

8) 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있습니다. 임상시험에서 혈청 아마노전달효소치의 계속적인 증가[정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가]가 2번이상 나타나거나 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 나타났습니다(10mg투여군 0.2 %, 20 mg투여군 0.2 %, 40mg투여군 0.6%, 80mg투여군 2.3 %). 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전신적 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. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 보고되었습니다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나지는 경우, 즉시 치료를 중단합니다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 일시 투여하지 않아야 합니다. 아토르바스타틴은 알코올남용자(과다음주자) 또는 간질환의 병력이 있는 시합의 경우 신중하게 투여하여야 합니다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청총빌리루빈 수치 상승의 환자는 아토르바스타틴을 투여하지 않습니다.

9) 내분비 기능 : 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 당독 혈당 레벨의 증가가 보고되었습니다. 그러나 스타틴제제의 투여로 인한 혈관위험의 감소의 이익성이 고당혈의 위험성상을 상회합니다.

10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심혈관의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg를 시작할당량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 높다는 보고가 있었습니다(아토르바스타틴 투여 군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험에서 환자 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자에서 더 위험성이 높아진 것으로 보여집니다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심혈관의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다도 크게 나타났습니다.

11) 크레이타닌키아제치 측정 : 크레이타닌키아제치는 복잡한 운동 후 또는 크레이타닌키아제치제를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안됩니다. 크레이타닌키아제치치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5~7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 합니다.

12) 이 약 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 입후 또는 근육약화/생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 합니다. 이 약 투여 중 이러한 증상은 중증의 발현이 높다는 보고가 있었습니다(아토르바스타틴 투여 군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험에서 환자 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자에서 더 위험성이 높아진 것으로 보여집니다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심혈관의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다도 크게 나타났습니다.

13) 피부피고파피종증(스티븐슨-존슨 증후군), 독성피고파피종증(리엘증후군), 다형홍반 : 피부피고파피종증(스티븐슨-존슨 증후군), 독성피고파피종증(리엘증후군), 다형홍반 등의 중증 발진이 나타났다는 보고가 있습니다. 이러한 증상은 아토르바스타틴 투여 후 투여를 중단합니다.

14) 당뇨병 : 향후 당뇨병의 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과다당뇨병을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과와 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단은 환자의 이익이 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m2, 중성지방상 수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험적 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 범위와 효과의 증가는 CYP3A4에 병동성 효제에 의존합니다.

(1) 에리트로마이신, 클레라트라마이신 : 간기능의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제에 알려진 에리트로마이신(1일 1회 500mg) 또는 클레라트라마이신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였습니다. 그러므로 클레라트라마이신 또는 클레라트라마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 합니다. (2) 프로피타제 억제제와의 병용 : 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염 C 프로피타제 억제제 메라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로피타제 억제제와 이 약의 병용 여부도 현저하게 증가되었습니다. 그러므로 HIV 프로피타제 억제제 티라노비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염 C 프로피타제 억제제 메라프레비르를 투여하는 환자에서 이 약의 병용 은 피해야 합니다. HIV 프로피타제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에게 이 약물 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 합니다. HIV 프로피타제 억제제 시나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스파티라비르, 또는 포스파티라비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여받는 환자는, 이 약 용량이 20mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 합니다. 메라피라비르를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40mg을 초과하고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장됩니다. 보세프레비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였습니다. 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량 1일 40mg을 초과해서는 안됩니다. (3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200mg과 이 약 40mg 병용 투여로 현저하게 증가되었습니다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 합니다.

(2) 아연 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용율을 증가시켜 과진찰과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킬됩니다.

(3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드 항생제 및 이질제 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 합니다.

4) 리파아제 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예, 에타피렌, 리파아제) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있습니다. 리파아제의 이중 산화효소의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리파아제를 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리파아제 투여 후 아토르바스타틴을 병용 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소합니다.

(5) 이 약과 혈압강화제 또는 혈당강화제는 메 아드로렌 대치요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아닙니다.

6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체인 OATP1B1 수송체의 기질입니다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있습니다. 아토르바스타틴 10mg과 시클로스포린 52mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰습니다. 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량을 10mg을 초과해서는 안됩니다.

7) 다국산 : 아토르바스타틴 10mg과 다국산을 수회용량으로 항생제 용량 항생제 다국산의 농도는 영향을 받지 않습니다. 그러나 80mg 아토르바스타틴을 다국산과 수회용량 병용 투여 항생제 다국산의 혈장 다국산 농도는 약 20 %정도 증가되었습니다. 다국산 투여 환자의 경우 적절한 모니터링을 실시하여야 합니다.

8) 경구피로라제 : 노르에티스테론 및 에타피렌과 다국산을 함유하는 경구피로라제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테론 및 에타피렌에스테라이드의 AUC가 약 30%, 20 %까지 각각 증가하였습니다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피로라제 선택시 이 사항을 고려하여야 합니다.

9) 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌습니다. 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤 병용투여는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하하는 증가하였습니다.

(10) 제산제 : 이 약과 수산화알루미늄과 그 수산화물과 병용투여는 경우로 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였습니다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었습니다.

(11) 위약편 : 아토르바스타틴과 위약편과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었습니다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었습니다.

(12) 안티피린 : 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율을 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동등효소를 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않습니다.

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

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

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

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

17) 딜티아졸 : 아토르바스타틴(40mg)과 딜티아졸(240mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 크게 나타났습니다.

18) 자몽주스 : 자몽주스는 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있어, 이는 자몽주스 섭취하지 지나칠 경우(하루 1.2 L 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다.

19) 푸시딘 : 비록 아토르바스타틴과 푸시딘간의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근병증과 같은 증상의 근육이상이 보고되었습니다. 이런 환자는 명백히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있습니다.

20) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 혈중 콜레스테롤의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 감람을 고려해야 합니다.

(21) 콜키친 : 비록 아토르바스타틴과 콜키친의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근병증을 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키친과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키친과 같이 저형 수 주제를 주의하여야 합니다.

22) 겐피로브릴 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 겐피로브릴과 병용 시 근육병증/횡문근증 증가된 위험으로 인해, 겐피로브릴과 이 약의 병용은 피해야 합니다.

(23) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈당강화제 및 메 아드로렌 대치요법 약물들과 임상적으로 유사한 상호작용 없이 병용투여 되었습니다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았습니다.

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

7. 입부 및 수유부에 대한 투여

(1) 이 약의 임신 중 사용은 금기입니다. 기형아성은 적절한 피임방법을 강구하여야 합니다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에만 기형 아연의 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 복용한 여성은 수유를 중단하는 안 됩니다.

8. 소아에 대한 투여

(1) 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성 · 유효성은 연구되지 않았으며, 심혈관계 결과에 대한 장기적인 영향은 알려지지 않았습니다.

(2) 소아환자에 관한 약학적 자료는 없습니다.

9. 고령자에 대한 투여

65세의 건강한 노인 환자의 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. 광량투여시의 처리

아토르바스타틴 광량복용에 적용할 수 있는 특별한 처방방법은 없습니다. 광량복용 시 환자는 반드시 증상으로 치료하여야 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 합니다. 간기능 검사 및 혈청 크레이타닌키아제치를 모니터링하십시오. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않습니다.

11. 보고 및 취급상의 주의사항

(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

(2) 약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관합니다.

12. 기타

(1) 발열성, 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량(80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0~24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫드 실험에서 발열성이 없었습니다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체용량 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과에 최고용량 복용군에서 수컷은 간세포종, 암컷은 간세포암의 발생률이 증가하였습니다. 전신노출은 AUC0~24에 기준 6~11배 높았습니다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물들은 마우스 및 랫드에게 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 대량 임상시험과 공존용량의 12~125 배 반복투여에서 증상을 유발하였습니다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대장암의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보여주었습니다. Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 헨셀 페세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성하였습니다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 헨셀 페세포시험에서 염색체 이상을 유발적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성하였습니다. 아토르바스타틴을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫드 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫드에서 수태능 혹은 생식능에 아무런 부정적인 영향은 없었습니다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고공존용량의 100~140배 용량이었습니다. 수컷 랫드에 대한 생식독성실험에서 11주 투여 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 정자 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었습니다.

(2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(메치클다우에용량 약 30배)에 해당하는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막상층 섬유의 월간변성)을 유발했습니다. (1) 120mg/kg/day(인체최대일용용량 약 14배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었습니다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었습니다. (2) 2년간 시험의 수컷 개(2마리 : 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 단회 경구투여에 관찰되었습니다. (3) 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백세로 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서와 관찰됩니다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 복용하십시오.

※ 구두시 유효기한·사용기한이 경과하였거나 변질, 변태 또는 오손된 의약품은 약 등 의 개설자를 통하여 본사 영업부(TEL 031-781-9081/9)에서 교환하여 드립니다.

※ 기타 자세한 사항은 통통한 설명서 또는 홈페이지를 참조하십시오.

※ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 본사 영업부/개발부(TEL 031-781-9081/9) 또는 홈페이지에서 확인할 수 있습니다.

※ 의사나 약사께서는 이상반응을 예방하고 올바른 약물 사용을 위해 약물사용 전 다음사항을 반드시 읽고 숙지하십시오.

1. 환자께 투여하기 전 반드시 설명서를 주의깊게 읽고 필요한 사항은 환자에게 명확히 설명하십시오.

2. 용법, 용량을 확인하고 투약하십시오.

3. 습기, 열, 빛에 의한 변형이 발생할 수 있는 용기에 보관하십시오. 4. 오용을 막고 품질의 보증을 위해 다른 용기에 바꾸어 넣지 마십시오.

5. 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관합니다. ☎ 소비자 상담전화 : 080-022-2200

제조의처자

**국제약품공업주식회사**
경기도 안산시 단원구 산성로 47
http://www.kukjepharm.co.kr
대표자 : (주)비세홀드제약
제조자 여수시 가남읍 여남로 872-23

【포장단위】 자사포장단위

【정밀】 2015년 02월 12일

ETAV01-15-01