

크로우젠 정 10/5mg 10/10mg 10/20mg

에제티미브/로수바스타틴칼슘

전문 의약품

<div> <div>[성분·함량] 이 약 1 정 중 크로우젠정10/5mg</div> <div> <div>·유효성분: 에제티미브(별구)..... 10 mg</div> <div>로수바스타틴칼슘(별구)..... 5.2 mg (로수바스타틴으로서 5 mg)</div> </div> </div> <div> <div>·참가제(동등유래성분): 유당수화물(건강한 소의 우유에서 유래)</div> <div>·기타 첨가제: 미결장셀룰로오스, 부틸하이드록시아니솔, 스테아르산디그네소, 오피라드라이헥센(0.382970%), 카르나우버닌, 크로스카르멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스</div> </div>	<div> <div>크로우젠정10mg</div> <div> <div>·유효성분: 에제티미브(별구)..... 10 mg</div> <div>로수바스타틴칼슘(별구)..... 10.4 mg (로수바스타틴으로서 10 mg)</div> </div> <div> <div>·참가제(동등유래성분): 유당수화물(건강한 소의 우유에서 유래)</div> <div>·기타 첨가제: 미결장셀룰로오스, 부틸하이드록시아니솔, 스테아르산디그네소, 오피라드라이헥센(0.382970%), 카르나우버닌, 크로스카르멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스</div> </div> </div>	<div> <div>크로우젠정20/20mg</div> <div> <div>·유효성분: 에제티미브(별구)..... 10 mg</div> <div>로수바스타틴칼슘(별구)..... 20.8 mg (로수바스타틴으로서 20 mg)</div> </div> <div> <div>·참가제(동등유래성분): 유당수화물(건강한 소의 우유에서 유래)</div> <div>·기타 첨가제: 미결장셀룰로오스, 부틸하이드록시아니솔, 스테아르산디그네소, 오피라드라이헥센(0.382970%), 카르나우버닌, 크로스카르멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스</div> </div> </div>
---	---	--

[성상] 흰색, 네지 기형의 원형 필름코팅정

<div> <div>[효능·효과]</div> <div> <div>원발성 고콜레스테롤혈증</div> <div>원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 기증형 및 비기증형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상응된 중·고콜레스테롤(chole-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B, 트리글리세라이드(TG)) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 시이요염의 보조제로서 이 약을 투여한다.</div> <div>고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 질환 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 위와 같은 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물에 적절한 시이요염(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 시이요염 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.</div> <div>이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인을 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간 질환, 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 검사시에 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L) 이상인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 금식 권장되며 사교로 인입할 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.</div> </div> </div> <div> <div>[유형·용량] 이 약은 식이와 관련하여 1일 1회 투여한다.</div> <div>이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하율을 지속적으로 해야 한다. 이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 지로목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.</div> <div>원발성 고콜레스테롤혈증</div> <div>이 약의 용량범위는 1일 10/5mg~10/20mg이다. 초효율량으로 1일 10/5mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤을 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 이 약의 투여를 시작한 후 모든 용량을 적절한 후에는 4주 이상의 간격을 두고 용량 조절 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 1회 10/20mg까지 증량할 수 있다.</div> <div>에제티미브와 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 병용의 편의성을 위하여 이 약(기타의 주성분 포함)이 동일한 복합제로 전환할 수 있다.</div> </div>		
---	--	--

<div> <div>[사용상의 주의사항]</div> <div> <div>1. 경고</div> <div>로수바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 혈관괴사가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 혈관괴상에 의해 이차적으로 신부전이 발생할 수 있는 위험이므로, 종종 급성 감염, 저혈압, 주요 외과 수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작을 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.(2, 5, 알반직 주의 참조)</div> </div> </div> <div> <div>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것</div> <div>1) 이 약의 주성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자</div> <div>2) 활동성 간질환 환자 또는 활동성 이마노레콜로 수치가 원발병명으로 지속적으로 높은 증상을 수반한 환자(2, 알반직 주의 참조)</div> <div>3) 간질환 환자</div> <div>4) 사이클로스포린 병용투여 환자</div> <div>5) 중증의 신부전의 신장에 환자 (creatinine clearance (Cl_{cr})30ml/min)</div> <div>6) 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유기, 임부 및 수유부에 대한 투여 참조)</div> <div>7) 근육통/혈관근통증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.</div> <div>(1) 중증도의 신장에 (크레아티닌 청소율 (60 ml/min)</div> <div>(2) 갑상선기능저하증</div> <div>(3) 유전적인 간질환 병력 또는 가족력이 있는 경우</div> <div>(4) 다른 스타틴계 약물(HMG-CoA 환원효소 저해제) 또는 피브라이트 계열 약물에 대한 한국 독성의 병력이 있는 경우</div> <div>(5) 알코올 중독</div> <div>(6) 활동 능도가 증가할 수 있는 상황</div> <div>(7) 아시아인 환자</div> <div>(8) 피브라이트 계열 약물 병용투여</div> <div>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.</div> </div>		
--	--	--

<div> <div>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것</div> <div>1) 알코올 중독자 또는 간질환의 병력이 있는 환자</div> <div>2) 중증 또는 중증의 간기능 장애 환자: 중증 또는 중증의 간기능 장애 환자에서는 로수바스타틴 및 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.</div> <div>3) 다음과 같은 근육병증/혈관근통증에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자</div> <div>(1) 신기능 손상 또는 신장애 병력</div> <div>(2) 갑상선기능저하증</div> <div>(3) 유전적인 간질환 병력 또는 가족력</div> <div>(4) 스타틴계 약물 또는 피브라이트 계열 약물에 대한 한국 독성의 병력</div> <div>(5) 간질환의 병력 또는 상응된 알코올을 섭취하는 경우</div> <div>(6) 70세를 초과하는 고령자 또는 혈관근통증의 요인을 가진 경우</div> <div>(7) 활동 약물 능도가 증가할 수 있는 경우</div> <div>4) 피브라이트 계열 약물 병용투여는 환자</div> <div>5) 중증 근육 무력증 또는 안구 무력증 환자같은 중후 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 특별한 사례가 보고되었다.</div> <div>6) 근병증이나, 혈관근통증에 처치된 신장전로 약할될 경우 앞서있는 급성 중증 상태에 들면, 재발증, 저혈압, 다수 실상, 중증의 대사성/내분비성/전해질 불균, 조절되지 않는 간질환발</div> </div>	<div> <div>4. 이상반응</div> <div>1) 이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤을 환자 369명을 대상으로 한 로수바스타틴 대조 임상 시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 87건의 치료군과 12주의 열거기로 구성되어 있으며, 12주의 열거기로 투여는 8주간과 20주를 원용하고 LDL-C 수치가 심하게 저하에 대한 위험도에 따른 지로목표에 도달할 때까지 지속적으로 실시되었다.</div> <div>(1) 8주간 치료군과 20주된 임상반응</div> <div>이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.4%), 관절통(1.4%), 두통(1.4%)이었다. 이 약과 관련된 위 이상반응은 AST 상승 2건, AST 상승 2건, ALT 상승 2건, 부종 1건, 활동 발리무비 상승 1건, 여드름성 파두염 1건, 소화증 1건이었으며, 모두 중증 또는 중증으로 나타났다.</div> <div>(표 1) 8주 치료기간동안 1% 이상의 환자에 보고된 이상반응</div> </div>	<div> <div>로수바스타틴 투여군 (N=183)</div> <div>이 약 투여군 (N=186)</div> <div>전체 투여군</div> </div>
--	--	--

신체기관별 이상반응	5mg (N=61)	10 mg (N=82)	20 mg (N=80)	10/5 mg (N=61)	10/10 mg (N=63)	10/20 mg (N=82)	(N=369) N(%)
감염 및 침식 비인두염	4	0	1	2	1	1	9(2.4%)
근골격계 및 결합조직 관절통	0	2	1	1	1	0	5(1.4%)
신경계 두통	1	1	1	0	2	0	5(1.4%)

(2) 12주간의 열거기 동안 수집된 이상반응

이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(5.04%), ALT증가(2.77%), AST증가(1.94%), 아지러움(1.94%), 상기도감염(1.55%), 근육통(1.87%) 이었으며, 이 외에는 모두 이상반응 발생률이 1% 미만이었다. 8주간과 20주간의 로수바스타틴 대조 임상시험과 마찬가지로 이 약에서만 나타나는 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다.

2) 제3상에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제3상을 위하여 6년 동안 62건의 에제티미브/로수바스타틴 복합제의 시판 후 조사가 총 10,379명을 대상으로 실시되었다. 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 각 시판 후 조사별로 각각 11.1%(7/639), 10.2%, 11.6%(529/4556, 790.2), 15.85%(100/639), 15.62%, 11.73%(306/2,608명, 40.2%), 6.7%(85/1,258명, 117.2), 6.88%(43/625명, 59.2)으로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응이 아래와 같이 보고되었다.

기관계명	중대한 약물이상반응	예상하지 못한 약물이상반응
전신 장애 및 투여 방법 장애	홍통(1명)	아연 부족(3명), 이상한 느낌(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)
전신 장애	우울증(1명)	-
감염 및 기생충 감염	-	기관지염(5명), 비염(2명), 반광염(2명), 손 발톱 피부 사균균증(1명), 연조직염(1명)
간담도 장애	-	1) 간기능(3명), 간의 장애(2명), 간 독성(1명), 간성 간염(1명), 독성 간염(1명)
임상 검사	-	간비-글로타릴 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 약화(1명)
피부 및 피하 조직 장애	-	식욕부진(1명), 피부염(1명), 피부 저각양(1명), 피부 장애(1명), 탈모증(1명)
호흡기, 흉곽 및 충격 장애	-	구인두 통증(2명), 코가 막힘(1명), 호흡 장애(1명)
생식계 및 유방 장애	-	골반 통증(1명), 유방 통증(1명)
눈 장애	-	눈꺼풀 처짐(1명), 눈동자 망막 병증(1명)
귀 및 미로 장애	-	귀 울림(2명)
신장 및 요로 장애	-	신 기능 장애(1명)
양성 악성 및 상해 병변의 신생물(남종 및 암종 포함)	-	양성 악성 신생물(1명)

* 위 약이 제3어진 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응의 발현명수는 개별 시판 후 조사 결과를 위함한 것임

이래에 명시된 정보는 로수바스타틴 및 에제티미브 개개의 성분제에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 로수바스타틴에서 수집된 정보

1) 보고된 이상반응은 일반적으로 3개월과 일치하였다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군중 4% 미만이었다.

이 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).

일하지지 않을 (해충할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다).

(표 2) 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	-	헤장염
피부 및 피하조직	-	가려움증, 발진 및 두드러기	-
근골격계 및 결합조직	근육통	-	근육병증 (근육염 포함), 혈관근통증
전신	무력증	-	-

주 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응 (모수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)

주: JUPITER 임상시험에서 급복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% noted)

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

2) 신장애 미치는 영향: Dyslipidic 테스트와 위해 감율율은 대략적인 새로운 기원인 단백질과 일치했다. 노년병이 음성 또는 극량에서 ++ 상응으로 전환되는 환성이 10, 20밀리그램에서는 1% 미만, 40밀리그램에서는 약 3%에 나타났다. 노년병이 음성 또는 극량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백질은 대부분의 경우 치료 종료 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴을 투여한 환자는 임상시험자로부터 혈뇨가 관찰되었다. 발현빈도는 낮았다.

3) 근골격계에 미치는 영향: 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 혈관근통증) 등이 로수바스타틴 모든 용량의 치료 환자 특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 우증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가하는 경우 일시적으로 치료로 중단되어야 한다.

4) 간에 미치는 영향: 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴을 투여받은 소수의 환자에 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 우증상이었으며 일시적이었다.

5) 국외 12만 환자 경험

위의 임상응에 대하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

신장: 매우 드물게 다발성신장병증, 17개실질, 말초신장병증(중도불량)

-홍통기 및 홍통기경, 홍통근(빈도 불명)

-위장장애: 소화(빈도 불명)

-혈액학적 장애: 혈소판감소증(빈도 불명)

-간담도계: 매우 드물게 활동, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가

-피부 및 피하조직 장애: 스타티스 증후군(빈도 불명, 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS)빈도불명)

-근골격계: 드물게 류무스의 증후군, 근육파괴, 매우 드물게 관절통, 면역학적 과다성 근병증(빈도 불명)

-신장: 매우 드물게 혈뇨

-기타: 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

-전신신경계: 우울증, 수면장애 및 기분 표현(빈도 불명)

-호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례

- 비노출생식기: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)

-간담도계: 치형적 및 비치형적 간부전

스타틴계 약물 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력결핍,定向증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴계 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용종료 후 기억력이며, 증상발생 시점(일~수~년) 및 증상개선증 기간이 3주는 편까지 있다. 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안구 무력증의 유발 또는 약화가 보고되었다.

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제3상을 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용증상조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 4152건)으로 주로 두통 0.78%(24명, 242건), 어지러움 0.75%(23명, 232건), ALT증가 0.58%(18명, 182건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.40%(15명, 152건)에 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.39%(9명, 106건)이다.

보고된 약물유해반응으로는 ALT증가(0.55%17명, 172건) 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 132건), 두통 0.39%(12명, 122), OK증가 0.29%(9명, 92건), 어지러움 0.28%(8명, 82건), 변비, ALT증가(0.37%, 37건), 0.16%(5명, 52건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 42건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 32건), 각각(1명, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능이상(이상)이 각각 0.06%(2명, 22건), 실신, 전신통증, 근육경직, 통풍, 발기부전(이상)이 각각 0.03%(1명, 12건) 순으로 나타났다. 이 중 명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(8명, 42건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 32건), 각각(1명, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능이상(이상)이 각각 0.06%(2명, 22건), 실신, 전신통증, 근육경직, 통풍, 발기부전(이상)이 각각 0.03%(1명, 12건)으로 나타났다. 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 12건 보고되었다.

제3상 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 22건, 골수, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가(이상)가 각각 1번씩 보고되었다.
기만 10 ~ 만 17세의 소아환자

만 10 ~ 만 17세의 소아환자를 대상으로 실시한 52주 동안의 임상시험에서 운동 및 증가된 신체 활동 후 정상 범위와 상한치 10배를 초과하는10 x U/L의 creatinine kinase 수치 상승이 성인 환자에서 비해 30~40번까지 관찰되었다. 다른 시험에 대해 소아환자의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였다.

○ 에제티미브에서 수집된 정보

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 연구를 중단한 비율도 위약과 유사하였다.
1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표 3)에 나타내었다.

(표 3*) 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, n = 795)	에제티미브 10 mg (%, n = 1,691)
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
부비농염	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 임상시험보다 낮은 빈도로 말한한 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 병용투여하였을 때에 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여하였을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 이차 신장기능소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. 에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표 4)에 나타내었다.

(표 4*) 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%, n=259)	에제티미브 10 mg (%, n=262)	스타틴계약물** (%, n=936)	에제티미브 + 스타틴계 약물** (%, n=925)
전신				
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
부비농염	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) 페노피brate이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험은 12주에서 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 모든 인과관계에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 활동 이마노제티토스의 임상적응으로 중요한 상응상증 상한치의 3배 이상 지속적의 발생률(0.6%), 이는 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피brate이트 단독투여군에서 4.5%(1/9), 8.8), 에제티미브와 페노피brate이트의 병용투여에서 2.7%(1/2), 5.4%)였다. 단일제제의 발생률은 페노피brate이트 단독투여군에 대해 0.8%, (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피brate이트 병용투여군에 대해 1.7%(0.6, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아티닌(creatinine) phosphorus, CPK가 정상상한의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

4) 에제티미브 단독투여(n=369): 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여(n=679) 또는 에제티미브와 페노피brate이트 병용투여(n=185)에서 약물과 관련하여 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (>1/100, <1/10).

· 에제티미브 단독투여군: 두통, 복통, 설사

· 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여: 두통, 복통, 변비, 설사, 고열, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통

· 에제티미브와 페노피brate이트 병용투여군: 복통

5) 다른 이상반응

다음의 이상반응은 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.

아·혈관식사 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응. 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티닌소포카제치의 상승, 근육병증/혈관근통증(2, 알반직 주의참조 참조), 간 이마노제티토스 수치 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 해장염, 어지러움, 갈기아성, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염

국내 시판 후 조사결과

국내에서 제3상을 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사

레 발현율은 인과관계와 상관없이 727/267(2.72%)/53(3.58%), 422건으로 보고되었다. 흔하게 발현한(10% 이상) 유해현상은 피로로 1059/37(3.538%), 37건이었다.에페미티브의 인과관계를 배제할 수 없는 유해현상인 약물배합용 발현율은 1396/69(9.3538%), 1082건이었다. AUI 증가 및 AST증가가 각각 0.28%/10(3.538%), 10건으로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%/6(3.538%), 6건, 소화 불량, 어지러움이 각각 0.14%/5(3.538%), 5건, 구역이 0.11%/4(3.538%), 4건순으로 나타났다.그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물배합용을 기관별로는 피부부전 다과로 같다.

-전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신쇠 부종
-신장계: 두통, 근육발생신경증, 열염
-소화기계: 상복부부통, 구토, 복통, 구역, 변비, 대변 건조증, 명장불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 하혈증

-심혈관계: 두근거림, 윤택성 심부전, 심근허혈, 혼조

-호흡기계: 기침, 기침, 콧물

-근골격계: 사지통, 관절통

-대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증

-혈액계: 빈혈, 백혈과반

-탈모: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증

-감염: 상기도 감염

-눈: 결막 충혈

-비뇨기계: 신부전(신장병)

-간담도계: 간기능이상

-임상양상: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

○임상 양상의 위

1) 근육통증/심부전증

근골격계/혈관근육장애에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자*3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것할 참치)의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에게 치 료의 위험성은 유산성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다. 개별한 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 증가하면 증가된 결과 확률의 위험 5~7% 할 때 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정 상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였으면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약의 투여를 시작할 때 환자에서 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 권 대된 혹은 동일한 근육통, 근경련 근육약이 나타나는 경우, 이를 즉시 의자에게 보고하고 환 자에게 투여하여야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정하여 하며 CPK 수 치가 항하향적 증가다면(정상상한치의 5배) 치료에 이 약을 중단해야한다. CPK 수치가 정상 상한치의 5배 이하라도 근육 통증이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 투여를 중단 하여 한다. 증상이 계속되고 CPK 수치가 상승을 회복되어 이 약을 재투여하거나 또는 다른 스티린 계 약을 할당처방을 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하되 중증으로 여야한다.

○ 로수바스타틴

다른 스티린계 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 흉문 근육장애에 로수바스타틴을 투여하면 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약 물은 물론 중이거나 중대한 환자에서, 만약에(혈중 크레아티닌증상이 보고되었다, 만약에(개성 근병증은 임상적 특징으로 근근근 약화 및 혈중 CPK의 증가)를 나타내며, 투여하지 이후에, 그 증상이 지속 된다.

임상시험에서 로수바스타틴에 의해 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가 된 증가는 없다. 그러나 다른 스티린계 약물을 함께 투여한 소수의 환자에서(비프로브릴 포함, 사이클로포린, 니페디틴, azale 개 항진균제, protease 저해제, miconazole 항생제 등을 함께 투여하면) 환자에 서 근경련, 근골격계의 빈도가 증가했다. 겐비로프로브릴에 약물과 병용시 근골격의 위험을 증가 시킨다. 따라서 로수바스타틴과 겐비로프로브릴 병용은 추천되지 않는다. 로수바스타틴을 비프로브릴 나 시아과 병용투여시 유산성과 위험성을 주의 간격, 평형하여 한다. 비프로브릴 계열 약물과 병 용투여할 때 로수바스타틴 40mg이하의 용량으로 볼 수 있다.

○ 에페미티브

근력계 투약의 위험성은 고용량 스티린계 약물과의 병용에서, 고령자면 65세 이상), 감작성(농저 령증, 신장장애, 투여하는 스티린계 약물의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 등)이다.

에페미티브는 시판 후 근육병증 및 흉문근증에 보고되었다. 흉문근증에가 발생한 대부분의 환자는 에페미티브 투여 전에 스티린계 약물을 복용하고 있었다. 그러나 에페미티브 단독 투여 시에는 흉문근증에가 보고되었고 에페미티브와 비프로브릴 유제와의 다른는 흉문근증과의 위험성을 증가시키는 약물의 병용투여 시에도 흉문근증에가 보고되었다.

에페미티브의 페노피프로브릴 병용투여 나 근육통증(천진되거나 의심되는 경우 즉시 에페미티브 와 페노피프로브릴의 투여를 중지해야 한다. 근육 통증과 함께 CPK 수치가 정상 상한치 10배 이 상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.

2) 간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나 는 환자에서 경우, 27%는 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제(가 손상한 환자에서 경우, 이상 증상은 이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하 는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 수 있다. 평형하여 한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 복용한 환자에서 시판 후 조사 결과, 치명적 그리고 비치명적 간 부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고리콜리비혈증 또는 항 발이 발생한 경우, 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 제투여 하지 않는다.

이 약을 알코올과 다 병용 할 때 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 혈중 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈중 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것할 참치)

○ 에페미티브

대조임상시험에서 이 약이노스도수치 수치의 지속적 상승성상상한치의 3배 이상에 대한 발생률은 에페미티브(0.33%)와 비교(0.33%)에서 유사했다. 에페미티브의 스티린계 약물의 병용 투여 때 대조임상시험에서 이 약이노스도수치 수치의 연 속적 상승성상상한치의 3배 이상에 대한 발생률은 에페미티브의 스티린계 약물 병용 투여 시에도 0.8%였다. 이러한 약이노스도수치의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 혈색소 정제와 관 련 이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 다시 치료로 회복했다.

3) 내반비계 기능

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

4) 간질성 폐질환

일부 스티린계 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발 현되는 경우, 27%는 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제(가 손상한 환자에서 경우, 이상 증상은 이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하 는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 수 있다. 평형하여 한다.

5) 다뇨

스티린계 약물이 혈당 당비율에 영향을 미칠 수 있는 몇몇 환자들에게서 적절한 당비율 치료를 요 하는 경우, 27%는 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제(가 손상한 환자에서 경우, 이상 증상은 이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하 는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 수 있다. 평형하여 한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

6) 임신성 폐질환

일부 스티린계 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발 현되는 경우, 27%는 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제(가 손상한 환자에서 경우, 이상 증상은 이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하 는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 수 있다. 평형하여 한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

로수바스타틴을 포함하여 스티린계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고 되었다. 그러나 스티린 투여로 인한 혈당상 위험 요소의 위험성이 고용량의 위험성을 상쇄한다.

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로프로마인 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다로루타마이드 600mg 1일 2회, 5일간	5 mg, 1회투여	5.2배 증가
레고라페닐 160 mg 1일1회, 14일간	5 mg, 1회투여	3.8배 증가
아티라나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 10일간	10 mg, 1회투여	3.1배 증가
벨라파시르 100 mg 1일 1회	10 mg, 1회투여	2.7배 증가
올비타비스르 25 mg / 파르타프라비르 150 mg / 리토나비르 100 mg 1일1회/ 다사부비르 400 mg 1일2회, 14일간	5 mg, 1회투여	2.8배 증가
그라즈프라비르 200 mg/ 엘비시르 50mg 1일 1회, 11일간	10 mg, 1회투여	2.3배 증가
글라프라비르 400 mg / 피브렌타파비르 120 mg 1일1회, 7일간	5 mg 1일1회, 7일간	2.2배 증가
로피나비어 400 mg / 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 7일 간	2.1배 증가
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 2시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 1회투여	2배 증가
겐비로프로브 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 1회투여	1.9배 증가
엘비로프로브 75 mg 1회투여, 5일간	10 mg, 1회투여	1.8배 증가
다루나비어 600 mg / 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
티크라나비어 500 mg / 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg, 1회투여	1.4배 증가
드로네다론 400 mg 1일 2회	10 mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 1회투여	1.4배 증가
	80 mg, 1회투여	1.3배 증가
에페미티브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14 일간	1.2배 증가
포스테라파비어 700 mg / 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 1회투여	유익한 차이 없음
알레글리타지 0.3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유익한 차이 없음
실리마린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 1회투여	유익한 차이 없음
페노피프로브릴 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유익한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 1회투여	유익한 차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 1회투여	유익한 차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 1회투여	유익한 차이 없음
에리스로마이신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 1회투여	20 % 감소
비이칼린 50 mg 1일 1회, 5일간	20 mg, 1회투여	47 % 감소

7)타 약물의 영향

(1) 제산제 : 소산제(알루미늄, 수산화알루미늄)를 함유하는 제산제와 로수바스타틴을 병용 투여한 결 과, 로수바스타틴의 혈중 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 투 여 2시간 후에 투여했을 때에 한정되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 판단되지 않았다.

(2) 마취제 : 로수바스타틴과 마취제(산소)를 상호작용하는 상호작용은 임상적으로 중요하지 않다. 마취제(산소)를 투여한 환자에서 로수바스타틴의 혈중 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 마취제를 로수바스타틴 투 여 2시간 후에 투여했을 때에 한정되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 판단되지 않았다.

(3) 타카그렐 : 타카그렐은 신장을 통한 로수바스타틴의 배설에 영향을 미쳐 로수바스타틴의 축 적 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서는 타카그렐과 로수바스타틴의 병용 투여가 신기능 감 소, CPK 수치 증가, 혈당에 영향을 초래했다.

2) 로수바스타틴에 대한 영향에 미치는 영향

(1) 외마린 : 로수바스타틴과 병용 시 외마린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러 나 다른 스티린계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴과 외마린을 병용 투여하면 외마린 단독 투여 시 에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비마린(칼슘제(에와리렌)를 투여하고 있는 환자에서 로수바스타틴 의 시작 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.

(2) 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

(3) 페노피프로브릴/비프로브릴 유제 : 페노피프로브릴과 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 임상적으로 중요하지 않다. 약물동태학적으로 상호작용은 발생할 수 있다. 겐비로프로브릴, 페노피프로브릴, 페노피프로브릴 계열 약물 및 지질제(올비타르) 1g 이상의 니페디틴은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, 소아제 약물과 병용투여할 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피로이드의 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40 mg 용량을 초과하여 투여하지, 투여 시 용량으로 5 mg을 투 여해야 한다.

(4) 항응고 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 복용 선에서 이러한 용량의 증가는 증가된 위험을 나타 내다. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 피임의 위험성과 관련이 있으므로 유사한 효과를 배제해서는 안된 다. 임상시험시 여성에서 병용투여가 있었으므로 내성성은 우수하였다.

(5) 기타 약물의 영향 : 다음과 같이 에페미티브는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

○ 에페미티브

1) 겐비로프로브릴 : 에페미티브와 겐비로프로브릴 병용투여 시 총 에페미티브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 겐비로프로브릴과 에페미티브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저 하에는 별반 영향이 없다 수 있다.

2) 피브라티드계 약물 : 임상시험에서 에페미티브와 페노피프로브릴의 병용투여에 대한 안전성 - 유 효성을 평가하였다. 에페미티브와 다른 피브라티드계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브라티드계 약물은 담즙으로의 겐비로프로브릴 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에페미티브는 개 를 대상으로 한 임상시험에서 담낭 담종의 겐비로프로브릴을 증가시켰다. 이러한 안전성 결과와 사발 과의 관련성은 알려져 있지 않다. 에페미티브와 피브라티드계 약물(페노피프로브릴 또는 제외의 병 용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오지 않지지 권장되지 않는다.

(1) 겐비로프로브릴 : 에페미티브와 겐비로프로브릴 병용투여로 총 에페미티브 농도가 약 17 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상적용이 담석에 있다.

(2) 페노피프로브릴 : 에페미티브와 페노피프로브릴을 병용 투여한 환자에서 담석에 의심된다면, 담석을 검사하여 하며 다른 지질제와 치료를 고려해야 한다. 의용학 시험에서 에페미티브와 페노 피프로브릴 병용투여 총 에페미티브의 농도가 약 15배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

3) 스티린계 약물 : 에페미티브와 스티로스테로이드, 심마스테론, 프레드니손, 코르티손, 플루바스 타틴, 로사루타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 관련성이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에페미티브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에페미티브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 중증의 신장애 또는 정상 신기능크레아티닌클리어율이 50mL/min을 초과한 신장 이상이 환자 8 명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(일일 2회 75~150mg과 에페미티브 병용투여하였을 때 2간 간격 과다제거제 (n=17과 비제거제 총 에페미티브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(평균 23.9~79.9 ng)와 3.9배(평균 3.0~4.4nmol) 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이상은 종종 신장애 환자 (크레아티닌클리어스 = 13.2mL/min/1.73 m) 1일에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에페미티브 농도(평균 1.1~1.2nmol) 증가하였다. 12명의 건강한 자환자를 대상으로 한 2주(1 고지 시험에서, 8일 동안 에페미티브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 1회 투여 하였을 때 과다제거제와 비제거제 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 1회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가(하제거제(평균 10% 감소~55% 증가).

5) 항응고제 : 에페미티브와 외마린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루마디논 병용투여 시, 프로트롬빈 시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 외마린과 에페미티브(일 10mg)의 병용투여에 의해 외마린의 체내이 용률(bioavailability) 과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에페미티브와 외마 린 또는 플루마디논을 병용 투여한 환자들에서서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자 들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7) 일부 및 수유부에 대한 투여

1) 동맥경화증은 임상시험에서, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증이 정 기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생성성경로의 다른 생성물들은 테로이드 세포와 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다.

로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제(가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생성성경로 의 다른 생성물들을 감소시킬 우려가 있으므로 일부 또는 수유부에 있어 이 약을 투여해서는 안된다. 임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 기임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경 우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험이 많 임신 중 투여를 지속하여도 임상적 유익성이 없다는 것을 알려준 후에만 투여한다.

2) 이 약의 구강투여를 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 위험성 유아에 대한 잠재적 위험성을 상쇄하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안 된다.

○ 로수바스타틴

임신 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하 면 안된다.

임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생성성 산 물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상쇄한다. 동물시험에 의하면 제한된 즉시 투여를 중지하기 있 다. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신할 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 컷 드의 모유로 이행한다. 사람에서 모유의 이행에 대한 데이터는 없다.

○ 에페미티브

1) 에페미티브를 병용하여 투여한 임상 자료는 없다. 에페미티브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대 한 잠재적 위험성을 상쇄할 때에 한하여 임부에게 사용해야 한다.

2) 기관항기의 효과 : 페노피프로브릴과 겐비로프로브릴은 각각 250, 500, 1000mg/kg/day에서 배사시작 후 효과가 관찰되지 않았다. 에페미티브는 1000mg/kg/day를 에페미티브의 AUC0~24hr에 근거하여총 매 일 10 mg으로 투여 시 사체에 대한 노출의 10배를 통한 컷트 에서 알반정적 태자 골격이상 (특히 추가형성, 경증 증후군 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰 되었다. 에페미티브는 1000mg/kg/day를 에페미티브의 AUC0~24hr에 근거하여총 매 일 10 mg으로 투여 시 사체에 대한 노출의 150배를 투여한 토끼에서 증후군 추가형성(가 관찰되었다. 임신한 컷트 또는 토끼에겐 반복투여하였을 때 에페미티브는 태반을 통과하였다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피프로브릴은 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에페미티브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피프로브 리드와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피프로브릴의 제형상작용을 참조한다.

4) 기관항생제의 컷트 및 토끼를 대상으로 에페미티브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약 물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에페미티브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정 도는 낮았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량을 투여하는 것이 이상적이다.

5) 동물실험결과에서 에페미티브는 유증으로 분비되었다. 컷트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 사육의 총 에페미티브에 대한 노출은 10배 할당에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에페미티브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에페미티브로 인한 잠재적 유익성이 유 아에 대한 잠재적 위험성을 상쇄하지 않는 한 에페미티브를 수유부에게 투여해서는 안 된다.

8) 소아에 대한 투여

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

○ 로수바스타틴

로수바스타틴을 복용한 1만10~17세의 소아환자에서 Tanner staging에 의한 이차 성징 및 성형 성장 (7세, 체중 BMI/body mass index)의 평가는 1년으로 제한적이다.

○ 에페미티브

에페미티브의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 10명(항상형 가형 및 비가형증 고콜레스테롤혈증)을 가지고 있는 소아(6~10세) 환자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 실시하였다. 에페미티브를 소 아 환자에게 투여하였을 때에 이비안용 프로파일로 평가하였을 때에 이상용 프로 파일이 유사하였다. 이 임상시험에서 소아에서의 발육 또는 성장성상에 대한 영향은 발견되지 없었 다. 그러나 소아 환자에게 에페미티브를 12주 이상 투여하는 데이터는 없다.

9) 고령자에 대한 투여

고령한 65세 이상의 근육병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의 를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

10) 간장애 환자에 대한 투여

혈중소 간질환 또는 간 기능저하(노스도수치 수치가 원발성으로 지속적으로 상승하는 환자)는 이 약을 투 여하지 않는다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것할 참치). 5. 일반적 주의(참치).

11) 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병력은 혈중간담도 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대 한 면밀히 모니터링이 도움이 될 수 있다(5. 일반적 주의(참치)).

○ 에페미티브

중증의 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 ≤ 30mL/min/1.73m²)에게 에페미티브 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에페미티브의 평균 AUC가 약 15배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

12) 과다투여의 처리

이 약 과다투여 시 권장되는 치료법에는 없다. 이 약을 과다투여한 경우에는 중증에 따른 치료와 적절한 지지 요법을 실시한다. 모든 72시간 검사 및 혈중 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

○ 에페미티브

1) 에페미티브를 과다투여한 환 인 보고가 있었다. 대부분의 이비안용을 통하지 않았으며 보고된 이비안용증후군 증상은 아니었다. 과다투여에서는 알반정적 대조군 및 지지요법을 실시한다.

2) 임상시험에서 일일 300mg의 에페미티브를 15명중 건강한 피험자에게 14일간 투여하였을 때 또는 일일 40mg의 에페미티브를 18명의 환자에서 임상시험을 환자에서 56일간 투여하였을 때 내역 상은 알반정적으로 우수하였다.

13) 보란 및 취급상의 주의사항

1) 아이들의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.