67138400

전문의약품

엑스원에이 정

5/80/10밀리그램 5/80/20밀리그램
5/160/10밀리그램 5/160/20밀리그램

(암로디핀베실산염,발사르탄,아토르바스타틴칼슘수화물)

엑스원에이 정 5/80/10밀리그램 5/80/20밀리그램 5/160/10밀리그램 5/160/20밀리그램

전문의약품

(암로디핀베실산염,발사르탄,아토르바스타틴칼슘수화물)

[원료약품 및 그 분량]

엑스원에이정5/80/10밀리그램

이 약 1정(288 mg) 중,

- 유효성분 : - 암로디핀베실산염(EP) … 6.94mg (암로디핀으로서 5mg) - 발사르탄(USP) … 80.00mg - 아토르바스타틴칼슘수화물(별규) … 10.85mg (아토르바스타틴으로서 10mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
- 기타 첨가제 : 토코페롤아세테이트50%, 폴리소르베이트80, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 오파드라이흰색(03B28796), 콜로이드성이산화규소, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 침강탄산칼슘

엑스원에이정5/80/20밀리그램

이 약 1정(412 mg) 중,

- 유효성분 : - 암로디핀베실산염(EP) … 6.94mg (암로디핀으로서 5mg) - 발사르탄(USP) … 80.00mg - 아토르바스타틴칼슘수화물(별규) … 21.70mg (아토르바스타틴으로서 20mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
- 기타 첨가제 : 토코페롤아세테이트50%, 폴리소르베이트80, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 크로스카르멜로오스나트륨, 오파드라이노란색(03B62319), 콜로이드성이산화규소, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 침강탄산칼슘

엑스원에이정5/160/10밀리그램

이 약 1정(453 mg) 중,

- 유효성분 : - 암로디핀베실산염(EP) … 6.94mg (암로디핀으로서 5mg) - 발사르탄(USP) … 160.00mg - 아토르바스타틴칼슘수화물(별규) … 10.85mg (아토르바스타틴으로서 10mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
- 첨가제(타르색소): 청색2호, 황색5호
- 기타 첨가제 : 토코페롤아세테이트50%, 폴리소르베이트80, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 크로스카르멜로오스나트륨, 오파드라이노란색(03B62479), 콜로이드성이산화규소, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 침강탄산칼슘

엑스원에이정5/160/20밀리그램

이 약 1정(576 mg) 중,

- 유효성분 : - 암로디핀베실산염(EP) … 6.94mg (암로디핀으로서 5mg) - 발사르탄(USP) … 160.00mg - 아토르바스타틴칼슘수화물(별규) … 21.70mg (아토르바스타틴으로서 20mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
- 첨가제(타르색소): 청색2호, 적색40호, 황색5호
- 기타 첨가제 : 토코페롤아세테이트50%, 폴리소르베이트80, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 전분글리콜산나트륨, 오파드라이분홍색(03B640012), 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 침강탄산칼슘

[성상]

- 엑스원에이정5/80/10밀리그램 : 흰색의 타원형 필름코팅정
- 엑스원에이정5/80/20밀리그램 : 연한 주황색의 타원형 필름코팅정
- 엑스원에이정5/160/10밀리그램 : 연한 황갈색의 타원형 필름코팅정
- 엑스원에이정5/160/20밀리그램 : 연한 분홍색의 타원형 필름코팅정

[효능효과]

이 약은 암로디핀/발사르탄 복합제와 아토르바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

- **암로디핀/발사르탄 복합제**

  암로디핀 또는 발사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

- **아토르바스타틴**

1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소
   1) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심장 질환의 다중위험요소(55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 심장 질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의
      (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
      (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
      (3) 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
   2) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 흡연, 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의
      (1) 심근경색증에 대한 위험성 감소
      (2) 뇌졸중에 대한 위험성 감소
   3) 관상동맥 심장 질환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의
      (1) 비치명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
      (2) 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
      (3) 혈관재생술에 대한 위험성 감소
      (4) 울혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
      (5) 협심증에 대한 위험성 감소
2. 이상지질혈증
   1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson Type Ⅱa 및 Ⅱb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
   2) 식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 원발성 이상베타리포프로테인혈증(Fredrickson Type Ⅲ)
   3) 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type Ⅳ)의 식이요법보조제
   4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 다른 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

[용법용량]

이 약은 1일 1회 1정을 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀/발사르탄 복합제 및 아토르바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다. 암로디핀/발사르탄 복합제와 아토르바스타틴 단일제를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

- **암로디핀/발사르탄 복합제**

  암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 발사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 암로디핀/발사르탄 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
  - 5/80밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 80밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
  - 5/160밀리그램: 암로디핀 5밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
  - 10/160밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램 또는 발사르탄 160밀리그램 단독요법 또는 5/160밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

  - 신장애 환자 : 경증 및 중등도의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자는 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다. 중등도 신장애 환자인 경우, 칼륨 수치 및 크레아티닌에 대한 모니터링이 권장된다.
  - 간장애 환자 : 경도 및 중등도 간장애 환자의 경우 발사르탄 1일 투여량은 80mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙 분비정지 환자에게 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여하지 않는다.
  - 65세 이상의 고령자 : 용량 증량시 주의해야 한다.

- **아토르바스타틴**

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

  1. 이상지질혈증

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

     동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

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

     - 신장애 환자 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.
     - 고령자 : 70세 이상의 고령 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것', '7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)
2) 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('5. 일반적 주의' 항 중 '근육병증/횡문근융해' 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 중증의 간장애, 담관성 간경화, 담도폐쇄·담즙분비정지 환자
4) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
5) 중증의 신장애환자(크레아티닌 청소율 10mL/min 미만)(사용경험이 없음)
6) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m^2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
7) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
8) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
9) 중증의 대동맥판협착증 환자
10) 근질환 환자
11) 쇽 환자
12) 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여 중인 환자
13) 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 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 나트륨 및/또는 체액 부족 환자 : 위약 비교 임상시험에서 암로디핀/발사르탄 복합제를 투여 받은 단순 고혈압 환자 중 0.4%에서 과도한 저혈압이 관찰되었다. 안지오텐신 수용체 길항제 (ARB 길항제)를 복용하고 있는 레닌-안지오텐신 체계가 활성화된 환자(예. 고용량의 이뇨제를 복용하고 있는 체액 및/또는 나트륨 부족 환자)에서, 증후성 저혈압이 발생할 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 상태를 보정하거나 투여 시작 시 면밀한 의학적 관찰을 권장한다. 이 약 복용 시 저혈압이 발생하면, 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥 주사로 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후에 치료를 계속할 수 있다.
2) 고칼륨혈증 환자 : 이 약과 칼륨보조제, 칼륨보존이뇨제, 칼륨을 함유한 식염 대용물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.
3) 신동맥협착 환자 : 이 약은 발사르탄에 의해 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자 또는 협착증이 일어난 단신증 환자에서 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.
4) 신장이식환자 : 최근 신장이식을 받은 환자에서 이 약의 안전한 사용을 입증할 수 있는 자료가 없다.
5) 혈관부종 : 발사르탄을 투여 받은 환자에서 기도폐쇄 및/또는 얼굴, 입술 및 혀의 부기를 일으키는 혈관부종(후두와 성문의 부기 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중 일부는 ACE저해제와 같은 다른 약물 투여로 인해 혈관부종이 유발된 경험이 있었다. 이 약 투여시 혈관부종이 나타나면 투여를 즉시 중단하여야 하며, 재투여해서는 안된다.
6) 심부전 또는 심근경색 후 환자 : 일반적으로 암로디핀과 같은 칼슘채널 길항제를 중증의 울혈성 심부전환자(NYHA 분류 Ⅲ 또는 Ⅳ 단계)에게 사용시 주의가 필요하다. NYHA 분류 Ⅲ 또는 Ⅳ 단계의 비허혈성 원인의 심부전 환자를 대상으로 한 위약-대조 시험(PRIASE-2)에서, 암로디핀은 위약에 비해 심부전의 악화를 명확히 감소시킴에도 불구하고 폐부종의 증가와 관련이 있는 것으로 보고되었다.

   신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 안지오텐신-전환효소 저해제(ACE 저해제)또는 안지오텐신 수용체 길항제의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
7) 급성심근경색환자 : 칼슘채널차단제(예, 암로디핀)의 투여를 시작하거나 용량을 증량한 환자(특히, 중증의 폐쇄성 관상동맥질환자)에서 협심증 또는 급성심근경색의 발현빈도, 유병기간 또는 중증도의 증가가 드물게 보고되었다.
8) 대동맥판막 및 승모판막협착증, 폐쇄성 비대심장근육병증 환자 : 다른 모든 혈관이완제와 마찬가지로, 대동맥 또는 승모판 막폐쇄증 또는 폐쇄성 비대심장근육병증 환자에서 암로디핀 투여시 특별한 주의가 필요하다.
9) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 발사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 저해제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
10) 경증-중등도 간장애 환자 (경증 및 중등도의 간장애 환자에서 이 약 성분 중 발사르탄의 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)
11) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자('4. 이상반응'항 참조)
12) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 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 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
13) 이 약 5/160/10밀리그램 및 5/160/20밀리그램은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 암로디핀/발사르탄/아토르바스타틴 복합제 : 이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 191명에 8주간 암로디핀/발사르탄 및 아토르바스타틴 병용(63명) 또는 암로디핀/발사르탄 복합제(64명) 또는 발사르탄 및 아토르바스타틴 병용(64명) 투여한 임상시험에서 평가되었다. 암로디핀/발사르탄 복합제와 아토르바스타틴 병용 투여군(63명)에서 시험약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.

〈표1〉 암로디핀/발사르탄 및 아토르바스타틴 병용군(n=63)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도
	흔하게(≥1%, <10%)
눈의 이상	안구건조*
위장관 이상	구역*
신경계 이상	두통*

*보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 관련 있다고 판단한 이상반응

2) 암로디핀/발사르탄 복합제

   (1) 암로디핀/발사르탄 복합제에 대한 안전성은 5,175명의 환자가 참여하고 그 중 2,613명이 암로디핀과 발사르탄을 병용 투여 받은 5개의 대조임상시험으로부터 평가 되었다.

   이상반응은 발현빈도에 따라, 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 단독보고를 포함하여 매우 드물게(<1/10,000)로 정리하였다. 같은 빈도 그룹에서는 이상반응의 중대함 (Seriousness)이 감소하는 순서로 정리되었다.

〈표2〉 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
감염 (infections and infestations)	흔하게	비인두염, 인플루엔자
면역계 이상	드물게	과민증
눈의 이상	드물게	시각장애
정신계 이상	드물게	불안
신경계 이상	흔하게	두통
	흔하지 않게	어지러움(dizziness), 졸음, 체위성 어지러움, 감각이상
귀 및 미로 이상	흔하지 않게	현기증(vertigo)
	드물게	귀울림
심장이상	흔하지 않게	빈맥, 가슴 두근거림
	드물게	실신
혈관이상	흔하지 않게	기립성 저혈압
	드물게	저혈압
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상	흔하지 않게	기침, 인두 및 후두 통증
위장관 이상	흔하지 않게	설사, 구역, 복통, 변비, 구갈
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	발진(rash), 홍반
	드물게	다한증, 발진(exanthema), 가려움
근골격계 및 결합조직 이상	흔하지 않게	관절부종, 요통, 관절염
	드물게	근육연축, 무기력
신장 및 방광이상	드물게	빈뇨증, 다뇨증
생식계 및 유방이상	드물게	발기부전
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하게	부종, 함요부종, 얼굴부종, 말초부종, 피곤, 홍조, 무력증, 안면홍조

(2) 병용에 대한 추가정보 : 이중눈가림, 약물 또는 위약 대조 임상시험에서, 암로디핀 단독투여군(9%)에 비해 병용 투여군(5.8%)에서 말초 부종의 발생빈도가 통계적으로 낮게 나타났다.

(3) 국내 시판후 조사 결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 859명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.12%(44명, 56건)로 보고되었다.
암로디핀/발사르탄 복합제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.75%(15명, 19건)이었으며, 두통 0.47%(4명, 4건), 어지러움 0.35%(3명, 3건), 가려움 0.35%(3명, 3건), 말초부종 0.23%(2명, 2건), 저혈압 0.23%(2명, 2건), 부종, 가슴통증, 통증, 기침, 야뇨증이 각 1건씩 나타났다.
암로디핀/발사르탄 복합제와의 인과관계에 상관없이 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례로 가슴불쾌 0.23%(2명, 2건), 통증, 복부불편감, 역류성식도염, 목통증, 고콜레스테롤혈증, 저혈당, 야뇨증이 각 1건씩 총 9건이 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응은 통증 1건, 야뇨증 1건으로 총 2건이 나타났다.

② 암로디핀/발사르탄 복합제에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 암로디핀/발사르탄 복합제에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 전신 이상 : 가슴통증, 체중증가
- 근골격계 : 관절통, 골격통, 횡문근융해
- 구강 : 잇몸과다형성
- 위장관계 : 위염
- 정신계 이상 : 신경과민
- 신경계 : 감각저하
- 피부 및 피하조직 이상 : 스티븐스-존슨증후군

3) 개개 주성분에 대한 추가정보 : 비록 이 약을 투여한 임상시험 및 시판후 경험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

(1) 암로디핀 : 약물과의 인과관계와 상관없이 암로디핀 임상시험에서 보고된 이상반응은 〈표3〉과 같다.

〈표3〉 암로디핀 단독투여 시 발생한 이상반응

발현부위	발현빈도	발현증상
눈의 이상	흔하지 않게	복시
혈액 및 림프계 이상	매우 드물게	혈소판감소증, 백혈구 감소증
면역계 이상	매우 드물게	알러지 반응
대사 및 영양 이상	매우 드물게	고혈당
정신계 이상	흔하지 않게	불면증, 감정변화
신경계 이상	흔하지 않게	떨림, 감각저하, 미각이상
	매우 드물게	말초 신경병, 과다근육긴장증
심장 이상	매우 드물게	부정맥, 서맥, 심방세동, 심실성 빈맥, 심근경색
혈관 이상	매우 드물게	혈관염
호흡기, 흉부 및 종격이상	흔하지 않게	호흡곤란, 비염
위장관 이상	흔하지 않게	구토, 소화불량
	매우 드물게	췌장염, 위염, 잇몸증식
간담도계이상	매우 드물게	간염, 황달
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	탈모증, 자색반증, 피부 탈색, 광과민반응
	매우 드물게	혈관부종, 두드러기, 다형홍반, 스티븐 존슨 증후군
근골격 및 연조직 이상	흔하지 않게	근육통
신장 및 방광 이상	흔하지 않게	배뇨장애, 야뇨증
생식기 및 유방 이상	흔하지 않게	여성유방증
전신 이상 및 투여부위	흔하지 않게	통증, 권태감, 가슴통증
검사	흔하지 않게	체중감소, 체중 증가
	매우 드물게	간효소 증가(대부분 담즙정체와 관련)

시판 후 사용시 여성형 유방이 드물게 보고되었으나, 암로디핀과의 인과관계는 명확하지 않다. 또한 황달 및 간효소 상승 (대부분 담즙분비장애 또는 간염과 일치함)이 암로디핀 투여와 관련 있는 것으로 보고되었으며, 일부의 경우는 입원이 필요할 만큼 심각하였다. 백혈구감소증, 혈소판감소증, 혼란상태, 빅리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민반응, 독성표피괴사용해가 보고되었다(빈도불명).

(2) 발사르탄

〈표4〉 발사르탄 단독투여시 발생한 약물이상반응

발현부위	발현빈도	발현빈도
혈액 및 림프계	알려지지 않음	헤모글로빈 감소, 헤마토크릿 감소, 호중구 감소, 혈소판 감소
면역계	알려지지 않음	혈청병을 포함한 과민성
대사 및 영양	알려지지 않음	혈청 칼륨 증가
혈관	알려지지 않음	혈관염
간 및 담도	알려지지 않음	간기능 수치(혈청 빌리루빈 포함) 상승
피부 및 피하조직	알려지지 않음	혈관부종, 수포성 피부염
근골격계 및 연결조직	알려지지 않음	근육통
신장 및 비뇨기계	알려지지 않음	신부전 및 신손상, 혈청 크레아티닌 상승

약물과의 인과관계와 상관없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다: 불면, 성욕감퇴, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도감염, 바이러스 감염

(3) 아토르바스타틴

① 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 아토르바스타틴과 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 투여 받았으며, 위약 투여군의 4.0 %와 아토르바스타틴 투여군의 5.2 %에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.

② 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 아토르바스타틴의 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)

- 전신 : 때때로 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열
- 감염 : 자주 코인두염
- 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
- 소화기계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 췌장염
- 호흡기계 : 자주 인두후두 통증, 코피
- 정신계 : 때때로 불면증, 악몽
- 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증
- 근골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 피열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 힘줄장애, 근육파열, 매우 드물게 루푸스양 증후군, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증
- 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증
- 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스
- 간 · 담도계 : 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전
- 눈 : 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애
- 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실
- 피부 및 피하조직 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 혈관부종, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)
- 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방
- 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.

- 정신계 : 악몽
- 눈 : 시야 흐림
- 귀 : 이명
- 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, 이급후중(배설 뒤 남는 통증)
- 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
- 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진
- 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승
- 피부 및 피하조직 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양
- 비뇨생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨
- 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
- 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종
- 특수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착
- 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
- 내분비계 : 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH상승, ACTH상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
- 신장 : 칼륨상승, BUN상승
- 기타 : 뇌경색, 심계항진, 빈맥
- 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.

- 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.
- 장기사용성적조사 : 12주 이상 아토르바스타틴을 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.

- 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
- 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압)
- 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 이상사례 보고자료(1989~2013년)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- AST증가

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작시 주의 : 운전 및 기계사용에 미치는 영향에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 운전 및 기계 사용시 간헐적으로 어지러움 및 피로가 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의 한다.
2) 암로디핀
   (1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 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 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능 부전환자에서 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.
3) 발사르탄
   (1) 발사르탄의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
       ① 혈액 투석중인 환자
       ② 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)
       ③ 엄격한 염분 제한 중인 환자
   (2) 고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 발사르탄 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 발사르탄 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.
   (3) 신동맥 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 발사르탄의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.
   (4) 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 발사르탄 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 발사르탄 투여시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 비 있다.
   (5) 발사르탄을 투여 받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제와 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 발사르탄에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다. 심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다. 몇몇 심부전 환자에서 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 발사르탄 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.
   (6) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료가 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.
   (7) 최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.
4) 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 알콜성간질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.
   (4) 간염 : 아토르바스타틴의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야한다.
   (5) 가임여성 : 아토르바스타틴을 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, 체중 감소 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 아토르바스타틴 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 자기면역 근육병증인 면역매개성괴사성근육병증이 드물게 보고되었다. 면역매개성괴사성근육병증은 근위근 악화 및 혈중 CK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육생검에서 유의한 염증을 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('6. 상호작용'항 참조). 피브린산유도체, 레테르모비르 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 푸시드산(경구제)은 병용투여하지 않는다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없다.

       횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 아토르바스타틴과 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 %).

       아토르바스타틴 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. 아토르바스타틴으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단한다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 아토르바스타틴을 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 : 아토르바스타틴을 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) 아토르바스타틴 치료 중 특히 권태감 또는 발열을 동반한 근육통증, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다.

       아토르바스타틴 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 아토르바스타틴의 재투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 한다.

       아토르바스타틴은 임상적으로 CK 레벨의 현저한 상승이 나타난 경우 또는 횡문근융해가 진단되거나 의심될 경우 중단해야한다.
   (13) 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 : 피부점막안증후군(스티븐스-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

암로디핀 10 mg, 발사르탄 160 mg, 아토르바스타틴 40 mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용 시험 결과, 아토르바스타틴 존재 하에서 암로디핀은 약동학적 영향을 받지 않았고, 발사르탄의 Cmax는 약 1.4배, AUC는 약 1.2배 증가하였으며, 암로디핀 및 발사르탄 존재 하에서 아토르바스타틴의 Cmax는 약 1.1배, AUC는 약 1.3배 증가하였다.

다른 약물들과 암로디핀/발사르탄/아토르바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

1) 암로디핀
   ① 심바스타틴: 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴의 1일 최대 투여용량은 20mg이다.
   ② CYP3A4 저해제: 고령자에서 암로디핀 5mg과 딜티아젬 1일 180mg을 복합투여한 경우에 암로디핀의 전신노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)의 경우 암로디핀의 혈중 농도를 딜티아젬 보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 암로디핀은 CYP3A4저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다.
   ③ CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트존스 워트)와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
   ④ 기타 : 암로디핀 단독투여시, 티아지드계 이뇨제, 알파-차단제, 베타-차단제, 안지오텐신 전환 효소 저해제 (Angiotensin converting enzyme inhibitor), 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와파린, 아토르바스타틴, 실데나필, 알루미늄/마그네슘(제산제), 시메티딘, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제, 에탄올(알코올), 사이클로스포린과 병용시 안전하였다.
   ⑤ 자몽주스: 자몽주스와 병용투여 시 CYP3A4 저해로 인해 암로디핀의 노출이 증가될 수 있다. 그러나, 20명의 건강한 지원자에 240 mL의 자몽주스와 암로디핀 10mg의 단회 경구투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
   ⑥ 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.
2) 발사르탄
   ① 안지오텐신 수용체 차단제, ACE 저해제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 발사르탄과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 (60 mL/min/1.73m^2)에게 발사르탄과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
   ② 칼륨: 칼륨 보조제, 칼륨보존 이뇨제, 칼륨을 함유한 식염대용 물 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤파린)과 병용 시에는 주의하여야 하며, 빈번히 칼륨 수치를 모니터링 해야 한다.
   ③ 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제가 NSAIDs(예, 항염증요법으로 아스피린, COX-2 저해제)와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히, 고령 환자, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여환자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 악화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.
   ④ 리튬 : 리튬제제와 ACE 억제제 또는 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다.
      만약 티아지드계 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다.
   ⑤ 전달체(transporters): 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜피신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
   ⑥ 발사르탄 단독투여 시, 다음의 약물들과 임상적으로 유의한 약물 상호작용이 관찰되지 않았다: 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.
3) 아토르바스타틴
   ① 강력한 CYP3A4 억제제 : 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증강은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.
      - 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 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
      - 프로테아제 억제제와의 병용: 아토르바스타틴 AUC는 아토르바스타틴 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 아토르바스타틴의 병용투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티프라노비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에게 아토르바스타틴을 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, 아토르바스타틴 용량이 20 mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다.

        넬피나비르를 투여받는 HIV 환자에서, 아토르바스타틴의 치료는 40 mg을 제한되고, 아토르바스타틴의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다.

        보세프레비르 800 mg, 1일 3회를 7일간 투여하고 7일째 아토르바스타틴 40 mg, 1일 1회를 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC와 Cmax가 증가하였다(AUC 비율 2.3, Cmax 비율 2.7). 보세프레비르를 투여받는 환자는 아토르바스타틴 용량이 1일 40 mg를 초과해서는 안 된다.
      - 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 아토르바스타틴 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
   ② 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다.
   ③ 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 아토르바스타틴을 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.
   ④ 아토르바스타틴과 혈압강하제 또는 혈당강하제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.
   ⑤ 약물수송체 억제제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1간-수송체의 기질이다. 또한, 아토르바스타틴은 유출수송체인 P-글리코프로테인(P-gp)의 기질이다. OATP1B1수송체 및 P-gp의 억제제(예, 시클로스포린)와 병용투여시, 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가 시켜, 근육병증과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 노출을 증가시켰다(AUC 비율: 8.7).

      아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

      글레카프레비르 및 피브렌타스비르는 OATP1B1, OATP1B3, P-gp 및 BCRP의 억제제이므로, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킨다. 이 약과 병용해서는 안된다.

      1일 아토르바스타틴 20 mg과 레테르모비르 480 mg의 병용투여는 아토르바스타틴의 노출을 증가시켰다(AUC 비율: 3.29). 레테르모비르는 유출수송체 P-gp, BCRP, MRP2, OAT2 및 간수송체 OATP1B1/1B3를 억제하여, 아토르바스타틴의 노출을 증가시킨다. 아토르바스타틴 투여용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다.

      병용투여 약물에 따른 CYP3A-및 OATP1B1/1B3-매개 약물상호작용정도는 레테르모비르와 시클로스포린의 병용투여와 다를 수 있다. 레테르모비르와 시클로스포린을 병용투여하는 환자에 아토르바스타틴의 사용은 금기이다.

      유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 필요한 최소용량을 주의하여 사용한다. 아토르바스타틴을 엘바스비르 및 그라조프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘바스비르 또는 그라조프레비르 함유제제를 아토르바스타틴과 함께 투여받는 환자의 경우, 아토르바스타틴의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안된다('5. 일반적 주의'항 참조).
   ⑥ 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 디곡신의 AUC가 증가하였다(AUC 비율: 1.15). 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.
   ⑦ 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴의 병용투여시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 증가하였다(각각 AUC 비율: 1.28 및 AUC 비율: 1.19). 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.
   ⑧ 콜레스티폴 : 콜레스티폴과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 낮아졌다(농도비율: 0.74). 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.
   ⑨ 제산제 : 아토르바스타틴과 마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 감소하였다(AUC 비율: 0.66). 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
   ⑩ 와파린 : 아토르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
   ⑪ 안티피린 : 아토르바스타틴과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.
   ⑫ 시메티딘 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
   ⑬ 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
   ⑭ 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴80 mg과 암로디핀 10 mg 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 증가하였으나(AUC 비율: 1.18), 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
   ⑮ 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
   ⑯ 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젬(240 mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
   ⑰ 자몽주스 : 자몽주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽쥬스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
   ⑱ 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.
   ⑲ 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 아토르바스타틴의 감량을 고려해야 한다.
   ⑳ 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 아토르바스타틴과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구된다.
   ㉑ 겜피브로질: HMG-CoA 환원효소 억제제는 겜피브로질과 병용 시 증가된 근육병증/횡문근융해 위험으로 인해, 겜피브로질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.
   ㉒ 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 혈압강하제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여 되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.
   ㉓ 다른 피브레이트계 약물 : 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 한다.
   ㉔ 병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향 및 아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향을 아래의 표에 요약하였다.

병용약물이 아토르바스타틴의 약동학에 미치는 영향			
병용약물 및 투여용량	아토르바스타틴		
	용량 (mg)	AUC 비율&	Cmax 비율&
#시클로스포린 5.2 mg/kg/day, 안정적인 용량	10 mg 1일 1회를 28일간 투여	8.7	10.7
#티프라나비르 500 mg 1일 2회/리토나비르 200 mg 1일 2회, 7일간 투여	10 mg 단회투여	9.4	8.6
#글레카프레비르 400 mg 1일 1회/피브렌타스비르 120 mg 1일 1회, 7일간 투여	10 mg 1일 1회, 7일간 투여	8.3	22.0
#텔라프레비르 750 mg 매 8시간마다, 10일간 투여	20 mg 단회투여	7.9	10.6
#엘바스비르 50 mg 1일 1회/그라조프레비르 200 mg 1일 1회, 13일간 투여	10 mg 단회투여	1.95	4.3
#보세프레비르 800 mg 1일 3회, 7일간 투여	40 mg 단회투여	2.3	2.7
#로피나비르 400 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 14일간 투여	20 mg 1일 1회, 4일간 투여	5.9	4.7
#,‡ 사퀴나비르 400 mg 1일 2회/리토나비르 400 mg 1일 2회, 15일간 투여	40 mg 1일 1회, 4일간 투여	3.9	4.3
#클래리트로마이신 500 mg 1일2회, 9일간 투여	80 mg 1일 1회, 8일간 투여	4.5	5.4
#다루나비르 300 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 9일간 투여	10 mg 1일 1회, 4일간 투여	3.4	2.2
#이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 4일간 투여	40 mg 단회투여	3.3	1.20
#레테르모비르 480 mg 1일 1회, 10일간 투여	20 mg 단회 투여	3.29	2.17
#포삼프레나비르 700 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 14일간 투여	10 mg 1일 1회, 4일간 투여	2.5	2.8
#포삼프레나비르 1400 mg 1일2회, 14일간 투여	10 mg 1일 1회, 4일간 투여	2.3	4.0
#넬피나비르 1250 mg 1일 2회, 14일간 투여	10 mg 1일 1회, 28일간 투여	1.74	2.2
#자몽주스, 240 mL 1일 1회*	40 mg 단회투여	1.37	1.16
딜티아젬 240 mg 1일 1회, 28일간 투여	40 mg 단회투여	1.51	1.00
에리트로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간 투여	10 mg 단회투여	1.33	1.38
암로디핀 10 mg, 단회 투여	80 mg 단회투여	1.18	0.91
시메티딘 300 mg 1일 4회, 2주간 투여	10 mg 1일 1회, 2주간 투여	1.00	0.89
콜레스티폴 10 g 1일 2회, 24주간 투여	40 mg 1일 1회, 8주간 투여	NA	0.74**
마록스티시® 30 mL 1일 4회, 17일간 투여	10 mg 1일 1회, 15일간 투여	0.66	0.67
에파비렌즈 600 mg 1일 1회, 14일간 투여	10 mg, 3일간 투여	0.59	1.01
#리팜피신 600 mg 1일 1회, 7일간 투여 (병용투여)†	40 mg 단회투여	1.12	2.9
#리팜피신 600 mg 1일 1회, 5일간 투여 (개별적으로 투여)†	40 mg 단회투여	0.20	0.60
#겜피브로질 600 mg 1일2회, 7일간 투여	40 mg 단회투여	1.35	1.00
#페노피브레이트 160 mg 1일 1회, 7일간 투여	40 mg 단회투여	1.03	1.02

& 아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율.
# 임상적 유의성은 5. 일반적 주의 및 6. 상호작용 참고.
* 과도한 자몽주스 섭취(≥ 750 mL-1.2 L/day)시, 아토르바스타틴의 AUC(AUC 비율: 2.5)가 증가됨이 보고되었다.
** 약물투여의 8-16 시간 후에 단회 채취한 시료에 근거한 비율
† 리팜피신의 이중 상호작용 기전 때문에 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용투여시 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 나중에 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의미하게 감소한다.
‡ 이 시험에서 투여된 사퀴나비르와 리토나비르 병용용량은 임상적으로 쓰이는 용량이 아니다. 임상적으로 사용되는 용량에서의 아토르바스타틴 노출 증가는 이 시험에서 관찰된 것 보다 더 높을 것이다. 따라서, 주의를 기울여야 하며, 필요한 최저 용량이 사용되어야 한다.

아토르바스타틴이 병용약물의 약동학에 미치는 영향			
아토르바스타틴	병용약물 및 투여용량		
	약물/용량 (mg)	AUC 비율&	Cmax 비율&
80 mg 1일 1회, 15일간 투여	안티피린 600 mg 단회투여	1.03	0.89
80 mg 1일 1회, 10일간 투여	디곡신 0.25 mg 1일 1회, 20일간 투여#	1.15	1.20
40 mg 1일 1회, 22일간 투여	경구피임제 1일 1회, 2달간 투여 - 노르에티스테론 1 mg - 에티닐에스트라디올 35 μg	 1.28 1.19	 1.23 1.30
10 mg 단회투여	티프라나비르 500 mg 1일 2회/리토나비르 200 mg 1일 2회 7일간 투여	1.08	0.96
10 mg 1일 1회, 4일간 투여	포삼프레나비르 1400 mg 1일 2회, 14일간 투여	0.73	0.82
10 mg 1일 1회, 4일간 투여	포삼프레나비르 700 mg 1일 2회/리토나비르 100 mg 1일 2회, 14일간 투여	0.99	0.94

& 아토르바스타틴 단독투여시 대비 아토르바스타틴과 병용약물 투여시의 비율.
# 임상적 유의성은 6. 상호작용 참고

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다.

1) 임부
   ① 암로디핀/발사르탄 복합제
      안지오텐신 Ⅱ 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 임신 2~3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 기역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아의 손상과 연관이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고 되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면기형 및 폐발육 부전과 연관이 있었다. 그리고 임신 1기에 ACE 저해제의 사용은 태아 기형의 잠재적 위험성과 관련이 있다. 발사르탄을 우발적으로 복용한 임부에서 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상이 보고된 바 있다. RAAS에 직접 작용하는 다른 약물과 같이, 암로디핀/발사르탄 복합제도 임신 중에 사용해서는 안 된다. 이 약 치료 중 임신이 확인되면, 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 암로디핀/발사르탄 복합제에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.
   ② 아토르바스타틴
      아토르바스타틴의 임신 중 사용은 금기이다. 가임여성은 적절한 피임방법을 강구하여야 한다. 아토르바스타틴은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.
2) 수유부
   ① 암로디핀/발사르탄 복합제
      사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 발사르탄은 사람에서의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 랫드에서는 유즙으로 분비되었다. 따라서 수유중인 여성이 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않는다.
   ② 아토르바스타틴
      아토르바스타틴의 수유 중 사용은 금기이다. 아토르바스타틴이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.
3) 생식 가능성이 있는 남성 및 여성
   다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 이 약도 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안된다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 한다. 이 약 및 각각의 단일제에서 생식능에 대한 임상연구는 없었다. 이 약에 대한 생식능에 대한 비임상자료는 없지만, 발사르탄 및 암로디핀 각각의 성분으로 실시한 비임상시험에서 생식능에 대한 영향을 나타내지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만18세 미만 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약을 고령자에 투여시 용량 조절이 필요하지 않으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 주의하여 투여한다. 75세 이상의 고령자의 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다. 75세 이상의 고령자의 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

고령자인 경우에는 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않다고 보기 때문에, 저용량으로부터 투여를 시작하는 등, 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다. 고령자에 대한 약물동태 시험에서 발사르탄의 혈중농도가 비고령자에 비해 높은 것으로 나타났다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 발사르탄/암로디핀을 투여 받은 고혈압 환자 중 검사수치가 기저치에서 명백하게 변한 환자는 매우 적었다. 암로디핀/발사르탄 병용군(5.5%) 및 발사르탄 단독투여군(5.5%)에서는 위약투여군(4.5%) 보다 높은 혈중요소질소(BUN)를 나타냈다.
2) 발사르탄 투여시 때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 과량투여시의 처치

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

1) 암로디핀
   심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄(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 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루코산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합률이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.
2) 발사르탄
   발사르탄의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 의식저하, 순환허탈 및 쇼크, 빈맥, 부교감 신경 자극에 의한 서맥이 예측된다. 복용직후라면 구토를 유도하거나 약용탄을 투여하고 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.
3) 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.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
   (1) 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이뇨작용을 유발하여 혈압 강하 효과를 나타낸다.
   (2) 발사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin Ⅱ 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈중 레닌(renin) 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하효과를 나타낸다.
   (3) 아토르바스타틴: 3-hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A (HMG-A) 환원효소 저해제로 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG-A가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.
2) 약동학적 정보
   (1) 이 약(암로디핀/발사르탄/아토르바스타틴)과 기허가된 의약품(암로디핀/발사르탄 복합제와 아토르바스타틴 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었다. 총 42명의 건강한 성인에게 3제 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 암로디핀/발사르탄 5/160 mg과 아토르바스타틴 20 mg을 공복시 단회 투여하였다(3×3 교차시험). 혈중 암로디핀, 발사르탄, 아토르바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUC_{last}, C_{max})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.
   (2) 암로디핀/발사르탄과 아토르바스타틴의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학시험이 1편 수행되었다. 총 55명의 건강한 성인이 참여하였으며, 암로디핀/발사르탄 복합제 10/160 mg, 아토르바스타틴 40 mg 각각을 단독 또는 병용하여 10일간 복용하였다(2×2 교차시험). 시험결과 임상적 의미가 있는 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.
3) 임상시험 정보
   고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 191명(Safety set)을 대상으로 8주 동안 암로디핀/발사르탄 복합제 및 아토르바스타틴 병용투여 또는 암로디핀/발사르탄 투여 또는 발사르탄 및 아토르바스타틴 병용투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 평행군 시험이 1편 수행되었다.

   시험대상자들은 무작위배정 전에 4주 이상의 치료적 생활습관 교정기 동안 발사르탄 160 mg을 1일 1회 투여하였으며, 치료적 생활습관 교정기 이후 좌위수축기 혈압이 140 mmHg 이상이고 LDL-C가 NCEP ATP Ⅲ 위험도에 따른 기준에 적합한 대상자가 이 약(암로디핀/발사르탄 및 아토르바스타틴 10/160/40 mg) 투여군 또는 암로디핀/발사르탄 10/160 mg 투여군 또는 발사르탄 및 아토르바스타틴 160/40 mg에 무작위배정되었다.

   공동 일차 유효성 평가변수로서 발사르탄 및 아토르바스타틴 투여군 대비 이 약의 siSBP 변화량과 암로디핀/발사르탄 투여군 대비 이 약의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다.

   일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 siSBP 변화량 및 LDL-C 수치 변화율을 기저치의 평균값을 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA)을 실시하였을 때, 시험군에서의 siSBP 변화량 및 LDL-C 변화율은 각각의 대조군 대비 우월함을 입증하였다(p<0.0001).

〈기저치 대비 8주 투여 후 siSBP 변화량〉

siSBP(mmHg)	이 약	발사르탄/아토르바스타틴투여군
FAS	N=61	N=61
변화량(LS Mean±평균오차)	-22.75±1.82	-5.40±1.82
군간 변화량의 차이(LS Mean±표준오차)	-17.35±2.57	
95% 신뢰구간	[-22.45, -12.26]	
p-value(between groups)*	<0.0001	

*투여군간 비교는 siSBP 변화량을 반응변수로, 기저치 siSBP 및 투여군을 독립변수로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시, FAS; Full Analysis Set

〈기저치 대비 8주 투여 후 LDL-C 변화율〉

LDL-C(%)	이 약	암로디핀/발사르탄투여군
FAS	N=61	N=56
변화율(LS Mean±표준오차)	-47.15±2.13	0.97±2.22
군간 변화율의 차이(LS Mean±표준오차)	-48.13±3.07	
95% 신뢰구간	[-54.22, -42.04]	
p-value(between groups)*	<0.0001	

*투여군간 비교는 LDL-C 변화율을 반응변수로, 기저치 LDL-C 및 투여군을 독립변수로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시, FAS; Full Analysis Set

4) 독성시험 정보
   랫드에서 시험물질(암로디핀/발사르탄/아토르바스타틴)을 13주간 경구 투여한 반복투여독성시험이 실시되었고, 각 단일 성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.

   각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.

   (1) 암로디핀
       ① 발암성
          암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose) 에 근접하였다(마우스에서는 mg/m^{2}기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).
          * 환자의 체중 50kg 기준
       ② 돌연변이성
          돌연변이 시험에서 암로디핀은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.
       ③ 수태능 이상
          10 mg/kg/day용량까지의 암로디핀 (mg/m^{2}기준으로 임상 최대권장용량인10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.
          * 환자의 체중 50 kg 기준
   (2) 발사르탄
       다수 종의 동물을 이용한 비임상 안전성 실험에서 생식독성을 제외하고는 전신 독성 혹은 표적 장기에 대한 독성은 관찰되지 않았다. 임신기간의 마지막 3개월 및 수유기에 600 mg/kg/day를 투여한 랫드의 자손에서 생존율 감소와 신체발달의 약간 지연됨이 관찰되었다. 비임상 안전성 결과는 주로 약물의 약리학적 성질에 부합하였으며 임상적 유의성은 없었다. 변이원성, 염색체이상유발성, 발암성은 나타나지 않았다. 마우스, 랫드, 토끼에 대한 배태자 발생시험에서 600mg/kg/day를 투여한 랫드 및 10mg/kg/day를 투여한 토끼에게서 모체 독성과 연관된 태자독성이 관찰되었다. 이 용량은 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대 권장용량의 각각 18배 및 0.6배이다(60kg 환자에 대하여 320mg/day 경구 용량 가정 시). 600mg/kg/day까지 투여한 마우스에서는 모체 독성 또는 태자 독성의 증거가 없었으며, 이 용량은 체표면적(mg/m^2)에 기초한 사람 최대 권장용량의 9배이다.
   (3) 아토르바스타틴
       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 랫드 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 AUC_{0-24}에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫드에서 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 아토르바스타틴은 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 랫드 혹은 최고 225 mg/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 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 월러변성)을 유발한다.
          - 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.
          - 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었다.
          - 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: 30 정/병, 100 정/병

제조자

에이치케이이노엔주식회사

충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 239
고객상담센터:080-700-8802
http://www.inno-n.com

FD-200724
LD-200724

- 이 첨부문서 작성일자(2020년 07월 24일)이후 변경된 내용은 http://www.inno-n.com 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr ➡ 의약품등 정보)에서 확인할 수 있습니다.
- 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약, 유통과정 중 잘못으로 인하여 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- 부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(https://www.drugsafe.or.kr ➡ 의약품 부작용 피해구제, 대표전화: 1644-6223)에 할 수 있습니다.
- 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(https://www.drugsafe.or.kr ➡ 의약품 이상사례 보고)에 알려주십시오.
- 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 보관하세요. • 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관 하세요. • 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마세요. • 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마세요.

67138400