

## 지일젯정 10/10밀리그램

## 지일젯정 10/20밀리그램

## 지일젯정 10/40밀리그램

V.210223

**※ 의약품용 복용(사용)하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 약과 함께 보관하십시오.**

**【현미경 및 그 분별】**

**지일젯정 10/10mg :** 1정 중

■ 유효성분 : 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) ..... 10.85mg(아토르바스타틴으로서 10mg) (에제티미브(별규))

■ 첨가제(동등유래) : 유당수화물(KP) S/우유
■ 기타 첨가제 : 규산칼슘, 라우릴황산나트륨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오파드라이 흰색 03F180004, 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 크로스카르멜로 오스나트륨, 포브돈, 폴리크사베이트 80, 히드록시프로필셀룰로오스

**지일젯정 10/20mg :** 1정 중

■ 유효성분 : 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) ..... 21.7mg(아토르바스타틴으로서 20mg) (에제티미브(별규))

■ 첨가제(동등유래) : 유당수화물(KP) S/우유
■ 기타 첨가제 : 규산칼슘, 라우릴황산나트륨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오파드라이 흰색 03F180004, 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 크로스카르멜로 오스나트륨, 포브돈, 폴리크사베이트 80, 히드록시프로필셀룰로오스

**지일젯정 10/40mg :** 1정 중

■ 유효성분 : 아토르바스타틴칼슘삼수화물(별규) ..... 43.4mg(아토르바스타틴으로서 40mg) (에제티미브(별규))

■ 첨가제(동등유래) : 유당수화물(KP) S/우유
■ 기타 첨가제 : 규산칼슘, 라우릴황산나트륨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오파드라이 흰색 03F180004, 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 크로스카르멜로 오스나트륨, 포브돈, 폴리크사베이트 80, 히드록시프로필셀룰로오스

**【성상】 지일젯정 10/10mg, 10/20mg, 10/40mg :** 흰색 내지 미백색의 원반이 불룩한 타원형의 필름코팅정

**【효능 - 효과】**

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이성지질혈증 환자의 상응된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상응된 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료에, LDL-Apheresis)의 보조제로서, 또 는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다.

아토르바스타틴이 심혈관 이환율 및 사망률을 감소시키는 효과보다 이 약이 더 큰 이익을 가져다주는 것은 확립되지 않았다. 이 약은 이성지질혈증의 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 식이 요법(화장식 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다(‘사용상의 주의사항’ 중 ‘15. 기타, 이성지질혈증 및 지질저치(NCEP ATP III Guideline) 요약표’ 항 참조).

이 약 투여에 앞서 이성지질혈증의 다른 이차적 원인을 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 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L) 이상인 경우에는 초진상병리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 금상 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는 데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

**【용법 - 용량】**

이 약은 식사의 관계없이 1일 1회 투여한다.

이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다.

이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 관장되는 치료용표지 및 환자의 반응에 따라 조정되어야 한다.

**원발성 고콜레스테롤혈증**

이 약의 용량범위는 1일 10/10mg~10/80mg이다. 초하용량으로 1일 10/10mg 또는 10/20mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤을 감소가 더 많이(55%) 요구되는 환자의 경우, 초하용량으로 1일 10/40mg이 권장된다. 이 약의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에에는 2주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절한다.

**동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증**

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg 또는 10/80mg이다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL-Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여한다.

**【사용상의 주의사항】**

|                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. 경고</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 아토르바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈노에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전이 발생될 수 있는 위험요소에, 종종 급성 감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작을 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.(‘5. 일반적 주의’ 참조) |

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

- 이 약의 구성분 또는 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 활동성 간질환 환자 또는 합성 아미노산전달소 수치가 확인불량으로 지속적으로 높은 중증도를 수반한 환자(‘5. 일반적 주의’ 참조)
- 간질환 환자
- 임부 또는 임신과 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(‘7. 임부 및 수유부에 대한 투여’ 참조)
- 클레라프레브르 및 파브리카비르를 투여 중인 환자
- 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 환자에서는 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/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
  - 신기생 손상 또는 신장애 병력
  - 갑상선기능저하증
  - 유전적인 간질환 병력 또는 가족력
  - 스타틴 계열 또는 파브리이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
  - 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
  - 70세를 초과하는 고령자나 횡문근융해의 요인을 가진 경우
  - 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우
- 파브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자

**4. 이상반응**

이 약(에제티미브와 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 투여 기간의 중앙값은 12주였으며 628명의 환자(연령 범위: 만 18-86세, 여성: 53%, 코카시안: 85%, 흑인: 6%, 히스패닉: 5%, 아시아인: 3%) 중 이상반응으로 투여를 중단한 환자는 이 약 투여군에서 6%, 위약 투여군에서 5%였다. 이상반응 및 시간후 조사에 비례로 발생하여 약을 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 높은 비율로 발생)은 ALT 증가(5%), AST 증가(4%), 근육격계 통증(4%)이었다.

다음 표는 위약 대조 임상시험에서 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자(255명의 2% 이상에서 보고되고 위약군보다 높은 비율로 발생한 이상반응의 발생 빈도를 요약한 것이다.

(표 1\*) 인과관계와 상관없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되고 위약군보다 높은 비율로 발생한 이상반응

| 신체기관별 이상반응        | 위약군(%, n=60) | 에제티미브 10mg (%, n=65) | 아토르바스타틴 † (%, n=248) | 이 약*, n=255) |
|-------------------|--------------|----------------------|----------------------|--------------|
| 신경계 장애            |              |                      |                      |              |
| 어지러움              | 0            | 6                    | †1                   | 2            |
| 호흡기, 흉부 및 운동계통 장애 |              |                      |                      |              |
| 기침                | 0            | 3                    | †1                   | 2            |
| 위장관계 장애           |              |                      |                      |              |
| 복통                | 2            | 2                    | 4                    | 3            |
| 구역                | 0            | 2                    | 5                    | 3            |
| 근골격계 및 결합 조직 장애   |              |                      |                      |              |
| 관절통               | 0            | 5                    | 6                    | 3            |
| 근육 약화             | 0            | 2                    | 0                    | 2            |
| 근골격계 통증           | 3            | 8                    | 5                    | 4            |
| 대사 및 영양아주 장애      |              |                      |                      |              |
| 고혈당증              | 0            | 0                    | †1                   | 2            |
| 감염 및 침식           |              |                      |                      |              |
| 기원성 감염            | 0            | 2                    | 2                    | 2            |
| 부비강염              | 0            | 3                    | 2                    | 2            |
| 혈관계 장애            |              |                      |                      |              |
| 홍조                | 0            | 0                    | †1                   | 2            |
| 감사                |              |                      |                      |              |
| ALT 증가            | 0            | 0                    | 2                    | 5            |
| AST 증가            | 0            | 0                    | †1                   | 4            |

\* 이 약의 구성분들 병용 투여한 위약 대조 임상시험

† 모든 용량

12주 임상시험을 완료한 후, 적절한 환자들에 대해 추가로 48주간 이 약의 구성분인 에제티미브와 아토르바스타틴을 병용투여(10/10 ~ 10/80mg)하거나 아토르바스타틴 (10-80mg)/일을 투여하였다. 에제티미브와 아토르바스타틴의 장기간 병용 투여 시 전반적인 안전성 양상은 아토르바스타틴 단일 투여와 유사하였다.

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

이제티미브 임상시험서 수집된 정보

- 아토르바스타틴에 대한 위약 대조 임상시험에서 투여기간의 중앙값은 63주였으며 16,066명의 환자(아토르바스타틴 투여군 8,755명 대 위약 투여군 7,311명) 중 인과관계와 상관없이 이상반응으로 인하여 약을 투여를 중단한 비율은 아토르바스타틴 투여군에서 5.2%, 위약 투여군에서 4.0%였다.
- 임상시험 및 시간후 조사에 기초하여 이 약의 이상반응은 다음과 같다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. : 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, 1/100), 때때로(≥ 1/1,000, 1/100), 드물게(≥ 1/10,000, 1/1,000), 매우 드물게(1/10,000, 1/1,000)
  - 전신 : 때때로 두드러진, 편두근, 가슴통증, 말초부종, 피로, 발열
  - 감염 : 자주 코인두염
  - 대사계 : 자주 고혈당증, 때때로 저혈당증, 체중증가, 식욕부진
  - 소화기계 : 자주 변비, 복부팽만감, 소화불량, 구역, 설사, 때때로 복통, 구토, 트림, 핵정증
  - 호흡기계 : 자주 인두 - 후두 통증, 기침
  - 정신계 : 때때로 불면증, 악몽
  - 신경계 : 자주 두통, 때때로 어지러움, 지각이상, 감각저하, 미각이상, 기억상실, 드물게 말초신경통증
  - 근골격계 및 결합조직 : 자주 근육통, 관절통, 사지통, 근 - 골격계 통증, 근육경련, 관절염증, 등통증, 때때로 목통증, 근육마비, 피열에 의한 합병증, 드물게 근육병증, 근육염, 횡문근융해, 횡문근염, 근육마비, 드물게 루푸스성 증후군, 빈도불명-면역매개성 과다신 근육병증
  - 혈액 및 림프계 : 드물게 혈소판감소증
  - 면역계 : 자주 알레르기 반응, 매우 드물게 아나필락시스
  - 간 : 빈도계 : 때때로 간염, 때때로 담낭염, 매우 드물게 간부전
  - 눈 : 때때로 시야흐림, 드물게 시각장애
  - 귀 : 때때로 이명, 매우 드물게 청력소실
  - 피부 및 부속기계 : 때때로 두드러기, 피부발진, 가려움, 탈모, 드물게 혈관신경성 부종, 다형홍반을 포함한 물집피부염, 피부정맥관염증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성피로피사증(대혈종후군)
  - 생식기계 : 매우 드물게 여성형 유방
  - 검사 : 자주 간기능 검사 이상, 혈중 크레아틴키나아제 증가, 때때로 요중 백혈구 양성
- 아토르바스타틴에 대한 위약대조 임상시험 중 다음과 같은 추가 이상반응이 나타났다. 아래에 기술된 모든 이상반응이 아토르바스타틴과 인과관계가 있는 것은 아니다.
  - 정신성 : 악몽
  - 눈 : 시야 흐림
  - 귀 : 이명
  - 신경계 : 자주 목부 이상, 간연, 핵정증, 담낭돌출, 담낭염색성황반, 간기능 검사치 이상혈청 ALT 수치의 증가, 위양성, 장염, 입안건조, 지장출혈, 시도염, 트림, 설염, 구강궤양, 구내염, 담낭돌, 구수염, 위 - 십이지장염, 연하곤란, 복색변, 지장출혈, 이금구증후군(위 나는 통증)
  - 호흡기계 : 기관지염, 비염, 폐렴, 호흡곤란, 천식, 코피
  - 정신성 : 감각이상(지각이상), 말초신경통증, 한기증, 광민감성, 졸음, 건망증, 비정상감, 성적감각, 감정불안정, 운동협조실조, 사정, 인면마비, 과운동증, 우울증, 긴 장기간
  - 근골격계 및 결합조직 : 근육경련, 근육마비, 근염, 간질환, 관절염, 전격근염, 간헐아염, 근육력증, 목의 통증, 근육쇠, CK 상승, 혈중 미오글로빈상승
  - 피부 및 부속기계 : 가려움, 발진, 탈모증, 접촉성피부염, 피부건조증, 발한, 여드름, 두드러기, 습진, 지루, 피부궤양
  - 노반생식기계 : 발기불능, 요로결염, 빈뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 신장결석, 야간뇨, 부고환염, 유방성유방, 질출혈, 일부인노, 유방비대, 자궁경부 분비물, 신장염, 요실금, 요자루, 급박뇨, 비정상 사정, 자궁출혈, 착색노
  - 대사계 : 갑상선기능저하증, 말초신경통증, 한기증, 광민감성, 졸음, 건망증, 비정상감, 성적감각, 감정불안정, 운동협조실조, 사정, 인면마비, 과운동증, 우울증, 긴 장기간
  - 구강장애 : 저혈당증, 고혈당증, 식욕부진, 식욕증진
  - 전신이상 및 투여부위 이상 : 편두근, 맥관신경성 부종, 홍통, 혈관소음, 인면부종, 열, 경부강직, 전신부종
  - 특수감각 : 악시, 이명, 입구건조, 결절성상, 안혈혈, 청각상실, 녹내장, 청각각, 미각이상, 미각지각

- (13) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증, 백혈구감소, 빈혈
- (14) 내분비계 : 테스토스테론 저하, 코르티코스테라제 상승, TSH 상승, ACTH 상승, 알도스테론 저하, 여성형 유방
- (15) 신장 : 칼륨상승, BUN상승
- (16) 기타 : 뇌경색, 심장질환, 빈맥
- (17) 검사 : 소변 중 백혈구 양성
- 혈청 크레아틴키나아제 수치증상범위의 3배 이상의 증가를 보인 경우는 임상시험에서 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우 3.1 % 발생했던 비하여 아토르바스타틴은 2.5 % 발생하였다. 정상치 상한범위의 10배 이상의 수치를 보인 경우는 아토르바스타틴 투여 환자 중 0.4 %에서 나타났다. 이 환자 중 0.1 %는 근육통, 민감성(tenderness) 또는 쇠약증 등을 보였다.
- 국내에서 시간후 6시간동안 실시한 사용성적 조사결과는 다음과 같다.
  - 일반사용성적조사 : 11,535명을 대상으로 실시한 시간후 조사결과 이상반응의 발현빈도들은 인과관계와 상관없이 1.78 %/205세/11,535례로 보고되었다. 이중 시간 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 과중증지방혈증 7례, 인면홍조 4례, 비만백질소증가, 고요산혈증이 각각 3례, 지체부후 1례가 보고되었다.
  - 장기사용성적조사 : 12주 이상 이 약을 복용한 2,625명을 대상으로 실시한 시간후 장기조사결과 이상반응의 발현빈도들은 인과관계와 상관없이 3.70%/97세/2,625례로 보고되었다. 이중 시간전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 고요산혈증 7례, 인면홍조, 저체온증, 비만백질소증가가 각각 1례씩 보고되었다.
- 일반 사용단계에 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
  - 정신신경계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
  - 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 외과의 사례
  - 비노반식기계 : 성적 기능이상
  - 내분비계 : 당뇨병 : 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMJ)30kg/m<sup>2</sup>, 중증지렁수치 상승, 고혈압)
  - 스타틴 사용과 관련하여 시간 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력결핍, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에 서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중후 후 가역적이며, 중증발생 사례(1일~수 년) 및 중증개념증간임(3주)은 흔치가 있다.
- 국내 지발적 유해사례 보고자료(1989~2013년)를 분석한 결과, 유해사례가 보고된 다른 약물들에서 발생한 유해사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 큰 해당성분과 다음의 유해사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
  - AST증가
- 에제티미브에서 수집된 정보

임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험(단독투여 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 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표 2)에 나타내었다.

| 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                                            |              |                        |
| 비이성성 감염                                       | 1.8          | 2.2                    |
| 인두염                                           | 2.1          | 2.3                    |
| 부비강염                                          | 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 발생한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 3 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 미미노이프로소 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 (표 3)에 나타내었다. (표 3\*) 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

| 신체기관별 이상반응                                                     | 위약 (%, n=259) | 에제티미브 10mg (%, 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                          |
| 부비강염                                                           | 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, 임상시험을 12주까지 혼합형 이성지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이성지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노산티오스의 임상적으로 중요한 상승/정상 상한치의 3배 이상, 지속적의 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조정하였을 때, 페노피brate이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8), 에제티미브와 페노피brate이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭 절제술의 발생률은 페노피brate이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피brate이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나아제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

- 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피brate이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련하여 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (≥1/100, 1/100).
  - 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

5) 시간 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시간 후 보고되었다.

아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해(‘5. 일반적 주의’ 항 참조), 간 미노이프로소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 핵정증, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 입각증, 담낭염

6) 국내 시간 후 조사결과

국내에서 제1차사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시간 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%/257명(3,536명, 4222년)로 보고되었다. 흔하게 발현된(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 372년)이었다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 역률유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 1082년)이었다. ALT 증가 및 AST증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 1072년) 가량 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 62년), 소화불량, 어지러움의 각각 0.14%(5명/3,536명, 52년), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 42년)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불편, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신경계: 두통, 당뇨발생성신경통, 떨림
- 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질한
- 설염관개: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 혼조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양 장애, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비장비대
- 피부: 두드러기, 발진, 가려움증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 뇌노기계: 신부전 (신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상



미브 단독 투여 시에도 혈관공통화가 보고되었고 에페디미브와 피르리산 유도체와 같은 혈관공통화의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 혈관공통화가 보고되었다.

이 약물 페노피브레이트 병용투여 시 근육경색이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약물 페노피브레이트의 투여를 중지해야 한다. 근육 손상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.

## 2. 간 효소

이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제 상승한 환자들의 경우, 임상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다.

아토르바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용한 환자에서의 심한 우 초사 결막, 치명적 그리고 비특이적 거부반응 이 드물게 보고되었다.

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

이 약을 알코올과 과다 복용 환자 그리고/또는 간질환환의 병력 이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 황달 관찰된 또는 원인이 밝혀지지 않는 황열 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에서는 이 약을 투여하지 않는다. (2) 이 환 환자는 투여하지 말 것 함 참조)

○ 아토르바스타틴

다른 지질저하 치료제와 마찬가지로 스타틴은 간기능의 생화학적 이상과 관련되어 있다. 임상시험에서 아토르바스타틴을 투여 받은 환자의 0.7%에서 혈청 이미노니호스의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상인 경우)가 2회 이상 발생이 관찰되었다. 이러한 임상 증상은 아토르바스타틴 10, 20, 40, 80mg에서 각각 0.2, 0.2, 0.6, 2.3% 발생하였다.

아토르바스타틴 투여 후 간기능 이상, 황달, 전적성 간염, 간염 등의 이상변동이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지해야 한다. 또한 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰해야 이상이 인정되는 경우에도 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.

○ 에페디미브

대조임상시험에서 간 아마노전니호소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상에 대한 발생률은 에페디미브(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였다.

에페디미브와 아토르바스타틴의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아마노전니호소 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상에 대한 발생률은 에페디미브와 아토르바스타틴 병용 투여군에서 0.6%)였다. 이러한 아마노전니호소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 별개증 치료와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 2주는 투여 지속 시에도 가지자로 회복되었다.

## 3. 내보내기 기능

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈당상 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상쇄한다.

4. 최근 뇌졸중 또는 일과성 허혈발작(TIA)을 경험한 환자에서의 사용
관상동맥 질환환의 병력은 있으나 최근 6개월 이내에 뇌졸중이나 일과성 허혈발작을 경험했던 4,731명의 환자를 대상으로 아토르바스타틴 80 mg 또는 위약을 투여한 임상시험(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)에 대한 임상시험 후 분석(post - hoc analysis)에서 아토르바스타틴 80 mg 투여군과 위약군과 비교하여 출혈성 뇌졸중의 발생률이 높았으나아토르바스타틴 투여군 55.9%(2.3% 대 위약군 33.9%(1.4%)). 특히 임상시험 당시 식지 이미 혈혈성 뇌졸중 또는 혈관 경색증을 경험한 환자에서 위험성이 증가하였다. 이러한 환자들에서 아토르바스타틴 80mg의 위험성 및 유익성의 균형은 확실하지 않으므로 이 약 투여 시작 전에 출혈성 뇌졸중의 잠재적 위험성을 신 깊게 고려해야 한다.

## 5. 간질환 배제법

일부 스타틴제제를 약물에서 특히 장기 투여 시 간질환 배제법과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호르몬결, 비생성성 기침 및 일반적인 간경의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질환 배제법으로 의심되는 경우에는 스타틴 치료를 중단해야 한다.

## 6. 당뇨

스타틴이 항우 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 고혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴의 혈당상 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상쇄하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자군복합률 5.6~6.9 mmol/L, BMI30kg/m², 중성지질수치 상승, 고혈압등은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실학 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

## 7. 간염

아토르바스타틴 투여 후 전적성 간염 등의 증상이 나타날 수 있으므로 구역, 구토, 권태감 등의 증상이 발생하는 경우에는 투여를 중지하고 의사와게 알려야한다.

8. 피부정맥안종증군(스타틴스-존슨 증후군), 독성피피피사용해(리얼증후군), 다형홍반
아토르바스타틴을 투여한 환자에서 피부정맥안종증군(스타틴스-존슨 증후군), 독성피피피사용해(리얼증후군), 다형홍반 등의 수포성 발진이 나타났다는 보고가 있다. 이러한 증상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

## 9. 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 환자에서 이 약을 투여하면 INR이 과도하게 증가하여 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유의하게 증가하지 않도록 감시할 필요성을 확인해야 한다. 안정화된 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 배설을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약물 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담낭 초사를 실시해야하여 지질 저하의 대체 요법이 고려되어야 한다.

3) 보세피비베로: 아토르바스타틴은 보세피비베로와 병용 투여 시 노출이 증가한다. 이 약물 보세피비베로의 병용투여가 필요한 경우, 이 약은 가능한 최저 용량으로 투여를 시작하여 안전성을 모니터링하면서 1일 10/40mg을 초과하지 않고 적절한 임상적 효과를 나타내는 용량으로 적정해야 한다.

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

(5) 이 약물 사이클로스포린을 병용 투여하는 경우 투여를 기울여야 하여 사이클로스포린의 혈중 농도를 모니터링 해야 한다.

## 10. 기암여성은

기암여성은 이 약물 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.

11) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

## 6. 상호작용

이 약의 주성분인 아토르바스타틴과 에페디미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

이 약의 주성분인 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되며 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1과 같은 수송체 단백질의 기질이다. 그러므로 아토르바스타틴과 CYP3A4 저해제 또는 수송체 단백질 억제제 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도 및 근육병증의 위험이 증가할 수 있다. 따라서 피르리산 유도체 또는 에페디미브와 같이 근육 병증을 유발할 수 있는 약물과 이 약을 병용 투여하는 경우에도 이러한 위험이 증가할 수 있다. 다른 약물들과 아토르바스타틴/에페디미브 복합체와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 아토르바스타틴과 에페디미브 개별 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 아토르바스타틴

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 아토르바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사된다. 강력한 CYP3A4 억제제와 아토르바스타틴의 병용은 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 상호작용 범위와 효과의 중증은 CYP3A4에 대한 효과의 변동성에 의존한다.

(1) 에리트로미신, 클라리트로마이신 : 간질환의 경우 아토르바스타틴과 CYP3A4 억제제로 알려진 에리트로미신(1일 1회 500 mg) 또는 클라리트로마이신(1일 2 회, 1일 500 mg)과 병용시 아토르바스타틴 혈장농도가 증가하였다. 그러므로 에리트로미신 또는 클라리트로마이신을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.

(2) 단백분해효소 저해제와의 병용: C형 간염 단백분해효소 저해제인 텔라피비로르 뿐만 아니라 몇몇 HIV 단백분해효소 저해제와 아토르바스타틴 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC는 단독투여와 비교하여 현저하게 증가하였다. 그러므로 HIV 단백분해효소 저해제인 디크리나비르와 리토나비르 병용요법 또는 C형 간염 단백분해효소 저해제인 텔라피비로르를 투여하는 환자에서 아토르바스타틴과의 병용은 피해야 한다.

HIV 단백분해효소 저해제인 로피나비르와 리토나비르 병용요법을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 처방 시 주의하여야 하고 가장 낮은 용량을 사용해야 한다. HIV 단백분해효소 저해제인 사퀴나비르와 리토나비르 병용요법, 다루나비르와 리토나비르 병용요법, 포스마르나비르와 리토나비르 병용요법 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 20 mg을 초과해서는 안되며 주의해서 투여해야 한다.

HIV 단백분해효소소 저해제인 엘비나비르를 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 용량은 40 mg으로 제한되고 최소 필요 용량이 적용될 수 있도록 적절한 임상평가 가 권장된다. C형 간염 단백분해효소 저해제인 보세피비베로 800mg, 1일 3회와 아토르바스타틴 40mg, 1일 1회를 7일간 병용투여 시 아토르바스타틴의 AUC, Cmax는 각각 2.30배, 2.6배로 증가하였다. 보세피비베르를 투여하는 환자에서는 아토르바스타틴 용량이 1일 40mg을 초과해서는 안된다.

(3) 이트라코나졸 : 아토르바스타틴 40 mg 이트라코나졸 200 mg 병용 투여 시 아토르바스타틴 AUC가 현저하게 증가하였다. 그러므로 이트라코나졸을 투여하는 환자에서 아토르바스타틴 20 mg 이상을 투여하는 경우 주의하여야 한다.

2) 아토르바스타틴은 P-글리코플로테인의 기질이므로 P-글리코플로테인의 저해제에, 사이클로스포린과 병용투여 시 아토르바스타틴의 생체 이용률을 증가시켜 근위관과 같은 이상변동의 위험성을 증가시킨다.

3) 아토르바스타틴을 CYP3A4 억제제(사이클로스포린, 마크로라이드)와 함께 및 아울러 항진균제와 투여할 경우, 아토르바스타틴의 혈장농도가 증가할 수 있으므로 신중하게 투여해야 한다.

4) 리팜피신 또는 다른 CYP3A4 유도제 : 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용 투여 시에, 에파비렌즈, 리팜피신 아토르바스타틴의 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 리팜피신의 이중 상호작용의 기존 때문에(CYP3A4 유도 및 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1 억제) 아토르바스타틴과 리팜피신을 병용 투여하는 경우, 동시에 투여하는 것이 권장되며 리팜피신 투여 후 아토르바스타틴을 늦게 투여하면 아토르바스타틴의 혈장 농도가 유의하게 감소한다.

이들의 병용투여가 불가피한 경우에는 환자의 유호성에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다.

5) 아토르바스타틴과 혈당안정제 또는 혈당강화제 또는 에스테로이드 대요법제를 병용한 임상연구에서 임상적으로 유의할 만한 상호작용은 관찰되지 않았다. 아직 모든 특이적인 저해제와 혈당안정제 대해 연구된 것은 아니다.

6) 약물수송체 저해제 : 아토르바스타틴과 그 대사체인 OATP1B1 수송체의 기질이다. OATP1B1 저해제에, 사이클로스포린는 아토르바스타틴의 생체이용률을 증가시킬 수 있다. 아토르바스타틴 10 mg과 사이클로스포린 5.2 mg/kg/day 병용투여는 아토르바스타틴의 AUC를 8.7배 증가시켰다. 아토르바스타틴과 사이클로스포린 병용 투여 시 아토르바스타틴의 투여용량은 10 mg을 초과해서는 안된다.

7) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제에, 엘비나비르, 그라조프페비로와 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 아토르바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 그라조프페비로와 병용 투여하는 경우 아토르바스타틴의 혈장 농도가 1.9배까지 증가한다. 따라서 엘비나비르 또는 그라조프페비로 함유제제를 이 약물 함께 투여하는 환자의 경우, 이 약의 용량은 1일 10/20 mg을 초과해서는 안 된다. (5, 일반적 주의, 1) 근육병증/혈문경증) 함 참조)

8) 디크린산 : 아토르바스타틴 10 mg과 디크린산을 수회 용량 병용투여 시 항당뇨제의 혈장 디크린산의 농도는 영향을 받지 않는다. 그러나 아토르바스타틴 80 mg과 디크린산을 수회 용량 병용투여 시 항당뇨제의 혈장 디크린산의 농도 약 20 % 정도 증가하였다. 디크린산을 투여하는 환자의 경증 조절될 모니터링해야 한다.

9) 구루마릭 산염기 또는 에피네프린트라이돌을 함유하는 경구임피멘타 아토르바스타틴 병용투여 시 노르에피네프레린 및 에피네프린트라이돌의 AUC가 각각 약 30 %, 20 % 정도 증가하였다. 따라서, 아토르바스타틴을 투여하는 여성이 구루마릭산 선택 시 이를 고려해야 한다.

10) 콜레스테롤 : 콜레스테롤과 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈장농도가 약 25 % 정도 낮아졌다. 그러나 아토르바스타틴과 콜레스테롤을 단독으로 투여하는 경우에도 콜레스테롤은 경우 LDL-콜레스테롤을 저하효과는 증가하였다.

11) 젠진 : 아토르바스타틴과 수산헥사그나솔 그리고 수산헥사그나솔을 함유하는 경구용 젠진(anticacid) 현탁액과 병용투여 시 아토르바스타틴 혈장농도가 약 35 % 정도 감소하였다. 그러나 LDL-콜레스테롤의 감소에는 영향이 없었다.

12) 피파린 : 아토르바스타틴과 피르파리놀의 상호작용에 관한 연구가 진행되었다. 그러나 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다.

이 약들의 상호작용은 안티파린의 수회 용량 병용투여는 안티파린의 항응고능 가의 영향을 미치지 않으므로 같은 CYP-450 동종효소를 공유하여 대사되는 약제들과의 상호작용은 기대되지 않는다.

14) 시메티딘 : 시메티딘과 아토르바스타틴의 상호작용연구에서 상호작용은 확인되지 않았다.

15) 에리트로미신 : 아토르바스타틴(1일 1회 10 mg)과 에리트로미신(1일 1회 500 mg)의 병용투는 아토르바스타틴의 혈장농도에 영향을 주지 않았다.

16) 알로피딘 : 건강한 자원자에 대한 약물-약물 상호작용시험에서 아토르바스타틴 80 mg과 알로피딘 10 mg 병용투여 시 아토르바스타틴의 노출이 18 % 증가하였으나, 임상적으로 의미있는 결과는 아니었다.

17) 테르페넨 : 아토르바스타틴과 테르페넨의 병용투여 시 테르페넨의 약물동태에 임상적으로 유의한 영향이 없었다.

18) 티타늄염 : 아토르바스타틴(40 mg)과 티타늄염(240 mg) 병용 투여 시 아토르바스타틴의 혈장 농도가 더 늦게 나타났다.

19) 지용성 Zn : 지용성 Zn는 하나 이상의 CYP3A4를 억제하는 성분을 함유하고 있으며, 이는 지용성 Zn 섭취량이 지내질 경위(하루 1.2 L 이상) 아토르바스타틴의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

20) 푸니드산 : 비록 아토르바스타틴과 푸니드산과의 약물상호작용에 대한 시험은 실시되지 않았지만, 이 두 약물을 병용투여한 시판 우 경험에서 혈관공통화와 같은 중증 근육마음이 보고되었다. 이런 증상은 만일 치료제 모니터링하에 하고, 아토르바스타틴 투여의 일시적인 중단이 필요할 수 있다.

21) 니코틴산 : 니코틴산과 병용하는 경우 골격근 효과의 위험이 증가할 수 있으므로 아토르바스타틴의 감량을 고려해야 한다.

22) 콜키친 : 비록 아토르바스타틴과 콜키친의 약물상호작용에 대한 시험은 수행되지 않았지만, 혈관공통화를 포함한 근육병증의 사례가 아토르바스타틴과 콜키친과의 병용투여에서 보고되었으므로 아토르바스타틴과 콜키친을 동시에 투여하지 않도록 주의해야 한다.

23) 겐피보리질 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 겐피보리질 병용투여 시 근육병증/혈관공통화의 위험이 증가하므로 겐피보리질과 아토르바스타틴의 병용은 피해야 한다.

24) 피브레이트계 약물 : HMG-CoA 환원효소 억제제와 피브레이트계 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험이 증가한다고 알려졌다. 따라서 아토르바스타틴과 피브레이트계 약물 병용투여 시 주의해야 한다.

25) 담즙산결합 : 담즙산이나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 시 근육병증 및/또는 혈관공통화의 위험이 증가할 수 있다.(5, 일반적 주의, 1) 근육병증/혈관공통증) 함 참조)

○ 에페디미브

1) 콜레스테롤 : 에페디미브와 콜레스테라틴 병용투여 시 총 에페디미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라틴과 에페디미브 병용투여가 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소될 수 있다.

2) 보세피비베로 작용 : 임상시험에서 에페디미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성-유호성을 평가하였다. 에페디미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에페디미브는 개를 대상으로 한 임상시험에서 담낭염 증의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전신성 결막의 시럽과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에페디미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나쁘지 전까지 권장되지 않는다.

(1) 겐피보리질 : 약동학 시험에서 에페디미브와 겐피보리질 병용투여 총 에페디미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

(2) 페노피브레이트 : 에페디미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에페디미브와 페노피브레이트 병용투여 총 에페디미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제 : 에페디미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 사이클로스포린 : 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에서 에페디미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에페디미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티니클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장기능 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회, 75~150mg)과 에페디미브를 병용투여하였을 때 건강한 과대조조 (n=7)와 비교하여 총 에페디미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(범위 2.3~7.9배)와 3.9배(범위 3.0~4.4배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이상 여부를 받은 중증 신장애 환자크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m² 19명에게 사이클로스포린을 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에페디미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2주(그 다음 시험에서, 8일 동안 에페디미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조조와 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소~5% 증가).

5) 혈당조제 : 에페디미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온을 병용투여 시, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에페디미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에페디미브와 와파린 또는 플루인디온을 병용 투여한 환자들중에서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 유발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 대사물질에 필수적인 성분이다.

아토르바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제나 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물들을 감소시킬 우려가 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 알릴 한다. 임신 여성에게는 임신 가능성이 있기 없는 경우, 태아에 의해 인한 잠재적 위험성을 알려진 후에만 임신 연명의 여여에게 투여할 수 있다.

이 약의 구성성분이 모유로 분비되지 지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상쇄하지 않는 한 이 약을 수유부에 투여해서는 안된다.

○ 아토르바스타틴

1) 아토르바스타틴은 알약 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여 금지이다. 그러므로 가임여성 적절한 피임방법을 강구해야 한다. 아토르바스타틴은 임신한 가능성이 없는 경우와 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려진 후에만 임신 연명의 여여에게 투여할 수 있다.

2) 아토르바스타틴의 수유 중 투여는 금지이다. 아토르바스타틴이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 수유 중인 유아에게 이상변동이 나타날 수 있으므로, 아토르바스타틴을 복용중인 여성은 수유를 해하는 안 된다.

○ 에페디미브

1) 에페디미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다. 에페디미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상쇄할 때에 한하여 임부에게 사용해야 한다.

2) 기관확장기의 컷트 및 토기를 대상으로 한 경구 배-태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자사지 효과가 관찰되지 않았다. 에페디미브 1000mg/kg/day(총 에페디미브의 AUC<sub>0~24h</sub>에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배를 투여한 컷트에서 일관적인 태자 글락시성능률 증가현상, 3주후 중심부 골화반경, 누출 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에페디미브 1000 mg/kg/day(총 에페디미브의 AUC<sub>0~24h</sub>에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배를 투여한 토기에서 누출 증가현상이 관찰되었다. 임신한 컷트 및 토기에게 반복투여하였을 때 에페디미브는 태반을 통과하였다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 일부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에페디미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다.

4) 기관확장기의 컷트 및 토기를 대상으로 에페디미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에페디미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 낮았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상은 나타나지 않다.

5) 동물실험(랫트)에서 에페디미브는 유독으로 분비되었다. 컷트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에페디미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반 미만으로 알려졌다. 에페디미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에페디미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상쇄하지 않는 한 에페디미브를 수유부에게 투여해서는 안 된다.

## 8. 소아에 대한 투여

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

## 9. 고령자에 대한 투여

고령인 65세 이상은 근육병증이 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 이미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다(2, 다음 환자에는 투여하지 말 것', 5, 일반적 주의) 참조).

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴의 혈장농도는 만성 알콜성간질환(Childs-Pugh B)환자의 경우 현저하게(Cmax)가 약 16배, AUC)가 약 11배 증가하였다.

## 11. 신장애 환자에 대한 투여

신장애에 대한 병력은 혈관공통화 발생의 위험因子가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다(5, 일반적 주의) 참조).

○ 에페디미브

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티니클리어런스 ≤ 30 mL/min/1.73m²)에게 에페디미브 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에페디미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

## 12. 과량투여시의 조치

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.

○ 아토르바스타틴

아토르바스타틴은 광범위한 혈장단백 결합률 하기 때문에 혈액투석은 아토르바스타틴의 청소율을 유의하게 증가시키지 않는다.

○ 에페디미브

1) 에페디미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상변동을 동반하지 않았으며 보고된 이상변응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.

2) 임상시험에서 1일 50mg의 에페디미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에페디미브를 18명의 발달성 이상지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

## 13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 시효인물이 되거나 물질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

## 14. 약품용동등시험 정보

시험약 지질셋팅(10/40mg지질(지엘파마주))과 대조약 아토셋팅 10/40mg지질(한국염소스대우))을 2×2 교차시험으로 각 1씩씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 57명의 혈중 에페디미브를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C<sub>max</sub>)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차이 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

| 구분                                                                                          |                              | 비교평가항목                              |                             | 참고평가항목                |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
|                                                                                             |                              | AUC <sub>0~72hr</sub><br>(ng·hr/mL) | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | T <sub>max</sub> (hr) | t <sub>1/2</sub> (hr) |
| 대조약                                                                                         | 아토셋팅10/40밀리그램<br>[한국염소스디(유)] | 85.37±33.15                         | 8.394±3.243                 | 1.00<br>(0.50~8.00)   | 16.79±7.33            |
| 시험약                                                                                         | 지엘셋팅10/40밀리그램<br>[지엘파마(주)]   | 83.39±32.10                         | 8.496±3.891                 | 1.00<br>(0.50~6.00)   | 16.32±7.07            |
| 90% 신뢰구간*<br>(기준 : log 0.8~log 1.25)                                                        |                              | log 0.9251~<br>1.0254               | log 0.9045~<br>1.0819       | -                     | -                     |
| (AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> : 평균값 ± 표준편차, T <sub>max</sub> : 중앙값(범위), n = 57) |                              |                                     |                             |                       |                       |
| AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적                                                  |                              |                                     |                             |                       |                       |
| C <sub>max</sub> : 최고혈중농도                                                                   |                              |                                     |                             |                       |                       |
| T <sub>max</sub> : 최고혈중농도 도달시간                                                              |                              |                                     |                             |                       |                       |
| t <sub>1/2</sub> : 말단 소실 반감기                                                                |                              |                                     |                             |                       |                       |
| * 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간                                                             |                              |                                     |                             |                       |                       |