

전문약물 10/10밀리그램
리토젯 정 10/20밀리그램
에제티미브/아토르바스타틴칼슘삼수화물 10/40밀리그램

리토젯 정 10/10 밀리그램 10/20 밀리그램 10/40 밀리그램

에제티미브/아토르바스타틴칼슘삼수화물

전문약물

[성분・함량] 이 약 1정 중 리토젯정10/10밀리그램

・유효성분：에제티미브(별규) 10 mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 10.86 mg(아토르바스타틴(으로 서 10 mg)
・참가제(동등유래성분)：유당수화물(간강한 소의 우유에서 유래)
・기타 첨가제：라우릴황산 나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이퀀세(03828796), 저자화노히드록시프로필셀룰로오스, 침강탄산칼슘, 크로스카멜로스나트륨, 포비돈, 폴리크로메이트80, 히드록시프로필셀룰로오스 리토젯정10/20밀리그램

・유효성분：에제티미브(별규) 10 mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 21.7 mg(아토르바스타틴(으로 서 20 mg)
・참가제(동등유래성분)：유당수화물(간강한 소의 우유에서 유래)
・기타 첨가제：라우릴황산 나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이퀀세(03828796), 저자화노히드록시프로필셀룰로오스, 침강탄산칼슘, 크로스카멜로스나트륨, 포비돈, 폴리크로메이트80, 히드록시프로필셀룰로오스 리토젯정10/40밀리그램

・유효성분：에제티미브(별규) 10 mg, 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) 43.4 mg(아토르바스타틴(으로 서 40 mg)
・참가제(동등유래성분)：유당수화물(간강한 소의 우유에서 유래)
・기타 첨가제：라우릴황산 나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이퀀세(03828796), 저자화노히드록시프로필셀룰로오스, 침강탄산칼슘, 크로스카멜로스나트륨, 포비돈, 폴리크로메이트80, 히드록시프로필셀룰로오스
[성 성] 흰색의 정형 평평한 둥근모양

[효능・효과]

완발성 고콜레스테롤혈증：완발성 고콜레스테롤혈증(이형전환 기아형 및 비기아형) 또는 혼합형 이상지질

혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(otal-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법

의 보조제로서 이 약물 투여한다.

동형접합 기아형 고콜레스테롤혈증(HoFH)：동형접합 기아형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료에, LDL-Apheresis)의 보조제로 서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다. 아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 유익성을 가진다는 것은 확립되지 않았다. 이 약은 이상지질혈증의 Fredrickson type I, III, IV 및 V 에 대해서는 연구되지 않았다. 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 재원을 회피하고 합성 사용하고, 식이 지방 및 다른 비지방화학적 조제에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다 (사망상의 의의)와) 중 'S' 6, 7번, 이상지질혈증 치료지침(NCCP ATP II Quidline 요약표)항 참조). 이 약 투여에 있어 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질 환, 만성 신장전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검 사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글 리세라이드 수치가 400 mg/dL 이상(4.5 mmol/L) 이상인 경우에는 초저산보리도 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해 야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저치료를 시작하는데 있어 이 측정값이 참고가 될 수 있다.

[용량・용법] 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다. 이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 클레 스타를 저하시킬 수 있으므로 해야 한다. 이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치 료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.

완발성 고콜레스테롤혈증：이 약의 용량범위는 1일 10/10 mg~10/80 mg이다. 초효율량으로 1일 10/10 mg 또는 10/20 mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤을 감소가 더 많이(55 % 이상) 요구되는 환자의 경우, 초 효율량으로 1일 10/40 mg이 권장된다. 이 약의 투여를 시작할 후 또는 용량을 적정한 후에는 2주 이상의 간 격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절한다.

동형접합 기아형 고콜레스테롤혈증：동형접합 기아형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40 mg 또는 10/80 mg이다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저 하치료와 병용하지 않는 경우 투여한다.

1. 경고
아토르바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈노에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 환문공용해야 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자는 환자는 환문공용 해에 의해 이차적으로 신부전을 일으킬 가능성이 발생될 수 있는 위험요소(예, 종종 근육 경직, 저혈압, 주요 의약품 사용, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작을 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적 으로 보류하거나 또는 중단해야 한다)5. 알발적 주의 참조)
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 심혈성 질환환 환자는 혈청 아미노전달효 소치가 원인병명으로 지속적으로 높은 증상을 수반 한 환자5, 알발적 주의 참조)
- 근질환 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부7, 임부 및 수유부에 대한 투여 참조)
- 글루카코르티코이드 및 피브린타노비르를 투여중인 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose maldabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자
- 중증증 또는 중증의 간기능 장애 환자
- 다음과 같은 근육병증/혈문근용해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
 - 신기능 손상 또는 신장애 병력
 - 갑상선기능저하증
 - 유전적인 근질환 병력 또는 가족력
 - 스타틴 계열 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
 - 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
 - 70세를 초과하는 고령자로 혈문근용해의 요인을 가진 경우
 - 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우
- 피브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자
- 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자같은 증후 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

4. 이상반응

이 약(에제티미브와 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 투여 기간의 중앙값은 12주였으며 628명의 환자(전환 병역: 만 10~86세, 여성: 59 %, 코카시안: 86 %, 흑인: 6 %, 히스패닉: 5 %, 아시아인: 3 %) 중 이상반응으로 투약을 중단한 환자는 이 약 투여군에서 6 %, 위약 투여군에서 5 %였다. 위약군보다 이 약 투여군에서 높은 비율로 발생하여 약물 투여 중단의 원인이 된 가장 흔한 이상반응은 다음과 같다.

・근육통(0.8 %)
・복통(0.8 %)
・간 효소 상승(0.8 %) 이 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 이상반응(발생률이 2 % 이상이며 위약군보다 이 약 투여군에서 높 은 비율로 발생)은 ALT 증가(5 %), AST 증가(4 %), 근육계통 통증(4 %)이었다. 다음 표는 위약 대조 임상시험에서 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자(255명의 2 % 이상에서 보 고되고 위약군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생 빈도를 요약한 것이다).
<표 1> 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자의 2 % 이상에서 보고되고 위약군보다 높은 비율로 발 생한 이상반응

신체기관별 이상반응	위약군 (%，n=60)	에제티미브 10mg (%，n=65)	아토르바스타틴* (%，n=246)	이 약 (%，n=255)
신경계 장애				
어지러움	0	6	(1	2
호흡기, 흉부 및 종격동 장애				
기침	0	3	(1	2
위장관계 장애				
복통	2	2	4	3
구역	0	2	5	4
근골격계 및 결합 조직 장애				
관절통	0	5	6	3
근력 약화	0	2	0	2
근골격계 통증	3	8	5	4
대사 및 영양장애 장애				
고칼륨혈증	0	0	(1	2
감염 및 침습				
기관지염	0	2	2	2
부비감염	0	3	2	2
혈관계 장애				
홍조	0	0	(1	2
검사				
ALT 증가	0	0	2	5
AST 증가	0	0	(1	4

* 이 약의 주성분을 병용 투여한 위약 대조 임상시험

1도트 용량

12주 임상시험을 완료한 후, 적합한 환자들에 대해 추가로 49주간 이 약의 주성분인 에제티미브와 이토르 바스타틴을 병용투여(10/10 ~ 10/80 mg)하나 아토르바스타틴(10~80 mg)을 투여하였다. 에제티미브와 아토르바스타틴의 장기간 병용 투여 시 전반적인 안전성 양상은 아토르바스타틴 단일 투여 와 유사하였다.

(대상성에 따른 국내 시판 후 조사 결과)

국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 643명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.98%(77/643)명, 총 130건으로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열되었다.

발현빈도	기대계	중대한 약물이상반응 1.56%(10/643명, 12건)	예상하지 못한 약물이상반응 1.87%(12/643명, 15건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	신경계 장애	두개 내 동맥류	두개 내 동맥류, 하지불안증후군
	진신 장애	우울증	-
	감염 및 침습	모세기관지염, 치아농양, 전정 신경염	치아 농양, 전정 신경염

	심장 장애	서맥	서맥
	혈관 장애	-	저혈압
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	-
	전신 장애	탈장	탈장
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	대사 및 영양장애 장애	고칼륨혈증	비타민D결핍
	위장관 장애	-	우울증, 심이치장염증, 심이치장염
	간기능 장애	황달	-
	생식기 및 유방 장애	발기 기능 장애	유방 종괴
	피부 및 피하조직 장애	피부 종괴	감염 손발톱, 피부 종괴
	신생물	-	갑상선 선종

아래에 명시된 정보는 아토르바스타틴 및 에제티미브 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 아토르바스타틴에서 수집된 정보

- 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 투여기간의 중앙값은 53주였으며 16,068명의 환자(아 토르바스타틴 투여군 8,759명 대 위약 투여군 7,311명) 중 인과관계와 상관없이 이상반응으로 인하여 약물 투약을 중단한 비율은 아토르바스타틴 투여군에서 5.2 %, 위약 투여군에서 4.0 %였다.
- 임상시험 및 시판후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현빈도 는 다음과 같다：
・매우 자주≥ 1/10, 자주≥ 1/100, (1/10, 때때로≥ 1/1,000, (1/100), 드물게≥ 1/10,000, (1/1,000), 매우 드물게(1/10,000)
(1) 전신：때때로 무력감, 근대감, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열
(2) 감염：자주 코인두염
(3) 대사계：자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
(4) 소화기계：자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 핵자염
(5) 호흡기계：자주 인두후 두통, 코피
(6) 장계：때때로 불규칙, 역동
(7) 신경계：자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경병증
(8) 근골격계 및 결합조직：자주 근육통, 관절통, 사지통, 근골격계 통증, 근육경련, 관절증상, 등통증, 때때로 근육통, 근육마비, 파열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 혈문근공해, 혈중농도, 근육마비, 위· 소화기장애, 연하곤란, 흑변, 치은출혈, 이명우울증에 유의 하는 통증)
(9) 혈액 및 림프계：드물게 혈소판감소증
(10) 면역계：자주 알러지성 피부염, 매우 드물게 아나필락시스
(11) 간기능계：때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간염
(12) 눈：때때로 시야흐림, 드물게 시각장애
(13) 귀：때때로 이명, 매우 드물게 청각이상
(14) 피부 및 부속기：때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 혈관신성 부종, 다형홍반 을 포함한 물집피부염, 피부접촉만중후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사증후(에릭센증후군)
(15) 생식기계：매우 드물게 여성형 유방
(16) 검사：자주 21번 염색 이상, 혈중 크레아티닌아제 증가, 때때로 요중 백혈구 양성
- 아토르바스타틴에 대한 위약대조 임상시험 중 다음과 같은 이상반응이 나타났다. 아래에 기술 된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
(1) 정신장애：약증
(2) 눈：시야 흐림
(3) 귀：이명
(4) 소화기계：구토, 복부 이상, 간헐, 핵자염, 담즙돌음, 담즙돌체성혈합, 간기능 검사치 이상(혈청 ALT 수치의 증가), 위장염, 장염, 입안진주, 지장증상, 식도염, 트림, 구강염증, 구내염, 담낭 돌, 구역질, 위· 소화기장애, 연하곤란, 흑변, 치은출혈, 이명우울증에 유의 하는 통증)
(5) 호흡기계：기관지염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
(6) 신경계：지각이상(지각이상), 말초신경병증, 한기증, 경민감반응, 졸음, 변명증, 비정상근, 성욕감 소, 감각정반증, 운동완조실조, 사정, 안면마비, 과민증, 우울증, 긴장형
(7) 근골격계 및 결합조직：근육경직, 근육마비, 근육, 근질환, 관절염, 정맥마비, 건혈막염, 근무력증, 목근통증, 간근육, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승
(8) 피부 및 부속기：가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부부진, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 피부 부종
(9) 노생식기계：발기불능, 오로감염, 빈발, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유 방선염, 질염증, 발반반, 유방비대, 자궁근육 부전비, 신장염, 요실금, 요저류, 골반보, 비정상 사정, 자궁출혈, 척색보
(10) 대사 및 영양장애：저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
(11) 전신이상 및 투여부위 이상：관대감, 맥관신경성 부종, 홍통, 혈상증, 인면부종, 열, 결핵감각, 전 신이상
(12) 특수감각：악시, 이명, 안구건조, 굴절이상, 안축통, 청각상실, 녹내장, 청각각, 미각상실, 미각도착
(13) 혈액 및 림프계：혈소판감소증, 백혈구감소, 빈발
(14) 내분비계：타이로스테로 저하, 코리네스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
(15) 신장：갈륨상승, BUN상승
(16) 기타：뇌경색, 심계항진, 빈맥
(17) 검사：소변 중 백혈구 양성
- 혈청 크레아티닌기아제 수채정성범위의 3배 이상의 증가를 보인 경우는 임상연구에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생했던 비하여 아토르바스타틴은 2.6 % 발생하였다. 정성치 상범범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이 환자는 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 식각증상을 보였다.
- 국내에서 시판후 현상문과 관련한 살한 사망성적 조사결과는 다음과 같다.
(1) 일반사망성상치：11,535명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과 관계와 상관없이 1.78 %/205명(11,535례로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았 던 새로운 이상반응으로 과중상지정형증 7례, 연한증 4례, 비단핵질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 치은피부염 1개가 보고되었다.
(2) 장기사망성상치：12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시판후 정기조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.70 %/97명(2,625례로 보고되었다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 연한증, 자체문증, 비단핵 질소증가 각각 1례씩 보고되었다.

- 일본 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
(1) 정신신경계：수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
(2) 호흡기계：특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
(3) 비노생식기계：성적 기능상실
(4) 내분비계：당뇨병, 빈도는 위험단위 초과여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI30 kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
(5) 스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인정장애가 드물게 보고되었다. (예, 기역결핵염, 간염증, 기억상 실증, 기악결핵, 혼동) 이러한 인정장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 것들은 은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용동안 후 기역적이며, 증상발생 시정(일~수 년) 및 증상개 선(주간~13주)은 편치가 되었다.
(6) 스타틴계열 약물 투여와 관련하여 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 약화가 보고되었 다.(3 건 환자에는 신중히 투여할 것' 및 5 알발적 주의 2) 종종 근육 무력증/안근 무력증' 항 참조).
- 국내 제1상적 유해사례 보고자료(1989~2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이러한 관 해당성분과 다른 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- AST증가
○ 에제티미브에서 수집된 정보
임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험(혈당투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 이 약은 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 이상반응 이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 2>에 나타내었다.
<표 2> 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2 % 이상에서 보고되었던 위약군에서 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

6) 국내 제1상적 유해사례 보고자료(1989~2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이러한 관 해당성분과 다른 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

신체기관별 이상반응	위약액 (%，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		
바이러스성	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6
근-골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3
* <표 3>에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.		

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

- 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 억 제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제 를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 이미 도비(요소 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 발현율보 다 높은 비율로 보고되었던 이상반응은 <표 3>에 나타내었다.

<표 3>) 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2 % 이상에서 보고 되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%，n=259)	에제티미브 10 mg (%，n=262)	스타틴계 약물* (%，n=936)	에제티미브+스타틴계 약물 (%，n=925)
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
소화기계				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
감염				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근-골격계				
관절통	2.3	3.8	4.3	3.4
요통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5
* HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브를 투여한 5개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다. ** 스타틴계 약물+도트 HMG-CoA 환원효소 억제제와 도트 병용				

- 페노피brate이트와의 병용투여
다기관 이중맹검 위약대조 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합 형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여 군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노산이요소와 임상적으로 중요한 생화학적 상한 치의 3배 이상, 지속적인 발생률(95 % 이은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피brate이트 단독투여 군에서 4.5 %/1.9, 8.8), 에제티미브와 페노피brate이트의 병용투여군에서 2.7 %/1.2, 5.4였다. 담낭결 제술의 발생률은 페노피brate이트 단독 투여군일 때 0.6 % (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피brate 이트 병용투여군일 때 1.7 %/0.6, 4.0)였다. 이 시험의 7차 투여군에서, 크레아티닌포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.
- 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 도는 에제티미브 와 페노피brate이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련된후 혼합계 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 페노피brate이트 병용투여군：복통

- 시판 후 이상반응
다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.
아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티닌포 스포키나제치의 상승, 근육병증/혈문근공해5, 알발적 주의항 참조), 긴 아미노산이요소 수치지 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 핵자염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담약증, 담낭염
6) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 2.77 %/257명(3,536명, 422건으로 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0 % 이 상) 유해사례는 피로로 1.05 %/37명(3,536명, 37건)이었다.
이 약과 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 설사 가 0.17 %/6명(3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14 %/5명(3,536명, 5건), 구역이 0.11 %/4 명(3,536명, 4건)순으로 나타났다. 그 밖에 0.1 % 미만으로 보고된 약물유해반응을 다음과 분류하 면 다음과 같다.
- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신경계: 두통, 뇌도병성신경병증, 떨림
- 소화기계: 소화불, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류 성 질환, 하정환
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 흉조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비장비대
- 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비노생기: 신부전 (신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상상치: 혈중 크레아티닌 증가, 혈당상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

5. 알발적 주의

- 근육병증/혈문근공해
근육병증/혈문근공해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자5, 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조) 의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료 의 유해성은 위약상과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.
격발한 운동 중 또는 피로한 상태에서 CPK 수치가 가장 높을 것으로 기대되는 경우에는 CPK 수치 해사이 어려우므로 CPK를 측정하지 않는다. CPK 수치가 7기차에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하 게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 다음 시도를 다시 측정해야 한다.
5~7일 후에도 CPK 수치가 7기차에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약 으로 치료를 시작해서는 안된다.
이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 권 데 혹은 열을 동반한 근육통, 고강된 근육약이 나타나거나 이 약 투여중지 후에도 지속되는 경 우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현재까지 증가하지않은정상상한치의 5배 초과 이 약의 투여 를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하더라도 종종 증상이 중증이고 이상의 발현없이 초래된다면 이 약의 투여를 중단해야한다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재투여하거나 또는 다른 스타틴 유해투여를 투여하는 경우, 환자를 면회하 모니터링 하에서 최하 용 량으로 투여한다.

HIV 단백질핵호소 억제제(넬비비르), C형 간염 단백질핵호소 억제제(소피부비르)	이 약 투여량인 1일 10/40 mg을 초과하지 않는다.
* 이 약과 병용 투여 시 주의해야 하며 최미용량으로 투여해야 한다.	

아토르바스타틴과 콜키신 병용투여 시 황문근용해를 포함한 근육병증의 사례가 보고되었다. 따라서 이 약과 콜키신을 병용 처방 시 주의해야 한다. 담도마비인과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하였을 때 근육병증 및/또는 황문근용해가 보고되었다. 담도마비인과 HMG-CoA 환원효소 억제제 각각 단독 투여 시 근육병증 및/또는 황문근용해가 발생할 수 있으므로 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다. 담도마비인을 투여 중인 환자에서 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려해야 한다 (6. 상호작용 항 참조). 근육의 심각한 근육병증을 나타내는 환자는 주로 황문근용해에 의해 1차적으로 신부전이 발생할 수 있는 위험요소(예: 중증 급성 간염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 차가, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.

○ 에제티미브 근육적 위험성은 고콜랑 스타틴과의 병용투여, 고령자(연 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장 장애, 투여하는 스타틴의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다. 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 황문근용해가 보고되었다. 황문근용해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 차아제인 스타틴을 복용하고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 투여 시에도 황문근용해가 보고되었고 에제티미브와 피브라트산 유도체와 같은 황문근용해의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용 투여 시에도 황문근용해가 보고되었다.

이 약과 페노피brate이 병용투여 시 근육병증이 진단되자 의심되는 경우 즉시 이 약과 페노피브레이트의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

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

3) 간 효소 이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나 는 환자의 경우, 2/1개 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미네라제 상승한 환자의 경우, 이상 증상이 계속될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미네라제 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다. 아토르바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용한 환자에서 시판 후 조사 결과, 저혈청 그리고 비정형적 간부전이 드물게 보고되었다.

이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달 이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 재투여하지 않는다.

이 약을 알콜을 과다 복용 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 황성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 황열 트랜스아미네라제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조)

○ 아토르바스타틴 다른 질환자와 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 연관되어 있다. 임상시험에서 아토르바스타틴을 투여 받는 환자의 0.7 %에서 황열 이미노이호스의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상인 경우)가 2배 이상 발생이 발생하였다. 이러한 이상 증상은 아토르바스타틴 10, 20, 40, 80 mg에서 각각 0.2, 0.6, 2.3 % 발생하였다.

아토르바스타틴 투여 후 간기능 이상, 황열, 전적성 간염, 간염 등의 이상반응이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지해야 한다. 또한 장기적으로 검사를 실시 하는 등 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우에는도 투여를 중지하고 적절히 처치를 한다.

○ 에제티미브 대조임상시험에서 간 이미노전리호소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발현률은 에제티미브(0.5 %)과 위약군(0.3 %)에서 조사되었다. 에제티미브와 아토르바스타틴의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 이미노전리호소 수치의 연속 적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발현률은 에제티미브와 아토르바스타틴 병용 투여군에서 0.6 %였다. 이러한 이미노전리호소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 술을정 장폐와 관련이 없었고도 투여를 중단한 후 또는 투여 차아제인 지스타토 회복되었다.

4) 내분비계 기능 아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제를 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여를 위한 혈당상 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상쇄한다.

5) 최근 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작(TIA)을 경험한 환자에서의 사용 관상동맥 질환환자의 병력은 오히려 나이 6개월 이내에 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731 명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg 또는 위약을 투여한 임상시험(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARC)에 대한 임상시험 후 분석(시 - hoc analysis)에서 아토르바스타틴 80 mg 투여군은 위약군과 비교하여 출혈성 뇌졸중의 발생률이 높았 다(아토르바스타틴 투여군 55명(2.3 %) 대 위약군 33명(1.4 %)). 특히 임상시험 시작 당시 이미 출혈 성 뇌졸중 또는 열광 관상동맥을 경험한 환자에서 위험성이 증가하였다. 이러한 환자에서 아토르바스타틴 80 mg의 위험성 및 유익성의 균형을 확실하지 않으므로 이 약 투여 시작 전에 출혈성 뇌졸중의 전적적 위험성을 주의 깊게 고려해야 한다.

6) 간질환 폐질환 일과 스타틴계열 약물에서 특히 장기 투여 시 간질환 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상은 호흡곤란, 비정상성 기침 및 일반적인 경도의 악화피로, 체중감소 및 발열 가 포함될 수 있다. 환자가 간질환 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴 치료를 중단해야 한다.

7) 당뇨 스타틴이 혈당 노반병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 있는 과 혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴의 혈당성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상쇄하므로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BM)30 kg/m², HbA1c>7.5% 상승, 고혈압/들은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

8) 간염 아토르바스타틴 투여 후 전적성 간염 등의 간염이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 이 발현하는 경우에는 투여를 중지하고 의사와 상담해야 한다. 9) 파파발리(항중금속)스트린트스-존스 증후군), 독성피피괴음(리얼증후군), 다형홍반 아토르바스타틴을 투여한 환자에서 파파발리(항중금속)스트린트스-존스 증후군), 독성피피괴음(재제) 일증후군), 다형홍반 등의 피부 증상 발현이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

10) 다른 약물과의 병용투여

- 다른 약물과 의 병용투여
(1) 항응고제 : 외과비, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루비디온을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에서 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유효하게 변하지 않음을 확인하여야 한다. 안정된 프로트롬빈시간이 확립되면 투 기적으로 모니터링할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과 검사를 반복해야 한다.
- 피브레이트계 약물: 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석증을 유발 할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담낭 조사를 실시해야하여 자질 제거의 대외 요법이 고려되어야 한다.
- 보세페파르토: 아토르바스타틴은 보세페파르토의 병용 투여 시 노출이 증가한다. 이 약과 보세페파르트의 병용투여가 필요한 경우, 이 약은 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링해야 1일 10/40 mg을 초과하지 않고 적절한 임상적 용량을 투여하는 용량으로 적정해야 한다.
- 담즙산 결합 수치: 이 약은 담즙산 결합수치 투여 2시간 이전 또는 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.
- 이 약과 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 주의를 기울여야 하며 사이클로스포린의 혈중 농도를 모니터링 해야 한다.

1) 가임여성 가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다. 2) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없다. 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 6. 상호작용 이 약의 주성분인 아토르바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 이 약의 주성분인 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되어 간 흡수 억제수송체인 OATP1B와 같은 수송체 단백질의 기질이다. 그러므로 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제 또는 수송체 단백질 억제제 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도 및 근육병증의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 피브라트산 유도체 또는 에제티미브와 같이 근육병증을 유발할 수 있는 약과 병용 투여하는 경우에는 이러한 위험이 증가할 수 있다.

2) 다른 약물들과 아토르바스타틴/에제티미브 복합제와의 약동상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아토르바스타틴과 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다. ○ 아토르바스타틴

- 강력한 CYP3A4 억제제 : 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 중증은 CYP3A4에 대한 효과의 변동성에 의존한다. 1) 에트리코스타틴, 클로트리마졸마신 : 건강한 성인 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에트리코스타틴(1일 500 mg) 또는 클로트리모아지신(2일 1회 1일 500 mg)을 병용 투여한 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 에트리코스타틴 또는 클로트리모아지신을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.
- 단백핵호소 억제제와의 병용: C형 간염 단백질핵호소 억제제인 텔라피프레비 뿐만 아니라 몇 몇 HIV 단백질핵호소 억제제와 아토르바스타틴 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC는 단독투여와 비교하여 현저하게 증가하였다. 그러므로 HIV 단백질핵호소 억제제인 디프라비비르와 리토 나비르 병용요법 또는 C형 간염 단백질핵호소 억제제인 엘라피프레비를 투여하는 환자에게 아 토르바스타틴과의 병용은 피해야 한다.
- HIV 단백질핵호소 억제제인 로피나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에게 아토르바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 단백질핵호소 억제제인 시쿠비나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스포나비르, 또는 보세프라테르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 20 mg을 초과해서는 안되며 주의해서 투여해야 한다.
- HIV 단백질핵호소 억제제인 넬비비르를 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 40 mg으로 제한되고 최소 필요 용량인 임상용량이 사용된다. C형 간염 단백질핵호소 억제제인 보세페파르트 800 mg, 1일 3회와 아토르바스타틴 40 mg, 1일 1회를 병용 투여한 시 아토르바스타틴 AUC, Cmax가 각각 23.0배, 2.6배 증가하였다. 보 세페파르트를 투여하는 환자에서는 아토르바스타틴 용량(1일 1회 20 mg)을 초과해서는 안된다.
- (3) 이트라코azole : 아토르바스타틴 40 mg과 이트라코azole 200 mg 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC가 현저하게 증가하였다. 그러므로 이트라코azole을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의해야 한다.

- 아토르바스타틴은 P-글리코단백질의 기질임으로 P-글리코단백제의 억제제(예, 사이클로스포린)와 병용투여 시 아토르바스타틴의 생체 이용률을 증가시켜 고혈압과 같은 이상반응의 위험성을 증가시킨다.
- 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로리드계 항생제 및 아졸계 항진균제)와 투여할 경우, 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.
- 리피라피트 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시(예, 에비루메트, 리 피라피트) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리피라피트의 이중 상호작용의 기전 때문 에CYP3A4 유도 제 및 간 흡수 억제수송체인 OATP1B 억제제) 아토르바스타틴과 리피라피스를 병용 투여하는 경우, 동시에 투여하는 것이 권장되고 리피라피트 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소한다. 이들의 병용투여가 불가피한 경우에는 환자의 유증상에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.
- 아토르바스타틴과 혈압강화제 또는 혈당강화제 또는 대조군에 대해 대조예를 병용한 임상연구에서

임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이한 제제와의 상호작용에 대 해 연구된 것은 아니다.

- 억제수송체 억제제 : 아토르바스타틴과 그 대사체는 OATP1B 수송체의 기질이다. OATP1B 억제제(예, 사이클로스포린)는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg의 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아 토르바스타틴과 사이클로스포린 병용투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.
- 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제(예, 엘바시비르, 그라조파베리드)와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증을 증가시킬 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 아토르바스타틴을 엘바시비르 및 그라조파베리드와 병용 투여 하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 19배까지 증가한다. 따라서 엘바시비르 또는 그라조파리 드와 합용투여를 이 약과 함께 투여받는 환자의 경우, 이 약의 용량은 1일 10/20 mg을 초과해서는 안 된다. (5. 일반적 주의, 1) 근육병증/황문근용해 항 참조)
- 디극산 : 아토르바스타틴 10 mg과 디극산을 수회 용량 병용투여 시 항정성체의 혈장 디극산의 농 도는 영향을 받지 않는다. 그러나 아토르바스타틴 80 mg과 디극산을 수회 용량 병용투여 시 항정 상태의 혈장 디극산의 농도는 약 20 % 정도 증가하였다. 디극산을 투여하는 환자의 경우 적절히 모니터링해야 한다.
- 경구피임제 : 노르에티드레온 및 에티날레스트라디올을 함유하는 경구피임제와 아토르바스타틴 병용투여 시 노르에티드레온 및 에티날레스트라디올의 AUC가 각각 약 30 %, 20 %씩 증가하였다. 따라서 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 경구피임제 선택 시 이를 고려해야 한다.
- 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 %정도 낮아졌다. 그 러나 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 단독으로 투여하는 경우보다 병용투여하는 경우 LDL-콜레 스타테를 저하하는는 증가하였다.
- 제산제 : 아토르바스타틴과 수산화마그네슘 그리고 수산화알루미늄을 함유하는 경구용 제산제(antacid) 한약제과 병용투여 시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.
- 외과비 : 아토르바스타틴과 외과비파괴의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상으로 구 유익한 상호작용은 없었다.
- 전신마취 : 아토르바스타틴과 안도미핀의 수회 용량 병용투여는 안도미핀의 청소율을 거의 영향 을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대 되지 않는다.
- 제제티단 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.
- 아지트로마이신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 아지트로마이신(1일 500 mg)의 병용투여 는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.
- 외과비 : 건강한 자원에서 대한 약용-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 알로디 핀 10 mg 병용투여 시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.
- 테르페나민 : 아토르바스타틴과 테르페나민의 병용투여 시 테르페나민의 약물동태에 임상적으로 유익한 영향이 없었다.
- 딜티아제 : 아토르바스타틴(40 mg)과 딜티아제(240 mg) 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 더 높게 나타났다.
- 자용수지 : 자용수지는 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 자용수스 선택량이 지나질 경우하루 12 L(0.1%) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.
- 퓨마르산 : 비록 테르페나스트린과 퓨마르산과의 약동상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물은 병용투여한 시판 후 경험적 황문근용해와 같은 중증의 근육악이 보고되었 다. 이런 환자는 면밀히 모니터링하여야 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.
- 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가될 수 있으므로 아토르바스타틴 의 강량을 고려해야 한다.
- 중금속 : 비록 아토르바스타틴과 콜키신의 약동상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 황문 근용해를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키신과의 병용투여에서 보고되었다.
- 에제티미브와 콜키신을 같이 처방하는 경우, 즉시 요구된다.
- 점비보리질 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 점비보리질을 병용투여 시 근육병증/황문근용해의 위 험이 증가되므로 점비보리질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.
- 피브레이트계 약물 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 피브레이트계 약물을 병용투여하는 경우, 근 육병증의 위험이 증가된다고 알려졌다. 따라서 아토르바스타틴과 피브레이트계 약을 병용투여 시 주의해야 한다.
- 담파스타민 : 담파스타민과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 시 근육병증 및 또는 황문 근용해의 위험이 증가될 수 있다(5. 일반적 주의, 1) 근육병증/황문근용해 항 참조)

○ 에제티미브 1) 콜레스테라산 에제티미브와 콜레스테라틴의 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55 % 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라틴과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합효과가 감소할 수 있다. 2) 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성유�효성을 평가하였다. 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용여는 연구되지 않았다. 피브레이트 계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석 증 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전신성시험에서 담낭수축의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전신성 결과와 사람의 과 관련은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브라이트계 약물(페노피브라이트는 제외)의 병용 투여는 담석을 감소시킬 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
- 점비보리질과 약동학 시험에서 에제티미브와 점비보리질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 점비보리 병용투여는 아직 없다.
- 페노피브라이트: 에제티미브와 페노피브라이트를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사하여 이와 다른 질환자 대조를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페 노피브라이트 병용투여 후 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않 이다.

- HMG-CoA 환원효소 억제제: 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유익한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스) 50 mL/min)을 지닌 신장기능 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150 mg)과 에제티미브를 병용투여하였 을 때 각각의 과제(크레아티닌=7)와 비제(예 총 에제티미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(혈 액 2시간-79배)와 3.4배(혈액 3.0~4.4배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 기능을 받은 중 증 신장애 환자(크레아티닌클리어스=13.2 mL/min/1.73 m²)에게서 사이클로스포린 50 여러 약 물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자원을 대상으로 한 2주(기 고차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20 mg을 1회 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100 mg을 2회 투여하였을 때 대조군과 비제에서 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100 mg을 단독으로 2회 투여했을 때에 비교해 평균 15 % 증가하였지만 100 mL 감소~15 % 증가). 항응고제: 에제티미브와 외과비, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루비디온 병용투여 시, INR을 적 절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 외과비과 에제티 미브(1일 10 mg)의 병용투여에 의해 외과비의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간(예는 유 의한 영향이 없었다. 시판 후 에제티미브와 외과비 간에 플루비디온을 병용 투여한 환자에서 가서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 자질저하제 투여를 중지해도 생활성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소 시도, 세포막 합성 등의 대발달에 필수적인 성분이다. 아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소억제제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤을 생합성경로 의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 일부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안된다. 임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환 자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성에게는 임신 가능성이 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 자해하도록 임상용 유익성이 없다는 점을 알 려준 후에만 투여한다.
- 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성 이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상쇄하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

○ 아토르바스타틴 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여 금지이다. 그러므로 가임여성은 적절한 피임방법을 강구해야 한다. 아토르바스타틴은 임신할 가능성이 없는 경우와 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려준 후에만 가임 여성의 여성에게 투여할 수 있다. 아토르바스타틴의 사용 중에는 임신이 확인되면 즉시 임신 종료 또는 분만지에 대해 서는 알려지지 않은 수유 중인 유아가 이상반응이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해서는 안 된다.

○ 에제티미브

- 에제티미브를 임부에 투여한 임상 자료는 없다. 에제티미브로 인한 잠재적 유익성의 유이에 대한 잠재적 위험성을 상쇄할 때에 한하여 임부에만 사용해야 한다.
- 가임여성기의 컷트 및 토피를 대상으로 한 경구 배 - 배자 발사시험의 시험 용량(250, 500, 1000 mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000 mg/kg/day(총 에 제티미브의 AUC=24hr에 근사하였을 때 1일 10 mg을 투여 시 사람에게 대한 노출의 10배를 투여한 동물에서 알려진 최대 글리코시데를 증가시켰을 경우 중상부 불화반응, 뇌졸 중)시 발 한 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC=24hr에 근사하였 을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 15배를 투여한 동물에서 뇌졸 중 증가현상이 관찰되었다. 임신한 컷트 및 토피에 대한 반복투여하를 해 에제티미브는 태반을 통과한다.
- 오전 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 테라피프레비드 는 일부 및 수유부에 대한 투여가 금지되 어 있다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피 브라이트와 함께 투여할 때에는 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브라이트의 재 분할양사를 참조한다.
- 가임여성기의 컷트 및 토피를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약 물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생기는 이상이 나타났다.
- 중금속(혈액시험에서 에제티미브는 유증으로 분비되었다). 컷트를 대상으로 한 실험에서 수유 중 인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 대개 혈청에서 관찰되는 것의 절반에 이르렀다. 에제 티미브가 사람의 오유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에제티미브로 인한 잠재 적 유익성이 유이에 대한 잠재적 위험성을 상쇄하지 않는 한 에제티미브를 수유부에게 투여해 서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여 이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다. 9. 고령자에 대한 투여 고령한 65세 이상에서 근육병증이 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

- 간장애 환자에 대한 투여 활동성 간질환 또는 간 이미노전리호소 수치가 현범범영으로 지속적으로는 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 5. 일반적 주의 참조). 아토르바스타틴 아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B환자)의 경우 현저하게(Cmax가 약 16배, AUC가 약 11배) 증가하였다.
- 신장장애 환자에 대한 투여 신장애에 대한 병력은 황문근용해 발병의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀 한 모니터링이 도움이 될 수 있다(5. 일반적 주의 참조).
- 에제티미브 중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌클리어런스 ≤ 30 mL/min/1.73m²)에게 에제티미브 10 mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=3)와 비제(예 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배) 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절을 필요하지 않다.
2. 과량투여시 조치

이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절 한 지지요법을 실시한다. 또한 2/1개 검사를 실시할 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

- 아토르바스타틴 아토르바스타틴은 광범위한 혈청반응 결합을 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유 의하게 증가시키지 않는다.
- 에제티미브 1) 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여에서는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
- 2) 임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에제티미브를 18명의 완병성 이상지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성 은 일반적으로 우수하였다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주 의한다.

14. 의약품동등성시험 정보

가. 시험의 진도정정성10/40일리그램[진양제약]과 대조약 아토정정10/40일리그램[한국엘메스디(유)]를 2x2 교차시험으로 각 12명 건강한 성인에게 공복시 2회 경구투여하여 62명의 혈중 아토르바 스타틴 및 총 에제티미브를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC,Cmax)를 로그변환하여 통계 처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이므로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다. (아토르바스타틴)

90 % 신뢰구간*	log 0.9325 기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	0.9027 ~ 1.1696	-	-
------------	--	--------------------	---	---

(AUC, C_{max}, t_{1/2}: 평균값 ± 표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n=62)

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
t_{1/2}: 최고혈중농도 도달시간
T_{max}: 말단 소실 반감기
비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90 % 신뢰구간

AUC: 투약시간당면 최고혈중농도
정정시간 1/7까지의 혈중농도-시간곡선면적적 C_{max}:최고혈중농도
T_{max}:최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}:말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90 %신뢰구간

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적	
AUC_{0-24}	최고혈중농도
C_{max}	최고혈중농도 도달시간
T_{max}	말단 소실 반감기
$t_{1/2}$	비교평가항목을 로그변환한 평균치 차의 90 %신뢰구간

AUC: 투약시간당면 최고혈중농도
정정시간 1/7까지의 혈중농도-시간곡선면적적 C_{max}:최고혈중농도
T_{max}:최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}:말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90 %신뢰구간

나. 의약품동등성시험간조 제2조항에 따라, 시험의 진도정정10/20일리그램[진양제약] 및 진도정 정10/0일리그램[진양제약]은 대조약 진도정정10/40일리그램[진양제약]과의 비교용량시험자 로를 제출하였으며, 대조약과 용량유량이 동등하였다. 이에 따라 해당 치료로서 생물학적 동등성 을 입증하였다.

주. 이 약은 진양제약의 진도정정10/40일리그램, 진도정정10/20일리그램 및 진도정정10/0일리그램 과 동일한 효력을 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 진양제약에서 위해 제조하였음

15. 기타

- 아토르바스타틴 1) 발암성, 변이성, 수태능 : 아토르바스타틴은 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 인체의 최고용량 (80 mg/day)의 63배 용량, 즉 AUC 수치 0~24를 기준으로 8~16배 고용량을 사용한 컷트 실험에 서 발암성이 없었다. kg당 mg으로 환산한 체중기준으로 인체에서 최고용량보다 25배 높은 용량 을 투여한 2년간의 마우스 시험 결과는 최고용량 사용군에서 6~11배 증가포종, 암컷은 간세포 암의 발생률이 증가하였다. 전신노출은 AUC=0-24 에 기준 6~6.7배 증가하였다. 이 계열의 화학적으 유사한 모든 다른 약물은 마우스 및 랫트에 kg당 mg으로 환산한 체중 기준으로 해당 임상최고간 중용량의 12~25 배 배반복에서 중량을 유발하였다. 4층치 시험과도 실험 및 종의 인체내 시 험에서 이 약은 대조군에 비해 발암성이 관찰되었기 가능성을 유발하였다. 아토르바스타틴 은 Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 이용한 Ames test 및 Chinese 헥스테 페세포 를 이용한 시험관내 HGPRT forward mutation assay에서 음성이었다. 아토르바스타틴은 인간내 Chinese 헥스테 페세포시험에서 양성체 이상을 유익적으로 증가시키지 않았고, 생체내 마우스 수 측 실험에서 음성이었다. 아토르바스타틴을 투여 하 175 mg/kg/day까지 투여한 수컷 흰색 혹은 회 고 225 mg/kg/day까지 투여한 암컷 랫트에서 수태능 혹은 생식능에 부정적인 영향은 없었다. 이 용 량은 kg당 mg으로 환산한 인체사용 최고간중용량의 100~140배 용량이었다. 수컷 랫트에 대한 생 식독성실험에서 11주 동안 10 mg/kg/day 투여 시 정자수 감소, 정자운동성 감소 및 정자이형이 증가되었다. 10, 40, 120 mg/kg 용량의 아토르바스타틴을 2년간 개에 투여 시 정자 혹은 정자 파 리티, 생식 기관의 조직병변에 부정적인 영향은 없었다.
- 2) 중추신경계 독성 : 이 계열의 화학적으로 유사한 약물(인체최대투여용량의 약 3