

색상: 1도 (K 100%)

※ 의약품을 사용하시기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.

아젯탐정 10/10밀리그램, 10/20밀리그램, 10/40밀리그램

■ 주요성분:

(아세트알데하이드 10/10일리그램)

아도르바스타틴칼슘수화물(별곡)..... 10.85 mg (아도르바스타틴(이로서) 10.0 mg)

에제타미브(별곡)..... 10.0 mg

(아세트알데하이드 20/20일리그램)

아도르바스타틴칼슘수화물(별곡)..... 21.7 mg (아도르바스타틴(이로서) 20.0 mg)

에제타미브(별곡)..... 10.0 mg

(아세트알데하이드 40/40일리그램)

아도르바스타틴칼슘수화물(별곡)..... 43.4 mg (아도르바스타틴(이로서) 40.0 mg)

에제타미브(별곡)..... 10.0 mg

■ 첨가제(동등유제): 유당수화물(기능용: 소, 사육부위: 우유)

■ 기타 첨가제: D-멘톨, 미정형셀룰로오스, 스테아르산, 글리세린, 스테아릴마그네슘, 오파르타인 하이드 (0.362879%), 인산수소칼슘수화물, 자철산화물(흑색), 프로필렌글리콜, 인산수소칼슘, 크로스비셀룰로오스, 폴크, 폴리크리메틸렌, 폴리(비닐알코올) 6000, 히드록시프로필셀룰로오스

현색의 장방형 필름코팅정

항암제 고혈압과 고콜레스테롤혈증

항암제 고혈압을 유발할 수 있는 항암제 가역적 및 비가역적 또는 순환형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(=total-**CHL**), LDL-콜레스테롤(=LDL-C) 증가 (B 또는 A) 및 HDL-콜레스테롤(=HDL-C) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(=HDL-C)을 증가시켜서 또한 사이토크롬 P-보복트라피 효소를 유발한다.

동맥경화 기전형 고콜레스테롤혈증(HoFr)

동맥경화 기전형 고콜레스테롤혈증(HoFr) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시켜서 위한 다른 지질학적 치료(=LDL-Apheresis)의 보조제로서, 다른 모든 지질학적 치료 가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다.

아포지단백 B-100의 신랄한 영향 및 지질학을 감소시키는 효과보다 이 약에 더 큰 약효를 가진다는 것은 확립되었다. 이 약은 이상지질혈증의 Fredrickson type II, III, IV 및 V에 대하여는 연구되었다.

고콜레스테롤혈증에 의한 동맥경화증과 심혈관 질환의 예방에 관한 환자에서 지질조각제를 투여할 때와 그렇지 않은 경우의 위험을 고려하여 다른 지질조각제에 비하여 심혈관 이상 발생하지 않는 환자에서 지질조각제 제제를 포함한 고콜레스테롤혈증에 대한 비 약물적 치료에 대한 임상적 불충분한 경우에 사용한다. 현재 '사용상의 주의사항' 중 '5. 기타, 이상지질혈증 치료제인 NCEP ATP III Guideline'을 참조한다.

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인을 확인한다. 간질환, 갑상선 기능저하증, 폐쇄성 간질성, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물(progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid)을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료하여야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세리드치를 측정한다. 트리글리세리드치의 수치가 400 mg/dL 이상(4 mmol/L) 이상인 경우에는 초조심검사와 LDL-콜레스테롤 농도를 측정하여야 한다. 급성 중증 신부전이나 임산부와는 임신 시 사용 위험 수치가 24시간에 지혈을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 혹은 퇴원 시에 LDL-지하치질을 서서히하는 것이 추천되지만 2주간 수치를 낮출 수 있다.

응급 · 응상

이 약은 수사와 관계없이 1일 1회 투여한다.

이 약을 투여하기 전 반드시 투여 중인 환자는 반드시 분도 콜레스테롤 저하를 지속적으로 해야 한다.

이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 관상동맥 치료 목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.

원발성 고콜레스테롤혈증

이 약의 권장투여량은 1일 10/10mg ~ 10/80mg이다. 초응급응용으로 1일 10/10mg 또는 10/20mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤을 감소시키며 약 55% 이상 요구되는 환자의 경우, 초응급응용으로 1일 10/40mg이 권장된다. 이 약의 투여를 시작할 후 모든 환자는 투여 2주에 25% 이상의 간격을 두어 혈중 지질 수치를 확인한 후 그때 그때 용량을 조절한다.

동형혈당 / 주형 고콜레스테롤혈증

동형혈당 / 주형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg 또는 10/80mg이다. 이 약은 다른 지질저하제(예: LDL-지속제)의 보조제로 또는 다른 지질저하제와 함께 사용될 수 있다.

1. 경고
이트르스다티르 및 동일 계열의 다른 약물에 미요글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전증 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심한 근경련을 나타내는 환자는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생할 수 있는 위험도가 높음, 종종 근육 경련, 지혈할 주요 파손술, 외상, 중증의 탈수, 비배설 및 전해질 장애, 조절될 없는 발열을 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다(5, 발판칙 주의 참조)

- 2) **다음 환자에서 투여할 것**
 - 1) 이 약의 조성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
 - 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 현인분명으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자(예: 일반적 주의 참조)
 - 3) 간질환 환자
 - 4) 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(7, 일부 및 수유부에 대한 주의 참조)
 - 5) 과과카베르레 및 피르페라나세르를 투여 중인 환자
- 3) 이 약은 다음을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에서 신중히 투여할 것

- 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자
- 2) 중증 또는 중증의 간기능 장애 환자
- 3) 다음과 같은 근육병증/혈관근육에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
 - 1) 산/신소 손상 또는 산성증 병력
 - 2) 감당가능하지 않음
 - 3) 유전적인 근질환 병력 또는 가족력
 - 4) 스타틴 계열 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
 - 5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
 - 6) (7)로써 조처하고 고혈압과 혈관근육의 요인을 가진 경우
 - 7) 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우
 - 8) 피브레이트 계열 약물을 병용하였는 경우
- 5) 중증 근육 무력증 또는 다른 무력증 환자(다음은 중증 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했음에도 재발한 사례가 보고되었다).

4. **이산비용**

이 지역에너지비와 아토르코스티라틴에 대한 위약 임상시험에서 투여 기간의 중양절점은 12주였으며 628명의 환자(면역치 18-86세; 평균 나이 65.9, 고지혈증 85%, 흡연 4%, 당뇨병 5%, 아미아제 3%) 중 임상시험으로 투여를 중단한 환자는 이 약 투여기간에 6%, 위약 투여기간에 5%였다.

위약군에서 이 약 투여기간에 비록 높은 비율로 발생하여 약물 투여 중단의 원인이 된 가장 중요한 이산비용은 다음과 같다.

위약군(0.8%) - 복통(0.8%) - 저소아성(0.8%)

이 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이산비용 발생률이 2% 이하이며 위약군보다 이 약 투여기간에서 높은 비율로 발생한 ALT 상승(1.5%), AST 증가(1.4%), 골관절 통증(4.9%)이었다.

다음 표는 위약군과 임상시험에서 인과관계가 정당한 것으로 이약을 투여한 환자 255명의 2% 이상에서 보고되고 위약군보다 높은 비율로 발생한 이산비용의 발생 도표를 요약한다.

전문의약품

2412-06

〈표 1〉* 이과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되고 위약군보다 높은 비율로 발생한 이상반응

신체기관별 이상반응	위약군 (%, n=60)	에세비타르 10mg (%, n=65)	아도비라스타틴 1 (%, n=248)	이약 (%, n=255)
신경계 장애				
어지러움	0	6	1	2
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	0	3	1	2
위장관계 장애				
복통	2	2	4	3
구역	0	2	5	3
근골격계 및 결합 조직 장애				
관절통	0	5	6	3
근육 약화	0	2	0	2
근골격계 통증	3	8	5	4
대사 및 영양장애 장애				
고칼륨혈증	0	0	1	2
감염 및 침습				
기관지염	0	2	2	2
부비강염	0	3	2	2
혈관계 장애				
출조	0	0	1	2
검사				
ALT 증가	0	0	2	5
AST 증가	0	0	1	4

이 약의 주성분은 동물 투여한 약의 대조 임상시험
 “도토당량”

12주 임상시험을 완료한 후, 적합한 환자들에 대해 주기로 48주간 이 약의 주성분인 에페디르비와 아도르바스타틴
 (중량(100mg) 10~100mg/회, 10~100mg/회 아도르바스타틴(10~80 mg/일)을 투여하였다. 에페디르비와 아도르바스타틴의 장?

중량(100mg) 주기로 12주간 투여한 임상시험은 아도르바스타틴의 단일 투여와 유사하였다.

개체마다 다른 국내 사람 주치 결과

국내에서 투여한 약을 위하여 (5년 동안 643명)을 대상으로 실시한 환자 주치 결과, 이 약의 약효의 발현은 인과관계와 상관없
 11.98%(77/643), 총 130건으로 보고되었다.

이 중 인과관계를 배제할 수 있는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예외까지 못한 약물이상반응
 발현빈도에 따라 나열해 보았다.

발현빈도	기관계	중대한 악물이상반응 1.56%(10/643명, 12건)	예상하지 못한 악물이상반응 1.87%(12/643명, 15건)
흔하지 않게 (0.1~1%/미만)	신경계 장애	두개 내 동맥류	두개 내 동맥류, 하지불안증후군
	정신 장애	우울증	-
	감염 및 침습	모세기관지염, 치아농양, 전정 신경염	치아 농양, 전정 신경염
	심장 장애	서맥	서맥
	혈관 장애	-	저혈압
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	-
	전신 장애	탈장	탈장
	대사 및 영양계 장애	고칼륨혈증	비타민B1결핍
	위장관 장애	-	위출증, 십이지장염증, 십이지장염
	간담도 장애	황달	-
	생식계 및 유방 장애	발기 기능 장애	유방 종괴
	피부 및 피하조직 장애	피부 종괴	건인 손발톱, 피부 종괴
신생물	-	갑상선 선종	

아래에 명시된 정보는 아도르바스타틴 및 에제티미브 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 것이다.

○ 아토르바스타틴에서 수집된 정보

이도르스바튼은 매년 유약 나트륨 생산량 1,000톤의 1/10을 공급하는 5주에서 16,066명의 한시이도르스바튼을 고용한다. 87,555명 대 유약 투여금 7,311명, 즉 인과관계와 상관없이 이상반응으로 인해 약을 투여를 중단한 비율 이도르스바튼은 투여군에서 5.2%, 유약 투여군에서 4.0%였다.

임상시험 및 시판용 조제에 기초하여 약의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. : 매
 자주는 1/10, 자주는 1/100, 1/10, 때때로는 1/1,000, 1/100, 드물게는 1/10,000, 1/1,000, 매
 드물게 1/10,000.

- (1) 전신 : 때마도 무덤과, 대가금 / 거름을 밭으로 옮기, 대밭 열
- (2) 잠성 : 사구 노인부
- (3) 대사자 : 때마 구와갈음, 때마로 지어놓은, 채움조각, 식욕무
- (4) 호화거개 : 자주 변비, 복부팽만(소화불량), 구역, 설사, 때마로 복통, 구토, 트림, 책침등
- (5) 초창기 : 때마로 불온한, 엉뚱
- (6) 신장자 : 자주 두통, 때마로 허리저는, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 발진성경증
- (7) 근골격계 : 팔꿈치까지, 때마로 손가락 관절염, 사지근, 손 · 골절·탈臼 등증, 근육권장, 관절충진, 등통증, 때마로 무릎
- (8) 내분비 : 파열에 의한 혈관종, 드물게 근육병증, 근육염, 혈관근용해, 혈중칼슘, 근육위열, 매우 드물게 루푸스 증후군, 빈혈등증 면역매개성 과민성 근육병증
- (9) 혈액 및 림프 : 드물게 혈관질환
- (10) 감염증 : 때마로 간염, 때마로 담낭염, 때마로 드물게 장염
- (11) 만성적 : 자주 알레르기 비염, 매우 드물게 아나플락시
- (12) 눈 : 때마로 시력장애, 드물게 시각장애
- (13) 귀 : 때마로 이명, 매우 드물게 청력상실
- (14) 피부 및 부속기관 : 때마로 두드러기, 피부 발진, 가려움, 탈모, 드물게 혈관신경성 병증, 다형성 홍반을 포함한 수포
- (15) 파열된 부속기관증후군(스타인=존슨 증후군), 독성피부괴사증(헤카임 증후군)
- (15) 손상기 : 때마로 여성형 유방
- (16) 후각 : 자주 기가리는 지각 이상 현상, 혈청 크레아티닌이 높고 가끔 때마로 소변 색깔도 양생

[illegible][illegible][illegible]

○에제티미브에서 수집된 정보

임상시험에서 4,000명 이상 환자군 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험 단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여 결과, 이 약은 일반적으로 내약성이 우수하였다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였다.

위대조인상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에테디미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 위대조에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표 2)에 나타내었다. (표 2)* 인과관계 평가와 관계없이 에테디미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위대조, n=795)	에테디미브 10 mg/qd, 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

* (표 3)에 보고되어 있는 위약 속의 에테디미브를 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 높은 비율로 발현한 이상반응의 발현율을 에테디미브군과 위약군 간의

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 해메타이드와 HMG-CoA 환원효소를 비교하였다.

병용투여와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여할 때의 이상행동과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상행동의 일관성으로 유추하면, 그러한 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여할 경우에 비해 병용투여했을 때 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여할 때의 이상행동은 아마도 낮은 수치를 보인다(표 1)에 해당한다.

해메타이드를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제들과 동시에 투여를 시작했던 47명의 위약대조임상시험에서 인공적 경계와 경계의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율과는 높은 비율로 보고되었던 이상행동은 3% 이하로 나타났다.

(제 3) 해메타이드/스타틴 병용투여 임상시험에서 인공적 경계와 경계의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율도 3% 이하로 보고되었던 이상행동은 3% 이하에서 보고되었다.

신체기능계 이상빈도	위약 (%, n=259)	에티제미브 10 mg (%, n=262)	스타티론 약물** (%, n=936)	에티제미브 +스타티론계 약물** (%, n=925)
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	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
요통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5

*HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에티제미브를 시작한 4개의 위약조도 병용투여 임상시험을 포함한다.
 **스타티론계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 환자

[illegible]

- 에제티미브 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
- 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
- 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군 : 복통

다음의 이해변동은 이민국과 경찰과의 관계없이 시편 후로 보고되었다.

아니메이션에서 '5. 발전 및 결과' 부분 중 포항 관련 내용, 관철동, 근골동, 크레이티프소프키나체자의 상상, 근골동경(물론근골동), 거, 발진 및 결과, 한창진, 건 가비나(전호소스치의 상상, 건, 복통, 헬스카 갈소스, 상상, 핵장진, 자비로, 감자지스, 우물동, 동동, 담석동, 담방동, 역물-유발 건 손상, 피부병및장간충진스디탄소-존슨 충충국) 및 독성피파피동해리이출충국, 호산구 증가 및 전신 손상 등반 발병 비율(DRESS), 다형성 홍반을 포함한 중증 피부 이상 반응(SCARs)

국세청이 제시한 수치를 위하여 6명 동안 3.56%의 환자를 대상으로 실시한 시판 소지조각, 유색제발 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%±2.57%, 3.56%, 4.22%로 보고되었다. 현재까지 발현한 1.0% 이상인 유색제발은 피로로 1.05%(37명/3,536명), 37건이었다.

이 약과 의약품과 함께 복용할 수 없는 유색제발인 약물유색제발 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. AIT가 아닌 AIT가 아닌 경우 1.28%(104/3,536명, 10건)과 3.56%로 보고되었다. 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6 건), 소화불량에 4명이었다 (4명/3,536명, 3.56%), 2명, 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4명)로 보고되었다. 그 밖에 0.1% 미만으로 유색제발 유색제발 발현율에 기인하여 보고된 다음과 같다.

- 전산, 기생충증, 가슴앓이, 부종, 무력증, 전신성 홍역, 신장장애, 당뇨병, 신장기능장애, 물림
- 소화기장애, 사마귀, 구토, 메스, 위장 장애, 기생충증, 머리카락, 트림, 위장장애, 위산 역류성 질환, 허혈성
- 심혈관계 두근거림, 울혈성 심부전, 신장기능 장애
- 호기성 7건, 가래, 근육
- 근골격계 사마귀, 관절염
- 대사 및 영양 장애, 당뇨병, 저칼슘혈증
- 피부 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 장염, 설사, 2건
- 비뇨기계, 신부전 (신장장애)
- 간염 2건, 2건 이상
- 임상상자: 혈중 크레아티닌 수치, 혈당상승, 고콜레스테롤 증가, CPK 증가, 2건 이상

5. 일반적 주의

[illegible]

이도르스리안트는 19세기 말부터 20세기 초에 걸쳐서, 남중국-중국-일본을 순회하는 철도공로를 설계하고 있었다. 1917년 부채에 대한 문제가 청일전쟁에 발발의 위험까지 갔다. 이러한 이유로 그는 철도통제국과 중국 내에는 영향에 대한 면한 철도관리라는 직책을 맡았다.

다도르스리안트와 장지진지 아르카르스리안트는 때때로 CYP34가 정상상치의 11배 이상 증가하는 중독증후군을 나타내는 중국 독수리 또는 중국박쥐 종의 독을 연구하고 있을 것이다.

이도르스리안트는 1938년 시안에서 중국으로 들어간 강력한 CYP344 저항제, 클레르도스마신, 이트코리콜 및 HIV 단백질에 대한 저해제와 같은 특정 약물의 용량에 대한 중국 독수리 또는 중국박쥐 종의 위험을 평가했다.

시안시 내의 중국인 자연사 연구소 연구원인 면제현시안시중국독수리드레게 박사와 면제현시안시중국독수리는 중국 약학 및 화학(CPK)의 나다나 스톱과 함께 중국 박쥐 종의 위험을 조사했다. 또한 그는 상강에서 유익한 독을 함유하는 기생충 연구소를 비밀 연구역에서 중국이 중독이 가능하다.

[illegible]

또한 이러한 악물과 병용투여 시 이 약의 사용량 및 유지용량의 감량을 고려해야 한다. (6. 상호작용 항 참조).

이러한 경우에는 정기적으로 CPK를 측정해야 하나 이러한 모니터링이 중증 근육병증의 발생을 예방하는 것은 아니다.

다음 표 4는 상호작용 악물과 이 약 처방 시 권고사항이다.

〈표 4〉 이도르비스타틴과 병용투여 시 근육병증/혈문근용해의 위험 증가와 관련된 악물상호작용

성상작용 약물	이약 처방 시 권고사항
시클로스포린, HIV 단백분해효소 저해제(트라마비르)와 리토나비르 병용), C형 간염 단백분해효소 저해제(텔라피페라비르, 잔피피로비르, 실루메스산)	이약을 투여하지 않는다.
HIV 단백분해효소 저해제(로피나비르)와 리토나비르 병용)	이 약과 병용될 시 주의해야 하며, 최저용량으로 투여해야 한다.
클레라이트라마신, 이트라코나졸, HIV 단백분해효소 저해제(사퀴나비르)와 리토나비르 병용*, 다우루비딘과 리티미딘 병용, 포스마그네비르, 포스파페라비르와 리토나비르 병용), C형 간염 항바이러스 약물(엘바스비르, 그라조프레비르)	이약 투여량은 1일 10/20 mg을 초과하지 않는다.
HIV 단백분해효소 저해제(넬비마비르), C형 간염 단백분해효소 저해제(보스토프레비르)	이약 투여량은 1일 10/40 mg을 초과하지 않는다.

* 이약과 병용 시 주의해야 하며 최저용량으로 투여해야 한다.

아토르바스타틴과 콜키신 병용투여 시 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 보고되었다. 따라서 이 약과 콜키신을 병용 처방시 주의해야 한다.

단포마이션과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하였을 때 근육병증 및/또는 혈관근용해가 보고되었다. 단포마이션 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 각각 단독 투여 시 근육병증 및/또는 혈관근용해가 발생할 수 있으므로 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다. 단포마이션을 투여 중인 환자에서 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려해야 한다.

(6. 신장장애 형 참조).

급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 혈관근용해에 의해 이차적으로 신부전이 발생할 수 있는 위험요소(예, 중증 근신 감염, 저칼륨, 주요 의약품 사용, 외상, 중증의 다뇨, 난변비 및 전해질 장애, 고칼슘치)는 발작을 가진 환자는 이 약의 투여를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.

○ 에페디미브

근골격 독성의 위험성은 고령성 스타틴과의 병용투여, 고령자(만 65세 이상), 감감성/기능저하자, 신장애, 투여하는 스타틴의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다.

에페디미브는 시판 후 근육병증 및 혈관근용해가 보고되었다. 혈관근용해가 발생한 대부분의 환자는 에페디미브 투여 전에 스타틴을 복용하고 있었다. 그러나 에페디미브 단독 투여 시에도 혈관근용해가 보고되었고 에페디미브와 피바릭산 유사제와 같은 혈관근용해의 위험성을 증가시키는 약의 약물과의 병용투여 시에도 혈관근용해가 보고되었다.

이 약과 페노피brate 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 페노피brate의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.

2) 중증 근육 무력증/안근 무력증

드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다(‘4. 이차반응’ 형 참조). 이 약은 이러한 상태의 환자에게 투여하지 사용해야 한다. (‘3. 이차 환자에게는 신중히 투여할 것’ 형 참조). 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화한 경우 투여를 중단해야한다.

3) 간 효소

이 약부터 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나면 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제가 상승한 환자의 경우, 이상 증상이 개별될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 2배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 이 약을 중단할 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하면 환자에게 투여를 중지해야 한다. 또한 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰해야 이상이 인정되는 경우에도 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 원인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 중단하지 않는다.

이 약을 앓고 있는 환자 중 치료 전 3개월의 병력이 있는 환자에서 투여 시 주의해야 한다. 혈상 간질혈 또는 원인 불명하지 않는 혈행 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. (‘2. 다음 환자에는 투여하지 않을 것’ 형 참조).

○ 아토르바스타틴

다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 아토르바스타틴을 투여 받는 환자의 0.7%에서 혈청 아미노산치효소의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상인 경우)과 2배 이상 상승이 발생하였다. 이러한 이상 증상은 아토르바스타틴 10, 20, 40, 80mg에서 각각 0.2, 0.2, 0.6, 2.3% 발생하였다.

아토르바스타틴 투여 후 2주간 이상 피로감, 전신성 진통, 간염 등의 임상증상이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하면 환자에게 투여를 중지해야 한다. 또한 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰해야 이상이 인정되는 경우에도 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

○ 에페디미브

대조상시험에서 간 아미노-전리효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에페디미브(0.5%)과 위약(0.1%)에서 서로 유사했다.

에페디미브와 아토르바스타틴의 병용투여에 대한 대조상시험에서 간 아미노-전리효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에페디미브와 아토르바스타틴 병용투여군에서 0.6%였다. 이러한 아미노-전리효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 혈당증 징후와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 기록되지 회복되었다.

4) 난변비 기능

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제를 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈당성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상쇄한다.

5) 최근 뇌졸중 또는 일련성 허혈발작(TIA)을 경험한 환자에서 시판 권장용량 심혈관계 효능이 있는 최근 6개월 이내에 뇌졸중이나 일련성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg 투여 여부를 투여한 임상시험(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)에 대한 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서 아토르바스타틴 80 mg 투여군은 위약군과 비교하여 총혈청 뇌졸중의 발생률이 높았다(아토르바스타틴 투여군 55.5%(2,3)대 위약군 33.8%(1,4%)). 특히 알콜(알콜 사용 당시 이미 총혈청 뇌졸중 또는 열경 경색증을 경험한 환자에서 위험성이 증가하였다. 이러한 환자들에게 아토르바스타틴 80mg의 위험성 및 유익성의 균형을 확립하지 않으므로 이 약 투여 시 전제 총혈청 뇌졸중의 잠재적 위험성을 주의 깊게 고려해야 한다.

6) 간질성 폐질환

일부 스타틴계 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일련성 간질성 폐질환으로 나타날 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴 치료를 중단해야 한다.

7) 당뇨

스타틴이 항후 당뇨병을 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴의 혈당성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상쇄하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6-6.9 mmol/L, BMI≥30 kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 전진치검에 따라 임상적 모니터링 및 실험실 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

8) 전신

아토르바스타틴 투여 후 전신성 감염 등의 감염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하면 환자에게 투여를 중지하고 의사와게 알려준다.

9) 피부부종(안구주위/손가락-손 손등/종종), 독성표피자상층(레이플 증후군), 다형성 홍반 아토르바스타틴 투여한 환자에서 피부부종(안구주위/손가락-손 손등/종종), 독성표피자상층(레이플 증후군, 다형성 홍반 등의 피부부종)이 나타날 수 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

10) 다른 약물과의 병용투여

(1) 항응고제: 항응고제, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루비다논을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유의하게 변하지 않을을 확인해야 한다. 안정정적 프로트롬빈시간(1) 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 간격을 반복해야 한다.

(2) 피바레이트계 약물: 피바레이트계 약물은 덤프존으로 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피바레이트계 약물 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담수 조사를 실시해야하며 자질 저하의 대체 요법이 고려되어야 한다.

(3) 보세프라비트: 아토르바스타틴은 보세프라비르와 병용투여 시 노출이 증가한다. 이 약과 보세프라비르의 병용투여가 필요한 경우, 이 약을 가능한 최저 용량으로 투여해야 하하여 안전성을 모니터링하면서 1일 10/40mg을 초과하지 않고 적절한 임상적 효과를 나타내는 용량으로 조정해야 한다.

(4) 덤프존 결합 수치: 이 약은 덤프존 결합수치 투여 2시간 이후 혈중 투여 후 시간 이후 투여해야 한다.

(5) 이 약과 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며 사이클로스포린의 혈중 농도를 모니터링 해야 한다.

11) 기타역응

기반역응은 이 약을 투여하는 동안 잠재적 피합법을 사용해야 한다.

12) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 인지저하가 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

6. 신약작용

이 약의 주성분인 아토르바스타틴과 에페디미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

이 약의 주성분인 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되며 간 흡수-약물-수송체인 OATP1B1과 같은 수송체 단백질의 기질이다. 그러므로 아토르바스타틴과 CYP3A4 저해제는 수송체 단백질의 활성을 저하시킬 수 있다. 아토르바스타틴의 혈당 농도 근육병증의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 피바릭산 유사제 또는 에페디미브와 같이 근육병증을 유발할 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우에도 이러한 위험이 증가할 수 있다.

다른 약물들과 아토르바스타틴(에페디미브 복합제)의 약동상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아토르바스타틴과 에페디미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 아토르바스타틴

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴의

병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 증가는 CYP3A4에 대한 효과의 변동성에 의존한다.

(1) 에트리로마이신, 클레트리로마이신: 건강한 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에트리로마이신(1일 1회 500 mg) 또는 클레트리로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 에트리로마이신 또는 클레트리로마이신 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

(2) 단백핵효소 저해제와의 병용: C형 간염 단백핵효소 저해제인 텔라파라피드 뿐만 아니라 몇몇 HIV 단백핵효소 저해제와 아토르바스타틴 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC는 단독투여와 비교하여 현저하게 증가하였다.

그러므로 HIV 단백핵효소 저해제인 티르파나비르와 리토나비르 병용요법 또는 C형 간염 단백핵효소소 저해제인 텔라파라비르를 투여하는 환자에서 아토르바스타틴과의 병용은 피해야 한다.

HIV 단백핵효소 저해제인 로피나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 단백핵효소 저해제인 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다투나비르와 리토나비르 병용요법, 포스프레나비르, 또는 포스프레나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 20 mg을 초과해서는 안되며 주의해서 투여해야 한다.

HIV 단백핵효소소 저해제인 텔라바비르를 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 40 mg으로 제한되고 최소 필요 용량이 적절할 수 있도록 적절한 임상평가가 권장된다.

C형 간염 단백핵효소소 저해제인 보세프라비르 800mg, 1일 3회와 아토르바스타틴 40 mg, 1일 1회를 7일간 병용투여 시 아토르바스타틴의 AUC, C_{max}는 각각 2.3배, 2.6배로 증가하였다. 보세프라비르를 투여하는 환자에서는 아토르바스타틴 용량이 1일 40 mg을 초과해서는 안된다.

(3) 이트라코나졸: 아토르바스타틴 40 mg과 이트라코나졸 200 mg 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC가 현재까지 증가하였다. 그러므로 이트라코나졸 병용투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

2) 아토르바스타틴은 P-글리코프rotein의 기질이므로 P-글리코프rotein의 저해제에, 사이클로스포린과 병용투여 시 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시켜 관찰할 수 있는 임상적 위험성을 증가시킨다.

3) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(사이클로스프린, 크리코라피딘계 항생제 및 아플게 항진균제)와 투여할 경우, 아토르바스타틴의 혈당농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.

4) 라미판틴 또는 다른 CYP3A4 유도제: 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여할 경우, 에페리렌즈, 라미판틴) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 라미판틴의 이중 상승작용의 기전 때문에 CYP3A4 유도 및 간 흡수-약물-수송체인 OATP1B1 억제제 아토르바스타틴과 라미판틴을 병용 투여하는 경우, 동제 투여하는 것이 권장되며 라미판틴 투여 후 아토르바스타틴의 생체 이용률을 높게 투여하여 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소한다.

이들의 병용투여가 불가피한 경우에는 환자의 유효성에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

5) 아토르바스타틴 혈당합성효 또는 혈당합성효 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 상호작용의 메커니즘에 대해 연구된 것은 아니다.

6) 약물수송체 저해제: 아토르바스타틴과 그 대체제 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제에, 사이클로스포린은 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 40 mg과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴과 사이클로스포린 병용투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

7) 유염암 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제에, 엘스비나트, 그라조프라비르와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다.

아토르바스타틴을 병용투여할 때 그라조프라비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘스비나트 또는 그라조프라비르와 병용투여 할 경우 함께 투여하는 환자의 경우, 이 약의 용량은 1일 10/20mg을 초과해서는 안 된다. (5. 일반적 주의, 1) 근육병증/혈관근용 항 참조).

8) 다극산: 아토르바스타틴 10mg과 다극산을 수회 용량 병용투여 시 항응고상태의 혈장 다극산의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 아토르바스타틴 80 mg과 다극산을 수회 용량 병용투여 시 항응고상태의 혈장 다극산의 농도는 약 20 % 정도 증가하였다. 다극산을 투여하는 환자의 경우 적절한 모니터링해야 한다.

9) 경구피임제: 노르에스테로 및 에타닐레스트라디올을 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴 병용투여 시 노르에스테로 및 에타닐레스트라디올의 AUC가 각각 약 30 %, 20 % 정도 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택 시 이를 고려해야 한다.

10) 콜레스테롤: 콜레스테롤과 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈당 농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그러나 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 단독으로 투여하는 경우보다 병용투여는 항상 LDL-콜레스테롤을 저하하는 증가하였다.

11) 제제제: 아토르바스타틴과 수산화티그베솔 그리고 수산화에틸메실을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여 시 아토르바스타틴 혈당농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.

12) 외과민: 아토르바스타틴과 외과민과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다.

13) 안티피리: 아토르바스타틴과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 혈당농에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 공유하여 대사는 약제들의 상호작용은 기대되지 않는다.

14) 시메티딘: 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.

15) 아지트로마이신: 아토르바스타틴(1일 1회 10mg과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈당농도에 영향을 주지 않았다.

16) 염당산: 건강한 자에게서 다른 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 염당산 10 mg 병용투여 시 아토르바스타틴 투여시 알칼리성 pH가 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 없었다.

17) 테트라센: 아토르바스타틴과 테트라센과의 병용투여 시 테트라센과의 약물동태에 임상적으로 유의한 영향이 없었다.

18) 달티아젠: 아토르바스타틴(40mg)과 달티아젠(240 mg) 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 더 높게 나타났다.

21) 자루존: 자루존은 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자루존 수송체만이 지나날 증가하여 1.21시간 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

20) 푸나드: 비록 아토르바스타틴과 푸나드신과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물은 병용 투여하면 수송체와 결합하여 혈당근용해와 같은 중증의 부작용이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링해야하고, 아토르바스타틴 투여시 알칼리성 중독이 필요할 수 있다.

21) 니코산산: 니코산산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 아토르바스타틴의 감량을 고려해야 한다.

22) 클기산: 비록 아토르바스타틴과 클기산의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈관근용해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 클기산과의 병용투여에서 보고되었으므로 아토르바스타틴과 클기산을 같이 처방하는 경우, 주의가 요구된다.

23) 겐피보로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 겐피보로질 병용투여 시 근육병증/혈관근용해의 위험이 증가하므로 겐피보로질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.

24) 피바레이트계 약물: HMG-CoA 환원효소 억제제와 피바레이트계 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험이 증가한다고 알려져 있다. 따라서 아토르바스타틴과 피바레이트계 약물을 병용투여 시 주의해야 한다.

25) 덤프마이신: 덤프마이신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 시 근육병증 및/또는 혈관근용해의 위험이 증가할 수 있다(5. 일반적 주의, 1) 근육병증/혈관근용 항 참조).

○ 에페디미브

1) 콜레스테롤: 에페디미브와 콜레스테린 병용투여 시 총 에페디미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테롤과 에페디미브 병용투여도 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병용투여가 감소할 수 있다.

2) 피바레이트계 약물: 임상시험에서 에페디미브와 페노피brate의 병용투여에 대한 안전성 - 유효성 시험에서는 에페디미브와 다른 피바레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피바레이트계 약물은 덤프존으로 콜레스테롤을 배출을 증가시켜 담석증 유발할 수 있다.

에페디미브와 다른 피바레이트계 약물의 병용투여는 혈당에 대한 연구가 없다. 피바레이트계 약물은 덤프존으로 콜레스테롤을 배출을 증가시켜 담석증 유발할 수 있다. 에페디미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭석증의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에페디미브와 피바레이트계 약물에 피바레이트는 제제의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.

(1) 겐피보로질: 약동학 시험에서 에페디미브와 겐피보로질 병용투여는 총 에페디미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상시험은 아니다.

(2) 페노피brate: 에페디미브와 페노피brate를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 이 약을 시합에서 에페디미브와 페노피brate이 병용투여로 총 에페디미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제: 에페디미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에페디미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에페디미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 중증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 50 mL/min)을 지닌 신장이상 환자에서 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75-150mg)과 에페디미브를 병용투여하였을 때 건강한 과체중자(n=17)와 비교하여 총 에페디미브의 평균 AUC와 C_{max}는 각각 3.4배(범위 2.3-7.9)배와 3.9배(범위 3.0-4.4)배로 증가하였다.

다른 임상 연구에서 신장 이상을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2 mL/min/1.73 m²) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에페디미브 노출량 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자를 대상으로 한 2주간 고차 시험에서, 8일 동안 에페디미브 20 mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100 mg을 1회 투여하였고, 매 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100 mg을 단독으로 1회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소-51% 증가).

5) 항응고제: 에페디미브와 외파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루비다논은 병용투여 시, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 외파린과 에페디미브(1일 10 mg)의 병용투여에 의해 외파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에페디미브와 외파린 또는 플루비다논을 병용 투여한 환자들에서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동맥경화증과 만성질환에, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생성생성경로의 다른 생성물인 스테로이드, 세포막 합성 등의 대사물질에 필수적인 성분이 있다. 아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생성생성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안된다.

임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알린다. 기임 여자에게는 임신 가능성이 있는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중투여 지속여에도 임상적 위험이 있는 것을 알릴 수 있는 정보를 제공해야 한다.

2) 이 약의 구성성분이 모유로 분비되지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상쇄하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

○ 아토르바스타틴

1) 아토르바스타틴은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여 금지이다. 그러므로 기반역응은 적절한 피합법을 권장한다. 임신 중 투여하는 환자에서는 임신할 가능성이 없는 경우의 태아에 대한 잠재적 위험성을 알리고 추해야 기임 영아의 유아에게 투여할 수 있다.

2) 아토르바스타틴은 임신 금지이다. 아토르바스타틴이 모유 중으로 분비되는지 대해서는 알려져 있지 않다. 수유 중인 유아에게 이상반영이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

○ 에페디미브

1) 에페디미브를 임부에 투여한 임상 자료는 없다. 에페디미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에 사용해야 한다.

2) 기원형성기의 젖트 및 도개물 대상으로 에페디미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계) 약물을 병용투여할 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에게 다른 노출의 10배를 투여한 젖트에서 알반적인 대장 클로이성(녹색) 추가성증, 중추 부종, 피부 발진, 근육 축소, 발한 증가가 관찰되었다. 에페디미브 1,000 mg/kg/day(수체) 에페디미브 AUC(0-24h)에 투여하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에게 다른 노출의 150배를 투여한 젖트에서 녹색 추가성증(발)가능성이 높았다. 임신한 젖트 및 도개물에 반복투여할 때 에페디미브는 노출을 통과하였다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate은 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에페디미브를 흡산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate의 제품설명서를 참조한다.

4) 기원형성기의 젖트 및 도개물 대상으로 에페디미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계) 약물을 병용투여한 반복투여시험에는 에페디미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여 비해 병용투여 시 보다 높은 용량에서 생하는 이상이 나타났다.

5) 동물실험결과에서 에페디미브는 유종으로 분비되었다. 젖트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에페디미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에페디미브가 사람의 모유로 분비되지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에페디미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 에페디미브를 수유부에게 투여해서는 안 된다.

8. 투여에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령인 65세 이상의 근육병증이 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 2. 장애 환자에 대한 투여

혈당성 간질혈 또는 간 아미노-전리효소 수치가 원발병으로 지속적으로 높은 환자에서는 이 약을 투여하지 않는다(‘2. 다음 환자에는 투여하지 않을 것’ , 5. 일반적 주의, 참조).

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴의 혈당농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B)환자의 경우 현재까지(C_{max}가 약 16배, AUC가 약 11 배) 증가하였다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30 mL/1.73 m²)에게 에페디미브 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 대조자(n=9)와 비교하여 에페디미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대해 대응조치를 필요하지 않다.

12. 과량투여 시의 처치

이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴은 광범위한 혈당단위 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

○ 에페디미브

1) 에페디미브를 과량투여한 것 의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증 이 아니었다. 과량투여에서는 일반적인 대응요법 및 지지요법을 실시한다.

2) 임상시험에서 1일 50 mg의 에페디미브를 15명의 건강한 피합자에게 14일까지 투여하였을 때 모든 1일 40mg에 에페디미브를 18명의 발발성 심장질환 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항