

○ 암로디핀

- 신부전증에 대한 예: 허혈성 병인이 있는 NYHA II, III등급의 심부전환자에 대한 일회성으로 장기간, 약독제치환(PRAISE-2)에서 일관되기는 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없었음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관 있었다.
- 2) 간기능 손상환자에 대한 예: 모든 임상적시험에서 간기능치환제와 간기능치환제 일관되기는 위약과 비교시 간기능 손상환자에 대한 일회성으로 장기간, 약독제치환(PRAISE-2)에서 일관되기는 위약과 비교시 간기능 손상의 악화율에 유의적인 차이가 없었음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관 있었다.
- 3) 혈당장애 환자가 있어 투여를 중단한 경우로 완전히 혈당강화제에 나타남으로, 투여 중지 후 다른 혈당 강화를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여한다.
- 4) 소화불편이 천천히 나타남으로 응급 치료를 요하는 불완전형합성증에 대한 효과를 기대할 수 없었음이다.
- 이도라바스타틴
- 1) 성별: 여성의 경우 이도라바스타틴의 농도(C_{max})는 약 23% 높고 AUC는 약10% (나 낮음) 남성과 차이가 있습니다. 이러한 차이는 임상적 유의성이 없었으며 남성과 여성간에 자질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이가 없었습니다.
- 2) 신부전: 신장질환은 이도라바스타틴의 혈장농도는 LD_{50} -클래스를 저하하고 영향을 미치지 않았습니다.
- 3) 간부전: 이도라바스타틴의 혈장농도는 임상 일률성간질환(Childs-Pugh B) 환자의 경우 현저하게(C_{max} 가 약 16배, AUC가 약 1배) 증가되었습니다. 이 약을 포함하여 스테로이드 계열 약물을 포함한 환자에게 지장성 및 비지장성 간부전 관련 시애틀 사례들이 드물게 발생하였습니다. 이 약 투여 중 임상적 중요성 차이가 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 중지하여라 없애다.
- 4) 간염: 이 약의 투여 후 전경성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 오심, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 이 약을 중지하고 의에게서 알라한다.
- 5) 기침여부: 이 약을 투여 받는 기침여부는 이 약물을 투여 받는 동안 적절한 기관염을 사용한다.
- 6) 간질성 폐질환: 일부 스테로이드 계열 약물과 관련하여 특히 장기간 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발생하는 양상으로는 호흡곤란, 비정상성 기침 및 알칼리성 간장의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스테로이드 약을 치료를 중단하여라 한다.
- 7) 다른 약물과의 병용투여: 이도라바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 이도라바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안됩니다.
- 8) 당뇨병: 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 고탄당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스테로이드 계열의 혈당성 위험성 감소효과에 이러한 위험성을 상회하므로 스테로이드 치료 중단이 시급할 수 없습니다. 위험성: 이는 현재(코스쿨링 5.6-6.9 mmol/L, BW)30kg/m² 중성지방수치 상승, 고혈압들은 진료자에게 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시하여라 합니다.

5. 상호작용

알로디딘 10 mg과 이도루바스타틴 80 mg을 결합한 제형에서 투여하여 실시한 약학-약물 상호작용 시험결과, 이 두 약물의 병용에서 알로디딘의 약효는 영향을 받지 않았으나, 알로디딘 존재하에서 이도루바스타틴의 C_{max}는 영향을 받지 않았으나(C_{max}: 91%, 90% 신뢰구간: 80~103%), AUC는 18%정도 증가(AUC: 1.18, 90% 신뢰구간: 1.09~1.27)하였으나, 다른 약물들과 알로디딘과 이도루바스타틴 복합제제의 약물상호작용에 대한 연구는 없다. 알로디딘과 이도루바스타틴 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었었다.

- 1) 알로피딘은 타이라드제 이외에, 알파라틴제, 베타라틴제, ACE 저해제 작용시기인 지질산염 제제, 니트로글리세린, 살리실산, 베타메티오닌제 소염진통제(SAD), 항생제, 경구 혈당강화제와 병용 시 안전하였으나,
 - 2) 인간혈청을 이용한 실험실적 자료는 알로피딘이 근육, 폐나트인, 알로파린, 인도메타신인 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여줍니다.
 - 3) 동물주사: 20명의 건강한 자원자에게 240 mL의 작용주스와 알로피딘 10 mg의 단회용투여는 알로피딘의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았습니다. 이 시점에서 알로피딘의 주 대장경인인 CYP3A4에 의한 유전자 다형성(genetic polymorphism)에 대한 영향형식은 이루어지지 않았습니다. 따라서, 알로피딘 수 작용이 작용주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 알파라틴효과와 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않습니다.
 - 4) 단투플라즈마인: M를 통해 배라피린, 단투플라즈마를 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었습니다. 알로피딘과 단투플라즈마의 동시투여는 피하합니다.
 - 5) 바르비톨: 할라핀을 효과로 증가시키므로, 필요한 경우 할라핀 용량을 주의하여 투여합니다.
 - 6) 다른 약물들이 알로피딘에 미치는 영향
 - 1) 시메티딘: 알로피딘과의 병용투여 시 알로피딘의 약동학에 영향이 없었습니다.
 - 2) 알라비움/마그네슘(제산제): 알라비움/마그네슘 제산제와 단회용량의 알로피딘과 병용투여 시 알로피딘의 약동학에 유의한 영향이 없었습니다.
 - 3) 실데나필: 발할성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 알로피딘의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았으나, 실데나필과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독으로 각각의 혈압안정효과를 나타냅니다.
 - 7) CYP 3A4 저해제: 고지인민 69세 ~ 87세) 고지인민에서 1일 단회용 180 mg과 알로피딘 5 mg의 병용투여는 알로피딘의 전신노출을 57 %까지 증가시켰으나, 각각한 자원자만 18 ~ 43세에 이르기까지 알로피딘의 병용투여는 알로피딘의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았습니다(AUC의 22 % 증가, 바르비, 이에 대한 임상적 연구들은 밝혀지지 않았습니다. 고지인민에 약동학적 변화가 나타나지 않습니다. 강력한 CYP 3A4 저해제에, 에크토콜, 시트르산, 리토나비르가 알로피딘의 혈장 농도를 유효타겟의 병용투여에서 나타낸 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성을 배제할 수 없습니다. 알로피딘은 CYP 3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여합니다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없습니다.
 - 8) CYP P3A4 유도제: CYP P3A4 유도제가 알로피딘에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았습니다. CYP P3A4 유도제에 리파미프, 세프트 존스 유타(hypericum perforatum), 카렌비라핀, 페노바르비탈, 베타인, 포스페니드, 프리미돈와와 병용투여는 알로피딘의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여야 합니다.
- 7) 알로피딘이 다른 약물들에 미치는 영향
- 1) 아로라바스티린: 아로라바스티린 80 mg과 알로피딘 10 mg을 반복 병용투여 시 아로라바스티린의 항형 약동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었습니다.
 - 2) 클리닉: 정상인 자원자에게 알로피딘과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었습니다.
 - 3) 알코올: 10 mg 알로피딘의 단회 및 반복투여 시 알코올의 약동학에 유의적인 변화가 없었습니다.
 - 4) 알라비움: 알로피딘과 알라비움의 병용투여 시 알라비움-프로드러그에 영향이 없었습니다.
 - 5) 시클로스포린: 신장기능 환자들 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 경우 연구에서, 이 약과 병용투여 시 시클로스포린의 최저농도에는 변화가 없으나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었습니다.

○ 아토르바스타틴

- 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제로 치료 중인 경우 면역억제제(예, 시클로스포린) 피브리노겐 수치에(예, 펩티도이드, 에리스로시딘) 사해로 항진제 혹은 지질배합 용량의 리코산소딘 및 병용투여 시 신결합의 위험이 증가되었습니다. 이런 종류의 많은 약물이 CYP-450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수송을 저해한다. 아토르바스타틴은 CYP-450 4A4에 의해 대사된다.
- 2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 시클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 결과로써 같은 임상성용의 위험성을 증가시킵니다.
- 3) 이 약은 CYP-450 3A4 억제제와 결과로써, 리코비타딘의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으며 신중하게 투여하여야 합니다. 아토르바스타틴에 대한 CYP-450 3A4 유전자에 리코비타딘 또는 리코비타딘의 혈장에 대하여는 알려진 바 없습니다.
- 4) 이 약은 CYP-450 3A4 유전자와 병용 투여(예, 에비라펜트, 리코비타딘) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 리코비타딘의 병용 사용자의 기지 때문에(CYP-450 3A4 유전자 및 hepatocytic uptake transporter OATP1B1 억제제, 아토르바스타틴과 리코비타딘 병용 투여하는 경우 동시에 발생하는 것이 권장되지 않음) 리코비타딘 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유익하게 감소합니다.
- 5) 이 약과 혈장약효 또는 혈장강함에도 에스트로겐 대체요법을 병행한 임상연구에서 임상적으로 유익할 만한 상호작용은 관찰되지 않았습니다. 아직 모든 특이한 체액의 상호작용에 대해 연구된 것은 아닙니다.
- 6) 약물수송체 저해제: 아토르바스타틴과 그 대체제는 OATP1B1 수송체의 기질입니다. OATP1B1 저해제(예, 시클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체 이용률을 증가시킬 수 있습니다. 아토르바스타틴 10mg과 시클로스포린 5.2 mg/kg/day의 병용투여는 아토르바스타틴의 노출을 7.7배 증가시켰습니다.
- 7) 미국산: 아토르바스타틴 10mg과 미국산을 구성요약 병용시 항응고성인 혈장 단백질의 농도를 영향을 받지 않습니다. 그러나, 80mg의 아토르바스타틴과 미국산 병용 투여 후 항응고성의 혈장 단백질인 CYP-450 3A4는 약 20%정도 증가되었습니다. 미국산 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 합니다.
- 8) 아토르바스타틴, 클레르티로마시딘: 간의경의 경우 아토르바스타틴과 CYP 450 3A4 억제제로 알려진 에트리프라스마시딘(1회 1회 500mg) 또는 클레르티로마시딘(1회 2회, 1회 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가되었습니다. 그러므로 클레르티로마시딘을 투여하는 환자에서 이 약 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 합니다.
- 9) 경구피임제: 노에틸레스트라론 및 에티닐레스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노에틸레스트라론 및 에티닐레스트라디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였습니다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 합니다.
- 10) 노에틸레스트라론, 클레르티로마시딘과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌습니다. 그러나 이 약을 병용을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 클레르티로마시딘을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하하고는 증가하였습니다.
- 11) 환자제: 이 약과 마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 헥사메크와 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였습니다. 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었습니다.
- 12) 외과피린: 외과피린과 병용투여시 경구 항응고제 효과와 출혈의 위험도를 증가시켰습니다. INR의 모니터링을 더 자주 하여 경구 항응고제의 용량 조절 여부를 결정하여야 합니다.
- 13) 테트라제나: 시메티딘과 이 약의 상호작용영역에서 상호작용을 확인하지 않았습니다.
- 14) 안티피린: 아토르바스타틴은 안티피린의 약물동태에 영향을 미치지 않기 때문에 같은 CYP-450 동효작용을 공유하여 대사는 약제들의 상호작용은 기대하지 않습니다.
- 15) 에트리프라스마시딘: 아토르바스타틴(1회 1회 10mg)과 에트리프라스마시딘(1회 1회 500mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았습니다.
- 16) 임상연구: 간의경 항진제에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80mg과 알코올 10mg 병용투여시 아토르바스타틴의 노출이 18% 증가하였으나 임상적으로 의미있는 결과는 아니었습니다.
- 17) 테트라제나: 아토르바스타틴과 테트라제나 병용투여시 테트라제나 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었습니다.
- 18) 프테라아제저해제: 아토르바스타틴과 CY P450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프테라아제저해제(예, lopinavir, nelfinavir, nifedipine, saquinavir),와의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도를 2~5배 증가시키는 것과 연관이 있는 것으로 나타났습니다. 아토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간격C 프테라아제 억제제 델타프레아와 미친가르프 및 및 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현재까지 증가되었습니다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 테트라제나와 리티노비어 병용요법 또는 간격C 프로테아제 억제제 델타프레아를 투여하는 환자에서 기의 병용은 피해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 로피나비어와 리티노비어 병용요법으로 투여하는 환자에서 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 사쿠비비어와 리티노비어 병용요법으로 투여하는 환자에서 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 사쿠비비어와 리티노비어 병용요법으로 투여하는 환자에서 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 합니다.

병용요법, 디루나비어와 리티나비어 병용요법, 포스프레비어, 또는 포스프레비어와 리티나비어를 병용요법으로 투여받는 환자에서, 이 약 용량이 20mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 합니다. 병용요법을 투여받는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40mg을 제한하고, 이 약의 필요 최소 용량에 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장됩니다. 보세프라비르 800mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여 시 이 약의 AUC, C_{max}는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였습니다. 보세프라비르를 투여받는 환자는 이 약 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안 됩니다.

- 9) 딜리피드: 아토르바스타틴 (40 mg)과 딜리피드 (240 mg)를 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
- 10) 이트라코나졸: 아토르바스타틴 (20-40 mg)과 이트라코나졸 (200mg)의 병용 투여시 아토르바스타틴의 AUC 증가와 연관되었다. 그러나 이트라코나졸을 투여하면 혈중 농도가 이 약의 병용 투여하는 경우와 유사해 합다.
- 21) 지용주스: 지용주스는 하나 이상의 CYP 3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 지용주스 섭취량이 적절한 경우하루 1회 이상 아토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다. 아토르바스타틴에 대한 일일량의 지용주스 용량에 250 mL 한잔의 영향은 약 주적으로 HMG-CoA 환원효소의 AUC 억제작용에 13% 증가, 임상적으로 무관하다.
- 22) 푸스타틴: 비록 아토르바스타틴과 푸스타틴의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물은 병용투여 시면 주 경험에서 혈중농도변화와 같은 증상의 군에서 보고되었습니다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하며 아토르바스타틴 투여의 임상적인 순도가 감소할 수 있습니다.
- 23) 콜레스티라민: 비록 아토르바스타틴과 콜레스티민의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 아토르바스타틴과 콜레스티민의 병용투여에서 간질형이 보고되었습니다. 따라서, 아토르바스타틴과 콜레스티민의 병용투여시 주의하여 투여합니다.
- 24) 기타: 임상시험에서 아토르바스타틴은 항고혈압요법 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여되었습니다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았습니다.
- 25) 임상정보질: 펩티도미질과 HMG-CoA 환원효소 저해제를 병용투여하였을 때 간 병용/혈중간 병용 위험성이 증가하기 때문에 병용투여는 피해야 합니다.
- 26) 다른 피브레이트계 약물: HMG-CoA 환원효소 저해제와 다른 피브레이트 제제를 동시에 복용하였을 때 간 병용 위험성이 증가하였습니다.
- 27) 니코틴산: 니코틴산과 아토르바스타틴을 병용투여하였을 때 골격근 효과 위험성이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴 용량 증가를 고려해야 합니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이익의 아토르바스타틴 성분으로 인해 입부 대는 손상하고 있을 가능성에 대해 사용을 금합니다. 입상한 경우라도 이는 여성은 적절한 피임법을 강구하여야 합니다. 콜레스테롤과 그 파생물질은 배아의 성장에 매우 중요하므로 HMG-CoA 환원제 약제의 잠재적인 위험이 임신기간 동안 스타틴 치료로부터 회피되는 것때로는 해악보다 더 큼니다. 이 약은 임신할 가능성이 있을 경우 더 태아에 대한 잠재적 위험을 알려준 후에도 기임 여성의 여성에게 투여하며, 치료 도중에 임신사실이 발견되면 즉시 치료를 중지시키고 태아에 대한 위험성을 알려야 합니다.
- 2) 이익의 아토르바스타틴 성분으로 인해 사용을 금합니다. 이 약이 매우중요으로 이행도환자에 대해서는 알려져 있지 않지만, 잠재적인 위험성 때문에 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 이 약을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안됩니다.
- 3) 입부 및 수유부에 대한 알코르바틴 안전성은 확립되지 않았습니다. 인체에 대한 동물 실험대용량의 50배에 해당하는 용량의 알코르바틴을 투여한 랫트에 보면반전 및 영장이 나타났고 경골 조직에서 생식독성은 증명되었습니다. 따라서, 입부에 대한 투여는 2년 이상의 데이터를 얻지 못한 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장됩니다. 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장됩니다.

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. 임로디핀과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 정보는 아래와 같습니다.

- 1) 암로디핀: 일반적인 용량을 투여하는 것이 권장됩니다. 암로디핀을 고령자 및 젊은 연령의 환자에게 비슷한 용량으로 투여 시, 내약성이 동일하게 양호합니다.
- 2) 아토르바스타틴: 65세 이상의 건강한 노년경의 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40%증가, AUC 30%증가), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였습니다.

9. 과량투여시의 처치

이 약을 인체에 과량 투여한 자료는 없습니다. 임도핀 및 아토르바스타틴의 광범위한 혈장 단백질결합 때문에, 혈액투석이 임도핀/아토르바스타틴의 청소율에 유의하게 도움을 주는 것 같지는 않습니다.

- 1) 알코올: 심한 과음후에 또한 과음한 말초혈액검사와 함께 반사성 호흡도 나타날 수 있는 것이 현재까지의 자료에서 얻어지고 있습니다. 또한 전신성 저혈당의 증세가 나타나고 오랫동안 저당에서 쇼크상태에 이르게 되거나 쇼크가 일어나는 치명적인 결과가 초래되고 보고되었습니다. 2)간헐한 저혈당에 알코올 10 mg을 투여한 직후 혹은 1시간 후까지 혈당감소(activated hypoglycemia)를 통하여왔을 때 알코올의 흡수가 유익하게 감소되었습니다. 일부 경우에는 위생적이 유용할 수 있습니다.
- 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈당은 신장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 신장과 같은 순환장애 및 오배설양을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보호방향을 필요로 합니다. 혈관수축 작용을 금하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관긴장도 및 혈압을 회복하는 데 혈관수축제가 유용할 수 있습니다.
- 혈중알칼리제해의 효과를 방지하기에는 대 혈중클로루닌치의 정맥투여가 유용할 수 있습니다. 알코올입은 단백결합물이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않습니다.
- 2) 아도비타르틴: 아도비타르틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 치료방법은 없습니다. 과량복용 시 환자는 2시간 동안 증상적으로 치료하여야 하며 필요 시 대증요법을 시행하여야 합니다. 긴가늌 검사 및 혈청 크로마티나제제를 모니터링하여야 합니다. 아도비타르틴은 광범위하게 혈당단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아도비타르틴의 흡수를 유익하게 증가시키지 않습니다.

10. 기타

전임상 자료
암로디핀과 아토르바스타틴의 조합이 고정된 연구는 실행된 바가 없습니다.

- ▶ 발암성
- (1) 암로디핀: 암로디핀 0.5, 1.25, 25 mg/kg/day를 2년 동안 먹이속에 투여한 랫트 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았습니다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내성용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였으나 마우스에서는 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 으로 임상 최고 권장용량인 10 mg 에 근접한 용량, 랫트에서는 임상 최대 권장용량의 2배*인, 흰쥐의 체중 50 kg 기준
 - (2) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴은 kg/mg 으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량(80 mg/day)의 63배 용량, 즉 $\text{ALCO}-24$ 를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발암성이 없었습니다. Kg 로 mg 으로 환산한 체중 기준으로 인체용 최고 권장용량 25배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과로는 최고용량 사용군에서 인체는 간세포 선종, 암컷은 간세포포양인 발생율이 증가하였습니다. 전신노출은 $\text{ALCO}-24$ 에 기준 6~11배 높았습니다. (가계열의 화학적으로 유사한 모든 다른 약물들은 마우스 및 랫트에서 kg/mg 으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고 권장용량의 12~125 배 반복투여에서 증상을 유발하였습니다.
- ▶ 돌연변이성
- (1) 암로디핀: 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 염색체 수에 영향을 미치지 않았습니다.
 - (2) 아토르바스타틴: 4종의 시험관내 시험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았습니다. 아토르바스타틴은 *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli*를 이용한 Ames test 및 Chinese hamster 세포포를 이용한 *in vitro* HGPRT forward mutation assay에 음성이었습니다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese hamster 세포포시험에서 염색체 이상을 유의하게 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵시험에서 음성이었습니다.
- ▶ 생식독성 임상
- (1) 암로디핀: $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 용량까지의 암로디핀(mg/m^2 기준)으로 임상 최고 권장용량인 10 mg 의 2배*으로 차치한 페모(교미)에서 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 차치에서 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았습니다. * 흰쥐의 체중 50 kg 기준
 - (2) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴을 최고 $175 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 까지 투여한 수컷 랫트 혹은 이 용 $225 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 까지 투여한 암컷 랫트에서 수태율 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었습니다. 이 용량은 kg/mg 으로 환산한 인체사용 최고 권장용량의 100~140배 용량이었으나, 수컷 랫트에서 대한 생식독성 시험에서 11주 동안 $100 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 투여 시 정자 수 감소, 정자운동성 감소 및 정자장성이 증가되었습니다. 수컷 기준, $100, 120 \text{ mg}/\text{kg}$ 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개체 투여 시 정자 혹은 정액 파괴되며, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었습니다.
- ▶ 수산성간경화 독성
- 아토르바스타틴: 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 사신경증(림프관성 섬유증의 월라변형)을 유발합니다.
- (1) $120 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ (인체최대투여용량의 약 16배)로 39주일 동안 투여한 후에도 뇌출혈이 관찰되었습니다. $280 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 까지 용량을 증가시켜 투여한 실험 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 사신경 공포형성이 관찰되었습니다.
 - (2) 2년 시험의 수컷 2마리: $10 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$, $120 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 에 대한 각각의 감작성 평가는 관찰되었습니다.
 - (3) 중증동맥 혈관성 질환환자의 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백배설 침윤이 이 계열의 다른 약물들이 투여한 개에서 관찰됩니다.

11. 보관 및 취급상의

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

【저장방법】 기밀용기, 15~30℃ 실온에 보관 【사용기간】 제조일로부터 36개월 【포장단위】 30정

* 본 약품은 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다. 만약, 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염, 손상된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
(소비자상담실 : 080-850-3611(~2) 수신자부담)

이 제품 설명서 작성일자 (하단에 표시) 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.celltrionph.com), 온라인 의약품도서관 (<http://drug.mfds.go.kr>) 또는 문의전화(02-2216-3611(내선:3))에서 확인하실 수 있습니다.

제조의뢰자 :

제조사 :

CELLTRION
충청북도 진천군 이월면 반지길 47-17

bcwp 주|비씨월드제약
경기도 여주시 가남읍 여주남로 872-23

작성일자 T-2014.05.08
관리번호 CET-11-01