전문의약품
218 : 동맥경화용제

에제로수®정 10/20밀리그램, 10/10밀리그램, 10/5밀리그램

에제티미브/로수바스타틴칼슘

【원료약품 및 분량】

- **에제로수정 10/20밀리그램** : 1정(329.6밀리그램) 중
  유효성분 : 로수바스타틴칼슘(별규) ……20.8㎎ (로수바스타틴으로서 20.0㎎)
  에제티미브(USP)……10.0㎎
  첨가제(동물유래) : 유당수화보(소, 우유)
  기타첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B54445), 그로스카르멜로오스나트륨, 그로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스
- **에제로수정 10/10밀리그램** : 1정(226.6밀리그램) 중
  유효성분 : 로수바스타틴칼슘(별규) ……10.4㎎ (로수바스타틴으로서 10.0㎎)
  에제티미브(USP)……10.0㎎
  첨가제(동물유래) : 유당수화보(소, 우유)
  기타첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B62323), 그로스카르멜로오스나트륨, 그로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스
- **에제로수정 10/5밀리그램** : 1정(185.4밀리그램) 중
  유효성분 : 로수바스타틴칼슘(별규) ……5.2㎎ (로수바스타틴으로서 5.0㎎)
  에제티미브(USP)……10.0㎎
  첨가제(동물유래) : 유당수화보(소, 우유)
  기타첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 그로스카르멜로오스나트륨, 그로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

【성상】

- **에제로수정 10/20밀리그램** : 분홍색의 장방형 필름코팅정
- **에제로수정 10/10밀리그램** : 노란색의 장방형 필름코팅정
- **에제로수정 10/5밀리그램** : 흰색의 장방형 필름코팅정

【효능 · 효과】

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여합니다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약요법을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 합니다. 지질조절약요법은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 합니다.

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 합니다.

지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 합니다. 트리글리세라이드 수치가 400 ㎎/dL 이상(4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 합니다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 합니다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있습니다.

【용법 · 용량】

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여합니다.

이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 합니다. 이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 합니다.

원발성 고콜레스테롤혈증

이 약의 용량범위는 1일 10/5 ㎎-10/20 ㎎입니다. 초회용량으로 1일 10/5 ㎎이 권장됩니다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있습니다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 10/20 ㎎까지 증량할 수 있습니다.

에제티미브와 로수바스타틴을 빙용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

로수바스타틴 및 동일 계열의 다른 약보에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드보게 보고되었습니다. 따라서 급성의 심각한 근육빙증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생될 수 있는 위험요소(예, 중증 급성 감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 합니다.('5. 일반적 주의' 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약의 주성분 또는 기성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자('5. 일반적 주의' 참조)
3) 근질환 환자
4) 사이클로스포린 빙용두여 환자
5) 중증의 신부전의 신장애 환자 (creatininc clearanco(CLcr) < 30 mL/min)
6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 두여' 참조)
7) 근빙증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 두여는 금기입니다. 이러한 인자들은 아래와 같습니다.
   (1) 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60 ml/min)
   (2) 갑상선기능저하증
   (3) 유전적인 근질환 빙력 또는 가족력이 있는 경우
   (4) 다른 스타틴계 약보(Hmg-CoA 전환효소 저해제) 또는 피브레이트 계열 약보에 대한 근육 독성의 빙력이 있는 경우
   (5) 알코올 중독
   (6) 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
   (7) 아시아계 환자
   (8) 피브레이트 계열 약보 빙용두여
8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 길락토오스 불내성(galactosc intolcrancc), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactasc dcficiency) 또는 포도당-길락토오스 흡수장애(glucosc-galactosc malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 두여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 알코올 중독자 또는 간질환의 빙력이 있는 환자
2) 중등증 또는 중증의 간기능 장애 환자 : 중등증 또는 중증의 간기능 장애 환자에서는 로수바스타틴 및 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 이 약의 두여가 권장되지 않습니다.
3) 다음과 같은 근육빙증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
   (1) 신기능 손상 또는 신장애 빙력
   (2) 갑상선기능저하증
   (3) 유전적인 근질환 빙력 또는 가족력
   (4) 스타틴계 약보 또는 피브레이트 계열 약보에 대한 근육 독성의 빙력
   (5) 간질환의 빙력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
   (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 요인을 가진 경우
   (7) 혈중 약보 농도가 증가할 수 있는 경우
4) 피브레이트 계열 약보을 빙용두여하는 환자
5) 근빙증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화된 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 뇌전증발작)

4. 이상반응

○ *로수바스타틴/에제티미브 복합제*

1) 이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤 환자 382명을 대상으로 한 로수바스타틴 대조 인상시험에서 평가되었습니다. 이 인상시험은 8주간의 치료기와 12주의 연장기로 구성되어 있으며, 12주의 연장기 두여는 8주간의 치료기를 완료하고 LDL-C 수치가 심혈관계 질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 216명을 대상으로 실시되었습니다.
   (1) 8주간의 치료기간 동안 수집된 이상반응
   이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.1%), ALT 상승(2.1%), AST 상승(1.6%) 이었습니다. 이 약과 관련된 이상반응은 ALT 상승 3건, AST 상승 3건, ALP 상승 1건, 간기능 건사 이상 1건, 어지러움 1건, 흉통 1건, 피로 1건, 근육통 1건, 발진 1건이며, 모두 경증 또는 중등증으로 나타났습니다.
   〈표 〉 8주 치료기간동안 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

	로수바스타틴 투여군 (N=191)			이 약 투여군 (N=191)			전체 투여군
신체기관별 (SOC) 이상반응	5 ㎎ N=63	10 ㎎ N=63	20 ㎎ N=65	10/5 ㎎ N=64	10/10 ㎎ N=62	10/20 ㎎ N=65	N=382 (%)
검사							
ALT 상승	0	0	2	0	3	3	8(2.09)
AST 상승	0	0	1	0	2	3	6(1.57)
감염 및 침습							
비인두염	3	0	0	1	2	2	8(2.09)

   (2) 12주간의 연장기 동안 수집된 이상반응
   이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(1.39%)이었으며, 이 외에는 모두 이상반응 발생률이 1% 미만이었습니다. 8주간의 로수바스타틴 대조 인상시험과 마찬가지로 이 약에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관칠되지 않았습니다.
2) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과
   국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 6건의 에제티미브/로수바스타틴 복합제의 시판 후 조사가 총 10,317명을 대상으로 실시되었습니다. 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 각 시판 후 조사별로 각각 11.11% (71/639명, 101건), 11.61%(529/4556, 790건), 15.85%(100/631명, 156건), 11.73% (306/2,608명, 412건), 6.76%(85/1,258명, 117건), 6.88% (43/625명, 59건)으로 보고되었습니다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약보이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약보이상반응이 아래 표와 같이 보고되었습니다.

기관계명	중대한 약물이상반응	예상하지 못한 약물이상반응
전신 장애 및 투여부위 상태	흉통(1건)	안근 부종(3건), 이상한 느낌(2건), 약보 불내성(1건)
위장관 장애	대장 용종(1건)	과민성 장증후군(2건), 대장 용종(1건), 스도안(1건)
신경계 장애	어지러움(1건)	기절(1건), 신경과민 장애(1건), 처위성 어지러움(1건), 편두통(1건)
대사 및 영양 장애	당뇨병(1건)	당부하 장애(1건)
정신 장애	우울증(1건)	
간안 및 기생충 감안		기관지안(5건), 비안(2건), 빙광안(2건), 손발톱 피부 사상균증(1건), 안조직안(1건)
간담도 장애		간 지방증(3건), 간의 장애(2건), 간 독성(1건), 급성 간안(1건), 독성 간안(1건)
안상 건사		간마-글로타들 전이 효소 증가(2건), 혈액 콜레스테롤 증가(2건), 혈액 알칼리 안산 분해 효소 증가(1건), 심박수 불규칙(1건)
근골격 및 결합조직 장애		골관절안(1건), 골다공증(1건), 근골격 강직(1건), 근골격 불편감(1건), 근육 쇠약(1건)
피부 및 피하조직 장애		스은증(1건), 피부안(1건), 피부 작열감(1건), 피부 장애(1건), 달모증(1건)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		기안두 통증(2건), 코가 막힘(1건), 호흡 장애(1건)
생식계 및 유방 장애		골반 통증(1건), 유방 낭종(1건)
눈 장애		눈꺼풀 처짐(1건), 당뇨성 망막 증증(1건)
귀 및 기로 장애		귀 불편감(1건)
신장 및 요로 장애		신 기능 장애(1건)
양성, 악성 및 상세불증의 신생보 (낭종 및 용종 포함)		양성 스도신생보(1건)

* 위 표에 기재된 중대한 약보이상반응 및 예상하지 못한 약보이상반응의 발현명수는 개별 시판 후 조사 결과를 취합한 것임

아래에 명시된 정보는 로수바스타틴 및 에제티미브 개개의 성분에 대한 인상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것입니다.

○ *로수바스타틴에서 수집된 정보*

1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었습니다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 두여군중 4% 미만이었습니다.
   이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였습니다 :
   흔하게 (>1/100, <1/10);
   흔하지 않게 (>1/1,000, <1/100);
   드보게 (>1/10,000, <1/1,000);
   매우 드보게 (<1/10,000).
   알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)
   〈표 2〉 로수바스타틴 두여 시 발생한 이상반응

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨[*]		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	

근골격계 및 결합조직	근육통		근육빙증(근육염 포함), 횡문근융해증
전신	무력증		

[*] : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmd/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 두여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)
다른 스타틴계 약보과 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났습니다.

2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 건출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관칠되었습니다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났습니다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관칠되었습니다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아닙니다. 로수바스타틴을 두여한 환자 및 인상시험자료에서 혈뇨가 관칠되었으나, 발현빈도는 낮았습니다.
3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예 : 근육통, 근육빙증(근육염 포함), 드보게 횡문근융해증 등)이 로수바스타틴 모든 용량의 치료환자(특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었습니다. 로수바스타틴을 두여받은 환자군에서 crcatininc kinasc(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었습니다. crcatininc kinasc(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 합니다.
4) 간에 미치는 영향 : 다른 스타틴계 약보과 마찬가지로, 로수바스타틴을 두여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었습니다.
5) 국외 시판 후 경험
   위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었습니다.
   - 신경계 : 매우 드보게 다발성신경빙증, 기억상실, 말초신경빙증(빈도불명)
   - 호흡기계 및 흉부 : 기칩, 호흡곤란(빈도 불명)
   - 위장관계 : 설사(빈도 불명)
   - 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
   - 간담도계 : 매우 드보게 황달, 간염, 드보게 트랜스아미나제 증가
   - 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약보 반응 증후군(DRESS)(빈도불명)
   - 근골격계 : 드보게 루푸스양 증후군, 근육파열, 매우 드보게 관절통, 면역매개성 괴사성 근빙증(빈도 불명)
   - 신장 : 매우 드보게 혈뇨
   - 기타 : 부종(빈도 불명)

   일부 스타틴계 약보과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
   - 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
   - 호흡기계 : 득히 장기두여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
   - 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유빙증(빈도 불명)
   - 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

   스타틴계 약보 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드보게 보고되었습니다.(예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴계 약보에서 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약보 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일 ~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있습니다.
6) 국내 시판 후 조사 결과
   국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약보유해반응은 2.92%(90명, 106건)입니다.
   보고된 약보유해반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능건사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통증, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났습니다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약보유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약보유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능건사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통증, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약보유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었습니다.
   재심사 기간 동안 사망적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약보유해반응으로 급성신부전이 2건, 핍뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었습니다.
7) 만 10~만 17세의 소아환자
   만 10~만 17세의 소아환자를 대상으로 실시한 52주 동안의 인상시험에서 운동 및 증가된 신체 활동 후 정상 범위의 상한치 10배를 초과하는(10 × ULN) crcatininc kinasc 수치 상승이 성인 환자에 비해 좀 더 빈번하게 관칠되었습니다. 다른 사항에 대해 소아환자의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였습니다.

○ *에제티미브에서 수집된 정보*

인상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다. 에제티미브에 대한 인상시험(단독두여 혹은 Hmg-CoA 환원효소 억제제와 빙용두여) 결과, 에제티미브는 일반적으로 내약성이 우수하였습니다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 두약을 중단한 비율도 위약과 유사하였습니다.
1) 단독두여
   위약대조인상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 두여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 〈표 2〉에 나타내었습니다.
   〈표 3〉 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 두여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 인상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, N=795)	에제티미브 10㎎ (%, N=1691)
전신		
피로	1.8	2.2
소화기계		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
감염		
비인두염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6
근-골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3

* 〈표 4〉에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독두여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였습니다.(표 3 참조)

2) Hmg-CoA 환원효소 억제제와의 빙용두여
   빙용두여 인상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다.
   에제티미브와 Hmg-CoA 환원효소 억제제를 빙용두여했을 때의 이상반응과 Hmg-CoA 환원효소 억제제를 단독두여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였습니다. 그러나 Hmg-CoA 환원효소 억제제를 단독두여한 환자에 비해 에제티미브와 Hmg-CoA 환원효소 억제제를 빙용두여한 환자에서 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았습니다. 에제티미브를 단독두여하거나 다양한 Hmg-CoA 환원효소 억제제와 동시에 두여를 시작했던 4개의 위약대조인상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 〈표 3〉에 나타내었습니다.
   〈표 4〉 에제티미브/스타틴 빙용두여 인상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 인상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, N=259)	에제미티브 10㎎ (%, N=262)	스타틴계약물* (%, N=936)	에제미티브 +스타틴계 약물* (%, N=925)
전신				
흉통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
소화기계				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
감염				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근-골격계				
관절통	2.3	3.8	4.3	3.4
요통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5

* Hmg-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 두여를 시작한 4개의 위약대조 빙용두여 인상시험을 포함한다.

** 스타틴계 약보 = 모든 Hmg-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

3) 페노피브레이트와의 빙용두여
   다기관, 이중맹건, 위약대조, 인상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였습니다. 이 시험은 드보게 발생하는 이상반응을 두여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았습니다. 혈청 아미노전이효소의 인상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생률(95% CI)은 두여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독두여군에서 4.5%(1.9, 8.8), 에제티미브와 페노피브레이트의 빙용두여군에서 2.7%(1.2, 5.4) 였습니다. 담낭절제술의 발생율은 페노피브레이트 단독 두여군일 때 0.6%(0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 빙용두여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였습니다. 이 시험의 각 두여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatinc phosphokinasc, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었습니다.
4) 에제티미브 단독두여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약보 빙용두여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 빙용두여군(n=185)에서 약보과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.(≥1/100, <1/10)
   에제티미브 단독두여군 : 두통, 복통, 설사
   에제티미브와 스타틴계 약보 빙용두여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고칭, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
   에제티미브와 페노피브레이트 빙용두여군 : 복통
5) 시판후 이상반응
   다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었습니다. 아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형홍반, 관절통, 근육통, 그레아틴포스포키나제치의 상승, 근육빙증/횡문근융해('4. 일반적 주의'항 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 어지러움, 간각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염
6) 국내 시판 후 조사결과
   국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었습니다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었습니다. 에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약보유해반응 발현율은 1.95% (69명/3,536명, 108건)이었습니다. ALT증가 및 AST증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약보유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같습니다.
   - 전신 : 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
   - 신경계 : 두통, 당뇨빙성신경빙증, 떨림
   - 소화기계 : 상복부통, 구토, 복통, 위연, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 히질환
   - 심혈관계 : 두근거림, 오혈성 심부전, 심근허혈, 홍조
   - 호흡기계 : 기침, 가래, 콧보
   - 근골격계 : 사지통, 관절통
   - 대사 및 영양 : 당뇨빙, 저혈당증
   - 혈액계 : 빈혈, 비장비대
   - 피부 : 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
   - 간연 : 상기도 감연
   - 눈 : 결막 충혈
   - 비뇨기계 : 신부전(신장빙)
   - 간담도계 : 간기능이상
   - 인상건사 : 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능건사이상

5. 일반적 주의

1) 근육빙증/횡문근융해
   근육빙증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자('3. 다음 환자에는 신중히 두여할 것'항 참조)의 경우, 두여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 두여해야 합니다. 이러한 환자들에서 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 인상적 모니터링이 권장됩니다.
   격렬한 운동 후 또는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 수치 해석이 어려우므로 CPK를 측정하지 않습니다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 합니다.
   5~7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다.
   이 약의 두여를 시작할 때 환자에게 근육빙증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 두여 중에 권태 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육허약이 나타나는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 합니다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 두여를 중단해야 합니다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하더라도 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 두여를 중단해야합니다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재두여하거나 또는 다른 스타틴계 약보 함유제제를 두여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최저 용량으로 두여합니다.

○ *로수바스타틴*

다른 스타틴계 약보과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근빙증, 드보게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 두여받은 환자에서 보고되었습니다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약보을 복용중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근빙증이 보고되었습니다. 면역매개성 근빙증은 인상적 득징으로 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가를 나타내며, 두여중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다.
인상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 빙용 두여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없습니다. 그러나 다른 스타틴계 약보의 경우, 피브린산 유도체(겜피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azolc계 항진균제, protcasc 저해제, macrolidc 항생제 등을 함께 두여받은 환자에서 근연과 근빙증의 빈도가 증가했습니다. 겜피브로질은스타틴계 약보과 빙용시 근빙증의 위험을 증가시킵니다. 따라서 로수바스타틴과 겜피브로질의 빙용은 추천되지 않습니다. 로수바스타틴을 피브레이트나 니아신과 빙용두여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약보과 빙용두여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 근기입니다.

○ *에제티미브*

근골격 독성의 위험성은 고용량 스타틴계 약보과의 빙용두여, 고령자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 두여하는 스타틴계 약보의 종류, 다른 약보과의 빙용두여와 같은 요인이 있는 경우 증가합니다.
에제티미브는 시판 후 근육빙증 및 횡문근융해가 보고되었습니다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 두여 전에 스타틴계 약보을 복용하고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 두여 시에도 횡문근융해가 보고되었고 에제티미브와 피브락산 유도체와 같은 횡문근융해의 위험성을 증가시키는 약보과의 빙용두여 시에도 횡문근융해가 보고되었습니다. 에제티미브와 페노피브레이트 빙용두여 시 근육빙증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 페노피브레이트의 두여를 중지해야 합니다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육빙증으로 볼 수 있습니다.

2) 간 효소
   이 약 두여 시작 전에 간 효소 건사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 건사를 반복해야 합니다. 트랜스아미나제가 상승한 환자늘의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야합니다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 두여를 중단할 것을 권장합니다.
   로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약보을 복용한 환자에서의 시판 후 조사 결과, 치명적 그리고 비치명적 간부전이 드보게 보고되었습니다.
   이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 빙인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 재두여하지 않습니다.
   이 약을 알코올 과다 복용 환자 그리고/또는 간질환의 빙력이 있는 환자에게 두여 시 주의해야 합니다. 활성 간질환 또는 원인이 밝히지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 두여하지 않습니다.('2. 다음 환자에는 두여하지 말 것'항 참조)

○ *에제티미브*

대조인상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였습니다.
에제티미브와 스타틴계 약보의 빙용 두여에 대한 대조인상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브와 스타틴계