

근위약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다(특히 무기력 혹은 열을 동반하는 경우). 아토르바스타틴은 CYP3A4가 현저하게 상승하거나, 급성할지 진단 또는 의심되는 경우 투여를 중단하여야 한다. HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여하는 동안 근질환의 위험은 사이클로스포린, 피브레이트 등, 에리스로마신, 니아신, 아즐레 항진균제와 병용투여시 그 위험이 증가한다. 이 약물들의 대부분은 cytochrome P450 3A4 대사 및/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 생체내 변환된다. 사이클로스포린, 마크로라이드 항생제 및 아즐레 항진균제는 이약과 병용 투여 시 신중하여야 한다. 피브레이트수용체, 혹은 지질변환효소의 니아신과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 지효성의 유익성이 위험성을 상회하는지 를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통, 근간성 또는 근위약(특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후 를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 사용용량의 감소가 고려되어야 한다. 푸시딘산을 투여하는 동안에는 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 적절할 수 있다. 주기적인 CFXs 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근질환의 발생을 막는다는 확신은 없다. 이 약은 아토르바스타틴 성분외에 CFX를 상승시킬 수 있다. 이 계열의 다른 약물들과 마찬가지로, 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능 부전지 혈중근균농도를 유발하는 경우 가 드물게 나타났다. 신기능 부전에 대한 병력은 혈중근균농도 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들에게 근골격계 영향에 대한 면밀한 모니터링이 도울 이 될 수 있다. 급성 및 심각하게 여겨지는 근질환 또는 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능부전의 발현을 쉽게 하는 위험인자(중증의 급성간염, 저혈압, 주로 외과수술, 외상, 심각한 대사장애, 내분비 및 전염적 장애, 저여과 및 발작)가 있는 환자는 이 약의 투여를 일시적으로 보류 또는 중단하여야 한다.

9) 출혈성 뇌졸중: 임상동태 관찰환의 병력은 있으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg을 사용용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post-hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸 중의 발현이 높다는 보고가 있었다.(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여진다.(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나, 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심장질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

- 10) 국내에서 시행한 6년동안 실시한 차등분석 조사결과와 다음과 같다.
- 앞날사상성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 차등 분석 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78%(205례/11,535례)로 보고되었다. 이중 시간전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었다.
 - 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 차등 분석 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%/97례(265례)로 보고되었다. 이중 시간전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체중증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다.
- 11) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 정신신경계: 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
 - 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
 - 비노출생식기: 성적 기능이상

4. 일반적 주의

- 1) 성별: 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(C_{max})는 약20% 높고 AUC는 약10% 더 낮은 농도와 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남 성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이를 없었다.
- 2) 신부전: 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않았다.
- 3) 간부전: 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B) 환자도 경우 현저하게(C_{max}가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.
- 4) 간염: 이 약의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 오심, 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, 비 생상성 가침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발진이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
- 7) 다른 약물과의 병용투여: 아토르바스타틴을 사이클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다.

5. 상호작용

- 1) 다른 HMG-CoA환원효소 저해제로 치료 중에 피브레이트 계열, 겐피보로질, 에리스로마신, 아즐레 항진균제 혹은 지질변화 용량의 니아신 등과 병용투 여시 근질환의 위험이 증가 되었다. 이런 종류의 많은 약물들이 cytochrome P450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 대사된다.
- 2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제에, 사이클로스포린과 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 근질환과 같은 이상 반응의 위험성을 증가시킨다.
- 3) 이 약을 cytochrome P450 3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드 항생제 및 아즐레 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도 증가로 인한 근육병증에 대한 위험이 증가할 수 있으므로 병용투여하지 않는다. 아토르바스타틴에 대한 cytochrome P450 3A4 유도제(리팜핀 또는 페니토인)의 영향에 대하여는 알려지지 않았다.
- 4) 이 약을 cytochrome P450 3A4 유도제와 병용 투여시 (예, 에파비렌즈, 리팜핀) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜핀의 이중 상호작용의 기 전 때문에 (cytochrome P450 3A4 유도 및 hepatic-uptake transporter OATP1B 억제) 아토르바스타틴과 리팜핀을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 바람직하다. 리팜핀 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.
- 5) 이 약과 항혈소판제 또는 혈당강화제 또는 estrogen대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.
- 6) 약물수송체 저해제: 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B수송체의 기질이다. OATP1B저해제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가 시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day와의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다.
- 7) 디ாக시나: 아토르바스타틴 10mg과 디ாக시나 디ாக시나 항정상태의 혈장 디ாக시나 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나, 80 mg 아토르바스타틴을 디ாக시나과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디ாக시나 농도는 약 20%정도 증가되었다. 디ாக시나 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 한다.
- 8) 에리스로마신, 콜레리소라마이신 건강인간의 경우 아토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4 억제제로 알려진 에리스로마이신(일회 1회 500 mg) 또는 콜레리소라마이신(2회, 1회 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다.
- 9) 경구피임제: 노르에티드론 및 에치닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티드론 및 에치닐에스트라디올의 AUC가 약 30%, 20% 씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.
- 10) 콜레스테롤: 콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아진다. 그러나, 이 약제제를 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하시키는 증가하였다.
- 11) 제제간: 이 약과 마르니솔 그리고 알부미나이드를 함유하는 경우로 제산제(antacid) 한약제와 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였다. 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 12) 와파린: 아토르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
- 13) 페니토인: 이 약과 페니토인의 수컷 용량 병용투여는 페니토인의 청소율에 거의 영향을 미치지 않았다.
- 14) 시메티딘: 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 15) 안티피린: 아토르바스타틴은 안티피린의 약물동태에 영향을 미치지 않기 때문에 같은 cytochrome isozyme을 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.
- 16) 아지스로마이신: 아토르바스타틴(일회 1회 10mg)과 아지스로마이신(일회 1회 500mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
- 17) 안티진: 건강인간에서 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80mg과 일회 10mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18% 증가하였 으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
- 18) 테르페노이드: 아토르바스타틴과 테르페노이드의 병용투여시 테르페노이드의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
- 19) 프로테아제저해제: 아토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프로테아제저해제와 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도 증가 와 연관된 것으로 나타났다.
- 20) 유틸리제: 아토르바스타틴 40mg과 유틸리제(240mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
- 21) 이트라코나졸: 아토르바스타틴(20~40mg)과 이트라코나졸(200mg)과의 병용 투여시 아토르바스타틴의 AUC의 증가와 연관되었다.
- 22) 자몽주스: 자몽주스는 하나의 cytochrome P 3A4를 억제하는, 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나일 경우(하루 1.2리터 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
- 23) 푸시딘산: 비록 아토르바스타틴과 푸시딘산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시험 후 경험에서 혈중근균농도와 같은 증상의 근육약이 보고되었다. 이런 확신은 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.
- 24) 기타: 임상시험에서 아토르바스타틴은 항고혈압약물 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

6. 임부에 대한 투여

이 약의 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.

7. 수유부에 대한 투여

이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안된다.

8. 소아에 대한 투여

1) 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성, 유효성은 연구되지 않았으며, 실험관계 결과에 대한 장기적인 영향은 알려지지 않았다.

2) 소아환자에 관한 약학적 자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났다(C_{max} 40%증가, AUC 30%증가). LDL-콜레스테롤 저하효 과는 젊은 성인군과 유사하였다.

10. 과량투여

아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 치료방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대조요법을 시행하여야 한 다. 긴가늠 검사 및 혈청 CFX치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈당장애 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 기타전임상 안전성 자료

- 1) 발달성 변이성, 수태능: 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 한산한 제종 기준으로 인체의 최고용량 (80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치0~24를 기준으로 8~16 배 고통용량 사용한 랫드 실험에서 발달성이 없었다. Kg당 mg으로 한산한 제종기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 기간의 마우스 시험 결과의 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포암, 암컷은 간세포암의 발생률이 증가하였다. 전신노출은 AUC0~24 에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적 으로 유사한 또는 다른 용량은 마우스 및 랫드에 kg당 mg으로 한산한 제종 기준으로 해당 임상최고관장용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종 의 시험관내 시험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스트 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스트 폐세포상에서 암세포 이식을 유익적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫드 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫드에서 수태능, 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 한산한 인체사용 최고관장용량의 100~400배 용량이었다. 수컷 랫드에 대한 성숙독성시험에서 1주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자 이상이 증가되었다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2주간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파타르미, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.
- 2) 중추신경계 독성: 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 신경병생성(말초신성 섬유 의 말초병변)을 유발한다.
- ① 120mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 신장경 공포형성이 관찰되었다.
 - ② 2주간 시험의 수컷 개(20리: 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 단 회 감각성경련이 관찰되었다.
 - ③ 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백질 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 물질유지 면에서 비합리적이지 않으므로 이를 주의한다.

[포장단위] 30정, 100정

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

- ※ 의약품은 임박한 품질관리를 위한 저품이 공적거래위원회고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. 만약, 구입 시 사용(유효)기한이 경과되 었거나 변질·변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환해 드립니다.
- ※ 첨부문서 개주의 갯에 일고, 의약품과 함께 보관하십시오.
- ※ 가장 최근 개정된 제품설명서의 내용 등 본 제품에 대한 정보는 식약청 의약품사이트 (<http://ezdrn.mda.go.kr>) 또는 당사 홈페이지(<http://www.dkpharm.co.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.
- ※ 제품에 관한 의문사항은 통국제약(주) 소비자 상담실(☎080-777-5678 : 수신자 요금 부담)로 문의하여 주십시오.

설명서 최종 개정 연월일 : 2010. 11. 10

제조의회사

통국제약

충청북도 진천군 공평면 주천리 438-6

제조사

(주)유영제약

충청북도 진천군 공평면 주천리 438-7