

뉴트롤정 10밀리그램 (에제티미브)

NEWTROL Tab. (Ezetimibe)

【원료약품 및 그 분량】1정 중

■ 유효성분 : 에제티미브(발규) 10mg
■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물: 소, 사육방우: 우유)
■ 기타첨가제: 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 크로스카르멜로소나트륨, 포비돈

【성상】 흰색 네거 지의 흰색의 장방형 정제

【효능·효과】

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

2. 동형집합 가축형 고콜레스테롤혈증

동형집합 가축형 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 지질저하제(예, LDL apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질저하 치료에 효과가 유하지 않은 경우 이 약과 스타틴을 병용투여한다.

3. 동형집합 시토스테롤혈증 (시토스테롤혈증)

동형집합 가축형 시토스테롤혈증 환자의 상승된 시토스테롤 및 캄페스테롤을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로 투여한다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 질환 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절작용을 부여 할 때에도 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질조절작용은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하야. 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. (사용상의 주의사항 14, 기타. 고지혈증 치료지침(NCEP ATP II Guideline 요약본) 참조)

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 이차적 원인을 돌본, 담뇨, 갑상선 기능저하증, 폐쇄성 간질 환, 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), 저밀도지단백 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) 이상인 경우는 초산성분포도 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 금식관상동맥 시고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질검사를 해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백(LDL) 치료효과를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

【용법·용량】

이 약을 투여하는 동안 표준 콜레스테롤 저하식을 계속해야 한다.

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

HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여하는 경우(원발성 고콜레스테롤혈증 환자), HMG-CoA 환원효소 저해제와 간장 초초용량에서 이 약과 병용투여를 시작해야. 이미 고용량의 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여받고 있는 경우, HMG-CoA 환원효소 저해제의 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, 일반적용량 참조).

간장애 환자에 대한 투여
경증의 간장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 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.

담낭산결합수치 저하의 병용투여

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

【사용상의주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

2) 혈장 간기능 환자 혹은 설명되지 않는 혈청 아마노전효소 수치 증가가 지속되는 환자에는 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 제 품설명서를 참조한다(8. 임부에 대한 투여 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 불내증(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 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

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

3. 이상반응

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 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였다.

1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표 1)에 나타내다.

(표 1*)

인과관계 평가와 관계 없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n = 795	에제티미브 10mg (%) 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
요통	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 약 2 배 높았다. (4, 일반적 주의, 2) 간 효소 참조) 이 약을 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작하였던 4명의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표 2)에 나타내었다.

(표 2*)

에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10 mg n=262	스타틴계 약물** (%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물*** (%) n=925
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
피로	1.2	2.7	1.4	1.8
머리ache	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
근통	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

***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 (n=9,067, 이 중 6%는 에제티미브/심바스타틴 10/80 mg으로 처방) 또는 심바스타틴 40mg (n=9,077, 이 중 27%는 심바스타틴 80 mg으로 처방)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. 근육병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 투여군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근육력이나 통증과 함께, 혈청 크레아티노포키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아티노포키나제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 횡문근용해는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 투여군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 횡문근용해는 설명할 수 없는 근육력이나 통증과 함께, 신소상의 증가를 동반하면서 혈청 크레아티노포키나제치가 정상상한치의 10 배 이상 상승하였거나, 신소상의 증가를 동반하면서 혈청 크레아티노포키나제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신소상의 증가를 동반하지 않으면서 크레아티노포키나제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다. 아마노전효소 수치의 지속적 상승(정상상한치(U/LN)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 3.1%, 심바스타틴 투여군에서 3.5%로 보고되었다. 담낭질환으로 인한 입원의 발생률은 두 군 모두에서 1.5% 이었다. 암(모든 악성신생물로 정의됨) 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(중요값 4.9 년) 동안 위약군에서 비정상적인 혈청감자결과로 인해 신장학 투여를 완전히 중단한 환자의 비율은 각각 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 10.4%, 위약군에서 9.8%이었다. 에제티미브/심바스타틴 투여군과 위약군을 비교하였을 때, 근육병(혈청 크레아티닌 키나아제(CK)) 정상 상한치(U/LN)의 10배이며, 불명확한 근육력이나 근육통으로 정의됨)의 발생률은 각각 0.2%와 0.1%였고, 횡문근용해의 발생률(혈청 크레아티닌 키나아제(CK)) 정상 상한치(U/LN)의 40배인 근육병증으로 정의됨)는 각각 0.09% 및 0.02%이었으며, 혈청 아마노전달효소의 지속적인 상승(3×U/LN)의 발생률은 각각 0.7% 및 0.6%이었다(4, 일반적 주의 참조). 각 방문 시점에 불명확한 근육통이나 근육력상 발생에 대하여 문진한 결과, 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 21.5%, 위약군에서 20.9%의 근육통상이 보고되었다.
- 페노피brate와 병용투여
다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년 까지 혼합형 고지혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아마노전효소의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생률(95% CI)은 투여 군들은 중등도였으며, 페노피brate는 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8)와 이 약과 페노피brate의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭질환율의 발생률은 페노피brate는 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 이 약과 페노피brate의 병용 투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)이었다(5, 상호작용 참조). 이 시험의 각 투여군에서, 크레아티노포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.
- 이 약 단독투여(n=1691), 이 약과 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 이 약과 페노피brate의 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (≥1/100, †/10).
이 약 단독투여: 두통, 복통, 설사
이 약과 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통
이 약과 페노피brate는 병용투여군: 복통
- 시판 후 이상반응
다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.
아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 관절통, 근육통, 크레아티노포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근증(신경근, 근육의 주, 4) 골격근 참조), 간 아마노전효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 해장성, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 말초성, 담낭염, 피부점막만증후군(스틴슨-존슨 증후군) 및 독성피로(상복강(라일벌 증후군), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물만능 (DRESS), 다형성 홍반을 포함한 중증 피부 이상 반응(SCARs), 약물-유발 한 손상

국내 시판 후 조사결과

- 국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 후 조 사결과, 유효성에 발현율은 인과관계와 상관없이 1.72%(257명/3,536명, 422명)로 보고되었다. 흔하게 발현한(0.1% 이상) 유효성분은 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건) 이었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유효성분에 의한 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT 상승이 ALT 상승이 약 4.0, 0.28%(107/3,536명 , 102건)로 지어졌고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구토가 0.11%(4명/3,536명, 4건)으로 나타났다. 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
- 전신: 피로, 기침증상, 가슴불편, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신장계: 두통, 담낭-담낭신경병증, 담결
- 소화기계: 상복부부, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 하혈한
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 홍초
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비정맥내
- 기타: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전 (신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아닌 증가, 혈알성상, 혈중 요소 증가, 혈중 크레아티닌포키나제(CPK) 증가, 간기능검사이상

4. 일반적 주의

- 이 약을 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate와 병용투여할 때에는 해당 병용투여 약물의 제품설명서에 따라야 한다.
- 임상시험에서 이 약은 페노피brate1일 1회 160mg 또는 200mg과 병용투여하였 다. 그 외의 페노피brate와 용량과의 병용여부는 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.
- 간 효소
이 약을 단독투여한 임상시험에서 혈청 아마노전효소 수치의 지속적 상승(정상 상한치(U/LN)의 3배 이상) 발현율이 이 약 투여(0.5%)군과 위약군(0.3%)간에 유사 하게 관찰되었다. 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대 조 임상시험에서 아마노전효소 수치의 지속적 상승(정상상한치(U/LN)의 3배 이상) 이 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 아마노전효소 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않고서 쓸개증상제와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다. 에제티 미브/심바스타틴 제제의 다국가 유효성 시험인 IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144 명의 금식 관상동맥증후군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자(가 에제티미브/심 바스타틴 10/40 mg 1일 1회 투여군(n=9,067) 또는 심바스타틴 40 mg 1일 1회 투여 군(n=9,077)으로 무작위배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 아마노전 효소 수치의 지속적 상승(정상상한치(U/LN)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 아마노전달효소의 지속 적인 상승(3×U/LN)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.7%, 위약군 에서 0.6%이었다 (3, 이상반응 참조). 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용 투여할 때에는 투여 시작시에 간기능검사를 실시하고 이후 해당 HMG-CoA 환원효 소 억제제의 권장사항에 따라 추가적인 간기능검사를 실시해야 한다.
- 골격근
임상시험에서 이 약과 관련된 근육병증 또는 횡문근용해가 비요군(위약군 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군)에 비해 과도하게 보고되지는 않았다. 그러나 나, 근육병증/횡문근증은 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 다른 지질저하제의 이 상반응으로 알려져 있다. 임상시험에서의 크레아티노포키나제치 상승(정상상한 치(U/LN)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 단 독투여군 0.4%였다. IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자가 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1일 1회 투여군(n=9067) 또는 심바스타틴 40 mg 1일 1회 투여군(n=9077)으로 무작위 배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 근육병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명 할 수 없는 근육력이나 통증과 함께, 혈청 크레아티키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아티키나제치가 정상상한치의 5 배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 횡문근용해는 에제티미브/심바 스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 횡문근증은 설명할 수 없는 근육력이나 통증과 함께, 신소상의 증가를 동반하면서 혈청 크레아티나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신소상의 증가를 동반하 면서 혈청 크레아티키나제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승 하였거나, 신소상의 증가를 동반하지 않으면서 크레아티키나제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다 (3, 이상반응 항 참조). 만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임 상시험(SHARP) 결과, 추적기간(중요값 4.9년) 동안 근육병증(혈청 크레아티닌 키나 아제(CK)) 정상 상한치(U/LN)의 10배이며, 불명확한 근육통이나 근육통으로 정의 됨)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.1% 이었 으며, 횡문근용해(혈청 크레아티닌 키나아제(CK)) 정상 상한치(U/LN)의 40배인 근육 병증으로 정의됨)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.09%, 위약군에 서 0.02% 이었다(3, 이상반응 항 참조). 이 약은 시판 후 근육병증과 횡문근증해가

인과관계와 상관없이 보고되었다. 횡문근용해가 발생한 대부분의 환자는 이 약의 투 여전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 복용하고 있었다. 이 약의 단 독 투여 및 횡문근용해의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 횡문근증해는 매우 드물게 보고되었다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병 증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 입통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알려도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아 티노포키나제치가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있 다.

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

5. 상호작용

- 콜레스타린†: 이 약과 콜레스타린을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스타린과 이 약의 병용투여로 기 대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소될 수 있다.
- 피브레이트계 약물: 한 임상시험(연구에서 이 약과 페노피brate의 병용투여에 대 한 안전성유효성을 평가하였다 (3, 이상반응참조). 이 약과 다른 피브레이트계 약 물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테 롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 이 약은 개를 대상으로 한 전임상시 험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 안전성 결과와 사람과의 관 련성은 알려져 있지 않지만, 이 약과 피브레이트계 약물(페노피brate는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
◦ 캄피로보잘: 악동학 시험에서 이 약과 캄피로보잘 병용투여로 총 에제티미브 농도 가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
◦ 페노피brate: 이 약과 페노피brate를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심되지만, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료로 환자에게서 0.3% 이상 반응 참조). 악동학 시험에서 이 약과 페노피brate 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
- HMG-CoA 환원효소 억제제: 이 약과 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴을 병용투여시 임상적으로 유의한 악동학 적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에서 이 약을 병용투여시 주의하여야 한다. 이 약과 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농 도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상인 신장기능(크레아티닌클리어런 스) 50mL/min)을 지닌 신장이상 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 병용투여하였을 때 건강한 피과대조군 (n=17)과 비교하여 총 에 제티미브의 평균 AUC와 C_{max}는 각각 3.4배(범위 2.3~7.9배)와 3.9배(범위 3.0~4.4 배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아 티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m²) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투 여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 피험자를 대 상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7 일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로 스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단회으로 단회 투여하였 때에 비해 평균 15% 증가하였다 (범위 10% 감소~51% 증가).
- 항응고제: 이 약과 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루디나돈을 병용투여시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한 다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린 상태이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에 는 유의한 영향이 없었다. 시판 후에 이 약물과의 배는 플루디나돈과 병용 투 여한 환자들에게서 프로트롬빈시간이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 의사와 다른 약물을 함께 복용하고 있다.

6. 임부에 대한 투여

- 이 약을 임부에 투여할 임상 자료는 없다. 이 약은 이 약으로 인한 잠재적 유생성 이 임부에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에 사용해야 한다.
- 2)관용성†의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 연구: 배: 태자 발생시험의 시험 용량 (250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자사망의 증가가 관찰되지 않았다. 이 약 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫트에서 일반적임 태자 골격이상(능률 증가 형성, 경추 중심부 골화부전, 골극 상측) 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 토피에서 능률 증가현상이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.
- 3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate는 일부 및 수유부에 대한 투 여가 금지되어 있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억 제제 또는 페노피brate와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate의 제품설명서를 참조한다. (†. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)
- 4)관용성†의 랫트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제 (스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원 효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용 량에서 생식상 이상이 나타났다.
7. 수유부에 대한 투여
동물실험(랫트)에서 이 약은 유즙으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르 렸다. 이 약이 새끼의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 이 약으로 인한 잠재적 유생성이 임부에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부 에게 투여해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

- 이 약은 6세 미만의 소아에게 투여가 권장되지 않는다. 6세 미만의 소아에 대한 약 동학적 자료가 없다. 6세 이상의 소아에서 이 약의 악동학은 성인에서 관찰된 바와 유사하였다.
- 이 약의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형집합 가축형 및 비가축형 고콜레스 테롤혈증을 가진고 있는 소아(∼10세) 환자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 실시하였다. 이 약물 소아 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 성인 환 자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일은 유사하였다. 이 임상시험에서 소아에 서의 발육 또는 성적성숙에 대한 영향은 발견되지 않았다. 그러나 소아 환자에게 에 제티미브를 12주 이상 투여한 연구는 없다.
- 이 약과 심바스타틴의 병용투여에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형집합 가축형 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 청소년(10~17세, 여성의 경우 적어도 초경 후 1년 이상 지났) 환자를 대상으로 한 임상시험을 실시하였다. 이 약을 청소년 환 자에게 1일 40 mg 이하의 심바스타틴과 병용투여 하였을 때의 이상반응 프로파일 은 성인 환자에서 이 약과 심바스타틴을 병용투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 유사하였다. 이 임상시험에서 청소년에서의 발육, 성적성숙 또는 여성청소년에서의 월경주기 에 대한 영향은 발견되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 이 약을 투