

■ 성분·합량

무수아토르바스타틴칼슘 (별규) 10.36mg
(아토르바스타틴으로서 10mg)

■ **성상**: 흰색의 타원형 필름코팅정

■ 형식효과

1. 다음의 심혈관계 질환에 대한 위험성감소

- 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소(55세 이하, 흡연, 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치 등)는 초기 관상동맥 심질환의 가족력 등)가 있는 성인 환자의
가. 심근경색증에 대한 위험성 감소
나. 뇌졸중에 대한 위험성 감소
다. 혈관재색술 및 만성 안정형 협심증에 대한 위험성 감소
2) 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 관상동맥 심질환의 다중위험요소(망막병증, 알부민뇨, 출혈, 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. 비마약적 심근경색증에 대한 위험성 감소
나. 치명적 및 비치명적 뇌졸중에 대한 위험성 감소
다. 혈관재색술에 대한 위험성 감소
라. 울혈성심부전으로 인한 입원에 대한 위험성 감소
나. 협심증에 대한 위험성 감소
원인상 고콜레스테롤혈증(혼합형 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증(Fredrickson Type IIa 및 IIb형) 환자의 상응된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apo-B 단백질, 트리글리세라이드 수치를 감소시키지 않고 HDL-콜레스테롤치를 증가시키는 식이요법의 보조제
혈청 트리글리세라이드가 상응된 환자(Fredrickson Type IV)의 식이요법 보조제
식이요법에 적절히 반응을 하지 않는 환자(비알테리포프로테린혈증 (Fredrickson Type III))
동맥질환의 가족증 고콜레스테롤혈증 환자의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤치를 감소시키기 위해 다른 치료제(지질제, LDL-apheresis)와 병용하거나, 이미 치료지려하는 환자의 치료가 불충분한 경우
식이요법에 불구하고 여전히 아래의 기준에 해당되는 비알테리포프로테린혈증 환자
지저섬의 경우 오직 아래의 환자의 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apo-B 단백질 수치를 감소시키는 식이요법의 보조제
가. LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL 이상 (> 190 mg/dL) 이거나
나. LDL-콜레스테롤이 여전히 180 mg/dL 이상 (> 160 mg/dL) 이고,
3) 심혈관 질환의 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아환자에서 두 가지 이상의 다른 심혈관적 질환의 위험인자가 있는 경우

■ 投資

미토르비스티틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤을 저하식을 하여야 하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투약할 수 있다.

1. **합성섬 고콜레스테롤혈증(이형혈장 가족형 및 비가족형) 및 복합형(혼합형) 이상지질혈증 환자(Fredrickson Type IIa 및 IIb)**

이 약의 권장 **초차 용량**은 1일 1회 10mg이나, 더 많은 LDL-콜레스테롤저하 감소가 요구되는 환자의 경우 1일 1회 20mg 또는 40mg (45% 이상의 LDL-콜레스테롤저하 감소가 요구되는 경우에 한함)으로 시작할 수 있다. 이 약은 1일 1회 10mg ~ 80mg 의 용량범위에서 투여하며, 하루 중 아무때나 음식물과 상관없이 투여할 수 있다. 이 약의 **초차 용량** 및 유지용량은 치료목표 및 반응 정도를 고려하여 환자의 특성에 따라 개별화되어야 하며, 투여시작 및/혹은 용량적정 후, 2 ~ 4주에 걸쳐 지질 수치들을 분석한다. 이에 따라 용량을 조정해야 한다. 치료의 목표는 LDL-콜레스테롤치를 저하시키는 것이므로, 치료의 시작 및 치료반응 평가시 LDL-콜레스테롤치를 이용하는 것을 권장한다. 다만, LDL-콜레스테롤 수치를 이용할 수 없는 경우에는 치료반응을 모니터링하기 위해 총 콜레스테롤 수치를 사용한다.
2. **형질혈장 가족형 고콜레스테롤혈증 소아환자 (연 10세 ~ 만 17세)**

권장 **초차 용량**은 1일 10mg으로, 권장 **차등용량**은 1일 20mg이다. (소아환자군에서 20mg 또는 40mg량을 투여한 임상자료는 없다.) 투여용량은 개개의 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 적절히 증감한다. 용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다.
3. **동형혈장 가족형 고콜레스테롤혈증 환자**

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

심장질환은 이소르타시틴의 혈장농도나 LDL-콜레스테롤을 저하효과에 영향을 미치지 않으며 용량을 조절할 필요가 없다.
5. **노인환자**

70세 이상의 노인 환자군에 대한 유효성과 안전성은 보통 성인 환자군의 경우와 유사하다.

■ 시용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 않 것
1) 이 약의 구성 성분에 과민한 환자
2) 활동성 간질형 환자 또는 혈청 트랜스아미나제치의 상승이 정상상한치의 3배 이상 상승된 환자
3) 근질형 환자
4) 임부, 수유부, 피임제를 사용하지 않는 기임여성
출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주어야 함에 따라 투여한다.
 - 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 알코올 중독자 또는 간질형의 병력이 있는 환자(1 이상반응 항목 참조)
2) 다음과 같은 혈청공용체에 대한 소인이 있는 환자에 대해서는 투여를 시작하기 전에 크레아티닌소포크나아제(CPK) 수준을 측정하여 신장기능을 신중히 투여해야 한다.

- 신기능 손상 또는 신장에 기원력이 있는 환자
- 갑상선기능저하증 환자
- 유전성 근육이상의 개인력 또는 가족력이 있는 환자
- 스타틴제열이나 피브레이트(fibrate)제열 사용시 근육 독성의 병력이 있는 환자
- 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
- 70세를 초과하는 노인으로 항문근공해증의 소인이 있는 환자

3. 이상반응

- 이아트브스틴은 일반적으로 내성약이다. 이상반응은 대체로 경미하고 일시적이었다. 이 약과 연관된 이상반응으로 인하여 임상시험 중 투여를 중단한 사례는 2% 미만의 환자에서 발생하였다. 이아트브스틴에 대한 위약 대조 임상시험에서, 16,066명의 환자(각각 대 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명)가 중앙값 53주의 기간 동안 약물을 투여받았으며, 위약 투여군의 4.0%와 이아트브스틴 투여군의 5.2%에서 이상반응으로 인해 투여를 중단하였다.
- 위약 투여군과 위약군에 참여한 환자 중 이아트브스틴과 관련된 가장 흔한 이상반응(1% 이상)은 다음과 같다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 이아트브스틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
- 전신: 위막염
 - 감염: 호흡기 감염
 - 대사계: 고혈당증
 - 소화기계: 소화불량, 오심, 고창(헐레부름), 변비, 설사, 복통
 - 호흡기계: 인두·후두 통증, 코피
 - 정신·신경계: 두통, 불면증
 - 근골격계 및 결합조직: 근육통, 관절통, 사지통, 관절계 통증, 근육경련, 관절염
 - 감각: 감각이상, 팔꿈치 통증, 코피, 타타르니코프스키병 증후
- 3) 이아트브스틴 위약대조 임상시험 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 이아트브스틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
- 정신신경장애: 약용
 - 안구이상: 시야 흐림
 - 귀 및 미로: 이명
 - 소화기계: 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담낭염, 담낭돌출성낭종, 감각이상(식별할 수 없는 맛), 위장염, 장염, 입안건조, 직장염, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위·십이지장궤양, 혀하건조, 축색변, 지은출혈, 이금후중(배설 후 나는 풍증)
 - 호흡기계: 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 비출혈
 - 신장계: 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 헛기침, 골관절염, 졸음, 건망증, 비정상성, 상복부상, 감점불안증, 운동불조, 실조, 사정, 인면마비, 과운동성, 우울증, 긴장장애
 - 근골격계 및 결합조직: 근육경련, 근육파괴, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건염, 근육통, 목의 통증, 건구축, CPK 상승, 혈중 마요우비로신상
 - 피부 및 부속기: 소양증, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여름, 두드러기, 습진, 자루, 피부파괴
 - 소화·생식기계: 발기부전, 오르갈izm, 빈뇨, 방광염, 방뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야뇨증, 부고환염, 유방염유양, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 비만, 신장염, 요실금, 뇨 지류, 급박뇨, 비정상성 사정, 자궁출혈, 척박뇨
 - 대사 및 영양장애: 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
 - 전신이상 및 투여부위 이상: 권태감, 맥관신경성 부종, 홍종, 혈소판, 인면부종, 열, 경부강직, 전신부종
 - 특수이상: 인신, 이명, 이구상, 골절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착색증, 착색증, 미각상실, 미각도약
 - 혈액 및 림프계: 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
 - 내분비: 테스토스테론 저하, 코르티스테라이드 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
 - 신장: 혈중산소, BUN상승
 - 기타: 뇌경색, 동맥, 빈혈
 - 검사: 소변 중 백혈구 양성
- 4) 소아환자 (만14세 - 17세) (이아트브스틴타정제 10, 20밀리그램에 해당)
- 이항구속제 고혈당증은 가진 만 14세-17세 소아환자를 대상으로 한 6개월 동안의 임상시험에서 나타난 이상반응으로 보고된 일반적인 위약군에서 나타난 것과 유사하였다. 약물과의 인과관계와 상관없이 약용 그룹 모두에서 가장 흔하게 나타난 이상반응은 감염이었다.

- 5) 위와 같이 제시되지 않은 것으로서 지한 후 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 전신: 권태감, 피로
 - 근육계: 관절통, 청문근육통, 요통, 간파열
 - 신경계: 자각감각, 마비이상
 - 피부 및 부속기: 수포성 발진, 다형홍반, 풍독성성포피역학, 스티븐-존슨증후군
 - 대사 및 영양장애: 말초부종, 체중증가
 - 면역계: 알레르기 반응(아나필락시스)
- 6) 혈청 크레이티닌 포스포크리니제(CPK) 수치 정상화 범위의 3배 이상의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제 사용 경우 3.1% 발생했던 비하위 아토르바스타틴은 2.5% 발생하였다. 정상치 상반범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4%에서 나타났다. 이 환자 중 0.1%는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 경련 등증을 보였다.
- 7) 간에 대한 영향: 이 약 투여 후 간기능 이상, 황달, 전색성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는 투약을 중지하여 적절한 처치를 한다. 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 같이 혈청 트랜스아미네제의 증가(정상상한치의 3배 이상)가 아토르바스타틴을 투여받은 환자에게 보고되었다. 이러한 현상은 보통 비특이적이고, 가역적이다.
- 치료 시작 전 간기능 검사를 해야 하며, 그 이후 주기적으로 간기능 검사를 하여야 한다. 간손상의 증상을 추측을 보이는 환자의 경우 간기능 검사를 실시하여야 한다. 트랜스아미네제의 증가를 보이는 환자는 이러한 이상반응이 해소될 때까지 모니터링하여야 한다.
- 시판된 및 시판후 임상시험에서 아토르바스타틴을 10, 20, 40, 80mg 투여 후 간기능에 대한 모니터링이 이루어졌다. 혈청 트랜스아미네제의 계속적인 증가(정상상한치(ULN)의 3배 이상 증가)가 2명이 나타남이 아토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 발생하였다(10mg/투여군 0.2%, 20mg/투여군 0.2%, 40mg/투여군 0.6%, 80mg/투여군 2.3%). 혈청 트랜스아미네제의 증가는 일반적으로 황달, 다른 임상 증상 또는 중추와 연관되지 않았다. 아토르바스타틴의 용량증가, 일시적인 투여 중단 또는 투여 중지시 트랜스아미네제치 수치의 투여전 수치로 회복하였다. 대부분의 환자들은 후유증 없이 고조된 용량의 아토르바스타틴으로 치료를 계속하였다. 트랜스아미네제치, ALT 또는 AST가 정상상한치의 3배 이상 증가한 경우 아토르바스타틴의 투여용량을 감소시키거나 투약을 중단하여야 한다. 아토르바스타틴은 알코올(남용증과다복용증) 또는 간질환의 병력이 있는 환자의 경우 신중하게 투여하여야 한다. 활동성 간질환 환자는 또는 설명되지 않은 혈청트랜스아미네제의 상승의 지속적 또는 재발하는 아토르바스타틴을 투여하지 않는다.

8) 근골격계에 대한 영향: 이토르바스타틴을 투여한 환자에서 근육통 및 단순한 근경련이 보고된 바 있다. CPK치의 상승이 나타나는 모든 환자에서 근경련 (CPK가 정상상한치의 10배 이상 증가하며 근육통 확산, 근긴장, 근위약이 나타나는 것으로 정의됨)이 발생한다. 그러나 약 1%는 근경련, 근긴장, 근위약이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 한다(특히 무기력 혹은 열을 동반하는 경우). 이토르바스타틴은 CPK치가 현저하게 상승하거나, 근경련이 진단 또는 의심되는 경우 투여를 중단하여야 한다. HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여하는 동안 근경련의 위험은 사이클로스포린, 피브라틴 유도체, 에리스로마이신, 니아신, 아즐레 항진균제와 병용투여 시 그 위험이 증가한다. 이 약물들의 대부분은 cytochrome P450 3A4 대사 및/혹은 약물수송을 저해한다. 이토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 생체내 분해된다. 사이클로스포린, 아크로니노그리 항생제 및 아즐레 항진균제는 이약과 병용 투여시 상승하여야 한다. 피브라틴 유도체, 혹은 지질변형효령의 니아신과 이토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 치료상의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의 깊게 고려하여야 하고, 근육통, 근긴장 또는 근위약력, 투여초기 1달 및 두 가지 약물 중 한 약물의 용량조절을 위한 적정기간과 관련된 증상 및 증후를 주의 깊게 모니터링해야 하며 이토르바스타틴의 사용용량 및 유지용량의 감소를 고려하여야 한다. 푸틴산 분해를 투여하는 동안에는 이토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 적합할 수 있다. 주기적인 CPK치 측정이 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근경련의 발생을 막는다는 사실은 이 약은 이토르바스타틴 성분에 의해 CPK를 상승시킬 수 있다. 이 계열의 다른 약물들과 마찬가지로 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능 부전이 황근근용해증을 유발하는 경우가 드물게 나타났다. 신기능 부전에 대한 병력은 황근근용해증 발현의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자에게 근골격계 영향에 대한 면담할 모니터링이 도움이 될 수 있다. 급성 및 심각한 여겨지는 근경련 또는 미오글로빈뇨증으로 인한 이차적 신기능부전의 위험을 쉽게 하는 위험인자(중증의 급성간염, 저혈압, 주로 외과수술, 외상, 심각한 대사장애, 내분비 및 전신적 장애, 제이더지 없는 발작)이 있는 환자는 이 약의 투여를 일시적으로 보류 또는 중단하여야 한다.

9) 출혈성 뇌졸중: 관상동맥 심혈관의 병력은 있으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험한 4,731명의 환자를 대상으로 이토르바스타틴 80 mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상시험 후 분석(boost - hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 이토르바스타틴 80 mg 투여군에서 출혈성 뇌졸중의 발현이 없다는 보고가 있었다. (이토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중이 있던 환자군에서 그 위험성이 높았던 것으로 보인다. (이토르바스타틴 투여군 7명 대 위약군 2명). 그러나, 이토르바스타틴 80 mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중 (265명 대 311명) 발생률과 관상동맥 심혈관의 합병증 (123명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났다.

- 10) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성향 조사결과를 다음과 같다.
 - 일반사용성향조사: 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도들은 인과관계와 상관없이 1.78%(205명/11,535명)로 보고되었다. 이중 시판된 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과광성지혈증, 등 통증, 안면홍조 4례, 비단백질소증, 고요산혈증 4례, 각각, 지은부수 1례가 보고되었다.
 - 장기사용성향조사: 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기사용성과 이상반응의 발현빈도들은 인과관계와 상관없이 3.70%(97명/2,625명)로 보고되었다. 이중 시판된 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 지은부수, 비단백질소증 각각 1례씩 보고되었다.
- 11) 알부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
 - 정신신경계: 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
 - 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 폐의 상태
 - 비호흡성기계: 성적 기능이상

4. 일반적 주의

- 1) 성별: 여성의 경우 이토르바스타틴의 농도는(C_{max})는 약20% 높고 AUC는 약10% 더 높음) 남성과 차이가 있다. 이러한 차이점은 임상적 유익성이 없었으며 남성과 여성간에 지혈에 효과는 임상적으로 별 차이가 없었다.
- 2) 신부전: 신장질환은 이토르바스타틴의 혈장농도 혹은 LDL-콜레스테롤을 저하하고는 하지 않았다.
- 3) 간부전: 이토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B) 환자의 경우 현저하게(C_{max}) 약 16배, AUC가 약11배) 증가하였다.
- 4) 간염: 이 약의 투여 후 전격적 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 오심, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사와에 알려야 한다.
- 5) 임신여성: 이 약을 투여 받는 임신여성은 이 약물을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 6) 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특이한 장기 투여시 간질성 폐질환 같은 이차적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비정상성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환의 발현이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중지하여야 한다.
- 7) 다른 약물의 병용투여: 이토르바스타틴을 사이클로스포린과 병용투여시 이토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다.

5. 상호작용

- 1) 다른 HMG-CoA환원효소 저해제로 치료 중에 피브라틴 유도체(예, 겐피브로질), 에리스로마이신, 아즐레 항진균제, 혹은 지질변형 효령의 니아신 등과 병용투여시 근경련의 위험이 증가 되었다. 이런 종류의 많은 약물들이 cytochrome P450 3A4의 대사 그리고/혹은 약물수송을 저해한다. 이토르바스타틴은 cytochrome P450 3A4에 의해 대변된다.
- 2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이며로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 사이클로스포린)와 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 근경련과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.
- 3) 이 약을 cytochrome P450 3A4 억제제(사이클로스포린, 미코나졸이드계 항생제 및 아즐레 항진균제)와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 상승하게 투여하여야 한다. 이토르바스타틴에 대한 cytochrome P450 3A4 유도제(리페미딘 또는 페나토인)의 영향에 대해서는 알려진 바 없다.
- 4) 이 약을 cytochrome P450 3A4 유도체와 병용 투여시 (예, 에페버렌트, 리페미딘) 이토르바스타틴의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. 리페미딘의 이중 상호작용의 기전 때문에 (cytochrome P450 3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B 억제), 이토르바스타틴과 리페미딘 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되며, 리페미딘 투여 후 이토르바스타틴을 늦게 투여하면 이토르바스타틴의 혈중 농도가 유익하게 감소한다.
- 5) 이 약과 항고지혈제 또는 혈당강화제 또는 estrogen대체요법을 병용한 임상연구에서 서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.
- 6) 약물수송체 저해제: 이토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 사이클로스포린)는 이토르바스타틴의 생체 이용률을 증가시킬 수 있다. 이토르바스타틴 10 mg과 사이클로스포린 52 mg/kg/day와의 병용투여는 이토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다.
- 7) 다국적: 이토르바스타틴 10mg과 다국적을 수확용량 병용시 항당뇨제의 혈당 다국적의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나, 80mg 이토르바스타틴을 다국적과 수확용량 병용 투여 후 항당뇨제의 혈당 다국적 농도는 약 20%정도 증가되었다. 다국적 투여 환자의 경우 적절히 모니터링하여야 한다.
- 8) 에리스로마이신, 클라리스로마이신: 건강한 경우 이토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4 억제제로 알려진 에리스로마이신(1일 1회 500 mg) 또는 클라리스로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 이토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다.
- 9) 경구피임제: 노르에티드론 및 에지나메스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티드론 및 에지나메스트라디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였다. 따라서, 이토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택시 이 사항을 고려하여야 한다.

- 10) 콜레스테롤: 콜레스테롤과 병용투여시 이토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌다. 그러나 이 약제들을 단독으로 투여하는 경우보다 이토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다.
- 11) 제산제: 이 약과 마그네슘 그리고 일부의 하이도록시드를 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 이토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였다. 그러나, LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 12) 피마티: 이토르바스타틴과 피마티와의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없었다.
- 13) 페나존: 이 약과 페나존의 수회 용량 병용투여는 페나존의 혈소용을 거의 영향을 미치지 않았다.
- 14) 시메티딘: 시메티딘과 이 약의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 15) 안티피린: 이토르바스타틴은 안티피린의 약물동태에 영향을 미치지 않기 때문에 같은 cytochrome isozyme을 공유하여 대사는 약제들과의 상호작용은 기대하지 않는다.
- 16) 이자소마이신: 이토르바스타틴(1일 1회 10mg)과 이자소마이신(1일 1회 500mg)의 병용투여는 이토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
- 17) 일로디핀: 건강한 지혈자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 이토르바스타틴 80mg과 일로디핀 10mg 병용투여시 이토르바스타틴의 노출이 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 없었다.
- 18) 테르페닌: 이토르바스타틴과 테르페닌의 병용투여시 테르페닌의 약물동태에 임상적으로 유의적인 영향이 없었다.
- 19) 프로타이제저해제: 이토르바스타틴과 cytochrome P450 3A4를 저해하는 것으로 알려진 프로타이제저해제의 병용투여는 이토르바스타틴의 혈장농도 증가와 연관된 있는 것으로 나타났다.
- 20) 딜타아엠: 이토르바스타틴 (40 mg)과 딜타아엠 (240 mg)을 병용 투여시 이토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났다.
- 21) 이트리코나졸: 이트리코나졸(200~400 mg)과 이트리코나졸(200 mg)과의 병용 투여시 이토르바스타틴의 AUC의 증가와 연관되었다.
- 22) 지용주사: 지용주사는 하나 이상의 cytochrome P 3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 지용주사 섭취량이 지나 클 경우(약물 2.2리터 이상) 이토르바스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.
- 23) 투사단: 비록 이토르바스타틴과 투사단과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여 한 후, 경험에서 황근근용해증과 같은 중증의 근육 이상이 보고되었으나, 이런 환자는 면담할 모니터링하여야 하고, 이토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.
- 24) 기타: 임상시험에서 이토르바스타틴을 항고지혈제와 함께 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용 없이 병용하였다. 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구가 시행되지 않았다.

6. 일반적 투여

- 1) 약의 임신 중 사용은 금기이다. 임신여성은 적절한 피임방법을 구하여야 한다. 이 약은 임신할 가능성이 없는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후만 기임 임의 여성에게 투여한다.
- 2) 수유부에 대한 투여
 - 이 약의 수유 중 사용은 금기이다. 이 약이 모유 중으로 분비되는데 대해서는 알려져 있지 않다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로, 이토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

- 1) 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성, 유효성은 연구되지 않았으며, 실험결과 결과에 대한 장기적인 영향은 알려져 있지 않다.
- 2) 소아환자에 관한 약학적 자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

- 65세 이상의 건강한 노인의 경우 이토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났다(C_{max} 40%증가, AUC 30%증가). LDL-콜레스테롤을 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였다.

10. 과량투여

- 이토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없다. 과량복용 시 환자는 반드시 증상적으로 치료하여야 하며 필요시 대응요법을 시행하여야 한다. 간기능 검사 및 혈장 CPK치를 모니터링하여야 한다. 광범위하게 혈청단백 결합을 하기 때문에 혈청투석은 이토르바스타틴의 혈소용을 유의하게 증가시키지 않는다.

11. 기타(전임상 안전성 자료)

- 1) 발달성, 번식성: 이토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 제종 기준으로 인체의 최고용량 (80mg/day)의 63배 용량, 즉 5mg/kg/day(24시간 기준)로 8~16배 고용량을 사용한 랫드 실험에서 발암성이 없었다. 5mg/kg으로 환산한 제종 기준으로 인체사용 최고용량보다 25배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발병률이 증가하였다. 전신노출은 AUC0~24에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫드에 5mg/kg으로 환산한 제종 기준으로 해당 임상최고용량용량의 12~125배 반복투여시 종양을 유발하였다. 4종의 시험군에 시험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사물질의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 이토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 헬스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 이토르바스타틴은 시험관내 Chinese 헬스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 이토르바스타틴을 최고 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 및 암컷 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫드에서 수태능 혹은 생식능에 무정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고고용량용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫드에 대한 생식독성시험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여시 정자수 감소, 정자운동성 감소 및 정자 이상이 증가되었다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 이토르바스타틴을 2년간 게에 투여 시 정자 수는 정적 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다.
- 2) 중추신경계 독성: 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량의 존속으로 신장경변성(만약상상 상양의 알바민)을 유발한다.
- 3) 120mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 사신경 공포형성이 관찰되었다.
- 4) 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 당뇨 간격성질환이 관찰되었다.
- 5) 중추신경계 혈관소상혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백색 침윤이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서 관찰된다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

- 저장방법: 기밀용기, 실온보관(1~30℃) ■ 포장단위: 30정, 300정
- 제조자: 대원제약주식, 경기도 화성시 남양읍 제약공단 1차 24

* 본 의약품은 우수약품 제조 및 품질관리기준(GMP)에 따라 엄격한 품질검사를 필한 제품입니다.
만약 구입시 사용(유효기간)이 경과되었거나 변질 변태 또는 소손된 의약품을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

문안작성일: 2012년 9월 28일

이 설명서 작성일자 2012년 9월 28일 이후 변경된 내용은 www.ajupharm.co.kr에서 확인하실 수 있습니다.

제조의처
아주약품(주)
경기도 평택시 산로121번길 23
소복제약빌딩080-256-8000
www.ajupharm.co.kr