

바이스틴정 10/20mg

(에제티미브/심바스타틴)

전 문 의 약 품
분류번호 : 218
동 맥 경 화 용 제

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

주성분 : 에제티미브(별칭) 10mg
심바스타틴(USP) 20mg

동물유래성분 : 유당수화물, 소, 우유

[성질]

흰색에서 미백색의 양면이 볼록한 장방형의 정제

[효능·효과]

원발성 고콜레스테롤혈증

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

동형집합 가축형 고콜레스테롤혈증(HoFH)

동형집합 가축형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지지치하 치료(예, LDL Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지지 치하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다. 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 요약) 참조). 이 약 투여에 앞서 임상지혈혈종의 다른 이차적 원인에 혈관, 담낭, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 만성 기관지염, 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. 지지 치환시에는 콜레스테롤을 감소시키는 필요성이 있는 경우 1일 10/20mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 투여를 시작 후 또는 용량 적정 후 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질치를 확인한 후 용량을 조절한다. 혈중근공용해를 포함한 근육병증의 위험성 증가(예, 특히 다발성 근육통, 이 약 10/80 mg 용량의 사용은 근육 독성의 증거 없이 이 약 10/80 mg을 12개월 이상 복용한 환자에게만 투여한다 (경고) 참조).

[용법·용량]

이 약을 투여할 전 및 투여 중인 환자는 반드시 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~10/40mg이다. 일반적으로 권장되는 치료용량은 1일 10/20mg이다. LDL-콜레스테롤을 감소시키는 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 확인한 후 용량을 조절한다. 혈중근공용해를 포함한 근육병증의 위험성 증가(예, 특히 다발성 근육통, 이 약 10/80 mg 용량의 사용은 근육 독성의 증거 없이 이 약 10/80 mg을 12개월 이상 복용한 환자에게만 투여한다 (경고) 참조).

동형집합 가축형 고콜레스테롤혈증 환자

동형집합 가축형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg로, 1일 1회 저녁에 투여한다. 이 약은 다른 지지치하치료(예, LDL Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지지치하치료가 유용하지 않은 경우 투여한다.

간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증도 또는 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(일반적 주의 간기)는 이상 환자 참조).

신장애 및 만성 신장질환을 동반한 환자에 대한 투여

경증의 신장애(추정 사구체여과율(GFR) ≥ 60mL/min/1.73m²) 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 경증의 신장애 환자를 동반하고 추정 사구체 여과율 < 60mL/min/1.73m²인 환자의 경우, 이 약 10/20mg을 1일 1회 저녁에 투여한다. 이러한 환자들에게 이 약을 더 높은 용량으로 투여할 때에는 신중하 투여하여야 하며 세심하 모니터링 해야 한다(일반적 주의 참조).

고령자에 대한 투여

고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.

다른 약물과 병용투여

담즙산결합수치 투여 2시간 이내 혈중 투여 후 4시간 이후에 이 약을 투여해야 한다. 베라파릴, 딜타제임 또는 디로티다린과 이 약을 동시에 투여하는 환자는 이 약 10/10mg의 용량을 고려하여야 한다(대사 상호작용 참조) 아미다프론, 안라피딘 또는 라놀라진과 이 약을 동시에 투여하는 환자는 이 약 10/20mg/일을 고려해서는 안된다.(상호작용 참조)

[사용상의 주의사항]

1. 경고

- 근공병증/혈중근공해 이 약 10/80mg/일가지 투여한 임상시험 결과, 위약 대조군 또는 단독 투여한 HMG-CoA 환원효소 저해제 대조군과 비교하였을 때, 에제티미브에 의한 근육병증 또는 혈중근공해는 위약 대조군 또는 HMG-CoA 환원효소저해제 대조군보다 높지 않았다. 그러나, 근육병증/혈중근공해는 HMG-CoA 환원효소저해제 및 다른 지지치하의 잘 알려진 이상반응이다. 임상시험 결과, 이 약에서 크레이티닌키아제(CK) 상승(정상상한치의 10배 이상)의 발현율은 0.2%였다. 혈중근공용해를 포함한 근육병증은 용량과 연관이 있다. 혈중근공용해를 포함한 근육병증의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 심바스타틴 80 mg을 복용하는 환자군에서 더 높다. 그러므로 이 약 10/80 mg을 복용하는 환자가 심바스타틴과 상호작용하는 약물을 복용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴 또는 약을 상호작용 가능성이 낮은 다른 스타틴계 약물을 투여해야 한다 (일반적 주의 근육병증/혈중근공해 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 성분에 과민증인 환자.
- 활동성 간질환 환자 혹은 혈청 아미노전달효소 수치가 지속적으로 높은 환자(일반적 주의 참조).
- 임부 및 수유부 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지지치하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한, 콜레스테롤과 콜레스테롤을 생성할경로의 다른 생성물은 스타테이트, 세 포이드 합성 등의 대아발달에 필수적인 성분이다. 심바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제가 플라스타를 합성 및 콜레스테롤을 생성할경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 약을 가임 여성에게 투여할 때에는 임신하지 않았을 가능성 매우 높을 경우에만 투여하여야 한다. 이 약 투여 중 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다(사용상의 주의사항 중 6. 임부에 대한 투여 및 7. 수유부에 대한 투여 참조).
- 강력한 CYP3A4 억제제(예, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포시코나졸, 보리코나졸, HIV 프로테아제 억제제, 보세프테비르, 텔라프레비르, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 델타트로마이신, 네파조핀)을 투여 중인 환자(상호작용 참조)
- 겔피프로질, 시를로스포린 또는 다나졸을 투여 중인 환자(상호작용 참조)
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍(Lapp 유당 lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 약효

이 약은 이 약과 동등한 에제티미브와 심바스타틴의 병용투여에 대한 안전성은 임상시험에 참여한 10,189명 이상의 환자에서 평가되었다. 이 약은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 유사하게 실시된 37일의 위약대조 임상시험(n=1,420)에서 투여약과의 관련성을 고려하지 않고 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군에서의 발현률 보다 높은 비율로 보고된 임상적 이상반응의 빈도를 표제 요약하였다. 표 1 이 약을 투여한 임상시험에서 투여약과의 관련성을 고려하지 않고 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서 발현률보다 높은 비율로 보고된 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=371	에제티미브 10mg (%) n=302	심바스타틴** (%) n=234	바이토티** (%) n=1,420
전신반응				
두통	5.4	6.0	5.9	5.8
소화기계				
설사	2.2	5.0	3.7	2.8
감염				
인플루엔자	0.8	2.3	1.9	2.3
상기하감염	2.7	5.0	5.0	3.6
근골격계 및 결합조직				
근공통	2.3	2.4	2.6	3.6
사지통	1.4	3.0	2.0	2.3

* 이 약과 동등한 주성분의 함량을 가진 에제티미브와 심바스타틴을 병용투여한 2건의 위약 대조 임상 시험과 이 약 위약을 대조한 1건의 임상시험을 포함한다.

** 모든 용량

에제티미브 (단일제 허가사항 참조)

위약대조 임상시험에서, 인과관계의 평가와 관계없이 보고된 에제티미브의 주요 이상반응은 다음과 같다. 전신: 피로, 소화기계: 복통, 설사, 감염: 바이러스 감염, 인두염, 부비염, 근-골격계: 관절통, 요통, 호흡기: 기침

심바스타틴 (단일제 허가사항 참조)

위약대조임상시험에서, 인과관계의 평가와 관계없이 보고된 심바스타틴의 주요 이상반응은 다음과 같다. 전신: 무력증, 눈: 백내장, 소화기계: 복통, 변비, 설사, 소화불량, 부귀, 구역, 피부 및 피하조직: 습진, 가려움증, 발진

다음의 이상반응은 동일 계열(HMG-CoA 환원효소 억제제) 약물군에서 보고되었으며, 반드시 심바스타틴에 의한 이상반응은 아니다.

- 근골격계: 근육경련, 근육통, 근육병증, 혈중근공해, 관절통
- 신경계: 특정 뇌신경 기능장애(미각이상, 외안근무증장애, 안면불완전비대 등), 진전, 어지럼, 감각이상, 말초신경병증, 말초신경마비, 정신장애, 불안, 수면장애(불면 및 악몽 포함), 우울
- 스타틴계 약물 복용과 관련하여 인지장애(예, 기억력장애), 경련증, 기억상실, 기억장애, 혼동)와 관련된 시 판 후 보고가 드물게 있었다. 모든 스타틴 약물군에서 이러한 인지 사례가 보고되었음, 일반적으로 중증 이 심각하지 않고 스타틴 투여 중단 시 회복되었으며, 중증 발생 (1일 ~ 수년) 및 중증 소실(중양량 : 3 주) 시점에 대한 판사가 있다.
- 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 폐질환의 위험
- 과민증: 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된 바 있다: 아나필락시스, 혈관부종, 홍반루푸스모양 증후군, 류마티스관절염증후군, 피부근육염, 혈관염, 자색반, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성빈혈, 항핵형체항상, 적혈구침강속도 증가, 호산구증가증, 관절염, 관절통, 두드러기, 무력증, 근육통, 발열, 오한, 홍조, 권태, 호흡곤란, 독성부피괴사성피부발진증후군, 피부부작악인증후군(스티븐스-존슨 증후군)을 포함한 다형홍반
- 소화기계/간담도계: 췌장염, 간염(만성 활성간염 포함), 쓸개증 정체성 황달, 간지방 변화 및 드물게 간염, 전격성 간괴사, 간담: 다양한 인종고 지명적이지 않은 간부전(여우 드물게), 식욕부진, 구토
- 피부: 말초증, 가려움증, 다형한 피부 병변(갑상, 착색, 화상/점막건조, 머리/가죽/손톱의 변화)
- 생식기계: 여성경유부종, 성욕감퇴, 성기능장애(발기부전 포함)
- 눈: 백내장 진행(상정제투여, 눈근육마비)
- 혈액 및 림프계: 빈혈
- 임상검사치: 이상: 아마노전달효소, ALT, γ -GT, 빌리루빈치 상승, 갑상선기능 이상, 혈청 크레아티닌 키아제(CK) 상승, 임상적하고 경증인 간기능 검사 이상
- 내분비계: 비바스타틴을 포함한 스타틴계 약물 치료를 받은 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가 보고되었다.

당뇨병 : 위험요인의 존재여부에 따라 빈도가 달라질 것이다. (공복혈당 ≥5.6 mmol/L, BM)30kg/m², 트리글리세라이드의 증가, 고혈압 병력)

지질저하제와의 병용투여

콜레스테롤과 심바스타틴을 병용투여한 대조임상시험에서, 병용투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았다. 발생한 이상반응은 심바스타틴 또는 콜레스테롤린에서 기존에 보고된 이상반응이었다(일반적 주의 근육병증/혈중근공해 참조).

10 ~ 17세의 청소년 환자

이형집합가축형 고콜레스테롤혈증인 10~17세 청소년(n=175, 여성의 경우 조정 후 적어도 1년이 지난 소녀)를 대상으로 한 48주간의 임상시험에서, 심바스타틴 투여군(1일 10~40mg)의 안전성 및 내약성 프로 필은 위약군의 경우와 대체로 유사하였다. 두 군 모두에서 간장 비변하게 관찰된 이상반응은 상기도 감염, 두통, 복통, 구역이었다(소아에 대한 투여 참조).

만성 신장질환을 동반한 환자

만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 이 약 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(ISHARP) 결과, 추적기간중(평균 4.9년) 동안 유해사례나 비정상적인 혈액검사결과로 인해 시험을 일시하 환인한 환자 수와 비율은 각각 이 약 투여군에서 10.4%, 위약군에서 9.8%이었다. 이 약 투여군과 위약군을 비교하였을 때, 근육병증(혈청 크레아티닌 키아제(CK) > 정상 상한치(ULN)의 10배이)도, 불명확한 근육통증이나 근육통으로 정의됨)의 발생률은 각각 0.2%와 0.1%였고, 혈중근공용해의 발생률(혈청 크레아티닌 키아제(CK) > 정상 상한치(ULN)의 40배인 근육병증으로 정의됨)은 각각 0.09% 및 0.02%이었으며, 혈청 아미노전달효소의 지속적인 상승(3×ULN)의 발생률은 각각 0.7% 및 0.6%이었다. 각 부문 시험에 불명확한 근육통이나 근육통과 발생에 대하여 문헌인 결과, 이 약 투여군에서 21.5%, 위약군에서 20.9%의 근육증상이 보고되었다.

국내 시판 후 조사결과

국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 2,011명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.72%(115명/2,011명, 193건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인, 약물유해반응 발현율은 1.89%(38명/2,011명, 74건)이었다. ALT 상승이 0.60%(12명, 13건)로 가장 많았고, AST 상승, 지단백유이 각각 0.25%(5명, 5건), 피루브산 0.2%(4명, 5건), 구역, 복통, 사지통이 각각 0.15%(3명, 3건), 발진, 상부부종, 구토, 가슴통증, 두통증, 무력증, 감각이상, 상기도 감염, 기침이 각각 0.1%(2명, 2건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기별번호 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 부종, 갈증, 열골부종
- 신경계: 무통, 실신, 감각이상
- 정신계: 불면증
- 소화기계: 위염, 위궤상 위염, 소화불량, 점액변, 과민성대장증후군
- 호흡기계: 인후통
- 근골격계: 근육통
- 비뇨기계: 야간빈뇨, 혈뇨
- 피부: 가려움증
- 임상검사: 혈청 크레아티닌산화물(CK)증가, 체중증

4. 일반적 주의

1) 근육병증/혈중근공해

심바스타틴은 다른 HMG-CoA 환원효소저해제와 마찬가지로 근육병증을 유발할 수 있다. 근육병증은 근육통과 압통 혹은 근육약화를 주증상으로 하고 크레아티닌키아제(CK)의 상승(정상상한치의 10배 이상)을 동반한다. 미오글로빈뇨증에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않은 혈중근공해가 드물게 보고된 바 있다. 근육병증의 위험성은 혈청 HMG-CoA 환원효소 저해제의 높은 혈청 효능에 의해 증가된다. 근육병증을 유발하는 요소는 65세 이상의 고령자, 여성, 조절되지 않은 갑상선기능 저하와 신기능 손상 등이 있다. 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 같이 근육병증/혈중근공해의 위험성은 심바스타틴 용량과 관련이 있다. 심바스타틴을 투여한 41,413 환자의 임상시험 데이터베이스 중 평균 추적조치 기간 4년 이상인 24,747명의 환자(약 60%)에서, 심바스타틴 20mg, 40mg, 80mg/일용량을 투여하였을 때, 근육병증의 발현율은 각각 약 0.03%, 0.08% 및 0.16%였다. 이 임상시험들에서, 환자는 주의감하 모니터링 되었으며, 약물상호작용이 있는 몇몇 약물투여를 제외하였다. 심근경색증의 병력을 가진 환자에게 심바스타틴 80mg/일을 투여한 임상시험(이들군 6.7년 동안 추적조치)에서 근육병증 발현율이 20mg 투여군에서 0.02%인 것에 비해, 80mg 투여군에서는 약 0.9%였다. 근육병증 발현의 거의 절반이 치료받은 치료해 발생하였으며, 그 다음 해부터 약 0.1%씩 발생하였다. 혈중근공용해를 포함한 근육병증의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 심바스타틴 80mg을 복용하는 환자군에서 더 높다. 또한 이 약의 근육병증 발현이 치료받은 첫 해에 가장 높을 수 있었으며 1년 이상 10/80 mg을 근육독성의 증거 없이 사용하였던 환자에 한하여 10/80mg 용량을 유지할 수 있다. 이 약 10/80mg을 복용하는 환자가 이 약과 상호작용하는 약물을 복용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴을 함유한 이 약 또는 약물 상호작용 가능성이 낮아 낮은 스타틴-에제티미브 용량을 투여해야 한다. (이래 내역 및 용법·용량, 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

이 약의 투여를 시작하는 모든 환자, 또는 모든 약의 용량을 증량한 모든 환자에게 근육병증의 위험성을 알려야 하며 설명되어야 하는 근육통, 압통 또는 근육 약화 증상을 환자 측의 의식적으로 보고해야 한다. 만일 근육병증이 진단되거나 의심되면, 이 약의 투여는 즉시 중지해야 한다. 이런 증상이 나타나거나 크레아티닌 키아제(CK) 정상상한치의 10배 이상이면 근육병증을 의심한다. 대부분의 경우, 심바스타틴의 지속적인 투여중지 후 근육통증과 크레아티닌키아제의 상승이 완화된다(이상반응 참조). 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증가시킨 환자에서는 정기적인 크레아티닌키아제를 검사하는 것이 고려될 수 있다. 특히, 이 약을 10/80mg까지 증량한 환자는 정기적인 크레아티닌키아제 검사를 권장한다. 그러나 크레아티닌키아제보다 니터링으로 근육병증을 예방할 수 있는 아니다. 심바스타틴의 투여로 혈중근공해가 발생하는 환자의 다수가 대개 정해진 당초병환의 신장장애를 포함한 비특정 병력을 가지고 있다. 이러한 환자는 더욱 주의감하 모니터링 되어야 한다. 대수술, 마취 전과 중환자 내과적 또는 외과적 상황이 발생하였을 경우 일 시적으로 이 약의 투여를 중지해야 한다. 만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 이 약 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(ISHARP) 결과, 추적기간(중양량 4.9년) 동안 인공신장증(혈청 크레아티닌 키아제(CK) > 정상 상한치(ULN)의 10배이)도, 불명확한 근육통증이나 근육통으로 정의됨)의 발생률은 이 약 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.1% 이었으며, 혈중근공해(혈청 크레아티닌 키아제(CK) > 정상 상한치(ULN)의 40배인 근육병증으로 정의됨)의 발생률은 이 약 투여군에서 0.09%, 위약군에서 0.02%이었다.

약물 상호작용

이 약의 심바스타틴을 함유하고 있기 때문에, 근육병증/혈중근공해의 위험성은 이 약과 다음 약의 병용투여에 의해 증가된다:

- 강력한 사이토크롬 CYP 3A4 억제제: 이 약은 치료용량에서 CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지 는 것으로 알려져 있는 약물(예, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포시코나졸, 보리코나졸, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 델타트로마이신, HIV 프로테아제 억제제, 보세프테비르, 텔라프레비르, 네파조핀)과 병용투여하지 않는다. 만일 이트라코나졸, 케토코나졸, 포시코나졸, 에리트로마이신, 클라리트로마이신 또는 델타트로마이신 투여가 불가피하다면 두 투여기간 동안 일시적으로 이 약의 투여를 중지하여야 한다(다음 환자에는 투여하지 말 것 및 상호작용 참조).
- 겔피프로질, 시를로스포린 또는 다나졸: 이 약은 겔피프로질, 시를로스포린, 다나졸과 병용투여하지 않는다(다음 환자에는 투여하지 말 것 및 상호작용 참조).
- 겔피프로질, 시를로스포린 또는 다나졸: 이 약은 겔피프로질, 시를로스포린, 다나졸과 병용투여하지 않는 다(다음 환자에는 투여하지 말 것 및 상호작용 참조).

