

에이토바정

10mg

20mg

[전문의학용]

(아토르바스타틴칼슘삼수화물)

【원료약품 및 그 분량】1정 중

- 유효성분:
 - 에이토바정10mg：아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) … 10.85mg(아토르바스타틴으로서 10mg)
 - 에이토바정20mg：아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) … 21.7mg(아토르바스타틴으로서 20mg)
- 첨가제(동등물량)：유당수화물S, 우유
- 첨가제(특정)：미결정셀룰로오S, 스테아르산나트르산, 침전탄산칼슘, 크로스카멜로오스나트루, 톨페르텐산(1148g), 폴리크사메이트50, 하드록시프로필셀룰로오S

【성상】

- 에이토바정10mg：흰색의 원형 필름코팅정
- 에이토바정20mg：흰색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】

1. 다량의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소

- 관동맥형 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관동맥형 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 초기 관동맥형 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의
 - 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 혈관재상술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
- 관동맥형 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관동맥형 심질환의 다중 위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의
 - 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 관동맥형 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의
 - 비지동맥 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 지동맥 및 비지동맥 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 혈관재상술에 대한 위험성 감소
 - 혈합상부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
 - 협심증에 대한 위험성 감소

2. 고지혈증

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상 지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
- 식이요법에 적절한 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증 (Fredrickson Type III)
- 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제
- 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질지하제에, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질지하제로의 치료가 불가능한 경우

- 식이요법에 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당하는 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 10~70대 성인의 소아환자(여성의 경우 초경 이후의 환자의) 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질 수치를 감소시키는 식이요법보조제
 - LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL 이상(≥ 190 mg/dL) 이거나
 - LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상(≥ 160 mg/dL) 이고, 초기 심장혈관 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에게 두 가지 이상의 다른 심장질환 질환의 위험인자가 있는 경우

【용법·용량】

아토르바스타틴을 투여한 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

1. 고지혈증

권장 초회 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 1일 1회 10~80 mg의 용량범위로 투여한다.

이 약의 초회 용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여일자 및/또는 투여간격에 지질수치를 분석하고, 이에 따라 용량을 조정하여야 한다.

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

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자：이 약의 투여용량은 1일 1회 10~80 mg으로, 다른 지질지하 치료제에, LDL apheresis)와 병행하거나, 이런 지질지하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다.

2. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자(10~17세)

권장 초회용량은 이 약으로서 1일 10 mg이며, 권장 최대용량은 1일 20 mg이다(소아 환자에게는 1일 20 mg보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.). 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 적절히 증가한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다.

- 신장에 환자：신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하 효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.
- 고지자：70세 이상의 고령 환자에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 현저한 크레아티닌기아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스타틴 치료를 중단해야 한다. 또한 금식 및 삼각형에 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해제에 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소예, 종종 근육경련, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 전해질 장애 및 제여지지 않는 뇌진동을 갖는 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다(일반적 주의 근육병증/횡문근융해 참조)

2. 다량 투여에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
- 간질환 환자
- 1일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 10세 미만인 소아
- 글루카페라브로 및 피브렌다나비르를 투여 중인 환자
- 이 약의 용량을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자(‘이상반응’항 참조)
- 2) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK 수준을 측정하여 신중히 투여해야 한다.
 - (1) 신기능 손상 또는 간기능에 병력이 있는 환자
 - (2) 간상승기저질환자 환자
 - (3) 유전성 근육이성의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
 - (4) 스타틴제열이나 피브레이트(fibrate)제열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
 - (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
 - (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 소인이 있는 환자

4. 이상반응

- 아토르바스타틴은 일반적으로 내성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2 % 미만의 환자에서 발생하였다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 10,066명의 환자가 이 약 투여에 8,755명 대 위약 투여군 7,31명(가)증양 53주의 기간 동안 약물을 투여한 것으로, 위약 투여군의 4.0 %와 아토르바스타틴 투여군의 5.2 %에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.
 - (1) 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같다.
 - 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다.：매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, <1/10), 드물게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)
 - (1) 전신：때때로 무력감, 근대감, 가슴통증, 말초저수, 피로, 발열
 - (2) 감염：자주 코인염
 - (3) 대사계：자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
 - (4) 소화기계：자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 헛점염
 - (5) 호흡기계：자주 인후·후두 통증, 코피
 - (6) 정신계：때때로 불면증, 악몽
 - (7) 신경계：자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증
 - (8) 근골격계 및 결합조직：자주 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절정착, 등통증, 때때로 목통증, 근육비대, 피로에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육 위축, 횡문근융해, 혈중칼슘이, 근육파열, 매우 드물게 무루스양 추종근, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증

- (9) 혈액 및 림프계：드물게 혈소판감소증
- (10) 면역계：자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스
- (11) 간·담도계：때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전
- (12) 눈：때때로 시야흐림, 드물게 시각장애
- (13) 귀：때때로 이명, 매우 드물게 청력상실
- (14) 피부 및 피하조직：때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관 신생부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막만증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴괴융해(열열증후군)
- (15) 생식기계：매우 드물게 여성형 유방
- (16) 검사：자주 알레르기 반응, 매우 드물게 CK 증가, 때때로 요중 백혈구 양성

3) 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상 반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.

- (1) 정신신경：악몽
- (2) 눈：시야 흐림
- (3) 귀：이명
- (4) 소화기계：구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황당, 간기능 검사치 이상(혈청 ALT 수치외 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 당성포, 구순염, 위·십이지장장애, 연하곤란, 흑색변, 지은출혈, 이 급후증(배설 뒤 남은 통증)
- (5) 호흡기：기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
- (6) 신경계：감각이상(지각이상), 말초신경병증, 한기증, 광민감증, 졸음, 건강증, 비정상성, 성상근, 감정불안증, 운동형조실조, 사경, 안면마비, 과민동증, 우울증, 긴장형진
- (7) 근골격계 및 결합조직：근육경련, 근육비대, 근근, 근질환, 편절증, 점액낭염, 건혈막염, 근무력증, 목의 통증, 간추출, CK 상승, 혈종, 미오글로빈뇨
- (8) 피부 및 피하조직：가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부진주, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양
- (9) 비뇨생식기계：발기불능, 오로강염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방양성종, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요추류, 골다공, 비정상 사경, 자궁출혈, 착상불
- (10) 대사 및 영양장애：저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
- (11) 전신이상 및 투여부위 이상：근대감, 맥관신장성 부종, 홍통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종
- (12) 특수감각：악시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착취착, 미각상실, 미각도착
- (13) 혈액 및 림프계：혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
- (14) 내분비계：다낭성난소관 저하, 코리네스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
- (15) 신장：혈중소산, BUN상승
- (16) 기타：뇌경색, 심계항진, 빈맥

(17) 검사：소변 중 백혈구 양성

- 4) 소아환자 (10세~17세)(아토르바스타틴정제 10, 20 mg에 해당)
 - 이형접합 가족형 고지혈증을 가진 10~17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응 프로파일은 일반적으로 위약군에서 나타난 것과 유사하였다. 약물과의 인과관계와 상관없이 약용 계통 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 감염이었다.
- 혈청 CK 수치(정상범위의 3배) 이상의 증가를 보인 경우는 임상 연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제에의 경우 3.1 % 발생한다 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약 증상을 보였다.

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

- (1) 일반사용성적조사：11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과와 이상반응의 발현빈도들은 인과관계와 상관없이 1.78 %[2056(11,535)례]로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중상자범혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 지은비뇨 1례가 보고되었다.
- (2) 장기사용성적조사：12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기간조사결과와 이상반응의 발현빈도들은 인과관계와 상관없이 3.70 %[97례/2,625례]로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다.

7) 일부 스타틴제열 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：성적 기능이상
- (4) 내분비계：당뇨병：는 병은 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중심지방수치 상승, 고혈압)
- (5) 신장기능：신기능 저하와 관련하여 시판 후 임상시험에 포함되고 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 빈망증, 기력상실, 가려움, 혼동) 이러한 인자에는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용종류 구 화역적이며, 증상발생 시점(일~수~년) 및 증상개시(증상간격이 3주)은 다양하다.
- 6) 국내 지발적 유해사례 보고자료(1989~2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 9건의 약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 있을것임을 의미하는 것은 아니다.

·AST증가

5. 일반적 주의

- 1) 성별：여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(C_{max}는 약 20 % 높고 AUC는 약 10 % 더 낮) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 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(Child-Pugh Class C) 환자의 경우 현저하게(C_{max}가 약 16배, AUC가 약1배) 증가하였다.
- 4) 간염：이 약의 투여 후 전직성 간염 또는 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권대감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중단하고 의사와게 알려야한다.
- 5) 가임여성：이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 6) 간질성 폐질환：일부 스타틴제열 약물과 관련하여 특히 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비정상성 기침 및 일 반적인 건강의 악화피로, 체중감소 및 발열)이 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발현이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
- 7) 근육병증/횡문근융해：미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 이 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다.

다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CK가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육통, 근육 약 및 혈중 CK의 증가가 나타내며 스타틴 투여 중지 이후에는 그 증상이 지속된다. 또한 근육병증에서 유익한 검열을 동반하지 않는 증상은 근육병증을 보이며 면역역학에 근거하여 시 증상이 개선된다. 근육통 확산, 근긴장, 근육약화 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무거운 육을 열을 동반한 경험되지 않는 근육통, 근긴장, 근육약 약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다.

이 계열에서 약제학적 동안 근육병증의 위험은 니트로글리세린, 피브르산 유도체, 에리트로마신, 알칼로이드마아신, 엘바시비르, 그라조프베리르, 텔라프라비르, 보세페나비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사쿠나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티라파나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포스마페나비르, 포스마페나비르와 리토나비르 포함), 니로산틴, 아졸계 항진균제와 병용되어 시 증가한다. 피브르산유도체, 혹은 신장기능장애의 니로산틴과 아토르바스타틴 병용투여를 고려하는 의사는 이 계열의 유익성이 위험성을 상충하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통, 근긴장 또는 근육약화(특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 저용량의 시작 용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 아토르바스타틴과 퓨디드산(경구제)는 병용 투여하지 않는다. 주기적인 CK지 측정고 지켜되어야 하지만, 모니터링이 심한전 근육병의 발생을 예측하는 확신은 없다.

횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 클리나딘과 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 클리나딘 같이 처방 시 주의가 요구된다.

- 8) 간기능 이상：다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가경쟁상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2년이상 나타났거나 아토르바스타틴 투여 환자의 7.9 %에서 나타났다(10 mg투여군 0.2 %, 20 mg투여군 0.2 %, 40 mg투여군 0.6 %, 80 mg투여군 2.3 %) 이 약 투여 후 2간기능 이상, 황달, 전적성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으며

로 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 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 종종 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나거나 증가, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다.

아토르바스타틴은 알코올남용(자극과독작용) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 생장되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

9) 내분비 기능：이 약을 포함한 HMC-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈청 당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴제열의 투여로 인한 혈당위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상충한다.

- 10) 출혈성 뇌졸중：관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,73명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 높다는 보고가 있었다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보였으나(아토르바스타틴 투여군 2명 대 위약 투여군 2명), 그러나 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발생(123명 대 204명)은 위약군 보다 크게 나타났다.

- 11) CK지 측정：CK는 격심한 운동 후 또는 CK치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안 된다. CK치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5 ~7 일 안에 검사를 확인하기 위해 재측정해야 한다.
- 12) 이 약 치료 중 특히 권대감 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사와게 알리도록 해야 한다.

이 약 투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 CK 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저하게 상승한 경우위경증상한치(ULN)의 5배 초과) 치료는 중단되어야 한다. 근육증상이 중증이고 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 도입을 고려해야 한다.

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

- 13) 피부점막만증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사융해(열열증후군), 다형홍반, 피부점막만증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사융해(열열증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다.
- 14) 당뇨병：항후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절함당뇨병 치료를 하는 것은 과평중증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 신진 체제의 요할수 위험성 감소효과와 이러한 위험성을 상충하므로 스타틴 치료 중단이 시급 가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자중복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중심지방수치 상승, 고혈압)들은 진로자들에 따라 임상적 및 실험적 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 변동성 효과에 의존한다.
 - (1) 에리트로마신, 클라리트로마신：간간인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제 500 mg의 일일 에리트로마신(1일 4회 500 mg) 또는 클라리트로마신(1일 2회, 1 일 4회)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클라리트로마신을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.
 - (2) 리피토라이드 억제제와의 병용：아토르바스타틴의 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라프라비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제 티르파라비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라프라비르를 투여하는 환자에서 이 약의 병용은 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, 포스마페나비르, 또는 포스마페나비르와 리토나비르 병용요법으로 투여받는 환자에서, 이 약 용량이 20 mg으로 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다. 텔라피라비르를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg을 제한하고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다. 보세페나비르 800 mg, 1일 3회와 이 약 40 mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 이 약의 AUC, C_{max}는 각각 2.3배, 2.6배 증가하였다. 보세페나비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40 mg 을 초과해서는 안 된다.
 - (3) 이트라코나졸：아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 이 약 40 mg 병용 투여 후 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여 한다.

- 2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이며로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 체내 이용율을 증가시켜 간질환과 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) 리파민 또는 다른 CYP3A4 유도제：이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예, 페마비렌즈, 리파민) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리파민의 이중 상호작용의 경우 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리파민을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리파민 시투 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.
- 5) 이 약과 혈당강화제 또는 혈당강화제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 이차 모든 다른 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.
- 6) 약물상충제 저해제：아토르바스타틴과 그 대체제는 OATP1B1수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가 시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 정상화율은 10 mg을 초과해서는 안 된다.
- 7) 유방암 내성단백질(BCRP) 억제제：BCRP 억제제에, 엘바시비르, 그라조프베리르와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘바시비르 및 그라조프베리르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘바시비르 또는 그라조프베리르 함유제제를 이 약과 함께 투여받는 환자의 경우, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다(일반적 주의의 항 참조).
- 8) 디국산：아토르바스타틴 10 mg과 디국산을 수회용량 병용시 항형상체의 혈장 디국산의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 800 mg 수회용량으로 디국산과 수회용량 병용 투여 후 항형상체의 혈장 디국산 농도는 약 20 %정도 증가되었다. 디국산 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 한다.
- 9) 경구피임제：노르에티스테론 및 에티날레스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테론 및 에티날레스트라디올의 AUC가 30 %, 20 %씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제를 신중히 이 사항 을 고려하여야 한다.

- 10) 콜레스테롤：콜레스티롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.
- 11) 제산제：이 약과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경우로 제산제(antacid) 형태액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 12) 와로파린：아토르바스타틴과 와로파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
- 13) 인터페론：이 약과 인터페론의 수회 용량 병용투여는 인터페론의 혈소응에 거의 영향을 미치지 않았으며 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.
- 14) 시메티딘：시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 15) 이자트로마신：아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 이자트로마신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
- 16) 가임여성：건강한 자란자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 알로디인 10 mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 없었다.
- 17) 테르비나핀：아토르바스타틴과 테르비나핀의 병용투여 테르비나핀의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
- 18) 딜티아젯：아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젯(240 mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈 농도 증가도 더 높게 나타났다.
- 19) 지용주사：지용주사는 하나의상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고있으며, 이는 지용주사 섭취량이 지나질 경우(하루 1.2 L 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
- 20) 스타틴산(경구제)：비록 아토르바스타틴과 퓨디드산과의 약동학적 작용에대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 혈문근융해와 같은 중증의 근육상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바

스타틴 투여를 일시적으로 중단한다.

- 21) 니코틴산：니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 강함을 고려해야 한다.
- 22) 콜카신：비록 아토르바스타틴과 콜카신의 약물상충작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜카신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜카신이 같이 처방 시 주의가 요구된다.
- 23) 켈미브로질과 HMG-CoA 환원효소 억제제는 켈미브로질과 병용 시 증가된 근육병증/횡문근융해 위험으로 인해, 켈미브로질과 이 약의 병용은 피해야 한다.
- 24) 기타：임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강화제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용되어 있었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.
- 25) 다른 피브레이트계 약물：다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근육병 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약의 임상 중 사용은 금기이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.
- 2) 이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 어머니는 수유를 해서는