

☒ 한화제약

고지혈증의 입증된 선택약

아토산® 20mg

(아토르바스타틴칼슘삼수화물)

630490-8-1

고지혈증의 입증된 선택약

아토산®정 20mg

아토르바스타틴칼슘삼수화물

【**현료약품 및 그 분량**】 1정 중
• 유효성분: 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP)..... 21.69mg
(아토르바스타틴으로서 20mg)
• 첨가제(동물유래성분): 유당수화물소스, 우유)
• 기타 첨가제: 침강단산칼슘, 미결정셀룰로오스, 전분폴리글리나트르물, 크로스카멜로 오스나트르물, 폴리비닐피롤리돈 80, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이베이트(03B28796)

【**성 상**】 흰색의 원형 필름코팅정

【**효능·효과**】

1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성 감소

- 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
- 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장질환의 다중위험요소(망막질환, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의
(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 있는 성인 환자의
(1) 비지정적 심근경색증에 대한 위험성 감소
(2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
(3) 혈관재상술에 대한 위험성 감소
(4) 혈상성부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
(5) 협심증에 대한 위험성 감소

2. 고지혈증

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 기종형 및 비기종형) 및 혼합형 이상지질혈증 (Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
- 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상테트라포르테인혈증 (Fredrickson Type II)
(1) 원발성 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제
(2) 동성집합 기종형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질 저하제의 치료가 불가능한 경우
- 식이요법으로 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당하는 이형집합 기종형 고콜레스테롤혈증을 가진 10 ~ 17세의 소아환자(여성의 경우 조경 이후의 환자의 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 심장혈관 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심장혈관 질환의 위험인자가 있는 경우

【**용법·용량**】

아토르바스타틴을 투여한 뒤 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하치를 하여야 하며, 하위 중 아무 때나 음식과 상관없이 투약할 수 있다.

1. 고지혈증

관상 초초혈 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 1 일 1회 10 ~ 80 mg의 용량범위로 투여한다.
이 약의 효과향상은 유 사용증은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4주동안 지질수치 들을 분석하고, 이 때 따라 용량을 조정해야 한다.

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

동형집합 기종형 고콜레스테롤혈증 환자

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

2. 이형집합 기종형 고콜레스테롤혈증 소아환자(10 ~ 17세)

관상 초초혈용량은 이 약으로서 1일 10 mg이며, 관상 초초혈용량은 1일 20 mg이대소 아 환자에게서 이 약 20 mg보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다. 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목적에 따라 적절히 증가한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 기간으로 두 주 조절하여야 한다.

○ 신장애 환자:

신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 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 크레아티닌키나제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스타틴 치료를 중단해야 한다. 또한 금상 및 심하게 어 거져지는 근육병증 또는 혈문근용해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험(예, 종종 급성간염, 저혈압, 주요 외과수술, 여성, 종종 대사, 내분비, 관절 질환 및 저체중)이 있는 간질을 갖는 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다(‘일반적 주의 근육병증/혈문근용해’ 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
- 간질환 환자
- 알부민 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 10세 미만의 소아
- 글루테라제비르 및 피르페타스비르를 투여중인 환자
- 이 약은 용량을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자 에서는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중하 투여할 것.

- 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자(‘이상반응’항 참조)
- 다음과 같은 혈문근용해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK 수치를 측정하여 신중하 투여하여야 한다.
(1) 신기능 손상 또는 신장애 병력이 있는 환자
(2) 간질성기능저하증 환자
(3) 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
(4) 스타틴제(아비나나 피르페티비르)에 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
(5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
(6) 70세를 초과하는 고령자로 혈문근용해의 소인이 있는 환자

4. 이상반응

- 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 높다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 이 약의 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2 % 미만의 환자에서 발생하였다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 10,669명의 환자가 약 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명이 중앙값 53주의 치료 동안 약물을 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0 %와 아토르바스타틴 투여군의 5.2 %에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.
- 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. : 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, <1/10), 때때로(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)
(1) 전신 : 때때로 무력감, 권태감, 기슴통증, 알부초증, 피로, 발열

(2) 감염 : 자주 코인두염

- 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
- 소화기계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 핵장염
- 호흡기계 : 자주 인두 · 후두 통증, 코피
- 정신계 : 때때로 불면증, 악몽
- 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 자각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증

(8) 근육격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근 · 골격계 통증, 근육 경련, 관절종창, 동통증, 때때로 목통증, 근육피로, 팔뚝에 의한 협통증, 드물게 근육경직, 근육염, 혈문근용해, 혈관질환, 근육과열, 매우 드물게 루푸스양 증후군, 빈도불량-면역매개성 과다성 근육경직

- 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증
(10) 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스
(11) 간 : 담도계 : 때때로 간염, 드물게 담낭정체, 매우 드물게 간부전
(12) 눈 : 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애
(13) 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실
(14) 피부 및 피하조직 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부부적응성증후군(스틴슨-존슨 증후군), 독성표피괴사증후(리델증후군)

- 심장계 : 매우 드물게 여성형 유방
(16) 검사 : 자주 간기능 검사이상, 혈청 CK 증가, 때때로 요중 백혈구 양성
- 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아 래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 연관관계가 있는 것은 아니다.
(1) 정신계 : 악몽

- 눈 : 시야 흐림
(3) 귀 : 이명
(4) 소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 핵장염, 담낭증세, 담낭을세형탈, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입만전조, 직장출혈, 설도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 당낭증, 구순염, 위 · 십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이금후증(배설 뒤 남는 통증)
(5) 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 전신, 코피
(1) 신장계 : 감각이상(자각이상), 말초신경병증, 한기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상골, 성욕감소, 간성불안증, 운동협소질환, 사경, 인면마비, 과운동증, 우울증, 긴장형진
(7) 근육격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근육력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈청 미오글로빈신상
(8) 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉피부염, 피부부전조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양
(9) 비노생식기계 : 발기부능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 비뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방성유선, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저루, 급박성, 비정상 사정, 자궁출혈, 착상노
(10) 대사 및 영양양계 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
(11) 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 혈관신경성 부종, 홍통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종
(12) 특수감각 : 악시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착

- 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
(14) 내분비계 : 테스토스테론 저하, 코르티코스테라이드 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
(15) 신장 : 칼륨결핍, BUN상승
(16) 기타 : 뇌경색, 심계항진, 빈맥
(17) 검사 : 소변 중 백혈구 양성
- 소아환자 (10세 ~ 17세)

이형집합 기종형 고지혈증을 가진 10 ~ 17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안 임의 임상시험에서 나타난 이상반응 프로파일은 일반적으로 위약군에서 나타난 것과 유사하였다. 아콜들의 인과관계와 상관없이 양쪽 그룹 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 감염이었다.

5) 혈청 CK 수치(정상범위의 3배 이상의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생했던 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이치 중 0.1 %는 근육통, 민간장(tenderness) 또는 근육경 등을 보였다.

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

(1) 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.7% (205명/11,535명)로 보고되었다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과다증 지방혈증 7예, 안면홍조 4예, 비단백질소증, 고요산혈증이 각각 3예, 치은 비후 1례가 보고되었다.

(2) 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%(97명/2,625명)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7예, 안면홍조, 체중증, 비단백질소증가 각각 1례씩 보고되었다.

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

- 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비노생식기계 : 성적 기능이상
- 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력 감퇴, 간감증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 투여를 중단하고 의사에게 알리야하면 다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과다증 지방혈증 7예, 안면홍조 4예, 비단백질소증, 고요산혈증이 각각 3예, 치은 비후 1례가 보고되었다.

(2) 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%(97명/2,625명)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7예, 안면홍조, 체중증, 비단백질소증가 각 1례씩 보고되었다.

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

- 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비노생식기계 : 성적 기능이상
- 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력 감퇴, 간감증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 투여를 중단하고 의사에게 알리야하면 다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과다증 지방혈증 7예, 안면홍조 4예, 비단백질소증, 고요산혈증이 각각 3예, 치은 비후 1례가 보고되었다.

8) 국내 자발적 유해사례 보고자료(1989~2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고 된 다른 약들에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이 모든 것 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- AST증가

5. 일반적 주의

- 성별 : 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약 20 % 높고 AUC는 약 10 % 더 낮음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이를 임상적 용량상 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.
- 신부전 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과 에 영향을 미치지 않았다.
- 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약1배) 증가하였다.
- 간염 : 이 약의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중단하고 의사에게 알리야한다.
- 가임여성 : 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임 방법을 사용해야 한다.
- 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐 질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 이상으로는 호흡곤란, 비정상성 기침 및 일반적인 건강의 악화되며, 체중감소 및 발열이 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발진이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
- 근육병증/혈문근용해 : 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 혈문근용해가 이 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다. 신기능 부전 에 대한 병력은 혈문근용해 발현의 위험인자일 수 있다. 이런 환자들은 골격 근 화에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다.
(1) 다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CK가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증이 나타날 수 있다. 시들로소포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 테트라트리코미아신, 이트르코나졸 및 HIV프로테아제 억제제)와 같은 특정제제와 병용시 아토르바스타틴의 과다증 병용은 근육병증/혈문근용해의 위험을 증가시킨다.
스타틴 사용과 관련된 자간역성 근육병증은 면역매개성괴사성근육병증이 드물 게 보고되었다. 면역매개성괴사성근육병증은 근근기 약화 및 혈청 CK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육경직에서 유 의한 간염을 동반하지 않는 과다성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상 이 개선된다.

근육통 확산, 근긴장, 근육약화 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육 병증을 고려해야 한다. 특히 무거력 혹은 열을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근 긴장, 근육약화) 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다. 이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시들로소포린, 피브린산 유도제, 에트리코미아신, 클라리트로미아신, 엘바시비르, 그라조프프레비르, 텔라프레비르, 보세토프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사퀴나비르와 리트나비르, 로피나비르와 리트나비르, 티르파라비르와 리트나비르, 다루나비르와 리트나비르, 포스토프레나비르, 포스포프레나비르와 리트나비르 포함), 니코틴산, 아를게 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 피브릭산산유제, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상 회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 또는 근육약화(특히, 투 어초기 1일 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 저용량의 시작용 량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 아토르바스타틴과 류시드산(경구제)은 병용투여하지 않는다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.

혈문근용해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 풀리신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 풀리신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

8) 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가(정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가)가 2번이상 나타남)가 아토르바스타틴 투여 환자 의 0.7 %에서 나타났다(10 mg 투여군 0.2 %, 20 mg투여군 0.2 %, 40 mg 투여군 0.6 %, 80 mg 투여군 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 경 우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보 이는 환자의 경우 간기능 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 바-치명적 간부전) 이 드물게 보고되었 으, 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 종종 간손상 그리고/또는 고 빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발 견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다.

아토르바스타틴은 알코올농도저하(과다증) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 산중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트 리코미아제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

9) 내분비 기능 : 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제(예, HbA1c 및 공복 혈청 당 레벨)의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴제제의 투여로 인한 혈관위험 의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심장질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일 과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg 을 사용증량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(cost – hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 높다는 보고가 있었다(다이트바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험이 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위 험성이 높아진 것으로 보여진다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2 명). 그러나 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심장질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

11) CK치 측정 : CK는 격심한 운동 후 또는 CK치를 증가시키는 다른 요인이 존재 하는 경우 측정해서는 안된다. CK치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 제는 5 ~ 7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 한다.

12) 이 약 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 입통 또는 근육약화 가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다.

이 약 투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 CK 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우(정상상한치(ULN)의 5배 초과) 치료는 중단되어야 한다. 근육통상이 증중되고 매일 불편한 경우, CK 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 한다.

증상이 해소되고 CK 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도임을 고려해야 한다. 이는 임상적으로 CK 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 혈문근용해가 진단되거나 의심될 경우 중단해야 한다.

13) 피부부적응/중증구스타인슨-존슨 증후군, 독성표피괴사증후(리델증후군), 다 형홍반 : 피부부적응/중증구스타인슨-존슨 증후군, 독성표피괴사증후(리델증 후군), 다형홍반 등의 수증성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나 타는 경우 투여를 중단한다.

14) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨 병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그 러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료처지에 따라 임상 적 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. 상호 작용 범위와 효과의 증감은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.

(1) 에트리코미아신, 클라리트로미아신 : 간강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에트리코미아신(1일 4회 500 mg) 또는 클라리트 로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였 으, 그러므로 클라리트로미아신을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(2) 프로테아제 억제제와의 병용 : 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비 고하여 간강인 프로테아제 억제제, 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프 로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프 로테아제 억제제 티르파라비르와 리트나비르 병용요법 또는 간강인 프로테아 제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리트나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에서 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한 다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르와 리트나비르 병용요법, 다루나비르 와 리트나비르 병용요법, 포스포프레나비르, 또는 포스포프레나비르와 리트나비 르를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 이 약 용량이 20 mg을 넘어서는 안 되며 주의하여 사용해야 한다.

(3) 테트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트르코나졸 200 mg을 이 약 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트르코나졸을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

이 약은 P-글리코플로틴의 기질이므로 P-글리코플로틴의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 간질화와 같은 이상반 응의 위험성을 증가시킨다.

3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시들로소포린, 마크로라이드계 항생제 및 아를게 항진 균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 산중하게 투여하여 야 한다.

4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예, 에타비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 리 팜피신의 이중 상호작용의 가진 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 하여 한 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소한다.

5) 이 약과 혈압강화제 또는 혈당강화제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상 연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 이치 모든 특이 한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대체제는 OATP1B1수송체의 기질이 다. OATP1B1 저해제(예, 시들로소포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가 시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시들로소포린 5.2 mg/kg/day와의 병용 투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8배 증가시켰다. 아토르바스타틴을 시들로소 포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

7) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제(예, 엘바시비르, 그라조프프레 비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험 이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘바시비르 및 그라조프프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1배가까이 증가되었다. 따라서 엘바시비르 또는 그라조프프레비르 함유제제와 이 약과 함께 투여받는 환자의 경우, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다(‘일반적 주의’항 참조).

8) 다극성 : 아토르바스타틴 10 mg과 다극성인 수송체용량 병용시 항정상태의 혈장 다극성의 농도는 영향을 받지 않는다. 이치 80 mg 아토르바스타틴을 다극성 과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 다극성 농도는 약 20 %정도 증가되었 다. 다극성 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 한다.

9) 경구피임제 : 노르에티드렐 및 에티닐에스트리다일을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티드렐 및 에티닐에스트리다일의 AUC가 약 30 % , 20 %씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여여이 경구피임 제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.

10) 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 % 정도 낮아졌다. 그러나 이 약물을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜