

# 바이토린 정

## 원료약품 및 분량

### <바이토린정 10/10>

#### 이 약 1정 (100.0mg) 중

주성분: 심바스타틴 (USP)	-----	10.00mg
주성분: 에제티미브 (별규)	-----	10.00mg

### <바이토린정 10/20>

#### 이 약 1정 (200.0mg) 중

주성분: 심바스타틴 (USP)	-----	20.00mg
주성분: 에제티미브 (별규)	-----	10.00mg

### <바이토린정 10/40>

#### 이 약 1정 (400.0mg) 중

주성분: 심바스타틴 (USP)	-----	40.00mg
주성분: 에제티미브 (별규)	-----	10.00mg

### <바이토린정 10/80>

#### 이 약 1정 (800.0mg) 중

주성분: 심바스타틴 (USP)	-----	80.00mg
주성분: 에제티미브 (별규)	-----	10.00mg

## 성상

### <바이토린정 10/10>

백색내지 미백색의 한 면에 311이 새겨진 양면이 볼록한 캡슐모양의 정제

### <바이토린정 10/20>

백색내지 미백색의 한 면에 312이 새겨진 양면이 볼록한 캡슐모양의 정제

### <바이토린정 10/40>

백색내지 미백색의 한 면에 313이 새겨진 양면이 볼록한 캡슐모양의 정제

### <바이토린정 10/80>

백색내지 미백색의 한 면에 315이 새겨진 양면이 볼록한 캡슐모양의 정제

## 효능·효과

### 원발성 고콜레스테롤혈증

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

### 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다(사용상의 주의사항 12. 기타, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조).

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progesterin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요할 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 레벨이 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

## 용법·용량

이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다.

이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 저녁에 투여한다.

이 약의 용량범위는 1일 10/10mg ~ 10/80mg이다. 일반적으로 권장되는 초회용량은 1일 10/20mg이다. LDL-콜레스테롤 감소의 필요성이 적은 환자인 경우 1일 10/10mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 투여를 시작 후 또는 용량 적정 후, 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질치를 확인한 후 용량을 조절한다.

### 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg 또는 10/80mg으로, 1일 1회 저녁에 투여한다. 이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않은 경우 투여한다.

### 간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 또는 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 1. 경고 참조).

### 신장애 환자에 대한 투여

경증 및 중등도의 신장애 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자가 심바스타틴 5mg 또는 그 이상을 투여하였을 때 내약성이 있었다면, 이 약을 환자에게 투여할 수 있다. 이 약을 이러한 환자들에게 신중히 투여하여야 하며 세심히 모니터링 해야 한다(사용상의 주의사항 1. 경고 참조).

### 고령자에 대한 투여

고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.

### 다른 약물과 병용투여

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

사이크로스포린을 투여하는 환자에게 이 약의 투여를 시작할 때 신중해야 한다. 사이크로스포린을 투여하고 있는 환자가 5mg 이상의 심바스타틴을 투여하였을 때 내약성이 있었다면, 이 약을 환자에게 투여할 수 있으며, 이때 이 약의 용량은 10/10mg/일을 초과해서는 안 된다.

다나졸과 이 약을 동시에 투여 받는 환자는 이 약 10/10mg/일을 초과해서는 안 된다(사용상의 주의사항 1. 경고 1)근증/횡문근변성 및 5. 상호작용 참조).

아미오다론 또는 베라파밀과 이 약을 동시에 투여 받는 환자는 이 약10/20mg/일의 용량을 초과해서는 안 된다(사용상의 주의사항 1. 경고 1)근증/횡문근변성 및 5. 상호작용 참조).

**사용상의 주의사항**

**1. 경고**

**1) 근증/횡문근변성**

이 약 10/80mg/일까지 투여한 임상시험 결과, 위약 대조군 또는 단독투여한 HMG-CoA 환원효소 저해제 대조군과 비교하였을 때, 에제티미브에 의한 근증 또는 횡문근변성은 위약 대조군 또는 HMG-CoA 환원효소 저해제보다 높지 않았다. 그러나, 근증/횡문근변성은 HMG-CoA 환원효소 저해제 및 다른 지질저해제의 잘 알려진 이상반응이다. 임상시험 결과, 이 약은 크레아티닌키나제(CK)의 상승(정상상한치의 10배 이상)의 발현율이 0.2%였다.

서식 있음: 들어쓰기: 왼쪽: 9.9 pt

심바스타틴은 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근증을 유발할 수 있다. 근증은 근육통과 압통 혹은 근육약화를 주증상으로 하고 크레아티닌키나제(CK)의 상승(정상상한치의 10배 이상)을 동반한다. 미오글로빈뇨증에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않은 횡문근 변성이 드물게 보고된 바 있다. 근증의 위험성은 혈장 HMG-CoA 환원효소의 높은 활성 억제에 의해 증가된다.

- 이 약은 심바스타틴을 함유하고 있기 때문에, 다음 약의 병용투여시 근증/횡문근변성의 위험성이 증가된다:

서식 있음: 들어쓰기: 왼쪽: 9.9 pt, 내어쓰기: 1.98 글자

**강력한 시토크롬 P450(CYP) 3A4 억제제**, 예를 들면, 특히 고용량의 이 약과 병용투여하였을 때, 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 또는 네파조돈, 또는 다량의 자몽주스(하루 1L 이상) (5. 상호작용 참조).

서식 있음: 들어쓰기: 왼쪽: 19.85 pt

**다른약물:**

특히 고용량의 이 약과 병용투여하였을 때, 겐피프로질(5. 상호작용 참조).

특히 고용량의 이 약과 병용투여하였을 때, 사이크로스포린 또는 다나졸(5. 상호작용 참조)

단독투여시 다른 지질 저해제들은(다른 피브레이트계 약물 또는 1일 1g이상의 니아신) 근증을 유발할 수 있다(5. 상호작용 참조).

고용량의 이 약과 병용투여한 아미오다론 또는 베라파밀(5. 상호작용 참조). 현재 진행 중인 한 임상시험에서, 심바스타틴 80mg과 아미오다론을 병용투여한 환자의 6%에서 근증이 보고되었다. 심바스타틴 20~80mg을 투여 받은 25,248명 환자의 임상시험자료 분석 결과, 칼슘통로차단제를 투여하지 않고 이 약만 투여한 환자(13/21,224; 0.061%)보다 베라파밀과 이 약을 병용투여한 환자(4/635; 0.63%)에서 근증 발생률이 더 높았다.

**딜티아젬:** 이 약 10/80과 딜티아젬을 병용투여시 근증의 위험성이 약간 증가한다. 임상시험에서, 근증의 위험성은 심바스타틴 40mg과 딜티아젬을 병용투여한 환자와 심바스타틴 40mg을 단독투여한 환자에서 유사하였다.

- **근증/횡문근변성의 위험성은 심바스타틴 용량과 관련이 있다.** 환자들을 주의깊게 모니터링하고 일부 상호작용 약물을 배제했던 임상시험에서의 발현율은 대략 심바스타틴 20mg에서 0.02%, 40mg에서 0.07%, 80mg에서 0.3%였다.

서식 있음: 들어쓰기: 왼쪽: 9.9 pt, 내어쓰기: 1.98 글자

**결론적으로:**

- ① 이 약과 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 네파조돈 또는 다량의 자몽주스 (하루 1L 이상)의 강력한 CYP3A4억제제의 병용투여는 피해야 한다. 만일, 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신 또는 텔리스로마이신의 투여가 불가피하다면, 그 투여기간 동안 이 약의 투여를 중지해야 한다. 병용투여의 유익성이 병용투여로 증가되는 위험성을 상회하지 않는다면, 치료용량에서 CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 다른 약물과의 병용투여는 피해야 한다.
- ② 심바스타틴과 겐피브로질, 다른 피브레이트계 약물과 병용투여시 근증의 위험성이 증가한다. 에테티미브의 안전성 및 유효성은 설립되어 있지 않다. 따라서, 이 약과 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피해야 한다(5. 상호작용 참조).
- ③ 이 약과 니아신의 지질 저하 용량(1일 1g 이상)을 처방할 때에는 니아신이 단독투여시 근증을 유발하므로 주의해야 한다. 이 약과 니아신의 병용투여시 지질 수치 유익성이 병용투여로 증가되는 위험성을 상회하는지 주의 깊게 측정해야 한다.
- ④ 이 약의 용량은 사이크로스포린 또는 다나졸 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10/10mg을 초과해서는 안 된다. 사이크로스포린 또는 다나졸을 투여하는 경우, 이 약과 병용투여의 유익성이 병용투여로 증가되는 위험성이 상회하는지 주의 깊게 측정해야 한다(5. 상호작용 참조).
- ⑤ 이 약의 용량은 아미오다론 또는 베라파밀을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10/20mg을 초과해서는 안 된다. 임상적 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 근증의 위험성을 상회하지 않는다면, 하루 10/20mg을 초과하는 용량의 이 약과 아미오다론 또는 베라파밀의 병용투여는 피해야 한다.
- ⑥ 이 약의 투여를 시작하는 모든 환자, 또는 이 약의 용량이 증가되는 모든 환자에게 근증의 위험성을 알려야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 보고해야 한다. 만일 근증이 진단되거나 의심되면, 이 약의 투여는 즉시 중지해야 한다. 이런 증상이 나타나거나 크레아티닌키나아제(CK)가 정상상한치의 10배 이상이면 근증을 의미한다. 대부분의 경우, 심바스타틴의 투여 중지 후 근육증상과 크레아티닌키나아제(CK) 상승이 완화된다는 사실이다. 이 약의 투여를 시작하거나 용량이 증가되는 환자에게는 정기적으로 크레아티닌키나아제(CK)를 측정하는 것을 고려할 수 있으나 이러한 모니터링으로 근증을 예방할 수 있는 것은 아니다.
- ⑦ 심바스타틴의 투여로 횡문근변성이 발생하는 환자의 다수가 대개 장기간 당뇨병의 합병증인 신부전증을 포함한 복잡한 병력을 가지고 있다. 이 약을 복용하는 이러한 환자는 더욱 주의깊은 모니터링이 필요하다. 대수술 며칠전과 중요한 내과적 또는 외과적 상황이 발생하였을 경우 일시적으로 이 약의 투여를 중지해야 한다.

서식 있음: 들어쓰기: 왼쪽: 9.9 pt

**2) 간 기능 이상환자**

3개의 위약대조, 12주 임상시험에서, 이 약을 투여한 전체 환자의 1.7%에서 혈청 트랜스아미나제 수치의 지속적인 상승(정상상한치의 3배 이상)이 나타났고 이 약 10/80을 투여한 환자에서 혈청 트랜스아미나제 수치의 지속적 상승이 2.6%가 나타났습니다. 장기 대조 임상시험(48주)에서, 혈청 트랜스아미나제 수치의 지속적인 상승(정상상한치의 3배 이상)은 전체 환자의 1.8%에서 나타났고 이 약 10/80을 투여한 환자의 3.6%에서 나타났습니다. 이러한 상승은 대개 증상이 없으며, 담즙울체와 연관성이 없고 치료 중지 후 또는 지속적인 투여 동안에도 기저치로 회복되었다.

서식 있음: 들어쓰기: 왼쪽: 9.9 pt

이 약을 투여 전 및 투여시작 후 임상적으로 필요한 시기에 간기능 검사를 실시하는 것이

바람직하다. 이 약 10/80mg으로 증량한 환자는 증량하기 전과 증량하고 3개월 후, 이후 치료의 첫 1년간 주기적인(예, 년2회) 간기능 검사를 추가 실시한다. 혈청 트랜스아미나제 수치가 상승된 환자의 경우 간기능검사를 다시 하여 모니터링 하며, 정상치로 돌아 올 때까지 간기능 검사를 자주 실시해야 한다. 만약, ALT 또는 AST의 수치가 정상상한치의 3배 이상 상승할 경우 이 약의 투여를 중지하는 것이 바람직하다.

이 약은 과음하는 경우 또는 간질환 병력이 있는 환자에게 투여시 세심한 주의를 요한다. 활동성 간 질환 환자 또는 혈청 트랜스아미나제 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에게 이 약을 사용할 수 없다

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

- 1) 이 약의 성분에 과민증인 환자.
- 2) 활동성 간질환 환자 혹은 원인 불명의 혈청 트랜스아미나제 수치의 증가가 지속되는 환자(1. 경고 참조).
- 3) 임신부와 수유부(6. 임부에 대한 투여 및 7. 수유부에 대한 투여 참조).  
동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한, 콜레스테롤과 콜레스테롤 생성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다.  
심바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 저해제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 된다. **이 약을 가임 여성에게 투여할 때에는, 임신하지 않았을 가능성이 매우 높을 경우에만 투여해야 한다.** 이 약 투여 중 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다(6. 임부에 대한 투여, 7. 수유부에 대한 투여 참조).
- 4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

**3. 이상반응**

이 약의 안전성은 3800명 이상의 환자를 대상으로 한 임상시험으로 평가되었다. 이 약은 전반적으로 내약성이 우수하다.

3개의 유사하게 설계된 위약대조 임상시험(n=1236)에서 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응의 빈도를 표 1에 요약하였다.

표 1\* 이 약을 투여한 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=311	에제티미브 10mg (%) n=302	심바스타틴** (%) n=1234	바이토린** (%) n=1236
<b>전신</b>				
두통	6.4	6.0	5.9	6.8
<b>감염</b>				
인플루엔자	1.0	1.0	1.9	2.6
상기도 감염	2.6	5.0	5.0	3.9
<b>근-골격계 및 결합조직</b>				
근육통	2.9	2.3	2.6	3.5
사지통	1.3	3.0	2.0	2.3

\* 이 약과 동일한 주성분의 함량을 가진 에제티미브와 심바스타틴을 병용투여한 2건의 위약 대조 임상시험과 이 약과 위약을 대조한 1건의 임상시험을 포함한다.

\*\* 모든 용량

### 에제티미브

위약대조 임상시험에서, 인과관계의 평가와 관계없이 보고된 에제티미브의 이상반응은 다음과 같다.

전신: 피로, 소화기계: 복통, 설사, 감염: 바이러스 감염, 인두염, 부비동염, 근-골격계: 관절통, 요통, 호흡기계 이상: 기침

### 시판 후 이상반응

인과 관계 평가와 관계없이 보고된 시판 후 이상반응은 다음과 같다.:

혈관부종 및 발진을 포함한 과민반응, 체장염, 구역, 담석증, 담낭염

### 심바스타틴

위약대조임상시험에서, 인과관계의 평가와 관계없이 보고된 심바스타틴의 이상반응은 다음과 같다.

전신: 무력증, 눈: 백내장, 소화기계: 복통, 변비, 설사, 소화불량, 방귀, 구역, 피부 및 피하조직: 습진, 가려움증, 발진

다른 HMG-CoA 환원효소 저해제의 이상반응은 다음과 같다. 반드시 심바스타틴에 의한 이상반응은 아니다.

근골격계: 근경련, 근육통, 근증, 횡문근변성, 관절통

신경계: 특정 뇌 신경의 기능 장애 (미각 변화, 외안 운동의 손상, 안면 마비), 진전, 어지러움, 기억 감퇴, 감각이상, 말초 신경병증, 말초 신경 마비, 정신 장애

귀, 전정기관: 현기

정신계: 불면, 우울, 성욕 감퇴

과민반응: 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된바 있다. 아나필락시스, 맥관부종, 홍반성 루프스, 류마티스성 다발성 근육통, 피부근염, 맥관염, 자반, 혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 용혈성 빈혈, 양성 항핵항체, 적혈구침강속도 증가, 호산구 증가증, 관절염, 관절통, 두드러기, 무력증, 광과민증, 발열, 간헐발열, 홍조, 권태, 호흡곤란, 독성 표피 괴사, 스티븐스-존스 증후군을 포함한 다형성 홍반

소화기계: 체장염, 구토

간·담즙: 간염 (만성 활동성 간염, 담즙울체성황달, 간 지방 변화, 드물게 간경화, 전격성 간 괴사, 간암등을 포함)

대사: 식욕부진

피부 및 피하조직: 탈모, 두드러기. 다양한 피부 변화 (결절, 착색, 피부/점막 건조, 머리카락/손톱의 변화)

생식기: 여성형유방증, 발기부전

눈: 백내장의 진행

임상검사치의 이상: 트랜스아미나아제, ALP,  $\gamma$ -GT, 빌리루빈 수치의 상승과 갑상선 기능 이상

● 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 신경정신계: 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 비뇨생식기계: 성적 기능이상

### ● 지질저해제의 병용투여

콜레스티라민과 심바스타틴을 병용투여한 대조임상시험에서, 병용투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았다. 발생한 이상반응은 심바스타틴 또는 콜레스티라민에서

기준에 보고된 이상반응이었다(1. 경고, 1) 근증/횡문근변성 향 참조).

● **10~17세의 청소년 환자**

이형접합가족형 고콜레스테롤혈증인 10~17세 청소년(n=175, 여성의 경우 초경 후 적어도 1년이 지난 소녀)을 대상으로 한 48주간의 임상시험에서, 심바스타틴 투여군(1일 10~40mg)의 안전성 및 내약성 프로파일은 위약군의 경우와 대체로 유사하였다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 상기도 감염, 두통, 복통, 구역이었다(8. 소아에 대한 투여 참조).

국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 2,011명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.72%(115명/2,011명, 193건)로 보고되었다.

이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.89%(38명/2,011명, 74건)이었다. ALT 상승이 0.60%(12명, 13건)로 가장 많았고, AST 상승, 어지러움이 각각 0.25%(5명, 5건), 피로가 0.20%(4명, 5건), 구역, 복통, 사지통이 각각 0.15%(3명, 3건), 변비, 상복부통, 구토, 가슴통증, 가슴불쾌, 무력증, 감각저하, 상기도 감염, 기침이 각각 0.10%(2명, 2건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 부종, 갈증, 얼굴부종
- 신경계: 두통, 실신, 감각이상
- 정신계: 불면증
- 소화기계: 위염, 위축성 위염, 소화불량, 점액변, 과민성대장증후군
- 호흡기계: 인후통
- 근골격계: 근육통
- 비뇨기계: 야간빈뇨, 혈뇨
- 피부: 가려움증
- 임상검사: 혈중 크레아틴인산활성효소(CPK)증가, 체중감소

**4. 일반적 주의**

**1) 환자를 위한 정보**

환자에게 이 약과 병용투여할 수 없는 약물에 대해 알리고, 이 약 투여 중 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화의 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다(1. 경고, 1) 근증/횡문근변성 참조). 환자는 다른 의사에게 새로운 약물을 처방 받을 경우, 이 약을 복용하고 있음을 알려야 한다.

**2) 간 부전 환자**

중등도 내지 중증의 간부전 환자에는 이 약에 대한 노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로, 이 약이 권장되지 않는다.

**3) 간질성 폐질환**

일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

**4) 발암성, 변이원성, 생식독성**

이 약의 발암성 또는 생식독성에 대한 전임상 시험은 수행되지 않았다. *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli*를 사용한 체외 미생물에 대한 유전독성(Ames) 시험 결과, 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 에제티미브와 심바스타틴에 대한 사람 말초 혈액 림프구 배양 세포의 체외 염색체이상 시험에서, 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 마우스의 체내 소핵시험에서, 이 약(에제티미브와 심바스타틴 비율이 1:1)을 600mg/kg까지 증량하여 투여시 생식독성에

관찰되지 않았다.

## 5. 상호작용

### CYP3A4 상호작용

아래의 강력한 CYP3A4 억제제는 심바스타틴의 배설을 감소시킴으로써 근증의 위험성을 증가시킨다(1. 경고, 1) 근증/횡문근변성 참조).

이트라코나졸, 케토코나졸, 에리트로마이신, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, HIV 프로테아제저해제, 네파조돈, 사이크로스포린, 과량의 자몽주스(하루 1L이상)

### 단독으로 투여시 근증을 유발할 수 있는 지질저해제와의 상호작용

강력한 CYP3A4 억제제는 아니지만 단독으로 투여시 근증을 유발할 수 있는 아래의 지질저해제에 의하여 근증의 위험성이 증가한다(1. 경고, 1) 근증/횡문근변성 참조).

### 겔피브로질

다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외):

니아신(니코틴산)(1일 1g 이상)

### 기타 약물과의 상호작용

아미오다론 또는 베라파밀: 고용량의 이 약과 아미오다론 또는 베라파밀 병용투여에 의하여 근증/횡문근변성의 위험성이 증가한다(1. 경고, 1) 근증/횡문근변성 참조).

콜레스테라민: 콜레스테라민을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 콜레스테라민과 이 약의 병용투여로 기대되는 LDL-C 감소의 병합효과가 이러한 상호작용에 의하여 감소할 수 있다.

사이크로스포린: 에제티미브의 노출이 증가하기 때문에, 사이크로스포린을 투여하고 있는 환자에게는 이 약을 신중히 투여해야 한다. 중증의 신부전 환자에서는 에제티미브의 노출이 더욱 증가될 수 있다. 사이크로스포린을 투여한 환자에서는 병용투여시 에제티미브에 의한 지질 수치 변화의 유익성이 에제티미브의 노출 증가의 잠재적인 효과를 상회하는지 주의 깊게 평가해야 한다. 약물동태 시험에서 정상 또는 약간 손상된 신장 기능(50 mL/분 이상의 크레아티닌 청소율) 을 가진 신장 이식을 받은 환자가 사이크로스포린을 병용투여하였을 때, 총 에제티미브의 평균 AUC와 C<sub>max</sub>는 각각 3.4배(범위 2.3~7.9배) 및 3.9배(범위 3.0~4.4배) 증가하였다. 별도의 임상시험에서, 사이크로스포린등 여러 약물을 투여한 중증의 신부전이 있는 1명의 신장 이식 환자 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다(1. 경고, 1) 근증/횡문근변성 참조).

다나졸: 고용량의 이 약과 다나졸을 병용투여시 근증/횡문근변성에 대한 위험성이 증가한다. (1. 경고, 1) 근증/횡문근변성 참조)

딜티아젬: 이 약 10/80과 딜티아젬을 병용투여시 근증에 대한 위험성이 약간 증가한다. (1. 경고, 1) 근증/횡문근변성 참조)

디곡신: 이 약을 투여 중인 건강한 남성 지원자에게 디곡신을 1회 병용투여시 디곡신의 혈중 농도가 디곡신-위약 병용투여군보다 약간(0.3ng/mL 미만) 증가하였다. 디곡신 투여 환자에게 이 약을 투여할 경우 투여 초기에 적절히 관찰하여야 한다.

피브레이트계 약물: 이 약과 피브레이트계 약물의 병용투여에 대한 안정성과 유효성은 확립되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 이 약은 개를 대상으로 한 전임상시험에서 에제티미브는 담낭 담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 전임상시험 결과가 사람에서 연관성이 있는지는 알려져 있지

않지만 이 약과 피브레이트계 약물의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지는 권장되지 않는다(1. 경고, 1) 근증/횡문근변성 참조).

**와르파린:** 심바스타틴 20~40mg/일의 용량으로 투여시 쿠마린계 항응고제(와르파린)의 항응고작용이 약간 증가하였다. 건강한 지원자와 환자에서 프로트롬빈 시간(International Normalized Ratio, INR)이 각각 1.7에서 1.8로 2.6에서 3.4로 증가되었다. 다른 스타틴과 쿠마린계 항응고제와의 병용투여시 출혈과 프로트롬빈 시간 증가가 몇몇 환자에게서 보고된 바 있다. 이러한 항응고제 투여 환자에서는 이 약 투여 전과 투여 초기에 측정된 프로트롬빈 시간 사이에 유의한 변화가 없음을 확인한다. 프로트롬빈 시간의 변동이 안정화되면, 항응고제 투여 환자에게 일반적으로 권장되는 간격으로 측정할 수 있다. 이 약의 용량을 증감하거나 중지할 경우, 같은 과정을 반복한다. 항응고제를 투여하지 않은 환자에서는 심바스타틴으로 인한 출혈과 프로트롬빈 시간의 변화가 수반되지 않는다.

**제산제:** 제산제와의 병용투여는 에제티미브의 흡수 속도를 감소시키지만 생체내 이용률에는 영향을 미치지 않는다. 에제티미브의 감소된 흡수 속도는 임상적으로 유의하지는 않다.

#### 에제티미브

**페노피브레이트:** 약물동태 시험에서, 페노피브레이트와 병용투여하였을 때, 총에제티미브의 농도는 1.5배 증가한다.

**겔피프로질:** 약물동태 시험에서, 겔피프로질과 병용투여하였을 때, 총에제티미브의 농도는 1.7배 증가한다.

#### 심바스타틴

**프로프라놀롤:** 건강한 남성 지원자에서 이 약과 병용투여시 이 약의 평균  $C_{max}$ 가 감소하였으나, 이 약의 총 저해효과 및 활성형의 저해효과의 AUC에는 변화가 없었고 임상적 상관성은 확실하지 않다. 프로프라놀롤의 경상이성체(enantiomer)와 병용투여 시 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.

## 6. 임부에 대한 투여

(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)

이 약은 임부에게 투여해서는 안 된다. 이 약의 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에, 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지해야 한다. 이 약은 임신을 원하지 않는 가임 여성에게 투여 시 잠재적 위험성을 알려주어야 한다.

#### 심바스타틴

심바스타틴의 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 임부를 대상으로 심바스타틴을 투여한 대조임상시험은 수행되지 않았다. 드물게, HMG-CoA 환원효소 저해제가 자궁 내에 노출된 후, 선천성 기형이 드물게 보고되었다. 임신 3개월 이내 심바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제에 노출된 임부 약 200명을 분석하였을 때, 선천성 기형의 발생률이 전체 인구에 대한 발생률과 유사하였다. 조사 대상의 수는 약에 대한 선천성 기형의 발생률이 자연발생률보다 2.5배 또는 그 이상 높은 경우를 배제할 수 있는 통계적으로 유의한 예수이다.

심바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 복용한 환자의 태아에게서 선천성 기형의 발생률이 전체 인구에 대한 발생률이 다르지 않았더라도, 심바스타틴을 임부에게 투여하면 콜레스테롤 생합성의 전구체인 태아의 mevalonate의 수치가 감소할 수 있다.

이 약은 임부 또는 임신을 원하는 여성 및 임신 할 가능성이 있는 여성에게는 이 약을 사용해서는 안 된다. 임신 기간 동안 이 약의 투여를 보류하거나, 임신을 하지 않아야 한다.

### 에제티미브

에제티미브를 임부에게 투여한 임상자료는 없다.

에제티미브를 심바스타틴과 병용투여 하였을 때, 임신한 랫트에 대한 배·태자 발생 시험에서 최기형성 효과는 관찰되지 않았다. 임신한 토끼에서, 골격근 기형의 낮은 발생률 관찰되었다.

### 7. 수유부에 대한 투여

랫트 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출이 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다.

에제티미브와 심바스타틴이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 심바스타틴의 모유로의 이행은 알려진 바 없으나 같은 종류의 다른 약에서 소량 모유 중으로의 이행이 보고되어 있고 모유로 이행시 유아에게 심각한 이상반응을 유발할 수 있으므로 이 약을 투여하는 경우 수유를 중지한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

### 8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 안전성 및 유효성 자료는 불충분 하다.

### 에제티미브

10~18세 소아 및 청소년의 에제티미브 약동학은 성인에서 관찰되는 바와 유사하였다. 이 약의 소아 및 청소년에 대한 치료 경험은 시토스테롤혈증 시험의 4명(9세~17세), 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 시험의 5명(11세~17세)에 한정되어 있다. 10살 미만의 소아에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

### 심바스타틴

이형가족형 고콜레스테롤혈증인 10~17세 청소년(여성의 경우 초경 후 적어도 1년이 지난 소녀)을 대상으로 한 임상시험에서 심바스타틴의 청소년에서의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 심바스타틴을 복용한 환자에서 나타난 이상반응 프로파일은 위약군의 경우와 대체로 유사하였다. **이 환자군에서 40 mg 이상의 용량에 대한 연구는 실시되지 않았다.** 이 임상시험에서 이 약이 청소년의 성장 또는 성적성숙에 미치는 영향, 여성의 경우 월경주기 간격에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 청소년기 여성에게는 심바스타틴을 복용하는 동안의 적절한 피임방법에 관한 상담을 실시하여야 한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3) 임부, 수유부 및 6. 임부에 대한 투여, 7. 수유부에 대한 투여 참조). 10세 미만인 환자, 초경 이전의 소녀에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다.

### 9. 고령자에 대한 투여

임상시험에서, 이 약을 투여한 환자 중 792명이 65세 이상이었다(176명의 환자는 75세 이상이었음). 이 약의 안전성은 고령자 환자와 젊은 환자간에 유사하였으나, 일부 고령자 환자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다(3. 이상반응 참조).

### 10. 임상검사치에의 영향

혈청 트란스아미나제 수치가 지속적으로 현저히 상승한 바 있다(1. 경고, 2) 간기능 이상환자 항 참조). 또한 약 5%의 환자에서 정상치의 3배 이상으로 크레아티닌키나제 수치가 상승하였는데, 이는 크레아티닌키나아제(CK) 비심장분획에 기인한 것으로 근육통 또는 기능부전은 대체로 보고되지 않았다(1. 경고, 1) 근중/횡문근변성 항 참조).

### 11. 과량투여시 처치

이 약의 과량투여에 대한 특별한 처치는 없다. 과량투여시 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.

**에제티미브**

임상시험에서, 에제티미브 50mg/일을 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하거나 또는 40mg/일을 18명의 원발성 고지혈증환자에게 56일까지 투여시 전반적으로 내약성이 우수하였다.

과량투여의 몇몇의 경우가 보고되었고 대부분의 경우 이상반응과 관련성이 없었다. 보고된 이상반응은 중증이 아니었다.

**심바스타틴**

과량투여에 대한 몇몇의 경우가 보고되었다. 복용한 최대 용량은 3.6g이었다. 모든 환자는 후유증 없이 회복되었다

**12. 기타**

미국 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)

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 LDL 감소를 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 nicotinic acid 혹은 fibrate 사용을 선호한다. 임상적 판단에 의해 이 범주에서의 약물 사용을 연기할 수도 있다.

e. 흡연, 고혈압(BP ≥ 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 사람들에 대한 10년간 위험도 평가는 불필요하다.

**저장방법**

기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~ 30℃)에서 보관

## 수입자

## 한국엠에스디(유)

서울특별시 마포구 마포대로 163 (지번주소: 공덕동 168)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2011년 12월 15일