

을 동반한 설명되지 않는 근육통, 근긴장, 근육약함이 나타나는 환자는 즉시 보고하도록 환자에게 교육하여야 합니다. 이 계열에 약물치료 중인 근육병증의 위험은 시클로스포린, 피브린산 유도제, 에리트로마이신, 클라트리마이신, 테라프레비르, 보사프레비르, HIV 프로테아제 억제제 병용요법 (사쿠비비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 도파코비비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포스토프레비르, 포스토프레비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아질제 항간질제와 병용투여 시 증가됩니다. 피브릭산 유도제 혹은 지질혈청용량에 니코틴산과 이토르바스타틴의 병용투여를 고려하는 의사는 지용성의 유익성이 위험성을 상회하는지를 주의깊게 고려하여야 하고, 근육통증, 근긴장 또는 근육약약해, 두려움과 더불어 몇 가지 약제 중 한 약물의 용량증가를 위한 평가기간과 관련된 증상 및 증후를 주의깊게 모니터링해야 하며 이토르바스타틴의 사용량과 사용용량 및 유지용량의 감소가 고려되어야 합니다. 주기적인 크레아티닌크니자제치 측정치 고려되어야 하지만, 모니터링이 심각한 근육병증의 발생을 막는다는 확신은 없습니다. 혈문공용해에 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구됩니다.

8) 271는 이상 : 다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있습니다. 임상시험에서 혈청 비노-전달 효소치의 계속적인 증가증상상한제(LDL)의 3배 이상 증가가 2번이상 나타남)가 이토르바스타틴 투여 환자의 0.7%에서 나타났습니다(10mg 투여군 0.2%, 20 mg 투여군 0.2%, 40mg 투여군 0.6%, 80mg 투여군 2.3%) 이 약 투여 후 271는 이상, 혈당, 전작성 간염, 간염 병의 이상반응이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 중추로 관여하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다. 치료 시작 전 271는 검사를 해야하며, 그 이후 임상적으로 간손상의 증후를 보이는 환자의 경우 271는검사를 반복하여 실시하여야 합니다. 시판후조사에서 스타틴을 투여하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간질환이 드물게 보고되었습니다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적증상과 함께 중증 간손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증은 드물지만 나타나는 경우, 즉시 치료를 중단합니다. 대체 병인이 발견되지 않는다면 이 약을 다시 투여하지 않아야 합니다. 이토르바스타틴은 알코올중독과다복용자 다 된 간 질환의 병력이있는 사람의 경우 신중하게 투여하여야 합니다. 활동성 간질환 환자 또는 설명되지 않는 혈청 트랜스아미나제치의 상승이 지속되는 환자에게는 이토르바스타틴을 투여하지 않습니다.

9) 내배비 기능 : 이 약을 포함한 HMC-CoA 환원효소 억제제에서 HbA1c 및 공복 혈당 당 레벨의 증가가 보고되었습니다. 그러나 스타틴제제의 투여로 인한 혈당위험의 감소는 약성분이 고혈당의 위험성을 상회합니다. 10)혈청혈색소증 : 관상동맥 질환환의 병력은 없으나 최근 6개월내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,73명의 환자를 대상으로 이토르바스타틴80mg을 시작용량으로 투여한 임상시험에 대한 하나의 임상 시험 후 분석(post - hoc analysis)에서, 위약군과 비교하여 이토르바스타틴 80mg 투여군에서 혈청혈색소증의 발생이 높다는 보고가 있었습니다(이토르바스타틴 투여군 55명 대 위약군 33명). 이는 임상시험 시작 당시 이미 혈청혈색소증 높았던 환자군에서 그 위험성이 높았던 것으로 보여집니다(이토르바스타틴 투여군 7명 대 위약군 2명). 그러나 이토르바스타틴 80mg 투여 환자에서 전체 뇌졸중(265명 대 311명) 발생 빈도와 관상동맥 질환환의 발생(23명 대 204명)은 위약군 보다 더 적게 나타났습니다.

11) 크레아티닌크니자제치 측정 : 크레아티닌크니자제는 격심한 운동후 또는 크레아티닌크니자제치를증가시키는 다른 요인이 존재하는 경우 측정해서는 안됩니다. 크레아티닌크니자제치가 기저치에서현저히 상승한 경우, 이레벨은 5~7일 안에 결과를 확인하기 위해 재측정해야 합니다. 12)이 약 치료 중독 위험과 관련되는 다양한 근육통증, 통증 또는 근육약화가 생겼을 즉시 의사에게 알려 드려야 합니다. 이 약 투여 중독이 나타날 경우 크레아티닌크니자제치를 측정해야 합니다. 이레벨이 현저히 상승한 경우정경상상한제(LDL)의 5배 초과) 지치는 중단되어야 합니다. 근육중상이 종종 이 약 매일 불편한 경우, 크레아티닌크니자제 레벨이 정상상한 5배이내로 치료 중단을 고려해야 합니다. 중상이 해소되고 크레아티닌크니자제 레벨이 정상으로 돌아온 경우, 면밀한 모니터링을 하면서 이 약의 재 투여 또는 다른 대체 스타틴 도입을 고려해야 합니다. 이 약은 임상적으로 크레아티닌크니자제 레벨의 현저한 상승이 나타날 경우 또는 혈문공용해에 진단되거나 의심되는 경우 중단해야 합니다.

13)피부정맥안종후군(스킨노스 존슨 증후군), 독성피로피로(에리알 증후군) 다형환 : 피부정맥안종후군(스킨노스 존슨 증후군), 독성피로피로(에리알 증후군), 다형환 등 의 피부소성 발진이 나타났다는 보고가 있습니다. 이러한 중독이 나타나는 경우 투여를 중단합니다. 14)당뇨병 : 항후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과당증 증상을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스타틴 제제의 혈당상 위험성 감소에 대한 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 이유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자들(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, 5.0M/30kg/m², 중심지방부서치 상승, 고혈당증은 진료치에 따라 임상적 및 실험적 수 치 모니터링을 실시해야 합니다).

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 이 약의 병용은 이토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 중증은 CYP3A4에 변동성 효과에 의존한다.

(1) 에리트로마이신, 클라트리마이신 : 건강한 경우 이토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 1회 500mg) 또는 클라트리마이신(1일 2회 1일 500mg과 병용시 이토르바스타틴 혈장농도 약 2배 증가되었다). 그러므로 클라트리마이신 또는 클라트리마이신을 투여하는 환자들에서 이 약 20mg 투여하는 경우 주의해야 한다.

(2) 크레아티닌 억제제와의 병용 : 이토르바스타틴 AUC는 이 약 단독투여와 비교하여 간염C 프로테아제 억제제 테라프레비르와 마찬가지로 몇몇 HIV 프로테아제 억제제와 이 약의 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 HIV 프로테아제 억제제 테라프레비르와 리토나비르 병용요법 또는 간염C 프로테아제 억제제 테라프레비르를 투여하는 환자에서 이 약의 병용 은 피해야 한다. HIV 프로테아제 억제제 테라프레비르와 리토나비르 병용 요법으로 투여하는 환자에서 이 약을 처방할 때 주의하여야 하고 가장 큰 용량을 사용해야 합니다. HIV 프로테아제 억제제 사쿠비비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르 병용요법, 포스토프레비르 병용요법 또는 포스토프레비르와 리토나비르 병용요법으로 투여하는 환자에는 이 약 용량이 20 mg을 넘어서는 안되며 주의하여 사용해야 합니다. 델마나비르를 투여하는 HIV 환자에서, 이 약의 치료는 40 mg을 제한하고, 이 약의 필요 최소 용량이 적용될 수 있게 적절한 임상평가가 권장된다. 보사프레비르 80mg, 1일 3회와 이 약 40mg, 1일 1회를 1주일 병용투여시 이 약의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.6배 증가하였습니다. 보사프레비르를 투여하는 환자는 이 약 용량이 1 일 40mg을 초과해서는 안됩니다.

(3) 이트라코나졸 : 이토르바스타틴 AUC는 이트라코나졸 200 mg과 이 약 40 mg 병용 투여로 현저하게 증가되었다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 이 약 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

2) 이 약은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 억제제에, 시클로스포린과 병용투여시 이 약의 생체 이용률을 증가시켜 결과와 같은 이상반응의 위험성을 증가시킵니다.

3) 이 약을 CYP3A4 억제제(시클로스포린, 마르코니드)에 항생제 및 이질제 항간질제와 투여할 경우 이 약의 혈장농도가 증가될 수 있으므로 신중하게 투여하여야 합니다.

4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용투여시(예, 에파벤트, 리팜피신) 이토르바스타틴의 혈장농도를 감소시킬 수 있습니다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 hepatocyte uptake transporter OATP1B1 억제), 이토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우 동시에 투여하는 것이 권장되지, 리팜피신 투여 후 이토르바스타틴을 늦게 투여하면 이토르바스타틴의 혈중 농도가 유의하게 감소한다.

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

6) 약물수송체 억제제 : 이토르바스타틴과 그 대체제는 OATP1B1 수송체의 기질입니다. OATP1B1 억제제(예, 시클로스포린)는 이토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있습니다. 이토르바스타틴 10 mg과 시클로스포린 52mg/kg/일의 병용투여는 이토르바스타틴의 AUC를 8배 증가시켰습니다. 이토르바스타틴을 시클로스포린과 병용투여시 이토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안됩니다.

7) 디곡신 : 이토르바스타틴 10mg과 디곡신을 수화용량 병용시 항정 상태의 혈당 디곡신의 농도는 영향을 받지 않습니다. 그러나 80mg 이토르바스타틴을 디곡신과 수화용량 병용투여 후 항정상태의 혈당 디곡신의 농도는 약 20% 정도 증가되었습니다. 디곡신 투여 환자들의 경우 적절한 모니터링 하에 투여해야 합니다.

8) 경구피임제 : 노르에티스테르 및 에티나스트라디올을 함유하는 경구피임제와 이 약의 병용투여시 노르에티스테르 및 에티나스트라디올의 AUC가 약 30%, 20%씩 각각 증가하였습니다. 따라서, 이토르바스타틴을 투여받는 여성이 경구피임제 선택 시 사항을 고려하여야 합니다.

9) 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여시 이토르바스타틴의 혈장농도가 약 25%정도 낮아졌습니다. 그러나 이 약물들을 단독으로 투여하는 경우보다 이토르바스타틴과 콜레스테롤을 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가되었습니다.

10)제산제 : 이 약과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경우용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여시 이토르바스타틴 혈장농도가 약 35% 정도 감소하였습니다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없습니다.

11) 와파린 : 이토르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었습니다. 그러나 임상적으로 유의적인 상호작용은 없습니다.

12) 와파린 : 이 약과 와파린의 수화 용량 병용투여는 와파린의 혈중농도에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동효효를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않습니다.

13) 사메탄딘 : 사메탄딘과 이 약의 상호작용 연구에서 상호작용은 확인되지 않았습니다.

14) 아지트로마이신 : 이토르바스타틴(1일 1회 10mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500mg)의 병용투여는 이토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았습니다.

15) 임로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 이토르바스타틴 80mg과 임로디핀10mg 병용투여시 이토르바스타틴의 농률이 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었습니다.

16) 테르페나딘 : 이토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로유의적인 영향이 없었습니다.

17) 델타아제 : 이토르바스타틴(40mg)과 델타아제(240mg)를 병용투여시 이토르바스타틴의 혈중 농도가 더 높게 나타났습니다.

18) 지용성 수 : 지용성수는 하나이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 지용성수첨량이 지나칠 경우(하루 2 이상) 이토르바스타틴의 혈중농도를 증가시킬 수 있습니다.

19) 푸시딘산 : 비록 이토르바스타틴과 푸시딘산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 약 약물을 병용투여한 시판후 경험에서 혈문공용해와 같은 중증의 근육약성이 보고되었으나, 이런 환자들은 면밀히 모니터링하여야 하고 이토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있습니다.

20) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 이 약의 강량을 고려해야 합니다.

21) 콜키신 : 비록 이토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈문공용해에 포함한 근육병증의 사례가 이 약과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었고, 이 약과 콜키신과 같이 처방 시 주의가 요구됩니다.

22) 겐피트로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제는 겐피트로질과 병용시 근육병증/혈문공용해 증가된 위험으로 인해 겐피트로질과 이 약의 병용은 피해야 합니다.

23) 기타 : 임상시험에서 이토르바스타틴은 혈당강화제 및 에스트로겐 대체요법 약물들과 임상적으로 유의한 상호작용없이 병용투여 되었습니다. 특정 약물들과의 임상상호작용에 대한 연구는 시행되지 않았습니다.

24) 다른 피브레이트계 약물 : 다른 피브레이트계 약물과 병용투여했을 때 병증 위험이 있다고 알려져 있기 때문에 주의하여 투여해야 합니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임신 중 사용은 금기입니다. 기생아성은 적절한 피임방법을 강구하여야 합니다. 이 약은 임신할 가능성이 있는 경우 및 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려주 후에만 기생아성의 여성에게투여합니다.

2) 이 약의 수유 중 사용은 금기입니다. 이 약이 모유중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않습니다. 수유중인 유아에 이상반응이 나타날 수 있으므로 이토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서 안됩니다.

8. 소아에 대한 투여

1) 18세 미만의 소아에 대하여 52주 이상 투여기간 동안의 안전성, 유효성은 연구되지 않았으며, 실험결과 결과에 대한 장기적인 영향은 알려져 있지 않습니다.

2) 소아환자에 관한 의학학 자료는 없습니다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 건강한 노인의 경우 이토르바스타틴의 혈장농도는 젊은 성인군에 비해 더 높게 나타났으나(Cmax 40%까지, AUC 30%까지), LDL-콜레스테롤 저하효과는 젊은 성인군과 유사하였습니다. 고령자는 심근경색에 취약하므로, 이 약은 고령자에게 주의하여 처방해야 한다.

10. 과량투여에의 대처

이토르바스타틴 과량복용에 적용할 수 있는 특별한 처치방법은 없습니다. 과량복용 시 환자본은 반드시 증상으로 치료하여야 하며 병상 대응요법을 시행하여야 합니다. 271는 검사 및 혈청 크레아티닌크니자제치를 모니터링하여야 합니다. 광범위하게 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 이토르바스타틴의 혈중 농도를 유의하게 증가시키지 않습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

2) 의약품용 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관합니다.

12. 기타

1) 발암성, 변이성, 수태성 : 이토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 제중 기준으로 인체의 최고용량 (80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수 0~24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 란트 실험에서 발암성이 없었습니다. kg당 mg으로 환산한 제중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 F 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포종종, 암컷은 간세포암의 발생률이 증가하였습니다. 전신노출은 AUC=240과 기준 6~11배 높았으나, 이 계열의 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 란트에서 kg당 mg으로 환산한 제중 기준으로 해당 임상 최고용량과 12~25배 분비투여에서 종양을 유발하였습니다. 4종의 시험관 내 실험 및 1종의 인체 시험에서 이 약은 대사활성의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았습니다. 이토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese hamster 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 이토르바스타틴은 시험관내 Chinese hamster 폐세포실험에서 염색체 이상을 유익적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 이토르바스타틴을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 란트 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 란트에서 수태성 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었습니다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 권장용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 란트에서 대량 생식독성실험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상 이 증가되었습니다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 이토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정맥 파라미터, 생식 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었습니다.

2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물인 시험체 최대투여용량의 30 배에 해당하는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 다신경변성말초신성 성양의 월파변성을 유발합니다.

3) 120mg/kg/day/인체 최대투여용량의 약 10배로 3개월 간 투여한 암컷 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었습니다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었습니다.

4) 2년간 시험의 수컷 개(20마리 : 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 만 회 감각성경이 관찰되었습니다.

5) 중추신경계 혈관소실혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단백체 침윤이 이 계열의 다른 약물이 투여된 개에서 관찰되었습니다.

【저장방법】 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

【포장단위】 자시포장단위

【사용기한】 제조일부 24개월

제조사 : 에스케이이케이(주), 충북 청주시 흥덕구 산단로 149
제조의뢰자 : (주)대웅제약 경기도 화성시 향남읍 제약공단 4길 35-14

※ 본 약품들은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변태, 오염되었거나 손상된 약품들은 공정거래위원회 고시(소자처 분정해결 기준)에 의거, 구입한 약국 및 약약품판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

※ 이 첨부서류 최종 개정 연월일 이후 변경된 내용은 대웅 홈페이지(www.daewoong.co.kr) 및 소비자상담 전화번호(080-5530-8308~9)에 확인하실 수 있습니다.

대웅제약
경기도 화성시 향남읍 제약공단 4길 35-14

작성연월일 : 2008. 04. 18
최종개정연월일 : 2014. 06. 03

CY006

265476