

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2012년 7월 27일

담당자	연구관	과 장

① 회 사 명	(주)유영제약	② 문서번호	접수 : 20110118687 (2011.10.17.)
③ 제 품 명	프라바페닉스캡슐	④ 구분	의약품,수입, 전문 분류번호 : 218 (동맥경 화용제)
⑤ 원료약품분량	이 약 1 캡슐 중 프라바스타틴나트륨 40 밀리그램 페노피브레이트 160 밀리그램		
⑥ 성 상	미황색의 반고체 덩어리 및 하나의 정체를 함유하는 상부 녹색, 하 부 연녹색의 경질 캡슐제		
⑦ 신청효능·효과	관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인환자에서의, 프라바스타틴 40mg 단일치료 또는 이에 상응하는 스타틴 단일치료 요법시 LDL- 콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 상승 하고 HDL-콜레스테롤 수치는 저하하는 복합형이상지질혈증의 치료		
⑧ 신청용법·용량	치료를 시작하기 전에, 복합이상지질혈증의 2차 원인은 배제되어야 하고 환자는 식이요법을 해야 하며 치료중에도 이를 지속하여야 한다. 권장용량으로서 1일 1회 1캡슐을 저녁식사시 복용한다. 공복시 이 약을 복용하면, 흡수율이 떨어지므로 반드시 음식과 함께 복용하도록 한다. 치료에 대한 반응으로 혈청 지질수치가 면밀히 관찰되어야 한다. 이 약 투여 후 통상 혈청 지질수치가 빠르게 저하되는데, 만약 투여 후 3개월 이내에 지질수치가 적절하게 조절되지 않을 경우 투여를 중단 하도록 한다.		

	<p>고령자(65세 이상) : 치료 개시전 신기능이 확인되어야 한다. 이 약은 75세 이상의 고령자에서의 안전성은 확립되어 있지 않다.</p> <p>신장애 환자 : 경증의 신장애 환자에게 이 약을 투여시 용량조절이 필요하지 않다. 하지만, 중등 내지 중증의 신장애 환자에게는 투여하지 않도록 한다.</p> <p>간장애 환자 : 경증의 간장애 환자에게 이 약을 투여시 용량조절이 필요하지 않다. 하지만, 중등의 간장애 환자에게는 투여하지 않도록 권장되며, 중증의 간장애 환자에게는 투여하지 않도록 한다.</p> <p>소아 및 청소년(18세 미만) : 소아 및 청소년에게는 투여하지 않는다.</p>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 기밀용기, 실온(1-30℃)보관 ◦ 사용기간 : 제조일로부터 24개월
⑩ 기원 및 개발경위	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 고지혈증 치료제 복합제
⑪ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 프라바스타틴 나트륨 : HMG-CoA 환원효소 저해제 ◦ 페노피브레이트 : TG와 VLDL 수준을 낮추고, HDL-C 수준을 높여 주로 리포단백-리포제의 활성을 증대시킴으로써 작용하는 피브레이트 계열의 지질저해제
⑫ 국내외 사용현황	<ul style="list-style-type: none"> ◦ EMA Laboratoires SMB s.a. "Pravafenix" (2011.4.14 허가) (주성분: pravastatin sodium 40 mg, fenofibrate 160 mg)
⑬ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> ◦ 의약품의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2011-28호, 2011.6.30.) 별표1의 II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 새로운 조성 (단일제 근거 새로운 조성 복합제)
⑭ 검토결과	시정적합

<붙임 1> 시정사항 [(주)유영제약 - 프라바페닉스캡슐]

1. 제조방법 중 직접포장용기·재질 중 “병포장 : HDPE bottle”을 삭제함.
2. 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정함.

□ 효능·효과

관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인환자에서 프라바스타틴 40mg 단일치료 요법시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료

□ 용법·용량

이 약을 투여하기 전에 크레아티닌 포스포키나아제(CK) 수치를 측정하여야 한다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가되었다면, 5~7일 후에는 원래 상태로 조절되어야 한다. 5~7일 후에도 정상상한치의 5배를 초과한다면, 이 약을 투여하지 말아야 한다.

이 약 투여 중에 CK 수치의 정기적인 모니터링은 이 약 투여 후 처음 12개월간은 3개월마다 실시할 것을 권장하며, 필요시에는 그 이상의 기간을 모니터링하도록 한다. 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고하여야 하며, 이러한 경우에는 CK 수치를 측정하도록 한다. CK 수치가 현저하게 증가한다면 (정상상한치의 5배 초과), 이 약은 중단하도록 한다.

이 약의 치료 시작 12개월 동안은 트랜스아미나제(AST, ALT) 수치를 매 3개월마다 측정할 것을 권장하며, 필요시에는 그 이상의 기간을 모니터링하도록 한다. AST, ALT가 정상상한치의 3배를 초과하여 지속적으로 상승한 경우에는 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

이 약은 투여 시작 12개월 동안은 3개월마다 크레아티닌 청소율을 측정하여 체계적으로 평가할 것을 권장하며, 필요시에는 그 이상의 기간을 모니터링하도록 한다. 크레아티닌 청소율이 60 mL/min 미만일 경우에는 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

치료를 시작하기 전에, 환자는 표준콜레스테롤 저하식 및 다른 비약물요법 (운동 등)을 해야 하며 치료중에도 이를 지속하여야 한다.

권장용량으로서 1일 1회 1캡슐을 저녁식사시 복용한다. 공복시 이 약을 복용하면, 흡수율이 떨어지므로 반드시 음식과 함께 복용하도록 한다.

치료에 대한 반응으로 혈청 지질수치가 면밀히 관찰되어야 한다. 이 약 투여 후 통상 혈청 지질수치가 빠르게 저하되는데, 만약 투여 후 3개월 이내에 지질수치가 적절하게 조절되지 않을 경우 투여를 중단하도록 한다.

고령자(65세 이상) : 치료 개시전 신기능이 확인되어야 한다. 이 약은 75세 이상의 고령자에서의 안전성은 확립되어 있지 않으므로 주의하도록 한다.

신장애 환자 : 경증의 신장애 환자에게 이 약을 투여시 용량조절이 필요하지 않다. 하지만, 중등 내지 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 60 mL/min)에게는 투여하지 않도록 한다.

간장애 환자 : 경증의 간장애 환자에게 이 약을 투여시 용량조절이 필요하지 않다. 그러나 중등의 간장애 환자에게는 투여하지 않도록 권장되며, 중증의 간장애 환자에게는 투여하지 않아야 한다.

□ 사용상의주의사항

1. 경고

프라바스타틴 또는 페노피브레이트를 복용함으로써 근육통, 근병증(myopathy) 그리고 매우 드물게 횡문근융해증이 나타날 수 있으며, 이에 수반하여 이차성 신부전이 나타날 수 있다.

횡문근융해증은 골격근의 급성의 치명적인 상태로 치료기간 동안 언제든지 나타날 수 있고 다량의 근육이 파괴됨으로써 알 수 있는데, 이는 미오글로빈뇨증을 초래하는 크레아티닌 포스포키나아제 (CK) 수치가 보통 정상상한치(ULN)의 30 또는 40배 증가하는 것과 관련이 있다.

근육독성의 위험성은 피브레이트계 약물과 HMG-CoA(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-Coenzyme A) 환원효소 억제제를 함께 복용하였을 때 증가된다. 근병증은 통증, 압통, 근육 약화, 또는 근경련과 같은 설명되어지지 않는 근육 징후를 나타내는 모든 환자에서 반드시 고려되어야 한다. 이러한 경우에 CK 수치를 반드시 측정하여야 한다.

따라서, 이 약의 잠재적인 이익/위험 비율은 치료 시작 전에 면밀히 평가되어야 하며 근육 독성의 어떠한 증상이라도 나타날 경우에 환자를 모니터링하여야 한다. 70세 이상의 연령, 신장애, 간장애, 갑상선 기능저하증, 스타틴계 또는 피브레이트계 약물에 의해 근육 독성의 병력, 유전적 근육 장애의 병력 또는 가족력이 있거나 알코올 남용과 같은 확실한 악화인자를 가진 환자들은 근육독성의 위험이 증가될 수 있으므로 이러한 환자는 이 약 투여 전에 CK 측정을 먼저 실시해야 한다.

1) 이 약 투여 전

이 약을 투여하기 전에 CK 수치를 측정하여야 한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있다. 측정된 CK 수치는 격렬한 운동 또는 근육외상과 같은 일시적인 근육 파괴의 원인이 될 수 있는 다른 잠재요인에 의한 것인지 해석되어야 하며, 필요시 반복측정할 수 있다.

CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가되었다면, 5~7일 후에는 원래 상태로 조절되어야 한다. 5~7일 후에도 정상상한치의 5배를 초과하면, 이 약을 투여하지 말아야 한다.

2) 이 약 투여 중

CK 수치의 정기적인 모니터링은 이 약 투여 후 처음 12개월간은 3개월마다 실시할 것을 권장하

며, 필요시에는 그 이상의 기간을 모니터링하도록 한다. 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고하여야 하며, 이러한 경우에는 CK 수치를 측정하도록 한다.

CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과), 이 약은 중단하도록 한다. 또한 치료 중단은 CK수치와 상관없이 근육 증상의 중증 여부와 일상의 불편함이 초래되었는지를 고려하여야 한다. 만약 이 중 유전성 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
- 2) 중증의 간장애 환자 (담관간경화증, 황성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 트랜스아미나제의 지속적 상승(정상상한치의 3배 초과)이 있는 환자 등)
- 3) 18세 미만의 소아
- 4) 중등증~중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율<60mL/min)
- 5) 피브레이트계 또는 케토프로펜으로 치료를 받는 동안 광알레르기 또는 광독성 반응을 일으켰던 환자
- 6) 당뇨병이 있는 환자
- 7) 고트리글리세라이드혈증으로 인한 급성 또는 만성췌장염 환자
- 8) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
- 9) 근병증 환자, 스타틴 또는 피브레이트계 약물로 횡문근융해증 또는 근병증의 병력이 있는 환자, 이전의 스타틴계열 약물 치료 중 CK 수치가 정상상한치의 5배 이상 증가된 환자
- 10) 간질성 폐질환자
- 11) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것

- 1) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 3) 저알부민혈증(신증후군) 환자
- 4) 면역억제제(사이클로스포린 등), 니코틴산, 에리트로마이신을 투여중인 환자(횡문근융해증이 나타나기 쉽다.)
- 5) 알코올 과다섭취 환자
- 6) 근골격계 및 결합조직 질환자 (경고항 참조)
- 7) 폐색전의 병력이 있는 환자

FIELD study에서, 폐색전의 발생에 대한 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7% vs 페노피브레이트 투여군 1.1%; p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0% 48명/4900명 vs 페노피브레이트 투여군 1.4% (67명

/4895명); p=0.074)가 보고되었다. 정맥 혈전증의 발생 위험성의 증가는 증가된 호모시스테인의 농도, 혈전에 대한 위험 인자와 다른 정의되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러므로, 폐색전의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 한다.

4. 이상반응

임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자는 총 1566명 이상 이었고, 이들 중 발생한 이상반응은 대부분 경미하거나 일시적인 것이었다.

1) 이 약의 전반적인 이상반응

연구자들에 의해 보고된 임상시험에서의 이상반응은 아래와 같다.

이상반응의 빈도는 다음에 따라 나열하였다. :

매우 흔하게 (1/10 이상), 흔하게 (1/10 미만 ~ 1/100 이상), 흔하지 않게 (1/100 미만 ~ 1/1,000 이상), 드물게 (1/1,000 미만 ~ 1/10,000 이상), 매우 드물게 (1/10,000 미만).

신체기관	이상반응	빈도
면역계 장애	과민반응	흔하지않게
대사 및 영양장애	당뇨병 악화, 비만	흔하지않게
정신계장애	불면증 및 악몽 등의 수면장애	흔하지않게
신경계장애	어지럼증, 두통, 지각이상	흔하지않게
심질환	심계항진	흔하지않게
위장관 장애	복부팽만, 복통, 상복부 통증, 변비, 설사, 구강건조, 소화불량, 트림, 속 부글거림, 구역, 복부불쾌감, 구토	흔하게
간담도계 장애	트랜스아미나제의 증가	흔하게
	간의 통증, γ -GT 증가	흔하지 않게
피부, 피하조직 장애	가려움증, 두드러기	흔하지 않게
근골격계, 결합조직장애	관절통, 등 통증, 혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가, 근육경련, 근골격계 통증, 근육통, 손발통증	흔하지 않게
신장, 요로계 장애	혈청크레아티닌 증가, 크레아티닌청소율 감소, 크레아티닌청소율 증가, 신부전	흔하지 않게
전신장애 및 투여부위 상태	무기력, 피로, 인플루엔자 유사질환	흔하지 않게
검사	혈중 콜레스테롤 증가, 혈중 트리글리세라이드 증가, 저밀도지단백(LDL)의 증가, 체중 증가	흔하지 않게

2) 특정 이상반응

(1) 근골격계

드물게 현저하고 지속적인 CK의 상승이 보고되었다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중, CK에 대해 유의한 증가를 보인 환자는 다음과 같다.

- CK $\geq 3 \times \text{ULN}$, $\leq 5 \times \text{ULN}$ 가 발생한 환자 : 1.92%
- 근육 증상 없이 CK $\geq 5 \times \text{ULN}$, $< 10 \times \text{ULN}$ 를 보인 환자: 0.38%
- 근육 증상 없이 CK $\geq 10 \times \text{ULN}$ 를 보인 환자 : 0.06%

(2) 간장 : 드물게 혈청 트랜스아미나제의 상승이 보고되어 졌다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 혈청 트랜스아미나제에 대한 유의한 증가를 보인 환자는 다음과 같다.

- ALT 및/또는 AST $\geq 3 \times$ ULN, $\leq 5 \times$ ULN를 보인 환자 : 0.83%
- ALT 및/또는 AST $\geq 5 \times$ ULN를 보인 환자 : 0.38%

3) 고정 용량 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보

이 약은 프라바스타틴과 페노피브레이트의 단일제의 이상반응을 포함한다. 프라바스타틴 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열되어 있는 이러한 이상반응은 이 약 복용시에도 발생할 가능성이 있다. 발생빈도는 프라바스타틴과 페노피브레이트 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

신체기관	이상반응(페노피브레이트)	이상반응(프라바스타틴)	빈도
혈액 및 림프계 장애	헤모글로빈 감소, 백혈구 수 감소		드물게
신경계장애	피로 및 어지러움		드물게
안질환		시력장애(시야흐림, 복시)	흔하지 않게
혈관계 장애	혈전색전증(폐색전증, 심부정맥혈전증)*		흔하지 않게
호흡기계, 흉곽, 종격동 장애	간질성 폐병증(Interstitial pneumopathies)		빈도불명
간담도계 장애	담석증		흔하지 않게
		황달, 전격성 간괴사	매우 드물게
	황달, 담석증의 합병증(예, 담낭염, 담관염, 담석산통 등)		빈도불명
피부, 피하조직 장애		두피/모발 이상(탈모)	흔하지 않게
		탈모, 광과민증	드물게
근골격계, 결합조직장애	근육 장애(예, 근염, 근력의 약화)		흔하지 않게
		횡문근융해증(이는 미오글로빈뇨증, 근병증에 이차적으로 나타나는 급성신장장애와 관련이 있을 수 있음), 근염, 다발성근염, 독립된 사례로서 건장애(때때로 파열에 의해 발생된 합병증)	매우 드물게
	횡문근융해증		빈도불명
신장, 요로계 장애		비정상적 배뇨(배뇨곤란, 다뇨, 야뇨증 등)	흔하지 않게
생식기계, 유방 장애	성기능 장애	성기능 장애	흔하지 않게
전신장애		피로	흔하지 않게
검사	혈뇨증가		드물게

* 무작위 위약-대조군 시험으로 제2형 당뇨병 환자 9795명을 대상으로 한 FIELD-study에서 (페노피브레이트 연구), 체장염이 통계적으로 유의하게 증가하였다. (페노피브레이트 투여군 0.8 % versus 위약대조군 0.5%; p = 0.031). 같은 연구에서, 폐색전증이 통계적으로 유의한 증가(위약 대조군 0.7% versus 1.1% 페노피브레이트 투여군; p=0.022)가 보

고되었으며 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의한 결과는 없었다 (위약대조군 : 1.0 % [48명/4900명] vs. 페노피브레이트 투여군 1.4% [67명/4895명]; p = 0.074).

다음의 이상반응은 같은 스타틴계 약물에서 보고된 것들이다.

- 기억력 감소
- 우울증
- 매우 예외적으로, 장기복용시 간질성 폐질환

5. 일반적 주의

- 1) 식후 시 또는 공복상태에서 이 약을 복용했을 때의 약동학적 특징은 기존 단일치료제들의 병용 투여와 완전히 동등하지는 않으므로 페노피브레이트와 프라바스타틴을 병용투여하는 환자에서 이 약으로 전환하지 않도록 한다.
- 2) 투여전 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심장병에 대한 위험인자 경감 등도 충분히 고려한다.
- 3) 투여중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고 3개월 이내에 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.

4) 간담도 질환

프라바스타틴 또는 페노피브레이트를 투여받은 일부 환자에서 다른 지질저하제와 마찬가지로 트랜스아미나제 수치의 중등도의 증가가 보고되었다. 이들 중 대부분은 치료 중단 없이 기저치로 돌아 왔다.

이 약의 치료 시작 12개월 동안은 트랜스아미나제 수치를 매 3개월마다 측정할 것을 권장하며, 필요시에는 그 이상의 기간을 모니터링하도록 한다. 트랜스아미나제 수치가 증가된 환자는 특히 주의하여야 하며 만약 AST, ALT가 정상상한치의 3배를 초과하여 지속적으로 상승한 경우에는 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

이 약은 간질환의 병력이 있거나 과도한 알코올 복용 환자에게 투여 시에는 주의하도록 한다.

5) 췌장염

췌장염은 페노피브레이트 또는 프라바스타틴을 복용한 환자에서 보고되었다. 이는 중증의 고트리글리세라이드혈증을 가진 환자에서의 치료 실패, 직접적인 의약품의 영향 또는 일반적인 담관 폐쇄를 초래하는 담도결석이나 침전물 덩어리 형성에 의한 이차적 현상으로 나타날 수 있다.

6) 신장 또는 비뇨기 질환

신장장애가 있는 환자에서는 급격한 신기능 악화를 수반한 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 투여받을 환자의 신기능을 검사하여 투여 여부를 결정하여야 한다. 특히, 이 약은 중등~중증의 신부전 환자에게는 금기이다. 이 약은 투여 시작 12개월 동안은 3개월마다 크레아티닌 청소율을 측정하여 체계적으로 평가할 것을 권장하며, 필요시에는 그 이상의 기간을 모니터링하도록 한다.

크레아티닌 청소율이 60 mL/min 미만일 경우에는 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

7) 간질성 폐질환

일부 스타틴계 약물과 관련하여 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 객담을 동반하지 않는 마른 기침 및 일반적인 건강 악화 (피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 간질성 폐질환으로의 진행될 것이 의심되는 경우에는 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

8) 담석증

페노피브레이트는 담즙 내로 콜레스테롤 분비를 증가시킬 수 있으며, 이는 담석증을 유발시킬 수 있다. 만약 담석증이 의심된다면, 담낭 시험(gallbladder studies)으로 확인한 후, 담석이 발견되면 이 약 투여를 중단해야 한다.

8) 이 약은 자동차 운전 및 기계 조작 시 미치는 영향은 거의 없으나, 이 약을 투여중인 환자는 어지러움증이나 시야흐림이 나타날 수 있음을 고려해야한다.

6. 상호작용

이 약에 대한 공식적인 상호작용에 대한 연구는 없지만, 임상시험에서 두 약물을 병용 투여한 환자들에서 예상되지 않은 어떠한 약물 상호작용도 나타나지 않았다. 다음은 페노피브레이트와 프라바스타틴 각각의 유효성분에 대한 약물 상호작용을 나타낸 것이다.

1) 프라바스타틴의 상호작용

- (1) 니코틴산 및 그 유도체, 프로부콜, 겐피프로질과 같은 다른 고지혈증약과의 병용투여는 프라바스타틴의 생체내 이용율에 변화를 주지 않는다.
- (2) 프라바스타틴은 콜레스티라민 투여 1시간 전 또는 4시간 후에 투여하는 것이 바람직하다.
- (3) 아스피린 또는 와파린과의 상호작용은 나타나지 않았으나 프라바스타틴의 유사약물(로바스타틴)과 쿠마린계 항응고제의 병용투여시 출혈 및 프로트롬빈 시간의 연장이 보고되어 있다.
- (4) 프라바스타틴은 안티피린의 대사에 영향을 미치지 않으므로, 동일 기전(Cyt P450)에 의해 대사되는 다른 약물(페니토인, 퀴니딘)과의 상호작용은 나타나지 않았다.
- (5) 프라바스타틴의 생체내 이용율은 이 약 투여 1시간 전에 투여된 제산제나 시메티딘에 의해 영향을 받지 않는다. 따라서 제산제를 복용 시에는 프라바스타틴나트륨 투여 1시간 전에 복용하도록 한다.
- (6) 피브레이트계 약물(겐피프로질), 면역억제제(시클로스포린), 니코틴산 등과 병용투여시 횡문근융해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능악화가 나타날 수 있으므로 주의하도록 한다.
- (7) 프라바스타틴은 임상시험에서 이노제, 항고혈압약, 디기탈리스, ACE저해제, 칼슘채널차단제, 베타차단, 니트로글리세린과 함께 투여되어 이상반응을 나타내지 않았다.
- (8) Ion-exchanger resin과 병용투여시 프라바스타틴은 최소 1시간전 또는 4시간 후에 복용하여야 한다.

2) 페노피브레이트의 상호작용

- (1) HMG-CoA 환원효소 저해제(로바스타틴 등)와 병용투여시 횡문근융해증의 가능성이 증가할

수 있으므로 주의하도록 한다.

- (2) 항응고제의 작용을 증감시킬 수 있으므로 프로트롬빈시간에 따라 항응고제의 용량을 조절 (페노피브레이트 투여 초기에는 항응고제의 양을 1/3 정도 감량)하는 등 신중히 투여한다.
- (3) 경구용 혈당강하제 및 인슐린의 작용을 증감시킬 수 있으므로 용량을 조절한다.
- (4) 페노피브레이트는 요산배설작용이 있으므로 요산치로제와 병용 투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 신중히 투여한다.
- (5) 경구용 피임약(에스트로겐제제)은 혈중 지질농도를 증가시킬 수 있으므로 페노피브레이트와 병용투여하는 경우에는 의사와 상의한다.
- (6) 말레인산수소퍼핵실린, MAO 저해제 등 간독성의 위험이 있는 약물과 병용투여하지 않는다.
- (7) 면역억제요법 중인 장기이식 환자에서 페노피브레이트의 병용투여시 드물게 혈청 크레아티닌치 상승을 수반하는 가역적인 신기능 손상이 보고되어 있으므로 이러한 경우에는 신기능을 면밀히 관찰하고 실험실 실험 결과 이상이 확인되면 투여를 중지한다.

3) 음식물 상호작용

음식물이 페노피브레이트의 생체이용율을 증강시키기 때문에 이 약은 반드시 음식과 함께 복용하여야 한다.

모든 임상시험에서, 환자들은 이 약을 매일 저녁식사 중 투여하도록 복용지도 받았으며 식이 조절은 치료 전 시작하여 계속적으로 지속해야 한다. 현재의 안전성 및 유효성 데이터는 음식물과 함께 복용하고 식이조절과 병행한 것을 기반으로 하므로 이 약은 음식물과 함께 복용하도록 권장된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

프라바스타틴과 페노피브레이트의 복합제에 대해 임신한 여성을 대상으로 한 임상데이터는 없다. 이 약에 대한 생식독성 연구는 수행되지 않았으며, 사람에 대한 잠재적 위험성은 알려져 있지 않다. 그러므로 이 약은 프라바스타틴과 마찬가지로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다.

(1) 프라바스타틴나트륨

프라바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소저해제는 태아발육에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는다. 프라바스타틴 투여 중 임신이 되었을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 총체적 위험을 고려한다.

(2) 페노피브레이트

페노피브레이트에 대해 임신한 여성을 대상으로 한 임상데이터는 없다. 임신중(특히 임신 3개월 이후)에 투여시 태아에 축적되어 태아독성을 유발할 위험성이 있으므로 임부 또는 임신

하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다.

2) 수유부

이 약으로 수유동물에 대한 연구는 수행되지 않았다. 그러므로, 수유 중 프라바스타틴의 금기 사항을 고려하여, 수유부에게는 이 약을 투여하지 않는다.

(1) 프라바스타틴나트륨

프라바스타틴은 사람의 모유 중으로 적은 양이 이행되므로 수유부에서는 투여하지 않아야 한다.

(2) 페노피브레이트

동물실험(암컷 쥐)에서 모유중으로의 이행이 보고되었다.

페노피브레이트 또는 대사체가 사람의 모유로 이행되는지에 대한 연구는 없다. 따라서 수유 중에는 투여를 피한다.

3) 생식

두 성분의 복합제에 대한 생식독성에 대한 데이터는 없다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 고령자는 치료 개시전 신기능이 확인되어야 한다. 이 약은 75세 이상의 고령자에서의 안전성은 확립되어 있지 않으므로 주의하도록 한다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여 발생 시, 징후에 대하여 처치하고 필요에 따라 적절한 검사를 수행한다.

1) 프라바스타틴

현재까지 프라바스타틴을 과량으로 3g까지 투여하여 증상이 없거나 혹은 실험실 수치가 정상 범위를 벗어나는 것이 2건의 경우에서 보고되었다. 과량 투여의 경우에 환자들은 검진을 받아야 하며, 간기능을 모니터링하여야 한다.

2) 페노피브레이트

특히 해독제로서 알려진 약물은 없다. 만약 과량투여가 의심되면, 징후에 대하여 처치하고 필요에 따라 적절한 검사를 수행한다. 페노피브레이트는 혈액투석에 의해 제거되어 지지 않는다.

11. 기타

페노피브레이트는 설치류에 장기투여시 간중양의 발생이 보고되어 있다. 끝.

<붙임 2> 안전성·유효성 검토요약

<안전성·유효성 심사관련 제출자료목록>

- 관련규정 : 의약품의 품목허가신고·심사규정(식품의약품안전청고시 제2011-28호, 2011.6.30) 제5조 제2항 [별표1] 유효성분의 새로운 조성 (단일제 근거 새로운 조성 (복합제))

자료 번호	기원	구조결정·물리화학적 성질	안정성				독성							약리			임상		외 국 사 용 현 황	국 내 사 용 현 황	
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암	기타			효력	안전성	AD ME	임상			가교
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존성	항원성 등							
자료 번호	○	-	×	×	○	×	*	*	×	×	×	*	×	×	*	×	×	○	×	○	○
제출 여부	○	-	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

<안전성 유효성 검토 요약>

<심사자 종합적 검토의견> 시정적합

- 제출된 임상시험결과를 근거로 효능·효과, 용법·용량, 사용상의주의사항을 붙임과 같이 시정함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 개발경위 : 고지혈증치료제 2제 복합제
- 작용기전 :
 - 프라바스타틴 나트륨 : 콜레스테롤 생합성 과정에서의 율속 효소인 HMG-CoA 환원효소를 억제하고 콜레스테롤 선구물질인 메발론산 형성을 제한함으로써 LDC-C를 감소시키는 HMG-CoA 환원효소의 억제제
 - 페노피브레이트 : TG와 VLDL 수준을 낮추고, HDL-C 수준을 높여 주로 리포단백-리포제의 활성을 증대시킴으로써 작용하는 피브레이트 계열의 혈청지질 저하제
- 국내현황 : 현재 고지혈증치료제 복합제는 허가된 바 없음
 - 각 단일제의 허가 현황 : 씨제이메바로친정40밀리그램, 씨제이제일제당(주) (2002.9.4.허가)
리피딜슈프라정, (주)녹십자 (2003.11.29.허가)
- 국외현황 : EMEA (2011.4.14. 허가) "Pravafenix"

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료 : 기시단독심사결과통지서 발급

3. 안정성시험자료

3.1 완제 안정성시험 (장기보존시험 및 가속시험자료)

- 자료의 종류 : 외국시험자료
- 시험기관 : Laboratories SMB SA
- 제품명 : Pravafenix, hard capsule (Fenofibrate/Pravastatin 160/40mg)
- 안정성 시험항목 : 정상, 평균질량, 제제균일성시험, 함량시험, 순도시험, 용출시험, 미생물한도시험
- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
- 외국현황 : Shelf life (2 years), Special precautions for storage (This medicinal product does not require any special storage conditions.)

3.2. 검토의견 : 시정적합

- HDPE병에 대한 자료 부족으로, Blister 포장에 대한 신청사항만 인정함.

4. 독성에 관한 자료

4.1 단회투여독성시험자료

- ① 랫드에서 페노피브릭산 및 프라바스타틴 단회 정맥 투여 독성시험

4.2 반복투여독성시험자료

- ① 랫드에서 페노피브레이트 및 프라바스타틴의 28일 경구 반복투여 독성시험
- ② 랫드에서 페노피브레이트 및 프라바스타틴의 13주 경구 반복투여 독성시험

5. 약리시험자료

- 검토의견 : 동규정 제28조제4항에 의거하여 면제함. 각 단일제의 지질저하효과는 이미 입증되었으므로 복합제에 대하여 요구하지 않음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 자료제출증명 : EMEA 자료제출증명
- 제출자료 : 1상 임상시험 8건, 3상 임상시험 2건 제출

6.1 1상 임상시험자료

- ① (SMB-FENO-SD012) Comparative study on the bioavailability of fenofibric acid after single oral dose of two formulations of fenofibrate in 18 healthy subjects : FENOGAL® 160 versus LIPIDIL-TER®160, SINGLE DOSE, 2 WAY, CROSS-OVER STUDY
- ② (SMB-FENOPRA-SS031) Comparative study on the bioavailability of Fenofibrate and Pravastatin after multiple oral dose of one formulation of Fenofibrate-Pravastatin 160-40 mg, one formulation of Fenofibrate 160 mg and one formulation of Pravastatin 40 mg in 36 healthy subjects: Fenofibrate 160 mg - Pravastatin 40 mg versus LIPANTHYL®160 mg versus PRAVASINE®40 mg Open, randomised, multiple dose, 3 way, cross-over study.
- ③ (SMB-FENOPRA-SD081) Comparative study of the bioavailability of Fenofibrate and Pravastatin after single oral doses of the combination Fenofibrate-Pravastatin 160-40 mg versus the coadministration of the marketed form of pravastatin 40 mg and the marketed form of fenofibrate 160 mg in fed condition in 36 healthy subjects: open, randomised, single dose, 2-way, 19 days, cross-over study
- ④ (SMB-FENOPRA-SD082) Comparative study of the bioavailability of pravastatin after single oral dose of one formulation of Fenofibrate-Pravastatin 160-40 mg, two formulations of Pravastatin 40 mg in

36 healthy subjects: Fenofibrate 160 mg - Pravastatin 40 mg in fed conditions versus ELISOR[®]40 mg in fed conditions and in fast conditions. Open, randomised, single dose, 3 way, cross-over study, 15 days

- ⑤ (SMB-FENOPRA-SD083) Comparative study of the bioavailability of Fenofibrate and Pravastatin after single oral dose of two different formulations of the combination Fenofibrate-Pravastatin 160/40 mg in fed conditions in 36 healthy subjects: Open, single dose, randomised, 2-way, 19 days cross-over study
- ⑥ (SMB-FEPRA-SD084) Comparative study of the bioavailability of Fenofibrate and Pravastatin after single oral doses of the combination Fenofibrate-Pravastatin 160-40 mg in fed and fasting conditions in 36 healthy subjects: Open, single dose, randomised, 2-way, 19 days, cross-over study
- ⑦ (SMB-FEPRA-SS071) Comparative study of the bioavailability of Fenofibrate and Pravastatin after multiple oral doses of the combination Fenofibrate-Pravastatin 160-40 mg versus the coadministration of the marketed form of pravastatin 40 mg and the marketed form of fenofibrate 160 mg in fed condition in 36 healthy subjects: Open, randomised, multiple doses, 2-way, 33 days cross-over study
- ⑧ (SMB-FEPRA-SS072) Comparative study of the bioavailability of Fenofibrate and Pravastatin after multiple oral doses of the combination Fenofibrate-Pravastatin 160-40 mg versus the coadministration of the marketed form of pravastatin 40 mg and the marketed form of fenofibrate 160 mg in fasting condition in 36 healthy subjects: Open, randomised, multiple doses, 2-way, 33 days, cross-over study

6.2 3상 임상시험자료

- ① (SMB-FEPRA-0303) 복합형 고지질혈증의 고위험군 환자에 대하여 프라바스타틴 40mg 단독투여군 대비 복합제 투여군의 12주간의 치료학적 유효성을 비교하기 위하여 3상, 2군, 무작위, 이중눈가림, 이중위약, 평행군 시험 후 52주간 복합제 투여에 대한 공개 안전성 평가
- ② (Sc-PRAVA-06-02) 복합형 고지질혈증의 치료에 있어 Pravastatin 40mg, Fenofibrate 160mg, Pravafen (Pravastatin/Fenofibrate 복합제 40/160mg)의 12주간의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다기관, 전향적, 무작위, 이중눈가림 및 Pravafen 단독으로 52주간 공개 투여 3상 임상시험

※ 3상 임상시험자료 요약

시험번호/ 저널명	디자인	선정기준	투여기간(주)	시험 자수 (N)	복합제 군 (N)	단일제군 (스타틴) (N)	용법용량	고지혈증 type
SMB-FEPRA-0303	다기관 무작위 이중맹검	18세 이상 LDL-C ≥ 100mg/dL 및 150mg/dL ≤ TG ≤ 400mg/dL 고위험군환자	8(PS단일군)+ 12(평행군)+ 52 (공개)	239	PS/FF 120	PS군 119	저녁식사 중 1일 1회 복용	복합형 고지혈증인 고위험군 환자
Sc-PRAVA-06-02	다기관 무작위 이중맹검	18~75세 LDL-C ≥ 100mg/dL 및 150mg/dL ≤ TG ≤ 400mg/dL	8(PS단일군)+ 12(평행군)+ 52 (공개)	468	PS/FF 238	PS군 111 FF군 118	저녁식사 중 1일 1회 복용	복합형 고지혈증 환자

*프라바스타틴(PS), 심바스타틴(SS), 페노피브레이트(FF), 에제티미브(EZE)

7. 외국사용현황 등에 관한 자료

- EMEA (2011.4.14. 허가) "Pravafenix"

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료