

아도르바스타틴 고유량과 사이클로스포린 및 강력한 CYP3A4 저해제(예, 클레르트로마이신, 이트르코나졸 및 HIV 단백분해효소 저해제와 병용투여는 근육병증/횡문근융해의 위험을 증가시킨다. 스타틴 사용과 관련된 자기면역 근육병증인 면역매개성괴사성근염증과도 밀접히 연관되어 있다. 면역매개성괴사성근염증은 근육 약화 및 혈청 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 특이한 결핵을 동반하지 않는 괴사성 근육병증이 반복하여 나타나며 투여 시 증상이 개선된다. 특히 부위의 근육통, 근육약화, 또는 근육약화 그리고/또는 현저한 CPK 상승이 있는 환자는 근육병증과 고려해야 한다. 특히 근대 혹은 열등 동반된 원발성 근육의 근육통, 근육약화 나타났거나 이 약을 중단한 이후에도 근육에서의 징후 및 증상이 나타나는 경우에 이를 즉시 보르라호 환자에게 보고해야 한다. 인일 CPK 가 현저하게 상승하거나 근육병증이 진단되거나 또는 의심되는 경우에는 이 약 투여를 중단해야 한다. 스타틴을 투여하는 동안 근육병증의 위험은 사이클로스포린, 테라픽산 유도제, 에리트로마이신, 클레르트로마이신, C형 간염 항바이러스 약물인 텔라프레비르, 엘바스타르, 그라조프레비르, HIV 단백분해효소 저해제의 병용요법 (사쿠나비르와 리토나비르, 로피나비르와 리토나비르, 티로나비르와 리토나비르, 다루나비르와 리토나비르, 포스파티라비르, 포스파티라비르와 리토나비르 포함), 니로티산, 아졸제 항진균제와 병용투여 시 증가된다. 따라서 이러한 약물들과의 병용투여를 고려하는 경우, 잠재적 유익성 및 위험성을 면밀히 평가하여야 하고 특히 이 약을 투여하는 첫 달과 병용약물의 용량조절을 위한 적정기간 동안 환자에게 근육통, 근육약화 또는 근육약화와 관련된 징후 또는 증상이 나타나는지 면밀히 모니터링 해야한다. 또한 이러한 약물들과 병용 투여 시 이 약의 사용량과 부작용의 감소를 고려해야 한다(6, 상호작용 참조). 이러한 경우에는 정기적으로 CPK를 측정해야 하나 이러한 모니터링이 종종 근육병증의 발생을 예방하는 것은 아니다. 다음 (표 5)는 상호작용 약물과 이 약 투여 시 권고사항이다. 〈표 5〉 이트르바스타틴과 병용투여 시 근육병증/횡문근융해의 위험 증가와 관련된 약물상호작용	상호작용 약물	이 약 처방 시 권고사항
사이클로스포린, HIV 단백분해효소 저해제(티라나비르와 리토나비르 병용), C형 간염 단백분해효소 저해제(텔라프레비르), 겐피보로질, 류티드산	이 약을 투여하지 않는다.	
HIV 단백분해효소 저해제 (로피나비르와 리토나비르 병용)	이 약과 병용 투여 시 주의하여야 하며 최저용량으로 투여하여야 한다.	
클레르트로마이신, 이트르코나졸, HIV 단백분해효소 저해제(사쿠나비르와 리토나비르 병용*, 다루나비르와 리토나비르 병용, 포스파티라비르, 포스파티라비르와 리토나비르 병용), C형 간염 항바이러스 약물(엘바스타르, 그라조프레비르)	이 약 투여량은 1일 10/20mg을 초과하지 않는다.	
HIV 단백분해효소 저해제(네파비르나), C형 간염 단백분해효소 저해제(보세프레비르)	이 약 투여량은 1일 10/40mg을 초과하지 않는다.	

* 이 약과 병용 투여 시 주의하여야 하며 최저용량으로 투여해야 한다.

아도르바스타틴, 플기신 병용투여 시 횡문근융해를 포함한 근육병증의 사례가 보고되었다. 따라서 이 약과 플기신을 병용 처방 시 주의하여야 한다. 테트라사이클과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여할 때 근육병증 및/또는 횡문근융해가 보고되었다. 당도마이신 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 각각 단독 투여 시 근육병증 및/또는 횡문근융해가 발생할 수 있으므로 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다. 당도마이신을 투여 중인 환자에게 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려해야 한다(6, 상호작용 참조). 근육의 심각한 근육병증을 나타내는 환자는 다음, 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전기 발생될 수 있는 위험요소(예, 중증 간염, 저혈압, 주요 의약품, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전염성 장애, 노출되지 않은 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 중단하거나 또는 중단해야 한다.

- **에제티미브**
근골격 독성의 위험성은 고용량 스타틴과의 병용투여, 고령자만(65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스타틴의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가시킨다.
에제티미브는 시간 후 근육병증 및 횡문근융해가 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 스타틴을 복용하고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 투여 시에도 횡문근융해가 보고되었고 에제티미브와 피브라틴 유도제와 같은 횡문근융해의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 횡문근융해가 보고되었다.
이 약과 페노피brate이드 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 페노피brate이드의 투여를 중지해야 한다. 근육 손상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.
중증 근육 무력증(근근 무력증)
드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 근근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다(4, 이상반응 참조). 이 약의 이러한 상태의 환자에게 투여해서 사용해야 한다(3). 다음 환자에는 신중히 투여할 것 임 참조. 중증 근육 무력증 또는 근근 무력증은 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

- 간 호소 : 이 약 투여 시작 전에 간 호소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 증상은 다음 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제가 상승한 환자의 경우, 간기능 상승이 가벼워져도 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 줄이거나 투여를 중단할 것을 권장한다. 아도르바스타틴을 포함한 스타틴을 복용한 환자에서의 시간 후 수치 결과, 치명적 그리고 비치명적 간부전기 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고콜리루빈혈증 또는 황달이 발생할 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단한다. 다른 원인이 확인되지 않은 경우, 이 약을 재투여하지 않는다. 이 약을 일주일 과다 복용 한 후 그리고/또는 간질혈의 병변이 있는 환자에게 투여 시 주의하여야 한다. 황달 간질혈 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. (2, 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

- **중증 근육 무력증(근근 무력증)**
드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 근근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다(4, 이상반응 참조). 이 약의 이러한 상태의 환자에게 투여해서 사용해야 한다(3). 다음 환자에는 신중히 투여할 것 임 참조. 중증 근육 무력증 또는 근근 무력증은 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

- 간 호소 : 이 약 투여 시작 전에 간 호소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 증상은 다음 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제가 상승한 환자의 경우, 간기능 상승이 가벼워져도 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 줄이거나 투여를 중단할 것을 권장한다. 아도르바스타틴을 포함한 스타틴을 복용한 환자에서의 시간 후 수치 결과, 치명적 그리고 비치명적 간부전기 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고콜리루빈혈증 또는 황달이 발생할 경우, 즉시 이 약의 투여를 중단한다. 다른 원인이 확인되지 않은 경우, 이 약을 재투여하지 않는다. 이 약을 일주일 과다 복용 한 후 그리고/또는 간질혈의 병변이 있는 환자에게 투여 시 주의하여야 한다. 황달 간질혈 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. (2, 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

- **아도르바스타틴**
다른 질환(특히 치료제와 마찬가지로 스타틴은 기능의 변화와도 연관되어 있다. 임상시험에서 이상 반응상승상한치의 2배 이상인 환자의 7.0%에서 혈청 이미노비리요의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상인 환자)과 이 약의 발생이 발생하였다. 이러한 이상 증상은 아도르바스타틴 10, 20, 40, 80mg에서 각각 0.2, 0.2, 0.6, 2.3% 발생하였다.
아도르바스타틴 투여 후 2가기는 이상, 황달, 전격성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 편대감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지해야 한다. 또한 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에도 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.

- **에제티미브**
대조임상시험에서 간 이미노비리요소 수치, 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에서 발생한 에제티미브(0.5%)과 위약(0.3%)에서 유사하였다. 에제티미브와 아도르바스타틴의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 이미노비리요소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브와 아도르바스타틴 병용 투여군에서 0.8%였다. 이러한 이미노비리요소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 가끔씩 중증과 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 이후에도 가지로 회복되었다.
- 나분배가 있는 : 아도르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈당 상승 위험 감소의 유익성이 고혈당 위험을 상쇄한다.
- 최근 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작(TIA)을 경험한 환자에서의 사용 : 관상동맥 질환을 가진 환자는 최근 6개월 이내 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했다(4.7%)의 환자를 대상으로 아도르바스타틴 80 mg 또는 위약을 투여한 임상시험(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)에 대한 임상시험 후 본 분석(post - hoc analysis)에서 아도르바스타틴 80 mg 투여군은 위약군과 비교하여 뇌졸중(뇌졸중 발생률이 아도르바스타틴 투여군 55.9%(2.3%) 대 위약군 33.9%(1.4%)로, 특히 임상시험 시작 당시 이미 혈혈성 뇌졸중 또는 열경 검색음을 경험한 환자에서 위험성이 증가하였다. 이러한 환자들에서 아도르바스타틴 80mg의 투여에서 일과성의 위험은 상충하지 않으므로 이 약 투여 시작 전에 혈혈성 뇌졸중의 잠재적 위험성을 모든 간개 고려해야 한다.
- 간질성 폐질환 : 아도르바스타틴계 약물이서 특히 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비정상성 기침 및 일반적인 건강의 악화되며, 폐종양 및 발열과 포합될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴 투여를 중단해야 한다.
- 당뇨 : 스타틴이 향후 당뇨병이 발생할 위험이 있는 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴의 혈관성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상쇄하므로 스타틴 치료 종단의 사유가 될 수 없다. 위험성(예, 당뇨병복합증 5.6-6.9 mmol/L BM)/kg/m² 중심지량수치 상승, 고혈당증은 진료처지에 따라 임상적 모니터링 및 실험실 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.
- 간염 : 아도르바스타틴 투여 후 전진적 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 편대감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사에게 알려야한다.
- 피부점막인종증후군(스킨스-존슨 증후군), 독성피부피사증(리델증후군), 다형홍반 : 아도르바스타틴을 투여한 환자에서 피부점막인종증후군(스킨스-존슨 증후군), 독성피부피사증(리델증후군), 다형홍반 등의 소모성 질환이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

- 1) 다른 약물과의 병용투여
(1) 항응고제 : 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루디디온을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 파운데릭 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정하여(항응고 치료 중에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유의하게 변하지 않음)을 확인해야 한다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다.
(2) 피브라테이트계 약물 : 피브라테이트계 약물은 염증요인의 플라스미네를 배설을 증가시켜 근육을 유발할 수 있다. 이 약과 피브라테이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 근육증이 의심되는 경우 담낭 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요인이 고려되어야 한다.
(3) 보세프레비르 : 아도르바스타틴은 보세프레비르와 병용 투여 시 약효가 증진한다. 이 약과 보세프레비르의 병용투여가 필요한 경우, 이 약은 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링해야(1일 10/40mg을 초과하지 않고 적절한 임상적 효과를 나타내는 용량으로 적정해야 한다).
(4) 담낭산 결핍 수치 : 이 약은 담낭산 결핍수치 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4 시간 이후에 투여해야 한다.
(5) 이 약과 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며 사이클로스포린의 혈중 농도를 모니터링 해야 한다.
(2) 기침억제 : 기침억제성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
(3) 운전 및 기계작업에 미치는 영향 : 운전 및 기계작업에 미치는 영향에 관하여 연구된 바 없으나, 이 약을 투여중인 환자에게서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.
- 6. 상호작용
이 약의 주성분인 아도르바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않는다. 이 약의 주성분인 아도르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되지만 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1과 같은 수송체 단백질의 기질이다. 그러므로 아도르바스타틴과 CYP3A4 저해제 또는 수송체 단백질 억제제 병용투여 시 아도르바스타틴의 혈장 농도 및 근육병증의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 피브라틴 유도제 또는 에제티미브와 같이 근육병증을 유발할 수 있는 약들과 이 약을 병용 투여하는 경우에도 이러한 위험이 증가할 수 있다. 다른 약물들과 아도르바스타틴/ 에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아도르바스타틴과 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

- **아도르바스타틴**
(1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 아도르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제(아도르바스타틴의 병용은 아도르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 정도는 CYP3A4에 대한 효과의 반응성에 의존한다.
(1) 에트리트로마이신, 클레르트로마이신 : 간강성의 경우 아도르바스타틴과 CYP3A4 억제제(아도르바스타틴)를 1일 1회 500 mg) 또는 클레르트로마이신(1일 2회, 1일 500 mg) 병용시 아도르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 에트리트로마이신 또는 클레르트로마이신을 투여하는 환자에서 아도르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
(2) 단백분해효소 저해제의 병용 : C형 간염 단백분해효소 저해제인 텔라프레비르 뿐만 아니라 몇몇 HIV 단백분해효소 저해제와 아도르바스타틴 병용 투여 시 아도르바스타틴 AUC는 단독투여와 비교하여 현저하게 증가하였다. 그러므로 HIV 단백분해효소 저해제인 티프라나비르와 리토나비르 병용요법 또는 C형 간염 단백분해효소 저해제인 텔라프레비르를 투여하는 환자에서 아도르바스타틴과 리토나비르 병용은 피해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 로피나비르와 리토나비르 병용을 투여하는 환자에서 아도르바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가능 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 사쿠나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스파티라비르,

- 또는 포스파티라비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아도르바스타틴 용량당 20 mg을 초과해서는 안되며 투여해서 투여해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 네파비르나를 투여하는 환자에서 아도르바스타틴 용량은 40mg으로 제한하고 최소 필요 용량이 적용될 수 있도록 적절한 임상평가가 권장된다. C형 간염 단백분해효소 저해제인 보세프레비르 800mg, 1일 3회와 아도르바스타틴 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여 시 아도르바스타틴의 AUC, C_{max}는 각각 2.30 배, 2.6배로 증가하였다. 보세프레비르를 투여하는 환자에서는 아도르바스타틴 용량당 1일 40mg을 초과해서는 안된다.
(3) 이트르코나졸 : 아도르바스타틴 40 mg과 이트르코나졸 200 mg 병용 투여 시 아도르바스타틴 AUC가 현저하게 증가하였다. 그러므로 이트르코나졸을 투여하는 환자에서 아도르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
(2) 아도르바스타틴은 P-글리코코르테인의 기질이며 P-글리코코르테인의 저해제(예, 사이클로스포린)와 병용투여 시 아도르바스타틴의 생체 이용률을 증가시켜 근질환과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.
(3) 아도르바스타틴을 CYP3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드계 항생제 및 아졸제 항진균제)와 투여할 경우, 아도르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.
(4) 리팜피진 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시(예, 에페라넨트, 리팜피진) 아도르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피진의 이종 상호작용의 기저 때문에(CYP3A4 유도 및 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1 억제) 아도르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우, 동시에 투여하는 것이 권장되며 리팜피진 투여 후 아도르바스타틴을 늦게 투여하면 아도르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소한다. 이들의 병용투여가 불가피한 경우에는 환자의 유효성에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
(5) 아도르바스타틴과 혈당강화제 또는 혈당강화제 또는 에스토로겐 대체요법을 병용 임상시험에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대해 연구된 것은 아니다.
(6) 약물수송체 저해제 : 아도르바스타틴과 그 대사체인 OATP1B1 수용체의 기질이다. OATP1B1 억제제(사이클로스포린)는 아도르바스타틴의 생체 이용률을 증가시킬 수 있다. 아도르바스타틴 10 mg과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day 병용투여는 아도르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아도르바스타틴과 사이클로스포린 병용투여 시 아도르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.
(7) 유방암 내성 단백질(BGPR) 억제제 : CCRP 억제제(예, 엘바스타르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 아도르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 아도르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아도르바스타틴을 엘바스타르 및 그라조프레비르와 병용 투여하는 경우 아도르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘바스타르 또는 그라조프레비르 함유제제를 이 약과 함께 투여하는 환자의 경우, 이 약의 용량은 1일 10/20 mg을 초과해서는 안 된다. (5, 일반적 주의, 1) 근육병증/횡문근융해 참조)
(8) 디곡신 : 아도르바스타틴 10 mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 혈장상태의 혈장 디곡신의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 아도르바스타틴 80 mg과 디곡신을 수회 용량 병용투여 시 혈장상태의 혈장 디곡신의 농도는 약 20 % 정도 증가하였다. 디곡신을 투여하는 환자의 경우 적절히 모니터링해야 한다.
(9) 경구피임제 : 노르에티나드와 및 에테닐에스트라디올을 함유하는 경구피임제와 아도르바스타틴 병용투여 시 노르에티나드 및 에테닐에스트라디올의 AUC가 각각 약 30, 20 %씩 증가하였다. 따라서, 아도르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택 시 이를 고려해야 한다.
(10) 플라스티콜 : 플라스티콜과 병용투여 시 아도르바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그러나 아도르바스타틴과 플라스티콜을 단독으로 투여하는 경우에도 병용투여하는 경우 LDL-콜레스테롤을 저하하는는 증가하였다.
(11) 제산제 : 아도르바스타틴과 구산화제(구소프 그리고 구산화알루미늄)을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 현탁액과 병용투여 시 아도르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
(12) 와파린 : 아도르바스타틴과 와파린과의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다.
(13) 인터페론 : 아도르바스타틴과 인터페론의 수회 용량 병용투여는 인터페론의 혈소판에 거의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동소효소를 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대하지 않는다.
(14) 시메티딘 : 시메티딘과 아도르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
(15) 이지트로마이신 : 아도르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 이지트로마이신(1일 1회 500 mg)의 병용투여는 아도르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
(16) 알로디핀 : 건강한 지원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아도르바스타틴 80 mg과 알로디핀 10 mg 병용투여 시 아도르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
(17) 테르페나드 : 아도르바스타틴과 테르페나딘의 병용투여 시 테르페나딘의 약물동태에 임상적으로 유의한 영향이 없었다.
(18) 혈당강제 : 아도르바스타틴(40 mg)과 혈당강제(240 mg) 병용 투여 시 아도르바스타틴의 혈장 농도가 더 높게 나타났다.

- 자용수치 : 자용수치 및 다른 이성의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자용수치 선행성이 지나칠 경우(하루 1.2 L 이상) 아도르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.
(20) 나로티산 : 비록 아도르바스타틴과 류티드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시간 후 경험에서 횡문근융해와 같은 중증의 근육약화가 보고되었다. 이러한 현상은 면밀히 모니터링하여야 하고, 아도르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.
(21) 니로티산 : 니로티산과 병용하는 경우 골격근 파괴의 위험이 증가될 수 있으므로 아도르바스타틴의 감량을 고려해야 한다.
(22) 플기신 : 비록 아도르바스타틴과 플기신의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 횡문근융해에 포함한 근육병증의 사례가 아도르바스타틴과 플기신의 병용투여에서 보고되었으므로 아도르바스타틴과 플기신을 같이 처방하는 경우, 주의가 요된다.
(23) 겐피보로질 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 겐피보로질 병용투여 시 근육병증/ 횡문근융해의 위험이 증가하므로 겐피보로질과 아도르바스타틴의 병용은 피해야 한다.
(24) 피브라테이트계 약물 : 아도르바스타틴과 피브라테이트계 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험이 증가한다고 알려졌다. 따라서 아도르바스타틴과 피브라테이트계 약물 병용투여 시 주의해야 한다.
(25) 당도마이신 : 당도마이신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 시 근육병증 및 또는 횡문근융해의 위험이 증가할 수 있다(5, 일반적 주의, *1) 근육병증/ 횡문근융해 참조)

- **에제티미브**
(1) 클레스티미브 : 에제티미브와 클레스티미브 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 클레스티미브와 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병방작용이 감소할 수 있다.
(2) 피브라테이트계 약물 : 임상시험에서 에제티미브와 페노피brate이드의 병용투여에 대한 안전성, 유효성을 평가하였으나, 에제티미브와 페노피brate이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브라테이트계 약물은 담즙요의 플라스미네를 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭염증의 플라스미네를 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성을 알리지 있지 않긴, 에제티미브와 피브라테이트계 약물(페노피brate이드는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
(1) 겐피보로질 : 약동학 시험에서 에제티미브와 겐피보로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 부족하다.
(2) 페노피brate이트 : 에제티미브와 페노피brate이드를 병용 투여한 환자에서서 담석증이 의심된다. 담낭을 검사해야 하는 다른 질환(특히 담석증)을 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피brate이드 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
(3) HMG-CoA 환원효소 억제제 : 에제티미브와 아도르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로사스타틴, 플루바스타틴, 루수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
(4) 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하는 환자에서 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 간기능의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스) 50ml/min)을 지난 임상시험 환자 8명에게서 발생한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75-150mg)과 에제티미브를 병용투여한 후 간 질환의 기저과대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 C_{max}는 각각 3.4 배(범위 2.3-7.0배)와 3.9배(범위 3.0-4.4배)로 증가하였다. 다른 임상 시험에서 신장 이상을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2ml/min/1.73 m²)에게서 사이클로스포린을 50여 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 지원자(약물을 투여한 후 2주 기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 투여한 후)를 투여하였을 때 마크로관과 비마크로관에서의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 투여하였을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소-51% 증가).
(5) 항응고제 : 에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루디디온 병용투여 시, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었다. 시험 후 에제티미브와 와파린 또는 플루디디온을 병용 투여한 환자들에서서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

- 7. 임무 및 수유에 대한 주의
(1) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 클레스티롤을 생성성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 형성 등의 대사발달에 필수적인 성분이다. 아도르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제가 클레스티롤을 형성 및 클레스티롤을 생성성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태어에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 기인 여성에게는 임신 기증하여 지기 위한 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하여도 임상적 영향이 없는지를 질문하 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 안 된다.

- **아도르바스타틴**
(1) 아도르바스타틴은 임부 또는 임신하고 있는 여성에게 투여 금기이다. 그러므로 기저이상증 적절한 피임방법을 강하여야 한다. 아도르바스타틴은 임할 수 있는 여성에게 투여하는 경우 임신 초기에 임신이 확인되지 않는 한 임할 수 있으므로, 아도르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.
(2) 에제티미브
(1) 에제티미브를 임부에 투여한 임상 자료는 없다. 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회해 해야 하여야 임부에 사용해야 한다.
(2) 기침억제기 및 컷트 및 토기을 대상으로 한 경구 배 - 태자 병용시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day총 에제티미브의 AUC에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 10배)를 투여한 컷트에서 일반적임 태자 결락이(성능을 증가형성, 경구 중심부 골화부전, 뇌육 축소)를 동반 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000 mg/kg/day총 에제티미브의 AUC에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 뇌육 증가형성을 관찰되었다. 임신한 컷트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.
(3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate이드는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이드와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이드의 제품설명서를 참조한다.
(4) 기관형성기의 컷트 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 병용투여 시 보다 높은 용량에서 생식능 이상이 나타났다.
(5) 동물산란경험에서 에제티미브는 유증으로 분비되었다. 컷트를 대상으로 한 실험에서 수컷 성숙의 자의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈청에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에제티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 에제티미브를 수유자에게 투여해서는 안 된다.
(8) 소아에 대한 투여 : 이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.
(9) 고령자에서 투여 : 고령만(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) 간장애에 환자에 투여 : 혈동성 간질환 또는 간 이미노비리요소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다(2, 다음 환자에는 투여하지 말 것, 5, 일반적 주의 참조).

- **아도르바스타틴**
아도르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B)환자의 경우 현저하게(C_{max}가 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=9, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30ml/min/1.73m²)에게 에제티미브 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC 가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.
(2) 과량투여시의 처치 : 이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 응해 치료와 적절한 지지요법을 실시하여야 한다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

- **아도르바스타틴**
아도르바스타틴은 광범위한 혈청단백 결합을 하기 때문에 혈액투석은 이트르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

- **에제티미브**
(1) 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 임상증상들 중증이 아니었다. 과량투여에서는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
(2) 임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에제티미브를 18명의 원발성 이상지질혈증 환자에게 5일마다 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.
(3) 보관 및 유효기간의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전염기를 위한 정보			
1) 약리작용			
(1) 에제티미브 : 사람의 장세포(enterocytes)에 위치한 콜레스테롤 운반체인 NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1)를 차단하여 콜레스테롤 재흡수를 차단한다. (2) 아도르바스타틴 : HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) 환원효소, C형 간염 단백분해효소 생성성의 초기 속도 조절단위에서 HMG-CoA가 메타발레이트(mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다. (2) 임상시험 정보 : 이 약(에제티미브/아도르바스타틴 10/5mg)의 유효성과 안전성을 평가하기 위해, 발발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 삼상 임상시험 1건이 수행되었다. 총 246명의 발발성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 7가지 대비 8주 후 이 약 투여군(에제티미브/아도르바스타틴 10/5mg 단독 투여, N=61), 아도르바스타틴 5mg 단독 투여군(N=60), 에제티미브 10mg 단독 투여군(N=63), 아도르바스타틴 10mg 단독 투여군(N=62, 참고 대조군)의 유효성과 안전성을 비교평가하였다. 일차 유효성 평가변수로서, 에제티미브 10mg 단독 투여군 대비 아도르바스타틴 5mg 단독 투여군의 LDL-C 변화율(%)과 아도르바스타틴 5mg 단독 투여군 및 에제티미브 10mg 단독 투여군 대비 이 약 투여군(에제티미브/아도르바스타틴 10/5mg 단독 투여)의 LDL-C 변화율(%)을 평가하였다. 시험결과, 일차 유효성 평가변수인 7가지 대비 8주 시험의 LDL-C 변화율(%)은 시험군에서 각 대조군 대비 우월함을 입증하였다(〈p>0.0001). 〈표 6〉 7가지 대비 8주 후 LDL-C 변화율(%)에 대한 ANCOVA분석			
LDL-C 변화율(%)	이 약 (에제티미브/아도르바스타틴 10/5mg) 투여군 (n=61)	아도르바스타틴 5mg 투여군 (n=60)	에제티미브 10mg 투여군 (n=63)
변화율 (LS Mean±SE)	-	-31.84±2.09	-19.57±1.98
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference) (95% 신뢰구간)	-	-12.27 (-17.51, -7.04)	-
p-value	-	<0.0001	-
변화율 (LS Mean±SE)	-47.63±2.21	-	-20.40±2.07
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference) (95% 신뢰구간)	-27.23 (-32.66, -21.80)	-	-
p-value	<0.0001	-	-
변화율 (LS Mean±SE)	-47.22±2.09	-32.72±2.04	-
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference) (95% 신뢰구간)	-14.51 (-19.69, -9.33)	-	-
p-value	<0.0001	-	-

- 4) 독성시험 정보