고혈압 고지혈 복합치료제

올핀정 5mg/10mg 5mg/20mg

전문의약품

Olpin Tablets

분류번호 : 219

성분 · 함량

· 올핀정5mg/10mg

1정 중

무수아토르바스타틴칼슘(별규)	10.36mg (아토르바스타틴으로서 10mg)
암로디핀베실산염(EP)	6.94mg (암로디핀으로서 5mg)

· 올핀정5mg/20mg

1정 중

무수아토르바스타틴칼슘(별규)	20.72mg (아토르바스타틴으로서 20mg)
암로디핀베실산염(EP)	6.94mg (암로디핀으로서 5mg)

■ 성상 : 흰색의 타원형의 필름코팅정

효능 · 효과

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

ㅇ 암로디핀

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

2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의
   -협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소
   -관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소

ㅇ 아토르바스타틴

1. 다음의 심혈관계 질환에 대한 위험성감소

   1) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험 요소(55세 이상, 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, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제

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

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

5. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)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.

ㅇ 암로디핀

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

ㅇ 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, 2~4주안에 지질수치 들을 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 치료 반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.

2. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

   이 약의 투여용량은 1일 1회 10mg~80mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)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. 노인환자

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

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 아토르바스타틴, 암로디핀 및 디히드로피리딘계 약물등 이 약의 구성성분에 과민한 환자

2) 중증의 간기능장애 환자, 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청 트랜스아미나제치의 상승이 정상 상한치의 3배이상 지속되는 환자

3) 임부 및 수유부, 피임제를 사용하지 않는 가임여성

   암로디핀/아토르바스타틴을 출산이 가능한 연령의 여성에 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

4) 근질환 환자

5) 중증의 대동맥판협착증 환자

6) 쇽환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증의 저혈압 환자

2) 투석을 해야 하는 신부전 환자

3) 고령자

4) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자('이상반응' 항 참조)

5) 다음과 같은 횡문근융해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 크레아티닌포스포키나아제(CPK) 수준을 측정하여 신중히 투여해야 한다.
   - 신기능 손상 또는 신장에 기왕력이 있는 환자
   - 갑상선기능저하증 환자
   - 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
   - 스타틴계열이나 피브리트(fibrate)계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
   - 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
   - 70세를 초과하는 노인으로 횡문근융해증의 소인이 있는 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 약(암로디핀/아토르바스타틴 복합제)에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 이상반응은 암로디핀 및 아토르바스타틴에서 이전에 보고된 것과 유사하였다. 일반적으로, 이 약(암로디핀/아토르바스타틴 복합제)은 내약성이 좋았다. 대부분에서 이상반응은 경증 혹은 중등도로 나타났다. 대조임상시험에서, 이상반응 혹은 실험실적이상으로 인한 시험의 중단은 위약에서 4.0%, 암로디핀/아토르바스타틴 복합제 투여 군에서 5.1%로 나타났다. 아래에 명시된 정보는 암로디핀 및 아토르바스타틴 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

ㅇ 암로디핀에서 수집된 정보

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.
   - 자율신경계 : 홍조
   - 전신 : 피로
   - 심혈관계 : 부종
   - 중추 및 말초신경계 : 현기증, 두통
   - 소화기계 : 복통, 오심
   - 심박동률 : 심계항진
   - 정신계 : 졸음

   임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

2) 암로디핀의 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
   - 자율신경계: 구강건조, 발한 증가
   - 전신: 무력, 요통, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
   - 심혈관계 : 저혈압, 실신
   - 중추 및 말초신경계 : 긴장항진, 지각감퇴/감각이상, 말초신경병증, 진전
   - 내분비계 : 여성형 유방
   - 소화기계 : 배변습관의 변화, 소화불량(위염포함), 치은비후, 췌장염, 구토
   - 대사/영양 : 고혈당
   - 근골격계 : 관절통, 근육경련, 근육통
   - 혈소판/출혈/응고 : 자반병, 혈소판감소증
   - 정신계 : 발기부전, 불면, 기분변화
   - 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염
   - 피부/부속기계 : 탈모, 피부 변색, 두드러기
   - 특수감각 : 미각이상, 이명
   - 비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
   - 혈관계(심장외) : 혈관염
   - 시각 : 시각이상
   - 백혈구/RES : 백혈구 감소증
   - 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.
   - 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

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

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
   - 순환기계 : 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
   - 소화기계 : 때때로 심와부통, 설사, 묽은변, 변비 등이 나타날 수 있다.
   - 피부 : 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
   - 기타 : 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약 등이 나타날 수 있다.

ㅇ 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.

2) 대조임상연구에 참여한 환자 중 아토르바스타틴과 관련한 가장 흔한 이상반응(1% 이상)은 다음과 같다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
   - 전신 : 무력감
   - 소화기계 : 소화불량, 오심, 고창(헛배부름), 변비, 설사, 복통
   - 정신/신경계 : 두통, 불면증
   - 근골격계 : 근육통

3) 아토르바스타틴 임상연구 중 다음과 같은 부수적인 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
   - 소화기계 : 구토, 간염, 췌장염, 담즙울체성황달, 간기능검사치이상(혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위·십이지장궤양, 연하곤란, 혹색변, 치은출혈, 이급후중(배설 뒤 남는 통증)
   - 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 비출혈
   - 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광과민증, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진
   - 근골격계 : 근육경련, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 건구축, CPK 상승, 혈중 미오글로빈상승
   - 피부 및 부속기계 : 소양증, 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, 뇨 저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨
   - 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
   - 전신이상 및 투여부위 이상 : 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
   - 내분비 : 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
   - 신장 : 칼륨상승, BUN상승
   - 기타 : 뇌경색, 동계, 번맥

4) 위에 명시되지 않은 것으로서 시판 후 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
   - 전신: 권태감, 피로
   - 근골격계 : 관절통, 횡문근융해증, 요통, 건파열
   - 신경계 : 지각감퇴, 미각이상
   - 피부 및 부속기계 : 수포성 발진, 다형홍반, 중독성표피박리, 스티븐-존슨증후군
   - 대사 및 영양장애 : 말초부종, 체중증가
   - 면역계: 알레르기 반응(아나필락시스)

5) 혈장 크레아티닌 포스포키나제(CPK) 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.

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 혈청트랜스아미나제의 증가(정상상한치의 3배 이상)가 아토르바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 이러한 상승은 용량 비례적이었고, 가역적이었다. 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 주기적으로 간기능 검사를 하여야 한다. 간손상의 증상증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 실시하여야 한다. 트랜스아미나제치의 증가를 보이는 환자는 이러한 비정상치가 해소될 때까지 모니터링하여야 한다. 시판전 및 시판후 임상시험에서 아토르바스타틴을 10, 20, 40, 80mg 투여 후 간기능에 대한 모니터링이 이루어졌다. 혈청 트랜스아미나제치의 계속적인 증가[정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남]가 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 발생하였다(10mg투여군 0.2%, 20mg투여군0.2%, 40mg투여군 0.6%, 80mg투여군 2.3%). 혈청 트랜스아미나제치의 증가는 일반적으로 황달, 다른 임상 증상 또는 증후와 연관되지 않았다. 아토르바스타틴의 용량감소, 일시적인 투여중단 또는 투여 중단시 트랜스 아미나제치는 투여전의 수치로 회복되었다. 대부분의 환자들은 후유증 없이 감소된 용량의 아토르바스타틴으로 치료를 계속하였다. 트랜스아미나제치, 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 혈청트랜스아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

7) 근골격계에 대한 영향 : 아토르바스타틴을 투여한 환자에서 근육통 및 단순한 근질환이 보고된바 있다. CPK치의 상승이 나타나는 모든 환자에서 근질환 (CPK가 정상상한치의 10배 이상 증가하여 근육통 확산, 근긴장, 근위약등이 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 CPK치가 현저하게 상승하거나, 근질환이 진단 또는 의심되는 경우 투여를 중단하여야 한다. HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여하는 동안 근질환의 위험은 사이클로스포린, 피브릭산 유도체, 에리스로마이신, 나이아신, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 그 위험이 증가한다. 이 약물들의 대부분은 cytochrome P450 3A4 대사 및/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 생체내 변환된다. 피브릭산유도체, 에리스로마이신, 면역억제제, 아졸계 항진균제, 혹은 지질변화 용량의 나이아신과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하며, 근육통, 근긴장 또는 근위약(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 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 주기적인 CPK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근질환의 발생을 막는다는 확신은 없다. 이 약은 아토르바스타틴 성분에 의해 CPK를 상승시킬 수 있다. 이 계열의 다른 약물들과 마찬가지로, 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능 부전이 횡문근융해증을 유발하는 경우가 드물게 나타났다. 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 80 mg을 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(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

9) 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 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.

4. 일반적 주의

ㅇ 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 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.

ㅇ 아토르바스타틴

1) 성별 : 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약20% 높고 AUC는 약10% 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(Childs-Pugh B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.

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

5. 약물상호작용

암로디핀 10 mg과 아토르바스타틴 80 mg을 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.

ㅇ 암로디핀

1) 암로디핀은 치아짓계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE 저해제, 작용시간이 긴 질산염 제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.

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

3) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향
   ① 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
   ② 자몽쥬스 : 20명의 건강한 지원자에 240 mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10 mg의 단회 경구투여 시 암로디핀의 약동학에 유의한 영향이 없었다.
   ③ 알루미늄/마그네슘(제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의한 영향이 없었다.
   ④ 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하 효과를 나타낸다.

4) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
   - 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80mg과 암로디핀 10mg을 반복 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.
   - 디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
   - 에탄올(알코올) : 10mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
   - 와파린 : 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
   - 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다.

ㅇ 아토르바스타틴

1) 다른 HMG-CoA환원효소 저해제로 치료 중에 피브릭산 유도체(예, 겜피브로질), 에리스로마이신, 아졸계 항진균제 혹은 지질변화 용량의 나이아신 등과 병용투여시 근질환의 위험이 증가 되었다. 이런 종류의 많은 약들이 cytochrome P450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 대사된다.

2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예. 사이클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용율을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.

3) 이 약을 cytochrome P450 3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다. 아토르바스타틴에 대한 cytochrome P450 3A4 유도제(리팜피신 또는 페니토인)의 영향에 대하여는 알려진 바 없다.

4) 이 약을 cytochrome P450 3A4 유도제와 병용 투여시 (예. 에파비렌즈, 리팜핀) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜핀의 이중 상호작용의 기전 때문에 (cytochrome P450 3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜핀을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜핀 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.

5) 이 약과 항고혈압제 또는 혈당강하제 또는 estrogen대체요법을 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, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10mg과 사이클로스포린 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, 80mg아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈장 디곡신 농도는 약 20%정도 증가되었다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.

8) 에리스로마이신, 클래리스로마이신: 건강인의 경우 아토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4 억제제로 알려진 에리스로마이신(1일 1회 500mg) 또는 클래리스로마이신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다.

9) 경구피임제 : 노르에친드론 및 에치닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에친드론 및 에치닐에스트라디올의 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 알루미늄 하이드록시드를 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였다. 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.

12) 와파린 : 아토르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.

13) 페나존 : 이 약과 페나존의 수회 용량 병용투여는 페나존의 청소율에 거의 영향을 미치지 않았다.

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

15) 안티피린 : 아토르바스타틴은 안티피린의 약물동태에 영향을 미치지 않기 때문에 같은 cytochrome isozyme을 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.

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

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

18) 터르페나딘 : 아토르바스타틴과 터르페나딘의 병용투여시 터르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.

19) 프로테아제저해제 : 아토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프로테아제저해제와의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도 증가와 연관이 있는것으로 나타났다.

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

21) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴(20-40mg)과 이트라코나졸(200mg)과의 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC증가와 연관되었다.

22) 자몽주스 : 자몽주스는 하나 이상의 cytochrome P 3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽쥬스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2리터 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

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

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 아토르바스타틴 성분으로 인해 임부에 사용을 금한다. 가임 여성은 적절한 피임법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.

2) 이 약의 아토르바스타틴 성분으로 인해 수유부에 사용을 금한다. 이 약이 모유중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 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. 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다.

7. 소아에 대한 투여

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. 암로디핀과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 정보는 아래와 같다.
   - 암로디핀 : 일반적인 용량을 투여하는 것이 권장된다. 암로디핀을 고령자 및 젊은 연령의 환자에게 비슷한 용량으로 투여 시, 내약성이 동일하게 양호하다.
   - 아토르바스타틴 : 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.

9. 운전 및 기계사용시의 주의사항

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

10. 과량투여시의 처치

1) 이 약을 인체에 과량 투여한 자료는 없다. 암로디핀 및 아토르바스타틴의 광범위한 혈장 단백결합 때문에, 혈액투석이 암로디핀/아토르바스타틴의 청소율에 유의하게 도움을 주는 것 같지는 않다.
   - ㅇ 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 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 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.
   - ㅇ 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 CPK치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 전임상 자료

1) 발암성
   - ㅇ 암로디핀 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day을 2년 동안 먹이속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다(마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).
   - ㅇ 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량(80 mg/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. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫드에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12-125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다.

2) 돌연변이성
   - ㅇ 암로디핀 : 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 크로모좀 수치에 영향을 미치지 않았다.
   - ㅇ 아토르바스타틴 : 4종의 시험관내 시험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli 를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay 에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의하게 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다.

3) 수태능 이상
   - ㅇ 암로디핀 : 10mg/kg/day용량까지의 암로디핀(mg/m²기준으로 임상 최고 권장용량인 10mg의 8배*)으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.(* 환자의 체중 50 kg 기준)
   - ㅇ 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 생식독성시험에서 11주 동안 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상이 증가되었다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.

4) 중추신경계 독성
   - ㅇ 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 강작성경련이 관찰되었다.
     ③ 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

■ 저장방법 : 기밀용기, 실온(15~30℃)보관

■ 포장단위 : 30정, 100정

※ 본 의약품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 따라 엄격한 품질검사를 필한 제품입니다.
만약 구입시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 의약품을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

문안작성일 : 2008년 11월 20일

이 설명서 작성일자 2008년 11월 20일 이후 변경된 내용은 www.asiapharm.co.kr에서 확인하실 수 있습니다.

제조의뢰자
아주약품공업주식회사
경기도 평택시 모곡동 439번지
www.asiapharm.co.kr
소비자상담실 : 080-256-8000

제조자
태평양제약
경기도 안성시 신건지동 59-6번지

OIT 201-01