

오메티드®큐티레트®연질캡슐

OMETED®CUTIELE® Soft Caps .

(Omega-3-acid ethylesters90 2g)

【원료·약품 및 그 분량】 이 약 103g(183mg) 중
■ 유효성분: 오메가-3-산에틸에스테르90(E _P)
(에이코사펜타엔산(EPA)에틸에스테르로서 920.0mg, 도코사헥사엔산(DHA)에틸에스테르로서 760.0 mg)
■ 첨가제(동물유래성): 젤라틴(돼지·가축)
■ 기타첨가제: 농글리세린, D-소르비톨

【경 색】 알루미나 호일 포장체에 마 흰색의 유효물질이 충전된 투명한 원형의 입상 연질캡슐

【경 색·효 과】

1. 다음의 내인성 고트리글리세라이드혈중 환자의 상승된 트리글리세라이드 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제

1) 고트리글리세라이드혈중 Ⅱ형에 대한 단독투여요법

2) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈중의 복합형 Ⅱb형에 대한 스타틴계 약물과의 병용요법

3) 트리글리세라이드 수치가 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈중의 복합형 Ⅱb형 환자에서 스타틴계 약물과의 병용요법

【용 법·용 량】

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

1. 고트리글리세라이드혈중

통상 치료용량은 1일 2회이며, 필요시 1일 4회까지 증량할 수 있다. 1일 1회 또는 2회 투여한다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분에 과민반응을 나타내는 환자

2) 8세 미만의 소아

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심한 위상 및 수술 후 출혈의 과위험 상태에 있는 환자

2) 간기능 장애환자

3) 생선회 과민성 또는 알러지가 있는 환자

3. 이상반응

1) 82%의 고트리글리세라이드혈중(hypertriglyceridemia)에 대한 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 평행군 임상시험에서 %이상량의 환자에서 발생한 약물관련 이상반응은 [표 1]과 같다. 임상시험에서 이 약은 투여환자의 35%가 위약은 투여환자의 28%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다.

[표 1] 고트리글리세라이드혈중 환자 대상 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

	이상반응		위약(N=228)	
	오메코 4g/일 (N=226)	%	N	%
1건 이상 이상반응이 발생한 환자수	80	35.4	63	27.6
전신				
옴통	5	2.2	3	1.3
감기/중상	8	3.5	3	1.3
감염	10	4.4	5	2.2
통증	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				
미각도착	6	2.7	0	0.0

2) 임상시험기간 동안에 관찰된 기타 이상반응

고트리글리세라이드혈중 222의 임상시험에서 명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신: 복부 팽만, 무력증, 체중, 흉통, 오심, 자설, 발열, 전신부종, 전진간염, 전태간, 목의 통증, 중앙, 류티드노스관 관협증, 급사(sudden death), 비아리노스 감염
- 심혈관계: 부정맥, 우회로조종술(bypass surgery), 심장정지, 고지혈증, 고혈압, 편두통, 심근경색, 심근허혈, 폐색, 말초혈관 장애, 심신, 빈맥
- 소화기계: 식욕부진, 변비, 구강건조, 연하장애, 결장염, 대변실금, 위염, 위장염, 위장장애, 식욕증가, 장폐색, 흑색변(melena), 복통경, 이금후증, 구토, 생선 냄새, 맛에 기인한 역류나 트림, 오심, 고창, 설사

· 혈액-림프계: 림프절병증

· 대사이 및 영양장애: 부종, 고혈당증, ALT 및 AST 증가

· 근골격계: 관절염, 관절염, 근육통, 병적 골절, 힘줄 장애

· 신장계: 중추신경계 장애, 우울증, 어지럼증, 강망의 불만적, 안면마비, 불면, 혈관확장, 한기

· 호흡기계: 전신, 기관지염, 잦은 기침, 호흡곤란, 코피, 후두염, 인두염, 폐렴, 비염, 부비동염

· 피부: 유모, 습진, 가려움증, 발한

· 특수감각: 백내장

· 비소생식계: 자궁경부암, 자궁·막내종양, 부고환염, 발기부전

3) 국내 시판 후 조사 결과

· 국내에서 6년동안 759명을 대상으로 실시한 시판후 사용성조사 결과, 위약에서 발현율은 20.9%(159명/759명), 240건이었고, 이 중 본제와 연관관계를 배제할 수 없는 약물유래반응 발현율은 3.9%(30명/759명, 37건)이며, 소화불량 0.7%(6명/759명, 6건), 어지러움 0.4%(3명/759명, 3건), 두통, 변비, 오심/목자기 구제, 위장장애, 고지혈증, AST상승, AST상승, 가려움증) 각각 0.2%(2명/759명, 2건), 감기/자기, 설사, 구강건조, 흉통, 흉부 불쾌감, 부종, 피로, 불쾌감, 자각 증, 근육통, 고지혈증, 기관지염, 호흡 곤란, 기침 각각 0.1%(3명/759명, 1건)이 보고되었다. 이중 중대한 약물유래반응은 없었다.

· 예외치 못한 약물유래반응은 총 5건 발생하였으며, 발현사례로는 감기·자식, 흉부불쾌감, 피로, 불쾌감, 해중소스 각 1건이었다. 이중 중대한 약물유래반응은 없었다.

4) 기타: 국외 임상시험에서 때때로0.1%~% 정도 자혈암, 위장관질환, 통풍과 같은 이상반응이 추가로 보고되었다.

5) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈중의 복합형 Ⅱb형 환자에서 이 약 1000mg 4캡슐을 1일 2회 복용한 약 25%의 환자는 유효성분의 유효성을 평가한 1건의 임상시험에서 이 약과 아토르바스타틴 병용투여군 42명 중 9명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 소화기계: 변비, 식욕부 불쾌감, 대장 폴립(large intestine polyp), 체중
- 신장계: 두통, 졸음, 감각이상, 심신
- 감염: 비만두염, 대장포진
- 호흡기계: 만성폐쇄성폐질환, 콧물
- 전신 및 투여부위 이상: 급사(sudden death)
- 피부 및 피하조직계: 가려움증
- 근골격계: 관절통
- 비소생식계: 혈뇨

4. 알반성 주의

1) 치료 알반

· 초기 치료

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

임상적으로 임상시험에 따라 과체중 및 알코올 과다섭취는 고트리글리세라이드혈중의 주요요인이 될 수 있으므로 약물요법을 시작하기 전에 적절한 식이요법과 운동을 병행하고, 과체중 환자의 경우에는 체중 감소를 실시한다.

고트리글리세라이드혈중을 촉진하는 질환(감상성)는 저하증, 당뇨병, 혈청 트리글리세라이드 수치를 감소시키기 위하여 적절한 치료되어야 한다. 약물요법을 고려하기 전에 고트리글리세라이드혈중을 악화시킨다고 알려진 약물(치르베타 차단제, 차차이드제, 이노제, 에스트로겐 등)는 중단하거나 가능하면 변경하여야 한다.
· 치료의 지속
· 이 약으로 약물요법을 실시하는 동안 주기적으로 실험실적 검사를 시행하여 환자의 트리글리세라이드 수치를 측정하여야 한다. 투여 후 2개월 후에도 적절한 반응을 보이지 않은 환자에 대해서는 이 약의 치료를 중단해야 한다.

2) 저지방저칼로리제 비필요요법으로 만족스러운 결과를 얻기 위하여 충분히 시도한 후에만 그 사용 여부를 고려해 볼 수 있다. 저지방저칼로리제 사용한다고 해서 식이요법 준수의 중요성이 감소되지 않음을 환자에게 숙지시켜야 한다.
3) 이 약은 외인성 고트리글리세라이드혈중(1 회 고지방식이요법혈중)에는 사용되지 않으며, 2차성 내인성 고트리글리세라이드혈중에 대한 사용경험특히 조당되지 않는 당뇨병 환자는 제한적이다.
4) 고트리글리세라이드혈중에 대하여 피브라이트 제제와 병용 경감될 없다.

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

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

7) 이 약 투여 기간동안 thromboxane A2의 분비는 감소한다. 그의 응고인자에서는 의미있는 영향이 관찰되지 않았다. 오메가-3 지방산에 대한 일부 연구에서 출혈시간이 연장된 것으로 나타났으나, 이들 연구에 보고된 출혈시간은 정상 범위를 초과하지 않았으며 임상적으로 유의한 사례는 없었다.

5. 약물상호작용

1) 항응고제: 이 약과 항응고제 및 아세틸살리실산을 병용할 경우 출혈시간의 증가가 관찰되었다. 이는 출혈시간에 미치는 부가적인 효과에서 비롯된 결과일 수 있으나, 출혈성 합병증은 기록된 바가 없다.

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

2) 아세틸살리실산: 환자는 출혈시간이 연장될 수도 있는 잠재적인 기능성에 대하여 숙지하여야 한다.

2) 시트코를 P450 2C8을 저해하는 경우: 오메가-3 지방산 함유제품은 캡트에서 2건 시트코를 P450 2C8을 저해할 경우 증가시킨다. 시람에서의 P450 2C8 활성 유도에 대한 이 약의 기능성에 대해서는 아직 연구된 바 없다.

6) 임신 수유부에 대한 투여

1) 임부: 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) 수유부: 오메가-3-산 에틸에스테르90이 모유로 유출되는 지는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 모유로 유출되기 때문에 수유중인 여성에게 투여할 때는 주의를 하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상 환자에서는 제한된 수만이 임상시험에 포함되었다. 임상시험을 종합하여 분석할 결과 60세 이상 환자(연령간의 의 25%)에 대한 안전성과 유효성은 60세 미만 환자의 결과와 다르지 않은 것으로 나타났다.

9. 고령투여시 처리

고령환자에 대해서는 치료하여 필요시 알반적 지지요법을 실시해야 한다.

10. 기타

1) 발달성, 변이발성, 수태는 저하

1) 발달성

· 캡트를 대상으로 한 발달성시험에서 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량으로 오메가-3-산 에틸에스테르90을 경구투여하였다. 수컷은 10주 동안, 암컷은 80주 동안 중앙발생수가 증가하지 않았다(세포면적 기준으로 인해전선노-출 경구용량인 4g/day의 5배 용량)까지. 마우스에 대한 한 표본조각간 동안의 발달성 시험은 수행되지 않았다.

2) 변이발성

· 심모발색(S. typhimurium)과 대장균(E. coli) 미생물의 변이발성 시험(Ames test), 중국 햄스터 V79 폐세포와 사람 림프구 유색체 이상분석 등에서 오메가-3-산 에틸에스테르90은 대사발생법 여부와 관계없이 변이발성 테스트는 음(-)적임을 유발하지 않았다. 오메가-3-산 에틸에스테르90은 마우스의 생체내 소화시험에서 음성의 결과를 나타내었다.

3) 수태는 저하

· 캡트를 대상으로 한 수태는시험에서 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량으로 오메가-3-산 에틸에스테르90을 수컷은 교배 10주 전에, 암컷은 교배 2주전과 교배, 임신 수유기간 전에 걸쳐 경구투여하였다. 2000 mg/kg/day(세포면적) 기준으로 인해전선노-출 경구용량인 4 g/day의 5배 용량)까지 수태하는 이상을 보이지 않았다.

2) 임신 분부 C

오메가-3-산 에틸에스테르90은 임신상태의 캡트에 세포면적) 기준으로 사람 권장량(recommended human dose)인 4 g/day의 5배 용량을 투여한 결과 배아의 사망이 관찰되었다. 임신 캡트에 교배 2주전부터, 임신 수유기간 동안 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과 고용량군에서는 이상반응이 관찰되지 않았다. 임신 상태의 캡트에 임신 9일부터 15일(배아 1000, 3000 및 6000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과 이상반응이 관찰되지 않았다(6000 mg/kg/day 용량은 세포면적 기준으로 인해전선노-출 경구용량인 4 g/day의 14배 용량).

임신 캡트에 임신 14일부터 수유 2일(배아 100, 600 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과, 2000 mg/kg/day에서 이상반응이 관찰되지 않았다. 그러나 배아 2000 mg/kg/day(세포면적) 기준으로 인해전선노-출 경구용량인 4g/day의 5배 용량을 투여한 결과 배아의 사망이 관찰되었다.

임신 태아의 캡트에 임신 9일부터 15일(배아 375, 750 및 1500 mg/kg/day(세포면적) 기준으로 인해전선노-출 경구용량인 4 g/day의 2, 4, 8배 용량) 용량을 경구 투여한 결과, 375 mg/kg/day에서 태아에 이무런 문제가 관찰되지 않았다. 그러나 고용량에서는 모체독성의 증가가 관찰되었다.

11. 기타

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

12. 약명(동물용·인용) 정보^{*)}

· 사람의 오메틸류티레틴연질캡슐(한국유나이티드제약(주)과 대외의 오메코연질캡슐(간일제약(주)을 202교차시험으로 각 29(4g) 및 4캡슐(4g) 각각한 실험에게 식후 10회 경구 투여하여 7개월의 혈중 EPA total lipids 및 DHA total lipids를 측정하는 결과, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 처리 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 12.50 내로써 생체학적으로 동등함을 입증하였다.

구분 (EPA)		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-82hr ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax(hr)	t1/2(hr)
대조약	오미코연질캡슐 (7성일제약(주))	1255.0 ± 480.3	59.8 ± 30.9	6.00 (5.00~12.00)	30.7 ± 13.5
시험약	오메틸류티레틴캡슐 (한국유나이티드제약(주))	1314.9 ± 498.0	61.0 ± 35.7	6.00 (4.00~24.00)	31.8 ± 9.1
90% 신뢰구간* (7준 : log0.8~log1.25)		log0.98 ~ 1.12	log0.93 ~ 1.08		-

(AUC1, Cmax, t1/2: 평균값±표준편차, Tmax: 중앙값범위, n=7)

AUC1: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax: 최고혈중농도

Tmax: 최고혈중농도 도달시간

t1/2: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 처리 90%신뢰구간

구분 (DHA)	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC0-82hr ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	Tmax(hr)	t1/2(hr)	
대조약	오메코연질캡슐 (간일제약(주))	810.2 ± 622.5	42.6 ± 28.7	6.00 (2.00~62.00)	6.3 ± 16.2
시험약	오메틸류티레틴연질캡슐 (한국유나이티드제약(주))	783.0 ± 468.5	42.4 ± 31.9	6.00 (2.00~62.00)	6.6 ± 10.8
90% 신뢰구간* (7/준 : $\log 0.8 \sim \log 1.25$)	$\log 0.90$	$\log 0.86$	$\log 0.86$	-	-
	~ 1.21	~ 1.07	~ 1.07		

(AUC1, Cmax, t1/2: 평균값±표준편차, Tmax: 중앙값범위, n=7)

AUC1: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

Cmax: 최고혈중농도

Tmax: 최고혈중농도 도달시간

t1/2: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 처리 90%신뢰구간

주) 이 약은 한국유나이티드제약(주)의 오메틸류티레틴연질캡슐과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 제조된 한국유나이티드제약(주)에 위탁 제조하였음

【저장방법】

기밀용기 25℃이하 보관, 알리자 및

【표준인위】

56도

본 제품은 엄격한 품질관리를 펼친 제품입니다.

* 만약 어린이 사용/한이 결과되었다거나 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처에서 교환해 드립니다.
* 제조에 대한 기타 자세한 사항과 이후 변경된 내용은 본사 위약정보부(02-516-6003)로 문의하시기 바랍니다.
* 부작용 패허구제 신청: 한국약품안전관리원(644-6223)· 부작용 패허구제 전용 상담(14-3330)

TS177-20308

작성년월일: 2022년 3월 9일

한국바이오텍제약(주)

서울특별시서초구 인연로 신년길 204