사용상의주의사항

1. 경고

1) 근육병증/횡문근융해(횡문근용해)

이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 마찬가지로 근육병증을 유발할 수 있다. 근육병증은 근육통과 압통(누르는 통증) 혹은 근육약화를 주증상으로 하고 크레아틴키나아제(CK)의 상승(정상상한치의 10배 이상)을 동반한다. 미오글로빈뇨증에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해(횡문근용해)가 드물게 보고된 바 있다. 근육병증의 위험성은 혈장 HMG-CoA 환원효소의 높은 억제 활성에 의해 증가된다.

· 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 마찬가지로, 근육병증/횡문근융해(횡문근용해)에 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 주의 깊게 모니터링 되었으며, 약물상호작용이 있는 몇몇 의약품들은 제외되었다.

· 근육병증/횡문근융해(횡문근용해)에 대한 위험요인 : 이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 마찬가지로 근육병증/횡문근융해(횡문근용해)에 대한 위험요인이 있는 환자에게는 주의하여 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 병용(함께 복용(사용))투여, 갑상선기능저하증, 알코올남용, 과도한 신체 운동, 70세 초과, 신장애(신장장애), 간장애, 간지방 변화가 있는 당뇨, 수술 및 외상, 허약, 로바스타틴의 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황(· 약물상호작용 참고)

· 이 약의 투여를 시작하는 모든 환자, 또는 이 약의 용량이 증가되는 모든 환자에게 근육병증의 위험성을 알려야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통(누르는 통증) 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 보고하도록 해야 한다. 만일 근육병증이 진단되거나 의심되면 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다. 대부분의 경우 투여중지 후 근육증상과 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 횡문근융해(횡문근용해)가 발생하는 환자의 다수가 대개 장기간 당뇨병의 합병증인 신부전증을 포함한 복잡한 병력을 가지고 있다. 이러한 환자는 더욱 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 이 약을 이용한 치료는 CPK수치가 확연히 올라가거나 근병증(근육병증)이 진단 또는 의심될 경우 중단해야 한다. 또한 횡문근융해증(횡문근용해) 이후 이차적으로 발생되는 신부전으로 발전되는 급성 또는 심각한 상태를 경험하는 어떠한 환자든지 이 약의 투여를 일시적으로 중단해야 한다. 예, 패혈증, 저혈압, 대수술, 정신적외상, 심각한 대사성, 내분비성 또는 전해질 장애 또는 조절되지 않는 간질

· 약물상호작용

근육병증/횡문근융해(횡문근용해)의 위험성은 이 약과 다음 약의 병용(함께 복용(사용))투여에 의해 증가된다 :

병용(함께 복용(사용))투여의 유익성이 병용(함께 복용(사용))투여로 인하여 증가되는 위험성을 상회하는지 신중히 고려해야 한다(5.상호작용 항 참조).

① 강력한 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 억제제 : 이러한 대사경로를 저해하는 어떠한 약물들은 로바스타틴의 혈장수치를 상승시킬 수 있으며, 근병증(근육병증) 위험성을 증가시킬 수 있다. 이러한 약물들은 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 마크로라이드계 항생제인 에리트로마이신 및 클래리트로마이신, 케토라이드계 항생제인 텔리트로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 보세프레비어, 텔라프레비어, 또는 항우울제인 네파조돈을 포함한다. 이러한 약물과의 병용(함께 복용(사용))투여는 금기이다. 만일 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 에리트로마이신, 클래리트로마이신 또는 텔리트로마이신 투여가 불가피하다면 그 투여기간 동안 일시적으로 이 약의 투여를 중지한다. 또한 다량의 자몽주스(1일 1L이상)도 강력한 CYP3A4억제작용을 가지므로 HMG-CoA환원효소억제제 치료 시에는 섭취하지 않도록 해야 한다.(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 5. 상호작용 참조) 비록 임상적으로 연구되지 않았지만, 보리코나졸은 시험관내 시험(사람 간 미세소체)에서 로바스타틴의 대사를 저해하는 것으로 나타났으므로, 보리코나졸은 로바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 가능성이 있다. 이 약과 병용(함께 복용(사용))투여하는 동안 로바스타틴의 용량을 조절할 것을 권장한다. 로바스타틴의 혈중농도증가는 근병증(근육병증)/횡문근융해증(횡문근용해) 위험성 증가와 연관성이 있다.

② 겜피브로질 : 로바스타틴과 겜피브로질과의 병용(함께 복용(사용))투여는 피해야 한다.

③ 다른 지질저하제(다른 피브레이트계 약물 또는 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산) : 다른 피브레이트계열 약물 또는 지질저하용량(1일 1g이상)의 니코틴산 제제를 단독투여했을 때 근병증(근육병증)을 일으킬 수 있는 것처럼, 이 약과 병용(함께 복용(사용))투여할 때 주의를 기울어야 한다. 다른 피브레이트계열 약물 또는 니코틴산 제제와 병용(함께 복용(사용))투여할 때, 이에 따른 잠재적인 위험성과 비교하여 지질 수치의 추가적인 변경에 대한 이익을 주의깊게 저울질해야 한다.

④ 사이클로스포린 : 로바스타틴과 사이클로스포린과의 병용(함께 복용(사용))투여는 피해야 한다.

⑤ 고용량의 이 약과 병용(함께 복용(사용))투여한 다나졸, 딜티아젬 또는 베라파밀 : 다나졸, 딜티아젬 또는 베라파밀을 병용(함께 복용(사용))투여하는 환자에서 이 약의 용량은 1일 20mg을 초과해서는 안 된다. 다나졸 딜티아젬 또는 베라파밀을 투여받는 환자에서 병용(함께 복용(사용))투여에 따른 위험성을 비교하여 이 약 투여에 따른 이익을 주의깊게 저울질해야 한다.

⑥ 아미오다론 : 아미오다론을 병용(함께 복용(사용))투여하는 환자에서 이 약의 용량은 1일 40mg을 초과해서는 안 된다. 임상적 이익이 근병증(근육병증) 위험성 증가를 상회하지 않는다면 1일 40mg을 초과하

여 이 약을 병용(함께 복용(사용))투여하는 것은 피해야 한다. 높은 용량의 HMG-CoA 환원효소억제제 약물계열과 아미오다론을 병용(함께 복용(사용))투여하였을 때 근병증(근육병증)/횡문근융해증(횡문근용해) 위험성이 증가한다.

⑦ 콜키신 : 콜키신과 이 약을 병용(함께 복용(사용))투여했을 때 횡문근융해증(횡문근용해)을 포함한 근병증(근육병증) 사례들이 보고되었으므로, 이 약과 콜키신을 같이 처방할 때 주의를 기울여야 한다. (일반적 주의, 상호작용 항 참조)

⑧ 라놀라진 : 라놀라진과 이 약을 병용(함께 복용(사용))투여했을 때 횡문근융해증(횡문근용해)을 포함한 근병증(근육병증) 사례들이 보고되었으므로, 라놀라진과 병용(함께 복용(사용))투여할 때 이 약의 용량 조절이 고려될 수 있다.

⑨ 푸시딘산(경구 또는 정맥주사) : 이 약과 푸시딘산(경구 또는 정맥주사)을 병용(함께 복용(사용))투여하는 환자에 대해서는 근육병증의 증상과 징후에 대해서 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 이 약의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다.

2) 간기능 이상 환자

임상시험 결과 이 약을 최소 1년 동안 투여한 성인 환자의 1.9%에서 혈청 아미노전이효소 수치의 지속적인 상승(정상상한치의 3배 이상)이 보고된 바 있는데 일시적 또는 완전히 중지하였을 때 투여전의 수치로 서서히 감소하였다. 이 상승은 주로 이 약 투여시작 후 3~12개월에 나타났으며 또한 황달이나 다른 임상증후, 증세를 수반하지 않았고 과민반응은 보이지 않았다. EXCEL(Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) 임상시험에서 48주간 혈청 아미노전이효소 수치의 지속적인 상승의 발생률은 위약(속임약)군은 0.1%, 로바스타틴군은 1일 20mg, 40mg, 80mg 투여 시 각각 0.1, 0.9, 1.5%였다. 그러나 이 약의 시판 후 사용에서 모든 용량에서 증후성 간질환이 드물게 보고되었다(3.이상반응 항 참조). AFCAPS/TexCAPS(Air Force /Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) 임상시험에서 평균 5.1년(중앙치)의 추적조사 기간 동안 ALT 또는 AST이 지속적으로 상승(정상상한치의 3배 이상)된 피험자는 로바스타틴군과 위약(속임약)군(18명[0.6%], 11명[0.3%])간에 차이가 없었다. 로바스타틴의 투여개시용량은 1일 20mg 이었으며 이 중 50%가 18주째에 1일 40mg 으로 증량하였다. 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 발생하였다. 로바스타틴군(n=3,304)의 경우 6명(0.2%) 및 위약(속임약)군(n=3,301)의 경우 4명(0.1%)이 아미노전이효소수치의 상승으로 투약을 중단하였다.

이 약 투여 시작 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(간기능상실) 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 병인(병의 원인)이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.

과음하는 경우, 또는 간질환 병력이 있는 환자에게 투여 시 세심한 주의를 요한다. 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전이효소수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에게 이 약을 사용할 수 없으며 치료 중 이러한 현상이 발생하면 이 약의 투여를 중단한다.

다른 지질저하제와 마찬가지로 이 약 투여 시 혈청 아미노전이효소수치가 중등도(정상치의 3배 이하)로 상승하는 경우가 있다. 대개 이 약 치료시작 직후에 일시적으로 상승하나 다른 임상증상이 동반되지 않는 경우 투약을 중지할 필요는 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 성분에 과민증 환자

2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전이효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자 (1.경고, 2)간기능 이상 환자 항 참조)

3) 임부, 수유부

동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한, 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다.

이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소억제제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 약을 가임 여성에게 투여할 때에는, 임신하지 않았을 가능성이 매우 높을 경우에만 투여해야 한다. 이 약 투여 중 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다(7.임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).

4) 소아(사용경험이 없다.)

5) 근육병증 환자

6) 담즙울체(쓸개즙정체) 환자

7) 강력한 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자 (1.경고, 5. 상호작용 항 참조)

8) 이 약은 유당(젖당)을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 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 중증(심한 증상) 또는 급성 상태, 횡문근융해증(횡문근용해)에 수반되는 신부전 발생의 위험성이 있는 환자(중증의 급성 감염, 저혈압, 대수술 후, 외상, 중증(심한 증상)의 대사성·내분비·전해질장애, 조절되지 않는 간질 환자 등)에서는 일시적으로 투여를 중지하는 등 신중히 투여한다.

4) 중증(심한 증상)의 신장애(신장장애) 환자 (5.일반적 주의 항 참조)

5) 70세 이상 고령자(노인) (8. 고령자(노인)에 대한 투여 항 참조)

4. 이상반응

이 약은 일반적으로 내약성(약에 대한 내성)이 양호하고 이상반응은 대개 경증(경증상)이며 일시적이었다.

1) 제3상 임상시험에서 보고된 이상반응

제3상 임상시험에서 이 약을 613명의 환자에게 투여 시 이상반응 프로파일은 8,245명의 환자를 대상으로 한 EXCEL 시험과 유사하였다. 혈청 아미노전이효소수치가 지속적으로 상승하는 것이 보고되었다(1.경고, 2) 간기능 이상 항 참조). 약 11%의 환자에서 CK가 정상치의 2배 이상으로 한번 또는 그 이상 상승하였고, 대조약 콜레스티라민 군은 9%에 해당하였다. 이는 CK 비심장분획에 기인한 것이다. 때때로 CK의 큰 상승이 보고되었다 (1.경고, 1)근육병증/횡문근융해(횡문근용해) 항 참조).

2) EXCEL(Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin) 임상시험에서 보고된 이상반응

고콜레스테롤혈증(총콜 레스테롤 240-300mg/gL [6.2~7.8mmol/L]) 환자 8,245명을 대상으로 이 약과 위약(속임약)을 무작위 배정, 이중맹검(환자, 의사 모두 모르게 임상시험하는 방법), 평행군으로 48주간 시험하였다. 투여약과의 관련성이 '가능함', '상당히 확실함', '확실함'이고, 발현(드러냄)율이 1% 이상인 이상반응은 다음 표와 같으며, 이 약과 위약(속임약)군의 이상반응 발현(드러냄)율은 통계학적 차이가 없었다.

	위약 (속임약) (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(배아픔) 변비 설사 소화불량 복부팽만감 구역	1.6 1.9 2.3 1.9 4.2 2.5	2.0 2.0 2.6 1.3 3.7 1.9	2.0 3.2 2.4 1.3 4.3 2.5	2.2 3.2 2.2 1.0 3.9 2.2	2.5 3.5 2.6 1.6 4.5 2.2
근골격계 근육경련 근육통	0.5 1.7	0.6 2.6	0.8 1.8	1.1 2.2	1.0 3.0
정신신경계 어지러움 두통	0.7 2.7	0.7 2.6	1.2 2.8	0.5 2.1	0.5 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 '확실함'이고, 발현(드러냄)율이 0.5%~1%인 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과 위약(속임약)군의 모든 이상반응 발현(드러냄)율은 통계학적 차이가 없었다.

· 전신 : 가슴통증

· 소화기계 : 위식도역류, 구강(입안)건조, 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 '확실함'으로 평가하였다. 위약(속임약)군에서는 2.5%가 중단하였다.

3) AFCAPS/TexCAPS(Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) 임상시험에서 보고된 이상반응

6,605명을 대상으로 한 AFCAPS/TexCAPS 임상시험에서 이 약 1일 20~40 mg(n=3,304) 또는 위약(n=3,301)을 평균 5.1년(중앙치) 동안 투여한 후 안전성 및 내약성(약에 대한 내성)을 비교한 결과 이상반응은 EXCEL 임상시험과 유사하였다.

4) 병용(함께 복용(사용))투여

콜레스티라민과 이 약을 병용(함께 복용(사용))투여한 통제 임상시험에서, 병용(함께 복용(사용))투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았다. 발생한 이상반응은 이 약 또는 콜레스티라민에서 기존에 보고된 이상반응이었다. 통제 임상시험에서 다른 지질저하제는 이 약과 병용(함께 복용(사용))투여하지 않았다. 예비시험 자료는 이 약에 겜피브로질을 추가 투여 시 이 약의 단독투여에서 나타나는 LDL-콜레스테롤저하작용을 더 증가시키지 않았다. 비통제 임상시험에서 근육병증이 발생한 대부분의 환자들은 사이클로스포린, 겜피브로질 또는 니코틴산을 병용(함께 복용(사용))투여 했었다. 이 약과 사이클로스포린 또는 겜피브로질과의 병용(함께 복용(사용))투여는 피해야 한다. 다른 피브레이트계열 약물 또는 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산과 병용(함께 복용(사용))투여 시 주의를 기울여야 한다.(1.경고, 1)근병증(근육병증)/횡문근융해(횡문근용해) 항 참조)

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

① 근골격계 : 근육경련, 근육통, 근육병증, 횡문근융해(횡문근용해), 관절통, 면역매개성 괴사성 근육병증

② 신경계 : 특정 뇌신경 기능장애(미각이상, 외안구운동장애, 안면(얼굴)불완전마비 등), 떨림, 어지러움(dizziness), 현기증(vertigo), 기억상실, 감각이상, 말초신경병증, 말초신경마비, 정신장애, 불안, 수면장애(불면 및 악몽 포함), 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 3주)은 편차가 있다.

③ 호흡기계 : 특히 장기투여 시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

④ 과민증 : 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된 바 있다. : 아나필락시스, 혈관부종, 홍반(붉은 반점)루푸스양 증후군, 류마티스성다발성근육통, 피부근육염, 혈관염, 자색반(자주색반점), 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성(적혈구 파괴성)빈혈, 항핵항체양성, 적혈구침강(가라앉음)속도 증가, 호산구증가증, 관절염, 관절통, 두드러기, 무력증, 광과민증, 발열, 오한, 홍조, 권태, 호흡곤란, 독성표피괴사용해, 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 다형홍반(여러모양의 붉은 반점).

⑤ 소화기계 : 췌장염, 간염(만성 활성간염 포함), 담즙울체(쓸개즙정체)성 황달, 간지방 변화 및 드물게 간경화, 전격성(급격히 발병하는) 간괴사, 간암 : 식욕부진, 구토, 치명적 및 비치명적 간부전(간기능상실)

⑥ 피부 : 탈모증, 가려움증, 다양한 피부변화(결절(튀어나온 부위), 착색, 피부/점막건조, 머리카락/손톱의 변화)

⑦ 생식기 : 여성형유방증, 성욕감퇴, 성기능장애(발기부전 포함)

⑧ 눈 : 백내장 진행(수정체혼탁), 눈근육마비

⑨ 임상검사치 이상 : 아미노전이효소, ALP, γ-GT, 빌리루빈치 상승, 갑상선기능 이상

⑩ 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복(빈 속)혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압)

5. 일반적 주의

1) 환자를 위한 정보 : 환자에게 이 약과 병용(함께 복용(사용))투여할 수 없는 약물에 대해 알리고, 이 약 투여 중 설명되지 않는 근육통, 압통(누르는 통증), 근육약화의 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다(1.경고, 1)근육병증/횡문근융해(횡문근용해) 항 참조). 환자는 다른 의사에게 새로운 약물을 처방받을 경우, 이 약을 복용하고 있음을 알려야 한다. 치료 시작 전 및 간 손상의 증상 또는 징후가 나타날 경우 간효소 검사를 실시할 것을 권장한다. 이 약을 복용하는 모든 환자들에게 피로, 식욕부진, 우측상단복부불쾌, 흑뇨 또는 황달을 포함하는 간손상을 나타낼 수 있는 어떠한 증상이더라도 즉시 보고하도록 조언해야 한다.

2) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여 전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.

3) 투여 전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 등도 고려한다.

4) 투여 중에는 혈중지질농도를 정기적으로 검사하고 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.

5) 이 약에 의한 지질단백질(혈청 콜레스테롤 포함)의 감소가 심장혈관의 이환율, 사망률 또는 총 사망률에 미치는 영향에 대해서는 확립되어 있지 않다.

6) 지질단백질(a)[LP(a)] : 일부 환자들에서 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤 수치를 감소시키는 유익한 효과는 LP(a) 수치의 동반 증가로 인해 일부 무뎌질 수 있다. 임상시험에서 더 많은 사례가 수집될 때까지 가능할 경우, 이 약으로 치료를 받는 환자의 LP(a)를 측정한다.

7) 이 약은 LDL 상승에 의해 총콜레스테롤치가 상승된 환자(Ⅲ형)에 대해서는 연구된 바 없다.

8) 이 약은 고트리글리세라이드혈증이 주증상인 Ⅰ, Ⅳ 및 Ⅴ형의 경우에는 사용하지 않는다.

9) 기능적 LDL 수용체 결핍인 드문 동형 가족형 고콜레스테롤혈증에 대해서는 유효성이 확립되어 있지 않다. 기능을 가진 LDL 수용체가 없으므로 이 약은 이러한 동형 환자에서의 효과가 없거나 적게 나타나고, 혈청 아미노전이효소수치를 더 상승시킬 가능성이 있다.

10) 투여량은 환자의 약물에 대한 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격으로 조절하는데 콜레스테롤치를 정기적으로 관찰하여 목표수치까지 떨어지면 투여량을 감량(줄임) 조절한다.

11) 중증(심한 증상) 고콜레스테롤혈증 : 중증(심한 증상) 고콜레스테롤혈증인 일부 환자들은 이 약의 혈장 농도를 증가시키기 위하여 고용량(1일 80mg)을 투여한다.

12) 아미노전이효소수치가 상승할 수 있으므로 혈청 아미노전이효소수치가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능 검사를 신속하게 자주(투여초기 15개월간은 4-6주 간격으로) 실시한다.

13) 이 약으로 인해 CK 및 아미노전이효소수치가 상승될 수 있는데(1.경고 및 3.이상반응 항 참조) 이 약을 투여중인 환자의 가슴통증의 감별진단 시 이 점이 고려되어야 한다.

14) 이 약은 신장(콩팥)으로 크게 배설되지 않기 때문에, 중등도의 신장애(신장장애) 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증(심한 증상)의 신장애(신장장애) 환자(크레아티닌청소율 < 30㎖/분)에서 1일 20㎎ 이상을 투여할 경우에는 투여여부 및 용량을 신중히 고려한다.

15) 내분비기능 : HMG-CoA 환원효소억제제는 콜레스테롤 합성을 저해하고, 같은 이론으로 부신(콩팥위샘) 그리고/또는 생식샘 스테로이드의 생산을 저해할 수 있다. 이 계열의 다른 약들로 진행된 임상시험 결과에 따르면 기저 및 예비 스테로이드 수치에 미치는 약물의 영향은 불일치하였다. 그러나 임상시험 결과는 이 약이 기저 혈장 코르티솔 농도를 감소시키거나 부신(콩팥위샘) 예비능력(adrenal reserve)을 손상시키지 않으며, 기저 혈장 테스토스테론 농도를 감소시키지 않는 것을 보여주었다. 다른 HMG-CoA 환원효소억제제는 HCG에 반응하여 혈장 테스토스테론의 감소를 나타내었다. 동일한 시험에서 21명의 남자에게 이 약 40mg을 16주간 매일 투여한 후에 HCG에 대한 평균 테스토스테론의 반응은 약간 있었지만 유의하게 감소하지는 않았다. 남성 생식능에 대한 HMG-CoA 환원효소억제제의 영향에 대한 것은 충분한 수의 남성 환자들에 대해 연구되지 않았다. 폐경전의 여성에서 뇌하수체 성선계에 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 이 약을 투여 받는 환자에서 내분비 장애의 증거가 있는 경우 적절하게 평가되어야 한다. HMG-CoA 환원효소억제제 또는 다른 지질저하제를 내인성 스테로이드 호르몬의 양이나 활성을 저하시킬 가능성이 있는 약물(케토코나졸, 스피로노락톤, 시메티딘 등)과 병용(함께 복용(사용))투여하는 경우에는 신중히 투여한다.

16) CoQ_{10} 수치(유비퀴논) : 단기 임상시험에서 이 약 및 다른 스타틴계 약물로 치료받은 환자의 혈장 CoQ_{10} 수치가 상당히 감소한 것이 관찰되었다. 스타틴계 약물의 장기투여에 의한 CoQ_{10} 결핍의 임상 중요성은 아직 확립되지 않았다.

17) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현(드러냄)되는 양상으로는 호흡곤란, 가래가 없는 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

18) 눈 : 현재 임상시험으로부터 얻어진 장기투여 자료는 이 약의 사람 수정체에 대한 이상반응을 보여주지 않는다.

19) 피부 : 지금까지 과민증 증후군은 언급되지 않았다. 몇몇 예에서 호산구증가증과 피부 발진이 이 약의 투여와 관련이 있다고 나타났다. 과민증이 의심된다면 이 약은 중단되어야 한다.

20) 운전이나 기계조작에 미치는 영향은 없거나 거의 없다.

21) 중추신경계(CNS)독성 : 임상적으로 정상인 개에 이 약 60mg/kg/일을 초기 용량으로 투여하였을 때 용량의존적인(용량에 비례하는) 시신경의 퇴행(retinogeniculate 섬유의 Wallerian 퇴행)이 발생하였다. 이때의 평균 혈중 농도는 사람에게 최대용량으로 투여 시 도달되는 혈중 농도의 약 30배 이상이다(총 효소억제활성에 의해 측정). 개에 이 약 180mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 전정(평형기능) 와우기관(달팽이관)에 Wallerian 유사 퇴행 및 망막 갱글리온 세포의 염색질 용해가 관찰되었고 이 때의 평균 혈중 농도(C_{max})는 60mg/kg/일 투여 시와 유사하였다. 이 약 180mg/kg/일의 용량으로 개에 투여 시 혈관주위의 출혈 및 부종(부기), 혈관주위의 단핵구 침윤, 혈관주위에 피브린의 침착 및 소혈관의 괴사를 특징으로 하는 CNS 혈관의 손상이 관찰되었으며 이때의 평균 혈중 농도는 사람에게 1일 80mg의 용량으로 투여 시 도달되는 혈중 농도의 약 30배였다. 이 계열의 다른 약에서도 이와 유사한 CNS 혈관손상이 관찰되었다. 개에게 이 약을 180mg/kg/일씩 11주 및 28주 투여 시, 60mg/kg/일씩 1년간 투여 시 백내장이 발생하였다.

22) 발암성, 기형발생, 생식독성

21개월간의 발암성시험에서 마우스에 이 약을 500mg/kg/일의 용량으로 투여 시 암수 모두에서 간세포의 악성종양 및 선종의 발생률이 통계상 유의하게 증가하였다. 이때의 총 혈중 약물 노출량은 사람에게 최대용량으로 투여 시 도달되는 약물 노출량의 약 3~4배 이상이다(약물 노출량은 추출된 혈장의 총 HMG-CoA 환원효소억제 활성에 의해 측정). 20, 100mg/kg/일의 용량으로 투여 시 종양은 증가하지 않았으며, 이때의 약물 노출량은 사람에게 1일 80mg의 용량으로 투여 시 도달되는 약물 노출량의 약 0.3~2배였다. 사람의 약물 노출량의 약 4배 일 때 암컷에서 폐선종증이 관찰되었다(마우스에게 단위체중 당 임상 용량의 300배를 투여하였지만 마우스의 총 억제활성의 혈중 농도는 이 약 80mg을 투여한 사람의 혈중 농도의 4배에 해당하는 정도임). 사람의 약물 노출량의 1~2배에 노출되기 시작한 마우스 위의 분비샘이 없는 점막층(non-glandular mucosa)에 유두종의 발생이 증가하였고, 분비샘이 있는 점막층은 영향을 받지 않았다. 사람의 위는 분비샘이 있는 점막층만 가지고 있다. 24개월간의 랫트에 대한 발암성시험에 의하면 이 약을 1일 80mg 투여 받은 사람의 약물 노출량의 2~7배에 해당하는 약물 노출량에서 수컷의 간세포 발암성은 용량이 증가함에 따라 증가하였다. 다른 HMG-CoA 환원효소억제제에 의해 랫트에서 갑상선 신생물의 발생증가를 볼 수 있다. 25mg/kg/일의 용량(80mg/kg/일 투여 시 임상 혈장 농도의 11배 이상, AUC로서)으로 투여 시 암컷에서 갑상선여포상선종의 발생률이 증가하였다. 이 계열 중 화학적으로 유사한 약을 마우스에 25, 100, 400mg/kg을 72주간 투여한 결과에서 평균 혈청 약물농도는 40mg을 경구투여한 사람의 평균 혈청 약물농도보다 약 3, 15, 33배 높았다(효소 억제 활성에 의해 측정). 간암은 고용량 암컷 및 중간용량 및 고용량군의

수컷 중 발생률이 가장 높은 90%에서 간암의 발생이 유의하게 증가하였으며 중간용량 및 고용량군의 암컷에서 간선종의 발생률이 증가하였다. 또한 중간용량 및 고용량군의 암수에서 폐암의 발생률이 증가하였고 고용량군에서 Harderian선의 종양의 발생이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다.

Salmonella typhimurium 돌연변이 균주를 사용한 미생물 변이원성 시험 결과 랫트 또는 마우스의 간대사활성 존재 유무와 상관없이 변이원성에 대한 증거가 발견되지 않았으며 랫트 또는 마우스의 간세포를 이용한 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay), V-79 포유류 세포를 이용한 돌연변이시험, CHO 세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 마우스 골수세포에 대한 체내소핵시험 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았다. 개에게 20mg/kg/일로 투여를 시작하였을 때 용량관련 고환의 위축, 정자생성의 감소, 거대세포 형성이 관찰되었다. 이 계열의 다른 약에서도 유사한 결과가 나타났다. 랫트에게 이 약을 투여한 시험에서 약물과 관련된 수태능(임신능력)에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 그러나 이 계열의 유사한 약물의 시험에서 수컷 랫트에 34주간 25mg/kg의 용량으로 투여 시 수태능(임신능력)이 감소하였으나 동량을 11주간 투여한 다른 생식독성시험에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았다. 동일한 환원효소억제제 180mg/kg/일의 용량으로 랫트에게 투여 시 정세관의 퇴행(정자발생상피의 괴사 및 소실)이 관찰되었다. 두 시험 모두 랫트의 고환에 조직학적인 변화는 관찰되지 않았다. 이러한 결과의 임상적 유의성은 확실하지 않다.

23) 동 제제를 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여 시 HbA1c 및 공복(빈 속) 혈당 수치 증가가 보고되었다.

24) 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(공복(빈 속)혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

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

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사되지만 CYP3A4 억제활성은 없다.; 따라서 CYP3A4에 의하여 대사되는 다른 약물의 혈장 농도에 영향을 미친다고 예상되지 않는다. 아래의 강력한 CYP3A4 억제제는 이 약의 배설을 감소시킴으로써 근육병증의 위험성을 증가시킨다. CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물(예 : 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 에리트로마이

신, 클래리트로마이신, 텔리트로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 보세프레비어, 텔라프레비어, 네파조돈)과 병용(함께 복용(사용))투여하지 않는다. (1. 경고, 1) 근육병증/횡문근융해(횡문근용해) 항 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조) 시험관내 실험들을 통해 보리코나졸이 이 약의 대사를 저해하는 것으로 알려졌다. 이 약과 보리코나졸을 병용(함께 복용(사용))투여한다면, 횡문근융해증(횡문근용해)을 포함하는 근병증(근육병증) 위험성을 감소시키기 위해 이 약의 용량조절이 필요할 수 있다.

2) 단독으로 투여 시 근육병증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용 : 겜피브로질, 다른 피브레이트계 약물, 니코틴산 (1일 1g 이상)은 강력한 CYP3A4 억제제는 아니지만 단독으로 투여 시 근육병증을 유발할 수 있으며 이 약과 병용(함께 복용) 시 근육병증의 위험성이 증가한다(1.경고, 1)근육병증/횡문근융해(횡문근용해) 항 참조).

3) 사이클로스포린 : 사이클로스포린과 이 약을 병용(함께 복용(사용))투여하면 근병증(근육병증)/횡문근융해증(횡문근용해) 위험성이 증가한다.

4) 다나졸, 딜티아젬 또는 베라파밀 : 고용량의 이 약과 다나졸, 딜티아젬 또는 베라피밀의 병용(함께 복용(사용))투여에 의하여 근육병증/횡문근융해(횡문근용해)의 위험성이 증가한다(1.경고, 1)근육병증/횡문근융해(횡문근용해) 항 참조).

5) 아미오다론 : HMG-CoA 환원요소억제제 계열과 밀접하게 관련된 약물과 아미오다론의 병용(함께 복용(사용))투여에 의하여 근육병증/횡문근융해(횡문근용해)의 위험성이 증가한다(1.경고, 1)근육병증/횡문근융해(횡문근용해) 항 참조).

6) 푸시딘산(경구 또는 정맥주사) : 이 약과 푸시딘산(경구 또는 정맥주사)을 병용(함께 복용(사용))투여하는 환자에서 근육병증/횡문근융해(횡문근용해)의 위험성이 증가할 수 있다(1.경고, 1)근육병증/횡문근융해(횡문근용해) 항 참조). 푸시딘산과 이 약 간의 약물상호작용과 관련된 임상적 자료는 없다.

7) 자몽주스 : 자몽주스는 CYP3A4를 저해하는 한 가지 이상의 성분을 함유하고 있어서 CYP3A4에 의해 대사되는 약물들의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 일반적인 섭취량(하루250mL 1컵)의 효과는 아주 적고(AUC로 측정된 바, HMG-CoA 환원효소억제제의 혈장에서의 활성이 34% 증가한다.) 임상적으로 유의한 영향은 없다. 반면에, 다량(하루 1L 이상)의 섭취는 이 약 치료요법동안 HMG-CoA 환원효소억제제의 혈장에서의 활성을 크게 증가시키기 때문에 피해야한다(1.경고, 1)근병증(근육병증)/횡문근융해(횡문근용해) 항 참조).

8) 프로프라놀롤 : 건강한 피험자에게 로바스타틴 과 프라프라놀롤을 병용(함께 복용(사용))투여 했을 때 로바스타틴과 그 대사체의 AUC를 약간 감소시켰고 로바스타틴 대사체의 C_{max}를 유의하게 감소시켰다. 그러나 이 약과 베타차단제를 병용(함께 복용(사용))투여 받은 환자에서 보고된 임상적으로 유의한 상호작용은 없다.

9) 디곡신 : 고콜레스테롤혈증 환자에게 로바스타틴과 디곡신을 병용(함께 복용(사용))투여 했을 때, 디곡신의 혈장 농도에 영향을 미치지 않았다.

10) 쿠마린계 항응고제 : 와파린을 투여 중인 환자에게 로바스타틴을 투여한 소규모 임상시험 결과에서 프로트롬빈 시간에는 영향이 없었다. 그러나, 다른 HMG-CoA 환원효소억제제를 저용량의 와파린을 투여한 건강한 피험자에게 투여했을 때 프로트롬빈 시간이 2초 이하로 증가되었다. 또한 쿠마린계 항응고제과 로바스타틴을 병용(함께 복용(사용))투여한 일부 환자들에서 출혈 그리고/또는 프로트롬빈 시간 증가가 보고된 바 있으므로, 항응고제 투여 환자에서는 로바스타틴 투여전과 투여초기에 측정한 프로트롬빈 시간 사이에 유의한 변화가 없음을 확인한다. 프로트롬빈 시간의 변동이 안정화되면, 항응고제 투여 환자에게 일반적으로 권장되는 간격으로 측정할 수 있다. 이 약의 용량을 증감할 경우, 같은 과정을 반복한다. 항응고제를 투여하지 않은 환자에서는 이 약으로 인한 출혈과 프로트롬빈 시간의 변화가 수반되지 않는다.

11) 이뇨제, 비스테로이드성 소염제(항염증제) 및 경구 혈당강하제(클로르프로파미드, 글리피지드, 글리벤클라미드, 인슐린) : 이 약과 병용(함께 복용(사용))투여 시 유의성 있는 상호작용은 나타나지 않았다.

12) 내인성 스테로이드 호르몬의 양이나 활성을 저하시킬 가능성이 있는 약물(스피로노락톤, 시메티딘 등)과 병용(함께 복용(사용))투여하는 경우에는 신중히 투여한다.

13) 담즙(쓸개즙)산 제거제 : 예비시험자료에서 이 약과 담즙(쓸개즙)산 제거제인 콜레스티라민은 콜레스테롤 저하작용을 가지는데 상가작용이 있음을 보여주었다. 이 약이 콜레스티라민이나 다른 레진과 함께 병용(함께 복용)될 때에는 이 약의 흡수가 레진에 의해서 저해될 수 있기 때문에 적어도 두 시간 간격을 두고 투여해야 한다.

14) 안지오텐신 전환효소 억제제 : 인슐린의존성 당뇨병과 경증(경증상)의 신장애(신장장애)가 있는 한 명의 환자에서 이 약을 안지오텐신 전환효소 억제제(리시노프릴)와 함께 투여했을 때, 근육염(근육통과 CK의 상승)과 관련된 고칼륨혈증이 보고된 바 있다.

15) 콜키신 : 콜키신과 이 약을 병용(함께 복용(사용))투여했을 때 횡문근융해증(횡문근용해)을 포함하는 근병증(근육병증) 사례들이 보고되었다. (1. 경고, 1) 근육병증/횡문근융해(횡문근용해) 항 참조)

16) 라놀라진 : 라놀라진과 이 약을 병용(함께 복용(사용))투여했을 때 횡문근융해증(횡문근용해)을 포함하는 근병증(근육병증) 위험성이 높아질 수 있다.(1. 경고, 1) 근육병증/횡문근융해(횡문근용해) 항 참조)

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. HMG-CoA 환원효소억제제의 자궁내 노출에 의한 선천성 기형이 드물게 보고되었다. 임신 중에 이 약 또는 이 약과 구조가 유사한 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제에 노출된 임부 약 100명을 대상으로 전향적 조사를 실시한 결과 선천성 기형, 자연유산 및 태아의 사망/사산의 발생률은 전체 인구에 대한 발생률에 비해 증가되지 않았다. 선천성 기형의 발생률이 자연발생률보다 3~4배 높은 경우는 이 조사에서 조사대상자 수가 적어 나타난 결과로 이약에 의한 영향을 배제할 수 있다. 조사대상의 89%가 임신 전에 복용을 시작하여 임신 3개월 이내에, 임신이 확인된 직후 복용을 중단하였다. 이 약으로 모체 치료를 할 경우, 태아에서 콜레스테롤 생합성의 전구체인 메발로네이트 수치를 감소시킬 수 있다. 동맥경화증은 만성질환이며, 대개 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기치료 결과에 영향을 주지 않는다. 이러한 이유로 이 약은 임부 또는 임신할 가능성이 있는 여성에는 투여해서는 안 된다. 이 약을 가임 여성에게 투여할 때에는, 임신하지 않았을 가능성이 매우 높을 경우에만 투여해야 하고 잠재적 위험성을 알려야 한다. 이 약 투여 중 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 총체적 위험을 고려한다.(2.다음 환자에는 투여하지 말 것, 3)임부, 수유부 항 참조).

2) 수유부

이 약의 모유로의 이행은 알려진 바 없으나 다른 종류의 약에서 소량 모유 중으로의 이행이 보고되어 있고 모유로 이행시 유아에게 심각한 이상반응을 유발할 수 있으므로 이 약을 투여하는 경우 수유를 중지한다(2.다음 환자에는 투여하지 말 것, 3)임부, 수유부 항 참조).

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않다. 또한 20세 미만의 환자에 대하여는 연구되어 있지 않으므로 투여하지 않는 것이 바람직하다.

9. 고령자(노인)에 대한 투여

이 약의 약동학시험 결과, 70~78세 고령자(노인) 환자의 평균 혈장 HMG-CoA 환원효소 억제 활성은 18~30세 연령(나이)의 환자와 비교 시 약 45% 더 높았다. 그러나 고령자(노인)를 대상으로 한 임상시험 결과, 연령(나이)에 따른 약동학 차이에 따라 용량 조절이 필요하지 않다는 것을 나타내었다. 이 약을 사용한 두 개의 대규모 임상시험(EXCEL 및 AFCAPS/TexCAPS)에서 21%(3094/14850)가 65세 이상이었다. 고령자(노인) 환자에서의 지질저하 효능은 보다 젊은 환자와 비교하였을 때 이와 동등하였으며, 1일 20~80mg 용량 범위에서 안전성의 전반적인 차이가 없었다.

10. 과량투여시의 처치

마우스에 이 약을 경구투여 하였을 때, 치사량(중앙값)은 15g/m^2을 넘었다. 5명의 건강한 피험자에서 이 약을 단회 투여용량으로 200mg 까지 투여 받았을 때 임상적으로 유의한 이상반응 없었다. 이 약의 과량투여 투약오류가 일부 보고되었으며 최대투여량은 5~6g이었다. 이때, 모든 환자들은 특별한 증상이 없었고 후유증 없이 회복되었다. 더 많은 정보가 입수되기 전까지는 이 약의 과량투여 시에 특정한 처치를 하지 않도록 한다. 사람에서 이 약 및 이 약의 대사산물의 투석 능력은 현재까지 알려져 있지 않다.

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 한다.