

진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 페니실라미드의 투여를 중지해야 한다. 근육 통증과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우는 근육병증으로 볼 수 있다.

2) 종종 근육 무력증(안근 무력증 드물게 사타구니 근육)이 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다.(4, 15)상승혈당 치료) 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주해서 사용해야 한다.(3, 2) 환자에게는 신중히 투여할 것임 참조) 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

3) 간 효소

이 약은 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야 하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나지 않는 경우, 간 기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제 상승률 상승의 경우, 이상 중상이 개시될 때까지 모니터링해야 한다. 트랜스아미나제가 정상 상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 2배감하거나 투여를 중단할 것임 참조한다. 이트르바스타틴을 표형하여 스테로이드를 복용한 환자에서 시판 후 조사 결과, 저면적 그리고 비전형적 간부전) 드물게 보고되었다. 이 약은 이로써는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 괴비리쿠비혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약물 제투여하지 않는다. 이 약을 용량을 과다 복용 환자 그리고/또는 기질적인 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 황산 기질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제 상승이 의심되는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다(2) 다음 환자에는 투여하지 말 것임 참조.

○ 이트르바스타틴

다른 질환하여 치료해야 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 이트르바스타틴을 투여하는 환자의 0.7%에서 혈청 아미노산(트)의 시 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)은 경우가 2회 이상 발생이 관찰되었다. 이러한 이상 증상은 이트르바스타틴 10, 20, 40, 80mg에 각각 0.2, 0.2, 0.6, 2.3% 발생하였다. 이트르바스타틴 투여 후 27일 이상 혈청, 전직성 간변 3경 증 등의 이상 증상이 나타날 수 있으므로 근육 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지해야 한다. 또한 장기간으로 검사를 실시하는 등 증후군을 경험하여 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 받는다.

○ 에제미비

대중 임상시험에서 간 아미노산(트) 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제미비(0.5%)과 위약(0.3%)에서 유사하였다. 에제미비와 이트르바스타틴의 병용 투여에 대한 대역임상시험에서 간 아미노산(트) 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제미비와 이트르바스타틴 병용 투여군에서 0.8%였다. 이러한 아미노산(트)의 상승은 일반적으로 중상이 나타나지 않았고 쓸개질환과 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 가지지로 회복되었다.

4) 내비리브 기능

이트르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 공복성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상쇄한다.

5) 최근 뇌졸중 또는 일차성 허혈성뇌관류를 경험한 환자에서의 사용
관상동맥 질환환자의 병력은 없으나 최근 뇌졸중이나 뇌졸중이 일차성 허혈질환을 경감했던 473명의 환자를 대상으로 이트르바스타틴 80mg 또는 위약을 투여한 임상시험 (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)에 대한 임상시험 후 분석(post-hoc analysis)에서 이트르바스타틴 80mg 투여군에 위약군과 비교하여 총혈청 뇌졸중의 발생률이 낮았다(이트르바스타틴 위약군 55.2%,3% 대 위약군 33.9%(4%). 특히 임상시험 시작 시 이미 총혈청 뇌졸중 또는 열경 증상을 경험한 환자에서 위험성이 증가하였다. 이러한 환자들에서 이트르바스타틴 80mg의 추가적 유익성의 유결은 확실하지 않으므로 이 약 투여 시작 전에 총혈청 뇌졸중의 잠재적 위험성을 주의 깊게 고려해야 한다.

6) 간질성 폐질환

안진 스타틴계열 약물에 투여 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 간장의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴 치료를 중단해야 한다.

7) 근육

스타틴이 항우 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료 요법을 사용하는 경우에도 발생할 수 있다. 그러나 적절한 항당뇨제를 투여하면 이러한 위험을 감소시키는 위험성을 상쇄하므로 스타틴 치료 중단은 사용하지 않는다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI)30kg/m² 중성 지방수치 상승, 고콜레스테롤은 진료기록부에 따라 임상적 모니터링 및 실험실 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

8) 간염

이트르바스타틴 투여 후 전직성 간염 또는 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사와 상담해야 한다.
9) 피부질환(안증후군)스타틴은 -존슨 증후군, 독성피피파사움에리델증후군, 다형형반 이트르바스타틴을 투여한 환자에서 피부부종(안증후군)스트리프스-존슨 증후군, 독성피피파사움에리델증후군, 다형형반 등의 수반성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

10) 다른 약물과의 병용 투여

(1) 항응고제 : 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루니마운을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 플라스티콜을 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정하고 확인한 후 초기에 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유효하게 변화하지 않음을 확신해야 한다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 자주적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다.
(2) 피브레이트계 약물 : 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용 투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담낭 조사를 실시하여 제거 여부를 대외 고려하여야 한다.

(3) 보세피타닙 : 이트르바스타틴은 보세피타닙과 병용 투여 시 노출이 증가한다. 이 약과 보세피타닙의 병용 투여가 필요한 경우, 이 약은 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링하면서 10/40mg을 초과하지 않고 적절한 임상적 효과를 나타내는 용량으로 적정해야 한다.

(4) 담즙산 결합 수지 : 이 약은 담즙산 결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.

(5) 이 약과 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며 사이클로스포린의 혈중 농도를 모니터링 해야 한다.

11) 간기능 이상

가임여성에서 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임방을 사용해야 한다.
(2) 온전 및 기저질환 미처 인정됨 : 온전 및 기저질환에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없다. 이 약을 투여 중인 환자에서 여러러열이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 이트르바스타틴은 에제미비 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약학적 상호작용은 나타나지 않았다. 이 약의 주성분인 이트르바스타틴은 CPY34에 의해 대사되며 간 흡수 약률수송체인 OATP1B1과 수송체 단백질의 기질이다. 그러므로 이트르바스타틴은 CPY344 억제제 또는 수송체 단백질 억제제 병용 투여 시 이트르바스타틴의 혈장 농도 및 근육농도를 증가시킬 수 있다. 따라서 피파스타틴 유도체 또는 에제미비와 같이 근육병증을 유발할 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우에는 이러한 위험이 증가될 수 있다. 다른 약물들과 이트르바스타틴(에제미비 병용투여)의 약물상호작용은 아래와 같이 수행되지 않았다. 이트르바스타틴과 에제미비를 개개 약물에 대한 연구는 이하와 같이 수행되었다.

○ 이트르바스타틴

- 강력한 CPY344 억제제 : 이트르바스타틴은 CPY344에 의하여 대사된다. 강력한 CPY344 억제제인 이트르바스타틴의 병용은 이트르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위를 약물의 중증은 CPY344에 대한 효율의 병용성능 의존한다. (1) 에트르바스타틴, 클라트르로이신 : 간기능의 경우 이트르바스타틴과 CPY344 억제제로 알려진 에인르바스타틴(일 500mg) 또는 클라트르로이신(일 2회, 일 500mg)과 병용시 이트르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 에리트로이신 또는 클라트르로이신을 투여하는 환자에서 이트르바스타틴 20mg 이 복용 투여하는 경우 주의하여야 한다.
- 단백분해효소 저해제와의 병용 : 종종 간염 단백분해효소 저해제인 펠라피비리브/베타비리브 및/또는 HIV 단백분해효소 저해제인 에트르바스타틴 병용 투여 시 이트르바스타틴 AUC는 단독 투여에 비교하여 현저하게 증가하였다. 그러므로 HIV 단백분해효소 저해제인 티르파라비르/리드나비르 병용일 또는 종종 간염 단백분해효소 저해제인 펠라피비리브를 투여하는 환자에서 이트르바스타틴과의 병용은 피해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 로피나비르와 리드나비르 병용일을 투여하는 환자에서 이트르바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 사비나비르/리드나비르 병용일 또는 다루나비르와 리드나비르 병용일용, 포사피비리브 또는 포사피비리브와 리드나비르 병용일용을 투여하는 환자에서 이트르바스타틴 용량 20mg을 초과해서는 안되며 주의하여 투여해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 펠라피비리브를 투여하는 환자에서 이트르바스타틴 용량 40mg으로 제한되고 최소 혈청 농도를 측정할 수 있도록 적절한 임상평가) 권장된다. CYP344 억제제와 저해제인 보세피타닙은 800mg, 일 3회와 이트르바스타틴 40mg, 일 1회를 7일간 병용시 투여 시 이트르바스타틴의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였다. 보세피타닙을 투여하는 환자에서는 이트르바스타틴 용량이 일 40mg를 초과해서는 안된다.
- 이트르코리anol : 이트르바스타틴 40mg과 이트라코anol 200mg 병용 투여 시 이트르바스타틴 AUC가 현저하게 증가하였다. 그러므로 이트라코anol을 투여하는 환자에서 이트르바스타틴 20mg 이 약을 투여하는 경우 주의하여야 한다.
- 이트르바스타틴과 P-글리코플로레이트의 기질)모드 P-글리코플로레이트의 저해제) 사이클로스포린과 병용 투여 투여 시 이트르바스타틴의 생체 이용률을 증가시켜 간질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.
- 이트르바스타틴을 CPY344 억제제(사이클로스포린, 마크로리이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우, 이트르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중히 투여해야 한다.
- 리피스타틴 또는 다른 CPY344 유도체 : 이 약을 CPY344 유도체와 병용 투여 시(예, 에제미비 또는 리피스타틴) 이트르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리피스타틴의 이중 상호작용의 기간 때문에 CPY344 유도체 및 간 흡수 약률수송체인 OATP1B1 억제제 이트르바스타틴과 리피스타틴 병용 투여는 종종 동시에 투여하는 것이 권장되지만 리피스타틴 투여 후 이트르바스타틴을 늦게 투여하면 이트르바스타틴의 혈장 농도가 현저하게 감소한다. 이들의 병용 투여가 불필요한 경우에는 환자의 유효성에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
- 이트르바스타틴과 혈압강화제 또는 혈당강화제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의한 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 환자에서의 상호작용에 대해 연구된 바는 없다.
- 약물수송체 저해제 : 이트르바스타틴과 그 대체제는 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 억제제, 사이클로스포린은 이트르바스타틴의 생체 이용률을 증가시킬 수 있다. 이트르바스타틴 10mg과 사이클로스포린 5.2mg/kg/day 병용 투여는 이트르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가하였다. 이트르바스타틴과 사이클로스포린 병용 투여 시 이트르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안 된다.
- 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제인 엘라스티노, 그라조프파리클)와 병용 투여 시 이트르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가될 수 있으므로, 이트르바스타틴의 용량 조정이 필요할 수 있다. 이트르바스타틴을 엘라스티노 및 그라조프파리클)와 병용 투여하는 경우, 이트르바스타틴을 19.4배까지 증가한다. 따라서 엘라스티노 또는 그라조프파리클)을 투여하는 이 약과 함께 약물을 투여하는 경우, 이 약의 용량을 1일 10/20mg을 초과해서는 안 된다. (5, 5) 알반정 시 1근육병증(혈청근농도) 현상 참조.
- 다시산 : 이트르바스타틴 10mg과 다시산을 수회 용량 병용 투여 시 항정장상태의 혈장 다극산의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 이트르바스타틴 80mg과 다시산을 수회 용량 병용 투여 시 항정장상태의 혈장 다극산의 농도는 약 20% 정도 증가하였다. 다

곡선을 투여하는 환자의 경우 적절히 모니터링 해야 한다.

9) 경구용제 : 노레티스테론 및 에타네리프스테디올을 함유하는 경구피임제와 이트르바스타틴 병용 투여 시 노레티스테론 및 에타네리프스테디올의 AUC가 각각 약 30%, 27%씩 감소하였다. 따라서, 이트르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택 시 이를 고려해야 한다.

10) 클레스타틴 : 클레스타틴과 병용 투여 시 이트르바스타틴의 혈장 농도가 약 25% 정도 낮아졌다. 그러나 이트르바스타틴과 클레스타틴을 단독으로 투여하는 경우 병용 투여하는 경우 LD₅₀를 초과하지 않고 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다.

11) 제제 : 이트르바스타틴과 수송체기질인 그리고 수송체약물리움을 함유하는 경우 동 제제제(amalic) 형태에서 병용 투여 시 이트르바스타틴의 혈장 농도가 약 33% 정도 감소되었다. 그러나 LD₅₀-클레스타틴의 감소는 열림이 없었다.

12) 와파린 : 이트르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다.
(3) 와파린 : 이트르바스타틴과 와파린과의 수회 용량 병용 투여는 와파린의 혈중을 약 7% 정도 감소시켰다. 이 약의 주성분인 이트르바스타틴은 와파린의 혈청에 대한 약의 영향을 미치지 않으며 같은 CP-450 동중효소를 공유하여 대사되는 약제들의 상호작용을 기대되지 않는다.

13) 시메티딘 : 시메티딘과 이트르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.

14) 시메티딘 : 시메티딘과 이트르바스타틴(일 1회)과 아이트로미아신(일 1회 500mg)의 병용 투여는 이트르바스타틴의 혈장 농도에 영향을 주지 않았다.
(4) 알코올 : 간기능 저해제에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 이트르바스타틴 80mg과 알코올 21g 병용 투여 시 이트르바스타틴의 노출이 18% 증가하였으나, 임상적으로 의미 있는 결과는 아니다.

17) 리피스타틴 : 이트르바스타틴과 리피스타틴의 병용 투여 시 테트라올린의 약물 농도에 임상적으로 유의한 열림이 없었다.
(5) 달로파렐 : 이트르바스타틴(40mg)과 달로파렐(240mg) 병용 투여 시 이트르바스타틴의 혈장 농도가 2.1배가 나타났다.

18) 지용성 : 지용성수는 하나 이상의 CPY344를 억제하는 성질을 함유하고 있으며, 이는 지용성 수송약물이 저하될 경위하여 1.2 이상 이트르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

20) 류마티스 : 비록 이트르바스타틴과 류마티스관절의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용 투여하면 두 주 경험에서 혈청근농화 정도는 중증의 근육염증이 보고되었다. 이런 결과는 면밀히 모니터링하여야 하고, 이트르바스타틴 투여 시 주의할 증상이 필요할 수 있다.

21) 니코틴산 : 니코틴산과 이트르바스타틴의 경우 골격근 효의 위험이 증가될 수 있으며 이트르바스타틴의 감량을 고려해야 한다.
(6) 풀가시 : 비록 이트르바스타틴과 풀가시의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈청근농화를 포함한 근육염증의 사례가 이트르바스타틴과 풀가시의 병용 투여에서 보고되었으므로 이트르바스타틴과 풀가시를 같이 처방하는 경우, 주의하여야 한다.

- 풀가시 : 비록 이트르바스타틴과 풀가시의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈청근농화를 포함한 근육염증의 사례가 이트르바스타틴과 풀가시의 병용 투여에서 보고되었으므로 이트르바스타틴과 풀가시를 같이 처방하는 경우, 주의하여야 한다.
- 제피로스타틴 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 제피로스타틴을 병용 투여 시 근육병증/혈문근용화의 위험이 증가하므로 제피로스타틴과 이트르바스타틴의 병용은 피해야 한다.
(7) 피브레이트계 약물 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 피브레이트계 약물을 병용 투여하는 경우, 근육병증의 위험이 증가되거나 발생할 수 있다. 따라서 이트르바스타틴과 피브레이트계 약물을 병용 투여 시 주의하여야 한다.
- 담도염 : 담도염과 함께 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용 투여 시 근육병증 및/또는 혈청근농화의 위험이 증가될 수 있다. 일반적인 1) 근육병증/혈청근농화 참조.

○ 에제미비

- 클레스타틴 : 에제미비와 클레스타틴 병용 투여 시 총 에제미비의 평균 AUC 가 약 65% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의해 클레스타틴과 에제미비 병용 투여가 기대되는 LD₅₀-C 저해제(면역) 병합약제를 간섭할 수 있다.
- 피브레이트계 약물 : 임상시험에서 에제미비와 피브레이트의 병용 투여에 대한 안전성, 유효성을 평가하였다. 에제미비와 피브레이트계 약물과의 병용 투여는 인정되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 약물을 유발할 수 있다. 에제미비는 이 경우 대장으로의 전 전장상(시험에서 담즙농도의 감소배탈을 증가시켰다. 이러한 전장상 결과와 시약과의 관련성은 인정되지 않지만, 에제미비와 피브레이트계 약물(에노비비르)은 제제의 병용 투여는 환자를 대상으로 한 연구결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
- 제피로스타틴 : 약동학 시험에서 에제미비와 제피로스타틴 병용 투여 총 에제미비의 농도가 약 1.7배(7) 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 없어 있다.
- 페노피비리브 : 에제미비와 페노피비리브를 병용 투여한 환자에서 담석 증상의 위험성이 현저하게 증가하여 다른 질환에서와 동일하게 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제미비와 페노피비리브 병용 투여 총 에제미비 농도가 약 1.5배 정도 감소하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제 : 에제미비와 이트르바스타틴, 심스타틴, 로피바스타틴, 로피스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제미비 병용 투여 시 주의하여야 한다. 에제미비와 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 중증의 신장애 또는 병성 신기능장애(미리놀리안) 50ml/1.73m²를 지난 신장기능 환자 88에게 안정된 용량의 사이클로스포린(일 2회, 1.5~1.6mg/kg)을 투여하는 경우, 중증의 신장애 또는 건강한 시(미리놀리안) 70kg과 비교하여 총 에제미비의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(범위2.3~7.9배)와 3.9배(범위3.0~4.4배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 기능이 낮은 중증 신장애 환자(미리놀리안) 33(2ml/1.73m²) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제미비의 노출이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 여자 환자(미리놀리안)는 약 2.5가지 사(시험)에 의한 동일 에제미비 20mg을 일 1회 투여하고 7명에게 사이클로스포린 100mg을 단독 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단독 투여했을 때에 비해 평균 65% 증가하였지만 약 10% 감소~5% 증가.

5) 항응고제 : 에제미비와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루니마운 병용 투여 시, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 환자를 대상으로 한 임상 연구에서, 와파린과 에제미비(일 10mg)의 병용 투여에 의해 와파린의 생체 이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간은 유의한 열림이 없었으나, 시판 후 에제미비와 와파린 또는 플루니마운 병용 투여한 환자들에서 INR이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 질적여해 투여를 중지해도 완형성 고콜레스테롤혈증의 장기 지체 감소를 경험할 수 있다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성률의 다른 생성물은 스테로이드, 세균과 항생 등의 태아발달에 필수적이다. 이트르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제 클레스타틴을 임신 및 클레스타틴 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 수 있으므로 임부 또는 임부에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 임부에 대한 이 약의 영향은 확립되어 있지 않으나 때때로 임신이 확인되었을 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알릴 수 있다. 가임 여성에게 이 약을 투여하지 않는 것은 경우, 태아에 미치는 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하여 임신 유익성이 없다는 점을 알렸을 후에만 투여한다.

2) 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는 여부는 확인되지 않았으므로, 이 이유로 인한 잠재적 위험성 유에 대한 잠재적 위험성을 신중히 고려하는 한 이 약을 수유부에 투여해서는 안 된다.

○ 이트르바스타틴

1) 이트르바스타틴은 임부 또는 임신하고 있는 여성에게 투여 금지이다. 그러므로 가임여성은 적절한 피임방을 사용해야 한다. 이트르바스타틴은 임신할 가능성이 있는 경우와 태아에 대한 잠재적 위험성을 알렸을 후에만 가임 연령의 여성에게 투여할 수 있다.
2) 이트르바스타틴의 수유 중 투여는 금지이다. 이트르바스타틴이 모유 중으로 분비되는 지에 대해서는 알려지지 않았으나, 수유 중인 유아에게 이성분(임)이 나타날 수 있으므로 이트르바스타틴을 복용 중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

○ 에제미비

- 에제미비를 임부에 투여한 임상 자료는 없다. 에제미비로 인한 잠재적 유익성 이 유아에 대한 잠재적 위험성을 신중히 평가하여 임부에 사용해야 한다.
- 기관성용의 컷트 및 투기를 대상으로 한 경우 : 태사 발달시험의 시험 용량(250, 500, 1,000mg/kg/day)에서 배사시험 결과가 관찰되지 않았다. 에제미비 100mg/kg/day(총 에제미비의 AUC₀₋₂₄)에 근거하여, 약 10mg으로 투여 시 시험에 대한 노출의 10배를 투여한 상태에서 알약적인 태아 결과(신생아)를 측정할 경우, 중증 상반 골부변환, 폐출혈, 폐출혈은 경위 관찰되었다. 에제미비 1,000mg/kg/day(총 에제미비의 AUC₀₋₂₄)에 근거하여, 약 1일 10mg으로 투여 시 시험에 대한 노출의 15배를 투여한 투기에서는 급속 증가(시험)가 관찰되었다. 임신한 컷트 및 투기에 대한 반복투여시험을 때 에제미비는 태반을 통과하였다.
- 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피비리브는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제미비는 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피비리브와 함께 투여를 피해서는 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피비리브의 제용량상성을 참조한다.
- 기관성용의 컷트 및 투기를 대상으로 에제미비와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴)에 약물을 병용 투여할 반복투여시험에서 에제미비는 HMG-CoA 환원 효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았으나, 단독 투여에 비해 병용 투여 시 보다 낮은 용량에서 생는 이상이 나타났다.
- 동일상(시험)에서 에제미비는 유증으로 분리되었다. 컷트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 생아의 총 에제미비와 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 것의 절반에 이르렀다. 에제미비는 사멸의 모유로 분비되지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에제미비로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 신중히 고려하는 한 에제미비를 수유부에 투여해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다. 고령만 65세 이상은 근육병증에 걸리기 쉬운 노인 중 하나이므로 이 약을 고려자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

혈청성 간질환 또는 간 아미노산(트) 수치가 이트르바스타틴을 지속적으로 높은 환자에서 이 약을 투여하지 않는다고는 단정할 수 없다. 투여할 일 것 5, 알반정(5)의 참조).
○ 이트르바스타틴
이트르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B)환자) 경우 현저하게Omax가 약 1배, AUC가 약 1배) 증가하였다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병역은 혈청근농화 발생 위험이 증가할 수 있다. 이런 환자들은 골격근 손상에 대한 면밀히 모니터링이 도움이 될 수 있으나, 알반정(5)의 참조).
○ 에제미비

중증의 신장애 환자(노스-우드 크레타인)클로리니드<30ml/1.73m²에게 에제미비 10mg 일 1회 투여 후 건강한 피합제(=9)와 비교하여 총 에제미비의 평균 AUC가 약 15배 정도 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조정은 필요하지 않다.

12. 괴광투여 시의 처치

이 약 괴광투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 괴광투여한 경우에는 중증에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

○ 이트르바스타틴

이트르바스타틴은 광범위한 혈당내역 결함을 하기 때문에 할터부작용은 이트르바스타틴의 혈당을 유의하게 증가시키지 않는다.

○ 에제미비

1) 에제미비를 괴광투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들 중 중증이 아니었다. 괴광투여 시에는 일반적인 대응요법 지지요법을 실시한다.
2) 임상시험에서 일 50mg의 에제미비를 15명의 건강한 피합자에게 14일까지 투여

하였을 때 또는 일 40mg의 에제미비를 18명의 알반정 이상간질환증 환자에게 5주간 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 임의의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 약품명/동성상/시험 정보

가. 시험약
아바셋당/20일리그렐(우다스테제약주)과 대조약
아토젯당/20일리그렐[한국예비(대우)]를 2x2 교차실험을 2x2 각 병역 건강한 성인에게 공복 시 단독 경구 투여하여 50mg의 혈청 트로바스타틴 및 50mg의 총에제미비를 측정한 결과, 비교 평가항목(AUC, Cmax)를 비교하면 유의하게 차이있었음을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log O에서 log 125 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다. (이트르바스타틴)

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	아토젯당/10/20일리그렐[한국예비(대우)]	44.56±24.71	12.74±6.60	0.75(0.33~3.00)	8.50±2.70

시험약	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
시험약	아바셋당/10/20일리그렐[우다스테제약주]	43.96±22.91	13.22±9.78	0.75(0.33~3.00)	8.45±2.35
90% 신뢰구간*(기준: log 0.8~log 125)	log 0.9518~1.0307	log 0.8673~1.1154	—	—	—

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정정시간 까지의 혈중농도~시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 혈장 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

(총에제미비)

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	아토젯당/10/20일리그렐[한국예비(대우)]	556.6±342.22	77.44±46.24	0.88(0.33~4.50)	14.54±5.70

시험약	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
시험약	아바셋당/10/20일리그렐[우다스테제약주]	561.9±319.0	77.45±43.67	1.00(0.50~4.00)	14.72±6.09
90% 신뢰구간*(기준: log 0.8~log 125)	log 0.9643~1.0630	log 0.9346~1.0634	—	—	—

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정정시간 까지의 혈중농도~시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} :