257×188mm

복합 관상동맥 치료제

암바스타정 5mg/10mg 5mg/20mg

(암로디핀베실산염/아토르바스타틴칼슘)

전문의약품
분류번호 : 219

■원료약품의 분량

암바스타정 5mg/10mg 1정 중

- 유효성분 : 아토르바스타틴칼슘(별규) ·············· 10.36mg(아토르바스타틴으로서 10mg)
  암로디핀베실산염(USP) ······························ 6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 소이폴리사카라이드, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 크로스카르멜로오스나트륨, 탄산칼슘, 히드록시프로필셀룰로오스

암바스타정 5mg/20mg 1정 중

- 유효성분 : 아토르바스타틴칼슘(별규) ·············· 20.72mg(아토르바스타틴으로서 20mg)
  암로디핀베실산염(USP) ······························ 6.94mg(암로디핀으로서 5mg)
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 소이폴리사카라이드, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 크로스카르멜로오스나트륨, 탄산칼슘, 히드록시프로필셀룰로오스

■성상

암바스타정 5mg/10mg : 흰색의 타원형 필름코팅정
암바스타정 5mg/20mg : 흰색의 타원형 필름코팅정

■효능 · 효과

이 약은 두 약물(암로디핀과 아토르바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

• 암로디핀

1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성 허혈증

2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의

– 협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소

– 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소

• 아토르바스타틴

1. 다음의 심혈관계 질환에 대한 위험성감소

1) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험 요소(연령, 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 다중위험 요소(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, 트리글리세리드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제

3. 혈청 트리글리세리드가 상승된 환자(Fredrickson Type Ⅳ)의 식이요법보조제

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

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

■용법 · 용량

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/아토르바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

• 암로디핀

성인 : 암로디핀으로서 1일 1회 5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10mg까지 증량할 수 있다. 증상에 따라 적절히 증감한다.

• 아토르바스타틴

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, 2~4주 안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.

2. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

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

3. 신부전환자

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

4. 고령자

70세 이상의 고령자에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

■사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 다른 디히드로피리딘계 약물, 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자

2) 중증의 간기능장애 환자, 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상 상한치의 3배 이상 지속되는 환자, 담즙분비정지 및 근병증 환자

3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성의 여성(출산이 가능한 연령의 여성에 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.) 및 수유부

4) 근질환 환자

5) 중증의 대동맥판협착증 환자

6) 쇼크환자(심장성 쇼크 포함)

7) 중증의 저혈압 환자

8) 심근경색 발생 후 1개월 이내인 환자

9) 불안정협심증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증의 신기능장애환자(투석을 해야 하는 신부전 환자 포함)

2) 고령자

3) 알코올 중독자 및 상당량의 알코올을 섭취하는 경우 또는 간질환이 있거나 그 병력이 있는 환자('이상반응'항 참조)

4) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 크레아틴키나아제(CK) 수준을 측정하여 신중히 투여해야 한다.

(1) 신기능 손상 또는 신장에 병력이 있는 환자 (2) 갑상샘기능저하증 환자 (3) 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자 (4) 스타틴계열이나 피브리트계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자 (5) 간질환의 병력이 있거나 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우 (6) 70세를 초과하는 노인으로 횡문근융해증의 소인이 있는 환자

5) 급성 심부전 환자

6) 고혈압위기 환자

7) 경증~중등도의 간기능장애 환자

3. 이상반응

고혈압과 고지혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 1,092명의 환자들을 대상으로 이 약(암로디핀/아토르바스타틴 복합제)의 안전성을 평가하기 위한 이중맹검, 위약대조시험을 수행한 결과, 이 약에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 이상반응은 암로디핀 및 아토르바스타틴에서 이전에 보고된 것과 유사하였다.

일반적으로, 이 약은 내약성이 좋았다. 대부분에서 이상반응은 경증 혹은 중등도로 나타났다. 대조임상시험에서, 이상반응 혹은 실험실적 이상으로 인한 시험의 중단은 위약에서 4.0%, 암로디핀/아토르바스타틴 복합제 투여군에서 5.1%로 나타났다. 아래에 명시된 정보는 암로디핀 및 아토르바스타틴 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

암로디핀에서 수집된 정보

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

(1) 혈관계 : 홍조 (2) 전신 : 피로, 부종 (3) 심혈관계 : 심계항진 (4) 신경계 : 어지럼, 두통, 졸음 (5) 소화기계 : 복통, 구역

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

2) 암로디핀의 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

(1) 전신 : 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소 (2) 혈관계 : 저혈압, 혈관염 (3) 신경계 : 근육긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 이상미각, 진전, 추체외로 장애 (4) 생식기계 : 발기부전, 여성형 유방증 (5) 소화기계 : 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 잇몸증식, 췌장염, 구토 (6) 대사/영양 : 고혈당 (7) 근골격계 : 관절통, 요통, 근육경련, 근육통 (8) 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증 (9) 정신계: 불면, 기분변화 (10) 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염 (11) 피부/부속기계 : 탈모, 다한증, 자색반병, 피부 변색, 두드러기 (12) 감각기계 : 귀에서 소리가 남, 시각장애 (13) 비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증 (14) 간/담도계 : 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다. (15) 드물게 가려움증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

3) 다른 칼슘채널차단제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다 : 심근경색, 부정맥(서맥, 심실빈맥, 심방세동 포함), 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

(1) 심혈관계 : 때때로 혈압강하, 동방차단 또는 방실차단, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다. (2) 소화기계 : 때때로 심와부통, 설사, 묽은변, 변비 등이 나타날 수 있다. (3) 피부 : 드물게 피부홍통증, 반점상, 구진성 발진 등이 나타날 수 있다. (4) 기타 : 때때로 두중감, 열감, 내당력저하, 쇠약 등이 나타날 수 있다.

아토르바스타틴에서 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(아토르바스타틴 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명)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.

(1) 전신 : 무력감 (2) 감염 : 코인두염 (3) 대사계 : 고혈당증 (4) 소화기계 : 소화불량, 구역, 복부팽만(헛배부름), 변비, 설사, 복통 (5) 호흡기계 : 인후두 통증, 코피 (6) 정신/신경계 : 두통, 불면증 (7) 근골격계 및 결합조직 : 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육연축, 관절종창 (8) 검사 : 간기능 검사이상, 혈중 CK 증가

3) 아토르바스타틴 위약대조 임상연구 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.

(1) 정신신경계 : 악몽 (2) 안구이상 : 시야 흐림 (3) 귀 및 미로 : 이명 (4) 소화기계 : 구토, 복부 불쾌, 간염, 췌장염, 담즙정체, 담즙정체성황달, 간기능 검사치 이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 구강건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위·십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후중(배설 뒤 남는 통증) (5) 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 비출혈 (6) 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 어지럼, 광과민증, 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, 요 저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨 (10) 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진 (11) 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 혈관부종, 흉통, 협심증, 얼굴부종, 열, 경부강직, 전신부종 (12) 특수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착 (13) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈 (14) 내분비 : 테스토스테론 저하, 콜린에스테라아제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방증 (15) 신장 : 칼륨상승, BUN상승 (16) 기타 : 뇌경색, 동계, 빈맥 (17) 검사 : 소변 중 백혈구 양성

4) 위에 명시되지 않은 것으로서 시판 후 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

(1) 전신 및 투여부위 이상 : 가슴통증, 권태감, 피로 (2) 근골격계 : 관절통, 횡문근융해증, 요통, 건파열, 면역매개성 괴사성 근육병증, 등통증, 근육염 (3) 신경계 : 감각저하, 이상미각, 기억상실증, 어지럼 (4) 소화기계 : 췌장염 (5) 피부 및 피하조직 : 물집성 발진, 다형홍반, 독성표피괴사용해, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 혈관부종 (6) 대사 및 영양장애 : 말초부종, 체중증가 (7) 면역계 : 알레르기반응(아나필락시스)

5) 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 또는 쇠약증 등을 보였다.

6) 간에 대한 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 혈청아미노전달효소의 증가(정상상한치의 3배 이상)가 아토르바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이러한 상승은 용량비례적이었고, 가역적이었다. 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그이후 주기적으로 간기능 검사를 하여야 한다. 간손상의 증상증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 실시하여야 한다. 아미노전달효소치의 증가를 보이는 환자는 이러한 비정상치가 해소될 때까지 모니터링하여야 한다. 시판전 및 시판후 임상시험에서 아토르바스타틴을 10mg, 20mg, 40mg, 80mg 투여 후 간기능에 대한 모니터링이 이루어졌다. 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가[정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남]가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 발생하였다(10mg 투여군 0.2%, 20mg 투여군 0.2%, 40mg 투여군 0.6%, 80mg 투여군 2.3%). 혈청 아미노전달효소치의 증가는 일반적으로 황달, 다른 임상 증상 또는 증후와 연관되지 않았다. 아토르바스타틴의 용량감소, 일시적인 투여중단 또는 투여 중단시 아미노전달효소치는 투여전의 수치로 회복되었다. 대부분의 환자들은 후유증 없이 감소된 용량의 아토르바스타틴으로 치료를 계속하였다. 아미노전달효소치, 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 혈청아미노전달효소치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

7) 근골격계에 대한 영향 : 아토르바스타틴을 투여한 환자에서 근육통 및 단순한 근질환이 보고된바 있다. CK치의 상승이 나타나는 모든 환자에서 근질환(CK가 정상상한치의 10배 이상 증가하며 근육통 확산, 근긴장, 근위약 등이 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 CK치가 현저하게 상승하거나, 근질환이 진단 또는 의심되는 경우 투여를 중단하여야 한다.

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 투여시 증상이 개선된다. 이 약물들의 대부분은 CYP-450 3A4 대사 및/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 CYP-450 3A4에 의해 생체내 변환된다. 마크로라이드계 항생제 및 이졸계 항진균제는 이 약과 병용 투여시 신중하여야 한다. 이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브린산 유도체, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 텔라프레비르, 보세프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사퀴나비르/리토나비르 복합제, 로피나비르/리토나비르 복합제, 티프라나비르/리토나비르 복합제, 다루나비르/리토나비르 복합제, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르/리토나비르 복합제 포함), 니코틴산, 이졸계 항진균제, 콜키신과 병용투여 시 증가된다. 피브릭산유도체, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하며, 근육통, 근긴장 또는 근 위약(특히, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정기간)과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 한다. 따라서 위에서 기술된 약물들과 아토르바스타틴의 병용투여시 아토르바스타틴의 시작 용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 아토르바스타틴과 퓨시드산(경구제)은 병용투여하지 않는다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다. 이 약은 아토르바스타틴 성분에 의해 CK를 상승시킬 수 있다. 이 계열의 다른 약물들과 마찬가지로, 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능 부전이 횡문근융해증을 유발하는 경우가 드물게 나타났다. 신기능 부전에 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.

8) 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(아토르바스타틴 투여군 265명 대 위약군 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(아토르바스타틴 투여군 123명 대 위약군 204명)은 위약군보다 더 적게 나타났다.

9) 내분비계 기능 : HbA1c 및 공복 혈청 혈당치의 증가가 아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 저해제의 병용투여시 나타났다. 그러나 스타틴제제의 투여로 인한 혈관위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

10) 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, 치은비후1례가 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, 비단백질소 증가가 각각 1례씩 보고되었다.

11) 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 5.6~6.9mmol/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.

4. 일반적 주의

암로디핀과 아토르바스타틴에 대한 정보에 근거하여 볼 때 암로디핀은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지는 않는 것으로 보인다.

암로디핀

1) 심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) Ⅲ, Ⅳ등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 암로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

2) 간기능 손상환자에 대한 투여 : 모든 칼슘채널차단제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

4) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

아토르바스타틴

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 알콜성 간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 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 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 간질성폐질환과 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 약물치료를 중단하여야 한다.

7) 다른 약물과의 병용투여 : 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다.

8) 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 5.6~6.9mmol/L, BMI>30kg/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

5. 상호작용

암로디핀 10mg과 아토르바스타틴 80mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물-약물 상호작용 시험결과, 이 두 약물의 병용투여시 암로디핀의 약동학은 영향을 받지 않았다. 암로디핀 존재하에서 아토르바스타틴의 Cmax는 영향을 받지 않았으나(Cmax : 91% : 90%신뢰구간, 80~103%), AUC는 18%정도 증가(AUC : 1.18, 90% 신뢰구간, 109~127%)하였다. 다른 약물들과 암로디핀/아토르바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 암로디핀과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

암로디핀

1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE 저해제, 작용시간이 긴 질산염 제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염진통제(NSAID), 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.

2) 사람혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와르파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.

3) 자몽주스 : 20명의 건강한 지원자에서 240mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10mg의 단회병용투여는 암로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 암로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 암로디핀은 자몽이나 자몽주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

4) 단트롤렌(주입) : Ⅳ를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었다. 암로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 한다.

5) 바클로펜 : 혈압강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다.

6) 클래리트로마이신 : 클래리트로마이신은 CYP3A4 저해제이다. 클래리트로마이신을 이 약과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였다. 이 약과 클래리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.

7) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향

(1) 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다. (2) 알루미늄/마그네슘(제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여시 암로디핀의 약동학에 유의한 영향이 없었다. (3) 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 나타낸다. (4) CYP3A4 저해제 : 고령의(만 69세~87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180mg과 암로디핀 5mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 지원자(만 18~43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비르)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 CYP3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다. (5) CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제가 암로디핀에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum), 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 포스페니토인, 프리미돈)와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여한다.

8) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향

(1) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80mg과 암로디핀 10mg을 반복 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다. (2) 디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다. (3) 에탄올(알코올) : 10mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 알코올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다. (4) 와르파린 : 암로디핀과 와르파린의 병용투여 시 와르파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다. (5) 시클로스포린 : 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다. (6) 타크로리무스 : 이 약과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 이 약 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절하게 조절하여 타크로리무스의 독성을 피하도록 해야 한다. (7) 심바스타틴 : 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77% 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20mg까지 이다.

아토르바스타틴

1) 다른 HMG-CoA환원효소저해제로 치료 중에 면역억제제(예, 시클로스포린), 피브릭산 유도체(예, 겜피브로질), 에리트로마이신, 아졸계 항진균제 혹은 지질변화 용량의 니코틴산 등과 병용투여 시 근질환의 위험이 증가 되었다. 이런 종류의 많은 약들이 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 병용투여시 이 약의 생체 이용율을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

3) 이 약을 CYP-450 3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제 및 HIV 프로테아제)와 투여할 경우 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다. 아토르바스타틴에 대한 CYP-450 3A4 유도제(예, 리팜피신 또는 페니토인)의 영향에 대하여는 알려진 바 없다.

4) 이 약을 CYP-450 3A4 유도제와 병용 투여시(예. 에파비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에 (CYP-450 3A4 유도 및hepatocyte 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 10mg과 시클로스포린 5.2mg/kg/day와의 병용투여는 아토르바스타틴의 노출을 7.7배 증가시켰다.

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

8) 에리트로마이신, 클래리트로마이신 : 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP 450 3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 1회 500mg) 또는 클래리트로마이신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

9) 경구피임제 : 노르에테리스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에테리스테론 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 약제들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.

11) 제산제 : 이 약과 마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였다. 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.

12) 와르파린 : 와르파린과의 병용투여시 경구 항응고제 효과와 출혈의 위험도를 증가시켰다. INR의 모니터링을 더 자주 하여 경구 항응고제의 용량 조절 여부를 결정해야 한다.

13) 시메티딘 : 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.

14) 안티피린 : 아토르바스타틴은 안티피린의 약물동태에 영향을 미치지 않기 때문에 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.

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

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

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

18) 프로테아제저해제 : 아토르바스타틴과 CY P450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프로테아제저해제 (예, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)와의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도를 2~5배 증가시키는 것과 연관이 있는 것으로 나타났다. 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비어와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티프라노비어와 리토나비어 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비어를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비어와 리토나비어 병용요법으로 투여하는 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비어와 리토나비어 병용요법, 다루나비어와 리토나비어 병용요법, 포삼프레나비어, 또는 포삼프레나비어와 리토나비어를 병용요법으로 투여받는 환자에는, 이 약 용량이 20mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다. 넬피나비어를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40mg을 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 안된다.

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

20) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴(20-40mg)과 이트라코나졸(200mg)과의 병용 투여시 아토르바스타틴의 AUC증가와 연관되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

21) 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1L 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴에 대한 일정량의 자몽주스(하루에 250mL 한잔)의 영향은 아주 적으며(HMG-CoA 환원효소의 AUC 억제작용을 13% 증가), 임상적으로 무관하다.

22) 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 모니터링하여야하고, 아토르바스타틴 투여를 일시적으로 중단한다.

23) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 아토르바스타틴과 콜키신의 병용투여에서 근질환이 보고되었다. 따라서, 아토르바스타틴과 콜키신의 병용투여시 주의하여 투여한다.

24) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 항고혈압약물들 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

25) 겜피브로질 : 겜피브로질과 HMG-CoA 환원효소 저해제를 병용투여하였을 때 근병증/횡문근융해증 위험성이 증가하기 때문에 병용투여는 피해야 한다.

26) 다른 피브레이트계 약물 : HMG-CoA 환원효소 저해제와 다른 피브레이트 제제를 동시에 복용하였을 때 근병증 위험성이 증가하였다.

27) 니코틴산 : 니코틴산과 아토르바스타틴을 병용투여 하였을 때 골격근 효과 위험성이 증가될 수 있으므로, 아토르바스타틴 용량 감소를 고려해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 아토르바스타틴 성분으로 인해 임부 또는 임신하고 있을 가능성의 여성에 사용을 금한다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 강구하여야 한다. 콜레스테롤과 그 파생물질은 배아의 성장에 매우 중요하므로 HMG-CoA 환원제 억제의 잠재적인 위험이 임신기간 동안 스타틴 치료로부터 기대되는 혜택보다 더 크다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여하며, 치료 도중에 임신사실이 발견되면 즉시 치료를 중지시키고 태아에 대한 위험성을 알려야 한다.

2) 이 약의 아토르바스타틴 성분으로 인해 수유부에 사용을 금한다. 이 약이 모유중으로 이행되는지에 대해서는 알려져 있지 않지만, 잠재적인 위험성 때문에 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 이 약을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안된다.

3) 임부 및 수유부에 대한 암로디핀의 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 권장 최대용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다. 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다. 이 약을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약은 고령자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 암로디핀과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 정보는 아래와 같다.

1) 암로디핀 : 일반적인 용량을 투여하는 것이 권장된다. 암로디핀을 고령자 및 젊은 연령의 환자에게 비슷한 용량으로 투여 시, 내약성이 동일하게 양호하다.

2) 아토르바스타틴 : 65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40%증가, AUC 30%증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다.

9. 과량투여시의 처치

이 약을 인체에 과량 투여한 자료는 없다.

암로디핀 및 아토르바스타틴의 광범위한 혈장 단백결합 때문에, 혈액투석이 암로디핀/아토르바스타틴의 청소율에 유의하게 도움을 주는 것 같지는 않다.

1) 암로디핀 : 심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇼크상태에 이르게 되거나 쇼크가 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 요배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관긴장도 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다.

칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

2) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요 시 대증요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 CK치를 모니터링하여야한다. 아토르바스타틴은 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

10. 기타

전임상 자료

암로디핀과 아토르바스타틴의 조합이 고정된 연구는 실행된 바가 없다.

1) 발암성

(1) 암로디핀 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day를 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증가는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다(마우스에서는mg/m^2 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).

* 환자의 체중 50kg 기준

(2) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량(80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC0-24를 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 간세포 선종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였다. 전신노출은 AUC0-24 에 기준 6-11배 높았다. 이계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫드에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12-125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다.

2) 돌연변이성

(1) 암로디핀 : 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 염색체 수치에 영향을 미치지 않았다.

(2) 아토르바스타틴 : 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 Chinese햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay 에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의하게 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다.

3) 생식능력 이상

(1) 암로디핀 : 10mg/kg/day용량까지의 암로디핀(mg/m^{2}기준으로 임상 최고 권장용량인 10mg의 8배*)으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 생식능력에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* 환자의 체중 50 kg 기준

(2) 아토르바스타틴 : 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 생식독성실험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상이 증가되었다. 10mg/kg, 40mg/kg, 120mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.

4) 중추신경계 독성

아토르바스타틴 : 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 강직성 경련이 관찰되었다.

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

12. 의약품동등성시험 정보[주1]

가. 시험약 암로디핀베실산염/아토르바스타틴칼슘정 5/20밀리그램[위더스제약(주)]과 대조약 카듀엣정 5mg/20mg[한국화이자제약(주)]을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 53명의 혈중 암로디핀 및 아토르바스타틴을 측정한 결과, 비교평가항목치 (AUC$_t$, C$_{max}$를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8 에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분(암로디핀)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-168hr}$ (ng · hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	카듀엣정5mg/20mg [한국화이자제약(주)]	129.0±31.4	2.622±0.465	6.00 (4.00~8.00)	41.81±6.79
시험약	암로디핀베실산염/아토르바스타틴칼슘정5/20밀리그램[위더스제약(주)]	118.4±26.8	2.388±0.389	6.00 (4.00~8.00)	44.46±10.04
90% 신뢰구간* (기준:log0.8~log1.25)		log 0.8901~ log 0.9488	log 0.8858~ log 0.9427	–	–

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=53)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C$_{max}$: 최고혈중농도 T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간 t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

구분(아토르바스타틴)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-48hr}$ (ng · hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	카듀엣정5mg/20mg [한국화이자제약(주)]	51.86±24.02	11.07±5.06	0.75 (0.25~3.00)	11.95±2.76
시험약	암로디핀베실산염/아토르바스타틴칼슘정5/20밀리그램[위더스제약(주)]	49.26±20.34	10.31±4.29	0.75 (0.50~6.00)	13.20±5.20
90% 신뢰구간* (기준:log0.8~log1.25)		log 0.9241~ log 0.9954	log 0.8389~ log 1.0648	–	–

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=53)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C$_{max}$: 최고혈중농도 T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간 t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조 제2항에 따라, 시험약 암로디핀베실산염/아토르바스타틴칼슘정 5/10밀리그램[위더스제약(주)]은 대조약 암로디핀베실산염/아토르바스타틴칼슘정 5/20밀리그램[위더스제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[주1] 이 약은 위더스제약(주) 암로디핀베실산염/아토르바스타틴칼슘정 5/20밀리그램 및 5/10밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 위더스제약(주)에 위탁 제조하였음.

■포장단위 암바스타정 5mg/10mg : 30정/병, 100정/병
암바스타정 5mg/20mg : 30정/병

■저장방법 암바스타정 5mg/10mg : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
암바스타정 5mg/20mg : 기밀용기, 15~30℃보관

이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 자사 홈페이지(www.inistbio.com)를 통해서 확인하실 수 있습니다. 만약, 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염 및 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하시기 바랍니다. 본 제품이 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다. 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 의약품전자민원창구 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하세요.

소비자상담전화 : 080-353-6500 (수신자부담)

최초작성연월일 2017. 09. 29
최종개정연월일 2017. 11. 17

• 제조자 : 위더스제약(주)
경기도 안성시 미양면 제2공단2길 103

• 제조의뢰자 : INIST BIOPHARMA 이니스트바이오제약(주)
경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 34-40

72903/T002

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER