

# 아제티브® 정 10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg

전문의약품

## 에제티미브/아토르바스타틴

## AZETIBE®



**[원료약품 및 그 분량] 이 약 정 중**  
**10/10mg:**  
 • 유효성분: 에제티미브(USP) -----10mg  
   아토르바스타틴칼슘(USP) ----- 10.85mg (아토르바스타틴으로서 10mg)  
 • 동물유래성분: 유당수화물(소·우유)

**10/20mg:**  
 • 유효성분: 에제티미브(USP) ----- 10mg  
   아토르바스타틴칼슘(USP) ----- 21.70mg (아토르바스타틴으로서 20mg)  
 • 동물유래성분: 유당수화물(소·우유)

**10/40mg:**  
 • 유효성분: 에제티미브(USP) -----10mg  
   아토르바스타틴칼슘(USP) ----- 43.40mg (아토르바스타틴으로서 40mg)  
 • 동물유래성분: 유당수화물(소·우유)

• 기타 첨가제(공통): 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 옥타다이옥센(03828796), 지분글리콜산나트륨, 침강탄산칼슘, 크로스카멜로스나트륨, 포보본, 폴리크사베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스

[생성] 탄색의 타원형 필름코팅정

**[효능·효과]**  
 원발성 고콜레스테롤혈증  
 원발성 고콜레스테롤혈증(이형지방 가축형 및 버가축형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(HDL-C, apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, LDL-콜레스테롤(HDL-C을 포함하지 않음)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 유익성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 이 약은 이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V에 대해서는 연구되지 않았다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다(사용상의 주의사항 중 14. 전문가를 위한 정보, 이상지질혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline) 요약)항 참조).

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인을(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 심장질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물(progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid))을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사 시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치≥400mg/dL(수치≥4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초유지분포로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 금식 관찰동맥 사고로 일일할 경우에는 임혈 시 혹은 임혈 후 24간이 이내로 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시에 LDL-C 저치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

**[용법·용량]**  
 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.  
 이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다.  
 이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.  
 원발성 고콜레스테롤혈증  
 이 약의 용량범위는 1일 10/10mg-10/40mg이다. 초효용량으로 1일 10/10mg 또는 10/20mg 이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소를 더 많이 요구되는 환자의 경우, 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 이 약의 투여를 시작할 때 또는 용량을 조정할 때에는 2주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절한다.

**[사용상의 주의사항]**

**1. 경고**  
 아토르바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생한 경우는 사용하는 약(예, 종종 급성 감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 혈당)을 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다(5. 일반적 주의 참조).

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**  
 1) 이 약의 구성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자  
 2) 활동성 간질환 환자 또는 활동 아마노전일효소 수치가 원위법령으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자(5. 일반적 주의 참조)  
 3) 간질환 환자  
 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조)  
 5) 글루카프라비르 및 피르렌타시비르를 투여중인 환자  
 6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 모든 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

**3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**  
 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자  
 2) 중증 또는 중증의 간기능 장애 환자  
 3) 당뇨와 같은 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자  
 4) 신기능 손상 또는 신장애 병력  
 5) 갑상선기능저하증  
 6) 유전적으로 근질환 병력 또는 가족력  
 7) 스타틴 계열 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력  
 8) 간질환의 병력 또는 상형원의 혈중유을 섭취하는 경우  
 9) 70세를 초과하는 고령자도 횡문근융해의 요인을 가진 경우  
 10) 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우  
 4) 피브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자

**4. 이상반응**  
 이 약(아토르바스타틴과 에제티미브)에 대한 아토르바스타틴 단일제 대조 임상시험은 385명의 원발성 이상지질혈증 환자를 대상으로 진행되었다. 8주간의 치료를 완료한 시험대상자 중 NCEP ATP III의 LDL-C 목표에 도달한 310명을 대상으로 안정기 임상시험을 진행하였다. 치료기 동안 이 약 또는 아토르바스타틴을 투여한 377명 중 49명(13.00%)에서 총 58건의 이상반응이 관찰되었다. 이 중 약물투여 중단이 필요한 빈도 이상반응은 'GGT 증가' 1건이었다. 다음 표는 아토르바스타틴 단일제 대조 임상시험에서 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자(191명)의 1% 이상에서 보고되는 이상반응의 발생빈도를 요약한 것이다.

<표 1> 인과관계와 상관없이 치료기 동안 이 약을 투여한 환자 191명의 1% 이상에서 발생한 이상반응

감염 및 침습 비인두염	0.54	1.05
호흡기, 흉부 및 종격동 장애 기침	1.08	1.05
피부 및 부속기계 가려움	0	1.05

\*이 약의 구성분은 병용 투여한 아토르바스타틴 단일제 대조 임상시험 191명 용량

8주간의 치료를 완료한 후 적절한 환자들에 대해 추가로 12주간 이 약의 구성분인 아토르바스타틴과 에제티미브를 병용투여(10/10~10/40mg)하였다. 다음 표는 안정기 임상시험에서 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자(310명)의 1% 이상에서 보고되는 이상반응의 발생 빈도를 요약한 것이다. 안정기 투여 시 전반적인 안전성 양상은 치료기와 유사하였다.  
 <표 2> 인과관계와 상관없이 안정기 동안 이 약을 투여한 환자 310명의 1% 이상에서 발생한 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약%, n=310) †	
감염 및 침습 비인두염	1.61	
신경계 장애 어지러움	1.29	
혈관계 장애 고혈압	1.61	
대사계 당뇨	1.29	

191명 용량  
 아래에 명시된 정보는 아토르바스타틴 및 에제티미브 각각의 성분에 대한 임상시험 및 시험 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

- 아토르바스타틴에서 수집된 정보  
 1) 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 투여기간의 중앙값은 53주였으며 16,066명의 환자(아토르바스타틴 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명) 중 인과관계와 상관없이 이상반응으로 인하여 약물을 투여를 중단한 비율은 아토르바스타틴 투여군에서 5.2% 위약 투여군에서 4.0%였다.  
 2) 임상시험 및 시판용 조제에 기초하여 이 약의 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(≥ 1/100,000)  
 (1) 전신: 때때로 무력감, 권태감, 기침증후, 말초부종, 피로, 발열  
 (2) 호흡: 자주 코인두염  
 (3) 대사계: 자주 고칼슘증, 때때로 저칼슘증, 체중증가, 식욕부진  
 (4) 소화기계: 자주 배부, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 헛장염  
 (5) 호르몬계: 자주 인두우두 통증, 고피  
 (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, 근골격계 통증, 근육경련, 관절염, 동통증, 때때로 목통증, 근육피로, 팔에 의한 함혈증, 드물게 근육병증, 근육의 혈근근육염, 힘줄장애, 근육파괴, 매우 드물게 루소프양 증후군, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증  
 (9) 혈액 및 림프계: 드물게 혈소판감소증  
 (10) 혈액학: 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스  
 (11) 간담도계: 때때로 간염, 드물게 담낭염, 매우 드물게 간부전  
 (12) 눈: 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애  
 (13) 귀: 때때로 이명, 매우 드물게 청력상실  
 (14) 피부 및 부속기계: 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 혈관신장성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막만중증구스틴(스틴스-존슨 증후군), 독성피부피사증(에리젼증후군)  
 (15) 생식기계: 매우 드물게 여성형 유방  
 (16) 검사: 자주 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌키타아제 증가, 때때로 요중 백혈구 양성  
 ○ 아토르바스타틴에 대한 위약대조 임상시험 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, 헛장염, 담즙유출, 담즙유체성황양, 가능한 검사지 이상(혈청 ALT 수치외 증가), 위양성 장애, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강염, 구내염, 담낭염, 구순염, 위· 십이지장궤양, 연하근란, 후속변, 지은출혈, 이형중증(배설 뒤 난는 통증)

- (5) 호흡기계: 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡근간, 천식, 코피  
 (6) 신경계: 각기이상(지각이상), 말초신경병증, 환각증후군, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상공, 상악성 감각이상, 운동형이상, 사경, 인면마, 과운동증, 우울증, 긴장형질  
 (7) 근골격계 및 결합조직: 근육경련, 근육파괴, 근염, 빈두근, 관절염, 혈액양반, 간질염, 근육통, 목의 통증, 견우축, CK 상승, 혈중 미오글로빈 상승  
 (8) 피부 및 부속기계: 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부부조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부과염  
 (9) 비호르몬계: 기저기능, 요로간염, 빈도, 방광염, 혈뇨, 혈액근단, 신장결석, 야간뇨, 만성질환, 위양성기능, 점출혈, 알부민뇨, 유방염, 피부부, 두드러기, 빈두근, 신장염, 오실균, 대사, 급만도, 비정상식, 지각이상, 착색노  
 (10) 대사 및 영양장애: 저칼슘증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증, 근육통  
 (11) 전신이상 및 투여부위 이상: 권태감, 맥관신장성 부종, 홍통, 협심증, 인면부종, 열, 근육부진, 전신부종  
 (12) 특수조직: 악시, 이명, 인과관계 조절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착각, 미각상실, 미각도약  
 (13) 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈  
 (14) 내분비계: 테스토스테론 저하, 코르티코스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방  
 (15) 산기: 신경성증, BUN상승  
 (16) 기타: 뇌졸중, 심해전진, 빈맥  
 (17) 검사: 소변 손상 백혈구 양성  
 4) 혈청 크레아티닌키타아제 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 상관없이 시판 후 보고되었다. 그러나 임상시험에서 보고된 이상반응의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4%까지 나타났다. 이 환자 중 0.1%는 근육통, 민감성(tenness) 또는 쇠약 증후를 보였다.  
 5) 국내에서 시판용 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다.  
 (1) 일반사육성적조사: 11,535명을 대상으로 실시한 시판용 조사결과 이상반응의 발현빈도는 인과관계와 상관없이 1.78%(205명/11,535명)로 보고되었다. 이중 시판용 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중증지방혈증 7례, 인면부종 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 지루비모 1례가 보고되었다.  
 (2) 장기사용성적조사: 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 1,625명 장기사용성적결과 이상반응의 발현빈도는 인과관계와 상관없이 3.70%(97명/2,625명)로 보고되었다. 이중 시판용 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 인면부종, 저혈당증, 비단백질소증가가 각각 12례씩 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 간접성 폐질환과 같은 예외적 사례  
 (3) 비호르몬계: 성지 기능이상  
 (4) 내분비계: 당뇨병, 빈도는 위임자인 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6-6.9 mmol/L, BMI=30kg/m²; 중심지방수치 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 약을 사용중단 후 기억력이, 증상발생 시점(일-수 내) 및 증상개선(중간값) 3주는 편차가 있다.  
 7) 국내 지방적 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.  
 • AST 증가

○ 에제티미브에서 수집된 정보  
 임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험(단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 이 약은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율은 위약과 유사하였다.  
 1) 단독투여  
 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 2>에 나타내었다.

<표 2> 인과관계와 상관없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약%, n = 795)	에제티미브 10 mg%, n = 1691)
전신 피로	1.8	2.2
소화기계 복통 설사	2.8 3.0	3.0 3.7
감염 비인두염	1.8 2.1	2.2 3.6
근골격계 관절통 어려움	3.4 3.9	3.8 4.1
호흡기계 기침	2.1	2.3

\* <표 3>에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다. 위약 이상반응보다 낮은 빈도로 발생한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 3 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여  
 병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다.  
 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제만을 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노전아미노산 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. 에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 47명의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 3>에 나타내었다.

<표 3> 에제티미브에서 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%,n=259)	에제티미브 10 mg (%,n=262)	에제티미브+스타틴계 약물** (%,n=936)	에제티미브+스타틴계 약물** (%,n=925)
전신 어지러움 피로 두통	1.2 1.2 1.9 5.4	3.4 2.7 2.9 8.0	2.0 1.8 1.4 7.3	1.8 2.0 1.8 6.3
소화기계 복통 설사	2.3 1.5	2.7 3.4	3.1 2.9	3.5 2.8
감염 비인두염 부비동염 상기도 감염	1.9 1.9 1.0	3.1 4.6 13.0	2.5 3.6 13.6	2.3 3.5 11.8
근골격계 관절통 어려움 근육통	2.3 3.5 4.6	3.8 5.4 3.0	4.3 3.7 4.5	3.4 4.3 4.5

- \*HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브를 투여한 시작던 47명의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.  
 \*\*스타틴계 약물 중 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량  
 3) 페노피브레이트와 병용투여  
 다단계 이중점혈중 환자 578명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 유예군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노전아미노산의 임상적으로 중요한 상승(정상범위의 3배 이상, 지속적인) 발생률은(95% CI)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여에서 4.5%(1.9, 8.8), 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에서 2.7% (1.2, 5.4)였다. 담낭결석의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.8, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아티닌포스포키타아제(creatinine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.  
 4) 에제티미브 단독투여(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여(n=185)에서 약물과 관련하여 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다.(≥1/100, <1/10).  
 • 에제티미브 단독투여: 두통, 복통, 설사  
 • 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통  
 5) 시판 후 이상반응  
 페노피브레이트와 페노피브레이트 병용투여군: 복통  
 다른 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.  
 아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈과 병증을 포함할 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티닌포스포키타아제 수치 상승, 근육병증/횡문근융해(5. 일반적 주의항 참조), 간기능 이상, 위양성 수치, 신장염, 악부민노, 유방염, 피부부, 두드러기, 빈두근, 신장염, 오실균, 대사, 급만도, 비정상식, 지각이상, 착색노, 근육부진, 전신부종, 간지각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염  
 6) 국내에서 조사결과  
 국내에서 제조시기를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 흔하게 발견되는 인과관계와 상관없이 1.77%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었다. 유해사례 발현율은 이 약의 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었다.  
 이 약과 인과관계가 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반을 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT 증가 및 AST 증가가 각각 0.28%/10(명/3,536명, 62건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 62건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 52건), 구토 0.11%(4명/3,536명, 42건)으로 나타났다 그 밖에 0.1%미만이므로 보고된 약물유해반을 기관별로 분류하면 다음과 같다.  
 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종

- 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
- 소화계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위양장애, 위식도 역류성 질환, 헛장염
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근근력, 혼동
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 근육통
- 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비장비대
- 피부: 두드러기, 다형성 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전(신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능 검사이상

**5. 일반적 주의**  
 1) 근육병증/횡문근융해  
 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자(3. 다음 환자에는 신중히 투여해야 할 위험 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 유해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.  
 격렬한 운동 후 또는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 수치 해석시 오류우으로 CPK를 측정하지 않는다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5-7일 이후 이를 다시 측정해야 한다.  
 5-7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.  
 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 권태 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육약화, 입맛부진, 근육통, 구토, 트림, 헛장염 등의 증상을 나타내거나 이 약 투여 중이 용도가 지속되는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하라도 근육 증상이 중증이고 일상의 활동량이 초래한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재투여하거나 투여는 다른 스타틴 함유정제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최저 용량으로 투여한다.  
 이 약의 구성분인 아토르바스타틴과 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우, 횡문근융해의 위험이 증가한다. 그러므로 가능한 이러한 약물들을 대신하여 상호작용이 없는 대체 요법을 고려해야 한다. 그러나 이러한 약물들과 이 약의 병용 투여가 불가피한 경우라면 유익성 및 위험성을 주의 깊게 고려해야 한다.  
 환자가 아토르바스타틴 혈장 농도를 증가시키는 약물을 투여하는 경우, 이 약의 최대 용량을 강감할 것을 권장한다. 강력한 CYP3A4 저해제를 투여하는 경우에는 이 약의 기저 용량을 강감해야 하며 이 환자에게는 적절한 임상적 모니터링이 권장된다.

○ 아토르바스타틴  
 아토르바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 시판 후 부지에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험 인자라 볼 수 있다. 이러한 요인을 가진 환자들에게 골격근에 미치는 영향에 대한 면밀히 모니터링은 도움이 될 수 있다.  
 다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CPK가 정상상한치의 10배 이상 증가하는 증상을 동반하며 드물게 근육병 또는 근육약화 증상의 빈도가 증가할 수 있다. 아토르바스타틴 고용량과 사이클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 콜레티르마이신, 이트라코나졸 및 HIV 단백분해효소 저해제)와 같은 특정 약물과의 병용투여는 근육병증/ 횡문근융해의 위험을 증가시킨다.  
 스타틴 사용의 관련된 자가면역 현상(병증)인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었다. 면역매개성괴사성근육병증은 근육근 약 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 2년 이상 지속된다. 또한, 근육병에서 유한한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이는 현상적 증후군 투여 시 증상이 개선된다.  
 낮은 부위의 근육통, 근육약화, 또는 근육약화 그리고/또는 현저한 CPK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 권태 혹은 열을 동반한 원위근위의 근육통, 근육약화, 근육약화가 나타나거나 이 약을 중단한 이후에도 근육에서의 징후 및 증상이 나타나는 경우에 이를 즉시 보고하도록 환자에게 교육해야 한다.  
 만일 CPK가 현저하게 상승하거나 근육병증이 진단되거나 또는 의심되는 경우에는 이 약 투여를 중단해야 한다.  
 스타틴을 투여하는 동안 근육병증의 위험은 사이클로스포린, 피브리산 유도제, 에리트로마이신, 콜레티르마이신, C형 간염 항바이러스 약물인 텔라피베르, 엘보스비르, 그라조프라비르, HIV 단백질분해효소 저해제의 병용(사쿠나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포스마프렌비르, 포스마프렌비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 이물계 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 따라서 이러한 약물들과의 병용투여를 고려하는 경우, 잠재적 유익성 및 위험성을 면밀히 평가해야 하고 특히 이 약을 투여하는 첫 결과 병용약물의 용량증량을 위한 적정치 동안 환자에게 근육통증, 근육약통 또는 근육약화과 관련된 징후 또는 증상이 나타나거나 면밀히 모니터링 해야 한다.  
 또한 이러한 약물들과 병용 투여 시 이 약의 시작용량 및 유지용량의 강감을 고려해야 한다 (6. 상호작용항 참조). 이러한 경우에는 병용투여로 CPK를 측정해야 하며 이러한 모니터링이 종종 근육병증의 발생을 예방하는 것은 아니다.  
 다음 표 4는 상호작용 약물과 이 약 처방 시 경고사항이다.

<표 4> 아토르바스타틴과 병용투여 시 근육병증/횡문근융해의 위험 증가와 관련된 약물상호작용

상호작용 약물	이 약 처방 시 권고사항
사이클로스포린, HIV 단백질분해효소 저해제(피르나비르와 리토나비르 병용), C형 간염 단백질분해효소 저해제(텔라피베르), 콜피비르, 휴티스타트	이 약을 투여하지 않는다.
HIV 단백질분해효소 저해제(피르나비르와 리토나비르 병용)	이 약과 병용 투여 시 주의해야 하며 최저용량으로 투여해야 한다.
클레리트리마이신, 이트라코나졸, HIV 단백질분해효소 저해제(사쿠나비르와 리토나비르 병용*, 다루나비르와 리토나비르 병용, 포스마프렌비르와 리토나비르 병용), C형 간염 항바이러스 약물(엘보스비르, 그라조프라비르)	이 약 투여량은 1일 10/20mg을 초과하지 않는다.
HIV 단백질분해효소 저해제(보세피라비르), C형 간염 단백질분해효소 저해제(보세피라비르)	이 약 투여량은 1일 10/40mg을 초과하지 않는다.

\*이 약과 병용 투여 시 주의해야 하며 최저용량으로 투여해야 한다.  
 아토르바스타틴과 콜키신 병용투여 시 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 보고되었다. 따라서 이 약과 콜키신을 병용 처방 시 주의해야 한다.  
 담포타미신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하였을 때 근육병증 및/또는 횡문근 융해가 보고되었다. 담포타미신 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 각각 단독 투여 시 근육병 증 및/또는 횡문근융해가 발생할 수 있으므로 병용 투여 시 주의할 것임이 있다. 담포타미신을 투여 중인 환자에게 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려해야 한다. (6. 상호작용항 참조)  
 금성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생할 수 있는 위험요소(예: 중증 급성 간염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 혈당을 가진 환자)는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.  
 ○ 에제티미브  
 근골격계 독성의 위험성은 고용량 스타틴과의 병용투여, 고령자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스타틴의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다.  
 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 스타틴을 병용하고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 투여 시에도 횡문근융해가 보고되었고 에제티미브와 피브리산 유도제와 같은 횡문근융해의 위험성을 증가시키는 약물들과 병용투여 시에도 횡문근융해가 보고되었다.



이 약과 페노피라테드 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 페노피라테드의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.

#### 2) 간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나지 않는 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제에 상승한 환자들의 경우, 임상 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 간질환이 드물게 보고되었다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈 혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병명이 확인되지 않은 경우, 이 약을 재투여하지 않는다.

이 약을 알코올 과다 복용 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에서 투여 시 주의해야 한다. 황성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승은 일반적인 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다(다. 다음 환자에는 투여하지 말 것"을 참조)

#### ○ 아토르바스타틴

다음 치료제와 치료제와 마찬가지로 스타틴은 기능성의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 아토르바스타틴을 투여 받는 환자의 0.7%에서 혈청 아마노전이효소의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상인 경우)과 0.2% 이상 병발이 발생하였다. 이러한 임상 증상은 아토르바스타틴 10, 20, 40, 80mg에서 각각 0.2, 0.6, 2.3% 발생하였다.

아토르바스타틴 투여 후 증가되는 임상, 생리, 전격성 검사, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에도 투여를 중지해야 한다. 또한 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에도 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

#### ○ 에제미티브

대중 임상시험에서 간 아마노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제미티브군(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였다. 에제미티브와 아토르바스타틴의 병용 투여에 대한 대중임상시험에서 간 아마노전이효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제미티브와 아토르바스타틴 병용 투여군에 0.6%였다. 이러한 아마노전이효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 쓸개질환과 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또한 투여 지속 시에도 거저지로 회복되었다.

#### 3) 나쁜비계 기능

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈관성 위험 감소의 유지성과 고혈당에 의한 합병증을 상회한다.

#### ○ 간질성 폐질환

일부 스타틴계열 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비정상성 기침 및 일반적인 건강의 악화 (피로, 체중감소 등) 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴 치료를 중단해야 한다.

#### 5) 당뇨

스타틴이 향후 당뇨병 발발 위험성을 높이는 몇몇 환자들에게 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과당혈증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴의 혈관성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 투여 중간의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6–6.9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>) 중진단받지수 상심, 고혈압(음은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실측 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

#### 6) 간염

아토르바스타틴 투여 후 전격성 간염의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 한다.

피부정맥염증군(스틴면-손슨 증후군), 독성피피파사용체(알콜중독), 다형성반 아보르바스타틴을 투여한 환자에서 피부정맥염증군(스틴면-손슨 증후군), 독성피피파사용체(리얼중독), 다형성반 아보르바스타틴의 수표층 반진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

#### 2) 다른 약물과의 병용어

(1) 항응고제:와피린 다른 쿠마린계 항응고제 플루비디온을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 구피린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 프로토콜빈자기를 충족해야하고 치료 초기에 고 약물은 자주 측정하여 프로토크롤빈시간이 유의하게 변하지 않음을 확인해야 한다. 안정화된 프로토크롤빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 방법을 반복해야 한다.

(2) 피브레이트계 약물: 피브레이트계 약물은 지질요동의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증 유발할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석 증상의 의심되는 경우 담석 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요법이 고려되어야 한다.

(3) 보세프레비르: 아토르바스타틴은 보세프레비르와 병용 투여 시 노출이 증가한다. 이 약과 보세프레비르의 병용투여가 필요한 경우, 이 약의 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링하면서 1일 10/40mg을 초과하지 않고 적절한 임상적 효과를 나타내는 용량으로 적정하여야 한다.

(4) 담즙산 결핍 수치: 이 약은 담즙산 결핍수치 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.

(5) 이 약과 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며 사이클로스포린의 혈중 농도를 모니터링 해야 한다.

#### 9) 가임여성

임신 초기에 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

가임 여성에게 미치는 영향: 임신 및 모유수유를 중단하는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

#### 6. 상호작용

이 약의 구성분인 아토르바스타틴과 에제미티브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

이 약의 구성분인 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되며, 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1과 간 흡수 수송체 단백질의 기질이다. 그러므로 아토르바스타틴과 CYP3A4 저해제 또는 수송체 단백질 저해제 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도 및 근육병증의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 피브린산 수송체 또는 에제미티브와 같은 근육병증을 유발할 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우에도 이러한 위험이 증가할 수 있다. 다음 약물을 아토르바스타틴/에제미티브 복합제의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아토르바스타틴과 에제미티브 계계 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 증가는 CYP3A4에 대한 효과의 정도에 의존한다.

(1) 에르티미딘산, 클레이트로미신: 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제 로 알려진 에르티미딘산(1일 500 mg) 또는 클레이트로미딘산(1일 2배, 1일 500 mg)과 병용 시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 에르티미딘산 또는 클레이트로미딘산을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg/일상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(2) 단백질분해효소 저해제와의 병용: C형 감염 단백질분해효소 저해제인 텔라프레비르 뿐만 아니라 몇몇 HIV 단백질분해효소 저해제와 아로바스타틴 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC는 단독투여와 비교하여 현저하게 증가하였다. 그러므로 HIV 단백질분해효소 저해제 인 텔라프레비르와 리토나비르 병용요법 또는 C형 감염 단백질분해효소 저해제인 텔라프레비르를 투여하는 환자에서 아토르바스타틴의 병용은 고려해야 한다. HIV 단백질분해효소 저해제인 로피나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아로바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 단백질분해효소 저해제인 시카나비르와 리토나비르 병용요법, 디루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스프레비라르, 또는 포스프레비라르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 20 mg을 초과해서는 안되며 주의해서 투여해야 한다.

HIV 단백질분해효소 저해제인 넬리나비르를 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 40 mg으로 제한하고 최소 필요 용량인 적용될 수 있도록 적절한 임상평가가 권장된다.

C형 감염 단백질분해효소 저해제인 보세프레비르 800mg 1일 3회와 아토르바스타틴 40mg 1일 1회를 7일간 병용투여 시 아토르바스타틴의 AUC C<sub>0-24</sub>는 각각 2.30배, 2.66 배 증가하였다. 보세프레비르를 투여하는 환자에서는 아토르바스타틴 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안된다.

(3) 이트라코나졸: 아토르바스타틴 40 mg과 이트라코나졸 200 mg 병용 투여 시 아로바스타틴 AUC가 현저하게 증가하였다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

2) 아토르바스타틴은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제에, 사이클로스포린과 병용투여 시 아토르바스타틴의 생체 이용률을 증가시켜 결실화과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

3) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아즐게 항진균제)와 투여할 경우, 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.

4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제: 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시(예, 에파비렌트, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이종 상호작용의 기작 때문에(CYP3A4 유도체 및 간 흡수수송체인 OATP1B1 억제) 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우, 심혈관계 부작용이 일어날 때 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소한다.

이들의 병용투여가 불가피한 경우에는 환자의 효용성에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다. 아토르바스타틴과 혈집항체제 또는 혈집항체제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 수준의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.

6) 약물상호작용 저해제: 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체 이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 사이클로스포린 52 mg/kg/day 병용투여 시 아로바스타틴의 AUC를 8.7배 증가하였다. 아토르바스타틴과 사이클로스포린 병용투여 시 아토르바스타틴 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

7) 유발양 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제(예, 유박분종, 그라조프페비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 텔라프레비르 및 그라조프페비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 그러나 텔라프레비르 또는 그라조프페비르 함유제를 투여 약과 함께 투여 받는 환자시 경우, 이 약의 용량은 1일 10/20 mg을 초과해서는 안 된다(5. 일반적 주의사항) 2) 근육약성/형문근용해 항 참조)

8) 디국산: 아토르바스타틴 10 mg과 디국산 수회 용량 병용투여 시 항형상태의 혈장 수치가 높다는 영향을 받지 않는다. 그러나 아토르바스타틴 80 mg과 디국산을 수회 용량 병용투여 시 항형상태의 혈장 디국산의 농도는 약 20% 정도 증가하였다. 디국산을 투여하는 환자지 다른 경우 적절히 모니터링해야 한다.

9) 경구피임제: 노르에티나스테르 및 에티나베나에르디알을 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴 병용투여 시 노에티나스테르 및 에티나베나에르디알의 AUC가 각각 약 30% 20 %씩 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택 시 이를 고려해야 한다.
10) 콜레스테롤, 콜레스테롤과 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 % 정도 낮아졌다. 그러나 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 단독으로 투여하는 경우보다 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하교라는 증거하였다.
11) 제산제: 아토르바스타틴과 수산화나트륨산 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid)헥타메드 병용투여 시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.

(2)와양: 아로바스타틴과 와코파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다.

(3) 안피라민: 아토르바스타틴과 안피라민의 수회 용량 병용투여는 안피라민의 정소율에 거의 영향을 미치지 않았으므로 컷는 CYP-450 공통 효소 작용에 대하는 약제들의 상호작용을 기대하지 않는다.
14) 시메티딘: 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
아이트로미아신: 아토르바스타틴(1일 180 mg)과 아이트로미아신(1일 180 mg) 500 mg의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 미치지 않았다.
16) 테르페나딘: 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여 시 테르페나딘의 약물농도에 임상적으로 유의한 영향이 없었다.

17) 딜티아zem: 아토르바스타틴(40mg)과 딜티아zem(240mg) 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 더 낮게 나타났다.
18) 지용성수: 지용성수는 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 지용성수 섭취량이 지나질 경우(루제 1.2 L)이상 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.
19) 시메티딘: 비록 아토르바스타틴과 시메티딘과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여하면 유산 수 경험에서 황문근용해와 같은 증후군의 근육손실이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 임상적인 중단이 필요할 수 있다.

20) 니코틴산: 담포타미신과 병용하는 경우 골격근 파괴의 위험이 증가될 수 있으므로 아로바스타틴의 강량을 고려해야 한다.

21) 콜카신: 비록 아토르바스타틴과 콜카신의 약물상호작용에 대해 시험은 수행되지 않았지만, 황문근용해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴, 콜카신과의 병용투여에서 보고되었으므로 아토르바스타틴과 콜카신을 같이 처방하는 경우, 주의가 요구된다.

22) 겐피보로실: HMG-CoA 환원효소 억제제와 겐피보로실 병용투여 시 근육병증/형문근 용해의 위험이 증가하므로 겐피보로실과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.

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

23) 담포타미신: 담포타미신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 시 근육병증 및/또는 황문근용해의 위험이 증가될 수 있다(5. 일반적 주의, 1) 근육약성/형문근용해 항 참조).

#### ○ 에제미티브

(1) 콜레스테라민: 에제미티브와 콜레스테라민 병용투여 시 총 에제미티브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라민과 에제미티브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병용작용이 감소될 수 있다.

(2) 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에제미티브와 페노피라테드의 병용투여에 대한 안전성-효용성 평가를 시행하였다. 에제미티브와 다른 피브레이트계 약물의 병용투여 시 부작용이 없었다. 피브레이트계 약물은 담즙요동의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 에제미티브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성을 알리지 있지 않으나, 에제미티브와 피브레이트계 약물(페노피라테드 또는 제외의) 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나가지 전까지 권장되지 않는다.

(3) 겐피보로실: 약제와 시험에서 에제미티브와 겐피보로실 병용투여 로 총 에제미티브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

(4) 페노피라이트: 에제미티브와 페노피라이트를 병용 투여한 환자에서 담석증의 의심된다. 담낭을 검사하여 하에 다른 저해제와 치료 고려해야 한다. 약제와 시험에서 에제미티브와 페노피라이트 병용투여 로 에제미티브 약 용량 약 15배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

(5) HMG-CoA 환원효소 억제제: 에제미티브와 아로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 루수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하는 인 환자에서 에제미티브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제미티브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 50 ml/min)을 가진 신장기능 저하 상태에 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150 mg)을 투여하면 병용투여하였을 때 혈청 C<sub>0-24</sub>와 비교하여 총 에제미티브의 평균 AUC와 C<sub>0-24</sub>는 각각 34배(범위 23~79배)와 3배(범위 30~44배)로 증가하였다. 다음 임상 연구에서 신장 기능을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 132ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제미티브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2주조기 시험에서, 8일 동안 에제미티브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단독 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 용량을 단독으로 단독 투여했을 때와 비교할 때 15% 증가하였으되 10% 감소~51% 증가.

(6) 항응고제: 에제미티브와 와피린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루디론은 병용투여 시, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제미티브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체 이용률(bioavailability)과 프로토크롤빈시간에는 유의한 영향이 없었다.나. 시판 후에 에제미티브와 와피린 또는 플루디론을 병용 투여한 환자에게서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

#### 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

(1) 동맥혈중은 만성질환에서 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 월별성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세로아 할성 등의 태아발달에 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 확인되지 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에서 태어대 대한 잠재적 위험성을 평가한다. 가임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성을 임신 중 투여를 지속하고 임상적 위험성이 더디다는 점을 알려준 후에만 투여한다.

2) 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

#### ○ 아토르바스타틴

- 아토르바스타틴은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여 금기이다. 그러므로 가임여성은 적절한 피임방법을 강구해야 한다. 아토르바스타틴은 임신할 가능성이 없는 경우와 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 여성에게 투여할 수 있다.
- 아토르바스타틴이 모유 중으로 분비되는 지에 대해서는 알려지지 않다. 매우 중인 유아에게 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용 중인 여성은 유선은 피한다.

가능성이 없는 경우와 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 여성의 여성에게 투여할 수 있다.

2) 아토르바스타틴은 모유 중으로 분비되는 지에 대해서는 알려지지 않다. 매우 중인 유아에게 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용 중인 여성은 유선은 피한다.

- 에제미티브
  - 에제미티브를 임부에 투여한 임상 자료는 없다. 에제미티브 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에 사용해야 한다.
  - 기환형 상의 랫트 및 도끼를 대상으로 한 배후 투여제 발달시험의 시험 용량(250, 500, 1000 mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에제미티브 1000 mg/kg/day/ 총 에제미티브의 AUC<sub>0-24</sub>에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배를 투여한 랫트에서 일반적 대량 노출 골격이상(녹을 추가형성, 경우 중심부 골화부전, 녹골 축소)을 증가시켜 관찰되었다. 에제미티브 1000 mg/kg/day/총 에제미티브의 AUC<sub>0-24</sub>에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배를 투여한 도끼에서 녹골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 도끼에게 반복투여하였을 때 에제미티브는 태반을 통과하였다.
  - 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피라이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되었다. 에제미티브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피라이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피라이트의 제품설명서를 참조한다.
  - 기환형 상의 랫트 및 도끼를 대상으로 에제미티브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴)의 약물을 병용투여한 반복투여시험에서는 에제미티브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 모든 노출 범주에서 생식력이 감소하였다.

동물실험(랫에서 에제미티브는 모유중으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제미티브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에서 이하였다. 에제미티브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에제미티브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 에제미티브를 수유부에게 투여해서는 안 된다.

#### 8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 효용성이 확인되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.

#### 9. 고령자에 대한 투여

고령자(만 65세 이상)는 근육병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

#### 10. 뇌정맥염에 대한 투여

황문성 간질환 또는 간 아마노전달소 수치가 원인불명 또는 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것" 3. 일반적 주의) 참조).

#### ○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Chen-Pugh B)환자의 경우 현저하게(C<sub>0-24</sub> 가 약 16배, AUC가 약 11배) 증가하였다.

#### 11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병력은 황문근용해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 파괴에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다(5. 일반적 주의) 참조).

#### ○ 에제미티브

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>)에게 에제미티브 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제미티브의 평균 AUC가 약 15배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

#### 12. 괴관투여시의 처치

이 약 괴관투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 괴관투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

#### ○ 아토르바스타틴

아로바스타틴은 광범위한 혈장단백 결합을 하며 때문에 혈역학적은 아토르바스타틴의 정소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

#### ○ 에제미티브

1) 에제미티브를 괴관투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 괴관투여시에서는 일반적인 대응요법 및 지지요법을 실시한다.

2) 임상시험에서 1일 50mg의 에제미티브를 15명의 건강한 피험자가 14일정 투여하였을 때 최소 160 mg의 에제미티브를 18명의 알콜성 이성지방증 환자에게 56일정 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

#### 13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣은 것은 사인용인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

#### 14. 전문가를 위한 정보

#### (1) 약리작용

아토르바스타틴은 HMG-CoA 환원효소 억제제로서, 콜레스테롤 전구체인 메발로 네이트의 형성을 저해하여, 체내 LDL-콜레스테롤 생성을 억제한다.

(2) 에제미티브는 콜레스테롤 흡수억제제로, 소에서 콜레스테롤 흡수를 억제하여 체내 LDL-콜레스테롤을 감소시킨다.

#### 2) 약동학적 정보

(1) 이 약과 단일제 병용투여의 생체 이용률을 비교하여 위한 생물약학적 시험이 1번 수행되었다. 총 42명의 건강한 성인 남성이 참여하였으며, 복합제 또는 단일제로서(2x4 교차시험) 아토르바스타틴 40mg과 에제미티브 10mg을 중복식 1번 복용하였다 (서약): 이 약 10mg/13mg, 대조약: 리드토정 40mg 1정, 이비트 2정, 혈중 아토르바스타틴과 에제미티브(free ezetimibe)를 바탕으로 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목(지, HMG-C<sub>0-24</sub>)를 모변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 log 0.8에서 log 1.25 이내로 생물학적동등성 범위 내에 있었다. 단 아토르바스타틴의 C<sub>0-24</sub>는 개재내 표준편차를 이용하여 구한 신뢰구간 범위가 log 0.7217에서 log 1.3857 이내로 포함된 생물학적동등성 기준을 만족하였다.

(2) 아토르바스타틴과 에제미티브의 약동학적 동등성을 평가 위한 비교약동학시험이 1번 수행되었다. 총 36명의 건강한 성인 남성이 참여하였으며, 리드토정40mg, 이비트중정2개 두 약을 병용하여 1일간 복용하였다(6x3 교차시험). 시험결과 에제미티브는 1번 투여한 아토르바스타틴의 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았으며, 아토르바스타틴으로 인한 free ezetimibe의 생체 이용률이 증가하는 것으로 관찰되었으나, 임상적인 약리 효과 및 안전성의 측면에서 유의한 연관성을 가지는 총 에제미티브의 생체 이용률은 관찰되지 않았다.

#### (3) 임상시험정보

원활성 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 혈청대조, 병행, 오인검제, 3상 임상시험이 1번 수행되었으며, 이 시험은 환자의 수, 치료기와 12주의 연장기로 구성되었다. 이 시험에서 환자들은 무작위화정 전에 약 4~5주 간의 치료 전단계로 진행하였다. 이후 LDL-C가 NCEP ATP-III의 이상지질혈증 기준이 필요하면 즉시 고려되는 기준을 만족하면지 LDL-C 250mg/dL 이하, TG 400mg/dL 이하이고, 치료기 전단계의 순응도 평가 결과 선정기준에 만족한 시험대상자는 시험군이 약 1040명/1020명/1010명/1010명 으로 대조군/아토르바스타틴 40mg, 20mg, 10mg)으로 무작위배정 되어 치료기를 진행하였다.

8주간 치료기를 거친 후 1주치기 대비 LDL-C 수치 변화율을 확인하였고, 대조군에 비해 시험군에서 LDL-C 수치이 통계학적으로 유의하게 더 큰 폭으로 감소하였다.

기치와 리드토정 NCEP ATP III 위험도를 동일 수준으로 보정한 공인산출물(ANOVA)를 실시하였

으며, 기치치 대비 8주 시험에서의 지질수치 변화율은 다음과 같다.

<표 1> 기치치 대비 8주 시험에서의 지질수치 변화율(%)

구분	N	LDL-C	Total-C	TG	HDL-C	치료목표도달률 (%)
아토르바스타틴40mg	59	-38.33	-24.02	-26.02		