전문의약품

로제핀 정
(암로디핀, 로수바스타틴, 에제티미브)
5/5/10밀리그램,
5/10/10밀리그램,
5/20/10밀리그램

222696-1

전문의약품

로제핀 정

(암로디핀, 로수바스타틴, 에제티미브)

5/5/10밀리그램, 5/10/10밀리그램, 5/20/10밀리그램

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

로제핀정 5/5/10밀리그램

유효성분 :	암로디핀베실산염(암로디핀(으)로서 5mg)(별규)	6.944mg
	로수바스타틴칼슘(로수바스타틴(으)로서 5mg)(EP)	5.20mg
	에제티미브(별규)	10.00mg

로제핀정 5/10/10밀리그램

유효성분 :	암로디핀베실산염(암로디핀(으)로서 5mg)(별규)	6.944mg
	로수바스타틴칼슘(로수바스타틴(으)로서 10mg)(EP)	10.40mg
	에제티미브(별규)	10.00mg

로제핀정 5/20/10밀리그램

유효성분 :	암로디핀베실산염(암로디핀(으)로서 5mg)(별규)	6.944mg
	로수바스타틴칼슘(로수바스타틴(으)로서 20mg)(EP)	20.80mg
	에제티미브(별규)	10.00mg

첨가제(동물유래성분) : 셀락토오스80(소, 우유), 유당수화물(소, 우유)
기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B54445), 제2인산칼슘이수화물, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 포비돈

【성상】 분홍색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

【효능·효과】

이 약은 암로디핀과 에제티미브/로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

○ 암로디핀
1. 고혈압, 관상동맥의 고정 폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증
2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이40% 미만이 아닌 환자의
   - 협심증으로 인한 입원의 위험성 감소
   - 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소

○ 에제티미브/로수바스타틴
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 이 약을 투여한다.

【용법·용량】

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.
이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 암로디핀 및 에제티미브/로수바스타틴 복합제의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.
이 약을 씹거나 분할 또는 분쇄하지 않고, 전체를 복용한다.
암로디핀과 에제티미브/로수바스타틴 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/로수바스타틴
에제티미브/로수바스타틴 복합제는 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.
에제티미브/로수바스타틴 복합제를 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 에제티미브/로수바스타틴 복합제의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.
원발성 고콜레스테롤혈증
에제티미브/로수바스타틴 복합제의 용량범위는 1일 10/5mg～10/20mg이다. 초회용량으로 1일 10/5mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 에제티미브/로수바스타틴 복합제의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 10/20mg까지 증량할 수 있다

【사용상의 주의사항】

1. 경고
로수바스타틴 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. 다음의 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약의 주성분 또는 구성성분 또는 다른 디히드로피리딘계 약물 (암로디핀은 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제이다)에 과민반응이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조)
3) 중증의 간기능장애 환자
4) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자('5. 일반적 주의' 참조)
5) 중증의 대동맥판협착증 환자
6) 근질환 환자
7) 사이클로스포린 병용투여 환자
8) 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율(CLcr)〈30mL/min)
9) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
   (1) 중등도의 신장애(크레아티닌 청소율 〈 60ml/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) 아시아계 환자
   (8) 피브레이트 계열 약물 병용투여
10) 쇽 환자
11) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 이 약은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
2) 중증의 저혈압 환자
3) 중등증 또는 중증의 간기능 장애 환자: 중등증 또는 중증의 간기능 장애 환자에서는 로수바스타틴 및 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
4) 투석을 해야 하는 신부전 환자
5) 고령자
6) 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 고령자로 횡문근융해의 요인을 가진 경우
   (7) 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우
7) 피브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자
8) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자 : 스타틴계 약물은 드물게 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있으며, 같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용되어야 하며, 중증 근육무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

4. 이상반응
1) 암로디핀/로수바스타틴/에제티미브 복합제에서 수집된 정보
이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 본태성 고혈압을 동반한 환자 163명에게 8주간 이 약(암로디핀 10mg 및 에제티미브/로수바스타틴 10/20mg 복합제 병용 투여) (54명), 암로디핀 10mg 단독 투여 (55명) 또는 에제티미브/로수바스타틴 10/20mg 복합제 단독 투여 (54명)를 진행한 임상시험을 통해 평가하였다.
이 약과의 인과관계와 여부 관계없이 보고된 이상반응은 〈표1〉과 같았다.

〈표1〉 이 약 투여군(54명)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도
	흔하게(≥1/100, 〈1/10)
임상검사	알라닌 아미노 전이 효소 증가 *, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 *
전신 장애 및 투여 부위 병태	흉통, 부종 * , 전신부종
각종 신경계 장애	두통
감염 및 기생충 감염	상기도 감염
근골격 및 결합 조직 장애	등허리 통증
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란
각종 심장 장애	급성 심근 경색
각종 위장관 장애	복통
각종 정신 장애	불면
각종 피부 장애	피부 종괴
각종 혈관 장애	충혈 *

* 보고된 이상반응 중 연구자가 이 약과 관련있다고 판단한 이상반응

2) 암로디핀/로수바스타틴 복합제에서 수집된 정보
(1) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 654명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 26.30%(172/654명, 237건)로 보고되었다.
이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았고, 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.61%(4/654명, 4건)
흔하지 않게(0.1～ 1%미만)	심장 장애	심부전
	근골격 및 결합조직 장애	사지 불편감
	신경계 장애	국소 인지 불능 발작
	전신 장애 및 투여부위 병태	안면 부종

3) 개개 주성분에 대한 추가정보
(1) 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, 쇠약 등이 나타날 수 있다.

(2) 로수바스타틴
① 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군중 4% 미만이었다.
이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:
- 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 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

〈표2〉 로수바스타틴 투여 시 발생한 이상반응

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨[1)]		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복통		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증(근육염 포함), 횡문근융해증
전신	무력증		
주1: JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ～ 6.9mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)			

다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

② 신장에 미치는 영향: Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 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 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 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 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사 동안 보고되었다.
- 신경계: 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증, 중증 근육 무력증(빈도불명)
- 호흡기계 및 흉부: 기침, 호흡곤란(빈도 불명)
- 위장관계: 설사(빈도 불명)
- 안구장애: 안근 무력증(빈도 불명)
- 혈액학적 장애: 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계: 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애: 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS), 태선모양 약물 발진(빈도불명)
- 근골격계: 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 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
- 비뇨생식기계: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계: 치명적 및 비치명적 간부전

스타틴계 약물 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다.(예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴계 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일～수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.

⑥ 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)이다. 보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다. 재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 핍뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

⑦ 만 10 ～만 17세의 소아환자
만 10 ～ 만 17세의 소아환자를 대상으로 실시한 52주 동안의 임상시험에서 운동 및 증가된 신체활동 후 정상 범위의 상한치 10배를 초과하는(10xULN)creatinine kinase 수치 상승이 성인 환자에 비해 좀 더 빈번하게 관찰되었다. 다른 사항에 대해 소아환자의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였다.

(3) 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 〈표3〉에 나타내었다.

〈표3*〉 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, n = 795)	에제티미브 10mg (%, 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 4〉에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.		

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 4 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 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 〈표4〉에 나타내었다.

〈표4*〉 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, n=259)	에제티미브 10mg (%, n=262)	스타틴계약물** (%, n=936)	에제티미브 +스타틴계 약물** (%, n=925)
전신				
흉통	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)이었다. 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 시판후 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('4. 일반적 주의'항 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(라이엘 증후군), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물반응(DRESS), 다형성 홍반을 포함한 중증 피부 이상 반응(SCARs), 약물-유발 간 손상

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. 에제티미브와 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, 허질환
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 홍조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비장비대
- 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전 (신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

5. 일반적 주의
1) 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.

2) 에제티미브/로수바스타틴
(1) 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 검사 시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.
(2) 근육병증/횡문근융해
근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.
격렬한 운동 후 또는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 수치 해석이 어려우므로 CPK를 측정하지 않는다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5～7일 후에 이를 다시 측정해야 한다.
5～7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.
이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 권태 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육허약이 나타나는 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 스타틴계 약물 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최저 용량으로 투여한다.
○ 로수바스타틴
다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 스타틴계 약물의 경우, 피브린산 유도체(겜피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브로질은 스타틴계 약물과 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 로수바스타틴과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 로수바스타틴을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.
○ 에제티미브
근골격 독성의 위험성은 고용량 스타틴계 약물과의 병용투여, 고령자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스타틴계 약물의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다. 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 스타틴계 약물을 복용하고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 투여 시에도 횡문근융해가 보고되었고 에제티미브와 피브릭산 유도체와 같은 횡문근융해의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 횡문근융해가 보고되었다. 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 페노피브레이트의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.
(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 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다.
로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 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)
○ 에제티미브
대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였다. 에제티미브와 스타틴계 약물의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브와 스타틴계 약물 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
로수바스타틴을 포함한 스타틴계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈관성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.
(5) 간질성 폐질환
일부 스타틴계 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 스타틴계 약물의 치료를 중단해야 한다.
(6) 당뇨
스타틴계 약물이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴계 약물의 혈관성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6～6.9mmol/L, BMI〉30kg/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실적 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.
(7) 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 측정해야 하고 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 담즙산 결합 수지: 이 약은 담즙산 결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.
④ 푸시딘산 : 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고되었으므로, 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다.
⑤ 로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있으므로 주의한다(6. 약물상호작용 항 참조).
(8) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c. 521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출(AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지는 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.
(9) 가임여성
가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
(10) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.
(11) 중증피부이상반응 : 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로수바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조언하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다. 만약 환자에게 이 약의 사용으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했던 경우 언제라도 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

6. 상호작용
암로디핀10mg과 에제티미브/로수바스타틴10/20mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용 시험에서 약동학적 약물상호작용이 관찰되지 않았다. 다른 약물들과 암로디핀/로수바스타틴/에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
1) 암로디핀
(1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.
(2) 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
(3) 자몽쥬스: 20명의 건강한 지원자에서 240mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10mg의 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. 이 약과 클래리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.
(7) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향
- 시메티딘: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
- 알루미늄/마그네슘 (제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 실데나필: 원발성 고혈압환자에 실데나필 100mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
- 시토크롬 P3A4 저해제: 고령의(만 69세-87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180mg과 암로디핀 5mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 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 약물상호작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
- 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
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80mg과 암로디핀 10mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신: 건강한 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올): 10mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
- 타크로리무스: 이 약과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 이 약 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다
- 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.
- 심바스타틴: 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20mg까지이다.

2) 로수바스타틴
(1) 다른 약물이 로수바스타틴에 미치는 영향
시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.
로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 로수바스타틴을 병용하는 경우 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다(아래 표 참조).

〈표 5〉 다른 약물이 로수바스타틴의 노출(AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
소포스부비르 400mg / 벨파타스비르 100mg / 복실라프레비르 100mg +복실라프레비르 100mg 1일 1회, 15일간	10mg, 단회투여	7.4배 증가
사이클로스포린 75～200mg 1일 2회, 6개월간	10mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다로루타마이드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가
레고라페닙 160mg 1일 1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300mg / 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회 투여	3.1배 증가
록사두스타트 200mg, 2일 1회	10mg, 단회 투여	2.9배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
옴비타스비르 25mg / 파리타프레비르 150mg / 리토나비르 100mg 1일 1회 / 다사부비르 400mg 1일 2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
테리플루노마이드	-	2.51배 증가
에나시데닙 100mg 1일 1회, 28일간	10mg, 단회투여	3.4배 증가
그라조프레비르 200mg / 엘바스비르 50mg 1일 1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
글레카프레비르 400mg / 피브렌타스비르 120mg 1일 1회, 7일간	5mg 1일 1회, 7일간	2.2배 증가
로피나비어 400mg / 리토나비어 100mg 1일 2회, 17일간	20mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
카프마티닙 400mg 1일 2회	10mg, 단회 투여	2.08배 증가
클로피도그렐 부하용량 300mg 투여 후 24시간 뒤 75mg 투여	20mg, 단회 투여	2배 증가
타파미디스 61mg 1～2일차 1일 2회, 3～9일차 1일 1회	10mg, 단회 투여	1.97배 증가
포스타마티닙 100mg 1일 2회	20mg, 단회 투여	1.96배 증가
페북소스타트 120mg 1일 1회	10mg, 단회 투여	1.9배 증가
겜피브로질 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬보팍 75mg 단회 투여, 5일간	10mg, 단회 투여	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, 단회 투여	1.4배 증가
드로네다론 400mg 1일 2회	10mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200mg 1일 1회, 5일간	10mg, 단회 투여	1.4배 증가
	80mg, 단회 투여	1.3배 증가
에제티미브 10mg 1일 1회, 14일간	10mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
에리스로마이신 500mg 1일 4회, 7일간	80mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50mg 1일 3회, 14일간	20mg, 단회 투여	47% 감소

* 배수 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 병용투여와 단독투여 사이의 단순한 비율을 나타낸다.
* % 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 단독투여 대비 % 차이를 나타낸다.

다음의 약물은 로수바스타틴과 병용투여 시 로수바스타틴의 AUC 비율에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다.
- 알레글리타자 0.3mg 7일간; 페노피브레이트 67mg 1일 3회 7일간; 플루코나졸 200mg 1일 1회 11일간; 포샘프레나비어 700mg/리토나비어 100mg 1일 2회 8일간; 케토코나졸 200mg 1일 2회 7일간; 리팜핀 450mg 1일 1회 7일간; 실리마린 140mg 1일 3회 5일간

기타 약물의 영향
- 제산제: 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 로수바스타틴을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.
- 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.
- 티카그렐러 : 티카그렐러는 신장을 통한 로수바스타틴의 배출에 영향을 미쳐 로수바스타틴의 축적 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서는 티카그렐러와 로수바스타틴의 병용 투여가 신기능 감소, CPK 수치 증가, 횡문근융해를 초래했다.

(2) 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향
- 와파린: 로수바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 로수바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
- 사이클로스포린: 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
- 페노피브레이트/피브린산 유도체: 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겜피브로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, 스타틴계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5mg을 투여해야 한다.
- 경구용 피임제: 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.
- 기타 약물에의 영향: 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

3) 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(크레아티닌클리어런스 〉 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75～150mg)과 에제티미브를 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군(n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 C_{max}는 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/1.73m^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, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 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.
1) 암로디핀
(1) 암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았으나, 다른 디히드로피리딘계 약물에서는 동물실험에서 기형발생이 보고된 바 있다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.
(2) 암로디핀의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 따라서, 암로디핀을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다. 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다.
2) 로수바스타틴
임신 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서 로수바스타틴이 모유로 이행한다는 제한적인 데이터가 보고되었으며, 작용 기전상 영아에게 부작용이 발생할 잠재적인 위험이 있다.
3) 에제티미브
(1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다.
(2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배·태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day (총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫트 및 토끼에게 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).

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).
1) 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. 과량 투여 시의 처치
이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.
1) 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 10mg을 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. 암로디핀 과다 투여 시 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었다. 이는 지연 발생할 수 있으며(복용 24-48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(체액과부하 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있다.
2) 로수바스타틴
과량 투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보인다.
3) 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 고지혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

14. 전문가용 정보
1) 약리작용
(1) 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다.
(2) 로수바스타틴: HMG-CoA 환원효소 억제제로서, 콜레스테롤의 전구체인 메발로네이트의 합성을 억제한다.
(3) 에제티미브: 소장의 장세포(enterocytes)에 위치한 콜레스테롤 운반체인 NPC1L1(Niemann-Pick C1 Like 1 Protein) 차단하여 콜레스테롤 재흡수를 차단한다.
2) 약동학적 정보
(1) 이 약(암로디핀/로수바스타틴/에제티미브)과 기허가된 암로디핀 10mg과 에제티미브/로수바스타틴 10/20mg 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 1편 수행되었다. 총 60명의 건강한 성인에게 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 암로디핀 10mg과 에제티미브/로수바스타틴 10/20mg을 공복시 단회 교차 투여하였다(2X2 교차시험). 혈중 암로디핀, 로수바스타틴, 총 에제티미브의 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 약동학적 동등성 범위 내에 있었다.
(2) 암로디핀과 에제티미브/로수바스타틴의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학시험이 1편 수행되었다. 총 47명의 건강한 성인이 참여하였으며, 에제티미브/로수바스타틴 10/20mg, 암로디핀 10mg을 단독 또는 병용하여 반복 투여하였다 (단일순서군, 2기). 시험 결과 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.
(3) 이 약으로 수행된 시험은 아니지만, 로수바스타틴은 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 C_{max}중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.
3) 임상시험 정보
이 약(암로디핀/로수바스타틴/에제티미브)의 안전성과 유효성은 원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자를 대상으로 암로디핀과 에제티미브/로수바스타틴 복합제 병용투여 대비 또는 암로디핀 또는 에제티미브/로수바스타틴 복합제를 대조약으로 하는 1편의 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자들은 무작위배정 전에 4～6주간의 치료적 생활습관 교정기 및 휴약기를 가졌으며, 휴약기 이후, 좌위 수축기 및 이완기 혈압 및 LDL-C수치가 약물투여기준에 적합한 환자 163명이 시험군(암로디핀 10mg 및 에제티미브/로수바스타틴 10/20mg병용) 또는 대조군1(암로디핀 10mg) 또는 대조군2(에제티미브/로수바스타틴 10/20mg)에 무작위배정되어 8주간 임상시험용의약품을 투여받았다. 이 중 임상시험용의약품을 투여 받은 163명에 대해 안전성을 평가하고, 1회 이상 일차 유효성 평가변수의 측정이 이루어진 158명에 대해 유효성을 평가하였다. 공동 일차 유효성 평가변수로서 대조군1(암로디핀 투여군) 대비 시험군의 LDL-C 변화율(%)과 대조군2(에제티미브/로수바스타틴 투여군) 대비 시험군의 MSSBP 변화량을 평가하였다. 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 LDL-C 변화율(%) 및 MSSBP 변화량을 비교하였을 때, 시험군에서의 LDL-C 변화율(%) 및 MSSBP 변화량은 각각의 대조군 대비 우월함을 입증하였다(p〈0.0001).

〈표6〉 원발성 고콜레스테롤혈증을 동반한 본태성 고혈압 환자에서 암로디핀10mg 및 에제티미브/로수바스타틴10/20mg 병용과 암로디핀 투여 또는 에제티미브/로수바스타틴 투여간의 비교 연구 시 8주에서의 결과(FAS)

[기저치 대비 8주후 LDL-C 변화율(%)(FAS)]		
변화율(LS Mean±SD)	시험군[1)] (N=52)	대조군1[2)] (N=53)
	-62.25±2.84	5.14±2.76
군간변화율(LS mean) 차이 [95% 신뢰구간]	-67.39 [-74.38, -60.40]	
p-value	〈0.0001	
[기저치 대비 8주후 평균 MSSBP 변화량(mmHg)(FAS)]		
변화율(LS Mean±SD)	시험군[1)] (N=52)	대조군2[3)] (N=53)
	-23.06±1.65	-7.36±1.72
군간변화율(LS mean) 차이 [95% 신뢰구간]	-15.70 [-19.78, -11.62]	
p-value	〈0.0001	
[1)] 시험군 : 암로디핀 10mg 및 에제티미브/로수바스타틴 10/20mg 병용투여 [2)] 대조군1 : 암로디핀 10mg 및 에제티미브/로수바스타틴 10/20mg의 위약 병용투여 [3)] 대조군2 : 암로디핀 10mg의 위약 및 에제티미브/로수바스타틴 10/20mg 병용투여		

4) 독성시험 정보
각 단일제에 대하여 알려진 독성은 다음과 같다.
(1) 암로디핀
① 발암성
암로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/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^2기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).
② 돌연변이성
돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.
③ 수태능 이상
10mg/kg/day 용량까지의 암로디핀(mg/m^2기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg의 8배*)으로 처치한 랫드(교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.
* 환자의 체중 50kg 기준
(2) 로수바스타틴
랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.
(3) 에제티미브
① 발암성
랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.
② 변이원성
Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소핵시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.
③ 생식독성
암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1～30℃)

【포장단위】 30정/병, 100정/병

【제조자】 ㈜셀트리온제약 충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산단로 82

※ 부작용 보고 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)
※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.
※ 이 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결 기준에 따라 소비자의 정당한 피해는 보상받을 수 있습니다. 구입시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염, 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 이 첨부문서의 작성일자(2026년 4월 29일) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.gcbiopharma.com) 나 소비자 상담실(080-260-8232)로 문의하시기 바랍니다.

제조의뢰 및 판매자
GC 녹십자
(주)녹십자
충청북도 음성군 금왕읍 무극로65번길 26
TEL.031)260-9300 소비자상담실 TEL.080-260-8232
www.gcbiopharma.com

222696-1
설명-10-1214-1