

- 이 약을 사용하기 전에 사용설명서를 자세히 읽어 주십시오.
- 본 사용설명서를 잘 보관하시고, 필요시 다시 한번 읽어 주십시오.
- 사용기한이 지난 제품은 사용하지 마십시오.

【원료약품 및 그 분량】 1정 중	
■ 유효성분：에제티미브 (USP) …………… 10mg	
페노피브레이트 (EP)	160mg
■ 동물유래성분：스테이라스마그네슘(소의 우지), 유당수화물(소의 우유)	
■ 기타 첨제：라우릴황산나트륨, 부틸하이드록시톨루엔, 오파드라일ambihex(88A180040), 클로이드스테인산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 포비돈, D-만니톨	

【성 상】 흰색의 원형 필름 코팅형

【효능·효과】

혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 Bapo B) 및 비-HDL지단백 콜레스테롤(non-HDL-C)을 감소시키기 위한 식이요법의 보조제로서, 이 약을 투여한다.

【용법·용량】

성인：이 약은 1일 1회 1정을 식후 즉시 복용한다.
이 약은 반드시 식이요법과 병행하여 투여한다.
이 약 성분 중 페노피브레이트는 빈속에 흡수가 덜 될 수 있으므로 반드시 식후 즉시 투여한다.
○ 간장애환자에는 투여하지 않는다.
○ 신장애환자는 중등도~중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌치 2.5 mg/dL 이상의 경우) 이 약을 투여하지 않는다.

○ 고령자는 신기능이 감소되지 않은 경우 일반적으로 용량 감량이 필요하지 않다.
에제티미브와 페노피브레이트를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약개게의 주부분 함량이 동일한 복합제으로 전환할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

- 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 - 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
 - 혈청 간질환 환자 혹은 설명되지 않는 혈청 아미노산이뇨소 수치 증가가 지속되는 환자에게는 이 약과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하지 않는다.
 - 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(6. 임부 또는 수유부에 대한 투여 참조)
 - 간장애환자
 - 중등도~중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌치 2.5 mg/dL 이상)(황문근용해증이 나타날 수 있다.)
 - 당당질환 환자(신장성 당뇨병 질환 환자 포함)
 - 피브레이트 또는 케토프로렌으로 치료하는 동안 광알레르기 또는 광독성을 경험한 환자
 - 소아
 - 당단감경화증 환자
 - 혈장염 환자(중증 고중성지질혈증으로 인한 급성 혈장염 제외)
 - 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), lapp(유당분해효소 결핍(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose-malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.
- 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.
 - 간경 신장애 또는 그 병역이 있는 환자(혈청 크레아티닌치 1.5mg/dL 이상 2.5mg/dL 미만)(황문근용해 증이 나타날 수 있으므로 투여량을 감량 또는 투여간격을 연장하여 사용한다.)
 - 간기능조사가 이상이 있는 환자 또는 그 병역이 있는 환자(간기능 검사값의 이상변동이 나타날 수 있다.)
 - 저밀부단질증(중성중균) 환자
 - 담석의 병역이 있는 환자(담석형성이 보고되었다.)
 - 혈액응고저지제를 병용중인 환자
 - HMG-CoA 환원효소저해제에, 포라바스타틴, 심바스타틴 등을 병용중인 환자
 - 고령자
- 이상반응
 - 이 약은 각 단일제인 에제티미브 및 페노피브레이트의 이상반응을 포함한다.
○ 에제티미브
임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험(에제티미브 단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 일반적으로 내약성이 우수하였다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였다.
 - 단독투여
위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표1)에 나타내었다.
<표1> 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응
 - 단독투여
위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응을 (표 2)에 나타내었다.
<표2> 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고 되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약(%) n = 795	에제티미브10mg(%) n = 1691
전신		
피로	1.8	2.2
소화기계		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
감염		
바이러스 감염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6
근-골격계		
관절통	3.4	3.8
오름	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3
*표2>에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.		

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발생한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사 하였다(<표2 참조>).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

(1) 병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노산이뇨소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. (4. 일반적주의), 2) 간 효소 참조>

에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응을 (표 2)에 나타내었다.

<표2> 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고 되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약(%) N = 259	에제티미브10mg N = 262	스타틴약물**)(%) N = 936	에제티미브 +스타틴제 약물(%) N = 925
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
허리/어름	1.2	2.7	1.4	1.8
피로	1.9	1.9	1.4	2.8
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
소화기계				
복통	2.3	2.7	3.1	3.5
설사	1.5	3.4	2.9	2.8
감염				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근-골격계				
관절통			4.3	3.4

요통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5
* HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.				
**스타틴제 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량				

3) 페노피브레이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고지혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노산이뇨소의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생률(95% CI)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8)와 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 당당질제술의 발생률은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)이었다(5, 상호작용 참조). 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

4) 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴제 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (≥1/100, †/10).

- 에제티미브 단독투여군：두통, 복통, 설사
- 에제티미브와 스타틴제 약물 병용투여군：두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통
- 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군：복통

5) 사후 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 사후 후 보고되었다.
아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴 포스포키나제의 상승, 근육경직/황문근용해(4, 일반적 주의), 4) 골격근 참조>, 간 아미노산이뇨소 수치 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 혈장염, 지사리증, 갑상선기능 저하증, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염

6) 국내 사후 조사결과

국내에서 재발시를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 사후 후 조사결과, 위약에서 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었다. 흔하게 발현된(1.0% 이상) 위약사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었다. 약물(에제티미브)과 인과관계를 배제할 수 있는 위약사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었다. ALT상승 및 AST상승이 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신：피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신장계：두통, 당뇨병상신경병증, 열림
- 소화기계：상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 허혈성
- 골관절계：두근거림, 율혈성 심부전, 심근허혈, 흉조
- 호흡기계：기침, 가래, 콧물
- 근골격계：사지통, 관절통
- 대사 및 영양：당뇨병, 저혈당증
- 혈액계：빈혈, 비장비대
- 피부：두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염：상기도 감염
- 눈：결막 충혈
- 비뇨기계：신부전 (신장증)
- 간담도계：간기능이상
- 임상시험：혈청 크레아티닌 증가, 혈당이상, 혈중 오산증 증가, 혈청 크레아틴포스포키나제(CPK) 증가, 간기능검사이상

○ 페노피브레이트

- 간장애：때때로 혈청 아미노전달효소치 상승, 드물게 간증대, 매우 드물게 담즙 유출성 간염, 담석 이 나타날 수 있다.
- 피부：자주 발진, 가려움증 또는 광민감반응：태양광 또는 인공 UV광선 노출로 피부 일부에 홍반, 소포형성 또는 피부결절을 동반한 피부 광민감반응이 나타날 수 있으며, 드물게 발모가 나타날 수 있다.
- 신장계：무력감, 고체온, 자주 어지럼, 두통, 드물게 말초신경병증이 나타날 수 있다.
- 혈관계：때때로 혈전색전증(폐색전증, 심부정맥혈전증)이 나타날 수 있다
- 근경직：때때로 크레아틴키나아제(CK) 정상상한치의 5배 이상), 근육통, 근경련이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중단, 근육통, 괴랑투여시 황문근용해증이 나타날 수 있다. 특히 신기능장애 환자는 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 뇨중 미오globin 상승을 특징으로 하는 황문근용해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의한다.
- 과민반응：두드러기, 광과민성 습진 등의 광독성, 광민감반응이 나타날 수 있다.
- 소화기계：자주 위장관 장애(복통, 구역, 구토, 설사 및 부부만감), 때때로 회장염이 나타날 수 있다.
- 호흡기계：매우 드물게 간질폐이상이 나타날 수 있다.
- 혈액：드물게 헤모글로빈 감소, 백혈구 감소, 매우 드물게 호산구증가가 나타날 수 있다.
- 신장：드물게 혈청 크레아티닌 및 요소의 상승이 나타날 수 있다.
- 기타：호산구성 폐렴, 심심성 부정맥, 자주 피로, 드물게 생기능장애, 매우 드물게 체중 증가가 나타날 수 있다.

- 일반적 주의
이 약은 각 단일제인 에제티미브 및 페노피브레이트의 일반적 주의를 포함한다.
- 에제티미브
○ 에제티미브
1) 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에는 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(고지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.
이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 심부전, 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 증가시키는 약물 및 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C)을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid 및 corticosteroid])을 배제해야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C) 및 트리글리세라이드(TG) 상승을 위한 지질검사를 실시해야 한다. 트리글리세라이드(TG) 레벨이 400mg/dL 이상(4.5 mmol/L) 이상으로 상승하는 호산성분리로 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 급성관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질검정을 해야 한다. 환자의 위험한 혹은 퇴원시에 저밀도지단백(LDL) 저치치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.
- 에제티미브를 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 병용투여할 때에는, 해당 병용 투여 약물의 제품설명서에 따라야 한다.
- 임상시험에서 에제티미브는 페노피브레이트 1회 1회 160mg 또는 200mg과 병용투여하였다. 그 외의 페노피브레이트 용량과의 병용투여는 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.
- 간 효소
에제티미브를 단독투여한 임상시험에서 혈청 아미노산이뇨소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3 배 이상) 발현율이 에제티미브 투여(0.5%군)과 위약군(0.3%)에 유사하게 관찰되었다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노산이뇨소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용 투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 아미노산이뇨소 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 쓸개결정장애와 관련이 없었으며 치료로 중단 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다.

- 에제티미브/심바스타틴 제제의 다국가 유효성 시험인 IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병역이 있는 관상동맥 심장질환 환자가 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1회 1회 투여군(n=9,067) 또는 심바스타틴 40 mg 1회 1회 투여군(n=9,077)으로 무작위화되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 아미노산이뇨소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 에제티미브/심바스타틴 투여군의 2.5%, 심바스타틴 투여군의 2.3%에서 관찰되었다. 만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(S-HARP) 결과, 혈청 아미노전달효소의 지속적인 상승(3×ULN)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.7%, 위약군에서 0.6%이었다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여할 때에는, 투여 시작시에 간기능검사를 실시하고 이후 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제의 권장사항에 따라 추가적인 간기능검사를 실시해야 한다.
- 골격근
임상시험에서 에제티미브와 관련된 근육병증 또는 황문근용해가 비교군(위약군 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군)에 비해 과도하게 보고되지는 않았다. 그러나, 근육병증/황문근용해는 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 다른 지질저하제의 이상반응으로 알려져 있다. 임상시험에서의 크레아틴포스포키나제치 상승(정상상한치[ULN]의 10배 이상)의 발현율은 에제티미브 단독투여군 0.2% 대 위약

군 0.1%, 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제 병용투여군 0.1% 대 HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여군 0.4%였다.

IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병역이 있는 관상동맥 심장질환 환자가 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1회 1회 투여군(n=9067) 또는 심바스타틴 40 mg 1회 1회 투여군(n=9077)으로 무작위배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 근육병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 군의 0.1%에서 관찰되었다. 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근육력이 감소와 함께, 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 황문근용해는 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.1%, 심바스타틴 군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 황문근용해는 설명할 수 없는 근육력이 감소와 함께, 신소산상의 증가를 동반하면서 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신소산상의 증가를 동반하면서 혈청 크레아틴키나아제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신소산상의 증가를 동반하지 않으면서 크레아틴키나아제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다.

만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(S-HARP) 결과, 추적기간(중앙값 4.9년) 동안 근육병증(혈청 크레아티닌 키나아제 [CK]) 정상 상한치[ULN]의 10배미대, 불명확한 근육병증이나 근육통으로 정의)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.1% 이었으며, 황문근용해(혈청 크레아티닌 키나아제 [CK]) 정상 상한치[ULN]의 40배인 근육병증으로 정의)의 발생률은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.09%, 위약군에서 0.02% 이었다.

에제티미브는 사후 후 근육병증과 황문근용해가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 황문근용해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브의 투여전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴제 약물)를 복용하고 있었다. 에제티미브의 단독 투여 및 황문근용해의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 황문근용해는 매우 드물게 보고되었다. 에제티미브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며, 관찰되지 않는 근육통, 입통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사와 제 일치도록 지도한다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 스타틴제 약물의 투여를 중단해야 한다. 상기 근육병증과 함께 크레아틴포스포키나제치가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

○ 페노피브레이트

1) 신장애 환자에서는 급격한 신기능악화를 수반하는 황문근용해증이 나타날 수 있으므로 투여 받은 환자의 신기능을 감시하여 투여부위를 결정하고 혈청 크레아티닌치에 따라 감량 또는 투여간격 연장 등 적절한 처치를 한다.

2) 투여전에 충분한 검사를 실시하고 고지혈증양상을 확인한 후에 투여를 고려한다.

3) 투여전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 질환에 대한 위험인자 경감 등도 충분히 고려한다.

4) 투여중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 감시하고(3개월 정도 투여하여도) 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중단한다.

5) 간기능：페노피브레이트 1일 96 ~ 145 mg 투여 용량이 혈청 아미노전달효소(ALT 또는 ALT) 상승과 연관이 있었다. 10개 위약대조-동등제 임상시험의 통합분석에서 정상범위 상한값의 3배 초과 증가가 페노피브레이트 병용군에서는 5.3 %, 위약군에서 1.1 %가 나타났다.

아미노전달효소 시험을 치료 중단 후 또는 지속치료를 동안 이후에 수행하였을 때, 일반적으로 정상범위로 되돌아 갔다. 페노피브레이트 치료와 연관된 아미노전달효소 증가 발생률은 용량과 연관이 있어 보였다. 8주-용량-범위 시험에서, 페노피브레이트를 1일 96 ~ 145 mg 용량을 투여받은 환자에서 정상 범위 상한값의 최소 3배의 ALT 또는 AST 상승 발현율은 13 %였고, 위약군 또는 페노피브레이트 1일 45 mg 이하를 투여받은 환자에서는 발현율은 0 %였다. 페노피브레이트 치료와 연관된 간세포간염, 만성 혈장간염 및 담즙정착증이 페노피브레이트 투여 수준 ~ 수반 후 보고되었다. 극도의 드문 사례에서 만성혈장간염과 연관된 간경화증이 보고되었다.

AST, ALT, γ-GTP, LDH, ALP의 상승, 황달 및 간염이 나타날 수 있으므로 간기능검사는 투여 시작 3개월까지 최소, 그 후 3개월마다 시행한다. 이상이 인정되는 경우 감량 또는 중지하는 등 적절한 처치를 하고 동시에 적절한 1개월 이내에 간기능검사를 실시해야 한다.

한편, AST 또는 ALT가 계속해서 정상상한의 25배 또는 100 IU를 초과하였을 경우 투여를 중지한다.

6) 담석증：담석증을 치료할 수 있는 콜로피브레이트 및 캄페리보잘과 같이 페노피브레이트는 담즙으로 콜레스테롤 배출을 증가시킬 수 있다. 담석증이 의심되는 경우, 담석증상을 적용해야 한다. 담석이 발견되는 경우 페노피브레이트 치료는 중단되어야 한다.

7) 혈장염：페노피브레이트, 캄페리보잘 및 콜로피브레이트를 복용하는 환자에서 혈장염이 보고되었다. 이러한 발생은 직접 약물효과 또는 총담관 폐색을 동반하는 담석이나 침체물 형성을 배가하는 2 차 현상으로 인한 종종 고트리글리세라이드혈증 환자에는 페노피브레이트의 효능 실패로 볼 수 있다.

8) 과민반응：드물게 과민반응(폐색전증, 심부정맥혈전증)이 나타날 수 있다. 혈관계와 관련된 증상을 포함하여 입원이 요구되고 스테로이드 치료가 필요한 피부발진에 포함한 급성 과민반응이 페노피브레이트 치료동안 매우 드물게 나타났다. 동등제 임상시험에서 두드러기는 페노피브레이트 1.1 %, 위약군 0 %, 발진은 페노피브레이트 1.4 %, 위약군 0.8 %로 나타났다.

감광성과 관련：아나필락시스 및 혈관부종이 페노피브레이트 국외 시판후 조사에서 보고되었다. 일부 사례에서, 과민반응이 생명을 위협하였으며 응급치료를 요하였다. 환자에서 급성 과민반응의 증상이나 증후가 나타날 경우 즉각 진찰을 받고 이 약의 투여를 중단한다.

지연성 과민증：페노피브레이트 투여 후 수일-수주 후 DRESS 증후군을 포함한 중증 피부부작용(SCAR)이 국외 시판후 조사에서 보고되었다. DRESS 사례는 피부반응(예, 탈락 피부부) 및 호산구증가증, 발열, 전신성 장기 침범(systemic organ involvement)(신장, 간, 호흡기)의 조합과 관련되었다. SCAR 이 의심될 경우 폐노피브레이트 투여를 중단하여야 하며 적절한 치료가 고려되어야 한다.

9) 혈액학적 변화：페노피브레이트 치료를 시작한 환자에서 간중~중등도 헤모글로빈, 헤마토크릿 및 백혈구의 감소가 관찰되었다. 그러나 이러한 현상은 정기투여 후 2주까지 안정화 된다. 매우 드물게 혈소판감소증과 무과립구증이 시판후 조사에서 보고되었다. 최초 페노피브레이트 투여 12개월 동안 장기적 혈구계 이상이 관찰된다.

10) 골격근：이 약을 포함한 피브레이트 단독 사용은 근병증이 나타날 수 있다. 일반적으로 신장애 환자에서 피브레이트계 약물의 치료는 드물게 근육근용해증이 나타날 수 있다. 광범위 근육통, 근육약화 또는 허약 그리고/또는 크레아틴키나아제(CK) 레벨이 현저한 환자상승이 있는 환자에서 근병증을 고려해야 한다. 환자에게 특히 권태감 또는 열을 동반하여 상세체령의 근육통, 입통 또는 허약이 있는 경우 즉시 의사와제 보다하도록 권장해야 한다. 이러한 증상이 나타나 환자는 크레아틴키나아제(CK) 레벨을 평가해야 하고 현저한 크레아틴키나아제(CK) 레벨 증가가 나타나거나 신장증으로 진단된 경우, 페노피브레이트 치료를 중단해야 한다.

11) 정맥혈전색전성 질환：FELD 임상시험에서, 폐색전증(PE) 및 심부정맥혈전증(DVT)이 위약군보다 페노피브레이트 치료군에서 높은 발생률로 관찰되었다.

12) 혈청 트로이닌다：혈청 크레아티닌 상승이 보고되었다. 이러한 상승은 페노피브레이트 치료 중단 후 12주까지 돌아갔다. 이러한 관찰의 임상적 중요성은 확립되지 않았다.

5. 상호작용

이 약으로 다른 약물과 상호작용연구는 수행되지 않았다. 이 약은 에제티미브와 페노피브레이트 복합제로 각 단일제의 상호작용성을 참고한다.

○ 에제티미브

- 콜레스티라민：에제티미브와 콜레스티라민을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브의 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소될 수 있다.
- 피브레이트계 약물：한 임상시험군(위에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성 유효성을 평가하였다 (3. 이상반응참조)), 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성을 알리지 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용 투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 전파되지 않는다.
 - 캄페리보잘：이동학 시험에서 에제티미브와 캄페리보잘 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상시험이 아직 없다.
 - 페노피브레이트：에제티미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에서서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료에 고려해야 한다(3. 이상반응 참조). 이동학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

- HMG-CoA 환원효소 억제제：에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴을 병용투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 4) 사이클로스포린：사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브를 병용투여시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 5) 중증의 신장애 또는 중증의 신장기능(크레아티닌클리어런스) <50mL/min을 지닌 신장기능 환자 8 명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)을 투여하였을 때 신장인 과다제거군(n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배(범위 2.3~7.9배)와 3.9배(범위 3.0~4.4배)로 증가되었다. 다른 임상 시험에서 신장 기능이 낮은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m²)에 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 피험자를 대상으로 한 2주/교차 시험에서, 8명 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(범위 10% 감소~51% 증가).
- 항응고제：에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루비디온을 병용투여시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상시험에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여는 와파린의 생이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 사후 후에 에제티미브를 와파린 또는 플루비디온과 병용 투여한 환자들에서 프로트롬빈시간이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

○ 페노피브레이트

- 이동학적 상호작용 부재하에서 피브린산 유도제와 HMG-CoA 환원효소저해제