

**엘제로젯**정 1/10<sub>mg</sub>  
[ 피타바스타틴칼슘, 에제티미브 ]

34.5\*35mm

※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.  
첨부문서 작성일자 : 2026년 4월 24일

**엘제로젯**정 1/10<sub>mg</sub>  
[ 피타바스타틴칼슘, 에제티미브 ]

|                                                                                                                   |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>원료 약품 및 구분량</b> 1정 중                                                                                           |  |
| 유효성분 <span> </span> : 피타바스타틴칼슘 (별규).....1.0mg                                                                     |  |
| 에제티미브 (별규) .....10.0mg                                                                                            |  |
| 첨가제(동물유래성분) <span> </span> : 유당수화물 (소, 우유)                                                                        |  |
| 기타첨가제 <span> </span> : 미결정셀룰로오스, 스테아르산과 그네솔, 오파드라하얀색(03B28796), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 침강탄산칼슘, 카르나우바남, 크로스포비돈, 히프로멜로오스 |  |
| <b>성상</b> 흰색 또는 거의 흰색의 타원형 필름코팅정                                                                                  |  |
| <b>효능·효과</b>                                                                                                      |  |

**원발성 고콜레스테롤혈증**  
원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가축형 및 비가축형) 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 사이요법의 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 효과는 환자의 LDL-콜레스테롤의 가차지, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 합니다.  
이 약은 8주요량으로 1일 1회 1/10-2/10mg이 권장됩니다. LDL-콜레스테롤치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4/10mg 까지 증량할 수 있습니다. LDL-콜레스테를치, 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 초하용량으로 1 일 1 밀리그램이 권장되므로, 이 약(피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 초하용량으로 1/10mg이 권장됩니다. 최대 투여량은 1일 2/10mg 으로 한다.  
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**

- 다음 환자에는 투여하지 마십시오**  
1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자  
2) 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 야마노츠호시수치의 지속적인 상승이 있는 환자(4, 알반적 주의 참조)  
3) 중증의 간장애 또는 담도폐색이 있는 환자 및 담즙을け 환자  
4) 사이클로스포린을 투여중인 환자  
5) 근육병증 환자  
6) 임부 또는 임신의 가능성이 있는 부인 및 수유부  
7) 알코올중독이 없습니다.)  
8) 이 약은 유당을 흡수하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose maldsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.
- 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 장노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브의 투여가 권장되지 않습니다.)  
2) 알코올 과다섭취 환자  
3) 신기능에 관한 임상검사에서 이상이 확인된 환자의 경우 피보레이트계 약물에 예, 겐피보로질, 베사피보레이트 등), 니코틴산등과 병용투여는 황문근용해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 약화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피보레이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직합니다.  
4) 피보레이트계 약물에 겐피보로질, 베사피보레이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (황문근용해증이 나타나기 쉽습니다.)  
5) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애 환자에서 황문근용해증의 발현이 높게 나타날 수 있으며, 황문근용해증으로 인하여 급격한 신기능약화가 나타날 수 있습니다.)  
6) 간상신기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 간장애 병력이 있는 환자  
7) 과당증  
8) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었습니다.)

3. 이상반응

- 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 1/10mg  
피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 153 명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조 제 3상 임상시험에서 평가되었습니다. 이 시험은 8주간의 도입기와 8주간의 투여기로 구성되었습니다.  
(1) 8 주간의 치료기간 동안 수집된 주요 이상사례  
8 주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 153명에서 보고된 이상사례 발생률은 9.80%(15/153명, 25건)입니다. 이 중 약물이상반응 발생률은 1.31%(2/153명, 2 건)였습니다. 해당 기간 수집된 전체 이상 사례를 MedDRA SOC에 따라 분류하여 기재하였습니다.  
<표 1> 이상의 3 상 임상시험에서 8 주간의 투여기간 동안 확인된 약물이상반응

| 신체기관별 이상반응 (SOC/PT) | 피타바스타틴 단독투여군(N=76) |        | 피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군(N=77) |        |
|---------------------|--------------------|--------|----------------------------|--------|
|                     | 1mg                | 1/10mg | 1mg                        | 1/10mg |
|                     | N (%)              | N (%)  | N (%)                      | N (%)  |
| 각종 신 장애             |                    |        |                            |        |
| 혈관 신생성 연관-관련 질환 발생  | 0 (0.00)           |        | 1 (1.30)                   |        |
| 각종 신장애 장애           |                    |        |                            |        |
| 아지터움                | 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            | 1(1.32)            |        | 0(0.00)                    |        |
| 각종 위장관 장애           |                    |        |                            |        |
| 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)                    |        |
| 간염 및 기능성 감염         |                    |        |                            |        |
| 바인드류                | 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, 충돌 및 기술 합병증     |                    |        |                            |        |
| 타박상                 | 1(1.32)            |        | 0(0.00)                    |        |
| 어려운 물체에 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)            |        |                            |        |
| MedDRA(ver. 28.0)   |                    |        |                            |        |

\* 보고된 이상사례 중 연구자가 이 약과 관련 있다고 판단한 약물이상반응

- 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 2/10mg, 4/10mg  
피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 269명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군, 요인설계 제 3상 임상시험에서 평가되었습니다. 이 시험은 8 주간의 치료/모 12 주간의 연장으로 구성되었습니다.  
(1) 8 주간의 치료기간 동안 수집된 주요 이상반응  
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 <표 2>에 정리하였습니다.  
<표 2> 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%)        |
| 고생                  | 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%)    |
| 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 신장애 장애           |           |           |           |           |
| 마리 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 이로 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) |           |           |           |           |

- 12주간의 연장이 동안 수집된 약물이상반응  
공개 연구 기간 동안 안전성 평가 대상자 149명에서 보고된 이상사례 발생률은 22.82%(34/149명, 47건)였습니다. 이 중 약물이상반응 발생률은 3.36%(5/149명, 8 건)이었으며, 피부 및 피하 장애(발진, 피부염 1건, 두드러기 1건 2건, 임상검사(알라닌 아미노 전이 효소 증가 1건, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 1건 2건, 각종 신장애 장애(아지터움 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
    - 성인  
임상시험에서, 886제 중 197제(22.2%)에서 이상반응이 나타났습니다. 자각증상 이상반응은 50제(5.6%)이며 주된 증상은 복통, 발진, 관절염, 마비, 가려움증 등이었습니다. 임상검사치와 관련된 이상반응은 16제(18.8%)이며 주요한 것은 γ-GT 상승, 혈청 크레아티닌크레아(CPK) 수치상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청AST(GOT) 상승 등이었습니다(비알보 승인서). 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002례 중 1,200례(6.0%)에서 이상반응이 인정되었습니다. 국내 임상시험 수집률과 중년백(Total protein)상승 19가 주기로 보고되었습니다.
    - 소아  
소아를 대상으로 실시한 임상시험에서 나타난 주된 이상반응은 두통, 복통, 근육통 등이었습니다.
      - 황문근용해증(전도불형) : 근육통, 무력감, CPK 수치상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 황문근용해증이 나타나고 이 예에 수반되는 급성 신부전증 등의 증상의 신장애가 나타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 합니다. 이 약을 표합하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 황문근용해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었습니다.
      - 근육병증(Myopathy, 빈도불형) : 근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육약화 및 혈청 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 합니다.
      - 간기능장애, 혈당(0.1%미만) : AST(GOT), ALT(GPT)와 혈청탄 산성 등을 수반하는 간기능 장애, 황당이 일어날 수 있으므로 적정인 간기능 검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 합니다.
      - 혈소판 감소(빈도불형) : 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 합니다.
      - 과민증 : 드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고, 또한 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
      - 간장 : 드물게 빌리루빈 상승, 콜리에스테라제 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.
      - 장신상장애 : 드물게 장기간, 피로감, 피부부종, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(flash vision), 눈물, 건조함, 노신지 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 마카아상, 찬센스가 나타나며, 때때로 권태감, 항행장애의 양상화가 일어날 수 있습니다. 빈도는 알 수 없으나 탈모가 보고된 바 있습니다.
      - 소화기계 : 드물게 구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구도 식욕부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위불쾌감, 설사가 나타날 수 있습니다.
      - 혈액계 : 드물게 혈소판 감소, 적립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 콜로콜린 상승, 콤스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있습니다.
      - 신장 : 드물게 빈혈, BUN 상승, 혈청크레아티닌 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 근관련, 미오글로빈 상승이 나타나며 때때로 CPK 상승, 근육통, 무력감이 나타날 수 있습니다. 황문근용해증의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중지합니다.
      - 기타 : 드물게 두드러기, 피로감, 피부부종, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(flash vision), 눈물, 건조함, 노신지 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 마카아상, 찬센스가 나타나며, 때때로 권태감, 항행장애의 양상화가 일어날 수 있습니다. 빈도는 알 수 없으나 탈모가 보고된 바 있습니다.

- 일부 스타틴계제 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있습니다.
  - 신장장애 : 수렴장애(불면 및 악몽 포함), 기력상실, 우울
  - 호흡기계 : 특히 장기투여시 기질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
  - 빈혈
  - 빈혈상기계 : 성격 기능이상
  - 내분비계 : 당뇨병, 빈도는 위험성이 존재여부에 따라 다름니다. (공복혈당 5.6-6.9mmol/L, BMI>30kg /m<sup>2</sup>, 중성지지방수 상승, 고혈압)
  - 근골격계 및 결합조직 장애 : 근육파괴성 과사성 근육병증
  - 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 약화가 보고되었습니다.

- 국내 후 조차성과  
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), 자책소성 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: 알골부종, 부종, 팔부종, 과민성
  - 신장계: 두통, 어지러움, 피부가림
  - 정신계: 불면, 수면장애, 식욕상실
  - 순환계: 혈압상승, 가슴불편
  - 근골격계: 무력증
  - 위장관계: 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
  - 대사 및 영양: LDH 증가, ALP 증가
  - 피부 및 부속기관: 가려움증, 두드러기
  - 혈액: 혈소판감소증
  - 요계: 혈중크레아티닌증가, BUN 증가
- 예상하지 못한 이상반응의 발현율은 0.74%(42 명/5,659 명, 46 건) 이었고, 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 혈압상승 0.07%(4 명/5,659 명, 4 건), 피부부종 및 가슴불편감 각각 0.02%(1 명/5,659 명, 1 건)이었습니다.
- 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 자책소산빈혈이 6.37%(20 명/314 명, 20 건)로 높게 관찰되었습니다.
- (4) 시판 후 조사 기간 동안 보고된 자발보고에서 황문근용해증이 11에서 보고되었습니다.

- 에제티미브에서 수집된 정보  
임상시험에서 4,700 명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였습니다. 에제티미브에 대한 임상시험(단독투여 또는 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 일반적으로 내성성이 우수하였습니다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 중 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였습니다.
- 단독투여  
위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 3>에 나타내었습니다.

<표 3\*> 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

| 신체기관별 이상반응                                  | 위약 (%)<br>n = 795 | 에제티미브 10 mg (%)<br>n = 1691 |
|---------------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| 전신                                          |                   |                             |
| 소화기계                                        | 1.8               | 2.2                         |
| 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                         |
| * <표4>에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함합니다. |                   |                             |

- 위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였습니다(표 4 참조).
- 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 9명의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 <표 4>에 나타내었습니다.

<표 4\*> 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

| 신생기관별<br>이상반응 | 위약 (%)<br>n=259 | 에페타미브<br>10 mg (%)<br>n=262 | 스타틴계<br>약물** (%)<br>n=936 | 에페타미브 + 스타틴계<br>약물** (%)<br>n=925 |
|---------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| 전신            |                 |                             |                           |                                   |
| 피로            | 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                               |
| 간염            |                 |                             |                           |                                   |
| 인독염           | 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 에페타미브 투여를 시작한 4명의 위약군과 병용투여 임상시험을 포함합니다.

\*\* 스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제와 모든 용량

3) 페노피brate와의 병용투여
다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 포함하여 이상지질혈증 환자 625명, 1개까지 포함하여 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였습니다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여된 것에 비교하기 위해 설계되지 않았습니다. 혈청 이미노조이노산의 임상적으로 중요한 상승(정상 상한치의 3배 이상, 지속적인 발병률 95%) 은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피brate의 단독투여에서 4.5%(1.9, 8.8), 에페타미브와 페노피brate와의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였습니다. 담낭-정맥혈의 발병율은 페노피brate만 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, 크레아티노스포키나제(creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었습니다.

4) 에페타미브 단독투여군(n=1671), 에페타미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=1675) 또는 에페타미브와 페노피brate의 병용투여군(n=785)에서 약물과 관련하여 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같습니다. (≥1/100, 0.1%)
· 에페타미브의 단독투여군: 두통, 복통, 설사
· 에페타미브와 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통
· 에페타미브와 페노피brate의 병용투여군: 복통

5) 사산 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 사산 후 보고되었습니다.

애니멀리스: 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아티노스포키나제와의 상승, 근육병증/중금증(4, 10번씩 주의할 참조), 간-아미노전-아미노산 수치와 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 복통, 설사, 어지러움, 갑상선염, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염, 피부접촉만응후진(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성피부사용후에이델(중증), 호산구 증가 및 간신 증상 동반 약물반응(DRESS), 다형성 홍반을 포함한 중증 피부 이상 반응(SCARs), 약물-유발 간 손상

6) 국내 사산 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 사산 후 조사결과, 유효하여 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,536명, 422건)로 보고되었습니다. 흔하게 발현된(1.0% 이상) 위약군에는 피로로 1.05%(37명/3,536명, 37건)이었습니다. 에페타미브와 인과관계에 배할할 수 있는 위약사례인 약물유발성 발현율은 1.95%(69명/3,536명, 108건)이었습니다. ALT 증가 및 AST 증가가 각각 0.28%/10명/3,536명, 10건으로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%/10명/3,536명, 5건, 구역이 0.11%(4명/3,536명, 4건)순으로 나타났다. 그 밖에 0.1%, 0.1%으로 보고된 약물유발성용 기전별로 분류하면 다음과 같습니다.
- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불쾌, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 소화기계: 상복부증, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위산도 역류성 질환, 혀하얀
- 신장관계: 두근거림, 울혈성 심부전 심근질환, 혼조
- 근골격계: 사지통, 관절염
- 혈액계: 빈혈, 백혈과제
- 감각: 상기도 감염
- 비뇨기계: 신부전(신장병)
- 이상감사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소가, CPK 증가, 간기능검사이상

#### 4. 일반적 주의

1) 고콜레스테롤혈증을 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절제들을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 합니다. 지질조절제들은 적절한 식이요법 (지방지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용되고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조제에 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, andabolic steroid, 및 corticosteroid)을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 합니다. 지질 검사에는 중성지방, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 합니다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L) 이상인 경우에는 초산성분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 합니다. 고지혈증과 관련된 사고에 연관된 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 합니다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원시에 LDL 저지치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있습니다.

2) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 중증인 고지혈증에 유효하고 투여 전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려합니다.
3) 투여 전에 이미 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 골관절염 하혈성 질환의 위험이 있어 대한 건강 등도 고려합니다.
4) 투여중 혈중지질치를 정기적으로 감시하고 치료에 대한 반응이 나타나지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 합니다.

5) 근육병증/병문근증에

(1) 근육병증/병문근증에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자(2, 다음 환자에는 신중히 투여)신장기능저하 참조의 경우, 투여를 시작하기 전에 크레아티노스포키나제와 수치를 측정하여 신중히 투여해야 합니다. 이러한 환자들에서 치료의 효과는 위약성 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장됩니다.
(2) 파피바스타틴은 투여량의 증가에 따라 혈중 농도증가를 관련지 유해반응이 발생할 수 있으므로 4 밀리그램까지 증량할 경우 CK 상승, 미오글로빈, 근육병증 및 탈칼슘 등과 같은 병문근 증후증 진단군상에 주의해야 합니다.
(3) 신장장애를 과사신 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자기관적 근육병증인 면제장애 과사신 근육병증이 보고되었습니다. 면제장애 과사신 근육병증은 근근기 약화 및 혈중 CPK 의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속됩니다. 또한 CK 상승에서 유의한 감염을 동반하지 않는 과사신 근육병증을 보이며 면제장애 투여 시 증상이 개선됩니다.
(4) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 투여가 드물게 근육 발병과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근염의 임상적 증상 CPK 치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직합니다.
(5) 에페타미브는 사산 후 근육병증 및 병문근증에 인과관계와 상관없이 보고되었습니다. 병문근증에 발현한 대부분의 환자는 에페타미브 투여 전에 HMG-CoA 환원효소 억제제 스타틴계 약물을 복용하고 있었습니다. 에페타미브의 단독 투여 및 병문근증의 위험성을 증가시킨다고 알려진 약물과의 병용투여에 의해 병문근증은 매우 드물게 보고되었습니다. 에페타미브의 투여를 시작할 때 신장장애 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육화 중증이나 나타낸 즉시 의사에게 알리도록 지도합니다. 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에페타미브와 스타틴계 약물의 투여를 중지해야 합니다. 상기 근육증상과 함께 크레아티노스포키나제와 정상 상한치의 10 배 이상 상승한 경우 근육병증으로 볼 수 있습니다.

6) 간 효소

(1) 이미노-전-아미노산치 상승할 수 있으므로 투여전 투여중 간기능 검사를 실시해야 합니다. 간기능검사는 투여시작일로부터 12 주 이내에 1회 이상, 그 이후에는 정기(6개월에 1회)으로 실시한다. 혈청 이미노-전-아미노산치 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능검사를 신속하게 자주 실시해야 한다.
(2) 에페타미브를 단독투여할 임상시험에서 혈청 이미노-전-아미노산 수치의 지속적인 상승(정상상한치(U/LN)의 3 배 이상) 발현율이 에페타미브(0.5%)과 위약군(0.3%)간에 유사하게 관찰되었습니다. 에페타미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 병용투여 대조 임상시험에서 이미노-전-아미노산 수치의 지속적인 상승(정상상한치(U/LN)의 3 배 이상)이 에페타미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자의 1.3%, HMG-CoA 환원효소 억제제만 단독투여한 환자의 0.4%에서 관찰되었습니다. 이러한 이미노-전-아미노산 수치 상승은 일반적으로 아무런 징후를 보이지 않고 발견될때와 관련이 없었으며 치료를 중단한 후 혹은 치료를 계속하는 동안 가져지로 회복되었습니다.

7) 간질성 폐렴: 일부 스타틴계 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐렴과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비정상성 기침 및 일반적 건강의 악화,피로, 체중감소 및 발열이 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐렴환자의 발병이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 합니다.
8) 당뇨: 스타틴계 약물 및 항포 당뇨병이 발병 위험성이 높은 몇몇 환자들에서 적절한 당뇨병치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었습니다. 그러나 스타틴 제제의 혈당상 위험성 감소과는 이러한 위험성을 상반하므로 스타틴 치료 중단은 의사가 불 수 없습니다. 위험성이 있는 환자(당화혈당 5.6-6.9 mmol/L, BMb>30kg/m², 중장년층)수치 상승, 고혈압,들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실 수치 모니터링을 실시해야 합니다.
9) 드물게 스타틴계 약물 및 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하기가 의외로 수 있습니다. 이 약은 이러한 상의 환자에게 주의해서 사용해야 합니다. 종종 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 합니다.

#### 5. 상호작용

이 약의 주성분인 파피바스타틴과 에페타미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았습니다. 다른 약물들과 파피바스타틴/에페타미브 복합제와의 약동상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 파피바스타틴과 에페타미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.

○ 파피바스타틴

파피바스타틴은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않습니다(CYP2C9 에 의해 약히 대사됩니다.).

1) 사이클로스포린에 의해 파피바스타틴의 혈중 농도가 상승(C<sub>max</sub> 6.6 배, AUC 4.6 배)하여 급격한 신기능악화를 수반하는 병문근증후증 등의 중대한 이상반응이 발현하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안됩니다.

2) 신기능에 관한 임상시험에서 이상이 있는 환자에서는 파피레이트계 약물(예, 페지파라메트 등)과 병용투여시 급격한 신기능악화를 수반하는 병문근증후증이 나타나기 쉬우므로 병용투여 때에는 특히 바람직합니다. 치료상 부득이하고도 판단하여 병용투여할 경우는 중추 자극성근육통, 무력감의 발현, CPK 수치 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능악화 현상을 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.

3) 파피바스타틴계 억제제(예, 젠트로브릴, 페노피brate 등)과 병용투여시 신장에 유해에 관계없이 급격한 신기능악화를 수반하는 병문근증후증이 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자극성신(근무통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.

4) 크로스타틴 병용시 신장에 있어는 경구 급격한 신기능 악화를 수반하는 병문근증후증이 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자극성신(근무통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 뇨 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.

5) 콜레스테라민과 병용에 의해 파피바스타틴의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하될 가능성이 있기 때문에 콜레스테라민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직합니다.

6) 에라스코르마인과 병용투여시 급격한 신기능 악화를 수반하는 병문근증후증이 나타날 수 있습니다. 자극 증상(근무통, 무력감) 발현, CPK 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능 악화를 보인 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 합니다.

7) 리람피타인과 병용시 파피바스타틴의 C<sub>max</sub>가 2.0 배, AUC가 13 배로 상승했다는 보고가 있습니다.

8) 파피바스타틴과 푸산티신의 상호작용 연구는 수행된 바 없습니다. 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 사산 후 사용경험에서 스타틴과 푸산티신을 병용했을 때 병문근증후증을 경험하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있습니다. 따라서 파피바스타틴과 푸산티신의 병용은 권장되지 않습니다. 가능하다면 파피바스타틴의 투여를 일부로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가하다면 면연한 모니터링을 해야 합니다.

○ 에페타미브

1) 콜레스테라민: 에페타미브와 콜레스테라민 병용투여 시 중 에페타미브의 혈중 AUC 가 약 55% 감소하였습니다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스테라민과 에페타미브 병용투여가 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병행작용이 감소할 수 있습니다.
2) 파피바스타틴계 약물: 임상시험에서 에페타미브와 페노피brate의 병용투여에 대한 안전성- 유효성을 평가하였습다. 에페타미브와 다른 파피레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았습니다. 파피바스타틴계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있습니다. 에페타미브는 개를 대상으로 한 전신성시험에서 담즙중의 콜레스테롤을 증가시켰습니다. 이러한 전신성 결과와 사람과 관련된 유사한 증거가 있지만, 에페타미브와 파피레이트계 약물(페노피brate)은 체질의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않습니다.

(1) 젠트로브릴: 약동학 시험에서 에페타미브와 젠트로브릴 병용투여 중 에페타미브 농도가 약 17 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다. 관련된 임상자료는 아직 없습니다.

(2) 페노피brate: 에페타미브와 페노피brate를 병용 투여한 환자에서 발작성이 의심된다면, 당상을 검사하여 하든 다른 질환처럼 치료를 고려해야 합니다. 약동학 시험에서 에페타미브와 페노피brate 병용투여 중 에페타미브 농도가 약 15 배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았습니다.

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

4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에서 에페타미브 병용투여 시 주의하여야 합니다. 에페타미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우, 사이클로스포린의 농도높게 나타날 수 있습니다. 중증의 신장애 또는 정상 신기능(크레아티닌 클리어런스 >50mL/min)을 지닌 신장애 환자들에게 안전한 용량의 사이클로스포린(1 일 2 회 75-150mg)로 에페타미브를 병용투여하였을 때 간기능(크레아티닌 (n=17)과 비교하여 중 에페타미브의 평균 AUC와 C<sub>max</sub>는 각각 3.4 배(범위 2.3-7.9 배)와 3.9 배(범위 3.0-4.4 배)로 증가되었습니다. 다른 임상 연구에서 신장 이상 발은 중증 신장애 환자(크레아티닌클리어스 =13.2mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 중 에페타미브 노출량이 12 mg의 건강한 환자(투여를 대상으로 한 2 주)와 유사하며, 8 일 동안 에페타미브 20mg 을 1 일 1 회 투여하고 7 일째에 사이클로스포린 100mg 을 2 회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg 을 단독으로 2 회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였습다(나별일 10% 감소-5% 증가).

5) 항응고제: 에페타미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루디노는 병용투여 시 프로트롬빈[간]International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 합니다. 12 명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에페타미브(1 일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생이용성(bioavailability)과 프로트롬빈시에는 유의한 영향이 없었으나, 사산 후와 에페타미브와 와파린 또는 플루디노를 병용 투여한 환자들에서 INR 이 증가하였다는 보고가 있습니다. 이러한 현상의 대부분은 다른 약물을 함께 복용하고 있었습니다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

○ 파피바스타틴

1) 파피바스타틴과 같은 HMG-CoA 환원효소 억제제는 태아발육에 필수적인 콜레스테롤의 합성을 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 철저적 위험을 고려합니다.
2) 수유중의 부인에는 투여하지 않습니다.

○ 에페타미브

1) 에페타미브를 임부에 투여한 임상자료는 없습니다.
2) 기관형성기의 켓트 및 토끼를 대상으로 한 장구 배- 태자 발생시험의 시험 용량(250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자에서 효과가 관찰되지 않았습니다. 에페타미브 1000mg/kg/day(중 에페타미브의 AUC<sub>0-24h</sub>에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여 시 시험에 대한 노출의 10 배를 투여한 켓트에서 일반적인 태자 골격이상/능률 증가형성, 경추 증식부 골화부전, 뇌골 증식) 발현 증가가 관찰되었습니다. 에페타미브 1000mg/kg/day(중 에페타미브의 AUC<sub>0-24h</sub>에 근거하였을 때 1 일 10mg 으로 투여시 시험에 대한 노출의 150 배를 투여한 토끼에서 능률 증가형성이 관찰되었습니다. 임신한 켓트 및 토끼에게 반복투여였을 때 에페타미브는 태반을 통과하였습니다.
3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피brate는 임부 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) 기관형성기의 켓트 및 토끼를 대상으로 에페타미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에페타미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았습니다. 단독투여에 비해 병용투여시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났습니다.
5) 동물실험(켓트)에서 에페타미브는 유증으로 분비되었습니다. 켓트를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 중 에페타미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반이 이르렀습니다. 에페타미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부도 알려지지 않았습니다.

#### 7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확인되지 않았습니다. (사용경험이 없습니다)

#### 8. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다. 일반적으 고령자에서는 생리기능이 저하되어 있기 때문에, 이상반응이 나타나는 경우에는 경량하는 등 주의하여야 합니다. (형문근증후증이 나타나기 쉽다는 보고가 있습니다.)

#### 9. 간장애 환자에 대한 투여

중증의 간장애 환자: 혈중성 간질환 또는 간 아미노-전-아미노산 수치가 원발병으로 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 형문근증에 발현의 위험인이 될 수 있습니다. 이런 환자들은 골격근 화에 대한 면연한 모니터링이 도움이 될 수 있습니다(4, 일반적 주의 참조).

#### 11. 과량투여에의 대처

이 약 과량투여 시 경장되는 특정 치료법은 없습니다. 이 약을 과량투여한 경우에는 중증에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다. 또한 간기능 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 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다.
2) 임상시험에서 1 일 50mg 의 에페타미브를 15 명의 건강한 환자(평균치 14 일까지 투여하였을 때) 또는 1 일 40mg 의 에페타미브를 18 명의 할발성 이상지질혈증 환자(평균치 56 일까지 투여하였을 때) 나타냈을 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. 전신기를 위한 정보

1) 동등학적 정보

(1) 파피바스타틴혈중 1mg 및 에페타미브 10mg 병용투여와 이 약/파피바스타틴혈중 1mg/에페타미브 10mg) 단독투여시의 안전성과 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 파피바스타틴과 에페타미브(total)의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목지인 AUC 및 C<sub>max</sub>의 로그변환한 평균치 차이와 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25이내로서 이 약 투여와 개별 성분 의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었습니다.

(2) 파피바스타틴혈중 4mg 및 에페타미브 10mg 병용투여와 파피바스타틴혈중 4mg/에페타미브10mg 단독투여시의 약동학적 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 70 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험(단회, 2x2 교차시험)에서 파피바스타틴과 에페타미브(total)의 농도를 측정한 결과, 비교 평가 항목지인 AUC 및 C<sub>max</sub>의 로그변환한 평균치 차이와 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25 이내로서 파피바스타틴혈중 4mg/에페타미브 10mg 단독투여와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었습니다.

(3) 파피바스타틴혈중 및 에페타미브 병용 반복투여 시 안전성과 약동학 특성을 평가하기 위해 건강한 성인 48 명을 대상으로 실시된 제 1 상 임상시험에서 파피바스타틴은 단독투여 대비 병용투여와 AUC<sub>0-24h</sub> 및 C<sub>max</sub>의 로그변환한 평균치 차이의 90% 신뢰구간이 각각 모두 0.8에서 1.25 이내였고 중 에페타미브는 단독투여 대비 병용 투여 후에 대하여 중증에서 경증을 보였으나, 두 성분의 약동학적 상호작용 정도는 임상적으로 의미없는 차이를 보이지 않았습니다.

2) 임상시험 정보

파피바스타틴혈중 및 에페타미브 병용투여 시 유효성 평가를 위해 총 건의 3상 임상시험이 수행되었습니다.

(1) 파피바스타틴혈중 및 에페타미브 1/10mg

일반적 고콜레스테롤혈증 환자에서 파피바스타틴혈중 및 에페타미브 병용요법과 파피바스타틴혈중 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 이중대조 제 1 상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 8주의 도임과 8주의 투여기로 구성되어 있습니다. 대상자는 파피바스타틴혈중 1mg 및 에페타미브 10mg 병용투여군(시험군), 파피바스타틴혈중 1mg 단독투여군(대조군)에 1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였습니다. 저 투여용 병행판수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(%) change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였습니다(<0.5% 참조).
<표 5> 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(%) change, FAS)

| LDL-C 변화율(%)                                                                                                                                   | 파피바스타틴혈중 1mg 단독투여군 (n=75) | 파피바스타틴혈중 1mg 및 에페타미브 10mg 병용투여군 (n=77) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------|
| 변화율(MeantSD)                                                                                                                                   | -27.25±17.06              | -46.66±13.62                           |
| 변화율 중간값 (최소, 최대)                                                                                                                               | -29.03 (-63.92, 25.93)    | -46.22 (-77.50, -8.46)                 |
| p-value                                                                                                                                        | -                         | <0.0001 <sup>1</sup>                   |
| <sup>1</sup> 투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank sum test 결과                                                                                            |                           |                                        |
| 변화율(LS MeanSE) (LS Mean Difference±SE)                                                                                                         | -27.74±2.14               | -48.05±2.16                            |
| 군 간 변화율 차이                                                                                                                                     | -                         | -20.31% (-25.12, -15.50)               |
| 95% 신뢰구간                                                                                                                                       | -                         | <0.0001 <sup>2</sup>                   |
| p-value                                                                                                                                        | -                         | <0.0001 <sup>2</sup>                   |
| <sup>2</sup> 투여군: 총화요인(이상지질혈증 진료지침 제5판 위험군 분류를 고려하여 무작위배정 시 설정된 5개의 총화그룹), 시험지(각 병군), 투여군과 시험간 교호작용, 베이스라인 LDL-C를 고정효과로(fixed effect)로 하는 MMRM |                           |                                        |

(2) 파피바스타틴혈중 및 에페타미브 2/10mg, 4/10mg

일반적 고콜레스테롤혈증 환자에서 파피바스타틴혈중 및 에페타미브 병용요법과 파피바스타틴혈중 단독요법의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 이중대조 제 3상 임상시험이 실시되었으며, 이 시험은 8주의 치료기와 12주의 연장기로 구성되어 있습니다. 대상자는 파피바스타틴혈중 2mg 및 에페타미브 10mg 병용투여군(시험군), 파피바스타틴혈중 4mg 및 에페타미브 10mg 병용투여군(시험군), 파피바스타틴혈중 2mg 단독투여군(대조군), 파피바스타틴혈중 4mg 단독투여군(대조군)에 1:1:1로 무작위 배정되었으며, 8주 동안 치료를 지속하였습니다. 저 투여용 병행판수는 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C 수치 변화율(%) change)이었으며, 모든 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보였습니다(<5% 참조).
<표6> 베이스라인 대비 8주 시점의 LDL-C(mg/dL) 수치 변화율(%) change, FAS)

| LDL-C 변화율(%)                                                                                                                                                                                        | 투여군 (N=65)             | 파피바스타틴혈중 2mg 및 에페타미브 10mg 병용투여군 (N=64) | 파피바스타틴혈중 4mg 단독투여군 (N=64) | 파피바스타틴혈중 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 (-67.66, 12.75)                 | -43.06 (-68.94, -20.33)   | -58.48 (-75.71, 2.44)                  |
| p-value                                                                                                                                                                                             | -                      | <0.0001 <sup>1</sup>                   | -                         | <0.0001 <sup>1</sup>                   |
| <sup>1</sup> 투여군 간 비교를 위한 Wilcoxon rank sum test 결과                                                                                                                                                 |                        |                                        |                           |                                        |
| 변화율(LS MeanSE) (LS Mean Difference±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)                                                                                                                                                                  | -                      | -11.72±2.46 (-6.04, -6.30)             | -                         | -14.43±2.00 (-18.40, -10.46)           |
| 95% 신뢰구간                                                                                                                                                                                            | -                      | <0.0001 <sup>2</sup>                   | -                         | <0.0001 <sup>2</sup>                   |
| p-value                                                                                                                                                                                             | -                      | <0.0001 <sup>2</sup>                   | -                         | <0.0001 <sup>2</sup>                   |
| <sup>2</sup> 투여군 간 비교를 위한 Mixed Effect Model Repeated Measure with REML, unstructured variance covariance matrix (투여군, 총화요인)(NCEP ATP III guideline)에 따른 그룹), 시험지(각 병군), 투여군과 시험간 교호작용 베이스라인 LDL-C) |                        |                                        |                           |                                        |

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

3) 독성시험 정보

저 단일투여에 대한 독성시험 정보는 다음과 같습니다.

○ 파피바스타틴

(1) 개의 경구 투여시험(3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간)에서 백혈구의 발현이 나타났습니다. 또한, 다른 동물(