

리바틴정

10밀리그램, 20밀리그램
(아토르바스타틴칼슘수화물)

LV12 2016.03.05-07

【원료약품의 분량】 1정 중

리바틴정10밀리그램 : 아도르바스타틴칼슘수화물(JP)	10.85mg
(아도르바스타틴으로서 10mg)	
동물유래성분 : 유당수화물(소, 우유)	
리바틴정20밀리그램 : 아도르바스타틴칼슘수화물(JP)	21.7mg
(아도르바스타틴으로서 20mg)	
동물유래성분 : 유당수화물(소, 우유)	

【성상】

흰색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】

1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소

- 1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 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 심질환의 다중위험요소(망막병증, 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) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
(2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
(3) 혈관재상술에 대한 위험성 감소
(4) 울혈성부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
(5) 협심증에 대한 위험성 감소

2. 고지혈증

- 1) 유발성 고콜레스테롤혈증(이형성 지질 및 비가죽형) 및 혼합성 이상지질혈증(Fredrickson type IIa 및 IIb형) 환자의 상등선 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
- 2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 유발성 이상배타리포프로테인혈증(Fredrickson type III)
- 3) 혈청 트리글리세라이드가 상등선 환자(Fredrickson type IV)의 식이요법보조제
- 4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우
- 5) 식이요법에 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당하는 이형성 지질 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 10 ~ 17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후의 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제
 - 가. LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL 이상 (≥ 190 mg/dL) 이거나
 - 나. LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상(≥ 160 mg/dL) 이고, 조기 심장질환 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심장질환 질환의 위험이 있다고 있는 경우

【용법·용량】

아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관 없이 투약할 수 있다.

1. 고지혈증

권장 초회 용량은 1일 1회 아토르바스타틴으로서 10 mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 10 ~ 80 mg의 용량범위로 투여한다.

이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량정적 후, 2 ~ 4주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.

치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.

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

2. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자(10 ~ 17세)

권장 초회용량은 이 약으로서 1일 10 mg이며, 권장 최대용량은 1일 20 mg이다(소아 환자군에서 이 약 20 mg보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.). 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 적절히 증감한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다.

○ 신장애 환자 :

신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤을 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.

○ 고령자 :

70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

현저한 크레아티닌치아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스틴 치료
를 중단해야 한다. 또한 급성 및 심각하게 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해에서 이차적으로 신부전으로 발전할
수 있는 위험요소(예: 중증 급성감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 전해질 장애 및 제1차/2차
는 간질)를 받는 환자는 아토르바스틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다(일반적 주의 근육병증/횡문근
융해 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응을 환자
 - 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
 - 3) 근질환 환자
 - 4) 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
 - 5) 10세 미만의 소아
 - 6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제 가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.(유당함유 제제에 한함)
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
- 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자(‘이상반응’항 참조)
 - 2) 다음과 같은 황문군증후에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다.
 - (1) 신기능 손상 또는 신장애 병력이 있는 환자

리바틴정 10밀리그램, 20밀리그램

(아토르바스타틴칼슘수화물)

Livatin Tab.

- (2) 감상생가능저하증 환자
- (3) 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
- (4) 스타틴계열이나 피브레이트(fibrate)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
- (5) 간질상의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
- (6) 70세를 초과하는 고령자로 혈문근용해의 소인이 있는 환자

4. 이상반응

1) 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투어를 중단한 사례는 2% 미만의 환자에서 발생하였다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 10,666명의 환자(이 약 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명)가 총합각 53주의 기간 동안 약물을 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0%와 아토르바스타틴 투여군의 5.2%에서 이상반응으로 인해 투어를 중단하였다.

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

- (1) 전신 : 때때로 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열
 - (2) 감염 : 자주 코인두염
 - (3) 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
 - (4) 사회계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 헛장염
 - (5) 호흡기계 : 자주 인두·후두 통증, 코피
 - (6) 정신계 : 때때로 불면증, 악몽
 - (7) 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증
 - (8) 골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절염, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절염창, 통풍증, 때때로 목통증, 근육마비, 파열에 의한 합병증 : 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 혈소장염, 빈도불규칙-면역매개성 골다공증 근육병증
 - (9) 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증
 - (10) 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스
 - (11) 간·담도계 : 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전
 - (12) 눈 : 때때로 시야초점, 드물게 시각장애
 - (13) 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실
 - (14) 피부 및 피하조직 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관염성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막만증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성피로피드사용해(리델증후군)
 - (15) 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방
 - (16) 검사 : 자주 간기능 검사이상, 혈중 CK 증가, 때때로 요중 백혈구 양성
- 3) 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술 된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 경우이다.

- (1) 정신계: 악몽
- (2) 눈: 시야 흐림
- (3) 귀: 이명
- (4) 소화기계: 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담낭출혈, 담낭유체생성장애, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설사, 구강개양, 구내염, 단낭통, 구순염, 위·십이지장제양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이립구충(배설 뒤 나는 통증)
- (5) 호흡기계: 기관지장, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 신진, 코피
- (6) 순관계: 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 환기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상감, 성욕감소, 감성불안정, 운동불조실증, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장형진
- (7) 근골격계 및 결합조직: 근육경직, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건관막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승
- (8) 피부 및 피하조직: 가려움, 발진, 탈모증, 전족속성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부괴양
- (9) 내비생식기계: 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방발육양, 질출혈, 알부민뇨, 요양배뇨, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 지궁출혈, 착색노
- (10) 대사 및 영양장애: 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
- (11) 전신이상 및 투여부위 이상: 관절감, 맥박감정상 부증, 홍통, 혈심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종
- (12) 특수감각: 야시, 이명, 안구건조, 맥박이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착
- (13) 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 백혈구감소증, 빈혈
- (14) 내분비계: 혈당조절장애, 저하, 코르티코스테라이드 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)(아토르바스타틴정제 10, 20 mg에 해당)
임상시험 가용성 및 안전성을 가진 10 ~ 17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응은 프로파일로 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 약물과의 인과관계와 상관없이 양쪽 그룹 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 감기이었다.
- 5) 혈청 CK 수치(정상범위의 3배 이상의 증가를 보인 경우)는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 0.1 % 발생했던 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정상상 선한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약 등도 보였다.

6) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다.

① 일반사용성적조사: 11,335명을 대상으로 실시한 피후조 조사항목과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78 %/205명(11,535례)로 보고되었다. 이중 피후전 임상시험에서 나타나지 않았던 임상현상으로 고중성구혈증 7례, 안면홍조 4례, 비탄백색소증 4례, 고요산혈액이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었다.

② 장기사용성적조사: 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 피후조 장기조사항목과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70 %/97례(2,625례)로 보고되었다. 이중 피후전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 임상현상으로 고산혈혈액 7례, 안면홍조 3례, 치은비후 3례, 비탄백색소증 4례 각각 1례씩 보고되었다.

가) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- (1) 정신신경계 : 수면장애(불면 및 과용 포함), 기억상실, 우울
- (2) 호흡기계 : 특히 장기투사성 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- (3) 비호흡생리기 : 성적 기능이상
- (4) 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI30kg/m2, 종합지침수치 상승, 고혈압)
- (5) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심하지 않고, 오히려 사용중단 후 기억력회복, 증상발생 시점(일주일~수 년) 및 증상개선에(증상간격이 3주)는 편차가 있다.
- 8) 국내 자발적 유해사례 보고자료(1989~2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 유해해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

5. 일반적 주의

- 1) 성별 : 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약 20 % 높고 AUC는 약 10 % 더 낮음) 남성과 차 있다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이 없었다.
- 2) 신부전 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤을 저하하고 에 영향을 미치지 않았다.

- 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약 11배) 증가하였다.
- 간염 : 이 약의 투여 후 전작성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우 또는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 한다.
- 가임여성 : 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고 된 바 있다. 발견되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 발전하였을 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
- 근육병증/심근경색 : 오메글로콜로에 의해 유도된 급성 심부전을 동반하는 심근경색에 가 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다. 신기능 부전에 대한 병력은 심근경색에 발전의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다.
- 다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CK가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증이 나타날 수 있다. 시클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클레르트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV프로테아제 억제제)와 같은 특정 약물과 아토르바스타틴의 고용량 병용은 근육병증/심근경색의 위험을 증가시킨다.
- 근육통, 근육 경직, 근육약 및 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무기력 혹은 열을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근육 경직, 근육약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육해야 한다.
- 이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브라틴 유도제, 에트리토마이신, 클레르트로마이신, 텔라프라비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사쿠비나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티르파나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포스프레비라비르, 포스프레비라비르와 리토나비르 포함), 니코티산, 아즐게 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 피브라틴유도제, 혹은 지질변화용량의 니코티산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치질성의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통, 근육 경직 또는 근육약학력, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 저용량의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 주기적인 CK치 측정기 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.
- 심근경색을 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.
- 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가(정상상한치(ULN)의 3배 이하 상승 증가가 2번이상 나타남)가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7 %에서 나타났다(10 mg투여군 0.2 %, 20 mg투여군 0.2 %, 40 mg투여군 0.6 %, 80 mg투여군 2.3 %). 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전작성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하거나 적절한 처치를 한다. 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 지혈적 그리고 비-지혈적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다. 아토르바스타틴은 알코올음용자(대량복용) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 황달증 간 질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.
- 내분비 기능 : 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈청 당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴계열의 투여로 인한 혈당관리의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.
- 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력이 있는 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731 명의 환자를 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 있었다(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 무명군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발현(123 명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.
- CK치 측정 : CK는 근육인 운동 후 또는 CK치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안된다. CK치가 기저치에서 현저하게 상승한 경우, 이 레벨은 5 ~ 7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 한다.
- 이 약 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 일통 또는 근육약학이 생기면 즉시 의사에게 알려주도록 해야 한다. 이 약 투여 중 이러한 증상이 나타나 경우 CK 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저하게 상승한 경우(정상상한치(ULN)의 5배 초과) 치료는 중단되어야 한다. 근육증상이 중증이고 매일 불면한 경우, CK 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 한다. 증상이 해소되고 CK 레벨이 정상으로 돌아오는 경우, 면밀한 모니터링을 하거나 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 한다. 이 약은 임상적으로 CK 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 심근경색에 진단되거나 의심될 경우 중단해야한다.
- 피부접촉민중후군(스피노스-존슨 증후군), 독성피부피사증(리델증후군), 다형홍반 : 피부접촉민중후군(스피노스-존슨 증후군), 독성피부피사증(리델증후군), 다형홍반 등의 피부소식 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나면 즉시 투여를 중단한다.
- 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과잉당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 계열의 혈당상 상승을 유발하는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMD30kg/m2, 중성지방수치 상승, 고혈압들은 진료처치에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

6. 상호작용

- 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 중증은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.
 - (1) 에리트로마이신, 클레르트로마이신 : 간기능의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 4회 500 mg) 또는 클레르트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클레르트로마이신 또는 클레르트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg을 투여하는 경우 주의해야 한다.
 - (2) 프로테아제 억제제와의 병용 : 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간헐적 프로테아제 억제제 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티르파나비르와 리토나비르 병용요법 또는 간헐적 프로테아제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에서 이 약의 병용 은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에서 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사쿠비나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스프레비라비르, 또는 포스프레비라비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여하는 환자에는, 이 약 용량이 20 mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다. 텔라프레비르를 투여하는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg을 제한되고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상양상이 관찰된다. 보세프레비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2.3배, 2.6배 증가하였다. 보세프레비르를 투여하는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안된다.
 - (3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 이 약 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.
- 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이며 P-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 간질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.
- 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드 항생제 및 80 mg에 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장 농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.
- 리파라민 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예, 에피비렌즈, 리파라민) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리파라민의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리파라민을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리파라민 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소한다.
- 이 약과 혈압강화제 또는 혈당강화제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.
- 칼슘수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가 시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day와의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용 투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.
- 다극산 : 아토르바스타틴 10 mg과 다극산을 수회용량 병용시 항응고상태의 혈장 다극산의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80 mg 아토르바스타틴을 다극산과 수회용량 병용 투여 후 항응고상태의 혈장 다극산 농도는 약 20 % 정도 증가되었다. 다극산 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 한다.
- 경구투여 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테

- 론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 약 30 %, 20 %씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.
- 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하하는 증가하였다.
- 제산제 : 이 약과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 헥타칼과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 와르파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
- 안티피린 : 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.
- 시메티딘 : 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
- 알로시딘 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 알로시딘 10 mg 병용 투여시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
- 테르페나인 : 아토르바스타틴과 테르페나인의 병용투여시 테르페나인의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
- 딜타지엘 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜타지엘(240 mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴 의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
- 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
- 푸시딘 : 비록 아토르바스타틴과 푸시딘과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 사람 후 경험에서 심근경색과 같은 중증의 근육이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.
- 니코티산 : 니코티산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가할 수 있으므로 이 약의 감람을 고려해야 한다.
- 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 심근경색을 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.
- 겔피보로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 겔피보로질과 병용 시 근육병증/심근경색 증가된 위험으로 인해, 겔피보로질과 이 약의 병용은 피해야 한다.
- 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강화제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용되어 되었다. 특정 약물들과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.
- 다른 피브라이트계 약물 : 다른 피브라이트계 약물과 병용투여했을 때 근육병 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.

7. 일부 및 수유에 대한 투여

- 이 약의 임신 중 사용은 금기이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에도 가임 여성의 여성에게 투여한다.
- 이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약이 모유로 분비되는 것에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

- 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성유효성은 연구되지 않았으며, 실험관계 결과에 대한 장기적인 영향은 알려져 있지 않다.
- 소아환자에 관한 약학적 자료는 없다.
- 고령자에 대한 투여
 - 65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40 % 증가, AUC 30 %증가), LDL-콜레스테롤을 저하하는 젊은 성인군과 유사하였다. 고령자는 심근경색에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10. 과량투여시의 조치

- 아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료해야 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 CK치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈장전백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 의약품은 원래 용기에 보관하여 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 위험이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타

- 발작성, 변이성, 수태는 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80 mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0~24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발산되어, Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과에, 고용량 사용군에서 수컷은 간세포손상, 암컷은 간세포암의 발생률이 증가하였다. 전신노출은 AUC0~24 에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고관용량의 12~125 배 반복투여에서 중량을 유발하였다. 4층의 시험관내 실험 및 1층의 인체 내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 헬스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 헬스터 폐세포실험에서 열색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고관용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동성 감소 및 정자 이상이 관찰되었다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정맥 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.
- 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 신진경변성(만각술성 성류의 월리넨형)을 유발한다.
 - (1) 120 mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280 mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 사신경 공포형성이 관찰되었다.
 - (2) 24주 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 강직경련이 관찰되었다.
 - (3) 중추신경계 혈관성혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백색소 침윤이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서 관찰된다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】

- 리바틴정10밀리그램 : 30정, 100정
- 리바틴정20밀리그램 : 30정, 100정

- ※ 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 본 제품을 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과 되었거나 변색·변태 또는 오손되었을 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환해 드립니다.
- ※ 이 설명서의 개정일자 2016년 03월 05일 이후 변경된 내용은 본사 홈페이지(www.wooridolpharm.com)또는 소비자상담실(080-080-4211)에서 확인할 수 있습니다.
- ※ 온라인의약품도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)의약품 정보를 참조하십시오.

의사나 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
LV12 2016.03.05-07



www.wooridolpharm.com

본사·공장 : 경기도 화성시 함평로 제2구간2길 50
(신사저장동) 080-080-4211