

· 사이즈 : 150×460mm

※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
첨부문서 작성일자 : 2025년 06월 17일

이지산트® 정 10/2.5mg

[에제티미브, 로수바스타틴]

원료약품 및 그 분량

- 유효성분 :에제티미브(미분화)(별규) 10.0mg
로수바스타틴칼슘(별규) 2.6mg
(로수바스타틴(오)로서 2.5mg)
- 첨가제(동물유래성분) : 우당수화물(소, 우유)
- 기타첨가제 : 탭실드 흰색(11W001), 전분 글리콜산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 히드록시프로필셀룰로오스

성상

흰색의 타원형 필름코팅정

효능 효과

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형전환 가축형 및 비가축형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트라글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여합니다.

용법 용량

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여합니다.

이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 지표를 지속적으로 해야 합니다.

이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 경장도는 치료표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 합니다.

원발성 고콜레스테롤혈증

이 약의 용량범위는 1일 10/2.5mg~10/20mg입니다. 초효용량으로 1일 10/2.5mg 또는 10/5mg이 권장됩니다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있습니다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 조정할 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절 하며, 1일 최대 10/20mg까지 조정할 수 있습니다. 에제티미브와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(가제)의 주성분 함량이 동일한 복합제으로 전환할 수 있습니다.

사용상의 주의사항

1. 경고
- 로수바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고 되었습니다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생될 수 있는 위험요소에 종종 임상 검검, 지혈할, 주요 의과수술, 외상, 중증의 마사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발열을 가진 환 자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 는 중단해야 합니다. (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 아이노진빌드 수치가 원발병으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자(5, 일반적 주의 참조)
- 3) 간질환 환자
- 4) 사이클로포린 병용투여 환자
- 5) 중증의 신부전의 신장애 환자 (creatinine clearance (Cl_{cr})<30ml/min)
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(7, 임부 및 수유부에 대한 투여 참조)
- 7) 근육통/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40일리그램 용량 투여는 금기입니다. 이러한 인자들은 아래 와 같습니다.
- (1) 중증도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60ml/min)
- (2) 간상상기능저하증
- (3) 유전적인 근질환 병형 또는 가족력
- (4) 스타틴계 약물 또는 피베레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
- (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
- (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 요인을 가진 경우
- (7) 활동 근육 농도가 증가할 수 있는 상황
- (8) 아시아계 환자
- (9) 피베레이트 계열 약물 병용투여
- 8) 이 약은 용량을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있 는 환자에서는 투여하면 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자
- 2) 중증 또는 중증의 간기능 장애 환자: 중증 또는 중증의 간기능 장애 환자에서는 로수바스타틴 및 에제티미브의 전신노출 이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 이 약의 투여가 권장되지 않습니다.
- 3) 다음과 같은 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
- (1) 사지근 손상 또는 신장애 병력
- (2) 갑상선기능저하증
- (3) 유전적인 근질환 병형 또는 가족력
- (4) 스타틴계 약물 또는 피베레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
- (5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
- (6) 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 요인을 가진 경우
- (7) 활동 근육 농도가 증가할 수 있는 경우
- 4) 피베레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자
- 5) 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었 습니다.)
- 6) 근경증이나, 횡문근융해에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 알리는 급성 중증 신장애(돌연, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 마사/내분비성/전해질 불균, 조절되지 않는 뇌진동병력)

4. 이상 반응

- 로수바스타틴/에제티미브 복합제
- 1) 이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 238명을 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평형, 제3상 임상시험에서 평가되었습니다. 본 임상시험에서는 최소 42건의 치료와 생애주기 교정(Therapeutic Lifecycle Change, TLC) 후 이 약(에제티미브/로수바스타틴 10/2.5mg) 투여군, 로수바스타틴 2.5mg 투여군, 에제티미브 10mg 투여군, 로수바스타틴 5mg 투여군으로 무작위배정하여 8주간 해당 시험약을 투약하였습니다. 이 약의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TAEs)은 비만도였으며 4.92%(3/61명)로 가장 높았으며 그 다음은 변 두통 3.28%(2/61명)이었습니다. 그 외 모든 이상반응은 1.64%(1/61명)로 11명의 환자에서 12일이 관찰되었습니다. 이 약과 관련된 약물이상반응(ADRIs)은 근육통이 보고되었으며 1.64%(1/61명)으로 총 1명의 환자에서 1일이 관찰되었습니다. 8주간의 치료기간동안 이 약(ETI+R2.5)에서 1건 이상 보고된 이상반응(TAEs)

이상반응	ETI+R2.5 (N=61)	ETI (N=58)	R2.5 (N=59)	R5 (N=60)	Total (N=238)
	N(%)				
검검 및 가검증 검검					
비만도증	3(4.92)	3(5.17)	2(3.39)	1(1.67)	9(3.78)
각종 신장계 장애					
두통	1(1.64)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.67)	2(0.84)
편두통	2(3.28)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.84)
갈라 자하	1(1.64)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.64)
각종 위장관 장애					
아르타성 과장	1(1.64)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.64)
만성 위염	1(1.64)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.64)
근골격 및 결합 조직 장애					
근육통	1(1.64)	0(0.00)	1(1.64)	0(0.00)	2(0.84)
대사 및 영양 장애					
통풍	1(1.64)	(0.00)	(0.00)	(0.00)	1(1.64)
임상 검사					
C-반응 단백질 증가	1(1.64)	(0.00)	(0.00)	1(1.64)	2(0.84)
Treatment : R=Rosuvastatin, E=Ezetimibe TAEAs: Treatment Emergent Adverse Events					

- 2) 이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 369명을 대상으로 한 로수바스타틴 대조 임상시험에서 평가되었습니 다. 이 임상시험은 6주간의 치료기와 12주의 연장기로 구성되어 있으며, 12주의 연장기 투여는 8주간의 치료를 완료하고 LDL-C 수치가 생애주기 전체에 대한 위험도에 따른 치료표치에 도달한 환자 258명을 대상으로 실시되었습니다. 8주간의 치료기간 동안 수집된 이상반응
- 이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비만도증(2.4%), 관절통(1.4%), 두통(1.4%)이었습니다. 이 약과 관련된 이상반 응은 ALT 상승 2건, AST 상승 2건, 근육통 2건, 부종 1건, 혈중 빌리루빈 상승 1건, 여포염성 피부염 1건, 소양증 1건이있었 으며, 모두 중증 또는 중증으로 나타났습니다.

이상반응	로수바스타틴 투여군 (N=183)			이 약 투여군 (N=186)			전체 투여군 (N=369) N(%)
	5mg (N=61) N(%)	10mg (N=62) N(%)	20mg (N=60) N(%)	10/5mg (N=61) N(%)	10/10mg (N=63) N(%)	10/20mg (N=62) N(%)	
검검 및 침습							
비만도증	4	0	1	2	1	1	9(2.4%)
근골격계 및 결합조직							
관절통	0	2	1	1	1	0	5(1.4%)
신장계							
두통	1	1	1	0	2	0	5(1.4%)

- (2) 12주간의 연장기 동안 수집된 이상반응
- 이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비만도증(5.04%), ALT 증가(2.77%), AST 증가(1.94%), 아지러움(1.94%), 상 기도전염(1.55%), 근육통(1.16%) 이었으며, 이 외에도 모두 이상반응 발생률이 1% 미만이었습니다. 8주간의 로수바스타틴 대조 임상시험과 마찬가지로 이 약에서는 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았습니다.

- 3) 제3상 시험 후 국내 시험 후 조사 결과
- 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 67건의 에제티미브/로수바스타틴 복합제의 시판 후 조사까지 총 10,317명을 대상으로 실시되었습니다. 이상신증의 발현율은 인과관계와 상관없이 각 시판 후 조사별로 각각 11.1%(71/639명, 101건), 11.6%(52/456, 79건), 15.85%(100/631명, 156건), 11.73%(306/2,608명, 412건), 6.76%(85/1,258명, 117건), 6.88%(43/625명, 59건)으로 보고되었습니다. 이 중 인과관계로 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응(아래 표와 같이 보고되었습니다).

기관계	중대한 약물이상반응	예상하지 못한 약물이상반응
전신 장애	투여 후 피부 병변	통풍(1명), 인면 부종(3명), 이상한 노점(2명), 약물 불내성(1명)
위장관 장애	대장 용종(1명)	괴양성 장 증후군(2명), 대장 용종(1명), 식도염(1명)
신장계 장애	아지러움(1명)	기면(1명), 신경병성 장애(1명), 체류성 아지러움(1명), 편두통(1명)
대사 및 영양 장애	당뇨병(1명)	당부하 장애(1명)
전신 장애	우울증(1명)	
감염 및 기생충 감염		기관지염(5명), 비염(2명), 방광염(2명), 손발톱 피부 사상균증(1명), 연조직염(1명)
간담도 장애		간 지방증(3명), 간의 장애(2명), 간 독성(1명), 급성 간염(1명), 독성 간염(1명)
임상 검사		혈액-알로팔라민 혈지 효소 증가(1명), 혈액 콜레스테롤 증가(2명), 결막-결막염(1명) 인산 분해 효소 증가(1명), 신박성 불규칙(1명)
근골격 및 결합 조직 장애		골관절염(1명), 골다공증(1명), 근골격 경직(1명), 근골격 불편감(1명), 근육 쇠약(1명)
피부 및 피하 조직 장애		식염염(1명), 피부염(1명), 피부 작열감(1명), 피부 장애(1명), 발모증(1명)
호흡기, 흉막 및 중추 장애		구단두 통증(2명), 코카 마힘(1명), 호흡 장애(1명)
생식계 및 영양 장애		골반 통증(1명), 우방 낭종(1명)
눈 장애		눈꺼풀 처짐(1명), 당뇨병 망막 병증(1명)
귀 및 미로 장애		귀 불편감(1명)
신장 및 요로 장애		신 기능 장애(1명)
여성, 여성 및 성체 불임의 이상증(남성 및 여성 포함)		여성 식도 산생물(1명)

* 위 표에 기재된 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응의 발현빈도는 개별 시판 후 조사 결과를 취합한 작업 아래에 명시된 정보는 로수바스타틴 및 에제티미브 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 중증에서 수집된 것을 근거로 한 것입니다.

○ 로수바스타틴에서 수집된 정보

- 1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었습니다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군중 4% 미만이었습니다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류되었습니다:

흔하게 (>1/100, <1/10);
흔하지 않게 (>1/1,000, <1/100);
드물게 (>1/10,000, <1/1,000);
매우 드물게 (<1/10,000).
알려지지 않은 (할증할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없습니다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨*		
신장계	두통, 아지러움		혈장염
위장관계	변비, 구역, 복통		
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함), 횡문근융해증
전신	무력증		
주 : *JUPITER 임상시험에서 공식치 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여 군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)			

- 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났습니다.
- 2) 신장애 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분의 세뇨관 기능인 단백뇨가 관찰되었습니다. 노년병이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20일리그램에서는 1% 미만, 40일리그램에서는 약 3%에서 나타났습니 다. 노년병이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20일리그램 용량에서 관찰되었습니다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 전염성 신부전으로 예측 인자는 아닙니다. 로수바스타틴을 투여한 환 자의 임상시험(자료에서 열거)과 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았습니다.
- 3) 근골격장애 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격장애 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 로수바스타틴 모든 용량의 치료량(특히 20일리그램 이상)에서 보고되었습니다. 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 creatinine kinase (CK) 수치가 종종 약간으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하 고 무증상이었으며 일시적이었습니다. creatinine kinase(CK) 수치가 편차이 증가(정상치의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단해야 합니다.
- 4) 간여 미치는 영향 : 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였습니다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었습니다.
- 5) 국내 시험 후 조정
- 위의 이상반응에 대하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었습니다.
- 신장계 : 매우 드물게 대발성신장병증, 기악상성 말초신경병증(빈도불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호신구 증(빈도 불명), 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS), 테 선도양 약물 발진 (빈도불명)
- 근골격계 : 드물게 류마성 증후군, 근육과열, 매우 드물게 관절염, 면역과제성 과다성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.

- 정신신장계 : 우울증, 소면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기간투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 뇌신경계 : 성격 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계 : 치질증 및 비자발적 간부전

스타틴계 약물 사용과 관련하여 시판 후 인자정보에 드물게 보고되었습니다. (예, 기관지염, 간담증, 기악상성, 기악상성, 중증) 이러한 인자정보는 모든 스타틴계 약물에서 보고되었습니다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용종 단 후 가역적이었으며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개시(중간값) 3주)은 편차가 있습니다. 스타틴계 약물 투여와 관련하여 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화 가 보고되었습니다.

- 6) 국내 시험 후 조사 결과
- 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례의 발현율 은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.75%(24명, 24건), 아지러움 0.75%(23명, 23건), ALT 증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물 유해반응은 2.92%(90명, 106건)입니다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT 증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13명), 두통 0.39%(12명, 12건), CK 증가 0.29%(9명, 9건), 아지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST 증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무관각이 각각 0.10%(3명, 3건), 간지아상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간지아상(아지아) 각각 0.06%(2명, 2건), 설신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전(아지아) 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났습니다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예 상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무관각이 각각 0.10%(3명, 3건), 간지아상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간지아상(아지아) 각각 0.06%(2명, 2건), 설신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전(아지아) 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었습니다.

재조사 기간 동안 일반적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신 부전 2건, 편비, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가 각각 1건씩 보고되었습니다.

- 7) 만 10 ~ 만 17세의 소아환자

만 10 ~ 만 17세의 소아환자를 대상으로 실시한 52주 동안의 임상시험에서 운동 및 중기된 신체 활동 후 정상 범위의 심한치 10배를 초과하는(10 x ULN) creatinine kinase 수치 상승이 성인 환자에 비해 좀 더 빈번하게 관찰되었습니다. 다른 사항 에 대해 소아환자의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였습니다.

○ 에제티미브에서 수집된 정보

임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다. 에제티미브에 대한 임상시험(빈도 불명) 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 결과, 에제티미브는 일반적으로 내약성이 우수하였습니다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 병 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중 단한 비율도 위약과 유사하였습니다.

- 1) 단독투여
- 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약 군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 2>에 나타냈습니다.

<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
부비염	2.8	3.6
근골격계		
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 포함합니다.

- 위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 2개에 유사하였습니다(표 3 참조).
- 2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여
- 병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였습니다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 이비나-전염효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았습니다. 에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에 서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 < 표 3>에 나타냈습니다.

<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)	스타틴계약물* (%, n=936)	에제티미브 +스타틴계 약물** (%, n=925)
전신				
통풍	1.2	3.4	2.0	1.8
아지러움	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
부비염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근골격계				
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 에제티미브를 투여한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함합니다.
**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제(모든 용량)

- 3) 페노피brate와 병용투여
- 다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험은 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1만까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576 명을 대상으로 실시하였습니다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 2개에 비교하기 위해 설계되지 않았습니다. 혈 청 아이노진빌드 수치의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적인) 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조절하였 을 때, 페노피brate와 단독투여군에서 4.5%(1/9, 8.8), 에제티미브와 페노피brate와의 병용투여군에서 2.7%(1/2, 5.4)였 습니다. 당장정제술의 발생률은 페노피brate와 단독 투여군 및 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피brate의 병용 투여군 및 1.7%(0.6, 4.0)였습니다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴(포스포)라제(creatine phosphokinase, CK) 가 정상치한(10배 이상) 증상은 없었습니다.
- 4) 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피brate 병 용투여군(n=185)에서 약물과 관련하여 문제가 보고된 이상반응은 다음과 같습니다. (>1/100, <1/10).
- 에제티미브 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
- 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 과장, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
- 에제티미브와 페노피brate 병용투여군 : 복통

5) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었습니다.

- 인:발바사스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴(포스포)라제치의 상승, 근육병증/혈관근융해(4, 일반적 주의 참조) 간지아상, 전신효소 수치(아지아) 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 화장염, 어 지러움, 간지아상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염

6) 국내 시험 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 위약사례의 발현율은 인과관계 와 상관없이 17.2%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었습니다. 흔하게 발현된(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37 명/3,536명, 37건)이었습니다. 에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69 명/3,536명, 108건)이었습니다. ALT 증가 및 AST 증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설 사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 아지러움(아지아) 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건) 순으로 나타났으며 그 밖에도 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하여 다음과 같습니다.

- 신장 : 피로, 가슴통증, 가려움, 부종, 무력증, 전신성 부종

- 신장계 : 두통, 당뇨병신장증

콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 합니다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상 (4.5mmol/L 이상)인 경우에는 소변검사로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 합니다. 금식 권장사항을 참고로 입원할 경우에는 입원 시 최소 입원 24시간 이내에 지지를 측정해야 합니다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 지지치료를 시작하는 데 있어 이 측정치가 참고 될 수 있습니다.

2) 근육병성/혈관근병

근병성/혈관근병에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자(3. 다른 환자에게는 신중히 투여할 것)와 같은 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 상승치 수주해야 합니다. 이러한 환자들에서 치료의 위험성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 입상치 모니터링이 권장됩니다.

적절한 운동 후 또는 CPK 수치를 일주일 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 수치 해석이 어려우므로 CPK를 측정하지 않습니다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5-7일 후에 이를 다시 측정해야 합니다.

5-7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안됩니다.

이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 관련 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육해리기 나타나는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 합니다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저히 증가하였다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 합니다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하라도 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재투여하거나 또는 다른 스테로이드 약물 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면담하고 모니터링 하면서 최저 용량으로 투여한다.

3) 루소바스타틴

다른 스테로이드 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들어, 근육통 및 근경련, 드물게 혈관근병증에 루소바스타틴을 투여하면 환자에게 보고되었습니다. 루소바스타틴을 처방하여 스테로이드 약물을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성 골괴상근병증이 보고되었습니다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근육의 약화 및 활동 CPK의 증가를 나타내며, 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다.

임상시험에서 루소바스타틴과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증가는 없습니다. 그러나 다른 스테로이드 약물의 경우, 피라신 유도체(질리피린 포함), 시아지크소프린, 나르티신, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여 받은 환자에게 근육과 근병증의 빈도가 증가했다. 젤피로졸은 스테로이드 약물과 병행시 근병증 위험을 증가시킨다. 따라서 루소바스타틴과 젤피로졸의 병용은 추천되지 않습니다. 루소바스타틴을 피르바스타틴 나트륨 병용투여 시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가해야 합니다. 피르바스테 겔겔 약물과 병용투여할 때 루소바스타틴 40mg/일(2회 용량은 금)입니다.

4) 에페디비르

근골격 독성의 위험성은 고용량 스테로이드 약물과의 병용으로, 고령자(만 65세 이상), 감당가능하지 않, 신장장애, 투여하는 스테로이드 약물의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가합니다.

에페디비르는 사람 후 근육병증 위험근증에 보고되었습니다. 혈관근병증이 발생한 대부분의 환자는 에페디비르 투여 전에 이 스테로이드 약물을 복용하지 않았습니다. 그러나 에페디비르 단독 투여 시에도 혈관근병증이 보고되고 에페디비르와 피르바스타틴을 병용하여 병용투여를 증가시키는 약물과의 병용여 시에도 혈관근증에 보고되었습니다.

에페디비르와 피르바스타틴 병용투여 시 근육병증이 진단되기 위해서는 중증 혹은 에페디비르와 피르바스타틴의 투여를 중지해야 합니다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상상한치 10배 이상 상승하는 경우를 근육근증으로 볼 수 있습니다.

3) 간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 합니다. 트랜스아미나제가 상승한 환자들에서, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제(ALT) 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장합니다. 루소바스타틴을 처방하여 스테로이드 약물을 복용한 환자에서 시판 후 조사 결과, 지형적 그리고 비지형적 기원인지 이를 보고되었습니다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상(그리고는 겔피라루비라를 또는 혈관)이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다음 단계는 환치디가 있을 경우, 이 약을 투여하지 않습니다.

이 약을 일주일 또는 복용 한회 그리고 또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여시 주의해야 합니다. 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않은 활성 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에서는 이 약을 투여하지 않습니다. (2. 다음 환자에는 투여하지 것을 권장 함)

4) 에페디비르

대조군시험에서 간 아미노전일효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상에 대한 발병률은 에페디비르(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였습니다.

에페디비르와 스테로이드 약물의 병용 투여에 대한 대조군시험에서 간 아미노전일효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상에 대한 발병률은 에페디비르와 스테로이드 약물 병용 투여군에서 0.6%)였습니다. 이러한 아미노전일효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않고, 적절한 정량과 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 기저치로 회복되었습니다.

4) 내배기 가능

루소바스타틴을 포함한 스테로이드 약물을 투여한 환자에서 hA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었습니다. 그러나 스테틴 투여로 인한 혈당성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회합니다.

5) 간질성 폐질환

일부 스테로이드 약물에서 투여하기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사해가 보고된 바 있습니다. 발병되는 증상으로는 호흡곤란, 비강성기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스테로이드 약물의 치료를 중단해야 합니다.

6) 당뇨

스테로이드 약물이 항증 당뇨병을 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과당증상을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스테로이드 약물의 혈당성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스테틴 치료 중단은 사유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6-6.9 mmol/L, BMI>30kg/m² 중증기형상) 상, 고혈당들은 진료지침과 따라 임상적 모니터링 및 실습지침 수치 모니터링 모두 실시해야 합니다.

7) 다른 약물과의 병용투여

(1) 항응고제 : 와파린, 다른 쿠파린계 항응고제, 플루비퀴논을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절한 모니터링해야 합니다. 또한 쿠파린계 항응고제를 투여 중환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정해야하고 치료 조정에 따른 저위험 저위험 프로트롬빈시간이 유의하게 변하지 않음을 확인해야 합니다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주위적으로 모니터링할 수 있습니다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동 일한 과정을 반복해야 합니다.

(2) 피르바스테드 약물: 피르바스테드 약물은 염증으로 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있습니다. 이 약과 피르바스테드 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담석 조사를 실시해야하고 지질 지치의 대체 요법이 고려되어야 합니다.

(3) 담즙산 결합 수치: 이 약은 담즙산 결합수치 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 합니다.

(4) 푸시딘산 : 시판 후 사용경험에서 루소바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 혈관근증예를 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고되었으며 루소바스타틴과 푸시딘산 병용은 권장되지 않습니다.

(5) 루소바스타틴은 간 흡수 약물(수송체 OATP1B)과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있으므로 주의해야 합니다(6. 임상적용을 함 참조).

8) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c521T 및 ABCG2 c421C9C 비활성화 SLCO1B1(OATP1B) c 521CC 또는 ABCG2(BCRP) c 421A/A 유전형이 루소바스타틴의 노출(AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었습니다. 유전자다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되는 않았으나, 환자의 지반을 잘 나타낼 때만 용량을 조절할 필요가 있습니다.

9) 가임여성

가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 합니다.

(1) 임신 및 기저질환에 미치는 영향 : 임신 및 기저질환에 미치는 영향에 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 시 아미라질이 나타날 수 있음을 고려해야 합니다.

(1) 중증 근육 무력증 및 인근무력증 : 드물게 스테로이드 약물이 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있습니다. 이 약은 이러한 상태의 환자들에게 주의해야 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 합니다.

(2) 중증부위이상증 : 스테로이드-존스 증후군(SJS), 호산구 증가 및 신장 손상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증부위이상증이 루소바스타틴을 복용하는 환자에서 보고되었습니다. 자행 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 경고하고 면담을 권해야 합니다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 합니다.

만약 환자에게 이 약의 사용으로 스테로이드-존스 증후군 또는 호산구 증가 및 신장 손상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했다면 경우 인체라도 이 약의 치료를 재개해서는 안됩니다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 루소바스타틴과 에페디비르 병용 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았습니다. 다른 약물들과 루소바스타틴(에페디비르 복합제제)의 약동학적상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 루소바스타틴과 에페디비르 복합제제에 대한 연구는 아래에 기술하였습니다.

4) 루소바스타틴

1) 다른 약물이 루소바스타틴에 미치는 영향 : 시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 루소바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유사한 상호 작용을 보이지(기질, 저해제 또는 유도제로서 작용함) 없습니다.

루소바스타틴은 간 흡수 약물(수송체 OATP1B)과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해와 루소바스타틴을 병용하는 경우 루소바스타틴의 노출도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있습니다(아래 표 참조).

<다른 약물이 루소바스타틴의 노출(AUC)에 미치는 영향(표준된 임상 결과에 근거)>			
병용한 약물 조합	루소바스타틴 조합	루소바스타틴 AUC의 변화	
소포부바르400mg/젤라티나비르100mg/복합피라페르100mg +복합라파베르 100mg 일회 1회, 15일간	10mg, 단회투여	7.4배 증가	
사이클로스포린 75-200 mg 일회 2회, 6개월간	10 mg 일회 1회, 10일간	7.1배 증가	
다르페루마이드 600mg 일회 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가	
레고파라핀 160mg 일회1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가	
아타자비르 300 mg / 리토나비어 100 mg 일회 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가	
복사두스타트 200mg, 2일 1회	10mg, 단회투여	2.9배 증가	
벨라타비르 100mg 일회 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가	
올파타비르25mg/파라파라페르 150mg/ 리토나비르 100mg 일회1회/다사부비르 400mg 일회2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가	
타르플루루마이드	-	2.5배 증가	
에사타넨 100mg 일회 1회, 28일간	10mg, 단회투여	3.4배 증가	
그라조파라핀 200mg/알바비르 50mg 일회1회, 17일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가	
클레파라페르 400mg/ 피르바스타비르 120mg 일회1회, 7일간	5mg 일회1회, 7일간	2.2배 증가	
로파비어 400 mg / 리토나비어 100 mg 일회 2회, 17일간	20 mg 일회 1회, 7일간	2.1배 증가	
카르파딘 400mg 일회 2회	10mg, 단회투여	2.08배 증가	
테라피도닐 3배 병용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 증가	
타미디드 61mg 2-일차 일회 2회, 3-9일차 일회 1회	10mg, 단회투여	1.97배 증가	
포스타이비르 100mg 일회 2회	20mg, 단회투여	1.96배 증가	
페복스톨 120mg 일회 1회	10mg, 단회투여	1.9배 증가	
젤미브로필 600 mg 일회 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가	
테르메복바 75 mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가	
다루비버 600 mg / 리토나비어 100 mg 일회 2회, 7일간	10 mg 일회 1회, 7일간	1.5배 증가	
타프라비어 500 mg / 리토나비어 200 mg 일회 2회, 11일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가	
드로비다론 400 mg 일회 2회	10 mg	1.4배 증가	
이트라코나졸 200 mg 일회 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여 80 mg, 단회 투여	1.4배 증가 1.3배 증가	
에페디비르 10 mg 일회 1회, 14일간	10 mg, 일회 1회, 14일간	1.2배 증가	
에페디로아이드 500 mg 일회 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소	
비아클린 50 mg 일회 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소	

*상 변화로 제공된 데이터는 루소바스타틴의 병용투여와 단독투여 사이의 단순한 비율을 나타냅니다.

*% 변화로 제공된 데이터는 루소바스타틴의 단독투여 또는 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있습니다. 비만/K

다움의 약물은 루소바스타틴과 병용투여 시 루소바스타틴의 AUC 비율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았습니다.

-엘레트라파핀 0.3 mg 7일간: 벨미바스테르 67 mg 일회 3회 7일간: 플루비퀴논 200mg 일회 1회 7일간: 포스타비르 100 mg /리토나비어 100 mg 일회 2회 8일간: 케토코나졸 200 mg 일회 2회 7일간: 리벤틴 450 mg 일회 1회 7일간: 실리마린 140mg 일회 3회 5일간

7) 약의 영향

(1) 체중 : 50%이상증가되는, 손상했다그때들을 염유하여는 개선하고 루소바스타틴을 병용 투여한 결과, 루소바스타틴의 혈당 농도가 약 1.5% 감소되었습니다. 그러나 이 효과는 체중치를 루소바스타틴 투여 2주 후 더 뚜렷했을 때에 관찰되었습니다.

(2) 이상작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았습니다.

(3) 푸시딘산 : 루소바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없습니다. 다른 스테로이드 약물과 마찬가지로 시판 후 사용경험에서 루소바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 혈관근증예를 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있습니다. 따라서 루소바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않습니다. 가능하면 루소바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면담을 모니터링 해야 합니다.

(3) 타피그렐라 : 타피그렐라는 루소바스타틴 농도를 증가시키는 것으로 나타났으며, 혈관근증예를 포함한 근병증의 위험성을 증가시킬 수 있습니다. 병용 시 루소바스타틴 사용에 따른 주요 심혈관 사건 예방의 이점과 루소바스타틴 혈당 농도 증가에 따른 위험을 고려해야 합니다. 타피그렐라 90mg을 투여하고 2시간 후 루소바스타틴 10mg을 투여하였을 때 소아바스타틴의 Cmax와 AUC가 약 2.6배 증가되었습니다.

2) 루소바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향

(1) 와파린 : 루소바스타틴과 병용 시 와파린은 약동동역학적으로 유의한 영향을 받지 않습니다. 그러나 다른 스테로이드 약물과 마찬가지로, 루소바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있습니다. 비만/K

다형성(에페디비르를 투여하면 있는 환자에서 루소바스타틴의 신독, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장됩니다).

(2) 사이클로스포린 : 루소바스타틴과 사이클로스포린의 병용에서는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않습니다.

(3) 피르바스타틴/피라비르 유도체 : 피르바스타틴과 루소바스타틴의 약동동역학적 상호작용은 관찰되지 않습니다. 약 동동역학적 상호작용은 발생할 수 있습니다. 젤미브로필, 테라피도닐, 올파타비르, 벨라타비르, 다사부비르, 복합제제(올파타비르 25mg/파라파라페르 150mg/ 리토나비르 100mg 일회1회/다사부비르 400mg 일회2회)를 병용하여 루소바스타틴 40 mg 8회 용량은 증가되며, 투여 초기 용량은 2.5mg 또는 5mg을 투여해야 합니다.

(4) 중증 피임제 : 중증 피임제와 병용투여시, ethinyloestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었 습니다. 중증 피임제의 용량 선택시 이러한 혈당 농도의 증가를 고려해야 합니다. 루소바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 약동학적 정교 일므로 유사한 효과를 기대해서는 안된다. 임상시험시 병용 투여하였을 때에 나사증은 유사하였습니다.

(5) 기타 약물에의 영향 : 푸시딘 산은 에페디비르와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았습니다.

4) 에페디비르

1) 콜레스테롤: 에페디비르와 콜레스테라틴 병용투여 시 총 에페디비르의 평균 AUC가 약 55% 감소하였습니다. 이러한 상호 작용에 의하여 콜레스테라틴과 에페디비르 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병행작용이 감소할 수 있습니다.

2) 피르바스테드 약물: 임상시험에서 에페디비르와 피르바스테드 병용투여에 대한 안전성, 유효성을 평가하였으나, 에페디비르와 다른 피르바스테드 약물의 병용투여는 연구되지 않았습니다. 피르바스테드 약물은 염증으로 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있습니다. 에페디비르는 기질 다형성에 따른 저위험 저위험 프로트롬빈시간이 유의하게 변하지 않음을 확인합니다. 안정적인 혈당성 위험을 나타낼 때만 용량을 조절할 필요가 있습니다.

(1) 젤미브로필 : 약동학 시험에서 에페디비르와 젤미브로필 병용투여로 총 에페디비르 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적

으로 유의하지 않았습니다. 관련된 임상자료는 아직 없습니다.

(2) 피르바스테드 : 에페디비르와 피르바스테드를 병용 투여하면 환자에서 담석증이 의심됩니다. 담석을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 합니다. 약동학 시험에서 에페디비르와 피르바스테드 병용투여로 총 에페디비르 농도 가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다.

3) 스테로이드 약물 : 에페디비르와 아토르바스타틴, 삼바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았습니다.

4) 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에서 에페디비르 병용투여 시 주의하여야 합니다. 에페디비르와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 합니다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 가진 신장이상 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(일회 2회 75-150mg)과 에페디비르를 병용투여하였을 때, 건강한 대조군(n=7)과 비교하여 총 에페디비르의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(범위 2.3-7.9배)와 3.9배(범위 3.0-4.4배)로 증가되었습니다. 다른 임상 연구에서 신장 이상을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m²) 18명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에페디비르 노출량이 12 배 증가하였으나, 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2주 치료 시험에서, 8일 동안 에페디비르 20mg을 일회 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였습니다(다변위 10% 감소-51% 증가).

5) 항응고제 : 에페디비르와 와파린, 다른 쿠파린계 항응고제 또는 플루비퀴논 병용투여 시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 합니다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에페디비르(일회 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 사람 중에 에페디비르와 와파린 또는 플루비퀴논을 병용 투여한 환자들에서 INR이 증가하였는 보고가 있었습니다. 4. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었습니다.

7.임부 및 수유부에 대한 투여

1) 독성경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 완병성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않습니다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생성성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분입니다.

루소바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제와 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생성성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안됩니다.

임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않지만 임신이 확립되면 즉시 투여를 중단하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 합니다. 가임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 중단해도 임상적 유의성이 없는 점을 알았을 후하면 투여합니다.

(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 안됩니다.

4) 루소바스타틴

임신 및 수유부에 대한 루소바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안됩니다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 합니다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생성성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적으로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료여야 할 때는 유익성을 상회한다.

4. 동물시험에 의하면 태반의 생식독성의 증가가 있습니다. 루소바스타틴을 사용하는 동안 임신할 경우 즉시 복용을 중단해야 합니다. 루소바스타틴은 الجن드의 모유로 이행됩니다. 사용에서 이 약이 모유로 이행하는 제한적인 데이터가 보고되었 으며, 저용 기전상 영향에 부작용이 발생할 잠재적인 위험이 있습니다.

4) 에페디비르

1) 에페디비르를 임부에 투여한 임상 자료는 없습니다.

2) 기관항상기와 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 투여: 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배아지 사 조치가 관찰되지 않았습니다. 에페디비르 1000mg/kg/day를 에페디비르의 AUC0-24hr에 근거하여 배를 일회 10 mg으로 투여 시 시험에 대한 노출의 10배를 투여한 랫트에서 알반지(태자 발생시험)를 47%형성, 중증 중상부 폐하부전, 녹물 축적, 신장 증가, 관찰되었습니다. 에페디비르 1000 mg/kg/day를 에페디비르의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1 일 10 mg으로 투여시 시험에 대한 노출의 150배를 투여한 토끼에서 녹물 축적(시험) 관찰되었습니다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에페디비르는 태반을 통과하였습니다.

(3) 모든 HMG-CoA 환원효소 저해제 및 피르바스테드는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있습니다. 에페디비르를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피르바스테드와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 피르바스테드의 저용량항제를 참조합니다.

4) 기관항상기와 랫트 및 토끼를 대상으로 에페디비르와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스테로이드 약물)를 병용투여한 반복투여 시험에서는 에페디비르 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았습니다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식은 이상이 나타났습니다.

5) 동물생식력시험에서 에페디비르는 유증으로 분비되었습니다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수컷 암컷의 종 에페디비르에 대한 노출은 고제 용량에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀습니다. 에페디비르가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았습니다.

8. 신장에 대한 투여

이 약은 신장에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않습니다.

4) 루소바스타틴

루소바스타틴을 병용한 만10-17세의 소아환자에서 Tanner staging에 의한 나이 성징 및 선행 성징(기, 체중, BMI(body mass index)의 평가는 1년으로 제한됩니다.

4) 에페디비르

에페디비르의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형환가 가족형 및 비가족형 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 소아(6-10 세) 환자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 실시하였습니다. 에페디비르를 소아 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 성인 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일은 유사하였습니다. 이 임상시험에서 소아에서 관찰된 약물 또는 성적 성숙에 대한 영향은 발견되지 않았습니다. 그러나 소아 환자에서 에페디비르 12주 이상 투여하는 연구는 없습니다.

9. 고령자에 대한 투여

고령인 65세 이상은 근병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여시 주의를 기울여야 합니다. 고령자에서 이 약의 용량 조절을 필요하지 않습니다.

4) 루소바스타틴

루소바스타틴을 병용한 만10-17세의 소아환자에서 Tanner staging에 의한 나이 성징 및 선행 성징(기, 체중, BMI(body mass index)의 평가는 1년으로 제한됩니다.

4) 에페디비르

에페디비르의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형환가 가족형 및 비가족형 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 소아(6-10 세) 환자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 실시하였습니다. 에페디비르를 소아 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 성인 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일은 유사하였습니다. 이 임상시험에서 소아에서 관찰된 약물 또는 성적 성숙에 대한 영향은 발견되지 않았습니다. 그러나 소아 환자에서 에페디비르 12주 이상 투여하는 연구는 없습니다.

9. 고령자에 대한 투여

고령인 65세 이상은 근병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여시 주의를 기울여야 합니다. 고령자에서 이 약의 용량 조절을 필요하지 않습니다.

4) 루소바스타틴

루소바스타틴을 병용한 만10-17세의 소아환자에서 Tanner staging에 의한 나이 성징 및 선행 성징(기, 체중, BMI(body mass index)의 평가는 1년으로 제한됩니다.

4) 에페디비르

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30mL/min/1.73m²)에 에페디비르 10mg 일회 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에페디비르의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였습니다. 이러한 증가는 임상적으로 유의하지 않았으나, 신장애 환