

페노제티브™ 정

(에제티미브/페노피브레이트)

FENOZETIBE™



【원료약품 및 그 분량】이 약 1정 중

- 유효성분: 에제티미브(USP)-----10.00 mg페노피브레이트(EP)-----160.00 mg
- 동물유래성분: 스페어산타디그나소(소·우지), 유당수화물(소·우유)
- 기타 첨가제: 라우릴트리스나트륨, 부틸히드록시톨루엔, 오라드라아m비헬릭스(88A180040), 클로이드성이산화규소, 크로스카멜로소나트륨, 포비돈, D-만니톨

【성상】

흰색의 원형 필름 코팅정

【용량·효과】

총합 효과: 저혈중 환자의 상승된 총콜레스테롤(total-C), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 아포지단백 B(Apo B) 및 B-고밀도지단백 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.
- 신장애환자에는 중증도 ~ 중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌치 25 mg/dL 이상)의 경우 이 약을 투여하지 않는다.

○ 고령자는 신기능이 감소되지 않은 경우 일반적으로 용량 강량이 필요하지 않다. 에제티미브와 페노피브레이트를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 활동성 질환 환자 혹은 심명되지 않은 혈청 아마노전효소 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
- 중증도 ~ 중증 신장애 환자(혈청 크레아티닌치 25 mg/dL 이상)(황문근용해증이 나타날 수 있다).
- 당당질환 환자(선자성 당뇨병 질환 환자 포함)
- 피브레이트 또는 케토포르로닌으로 치료하는 동안 골알레르기 또는 광독성을 경험한 환자
- 소아
- 단기간경화증 환자
- 취중증 환자(중증 고중성지질혈증으로 인한 급성 취중증 제외)
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), lapp 유당불해효 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose-malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에서는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 경증 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(혈청 크레아티닌치 1.5mg/dL 이상 2.5mg/dL 미만)(황문근용해증이 나타날 수 있으므로 투여량을 감량 또는 투여간격을 연장하여 사용한다.)
- 간기능장애가 이상인 환자 또는 그 병력이 있는 환자(간기능 검사값의 이상변동이 나타날 수 있다).
- 저알부민혈증(신중후군) 환자
- 당뇨병 환자(당혈혈형이 보고되었다.)
- 혈액응고저지제를 투여중인 환자
- HMG-CoA 환원효소저해제(예, 프라바스타틴, 심바스타틴 등)를 투여중인 환자
- 고령자

3. 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.

1) 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

신체기관별 이상반응	위약군n=795	에제티미브10mg%)n=1691
전신		
피로	18	22
소화기계		
복통	28	30
설사	30	37
감염		
바이러스 감염	18	22
인두염	21	23
부비동염	28	36
근-골격계		
관절통	34	38
오한	39	43
호흡기계 이상		
기침	21	23
* <표2>에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.		

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다. (<표2 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

- 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 아마노전효소 수치 상승 정도가 약간 더 높았다. (4 일빈혈주의, 2) 간 효소 참조) 에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4 개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 2>에 나타내었다.

<표2>

에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약군(%)N=259	에제티미브10mgN=262	스타틴약품(%)N=936	에제티미브+스타틴제 약률(%)N=925
전신				
홍통	12	34	20	18
어지러움	12	27	14	18
피로	19	19	14	28
두통	54	80	7.3	63
소화기계				
복통	23	27	31	35
설사	15	34	29	28
감염				
인두염	19	31	25	23
부비동염	19	46	36	35
상기도감염	108	130	136	118
근-골격계				
관절통	23	38	43	34

오한	35	34	37	43
근육통	46	50	41	45
* HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.				
**스타틴제 약률 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량				

3) 페노피브레이트와의 병용투여

다기관 이중맹검 위약대조 임상시험을 12주까지 혼합형 고정절증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고정절증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아마노전효소 임상성으로 중요한 상승/정상 상한치의 3배 이상, 지속적인 발현율95% (다른 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 45%(19, 88))와 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 27%(12, 54)였다. 당당절제술의 발현율은 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.

- 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴제 약률 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다. (≥1/100, <1/10).
- 에제티미브 단독투여군: 두통, 복통, 설사
- 에제티미브와 스타틴제 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고장, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통
- 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군: 복통

5) 시간 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시간 후 보고되었다. 아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/황문근용해(4. 일반적 주의, 4) 골격근 참조), 간 아마노전효소수 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 취중증, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담낭증, 담낭염

6) 국내 시간 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3536명의 환자를 대상으로 실시한 시간 후 조사결과, 유사사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3536명, 422건)로 보고되었다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유사사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었다. 약물(에제티미브)과 인과관계 평가를 배제할 수 있는 유사사례인 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), 구토가 0.11%(4명/3,536명, 4건)으로 나타났다으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 가온래로 분류하여 다음과 같다.

- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신장계: 두통, 담낭염/신장병변, 혈압
- 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불쾌, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질환
- 심혈관계: 두근거림, 율혈성 심부전, 심근허혈, 흉조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 변혈, 비장비대
- 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 간담: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전 (신장병)
- 간담계: 간기능이상
- 임상검사: 혈청 크레아티닌 증가, 혈당상승, 혈중 요소 증가, 혈중 크레아틴포스포키나제(CPK) 증가, 간기능검사이상

○ 페노피브레이트

- 간담계: 띠퍼로 혈청 아마노전효소치 상승, 드물게 간중대, 매우 드물게 담낭 유체성 간염, 담석이 나타날 수 있다.
- 피부: 자주 발진, 가려움증 또는 공민감반응: 태양광 또는 인공 UV광선 노출로 피부 일부면에 홍반, 소포형성 또는 피부결절을 동반한 피부 과민감반응이 나타날 수 있다. 드물게 탈모가 나타날 수 있다.
- 신장계: 무력감, 고체증, 자주 어지름, 두통, 담낭염 및 담낭성 신염병증이 나타날 수 있다.
- 혈관계: 띠퍼로 혈청색전증/폐색전증 심부정맥혈전증이 나타날 수 있다.
- 근골격계: 띠퍼로 크레아티키나아제(CK) 상승/정상치의 5배 이상, 근육통, 근경련이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 휴양한다. 또한 매우 드물게 관절통, 과민후에서 황문근용해증이 나타날 수 있다. 특히 신기능장애 환자는 근육통, 무력감, 크레아티키나아제(CK) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 황문근용해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의한다.
- 과민반응: 두드러기, 과민성 습진 등의 광독성, 과민감반응이 나타날 수 있다.
- 소화기계: 자주 위장관 장애(복통, 구토, 구토, 설사 및 복부팽만감), 띠퍼로 취중증이 나타날 수 있다.
- 호흡기계: 매우 드물게 간질폐렴증이 나타날 수 있다.
- 혈액: 드물게 혈모글로빈 감소, 백혈구 감소, 매우 드물게 호산구증가증이 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.

4. 일반적 주의

이 약은 각 단일제인 에제티미브 및 페노피브레이트의 일반적 주의를 포함한다.

○ 에제티미브

- 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 적절한 환자에서 적절한절약약물을 투여할 때에는 많은 위험인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤을 제한을 하고)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. 이 약 투여에 앞서 임상지질혈증의 이차적 원인을 배면, 당도, 간기능 기능지하증, 폐색성 간질환, 신부전, 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C)을 감소시키는 약물 및 호밀도지단백 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) 측정을 위한 지질검사를 실시해야 한다. 트리글리세라이드(TG) 레벨이 400mg/dL 이상(4.5 mmol/L) 이상인 경우에는 초심상분리로 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C) 농도를 측정해야 한다. 금상관동맥 사고로 입원할 경우에는 입원시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질측정을 해야 한다. 환자의 퇴원전 혹은 퇴원시에 저밀도지단백(LDL) 하치리검을 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.
- 에제티미브를 특정 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 병용투여할 때에는, 해당 병용투여 약물의 제품설명서에 따라야 한다.
- 임상시험에서 에제티미브는 페노피브레이트 1일 1회 160mg 또는 200mg과 병용투여했다. 그 의의 페노피브레이트 용량과의 병용투여는 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.
- 간 효소

에제티미브를 단독투여한 임상시험에서 혈청 아마노전효소 수치의 지속적인 상승(정상상한치ULN의 3배 이상) 발현율이 에제티미브 단독 투여(0.5%)군과 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아마노전효소 수치의 지속적인 상승/정상상한치(ULN)의 3배 이상)이 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자의 1.3% HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 아마노전효소 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고, 장기검증제와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다. 에제티미브/심바스타틴 제제의 다국가 유효성 시험인 IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자(에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1회 1회 투여군(n=9067) 또는 심바스타틴 40 mg 1회 1회 투여군(n=9077)으로 무작위배정 되었다. 60 년(중간값)의 추적조사 기간 중, 아마노전효소 수치의 지속적인 상승(정상상한치(ULN)의 3배 이상)이 에제티미브/심바스타틴 투여군의 2.5%, 심바스타틴 투여군의 2.3%에서 관찰되었다. 만성 신장질환자 9,270명(위약군 4620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4650명)을 대상으로 실시한 임상시험(Sharp) 결과, 혈청 아마노전효소치의 지속적인 상승(>3×ULN)의 발현율은 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.

5) 급격근

임상시험에서 에제티미브의 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 지질저해제의 이상반응으로 알려져 있다. 임상시험에서의 크레아틴포스포키나제치 상승/정상상한치(ULN)의 10배 이상의 발현율은 에제티미브 단독투여군 0.2% 및 위약군 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 신동맥증후군군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자(에제티미브/심바스타틴 10/40 mg 1회 투여군(n=9077)으로 무작위배정 되었다. 60년(중간값)의 추적조사 기간 중, 근육병증은 에제티미브/심바스타틴 투여군의 0.2%, 심바스타틴 군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근육력이나 통증과 함께 혈청 크레아티키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나, 연속 2회 이상 혈청 크레아티키나아제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 황문근용해는 설명할 수 없는 근육력이나 통증과 함께, 신소산의 증가를 동반하면서 혈청 크레아티키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나, 신소산의 증가를 동반하면서 혈청 크레아티키나아제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하거나, 신소산의 증가를 동반하지 않으면서 크레아티키나아제치가 10,000 U/L 이상인 경우로 정의하였다. 만성 신장질환자 9,270명(위약군 4620명, 에제티미브/심바스타틴 10/20mg 투여군 4650명)을 대상으로

실시한 임상시험(Sharp) 결과, 추적기간(중간값 4.9년) 동안 근육병증/혈청 크레아티닌 키나아제(CK) > 정상 상한치(ULN)의 10배이며, 불명확한 근육력증이나 근육통으로 정의됨)의 발현율은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.1% 이었으며, 황문근용해(혈청 크레아티닌 키나아제(CK) > 정상 상한치(ULN)의 40배인 근육병증으로 정의됨)의 발현율은 에제티미브/심바스타틴 투여군에서 0.09%, 위약군에서 0.02% 이었다.

에제티미브는 시간 후 근육병증과 황문근용해가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 황문근용해가 발현한 대부분의 환자는 에제티미브와 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 환자에서 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 양통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사와의 상담도 필요하다. 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

- 신장애 환자에서는 급격한 신기능약화를 수반하는 황문근용해증이 나타날 수 있으므로 투여 받은 환자의 신기능을 검사하여 투여여부를 결정하고 혈청 크레아티닌치에 따라 감량 또는 투여간격 연장 등 적절한 처치를 한다.
- 투여전에 중증한 검사를 실시하고 고혈증증상을 확인한 후에 투여를 고려한다.
- 투여전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심질환에 대한 위험인자 감량 등 중증히 고려한다.
- 투여중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고(3개월 정도 투여하여도) 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.
- 간기능: 페노피브레이트 1일 96 ~ 145 mg 용량이 혈청 아마노전효소치(AST 또는 ALT) 상승과 연관이 있었다. 10개 위약대조-통제 임상시험의 통합분석에서 정상범위 상한값의 3배 초과 증가가 페노피브레이트 복용군에서는 5.3% 위약군에서 1.1%가 나타났다. 아마노전효소치 시험을 지료 중단 후 또는 지속치로 동안 이후에 수행하였을 때, 일반적인 정상범위로 되돌아 왔다. 페노피브레이트 치료와 연관된 아마노전효소치 증가 발현율은 용량과 연관이 있어 있었다. 8주-용량-범위 시험에서, 페노피브레이트를 1일 96 ~ 145 mg 용량을 투여받은 환자에서 정상범위 상한치의 최소 3배의 ALT 또는 AST 상승 발현율은 13%였고, 위약군 또는 페노피브레이트 1일 45 mg 이하를 투여한 환자에서의 발현율은 0%였다. 페노피브레이트 치료와 연관된 간세포암, 만성혈관질환 및 담낭결석간염과 연관된 간경화증이 보고되었다. AST, ALT, γ-GTP, LDH, ALP의 상승, 황달 및 간염이 나타날 수 있으므로 간기능검사는 투여 시작 3 개월까지 매월, 그 후 3개월마다 시행한다. 이상이 인정되는 경우 감량 또는 중지하는 등 적절한 처치를 하고 동시에 최소한 1개월 이내에 간기능검사를 실시해야 한다.

- 한편, AST 또는 ALT가 계속해서 정상상한치의 25배 또는 100IU를 초과하였을 경우 투여를 중지한다.
- 담석: 담낭염을 초래할 수 있는 콜레르비레이트 및 켈피르비레이트는 담즙으로 콜레스테롤 배출을 증가시킬 수 있다. 담석증이 의심되는 경우, 담낭조사를 적용해야 한다. 담석이 발견되는 경우 페노피브레이트 치료는 중단되어야 한다.
- 취중증: 페노피브레이트, 켈피르비레이트 및 콜레르비레이트를 복용하는 환자에서 취중증이 보고되었다. 이러한 발현은 직접 약물효과 또는 중독된 패색을 동반하는 담석이나 침착물 형성을 매겨하는 2차 현상으로 인한 중증 고트리글리세라이드혈증 환자에서 페노피브레이트의 효능 실패로 볼 수 있다.
- 과민반응: 드물게 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군)과 독성피피도사용에(일명증후군)의 간헐적 보고를 포함하여 입원이 요구되고 스테로이드 치료가 필요한 피부반응을 포함한 급성 과민반응이 페노피브레이트 치료동안 매우 드물게 나타났다. 통제 임상시험에서 두드러기는 페노피브레이트 11 % 위약군 0 % 발진인 페노피브레이트 14 % 위약군 0.8 %로 나타났다. 급성과민증 아나필락시스 및 혈관부종이 페노피브레이트 국인 시간후 조사에서 보고되었다. 일부 사례에서, 과민반응이 생명을 위협하였으며 응급치료를 요하였다. 환자에게 급성 과민반응의 증상이나 증후가 나타날 경우 즉각 진찰을 받고 이 약의 투여를 중지한다. 지역성 과민증: 페노피브레이트 투여 후 수일~수주 후 DRESS 증후군을 포함한 중증 피부부작용SCAR 이 국인 시간후 조사에서 보고되었다. DRESS 사례는 피부반응에, 발락 피부염 및 호산구증가증, 발열, 전신성 장기(혈범(systemic organ involvement)신장, 간, 호흡기의 조화과 관련되었다. SCAR이 의심될 경우 페노피브레이트는 투여를 중단하여야 하며 적절한 치료가 고려되어야 한다.
- 혈액학적 변화: 페노피브레이트 치료를 시작한 환자에서 경도~중증도 헤모글로빈, 헤마토크리트 및 백혈구 감소가 관찰되었다. 그러나 이러한 레벨은 장기간 투여 중단 안행하되 된다. 매우 드물게 혈소판감소증과 무관혈구사이 시간후 조사에서 보고되었다. 최초 페노피브레이트 투여 12개월 동안 정기적 혈액계산이 권장된다.
- 경구근: 이 약을 포함한 피브레이트 단독 사용은 근병증이 나타날 수 있다. 일반적으로 신장애 환자에서 피브레이트제 약물의 치료는 드물게 황문근용해증이 나타날 수 있다. 광범위 근육통, 근육약화를 또는 허약 그리고/또는 크레아티키나아제(CK) 레벨의 현저한 상승이 있는 환자에서 근병증을 고려해야 한다. 환자에게 특히 권가할 또는 앓을 동반하여 상사불명령의 근육통, 양통 또는 허약이 있는 경우 즉시 의사와게 보고하도록 권장해야 한다. 이러한 증상이 나타난 환자는 크레아티키나아제(CK) 레벨을 평가해야 하고 현저한 크레아티키나아제(CK) 레벨 증가 나타났거나 근병증으로 진단된 경우, 페노피브레이트 치료를 중단해야 한다.
- 정맥혈전색전성 질환: FIELD 임상시험에서, 폐색전(PE) 및 심부정맥혈전증(DVT)이 위약군보다 페노피브레이트 치료군에서 보고되었다.
- 혈청 크레아티닌: 혈청 크레아티닌 상승이 보고되었다. 이러한 상승은 페노피브레이트 치료 중단 후 기저치로 돌아간다. 이러한 관찰의 임상적 중요성은 확인되지 않았다.

5. 상호작용

이 약으로 다른 약물과 상호작용연구는 수행되지 않았다. 이 약은 에제티미브와 페노피브레이트 복합제로 각 단일제의 상호작용량을 참조한다.

○ 에제티미브

- 콜레스테라틴: 에제티미브와 콜레스타라틴을 병용투여시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스타라틴과 에제티미브의 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소될 수 있다.
- 피브레이트제 약물: 한 임상시험연구에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성유효성을 평가하였다 (3. 이상반응참조). 에제티미브와 다른 피브레이트제 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트제 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 단백을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭염증의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트제 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
- 간지표로질: 약독학 시험에서 에제티미브와 켈피르비레이트를 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 17배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
- 페노피브레이트: 에제티미브의 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저해 치료를 고려해야 한다(3. 이상반응 참조). 약독학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 15배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
- HMG-CoA 환원효소 억제제: 에제티미브와 아로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴을 병용투여시 임상적으로 유의한 약독학적 상호작용이 관찰되지 않았다. 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브를 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상의 신장기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2회 75~150mg)과 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 344(범위 23.3-79배)와 39배(범위 3.0-44배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자 (크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m) 17명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때, 총 에제티미브 노출량의 12배 증가하였다. 12명의 건강한 피험자를 대상으로 한 2주기 고차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 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 플루마니딘은 병용투여시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링하여야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시간 후 에제티미브를 요하된 때는 플루마니딘과 병용 투여한 환자들에게서 프로트롬빈시간이 증가되었다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분은 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

○ 페노피브레이트

- 약독학적 상호작용 부재하에서 피르산틴 유도제와 HMG-CoA 환원효소저해제와의 병용 사용은 황문근용해증, 현저하게 상승된 크레아티키나아제(CK) 레벨 및 급성 신부전의 높은 원인이 되는 미오글로빈뇨를 갖는 수많은 사례가 보고되었으며 HMG-CoA 환원효소저해제(로바스타틴 등)와 병용투여시 황문근용해증의 가능성을 증가시킬 수 있으므로 주의하고 가능한한 병용투여를 피하는 것이 바람직하다.
- 장구 혈액응고저지제와 병용: 쿠마린-형 혈액응고저지제를 증가시켜 프로트롬빈시간(INR)을 연장시키므로 페노피브레이트와 경구 혈액응고저지제를 병용하는 경우 주의를 해야 한다. 혈액응고저지제의 용량은 출혈 합병증을 방지하는데 요구되는 프로트롬빈시간(INR)을 유지할 수 있도록 감량해야 한다. 프로트롬빈시간(INR이 안정화 될 때까지 빈번한 프로트롬빈시간(INR 측정)이 권장된다.
- 설포닐요오드 혈당강화제(예, 글리벤티클리드, 클리페리디드 등): 저혈당증(식은음, 강한 공복감, 신계질환 등)이 나타났다는 보고가 있다. 병용하는 경우 혈당, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.
- 페노피브레이트는 오산배설작용이 있으므로 요산치료제와 병용투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 신중히 투여한다.
- 경구용 피임약(에스트로겐제제)은 혈청 지질농도를 증가시킬 수 있으므로 페노피브레이트와 병용투여하는 경우에는 의사와 상의한다.
- 말초신경신소수파핵심린 MAO