



대웅바이오 아토르바스타틴

(아토르바스타틴칼슘)

고지혈증 치료제

【원료약품 및 그 분량】 - 1정 중 -

아토르바스타틴칼슘(별구) 10.36mg

(아토르바스타틴으로서 10mg)

[성] 흰색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】

1. 다음의 심장질환 질환에 대한 위험성 감소

- 1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(65세 이상, 고령, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의
- (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
- (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- (3) 혈관재상술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
- 2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장질환의 다중위험요소(당뇨병, 알부민뇨, 흡연 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의
- (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
- (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의
- (1) 비지령적 심근경색증에 대한 위험성 감소
- (2) 치명적 및 비치령적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- (3) 혈관재상술에 대한 위험성 감소
- (4) 울혈성부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
- (5) 협심증에 대한 위험성 감소

2. 고지혈증

- 1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apoB-100 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
- 2) 식이요법에 적절한 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증(Fredrickson Type II)
- 3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법 보조제
- 4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제의 치료에 불가능한 경우
- 3. 식이요법에 또 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는 이형접합 가족형고콜레 스테롤혈증을 가진 10~17세의 소아환자(상승의 경우 조정 이후의 환자의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apoB-100 단백질 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제)가, LDL-콜레스테롤이 여전히 160mg/dL 이상 ($\geq 160\text{mg/dL}$) 이거나, LDL-콜레스테롤이 여전히 160mg/dL 이상 ($\geq 160\text{mg/dL}$) 이고, 초기 심심혈관 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심심혈관 질환의 위험인자가 있는 경우

【용법·용량】

아토르바스타틴을 투여한 뒤 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있습니다.

1. 고지혈증

- 권장 최초 용량은 1일 1회 아토르바스타틴으로서 10mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20mg 또는 40mg (45% 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함)으로 시작할 수 있습니다. 이 약은 1일 1회 10~80mg의 용량범위로 투여합니다.
- 이 약의 최초용량은 유지용량을 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/또는 용량조정 후, 2~4주 안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 합니다.
- 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장합니다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤을 수치를 사용합니다.
- 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자
- 이 약의 투여용량은 1일 1회 10~80mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL-apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여합니다.
- 2. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자(10~17세)
- 권장 최초용량은 이 약으로서 1일 10mg이며, 권장 최대용량은 1일 20mg입니다. (소아 환자군에서 이 약 20mg보다 고용량을 투여한 임상자료는 없습니다.) 투여용량은 개개의 환자에게 권장되는 치료목표에 따라 적절히 증감합니다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 합니다.
- 신장장애환자:
신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없습니다.
- 고령자:
70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사합니다.

【사용상의 주의사항】

- 1. 경고
현저한 크레아티닌키나제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스타틴 치료를 중단해야 합니다. 또한 급성 및 심각한 경우에서는 근육 병증 또는 횡문근융해증 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소에, 종종 근육경련, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중독, 대사 내분비, 전해설 장애 및 제어되지 않는 진전을 갖는 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 합니다(일 반적 또는 근육경련/횡문근융해 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
- 3) 간질환 환자
- 4) 일부 또는 임신과 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 5) 10세 미만의 소아
- 6) 이 약은 유효성을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내증(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(gucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.(유당함유 제제에 한함)
- 3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
- 1) 알코올과 흡연 또는 간질환의 병력이 있는 환자(이상반응 위험 참조)
- 2) 알코올과 같은 횡문근융해증에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 합니다.
- (1) 신기능 손상 또는 신장애 병력이 있는 환자
- (2) 간상생기능저하증 환자
- (3) 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
- (4) 스타틴계열이나 피브레이트(fibrate)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
- (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
- (6) 70세를 초과하는 고령자도 횡문근융해증의 소인이 있는 환자

4. 이상반응

아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋습니다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었습니다. 이 약과 관련된 이상반응은 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2% 미만의 환자에서 발생하였습니다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,066명의 환자가 약 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명이 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0 %와 아토르바스타틴 투여군의 5.2 %에서 이상반응으로 인해 투여를 중단되었습니다.

임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같습니다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같습니다.: 매우 자주($\geq 1/10$), 자주($\geq 1/100$, $1/100$), 때때로($\geq 1/1,000$, $1/1,000$), 드물게($\geq 1/10,000$, $1/1,000$), 매우 드물게($\geq 1/10,000$)

- (1) 전신: 때때로 무력감, 관대감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열
- (2) 감염: 자주 코인두염
- (3) 대사계: 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
- (4) 소화기계: 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 헛배장
- (5) 호흡기계: 자주 인두후두 통증, 코피
- (6) 정신계: 때때로 불면증, 악몽
- (7) 신경계: 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증
- (8) 근골격계 및 결합조직: 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절염, 등통증, 때때로 목통증, 근육파괴, 파열에 의한 합병증: 드물게 근육병증, 근육육, 횡문근융해, 협심증에, 빈도불명·면역매개성 과다성 근육병증
- (9) 혈액 및 림프계: 드물게 혈소판감소증
- (10) 면역계: 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스
- (11) 간담도계: 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전
- (12) 눈: 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애
- (13) 귀: 때때로 이명, 매우 드물게 청각이상
- (14) 피부 및 부속기: 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 홍반피부염, 피부점막인후증후군스티븐스 존슨 증후군, 독성표피괴상증(리얼중후군)
- (15) 생식기계: 매우 드물게 여성형 유방
- (16) 검사: 자주 간기능 검사이상, 혈청 크레아티닌키나아제 증가, 때때로 요중 백혈구 양성
- 3) 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났습니다. 아래에 기술된 것 모두 이상반응이 아토르바스타틴과 연관된 것이 있는 것은 아닙니다.
- (1) 정신계: 악몽
- (2) 눈: 시야 흐림
- (3) 귀: 이명
- (4) 소화기계: 구토, 복부 이상, 간염, 헛배장, 담즙울체, 담즙울체성황진, 간기능 검사치상(혈청 ALT 수치)의 상승, 위염, 창염, 입안건조, 적정출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강건조, 구내염, 당당통, 구수연, 위·십이지장염, 연하곤란, 흑색변, 지혈불능, 이금주출혈성 뒤 날개 통증)
- (5) 호흡기계: 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
- (6) 신경계: 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상관, 상복부상, 감점통증, 운동불조실조, 사경, 안면마비, 과민증, 우울증, 긴장성
- (7) 근골격계 및 결합조직: 근육경련, 근육파괴, 근염, 근질환, 관절염, 전염성근, 건열 및 근 근육통, 목의 통증, 근육통, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승
- (8) 피부 및 부속기: 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부괴양
- (9) 비뇨생식기계: 발기부전, 오로염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방염, 유방암, 질통증, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신진성, 요실금, 요자루, 급박뇨, 비정상 사정, 지혈불능, 착색뇨
- (10) 대사 및 영양장애: 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
- (11) 전신이상: 두드러기 이상: 관대감, 맥관신경성 부종, 홍통, 협심증, 안면부종, 열, 경박장직, 전신부종
- (12) 특수감각: 악시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 청각각, 미각이상, 미각조각
- (13) 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
- (14) 내분비계: 테스토스테론 저하, 코르티코스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
- (15) 신장: 칼륨상승, BUN상승
- (16) 기타: 뇌경색, 심계항진, 빈맥
- (17) 검사: 소변 중 백혈구 양성
- 4) 소아환자 (10세~17세)(아토르바스타틴 10, 20mg에 해당)
- 이형접합 가족형 고지혈증을 가진 10~17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응 프로파일은 일반적으로 위약군에서 나타난 것과 유사하였습니다. 약물의 효과와 안전성에 약간의 그룹 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 간염이었습니다.
- 5) 혈청 크레아티닌키나아제 수치(정상범위의 3배 이상의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3% 발생률에 비하여 아토르바스타틴은 2.5% 발생하였습니다). 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치로 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났습니다. 이 환자 중 0.1%는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였습니다.
- 6) 국내에서 시판후 여종단 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같습니다.
- (1) 일반사용성적조사: 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78%(206/11,535)으로 보고되었습니다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질증가증, 고요산혈증 각각 3례, 치은비대 10례가 보고되었습니다.
- (2) 장기사용성적조사: 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기사용성적조사의 임상시험의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%(97/2,625)로 보고되었습니다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체중증, 비단백질증가증 각각 1례씩 보고되었습니다.
- 7) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
- (1) 정신신경계: 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- (2) 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- (3) 비뇨생식기계: 성적 기능이상
- (4) 내분비계: 당뇨병, 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다릅니다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BW30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- (5) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었습니다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약 작용에서 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용동안 후 기억력이 회복, 증상발생 시점(일~수) 내 및 증상개선기간(일~수)은 환자마다 다르다.
- 8) 국내 자발적 유행사례 보고자료(1999~2013년)를 분석한 결과, 유행사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유행사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유행사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 유행사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
- AST 증가

5. 일반적 주의

- 1) 성별: 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(C_{max}는 약 20% 높고 AUC는 약 10% 더 낮음) 남성과 차이가 있습니다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 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 16배, AUC가 약1배) 증가하였습니다.
- 4) 간염: 이 약의 투여 후 전경성 간염 등의 증상이 나타날 수 있으므로 구역 구토, 관대감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중단하고 의사와에 알려야합니다.
- 5) 가임성기: 이 약을 투여 받는 가임여성들은 이 약물을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 6) 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생상성 기침 및 알칼리성 건강의 악화(폐, 폐종양) 및 발열이 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 합니다.
- 7) 근육병증/횡문근융해: 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 이 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었습니다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발현의 위험인자가 될 수 있습니다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면연한 모니터링이 필요할 수 있습니다.

다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 크레아티닌키나아제에 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증이 나타날 수 있습니다. 시중으로포인 및 강력한 CYP3A4 저해제에 및 발열이 포함될 수 있으므로 나일 및 피브레이트제 억제제와 같은 특정한 약물과 아토르바스타틴의 고용량 병용은 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킵니다.

근육통, 환산, 긴장, 근육약화 그리고 또는 현저한 크레아티닌키나아제 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 합니다. 특히 투여기억 혹은 용량에 대한 설명되지 않는 근육통, 긴장, 근육약화가 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 합니다.

니다. 이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피비산 유도체, 에리트로마이신, 클레리트로마이신, 테라프레비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법(시쿠나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포스포나비르와 포스포나비르와 리토나비르)과 비교한, 니코틴산, 이눌레 항진균제와 병용투여시 증가됩니다. 피비산산유도체, 혹은 지질변화효소의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성을 상충하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통, 근긴장 증, 근육약화특히, 두통까지 1일 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증가를 위한 적정 기간과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 저용량의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 합니다. 주작적인 크레아티닌키나아제치 측정치가 고대되어 하만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없습니다. 혈문근증에 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신의 병용투여에서 보고되었는데, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구됩니다.

8) 간기능 이상: 다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있습니다. 임상시험에서 혈청 아마노전달효소치의 계속적인 증가(정상상 한치(U/LN)의 3배 이상 증가) 2번이상 나타남이 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 나타났지만(10mg/여권 0.2%, 20mg/여권 0.2%, 40mg/여권 0.6%, 80mg/여권 2.3%). 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전적성 간염, 간염 등의 이상변용이 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. 시판후조사에서는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않습니다.

아토르바스타틴은 알코올음용자(과다복용) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신장장애 투여하여야 합니다. 활동성 신장질환 환자는 살당되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않습니다.

9) 내분비 계: 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제에서 hbaic 및 공복 혈청 당 레벨의 증가가 보고되었습니다. 그러나, 스타틴제제의 투여로 인한 혈당위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상충합니다.

10) 출혈성 뇌졸중: 관상동맥 심혈관의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중 및 일과성 허혈발작을 경험했던 4,73명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험(후 보분석(post-hoc analysis)에서, 위 약군과 비교하여 아토르바스타틴 80mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 있는 환자가 있었지만(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명), 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여진다 (아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심혈관의 발생(23명 대 24명)은 위약군보다 더 적게 나타났습니다.

11) 크레아티닌 키나아제 측정: 크레아티닌 키나아제는 격실한 운동 후 또는 크레아티닌 키나아제치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안됩니다. 크레아티닌 키나아제치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5-7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정하여야 합니다.

12) 이 약 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의에게 알리도록 해야 합니다. 이 약 투여 후 이러한 증상이 나타날 경우 크레아티닌 키나아제치를 레벨을 측정해야 합니다. 이 레벨이 약치히 상승한 경우(정상상 한치(U/LN)의 5배 초과) 치료는 중단되어야 합니다. 근육중성이 중증이고 매일 불편한 경우, 크레아티닌 키나아제 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 합니다. 증상이 해소되고 크레아티닌 키나아제 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 합니다. 이 약은 임상적으로 크레아티닌 키나아제 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 혈문 근증에나 진단되어야 의심을 경우 중단해야 합니다.

13) 피부부종(심장후근수르디브스-존슨 증후군), 독성피로피로(심혈관증후군), 다형 홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있습니다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단합니다.

14) 당뇨병: 향후 당뇨병이 발생할 위험성은 어느 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스타틴 제제의 혈당증 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상충하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6-6.9 mmol/L, BMJ30kg/m²; 중성지방수치 상승, 고혈압들은 진료자에게 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 합니다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사됩니다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있습니다. 상호작용 범위의 약과의 조합은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존합니다.

(1) 에리트로마이신, 클레리트로마이신: 간경간의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 500mg) 또는 클레리트로마이신(2일 2회, 1 일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가되었습니다. 이므로, 클레리트로마이신 또는 클레리트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 합니다.

(2) 프로테아제 억제제와의 병용: 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 테라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었습니다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티라노나비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 테라프레비르를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 시쿠나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스포나비르 또는 포스포나비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여하는 환자에는, 이 약 용량이 20mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 합니다. 빌리나비르를 투여하면 HIV 환자에서 이 약의 치료는 40mg을 제한하고, 이 약의 최대 최소 용량이 적용될 수 있기 적절한 임상평가가 권장됩니다. 보세프레비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2.3배, 2.6배를 증가하였습니다. 보세프레비르를 투여하는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안됩니다.

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

2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제에, 시클로스포린과 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 고혈압과 같은 이상변용의 위험성을 증가시킵니다.

3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드 항생제 및 아졸계 항진균제와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가)할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 합니다.

4) 리팜피린 또는 다른 CYP3A4 유도제: 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시에, 예 페르펜즈, 리팜피신, 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에 CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B 억제제, 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되고, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소합니다.

5) 이 약과 혈당강화제 또는 혈당강화제 또는 메트포르진 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아직 모든 투약의 제제와 의 상호작용에 대해 연구된 것은 아닙니다.

6) 약물수송체 저해제: 아토르바스타틴과 그 대체제는 OATP1B수송체의 기질입니다. OATP1B 저해제에, 시클로스포린은 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가 시킬 수 있습니다. 아토르바스타틴 10mg과 시클로스포린 52mg(40mg)의 병용투여는 아토르바스타틴 AUC를 8.7배 증가시켰습니다. 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용 투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안됩니다.

7) 근육: 아토르바스타틴 10mg과 다극산을 수화용량 병용한 혈당정상인의 혈장 다극산의 농도는 영향을 받지 않습니다. 그러나 80mg 아토르바스타틴을 다극산과 수화용량 병용 투여 후 혈당정상인의 혈장 다극산 농도는 약 20%정도 증가되었습니다. 다극산 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 합니다.

8) 경구투여: 시클로스포린 및 테라네발스테라디올을 함유하는 경구투여제와 이 약의 병용투여시 노르테라네발스테론 및 테라네발스테라디올의 AUC가 30%, 20%씩 각각 증가하였습니다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구투여제 선택시 이 사항을 고려하여야 합니다.

9) 콜레스테롤: 콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮

아졌습니다. 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였습니다.

10) 제산제: 이 약과 수산화알루미늄, 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였습니다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었습니다.

11) 외르파인: 아토르바스타틴과 외르파인과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었습니다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었습니다.

12) 안티리딘: 이 약과 안티리딘의 수회 용량 병용투여는 안티리딘의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으며 같은 CYP-450 동종효소를 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않습니다.

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

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

15) 알로디핀: 간경간 저혈압에 대한 약물-약물 상호작용발생에서 아토르바스타틴 80mg과 알로디핀 10mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었습니다.

16) 테르페나이드: 아토르바스타틴과 테르페나이드의 병용투여시 테르페나이드의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었습니다.

17) 딜타제임: 아토르바스타틴(40mg)과 딜타제임(240mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 더 높게 나타났습니다.

18) 지용주산: 지용주산은 하이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 지용주산 선택적이 나타낼 경우(하루 12 L 이상) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있습니다.

19) 푸시디닌: 비록 아토르바스타틴과 푸시디닌과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 혈문근증과 같은 증상의 근육 이상이 보고되었습니다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 임상적인 중단이 필요할 수 있습니다.

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

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

22) 겐피로로진: HMG-CoA 환원효소 억제제는 겐피로로진과 병용 시 근육병증/혈문근증 증후군 발현율에 인해, 겐피로로진과 이 약의 병용은 피해야 합니다.

23) 기타: 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈당강화제 및 메트포르진 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용되어 되었습니다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았습니다.

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

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임신 중 사용은 금기입니다. 가임여성에서 적절한 피임방법을 강구하여야 합니다. 2) 이 약은 임신할 의사가 있는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알린후 후에 안 감기 연령의 여성에게 투여합니다.

3) 이 약의 수유 중 사용은 금기입니다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 수유중인 유아에 이상변용이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성의 수유를해서는 안 됩니다.

8. 소아에 대한 투여

1) 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성, 유효성은 연구되지 않았으며, 신혈관계 질환에 대한 장기적인 영향은 알려지지 않았습니다.

2) 소아환자에 관한 adequate 자료는 없습니다.

9. 고려해야 할 사항

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

고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 합니다.

10. 과량투여시의 처리

아토르바스타틴과 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없습니다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대응요법을 시행하여야 합니다. 217건의 검사 및 혈청 크레아티닌 키나아제치를 모니터링하여야 합니다. 광범위하게 혈청만화 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. 2) 약품들을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약품용 오용에 의한 사고 발생이나 약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타

1) 발암성, 변이성, 수태성: 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체와 비교할 때(80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0-24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫드 실험에서 발암성이 없었습니다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체치량, 즉 고용량보다 25배 높은 용량을 투여한 2년간의 F모수 시험 결과는 최고 용량 사용군에서 수컷은 간세포사종, 암컷은 간세포사종 발생률이 증가하였습니다. 전신노출은 AUC0-24에 기준 6~11배 높았습니다. 이 계열의 화학적으로 유사한 모든 다른 약물-투여 마우스 및 랫드에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 임상 시험조건 정중앙의 12~25 배 범보투여에서 중양을 유발하였습니다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대식세포의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성은 보이지 않았습니다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 배세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성하였습니다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포종양에서 암형제 사용은 유익적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵세포종양 음성하였습니다. 아토르바스타틴을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫드 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫드에서 수태성은 생식성에 부정적인 영향은 없었습니다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체치량 최고관용량의 100~140배 용량이었습니다. 수컷 랫드에 대한 생식독성시험에서 1주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자 수 감소, 정자운동량 감소 및 정자형상이 증가되었습니다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 23간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파타르다, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었습니다.

2) 중추신경계 독성: 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당하는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성망막상실 증후의 알려진 증상을 유발한다.

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

(2) 2년간 시험의 수컷 개(24리: 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 인회 감각성결련이 관찰되었습니다.

(3) 중추신경계 혈관상신혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백체로 침윤이 관찰되었습니다.

(4) 이 약의 제형의 다른 약물들이 투여된 개에서 관찰된다.

[포장형태] 제제포장형태

[저장방법] 기밀용기, 실온보관(~30℃)

[사용기간] 제조일로부터 24개월

제조의뢰자: 대웅바이오주 / 경기도 안성시 공단로 69

제 조 자: 조희복(주) / 충청북도 충주시 충주공단로 167

※ 본 약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입한 사용기간 또는 유효기간이 지났거나 변질, 변색, 오염되었거나 손상된 약품들은 공정거래위원회고시(소비자 분쟁해결기준에 의거, 구입한 약품 및 약품판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

대웅바이오주
경기도 안성시 공단로 69

작성 연월일: 2013. 05. 29

최종 개정 연월일: 2015. 01. 13

※ 이 첨부문서 개정 연월일 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.

※ 대웅바이오 홈페이지(www.daeuwoongbio.co.kr) / 소비자 상담 전담번호(080-789-0787)

ACK002

60255