

환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무기력 혹은 말을 동반한 실명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육약화(1내려)는 환자는 즉시 보타르도프 환자에게 교육하여 보고해야 한다. 이 계열에서 약제제에 관한 근육병증의 위험은 시클로스포린, 페르만산, 에페드라민, 클레르페리민, 클라트레비르, 보사프레비르, HIV 프로테아제 억제제, 병용요법(다루나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 트라보나비르와 리토나비르), 다루나비르와 리토나비르, 포스포크레비르와 리토나비르와 리토나비르(포복), 니로틴산, 아미제 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 포스포크레비르, 혹은 지질해용 약제의 니로틴산과 보사프레비르의 병용투여에 노출되는 의사는 치료제와 의약품의 위험성을 상세히 지식을 주의를 하고 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 증, 근육약화(흔히, 팔목 초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 변경하기 2간과 관련하여) 및 중추성 통증이 발생하고 보사프레비르 하에 보사프레비르의 지용성의 시작증상 및 약제제의 강도가 고려되어야 한다. 추가적인 보사프레비르(아미제) 투여가 고려되어야 하지만, 보사프레비르 사용한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다. 혈중근농도를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 클리사틴의 병용투여에 보고되었고, 이 약과 클리사틴 같이 처방 시 주의가 요구된다.

8) 간기능 이상: 다른 지질제 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노산과 스타틴의 계속적인 증가 정상상한치(LULN)의 3배 이상 증가가 전임상 나리남이 아토르바스타틴 투여 환자 0.7%에서 나타났다(10 mg 투여군 0.2%, 40 mg 투여군 0.2%, 80 mg 투여군 2.3%). 이 약 투여 후 27.5% 이상, 혈당, 전직성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 간기능을 실시하는 등 중독에 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

치료 시작 전 간기능 검사에 대하여, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후군은 환자의 경우 간기능 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시클로스포린과 스타틴을 투여하는 동안에도 지령제 그리고 비-지령제 환자에게 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대량 병원이 발병하지 않다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다.

아토르바스타틴은 혈중콜레스테롤(과다분포) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 혈중성 간질환 또는 심혈관계 이상을 동반한 혈중 콜레스테롤의 상승이 지속되는 환자에게는 투여를 중단해야 한다.

9) 내분비 기능: 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴제제의 투여로 인한 혈당위험의 감소의 위험성 이 고혈당의 위험성을 상충한다.

10) 출혈성 증상: 관상동맥 질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈 발작을 경험했던 4,701명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 10 mg을 사용증량으로 받은 임상시험에서 대한 40% 임상시험 후 분석(post-hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 10 mg 투여군에서 출혈성 부작용의 위험이 높다는 보고되었다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 부작용이 있던 환자군에서 더 위험성이 높았던 것으로 보이며(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(55명 대 31명) 발생 빈도와 관상동맥 질환의 발병(129명 대 209명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

11) 크레이니티아 증후군: 크레이니티아증후군은 격심한 운동 후 또는 크레이니티아 증후군을 증가시키는 다른 요인인 존재하는 경우 발생할 수 있다. 크레이니티아 증후군과 크레이니티아 증후군에서 한 번 이상 나타난 경우, 이 증후군은 5-7 일 안에 결과를 확인하기 위해 재확인하여야 한다.

즉시 치료 중 중독 증후군 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사와 상담하도록 해야 한다. 이 약이 투여 중 이러한 증상이 나타나거나 경증 크레이니티아증후군을 경험하는 경우, 이 약을 일시적으로 중단한 경우(정상상한치(LULN)의 5배 초과)는 중단되어야 한다. 근육중증이 중증이고 매일 불면한 경우, 크레이니티아증후군에 경증상한치 5배 이상으로 치료 중독을 고려해야 한다.

중증이 해소되고 크레이니티아증후군에 대해 임상적으로 돌아오는 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 한다.

이 약은 임상적으로 크레이니티아증후군에 대한 현저한 상승이 나타난 경우 또는 혈중근농도가 진단되거나 의심될 경우 중단해야 한다.

12) 피부병변(알레르기성 피부반응 또는 중증): 독성표피신증(열열중독), 다형홍반: 피부병변(알레르기성 피부반응 또는 중증)은 독성표피신증(열열중독), 다형홍반 등의 피부반응이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다. 투여: 항후 5일-6일 발발할 위험성이 있는 모든 환자에게서 경증의 발발 5일-6일 후 발생하는 피부반응을 유발할 수 있는 7가지 증상이 있다. 그러나 스타틴 제제의 혈청의 위험성 감소와 이러한 위험성을 상충하도록 치료로 중증의 사망을 줄 수 있다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6-6.5 mmol/L, BUN 30mg/dL, 소변정성+/-지 상승, 고혈압)은 진료자에게 따라 적절한 수 및 관찰할 수 지 모니터링을 실시하여야 한다.

6. 약제제와의 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용은 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 약제의 용량은 CYP3A4 병용성 표제에 따라야 한다.

(1) 에르리트루시인, 클라트레비르: 간질환의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에르리트루시인(1일 1회 500 mg) 또는 클라트레비르(1일 2회, 1일 500 mg) 병용은 아토르바스타틴 혈중농도를 증가시킨다. 그러므로 클라트레비르 또는 클라트레비르를 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.

(2) 프로테아제 억제제와의 병용: 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 2배의 CYP3A4 억제제 클라트레비르와 마찬가지로 약 10 mg 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 프로테아제 억제제 타르나비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염 CYP3A4 억제제 클라트레비르를 투여하는 환자에서 이 약의 병용은 주의하여야 한다.

HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에서 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 병용은 용량상 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 다루나비르와 리토나비르와 리토나비르 병용요법, 보사프레비르와 리토나비르, 포스포크레비르와 리토나비르 병용요법으로 투여하는 환자에서는 이 약 용량이 20 mg을 넘어서는 안되어 주의하여야 사용해야 한다. 클라트레비르를 투여하는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg을 제한하고, 이 약의 필요 최소 용량이 약 40 mg을 수 있는 적절한 환자에서 결정한다. 보사프레비르 800mg, 1일 3회 및 약 40mg, 1일 1회를 투여한 병용투여 시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2.3배, 2.8배 증가하였다. 보사프레비르를 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 이트라코나졸 병용투여는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.

(4) 약인 P-글리코프로테인의 기질인 P-글리코프로테인의 저해제인, 시클로스포린과 병용투여 시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 간질환과 같은 이상증상의 위험성을 증가시킨다.

이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로리드계 항생제 및 아미제 항진균제)와 병용할 경우 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다. 이 약을 CYP3A4 또는 다른 CYP3A4 유도제: 아미제 CYP3A4 유도제와 병용 투여시, 에페드라민, 리파아제 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리파아제의 이중 상호작용의 기전 때문(1)CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATPB1 억제제), 아토르바스타틴과 리파아제 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리파아제 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.

이 약과 혈당강화제 또는 혈당강화제 또는 메트포르민 대체요법을 병용한 임상시험에서 상호작용은 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 병용에 대한 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

8) 약물-수송체 저해제: 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATPB1수송체의 기질이다. OATPB1 저해제(시클로스포린)는 아토르바스타틴 생체이용률을 증가 시키지만, 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴을 시클로스포린 병용투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

9) 기질: 아토르바스타틴 10 mg과 다산술 수 수용량용 병용시 항응고상태의 혈장 다산술의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80 mg 아토르바스타틴을 다산술 수 수용량용 병용 후 후 항응고상태의 혈장 다산술 농도는 약 20 %정도 증가되었다. 다산술 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 한다.

8) 경구피임제: 노르에티드라톤 및 메티닐레스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티드라톤 및 메티닐레스트라디올의 AUC가 약 30, 20 %씩 약간 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택 시 사정을 고려하여야 한다.

9) 혈액수송체: 혈액수송체와 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈중농도가 약 25 %정도 낮아진다. 그러나 이 약을 병용으로 투여하는 경우에도 아토르바스타틴과 혈액수송체를 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하시키는 효과가 있다.

10) 재산선제: 이 약과 수산화비그나데스 그리고 수산화비그나데스를 함유하는 경구용 재산선제(antacid) 병용투여 시 아토르바스타틴 혈중농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향을 미치지 않았다.

11) 외과적: 아토르바스타틴과 외과적의 상호작용에 대한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.

12) 안티피린: 이 약과 안티피린의 수회 병용 투여는 안티피린의 혈중농도에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-4A 중독효소를 공유하여 대사되는 약제제들의 상호작용은 기대하지 않는다.

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

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

15) 알코올: 간질환 환자에서 대한 약-약물 상호작용 시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 알코올 10 mg 병용투여 시 아토르바스타틴의 농도는 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.

16) 테르페노이드: 아토르바스타틴과 테르페노이드의 병용투여 시 테르페노이드의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.

17) 딜티아졸: 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아졸(240 mg)을 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 두 배는 낮아진다.

18) 지용성: 지용성인 허나비르의 CYP3A4를 억제하는 성질을 함유하고 있으며, 이는 지용성 수송체(기) 자체를 증가(하루 1.2 리터) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

19) 안전성: 비독 아토르바스타틴과 푸시딘산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시하지 않았지만, 이 약 약물을 병용투여 시의 후 경향에서 혈중근농도를 증가, 중증의 근육약화가 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 임상시험 중증이 피로할 수 있다.

20) 니로틴산: 니로틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 간섭을 고려해야 한다.

21) 환자: 비독 아토르바스타틴과 클리사틴의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈중근농도를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 클리사틴 같이 처방 시 주의가 요구된다.

22) 결핵치료제: HMG-CoA 환원효소 억제제는 결핵치료제와 병용 시 근육병증/혈중근농도 증가 위험도에 인해, 결핵치료제와 이 약의 병용은 피해야 한다.

23) 기타: 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈당강화제 및 아토르바스타틴 대체요법 약물을 임상적으로 유의적인 상호작용 없이 병용투여 되었다. 특정 약물의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

24) 다른 피브레이트 계열: 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 병용 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.

7. 임상 및 수유부에 대한 정보

1) 이 약의 임신 중 사용은 금지이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신과 간호중인 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에도 가임 여성의 여성에게 투여한다.

2) 이 약의 수유 중 사용은 금지이다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 여성이 아미반을 나타낼 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해산 면 된다.

8. 소아에 대한 정보

(1) 18세 미만의 소아에 대하여 50주 이상 투여기간 동안의 안전성-유효성은 연구되지 않았으며, 실험결과 결과에 대한 장기적인 영향은 알려지지 않았다.

2) 소아환자에 관한 위험성 자료는 없다.

9. 고려해야 할 점

60세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈중농도는 젊은 성인군에 비해 두 배는 낮았으나(Cmax 40 % 증가, AUC 30 % 증가), LDL-콜레스테롤을 저하해주는 젊은 성인군과 유사하였다.

고령자는 신기능에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10. 과량투여의 대처

아토르바스타틴 과량투여에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량투여 시 환자의 반드시 증상징후를 치료하여 하고 필요 시 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 아미노산치료를 시작하여 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈당강제 결핍을 하기 때문에 혈액중 아토르바스타틴의 정상을 유지하여 증가시키지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 약품의 색이 잘리지 않도록 보관한다.

2) 약품의 용기를 잘 닫아두고 햇빛을 피하여 보관하는 것은 약효에 영향을 미치지 않고, 발열이나 약효를 저하시키는 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아야 보관한다.

12. 기타

1) 발열성, 변이성, 수태: 아토르바스타틴은 kg당 200 mg을 한한한 체중 기준으로 인체의 혈중농도(80 mg/kg/day)의 60배 용량, 즉 AUC 수치 0-2를 기준으로 0-10에 고용량을 사용한 겐트 실험에서 발암성이 없었다. Kg당 mg으로 한한한 체중기준으로 인체용량 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 7년간의 마우스 시험 결과 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포종, 암컷은 간세포암의 발병률이 증가하였다. 전신노출은 AUC-24에 기준이 6배 높았으며, 이 계열의 화학적으로 유사한 다른 약물들은 마우스 및 랫드에서 kg당 200 mg을 한한한 체중 기준으로 60배 임상적치량과 12-15 배 반분투여시 종양을 유발하였다. 생식 시험결과 실험 및 종양의 인체 시험에서 이 약은 다분포에서 암에 관계없이 인체에 기능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 폐세포를 이용한 시험에서 HGPRT forward mutation assay에서 양성이었다. 아토르바스타틴은 시험결과 Chinese 햄스터 폐세포시험에서 암세포 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 수컷에 마우스 소핵시험에서 양성이었다. 아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 마우스 수컷은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 랫드 폐세포에서 수컷은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량군 kg당 200 mg을 한한한 인체용량 최고용량 100-140배 용량이었다. 수컷 랫드에 대한 생식독성시험에서 1주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 자식수 감소, 자식출생률 감소 및 자식아수 증가되었다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 계속 투여 시 자식 수 감소, 자식 파열, 생식 기관의 구조적/기능적 부수적인 영향은 없었다.

2) 중추신경계 독성: 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체치량대용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 중추신경계 이상증상(발열, 설염의 발열)을 유발한다.

(1) 120 mg/kg/day를 투여한 다분포대용량의 약 16배로 3개월 간 투여한 랫드에서 뇌출혈이 관찰되었다. 200 mg/kg/day까지 용량을 투여하여 투여한 랫드에서 1주 후 뇌출혈 및 뇌사상 경도현상이 관찰되었다.

(2) 2년 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 뇌 조직강성경변이 관찰되었다.

(3) 중추신경계 혈관상혈관투여 실험, 투여 및 혈관주사 공간에서의 단핵세포 침윤이 이 계열의 다른 약물이 투여한 개에서 관찰된다.

[처방방법]

기발용기, 성인보관(1-30°C)

[조제방법]

30정

* 본 의약품은 임박한 품질관리를 위한 재검이다. 만약 유통과정에서 사용기한이 경과되었거나 변형, 변색, 변질 및 손상된 재검의 발견을 우려하는 입안제에 따라 즉시 교환하여 드립니다. 작성일 이후 변경된 내용은 원안 의약품(http://drug.mhfrs.co.kr)을 참조하십시오.

작성일자: 2014. 08. 01

수직서식 유문스

충청북도 제천시 바이오벤처 100

소재지 상담전화(본문 및 고객센터): 080-447-4700

Huons

E-0470-01