



스피틴 40mg

(무수아토르바스타틴칼슘)
(Speedin Tab.)

고지혈증 치료제

사용 전에 사용설명서를 주의깊게 읽어 보십시오. 사용설명서를 반드시 제품과 함께 보관하십시오.

스피틴정(무수아토르바스타틴칼슘)은 합성저질지하제로, 3-hydroxyl-3-methylglutaryl-coenzyme A(HMG-CoA) 환원효소 억제제입니다. 이 환원효소는 HMG-CoA가 콜레스테롤을 포함한 Sterol에 물 질의 전구체인 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 효소입니다. 스피틴정은 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apo-B 단백질, VLDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤 수치를 증가시킵니다.

【원료약품 및 그 분량】 - 이 약 1정 중 -

무수아토르바스타틴칼슘(별규) 41.44mg
(아토르바스타틴으로서 40mg)

【성 상】 흰색의 타원형 필름코팅정제입니다.

【효능·효과】

1. 다음의 심혈관계 질환에 대한 위험성 감소

- 관상동맥 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자분의
 - 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 혈관재색출 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
- 관상동맥 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 질환의 다중위험요소(당뇨병, 중, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자분의
 - 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 관상동맥 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자분의
 - 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 혈관재색출에 대한 위험성 감소
 - 울혈성심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
 - 협심증에 대한 위험성 감소

2. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이성지질혈증 (Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자분의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apo-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제

3. 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자분 (Fredrickson Type IV)의 식이요법 보조제

4. 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이성비타이포로페타인혈증 (Fredrickson Type III)

5. 동형집합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자분의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 이런 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

6. 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당하는 이형집합 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 만10세 - 만17세의 소아환자분(여성분의 경우 초경 이후의 환자분)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apo-B 단백질 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제
가. LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상< 190 mg/dL)이거나
나. LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상< 160 mg/dL)이고, 조기 심혈관 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자분에서 두 가지 이상의 다른 심혈관계 질환의 위험인자가 있는 경우

【용법·용량】

아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자분은 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있습니다.

1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형집합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이성지질혈증 환자분(Fredrickson Type IIa 및 IIb형)

이 약의 권장 초회 용량은 1일 1회 10 mg이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자분의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg (45% 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함)으로 시작할 수 있습니다. 이 약은 1일 1회 10mg~80mg의 용량범위로 투여되며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있습니다. 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료 목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2~4주 안에 지질수치를 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 합니다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것으로, 치료의 시작 및 치료반응 평가 시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장합니다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용합니다.

2. 이형집합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자분 (만10세~만17세)

권장 초회용량은 1일 10mg이며, 권장 최대 용량은 1일 20 mg입니다. (소아환자분군에서 20 mg 보다 고용량을 투여한 임상자료는 없습니다.) 투여용량은 개개의 환자분에서 권장되는 치료목표에 따라 적절히 조정합니다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 합니다.

3. 동형집합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자분

이 약의 투여용량은 1일 1회 10 mg~80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병용하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여합니다.

4. 신장전환자분

신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없습니다.

5. 노인환자분

70세 이상의 노인 환자분군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자분군과의 경우와 유사합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자분에게는 투여하지 마십시오.

- 이 약의 구성 성분에 과민한 환자분
 - 활동성 간질환 환자분 또는 혈청 트랜스아미나제치의 상승이 정상 상한치의 3배 이상 상승된 환자분
 - 간질환 환자분
 - 일부, 수유부, 피임제를 사용하지 않는 기임 여성분
출산이 가능한 연령의 여성분에 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주어야 함을 투여합니다.
 - 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 환자분에게는 투여하면 안 됩니다.(유당함유제제에 한함)
2. 다음 환자분에게는 신중히 투여하십시오.
- 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자분('이성반응' 할 참조)
 - 다음과 같은 혈문곤증에 대한 소인이 있는 환자분에 대해서는 투여를 시작하기 전에 크레이티노포스포키나제(CPK) 수치를 측정하여 신중히 투여해야 합니다.
 - 신기능 손상 또는 신장애 기원력이 있는 환자분
 - 간상성 신기능저하증 환자분
 - 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자분
 - 스타틴계열이나 피브레이트(fibrate)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자분
 - 간질환의 병력 또는 당당량의 알코올을 섭취하는 경우
 - 70세를 초과하는 노인으로 혈문곤증의 소인이 있는 환자분
3. 이상반응

1) 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋습니다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었습니다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2% 미만의 환자분에서 발생하였습니다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,069명의 환자(리피드 투여군 8,765명 대 위약 투여군 3,114명)가 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여받았으며, 위약 투여군의 4.0%와 아토르바스타틴 투여군의 5.2%에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였습니다.

2) 위약 대조임상연구에 참여한 환자분 중 아토르바스타틴과 관련한 가장 흔한 이상반응(1% 이상)은 다음과 같습니다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아닙니다.

- 전신 : 두력감
- 감 : 코인두염
- 대시계 : 고혈당증
- 소화기계 : 소화불량, 오심, 고창(배부름), 변비, 설사, 복통
- 호흡기계 : 인두·후두 통증, 코피
- 정신·신경계 : 두통, 불면증
- 근육격계 및 결합조직 : 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창
- 검 사 : 간기능 검사이상, 혈청 크레이티노포스포키나제 증가

3) 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났습니다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아닙니다.

- 정신신경계 : 약물
- 인구이상 : 시야 흐림

- 귀 및 미로 : 이명

- 소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담낭염, 담낭염체성황담, 기능성 검사치이상 (혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강개양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위·십이지장염, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이립구창(배설 뒤 남는 풍종)

- 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 비출혈

- 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 한기증, 편파민중, 졸음, 건강망, 비정상성, 성욕감소, 감각불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 파운동통, 우울증, 긴장형

- 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 전막약성, 건활약성, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CPK 상승, 혈중 미오글로빈상승

- 피부 및 부속기계 : 소양증, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부부전증, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 자루, 피부개양

- 비노생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 아간뇨, 부고환염, 유방성유방, 질출혈, 일부민노, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 뇨저류, 급박성, 비정상 사정, 자궁출혈, 척색비

- 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진

- 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 편신경성 부종, 홍통, 혈실증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종

- 특수감각 : 악취, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각이상, 녹내장, 착취각, 미각상실, 미각도약

- 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈

- 내분비 : 테스토스테론 저하, 코르티코스테라이드 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방

- 신장 : 칼륨상승, BUN상승

- 기타 : 뇌경색, 동맥, 빈맥

- 검사 : 소변 중 백혈구 양성

4) 소아환자분 (만10세 - 17세) (아토르바스타틴정제 10, 20mg에 해당)

이형 가족형 고지혈증을 가진 만10세~17세 소아환자분을 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응 프로파일은 일반성으로 위약군에서 나타난 것과 유사하였습니다. 약물과의 인과관계와 상관없이 약국 그를 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 감열이었습니다.

5) 위에 명시되지 않은 것으로서 시판 후 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.

- 정신 : 권태감, 피로

- 근골격계 : 관절통, 혈문곤증, 요통, 견팔

- 신경계 : 지각감, 미각이상

- 피부 및 부속기계 : 수포성 발진, 다형홍반, 중증성표피파괴, 스티븐-존슨증후군

- 대사 및 영양장애 : 말초부종, 체중증가

- 면역계 : 알레르기 반응(아나필락시스)

6) 혈청 크레이티닌 포스포키나제(CPK) 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1% 발생빈도 이하에 아토르바스타틴은 2.5% 발생하였습니다. 정상적 상환범위의 4배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자분 중 0.4%에서 나타났습니다. 이 환자분 중 0.1%는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였습니다.

7) 간에 대한 영향 : 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다. 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 같이 혈청 트랜스아미나제의 증가(정상상한치의 3배 이상)가 아토르바스타틴을 투여받은 환자분에서 보고되었습니다. 이러한 상승은 용량 비례적이었고, 가역적이었습니다. 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 주기적으로 간기능 검사를 하여야 합니다. 간손상의 증상증후를 보이는 환자분의 경우 간기능 검사를 실시하여야 합니다. 트랜스아미나제치의 증가를 보이는 환자분은 이러한 비정상치가 해소될 때까지 모니터링하여야 합니다. 시판전 및 시판후 임상시험에서 아토르바스타틴을 10, 20, 40, 80mg 투여 후 간기능에 대한 모니터링이 이루어졌습니다. 혈청 트랜스아미나제치의 계속적인 증가(정상상한치의 3배 이상)는 아토르바스타틴 투여 환자분에서 0.7%에서 발생하였습니다.(10mg투여군 0.2%, 20mg투여군 0.2%, 40mg투여군 0.6%, 80mg투여군 2.3%). 혈청 트랜스아미나제치의 증가는 일반적으로 황달, 다른 임상 증상 또는 중추와 연관되지 않았습니다. 아토르바스타틴의 용량감소, 일시적인 투여중단 또는 투여 중단시 트랜스 아미나제치의 투여전의 수치로 회복되었습니다. 대부분의 환자분들은 투여중단 없이 감소된 용량의 아토르바스타틴으로 치료를 계속하였습니다. 트랜스아미나제치, ALT 혹은 AST가 정상상한치의 3배 이상 증가한 경우 아토르바스타틴의 투여용량을 감소시키거나 투여를 중단하여야 합니다. 아토르바스타틴은 알코올남용(과다복용)을 감소시킬의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 합니다. 활동성 간질환 환자분 또는 설명되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자분에는 아토르바스타틴을 투여하지 않습니다.

8) 근골격계에 대한 영향 : 아토르바스타틴을 투여한 환자분에서 근육통 및 단순한 근질환이 보고된 바 있습니다. CPK치의 상승이 나타나는 모든 환자분에서 근질환 (CPK가 정상상한치의 10배 이상 증가하며 근육통, 화상, 근긴장, 근위약성이 나타나는 것으로 정의됨)이 발생하지는 않고서 일어났습니다. 설명되지 않은 근육통, 근긴장, 근위약이 나타나는 환자분은 즉시 보고하도록 환자분에게 교육하여야 합니다(특히 무기력 혹은 열을 동반하는 경우). 아토르바스타틴은 CPK치가 현저하게 상승하거나, 근질환이 진단 또는 의심되는 경우 투여를 중단하여야 합니다. HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여하는 동안 근질환의 위험은 시아클로소핀, 피브릭산 유도체, 에리스로미신, 니아신, 아즐제 항진균제와 병용투여시 그 위험이 증가합니다. 이 약물들의 대부분은 cytochrome P450 3A4 대사와 및/혹은 사일수소유를 저해합니다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 생체내 변환됩니다. 아미클로소핀, 마이크로리드제 항생제 및 아즐제 항진균제는 아와와 병용 투여시 신중하여야 합니다. 피브릭산유도체, 혹은 지질저하증상의 니아신과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통, 근긴장 또는 근위약(특히, 투여초기 1일 및 투여 후 7일)은 아와와 병용투여를 위한 적정기간과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 시작용량 및 유지용량의 증가 고려되어야 합니다. 푸시딘산을 투여하는 동안에는 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 적절할 수 있습니다. 주기적인 CPK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근질환의 발상을 막는다는 확신은 없습니다. 이 약은 아토르바스타틴 성분에 의해 CPK를 상승시킬 수 있습니다. 이 계열의 다른 약물들과 마찬가지로, 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능 부진, 혈문곤증증후를 유발하는 경우가 드물게 나타났습니다. 신기능 부진에 대한 병력은 혈문곤증증후 발현의 위험인자가 될 수 있습니다. 이러한 환자분들에게 근골격계 영향에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있습니다. 급성 및 심각하게 여겨지는 근질환 또는 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능부전의 발현을 쉽게 하는 위험인자(중증의 급성간염, 저혈압, 주로 외과수술, 외상, 심각한 대장장애, 내분비 및 전철적 장애, 체중저하 없는 발작)가 있는 환자분은 이 약의 투여를 일시적으로 보류 또는 중단하여야 합니다.

9) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작 경형했던 4.731명의 환자분을 대상으로 아토르바스타틴 80 mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post-hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 높다는 보고가 되었습니다.(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명) 이는 임상시험 33명) 이는 임상시험 발현이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여집니다.(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명) 그러나, 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자분에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 244명)은 위약군보다 더 적게 나타났습니다.

10) 국내에서 시판 후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과와 다음과 같습니다.

- 일반사용성적 조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78%(202명/11,535명)로 보고되었습니다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7명, 안면홍조 4명, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 2명, 치은비후 1례가 보고되었습니다.

- 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%(97명/2,625명)로 보고되었습니다. 이중 1관전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7명, 안면홍조, 체중증가, 비단백질소증가 각각 1례씩 보고되었습니다.

11) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.

- 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비노생식기계 : 성적 기능이상

4. 일반적 주의

1) 성별 : 여성분의 경우 아토르바스타틴의 농도는(C_{max})는 약23% 높고 AUC는 약10% 더 낮음) 남성과 차이가 있습니다. 이러한 차이는 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성 분간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었습니다.

2) 신부전 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않았습니다.

- 3) 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B) 환자의 경우 현저하게(C_{max} 가 약 18배, AUC가 약 11배) 증가하였습니다.
- 4) 간염 : 이 약의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 오심, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 합니다.
- 5) 기립어상분 : 이 약을 투여 받는 기립어상분은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 합니다.
- 6) 간질성 폐질환 : 일부 스티린계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생식성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스티린 약물 치료를 중단하여야 합니다.
- 7) 다른 약물과의 병용투여 : 아토르바스타틴을 사이클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안됩니다.

5. 상호작용

- 1) 다른 HMG-CoA환원효소 저해제로 치료 중에 피브릭산 유도제(예, 겐피트로질), 에리스로마 이신, 아즐제 항진균제 혹은 지질변화 용량의 니아신 등과 병용투여시 근질현의 위험이 증가되었습니다. 이런 종류의 많은 약물이 cytochrome P450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수송을 저해합니다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 대사됩니다.
- 2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 사이클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 근질현과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킬 수 있습니다.
- 3) 이 약을 cytochrome P450 3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아즐제 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 합니다. 아토르바스타틴에 대한 cytochrome P450 3A4 유도제(리팜피신 또는 페니토인)의 영향에 대하여는 알려진 바 없습니다.
- 4) 이 약을 cytochrome P450 3A4 유도제와 병용 투여시 (예, 에페비렌즈, 리팜핀) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있습니다. 리팜핀의 이중 상호작용의 기전 때문에(cytochrome P450 3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜핀을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜핀 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소합니다.
- 5) 이 약과 항고혈압제 또는 혈당강화제 또는 estrogen대체요법을 병용한 임상연구에 서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아닙니다.
- 6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대체제는 OATP1B1수송체의 기질입니다. OATP1B1 저해제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있습니다. 아토르바스타틴 10 mg과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day와의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰습니다.
- 7) 다국산 : 아토르바스타틴 10mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않습니다. 그러나, 80 mg 아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신 농도는 약 20%정도 증가되었습니다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 합니다.
- 8) 에리스로마이신, 클라리스로마이신 : 건강한 경우 아토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4 억제제로 알려진 에리스로마이신(1회 1회 500mg) 또는 클라리스로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였습니다.
- 9) 경구피임제 : 노르에티드론 및 에치날레스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용 투여시 노르에티드론 및 에치날레스트라디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였습니다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 합니다.
- 10) 콜레스티롤 : 콜레스티롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌습니다. 그러나 이 약제들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였습니다.
- 11) 재산제 : 이 약과 마그네슘 그리고 알루미늄 하이드록사이드를 함유하는 경구용 제산제(antacid) 한약제와 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 36% 정도 감소하였습니다. 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었습니다.
- 12) 외파린 : 아토르바스타틴과 외파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었습니다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었습니다.
- 13) 페나존 : 이 약과 페나존의 수회 용량 병용투여는 페나존의 청소율에 거의 영향을 미치지 않았습니다.
- 14) 시메티딘 : 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았습니다.
- 15) 인티피린 : 아토르바스타틴은 인티피린의 약물동태에 영향을 미치지 않기 때문에 같은 cytochrome isozyme을 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않습니다.
- 16) 이자스로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10mg)과 이자스로마이신(1일 1회 500mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았습니다.
- 17) 암로디핀 : 건강한 지원자에서 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80mg과 암로디핀 10mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었습니다.
- 18) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었습니다.
- 19) 프로타이제저해제 : 아토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프로타이제 저해제와의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도 증가와 연관이 있는 것으로 나타났습니다.
- 20) 딜티아젠프 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젠프(240 mg)를 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났습니다.
- 21) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴(20~40 mg)과 이트라코나졸(200 mg)과의 병용 투여시 아토르바스타틴의 AUC의 증가와 연관되었습니다.
- 22) 자몽주스 : 자몽주스는 하나 이상의 cytochrome P 3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있어, 이는 자몽주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2리터 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다.
- 23) 푸시단산 : 비록 아토르바스타틴과 푸시단산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시간 후 경험에서 혈문근육해종과 같은 중증의 근육 이상이 보고되었습니다. 이런 환자들은 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있습니다.
- 24) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 항고혈압약물 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었습니다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았습니다.

6. 임부에 대한 투여

- 이 약의 임신 중 사용은 금기입니다. 가임 여성분은 적절한 피임방법을 강구하여야 합니다.
- 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에만 가임 연령의 여성분에게 투여합니다.

7. 수유부에 대한 투여

- 이 약의 수유 중 사용은 금기입니다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성분은 수유를 해서는 안됩니다.

8. 소아에 대한 투여

- 18세 미만의 소아에 대하여 6주 이상 투여기간 동안의 안전성·유효성은 연구되지 않았으며, 심혈관계 결과에 대한 장기적인 영향은 알려지지 않았습니다.

9. 소아환자분에 관한 약동학 자료는 없습니다.

9. 고령자에 대한 투여

- 65세 이상의 건강한 노인분의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인분군에 비해 더 높게 나타났으나(C_{max} 40%증가, AUC 30%증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인분군과 유사하였습니다.

10. 과량투여

아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없습니다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요 시 대증요법을 시행하여야 합니다. 간기능 검사 및 혈청 CPK치를 모니터링하여야 합니다. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않습니다.

11. 기타 (전임상 안전성 자료)

- 1) 발암성, 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량(80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치0~24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫 실험에서 발암성이 없었습니다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포사종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였습니다. 전신노출은 AUC0~24에 기준 6~11배 높았습니다. 이 계열의 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫드에서 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고관정용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였습니다. 4종의 시험관내 시험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았습니다. 아토르바스타틴은 *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli*를 이용한 Ames test 및 Chinese 헬스어 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성되었습니다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 헬스어 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성되었습니다. 아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫드 혹은

최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫드에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었습니다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고관정용량의 100~140배 용량이었습니 다. 수컷 랫드에 대한 생식독성시험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자 이상이 증가되었습니다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었습니다.

- 2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체 최대투여용량의 약 30배)에 해당하는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 사신경변성(망막소신 섬유와 골라변성)을 유발했습니다.

① 120mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었습니다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 사신경 공포형성이 관찰되었습니다.

② 2년간 시험의 수컷 개(2마리 : 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 단회 감작성경련이 관찰되었습니다.

③ 중추신경계 혈관소신(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백질 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서 관찰되었습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

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

【저장방법】기밀용기. 실온(1~30℃)보관하십시오.

【포장단위】자포장입니다.

【사용기간】제조일부터 36개월입니다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회 고시(소비자 분쟁해결 기준)에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

※ 이 첨부문서 최종 개정 연월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.daewoong.co.kr) 및 소비자상담 전화번호(080-550-8308~9)에서 확인할 수 있습니다.

대웅제약
경기도 화성시 향남읍 상신리 906-10

작성 연월일 : 2010. 11. 11
최종 개정 연월일 : 2010. 11. 11

CK000
265473