

에제티바정10밀리그램

(에제티바)

- 원료약품 및 분량** 1정 중 · 유효성분 : 에제티미브(별표) 10mg
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
- 기타첨가제 : 라우릴황산·나트륨, 미결정셀룰로스, 스테아르산·그리숨, 크로스카멜로스·나트륨, 포비돈

- **성상** 흰색 내지 거의 흰색의 장방형 정제

- **효능 · 효과**

- 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형성한 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.

- 동형성립 가족형 고콜레스테롤혈증 동형성립 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 저지혈제 치료(예, LDL apheresis)와 보조제로서, 또는 다른 저지혈제 치료가 유용하지 않은 경우 이 약과 스타틴을 병용투여한다.

- 동형성립 시트스테롤혈증 (시콜스테롤혈증) 동형성립 가족형 시트스테롤혈증 환자의 상승된 시트스테롤 및 캄페스테롤을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로 투여한다. 고콜레스테롤혈증에 기반한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질조절약만을 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. (시용상의 주의사항 14, 7다, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조) 이 약 투여가 앞서 이삼지질혈증의 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선 기능 저하증, 폐색성 간질환, 만성 신부전, 저삼지질 단백을 투여받고 있는 병용, HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용 투여하는 경우)을 치료해야 한다. 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 트리글리세리드(TG) 측정을 위한 자정간식을 실시해야 한다. 트리글리세리드(TG) 레벨이 400mg/dL 이상(4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 호환성분으로 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 급성관상증후 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질검사를 해야 한다. 환자의 위험성 혹은 위험성이 저밀도지단백(LDL) 지질치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

- **작용 메커니즘**

- 이 약을 투여하는 동안 표준 콜레스테롤 저하를 계속해야 한다.
이 약의 권장 투여량은 1일 1회 10mg이며, 식사와 관계없이 투여한다. HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여하는 경우(혼합형 고콜레스테롤혈증 환자, HMG-CoA 환원효소 저해제의 권장 호환성증에 이 약과 병용투여를 시작하며, 이미 고용량의 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여받고 있는 병용, 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(시용상의 주의사항 4. 일반적용법 참조).

- 간장애 환자에 대한 투여
중증의 간장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중증도 내지 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(시용상의 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.
- 담즙산결합수치의 병용투여
담즙산결합수치 투여 2시간 이전 혹은 투여후 4시간 이후에 이 약을 투여해야 한다(시용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).

- **시용상의 주의사항**

- 다음 환자에는 투여하지 말 것**

- 이 약의 성분과 과민증이 있는 환자
- 심장 간질환 환자 혹은 생장되지 않는 혈형 아미노-전이효소 수치 증가가 지속되는 환자에게는 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하지 않는다.
- 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 일부 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(예, 일부에 대한 투여 참조).
- 페노피브레이트는 중증의 간기능장애 환자, 담낭질환 환자 및 중증의 신기능장애 환자에 대한 투여가 금지되어 있으므로, 이 약을 해당 환자에게 페노피브레이트와 병용투여하지 않는다.

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

- 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.

- 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.

- 단독투여

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

신약/관여 이상반응	위약(n = 795)	에제티미브 10mg (%) n = 1,691
전신	-	-
피로	1.8	2.2
소화기계	-	-
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
간염	-	-
비대식스 감염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
폐비염	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 포함되어 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 이상반응은 위약의 이상반응보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응은 위약의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 사이에 유사하였다(<표 2 참조>).

- HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

(1) 병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하였을 때의 이상 반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적 으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노-전이 효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다.(4. 일반적 주의, 2) 간 효소 참조) 이 약을 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여 를 시작했던 4명의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상 에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상 반 응을 <표 2>에 나타내었다.

<표 2>

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

신약/관여 이상반응	위약(n =239)	에제티미브 10mg (%) n=262	스타틴계 약물 %n=936	에제티미브+스타틴계 약물%(%) n=925
전신	-	-	-	-
총통	1.2	3.4	2.0	1.8
머지관통	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
간염	-	-	-	-
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
폐비염	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 에제티미브를 투여한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.
* 스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

- 관상동맥 심장질환과 급성 관상동맥증후군의 병역이 있는 환자
18,144명을 대상으로 에제티미브/심바스타틴 10/40mg (n=9,067, 이 중 6%는 에제티미브/심바스타틴 10/80mg으로 중량 또는 심바스타틴 40 mg (n=9,077, 이 중 27%는 심바스타틴 80 mg으로 중량) 및 혼합형 IMPROVE-IT 임상시험(14, 7다 참조)에서 투구 간 안전성 양상은 6.0%대(중간값)의 추적조자 기간 동안 유사하였다. 이상반응으로 인해 투여 중단을 에제티미브/심바스타틴 투여에서 10.6%, 심바스타틴 투여에서 10.1%이었다.

근육병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 투여군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근육레이나 통증과 함께, 혈청 크레아티노스포키나제[키]가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아티노스포키나제[키]가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 혈청농도는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴투여군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 혈청농도(예를 들어 설명할 수 없는 근육레이나 통증과 함께, 신손상의 증가를 동반하면서 혈청 크레아티노스포키나제[키]가 2배 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신손상의 증가를 동반하지 않) 면서 크레아티노스포키나제[키]가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다. 아미노-전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치(U/LN)의 3배 이상)이 에제티미브/심바스타틴 투여군의 2.5%, 심바스타틴 투여군에서 3.1%, 심바스타틴 투여군에서 3.5%로 보고되었다. 담낭질환증으로 인한 입원의 발생률은 두 군 모두에서 1.5%이었다. 램모트 악성신장증로 인한 전전율은 임상시험 기간 중 에제티미브/심바스타틴 군에서 9.4%, 심바스타틴 군의 9.5%이었다.

- 만성 신장질환을 동반한 환자

만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650명)를 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 추적기간(중량값 4.9년) 동안 위약군에서 비정상적인 악성신장증의 인과와 신장기능을 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]) 정상상한치(U/LN)의 10배 미만, 불명확한 고혈압증이나 근육통으로 정의됨)의 발현률은 각각 0.2%와 0.1%였고, 혈청근공해의 발생률(혈청 크레아티닌 키나아제[CK]) 정상 상한치(U/LN)의 40배인 근육병증으로 정의됨)는 각각 0.09% 및 0.02%이었으며, 혈청 아미노-전달효소의 지속적인 상승(3×3U/LN)의 발생률은 각각 0.7% 및 0.6%이었다(4. 일반적 주의 사항 참조). 각 방별 시점에 도달하면 근육통이나 근육 무력증 발생에 대하여 문헌적 결과, 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 21.5%, 위약군에서 20.9%의 근육통증이 보고되었다.

- 페노피브레이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고지혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 둘레가 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노-전이효소의 임상적으로 중요한 상승상승 상한치의 3배 이상, 지속적의 발생률(96% C)은 투여 노출을 추정하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8)와 이 약과 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭질환의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군인 10.6% (0.0, 3.3%)이고, 이 약과 페노피브레이트 병용투여군인 1.7%(0.6, 4.0)이었다(4. 상호작용 참조). 이 시험의 각 투여군에서, 크레아티노스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

- 이 약 단독투여(n=1,691), 이 약과 스타틴계 약물 병용투여(n=1,675) 또는 이 약과 페노피브레이트 병용투여(n=185)에서의 약물과 관련된이 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다(≥1/100, 1/10).
- 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 페노피브레이트 병용투여군 : 복통

- 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.
아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종(종양을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티노스포키나제치의 상승, 근육경직/형성근통(예4. 일반적 참조), 4) 골격계 참조), 간 아미노-전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 해장성, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염

- 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 위약에서 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536 명, 4222건)로 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 이상반응의 비율은 1.06%(37명/3,536명, 372건)이었다.이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 위약사건인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. AST/총 빌루 AST/총빌이 각각 0.28%(109명/3,536명, 102건)로 가장 많았으며, 그 다음으로 설사가 0.17%(66명/3,536명, 62건), 소화불량, 어지러움과 각각 0.14%(55명/3,536명, 52건), 구개염 0.11%(44명/3,536명, 42건)으로 나타났다. 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 1/관별로 분류하면 다음과 같다.
- 전신 : 피로, 가슴통증, 기침/발열, 부종, 두력증, 전신적 두통
- 신장계 : 두통, 담낭염신장경직증, 혈압
- 소화기계 : 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 경지발편, 트림, 위양성, 위식도 역류성 질환, 혈장변
- 심혈관계 : 두근거림, 혈당상승 심부전, 심근허혈, 흉통
- 호흡기계 : 기침, 가래, 콧물
- 근골격계 : 사지통, 관절통
- 대사 및 영양 : 당뇨증, 저혈당증
- 혈액계 : 빈혈, 비장비대
- 피부 : 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염 : 상기도 감염
- 눈 : 결막 충혈
- 비뇨기계 : 신부전 (신장병)
- 간담도계 : 간기능이상

- 임상검사 : 혈청 크레아티닌 증가, 혈당이상, 혈중 요소 증가, 혈중 크레아티노스포키나제(CPK) 증가, 간기능검사이상

- 일반적 주의

- 이 약을 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 병용투여할 때에는, 해당 병용투여 약물의 제품설명서에 따라야 한다.
- 임상시험에서 이 약은 페노피브레이트 1일 1회 160mg 또는 200mg과 병용 투여하였다. 그 약의 페노피브레이트 용량과의 병용투여는 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.
- 간 효소
이 약을 단독투여한 임상시험에서 혈청 아미노-전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치(U/LN)의 3배 이상) 발현율이 이 약 투여(0.5%)군과 위약군(0.3%)에서 유사하게 관찰되었다.
이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노-전이효소 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 아미노-전이효소 수치 상승은 일반적 으로 아무런 징후를 보이지 않았고, 혈액검정결과와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기지치로 회복하였다.
에제티미브/심바스타틴 제제의 다국가 유효성 시험인 IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병역이 있는 관상동맥 심장질환 환자(가 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1회 투여군(n=9,067) 또는 심바스타틴 40 mg 1회 투여군(n=9,077)으로 무작위배정 되었다. 6.0%(중간값)의 추적조사 기간 중, 아미노-전이효소 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)를 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 혈청 아미노-전달효소의 지속적인 상승(3×3U/LN)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.
- 골격근
임상시험에서 이 약과 관련된 근육병증 또는 혈청근공해와 비교군(위약군 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군)에 비해 고하게 보고되지는 않았다. 그러나, 근육병증/혈청근공해는 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 다른 저지혈제와의 이상반응으로 알려져 있다. 임상시험에서의 크레아티노스포키나제치 상승(정상상한치(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 단독투여군 0.4%이었다.
IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병역이 있는 관상동맥 심장질환 환자(가 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1회 투여군(n=9,067) 또는 심바스타틴 40 mg 1회 투여군(n=9,077)으로 무작위배정 되었다. 6.0%(중간값)의 추적조사 기간 중, 근육병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근육레이나 통증과 함께, 혈청 크레아티나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아티나키나제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 혈청근공해는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 혈청근공해는 설명할 수 없는 근육레이나 통증과 함께, 신손상의 증가를 동반하면서 혈청 크레아티나키나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신손상의 증가를 동반하면서 혈청 크레아티나키나제치가 2배 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신손상의 증가를 동반하지 않으면서 크레아티노스포키나제치가 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)를 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 추적기간(중량값 4.9년) 동안 근육병증(혈청 크레아티닌 키나아제[CK]) 정상 상한치(U/LN)의 10배이며, 불명확한 근육력증이나 근육통으로 정의됨)의 발생 른은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.1% 이었으며, 혈청근공해혈청 크레아티닌 키나아제[CK]) 정상 상한치(U/LN)의 40배인 근육병증으로 정의됨)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.09%, 위약군에서 0.02% 이었다(3. 이상반응 항 참조).
- 이 약은 시판 후 근육병증과 혈청근공해가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 혈청근공해가 발생한 대부분의 환자는 이 약의 투여에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 복용하고 있었다. 이 약의 단독 투여 및 혈청근공해의 증상을 증가시키고도 알려진 약물과의 병용투여에 의해 혈청근공해는 매우 드물게 보고되었다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육경직을 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 양통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사와에게 알린도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아티노스포키나제치가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

- 상장제

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

- 상호작용

- 콜레스테롤 : 이 약과 콜레스테라틴을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC 가 약 56% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라틴과 이 약의 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소될 수 있다.
- 피브레이트계 약물 : 한 임상시험군(위약군 이 약과 페노피브레이트)의 병용투여에 대한 안전성유효성을 평가하였다(3. 이상반응참조). 이 약과 다른 피브레이트 계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 이 약을 계속적으로 한 전임상시험에서 담낭염증의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 이 약과 피브레이트계 약물(페노피브레

이트는 체와의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
· 겐피보로질 : 약동학 시험에서 이 약과 겐피보로질 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 저지혈제 치료를 고려해야 한다 (3. 이상반응 참조). 약동학 시험에서 이 약과 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
- HMG-CoA 환원효소 억제제 : 이 약과 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로사스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴을 병용투여시 임상적으로 유익한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 이 약을 병용투여시 주의하여야 한다. 이 약과 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린 의 농도를 모니터링해야 한다. 중증의 신장애 또는 중증의 신장기능(크레아티닌 클리어런스) 50mL/min)을 지닌 신장이상 환자 8명에게 안정한 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 증가하였었다. 다른 임상 연구에서 신장 이상을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m) 1명에게 사 이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 피험자를 대상으로 한 2주(1) 고차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 79명에서 사이클로스포린 100mg을 단독 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단독 투여하였을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소-51% 증가).
- 항응고제 : 이 약과 와파린, 다른 쿠파린계 항응고제 또는 플루이다노을 병용투여 시, 프로트롬빈시간(=International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브 1일 10mg의 병용투여에 의해 위약된 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 차이가 없었다. A자 환자가 이 약을 투여하면 모든 플루이다나노과 병용 투여한 환자들에서 프로트롬빈시간이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

- 임상적 용량**

- 이 약을 임상에 투여한 임상 자료는 없다. 이 약은 이 약으로 인한 잠재적 유익 성이 임상에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임상에 사용해야 한다. 2)기존상한치의 5배 및 10배를 대상으로 한 경우 배 · 배지 발생/환의 시험 용량 (250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배지하지 부작용이 관찰되지 않았다. 이 약 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 첫번째서 일반적인 태자 골격 이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 이 약 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 도기에서 늑골 추가 형성이 관찰되었다. 임신한 태자 및 도기에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다. 3)모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 일부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원 효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여하여서는, 해당 HMG-CoA 환원 효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)
- 기존상한치의 5배 및 10배를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복임상시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 높은 용량에서 생기는 이상이 나타났다.

- 수유부에 대한 투여**

동물실험(랫트에서)이 약은 우유로 분비되었다. 젖먹이를 대상으로 한 시험에서 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 임상에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안 된다.

- 8. 소아에 대한 투여**

- 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.
- 이 약의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형성한 가족형 및 비가족형 고콜레 스테롤혈증을 가진 6세-10세 환자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 임상시험을 하였다. 이 약물 소아 환자에서 투여하였을 때의 이상반응은 프로파일과 성인 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일이 유사하였다. 이 임상시험에 서 소아에서의 발현 또는 성적상승에 대한 영향은 발견되지 않았다. 그러나 소아 환자에게 에제티미브를 12주 이상 투여한 연구는 없다.
- 이 약과 심바스타틴의 병용투여에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 아형 성립 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 6세-10세 청소년(10-17세, 여성의 경우 여 아에 초점 중 1번이 지난 경우) 환자를 대상으로 한 임상시험을 실시하였다. 이 약 을 청소년 환자(제1 40 mg 이하)에 에제티미브와 병용투여 하였을 때의 이상 반응 프로파일은 성인 환자(제1 이 약과 심바스타틴을 병용투여하였을 때의 이상 반응 프로파일과 유사하였다). 이 임상시험에서 청소년에서의 발육, 성적숙성 또는 여성성소녀에서의 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 환자(제1에 유사하였으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다. (3. 이상반응 참조)