

피제트정

1/10밀리그램 PZ Tabs.

전문의약품

■약물 및 그 용량: 이 약 1정 중

유효성분: 피타바스타틴칼슘(염기) 1mg
(에제티미브)염기 10mg

동용유형성분: 우당수화물(건강한 소의 우유에서 유래)
기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오피마드라(AMBI) 함유(80A1004), 저지환도 히드록시프로필셀룰로오스, 침강전산칼슘, 콜로이드성인산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

■성상: 흰색의 타원형 필름코팅된

■효능 효과

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), apo B 단백질(Apo B), 트리글리세라이드(TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

■용법·용량

성인

이 약은 식사와 관계없이 1회 1정 투여한다.
이 약을 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 자취서를 지속적으로 해야 한다.
이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 관상되는 지료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.
이 약은 초하용량으로 1일 1회 1/10mg ~ 2/10mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤자의 저하효과가 충분하지 않은 경우 1일 최대 4/10mg 까지 증량할 수 있다. LDL-콜레스테롤치, 지료목표치 및 환자의 반응에 따라 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 용량을 적절히 조절한다.
피타바스타틴칼슘과 에제티미브를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편의성을 위하여 이 약의 개제를 혼합물이 동일한 복합제로 전환할 수 있다.
간장애 환자에 대한 투여: 간장애 환자의 경우, 이 약은 초하용량으로 1일 1회 1/10mg이 권장되며, 최대 투여량은 1일 2/10mg으로 한다.
중등증 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 과민증이 있거나, 그 병력이 있는 환자
- 활동성 간질환 환자 또는 원인인 밝혀지지 않은 이미노진이효소수치의 지속적 상승이 있는 환자(*4, 알지믹 주석 참조)
- 중증의 간장애 또는 담도폐쇄가 있는 환자 및 담즙출체 환자
- 사이클로스포린을 투여중인 환자
- 근육병증 환자
- 임부 또는 임신의 가능성이 있는 부인 및 수유부
- 7 소아(사용경험이 없다.)
- 이 약은 우유를 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당불내 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에는 투여하면 안된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 경증 또는 중등증 간장애 또는 병력이 있는 환자 (피타바스타틴은 주로 간에서 대사되어 중등증으로 간질환을 악화시킬 수 있다. / 중등증의 간기능 장애 환자에서는 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 에제티미브의 투여가 권장되지 않는다.)
- 알코올 과다섭취 환자
- 간질환에 관한 임상검사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피브라이트계 약물(예, 겐피브로질, 베사피라메이트 등), 니코틴산과 병용투여시 혈중근육효능 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피브라이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직하다.
- 피브라이트계 약물(예, 겐피브로질, 베사피라메이트 등) 및 니코틴산을 투여중인 환자 (혈중근육효능이 나타날기 쉽다.)
- 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애에 환자에서 혈중근육효능의 발현이 늦게 나타날 수 있으며, 혈중근육효능으로 인하여 급격한 신기능악화가 나타날 수 있다.)
- 간상지(2)능치하중 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 간장애 병력이 있는 환자
- 고령자
- 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

3. 이상반응

피타바스타틴칼슘 및 에제티미브 병용투여 시 유효성과 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자 184명을 대상으로 실시된 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군, 평행 제 3상 임상시험에서 평가되었다.

1) 8주간의 치료기간 동안 수집된 약물이상반응

8주간의 치료기간 동안 안전성 평가의 대상이 된 184명에서 보고된 이상사례 발생률은 16.3%(30/184명, 38건)이다. 이 중 약물이상반응 발생률은 2.17%(4/184명, 4건)이었다. 약물이상반응은 MedDRA SOC에 따라 분류하여 (표1)에 정리하였다.

(표1) 이 약의 3상 임상시험에서 8주간의 치료기간 동안 확인된 약물이상반응

신체기관별 이상반응	피타바스타틴 단독투여군 (N=91) n (%)	피타바스타틴 단독투여군 및 에제티미브 병용투여군 (N=93) n (%)
피부 및 피하 조직 장애	0	2(2.15)
가려움증	0	1(1.08)
두드러기	0	1(1.08)
각종 심장 장애	1(1.10)	0
두근거림	수 1(1.10)	0
각종 위장관 장애	-	1(1.08)
치통	-	1(1.08)

*MedDRA(ver. 28.1)

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

○ 피타바스타틴에서 수집된 정보

1) 성인

임상시험에서, 86세 중 197세(22.2%)에서 이상반응이 나타났다. 자타각증상 이상반응은 50세(5.6%)이후 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었다. 임상검사치와 관련된 이상반응 167예(18.8%)이 주요한 것은 γ-GT 상승, 혈청 크레아티닌포스포키나제(CPK) 수치가 상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청 AST(GOT) 상승 등이었다(일반인 소인시, 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002명 중 1,210명(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) 혈중근육효능(빈도분류): 근육통, 무력감, CPK 수치가 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈중근육효능이 나타나고, 이에 수반되는 근성 신부전증 등의 증상의 임상예가 나타날 수 있는 바 이러한 증상의 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 혈중근육효능으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.
- 근육병증(Myopathy, 빈도분류): 근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육감퇴 및 현저한 CPK 수치가 상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
간기능장애, 혈청(0.1%미만): AST(GOT), ALT(GPT)의 현저한 상승을 수반하는 간기능장애, 혈청이 높아질 수 있으므로 정기적인 간기능 검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 혈청만 감소(빈도분류): 혈청만 감소가 나타날 수 있으므로 혈청만 감소 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.
- 과민성: 드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고, 흉부, 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 간장: 드물게 빌리루빈 상승, 콜라에스테라제 상승이 일어나고, 때때로 AST(GOT) 상승, ALT(GPT)상승, γ-GT상승, ALP상승, LDH상승이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.
- 정신장애: 드물게 경직감, 졸음, 불면이 나타나고, 때때로 두통 · 두중감, 경직감, 마비, 어지러움이 나타날 수 있다.
- 소아: 드물게 구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위궤양감, 설사가 나타날 수 있다.
- 혈액계: 드물게 혈소판 감소, 과립구 감소, 백혈구 감소, 호산구 증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 콤스시험(Coombs test) 양성화가 나타나고, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.

- 신장: 드물게 빈뇨, BUN상승, 혈청크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.
- 내분비계: 드물게 일도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질코르티코르몬(ACTH) 상승, 코르티솔(Cortisol) 상승이 나타나고 때때로 테스토스테론 저하가 일어날 수 있다.
- 근육: 드물게 근경련, 미오글로빈 상승이 나타나며 때때로 CPK상승, 근육통, 무력감이 나타날 수 있다. 혈중근육효능의 전구 증상 가능성이 있으므로 관찰을 충분히 하고 필요에 따라 투여를 중지한다.
- (13) 타: 드물게 두근거림, 피로감, 피부부종, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(blashvision), 난청, 노갈혈, 노산지 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 마이그레이션, 착색노가 나타날 때, 때때로 권태감, 항행혈액의 양상화가 일어날 수 있다. 빈뇨는 없지 않으나 탈모가 보고된 바 있다.
· 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 신경장애: 수면장애(불안 및 악몽 포함), 기억상실, 우울
- 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

- 비노생식기: 성적 기능이상
- 내분비계: 당뇨병; 빈뇨는 위함인자 증례에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BM030kg/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.

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 5,669명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%(234명/5,669명, 315건)로 보고되었다.

- (1) 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 2.19%(124명/5,669명, 171건)로, ALT 증가 0.78%(49명/5,669명, 43건), 자색소성 빈혈 0.44%(25명/5,669명, 25건), AST 증가 0.42%(24명/5,669명, 24건), CPK 증가 0.16%(9명/5,669명, 9건) 근육통 0.12%(7명/5,669명, 7건)으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물이상반응을 산제기목별로 구분하면 다음과 같다.
 - 전신: 알몸부종, 부종, 팔부종, 과민성
 - 신경계: 두통, 어지러움, 피부부종
 - 정신적: 불면, 수면장애, 식욕상실
 - 소화계: 혈장산소, 가슴불편감
 - 근골격계: 무력증
 - 위장관계: 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
 - 간담도계: γ-GT 증가
 - 대사 및 영양: LDH 증가, ALP 증가
 - 피부 및 부속기: 가려움증, 두드러기
 - 혈액: 혈소판감소증
 - 요계: 혈중크레아티닌증가, BUN 증가
- (2) 예상하지 못한 이상반응의 발현율은 0.74%(42명/5,669명, 46건)로 이었고, 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 혈장산소 0.07%(4명/5,669명, 4건), 피부부종 및 가슴불편감 각각 0.02%(1명/5,669명, 1건)이었다.
- (3) 신장에 환자에서 이상반응 발현율이 14.01%(44명/314명, 42건)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 피타바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 10.83%(34명/314명, 45건)이었고 자색소성빈혈이 6.37%(20명/314명, 20건)로 높게 관찰되었다.
- (4) 시판 후 조사 기간 동안 보고된 자발보고에서 혈중근육효능이 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 유사하였는데, 이상반응으로 인하여 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였다.

1) 단독투여

위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 이상반응이 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율을 보고되었던 이상반응을 (표2)에 나타내었다.

(표2) 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율을 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=795	에제티미브 10mg (%) n=1,891
전신		
피로	1.8	2.2
소화기계		
복통	2.8	3.0
설사	3.0	3.7
간염		
바이러스 감염	1.8	2.2
인두염	2.1	2.3
부비동염	2.8	3.6
근골격계		
관절통	3.4	3.8
오통	3.9	4.1
호흡기계 이상		
기침	2.1	2.3

* (표3)에 보고되어 있는 위약 혹은 이 약을 단독투여한 환자를 포함한다.

위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다. (제 3상 임상시험 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, 비헤 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여한 환자에서 이미노진이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다).

에제티미브를 단독투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 47명의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 이상반응으로 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 (표3)에 나타내었다.

(표3) 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약 (%) n=259	에제티미브 10mg (%) n=282	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	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				
인두염	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
오통	3.5	3.4	3.7	4.3
근육통	4.6	5.0	4.1	4.5

* HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 47명의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.
* "스타틴계 약물"은 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

3) 페노피brate와 에제티미브의 병용투여

다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 이상지질혈증 환자 625명, 1년 까지 혼합형 이상지질혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 2단계 발생하는 이상반응을 환자 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 이미노진이 효소의 임상적용으로 중요한 임상징상 산한치의 3배 이상, 지속적인 발현율(95% CI)은 투여-노출을 조절하였을 때, 페노피brate 단독투여군에서 4.5%(1.9, 8.8) 에제티미브와 페노피brate와의 병용투여군에서 2.7%(1.2, 5.4)였다. 담낭지질체의 발현율은 페노피brate 단독 투여군일 때 0.8%(0.3, 1.3)이고, 에제티미브와 페노피brate의 병용투여군일 때 1.7%(0.0, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴인포스포키나제(creatin phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.

4) 에제티미브 단독투여군(n=1,891), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군(n=673) 또는 에제티미브와 페노피brate와의 병용투여군(n=185)에서 약물과 관련된 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다(≥1/100, 1/100).

- 에제티미브 단독투여군: 두통, 복통, 설사
- 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군: 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 증가, ALT 증가, 근육통

에제티미브와 페노피brate와의 병용투여군: 복통

5) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응이 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.

아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육염증/혈중근육효능(*4, 알지믹 주석 참조), 간 이미노진이효소 수치치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 책창, 위장장애, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염, 피부부진(만종증)구스타브스-존슨 증후군 및 독성피부발진(레이더) 증후군, 호산구 증가 및 전신 중증동반 약물반응(DRESS), 다형성 홍반을 포함한 중증 피부부진 반응(SCARs), 약물-유발 간 손상

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 3,336명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 위약에서 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27%(257명/3,336명, 422건)로 보고되었다. 흔하게 발현된(1.0% 이상) 위약에서는 피로로 1.05%(37명/3,336명, 37건)이었다. 에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 1.85%(69명/3,336명, 108건)이었다. ALT 증가 및 AST 증가가 각각 0.26%(10명/3,336명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17%(5명/3,336명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14%(5명/3,336명, 5건), 구역이 0.11%(4명/3,336명, 4건)으로 나타났다. 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기전별로 분류하면 다음과 같다.

