

- 8) 총혈청 지질중: 관상동맥 질환자의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험한데, 4.731mg의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상 시험 후 분석(post – hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 아토르바스타틴 80 mg 투여군에서 총혈청 지질중치의 발현이 높다는 보고가 있었다(아토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이와 총혈청 지질중치가 있던 환자군에서 더 많은 환자가 뇌졸 중이 되었는 것으로 보인다(아토르바스타틴 투여군 7명 대 위약 투여군 2명). 그러나, 아토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 지질중치(285mg 대 311mg) 발생 정도와 관상동맥 질환자의 발현(239명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.
- 9) 국내에서 시판후 6년동안 사용한 사형성적 조사결과에 다음과 같다.
- 일일시약용량으로 11.55mg을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이 혈당증의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78(28.65%)/1.55(36.6%)로 보고되었다. 이중 시판된 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방 혈증 7명, 만성폐증 4명, 비만배설증 증가, 고요산혈증 12건 3명, 지질부조 1개군 1명 보고되었다.
 - 위약군과 비교하여 12주 이상 이약을 복용한 2.65명을 대상으로 실시한 시판후 장기(사)결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70(67.2)/2.65(66.0)로 보고되었다. 이중 시판된 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7명, 안면홍조, 자제운동, 비만배설증 증가가 각각 1개군 1명 보고되었다.
4. 일반적 주의
- 1) 안전성
- 안전성에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한 알로디딘의 장기간, 위약대조시험(FAIRIS-2)에서 알로디딘은 위약과 비교시 심부전의 악화에 유의적인 차이가 없었으며 심부전과 폐부종 모두 증가와 연관이 없었다.
 - 간기능 손상상징에 대한 투여: 모든 경우 antagonists와 마찬가지로 알로디딘의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 관용량용은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.
 - 혈장투여를 전한 기가 긴투 투여를 중지한 후에 완전한 혈장안정화까지 나타나지 않고 투여 중지 후 다른 혈장정화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
- 아토르바스타틴
- 1) 일반: 여성 성인과 청소년 아토르바스타틴의 농도는 Cmax는 약20%높고 AUC는 약10% 더 낮음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 중요성이 없었으며 남성과 여성간에 지질에 대한 효과는 임상적으로 별 차이 가 없었다.
- 2) 심부전: 심장질환은 아토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤 저하효과에 영향을 미치지 않았다.
- 3) 간부전: 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B) 환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16%, AUC가 약1배) 증가하였다.
- 4) 간염: 이 약의 투여 후 객적적 간염 관련 간염이 나타난 수 있으므로 오심, 구토, 관대감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사와 협의하여 알아야한다.
- 5) 기립성: 이 약을 투여 받는 기립성증은 이 약물을 투여받는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 6) 다른 약제와의 병용투여: 아토르바스타틴을 사이클로스포린과 병용투여한 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다.
5. 약물상호작용
- 알로디딘 10 mg과 아토르바스타틴 80 mg을 건강한 자원자에게 투여하여 실시한 약물-약물 상호작용 시험결과, 이 두 약제의 병용투여시 알로디딘의 약동학적 영향은 받지 않았다. 알로디딘 존재하에서 아토르바스타틴의 Cmax는 영향을 받지 않았으나Cmax의 90%~99% 감소(80-103%)/AUC는 158%증가(AUC 1.18, 90% 신뢰구간, 109-127%)하였다. 다른 약물들과 알로디딘/ 아토르바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없었다. 알로디딘과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 투여는 아래와 같이 수행되었다.
- 알로디딘
- 1) 알로디딘은 차등적제 11개제, 인과관계제, 배타적제제, ACE 억제제, 자외선 차단제, 진정제, 진통제, 니트로글리세린, 혈하제, 비스테로이드 소염제, 항콜레, 경구 혈당강화제와 병용 시 안전하였다.
- 2) 인간혈장을 이용한 실험적적 자료는 알로디딘이 다국산, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 보여준다.
- 3) 다른 약물들이 알로디딘에 미치는 영향
- 시메티딘: 알로디딘과의 병용투여 시 알로디딘의 약동학에 영향이 없었다.
 - 자몽주스: 200mg의 건강한 자원자에게 240 ml의 자몽주스와 알로디딘 10 mg의 단회 경구투여 시 알로디딘의 약동학에 유의한 영향이 없었다.
 - 알부민(알부민): 10 mg 알로디딘의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
 - 와파린: 알로디딘과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
 - 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약학적 시험에서 알로디딘이 사이클로스포린의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다.
- 4) 알로디딘이 다른 약물들에 미치는 영향
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 알로디딘 10 mg을 반복 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈청 약동학 파라메타에 유의적인 변화가 없었다.
 - 다국산: 정상인 자원자에게 알로디딘과 다국산을 병용투여 시 혈청다국산의 수치는 다국산의 신장 클리어언스에 변하지 않았다.
 - 에탄올(알코올): 10 mg 알로디딘의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
 - 와파린: 알로디딘과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
 - 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대한 약학적 시험에서 알로디딘이 사이클로스포린의 약동학을 유의하게 변화시키지 않았다.
- 아토르바스타틴
- 1) 다국산: IMC-Cytochrome P450 제로 주요 효소인 비리브산 유도제(제노비타), 에리스로마인, 아조세 황진제 혹은 지질혈청 용량의 나인 등과 병용투여시 근혈청의 위험이 증가 되었다. 이런 종류의 약제는 약제학 P450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수용을 저해한다. 아토르바스타틴의 cytochrome P450 3A4의 효능에 대하여이다.
- 2) 이 약제 P-글루코티드제와 기장인도 P-글루코티드제의 저해제(사이클로스포린과 병용투여시 이 약제 사용용을 중지하고 근혈청과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.)
- 3) 이 약제 cytochrome P450 3A4 억제제(사이클로스포린, 에리스로마인)와 항생제 및 아조세 황진제와의 병용 투여를 중지 시 혈청 농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다. 아토르바스타틴에 대한 cytochrome P450 3A4 유도제(리람피린 또는 페니토인)의 영향에 대하여는 알려지지 않다.
- 4) 이약을 cytochrome P450 3A4 유도제와 병용 투여 시 (예, 에리스로마, 리람핀) 아토르바스타틴의 혈청 농도를 감소시킬 수 있다. 리람핀의 이중 상호작용의 기전 때문에 cytochrome P450 3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제제, 아토르바스타틴과 리람핀을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리람핀 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈청 농도가 유의하게 감소한다.
- 5) 이약의 항콜린작용은 혈당강화제 또는 estrogen대조법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 복위한 제제의 상호작용에 대해 연구된 것이 아니다.
- 6) 약제학 상호 작용제: 아토르바스타틴과 그 유사체는 OATP1B 수송체를 저해한다. OATP1B 저해제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 혈청농도를 증가시킬 수 있으므로 신중하게 투여하여야 한다. 아토르바스타틴 10mg의 사이클로스틴 5.2 mg/day와 병용투여는 아토르바스타틴의 농도를 7배 증가시킨다.
- 7) 다국산: 아토르바스타틴 10mg과 다국산 수송용 병용 시 혈청다국산의 혈청 다국산의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나, 80 mg아토르바스타틴을 다국산과 수화용량 병용 투여 후 항정상태의 혈청 다국산 농도는 약27%정도 증가되었다. 다국산 투여 환자의 경우 적절한 모니터링하여야 한다.
- 8) 에리스로마인: 에리스로마인은 건강한 사람 아토르바스타틴의 cytochrome P450 3A4 억제제로 알려진 에리스로마인[신1 1회 500 mg] 또는 클레리스로마인[신1 2회, 1회 500 mg]과 병용시 아토르바스타틴의 혈청농도가 증가하였다.
- 9) 경구인수제: 페니토이드 또는 에치날에스트라디올을 함유하는 경구인수제와 이 약의 병용투여시 노르에친돈 또는 에치날에스트라디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하여 여성성 경구인수제 선택시 이 약제를 고려하여야 한다.
- 10) 콜레스테롤: 콜레스테롤과 병용투여시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌다. 그러나 이 약제들을 단독으로 투여하는 경우보다 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하하는 것으로 나타났다.
- 11) 제산제: 이 약과 마그네슘 그리고 알루미늄 하이드록사이드를 함유하는 경구용 제산제(lantacid) 현탁액과 병용투여시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였다. 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 12) 와파린: 아토르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
- 13) 페니토: 이 약과 페니토의 수회 용량 병용투여는 페니토의 정초율을 거의 영향을 미치지 않았다.
- 14) 시메티딘: 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 15) 인티비린: 아토르바스타틴은 인티비린과 cytochrome P3A4를 억제하는 영향을 미치지 않기 때문에 같은 cytochrome isozyme을 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.
- 16) 이노시타신: 아토르바스타틴 10mg과 이노시타신 1회 500mg의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도를 증가시키는 것으로 나타났다.
- 17) 아토르바틴: 건강한 자원자에게 대한 약물-약물 상호작용 시험에서 아토르바스타틴 80mg과 알로디딘 10mg 병용투여시 아토르바스타틴의 혈청 농도는 약 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
- 18) 프로라피페라제: 아토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프로라피페라제와의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도 증가와 연관이 있는것으로 나타났다.
- 19) 2014년말: 아토르바스타틴 (40 mg)과 달파라핀 240 mg을 병용 투여시 아토르바스타틴의 혈청 농도가 약 15% 증가하였다.
- 20) 이노시타신과 아토르바스타틴200-400 mg과 이노시타신2000 mg과의 병용투여시 아토르바스타틴의 AUC가 약 2배로 나타났다.
- 21) 마그네슘: 자몽주스는 하이아지제 cytochrome P3A4를 억제하는 반응을 함유하고 있다. 이는 자몽주스 섭취량이 1.2리터 이상) 아토르바스타틴의 혈청 농도를 증가시킬 수 있다.
- 22) 기타:임상시험에서 아토르바스타틴은 항콜린약물들 및 엑스프로진 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용투여되었다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 영향

- 1) 이 약은 아토르바스타틴 성분으로 인해 임부에 사용을 금한다. 기립 여성은 적절한 피임법을 강구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에만 기립 연명의 의 여성에게 투여한다.
- 2) 이 약은 아토르바스타틴 성분으로 인해 수유부에 사용을 금한다. 이 약이 모유중으로 분비되는 것에 대해서는 알려지지 않았다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 이 약을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안된다.
- 3) 임부 및 수유부에 대한 알로디딘의 안전성은 확립되지 않았다. 인체에서 대한 권장 최대용량의 50%에 해당하는 용량의 알로디딘을 투여한 뱀드에서 분변지하 및 연장이 나타난 것외에 동물에 있어서 생식작용은 중립적이었다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약이 없는 경우 및 절실하게 모태 및 태아에 대한 위험을 줄 경우에는 투여가 권장된다. 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다.
7. 소아에 대한 투여: 이 약은 소아에 대한 안전성 및 효용성이 확립되지 있지 않다.
8. 고령자에 대한 투여
- 1) 이 약은 고령자에 대한 안전성 및 효용성이 확립되어 있지 않다. 알로디딘과 아토르바스타틴 개개 약물에 대한 절하는 아래와 같다.
- 알로디딘: 임질적인 영향을 보여주는 것이 권장된다. 이 약의 혈장투여를 고려할 때 절는 연명의 환자에게 비슷한 용량으로 투여 시, 내약이 동일하게 알려졌다.
 - 아토르바스타틴: 65세 이상의 건강한 노인의 경우 아토르바스타틴의 혈장농도는 절는 성인군에 비해 더 높게 나타났다(Cmax 40%증가, AUC 300%증가). LDL-콜레스테롤 저하효과는 절는 성인군과 유사하였다.

9. 운전 및 기계사양시의 주의사항: 알로디딘과 아토르바스타틴에 대한 정보에 근거하여 볼 때 알로디딘은 운전 또는 기계사용 능력을 저하시키지는 않는 것으로 보인다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 알로디딘: 과량투여에 대한 투여는 절는 없다. 알로디딘 및 아토르바스타틴의 광범위한 혈장 단백질결합 때문에, 혈액에서 알로디딘과아토르바스타틴 정초율에 유의하게 도움을 주는 것 같지는 않다.
- 인체내: 실험적 과량투여 시 거대한 양의인혈청량과 함께 분사된 빈혈도 나타났다 수 있다. 이는 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 중증과 심하고 오랫동안 지속되어 속상태에 이르게 되거나 속이 울렁이는 지체적인 과과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 자원자에게 알로디딘 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성화된(activated charcoal)을 투여하였는데 때 알로디딘의 흡수가 유의하게 감소되었다. 알약 투여는 위내에서 소량으로 흡수되었다. 이 약의 과량투여에 의한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 저하시키지 않았고, 사지의 위치를 골절보다 늦게 유지하여 혈색종과 같은 순환장애 및 뇌졸중을 중증히 악화하는 등의 심각한 실험결과에 대한 보고요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금하는 특별한 경우 아니더라도, 혈장투여 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제 사용할 수 있다. 갑상선내 제제들의 투여를 중단시키는 갑상선과부전등의 정맥투여가 유용할 수 있다. 알로디딘은 단백질결합율이 매우 높으므로 혈장투여는 도움이 되지 않는다.
 - 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 과량투여를 치료할 수 있다. 과량투여 시 환자는 반드시 중상징으로 치료하여야 하며 필요 시 대용요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈청 CPK치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈청단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 정초율을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 전임성적 시험

- 1) 알로디딘: 알로디딘 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2번 동안 병치음에 투여한 뱀드 및 마우스에서 발암성의 증가는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다(마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg/kg에 근한 용량. 뱀드에서는 임상 최대 권장용량의 2배)。
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴은 kg당 300% 환산한 체중 기준으로 인체와 비교용량인 80mg/kg의 63배 용량, 즉 AUC0-24를 기준으로 8-16배 고용량을 사용한 뱀드 실험에서 발암성이 없었다. Kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체와 비교용량보다 25% 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 비교용량 사용에서 수컷은 간세포 신생, 암컷은 간세포암의 발생율이 증가하였다. 전신신손은 AUC0-24 시 기준 6-11배 높았다. 이 계열의 화학적으로 유사한 다른 다른 약물은 마우스 및 뱀드에서 kg3mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 실험치표관용량인 120-125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다.
- 2) 돌연변이 시험
- 알로디딘: 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 크로모솜 수치를 영향을 미치지 않았다.
 - 아토르바스타틴: 4종의 시험관내 시험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활성화 모두에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese Hest 2 세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay 에서 사용되었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese Hest 2 세포실험에서 염색체 이상을 유의하게 증가시키지 않았다. 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다.
- 3) 수태능 이상
- 알로디딘: 10 mg/kg/day용량까지의 알로디딘(mg/m²기준으로 임상 최고 권장용량인 10mg의 8배)120에 처치한 뱀드(교미전에는 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.(1) 환자의 체중 50 kg 기준)
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 수컷 혹은 최고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 뱀드에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체와 비교 권장용량의 100-140배 용량이었다. 수컷 뱀드에서 대한 생식기능시험에서 11주 동안 100 mg/kg까지 투여한 암컷 수컷 시 정자수 감소, 정자운동능 감소 및 정자이상율이 증가되었다. 80, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 계속 투여한 수컷 정자 수는 정자 파라미터, 정자 기간의 조작형태에 부정적인 영향도 없었다.
- 4) 중추신경계 시험
- 아토르바스타틴: 이 계열의 화학적으로 유사한 약제(인체비대용량과의 약 30배에 해당하는 약물을 투여한 경우)는 용량 의존적으로 시신경염(발염)속성 섬유와 올레핀성 섬유를 유발한다.
 - 120mg/kg/day(인체비대용량과의 약 15배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었다.
 - 2년간 시험의 수컷 개에서: 10mg/kg/day, 120mg/kg/day에서 단회 자극성시험이 관찰되었다.
 - 중추신경계 혈관신경원(원)의 출혈, 부종 및 혈관벽의 공극에서의 인체세포 침윤이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.
 - 12. 보란 및 취급상의 주의사항
 - 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
 - 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 금지된다. 용기를 옮기면서 비파괴하지 않도록 주의한다.

(조제방법) 자사정제(정제)의 투여방법 표기 참조)

(사용법) 기립용기, 실온(5-30)도보관

(시정제) 제조일로부터 24개월

- 주의: 모든 약물의 지시에 따라 사용하십시오.
- 본약은 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 소손된 제품은 구입한 약국, 병원 의원, 도매상을 통하여 교환하여 드립니다.
- 이 첨부문서 작성일자(2009년 4월 1일) 이후 발행된 내용은 홈페이지나 소비자상담실에서 확인할 수 있습니다.

☎문의전화) 소비자 상담실: 060-990-8200

홈페이지) www.yungin.co.kr

문서최초일: 2008년 7월 03일
문서작성일: 2009년 4월 01일

제조판매처: 영진약품공업주식회사
공정: 경기도 화성시 무송동 470-5

