고지혈증 치료제

오메로 연질캡슐

omega-3-acid ethyl esters 90 soft capsule

0414 I 200630

【원료약품 및 분량 : 1캡슐 중】

■유효성분 : 오메가-3-산에틸에스테르90(EPA/에틸에스테르(으)로서 450.0/알리그랜 드코사헥사엔산(DHA/에틸에스테르(으)로서 380.0 밀리그램)

■등물유래성분 : 젤리틴(소 가죽)

■기타 첨가제 : 농글리세린, 정제수

【성 상】 미황색의 유상물질이 충진된 투명한 장방형 연질캡슐제

【효능 효과】

다음의 내인성 고트리글리세라이드혈증 환자의 상승된 트리글리세라이드 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제

1) 고트리글리세라이드혈증(V형)에 대한 단독투여요법

2) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(IIb형)에 대한 스타틴계 약물과의 병용요법

3) 트리글리세라이드 수치가 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(IIb형) 환자에서 스타틴계 약물과의 병용요법

【용법용량】

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

고트리글리세라이드혈증

통상 초회용량은 1일 2g(2캡슐)이며, 필요시 1일 4g까지 증량할 수 있다. 1일 1회 또는 2회 투여한다.



【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약의 구성성분에 과민반응을 나타내는 환자

2) 1회에 미만의 소아

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 심한 외상 및 수술 등 출혈의 고위험 상태에 있는 환자

2) 간기능 장애환자

3) 생선에 과민성 또는 알러지가 있는 환자

3. 이상반응

1) 8건의 고트리글리세라이드혈증(hypertriglyceridemia)에 대한 무작위배정, 위약대조, 이중맹검, 평행군 임상시험에서 1%이상의 환자에서 발생한 약물관련 이상반응은 [표 1]과 같다. 임상시험에서 이 약은 투여환자의 3.5%가, 위약은 투여환자의 2.5%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다.

[표 1] 고트리글리세라이드혈증 환자 대상 위약대조 임상시험에서 발생한 이상반응

이상반응	오마코 4g/일 (N=226)		위약 (N=228)	
	N	%	N	%
1건 이상 이상반응이 발생한 환자수	80	35.4	63	27.6
전신				
요통	5	2.2	3	1.3
감기증상	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

고트리글리세라이드혈증 22건의 임상시험에서 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

· 전신 : 복부 팽창, 무력증, 쇠약, 흉통, 오한, 자살, 발열, 전신부종, 진균감염, 권태감, 목의 통증, 종양, 류마티스성 관절염, 급사(sudden death), 바이러스성 감염

· 심혈관계 : 부정맥, 우회로조성술(bypass surgery), 심장정지, 고지혈증, 고혈압, 빈맥, 심근경색, 심근허혈, 폐색, 말초혈관 장애, 실신, 빈맥

· 소화기계 : 식욕부진, 변비, 구강건조, 연하장애, 결장염, 대변실금, 위염, 위장염, 위장장애, 식욕증가, 장폐쇄, 흑색변(melena), 췌장염, 이급후증, 구토, 생선 냄새 · 맛에 기인한 역류나 트림, 오심, 고장, 설사

· 혈액-림프계 : 림프절병증

· 대사 및 영양장애 : 부종, 고혈당증, ALT 및 AST 증가

· 근골격계 : 관절통, 관절염, 근육통, 병적 골절, 힘줄 장애

· 신경계 : 중추신경계 충양, 우울증, 어지럼증, 감정의 불안정, 안면마비, 불면, 혈관확장, 현기

· 호흡기계 : 천식, 기관지염, 찾은 기침, 호흡곤란, 코피, 후두염, 인두염, 폐렴, 비염, 부비동염

· 피부 : 탈모, 습진, 가려움증, 발한

· 특수감각 : 백내장

· 비뇨생식계 : 자궁경부이상, 자궁내막증양, 부고환염, 발기부전

3) 국내 시판 후 조사 결과

– 국내에서 6년동안 759명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사 결과, 유해사례 발현율은 20.95%(159명/759명, 240건)이었고, 이 중 문제와 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 3.36%(30명/759명, 37건)이며, 소화불량 0.79%(6명/759명, 5건), 어지러움 0.40%(3명/759명, 3건), 두통, 변비, 오심/욕지기, 구역, 위장관 장애, ALT상승, AST상승, 가려움(증) 각각 0.26%(2명/759명, 2건), 감각이상, 설사, 구강건조, 흉통, 흉부 불쾌감, 부종, 피로, 불쾌감, 체중 감소, 근육통, 고지혈증, 기관지염, 호흡 곤란, 기침 각각 0.13%(1명/759명, 1건)이 보고되었다. 이중 중대한 약물유해반응은 없었다.

– 예상하지 못한 약물유해반응은 총 5건 발생하였으며, 발현사례로는 감각이상, 흉부불쾌감, 피로, 불쾌감, 체중감소 각 1건이었다. 이중 중대한 약물유해반응은 없었다.

4) 기타 : 국외 임상시험에서 때때로(0.1%~1% 정도) 지혈단, 위장관출혈, 통증과 같은 이상반응이 추가로 보고되었다.

5) 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(type IIb형) 환자에서 이 약 1000mg 4캡슐과 아토르바스타틴 20mg 1정의 병용요법(1일 1회, 8주간 복용)의 유효성과 안전성을 평가한 1건의 임상시험에서 이 약과 아토르바스타틴 병용투여군 42명 중 1명 이상의 환자에서 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

· 소화기계 : 변비, 설사로 불쾌감, 대장 폴립(large intestine polyp), 치통

· 신경계 : 두통, 졸음, 감각이상, 실신

· 감염 : 바인루엔, 대상포진

· 호흡기계 : 만성폐쇄성폐질환, 콧물

· 전신 및 투여부위 이상 : 급사(sudden death)

· 피부 및 피하조직계 : 가려움증

· 근골격계 : 관절통

· 비뇨생식계 : 혈뇨

4. 일반적 주의

1) 치료 일반

· 초기 치료

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

일반적으로 임상지침에 따라 과체중 및 알코올 과다섭취는 고트리글리세라이드혈증의 주요인자가 될 수 있으므로 약물요법을 시작하기 전에 적절한 식이요법과 운동을 병행하고, 과체중 환자의 경우에는 체중 감량을 실시한다.

고트리글리세라이드혈증을 촉진하는 질환(갑상선기능 저하증, 당뇨은 혈청 트리글리세라이드 수치를 개선시키기 위하여 적절히 치료되어야 한다. 약물요법을 고려하기 전에 고트리글리세라이드혈증을 악화시킨다고 알려진 약물치료(베타 차단제, 치아지드계 이뇨제, 에스트로겐 등)는 중단하거나 가능하다면 변경하여 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) 지질조절제는 바약물요법으로 만족스러운 결과를 얻기 위하여 충분히 시도한 후에만 그 사용 여부를 고려하 볼 수 있다. 지질조절제를 사용한다고 하서 식이요법 준수의 중요성이 감소되지 않음을 환자에게 숙지시켜야 한다.

3) 이 약은 와인상 고트리글리세라이드혈증(형 고칼로미크론혈증)에는 사용되지 않으며, 2차성 내인성 고트리글리세라이드혈증에 대한 사용경험특히 조절되지 않는 당뇨병 환자은 제한적이다.

4) 고트리글리세라이드혈증에 대하여 미브파이트 제제와 병용 경험은 없다.

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

6) 몇몇 환자에서 이 약은 저밀도 지단백 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, 그외 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 · 혈액희석요법(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 있을 잠재적인 가능성에 대하여 숙지하여야 한다.

2) 시토크롬 P450 의존성 모노옥시게나아제 활성 : 오메가-3 지방산 함유제품은 렛트에서 간내 시토크롬 P450 농도 및 활성을 증가시킨다. 사람에서의 P450 활성 유도에 대한 이 약의 가능성에 대하서는 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 대하서는 알려져 있지 않다. 임신중에는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용한다.

2) 수유부 : 오메가-3-산 에틸에스터르900 모유로 유출되는 지는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 모유로 배출되기 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 환자는 제한된 수만이 임상시험에 포함되었다. 임상시험을 종합하여 분석할 결과 50세 이상 환자연구집단의 약 23%에 대한 안전성과 유효성은 50세 미만 환자의 결과와 다르지 않은 것으로 나타났다.

9. 과량투여시 처치

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. 전문가를 위한 정보

1) 약약품동등성시험 정보

2) 독성시험 정보

(1) 발암성, 변이원성, 수태능 저하

①발암성

랫트를 대상으로 한 발암성시험에서 100, 500 및 2000 mg/kg/day 용량으로 오메가-3-산에틸에스터르을 경구투여하였다. 수컷은 101주 동안, 암컷은 89주 동안 중장발생수가 증가하지 않았다(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 5배 용량까지). 마우스를 대상으로 한 표준생존기간 동안의 발암성 시험은 수행되지 않았다.

②변이원성

살모넬라균(S. typhimurium)과 대장균(E. coli) 미생물의 변이원성 시험(Ames test), 중국 햄스터 V79 폐세포와 사람 림프구 염색체 이상분석 등에서 오메가-3-산 에틸에스터르는 대사활성법 여부와 관계없이 변이원성 또는 염색체이상을 유발하지 않았다. 오메가-3-산 에틸에스터르는 마우스의 생체내 소핵시험에서 음성의 결과를 나타내었다.

③수태능 저하

랫트를 대상으로 한 수태능시험에서 100, 500 및 2000 mg/kg/day 용량으로 오메가-3-산에틸에스터르를 수컷은 교배 10주 전에, 암컷은 교배 2주전과 교배, 임신 수유기간 전반에 걸쳐 경구투여하였다. 2000 mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 5배 용량)까지 수태능에는 이상을 보이지 않았다.

2) 임신 범주 C

오메가-3-산에틸에스터르는 임신상당의 랫트에 체표면적기준으로 사람권장량(recommended human dose)인 4 g/day의 7배 용량을 투여한 결과 배자의 사망이 관찰되었다.

암컷 랫트에 교배 2주전부터, 임신 수유기간 동안 100, 500 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과 고용량군에서는 이상반응이 관찰되지 않았다.

임신상태의 랫트에 임신 6일부터 15일째까지 1000, 3000 및 5000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과 이상반응이 관찰되지 않았다(6000 mg/kg/day 용량은 체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 14배 용량).

임신 랫트에 임신 14일부터 수유 21일째까지 100, 500 및 2000 mg/kg/day 용량을 경구투여한 결과, 2000 mg/kg/day에서 이상반응이 관찰되지 않았다. 그러나 보다 높은 용량인 3000 mg/kg/day에서 2000 mg/kg/day 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4g/day의 7배 용량에서는 생존출생자수가 20 % 감소하였고, 출생 후 4일까지 생존율이 40% 감소하였다.

임신 토끼의 경우 임신 7일부터 19일째까지 375, 750 및 1500 mg/kg/day(체표면적 기준으로 인체전신노출 경구용량인 4 g/day의 2, 4, 8배 용량) 용량을 경구 투여한 결과, 375 mg/kg/day에서 태아에 아무런 문제가 관찰되지 않았다. 그러나 고용량에서는 모체독성의 증가가 관찰되었다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약약품동등성시험 정보[주]

가. 시험약 프라임오메가연질캡셀(오메가-3-산에틸에스터르90)(한국프라임제약㈜)과 대조약 오마코연질캡셀(오메가-3-산에틸에스터르90)(건일제약㈜)을 2 x 2 교차시험으로 각 4 캡슐씩 건강한 성인에게 식후 시 단회 경구 투여하여 generic EPA total lipids 및 DHA total lipids 을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90 %신뢰구간이 log 0.8044 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

1) EPA total lipids

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-t} (㎍*hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	오마코연질캡슐 (오메가-3-산에틸에스터르90) (건일제약㈜)	1606013.119 ±384237.164	68214.364 ±27758.568	8.000 (4.000~12.000)	31.394 ±8.075
시험약	프라임오메가연질캡슐 (오메가-3-산에틸에스터르90) (한국프라임제약㈜)	1559765.939 ±384540.146	70676.924 ±32066.546	8.000 (3.000~12.000)	29.774 ±8.357
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9309 ~ 1.0059	log 0.9603 ~ 1.0854	-	-

(AUC$_{0-t}$, C$_{max}$, t$_{1/2}$: 왕관값+표준편차, T$_{max}$: 중앙값[범위], n=97)

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C$_{max}$: 최고혈중농도

T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간

t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 왕관치 차의 90%신뢰구간

2) DHA total lipids

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-t} (㎍*hr/mL)	C_{max} (㎍/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	오마코연질캡슐 (오메가-3-산에틸에스터르90) (건일제약㈜)	578781.079 ±313301.378	40180.584 ±22867.992	8.000 (2.000~82.000)	503.109 ±2825.151
시험약	프라임오메가연질캡슐 (오메가-3-산에틸에스터르90) (한국프라임제약㈜)	549058.737 ±326359.520	40386.770 ±25972.525	8.000 (3.000~82.000)	242.286 ±760.105
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8125 ~ 1.0399	log 0.8767 ~ 1.0505	-	-

(AUC$_{0-t}$, C$_{max}$, t$_{1/2}$: 왕관값+표준편차, T$_{max}$: 중앙값[범위], n=97)

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C$_{max}$: 최고혈중농도

T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간

t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 왕관치 차의 90%신뢰구간

주: 이 약은 한국프라임제약㈜의 오메가-3-산에틸에스터르90 캡슐 1,000mg과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 한국프라임제약㈜에 위탁제조 하였음

【저장방법】 기밀용기, 건조이하 보관, 얼리지말 것.

【포장단위】 100 캡슐 : 상자[10캡슐/PTP*2/도*5/상자]

【사용(유효)기간】 제조일로부터 18가월

【제조의뢰자】 (주)일화 / 강원도 춘천시 동내면 거두단지2길 55

【제조자】 한국프라임제약㈜ / 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단8로 100

※ 본 의약품은 우수의약품 제조관리 및 품질관리기준(KGMP)에 따라 엄격한 제조관리와 품질관리를 거쳐 생산된 의약품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변색, 오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자를 통해 교환하여 드립니다. ♣ 소비자상담실 : 080-388-3333 (수신자부담)

※ 본 의약품 사용시 이상반응이 발생할 경우 한국의약품안전관리원(www.drugsafe.or.kr) 의약품 부작용신고 및 피해구제상담(1544-6222)을 통해 피해구제신청이 가능합니다.

※ 최신의 정보 확인방법 : 이 첨부문서의 개정일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.ilhwa.co.kr)또는 전화 (031)550-0472-6 (주)일화 학술 · 개발부를 통해 확인할 수 있음

※ 자세한 물품허가 또는 신고사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr) 의약품 정보 참조

※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

※ 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 오용/잘못 사용을 피하고 품질을 보호 유지하기 위해 다른 용기에 넣지 마십시오.

제정연월일 : 2020년 06월 17일

ILHWA Ph.

· 제조의뢰자 : (주)일화 / 강원도 춘천시 동내면 거두단지2길 55

· http://www.ilhwa.co.kr

· 제조자 : 한국프라임제약㈜ / 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단8로 100