

동맥 경화 화제

로바이틴 정 (Lovastatin)

원료약품 및 그 용량: 1정 중 로바스타틴(USP)20mg 첨가제(타르색소) : 청색 1호 동물유래성분: 유당수화물(간경한 소의 유유)

성 상: 담황색의 원형 정제

효능·효과

1. 원발성 고지혈증: 고콜레스테롤혈증 (IIa형), 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(IIb형)
2. 고지혈증에 의한 관동맥질환의 발병 위험성 감소

용법·용량

성인: 로바스타틴으로서 1일 20~80mg을 1~수회 분할 경구투여하되, 반드시 식이요법을 병행한다. 초하량으로 1일 1회 20mg을 저녁식사시 투여하여 혈청 콜레스테롤치가 심하게 상승된 환자(즉, 식사에 의해 >300mg/dL(7.8mmol/L)는 1일 40mg을 투여한다. 1일 최대투여량은 80mg이다. 면역억제제를 동시에 투여받고 있는 환자는 초하량 10mg으로 투여를 시작하고 1일 투여량은 20mg을 초과하지 않는다.

연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

① 근육병증/횡문근융해

이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 마찬가지로 근육병증을 유발할 수 있다. 근육병증은 근육통과 일통 혹은 근육약화를 중심으로 하고 크레이티니나제(CK)의 상승(정상상한치의 10배 이상)을 동반한다. 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해가 드물게 보고된 바 있다. 근육병증의 위험성은 혈장 HMG-CoA 환원효소의 높은 억제 활성에 의해 증가된다.

다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 마찬가지로, 근육병증/횡문근융해에 대한 위험성은 용량과 관련이 있다. 이 약 20~40mg을 48주간 1일 1회 투여 받은 4,933명의 환자 중 1건의 근육병증이 발생하였고, 80mg을 1일 1회 투여받은 1,649명의 환자 중 4건의 근육병증이 발생하였다. 이러한 임상시험들에서, 환자는 주의있게 모니터링 되었으며, 약물상호작용이 있는 몇몇 의약품들은 제외되었다.

근육병증/횡문근융해에 대한 위험요인: 이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 마찬가지로 근육병증/횡문근융해에 대한 위험요인이 있는 환자에게 투여하여야 한다. 이러한 요인들은 다음과 같다: 본인 또는 가족 병력에 유전성 근육 장애, 다른 HMG-CoA 환원효소억제제를 투여 시 근육 독성이 발생한 과거력, 피브레이트계 약물 또는 니코틴 병용투여, 갑상선기능저하증, 알코올음용, 과도한 신체 운동, 간장애, 신장애, 간지방 변화가 있는 당뇨, 수실 및 외상, 허약. 로바스타틴의 혈장 농도가 증가할 수 있는 상태(약물상호작용 참고)

이 약의 투여를 시작하는 모든 환자, 또는 이 약의 용량이 증가되는 모든 환자에게 근육병증의 위험성을 알려야 하며 설명되지 않은 근육통, 입통 또는 근육약화가 생겼던 환자에게 보고하도록 해야 한다. 만일 근육병증이 진단되거나 의심되면 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다. 대부분의 경우 투여중지 후 근육통증과 CK 상승이 완화된다. 이 약의 투여를 시작하거나 용량이 증가되는 환자에게는 정기적으로 CK를 측정하는 것이 바람직하다. 그러나 이러한 모니터링으로 근육병증을 예방할 수 있는 것은 아니다.

이 약의 투여로 횡문근융해가 발생하는 환자의 다수가 대개 장기간 당뇨병의 합병증인 신부전 증을 포함한 복잡한 병력을 가지고 있다. 이러한 환자는 더욱 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 이 약을 이용한 치료는 CPK수치가 확인되지 않거나 근병증이 진단 또는 의심될 경우 중단해야 한다. 또한 횡문근융해증 이후 이차적으로 발생하는 신부전으로 발전되는 급성 또는 만성 신장 상태를 경험하는 어떠한 환자든지 이 약의 투여를 일시적으로 중단해야 한다. 예, 패혈증, 저혈압, 대수술, 정신적외상, 심각한 대사성, 내분비성 또는 전해질 장애에 또는 조절되지 않는 긴질 약물상작용 함 참조)

근육병증/횡문근융해의 위험성은 이 약과 다음 약의 병용투여에 의해 증가된다: 병용투여의 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 위험성을 상회하는지 신중히 고려해야 한다(6, 상호작용 함 참조).

① 강력한 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 억제제: 이러한 대사경로를 저해하는 어떠한 약물들에도

바스타틴의 혈장수치를 상승시킬 수 있으며, 근병증 위험성을 증가시킬 수 있다. 이러한 약물들은 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 마크로라이드계 항생제인 에리트로마이신 및 클라리트로마이신, 케토라이드계 항생제인 텔리트로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 보세프레비어, 델타프레비어, 또는 항우울제인 네바조론을 포함한다. 이러한 약물들과 병용투여는 급이이다. 만일 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 에리트로마이신, 클라리트로마이신 또는 텔리트로마이신 투여가 불가피하다면 그 투여기간 동안 일시적으로 이 약의 투여를 중지한다. 또한 다량의 지용주스(1일 1L)상도 강력한 CYP3A4억제작용을 가지므로 HMG-CoA환원효소억제제 치료시에는 섭취하지 않도록 해야 한다. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 6, 상호작용 참조) 비록 임상적으로 연구되지 않았지만, 보고코나졸은 시험관내 시험사람 간 미세세소에서 코바스타틴의 대사를 저해하는 것으로 나타났으므로, 보고코나졸은 코바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 가능성이 있다. 이 약과 병용투여하는 동안 코바스타틴의 용량을 조절할 필요를 권장한다. 코바스타틴의 혈장농도증가는 근병증/횡문근융해증 위험성 증가와 연관성이 있다.

- ② 겐피보로질: 코바스타틴과 겐피보로질과의 병용투여는 피해야 한다.
- ③ 다른 지질저하제(다른 피브레이트계 약물 또는 지질저하 용량(1g 이상)의 니코틴산): 다른 피브레이트계열 약물 또는 지질저하용량(1일 1g)이상의 니코틴산 제제를 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있는 것처럼, 이 약과 병용투여할 때 주의를 기울여야 한다. 다른 피브레이트계열 약물은 또는 니코틴산 제제와 병용투여할 때, 이에 따른 잠재적인 위험성과 비교하여 지질 수치의 추가적인 변경에 대한 이익을 주의있게 저울질해야 한다.
- ④ 사이클로스포린: 코바스타틴과 사이클로스포린과의 병용투여는 피해야 한다.
- ⑤ 고콜랑의 이 약과 병용투여한 다니졸 병용투여한 다니졸, 딜타이젬 또는 베라파밀을 병용투여하는 환자에서 이 약의 용량은 1일 20mg을 초과해서는 안 된다. 다니졸 딜타이젬 또는 베라파밀을 투여받는 환자에서 병용투여에 따른 위험성을 비교하여 이 약 투여에 따른 이익을 주의있게 저울질해야 한다.
- ⑥ 미요다론: 미요다론을 병용투여하는 환자에서 이 약의 용량은 1일 40mg을 초과해서는 안 된다. 임상적 이익이 근병증 위험성 증가를 상회하지 않는다면 1일 40mg을 초과하여 이 약을 병용투여하는 것은 피해야 한다. 높은 용량의 HMG-CoA 환원효소억제제 약물제일과 미요다론을 병용투여하였을 때 근병증/횡문근융해증 위험성이 증가한다.
- ⑦ 콜카신: 콜카신과 이 약을 병용투여했을 때 횡문근융해증을 포함한 근병증 사례들이 보고되었으며, 이 약과 콜카신을 같이 처방할 때 주의를 기울여야 한다. (일반적주의, 상호작용 함 참조)
- ⑧ 라놀라진: 라놀라진과 이 약을 병용투여했을 때 횡문근융해증을 포함한 근병증 사례들이 보고되었으며, 라놀라진과 병용투여할 때 이 약의 용량 조절이 고려될 수 있다.
- ⑨ 푸시드산비누화물(경구 또는 정맥주사): 이 약과 푸시드산비누화물(경구 또는 정맥주사)을 병용투여하는 환자에 대해서는 근육병증의 증상과 징후에 대해서 주의있게 모니터링 해야 한다. 이 약의 일시적인 투여 중단은 고려할 수 있다.

2) 2g/1는 이상 환자

임상시험 결과 이 약을 최소 1년 동안 투여한 성인 환자의 1.9%에서 혈청 아마노노이효소 수치의 지속적인 상승(정상상한치의 3배 이상)이 보고된 바 있는데 일시적 또는 완전히 중지하였을 때 투여중지의 수치로 사시히 감소하였다. 이 상승은 주로 이 약 투여시작 후 3~12개월에 나타났으며 또한 혈당이나 다른 임상증후, 증세를 수반하지 않았고 과민반응은 보이지 않았다. EXCEL(Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) 임상시험에서 48주간 혈청 아마노노이효소 수치의 지속적인 상승의 발생률은 위약군은 0.1%, 로바스타틴군은 1일 20mg, 40mg, 80mg 투여시 각각 0.1, 0.8, 1.5%였다. 그러나 이 약의 시판 후 사용에서 모든 용량에서 증후성 간질환이 드물게 보고되었다(4.이상반응 함 참조).

AFCAPS/TexCAPS(Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) 임상시험에서 평균 5.1년(중양치)의 추적조사가 기간동안 ALT 또는 AST이 지속적으로 상승(정상상한치의 3배 이상)된 피험자는 로바스타틴군과 위약군(18명[0.6%], 11명[0.3%])간에 차이가 없었다. 로바스타틴의 투여비율률은 1일 20mg이었으며 이 중 50%가 18주째에 1일 40mg 으로 증량하였다. 로바스타틴군에서 ALT 또는 AST가 지속적으로 상승한 18명 중 11명(0.7%)는 1일 20mg 투여 받은 피험자였고 7명(0.4%)는 1일 40mg 으로 증량한 피험자에서 발생하였다. 로바스타틴군(n=3,304)의 경우 0.8%, 2% 및 위약군(n=3,301)의 경우 0.8%, 1.0%이 아마노노이효소수치의 상승으로 투약을 중단하였다.

이 약 투여시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 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. 회복하는 경우, 또는 간질환 병력이 있는 환자에게 투여시 재투여의 의미를 알든. 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아마노노이효소수치가 원발병으로 지속적으로 높은 환자에게 이 약을 사용할 수 없으며 치료 중 이러한 현상이 발생하면 이 약의 투여를 중단한다.

다른 지질저하제와 마찬가지로 이 약 투여시 혈청 아마노노이효소수치가 증중도(정상치의 3배 이하로 상승하는 경우가 있다. 대개 이 약 치료시 직후에 일시적으로 상승하나 다른 임상증상 이 동반되지 않는 경우 투약을 중지할 필요는 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 성분에 과민성 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아마노노이효소 수치가 원인불명의로 지속적으로 높은 환자 (1.경고, 2.2g/1는 이상 환자 함 참조)
- 3) 일부, 수유부
동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 완발성 고콜레스테롤혈증의 장기적로 결과에 영향을 주지 않는다. 또한, 콜레스테롤과 콜레스테를 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 형성 등의 태발달에 필수적인 성분이다.
이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소억제제가 콜레스테를 합성 및 콜레스테를 생합성경로의 다른 생성물을 감소시켜 투여가 가능으로 일부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 약을 아기 여성에게 투여할 때에는, 임신하지 않았을 가능성이 매우 높을 경우에만 투여해야 한다. 이 약 투여중 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다(7, 일부 및 수유부에 대한 투여 함 참조).
- 4) 소아(사용량참치 없다.)
- 5) 근육병증 환자
- 6) 담즙출제 환자
- 7) 강력한 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자(1.경고, 6, 상호작용 함 참조)
- 8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간질환 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 알코올 과다섭취 환자
- 3) 근육병증의 가능성이 있는 증중 또는 급성 상태, 횡문근융해증에 수반되는 신부전 발생의 위험성이 있는 환자(증중의 급성 감염, 저혈압, 대수술, 외상, 증중의 대사성, 내분비, 전해질장애, 조절되지 않는 긴질 환자 등)에서는 임상적으로 투여를 중지하는 등 신중히 투여한다.
- 4) 증중의 신장애 환자(5, 일반적 주의 함 참조)
- 5) 70세 이상 고령자 구, 고령자에 대한 투여 함 참조)

4. 이상반응

이 약은 일반적으로 내약성이 양호하고 이상반응은 대개 경증이며 일시적이었다.

- 제3상 임상시험에서 보고된 이상반응
제3상 임상시험에서 이 약을 613명의 환자에게 투여시 이상반응 프로파일은 8,245명의 환자를 대상으로 한 EXCEL 시험과 유사하였다.
혈청 아마노노이효소수치가 지속적으로 상승하는 것이 보고되었다(1.경고, 2.2g/1는 이상 함 참조). 약 11%의 환자에서 CK가 정상치의 2배 이상으로 한된 또는 그 이상 상승하였고, 대조약콜레스티린 군은 9%에 해당하였다. 이는 CK비정상범위에 기인한 것이다. 때때로 CK의 큰 상승이 보고되었다(1.경고, 1)근육병증/횡문근융해 함 참조).
- 2) EXCEL(Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) 임상시험에서 보고된 이상반응
고콜레스테롤혈증(총콜레스테를 240~300mg/dL [6.2~7.8mmol/L]) 환자 8,245명을 대상으로 이 약과 위약을 무작위 배정, 이중맹검, 평행군으로 48주간 시험하였다. 투여약과의 관련성이 가능함, 상당히 확실함, 확실함 이고, 발현율이 1% 이상인 이상반응은 다음 표와 같으며, 이 약과 위약군의 이상반응 발현율은 통계학적 차이가 없었다.

	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					
무력증	1.4	1.7	1.4	1.5	1.2
소화기계					
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	1.3	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					
근육경련	0.5	0.6	0.8	1.1	1.0
근육통	1.7	2.6	1.8	2.2	3.0

	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) %
정신신경계					
어지러움	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					
시아호림	0.8	1.1	0.9	0.9	1.2

- 투여약과의 관련성이 가능함, 상당히 확실함 또는 확실함 이고, 발현율이 0.5%~1%인 이 상반응은 다음과 같으며, 이 약과 위약군의 모든 이상반응 발현율은 통계학적 차이가 없었다.
- 전신: 가슴통증
 - 소화기계: 위식도역류, 구강건조, 구두
 - 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 확실함 으로 평가하였다. 위약군에서는 2.5%가 중단하였다.

3) AFCAPS/TexCAPS(Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) 임상시험에서 보고된 이상반응
6,805명을 대상으로 한 AFCAPS/TexCAPS 임상시험에서 이 약 1일 20~40 mg(n=3,304) 또는 위약(n=3,301)을 평균 5.1년(중양치) 동안 투여한 후 안전성 및 내약성을 비교한 결과 이상반응은 EXCEL 임상시험과 유사하였다.

4) 병용투여

콜레스티린과 이 약을 병용투여한 통제 임상시험에서, 병용투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았다. 발생한 이상반응은 이 약 또는 콜레스티린에서 기존에 보고된 이상반응이었다. 통제 임상시험에서 다른 지질저하제는 이 약과 병용투여하지 않았다. 예시(환자는 이 약에 겐피보로질을 추가 투여시 이 약의 단독투여에서 나타나는 LDL-콜레스테롤저하작용들 더 증가시키지 않았다. 비통제 임상시험에서 근육병증이 발생한 대부분의 환자들은 사이클로스포린, 겐피보로질 또는 니코틴산을 병용투여 하였다. 이 약과 사이클로스포린 또는 겐피보로질과의 병용투여는 피해야 한다. 다른 피브레이트계열 약물은 또는 지질저하 용량(1일 1g 이상의 니코틴산과 병용투여시 주의를 기울여야 한다(1.경고, 1)근병증/횡문근융해 함 참조).

5) 다음의 이상반응은 동일 계열(HMG-CoA 환원효소 억제제)약물군에서 보고되었으며, 반드시 이 약에 의한 이상반응은 아니다.

- ① 근골격계: 근육경련, 근육통, 근육병증, 횡문근융해, 관절통
- ② 신장계: 특정 뇌신경 기능장애(각각 신성, 안구운동장애, 안면불완전마비 등), 딸림, 어지러움(cizziness), 현기증(verigo), 기억상실, 감각이상, 말초신경병증, 말초신경마비, 정신장애, 불안, 수면장애(불면 및 악몽 포함), 우울
- ③ 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 안전징에 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 간염증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인자장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지었고 약물 사용중단 후 기억력이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개시(증강감)이 주된 판파가 있다.
- ④ 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- ⑤ 과민증: 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된 바 있다: 1. 아나필락시스, 혈관부종, 흉부부 후상근 증후군, 큐티스상성 발진성근육통, 피부근육통, 혈관염, 자색반, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성빈혈, 항핵형핵상성, 적혈구침강속도 증가, 호산구증가증, 관절염, 관절통, 두드러기, 무력증, 광과민증, 발발, 오한, 홍조, 권대, 호흡근단, 독성피파피사용해, 스티븐슨-존슨 증후군을 포함한 다형홍반
- ⑥ 소화기계: 핵장염, 간염(신장 활성간염 포함), 담즙출제성 황달, 간지방 변화 및 드물게 간경화, 전적성 간괴사, 간장, 식욕부진, 구두, 치명적 및 비치명적 간부전
- ⑦ 피부: 탈모증, 가려움증, 다양한 피부부종(혈청, 착색, 피부부종(마진조, 머리)카리나톰의 변화)
- ⑧ 생식기: 여성형유방증, 성욕감퇴, 성기능장애(발부전 포함)
- ⑨ 눈: 백내장 진행성(중간계통), 눈근육비
- ⑩ 임상검사이차 이상: 아마노노이효소, ALP, γ-GT, 빌리루빈치 상승, 갑상선기능 이상
- ⑪ 당뇨병: 빈도는 위험하지 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI>30kg/m²,

