

에제티정

(에제티미브)

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

주성분 : 에제티미브(염류)..... 10mg

등용유래성분 : 유당수화물(소의 우유)

[성상]

흰색 내지 거의 흰색의 정방형 정제

[효능·효과]

1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형집단 가축형 및 비가축형)

원발성 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 단독투여하거나 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여한다.

혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B) 및 바-고밀도지단백 콜레스테롤 (non-HDL-C)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 페노피brate와 병용투여한다.

2. 동형집단 가축형 고콜레스테롤혈증

동형집단 가축형 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질저하 치료가 유효하지 않은 경우 이 약과 스타틴을 병용투여한다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경증 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(표화지 방 및 콜레스테롤 제원을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 바-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. (사용상의 주의사항 14. 기타, 고지혈증 치료지침 (NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조)

이 약 투여에 앞서 이차지혈증의 이차적 원인을(들면, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 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 배제해야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 총콜레스테롤(total-C), 저밀도 지단백 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 트리글리세라이드(TG) 측정을 위한 지질검사를 실시해야 한다. 트리글리세라이드(TG) 레벨이 400mg/dL 이상(4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 호당실험으로 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 금식관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 후 24시간 이내에 지질검정을 해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백(LDL) 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

[용법·용량]

이 약을 투여하는 동안 표준 콜레스테롤 저하사를 계속해야 한다.

이 약의 권장 투여량은 1일 1회 10 mg이며, 식사와 관계없이 투여한다.

HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여하는 경우(원발성 고콜레스테롤혈증 환자)
HMG-CoA 환원효소 억제제의 권장 초회용량에서 이 약과 병용투여를 시작하며, 이미 고용량의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용하고 있는 경우, HMG-CoA 환원효소 억제제의 용량을 유지하면서 이 약을 병용투여한다.

이 약을 페노피brate와 병용투여하는 경우(혼합형 고지혈증 환자), 1일 1회 160mg 또는 1일 1회 200mg 페노피brate와 병용투여한다(사용상의 주의사항 4. 일반적주의 참조).

간장애 환자에 대한 투여
중증의 간장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증도 내지 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 참조).

신부전 환자에 대한 투여

신부전 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다.

고령자에 대한 투여

고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.

담즙순결합수치의 병용여부

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

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

2) 혈장 간질혈 청색은 설명되지 않는 혈청 아마노전효소 수치 증가가 지속되는 환자에게는 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하지 않는다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate는 일부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate의 제품설명서를 참조한다(5. 일반에 대한 주의 참조).

4) 페노피brate는 중증의 간기능장애 환자, 담낭질환 환자 및 중증의 신기능장애 환자에 대한 투여가 금지되어 있으므로, 이 약을 해당 환자에게 페노피brate와 병용투여하지 않는다.

5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

중증도 혹은 중증의 간기능장애 환자에서는 이 약에 대한 노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로, 이러한 환자에게는 이 약이 권장되지 않는다.

임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 약에 대한 임상시험(단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 이 약은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 이 약에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 비교된 이상반응을 중등히 유발하고 유익과 유사하였다.

1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 1>에 나타내었다.

신체기관별 이상반응	위약 (%) n = 795	에제티미브 10 mg (%) n = 1691
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
부비동염	2.8	3.6
근-골격계		
관절통	3.4	3.8
오통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3

* <표2>에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표2 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

(1) 병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다.

이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아마노전효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. (4. 일반적 주의, 2) 간 효소 참조)

이 약을 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 2>에 나타내었다.

<표 2>

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10 mg (%) n=262	스타틴계 약물***(%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물***(%) n=925
전신				
통통	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
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
오통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5

* HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.

**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

(2) 관상동맥 심장질환과 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 환자
18,144명을 대상으로 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg (=9,067, 이 중 6%는 에제티미브/심바스타틴 10/80 mg으로 중량) 또는 심바스타틴 40 mg (=9,077, 이 중 27%는 심바스타틴 80 mg으로 중량)을 투여한 IMPROVE-IT 임상시험(14. 기타 참조)에서, 두 군 간 안전성 양상은 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 동안 유사하였다. 이상반응으로 인한 투여 중단율은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 10.6%, 심바스타틴 투여군에서 10.1%이었다.

군역병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 투여군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 군역병증은 설명할 수 없는 군구역이나 통증과 함께, 혈청 크레이티닌포스파티나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2배 이상 혈청 크레이티노스포키나제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 혈청농도는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 투여군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 혈청농도에는 설명할 수 없는 군구역이나 통증과 함께, 신소상의 증거를 동반하면서 혈청 크레이티노포스키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신소상의 증거를 동반하면서 혈청 크레이티노포스키나제치가 2배 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신소상의 증거를 동반하지 않으면서 크레이티노스포키나제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다.

아미노전 효소 수치의 지속적 상승(정상상한치(UIN)의 3배 이상)이 에제티미브/심바스타틴 투여군의 2.5%, 심바스타틴 투여군의 2.3%에서 관찰되었다. (4. 일반적 주의 참조).

담낭 관련 이상반응은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 3.5%로 보고되었다. 담낭질환을 포함한 이상반응들은 두 군 모두에서 1.5%이었다. 원모든 약성분(중등도 정의율) 진단율은 임상시험 기간 중 에제티미브/심바스타틴 군에서 9.4%, 심바스타틴 군의 9.5%이었다.

(3) 만성 신장질환을 동반한 환자

만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 추적기간(중량값 4.9년) 동안 유해사건이 비정상적인 혈액검사결과로 인해 시험약 투여를 완전히 중단한 환자의 비율은 각각 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 10.4%, 위약군에서 9.8%이었다. 에제티미브/심바스타틴 투여군과 위약군을 비교하였을 때, 군역병증(혈청 크레이티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치(UIN)의 10배이며, 불명확한 군역병증이나 군역병증으로 정의된)의 발생률은 각각 0.2%와 0.1%였고, 혈청농도에는 설명할 수 없는 군역병이나 통증과 함께, 신소상의 증거를 동반하면서 혈청 크레이티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치(UIN)의 40배인 군역병증으로 정의된)은 각각 0.09% 및 0.02%이었다. 혈청 아마노전효소의 지속적인 상승(>3×UIN)의 발생률은 각각 0.7% 및 0.6%이었다(4. 일반적 주의 항 참조). 각 방면 시험에 불명확한 군역병이나 군역병증 발생에 대해 모순한 결과, 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 21.5%, 위약군에서 20.9%의 군역병증이 보고되었다.

4) 페노피brate와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년가까 혼합형 고지혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아마노전효소치의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적의 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피brate이 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8)와 이 약과 페노피brate와의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭질환의 발생률은 페노피brate이 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 이 약과 페노피brate와 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)이었다(5. 상호작용 참조). 이 시험의 각 투여군에서, 크레이티노스포키나제(creatinine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

이 약 단독투여군(=1691), 이 약과 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 이 약과 페노피brate와 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련된 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다(2.1/100, <1/10).

· 이 약 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
· 이 약과 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통
· 이 약과 페노피brate와 병용투여군 : 복통

5) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.
아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레이티노스포키나제치의 상승, 군역병증/혈청농도(4. 일반적 주의, 4) 골격근 참조), 이 아마노전효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 헤장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 입속건, 담낭염

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재조사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유효사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었다. 흔하게 발현된(1.0% 이상) 유효사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 3.9%)이었다.
이와 관련 관계를 배제할 수 있는 유효사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT상승 및 AST상승이 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았으며, 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 나타났다. 그 밖에 0.1% 미만을 보고된 약물유해반응을 기발별로 분류하면 다음과 같다.

－ 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불편, 부종, 무력증, 부종
－ 신경계: 두통, 경부경직, 가슴불편, 팔, 손가락 저림, 근육통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편,
－ 소화기계: 상복부통, 구역, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편,
－ 위장, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 허혈형
－ 심혈관계: 동맥경화, 울혈성 심부전, 심근허혈, 혼조
－ 호르몬계: 기침, 가래, 건조
－ 근육골격계: 근육통, 관절통
－ 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
－ 혈액계: 빈혈, 빈혈경조
－ 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
－ 감각: 상기도 감염
－ 눈: 눈물, 충혈
－ 비뇨기계: 신부전 (신장병)
－ 간담도계: 간기능이상
－ 임상양상: 혈청 크레이티닌 증가, 혈압상승, 혈청 요소 증가, 혈청 크레이티노스포키나제(CPK) 증가, 간기능검사이상

4. 일반적 주의

1) 이 약을 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate와 병용투여할 때에는, 해당 병용투여 약물의 제품설명서에 따라야 한다.

2) 임상시험에서 이 약은 페노피brate와 1일 1회 160mg 또는 200mg과 병용투여하였다. 그 외의 페노피brate와 용량과의 병용투여는 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.

3) 간 효소

이 약을 단독투여한 임상시험에서 혈청 아마노전효소 수치와 지속적 상승(정상상한치(UIN)의 3배 이상) 발현율이 이 약 투여(0.5%)군과 위약군(0.3%)간에 유의하게 관찰되었다. 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아마노전효소 수치의 지속적 상승(정상상한치(UIN)의 3배 이상)이 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자(0.1%), HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자(0.4%)에서 관찰되었다. 이러한 아마노전효소 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 쓸개질환과 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 가지는 회복되었다.

에제티미브/심바스타틴 제제가 다국가 유효성 시험인 IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자(가 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1일 1회 투여군(n=9,067) 또는 심바스타틴 40 mg 1일 1회 투여군(n=9,077)으로 무작위배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 아마노전 효소 수치의 지속적 상승(정상상한치(UIN)의 3배 이상)이 에제티미브/심바스타틴 투여군의 2.5%, 심바스타틴 투여군의 2.3%에서 관찰되었다. (3. 이상반응 항 참조).

만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 혈청 아마노전효소치의 지속적 인 상승(>3×UIN)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.7%, 위약군에서 0.6%이었다(3. 이상반응 참조).

이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여할 때에는, 투여 시작시에 간기능검사를 실시하고 이후 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제의 권장사항에 따라 추가적인 간 기능검사를 실시해야 한다.

4) 골격근

임상시험에서 이 약과 관련된 군역병증 또는 혈청농도(예 비교군(위약군 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군)에 비해 과도하게 보고되지는 않았다. 그러나, 군역병

증(혈무근증)에는 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 다른 지질저하제의 이상반응으로 알려져 있다. 임상시험에서의 크레이티노스포키나제치 상승(정상상한치(UIN)의 10배 이상)의 발현율은 이 약 단독투여군 0.2%, 대 위약군 0.1%, 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제 병용투여군 0.1% 대 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군 0.4%였다. IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자(가 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1일 1회 투여군(n=9067) 또는 심바스타틴 40 mg 1일 1회 투여군(n=9077)으로 무작위배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 군역병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 군역병증은 설명할 수 없는 군구역이나 통증과 함께, 혈청 크레이티나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2배 이상 혈청 크레이티나제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 혈청농도에는 설명할 수 없는 군역병이나 통증과 함께, 신소상의 증거를 동반하면서 혈청 크레이티나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신소상의 증거를 동반하면서 혈청 크레이티나제치가 2배 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신소상의 증거를 동반하지 않으면서 크레이티나제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의되었다(3. 이상반응 항 참조).

만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 추적기간(중량값 4.9년) 동안 유해사건이 비정상적인 혈액검사결과로 인해 시험약 투여를 완전히 중단한 환자의 비율은 각각 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 10.4%, 위약군에서 9.8%이었다. 에제티미브/심바스타틴 투여군과 위약군을 비교하였을 때, 군역병증(혈청 크레이티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치(UIN)의 10배이며, 불명확한 군역병증이나 군역병증으로 정의된)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.1%이었다. 혈청 아마노전효소의 지속적인 상승(>3×UIN)의 발생률은 각각 0.7% 및 0.6%이었다(4. 일반적 주의 참조). 각 방면 시험에 불명확한 군역병이나 군역병증 발생에 대해 모순한 결과, 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 21.5%, 위약군에서 20.9%의 군역병증이 보고되었다.

이 약을 시판 후 군역병증과 혈청농도(예 비교군(위약군 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군)에 비해 과도하게 보고되지는 않았다. 그러나, 군역병증(혈청 크레이티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치(UIN)의 10배이며, 불명확한 군역병증이나 군역병증으로 정의된)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.1%이었다. 혈청 아마노전효소의 지속적인 상승(>3×UIN)의 발생률은 각각 0.7% 및 0.6%이었다(4. 일반적 주의 참조).

이 때 혈청농도에는 설명할 수 없는 군역병이나 통증과 함께, 신소상의 증거를 동반하면서 혈청 크레이티나제치가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우 군역병증으로 볼 수 있다.

5) 신장애

중증의 신장애 환자(n=8, 크레이티닌클리어런스 ≤ 30mL/min/1.73㎡)에게 이 약 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

5. 상호작용

1) 콜레스테라민: 이 약과 콜레스테라민을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라민과 이 약의 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합효율이 감소될 수 있다.

2) 피노박시트계 약물: 한 임상시험연구에서 이 약과 페노피brate와의 병용투여에 대한 안전성유�효성을 평가하였다 (3. 이상반응참조). 이 약과 다른 피브레이트계 약물의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 이 약을 개로 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담종의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성은 알려져 있지 않지만, 이 약과 피브레이트계 약물(페노피brate는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 주의할 필요가 있다.

－ 겐피보로질, 악동약 시험에서 이 약과 겐피보로질 병용투여후 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

－ 페노피brate: 이 약과 페노피brate를 병용 투여한 환자에서서 입속건증이 발생한다. 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다(3. 이상반응 참조).

악동약 시험에서 이 약과 페노피brate를 병용투여후 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제: 이 약과 아토르스타틴, 심바스타틴, 프리바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 이 약을 병용투여시 주의하여야 한다. 이 약과 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링 해야 한다. 경증의 신장애 또는 경증의 신장기능(크레이티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장기능 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75.0mg)과 병용 투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(범위 2.3-7.9배)와 3.9배(범위 3.0-4.4배)정도 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레이티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 ㎡) 1명에게 사이클로스포린 500mg을 10일 투여했을 때에 비해 15% 증가하였다 (범위 10% 감소-51% 증가) 하였다. 12명의 건강한 피험자를 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 1일 1회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 10일 투여했을 때에 비해 15% 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

5) 항응고제: 이 약과 와파린, 다른 쿠파마제 항응고제 또는 플루인디논을 병용투여시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시간 내에 이 약을 와파린 또는 플루인디논과 병용 투여한 환자들에게서 프로트롬빈시간이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

6. 일반에 대한 투여

1) 이 약을 일반에게 투여한 임상 자료는 없다. 이 약은 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 일반에 사용해야 한다.

2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경우 배 - 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자에서 효과가 관찰되지 않았다. 이 약 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 이 약 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에겐 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate의 제품설명서를 참조한다. (1. 다음 항목에는 임신한 여성에 대한 참조)

4) 기 관련형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 에제티미