

를 중지해야 한다. 근육 손상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.

2)간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제가 상승한 환자들의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다.

아토르바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용한 환자에서의 심한 후 조식 결과, 치통적 그리고 비치통적 간부전치 드물게 보고되었다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 재투여하지 않는다.

이 약을 알코올과 함께 복용 할지 그리고/또는 간질병의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 황성 간질병 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. (‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 ’ 항 참조)

○아토르바스타틴

다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 아토르바스타틴을 투여 받은 환자중 0.7%에서 혈청 아미노전일효소의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상인 경우가 2회) 이상 병발이 발생하였다. 이러한 이상 증상은 아토르바스타틴 10, 20, 40, 80mg에 각각 0.2, 0.2, 0.6, 2.3% 발생하였다.

아토르바스타틴 투여 후 간기능 이상, 혈청, 전혈성 간염, 간염 등의 이상병증이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지해야 한다. 또한 장기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

○에제티미브

대조임상시험에서 간 아미노전일효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였다.

에제티미브와 아토르바스타틴의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노-전일효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여군에서 0.6%였다. 이러한 아미노전일효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 슬개장 정맥과 관련이 없었으며 투여를 중단한 후에도 투여 지속 시에도 가시적으로 회복되었다.

3)근분해제 기능

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈당 상승 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

4) 최근 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작(일시 뇌혈관 질환)을 경험한 환자에서 고혈당 위험을 감소시키는 임상시험 결과들 뇌졸중의 병력은 없으나 최근 6개월 이내에 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg 또는 위약을 투여한 임상시험(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)에 대한 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서 아토르바스타틴 80mg 투여군에 위약군과 비교하여 뇌졸중, 뇌졸중의 병발이 높았으나아토르바스타틴 투여군 55명(2.3%) 대 위약군 33명(1.4%)로, 특히 임상시험 시작 당시 이미 뇌졸중 병력이 높았던 경우 경증증을 경험한 환자에서 위험성이 증가하였다. 이러한 환자들에서 아토르바스타틴 80mg의 위험성 및 유익성의 균형은 확실하지 않으므로 이 약 투여 시작 전에 뇌졸중 뇌졸중의 잠재적 위험성을 주의 깊게 고려해야 한다.

5)간질성 폐질환

일부 스타틴계열 약물에서 특히 경식 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비정상산성 기침 및 일반적인 간장의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴 치료를 중단해야 한다.

6)당뇨

스타틴이 항우 당뇨병이 발생한 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴을 투여한 혈당 상승 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6-6.9 mmol/L, BMI)30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압들은 진료자료에 따라 임상적 모니터링 및 실험실검사 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

7)간염

아토르바스타틴 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 한다.

8) 피부접촉민감증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성피부시상증(리얼증후군), 다형홍반 아토르바스타틴을 투여한 환자에서 피부접촉민증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성피부시상증(리얼증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

9) 다른 약물과의 병용투여

1) 항응고제 : 와파린. 다른 쿠마린계 항응고제, 플루디노돈을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에서 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시전을 측정해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시건이 유효하게 변하지 않을을 확인해야 한다. 안정적인 프로트롬빈시건이 확인되면 주(주)마다 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다.

2) 피브라티드계 약물 : 피브라티드계 약물은 담즙산의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피브라티드계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담장 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요인이 고려되어야 한다.

3) 보세프레비르 : 아토르바스타틴은 보세프레비르와 병용 투여 시 노출이 증가한다. 이 약과 보세프레비르의 병용 투여가 필요한 경우, 이 약의 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링하면서 1일 10/40mg에 초과하지 않고 적절한 임상적 효과를 나타내는 용량으로 적정해야 한다.

(4) 염증산 결합 수치 : 이 약은 염증산 결합수치 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.

(5) 이 약과 사이클로스포린 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며 사이클로스포린의 혈중 농도를 높게 모니터링 해야 한다.

10) 기압이상

기압이상은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피압계를 사용해야 한다.

1) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 아토르바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

이 약의 주성분인 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되며 간 흡수 억제물수송체인 OATP1B1과 같은 수송체 단백질의 기질이다. 그러나 아토르바스타틴과 CYP3A4 저해제 또는 수송체 단백질 억제제 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도 및 근육병증의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 피브라틴 유도제 또는 에제티미브와 같이 근육병증을 유발할 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우에도 이러한 위험이 증가할 수 있다.

다른 약물들과 아토르바스타틴/에제티미브 복합제의 약동상적작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아토르바스타틴과 에제티미브 개별 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○아토르바스타틴

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제의 아토르바스타틴의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증감은 CYP3A4에 대한 효과의 병용성에 의존한다.

(1) 에리트로마이신, 클라리트로마이신 : 건강한 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로 마이신(1일 1회 500mg) 또는 클라리트로마이신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도 가 증가하였다. 그러므로 에리트로마이신 또는 클라리트로마이신을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.

(2) 단백분해효소 저해제와의 병용 : C형 간염 단백분해효소 저해제인 테라프레비르 뿐만 아니라 몇몇 HIV 단백 분해효소 저해제와 아토르바스타틴 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC는 단독투여와 비교하여 현저하게 증가하였다. 그러므로 HIV 단백분해효소 저해제인 티다로피비르와 리토나비르 병용요법 또는 C형 간염 단백분해효소 저해제인 테라프레비르를 투여하는 환자에서 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 로피나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에서 에제티미브와 아토르바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다투나비르와 리토나비르 병용요법, 포스마프-비르, 또는 포스마프-비르와 리토나비르 병용요법

을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 20 mg을 초과해서는 안되며 주의해서 투여해야 한다.

HIV 단백분해효소 저해제인 테라피비르를 투여받는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 40 mg으로 제한되고 최소 필요 용량이 적용될 수 있도록 적절한 임상경기가 권장된다. C형 간염 단백분해효소 저해제인 보세프레비르 800mg, 1일 3회와 아토르바스타틴 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여 시 아토르바스타틴의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였다. 보세프레비르를 투여하는 환자에서는 아토르바스타틴 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안된다.

(3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 40 mg과 이트라코나졸 200 mg 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC가 현저 하게 증가하였다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

2) 아토르바스타틴은 P-글리코코르테인의 기질이므로 P-글리코코르테인의 저해제에, 사이클로스포린과 병용 투여 시 아토르바스타틴의 생체 이용률을 증가시켜 고혈당과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

3) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로리드계 항생제 및 아즐게 환진제)와 투여할 경우, 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.

4) 리람핀산 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시에, 에페비렌즈, 리람핀산) 아토르 바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리람핀산의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 간 흡수 억제물수송체인 OATP1B1 억제) 아토르바스타틴과 리람핀산을 병용 투여하는 경우, 동시에 투여하는 것이 권장되며 리람핀산 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유익하게 감소한다. 이들의 병용투여가 불가피한 경우에는 환자의 유요성에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

5) 아토르바스타틴과 혈압강화제 또는 혈당강화제 또는 에스스로프 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 약제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

6) 억제물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체인 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제에, 사이 클로스포린은 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가하였다. 아토르바스타틴과 사이클로스포린 병용투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

9) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제에, 엠비나비르, 그라조프프레비르와의 병용 투여 시 아토르바 스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가될 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수

있다. 아토르바스타틴을 엠비나비르 및 그라조프프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도 가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엠비나비르 또는 그라조프프레비르 함유제제를 이 약과 함께 투여받는 환자의 경우, 이 약의 용량은 1일 10/20mg을 초과해서는 안 된다. (5, 일반적 주의, 1) 근육병증/혈문공증에 항 참조)

8) 다국산 : 아토르바스타틴 10 mg과 다국산을 수회 용량 병용투여 시 항응고상태의 혈장 다국산의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 아토르바스타틴 80mg과 다국산을 수회 용량 병용투여 시 항응고상태의 혈장 다국산의 농도는 약 20 % 정도 증가하였다. 다국산을 투여하는 환자의 경우 적절히 모니터링해야 한다.

9) 경구피임제 : 노에프다티스테르 및 메비나이스타테르를 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴 병용투여 시 노에프다티스테르 및 메비나이스타테르의 AUC가 각각 약 30 %, 20 %씩 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴 을 투여하는 여아는 경구피임제 선택 시 이를 고려해야 한다.

10) 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 높아졌다. 그러나 아토르 바스타틴과 콜레스테롤을 단독으로 투여하는 경우보다 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하효과는 증가하였다.

11) 제산제 : 아토르바스타틴과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁 액과 병용투여 시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.

12) 모유 : 아토르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의한 상호 작용은 없었다.

3) 안티피린 : 아토르바스타틴과 안티피린의 수회 병용투여는 안티피린의 청소율을 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 공유하여 대사를 억제할 정도의 상호작용은 기대하지 않는다.

4) 시메티딘 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.

15) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르 바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.

6) 위로다민 : 건강한 자에게서 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 위로다민 10 mg 병용투여 시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 아토르바스타틴 20mg으로 미미한 결과는 아니었다.

7) 테르페노이드 : 아토르바스타틴과 테르페노이드 병용투여 시 테르페노이드의 약물동태에 임상적으로 유의한 영향이 없었다.

18) 달티아젤 : 아토르바스타틴(40 mg)과 달티아젤(240 mg) 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 더 높게 나타났다.

9) 자몽주스 : 자몽주스는 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 유사할 경우하루 1.2 (이상) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

4) 제산제 : 비록 아토르바스타틴과 제산제간의 약동상적작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 혈문공증에 대한 중증의 국악이성이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링해야하고, 아토르바스타틴 투여의 임상적 효과의 필요할 수 있다.

21) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 아토르바스타틴의 강량을 고려해야 한다.

22) 콜키친 : 비록 아토르바스타틴과 콜키친의 약동상적작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈문공증예를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키친과의 병용투여에서 보고되었으므로 아토르바스타틴과 콜키친을 함께 가 처방하는 경우, 주의가 요구된다.

3) 겐피로보질 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 겐피로보질 병용투여 시 근육병증/혈문공증예의 위험이 증가하므로 겐피로보질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.

24) 피브라티드계 약물 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 피브라티드계 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험이 증가될 것으로 알려졌다. 따라서 아토르바스타틴과 피브라티드계 약물 병용투여 시 주의해야 한다.

25) 당도메타민 : 당도메타민과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 시 근육병증 및 또는 혈문공증예의 위험이 증가될 수 있다.(5, 일반적 주의, 1) 근육병증/혈문공증에 항 참조)

○에제티미브

1) 콜레스타린과 에제티미브와 콜레스타린 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스타린과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병용약물이 감소할 수 있다.

2) 피브라티드계 약물 : 임상시험에서 에제티미브와 피노피브라이트의 병용투여에 대한 안전성 - 유효성을 평가 하였다. 에제티미브와 다른 피브라티드계 약물의 병용투여는 연구되지 않았다. 피노피브라이트 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개별 대상으로 한 전임상시험에서 담낭염증의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피노피브라이트를 함께(피노피브라이트는 위와)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과로 나오기 전까지 권장되지 않는다.

(1) 겐피로보질 : 약동학 시험에서 에제티미브와 겐피로보질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가 하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

2) 피노피브라이트 : 에제티미브와 피노피브라이트를 병용 투여한 환자에서서 담석증이 의심된다면, 담석을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료와 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제티미브와 피노피브라이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제 : 에제티미브와 아토르바스타틴, 엠비나비르, 로파바스타틴, 로바스타틴, 플루바 스타틴, 로바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에서 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제 티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 중증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 > 50ml/min) 환자 신장애 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75-150mg)과 에제티미브 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(범위 2.3-7.9배)와 3.9배(범위 3.0-4.4배)로 증가하였다.

다른 임상 연구에서 신장 이상을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m²) 1 명에게서 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로 스토린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을

단독으로 단회 투여했을 때 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소-51% 증가).

5) 항응고제 : 에제티미브와 와파린. 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루디노돈을 병용투여 시, INR을 적절히 모니터링 해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시건에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후의 에제티미브와 와파린 또는 플루디노돈을 병용 투여한 환자들에서서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7. 일부 및 수유에 대한 투여

1) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지지정지제 투여를 중단해도 완병성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생성상조성물의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다.

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생성상성경로의 다른 생성물 을 감소시킬 우려가 있으므로 일부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안된다.

일부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 대야에 대한 잠재적 위험성을 일러야 한다. 기임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하여도 임상적 유익성이 없다는 점을 알려준 후에만 투여한다.

2) 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는 지 여부를 확인하지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 감화하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

○아토르바스타틴

1) 아토르바스타틴은 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여 불가이다. 그러므로 기임여성은 적절한 피압계를 강구해야 한다. 아토르바스타틴은 임신할 가능성이 없는 경우와 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에만 기임 여성의 사용에 투여할 수 있다.

2) 아토르바스타틴은 수유 중 투여는 불가이다. 아토르바스타틴이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유 중인 유아에게 이임반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

○에제티미브

1) 에제티미브를 일부에게 투여한 임상 자료는 없다. 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 일부에게 사용해야 한다.

2) 기권항생제와 젯트 및 토끼를 대상으로 한 경증 배 - 배자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/-day)에서 배자치 효과와 관련되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 에제티미브 10배를 투여한 젯트에서 일반적인 태자 골이성(누골 추가)형성, 경추 증식부 골화부전, 누골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 15배를 투여한 토끼에서 누골 추가를 관찰하였다. 임신한 젯트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 피노피브라이트는 일부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제 티미브를 흡산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 피노피브라이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 피노피브라이트의 제품설명서를 참조한다.

4) 기권항생제와 젯트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스트라티제) 약물을 병용투여 한 반복투여시험에는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여가 보다 높은 용량에서 생식능이 상실이 나타났다.

5) 동물실험(젯트)에서 에제티미브는 유모로 분비되었다. 젯트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 젯트에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되지지 여부는 알려져지 않았다. 따라서 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 에제티미브를 수유부에게 투여해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령인 65세 이상은 근육병증이 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에서 대한 투여

활동성 간질환이 없는 간아노전일효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다(‘2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 ’, ‘5. 일반적 주의, 참조).

○아토르바스타틴

아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-PughB)환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약 11배) 증가하였다.

11. 신장애 환자에서 대한 투여

신장애에 대한 병용은 혈문공증예 위험의 1/4까지도 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다(‘5. 일반적 주의, 참조).

○에제티미브

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 < 30mL/min/1.73m²)에게 에제티미브 10mg 1일 1회 투여 후 건강할 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에서 혈문공증예를 일으킬 수 있다.

12. 광투여에서의 처치

이 약과 광투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 광투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야한다.

○아토르바스타틴

아토르바스타틴은 광범위한 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유효하게 증가시키지 않는다.

○에제티미브

1) 에제티미브를 광투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보편적 이상반응들도 중증이 아니었다. 광투여시에는 일반적 대응요법 및 지지요법을 실시한다.

2) 임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg 의 에제티미브를 18명의 원발성 이상지질혈증 환자에서 56일까지 투여하였을 때 내막성은 일반적으로 우수하였다.

13. 약의약품동등성시험 정보

가. 시험약(아젯발정10/40일그림 [메이프로젠제약주])과 대조약(아젯정10/40일그림 [한국엔세스디유])를 2X2교차시험으로 각 13명 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 57명의 혈중 아토르바스타틴 및 총에제티미브를 측정한다. 건강할 대조약에 대한 시험결과를 고려한하여 통계처리하였을 때, 평균치 처치 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내까지 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

(아토르바스타틴)

가. 시험약 아젯발정 10/40일그림 [메이프로젠제약(주)]과 대조약 아토텟정 10/40일그림 [한국엔세스디유]를 2X2교차시험으로 각 1명의 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 5명의 혈중 아토르바스타틴 및 총메타볼리타의 총합 측정 결과, 비교평가항목(AUC, C_{max})을 고려하면(서 통제치하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간) log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다. (아토르바스타틴)					
구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	아토텟정 10/40일그림 [한국엔세스디유]	96.52±42.63	29.36±16.61	1.00 (0.33-4.00)	7.43±2.09
시험약	아젯발정 10/40일그림 [메이프로젠제약(주)]	96.47±40.07	30.21±15.31	0.75 (0.50-3.00)	7.31±1.90
90% 신뢰구간 (기존: log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9672- 1.0440	log 0.9380- 1.1837	-	-