

엘제로젯정2/10_{mg}, 4/10_{mg}
[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

엘제로젯정2/10_{mg}, 4/10_{mg}
[피타바스타틴칼슘, 에제티미브]

[원료 약품 및 그 분량] 이약 1정 중

·엘제로젯정2/10mg(피타바스타틴칼슘, 에제티미브)
유효성분 : 피타바스타틴칼슘(별규)..... 2mg
에제티미브(별규)..... 10mg
첨가제(동용유극성분) : 우당수화물(소, 우유), 기타첨가제 : 미결정셀룰로스, 친강간산칼슘, 크로스비든, 히드록시프로필셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이브판(03862323)
·엘제로젯정4/10mg(피타바스타틴칼슘, 에제티미브)
유효성분 : 피타바스타틴칼슘(별규)..... 4mg
에제티미브(별규)..... 10mg
첨가제(동용유극성분) : 우당수화물(소, 우유), 첨가제(타르색소) : 적색40호, 청색6호, 황색203호, 기타첨가제 : 미결정 셀룰로스, 친강간산칼슘, 크로스비든, 히드록시프로필셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이브판(03844003)

[성상] 2/10_{mg} : 노란색의 타원형 필름코팅정
4/10_{mg} : 분홍색의 타원형 필름코팅정

[효능·효과]

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형지방 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤 (total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백질(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 콜레스테롤을 하사식을 지속적으로 해야 합니다.

이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 관상동맥 질환의 병용에 따라 조절되어야 합니다.

이 약은 초하중량으로 1일 1회 2/10mg 이 권장됩니다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4/10mg 까지 중량을 늘 수 있습니다. LDL-콜레스테롤치, 트리 콜로 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 병량을 적절히 조절합니다.

피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복부의 편린함을 위하여 이 약제제의 주성분 함량에 동일한 복용량으로 정형할 수 있습니다.
간장애 환자에 대한 연구 : 간장애 환자의 경우, 피타바스타틴칼슘의 초하중량으로 1 일 1 밀리그램이 권장되므로, 이 약 피타바스타틴칼슘(에제티미브) 복용량을 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않습니다. 최대 투여량은 1일 2/10mg 으로 합니다.

중증간 장애에 환자의 경우 이 약 피타바스타틴칼슘(에제티미브) 복용량 투여가 권장되지 않습니다.

중간 장애에 환자의 경우 이 약 피타바스타틴칼슘(에제티미브) 복용량을 투여하지 않습니다.

[사용상주의사항]

1. 다음 환자에게 투여하지 마십시오

- 이 약의 구성성분에 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자
- 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아이노노이(호스수치)의 지속적 상승이 있는 환자(4. 일반적 주의 참조)
- 중증의 간장애 또는 담도쇄색이 있는 환자 및 담즙을 배출 환자
- 사이클로스포린을 투여중인 환자
- 근육병증 환자
- 일부 부속은 임신의 가능성이 있는 부인 및 수유부
- 소아사용경험이 없습니다.
- 이 약은 위장을 침투하고 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 환자에게 신중히 투여하십시오

- 중증 또는 중증중 간장애 또는 병력이 있는 환자 (피타바스타틴은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있습니다. / 중증중의 간기능 장애에 환자에서는 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브의 투여가 권장되지 않습니다.)
- 알코올 과다섭취 환자
- 신기능에 관한 임상검사결과 이상이 확인된 환자의 경우 피타바스타틴의 약물, 겔캡슐, 비캡슐제형(타블렛 등), 니코틴등과 병용투여시 혈당공통증 및 아예 수반되는 급격한 신기능 약화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피타바스타틴의 약물과 병용투여는 피하는 것이 바람직합니다.
- 피타바스타틴에 약물, 겔캡슐제형, 비캡슐제형(타블렛 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (혈당공통증증이 나타날 수 있습니다.)
- 간장애 또는 그 병력이 있는 환자(타는 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 간장애 환자에서 혈당공통증의 발현이 늦게 나타날 수 있으며, 혈당공통증으로 인하여 급격한 신기능약화가 나타날 수 있습니다.)
- 간상신기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장애 병력이 있는 환자
- 고령자

3. 이상반응

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 우호성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 269명을 대상으로 실시한 24주간 무작위배정 이중눈가림, 활성대조군, 요인배제 제3상 임상시험에서 평가되었습니다. 이 시험은 8 주간의 치료기와 12 주간의 연장기로 구성되었습니다.

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

<표 1> 이 약의 3상 임상시험에서 8 주간의 치료기간 동안 확인된 약물이상반응				
신체기관별 이상반응	피타바스타틴 단독투여군 (N=133)		피타바스타틴 및 에제티미브 병용 투여군(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%)
고장	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 후 영향				
무력증	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
홍부 불편감	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.49%)
피로	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.45%)	0 (0%)
근골격 및 혈관 조직 장애				
근통증	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 귀로 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, 흉막 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(접촉 피부염 1건, 두드러기 1건) 2건, 임상검사실(알라닌 아미노 전이 효소 증가 1건, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 1건) 2건, 각종 신경계(어지러움 1건, 감각저하 1건) 2건, 각종 위장관 장애(변비) 1건, 전신 장애 및 투여 후 영향(변비, 건조증) 1건으로 확인되었습니다.

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

○ 피타바스타틴에서 수집된 정보

1) 성인

임상시험에서, 886명 중 197명(22.2%)에서 이상반응이 나타났습니다. 자타라중상 이상반응은 50명(5.6%)이며, 주된 중상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었습니다. 임상검사치와 관련된 이상반응은 16명(1.8%)이며 주요한 것은 γ-GT 상승, 혈장 크레아티닌(크레아티닌) CPK) 수치상승, 혈장 ALT(GPT) 상승, 혈장 AST(GOT) 상승 등이었습니다(다른 순서). 일부의 사용성상조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002명 중 1,210

명(6.0%)에서 이상반응이 인정되었습니다.

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

2) 소아

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

- 혈당공통증(빈도불명) : 근육통, 무력감, CPK 수치상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈당공통증이 나타나고, 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 중증의 신경증이 나타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 혈당공통증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었습니다.
- 근육병증(Myopathy, 빈도불명) : 근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육압통 및 현저한 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 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.
- 혈소판 감소(빈도불명) : 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈전감사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 관상동맥 : 드물게 두드러기가 나타나고 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고 흉부, 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 간장 : 드물게 발리루빈 상승, 클로레스테라제 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 한다.
- 정신신경계 : 드물게 경직감, 졸음, 불면이 나타나며, 때때로 두통, 두근거림, 경직감, 마비, 어지러움이 나타날 수 있습니다.
- 소화기계 : 드물게 구갈, 소화불량, 복통, 부속팽만감, 변비, 구내염, 구두, 식욕부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위출재간, 설사가 나타날 수 있습니다.
- 혈액계 : 드물게 혈소판감소, 과립구감소, 백혈구감소, 호산구증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 콘스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있습니다.
- 신장 : 드물게 빈뇨, BUN상승, 혈장크레아티닌 상승이 나타날 수 있습니다.
- 내분비계 : 드물게 알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬(ACTH) 상승, 코르티솔(Cortisol) 상승이 나타나며 때때로 테스토스테론 저하가 일어날 수 있습니다.
- 근육 : 드물게 근경련, 미오글로빈 상승이 나타나며 때때로 CPK상승, 근육통, 무력감이 나타날 수 있습니다.

- 혈당공통증의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중지합니다.
- 기타 : 드물게 두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(flash vision), 난청, 노점형, 노산성 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 착색이 나타나며, 때때로 권태감, 항핵항체의 양성화가 일어날 수 있습니다. 또는 노출 수 있으나 필요가 보고된 바 있습니다.

- 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
 - 신경계장애 : 수면장애(불면 및 약물 포함), 기억상실, 우울
 - 호흡기장애 : 특이 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 폐외원인 사례
 - 비소식식기 : 성적 기능이상
 - 내분비계 : 당뇨병, 빈뇨는 위험인자 존재여부에 따라 다릅니다. (공복혈당 5.6-6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방 수치 상승, 고혈압)
 - 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 과다성 근육병증

3) 국내 시판 조차결과

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

- 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), 자색상 변화 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 : 열감부종, 부종, 팔부종, 과민성
 - 신경계 : 두통, 어지러움, 피부부종
 - 장신계 : 불면, 수면장애, 식욕상실
 - 순환계 : 혈압상승, 가슴불편감
 - 근골격계 : 근육통
 - 위장관계 : 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
 - 간담도계 : γ-GT 증가
 - 피부 및 부속기관 : 가려움증, 두드러기
 - 요계 : 혈중크레아티닌 증가, BUN 증가

- 예상하지 못한 이상반응의 발현율은 0.74%(42 명/5,659 명, 46 건)로 있었고, 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 0.07%(4 명/5,659 명, 4 건), 피부자민 및 가슴불편감 각각 0.02%(1 명/5,659 명, 1 건)이었습니다.

- 신장에 환자에서 이상반응 발현율은 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 자색상변화(6.37%(20 명/314 명, 20 건)로 높게 관찰되었습니다.

- 사후 후 조사 기간 동안 보고된 자발보고에서 혈당공통증이 1명에서 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 이상반응은 <표 2>에 나타내었습니다.

<표 2> 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었던 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		
가침	2.1	2.3
* <표 2>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 미노-전이효소 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 보고되었던 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				
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	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 4건의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함합니다.				
** 스타틴계 약물은 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량				

3) 페노-피브레이트와의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질질환 환자 625명, 1년까지 혼합형 이상지질질환 환자 576명을 대상으로 실시하였습니다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되었습니다. 혈청 아미노산(아미노산)의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적인 발현율 95%) C1은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피brate의 단독투여군에서 4.5%(19, 8.8), 에페타미브와 페노피brate의 병용투여군에서 2.7%(12, 5.4)였습니다. 담낭질환의 발현율은 페노피brate의 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에페타미브와 페노피brate의 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였습니다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아티노스파키네제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었습니다.

4) 에페타미브의 단독투여군(n=169), 에페타미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에페타미브와 페노피brate의 병용투여군(n=185)에서의 약물과 관련된 부작용에 보고된 이상반응은 다음과 같습니다. (>1/100, <1/10).

-에페타미브 단독투여군: 두통, 복통, 설사

-에페타미브와 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 목통, 복통, 변비, 설사, 고열, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통

-에페타미브와 페노피brate의 병용투여군: 복통

5) 시험 후 이상반응

다음의 이상반응은 인과관계 평가와 관계없이 시험 후 보고되었습니다.

-아니필락시스: 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티노스파키네제치의 상승, 근육병증/병문근증에(4, 일반적 주의항 참조), 이 아미노산(아미노산) 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 헤르페스, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 남남염

6) 국내 시험 후 조사결과

국내에서 재심을 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시험 후 조사결과, 유효사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었습니다. 흔하게 발현한(1.0% 이상) 유효사례는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었습니다. 에페타미브와 인과관계를 배제할 수 있는 유효사례인 약물유반응 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었습니다. ALT 증가 및 AST 증가가 각각 0.28%(10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 상사(가) 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)순으로 나타났다. 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 유효사례들을 기관별로 분류하면 다음과 같습니다.

-전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 근육통, 정신적 부종

-신경계: 두통, 근육 병상신경통증, 말림

-소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 헛배림, 트림, 지방장애, 위산도 역류성 질환, 혀질한

-신장장애: 두드러기, 울혈성 심부전, 심근허약, 부종

-호흡기계: 기침, 가래, 콧물

-근골격계: 사지통, 관절통

-대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증

-혈액계: 빈혈, 백반증

-피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증

-감염: 상기도 감염

-눈: 결막 충혈

-비뇨기계: 신부전(신장병)

-간담도계: 간기능이상

-임상감사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈당상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, T-간기능감사상

4. 일반적 주의

1) 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에서 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 양의 음식을 고평가해야 합니다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(표지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용되고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 합니다.

이 약 투여할 앞서 이상지질증의 다른 이차적 원인(예를 들면, 갑상선 기능저하증, 폐쇄성 기도질환, 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 감소에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함하여 합니다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L) 이상인 경우에는 초산성분자로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 합니다. 공상 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24 시간 이내에 지질을 측정해야 합니다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시에 LDL 저치치료를 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 생활양식 - 흡연 등 합병증 심화증의 위험인자에 대한 경각심을 고지합니다.

4) 투여중 혈당지수를 정기적으로 감시하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 합니다.

5) 근육병증/병문근증

(1) 근육병증/병문근증에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자(2, 다음 환자에는 신중히 투여하십시오(항 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 크레아티노스파키네제치를 측정하여 상승히 투여해야 합니다. 이러한 환자들에서 치료의 유효성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장됩니다.

(2) 페타미브의 투여량의 증가에 따라 병문근증 위험성과 관련된 유효반응이 발현될 수 있으므로 4 밀리그램까지 증량할 경우 CK 상승, 미오글로빈뇨, 근육통 및 탈락당 등과 같은 병문근증 위험증상에 주의해야 합니다.

(3) 면역매개성 과민성 근육병증: 스타틴 사용과 관련된 자기면역 근육병증인 면역매개성 과민성 근육병증이 보고되었습니다. 면역매개성 과민성 근육병증은 근육이 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이외에도 그 증상이 지속됩니다. 또한 근육 병증에서 유의한 증상을 동반하지 않는 과민성 근육병증을 보이며 면역매제 투여 시 증상이 개선됩니다.

(4) 다른 HMG-CoA 환원효소억제제의 투여가 드물게 근육 약화와 관련이 있다는 보고가 있으므로 근육의 이상증후군은 시험 후 주의성이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직합니다.

(5) 에페타미브는 CYP 450 효소 억제증과 인과관계가 관찰되어 보고되었습니다. 병문근증에 발현한 대부분의 환자는 에페타미브 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 복용하고 있습니다. 에페타미브의 단독 투여 및 병문근증에의 위험성을 증가시켰다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 병문근증에 매우 드물게 보고되었습니다. 에페타미브의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 피로, 근육약의 증상이 나타나면 즉시 의사와에 알리도록 지도합니다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에페타미브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 합니다. 상기 근육증상과 함께 크레아티노스파키네제치가 정상 상한치의 10 배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있습니다.

6) 간 효소

(1) 아미노산(아미노산)가 상승할 수 있으므로 투여전 투여중 정기적 검사를 실시해야 합니다. 정기검사는 투여 시작일로부터 12 주 이내에 1회 이상, 그 이후에는 37(세)개월에 1 회 등으로 실시한다. 혈청 아미노산(아미노산)가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 정기검사를 실시하여 자주 실시해야 한다.

(2) 에페타미브를 단독투여 임상시험에서 혈청 아미노산(아미노산) 수치 지속적인 상승(정상상한치(ULN)의 3 배 이상) 발현율이 에페타미브군(0.5%)과 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었습니다. 에페타미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노산(아미노산) 수치의 지속적인 상승(정상상한치(ULN)의 3 배 이상)이 에페타미브와 HMG-CoA 환원효소억제제를 병용투여한 환자의 1.5%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었습니다. 이러한 아미노산(아미노산) 수치 상승은 일반적으로 아무런 징상을 보이지 않았고 슬개관절염과 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 가시적으로 회복되었습니다.

7) 간질환: 폐질환: 알부민 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 정기 투여시 간질환 폐질환과 같은 아연적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호르몬과, 비정상적인 기증 및 일반적인 건강의 악화로 인해, 체중감소 및 영양이 포함될 수 있습니다. 환자가 간질환 폐질환으로의 발전의 의상을 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여 한다.

8) 담낭: 스타틴계 약물이 담낭 담낭 발생 위험을 상승시 는 몇몇 환자들에서 적절한 담낭조절을 요하는 과활동을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과라는 이러한 위험성을 상하하므로 스타틴 치료 중단이 사유가 될 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(복발성 5.6-6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지질수치 상승, 고혈압)들은 진로지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 합니다.

5. 상호작용

이 약의 주성분인 페타미브와 에페타미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않습니다. 다른 약물들과 페타미브(스타틴/에페타미브 복합제)의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 페타미브와 에페타미브 개개 약물에 대한 연구는 아래과 같이 수행되었습니다.

○ 페타미브스타틴

페타미브스타틴은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않습니다(CYP2C9에 의해 약간 대사됩니다.).

1) 사이클로스포린에 의해 페타미브스타틴의 혈중 농도가 상승(C_{max} 6.6 배, AUC 4.6 배)하여 급격한 신기능인해를 수반하는 병문근증증 등등 중대한 이상반응이 발현하기 사유로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안됩니다.

2) 신기능에 관한 임상시험에 이상이 있는 환자에서는 피노피brate계 약물에, 페타미브스타틴 등등 병용투여시 급격한 신기능인해를 수반하는 병문근증증에 나타나기 사유로 병용투여는 피하는 것이 바람직합니다. 치료상 부족하다는 판단하여 병용투여하였을 경우 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능인해를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.

3) 피노피brate계 약물에, 겐피로브린, 페타미브스타틴 등등 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능인해를 수반하는 병문근증증에 보고되기 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능인해를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.

4) 니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 인해를 수반하는 병문근증증에 나타나기 사유으로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능인해를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.

5) 콜레스타티린과 병용에 의해 페타미브스타틴의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하될 가능성이 있기 때문에 콜레스타티린의 투여 후 충분한 간격을 두고 약을 투여하는 것이 바람직합니다.

6) 에리스로신과 병용투여시 급격한 신기능 인해를 수반하는 병문근증증에 나타나 수 있습니다. 자각 증상(근육통, 무력감) 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 인해를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.

7) 리람피라와 병용시 페타미브스타틴의 C_{max} 가 2.0 배, AUC 가 13 배로 상승했다는 보고가 있습니다.

8) 페타미브스타틴과 푸스틴산의 상호작용 연구는 수행된 바 없습니다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시험 후 사용 경험에서 스타틴과 푸스틴산의 병용증을 때 병문근증증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있습니다. 따라서 페타미브스타틴과 푸스틴산의 병용은 권장되지 않습니다. 가능하다면 페타미브스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가하다면 단면한 모니터링을 해야 합니다.

○ 에페타미브

1) 콜레스타티린: 에페타미브와 콜레스타티린 병용투여시 총 에페타미브의 평균 AUC 가 55% 감소하였습니다. 이러한 상호작용을 의하여 콜레스타티린과 에페타미브의 병용투여는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소할 수 있습니다.

2) 피노피brate계 약물: 임상시험에서 에페타미브와 페노피brate의 병용투여에 대한 안전성-유효성을 평가하였습니다. 에페타미브와 다른 피노피brate계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았습니다. 피노피brate계 약물은 단독으로 콜레스테롤 배설을 증가시켜 약성을 유발할 수 있습니다. 에페타미브는 개를 대상으로 한 전임상시험(사람을 대상으로 한 임상시험)을 실시하였을 때, 이러한 정상 결과와 사람과의 관련성은 동일하지 있지 않았던, 에페타미브와 피노피brate계 약물(페노피brate는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않습니다.

(1) 겐피로브린: 약동학 시험에서 에페타미브와 겐피로브린 병용투여로 총 에페타미브 농도가 약 17 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다. 관련된 임상시험은 아직 실시되지.

(2) 페타미브스타틴: 에페타미브와 페노피brate의 병용 투여할 환자에서 담석증이 악화되던 담낭을 검사하여 여러 다른 질환까지 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에페타미브와 페노피brate의 병용투여로 총 에페타미브 농도가 약 15 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다.

3) HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물): 에페타미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플리바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았습니다.

4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에페타미브 병용투여 시 주의하여야 한다.

에페타미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 정중의 상승 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어는 > 50mL/min)을 가진 신장기능 환자 투여에게 안정한 용량의 사이클로스포린(일 2 회 75-150mg)과 에페타미브를 병용투여하였을 때 건강한 과체중군(n=17)과 비교하여 총 에페타미브의 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 기능을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어는 =13.2mL/min/1.73 m) 1 명에서 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에페타미브 노출량이

12 배 증가하였습니다. 12 명의 건강한 자환자를 대상으로 한 2 주 치료 시험에서, 8 일 동안 에페타미브 20mg 을 1 일 1 회 투여하고 7 일째에 사이클로스포린 100mg 을 단독 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC 는 사이클로스포린 100mg 을 단독으로 단독 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였습니다(범위 10% 감소-51% 증가).

5) 용량효과: 에페타미브와 오페린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루리디온 병용투여 시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 합니다. 12 명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 오페린과 에페타미브(일 10mg)의 병용투여에 의해 오페린의 생체이용(bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시험 후에 에페타미브와 오페린 또는 플루리디온을 병용 투여한 환자들에게서 INR 이 증가하였다는 보고가 있었습니다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었습니다.

6. 일반 및 수용부에 대한 투여

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

○ 페타미브스타틴

1) 페타미브스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소억제제는 태아발달에 필수적인 콜레스테롤의 생성성을 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 대태에 대한 전체적 위험을 고려합니다.

2) 수유부의 부인에는 투여하지 않습니다.

○ 에페타미브

1) 에페타미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없습니다.

2) 기관확장기의 컷트 및 투기를 대상으로 한 장구 배: 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자사지 효과가 관찰되지 않았습니다. 에페타미브 1000mg/kg/day(총 에페타미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때) 1 일 10mg 으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10 배를 투여한 컷트에서 일반적이지 태자 골격이상(늑골 추가형성, 경추 증식부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었습니다. 에페타미브 1000mg/kg/day(총 에페타미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때) 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 150 배를 투여한 컷트에서 골격 추가형성이 관찰되었습니다. 임신한 컷트 및 태아에게 복복투여하였을 때 에페타미브는 태반을 통과하였습니다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate는 일반 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있습니다. 에페타미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate의 제품설명서를 참조합니다.

4) 기관확장기의 컷트 및 투기를 대상으로 에페타미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 번복투여시험에서는 에페타미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 낮았습니다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 병상성 이상이 나타났습니다.

5) 동물실험(컷트)에서 에페타미브는 유증으로 번비되었습니다. 컷트 대상으로 한 시험에서 수유 중인 새끼의 총 에페타미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 2회 혈액에 이르렀습니다. 에페타미브의 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았습니다.

7. 소아에 대한 투여

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

8. 고정자에 대한 투여

고정자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다. 일반적으 고정자에서는 생리가능이 저하되어 있기 때문에, 이상반응이 나타나는 경우에는 강박하는 등 주의하여야 합니다. (중증근용증이 나타나기 쉽다는 보고가 있습니다.)

9. 신장애에 대한 투여

중증의 신장애 환자, 혈청성 간질환 또는 그 아미노산(아미노산) 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에는 이 약을 투여하지 않습니다(1, 다음 환자에는 투여하지 마십시오(1, 4. 일반적 주의 참조)).

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않습니다. 신장애에 대한 병력은 항문근증에 발병의 위험인자가 될 수 있습니다. 이런 환자들은 골격근 효과에 대한 면밀한 모니터링이 필요할 수 있습니다(4. 일반적 주의 참조).

11. 과량투여시의 대처

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

○ 에페타미브

1) 에페타미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었습니다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었습니다. 과량투여시에는 일반적 대증요법 및 지지요법을 실시합니다.

2) 임상시험에서 1 일 50mg 의 에페타미브를 15 명, 건강한 피험자에게 14 일까지 투여하였을 때 또는 1 일 40mg 의 에페타미브를 18 명의 완활성 이상지질질환 환자에게 56 일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 아이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

13. 전담약을 위한 정보

1) 약동학적 정보

(1) 페타미브스타틴혈중 4mg 및 에페타미브 10mg 병용투여와 페타미브스타틴혈중 4mg(에페타미브10mg 단독투여)의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 페타미브와 에페타미브(total)의 농도를 측정할 결과, 비교 평가 항목인 AUC₀₋₂₄ 및 C_{max} 의 2 회변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8 에서 1.25 이내로서 페타미브스타틴혈중 4mg(에페타미브 10mg 단독투여)와 개별 성분 병용투여시의 생체학적 동등성이 입증되었습니다.

(2) 페타미브스타틴혈중 및 에페타미브 병용투여 시 안전성과 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 48 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험(에서 페타미브스타틴은 단독투여 대조 병용투여시 AUC₀₋₂₄ 및 C_{max} 의 2 회변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8 에서 1.25 이내였고 총 에페타미브는 단독투여 대비 병용 투여 후와 경미하게 증가하는 경향을 보였으나, 두 성분의 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미없는 차이를 보이지 않았습니다.

주: 이 약은 한국약품시험 제법조성2710일리그램 제법조성4710일리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제재방법으로 전공정을 한국약품(주)에 위탁 제재하였음.

2) 임상시험 정보

원활성 고콜레스테롤혈증 환자에서 페타미브스타틴혈중 및 에페타미브 병용요법과 페타미브스타틴혈중 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관 무작위배정, 이중눈가림, 할당대조, 요인설계 제 3 상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 8주와 제2회와 12주의 연장기로 구성되었습니다. 대상자는 페타미브스타틴혈중 2mg 및 에페타미브 10mg 병용투여군(시험군), 페타미브스타틴혈중 4mg 및 에페타미브 10mg 병용투여군(시험군), 페타미브스타틴혈중 2mg 단독투여군(대조군), 페타미브스타틴혈중 4mg 단독투여군(대조군)에 1:1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였습니다. 이 효소성 평가변수는 배스(스트레스) 대조 8주 시험의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였습니다(〈표4〉참조).

〈표4〉. 배스(스트레스) 대조 8주 시험의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)				
LDL-C 변화율(%)	페타미브스타틴혈중 2mg 단독투여군 (N=65)	페타미브스타틴혈중 2mg 및 에페타미브 10mg 병용투여군 (N=64)	페타미브스타틴혈중 4mg 단독투여군 (N=64)	페타미브스타틴혈중 4mg 및 에페타미브 10mg 병용투여군 (N=63)
변화율(MeantSD)	-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 (-66.36, 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 MeantSE)	-37.89±1.80	-49.06±1.83	-42.71±1.53	-56.64±1.52
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference±SE)	-	-11.77±2.46 (-16.04, -6.30)	-	-14.43±2.00 (-18.40, -10.46)
[95% 신뢰구간]	-	-	-	-
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, 중화요인(NCEP ATP III guideline에 따른 그룹), 시험기간(방문), 투여군과 시험간 교차작용 배스(스트레스)인 LDL-C)				

8주 간의 치료기 원로 후 NCEP ATP III guideline에 위험군 분류에 따라 목표 LDL-C 수치에 도달하여 안정적으로 연장 연구의 의의를 투여가 가능한 것으로 확인된 대상자에 한해 12주 간의 연장연구를 실시하였습니다. 대상자 중 페타미브스타틴혈중 단독투여군은 페타미브스타틴혈중 용량에 따라 이에 상응하는 페타미브스타틴혈중 및 에페타미브 병용투여군으로 전환하였으며, 기존 병용투여군은 동일하게 투여되었습니다.

3) 독성시험 정보

각 단일제에 대한 독성시험 정보는 다음과 같습니다.

○ 페타미브스타틴

(1) 개: 경구 투여시(3mg/kg/일) 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간에서 백혈구의 발현이 나타났습니다. 또한, 다른 동물(원숭, 원숭이)에서는 나타나지 않았습니다.

○ 에페타미브

(1) 발양성: 컷트를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최최용량 1500mg/kg/day, 500mg/kg/day(총 에페타미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때) 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20 배까지 에페타미브를 경구투여한 104 주간의 발양성 시험을 실시하였습니다. 마우스를 대상으로 최최용량 500mg/kg/day(총 에페타미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때) 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 150 배 이상까지 에페타미브를 경구투여한 104 주간의 발양성 시험도 실시하였습니다. 약물을 투여한 컷트 및 마우스에서의 중증 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았습니다.

(2) 배양시험: Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli 에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 배양시험이 관찰되지 않았습니다. 시험 발초종에 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았습니다. 또한 마우스의 체내 소화식험에서도 유전독성은 관찰되지 않았습니다.

(3) 생식독성: 암컷 및 수컷 컷트를 대상으로 최최용량 1000mg/kg/day(총 에페타미브의 AUC_{0-24h}에 근거하였을 때) 1 일 10mg 으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7 배까지 에페타미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았습니다.

저장방법	차량기밀용기, 실온(1~30℃)보관	포장단위	30 경/병
※ 약물을 사용하여 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.			
※ 만약 구입 당시 사용(유효기간)이 경과하였거나 변형, 변색 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하드립니다. 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 따라 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.			
※ 본 첨부서류 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 www.boryung.co.kr 또는 소비자상담실에 확인하실 수 있습니다.			
※ 사용(유효)에 실패 및 기타 자해한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.			
※ 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국약물관련인원콜센터(1644-6223)으로 문의 및 보고하여 주시고, 동통 기전(14-3330)1644-6223)에 의약품 부작용 패치구제 신청을 하실 수 있습니다.			
※ 사용(유효)이 경과한 제품은 사용하지 마시기 바랍니다.			
소비자상담실 수신자부담전화 : 080-708-8088		첨부서류 작성일자 : 2023년 5월 25일	