

[6. 상호작용 항 참조]. 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자는 환자는 또는 혈문 근육병해에 의해 이차적으로 신부전이 발생할 수 있는 위험오스에, 중증 급성 간질 경련, 중증 주요 인과성 외상 증증에 대하, 내분비 및 전신질 장애, 조절되지 않는 발작을 가지는 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 불투여하거나 또는 중단해야 한다.

○ 에페디미브

근골격 독성의 위험성은 고혈당 스타틴과의 병용투여, 고혈당치(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스타틴의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다.

에페디미브는 시판 후 근육병증 및 혈문 근육병에 보고되고있다. 근육 근육병에 발생한 대부분의 환자는 에페디미브 투여 전에 스타틴을 복용하고 있었다. 그러나 에페디미브 단독 투여 시에도 혈문 근육병에 보고되었고 에페디미브와 피브라틴 유도제와 같은 혈문근병증의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 혈문근병증에 보고되었다.

이 약과 페노피brate의 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 페노피brate의 투여를 중지해야 한다. 근육 손상과 함께 CPK 수치 상승 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.

2) 중증 근육 무력증(안근 무력증

드물게 스타틴과 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다.(4. 이상반응항 참조). 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다. (3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것항 참조). 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야한다

3) 간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 측사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제(ALT, AST) 상승한 환자들은 경구, 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 시판 후 조사 결과, 치명적 그리고 비치명적 간부전이 드물게 보고되었다.

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

이 약을 알코올과 함께 복용 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에서 투여 시 주의해야 한다. 알성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈혈 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것항 참조)

○ 아토르바스타틴

다른 저지혈제 치료와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 아토르바스타틴을 투여 받은 환자의 0.7%에서 혈청 알비민-전단효소의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상인 경우)가 2회 이상 발병이 발생하였다. 이러한 이차적 증상은 아토르바스타틴 10, 20, 40 mg/일 복용량 각각 0.2, 0.2, 0.6, 2.3% 발생하였다. 아토르바스타틴 투여 후 72시간 이상, 혈청, 전장성 간질, 간기능 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지해야 한다. 또한 장기적으로 간사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에도 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

○ 에페디미브

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

에페디미브와 아토르바스타틴의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전일효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에페디미브와 아토르바스타틴 병용 투여군에서 0.6%였다. 이러한 아미노전일효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 발견증 징후와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속도 나타내지 치료되었다.

4) 내분비계 기능

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여에 의한 혈당상 위험 감소의 유익성이 그해일의 위험성을 상쇄한다.

5) 최근 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작(TIA)을 경험한 환자에서의 사용
관상동맥 심혈관의 병변은 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 80 mg 투여군과 비교하여 총혈성 뇌졸중의 발생률이 높았다(아토르바스타틴 투여군 55.9%(3.4%) 대 위약군 33.9%(1.4%)). 특히 임상시험 시작 당시 이미 총혈성 뇌졸중 또는 혈관 경색증을 경험한 환자에서 위험성이 증가하였다. 이러한 환자들에게 아토르바스타틴 80mg의 위험성 및 유익성의 균형을 확실하지 않으므로 이 약 투여 시작 전에 총혈성 뇌졸중의 잠재적 위험성을 주의 깊게 고려해야 한다.

6) 간질성 폐질환

일부 스타틴계 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상은 호흡근력, 비전형성 호흡 및 일반적인 건강의 악화되며, 폐종괴 및 발혈가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴 치료를 중단해야 한다.

7) 당뇨

스타틴이 항우 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 혈당 치료를 요하는 고혈당증을 유발할 수 있다는 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴의 혈당상 위험 증가 효과는 이러한 위험성을 상쇄할 정도로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6-6.9 mm/L, BMI>30kg/m2, 중성지질수치 상승, 고혈압)들은 진료자들에 따라 임상적 모니터링 및 실험실측 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

8) 간염

아토르바스타틴 투여 후 전적성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사와게 알려야한다.

9) 피부부전염증(홍역성 피부반-소스 증후군), 독성피부괴사증(에리렐 증후군), 다형성 홍반
아토르바스타틴을 투여한 환자에서 피부부전염증(홍역성 피부반-소스 증후군), 독성피부괴사증(에리렐 증후군), 다형성 홍반 등의 수포성 피부염이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

10) 다른 약물의 혈중 농도변화

1) 항응고제 : 와파린. 다른 쿠마린계 항응고제, 플루비디온을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정해야하고 치료 효과에 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 의학적 병변이 없을을 확인해야 한다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다.

2) 피브레이트계 약물: 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담석 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요법이 고려되어야 한다.

3) 보세프레비트: 아토르바스타틴은 보세프레비트와 병용 투여 시 노출이 증가한다. 이 약과 보세프레비트의 병용투여가 필요한 경우, 이 약은 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링하면서 1일 1040mg을 초과하지 않고 적절한 임상적 효과를 나타내는 용량으로 조정해야 한다.

4) 담즙산 결합 수치: 이 약은 담즙산 결합수치 투여 2시간 이후 효능은 더며 후 4시간 이후에 투여해야 한다.

5) 이 약과 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 주의할 기혈여야 하며 사이클로스포린의 혈당 농도를 모니터링 해야 한다.

11) 가임여성

가임여성 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

12) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

6. 상호작용

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

이 약의 주성분인 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되며 L-총수 약물-소수체인 OATP1B1과 같은 수송체 단백질들의 기질이다. 그러므로 아토르바스타틴은 CYP3A4 억제제 또는 수송체 단백질 억제제 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도 및 근육병증의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 피브라틴 유도제 또는 항진성시험에서 담낭질환이 있는 약물과의 이 약을 병용 투여하는 경우에도 이러한 위험이 증가할 수 있다.

다른 약물들과 아토르바스타틴(에페디미브 포함)에서의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아토르바스타틴과 에페디미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 아토르바스타틴

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 중증은 CYP3A4에 대한 효과의 반응성에 의존한다.

1) 에리트로스타틴, 클레르티마시온 : 간기능의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마시온(1일 180 500 mg) 또는 클레르티마시온(1일 2회, 1일 500 mg)의 병용시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하였다. 그러므로 에리트로마시온 또는 클레르티마시온을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

2) 단백결합효소 저해제와의 병용 : C형 간염 단백결합효소 저해제인 테라피레비르 뿐만 아니라 몇몇 HIV 단백결합효소

저해제와 아토르바스타틴 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC는 단독투여와 비교하여 현저하게 증가하였다. 그러므로 HIV 단백결합효소 저해제인 테라피레비르와 테라피레비르 병용요법 또는 C형 간염 단백결합효소 저해제인 테라피레비르를 투여하는 환자에게 아토르바스타틴과의 병용은 피해야 한다.

HIV 단백결합효소 저해제인 로피나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아토르바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 단백결합효소 저해제인 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스프리나비르, 또는 포스프리나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아토르바스타틴 용량 20 mg을 초과해서는 안되며 주의해서 투여해야 한다.

HIV 단백결합효소 저해제인 델타나비르를 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 40 mg으로 제한되고 최소 필요 용량이 적용될 수 있도록 적절한 임상양상이 권장된다.
C형 간염 단백결합효소 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 현저하게 증가하였다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

2) 아토르바스타틴은 P-글리코단단백질의 기질이므로 P-글리코단단백질의 저해제(예, 사이클로스포린)와 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시켜 급성화상 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

3) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(사이클로스포린, 그로클로피드제 항생제 및 알콜계 항진균제)와 투여할 경우, 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.

4) 리람피린 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시에 에페비렌즈, 리람피린) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리람피린의 이중 상호작용이 가진 때문에(CYP3A4 유도 및 간 흡수 약물소수체인 OATP1B1 억제) 아토르바스타틴과 리람피린 병용 투여 경우, 동시에 투여하는 것이 권장되며 리람피린 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소한다.

이들의 병용투여가 불가피한 경우에는 환자의 유상에 대해 면담하 모니터링 해야 한다.

5) 아토르바스타틴과 혈당강화제 또는 혈당강화제 또는 엑스조진 제2형당뇨병을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 투여한 제제의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

4) 약물소수체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대체제인 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 사이클로 스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day 병용투여 시 아토르바스타틴의 AUC를 8배 증가시켰다. 아토르바스타틴과 사이클로스포린 병용투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

7) 유발성 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제(예, 엘바시비르, 그라조프페비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘바시비르와 그라조프페비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘바시비르 또는 그라조프페비르 함유제제를 이 약과 함께 투여하는 환자의 경우, 이 약의 용량은 1 일 10/20 mg을 초과해서는 안 된다. (5. 일반적 주의, 1) 근육병증/혈문근병증 항 참조)

8) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 항장상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 아토르바스타틴 80 mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 항장상태의 혈장 디곡신의 농도는 약 20 % 정도 증가하였다. 디곡신을 투여하는 환자의 경우 조절하 모니터링해야 한다.

9) 장구피임약 : 노르에티드네르 메테닐메스테르드를 함유한 장구피임약과 아토르바스타틴 병용투여 시 노르에티 스타네르 및 메테닐메스테르드들의 혈장 농도가 각각 약 35 %, 20 %씩 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 장구피임제 선택 시 이를 고려해야 한다.

10) 콜레스테롤: 콜레스테롤과 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그러나 아토르바스타틴 과 콜레스테롤을 단독으로 투여하는 경우보다 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하하는 증가하였다.

11) 제산제 : 아토르바스타틴과 수산염/나트륨 그리고 구아니딘염류들을 함유하는 경우용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여 시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 %정도 감소하였다. 따라서, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없는 여성이 장구피임제 선택 시 이를 고려해야 한다.

12) 와파린 : 아토르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다.
13) 안티미딘 : 아토르바스타틴과 안티미딘의 수회 용량 병용투여는 안티미딘의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.

14) 시메티딘 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용에 대한 상호작용은 확인되지 않았다.

15) 이트라코나진 : 아토르바스타틴(1일 1회) 10 mg과 이트라코나진(1일 1회) 500 mg의 병용투여는 아토르바스타틴 의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.

16) 알코올 : 건강한 자에게서 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 알코올인 10 mg 병용투여 시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.

17) 테르페닌 : 아토르바스타틴과 테르페닌인 병용투여 시 테르페닌인의 약물분해에 임상적으로 유의한 영향이 없었다.

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

19) 지용성수 : 지용성수는 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성질을 함유하고 있으며, 이는 지용성수 섭취량이 지나질 경우위마루 1.2 (이상)에 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

20) 푸시니산 : 비록 아토르바스타틴과 푸시니산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용 투여한 시판 후 경험에서 혈문근병증과 같은 증증의 군집성이 보고되었다. 이러한 현상은 면담하 모니터링하여야 하고, 이차적 반응을 주의할 요구된다.

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

22) 콜기산 : 비록 아토르바스타틴과 콜기산의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈문근병증을 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜기산과의 병용투여에서 보고되었으므로 아토르바스타틴과 콜기산을 같이 처방하는 경우, 주의가 요구된다.

23) 겐피로브로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 겐피로브질 병용투여 시 근육병증/혈문근병증의 위험이 증가하므로 겐피로브로질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.

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

25) 담도미아신 : 담도미아신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 시 근육병증 및/또는 혈문근병증의 위험이 증가될 수 있다. (5. 일반적 주의, 1) 근육병증/혈문근병증 항 참조)

○ 에페디미브

1) 클레스티라민: 에페디미브와 클레스티라민 병용투여 시 총 에페디미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 클레스티라민과 에페디미브 병용투여가 기대되는 LDL-C 저하에 대한 영향양상이 감소할 수 있다.

2) 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에페디미브와 페노피brate의 병용투여에 대한 안전성, 유효성을 평가하였다. 에페디미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에페디미브는 거름을 대상으로 한 전임상시험에서 담낭질환의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에페디미브와 피브레이트계 약물(페노피brate)은 체질의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나타나지 않았지만, 안전성 평가되지 않는다.

1) 겐피로브로질: 약동학 시험에서 에페디미브와 겐피로브로질 병용투여도 총 에페디미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

2) 페노피brate: 에페디미브와 페노피brate이들을 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다. 담석을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에페디미브와 페노피brate이들 병용투여로 총 에페디미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제: 에페디미브와 아토르바스타틴, 리파바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에페디미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에페디미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 중증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 >50mL/min)을 지닌 신장기능 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 750-1500mg)과 에페디미브 병용투여하여 평균 및 건강한 피험자군에 비해 비교하여 총 에페디미브의 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 이식을 받은 중증 신장애 환자 크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min(1.73 m2) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에페디미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자에게서

대상으로 한 2주(1) 고차 시험에서, 8일 동안 에페디미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단독 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단독 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였으나(평균 10% 감소-51% 증가).

5) 항응고제: 에페디미브와 와파린. 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루비디온 병용투여 시, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에페디미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에페디미브와 와파린 또는 플루비디온 병용 병용 투여한 환자들에게서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물들 함께 복용하고 있었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동맥경증은 만성질환이며 임신 중 지질저하제를 투여를 중지해도 유발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤을 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성의 대야발달에 필수적인 성분이다.

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안된다.

임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하도록 임상적 유의성이 없는 점을 충분히 환문해야 한다.

2) 이 약의 구성성이 모유로 분비되는 지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상쇄하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

1) 아토르바스타틴은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여 금지이다. 그러므로 가임여성에는 적절한 피임방법을 강구하여 한다. 아토르바스타틴은 임할 가능성이 없는 경우와 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에야 임산부에게 투여해야 할 수 있다.

2) 아토르바스타틴의 수유 중 투여는 금지이다. 아토르바스타틴이 모유 중으로 분비되는지 대해서는 알려져 있지 않다. 수유 중인 유아에게 이바반이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유해서는 안 된다.

○ 에페디미브

1) 에페디미브를 임부에게 투여한 임상 자료가 없다. 에페디미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상쇄할 때에 한하여 임부에게 사용해야 한다.

2) 가연향상의 컷트 및 토끼를 대상으로 한 연구 대: 태자 발달시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 태아에서 효과가 관찰되지 않았다. 에페디미브 1000mg/kg/day(총 에페디미브의 AUC0-24hr에 근거하여)보다 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배를 투여한 랫에서 일관적인 태자 골격이상(누골 구가형성, 경추 중심부 불완전, 누골 측구)가 관찰되었다. 에페디미브 1000 mg/kg/day(총 에페디미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 150배를 투여한 토끼에서 누골 구가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 또는 토끼에게 반복투여하였을 때 에페디미브는 태반을 통과하였다.

3) 모돈 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate은 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에페디미브를 출산 기능성 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이들의 제품설명서를 참조한다.

4) 가연향상의 컷트 및 토끼를 대상으로 에페디미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여임상에서는 에페디미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여가 보다 높은 용량에서 생식은 이상이 나타났다.

5) 동물실험결과에서 에페디미브는 유종으로 분비되었다. 컷트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에페디미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에페디미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에페디미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상쇄하지 않는 한 에페디미브를 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(만 65세 이상)은 근육병증이 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의할 기혈여야 한다. 고령자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

혈동성 간질환 또는 간 아미노전일효소 수치가 원인병명으로 지속적 또는 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다(2). 다음 환자에는 투여하지 말 것. (5. 일반적 주의 항 참조).

○ 아토르바스타틴

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

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병력은 혈문근병증 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면담하 모니터링이 도움이 될 수 있다. (5. 일반적 주의 항 참조).

○ 에페디미브

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30mL/min(1.73m2)에 에페디미브 10mg, 1일 1회 투여 후 2주간 회피형제(9)와 비교하여 총 에페디미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에서 대한 임상결과는 필요하지 않다.

12. 과량투여에 대한 조치

이 약 과량투여 시 권장되는 치료 방법은 없다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 가능한 가장 낮은 CPK 수치 모니터링 해야 한다.

○ 아토르바스타틴

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

○ 에페디미브

1) 에페디미브를 과투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증 이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대응요법 및 지지요법을 실시한다.
2) 임상시험에서 1일 50mg의 에페디미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에페디미브를 18명의 만성질환 이상지질질환증 환자에서 56일까지 투여하였을 때 내성에는 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사해인원이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 의약품동등성 시험 정보

가. 시험약 아랫팅팅팅팅팅팅팅팅팅팅(주제)에이프로벤비오오르식스와 대조약 아랫팅팅팅팅팅팅팅팅팅팅팅팅팅팅팅팅 2x2 고차시험으로 각각 1명씩 건강한 성인에게 반복 시 한회 경구투여하여 57명의 혈동 아토르바스타틴 및 총에페디미브를 측정할 결과: 비평가간정량성(AUC, Cmax)에 유의한 차이가 없었으며 통계처리하였을 때, 평균치와 90%신뢰구간이 log 0.8 배서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.
<아토르바스타틴>