

콜레스테롤 저하제

로스타틴[®]정
(로바스타틴)

로스타틴정은 *Aspergillus terreus*의 한 균주로부터 분리된 콜레스테롤 저하제입니다. 로스타틴정은 전체 콜레스테롤치와 LDL 콜레스테롤치를 저하시키고 HDL 콜레스테롤치를 높여 관상동맥질환의 위험율을 감소 시키며 고콜레스테롤혈증, 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합질환에 우수한 효과를 나타냅니다.

원료약품의 분량 (1정중)

로바스타틴 (LSP) 20.0mg
첨가제 (타르색소): 청색 2호

성상 : 이 약은 담청색의 원형 정제입니다.

효능 · 효과

- 원발성고지혈증 : 고콜레스테롤혈증 (II a형), 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형 (II b형)
- 고지혈증에 의한 관동맥질환의 발병 위험성 감소

용법 · 용량

성인 : 로스타틴으로서 1일 20~80mg (1~4정)을 1~수회 분할 복용하되, 반드시 식이요법을 병행합니다. 초하혈증 1일 1회 20mg (1정)을 저녁 식사시 복용하며 혈청 콜레스테롤치가 심하게 상승된 환자 [즉, 식사에 의해 300mg/dl (7.8mmol/L)는 1일 40mg (2정)을 복용합니다. 1일 최대복용량은 80mg (4정)입니다.

면역억제제를 동시에 투여 받고 있는 환자는 초하혈 10mg (1/2정)으로 복용을 시작하고 1일 복용량은 20mg (1정)을 초과하지 않습니다.

연령, 중상에 따라 적절히 증감하십시오.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 근경직증/횡문근융해
이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 마찬가지로 근경직증을 유발할 수 있습니다. 근경직증은 근육통과 압통 혹은 근육약화를 증상으로 하고 크레이프카니아제(CK)의 상승(정상상한치의 10배 이상)을 동반합니다. 미오글로빈뇨에 의해 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해가 드물게 보고된 바 있습니다. 근경직증의 위험성은 혈청 HMG-CoA 환원효소의 높은 억제 활성에 의해 증가됩니다.
· 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 마찬가지로, 근경직증/횡문근융해에 대한 위험성은 용량과 관련이 있습니다. 이 약 20~40mg을 48주간 1일 1회 투여 받은 4,933명의 환자 중 17건의 근경직증이 발생하였고, 80mg을 1일 1회 투여받은 1,649명의 환자 중 42건의 근경직증이 발생하였습니다. 이러한 임상 시험에서, 환자는 주의감각 모니터링 되었으며, 약물상조작용이 있는 몇몇 약물들은 제외되었습니다.
· 근경직증/횡문근융해에 대한 위험요인 : 이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 마찬가지로 근경직증/횡문근융해에 대한 위험요인이 있는 환자에게는 주의하여 투여하여야 합니다. 이러한 요인들은 다음과 같습니다: 본인 또는 가족 병력에 유전성 근육 장애, 다른 HMG-CoA 환원효소억제제를 투여 시 근육 독성이 발생한 과거력, 피브라이트계 약물 또는 니코틴 병용투여, 갑상선기능저하증, 알코올남용, 과도한 신체 운동, 70세 초, 신장장애, 간장애, 간기능 변화가 있는 당뇨병, 수술 및 외상, 하악, 로바스타틴의 혈청 농도가 증가할 수 있는 상황, '약물상조작용' 있음.
· 이 약의 투여를 시작하는 모든 환자, 또는 이 약의 용량이 증가되는 모든 환자에게는 근경직증의 위험성을 알려야 하며 설명되지 않은 근육통, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 보고하도록 해야 합니다. 만일 근경직증이 진단되자 의식되면 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다. 대부분의 경우 투여중지 후 근육통상과 CK 상승이 완화됩니다. 이 약의 투여를 시작하거나 용량이 증가되는 환자에게는 정기적으로 CK를 측정하는 것이 바람직합니다. 그러나 이러한 모니터링으로 근경직증을 예방할 수 있는 것은 아닙니다.
· 이 약의 투여로 횡문근융해가 발생하면 환자의 다수가 대개 장기간 다뇨병의 합병증인 신부전증상을 포함한 복잡한 병력을 가지고 있습니다. 이러한 환자는 대개 투여로 인한 모니터링이 필요합니다.
이 약을 이용한 치료는 CPK수치가 확연히 올라가거나 근경직이 진단 또는 의심될 경우 중단해야 합니다. 또한 횡문근융해증 이후 이차적으로 발생되는 신부전증으로 발전되는 급성 또는 심한 신장 상태를 경감하는 어떠한 환자든지 이 약의 투여를 일시적으로 중단해야 합니다. 예, 패혈증, 저혈압, 다발성 관절염 외상, 심한 대사성, 내분비성 또는 전해질 장애에 대해 조절되지 않는 간질

· 약물상조작용

근경직증/횡문근융해의 위험성은 이 약과 다른 약의 병용투여에 의해 증가됩니다 :

- 병용투여의 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 위험성을 상회하는지 신중히 고려해야 합니다(5, 상호작용 항 참조).
- 강력한 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 억제제 : 이러한 대사경로를 저해하는 어떠한 약물들은 로바스타틴의 혈장수치를 상승시킬 수 있으며, 근경직 위험성을 증가시킬 수 있습니다. 이러한 약물들은 이트라코나졸, 케토코나졸, 포스나코나졸, 마크로라이드계 항생제인 에리트로마이신 및 클라리트로마이신, 케로라이드계 항생제인 텔트로마이신, H₂ 프로미타제 제제, 다발성 관절염, 텔라프레버, 또는 항응고제인 네파조텐을 포함합니다. 이러한 약물과의 병용투여는 금기입니다.
만일 이트라코나졸, 케토코나졸, 포스나코나, 에리트로마이신, 클라리트로마이신 또는 텔트로마이신 투여가 불가피하다면 그 투여기간 동안 일시적으로 이 약의 투여를 중지합니다. 또한 다량의 자몽주스(1일 1L 이상)도 강력한 CYP3A4억제작용을 가지므로 HMG-CoA 환원효소억제제 치료에는 섭취하지 않도록 해야 합니다.(2, 다른 환자에는 투여하지 말 것 및 5, 상호작용 참조)
 - 비록 임상적으로 연구되지 않았지만, 브리코나졸은 시험환자 시험사람 간 미세수치에서 로바스타틴의 대사를 저해하는 것으로 나타났으므로, 브리코나졸은 로바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 가능성이 있습니다. 이 약과 병용투여하는 동안 로바스타틴의 용량을 조절할 것을 권장합니다. 로바스타틴의 혈청농도증가는 근경직/횡문근융해증 위험성 증가와 관련성이 있습니다.
 - 젠티amicin : 로바스타틴과 젠티amicin과의 병용투여는 피해야 합니다.
 - 다른 지질저하제들인 피브라이트계 약물 또는 지질저하제인 1일 1g 이상의 니코틴산 : 다른 피브라이트계 약물 또는 지질저하제인 1일 1g 이상의 니코틴산 제제를 단독투여했을 때 근경직을 일으킬 수 있는 것처럼, 이 약과 병용투여할 때 주의를 기울여야 합니다. 다른 피브라이트계 약물 또는 니코틴산 제제와 병용투여할 때, 이에 따른 잠재적인 위험성과 비교하여 지질 수치와 추가적인 변경에 대한 이익을 주의감각 저울질해야 합니다.
 - 사이클로스포린 : 로바스타틴과 사이클로스포린과의 병용투여는 피해야 합니다.
 - 고용량의 이 약과 병용투여한 다나졸, 딜티아졸 또는 베라피릴 : 다나졸, 딜티아졸 또는 베라피릴을 병용투여하는 환자에서 이 약의 용량은 1일 20mg을 초과해서는 안 됩니다. 다나졸, 딜티아졸 또는 베라피릴을 투여받은 환자에서 병용투여에 따른 위험성을 비교하여 이 약 투여에 따른 이익을 주의감각 저울질해야 합니다.
 - 아미요노드 : 아미요노드를 병용투여하는 환자에서 이 약의 용량은 1일 40mg을 초과해서는 안 됩니다. 임상적 이익이 근경직 위험성을 상회할 수 있는 것이라면 1일 40mg을 초과하여 이 약을 병용투여하는 것은 피해야 합니다. 높은 용량의 HMG-CoA 환원효소억제제와 아미요노드를 병용투여하였을 때 근경직/횡문근융해증 위험성이 증가합니다.
 - 콜레스 : 콜레스틴이 이 약을 병용투여했을 때 횡문근융해증을 포함한 근경직을 일으키고 보고되었으며, 이 약과 콜레스틴을 같이 처방할 때 주의를 기울여야 합니다. (일반적주의, 상호작용 항 참조)
 - 라놀라진 : 라놀라진과 이 약을 병용투여했을 때 횡문근융해증을 포함한 근경직 사례들이 보고되었으며, 라놀라진과 병용투여할 때 이 약의 용량 조정을 고려할 수 있습니다.
 - 푸시딘산구 또는 정맥주사 : 이 약과 푸시딘산구 또는 정맥주사를 병용투여하는 환자에서는 근경직증의 증상과 징후에 대해서 주의감각으로 모니터링 해야 합니다. 이 약의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있습니다.

2. 간기능 이상 환자

- 임상시험 결과 이 약을 최소 1년 동안 투여한 성인 환자의 1.9%에서 혈청 아미노전일호수치의 지속적인 상승(정상상한치의 3배 이상)이 보고된 바 있는데 일시적 또는 완전히 중지하였을 때 투여전의 수치로 서서히 감소하였으나, 이 상승은 주로 이 약 투여시점 후 3~12개월에 보고되었으며 모든 환형이나 다른 임상증후, 증세를 수반하지 않았고 과민증은 보이지 않았습니다. EXCEL(Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) 임상시험에서 48주간 혈청 아미노전일호수치의 지속적인 상승의 발생률은 위약군으로 0.1%, 로바스타틴군은 1일 20mg, 40mg, 80mg 투여 시 각각 0.1, 0.9, 1.5%였습니다. 그러나 이 약의 시판 후 사용에서 모든 용량에서 중증증상 관찰없이 드물게 보고되었습니다(3, 이상반응 항 참조).
- AFCAPS/TextCAPS/Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) 임상시험에서 평균 5.1년(중양치)의 추적조사 기간동안 ALT 또는 AST이 지속적으로 상승(정상상한치의 3배 이상)을 띠었던 로바스타틴군과 위약군(18명(0.6%), 11명(0.3%))간에 차이가 없었습니다. 로바스타틴의 투여기간동안 1일 20mg이었으며 이 중 50%가 18주째에 1일 40mg 으로 증량하였습니다. 로바스타틴군에서 ALT 또는 AST가 지속적으로 상승한 18명 중 11명(0.7%)은 1일 20mg 투여 받은 피험자였고 7명(0.4%)은 1일 40mg 으로 증량한 피험자에서 발생하였습니다. 로바스

타틴군(n=3,304)의 경우 6명(0.2%) 및 위약군(n=3,301)의 경우 4명(0.1%)이 아미노전일호수치의 상승으로 투약을 중단하였으나, 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간초상 검사를 실시할 것을 권고합니다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 지령적 및 비지령적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었습니다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심한 간초상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단합니다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않습니다.
· 과용하는 경우, 또는 간질환 병력이 있는 환자에게 투여 시 세심한 주의를 요합니다. 활동성 간질환 환자는 혈청 아미노전일호수치가 비정상적으로 지속적으로 높은 환자에게 이 약을 사용할 수 없으며 치료 중 이러한 현상이 발생하면 이 약의 투여를 중단합니다.
· 다른 지질저하제와 마찬가지로 이 약 투여시 혈청 아미노전일호수치가 중등도(정상치의 3배 이하)로 상승하는 경우가 있습니다. 대개 이 약 치료시 직후에 일시적으로 상승하나 다른 임상증상이 동반되지 않는 경우 투약을 중지할 필요는 없습니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.

- 이 약의 성분에 과민증 환자
- 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전일호수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자 (1, 경고, 2.간기능 이상 환자 항 참조)
- 임부, 수유부
동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기치료 결과에 영향을 주지 않습니다. 또한, 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분입니다.
· 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소억제제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다. 이 약을 가임 여성에게 투여할 때에는, 임신하지 않았을 가능성이 매우 높을 경우에만 투여해야 합니다. 이 약 투여중 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 합니다(7, 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).
- 소아사용경험이 없습니다.)
- 근경직증 환자
- דם증출제 환자
- 강력한 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자 (1, 경고, 5, 상호작용 항 참조)
- 이 약의 용량을 함유하고 있으며, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.

- 간질환 또는 그 병력이 있는 환자
- 2 일코를 과다섭취 환자
- 근경직증의 가능성이 있는 중증 또는 급성 상태, 횡문근융해증으로 수반되는 신부전 발생의 위험성이 있는 환자(중증도의 급성 간염, 저혈압, 다수술후, 외상, 중증의 대사성·내분비·전해질장애, 조절되지 않는 간질 환자 등)에서는 일시적으로 투여를 중지하는 등 신중히 투여합니다.
- 중증의 신장애 환자 (5, 일반적주의 항 참조)
- 70세 이상 고령자 (8, 고령자에 대한 투여 항 참조)

4. 이상반응 : 이 약은 일반적으로 내약성이 양호하고 이상반응은 대개 경증이며 일시적이었습니다.

- 제3상 임상시험에서 보고된 이상반응
제3상 임상시험에서 이 약을 613명의 환자에게 투여시 이상반응 프로파일은 8,245명의 환자를 대상으로 한 EXCEL 시험과 유사하였습니다. 혈청 아미노전일호수치가 지속적으로 상승하는 것이 보고되었습니다 (1, 경고, 2.간기능 이상 항 참조). 약 11%의 환자에게 CK가 정상치의 2배 이상으로 한번 또는 그 이상 상승하였고, 대조와 콜레스티라민군은 9%에 해당하였습니다. 이는 CK 비정상분획에 기인한 것입니다. 때때로 CK의 큰 상승이 보고되었습니다 (1, 경고, 1.근경직증/횡문근융해 항 참조).
- EXCEL(Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) 임상시험에서 보고된 이상반응
콜레스테롤혈증(총콜레스테롤 240~300mg/dL [6.2~7.8mmol/L]) 환자 8,245명을 대상으로 이 약의 위약을 무작위 배정, 이중맹검, 평행군으로 48 주간 시험하였으나, 투여약과의 관련성이 '가능함', '상당히 확실함', '확실했'이고, 발현율이 1% 이상인 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과 위약군의 이상반응을 발현율은 통계학적 차이가 없었습니다.

	위약 (N=1,663)	이 약 20mg 매일 저녁 (N=1,642)	이 약 40mg 매일 저녁 (N=1,645)	이 약 20mg 1일 2회 (N=1,646)	이 약 40mg 1일 2회 (N=1,649)
전신 무관측	1.4	1.7	1.4	1.5	1.2
신호체계					
복통	1.6	2.0	2.0	2.2	2.5
변비	1.9	2.0	3.2	3.2	3.5
설사	2.3	2.6	2.4	2.2	2.6
소화불량	1.9	1.3	1.4	1.0	1.6
복부팽만감	4.2	3.7	4.3	3.9	4.5
구역	2.5	1.9	2.5	2.2	2.2
근골격계					
근경직증	0.5	0.6	0.8	1.1	1.0
근경직	1.7	2.6	1.8	2.2	3.0
정신신경계					
아지려움	0.7	0.7	1.2	0.5	0.5
두통	2.7	2.6	2.8	2.1	3.2
피부					
발진	0.7	0.8	1.0	1.2	1.3
눈					
시야흐림	0.8	1.1	0.9	0.9	1.2

투여약과의 관련성이 '가능함', '상당히 확실함' 또는 '확실했'이고, 발현율이 0.5%~1%인 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과 위약군의 모든 이상반응 발현율은 통계학적 차이가 없었습니다.

- 전신 : 기승통증, · 신호체계 : 위독도역류, 구강건조, 구토
- 근골격계 : 다리통증, 어깨통증, 관절통, · 정신신경계 : 불면, 감각이상
- 피부 : 탈모증, 가려움 · 눈 : 안구자극
- EXCEL 임상시험에서 48주간 이전에 4.6%의 환자가 임상적 또는 실험실적 이상반응으로 시험을 중단하였고, 연구자는 이상반응과 이 약과의 관련성을 '가능함' '상당히 확실함' 또는 '확실했' 으로 평가하였습니다. 위약군에서는 2.5%가 중단하였습니다.
- AFCAPS/TextCAPS/Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) 임상시험에서 보고된 이상반응
6,605명을 대상으로 한 AFCAPS/TextCAPS 임상시험에서 이 약 1일 20~40mg(n=3,304) 또는 위약(n=3,301)을 평균 5.1년(중양치) 동안 투여한 후 안전성 및 내약성을 비교한 결과 이상반응은 EXCEL 임상시험과 유사하였습니다.

- 병용투여 : 콜레스티라민과 이 약을 병용투여한 통제 임상시험에서, 병용투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았으나, 발생한 이상반응은 이 약 또는 콜레스티라민에서 기인해 보고된 이상반응이었습니다. 통제 임상시험에서 다른 지질저하제는 이 약과 병용투여하지 않았습니다. 예외사항으로는 이 약에 케미스트리제를 추가 투여 시 이 약의 단독투여에서 나타나는 LDL-콜레스테롤 저하작용에 더 증가(키지) 않았습니다. 비통제 임상시험에서 근경직증이 발생한 대부분의 환자들은 사이클로스포린, 젠티amicin 또는 니코틴산을 병용하여 했었습니다.
· 이 약과 사이클로스포린 또는 젠티amicin과의 병용투여는 피해야 합니다. 다른 피브라이트계 약물 또는 지질저하제 용량(1일 1g 이상의 니코틴산과 병용투여시 주의를 기울여야 합니다)-(2, 1.근경직증/횡문근융해 항 참조).
- 다음의 이상반응은 동일 계열(HMG-CoA 환원효소 억제제)들중에서 보고되었으며, 반드시 이 약에 의한 이상반응은 아닙니다.
① 근골격계 : 근경직증, 근육통, 근육병, 횡문근융해, 관절통
- 신경계 : 특정 뇌신경 기능장애(마리안), 위안구운동장애, 안면불완전(마비 등), 떨림, 아지려움(dizziness), 진전증(verigo), 기억력상, 감각이상, 말초신경병증, 말초신경마비, 한기증, 불면, 수면장애(불면 및 악몽 포함), 우울

- 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었습니다. (예, 기억력감퇴, 간헐성, 기억력상, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 기억력이, 증상발생 시점(일~수 년) 및 증상개시(증상간격이 3주)은 환자기 있습니다.
- 호흡기 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
 - 과민성 : 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된 바 있습니다. : 아나필락시스, 혈관부종, 홍반루푸스상 증후군, 루피티스대발성근육통, 피부발진, 혈관염, 자색반, 혈소판감소성, 백혈구감소성, 용혈성빈혈, 항핵항체양성, 저혈구빈혈증 증가, 혼신구증기증, 관절염, 관절통, 두드러기, 근육통, 광과민성, 발열, 오한, 흉통, 권태, 호흡곤란, 독성표피피부괴상, 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 다형홍반
 - 소화기 : 췌장염, 간염(만성 황색간염 포함),דם증출제성 황달, 간지병 변화 및 드물게 간경화, 전격성 간괴사, 간기, 식욕부진, 구토, 지령적 및 비지령적 간부전

- ⑥ 피부 : 탈모증, 가려움증, 다양한 피부반응(결절, 착색, 피부/점막건조, 데리카카/스토프의 변화)
- ⑦ 생식기 : 여성형유방증, 성욕감퇴, 성기능장애(발기부전 포함)
- ⑧ : 배변장애 진행(수정제혼탁), 눈근육마비
- ⑨ 임상경시지 이상 : 이미노진이호소, ALP, γ -GT, 빌리루빈치 상승, 갑상선기능 이상
- ⑩ 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다름이다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)

5. 일반적 주의

1) 환자를 위한 주의: 환자에게 이 약과 병용투여할 수 있는 약물에 대해 알리고, 이 약 투여중 설명되지 않은 근육통, 인통, 근육약화의 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 해야 합니다(1, 경고). 1)근육병증/횡문근공해 위험 참조. 환자는 다른 의사에게 새로운 약물을 처방받을 경우, 이 약을 복용하고 있음을 알려야 합니다.

치료 시작 전 및 간 손상성 증상 또는 징후가 나타나 할 경우 간조수 검사를 실시할 것을 권장합니다. 이 약을 복용하는 모든 환자들에게 피로, 식욕 부진, 우측상단복부불쾌, 황색 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 어떠한 증상이더라도 즉시 보고하도록 조언해야 합니다.

2) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여중엔 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증을 확인한 후에 투여를 고려합니다.

3) 투여전제 미라 시이오염을 실시하고 운동오염이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 정도 고려합니다.

4) 투여중에는 혈중지질농도를 정기적으로 검사하고 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지합니다.

5) 이 약에 의한 지질단백질혈청 콜레스테롤 포함의 감소가 심장혈관의 이환율, 사망률 또는 총 사망률에 미치는 영향에 대해서는 확립되어 있지 않습니다.

6) 지질단백질(LDL-Pa) : 일부 환자들에게 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤 수치를 감소시키는 유효한 것으로 Lp(a) 수치의 50% 정도 증가로 인해 일부 무대칭 수 있습니다. 임상시험에서 다른 사례가 수집될 때까지 가능할 경우, 이 약으로 치료를 받는 환자의 Lp(a)를 측정합니다.

7) 이 약은 LDL 상승에 의해 총콜레스테롤치가 상승된 환자Ⅲ형에 대해서는 연구된 바 없습니다.

8) 이 약은 고트리글리세라이드혈증이 주증상인 I , IV 및 V형의 경우에는 사용되지 않습니다.

9) 기능적 LDL 수용체 결함이 드문 동형 가족형 고콜레스테롤혈증에 대해서는 유효성이 확립되어 있지 않습니다. 기능을 가진 LDL 수용체가 없으므로 이 약은 이러한 동형 환자에서의 효과가 없거나 적게 나타나고, 혈청 이미노진이 호소수치를 더 상승시킬 가능성이 있습니다.

10) 투여양은 환자의 약물에 대한 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격으로 조절 해는데 콜레스테롤치를 정기적으로 관찰하여 목표수치까지 떨어지면 투여양을 권장조절합니다.

11) 중증 고콜레스테롤혈증 : 중증 고콜레스테롤혈증인 일부 환자들은 이 약의 혈청 농도를 증가시키기 위하여 고혈당(일 80mg)을 투여합니다.

12) 이미노진이호소수치가 상승할 수 있으므로 혈청 이미노진이호소수치가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 정기검사를 신속하게 자주 (투여초기 15개월간은 4~6주 간격으로) 실시합니다.

13) 이 약에 의해 CK 및 이미노진이호소수치가 상승할 수 있는데(1, 경고 및 3.이상징후 참조) 이 약을 투여중인 환자의 기능통증의 감발진에 시 이 점이 고려되어야 합니다.

14) 이 약은 신장여부 감소 배설되지 않기 때문에, 중증도의 신장애 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않습니다. 중증의 신장애 환자크레티닌청소율 (<30 mL/분에서 일 20mg 이상을 투여할 경우에는 투여여부 및 용량을 신중히 고려합니다.

15) 내분비기능: HMG-CoA 환원효소억제제는 콜레스테롤 합성을 저해하고, 같은 이유로 부신 그리고/또는 생식성 테스토이드의 합성을 저해할 수 있습니다. 이 계열의 다른 약물로 진행된 임상시험 결과에 따르면 기저 및 예비 스테로이드 수자에 미치는 약물의 영향은 불명시되었, 그러나 임상시험 결과에 이 약이 기저 혈청 코르티솔 농도를 감소시키거나 부신 예비능력 (adrenal reserve)을 손상시키지 않으며, 기저 혈청 테스토스테론 농도를 감소시키지 않는 것을 보여주었습니다. 다른 HMG-CoA 환원효소억제제는 HCG에 반응하여 혈청 테스토스테론의 감소를 나타내었습니다. 동일한 시험에서 21명의 남자에게 이 약 40mg/일 16주간 투여한 후에 HCG에 대한 평균 테스토스테론의 반응은 약간 있었지만 유의하게 감소하지는 않았습니다.

16) 남성 생식능에 대한 HMG-CoA 환원효소억제제의 영향에 있어는 충분한 수의 남성 환자들에 대해 연구되지 않았습니다. 폐경전의 여성에서 비하루제 성산기에 미치는 영향은 알려지지 않았습니다. 이 약을 투여 받는 환자에서 내분비 장애의 증가가 있는 경우 적절하게 평가되어야 한다. HMG-CoA 환원효소억제제 또는 다른 지질저하제를 내인성 스테로이드 호르몬의 양이나 합성을 저하시킬 가능성이 있는 약물에 노출될, 스프리노락토, 시메티딘 등과 병용투여하는 경우에는 신중히 투여합니다.

17) CoQ10 수(우비퀴논) : 단기 임상시험에서 이 약 및 다른 스타틴계 약물로 치료받은 환자의 혈청 CoQ10 수치가 상당히 상승한 것이 관찰되었습니다. 스타틴계 약물의 장기투여에 이 약의 CoQ10 결핍의 임상 중요성은 아직 확립되지 않았습니다.

18) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 기래기 없는 기침 및 일반적인 건강의 악화비로, 제증검소 및 발열과 호환될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로 발전시 의약품 경우에는 스타틴 약물을 중단하여야 합니다.

19) 는 : 현재 임상시험으로부터 얻어진 장기투여 자료는 이 약의 사용 수장제에 대한 이상징후를 보여주지 않습니다.

19 피부 : 지극히 가끔중 중증근은 언급되지 않았습니다. 몇몇 예에서 호산구증가와 피부 발진이 이 약의 투여와 관련이 있다고 나타났습니다. 과민중이 의심되면 이 약은 중단되어야 합니다.

20 온전치 나게조작에 미치는 영향은 없거나 거의 없습니다.

21) 중성지방제(CNS)증상 : 임상적으로 정상인 개에 이 약 60mg/kg/일을 초기 용량으로 투여하였을 때 용량의존적인 시간경의 퇴행(retinogenogenesis)의 예의 Wallerian 퇴행)이 발생하였었다. 이 때의 평균 혈청 농도는 사람에게 최대용량으로 투여시 도달되는 혈청 농도의 약 30배 이상이다(대중 효소억제 활성에 의해 추정, 개에 이 약 180mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 전정 과유기관에 Wallerian 위상 퇴행 및 망막 결결근의 세포의 염색질 용해가 관찰되었고 이 때의 평균 혈청 농도Cmax는 60mg/kg/일 투여시 약하였었습니다.

이 약 180mg/kg/일의 용량으로 개에 투여시 혈관주위의 출혈 및 부종, 혈관주위의 단핵구 침윤, 혈관주위에 피브린의 침착 및 소혈관의 괴사를 특징으로 하는 CNS 혈관의 손상이 관찰되었으며 이 때의 평균 혈청 농도는 사람에게 1일 80mg의 용량으로 투여시 도달되는 혈청 농도의 약 30 배였습니다. 이 계열의 다른 약에서도 이와 유사한 CNS 혈관손상이 관찰되었습니다.

개에게 이 약을 180mg/kg/일씩 11주 및 28주 투여시, 60mg/kg/일씩 1 년간 투여시 백반증이 발생하였습니다.

22)발상성, 기형발생, 생식독성

21개월간의 발상성시험에서 마우스에 이 약을 500mg/kg/일의 용량으로 투여시 암수 모두에서 2세부의 약성중양 및 손종의 발생률이 통계상 유의하게 증가하였습니다. 이 때의 총 혈중 약물 노출량은 사람에게 최대용량으로 투여시 도달되는 약물 노출량의 약 3~4배 이상입니다(약물 노출량은 출생된 혈청의 총 HMG-CoA 환원효소억제 활성에 의해 측정, 20, 100mg/kg/일의 용량으로 투여시 중양은 증가하였으나, 이 때의 약물 노출량은 사람에게 1일 80mg의 용량으로 투여시 도달되는 약물 노출량의 약 0.3~2배였습니다). 사람의 약물 노출량의 약 4배 일 때 말단에서 폐관중음이 관찰되었습니다.마우스에서 단위체중 당 임상 용량의 30배를 투여하였지만 마우스의 총 억제활성의 혈청 농도는 이 약 80mg을 투여한 사람의 혈청 농도의 4배에 해당하는 정도임, 사람의 약물 노출량의 1~2배에 노출되기 시작한 마우스 위위 분비샘이 있는 점막중(non-glandular mucosa)에 위위종의 발생이 증가하였고, 분비샘이 있는 위위종은 영향을 받지 않았으나, 사람의 위위 분비샘이 있는 점막중양 가지고 있습니다.

24개월간21컷에 대한 발상성시험의 의하면 이 약을 1일 80mg 투여 받은 사람의 약물 노출량의 2~7배에 해당하는 약물 노출량에서 수컷의 간세포 발상성 용양이 증가함에 따라 증가하였습니다.

다른 HMG-CoA 환원효소억제제에 의해 랫드에서 감상선 신생물의 발생증가를 볼 수 있습니다.

25mg/kg/일의 용량(80mg/kg/일 투여시 임상 혈청 농도의 11배 이상, AUC 로서)으로 투여시 암컷에서 감상선표상선종의 발생률이 증가하였습니다. 이 계열 중 화학적으로 유사한 약을 마우스에 25, 100, 400mg/kg을 72 주로 투여한 결과에서 평균 혈청 약물농도는 40mg을 경구투여한 사람의 평균 혈청 약물농도보다 약 3, 15, 33배 높았습니다(효소 억제 활성에 의해 추정). 간암은 고용량 암컷 및 중간용량 및 고용량군의 수컷 중 발생률이 가장 높은 90%에서 2암의 발생이 유효하게 증가하였으나 중간용량 및 고용량군의 암컷에서 간신종의 발생률이 증가하였습니다. 또한 중간용량 및 고용량군의 암수에서 폐암의 발생률이 증가하였고 고용량군에서 Harderian 선의 종양의 발생이 대조군에 비해 유하게 증가하였습니다.

Salmonella typhimurium 돌연변이 균주를 사용한 미생물 변이원인 시험 결과 랫드 또는 마우스의 간대사활성 종자 유전형이 변이원성에 대한 증가가 발견되지 않았으며 랫드 또는 마우스의 간세포를 이용한 체외원생체 이상시험(in vitro alkaline elution), V-79 포유류 세포를 이용한 돌연변이시험, CHO 세포를 이용한 체외원생체이상시험 및 마우스 골수 세포에 대한 체내소핵시험 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았다.

개에게 20mg/kg/일로 투여를 시작하였을 때 용량관련 고혈압의 위증, 정자 생성의 감소, 거대세포 형성이 관찰되었습니다. 이 계열의 다른 약에서도 유사한 결과가 나타났습니다. 랫드에게 이 약을 투여한 시험에서 약물과 관련된 수태에 대한 영향은 관찰되지 않았습니다. 그러나 이 계열의 유사한 약물의 시험에서 수컷 랫드에는 34주간 25mg/kg의 용량으로 투여시 수태능이 감소하였으나 동양을 11주간 투여한 다른 생식독성시험에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았습니다. 동일한 환원효소억제제 180mg/kg/일의 용량으로 암컷에게 투여시 정서성의 퇴행성발생상피의 괴사 및 소실이 관찰되었습니다. 두 시험 모두 랫드의 고환에 조직학적인 변화는 관찰되지 않았습니다. 이러한 결과는 약물의 임상적 위약성을 확실히 하지 않습니다.

23) 동 재제를 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 hAbc1 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었습니다.

24) 당뇨병 : 항중 당뇨병이 발생할 위험성이 있는 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있는 몇 가지 증가가 제시된 되었습니다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소요에 비해 위험성들을 상회하므로 스타틴 치료 중간의 사유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(공복 혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI30kg/m², 중성지방수치 상승,

고혈압) 등은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 합니다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사되지만 CYP3A4 억제활동은 없습니다. ; 따라서 CYP3A4에 의하여 대시되는 다른 약물의 혈장 농도에 영향을 미친다고 예상되지 않습니다. 1, 경고) 1) 근육병증/횡문근공해 위험 참조: 이 약의 배설을 감소시킴으로써 근육병증의 위험성을 증가시킨다. CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물(예: 이트라코나졸, 케토코나졸, 포스코나졸, 에르메트로미아신, 클라트로마이신, 테르피라딘, H₂ 프로테아제 저해제, 보세프레비르, 텔라프레비르, 네피조프도 병용투여하지 않습니다. (1, 경고) 1) 근육병증/횡문근공해 항 및 2, 다음 환자에는 투여하지 않 것 참조) 시험한바 실험들을 통해 보리코나졸이 이 약의 대사를 저해하는 것으로 알려졌다. 이 약과 보리코나졸을 병용투여한다면, 횡문근공해증을 포함한 근병증 위험성을 감소시키기 위해 이 약의 용량조정이 필요할 수 있습니다.

2) 단적으로 투여시 근육병증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용 : 겔피보로실, 다른 피바테이트계 약물, 니코틴산 (일 1g 이상은 강력한 CYP3A4 억제제는 아니지만 단적으로 투여시 근육병증을 유발할 수 있음) 이 약과 병용 시 근육병증의 위험성이 증가합니다.(1, 경고, 1)근육병증/횡문근공해 항 참조.

3) 사이클로스포린 : 사이클로스포린과 이 약을 병용투여하면 근병증/횡문근공해 위험성이 증가합니다.

4) 다나졸, 델타팔렌 또는 베라파밀 : 고용량의 이 약과 다나졸, 델타팔렌 또는 베라파밀의 병용투여에 의하여 근육병증/횡문근공해의 위험성이 증가합니다.(1, 경고, 1)근육병증/횡문근공해 항 참조.

5) 이미노다론 : HMG-CoA 환원효소억제제 계열과 밀접하게 관련된 약물과 이미노다론의 병용투여에 의하여 근육병증/횡문근공해의 위험성이 증가합니다.(1, 경고, 1)근육병증/횡문근공해 항 참조.

6) 푸시딘산경구 또는 정맥주사 : 이 약과 푸시딘산(경구 또는 정맥주사)을 병용 투여하는 환자에서 근육병증/횡문근공해의 위험성이 증가할 수 있습니다.(1, 경고, 1)근육병증/횡문근공해 항 참조. 푸시딘산과 이 약 간의 약물상호 작용과 관련된 임상적 자료는 없습니다.

7) 지용주사 : 지용주사는 CYP3A4를 저해하는 한 가지 이상의 성분을 함유하고 있어서 CYP3A4에 의해 대사되는 약물들의 혈장농도를 증가시킬 수 있습니다. 일반적인 삼차량하주250mL 1)군의 효과는 이중 AUC로 측정된 바, HMG-CoA 환원효소억제제의 혈장에서의 활성이 34% 증가한다.) 임상적으로 유의한 영향은 없습니다. 반면에, 다량하루 1L 이상의 설침는 이 약 치료요법동안 HMG-CoA 환원효소억제제의 혈장에서의 활성을 크게 증가시키기 때문에 피해야합니다.(1,경고, 1)근병증/횡문근공해 항 참조.

8) 프로프라놀롤 : 건강한 피험자에게 로바스타틴과 프로프라놀롤을 병용투여 했을 때 로바스타틴과 그 대사체의 AUC를 약간 감소시켰는데 로바스타틴 대사체의 Cmax를 유의하게 감소시켰습니다. 그러나 이 약과 베타타민제를 병용투여 받은 환자에서 보고된 임상적으로 유의한 상호작용은 없습니다.

9) 대다수 : 고콜레스테롤혈증 치료에 로바스타틴과 다나산을 병용투여 했을 때, 다나산의 혈장 농도에 영향을 미치지 않았습니다.

10) 쿠마린계 항응고제 : 와파린을 투여 중인 환자에게 로바스타틴을 투여한 대규모 임상시험 결과에서 프로트롬빈 시간에는 영향이 없었습니다. 그러나, 다른 HMG-CoA 환원효소억제제를 지용량의 와파린을 투여한 건강한 피험자에게 투여했을 때 프로트롬빈 시간이 2초 이하로 부진되었습니다.

또한 쿠마린계 항응고제 로바스타틴을 병용투여한 일부 환자들에게 출혈 그리고/또는 프로트롬빈 시간 증가가 보고된 바 있으므로, 항응고제 투여 환자에서는 로바스타틴 투여전과 투여중기에 측정된 프로트롬빈 시간 사이에 유의한 변화가 없음을 확인합니다. 프로트롬빈 시간의 변동이 안정화되면, 항응고제 투여 환자에게 일반적으로 권장되는 간격으로 측정할 수 있습니다.

이 약의 용량을 증가할 경우, 같은 간격을 반복한다. 항응고제를 투여하지 않은 환자에서는 이 약으로 인한 출혈과 프로트롬빈 시간의 변화를 수반되지 않습니다.

11) 이 약과, 비스테로이드성 소염제 및 경구 혈당감하제글리코플로피마이드, 글리피지드, 글리벡글리피드, 인슐린) : 이 약과 병용투여시 위약성 있는 상호 작용은 나타나지 않았습니다.

12) 내인성 스테로이드 호르몬의 양이나 합성을 저하시킬 가능성이 있는 약물 (스피로로논, 시메티딘 등과 병용투여하는 경우에는 신중히 투여합니다).

13) 담즙산 제거제 : 예비시험자료에서 이 약과 담즙산 제거제인 콜레스타디론은 콜레스타디론을 저하작용을 가지는때 상작용이 있음을 보여주었습니다. 이 약이 콜레스타디론이나 다른 레진과 함께 병용될 때에는 이 약의 흡수율 레진에 의해서 저해될 수 있기 때문에 적어도 두 시간 간격을 두고 투여해야 한다.

14) 안지오텐신 전환효소 억제제 : 인슐린의존성 당뇨병과 중증의 신장애가 있는 한 명의 환자에서 이 약을 안지오텐신 전환효소 억제제리니노프릴과 함께 투여했을 때, 근육통(근육통과 CK)의 상승과 관련된 고갈증혈증이 보고된 바 있습니다.

15) 콜카신 : 콜카신과 이 약을 병용투여했을 때 횡문근용해증을 포함하는 근병증 사례들이 보고되었습니다. (1, 경고, 1)근육병증/횡문근공해 항 참조.

16) 리놀라진 : 리놀라진과 이 약을 병용투여했을 때 횡문근용해증을 포함하는 근병증 위험성이 높아질 수 있습니다.(1, 경고, 1) 근육병증/횡문근공해 항 참조)

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다. HMG-CoA 환원효소억제제의 지극대 노출에 의한 선천성 기형이 드물게 보고되었습니다. 임신 중에 이 약 또는 이 약과 구경구 유사한 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제에 노출된 임부 약 100명을 대상으로 전향적 조사를 실시한 결과 선천성 기형, 자연유산 및 태아의 사망/사산의 발생률은 전체 안에에 대한 발생률에 비해 증가되지 않았습니다. 선천성 기형의 발생률이 자연발생률보다 3~4배 높을 경우는 이 조사에서 조사대상자 수가 적어 나타난 결과로 여겨지며 이러한 영향은 배제할 수 있습니다. 조사대상의 88%가 임신전에 복용을 시작하여 임신 3개월 이내에, 임신이 확인된 직후 복용을 중단하였습니다.

이 약으로 모유 채취를 할 경우, 태아에서 콜레스테롤 생합성의 전구체인 메발로네이트 수치를 감소시킬 수 있습니다. 동맥경화증은 만성질환이며, 대개 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 완발성 고콜레스테롤혈증의 증상을 24주에 걸쳐서 영향을 받지 않습니다. 이러한 이유로 이 약은 임부 또는 임신기 기능하는 여성에는 투여해서는 안 됩니다. 이 약을 가임 여자에게 투여할 때에는, 임신하지 않았을 가능성의 매우 높은 경우에만 투여해야 하고 잠재적 위험성을 알려야 합니다. 이 약 투여중 임신이 확인되면 즉시 투여를 중단하고 태아에 대한 잠재적 위험을 고려합니다. ②,다음 환자에는 투여하지 말 것, ③임부, 수유부 함 참조.

2)수유부

이 약의 모유로의 이행은 알려진 바 없으나 다른 종류의 약에서 소량 모유 중으로의 이행이 보고되어 있고 모유로 이행시 유아에게 심각한 이상징후를 유발할 수 있으므로 이 약을 투여하는 경우 수유를 중지합니다(2,다음 용량에는 투여하지 마십시오). 3임부, 수유부 함 참조).

8. 소아에 대한 투여 : 소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않습니다. 20세 미만의 환자에 대해서는 연구되어 있지 않으므로 투여하지 않는 것이 바람직합니다.

9. 고령자에 대한 투여 : 이 약의약동학시험 결과, 70~78세 고령자 환자의 평균 혈청 HMG-CoA 환원효소 억제 활성은 18~30세 연령의 환자와 비교시 약 45% 더 높았습니다. 그러나 고령자를 대상으로 한 임상시험 결과, 연령에 따른 약동학 차이에 따라 용량 조정이 필요하지 않다는 것을 나타내었습니다. 이 약을 사용한 두 개의 대규모 임상시험EXCEL 및 AFCAPS/TexCAPS에서 21%(3094/14850)가 65세 이상이었습니다. 고령자 환자에서 지질저하 효능은 더 높지 않은 환자와 비교하였을 때 이와 동등하였으며, 1일 20~80mg 용량 범위에서 안전성의 전반적인 차이가 없었습니다.

10. 과량투여시의 처치 : 마우스에 이 약을 경구투여 하였을 때, 치사량중양값은 150mg/㎏을 넘지않았다. 5명의 건강한 피험자에게 이 약을 단회 투여용량으로 200g 까지 투여 받았을 때 임상적으로 유의한 이상반응은 없었습니다. 이 약의 과량투여 투약요양이 일부 보고되었으나 최대치량인 5~6g의 과량투여에 대해, 모든 환자들은 특별한 증상이 없었고 후유증 없이 회복되었습니다. 더 많은 정체가 입증되기 전까지는 이 약의 과량투여에 특정한 처치를 하지 않도록 합니다. 사람에게 이 약 및 이 약의 대사산물의 투석 능력은 현재까지 알려져 있지 않습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의해야 합니다.

저장방법 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관 포장단위 : 30, 300정

○ 이 제품은 공정거래 위원회 고시 소비자 분쟁해결 기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

○ 이 설명서는 2015년 8월 18일자로 작성되었으며 이후로 변경된 내용은 홈페이지(www.idlong.com)에서 확인할 수 있습니다.

일동제약주식회사

본사 서울특별시 서초구 바우포리27길 2

공정 대표이사직 관단 02-25

소비자상담실 : (전화) 080-022-1010 (수신자부담)