

안전성 · 유효성 검토서

(수입품목허가)

2005. . .

담당자	연구관	과 장
왕소영	이수정	유태무

① 신청자	한국엠에스디(주)	② 문서번호	434, 435, 436호 (2004.9.24.)	
③ 제품명	바이토린정 10/10, 10/20, 10/40		④ 분류번호	219
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	심바스타틴 10.00 mg + 에제티미브 10.00 mg 심바스타틴 20.00 mg + 에제티미브 10.00 mg 심바스타틴 40.00 mg + 에제티미브 10.00 mg			
⑥ 신청 효능·효과	<p>원발성 고콜레스테롤 혈증 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 복합성 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B), 중성지방(Triglyceride, TG) 및 비고밀도 지단백 콜레스테롤(non-HDL-C)을 감소시키고 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여 한다.</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 (HoFH) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료 (예, LDL Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않는 경우 이 약을 투여 한다. 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다(사용상의 주의사항 12. 기타, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조).</p>			

	<p>이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 증가시키는 약물 및 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C)을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사 시에는 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 중성지방(TG)를 포함해야 한다. 중성지방(TG) 레벨이 400mg/dL 이상(4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질측정을 해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백(LDL)저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.</p>
<p>⑦ 신청 용법·용량</p>	<p>환자는 이 약을 투여하기 전에 표준 콜레스테롤저하식을 하여야 하며 이 약을 투여하는 동안에도 이 식이요법을 계속하여야 한다.</p> <p>이 약의 투여량은 환자의 저밀도지단백 콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료 목표 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 저녁에 투여한다.</p> <p>이 약의 용량 범위는 10/10mg/일에서 10/80mg/일 사이이다. 일반적으로 권장되는 초회 투여량은 10/20mg/일이다. 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)의 감소가 적극적으로 치료할 필요가 적은 환자에게서는 치료 시작을 이 약10/10mg/일로 할 수 있다. 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 크게 감소시킬 필요가 있는 환자는 이 약10/40mg/일로 치료를 시작할 수 있다. 이 약의 투여를 시작 또는 용량 적정 후, 2주 또는 그 이후 혈중 지질치를 분석할 수 있으며 필요하다면 용량을 조절 할 수 있다.</p> <p>동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자</p> <p>동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 10/40mg/일 또는 10/80mg/일이며 1일 1회 저녁에 투여한다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여한다.</p>

간장애 환자에 대한 투여

경증의 간 부전환자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않으나 다만, 중등도 또는 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 1.경고 참조).

신장애 환자에 대한 투여

경증 및 중등도의 신부전 환자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신 부전 환자가 심바스타틴 5mg또는 그 이상을 투여하였을 때 내약성이 있었다면, 이 약을 환자에게 투여할 수 있다. 이 약을 이러한 환자들에게 신중히 투여하여야 하며 세심히 모니터하여야 한다(사용상의 주의사항 1. 경고 참조).

고령자에 대한 투여

고령자에게 투여 시 용량 조절이 필요하지 않다.

다른 약물과 병용투여

담즙산결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 이 약을 투여해야 한다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).

사이크로스포린을 투여하는 환자에게 이 약의 투여를 시작할 때 신중해야 한다. 사이크로스포린을 투여하고 있는 환자가 5mg 이상의 심바스타틴을 투여하였을 때 내약성이 있었다면, 이 약을 환자에게 투여할 수 있으며, 이때 이 약의 용량은 10/10mg/일을 초과해서는 안 된다.

다나졸과 이 약을 동시에 투여 받는 환자는 이 약 10/10mg/일을 초과해서는 안된다(사용상의 주의사항 1. 경고 1)근증/횡문근변성 및 5. 상호작용 참조)

아미오다론 또는 베라파밀과 이 약을 동시에 투여 받는 환자는 이 약 10/20mg/일의 용량을 초과해서는 안 된다(사용상의 주의사항 1. 경고 1)근증/횡문근변성 및 5. 상호작용 참조)

<p>⑧ 저장방법 및 유효기간</p>	<p>30℃ 이하의 실온에서 보관, 기밀용기, 제조일로부터 18개월</p>
----------------------	---

⑨ 기원 및 개발의 경위	각각 단일성분으로 기허가된 심바스타틴과 에제티미브의 복합제를 개발하고자 함.																																																																																											
⑩ 약리작용 기전	HMG-CoA 환원효소 저해제 + 소장에서의 콜레스트롤 흡수저해제																																																																																											
⑪ 국내외사용현황	<ul style="list-style-type: none"> - 조코정 : 심바스타틴 10, 20, 40mg 정제 (국내허가 : 1998.2.9.) - 이지트롤정 : 에제티미브 10mg 정제 (국내허가 : 2004.7.19.) - 바이토린정 미국 허가 : 2004.7.23. 																																																																																											
⑫ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> - 안유규정 제2조제1항제2호 [별표2] 나. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제→복합제) - 안유규정 제7조제3항에 따른 약리, 독성시험자료 제출면제가능 (2004 미국 허가, 싱가포르 CPP 제출) 																																																																																											
⑬ 검토결과	<p>시정적합</p> <p><시정사항></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 효능·효과 : 미국 허가사항 반영하여 문구 수정 2. 용법·용량 : 미국 허가사항 반영하여 문구 수정 3. 저장방법 및 사용(유효)기간 : 제출된 안정성시험자료를 근거로 사용기간 시정 (주성분인 에제티미브는 2004.7.19.에 신약으로 허가된 성분임) 																																																																																											
※ 참고사항	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="400 1144 730 1182">구 분</th> <th colspan="8" data-bbox="730 1144 1369 1182">자 료 번 호</th> <th data-bbox="1369 1144 1418 1182" rowspan="3">비 고</th> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="400 1182 639 1279" rowspan="2">심 사 대 상</th> <th data-bbox="639 1182 730 1279" rowspan="2">면제근거 (국내 사용예)</th> <th data-bbox="730 1182 767 1279">1</th> <th data-bbox="767 1182 804 1279">2</th> <th data-bbox="804 1182 874 1279">3</th> <th colspan="4" data-bbox="874 1182 1150 1279">4</th> <th colspan="2" data-bbox="1150 1182 1262 1279">5</th> <th data-bbox="1262 1182 1299 1279">6</th> <th data-bbox="1299 1182 1335 1279">7</th> <th data-bbox="1335 1182 1369 1279">8</th> </tr> <tr> <th data-bbox="804 1279 874 1279">가</th> <th data-bbox="874 1279 911 1279">나</th> <th data-bbox="911 1279 981 1279">가</th> <th data-bbox="981 1279 1051 1279">나</th> <th data-bbox="1051 1279 1121 1279">다</th> <th data-bbox="1121 1279 1192 1279">라</th> <th data-bbox="1192 1279 1262 1279">마</th> <th data-bbox="1262 1279 1332 1279">바</th> <th data-bbox="1332 1279 1402 1279">사</th> <th data-bbox="1402 1279 1473 1279">아</th> <th data-bbox="1150 1279 1220 1279">가</th> <th data-bbox="1220 1279 1291 1279">나</th> <th data-bbox="1291 1279 1361 1279">다</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="400 1279 536 1406">유효성분의 새로운조성 또는 함량 만의 증감</td> <td data-bbox="536 1279 639 1406">새로운 조성 (복합제)</td> <td data-bbox="639 1279 730 1406">단일제 또는 복합제</td> <td data-bbox="730 1279 767 1406">○</td> <td data-bbox="767 1279 804 1406">×</td> <td data-bbox="804 1279 874 1406">○</td> <td data-bbox="874 1279 911 1406">×</td> <td data-bbox="911 1279 981 1406">○</td> <td data-bbox="981 1279 1051 1406">△</td> <td data-bbox="1051 1279 1121 1406">×</td> <td data-bbox="1121 1279 1192 1406">×</td> <td data-bbox="1192 1279 1262 1406">×</td> <td data-bbox="1262 1279 1332 1406">×</td> <td data-bbox="1332 1279 1402 1406">△</td> <td data-bbox="1402 1279 1473 1406">○</td> <td data-bbox="1150 1406 1220 1406">×</td> <td data-bbox="1220 1406 1291 1406">×</td> <td data-bbox="1291 1406 1361 1406">○</td> <td data-bbox="1361 1406 1431 1406">○</td> <td data-bbox="1431 1406 1473 1406">○</td> <td data-bbox="1369 1279 1418 1406">나⁵⁾</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="400 1406 730 1462">제출여부</td> <td data-bbox="730 1406 767 1462">○</td> <td data-bbox="767 1406 804 1462">×</td> <td data-bbox="804 1406 874 1462">○</td> <td data-bbox="874 1406 911 1462">×</td> <td data-bbox="911 1406 981 1462">○</td> <td data-bbox="981 1406 1051 1462">○</td> <td data-bbox="1051 1406 1121 1462">○</td> <td data-bbox="1121 1406 1192 1462">×</td> <td data-bbox="1192 1406 1262 1462">×</td> <td data-bbox="1262 1406 1332 1462">×</td> <td data-bbox="1332 1406 1402 1462">△</td> <td data-bbox="1402 1406 1473 1462">○</td> <td data-bbox="1150 1462 1220 1462">×</td> <td data-bbox="1220 1462 1291 1462">×</td> <td data-bbox="1291 1462 1361 1462">○</td> <td data-bbox="1361 1462 1431 1462">○</td> <td data-bbox="1431 1462 1473 1462">○</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-top: 10px;">- 외국의 허가현황 : 미국, 싱가포르 등 7개국 허가 미국허가 : 2004.7.23. (apprval letter 제출) 싱가포르 허가 : 6.18. (CPP 제출)</p>										구 분			자 료 번 호								비 고	심 사 대 상		면제근거 (국내 사용예)	1	2	3	4				5		6	7	8	가	나	가	나	다	라	마	바	사	아	가	나	다	유효성분의 새로운조성 또는 함량 만의 증감	새로운 조성 (복합제)	단일제 또는 복합제	○	×	○	×	○	△	×	×	×	×	△	○	×	×	○	○	○	나 ⁵⁾	제출여부			○	×	○	×	○	○	○	×	×	×	△	○	×	×	○	○	○	
구 분			자 료 번 호								비 고																																																																																	
심 사 대 상		면제근거 (국내 사용예)	1	2	3	4				5		6	7	8																																																																														
			가	나	가	나	다	라	마	바		사	아	가	나	다																																																																												
유효성분의 새로운조성 또는 함량 만의 증감	새로운 조성 (복합제)	단일제 또는 복합제	○	×	○	×	○	△	×	×	×	×	△	○	×	×	○	○	○	나 ⁵⁾																																																																								
제출여부			○	×	○	×	○	○	○	×	×	×	△	○	×	×	○	○	○																																																																									

붙임 1. 시정사항

○ 효능·효과, 용법·용량, 저장방법 및 유효(사용)기간을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

가. 효능·효과

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B) 및 트리글리세라이드(TG)을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 (HoFH)

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절 약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다(사용상의 주의사항 12. 기타, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조).

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 레벨이 400mg/dL 이상(4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

나. 용법·용량

이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다.

이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 저녁에 투여한다.

이 약의 용량범위는 1일 10/10mg ~ 10/80mg이다. 일반적으로 권장되는 초회용량은 1일 10/20mg이다. LDL-콜레스테롤 감소의 필요성이 적은 환자인 경우 1일 10/10mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 투여를 시작 후 또는 용량 적정 후, 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질치를 확인 한 후 용량을 조절한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg 또는 10/80mg으로, 1일 1회 저녁에 투여한다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여한다.

간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 또는 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 1.경고 참조).

신장애 환자에 대한 투여

경증 및 중등도의 신장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자가 심바스타틴 5mg또는 그 이상을 투여하였을 때 내약성이 있었다면, 이 약을 환자에게 투여할 수 있다. 이 약을 이러한 환자들에게 신중히 투여하여야 하며 세심히 모니터링 해야 한다(사용상의 주의사항 1. 경고 참조).

고령자에 대한 투여

고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.

다른 약물과 병용투여

담즙산결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 이 약을 투여해야 한다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).

사이클로스포린을 투여하는 환자에게 이 약의 투여를 시작할 때 신중해야 한다. 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자가 5mg 이상의 심바스타틴을 투여하였을 때 내약성이 있었다면, 이 약을 환자에게 투여할 수 있으며, 이때 이 약의 용량은 10/10mg/일을 초과해서는 안 된다.

다나졸과 이 약을 동시에 투여 받는 환자는 이 약 10/10mg/일을 초과해서는 안된다(사용상의 주의사항 1. 경고 1)근증/황문근변성 및 5. 상호작용 참조)

아미오다론 또는 베라파밀과 이 약을 동시에 투여 받는 환자는 이 약10/20mg/일의 용량을 초과해서는 안 된다(사용상의 주의사항 1. 경고 1)근증/황문근변성 및 5. 상호작용 참조)

다. 저장방법 및 유효(사용)기간

기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30℃)에서 보관, 제조일로부터 12개월