

적인 크레이티닌키아제치 측정기 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다. 횡문근병증을 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 글리신과 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 글리신과 같이 처방 시 주의를 요구된다.

8) 간기능 이상 : 다른 지지제와 치료제의 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가(정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가) 2번이상 나타내며 아토르바스타틴 투여 횡환의 0.7%에서 나타나다(10mg투여어 0.2%, 20mg투여어 0.2%, 40mg투여어 0.6%, 80mg투여어 2.3 %) 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전적성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시 하는 등 충분한 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투약을 중단하고 적절한 처치를 한다. 치료 시작 전 간기능 검사를 실시하고, 그 이후 임상적으로 간기능의 중증후 보기는 환자의 경우 간기능 검사를 빈 복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에게 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 간기능 상승(그리고/또는 고빌리루빈) 또는 황달이 나타나 는 경우 즉시 치료를 중단한다. 대체 병원이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다. 아토르바스타틴은 알코올남용증과(대중중자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 황달증상 나타내지자의 상승이 지속되는 환자에서 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

9) 내분비 기능 : 이 약을 포함한 HMC-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈당 등 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴제제의 투여로 인한 혈관위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 질환환의 병력은 अभी 최근 6개월내 뇌졸중이나 임상적 허혈적증을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석 (post - hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 빈률이 높다는 보고가 있었다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보이다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 질환환의 발생(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

11) 크레이티닌키아제치 측정 : 크레이티닌키아제는 격심한 운동 후 또는 크레이티닌키아제치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안된다. 크레이티닌키아제치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5~7 일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 한다.

12) 이 약 치료 중 특히 근대감 또는 발열을 동반한 근육통증, 입열 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다.

이 약 투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 크레이티닌키아제 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우 정상상한치(ULN)의 5배 초과 치료는 중단되어야 한다.

근육중증이 증중이고 매일 불편한 경우, 크레이티닌키아제치 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 한다.

증상이 해소되고 크레이티닌키아제 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 한다.

이 약은 임상적으로 크레이티닌키아제 레벨의 현저한 증상을 나타내지 않는 횡문근병증이 진단되거나 의심될 경우 중단해야한다.

13) 피부적민약중후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사증(레일증후군), 다형홍반 : 피부적민약중후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사증(레일증후군), 다형홍반 등의 수포성 병진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투약을 중단한다.

14) 당뇨병 : 항우 당뇨병이 발현할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단은 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~<9.9mmol/L, BMI)30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압등은 진료처에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증감은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.

(1) 에트리코마이신, 클레트리코마이신 : 간기능의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에트리코마이신(1일 1회 500mg) 또는 클레트리코마이신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클레트리코마이신 또는 클레트리코마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(2) 프로테아제 억제제와의 병용 : 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라피라비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티프라노비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라피라비르를 투여하는 환자에서 이 약의 병용은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스파 프레비르, 또는 포스포네라비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여하는 환자에는, 이 약 용량이 20mg을 넘어서는 안되어 주의하여 사용해야 한다. 넬피나비르를 투여하는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg을 제한되고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다.

보세프레비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2.30 배, 2.66배 증가하였다. 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안된다.

(3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 이 약 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(1) 이 약은 p-글리코프로테인의 기질이므로 p-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 근친하고 같은 임상반응의 위험성을 증가시킨다.

3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 이질계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농

도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.

4) 리팜피린 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예, 페마피렌, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피린의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장된다. 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.

5) 이 약과 할란타르페 또는 혈당강화제 또는 혈당조절 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약은 모든 특한 형태의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

6) 약물수용성 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day 와의 병용여는 아토르바스타틴의 AUC를 4.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

7) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항장상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는 것으로 80 mg 투여 환자에서는 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항장상태의 혈장 디곡신 농도는 약 20 % 정도 증가되었다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.

8) 경구피임제 : 노르에스테른 및 에티닐페스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에스테른 및 에티닐페스트라디올 AUC가 약 20, 20 %씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.

9) 콜레스타롤 : 콜레스타롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그러나 이 약물들은 단독으로 투여하는 경우보다는 병용투여시 아토르바스타틴 콜레스타롤을 함유하는 경우 LDL-콜레스타롤을 저하하는 증가하였다.

10) 제산제 : 이 약과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 병용하는 경우용 제산제(antacid) 헨릭액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스타롤의 감소에는 영향이 없었다.

11) 위약군 : 아토르바스타틴과 위르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.

12) 안티피린 : 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동중효소를 공유하여 대되는 약제들의 상호작용은 기대되지 않는다.

13) 시메티딘 : 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.

14) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.

15) 임도핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 임도핀 10 mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.

16) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물대사에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.

17) 딜티아زم : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아زم(240 mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.

18) 지용수스 : 지용수스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분은 함유하고 있으며, 이는 지용수스 섭취량이 지나질 경우(약물 1.2 L 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

19) 푸시딘산 : 비록 아토르바스타틴과 푸시딘산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근병증과 같은 중증의 근육 이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.

20) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 강량을 고려해야 한다.
21) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근병증을 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의를 요구된다.

22) 겐미피로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 겐미피로질과 병용시 근육병증/횡문근병증 증가된 위험으로 인해, 겐미피로질과 이 약의 병용은 피해야 한다.

23) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈당강화제 및 예스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었다. 특정 약물의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

24) 다른 피브레이트계 약물 : 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.

7. 일부 및 수용부에 대한 투여

1) 이 약의 임신 중 사용은 금기이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 여성의 여성에게 투여한다.

2) 이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약으로 분비되지는 않았지만, 알려지지 않았지만, 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

1) 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성·유효성은 연구되지 않았으며, 실험결과에 대한 장기적인 영향은 알려지지 않았다.

2) 소아환자에 관한 약학적 자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40 % 증가, AUC 30 % 증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다.

고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 크레이티닌키아제치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈청단백을 결합하는 기전 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품 용량을 용기에 깨어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아야 보관한다.

12. 기타

1) 발달성 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80 mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0-24를 기준으로 8~16세 고용량을 사용한 캣트 실험에서 발달성이 없었다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량(보통 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 포우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포표준, 암컷은 간세포표면의 발생률이 증가하였다. 전신노출은 AUC=24 에 기준 6~11배 높았으나, 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물들은 이 유사한 모든 실험은 흰쥐 기준으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상척도관정용량의 12~12배 배만투여시 종양을 유발하였다. 4주의 시험관내 실험 및 종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames lest 및 Chinese 헥스타 페테스를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 헥스타 폐세포실험에서 155개 약물을 유전적으로 증가시키지 않았고, 성체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 최고 1.75 mg/kg/day까지 투여한 수컷 캣트 혹은 수컷 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 캣트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고관정용량의 100 ~140배 용량이었다. 수컷 캣트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상성이 관찰되었다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 계속 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생산 기간 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.

2) 중독성경계 특성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 사신경변성면역성상 섬유화 발리반응이 유발된다.

(1) 120mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 인체 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여된 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 사신경 공형증이 관찰되었다.
(2) 2년간 사신의 수컷 개(240 : 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 뇌출혈이 관찰되었다.
(3) 중독성경계 혈관손상혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
【포장단위】 30정, 100정, 300정

■본 의약품은 KGMP적격약제에서 제조하여 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과 되었거나 변질 냄새 또는 오염 및 손상된 제품이 발견된 경우 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

■본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

■의약품 용어설명 및 기타 자세한 약품정보는 온라인약도서관(http://drug.mfds.go.kr)의 의약품 정보를 참조하십시오.

■기타 자세한 사항이나 문의의 작성일이나 이후 변경된 내용은 소비자상담실(080-558-7575)로 문의하시기 바랍니다.

■부작용 및 한국약물안전정보센터 (1644-6223)

설명서 작성일자 : 2012.05.31

설명서 개정일자 : 2015.04.20

제조사

위더스제약(주)

경기도 안산시 미양면 제곡당2길 103

제조의뢰자

G-TRI (주)씨트리

경기도 남양주시 경강로 27