

- 어지러움이 각각 0.14%±0.53%, 5.21, 구역이 (1.11%±0.43%, 5.03%, 4.21순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 비교별로 분류하면 다음과 같다.
- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 발진
 - 신경계: 두통, 당뇨병상신경병증, 떨림
 - 소화기계: 식욕부진, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 토역, 위양성제, 위식도 역류성 질환, 하혈변
 - 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허형, 혼조
 - 호흡기계: 기침, 가래, 코막
 - 근골격계: 사지통, 관절통
 - 대사 및 영양: 당뇨병, 지혈장애
 - 혈액계: 변혈, 비장비대
 - 투여: 두드러기, 타한증, 발진, 가려움증
 - 감염: 상기도 감염
 - 눈: 결막 충혈
 - 비뇨기계: 신부전(신장병)
 - 감당도계: 긴가늠이상
 - 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 긴가늠검사이상

4. 일반적 주의

- 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 질환 환자의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여 할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물에는 적절한 사이토크롬(포화지방 및 콜레스테롤 제지방을 조절하고 함께 사용하고자, 사이토크롬 2는 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 환자에서 사용해야 한다. 이 약 투여에 앞서 지질질환자의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선)을 제거하고, 폐색성 질환(예, 만성 심부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물(pegasitan, anabolic steroid, ex corticosteroid))을 확인하여 하려, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 감소제는 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 4.0mmol/L 이상(4.5mmol/L 이상인 경우에는 초염성분리 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 금식 권장사항)이고 지질 질환의 위험성이 있는 환자 시 혹은 임원 후 2 시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시 LDL 저하치료를 시작하는 데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.
- 이 약은 고콜레스테롤혈증이 중증인 고지혈증에 유효하므로 투여 전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증을 확인한 후에 투여를 고려한다.
- 투여 전 검진 미라 사이토크롬을 실시하고 운동유해보니 다. 기혈 - 흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 검진 등도 고려한다.
- 약어 중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

5. 약물역용/원문공용체

- 근육병증/원문공용체 경기가 쉬운 요인을 가진 환자(2) 다음 환자에는 신중히 투여할 것(참조) 및 주의(참조) 경우, 투여를 시작하기 전에 크레아티닌포스파티다제 수치를 측정하여 신중히 투여하여야 한다. 이러한 환자에게는 근육병증의 위험성은 유전성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 필요하다.
- 피타스타틴은 투여량의 증가에 따라 혈중인 유해작용과 관련된 유해반응이 발생할 수 있으므로 4 밀리그램까지 증량할 경우 CK 상승, 미오글로빈, 근육통 및 탈락성 등과 같은 혈중인 중증증상 징후상승에 주의해야 한다.
- 면역계개 과다성 근육병증: 스타틴 사용과 관련된 자기면역 근육병증인 면역계개 과다성 근육병증과 비교된다. 면역계개 과다성 근육병증은 근육이 약화 및 혈중 CK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생강에서 유사한 검증을 동반하지 않는 과다성 근육병증을 보이며 면역계개 투여 시 증상이 개선된다.
- 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근육 유발과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근육인 임상적 증후군 CPK 수치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.
- 예제미비는 시판 후 근육병증 및 혈중인증에 인과관과 상관없이 보고되었다. 혈중인증에 발생하는 대부분의 환자는 예제미비 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 복용하고 있었다. 예제미비의 단독 투여 및 혈중인증의 위험성을 증가시키지 않고 알려진 약물의 병용 투여에 의해 혈중인증에는 매우 드물게 보고되었다. 예제미비의 투여를 시작할 때 현재까지 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 혈장지질치는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사와 상담하도록 지도한다. 근육병증(근전도검사 이상은 없음) 증후군 시 예제미비와 스타틴계 약물의 병용을 중단해야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아티닌포스파티다제 정상 상한치의 10배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

6. 간 소

- 아미노산(요소)수치가 상승할 수 있으므로 투여 및 투여중 긴가늠 검사를 실시해야 한다. 긴가늠 검사는 투여시작일로부터 12 주 이내에 1 회 이상, 그 이후에는 정기적(6 개월마다 1 회) 으로 실시한다. 혈청 아미노산(요소)수치가 상승하는 환자에 대해서는 즉시 중지하고 긴가늠검사를 실시하게 자주 실시해야 한다.
- 예제미비는 단독투여 임상시험에서 혈청 아미노산(요소) 수치의 지속적 상승상향(한치[ULN] 의 3배 이상)을 발현한(예제미비군(5%)과 위약군(3%)에서)에 유효하게 관찰되었다. 예제미비와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용군에 대조 임상시험에서 아미노산(요소) 수치의 지속적 상승상향(한치[ULN]의 3 배 이상)이 예제미비군과 HMG-CoA 환원효소억제제를 병용하여 한치(한치 1.5%, HMG-CoA 환원효소 억제제 단독투여한 환자(0.4%)에서 관찰되었다. 이러한 아미노산(요소) 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 술개증상과 관련이 없는 것으로 증상을 중단한 후 혹은 지표를 계속하는 동안 기저치로 회복되었다.
- 간질성 폐질환: 일부 스타틴계제 약물과 관련하여 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 증상이 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 폐기능상 기침 및 발열과 같은 호흡기 질환, 폐종양 및 발열이 포함될 수 있다. 환자간질성 폐질환으로의 발현이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.
- 투여: 스타틴계 약물이 하루 당뇨병 발생 위험성이 높은 몇몇 환자에서 적절한 당뇨병치료를 요하는 고혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈당상 위험성 수준으로서는 이러한 위험성을 상하하므로 스타틴 치료 중증의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6-6.9mmol/L, DM30mg/L 중성지방수치상승, 고혈당증은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실 수치 모니터링을 실시해야 한다.

7. 상용성

- 이 약의 주성분인 피타스타틴과 예제미비의 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다. 다른 약물들과 피타스타틴/예제미비 병용투여 시 병용투여의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 피타스타틴과 예제미비의 개개 약물에 대한 연구는 아래에 같이 나열되었다.

○ 피타스타틴

- 피타스타틴은 CYP2C8 에 의해 거의 대사되지 않는(CYP2C8 에 의해 약 2% 대사된다).
- 사이클로스포린에 의해 피타스타틴의 혈중 농도가 상승(C_{max} 6.6 배, AUC 4.6 배)하여 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈중인증증 등의 중증(1 이면발현이 발현하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.
 - 신기능에 관한 임상시험에서 이상이 있는 환자에서는 피타스타틴계 약물에, 베자피라테트 등과 병용투여 시 급격한 신기능약화를 수반하는 혈중인증증증이 나타나기 쉬우므로 병용투여는 피하는 것이 바람직하다. 지질상 부독(하)하고 판독하여 병용투여할 경우 자주검진(근육통, 무력감, 발한, CPK 수치 상승, 혈청 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등) 신기능의 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
 - 피타스타틴계 약물에, 겐비프라테트, 베자피라테트 등과 병용투여 시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능약화를 수반하는 혈중인증증증이 보고되고 있으므로 병용투여 시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현 CPK 수치 상승, 혈청 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
 - 니로미다인과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈중인증증증이 나타나기 쉬우므로 병용투여 시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현 CPK 수치 상승, 혈청 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
 - 피타스타틴과 병용에 의해 피타스타틴의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스테롤의 투여 후 충분한 간격(보통 두 시간)을 투여하는 것이 바람직하다.
 - 에라소미아신과 병용투여시 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈중인증증증이 나타날 수 있다. 자각 증상(근육통, 무력감) 발현 CPK 상승, 혈청 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 약화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.
 - 리람피라인과 병용시 피타스타틴의 C_{max} 가 21배, AUC 가 1.3 배로 상승했다는 보고가 있다.
 - 피타스타틴과 푸시단산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계제 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 스타틴과 푸시단산을 병용했을 때 혈중인증증증을 포함하여 근육 관련 이상 반응들이 보고된 바 있다. 따라서 피타스타틴과 푸시단산의 병용은 권장되지 않는다. 기능장애 환자에서 피타스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

○ 예제미비

- 콜레스테롤: 예제미비의 콜레스테롤인 병용투여 시 총 예제미비의 평균 AUC 가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테롤인과 예제미비 병용투여시 기대되는 LDL-C 저하에 대한 범용검증이 감소할 수 있다.
- 피타스타틴계 약물: 임상시험에서 예제미비와 페노피라테트의 병용투여에 대한 안전성 - 유효성을 평가하였다. 예제미비와 다른 피타스타틴계 약물의 병용투여는 연구되지 않았다. 피타스타틴계 약물은 많음으로 콜레스테롤을 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 예제미비는 폐를 대상으로 한 전임상시험에서 담석증상의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 예제미비와 피타스타틴계 약물(페노피라테트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나타나지 않았기 권장되지 않는다.
- 간 기능보존: 약동학 시험에서 예제미비와 겐비프라테트 병용투여 시 예제미비 농도가 약 1.7 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
- 페노피라테트: 예제미비와 페노피라테트를 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담석을 제거하여 다른 지질저하 치료를 투여해야 한다. 약동학 시험에서 예제미비와 페노피라테트 병용투여 시 총 예제미비 농도가 약 1.5 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
- HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물): 예제미비와 이토르바스타틴, 삼바스타틴, 로바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로사수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에서 예제미비의 병용투여 시 주의하여야 한다. 예제미비와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스) 50mL/min을 가진 신장기능이 정상인 환자(간지)는 20mg에 12시간 간격으로 예제미비를 병용투여하였을 때 2개월 경과(가제(0)=(=17)과 비교하여 총 예제미비의 평균 AUC와 C_{max} 는 각각 3.4배(평균 2.3)-7.9 배와 3.9 배(평균 3.0-4.4 배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이상을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스<32mL/min/1.73 m²) 1 명에게 사이클로스포린 500 mg 여러 약물을 투여하였을 때 총 예제미비 노출량이 12 배 증가하였다. 12 명의 건강한 자자자자자자자자자자 2 주까지 시험하여, 8 일 동안 예제미비 20mg 을 1 일 1 회 투여하고 7 일째에 사이클로스포린 100mg 을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg 을 단독으로 단회 투여하였을 때에 비해 평균 15% 증가(하)대(평균 10% 감소-5% 증가).
- 혈중요소: 예제미비와 위과민, 다른 CPK 관련 항응고제 또는 혈관인성 병용투여 시, 프로트롬빈(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12 명의 건강한 성인(간지)는 대조군과 한 임상연구에서 위과민과 예제미비(일 10mg)의 병용투여에 의해 위과민의 생체이용(bioavailability)과 프로트롬빈간지에는 유익한 영향이 없었다. 시판 후에 예제미비와 위과민 또는 프로트롬빈을 병용 투여한 환자에서까지 INR 이 증가하였다는 보고가 있다. 이러한 환자들의 대부분(12) 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

6. 양부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약은 양부 임신하고 있을 가능성이 있는 양부 또는 수유부에 투여하지 않는다.
- 피타스타틴
- 1) 피타스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소저해제는 대마비발에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 일부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다. 또한 이 약투여중 임신이 되었을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태에 대한 종래적 위험을 고려한다.
- 2) 유산의 부인에는 투여하지 않는다.
- 예제미비
- 1) 예제미비를 양부에 투여한 임상 자료는 없다.
- 2) 기관형성(3)의 검토 및 토기를 대상으로 한 경우 배 발생시험에서 실험 동물(200, 500, 1000mg/kg)에서 배자사지 효과가 관찰되지 않았다. 예제미비 1000mg/kg/day 총 예제미비의 AUC₀₋₂₄에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10 배를 투여한 것에서 일반적(간지)로 배자사지성능을 추정하였. 경증 중상부 골화자전(배측 축) 발현 증가가 관찰되었다. 예제미비 1000mg/kg/day 총 예제미비의 AUC₀₋₂₄에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에 대한 노출의 15 배를 투여한 것에서 노출 증가형상이 관찰되었다. 임신한 동물 및 토끼에게서 반복투여하였을 때 예제미비는 태반을 통과하였다.

- 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피라테트는 일부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 예제미비를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피라테트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피라테트의 제품설명서를 참조한다.
- 기관형성(3)의 검토 및 토기를 대상으로 예제미비와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 예제미비 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능이 이상기 나타났다.
- 동물실험결과에서 예제미비는 유체으로 분비되었다. 검토를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 예제미비에 대한 노출은 모체 혈액에서 관찰되는 것의 절반에 이르렀다. 예제미비가 사람의 모유로 분비되지지 여부는 알려지지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

- 이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. (사용경험이 없다)
- 8. 고령자에 대한 투여
- 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 일반적으로 고령자에서는 생리능이 저하되어 있기 때문에, 이상반응이 나타난 경우에는 경량하는 등 주의하여야 한다. (혈중인증증증이 나타나기 쉽다는 보고가 있다.)

9. 간장애 환자에 대한 투여

- 중증의 간장애 환자, 혈청성 간질환 또는 간 이비노진달로수 수치가 원발병명으로 지속적으로 높은 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다(2). 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3, 일반적 주의(참조).

10. 신장애 환자에 대한 투여

- 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 신장애에 대한 병명은 혈중인증증 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자에서는 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있다(2) 일반적 주의(참조).

11. 과량투여와 의 처

- 이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 긴가늠 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 한다.

○ 예제미비

- 예제미비를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분의 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이지 않았다. 과량투여에서 일반적(간지) 대조군 및 지지요법을 실시한다.
- 임상시험에서 1 일 50mg 의 예제미비를 15 명의 건강한 자자자자자자자 1 일까지 투여하였을 때 1 일 40mg 의 예제미비를 18 명의 혈청성 이상지질혈증 환자(대조 56 일까지 투여하였을 때 내각은) 일반적으로 우수하였다.
2. 보고 및 취급상의 주의사항
- 1) 어린이의 사용이 없는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용(예)에 투여하지 않는 것은 시고인정이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
3. 전분파를 위한 정보
- 1) 약동학적 정보
- (1) 예제미비 400mg 4mg 및 예제미비 10mg 병용투여와 이 약 피타스타틴 4mg/예제미비 10mg 단독투여의 약동학적 특성을 평가기 위해 건강한 성인(용량에 따라)를 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험(제 2 교차시험에서 피타스타틴과 예제미비)total)의 농도를 측정할 것. 비교 평가 항목(단기) AUC₀₋₂₄ 및 C_{max} 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간) 각각 모두 0.8 배에서 1.25 이내로서 이 약 투여와 비교 가능한 병용투여의 생물학적 동등성이 입증되었다.
- (2) 피타스타틴 400mg 및 예제미비 병용투여 시 안전성과 약동학적 특성을 평가기 위해 건강한 성인 남성 41 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험에서 피타스타틴 대조군 및 예제미비는 단독투여 대비 병용투여 AUC₀₋₂₄ 및 C_{max} 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간) 각각 모두 0.8 배에서 1.25 이내였다. 따라서 두 성분은 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.
- 주 1. 약은 인공약물(주) 페타스타틴(100mg)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전정증을 인공약물(주)에 의해 제조하였음.

2) 임상시험 정보

- 혈청성 고콜레스테롤혈증 환자에서 피타스타틴 400mg 및 예제미비는 병용요법과 피타스타틴 400mg 단독요법의 유효성과 안전성을 비교하기 위한 다기관, 무작위화, 이중맹검, 혈청대조군, 오인상제 제 3 상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 2주와 12주의 연장기로 구성되었다. 대상자는 피타스타틴 400mg 및 예제미비 10mg 병용투여군(시험군), 피타스타틴 400mg 및 예제미비 10mg 병용투여군(시험군), 피타스타틴 400mg 단독투여군(대조군)에 11:11로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 계속하였다.
- 1) 주 유효성 평가 기준은 베이스라인 대비 주 12주의 LDL-C 수치 변화율(% change)로, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였었다(표 참조)
- 표. 베이스라인 대비 8주 치령의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change)

	피타스타틴 400mg 단독투여군 (N=65)	피타스타틴 400mg 단독투여군 (N=64)	피타스타틴 400mg 단독투여군 (N=64)	피타스타틴 400mg 단독투여군 (N=64)
변화율(Mean±SD)	-37.88±11.97	-49.08±15.32	-42.01±9.72	-56.66±12.30
변화율 중간값 (최소, 최대)	-38.32 (-69.93, -9.43)	-42.31 (-67.86, 12.75)	-43.06 (-68.94, -20.33)	-54.48 (-75.71, 2.44)
p-value	(0.0001) ¹	(0.0001) ¹	(0.0001) ¹	(0.0001) ¹
투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank sum test 결과				
변화율 (LSmean±SE)	-37.89±1.80	-49.06±1.83	-42.21±1.53	-56.64±1.52
군 간 변화율 차이 (LS 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) ¹	(0.0001) ¹	(0.0001) ¹

¹ 투여군 간 비교를 위한 Mixed Effect Model Repeated Measure with REML, unstructured covariance matrix (투여군, 총효율치)(NCEP ATP III guideline 에 따른 그룹), 시험(각 병용, 투여군과 시험간 교차작용 베이스라인 LDL-C)

- 8주 기간 치료 완료 후 NCEP ATP III guideline의 위험군 분류에 따라 목표 LDL-C 수치에 도달하여 안정적으로 2주 동안의 약복용 투여가 가능한 것으로 판단된 대상자에 한해 12주 간의 연장연구를 실시하였다. 대상자 총 피타스타틴 400mg 단독투여군, 피타스타틴 400mg 병용투여군에 대해 이상을 보이는 피타스타틴 400mg 및 예제미비 병용투여군으로 전환하였으며, 기존 병용투여군은 동일하게 투여하였다.

3) 독성시험 정보

- 각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같다.

○ 피타스타틴

- (1) 개의 경구 투여시험(3mg/kg 일)을 7개월, 1mg/kg 일)을 12개월간에서 백작의 발현이 나타났다. 또한, 다른 동물(랫도, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.

○ 예제미비

- 발달상 - 검토를 대상으로 수컷 암컷에 각각 최대용량(1500mg/kg/day, 500mg/kg/day) 총 예제미비의 AUC₀₋₂₄에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에 대한 노출의 약 20 배까지 예제미비를 경구투여한 104 주간의 발달시험을 실시하였다. 예제미비를 대상으로 최대용량 500mg/kg/day 총 예제미비의 AUC₀₋₂₄에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에 대한 노출의 150 배(사람)까지 예제미비를 경구투여한 104 주간의 발달시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫도 및 마우스에서의 중증 발현은 통계학적으로 유의하게 보고되지 않았다.
- 번이(번식: Saharodactylus eschscholtzii 에 대한 제독 복귀시험) 시험에서 대사생물 유무와 관련이 미(번식)에 관련되지 않았다. 사람 발효효율 원본과 배양배지의 제독 염색체 이상 시험에서 대사생물 유무와 관련이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 제독 소핵(염색체)은 유전적으로 관찰되지 않았다.
- 생식시험 - 암컷 및 수컷 랫도를 대상으로 최대용량(1000mg/kg/day) 총 예제미비의 AUC₀₋₂₄에 근거하였을 때 1 일 10mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 약 7 배까지 예제미비를 경구 투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

- **저장방법**: 차광/밀봉기, 실온(-30℃)보관

- **포장단위**: 30정/병

- **첨부문서** **작성일자** **2023년 6월 16일** 이후 변경된 내용은 **의약품통합정보 시스템**(<https://nedrug.mfds.go.kr>) 또는 **동종출판제** : www.dkphm.com 에서 확인하실 수 있습니다.

- **의약품** 사용 후 부작용 발생 시, **부작용 신고** 및 **파해구제 신청**은 **한국약물안전관리원**에 할 수 있습니다. - **신청방법**: ☎1644-6223, 24-3330 / karp.drugsafe.or.kr - **신청대상**: 의약품 부작용으로 사망, 장애, 질병(병명)을 입은 환자 및 유족 - **보상방법**: 사망일시보상금, 장애비, 장애일시보상금, 진료비
- **본** 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과하였거나 변질, 변패 또는 오손된 의약품은 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

- **수신자부담 소비자 상담실** : 080-776-1472

DK160623

제조의처

- **동광제약주식회사** 경기도 평택시 산단로 115

제조사

- **인국약품** 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 40

KGMP적격인체제출

본 제품은 우수의약품 제조관리요구에 적합하게 제조되었습니다.