담당	제일약품 홍보실	사이즈	140×380 (mm)
제품명	리피토엠정 Leaflet	최종수정날짜	
인쇄업체	동아특수인쇄사	특이사항	
칼라	먹		

140

380

분류번호:396

전문의약품

리피토®엠 서방정 10/500밀리그램 10/750밀리그램 20/500밀리그램 20/750밀리그램 10/1000밀리그램

(아토르바스타틴칼슘수화물, 메트포르민염산염)

[원료약품 및 그 분량]

리피토엠 서방정 10/500밀리그램 : 1정(900mg) 중
■ 유효성분 : 아토르바스타틴칼슘수화물(별규) … 10.85밀리그램(아토르바스타틴으로서 10mg)
메트포르민염산염(EP) ……………… 500.00밀리그램
■ 기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 농축 α-토코페릴아세테이트(가루형), 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 암모니오메타크릴레이트공중합체, 오파드라이Ⅱ 노란색 (85F92259), 침강탄산칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

리피토엠 서방정 10/750밀리그램 : 1정(1173mg) 중
■ 유효성분 : 아토르바스타틴칼슘수화물(별규) … 10.85밀리그램(아토르바스타틴으로서 10mg)
메트포르민염산염(EP) ……………… 750.00밀리그램
■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 (기원동물: 소, 사용부위: 우유)
■ 기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 암모니오메타크릴레이트공중합체, 오파드라이Ⅱ 노란색 (85F92259), 침강탄산칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

리피토엠 서방정 20/500밀리그램 : 1정(985mg) 중
■ 유효성분 : 아토르바스타틴칼슘수화물(별규) … 21.70밀리그램(아토르바스타틴으로서 20mg)
메트포르민염산염(EP) ……………… 500.00밀리그램
■ 기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 농축 α-토코페릴아세테이트(가루형), 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 암모니오메타크릴레이트공중합체, 오파드라이Ⅱ 흰색(85F18422), 침강탄산칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

리피토엠 서방정 20/750밀리그램 : 1정(1275mg) 중
■ 유효성분 : 아토르바스타틴칼슘수화물(별규) … 21.70밀리그램(아토르바스타틴으로서 20mg)
메트포르민염산염(EP) ……………… 750.00밀리그램
■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 (기원동물: 소, 사용부위: 우유)
■ 기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 암모니오메타크릴레이트공중합체, 오파드라이Ⅱ 흰색(85F18422), 침강탄산칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

리피토엠 서방정 10/1000밀리그램 : 1정(1,680mg) 중
■ 유효성분: 아토르바스타틴칼슘수화물(별규)…10.85밀리그램(아토르바스타틴으로서 10mg)
메트포르민염산염(EP)…1000.00 밀리그램
■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
■ 기타 첨가제: 규화미결정셀룰로오스, 산화폴리에틸렌, 스테아르산마그네슘, 암모니오메타크릴레이트공중합체, 오파드라이Ⅱ 노란색(85F92259), 침강탄산칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 폴리소르베이트80, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

[성상]

10/500밀리그램, 10/750밀리그램, 10/1000밀리그램 : 연한 노란색의 양면이 볼록한 달걀형 필름코팅정
20/500밀리그램, 20/750밀리그램 : 흰색의 양면이 볼록한 달걀형 필름코팅정

[효능효과]

이 약은 두 약물(메트포르민염산염, 아토르바스타틴칼슘수화물)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 병용대체요법으로 사용한다.

[용법용량]

이 약은 성인에 한하여 1일 1회, 저녁식사와 함께 투여한다. 메트포르민염산염과 아토르바스타틴칼슘수화물 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자에게 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환하여 투여한다. 이 약의 안전성 · 유효성은 메트포르민염산염 1500mg과 아토르바스타틴 40mg 용량에서 확인되었다.

[사용상의주의사항]

1. 경고
1) 드물게 심한 유산산증(Lactic acidosis)을 일으킬 수 있다. 유산산증으로인한 사망사례가 보고된 바 있다.
2) 인슐린, 설포닐우레아계 등 다른 당뇨병용제와 병용투여하는 경우, 드물게 중증의 저혈당을 일으킬 수 있으므로 주의한다.
3) 현저한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 상승이 나타나거나 근육병증으로 진단되거나 의심되는 경우 아토르바스타틴 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 간질)를 갖는 환자는 아토르바스타틴 치료를 일시적으로 보류 또는 중단해야 한다('일반적 주의 근육병증/횡문근융해' 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 중등도(stage 3b) 및 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율(45ml/min 또는 사구체 여과율(45ml/min/1.73m^{2}), 탈수, 심각한 감염, 심혈관계 허탈(쇽), 급성 심근경색, 패혈증과 같은 신기능에 영향을 줄 수 있는 급성 상태
2) 급성 및 불안정형 심부전 환자
3) 방사선 요오드 조영물질을 정맥내 투여하는 검사(예 : 정맥요로조영술, 정맥담관조영술, 혈관조영술, 조영제를 사용한 컴퓨터단층촬영술 등)를 받는 환자(급성신부전을 일으킬 수 있고, 이 약을 투여 받는 환자에서는 유산산증과 관련이 있다. 따라서 이러한 검사가 계획된 환자 중 사구체여과율)60ml/min/1.73m^{2}인 경우는 적어도 검사 시점 또는 사전에 이 약의 투여를 중단해야 하고, 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다. 중등도 신장애 환자의 경우(사구체여과율 45 ~ 60ml/min/1.73m^{2}), 이 약은 요오드화 조영제 투여 48시간 전 반드시 중단되어야 하며 48시간 이내에는 재투여가 불가능하다. 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 재개한다.)
4) 이 약의 구성 성분 또는 비구아니드계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
5) 제 1형 당뇨병, 유산산증, 혼수를 수반하거나 그렇지 않은 당뇨병케톤산증을 포함하는 급성 또는 만성 대사성산증 환자 및 케톤산증의 병력이 있는 환자[제 1형 당뇨병과 당뇨병케톤산증은 인슐린으로 치료한다.
6) 당뇨병성 전혼수
7) 중증 감염증 또는 중증의 외상성 전신장애 환자에서는 이 약의 치료는 일시적으로 중지되어야 하고 환자의 경구적 섭취가 회복되고 신기능이 정상으로 판명될 때 치료를 다시 시작해야 한다.
8) 수술 과정의 경우에(음식과 수액의 섭취에 제한이 없는 가벼운 수술은 제외) 이 약은 수술 48시간 전에 일시적으로 중지되어야 하고, 최소 48시간이 지난 후 신기능이 정상이라고 판명된 후에 치료를 다시 시작해야 한다.
9) 영양불량상태, 기아상태, 쇠약상태, 뇌하수체기능부전 또는 부신기능부전환자
10) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자를 포함한 간기능 장애(손상된 간 기능은 유산산증의 몇몇 경우와 관련이 있기 때문에, 일반적으로 임상적 또는 실험실적으로 간 질환의 증거가 있는 환자에게는 이 약의 투여를 피해야 한다.),
11) 호흡기 부전, 급성 심근경색, 쇼크와 같이 조직 저산소증을 유발할 수 있는 급성 또는 만성질환, 과도한 알코올 섭취자, 탈수증, 설사, 구토 등의 위장장애 환자
12) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
13) 근질환 환자
14) 10세 미만의 소아
15) 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여 중인 환자
16) 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 안된다.(유당함유 제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
(1~3항은 유산산증과 저혈당의 가능성과 관련됨)
1) 불규칙한 식사섭취, 식사 섭취량의 부족
2) 격렬한 근육운동
3) 상호작용이 있는 약물을 투여하는 환자
4) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자('이상반응' 항 참조)
5) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 CK수준을 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

4. 이상반응
● 이 약에서 수집된 정보
제 2형 당뇨병과 이상지질혈증을 동반한 환자 185명을 대상으로 이 약(메트포르민염산염/아토르바스타틴칼슘수화물)의 임상시험을 수행한 결과, 이 약에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다.
메트포르민염산염 1500mg/아토르바스타틴칼슘수화물 40mg 용량의 병용 투여군(63명)에서 발생한 이상반응 중 이 약과 관련된 약물이상반응은 다음과 같으며, 모든 약물이상반응은 경증 혹은 중등증으로 나타났다.

발현부위	증상별발현빈도		
	흔하게(5% 이상)	때때로(0.1~5%미만)	드물게(0.1% 미만)
소화기계	오심	설사, 소화불량, 상복부통, 변비, 위염, 위장장애, 구토, 과민성대장증후군	
대사 · 영양계		저혈당	
간 · 담도계		간기능 이상	
근골격계 및 결합조직		근육통	

메트포르민염산염 1500mg/아토르바스타틴칼슘수화물 40mg 용량의 병용 투여군(63명)에서 발생한 이상반응 중 이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

발현부위	증상별발현빈도		
	흔하게(5% 이상)	때때로(0.1~5%미만)	드물게(0.1% 미만)
소화기계	오심	설사, 소화불량, 상복부통, 변비, 위염, 위장장애, 구토, 하복부통, 미란성 위염, 치질, 과민성대장증후군, 민감성 치아	
감염	비인두염	상기도 감염, 단순포진, 간농양, 만성 중이염	
대사 · 영양계		저혈당, 체액 불균형, 저마그네슘혈증	
근골격계 및 결합조직		등통증, 근육통	
부상, 중독 및 합병증		건 파열	
생식계 및 유방장애		양성전립선 과다형성증	
안과계 장애		안구 충혈, 시야 흐림	
검사		알라닌 아미노트랜스퍼라아제상승, 크레아틴 포스포키나아제 상승	
신경계 장애		어지러움, 얼굴 경련	
혈관장애		고혈압, 저혈압	
일반적 장애와 주사 부위 상태		발열	
간 · 담도계		간기능 이상	
신장 및 비뇨기계 장애		절박뇨	
청각계 장애		체위성 어지러움, 이명	
외과 및 의학적 시술		인공치아 식립	

아래에 명시된 정보는 메트포르민염산염 및 아토르바스타틴칼슘수화물 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.
● 메트포르민염산염에서 수집된 정보
시판 후 조사와 임상시험 결과에서 이 약을 투여받은 환자에게서 보고된 부작용은 그 내용과 정도에 있어서 메트포르민염산염 즉시 방출형 정제를 투여받은 환자에게서 보고된 부작용과 비슷했다.
다음과 같은 부작용이 이 약을 투여받을 때 나타날 수 있다.
빈도는 다음과 같이 정의된다. 매우 일반적: 〉1/10 일반적: 〉1/100, 〈1/10 일반적이지 않음: 〉1/1,000, 〈1/100 드물: 〉1/10,000, 〈1/1,000 매우 드물: 〈1/10,000
1) 대사와 영양 장애
매우 드물 : 메트포르민의 장기간 투여 시 비타민 B12의 흡수 및 혈장 레벨의 감소. 이러한 변화는 일반적으로 임상적 유의성 없이 나타난다.
매우 드물 : 유산산증 (유산산증은 드물기는 하나 심각하며, 치료기간 중 메트포르민염산염이 축적되어 나타나는 대사성 합병증이다. 발생한 경우에 있어서는 50%가 치명적이다. 유산산증은 급성신기능악화, 심폐질환 및 패혈증 상태에서 빈번하게 발생한다. 유산산증은 조직의 유의한 관류저하와 저산소증이 있을 때, 당뇨병을 포함하는 병리생리학적 상태와 결부되어 나타날 수 있다. 유산산증은 혈중 젖산 농도 증가(5mmol/L 초과), 혈중 pH저하, 음이온 간의 차이가 늘어나는 전해질 불균형과 젖산/피루브산염의 비가 증가하는 것을 특징으로 한다. 메트포르민염산염이 유산산증의 원인이라고 여겨지는 경우, 메트포르민염산염의 혈중농도는 일반적으로 5μg/mL을 초과하는 것으로 나타난다.
메트포르민염산염을 투여 받은 환자에 있어서 유산산증의 발현에 대한 보고는 매우 적다(연간 환자 1,000명당 약 0.03건, 치명적인 경우는 연간 환자 1,000명당 약 0.015건). 보고된 경우는 주로 많은 내 · 외과적인 문제가 병합된 경우와 많은 약물의 복합투여 등의 상태에서, 내인적 신장질환과 신장 관류저하를 포함하는 신기능이 유의하게 저하된 당뇨병 환자에서 일차적으로 발생된 것이다. 유산산증의 위험은 신기능 저하의 정도와 환자의 나이에 따라 증가된다.
덧붙여 메트포르민염산염은 저산소증, 탈수, 패혈증과 관계된 증상이 나타날 경우 즉각 투여를 중지해야 한다. 간기능이 손상된 경우 젖산 배설능력이 유의적으로 저하될 수 있으므로, 일반적으로 간질환의 임상적 또는 실험실적 소견이 있는 환자의 경우 메트포르민염산염을 투여하지 않는다. 알코올은 메트포르민염산염이 젖산대사에 영향을 미치게 할 가능성이 있으므로, 메트포르민염산염을 투여 받는 동안 급 · 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
유산산증의 시작은 때때로 구별이 어렵고 권태, 근육통, 호흡곤란, 무력증과 복부 통증과 같은 비특이적 증상들을 수반한다. 산증이 더 심해질 경우 체온저하, 저혈압과 저항성 서맥부정맥이 나타날 수 있다. 환자와 의사는 이러한 증상들의 중요성에 대해 알고 있어야 하며, 환자는 만약 이러한 증상이 나타나는 경우 의사에게 즉시 알려야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당, 혈중 pH(〈7.35), 젖산농도와 메트포르민염산염의 혈중 농도도 유산산증을 확인하는데 유용할 수 있다. 또한, 유산산증의 의심이 큰 경우에는 젖산의 측정결과를 기대할 것 없이 필요한 처치를 한다. 특히, 투여 개시 초기 투여량을 증가한 경우에는 유산산증이 발생하기 쉬우므로 주의한다. 치료 초기에 환자가 메트포르민염산염의 특정 용량에서 안정화되면 흔히 위장관 증상이 나타날 수 있으나, 후기에 나타나는 위장관 증상은 유산산증이나 다른 심각한 질병 때문일 수 있다.
메트포르민염산염을 투여 받은 환자의 공복 시 정맥 혈장의 젖산 농도가 정상상한치 이상이지만 5mmol/L 이하인 경우, 유산산증이 임박했다는 것을 나타내지 않으며, 잘 조절되지 않은 당뇨병이나 비만, 지나친 육체활동 또는 검체를 다루는데 있어 기술적인 문제와 같은 다른 기전에 기인할 수 있다. 유산산증은 케톤산증(케톤뇨증과 케톤혈증)의 증가가 없는 대사성 산증이 나타나는 당뇨환자에서 의심해야 한다.
유산산증은 입원치료를 요하는 내과적 응급상황이다. 메트포르민염산염을 투여한 환자에서 유산산증이 일어난 경우, 약물을 즉시 투여 중지하고 즉각 일반적인 보조요법을 실시해야 한다. 메트포르민염산염은 투석이 가능하기 때문에(양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율), 산증을 정상화하고 축적된 약물을 제거하기 위해 즉각적인 혈액 투석이 추천된다. 이러한 처치는 때때로 즉각적인 증상 호전과 회복을 가져온다.
2) 신경계 장애
일반적 : 미각 손상
3) 위장관 장애
매우 일반적 : 오심, 구토, 설사, 복통 및 식욕부진과 같은 위장관 장애.
이러한 부작용은 치료의 초기에 가장 빈번히 발생하며 대부분의 경우 자연적으로 사라진다. 용량을 점차적으로 증가시키는 것이 위장관 내약성을 증가시키는데 도움이 될 수 있다. 치료초기 동안 위장관계 증상은 용량과 관련하여 발생되기 때문에 용량을 점차적으로 증가시키거나, 메트포르민염산염을 식사와 함께 투여함으로써 감소시킬 수 있다. 심각한 설사 그리고/또는 구토는 탈수와 신전 질소혈증을 일으킬 수 있으므로, 이런 조건하에서는 일시적으로 중지하여야 한다. 메트포르민염산염에 안정화가 이루어진 환자의 경우, 비특이적인 위장관계 증상은 치료에 기인한 것이 아니라 병발한 질병이나 유산산증의 가능성이 있다.
4) 피부 및 피하조직 장애
매우 드물 : 홍반, 가려움증, 두드러기, 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중단한다.
● 아토르바스타틴칼슘수화물에서 수집된 정보
(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(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 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(〈1/10,000)
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, 작색뇨
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, 민감성(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 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.
(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 5.6~6.9 mmol/L, BMI)30kg/m^{2}, 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

5. 일반적 주의
1) 이 약 투여시 동일용량의 메트포르민 단독 투여 대비 혈당 강하효과가 감소될 수 있다.
2) 이 약은 부수거나 씹어먹지 말고 전체를 삼켜야 한다.
● 메트포르민염산염
(1) 신기능에 대한 모니터링 : 이 약은 신장으로 대부분 배설 되고, 이 약의 축적과 유산산증의 위험은 신기능의 장애 정도에 따라 증가된다. 이 약은 치료 시작 전과 그 후 정기적으로 사구체 여과율을 평가해야 한다. 신기능이 정상인 환자는 적어도 1년에 1회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 정상치보다 낮은 크레아티닌 청소율의 환자 및 고령자는 적어도 1년에 2~ 4회는 신기능 검사를 확인하여야 한다. 크레아티닌 청소율이 〈45ml/min (사구체여과율 〈45ml/min/ 1.73m^{2})인 경우, 이 약 투여를 중지한다.
탈수증상(심각하거나 지속적인 구토 또는 설사)이 있거나 신기능에 영향을 주는 약물투여를 시작하는 경우 (고혈압 치료제 또는 이뇨제 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs) 와 같은) 등 급격한 신기능 손상을 초래할 수 있는 상황에서는 특별한 주의가 필요하다. 이러한 급성 상황에서는 즉시 그리고 일시적으로 메트포르민 투여를 중단해야 한다.
(2) 당뇨병 유사증상 : 당뇨병의 진단이 확립된 환자에 대하여만 적용을 고려한다. 당뇨병 이외에도 내당능 이상, 요당양성 등 당뇨병 유사증상(신성 당뇨, 노인성 당대사 이상, 갑상선 기능 이상 등)을 가진 질환이 있는 것에 유의한다.
(3) 투여 중의 조절 : 투여 중에 투여가 필요없게 된 경우나, 감량이 필요한 경우 또는 환자의 악화, 감염증의 합병 등에 의해 효과가 없게 되거나 불충분하게 된 경우가 있으므로, 식사 섭취량, 체중변화의 추이, 혈당치, 감염증의 유무 등에 유의하여 투여 지속의 여부, 투여량, 약제의 선택 등에 유의한다.
(4) 저산소증 상태 : 어떤 원인에 의한 심혈관계 허탈(쇽), 급성 울혈성심부전, 급성 심근경색과 저산소증으로 특징지을 수 있는 다른 조건은 유산산증과 연관되어 있으며 신전 질소혈증을 일으킬 수 있다. 이 약의 치료를 받는 환자에서 이러한 일이 일어난다면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다.
(5) 심기능 : 심부전 환자의 경우 저산소증 및 신기능 저하의 위험이 더 높다. 안정형 만성 심부전 환자의 경우, 메트포르민은 정기적인 심장 및 신장기능 모니터링을 통해 투여할 수 있다.
(6) 알코올 섭취 : 알코올은 젖산 대사에 대해 이 약이 미치는 영향을 증대시킨다고 알려져 있다. 따라서 이 약을 투여하는 동안 급성 또는 만성적인 알코올의 과량섭취는 피해야 한다.
(7) 비타민B12치 : 29주 동안 지속된 임상시험에서 메트포르민염산염을 투여받은 환자의 약 7%에서, 임상적 증후 없이, 시험 전에 정상 혈청 비타민 B12수치가 정상이하로 감소하는 것으로 관찰되었다. 그러나 이러한 감소는 B12-내부인자 복합체로부터 B12흡수를 방해하기 때문에 가능하고, 빈혈과의 연관성은 거의 없으며, 메트포르민염산염의 투여 중지나 비타민 B12를 보충함으로써 빠르게 회복된다. 메트포르민염산염을 투여 받은 환자는 매년 혈액학적 수치들을 검사해야 하며, 명백한 비정상치는 적절히 평가되고 관리되어야 한다. 특정 개인(비타민 B12나 칼슘 섭취 혹은 흡수가 부적절한 사람들)은 정상 이하로 비타민 B12값이 감소할 소인이 있다. 이러한 환자는 2~3년 간격으로 정기적인 혈청 비타민 B12측정을 하는 것이 유용할 수 있다.
(8) 조절되던 당뇨환자의 변화 : 전에 이 약으로 제 2형 당뇨병이 잘 조절되었던 환자에서 실험실적 비정상 소견이나 임상적 질환 (특히, 모호하며 잘 정의되지 않는 질환)이 발현되면, 즉시 케톤산증이나 유산산증의 발현에 대해 평가해야 한다. 혈청 전해질, 케톤, 혈당에 대해 검사하고, 필요하다면, 혈중 pH, 젖산, 피루브산염과 메트포르민염산염의 농도에 대해서도 검사한다. 만약 어떠한 형태라도 산증이 나타났다면, 메트포르민염산염의 투여를 즉시 중지하고, 다른 적절하고 올바른 조치를 취한다.
(9) 저혈당 : 저혈당은 일반적인 사용 환경 하에서 메트포르민염산염을 단독 투여한 환자에서는 나타나지 않으나, 열량 섭취가 불충분한 경우, 격렬한 운동이 열량 섭취로 보충되지 못한 경우나 다른 혈당강하제(설포닐우레아, 인슐린, 메글리티나이드계 등) 또는 알코올을 병용 투여하는 경우에 발생한다. 특히 고령자, 쇠약하거나 영양 불균형인 환자, 부신이나 뇌하수체 부전 환자 또는 알코올 중독자인 경우 저혈당이 나타나기 쉽다. 저혈당은 고령자, β-아드레날린 차단 약물을 투여하는 사람에서는 식별하기 어려울 수 있다. 메트포르민염산염의 투여에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 일반적으로 설탕(자당)을 투여하며, α-글루코시다제 저해제(아카보즈, 보글리보스)와의 병용에 의해 저혈당 증상이 인정되는 경우에는 포도당을 투여한다.
(10) 혈당조절의 실패 : 어떤 당뇨 치료법으로 안정화된 환자가 발열, 경련, 감염 또는 수술과 같은 스트레스에 노출되면 일시적으로 혈당조절에 실패할 수 있다. 이러한 시기에는 메트포르민염산염을 투여 중지하고, 일시적인 인슐린 투여가 요구될 수 있다. 메트포르민염산염은 급성 위기 상태가 소실된 후 투여를 재개할 수 있다. 일정 수준으로 혈당을 저하시키는 경구혈당강하제의 효과는 많은 환자에게 있어 일정 기간 후에는 저하된다. 질환의 진행이나 약물에 대한 반응 감소 때문에 일어나는 이러한 현상은 2차 실패로 알려져 있고, 초기 치료기간 동안 약물이 효과가 없는 1차 실패와는 구별된다. 메트포르민염산염과 설포닐우레아요법으로 2차적 실패가 되었다면, 인슐린 요법을 시작하는 것이 필요할 수 있다.
(11) 특정 직업의 환자 : 드물게 심한 유산산증, 중증의 지연성 저혈당을 일으킬 수 있으므로 고소작업, 자동차 운전 등에 종사하고 있는 환자에 투여할 경우에는 주의한다. 또한, 유산산증 및 저혈당에 대한 주의에 대하여 환자 및 그 가족에게 충분하고 철저하게 주의시킨다.
(12) 환자들에게 메트포르민염산염과 다른 치료방법의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 알려야 한다. 또한, 식사요법의 지속, 규칙적인 운동 계획, 정기적인 혈당검사, 당화 혈색소, 신기능과 혈액학적 수치에 대한 검사의 중요성에 대해 알려야 한다.
유산산증의 위험, 그것의 증상과 발현될 수 있는 소인에 대해 환자에게 설명하여야 한다. 만약 설명할 수 없는 과호흡증, 근육통, 피로, 비정상적인 의식혼미, 또는 다른 불특정적인 증상이 나타나면, 즉시 메트포르민염산염을 중지하고 의료진에게 알리도록 하여야 한다.
환자에게 메트포르민염산염을 투여하는 동안 급성이든 만성이든 과다한 알코올 섭취의 위험에 대해 조언해야 한다.
메트포르민염산염과 경구용 설포닐우레아와 병용 시 저혈당을 일으킬 수 있지만, 메트포르민염산염 단독으로는 보통 급성 저혈당을 일으키지 않는다. 병용요법의 초기에 저혈당의 위험, 증상과 치료, 그리고 발현될 수 있는 조건에 대해 환자에게 설명하여야 한다.
(13) 경구혈당강하제의 투여는 식사 단독 요법이나 식사와 인슐린의 병용 치료와 비교하여 심혈관계 사망률의 증가와 관련 있다고 보고된 바 있다. 이러한 경고는 제 2형 당뇨병인 환자에서 혈당 저하 약물이 혈관계 합병증을 예방하거나 지연시키는 효과를 평가하기 위해 University Group Diabetes Program(UGDP)에서 수행된 연구에 기초한다. 5~8년 동안 식사요법과 규정된 양의 톨부타미드(1.5g/day) 또는 식사요법과 규정된 용량의 펜폴민(100mg/day)을 투여받은 환자는 심혈관계 사망률이 식사요법만을 실시한 환자의 약 2.5배라고 UGDP는 보고하였으며, 이 두 투여군의 투여중지라는 결과를 가져왔다. 이러한 결과 해석에 대한 반대 의견이 있음에도 불구하고, UGDP 연구의 결과는 이러한 경고에 대한 합당한 기초를 제공한다. 환자에게 메트포르민염산염과 다른 형태의 치료의 잠재적 유익성과 위험성에 대해 주지시켜야 한다. 이 연구에서는 설포닐우레아계 중 하나의 약물(톨부타미드)과 비구아니드계 중 하나(펜폴민)만이 포함되어 있지만, 각 계열의 약물 중 작용기전과 화학적 구조의 유사성이라는 측면에서, 이러한 경고를 관련된 다른 혈당강하제에도 적용할 수 있다는 점을 고려하여야 한다.
(14) 모든 당뇨 치료의 반응은, 정상적인 범위로 수치를 강하시킬 목적으로 공복 시 혈당과 당화 혈색소 수치를 정기적으로 측정하여 모니터링 해야 한다. 용량 결정 초기에는 공복 시 혈당을 치료 반응을 결정하는데 사용할 수 있다. 따라서 혈당과 당화 혈색소 모두 모니터링 되어야 한다. 당화 혈색소치는 장기간 조절을 평가하는데 특히 유용하다.
(15) 초기와 정기적인 혈액학적 수치(예를 들어 헤모글로빈/헤마토크릿, 적혈구지수)와 신기능(혈청 크레아티닌)의 모니터링은 최소 1년을 기준으로 행해져야 한다. 메트포르민염산염으로 치료 중 거대적혈모구성 빈혈이 드물게 관찰되며, 의심 된다면 비타민 B12결핍 가능성을 확인해야 한다.
● 아토르바스타틴칼슘수화물
(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 저하효과에 영향을 미치지 않았다.
(3) 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게 (Cmax가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.
(4) 간염 : 이 약의 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, 피브린산 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. 피브릭산유도체, 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(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 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 : 이 약을 포함한 HMG-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 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 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 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(스티븐슨-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 :
피부점막안증후군(스티븐슨-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/m^{2}, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

6. 상호작용
건강한 성인에서 메트포르민염산염과 아토르바스타틴칼슘수화물을 병용 투여 시 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 메트포르민염산염/아토르바스타틴칼슘수화물 복합제와 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 메트포르민염산염과 아토르바스타틴칼슘수화물 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
● 메트포르민염산염
(1) 다음 약제와 병용에 의해 혈당강하 작용이 증강 또는 감약될 수 있으므로 병용하는 경우에는 혈당치 및 다른 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 혈당강하 작용을 증가시키는 약제
인슐린제제, 설포닐아미드계 및, 설포닐우레아계 약제, 메글리티나이드계(레파글리니드 등), β-차단제(프로프라놀롤등), MAO 저해제, 알파-글리코시다제 저해제(알칼로스), 단백동화스테로이드, 구아네티딘, 살리실산제(아스피린등).
- 혈당강하 작용을 감약시키는 약제
에피네프린, 교감신경약, 코르티코스테로이드, 갑상선호르몬, 난포호르몬, 에스트로겐, 경구용피임약, 치아짓과 기타 이뇨제, 피라진아미드, 이소니아짓, 니코틴산, 페노치아진계 약제, 페니토인, 칼슘채널길항제
(2) 알코올: 특히 다음과 같은 환경에서 급성 알코올 중독기에 유산산증의 위험성이 증가된다.
- 공복 또는 영양실조
- 간장애
음주 및 알코올이 포함되어 있는 약물의 복용을 피해야 한다.
(3) 요오드 표지 조영제 : 신부전은 요오드가 표지된 조영제를 정맥 투여하는 것과 연관되어 발생할 수 있으며 이로 인해 메트포르민 축적을 유발할 수 있으며 유산산증의 위험에 환자를 노출시킬 가능성이 있다. 요오드 표지 조영제를 이용한 검사를 시작하기 전 또는 시작할 때 메트포르민의 투여를 중단해야 하며 최소 48시간 후에 그리고 신기능 재평가 후 추가 손상 위험이 없을 것으로 판명된 이후에만 치료를 다시 시작해야 한다. (2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것. 참조)
(4) 글리부라이드 : 제 2형 당뇨병인 환자에 대한 단회 투여 연구에서 메트포르민염산염과 글리부라이드의 병용 투여는 메트포르민염산염의 약물 동력학적 또는 약물 동태학적 특성에 변화를 일으키지 않았다. 글리부라이드의 AUC와 Cmax가 감소하는 것이 관찰되었으나, 편차가 크다. 이 연구에서 단회 투여와 메트포르민염산염의 혈중 농도와 약물 동태학적 효과간의 상관관계가 없는 것은 이런 상호 작용의 임상적 유의성이 불명확하다는 것을 나타낸다.
(5) 푸로세미드 : 건강한 사람에서 단회투여로 메트포르민염산염과 푸로세미드의 약물상호작용에 대한 연구는, 병용 투여에 의해 각 물질의 약물동력학적 수치들이 영향을 받는다는 것을 나타냈다. 푸로세미드는 메트포르민염산염의 신장 청소율의 유의적인 변화 없이 메트포르민염산염의 혈장농도를 증가시키며, 혈중 Cmax를 22%, 혈중 AUC를 15% 상승시킨다. 메트포르민염산염과 함께 투여했을 때, 단일 투여에 비해 푸로세미드의 Cmax와 AUC가 각각 31%와 12% 감소되었으며, 푸로세미드의 신장 청소율의 변화 없이 최종 반감기를 32% 감소시킨다. 만성적으로 메트포르민염산염과 푸로세미드를 병용 투여 하였을 때 상호작용에 관한 유용한 정보는 없다.
(6) 니페디핀 : 정상인 건강한 지원자에서 단회 투여로 메트포르민염산염과 니페디핀의 약물상호작용에 대한 연구는, 니페디핀과의 병용 투여가 혈장 내 메트포르민염산염의 Cmax와 AUC를 각각 20%와 9% 증가시키며, 요중 배설을 증가시킨다. Tmax와 반감기는 영향이 없다. 니페디핀은 메트포르민염산염의 흡수를 촉진시킨다. 메트포르민염산염은 니페디핀에 영향을 크게 미치지 않는다.
(7) 신기능에 영향을 미칠 수 있거나 유의한 혈역학적 변화를 야기하거나 신세뇨관 분비로서 배설되는 양이온 약물과 같이 이 약에 영향을 미칠 수 있는 약물 : 메트포르민은 유기양이온수송체(Organic Cationtransporter, OCT) OCT1, OCT2의 기질이다.
- OCT1 억제제(베라파밀 등)와 병용 시 메트포르민의 약효가 저하될수 있음
- OCT1 유도제(리팜피신 등)와 병용 시 메트포르민의 위장관 흡수 및 약효가 증가될 수 있음
- OCT2 억제제(시메티딘, 돌루테그라비르, 라놀라진, 트리메토프림, 반데타닙, 이사부코나졸 등)와 병용 시 메트포르민의 신배설을 감소시킬수 있어 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있음
- OCT2, OCT1 동시 억제제(크리조티닙, 올라파립)와 병용 시 메트포르민의 신배설 및 약효에 영향을 줄 수 있음
따라서 메트포르민과 이러한 약물을 병용 투여 할 경우 메트포르민의 혈중 농도가 상승할 수 있으므로, 이 점에 대하여 특히 신장애 환자의 경우 주의가 필요하다. OCT 억제제/유도제는 메트포르민의 약효를 변화시킬 수 있으므로 필요한 경우 메트포르민의 용량 조절을 고려할 수있다.
또한, 선택적 COX-Ⅱ(Cyclo-oxygenase) 억제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs), 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitors), 안지오텐신Ⅱ 수용체 길항제(angiotensin Ⅱ receptor antagonists), 이뇨제(특히 루프 이뇨제) 등은 신기능에 불리한 영향을 줄 수 있어 유산산증의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 메트포르민과 병용 투여 할 경우 신기능을 면밀하게 관찰해야 한다.
(8) 기타 : 건강한 지원자에 대한 단회 병용 투여 연구에서, 메트포르민염산염과 프로프라놀롤, 메트포르민염산염과 이부프로펜의 약물동력학적 성질은 서로 영향을 받지 않는다.
메트포르민염산염이 혈장 단백질과 결합하는 것은 무시해도 좋을 정도이므로, 혈장 단백질과 광범위하게 결합하는 설포닐우레아와 비교할 때, 살리실산, 설폰아미드, 클로람페니콜과 프로베네시드와 같이 단백질과 다량 결합하는 약물과는 상호작용이 적다.
● 아토르바스타틴칼슘수화물
(1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 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 500 mg) 또는 클래리트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
② 프로테아제 억제제와의 병용: 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티프라나비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해야 한다.
HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에게 이 약을 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, 이 약 용량이 20 mg을 넘어서는 안 되며 주의하여 사용해야 한다.
넬피나비르를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg을 제한되고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다.
보세프레비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였다. 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg를 초과해서는 안 된다.
③ 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 이 약 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
(2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용율을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.
(3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.
(4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 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.
(5) 이 약과 혈압강하제 또는 혈당강하제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.
(6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day와의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안 된다.
(7) 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 20 mg을 초과해서는 안된다('일반적 주의'항 참조).
(8) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 80 mg 아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신 농도는 약 20 %정도 증가되었다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.
(9) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 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 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.
(11) 제산제 : 이 약과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
(12) 와르파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
(13) 안티피린 : 이 약과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.
(14) 시메티딘 : 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
(15) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
(16) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
(17) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
(18) 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젬(240 mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
(19) 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽쥬스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
(20) 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.
(21) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 감량을 고려해야 한다.
(22) 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 요구된다.
(23) 겜피브로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 겜피브로질과 병용 시 증가된 근육병증/횡문근융해 위험으로 인해, 겜피브로질과 이 약의 병용은 피해야 한다.
(24) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강하제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.
(25) 다른 피브레이트계 약물 : 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 투여
이 약의 임신 중 사용은 금기이다. 이 약 또는 각 성분에 대해 임부를 대상으로 한 임상시험은 수행되지 않았다.
● 메트포르민염산염
임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. (동물실험에서 기형형성 작용에 대한 보고가 있으며 임부에게는 유산산증이 일어나기 쉽다.)
최근의 연구에서 임신 기간 동안 비정상적인 혈당 농도가 선천성 기형의 높은 발현 및 출산전후 사망률과 관련이 있다는 보고가 있으므로, 가능한 정상에 가까운 혈당을 유지하기 위해 임신기간 동안 인슐린을 사용하는 것이 전문가들 사이의 공통된 견해이다.
● 아토르바스타틴칼슘수화물
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.
2) 수유부에 대한 투여
이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약 또는 각 성분에 대해 수유부를 대상으로 한 임상시험은 수행되지 않았다.
● 메트포르민염산염
이 약은 모유로 분비되며 이 약에 대한 신생아/유아에서의 이상반응은 보고되지 않았다. 그러나 보고된 연구결과가 제한적이므로, 이 약으로 치료 중 수유는 권장되지 않는다. 수유의 유익성, 수유부에 대한 약물의 중요성 및 유아에서의 이상반응의 잠재적 위험성을 고려하여, 수유를 중단할 것인지 약물 치료를 중단할 것인지 결정하여야 한다.
● 아토르바스타틴칼슘수화물
이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유 중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용 중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여
소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 18세 미만의 소아에게 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
● 메트포르민염산염
고령자에 있어 노화는 신기능 저하와 관련이 있기 때문에 환자의 신기능에 근거하여 적절한 혈당 조절 효과를 얻는 최소용량을 설정해야 한다. 고령자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 하고, 일반적으로 고령자에게는 이 약의 최대 용량을 투여하지 않는다.
● 아토르바스타틴칼슘수화물
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.

10. 과량투여시의 처치
1) 이 약을 사람에 과량 투여한 자료는 없다.
● 메트포르민염산염
메트포르민염산염을 85g까지 투여하여도, 이러한 상태에서 유산산증이 일어나더라도 저혈당이 유발되지는 않는다. 이 약은 양호한 혈역학적 조건에서 170mL/분에 이르는 청소율로 투석된다. 따라서 이 약의 과량투여가 의심되는 환자에서 축적된 약물을 제거하기 위해 혈액 투석은 유용할 수 있다.
● 아토르바스타틴칼슘수화물
아토르바스타틴 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. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
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 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약동학적 정보
(1) 건강한 남성 36명을 대상으로 식후상태에서 이 약 20/500mg 단회경구투여 및 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 XR 500mg 병용 단회경구투여 후 혈장 내 아토르바스타틴의 약동학적 특성을 비교한 결과, 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 XR 500mg 병용투여 시에 비해 이 약 20/500mg 단회투여 시 Cmax 와 AUC0-t가 각각 0.9064배 (90% CI: 0.8178 - 1.0047), 0.9110배 (90% CI: 0.8562 - 0.9693)로 나타났다. 메트포르민의 경우 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 XR 500mg 병용투여 시에 비해 이 약 20/500mg 단회투여 시 Cmax 와 AUC0-t 가 각각 1.1298배 (90% CI: 1.0758 - 1.1865), 1.0097배 (90% CI: 0.9620 - 1.0597)로 나타났다.
(2) 건강한 남성 39명을 대상으로 식후상태에서 이 약 20/750mg 단회경구투여 및 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 SR 750mg 병용 단회 경구투여 후 혈중 내 아토르바스타틴의 약동학적 특성을 비교한 결과, 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 SR 750mg 병용투여 시에 비해 이 약 20/750mg 단회투여 시 Cmax 와 AUC0-t가 각각 0.9737배 (90% CI: 0.8734 - 1.0855), 0.9716배 (90% CI: 0.9150 - 1.0316)로 나타났다. 메트포르민의 경우 아토르바스타틴 20mg과 메트포르민 SR 750mg 병용투여 시에 비해 이 약 20/750mg 단회투여 시 Cmax 와 AUC0-t 가 각각 1.0679배 (90% CI: 1.0193 - 1.1189), 0.9305배 (90% CI: 0.8989 - 0.9631)로 나타났다.
2) 임상시험 정보
제 2형 당뇨병과 이상지질혈증을 동반한 환자 174명이 참여한 다기관, 무작위 배정, 이중눈가림, 이중위약, 평행군, 제 3상 임상시험에서 이 약의 안전성과 유효성이 평가되었다. 당뇨병과 이상지질혈증을 동반한 환자가 메트포르민 1500mg과 아토르바스타틴 40mg 병용, 메트포르민 1500mg 단독 또는 아토르바스타틴 40mg 단독으로 1일 1회 투여받는 군에 무작위 배정되었다. 이 임상시험에 참여한 대상자들은 무작위배정 이후 1주 간격으로 메트포르민염산염 용량을 500mg, 1000mg, 1500mg 순으로 증량하여 투여받았다. 메트포르민과 아토르바스타틴의 병용투여군(58명), 메트포르민 투여군(58명), 아토르바스타틴 투여군(58명)에서 기저치 대비 16주째 HbA1c의 변화량 및 LDL-C 변화율을 비교(FA군)하였다. 세 군에서의 HbA1c의 기저치 대비 평균 변화량은 각각 -0.56%, -0.81%, 0.36%였고, LDL-C 변화율은 각각 -55.20%, -7.43%, -45.76%였다. 이상의 결과를 토대로 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 16주째 HbA1c의 변화량에서는 아토르바스타틴 대비 우월함을 통계적으로 입증(p〈0.0001)하였고, 기저치 대비 16주째 LDL-C변화율에서는 메트포르민 대비 우월함을 통계적으로 입증(p〈0.0001)하였다. 주요 이차 유효성 평가변수 중 하나인 기저치 대비 16주째 LDL-C 변화율에서는 병용투여군과 아토르바스타틴 투여군이 유사함을 입증하지 못하였다. 병용투여군 대비 메트포르민군의 베이스라인 대비 투여 16주 후 HbA1c의 변화량 역시 군간 유사함을 입증하지 못하였으며, 병용투여군의 HbA1c감소량이 메트포르민 1500mg 단독 투여군에 비해 통계적으로 유의하게 작았다(p=0.0035).

유효성 평가변수	병용투여군 N=58	메트포르민 투여군 N=58	아토르바스타틴 투여군 N=58
HbA1c(%) 기저치	7.55	7.29	7.28
16주	6.93	6.48	7.68
변화량	-0.56	-0.81	0.36
아토르바스타틴 대비 차이 [95% CI] (p값)	-0.94 [-1.25, -0.63] (〈0.0001)		
메트포르민 대비 차이 [95% CI] (p값)	0.33 [0.11, 0.55] (0.0035)		
LDL-C(mg/dL) 기저치	138.81	152.83	142.50
16주	62.78	138.47	76.40
변화율(%)	-55.20	-7.43	-45.76
아토르바스타틴 대비 차이 [95% CI] (p값)	-9.43 [-15.02, -3.84] (0.0011)		
메트포르민 대비 차이 [95% CI] (p값)	-47.51 [-53.66, -41.36] (〈0.0001)		

3) 독성시험 정보
(1) 비글개에서 13주 동안 아토르바스타틴과 메트포르민을 경구로 병용 투여한 반복 투여 독성시험 결과, 아토르바스타틴과 메트포르민의 병용투여는 독성의 상승작용이나 상호작용을 유발하지 않았다. 해당 시험 조건에서 아토르바스타틴/메트포르민의 최대무독성용량(NOAEL)은 수컷 15/30 mg/kg/day, 암컷 40/30 mg/kg/day로 판단되었다.
● 메트포르민염산염
(1) 이 약은 1차적 또는 2차적으로 재생성되는 약물이나 탐닉으로 야기시키는 약물동태학적 성질을 나타내지 않는다.
(2) 장기간 발암성시험이 랫트(용량 104주 지속)와 마우스(91주 지속)에 대해 각각 900mg/kg/day와 1500mg/kg/day의 용량으로 실시되었다. 이러한 용량은 체표면적에 기초한 인체의 1일 최대 허용량의 약 4배이다. 암 · 수 마우스 모두에서 이 약과 관련된 발암성의 증거는 없었다. 유사하게 수컷 랫트에서 이 약에 의한 종양 유발 가능성은 없었다. 그러나 900mg/kg/day로 투여한 암컷 랫트에서 양성 간질성 자궁 용종이 증가하는 것이 관찰되었다.
복귀돌연변이시험(S.typhimurim), 유전자 돌연변이시험(마우스 림프종 세포), 염색체 이상시험(인 림프구) 또는 생체 내 소핵 시험(마우스 골수세포)에서 이 약의 변이원성 가능성에 대한 증거는 없었다.
암 · 수 랫트의 수태능은 600mg/kg/day의 고용량, 또는 체표면적을 기준으로 최대 허용량의 약 3배를 투여했을 때 이 약에 의해 영향을 받지 않았다.
● 아토르바스타틴칼슘수화물
(1) 발암성, 변이성, 수태능 : 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 없었다. kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발생률이 증가하였다. 전신노출은 AUC0-24 에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 시험관내 실험 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 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225 mg/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 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상이 증가되었다. 10, 40, 120 mg/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.
① 120 mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280 mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었다.
② 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/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.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
[포장단위] 30정/병

작성년월일: 2021. 03. 05
1DJ-B-0000-W3-08

판 매 자 : 비아트리스코리아㈜

제조의뢰자 : 제일약품㈜
경기도 용인시 처인구 백암면 청강가창로 7 (B동 외)

제 조 자 : 에이치케이이노엔(주)
충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 239

· 유통 중 사용기간이 경과하였거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품은 약국, 병원, 의원, 도매상 개설자에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.
· 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다. · 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 보관하세요.
· 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관하세요. · 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마세요.
· 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마세요. · 제품 사용 후 부작용(이상반응)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)혹은 의약품 피해구제 전용 상담번호(14-3330)에 문의하여 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다.