

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자
- 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
- 4) 소아
- 5) 중증의 간·신부전 환자
- 6) 근병증 환자
- 7) 담즙울체 환자
- 8) HDL콜레스테롤 상승이 동반된 hyperalphalipoproteinaemia에 의한 고콜레스테롤혈증에는 투여 하지 않는다.
- 9) 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 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 중증의 간장애 또는 그 병력이 있는 환자(이 약은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다.)
- 2) 중증의 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(횡문근융해증 보고예의 다수가 신기능장애 환자이고, 또한 횡문근융해증에 수반하여 급격한 신기능악화가 보고되어 있다.)
- 3) 피브레이트계 약물(베자피브레이트 등), 면역억제제(사이클로스포린 등), 니코틴산, 에리스로마 이신을 투여중인 환자(횡문근융해증이 나타나기 쉽다.)
- 4) 알코올 과다섭취 환자
- 5) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

3. 이상반응

1) 과민증: 때때로 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지한다. 또한 아나필락시스, 혈소판감소, 백혈구 감소, 용혈성 빈혈, 항핵항체(ANA) 양성, 혈액침강속도 증가, 혈관 염, 루푸스양증후군, 광과민증, 혈압강하, 혈관부종, 피부근염이 나타날 수 있다. 드물게 소양증 이 나타날 수 있다.

2) 소화기계: 때때로 설사, 구역, 구토, 변비, 복통, 위부불쾌감, 드물게 구내염, 가슴쓰림, 복부팽만감, 식욕부진 등이 나타날 수 있다.

3) 간장: 때때로 ALT, AST, ALP, LDH, γ -GTP, 총빌리루빈치 상승 등의 간기능 이상이 나타날 수 있다.

4) 신장: 때때로 BUN, 혈청 크레아티닌치의 상승이 나타날 수 있다.

5) 골격근: 근육통, 무력감, CPK상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타나고 이에 수반하여 급성 신부전 등의 중증 신장애가 나타날 수 있으므로 주의한다. 관절염, 관절통, 근육병변이 보고되어 있다.

6) 정신신경계: 드물게 두통, 어지러움, 불면, 말초신경병증, 우울증, 권태감, 피로, 수면장애 등이 나타날 수 있다.

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.

7) 내분비계 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 콜레스테롤 합성을 억제하고 혈중 콜레스테롤 농도를 감소시킴으로 이론적으로 부신 및 생식선의 스테로이드 합성을 감소시킨다. 남성 및 폐경 후 여성에게 프라바스타틴을 투여한 결과 스테로이드 호르몬 농도에 대한 영향은 나타나지 않았다. 21명의 남성을 대상으로 실시한 임상시험에서 프라바스타틴 40 mg을 16주 동안 투여 후 융모성생식선자극호르몬에 반응하는 평균 테스토스테론농도는 유의성 있게 감소하였다. 그러나 융모성 생식선자극호르몬의 자극에 의해 혈중 테스토스테론의 농도가 50%이상 증가한 환자의 백분율은 변함이 없었다. HMG-CoA 환원효소 억제제의 정자생성과 수정율에 대한 효과는 적절한 수의 환자를 대상으로 실시되지 않았다. 폐경기 전의 여성의 경우 프라바스타틴의 뇌하수체 성선축에 대한 영향은 알려져 있지 않다. 내분비기능 이상 증상을 나타내는 환자에게 프라바스타틴 투여는 적절하게 평가되어야 한다. 스테로이드 호르몬의 활성 및 혈중 농도를 감소시키는 다른 약물(케토코나졸, 스피로노락톤, 시메티딘)을 투여받는 환자에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 다른 콜레스테롤 억제제를 투여하는 경우 주의해야 한다.

8) 중추신경계 : 25mg/kg/일의 용량으로 개에 투여시 혈관주위의 출혈 및 부종, 혈관 주위의 단핵구 침윤을 특징으로 하는 CNS 혈관의 손상이 관찰되었으며 이때의 평균 혈중농도는 사람에게 1일40 mg의 용량으로

투여시 도달되는 혈중농도의 약 50배 이상이다. 이 계열의 다른 약에서도 이와 유사한 CNS 혈관 손상이 관찰되었다. 화학적으로 구조가 유사한 이 계열의 다른 약을 임상적으로 정상인 개에 60mg/kg/일을 초기용량으로 투여하였을 때 용량 의존적인 시신경의 퇴행(retinogenuclate섬유의 Wallerian 퇴행)이 관찰된 바 있다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 최대 용량으로 투여시 도달되는 혈중농도의 약 30배 이상이다. 개에 180mg/kg/일 씩 14주간 투여한 결과 전정 와우기관에 Wallerian 유사 퇴행 및 망막 갱글리온 세포의 염색 질 용해가 관찰되었고 이 때의 혈중농도는 60mg/kg/일 투여시와 유사하였다.

9) 발암성, 최기형성, 생식독성: 랫트에 10, 30, 100 mg/kg의 용량으로 2년간 투여한 결과 최고용량군의 수컷에서 간세포 암종의 발생률이 증가하였다. mg/kg을 기준으로 랫트에게 사람용량의 125배 이상을 투여했지만, AUC로 측정하면, 혈중약물농도는 사람에게 40 mg을 투여했을 때보다 단지 6-10배 이상이었다. 마우스에 250, 500 mg/kg/day의 용량으로 2년간 투여한 결과 두 군 모두 수컷과 암컷에서 간세포 암종의 발생률이 증가하였다. 두 용량군에서 암컷의 경우 폐 선종이 증가하였다. 혈중 약물농도는 AUC로 측정할 경우 사람에게 40 mg을 투여했을 때보다 30-40배(250mg/kg/day)와 50배(500 mg/kg) 이상이었다. 2년간 100mg/kg의 용량으로 마우스에게 투여한 결과 약물에 의한 종양은 발견되지 않았다. 랫트의 간대사가 활성화되거나 되지 않았을 때 in vitro에서 변이원성의 증거는 관찰되지 않았다. 뿐만 아니라 마우스의 lethal test, 소핵시험에서 변이원성의 증거가 발견되지 않았다. 랫트에 1일 500mg/kg 이상의 용량으로 투여한 결과 수정율이나 일반적인 생식행위에 대한 이상반응은 나타나지 않았다. 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제를 34주간 수컷랫트에 25mg/kg의 용량으로 투여한 결과 수태능이 감소하였으나 동량을 11주간 투여한 다른 생식독성시험에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았다. 같은 HMG-CoA 환원효소 억제제를 180mg/kg/일의 용량으로 투여시 수정관의 퇴행(정자 생성 외피의 과사 및 소실)이 관찰되었다. 프라바스타틴 투여시 이러한 결과들이 나타나지 않았으나, 이 계열의 두 개의 유사 약물은 개에서 약물과 관련된 고환 위축, 정자생성감소, 정모세포 퇴행, 거대세포 생성을 유발하였다. 이러한 결과의 임상적 유의성은 확실하지 않다.

10) 기타: 때때로 요산상승, 혈뇨, 부종, 탈모, 발기부전이 나타날 수 있다.

11) 다음과 같은 이상반응이 나타날 수 있으나 인과관계는 불명확하다.

① 소화기계: 궤양, 위염

② 피부: 다양한 피부변화(소결절, 탈색, 피부·점막건조, 모발·손톱 변화)

③ 정신신경계: 특정 뇌신경의 기능장애(미각변화, 외안구운동장애, 안면마비), 진전, 기억력상실, 말초신경마비

④ 눈: 백내장(수정체 혼탁), 안근마비

⑤ 과민증: 류마티스성 다발성 근육통, 두드러기, 발열, 홍조, 무력감, 호흡곤란, 자반증, 다형 홍반, 호산구증다증, 오한, 피부점막안증후군(Stevens-Johnson 증후군) 등이 나타날 수 있다.

⑥ 기타: 갑상선기능 이상, 간지질 변화, 경변, 간암

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

① 신경계: 중증 근육 무력증

② 정신신경계: 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울

③ 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례

④ 비뇨생식기계: 성적 기능이상

⑤ 위장관계: 치명적 및 비치명적 간부전

⑥ 눈 장애: 안근 무력증

⑦ 당뇨병: 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중 성지방수치 상승, 고혈압)

⑧ 근골격계 및 결합조직 장애: 면역매개성 과사성 근육병증

4. 일반적 주의

1) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.

2) 투여전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 등도 고려한다.

3) 투여중에는 혈중 지질농도를 정기적으로 검사하고 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.

4) 골격근: 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근염 유발과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근염의 일상적 증후나 CPK치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.

5) 기능적 LDL 수용체 결핍인 동형 가족형 고콜레스테롤혈증에 대해서는 유효성이 확립되어 있지 않다.

6) 이 약은 고트리글리세라이드혈증이 주증상인 I, IV 및 V형의 경우에는 사용하지 않는다.

7) 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다.

8) 환자를 위한 정보: 이 약 투여 중 설명되지 않는 근육통, 무력감 또는 근 쇠약이 불쾌감이나 열을 동반할 경우 즉시 의사에게 알려야 한다.

9) 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.

10) 간 기능 장애 : 이 약을 복용함으로써 혈청 아미노 전이 효소 수치 증가가 보고된 바 있다. 대부분의 경우, 시작 직후에 나타났고 증상을 동반하지 않았으며 치료를 계속하거나 잠시 중단한 이후 개선되었다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 알코올을 상당량 소비하는 환자 및/또는 간질환 병력이 있는 환자의 경우 간 손상 위험성이 높을 수 있다.

이 약의 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 간효소 검사를 고려해야 하며, 이 약은 급성 간부전 환자 또는 비대상성 간경화 환자에서 금기된다. 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.

11) 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 중단이 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.

12) 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.

13) 근병증 및 횡문근 용해 : 이 약을 복용함으로써 근병증과 횡문근 용해가 발생할 수 있다. 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신손상과 치명적인 사례를 동반하는 횡문근 용해가 이 약을 포함한 스타틴계 약물의 투여로 인해 발생하였다. 근병증의 위험요소에는 65세 이상, 조절되지 않는 갑상선 저하증, 신 기능 장애, 그리고 특정 다른 약물(기타 지질 저하제 포함)이 포함된다.

젬피프로질을 투여 중인 환자에게는 이 약이 권고되지 않는다. 사이클로스포린과 마크로라이드 항생제를 투여 중인 환자에게는 이 약의 투여 용량이 제한된다. 나이아신, 피브레이트, 콜키신과 병용할 경우 근병증 및 횡문근 용해의 위험이 증가할 수 있다. CK(크레아틴 인산 활성 효소) 수치가 현저하게 상승하거나 근병증이 진단 또는 의심되는 경우 이 약의 투여 중단을 고려해야 한다. 이 약의 투여 중단 시 근육 증상과 CK 증가가

해소될 수 있다. 횡문근 용해의 이차적인 신부전 발생 위험이 높은 급성 또는 중증 환자(예: 패혈증, 쇼크, 심각한 혈량 저하, 대수술, 외상, 중증의 대사/내분비/전해질 장애, 조절되지 않는 뇌전증)의 경우 이 약의 일시적 투여 중단을 고려해야 한다.

이 약의 투여를 개시하거나 용량을 높일 경우, 환자에게 근병증과 횡문근 용해의 위험성을 알려야 한다. 원인을 알 수 없는 근육 통증, 압통 또는 쇠약, 특히 병감(권태) 또는 열이 동반될 경우 즉시 의사에게 알리도록 환자를 지도한다.

14) 드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

5. 상호작용

1) 니코틴산 및 그 유도체, 프로부콜, 겐피브로질과 같은 다른 고지혈증약과의 병용투여는 이 약의 생체내 이용율에 변화를 주지 않는다.

2) 이 약은 콜레스티라민 투여 1시간 전 또는 4시간 후에 투여하는 것이 바람직하다.

3) 아스피린 또는 와르파린과의 상호작용은 나타나지 않았으나 이 약의 유사약물(로바스타틴)과 쿠마린계 항응고제의 병용투여시 출혈 및 프로트롬빈 시간의 연장이 보고되어 있다.

4) 이 약은 안티피린의 대사에 영향을 미치지 않으므로, 동일 기전(Cyt P450)에 의해 대사되는 다른 약물(페니토인, 퀴니딘)과의 상호작용은 나타나지 않았다.

5) 이 약의 생체내 이용율은 이 약 투여 1시간 전에 투여된 제산제나 시메티딘에 의해 영향을 받지 않는다.

6) 사이클로스포린과 이 약을 병용투여했을 때 근병증/횡문근용해증 위험성이 증가한다. 사이클로스포린과 병용투여할 때 이 약을 일일 20mg 단회투여로 제한한다.

7) 이 약은 임상시험에서 이노제, 항고혈압약, 디기탈리스, ACE저해제, 칼슘채널차단제, 베타차단제, 니트로글리세린과 함께 투여되어 이상반응을 나타내지 않았다.

8) 콜키신 : 콜키신과 이 약을 병용투여했을 때 근병증/횡문근용해증 위험성이 증가되었다.

9) 겐피브로질 : 겐피브로질과 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증/횡문근용해증 위험성이 증가했으므로 이 약과 병용투여는 피해야 한다.

10) 다른 피브레이트계 약물 : HMG-CoA 환원효소 저해제 투여 중 다른 피브레이트계열 약물을 동시에 투여할 경우 근병증 위험성이 증가한다고 알려져 있기 때문에, 이 약과 병용투여할 때 주의해야 한다.

11) 니코틴산 : 니코틴산과 병용투여하였을 때 골격근 효과 위험성이 높아질 수 있으므로 이 약의 용량 조절이 고려되어야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약과 같은 HMG-CoA 환원효소저해제는 태아발육에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다. 또한 이 약 투여중 임신이 되었을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 총체적 위험을 고려한다.

2) 동물실험(랫트)에서 모유중으로의 이행이 보고되어 있으므로 수유중에는 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 감량하는 등 주의한다.

9. 의약품동등성시험 정보

(전문가를 위한 정보 참조)

10. 과량투여시의 처치

현재까지 프라바스타틴을 과량으로 3g까지 투여하여 증상이 없거나 혹은 실험실 수치가 정상범위를 벗어나는 것이 2건의 경우에서 보고되었다. 과량 투여의 경우에 환자들은 검진을 받아야 하며, 간기능을 모니터링하여야 한다.

11. 적용상의 주의

1) 콜레스테롤의 생합성은 야간에 향진됨이 보고되어 있고, 이 약의 임상시험에서도 아침 식후에 비해 저녁식 후 투여가 보다 효과적임이 밝혀져 있다. 따라서 1일 1회 투여의 경우에는 저녁 식후에 투여하는 것이 바람직하다.

2) ion-exchanger resin과 병용투여시 프라바스타틴나트륨정은 최소 1시간전 또는 4시간 후에 복용하여야 한다.

3) 제산제는 프라바스타틴나트륨정 투여 1시간 전에 복용하여야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.