

동맥 경화용제

리피엔정 10밀리그램
20밀리그램
(아토르바스타틴칼슘삼수화물)

전문의약품

분류번호 218

【성분·함량】

리피엔정10밀리그램 (정 중):
아토르바스타틴칼슘삼수화물(아토르바스타틴으로서 10mg)(USP) 10.85mg
리피엔정20밀리그램 (정 중):
아토르바스타틴칼슘삼수화물(아토르바스타틴으로서 20mg)(USP) 21.70mg
첨가제(중량유래성분): 유당수화물(락토스, 우유)

【성상】

흰색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】

1. 다음의 심혈관 질환에 대한 위험성 감소
- (1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 있으나, 관상동맥 심장 질환의 다중 위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 초기 관상동맥성 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의
 - (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - (3) 혈관재색상 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
2. 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 있으나, 관상동맥 심장 질환의 다중 위험요소(당뇨병, 알코올, 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) 비지동성 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - (2) 지동성 및 비지동성 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - (3) 혈관재색상에 대한 위험성 감소
 - (4) 돌발심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
 - (5) 혈심증에 대한 위험성 감소
2. 고지혈증
- (1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형혈증 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apoB-48 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제
 - (2) 식이요법에 적절히 반응증 하지 않는 원발성 이상베타리포단단단단단단(Fredrickson Type III)
 - (3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type M)의 식이요법보조제
 - (4) 동형혈당 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apoB-48 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제
3. 식이요법에 또 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당하는 이형혈당 가족형 고콜레스테롤혈증(가진 10~17세의 소아환자(형성의 경우 조정 이후의 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apoB-48 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, 초기 심장 질환 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심장질환 질환의 위험인이 있는 경우

【용법·용량】

- 아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤을 저하시켜야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.
1. 고지혈증
- 관상 초회 용량은 1일 1회 아토르바스타틴으로서 10 mg이다. 더 많은 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg(4% 이상의 LDL-콜레스테롤 감소가 요구되는 경우)에 한함)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 10~80 mg의 용량범위로 투여한다.
- 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료효과 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/또는 용량조정 후, 2~4주에 한하여 지질수치를 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.
- 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료 반응 평가는 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.
- 이형혈당 가족형 고콜레스테롤혈증 환자
- 당초의 투여용량은 1일 1회 10~80 mg으로 다른 지질저하 치료법(LDL-apheresis)과 병행하거나, 다른 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다.
2. 이형혈당 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자(10~17세)
- 관상 초회용량은 1일 1회 10 mg이다. 권장 최대용량은 1일 20 mg이다 (권장 용량에서 이 약 20 mg으로 고용량을 투여한 임상자료는 없다). 투여 용량은 환자의 체중에 권고되는 치료효과에 따라 적절히 조정한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격으로 투여 후 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
- 원한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스타틴 치료를 중단해야 한다. 또한 급성 및 심각하게 여겨지는 근육병증 또는 혈문공해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소(예, 중증 근육경련, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 전생질 장애 및 제외되지 않는 간질환) 갖는 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다(일반적 주의 근육병증/혈문공해 참조).
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
- (1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
 - (2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
 - (3) 근위축 환자
 - (4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
 - (5) 10세 미만의 소아
 - (6) 이 약의 유효성을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.(유당함유 제제에 한함)
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- (1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자(이상반응을 참조)
 - (2) 다음과 같은 혈문공해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다.
 - (3) 신기능 손상 또는 신장애 병력이 있는 환자
 - (4) 감작성가능자 환자
 - (5) 유전성 근육이성의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
 - (6) 스타틴계열이나 피브라이트(fibrates)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
 - (7) 간질환의 병력이 있는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
 - (8) 70세를 초과하는 고령자로 혈문공해의 소인이 있는 환자
4. 이상반응
- 1) 아토르바스타틴은 일반적용도 내역성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2 % 미만의 환자에서 발생하였다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,066명의 환자가 이 약 투여 8,755명 대 위약 투여 7,311명)가 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0 %와 아토르바스타틴 투여군의 5.2 %에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.

- 2) 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, 가슴통증, 일초부종, 피로, 발열
 - (2) 근육: 자주 두통, 때때로 어지러움, 자각이상, 감각저하, 미각이상, 기억 상실, 드물게 말초신경병증
 - (3) 근골격계 및 결합조직: 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근 골격계 통증, 근육경련, 관절염, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 피부에 의한 합병증; 드물게 근육병증, 근육염, 혈문공해, 혈중장애, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증
 - (4) 혈액 및 림프계: 드물게 혈소판감소증
 - (5) 전신계: 자주 두통, 때때로 어지러움, 자각이상, 감각저하, 미각이상, 기억 상실, 드물게 말초신경병증
 - (6) 근골격계 및 결합조직: 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근 골격계 통증, 근육경련, 관절염, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 피부에 의한 합병증; 드물게 근육병증, 근육염, 혈문공해, 혈중장애, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증
 - (7) 혈액 및 림프계: 드물게 혈소판감소증
 - (8) 전신계: 자주 두통, 때때로 어지러움, 자각이상, 감각저하, 미각이상, 기억 상실, 드물게 말초신경병증
 - (9) 혈액 및 림프계: 드물게 혈소판감소증
 - (10) 면역계: 자주 알레르기 반응, 때때로 드물게 아나필락시스
 - (11) 간: 담도계: 때때로 간염, 드물게 담낭염, 매우 드물게 간부전
 - (12) 눈: 때때로 시력장애, 드물게 시각장애
 - (13) 귀: 때때로 이명, 매우 드물게 청력상실
 - (14) 피부 및 부속기: 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 발한, 피부 및 부속기: 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부과염
 - (15) 생식기: 매우 드물게 여성형 유방
 - (16) 심장: 자주 긴박기 감지이상, 혈중 크레아틴키나아제 증가, 때때로 요증, 백혈구 감소
- 3) 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
- (1) 정신계: 악몽
 - (2) 눈: 시야 흐림
 - (3) 귀: 이명
 - (4) 생식기: 구조, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙돌, 담즙돌체성형, 간기능 검사(아미노산 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직접출혈, 신도염, 트림, 설염, 구강염, 구내염, 담낭염, 구순염, 위: 심이치장염, 연하곤란, 복색변, 치은출혈, 이명후종(배설 뒤 남는 통증)
 - (5) 호흡기: 기관지혈, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
 - (6) 심장: 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상성, 신경성, 감동불안정, 운동협소심, 사경, 안면비, 과운동성, 우울증, 심장질환
 - (7) 근골격계 및 결합조직: 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 정맥낭종, 긴박감, 근육통증, 목의 통증, 건구증, CK 상승, 혈중 미오글로빈산성
 - (8) 피부 및 부속기: 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부과염
 - (9) 비뇨생식기: 발기불능, 요로감염, 비뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 사각, 부고환염, 유방성선양, 질염, 알부민, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요로류, 급박, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색소
 - (10) 대사 및 영양장애: 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
 - (11) 전신이상 및 투여부위 이상: 권태감, 맥관신경성 부종, 홍통, 협심증, 안면 부종, 열, 경부강직, 전신부종
 - (12) 특이감각: 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각이상, 녹내장, 착색, 미각상실, 미각장애
 - (13) 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
 - (14) 내분비계: 테스토스테론 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)
- 이형혈당 가족형 고지혈증을 가진 10~17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응은 프로파미드 일반적용도 위약군에서 나타난 것과 유사하였다. 약물과의 인과관계와 상관없이 약중 그룹 모두에서 기증 흔하게 나타난 이상반응은 감염이었다.
- 5) 혈청 크레아틴키나아제 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상시험에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생했던 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정상성 혈청범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 긴박성(tenderness) 또는 식욕 부진을 보였다.
- 6) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과와 다음과 같다.
- (1) 일반사용성적조사: 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도는 인과관계와 상관없이 1.78 % (2058/11,535명)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성비발혈증 7례, 안면홍조 3례, 비단백질소 중증기 각각 1례씩 보고되었다.
 - (2) 안전사용성적조사: 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기사용결과 이상반응의 발현빈도는 인과관계와 상관없이 3.70 % (97/2,625명)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성비발혈증 7례, 안면홍조 3례, 비단백질소 중증기 각각 1례씩 보고되었다.
- 7) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- (1) 정신신경계: 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
 - (2) 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
 - (3) 비뇨생식기계: 성경 기능이상
 - (4) 내분비계: 당뇨병, 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI)30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
 - (5) 스타틴계열과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력장애, 건망증, 기억상실, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(일~수 년) 및 증상개선(중간값) 3주는 편차가 있다.
5. 일반적 주의
- (1) 성별: 여성: 여성은 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약 20 % 높고 AUC는 약 10 % 더 낮음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 중요성이 없었으며 남성과 여성에게 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.
 - (2) 신부전: 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않았다.
 - (3) 간부전: 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B) 환자의 경우 투여효과(Cmax가 약 16배, AUC가 약 14배) 증가하였다.
 - (4) 임신: 이 약의 투여 후 전격적 간염 증상의 검사가 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 한다.
 - (5) 가임여성: 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
 - (6) 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로 호흡곤란, 비정상성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴계열 치료를 중단하여야 한다.
 - (7) 근육병증/혈문공해: 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 혈문공해가 이 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다. 신기능 저하에 대한 병력은 혈문공해와 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 현상은 골격근 출혈에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다. 다만 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 크레아틴키나아제 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화증 정도의 임상시험이 나타날 수 있다. 시판후조사에서 일관적인 CYP3A4 저해제(예, 클레리드라마이신, 티트라코나졸 및 HIV프로테아제 억제제)와 같은 특정한 약물과

아토르바스타틴의 고유한 병용은 근육병증/혈몽근증의 위험을 증가시킨다. 근육통, 화상, 근긴장, 근육약화 그리고/또는 현저한 크레아티닌키아제 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무리력 혹은 열을 동반한 심경지근 같은 근육통, 근긴장, 근육약화가 나타나면 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다.

이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피르페나신 유도체, 에리트로마이신, 클로트리모마이신, 테라프렐라빈, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법(사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 테라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포스마르비르와 리토나비르)와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 피르페나신 유도체, 혹은 지질변화장애와 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 지로산의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 또는 근육약화(특히, 매우 초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 지용량의 사용량 및 유지용량의 간격이 고려되어야 한다. 주 1회인 크레아티닌키아제치 측정치 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 증거는 없다. 혈몽근증에 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

8) 환자는 이상 : 다른 질환자나 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노산전질소치의 계속적인 증가(정상혈청[ULN]의 3배 이상 증가)가 2월간 유지되거나 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, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투어를 중지하고 적절한 처치를 한다. 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자는 환자는 환자를 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 바-치명적 간부전치 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈증상은 드물지만 나타나는데 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다. 아토르바스타틴은 알코올을 남용자와 과다복용자 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 황달을 관찰한 환자 또는 심혈되지 않는 혈청트랜스 아미네이스의 상승이 지속되는 환자는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

9) 내분비 기능 : 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 포복혈당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴치료의 투여로 인한 혈관 위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다. 10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력이 있는 환자 21개월 뇌졸중이나 심혈관 허혈발생을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg를 시약용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험후 분석(post-hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발병이 높다는 보고가 있었다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명)은. 이는 임상시험 당시 당시 이 출혈성 뇌졸중이 일어난 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보인다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

11) 크레아티닌키아제치 측정 : 크레아티닌키아제치는 객관한 운동 후 또는 크레아티닌키아제치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안된다. 이 약을 투여하기 전에 크레아티닌키아제치 환자에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5~7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정하여야 한다.

12) 이 약 치료 중 특히, 관대감 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육 약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다. 이 약 투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 크레아티닌키아제치 레벨을 측정해야 한다. 이 약에 있어 현저히 상승한 경우정상상한치(ULN)의 5배 초과 환자는 중단되어야 한다.

근육통이나 증상은 매일 불면한 경우, 크레아티닌키아제치 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 한다. 증상이 해소되고 크레아티닌키아제치 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여는 다른 대체 스타틴 요인을 고려하여야 한다. 이 약은 임상적으로 크레아티닌키아제치 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 혈몽근증과 유사한지나 의심될 경우 중단해야한다. 13) 피루브산산중독(스티븐스-존슨 증후군), 독성피로피사유해(리얼증후군), 다형홍반 : 피루브산산중독(스티븐스-존슨 증후군), 독성피로피사유해(리얼증후군), 다형홍반 등의 수표상 징후가 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나면, 이 경우 투어를 중단한다.

14) 당뇨병 : 항우 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 받고, 과당증상을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나, 스타틴 치료는 당뇨병 위험성 감소효과를 이러한 위험성을 상회하고 스타틴 치료 중단과 유사한 수치를 주지 않는다. 위험성이 있는 환자(당화혈당 5.6~6.9 mmol/L, HbA1c 5.7~6.9 mmol/L, 중성지방 수치 상승, 고혈압)들은 진료자집에 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 증가는 CYP3A4에 병용되는 경우와 일치한다. (2) 에리트로마이신, 클레트리모마이신 : 간기능의 이상, 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 500 mg) 또는 클레트리모마이신(1회 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클레트리모마이신 또는 클레트리모마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다. (3) 프로테아제 억제제와의 병용 : 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염, 프로테아제 억제제 테라프렐라빈과 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 모두 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 테라프렐라빈과 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 테라프렐라빈을 투여하는 환자에서 이 약의 병용은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법은 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하는 것인 만큼 용량을 조정해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스마르비르와 리토나비르 병용요법, 로피나비르와 리토나비르 병용요법, 또는 포스마르비르와 리토나비르 병용요법으로 투여하는 환자에는, 이 약 용량이 20 mg를 넘어서는 안되며, 주의하여 사용해야 한다.

테라피비르를 투여하는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg를 제한하고, 병용 투여는 20 mg를 권장한다. 이 약의 용량 최소 용량이 적용될 것인 적절한 임상병기가 평가된다. 보세프레비르 800mg, 1일 3회 및 40 mg, 1일 1회를 72시간 병용투여 시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2,30배, 2,6배 증가하였다. 보세프레비르를 투여하는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg를 초과해서는 안된다.

(3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200mg 및 440mg 병용 투여에 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸 투여하는 환자에서 이 약의 용량 10 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.

2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이며, P-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 근질현과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다. 3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.

4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시에, 에파비렌트, 리팜피신 또는 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이중 삼중용의 기간 때문에 아토르바스타틴을 병용 투여하는 경우 용량을 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소된다.

5) 이 약과 혈장강화제 또는 혈당강화제 또는 에피네프린과 대용량에 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

6) 약물상호작용 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스타틴)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스타틴 5.2 mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8배 증가시켰다. 아토르바스타틴을 시클로스타틴과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

7) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈청 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80 mg 아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈청 디곡신 농도는 약 20 % 정도 증가되었다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다. 8) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐레스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테론 및 에티닐레스트라디올의 AUC가

약 30 %, 20 % 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택 시 이 사항을 고려하여야 한다.

9) 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 % 정도 낮아졌다. 그러나 이 약들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.

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

11) 외과관리 : 아토르바스타틴과 외과관리와의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.

12) 안티피린 : 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 중증효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.

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

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

15) 알로미딘 : 건강한 자원자에서 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 알로미딘 10 mg 병용투여시 아토르바스타틴의 농률이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.

16) 테르페나드 : 아토르바스타틴과 테르페나드의 병용투여시 테르페나드의 약물 농도에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.

17) 딜티아제 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아제(240 mg)를 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 더 높게 나타났다.

18) 지용수성 : 지용수성 나하-이성 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 지용수성 설치류가 지나칠 경우(하위 12 LO)는 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

19) 푸시딘산 : 비록 아토르바스타틴과 푸시딘산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 혈몽근증 해와 같은 증상의 국유성이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여 하고, 이토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.

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

21) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈몽근증에 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.

22) 겐피보실 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 겐피보실과 병용 시 근육병증/혈몽근증으로 중위 위험으로 인해, 겐피보실과 이 약의 병용은 피해야 한다.

기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈당강화제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용되어 되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

23) 다른 피르페나틴 약제 : 다른 피르페나틴 약제와 병용투여할 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임신 중 사용은 금기이다. 가임여성들은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신 초기 3개월간 사용이 있는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려줄 후의 한 기간 연명의 위험성이 더하여한다.

2) 이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 임상적으로 이바질 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성의 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) 소아환자에게 관한 약학적 자료는 없다.

9. 고령자에게 대한 투여

65세 이상의 건강한 노인인 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났다(Cmax 40 %, AUC 30 % 증가). LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다.

고령자는 심근경색에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방하여야 한다.

10. 과량투여에의 대처

아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상징후로 치료하여야 하며 특히나 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 크레아티닌키아제치를 모니터링하여야 한다. 광범위한 혈청 전해질 측정, 신기능 검사를 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의하여 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 봉지 달아 보관한다.

12. 기타

1) 발암성, 변이성 실험 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량(80 mg/kg)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0~24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발암성이 없었다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 21에서용 최고용량보다 25배 높은 용량을 투여한 2년간의 F0/F1수컷 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포사종, 암컷은 간세포암의 발생률이 증가하였다. 전신노출은 AUC=24에 기준 6~11배 높았다.

이 계열의 화학적으로 유사한 모든 다른 약물들은 마우스 및 랫트에게 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상적최고용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 시험관내 실험 및 종양의 인체에서 이 약은 대사활성의 여여에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스트 페세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay 에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스트 페세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 종양을 유발하였다. 아토르바스타틴을 최고 175mg/kg 투여한 수컷 랫트들은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고용량 용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성시험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동성 감소 및 정자이상성이 증가되었다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에서 투여 시 정자 혹은 정액 형태학, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.

2) 중독성검토 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(메틸글루타미르)의 약 30배에 해당하는 약물을 투여한 개에서 중독의 일례로 사신경변성(약 10 mg을 투여한 개에서)을 유발한다.

3) 성숙용량 : 아토르바스타틴의 체중 기준으로 16주 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌졸중이 관찰되었다. 280 mg/kg/day 용량을 증가시켜 투여한 암컷개에서 11주 후에 뇌졸중 및 신장경 공포형성이 관찰되었다.

(2) 2년간 시험의 수컷 개(20리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 간질성전원이 관찰되었다.

(3) 중독성검토 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵 세포침착)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기간】 제조일로부터 36개월

【포장단위】 30, 100정

【제조의약품】 (주)이온파마 충북 진천군 문백면 농다리로 1149

【제조의약품】 (주)휴온스 충북 제천시 바이오밸리로 100

※ 본 의약품은 엄격한 품질검사를 통해 제품입니다. 구입 시 사용기간 경과와 허위거나 유통통과 변경 - 변질 - 폐쇄 또는 오손된 제품에 발견된 경우에는 구입하신 약품을 통하여 교환하여 드립니다. 제품에 관한 문의는 전화 (02)3487-7005로 하시기 바랍니다.

※ 본 의약품에 대한 기타 정보는 식품의약품안전처 온라인약도서관 (<http://drug.mfds.go.kr>)의 '의약품검색'에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하여야 합니다.

개정연월일 : 2015년 02월 16일

EDEN PHARMA
Wherever, Whenever, Eden will be with you.