

전문의약품

분류번호 : 218 동맥경화증제

피타릭 캡슐

(피타바스타틴캡슐, 페노피브릭산) PITARIC Cap. (Pitavastatin calcium, Fenofibric acid)

【원료약품 및 그 분량】1캡슐(662.8밀리그램) 중

■유효성분：페노피브릭산(별규) 110mg
피타바스타틴캡슐수화물(LP) 2,205mg
(피타바스타틴캡슐으로서 2mg)

■첨가제(타르색소)：청색4호, 황색4호
■첨가제(동물유래성분)：유당수화물(소, 우유), 젤라틴(소, 우나파)
■기타 첨가제：라우릴황산나트륨, 메글루민, 메타크산일루민산마그네슘, 미결정셀룰로스, 산하 마그네슘, 산화철Ⅲ, 스테아르산나그네슘, 오파드라이Ⅱ(현색(86F18422), 오파드라이Ⅱ 흰색(86G68914), 저지환도이드록시프로필셀룰로스, 전분콜리클산나트륨, 코코넛, 콜로이드성이산화규소, 크로스카로멜로스나트륨, 텔크, 폴리메틸렌글리콜 6000, 하이드록시프로필셀룰로스, 히프록셀로스오타라이트

【성상】

흰색의 원형원통코팅경과 흰색의 장방형 장용성 필름코팅정을 함유하고 있는 상부 담녹색, 하부 흰색의 경질캡슐제이다.

【효능·효과】

관상동맥심장질환(CHD) 고위험이 있는 성인 환자에서 피타바스타틴 2mg 단일치로 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조정되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료

【용법·용량】

이 약을 투여하기 전에 크레이티닌키나제(CK) 수치를 측정해야 한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고지로 사용될 수 있다. 격렬한 운동, 술 또는 CK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않는다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약 투여 후 처음 12개월간은 3개월마다 CK 수치의 정기적인 모니터링을 실시할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 스타틴 용량을 증가하는 환자에서 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정해진 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근육 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 한다. 또한 이러한 경우에는 CK 수치를 측정해야 하며 CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 증상의 증중 여부와 임상적 불만증이 조래되었는지를 고려하여 결정해야 한다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않는다.

이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(ASLT, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 투여를 가용여야하며 AST 또는 SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

조절되지 않는 제 2형 당뇨병환자, 갑상선기능저하증, 신증후군, 이성단백혈증, 폐색성간질환, 알코올 중독 등과 같은 고지혈증의 이차적 요인을 이 약 투여 전에 적절히 치료해야 한다. 환자는 치료를 시작하기 전에 표준콜레스테롤 저하식을 해야하며 치료 중에도 이를 지속하여야 한다.

관상동맥으로 서 1일 1회 1캡슐을 식사와 무관하게 복용한다.
치료에 대한 반응으로 혈청 지질수치(총 콜레스테롤(TC), LDL-C, 트리글리세라이드(TG))를 관찰해 야 한다.

이 약은 기존 단일제 병용투여와 비교시 생물학적동등성이 확인되지 않았으므로 피타바스타틴과 페노피브릭산제를 병용투여 하는 환자에서 이 약을 단독으로 처방하지 않는다.

신장에 환자: 이 약은 추정사구체여과율이 60mL/min/1.73㎡ 미만인 중등증 신장 중증의 신장애 환자에게는 투여하지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 피브레이트 및 스타틴계 약물과 같은 지질저하제 복용 시, 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 혈중근용해증과 같은 드문 경우를 포함하여 근육계 독성이 보고되었다. 스타틴계 및 피브레이트와 약물에 의한 근육병증의 위험은 각 주성분의 용량 및 피브레이트계 약물의 특성과 관련이 있다. 혈중근용해증은 골격근의 급성 및 만성적인 상태로 치료기간 동안 언제든지 나타날 수 있고 다량의 근육이 파괴됨으로써 알 수 있는데, 이는 미오글로빈노증을 초래하는 CK 수치기 보통 정상상한치의 30 또는 40배 증가하는 것과 관련이 있다. 또한 이러한 근육독성의 위험성은 피브레이트계 약물 및 스타틴계 약물을 함께 복용하였을 때 증가한다. 따라서 이 약 치료 시작 전에 유익성과 더불어 치료적 위험성을 면밀히 평가해야 하며 근육 독성과 관련된 어떠한 증상이라도 나타날 경우에 환자를 모니터링 해야 한다.
통증, 압통, 근육 약화, 또는 근경련과 같이 설명할 수 없는 근육 증후를 나타내는 모든 환자에서 반드시 근병증을 고려해야 하며 이러한 경우 CK 수치를 반드시 측정해야 한다.
혈중근용해증에 취약한 환자들에 대해서는 투여를 가용해야 한다. 아래와 같은 인자를 가진 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 CK 수치를 측정하여야 한다.
• 65세 이상의 고령자
• 여성
• 신장애
• 조절되지 않는 갑상선기능저하증
• 저알부민혈증
• 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
• 스타틴계 또는 피브레이트계 약물로 인한 근육독성의 병력이 있는 경우
• 알코올 중독

2) 이 약을 다른 피브레이트, 스타틴, 니아신 또는 다른 특정 제제(6. 상호작용 참고)와 함께 병용하는 경우, 근육독성 위험이 증가할 수 있다. 니아신(니코틴산) 또는 니아신을 함유하는 의약품의 지질조절 용량≥ 1g/일과 이 약의 병용요법을 고려하는 경우, 잠재적인 신장 및 위험성을 주의 깊게 평가해야한다. 특히 치료 초기 수개월간 그리고 용량 증량 시 환자들의 근육통, 입통 또는 근육 약화의 징후와 증상을 면밀히 관찰해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
2) 피브레이트 또는 케토르코펜으로 치료를 받는 동안 광알레르기 또는 광독성반응을 경험한 환자
3) 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 미아노전효소 수치의 지속적 상승이 있는 환자
4) 담낭질환이 있는 환자
5) 중증의 고트르글리세라이드혈증으로 인한 급성 췌장염을 제외한 만성 또는 급성 췌장염 환자
6) 중증도 ~ 중증의 신장애 환자 (추정사구체여과율 < 60mL/min/1.73㎡)
7) 피브레이트계, 스타틴계, 사이클로스포린과의 병용투여
8) 만 18세 미만의 소아
9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
10) 담관간장질환 환자
11) 근병증 환자, 스타틴 또는 피브레이트계 약물로 혈중근용해증 또는 근병증의 병력이 있는 환자, 이전의 스타틴계혈 약물 치료 중 CK 수치가 정상상한치의 5배 이상 증가한 환자
12) 간질성폐질환
13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 근육병증/혈중근용해증에 취약한 환자(1. 경고, 5. 일반적 주의 참조)
2) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
3) 알코올 과다섭취 환자
4) 중증의 신장애 환자(추정사구체여과율 60~89mL/min/1.73㎡) 또는 그 병력이 있는 환자
5) 당뇨병
6) 저알부민혈증(신증후군) 환자
7) 담석의 병력이 있는 환자
8) 혈액응고조절지제를 투여중인 환자
9) 갑상선기능저하증 환자
10) 고령자
11) 정맥혈관색전증의 병력이 있는 환자

FIELD 연구에서, 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7% vs 페노피브레이트 투여군 1.1%; p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%/48명/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.4%/67명/4895명; p=0.074)가 보고되었다. 정맥혈전증의 발생 위험성의 증가는 증가된 호모시스테인의 농도, 혈전에 대한 위험 인자와 다른 치료되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러므로 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의 하도록 한다.

12) 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증 환자(예는 중증 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

4. 이상반응

피타바스타틴캡슐/페노피브레이트에 대한 안전성은 복합형 이상지질혈증 환자 343명을 대상으로 한 피타바스타틴캡슐 대조 임상시험에서 평가되었다.

이 임상시험은 8주간의 치료기와 16주의 연장기로 구성되어 있으며, 16주의 연장기 투여는 8주간의 치료기를 완료하고 LDL-C 및 non-HDL-C 수치가 심혈관계 질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 216명을 대상으로 실시되었다.

1) 8주간의 치료기 동안 수집된 이상반응

이 기간 중 흔하게 보고된 이상반응은 비단독염(1.5%), 상기도감염(1.2%)이었다. 피타바스타틴캡슐/페노피브레이트와 관련된 이상반응은 ALT 증가 2건, AST 증가 2건, GGT 증가 1건, 간 기능검사이상 1건, 임신도 역류질환 1건, 오심 1건, 두통 1건이며 모두 경증으로 나타났다.

(표1) 8주 치료기간 동안 1% 이상 보고된 이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴캡슐/페노피브레이트 2/160 mg 투여군 (N=172)	피타바스타틴캡슐 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비단독염		4	5 (1.5%)
상기도감염	2	2	4 (1.2%)

2) 16주간 연장연구 동안 수집된 이상반응
이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비단독염(2.8%), 아지러움(1.9%), CPK 증가(1.9%), 고혈압(1.9%), 만성위염(1.4%), 미란성위염(1.4%) 이었으며 나머지 이상반응 발생률은 모두 1% 미만이었다.

3. 특정 이상반응

치료기에서 CPK 항목의 경우 피타바스타틴캡슐/페노피브레이트 투여군은 평균적으로 35,66±116.02 IU/L만큼, 피타바스타틴캡슐 단일 투여군은 11,07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 피타바스타틴캡슐/페노피브레이트 투여군은 평균 4,54±17.93 IU/L만큼, 피타바스타틴캡슐 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.

4) 고정용량 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보
피타바스타틴캡슐 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있다. 발생빈도는 피타바스타틴과 페노피브레이트 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

(표2) 피타바스타틴캡슐 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관	이상반응 (페노피브레이트)	이상반응 (피타바스타틴캡슐)	빈도
	헤모글로빈 감소 백혈구 수 감소		드물게
혈액 및 림프관 장애		혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 콜레스테롤 이상성 변화	드물게
면역계 장애	과민증 두통		드물게 흔하지 않게
정신 및 신경계 장애		경각감, 졸음, 불면	드물게
		두통, 두중감, 경직성, 마비, 어지러움	매우 드물게
혈관계 장애	혈전색전증(폐색전증, 심부정맥혈전증)**		흔하지 않게
호흡기계, 흉부 및 종격동 장애	간질성 폐질환		알 수 없음
	위장관계 증식(복통, 오심, 구토, 설사, 팽만)		흔하게
	췌장염*		흔하지 않게
위장관계 장애		구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염	드물게
		구역, 위궤양과, 설사	매우 드물게
	트랜스아미나제 증가		드물게
	담석증		흔하지 않게
간담도계 장애	황달, 담석증의 합병증(담낭염, 담관염, 담석성통 등)		알 수 없음
		빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 상승	드물게
내분비계 장애		ALT 상승, ALT 상승, γ-GT 상승, ALP 상승, LDH 상승	매우 드물게
		알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신과립구 호르몬 (ACTH) 상승, 코티솔 상승	드물게
		테스토스테론 저하	매우 드물게
	중증 피부 반응(단양 홍반, 스티븐스-존스 증후군, 독성 표피 괴사증 등)		알 수 없음
피부 및 피하조직장애	피부 과민증(발진, 가려움증, 두드러기)		흔하지 않게
	탈모증		드물게
	광과민증		드물게
	근육약화 (근육통, 근육 열, 근경련 및 약화)		흔하지 않게
	신부전을 동반하거나 동반하지 않는 혈중근용해증		드물게
근골격계 및 결합조직장애		혈중근용해증****	알 수 없음
		근육병증	알 수 없음
		근경련, 미오글로빈 상승	드물게
		CPK상승, 근육통, 무력감	매우 드물게
		빈로, BUN 상승, 혈청크레아티닌 상승	드물게
	성기능계 및 유허장애	성기능 장애	흔하지 않게
검사	혈중 호모시스테인 수치 증가***		매우 흔하게
	혈뇨 증가		드물게
		두근거림, 피로감, 피부부종, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 경시증, 난청, 노점혈, 노신지 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미카아산, 착색노	
		관태간, 항핵항체의 양성	매우 드물게
		탈모	알 수 없음
		발진, 가려움증	매우 드물게
		홍반	알 수 없음
		혈관부종	

해정염

* 제 2형 당뇨병 환자 9795명을 대상으로 실시한 무작위배정, 위약 대조 임상시험인 FIELD 연구에서 위약군보다 페노피브레이트군에서 췌장염 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였다 (0.5% vs 0.8%; P=0.03).

혈전색전증

** FIELD 연구에서 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7%/32/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.1%/53/4895명; p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%/48

명/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.4% (67명/4895명); p=0.074)가 보고되었다.

혈중 호모시스테인 수치 증가

*** FIELD 연구에서 페노피브레이트를 투여한 환자의 혈중 호모시스테인 수치가 평균 6.5 μmol/L 상승하였고 이는 페노피브레이트 중단 후에 회복되었다.

혈중근용해증

**** 피타바스타틴캡슐을 포함하여 스타틴 계열 약물의 사용에 따라 나타나는 혈중근용해증으

로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.

다음의 이상반응은 일부 스타틴계 약물에서 보고된 것들이다.

- 신장기능계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계 : 특히 장기간투여시 간질성 폐질환과 같은 폐외적인 사례
- 비호성상기개 : 성적 기능이상
- 내분비계 : 당뇨병; 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 괴사성 근육병증
- 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증의 유발 또는 약화가 보고되었다.

피타바스타틴캡슐의 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재상사를 위해 6년 동안 5,659명의 환자를 대상으로 실시한 사용안전조사결과와 유해사례의 발생률은 인과관계와 상관없이 4.14%/234명/5,659명, 3.5건/100 보고되었다.

① 피타바스타틴캡슐과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발생률은 2.19%(24명/5,659명, 17건/100, ALT증가 0.76%/43명/5,659명, 43건), 저세포소 빈혈 0.44%(25명/5,659명, 25건), AST증가 0.42%/24명/5,659명, 24건), CPK증가 0.16%/9명/5,659명, 9건), 근육통 0.12%/47명/5,659명, 7건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물유해반응을 신세기관별로 구분하면 다음과 같다.
- 전신: 알콜부중, 부종, 피부부종, 두드러기
- 신경계: 두통, 어지러움, 피부자림
- 정신계: 불면, 수면장애, 식욕상실
- 순환계: 혈압상승, 가슴불안감
- 근골격계: 무력증
- 위장관계: 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
- 간담도계: γ-GT증가
- 대사 및 영양: LDH증가, ALP증가
- 피부 및 부속기관: 가려움증, 두드러기
- 혈액: 혈소판감소증
- 요로계: 혈중크레아티닌증가, BUN증가
② 예상하지 못한 유해사례의 발생률은 0.74%/42명/5,659명, 46건/100 이었고, 이 중 피타바스타틴캡슐과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 혈압상승 0.07%/4명/5,659명, 4건), 피부자림 및 가슴불안감 각각 0.02%/1명/5,659명, 1건)이었다.
③ 신장애 환자에서 유해사례 발생률이 14.01%/44명/314명, 62건/100로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이는 중 피타바스타틴캡슐과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.83% (34명/314명, 45건)이었고 저세포소성빈혈이 6.37%/20명/314명, 20건/100 높게 관찰되었다.
④ 시판 후 조사 시점으로부터 보고된 자발보고에서 혈중근용해증이 1명에서 보고되었다.

5. 일반적 주의
1) 여러 천 미지 시점요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 혈전 등 허혈성 심장병에 대한 위험인자 검강 투도 총괄되 고려한다.
2) 투여 중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고 3개월 이내에 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중단한다.
3) 수술이 계획된 경우에는 며칠 전부터 이 약을 일시적으로 중단해야 한다. 주요한 임상적 또는 수술적 상황에 비례한 경우에는 이 약을 일시적으로 중단해야 한다.
4) 신장애
피타바스타틴 또는 페노피브레이트를 투여받은 일부 환자에서 트랜스아미나제 수치 증가가 보고되었다. 이들 대부분은 경증으로 교정치료 및 관련조치 없이 회복되었다. 이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제의 수치를 모니터링 해야 하며 투여 첫해에는 매 3개월마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 투여를 가용하여야 하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT와 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.
간염을 나타내는 증상(예, 황달, 가려움증)이 나타나고 실험실적 검사로 진단이 확정되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
이 약은 과도한 알코올 복용 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

5) 혈액염

피노피브레이트를 투여하는 환자들에서 췌장염이 보고되었다. 이는 중증의 고트르글리세라이드 혈중 환자에서의 치료 실패, 췌장 효소가 증가한 환자 또는 담관 색소를 동반하는 담도 결석 또는 담즙 침전물 형성으로 인한 이차적 현상으로 나타날 수 있다.

6) 신장애

이 약은 중증도 ~ 중증의 신장애 환자에게 투여 금기이다.
이 약을 추정사구체여과율 60~89 mL/min/1.73㎡ 인 경증의 신장애 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

페노피브레이트 단독투여 또는 스타틴과 병용투여한 환자들에서 혈중 크레아티닌의 가역적 상승이 보고되었다. 이 약을 장기적으로 투여하는 환자의 경우 혈중 크레아티닌 농도가 상승할 수 있으므로 지속적으로 이에 대해 모니터링 하도록 한다.
크레아티닌 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 크레아티닌 측정은 이 약 투여 시작 후 처음 3개월간 실시하고 그 이후에는 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.

7) 간질성 폐질환
피타바스타틴 및 피브레이트계 약물 투여 시, 특히 장기간 투여하는 경우에 간질성 폐질환이 발생할 수 있다. 그 중상으로는 호흡곤란, 객담을 동반하지 않는 마른기침 및 일반적인 건강악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 만약 환자에서 간질성 폐질환으로의 진행이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

8) 당뇨

혈당을 상승시키는 약물은 스타틴투여와도 불구하고 환자들을 당뇨 치료가 적절하더라도 인슐린을 유발할 수 있다. 그러나 스타틴으로 인한 혈당계 위험의 감소가 이러한 위험을 상쇄한 것으로 보인다. 이 약은 스타틴 투여를 중단할 이유가 될 수 없다. 당뇨에 대한 위험요인(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI > 30kg/m², 트리글리제라이드의 상승, 고혈압)이 있는 환자들은 치료지침에 따라 임상적으로 그와 생화학적으로 모니터링 해야한다.

9) 혈액혈전증의 발생

FIELD 연구에서, 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7% vs 페노피브레이트 투여군 1.1%; p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%/48명/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.4% (67명/4895명); p=0.074)가 보고되었다. 정맥혈전증의 발생 위험성의 증가는 증가된 호모시스테인의 농도, 혈전에 대한 위험 인자와 다른 치료되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러므로 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 한다.

10) 담석증

페노피브레이트는 담즙 노로 콜레스테롤 분비를 증가시킬 수 있으며, 이는 담석증을 유발시킬 수 있다. 만약 담석증이 의심된다면, 담낭 시술(gallbladder studies)으로 확인한 후, 담석이 발견되면 이 약 투여를 중단해야 한다.

페노피브레이트는 온전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는다. 그러나 피타바스타틴 시판 후 경험에 따르면 때때로 어지럼증이 보고되었다. 따라서 이 약을 투여중인 환자는 온전 및 기계 조작 시 어지럼증이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.

12) 면역매개성 괴사성 근육병증
스타틴제제를 복용 중이거나 중단한 환자에서 면역매개성 괴사성 근육병증이 매우 드물게 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 임상적 특징으로 지시적인 근위근 약화와 혈청 크레아티닌키나제(CK)의 증가를 나타내며, 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다.
③ 급성 과민증 : 아나필락시스 및 혈관부종이 페노피브레이트 국외 시판후 조사에서 보고되었다. 일부 사례에서, 과민반응이 생명을 위협하였으도 응급치료를 필요하였다. 환자에게 급성 과민증의 증상이나 부종이 나타나 할 경우 즉각 진찰을 받고 이 약의 투여를 중단한다.
지연성 과민증 : 페노피브레이트 투여 후 수일~수주 후 DRESS 증후군을 포함한 중증 피부부종(SCARI) 국외 시판후 조사에서 보고되었다. DRESS 사례는 피부반응(예, 발적 피부염) 및 호산구증가증, 발열, 전신성 장기 침범(systemic organ involvement)(신장, 간, 호흡기의 조함)과 관련되었다. SCARI의 의심될 경우 이 약을 투여를 중단하여야 하며 적절한 치료와 고려되어야 한다.
12) 드물게 신장계 약물이 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약을 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

6. 사용법

1) 피타바스타틴과 페노피브레이트 간의 상호작용
피타바스타틴 2mg과 페노피브레이트 160mg을 간헐한 지점에서 투여하여 실시한 약물상호작용시험 결과, 페노피브레이트 존재 하에서 피타바스타틴의 Cmax, ss는 약 1.3배로 증가하였다.

2) 피타바스타틴의 상호작용

① 사이클로스포린

피타바스타틴은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않는다. (CYP2C9에 의해 약간 대사된다.) 사이클로스포린에 의해 피타바스타틴의 혈중 농도가 상승 (Cmax(6.6배, AUC 4.6배)되어 급격한 신기능약화를 수반하는 혈중근용해증 등의 중대한 이상반응이 발현하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.

② 피브레이트계 약물

피브레이트계 약물 (예, 겐미피로질, 페지피브레이트 등)과 병용투여 시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능약화를 수반하는 혈중근용해증이 보고되고 있으므로 병용투여 시 주의해야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 각기능의 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

③ 니코틴산

니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈중근용해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수

치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

④ 콜레스타린

콜레스타린과 병용에 의해 피타바스타틴의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스타린의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

⑤ 에리스로마시신

에리스로마시신과 병용투여시 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈중근용해증이 나타날 수 있다. 자각 증상(근육통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 약화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

⑥ 리람피신과 병용시 피타바스타틴의 Cmax가 2.0배, AUC가 1.3배로 상승했다는 보고가 있다.

3) 페노피브레이트의 상호작용

① HMG-CoA 환원효소억제제

피브린산 유도체와 HMG-CoA 환원효소억제제와의 병용 사용은 혈중근용해증, 현저하게 상승된 크레아티닌키나제(CK) 레벨 및 급성 신부전의 높은 원인이 되는 미오글로빈노를 갖는 수많은 사례가 보고되었으며 HMG-CoA 환원효소억제제(로바스타틴 등)와 병용투여시 혈중근용해증의 가능성이 증가할 수 있으므로 주의하고 가능하면 병용투여를 피하는 것이 바람직하다.

② 장 구혈증고지자제

쿠마린 계열 혈액응고지자체제를 증가시켜 프로트롬빈시간/INR을 연장시키므로 페노피브레이트와 장구 혈액응고지자체제를 병용하는 경우 주의를 해야 한다. 혈액응고지자체제의 용량을 줄일 혈액병증을 방지하는데 요구되는 프로트롬빈시간/INR을 유지할 수 있도록 감량해야 한다. 프로트롬빈시간/INR이 안정화 될 때까지 빈번한 프로트롬빈시간/INR 측정이 권장된다.

③ 심포노보소계 약물간작용

심포노보소계 (예, 글리벡클라미드, 글리메페리드) 와 병용시 저혈당성(은맥), 강한 공격감, 심혈항진 등이 나타났다는 보고가 있으며, 병용하는 경우 혈당치, 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 투여한다.

④ 요산치로제