

페바로젯정 1/10밀리그램

피타바스타틴, 에제티미브

32085BD17

전문의약품

페바로젯정 1/10밀리그램

피타바스타틴, 에제티미브

[원약물 및 그 분량] 1정 중

- 유효성분：피타바스타틴칼슘 (별규)..... 10 mg에제티미브 (별규)..... 10.0 mg
- 동물유래성분：유당수화물의 우유에서 유래)
- 기타 첨가제：미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오크드라이한색(03828796), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 침강탄산칼슘, 카르나우바닌, 크로스보탄, 히프록셀로오스

[상징]

흰색 또는 거의 흰색의 타원형 필름코팅정

[효능효과]

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형지질 가축형 및 비가축형) 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 투여한다.

[용법용량]

성인

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.

이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하사를 지속적으로 해야 한다.

이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 경장도는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.

이 약은 초화용량으로 1일 1회 1/10 ~ 2/10mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4/10mg까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치 치료 목표 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 조절한다.

피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 정성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. 간장에 환자에 대한 투여：간장에 환자의 경우, 피타바스타틴칼슘의 초화용량으로 1일 1밀리그램이 권장되므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 초화용량으로 1/10mg이 권장된다. 최대 투여량은 1일 2/10mg으로 한다.

중증증 간장애 환자의 경우 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 투여가 권장되지 않는다.

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

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 구성성분에 과민성이 있거나, 그 병력이 있는 환자
- 활동성 간질환 환자 또는 혈당이 밝혀지지 않은 당뇨병(식이조소수치의 지속적 상승이 있는 환자)4. 일반적 주의(중증)
 - 중증의 간장애 또는 담도폐쇄가 있는 환자 및 담즙돌 환자
 - 사이클로스포린을 투여중인 환자
 - 근육병증 환자
 - 임부 또는 임신의 가능성이 있는 부인 및 수유부
 - 소아(신용검임이 없다.)
 - 이 약을 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 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 경증 또는 중증증 간장애 또는 병력이 있는 환자 (피타바스타틴은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. / 중증증의 간기능 장애 한 자료는 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브의 투여가 권장되지 않는다.)
- 알코올 과다섭취 환자
- 신기능에 관한 임상감사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피브레이트계 약물(예, 펜피브로질, 베지피브레이트 등), 니코틴산과 병용투여시 혈몽근용해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직하다.
- 피브레이트계 약물(예, 겐피브로질, 베지피브레이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (혈몽근용해증이 나타나기 쉽다.)
- 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애 환자에서 혈몽근용해증의 발현이 늦게 나타날 수 있으며, 혈몽근 용해증으로 인하여 급격한 신기능악화가 나타날 수 있다.)
- 간상신기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 간장애 병력이 있는 환자
- 고령자
- 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증 환자같은 종류 또는 다른 종류의 스티렌계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

3. 이상반응

1) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 1/10mg

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 153명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 이 시험은 8주간의 치료기간과 8주간의 투여기로 구성되었다.

(1) 8주간의 투여기간 동안 수집된 전체 이상사례

8주간의 투여기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 153명에서 보고된 이상사례 발생률은 9.80%(15/153명, 25건)이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 1.3%(2/153명, 2건)였다. 해당 기간 수집된 전체 이상사례를 MedRA SOC에 따라 분류하여 기재하였다.

<표 1> 이 약의 3상 임상시험에서 8주간의 투여기간 동안 확인된 약물이상반응

신체기관별 이상반응(SOC/PT)	피타바스타틴 단독투여군(N=76)	피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군(N=77)
	1mg	1/10mg
	N (%)	N (%)
각종 증 장애		
혈관 신생성 연령-관련 혈반 병성	0(0.00)	1(1.30)
각종 신경계 장애		
어지러움	1(1.32)	1(1.30)
체위성 어지러움	0(0.00)	1(1.30)
두통	1(1.32)	0(0.00)
각종 심장 장애		
관상 동맥 협착		0(0.00)
각종 위장관 장애	1(1.32)	
복통	0(0.00)	1(1.30)
위염	1(1.32)	0(0.00)
구역	1(1.32)	0(0.00)
각종 정신 장애		
불면	1(1.32)	0(0.00)
감염 및 기생충 감염		
비만/두염	1(1.32)	0(0.00)
비염	1(1.32)	0(0.00)
근골격 및 결합 조직 장애		
관절통	1(1.32)	0(0.00)
손상, 증독 및 사슬 합병증		
타박상	1(1.32)	0(0.00)
여러 물질에 대한 독성	1(1.32)	0(0.00)
임상 검사		
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	1(1.32)	1(1.30)*
알라닌 아미노 전이 효소 증가	1(1.32)*	0(0.00)
전신 장애 및 투여 부위 병태		
무력증	1(1.32)	0(0.00)
홍부 불편감	1(1.32)	0(0.00)
피부 및 피하 조직 장애		
지루성 피부염	1(1.32)	0(0.00)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		
기침	1(1.32)	1(1.30)

* 보고된 이상사례 중 연구자가 이 약과 관련 있다고 판단한 약물이상반응

2) 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 2/10mg, 4/10mg

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 269명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조제, 201설계 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 이 시험은 8주간의 치료기간과 12주간의 연장기로 구성되었다.

(1) 8주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응

8주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 269명에서 보고된 이상사례 발생률은 20.82%(56/269명, 82건)이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 6.69%(18/269명, 24건)였다. 약물이상반응 발생은 단독투여군 대비 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(p>0.00). 약물이상반응을 MedRA SOC에 따라 분류하여 <표 2>에 정리하였다.

<표 2> 이 약의 3상 임상시험에서 8주간의 치료기간 동안 확인된 약물이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴단독투여군(N=133)	피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군(N=136)
	2mg (N=66)	4mg (N=67)
	N (%)	N (%)
각종 위장관 장애		
복통	0 (0%)	0 (0%)
설사	0 (0%)	1 (1.49%)
입 건조	0 (0%)	1 (1.49%)
고창	1 (1.52%)	0 (0%)
위 식도 역류 질환	0 (0%)	0 (0%)
치통	0 (0%)	0 (0%)
임상 검사		
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	0 (0%)	0 (0%)
		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%)
홍부 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%)

* MedRA(ver. 25.0)

(2) 12주간의 연장기 동안 수집된 약물이상반응

중개 연장성 기간 동안 안전성 평가 대상자 149명에서 보고된 이상사례 발생률은 22.82%(34/149명, 47건)였다. 이 중 약물이상반응 발생률은 3.36%(5/149명, 8건)였다. 약물 및 피하 조직 장애(전측 피부염 1건, 두드러기 1건) 2건, 임상성상(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(간조증) 1건으로 확인되었다.

여래에 명시된 정보는 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시험 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 피타바스타틴에서 수집된 정보

1) 성인

임상시험에서, 88주 제 19주제(22.2%)에서 이상반응이 나타났다. 자각각증상 이상반응은 50례(5.6%)이며 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었다. 임상감사치와 관련된 이상반응은 167례(18.8%)이며 주요한 것은 γ-GT상승, 혈청 크레아티닌포스포키나제(CPK) 수치상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청AST(GOT) 상승 등이었다(일반 순신사). 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002례 중 120례(6.0%)에서 이상반응이 확인되었다.

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

2) 소아

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

(1) 혈몽근용해증(빈도분류)：근육통, 무력감, CPK 수치상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈몽근용해증이 나타나고, 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 증종의 신장애가 나타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 혈몽근용해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.

(2) 근육병증(Myopathy, 빈도분류)：근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육약동 및 현저한 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(3) 간기능장애, 혈당(0.1%, 미만), AST(GOT), ALT(GPT)의 현저한 상승 등을 수반하는 간기능 장애, 황달이 일어날 수 있으므로 장기간적인 간기능 검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.

(4) 혈소판 감소신도분류)：혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 한 조치를 취해야 한다.

(5) 과다증：드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고 흉한 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(6) 간장애：드물게 발리루빈 상승, 글리콜스테라제 상승이 일어나고, 때때로 AST(GOT)상승, ALT(GPT) 상승, γ-GT 상승, ALP 상승, LDH 상승이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

(7) 정신신경장애：드물게 경각감, 졸음, 불면이 나타나며, 때때로 두통,두중감, 경각감, 마비, 어지러움이 나타날 수 있다.

(8) 소화기계：드물게 구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위궤양과, 설사가 나타날 수 있다.

(9) 혈액장애：드물게 혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 콘스시켈(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.

(10) 신장애：드물게 말초, BUN 상승, 혈청크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.

(11) 내분비계：드물게 알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신지질자극호르몬(ACTH) 상승, 코르티솔(Cortisol) 상승이 나타나며 때때로 데스투스테론 저하가 일어날 수 있다.

(12) 근육：드물게 근경련, 미오글로빈 상승이 나타나며 때때로 CPK 상승, 근육통, 무력감이 나타날 수 있다. 혈몽근용해증의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중지한다.

(13) 기타：드물게 두근거림, 피로감, 피부증통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 경식증(kashvion), 냉한 느낌, 노점혈, 노산성 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상, 식욕노가 나타나며, 때때로 권태감, 항핵항체의 양성화가 일어날 수 있다. 빈도는 알 수 없으나 말모가 보고된 바 있다.

· 알콜 스티렌계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 신장장애：수만증(발면 및 악몽 포함), 7각상실, 우울
- 호흡기장애：특히 장기간투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 피로상신기계：장기 기능이상
- 내분비계：당뇨병, 빈도는 위험한지 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)
- 근골격계 및 결합조직 장애：면역매개성 과산성 근육병증
- 스티렌계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다.

3) 국내 시험 후 조사결과

국내에서 재상사를 위해 6년 동안 5,659 명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%(234명/5,659명, 36건)로 보고되었다.

(1) 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 2.89%(129명/5,659명, 17건)로, ALT 증가 0.76%(43명/5,659명, 43건), 자색소성 빈혈 0.44%(25명/5,659명, 25건, AST 증가 0.42%(24명/5,659명, 24건, CPK 증가 0.16%(49명/5,659명, 92건, 근육통 0.12%(7명/5,659명, 7건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물이상반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.

- 전신：얼굴부종, 부종, 팔부종, 과민성
- 신경계：두통, 어지러움, 피부자림
- 정신장애：불면, 수면장애, 식욕상실
- 순환계：혈안상승, 가슴불편감
- 근골격계：무력증
- 위장관계：복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
- 내분비계：γ-GT 증가
- 피부 및 부속기관：가려움증, 두드러기
- 혈액：혈소판감소증
- 오로계：혈중크레아티닌증가, BUN 증가

(2) 예상하지 못한 이상반응의 발현율은 0.74%(42명/5,659명, 46건)이었고, 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 혈안상승 0.07%(4명/5,659명, 42), 피부자림 및 가슴불편감 각각 0.02%(1명/5,659명, 1건)이었다.

(3) 신장애 환자에서 이상반응 발현율이 14.01%(44명/314명, 62건)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 10.83%(34명/314명, 45건)이었고 자색소성빈혈(1 6.3%(20명/314명, 20건)로 높게 관찰되었다.

(4) 시험 후 조사 기간 동안 보고된 자발보고에서 혈몽근용해증이 1명에서 보고되었다.

○ 에제티미브에서 수집된 정보

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

1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 3>에 나타내었다.

<표 3> 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
부비농염	2.8	3.6
근-골격계		
관절통	3.4	3.8
요통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3

* <표 4>에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다(표 4 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여
병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노산노지효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. 에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 4>에 나타내었다.

<표 4> 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				
총통	1.2	3.4	2.0	1.8
어지러움	1.2	2.7	1.4	1.8

피로	19	19	14	28
두통	5.4	8.0	7.3	6.3
소화기계				
복통	23	27	31	35
설사	15	34	29	28
감염				
인두염	19	31	25	23
부비동염	19	46	36	35
상기도 감염	10.8	13.0	13.6	11.8
근골격계				
관절통	23	3.8		34
요통	35	34	3.7	43
근육통	46	5.0	4.1	

* HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에테미비르 투여를 시작한 4명의 위약군도 병용투여 임상시험을 포함한다.

** 스타틴계 약물-모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

3) 페노피brate이트와의 병용투여
다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1번까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였 다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 활성 아미노-전리효소의 임상적으로 중요한 상승/상승 상한 치의 3배 이상, 지속적인 발현율(9% 미만) 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피brate이트 단독투여에서 4.5%(1.9, 8.8), 에테미비르와 페노피brate이트 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭장폐쇄의 발생률은 페노피brate이트 단독 투여군일 때 0.6%(0.0, 3.1)로, 에테미비르와 페노피brate이트 병용투여군일 때 1.7%(0.6, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아티노스포크나제(creatin phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승 한 경우는 없었다.

4) 에테미비르 단독투여군(n=169), 에테미비르와 스타틴계 약물 병용투여군(n=167) 또는 에테미비르와 페노피brate이트 병용투여군(n=165)에서 약물 과 관련도 함께 보고된 이상반응은 다음과 같다(≥1/100, <1/10).
· 에테미비르 단독투여군: 두통, 복통, 설사
· 에테미비르와 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고장, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
· 에테미비르와 페노피brate이트 병용투여군: 복통

5) 시판 후 이상반응
다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.
아나필락시스, 두드러기, 발진 및 알러 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티노스포크나제치의 상승, 근육병증/혈중근농도↑, 일반적인 추위한 찬조↓, 간 아미노-전리효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 해장증, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염, 부비강인중추신경염(사르본스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사증후군(레일리 증후군), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물반응(DRESS), 다형성 홍반을 포함 한 증후 피부 이상 반응(SCAR), 약물-유발 간 손상

6) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유효사례 비율율은 인과관계와 상관없이 127%(25/76) 및 53.6% 42/72로 보고되었다. 혼합제 발현율(1.0% 이상) 유효사례는 피로로 1.05%(3/7명)3.536명, 3/21이었다. 에테미비르와 인과관계를 배제할 수 있는 유효사례인 약물유해성을 발현율은 1.96%(49명)3.536명, 108/21이었다. AST 증가 및 AST 증가가 각각 0.28%(40명)3.536명, 10/21로 가장 많았고, 그 다음으로 설사(1.07%(49명)3.536명, 6/21), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(4명)3.536명, 5/21, 구역이 0.11%(4명)3.536명, 4/21으로 나타났다며 그 밖 에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 7개분류로 분류하면 다음과 같다.

- 전신, 피로, 가슴통증, 가슴불편, 두통, 무력증, 전신성 부종
- 신경계: 두통, 당뇨병성 신경병증, 말림
- 소화기: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위산도 역류성 질환, 혀질한
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 흉조
- 호흡기: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통
- 대사 및 영양: 당뇨병, 저칼륨증
- 혈액계: 빈혈, 비장대형
- 감염: 두드러기, 다형성 발진, 가려움증
- 간염: 상기도 감염
- 눈: 결막 충혈
- 비뇨기계: 신부전(신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈당상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

4. 일반적 주의

1) 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에서 지질조절요법을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약 물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용되고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다.

이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인(예: 알코올, 담도, 갑상선기능저하증, 패색성 간질성 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물(progestin, androgen, steroid, or corticosteroid)을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(5mmol/L 이상인 경우)에는 총콜레스테롤 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 금식 전당뇨병, 사교로 인한환 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자가 퇴원 전 혹은 퇴원시에 LDL 저치치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

2) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여 전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증증상을 확인한 후에 투여를 고려한다. 3) 투여 전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흉골 등 하혈성 질환환의 위험인자에 대한 검강 조사를 한다.

4) 투여 중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

5) 근육병증/혈중근농도

- 근육병증/혈중근농도에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자*2 다음 환자에는 신중히 투여할 것임 경증의 경우, 투여를 시작하기 전에 크레아티노스포크나제치 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자에게서 치료의 유효성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다.
- 피타바스타틴은 투여량의 증가에 따라 혈중근 용해독과 관련된 유해반응이 발현될 수 있으므로 4월리드평가시 중증할 경우 CPK 상승, 미오글로빈뇨, 근육 병증 및 탈락간 등과 같은 혈중근 용해독 전구증상에 주의해야 한다.
- 면역과제성 과민성 근육병증: 스타틴 사용과 관련된 자만역 근육병증인 면역과제성 과민성 근육병증이 보고되었다. 면역과제성 과민성 근육병증은 근 위근 약화 및 혈중 CPK 의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유익한 검증을 동반하지 않는 과민성 근육병증을 배외 면역과제제 투여 시 증상이 개선된다.
- 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근육 병과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근염의 임상적 증후나 CPK 지 상승이 있는 경우에는 투 여를 중지하는 것이 바람직하다.
- 에테미비르는 시판 후 근육병증 및 혈중근농도가 인과관계와 상관없이 보고되었다. 혈중근농도가 발생한 대부분의 환자는 에테미비르 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제스타틴계 약물을 복용하고 있다. 에테미비르의 단독 투여 및 혈중근농도의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 혈중근농도는 매우 드물게 보고되었다. 에테미비르의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 입열, 근육약화 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알려도 되도록 한다. 근육병증이 진단되어나 의심되는 경우 즉시 에테미비르와 스타틴계 약물의 투여를 중지 하여야 한다. 상기 근육증상과 함께 크레아티노스포크나제치가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있다.

6) 간 효소

1) 아미노-전리효소수치가 상승할 수 있으므로 투여전 및 투여중 간기능 검사를 실시해야 한다. 간기능검사는 투여개시일로부터 12주 이내 1회 이상, 그 이 후에는 정기(3개월에 1회) 등으로 실시한다. 혈청 아미노-전리효소수치가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능검사를 계속하여 자주 실시 해야 한다.

2) 에테미비르는 단독투여 및 에테미비르와 아미노-전리효소 수치의 지속적 상승(정상상한치(LN)의 3배 이상) 발현율이 에테미비르군(0.5%)과 위약군 (0.3%)보다 유익하게 관찰되었다. 에테미비르와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 아미노-전리 효소 수치지 지속적 상승(정상상한치(LN)의 3배 이상)이 에테미비르와 HMG-CoA 환원효소저해제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 이러한 아미노-전리효소 수치 상승의 발현율이 아무런 징후를 보이지 않고 술게증상증상과 관련 없이도 지치를 중간 한 후 혹은 지치를 계속하는 동안 가변지로 회복되었다.

7) 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생상성 기침 및 일반적이지 간질성 약해(폐로, 체중조실 및 발열과 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발진이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

8) 당뇨: 스타틴계 약물이 할혈 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 치료상 위험성 감소효과에 이러한 위험성을 상하화으로 스타틴 치료 중단은 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자중복복합당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지단백지 상승, 고혈압증은 진료치점에 따라 임상적 및 실험실상 수치 모니터링을 실시 해야 한다.

9) 드물게 스타틴계 약물이 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하기 약화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주우해서 사용해야 한다. 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되어나 약화된 경우 투여를 중단해야 한다.

5. 상호작용

이 약의 주성분인 피타바스타틴과 에테미비르 병용 투여 시 임상적으로도 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.

다른 약물들과 피타바스타틴/에테미비르 복합제제의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 피타바스타틴과 에테미비르 개개 약물에 대한 연구는 아 래와 같이 수행되었다.

○ 피타바스타틴

피타바스타틴은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않는다(CYP2C9에 의해 약한 대사된다). 시아클로스포린에 의해 피타바스타틴의 혈중 농도가 상승(C_{max} 66%, AUC 4배)하여 급격한 신기능약화를 수반하는 혈중근농증 등의 중대한 이상반응 이 발현하기 쉬우므로 시아클로스포린과 병용투여해서는 안된다.

스타틴에 대한 임상시험에서 이상성이 있는 환자에서는 피타바스타이트와 페노피brate이트 등과 병용투여시 급격한 신기능약화를 수반하는 혈중근농 증후군이 나타나기 쉬우므로 병용투여는 피하는 것이 바람직하다. 치료상 부주의하고도 판단하여 병용투여하였을 경우 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

피노피brate이트와 겜피보로질에 겜피보로질에 페노피brate이트 등과 병용투여시 신장애에 유익한 신기능의 약화를 수반하는 혈중근농증에 보고되고 있는 병용투여 시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

니로티딘과 병행시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈중근농증에 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육 통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 약화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지 하여야 한다.

콜레스테라미드와 병용에 의해 피타바스타틴의 흡수가 저하되어 혈중 농도가 저하될 가능성이 있기 때문에 콜레스테라민과의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

에리스로마이신과 병용투여시 급격한 신기능 약화를 수반하는 혈중근농증에 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 중지 하여야 한다.

7) 리페스타틴과 병행시 피타바스타틴의 C_{max}가 20배, AUC가 1.3배로 상승했다는 보고가 있다. 8) 리페스타틴과 무시단산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 정상상한치에 비한 환자에서 시판 후 사용경험에서 스타틴과 무시단산은 병용했을 때 혈중근농증을 포함하여 관련 관련 이상반응들이 보고되어 있다. 따라서 피타바스타틴과 무시단산의 병용은 권장되지 않는다. 기능저하된 피타바스 타틴의 투여를 필요적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

○ 에테미비르

1) 콜레스테라민: 에테미비르와 콜레스테라민 병용투여 시 총 에테미비르의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라민과 에 테미비르 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병영작용이 감소할 수 있다.

2) 피노피brate이트: 에테미비르와 페노피brate이트 병용투여에 대한 안전성-유효성을 평가하였다. 에테미비르와 다른 피노피rate이트 계 약 물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피노피rate이트 계 약물은 다중요법의 콜레스테롤을 배설을 증가시켜 담석성 유발할 수 있다. 에테미비르는 개를 대상으로 한 전임상시험에 담낭장폐쇄 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람의 관상순은 알려져 있지 않지만, 에테미비르와 피노피rate이트 계 약 물(페노피brate이트 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.

3) 시트로코잘: 약동학 시험에서 에테미비르와 겜피보로질 병용투여로 총 에테미비르 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.

(2) 페노피brate이트: 에테미비르와 페노피brate이트 병용 투여한 환자에서 담석증이 의심된다면, 담석을 검사해야 하며 다른 자질저하 치료를 고려해 야 한다. 약동학 시험에서 에테미비르와 페노피brate이트 병용투여로 총 에테미비르의 평균 AUC가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.

HMG-CoA 환원효소 억제제스타틴계 약물: 에테미비르와 아토르스타틴, 산바스타틴, 프바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투 여 시 임상적으로도 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.

시아클로스포린: 시아클로스포린을 투여하고 있는 환자에서 에테미비르 병용투여 시 주의하여야 한다. 에테미비르와 시아클로스포린을 병용투여하는 경 우 시아클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 검종의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 가진 신장기능 환자 8명에게 한 정한 용량의 시아클로스포린일 2회 75~150mg과 에테미비르를 병용투여하였을 때 건강한 과대조군(n=17)과 비교하여 총 에테미비르의 평균 AUC 와 C_{max}는 각각 3.4배(범위 2.3~7.6)와 3.9배(범위 3.0~4.4배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이상을 받은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어 른스<13.2mL/min/1.73m²) 1명에게 시아클로스포린 20mg 일회 약물을 투여하였을 때 총 에테미비르 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자질저를 대 상으로 한 2주까지 조사 시험에서, 9명 동안 에테미비르 20mg을 1회 투여하고 12명에는 시아클로스포린 100mg을 2회 투여하였을 때 대조군과 비교하 여 시아클로스포린의 AUC는 시아클로 포린 100mg을 2일동안 2회 투여하였을 때에 비해 평균 15% 증가하였는데(범위 10% 감소~55% 증가).

8) 혈중근: 에테미비르와 페마린, 투여량에 혈중근: 또는 플루민딘은 병용투여 시, 프로트름빈[지(International Normalized Ratio, INR)]을 적절히 모 니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상시험에서, 페마린과 에테미비르(일 10mg)의 병용투여에 의해 혈중근의 생체이용 (bioavailability)과 프로트롬빈[지]에는 유의한 영향이 없었다. 다른 후에 에테미비르와 페마린 또는 플루민딘을 병용 투여한 환자들에게서 INR이 증가 하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.

6. 일부 후 수용부에 대한 투여

이 약은 일부 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 또는 수유부에는 투여하지 않는다.

○ 피타바스타틴

1) 피타바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소저해제는 태아발육에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임 부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부위에는 투여하지 않는다. 또한 이 약 투여중 임신이 되었을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태에 대한 총체적 위

험을 고려한다.

2) 수유증의 부위에는 투여하지 않는다.

○에테미비르

1) 에테미비르를 임부에 투여한 임상 자료는 없다.

2) 기관형성기의 컷트 및 토기를 대상으로 한 경우 배- 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에테 미비르 1000mg/kg/day(총 에테미비르의 AUC_{0-∞}에 근거하였을 때 일 10mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배를 투여한 컷트에서 일반적인 태자 골격이상(능률 7주)형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에테미비르 1000mg/kg/day(총 에테미비르의 AUC_{0-∞}에 근거하였 을 때 일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배를 투여한 토기에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 컷트 및 토기에게 반복투여하였을 때 에테 미비르는 태반을 통과하였다.

3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate이트는 일부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에테미비르를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피brate이트의 제제설명장을 참조하

4) 기관형성기의 컷트 및 토기를 대상으로 에테미비르와 HMG-CoA 환원효소 억제제스타틴계 약물을 병용투여한 반복투여시험에서는 에테미비르 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여에서 보다 낮은 용량에서 생사는 이상이 나타났다.

5) 동물실험컷트에서 에테미비르는 유독으로 받아되었다. 컷트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에테미비르에 대한 노출은 모체 혈청에서 관찰 되는 값의 절반에 이르렀다. 에테미비르가 사람의 모유로 분비되는지 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 생리기능이 저하되어 있기 때문에, 이상반응이 나타난 경우에는 강령하는 등 주의하 여야 한다. (혈중근농해에 나타날기 쉽다는 보고가 있다.)

9. 간장애 환자에 대한 투여

중증의 간장애 환자, 혈청성 간질환 또는 간 아미노-전달효소 수치가 혈관범위로 지속적으 노는 환자에는 이 약을 투여하지 않는다(다). 다음 환자에는 투여하 지말 것, 4. 일반적 주의 참조).

10. 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 신장애에 대한 병력은 혈중근농해 발생의 위험인자가 될 수 있다. 이런 환자들은 골격간 효과에 대한 면밀한 모 니터링이 도움이 될 수 있다(4. 일반적 주의 참조).

11. 과량투여시의 처치

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

○ 에테미비르

- 에테미비르를 과량투여한 몇 개의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여시에는 일반 적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
- 임상시험에서 일 50mg의 에테미비르를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 일 40mg의 에테미비르를 8명의 완병성 이상지질혈 증 환자에서 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 아래의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 저하 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

13. 진단용기를 위한 정보

1) 약동학적 정보

1) 피타바스타틴칼슘 1mg 및 에테미비르 10mg 병용투여와 이 약 피타바스타틴칼슘 1mg/에테미비르 10mg) 단독투여시의 안전성과 약동학적 특성을 평가하 기 위해 건강한 성인 70명을 대상으로 실시한 제 3상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에테미비르(bio)의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목치인 AUC 및 C_{max}의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이므로 이 약 투여시와 비교 평가 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

(2) 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에테미비르 10mg 병용투여와 피타바스타틴칼슘 4mg/에테미비르 10mg) 단독투여시의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70명을 대상으로 실시한 제 3상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 피타바스타틴과 에테미비르(bio)의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목치인 AUC 및 C_{max}의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이므로 피타바스타틴칼슘 4mg/에테미비르 10mg) 단독투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.

(3) 피타바스타틴칼슘 및 에테미비르 병용 반복투여 시 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 48명을 대상으로 실시한 제 3상 임상시험에서 피타바스타틴은 단독투여 대비 병용투여시 AUC_{0-∞} 및 C_{max}의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이었고 총 에테미비르 는 단독투여 대비 병용 투여 후에 경미하게 증가하는 경향을 보였으나, 두 성분의 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미있는 차이를 보이지 않았다.

2) 임상시험 정보

피타바스타틴칼슘 및 에테미비르 병용투여 시 유효성 평가를 위해 총 2건의 3상 임상시험이 수행되었다.

(1) 피타바스타틴칼슘 및 에테미비르 1/10mg

완병성 고콜레스테롤혈증 환자에서 피타바스타틴칼슘 및 에테미비르 병용요법과 피타바스타틴칼슘 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다 기관, 무작위배정, 이중눈가림, 횡단조제 제 3상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 8주의 도입기와 8주의 투여기로 구성되어다. 대상자는 피타바스타틴칼슘 1mg 및 에테미비르 10mg 병용투여군(시험군), 피타바스타틴칼슘 1mg 단독투여군(대조군)에 1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하

다. 주요성상 평가/변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였대(<5> 참조). <표 5> 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)

LDL-C 변화율(%)	피타바스타틴칼슘 1mg 단독투여군 (N=75)	피타바스타틴칼슘 1mg 및 에테미비르 10mg 병용투여군 (N=77)
변화율(Mean±SD)	~27.25±17.06	~46.66±13.62
변화를 중간값 (최소, 최대)	~29.03 (~63.92, 25.93)	~46.22 (~77.50, ~8.46)
p-value	—	<0.0001 ¹

¹ 투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank sum test 결과

변화율(SMean±SE)	~27.24±2.14	~48.05±2.16
군 간 변화율 차이 (LS Mean Difference±SE)	—	~20.33% (~25.12, ~15.50)
p-value	—	<0.0001 ²

²투여군, 총효율(이상지질혈증 진료자료 제본 위험군 분류를 고려하여 무작위배정 시 설정된 5개의 총효율), 시험장 방문, 투여군과 시험장 교 호작용, 베이스라인 LDL-C를 고정효과(fixed effect)로 하는 MMRM

(2) 피타바스타틴칼슘 및 에테미비르 2/10mg, 4/10mg

완병성 고콜레스테롤혈증 환자에서 피타바스타틴칼슘 및 에테미비르 병용요법과 피타바스타틴칼슘 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다 기관, 무작위배정, 이중눈가림, 횡단조제 조, 요인상하게 제 3상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 8주의 치료기와 12주의 연강기로 구성되어다. 대상자는 피타바스타틴칼슘 2mg 및 에테미비르 10mg 병용투여군(시험군), 피타바스타틴칼슘 4mg 및 에테미비르 10mg 병용투여군(시험군2), 피타바스타틴칼슘 2mg 단독투여군(대조군), 피타바스타틴칼슘 4mg 단독투여군(대조군2)에 1:1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였다.

다. 주요성상 평가/변수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(% change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였대(<6> 참조).

<표 6> 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(% change, FAS)

LDL-C 변화율(%)	피타바스타틴칼슘 2mg 단독투여군 (N=65)	피타바스타틴칼슘 2mg 및 에테미비르 10mg 병용투여군 (N=64)	피타바스타틴칼슘 4mg 단독투여군 (N=64)	피타바스타틴칼슘 4mg 및 에테미비르 10mg 병용투여군 (N=63)
변화율(Mean±SD)	~37.88±11.97	~49.08±15.32	~42.00±9.72	~56.66±12.30
변화를 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 (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)	—	~11.77±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 Measures with REML, unstructured variance covariance matrix (투여군, 총효율)인(NCEP ATP II guideline에 따른 그림), 시험장 방문, 투여군과 시험장 교호작용을 베이스라인 LDL-C)