



아토바디핀 5mg/10mg

고혈압 · 고지혈증 복합치료제

【원료약품 및 그 분량】 - 1정 중 -

아토르바스타틴칼슘수화물(USP) 10.85mg(아토르바스타틴으로서 10mg)
암로디핀베실산염(EP) 6.94mg(암로디핀으로서 5mg)

※ **원색의 타원형 필름코팅제**

【효능 · 효과】

이 약은 두 약물(암로디핀(에스암로디핀)과 아토르바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

※ 암로디핀(에스암로디핀)

1. 고혈압, 관상동맥의 고경색(해인정형형심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형형심증)에 의한 심근성 허혈증
2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만인 아닌 환자의
- 협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소
- 관상동맥 혈관재상술에 대한 위험성 감소

※ 아토르바스타틴

1. 다음의 심혈관계 질환에 대한 위험성 감소
 - 1) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험 요소(연령, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 초기 관상동맥 심질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의
 - 가. 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 나. 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 다. 혈관재상술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
 - 2) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험 요소(만약병증, 일부민 노, 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. 비지명적 심근경색증에 대한 위험성 감소
 - 나. 지명적 및 비지명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
 - 다. 혈관재상술에 대한 위험성 감소
 - 라. 울혈성심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
 - 마. 협심증에 대한 위험성 감소
2. 완발성 고콜레스테롤혈증(이형정형 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apoB-48 단백질, 트리글리세리드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 시이오벌의 보조제
3. 혈청 트리글리세리드가 상승된 환자(Fredrickson Type IV)의 시이오벌보조제
4. 시이오벌에 적절한 반응을 하지 않는 완발성 이상배타지질단백혈증(Fredrickson Type III)
5. 동형정형 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제(예, LDL-성분채집술)와 병용하거나, 이런 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

【용법 · 용량】

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

※ 암로디핀(에스암로디핀)

성인 : 암로디핀(에스암로디핀)으로서 1일 1회 5(2.5)mg을 경구투여하여 환자의 반응에 따라 1일 최고 10 (6)mg까지 증량할 수 있습니다. 증상에 따라 적절히 증감합니다.

※ 아토르바스타틴

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

1. 완발성 고콜레스테롤혈증(이형정형 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 시작 할 수 있습니다. 이 약은 1일 1회 10mg ~ 80mg의 용량범위로 투여하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투여할 수 있습니다.
 - 이 약의 초회용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투약시작 및/혹은 용량조정 후, 2 ~ 4주 안에 지질수치들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 합니다.
2. 동형정형 가족형 고콜레스테롤혈증 환자
 - 이 약의 투여용량은 1일 1회 10mg ~ 80mg으로, 다른 지질저하 치료법에, LDL 성분채집술)과 병행하거나, 다른 지질저하 치료법이 불가능한 경우엔 이 약을 투여합니다.
3. 심부전환자
 - 심장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤을 저하효과에 영향을 미치지 않으므로 용량을 조절할 필요가 없습니다.
4. 고령자
 - 70세 이상의 고령자에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 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 아미노전달효소치의 상승이 정상 상한치의 3배 이상 지속되는 환자, 담즙관비정지 및 농병증 환자
- 3) 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 여성출산이 가능한 연령의 여성에 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여합니다.) 및 수유부
- 4) 간질환 환자
- 5) 중증의 대동맥판협착증 환자
- 6) 쇼크환자(심장성 쇼크 포함)
- 7) 중증의 저혈압 환자
- 8) 심근경색 발생 후 1개월 이내인 환자
- 9) 불안정협심증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 1) 중증의 신기능장애(환자투석을 해야 하는 심부전 환자 포함)
- 2) 고령자
- 3) 알코올 중독자 및 상당량의 알코올을 섭취하는 경우 또는 간질환이 있거나 그 병력이 있는 환자(이상 반응형 참조)
- 4) 다음과 같은 혈문곤증해에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 크레아티닌키아제(Cr) 수준을 측정하여 신중히 투여해야 합니다.
 - 1) 신기능 손상 또는 신장애 병력이 있는 환자
 - 2) 감당능가능저하증 환자
 - 3) 유전성 근육이성의 개년병력 또는 가족력이 있는 환자
 - 4) 스타틴계열이나 피브레이트계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
 - 5) 간질환의 병력이 있거나 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
 - 6) 70세를 초과하는 노인으로 혈문곤증해증의 소인이 있는 환자
- 5) 급성 심부전 환자
- 6) 고혈압위기 환자
- 7) 경증 ~ 중증도의 간기능장애 환자

3. 이상반응

고혈압과 고지혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 1,032명의 환자를 대상으로 이 약(암로디핀/아토르바스타틴 복합제)의 안전성을 평가하기 위한 이중맹검, 위약대조시험을 수행한 결과, 이 약에서나 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았습니다. 이상반응은 암로디핀 및 아토르바스타틴에서 이전에 보고된 것과 유사하였습니다.

일반적으로, 이 약은 내약성이 좋았습니다. 대부분에서 이상반응은 경증 혹은 중증도로 나타났습니다. 대조 임상시험에서, 이상반응 혹은 실험실적 이상으로 인한 시험의 중단은 위약에서 4.0%, 암로디핀/아토르바스타틴 복합제 투여 군에서 5.1%로 나타났습니다. 아래에 명시된 정보는 암로디핀 및 아토르바스타틴 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것입니다.

암로디핀의 수집된 정보

- 1) 암로디핀은 내약성이 좋습니다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같습니다.
 - (1) 혈관계 : 홍조
 - (2) 전신 : 피로, 부종
 - (3) 심혈관계 : 심계항진
 - (4) 신경계 : 어지럼, 두통, 졸음
 - (5) 소화기계 : 복통, 구역
- 임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적 검사 이상은 관찰되지 않았습니다.
- 2) 암로디핀의 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같습니다.
 - (1) 전신 : 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가감소
 - (2) 혈관계 : 저혈압, 혈관염
 - (3) 신경계 : 근육긴장형진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 이상미각, 진전, 추체외로 장애
 - (4) 생식기계 : 발기부전, 여성형 유방증
 - (5) 소화기계 : 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 체온 비후, 잇몸종식, 췌장염, 구토
 - (6) 대사/영양 : 고혈당
 - (7) 근골격계 : 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
 - (8) 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증
 - (9) 정신계 : 불면, 기분변화
 - (10) 호흡기 : 기침, 호흡곤란, 비염
 - (11) 피부/부속기계 : 탈모, 다한증, 자색반병, 피부 변색, 두드러기
 - (12) 감각기계 : 귀에서 소리가 나, 시각장애
 - (13) 비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
 - (14) 간담도계 : 간염, 황달, 간초상기의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙유체성과 관련이 있었습니다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확합니다.

(5) 드물게 가려움증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었습니다.

(3) 다른 알레르겐치단제에 대한 민감자이로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었습니다. : 심근경색, 부정맥(서맥, 심실빈맥, 심방세동 포함), 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었습니다.

- (1) 심혈관계 : 때때로 혈압강하, 동맥지단 또는 방실지단, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있습니다.
- (2) 소화기계 : 때때로 심오부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있습니다.

(3) 피부 : 드물게 피부홍통증, 반점성, 구진성 발진 등이 나타날 수 있습니다.

(4) 기타 : 때때로 두중감, 열감, 내당력하락, 식욕 등이 나타날 수 있습니다.

아토르바스타틴에서 수집된 정보

- 1) 아토르바스타틴은 일반적으로 내약성이 좋습니다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었습니다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2% 미만의 환자에서 발생하였습니다. 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 16,066명의 환자(아토르바스타틴 투여군 8,765명 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 중단하였습니다.
- 2) 위약 대조임상연구에 참여한 환자 중 아토르바스타틴과 관련한 가장 흔한 이상반응(1% 이상)은 다음과 같습니다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아닙니다.
 - (1) 전신 : 무력감
 - (2) 감염 : 코인두염
 - (3) 대사계 : 고혈당증
 - (4) 소화기계 : 소화불량, 구역, 복부팽만(헛배부름), 변비, 설사, 복통
 - (5) 호흡기계 : 인후두 통증, 코피
 - (6) 정신/신경계 : 두통, 불면증
 - (7) 근골격계 및 결합조직 : 근육통, 관절통, 사지통, 근 · 골격계 통증, 근육연축, 관절염증
 - (8) 검사 : 간기능 검사이상, 혈중 CK 증가

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

- (1) 정신신경계 : 악몽
- (2) 안구이상 : 시야 흐림
- (3) 귀 및 미로 : 이명
- (4) 소화기계 : 구토, 복부 불쾌, 간염, 췌장염, 담낭염, 담낭염성, 담낭염성성황, 간기능 검사치 이상(혈청 ALT 수치)의 상승, 위장염, 장염, 구강건조, 직장출혈, 신도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭염, 구순염, 위 · 십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 지루성, 이금주증(배설 뒤 남는 통증)
- (5) 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 비출혈
- (6) 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 어지럼, 광과민증, 졸음, 건망증, 비정상골, 성욕감소, 감정 불안증, 운동불조실성, 시정, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장형진
- (7) 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육파괴, 근염, 근괴환, 관절염, 전염병, 전염병, 근육력증, 목의 통증, 간구축, CK 상승, 혈중 아미요로빈산상
- (8) 피부 및 피부조직 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양
- (9) 비노생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야뇨증, 부고환염, 유방 섬유성, 질출혈, 일부민노, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 오실균, 요 저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 전색노
- (10) 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
- (11) 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 혈관부종, 흉통, 협심증, 열, 경부강직, 전신부종
- (12) 특수감각 : 악시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착색증, 시각이상, 미각이상
- (13) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
- (14) 내분비 : 테스토스테론 저하, 플리나스테라아제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방증
- (15) 신장 : 칼륨결핍, BUN상승
- (16) 기타 : 뇌경색, 동계, 빈맥
- (17) 검사 : 소변 중 백혈구 양성

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

- (1) 전신 및 투여부위 이상 : 가슴통증, 권태감, 피로
- (2) 근골격계 : 관절통, 혈문곤증해, 요통, 간파열, 연막개성, 과사성 근육병증, 동통증, 근육염
- (3) 신경계 : 감각저하, 이상미각, 기억상실증, 어지럼
- (4) 소화기계 : 췌장염
- (5) 피부 및 피부조직 : 물집성 발진, 다형 홍반, 독성표피괴사증, 피부점막인 증후군(스티븐스-존슨 증후군), 혈관부종
- (6) 대사 및 영양장애 : 말초부종, 체중증가
- (7) 면역계 : 알레르기 반응(아나필락시스)

5) 혈청 CK 수치(정상범위의 3배 이상의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1% 발생한다 비하여 아토르바스타틴은 2.5% 발생하였습니다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4%에서 나타났습니다. 이 환자 중 0.1%는 근육통, 민감성 또는 식약증 등을 보였습니다.

- 6) 간에 대한 영향 : 이 약 투여 후 21기는 이상, 황달, 전적성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다. 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 같이 혈청아미노전달효소의 증가(정상상한치의 3배 이상)가 아토르바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었습니다. 이러한 상승은 용량 비례적이었고, 가역적이었습니다. 치료 시작 전 21기는 검사를 해야 하며, 그 이후 주기적으로 21기는 검사를 하여야 합니다. 간소상의 증상증후를 보이는 환자의 경우 21기는 검사를 실시하여야 합니다. 아미노전달효소치의 증가를 보이는 환자는 이러한 비정상치가 해소될 때까지 모니터링하여야 합니다. 시판전 및 시판 후 임상시험에서 아토르바스타틴을 10mg, 20mg, 40mg, 80mg 투여 후 21기에 대한 모니터링이 이루어졌습니다. 혈청 아미노전달효소치의 2배적인 증가(정상상한치의 10배) 이상 증가는 2번 이상 나타났거나 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7 %에서 발생하였습니다(10mg 투여군 0.2%, 20mg 투여군 0.2%, 40mg 투여군 0.6%, 80mg 투여군 2.3%). 혈청 아미노전달효소치의 증가는 일반적으로 황달, 다른 임상 증상 또는 중후와 연관되지 않았습니다. 아토르바스타틴의 용량감소, 일시적인 투여중단 또는 투여 중단 시 아미노전달효소치는 투여전의 수치로 회복되었습니다. 대부분의 환자들은 후유증 없이 감소된 용량의 아토르바스타틴으로 치료를 계속하였습니다. 아미노전달효소치, ALT 혹은 AST가 정상상한치의 3 배 이상 증가한 경우 아토르바스타틴의 투여용량을 감소시키거나 투여를 중단하여야 합니다. 아토르바스타틴은 알코올남용(과다복용) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중히 투여하여야 합니다.

다. 혈청성 간질환 또는 설명되지 않는 혈청아미노전달효소치의 상승이 지속되는 환자에게는 아토르바스타틴을 투여하지 않습니다.

- 7) 근골격계에 대한 영향 : 아토르바스타틴을 투여한 환자에서 근육통 및 단순한 근질환이 보고된 바 있습니다. CK치의 상승이 나타나는 모든 환자에서 근질환(CK가 정상상한치의 10배 이상 증가하며 근육통, 환산, 근긴장, 근위약 등이 나타나는 것으로 정의됨) 발생는지 고려하여야 합니다. 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근위약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육 하여야 합니다(특히 무리, 근육의 열을 동반하는 경우). 아토르바스타틴은 CK치가 현저하게 상승하거나, 근질환이 진단 또는 의심되는 경우 투여를 중단하여야 합니다.

이 약물들의 대부분은 CYP-450 3A4 대사 및/혹은 약물수송을 저해합니다. 아토르바스타틴은 CYP-450 3A4에 의해 생체내 변환됩니다. 마크로라이드계 항생제 및 아즐게 항진균제는 이 약과 병용 투여시 신중하여야 합니다. 이 계열에서 약물치료 동안 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피르비산, 우도제, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 테라프레비르, 보세토프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사쿠나비르/리토나비르 복합제, 로피나비르/리토나비르 복합제, 티프나비르/리토나비르 복합제, 다루나비르/리토나비르 복합제, 포스토프레비르/리토나비르 복합제 포함), 니코틴산, 아즐게 항진균제, 콜기신과 병용투여 시 증가됩니다. 피르비산의 투여도, 혹은 지질변화용량의 니코틴산과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주기간격에 모니터링 하거나, 근육통, 근긴장 또는 근위약(특히 투여초기) 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량증량을 위한 적정 기간과 관련된 증상 및 중후를 주기간에 모니터링해야 합니다. 따라서 위에서 기술된 약물들과 아토르바스타틴의 병용투여시 아토르바스타틴의 시작 용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 합니다. 푸르니산을 투여하는 동안에는 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 적합할 수 있습니다. 주기적인 CK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근질환의 발생을 막는다는 확신은 없습니다. 이 약은 아토르바스타틴 성분에 의해 CK를 상승시킬 수 있습니다. 이 계열의 다른 약물들과 마찬가지로, 미오글로빈뇨 증으로 인한 이차적 신기능 부전이 혈문곤증해증을 유발하는 경우가 드물게 나타났습니다. 신기능 부전에 대한 병력은 혈문곤증해증 발현의 위험인자가 될 수 있습니다. 이런 환자들에게 근골격계 영향에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있습니다. 급성 및 심각하게 여겨지는 근질환 또는 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능부전의 발전을 쉽게 하는 위험인자(중증의 급성간염, 저혈압, 주로 근육통, 외상, 심각한 대사장애, 내분비 및 전해질 장애, 체어되지 않는 발작)가 있는 환자는 이 약의 투여를 일시적으로 보류 또는 중단하여야 합니다.

8) 내분비계 비출증 : 관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월내 비출증이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,737명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(post-hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80mg 투여군에서 출혈성 비출증의 발현이 높다는 보고가 있었습니다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 비출증이 있던 환자군에서 그 위험성이 높아진 것으로 보여집니다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나, 아토르바스타틴 80mg 투여 환자에서 전체 비출증(아토르바스타틴 투여군 266명 대 위약군 311명) 발생 빈도와 관상동맥 심질환의 발병(아토르바스타틴 투여군 123명 대 위약군 204명)은 위약군보다 더 적게 나타났습니다.

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

10) 국내에서 시판 후 6년 동안 실시한 사용성적 조사결과와 다음과 같습니다.

- (1) 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78%(205/11,535)로 보고되었습니다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타내지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7예, 안면홍조 4예, 비단백질성 단백뇨, 체중증가, 비단백질성 증가가 각각 1례씩 보고되었습니다.
- (2) 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상 반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%(97/2,625)로 보고되었습니다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타내지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7예, 안면홍조, 체중증가, 비단백질성 증가가 각각 1례씩 보고되었습니다.
- (3) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
 - (1) 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
 - (2) 호흡기계 : 특히 장투여시 간지성 폐질환과 같은 예외적 사례
 - (3) 비노생식기계 : 성적 기능이상
 - (4) 내분비계 : 당뇨병 · 빈뇨는 위험인자 존재여부에 따라 다릅니다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
 - (5) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었습니다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 나타났습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(약수 년) 및 중증개선(중증이 3주)은 편차가 있습니다.

4. 일반적 주의

암로디핀과 아토르바스타틴에 대한 정보에 근거하여 볼 때 알라딘은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지는 않는 것으로 보입니다.

암로디핀

- 1) 심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) II, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기적 위약대조시험(PARASE-2)에서 암로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화에도 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었습니다.
- 2) 간기능 손상환자에 대한 투여 : 모든 질환체절차(단제와 미한가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전 환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았습니다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.
- 3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완전한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다

른 혈당합자제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.

4) 호교발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없습니다.

아토르바스타틴

1) 성별 : 여성의 경우 아토르바스타틴의 농도는(Cmax는 약 20% 높고 AUC는 약 10% 더 낮음) 남성과 차이가 있습니다. 이러한 차이점은 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었습니다.

2) 신부전 : 신장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테를 저하효과에 영향을 미치지 않습니다.

3) 간부전 : 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성질환(Child-Pugh Class B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약 11배) 증가하였습니다. 이 약을 포화하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었습니다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단합니다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않습니다.

4) 간염 : 이 약의 투여 후 전적성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 오심, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야합니다.

5) 기생충여 : 이 약을 투여 받는 기생충은 이 약물을 투여 받는 동안 적절한 피임법을 사용하여 합니다.

6) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기간 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생상성 기침 및 일반적인 건강의 악화회로, 체중감소 및 발열가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발진이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 합니다.

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

8) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당 증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스타틴 제제의 혈당성 위험성 감소효과와는 이러한 위험성을 상하으로는 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자중곡혈당 당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 총콜레스테롤 수치 상승, 고혈압들은 진료자침에 따라 임상적 및 실험실 수치치 모니터링을 실시해야 합니다.

5. 상호작용

아토르바스타틴 10mg과 아토르바스타틴 80mg을 건강한 지원자에서 투여하여 실시한 약물-약물 상호작용 시험결과, 이 두 약물의 병용투여시 아토르바스타틴의 약동학은 영향을 받지 않았습니다. 아토르바스타틴 20mg과 아토르바스타틴의 Cmax는 영향을 받지 않았으나(Cmax 91% : 90% 신뢰구간, 80 ~ 103%), AUC는 18%정도 증가(AUC 118, 90% 신뢰구간, 109 ~ 127%)하였습니다. 다른 약물들과 아토르바스타틴/아토르바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 아토르바스타틴과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.

아토르바

1) 아토르바스타틴은 타이피드제, 이노제, 알파치탄제, 베타차탄제, ACE 저해제, 작용시간이 긴 질산염 제제, 니트로글리세린, 살하정, 비스타로이드성 소염진통제(NSAID), 항생제, 경구 혈당강화제와 병용 시 안전하 있습니다.

2) 사람혈청을 이용한 실험실적 자료는 아토르바스타틴이 디곡신, 페니토인, 와르파린, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여줍니다.

3) 지용수소 : 20명의 건강한 지원자에서 240mL의 지용수소와 아토르바스타틴 10mg의 단회병용투여는 아토르바스타틴의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았습니다. 이 시험에서 아토르바스타틴 수 대사경로의 CYP3A4에서의 유전적 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았습니다. 따라서, 아토르바스타틴은 자 몸나 지용수소와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈당강화효과의 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않습니다.

4) 단트롤렌(주요) : IV를 통해 배라파린 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었습니다. 아토르바스타틴과 단트롤렌의 동시투여는 피해야합니다.

5) 비클로펜 : 혈압강화 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여합니다.

6) 클레리트로마시산 : 클레리트로마시산은 CYP3A4 저해제입니다. 클레리트로마시산을 이 약과 병용투여시 지혈압의 위험이 증가하였습니. 이 약과 클레트로마시산은 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장됩니다.

7) 다른 약물들이 아토르바스타틴에 미치는 영향

1) 시메티딘 : 아토르바스타틴과 병용투여 시 아토르바스타틴의 약동학에 영향이 없었습니다.

2) 알루미늄/마그네슘(제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 아토르바스타틴과 병용투여 시 아토르바스타틴의 약동학에 유의한 영향이 없었습니다.

3) 실데나필 : 원발성 고혈압환자에서 실데나필 100mg 단회용량의 투여는 아토르바스타틴의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았습니다. 아토르바스타틴과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압하강효과를 나타냅니다.

4) CYP3A4 저해제 : 고령의인(69세 ~ 87세) 고혈압환자에서 일일 딜타제틴 180mg과 아토르바스타틴 5mg의 병용투여는 아토르바스타틴의 전신노출을 57%까지 증가시켰습니다. 건강한 지원자인 18 ~ 43세에서 에리트로마시산의 병용투여는 아토르바스타틴의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않습니다(AUC의 22% 증가, 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지 않았습니다. 고려하여 약동학적 변화가 더 나타날 수 있습니다. 강력한 CYP3A4 저해제에, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비리가 아토르바스타틴의 혈장 농도를 딜타제틴과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없습니다. 아토르바스타틴은 CYP3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여합니다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로 부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없습니다.

5) CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제에서 아토르바스타틴에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았습니다. CYP3A4 유도제에, 리팜피신, 세프트 존스 윌트(hypericum perforatum), 카르바마제핀, 페노바르탈, 페니토인, 포스페니토인, 프리미돈의와 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여합니다.

8) 아토르바스타틴이 다른 약물들에 미치는 영향

(1) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80mg과 아토르바스타틴 10mg을 반복 병용투여 시 아토르바스타틴의 항 지동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었습니다.

(2) 디곡신 : 정상인 지원자에게 아토르바스타틴과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었습니다.

(3) 에티올(알코올) : 10mg 아토르바스타틴의 단회 및 반복투여시 알코올의 약동학에 유의적인 변화가 없었습니다.

(4) 와르파린 : 아토르바스타틴과 와르파린의 병용투여 시 와르파린-프로토폴빈 반응시간에 영향이 없었습니다.

5) 시클로스포린 : 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었습니다.

(6) 타크로리무스 : 이 약과 병용투여시 타크로리무스의 혈중농도가 증가 위험이 있으므로 타크로리무스 치료 받는 환자에게 이 약 투여시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스의 독성을 최소화 해야 합니다.

(7) 심바스타틴 : 아토르바스타틴 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77% 증가시켰습니다. 아토르바스타틴을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20mg까지입니다.

아토르바스타틴

1) 다른 HMG-CoA환원효소 저해제로 치료 중에 면역억제제(예, 시클로스포린), 피브릭산 유도제에, 겐피브로질, 에스트로마시산, 이눌레 항진균제 혹은 지질변화 용량의 다른 스타틴 등과 병용투여시 간질성의 위험이 증가 되었습니다. 이런 종류의 많은 약물이 CYP-450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수송을 저해합니다. 아토르바스타틴은 CYP-450 3A4에 의해 대대됩니다.

2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제에, 시클로스포린과 병용투여시 이 약의 생체 이용율을 증가시켜서 관찰함과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킵니다.

3) 이 약을 CYP-450 3A4 억제제시클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 이눌레 항진균제 및 HIV 프로테아제와 투여할 경우 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 합니다. 아토르바스타틴에 대한 CYP-450 3A4 유도제에, 리팜피신 또는 페니토인의 영향에 대하여는 알려진 바 없습니다.

4) 이 약을 CYP-450 3A4 유도제와 병용 투여시에, 에페라렌트, 리팜피신 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP-450 3A4 유도 및 heparocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈중 농도가 유 의하게 감소합니다.

5) 이 약과 혈당강화제 또는 혈당강화제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아직 모든 제제의와 상호작용에 대해 연구된 것은 아닙니다.

6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대체제는 OATP1B1 수송체의 기질입니다. OATP1B1 저해제에, 시클로스포린는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있습니다. 아토르바스타틴 10mg과 시클로 스포린 5.2mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 노출을 77배 증가시켰습니다.

7) 디곡신 : 아토르바스타틴 10mg과 디곡신을 수회용량 병용시 혈청디곡신의 혈청 디곡신의 농도는 영향을 받지 않습니다. 그러나, 80mg 아토르바스타틴을 디곡신과 수회용량 병용 투여 후 혈청상태의 혈청 디곡신 농도는 약 20%정도 증가되었습니다. 디곡신 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 합니다.

8) 에리트로마시산, 클레리트로마시산 : 건강한인 경우 아토르바스타틴과 CYP-450 3A4 억제제로 알려진 에리트로마시산(1일 1회 500mg) 또는 클레리트로마시산(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였습니다. 그러므로 클레리트로마시산을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 합니다.

9) 경구피임제 : 노르에티나드론 및 에티날레스테디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티나드론 및 에티날레스테디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였습니다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 합니다.

10) 콜레스테롤-콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌습니다. 그러나 이 약제들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테를 저하효과는 증가하였습니다.

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

12) 와르파린 : 와르파린과의 병용투여시 경구 항응고제 효과와 출혈의 위험도를 증가시켰습니다. NR의 모니터링을 더 자주 하여 경구 항응고제의 용량 조절 여부를 결정해야 합니다.

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

14) 인티피린 : 아토르바스타틴은 인티피린의 약물동태에 영향미치 지 않기 때문에 같은 CYP-450 동종효소를 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않습니다.

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

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

17) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의적 영향이 없었습니다.

18) 프로테아제저해제 : 아토르바스타틴과 CYP-450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프로테아제저해제에, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)와의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도를 2 ~ 5배 증가시키는 것과 관련이 있는 것으로 나타났습니다. 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간헐적 프로테아제 억제제 텔라파리비어와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었습니다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 티르라노비어와 리토나비어 병용요법 또는 간헐적 프로테아제 억제제 텔라파리비어를 투여하여 환자에게 이 약의 병용은 피해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비어와 리토나비어 병용요법으로 투여하는 환자에서 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 사퀴나비어와 병용요법, 다 루나비어와 리토나비어 병용요법, 포스프레나비어, 또는 포스프레나비어와 리토나비어를 병용요법으로

투여받는 환자에게는, 이 약 용량이 20mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 합니다.

네플리타제를 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40mg을 제한되고, 이 약의 필요 최소 용량이 적을될 수 있어 적절한 임상경각이 권장됩니다.
보세프레비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 230배, 266배 증가하였습니다. 보세프레비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안됩니다.

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

20) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴(20 ~ 40 mg)과 이트라코나졸(200mg)과의 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC증가와 연관되었습니다. 그러므로 이트라코나졸을 투여받는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 합니다.

21) 지용수소 : 지용수소는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 지용수소 섭취량이 지나칠 경우위하 1L 이상) 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다. 아토르바스타틴에 대한 임상량의 지용수소하루에 250mL 한잔의 영향은 아주 적으며(HMG-CoA 환원효소의 AUC 억제적 용을 3%, 증가, 임상적으로 무관합니다.

22) 푸티다신 : 비록 아토르바스타틴과 푸티다신과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 황문근공해증과 같은 중증의 근육 이상이 보고되었습니다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있습니다.

23) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 아토르바스타틴과 콜키신의 병용투여에서 관찰됨이 보고되었습니다. 따라서, 아토르바스타틴과 콜키신의 병용 투여시 주의하여 투여합니다.

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

25) 겐피브로질 : 겐피브로질과 HMG-CoA 환원효소 저해제를 병용투여하였을 때 병증/황문근공해증 위험성이 증가하기 때문에 병용투여는 피해야 합니다.

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

27) 니코티산 : 니코티산과 아토르바스타틴을 병용투여하였을 때 골격근 효과 위험성이 증가될 수 있으므로, 아토르바스타틴 용량 감소를 고려해야 합니다.

6. 일부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 아토르바스타틴 성분으로 인해 일부 또는 임신하고 있을 가능성의 여성에 사용을 금합니다. 임신할 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 강하여야 합니다. 콜레스테롤과 그 파생물질은 배아의 성장에 매우 중요하므로 HMG-CoA 환원효 억제제의 잠재적인 위험이 임신기간 동안 스타틴 치료로부터 기대되는 혜택보다 더 큼니다. 이 약의 임신가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에만 가임 연령의 여성에게 투여하며, 치료 도중에 임신사실이 발견되면 즉시 치료를 중지시키고 태아에 대한 위험성을 알려야 합니다.

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

3) 일부 및 수유부에 대한 아토르바스타틴 안전성은 확립되지 않았습니다. 인체에 대한 권장 최대용량의 50배에 해당하는 용량의 아토르바스타틴 투여한 랫드에서 분만하면 및 임신이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았습니다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 철합 치료 가 대체 및 태아에 큰 위험을 줄 줄경에만 투여가 권장됩니다. 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장됩니다. 이 약을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었습니다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않습니다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약은 고령자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않습니다. 아토르바스타틴과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 정보는 아래와 같습니다.

1) 아토르바스타틴 : 일반적인 용량을 투여하는 것이 권장됩니다. 아토르바스타틴을 고령자 및 젊은 연령의 환자에게 비슷한 용량으로 투여 시, 내약성이 동일하게 양호합니다.

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

9. 과량투여시의 처리

이 약을 인체에 과량 투여한 자료는 없습니다.

아토르바스타틴 및 아토르바스타틴의 광범위하여 혈청 단백질결합 때문에, 혈액투석이나 아토르바스타틴의 청소율에 유의하게 도움을 주는 것 같지는 않습니다.

1) 아토르바스타틴 : 심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었습니다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇼크상태에 이르게 되거나 쇼크가 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었습니다. 건강한 지원자에게 아토르바스타틴 10mg을 투여한 즉시 수컷 20인 루카지 활성화탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 아토르바스타틴 흡수가 유의하게 감소되었습니다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있습니다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 물체에서 높게 유지하여 혈액동과 같은 순환체와 및 요배설통을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보 조요법을 필요로 합니다. 혈관수축제 투여를 금기하는 특별한 환자가 아니라면, 혈관긴장도 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있습니다.

칼슘채움저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있습니다. 아토르바스타틴은 단백질결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않습니다.

2) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없습니다. 과량 복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요 시 대증요법을 시행하여야 합니다. 간 기능 검사 및 혈청 CK치를 모니터링하여야 합니다. 아토르바스타틴은 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않습니다.

10. 기타

전임상 자료

아토르바스타틴과 아토르바스타틴의 조합이 고정된 연구는 실행된 바가 없습니다.

1) 발암성

(1) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day를 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았습니다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였으나(마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배)*. * 환자의 체중 50kg 기준

(2) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴을 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량(80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC₀₋₂₄를 기준으로 8 ~ 16배 고용량을 사용한 랫드 실험에서 발암성이 없었습니다. kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포 선종, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였습니다. 전신노출은 AUC₀₋₂₄에 기준 6 ~ 11배 높았습니다. 이 계열의 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫드에서 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12 ~ 126 배 반복투여에서 종양을 유발하였습니다.

2) 돌연변이성

(1) 아토르바스타틴 : 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 염색체 수치에 영향을 미치지 않았습니다. (2) 아토르바스타틴 : 4종의 시험관내 시험 및 인체의 시험에서 이 약은 대사활성들의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성은 보이지 않았습니다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 헨스드 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었습니다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 헨스드 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의하게 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었습니다.

3) 생식능력 이상

(1) 아토르바스타틴 : 10mg/kg/day(용량까지)의 아토르바스타틴(mg/m²기준으로 임상 최고 권장용량인 10mg의 8배)*으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 생식능력에 대한 영향은 나타나지 않았습니다. * 환자의 체중 50kg 기준

(2) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴을 kg당 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫드 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫드에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었습니다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100 ~ 140배 용량이었습니다. 수컷 랫드에 대한 생식독성 실험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자 수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상성이 증가되었습니다. 10mg/kg, 40mg/kg, 120mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정맥 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었습니다.

4) 중추신경계 독성

아토르바스타틴 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시간경변성(망막질환) 성상의 알라빈증을 유발합니다.

(1) 120mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배로 3개월간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었습니다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시상강 공포형성이 관찰되었습니다.

(2) 2년간 시험의 수컷 개(2마리 : 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 단회 강직성 경련이 관찰되었습니다.

(3) 중추신경계 혈관손상혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백질 침윤이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서 관찰되었습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사해인원이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

【포장단위】 자포장단위용 **【저장방법】** 기밀용기, 실온(1 ~ 30℃)보관 **【사용기간】** 제조일로부터 36개월

제조의뢰자 : 대웅바이오(주) / 경기도 안성시 공단로 69
제 조 자 : 한국콜마(주) / 세종특별자치시 전의면 신안길 245

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지나거나 변질·변태·오염되었거나 손상된 의약품은 공정거래위원회(고시소비자 분쟁해결조)에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불 받으실 수 있습니다.

※ 이 첨부서는 개정 연월일 후 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.
※ 대웅바이오 홈페이지(www.dbwoongbio.co.kr) / 소비자 상담 전화번호(080-789-0787)

대웅바이오

작성 연월일 : 2010. 05. 04
최종 개정 연월일 : 2015. 07. 01

※ 이 첨부서는 개정 연월일 후 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.
※ 대웅바이오 홈페이지(www.dbwoongbio.co.kr) / 소비자 상담 전화번호(080-789-0787)

작성 연월일 : 2010. 05. 04
최종 개정 연월일 : 2015. 07. 01

※ 이 첨부서는 개정 연월일 후 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.
※ 대웅바이오 홈페이지(www.dbwoongbio.co.kr) / 소비자 상담 전화번호(080-789-0787)

작성 연월일 : 2010. 05. 04
최종 개정 연월일 : 2015. 07. 01

※ 이 첨부서는 개정 연월일 후 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.
※ 대웅바이오 홈페이지(www.dbwoongbio.co.kr) / 소비자 상담 전화번호(080-789-0787)

작성 연월일 : 2010. 05. 04
최종 개정 연월일 : 2015. 07. 01

※ 이 첨부서는 개정 연월일 후 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.
※ 대웅바이오 홈페이지(www.dbwoongbio.co.kr) / 소비자 상담 전화번호(080-789-0787)

작성 연월일 : 2010. 05. 04
최종 개정 연월일 : 2015. 07. 01

※ 이 첨부서는 개정 연월일 후 변경된 내용은 대웅바이오 홈페이지에서 확인하실 수 있습니다.
※ 대웅바이오 홈페이지(www.dbwoongbio.co.kr) / 소비자 상담 전화번호(080-789-0787)

작성 연월일 : 2010. 05. 04
최종 개정 연월일 : 2015. 07. 01