CMG제약

전문의약품

피펜정

피타바스타틴, 페노피브레이트

[원료약품 및 분량] 1정 중

· 유효성분 : 페노피브레이트(별규) ····· 160mg
피타바스타틴칼슘(별규) ····· 2mg

· 첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)

· 기타 첨가제 : D-만니톨, 크로스포비돈, 포비돈, 라우릴황산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 메글루민, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796)

[성상]
흰색의 장방형 필름코팅정

[효능·효과]
관상동맥심질환(CHD) 고위험이 있는 성인환자에서 피타바스타틴 2mg 단일치료 요법시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료

[용법·용량]
이 약을 투여하기 전에 크레아틴키나아제(CK) 수치를 측정해야 한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있다. 격렬한 운동 후 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 증량하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 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 중증 여부와 일상의 불편함이 초래되었는지를 고려하여 결정해야 한다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않는다.
이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(AST, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST 또는 SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.
이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월 마다 크레아티닌 청소율을 측정하여 체계적으로 평가할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 크레아티닌 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
조절되지 않는 제 2형 당뇨환자, 갑상선기능저하증, 신증후군, 이상단백혈증, 폐쇄성간질환, 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.
권장용량으로서 1일 1회 1정을 식사 직후 복용한다.
치료에 대한 반응으로 혈청 지질수치(총 콜레스테롤(TC), LDL-C, 트리글리세라이드(TG))를 관찰해야 한다.
이 약은 기존 단일제 병용투여와 비교시 생물학적동등성이 확립되지 않았으므로 피타바스타틴과 페노피브레이트를 병용투여 하는 환자에서 이 약으로 전환하지 않는다.
신장애 환자 : 이 약은 추정사구체여과율이 60 mL/min/1.73m² 미만인 중등증 내지 중증의 신장애 환자에게는 투여하지 않는다.

[사용상의주의사항]

1. 경고
1) 피브레이트계 및 스타틴계 약물과 같은 지질저하제 복용 시, 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해증과 같은 드문 경우를 포함하여 근골격계 독성이 보고되었다. 스타틴계 및 피브레이트계 약물에 의한 근육병증의 위험은 각 주성분의 용량 및 피브레이트계 약물의 특성과 관련이 있다. 횡문근융해증은 골격근의 급성의 치명적인 상태로 치료기간 동안 언제든지 나타날 수 있고 다량의 근육이 파괴됨으로써 알 수 있는데, 이는 미오글로빈뇨증을 초래하는 CK 수치가 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 징후를 나타내는 모든 환자에서 반드시 근병증을 고려해야 하며 이러한 경우에 CK 수치를 반드시 측정해야 한다.
횡문근융해증에 취약한 환자들에 대해서는 주의를 기울여야 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. 니아신니코틴산 또는 니아신을 함유하는 의약품의 지질조절 용량(≥ 1g/일)과 이 약의 병용요법을 고려하는 경우, 잠재적인 유익성 및 위험성을 주의 깊게 평가해야 한다. 특히 치료 초기 수개월간 그리고 용량 증량 시 환자들의 근육통증, 압통 또는 근력 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) 피브레이트계 또는 케토프로펜으로 치료를 받는 동안 광알레르기 또는 광독성반응을 경험 한 환자
3) 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 아미노전이효소 수치의 지속적 상승이 있는 환자
4) 담낭질환이 있는 환자
5) 중증의 고트리글리세라이드혈증으로 인한 급성 췌장염을 제외한 만성 또는 급성 췌장염 환자
6) 중등도~중증의 신장애 환자(추정사구체여과율 〈 60mL/min/1.73m²)
7) 피브레이트계, 스타틴계, 사이클로스포린과의 병용투여
8) 만 18세 미만의 소아
9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
10) 담관간경화증 환자
11) 근병증 환자, 스타틴 또는 피브레이트계 약물로 횡문근융해증 또는 근병증의 병력이 있는 환자, 이전의 스타틴계열 약물 치료 중 CK 수치가 정상상한치의 5배 이상 증가한 환자
12) 간질성 폐질환자
13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 근육병증/횡문근융해증에 취약한 환자(1. 경고, 5. 일반적 주의 참조)
2) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
3) 알코올 과다섭취 환자
4) 경증의 신장애 환자(추정사구체여과율 60~89mL/min/1.73m²) 또는 그 병력이 있는 환자
5) 당뇨환자
6) 저알부민혈증(신증후군) 환자
7) 담석의 병력이 있는 환자
8) 혈액응고저지제를 투여중인 환자
9) 갑상선기능저하증 환자
10) 고령자
11) 정맥혈전색전증의 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 정의되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러므로 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 한다.
12) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

4. 이상반응
피타바스타틴칼슘/페노피브레이트에 대한 안전성은 복합형 이상지질혈증 환자 343명을 대상으로 한 피타바스타틴칼슘 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 비인두염(1.5%), 상기도감염(1.2%)이었다. 피타바스타틴칼슘/페노피브레이트와 관련된 이상반응은 ALT 증가 2건, AST 증가 2건, GGT 증가 1건, 간기능검사이상 1건, 위식도 역류질환 1건, 오심 1건, 두통 1건이며 모두 경증으로 나타났다.
〈표1〉 8주 치료기간 동안 1% 이상 보고된 이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴칼슘/페노피브레이트 2/160mg 투여군 (N=172)	피타바스타틴칼슘 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5 (1.5 %)
상기도 감염	2	2	4 (1.2%)

2) 16주간 연장연구 동안 수집된 이상반응
이 기간 중 가장 흔하게 보고된 이상반응은 비인두염(2.8%), 어지러움(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 피타바스타틴칼슘/페노피브레이트 투여군은 평균적으로 35.66±116.02 IU/L만큼, 피타바스타틴칼슘 단일 투여군은 11.07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 피타바스타틴칼슘/페노피브레이트 투여군은 평균 4.54±17.93 IU/L만큼, 피타바스타틴칼슘 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.
4) 고정용량 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보
피타바스타틴칼슘 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〉 피타바스타틴칼슘 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관	이상반응 (페노피브레이트)	이상반응 (피타바스타틴칼슘)	빈도
혈액 및 림프계 장애	혜모글로빈 감소 백혈구수 감소		드물게
		혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 쿰스시험 양성화	드물게
		빈혈	매우 드물게
면역계 장애	과민증		드물게
정신 및 신경계 장애	두통		흔하지 않게
	피로 및 어지러움		드물게
		경직감, 졸음, 불면	드물게
		두통, 두중감, 경직감, 마비, 어지러움	매우 드물게
혈관계 장애	혈전색전증 (폐색전증, 심부정맥혈전증)**		흔하지 않게
호흡기계, 흉부 및 종격동 장애	간질성 폐질환		알 수 없음
위장관계 장애	위장관계 증상 (복통, 오심, 구토, 설사, 팽만)		흔하게
	췌장염*		흔하지 않게
		구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염	드물게
		구역, 위불쾌감, 설사	매우 드물게
간담도계 장애	트랜스아미나제 증가		흔하게
	담석증		흔하지 않게
	황달, 담석증의 합병증 (담낭염, 담관염, 담석산통 등)		알 수 없음
		빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 상승	드물게
		AST 상승, ALT 상승, γ -GT 상승, ALP 상승, LDH 상승	매우 드물게
내분비계 장애		알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬(ACTH) 상승, 코르티솔 상승	드물게
		테스토스테론 저하	매우 드물게
피부 및 피하조직장애	중증 피부 반응 (다형 홍반, 스티븐스-존스 증후군, 독성 표피 괴사용해)		알 수 없음
	피부 과민증 (발진, 가려움증, 두드러기)		흔하지 않게
	탈모증		드물게
	광과민증		드물게
근골격계 및 결합조직장애	근육장애 (근육통, 근육염, 근경련 및 약화)		흔하지 않게
	신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해증		드물게
		횡문근융해증****	알 수 없음
		근육병증	알 수 없음
		근경련, 미오글로빈 상승	드물게
		CPK 상승, 근육통, 무력감	매우 드물게
신장 및 요로계 장애		빈뇨, BUN 상승, 혈청크레아티닌 상승	드물게
생식기계 및 유방장애	성기능 장애		흔하지 않게
검사	혈중 호모시스테인 수치 증가***		매우 흔하게
	혈뇨 증가		드물게
기타		두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증, 난청, 뇨잠혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 착색뇨	드물게
		권태감, 항핵항체의 양성화	매우 드물게
		탈모	알 수 없음
과민증		두드러기	드물게
		발진, 가려움증	매우 드물게
		홍반	알 수 없음
		혈관부종	

췌장염
* 제 2형 당뇨 환자 9795명을 대상으로 실시한 무작위배정, 위약 대조 임상시험인 FIELD 연구에서 위약군보다 페노피브레이트군에서 췌장염 발생이 통계적으로 유의하게 증가하였다(0.5% vs 0.8%; P=0.031).

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%(48명/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.

횡문근융해증
**** 피타바스타틴칼슘을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 횡문근융해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.
다음의 이상반응은 일부 스타틴계 약물에서 보고된 것들이다.
– 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 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI〉30 kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
– 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 괴사성 근육병증
– 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다.

피타바스타틴칼슘의 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위해 6년 동안 5,659명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%(234명/5,659명, 315건)로 보고되었다.
① 피타바스타틴칼슘과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.19%(124명/5,659명, 171건)로, ALT증가 0.76%(43명/5,659명, 43건), 저색소성 빈혈 0.44%(25명/5,659명, 25건), AST증가 0.42%(24명/5,659명, 24건), CPK증가 0.16%(9명/5,659명, 9건), 근육통 0.12%(7명/5,659명, 7건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물유해반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.
– 전신: 얼굴부종, 부종, 탈부종, 과민성
– 신경계: 두통, 어지러움, 피부저림
– 정신계: 불면, 수면장애, 식욕상실
– 순환계: 혈압상승, 가슴불편감
– 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 발현율은 0.74%(42명/5,659명, 46건)이었고, 이 중 피타바스타틴칼슘과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 혈압상승 0.07%(4명/5,659명, 4건), 피부저림 및 가슴불편감 각각 0.02%(1명/5,659명, 1건)이었다.
③ 신장애 환자에서 유해사례 발현율이 14.01%(44명/314명, 62건)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 피타바스타틴칼슘과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.83%(34명/314명, 45건)이었고 저색소성빈혈이 6.37%(20명/314명, 20건)로 높게 관찰되었다.
④ 시판 후 조사 기간동안 보고된 자발보고에서 횡문근융해증이 1명에서 보고되었다.

5. 일반적 주의
1) 투여 전 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심장병에 대한 위험인자 경감 등도 충분히 고려한다.
2) 투여 중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고 3개월 이내에 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.
3) 수술이 계획된 경우에는 며칠 전부터 이 약을 일시적으로 중단해야 한다. 주요한 임상적 또는 수술적 상황이 발생한 경우에도 이 약을 일시적으로 중단해야 한다.
4) 간장애
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 3개월 마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야 하며, AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 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) 췌장염
페노피브레이트를 투여하는 환자들에서 췌장염이 보고되었다. 이는 중증의 고트리글리세라이드 혈증 환자에서의 치료 실패, 췌장 효소가 증가한 환자 또는 담관 폐쇄을 동반하는 담도 결석 또는 담즙 침전물 형성으로 인한 이차적 현상으로 나타날 수 있다.
6) 신장애
이 약은 중등도~중증의 신장애 환자에게 투여 금기이다.
이 약을 추정사구체여과율 60~89mL/min/1.73m² 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
일부 스타틴계 및 피브레이트계 약물 투여 시 특히 장기간 투여하는 경우에 간질성 폐질환이 보고되었다. 그 증상으로는 호흡곤란, 객담을 동반하지 않는 마른기침 및 일반적인 건강악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 만약 환자에게 간질성 폐질환으로의 진행이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
8) 당뇨
혈당을 상승시키는 약물인 스타틴류와 당뇨 고위험군 환자들은 당뇨 치료가 적절하더라도 고혈당을 유발할 수 있다. 그러나 스타틴으로 인한 혈관계 위험의 감소가 이러한 위험을 상회하므로 이는 스타틴 투여를 중단할 이유가 될 수 없다. 당뇨에 대한 위험요인(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI 〉 30kg/m², 트리글리세이드의 상승, 고혈압)이 있는 환자들은 치료지침에 따라 임상적으로 그리고 생화학적으로 모니터링 해야한다.
9) 정맥혈전색전증
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