

[이 약을 사용하기 전에 첨부된 문서를 주의깊게 읽으시기 바랍니다.
읽으신 후 버리지 마시고, 이 약과 함께 보관하시기 바랍니다.]

원발성 고콜레스테롤혈증 치료제

[전문의약품]

스타젯 정 2/10밀리그램, 4/10밀리그램

(피타바스타틴칼슘, 에제티미브)

STAZET Tab. 2/10mg, 4/10mg

(Pitavastatin Calcium/Ezetimibe)

- 【원료약품 및 그 분량】1정 중

■ 스타젯정2/10밀리그램

· 유효성분: 피타바스타틴칼슘(Pitavastatin Calcium)(별규)----- 2밀리그램

에제티미브(Ezetimibe)(별규)----- 10밀리그램

· 첨가제(동물유래성분): 유당·소화물(소, 우유)

· 기하첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이아노산쇄 (036R2323), 첨강탄산칼슘, 크로스포비든, 히드록시프로필셀룰로오스

■ 스타젯정4/10밀리그램

· 유효성분: 피타바스타틴칼슘(Pitavastatin Calcium)(별규)----- 4밀리그램

에제티미브(Ezetimibe)(별규)----- 10밀리그램

· 첨가제(동물유래성분): 유당·소화물(소, 우유)

· 기하첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이아노산쇄 (036A4003), 첨강탄산칼슘, 크로스포비든, 히드록시프로필셀룰로오스

- 【성상】
- 스타젯정2/10밀리그램: 노란색의 원형형 필름코팅정
- 스타젯정4/10밀리그램: 분홍색의 원형형 필름코팅정
- 【효능·효과】
- 원발성 고콜레스테롤혈증
- 원발성 고콜레스테롤혈증(형접합 LDL-콜레스테롤 또는 혼합형 이형지질혈증 환자)의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(apo B), 트리글리세리드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

- 【용법·용량】
- 성인
- 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.
- 이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다.
- 이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.
- 이 약을 치료제제로서 1일 1회 2/10mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4/10mg까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 치료 목표치 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 조정한다.
- 피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약과제의 주성분 함량이 동일한 복합제제로 전환할 수 있다.
- 간장애 환자에 대한 투여: 간장애 환자의 경우, 피타바스타틴칼슘의 초최용량으로 1일 1밀리그램이 권장되므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다. 최대 투여량은 1일 2/10mg을 한다.
- 중증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 투여가 권장되지 않는다.
- 중증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 투여하지 않는다.

- 【사용법상의 주의사항】
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소 수치의 지속적 상승이 있는 환자(*4, 일반적 주의* 참조)
- 3) 중증의 간장애 또는 담도폐쇄가 있는 환자 및 담즙울체 환자
- 4) 사이클로스포린을 투여중인 환자
- 5) 근육병증 환자
- 6) 임부 또는 임신의 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 7) 소아(아용경험이 없다.)
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토제 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 1) 경증 또는 중증의 간장애 또는 병력이 있는 환자 (피타바스타틴은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. 중증증의 간기능 장애 환자에서는 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브 투여가 권장되지 않는다.)
- 2) 알코올 과다섭취 환자
- 3) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피보라이트제 약물(예, 경피보라이트제, 피보라이트제 등), 니코틴산 등과 병용투여시 혈몽근용해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 약화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피보라이트제 약물과 병용투여하는 피하는 것이 바람직하다.
- 4) 피보라이트제 약물(예, 경피보라이트제, 피타피보라이트제 등) 및 니코틴산 등을 투여 중인 환자 (혈몽근용해증이 나타날기 쉽다.)
- 5) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애 환자에서 혈몽근용해증의 발현이 높게 나타날 수 있으며, 혈몽근용해증으로 인하여 급격한 신기능약화가 나타날 수 있다.)
- 6) 갑상선기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 간장애 병력이 있는 환자
- 7) 고령자

3. 이상반응
- 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 269명을 대상으로 실시된 3기과, 유약위배정, 이중가림, 활성 대조군, 오인설계 투여 3상 임상시험에서 평가되었다. 이 시험은 8주간의 치료기간의 12주간의 연장기로 구성되었다.
- 1) 8주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응
- 8주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 269명에서 보고된 이상사례 발생률은 20.82%(56/269명, 82건)이었다. 이 중 약물이상반응 발생률은 6.69%(18/269명, 24건)였다. 약물이상반응 발생은 단독투여군 대비 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(*p > 0.05). 약물이상반응을 MedRA SOC에 따라 분류하여 (표 1)에 정리하였다.

<표 1>. 이 약의 3상 임상시험에서 8주간의 치료기간 동안 확인된 약물이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴 단독투여군 (N=133)		피타바스타틴 병용투여군 (N=136)	
	2mg (N=66)	4mg (N=67)	2/10mg (N=69)	4/10mg (N=67)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
각종 위장관 장애				
복통	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
설사	0 (0%)	1 (1.49%)	0 (0%)	1 (1.49%)
의 건조	0 (0%)	1 (1.49%)	0 (0%)	0 (0%)
고창	1 (1.52%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
위 식도 역류 질환	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
치통	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
임상 검사				
혈크레아티닌(혈청요소증가)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	1 (1.49%)
요산(노시노)요소증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
아스파르트산아미노전효소증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
두드림증	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
피부 발진	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
홍반	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
근골격 및 결합조직 장애				
근육통	0 (0%)	1 (1.49%)	1 (1.45%)	0 (0%)
각종 신경계 장애				
미각 이상	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
두통	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)	1 (1.49%)
피부 및 피하조직 장애				
두드러기	0 (0%)	2 (2.99%)	0 (0%)	0 (0%)
귀 및 미로 장애				
현훈	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
각종 장선 장애				
불면	1 (1.52%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
호흡기, 흉막 및 종격 장애				
호흡 곤란	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
* MedRA(Ver.2.0)				

- 2) 12주간의 연장기 동안 수집된 약물이상반응
- 연장기 연장 9주간 동안 안전성 평가 대상자 149명에서 보고된 이상사례 발생률은 22.8%(34/149명, 47건)였다. 이 중 약물이상반응 발생률은 3.36%(5/149명, 8건)였으며, 피부 및 피하 조직 장애(결측 피부발진 1건, 두드러기 1건) 2건, 임상검사치(아미노-전효소증가 증가 1건, 아스파르트산 아미노-전효소증가 증가 1건) 2건, 각종 신경계 장애(어지러움 1건, 감각저하 1건) 2건, 각종 위장관 장애(변비) 1건, 전신 장애 및 투여 부위 병태(근육통) 1건으로 확인되었다.
- 이때에 명시된 정보는 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

- 피타바스타틴에서 수집된 정보
- 1) 성인
- 임상시험에서, 886례 중 197례(22.2%)에서 이상반응이 나타났다. 자각기증상 이상반응은 50례(5.6%)이며 주된 안전성 부작용, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었다. 임상 검사치와 관련된 이상반응은 167례(18.8%)이며 주요한 것은 γ-GT 상승, 혈청 크레아티닌 포스포키나제(CPK) 수치 상승, 혈청 ALT (GPT) 상승, 혈청 AST(GOT) 상승 등이었다(일별 평균 수치). 일부의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002례 중 1,210례(6.0%)에 이상반응이 이관되었다.
- 국내 임상시험 수행결과 총단백(Total protein) 상승 1례가 추가로 보고되었다.
- 2) 소아
- 소아를 대상으로 실시한 임상시험에서 나타난 주된 이상반응은 두통, 복통, 근육통 등이었다.

- 1) 혈몽근용해증(빈도불명): 근육통, 무력감, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈몽근용해증이 나타났다. 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 중증의 신장애가 나타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다. 이 약을 포함하여 소아된 계열 약물 사용에 따라 나타나는 혈몽근용해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.
- 2) 근육병증(Myopathy, 빈도불명): 근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육 압통 및 현저한 CPK 수치 상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 3) 간기능장애: 혈당(0.0% 미만): AST(GOT), ALT(GPT)의 현저한 상승 등을 수반하는 간기능 장애, 혈당이 떨어질 수 있으므로 정기적인 간기능 검사와 관찰을 충분히 행하고 이 상이 확인될 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 4) 혈소판 감소(빈도불명): 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상시 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 5) 간장애: 드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고 흉만, 혈관병증이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 6) 간장애: 드물게 발리루빈 상승, 콜리니스테라제 상승이 일어났고, 때때로 AST(GOT) 상승, ALT(GPT) 상승, γGT 상승, ALP 상승, LDH 상승이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 7) 정신신경장애: 드물게 경직감, 졸음, 불면이 나타나며, 때때로 두통 · 두근거림, 경직감, 마비, 어지러움이 나타날 수 있다.
- 8) 소화기계: 드물게 구갈, 위불쾌감, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구도, 식욕부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위불쾌감, 설사가 나타날 수 있다.
- 9) 혈액계: 드물게 혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호중구 증가, 백혈구 증가, 골로 불린 감소, 콤비시(Combs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.
- 10) 신장애: 드물게 빈뇨, BUN 상승, 혈청크리에아티닌 상승이 나타날 수 있다.
- 11) 내장장애: 드물게 요드나트륨 지장, 요드나트륨 상승, 부신피질자극호르몬(ACTH) 상승, 코르티솔(Cortisol) 상승이 나타나며 때때로 테스토스테론 지치가 떨어질 수 있다.
- 12) 간장애: 드물게 근경련, 미오글로빈 상승이 나타나며 때때로 CPK 상승, 근육통, 무력감이 나타날 수 있다. 혈몽근용해증의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중단한다.
- 13) 타: 드물게 두드러기, 피로감, 피부두통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(flash vision), 난청, 곤경감, 노산성 수치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 적색뇨가 나타나고, 때때로 노폐물, 전해질장애의 양상과 유사할 수 있다. 빈도는 알 수 없으나 탈모가 보고되나 있다.
- 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 신경장애: 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 소화기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 빈뇨생장기제: 성적 기능이상
- 내비건기: 담낭석 빈도수 위험의 1.2배에 비해 다르다. (공복혈당 5.6-6.9mmol/L, BMI) 30kg/m², 당뇨병 진단수치 상승, 고혈압)
- 근골격계 및 결합조직 장애: 면역매개성 과다성 근육병증
- 3) 국내 시판 후 조사 결과
- 국내에서 재삼의를 위해 6년 동안 5,659명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응의 발생률은 인과관계와 상관없이 4.14%(234명/5,659명, 3152건) 보고되었다.
- 1) 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발생률은 2.19%(124명/5,659명, 1712건)로 ALT 증가 0.79%(43명/5,659명, 432건), 적색소변 빈도 0.46%(25명/5,659명, 252건), AST 증가 0.42%(24명/5,659명, 242건), CPK 증가 0.16%(9명/5,659명, 92건), 근육통 0.12%(7명/5,659명, 72건) 순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물이상반응을 신체가관별로 구분하면 다음과 같다.
- 전신: 열부종, 부종, 광두증, 과민성
- 신경계: 두통, 어지러움, 피로자민
- 장선계: 불면, 수면장애, 식욕상실
- 소화기계: 갈라신증, 가슴불편감
- 근골격계: 무력증
- 위장관계: 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
- 간장애: γGT 증가
- 대사 및 영양: LH 증가, ALP 증가
- 피부 및 부속기관: 가려움증, 두드러기
- 혈액: 혈소판감소증
- 오로계: 혈중 크리에아티닌 증가, BUN 증가
- 2) 예상치 못한 이상반응의 발생률은 0.74%(42명/5,659명, 462건) 이었고, 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 혈당상실 0.07%(4명/5,659명, 42건), 피로자민 및 가슴불편감 각각 0.02%(1명/5,659명, 12건)이었다.
- 3) 신장애 환자에서 이상반응 발생률이 14.07%(44명/314명, 82건)으로 통계적으로 유의한 차이가 나타났다. 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 10.83%(33명/314명, 462건)이고 적색소변빈율이 6.37%(20명/314명, 202건)로 통계 관찰되었다.
- 4) 시판 후 조사 기간 동안 보고된 자발보고에서 혈몽근용해증이 1명에서 보고되었다.

- 에제티미브에서 수집된 정보
- 임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험(단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 위약제에 대한 임상성이 우수하였다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 일반적으로 보고된 이상반응의 발생률과 유사하였으므로, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비배당 위약과 유사하였다.
- 1) 단독투여

위약제와 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발생률보다 높은 비율로 보고되었던 이 이상반응을 (표 2)에 나타내었다.

<표 2>. 위약제 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고된 이상반응에서의 발생률*보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체가관별 이상반응	n=795	에제티미브 10mg (%) 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
근골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3
*표 3)에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.		

위약 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발생률은 에제티미브과 위약군 간에 유사하였다. (표 3 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 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다.

에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었던 위약군에서의 발생률보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표 3)에 나타내었다.

<표 3>. 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발생률보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체가관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10mg (%) n=262	스타틴계 약물** (%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물*** (%) n=925
전신				
홍통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	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	2.4	2.9	2.8
감염				
인두염	1.9	3.1	2.5	2.3
부비동염	1.9	4.6	3.6	3.5
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근골격계				
관절통	2.3	3.8	4.7	3.4
오로	3.5	3.4	4.3	3.4
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5

*HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.

**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

3) 페도피보라이트의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조 임상시험을 12주까지 혼합한 임상지질혈증 환자 625명, 11년까지 혼합한 임상지질혈증 환자 578명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노-전효소 및 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적)과 발혈(95% CI)은 투여 노출을 초과하여는 못, 페도피보라이트 단독투여군에서 4.5%(1.8, 8.8), 에제티미브와 페도피보라이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 당장절제치의 발생률은 페도피보라이트 단독투여군 때 0.6%(0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페도피보라이트 병용투여군 때 1.7%(0.6, 4.4)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아티닌포스포키나제(creatinine phosphokinase, CPK)가 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

4) 에제티미브 단독투여군(n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에제티미브와 페도피보라이트 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련된 이 혼합기 고의 이상반응은 다음과 같다(*≥1/100, 1/100).

· 에제티미브 단독투여군: 두통, 설사, 오심

· 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통

· 에제티미브와 페도피보라이트 병용투여군: 복통

5) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.

아나필락시스, 두드러기, 발진 및 갈라신증을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티닌포스포키나제의 상승, 근육병증/혈몽근용해(4, 일반적 주의의 참

조), 간 아미노-전효소 수치 상승, 신장 기능, 복통, 혈소판감소증, 오심, 책정염, 어지러움, 갈라신증, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염

6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재삼의를 위해 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유효사례 발생률은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 4222건)로 보되었다.

혼합기 발현한 임상적 이상반응은 피로로 1.05%(37명/3,536명, 371건)이었다.

에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유효사례인 약물유해반응 발생률은 1.35%(49명/3,536명, 1082건)이었다. ALT 증가 및 AST 증가가 각각 0.28%(9명/3,536명,

102)를 가장 많았고, 그 다음으로 설사(가 0.17%(6명/3,536명, 62), 소화불량, 어지러움 이 각각 0.14%(5명/3,536명, 52), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 42) 순으로 나타났다)고 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유발성질환을 기관별로 분류하면 다음과 같다.

- 전신: 기침, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신장계: 두통, 당뇨병상신경병증, 말초
- 소화기계: 식욕부진, 두드, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 열치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질염
- 심혈관계: 두근거림, 열혈성 심부전, 심근허혈, 협조
- 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 빈혈비대
- 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감각: 감각도 감절
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전(신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈당상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사 이상

4. 일반적 주의

- 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절요법을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. 이 약 투여할 앞서 이상지질혈증의 다른 인자(치통, 위염)를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질염, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물(progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid)을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이러한 원인을 치료해야 한다. 지질 검사 시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함하여 한다. 트리글리 세라이드 수치가 400mg/dL 이상(5mmol/L 이상)인 경우에는 초심상분리나 LDL-콜레스테롤 농도를 측정하여 한다. 금식 과량당혈 및 고당뇨병의 위험성은 임신 시 측 측의 일일 주 24시간 이내에 지질을 측정하여 한다. 환자의 퇴원 전 측을 퇴원시에도 LDL-치하 하도를 시작하는데 약이 이 측정치가 참고가 될 수 있다.
- 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상의 환자들에게 유효하므로 투여 전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인하고 투여를 고려한다.
- 투여 전에 이러한 식이요법을 실시하고 운동요법에 따라 고열량·고인산 등 허혈성 심질환 의 위험인자에 대한 경각 독도 고려한다.
- 투여 중에 이상지질혈증을 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

5. 근육병증/혈문근증에

- 근육병증/혈문근증에 걸리기 쉬운 요인을 평가한 환자? 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 할 환자의 경우, 투여를 시작하기 전에 크레아티닌포기나치지 수치를 측정하여 실시 투여하여야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위험성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.
- 피타바스타틴은 투여량의 증가에 따라 혈문근증해증과 관련된 유허반응이 발생할 수 있으므로 4월리나그에게 증량할 경우 CK 상승, 수모미로르노노, 근육병증 및 탈력 각 등과 같은 혈문근증증상 전구증상에 주의해야 한다.
- 면역과개성 과다성 근육병증: 스테로이드 사용과 관련된 자가면역 근육병증의 연역 하개 과다성 근육병증에 보고되었다. 면역과개성 과다성 근육병증의 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나서 스테로이드 투여 중지 이후에도 증상이 지속된다. 또한 근육병증과 유사한 감염을 동반하지 않는 과다성 근육병증을 보이며 면역과개성 투여 시 증상이 개선된다.
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제의 투여가 드물게 근염 유발과 관련이 있다는 보고 가 있으므로 근염의 임상적 증후나 CPK 지 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.
- 에제티미브는 시판 주 근육병증 및 혈문근증에 기인한증상과 상관이요 보고되었다. 혈문근증에 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 복용하고 있었다. 에제티미브의 단독 투여 및 혈문근증의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 혈문근증에는 매우 드물게 발생되었다. 에제티미브의 투여를 시작할 때 환자에게는 다른 환자에게서 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 안통, 근육약화증상이 나타나면 즉시 의사의 처방에 따라 중단한다. 근육병증이 진단되어 의심되는 경우 즉시 에제티미브의 스타틴계 약물과의 투여를 중지해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아티닌포기나치지치가 정상 상한치의 10배 이하 상승한 경우 근육병증을 볼 수 있다.

6) 간 효소

- 아미노전이효소 수치가 상승할 수 있으므로 투여전 및 투여중 간기능검사를 실시 해야 한다. 간기능검사는 투여개시일로부터 12주 이내에 1회 이상, 그 이후에는 정기적(6개월에 1회 정도)으로 실시한다. 혈청 아미노전이효소 수치 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능검사를 신중하게 자주 실시해야 한다.
- 에제티미브는 단독투여할 임상시험에서 혈청 아미노전이효소 수치의 지속적 상승 (정상 상한치(U/L)의 3배 이상) 발현율이 (에제티미브0.5%와) 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 경우에도 대조 임상시험에서 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상 상한치(U/L)의 3배 이상)이 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자의 1.3% HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에 한하여 관찰되었다. 이러한 아미노전이효소 수치 상승은 일반적으로 양면적 장해를 보이지 않았고 심하게 증후와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 측을 치료 계속하는 동안 기저치로 회귀되었다.

- 간기능 저절환: 위 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여 시 간기능 저절환과 같은 이상적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상은 주로 호중과민, 비산성기 기침 및 일반적의 간장의 의증(모든 체중감소 및 발열)과 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스테로이드 치료를 중단하여야 한다.
- 당뇨: 스타틴계 약물이나 항우 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 모든 환자들에서 적절할 당뇨병 치료를 요하는 과당당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈당상 위험성 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 투여 중단이 사유가 될 수 없다.
- 위험성이 있는 환자(콜레스테롤 5.6-6.3mmol/L, BMI 30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

5. 상호작용

이 약의 주성분인 피타바스타틴과 에제티미브 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 다른 약물들과 피타바스타틴/에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 피타바스타틴과 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 피타바스타틴

피타바스타틴은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않는다(CYP2C9에 의해 약간 대사된다). 1) 사이클로스포린에 의해 피타바스타틴의 혈중농도가 상승(C_{max} 68배, AUC 48배)하여 급격한 신기능약화를 수반하는 혈문근증증상 등의 중대한 임상반응이 발생하여 사유으로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.

- 신기능에 관한 임상시험에서 이상이 있는 환자에서는 피타바이트계 약물(예, 벤투 피라메이트 등)과 병용투여시 급격한 신기능약화를 수반하는 혈문근증증상이 나타나 1) 사유으로 신기능약화를 피하는 것이 바람직하다. 치료상 부득이하게 동반하여 병용투여하였을 경우 자작중성(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
- 피브라이트계 약물(예, 겐피보르질, 벤투피라메이트 등)과 병용투여시 신장에 유무에 관계없이 급격한 신기능약화를 수반하는 혈문근증증상이 보고되고 있으므로 병용투여 시 주의하여야 하며, 자작중성(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
- 니코티이트계 병용시 신장애에 있는 경우 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈문근증증상에 피타바스타틴 사유으로 병용투여 시 주의하여야 하며 자작중성(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

- 콜레스테롤과 병용하여 피타바스타틴의 흡수나 저해되어 혈중농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스테롤인의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

- 에르소시마이드와 병용투여시 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈문근증증상이 나타날 수 있다. 자작중성(근육통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 약화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
- 리프라스와 병용시 피타바스타틴의 C_{max}가 20배, AUC가 1.3배로 상승했다는 보고가 있다.
- 피타바스타틴과 푸시디신의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 주 사용증상에서 스타틴과 푸시디신을 병용할 때 혈문근증증상을 유발하여 근관 관련 이상현상들이 보고된 바 있다. 따라서 피타바스타틴과 푸시디신의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다고 피타바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면담할 모니터링을 해야 한다.

○ 에제티미브

- 콜레스테롤인: 에제티미브와 콜레스테롤인 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC 가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테롤인과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병용작용이 감소될 수 있다.
- 피브라이트계 약물: 임상시험에서 에제티미브와 겐피보라이드의 병용투여에 대한 안전성·유효성을 평가하였다. 에제티미브와 다른 피브라이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브라이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가 시키 담즙을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭 담즙의 배설량을 증가시켰다. 이러한 전임상적 위험과 사람의 관련성은 알려지지 않았으며, 에제티미브와 피브라이트계 약물(페노피라메이트는 제외)과 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 이르기 전까지 권장되지 않는다.

- 겐피보르질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겐피보르질 병용투여 후 총 에제티미브는 약 2.7~1.4배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 부족하다.
- 페노피라메이트: 에제티미브와 페노피라메이트를 병용 투여한 환자에게서 담석증이 의심된다면, 병용을 금사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피라메이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

- HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물): 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

- 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌 클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이상증 환자 8명에게 의정한 용량의 사이클로스포린(170 및 75-150mg)과 에제티미브를 병용투여할 때 건강한 피과대조군(n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 C_{max}는 각각 3.2배(범위 2.3~7.9배)와 3.9배(범위 3.0~4.4배)로 증가하였다. 다른 임상연구에서 신장기능을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스=13.2mL/min/1.73m²) 19명과 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브의 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자간지환증으로 한 2주기 과다시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 일일 1회 2주간 7일째에 사이클로스포린 100mg을 투여할 것을 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 투여하였을 때에 비해 평균 15% 증가하였다(평균 10% 감소~51% 증가).

- 항응고제: 에제티미브와 와파린, 다른 구강제 항응고제 또는 플루이딘은 병용투여 시, 프로트롬빈시간(Prothrombated Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었다. 시판 주에 에제티미브와 와파린 또는 플루이디온을 병용 투여한 환자들에서 INR 수치 상승이라는 보고가 있었다. 이러한 현상들의 대부분은 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

6. 임부 및 수유부 대한 투여

이 약은 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 또는 수유부에는 투여하지 않는다.

○ 피타바스타틴

1) 피타바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소 저해제는 태아발달에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다. 또한 이 약 투여 중 임신이 된 것을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 체제적 위험을 고려한다.

6. 임부 및 수유부 대한 투여

이 약은 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 또는 수유부에는 투여하지 않는다.

○ 피타바스타틴

1) 피타바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소 저해제는 태아발달에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다. 또한 이 약 투여 중 임신이 된 것을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 체제적 위험을 고려한다.

6. 임부 및 수유부 대한 투여

이 약은 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 또는 수유부에는 투여하지 않는다.

○ 피타바스타틴

1) 피타바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소 저해제는 태아발달에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다. 또한 이 약 투여 중 임신이 된 것을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 체제적 위험을 고려한다.

- 수유 중의 여성에는 투여하지 않는다.

○에제티미브

- 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다.
- 기관관류제의 컷트 및 도구를 대상으로 한 경우 배·태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배 자궁 내 효과와 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC₀₋₂₄)에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에게 대한 노출(10배)를 투여한 컷트에서 일반인의 태자 골격이상(녹골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 녹골 축소) 발전 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC₀₋₂₄)에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 15배를 투여한 톱게에서 녹골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 컷트 및 톱게에 대한 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.
- 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피라메이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피라메이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피라메이트의 제품설명서를 참조한다.
- 기관관류제의 컷트 및 도구를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도는 낮았다. 단독투여에 비해 병용투여 시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났다.
- 동물실험(컷트)에서 에제티미브는 유증으로 분비되었다. 컷트를 대상으로 한 실험에서 수컷 소생의 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. (사용경험이 없다.)

8. 고려사항

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있기 때문에, 이상반응이 나타나는 경우에는 감량하는 등 주의하여야 한다. (혈문근증에 의해) 따라서 심박이 급박는 보고가 있다.)

9. 간장애 환자에 대한 투여

중증의 간장애 환자, 활동성 간질환 또는 간 아미노산대갈효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않는다(1). 다음 환자에는 투여하지 말 것.
*4. 일반적 주의 참조.

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 신장애에 대한 병력은 혈문근증에 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면담할 모니터링이 도움 이 될 수 있다(4. 일반적 주의 참조).

11. 과량투여시의 조치

이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 대한 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 환자에서는 신장 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

○ 에제티미브

- 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분의 이상반응을 동반하지 않았으나 보고된 이상현상들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
- 임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에제티미브를 18명의 일반성 이상지질혈증 환자에게 60 일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 니름 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보 ^{*)}

- 피타바스타틴과 에제티미브는 4mg 및 에제티미브는 10mg 병용투여와 페파로젯정(4/10일2그렐 (연구약품)) 단독투여시 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70명을 대상으로 실시된 제1상 임상시험에서, 2x2 교차시험에서 피타바스타틴과 에제티미브(both)의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목치의 AUC₀₋₂₄ 및 C_{max}의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25 이내였고 총 에제티미브는 단독투여 대비 병용투여 후에 2회까지 증가하는 경향을 보였으며, 두 성분은 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.
^{*)} 스타트젯정(10일2그렐, 스타트젯정(4/10일2그렐은 연구약품)) 페파로젯정(2/10일2그렐, 페파로젯정(4/10일2그렐과 각각 동일한 용량을 사용하여 동일한 제조방법으로 전정제를 연구약품(주)에 위탁 제조하였음.

2) 임상시험적 정보

임상적 고콜레스테롤혈증 환자에서 피타바스타틴과 및 에제티미브 병용요법과 피타바스타틴과 단독요법과 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 혈청해조조, 오인설계 제3상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 8주의 치료와 12주의 연장기로 나뉘어졌다. 대상자는 피타바스타틴과를 2mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군), 피타바스타틴과를 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(대조군), 피타바스타틴과를 2mg 단독투여군(대조군), 피타바스타틴과를 4mg 단독투여군(대조군)에 1:1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하여 1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였었다(표 4) 참조.

LDL-C 변화율(%)	피타바스타틴과를 2mg 단독투여군(N=65)	피타바스타틴과를 2mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(N=64)	피타바스타틴과를 4mg 단독투여군(N=64)	피타바스타틴과를 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(N=63)
변화율(Mean±SD)	-37.88±11.97	-49.08±15.32	-42.00±9.72	-56.66±12.30
변화를 중간값(최소, 최대)	-38.32 (-69.83, -9.43)	-52.31 (-67.66, 12.75)	-43.06 (-68.94, -20.33)	-58.48 (-75.71, 2.40)
p-value	-	< 0.0001 ¹	-	< 0.0001 ¹
¹ 투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank sum test 결과				
변화율(L-Smean±SE)	-37.89±1.80	-49.06±1.83	-42.21±1.53	-56.64±1.52
군간 변화율 차이(L-S Mean Difference±SE) [95% 신뢰구간]	-	-11.17±2.46 (-16.04, 6.30)	-	-14.43±2.00 (-18.40, -10.46)
p-value	-	< 0.0001 ¹	-	< 0.0001 ²
¹ 투여군 간 비교를 위한 Mixed Effect Model Repeated Measure with REML, unstructured variance covariance matrix (투여군, 총화요인(NCEP ATP III guideline에 따른 그룹), 시점) 각각은; 투여군과 시간간 교차작용을 나타내는 LDL-C)				

8주 간의 치료기 완료 후 NCEP ATP III guideline의 위험군 분류에 따라 목표 LDL-C 수치에 도달하여 인정적으로 인정 연구의 의약품 투여가 가능한 것으로 확인된 대상자에 한해 12주의 연장연구를 실시하였다. 대상자 중 피타바스타틴과를 단독투여군은 피타바스타틴과를 용량에 따라 이에 상응하는 피타바스타틴과를 및 에제티미브 병용투여군으로 전환하였으며, 기존 병용투여군은 동일하게 투여하였다.

3) 독성시험적 정보

각 단일제에 대한 독성시험적 정보는 다음과 같다.

○ 피타바스타틴

- 개의 경우 투여시험(3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간)에서 백 내막의 발현이 나타났다. 또한, 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.

○ 에제티미브

- 발암 실험: 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC₀₋₂₄)에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 약 20배까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성 시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC₀₋₂₄)에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 15배 이보다까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성 시험도 실시하였다. 암컷을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.
- 변인 실험: *Salmonella typhimurium* 및 *Escherichia coli*에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관련없이 변이양성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액 림프구 배양시험의 체외 역제색인 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 역제색인이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소색시험(에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.
- 생식독성: 임신 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC₀₋₂₄)에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에게 대한 노출의 약 7배까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

[저장 방법]

차분기 발효기, 실온(1~30℃)보관

[포장 단위]

30정/병

[제조자]

인국약품(주)

공정: 경기도 화성시 향남읍 제막공단길 40

[제조와의·판매처]

한림제약(주)

경기도 용인시 처인구 영문로 2-27

[반등 및 교환]

본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기간이 지났거나 변형, 변색, 오인되거나 손상된 의약품은 공정거래위원회가 고시한 “소비자 보호법 제17조 제2, 제3, 제4, 제5 및 의약품 품질기준을 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

설명서 작성일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지나 상담전화를 통하여 확인하실 수 있습니다.

어린이의 손이 닿지 않는곳에 보관 하십시오.

의약품 부작용 신고 및 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223,14-3330)

설명서 작성년월일: 2023. 05. 25

제품의 사용기한은 외투용기에 표기

P37045-00

한림제약 주식회사

[소비자 상담 창구]

제품문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 전화 및 홈페이지 1:1 상담을 이용해주시십시오.
TEL : (02) 3489-6114
홈페이지 : www.hanlim.com