

# 이지트롤 정

## (에제티미브)

### 원료약품 및 분량

#### 1 정 (약 100.0mg) 중

주성분: 에제티미브 (별규) -----10.0mg

### 성상

백색 내지 미백색의 한 면에 414가 새겨진 장방형 모양의 정제

### 효능·효과

#### 1. 원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형)

원발성 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 단독투여하거나 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여한다.

혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B) 및 비-고밀도지단백 콜레스테롤(non-HDL-C)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서, 이 약을 페노피브레이트와 병용투여한다.

#### 2. 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤 (total-C) 및 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 감소시키기 위한 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약과 스타틴을 병용투여한다.

#### 3. 동형접합 시토스테롤혈증 (식물스테롤혈증)

동형접합 가족형 시토스테롤혈증 환자의 상승된 시토스테롤 및 캄페스테롤을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로 투여한다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. (사용상의 주의사항 13. 기타, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조)

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 증가시키는 약물 및 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C)을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid 및 corticosteroid])을 배제해야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 트리글리세라이드(TG) 측정을 위한 지질검사를 실시해야 한다. 트리글리세라이드(TG) 레벨이 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질측정을 해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백(LDL) 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

**용법·용량**

이 약을 투여하는 동안 표준 콜레스테롤 저하식을 계속해야 한다.

이 약의 권장 투여량은 1일 1회 10 mg이며, 식사와 관계없이 투여한다.

HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여하는 경우(원발성 고콜레스테롤혈증 환자), HMG-CoA 환원효소 저해제의 권장 초회용량에서 이 약과 병용투여를 시작하며, 이미 고용량의 HMG-CoA 환원효소 저해제를 투여받고 있는 경우, HMG-CoA 환원효소 저해제의 용량을 유지하면서 이 약을 병용투여한다.

이 약을 페노피브레이트와 병용투여하는 경우(혼합형 고지혈증 환자), 1일 1회 160mg 또는 1일 1회 200mg 페노피브레이트와 병용투여한다(사용상의 주의사항 4. 일반적 주의).

**간장애 환자에 대한 투여**

경증의 간장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 내지 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것).

**신부전 환자에 대한 투여**

신부전 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다.

**고령자에 대한 투여**

고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.

**담즙산결합수지와의 병용투여**

담즙산결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 이 약을 투여해야 한다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).

**사용상의 주의사항****1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

- 1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 활성 간질환 환자 혹은 설명되지 않는 혈청 트랜스아미나제치 증가가 지속되는 환자에게는 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하지 않는다.
- 3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다(6. 임부에 대한 투여 참조).
- 4) 페노피브레이트는 중증의 간기능장애 환자, 담낭질환 환자 및 중증의 신기능장애 환자에 대한 투여가 금지되어 있으므로, 이 약을 해당 환자에게 페노피브레이트와 병용투여하지 않는다.
- 5) 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.

**2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것**

중등도 혹은 중증의 간기능장애 환자에서는 이 약에 대한 노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로, 이러한 환자에게는 이 약이 권장되지 않는다.

**3. 이상반응**

임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 약에 대한 임상시험(단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 이 약은 일반적으로

내약성이 우수하였다. 이 약에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였다.

**1) 단독투여**

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 1>에 나타내었다.

<표 1\*> 인과관계 평가와 관계 없이 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n = 795	에제티미브 10 mg (%) n = 1691
<b>전신</b>		
피로	1.8	2.2
<b>소화기계</b>		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
<b>감염</b>		
바이러스 감염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6
<b>근-골격계</b>		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
<b>호흡기계 이상</b>		
기침	2.1	2.3

\* <표2>에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표2 참조).

**2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여**

병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 이 약의 안전성을 평가하였다. 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 트랜스아미나제치 상승 빈도가 약간 더 높았다. (4. 일반적 주의, 2) 간 효소 참조)

이 약을 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 2>에 나타내었다.

<표2\*> 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	스타틴계 약물**(%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물**(%) n=925
<b>전신</b>				
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
<b>소화기계</b>				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
<b>감염</b>				
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
<b>근-골격계</b>				
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

다가관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고지혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 트랜스아미나아제의 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)와 이 약과 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭절제술의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6%(0.0, 3.1)이고, 이 약과 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)이었다(5. 상호작용 참조). 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

### 4) 이 약 단독투여군(n=1691), 이 약과 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 이 약과 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다( $\geq 1/100$ , $<1/10$ ).

- 이 약 단독투여군: 두통, 복통, 설사
- 이 약과 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통
- 이 약과 페노피브레이트 병용투여군: 복통

**5) 시판 후 이상반응**

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.

아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티노스포키나제치의 상승, 근병증/횡문근융해증 (4. 일반적 주의, 4) 골격근 참조), 간 트랜스아미나제치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 체장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염

**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. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT상승 및 AST상승이 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움 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, 혀질환
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 흉조
- 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, 혈중 크레아티닌산화효소(CPK) 증가, 간기능검사이상

**4. 일반적 주의**

- 1) 이 약을 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 병용투여할 때에는, 해당 병용투여 약물의 제품설명서에 따라야 한다.
- 2) 임상시험에서 이 약은 페노피브레이트 1일 1회 160mg 또는 200mg과 병용투여하였다. 그 외의 페노피브레이트 용량과의 병용투여는 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.
- 3) 간 효소

이 약을 단독투여한 임상시험에서 혈청 트랜스아미나제치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상) 발현율이 이 약 투여군(0.5%)과 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었다.

이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 트랜스아미나제치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 트랜스아미나제치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 담즙울체와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다. 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여할

때에는, 투여 시작시에 간기능검사를 실시하고 이후 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제의 권장사항에 따라 추가적인 간기능검사를 실시해야 한다.

#### 4) 골격근

임상시험에서 이 약과 관련된 근병증 또는 횡문근융해증이 비교군(위약군 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군)에 비해 과도하게 보고되지는 않았다. 그러나, 근병증/횡문근융해증은 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 다른 지질저하제의 이상반응으로 알려져 있다. 임상시험에서의 크레아틴포스포키나제치 상승(정상상한치[U<sub>LN</sub>])의 10배 이상)의 발현율은 이 약 단독투여군 0.2% 대 위약군 0.1%, 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제 병용투여군 0.1% 대 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군 0.4%였다.

이 약은 시판 후 근병증과 횡문근융해증이 인과관계와 상관없이 보고되었다. 횡문근융해증이 발생한 대부분의 환자는 이 약의 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 복용하고 있었다. 이 약의 단독 투여 및 횡문근융해증의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 횡문근융해증은 매우 드물게 보고되었다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도한다. 근병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 이 약과 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아틴포스포키나제치가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우 근병증으로 볼 수 있다.

#### 5) 신장애

중증의 신장애 환자(n=8, 크레아티닌 클리어런스  $\leq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )에게 이 약 10mg 1일 1회 투여 후 건강한 피험자(n=9)와 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였다. 이러한 결과는 임상적으로 유의하지 않으며, 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

### 5. 상호작용

- 1) 콜레스티라민: 이 약과 콜레스티라민을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 이 약의 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소될 수 있다.
- 2) 피브레이트계 약물: 한 임상시험연구에서 이 약과 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성·유효성을 평가하였다(3. 이상반응 참조). 이 약과 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 이 약은 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 이 약과 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
  - 겐피프로질: 약동학 시험에서 이 약과 겐피프로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
  - 페노피브레이트: 이 약과 페노피브레이트를 병용투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다(3. 이상반응 참조). 약동학 시험에서 이 약과 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
- 3) HMG-CoA 환원효소 억제제: 이 약과 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 이 약을 병용투여시 주의하여야 한다. 이 약과 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상의 신장기능(크레아티닌 클리어런스  $> 50\text{mL}/\text{min}$ )을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군(n=17)과 비교하여 총 에제티미브의

평균 AUC와 C<sub>max</sub>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(크레아티닌 클리어런스 = 13.2mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 피험자를 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: 이 약과 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온을 병용투여시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체내이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 이 약을 와파린 또는 플루인디온과 병용투여한 환자들에게서 프로트롬빈시간이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

## 6. 임부에 대한 투여

- 1) 이 약을 임부에 투여한 임상 자료는 없다. 이 약은 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에 사용해야 한다.
- 2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배·태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 이 약 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 이 약 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>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. 이 약을 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)
- 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.

## 7. 수유부에 대한 투여

동물실험(랫트)에서 이 약은 유즙으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안 된다.

## 8. 소아에 대한 투여

- 1) 이 약은 10살 미만의 소아에게 투여가 권장되지 않는다. 10세 미만의 소아에 대한 약동학적 자료가 없다.
- 2) 10~18세 소아 및 청소년에서의 에제티미브의 약동학은 성인에서 관찰되는 바와 유사하였다. 이 약의 소아 및 청소년에 대한 치료 경험은 시토스테롤혈증 연구의 4명(9세~17세), 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 연구의 5명(11세~17세)에 한정되어 있다.

**9. 고령자에 대한 투여**

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 중 65세 이상의 고령자는 948명(75세 이상의 고령자 206명 포함)이었다. 이 약의 유효성과 안전성은 고령 환자와 젊은 환자간에 유사하였으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다. (3. 이상반응 참조)

**10. 발암성, 변이원성, 생식독성**

- 1) 발암성: 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에게 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 coli*에 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<sub>0-24hr</sub>에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에게 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

**11. 과량투여시의 처치**

- 1) 이 약을 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 때의 내약성은 일반적으로 우수하였다.

**12. 보관 및 취급상의 주의사항**

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고의 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

**13. 기타**

고지혈증 치료지침 (NCEP ATP III Guideline 요약표)

위험도 분류	LDL 목표 (mg/dL)	치료적 생활양식 변화 <sup>a</sup> 를 시작하는 LDL 수준 (mg/dL)	약물치료를 고려하는 LDL 수준 (mg/dL)
CHD 및 CHD 위험에 상당하는 위험 <sup>b</sup> (10년간 위험도 > 20%) <sup>c</sup>	<100	≥ 100	≥ 130 (100-129: 선택적 약물) <sup>d</sup>
2+ 위험 인자 <sup>e</sup> (10년간 위험도 ≤ 20%) <sup>c</sup>	<130	≥ 130	10년간 위험도 10-20%: ≥ 130 <sup>c</sup> 10년간 위험도 < 10%: ≥ 160 <sup>c</sup>
0-1 위험 인자 <sup>f</sup>	<160	≥ 160	≥ 190 (160-189: 선택적 LDL-저하약물)

\* CHD: Coronary Heart Disease, 관상동맥질환

- a. 치료적 생활양식 변화란 다음 내용을 포함한다.: 1) 식이요법 변화: 포화지방(총 칼로리의 7% 미만) 및 콜레스테롤(1일 200 mg 미만) 섭취를 줄이고, 식물 스타놀/스테롤(1일 2 g) 및 점착성(가용성) 섬유 증가(1일 10~25 g)로 LDL감소를 강화, 2) 체중 감량, 3) 신체활동 증가
- b. CHD 위험에 상당하는 위험은 다음 내용을 포함한다.: 당뇨, CHD에 대한 10년간 위험도 20% 이상을 초래하는 다양한 위험 인자, 동맥경화성 질환의 다른 임상적 형태(말초동맥질환, 복부대동맥류, 증후성 경동맥질환).
- c. CHD 발병에 대한 10년간 위험도를 결정하는 위험성 평가는 Framingham risk scoring에 따른다. 더욱 자세한 정보는 JAMA, May 16, 2001; 285 (19): 2486-2497, 혹은 NCEP 웹사이트(<http://www.nhlbi.nih.gov>)를 참조한다.
- d. 일부 전문가는 치료적 생활양식 변화만으로는 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만에 도달할 수 없는 경우 이 범주에서 LDL-저하약물을 권장한다. 다른 전문가들은 트리글리세라이드와 HDL을 주로 변화시키는 약물, 예를 들면 니코틴산 혹은 피브레이트 사용을 선호한다. 임상적 판단에 의해 이 범주에서의 약물 사용을 연기할 수도 있다.
- e. 흡연, 고혈압(BP  $\geq$  140/90 mm Hg 혹은 항고혈압 약물투여 중), 낮은 HDL 콜레스테롤(<40 mg/dL), 조발성 CHD 가족력(55세 미만인 남성 직계가족의 CHD; 65세 미만인 여성 직계가족의 CHD), 연령(남성 45세 이상 여성 55세 이상) 등 LDL 목표를 변화시킬 수 있는 주요 위험 인자(LDL 콜레스테롤 제외). 60 mg/dL 이상의 HDL 콜레스테롤은 (-)위험 인자로 계산된다. HDL 콜레스테롤이 60 mg/dL 이상일 때에는 위험인자 총합에서 1개 위험인자를 제한다.
- f. 0-1위험인자인 거의 모든 사람들의 10년간 위험도는 10% 미만이다.; 따라서 0-1 위험인자인 사람들에게 대한 10년간 위험도 평가는 불필요하다.

## 저장방법

저장방법: 기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30°C)에서 보관

## 수입자

### 한국엠에스디(유)

서울특별시 마포구 마포대로 163 (지번주소: 공덕동 168)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2011년 12월 16일