

- 간담도계, 간기능이상
- 임상경사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, 혈중 크레아티닌산혈 생화소(CPK) 증가, 간기능이상

5. 발병적 주위

1) 근육병증/혈문근공해

근병증/혈문근공해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자(3, 다음 환자에는 신중히 투여할 것)에 대한 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위배성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.

격렬한 운동 후 또는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 수치 해독이 어려우므로 CPK를 측정하지 않는다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유익하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다.

5~7일 후에 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유익하게 증가하였다면, 이 이유로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약의 투여에 대한 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육하임이 나타나는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저하게 증가한다면 정상상한치의 5배 초과, 이 약의 투여를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하더라도 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되면 이 약을 재투여하여도 되는 다른 스타틴계 약물 함유용제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최자 용량으로 재투여한다.

○로수바스타틴

다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 혈문근공해(중이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근육 약화 및 혈중 CPK의 증가를 나타내며, 투여중단 후 2~4주 이상 지속된다.

임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에게 골격근에 대한 효과가 중립된 증거는 없다. 그러나 다른 스타틴계 약물의 경우, 로수바틴 유도제(켈비프로질 포함), 사이클로스포린, 니코틴산, azo계 항진균제, probenecid 제제제, mardiride 항염제 등을 함께 투여받은 환자에서 근육과 신경통의 보고가 증가했다.

켈비프로질은 스타틴계 약물과 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 로수바스타틴과 켈비프로질의 병용은 추천되지 않는다. 로수바스타틴을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성 모두의 깊게 평가되어야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40mg일 경우 용량은 20mg이다.

○에제티미브

근육 병증의 위험성은 고용량 스타틴계 약물과의 병용투여, 고령자(만 65세 이상), 감작성 환자(중, 신장애, 투여하는 스타틴계 약물의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우) 증가한다.

에제티미브는 사람 수 근육병증 및 혈문근공해가 보고되었다. 혈문근공해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 스타틴계 약물을 복용하고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 투여 시에도 혈문근공해가 보고되었고 에제티미브와 피브라틴 유도제와 같은 혈문근공해의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 혈문근공해가 증가하는 경향이 있다.

에제티미브와 페노피브레이트 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 페노피브레이트의 투여를 중단해야 한다. 다른 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근병증으로 볼 수 있다.

2) 간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상시험에서 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 2~7일 간 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미네라제 상승한 환자의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다.

로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 복용한 환자에서의 사람 수 조사 결과, 치매나 인지력과 비정형적 근무기능이 드물게 보고되었다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고콜리루 빈혈증 또는 혈압이 상승한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병이 확인되지 않은 경우, 이 약을 재투여하지 않는다.

이 약을 알코올과 다른 복용 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 혈당 감시할 또는 환인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미네라제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. (2 다음 환자에는 투여하지 말 것)할 참조

○에제티미브

대조임상시험에서 간 아미노전(효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브(0.5%)와 위약군(0.3%)에서 유사하였다.

에제티미브와 스타틴계 약물의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전(효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브와 스타틴계 약물 병용 투여군에서 0.6%였다. 이러한 아미노전(효소 상승은 일반적으로 중증이 나타나지 않았고, 쓸개즙 정체와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 기저치로 회복되었다.

3) 뇌분비기 기능

로수바스타틴을 포함한 스타틴계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈관성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.

4) 간질성 폐질환

일부 스타틴계 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 일련적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 폐경색성 기침 및 비특이적 간간의 악화피로, 체중감소 및 발열가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴계 약물의 치료를 중단해야 한다.

5) 당뇨

스타틴계 약물이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들(에게서 적절한 당뇨병 치료 요법을 요하는 과체중증을 유발할 수 있는 몇 가지 증가)가 제시되었다. 그러나 스타틴계 약물의 혈당성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(당뇨병환 5.6~6.9mm/L, BMI) 30kg/m² 중증자(당수치 상승, 고혈압증은 진료처에 대한 임상적 모니터링 및 실험적 병변평가)로 당뇨를 치료한다.

6) 다른 약물과의 병용투여

- 항응고제 : 외파린
 다른 쿠마린계 항응고제, 플루비디온을 투여하는 환자에게 이 약을 투여하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 파린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈계 검사를 측정해야 하는 환자(외파린)에 중등히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유익하게 변하지 않음을 확인해야 한다. 안정화된 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다.
- 피브레이트계 약물: 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에게서 담석증이 임상되는 경우 담낭 조사를 실시해야하며 지질 지하의 대체 요법이 고려되어야 한다.
- 담즙산 결합 수자: 이 약은 담즙산 결합수치 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.
- 퀴사딘산: 사람 수 사용경험에서 로수바스타틴과 퀴사딘산을 병용했을 때 혈문근 공해증에 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고되었으므로, 로수바스타틴과 퀴사딘산의 병용은 권장되지 않는다.

- 로수바스타틴 간 효소 약물수상제 OATPB와 유동수상제 BCRP 등 일부 수송체 단백질 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있으므로 주의한다(6. 약물 상호작용' 참조).
- 유전적 다형성 : SLC01B1 c521T 및 ABCG2 c420C와 비교하여 SLC01B1(OATPB) c 521C 또는 ABCG2(BCRP) c421A의 유전형이 로수바스타틴의 노출(AUC)과 관련있는 것으로 보고되었다. 유전자다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지는 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

8) 기어임성

기어임성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

9) 운전 및 기계조작에 미치는 영향
운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없다. 이 약을 투여중인 환자에게서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 로수바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

다른 약물들과 로수바스타틴/에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 로수바스타틴과 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 이루어졌다.

○로수바스타틴

1) 다른 약물인 로수바스타틴에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지(기질 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다. 로수바스타틴은 간 효소 약물수상제 OATPB와 유동수상제 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 로수바스타틴을 병용하는 경우 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있으므로 참조. (다른 약물)인 로수바스타틴의 노출(AUC)에 미치는 영향 (별표된 임상 표제에 근거)

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
이타리나비어 300 mg 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg 1회 투여	3.1배 증가
로파나비어 400 mg 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
클로피도그렐 부하용량 300mg 투여 후 24시간 뒤 75mg 투여	20mg 1회 투여	2배 증가
켈비프로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg 1회 투여	1.9배 증가
엘레볼보박 75 mg 1회 투여, 10일간	10 mg 1회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
티프라나비어 500 mg 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg 1회 투여	1.4배 증가
드로나다론 400 mg 1일 2회	10 mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg 1회 투여	1.4배 증가
	80 mg 1회 투여	1.3배 증가
에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포스포프라미버 700 mg 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg 1회 투여	유익한 차이 없음
알레코라타지 0.3 mg 7일간	40 mg 7일간	유익한 차이 없음
실리마린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg 1회 투여	유익한 차이 없음
페노피브레이트 60 mg 1일 3회, 7일간	10 mg 7일간	유익한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg 1회 투여	유익한 차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg 1회 투여	유익한 차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg 1회 투여	유익한 차이 없음
에리스로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg 1회 투여	28% 감소
비리칼론 500 mg 1일 3회, 14일간	20 mg 1회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

- 제산제 : 수소화알루미늄, 수소화마그네슘을 함유하는 제산제와 로수바스타틴을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나, 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 임상적 유의성 관련성은 연구되지 않았다.

- 투사단산 : 로수바스타틴과 퀴사딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 사람 수 사용경험에서 로수바스타틴과 퀴사딘산의 병용했을 때 혈문근공해증을 포함한 여러 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 퀴사딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴을 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

2) 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향

- 외파린 : 로수바스타틴과 병용 시 외파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴과 외파린을 병용 투여하면 외파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비파린C 길항제에 외파린을 투여하고 있는 환자에서 로수바스타틴의 시작 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.

- 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

- 페노피브레이트/피브라틴 유도제 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동태학적 상호작용은 발생할 수 있다. 켈비프로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량 1일 3 회 이상의 니코티는 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 것이기 때문에 스타틴계 약물과 병용투여 후에는 대량증상 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40 mg 투여하는 경우(이와 병용투여 5 mg를 투여해야) 한다.

- 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여 시, ethinyloestradiol 및 norgestrel의 AUC 가 각각 20%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제(의) 용량 선택시 이러한 혈청 농도의 증가는 고려해야 한다. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 의학적 치료와 필요로 유사한 효과를 배제하여서는 안된다. 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.

- 기타 약물의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

○에제티미브

- 콜레스테롤 : 에제티미브와 콜레스테롤 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC 가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용이 지하여 콜레스테롤인과 에제티미브 병용 투여로 기저치는 LDL-C 지하에 대한 병용작용이 감소할 수 있다.

- 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성, 유효성을 평가하였다. 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭염증의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 안전성 결과와 사람의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트 제외)을 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과나 노자기 전까지 권장되지 않는다.

- 켈비프로질 약동학 시험에서 에제티미브와 켈비프로질 병용투여 후 총 에제티미브 농도가 약 17배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

- 페노피브레이트: 에제티미브와 페노피브레이트의 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다지자지자지를 투여할 고려해야 한다. 단독 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

- 스타틴계 약물: 에제티미브와 이토르스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린을 다량과고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 중증의 신장애에 대해서는 정상 신기능(크레아티닌 클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장기능 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 에제티미브를 병용투여하였을 때, 3일간 과거제제제(=7과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC는 각각 3.4배(중량률 23~79%)와 3.9배(혈장) 3.0~4.4배로 증가하였다. 다른 임상 시험에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m²)에게서 사이클로스포린 등 여러 약제와 에제티미브를 병용 투여할 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 긴 강한 환자들을 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 1회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 피브레이트계 약물의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 1회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였(대범용 10% 감소~5% 증가).

- 혈당제과 에제티미브와 외파린
 다른 쿠마린계 항응고제와 비교하여 플루비디온 병용투여 시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 외파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 외파린의 생체이용률(bioavailability) 프로트롬빈시간(에제티미브)이 없었다. 또한 후에 에제티미브와 외파린 또는 프로트롬비돈을 병용 투여한 환자들(에게서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중재해도 완발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤을 상환성경로의 다른 생성물인 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다. 로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제(콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안된다.
- 임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 대하여 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 기인 여성에게 는 임신 가능성이 있는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투

- 여를 지속하여도 임상적 유익성이 없다는 점을 알리준 후에만 투여한다.
- 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

○로수바스타틴

임신 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유 중에 사용해야 한다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료에 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신 할 경 우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 컷드의 모유로 이행한다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.

○에제티미브

- 에제티미브를 임부에 투여하여 임신 자료는 없다. 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에 사용해야 한다.
- 기관형성기의 컷트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배 : 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치자 효과(가) 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0~24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배를 투여한 컷트에서 일반화된 태자 골격/산/생식 주기형성, 경 추 중상부 골부형성, 골극 축소) 발현 현상이 관찰되었다. 에제티미브 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0~24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 15배를 투여한 토끼에서, 골극 추가형성이 관찰되었다. 임신한 컷트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.
- 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다.
- 기관형성기)의 컷트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원 효소 억제제에 대한 노출 정도가 낮았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생하는 이상이 나타났다.
- 동물발생시험에서 에제티미브는 유증으로 분비되었다. 컷트를 대상으로 한 실험에 서 수유 중인 새끼(의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈청에서 관찰되는 50% 정도)에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따 라서 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 에제티미브를 수유부에게 투여해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

○로수바스타틴

로수바스타틴을 복용한, BMI<~7세의 소아(에게서 Tanner staging에 의한 이차 성징 및 성할 성장기, 체중, BMI/body mass index)의 평가는 1년으로 제한적이다.

○에제티미브

에제티미브의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 비현명한 가족형 및 비가족형 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 소아(6~<10세) 환자를 대상으로 한 임상시험을 2주 동안 실시하였다. 에제티미브를 소아 환자에게 투여하였을 때의 임상용량 프로파일을 성인 환자에게 투여하였을 때의 임상용량 프로파일이 유사하였다. 이 임상시험에서 소아에서의 발효 또는 생식독성에 대한 영향은 발견되지 않았다. 그러나 소아 환자에게 에제티미브를 2주 이상 투여한 연구는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

고령(만 65세 이상)은 근육병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

혈동성 간질환 또는 간 아미노전(효소 수치)가 원인(병명)으로 지속적으로 높은 환자(에는 이 약을 투여하지 않는다). 다음 환자에는 투여하지 말 것', 5. 발병적 주위' 참조).

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병명은 혈문근공해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이전, 환자들은 골격근 효소에 대한 면밀한 모니터링이 필요할 수 있다(5. 발병적 주위' 참조).

○에제티미브

중증의 신장애 환자(crea 크레아티닌클리어런스 ≤ 30mL/min/1.73m²)에게 에제티미브 10mg 1일 1회 투여 후 2주간 피합자(=9와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가)하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

12. 과량투여 시의 처리

이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 기능능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

○에제티미브

이 에제티미브를 과량투여한 몇건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 임상시험용량도 중증이 아니었다. 과량투여에서는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.

임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 1일 40mg의 에제티미브를 15명의 환발성 이상지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 아미비온의 소일 지하는 곳에 보관한다.
- 각다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

4. 기타

○로수바스타틴

- 일반약형 : 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암성시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에 대한 특별한 위험은 없다. 컷트의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기가 감소, 동복자 무자, 태아체중 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에서 전신 투여하였을 때 나타났다.

- 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국에서 코카시아인과 비아시아 AUC 및 Cmax중량률이 약 2배 증가)하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 유의미한 약동학 차이는 없었다.

○에제티미브

- 발암성 : 컷트를 대상으로 한 첫 암컷에 각각 최대용량 1500 mg/kg/day, 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0~24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 40배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량(500 mg/kg/day)(총 에제티미브의 AUC0~24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 컷트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.
- 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli에 대한 체외 복독력면역시험에서 대배출성 유무와 관계없이 변이형성이 관찰되지 않았다. 생체 발효혈액 플라스마 배양시험으로 체외 염색체변형 시험에서 대배출성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소화실험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.
- 생식독성 : 암컷 및 수컷 컷트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0~24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

[포장단위] 30정

[저장방법] 기밀용기, 실온(~30℃) 보관

※ 본 약품들은 엄격한 품질관리를 통해 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과 되었다거나, 변형, 변색 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입한 약국 등 판매처(소)에 한하여 본사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.

이 첨부자료의 문헌작성(개정)년월일(2016. 01. 14)이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(http://www.handok.co.kr)의 제품소식에서 제품명을 클릭하시거나 전화번호 02-527-5114로 문의하시어 확인하실 수 있습니다.

문헌작성(개정)년월일 : 2016. 01. 14

[제조업체] (주)한독

충북 음성군 다스면 다흥성리 78

[제조지] 일본토쿄도구시회사

경기도 화성시 함남읍 제곡공단2길 36