 844 명, 위약군 833 명)을 대상으로 이 약이 주된 심장사고(MACE) 발현에 미치는 영향을 평가한 결과(LIPS Study : Lescol Intervention Prevention Study), 이 약 1 일 80 mg 을 1 일 2 회로 나누어 약 4 년간 복용한 후, MACE 위험율이 위약군에 비해 약 28 % 감소하였다($p=0.013$). 각각의 항목(심인성 사망, 비치명적 심근경색, 재삽관술)에 대하여 이 약의 위험성 감소

경향성은 관찰되었으나, 통계적으로 유의성 있는 결과를 얻지 못했다. 이 약을 투여한 환자 군에서 심인성 사망 그리고/또는 심근경색이 약 31 % 감소하였다($p=0.065$). 또한 하위그룹 분석을 수행한 결과, 관상동맥질환 환자 중 다혈관 관상동맥 질환자, 남성 환자, 당뇨병 환자 또는 LDL-C 혈중농도 3.4 mmol/L 미만 환자에서 경피적 관상동맥 삽관술 후 심장사고의 재발(2 차적)이 통계적으로 유의성 있게 감소되었다.

* MACE(major adverse cardiac events) : 심인성 사망, 비치명적인 심근경색, 재삽관술(예, CABG, transcatheter therapy 등)

11)간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 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.

12)크레아티키나아제 수치의 측정 : 스타틴계 약물을 복용하면서 아무런 증상이 나타나지 않는 환자들에게서 혈장 내 크레아티키나아제 혹은 다른 근육 효소의 총 수치를 정기적으로 모니터링해야 할 필요가 있다는 것을 뒷받침해주는 증거는 현재 없다. 크레아티키나아제 수치를 측정해야 하는 경우, 격렬한 운동을 한 후 혹은 CK 수치의 증가에 대한 그럴듯한 다른 대안적 원인이 있을 때에는 이 수치를 측정해서는 안 된다. 그 이유는 이런 상황에서 측정할 경우, 수치에 대한 해석이 어려워지기 때문이다.

(1)치료 전 : 다른 모든 스타틴계 약물의 경우와 마찬가지로, 의사들은 횡문근융해증 및 그 합병증에 대한 소인성 요인을 가지고 있는 환자들에게 주의하여 이 약을 처방해야 한다. 치료 시작 시점에서 CK 수치가 크게 증가해 있다면(정상 상한치의 5 배 초과), 5 ~ 7 일 후 이내에 수치를 재측정하여 결과를 확인한다. 재측정 시 CK 수치가 여전히 크게 증가해 있는 상태일 경우(정상 상한치의 5 배 초과), 치료를 시작해서는 안 된다.

(2)치료 중 : 이 약을 투여 받는 환자들에게서 통증, 무력증 혹은 경련과 같은 근육 증상들이 나타나면, 이 환자들의 CK 수치를 측정해봐야 한다. 이 수치가 크게 증가한 것으로(정상상한치의 5 배 초과) 나타나면, 치료를 중단해야 한다.

CK 수치가 정상상한치의 5 배 미만까지만 상승되어 있더라도, 만일 근육 관련 증상들이 심각하고 매일 불편함을 초래한다면, 치료 중단을 고려해야 한다. 증상들이 해소되고 CK 수치가 정상 범주로 되돌아가면, 면밀한 모니터링 하에서 최저 용량으로 이 약 혹은 다른 스타틴계 약물 치료의 재개를 고려해볼 수 있다.

13)근육병증의 위험성이 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용하여 면역억제제(시클로스포린 포함), 피브레이트, 니코틴산 또는 에리트로마이신을 투여한 환자들에게서 증가된다고 알려져 있다. 그러나 임상시험에서 이 약과 니코틴산, 피브레이트 또는 시클로스포린을 병용투여한 환자들에게서 근육병증은 관찰되지 않았다. 이 약과 시클로스포린, 그리고 이 약과 콜키신과의 병용투여에 대한 시판 후 조사에서 근육병증이 단독보고된 바 있다. 이 약은 이들 약제를 병용하는 환자들에게 투여할 때 주의를 기울여 사용하여야 한다.

14)18 세 미만의 환자에서 2 년을 초과하는 치료기간에 대한 안전성·유효성은 연구되지 않았다. 단지 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 나타내는 만 9 세 이상 16 세 이하의 남성 및 초경이 지난 10 세 이상 16 세 이하의 여성 환자를 대상으로 연구되었다.

15)면역매개성 과사성 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 과사성 근육병증이 보고되었다. 면역매개성 과사성 근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 과사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

6. 상호작용

아래 기술된 약물 상호작용 정보는 플루바스타틴나트륨 일반 제제를 이용한 시험으로부터 얻은 것이다. 서방형 제제를 이용한 유사한 시험은 수행되지 않았다. *In vitro* 자료는 이 약의 대사가 다양한 사이토크롬 CYP-450 과 관련된다는 것을 시사한다. 이 약의 대사에는 CYP2C9 동종효소가 주로 관련되며(75% 이하), CYP2C8 및 CYP3A4 동종효소의 관련성은 더 적다(즉, 각각 5 % 이하와 20 % 이하). 플루바스타틴의 소실 경로에서 한 경로가 저해되면, 다른 경로가 대신할 수 있다.

1) 음식물

음식물과 같이 이 약이 투여되었을 때 공복 상태와 비교하여 평균 AUC 및 Cmax 가 각각 49 %, 45 % 증가하였고 tmax 도 증가하였다. 이 약을 저녁과 함께 복용했을 때와 저녁식사 4 시간 후에 복용했을 때 지질 저하 효과에서는 차이를 나타내지 않았다. 이 약과 다른 CYP3A4 기질과 상호작용이 없으므로 자몽주스와도 상호작용이 없을 것으로 예상된다.

2) 담즙산 결합 수치

이 약은 수지의 약물 결합으로 인한 유의한 상호작용을 피하기 위해 수지(예, 콜레스티라민) 투여후 최소한 4 시간 경과후에 투여되어야 한다. 이 약을 콜레스티라민과 병용하여 투여하거나 콜레스티라민 투여후 4 시간 전에 이 약을 투여한 결과, 이 약의 AUC 가 50 % 이상 감소하였고, Cmax 는 50 ~ 80 % 감소하였다. 그러나 콜레스티라민 투여 4 시간 후 이 약을 투여한 결과, 각 성분 약물을 투여하였을 때와 비교하였을 때, 임상적으로 유의한 부가적 영향은 나타나지 않았다.

3) 피브린산 유도체들(피브레이트)과 니코틴산

상호작용시험에서 이 약과 베자피브레이트, 겐피프로질, 시프로피브레이트 또는 니코틴산의 병용투여는 각 약물의 생체이용률에 미치는 임상적 영향은 없었다. 그러나 겐피프로질과 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때, 근병증/횡문근융해증 위험성이 증가되기 때문에 동 제제와의 병용투여는 피해야 한다. HMG-CoA 환원효소 저해제와 다른 피브린산 유도체들(피브레이트) 또는 지질저하용량(1 일 1g 이상)의 니코틴산을 병용하였을 때 근육병증 및/또는 횡문근융해의 위험 증가가 보고되었으므로 주의하여 사용되어야 한다.

4) 히스타민 H₂-수용체 길항제와 프로톤 펌프 억제제

이 약을 시메티딘, 라니티딘, 오메프라졸과 병용 투여한 결과, 이 약의 Cmax(각각 43 %, 70 %, 50 %) 및 AUC(51 %)가 유의하게 증가하며, 혈장 청소율은 18 ~ 23 % 감소하여 시메티딘, 라니티딘 또는 오메프라졸과의 병용투여는 이 약의 생체이용률에서 증가를 초래했으나 임상적인 관련성은 없었다. 부가적인 약물상호작용 연구가 수행되진 않았으나, 다른 H₂-수용체 길항제/프로톤 펌프 억제제들은 이 약의 생체이용률에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

5) 심혈관계 약물

이 약과 프로프라놀롤, 클로피도그렐, 로사르탄 또는 암로디핀과 병용 투여했을 때 임상적으로 유의성있는 약동학적 상호작용이 일어나지 않았다. 약동학적 자료를 기초로 하여 보았을 때 이 약과 이들 약물들을 병용투여시 관찰이나 용량 조절이 요구되지 않는다.

만성적으로 디곡신을 투여하는 18 명의 환자를 포함시킨 교차 시험에서, 이 약의 단회 40 mg 용량은 디곡신의 AUC 에 영향을 미치지 않았지만, 디곡신의 Cmax 가 11 % 증가하였고, 디곡신의 요 청소율이 약간 증가하였다.

6) 리팜피신

리팜피신을 이미 투여받은 건강한 지원자들에게 이 약을 투여했을 때 이 약의 생체이용율의 감소(약 50 %)가 나타났다. 현재 장기간 리팜피신 치료(예, 결핵 치료)를 받고 있는 환자들에게서 지질 농도를 저하시키는 이 약의 효능이 변화된다는 임상적인 증거는 없지만, 지질 농도를 유효성 있게 감소시키기 위해서는 이 약의 용량의 적절한 조절이 있어야 할 것이다.

7) 와르파린과 다른 쿠마린 유도체

건강한 지원자들에게서, 이 약과 와르파린(단일 용량)의 병용은 와르파린 단독 투여와 비교했을 때, 와르파린 혈장 농도와 프로트롬빈 시간에 부정적 영향을 미치지 않았다. 그러나 출혈 증상 발현의 단독 발생과/이나 증가된 프로트롬빈 시간이 이 약을 와르파린 또는 다른 쿠마린 유도체들과 병용하는 환자들에게서 매우 드물게 보고되었다. 와르파린 또는 다른 쿠마린 유도체를 복용하는 환자에게 이 약 투여를 시작할 때, 중단할 때 또는 용량을 변화시킬 때는 프로트롬빈 시간을 관찰하는 것이 권장된다.

8) 경구용 항당뇨병제

인슐린 비의존성(Type 2) 당뇨병의 치료를 위해 경구용

설폰닐유레아(글리벤클라미드[글리부리드], 톨부타미드)를 복용하는 환자들에게 이 약을 병용했을 때 혈당 조절에서 임상적으로 유의적인 변화가 유발되지 않았다.

글리벤클라미드 투여 인슐린 비의존성 당뇨 환자들에서(n=32), 이 약의 투여로(40 mg 을 14 일간 1 일 2 회 투여) 글리벤클라미드의 평균 Cmax, AUC, t_{1/2}이 각각 약 50 %, 69 %, 121 % 증가하였다. 글리벤클라미드는(1 일 5 ~ 20 mg) 이 약의 평균 Cmax 와 AUC 를 각각 44 %와 51 % 증가시켰다. 이 시험에서, 포도당, 인슐린, C-펩티드 수치의 변화는 없었다. 그러나 글리벤클라미드 및 이 약을 병용 요법으로 투여하는 환자들에 대해서는 이 약 용량을 1 일 80 mg 으로 증가시킬 때 계속해서 적절히 모니터링하여야 한다.

9) 페니토인

이 약과 페니토인의 병용 투여로 페니토인 및 이 약의 수치가 증가하였고, 이는 이 약의 대사에 있어서 CYP2C9 가 주로 관련된다는 것을 시사한다.

페니토인의 오전 중 단회 투여(300 mg 지속 방출)는 이 약의(40 mg) 평균 정상 상태 Cmax 를 27 %까지 증가시키고, AUC 를 40 %까지 증가시켰다. 반면, 이 약은 페니토인의 평균 Cmax 를 5%, AUC 를 20 %까지 증가시켰다. 페니토인을 투여받는 환자들은 이 약 요법을 개시하거나 이 약 용량을 변경하는 경우 계속해서 지속적으로 모니터링을 받아야 한다.

10)시클로스포린

소규모 환자를 대상으로 상호작용에 대한 임상시험에서 이 약과 시클로스포린의 병용투여는 이

약의 생체이용율을 증가시켰다(대조군에 비해 이 약의 AUC는 1.9 배 증가하였고, Cmax는 1.3 배 증가하였다). 신장이식 환자를 대상으로 한 연구에서 이 약(1 일 40 mg 까지)의 생체이용율은 시클로스포린을 투여한 환자들에게서 증가되었다(이약의 AUC 94 % 증가). 신장이식환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서도 이약(서방정 80 mg)의 생체이용율은 시클로스포린 투여환자에서 증가되었다(이약의 AUC와 Cmax가 건강한 피험자에 대한 이전자료에 비해 2 배 정도 증가). 이것이 이상반응 발생의 증가와 관련성은 없으나, 근육병증 및/또는 황문근용해 위험성 증가에 대한 이론적 가능성 때문에 주의하여 투여되어야 한다. 한편 이 약(40 mg, 80 mg)은 시클로스포린 병용시 시클로스포린의 생체이용율에 영향을 미치지 않았다.

11)에리트로마이신

다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 에리트로마이신을 병용투여시 근육병증 및/또는 황문근용해증의 위험 증가가 보고된 바 있다. 이 약과 CYP3A4의 강력한 억제제인 에리트로마이신을 병용투여했을 때 이 약의 생체이용율에 미치는 영향은 미미했다. CYP3A4가 이 약의 대사에 거의 영향을 미치지 않으므로 다른 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸, 시클로스포린)도 이 약의 생체이용율에 거의 영향을 주지 못할 것으로 예상된다. 그러나 이 두 약물은 HMG-CoA 환원효소 억제제에서 나타나는 상호작용을 고려하여 주의하여 투여되어야 한다.

12)이트라코나졸

이 약(40 mg)과 CYP3A4의 강력한 억제제인 이트라코나졸(1 일 100 mg x 4 일)의 병용 투여는 이트라코나졸이나 이 약의 혈장 농도에 영향을 미치지 않는다.

13)플루코나졸

플루코나졸(CYP2C9 억제제)을 미리 투여받은 건강한 지원자에게 이 약을 투여했을 때 이 약의 노출도와 최고농도가 각각 약 84 % 및 44 % 증가한 것으로 나타났다. 4 일 동안 플루코나졸을 미리 투여받은 환자들에서 이 약의 안전성이 변화한다는 임상적 증거는 없으나 플루코나졸과 이 약과의 병용투여는 주의를 요한다.

14)디클로페낙

이 약(40 mg)의 병용 투여로 디클로페낙의 평균 Cmax와 AUC가 각각 60 %와 25 % 증가하였다.

15)실험실적 상호작용

HMG-CoA 환원효소 억제제들은 크레아틴키나아제치와 트랜스아미나아제치의 상승을 일으킬 수 있다. 이 약에 대한 환자들의 흉통 감별 진단시에, 이들 효소의 심장성 분획 및 비심장성 분획이 측정되어야 한다. 인간을 대상으로 하여 이 약의 간 대사경로가 완전히 규명되었다. 이 약의 생체내 변화에 대한 다양하고도 대안적인 여러 CYP-450 경로들이 존재한다. 그러므로 이 약의 대사는 상대적으로 약물간 상호작용의 주요 원인인 CYP-450 억제에 덜 민감하다. 여러 상세한 *in vitro* 연구들에서 일반적인 CYP-450 동종효소에 대한 이 약의 억제적 효과가 보고되었다. 이 약은 단지 CYP2C9에 의해 대사되는 약물의 대사만을 억제한다. 그러므로 이 약과 CYP2C9 효소에 의해 대사되는 약물인 디클로페낙, 페니토인, 톨부타미드 그리고 와르파린간의 상경적인 상호작용이 나타날 수 있음에도 불구하고 임상적으로 이와 같은 작용이

나타나지 않음이 보고되었다.

16) 콜키신

이 약과 콜키신간의 약동학적 상호작용에 대한 정보는 없으나 근육통, 근무력증 및 횡문근융해를 포함하는 근독성이 콜키신과의 병용투여시 보고된 바 있다. 현재 치료에 대한 이익성과 위험성을 주의하여 평가하고 이러한 병용은 주의하여 사용해야 한다.

17) 클로피도그렐

이 약은 클로피도그렐의 항혈소판 응집 활성화에 영향을 미치지 않는다. 따라서 이 약은 용량 조절없이 클로피도그렐과 병용할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) HMG-CoA 환원효소 억제제들이 콜레스테롤 합성을 감소시키고 콜레스테롤에서 유래된 다른 생리활성 물질의 합성을 감소시킬 수도 있기 때문에 임부에서 투여되었을 경우 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 그러므로 HMG-CoA 환원효소 억제제는 임부, 수유부 및 임신 가능성이 있는 여성에게는 금기이다. 임신하고 있을 가능성이 있는 여성은 효과적인 피임을 하도록 한다. 만일 이 종류의 약물 복용중에 임신하게 되면, 약물 투여를 중단해야 한다.
- 2) 전 임상 데이터에 근거하였을 때, 약물은 2 : 1의 비율로(유즙 : 혈장) 유즙에 존재한다. 수유 중인 유아에서 중대한 이상반응에 대한 잠재성이 있기 때문에, 수유부는 이 약을 투여하지 말아야 한다.
- 3) 플루바스타틴나트륨은 12 mg/kg/day 를 투여한 랫트와 10 mg/kg/day 를 투여한 토끼에서 골격 발달의 지연을 나타내었다. 모체 독성을 일으킨 용량인 36 mg/kg 을 투여한 랫트에서 부정렬 흉추가 관찰되었다. 이 용량은 mg/m² 표면적에 근거하였을 때, 40 mg 의 사람 노출의 2 배(랫트, 12 mg/kg) 또는 5 배(토끼, 10 mg/kg)였다. 임신 후기부터 젖떼기 전까지 암컷 랫트를 대상으로 12 및 24 mg/kg/day 의 용량을 투여한 시험에서 임신 만기시 및 산후 모체 독성을 일으켰다. 또한, 태자 및 신생자의 사망을 유발하였다. 2 mg/kg/day 에서는 모체 또는 태자에 대한 영향이 발생하지 않았다. 2, 6, 12, 24 mg/kg/day 용량을 임신 후기와 수유 초기에 투여한 두 번째 시험에서는 6 mg/kg 및 그 이상의 용량에서 유사한 작용이 나타났으며 이는 심독성에 의한 결과였다. 콜레스테롤 생합성에 필수적인 HMG-CoA 환원효소의 산물인 mevalonic acid 를 병용 추가하거나 하지 않는 조건으로 12 또는 24 mg/kg/day 의 용량으로 임신 후기부터 젖떼기 전까지 세 번째 시험을 수행하였다. Mevalonic acid 의 병용 투여는 심독성과 모체 및 신생자 사망을 완전히 예방하였지만, 생후 0 일과 7 일에 24 mg/kg 투여군 신생자의 저체중을 예방하지는 못하였다. 따라서 플루바스타틴나트륨에서 관찰된 모체 및 신생자 치사율은 임신 기간 동안의 과도한 약리적 작용을 반영한다. 임신한 여성에 대한 이 약 투여 자료는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제에 대한 자궁 내 노출 후에는 선천성 이상의 보고가 드물었다. 임신 초반에 dextroamphetamine sulfate 로 또 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여한 여성에서 태어난 신생아에서 중증의 선천성 골 변형, 기관-식도루, 항문 폐쇄(VATER 관련)의 보고가 한 건 있었다.
- 4) 플루바스타틴은 랫트를 이용한 동물시험에서 수태능에 영향을 끼치지 않았다. 플루바스타틴이 인간의 수태능에 미치는 영향에 대해 이용할만한 자료는 없다.

8. 소아에 대한 투여

이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 나타내는 소아 및 청소년(9 ~ 16 세)들을 대상으로 한 2 개의 공개, 비통제된 임상시험에서 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 가장 자주 관찰된 이상반응은 인플루엔자와 감염이었다. 이러한 제한된 비통제 임상시험에서 모든 소아와 청소년들은 성장과 성적 성숙 효과에 영향을 받지 않았다. 여성인 청소년은 이 약 치료동안 적절한 피임방법을 상담해 주어야 한다. 9 세 미만 소아에 임상자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 약물동력학에 대한 나이의 영향을 평가했었다. 그 결과, 이 약의 혈장농도는 나이에 의해 변화하지 않는다는 것이 밝혀졌으나, 65 세 미만의 환자군과 비교하여 65 세 이상의 환자군에서 LDL-C, 총콜레스테롤 및 LDL/HDL 비율에 대한 치료반응이 더 크게 나타났다. 고령이 근육병증에 대한 소인이므로 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

40 명의 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 위약-비교 임상시험에서 플루바스타틴나트륨 서방정 80 mg 제제를 320 mg/일까지 2 주 이상 투여했던 결과(용량군당 n=7) 우수한 내약성을 나타냈다. 과량 투여 시 특별한 치료법은 현재 없다. 과량 투여시 환자는 증상에 따라 치료되어야 하며, 필요시 보조요법이 수행되어야 한다. 간기능 검사와 혈청 CK 수치가 모니터링되어야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타

- 1) 중추신경계 독성 : 다음 동물 시험에서 활동성 감소, 운동 실조, 직립 반사의 상실, 하수에 의해 증명되는 중추신경계 작용이 관찰되었다. : 50 mg/kg/day 용량으로 18 개월의 마우스 발암성 시험, 36 mg/kg/day 용량으로 6 개월간의 개에 대한 시험, 40 mg/kg/day 용량에서의 6 개월간 햄스터 시험, 랫트와 햄스터(50 mg/kg), 토끼(300 mg/kg) 및 마우스(1,500 mg/kg)에 대한 급성 고용량 시험. 급성 고용량 시험에서의 중추신경계 독성은 5,000 mg/kg 의 용량에서 배쪽 백색질 기둥의 뚜렷한 액포화(마우스) 및 1,500 mg/kg 의 용량에서 배쪽 척주로의 미엘린 수초와 좌골 신경의 분리를 수반한 부종(랫트)으로 특징되었다. 축삭 주위 액포화로 특징되는 중추신경계 독성은 5 주간 48 mg/kg/day 를 투여한 후 사망한 개의 수질에서 관찰되었다. 이러한 결과는 용량을 36 mg/kg/day 로 낮춘 나머지 개에서는 관찰되지 않았다. 혈관 주위 출혈, 부종, 및 혈관 주위 공간의 단핵 세포 침윤으로 특징되는 중추신경계 혈관 병소는 이 계열의 다른 약물들을 투여한 개에서 관찰되었다. 마우스(최대 350 mg/kg/day), 랫트(최대 24 mg/kg/day) 또는 개(최대 16 mg/kg/day)를 대상으로 플루바스타틴을 최대 2 년간 만성 투여한 후 중추신경계 병소가 관찰되지 않았다 2 년간 1, 8, 16 mg/kg/day 의 용량으로 투여한 개에서 안구 수정체의 명백한 양측성 후방 Y 봉합선이 관찰되었다.
- 2) 6, 9, 및 18 ~ 24(1 년 후 증량)mg/kg/day 의 용량으로 랫트에 대한 2 년간의 시험을

수행하였다. 이러한 투여 수준은 40 mg 경구 투여 후의 평균 사람의 혈장 약물 농도의 약 9, 13, 26 ~ 35 배의 혈장 약물 수준을 나타내었다. 24 mg/kg/day 에서 전위 편평 유두종의 낮은 발생을 및 1 건의 전위 암종이 관찰되었다. 이는 약물에 대한 전신적 영향이라기보다는 플루바스타틴나트륨에 대한 직접적인 접촉 노출에 의해 유도된 지속적 과증식을 반영하는 것으로 판단되었다. 또한, 18 ~ 24 mg/kg/day 를 투여한 수컷 랫트에서 갑상샘 소포세포 선종 및 암종의 발생을 증가가 기록되었다. 플루바스타틴나트륨을 투여한 수컷 랫트의 갑상샘 소포세포 신생물의 발생을 증가는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제로부터의 결과와 일치하는 것으로 보인다. 반면, 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 대조적으로, 간 선종 또는 암종은 관찰되지 않았다.

3) 0.3, 15, 30 mg/kg/day 의 용량으로 마우스에 대하여 수행한 발암성 시험 결과, 랫트에서의 결과와 마찬가지로, 30 mg/kg/day 에서의 수컷 및 암컷 그리고, 15 mg/kg/day 에서의 암컷에서 전위 편평세포 유두종의 통계적으로 유의한 증가를 나타내었다. 이러한 투여 수준은 40 mg 경구 투여 후의 평균 사람의 혈장 약물 농도의 약 0.2, 10, 21 배의 혈장 약물 수준을 나타내었다. 50, 150, 350 mg/kg/day 의 용량으로 마우스에 대하여 발암성 시험을 재수행한 결과, 이 용량들에서 신생물이 증가했다는 증거는 없었다.

4) 다음 시험에서 랫트 간 대사 활성의 유무와 관계없이 *in vitro* 에서 관찰된 돌연변이의 증거는 없었다. : *Salmonella typhimurium* 또는 *Escherichia coli* 의 돌연변이 균주를 이용한 미생물 돌연변이원 시험 BALB/3T3 세포에서의 악성 변환 분석 랫트 1 차 간세포에서 계획되지 않은 DNA 합성 V79 Chinese Hamster 세포에서의 염색체 이상 HGPRT V79 Chinese Hamster 세포에서의 염색체 이상 또한, 랫트나 마우스의 소핵 시험에서 *in vivo* 조건에서 돌연변이의 증거는 없었다.

5) 0.6, 2, 6 mg/kg/day 의 암컷과 2, 10, 20 mg/kg/day 의 수컷에 대한 용량으로 수행한 랫트에 대한 시험에서, 플루바스타틴나트륨은 수태력 또는 생식력에 대한 이상반응을 나타내지 않았다. 3 개월간 20 mg/kg/day 의 용량으로(표면적 mg/m²에 근거한 40 mg 의 사람에게 대한 1 일 용량의 약 3 배) 투여한 햄스터에서 정낭 및 고환이 작았다. 세뇨관의 퇴화 및 고환의 정자무발생증과 함께 정낭염이 있었다. 18 mg/kg/day 용량으로 2 년간 투여한 랫트에서 정낭염 및 고환의 부종도 관찰되었다(1 일 40 mg 용량에서 나타나는 사람의 Cmax 의 약 4 배).

▶ 저장방법

기밀용기, 25°이하 습기가 없는 곳에서 보관

▶ 최종개정년월일

2016-05-04