전문의약품 | AG190411

페바로에프 캡슐

피타바스타틴칼슘/페노피브레이트과립

■**원료약품 및 분량 : 이 약 1캡슐 중**

[유효성분] 피타바스타틴칼슘(별규) ······ 2.0 mg
페노피브레이트과립(별규) ······ 241.51 mg
(페노피브레이트(미분화)로서 160mg)
[첨가제-동물유래] 유당수화물(건강한 소의 우유에서 유래), 캡슐-젤라틴(건강한 소의 뼈에서 유래)
[첨가제-타르색소] 식약처인정타르색소(청색1호, 적색3호, 황색5호)
[기타 첨가제] 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 탄산마그네슘, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히프로멜로오스

■**성상 :** 흰색의 원형 필름코팅정과 흰색의 구형 미세과립을 함유하고 있는 상부 담녹색, 하부 흰색의 경질캡슐

■**효능·효과**

관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인환자에서 피타바스타틴 2mg 단일치료 요법시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료

■**용법·용량**

이 약을 투여하기 전에 크레아틴키나아제(CK) 수치를 측정해야 한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않는다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.
이 약 투여 후 처음 12개월간은 3개월마다 CK 수치의 정기적인 모니터링을 실시할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 스타틴 용량을 증량하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 한다. 또한 이러한 경우에는 CK 수치를 측정해야 하며 CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 증상의 중증 여부와 일상의 불편함이 초래되었는지를 고려하여 결정해야 한다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않는다.
이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(AST, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월 마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST 또는 SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.
이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월 마다 크레아티닌 청소율을 측정하여 체계적으로 평가할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 크레아티닌 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
조절되지 않는 제 2형 당뇨환자, 갑상선기능저하증, 신증후군, 이상단백혈증, 폐쇄성 간질환, 알코올 중독 등과 같은 고지혈증의 이차적 요인을 이 약 투여 전에 적절히 치료해야 한다. 환자는 치료를 시작하기 전에 표준콜레스테롤 저하식을 해야하며 치료 중에도 이를 지속하여야 한다.
권장용량으로서 1일 1회 1캡슐을 식사 직후 복용한다.
치료에 대한 반응으로 혈청 지질수치(총 콜레스테롤(TC), LDL-C, 트리글리세라이드(TG))를 관찰해야 한다.
이 약은 기존 단일제 병용투여와 비교시 생물학적동등성이 확립되지 않았으므로 피타바스타틴과 페노피브레이트를 병용 투여하는 환자에서 이 약으로 전환하지 않는다.
- 신장애 환자 : 이 약은 추정사구체여과율이 60mL/min/1.73m^2 미만인 중등증 내지 중증의 신장애 환자에게는 투여하지 않는다.

■**사용상의 주의사항**

1. 경고

1) 피브레이트계 및 스타틴계 약물과 같은 지질저하제 복용 시, 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해증과 같은 드문 경우를 포함하여 근골격계 독성이 보고되었다. 스타틴계 및 피브레이트계 약물에 의한 근육병증의 위험은 각 주성분의 용량 및 피브레이트계 약물의 특성과 관련이 있다. 횡문근융해증은 골격근의 급성의 치명적인 상태로 치료기간 동안 언제든지 나타날 수 있고 다량의 근육이 파괴됨으로써 알 수 있는데, 이는 미오글로빈뇨증을 초래하는 CK 수치가 보통 정상상한치의 30 또는 40배 증가하는 것과 관련이 있다.
또한 이러한 근육독성의 위험성은 피브레이트계 약물 및 스타틴계 약물을 함께 복용하였을 때 증가한다. 따라서 이 약 치료 시작 전에 유익성과 더불어 치료적 위험성을 면밀히 평가해야 하며 근육 독성과 관련된 어떠한 증상이라도 나타날 경우에 환자를 모니터링 해야 한다. 통증, 압통, 근육 약화, 또는 근경련과 같이 설명할 수 없는 근육 징후를 나타내는 모든 환자에서 반드시 근병증을 고려해야 하며 이러한 경우에 CK 수치를 반드시 측정해야 한다.
횡문근융해증에 취약한 환자들에 대해서는 주의를 기울여야 한다. 아래와 같은 인자를 가진 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 CK 수치를 측정하여야 한다.
- 65세 이상의 고령자
- 여성
- 신장애
- 조절되지 않는 갑상선기능저하증
- 저알부민혈증
- 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 스타틴계 또는 피브레이트계 약물로 인한 근육독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 중독

2) 이 약을 다른 피브레이트, 스타틴, 니아신 또는 다른 특정 제제(6. 상호작용 참고)와 함께 병용하는 경우, 근육독성 위험이 증가할 수 있다. 니아신(니코틴산) 또는 니아신을 함유하는 의약품의 지질조절 용량(≥ 1g/일)과 이 약의 병용요법을 고려하는 경우, 잠재적인 유익성 및 위험성을 주의 깊게 평가해야한다. 특히 치료 초기 수개월간 그리고 용량 증량 시 환자들의 근육통증, 압통 또는 근력 약화의 징후와 증상을 면밀히 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
2) 피브레이트계 또는 케토프로펜으로 치료를 받는 동안 광알레르기 또는 광독성반응을 경험한 환자
3) 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 아미노전이효소 수치의 지속적 상승이 있는 환자
4) 담낭질환이 있는 환자
5) 중증의 고트리글리세라이드혈증으로 인한 급성 췌장염을 제외한 만성 또는 급성 췌장염 환자
6) 중등도 ~ 중증의 신장애 환자 (추정사구체여과율 < 60mL/min/1.73m^2)
7) 피브레이트계, 스타틴계, 사이클로스포린과의 병용투여
8) 만 18세 미만의 소아
9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
10) 담관간경화증 환자
11) 근병증 환자, 스타틴 또는 피브레이트계 약물로 횡문근융해증 또는 근병증의 병력이 있는 환자, 이전의 스타틴계열 약물 치료 중 CK 수치가 정상상한치의 5배 이상 증가한 환자
12) 간질성 폐질환자
13) 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.
14) 이 약은 백당(sucrose)을 함유하고 있으므로, 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 수크라제-이소말타아제 결핍증(sucrase-isomaltase insufficiency) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 근육병증/횡문근융해증에 취약한 환자(1. 경고, 5. 일반적 주의 참조)
2) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
3) 알코올 과다섭취 환자
4) 경증의 신장애 환자(추정사구체여과율 60~89mL/min/1.73m^2) 또는 그 병력이 있는 환자
5) 당뇨환자
6) 저알부민혈증(신증후군) 환자
7) 담석의 병력이 있는 환자
8) 혈액응고저지제를 투여중인 환자
9) 갑상선기능저하증 환자
10) 고령자
11) 정맥혈전색전증의 병력이 있는 환자
FIELD 연구에서, 폐색전증의 발생에 대해 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. 정맥혈전증의 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 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 한다.
12) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응
이 약에 대한 안전성은 복합형 이상지질혈증 환자 343명을 대상으로 한 피타바스타틴칼슘 대조 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 8주간의 치료기와 16주의 연장기로 구성되어 있으며, 16주의 연장기 투여는 8주간의 치료기를 완료하고 LDL-C 및 non-HDL-C 수치가 심혈관계 질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 216명을 대상으로 실시되었다.
1) 8주간의 치료기 동안 수집된 이상반응
이 기간 중 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(1.5%), 상기도감염(1.2%) 이었다. 이 약과 관련된 이상반응은 ALT 증가 2건, AST 증가 2건, GGT 증가 1건, 간기능검사이상 1건, 위식도 역류질환 1건, 오심 1건, 두통 1건이며 모두 경증으로 나타났다.

[표1] 8주 치료기간 동안 1% 이상 보고된 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약 투여군 (N=172)	피타바스타틴칼슘 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5(1.5%)
상기도감염	2	2	4(1.2%)

2) 16주간 연장연구 동안 수집된 이상반응
이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.8%), 어지러움(1.9%), CPK 증가(1.9%), 고혈압(1.9%), 만성위염(1.4%), 미란성위염(1.4%) 이었으며 나머지 이상반응 발생률은 모두 1% 미만이었다.
3) 특정 이상반응
치료기에서 CPK 항목의 경우 이 약 투여군은 평균적으로 35.66±116.02 IU/L만큼, 피타바스타틴칼슘 단일 투여군은 11.07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 이 약 투여군은 평균 4.54±17.93 IU/L만큼, 피타바스타틴칼슘 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.
4) 고정용량 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보
피타바스타틴칼슘 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있다. 발생빈도는 피타바스타틴과 페노피브레이트 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

[표2] 피타바스타틴칼슘 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관	이상반응 (페노피브레이트)	이상반응 (피타바스타틴칼슘)	빈도
혈액 및 림프계 장애	헤모글로빈 감소 백혈구수 감소		드물게
		혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 쿰스시험 양성화	드물게
		빈혈	매우 드물게
면역계 장애	과민증		드물게
정신 및 신경계 장애	두통		흔하지 않게
	피로 및 어지러움		드물게
		경직감, 졸음, 불면	드물게
		두통, 두중감, 경직감, 마비, 어지러움	매우 드물게
혈관계 장애	혈전색전증 (폐색전증, 심부정맥혈전증)**		흔하지 않게
호흡기계, 흉부 및 종격동 장애	간질성 폐질환		알 수 없음
위장관계 장애	위장관계 증상(복통, 오심, 구토, 설사, 팽만)		흔하게
	췌장염*		흔하지 않게
		구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염	드물게
		구역, 위불쾌감, 설사	매우 드물게
간담도계 장애	트랜스아미나제 증가		흔하게
	담석증		흔하지 않게
	황달, 담석증의 합병증 (담낭염, 담관염, 담석산통 등)		알 수 없음
		빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 상승	드물게
		AST 상승, ALT 상승, γ-GT 상승, ALP 상승, LDH 상승	매우 드물게
내분비계 장애		알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬 (ACTH) 상승, 코르티솔 상승	드물게
		테스토스테론 저하	매우 드물게
피부 및 피하조직 장애	중증 피부 반응 (다형 홍반, 스티븐스-존스 증후군, 독성 표피 괴사용해)		알 수 없음
	피부 과민증(발진, 가려움증, 두드러기)		흔하지 않게
	탈모증		드물게
	광과민증		드물게
근골격계 및 결합조직 장애	근육장애 (근육통, 근육염, 근경련 및 약화)		흔하지 않게
	신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해증		드물게
		횡문근융해증	알 수 없음
		근육병증	알 수 없음
		근경련, 미오글로빈 상승	드물게
		CPK상승, 근육통, 무력감	매우 드물게
신장 및 요로계 장애		빈뇨, BUN 상승, 혈청크레아티닌 상승	드물게
생식기계 및 유방장애	성기능 장애		흔하지 않게
검사	혈중 호모시스테인 수치 증가***		매우 흔하게
	혈뇨 증가		드물게
기타		두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증, 난청, 뇨잠혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 착색뇨	드물게
		권태감, 항핵항체의 양성화	매우 드물게
		탈모	알 수 없음
과민증		두드러기	드물게
		발진, 가려움증	매우 드물게
		홍반	알 수 없음

췌장염
* 제 2형 당뇨 환자 9795명을 대상으로 실시한 무작위배정, 위약 대조 임상시험인 FIELD 연구에서 위약군보다 페노피브레이트군에서 췌장염 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였다(0.5% vs 0.8%; P=0.031).
혈전색전증
* FIELD 연구에서 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7%(32/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.1%(53/4895명); 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.
혈중 호모시스테인 수치 증가
*** FIELD 연구에서 페노피브레이트를 투여한 환자의 혈중 호모시스테인 수치가 평균 6.5 μmol/L 상승하였고 이는 페노피브레이트 중단 후에 회복되었다.
다음의 이상반응은 일부 스타틴계 약물에서 보고된 것들이다.
- 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
- 내분비계 : 당뇨병 ; 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다.
(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI > 30kg/m^2, 중성지방수치 상승, 고혈압)
- 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 괴사성 근육병증

피타바스타틴칼슘의 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위해 6년 동안 5,659명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%(234명/5,659명, 315건)로 보고되었다.
① 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.19%(124명/5,659명, 171건)로, ALT증가 0.76%(43명/5,659명, 43건), 저색소성 빈혈 0.44%(25명/5,659명, 25건), AST증가 0.42%(24명/5,659명, 24건), CPK증가 0.16%(9명/5,659명, 9건), 근육통 0.12%(7명/5,659명, 7건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물유해반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.
- 전신 : 얼굴부종, 부종, 팔부종, 과민성
- 신경계 : 두통, 어지러움, 피부저림
- 정신계 : 불면, 수면장애, 식욕상실
- 순환계 : 혈압상승, 가슴불편감
- 근골격계 : 무력증
- 위장관계 : 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
- 간담도계 : γ-GT증가
- 대사 및 영양 : LDH증가, ALP증가
- 피부 및 부속기관 : 가려움증, 두드러기
- 혈액 : 혈소판감소증
- 요로계 : 혈중크레아티닌증가, BUN증가
② 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.74%(42명/5,659명, 46건)로 이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 혈압상승 0.07%(4명/5,659명, 4건), 피부저림 및 가슴불편감 각각 0.02%(1명/5,659명, 1건)이었다.
③ 신장애 환자에서 유해사례 발현율이 14.01%(44명/314명, 62건)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.83% (34명/314명, 45건)이었고 저색소성빈혈이 6.37%(20명/314명, 20건)로 높게 관찰되었다.
④ 시판 후 조사 기간동안 보고된 자발보고에서 횡문근융해증이 1명에서 보고되었다.

5. 일반적 주의
1) 투여 전 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심장병에 대한 위험인자 경감 등도 충분히 고려한다.
2) 투여 중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고 3개월 이내에 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.
3) 수술이 계획된 경우에는 며칠 전부터 이 약을 일시적으로 중단해야 한다. 주요한 임상적 또는 수술적 상황이 발생한 경우에도 이 약을 일시적으로 중단해야 한다.
4) 간장애
피타바스타틴 또는 페노피브레이트를 투여받은 일부 환자에서 트랜스아미나제 수치 증가가 보고되었다. 이들 대부분은 경증으로 교정치료 및 관련조치 없이 회복되었다.
이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제의 수치를 모니터링 해야 하며 투여 첫해에는 매 3개월 마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야 하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.
간염을 나타내는 증상(예. 황달, 가려움증)이 나타나고 실험실적 검사로 진단이 확정되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
이 약은 과도한 알코올 복용 환자에게 투여 시 주의해야 한다.
5) 췌장염
페노피브레이트를 투여하는 환자들에서 췌장염이 보고되었다. 이는 중증의 고트리글리세라이드 혈증 환자에서의 치료 실패, 췌장 효소가 증가한 환자 또는 담관 폐색을 동반하는 담도 결석 또는 담즙 침전물 형성으로 인한 이차적 현상으로 나타날 수 있다.
6) 신장애
이 약은 중등도 ~ 중증의 신장애 환자에게 투여 금기이다.
이 약을 추정사구체여과율 60~89 mL/min/1.73m^2 인 경증의 신장애 환자에게 투여 시 주의해야 한다.
페노피브레이트 단독투여 또는 스타틴과 병용투여한 환자들에서 혈중 크레아티닌의 가역적 상승이 보고되었다. 이 약을 장기적으로 투여하는 환자의 경우 혈중 크레아티닌 농도가 상승할 수 있으므로 지속적으로 이에 대해 모니터링 하도록 한다.
크레아티닌 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 크레아티닌 측정은 이 약 투여 시작 후 처음 3개월간 실시하고 그 이후에는 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.
7) 간질성 폐질환
일부 스타틴계 및 피브레이트계 약물 투여 시, 특히 장기간 투여하는 경우에 간질성 폐질환이 보고되었다. 그 증상으로는 호흡곤란, 객담을 동반하지 않는 마른기침 및 일반적인 건강악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 만약 환자에게 간질성 폐질환으로의 진행이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
8) 당뇨
혈당을 상승시키는 약물인 스타틴류와 당뇨 고위험군 환자들은 당뇨 치료가 적절하더라도 고혈당을 유발할 수 있다. 그러나 스타틴으로 인한 혈관계 위험의 감소가 이러한 위험을 상회하므로 이는 스타틴 투여를 중단할 이유가 될 수 없다. 당뇨에 대한 위험요인(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI > 30kg/m^2, 트리글리세이드의 상승, 고혈압)이 있는 환자들은 치료지침에 따라 임상적으로 그리고 생화학적으로 모니터링 해야한다.
9) 정맥혈전색전증
FIELD 연구에서, 폐색전증의 발생에 대해 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. 정맥혈전증의 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 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 한다.
10) 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.
11) 페노피브레이트는 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는다. 그러나 피타바스타틴 시판 후 경험에 따르면 때때로 어지럼증이 보고되었다. 따라서 이 약을 투여중인 환자는 운전 및 기계 조작 시 어지럼증이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.
12) 면역매개성 괴사성 근육병증
스타틴제제를 복용 중이거나 중단한 환자에서 면역매개성 괴사성 근육병증이 매우 드물게 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 임상적 특징으로 지속적인 근위근 약화와 혈청 크레아틴키나아제(CK)의 증가를 나타내며, 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다.
13) 급성 과민증 : 아나필락시스 및 혈관부종이 페노피브레이트 국외 시판후 조사에서 보고되었다. 일부 사례에서, 과민반응이 생명위 위협하였으며 응급치료를 요하였다. 환자에게 급성 과민반응의 증상이나 증후가 나타날 경우 즉각 진찰을 받고 이 약의 투여를 중지한다.
지연성 과민증 : 페노피브레이트 투여 후 수일-수주 후 DRESS 증후군을 포함한 중증 피부부작용(SCAR)이 국외 시판후 조사에서 보고되었다. DRESS 사례는 피부반응(예, 탈락 피부염) 및 호산구증가증, 발열, 전신성 장기 침범(systemic organ involvement)(신장, 간, 호흡기)의 조합과 관련되었다. SCAR이 의심될 경우 이 약은 투여를 중단하여야 하며 적절한 치료가 고려되어야 한다.

6. 상호작용
1) 피타바스타틴과 페노피브레이트 간의 상호작용
피타바스타틴 2mg과 페노피브레이트 160mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용시험 결과, 페노피브레이트 존재 하에서 피타바스타틴의 C$_{max, ss}$는 약 1.3배로 증가하였다.
2) 피타바스타틴의 상호작용
① 사이클로스포린
피타바스타틴은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않는다. (CYP2C9에 의해 약간 대사된다.) 사이클로스포린에 의해 피타바스타틴의 혈중 농도가 상승 (C$_{max}$6.6배, AUC 4.6배)하여 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증 등의 중대한 이상반응이 발현하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.
② 피브레이트계 약물
피브레이트계 약물 (예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
③ 니코틴산
니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉각 투여를 중지하여야 한다.
④ 콜레스티라민
콜레스티라민과 병용에 의해 이 약의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스티라민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.
⑤ 에리스로마이신
에리스로마이신과 병용투여시 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타날 수 있다. 자각 증상(근육통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 악화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
⑥ 리팜피신과 병용시 이 약의 C$_{max}$가 2.0배, AUC가 1.3배로 상승했다는 보고가 있다.
3) 페노피브레이트의 상호작용
① HMG-CoA 환원효소저해제
피브린산 유도체와 HMG-CoA 환원효소저해제와의 병용 사용은 횡문근융해증, 현저하게 상승된 크레아틴키나아제(CK) 레벨 및 급성 신부전의 높은 원인이 되는 미오글로빈뇨를 갖는 수많은 사례가 보고되었으므로 HMG-CoA 환원효소저해제(로바스타틴 등)와 병용투여시 횡문근융해증의 가능성이 증가할 수 있으므로 주의하고 가능하면 병용투여를 피하는 것이 바람직하다.
② 경구 혈액응고저지제
쿠마린-형 혈액응고저지제를 증강시켜 프로트롬빈시간/INR을 연장시키므로 이 약과 경구 혈액응고저지제를 병용하는 경우 주의를 해야 한다. 혈액응고저지제의 용량은 출혈 합병증을 방지하는데 요구되는 프로트롬빈시간/INR을 유지할 수 있도록 감량해야 한다. 프로트롬빈시간/INR이 안정화 될 때까지 빈번한 프로트롬빈시간/INR 측정이 권장된다.
③ 설포닐요소계 혈당강하제
설포닐요소계 (예, 글리벤클라미드, 글리메피리드) 와 병용시 저혈당증(식은땀, 강한 공복감, 심계항진 등)이 나타났다는 보고가 있으며, 병용하는 경우 혈당치, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
④ 요산치료제
페노피브레이트는 요산배설작용이 있으므로 요산치료제와 병용 투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 신중히 투여한다.
⑤ 경구용 피임약
경구용 피임약(에스트로겐제제)은 혈중 지질농도를 증가시킬 수 있으므로 페노피브레이트와 병용투여하는 경우에는 의사와 상의한다.
⑥ 말레인산수소퍼헥실린, MAO 저해제 등 간독성의 위험이 있는 약물과 병용투여하지 않는다.
⑦ 면역억제요법 중인 장기이식 환자에서 페노피브레이트의 병용 투여시 드물게 혈청 크레아티닌치 상승을 수반하는 가역적인 신기능 손상이 보고되어 있으므로 이러한 경우에는 신기능을 면밀히 관찰하고 실험실적 검사 결과 이상이 확인되면 투여를 중지한다.
4) 음식물 상호작용
음식물이 페노피브레이트의 생체이용률을 증강시키기 때문에 이 약은 반드시 음식과 함께 복용하여야 한다. 따라서 이 약은 식후 즉시 복용하도록 권장된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
이 약은 피타바스타틴칼슘을 함유하고 있으며 피타바스타틴칼슘은 임부에게 투여 금기이다. 따라서 이 약은 임부에게 투여하지 않는다.
피타바스타틴칼슘
피타바스타틴칼슘은 임부에게 투여 금기이다. 임부에서의 안전성은 확립되지 않았다. 피타바스타틴칼슘을 모체에 투여하는 것은 태아에서 콜레스테롤 합성의 전구체인 메발론산염의 수준을 감소시킬 수 있다. 이러한 이유로 임부, 임신을 계획중인 여성 또는 임신이 의심되는 여성에게 피타바스타틴칼슘을 투여해서는 안된다. 임신 기간 동안 또는 임신이 아니라고 판명될 때까지 피타바스타틴칼슘 투여를 반드시 중단해야 한다.
페노피브레이트
임신한 여성의 페노피브레이트 투여에 대한 적절한 자료는 없다. 임신중(특히 임신 3개월 이후)에 투여시 태아에 축적되어 태아독성을 유발할 위험성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다.
2) 수유부
동물실험(암컷 쥐)에서 페노피브레이트의 모유로의 이행이 보고되었다. 페노피브레이트, 피타바스타틴칼슘 그리고/또는 그 대사체가 사람 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았으므로 수유부에게 이 약을 투여하지 않는다.
3) 생식
이 약이 생식에 미치는 영향에 대한 임상적 자료는 없다.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 소아에서의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 신기능이 감소하여 추정사구체여과율이 60mL/min/1.73m^2 미만인 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다.

10. 과량투여시의 처치
이 약에 대한 해독제는 알려져 있지 않다. 이 약의 과량투여가 의심된다면 필요에 따라 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다.
피타바스타틴칼슘
피타바스타틴칼슘 과량투여에 대해 입증되지 않은 사례들만 보고되었다. 대부분의 경우, 피타바스타틴칼슘의 과량투여와 관련된 증상들은 보고된 바 없다. 과량투여에 대한 특별한 치료는 없으며 피타바스타틴칼슘의 높은 단백결합률로 인해 혈액투석을 실시할 필요는 없다.
페노피브레이트
페노피브레이트 과량투여에 대해 입증되지 않은 사례들만 보고되었다. 대부분의 경우, 페노피브레이트 과량투여와 관련된 증상들은 보고된 바 없다. 페노피브레이트는 단백결합률이 높으므로 혈액 투석에 의해 제거되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
(2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타
개의 경구 투여시험(3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간)에서 피타바스타틴에 대한 백내장의 발현이 나타났다. 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.

13. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이 약은 피타바스타틴칼슘과 페노피브레이트과립을 포함하고 있다.
- 피타바스타틴칼슘은 HMG-CoA 환원효소 억제제로서 HMG-CoA 환원효소 억제를 통해 메발론산의 합성을 저해하여 체내 LDL-콜레스테롤 생성을 억제한다.
- 페노피브레이트는 피브린산 유도체로 중성지질을 감소시키고 LDL-콜레스테롤을 밀도는 더 낮으면서 크기는 더 큰 입자로 만든다.
2) 약동학적 정보
피타바스타틴칼슘 2밀리그램과 미세화페노피브레이트 160밀리그램의 약동학적 상호작용을 평가하기 위한 시험이 수행되었다. 3×6 교차시험으로 건강한 성인에게 5일간 식후 반복 경구투여하여 혈중 피타바스타틴 및 페노피브릭산의 농도를 측정한 결과, 피타바스타틴의 농도는 비교평가 항목치(AUC$_T$ 및 C$_{max,ss}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, AUC$_T$의 평균치 차의 90% 신뢰구간은 생물학적동등성 기준범위 내에 있었으나 C$_{max,ss}$의 평균치 차의 90% 신뢰구간의 하한은 생물학적동등성 기준범위 이내이나, 상한은 기준범위를 다소 초과하였다. 페노피브릭산의 농도는 비교평가 항목치(AUC$_T$ 및 C$_{max,ss}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.
이 약(피타바스타틴칼슘 2밀리그램 및 페노피브레이트과립 160밀리그램)과 피타바스타틴칼슘정 2밀리그램 및 미세화페노피브레이트캡슐 160밀리그램의 병용투여시의 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 생물약제학 시험이 수행되었다. 2×2 교차시험으로 건강한 성인에게 식후 단회 투여하여 혈중 피타바스타틴과 페노피브릭산의 농도를 측정한 결과, 피타바스타틴의 농도는 비교평가 항목치(AUC$_{last}$ 및 C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, AUC$_{last}$의 평균치 차의 90% 신뢰구간은 생물학적동등성 기준범위 이내이나, C$_{max}$의 평균치 차의 90% 신뢰구간의 하한은 생물학적동등성 기준범위를 다소 벗어났으며, 상한은 기준범위 내에 있었다. 페노피브릭산의 농도는 비교평가 항목치(AUC$_{last}$ 및 C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.
3) 임상시험 정보
이 약의 유효성과 안전성은 복합형 이상지질혈증 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 평행, 치료적 확증 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자에게 도입기(Run-in) 동안 피타바스타틴칼슘정 2밀리그램을 1일 1회 4주간 투여한 후 복합형 이상지질혈증이 적절히 조절되지 않은 환자 347명이 무작위배정(시험군 : 174명, 대조군 : 173명)되어 이 약(피타바스타틴칼슘정 2밀리그램 및 페노피브레이트과립 160밀리그램) 또는 피타바스타틴칼슘정 2밀리그램을 투여 받았다. 시험약 혹은 대조약을 1일 1회 8주간 투여한 이후 복합형 이상지질혈증에 대한 증상 조절 효과 및 안전성을 비교 평가하였다.
일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 non-HDL-C 평균 변화율을 확인한 결과 시험군에서 -7.38±22.47%로 나타났고 대조군에서 5.07±21.77%로 나타났다. 시험군이 대조군에 비해 변화율 차이가 더 컸으며 이는 통계적으로 유의하였다(p<0.0001).

[기저치 대비 8주 후 non-HDL-C의 변화량]

8주 후 % 변화량	시험군 (N=171)	대조군 (N=168)
평균±표준오차	-7.38±22.47	5.07±21.77
변화량의 차이 (시험군-대조군)	-12.45	-
95% 신뢰구간 (변화량의 차이)	(-17.18, -7.72)	-
p 값	<0.0001	

■**저장방법 :** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관
■**포장단위 :** 30캡슐/상자 (10캡슐/PTP×3)
■**제조자 :** 한림제약㈜ / 경기도 용인시 처인구 영문로 2-27
■**제조의뢰자 :** 안국약품㈜ / 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 40

AG190411

■ 본 제품은 공정거래위원회가 고시한 소비자분쟁해결기준에 의거 정당한 소비자피해에 대해 보상해 드립니다. 유통도중 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 교환하여 드리오니 담당사원을 통하여 폐사로 송부하여 주시기 바랍니다. **안국약품㈜ • 소비자상담실 :** 080-001-4125

※ 이 첨부문서 작성일자(2019년 04월 11일)이후 변경된 내용은 홈페이지(www.ahn-gook.com)에서 확인할 수 있습니다.
※ 자세한 품목 허가 또는 신고사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr) 참조
※ 부작용 피해구제신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

안국약품(주)

• **본사** : 서울특별시 영등포구 시흥대로 613(대림동) • **공장** : 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 40