

병용요법(사쿠나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포스파티나비르, 포스포크리나비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 이차계 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 피브릭산수 도제, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 증는 근육약독증, 두어초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 수용량의 사용용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 주기적인 크레아티닌키나아제치 측정기 필요하다 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다. 혈문근용해를 포함한 근육 병증의 사례가 이 약물 콜카신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약물 콜카신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

8) 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제의 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학 적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소의 계속적인 증가(정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남)가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 나타났다(10mg투여군 0.2%, 20mg투여군 0.2%, 40mg투여군 0.6%, 80mg투여군 2.3%). 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 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 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 경증의 그리고 비-치명적 간부전치 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리 루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다. 아토르바스타틴은 알코올남용자(과다복용자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에게는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

9) 내분비 기능 : 이 약을 포함한 HMC-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 니코틴산의 투여로 인한 혈관위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 심장 사해발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80mg을 일차 용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post-hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 낮은 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 투여군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발현(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

11) 크레아티닌키나아제치 측정 : 크레아티닌키나아제는 격심한 운동 후 또는 크레아티닌키나아제치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안된다. 크레아티닌키나아제치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5~7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 한다.

12) 이 약 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다. 이 약 투여 후 이러한 증상이 나타날 경우 크레아티닌키나아제 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우(정상상한치(ULN)의 5배 초과) 치료는 중단되어야 한다. 근육증상이 중증이고 매일 불편한 경우, 크레아티닌키나아제치 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 한다. 증상이 해소되고 크레아티닌키나아제치 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 한다. 이 약은 임상시험으로 크레아티닌키나아제치 레벨의 현저한 상승이 나타나 경우 또는 혈문근용해가 진단되거나 의심될 경우 중단해야 한다.

13) 피부점막안증후군(스피트슨-존슨 증후군), 독성표피괴사증후군(리엘증후군), 다형홍반 : 피부점막안증후군(스피트슨-존슨 증후군), 독성표피괴사증후군(리엘증후군), 다형홍반 등의 피부소생 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나 는 경우 투여를 중단한다.

14) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 고혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 니코틴산의 혈당상 위험성 감소효과와 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMJ)30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료자에게 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 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 중증은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.

(1) 에리트로마이신, 클라리트로마이신 : 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 1회 500mg) 또는 클라리트로마이신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클라리트로마이신 또는 클라리트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(2) 프로테아제 억제제와의 병용 : 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간접C 프로테아제 억제제 테라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티라노나비르와 리토나비르 병용요법 또는 간접C 프로테아제 억제제 테라프레비르를 투여하는 환자에서 이 약의 병용은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사쿠나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스포크리나비르 또는 포스포나비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 이 약 용량이 20mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다. 엘비나비르를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40mg을 제한하고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다. 보세프레비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2,30배, 2,66배 증가하였다. 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안된다.

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

2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 근질하고 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로포린, 마크로리이드 항생제 및 이차계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.

4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예, 에파비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatoocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소한다.

5) 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.

6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대체제는 OATP1B1수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 시클로포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10mg과 시클로포린 5.2mg/kg와의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8배 증가시켰다. 아토르바스타틴을 시클로포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다.

7) 디곡신 : 아토르바스타틴 10mg과 디곡신을 수송용량 병용시 항초상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80mg 아토르바스타틴을 디곡신과 수송용량 병용 투여 후 항초상태의 혈장 디곡신 농도는 약 20%정도 증가되었다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 한다.

8) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에틸메나스트리놀론을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테론 및 에틸메나스트리놀론의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.

9) 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%

정도 낮아졌다. 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.

10) 제산제 : 이 약물 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경우(제산제(antacid) 형태)와 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.

11) 와르파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.

12) 안티피린 : 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으며 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용을 기대하지 않는다.

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

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

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

16) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물 농도에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.

17) 딜티아زم : 아토르바스타틴(40mg)과 딜티아زم(240mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.

18) 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나날 경우(하루 1.2 L 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

19) 푸시딘산 : 비록 아토르바스타틴과 푸시딘산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물들 병용투여한 시판 후 경험에서 혈문근용해와 같은 중증의 근육이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적 중단이 필요할 수 있다.

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

21) 콜카신 : 비록 아토르바스타틴과 콜카신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈문근용해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약물과 콜카신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약물과 콜카신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

22) 겐피보로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 겐피보로질과 병용 시 근육병증/혈문근용해 증가된 위험으로 인해, 겐피보로질과 이 약의 병용은 피해야 한다.

23) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강화제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

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

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임신 중 사용은 금지이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려 준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.

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

8. 소아에 대한 투여

1) 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성-유효성은 연구되지 않았으며, 실험결과 결과에 대한 장기적인 영향은 알려지지 않았다.

2) 소아환자에 관한 약동학 자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40%증가, AUC 30%증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다. 고령자는 심근경증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10. 과량투여시의 처치

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 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. 기타

1) 발암성, 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량(80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0~24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 모든 실험에서 발암성이 없었다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체용량 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였다. 전신노출은 AUC0~24에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에서 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고용량군의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 다세포동물의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese hamster 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese hamster 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능, 임신 성숙성에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고 용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자 이상이 증가되었다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 인체에 투여 시 정자 혹은 정맥 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.

2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경병성(말초신경성 상염의 말려변성)을 유발한다.

(1) 120mg/kg/간(인체최대투여용량의 약 16배)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(24리 : 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었다.

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

【저장방법 및 사용기간】 기밀용기, 실온(-1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

【포장 단위】 30정, 100정

【제 조 자】 위도스제약(주) 경기도 안성시 미양면 제2공단2일 103

【제조회지자】 한국셀슨제약(주) 충북 음성군 금양읍 금일로 271-8

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 유통과정 중 변질 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 반드시 설명서를 읽은 후 사용(복용)하시고, 설명서를 약과 함께 보관하십시오.

※ 첨부 문서의 작성일자 이후 변경된 내용은(02)588-0941에서 확인할 수 있습니다.

※ 제품의 유효기간은 외부용기에 표시되어 있습니다.

※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사·약사 또는 식품의약품안전처 (이디트릭 → 보고마당 → 안전성정보 → 의약품유해사례보고)에 알려 주시기 바랍니다.

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 온라인 의약품도서관 (<http://drug.mds.go.kr>)을 참조하십시오.