

전문의약품

에로젯정 1/10밀리그램 (피타바스타틴, 에제티미브)

051126

에로젯정 1/10밀리그램 (피타바스타틴, 에제티미브)

【원료약품 및 그 분량】정 중

• 유효성분：피타바스타틴칼슘 (별규)..... 10 mg

에제티미브 (별규)..... 10.0 mg

• 첨가제(동등유래성분)：유당수화물(기원물질：소, 사용부위：유유)

• 첨가제(7제)：미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파도하인색소(03B28796), 자차판도하드록시프로필셀룰로오스, 침강탄산칼슘, 카르나우바납, 크로스프 비든, 히프메로로스

【성상】

흰색 또는 거의 흰색의 타원형 필름코팅정

【효능 효과】

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형지방 가축형 및 비가축형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL - 콜레스테롤(LDL -C), 아포 B 단 핵(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL - 콜레스테롤을 감소시키고, HDL - 콜레스테롤(HDL -C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여 한다.

【용법 용량】

성인

이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 투여한다.

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

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

이 약은 초효율량으로 1일 1회 1/10 ~ 2/10mg이 권장된다. LDL - 콜레스테롤치치의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4/10mg까지 증량할 수 있다. LDL - 콜레스테롤치치, 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 약개개의 주성분 함량이 동일한 복합제으로 전환할 수 있다. 간장에 환자에 대한 투여：간장애 환자의 경우, 피타바스타틴칼슘의 초효율량으로 1일 1밀리그램이 권장되므로, 이 약피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 초효율량으로 1/10mg이 권장된다. 최대 투여량은 1일 2/10mg으로 한다.

중등증 간장애 환자의 경우 이 약피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제) 투여가 권장되지 않는다.

중증 간장애 환자의 경우 이 약피타바스타틴칼슘/에제티미브 복합제를 투여하지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자

2) 활동성 간질환 환자 또는 혈인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소수치의 지속적인 상승이 있는 환자*4, 일반적 주의) 참조

3) 중증의 간장애 또는 담도폐쇄가 있는 환자 및 급성골절 환자

4) 사이클로스포린을 투여중인 환자

5) 근육병증 환자

6) 일부 또는 일신의 기능장애 있는 부인 및 수유부

7) 소아사용경험이 없다.

8) 이 약은 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

1) 간장애 또는 중등증 간장애 또는 병력이 있는 환자 (피타바스타틴은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. / 중등증의 간기능 장애 한 지에서는 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브의 투여가 권장되지 않는다.)

2) 알코올 과다섭취 환자

3) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피브로이트계 약물(예, 젬피로브질, 베자피브로이트 등), 니코틴산과 병용투여시 혈몽근용해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피브로이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직하다.

4) 피브로이트계 약물(예, 젬피로브질, 베자피브로이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (혈몽근용해증이 나타나기 쉽다.)

5) 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.)

6) 간상선7)능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장애 병력이 있는 환자

7) 고령자

8) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 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 도입기와 8주간의 투여기로 구성되어있다.

(1) 8주간의 투여기간 동안 수집된 전체 이상사례

8주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 153명에서 보고된 이상사례 발생률은 9.80%/15/153명, 25건이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 1.31%/2/153명, 2건였다. 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 N (%)	1/10mg N (%)
각종 눈 장애		
혈관 신생성 연형-관련 황반 변성	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	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 가생종 감염		
비인두염	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, 종독 및 시술 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)
MedRA(ver. 28.0)		

* 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 대조군, 요인설계 제 3상 임상시험에서 평가되었다. 이 시험은 8주간의 치료기와 12주간의 연장기로 구성되어있다.

(1) 8주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응

8주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 대상자 269명에서 보고된 이상사례 발생률은 20.82%/66/269명, 82건이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 6.69%/18/269명, 24건였다. 약물이상반응 발생은 1만 단위당 1명 이하 병용투여군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(>0.05). 약물이상반응을 MedRA SOC에 따라 분류하여 <표 2>에 정리하였다.

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

신체기관별 이상반응	피타바스타틴 단독투여군(N=133)	피타바스타틴 및 에제티미브 병용투여군(N=136)
	2mg (N=66) N (%)	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%)
구창	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%)
피부	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				
마각 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

공개 연장 연구 기간 동안 안전성 평가 대상자 149명에서 보고된 이상사례 발생률은 22.82%/34/149명, 47건였다. 이 중 약물이상반응 발생률은 3.36%/5/149명, 8건였으며, 피부 및 피하 조직 장애(전속 피부염 1건, 두드러기 1건) 2건, 임상감사(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(간조종) 1건으로 확인되었다.

아래에 명시된 정보는 피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 개개의 성분에 대한 임상시험 및 사후 후 경향에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 피타바스타틴에서 수집된 정보

1) 성인

임상시험에서, 888제 중 197제(22.2%)에서 이상반응이 나타났다. 자각적상 이상반응은 50제(5.6%)이며 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었다. 임상검사치와 관련된 이상반응은 167제(18.8%)이며 주요한 것은 γ-GT 상승, 혈장 크레아티닌포스포키나제(CPK) 수치상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청AST(GOT) 상승 등이었다(일본 승인서). 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002제 중 120제(6.0%)에서 이상반응이 인정되었다.

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(빈도불명)：근육통, 무력감, CPK 수치상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈몽근용해증이 나타나고, 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 증상의 신장치가 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, 빈도불명)：근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육압통 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, 혈당이 일어날 수 있으므로 정기적인 간기능 검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취하여야 한다.

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

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

(6) 간장：드물게 발라부민 상승, 콜린에스테라제 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) 정신신경계：드물게 경직감, 졸음, 불면이 나타나며, 때때로 두통,두통감, 경직감, 마비, 어지러움이 나타날 수 있다.

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

(9) 혈액계：드물게 혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 골로불린 상승, 콤스시험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.

(10) 신장：드물게 빈뇨, BUN 상승, 혈청크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.

(11) 내분비계：드물게 갑상샘기능 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬(ACTH) 상승, 코르티솔(Cortisol) 상승이 나타나며 때때로 테스트스테론 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 중단한다.

(13) 기타：드물게 두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(blash-vision), 난청, 노점형, 노인성 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 마그네슘, 자색뇨가 나타나며, 때때로 권태감, 항행력저의 양성화가 일어날 수 있다. 빈도는 알 수 없으나 보고된 바 있다.

· 알약 신체기계열 및 열과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 심장장애：수면장애로써 나타날 수 있다.

- 호흡기계：특히 장기간투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

- 비노생식기계：성적 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 과다성 근육염증

- 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다.

3) 국내 사후 조사결과

국내에서 재상사를 위해 6년 동안 5,659 명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%/234명/5,659명, 35건으로 보고되었다.

(1) 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 2.19%/124명/5,659명, 71건으로, 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%/9명/5,659명, 9건, 근육통 0.12%/7명/5,659명, 7건으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물이상반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.

- 전신, 열골부종, 부종, 피부부종, 과민성

- 신경계, 두통, 어지러움, 피부저림

- 정신계, 불면, 수면장애, 식욕상실

- 순환계, 혈압상승, 가슴불편감

- 근골격계, 근육통

- 위장관계, 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역

- 간담도계, γ-GT 증가

- 대사 및 영양, LDH 증가, ALP 증가

- 피부 및 부속기관, 가려움증, 두드러기

- 혈액, 혈소판감소증

- 요로계, 혈중크레아티닌증가, BUN 증가

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

(3) 신장에 환자에서 이상반응 발현율이 14.0%/44명/314명, 62건으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 10.83%/34명/314명, 45건이었고 자색소성빈혈이 6.37%/20명/314명, 20건으로 늦게 관찰되었다.

(4) 사후 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 비교하였을 때, 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	18	22
소화기계		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
간염		
바이러스 감염	18	22
인두염	2.1	2.3
부비도염	2.8	3.6
근-골격계		
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 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 환자(예 비록 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다.

에제티미브를 단독투여하거나 다량한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 47개의 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				
홍통	12	3.4	2.0	1.8
어지러움	12	2.7	1.4	1.8

