

전문약물 분류번호:219

고혈압 · 고지혈증 치료제

아토디핀 정보

(아토르바스타틴칼슘, 아토르바스타틴산염)

■ 성분 · 함량 : 1정 중 아토르바스타틴칼슘(USP) …………… 10.85mg (아토르바스타틴으로서 10mg)	
■ 성분 · 함량 : 1정 중 아토르바스타틴칼슘(USP) …………… 6.94mg (아토디핀으로서 5mg)	

■ **성상** : 흰색 또는 미황색의 타원형 필름코팅정

■ **효능 · 효과** : 이 약은 두 약물(아토디핀(에스아토디핀)과 아토르바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에서 만 사용한다.
◆ **아토디핀(에스아토디핀)** 1, 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관질환의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성 허혈증
2. 최근 혈관조영술로 관상동맥질환이 확인된 환자나 심부전 없이 심박출량이 40% 미만인 아닌 환자의 - 협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소 - 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소
◆ **아토르바스타틴** 1, 다음의 심근경색에 질환에 대한 위험성감소
1) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없다. 관상동맥 심질환의 다중위험 요소(연령, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 등)는 초기 관상동맥 심질환의 위험을 증가하는 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(연령, 흡연, 비만, 고혈압, 흡연 또는 고혈압 등)가 있는 제2형 당뇨병 환자의 가 심근경색증에 대한 위험성 감소
3) 관상동맥 심질환에 대한 위험성 감소 나, 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 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(이형협합 가중형 및 비가중형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apo-B 단백질, 트리글리세리드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
3. 혈청 지질지표에 따라 분류된 4등급 이상(Fredrickson Type IV)의 식이요법제에 4, 식이요법에 적절한 반응을 하지 않는 원발성 이상지질지점단백혈증(Fredrickson Type III)
5. 동형전환 가중형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제에, LDL-성분제(제실)와 병용하거나, 이런 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

■ **용법 · 용량** : 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 아토디핀/아토르바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.
◆ **아토디핀(에스아토디핀)** - 성인: 아토디핀(에스아토디핀)으로서 1일 1회 5(2.5mg)을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 1회 10(5mg)까지 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(이형협합 가중형 및 비가중형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증에 대한 Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 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 용량범위에서 투여하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투여할 수 있다. 이 약의 초효능 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시각 및/혹은 용량정수, 즉 2~4 주 안에 지질수치들을 반감시키고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다.
2. 동형전환 가중형 고콜레스테롤혈증 환자: 이 약의 투여용량은 1일 1회 10mg~80mg으로, 다른 지질저하 약물(예, LDL 성분제(제실)과 병용하거나, 이런 지질저하 치료법이 불가능한 경우에 이 약을 투여 한다.
3. 심부전환자 : 심장질환은 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. **성상의 변화에 유의하여야 할 것**
1) 이 약 또는 다른 디하이드로피리딘계 약물 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
2) 중증의 간기능장애 환자, 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청 아미노전달효소의 상승이 정상 상한치의 3배이상 지속되는 환 자, 담즙배설되지 않는 간병증 환자
3) 일부 또는 임신하고 있는 기능성 여성(출산이 가능한 연 령)의 여성에 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대 해 알려주었음 때만 투여한다.)
4) 수술이후 2~4주 동안 환자 5) 중증의 대동맥질환자(예: 피브 리트게열 사용자)
6) 간병증 병력이 있는 환자
7) 간질환의 병력이 있는 환자 또는 상담질환의 일 코율을 섭취하는 환자
8) 70세를 초과하는 노인으로 혈청근육염증이 있는지
9) 다른 질환 5) 급 성 심부전 환자
6) 고혈압위기 환자
7) 경증 ~ 중증도의 간기능장애 환자
3. **이상반응** : 고혈 압과 고지혈증으로 주 질환을 모두 가지고 있는 1,092명의 환자를 대상으로 이 약(아토디핀/ 아토르바스타틴 복합제)의 안전성을 평가하기 위한 이중맹검, 위약대조실험을 수행한 결과, 이 약에서 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 이상반응은 아토디핀 및 아토르바 스타틴에서 이전에 보고된 것과 유사하였다. 이 약은 내약성이 좋았다. 대부분에서 이상반응이 경증 혹은 중증도로 나타났다. 대조임상실험에서, 이상반응은 모든 실험실적 이상으 로 인한 것인의 중증은 약에서보다 4.0%, 아토디핀/아토르바스타틴 복합제 투 과에서서 5.1 % 로 나타났다. 아래에 명시된 정보는 아토디핀 및 아토르바스타틴 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.
○ 아토디핀에서 수집된 정보
1) 일반적 인 부작용: 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타 난 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 임 상적으로 유의한 이상반절점자 이상은 관찰되지 않았다.
2) 아토디핀의 시판 후 비교적 절 환 반응에 관찰된 이상반응은 다음과 같다. 1) 전신: 무력, 관절간 통증, 체중의 증가감소
2) 혈 관계: 저혈압, 혈관염
3) 신경계: 근육긴장형진, 감각저하(감각이상, 말초신경병증, 실신 이상 미각, 진전, 체위회로 장애)
4) 생식기계: 발기부전, 여성형 유방증
5) 소화기계: 배변곤란(변하, 구강 건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 잇몸증식, 혀장염, 구토
6) 대사/영양: 고혈당
7) 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
8) 혈액 및 비뇨계: 백혈구수감소, 혈소판감소
9) 정신계: 불면, 기분변화
10) 호르몬계: 기침, 호르몬결핍
11) 피부부/부속기계: 발모, 다한증, 자색반점, 피부 부생, 두드러기
12) 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각장애
13) 배뇨 기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 뇨증
14) 간담도계: 간염, 황달, 간효소의 상승 등이나 매 우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙을채성과 관련이 있었다. 입염이 필요할 만큼 중증되었던 일부 경우에는 아토디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경 우에서는 아토디핀과의 인과관계가 불명확하다.
15) 드물게 가려움증, 발진, 혈관부종, 다형성 홍반을 포함한 알러지반응이 보고되었다.
3) 다른 갈증제(비대사작용)와 마찬가지로, 다량의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것이지 약물에 의한 것인지를 구별을 할 수 없었다; 심근경색, 부정맥(예, 심방세동, 심방세동도 포함, 흉통
4) 기타 다른 것들: 이상반응이 관찰되었다. 1) 심혈관계: 때때로 혈압강하, 동맥경화 또는 반상지관, 드물게 북부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
2) 소화기계: 때때로 심외부부, 설사, 묽은변, 변비 등이 나 타날 수 있다.
3) 피부: 드물게 피부홍종증, 반점성, 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
4) 기 타: 때때로 두통증, 알갈, 내장력약화, 쇠약 등이 나타날 수 있다.
○ 아토르바스타틴에서 수집된 정보
1) 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적 이다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2% 미만의 환자에서 발생하였다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,066명의 환자에 아 토르바스타틴 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명이 중임강 53.3%의 기간 동안 이 약을 투 여 받았으며, 위약 투여군의 4.0%와 아토르바스타틴 투여군의 5.2%에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.
2) 위약 대조임상연구에 참여한 환자 중 아토르바스타틴과 관련한 가장 흔 한 이상반응(1% 이상)은 다음과 같다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과 관계가 있는 것은 아니다.
1) 전신: 무력감
2) 감염: 코인두전염
3) 대사계: 고혈당증
4) 소 화기계: 소화불량, 구역, 복부팽만(헛배부름), 변비, 설사, 복통
5) 호르몬계: 인두부 통증, 고 피
6) 정신/신경계: 두통, 불면증
7) 근골격계 및 결합조직: 근육통, 관절염, 사지통, 근 골 격계 통증, 근육연축, 관절증(근)
8) 감사: 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: 약동
2) 안구이상: 시야 흐 름
3) 귀 및 미로: 이명
4) 소화기계: 구토, 복부 불쾌, 간염, 췌장염, 담즙정체, 담즙정체성황 락, 간기능 검사치 이상혈청 ALT 수치의 상승, 위장염, 장염, 구강건조, 작적출혈, 신염, 트 림, 설염, 구강건염, 구내염, 담낭증, 수은염, 위, 십이지장염, 연하곤란, 흑색변, 지은출혈, 이 급증증(배설 뒤 남는 통증)
5) 호르몬계: 1) 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 비출혈
6) 신

경계: 감각이상(자각이상), 말초신경병증, 어지럼, 팔마민증, 졸음, 건망증, 비정장공, 식욕감소, 감정불안증, 운동협소실증, 사경, 인면마비, 과운동증, 우울증, 긴장형진
7) 근골격계 및 결합조 직: 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 전염성염, 건혈액염, 근육경색, 목의 통증, 근육 축, CK 상승, 혈중 미오글로빈산증
8) 피부 및 피하조직: 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부부전, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부과염
9) 비뇨생식기계: 발기부능, 오로감증, 비뇨, 방광염, 혈도, 배뇨곤란, 신장결석, 사정, 주로화염, 유방성선유상 질환, 알부민뇨, 유방 비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 오실근, 오 자류, 골반보, 비정상 사정, 자궁출혈, 착상노
10) 대사 및 영양장애: 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
11) 전신이상 및 투여부의 이상: 권태감, 혈관부종, 흉통, 협심증, 알콜부중, 열, 경부강직, 전신부종
12) 특수기관: 약사, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착각각, 미각상실, 미각도착
13) 혈액 및 림프 계: 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
14) 내분비: 테스토스테론 저하, 골밀도아스테라아제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방증
15) 신장: 칼륨결핍, BUN상승
16) 기타: 뇌경색, 동맥, 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: 가습통증, 관절 강, 피로
2) 근골격계: 관절통, 횡문근공해증, 요통, 간헐, 근육매개성 괴사성 근육병증, 통통 증, 근육염
3) 신경계: 감각저하, 이상미각, 기억상실증, 어지럼
4) 소화기계: 췌장염;
5) 피부 및 피하조직: 물집성 발진, 다형홍반, 독성피피파사용해, 피부부전막한 증후군(스티븐스-존슨증 후군), 혈관부종
6) 대사 및 영양장애: 말초부종, 체중증가
7) 연역계: 알레르기 반응(아나필 락시스)
8) 혈장 CK 수치(정상범위의 3배 이상의 증가)를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1% 발생량이다 비하여 아토르바스타틴은 2.5% 발생하였 다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4% 에서 나타났다. 이 환자 중 0.1%는 근육통, 민장성 또는 쇠약증 등을 보였다.
6) 간에 대한 영 향: 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전작성 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(정 상범위의 3배 이상)가 아토르바스타틴을 투여하면 환자에서 보고되었다. 이러한 증상은 용량 비례적이었고, 가역적이었다. 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 주기적으로 간기 능 검사를 하여야 한다. 간손상의 증상증후군을 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 실시하여야 한다. 아미노전달효소치의 증가를 보이는 환자는 이러한 비정상치가 해소될 때까지 모니터링 하여야 한다. 시판전 및 시판후 임상시험에서 아토르바스타틴을 10mg, 20mg, 40mg, 80mg 투여 후 간기능에 대한 모니터링이 이루어졌다. 혈청 아미노전달효소치의 계속적인 증가(정상 상한치(ULN)의 3배 이상 증가가 2번 이상 나타나거나 아토르바스타틴 투여 환자군의 0.7%에서 발생하였다(10mg투여군 0.2%, 20mg투여군 0.2%, 40mg투여군 0.6%, 80mg투여군 2.3%), 혈청 아미노전달효소치의 증가는 일반적으로 황달, 다른 임상 증상 또는 증후와 연관되지 않았 다. 아토르바스타틴의 용량감소, 일시적인 투여중단 또는 투여 중단시 아미노전달효소치는 투 여자의 수치로 회복되었다. 대부분의 환자들은 증후증 없이 중단된 용량의 3배 이상 투여 후 2 주 이내에 정상치로 회복되었다. 아미노전달효소치, ALT 혹은 AST가 정상상한치의 3배 이상 증가한 경 우 아토르바스타틴의 투여용량을 감소시키거나 투여를 중단하여야 한다. 아토르바스타틴은 알 코올난용자(과다복용자) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 혈당성 간질환환 환자 또는 설명되지 않는 혈청아미노전달효소치의 상승이 지속되는 환자에게는 아토르바스타틴을 투여하지 않자.
7) 근골격계: 다른 영향 : 아토르바스타틴을 투여한 환자 에서 근육통 및 단순한 근질환이 보고된바 있다. CK치의 상승이 나타나는 모든 환자에서 근질 환CK가 정상상한치의 10배 이상 증가하며 근육통, 근긴장, 근위약증이 나타나는 것으로 정의됨이 발생하는데 고려하여야 한다. 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근위약이 나타나는 환 자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다(특히 무관력 혹은 열을 동반하는 경우). 아 토르바스타틴은 CK치가 현저하게 상승하거나, 근질환이 진단 될 때는 약을 중단하 투여하여야 한다. 이 약물들의 대부분은 CYP-450 3A4 대사 및/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르 바스타틴은 CYP-450 3A4에 의해 생체내 변환된다. 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진 균제는 이 약과 병용 투여시 신중하여야 한다. 이 계열에서 약물치료 동안 근육경증의 위험은 시클로스포린, 피브라틴 유도체, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 텔라프레브로, 보세프레비 르, HIV 프로테아제 억제제 병용투여(사쿠나비르/리토나비르 복합제, 로피나비르/리토나비르 복합제, 티프라나비르/리토나비르 복합제, 다루나비르/리토나비르 복합제, 포스포나비비르, 중 삼프리나비르/리토나비르 복합제 포함), 니코틴산, 아졸계 항진균제, 콜키신과 병용투여 시 증 가된다. 피브라틴유도체, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려 하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주기적으로 고려하여야 하며, 근육통, 근 긴장 또는 근위약특히, 투여시작 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증가를 위한 적정기 간과 관련된 증상 및 증후를 주의감각 모니터링해야 한다. 따라서 위에서 기술된 약물들과 아 토르바스타틴의 병용투여시 아토르바스타틴의 시작 용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 한 다. 푸시딘산을 투여하는 동안에는 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 적절할 수 있다. 주기적인 CK 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근질환의 증상을 보이는 환자는 아니다. 이 약은 아토르바스타틴 생체에 의해 CK를 상승시킬 수 있다. 이 계열의 다른 약물들과 마찬가지로, 미오글로빈농증으로 인한 이차적 신기능 부전이 횡문근공해증을 유발하는 경우가 드물게 나타났다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근공해증 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이 런 환자들에게 근골격계 영향에 대한 면담할 모니터링이 도움이 될 수 있다. 급성 및 심각하게 여겨지는 근질환 또는 미오글로빈농증으로 인한 이차적 신기능부전의 발전을 감시 하는 위험 인자(중증의 급성간염, 저혈압, 주로 외과수술, 외상, 심각한 대사성장애, 내분비 및 전생질 장애, 제제저지)에는 발작가 있는 환자는 이 약의 투여를 일시적으로 보류 또는 중단하여야 한다.
8) 출혈성 뇌졸중 : 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작 을 경험했다, 4.731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80mg을 시약작용으로 투여한 임상 시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서 위약군과 비교하여 아토르바 스타틴 80mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 높다는 보고가 있었다(아토르바스타틴 투여 군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자에서로 그 위험성이 높았던 것으로 보여진다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러 나, 아토르바스타틴 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(아토르바스타틴 투여군 265명 대 위약 군 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, 스타틴 제제의 투여로 인한 혈당위험의 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.
10) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과와 다음과 같다.
1) 일반사용성적조사: 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78%(205 명/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판된 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방 혈중 7례, 면역홍조 4례, 비탄백질증증가, 고요산혈증이 각각 3건, 지은비부생 1건이 보고되었다.
2) 장기사용성적조사: 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시 판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%(97례/2,625례)로 보되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 면역홍조, 지은증, 비탄백질소 증가가 각각 1례씩 보고되었다.
11) 일부 사용성적결과 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
1) 정신신경계: 수면장애(불면 및 악몽 보 환), 기억상실, 우울
2) 호르몬계: 특히 장구 투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
3) 비뇨 생식기: 성적 기능이상
4) 내분비계: 당뇨병: 당뇨병은 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공 복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈당)
5) 심신 사용과 관련 하여 시판 후 인정자에게 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인정경에는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 모든 증상은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이다. 증상발생 시점(1달~<수 년) 및 증상개시시간(1~3주)은 변이가 있다.
4. **일반적 주의**: 아로디핀과 아토르바스타틴에 대한 정정보에 근거하여 불 대 아로디핀은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지는 않는 것으로 보인다.
○ 아로디핀에 1) 심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 아로디핀의 장기간, 위약대조실험(PRAISE-2)에서 아로디핀을 투여하고 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
2) 간기능 손상환자에 대한 투여 : 모든 갈증제(비대사작용)와 마찬가지로 아로디핀의 반감기는 7시간부전증 환자에게 길어지지만, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되어 있지 않다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여야 투여한다.
3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중단한 후에 완전히 혈장정화작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 반응을 관찰하면서 신중히 투여한다.
4) 화보발현이 천천히 나타날때 응급 치료를 하여 불안전형협심증에 효를 기대할 수 없다.
○ 아토르바스타틴
1) 성별: 여성의 경우 아 토르바스타틴의 농도는C_{max}는 약 20% 높고 AUC는 약10% 더 낮음) 남성과 차이가 있다. 이 러한 차이점은 임상적 유익성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차가 없었다.
2) 신부전 : 신장질환은 아토르바스타틴 농도와 AUC는 LDL-콜레스테롤 저 하효과에 영향을 미치지 않았다.
3) 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환 (Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(C_{max}가 약 16배, AUC가 약1배) 증가하였다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 신부전 관련 시판 후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상은 없는 심각한 간손상 및/또는 고 빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경 우 이 약을 제투여하지 않는다.
4) 간염 : 이 약의 투여 후 전격성 간염 등등의 간염이 나타날 수 있으므로 여성, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중단하고 의에게 알려 야 한다.
5) 가임여성 : 이 약을 투여 받는 가임여성은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법

을 사용해야 한다.
6) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간 질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생식 성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐 질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
7) 다른 약물들과 병용투여 : 아토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 아토르바스타틴의 투여용량을 10mg을 초과해서는 안 된다.
8) 당뇨병: 항후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게 가서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈당성 위험성 감소효과와 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중 단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI>30kg/m², 중 성 지방수치 상승, 고혈압들은 위험인자에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.
5. **사용성적**: 아로디핀 10mg과 아토르바스타틴 80mg을 건강한 자들에게 투여하여 실시한 약물-약물 상호작용 시험결과, 이 두 약물의 병용투여시 아로디핀의 약동학적 영향을 받 지 않았다. 아로디핀은 존재하여 아토르바스타틴의 C_{max}는 영향을 받지 않았으나(C_{max}-12%: 90%신뢰구간, 80~103%), AUC는 18%정도 증가(AUC: 1.8, 90% 신뢰구간: 109~917%). 다른 약물들과 아로디핀(아토르바스타틴 복합제)와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으 나, 아로디핀과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
○ 아로디 핀
1) 아로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파 차단제, 베타 차단제, ACE 저해제, 작용시간이 긴 질 산성 제제, 니트로글리세린 혈장제, 베타아도이드성 소염제(NSAID), 항생제, 경구 혈당강화제 및 병용 시 안전하였다.
2) 사용혈당을 이용한 실험실적 자료는 아로디핀이 디곡신, 페티오 인, 알라르민, 인데메타신, 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.
3) 작용수치 : 20명의 건강한 자들에게서 240mL의 작용주수와 아로디핀 10mg의 병용병용투여는 아로디 핀 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 아로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전자 다형성(polyomorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았 다. 따라서, 아로디핀은 작용이나 작용주수와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈당하향효과와 증가기 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.
4) 단투물렌주약 : N/를 통해 배라파린, 단투물렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실전색이 지속적으로 관찰 되었다. 아로디핀과 단투물렌을 같이투여하는 피해아 한다.
5) 바를로렌 : 혈압강하 효과를 증가 시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 조정한다.
6) 클라리트로마이신 : 클라리트로 마이신은 CYP3A4 저해제이다. 클라리트로마이신은 이 약과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가 하였다.
1) 약과 클라리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의감각 관찰하는 것이 권장된다.
2) 다른 약물들이 아로디핀에 미치는 영향
1) 시메티딘 : 아로디핀과의 병용투여 시 아로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
2) 알라미노비/마그네슘제산제 : 알라미노비/마그네슘 제산제와 단회용 약의 아로디핀과 병용투여 시 아로디핀의 약동학에 유의한 영향이 없었다.
3) 살데나필 : 원래 서 고혈압환자에 살데나필 100mg 단회용량의 투여는 아로디핀의 약동학적 파라미터에 영향 을 미치지 않았다. 아로디핀과 살데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압지 하효과를 나타낸다.
4) CYP3A4 저해제 : 고령의만 69세~87세) 고혈압환자에서 1일 델타이 켈렘 180mg과 아로디핀 5mg의 병용투여는 아로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강 한 자(나이만 18~43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 아로디핀의 전신노출을 유의적으 로 변화시키지 않았으나AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지 않았 으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 CYP3A4 저해제에, 케토나자 졸, 이트라코나졸, 리토나비르가 아로디핀의 혈장 농도를 델타이켈렘과 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 있다. 아로디핀은 CYP3A4 저해제와 병 용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
5) CYP3A4 유도체 : CYP3A4 유도체가 아로디핀에 미치는 영향에 대한 시험은 수 행되지 않았다. CYP3A4 유도체에, 리팜피진, 세이트 존스 워트(hypericum perforatum), 카 르바마제핀, 페노바비르, 페티오인, 소파페니돈과, 프리미돈)와의 병용투여는 아로디핀의 혈 장농도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 확인한다.
8) 아로디핀은 다른 약물들에 미 치는 영향
1) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80mg과 아로디핀 10mg을 반복 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈청 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
(2) 디곡신 : 정상인 지 원자에게 아로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런 스에 변화가 없었다.
3) 에탄올(알코올) : 10mg 아로디핀의 단회 및 반복투여시 알코올의 약 동학에 유의적인 변화가 없었다.
4) 와르파린 : 아로디핀과 와르파린의 병용투여 시 와르파린-프로토피린 반응시간에 영향이 없었다.
5) 시클로스포린 : 신장이상 환자를 대상으로 시클로스포 린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도 는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
6) 테크로라무스 : 이 약과 병용투여 시 테크로라무스의 혈중농도는 증가하였으나, 테크로라무스의 치료 받는 환자에게 이 약 투여 시 테크로라무스의 혈중농도를 모니터링하고, 테크로라무스의 투여량을 적절히 조정하여 테크로라무스의 독성을 피하도록 해야 한다.
7) 심부전환자 : 아로디핀 10mg과 심부스타틴 80mg의 다회용 병용투여는 심부스타틴 단독투여시와 비교하여 심부스타틴의 노출을 77% 증가시켰다. 아로디핀을 투여하는 환자에서 심부스타틴 1일 최대 투여용량은 20mg까지 이다.
○ 아토르바스타틴
1) 다른 HMG-CoA환원효소저해제로 치료 중에 면역억제제에, 시클로스포린, 피브라틴산 유도체에, 겐피비로질, 에리트로마이신, 아졸계 항진균제 혹은 지질변화 용량의 니코틴산 등과 병용투여시 근질환의 위험이 증가 되었다. 이런 종류의 많은 약물미 CYP-450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 CYP-450 3A4에 의해 대 사된다.
2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질인오 P-글리코프로테인의 저해제에, 시클로스 포린과 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가 시킨다.
3) 이 약을 CYP-450 3A4억제제(시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항 진균제) 및 HIV 프로테아제와 투여할 경우 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다. 아토르바스타틴에 대한 CYP-450 3A4유도체에, 리팜피진 또는 페티오인 의 영향에 대해서는 알려지지 바 없다.
4) 이 약을 CYP-450 3A4유도체와 병용 투여(예, 에 피비렌제, 리팜피진) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피진의 이중 상호작 용의 기전 때문에(CYP-450 3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억 제), 아토르바스타틴과 리팜피진을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장된다. 리팜피 신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한 다.
5) 이 약과 혈압강화제를 쓰는 혈당환자 또는 에스트로겐 대체요법을 이용한 임상연구에서 는, 아로디핀과 아토르바스타틴의 혈장 농도를 비교하여 아로디핀 10mg과 아토르바스타틴 80mg을 투여한 환자에서 아토르바스타틴과 CYP 450 3A4억제제로 알려진 에리트로마이신(1 일 1회 500mg) 또는 클라리트로마이신(1일 2회, 1일 500mg과 병용시 아토르바스타틴 혈 청농도가 증가하였다. 그러므로 클라리트로마이신을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.
9) 경구피임제 : 노르에티노스테론 및 에티나베스트라디올을 함유 하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티라스테론 및 에티나베스트라디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 감소되었다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 를 할지 시 사항을 고려하여야 한다.
10) 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌다. 그러나 이 약체들은 단독으로 투여하는 경우보다 아 토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.
11) 제산제 : 이 약과 마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 탄력약 과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였다.
12) LDL-콜레스테롤 의 감소에는 영향이 없었다.
12) 와르파린 : 와르파린과의 병용투여시 경구 항응고제 효과와 출혈의 위험도를 증가시켰다. INR의 모니터링을 더 자주 하여 경구 항응고제의 용량 조하 여 부를 감해야 한다.
13) 시메티딘 : 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되 지 않았다.
14) 인티비라 : 아토르바스타틴은 인티비라의 약물동태에 영향을 미치지 않기 때문 에 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) 아로디핀 : 건강한 자에게에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80mg과 아로디핀 10mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 없었다.
17) 테 르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
18) 프로테아제저해제 : 아토르바스타틴과 CYP 450 3A4를 저해하 는 것으로 알려진 프로테아제저해제에, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir와의 병용투 여는 아토르바스타틴의 혈장농도를 2~5배 증가시키는 것과 연관이 있다.
19) 아로디핀과 아 토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 건강 고 프로테아제 억제제 텔라프레비어와 미진기타로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러로 HIV 프로테아제 억제제 티크로라비어와 리토나비어 병용요법은 모든 간염C 프로테아제 억제 제 텔라프레비어를 투여하는 환자에게 이 약의 병용은 피해아 한다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비어와 리토나비어 병용요법으로 투여하는 환자에게 이 약을 처방할 때 주의하여야 하 고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 사쿠나비어와 리토나비어 병용요 법, 다루나비어와 리토나비어 병용요법, 포삼프레나비르 또는 포삼프레나비어와 리토나비어 병용요법으로 투여하는 환자에게는 이 약 용량을 20mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 한다. 텔라피나비어를 투여하는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40mg을 제한하고, 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, C_{max}는 각각 2.30배, 2.66배 증가 하였다. 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안된다.
19) 델타이켈렘 : 아토르바스타틴(40mg)과 델타이켈렘(240mg)을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
20) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴(20~40mg)과 이트라코나졸 (200mg)과의 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC증가와 연관되었다. 그러므로 이트라코나졸 을 투여받는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
21) 작용수치 : 작용

주스는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 작용수치 섭취량이 지 나칠 경우(하루 1L 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴에 대한 일일용량의 작용주수(하루에 250mL 한잔)의 영향은 아주 적으며(HMG-CoA 환원효소의 AUC 억제작용을 13% 증가), 임상적으로 무관하다.
22) 푸시딘산 : 비록 아토르바스타틴과 푸 시딘산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근공해증과 같은 중증의 근육이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링 하여야 하며, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.
23) 콜키신 : 비록 아 토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 아토르바스타틴과 콜 키신의 병용투여에서 근질환이 보고되었다. 따라서, 아토르바스타틴과 콜키신의 병용투여시 주 의하여 투여한다.
24) 기타 : 임상시험에서 아토르바스타틴은 항고혈압약물들 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여하였다. 특정 약물들과의 약물상 호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.
25) 겐피비로질 : 겐피비로질과 HMG-CoA 환원효소 저해제를 병용투여하였을 때 근병증/횡문근공해증 위험성이 증가하기 때문에 병용투여하는 피해 어 있다.
26) 다른 피브레이트계 약물 : HMG-CoA 환원효소 저해제와 다른 피브레이트 제제 를 동시에 병용하였을 때 근병증 위험성이 증가하였다.
27) 니코틴산 : 니코틴산과 아토르바스 타틴을 병용투여하였을 때 골병증, 혈당성 고지혈증, 신장기능 저하될 수 있으므로 아토르바스타틴 용량 감 소를 고려해야 한다.
6. **일부 및 수유부에 대한 투여**
1) 이 약의 아토르바스타틴 성분으로 인 해 일부 또는 임신하고 있을 기능성의 여성이 사용을 금