엘제로젯정 2/10mg, 4/10mg
[피타바스타틴칼슘, 에제티미브]

34.5*35mm

※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
첨부문서 작성일자 : 2023년 5월 25일

전문의약품
품목기준코드
2/10mg : 202301674
4/10mg : 202301673

엘제로젯정 2/10mg, 4/10mg
[피타바스타틴칼슘, 에제티미브]

원료 약품 및 그 분량 이 약 1정 중

· 엘제로젯정2/10mg(피타바스타틴칼슘, 에제티미브)
유효성분 : 피타바스타틴칼슘(별규) 2mg
에제티미브(별규) 10mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유), 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 침강탄산칼슘, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색(03B62323)

· 엘제로젯정4/10mg(피타바스타틴칼슘, 에제티미브)
유효성분 : 피타바스타틴칼슘(별규) 4mg
에제티미브(별규) 10mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유), 첨가제(타르색소) : 적색40호, 청색1호, 황색203호, 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 침강탄산칼슘, 크로스포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색(03B44003)

성 상

2/10mg: 노란색의 타원형 필름코팅정
4/10mg : 분홍색의 타원형 필름코팅정

효능 · 효과

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여합니다.

용법 · 용량

성인

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여합니다.

이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 합니다.

이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 합니다.

이 약은 초회용량으로 1일 1회 2/10mg 이 권장됩니다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4/10mg 까지 증량할 수 있습니다. LDL-콜레스테롤치, 치료 목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 조절합니다.

피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있습니다.

간장애 환자에 대한 투여 : 간장애 환자의 경우, 피타바스타틴칼슘의 초회용량으로 1일 1 밀리그램이 권장되므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않습니다. 최대 투여량은 1일 2/10mg 으로 합니다.

중등증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 투여가 권장되지 않습니다.

중증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제)을 투여하지 않습니다.

사용상주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오

1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자
2) 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소수치의 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 부인 및 수유부
7) 소아(사용경험이 없습니다.)
8) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오

1) 경증 또는 중등증 간장애 또는 병력이 있는 환자 (피타바스타틴은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있습니다. / 중등증의 간기능 장애 환자에서는 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브의 투여가 권장되지 않습니다.)
2) 알코올 과다섭취 환자
3) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피브레이트계 약물(예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등), 니코틴산등과 병용투여시 횡문근융해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직합니다.
4) 피브레이트계 약물(예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (횡문근융해증이 나타나기 쉽습니다.)
5) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애 환자에서 횡문근융해증의 발현이 높게 나타날 수 있으며, 횡문근융해증으로 인하여 급격한 신기능악화가 나타날 수 있습니다.)
6) 갑상선기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장해 병력이 있는 환자
7) 고령자

3. 이상반응

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 269명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군, 요인설계 제 3 상 임상시험에서 평가되었습니다. 이 시험은 8 주간의 치료기와 12 주간의 연장기로 구성되었습니다.

1) 8 주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응

8 주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 269 명에서 보고된 이상사례 발생률은 20.82% (56/269 명, 82 건)입니다. 이 중 약물이상반응 발생률은 6.69%(18/269 명, 24 건)였습니다. 약물이상반응 발생은 단독투여군 대비 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었습니다(p>0.05). 약물이상반응을 MedDRA SOC 에 따라 분류하여 <표1>에 정리하였습니다.

<표1> 이 약의 3 상 임상시험에서 8 주간의 치료기간 동안 확인된 약물이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴 단독투여군(N=133)		피타바스타틴 및 에제티미브 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%)	0 (0%)
입 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				
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	1 (1.49%)
알라닌 아미노 전이 효소 증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
아스파르트산 아미노 전이 효소 증가	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
전신 장애 및 투여 부위 병태				
무력증	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
흉부 불편감	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
피로	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
근골격 및 결합 조직 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%)	0 (0%)	1 (1.49%)
피부 및 피하 조직 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 정신 장애				
불면	1 (1.52%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애				
호흡 곤란	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
* MedDRA(ver. 25.0)				

2) 12주간의 연장기 동안 수집된 약물이상반응

공개 연장 연구 기간 동안 안전성 평가 대상자 149명에서 보고된 이상사례 발생률은 22.82%(34/149명, 47건)였습니다. 이 중 약물이상반응 발생률은 3.36%(5/149명, 8건)였으며, 피부 및 피하 조직 장애(접촉 피부염 1건, 두드러기 1건) 2건, 임상검사(알라닌 아미노 전이 효소 증가 1건, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 1건) 2건, 각종 신경계 장애(어지러움 1건, 감각저하 1건) 2건, 각종 위장관 장애(변비) 1건, 전신 장애 및 투여 부위 병태(건조증) 1건으로 확인되었습니다.

아래에 명시된 정보는 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것입니다.

○ 피타바스타틴에서 수집된 정보

1) 성인

임상시험에서, 886례 중 197례(22.2%)에서 이상반응이 나타났습니다. 자타각증상 이상반응은 50례(5.6%)이며 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었습니다. 임상검사치와 관련된 이상반응은 167례(18.8%)이며 주요한 것은 γ-GT상승, 혈장 크레아틴포스포키나제(CPK) 수치상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청 AST(GOT) 상승 등이었습니다(일본 승인시). 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002례 중 1,210례(6.0%)에서 이상반응이 인정되었습니다.

국내 임상시험 수행결과 총단백(Total protein)상승 1례가 추가로 보고되었습니다.

2) 소아

소아를 대상으로 실시한 임상시험에서 나타난 주된 이상반응은 두통, 복통, 근육통 등이었습니다.

(1) 횡문근융해증(빈도불명) : 근육통, 무력감, CPK 수치상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타나고, 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 중증의 신장애가 나타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 합니다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 횡문근융해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었습니다.
(2) 근육병증(Myopathy, 빈도불명) : 근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육압통 및 현저한 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 합니다.
(3) 간기능장애, 황달(0.1%미만): AST(GOT), ALT(GPT)의 현저한 상승등을 수반하는 간기능장애, 황달이 일어날 수 있으므로 정기적인 간기능 검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 합니다.
(4) 혈소판 감소(빈도불명): 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 합니다.
(5) 과민증 : 드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고 홍반, 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 합니다.
(6) 간장 : 드물게 빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 상승이 일어나고, 때때로 AST(GOT)상승, ALT(GPT)상승, γ-GT상승, ALP상승, LDH상승이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 합니다.
(7) 정신신경계 : 드물게 경직감, 졸음, 불면이 나타나며, 때때로 두통·두중감, 경직감, 마비, 어지러움이 나타날 수 있습니다.
(8) 소화기계 : 드물게 구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위불쾌감, 설사가 나타날 수 있습니다.
(9) 혈액계 : 드물게 혈소판감소, 과립구감소, 백혈구감소, 호산구증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 쿰스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있습니다.
(10) 신장 : 드물게 빈뇨, BUN상승, 혈청크레아티닌 상승이 나타날 수 있습니다.
(11) 내분비계 : 드물게 알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬(ACTH) 상승, 코르티솔(Cortisol) 상승이 나타나며 때때로 테스토스테론 저하가 일어날 수 있습니다.
(12) 근육 : 드물게 근경련, 미오글로빈 상승이 나타나며 때때로 CPK상승, 근육통, 무력감이 나타날 수 있습니다. 횡문근융해증의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중지합니다.
(13) 기타 : 드물게 두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(flash vision), 난청, 뇨잠혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 착색뇨이 나타나며, 때때로 권태감, 항핵항체의 양성화가 일어날 수 있습니다. 빈도는 알 수 없으나 탈모가 보고된 바 있습니다.

· 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
- 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
- 내분비계 : 당뇨병 ; 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다릅니다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 괴사성 근육병증

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위해 6 년 동안 5,659 명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%(234 명/5,659 명, 315 건)로 보고되었습니다.

(1) 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 2.19%(124 명/5,659 명, 171 건)로, ALT 증가 0.76%(43 명/5,659 명, 43 건), 저색소성 빈혈 0.44%(25 명/5,659 명, 25 건), AST 증가 0.42%(24 명/5,659 명, 24 건), CPK 증가 0.16%(9 명/5,659 명, 9 건), 근육통 0.12%(7 명/5,659 명, 7 건)순으로 보고되었습니다. 그 밖에 보고된 약물이상반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같습니다.

- 전신: 얼굴부종, 부종, 팔부종, 과민성
- 정신계: 불면, 수면장애, 식욕상실
- 근골격계: 무력증
- 간담도계: γ-GT 증가
- 피부 및 부속기관: 가려움증, 두드러기
- 요로계: 혈중크레아티닌증가, BUN 증가
- 신경계: 두통, 어지러움, 피부저림
- 순환계: 혈압상승, 가슴불편감
- 위장관계: 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
- 대사 및 영양: LDH 증가, ALP 증가
- 혈액: 혈소판감소증

(2) 예상하지 못한 이상반응의 발현율은 0.74%(42 명/5,659 명, 46 건)로 이었고, 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 혈압상승 0.07%(4 명/5,659 명, 4 건), 피부저림 및 가슴불편감 각각 0.02%(1 명/5,659 명, 1 건)이었습니다.
(3) 신장애 환자에서 이상반응 발현율이 14.01%(44 명/314 명, 62 건)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었습니다. 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 10.83% (34 명/314 명, 45 건)이었고 저색소성빈혈이 6.37%(20 명/314 명, 20 건)로 높게 관찰되었습니다.
(4) 시판 후 조사 기간 동안 보고된 자발보고에서 횡문근융해증이 1 명에서 보고되었습니다.

○ 에제티미브에서 수집된 정보

임상시험에서 4,700 명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다. 에제티미브에 대한 임상시험(단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 일반적으로 내약성이 우수하였습니다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였습니다.

1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 2>에 나타내었습니다.

<표 2*> 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n = 795	에제티미브 10 mg (%) 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

* <표3>에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함합니다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였습니다(표 3 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여

병용투여 임상시험에서 2,000 명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다.

에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였습니다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았습니다.

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 3>에 나타내었습니다.

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

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10 mg (%) n=262	스타틴계 약물** (%) n=936	에제티미브 + 스타틴계 약물** (%) n=925
전신				
흉통	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	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
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근골격계				
관절통	2.3	3.8	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 포함합니다.
** 스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

3) 페노피브레이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였습니다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았습니다. 혈청 아미노전이효소의 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), 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였습니다. 담낭절제술의 발생율은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였습니다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었습니다.

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

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

5) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었습니다.

아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해('4. 일반적 주의'항 참조), 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었습니다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었습니다. 에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었습니다. ALT증가 및 AST증가가 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)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같습니다.

- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
- 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질환
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 홍조
- 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 (신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

4. 일반적 주의

1) 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 합니다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 합니다.
이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 합니다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 합니다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 합니다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24 시간 이내에 지질을 측정해야 합니다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있습니다.
2) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여 전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려합니다.
3) 투여 전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압 · 흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 등도 고려합니다.
4) 투여중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 합니다.
5) 근육병증/횡문근융해
(1) 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자('2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오'항 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 크레아틴포스포키나제치 수치를 측정하여 신중히 투여해야 합니다. 이러한 환자들에서 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장됩니다.
(2) 피타바스타틴은 투여량의 증가에 따라 횡문근 융해증과 관련된 유해반응이 발현될 수 있으므로 4 밀리그램까지 증량할 경우 CK 상승, 미오글로빈뇨, 근육병증 및 탈력감 등과 같은 횡문근 융해증 전구증상에 주의해야 합니다.
(3) 면역매개성 괴사성 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 괴사성 근육병증이 보고되었습니다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK 의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선됩니다.
(4) 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근염 유발과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근염의 임상적 증후나 CPK 치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직합니다.
(5) 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 인과관계와 상관없이 보고되었습니다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)을 복용하고 있었습니다. 에제티미브의 단독 투여 및 횡문근융해의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 횡문근융해는 매우 드물게 보고되었습니다. 에제티미브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 지도합니다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 합니다. 상기 근육증상과 함께 크레아틴포스포키나제치가 정상 상한치의 10 배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있습니다.
6) 간 효소
(1) 아미노전이효소수치가 상승할 수 있으므로 투여전 및 투여중 간기능 검사를 실시해야 합니다. 간기능검사는 투여개시일로부터 12 주 이내에 1 회 이상, 그 이후에는 정기적(6 개월에 1 회 등)으로 실시합니다. 혈청 아미노전이효소수치가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능검사를 신속하게 자주 실시해야 합니다.
(2) 에제티미브를 단독투여한 임상시험에서 혈청 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3 배 이상) 발현율이 에제티미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었습니다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노전이 효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3 배 이상)이 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소억제제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었습니다. 이러한 아미노전이효소 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않았고 쓸개즙정체와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 기저치로 회복되었습니다.
7) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 합니다.
8) 당뇨 : 스타틴계 약물이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 합니다.

5. 상호작용

이 약의 주성분인 피타바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았습니다. 다른 약물들과 피타바스타틴/에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 피타바스타틴과 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.

○ 피타바스타틴

피타바스타틴은 CYP450 에 의해 거의 대사되지 않습니다(CYP2C9 에 의해 약간 대사됩니다.).

1) 사이클로스포린에 의해 피타바스타틴의 혈중 농도가 상승(C_{max} 6.6 배, AUC 4.6 배)하여 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증 등의 중대한 이상반응이 발현하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안됩니다.
2) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 있는 환자에서는 피브레이트계 약물(예, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여는 피하는 것이 바람직합니다. 치료상 부득이하다고 판단하여 병용투여하였을 경우 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.
3) 피브레이트계 약물(예, 겜피브로질, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.
4) 니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉각 투여를 중지하여야 합니다.
5) 콜레스티라민과 병용에 의해 피타바스타틴의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스티라민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직합니다.
6) 에리스로마이신과 병용투여시 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타날 수 있습니다. 자각 증상(근육통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 악화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.
7) 리팜피신과 병용시 피타바스타틴의 C_{max} 가 2.0 배, AUC 가 1.3 배로 상승했다는 보고가 있습니다.
8) 피타바스타틴과 푸시디산의 상호작용 연구는 수행된 바 없습니다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 스타틴과 푸시디산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있습니다. 따라서 피타바스타틴과 푸시디산의 병용은 권장되지 않습니다. 가능하다면 피타바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 합니다.

○ 에제티미브

1) 콜레스티라민: 에제티미브와 콜레스티라민 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC 가 약 55%감소하였습니다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소할 수 있습니다.
2) 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성 · 유효성을 평가하였습니다. 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았습니다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있습니다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰습니다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않습니다.
(1) 겜피브로질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겜피브로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다. 관련된 임상자료는 아직 없습니다.
(2) 페노피브레이트: 에제티미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에게서 담석증이 의심된다면, 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 합니다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다.
3) HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물): 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았습니다.
4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 합니다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 합니다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린(1일 2 회 75~150mg)과 에제티미브를 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC 와 C_{max} 는 각각 3.4 배(범위 2.3~7.9 배)와 3.9 배(범위 3.0~4.4 배)로 증가하였습니다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어런스 =13.2mL/min/1.73 ㎡) 1 명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12 배 증가하였습니다. 12 명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2 주기 교차 시험에서, 8 일 동안 에제티미브 20mg 을 1 일 1 회 투여하고 7 일째에 사이클로스포린 100mg 을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC 는 사이클로스포린 100mg 을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였습니다(범위 10% 감소~51% 증가).
5) 항응고제: 에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온 병용투여 시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 합니다. 12 명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브(1 일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제티미브와 와파린 또는 플루인디온을 병용 투여한 환자들에게서 INR 이 증가하였다는 보고가 있었습니다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었습니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약은 임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 또는 수유부에는 투여하지 않습니다.

○ 피타바스타틴

1) 피타바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소저해제는 태아발육에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않습니다. 또한 이 약 투여 중 임신이 되었을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 총체적 위험을 고려합니다.
2) 수유중의 부인에는 투여하지 않습니다.

○ 에제티미브

1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없습니다.
2) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 한 경구 배 · 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았습니다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr} 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10 배)를 투여한 랫트에서 일반적인 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었습니다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr} 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 150 배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었습니다. 임신한 랫트 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였습니다.
3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있습니다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조합니다.
4) 기관형성기의 랫트 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았습니다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났습니다.
5) 동물실험(랫트)에서 에제티미브는 유즙으로 분비되었습니다. 랫트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀습니다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았습니다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않습니다. (사용경험이 없습니다)

8. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다. 일반적으로 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있기 때문에, 이상반응이 나타난 경우에는 감량하는 등 주의하여야 합니다. (횡문근융해증이 나타나기 쉽다는 보고가 있습니다.)

9. 간장애 환자에 대한 투여

중증의 간장애 환자, 활동성 간질환 또는 간 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않습니다('1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오', '4. 일반적 주의' 참조).

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않습니다. 신장애에 대한 병력은 횡문근융해 발생의 위험인자가 될 수 있습니다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 도움이 될 수 있습니다('4. 일반적 주의' 참조).

11. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여 시 권장되는 특정 치료법은 없습니다. 이 약을 과량투여한 경우에는 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시합니다. 또한 간기능 검사 및 혈청 CPK 수치 모니터링을 해야 합니다.

○ 에제티미브

1) 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었습니다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었습니다. 과량투여시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시합니다.
2) 임상시험에서 1 일 50mg 의 에제티미브를 15 명의 건강한 피험자에게 14 일까지 투여하였을 때 또는 1 일 40mg 의 에제티미브를 18 명의 원발성 이상지질혈증 환자에게 56 일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보 주1

(1) 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여와 피타바스타틴칼슘 4mg/에제티미브10mg 단독투여시의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에제티미브(total)의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목치인 AUC 및 C_{max} 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8 에서 1.25 이내로서 피타바스타틴칼슘 4mg/에제티미브 10mg 단독투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었습니다.
(2) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 48 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험에서 피타바스타틴은 단독투여 대비 병용투여시 $AUC_{\tau,ss}$ 및 $C_{max,ss}$ 의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8 에서 1.25 이내였고 총 에제티미브는 단독투여 대비 병용 투여 후에 경미하게 증가하는 경향을 보였으나, 두 성분의 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았습니다..

주1. 이 약은 안국약품(주) 페바로젯정2/10밀리그램, 페바로젯정4/10밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 안국약품(주)에 위탁 제조하였음.

2) 임상시험 정보

원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용요법과 피타바스타틴칼슘 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 요인설계 제 3상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 8주의 치료기와 12주의 연장기로 구성되었습니다. 대상자는 피타바스타틴칼슘 2mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군1), 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군(시험군2), 피타바스타틴칼슘 2mg 단독투여군(대조군1), 피타바스타틴칼슘 4mg 단독투여군(대조군2)에 1:1:1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였습니다. 1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였습니다(<표4>참조).

<표4>. 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)

LDL-C 변화율(%)	피타바스타틴칼슘 2mg 단독투여군 (N=65)	피타바스타틴칼슘 2mg 및 에제티미브 10mg 병용투여군 (N=64)	피타바스타틴칼슘 4mg 단독투여군 (N=64)	피타바스타틴칼슘 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
변화율 중간값 (최소, 최대)	-38.32 (-69.93, -9.43)	-52.31 (-67.66, 12.75)	-43.06 (-68.94, -20.33)	-58.48 (-75.71, 2.44)
p-value	-	<0.0001 [1]	-	<0.0001 [1]
[1] 투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank sum test 결과				
변화율(LS Mean±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 [2]	-	<0.0001 [2]
[2] 투여군 간 비교를 위한 Mixed Effect Model Repeated Measure with REML, unstructured variance covariance matrix (투여군, 층화요인(NCEP ATP III guideline에 따른 그룹), 시점(각 방문), 투여군과 시점간 교호작용 베이스라인 LDL-C)				

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

3) 독성시험 정보

각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같습니다.

○ 피타바스타틴

(1) 개의 경구 투여시험(3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간)에서 백내장의 발현이 나타났습니다. 또한, 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았습니다.

○ 에제티미브

(1) 발암성 : 랫트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr} 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20 배)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성 시험을 실시하였습니다. 마우스를 대상으로 최대용량 500mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24hr} 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 150 배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104 주간의 발암성시험도 실시하였습니다. 약물을 투여한 랫트 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았습니다.
(2) 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli 에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았습니다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았습니다. 또한 마우스의 체내 소핵시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았습니다.
(3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫트를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC_{0-24h} 에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7 배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았습니다.

저장방법 차광기밀용기, 실온(1-30℃)보관 **포장단위** 30 정/병

※ 이약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 만약 구입 당시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.
※ 본 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 www.boryung.co.kr 또는 소비자상담실에서 확인할 수 있습니다.
※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.
※ 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의 및 보고하여 주시고, 동일 기관(14-3330/1644-6223)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.
※ 사용(유효)기한이 경과한 제품은 사용하지 마시기 바랍니다.

소비자상담실 수신자부담전화 : 080-708-8088 첨부문서 작성일자 : 2023년 5월 25일

BORYUNG

제조의뢰 및 판매자 : (주)보령 경기도 안산시 단원구 능안로 107, 109
제조자 : 안국약품(주) 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 40