

아스퀘어정

[의약품 및 분량] 이 약 1정 중 무수아토르바스타틴칼슘(별규) 10.36mg (아토르바스타틴으로서 10mg) 알로디핀배산염(EP) 6.94mg (알로디핀으로서 5mg)

[성상] 흰색의 타원형 필름코팅정

[효능 및 효과]

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

* 알로디핀

- 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근경색혈증
- 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만인 아닌 환자의
- 협심증으로 인한 일련의 위험성을 감소
- 관상동맥 혈관재색술에 대한 위험성 감소

* 아토르바스타틴

- 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. 혈관재색술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
2) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험 요소 (망막병증, 말부빈혈, 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. 혈관재색술에 대한 위험성 감소
라. 돌발형심방성상조 인한 일련에 대한 위험성 감소
라. 협심증에 대한 위험성 감소
2) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형)이성지질 혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apoB-49 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 사이오안반의 보조제
- 혈청 트리글리세라이드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 사이오반보제
4) 사이오반에 적절히 반응하지 않는 원발성 이상베타리포단백테인혈증 (Fredrickson Type III)
- 동형혈청 아토르 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소 시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-apheresis)와 병용하거나, 이런 지질저하 제로의 치료가 불가능한 경우

[용법 및 용량]

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

* 알로디핀

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

* 아토르바스타틴

아토르바스타틴을 투여전 및 투여중단 환자는 표준 콜레스테롤 저하시를 하여야 하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이성지질 혈증 환자(Fredrickson Type IIa 및 IIb형)
이 약의 권장 총회 용량은 1일 1회 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 mg ~ 80 mg의 용량범위로 투여하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투여할 수 있다. 이 약의 효용효과 및 유지용량은 치료효과 및 부작용 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화하여야 하며, 투여시작 및/혹은 용량조정 후, 2 ~ 4주만에 지질치치를 을 본보아야 하며, 이때 따라 용량을 조정하여야 한다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것으로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용한 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용하여 고는 경우에는 지질반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.
- 동형혈청 고 콜레스테롤혈증 환자
이 약의 투여용량은 1일 1회 10 mg ~ 80 mg으로, 다른 지질저하 치료법(예, LDL apheresis)과 병용하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여 한다.
- 신부전환자
신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없다.
- 노인환자
70세 이상의 노인 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

[사용상의 주의사항]

- 다음 환자에는 투여하지 말 것**
1) 아토르바스타틴, 알로디핀 및 디히드로피리딘계 약물등 이 약의 구성성분에 과민 한 환자
2) 중증의 간기능장애 환자, 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청 트랜스아미나제치의 상승이 정상 상한치의 3배이상 지속되는 환자
3) 일부 및 수유부, 피임제를 사용하여 있는 가임여성 알로디핀/아토르바스타틴을 출산이 가능한 연령의 여성에 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.
- 간질환 환자
2) 중증의 대동맥판막질환 환자
6) 술착자
- 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 혈문공용체에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 크레아티닌포스포키나아제(CPK) 수준을 측정하여 신중히 투여하여야 한다.
- 신기능 손상 또는 신장애 기함력이 있는 환자
- 감당성기능저하증 환자
- 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자
- 스타틴제열이나 피브린트(fibrat)e제열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
- 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
- 70세를 초과하는 노인으로 혈문공용체증의 소인이 있는 환자
- 이상반응**
고혈압과 고지혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 1,092명의 환자를 대상으로 이 약(알로디핀/아토르바스타틴 복합제)의 안전성을 평가하기 위한 이중맹검, 위약대조시험을 수행한 결과, 이 약(알로디핀/아토르바스타틴 복합제)에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 이상반응은 알로디핀 및 아토르바스타틴에서 이전에 보고된 것과 유사하였다.
일반적으로, 이 약(알로디핀/아토르바스타틴 복합제)은 내약성이 좋다. 대부분에서 이상반응은 경증 혹은 중등도로 나타났다. 대조임상시험에서, 이상반응 혹은 실험실적이상으로 인한 시험의 중단은 위약에서 4.0%, 알로디핀/아토르바스타틴 복합제 투여 군에서 5.1%로 나타났다. 아래에 명시된 정보는 알로디핀 및 아토르바스타틴 개의 성분에 대한 임상시험 및 시판용 정형에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

- 알로디핀에서 수집된 정보
1) 알로디핀은 내약성이 좋고, 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에 서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.
- 자율신경계: 홍조
- 전신: 피로
- 심혈관계: 부종
- 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통
- 소화기계: 복통, 오심
- 심박동율: 심계항진
- 정신적: 졸음
임상시험에서 알로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검자 이상은 관찰 되지 않았다.
- 알로디핀의 이식과 후 비교적 제법 성분으로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
- 자율신경계: 구강건조, 발한 증가
- 전신: 무력, 요통, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
- 심혈관계: 저혈압, 실신
- 중추 및 말초신경계: 긴장형진, 지각감퇴/감각이상, 말초신경병증, 진전
- 내분비계: 여성형 유방
- 소화기계: 배변습관의 변화, 소화불량(위염포함), 치은비후, 해장염, 구토
- 대사/영양: 고혈당
- 근골격계: 관절염, 근육경련, 근육통
- 혈소판/출혈/응고: 자반병, 혈소판감소증
- 정신적: 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 담즙출색과 관련이 있었다. 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는 데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었 다:심근경색, 부정맥(심백, 심실성빈맥, 심실세동증 포함), 흉통

- 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었 다.
- 다른 칼슘세포내저해제에서의 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는 데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었 다:심근경색, 부정맥(심백, 심실성빈맥, 심실세동증 포함), 흉통
- 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
- 순환기계: 때때로 혈압강하, 동방방색, 또는 빈혈블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
- 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은변, 변비 등이 나타날 수 있다.
- 피부: 드물게 피부홍종증, 반점성 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
- 기타: 때때로 두증, 열감, 내당량저하, 식욕 등이 나타날 수 있다.

○ 아토르바스타틴에서 수집된 정보

- 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시 적이었다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례 는 2% 미만의 환자에서 발생하였다.
- 대조임상연구에 참여한 환자 중 아토르바스타틴과 관련한 가장 흔한 이상반응 (1% 이상)은 다음과 같다. 아래에 기록된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 연관관계가 있는 것은 아니다.
- 전신: 두근거림
- 소화기계: 소화불량, 오심, 고창(헛배부름), 변비, 설사, 복통
- 정신신경계: 두통, 불면증
- 근골격계: 근육통
- 아토르바스타틴 임상연구 중 다음과 같은 부수적인 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 연관관계가 있는 것은 아니다.
- 소화기계: 구토, 간염, 핵장염, 담즙출색성황달, 간기능상지자(혈청 ALT 수치 의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 대장, 췌장, 구강개암, 구내 염, 당낭증, 구수염, 위·십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이금증후 (배설 뒤 나는 특증)
- 호흡기계: 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 비출혈
- 신경계: 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광과민성, 졸음, 건망증, 비정 상감, 식욕감소, 감정불안증, 운동협응실조, 시경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴 장형진
- 근골격계: 근육경련, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건열막염, 근무력증, 건구속, CPK 상승, 혈중 미오글로빈상승
- 피부 및 부속기계: 소양증, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부부진, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부부reak
- 비노성식기계: 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 아간 뇨, 부고환염, 유방선유낭, 질출혈, 일부빈혈, 자궁경부내, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 뇨 자류, 금박뇨, 비정상 사정, 자궁내막염, 척색골
- 대사 및 영양장애: 저혈당증, 고혈당증, 요양비대, 저공중근 부비물, 신장염, 전신이상 및 투여부위 이상: 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부 경직, 전신부종
- 특수감각: 악사, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안진혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각조절
- 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
- 내분비: 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도 스테론 저하, 여성형 유방
- 신장: 칼륨상승, BUN상승
- 기타: 뇌경색, 등계, 빈맥
- 위에 명시되지 않은 것으로서 시판 후 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 전신: 권태감, 피로
- 근골격계: 관절염, 혈문공용체증, 요통, 건파열
- 신경계: 지각감퇴, 미각이상
- 피부 및 부속기계: 수포성 발진, 다형홍반, 중독성피파피라, 스티븐-존슨증후군
- 대사 및 영양장애: 말초부종, 체중증가
- 면역계: 알레르기 반응(아나필락시스)

- 혈청 크레아티닌 포스포키나아제(CPK) 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제에의 경우 3.1% 발생한다 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.
- 간에 대한 영향: 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 간직상간염, 간염 등의 이상 반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 중 증흔히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 같이 혈청트랜스아미나제의 증가(정상상한치의 3배 이상)가 아토르바스타틴 투여받은 환자에서 관찰되었다. 이러한 증상은 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. 트랜스아미나제치치를 부르는 환자는 이러한 비정상치가 해소를 때까지 모니터링하여야 한다. 시판 전 및 시판 후 임상시험에서 아토르바스타틴을 10, 20, 40, 80mg 투여 후 간기능에 대한 모니 터링이 이루어졌다. 혈청 트랜스아미나제치의 계속적인 증가(정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타나기) 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 발생 하였다(10mg투여군 0.2%, 20mg투여군2.0%, 40mg투여군 2.6%, 80mg투여군 2.3%). 혈청 트랜스아미나제치의 증가는 일반적으로 황달, 다른 임상 증상 또는 중후와 연관되지 않았다. 아토르바스타틴의 용량강조, 일시적인 투여중단 또는 투여 중단시 트랜스 아미나제치는 투여전의 수치로 회복되며, 대부분은 환자의 증은 후유증 없이 감소된 용량의 아토르바스타틴으로 치료를 계속하였다. 트랜스아미나제치, ALT 혹은 AST가 정상상한치의 3배 이상 증가한 경우 아토르바스타틴의 투여용량을 감소시키거나 투여를 중단하여야 한다. 아토르바스타틴은 알코올남용자(과다음용자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트 렌스아미나제치의 상승이 지속되는 환자에는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.
- 근골격계에 대한 영향: 아토르바스타틴을 투여한 환자에서 근육통 및 단순한 근질환이 보고되었다. CPK치의 상승이 나타나는 모든 환자에서 근질환 (CPK 가 정상상한치의 10배 이상 증가하여) 근육통, 확산, 근긴장, 근위약함이 나타나는 것으로 정의됨이 발생하여 보고되어야 한다. 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근위약이 나타나는 환자는 즉시 피로감, 황색변, 황색뇨에 교육하여야 한다(특히, 무력 혹은 열을 동반하는 경우). 아토르바스타틴은 CPK치가 현저하게 상승하 기나, 근질환이 진단 또는 의심되는 경우 투여를 중단하여야 한다. HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여하는 동안 근질환의 위험은 사이클로스포린, 피브린산 유도제, 에라스로마아신, 니아신, 아즐게 항진균제와 병용투여 시 그 위험이 증가한다. 이 약물들의 대부분은 cytochrome P450 3A4 대사 및/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 체내내 변환된다. 피브릭산유도체, 에라스로마아신, 면역억제제, 아즐게 항진균제, 혹은 지질변화 용량의 니아신과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익 성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하며, 근육통, 긴장성 또는 근위약 (특히, 투여초기 1달 및 후 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 정기간)과 관련한 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 한다. 따라서 위에서 기술된 약물들과 아토르바스타틴의 병용투여시 아토르바스타틴의 시작용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한다. 주기적인 CPK치 측정이 고려되어야 하지 만, 모니터링이 심각한 근질환의 발생을 막는다는 확신은 없다. 이 약은 아토르 바스타틴 성분에 의해 CPK를 상승시킬 수 있다. 이 계열의 다른 약물들과 마찬가지로, 미오글로빈빈증으로 인한 이차적 신기능부전 이 혈문공용체증을 유발하 는 경우가 드물게 나타났다. 급성 및 심각한 여겨지는 근질환 또는 미오글로 빈빈증으로 인한 이차적 신기능부전의 발전을 쉽게 하는 위험인자(중증의 급성 간염, 저혈압, 주로 외과수술, 외상, 심각한 대사성장애, 내분비 및 전해질 장애, 제어되지 않는 발작)가 있는 환자는 이 약의 투여를 일시적으로 보류 또는 중단 하여야 한다.
- 출혈성 비출증: 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌출증이나 일과 성 허혈성작을 경험한 환자에서 근육통, 확산, 근긴장, 근위약함이 100 mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험(post - hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌출증의 발현이 높다는 보고가 있었다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌출증이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여진다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2 명). 그러나, 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전진 뇌출증(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발생(123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

- 국내에서 시판후 6년동안 실시한 유사성적 조사결과는 다음과 같다.
- 일반사용성적조사: 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발 현빈도율은 인과관계와 상관없이 1,78%(205대/11,535례)로 보고되었다. 이 중 시 판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되 었다.
- 장기사용성적조사: 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판 후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3,70%(97례/ 2,625례)로 보고되었다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상 반증으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보 고되었다.
- 일반 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 기침투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비노성식기계 : 성적 기능이상

4. 일반적 주의

○ 알로디핀

- 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한 알로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 알로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 약효율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 등의 증가 와 연관이 있었다.
- 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonists와 마찬가지로 알로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립 되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

- 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 안전한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 유의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
- 약효발현이 천천히 나타나므로 증감 증을 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

○ 아토르바스타틴

- 성별: 여성과 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약20%높고 AUC는 약10% 더 높음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.
- 신부전: 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과 에 영향을 미치지 않았다.
- 간부전: 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.
- 간염: 이 약의 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 오심, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 한다.
- 가임여성: 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여하는 동안 적절한 피임 법을 사용해야 한다.
- 다른 약물과의 병용투여: 아토르바스타틴을 사이클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다.
- 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로 호흡곤란, 비정상성 기침 및 일반적인 건강의 악화피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

5. 약물상호작용

알로디핀 10 mg과 아토르바스타틴 80 mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약-약물 상호작용 시험결과, 이 두 약물의 병용투여시 알로디핀의 약동학은 영 향을 받지 않았다.

알로디핀 존재하에서 아토르바스타틴의 Cmax는 영향을 받지 않았으나(Cmax: 91%: 0.04미크로군, 80~103%), AUC는 18%정도 증가(AUC: 1.18, 90% 신뢰구간, 109~127%)하였다. 다른 약물들과 알로디핀/ 아토르바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구 결과는 다음과 같다. 알로디핀과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 알로디핀

- 알로디핀은 치아지계 이노제, 알파카리젠, 베타카리젠, ACE 저해제, 작용시간이 긴 진정성 제제, 니트로그licerine 설하제, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구혈 당강화제와 병용할 안전하였다.
- 인간혈청을 이용한 실험실적 자료는 알로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도 메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.
- 다른 약물들이 알로디핀에 미치는 영향
① 시메티딘: 알로디핀과의 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 영향을 없었다.
② 자용주스: 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자용주스와 알로디핀 10 mg의 단회 경구 투여 시 알로디핀의 약동학에 유의한 영향이 없었다.
③ 알부미놀/아나나솔(제산제): 알부미놀/아그네솔 제산제와 단회용량의 알로디핀 과병용투여 시 알로디핀의 약동학에 유의한 영향이 없었다.
④ 실데나필: 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 알로디핀 의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 알로디핀과 실데나필을 병용투 여 시, 각 약물은 단독으로 각각의 혈압저하효과를 나타냈다.
- 알로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 알로디핀 10 mg을 병복 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신: 정상인 지원자에게 알로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 영향을 미치지 않았다.
- 에탄올(알코올): 100 mg 알로디핀의 단회 및 병복투여시 에탄올의 약동학에 유익 적인 영향이 없었다.
- 와파린: 알로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 알로디핀이 사이클로 스포린의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다.

○ 아토르바스타틴

- 다른 HMG-CoA환원효소 저해제로 치료 중에 피브릭산 유도제(예, 겐피피로질), 에라스로마아신, 아즐게 항진균제 혹은 지질변화 용량의 니아신 등과 병용투여 시 간질환의 위험이 증가 되었다. 이런 종류의 많은 약물이 cytochrome P450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 대사된다.
- 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이며 P-글리코프로테인의 저해제(예, 사이클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 근질환과 같은 이상반 응의 위험성을 증가시킨다.
- 이 약을 cytochrome P450 3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아즐게 항진균제와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신 중증에 사용하여야 한다. 아토르바스타틴에 대한 cytochrome P450 3A4 유도제 (리팜핀 또는 페니토인)의 영향에 대하여는 알려지지 않았다.
- 이 약을 cytochrome P450 3A4 유도제와 병용 투여 시 (예, 에파비렌즈, 리팜핀) 아토르바스타틴의 혈청 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜핀의 이중 상호작용의 기전 때문에 아토르바스타틴, cytochrome P450 3A4 유도제, hepaticity uptake transporter OATP1 보리제제, 아토르바스타틴과, 리팜핀을 병용 투여하는 경우, 동시에 투여하 는 것이 권장되며, 리팜핀 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바 스타틴의 혈청 농도가 유의하게 증가한다.
- 이 약과 고혈압환자 또는 혈당강화제 또는 estrogen대호안을 병용한 임상연구 에 이 임상적으로 유효할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.
- 체중/중추 저해제: 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1b 수송체의 기질이다. OATP1b 저해제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시 킬 수 있다. 아토르바스타틴 10mg과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day와의 병용투 여는 아토르바스타틴의 노출을 7.7배 증가시켰다.
- 디곡신: 아토르바스타틴 10mg과 디곡신을 수회용량 병용시 항정상태의 혈청 디 곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나, 80 mg 아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 항정상태의 혈청 디곡신 농도는 약 20%정도 증가되었다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.
- 에라스로마아신, 클레라스타틴: 긴장간의 경우 아토르바스타틴과 cytochro me P450 3A4 억제제인 에라스로마아신(1회 500 mg) 또는 클레라 스테마아신(1일 2회, 1알 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가 하였다.
- 구구피임제: 노르에트인론 및 에치닐레스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약과 병용투여시 노르에트인론 및 에치닐레스트라디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하면 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.
- 알코올: 알코올과 아토르바스타틴을 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25% 정도 낮아졌다. 그러나, 이 약제들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타 틴과 클레라스타틴을 병용투여하는 경우, LDL-콜레스테롤 저하효과가 증가하였다.
- 제산제: 이 약과 마그네슘 그리고 알루미늄 하이드록사이드를 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였다. 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 와파린: 아토르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
- 페나존: 이 약과 페나존의 수회 용량 병용투여는 페나존의 청소율에 거의 영향 을 미치지 않았다.
- 시메티딘: 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 안티파린: 아토르바스타틴은 안티피린의 약물동태에 영향을 미치지 않기 때문에 같은 cytochrome isozyme을 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되 지 않는다.

- 아지스라마이신: 아토르바스타틴(1회 1회 10mg)과 아지스라마이신(1일 1회 500mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
- 알로디핀: 건강한 지원자에 대한 약-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80mg과 알로디핀 10mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18% 증가하였 으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
- 터페네티딘: 아토르바스타틴과 터페네티딘의 병용투여시 터페네티딘의 약물동 태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
- 프로테아제저해제: 아토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프로테아제저해제와 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도 증가와 연관 있는 것으로 나타났다.
- 덜티아졸: 아토르바스타틴 (40 mg)과 덜티아졸 (240 mg)을 병용 투여시 이토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
- 이트라코나졸: 아토르바스타틴(20~40 mg)과 이트라코나졸(200 mg)과의 병용 투여시 아토르바스타틴의 AUC증가와 연관되었다.
- 자용주스: 자용주스는 하나이상의 cytochrome P 3A4를 억제하는 성질을 함유 하고 있으며, 이는 자용주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2리터 이상) 아토르 바스타틴의 혈청 농도를 증가시킬 수 있다.
- 기타: 임상시험에서 아토르바스타틴은 항고혈압약물 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

6. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약의 아토르바스타틴 성분으로 인해 임부에 사용을 금한다. 가임 여성은 적 절한 피임법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여한다.
- 이 약의 아토르바스타틴 성분으로 인해 수유부에 사용을 금한다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 이 약을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안된다.
- 임부 및 수유부에 대한 알로디핀의 안전성은 확립되지 않았다. 임부에 대한 권장 최대용량의 50배에 해당하는 용량의 알로디핀을 투여한 랫드에서 분자량이 낮은 임부에 나타난 것 외에 동물에 있어 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 용하는 다른 안전성 대제약물이 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

- 이 약은 고령자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 알로디핀과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 정보는 아래와 같다.
- 알로디핀: 일반적인 용량을 투여하는 것이 권장된다. 알로디핀을 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 나타났다(Cmax 40%증가, AUC 30%증가).

LDL-콜레스테롤 저하 효과는 젊은 성인군과 유사하였다.

9. 운전 및 기계사용시의 주의사항

알로디핀과 아토르바스타틴에 대한 정보에 근거하여 볼 때 알로디핀은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지는 않는 것으로 보인다.

10. 과량투여시의 처치

- 이 약을 인체에 과량 투여한 자료는 없다. 알로디핀 및 아토르바스타틴의 광범위 한 혈장 단백질결합 때문에, 혈액투석이나 알로디핀/아토르바스타틴의 청소율에 유의 하게 도움을 주는 것 같지는 않다.
- 알로디핀: 심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속박상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과 가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 알로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 알로디핀의 흡수 가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량 투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 노폐물량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금하기는 특별한 경우가 아니라면, 혈관정력 및 혈압을 회복하 는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘세포내저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘 글루콘산염의 정맥주사로 유용할 수 있다. 알로디핀은 단백질결합율이 매우 높으므 로 혈액투석은 적용이 되지 않는다.
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 중상작용에 주의하여야 하며 필요 시 대증요 법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 CPK치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율 을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 전임상 자료

- 발암성
○ 알로디핀: 알로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년 동안 먹이속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 관찰되지 않았다. 또한, 이 시험에서 나타난 최고 용량은 마우스의 최대 내약용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/2 kg으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*)
○ 아토르바스타틴: 아토르바스타틴을 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량(80 mg/day)의 63