The best Choice of Hyperlipidemia

아토스틴정/
아토스틴정20mg

(무수아토르바스타틴칼슘)

아토스틴정/아토스틴정20mg 은 합성지질저하제로, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A(HMG-CoA) 환원효소의 선택적, 상경적 저해제입니다. 이 환원효소는 콜레스테롤 생합의 초기속도 조절 단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 합니다.

【성분 · 함량】

아토스틴정 1정 중

무수아토르바스타틴칼슘(별규)	10.36mg
(아토르바스타틴으로서	10mg)

아토스틴정20mg 1정 중

무수아토르바스타틴칼슘(별규)	20.72mg
(아토르바스타틴으로서	20mg)

【성 상】 흰색의 타원형 필름코팅정

【효능 · 효과】

1. 다음의 심혈관계 질환에 대한 위험성감소

1) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의
가. 심근경색증에 대한 위험성 감소 나. 뇌졸중에 대한 위험성 감소 다. 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소

2) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의
가. 심근경색증에 대한 위험성 감소 나. 뇌졸중에 대한 위험성 감소

3) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의
가. 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소 나. 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소 다. 혈관재생술에 대한 위험성 감소 라. 울혈성심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
마. 협심증에 대한 위험성 감소

2. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증(Fredrickson Type Ⅱa 및 Ⅱb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL- 콜레스테롤, 아포-B 단백, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제

3. 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type Ⅳ)의 식이요법 보조제

4. 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증 (Fredrickson Type Ⅲ)

5. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 이런지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

6. 식이요법에도 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 만10세-만17세의 소아환자(여성의 경우 초경 이후의 환자)의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제

가. LDL-콜레스테롤이 여전히 190mg/dL 이상 (≥ 190mg/dL) 이거나 나. LDL-콜레스테롤이 여전히 160mg/dL 이상 (≥ 160mg/dL) 이고,
조기 심혈관 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심혈관계 질환의 위험인자가 있는 경우

【용법 · 용량】

아토르바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증 환자(Fredrickson Type Ⅱa 및 Ⅱb형)

이 약의 권장 초회 용량은 1일 1회 10mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20mg 또는 40mg (45% 이상의 LDL-콜레스테롤치 감소가 요구되는 경우에 한함)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 10mg ~ 80mg의 용량범위로 투여하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투여할 수 있다. 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4주안에 지질수치 들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스 테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.

2. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자 (만10세~만17세)

권장 초회용량은 1일 10mg이며, 권장 최대용량은 1일 20mg이다. (소아환자군에서 20mg보다 고용량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 적절히 증감한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다.

3. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

이 약의 투여용량은 1일 1회 10mg ~ 80mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병행하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여한다.

4. 신부전환자 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.

5. 노인환자 : 70세 이상의 노인 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 구성 성분에 과민한 환자

2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 트랜스아미나제치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자

3) 근질환 환자

4) 임부, 수유부, 피임제를 사용하지 않는 가임여성
출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucosegalactosemalabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.(유당함유제제에 한함)(아토스틴정10mg에 한함)

2. 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 크레아티닌포스포키나아제(CPK) 수준을 측정하여 신중히 투여해야 한다.
- 신기능 손상 또는 신장애 기왕력이 있는 환자 - 갑상선기능저하증 환자 - 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자 - 스타틴계열이나 피브리트(fibrate)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자 - 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우 - 70세를 초과하는 노인으로 횡문근융해증의 소인이 있는 환자

3. 이상반응

1) 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2% 미만의 환자에서 발생하였다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,066명의 환자(리피토 투여군 8,755명 대 위약 투여군7,311명)가 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여받았으며, 위약 투여군의 4.0%와 아토르바스타틴 투여군의 5.2%에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.

2) 위약 대조임상연구에 참여한 환자 중 아토르바스타틴과 관련한 가장 흔한 이상반응(1% 이상)은 다음과 같다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
- 전신: 무력감 - 감염 : 코인두염 - 대사계 : 고혈당증 - 소화기계 : 소화불량, 오심, 고창(헛배부름), 변비, 설사, 복통
- 호흡기계: 인두 · 후두 통증, 코피 - 정신 · 신경계: 두통, 불면증 - 근골격계 및 결합조직 : 근육통, 관절통, 사지통, 근 · 골격계 통증, 근육경련, 관절종창
- 검사: 간기능 검사이상, 혈중 크레아티닌포스포키나제 증가

3) 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 부수적인 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
- 정신신경계 : 악몽 - 안구이상 : 시야 흐림 - 귀 및 미로 : 이명
- 소화기계: 구토, 복부이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위 • 십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후중(배설 뒤 남는 통증)
- 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 비출혈
- 신경계: 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광과민증, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진
- 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CPK 상승, 혈중 미오글로빈상승
- 피부 및 부속기계: 소양증, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양
- 비뇨생식기계: 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 뇨 저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨
- 대사 및 영양장애: 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
- 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종
- 특수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착
- 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
- 내분비 : 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
- 신장 : 칼륨상승, BUN상승
- 기타 : 뇌경색, 동계, 빈맥
- 검사 : 소변 중 백혈구 양성

4) 소아환자 (만10세 - 17세) (아토르바스타틴정제 10, 20mg에 해당)
이형 가족형 고지혈증을 가진 만 10세~17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응 프로파일은 일반적으로 위약군에서 나타난 것과 유사하였다. 약물과의 인과 관계와 상관없이 양쪽 그룹 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 감염이었다.

5) 위에 명시되지 않은 것으로서 시판 후 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 전신: 권태감, 피로
- 근골격계: 관절통, 횡문근융해증, 요통, 건파열
- 신경계: 지각감퇴, 미각이상
- 피부 및 부속기계: 수포성 발진, 다형홍반, 중독성표피박리, 스티븐-존슨증후군
- 대사 및 영양장애: 말초부종, 체중증가
- 면역계: 알레르기 반응(아나필락시스)

6) 혈장크레아티닌 포스포키나제(CPK) 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, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였다.

7) 간에대한 영향 : 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. 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 같이 혈청트랜스아미나제의 증가(정상상한치의 3배 이상)가 아토르바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이러한 상승은 용량 비례적이었고, 가역적이었다. 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 주기적으로 간기능 검사를 하여야 한다. 간손상의 증상증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 실시하여야 한다.

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER

트랜스아미나제치의 증가를 보이는 환자는 이러한 비정상치가 해소될 때까지 모니터링하여야 한다. 시판전 및 시판후 임상시험에서 아토르바스타틴을 10, 20, 40, 80mg 투여 후 간기능에 대한 모니터링이 이루어졌다. 혈청 트랜스아미나제치의 계속적인 증가(정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남)가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 발생하였다. (10mg투여군 0.2%, 20mg투여군 0.2%, 40mg투여군 0.6%, 80mg투여군 2.3%). 혈청 트랜스아미나제치의 증가는 일반적으로 황달, 다른 임상 증상 또는 증후와 연관되지 않았다. 아토르바스타틴의 용량감소, 일시적인 투여중단 또는 투여 중단시 트랜스 아미나제치는 투여전의 수치로 회복되었다. 대부분의 환자들은 후유증 없이 감소된 용량의 아토르바스타틴으로 치료를 계속하였다. 트랜스아미나제치, ALT 혹은 AST가 정상상한치의 3배 이상 증가한 경우 아토르바스타틴의 투여용량을 감소시키거나 투여를 중단하여야 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.

8) 근골격계에 다한 영향 : 아토르바스타틴을 투여한 환자에서 근육통 및 단순한 근질환이 보고된 바 있다. CPK치의 상승이 나타나는 모든 환자에서 근질환 (CPK가 정상상한치의 10배 이상 증가하며 근육통 확산, 근긴장, 근위약등이 나타나는 것으로 정의됨)이 발생하는지 고려하여야 한다. 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근위약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다(특히 무기력 혹은 열을 동반하는 경우). 아토르바스타틴은 CPK치가 현저하게 상승하거나, 근질환이 진단 또는 의심되는 경우 투여를 중단하여야 한다. HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여하는 동안 근질환의 위험은 사이클로스포린, 피브릭산 유도체, 에리스로마이신, 니아신, 아졸계 항진균제와 병용투여시 그 위험이 증가한다. 이 약물들의 대부분은 cytochrome P450 3A4 대사 및/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 생체내 변환된다. 사이클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제는 이약과 병용 투여시 신중하여야 한다. 피브릭산유도체, 혹은 지질변화용량의 니아신과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통, 근긴장 또는 근위약(특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 아토르바스타틴의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 푸시딘산을 투여하는 동안에는 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 적합할 수 있다. 주기적인 CPK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근질환의 발생을 막는다는 확신은 없다. 이 약은 아토르바스타틴 성분에 의해 CPK를 상승시킬 수 있다. 이 계열의 다른 약물들과 마찬가지로, 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능 부전이 횡문근융해증을 유발하는 경우가 드물게 나타났다. 신기능부전에 대한 병력은 횡문근융해증 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들에게 근골격계 영향에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다. 급성 및 심각하게 여겨지는 근질환 또는 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능부전의 발전을 쉽게 하는 위험인자(중증의 급성간염, 저혈압, 주로 외과수술, 외상, 심각한 대사장애, 내분비 및 전해질 장애, 제어되지 않는 발작)가 있는 환자는 이 약의 투여를 일시적으로 보류 또는 중단하여야 한다.

9) 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 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 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

10) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다.

- 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78%(205례/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상 시험에서 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 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.

11) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상

4. 일반적 주의

1) 성별: 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약20% 높고 AUC는 약10% 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(Childs-Pugh B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 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, 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) 다른 약물과의 병용투여 : 아토르바스타틴을 사이클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다.

5. 상호작용

1) 다른 HMG-CoA환원효소 저해제로 치료 중에 피브릭산 유도체(예, 겜피브로질), 에리스로마이신, 아졸계 항진균제 혹은 지질변화 용량의 니아신 등과 병용투여시 근질환의 위험이 증가 되었다. 이런 종류의 많은 약물이 cytochrome P450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 대사된다.

2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 사이클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용율을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

3) 이 약을 cytochrome P450 3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도 가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다. 아토르바스타틴에 대한 cytochrome P450 3A4 유도제(리팜피신 또는 페니토인)의 영향에 대하여는 알려진 바 없다.

4) 이 약을 cytochrome P450 3A4 유도제와 병용 투여시 (예, 에파비렌즈, 리팜핀) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜핀의 이중 상호작용의 기전 때문에 (cytochrome P450 3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜핀을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜핀 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.

5) 이 약과 항고혈압제 또는 혈당강하제 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 OATP1B1수송체의 기질이다. OATP1B1저해제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가 시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10mg과 사이클로스포린 5.2mg/kg/day와의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다.

7) 디곡신: 아토르바스타틴 10mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나, 80mg아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신 농도는 약 20%정도 증가되었다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.

8) 에리스로마이신, 클래리스로마이신: 건강인의 경우 아토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4 억제제로 알려진 에리스로마이신(1일 1회 500mg) 또는 클래리스로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다.

9) 경구피임제: 노르에친드론 및 에치닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에친드론 및 에치닐에스트라디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.

10) 콜레스티폴: 콜레스티폴과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌다. 그러나 이 약제들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.

11) 제산제: 이 약과 마그네슘 그리고 알루미늄 하이드록시드를 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 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) 페니존: 이 약과 페니존의 수회 용량 병용투여는 페니존의 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 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.

16) 아지스로마이신: 아토르바스타틴(1일 1회 10mg)과 아지스로마이신(1일 1회 500mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.

17) 암로디핀: 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80mg과 암로디핀 10mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.

18) 테르페나딘: 아토르바스타틴과 터르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.

19) 프로테아제저해제: 아토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프로테아제저해제와의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도 증가와 연관이 있는 것으로 나타났다.

20) 딜티아젬: 아토르바스타틴 (40mg)과 딜티아젬 (240mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴 의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.

21) 이트라코나졸: 아토르바스타틴(20~40mg)과 이트라코나졸(200mg)과의 병용 투여시 아토르바스타틴의 AUC의 증가와 연관되었다.

22) 자몽주스: 자몽주스는 하나이상의 cytochrome P 3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽쥬스 섭취량이 지나칠 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 시판 후 경험에서 횡문근융해증과 같은 중증의 근육이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.

24) 기타: 임상시험에서 아토르바스타틴은 항고혈압약물들 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었습니다. 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, 심혈관계 결과에 대한 장기적인 영향은 알려지지 않았다.

2) 소아환자에 관한 약동학 자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

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.

10. 과량투여

아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 CPK치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 기타(전임상 안전성 자료)

1) 발암성, 변이성, 수태능: 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치0-24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫드 실험에서 발암성이 없었다. kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였다. 전신노출은 AUC0-24 에 기준 6-11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫드에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 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 햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫드 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫드에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫드에 대한 생식독성시험에서 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) 중추신경계 독성: 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막슬상 섬유의 왈러변성)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 시신경 공포형성이 관찰되었다.

② 2년간 시험의 수컷 개(2마리): 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었다.

③ 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 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 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

【저장방법 및 사용기한】 기밀용기, 실온(1-30℃) 보관, 2년

【포장단위】 아토스틴정 : 30T, 100T 아토스틴정 20mg : 30T, 100T

【반품 및 교환】 본제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용(유효)기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 의약품이 발견될 경우 구입한 약국 또는 본사(☎02-6207-6114)를 통하여 교환하여 드립니다.

본 설명서 개정년월일 이후의 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.yypharm.co.kr)에 명시되어 있으며, 또한 본사로 문의하실 수 있습니다.

설명서 개정년월일 : 2010.10.19
P3651010 P3691010

YOOYOUNG PHARMACEUTICAL
유영제약
제조발매원 : (주)유영제약
충청북도 진천군 광혜원면 죽현리 492-17

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER