

노토바정 5mg/10mg 5mg/20mg

우수의약품
KGMP 적격인증제품

(알로디핀 하이드로바스타틴)

【원료약품 및 그 분량】1정중

<5mg/10mg>	아토르바스타틴칼슘염무수물 (별규) <아토르바스타틴으로서 10mg> ······ 1037mg
	알로디핀베실산염 (EP) <알로디핀으로서 5mg> ······ 694mg
<5mg/20mg>	아토르바스타틴칼슘염무수물 (별규) <아토르바스타틴으로서 10mg> ······ 2074mg
	알로디핀베실산염 (EP) <알로디핀으로서 5mg> ······ 694mg

【성상】 흰색의 다원형 필름코팅정

【용용, 효과】

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

· 알로디핀

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

2. 최근 혈관조영술로 관상동맥질환이 확인된 환자도 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만인 아닌 환자

· 협심증으로 인한 입원의 위험성을 감소

· 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소

· 아토르바스타틴

1. 다음의 심혈관계 질환에 대한 위험성감소

1) 관상동맥 질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 질환환의 다중위험 요소 (55세 이상, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 또는 조기 관상동맥 질환의 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 질환환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 질환환의 다중위험 요소 (당뇨병증, 알부민노, 흡연, 또는 고혈압 등) 가 있는 제2형 당뇨병 환자의

가. 심근경색증에 대한 위험성 감소

나. 뇌졸중에 대한 위험성 감소

3) 관상동맥 질환환에 대한 임상적 증거가 있는 성인 환자의

가. 비지침적 심근경색증에 대한 위험성 감소

나. 지령적 및 비지침적 뇌졸중에 대한 위험성 감소

다. 혈관재생술에 대한 위험성 감소

라. 혈혈심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소

마. 협심증에 대한 위험성 감소

2. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형집합 가족형 및 비가족형) 및 복합형 (혼합형) 이상지질혈증 (Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상등한 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제

3. 리콜리 트리글리세라이드가 상등한 환자 (Fredrickson Type IV) 의 식이요법보조제

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

5. 동혈형성 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 지질저하제 (예, LDL-apheresis) 와 병용하거나, 이런 지질저하제로의 치료가 불가능한 경우

【용용, 용량】

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

· 알로디핀

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

· 아토르바스타틴

알로디핀과 아토르바스타틴을 투여한 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형집합 가족형 및 비가족형) 및 복합형 (혼합형) 이상지질혈증 환자 (Fredrickson Type IIa 및 IIb형)

· 약의 권장 초기 용량은 1일 1회 10mg이다. 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. · 약은 1일 1회 10mg~80mg의 용량범위에서 투여하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투여할 수 있다. · 약의 초기용량 및 유지용량은 치료목표 및 반응 등을 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/또는 용량적정 후 2~4주간에 지질수치 들을 분석하고, 이에 따라 용량을 조정해야 한다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료용 용 평가시 LDL-콜레스테롤치를 사용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료용량을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.

2. 원발성 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

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

3. 심부전환자

심장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도가 1 DL-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, 알로디핀 및 디하이드로피리딘계 약물등 이 약의 구성성분에 관련된 환자

2) 중증의 간기능장애 환자, 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청 트랜스아미나제치의 상승이 지속 상한치의 3배 이상 지속되는 환자

3) 일부 및 수유부, 폐임계를 사용하지 않는 가임여성 알로디핀/아토르바스타틴을 출산이 가능한 연령의 여성에 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주어야 할 때 투여한다.

4) 간질환 환자

5) 중증의 대동맥판막질환 환자

6) 속환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 중증의 지혈할 환자

2) 무술을 해야 하는 신부전 환자

3) 고령자

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

5) 다음과 같은 혈관근육장애에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 크레아티닌포스파티드 키네이스 (CPK) 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다.

· 신기능 손상 또는 신장애가 악화되어 있는 환자

· 감작성기증저하증 환자

· 유전성 근육이상의 개인병력 또는 가족력이 있는 환자

· 스타틴계열이나 피브레이트 (fibrate) 계열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자

· 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우

· 70세를 초과하는 노인으로 혈관근육장애의 소인이 있는 환자

3. 이상반응

고혈압과 고지혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 1,092명의 환자들을 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 좋았다. 대부분에서 이상반응은 경증 혹은 중등도로 나타났다. 대조임상시험에서, 이상반응은 매우 심할 가능성이 낮은 정도의 환자에서 4.0%, 알로디핀/아토르바스타틴 복합제 투여 군에서 5.1%로 나타났다. 아래에 명시된 정보는 알로디핀 및 아토르바스타틴 각각의 성분에 대한 임상시험 및 시판후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 알로디핀에서 수집된 정보

1) 알로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 다음과 같다.

· 자율신경계: 통증

· 전신: 피로

· 심혈관계: 부종

· 중추 및 말초신경계: 허리증, 두통

· 소화기계: 복통, 오심

· 심박동: 심계항진

· 정신계: 졸음

임상시험에서 알로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실검치자 이상은 관찰되지 않았다.

· 아토르바스타틴

2) 알로디핀의 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

· 자율신경계: 구강건조, 발한 증가

· 전신: 무력, 요통, 편두통, 부종, 체중의 증가/감소

· 심혈관계: 저혈압, 실신

· 중추 및 말초신경계: 긴장항진, 지각감파/감각이상, 말초신경병증, 진전

· 내분비계: 여성형 유방

· 소화기계: 배변습관의 변화, 소화불량 (위염포함), 치은비후, 해당염, 구토

· 대사/영양: 고혈당

· 근육계: 관절통, 근육경련, 근육통

· 혈소판/출혈/응고: 자반병, 혈소판감소증

· 정신계: 발기부전, 불면, 기분변화

· 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염

· 피부/부속기: 탈모, 피부 변색, 두드러기

· 특수감각: 미각이상, 이명

· 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증

· 혈관계 (심장외): 혈관염

· 시각: 시각이상

· 백혈구/VES: 백혈구 감소증

간/담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙을 배설과 관련이 있었다. 입원이 필요한 만큼 중증이었던 일부 경우에는 알로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었다. 대부분은 짧은 경우에서는 알로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

· 드물게 소장증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

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

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

· 순환기계: 때때로 혈압강하, 동맥부종 또는 말초부종, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.

· 소화기계: 때때로 설사, 부종, 설사, 복통, 변비, 구토 등이 나타날 수 있다.

· 피부: 드물게 피부홍종증, 만점성 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

· 기타: 때때로 두통, 열감, 내당력저하, 쇠약 등이 나타날 수 있다.

○ 아토르바스타틴에서 수집된 정보

1) 아토르바스타틴은 일반적으론 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, 고장 (헛배부름), 변비, 설사, 복통

· 정신/신경계: 두통, 불면증

· 근육계: 근육통

3) 아토르바스타틴 임상연구 중 다음과 같은 부수적인 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.

· 소화기계: 구토, 간염, 황달, 담즙유체정착, 간기능검사치이상 (혈청 ALT 수치의 상승), 위장염, 장염, 입안건조, 적갈색변, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 당뇨병, 구순염, 위·십이지장 궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이립후종 (배설 뒤 남는 종물)

· 호흡기계: 기관지염, 비염, 폐렴, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 비출혈

· 신경계: 감각이상 (지각이상), 말초신경병증, 환각증, 광과민증, 졸음, 건망증, 비정상골, 성욕감소, 경골탈단골, 운동불조절, 사정, 안면마비, 파운동증, 우울증, 긴장항진

· 근골격계: 근육경련, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건관막염, 근무력증, 건구속, CPK 상승, 혈중 미오글로빈상승

· 피부 및 부속기: 소장증, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 기어, 피부부종

· 비뇨생식기계: 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방성선암, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 뇨 저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색증

· 대사 및 영양장애: 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진

· 전신이상 및 투여부위: 이차: 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종, 특수감각: 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 경각상신, 녹내장, 착후각, 미각상신, 미각도파

· 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈

· 내분비: 테스토스테론 저하, 코르티스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방

· 신장: 콩팥상승, BUN상승

· 기타: 외음염, 두개 압박

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

· 전신: 권태, 피로

· 근골격계: 관절통, 횡문근융해증, 요통, 건관염

· 신경계: 지각감파, 미각이상

· 피부 및 부속기: 수포성 발진, 다형성홍반, 중증성표피박리, 스티븐-존슨증후군

· 대사 및 영양장애: 말초부종, 체중증가

· 면역계: 알레르기 반응 (아나필락시스)

5) 혈청 크레아티닌 포스파티드 키네이스 (CPK) 수치 (정상범위의 3배 이상) 의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CnA 환원효소 억제제의 경우 3.1% 발생한다. 비하여 아토르바스타틴은 2.5% 발생하였다. 정상치 상한치의 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, 전적성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 중증화 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 다른 HMG-CnA 환원효소 억제제와 같이 혈청트랜스아미나제의 증가 (정상 상한치의 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. 간상승의 증상증후를 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 실시하여야 한다. 트랜스아미나제의 증가를 보이는 환자는 이러한 비정상치가 해소될 때까지 모니터링하여야 한다. 시판된 및 시판후 임상시험에서 아토르바스타틴은 10, 20, 40, 80mg 투여 후 간기능에 대한 모니터링이 이루어졌다. 혈청 트랜스아미나제치의 계속적인 증가/정상상한치 (ULN) 투여군 0.2%, 20mg 투여군 0.2%, 40mg 투여군 0.6%, 80mg 투여군 2.3%로 나타났다. 아토르바스타틴의 용량범위, 일시적인 투여중단 또는 투여 중단시 트랜스아미나제치는 투여전의 수치로 회복되었다. 대부분의 환자들은 투여중 휴약성 이상 증상을 나타내거나 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 발생하였다 (10mg 투여군 0.2%, 20mg 투여군 0.2%, 40mg 투여군 0.6%, 80mg 투여군 2.3%). 혈청 트랜스아미나제치의 증가는 일반적으로 황달, 다른 임상 용량의 아토르바스타틴으로 치료를 계속하였다. 트랜스아미나제치, ALT 혹은 AST가 정상상한치의 3배 이상 증가한 경우 아토르바스타틴의 투여용량을 감소시키거나 투여를 중단하여야 한다.

아토르바스타틴은 알코올농용량 (파나복용량) 또는 간질환의 병력이 있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청트랜스아미나제치의 상승이 지속되는 환자에게는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

7) 근골격계에 대한 영향: 아토르바스타틴을 투여한 환자에서 근육통 및 단순한 근질환이 보고되었다. CPK치의 상승이 나타나는 모든 환자에서 근질환 (CPK가 정상상한치의 10배 이상 증가하여 근육통 확산, 근간장, 근위약증이 나타나는 것으로 정의) 이 발생했는지 고려하여야 한다. 설명되지 않는 근육통, 근간장, 근위약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다 (특히 무거운 물건을 들거나 등반을 할 때). 아토르바스타틴은 CPK치가 현저하게 상승하거나, 근질환이 진단 또는 의심되는 경우 투여를 중단하여야 한다. HMG-CnA 환원효소 억제제를 투여하는 동안 근질환의 위험은 사이클로스포린, 피브레이트 유도제, 에리스로마이신, 니아신, 아로제 혈관관제와 병용투여 시 그 위험이 증가한다. 이 약물들의 대부분은 cytochrome P450 3A4 대사 및/또는 약물수송을 제해한다. 아토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 생체내 변환된다. 피브레이트유도제, 에리스로마이신, 면역억제제, 약제학 항진균제, 혹은 지질변화 용량의 니아신과 아토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하며, 근육통, 근간장 또는 근위약 (특히, 무거운 것) 1달 및 7가지 약물 중 한 약물의 용량증가를 위한 정기적인) 과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링하여야 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 성분에서 고체 CPK를 상승시킬 수 있다. 이 계열의 다른 약물들과 마찬가지로, 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능 부전 및 횡문근융해증을 유발하는 경우가 드물게 나타났다. 급성 및 심각하게 여겨지는 근질환 또는 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능부전의 발현을 쉽게 하는 위험인자 (중증의 급성간염, 저혈당, 주로 피로수상, 의상, 심각한 대사장애, 대변 비 및 전제적 장애, 제어되지 않는 발작) 가 있는 환자는 이 약의 투여를 일시적으로 보류 또는 중단하여야 한다.

8) 출혈성 뇌졸중: 관상동맥 질환환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자들 대상으로 아토르바스타틴 80mg을 시작용량으로 투여받은 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 33

제조의뢰자: **한국웨일즈계약(주)**
경기도 안산시 단원구 성곡동 642-4
소비자상담실: 031) 494-5995