전문의약품 **고지혈증 치료제**

이지롤정 (에제티미브)

Ezyrol Tablet(Ezetimibe)

※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다. ※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다. ※ 의약품을 사용하는 동안에는 첨부문서를 함께 보관하시기 바랍니다.

【원료약품의 분량】 1정 중

유효성분 : 에제티미브(별규) ································ 10 mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 포비돈, 크로스카르멜로오스나트륨, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘

【성 상】

흰색 내지 거의 흰색의 장방형 정제

【효능·효과】

1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형)
   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 페노피브레이트와 병용투여한다.
2. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증
   동형접합 가족형 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 유용하지 않은 경우 이 약과 스타틴을 병용투여한다.
3. 동형접합 시토스테롤혈증 (식물스테롤혈증)
   동형접합 가족형 시토스테롤혈증 환자의 상승된 시토스테롤 및 캄페스테롤을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로 투여한다. 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. (사용상의 주의사항 15. 기타, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조)
   이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 이차적 원인(예를 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), 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 이상)인 경우에는 초원심분리로 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 급성관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질측정을 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 저하식을 계속해야 한다. 이 약의 권장 투여량은 1일 1회 10 mg이며, 식사와 관계없이 투여한다. HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여하는 경우(원발성 고콜레스테롤혈증 환자), HMG-CoA 환원효소 저해제의 권장 초회용량에서 이 약과 병용투여를 시작하며, 이미 고용량의 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여 받고 있는 경우, HMG-CoA 환원효소 저해제의 용량을 유지하면서 이 약을 병용투여한다. 이 약을 페노피브레이트와 병용투여하는 경우(혼합형 고지혈증 환자), 1일 1회 160mg 또는 1일 1회 200mg 페노피브레이트와 병용투여한다(사용상의 주의사항 4. 일반적주의 참조).

1. 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).
2. 신부전 환자에 대한 투여 : 신부전 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다.
3. 고령자에 대한 투여 : 고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.
4. 담즙산결합수지와의 병용투여 : 담즙산결합수지 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) 활성 간질환 환자 혹은 설명되지 않는 혈청 아미노전이효소 수치 증가가 지속되는 환자에게는 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하지 않는다.
   3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다(6. 임부에 대한 투여 참조).
   4) 페노피브레이트는 중증의 간기능장애 환자, 담낭질환 환자 및 중증의 신기능장애 환자에 대한 투여가 금지되어 있으므로, 이 약을 해당 환자에게 페노피브레이트와 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
   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 나타내었다.

<표 1*>

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=795	에제티미브 10mg (%) n=1691	신체기관별 이상반응	위약 (%) n=795	에제티미브 10mg (%) n=1691
전신			인두염	2.1	2.3
피로	1.8	2.2	부비동염	2.8	3.6
소화기계			근-골격계		
복통	2.8	3.0	관절통	3.4	3.8
설사	3.0	3.7	요통	3.9	4.1
감염			호흡기계 이상		
바이러스 감염	1.8	2.2	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 임상적 이상반응
위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 2 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 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. (4. 일반적 주의, 3) 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*>
에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10mg (%) n=262	스타틴계 약물** (%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물** (%) n=925	신체기관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10mg (%) n=262	스타틴계 약물** (%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물** (%) n=925
전신					감염				
흉통	1.2	3.4	2.0	1.8	인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8	부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
피로	1.9	1.9	1.4	2.8	상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3	근-골격계				
소화기계					관절통	2.3	3.8	4.3	3.4
복통	2.3	2.7	3.1	3.5	요통	3.5	3.4	3.7	4.3
설사	1.5	3.4	2.9	2.8	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 (n=9,067, 이 중 6%는 에제티미브/심바스타틴 10/80 mg으로 증량) 또는 심바스타틴 40 mg (n=9,077, 이 중 27%는 심바스타틴 80 mg으로 증량)을 투여한 IMPROVE-IT 임상시험(15. 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 근무력이나 통증과 함께, 혈청 크레아틴포스포키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아틴포스포키나제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다.
      횡문근융해는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 투여군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 횡문근융해는 설명할 수 없는 근무력이나 통증과 함께, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴포스포키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴포스포키나제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하지 않으면서 크레아틴포스포키나제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다.
      아미노전이효소 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. 담낭절제술로 인한 입원의 발생율은 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(중앙값 4.9년) 동안 유해사례나 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, 근육병증(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치[ULN]의 10배이며, 불명확한 근무력증이나 근육통으로 정의됨)의 발생률은 각각 0.2%와 0.1%였고, 횡문근융해의 발생률(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치[ULN]의 40배인 근육병증으로 정의됨)은 각각 0.09% 및 0.02%이었으며, 혈청 아미노전달효소의 지속적인 상승(>3×ULN)의 발생률은 각각 0.7% 및 0.6%이었다(4. 일반적 주의 항 참조). 각 방문 시점에 불명확한 근육통이나 근무력증 발생에 대하여 문진한 결과, 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 21.5%, 위약군에서 20.9%의 근육증상이 보고되었다.
   3) 페노피브레이트와의 병용투여
      다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고지혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노전이효소의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8)와 이 약과 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭절제술의 발생율은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6%(0.0, 3.1)이고, 이 약과 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)이였다(5. 상호작용 참조). 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.
   4) 이 약 단독투여군(n=1691), 이 약과 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 이 약과 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (≥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 페노피브레이트 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, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해(4. 일반적 주의, 4) 골격근 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 어지러움, 감각이상, 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 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT상승 및 AST상승이 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 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
      -전신 : 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
      - 신경계 : 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
      -소화기계 : 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 허질환
      -심혈관계 : 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 홍조
      -호흡기계 : 기침, 가래, 콧물
      -근골격계 : 사지통, 관절통
      -대사 및 영양 : 당뇨병, 저혈당증
      -혈액계 : 빈혈, 비장비대
      -피부 : 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
      -감염 : 상기도 감염
      -눈 : 결막 충혈
      -비뇨기계 : 신부전 (신장병)
      -간담도계 : 간기능이상
      -임상검사 : 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, 혈중 크레아틴포스포키나제(CPK) 증가, 간기능 검사이상
4. 일반적 주의
   1) 이 약을 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 병용투여할 때에는, 해당 병용투여 약물의 제품설명서에 따라야 한다.
   2) 임상시험에서 이 약은 페노피브레이트 1일 1회 160mg 또는 200mg과 병용투여하였다. 그 외의 페노피브레이트 용량과의 병용투여는 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.
   3) 간 효소
      이 약을 단독투여한 임상시험에서 혈청 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상) 발현율이 이 약 투여(0.5%)군과 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었다. 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노전이효소 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 아미노전이효소 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 쓸개즙정체와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다. 에제티미브/심바스타틴 제제의 다국가 유효성 시험인 IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자가 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, 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]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 아미노전달효소의 지속적인 상승(>3×ULN)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 간기능검사를 실시해야 한다.
   4) 골격근
      임상시험에서 이 약과 관련된 근육병증 또는 횡문근융해가 비교군(위약군 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군)에 비해 과도하게 보고되지는 않았다. 그러나, 근육병증/횡문근융해는 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 다른 지질저하제의 이상반응으로 알려져 있다. 임상시험에서의 크레아틴포스포키나제치 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 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 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 근무력이나 통증과 함께, 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 횡문근융해는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 횡문근융해는 설명할 수 없는 근무력이나 통증과 함께, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴키나아제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하지 않으면서 크레아틴키나아제치가 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 임상시험(SHARP) 결과, 추적기간(중앙값 4.9년) 동안 근육병증(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치[ULN]의 10배이며, 불명확한 근무력증이나 근육통으로 정의됨)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.1% 이었으며, 횡문근융해(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치[ULN]의 40배인 근육병증으로 정의됨)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.09%, 위약군에서 0.02% 이었다(3. 이상반응 항 참조).
      이 약은 시판 후 근육병증과 횡문근융해가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 이 약의 투여전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)을 복용하고 있었다. 이 약의 단독 투여 및 횡문근융해의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 횡문근융해는 매우 드물게 보고되었다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아틴포스포키나제치가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.
   5) 신장애
      중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 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) 콜레스티라민 : 이 약과 콜레스티라민을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 이 약의 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소될 수 있다.
   2) 피브레이트계 약물 : 한 임상시험연구에서 이 약과 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성유효성을 평가하였다 (3. 이상반응참조). 이 약과 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 이 약은 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 이 약과 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
      · 겜피브로질 : 약동학 시험에서 이 약과 겜피브로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
      · 페노피브레이트 : 이 약과 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에게서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다(3. 이상반응 참조). 약동학 시험에서 이 약과 페노피브레이트 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. 경증의 신장애 또는 정상의 신장기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 인정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 병용투여하였을 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)로 증가하였다. 다른 임상연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 ㎡) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 피험자를 대상으로 한 2주기 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 플루인디온을 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, 시판 후에 이 약을 와파린 또는 플루인디온과 병용 투여한 환자들에게서 프로트롬빈시간이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.
6. 임부에 대한 투여
   1) 이 약을 임부에게 투여한 임상 자료는 없다. 이 약은 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에 사용해야 한다.
   2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배·태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 이 약 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 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 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.
   3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)
   4) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 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 이르렀다. 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안 된다.
8 소아에 대한 투여
   1) 이 약은 6세 미만의 소아에게 투여가 권장되지 않는다. 6세 미만의 소아에 대한 약동학적 자료가 없다. 6세 이상의 소아에서 이 약의 약동학은 성인에서 관찰된 바와 유사하였다.
   2) 이 약의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형접합 가족형 및 비가족형 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 소아(6~10세) 환자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 실시하였다. 이 약을 소아 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 성인 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일이 유사하였다. 이 임상시험에서 소아에서의 발육 또는 성적성숙에 대한 영향은 발견되지 않았다. 그러나 소아 환자에게 에제티미브를 12주 이상 투여한 연구는 없다.
   3) 이 약과 심바스타틴의 병용투여에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 청소년(10~17세, 여성의 경우 적어도 초경 후 1년이 지난 경우) 환자를 대상으로 한 임상시험을 실시하였다. 이 약을 청소년 환자에게 1일 40 mg 이하의 심바스타틴과 병용투여 하였을 때의 이상반응 프로파일은 성인 환자에게 이 약과 심바스타틴을 병용투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 유사하였다. 이 임상시험에서 청소년에서의 발육, 성적성숙 또는 여성청소년에서의 월경주기에 대한 영향은 발견되지 않았다.
9. 고령자에 대한 투여
   임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 65세 이상의 고령자는 948명(75세 이상의 고령자 206명 포함)이었다. 이 약의 유효성과 안전성은 고령 환자와 젊은 환자간에 유사하였으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다. (3. 이상반응 참조)
10. 신장애 환자에 대한 투여
   단독으로 사용 시, 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 중등도에서 중증의 신장애를 동반한 9270명의 환자(혈청 크레아티닌의 중앙값이 2.5mg/dl이며 추정 사구체 여과율의 중앙값이 25.6㎖/min/1.73㎡인 투석을 실시하지 않는 환자 6247명과 투석을 실시하는 환자 3023명)를 대상으로 실시한 the Study of Heart and Renal Protection(SHARP) 임상에서 중대한 이상반응, 임상시험의 중단을 요하는 이상반응이나 특별히 주의를 요하는 이상반응(근골격계 이상반응, 간효소 이상, 암의 발병)의 발생율은 추적기간의 중앙값인 4.9년 동안 이 약 10mg과 심바스타틴 20mg 병용 투여군(n=4650)에 배정된 적이 있는 환자나 위약군(n=4620) 간에 유사하였다. 그러나, 신장애는 스타틴과 관련 있는 근육병증의 위험인자이므로, 중등도에서 중증의 신장애 환자를 동반한 환자에게 이 약과 심바스타틴을 병용 투여할 때, 심바스타틴의 용량을 20mg을 초과하여 사용할 경우에는 주의를 기울여서 면밀한 모니터링을 하여야 한다.
11. 발암성, 변이원성, 생식독성
   1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500 mg/kg/day, 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.
   2) 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소핵시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.
   3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.
12. 과량투여시의 처치
   1) 이 약을 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
   2) 임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에제티미브를 18명의 원발성 고지혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때의 내약성은 일반적으로 우수하였다.
13. 보관 및 취급상의 주의사항
   1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의할 것
   2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.
14. 의약품동등성시험정보 [주)]
   가. 시험약 에제티미브정10밀리그램[주식회사제뉴원사이언스]과 대조약 이지트롤정(에제티미브)[한국엠에스디(유)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 57명의 혈중 에제티미브를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<에제티미브>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}72hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	이지트롤정(에제티미브) (한국엠에스디(유))	67.14 ± 22.42	4.182 ± 2.045	2.00 (0.33 ~ 24.00)	15.86 ± 8.52
시험약	에제티미브정10밀리그램 (주식회사제뉴원사이언스)	73.12 ± 28.10	3.938 ± 2.196	5.00 (0.33 ~ 24.00)	17.98 ± 12.91
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0101 ~ 1.1467	log 0.8054 ~ 1.0083	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=57)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

[주)] 이 약은 주식회사제뉴원사이언스 에제티미브정10밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 주식회사제뉴원사이언스에 위탁 제조하였음

15. 기타
   1) 임상시험 정보
      IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 임상시험은 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 임상시험으로, 급성관상동맥증후군(ACS; 급성심근경색증[MI] 또는 불안정협심증[UA])으로 인해 입원한 지 10일 이내의 환자 18,144명이 이 임상시험에 등록되었다. 모든 환자는 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 투여군(n=9,067) 또는 심바스타틴 40 mg 투여군(n=9,077)에 무작위배정 되어 6.0년(중간값) 동안 추적조사 되었다. 환자들의 평균연령은 63.6세로, 급성관상동맥증후군으로 인한 입원 이전에 34%의 환자가 스타틴계 약물을 투여 받고 있었다. 심혈관 질환으로 인한 사망, 주요 관상동맥 사건(MCE; 비치명적 심근경색증, 입원을 요하는 기재된 불안정 협심증, 또는 무작위배정 후 최소 30일 이후에 발생하는 모든 관상동맥 혈관재생술로 정의) 및 비치명적 뇌졸중의 복합평가변수가 1차 평가변수로 설정되었다. 본 임상시험에서 에제티미브/심바스타틴 복합제 투여가 심바스타틴 단독투여에 비하여 1차 복합평가변수의 위험을 감소시켜 유익성이 증가됨을 입증하였다(상대위험감소 6.4%, p=0.016).

<표 3> IMPROVE-IT 연구에서 무작위배정 된 모든 환자에서의 치료군별 주요 심혈관사고

결과	에제티미브/심바스타틴 10/40 mg* (N=9067)		심바스타틴40 mg† (N=9077)		Hazard Ratio (95%CI)	p-value
	n	K-M %‡	n	K-M %‡		
일차 복합 유효성 평가변수						
(심혈관질환 관련 사망, 주요 관상동맥 사고 및 비치명적 뇌졸중)	2572	32.72%	2742	34.67%	0.936 (0.887, 0.988)	0.016
일차 복합 평가변수의 구성요소 및 유효성 평가변수의 선정 (모든 시점에서 사전 정의된 사고의 최초 발생)						
심혈관질환 관련 사망	537	6.89%	538	6.84%	1.000 (0.887, 1.127)	0.997
주요 관상동맥사고:						
비치명적 심근경색증	945	12.77%	1083	14.41%	0.871 (0.798, 0.950)	0.002
입원을 요하는 불안정 협심증	156	2.06%	148	1.92%	1.059 (0.846, 1.326)	0.618
30일 이후의 관상동맥혈관재생술	1690	21.84%	1793	23.36%	0.947 (0.886, 1.012)	0.107
비치명적 뇌졸중	245	3.49%	305	4.24%	0.802 (0.678, 0.949)	0.010

* 이 중 6%는 에제티미브/심바스타틴 10/80 mg으로 증량함. † 이 중 27%는 심바스타틴 80 mg으로 증량함. ‡ 7년 시점에서의 Kaplan-Meier 추정치

   2) 고지혈증 치료지침 (NCEP ATP III Guideline 요약표)

위험도 분류	LDL 목표 (mg/dL)	치료적 생활양식 변화[a]를 시작하는 LDL 수준(mg/dL)	약물치료를 고려하는 LDL 수준 (mg/dL)
CHD 및 CHD 위험에 상당하는 위험[b](10년간 위험도>20%)[c]	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129 : 선택적 약물)[d]
2+ 위험 인자[e](10년간 위험도≤20%)[c]	< 130	≥ 130	10년간 위험도 10-20% : ≥130[c] 10년간 위험도<10% : ≥160[c]
0-1 위험 인자[f]	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189 : 선택적LDL-저하약물)

*CHD: Coronary Heart Disease, 관상동맥질환
a. 치료적 생활양식 변화란 다음 내용을 포함한다.: 1) 식이요법 변화 : 포화지방(총 칼로리의 7% 미만) 및 콜레스테롤(1일 200 mg 미만) 섭취를 줄이고, 식물스타놀/스테롤(1일 2 g) 및 점착성(가용성) 섬유 증가(1일 10~25 g)로 LDL감소를 강화, 2) 체중 감량, 3) 신체활동 증가
b. CHD 위험에 상당하는 위험은 다음 내용을 포함한다. : 당뇨, CHD에 대한 10년간 위험도 20% 이상을 초래하는 다양한 위험 인자, 동맥경화성 질환의 다른 임상적 형태(말초동맥질환, 복부대동맥류, 증후성 경동맥질환).
c. CHD 발병에 대한 10년간 위험도를 결정하는 위험성 평가는 Framingham risk scoring에 따른다. 더욱 자세한 정보는 JAMA, May 16, 2001; 285 (19): 2486-2497, 혹은 NCEP 웹사이트(http://www.nhlbi.nih.gov)를 참조한다.
d. 일부 전문가는 치료적 생활양식 변화만으로는 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만에 도달할 수 없는 경우 이 범주에서 LDL-저하약물을 권장한다. 다른 전문가들은 트리글리세라이드와 HDL을 주로 변화시키는 약물, 예를 들면 니코틴산 혹은 피브레이트 사용을 선호한다. 임상적 판단에 의해 이 범주에서의 약물 사용을 연기할 수도 있다.
e. 흡연, 고혈압(BP≥140/90 mmHg 혹은 항고혈압 약물투여 중), 낮은 HDL 콜레스테롤(<40 mg/dL), 조발성 CHD 가족력(55세 미만인 남성 직계가족의 CHD; 65세 미만인 여성 직계가족의 CHD), 연령(남성 45세 이상 여성 55세 이상) 등 LDL 목표를 변화시킬 수 있는 주요 위험 인자(LDL 콜레스테롤 제외). 60 mg/dL 이상의 HDL 콜레스테롤은 (-)위험 인자로 계산된다. HDL 콜레스테롤이 60 mg/dL 이상일 때에는 위험인자 총합에서 1개 위험인자를 제한다.
f. 0-1위험인자인 거의 모든 사람들의 10년간 위험도는 10% 미만이다.; 따라서 0-1 위험인자인 사람들에 대한 10년간 위험도 평가는 불필요하다.

【저장방법】

기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30℃)에서 보관

【포장단위】

30정(10정/PTP X 3)

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 유통과정에서 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 및 손상된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 즉시 교환하여 드립니다. 작성일 이후 변경된 내용은 '의약품통합 정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)'을 참조하십시오.
※ 의약품의 정상적인 사용에도 불구하고, 부작용이 발생하는 경우 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)에 할 수 있습니다.

작성연월일 : 2023. 02. 13
EJ4417-00

제조자 : **주식회사제뉴원사이언스**
세종특별자치시 전의면 산단길 245

제조의뢰자 : **(주)휴온스**
충청북도 제천시 바이오밸리로 100
소비자 상담실(반품 및 교환처) : 080-447-4700

Huons