CY442884/01

전문의약품

아토바미브®에이정

(에제티미브,아토르바스타틴,암로디핀)

10/10/5mg, 10/10/10mg, 10/20/5mg, 10/20/10mg

【원료약품 및 분량】1정 중

아토바미브®에이정10/10/5mg

- 유효성분 : 에제티미브(미분화)(별규) 10mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 10.85mg(아토르바스타틴으로서 10mg), 암로디핀베실산염(EP) 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 원유)
- 기타 첨가제 : 히드록시프로필셀룰로오스,침강탄산칼슘,폴리소르베이트80,미결정셀룰로오스,푸마르산스테아릴나트륨,크로스카멜로오스나트륨,스테아르산마그네슘,D-만니톨,인산수소칼슘수화물,저치환도히드록시프로필셀룰로오스,아스코르브산, 탤크, 폴리에틸렌글리콜6000, 오파드라이흰색(03B28796)

아토바미브®에이정10/10/10mg

- 유효성분 : 에제티미브(미분화)(별규) 10mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 10.85mg(아토르바스타틴으로서 10mg), 암로디핀베실산염(EP) 13.888mg(암로디핀으로서 10mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 원유)
- 첨가제(타르색소) : 황색203호
- 기타 첨가제 : 히드록시프로필셀룰로오스,침강탄산칼슘,폴리소르베이트80,미결정셀룰로오스,푸마르산스테아릴나트륨,크로스카멜로오스나트륨,스테아르산마그네슘,D-만니톨,인산수소칼슘수화물,저치환도히드록시프로필셀룰로오스,아스코르브산, 탤크, 폴리에틸렌글리콜6000,오파드라이노란색(03B620028)

아토바미브®에이정10/20/5mg

- 유효성분 : 에제티미브(미분화)(별규) 10mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 21.7mg(아토르바스타틴으로서 20mg), 암로디핀베실산염(EP) 6.944mg(암로디핀으로서 5mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 원유)
- 기타 첨가제 : 히드록시프로필셀룰로오스,침강탄산칼슘,폴리소르베이트80,미결정셀룰로오스,푸마르산스테아릴나트륨,크로스카멜로오스나트륨,스테아르산마그네슘,D-만니톨,인산수소칼슘수화물,저치환도히드록시프로필셀룰로오스,아스코르브산, 탤크, 폴리에틸렌글리콜6000,오파드라이노란색(03B62323)

아토바미브®에이정10/20/10mg

- 유효성분 : 에제티미브(미분화)(별규) 10mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물(USP) 21.7mg(아토르바스타틴으로서 20mg), 암로디핀베실산염(EP) 13.888mg(암로디핀으로서 10mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 원유)
- 첨가제(타르색소) : 황색5호
- 기타 첨가제 : 히드록시프로필셀룰로오스,침강탄산칼슘,폴리소르베이트80,미결정셀룰로오스,푸마르산스테아릴나트륨,크로스카멜로오스나트륨,스테아르산마그네슘,D-만니톨,인산수소칼슘수화물,저치환도히드록시프로필셀룰로오스,아스코르브산, 탤크,폴리에틸렌글리콜6000,오파드라이주황색(03B43126)

【성상】

아토바미브®에이정10/10/5mg : 흰색의 장방형 필름코팅정
아토바미브®에이정10/10/10mg : 연한 노란색의 장방형 필름코팅정
아토바미브®에이정10/20/5mg : 노란색의 장방형 필름코팅정
아토바미브®에이정10/20/10mg : 연한 분홍색의 장방형 필름코팅정

	10/10/5mg	10/10/10mg	10/20/5mg	10/20/10mg
앞면	YH	YH	YH	YH
뒷면	AA1	AA2	AA3	AA4

【효능·효과】

이 약은 두 약물(암로디핀과 에제티미브/아토르바스타틴 복합제)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

○ 암로디핀

1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증
2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의
   -협심증으로 인한 입원의 위험성 감소
   -관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소

○ 에제티미브/아토르바스타틴 복합제

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(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 에제티미브/아토르바스타틴 복합제를 투여한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 에제티미브/아토르바스타틴 복합제를 투여한다. 아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 에제티미브/아토르바스타틴 복합제가 더 큰 유익성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 에제티미브/아토르바스타틴 복합제는 이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V에 대해서는 연구되지 않았다.

【용법·용량】

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀 및 에제티미브/아토르바스타틴 복합제의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다. 이 약을 씹거나 분할 또는 분쇄하지 않고, 전체를 복용한다.

암로디핀과 에제티미브/아토르바스타틴 복합제를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 암로디핀

〈성인〉

암로디핀으로서 1일 1회 5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10 mg까지 증량할 수 있다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

○ 에제티미브/아토르바스타틴 복합제

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

에제티미브/아토르바스타틴 복합제의 용량범위는 1일 10/10mg~10/80mg이다. 초회용량으로 1일 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.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg 또는 10/80mg이다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여한다.

【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 다른 디히드로피리딘계 약물 (암로디핀은 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제이다) 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자('5. 일반적 주의' 참조) 3) 중증의 간기능장애 환자 4) 근질환 환자 5) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조) 6) 글레카프레비르 및 피브렌타스비르를 투여중인 환자 7) 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. 8) 중증의 대동맥판협착증 환자 9) 쇽 환자

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 근육 독성의 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 5) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.) 6) 중증의 저혈압 환자 7) 투석을 해야 하는 신부전 환자 8) 고령자 9) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. (10/20/10mg 제제에 한함). 10) 이 약은 황색203호(퀴놀린옐로우 WS, Quinoline Yellow WS)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다. (10/10/10mg제제에 한함).

4. 이상반응

■ 암로디핀/에제티미브/아토르바스타틴 복합제에서 수집된 정보(3상)

이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 본태성 고혈압을 동반한 환자 107명에게 8주간 이 약(암로디핀 10mg 및 에제티미브/아토르바스타틴 10/40mg 복합제 병용 투여) (36명), 에제티미브/아토르바스타틴 10/40mg 복합제 단독 투여 (36명) 또는 암로디핀 10mg 단독 투여 (35명)를 진행한 임상시험을 통해 평가하였다.

이 약과의 인과관계와 여부 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같았다.

〈표 1〉 이 약 투여군(n=36)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도
	흔하게(≥1/100, 〈1/10)
검사	ALT 증가*, 간효소 증가*
신경계	두통*
위장관	변비*, 소화불량*
일반적 장애 및 투여부위	가슴통증*, 부종
눈	안구건조*
피부 및 피하조직	한포진, 내향성 발톱
심장	심실빈맥
골격근 및 결합조직	관절통
* 보고된 이상반응 중 연구자가 이 약과 관련있다고 판단한 이상반응	

■ 개개 주성분에 대한 추가 정보

○ 암로디핀

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다: 혈관계: 홍조 전신: 피로, 부종 심혈관계: 심계항진 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음 소화기계: 복통, 오심 임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다: 전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소 혈관계: 저혈압, 혈관염 신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애 생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방 소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토 대사/영양: 고혈당 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증 정신계: 불면, 기분변화 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염 피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증 간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다. 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다. 심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다. 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.

피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

○ 아토르바스타틴

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, 복부팽만감, 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 합병증, 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 크레아틴키나제 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 크레아틴키나제 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) 일반사용성적조사 : 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, 비단백질소증가, 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/m^2, 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. (6) 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 및 '5. 일반적 주의 2) 중증 근육 무력증/안근 무력증'항 참조).

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

○ 에제티미브

임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험 (단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 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 2〉에 나타내었다.

〈표 2*〉 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	3.0
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 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.		

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 3 참조).

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 위약대조임상 시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 〈표 3〉에 나타내었다.

〈표 3*〉 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				
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 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 정상상한치의 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 혈관 부종을 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. 약물과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 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

○ 암로디핀

1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다. 2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다. 3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다. 4) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다. 5) 운전 및 기계사용에 대한 영향 암로디핀의 임상적 사용경험에 근거하여 볼 때 암로디핀은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지는 않는 것으로 보인다.

○ 에제티미브/아토르바스타틴 복합제

1) 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 중단해야한다. 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, 에제티미브/아토르바스타틴 복합제의 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 면역매개성괴사성근육병증이 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 4는 상호작용 약물과 에제티미브/아토르바스타틴 복합제 처방 시 권고사항이다.

〈표 4〉 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	에제티미브/아토르바스타틴 복합제를 투여하지 않는다.
HIV 단백분해효소 저해제(로피나비르와 리토나비르 병용)	에제티미브/아토르바스타틴 복합제와 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)	에제티미브/아토르바스타틴 복합제 투여량은 1일 10/20mg을 초과하지 않는다.
HIV 단백분해효소 저해제(넬피나비르), C형 간염 단백분해효소 저해제(보세프레비르)	에제티미브/아토르바스타틴 복합제 투여량은 1일 10/40mg을 초과하지 않는다.
* 에제티미브/아토르바스타틴 복합제와 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) 중증 근육 무력증/안근 무력증

드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다('4. 이상반응'항 참조). 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조). 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야한다.

3) 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 해야 한다. 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 알코올 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.

4) 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.

5) 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 80 mg 또는 위약을 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 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.

6) 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.

7) 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/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실적 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

8) 간염

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

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

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

10) 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 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담낭 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요법이 고려되어야 한다. (3) 보세프레비르: 아토르바스타틴은 보세프레비르와 병용 투여 시 노출이 증가한다. 에제티미브/아토르바스타틴 복합제와 보세프레비르의 병용투여가 필요한 경우, 에제티미브/아토르바스타틴 복합제는 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링하면서 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.

11) 가임여성

가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

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

13) 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. 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.

6. 상호작용

■ 암로디핀/에제티미브/아토르바스타틴

건강한 성인 자원자에게 암로디핀 10mg과 에제티미브/아토르바스타틴 10/40mg 복합제를 반복 투여하여 실시한 약물상호작용 시험 결과, 에제티미브 및 암로디핀 존재 하에서 아토르바스타틴의 Cmax는 1.1배, AUCτ 는 1.2배 증가된 양상을 보였다. 아토르바스타틴 및 암로디핀 존재 하에서 에제티미브의 Cmax는 1.2배 증가하였고, AUCτ는 생물학적 동등 범위 내 위치하여 체내 노출에는 유의한 차이가 없었다. 또한, 아토르바스타틴/에제티미브 존재 하에서 암로디핀의 Cmax, AUCτ는 생물학적 동등 범위 내 위치하여 체내 노출에는 유의한 차이가 없었다. 다른 약물들과 암로디핀/아토르바스타틴/에제티미브 복합제와의 상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

■ 암로디핀

1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다. 2) 사람혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는 다는 것을 알려준다. 3) 자몽쥬스: 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10 mg의 단회병용투여는 암로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 암로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성(genetic polymorphism) 에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다. 4) 단트롤렌 (주입): IV를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었다. 암로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 한다. 5) 바클로펜: 혈압강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다. 6) 클래리트로마이신: 클래리트로마이신은 시토크롬 P3A4 저해제이다. 클래리트로마이신을 이 약과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였다. 암로디핀과 클래리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다. 7) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향 (1) 시메티딘: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다. (2) 알루미늄/마그네슘 (제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다. (3) 실데나필: 원발성 고혈압 환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다. (4) 시토크롬 P3A4 저해제: 고령의 (만 69세-87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180 mg과 암로디핀 5 mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가 시켰다. 건강한 지원자 (만 18-43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시토크롬 P3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 시토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다. (5) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제 (예, 리팜피신, 세인트 존스 워트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다. 8) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향 (1) 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다. (2) 디곡신: 건강한 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다. (3) 에탄올 (알코올): 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다. (4) 와파린: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다. (5) 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 암로디핀을 병용투여한 여러 연구에서, 암로디핀과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다. (6) 타크로리무스: 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 암로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다. (7) mTOR 억제제: mTOR 억제제 (예, 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베로리무스)는 CYP3A의 기질이다. 암로디핀은 약한 CYP3A 저해제이며, mTOR 억제제와 병용투여시 암로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다. (8) 심바스타틴: 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

■ 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 500 mg) 또는 클래리트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 에리트로마이신 또는 클래리트로마이신을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 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 20 mg을 초과해서는 안되며 주의해서 투여해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 넬피나비르를 투여받는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 40 mg으로 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 40 mg과 이트라코나졸 200 mg 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC가 현저하게 증가하였다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 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) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴과 사이클로스포린 병용투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 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 에제티미브/아토르바스타틴 복합제와 함께 투여받는 환자의 경우, 에제티미브/아토르바스타틴 복합제의 용량은 1일 10/20 mg을 초과해서는 안 된다. ('5. 일반적 주의, 1) 근육병증/횡문근융해' 항 참조) 8) 디곡신 : 아토르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 아토르바스타틴 80 mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 항정상태의 혈장 디곡신의 농도는 약 20 % 정도 증가하였다. 디곡신을 투여하는 환자의 경우 적절히 모니터링해야 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 10 mg)과 아지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다. 16) 암로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 병용투여 시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다. 17) 테르페나딘 : 아토르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여 시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의한 영향이 없었다. 18) 딜티아젬 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아젬(240 mg) 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 담석을 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 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌 클리어런스 〉 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/1.73 m^2) 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 대상으로 한 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

임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다. 개별성분에 대한 정보는 다음과 같다.

○ 암로디핀

1) 암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다. 2) 암로디핀의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다.

○ 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. 2) 기관형성기의 랫드 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 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫드에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 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 랫드 및 토끼에게 반복투여하였을 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.

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/1.73m^2)에게 에제티미브 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다.

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.

○ 암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄 (activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

○ 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 유지 면에서 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 환원효소 억제제로서, 콜레스테롤의 전구체인 메발로네이트의 합성을 억제한다. (3) 암로디핀 : 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다. 2) 약동학적 정보 (1) 이 약(암로디핀/에제티미브/아토르바스타틴)과 기허가된 암로디핀과 에제티미브/아토르바스타틴 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 수행되었다. ① 총 57명의 건강한 성인에게 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 암로디핀 10mg과 에제티미브/아토르바스타틴 10/40mg을 공복시 단회 교차 투여하였다(2X2 교차시험). 혈중 암로디핀, 아토르바스타틴, 총 에제티미브의 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 약동학적 동등성 범위 내에 있었다. ② 총 60명의 건강한 성인에게 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 암로디핀 5mg과 에제티미브/아토르바스타틴 10/10mg을 공복시 단회 교차 투여하였다(2X4 교차시험). 혈중 암로디핀, 아토르바스타틴, 총 에제티미브의 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 약동학적 동등성 범위 내에 있었다. (2) 암로디핀과 에제티미브/아토르바스타틴의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학시험이 1편 수행되었다. 총 33명의 건강한 성인이 참여하였으며 암로디핀 10mg, 에제티미브/아토르바스타틴 10/40mg 또는 세 가지 성분을 병용하여 반복 투여하였다 (고정순서, 3-시기, 반복투여 임상시험). 건강한 성인 자원자에게 암로디핀 10mg과 에제티미브/아토르바스타틴 10/40mg 복합제를 반복 투여하여 실시한 약물상호작용 시험 결과, 암로디핀 및 에제티미브 존재 하에서 아토르바스타틴의 Cmax는 1.1배, AUCτ 는 1.2배 증가된 양상을 보였다. 암로디핀 및 아토르바스타틴 존재 하에서 에제티미브의 Cmax는 1.2배 증가하였고, AUCτ 는 생물학적 동등 범위 내 위치하여 체내 노출에는 유의한 차이가 없었다. 또한, 아토르바스타틴/에제티미브 존재 하에서 암로디핀의 Cmax, AUCτ는 생물학적 동등 범위 내 위치하여 체내 노출에는 유의한 차이가 없었다. 3) 임상시험 정보 이 약(암로디핀/에제티미브/아토르바스타틴)의 안전성과 유효성은 이상지질혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자를 대상으로 이 약 대비 각 성분의 단일제를 대조약으로 하는 1편의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 시험에서 평가되었다. 시험대상자들은 무작위배정 전에 2주간의 휴약기를 가졌으며, 휴약기 이후 좌위 수축기 혈압 및 LDL-C가 약물 투여기준에 적합한 환자 109명이 시험군(암로디핀 10mg 및 에제티미브/아토르바스타틴 10/40mg 병용) 또는 대조군1(에제티미브/아토르바스타틴 10/40mg) 또는 대조군2(암로디핀 10mg)에 무작위 배정되어 8주간 임상시험용 의약품을 투여 받았다. 이 중 임상시험용의약품을 투여 받은 107명에 대하여 안전성을 평가하고, 1회 이상 일차유효성 평가변수의 측정이 이루어진 104명에 대하여 유효성을 평가하였다. 공동 일차 유효성 평가변수로서 대조군1(에제티미브/아토르바스타틴 투여군) 대비 시험군의 MSSBP 변화량과 대조군2(암로디핀 투여군) 대비 시험군의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다. 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 LDL-C 변화율(%) 및 MSSBP 변화량을 비교하였을 때, 시험군에서의 LDL-C 변화율(%) 및 MSSBP 변화량은 각각의 대조군 대비 우월함을 입증하였다. (p〈0.0001)

[표. 고콜레스테롤혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자에서 암로디핀 10mg 및 에제티미브/아토르바스타틴 10/40mg 병용과 각 개별 단일제 간의 비교 연구 시 8주에서의 결과(FAS)]

[기저치 대비 8주후 LDL-C 변화율 (%), MMRM 분석 결과]		
변화율(LS mean±SE)	시험군(N=33)	대조군2(N=31)
	-57.95 (3.52)	8.93 (3.54)
군간 변화율(LS mean)차이 [95% 신뢰구간]	-66.88 (4.95) [-76.77, -56.99]	
p-value	〈0.0001	
[기저치 대비 8주후 MSSBP 변화율 (%), MMRM 분석 결과]		
변화율(LS mean±SE)	시험군(N=33)	대조군1(N=28)
	-19.24 (2.42)	-4.43 (2.56)
군간 변화율(LS mean)차이 [95% 신뢰구간]	-14.81 (3.53) [-21.87, -7.74]	
p-value	〈0.0001	

4) 독성시험 정보 각 단일제에 대하여 알려진 독성은 다음과 같다. (1) 암로디핀 ① 발암성 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다 (마우스에서는 mg/m^2 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*). ② 돌연변이성 : 돌연변이 시험에서 암로디핀은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다. ③ 수태능 이상 : 10 mg/kg/day 용량까지의 암로디핀 (mg/m^2 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다. * 환자의 체중 50 kg 기준

(2) 아토르바스타틴 ① 발암성, 변이성, 수태능: 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80 mg/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 발생율이 증가하였다. 전신노출은 AUC0-24hr 에 기준 6~11배 높았다. 이 계열의, 화학적으로 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상 최고 권장용량의 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 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 랫트 혹은 최고 225 mg/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 100 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동량 감소 및 정자이상이 증가되었다. 10, 40, 120 mg/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. (가) 120 mg/kg/day(인체최대투여용량의 약 16배)로 3개월 간 투여한 암컷 개에서 뇌출혈이 관찰되었다. 280 mg/kg/day까지 용량을 증가시켜 투여한 암컷 개에서 11주 후에 뇌출혈 및 시신경 공포형성이 관찰되었다. (나) 2년간 시험의 수컷 개(2마리: 10 mg/kg/day, 120 mg/kg/day)에서 단회 강직성경련이 관찰되었다. (다) 중추신경계 혈관손상(혈관주위 출혈, 부종 및 혈관주위 공간에서의 단핵세포 침윤)이 이 계열의 다른 약물들이 투여된 개에서도 관찰된다. (3) 에제티미브 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 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량500 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 랫드 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.

【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 2024.2.13

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

CY442884/01