ℹ 인습(흡습)의 우려가 있음으로 PTP 상태로 조제하여 주시기 바랍니다.(복용시 개봉하십시오)
※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
첨부문서 작성일자: 2023년 02월 28일

아카브®정 30/10mg, 30/20mg, 30/40mg 60/10mg, 60/20mg, 60/40mg

전문의약품	기타의 순환계용약
품목기준코드	
30/10mg : 202003220	
30/20mg : 202003219	
30/40mg : 202300721	
60/10mg : 202003218	
60/20mg : 202003217	
60/40mg : 202300720	

원료약품 및 그 분량 1정 중

30/10mg 유효성분 : 피마사르탄칼륨삼수화물과립(별규) 75mg(피마사르탄칼륨으로서 30mg), 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 10.85mg(아토르바스타틴으로서 10mg) 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) 기타첨가제 : 침강탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 폴리소르베이트80, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(OY-S-38960), 카르나우바납

30/20mg 유효성분 : 피마사르탄칼륨삼수화물과립(별규) 75mg(피마사르탄칼륨으로서 30mg), 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 21.70mg(아토르바스타틴으로서 20mg) 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) 첨가제(타르색소) : 황색5호, 청색1호 기타첨가제 : 침강탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 폴리소르베이트80, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이초록색(03B61431), 카르나우바납

30/40mg 유효성분 : 피마사르탄칼륨삼수화물과립(별규) 75mg(피마사르탄칼륨으로서 30mg), 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 43.4mg(아토르바스타틴으로서 40mg) 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 녹색(03B510077), 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스

60/10mg 유효성분 : 피마사르탄칼륨삼수화물과립(별규) 150mg(피마사르탄칼륨으로서 60mg), 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 10.85mg(아토르바스타틴으로서 10mg) 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) 첨가제(타르색소) : 적색40호, 황색4호, 청색1호 기타첨가제 : 침강탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 폴리소르베이트80, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B62599), 카르나우바납

60/20mg 유효성분 : 피마사르탄칼륨삼수화물과립(별규) 150mg(피마사르탄칼륨으로서 60mg), 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 21.70mg(아토르바스타틴으로서 20mg) 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) 첨가제(타르색소) : 황색5호 기타첨가제 : 침강탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 폴리소르베이트80, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이주황색(03B63253), 카르나우바납

60/40mg 유효성분 : 피마사르탄칼륨삼수화물과립(별규) 150mg(피마사르탄칼륨으로서 60mg), 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 43.4mg(아토르바스타틴으로서 40mg) 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유) 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 오렌지(03B630036), 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 크로스카멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스

성상
30/10mg : 흰색의 원형 필름코팅정제
30/20mg : 연두색의 원형 필름코팅정제
30/40mg : 연한 연두색의 원형 필름코팅정
60/10mg : 노란색의 원형 필름코팅정제
60/20mg : 주황색의 원형 필름코팅정제
60/40mg : 연한 주황색의 원형 필름코팅정

효능·효과
이 약은 두 약물(피마사르탄과 아토르바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용합니다.
○ 피마사르탄
1. 본태성 고혈압
○ 아토르바스타틴칼슘
1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소
1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의
(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
(3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의
(1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
(2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의
(1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
(2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
(3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소
(4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
(5) 협심증에 대한 위험성 감소
2. 고지혈증
1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증(Fredrickson Type III)
3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법보조제
4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

용법·용량
이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용합니다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장되었습니다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 피마사르탄/아토르바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 합니다. 피마사르탄과 아토르바스타틴 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있습니다.
○ 피마사르탄
1. 성인 : 이 약의 권장 용량은 1일 1회 30 ~ 60밀리그램으로 식사와 관계없이 투여합니다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 1일 1회 120밀리그램으로 증량할 수 있습니다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장됩니다. 혈압강하 효과는 투여 시작 후 2주 이내 나타나며, 약 8주 ~ 12주 정도에 최대효과가 나타납니다.
2. 고령자 : 70세 이하의 고령자에 대해 초기 용량 조절이 필요하지 않습니다. (사용상의 주의사항 중 9. 고령자에 대한 투여 항 참조)
3. 신장애 환자 : 경증~중등증의 신장애 환자(creatinine clearance 30 ~ 80 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance < 30 mL/min)의 경우 1일 1회 30 밀리그램으로 치료를 시작하며, 1일 60 밀리그램을 초과하지 않습니다.
4. 간장애 환자 : 경증의 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등증 ~ 중증의 간장애 환자의 경우 이 약을 투여하지 않습니다 (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오 항 및 10. 간장애환자에 대한 투여 항 참조)
5. 혈관내 유효 혈액량이 감소된 환자 (예 : 고용량의 이뇨제 복용환자 등) : 혈관내 유효 혈액량 감소와 같이 저혈압의 위험성이 높은 환자인 경우 초회용량으로 1일 1회 30밀리그램 투여가 권장됩니다. (사용상의 주의사항 중 3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오 항 참조)
○ 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무 때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있습니다.
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 있습니다. 이 약은 1일 1회 10 ~ 80 mg의 용량범위로 투여합니다. 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량 적정 후, 2 ~ 4주안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 합니다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장합니다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용합니다.
동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자
이 약의 투여용량은 1일 1회 10 ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여합니다.
- 신장애 환자 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없습니다.
- 고령자 : 70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사합니다.

사용상의 주의사항

1. 경고
○ 피마사르탄 : 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물을 임부(임신 제2~3기)에 투여 시, 태아 및 신생아 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 합니다. ('2. 다음의 환자에는 투여하지 마십시오.', '7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)
○ 아토르바스타틴 : 현저한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스타틴 치료를 중단해야 합니다. 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 간질)를 갖는 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 합니다('5. 일반적주의', '근육병증/횡문근융해' 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약 및 이 약의 구성 성분에 과민한 환자
2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
3) 간질환 환자
4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)
5) 신장투석 환자(사용경험이 없음)
6) 중등증~중증 간장애 환자
7) 담도폐쇄 환자
8) 레닌억제제(알리스키렌)을 복용 중인 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애환자(GFR <60ml/min/1.73m²)('6. 상호작용'항 참조)
9) 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제를 복용중인 당뇨병성 신증 환자('6. 상호작용'항 참조)
10) 10세 미만의 소아
11) 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여 중인 환자
12) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
1) 알코올중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자('4. 이상반응'항 참조)
2) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK 수준을 측정하여 신중히 투여해야 합니다.
(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 횡문근융해증 소인이 있는 환자
3) 혈액량이나 염이 감소된 환자 : 혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 고용량의 이뇨제를 투여중인 경우)와 같이 레닌-안지오텐신계가 활성화된 환자에게 이 약 초기 투여시 및 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이러한 환자는 상태를 충분히 관찰하면서 치료를 시작해야 합니다. ('5. 일반적 주의'항 참조)
4) 신기능 손상자 : 레닌-안지오텐신계를 저해하는 약물에 민감한 환자에서 신기능 변화가 나타날 수 있습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존적인 환자 (예 : 중증의 울혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환효소 저해제나 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 소변감소증, 진행성 고질소혈증, 드물게 급성 신부전 또는 사망이 나타날 수 있습니다.
5) 신혈관성 고혈압 환자 : 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물 투여시 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가됩니다. ('5. 일반적 주의'항 참조)
6) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색·비후성 심근 질환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로 대동맥이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증 환자에게는 특별한 주의가 필요합니다.
7) 원발성 알도스테론증 환자 : 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 투여가 권장되지 않습니다.
8) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.(아카브정30/20mg, 30/40mg, 60/20mg에 한함)
9) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.(아카브정60/10mg에 한함)

4. 이상반응
○ 피마사르탄/아토르바스타틴 복합제 : 이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압과 이상지질혈증을 동반한 환자 133명에게 8주간 피마사르탄120mg과 아토르바스타틴 40mg 병용군(43명) 또는 피마사르탄 단일제 투여군(44명) 또는 아토르바스타틴 단일제(46명)를 투여한 임상시험에서 평가되었습니다. 피마사르탄 120mg와 아토르바스타틴 40mg의 병용투여군(43명) 에서 시험약과의 인과관계 여부에 관계 없이 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.
<표1> 시험군(n=43명)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도 (흔하게, ≥1%, <10%)
신경계 질환	두통*, 어지러움*
실험실검사의 이상	혈중 크레아틴 포스포키나아제(CPK) 증가*, 간 효소수치 이상*, ALT 증가*, 혈중 젖산탈수소효소(LDH) 증가*, 간 효소수치 증가*
대사 및 영양계	저칼륨혈증
전신 및 투여부위	피로*, 부종*
골격근 및 결합조직	근육통*
혈관계	고혈압*
심장계	심실 기외수축*

*보고된 이상반응 중 시험자가 약물과의 관련성이 적거나, 관련성이 의심되거나, 관련성이 많거나, 관련성이 명백하거나, 평가 불가능한 것으로 판단한 이상반응

아래에 명시된 정보는 피마사르탄 및 아토르바스타틴 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것입니다.
○ 피마사르탄
총 1216명의 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험 중 이 약 30~120mg을 4~12주간 투여 받은 559명을 대상으로 안전성을 평가하였습니다. 이 중 85명의 환자가 6개월 동안 투여 받았습니다. 이상반응은 대부분 경증 ~ 중등증으로 일시적이었으며, 발현율은 투여용량과 무관하였습니다. 가장 많이 보고된 이상반응은 두통과 어지러움으로, 본태성 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 보고된 이상반응은 아래 표와 같습니다.
<이 약과 관련된 이상반응[1]>

발현부위	발현빈도[2]	발현증상
신경계 질환	흔하게	두통, 어지러움
	흔하지 않게	실신, 진정, 편두통
위장관 질환	흔하지 않게	소화불량, 구토, 구역, 상복부 통증
일반적 질환 및 국소반응	흔하지 않게	무력증, 이물감
실험실검사의 이상	흔하지 않게	간 효소수치 (ALT, AST) 상승, 혈소판 수 감소, 혈청크레아틴인산활성효소증가
호흡기, 흉부 및 종격동 질환	흔하지 않게	기침
골격근 및 결합 조직 질환	흔하지 않게	근육수축, 근육골격 경직
피부 및 피하조직 질환	흔하지 않게	가려움증, 국소 두드러기
혈관 질환	흔하지 않게	얼굴홍조, 홍조
생식계 및 가슴 질환	흔하지 않게	발기기능 장애

주1) 임상시험에 참여한 환자에서 보고된 이상반응 중 시험자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있다고 판단한 이상반응
2) 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 정의합니다.; 매우 흔하게(≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100, < 1/10); 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 , < 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000, < 1/1,000); 매우 드물게 (< 1/10,000), 빈도 불명(활용한 정보로부터 추산이 불가능함)
※ 국내 시판 후 조사결과 : 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,729명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 19.42%(724/3,729명, 총 1,043건)로 보고되었습니다. 이 중 중대한 이상사례를 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였으며, 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았습니다.

발현빈도	기관계명	중대한 이상사례 1.90% (71/3,729명, 총 82건)
드물게 (0.1% 미만)	중추 및 말초 신경 질환	어지러움, 간질, 근위축성측삭경화증, 신경근병증, 신경세포염, 안면마비, 정상압수두증, 척추관협착, 두통
	위장관 질환	급성췌장염, 장폐색, 출혈성십이지장궤양, 충수돌기염, 치질, 복통
	심장 외 혈관 질환	두개강내출혈, 일과성허혈발작, 죽상경화증, 뇌경색악화, 뇌출혈
	신생물 질환	간암, 대장암종, 상세불명의신생물, 자궁경부암, 전립선암
	요로계 질환	급성신부전, 만성신부전, 신결석, 신우신염, 요실금
	호흡기 질환	비염, 섬유화폐포염, 인두염, 폐렴, 폐질환
	전신-일반적 질환	사망, 요통악화, 무력증
	골격근 질환	골관절염, 관절증
	대사 및 영양 질환	저혈당증, 고칼륨혈증
	혈소판, 출혈 및 응고 질환	폐색전증, 자색반
	심박 이상 질환	서맥, 심방세동
	심장근육, 내막, 막, 판막 질환	관상동맥질환, 대동맥협착
	심혈관 질환	심부전, 혈압상승
	간 및 담도계 질환	급성간염
	내분비 질환	양성뇌하수체신생물
	방어기전 질환	중이염
	생식(여) 질환	자궁탈출증
	기타 용어	재발암
때때로 (0.1~5%미만)	심장 외 혈관 질환	뇌경색
	골격근 질환	골절
	전신-일반적 질환	가슴통증

또한, 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였습니다.

발현빈도	기관계명	예상하지 못한 이상사례 13.14% (490/3,729명, 총 643건)	예상하지 못한 약물 이상반응 0.94% (35/3,729명, 총 42건)
드물게 (0.1% 미만)	중추 및 말초 신경 질환	간질, 다발신경병증, 반신불완전마비, 치매, 파킨슨증후군, 근위축성측삭경화증, 보행장애, 시신경손상, 시신경염, 신경근병증, 신경세포염, 안검연축, 안면마비, 얼굴통증, 정상압수두증, 척추뇌저 동맥증후군, 하지불안, 허혈시신경병증	감각이상, 떨림, 척추관협착
	위장관 질환	궤양성구내염, 소화궤양, 치통, 가스팽만, 구강출혈, 치질, 건조증, 급성췌장염, 대장염, 대장용종, 잇몸통증, 장폐쇄, 출혈성십이지장궤양, 충수돌기염, 치주염, 침분비, 흑색변	위식도역류, 변비, 위장염
	피부 및 부속 질환	발진, 손발톱곰팡이증, 지루성피부염, 피부질환, 각화증, 발한, 손발톱영양장애, 손발톱주위염, 접촉피부염, 탈모, 피부염	발진
	골격근 질환	골관절염, 근육쇠약, 건초염, 골수염, 어깨회전근증후군, 외측 상과염, 윤활막염, 좌골신경통, 턱통증	관절통, 관절증, 골다공증, 근육쇠약
	심장 외 혈관 질환	두개강내출혈, 일과성허혈발작, 죽상경화증, 뇌경색악화, 뇌출혈, 동맥경화증, 말초혈관질환, 정맥류	
	전신-일반적 질환	수근관증후군, 폐결핵, 겨드랑이통증, 눈주위부종, 사망, 알레르기, 오한, 요통악화, 코폴립	부종, 말초부종
	호흡기 질환	폐렴, 폐질환, 객혈, 비염악화, 섬유화폐포염, 천식, 폐육아종, 흉부X선이상	인두염, 가래, 기관지염
	대사 및 영양 질환	고콜레스테롤혈증, 당뇨병, 고중성지방혈증, 갈증, 당뇨병악화, 석회증, 저나트륨혈증, 통풍	-
	시각 이상 질환	눈통증, 망막질환, 녹내장, 백내장, 복시, 비문증, 포도막염	시각이상, 망막질환, 비문증
	요로계 질환	만성신부전악화, 방광염, 요로감염, BUN증가, 급성신부전, 신우신염	빈뇨, 만성신부전악화
	방어기전 질환	중이염, 곰팡이감염, 농양, 박테리아감염, 생식기포진, 입술포진	대상포진
	신생물 질환	대장암종, 상세불명의신생물, 간암, 자궁경부암, 전립선암, 혈소판증가혈증	-
	정신신경 질환	공황반응, 알츠하이머병, 자살시도, 초조	불면증, 우울증
	내분비 질환	갑상샘기능항진증, 갑상선기능저하증, TSH증가, 양성뇌하수체신생물	-
	심박 이상 질환	심방세동, 서맥, 부정맥, 심실성부정맥	빈맥
	심장근육, 내막, 막, 판막 질환	관상동맥질환, 동맥협착, 대동맥협착, 협심증	-
	적혈구 질환	골수증식질환, 빈혈악화, 철결핍빈혈	-
	청각 및 전정 질환	귀울림, 청력장애, 난청	-
	생식(여) 질환	골반염, 질염, 자궁탈출증	-
	생식(남) 질환	전립선비대, 음낭통증	-
	심혈관 질환	심부전, 혈압변동	
	간 및 담도계 질환	급성간염, 알코올성간질환	
	적용부위 질환	국소염증, 연조직염	-
	혈소판, 출혈 및 응고 질환	폐색전증	-
	백혈수 및 세망내피 질환	림프절병증	-
	기타 용어	상세불명의찰과상, 비중격편위, 수술적중재, 수술후통증, 열불내성, 재발암, 추락	수술후통증
때때로 (0.1~5% 미만)	전신-일반적 질환	가슴통증, 요통, 부종, 팔다리통증, 말초부종, 얼굴부종, 피로, 열	-
	골격근 질환	목/어깨통증, 골절, 관절통, 관절증, 골다공증, 근육통	-
	호흡기 질환	인두염, 상기도감염, 가래, 비염, 코피, 기관지염	-
	중추 및 말초 신경 질환	감각이상, 무감각, 떨림, 척추관협착, 과다근육긴장증	-
	정신신경 질환	불면증, 우울증, 불안, 기억장애, 식욕부진	-
	위장관 질환	위식도역류, 위염, 설사, 변비, 기능성장질환, 위장염	위염
	요로계 질환	빈뇨, 요실금, 신결석, 만성신부전, 배뇨곤란	-
	대사 및 영양 질환	고지혈증, 이상지질혈증, 저혈당증	-
	심장 외 혈관 질환	뇌경색	-
	방어기전 질환	대상포진	-
	시각 이상 질환	시각이상	-
	심박 이상 질환	빈맥	-
	심혈관 질환	혈압상승	혈압상승
	혈소판, 출혈, 및 응고 질환	자색반	-
	간 및 담도계 질환	지방간	-

○ 아토르바스타틴
1) 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋습니다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었습니다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2 % 미만의 환자에서 발생하였습니다. 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 중단하였습니다.
2) 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같습니다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같습니다. ; 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 어지럼, 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 혈관신경성부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-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 나타났습니다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아닙니다.
(1) 정신계 : 악몽
(2) 눈 : 시야 흐림
(3) 귀 : 이명
(4) 소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치이상(혈청 ALT 수치의상승), 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, 홍통, 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 % 발생하였습니다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났습니다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였습니다.
5) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같습니다.
(1) 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78 %(205례/11,535례)로 보고되었습니다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었습니다.
(2) 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70 %(97례/2,625례)로 보고되었습니다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었습니다.
6) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
(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 다릅니다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
(5) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었습니다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있습니다.
7) 국내 자발적 유해사례 보고자료(1989~2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났습니다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아닙니다.
· AST증가

5. 일반적 주의
○ 피마사르탄
1) 저혈압 및 전해질/체액 불균형 : 고용량의 이뇨제, 식이성 염분제한, 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자의 경우, 특히 초회 투여 또는 용량 증량시 저혈압 증상이 나타날 수 있습니다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 교정하거나 낮은 용량에서 투여를 시작해야 하며, 용량 증량시 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 증량합니다. 만약 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염수를 정맥투여합니다. 혈압이 안정된 후 약물 투여를 계속할 수 있습니다.
2) 고칼륨혈증 : 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물 투여시, 특히 심부전이나 신장애 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있습니다. 이러한 위험인자가 있는 환자에게 이 약 투여시 혈청 칼륨치에 대한 주기적인 모니터링이 권장됩니다.
3) 신혈관성 고혈압 : 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 이 약과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 혈청크레아티닌 또는 혈중요소(BUN)의 증가가 보고되었습니다. 이 약을 단측성 또는 양측성 신동맥협착증 환자에게 투여한 경험은 없으나 유사한 영향이 나타날 수 있습니다.
4) 레닌-안지오텐신계의 이중차단 : 레닌-안지오텐신계 저해 결과, 이러한 약물에 감수성이 있는 환자에서 신기능 변화(급성 신부전증 포함)가 보고되었으며 특히, 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물과 병용 투여시 이러한 현상이 더 증가합니다. 따라서 레닌-안지오텐신계의 이중저해(안지오텐신 II 수용체 길항제에 안지오텐신 전환효소 저해제 추가투여)는 권장되지 않으며, 개별적으로 검증된 사례에 대해 신기능을 면밀히 관찰하면서 제한적으로 투여해야 합니다.
5) 이 약 투여에 의해 일과성의 혈압저하(쇽 증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)가 나타날 수 있습니다. 이러한 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
6) 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여받고 있는 환자인 경우, 레닌-안지오텐신계 저해로 인하여 마취 및 수술시 저혈압이 발생할 수 있습니다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 수액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있습니다.
7) 다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈성 심질환이나 허혈성 뇌혈관 질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 기저질환을 악화시킬 수 있으므로 주의합니다.
8) 운전 및 기계조작에 대한 영향 : 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제 복용시 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여 중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계 조작시 주의해야 합니다.
○ 아토르바스타틴
1) 성별 : 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(C_{max}는 약 20 % 높고 AUC는 약 10 % 더 낮음) 남성과 차이가 있습니다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었습니다.
2) 신부전 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과 에 영향을 미치지 않았습니다.
3) 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(C_{max}가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였습니다.
4) 간염 : 이 약의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야합니다.
5) 가임여성 : 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 합니다.
6) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 합니다.
7) 근육병증/횡문근융해 : 미오글로빈뇨에 이차적으로 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 이 약 및 이 계열의 다른 약물에서 드물게 보고되었습니다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발현의 위험인자가 될 수 있습니다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있습니다. 다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CK가 정상상한치의 10배 이상 증가와 결합된 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증이 나타날 수 있습니다. 시클로스포린 및 강력한 CYP3A4저해제(예, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV프로테아제억제제)와 같은 특정한 약물과 아토르바스타틴의 고용량 병용은 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킵니다. 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었습니다. 면역매개성괴사성근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다. 또한 근육생검에서 유의한 염증을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선됩니다. 근육통 확산, 근긴장, 근육허약 그리고/또는 현저한 CK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 합니다. 특히 무기력 혹은 열을 동반한설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육허약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 합니다. 이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브린산 유도체, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 엘바스비르, 그라조프레비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법(사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 증가됩니다('6. 상호작용'항 참조). 피브릭산유도체, 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 합니다. 아토르바스타틴과 퓨시드산(경구제)은 병용투여하지 않습니다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없습니다. 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약을 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구됩니다.
8) 간기능 이상 : 다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있습니다. 임상시험에서 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가[정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남]가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7 %에서 나타났습니다(10 mg투여군 0.2 %, 20 mg투여군 0.2 %, 40 mg투여군 0.6 %, 80 mg투여군 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 합니다. 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 반복하여 실시하여야 합니다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 보고되었습니다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단합니다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 합니다. 아토르바스타틴은 알코올남용자(과다복용자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 합니다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스 아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않습니다.
9) 내분비 기능 : 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제에서 HbA1c 및 공복 혈청 당 레벨의 증가가 보고되었습니다. 그러나 스타틴제제의 투여로 인한 혈관위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회합니다.
10) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 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 있었습니다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여집니다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군보다 더 적게 나타났습니다.
11) CK치 측정 : CK는 격심한 운동 후 또는 CK치를 증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안됩니다. CK치가 기저치에서 현저히 상승한 경우, 이 레벨은 5 ~ 7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 합니다.
12) 이 약 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 합니다. 이 약 투여 중 이러한 증상이 나타날 경우 CK 레벨을 측정해야 합니다. 이 레벨이 현저히 상승한 경우[정상상한치(ULN)의 5배 초과] 치료는 중단되어야 합니다. 근육증상이 중증이고 매일 불편한 경우, CK 레벨이 정상상한치 5배 이하라도 치료 중단을 고려해야 합니다. 증상이 해소되고 CK 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 합니다. 이 약은 임상적으로 CK 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 횡문근융해가 진단되거나 의심된 경우 중단해야합니다.
13) 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있습니다. 이러한 증상이 나타나는 경우 투여를 중단합니다.
14) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없습니다. 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 합니다.

6. 상호작용
피마사르탄 120mg과 아토르바스타틴 40mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용 시험 결과, 아토르바스타틴의 존재 하에서 피마사르탄의 C_{max}는 약 2.18배 , AUC는 약 1.35배 증가하였으며, 피마사르탄 존재 하에서 아토르바스타틴의 C_{max}는 약 1.82배 , AUC는 약 1.12배, 활성대사체의 C_{max}는 2.68배, AUC는 1.35배가 증가하였습니다. 다른 약물들과 피마사르탄/아토르바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 피마사르탄과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.
○ 피마사르탄
1) 칼륨 보급제 및 칼륨 보존 이뇨제: 이 약과 같은 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물과 칼륨-보존성 이뇨제(예, 스피로노락톤 등), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 약물(예 : 헤파린 등)과 병용 투여시 혈청칼륨치가 상승할 수 있습니다.
2) 이뇨제를 포함한 다른 항고혈압제와 병용 투여시 이 약의 혈압 강하 효과가 증가될 수 있습니다. 이 약 투여 전에 고용량의 이뇨제를 사용한 경우 이 약 투여 시작시 혈류량의 손실로 인한 과도한 혈압강하의 위험성이 나타날 수 있습니다.
3) 리튬 : 안지오텐신 전환효소 저해제와 리튬의 병용 투여시 혈청 리튬의 가역적인 증가 및 독성이 보고되었으며, 매우 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여시 보고되었습니다. 일반적으로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으나, 만일, 병용투여가 요구된다면 혈청 리튬치를 주기적으로 모니터링 해야합니다.
4) 비스테로이드성 소염진통제 : 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 등)와 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여시 혈압강하효과가 감소될 수 있습니다. 또한 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제의 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었습니다. 따라서 이 약과 비스테로이드성 소염진통제의 병용투여시 주의하여야 하며, 특히 노인 환자인 경우 더 많은 주의가 요구됩니다. 또한 두 약물을 병용 투여받는 환자에게 충분한 수분을 공급해 주어야 하며 병용투여 시작 후 신기능에 대해 주기적으로 모니터링 해야 합니다.
5) 히드로클로로티아지드 : 이 약(피마사르탄)과 히드로클로로티아지드의 병용 투여시 히드로클로로티아지드 및 피마사르탄의 약동학에 유의한 영향은 없었습니다.
6) 암로디핀 : 이 약(피마사르탄)과 암로디핀의 병용투여시 암로디핀 및 피마사르탄의 약동학에 유의한 영향이 없었습니다.
7) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 레닌억제제(알리스키렌)의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(RAS)의 이중차단은 저혈압, 실신, 고칼륨 혈증 및 신기능의 저하(급성신부전증 포함)와 같은 이상사례의 빈도가 단일 레닌-안지오텐신계(RAS)에 영향을 미치는 약제의 단독 사용시에 비해 높습니다. 이 약과 레닌억제제(알리스키렌)함유 제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(GFR <60 ml/min/1.73m²)는 병용투여해서는 안됩니다. 이 약과 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제의 병용은 권장되지 않으며, 당뇨병성 신증 환자는 병용투여해서는 안됩니다.
<다른 약물들이 피마사르탄에 미치는 영향>
8) 케토코나졸 : 이 약과 케토코나졸의 병용 투여시 이 약(피마사르탄)의 체내 노출(AUC)이 약 2배 증가하였으므로, 병용 투여시 주의하여야 합니다.
9) 리팜피신 또는 OATP1B1 수송체 저해제 : 이 약은 OAT1 및 OATP1B1 수송체의 기질입니다. 이 약과 리팜피신(OATP1B1 수송체 저해제)의 병용투여시 이 약(피마사르탄)의 체내 노출(AUC)이 약 4.6배 증가하였습니다. 그러므로, 이 약과 리팜피신의 병용투여는 권장되지 않으며, 다른 OATP1B1 수송체 억제제(예: 사이클로스포린 등)와 병용 투여시 이 약의 체내 노출이 증가될 수 있으므로 주의하여야 합니다.
<피마사르탄이 다른 약물들에 미치는 영향>
10) 와파린 : 이 약과 와파린의 병용 투여시 와파린의 약동학 및 약력학에 유의한 영향을 주지 않았습니다.
11) 아토르바스타틴 : 이 약과 아토르바스타틴의 병용 투여시 아토르바스타틴 및 그 활성대사체의 체내 노출(AUC)에는 유의한 영향이 없었으나, 아토르바스타틴의 최고 혈중농도(C_{max})가 약 1.9배, 활성대사체의 최고 혈중농도(C_{max})가 약 2.5배 증가하였습니다.
12) 디곡신 : 이 약과 디곡신의 병용투여시 디곡신의 약동학 및 크레아티닌 청소율에 유의한 영향을 주지 않았으나, 디곡신의 최고 혈중 농도(C_{max})가 30% 증가하였습니다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절한 모니터링이 요구될 수 있습니다.
13) 기타 : 이 약은 CYP450 효소를 억제하거나 유도시키지 않습니다.
○ 아토르바스타틴
1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사됩니다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있습니다. 상호작용 범위와 효과의 증강은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존합니다.
(1) 에리트로마이신, 클래리트로마이신 : 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 1회 500 mg) 또는 클래리트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였습니다. 그러므로 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 합니다.
(2) 프로테아제억제제와의 병용 : 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었습니다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티프라나비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용요법으로 투여하는 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포삼프레나비르, 또는 포삼프레나비르와 리토나비르를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 이 약 용량이 20 mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 합니다. 넬피나비르를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg으로 제한되고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장됩니다. 보세프레비르 800 mg, 1일 3회를 7일간 투여하고 6일째 이 약 40 mg, 1일 1회를 병용투여시 이 약의 AUC와 C_{max}가 증가하였습니다(AUC 비율 2.3, C_{max} 비율 2.7). 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40 mg을 초과해서는 안 됩니다.
(3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 이 약 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었습니다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 합니다.
2) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 합니다.
3) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여시(예, 에파비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 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 감소됩니다.
4) 이 약과 혈압강하제 또는 혈당강하제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아닙니다.
5) 약물수송체 억제제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1간-수송체의 기질입니다. 또한, 아토르바스타틴은 유출수송체인 P-글리코프로테인(P-gp)의 기질입니다. OATP1B1수송체 및 P-gp의 억제제(예, 시클로스포린)와 병용투여시, 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가 시켜, 근육병증과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킬 수 있습니다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 노출을 증가시켰습니다(AUC 비율: 8.7). 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안됩니다. 글레카프레비르 및 피브렌타스비르는 OATP1B1, OATP1B3, P-gp 및 BCRP의 억제제이므로, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킵니다. 이 약과 병용해서는 안됩니다. 1일 아토르바스타틴 20 mg과 레테르모비르 480 mg의 병용투여는 아토르바스타틴의 노출을 증가시켰습니다(AUC 비율: 3.29). 레테르모비르는 유출수송체 P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 및 간수송체 OATP1B1/1B3를 억제하여, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킵니다. 아토르바스타틴 투여용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안됩니다. 병용투여 약물에 따른 CYP3A-및 OATP1B1/1B3-매개 약물상호작용정도는 레테르모비르와 시클로스포린의 병용투여와 다를 수 있습니다. 레테르모비르와 시클로스포린을 병용투여하는 환자에 아토르바스타틴의 사용은 금기입니다. 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 필요한 최소용량을 주의하여 사용합니다. 아토르바스타틴을 엘바스비르 및 그라조프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가합니다. 따라서 엘바스비르 또는 그라조프레비르 함유제제를 이 약과 함께 투여받는 환자의 경우, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안됩니다('5.일반적 주의'항 참조).
6) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않습니다. 그러나, 80 mg아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신의 AUC가 증가하였습니다(AUC 비율: 1.15). 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 합니다.
7) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 증가하였습니다(각각 AUC 비율: 1.28 및 AUC 비율: 1.19). 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 합니다.
8) 콜레스티폴 : 콜레스티폴과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 낮아졌습니다(농도비율: 0.74). 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였습니다.
9) 제산제 : 이 약과 마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 감소하였습니다(AUC 비율: 0.66). 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었습니다.
10) 와르파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었습니다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었습니다.
11) 안티피린 : 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않습니다.
12) 시메티딘 : 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았습니다.
13) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았습니다.
14) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 증가하였으나(AUC 비율: 1.18), 임상적으로 의미있는 결과는 아니었습니다.
15) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었습니다.
16) 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젬(240 mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중농도가 더 높게 나타났습니다.
17) 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다.
18) 퓨시드산(경구제): 비록 아토르바스타틴과 퓨시드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근융해와 같은 중증의 근육이상이 보고되었습니다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여를 일시적으로 중단합니다.
19) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 감량을 고려해야 합니다.
20) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구됩니다.
21) 겜피브로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 겜피브로질과 병용 시 증가된 근육병증/횡문근융해 위험으로 인해, 겜피브로질과 이 약의 병용은 피해야 합니다.
22) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강하제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었습니다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았습니다.
23) 다른 피브레이트계 약물 : 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 합니다.
24) 병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향 및 아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향을 아래의 표에 요약하였습니다.

병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향

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

& 아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율.
# 임상적 유의성은 5. 일반적 주의 및 6. 상호작용 참고.
* 과도한 자몽주스 섭취(≥ 750 mL-1.2 L/day)시, 아토르바스타틴의 AUC(AUC 비율: 2.5)가 증가됨이 보고되었습니다.
** 약물투여의 8-16 시간 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 혈장농도가 유의미하게 감소합니다.
‡ 이 시험에서 투여된 사퀴나비르와 리토나비르 병용용량은 임상적으로 쓰이는 용량이 아닙니다. 임상적으로 사용되는 용량에서의 아토르바스타틴 노출 증가는 이 시험에서 관찰된 것 보다 더 높을 것입니다. 따라서, 주의를 기울여야 하며, 필요한 최저 용량이 사용되어야 합니다.

아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향

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

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

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약은 임부에게 투여해서는 안됩니다. 출산이 가능한 연령의 여성에게 이 약을 투여하는 경우 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여합니다.
○ 피마사르탄
이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여시 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있습니다. 특히 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에 저혈압, 신생아 두개골 형성저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전을 포함한 손상 및 사망까지도 유발되었습니다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있습니다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이러한 이상반응 발현이 약물의 투여에 의한 것인지 여부는 분명하지 않습니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않습니다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항(잠재적 위험성)을 알려야 합니다. 그러나 환자가 임신했을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단토록 해야 합니다. 만약, 신생아가 자궁 내에서 이 약에 노출되었을 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 합니다.
○ 아토르바스타틴
이 약의 임신 중 사용은 금기입니다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 합니다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여합니다.
2) 수유부
피마사르탄과 아토르바스타틴은 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 피마사르탄의 경우 랫트에 대한 시험에서 모유중에 이 약의 분비가 확인되었고, 아토르바스타틴은 수유중인 아이에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 수유부에게 이 약을 투여하는 것은 바람직하지 않습니다. 따라서 수유부에 대한 이 약의 필요성을 고려하여 수유를 중지하거나 이 약 투여를 중지하여야 합니다.

8. 소아에 대한 투여
만18세 이하 소아환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여
○ 피마사르탄
이 약은 70세 초과의 고령자에 대한 투여 경험이 없습니다. 65세 이상의 건강한 고령자를 대상으로 한 이 약의 약동학 평가결과, 이 약에 대한 고령자의 체내 노출(AUC)이 젊은 건강한 성인에 비하여 약 69% 증가하였습니다. 그러나, 3상 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 226명 중 21명의 65세 이상인 환자(9.3%)에 대해 유효성 및 안전성을 비교한 결과, 고령자들과 젊은 성인 환자들 사이에 전반적인 차이는 없었습니다. 따라서, 70세 이하인 고령자에 대하여 용량 조절이 필요하지 않다고 사료되나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없습니다.
○ 아토르바스타틴
65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(C_{max} 40 %증가, AUC 30 %증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였습니다. 고령자는 심근병증에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 합니다.

10. 간장애 환자에 대한 투여
경증 및 중등증의 간장애 환자를 대상으로 수행된 임상약리시험결과, 경증인 경우 건강인에 비해 피마사르탄의 C_{max}는 약 20% 감소, AUC는 약 10 % 증가하였으나, 중등증의 간장애 환자에서는 C_{max}가 약 6.5배 증가, AUC가 약 5배 증가하였습니다. 따라서 중등증~중증의 간장애 환자에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다.

11. 과량 투여시의 처치
○ 피마사르탄 : 이 약의 과량투여에 대한 경험은 없습니다. 과량복용으로 인해 가장 빈번히 나타날 수 있는 증상은 저혈압, 가슴 두근거림 등이며, 부교감종분성 자극이 일어나는 경우는 서맥이 발생할 수 있습니다. 증상이 있는 저혈압이 발생할 경우, 이에 대한 보조적인 치료를 시작해야 합니다. 이 약이 혈액투석으로 제거되는지 여부는 알려지지 않았습니다.
○ 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없습니다. 과량복용시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 합니다. 간기능 검사 및 혈청 CK치를 모니터링하여야 합니다. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관합니다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
(1) 피마사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로, 안지오텐신 II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타냅니다.
(2) 아토르바스타틴 : HMG-CoA 환원효소 저해제로, 콜레스테롤의 전구체인 메발로네이트의 합성을 억제합니다.
2) 약동학적 정보
(1) 이 약(피마사르탄/아토르바스타틴)과 기허가된 의약품(피마사르탄 단일제와 아토르바스타틴 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었습니다. 총 56명의 건강한 성인에게 2제복합제 또는 기허가된 의약품으로서 피마사르탄120mg과 아토르바스타틴 40mg을 공복시 단회투여하였습니다.(3×3 부분반복, 교차시험) 혈중 피마사르탄, 아토르바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUClast, C_{max})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었습니다.
(2) 피마사르탄과 아토르바스타틴의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학 시험이 1편 수행되었습니다. 총 35명의 건강한 성인이 참여하였으며, 피마사르탄 120mg, 아토르바스타틴 40mg 각각을 단독 또는 병용하여 7일씩 복용하였습니다(3기교차반복시험). 시험결과 아토르바스타틴의 존재 하에서 피마사르탄의 C_{max}는 약 2.18배, AUC는 약1.35배 증가하였으며, 피마사르탄 존재 하에서 아토르바스타틴의 C_{max}는 약 1.82배, AUC는약 1.12배, 활성대사체의 C_{max}는 2.68배, AUC는 1.35배가 증가하였습니다.
3) 임상시험 정보
고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 133명을 대상으로 8주 동안 피마사르탄/아토르바스타틴 병용 투여 또는 피마사르탄 단일제 또는 아토르바스타틴 단일제의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 평행군 시험이 1편 수행되었습니다.
시험대상자들은 무작위배정 전에 4주 이상의 치료적 생활습관 교정을 실시한 후, 좌위수축기 혈압이 140 mmHg 이상이고, LDL-C가 NCEP ATP III 위험도에 따른 기준에 적합한 대상자가 이 약(피마사르탄/아토르바스타틴 120 mg/40 mg) 병용 투여군 또는 피마사르탄 120 mg 투여군 또는 아토르바스타틴 40 mg 투여군에 무작위배정 되었습니다.
공동 일차 유효성 평가변수로서 아토르바스타틴 투여군 대비 이 약의 SiSBP 변화량(mmHg)과 피마사르탄 투여군 대비 이 약의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였습니다.
일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 SiSBP 변화량 및 LDL-C 수치 변화율을 기저치의 평균값을 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA)을 실시하였을 때, 시험군에서의 SiSBP 변화량 및 LDL-C 변화율은 각각의 대조군 대비 우월함을 입증하였습니다(각 P=0.014, P<0.0001)
[기저치 대비 8주후 좌위수축기혈압 변화량 (mmHg)]

	시험군†(N=43)	대조군2†§(N=45)
변화율(LS mean±SE)	-13.79±2.40	-5.00±2.34
군간 변화율(LS mean±SE)차이* (95% 신뢰구간)	-8.78±3.35 (-15.45, -2.12)	
p-value	0.0104	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 피마사르탄 120mg/아토르바스타틴 40mg 병용투여군
§ 아토르바스타틴 40mg 투여군
[기저치 대비 8주후 평균 LDL-C 변화율 (%)]

	시험군†(N=43)	대조군1‡(N=43)
변화율(LS mean±SE)	-45.51±2.60	-6.13±2.60
군간 변화율(LS mean±SE)차이* (95% 신뢰구간)	-39.38±3.69 (-46.71, -32.04)	
p-value	<0.0001	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 피마사르탄 120mg/아토르바스타틴 40mg 병용투여군
‡ 피마사르탄 120mg 투여군
4) 독성시험정보
(1) 반복투여독성
랫드에서 시험물질(피마사르탄/아토르바스타틴)을 13주간 경구 투여한 반복투여독성시험이 실시되었고, 각 단일 성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았습니다.
(2) 생식발생독성
○ 피마사르탄
랫드의 수태능 및 초기 배발생, 모체 기능 및 출생전후 발생에 대한 생식독성시험결과, 최대 1,000 mg/kg/day 투여시 랫드의 수태능력 및 태자의 발생, 태자의 성장 및 기능발달에 유의한 영향을 미치지 않았으며, 최기형성에 대한 증거는 없었습니다.
○ 아토르바스타틴
아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었습니다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140배 용량이었습니다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상이 증가되었습니다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생산 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었습니다.
(3) 발암성 및 변이원성
○ 피마사르탄
이 약을 마우스와 랫드에 2년간 경구투여시 발암성은 나타나지 않았습니다. 최대 시험용량은 마우스에서 100 mg/kg/day, 랫드에서 1,000 mg/kg/day으로, 평방미터 당 밀리그램 기준으로 볼 때 사람 최대 투여 권장량인 120 mg/day에 대해 4배(마우스), 약 81배(랫드)였습니다. 또한 변이원성 및 염색체 이상이 관찰되지 않았습니다.
○ 아토르바스타틴
아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80 mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0-24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발암성이 없었습니다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였습니다. 전신노출은 AUC0-24 에 기준 6~11배 높았습니다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상 최고권장용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였습니다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았습니다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었습니다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었습니다.
(4) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막슬상 섬유의 왈러변성)을 유발합니다.
① 120 mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었습니다. 280 mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었습니다.
② 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었습니다.
③ 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰됩니다.

저장방법
기밀용기, 실온(1~30℃)보관

포장단위
30정

※ 만약 구입 당시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.
※ 본 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 www.boryung.co.kr 또는 소비자상담실에서 확인할 수 있습니다.
※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.
※ 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의 및 보고하여 주시고, 동일 기관(14-3330/1644-6223)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.
※ 사용(유효)기한이 경과한 제품은 사용하지 마시기 바랍니다.

소비자상담실 수신자부담전화 : 080-708-8088
첨부문서 작성일자 : 2023년 02월 28일

BORYUNG Daewon 대원제약

제조 및 판매자 : (주)보령 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109
공동판매자 : 대원제약(주) 서울특별시 성동구 천호대로 386