CY442905/01

전문의약품

아토바미브®정 10/5mg
(에제티미브, 아토르바스타틴칼슘삼수화물)

【원료약품 및 분량】1정 중
- 유효성분
  에제티미브(별규) ------------------------------ 10mg
  아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) ---------------- 5.425mg(아토르바스타틴으로서 5mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 원유)
- 기타첨가제 : 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 인산수소칼슘수화물, D-만니톨, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아릴푸마르산나트륨, 침강탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 폴리소르베이트80, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(AMBII 88A640008)

【성상】분홍색의 장방형 필름코팅정

앞면	뒷면
EA5	YH

【효능·효과】

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

【용법·용량】

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다. 이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.

원발성 고콜레스테롤혈증

이 약의 용량범위는 1일 10/5mg~10/80mg이다. 초회용량으로 1일 10/5mg, 10/10mg 또는 10/20mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이(55% 이상) 요구되는 환자의 경우, 초회용량으로 1일 10/40mg이 권장된다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 2주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

아토르바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생될 수 있는 위험요소(예, 중증 급성 감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다. ('5. 일반적 주의' 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자('5. 일반적 주의' 참조) 3) 근질환 환자 4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조) 5) 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여 중인 환자 6) 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자 2) 중등증 또는 중증의 간기능 장애 환자 3) 다음과 같은 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자 (1) 신기능 손상 또는 신장애 병력 (2) 갑상선기능저하증 (3) 유전적인 근질환 병력 또는 가족력 (4) 스타틴 계열 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육독성의 병력 (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우 (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 요인을 가진 경우 (7) 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우 4) 피브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자

4. 이상반응

1) 에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg

이 약의 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 289명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상 임상시험에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 최소 4주간의 치료적 생활습관 교정(Therapeutic Lifecyle Change, TLC) 후 이 약(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg) 투여군, 아토르바스타틴 5mg 투여군, 에제티미브 10mg 투여군, 아토르바스타틴 10mg 투여군으로 무작위배정되어 8주간 해당 시험약을 투약받았다. 이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TEAEs)은 'COVID-19' 2.78%(2/72명)로 가장 높았으며, 그 외 모든 이상반응은 1.39%(1/72명)로 총 15명의 환자에게서 21건 관찰되었다. 이 약과 관련된 약물이상반응(ADRs)은 '복통', '간수치 상승', '어지러움', '두통', '골연골증', '호흡곤란', '소양증'이 보고되었으며 모두 1.39%(1명/72명)로 7명의 환자에게서 7건이 관찰되었다.

〈표 1〉 8주간의 치료기간동안 이 약(E10/A5)에서 1건 이상 보고된 이상반응(TEAEs*)

신체기관별 이상반응	E10/A5 (N=72)	A5 (N=73)	E10 (N=74)	A10 (N=70)	Total (N=289)
	N(%)				
감염 및 기생충 감염					
COVID-19	2(2.78%)	2(2.74%)	5(6.76%)	2(2.86%)	11(3.81%)
질감염	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
위장관 장애					
복통	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
위염	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
대장용종	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
임상검사					
간기능수치증가	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	3(4.29%)	4(1.38%)
신경계 장애					
어지러움	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(1.43%)	2(0.69%)
두통	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(1.43%)	2(0.69%)
감각저하	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
골근격 및 결합 조직 장애					
등허리통증	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(1.43%)	2(0.69%)
골연골증	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
신장 및 요로 장애					
신낭종	1(1.39%)	0(0.00%)	1(1.35%)	0(0.00%)	2(0.69%)
배뇨곤란	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
눈 장애					
홍채섬모체염	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)					
연성섬유종	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애					
기침	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
호흡곤란	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
피부 및 피하 조직 장애					
광민감성반응	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
소양증	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
내분비 장애					
갑상선 종괴	1(1.39%)	0(0.00%)	0(0.00%)	0(0.00%)	1(0.35%)
Treatment : A=Atorvastatin, E=Ezetimibe *TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events					

2) 에제티미브/아토르바스타틴 10/10mg, 10/20mg, 10/40mg, 10/80mg

이 약(에제티미브와 아토르바스타틴)에 대한 위약 대조 임상시험에서 투여 기간의 중앙값은 12주였으며 628명의 환자(연령 범위 : 만 18-86세, 여성 : 59%, 코카시안: 85%, 흑인: 6%, 히스패닉: 5%, 아시아인: 3%) 중 이상반응으로 투여를 중단한 환자는 이 약 투여군에서 6%, 위약 투여군에서 5%였다. 위약군보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생하여 약물 투여 중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응은 다음과 같다.

• 근육통(0.8%) • 복통(0.8%) • 간 효소 상승(0.8%)

이 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응(발생률이 2% 이상이며 위약군보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생)은 ALT 증가(5%), AST 증가(4%), 근골격계 통증(4%)이었다. 다음 〈표 2〉는 위약 대조 임상시험에서 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자(255명)의 2% 이상에서 보고되고 위약군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생 빈도를 요약한 것이다.

〈표2〉* 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되고 위약군보다 높은 비율로 발생한 이상반응

신체기관별 이상반응	위약군 (%, n=60)	에제티미브10mg (%, n=65)	아토르바스타틴† (%, n=248)	이 약 (%, 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 영양계 장애				
고칼륨혈증	0	0	〈1	2
감염 및 침습				
기관지염	0	2	2	2
부비강염	0	3	2	2
혈관계 장애				
홍조	0	0	〈1	2
검사				
ALT 증가	0	0	2	5
AST 증가	0	0	〈1	4

* 이 약의 주성분을 병용 투여한 위약 대조 임상시험
† 모든 용량

12주 임상시험을 완료한 후, 적합한 환자들에 대해 추가로 48주간 이 약의 주성분인 에제티미브와 아토르바스타틴을 병용투여(10/10 ~ 10/80mg)하거나 아토르바스타틴(10-80mg/일)을 투여하였다. 에제티미브와 아토르바스타틴의 장기간 병용 투여 시 전반적인 안전성 양상은 아토르바스타틴 단일 투여와 유사하였다.

〈재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과〉

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 643명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.98%(77/643명, 총 130건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	중대한 약물이상반응 1.56%(10/643명, 12건)	예상하지 못한 약물이상반응 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	비타민D결핍
	위장관 장애	-	위용종, 십이지장용종, 십이지장염
	간담도 장애	황달	-
	생식계 및 유방 장애	발기 기능 장애	유방 종괴
	피부 및 피하조직 장애	피부 종괴	감입 손발톱, 피부 종괴
	신생물	-	갑상선 선종

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

○ 아토르바스타틴에서 수집된 정보

1) 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 투여기간의 중앙값은 53주였으며 16,066명의 환자(아토르바스타틴 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명) 중 인과관계와 상관없이 이상반응으로 인하여 약물 투여를 중단한 비율은 아토르바스타틴 투여군에서 5.2%, 위약 투여군에서 4.0%였다. 2) 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, 〈1/10), 때때로(≥ 1/1,000, 〈1/100), 드물게(≥ 1/10,000, 〈1/1,000), 매우 드물게(〈1/10,000) (1) 전신 : 때때로 무력감, 권태감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열 (2) 감염 : 자주 코인두염 (3) 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진 (4) 소화기계 : 자주 변비, 복부 팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 췌장염 (5) 호흡기계 : 자주 인두·후두 통증, 코피 (6) 정신계 : 때때로 불면증, 악몽 (7) 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증 (8) 근골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증, 때때로 목통증, 근육피로, 파열에 의한 힘줄병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 힘줄장애, 근육파열, 매우 드물게 루푸스양 증후군, 빈도불명-면역매개성 괴사성 근육병증 (9) 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증 (10) 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스 (11) 간·담도계 : 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전 (12) 눈 : 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애 (13) 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실 (14) 피부 및 부속기계 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군) (15) 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방 (16) 검사 : 자주 간기능 검사 이상, 혈중 크레아티닌키나아제 증가, 때때로 요중 백혈구 양성 3) 아토르바스타틴에 대한 위약대조 임상시험 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다. (1) 정신계 : 악몽 (2) 눈 : 시야 흐림 (3) 귀 : 이명 (4) 소화기계 : 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성황달, 간기능 검사치 이상(혈청 ALT 수치의 증가), 위장염, 장염, 입안건조, 직장출혈, 식도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭통, 구순염, 위·십이지장궤양, 연하곤란, 흑색변, 치은출혈, 이급후증(배설 뒤 남는 통증) (5) 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피 (6) 신경계 : 감각이상(지각이상), 말초신경병증, 현기증, 광민감반응, 졸음, 건망증, 비정상꿈, 성욕감소, 감정불안증, 운동협조실조, 사경, 안면마비, 과운동증, 우울증, 긴장항진 (7) 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육피로, 근염, 근질환, 관절염, 점액낭염, 건활막염, 근무력증, 목의 통증, 건구축, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승 (8) 피부 및 부속기계 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양 (9) 비뇨생식기계 : 발기불능, 요로감염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방섬유낭, 질출혈, 알부민뇨, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요저류, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색뇨 (10) 대사 및 영양장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진 (11) 전신이상 및 투여부위 이상 : 권태감, 맥관신경성 부종, 흉통, 협심증, 안면부종, 열, 경부강직, 전신부종 (12) 특수감각 : 약시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안출혈, 청각상실, 녹내장, 착후각, 미각상실, 미각도착 (13) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈 (14) 내분비계 : 테스토스테론 저하, 코린에스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방 (15) 신장 : 칼륨상승, BUN상승 (16) 기타 : 뇌경색, 심계항진, 빈맥 (17) 검사 : 소변 중 백혈구 양성 4) 혈장 크레아티닌키나아제 수치(정상범위의 3배 이상)의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1% 발생한데 비하여 아토르바스타틴은 2.5% 발생하였다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4%에서 나타났다. 이 환자 중 0.1%는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였다. 5) 국내에서 시판후 6년동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다. (1) 일반 사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 1.78%(205례/11,535례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중성지방혈증 7례, 안면홍조 4례, 비단백질소 증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은비후 1례가 보고되었다. (2) 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70%(97례/2,625례)로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 안면홍조, 저체온증, 비단백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다. 6) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다. (1) 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울 (2) 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례 (3) 비뇨생식기계 : 성적 기능이상 (4) 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI)30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압) (5) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다. 7) 국내 자발적 유해사례 보고자료(1989-2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다. • AST증가

○ 에제티미브에서 수집된 정보

임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 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. 1) 단독투여 : 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 〈표 3〉에 나타내었다.

〈표 3*〉 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, n = 795)	에제티미브 10 mg (%, n = 1691)
전신		
피로	1.8	2.2
소화기계		
복통	2.8	3
설사	3	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 4〉에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.		

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 4참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. 에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 〈표 4〉에 나타내었다.

〈표 4*〉 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				
흉통	1.2	3.4	2	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8	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	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	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				

3) 페노피브레이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 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), 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭절제술의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

4) 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다(≥1/100, 〈1/10). • 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

5) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다. 아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해('5. 일반적 주의'항 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 약물 유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT증가 및 AST증가가 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, 혀질환 - 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, CPK 증가, 간기능검사이상

5. 일반적 주의

1) 아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 유익성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 이 약은 이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V 에 대해서는 연구되지 않았다. 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다('사용상의 주의사항' 중 '15. 기타, 이상지질혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표)'항 참조). 이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

2) 근육병증/횡문근융해

근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다. 격렬한 운동 후 또는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 수치 해석이 어려우므로 CPK를 측정하지 않는다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 권태 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육허약이 나타나거나 이 약 투여중지 후에도 지속되는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하더라도 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재투여하거나 또는 다른 스타틴 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최저 용량으로 투여한다. 이 약의 주성분인 아토르바스타틴과 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우, 횡문근융해의 위험이 증가한다. 그러므로 가능한 이러한 약물들을 대신하여 상호작용이 없는 대체 요법을 고려해야 한다. 그러나 이러한 약물들과 이 약의 병용 투여가 불가피한 경우라면 유익성 및 위험성을 주의 깊게 고려해야 한다. 환자가 아토르바스타틴 혈장 농도를 증가시키는 약물을 투여하는 경우, 이 약의 최대 용량을 감량할 것을 권장한다. 강력한 CYP3A4 저해제를 투여하는 경우에는 이 약의 개시 용량을 감량해야 하며 이들 환자에게는 적절한 임상적 모니터링이 권장된다.

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 신기능 부전에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이러한 요인을 가진 환자들에게 골격근에 미치는 영향에 대한 면밀한 모니터링은 도움이 될 수 있다. 다른 스타틴과 마찬가지로 아토르바스타틴은 때때로 CPK가 정상상한치의 10배 이상 증가하는 증상을 동반하는 근육통증 또는 근육약화로 정의되는 근육병증을 일으킬 수 있다. 아토르바스타틴 고용량과 사이클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클래리트로마이신, 이트라코나졸 및 HIV 단백분해효소 저해제)와 같은 특정 약물과의 병용투여는 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킨다. 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 괴사성근육병증이 드물게 보고되었다. 면역매개성괴사성근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다. 넓은 부위의 근육통, 근육압통, 또는 근육허약 그리고/또는 현저한 CPK 상승이 있는 환자는 근육병증을 고려해야 한다. 특히 권태 혹은 열을 동반한 원인불명의 근육통, 근육압통, 근육허약이 나타나거나 이 약을 중단한 이후에도 근육에서의 징후 및 증상이 나타나는 경우에 이를 즉시 보고하도록 환자에게 교육해야 한다. 만일 CPK가 현저하게 상승하거나 근육병증이 진단되거나 또는 의심되는 경우에는 이 약 투여를 중단해야 한다. 스타틴을 투여하는 동안 근육병증의 위험은 사이클로스포린, 피브릭산 유도체, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, C형 간염 항바이러스 약물인 텔라프레비르, 엘바스비르, 그라조프레비르, HIV 단백분해효소 저해제의 병용요법(사퀴나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티프라나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 포함), 니코틴산, 아졸계 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 따라서 이러한 약물들과의 병용투여를 고려하는 경우, 잠재적 유익성 및 위험성을 면밀히 평가해야 하고 특히 이 약을 투여하는 첫 달과 병용약물의 용량증량을 위한 적정기간 동안 환자에게 근육통증, 근육압통 또는 근육허약과 관련된 징후 또는 증상이 나타나는지 면밀히 모니터링 해야한다. 또한 이러한 약물들과 병용 투여 시 이 약의 시작용량 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 5〉는 상호작용 약물과 이 약 처방 시 권고사항이다.

〈표 5〉 아토르바스타틴과 병용투여 시 근육병증/횡문근융해의 위험 증가와 관련된 약물상호작용

상호작용 약물	이 약 처방 시 권고사항
시클로스포린, HIV 단백분해효소 저해제(티프라나비르와 리토나비르 병용), C형 간염 단백분해효소 저해제(텔라프레비르), 겜피브로질, 퓨시드산	이 약을 투여하지 않는다.
HIV 단백분해효소 저해제(로피나비르와 리토나비르 병용)	이 약과 병용 투여 시 주의해야 하며 최저용량으로 투여해야 한다.
클래리트로마이신, 이트라코나졸, HIV 단백분해효소 저해제(사퀴나비르와 리토나비르 병용*, 다루나비르와 리토나비르 병용, 포삼프레나비르, 포삼프레나비르와 리토나비르 병용), C형 간염 항바이러스 약물(엘바스비르, 그라조프레비르)	이 약 투여량은 1일 10/20mg을 초과하지 않는다.
HIV 단백분해효소 저해제(넬피나비르), C형 간염 단백분해효소 저해제(보세프레비르)	이 약 투여량은 1일 10/40mg을 초과하지 않는다.
* 이 약과 병용 투여 시 주의해야 하며 최저용량으로 투여해야 한다.	

아토르바스타틴과 콜키신 병용투여 시 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 보고되었다. 따라서 이 약과 콜키신을 병용 처방 시 주의해야 한다. 답토마이신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하였을 때 근육병증 및/또는 횡문근융해가 보고되었다. 답토마이신 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 각각 단독 투여 시 근육병증 및/또는 횡문근융해가 발생할 수 있으므로 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다. 답토마이신을 투여 중인 환자에서 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려해야 한다 ('6. 상호작용' 항 참조). 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생될 수 있는 위험요소(예, 중증 급성 감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.

○ 에제티미브

근골격 독성의 위험성은 고용량 스타틴과의 병용투여, 고령자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스타틴의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다. 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 스타틴을 복용하고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 투여 시에도 횡문근융해가 보고되었고 에제티미브와 피브릭산 유도체와 같은 횡문근융해의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 횡문근융해가 보고되었다. 이 약과 페노피브레이트 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 페노피브레이트의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.

2) 간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제가 상승한 환자들의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다. 아토르바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용한 환자에서의 시판 후 조사 결과, 치명적 그리고 비치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 재투여하지 않는다. 이 약을 알코올을 과다 복용 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 참조)

○ 아토르바스타틴

다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 아토르바스타틴을 투여 받는 환자의 0.7%에서 혈청 아미노전이효소의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상인 경우가 2회 이상 발생)이 발생하였다. 이러한 이상 증상은 아토르바스타틴 10, 20, 40, 80mg에서 각각 0.2, 0.2, 0.6, 2.3% 발생하였다. 아토르바스타틴 투여 후 간기능 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지해야 한다. 또한 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에도 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

○ 에제티미브

대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였다. 에제티미브와 아토르바스타틴의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여군에서 0.6%였다. 이러한 아미노전이효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 쓸개즙 정체와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 기저치로 회복되었다.

3) 내분비계 기능

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

4) 최근 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작(TIA)을 경험한 환자에서의 사용

관상동맥 심질환의 병력은 없으나 최근 6개월 이내에 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80mg 또는 위약을 투여한 임상시험(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)에 대한 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서 아토르바스타틴 80mg 투여군은 위약군과 비교하여 출혈성 뇌졸중의 발생률이 높았다(아토르바스타틴 투여군 55명(2.3%) 대 위약군 33명(1.4%)). 특히 임상시험 시작 당시 이미 출혈성 뇌졸중 또는 열공 경색증을 경험한 환자에서 위험성이 증가하였다. 이러한 환자들에서 아토르바스타틴 80mg의 위해성 및 유익성의 균형은 확실하지 않으므로 이 약 투여 시작 전에 출혈성 뇌졸중의 잠재적 위험성을 주의 깊게 고려해야 한다.

5) 간질성 폐질환

일부 스타틴계열 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴 치료를 중단해야 한다.

6) 당뇨

스타틴이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴의 혈관성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI)30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실적 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

7) 간염

아토르바스타틴 투여 후 전격성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야 한다.

8) 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반

아토르바스타틴을 투여한 환자에서 피부점막안 증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

9) 다른 약물과의 병용투여

(1) 항응고제 : 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루인디온을 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 않음을 확인해야 한다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다. (2) 피브레이트계 약물 : 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용 투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담낭 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요법이 고려 되어야 한다. (3) 보세프레비르: 아토르바스타틴은 보세프레비르와 병용 투여 시 노출이 증가한다. 이 약과 보세프레비르의 병용투여가 필요한 경우, 이 약은 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링 하면서 1일 10/40mg을 초과하지 않고 적절한 임상적 효과를 나타내는 용량으로 적정해야 한다. (4) 담즙산 결합 수지 : 이 약은 담즙산 결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다. (5) 이 약과 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며 사이클로스포린의 혈중 농도를 모니터링 해야 한다.

10) 가임여성

가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

11) 운전 및 기계조작에 미치는 영향 : 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 아토르바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 이 약의 주성분인 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되며 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1과 같은 수송체 단백질의 기질이다. 그러므로 아토르바스타틴과 CYP3A4 저해제 또는 수송체 단백질 억제제 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도 및 근육병증의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 피브릭산 유도체 또는 에제티미브와 같이 근육병증을 유발할 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우에도 이러한 위험이 증가할 수 있다. 다른 약물들과 아토르바스타틴/에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아토르바스타틴과 에제티미브 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 증강은 CYP3A4에 대한 효과의 변동성에 의존한다. (1) 에리트로마이신, 클래리트로마이신 : 건강인의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로마이신(1일 1회 500mg) 또는 클래리트로마이신(1일 2회, 1일 500mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 에리트로마이신 또는 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다. (2) 단백분해효소 저해제와의 병용 : C형 간염 단백분해효소 저해제인 텔라프레비르 뿐만 아니라 몇몇 HIV 단백분해효소 저해제와 아토르바스타틴 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC는 단독투여와 비교하여 현저하게 증가하였다. 그러므로 HIV 단백분해효소 저해제인 티프라나비르와 리토나비르 병용요법 또는 C형 간염 단백분해효소 저해제인 텔라프레비르를 투여하는 환자에게 아토르바스타틴과의 병용은 피해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 로피나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아토르바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포삼프레나비르, 또는 포삼프레나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아토르바스타틴 용량은 20mg을 초과해서는 안되며 주의해서 투여해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 넬피나비르를 투여받는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 40mg으로 제한되고 최소 필요 용량이 적용될 수 있도록 적절한 임상평가가 권장된다. C형 간염 단백분해효소 저해제인 보세프레비르 800mg, 1일 3회와 아토르바스타틴 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여 시 아토르바스타틴의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.66배 증가하였다. 보세프레비르를 투여하는 환자에서는 아토르바스타틴 용량이 1일 40mg를 초과해서는 안된다. (3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 40mg과 이트라코나졸 200mg 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC가 현저하게 증가하였다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다. 2) 아토르바스타틴은 P-글리코프로테인의 기질이므로 P-글리코프로테인의 저해제(예, 사이클로스포린)와 병용투여 시 아토르바스타틴의 생체 이용률을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다. 3) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우, 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다. 4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시(예, 에파비렌즈, 리팜피신) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기전 때문에(CYP3A4 유도 및 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1 억제) 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우, 동시에 투여하는 것이 권장되며 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소한다. 이들의 병용투여가 불가피한 경우에는 환자의 유효성에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다. 5) 아토르바스타틴과 혈압강하제 또는 혈당강하제 또는 에스트로겐 대체요법을 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다. 6) 약물 수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10mg과 사이클로스포린 5.2mg/kg/day 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴과 사이클로스포린 병용 투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10mg을 초과해서는 안된다. 7) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘바스비르 및 그라조프레비르와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘바스비르 또는 그라조프레비르 함유제제를 이 약과 함께 투여받는 환자의 경우, 이 약의 용량은 1일 10/20mg을 초과해서는 안 된다. ('5. 일반적 주의, 1) 근육병증/횡문근융해' 항 참조) 8) 디곡신 : 아토르바스타틴 10mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 아토르바스타틴 80mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 약 20 % 정도 증가하였다. 디곡신을 투여하는 환자의 경우 적절히 모니터링 해야 한다. 9) 경구피임제 : 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴 병용투여 시 노르에티스테론 및 에티닐에스트라디올의 AUC가 각각 약 30 %, 20 %씩 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택 시 이를 고려해야 한다. 10) 콜레스티폴 : 콜레스티폴과 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그러나 아토르바스타틴과 콜레스티폴을 단독으로 투여하는 경우보다 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤 저하효과는 증가하였다. 11) 제산제 : 아토르바스타틴과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여 시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다. 12) 와파린 : 아토르바스타틴과 와르파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다. 13) 안티피린 : 아토르바스타틴과 안티피린의 수회 용량 병용투여는 안티피린의 청소율에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 경유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다. 14) 시메티딘 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다. 15) 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다. 16) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80mg과 암로디핀 10mg 병용 투여 시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다. 17) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여 시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의한 영향이 없었다. 18) 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40mg)과 딜티아젬(240mg) 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 더 높게 나타났다. 19) 자몽주스 : 자몽주스는 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자몽주스 섭취량이 지나칠 경우(하루 1.2 L이상) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 20) 퓨시드산 : 비록 아토르바스타틴과 퓨시드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 후 경험에서 횡문근융해와 같은 중증의 근육이상이 보고되었다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다. 21) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 아토르바스타틴의 감량을 고려해야 한다. 22) 콜키신 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었으므로 아토르바스타틴과 콜키신을 같이 처방하는 경우, 주의가 요구된다. 23) 겜피브로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 겜피브로질 병용투여 시 근육병증/횡문근융해의 위험이 증가하므로 겜피브로질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다. 24) 피브레이트계 약물 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 피브레이트계 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험이 증가한다고 알려졌다. 따라서 아토르바스타틴과 피브레이트계 약물 병용투여 시 주의해야 한다. 25) 답토마이신 : 답토마이신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 시 근육병증 및/ 또는 횡문근융해의 위험이 증가될 수 있다.(5. 일반적 주의, '1) 근육병증/횡문근융해' 항 참조)

○ 에제티미브

1) 콜레스티라민 : 에제티미브와 콜레스티라민 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소할 수 있다. 2) 피브레이트계 약물 : 임상시험에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성·유효성을 평가하였다. 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다. (1) 겜피브로질 : 약동학 시험에서 에제티미브와 겜피브로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다. (2) 페노피브레이트 : 에제티미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에게서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 3) HMG-CoA 환원효소 억제제 : 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 4) 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여 하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 〉50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 에제티미브를 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 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73m²) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자원자를 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 : 에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온 병용투여 시, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제티미브와 와파린 또는 플루인디온을 병용 투여한 환자들에게서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다. 아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 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 알려야 한다. 가임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하여도 임상적 유익성이 없다는 점을 알려준 후에만 투여한다. 2) 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

○ 아토르바스타틴

1) 아토르바스타틴은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여 금기이다. 그러므로 가임여성은 적절한 피임방법을 강구해야 한다. 아토르바스타틴은 임신할 가능성이 없는 경우와 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 연령의 여성에게 투여할 수 있다. 2) 아토르바스타틴의 수유 중 투여는 금기이다. 아토르바스타틴이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 수유 중인 유아에게 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

○에제티미브

1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다. 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에게 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. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여 하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다. 3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다. 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. 5) 동물실험(랫트)에서 에제티미브는 유즙으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 에제티미브를 수유부에게 투여해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

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

9. 고령자에 대한 투여

고령(만 65세 이상)은 근육병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

활동성 간질환 또는 간 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것', '5. 일반적 주의' 참조).

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B)환자의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약 11배) 증가하였다.

11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다('5. 일반적 주의' 참조).

○에제티미브

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30ml/min/1.73m²)에게 에제티미브 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.

12. 과량투여시의 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 혈장단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

○ 에제티미브

1) 에제티미브를 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 이상지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 에제티미브 : 소장의 장세포(enterocytes)에 위치한 콜레스테롤 운반체인 NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1)을 차단하여 콜레스테롤 재흡수를 차단한다. (2) 아토르바스타틴: HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) 환원효소 저해제로, 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG-CoA가 메바로네이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.

2) 약동학적 정보

이 약(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg) 단독 투여와 아토르바스타틴 5mg과 에제티미브 10mg을 병용 투여시의 생체이용률 비교를 위한 1상 임상시험 1건을 실시하였다(2X2 교차시험). 총 58명의 건강한 성인에서 공복 시 단회 경구 투여하여 각각의 성분들에 대한 약동학적 동등성을 비교하였을 때, 각 성분의 AUClast의 로그변환한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 동등성 범위(log0.8~log1.25)에 포함되나 Cmax의 로그변환한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 동등성 범위를 벗어나[90% 신뢰구간: 아토르바스타틴(1.0414≤δ ≤1.3299), 총 에제티미브(1.2552≤δ ≤1.5019)], 이 약(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg) 단독 투여와 아토르바스타틴 5mg과 에제티미브 10mg을 병용 투여시의 생물학적 동등성이 입증되지 않았다. 따라서, 아토르바스타틴 5mg과 에제티미브 10mg을 병용 투여하는 환자에서 이 약(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg) 단독투여로 전환하지 않는다.

3) 임상시험 정보

이 약(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg)의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 3상 임상시험 1건이 수행되었다. 총 285명의 원발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 기저치 대비 8주 후 이 약 투여군(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg 단독 투여, N=70), 아토르바스타틴 5mg 단독 투여군(N=72), 에제티미브 10mg 단독 투여군(N=74), 아토르바스타틴 10mg 단독 투여군(N=69, 참고 대조군)의 유효성과 안전성을 비교평가하였다. 일차 유효성 평가변수로서, 에제티미브 10mg 단독 투여군 대비 아토르바스타틴 5mg 단독 투여군의 LDL-C 변화율(%)과 아토르바스타틴 5mg 단독 투여군 및 에제티미브 10mg 단독 투여군 대비 이 약 투여군(에제티미브/아토르바스타틴 10/5mg 단독 투여)의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다. 시험결과, 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 시점의 LDL-C 변화율(%)은 시험군에서 각 대조군 대비 우월함을 입증하였다 (p〈0.0001).

〈표 6〉 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(%)에 대한 MMRM 분석

LDL-C 변화율(%)	이 약 투여군 (n=70)	아토르바스타틴 5mg 단독 투여군(n=72)	에제티미브 10mg 단독 투여군(n=74)
변화율 (LS Mean ± SE)		−28.16±2.66	−18.45±2.63
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference ± SE) [95% 신뢰구간]		−9.72±3.03 [−15.70, −3.73]	
p-value		0.0017	
변화율 (LS Mean ± SE)	−51.08±2.65	−29.97±2.62	
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference ± SE) [95% 신뢰구간]	−21.12±2.97 [−27.00, −15.24]		
p-value	〈0.0001		
변화율 (LS Mean ± SE)	−50.28±1.85		−19.57±1.82
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference ± SE) [95% 신뢰구간]	−30.71±1.97 [−34.61, −26.80]		
p-value	〈0.0001		

4) 독성시험 정보

○ 아토르바스타틴 (1) 발암성, 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0-24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 랫트 실험에서 발암성이 없었다. kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체사용 최고용량보다 250배 높은 용량을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 수컷은 간세포선종, 암컷은 간세포암의 발생률이 증가하였다. 전신노출은 AUC0-24 에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고권장용량의 12~125 배 반복투여에서 종양을 유발하였다. 4종의 시험관내 실험 및 1종의 인체내 시험에서 이 약은 대사활동의 여부에 관계없이 돌연변이 가능성을 보이지 않았다. 아토르바스타틴은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 햄스터 폐세포를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 시험관내 Chinese 햄스터 폐세포실험에서 염색체 이상을 유의적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 소핵실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 최고 175mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고권장용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생식독성실험에서 11주 동안 100mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상이 증가되었다. 10, 40, 120mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정액 파라미터, 생산 기관의 조직병리에 부정적인 영향은 없었다. (2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 30배)에 해당되는 약물을 투여한 개에서 용량 의존적으로 시신경변성(망막슬상 섬유의 왈러변성)을 유발한다. ① 120mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었다. ② 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10mg/kg/day, 120mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었다. ③중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다.

○ 에제티미브 (1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/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 최대용량500mg/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.

○ 미국 이상지질혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표)

위험도 분류	LDL 목표 (mg/dL)	치료적 생활양식 변화ᵃ를 시작하는 LDL 수준(mg/dL)	약물치료를 고려하는 LDL 수준 (mg/dL)
CHD 및 CHD 위험에 상당하는 위험ᵇ (10년간 위험도 〉 20%)ᶜ	〈100	≥100	≥130 (100-129: 선택적 약물)ᵈ
2+ 위험 인자ᵉ (10년간 위험도 ≤ 20%)ᶜ	〈130	≥130	10년간 위험도 10-20% : ≥130ᶜ 10년간 위험도〈10% : ≥160ᶜ
0-1 위험 인자ᶠ	〈160	≥160	≥190 (160-189: 선택적 LDL-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, 식물 스타놀/스테롤(1일 2 g) 및 점착성(가용성) 섬유 증가(1일 10~25 g)로 LDL 감소를 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 100mg/dL 미만에 도달할 수 없는 경우 이 범주에서 LDL-저하약물을 권장한다. 다른 전문가들은 트리글리세라이드와 HDL을 주로 변화시키는 약물, 예를 들면 nicotinic acid 혹은 fibrate 사용을 선호한다. 임상적 판단에 의해 이 범주에서의 약물 사용을 연기할 수도 있다.

e. 흡연, 고혈압(BP ≥ 140/90mmHg 혹은 항고혈압 약물투여 중), 낮은 HDL 콜레스테롤(〈 40mg/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). 60mg/dL 이상의 HDL 콜레스테롤은 (-)위험 인자로 계산된다.; HDL 콜레스테롤이 60mg/dL 이상일 때에는 위험인자 총합에서 1개 위험인자를 제한다.

f. 0-1 위험인자인 거의 모든 사람들의 10년간 위험도는 10% 미만이다.; 따라서 0-1 위험인자인 사람들에 대한 10년간 위험도 평가는 불필요하다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
【사용기한】 외부포장에 표기
【포장단위】 30정/상자(10정/PTP x 3)

※ 이 제품은 정부의 "소비자분쟁해결 기준"에 의거 구입처를 통하여 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.
※ 이 첨부문서의 작성연월일 이후 변경내용은 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인할 수 있습니다.
※ 이 제품 사용 후 부작용(이상반응)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 문의하여 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

첨부문서 작성연월일 2023. 5. 26

제조판매자
유한양행
홈페이지 : www.yuhan.co.kr
소비자상담실 : 080-024-1188
(수신자 요금부담)
본사 : 서울시 동작구 노량진로 74
공장 : 충북 청주시 청원구 오창읍 연구단지로 219

CY442905/01