

※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
첨부문서 작성일자 : 2025년 12월 26일

이지산트® 정 10/5_{mg}, 10/10_{mg}, 10/20_{mg}

[에제티미브, 로수바스타틴]

[원료약품 및 그 분량]

이지산트정 10/5mg 1정 중

유효성분 : 에제티미브(USP) 10mg
로수바스타틴칼슘(미분화)(EP) 5.2mg
(로수바스타틴으로서 5.0 밀리그램)

첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)

기타첨가제 : D-만니톨, 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B620091), 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 포비돈

이지산트정 10/10mg 1정 중

유효성분 : 에제티미브(USP) 10mg
로수바스타틴칼슘(미분화)(EP) 10.4mg
(로수바스타틴으로서 10.0 밀리그램)

첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)

기타첨가제 : D-만니톨, 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B640070), 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 포비돈

이지산트정 10/20mg 1정 중

유효성분 : 에제티미브(USP) 10mg
로수바스타틴칼슘(미분화)(EP) 20.8mg
(로수바스타틴으로서 20.0 밀리그램)

첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)

기타첨가제 : D-만니톨, 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 분홍색(03B640071), 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 포비돈

성 상 10/5mg : 연한 노란색의 장방형 필름코팅정
10/10mg : 연한 분홍색의 장방형 필름코팅정
10/20mg : 분홍색의 장방형 필름코팅정

효능 효과

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형성화 기증형 및 비기증형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤 (total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), apo B 단백질(Apo B), 트 리글리세라이드(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 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 합니다. 지질조절약물은 적절한 식이요 법(포화지방 및 콜레스테롤 함량을 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, 당뇨병, 갑상선기능저하증, 폐색성 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 함다. 지질 검사에서는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 합니다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L) 이상인 경우에는 초탄산분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 합니다. 금식 전 광산동맥 색도 일련할 경우에는 일련 시 혹은 일련 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 저하시를 지속적으로 해야 합니다. 이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 관장되는 치료목표 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 합니다.

원발성 고콜레스테롤혈증

이 약의 용량범위는 1일 10/5mg~10/20mg입니다. 초효용량으로 1일 10/5mg이 권장됩니다. LDL-콜레스테롤을 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있습니다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 조정할 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 10/20mg까지 증량 할 수 있습니다. 에제티미브와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편의성을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있습니다.

사용상의 주의사항

- 경고**
로수바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해증 가증하게 보고되었습니다. 따라서 급성의 심각한 근육 병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생될 수 있는 위험요소(예, 중증 급성 간염, 저혈압, 주요 의과수술, 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)

- 다음 환자에는 투여하지 마십시오.**
 - 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
 - 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 현인범영으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자(5, 일반적 주의 참조)
 - 근질환 환자
 - 사이클로스포린 병용투여 환자
 - 중증의 신부전의 신장에 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30mL/min)
 - 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(7, 임부 및 수유부에 대한 투여 참조)
 - 근경축/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기입니다. 이러한 인자들은 아래와 같습니다.
 - 중독도의 신장에 (크레아티닌 청소율 < 60mL/min) (2) 갑상선기능저하증 (3) 유전적인 근질환 병력 또는 가족력 (4) 스타틴계 약물 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력 (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우 (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해증의 요인을 가진 경우 (7) 용량을 높게도 증가할 수 있는 경우 (8) 피브레이트 계열 약물 병용투여
 - 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

- 다음의 환자에는 신중히 투여하십시오.**
 - 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자
 - 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 투여가 권장되지 않습니다.
 - 다음과 같은 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
 - 신기능 손상 또는 신장애 병력 (2) 갑상선기능저하증 (3) 유전적인 근질환 병력 또는 가족력 (4) 스타틴계 약물 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력 (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우 (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해증의 요인을 가진 경우 (7) 용량을 높게도 증가할 수 있는 경우 (8) 피브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자
 - 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했음 때 재발한 사례가 보고되었습니다).
 - 근경축이나, 횡문근융해증에 비특이적 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 장상, 중증의 대사성/내분비성/전해질질성 질환, 조절되지 않는 간질발작)
 - 이 약은 황색백화티라트르산틴을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.(10/5mg, 10/10mg에 한함)

- 이상반응**
○ *로수바스타틴/에제티미브 복합제*
1) 이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤을 환자 369명을 대상으로 한 로수바스타틴 대조 임상시험에서 평가되었습니다. 이 임상시험은 8주간의 치료기와 12주의 연장기로 구성되어 있으며, 12주의 연장기 투여는 8주간의 치료기를 완료하고 LDL-C 수치가 실험결과 질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 258명을 대상으로 실시되었습니다. (1) 8주간의 치료기 동안 수집된 이상반응
이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(5.04%), ALT 증가(2.71%), AST 증가(1.94%), 아지러움(1.94%), 상기도감염(1.55%), 근육통(1.16%)이었으며, 이 외에는 모두 이상반응 발생률이 1% 미만이었습니다. 8주간의 로수바스타틴 대조 임상시험과 마찬가지로 이 약에서나 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았습니다.
<표 1> 8주 치료기간 동안 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

	로수바스타틴 투여군 (N=183)				이 약 투여군 (N=186)			전체 투여군
신체기관별 이상반응	5mg (N=61) N	10mg (N=62) N	20mg (N=60) N	10/5mg (N=61) N	10/10mg (N=63) N	10/20mg (N=62) N		(N=369) N(%)
감염 및 침식								
비인두염	4	0	1	2	1	1		9(2.4%)
근골격계 및 결합조직								
관절통	0	2	1	1	1	0		5(1.4%)
신장계								
두통	1	1	1	0	2	0		5(1.4%)

- 12주간의 연장기 동안 수집된 이상반응
이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(5.04%), ALT 증가(2.71%), AST 증가(1.94%), 아지러움(1.94%), 상기도감염(1.55%), 근육통(1.16%)이었으며, 이 외에는 모두 이상반응 발생률이 1% 미만이었습니다. 8주간의 로수바스타틴 대조 임상시험과 마찬가지로 이 약에서나 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았습다.
- 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 11.1%(71/639명, 101건), 11.6%(529/4556, 790건), 15.85%(100/631명, 156건), 11.73%(306/2,608명, 412건), 6.7%(85/1,258명, 117건), 6.88%(43/625명, 59건)으로 보고되었습니다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응이 아래와 같이 같이 보고되었습니다.

기관계별	중대한 약물이상반응	예상하지 못한 약물이상반응
전신 장애 및 투여 부위 병태	홍통(1명)	인면 부종(3명), 이상한 느낌(2명), 약물 불내성(1명)
위장관 장애	대장 용종(1명)	과민성 장 증후군(2명), 대장 용종(1명), 식도염(1명)
신장계 장애	아지러움(1명)	기면(1명), 신장병성 장애(1명), 재유발 아지러움(1명), 편두통(1명)
대사 및 영양 장애	당뇨병(1명)	당부하 장애(1명)
청신 장애	우울증(1명)	
간염 및 기능총 감염		기관지염(5명), 비염(2명), 방광염(2명), 손발톱 피부 사상균증(1명), 연조직염(1명)
간담도 장애		간 지방증(3명), 간의 장애(2명), 간 독성(1명), 급성 간염(1명), 만성 간염(1명)
임상 검사		감마-글로타밀 전이 효소 증가(2명), 혈액 콜레스테롤 증가(2명), 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가(1명), 삼박수 불규칙(1명)
근골격 및 결합 조직 장애		골관절염(1명), 골다공증(1명), 근골격 경직(1명), 근골격 불완전(1명), 근육 쇠약(1명)
피부 및 피하 조직 장애		식은염(1명), 피부염(1명), 피부 적열감(1명), 피부 장애(1명), 탈모증(1명)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		인두두 통증(2명), 코가 막힘(1명), 호흡 장애(1명)
생식계 및 유방 장애		교반 통증(1명), 유방 낭종(1명)
눈 장애		눈꺼풀 처짐(1명), 당뇨병성 망막 병증(1명)
귀 및 미로리 장애		귀 불명감(1명)
신장 및 요로 장애		신 기능 장애(1명)
영성, 악성 및 상해 불명의 이상행위(낭종 및 용종 포함)		악성 식도 선생물(1명)

- * 위 표가 기재된 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응의 발현명수는 개별 시판 후 조사 결과를 취합한 것임
○ 아래 명시된 정보는 로수바스타틴 및 에제티미브 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것임이다.
아래 *로수바스타틴에서 수집된 정보*
1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었습니다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군중 4% 미만이었습니다. 이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류되었습니다:
흔하게 (>1/100, <1/10);
드물게 (>1/1,000, <1/1,000);
일자리지 않을 (발현할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없습니다.)
흔하지 않게 (>1/1,000, <1/10,000);
매우 드물게 (<1/10,000).

<표 2> 로수바스타틴 투여 시 발생한 이상반응

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨 ¹⁾		
신장계	두통, 아지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		혈장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함), 횡문근융해증
전신	무력증		
주1 : JUPITER 임상시험에서 급복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)			

- 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났습니다.
2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분의 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었습니다. 노년백이 용성 또는 근육경에서 ++ 이상으로 전 환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났습니다. 노년백이 용성 또는 근육경에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀 리그램 용량에서 관찰되었습니다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아닙니다. 로수바스타틴을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았습니다.
3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예, 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등) 이 로수바스타틴 모든 용량의 치료환자(특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었습니다. 로수바스타틴을 투여받은 환자중에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었습니다. creatine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상 한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 합니다.
4) 간에 미치는 영향 : 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었습니다.
5) 국외 시판 후 경험
이상반응에 대하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사문헌 보고되었습니다.
- 신장계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기악상실, 말초신경병증(빈도불명) - 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명) - 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS)(빈도불명)
- 근골격계 : 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 과민성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨 - 기타 : 부종 (빈도 불명)

- 일부 스타틴계 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
- 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명) - 호흡기계 : 특히 장티푸스 간접성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비노성유기계 : 성격 기능이상, 악성형류증후군(빈도 불명) - 간담도계 : 지방성 및 비지방성 간부전
스타틴계 약물 사용과 관련하여 시판 후 인자장애가 드물게 보고되었습니다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인자장애는 모 든 스타틴계 약물에서 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물사용 중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(일-수 년) 및 증상개선 (중간값이 3주)은 평가가 있습니다. 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었습니다.
6) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주 로 두통 0.78%(24명, 24건), 아지러움 0.75%(23명, 23건), ALT 증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고 되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)입니다. 보고된 약물유해반응으로는 ALT 증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), C 중증 0.29%(9명, 9 건)이 각각 0.03%(1명, 1건) 소수로 나타났습니다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 후 조사에서 나타났지 않았 던 임상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간 기능감사(이상)이 각각 0.06%(2명, 2건), 설신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대한 예상하지 못한 약물 유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었습니다. 재조사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 96건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 편보, 혈소판감소 증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었습니다.
7) 만 10 - 만 17세의 소아환자 대상으로 실시한 52주 동안의 임상시험에서 운동 및 증가된 신체 활동 후 장상 병변의 심한지 10배를 초과하는 (10 x U/LN) creatinine kinase 수치 상승이 성인 환자에서 비해 좀 더 빈번하게 관찰되었습니다. 다른 사례에 대해 소아환자의 안전성 프로파일은 성인군 유사하였습다.

○ *에제티미브에서 수집된 정보*

임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다. 에제티미브에 대한 임상시험(단독투여 또는 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 일반적으로 내약성이 우수하였습니다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였습니다.

1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비 율로 보고되었던 이상반응을 <표 3>에 나타냈습니다.
<표 3> 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

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

* <표 3>에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함합니다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였습니다(표 4 참조).

- 2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여
병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였습니다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아 미노잔이오소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았습니다.
에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관련없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 4>에 나타냈습니다.
<표 4> 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비 율로 보고되었던 임상적 이상반응

	위약 (%, n=259)	에제티미브 10 mg (%, n=262)	스타틴계간염” (%, n=936)	에제티미브 +스타틴계 약물” (%, n=925)
신체기관별 이상반응				
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
아지러움	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
부비염	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 에제티미브를 투여를 시작한 47명의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함합니다.

” 스타틴계 약물 - 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

- 3) 페노피브레이트와의 병용투여
다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였습다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았습다. 혈청 아미노-잔이오소의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치 의 3배 이상, 지속적)의 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조정하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8), 에제티미브와 페노피브레이트 의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였습니다. 당상열계율의 발생율은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 의 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였습니다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creative phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었습니다.
4) 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련된어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.(≥1/100, <1/10).
-에제티미브 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
-에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
-에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군 : 복통
5) 시판후 이상반응
다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었습니다.
아미혈락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해⁵, 일 반적 주의(항 참조), 카미노잔이오소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 패혈증, 아지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담낭염, 담낭염
6) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.72%(257 명/3,536명, 422건)로 보고되었습니다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었습니다.에제티미브와 인과관계 를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었습니다. ALT 증가 및 AST 증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 아지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)소수로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같습니다.
- 신장계 : 두통, 당뇨병성신경병증, 말림
- 소화기계 : 삼복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질염
- 신혈관계 : 두근거림, 우혈상 심부전, 심근허혈, 혼조
- 근골격계 : 사지부통, 관절통
- 심혈관계 : 빈혈, 비장비대
- 감염 : 상기도 감염
- 비노기계 : 신부전 (신장병)
- 임상장애 : 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간 기능감사이상

5. 일반적 주의

- 근육병

정상상헌치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5-7일 후에 이를 다시 측정해야 합니다.

5-7일 후에 CPK 수치가 7가지에서 정상상헌치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다.

이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 근육 통증, 근경련, 근육약함이 나타나는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 합니다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저하게 증가한다면 정상상헌치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 합니다. CPK 수치가 정상상헌치의 5배 이하라도 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재투여하거나 또는 다른 스테로이드 약을 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최저 용량으로 투여됩니다.

- *로사바스타틴*

다른 스테로이드 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로사바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었습니다. 로사바스타틴을 포함하여 스테로이드 약물을 복용 증가나 중단한 환자에서, 면역매개성근괴사성근병증이 보고되었습니다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근육의 근약화 및 혈중 CPK의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다.

임상시험에서 로사바스타틴과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증가는 없습니다. 그러나 다른 스테로이드 약물의 경우, 피르렌산 유도체(겔피브로질 포함), 사이클로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근경련과 근병증의 빈도가 증가했습니다. 겔피브로질은 스테로이드 약물과 병용시 근병증의 위험을 증가시킵니다. 따라서 로사바스타틴과 겔피브로질의 병용은 추천되지 않습니다. 로사바스타틴을 피르레타틴과 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 합니다. 피르레이트 겔겔 약물과 병용투여할 때 로사바스타틴 40mg/일씩 용량은 금기입니다.

- *에페타미브*

근골격 특성의 위험성은 고용량 스테로이드 약물과의 병용투여, 고정자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스테로이드 약물의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가합니다.

에페타미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 보고되었습니다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에페타미브 투여 전에 스테로이드 약물을 복용하고 있었습니다. 그러나 에페타미브 단독 투여 시에도 횡문근융해가 보고되었고 에페타미브와 피르렌산 유도체와 같은 횡문근융해의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 횡문근융해가 보고되었습니다.

에페타미브와 페노피브레이트 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에페타미브와 페노피브레이트의 투여를 중지해야 합니다. 근육 손상과 함께 CPK 수치가 정상 상헌치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있습니다.

2) 간 효소

이 약 투여 시작 전과 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나면 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 합니다. 트랜스아미나제가 상승한 환자들간의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야합니다. 트랜스아미나제가 정상상헌치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장합니다.

로사바스타틴을 포함하여 스테로이드 약물을 복용한 환자에서의 시판 후 조사 결과, 치명적 그리고 비치명적 거부반응이 드물게 보고되었습니다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고 또는 고빌리루빈혈증 또는 혈당이 발생한 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단합니다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 재투여하지 않습니다.

이 약을 알코올과 같이 복복합제 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 합니다. 혈청 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적인 상승이 있는 환자에서는 이 약을 투여하지 않습니다. (2 다음 환자에서는 투여하지 마십시오(참조 참조))

- *에페타미브*

대조임상시험에서 간 아미노-전아미노 산치의 지속적 상승(정상상헌치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에페타미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였습니다.

에페타미브와 스테로이드 약물의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노-전아미노 산치의 연속적 상승(정상상헌치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에페타미브와 스테로이드 약물 병용 투여군에서 0.6%였습니다. 이러한 아미노-전아미노산의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 슬개경 정맥화 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 가역적으로 회복되었습니다.

3) 내분비계 기능

로사바스타틴을 포함한 스테로이드 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었습니다. 그러나 스테린 투여로 인한 혈당상 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회합니다.

4) 간질성 폐질환

일부 스테로이드 약물에서 투하하기 정구 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비강산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 환자나 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스테로이드 약물의 치료를 중단해야 합니다.

5) 당뇨

스테로이드 약물이 항후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스테로이드 약물의 혈당상 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스테린 치료 중단이 사유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMD<30kg/m², 중장지장수치 상승, 고혈압)들은 진단당시에 따라 임상상 모니터링 및 실험실적 수치 모니터링 모두 실시해야 합니다.

6) 다른 약물과의 병용투여

(1) 항응고제 : 외래진, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루인디논을 투여하는 환자에게 이 약을 주의해야 합니다. INR을 적절한 모니터링해야 합니다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유의하게 변하지 않음을 확인해야 합니다. 만성적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있습니다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 이와 관련된 과정을 반복해야 합니다.

(2) 피르레타틴계 약물: 피르레타틴계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있습니다. 이 약과 피르레타틴계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담당 조사를 실시해야하며 적절한 주의의 대체 요법으로 고려되어야 합니다.

(3) 담즙산 결합 수지: 이 약은 담즙산 결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이내에 투여하여야 합니다. (4) 푸시딘산: 시판 후 사용경험에서 로사바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고되었으며, 로사바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않습니다.

(5) 로사바스타틴은 간 효소(알콜수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제)과 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있으므로 주의합니다(6.상호작용 참조).

7) 유전적 다형성: SLCO1B1 c521T 및 ABCG2 c421C와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B) c. 521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로사바스타틴의 노출(AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었습니다. 유전자다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지는 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있습니다.

8) 가임여성: 가임여성상은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 합니다.

9) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 합니다.

10) 중증파우어상반응: 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호스킨 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증파우어상반응이 로사바스타틴에서 보고되었습니다. 처방 시 환자에게 중증 파우어반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조심히고 면밀히 관찰해야 합니다. 이러한 파우 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대한 치료법을 고려해야 합니다. 만약 환자에게 이 약의 사용으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 호스킨 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했다면 경우 언제라도 이 약의 치료를 재개해서는 안됩니다.

11) 중증 근육 무력증 및 안근 무력증: 드물게 스테로이드 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있습니다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 합니다. 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 합니다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 로사바스타틴과 에페타미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았습니다.

다른 약물들과 로사바스타틴(에페타미브 복합제)의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 로사바스타틴과 에페타미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.

- *로사바스타틴*

1) 다른 약물이 로사바스타틴에 미치는 영향

시험과 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로사바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유관한 상호 작용을 보이지(기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않습니다. 로사바스타틴은 간 흡수(알콜수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제)과 로사바스타틴을 병용하는 경우 로사바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있습니다(아래 표 참조).

<표 5> 다른 약물이 로사바스타틴의 노출(AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)

병용한 약물 요법	로사바스타틴 요법	로사바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다로루타미드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가
레고라페넌 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
올바타스비르25mg/ 파라파프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일 1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프라베르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일1회, 11일간	10 mg, 단회 투여	2.3배 증가
글라카프라베르 400mg/ 피르렌타스비르 120mg 1일1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간	2.2배 증가
로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 17일간	2.1배 증가
클로피도그렐 부하용량 300mg 투여 후 24시간 뒤 75mg 투여	20mg, 단회 투여	2배 증가
겔피브로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘드네프박 75 mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
티모프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
드르페나민 400 mg 1일 2회	10 mg	1.4배 증가
아이트라코나를 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
	80 mg, 단회 투여	1.3배 증가
에페타미브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포스포페나비어 700 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
임레글라타자 0.3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유익한 차이 없음
실라미린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
페노피브레이트 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유익한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
테르코나를 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
겔루코나를 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 단회 투여	유익한 차이 없음
에리스로마신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

(1) 제산제: 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 로사바스타틴을 병용 투여한 결과, 로사바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었습니다. 그러나 이 효과는 제산제를 로사바스타틴 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었습니다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았습니다. (2) 푸시딘산: 로사바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없습니다. 다른 스테린계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로사바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있습니다. 따라서 로사바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않습니다. 가능 하다면 로사바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 합니다. (3) 타카그렐라: 타카그렐라는 신장을 통한 로사바스타틴의 배설에 영향을 미쳐 로사바스타틴의 축적 위험을 증가시킬 수 있습니다. 일부 사례에서는 타카그렐라와 로사바스타틴의 병용 투여시 신기능 감소, CPK 수치 증가, 흉근 용해증 초래했습니다.

2) 로사바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향

(1) 외래진: 로사바스타틴과 병용 시 외래진은 약물동태학적으로 유익한 영향을 받지 않습니다. 그러나 다른 스테로이드 약물과 마찬가지로, 로사바스타틴과 외래진을 병용 투여하면 외래진 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있습니다. 바타민K 길항제(예:외래진)를 투여받고 있는 환자에서 로사바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장됩니다.

(2) 사이클로스포린: 로사바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않습니다.

(3) 페노피브레이트/피르렌산 유도제: 페노피브레이트와 로사바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있습니다. 겔피브로질, 페노피브레이트, 다른 피르레이트 계열 약물 및 지질저하용제(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, 스테로이드 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킵니다. 피르레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로사바스타틴 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 합니다.

(4) 경구용 피임제: 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었습니다. 경구용 피임제의 용량 선택성 이러한 혈청 농도의 증가를 고려하여야 합니다. 로사바스타틴으로 HRT를 병용하는 환자의 약동학 치료가 없으므로 유익한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험 시 여성에서 병용 투여가 없었으며 내약성은 우수하였습니다.

(5) 기타 약물들의 영향: 다국산 또는 에페타미브와는 임상적으로 유익한 상호작용을 나타내지 않았습니다.

- *에페타미브*

1) 콜레스테라민: 에페타미브와 콜레스타리민 병용투여 시 총 에페타미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였습니다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라민과 에페타미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 잠재적효능이 감소될 수 있습니다.

2) 피르레타틴계 약물: 임상시험에서 에페타미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성·유효성을 평가하였습니다. 에페타미브와 다른 피르레타틴계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았습니다. 피르레타틴계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있습니다. 에페타미브는 담즙 대장으로 한 전신 상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰습니다. 이러한 임상적 결과와 사람의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에페타미브와 피르레타틴계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않습니다.

(1) 겔피브로질: 약동학 시험에서 에페타미브와 겔피브로질 병용투여로 총 에페타미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다. 관련된 임상 자료는 아직 없습니다.

(2) 페노피브레이트: 에페타미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담당을 검사해야 하며 다른 지지약 치료를 고려해야 합니다. 의학적 시험에서 에페타미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에페타미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다.

3) 스테로이드 약물: 에페타미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로사바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유익한 약동학적 상호 작용이 관찰되지 않았습니다.

4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에페타미브 병용투여 시 주의하여야 합니다. 에페타미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 합니다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 가진 신장이상 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 에페타미브를 병용투여하였을 때 건강한 피과제군(n=17)과 비교하여 총 에페타미브의 평균 AUC와 C_{max}는 각각 3.4배(범위 2.3~7.9배)와 3.9배(범위 3.0~4.4배)로 증가하였습니다. 다른 임상 연구에서 신장 이상을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어스는 = 13.2mL/min/1.73 m²) 19명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에페타미브 노출량이 12배 증가하였습니다. 12명의 건강한 자파자를 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에페타미브 20mg 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로

스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였습니다(범위 10% 감소~51% 증가).

5) 항응고제: 에페타미브와 외래진, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디논 병용투여 시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절한 모니터링해야 합니다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 외래진과 에페타미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 외래진의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에페타미브와 외래진 또는 플루인디논을 병용 투여한 환자들에게서 INR이 증가하였다는 보고가 있었습니다. 이러한 환자들로 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 알칼성 콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않습니다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생성상경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다. 로사바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제*가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생성상경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안됩니다.

임부에 대한 이 약의 안전성은 확인되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 합니다. 기인 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하여도 임상적 유익성이 없다는 점을 알리는 후에만 투여합니다.

2) 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안됩니다.

- *로사바스타틴*

임신 및 수유부에 대한 로사바스타틴의 안전성은 확인되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용해서는 안됩니다.

임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 합니다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생성상 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회합니다. 동물시험에 의하면, 제한된 생식독성의 증거가 있습니다. 로사바스타틴을 사용하는 동안 임신할 경우 즉시 복용을 중단해야 합니다. 로사바스타틴은 젖트의 모유로 이행됩니다. 사람에게의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없습니다.

- *에페타미브*

1) 에페타미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없습니다. 에페타미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에게 사용해야 합니다.

2) 기원항생기의 젖트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배 - 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았습니다. 에페타미브 1000mg/kg/day(총 에페타미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시) 사람에 대한 노출의 10배를 투여한 랫드에서 알반적인 태자 클락시(녹을 추가형성, 경주 중심부 골화부전, 녹을 축소) 발현된 증가가 관찰되었습니다. 에페타미브 1000 mg/kg/day(총 에페타미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시) 사람에 대한 노출의 150배를 투여한 토끼에서 녹을 추가형성이 관찰되었습니다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에페타미브는 태반을 통과하였습니다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있습니다. 에페타미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조하십시오.

4) 기원항생기의 젖트 및 토끼를 대상으로 에페타미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스테로이드 약물)를 병용 투여한 반복투여시험에서는 에페타미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았습니다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식은 이상이 나타났습니다.

5) 동물시험결과에서 에페타미브는 우유으로 분비되었습니다. 랫트를 대상으로 한 시험에서 수유 중인 새끼의 총 에페타미브에 대한 노출은 모체 혈청에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀습니다. 에페타미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았습니다. 따라서 에페타미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 에페타미브를 수유부에게 투여해서는 안 됩니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확인되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않습니다.

- *로사바스타틴*

로사바스타틴을 복용한 만10~17세의 소아환자에서 Tanner staging에 의한 이차 성징 및 성형 성장(키, 체중, BMI(bodymass index)의 평가는 1년으로 제한적임).

- *에페타미브*

에페타미브의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형성환 가축형 및 비가축형 콜레스테롤혈증을 가지고 있는 소아(6~10세) 환자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 실시하였습니다. 에페타미브를 소아 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 성인 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일이 유사하였습니다. 이 임상시험에서 소아에서의 혈록 또는 생식상속에 대한 영향은 발견되지 않았습니다. 그러나 소아 환자에게 에페타미브를 12주 사용 후한 연구는 없습니다.

9. 고정자에 대한 투여

고령인 65세 이상은 근골격증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나므로 이 약을 고정자에게 투여 시 주의를 기울여야 합니다. 고정자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

혈청간질환 또는 간아미노-전혈청소수치가 원발병명으로 지속적으로 높은 환자에서는 이 약을 투여하지 않습니다(“2 다음 환자에는 투여하지 마십시오”, ‘5. 일반적 주의 참조).

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있습니다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있습니다(‘5. 일반적 주의 참조).

- *에페타미브*

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30mL/min/1.73m²에게 에페타미브 10mg 1회 1회 투여 후 건강한 피과자(n=9)와 비교하여 총 에페타미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였습니다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에서 대한 용량조절은 필요하지 않습니다.

12. 과량투여시의 대처

이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없습니다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시합니다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 합니다.

- *에페타미브*

1) 에페타미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었습니다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었습니다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시합니다.

2) 임상시험에서 1일 50mg의 에페타미브를 15명의 건강한 피과자에게 14일까지 투여하였을 때 모든 1일 40mg의 에페타미브를 18명의 혈청상 이상지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였습니다.

13. 보전 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣은 것은 사고환인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

14. 의약품동등성시험 정보*

가. 시험과 로스애펙팅10/20밀리그램(에페타미브, 로사바스타틴)〔주(마더스제약)과 대조와 로스애펙팅10/20밀리그램(한미약품)을 2×2 교차시험으로 각 정맥 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 43명의 혈중 총 에페타미브 및 로사바스타틴을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치치의 90% 신뢰구간〕이 log 0.89에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 인정하였습니다.

<총 에페타미브>

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-24h} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	로스애펙팅10/20밀리그램(한미약품측)	583.5±288.2	64.62±28.84	1.25(0.50~5.00)	18.26±11.52
시험약	로스애펙팅10/20밀리그램 (에페타미브, 로사바스타틴)〔주(마더스제약)〕	556.9±230.2	61.88±25.81	1.25(0.50~5.00)	16.89±6.58
90% 신뢰구간*1(기준: log0.8~log1.25)	log 0.8897~log 1.0449	log 0.8914~log 1.0572	-	-	-
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=43)					
AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량한지 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실반감기 *비교평가항목치를 로그변환한 평균치 치의 90% 신뢰구간					