



리로우펜캡슐

V.20145

※ 의약품을 복용(사용)하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 악과 함께 보관하십시오.

[원료약품 및 그 분량] 1캡슐 중

■ 유효성분 : 피타비스타틴칼슘(별규) 2.0mg
페노피브레이트(과립)(별규) 241.51mg(페노피브레이트(미분화)로서 160mg)

■ 첨가제(타르색) : 청색(호적색)3호 황색5호

■ 첨가제(동물유래) : 유당수화물(KP) 소/우유, 캡슐(젤라틴-소/뼈)

■ 기타 첨가제 : 산화티탄, 스테아린산마그네슘, 저자황도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 탄산마그네슘, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히프로멜로오스

[성상] 흰색의 원형 필름코팅정과 흰색의 구형 미세라입을 함유하고 있는 상부 담녹색, 하부 흰색의 경질캡슐

[효능·효과]

관상동맥심장증(CHD) 고위험인 있는 성인환자에서 피타비스타틴 2mg 단일치료 요법시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합영양이상지질증의 치료

[용법·用量]

이 약을 투여하기 전에 크레아틴기나이제(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 일컬 수 있는 다른 질병으로인 경우에는 CK 수치 해석이 어려워지거나 CK 수치를 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 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, 균육 악화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 한다. 또한 이러한 경우에는 CK 수치를 측정해야 하며 CK 수치가 한시적으로 증가한다면(정상상한치의 2배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 증상의 증중 여부와 일상의 불편성이 최대되었는지를 고려하여 결정해야 한다. 만약 유전적인 균형화이 의심되는 환자라면 이 약의 투여를 중단하지 않는다.

이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(ALT, SGOT 또는 SGPT)의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야 하며 AST 또는 SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월마다 크레아틴인 청력을 측정하여 체계적으로 평가할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 한다. 크레아틴인 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

조절되지 않은 제 2형 당뇨환자, 갑상선기능저하증, 신증후군, 이상단백증증, 폐쇄성간질증, 알코올 중독 등과 같은 고지혈증의 이차적 요인을 이 약 투여 전에 적절히 치료해야 한다. 환자는 치료를 시작하기 전에 표준콜레스테롤(총 플로스테롤(TC), LDL-C, 트리글리세라이드(TG))을 관찰해야 한다.

이 약은 기존 단일제 병용투여와 비교시 생활학적동반증이 확립되지 않았으므로 피타비스타틴과 페노피브레이트를 병용하여 하는 환자에서 이 약으로 전환하지 않는다.

신장애 환자: 이 약은 추정구체여과율이 60mL/min/1.73m² 미만인 중증등 내지 중증의 신장애 환자에게는 투여하지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 피브레이트계 및 스타틴계 약물과 같은 지질저하제 복용 시, 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 흉문근용해증과 같은 드문 경우를 포함하여 근골격계 독성이 보고되었다. 스타틴계 및 피브레이트계 약물에 의한 근육병증의 위험은 주성분의 용량 및 피브레이트계 약물의 특성과 관련이 있다. 흉문근용해증은 골격근의 긁성이 치명적인 상태로 치료기간 동안 언제든지 나타날 수 있고 다양한 근육이 피브레이트계로써 새 알 수 있는데, 이는 미오글로빈증을 초래하는 CK 수치가 보통 정상상한치의 30 또는 40배 증가하는 것과 관련이 있다.

또한 이러한 근육독성의 위험성은 피브레이트계 약물과 스타틴계 약물을 함께 복용하였을 때 증가된다. 따라서 이 약 치료 시작 전에 유의하고 더불어 치료적 위험성을 면밀히 평가해야 하며 근육 독성과 관련된 어떠한 증상이라도 나타난 경우에 환자를 모니터링 해야 한다. 통증, 압통, 균육 악화, 또는 근경련과 같이 설명할 수 없는 근육 징후를 나타내는 모든 환자에서 반드시 근 병증을 고려해야 하며 이러한 경우에 CK 수치를 반드시 측정해야 한다.

흉문근용해증에 취약한 환자에게 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. 니아신(니코틴산) 또는 니아신을 함유하는 의약품의 지질조절 용량(≥ 1g/일)과 이 약의 병용요법을 고려하는 경우, 잠재적인 유의성 및 위험성을 주의 깊게 평가해야 한다. 특히 치료 초기 수개월간 그리고 용량 증량 시 환자들의 근육통증, 압통 또는 근육 악화의 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 경험한 환자
3) 활성 간질환 또는 원인이 밝지하지 않는 아미노전이호스 수치의 지속적 증상이 있는 환자
4) 담낭질환이 있는 환자

5) 중증의 고르디션세리아이드증으로 인한 급성 혀장염을 제외한 만성 또는 급성 혀장염 환자
6) 중증도 ~ 중증의 신장애 환자(초정구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)
7) 피브레이트계, 스타틴계, 사이클로스포린과의 병용투여
8) 만 18세 미만의 소아
9) 일부 또는 일신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
10) 담관간경화증 환자

1) 근병증 환자, 스타틴 또는 피브레이트계 약물로 흉문근용해증 또는 근병증의 병력이 있는 환자, 이전의 스타틴계 약물 치료로 중 CK 수치가 정상상한치의 5배 이상 증가한 환자
2) 간질성 폐질환자

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제이 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.

4) 이 약은 백당(sucrose)을 함유하고 있으므로, 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 수크라제-이소말타이제 결핍증(sucrase-isomaltase deficiency) 등의 유전적인 문제이 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

1) 근병증 환자, 스타틴 또는 피브레이트계 약물로 흉문근용해증 또는 근병증의 병력이 있는 환자, 이전의 스타틴계 약물 치료로 중 CK 수치가 정상상한치의 5배 이상 증가한 환자
2) 간질성 폐질환자

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제이 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.

4) 이 약은 백당(sucrose)을 함유하고 있으므로, 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 수크라제-이소말타이제 결핍증(sucrase-isomaltase deficiency) 등의 유전적인 문제이 있는 환자에게는 투여해서는 안된다.

4. 이상반응

이 약에 대한 안전성은 복합형 이상지질증 환자 343명을 대상으로 한 피타비스타틴칼슘 대조 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 8주간의 치료기와 16주의 연장기로 구성되어 있으며, 16주의 연장기 투여는 8주간의 치료기로 원료하고 LDL-C 및 non-HDL-C 수치가 심혈관질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 216명을 대상으로 실시되었다.

1) 8주간의 치료기 동안 이상반응은 8주간의 치료기로 원료하고 LDL-C 및 non-HDL-C 수치가 심혈관질환에 대한 위험도에 따른 치료목표에 도달한 환자 216명을 대상으로 실시되었다.

2) 이 약은 8주간의 치료기 동안 고지혈증 증상이나 혈액학적증상이 증가하였다. 이 약과 관련된 이상반응은 ALT 증가 2건, AST 증가 2건, GGT 증가 1건, 간기능검사상 1건, 위식도 역류 질환 1건, 오심 1건, 두통 1건이며 모두 경증으로 나타났다.

(표 1) 8주 치료기간 동안 1% 이상 보고된 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약 투여군 (N=172)	피타비스타틴칼슘 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5 (1.5%)
상기도감염	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 이 약 투여군은 평균적으로 35.66±116.02 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 11.07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 이 약 투여군은 평균 4.5±17.93 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.

4) 고장동양 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보

피타비스타틴칼슘 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있다. 발생된다는 피타비스타틴과 페노피브레이트, 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

(표 2) 피타비스타틴칼슘 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약 투여군 (N=172)	피타비스타틴칼슘 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5 (1.5%)
상기도감염	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 이 약 투여군은 평균적으로 35.66±116.02 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 11.07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 이 약 투여군은 평균 4.5±17.93 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.

4) 고장동양 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보

피타비스타틴칼슘 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있다. 발생된다는 피타비스타틴과 페노피브레이트, 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

(표 2) 피타비스타틴칼슘 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약 투여군 (N=172)	피타비스타틴칼슘 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5 (1.5%)
상기도감염	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 이 약 투여군은 평균적으로 35.66±116.02 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 11.07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 이 약 투여군은 평균 4.5±17.93 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.

4) 고장동양 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보

피타비스타틴칼슘 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있다. 발생된다는 피타비스타틴과 페노피브레이트, 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

(표 2) 피타비스타틴칼슘 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약 투여군 (N=172)	피타비스타틴칼슘 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5 (1.5%)
상기도감염	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 이 약 투여군은 평균적으로 35.66±116.02 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 11.07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 이 약 투여군은 평균 4.5±17.93 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.

4) 고장동양 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보

피타비스타틴칼슘 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있다. 발생된다는 피타비스타틴과 페노피브레이트, 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

(표 2) 피타비스타틴칼슘 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약 투여군 (N=172)	피타비스타틴칼슘 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5 (1.5%)
상기도감염	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 이 약 투여군은 평균적으로 35.66±116.02 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 11.07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 이 약 투여군은 평균 4.5±17.93 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.

4) 고장동양 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보

피타비스타틴칼슘 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있다. 발생된다는 피타비스타틴과 페노피브레이트, 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

(표 2) 피타비스타틴칼슘 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약 투여군 (N=172)	피타비스타틴칼슘 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5 (1.5%)
상기도감염	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 이 약 투여군은 평균적으로 35.66±116.02 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 11.07±83.98 IU/L만큼 상승하였고, AST 항목의 경우 이 약 투여군은 평균 4.5±17.93 IU/L만큼, 피타비스타틴칼슘 단일 투여군은 0.47±9.24 IU/L만큼 상승하였다.

4) 고장동양 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보

피타비스타틴칼슘 또는 페노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있다. 발생된다는 피타비스타틴과 페노피브레이트, 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였다.

(표 2) 피타비스타틴칼슘 및 페노피브레이트 단일제 투여후 발생한 이상반응

신체기관별 이상반응	이 약 투여군 (N=172)	피타비스타틴칼슘 2mg 투여군 (N=171)	전체 투여군 (N=343)
감염 및 감염증			
비인두염	1	4	5 (1.5%)
상기도감염	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

혈전색전증

* FIELD 연구에서 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7%(32/4900명) vs 폐노피브레이트 투여군 1.1%(53/4895명); p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48/4900명) vs 폐노피브레이트 투여군 1.4% (67/4895명); p=0.074)가 보고되었다.

혈증 호스피스데스 수치 증가

*** FIELD 연구에서 폐노피브레이트를 투여한 환자의 혈증 혈모스테인 수치가 평균 6.5 μmol/L 상승하였고 이는 폐노피브레이트 중단 후에 회복되었다.

횡문근증해증

*** 이 약은 포함하여 스티틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 횡문근증해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.

다음의 이상반응은 일부 스티틴 계열 약물에서 보고된 것이다.

- 신경장신기 : 수면장애(불면 및 잠등 포함), 기억상실, 우울

- 호흡기계 : 특히 장기투여에 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상

- 내분비계 : 당뇨병 : 빙산은 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 증성지방수치 상승, 고혈압)

- 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 과사성 근육병증

피타비스타틴칼슘의 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위한 6년 동안 5,659명의 환자를 대상으로 실시한 사용성조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%(234명/5,659명, 315건)로 보고되었다.

① 이 약과 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%(5명/5,659명, 9건), 근육통 0.12%(7명/5,659명, 7건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물유해반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.

- 전신 : 얼굴부종, 부종, 팔부종, 과민성

- 신장계 : 두통, 어지러움, 피부저림

- 정신계 : 불면, 수면장애, 식욕상실

- 순환계 : 혈압상승, 기습불편감

- 근골격계 : 무리증

- 위장관계 : 복통, 소화불량, 구걸, 변비, 구역

- 간담도계 : γ-GT증가

- 대사 및 영양 : LDH증가, ALP증가

- 피부 및 부속기관 : 거려움증, 두드러기

- 혈액 : 혈소판감소증

- 오로간계 : 혈증크레아티닌증가, BUN증가

② 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.74%(42명/5,659명, 46건)로 이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 혈압상승 0.07%(4명/5,659명, 4건), 피부저림 및 기습불편감 각각 0.02%(4명/5,659명, 1건)이었다.

③ 신장에 환자에서 혈액화물이 14.01%(44명/314명, 62건)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 이 약과 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 횡문근증해증이 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 혈증 지질 농도를 정기적으로 검사하고 3개월 이상에 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지한다.

3) 수술이 계획된 경우에는 멀티 전부터 이 약을 일시적으로 중단해야 한다. 주요한 임상적 또는 수술적 상황이 발생한 경우에도 이 약을 일시적으로 중단해야 한다.

4) 간장증

피타비스타틴 또는 폐노피브레이트를 투여하는 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 4개월 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 일쿄를 복용 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

5) 혼창증

폐노피브레이트를 투여하는 환자들에게 혼창증이 보고되었다. 이는 중증의 고트리글리세라이드혈증 환자에서의 치료 실패, 혼창 증후가 증가한 환자 또는 담관 폐색을 동반하는 담도 결석 또는 담즙 침장을 형성으로 인한 치적 현상으로 나타날 수 있다.

6) 신장애

이 약은 중증도 ~ 중증의 신장애 환자에게 투여 금기이다.

이 약을 추정신구체율과 60~89 mL/min/1.73m² 인 경증의 신장애 환자에게 투여 시 주의해야 한다.

폐노피브레이트 단독투여 또는 스티틴과 병용투여한 환자들에서 혈증 크레아티닌의 기역적 상승이 보고되었다. 이 약을 정기적으로 투여하는 환자의 경우 혈증 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) 간장증과 폐질환

일부 스티틴과 피브레이트 계열 약물을 투여 시, 특히 장기간 투여하는 경우에 간질성 폐질환이 보고되었다. 그 증상으로는 호흡곤란, 객담을 동반하지 않는 마른기침 및 일반적인 건강악화(피로, 체중감소 및 발발)가 포함될 수 있다. 만약 환자에게 간질성 폐질환으로의 진행이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

8) 당뇨

혈당을 상승시키는 약물인 스티틴과 당뇨 고위험군 환자들은 당뇨 치료가 적절하더라도 고혈당을 유발할 수 있다. 그러나 스티틴으로 인한 혈관계 위험의 감소가 이러한 위험을 상회하므로 이는 스티틴 투여를 중단할 이유가 될 수 있다. 당뇨에 대한 위험요인(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI >30kg/m², 트리글리세이드의 상승, 고혈압)에 있는 환자들은 치료지침에 따라 일상적 으로 그리고 생활환경에 조치를 해야한다.

9) 정맥혈전색전증

FIELD 연구에서 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7% vs 폐노피브레이트 투여군 1.1%; p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48/4900명) vs 폐노피브레이트 투여군 1.4% (67/4895명); p=0.074)가 보고되었다. 정맥혈전증의 발생 위험성이 증가는 증가된 혈모스테인의 농도, 혈전에 대한 위험 인자와 다른 제외되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않다. 그러므로 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 한다.

10) 담석증

폐노피브레이트는 담즙 내로 클레스테롤 분비를 증가시킬 수 있으며, 이는 담석증을 유발시킬 수 있다. 만약 담석증이 의심된다면, 담낭 시험(gallbladder studies)으로 확인한 후, 담석이 발전되며 이 약의 투여를 중단해야 한다.

11) 폐노피브레이트는 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않는다. 그러나 피타비스타틴 시판 후 조사에서 보고되었다. 일부사례에서, 과민반응이 생명을 위협하였으므로 응급치료를 요구하였다. 환자에게 급성 과민반응의 증상이나 증후가 나타날 경우 즉시 투여를 중지해야 한다.

12) 면역매개성 과사성 근육병증

스티틴제제를 복용 중이거나 중단한 환자에서 면역매개성 과사성 근육병증이 매우 드물게 보고되었다. 면역매개성 과사성 근육병증은 일상적 특징으로 지속적인 근위근 악화와 혈청 크레아티닌(CrK)의 증가가 나타나며, 투여 종지 이후에는 그 증상이 지속된다.

13) 급성 과민증 : 아나필락시스 및 혈관부종과 함께 폐노피브레이트 국외 시판후 조사에서 보고되었다. 일부사례에서, 과민반응이 생명을 위협하였으므로 응급치료를 요구하였다. 환자에게 급성 과민반응의 증상이나 증후가 나타날 경우 즉시 친절을 받고 이 약의 투여를 중지해야 한다.

지연성 과민증 : 폐노피브레이트 투여 후 수일~수주 후 DRESS 증후군을 포함한 증후 피부부작용(SCAR)이 국외 시판후 조사에서 보고되었다. DRESS 사례는 피부반응(예, 알러지, 피부염) 및 호산성증가증, 발열, 전신성 장기 침범(systemic_organ_involvement)신장, 간, 호흡기의 조합과 관련되었다. SCAR이 의심될 경우 이 약은 투여를 중단하여야 하며 적절한 치료가 고려되어야 한다.

6. 상호작용

1) 피타비스타틴과 폐노피브레이트 간의 상호작용

피타비스타틴 2mg과 폐노피브레이트 160mg를 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물상호작용시험 결과, 폐노피브레이트 존재 하에서 피타비스타틴의 Cmax, ss는 약 1.3배로 증가하였다.

2) 피타비스타틴의 상호작용

① 사이클로스포린

피타비스타틴은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않는다. (CYP2C9에 의해 약간 대사된다.) 사이클로스포린에 의해 피타비스타틴의 혈증 농도가 상승 (Cmax6.6배, AUC 4.6배)하여 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근증해증 등의 중대한 이상반응이 발생하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여에서는 안된다.

② 피브레이트 계열

피브레이트 계열 약물 (예, 겔피브로질, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근증해증이 보고되고 있으므로 병용투여시 주의해야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 노 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

③ 코로티신

니코로신과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근증해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의해야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 노 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

④ 플레스티리민

플레스티리민과 병용에 의해 이 약의 흡수가 저해되어 혈증 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 플레스티리민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

⑤ 에리소스마이신

에리소마이신과 병용투여시 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근증해증이 나타날 수 있다. 자각 증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 상승, 혈 중 및 노 중 미오글로빈상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

⑥ 리파신파인과 병용시 이 약의 Cmax가 2.0배, AUC가 1.3배로 상승했다는 보고가 있다.

3) 폐노피브레이트의 상호작용

① HMG-CoA 환원효소저해제

피브란 유도체와 HMG-CoA 환원효소저해제와의 병용 사용은 횡문근증해증, 현저하게 상승된 크레아틴카니아제(CK) 레벨 및 급성 신부전의 높은 원인이 되는 미오글로빈뇨를 갖는 수많은 사례가 보고되었으며 HMG-CoA 환원효소저해제(로브스타틴 등)과 병용투여시 횡문근증해증의 가능성성이 증가할 수 있으므로 주의하고 가능하면 병용투여를 피하는 것이 바람직하다.

② 경구 혈액응고제저제

쿠마린-형 혈액응고저제를 증강시켜 프로트롬빈시간/INR을 연장시킴으로 이 약과 경구 혈액응고저제를 병용하는 경우 주의를 해야 한다. 혈액응고저제의 용량은 출혈 합병증을 방지하는데 요구되는 프로트롬빈시간/INR을 유지할 수 있도록 경량해야 한다. 프로트롬빈시간/INR이 안정화 될 때까지 빈번한 프로트롬빈시간/INR 측정이 권장된다.

③ 설포닐요소계 혈당강하제

설포닐요소계 (예, 글리벤클라미드, 글리메피리드)와 병용시 저혈당증(식은땀, 강한 공복감, 심계항진 등)이 나타났다는 보고가 있으며, 병용하는 경우 혈당당, 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여한다.

④ 요산치료제

폐노피브레이트는 요산치료제와 함께 병용투여하는 경우에는 용량을 조절하는 등 신중히 투여한다.

⑤ 경구 피파임악

경구 피파임악(에스토로겐제제)은 혈증 지질농도를 증가시킬 수 있으므로 폐노피브레이트와 병용투여하는 경우에는 의사와 상의한다.

⑥ 말레인산수소스마트릴

MAO 저해제 등 간도성의 위험이 있는 약물과 병용투여하지 않는다.

⑦ 면역제제요법

증상이나 증후가 나타난 경우 면역제제요법(경기식 환자에서 폐노피브레이트의 병용 투여시 드물게 혈청 크레아티닌 상승을 수반하는 경우)에 의학적인 신기능 손상이 보고되어 있으므로 이러한 경우에는 신기능을 면밀히 관찰하고 혈행적 검사 결과 이상이 확인되면 투여를 중지한다.

4) 음식물 투여작용

음식물이 폐노피브레이트의 생체활성을 증강시키기 때문에 이 약은 반드시 음식과 함께 복용하여야 한다. 따라서 이 약은 식후 즉시 복용하도록 권장된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 피타비스타틴칼슘을 함유하고 있으며 피타비스타틴칼슘은 임부에게 투여금기이다. 따라서 이 약은 임부에게 투여하지 않는다.

2) 수유부

동물유(암컷 쥐에서 폐노피브레이트의 모유로의 이행이 보고되었다. 폐노피브레이트, 피타비스타틴칼슘 그리고 또는 그 대사체가 사람 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았으므로 수유부에게 이 약을 투여하지 않는다.

3) 성상

이 약이 생식에 미치는 영향에 대한 임상적 자료는 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에서의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 신기능이 감소하여 초기증상과 함께 병용시에 고령자에게는 이 약을 투여하지 않는다.

10. 과광투여시의 처리

이 약에 대한 해독제는 알려져 있지 않다. 이 약의 과광투여가 의심된다면 필요에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시한다.

피타비스타틴칼슘

피타비스타틴칼슘은 임부에게 투여금기이다. 피타비스타틴칼슘을 모체에 투여하는 것은 태아에서 클레스테롤 합성의 전구체인 메틸렌산염의 수준을 감소시킬 수 있다. 이러한 이유로 임부, 임신을 계획중인 여성 또는 임신이 의심되는 여성에게 피타비스타틴칼슘을 투여에서는 안된다. 임신 기간 동안 또는 임신이 아니라고 판명될 때까지 피타비스타틴칼슘 투여를 반드시 중단해야 한다.

폐노피브레이트

폐노피브레이트 과광투여에 대해 입증되지 않은 사례들만 보고되었다. 대부분의 경우, 폐노피브레이트 과광투여와 관련된 증상들은 보고된 바 없다. 폐노피브레이트는 단백결합률이 높으므로 혈액 투여에 제거되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

(1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

(2) 의약품을 원래 용기에 다시 넣어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 물질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

12. 기타

개의 경우 투여시험3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간에서 피타비스타틴칼슘에 대한 백내장의 발현이 나타났다. 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

[포장단위] 30캡슐/상자(10캡슐/PTPX3)

[사용기한] 외부포장 침조

◆ 사용기한이 지난 제품은 복용하지 마시기 바랍니다.

◆ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여 주시기 바랍니다.

◆ 의약품의 용기설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)을 참조하시기 바랍니다.

◆ 회신의 정보로 변경된 내용은 자별관리(CKMP)를 필요로 합니다.<https://www.gipharma.co.kr>나 개발학술팀(☎080-850-3922)에서 확인할 수 있습니다.

◆ 본 의약품은 엄격한 품질관리(KGMP)를 필요로 합니다. 제작입니다. 만약 구입 시 유효기간이 경과하거나 변질 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

◆ 부작용 보고 및 피해구제신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223), 피해구제 제도 전용 상담번호(14-3330)

첨부 문서 작성일자 : 2021년 04월 15일

● 제조의뢰자 : 지엘파마(주) 경기도 안양시 만안구 시민대로 35

P32821-02

● 제조자 : 한림제약(주) 경기도 용인시 처인구 영문로 2~27