

로티지

(오메가-3-산에틸에스테르90)

연질
캡슐

[치료효과 및 그 분량] 1캡슐 중

- 유효 성분: 오메가-3-산에틸에스테르90(EPA).....1,000mg
(에이코사펜타엔산(EPA)에틸에스테르로서 460.0mg,
도코사헥사엔산(DHA)에틸에스테르로서 380mg,
왕싱산에틸에스테르로서 4.0mg)
- 첨가제(동등물량상): 젤라틴(기판: 소(돼지)의 배, 피부)
- 기타 첨가제: 농글리세린

[성상] 미황색의 유성물질이 충전된 투명한 정방형 연질캡슐

[효능 효과]

다량의 내인성 고트리글리세라이드혈중 환자의 상승된 트리글리세라이드 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제

- 1) 고트리글리세라이드혈중(Ⅳ형)에 대한 단독투여요법
- 2) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈중의 복합형(Ⅱb형)에 대한 스타틴계 약물과의 병용요법
- 3) 트리글리세라이드 수치가 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈중의 복합형(Ⅱb형) 환자에서 스타틴계 약물과의 병용요법

[유용성·용량]

이 약은 투여하기 전에 적절한 지질저하 식이요법을 반드시 실시해야 하며 지료가진 중에도 계속되어야 한다. 이 약은 위장장애를 피하기 위하여 식사와 함께 복용한다.

고트리글리세라이드혈중

통상 치료용량은 1일 2캡슐이며, 필요시 1일 4캡슐 증량할 수 있다. 1일 1회 또는 2회 투여한다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 - 이 약의 구성성분에 과민반응을 나타내는 환자
 - 10세 미만의 소아
2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 심한 피상 및 수술 중 출혈의 고위험 상태에 있는 환자
 - 간기능 장애 환자
 - 생선과 어류산 또는 알레르기 있는 환자
3. 이상반응
 - 1) 8주와 고트리글리세라이드혈중(hypertiglyceridemia)에 대한 우회치환제, 위약대조, 이중맹검, 병행군 임상시험에서 1%이상의 환자에서 발생한 약물관련 이상반응은 [표 1]과 같다. 임상시험에서 이 약은 투여환자의 3.5%가, 위약은 투여환자의 2.6%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다.

[표 1] 고트리글리세라이드혈중 환자 대상 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응	오메가 4g/일 (N=226)		위약 (N=228)	
	N	%	N	%
1건 이상 이상반응이 발생한 환자수	80	35.4	63	27.6
전신				
옴통	5	2.2	3	1.3
경기증상	8	3.5	3	1.3
감열	10	4.4	5	2.2
두통	4	1.8	3	1.3
심혈관계				
협심증	3	1.3	2	0.9
소화기계				
소화불량	7	3.1	6	2.6
트림	11	4.9	5	2.2
피부				
발진	4	1.8	1	0.4
특수감각				
미각이상	6	2.7	0	0.0

2) 임상시험기간 동안에 관찰된 기타 이상반응
고트리글리세라이드혈중 22건의 임상시험에서 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신: 복부 팽창, 무력증, 체취, 흉통, 오한, 자한, 발열, 전신부종, 전권감염, 관대감, 근육의 통증, 중상, 류마티스관절염, 급성(sudden death), 바이리시스 감염
- 심혈관계: 부정맥, 우회로조작술(bypass surgery), 심장정지, 고지혈증, 고혈압, 빈두통, 심근경색, 심근허혈, 폐색, 말초혈관 장애, 심신 병역
- 소화기계: 식욕부진, 변비, 구강건조, 연하장애, 결장염, 대변결핵, 위염, 위양성, 위장장애, 식욕증가, 장폐쇄, 흑색변(melena), 복장염, 이금유증, 구토, 생선 냄새 및 기타 기이한 악취나 트림, 오심, 고창, 설사

- 혈액·림프계: 림프병증
- 대사 및 영양장애: 부종, 고혈당증, ALT 및 AST 증가
- 근육계: 관절통, 관절염, 근육통, 경직, 골절, 힘줄 장애
- 신경계: 중추신경계 장애, 우울증, 어지러움, 감각의 병변, 언어장애, 편면, 원관형성, 현기
- 호흡기계: 천식, 기관지염, 잦은 기침, 호흡곤란, 코피, 후두염, 인두염, 폐렴, 비염, 부비동염
- 피부: 발모, 습진, 가려움증, 발한
- 피부·발모: 습진, 가려움증, 발한
- 특수감각: 역각각
- 비뇨생식계: 자궁경부염, 자궁내막중양, 부고환염, 월경부조

3) 국내 시판 후 조사 결과

- 국내에서 6년동안 759명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적 조사 결과, 유해성에 발현율은 20.95% (159명/759명, 240건) 이었고, 이 중 중증과 인과관계가 배제될 수 있는 약물유해반응 발현율은 3.95% (30명/759명, 37건)이며, 소확률명 0.79% (6명/759명, 6건), 어지러움 0.40% (3명/759명, 3건), 두통, 변비, 오심(유자기, 구역), 위장장애, ALT 상승, AST 상승, 가려움(소) 각각 0.26% (2명/759명, 2건), 감기, 상사, 구강건조, 흉통, 중부 불쾌감, 부종, 피로, 불쾌감, 자중 감소, 근육통, 고지혈증, 기관지염, 호흡 곤란, 기침 각각 0.13% (1명/759명, 1건) 이 보고되었다. 이중 중대한 약물유해반응은 없었다.

·역상하지 못한 약물유해반응은 중 5건 발생하였으며, 발현사례로는 감기, 상사, 흉부불쾌감, 피로, 불쾌감, 자중감소 1건이었다. 이중 중대한 약물유해반응은 없었다.

4) 기타: 국외 임상시험에서 때때로(0.1%~1% 정도) 지혈장애, 위장관장애, 통풍과 같은 이상반응이 주기로 보고되었다.

- 5) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈중의 복합형(type Ⅱb형) 환자에서 이 약 1000mg 4캡슐과 아토르바스타틴 20mg 1캡슐 병용요법(1일 1회, 8주간 복용)의 유익성과 안전성을 평가한 1건의 임상시험에서 이 약과 아토르바스타틴 병용투여군 42명 중 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
 - 소화기계: 변비, 식욕부 불쾌감, 대장 용종(large intestine polyp), 지혈장애
 - 신장계: 두통, 졸음, 감각이상, 실신
 - 감염: 비인두염, 대장괴저
 - 호흡기계: 만성폐쇄성폐질환, 콧물
 - 전신 및 투여부위 이상: 급사(sudden death)
 - 피부 및 피하조직계: 가려움증
 - 근육계: 관절통
 - 비뇨생식계: 혈뇨

4. 일반적 주의

1) 치료 일반

초기 치료

이 약 치료를 실시하기 전에 실험실적 검사들 통해 환자의 트리글리세라이드 수치가 지속적으로 정상 범위를 벗어나 있음을 확인해야 한다.

일반적으로 임상치질에 따라 과제중 및 알코올 과다섭취는 고트리글리세라이드혈중의 주요인자가 될 수 있으므로 약물요법을 시작하기 전에 적절한 식이요법과 운동법을 병행하고, 과제중 환자의 경우에는 세심한 감시를 실시한다.

고트리글리세라이드혈중을 촉진하는 질환(갑상선기능 저하증, 당뇨병)은 혈청 트리글리세라이드 수치를 개선시키기 위하여 적절한 치료되어야 한다. 약물요법을 고려하기 전에 고트리글리세라이드혈중을 악화시킨다고 알려진 약물(미토미딘, 타미딘, 차이지드, 니노제, 에스트로겐 등)는 중단하거나 가능하면 변경해야 한다.

2) 치료의 지속

이 약으로 약물요법을 실시하는 동안 주기적으로 실험실적 검사를 시행하여 환자의 트리글리세라이드 수치를 측정하여야 한다. 투여 후 2개월 후에도 적절한 반응을 보이지 않은 환자에서는 이 약의 치료를 중단해야 한다.

3) 지질조절제는 비약물요법으로 만족스러운 결과를 얻기 위하여 충분히 시도한 후에만 그 사용 여부를 고려해 볼 수 있다. 지질조절제를 사용한다고 해서 식이요법 중주의 중요성이 감소되지 않음을 환자에게 숙지시켜야 한다.

4) 이 약은 외인성 고트리글리세라이드혈중(Ⅰ형 고트리글리세라이드혈중)에는 사용되지 않으며, 2차성 내인성 고트리글리세라이드혈중에 대한 사용경험(특히 조절되지 않는 당뇨병 환자)은 제한적이다.

5) 고트리글리세라이드혈중에 대하여 피브레이트 제제와 병용 경험은 없다.

5) 실험실적 검사: 일부 환자에서 AST 상승을 동반하지 않는 ALT 상승에 관찰되었다. 이 약을 투여하는 동안 ALT 수치를 주기적으로 점검해야 한다.

6) 몇몇 환자에서 이 약은 저밀도 저단백 콜레스테롤(LDL-cholesterol) 수치를 증가시켰다. 다른 지질조절제와 마찬가지로 이 약을 투여하는 동안 LDL-cholesterol 수치를 주기적으로 점검해야 한다.

7) 이 약 투여 기간동안 thromboxane A2의 분비는 감소하나, 그의 용고인자에서는 의미있는 영향이 관찰되지 않았다. 오메가-3 지방산에 대한 일부 연구에서 중립시간이 연장된 것으로 나타났으나, 이들 연구에 보고된 중립시간은 정상 범위를 초과하지 않았으며 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

5. 약물상호작용

1) 항응고제: 이 약과 항응고제 및 타세틴살리실산염 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었다. 이는 출혈시간에 미치는 부가적인 효과에서 비롯된 결과일 수 있으나, 출혈성 합병증은 기록되지 않았다.

① 항응고제: 혈액희석제(blood-thinning therapy)를 받고 있는 환자가 이 약과 항응고제를 병용하는 경우와 이 약의 치료를 중단하는 경우에는 환자의 프로트롬빈시간(PT, prothrombin time) 및 국제준화비율(INR, international normalized ratio) 수치가 반드시 모니터링 되어야 한다.

② 아세틸살리실산: 환자의 출혈시간이 연장될 수도 있는 잠재적인 가능성에 대하여 숙지하여야 한다.

2) 시약제: P450의 활성은 오메가-3에 활성: 오메가-3 지방산 함유제품은 컷트에 간나 시트르를 P450 농도 및 활성을 증가시킨다. 컷트에서 P450 활성을 유도한 대한 이 약의 가능성에 대해서는 아직 연구된 바 없다.

6. 임신, 수유부에 대한 용어

1) 임신: 임신한 여성에서 실시한 임상시험은 없다. 이 약이 임신한 여성에게 투여시 태아에 해를 유발하는지 또는 생식능력에 영향을 주는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 임신중에는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용한다.

2) 수유: 오메가-3-산 에틸에스테일이 모유로 유출되는 지는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 모유로 배출되기 때문에 수유중인 여성에게 투여할 때는 주의를 하여야 한다.

7. 소아에 대한 용어

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으므로 소아에는 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 용어

65세 이상 환자: 제한된 수만 임상시험에 포함되었다. 임상시험을 통해 분석한 결과 65세 이상 환자(연구집단의 약 25%)에 대한 안전성과 유효성은 65세 미만 환자의 결과와 다르지 않은 것으로 나타났다.

9. 과량투여 시 처리

과량투여시 대증적으로 치료하며 필요시 일반적 지지요법을 실시해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

11. 의약품동등성시험 정보

1) 약학: 뉴마코인정(뉴마코인정)과 대조약 오메가코인정(뉴마코인정)을 2×2 교차시험으로 각 4캡슐씩 건강한 성인에게 복용 시 1회 경구투여하여 60명의 혈중 EPA total lipids 및 DHA total lipids를 측정하고, 비교평가항목(AUC, C_{max})을 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8 이하로 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-24h} (log - h·mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
오메가코인정 (뉴마코인정)	1,234 ± 574	59.3 ± 32.2	7.53 (4.43-10.58)	31.66 ± 16.90
신마코인정 (뉴마코인정)	1,214 ± 518	60.8 ± 31.4	7.8 (4.62-10.86)	33.09 ± 22.30

90% 신뢰구간*
(기준: log 0.8 ~ log 1.25)

(AUC, C_{max}, t_{1/2} 평균값 ± 표준편차, T_{max} 중앙값(범위), n=69)
AUC: 투여시간부터 최종 혈중농도 정량시간 17시간의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고 혈중농도
T_{max}: 최고 혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
*비교평가항목 지각 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-24h} (log - h·mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
오메가코인정 (뉴마코인정)	779 ± 473	45.5 ± 29.1	12.1 (4.0-29.08)	35.20 ± 28.86
신마코인정 (뉴마코인정)	717 ± 378	44.4 ± 29.0	11.3 (3.0-26.97)	49.83 ± 43.24

90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-24h} (log - h·mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
	0.8117 -1.0764	0.8719 -1.0616		

(AUC, C_{max}, t_{1/2} 평균값 ± 표준편차, T_{max} 중앙값(범위), n=69)
AUC: 투여시간부터 최종 혈중농도 정량시간 17시간의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고 혈중농도
T_{max}: 최고 혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
*비교평가항목 지각 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

*이 약은 뉴마코인정 뉴마코인정(뉴마코인정)과 동일한 원료를 사용하며 동일한 제조방법으로 전 공정들을 뉴마코인정(뉴마코인정)에 위탁제조하였다.

12. 기타

1) 발명상: 변이성상, 수태능 저하

(1) 발명상

컷트를 대상으로 한 발명상시험에서 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량으로 오메가-3-산 에틸에스테일을 경구투여 하였다. 수컷은 10주 동안, 암컷은 89주 동안 중양발정수가 증가하지 않았다(제표본질 기준은 인제전신노출 경구용량인 4g/day의 5배 용량까지). 마우스를 대상으로 한 표준준조기간 동안의 발명상 시험은 수행되지 않았다.

(2) 변이성상

살모넬라균(S. typhimurium)과 대장균(E. coli) 미생물의 변이원상 시험(Ames test), 중국 헬스터(V79 페테르와 사람 헬프구 펠서트) 이상분석 등에서 오메가-3-산 에틸에스테일은 대사형상법 여부와 관계없이 변이원상 또는 발명상시험을 유발하지 않았다. 오메가-3-산 에틸에스테일은 마우스의 성체내 소핵시험에서 증상의 결과를 나타내었다.

(3) 수태능 저하

컷트를 대상으로 한 수태능시험에서 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량으로 오메가-3-산 에틸에스테일을 경구투여 10주 전에, 암컷은 교배 2주전과 교배, 임신, 수유기간 전변에 걸쳐 경구투여하였다. 2000 mg/kg/day(제표본질 기준)으로 인제전신노출 경구용량인 4 g/day의 5배 용량까지 수태능에는 영향을 보이지 않았다.

(4) 수태능 유지

오메가-3-산 에틸에스테일은 임신상태의 컷트에 제표본질기준으로 사람 권장량(recommended human dose)인 4 g/day의 7배 용량을 투여한 결과 태자의 사망이 관찰되었다.

암컷 컷트에 교배 2주전부터, 임신, 수유기간 동안 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과 과용량중에서는 이상반응이 관찰되지 않았다.

임신상태의 컷트에 임신 6일부터 15일째까지 1000, 3000 및 6000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과 이상반응이 관찰되지 않았다(6000 mg/kg/day 용량은 제표본질 기준)으로 인제전신노출 경구용량인 4 g/day(제표본질 기준)의 14배 용량).

2) 임신 유지

임신상태의 컷트에 임신 6일부터 15일째까지 1000, 3000 및 6000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과 이상반응이 관찰되지 않았다(6000 mg/kg/day 용량은 제표본질 기준)으로 인제전신노출 경구용량인 4 g/day(제표본질 기준)의 14배 용량).

임신 컷트에 임신 14일부터 수유 21일째까지 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과, 2000 mg/kg/day에서 이상반응이 관찰되지 않았다. 그러나 보다 높은 용량인 3000 mg/kg/day(제표본질 기준)으로 인제전신노출 경구용량인 4g/day의 7배 용량에서는 생존율에서 20% 감소하였고, 출생 후 4일까지 생존율이 40% 감소하였다.

임신 컷기의 경우 임신 7일부터 19일째까지 375, 750 및 1500 mg/kg/day(제표본질 기준)으로 인제전신노출 경구용량인 4 g/day의 2, 4, 8배 용량을 경구투여한 결과, 375 mg/kg/day에서 태아에 아무런 문제가 관찰되지 않았다. 그러나 과용량에서는 모태사망의 증가가 관찰되었다.

[저장방법] 기밀용기, 25°C 이하 보관, 알리지 말 것

[사용기간] 제표본질로부터 24개월

[포장단위] 60캡슐(10캡슐/PTP×6)

[제조사] 뉴마코인정(충청북도 청주시 바이오펜리1994)

본 제품은 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다. 본 제품을 구입시 유효기간 또는 사용기한이 경과 되었거나 변질·변태 또는 오손되었을 경우에는 구입처의 약국을 통하여 교환해 드립니다. 이 설명서의 개정일자 2019년 10월 31일 이후 변경된 내용은 본사 홈페이지(<http://www.wooridulpharm.com>) 또는 소비자상담실(080-080-4211)에서 확인할 수 있습니다. *의약품통합정보시스템(<http://hnp.dmg.mds.go.kr/>)의 약품을 참조하십시오. *투약용 보고 및 폐기구 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223)

의사나 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

ITS 2019.10.31-00

제조업체

우리동제약(주)

www.wooridulpharm.com

본사·공장: 경기도 화성시 향남읍 제곡리 25

소비자상담실 080-080-4211

LT1200