

다른 스타틴과 마찬가지로 아트로바스타틴은 때때로 크레이트닌키나아제가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통 또는 근육약화로 정의되는 근육병증이 나타날 수 있다. 시클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제에, 클라리트로마신, 이트라코나졸 및 베프록로라제와 역제제)와 같은 특정한 약물과 아트로바스타틴의 고용량 병용은 근육병증/혈문근병증의 위험을 증가시킨다.

근육통, 근육 긴장, 근육약 또는 현저한 크레이트닌키나아제 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무기력 혹은 열을 동반한 설염되지 않는 근육통, 근육 긴장, 근육약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다.

이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브린산 유도제, 에리트로마신, 클라리트로마신, 테라프레마, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사쿠비나비어와 리토나비어, 로피나비어와 리토나비어, 티르파나비어와 리토나비어, 다루나비어와 리토나비어, 포스마테나비어, 포스마테나비어와 리토나비어 포함), 니코틴산, 아슬게 항진균제와 병용투여시 증가된다. 피브린산유도체, 혹은 지질불화용량의 니코틴산과 이트로바스타틴의 병용 투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근육 긴장 또는 근육약이특히, 투여초기 1일 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아트로바스타틴의 저용량의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 주기적인 크레이트닌키나아제치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.

혈문근병증을 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜기산과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜기산과 같이 처방시 주의가 요구된다.

8) 간기능 이상 : 다른 지질지하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 이미노텐달로시치의 계속적인 증가(정상상한치(U/LN)의 3배 이상 증가 2번이상 나타남)가 아트로바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 나타났다(10mg투여군 0.2%, 20mg투여군 0.2 %, 40mg투여군 0.6%, 80mg투여군 2.3%).

이 약 투여 후 간기능 이상, 혈당, 전적성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분한 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우 간기능 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 임상적 증상과 함께 중증 간손상 또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병원이 발견되지 않는다면 이 약을 즉시 투여하지 않아야 한다.

아트로바스타틴은 알코올남용자(과다복용) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설염되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에게는 아트로바스타틴을 투여하지 않는다.

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

10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심혈관의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아트로바스타틴 80mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post-hoc analysis)에서, 무위약군과 비교하여 아트로바스타틴 80mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발병이 높다는 보고가 있었다(아트로바스타틴 투여군 66명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여진다(아트로바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나 아트로바스타틴 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(66명 대 31명) 발생 빈도와 관상동맥 심혈관의 발생(123명 대 204명)은 위약군보다 더 적게 나타났다.

11) 크레이트닌키나아제 측정 : 크레이트닌키나아제는 격심한 운동 후 또는 크레이트닌키나아제치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안된다. 크레이트닌키나아제치가 가짜치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5~7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 한다.

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

이 약투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 크레이트닌키나아제 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우(정상상한치(U/LN)의 5배 초과) 치료는 중단되어야 한다.

근육약성이 증증이고 이미 불편한 경우, 크레이트닌키나아제 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 즉시 중단을 고려해야 한다.

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

이 약은 임상적으로 크레이트닌키나아제 레벨의 현저한 상승이 나타날 경우 또는 혈문근용해가 진단되어 의실될 경우 중단해야한다.

13) 피부부전염증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성피부괴사증후(리델증후군), 다형홍반 : 피부부전염증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성피부괴사증후(리델증후군), 다형홍반 등의 피부소 발이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다.

14) 당뇨병: 항후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과에 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6-6.9 mmol/L, BMI30kg/m², 중심지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 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 아트로바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증감은 CYP3A4에 변성성 효과에 의존한다.

(1) 에리트로마신, 클라리트로마신 : 건강한 경우 아트로바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마신(1일 1회 500mg) 또는 클레리트로마신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 아트로바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클레리트로마신 또는 클레리트로마신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(2) 프로테아제 억제제와의 병용 : 아트로바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 29%C 프로테아제 억제제 테라프레마와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 테라프레마와 리토나비어 병용요법 또는 29%C 프로테아제 억제제 테라프레마를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비어와 리토나비어 병용요법으로 투여하는 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사쿠비나비어와 리토나비어 병용요법, 다루나비어와 리토나비어 병용요법, 포스마테나비어와 리토나비어 병용요법으로 투여받는 환자에는, 이 약 용량이 20mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다.

네플리나비어를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40mg을 제한되고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상경험이 권장된다.

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

(4) 이 약은 P-글루코프rotein의 기질이므로 P-글루코프rotein의 저해제에, 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 간질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

5) 이 약을 CYP3A4억제제(시클로스포린, 디크로라이드)에 항생제 및 아슬게 항진균제와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가될 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.

6) 리팜핀산 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예, 에파리렌즈, 리팜핀산) 아트로바스타틴의 혈청 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜핀산의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아트로바스타틴과 리팜핀산을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜핀산 투여 후 아트로바스타틴을 늦게 투여하면 아트로바스타틴의 혈청 농도가 유의하게 감소한다.

7) 이 약과 결합인해 또는 혈당강하게 또는 아트로바스타틴 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

8) 약물수송체 저해제 : 아트로바스타틴과 그 대체제는 OATP1B1수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 아트로바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아트로바스타틴 10mg과 시클로스포린 5.2mg/kg/day와의 병용투여는 아트로바스타틴의 AUC를 8.배 증가시켰다. 아트로바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아트로바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다.

7) 디곡산 : 디곡산과 아트로바스타틴 10mg 투과신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈청 디곡산의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80mg 아트로바스타틴을 디곡산과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈청 디곡산 농도는 약 20%정도 증가되었다. 디곡산 투과 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 한다.

8) 경구피임제 : 노레티드라스테 및 에티닐로스테르다이를 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티드레논 및 에티닐로스테르다일의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였다. 따라서, 아트로바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.

9) 콜레스티롤 : 콜레스티롤과 병용투여시 아트로바스타틴의 혈청농도가 약 25%정도 낮아졌다. 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아트로바스타틴과 콜레스티롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과가 증가하였다.

10) 제산제 : 이 약과 소산제(그나세 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경우용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아트로바스타틴 혈청농도가 약 36% 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.

11) 위르펜산 : 아트로바스타틴과 위르펜펜산의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.

12) 안티비판의 수와 용량 병용투여는 안티비판의 혈소판 계의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.

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

14) 지스타트라신 : 아트로바스타틴(1일 1회 10mg)과 자트로마마신(1일 1회 500mg)의 병용투여는 아트로바스타틴의 혈청농도에 영향을 주지 않았다.

15) 알코올 : 건강한 자원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에 아트로바스타틴 80mg과 알코올(10mg 병용투여시 아트로바스타틴의 노출이 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.

16) 테르페나 : 아트로바스타틴과 테르페나린의 병용투여시 테르페나린의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.

17) 달리야 : 아트로바스타틴(40mg)과 달리야(240mg)를 병용 투여시 아트로바스타틴 의 혈청 농도가 더 높게 나타났다.

18) 지용주스 : 지용주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 지용주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2리터) 아트로바스타틴의 혈청 농도를 증가시킬 수 있다.

19) 푸미산 : 비록 아트로바스타틴과 푸미산간의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 혈문근병증과 같은 중증의 근육약성이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여 야 하고, 아트로바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.

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

21) 퀴피신 : 비록 아트로바스타틴과 퀴피신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈문근병증을 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 퀴피신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 퀴피신과 같이 처방시 주의가 요구된다.

22) 펄비프로탄 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 펄비프로탄과 병용시 근육병증/혈문근증 증가된 위험으로 인해, 펄비프로탄과 이 약의 병용은 피해야 한다.

23) 기타 : 임상시험에서 아트로바스타틴은 혈당강하게 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용이 없어 병용투여 되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

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

7.투여 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임상 사용은 금기이다. 기암예방에 적절한 피암방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 일 태어에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 기암 연명의 여생에게 투여한다.

2) 이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아트로바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

8.소아에 대한 투여

1) 18세 미만의 소아에 대하여 62주 이상 투여기간 동안의 안전성-유효성은 연구되지 않았으며, 심혈관계 효과에 대한 장기적인 영향은 알려져지 않았다.

2) 소아환자에 관한 adequate 자료는 없다.

9.고령자에 대한 투여

65세 이상의 건강간 노인의 경우 아트로바스타틴의 혈청농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(C_{max} 40%증가, AUC 30%증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다.

고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10.과량투여의 처리

아트로바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처방방법은 없다. 과량복용시 환자는 반드시 증상으로 치료하여야 하며 즉시 대조요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 크레이트닌키나아제치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈청노환 결과를 하기 때문에 혈액투석은 아트로바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11.보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품들을 원대 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12.가이드

1) 발암성, 변이성, 수태성 : 아트로바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 저용 기준으로 인체의 최고용량 (20mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0~24를 기준으로 8~ 16배 고용량을 사용한 몇몇 시험에서 발암성이 없었다. Kg당 mg으로 환산한 저용기준으로 인해 사용 최고용량보다 25배에 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포괴손, 암컷은 간세포괴손의 발생률이 증가하였다. 전신노출은 AUC₀₋₂₄에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물들은 마우스 시험 결과에 kg당 mg으로 환산한 저용 기준으로 해당 임상적고전공정률의 120~125배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 시험결과 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대장암등의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성은 보이지 않았다. 아트로바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia.coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 헨스터 배세포를 이용한 시험결과 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아트로바스타틴은 시험결과 Chinese 헨스터 배세포실험에서 암세포 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 실험결과에서 음성이었다. 아트로바스타틴을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 암컷 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 암컷에서 수태는 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당mg으로 환산한 인체사용 최고고전공정률의 100~140배 용량이었다. 수컷 암컷에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100mg/kg/day까지 점차적 감소, 정자운동량 감소 및 정자미성률 감소와 정자미성률의 10, 40, 120mg/kg 용량의 아트로바스타틴을 2년간 투여시 정자 혹은 정액 파라미터, 생산 기관의 조직병리학적 부정적인 영향은 없었다.

2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체치대투여용량의 약 30배에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경병성(말초신성 섬유성 위축병성)을 유발한다.

(1) 120mg/kg/day(인체치대투여용량의 약 19배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌졸혈이 관찰되었다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌졸혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었다.

(2) 2년간 시험의 수컷 개(2마리 : 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 간경 화성경변이 관찰되었다.

(3) 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백질로 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서보다 관찰된다.

[저장방법 및 사용기간] 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월(3년)

[조장단위] 30정, 100정

[한국산의 주의사항]

1. 본 제품은 "우수의약품 제조 및 품질관리기준(K.G.M.P)"에 따라 제조 및 품질검사를 한 의약품입니다. 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매자에게 한하여 교환해 드립니다.

2. 의약품 정보는 이지드넷(http://ezdr.mfds.go.kr)→"정보마당"→"의약품 등 정보"를 참조하세요.

3. 첨부문서에 기재되지 않은 이상반응이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국약품안전관리원(http://drugsafe.or.kr→"의약품유해사례보고")에 알립니다.

제조의뢰자

근화제약주식회사

·총괄 공주시 정안면 정안농공단지길 55-8

·소비자상담

전 하 : 1588-6077(유료)

E-mail : SU-kcs@kunwha.com

제조자

신일제약(주)

충북 충주시 양성면 북성길28