

PET29903-00

아피토정 40밀리그램

(아토르바스타틴칼슘삼수화물)

아피토정40밀리그램

Atorvastatin calcium trihydrate 43.38mg

■원료물질 및 분량: 1정 중

- 유효성분: 아토르바스타틴칼슘삼수화물(아토르바스타틴으로서 40mg)(USP) ~ 43.38mg
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소-우유), 무수유당(소-우유), 스테아르산칼슘(소, 돼지-기름)
- 기타 첨가제: 경질탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 폴리크레이티드80, 히드록시프로필셀룰로오스, 오파르다이라틴셀(03827896)

■성상

흰색의 타원형 필름코팅錠

■효능·효과

1. 다음의 심장질환에 대한 위험성 감소

- 1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤 수치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자
- (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 없으나, 관상동맥 심장질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자
- (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
- (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자
- (1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
- (2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- (3) 혈관재색상에 대한 위험성 감소
- (4) 유효심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
- (5) 협심증에 대한 위험성 감소

2. 고지혈증

- 1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형질한 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상 지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤 수치를 증가시키는 사이오립의 보조제
- 2) 식이요법에 적절한 반응을 하지 않는 원발성 이소메타포르포린혈증(Fredrickson Type III)
- 3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 사이오립보조제
- 4) 동형혈합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤을 낮추기 위해 다른 자질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

■유용·유량

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

고지혈증

관상 초회 율량은 1일 1회 아토르바스타틴으로서 10 mg/나, 더 많은 LDL-콜레스테롤을 지 감소기 요되되는 환자의 경우 1일 1회 20 mg 또는 40 mg(45 % 이상)의 LDL-콜레스테롤을 감소기 요되되는 경우에 한함.)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 10 ~ 80 mg의 권장유량으로 투여한다.

이 약의 초회 율량은 유지유량을 치료모표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 율량조정 후, 2 ~ 4주에서 지질수치 들을 분석하고, 이에 따라 율량을 조정해야 한다.

치료의 목표는 LDL-콜레스테롤을 저하시키는 것(이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가 시 LDL-콜레스테롤을 사용하는 것을 권장함)이다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용하여 평가하는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다. 동형혈합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자는

이 약의 투여유량은 1일 1회 10 ~ 80 mg으로, 다른 지질저하제(예, LDL apheresis)와 병행하거나, 이런 지질저하제 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다.

○ 신장장애 환자

신장장애는 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 율량을 조절할 필요가 없다.

○ 고령자

70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

■사용상의 주의사항

1. 경고

● 원발성 크레이티닌아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스타틴 치료를 중단해야 한다. 또한 급성 및 심각한데 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소(예, 종종 근육경련, 지혈할 주요 외상, 수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 간질환 등)에 및 제하여지지 않는 간질환)을 갖는 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다(“일반적 주의사항/횡문근융해” 참조).

2. 다음 약제에는 투여하지 말 것

- 1) 다량 및/또는 약의 구성성분에 과민반응 환자(아나필락시스, 혈관신경 부종, 다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 독성피부피사증)
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 경우
- 3) 간질환 환자
- 4) 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 5) 10세 미만의 소아
- 6) 글루코프라비르 및 보세프라이르를 투여 중인 환자
- 7) 이 약은 유당을 함유하므로 당뇨병이나, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. (유당함유 제제에 한함)
- 8) 임신 기간 또는 배태성기 간질환 환자

3. 다음 약제에는 신중히 투여할 것

- 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자(“이상반응”항 참조)
- 2) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소식이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전 에 CK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다.
- (1) 신기능 손상 또는 신부전증에 있는 환자
- (2) 간상생기능저하증 환자
- (3) 근육통, 근육산, 근긴장, 근육약 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육 병증을 고려해야 한다. 특히 무거운 혹은 열을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육약이 나타나는 환자는 즉시 보충하도록 환자에게 교육하여야 한다.
- (4) 이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 노년층에서, 페르니키아 유도체, 에리트로마신, 클레르트로마신, 엘바스타르, 그라조프페비르, 보세프라이르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법(사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티라나비르와 리토나비르, 다후나비르와 리토나비르, 포스마프나비르, 포스마페나비르와 리토나비르 포함), 니코틴, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 증가한다. 피브라틴산유도체, 혹은 지질합성장애의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여에 고려하는 외에는 지로산의 유익성이 위험성을 상회하는 지를 주의깊게 고려하여야 한다. 근육통증, 근긴장 또는 근육약화, 특히 하루 1일 및 두 가지 약물 중 한 약물의 율량증가를 위한 적정기간과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링하여 하여 아토르바스타틴의 지로산과 관련된 증상 및 증후의 감소가 고려되어야 한다. 아토르바스타틴과 푸시드산(경구제)는 병용투여 하지 않는다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육 병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.
- (5) 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약물, 플라스티노의 병용투여에서 보고되었고, 이 약물과 플라스티노가 같이 처방 시 주의가 요구된다.
- (6) 대시게: 다른 지질저하제 치료제와 마찬가지로 스타틴은 근기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가(정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타나기)가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7 %에서 나타났다(10 mg투여군 0.2, 20 mg투여군 0.2, 40 mg투여군 0.6 %, 80 mg투여군 2.3 %).
- (7) 신장제: 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억력 상실, 드물게 말초신경병증
- (8) 간질환제 및 결합조직: 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근-골격계 통증, 근육경련, 관절염, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 팔꿈치 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 혈중장애, 근육약화, 매우 드물게 부루성당 증후군, 빈도발증-면역매개성 과민성 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, 혈관부종, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부부, 피부부정맥안종후(스티븐스-존슨 증후군), 독성피부괴사증후(리델증후군)
- (15) 생식기계: 매우 드물게 여성형 유방
- (16) 검사: 자주 근기능 감소상, 혈청 CK 증가, 때때로 요중 백혈구 양성

3) 아토르바스타틴 유도체로 임상시험 중 다음과 같은 경우 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.

- (1) 정신계: 의욕
- (2) 눈: 시야 흐림
- (3) 귀: 이명
- (4) 소화기계: 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙정체, 담즙류출성혈당, 근기능 감소지시상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 지각열증, 식도

염, 열림, 설염, 구강궤양, 구내염, 당낭증, 구순염, 위-십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이금후증(배설 뒤 남는 통증)

- (5) 호흡기계: 기관염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
- (6) 신장계: 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 한기증, 광민감반응, 졸음, 간담증, 비정상성, 성욕감소, 감정불안증, 운동무조실증, 사정, 안면비대, 과운동증, 우울증, 긴장감
- (7) 근골격계 및 결합조직: 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 정맥신염, 건염(관절, 근육관절, 목의 통증, 근육통, CK 상승, 혈청 미오글로빈상승)
- (8) 피부 및 피하조직: 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부부종
- (9) 비뇨생식기계: 발기불능, 오소감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장부종, 야간뇨, 부고환염, 유방선유관, 질출혈, 질염, 비뇨반응, 유방암, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박성, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색성
- (10) 대사 및 영양장애: 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
- (11) 전신이상 및 투여부위 이상: 관절감, 맥박전색 부종, 홍통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신이상
- (12) 특수감각: 악시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착색각, 미각상실, 미각저하
- (13) 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
- (14) 내분비계: 테스토스테론 저하, 코르티코스테라제 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)(아토르바스타틴 10, 20 mg에 해당)

이형질한 가족형 고지혈증을 가진 10 ~ 17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응 프로파일은 일반적으로 위약군에서 나타난 것과 유사하였다. 약물의 인과관계와 상관없이 약통 그룹 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 감염이었다.

5) 혈장 CK 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생한다. 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정상치 상한범위의 10배 이상으로 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였다.

6) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용조사에 나타난 시판후 조사결과와 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78 % (205명/11,535명)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중상지혈증(구개, 안면홍조 4례, 비단백혈소증), 고요산혈증이 각각 3례, 치은부 1례가 보고되었다.

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

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

7) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

- (1) 정신신장장애: 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- (2) 호흡기계: 특히 장기투여 시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- (3) 비뇨생식기계: 성직 가려움증
- (4) 내분비계: 당뇨병: 빈도는 위약군치 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- (5) 간담의 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력 감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 부작용은 일반적으로 심각하지 않고 약을 중단 후 가역적이다. 증상발생 시점(1주일~수년) 및 증상개선지(몇일이 3주)은 변하지 않는다.

8) 국내 자발적 위약에서 보고된(1989~2013년)을 분석한 결과, 위약제제가 보고된 다른 위약에서 발생한 위약제제에 비해 통통적으로 유사하게 많이 보고된 위약제제에는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로써는 해당성분과 위약의 위약제제 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- AST증가

5. 일반적 주의

1) 성별: 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(C_{max})는 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.

2) 신부전: 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않았다.

3) 간부전: 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 말초신경질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(C_{max}가 약 16배, AUC가 약 11배) 증가하였다.

4) 간염: 이 약의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구토, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하면 경우에는 투여를 중지하고 의사와 상담해야 한다.

5) 대마초의 사용: 이 약을 투여 받는 가입자에게 이 약물을 투여하는 동안 적정량 피임법을 사용해야 한다.

6) 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발병되는 상으로서는 호흡곤란, 비정상 기침 및 일반적인 간장의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

7) 근육병증/횡문근융해: 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전증 등되어는 횡문근융해가 이 약 및 이 계열의 다른 약물에 드물게 보고되었다. 신부전 부전에는 다른 병역은 횡문근융해 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골관공 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다.

다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CK가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증으로 근육약화 경되되는 근육병증이 나타날 수 있다. 시판후보조된 및 강력한 CYP3A4 억제제(예, 클레르트로마신, 이트라코나졸 및 HIV프로테아제 억제제)와 같은 독성한 약물과 아토르바스타틴의 병용 병용은 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킨다.

동일한 스타틴 또는 다른 스타틴을 투여했을 때 제발 표제를 포함하여 스타틴 사용과 관련된 자기면역 근육병증과 과민성 근육병증과 연관되어 드물게 보고되었다. 면역매개성과사상근근병증은 근육경련 및 혈청 CK의 증가가 나타나면 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 면역매개성과사상근근병증의 의심될 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다. 또한 혈 HMG-CoA 환원효소 억제제(근육병증에서 유의한 간염을 동반하지 않는 과민성 근육병증은 보미 면역역학적으로 투여 시 증상이 개선된다.

근육통, 근육산, 근긴장, 근육약 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육 병증을 고려해야 한다. 특히 무거운 혹은 열을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육약이 나타나는 환자는 즉시 보충하도록 환자에게 교육하여야 한다.

이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 노년층에서, 페르니키아 유도체, 에리트로마신, 클레르트로마신, 엘바스타르, 그라조프페비르, 보세프라이르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법(사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티라나비르와 리토나비르, 다후나비르와 리토나비르, 포스마프나비르, 포스마페나비르와 리토나비르 포함), 니코틴, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 증가한다. 피브라틴산유도체, 혹은 지질합성장애의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여에 고려하는 외에는 지로산의 유익성이 위험성을 상회하는 지를 주의깊게 고려하여야 한다. 근육통증, 근긴장 또는 근육약화, 특히 하루 1일 및 두 가지 약물 중 한 약물의 율량증가를 위한 적정기간과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링하여 하여 아토르바스타틴의 지로산과 관련된 증상 및 증후의 감소가 고려되어야 한다. 아토르바스타틴과 푸시드산(경구제)는 병용투여 하지 않는다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육 병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.

횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약물, 플라스티노의 병용투여에서 보고되었고, 이 약물과 플라스티노가 같이 처방 시 주의가 요구된다.

대시게: 다른 지질저하제 치료제와 마찬가지로 스타틴은 근기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가(정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타나기)가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7 %에서 나타났다(10 mg투여군 0.2, 20 mg투여군 0.2, 40 mg투여군 0.6 %, 80 mg투여군 2.3 %).

이 약투여 후 근기능 이상, 통증, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 중증비 관리하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 치료를 한다.

치료 시작 전 근기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자는 근기능 검사를 반복하여 실시하여야 한다. 시판후조사에서 보고된 투여하는 환자에게서 지장적 그리고 비-지장적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 종종 근육통, 근육경련 그리고/또는 골리루비린증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대병변이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다.

아토르바스타틴은 알코올을 함유(과다복용)하는 경우 혈당의 병변이 있는 사례의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 또는 설명되지 않는 혈당상승 시 아미노제치의 상승이 지속되는 환자에게는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

9) 내분비 기능: 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제제에 HbA1c 및 공복 혈청 당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴제제의 투여로 인한 혈당위험의 감소의 유익성이 혈당상의 위험성을 상회한다.

10) 출혈성 뇌졸중: 관상동맥 심장질환의 병력은 일반적으로 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 후의 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 보여진다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 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. 최근 출혈성 뇌졸중을 겪은 환자의 이 약 80 mg 사용의 위험성/유익성을 고려할 것

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

12) 이 약 치료 중 특히 간담증 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화 발생면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다.

이 약투여 후 이러한 증상이 나타나면 경우 CK 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우(정상상한치(ULN)의 5배 초과) 치료는 중단되어야 한다. 근육통증이 지속되고 매일 불편한 경우, CK 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려할 경우 중단해야 한다.

중상이 해되고 CK 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 스타틴 투여를 고려해야 한다.

이 약은 임상적으로 CK 레벨의 현저한 상승이 나타나지 않는 경우 또는 횡문근융해가 진단되거나 의심될 경우 중단해야 한다.

13) 피부부정맥안종후(스티븐스-존슨 증후군), 독성피부피사증(리델증후군), 다형홍반: 피부부정맥안종후(스티븐스-존슨 증후군), 독성피부피사증(리델증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다.

14) 당뇨병: 혈당 당뇨병이 발병할 위험성 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제와 혈당상 위험성 감소효과에 이러한 위험성을 상회하도록 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 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 범위의 효과는 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.

(1) 에트리트로마신, 클레르트로마신: 신경간의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에트리트로마신(1일 4회 500 mg) 또는 클레르트로마신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클레르트로마신을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(2) 프루테아제 억제제와의 병용: 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간담 C프로테아제 억제제 델라프라이르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티라나비르와 리토나비르 병용요법 또는 간담 C 프로테아제 억제제 델라프라이르를 투여하는 환자에서 이 약의 병용은 무 피해에 한다.

HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에서 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 율량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르과 리토나비르 병용요법, 다후나비르와 리토나비르 병용요법, 포스마페나비르, 또는 포스마페나비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여하는 환자에서는, 이 약 율량인 20 mg을 넘어서는 안되며 주 의하여야 사용해야 한다.

넬미파비르를 투여하는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg을 제한되고, 이 약의 필요 최소 율량이 적용될 수 있는 적절한 임상병기가 권장된다.

비약제학적 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 아토르바스타틴, C_{max}는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였다. 보세프라이르를 투여하는 환자는 이 약 율량인 1일 40mg을 초과해서는 안된다.

(3) 이트라코나졸: 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 이 약 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.

(4) 이 약은 P-글루코프라이드의 기질이며 P-글루코프라이드와 함께 투여하는 경우 P-글루코프라이드의 혈장 농도는 증가하고 간담장애의 위험에(예, 시를로안염)을 병용투여시 이 약의 사용 율량을 증가시켜 간담장애를 포함한 병증의 위험성을 증가시킨다.

(5) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.

(6) 리페라신 또는 다른 CYP3A4 유도제: 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예, 에리트로신, 리페라신) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리페라신의 이중 상호작용 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리페라신을 병용 투여하는 경우 중독시에 투여하는 것이 권장된다. 리페라신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 감소한다.

(7) 약용성 간담장애 또는 혈당장애 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임신 여성이 임신중기 또는 임신 말반 동안 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 오도 투여한 제제의 상호작용에 대해 연구된 것은 없다.

(8) 리페라신: 리페라신은 CYP3A4 유도체인 아토르바스타틴의 생체이용률의 증가를 유도할 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여율량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

(9) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제(예, 엘보스타르, 그라조프페비르)의 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가될 수 있으므로, 아토르바스타틴의 율량 조정이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘보스타르 및 그라조프페비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 시환에서 아토르바스타틴의 함유제제를 이 약과 함께 투여하는 환자에게, 아토르바스타틴의 율량은 100 mg을 초과해서는 안된다(“일반적 주의사항” 참조).

(10) 대시게: 아토르바스타틴 10 mg과 디아지epam 수혈용량 병용시 항정성제의 혈장 디아지epam의 농도는 영향을 받지 않았다. 그러나 80 mg 아토르바스타틴을 대시게와 수혈용량 병용 후 항정성제의 혈장 대시게 농도는 약 20 %정도 증가되었다. 디아지epam 투여 환자의 경우 적정량 모니터링을 해야 한다.

(11) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제(예, 엘보스타르, 그라조프페비르)의 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가될 수 있으므로, 아토르바스타틴의 율량 조정이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘보스타르 및 그라조프페비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 시환에서 아토르바스타틴의 함유제제를 이 약과 함께 투여하는 환자에게, 아토르바스타틴의 율량은 100 mg을 초과해서는 안된다(“일반적 주의사항” 참조).

(12) 대시게: 아토르바스타틴 10 mg과 디아지epam 수혈용량 병용시 항정성제의 혈장 디아지epam의 농도는 영향을 받지 않았다. 그러나 80 mg 아토르바스타틴을 대시게와 수혈용량 병용 후 항정성제의 혈장 대시게 농도는 약 20 %정도 증가되었다. 디아지epam 투여 환자의 경우 적정량 모니터링을 해야 한다.

(13) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제(예, 엘보스타르, 그라조프페비르)의 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가될 수 있으므로, 아토르바스타틴의 율량 조정이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘보스타르 및 그라조프페비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 시환에서 아토르바스타틴의 함유제제를 이 약과 함께 투여하는 환자에게, 아토르바스타틴의 율량은 100 mg을 초과해서는 안된다(“일반적 주의사항” 참조).

(14) 대시게: 아토르바스타틴 10 mg과 디아지epam 수혈용량 병용시 항정성제의 혈장 디아지epam의 농도는 영향을 받지 않았다. 그러나 80 mg 아토르바스타틴을 대시게와 수혈용량 병용 후 항정성제의 혈장 대시게 농도는 약 20 %정도 증가되었다. 디아지epam 투여 환자의 경우 적정량 모니터링을 해야 한다.

(15) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제(예, 엘보스타르, 그라조프페비르)의 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가될 수 있으므로, 아토르바스타틴의 율량 조정이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘보스타르 및 그라조프페비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 시환에서 아토르바스타틴의 함유제제를 이 약과 함께 투여하는 환자에게, 아토르바스타틴의 율량은 100 mg을 초과해서는 안된다(“일반적 주의사항” 참조).

(16) 대시게: 아토르바스타틴 10 mg과 디아지epam 수혈