규격	100x800	색상	먹1도
삼진기획			

전문의약품

아토코마연질캡슐 5/1000밀리그램
(아토르바스타틴칼슘삼수화물/오메가3산에틸에스테르90)

HT-221206

Atocoma Soft Cap. 5/1000mg

【원료약품 및 분량】 1캡슐 중
유효성분 : 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) ······ 5.425mg
(아토르바스타틴으로서 5mg)
오메가3산에틸에스테르90(EP) ······ 1,000mg
첨가제(동물유래) : 젤라틴 〈기원동물 : 돼지, 사용부위 : 피부〉
기타첨가제 : 농글리세린, 산화마그네슘, 시트르산트리에틸, 아미노메타아크릴산공중합체, 칼슘실리케이트, 히프로멜로오스

【성상】 주성분이 함유되어 있는 흰색의 필름 코팅된 미황색의 유성물질이 충전된 장방형의 연질캡슐

【효능 · 효과】
관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 아토르바스타틴 20mg 단일치료 요법 시 LDL 콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 복합형(IIb) 이상지질혈증의 치료

【용법 · 용량】
이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하고 이를 치료기간동안 지속하여야 한다.
이 약은 성인에 한하여 투여하며, 위장장애를 피하기 위하여 식사와 함께 1일 1회 4캡슐(캡슐 당 오메가 3 산에틸에스텔 1,000mg/아토르바스타틴 5mg)을 투여한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
현저한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 이 약의 치료를 중단해야 한다. 또한 급성 및 심각하게 여겨지는 근육병증 또는 횡문근융해에서 이차적으로 신부전으로 발전할 수 있는 위험요소(예, 중증 급성감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증 대사, 내분비, 전해질 장애 및 제어되지 않는 뇌전증)를 갖는 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다('일반적 주의 근육병증/횡문근융해' 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
3) 근질환 환자
4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
5) 18세 미만의 소아
6) 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여중인 환자

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 신장애 병력이 있는 환자
(2) 갑상샘기능저하증 환자
(3) 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
(4) 스타틴계열이나 피브레이트(fibrate)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
(5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
(6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 소인이 있는 환자
3) 심한 외상 및 수술 등 출혈의 고위험 상태에 있는 환자
4) 간기능 장애환자
5) 생선에 과민성 또는 알러지가 있는 환자

4. 이상반응
1) 이 약으로 수행한 임상시험에서 수집된 정보
이 약의 안전성은 아토르바스타틴 20mg 단독요법으로 LDL C는 적절히 조절되나, 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 관상동맥심질환 고위험군환자를 대상으로 이 약(105명) 또는 아토르바스타틴(110명)을 8주간 투여한 임상시험에서 평가되었다.
이 약군 105명 중 총 16명(15.24%)에서 이상반응이 보고되었다.
이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상사례는 다음과 같다.

기관계	발현빈도	
	흔하게(≥1%, <10%)	흔하지 않게(≥0.1%, <1%)
위장관 장애	변비	식도염
감염 및 기생충 감염		ALT 상승, CPK 상승, TG 상승, 혈당 상승
근골격 및 결합조직 장애		골관절염*, 등허리 통증, 사지 통증
신경계 장애		당뇨신경병증, 제IV 뇌신경 신경마비
손상, 중독 및 시술 합병증		타박상, 상지 골절
감염 및 기생충 감염		급성 중이염
생식계 및 유방 장애		발기 기능 장애
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		기침
피부 및 피하조직 장애		구진
귀 및 미로 장애		청각 저하
간담도계 장애		간 지방증
신장 및 요로장애		혈뇨

*보고된 이상반응 중 약물과의 관련성이 의심되는 것으로 판단된 이상반응

2) 이 약의 각 주성분에 대한 추가적인 정보
아래에 명시된 정보는 아토르바스타틴 및 오메가 3 산에틸에스테르 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.
○ 아토르바스타틴에서 수집된 정보
① 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 아토르바스타틴과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2% 미만의 환자에서 발생하였다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,066명의 환자(이 약 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명)가 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0%와 아토르바스타틴 투여군의 5.2%에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.
② 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 아토르바스타틴의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, <1/10), 때때로(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)
(1) 전신 : 때때로 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열
(2) 감염 : 자주 코인두염
(3) 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
(4) 소화기계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 췌장염
(5) 호흡기계 : 자주 인두 · 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, 관절종창, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 파열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 힘줄장애, 근육파열, 매우 드물게 루푸스양 증후군, 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 청력소실
(14) 피부 및 피하조직 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐슨 존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)
(15) 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방
(16) 검사 : 자주 간기능 검사이상, 혈중 CK 증가, 때때로 요중 백혈구 양성
③ 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
(1) 정신계 : 악몽
(2) 눈 : 시야 흐림
(3) 귀 : 이명
(4) 소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위 · 십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후증(배설 뒤 남는 통증)
(5) 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
(6) 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진
(7) 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승
(8) 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양
(9) 비뇨생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨
(10) 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
(11) 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종
(12) 특수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착
(13) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
(14) 내분비계 : 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 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 혈장 CK 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1% 발생한데 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, 민감증(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였다.
⑤ 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다.
(1) 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78%(205례/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었다.
(2) 장기사용성적조사 : 12주 이상 아토르바스타틴을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%(97례/2,625례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다.
⑥ 일부 스타틴계열 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 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
(5) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.
⑦ 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, 이로서 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
AST증가
○ 오메가 3 산에틸에스테르에서 수집된 정보
① 8건의 고트리글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia)에 대한 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 평행군 임상시험에서 1%이상의 환자에서 발생한 약물관련 이상반응은 [표 1]과 같다. 임상시험에서 오메가 3 산에틸에스테르 투여환자의 3.5%가, 위약 투여환자의 2.6%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다.
[표 1] 고트리글리세라이드혈증 환자 대상 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응	오마코 4g/일 (N=226)		위약 (N=228)	
	N	%	N	%
1건 이상 이상반응이 발생한 환자수	80	35.4	63	27.6
전신				
요통	5	2.2	3	1.3
감기증상	8	3.5	3	1.3
감염	10	4.4	5	2.2
통증	4	1.8	3	1.3
심혈관계				
협심증	3	1.3	2	0.9
소화기계				
소화불량	7	3.1	6	2.6
트림	11	4.9	5	2.2
피부				
발진	4	1.8	1	0.4
특수감각				
미각도착	6	2.7	0	0.0

② 임상시험기간 동안에 관찰된 기타 이상반응
고트리글리세라이드혈증 22건의 임상시험에서 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
• 전신 : 복부 팽창, 무력증, 체취, 흉통, 오한, 자살, 발열, 전신부종, 진균감염, 권태감, 목의 통증, 종양, 류마티스성 관절염, 급사(sudden death), 바이러스성 감염
• 심혈관계 : 부정맥, 우회로조성술(bypass surgery), 심장정지, 고지혈증, 고혈압, 편두통, 심근경색, 심근허혈, 폐색, 말초혈관 장애, 실신, 빈맥
• 소화기계 : 식욕부진, 변비, 구강건조, 연하장애, 결장염, 대변실금, 위염, 위장염, 위장장애, 식욕증가, 장폐쇄, 흑색변(melena), 췌장염, 이급후증, 구토, 생선 냄새 · 맛에 기인한 역류나 트림, 오심, 고창, 설사
• 혈액 림프계 : 림프절병증
• 대사 및 영양장애 : 부종, 고혈당증, ALT 및 AST 증가
• 근골격계 : 관절통, 관절염, 근육통, 병적 골절, 힘줄 장애
• 신경계 : 중추신경계 종양, 우울증, 어지럼증, 감정의 불안정, 안면마비, 불면, 혈관확장, 현기
• 호흡기계 : 천식, 기관지염, 잦은 기침, 호흡곤란, 코피, 후두염, 인두염, 폐렴, 비염, 부비동염
• 피부 : 탈모, 습진, 가려움증, 발한
• 특수감각 : 백내장
• 비뇨생식계 : 자궁경부이상, 자궁내막종양, 부고환염, 발기부전
③ 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 6년동안 759명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 20.95%(159명/759명, 240건)이었고, 이 중 오메가 3 산에틸에스테르와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.95%(30명/759명, 37건)이며, 소화불량 0.79%(6명/759명, 6건), 어지러움 0.40%(3명/759명, 3건), 두통, 변비, 오심(욕지기, 구역), 위장관 장애, ALT상승, AST상승, 가려움(증) 각각 0.26%(2명/759명, 2건), 감각이상, 설사, 구강건조, 흉통, 흉부 불쾌감, 부종, 피로, 불쾌감, 체중감소, 근육통, 고지혈증, 기관지염, 호흡 곤란, 기침 각각 0.13%(1명/759명, 1건)이 보고되었다. 이중 중대한 약물유해반응은 없었다.
예상하지 못한 약물유해반응은 총 5건 발생하였으며, 발현사례로는 감각이상, 흉부불쾌감, 피로, 불쾌감, 체중감소 각 1건이었다. 이중 중대한 약물유해반응은 없었다.
④ 기타 : 국외 임상시험에서 때때로(0.1%~1% 정도) 저혈압, 위장관출혈, 통풍과 같은 이상반응이 추가로 보고되었다.
⑤ 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(type II b형) 환자에서 오메가 3 산에틸에스테르 1000mg 4캡슐과 아토르바스타틴 20mg 1정의 병용요법(1일 1회, 8주간 복용)의 유효성과 안전성을 평가한 1건의 임상시험에서 오메가 3 산에틸에스테르와 아토르바스타틴 병용투여군 42명 중 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
• 소화기계 : 변비, 상복부 불쾌감, 대장 폴립(large intestine polyp), 치통
• 신경계 : 두통, 졸음, 감각이상, 실신
• 감염 : 비인두염, 대상포진
• 호흡기계 : 만성폐쇄성폐질환, 콧물
• 전신 및 투여부위 이상 : 급사(sudden death)
• 피부 및 피하조직계 : 가려움증
• 근골격계 : 관절통
• 비뇨생식계 : 혈뇨

5. 일반적 주의
○ 아토르바스타틴
1) 성별 : 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약 20% 높고 AUC는 약 10% 더 낮음) 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 저하효과 에 영향을 미치지 않았다.
3) 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Child Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게 (Cmax가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.
4) 간염 : 아토르바스타틴의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야한다.
5) 가임여성 : 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
6) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 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 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 근육병증이 나타날 수 있다. 시클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV프로테아제 억제제)와 같은 특정한 약물과 아토르바스타틴의 고용량 병용은 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킨다. 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었다. 면역매개성괴사성근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다. 근육통 확산, 근긴장, 근육허약 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 무기력 혹은 열을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육허약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다. 이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브릭산 유도체, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 엘바스비르, 그라조프레비르, 텔라프레비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 증가된다('6. 상호작용' 항 참조). 피브릭산유도체, C형 간염 바이러스 억제제(다클라타스비르, 아수나프레비르, 레디파스비르/소포스부비르 등), 레테르모비르, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 또는 근육허약(특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 저용량의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 아토르바스타틴과 퓨시드산(경구제)은 병용투여하지 않는다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다. 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.
8) 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가[정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남]가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 나타났다(10mg투여군 0.2%, 20mg투여군 0.2%, 40mg투여군 0.6%, 80mg투여군 2.3%). 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 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 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 한다. 아토르바스타틴은 알코올남용자(과다복용자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.
9) 내분비 기능 : 아토르바스타틴을 포함한 HMC CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈청 당 레벨의 증가가 보고되었다. 그러나, 스타틴제제의 투여로 인한 혈관위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.
10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현율이 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 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.
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 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다. 이 약 투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 CK 레벨을 측정해야 한다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우[정상상한치(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) 피부점막안증후군(스티븐스 존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 : 피부점막안증후군(스티븐스 존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단한다.
14) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 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.
○ 오메가 3 산에틸에스테르
1) 치료 일반
• 초기 치료
이 약 치료를 실시하기 전에 실험실적 검사를 통해 환자의 트리글리세라이드 수치가 지속적으로 정상 범위를 벗어나 있음을 확인해야 한다. 일반적으로 임상지침에 따라 과체중 및 알코올 과다섭취는 고트리글리세라이드혈증의 주요인자가 될 수 있으므로 약물요법을 시작하기 전에 적절한 식이요법과 운동을 병행하고, 과체중 환자의 경우에는 체중 감량을 실시한다. 고트리글리세라이드혈증을 촉진하는 질환(갑상선기능 저하증, 당뇨)은 혈청 트리글리세라이드 수치를 개선시키기 위하여 적절히 치료되어야 한다. 약물요법을 고려하기 전에 고트리글리세라이드혈증을 악화시킨다고 알려진 약물치료(베타 차단제, 치아지드계 이뇨제, 에스트로겐 등)는 중단하거나 가능하다면 변경해야 한다.
• 치료의 지속
이 약으로 약물요법을 실시하는 동안 주기적으로 실험실적 검사를 시행하여 환자의 트리글리세라이드 수치를 측정하여야 한다. 투여 후 2개월 후에도 적절한 반응을 보이지 않은 환자에 대해서는 이 약의 치료를 중단해야 한다.
2) 지질조절제는 비약물요법으로 만족스러운 결과를 얻기 위하여 충분히 시도한 후에만 그 사용 여부를 고려해 볼 수 있다. 지질조절제를 사용한다고 해서 식이요법 준수의 중요성이 감소되지 않음을 환자에게 숙지시켜야 한다.
3) 오메가 3 산에틸에스테르는 외인성 고트리글리세라이드혈증(I 형 고킬로마이크론혈증)에는 사용되지 않으며, 2차성 내인성 고트리글리세라이드혈증에 대한 사용경험(특히 조절되지 않는 당뇨병 환자)은 제한적이다.
4) 고트리글리세라이드혈증에 대하여 피브레이트 제제와 병용 경험은 없다.
5) 실험실적 검사 : 일부 환자에서 AST 상승을 동반하지 않는 ALT 상승이 관찰되었다. 이 약을 투여하는 동안 ALT 수치를 주기적으로 점검해야 한다.
6) 몇몇 환자에서 오메가 3 산에틸에스테르는 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL cholesterol) 수치를 증가시켰다. 다른 지질조절제와 마찬가지로 이 약을 투여하는 동안 LDL cholesterol 수치를 주기적으로 점검해야 한다.
7) 오메가 3 산에틸에스테르 투여 기간동안 thromboxane A2의 분비는 감소하나, 그외 응고인자에서는 의미있는 영향이 관찰되지 않았다. 오메가 3 지방산에 대한 일부 연구에서 출혈시간이 연장된 것으로 나타났으나, 이들 연구에 보고된 출혈시간은 정상 범위를 초과하지 않았으며 임상적으로 유의한 사례는 없었다.

6. 상호작용
이 약과 다른 약물과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다. 다음은 아토르바스타틴 및 오메가 3 산에틸에스테르 개개 유효성분에 대한 약물 상호작용을 나타낸 것이다.
○ 아토르바스타틴
1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증감은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.
(1) 에리트로마이신, 클래리트로마이신 : 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 4회 500mg) 또는 클래리트로마이신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
(2) 프로테아제 억제제와의 병용 : 아토르바스타틴 AUC는 아토르바스타틴 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 아토르바스타틴의 병용투여로 현저하게 증가하였다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티프라노비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에게 아토르바스타틴을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포삼프레나비르, 또는 포삼프레나비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 아토르바스타틴 용량이 20mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다. 넬피나비르를 투여받는 HIV 환자에서, 아토르바스타틴의 치료는 40mg을 제한되고, 아토르바스타틴의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다. 보세프레비르 800mg, 1일 3회를 7일간 투여하고 6일째 아토르바스타틴 40mg, 1일 1회를 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC와 Cmax가 증가하였다(AUC 비율 2.3, Cmax 비율 2.7). 보세프레비르를 투여받는 환자는 아토르바스타틴 용량이 1일 40mg를 초과해서는 안 된다.
(3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200mg과 아토르바스타틴 40mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 아토르바스타틴 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
(4) 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르: 리토나비르는 강력한 CYP3A 억제제이고, 파리타프레비르, 리토나비르, 다사부비르는 BCRP 억제제이고, 파리타프레비르는 OATP1B1 억제제이므로 다사부비르와 병용하거나 병용하지 않은 옴비타스비르/파리타프레비르/리토나비르를 아토르바스타틴과 병용 시 아토르바스타틴의 노출을 증가시킬 수 있으므로 병용해서는 안된다.
2) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.
3) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 아토르바스타틴을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예. 에파비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.
4) 아토르바스타틴과 혈압강하제 또는 혈당강하제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.
5) 약물수송체 억제제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1 간 수송체의 기질이다. 또한, 아토르바스타틴은 유출수송체인 P 글리코프로테인(P gp)의 기질이다. OATP1B1수송체 및 P gp의 억제제(예, 시클로스포린)와 병용투여시, 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시켜, 근육병증과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10mg과 시클로스포린 5.2mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 노출을 증가시켰다(AUC 비율: 8.7). 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다. 글레카프레비르 및 피브렌타스비르는 OATP1B1, OATP1B3, P gp 및 BCRP의 억제제이므로, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킨다. 이 약과 병용해서는 안된다. 1일 아토르바스타틴 20mg과 레테르모비르 480mg의 병용투여는 아토르바스타틴의 노출을 증가시켰다(AUC 비율: 3.29). 레테르모비르는 유출수송체 P gp, BCRP, MRP2, OAT2 및 간수송체 OATP1B1/1B3를 억제하여, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킨다. 아토르바스타틴 투여용량은 1일 20mg을 초과해서는 안된다. 병용투여 약물에 따른 CYP3A 및 OATP1B1/1B3 매개 약물상호작용정도는 레테르모비르와 시클로스포린의 병용투여와 다를 수 있다. 레테르모비르와 시클로스포린을 병용투여하는 환자에 아토르바스타틴의 사용은 금기이다. 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘바스비르 및 그라조프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘바스비르 또는 그라조프레비르 함유제제를 이 약과 함께 투여받는 환자의 경우, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20mg을 초과해서는 안된다('일반적 주의'항 참조).
6) 디곡신 : 아토르바스타틴 10mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80mg 아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신의 AUC가 증가하였다(AUC 비율: 1.15). 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.
7) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴의 병용투여시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 증가하였다(각각 AUC 비율: 1.28 및 AUC 비율: 1.19). 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.
8) 콜레스티폴 : 콜레스티폴과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 낮아졌다(농도비율: 0.74). 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 병용투여하는 경우 LDL 콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.
9) 제산제 : 아토르바스타틴과 마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 감소하였다(AUC 비율: 0.66). 그러나 LDL 콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
10) 와르파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
11) 안티피린 : 아토르바스타틴과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP 450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.
12) 시메티딘 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
13) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
14) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물 약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10mg 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 증가하였으나((AUC 비율: 1.18), 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
15) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
16) 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40mg)과 딜티아젬(240mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴 의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
17) 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽쥬스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
18) 퓨시드산(경구제) : 비록 아토르바스타틴과 퓨시드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근융해와 같은 중증의 근육이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여를 일시적으로 중단한다.
19) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 아토르바스타틴의 감량을 고려해야 한다.
20) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 아토르바스타틴과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.
21) 겜피브로질 : HMG CoA 환원효소 억제제는 겜피브로질과 병용 시 증가된 근육병증/횡문근융해 위험으로 인해, 겜피브로질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.
22) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강하제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.
23) 다른 피브레이트계 약물 : 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.
24) 병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향 및 아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향을 아래의 표에 요약하였다.

병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향			
병용약물 및 투여용량	아토르바스타틴		
	용량 (mg)	AUC 비율&	C_{max} 비율&
#시클로스포린 5.2mg/kg/day, 안정적인 용량	10mg 1일 1회를 28일간 투여	8.7	10.7
#티프라나비르 500mg 1일 2회/ 리토나비르 200mg 1일 2회, 7일간 투여	10mg 단회투여	9.4	8.6
#글레카프레비르 400mg 1일 1회/피브렌타스비르 120mg 1일 1회, 7일간 투여	10mg 1일 1회, 7일간 투여	8.3	22.0
#텔라프레비르 750mg 매 8시간마다, 10일간 투여	20mg 단회투여	7.9	10.6
#엘바스비르 50mg 1일 1회/ 그라조프레비르 200mg 1일 1회, 13일간 투여	10mg 단회투여	1.95	4.3
#보세프레비르 800mg 1일 3회, 7일간 투여	40mg 단회투여	2.3	2.7
#로피나비르 400mg 1일 2회/ 리토나비르 100mg 1일 2회, 14일간 투여	20mg 1일 1회, 4일간 투여	5.9	4.7
#,†사퀴나비르 400mg 1일 2회/ 리토나비르 400mg 1일 2회, 15일간 투여	40mg 1일 1회, 4일간 투여	3.9	4.3
#클래리트로마이신 500mg 1일2회, 9일간 투여	80mg 1일 1회, 8일간 투여	4.5	5.4
#다루나비르 300mg 1일 2회/ 리토나비르 100mg 1일 2회, 9일간 투여	10mg 1일 1회, 4일간 투여	3.4	2.2
#이트라코나졸 200mg 1일 1회, 4일간 투여	40mg 단회투여	3.3	1.20
#레테르모비르 480mg 1일 1회, 10일간 투여	20mg 단회투여	3.29	2.17
#포삼프레나비르 700mg 1일 2회/ 리토나비르 100mg 1일 2회, 14일간 투여	10mg 1일 1회, 4일간 투여	2.5	2.8
#포삼프레나비르 1400mg 1일2회, 14일간 투여	10mg 1일 1회, 4일간 투여	2.3	4.0
#넬피나비르 1250mg 1일 2회, 14일간 투여	10mg 1일 1회, 28일간 투여	1.74	2.2
#자몽주스, 240mL 1일 1회*	40mg 단회투여	1.37	1.16
딜티아젬 240mg 1일 1회, 28일간 투여	40mg 단회투여	1.51	1.00
에리트로마이신 500mg 1일 4회, 7일간 투여	10mg 단회투여	1.33	1.38
암로디핀 10mg, 단회 투여	80mg 단회투여	1.18	0.91
시메티딘 300mg 1일 4회, 2주간 투여	10mg 1일 1회, 2주간 투여	1.00	0.89
콜레스티폴 10g 1일 2회, 24주간 투여	40mg 1일 1회, 8주간 투여	NA	0.74**
마록스티시® 30mL 1일 4회, 17일간 투여	10mg 1일 1회, 15일간 투여	0.66	0.67
에파비렌즈 600mg 1일 1회, 14일간 투여	10mg, 3일간 투여	0.59	1.01
#리팜피신 600mg 1일 1회, 7일간 투여 (병용투여)†	40mg 단회투여	1.12	2.9
#리팜피신 600mg 1일 1회, 5일간 투여 (개별적으로 투여)†	40mg 단회투여	0.20	0.60
#겜피브로질 600mg 1일2회, 7일간 투여	40mg 단회투여	1.35	1.00
#페노피브레이트 160mg 1일 1회, 7일간 투여	40mg 단회투여	1.03	1.02

& 아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율.
# 임상적 유의성은 5. 일반적 주의 및 6. 상호작용 참고.
* 과도한 자몽주스 섭취(≥ 750mL~1.2L/day)시, 아토르바스타틴의 AUC(AUC 비율: 2.5)가 증가됨이 보고되었다.
** 약물투여의 8~16시간 후에 단회 채취한 시료에 근거한 비율
† 리팜피신의 이중 상호작용 기전 때문에 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용투여시 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 나중에 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의미하게 감소한다.
† 이 시험에서 투여된 사퀴나비르와 리토나비르 병용용량은 임상적으로 쓰이는 용량이 아니다. 임상적으로 사용되는 용량에서의 아토르바스타틴 노출 증가는 이 시험에서 관찰된 것 보다 더 높을 것이다. 따라서, 주의를 기울여야 하며, 필요한 최저 용량이 사용되어야 한다.

아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향			
아토르바스타틴	병용약물 및 투여용량		
	약물/용량 (mg)	AUC 비율&	C_{max} 비율&
80mg 1일 1회, 15일간 투여	안티피린 600mg 단회투여	1.03	0.89
80mg 1일 1회, 10일간 투여	디곡신 0.25mg 1일 1회, 20일간 투여#	1.15	1.20
40mg 1일 1회, 22일간 투여	경구피임제 1일 1회, 2달간 투여 노르에티스테론 1mg 에티닐에스트라디올 35μg	1.28 1.19	1.23 1.30
10mg 단회투여	티프라나비르 500mg 1일 2회/리토나비르 200mg 1일 2회 7일간 투여	1.08	0.96
10mg 1일 1회, 4일간 투여	포삼프레나비르 1400mg 1일 2회, 14일간 투여	0.73	0.82
10mg 1일 1회, 4일간 투여	포삼프레나비르 700mg 1일 2회/리토나비르 100mg 1일 2회, 14일간 투여	0.99	0.94

& 아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율.
# 임상적 유의성은 6. 상호작용 참고

○ 오메가 3 산에틸에스테르
1) 항응고제 : 오메가 3 산에틸에스테르와 항응고제 및 아세틸살리실산을 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었다. 이는 출혈시간에 미치는 부가적인 효과에서 비롯된 결과일 수 있으나, 출혈성 합병증은 기록된 바가 없다.
① 항응고제 : 혈액희석요법(blood thinning therapy)을 받고 있는 환자가 이 약과 항응고제를 병용하는 경우와 이 약의 치료를 중단하는 경우에는 환자의 프로트롬빈시간(PT, prothrombin time) 및 국제표준화비율(INR, international normalized ratio) 수치가 반드시 모니터링 되어야 한다
② 아세틸살리실산 : 환자는 출혈시간이 연장될 수도 있는 잠재적인 가능성에 대하여 숙지하여야 한다.
2) 시토크롬 P450 의존성 모노옥시게나아제 활성 : 오메가 3 지방산 함유제품은 랫트에서 간내 시토크롬 P450 농도 및 활성을 증가시킨다. 사람에서의 P450 활성 유도에 대한 오메가 3 산에틸에스테르의 가능성에 대해서는 아직 연구된 바 없다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약에 대하여 임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없으므로, 아토르바스타틴과 마찬가지로 이 약은 임부에게 투여해서는 안되며 임신 가능성이 있는 여성의 경우에는 적절한 피임법을 사용해야 한다.
(1) 아토르바스타틴
임신 중 사용은 금기이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.
(2) 오메가 3 산에틸에스테르
임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없다. 오메가 3 산에틸에스테르를 임신한 여성에게 투여시 태아에 해를 유발하는지 또는 생식능력에 영향을 주는지에 대해서는 알려져 있지 않다.
2) 수유부
이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않으므로, 수유중에는 사용하지 않는다.
(1) 아토르바스타틴
아토르바스타틴의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있음으로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.
(2) 오메가 3 산에틸에스테르
오메가 3 산에틸에스테르가 모유로 이행되는 지는 알려져 있지 않다.

8. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여
이 약의 임상시험에는 충분한 수의 고령자(65세 이상)가 포함되지 않았다.
(1) 아토르바스타틴
65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40%증가, AUC 30%증가), LDL 콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다. 고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.
(2) 오메가 3 산에틸에스테르
65세 이상 환자는 제한된 수만이 임상시험에 포함되었다. 임상시험을 종합하여 분석한 결과 60세 이상 환자(연구집단의 약 25%)에 대한 안전성과 유효성은 60세 미만 환자의 결과와 다르지 않은 것으로 나타났다.

10. 과량투여시의 처치
과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 CK치를 모니터링하여야 한다. 이 약 중 아토르바스타틴은 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
토끼의 경우 임신 7일부터 19일째까지 375, 750 및 1500mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4g/day의 2, 4, 8배 용량) 용량을 경구 투여한 결과, 375mg/kg/day에서 태아에 아무런 문제가 관찰되지 않았다. 그러나 고용량에서는 모체독성의 증거가 관찰되었다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1) 오메가 3 산에틸에스테르: 오메가 3 산에틸에스테르는 간에서 트리글리세라이드 합성을 감소시켜 혈중 트리글리세라이드 수치를 감소시킨다.
(2) 아토르바스타틴: HMG CoA 환원효소 저해제로 HMG CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.
2) 약동학적 정보
(1) 이 약(아토르바스타틴/오메가 3 산에틸에스테르)과 각 단일제의 병용투여 한 후 생체이용률을 비교하기 위해 생물학제학 시험이 1건 수행되었다. 총 99명의 건강한 성인에게 이 약 또는 각 단일제를 식후 단회 투여하였다. 혈중 아토르바스타틴, 아토르바스타틴 대사체(Ortho hydroxy , Para hydroxy), 오메가 3 산에틸에스테르 중 에이코펜타엔산(EPA), 도코사헥사엔산(DHA)의 농도를 바탕으로 약동학적 파라미터를 비교하였을 때, 비교평가항목치(AUC_{0-t}, C_{max})의 평균치 차의 90% 신뢰구간은 다음과 같이 나타났다. 아토르바스타틴(80.94%~86.23%, 56.86%~67.09%), Ortho hydroxy 아토르바스타틴(86.18%~90.62%, 78.16%~87.54%), Para hydroxy 아토르바스타틴(96.48%~101.03%, 95.08%~104.60%), EPA(94.80%~102.84%, 91.40%~102.06%), DHA91.43%~104.51%, 89.40%~103.09%).
이 약은 기존 단일제 병용투여와 비교시 생물학적동등성이 확립되지 않았으므로 오메가 3 산에틸에스테르와 아토르바스타틴을 병용투여 하는 환자에서 이 약으로 전환하지 않는다.
(2) 아토르바스타틴과 오메가 3 산에틸에스테르의 약동학적 약물상호작용을 평가하기 위한 비교약동학 시험이 1편 수행되었다. 총 24명의 건강한 성인이 참여하였으며, 아토르바스타틴과 오메가 3 산에틸에스테르 각각을 단독 또는 병용하여 단회투여하였다. 시험 결과, 병용투여시 오메가 3 산에틸에스테르 중 EPA와 DHA는 약물상호작용이 관찰되지 않았으며, 단독 투여에 비해 아토르바스타틴은 AUC_{0-t}는 영향이 없었으나, C_{max}는 약 29.4% 감소하였고, Para hydroxy 아토르바스타틴은 AUC_{0-t}는 영향이 없었으나, C_{max}는 약 16.7% 증가하였다. Ortho hydroxy 아토르바스타틴은 약물상호작용이 관찰되지 않았다.
3) 임상시험 정보
아토르바스타틴 단독요법으로 LDL C는 적절히 조절되나, 트리글리세라이드 수치가 적절히 조절되지 않는 관상동맥심질환 고위험군 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성 평가를 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 시험이 수행되었다. 무작위배정 전 아토르바스타틴 20mg을 복용하는 4주간의 도입기 완료 후, 복합형 이상지질혈증이 적절이 조절되지 않는 환자 215명을 시험군[이 약(오메가 3 산 에틸에스테르 1,000mg/아토르바스타틴 5mg) 4캡슐 투여] 또는 대조군(아토르바스타틴 20mg 1정 투여)으로 무작위배정 하였다. 각 군에 배정된 환자에게 1일 1회 8주 동안 투여하였으며, 4주 및 8주 시점에 유효성 평가를 실시하였다. 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 후 Non HDL C의 변화율(%)은 대조군 대비 통계적으로 유의하게 감소되었다. (P<0.0001). 본 임상시험의 주요 지질수치 변화율에 대한 결과는 다음과 같다.
[표] 임상시험에서의 지질 변화율(%)

	시험군 (아토메가연질캡슐군) N=97		대조군 (아토르바스타틴 20mg 단독요법군) N=103		p value
Non HDL C	10.13	±20.94	4.86	±23.20	<0.0001
Total Cholesterol	6.13	±16.49	3.79	±17.30	<0.0001
Triglyceride	29.78	±31.26	3.61	±37.64	<0.0001
LDL C	1.93	±27.31	6.49	±25.80	0.2265

지질수치 변화율: 평균±표준편차

4) 독성시험정보
(1) 반복투여독성
랫드에서 시험물질(오메가 3 산에틸에스테르:아토르바스타틴 200:1)을 13주간 경구 투여한 반복투여독성 시험이 실시되었으며, 투여군은 저용량군(오메가 3 산에틸에스테르/아토르바스타틴 250/1.25mg/kg/day), 중간용량군(오메가 3 산에틸에스테르/아토르바스타틴 1,000/5mg/kg/day), 고용량군(오메가 3 산에틸에스테르/아토르바스타틴 4,000/20mg/kg/day), 아토르바스타틴 투여군(20mg/kg/day), 오메가 3 산에틸에스테르 투여군(4,000mg/kg/day), 위약대조군으로 구성되었다. 아토르바스타틴 투여군, 암컷 고용량군에서 조직병리학적 검사 결과 간문맥 주위 간세포에서 핵세포거대증 소견을 보였으나, 회복기간 중 간에 발생한 소견은 회복하였다. (NOAEL은 수컷 4,000/20mg/kg/day, 암컷 1,000/5mg/kg/day로 결정되었다.)
(2) 생식발생독성
복합제 개발을 위하여 생식발생독성시험이 추가로 수행되지는 않았다.
각 단일제에 대하여 알려진 생식발생독성은 다음과 같다.
① 아토르바스타틴
아토르바스타틴을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상이 증가되었다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생산 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.
② 오메가 3 산에틸에스테르 : 임신상태의 랫트에 체표면적기준으로 사람권장량(recommended human dose)인 4 g/day의 7배 용량을 투여한 결과 배자의 사망이 관찰되었다.
랫트에 임신 14일부터 수유 21일째까지 100, 600 및 2000mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과, 2000mg/kg/day에서 이상반응이 관찰되지 않았다. 그러나 보다 높은 용량인 3000mg/kg/day (체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4g/day의 7배 용량)에서는 생존출생자수가 20% 감소하였고, 출생 후 4일까지 생존율이 40% 감소하였다.

【포장단위】 80캡슐/상자(8캡슐/AluAlu×10)

【저장방법 및 사용기간】 기밀용기, 실온(1~30 ℃) 보관, 제조일로부터 18개월

※ 이 약을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 본 첨부문서를 이 약과 함께 보관하십시오.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환하여 드립니다.
※ 본 제품에 대하여 자세한 정보를 원하시는 분은 소비자상담실(☎031 377 7909)로 문의하시기 바랍니다.
※ 이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 한국휴텍스제약(주) 홈페이지(www.hutecs.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인해주십시오.
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(☎1644 6223, ☎14 3330)

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 합니다.

한국휴텍스제약(주)
경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99
우수의약품제조관리기준 KGMP 적격지정업체

제조의뢰자 : 한국휴텍스제약㈜ 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99
제 조 자 : 건일제약㈜ 충청남도 천안시 서북구 직산읍 거리막길 33
㈜서흥 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명로 61

설명서 작성일 : 221206