

특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 저용량의 시작용량 및 용량증량의 감소가 고려되어야 합니다. 주기적인 크레아티닌 키라제치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없습니다.

혈문곤충해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과 병용투여에서 보고되었으나, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구됩니다.

8) 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있습니다. 임상시험에서 혈청 아미노전일당아소치의 계속적인 증가(정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가)가 2번 이상 나타남)가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7 %에서 나타났습니다.(10mg투여군 0.2%, 20mg투여군 0.2%, 40mg투여군 0.6%, 80mg투여군 2.3%).

이 약투여 후 간기능 이상, 황달, 전적성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 반복하여 실시하여야 합니다. 심판중증에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간손상이 드물게 보고되었습니다. 이 약으로 치료하는 동안 간기능증상과 함께 종종 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단하여야 합니다. 대체 병원이 발견되지 않은 경우 이 약을 다시 투여하지 않아야 합니다.

아토르바스타틴은 알코올남용증(과다복용) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 합니다. 황달을 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않습니다.

9) 내배변 기능 : 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제에서 Hba1c 및 근육 혈청 크레아티닌의 증가가 보고되었습니다. 그러나 스타틴제제의 투여로 인한 혈관위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회합니다.

10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력은 없으나, 731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하의 임상시험 후 분석(post-hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 높다는 보고가 있었습니다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높았던 것으로 보여집니다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 크게 나타났습니다.

11) 크레아티닌 키라제치 측정 : 크레아티닌키라제치는 격심한 운동 중 또는 크레아티닌키라제치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안됩니다. 크레아티닌 키라제치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5-7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 합니다.

12) 이 약 치료 중 특히 골다공증 또는 발발을 동반한 근육통, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 합니다.

이 약투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 크레아티닌키라제 레벨을 측정해야 합니다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우(정상상한치(ULN)의 5배 초과) 치료는 중단되어야 합니다. 근육통이나 통증이 오래 지속되면, 크레아티닌키라제 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 합니다.

증상이 해소되고 크레아티닌키라제 레벨이 정상으로 돌아오는 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 스타틴 치료 도입을 고려해야 합니다.

이 약은 임상적으로 크레아티닌키라제 레벨의 현저한 상승이 나타날 경우 또는 혈문곤충해가 진단되거나 의심될 경우 중단해야 합니다.

13) 피부접막만증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사증후군(리델증후군), 다형홍반 : 피부접막만증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사증후군(리델증후군), 다형홍반 등의 피부성 발진이 나타났다는 보고가 있습니다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단합니다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사됩니다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있습니다. 상호작용 범 위와 효과의 증가는 CYP3A4에 변동성 효과에 의존합니다.

2) 에트리토마이신, 클레트리토마이신 : 간경인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에트리토마이신(1일 1회 500mg) 또는 클레트리토마이신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용 시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였습니다. 그러므로 클레트리토마이신 또는 클레트리토마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 합니다.

3) 프로테아제 억제제와의 병용 : 아토르바스타틴 투여는 이 약 단독투여와 비교하여 간염 C 프로테아제 억제제 테라피로비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용투여에 현저하게 증가되었습니다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티피라노비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염 C 프로테아제 억제제 텔라피레비르를 투여하는 환자에서 이 약의 병용은 피해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용요법으로 투여하는 환자에서 이 약의 병용은 피해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다 루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스포페나비르 또는 포스포네라비르와 리토나비르 병용요법으로 투여받는 환자에서, 이 약 용량이 20mg을 넘어서는 안되어 주의하여 사용해야 합니다.

넬미피라비를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40mg을 제한되고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장됩니다.

3) 이트르코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트르코나졸 200mg과 이 약 40mg 병용투여로 현저하게 증가되었

습니다. 그러므로 이트르코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 합니다.

2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여 시 약의 생체 이용률을 증가시켜 과진할과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킵니다.

3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아질계 항진균제와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 합니다.

4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용투여시(예, 에페라비전, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있습니다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되지 않음, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소합니다.

5) 이 약과 혈알칼리제 또는 혈당강화제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아직 모든 특이한 제제의 상호작용에 대해 연구된 것은 아닙니다.

6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대체제는 OATP1B1수송체의 기질입니다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있습니다. 아토르바스타틴 10mg과 시클로스포린 5.2mg/kg/day와 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰습니다. 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안됩니다.

7) 다국산 : 아토르바스타틴 10mg과 다국산을 수회용량 병용 시 항정상태의 혈당 다국산의 농도는 영향을 받지 않습니다. 그러나 80mg 아토르바스타틴을 다국산과 수회용량 병용투여 후 항정상태의 혈당 다국산 농도는 약 20%정도 증가되었습니다. 다국산 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 합니다.

8) 경구피임제 : 노에스테라돈 및 에티닐레스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여 시 노에스테라돈 및 에티닐레스트라디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였습니다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택 시 사항을 고려하여야 합니다.

9) 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌습니다. 그러나 이 약물들은 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL 콜레스테롤을 저하효과는 증가하였습니다.

10) 제산제 : 이 약과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 헨타텍과 병용투여 시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였습니다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었습니다.

11) 알코올 : 아토르바스타틴과 알코올의 상호작용에 관한 연구가 진행되었습니다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 관찰되지 않았습니다.

12) 안티피린 : 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 혈중농도가 거의 영향을 미치지 않았으며 같은 CYP-450 동중효소를 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않습니다.

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

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

15) 알코올 : 건강한 지원자에게 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80mg과 알코올 투여한 10mg 병용투여 시 아토르바스타틴의 노출이 약 20%하되었습니다. 임상적으로 의미있는 결과는 아니었습니다.

16) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여 시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었습니다.

17) 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40mg)과 딜티아젬(240mg)을 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났습니다.

18) 지용주스 : 지용주스는 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 지용주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2L이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다.

19) 푸시딘산 : 비록 아토르바스타틴과 푸시딘산과의 약물 상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시간 후 병형에서 혈문곤충해와 같은 중증의 근육통이 보고되었습니다. 이런 현상은 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있습니다.

20) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 감량을 고려해야 합니다.

21) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈문곤충해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구됩니다.

22) 겐피보로실 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 겐피보로실과 병용 시 근육병증/혈문곤충해 증가된 위험으로 인해, 겐피보로실과 이 약의 병용은 피해야 합니다.

23) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈알칼리제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었습니다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았습니다.

7. 임부에 대한 투여

1) 이 약의 임신 중 사용은 금기입니다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 합니다. 이 약은 임신할 가능성이 있는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에만 가임 연령의 여성에게 투여합니다.

2) 이 약의 수유 중 사용은 금기입니다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 됩니다.

8. 소아에 대한 투여

1) 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성·유효성은 연구되지 않았으며, 실험결과 결과에 대한 장기적인 영향은 알려져 있지 않습니다.

2) 소아환자에 관한 약동학 자료는 없습니다.

9. 고령자에 대한 투여

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

고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 합니다.

10. 과량투여시의 처치

아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없습니다. 과량복용 시 환자는 반드시 임상적으로 치료하여야 하며 필요시 대용요법을 시행하여야 합니다. 간기능 검사 및 혈청 크레아티닌키라제치를 모니터링하여야 합니다. 광범위하게 혈당단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

2) 의약품용 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 보관하십시오.

12. 기타

1) 발암성, 변이성, 수태성 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80mg/day)의 63배 용량, kg AUC 수치 0-24를 기준으로 8 ~ 16배 고용량을 사용한 랫드 실험에서 발암성이 없었습니다. kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체사용 최고용량보다 25배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포포종, 암컷은 간세포암의 발생률이 증가하였습니다. 전신노출은 AUC₀₋₂₄에 기준 6-11배 높았습니다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫드에서 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상적 고관용량의 12-125배 반복투여에서 종양을 유발하였습니다. 4종의 시험군에 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대아발육의 부위에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았습니다. 아토르바스타틴을 *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli*를 이용한 Ames test 및 *Yersinia* 센서 테스트를 이용한 시험판대 HGPRT forward mutation assay 에서 음성하였습니다. 아토르바스타틴은 시험판대 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성하였습니다. 아토르바스타틴을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫드 후 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫드에서 수태율은 높은 생사율에 부정적인 영향은 없었습니다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고관용량의 100-140배 용량이었습니다. 수컷 랫드에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자생성이 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(인체내대용용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막상층 섬유화, 유리변성)을 유발합니다.

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

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

3) (중추신경계 혈관성(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백체적 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰됩니다.

[저장방법] 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

[포장단위] 30정, 100정

[제조외리지] 신동제약㈜, 경기도 안산시 단원구 원시로 7

[제조자] 신일제약㈜, 충북 충주시 양성면 북상골길 28

※ 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.

※ 처방증을 사용하여 전에 처방문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 이지드넷(<http://ezdrug.go.kr>) → '정보마당' → '의약품정보'를 참조하십시오.

※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사, 약사나 상담 후 사용하십시오.

※ 사용(용량) 기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환해 드립니다. 본 제품은 소비자에게 보상금(재정적배우금)에 의거 정당한 소비자 피해에 대하여 보상해 줍니다.

※ 본사는 고객 상담 전용 수신자부담 전화(080-200-0101)를 운영하고 있습니다.

※ 의사, 약사는 의약품 등의 투여 사용 중 유해사례나 약물유해 반응이라고 판단되는 경우 이를 의약품 안전성 정보로 철저히 따라 진찰, 팩스, 전자우편 또는 인터넷을 통해 식약청, 관련 협조단체, 또는 제조업체에게 보고하여 주시기 바랍니다.

※ 첨부문서의 개정일자 이후 변경된 최신의 의약품안전성 정보는 신동제약㈜ 홈페이지(www.shinpoong.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

5057, 5056
설명서 작성년월일 20130129