

크레더블® 정 10/2.5밀리그램

(에제티미브,
로스바스타틴칼슘)



[이 약을 사용하기 전에 첨부된 문서를 주의깊게 읽으시기 바랍니다.
읽으신 후 버리지 마시고, 이 약과 함께 보관하시기 바랍니다.]

(전문의약품) 원발성 고콜레스테롤혈증 치료제

크레더블® 정 10/2.5밀리그램

(에제티미브, 로수바스타틴칼슘)
CREDOUBLE Tab. 10/2.5mg
(Ezetimibe, Rosuvastatin Ca)

【원료약품 및 그 분량】1정 중

· 유조성분: 로수바스타틴칼슘(Rosuvastatin Ca)(별규) 2.6 밀리그램 (로스바스타틴으로서 2.5밀리그램)
· 에제티미브(미분화)(Ezetimibe(micronized))(별규) 10.0 밀리그램
· 첨가제(동등유량한분): 유당수화물(스, 우유)
· 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 전분, 폴리글리콜산나트륨, 탭탈드히네 (11W001), 히드록시프로필셀룰로오스

【성상】 흰색의 타원형 필름코팅정

【효능 · 효과】

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형혈관 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), apo B 단백질(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 복용하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다.
이 약의 투여법은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 경도되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.

원발성 고콜레스테롤혈증

이 약의 용량범위는 1일 10/25mg~10/100mg이다. 초하용량으로 1일 10/2.5mg 또는 10/5mg이 권장된다.
LDL-콜레스테롤을 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다.
이 약의 투여를 시작할 후 또는 용량을 적정한 후에 4 주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 10/100mg까지 증량할 수 있다.
에제티미브와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약2개의 주성분 함량이 동등한 복합제)으로 전환할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

로스바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전 발생될 수 있는 위험요소에 의해 근육 손상, 감염, 저혈관, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작을 가진 환자는 이 약의 투여를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.(5. 일반적 주의 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
2) 심혈관 질환자 또는 혈장 아미노산전환효소 수치가 원인병명으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자(5. 일반적 주의 참조)
3) 간질환 환자
4) 사이클로스포린 병용투여 환자
5) 중증의 신부전의 신장에 환자 (creatinine clearance (CLcr)<30ml/min)
6) 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(7. 약비 및 수유부에 대한 투여 참조)
7) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
(1) 중증도의 신장애 (크레아티닌 청소율 <80ml/min)
(2) 갑상선기능저하증
(3) 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
(4) 다른 스타틴계 약물(HMG-CoA 전환효소 저해제) 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
(5) 알코올 중독
(6) 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
(7) 아사키제 환자
(8) 피브레이트 계열 약물 병용투여
이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자
2) 중증증 또는 중증의 간기능 장애 환자
3) 중증증 또는 중증의 간기능 장애 환자에서는 로수바스타틴 및 에제티미브의 전신 노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
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) 스타틴계 약물 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
(5) 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
(6) 70세를 초과하는 고령자도 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) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 약화를 겪을 암지하는 급성 중증 상태(예를 들면, 폐렴증, 저혈압, 대수충, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질질 질환, 조절되지 않는 뇌전증발작)

4. 이상반응

o 로수바스타틴/에제티미브 복합제

이 기간 동안 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 238명을 대상으로 한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 평행, 제3상 임상시험에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 최소 4주간의 치료적 생활습관 교정(Therapeutic Lifestyle Change, TLC) 후 이 약(에제티미브/로스바스타틴 10/2.5mg) 투여군, 로수바스타틴 25mg 투여군, 에제티미브 10mg 투여군, 로수바스타틴 5mg 투여군으로 무작위배정되어 8주간 해당 시험약을 투여 받았다.
이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TFEAs)은 비인두염이 4.32%(3/61명)로 가장 높았으며 그 다음은 편두통 3.28%(2/61명)이었다. 이 중 모든 이상반응은 1.64%(1/61명)로 총 11명의 환자에서 12건이 관찰되었다. 이 약과 관련 된 약물(이상반응(ADRs)은 근육통이 보고되었으며 1.64%(1/61명)으로 총 1명의 환자에서 1건이 관찰되었다.

8주간의 치료기간동안 이 약(E10+R2.5)에서 1건 이상 보고된 이상반응(TFEAs)*

이상반응	E10+R2.5 (N=61)	E10 (N=58)	R2.5 (N=59)	R5 (N=60)	Total (N=238)
	N(%)				
감염 및 기생충 감염					
비인두염	3(4.92)	3(5.17)	2(3.39)	1(1.67)	9(3.78)
각종 신경계 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)
감각 저하	1(1.64)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.64)
각종 위장관 장애					
아프타성 궤양	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(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.64)
임상 검사					
C-반응 단백질 증가	1(1.64)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.64)	2(0.84)
Treatment : R=Rosuvastatin, E=Ezetimibe TFEAs: Treatment Emergent Adverse Events					

2) 이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스티롤 환자 369명을 대상으로 한 로수바스타틴 대조 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 8주간의 치료기와 12주의 연장기가 구성되어 있었으며, 12주의 연장기 투여는 8주간의 치료기를 완료하고 LDL-C 수치가 실험결과 정해진 이 약에서부터 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다.

(1) 8주간의 치료기 동안 수집된 이상반응
이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.4%), 관절통(1.4%), 두통(1.4%)이었다. 이 약과 관련된 이상반응은 ALT 상승 2건, AST 상승 2건, 근육통 2건, 부종 1건, 혈중 빌리루빈 상승 1건, 여드름성 피부염 1건, 소양증 1건이었으며, 모두 경증 또는 중증증으로 나타났다.

(표 1) 8주 치료기간동안 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

	로스바스타틴 투여군 (N=183)	이 약 투여군 (N=186)					전체 투여군
	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(%)	(N=369) N(%)
감염 및 침습							
비인두염	4	0	1	2	1	1	9(2.4%)
근골격계 및 결합조직 관상통	0	2	1	1	1	0	5(1.4%)
신경계							
두통	1	1	1	0	2	0	5(1.4%)

(2) 12주간의 연장기 동안 수집된 이상반응
이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(6.04%), ALT 증가(2.71%), AST 증가(1.94%), 어지러움(1.94%), 상기도 감염(1.55%), 근육통(1.16%)이었으며, 이 외에는 모두 이상반응 발생률이 1% 미만이었다. 8주간의 로수바스타틴 대조 임 실험결과 마찬가지로 이 약에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다.

3) 제3상에서 다른 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 제3상시험을 위하여 6년 동안 6건의 에제티미브/로스바스타틴 복합제의 시판 후 조사가 총 10,317명을 대상으로 실시되었다. 이상사례의 발생률은 인과관계와 상관없이 각 시판 후 조사별로 각각 11.1%(71/639명, 1012), 11.61%(529/4566, 7902), 16.85%(100/631명, 1562), 11.73%(306/2,608명, 4122), 6.76%(85/1,258명, 1172), 6.88%(43/625명, 592)으로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응이 아래 표와 같이 보고되었다.

기관계	중대한 약물이상반응	예상하지 못한 약물이상반응
전신 장애 및 투여 부위 병태	홍통(1명)	언연 부종(3명), 이상한 느린(2명), 약물 불내성(1명)
위장관 장애	대장 용종(1명)	과민성 장 증후군(2명), 대장 용종(1명), 식도염(1명)
신경계 장애	어지러움(1명)	기면(1명), 신경병성 장애(1명), 체위성 어지러움(1명), 편두통(1명)
대사 및 영양 장애	당뇨병(1명)	당부하 장애(1명)
정신 장애	우울증(1명)	
감염 및 기생충 감염		기관지염(5명), 비염(2명), 방광염(2명), 손발톱 피부 사상균증(1명), 연조직염(1명)
간담도 장애		간 지방화(3명), 간의 장애(2명), 간 독성(1명), 급성 간염(1명), 만성 간염(1명)
임상 검사		감마-글로타일 전이 효소 증가(2명), 혈액 콜레스테롤 증가(2명), 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가(1명), 심박수 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		식은염(1명), 피부부염(1명), 피부 작열감(1명), 피부 장애(1명), 탈모증(1명)
호흡기, 흉막 및 종격 장애		구인 두통증(2명), 코가 막힘(1명), 호흡 장애(1명)
생식기 및 유방 장애		관반 통증(1명), 유방 낭종(1명)
눈 장애		눈꺼풀 각질(1명), 당뇨병성 망막 병증(1명)
귀 및 미로 장애		귀 불편감(1명)
신장 및 요로 장애		신 기능 장애(1명)
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (분종 및 종종 포함)		양성 식도 신생물(1명)

* 위 표에 기재된 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응의 발현빈수는 개별 시판 후 조사 결과를 취합한 것임
아래에 명시된 정보는 로수바스타틴 및 에제티미브 6개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

o 로수바스타틴에서 수집된 정보
1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군중 4% 미만이었다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:
흔하게 01/100, (1/10); 흔하지 않게 01/1,000, (1/100); 드물게 01/10,000, (1/1,000); 매우 드물게 ((1/10,000, 알려지지 않음 (출처를 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	중상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨 ¹⁾		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		척장염
피부 및 피하조직		가려움증 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함) 횡문근융해증
심혈관계	무력증		
주1: JUPITER 임상시험에서 공복식 혈당치 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상 반응(로스바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)			

다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.
2) 신장애 미치는 영향:
Dipstick 테스트에 의해 감출되는 대부분이 세뇨관 기능의 단백질뇨가 관찰되었다. 노년백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 노년백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 만성성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴을 투여한 환자 및 임상시험자로부터 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.
3) 근골격계에 미치는 영향:
급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 로수바스타틴 모든 용량의 치료환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자로부터 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상한위의 6배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.
4) 간에 미치는 영향:
다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.
5) 국외 시판 후 경험
위의 이상반응에 대하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.
- 신경계: 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 팔손신경병증(빈도불명)
- 호흡기계 및 호흡: 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계: 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애: 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도 계: 매우 드물게 혈당, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애: 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS), 태선양과 약물 발진(빈도불명)
- 근골격계: 드물게 루푸스 증후군, 근육통, 매우 드물게 관절통, 면역과개성 과민성 근병증(빈도 불명)
- 신장: 매우 드물게 혈뇨
- 기타: 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신신경계: 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비내분성기계: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계: 치명적 및 비치명적 간부전
- 신장계: 약물 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴계 약물에서 보고되었다. 이러한 증상은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(일~수 년) 및 증상개시점(증간값이 3주)은 편차가 있다. 스타틴계 약물 투여와 관련하여 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다.

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제3상시험을 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 4152)로 주로 두통 0.78%(24명, 242), 어지러움 0.75%(23명, 232), ALT 증가 0.58%(18명, 182), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 152)등이 보고되었다. 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 1062)이다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT 증가가 0.55%(17명, 172)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 132), 두통 0.39%(12명, 122), CK 증가 0.28%(9명, 92), 어지러움 0.26%(8명, 82), 변비, AST 증가가 각각 0.16%(5명, 52), 무력증, 관절통 등이 각각 0.13%(4명, 42), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 32), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능이상(ALT 이상)이 각각 0.06%(2명, 22), 설사, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 12) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 42), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 32), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상)이 각각 0.06%(2명, 22), 설사, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 12)으로 나타났다. 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.
제3상 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 71

2) 근육병증/혈문근병증

근육병증/혈문근병증이 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자(3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것)한 환자의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위험성은 유전성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링에 관건된다. 적절한 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 후에 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려 주어야 하며 이 약의 약제 중에 contained 금속 염을 포함한 금속물, 경련제, 근육약이 나타나는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하고 독력 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 전처치에 증가한다면 환자에게 3일 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하더라도 근육 증상이 중증 이고 임상적 불응성이 존재한다면 이 약의 투여를 중단해야한다. 증상이 사라지고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재 투여하거나 또는 다른 스타틴계 약물 함유유제제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 철저 용량으로 투여한다.

○로사바스타틴

다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 혈문근병증이나 로사바스타틴 투여를 중단하는 환자에서 보고되었다. 로사바스타틴을 포함한 이 스타틴계 약물을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 만약에 개성작용근병증이 보고되었다. 만약에개성 근병증은 임상적 특징으로 근육이 약한 및 혈중 CPK의 증가를 나타내며, 근육치 이 약에도 그 증상이 지속된다. 임상시험에서 로사바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 수의 환자에게 골격근에 대한 효과는 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 스타틴계 약물의 경우, 파브란산 유도체(경피보로질 포함), 사이클로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여 받은 환자에서 근병증과 골격근의 변도가 증가했다. 경피보로질은 스타틴과 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 로사바스타틴과 경피보로질의 병용은 추천되지 않는다. 로사바스타틴을 패노파브레이트와 니아신과 병용투여할 시 임상적 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 파브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로사바스타틴 40mg/1일 1회 용량은 금기이다.

○ezetimibe

근골격 근육의 위험성은 고용량 스타틴계 약물과와 병용투어, 고령자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스타틴 계 약물의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가)한다. ezetimibe는 다른 후 근육병증 및 혈문근병증이 보고되었다. 혈문근병증이 발생한 대부분의 환자는 ezetimibe를 투여 전에 스타틴계 약물을 복용하고 있었다. 그러나 ezetimibe는 다른 투어 시에도 혈문근병증이 보고되었고 ezetimibe와 파브라산 유도체와 같은 혈문근병증의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투어 시에도 혈문근병증이 보고되었다. ezetimibe와 패노파브레이트 병용투어 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 ezetimibe와 패노파브레이트의 투여를 중지하여야 한다. 다른 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.

3) 간 손상

이 약투어 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복 해야한다. 트랜스아미나제 상승한 환자들에서, 임상 이상징이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제 정상상한치의 3배 이상 증가하였을 경우에는, 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단할 것을 권장한다. 로사바스타틴을 포함한 스타틴 계 약물을 복용한 환자에서와 마찬가지로, 치명적 그리고 비치명적 간부전증이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증이 함께 발생하는 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병명이 확인되지 않을 경우, 이 약을 재투여하지 않는다. 이 약을 알코올과 함께 복용할 경우 그리고/또는 간질환이 병력이 있는 환자에 게 투여 시 주의하여야 한다. 혈청 간질환 또는 원인(이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승)이 있는 환자에서는 이 약을 투여하지 않는다.(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것)한 환자

○ezetimibe

대조임상시험에서 간 아미노전아미노 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 ezetimibe(0.5%)와 위약군 (0.3%)에서 유사하였다.

ezetimibe와 스타틴계 약물과 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전아미노 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 ezetimibe와 스타틴계 약물 병용 투여군에서 0.6%였다. 이러한 아미노전아미노 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 쓸개증 전체와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투어 지속 시에도 기저치로 회복되었다.

4) 내분비계 기능

로사바스타틴을 포함한 스타틴계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈관성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상쇄한다.

5) 간질성 폐질환

일반 스타틴계 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발견되는 증상으로는 호흡곤란, 비정상성 기침 및 일반적인 건강의 악화(폐렴, 폐종양소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우 이는 스타틴계 약물의 치료를 중단해야 한다.

6) 당뇨

스타틴계 약물이 항우 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴이 당뇨병의 혈청성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상쇄하므로 스타틴 치료 중단은 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 56-69 mmol/L, BM33kg/m²; 중성지지방 수치 상승, 고혈압등은 진료의자에 따라 임상적 모니터링 및 실험실검사 수치 모니터링 모두 실시)해야 한다.

7) 다른 약물과의 병용투어

- 항응고제: 와파린. 다른 쿠마린계 항응고제: 플루마디논을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절한 모니터링해야 한다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤을 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투어 전에 프로트롬빈시간을 측정해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유의하게 변하지 않음을 확인해야 한다. 만약에 프로트롬빈시간이 확립되고 유지되었을 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복하여야 한다.
- 파브레이트계 약물: 파브레이트계 약물은 임상적으로의 불응성을 증가시켜 임상적으로 불응할 수 있다. 이 약과 파브레이트 계 약물을 병용투어하는 환자에서 임상적으로 의심되는 경우 단기간 치료를 실시해야하며 지질 저하의 대역 요법이 고려되어야 한다.
- 갑상선 질환: 수치: 이 약은 갑상선 결핵수치 투여 2주간 이후 혹은 투어 후 4주간 이후에 투여해야 한다.
- 푸시딘: 시판 후 사망경험에서 로사바스타틴과 푸시딘을 병용했을 때 혈문근병증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고되었으며, 로사바스타틴과 푸시딘의 병용은 권장되지 않는다.
- 로사바스타틴은 간 효소 약물수축제 OATP1B1과 유출수축제 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이이며, 이 수송체 단백질의 저해제인 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈청 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있으므로 주의한다(8. 상호작용'항 참조).
- 유전적 다형성 :SLC01B1 c521TT 및 ABCG2 c421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c 521CC 또는 ABCG2(BCRP) c421AA의 유전형 이 로사바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되는 것은 아니다. 환자의 치료비용 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.
- 기타의약성
 - 기타의약성: 이 약을 투여하는 동안 적절한 피험법을 사용해야 한다.
 - 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없었다. 이 약을 투여중인 환자에서 어 지현상이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

- 중증 근육 무력증 및 인근 무력증: 드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 투여해서 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증이 유발되거나 악화된 경우를 중단해야 한다.
- 중증파우이상반응 : 스타틴반-존스 증후군(25). 중증군 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증파우이상반응이 로사바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 파우반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조신하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 파우 반응을 알리는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다. 만약 환자에게 이 약의 사용으로 시브스-존스 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군 같은 중증 반응이 발생했던 경우 안과적 또는 이 약의 치료를 계속해서는 안된다.

6. 상호작용

이 약의 구성분인 로사바스타틴과 ezetimibe는 병용 투어 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 다른 약물들과 로사바스타틴/ezetimibe 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 로사바스타틴과 ezetimibe는 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○로사바스타틴

1) 다른 약물 이 로사바스타틴에 미치는 영향

시판 약물 및 배 성제 내 시험결과에 따르면 로사바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (지질, 저해 제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.

로사바스타틴은 간 효소 약물수축제 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이이며, 이 수송체 단백질의 저 해제와 로사바스타틴을 병용하는 경우 로사바스타틴의 혈청 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다(아래 표 참조).

<다른 약물 이 로사바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)>	병용한 약물 요법	로사바스타틴 요법	로사바스타틴 AUC의 변화
소포스부비르 400mg/ 펄파티나비르 100mg/ 복실라르파레비르 100mg +복실라르파레비르 100mg 1일 1회, 15일간	10mg, 단회투어		7.4배 증가
사이클로스포린 75~200mg 1일 2회, 6개월간	10mg 1일 1회, 10일간		7.1배 증가
다로무티마이드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투어		5.2배 증가
레고라펠라 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투어		3.8배 증가
에탄지나비어 300mg/ 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회투어		3.1배 증가
록사두스타트 200mg 2일 1회	10mg, 단회투어		2.9배 증가
벨파라스타틴 100mg 1일 1회	10mg, 단회투어		2.7배 증가
올비타스타트25mg/ 파르다파레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투어		2.6배 증가
타리플루스타마이드	-		2.51배 증가
에니시데반 100mg 1일 1회, 28일간	10mg, 단회투어		3.4배 증가
그라조프레비르 200mg/ 엘바스타트 50mg 1일1회, 11일간	10mg, 단회투어		2.3배 증가
클레라파레비르 400mg/ 파브렌타스타틴 120mg 1일1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간		2.2배 증가
로피나비어 400mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 17일간	20mg 1일 1회, 7일간		2.1배 증가
카프마티딘 400mg 1일 2회	10mg, 단회투어		2.08배 증가
클로피도그렐 부하용량 300mg 투어 후 24시간 뒤 75mg 투어	20mg, 단회투어		2.9배 증가
타피디스 61mg 1~2일차 1일 2회, 3~9일차 1일 1회	10mg, 단회투어		1.2배 증가
포스타미딘 100mg 1일 2회	20mg, 단회투어		1.98배 증가
페복소스타트 120mg 1일 1회	10mg, 단회투어		1.9배 증가
겔피보로질 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회투어		1.9배 증가
엘트롬보플라 75mg 단회 투어, 5일간	10mg, 단회투어		1.6배 증가
다루나비어 600mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 7일간	10mg 1일 1회, 7일간		1.5배 증가
티프라나비어 500mg/ 리토나비어 200mg 1일 2회, 11일간	10mg, 단회투어		1.4배 증가
드로비넨타 400mg 1일 2회	10mg		1.4배 증가
이트라코나졸 200mg 1일 1회, 5일간	10mg, 단회투어		1.4배 증가
	80mg, 단회투어		1.3배 증가
ezetimibe는 10mg 1일 1회, 14일간	10mg 1일 1회, 14일간		1.2배 증가
에리스로미신 500mg 1일 4회, 7일간	80mg, 단회투어		20% 감소
비이칼라민 50mg 1일 3회, 14일간	20mg, 단회투어		47% 감소

* 배수 변화로 제공된 데이터는 로사바스타틴의 병용투어와 단독투어 사이의 단순한 비율을 나타낸다.

* % 변화로 제공된 데이터는 로사바스타틴의 단독투어 대비 % 차이를 나타낸다. 다음의 약물로 로사바스타틴과 병용투어 시 로사바스타틴의 AUC 비율은 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. -알레콜라타지 0.3mg 7일간- 패노파브레이트 60mg 1일 3회 7일간- 플루클라나졸 200mg 1일 1회 11일간- 포스타미네어 700mg 1일 1회 10일간- 1일 2회 8일간- 케토코나졸 200mg 1일 2회 17일간- 리로핀 450mg 1일 1회 7일간- 살리나비어 140mg 1일 3회 35일간

기타 약물의 영향

- 제산제 : 시노발알루미늄, 수산헥사나트륨을 함유하는 제산제와 로사바스타틴을 병용 투여한 결과, 로사바스타틴의 혈청 농도가 약 50% 감소하였다. 그러나 이 효과는 제산제를 로사바스타틴 투어 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상 적 관련성은 연구되지 않았다.
- 푸시딘 : 로사바스타틴과 푸시딘과의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사망경험에서 로사바스타틴과 푸시딘을 병용했을 때 혈문근병증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로사바스타틴과 푸시딘과의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로사바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여 가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.
- 타카그롤라 : 타카그롤라 로사바스타틴 농도를 증가시키는 것으로 나타났으며, 혈문근병증을 포함한 근육병증의 위험을 증가시킬 수 있다. 병용 시 로사바스타틴 사용에 대해 신중 실험할 시간, 병용의 이점과 로사바스타틴 혈청 농도 증가에 따른 위험을 고려해야 한다. 로사바스타틴 90mg을 투여하고 1시간 후 로사바스타틴 10mg을 투여하였을 때 로사바스타틴의 C_{max}와 AUC가 약 2배 증가되었다.

2) 로사바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향

- 와파린 : 로사바스타틴과 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로사바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린의 AUC 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 내분비계 질환(에티오피아를 투여 받고 있는 환자에서 로사바스타틴의 시작 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다).
- 사이클로스포린 : 로사바스타틴과 사이클로스포린의 병용투어는 사이클로스포린의 혈청농도에 영향을 미치지 않는다. 경피보로질/파브라산 유도체 : 패노파브레이트와 로사바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학 적 상호작용을 발생할 수 있다. 경피보로질, 패노파브레이트, 다른 파브레이트 계열 약물 및 지질저하제(약 1일 1회 이상)의 니코틴 산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, 스타틴계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 파브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로사바스타틴 40 mg 용량은 금기이다. 이 약의 용량으로 25mg 또는 5mg을 투여해야 한다.
- 경구용 피딘제 : 경구용 피딘제와 병용투어 시, ehniyl oesardate와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피딘제의 용량 선택시 이러한 혈청 농도의 증가를 고려하여야 한다. 로사바스타틴과 H₂RT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사 한 효과를 예상하는 안된다. 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.
- 기타 약물과의 영향 : 디곡신 또는 ezetimibe는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

○ ezetimibe

- 콜레스테롤 : ezetimibe와 콜레스테롤인 병용투어 시 C_{max} ezetimibe의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의해 콜레스테롤과 ezetimibe의 병용투어는 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병용작용이 감소할 수 있다.
- 파브레이트계 약물 : 임상시험에서 ezetimibe와 패노파브레이트의 병용투어에 대한 안전성용량을 평가하였다. ezetimibe와 다른 파브레이트계 약물과의 병용투어는 연구되지 않았다. 파브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석 을 유발할 수 있다. ezetimibe는 대개 치료상으로 한 전임상시험에서 담낭내의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성은 알려져 있지 않지만, ezetimibe와 파브레이트계 약물(패노파브레이트는 제외)의 병용투어는 환자를 치료 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
- 경피보로질 : 약동학 시험에서 ezetimibe와 경피보로질 병용투어로 총 ezetimibe는 농도가 약 17배 증가하였으나 임상적으 로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
- 패노파브레이트 : ezetimibe와 패노파브레이트를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심되지만, 담낭을 검사해야 하며 다른 지 질저해 제를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 ezetimibe와 패노파브레이트 병용투어로 총 ezetimibe는 농도가 약 1.5배 증가 하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
- 스타틴계 약물 : ezetimibe와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로사바스타틴 병용투어 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 ezetimibe는 병용투어 시 주의하여야 한다. ezetimibe와 사이클로스 포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다.

경증의 신장애에 대해서는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스) 50mL/min을 지닌 신장기능 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 ezetimibe를 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 ezetimibe의 평균 AUC와 C_{max}는 각각 3.4배(범위 2.3~7.8배)와 3.9배(범위 3.0~4.8배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이상을 발은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어스 = 13.2mL/min/1.73 m²) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 ezetimibe는 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자를지를 대상으로 한 2주(가 교차 시험에서, 9일 동안 ezetimibe는 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사 이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가(하위 10% 감소~51% 증가).

- 항응고제 : 와파린과 의 와파린. 다른 쿠마린계 항응고제: 플루마디논을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절한 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 ezetimibe(1일 10mg)의 병용투어에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 ezetimibe와 와 파린 또는 플루마디논을 병용 투여한 환자들에서서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.
- 임부 및 수유부에 대한 영향

- 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않 는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤을 생합성경로의 다른 생성물을 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다. 로사바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제와 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려 가 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 설명해야 한다. 기임 여성에게서 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지 속하여야 임상적 위험성이 없다는 점을 알려주어야 한다.
- 이 약의 구성성분이 모유로 분비되지만 이 부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 위험성 임상에 유아에 대한 잠재적 위험 성을 설명하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

○로사바스타틴

임신 및 수유부에 대한 로사바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수 적인므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상쇄한다. 동물실험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 로사바스타틴을 사용하는 동안 임신될 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로사바스타틴 은 영토의 영유아에 이롭다. 사람에게 이 약이 모유로 이행한다는 제한적인 데이터가 보고되었으므로, 작용 기간상 영아에게 유익이 발생할 잠재적 위험이 있다.

○ezetimibe

- ezetimibe를 임부에 투여한 임상 자료는 없다.
- 기대결정치의 랫트 및 투기를 대상으로 한 경우 배 - 태자 발생시험의 실험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과와 관 찰되지 않았다. ezetimibe는 1000mg/kg/day(총 ezetimibe의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫드에서 알반치에서 알반치에 대한 글자적(누극 추가)증상, 중추 증상부 고통부적, 누극 축소) 발한 증거가 관찰되었다. ezetimibe는 1000 mg/kg/day(총 ezetimibe의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 누극 추가행성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 ezetimibe는 태반을 통과하였다.
- 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 패노파브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. ezetimibe를 출산 가능성 에 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 패노파브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 패노파브레이트의 저분할명사를 참조한다.
- 기대결정치의 랫트 및 토끼를 대상으로 ezetimibe와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투어시험에 서는 ezetimibe와 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투어에 비해 병용투어시 보다 낮은 용량에서 생 식능 이상이 나타났다.
- 동물실험(랫트에서 ezetimibe는 유즙으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 ezetimibe와 대한 노 출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. ezetimibe가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다.

8. 소아에 대한 영향

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

○로사바스타틴

로사바스타틴을 복용한 만10~17세의 소아환자에서 Tanner staging에 의한 이차 성징 및 성형 성장(가, 체중, BMI(body mass index)의 평가는 1년으로 제한적이다.

○ezetimibe

ezetimibe의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형성형이 가족형 및 비가족형 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 소아(6~10세) 환 자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 실시하였다. ezetimibe는 총 소아 환자에서 투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 성인 환 자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 유사하여 나타났다. 이 임상시험에서 소아에서의 발육 또는 성적성숙에 대한 영향은 발견 되지 않았다. 그러나 소아 환자에게 ezetimibe를 12주 이상 투여하면 안 된다.

9. 고려해야 하는 투어

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

10. 간장애 환자에 대한 투어

혈청성 간질환에 대한 아미노전아미노 수치가 원인병명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것", 5. 일반적 주의 참조).

○ezetimibe

신장애에 대한 병명은 혈문근병증 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도용이 될 수 있다(8. 일반적 주의 참조).

중증의 신장애 환자(n=6, 크레아티닌클리어스 ≤ 30mL/min/1.73m²)에게 ezetimibe는 10mg 1일 1회 투어 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 ezetimibe의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용 량조절을 필요치 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.

○ezetimibe

- ezetimibe를 과량투여한 몇 건의 보고가 있다. 대부분의 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었 다. 과량투여시에는 일반적 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
- 임상시험에서 1일 50mg의 ezetimibe를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 ezetimibe를 19명 의 일반성 이신지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 아열기의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 시효원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 전문용어 위한 정보

1) 약전명

- 로사바스타틴 : HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하고, 간세포 표면의 저밀도지단백(LDL, low density lipoprotein) receptor 수를 증가시켜 LDL의 섭취(Uptake)와 분해를 촉진함으로써 혈청 콜레스테롤과 지단백의 수치를 낮춘다.

- ezetimibe : 소장 용도의 NPC1L1 단백을 차단하여, 음식물이나 담즙 내내 존재하는 콜레스테롤을 이 수송을 통해 흡수되는 것을 억 제한다.

2) 약동학적 정보

(1) 로사바스타틴

약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 C_{max}증감량이 약 2배 증가하 였다. 인종학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다. (2) 이 약(ezetimibe)/로사바스타틴 10/25mg)과 로사바스타틴 25mg, ezetimibe는 10mg을 병용 투여에서의 생체이용률 비교를 위한 1 상 임상시험 (간을 실시하였다(2회 교차시험), 총 50명의 건강한 성인자외자에게 광복 시 단회 경구 투여하여 각각의 성분별에 대한 약동학적 동등성을 비교하였을 때, 각 성분은 C_{max}와 AUC_{0-24h}의 로-변환한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 동등성 범위 (0.8~1.25)에 포함되어 이 약 투여시와 개별 성분은 병용투어시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

3) 임상시험 정보

원발성 고콜레스테롤혈증 환자 235명을 대상으로 8주 동안 이 약(ezetimibe)/로사바스타틴 10/25mg) 투여군(n=61), 로사바스타틴 25mg 투여군(n=67), ezetimibe는 10mg 투여군(n=67), 로사바스타틴 5mg 투여군(n=60, 참고 대조군의 유효성과 안전성을 비교 평가)하기 위한 연구대상체, 이중교차림, 대기관, 제 3상 임상시험이 수행되었다.

일차 유효성 평가에서 이 약(ezetimibe)/로사바스타틴 10/25mg) 투여군은 기저치 대비 8주 후 평균 LDL-C 변화율(%)이 로사바스 타틴 25mg 및 ezetimibe는 10mg 투여군 대비 각각 통계적으로 유의하게 감소하였다.

Category	N=61	N=57	N=57
Visit 2(Baseline) (mg/dL)			
n	61	57	57
Mean±SD	154.44±33.38	156.35±36.76	160.12±33.97
Median	156.00	151.00	162.00
Min, Max	62.00, 256.00	94.00, 247.00	83.00, 241.00
Visit 4(8W) (mg/dL)			
n	61	57	57
Mean±SD	82.95±27.28	126.23±25.72	104.44±26.39
Median	82.00	124.00	103.00
Min, Max	38.00, 171.00	76.00, 192.00	44.00, 159.00
Visit 4(8W) 변화율 (%)			
n	61	57	57
Mean±SD	-44.84±18.68	-18.01±11.48	-33.99±13.85
Median	-49.13	-18.64	-35.83
Min, Max	-71.29, 13.25	-44.22, 17.83	-66.83, 0.00
LS means, 95% CI(시험군-대조군) ^{A)}		-26.85 (-32.26, -21.63)	-11.47 (-17.27, -5.67)
p-value ^{B)}		<0.0001i	0.0002i
시험군: rosuvastatin 25mg/exetimibe 10mg 대조군1: ezetimibe 10mg 대조군2: rosuvastatin 25mg A) 시험군과 각 대조군의 구간 비교 (공변량: 베이스라인 및 총하오인(심혈관질환 위험도)) B) ANCOVA			