

- 1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 NYHA II, III등급의 심부전환자에 대한 일로디핀의 장기 기간, 위약대조(PLACE)군에서 일로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화로에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐루종 보고의 증가와 연관되었다.
- 2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 임상시험에서 위약과 마찬가지로 일로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 경증용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.
- 3) 혈당농도 반감기(1/2) 길어 투여를 중지한 후에도 완전한 혈당강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈당강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
- 4) 호합반응이 전천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불인정형혈증증에 효과를 기대할 수 없다.
- 아토르바스타틴
- 1) 성별: 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약 20%고 AUC는 약 10% 더 낮음) 남성과의 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 질병에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.
- 2) 신부전: 신장질환이 없는 아토르바스타틴의 혈당농도 혹은 LDL-콜레스테를 저하효과에 영향을 미치지 않았다.
- 3) 간부전: 아토르바스타틴의 혈당농도는 만성 알콜성 간질환(Childs-Pugh B) 환자의 경우 현저하게(Cmax와 약 16배, AUC가 약1배) 증가하였다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 사망 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 중증이 없는 심한지 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.
- 4) 간염: 이 약의 투여 후 추적검진 간염 증후군이 나타날 수 있으므로 요산, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사와 협의하여 알려한다.
- 5) 기립성: 이 약을 투여 받는 기립성증은 이 약물을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 6) 간질환 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질환폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 임상소견은 증후군만, 비정상성 기침 및 일반적 인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질환 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 다른 스타틴 약물치료를 중단하여야 한다.
- 7) 다른 약물과의 병용투여: 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다.
- 8) 당뇨병: 향후 당뇨병 발발할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제를 복용하는 위험할 것 같고 있는 이러한 위험성을 상쇄하여 스타틴 치료 중간의 사용가 될 수 있다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI)30kg/m² 이상)반드시 상소, 고혈압)들은 진료처지에 따라 임상적 및 실험적 수치 모니터링을 실시하여야 한다.
5. 상호작용
- 일로디핀 10mg과 아토르바스타틴 80mg을 건강한 자원자에 투여하여 실시한 약물-약물 상호작용 시험 결과, 이 두 약물의 병용투여시 일로디핀의 약동학적 영향을 받지 않았다. 일로디핀 존재하에서 아토르바스타틴의 Cmax는 영향을 받지 않았으나(Cmax: 91%: 90%신뢰구간, 80~103%), AUC는 18%정도 증가(C_{max}: 1.18, 90% 신뢰구간, 109~127%)하였다. 다른 약물들과 일로디핀/아토르바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 일로디핀과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같 이 수행되었다.
- 일로디핀
- 1) 일로디핀은 타이피즈계 아노제, 알파지핀계, 베타지핀계, ACE 저해제, 작용시간이 긴 질산염 제제, 니트로글리세린 살표정, 베타블로카더 소염진통제(NSAID), 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.
- 2) 인간혈장을 이용한 실험실실험 자료는 일로디핀이 디곡신, 페니토인, 와로파린, 인도메타신의 단백 결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.
- 3) 저용량(50mg)의 유일한 지질저하제 240ml의 저용량주와 일로디핀 10mg의 단회병용투여는 일로디핀의 약동학적 영향을 현저하게 미치지 않았다. 이 시험에서 일로디핀과 주 대제제인 CYP3A4에 서의 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향력은 미주하지 않았다. 따라서, 일로디핀은 다양한 저용량과 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈당강하작용의 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.
- 4) 단투발행(주입): IV를 통해 배아피관, 단투발행을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심혈관적 지속적으로 관찰되었다. 일로디핀과 단투발행은 동시투여는 피해야 한다.
- 5) 바르보렌: 혈당강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈당과 용량을 주의하여 투여한다.
- 6) 다른 약물들이 일로디핀과 미치는 영향
- 1) 시메티딘: 일로디핀과 병용투여 시 일로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
- 2) 알부미늄/마그네슘/제산제: 알부미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 일로디핀과 병용투여시 일로디핀의 약동학에 영향을 현저하게 미치지 않았다.
- 3) 실데나필: 혈당성 고혈압환자에 실데나필 100mg 단회용량의 투여는 일로디핀의 약동학적 파리에 대해 영향을 미치지 않았다. 일로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈당강하효과를 나타내었다.
- 4) CYP 3A4 저해제: 고혈압(약 68세 ~ 87세) 고혈압환자에서 1일 일로디핀 180mg과 일로디핀 5mg의 병용투여는 일로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 자원자(약 18 ~ 43세)에테라미드에서 일로디핀은 일로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지 않았으나, 고혈압에서 약학적 변화가 나타날 수 있다. 건강한 CYP 3A4 저해제에, 케토티노를, 니트로글리세린, 리토나비르가 일로디핀의 전신노출 농도를 낮게미정하며 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수준으로 증가시킬 가능성이 배제할 수 있다. 일로디핀은 CYP 3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인한 이상반응은 보고된 바 없다.
- 5) CYP P3A4 유도제: CYP 3A4 유도제 아토르바스타틴에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. CYP 3A4 유도제에, 리람피린, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum), 케르바베르핀, 페도바르비탈, 페니토인, 포스케미나인, 크리미논)와의 병용투여는 일로디핀의 혈당농도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여한다.
- 7) 약용디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
- (1) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80mg과 일로디핀 10mg을 반복 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈당 악화와의 파라미터들이 유의적인 변화가 없었다.
- (2) 디곡신: 정상인 자원자에서 일로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- (3) 알콜류: 10mg 일로디핀의 단회 및 반복투여시 알콜류의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- (4) 와로파린: 일로디핀과 와로파린의 병용투여 시 와로파린의 반감기(1/2)에 영향이 없었다.
- (5) 시클로스포린: 신장기능 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여하여 여러 연구에서, 이 약과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
- 아토르바스타틴
- 1) 다른 HMG-CoA환원효소저해제로 치료 중인 면역억제제(예, 시클로스포린), 피브라틴 유도제(예, 겐피로파티드), 에리스로스타틴, 아즐제 항진균제 혹은 지질혈청 용량의 니코티닌 산과 병용투여 시 신 질환의 위험이 증가되었다. 이런 종류의 많은 약물이 CYP-450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 CYP-450 3A4에 의해 대사된다.
- 2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여 시 이 약의 생체 이용률을 증가시키는 관찰과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.
- 3) 이 약을 CYP-450 3A4 억제제(시클로스포린, 크리미논, 마그네슘 및 아즐제 항진균제 및 HIV 프로테아제)와 투여할 경우 이 약의 혈당농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다. 아토르바스타틴에 대한 CYP-450 3A4 유도제(예, 리람피린 또는 페니토인)의 영향에 대하여는 알려진 바 없다.
- 4) 이 약을 CYP-450 3A4 유도제와 병용 투여시(예, 에페비렌즈, 리람피린) 아토르바스타틴의 혈당 농도를 감소시킬 수 있다. 리람피린의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP-450 3A4 유도hepatocyte uptake transporter OATP1B 억제), 아토르바스타틴과 리람피린을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리람피린 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈당 농도가 유의하게 감소한다.
- 5) 이 약과 혈당강하제는 또는 혈당강하제 또는 에스스로겐 대체요법제를 병용한 임상연구에서 임상적으로 무 위험한 한 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약 모든 약과의 생체와의 상호작용에 대해 연구된 것은 없다.
- 6) 약물상호 작용 저해제: 아토르바스타틴과 대 대체제 OATP1B 수송체의 기질이다. OATP1B 저해제(예, 시클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10mg과 시클로스포린 5.2mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈당 농도를 7배 증가시켰다.
- 7) 디곡신: 아토르바스타틴 10mg/일복수를 수혈용량 병용시 항정장제의 혈청 디곡신의 농도는 영향을 받지 않으나, 80mg/아토르바스타틴을 디곡신과 수혈용량 병용 투여 후 항정장제의 혈청 디곡신 농도는 약 20%정도 증가되었다. 디곡신 수치 확인의 경우 적절한 모니터링을 실시하여야 한다.
- 8) 에리트로마이신, 클레리트로마이신: 건강강인의 경우 아토르바스타틴의 혈당 농도를 CYP 3A4 저해제로 알려진 에리트로마이신(1일 1회 500mg) 또는 클레리트로마이신(2일 1회, 1일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈당농도가 증가하였다. 그러므로 클레리트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.
- 9) 경구피임제: 노에테네드나테르 또는 에테닐레스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여 시 노에테네드나테르 또는 에테닐레스트라디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선에서 이 사항을 고려하여야 한다.
- 10) 콜레스테롤: 콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈당농도가 약 25%정도 증가하였다. 그러나 이 약제를 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테를 저하효과는 증가하였다.
- 11) 제산제: 이 약과 마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 항박액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈당농도가 약 35% 정도 감소하였다. 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 12) 와로파린: 와로파린과의 병용투여시 경구 항응고제 효과와 출혈의 위험도를 증가시켰다. INR의 모니터링을 잘 자주 하는 경우 항응고제의 용량 조절 여부를 결정해야 한다.
- 13) 시메티딘: 시메티딘과 이 약의 상호작용관계에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 14) 안티콜린: 아토르바스타틴은 안티콜린의 약동학에 영향을 미치지 않기 때문에 같은 CYP-450 등 중추작용을 공유하여 대사되는 안티콜린의 상호작용은 기대하지 않는다.
- 15) 아티로바스타틴: 아토르바스타틴(1일 1회 100mg)과 아티로바스타틴(1일 1회 500mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈당농도에 영향을 주지 않는다.
- 16) 일로디핀: 건강한 자원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80mg과 일로디핀 10mg 병용투여시 아토르바스타틴의 농도는 18% 증가하였으나 임상적으로 의미되는 결과는 아니었다.
- 17) 테르페나딘: 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
- 18) 프로테아제저해제: 아토르바스타틴과 CYP 450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프로테아제저해제(예, lopinavir, nelfinavir, zalcitabine, saquinavir), 와의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈당농도를 2~5 배 증가시키는 것과 연관이 있는 것으로 나타났다. 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간접(프로테아제 억제제 테라프로비라와 마친가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 테라프로비라와 리토나비 에 병용일 때 또는 간접(프로테아제 억제제 테라프로비라와 리토나비 에 병용일 때)에 병용하는 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사 퀴나비라와 리토나비 에 병용일 때, 다수비라와 리토나비 에 병용일 때, 포스마제나딘 또는 포스

- 프레나비라와 리토나비라를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 이 약 용량이 20mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다.
- 넬피라비라를 투여하는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40mg을 제한하고, 이 약의 필요 최소 용량 이 적음을 수 있게 적절한 감량(1/4)이 권장된다.
- 보세프레비르 800mg 1일 3회와 이 약 40mg 1일 1회를 7일간 병용투여 시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 23배, 2.6배로 증가하였다. 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안된다.
- 19) 딜티아제: 아토르바스타틴 (40mg)과 딜티아제 (240mg)를 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈당 농도가 더 높게 나타났다.
- 20) 이트라코나졸: 아토르바스타틴(20~40mg)과 이트라코나졸(200mg)과의 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈당 농도가 현저하였다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.
- 21) 저용량(50mg)은 하비시나의 CYP 3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 저용량(50mg)은 저용량(50mg)은 하비시나 IL 18) 아토르바스타틴의 혈당 농도를 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴에 대한 임상적의 저용량(50mg)은 하비시나 200mg)의 영향은 아주 적으며(HMG-CoA 환원효소의 AUC 억제작용을 13% 정도) 임상적으로 무관하다.
- 22) 푸나딘: 비록 아토르바스타틴과 푸나딘과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 주 경험에서 혈중농도증상과 같은 중증의 글루이상이 보고되었다. 이런 환자는 연이어 모니터링하여야하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.
- 23) 골기산: 비록 아토르바스타틴과 골기산과의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 아토르바스타틴과 골기산의 병용투여에서 신 질환이 보고되었다. 따라서, 아토르바스타틴과 골기산의 병용투여시 주의하여 투여한다.
- 24) 기타: 임상시험에서 아토르바스타틴은 항고혈압약물 및 에스스로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 무 위험한 상호작용 없이 병용투여되었다. 특정 약물 과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.
- 25) 겐피로파티드: 겐피로파티드와 HMG-CoA 환원효소 저해제를 병용투여하였을 때 근병증/형문근공병증 위험성이 증가하기 때문에 병용투여는 피해야 한다.
- 26) 다른 프로테아제 억제제: HMG-CoA 환원효소 저해제와 다른 피브라이트 제제를 동시에 복용하였을 때 근병증 위험성이 증가하였다.
- 27) 니코티닌: 니코티닌은 아토르바스타틴을 병용투여하였을 때 골격근 효과 위험성이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴 용량 감소를 고려하여야 한다.
6. 일부 및 사유에 대한 투여
- 1) 이 약의 아토르바스타틴 성분으로 인해 일부 또는 임신하고 있을 가능성의 여성에 사용을 금한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 강구하여야 한다. 플라스테넬과 그 파생물들은 배아의 성장에 매우 중요하므로 HMG-CoA 환원제 약제의 잠재적인 위험이 임신기간 동안 스타틴 치료로부터 기대되는 혜택보다 더 크다. 이 약은 임신 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알렸을 후에만 기인, 임명의 여성에게 투여하며, 치료 도중에 임신사실이 발견되면 즉시 치료를 중지시키고 태아에 대한 위험성을 알려야 한다.
- 2) 이 약의 아토르바스타틴 성분으로 인해 소수에서 사용을 금한다. 이 약이 모유수유에 이형되지에 대해서는 알려져 있지 않지만, 잠재적인 위험성 때문에 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로 이 약을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안된다.
- 3) 일부 및 사유에 대한 일로디핀의 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 권장 최대용량의 50배에 해당하는 용량을 일로디핀을 투여한 동물에서 분간되지 및 연이어 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식 작용에는 중영되지 않았다. 따라서, 일부에 대한 투여는 다른 알려진 대체약물이 없는 경우 및 질환 저해가 오체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다. 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다.
7. 소아에 대한 투여
- 1) 이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.
8. 고령자에 대한 투여
- 1) 이 약은 고령자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 일로디핀과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 정보는 아래와 같다.
- 1) 일로디핀: 일반적의 용량을 투여하는 것이 권장된다. 일로디핀을 고령자 및 젊은 연령의 환자에게 비슷한 용량으로 투여 시, 내약성이 동등하게 양호 한다.
- 2) 아토르바스타틴: 65세 이상의 건강한 노년경 저용량 아토르바스타틴의 혈당 농도는 젊은 성인군과 비례 더 높게 나타났으나(Cmax 40%증가; AUC 20%증가), LDL-콜레스테를 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다.
9. 과량투여시의 처치
- 이 약은 인체에 과량 투여한 바 없다.
- 일로디핀 및 아토르바스타틴의 과량투여한 혈청 단백질결 함 때문에, 혈액투석에 일로디핀/아토르바스타틴의 청소에 유의적인 도움을 주는 것 같지는 않다.
- 1) 일로디핀: 인체 과량투여 시 과도한 증후합증과 함께 반사성 빈맥도 나타날수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 소크스태에 이르게 되거나 토기나 구토나 일어난는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 자원자에게 일로디핀 10mg을 투여한 후 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 일로디핀의 흡수율이 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 증가 시키고 모니터링 하고, 사지의 위치를 조절해 다 높게 유지하여 혈압과 같은 순환제에 의해서 용해될 수 있는 약물을 충분히 하는 등의 적극적인 심판결에 의해 조치요법을 필요로 한다. 혈관수축제 및 요배출제를 투여하여 특별한 경우아 나타되면, 혈관전 정도 및 상태를 최화하는 데 혈관수축제가 유용할 수 있다.
- 2) 혈액투석/혈액교환: 이 약을 반사기전에 대 혈관수축제/관상동맥의 정맥투여가 유용할 수 있다. 일로디핀은 단백질결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.
10. 대안적치료법
- 아토르바스타틴과 과량투여에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량투여 시 환자는 반드시 증상조사를 치료하여야 하며 필요 시 대용요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 생식 작용에 대하여는 모니터링하여야한다. 아토르바스타틴은 광범위하게 혈청단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않

10. 기타
- 전임상 자료
- 일로디핀과 아토르바스타틴의 조합이 고령된 연구는 실행된 바가 없다.
- 1) 발암성
- (1) 일로디핀: 일로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day를 2년 동안 먹이숙에 투여한 랫트 및 마우스에서 발암성의 증가는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다(마우스의 용량 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg에 근접한 용량, 랫트에서는 임상 최대 권장용량의 2배).
- 환자의 체중 50kg 기준
- (2) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량(80 mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC-24를 기준으로 8~ 16배 고용량을 사용했을 랫트 실험에서 발암성이 없었다. kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 25배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포 신생, 암컷은 간세포암의 발생률이 증가하였다. 전신노출은 AUC-24 에 비해 6~1배 높았다. 이계열의, 화학적으로 유사한 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다.
- 2) 돌연변이성
- (1) 일로디핀: 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 염색체 수치에 영향을 미치지 않았다.
- (2) 아토르바스타틴: 4종의 시험관내 시험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사물질의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese hamster 폐세포를 이용한 시험과와 HGPRT forward mutation assay 에서 음성되었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese hamster 폐세포시험에서 염색체 이상을 유발하게 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소변실험에서도 음성이었다.
- 3) 생식능력 이상
- (1) 일로디핀: 10mg/kg/day용량까지의 일로디핀(mg/m²기준으로 임상 최고 권장용량인 10mg의 8배)으로 처치한 랫트(교미제한 수컷은 49일 동안, 암컷은14일 동안 처치)에서 생식능력에 대한 영향은 나타나지 않았다.
- 환자의 체중 50kg 기준
- (2) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷에 수태는 수태는 생식에 부정적인 영향을 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동력 감소 및 정자이상이 증가되었다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정맥 파이프의 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.
- 4) 중추신경계 독성
- (1) 일로디핀: 일로디핀은 이 계열의 해독제로 유시한 약물(인체최대용량인 약 30배)에 해당하는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 신장중추신경 이상증상(신경성 삼림의 우울함)을 유발했다.
- (1) 120mg/kg/일(인체최대용량용량의 약 16배)로 37일간 간 투여한 암컷 개에서, 뇌출혈이 관찰되었다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 신장공 병증상이 관찰되었다.
- (2) 242건 시험의 수컷 개(12주: 10mg/kg/day)에서는 만회 감작성 경련이 관찰되었다.
- 3) 중추신경계 혈관순환(혈관수축 물질, 투중 및 혈관수축 공간에서의 단백질로 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사인원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

【저장방법】 기밀용기, 15~30℃보관

【포장단위】 자사포장단위

본 제품은 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다.	
* 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 경우에는 구입처에서 교환해 드립니다.	
* 제품명, 대한 기타 자세한 사항과 이후 변경된 내용은 본사 의학정보부(02-516-6103)로 문의하시기 바랍니다.	
작성년월일 : TW1153-40912	
2014년 9월 12일	

한국유나이티드제약(주)
세종특별자치시 천동면 노성공단길 25-23

한국유나이티드제약(주)
세종특별자치시 천동면 노성공단길 25-23

한국유나이티드제약(주)
세종특별자치시 천동면 노성공단길 25-23

한국유나이티드제약(주)
세종특별자치시 천동면 노성공단길 25-23

한국유나이티드제약(주)
세종특별자치시 천동면 노성공단길 25-23

한국유나이티드제약(주)
세종특별자치시 천동면 노성공단길 25-23