

증, 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. 에테티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 악몽유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT증가 및 AST증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량 어지러움씩 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 악몽유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
 - 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
 - 소화기계: 상복부통, 구역, 복통, 위염, 변비, 구강강직증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 하질한
 - 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 흉조 - 호흡기장애: 기침, 가래, 콧물
 - 근골격계: 사지통, 관절통 - 대사 및 영양: 당뇨병, 지혈장애 - 혈액계: 빈혈, 비장비대
 - 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증 - 감염: 상기도 감염 - 눈: 결막 충혈
 - 비뇨기계: 신부전 (신장병) - 간담도계: 간기능이상
 - 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈당상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

5. 일반적 주의

- 1) 근육병증/혈문공해: 근육병증/혈문공해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자(3, 다음 환자에는 신중히 투여할 것)할 참)의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위생성은 유익성과 함께 고되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다. 격렬한 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 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다.

5~7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이안으로 치료를 시작해서는 안된다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 견대 혹은 열을 동반한 근육통, 간경증, 근육허약이 나타나는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저하게 증가한다(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하더라도 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 투여를 중단해야한다. 증상이 개선되면 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약물 제투여하거나 또는 다른 스타틴계 약물 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최저 용량으로 투여한다.

○로바스타틴: 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 혈문공해증이나 로바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근육근 약화 및 혈중 CPK의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 임상시험에서 로바스타틴과 다른 약물 병용 투여한 환자의 스타틴계 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 스타틴계 약물의 경우, 피바딘산 유도제(겐피브로질 포함), 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 억제제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겐피브로질은 스타틴계 약물과 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 로바스타틴과 겐피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 로바스타틴을 피바레티드나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피바레티드 계열 약물과 병용투여할 때 로바스타틴 40일그램 용량은 금기이다.

○에테티미브: 근골격 독성의 위험성은 고용량 스타틴계 약물과의 병용투여, 고령자(만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스타틴계 약물의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다. 에테티미브는 시판 후 근육병증 및 혈문공해증이 보고되었다. 혈문공해증이 발생한 대부분의 환자는 에테티미브 투여 전에 스타틴계 약물을 복용하고 있었다. 그러나 에테티미브 단독 투여 시에도 혈문공해증이 보고되었고 에테티미브와 피바리산 유도제와 같은 혈문공해증의 위험성을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 혈문공해증이 보고되었다.

에테티미브와 페노피브레이트 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에테티미브와 페노피브레이트의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육공해증으로 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. 트랜스아미나제가 상승한 환자들의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다. 로바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 복용한 환자에서의 시판 후 조사 결과, 치명적 그리고 비치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우, 즉시 이 약을 치료를 중단한다. 다른 병인이 확인되지 않은 경우, 이 약을 재투여하지 않는다. 이 약을 알코올 과다 복용 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. (2, 다음 환자에는 투여하지 말 것)항 참조)

- 에테티미브: 대조임상시험에서 간 아미노전아미노산 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에테티미브(0.5%)과 위약군(0.3%)에서 유사하였다. 에테티미브와 스타틴계 약물의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전아미노산 수치의 연속적 상승(정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에테티미브와 스타틴계 약물 병용 투여군에서 0.6%였다. 이러한 아미노전아미노산의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 쓸개즙 정제와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 개선되지 회복되었다.
- 3) 내분비계 기능: 로바스타틴을 포함한 스타틴계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈당상 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.
- 4) 간기능 폐질환: 일부 스타틴계 약물에서 특히 장기 투여 시 간기능 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비생상성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간기능 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴계 약물의 치료를 중단해야 한다.
- 5) 당뇨: 스타틴계 약물이 항후 당뇨병이 발생한 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴계 약물의 혈당상 위험 감소 속도는 이러한 위험성을 상회하므로 당뇨병 치료 중단은 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMJ)30kg/m², 중증지방조직 상승, 고혈압증은 진료자점에 따라 임상적 모니터링 및 실험실적 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.

- 6) 다른 약물과의 병용투여
- (1) 항응고제: 와파린. 다른 쿠마린계 항응고제, 플루비디노를 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈 시간을 측정해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유의하게 변하지 않음을 확인해야 한다. 안정적일 프로트롬빈시간이 확인되면 주기적으로 모니터링 할 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 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담석 조사를 실시해야하며 지질 저하의 대체 요법이 고려되어야 한다.
- (3) 담즙산 결합 수자: 이 약은 담즙산 결합수치 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.
- (4) 푸시딘산: 시판 후 사용경험에서 로바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때, 혈문공해증들을 포함하여 관련 기관 이상반응들이 보고되었으므로, 로바스타틴과 푸시딘산 병용 투여는 권장되지 않는다.
- (5) 로바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B와 유물수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되어, 이 수송체 단백질의 저해제/과제 이 약을 병용하는 경우 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있으므로 주의한다 (6, 약물상호작용 항 참조).

- 7) 유전적 다형성: SLCO1B1 c.521T>T 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B) c. 521CC 또는 ABCG2 (BCRP) c.421AA의 유전형이 로바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전다형성에 따른 이 약의 유전형이 유효성이 확인되지는 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.
- 8) 가임여성: 가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
- 9) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.
- 10) 중증피부이상반응: 스티븐스-존슨 증후군(SJS), 호진구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응을 위한 증상 및 징후에 조조하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다.

만약 환자에게 이 약의 사용으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 호진구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했던 경우 언제라도 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

- 11) 중증 근육 무력증 및 안근 무력증: 드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

6. 상호작용

이 약의 주성분인 로바스타틴과 에테티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 다른 약물들과 로바스타틴/에테티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 로바스타틴과 에테티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○로바스타틴

- 1) 다른 약물이 로바스타틴에 미치는 영향: 시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지(7절, 저해제 또는 유도제로서 작용함)가 없다. 로바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B와 유물수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되어, 이 수송체 단백질의 저해제/과제 로바스타틴을 병용하는 경우 로바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다(아래 표 참조). (다른 약물이 로바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향(발표된 임상 결과에 근거))

병용한 약물 요법	로바스타틴 1일 요법	로바스타틴 1일 요법	로바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200mg 1일 2회, 6개월간	10mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가	
다로무타미드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가	
레고라메네 160mg 1일 1회, 14일간	5mg, 단회 투여	3.8배 증가	
아티라나비어 300mg/ 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간	10mg, 단회 투여	3.1배 증가	
벨파타시브 100mg 1일 1회	10mg, 단회 투여	2.7배 증가	
올메타시브 25mg/ 파티라프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일 1회/ 다부비르 400mg 1일 2회, 14일간	5mg, 단회 투여	2.6배 증가	
그라조프레비르 200mg/ 엘바시브르 50mg 1일 1회, 11일간	10mg, 단회 투여	2.3배 증가	
클라피프레비르 400mg/ 피브렌타시브르 120mg 1일 1회, 7일간	5mg, 1일 1회, 7일간	2.2배 증가	
로피나비어 400mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 17일간	20mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가	
클로피도그렐 부하용량 300mg 투여 후 24시간 뒤 75mg 투여	20mg, 단회 투여	2배 증가	
겐피브로질 600mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	1.9배 증가	
엘트록보맥 75mg 단회 투여, 5일간	10mg, 단회 투여	1.6배 증가	
다루나비어 600mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 7일간	10mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가	
티프라나비어 500mg/ 리토나비어 200mg 1일 2회, 11일간	10mg, 단회 투여	1.4배 증가	
드로비다론 400mg 1일 2회	10mg	1.4배 증가	
이트라코나졸 200mg 1일 1회, 5일간	10mg, 단회 투여 80mg, 단회 투여	1.4배 증가 1.3배 증가	
에테티미브 10mg 1일 1회, 14일간	10mg 1일 1회, 14일간	12배 증가	
포스페라나비어 700mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 8일간	10mg, 단회 투여	유익한 차이 없음	
알레클리라지 0.3mg, 7일간	40mg, 7일간	유익한 차이 없음	
실리마린 140mg 1일 3회, 5일간	10mg, 단회 투여	유익한 차이 없음	
페노피브레이트 67mg 1일 3회, 7일간	10mg, 7일간	유익한 차이 없음	
리팜핀 450mg 1일 1회, 7일간	20mg, 단회 투여	유익한 차이 없음	
케토코나졸 200mg 1일 2회, 7일간	80mg, 단회 투여	유익한 차이 없음	
플루코나졸 200mg 1일 1회, 11일간	80mg, 단회 투여	유익한 차이 없음	
에리스로미신 500mg 1일 4회, 7일간	80mg, 단회 투여	20% 감소	
바이라메린 50mg 1일 3회, 14일간	20mg, 단회 투여	47% 감소	

기타 약물의 영향

- (1) 제산제: 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 로바스타틴을 병용 투여한 결과, 로바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소하였다. 그러나 이 효과는 제산제를 로바스타틴 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.

- (2) 푸시딘산: 로바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때, 혈문공해증들을 포함하여 근육 관련 이상현상들이 보고된 바 있다. 따라서 로바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.
- (3) 타카그렐라: 타카그렐라는 신장을 통한 로바스타틴의 배설에 영향을 미쳐 로바스타틴의 축적 위험을 증가시킬 수 있다. 임상 사례에서는 타카그렐라와 로바스타틴의 병용 투여가 신기능 감소, CPK 수치 증가, 혈문공 해를 초래했다.

- 2) 로바스타틴에 다른 약물에 미치는 영향
- (1) 와파린: 로바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 스타틴계 약물과

- 마찬가지로, 로바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 바파린 K 길항제 에타피리딘을 투여하고 있는 환자에서 로바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.

- (2) 사이클로스포린: 로바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
- (3) 페노피브레이트/피바리산 유도제: 페노피브레이트와 로바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동태학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겐피브로질, 페노피브레이트, 다른 피바레티드 계열 약물 및 지질지하용량 (1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, 스타틴계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로바스타틴 40mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5mg을 투여해야 한다.

- (4) 경구용 피임제: 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가 되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 로바스타틴과 HRT를 병용 하는 환자의 유익학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안된다. 임상시험시 여성에서 병용 투여가 없었으며 내약성은 우수하였다.

- (5) 기타 약물에의 영향: 다국산 또는 에테티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

○에테티미브

- 1) 콜레스테라린: 에테티미브와 콜레스테라린 병용투여 시 총 에테티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라린과 에테티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병화작용이 감소할 수 있다.
- 2) 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에테티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성, 유효성을 평가하였다. 에테티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석증 유발할 수 있다. 에테티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭염증의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의과의 관련성은 불확실하지 있지 않지만, 에테티미브와 피브레이트계 약물(페노 피브레이트 또는 제와)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
- (1) 겐피브로질: 약동학 시험에서 에테티미브와 겐피브로질 병용투여로 총 에테티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
- (2) 페노피브레이트: 에테티미브와 페노피브레이트를 병용투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에테티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에테티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
- 3) 스타틴계 약물: 에테티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에서 에테티미브의 병용투여 시 주의하여야 한다. 에테티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스) 50mL/min)을 지닌 신장이상 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 에테티미브를 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에테티미브의 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 이상을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73m²) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에테티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에테티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가 하였(대범위 10% 감소~51% 증가).

- 5) 항응고제: 에테티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루비디노 병용투여 시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에테티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에테티미브와 와파린 또는 플루비디노를 병용투여한 환자들에서서 INR이 증가 하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

7. 일반적 주의

- 1) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다. 로바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안된다. 임부에 대한 이 약의 안전성은 확인되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하여도 임상적 유익성이 없다는 점을 알려준 후에만 투여한다.

- (2) 이 약의 구성성분이 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 이 약으로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 이 약을 수유부에게 투여해서는 안된다.

○로바스타틴

임신 및 수유부에 대한 로바스타틴의 안전성은 확인되지 않았으므로 임신 또는 수유중에 사용하면 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적으로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의한 제한된 생식작용의 증거가 있다. 로바스타틴을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.

○에테티미브

- 1) 에테티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다. 에테티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회할 때에 한하여 임부에게 사용해야 한다.
- 2) 기생형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경우 배 - 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배아치사시 효과와 관찰되지 않았다. 에테티미브 1000mg/kg/day(총 에테티미브의 AUC_{0~24h}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상성(골 추가형성, 경추 중증부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에테티미브 1000mg/kg/day(총 에테티미브의 AUC_{0~24h}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 토끼 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에테티미브는 태반을 통과하였다.
- 3) 모태 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에테티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다.
- 4) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 에테티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에테티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났다.
- 5) 동물실험(랫트)에서 에테티미브는 유독으로 분비되었다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에테티미브에 대한 노출은 모체 혈청에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에테티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 따라서 에테티미브로 인한 잠재적 유익성이 유아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는 한 에테티미브를 수유부에게 투여해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여: 이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확인되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

○로바스타틴

로바스타틴을 복용한 만10~17세의 소아환자에서 Tanner staging에 의한 이차 성징 및 성형 성장기), 체중, BMI (body mass index)의 평가는 1년으로 제한되었다.

○에테티미브

에테티미브의 안전성과 유효성을 평가하기 위해, 이형접합 가족형 및 비가족형 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 소아 (6~10세) 환자를 대상으로 한 임상시험을 12주 동안 실시하였다. 에테티미브를 소아 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일과 성인 환자에게 투여하였을 때의 이상반응 프로파일은 유사하였다. 이 임상시험에서 소아에서의 발육 또는 성적성숙에 대한 영향은 발견되지 않았다. 그러나 소아 환자에게 에테티미브를 12주 이상 투여한 연구는 없다.

9. 고령자에 대한 투여: 고령(만 65세 이상)은 근육병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에게 이 약의 용량 조절은 필요치 않다.

10. 간장애 환자에 대한 투여: 활동성 간질환 또는 간 아미노전달효소 수치가 원문병력으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다(2, 다음 환자에는 투여하지 말 것', 5, 일반적 주의 참조).

11. 신장애 환자에 대한 투여: 신장애에 대한 병력은 혈문공해증 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 손상과 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다(5, 일반적 주의 참조).

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

12. 광량투여시의 처치: 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.

○ 에테티미브

- 1) 에테티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
- 2) 임상시험에서 1일 50mg의 에테티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에테티미브를 18명의 원발성 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 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 기타

○로바스타틴

- 1) 일반약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 발암시험에 근거한 전임상 자료에 의하면 사람에 대한 특별한 위험은 없다. 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동독자 크기 감소, 동독자 무게 감소, 치체대 성조 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량에 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.
- 2) 약동학 시험에 의하면 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax중양값이 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

○ 에테티미브

- 1) 발암성: 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에테티미브의 AUC_{0~24h}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20배)까지 에테티미브를 경구투여한 104주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량500mg/kg/day(총 에테티미브의 AUC_{0~24h}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 15배 이상)까지 에테티미브를 경구투여한 104주간의 발암성 시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.
- 2) 변이원성: Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계 없이 변이원이 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 에테티미브의 AUC_{0~24h}에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7배)까지 에테티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

【저장방법】 기밀성, 습기를 피하여 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 3개월용(10정/PTP×3), 100정/병

【제품문자처】 한미약품(주) 소비자상담실: 080-916-9000 (수신자료부담)

- ※ 부작용 피해구제 상담: 한국의약품안전관리원 (14-3330)
- ※ 의약품 부작용 신고: 한국의약품안전관리원 (1644-6223)

- ※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질·변패·오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

- ※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

※ 주의

1. 처방된 증상·처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
2. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
3. PTP 포장의 경우: 포장을 개봉하여 복용시 가끔 정제에 포장물이 같이 따라오는 경우가 있으니 복용시 정제에 포장물이 들어 있는 쪽 확인하고 복용하십시오.
4. 이 제품은 높은

Data info		Color info		Printing info	
Type	설명서	군청			
Material fix	모조지 (45g)				
Coating					
Size(LxWxH/mm)	210X450				
Date(Y/M/D)	2026/04/06				
Country	대한민국				
Memo 원료약품의 분량 수정 주소 수정 ※오버프린팅없음!! ※PDF파일로 인쇄교정본을 대신합니다. 인쇄시 PDF파일과 인쇄 대조 바랍니다.					