

고지혈증 치료제

아르테크 정 20밀리그램

(아트로바스타틴칼슘수화물)

[원료약품 및 분량] 1정중

- 유효성분 : 아트로바스타틴칼슘수화물 (Kp) 21.7mg (아트로바스타틴으로서20mg)
- 첨가제 (동등유사성분) : 유당-수화물 (기질용량 : 소, 사용량 : 우유)
- 가려질첨가제 : 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산하이드록시, 정량탄산칼슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 폴리비닐피롤리돈6000, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프록셀로오스

[성상] 흰색의 원형 볼록고정형제

[흔느·효과]

1. 다음의 심장질환 및 질환에 대한 위험성 감소

- 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 초기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자이
 - 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 혈관재색상 및 심근 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
- 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장질환의 다중위험요소(만약병증, 알부민도, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 고령성 당뇨병 환자가
 - 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자이
 - 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 혈관재색상에 대한 위험성 감소
 - 출혈성부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소

2. 고지혈증

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형질화 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자
의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
- 식이요법에 적절히 반응할 수 없 있는 발달성 이상태타르코프타이드혈증(Fredrickson Type III)
- 형질 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제
- 동형질화 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제와의 치료가 불가능한 경우
- 식이요법에 도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당하는 이형질화 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 10 ~ 17세의 소아환자(여성의 경우 조경 이후의 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제
가, LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL 이상 (≥ 190 mg/dL) 이거나,
LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상 (≥ 160 mg/dL) 이고, 초기 심장질환 및 질환의 가족력이 있는 경우도 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심장질환 및 질환의 위험인자가 있는 경우

[용법·용량]

아트로바스타틴을 투여한 뒤 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하율을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

1. 고지혈증

관상 초하용량은 1일 1회 아트로바스타틴으로서 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 초하용량 및 유지용량은 혈중콜레스테롤 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량조정 후, 2 ~ 4주만에 지질수치를 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.

치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이으며, 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. 동형질화 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

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

2. 이형질화 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자 (10 ~ 17세)

관상 초하용량은 이 약으로서 1일 10 mg이며, 권장 최대용량은 1일 20 mg이다(소아 환자군에서 이 약 20 mg보다 고용량을 투여한 임상시험이 없다.). 투여용량은 개개의 환자에서 결정되는 치료목표에 따라 적절히 조정한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조정하여야 한다.

○ 성상에 관한 : 심장질환은 아트로바스타틴의 혈장농도가 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

현한 크레아티닌/나트륨(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아트로바스타틴 치료를 중단해야 한다. 또한 근육 및 신경계에 여러가지 근육병증 또는 혈관근육병에 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소(예, 중증 근육경련, 지혈할, 무의식과수, 외상, 중증 다뇨, 내분비, 전열각 장애 및 제1차적인 간질)를 갖는 환자는 아트로바스타틴 치료를 시작전으로 분류 또는 중재하여야 한다(일반적 주의 근육병증/혈관근육병 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 활동성 간질환 환자 또는 활동 아미노전달효소의 상상이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
- 근질환 환자
- 알부민 또는 알칼리고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 10세 미만의 소아
- 콜레라프레비르 및 피브라티나비르를 투여 중인 환자

가) 이 약은 유효성을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 모던당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자(‘이상반응’항 참조)
- 다음과 같은 혈관근육병에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK 수준을 측정하여 신중히 투여해야 한다.
- (1) 신기능 손상 또는 신장애 병력이 있는 환자
- (2) 감삼병기증상 환자
- (3) 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
- (4) 스타틴제일이나 피브라이트(fibrate)제를 사용중 근육 독성의 병력이 있는 환자
- (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
- (6) 70세를 초과하는 고령자가 혈관근육의 소인이 있는 환자

4. 이상반응

- 아트로바스타틴은 일반적으로 내약성이 높다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2 % 미만의 환자에서 발생하였다. 아트로바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,056명의 환자(이 약 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명)가 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0 %와 아트로바스타틴 투여군의 5.2 %에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.
- 임상시험 및 사후관 조사가 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(≥ 1/1,000, (1/1,000), 매우 드물게(≥ 1/10,000)
 - 전신 : 때때로 두통감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발진
 - 감염 : 자주 코인두염
 - 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 지혈장애, 채증증가, 식욕부진
 - 소화기계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 복경열
 - 호흡기계 : 자주 인두-후두 통증, 코피
 - 정신계 : 때때로 불안증, 악몽
 - 신장계 : 자주 두, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각허파, 미각이상, 기력상실, 드물게 혈소판감증
 - 근골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근-골격계 통증, 근육경련, 관절염, 통풍증, 때때로 뭉뚱증, 근육마비, 팔에 의 한 합병증, 드물게 근육병증, 근육력, 혈관근육, 혈관장애, 근육약화, 매우 드물게 루루스증 증후군, 빈도불명, 아미노아미노산 피사성 근육병증
 - 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증
 - 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나플라시스
 - 간 : 담도계 : 때때로 간염, 드물게 담관결색, 매우 드물게 간부전
 - 눈 : 때때로 시야흐림, 시력상실, 근육약화
 - 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실
 - 부부 및 피하조직 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 접촉피부염, 피부경직만증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사증(리델증후군)
 - 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방
 - 경사 : 자주 간기능 검사이상, 황달, CK 증가, 때때로 요증 백혈구 형성

- 아트로바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아트로바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
 - 장신계 : 악몽
 - 눈 : 시야 흐림
 - 귀 : 이명
 - 부부 및 피하조직 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 접촉피부염, 피부경직만증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사증(리델증후군)
 - 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방
 - 경사 : 자주 간기능 검사이상, 황달, CK 증가, 때때로 요증 백혈구 형성

- 아트로바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아트로바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
 - 장신계 : 악몽
 - 눈 : 시야 흐림
 - 귀 : 이명
 - 정신계 : 두드, 복부 이상, 간염, 관절염, 담낭염, 담낭염제상항증, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위 장애, 경염, 입만건조, 작강통증, 식도염, 트림, 설열, 구강건조, 구내염, 담낭증, 구순염, 위· 십이지장궤양, 연하곤란, 속쓰림, 지은출혈, 이금후증(배설 후 남은 통증)
 - 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
 - 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민관반증, 졸음, 긴장증, 비정상성, 성목감소, 감삼환반증, 온 통증조소증, 사정, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장형진
 - 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육마비, 근염, 근질환, 관절염, 정맥염, 간헐약법, 근육경직, 목의 통증, 근육육, CK 상승, 혈중 아미노산피사성
 - 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부부종
 - 빈뇨,생식기계 : 발기부전, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신진불식, 야간뇨, 고혈압, 유방유양성, 질출혈, 알부민뇨, 유행비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 백색노
 - 대사 및 영양장애 : 자혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
 - (1) 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 백반신경성 부종, 홍통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 견신부종
 - 투수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안축열, 청각상실, 녹내장, 추후각, 미각상실, 미각저하
 - 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구 감소, 빈혈
 - 대분비계 : 테스토스테론 저하, 코르테스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유양
 - 신장 : 발혈상증, BUN상승
 - 기타 : 비강염, 심계항진, 빈맥
 - 경사 : 소변 색 백색투 양상

- 소아환자 (10세 ~ 17세) (아트로바스타틴정제 10, 20 mg에 해당)
아래질화 가족형 고지혈증을 가진 10 ~ 17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응 프로파일은 일반적으로 위약군에서 나타난 것과 유사하였다. 약물과의 인과관계와 상관없이 약국 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 감염이었다.

- 혈청 CK 수치(장삼범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생했다 비하여 아트로바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정성적 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아트로바스타틴 투여군 20명 0.4에서 나타났다. 이 환자 중 0.1 %는 근육염, 민감성(tenderness) 또는 식약증 통증을 보였다.
- 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과를 다음과 같다.

- (1) 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 사후조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계의 상관없이

1.78 % (205대/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중장지혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백혈소증가, 고신혈증 1각각 3례, 지근비후 1례가 보고되었다.

- (2) 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 사후조사결과 이상반응의 발현빈도율은 진과관계와 상관없이 3.70 % (97례/2,625례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 지근증, 비단백혈소증가 각각 1례씩 보고되었다.

- 일반 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
 - 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기력상실, 우울
 - 호흡기계 : 특이 경기투사성 간질성 폐질환과 같은 폐외적 사례
 - 빈뇨생식기계 : 성직 기능이상
 - 대분비계 : 당뇨병· 빈뇨는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMi)30kg/m2, 중성 지질수치 상승, 고혈압)
 - (5) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력약화, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 오프 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약을 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개시(중간값이 3주)는 편차가 있다.

- 국내 자발적 유해사례 보고자료(1989~2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로써 공 해정성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

5. 일반적 주의

- 성상 : 혈장의 경우 아트로바스타틴의 농도는(Cmax는 약 20 % 높고 AUC는 약 10 % 더 낮음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이는 임상적 중요성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.
- 신부전 : 신장기능은 아트로바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과 에 영향을 미치지 않았다.
- 간변경 : 아트로바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16 배, AUC가 약 11배) 증가하였다.
- 간염 : 이 약의 투여 후 전직성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의에게 알려야한다.
- 기압이상 : 이 약을 투여 받는 기압역성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피압법을 사용해야 한다.
- 간질환 매질증 : 약물 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질환 매질증과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현빈도는 일반적으로 호용군과, 비정상적용량에 비해 낮은 것으로 보고되었으나, 매질증의 원인이 스타틴 계열 약물 사용과 관련이 있을 수 있다. 간질환 매질증의 발현이 의심될 경우에는 금식 산부전을 동반한 경우와 함께 치료를 중단하여야 한다.
- 근육병증/혈관근육병 : 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 산부전을 동반한 환자는 혈관근육병이 이 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다. 신기능 부진에 대한 병력은 혈관근육 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 초하에 대해 면밀한 모니터링이 필요할 수 있다.

다른 스타틴과 마찬가지로 아트로바스타틴은 때때로 CK가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결현된 근육통증 또는 근육약화를 경험하는 환자에서 나타났다. 이러한 증상은 스타틴-콜레스테롤 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 콜레크리마이신, 이트라코나졸 및 HIV프로테아제 억제제)와 같은 독성한 약물과 아트로바스타틴의 고용량 병용은 근육병증/혈관근육병의 위험을 증가시킨다.

스타틴과 관련된 자기면역 근육병증인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었다. 면역매개성괴사성근육병증은 근육근 약화 및 혈청 CK의 증가가 나타나나 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육생성에서 유방한 감증을 동반한지 또는 괴사성 근육병증을 보이는 면역억제제 투여 시후 증상기 개선된다.

- 근육통 환산, 근간경, 근육약화 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무리한 훈련을 동반한 스포츠활동이 나타나는 환자는 즉시 산부전을 동반한 환자에게 고충하여야 한다. 이 계열에서 약중증과 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브린산 유도제, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 엠바시비르, 그라조프프레비르, 텔라프레비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사쿠나비르와 리토나비르, 로마나비르와 리토나비르, 티르파나비르와 리토나비르, 다사나비르와 리토나비르, 포사프레나비르, 포사프레나비르와 리토나비르 포함), 니로탄산, 아를게 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 피브린산유도제, 혹은 지질변화장애를 니로탄산과 아트로바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상충하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근간경 또는 근육허파(특히, 투여초기 1일 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아트로바스타틴의 저용량의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 스타틴과 근육통의 발생을 막는다는 확신은 없다.

혈관근육병을 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 아미노산전달효소의 계속적인 증가(정상상한치(U/LN)의 3배 이상 증가) 나타났나 아트로바스타틴 투여 환자화 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, 전직성 간염, 중증의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사할 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중단하고 적절한 처치를 한다.
- 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 후로 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 빈번하게 실시하여야 한다. 사후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 지혈적 그리고 비-지혈적 간부전으로 보고되고 있다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 괴사피부관혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다.

아트로바스타틴은 알코올남용자(과다복용자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아트로바스타틴을 투여하지 않는다.

- 내분비계 : 이 약을 포함한 HMC-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈당 당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴계열의 투여로 인한 혈당위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상충한다
- 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심장질환의 병력이 있는 환자 6개월내 뇌졸중이나 뇌혈중 출혈을 경험한 4,731명의 환자를 대상으로 아트로바스타틴 80mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하의 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아트로바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중 발생률이 높다는 보고가 있었다(아트로바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높았던 것으로 보여진다(아트로바스타틴 투여군 7명 대 위약 2명). 그러나 아트로바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심장질환의 발생(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 작아 나타났다.

- CK치 측정 : CK는 격심한 운동 후 또는 CK치를 증가시키는 다른 요인인 존재하는 경우 측정해서는 안 된다. CK치가 기저치

에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5 ~ 7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 한다.

- (2) 이 약 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 입맛 없는 근육약화가 생기면 즉시 의사와에 알리도록 해야 한다. 이 약 투여 중 이러한 증상이 나타나면 CK 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우(정상상한치(U/LN)의 5 배 초과) 치료는 중단되어야 한다.

근육중증이 종종이고 알콜 불내병증 경우, CK 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치를 중단을 고려해야 한다. 증상이 해소되고 CK 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 한다.

이 약은 임상적으로 CK 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 혈관근육병에 진단되거나 의심될 경우 중단해야한다.

- (3) 피부경직만증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사증후군(리델증후군), 다형홍반 : 피부경직만증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사증후(리델증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다.
- (4) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다 는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 계열의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상충하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMi)30kg/m2, 중성지질수치 상승, 고혈당)들은 진료처지에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

6. 상호작용

- 강제형 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용은 아트로바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증감은 CYP3A4에 변형성 효과가 의존한다.
 - (1) 에리트로마이신, 클레리트로마이신 : 간경인의 경우 아트로바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1 일 450 mg) 또는 클레리트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아트로바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클레리트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
 - (2) 프로테아제 억제제와의 병용 : 아트로바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 및 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티르파나비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 이 약의 병용 은 피해야 한다.
- HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사쿠나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포사프레나비르, 또는 포사프레나비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 이 약 용량이 20 mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다.
- 네플리타나졸를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg을 제한되고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다.
- 보세프레비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여 시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.6배로 증가하였다. 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안된다.
- (3) 이트라코나졸 : 아트로바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 이 약 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
- 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 체제 이용률을 증가시켜 근질화율과 같은 이상반증의 위험성을 증가시킬 수 있다.
- 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마르코로이드와 항생제 및 아를게 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.

- (4) 리튬염 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예, 에페비렌즈, 리팜핀) 아트로바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜핀의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아트로바스타틴과 리팜핀을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되지, 리팜핀을 투여 후 아트로바스타틴을 늦게 투여하면 아트로바스타틴의 혈장 농도가 유효하게 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.
- 약물수송체 저해제 : 아트로바스타틴과 그 대사제는 OATP1B1수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 아트로바스타틴의 생체이용률을 증가 시킬 수 있다. 아트로바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day와의 병용 투여는 아트로바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아트로바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아트로바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

- 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제(예, 엠바시비르, 그라조프프레비르)와 병용 투여 시 아트로바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 아트로바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아트로바스타틴을 엠바시비르 및 그라조프프레비르와 병용 투여하는 경우 아트로바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엠바시비르 또는 그라조프프레비르를 함유제제를 이 약과 함께 투여받는 환자와의 경우, 아트로바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다(‘일반적 주의’항 참조).

- (8) 디카신 : 아트로바스타틴 10 mg과 디카신용 수회용량 병용시 항장생태의 혈청 디카신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80 mg 이트라코바스타틴을 디카신과 수회용량 병용 투여 후 항장생태의 혈청 디카신 농도는 20 % 정도도 증가되었다. 디카신 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 한다.

- 강간제인제 : 노에티비르와 및 에리넬베스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여 시 노에티비르텐 및 에리넬베스트라디올의 AUC가 약 30 %, 20 %씩 약 2배 증가하였다. 따라서, 아트로바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택 시 사할을 고려하여야 한다.

- (10) 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여시 아트로바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그러나 이 약물을 단독으로 투여하는 경우보다도 아트로바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.

- (11) 제산제 : 이 약과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아트르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향을 미치지 않았다.

- (2) 와르파린 : 아트로바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.

- (3) 안티히친 : 이 약과 안티히친의 수회 용량 병용투여는 안티히친의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.

- (4) 시티미딘 : 시티미딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.

- (5) 자비트로마이신 : 아트로바스타틴(1일 1회 10 mg)과 자비트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아트로바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
- (6) 안로리딘 : 긴장한 지혈제에 대한 병용-약물 상호작용시험에서 아트로바스타틴 80 mg과 염로리딘 10 mg 병용투여시 아트로바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.

- (7) 테르페나딘 : 아트로바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
- (8) 딜티아제 : 아트로바스타틴(40 mg)과 딜티아제(240 mg)을 병용 투여시 아트로바스타틴의 혈장 농도가 더 높게 나타났다. 12주 동안, 자증후군은 하-아상의 CYP3A4를 억제하는 성분들 함유하고 있으며, 이는 자증후군 섭취량이 지나칠 경우(하루 2.1 이상) (아트로바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다).

- (20) 쿠파드산(경구제) : 비록 아트로바스타틴과 쿠파드산간의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 혈관근육병과 같은 중증의 근육약화가 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아트로바스타틴 투여를 일시적으로 중단한다.

- (21) 니로탄산 : 니로탄산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 강량을 고려해야 한다.

- (22) 쿠파진 : 비록 아트로바스타틴과 쿠파진의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈관근육병을 포함한 근육병