

서울 에제티미브정

【성분·함량】 1정 중
-유효성분：에제티미브(염구) 10.0mg
-첨가제(동물유래)：유당수화물(소：유유)
-기타 첨가제：리우랄황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아리스산마그네슘, 크로스카르멜 ‘로소스나트륨, 보버돈

【효 성】 흰색 나뭇가지 형태의 경장형 정제

【특 성】
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 페노피brate이트와 병용투여한다.

2. 동성성합 가축형 고콜레스테롤혈증

동성성합 가축형 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 저지방화치로(예, LDLapheresis)의 보조제로서, 또는 다른 저지방화 치료가 유용하지 않은 경우 이 약과 스타틴을 병용투여한다.

3. 동성성합 시토스테롤혈증 (식물스테롤혈증)

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

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 저지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 저지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 함량을 제한)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. (사용상의 주의사항 14. 기타, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약)) 참조)

이 약투여에 앞서 이상지질혈증의 이차적 원인(예를 들어, 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), 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤 (HDL-C) 및 트리글리세라이드(TG) 측정을 위한 저지방식을 실시해야 한다. 트리글리세라이드(TG) 레벨이 400mg/dl 이상 (4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초유지방분리로 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 금식관상동맥 시고로 인한혈 경요에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 저지방식을 해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백(LDL-C) 저치치료를 시작하는데 이이 이 측정치가 참고가 될 수있다.

【용량·투여법】

이 약을 투여하는 동안 포만 콜레스테롤을 저하시키는 계속해야 한다.

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

HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여하는 경우(원발성 고콜레스테롤혈증 환자), HMG-CoA 환원효소 저해제에 권장 초회용량에서 이 약과 병용투여를 시작하며, 이미 고용량의 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여받고 있는 경우, HMG-CoA 환원효소 저해제에 용량을 유지하면서 이 약을 병용투여한다.

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

1. 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애에 환자의 경우 용량 조절이 필요하지않으나, 중증도 나지 중증의 간장애에 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것 참조).

2. 신부전 환자에 대한 투여

신부전 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다.

3. 고령자에 대한 투여

고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.

4. 담즙산결합장애와의 병용투여

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

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 성분에 과민증에 있는 환자
- 알콜성 간질환 환자 혹은 설명되지 않는 혈청 아미노전효소 수치 증가가 지속되는 환자에게는 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하지 않는다.
- 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate이트는 일부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이트의 제형설명서를 참조한다(6. 임신에 대한 투여 참조).
- 페노피brate이트는 중증의 간기능장애 환자, 담낭질환 환자 및 중증의 신기능장애 환자에 대한 투여가 금지되어 있으므로, 이 약을 해당 환자에게 페노피brate이트와 병용투여하지 않는다.
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(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 이상반응율의 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 나타내었다. (표 1*)

신제/관별 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
부비염	2.8	3.6
근 골격계		
관절통	3.4	3.8
오름	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3

* (표2)에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.

인과관계 평가와 관계 없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상적 이상반응 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 환자에게 비 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노전효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. (4. 일반적주의, 2) 간 소자 참조)

이 약을 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투약을 시작했던 4개의 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

신제/관별 이상반응	위약 (%) n = 259	에제티미브 10mg (%) n =262	스타틴계 약물*** (%) n=936	에제티미브+스타틴 병용임상*** (%) n=925
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
아리러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.7	1.8
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
오름	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 금성 관상동맥중추군의 병력이 있는 환자
18,144명을 대상으로 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg (n=9,067, 이 중 6%는 에제티미브/심바스타틴 10/80 mg으로 중량) 또는 심바스타틴 40 mg (n=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.

근육병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 투여군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근육마비나 통증과 함께, 혈청 크레아티닌포스포키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아티닌포스포키나제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다.

혈몽군중에는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 투여군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 혈몽군중에는 설명할 수 없는 근육마비나 통증과 함께, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아티닌포스포키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아티닌포스포키나제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하여 있으면서 크레아티닌포스포키나제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다.

아미노전효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]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. 담낭결핵술로 인한 입원의 발생율은 두 군 모두에서 1.5% 이었다. 암(모든 악성신생물로 정의함) 진단율은 임상시험 기간 중 에제티미브/심바스타틴 군에서 9.4%, 심바스타틴 군에서 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(중간값 4.9년) 동안 유해사건과 비정상적인 혈액검사결과로 인해 시험을 투약을 중단한 환자의 비율은 각각 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 10.4%, 위약군에서 9.8%이었다. 에제티미브/심바스타틴 투여군과 위약군을 비교하였을 때, 근육병증(혈청 크레아티닌 카이네제[CK] 7상상 상한치[ULN]의 10배이며, 불명확한 근육약육이나 근육통으로 정의함)의 발생율은 각각 0.2%와 0.1%였고, 혈몽군중에서의 발현율(혈청 크레아티닌 카이네제[CK] 7상상 상한치[ULN]의 40배인 근육병증으로 정의함)은 각각 0.09% 및 0.02%이었다. 혈청 아미노전효소의 지속적인 상승(0.3×ULN)의 발생율은 각각 0.7% 및 0.6%이었다(4. 일반적 주의 하 참조). 각 방은 사상에 불명확한 근육마비나 근육약육 발생에 대하여 문헌한 결과, 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 21.5%, 위약군에서 20.9%의 근육약육이 보고되었다.

3) 페노피brate이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고지혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 2개 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노전효소[ULN]의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생율(95% CI)은 두여 이 약을 조절하였을 때, 페노피brate이트 단독투여군에서 4.5% (1.9, 8.8)와 이 약과 페노피brate이트의 병용투여군에서 2.7% (1.2, 5.4)였다. 담낭결핵술의 발생율은 페노피brate이트 단독 투여일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 이 약과 페노피brate이트 병용투여일 때 1.7% (0.6, 4.0)이었다(5. 상호작용 참조). 이 시험의 크 이아티닌포스포키나제(creatine phosphokinas, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

4) 이 약단독투여군(n=1691), 이 약과 스타틴계약을 병용투여군(n=1675) 또는 이 약과 페노피brate이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련된 혼합계 보고된 이상반응은 다음과 같다 (≥1/100, 1/10).

이 약단독투여: 두통, 복통, 설사

이 약과 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고열, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통

이 약과 페노피brate이트 병용투여군: 복통

5) 사면 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 사면 후 보고되었다.

아내루페시아, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티닌포스포키나제치의 상승, 근육병증/혈몽군중(4. 일반적 주의, 4) 골격근 참조), 간 아미노전효소 수치 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 혈장변, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염

6) 국내 사면 후 조사결과

국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 사면 후 조사결과, 유해사건 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27% (25/7명/3,536명, 422/2)로 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사건은 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37/2)이었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사건인 약물유용성 발현율은 1.93% (69명/3,536명, 108/2)이었다. 비특이적 및 AST 상승이 각각 0.28%(10명/3,536명, 10/2)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6/2), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5 명/3,536명, 5/2), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4/2)순으로 나타났다. 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불편, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신장계: 두통, 담낭·방광·신장염, 발열
- 소화기: 상복부 통증, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 양치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀하림
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 흉조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 담낭·저, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비명대비
- 피부: 두드러기, 다진증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전 (신장병)
- 임상검사: 27간기능
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈당상승, 혈중 요소 증가, 혈중 크레아티닌포스포키나제 (CPK) 증가, 27간기능이상

4. 일반적 주의

1) 이 약을 투정 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이트와 병용투여할 때에는, 해당 병용투여 약물의 제형설명서에 따라야 한다.

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

3) 간 효소

이 약을 단독투여한 임상시험에서 혈청 아미노전효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[UL-N]의 3배 이상) 발현율이 이 약투 (0.5%) 군과 위약군 (0.3%) 간에 유사하게 관찰되었다.

이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노전효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]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 아미노전효소 수치 상승은 일반적으로 아미노산 정제를 보지 않고 쓸개결핵과 관련이 없었으며 치를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다.

에제티미브/심바스타틴 제제의 다국가 유효성 시험인 IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144 명의 금성관상동맥중추군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자가 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1일 1회 투여군(n=9,067) 또는 심바스타틴 40 mg 1일 투여군(n=9,077)으로 무작위배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 아미노전효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 에제티미브/심바스타틴 투여군의 2.5%, 심바스타틴 투여군의 2.3%에서 관찰되었다. (3. 이상반응 참조). 만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650 명)을 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 혈청 아미노전효소의 지속적 상승(0.3×ULN)의 발생율은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.6% 이었다. (3. 이상반응 참조).

이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여할 때에는, 투여 시작에서 간기능검사를 실시하고 이와 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제와의 권장사항에 따라 추적적인 간기능검사를 실시해야 한다.

4) 골격근

임상시험에서 이 약과 관련된 근육병증 또는 혈몽군중해가 비교군(위약군 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군)에 비해 과도하게 보고되지는 않았다. 그러나, 근육병증/혈몽군중에는 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 다른 저지방제와의 이상반응으로 알려지었다. 임상시험에서의 크레아티닌포스포키나제치 상승(정상상한치[ULN]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 금성 관상동맥중추군의 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 무작위배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 근육병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근육마비나 통증과 함께, 혈청 크레아티닌포스포키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아티닌포스포키나제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 혈몽군중에는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 혈몽군중에는 설명할 수 없는 근육마비나 통증과 함께, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아티닌포스포키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아티닌포스포키나제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의되었다. (3. 이상반응 하 참조).

이 약은 사면 후 근육병증과 혈몽군중해가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 혈몽군중해가 발생한 대부분의 환자는 이 약의 투여전에 HMG-CoA 환원효소 투약제(스타틴계 약물)를 복용하고 있었다. 이 약의 단독 투여 및 혈몽군중해의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 혈몽군중해는 매우 드물게 보고되었다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게

근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 입통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알려도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 스타틴계 약물의 투약을 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아티닌포스포키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수있다.

5) 신장애

중증의 신장애에 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30ml/min/1.73m)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) 콜레스테라린: 이 약과 콜레스테라린을 병용투여 시 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라린과 이 약의 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병용효과가 감소될 수 있다.

2) 피브레이트약: 한 임상시험연구에서 이 약과 페노피brate이트의 병용투여에 대한 안전성 유효성을 평가하였다. (3. 이상반응 참조). 이 약과 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 유도되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 이 약은 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭결음의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성을 알려져 있지 않지만, 이 약과 피브레이트계 약물(페노피brate이트 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나중 더 정확히 평가되지 않는다.

- 캄피토로질: 역동학 시험에서 이 약과 캄피토로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

- 페노피brate이트: 이 약과 페노피brate이트를 병용투여한 환자에서 담석증의 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 저지방화 치료를 고려해야 한다(3. 이상반응 참조). 역동학 시험에서 이 약과 페노피brate이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제: 이 약과 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 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 모니터링해야 한다. 중증의 신장애 또는 중상의 신장기능(크레아티닌클리어런스 >50ml/min)을 가진 신장질환 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75-150mg)과 병용 투여하였을 때 건강한 피험자대조군 (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)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장기능을 받은 중증 신장애에 환자(크레아티닌클리어런스 =13.2ml/min/1.73㎡) 1명에게 사이클로스포린을 더러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12 명의 건강한 피험자를 대상으로 한 2주간 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다 (범위 10% 감소-51% 증가).

5) 항응고제: 이 약과 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루마니돈을 병용투여시, 프로트롬빈 사(Interational Normalized Ratio, INR)를 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인남자를 대상으로 한 임상시험에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈 사(INR)는 유의한 영향이 없었다. 사한 후에 이 약을 와파린 또는 플루마니돈과 병용 투여한 환자들에서 프로트롬빈 사(2)가 증가되었는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

6. 임신에 대한 투여

1) 이 약을 임부에게 투여한 임상자료는 없다. 이 약은 이 약으로 인한 잠재적 유산성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상하할 때에 한하여 임부에게 임부에게 사용해야 한다.

2) 기관확장기의 컷트 및 토기를 대상으로 한 경우 배 - 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000 mg/kg/day)에서 배아에서 효과가 관찰되지 않았다. 이 약 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC= 24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 10 배)를 투여한 컷트에서 관찰적인 태자 골격이상(슬관 추가결함, 경추 중심부 골화부전, 뇌골 축소) 발현 차이가 관찰되었다. 이 약 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC= 24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토기에서 뇌골 추가결함이 관찰되었다. 임신한 컷트 및 토기에게 반복투여했을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate이트는 일부 및 수유부에 대한 투여가 금지 되어있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이트의 제형설명서를 참조한다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

3) 기관확장기의 컷트 및 토기를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 빈부투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 증가가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생성되는 아미노 나타났다.

7. 수유부에 대한 투여

동물실험(랫트)에서 이 약은 우유으로 분비되었다. 컷트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브의 대량 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다.

이 약이 사육의 모유로 분비된는지 여부는 알려져 있지 않다. 따라서 이 약으로 인한 잠재