

## 트리답티브 정

### 원료약품 및 분량

1정 (1550 mg) 중

주성분: 니코틴산 (USP) -----1000 mg

주성분: 라로피프란트 (별규) -----20.00 mg

### 성상

흰색 또는 옅은 흰색으로 한 면에 '552'가 새겨진 양면이 볼록한 장방형의 서방성 이층정

### 효능·효과

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증 환자(Fredrickson type IIa 및 IIb)의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 및 트리글리세라이드를 감소시키고, HDL-콜레스테롤을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로,

- HMG-CoA 환원효소 저해제(스타틴)의 단독요법으로 콜레스테롤 저하효과가 불충분한 경우, 이 약은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여한다.
- HMG-CoA 환원효소 저해제에 내약성이 좋지 않은 환자에 한하여 이 약을 단독요법으로 사용할 수 있다.

이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식 및 다른 비약물요법(운동, 체중감소 등)을 계속 병행해야 한다.

### 용법·용량

이 약의 초회 용량은 1일 1회 1정(니코틴산 1그램 / 라로피프란트 20밀리그램, 이하 1g/20mg)이고, 첫 복용일로부터 4주 후 환자의 반응 및 내약성에 따라 유지 용량인 1일 1회 2정(니코틴산 1그램 / 라로피프란트 20밀리그램 \* 2정, 이하 2g/40mg)으로 증량할 수 있다. 1일 니코틴산 2그램 / 라로피프란트 40밀리그램을 초과한 용량에 대해 연구된 바 없으므로 권장되지 않는다.

이 약의 복용을 7일 이내로 중단한 경우 이 약을 최종적으로 복용했던 용량으로 재시작하고, 7일 이상 중단한 경우 1주일간 1정(1g/20mg)을 복용한 이후 유지용량인 2정(2g/40mg)으로 증량할 수 있다.

2그램 이상의 서방형 니코틴산 제제를 복용하고 있는 환자가 이 약으로 전환하고자 하는 경우, 이 약 2정(2g/40mg)으로 시작할 수 있으며, 2그램 이하의 서방형 니코틴산 제제에서 이 약으로 전환하는 경우에는 이 약의 초회 용량인 1정(1g/20mg)에서 시작하여야 한다. 속방형 니코틴산 제제에서 이 약으로 전환하는 경우, 이 약은 1정(1g/20mg)에서 시작하여야 하며 4주 후 유지용량인 2정(2g/40mg)으로 증량할 수 있다.

#### 투여방법

이 약을 투여전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식 및 다른 비약물요법(운동, 체중감소 등)을 계속 병행해야 한다. 또한 이 약은 저녁 식사 직후 또는 취침 전에 복용하고, 공복에는 복용하지 않도록 한다. 이 약은 서방성 제제이므로, 이 약을 삼키기 전에 분할하거나 부수거나 분쇄하거나 씹어서 복용해서는 안 된다. 홍조발현의 가능성을 줄이기 위해, 이 약의 복용 전후에 알코올, 뜨거운 음료(물 포함) 또는 자극적인 음식의 복용을 피한다.

#### 고령자에 대한 투여

고령자에게 투여시 용량 조절이 필요하지 않다.

**소아 환자에 대한 투여**

소아 환자에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

**간장애 환자에 대한 투여**

간장애 환자에서의 이 약의 사용은 연구되지 않았다. 다른 니코틴산 제제와 마찬가지로, 이 약은 중대하거나 설명되지 않은 간장애 환자에 금기이며, 간질환 병력이 있는 사람 및 지속적으로 알코올을 복용하는 환자는 주의하여 사용한다.

(사용상의 주의사항 2. 다음환자에는 투여하지 말 것 및 4. 일반적 주의 항 참조)

**신장애 환자에 대한 투여**

신장애 환자에서의 이 약의 사용은 연구되지 않았으나, 니코틴산 및 그 대사체가 대부분 신장을 통해 배설되므로, 이 약을 신장애 환자에 투여할 때는 주의를 기울여야 한다.

(사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 항 참조)

**병용투여**

아스피린은 이 약의 홍조 감소 효과를 증가시키지 않는다. 따라서, 홍조 증상을 완화하기 위하여 아스피린을 이 약과 함께 복용하는 것은 필요하지 않다.

담즙산 수지는 니코틴산과 같은 산성 약물의 생체이용률을 감소시킬 수 있으므로, 이 약과 담즙산수지를 병용투여할 때에는 담즙산수지 투여 1시간 이전 또는 투여 후 4시간 이후에 이 약을 복용하는 것이 권장된다.

**사용상의 주의사항****1. 경고**

1) 이 약은 다른 니코틴산 제제와 함께 투여해서는 안 된다.

**2) 간 (Hepatic effects)**

속방형(결정형) 니코틴산 제제에서 이 약으로의 전환은 연구된 바 없다. 그러나 속방형 니코틴산 제제에서 동등한 용량의 서방형(조질방출형, 시간방출형) 니코틴산 제제로 전환한 환자에서 돌발적인 간괴사를 포함한 심각한 간독성이 발생한 경우가 있었다. 그러므로 속방형 니코틴산 제제에서 이 약으로 대체하는 환자는 니코틴산 1그램/라로피프란트 20밀리그램(이하 1g/20mg) 용량에서 시작하여야 한다.

이 약은 과음하는 경우 또는 간질환 병력이 있는 환자에게 신중히 투여한다. 중대하거나 설명되지 않은 간장애 환자에 대해서 이 약은 사용 금기이다.

다른 지질저하제와 마찬가지로, 니코틴산 제제는 간기능 검사 이상과 연관되어 있다 (3. 이상반응 항 참조). 트랜스아미나제의 상승은 이 약을 중단했을 때 가역적으로 회복된다. 이 약의 투여를 시작하기 전과 치료 첫 해 매 6-12주마다, 이후에는 정기적으로(예를 들면, 6개월마다) 간기능 검사를 실시할 것이 권장된다. 트랜스아미나제 수치가 상승한 환자는 증상이 소실될 때까지 모니터링한다. ALT 또는 AST의 상승(정상상한치 3배 이상)이 지속되는 경우, 이 약의 감량 또는 투여 중단이 권장된다.

**3) 골격근**

근병증 및 횡문근융해는 HMG-CoA 환원효소 저해제(스타틴) 및 다른 지질저하제의 알려진 이상반응이다.

1일 1그램 이상의 니코틴산과 HMG-CoA 환원효소 저해제(스타틴)를 병용투여시 근병증/횡문근융해가 드물게 보고되었다 (3. 이상반응 항 참조).

현재 이 약으로 진행중인 심혈관질환에 대한 임상시험의 안전성모니터링위원회 중간분석 결과, 이 약 2g/40mg을 심바스타틴 40mg 또는 에제티미브/심바스타틴 10/40mg과 병용투여시 다른 환자군에 비해 중국인 환자(약 3,900명)에서 근병증 발현률은 예상보다 높게 나타났다 (예상 발현율: 0.08%, 실제 발현율: 약 0.9%). 이러한 사항을 고려해볼 때, 이 약과 심바스타틴 또는 에제티미브/심바스타틴 병용투여시 근육병에 대한 위험성이 증가할 수 있으므로, 이 약과 심바스타틴 1일 20mg을 초과하여 병용투여하지 않도록 한다. (심바스타틴 단일제에 대한 기허가사항 참조)

스타틴과 이 약의 병용투여를 고려할 때에는 잠재적인 유익성과 위험성을 주의깊게

평가해야 하며, 특히 병용투여를 시작하는 초기와 약의 용량을 증가할 때 근육통, 압통 또는 근육약화 증상에 대해서 주의깊게 모니터링해야 한다. 이 경우 정기적으로 혈장 크레아티닌키나제를 측정하는 것을 고려할 수 있으나 이러한 모니터링으로 심각한 근병증의 발생을 예방할 수 있는 것은 아니다.

다음과 같은 횡문근용해의 소인이 있는 환자들은 신중히 투여한다.

- 70 세 초과 환자
- 신부전 환자
- 조절되지 않는 갑상선 기능 저하증 환자
- 개인적 또는 유전적 근육 이상의 가족력을 가진 환자
- 스타틴 또는 피브레이트 제제에 의한 근육독성의 병력이 있는 환자
- 알코올 과량 섭취 환자

이 약과 스타틴을 병용투여시 근육통, 근육약화 또는 경련이 발생한 경우, 크레아티닌키나제를 측정하여야 한다. 격렬한 운동이 없음에도 그 수치가 유의하게 상승된 경우(정상상한치 5배 초과) 투여를 중단하여야 한다.

이 약을 스타틴 제제와 병용투여할 때에는, 스타틴 제제의 제품 정보를 반드시 확인해야 한다.

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 중대하거나 설명되지 않은 간 기능 장애 환자
- 3) 활동성 소화성 궤양 질환 환자
- 4) 동맥출혈 환자
- 5) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

## 3. 이상반응

임상시험에서 2500명 이상의 환자가 이 약을 단독투여 또는 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여하였다. 이 약은 전반적으로 내약성이 우수하다. 이상반응은 일반적으로 경증이고 일시적이었다.

### 홍조

홍조는 이 약의 가장 보편적인 이상반응으로, 주로 머리, 목 및 상체 윗부분에 나타난다. 4 건의 활성 또는 위약 대조 임상시험(N=4747, 이 약 투여군 n=2548)에서, 이 약을 투여받은 환자의 12.3%에서 연구자에 의해 이 약과 관련 가능성이 있음/관련이 있음/명확히 관련이 있음으로 판단된 홍조가 보고되었다. 이 시험 중 홍조와 관련된 증상(붉어짐, 온감, 가려움, 저림)으로 인해 시험을 중단한 환자는 이 약 투여군에서 7.2%, 서방형 니코틴산 투여군에서 16.6%, 위약/심바스타틴 투여군에서 0.4%이었다. 이 약을 투여받은 환자 중 다른 부작용으로 인해 중단한 환자는 드물었다(1% 미만).

환자가 보고한 홍조 증상을 측정할 두 개의 대규모 임상시험에서, 이 약을 복용한 환자들은 서방형 니코틴산을 복용한 환자들에 비해서 홍조를 덜 경험하였다. 첫 번째 시험(24주)에서 이 약 투여군에서는 중등도 또는 그 이상의 홍조의 발현 빈도가 감소하고 위약 투여군의 값에 근접한 반면, 서방형 니코틴산군에서는 6주 이후에 홍조 발현 빈도가 일정하게 남아있었다.

24주 이후 라로피프란트의 홍조에 대한 유효성은 연구되지 않았다.

아스피린의 복용이 허용된 두 번째 시험(16주)에서, 서방형니코틴산(0.5 g에서 2 g까지, 12주에 걸쳐 증량)을 복용한 환자에 비해 이 약을 복용한 환자에서 중등도 또는 그 이상의 홍조를 경험한 일 수/주가 유의하게 적었다(p<0.001).

**이 약의 전반적인 이상반응**

홍조와 더불어, 최대 1년까지 이 약을 단독 투여(n=947) 또는 스타틴과 병용 투여(n=1601)한 환자의 1% 이상에서 보고되었던, 연구자에 의해 '이 약과 연관 가능성이 있음/연관이 있음/명확히 연관이 있음'으로 보고된 이상반응 및 임상적으로 의미있는 이상반응(1% 미만)을 아래에 요약하였다.

이상반응의 발현빈도는 다음에 따라 기술되어 있다: 매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥ 1/100 - < 1/10), 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 - < 1/100), 드물게 (≥ 1/10,000 - < 1/1,000), 매우 드물게 (< 1/10,000)

발현기관	이상반응	발현빈도
검사실 검사	ALT 및/또는 AST 상승 (연속적, 정상상한치 3배 이상), 공복 혈당 증가, 요산 증가	흔하게
	CK 상승 (정상상한치 10배 이상), 총 빌리루빈, 인산 및 혈소판 수 감소	흔하지 않게
신경계	어지러움, 두통, 감각이상	흔하게
위장관계	설사, 소화불량, 구역, 구토	흔하게
피부 및 피하조직	홍반, 가려움증, 발진, 두드러기,	흔하게
혈관계	홍조	매우 흔하게
일반장애 및 국소부위	열감	흔하게
면역계	과민반응 (아래 참조)	흔하지 않게

과민반응: 다음의 증상 중 다수의 증상을 포함하는 과민반응이 1% 미만으로 보고되었다; 혈관부종, 가려움증, 홍반, 감각이상, 의식 불명, 구토, 두드러기, 홍조, 호흡곤란, 구역질, 요실금 및 대변실금, 식은 땀, 떨림(shivering), 오한, 혈압 상승, 입술부종, 작열감, 약물 발진, 관절통, 다리부종, 빈맥

**시판 후 조사 또는 다른 임상시험에서 보고된 이상반응**

스타틴의 병용투여 유무와 상관없이 이 약 또는 다른 니코틴산 제제의 시판 후 조사 혹은 스타틴의 병용투여 유무와 상관없이 이 약(복용한 환자의 1% 미만) 또는 다른 니코틴산 제제의 임상시험에서 다음의 추가적인 이상반응들이 보고되었다.:

다른 니코틴산 제제의 임상시험/시판 후 보고에서 미지의 빈도로 보고된 이상반응 및 임상 시험에서 이 약(또는 이 약의 니코틴산 성분)을 복용한 환자의 1% 미만에서 보고된 이상반응 중 니코틴산과 관련된 이상반응은 다음과 같다.;

- 심혈관계: 심실세동 및 기타 다른 심장 부정맥, 두근거림, 빈맥
- 눈: 낭포황반부종, 독성 약시
- 소화기계: 복통, 구강 부종, 트림, 위궤양
- 일반 장애 및 국소부위: 무력증, 오한, 얼굴 부종, 전신부종, 통증, 말초부종
- 간담즙계: 황달
- 면역계: 아나필락시스성쇼크, 혈관부종, I 형 과민증
- 감염: 비염
- 대사계: 당내성 이상, 통풍
- 근골격계 및 연결조직: 근육약화, 근육통
- 신경계: 편두통, 실신
- 정신계: 불안, 불면
- 흉부, 호흡기계: 호흡곤란
- 피부 및 피하조직: 흑색가지세포증, 피부건조, 과다색소침착, 반점발진, 발한(야간땀 또는 식은 땀), 소포발진 또는 소수포물집발진

- 혈관계: 저혈압, 기립성 저혈압

#### 4. 일반적 주의

##### 1) 신기능 장애

니코틴산과 그 대사체는 신장을 통해 배설되므로, 이 약은 신기능 장애 환자에게 신중하게 투여한다.

##### 2) 혈당

니코틴산 복용은 공복시 혈당의 상승과 관련이 있다 (3. 이상반응 항 참조). 당뇨 또는 잠재적인 당뇨 환자는 주의깊게 관찰되어야 한다. 식이 조절 및/또는 저혈당 요법이 필요할 수 있다.

##### 3) 급성 관상동맥 증후군

다른 니코틴산 제제와 마찬가지로, 불안정형 협심증이나 급성 심근경색증 환자, 특히 질산염 제제, 칼슘채널차단제 또는 아드레날린 차단 약물과 같은 혈관작용 약물을 복용하고 있는 환자에게 이 약은 신중히 투여한다.

##### 4) 혈액학적 효과

다른 니코틴산 제제와 마찬가지로, 이 약 2 g/40 mg은 혈소판 수가 소량 감소하는 것과 관련이 있다 (10. 임상검사치에의 영향 항 참고). 이 약은 프로트롬빈 시간 연장과는 관련이 없었으나, 수술이 필요한 환자에서는 주의 깊게 평가되어야 한다.

##### 5) 요산

다른 니코틴산 제제와 마찬가지로, 이 약은 요산이 소량 증가하는 것과 관련이 있다 (10. 임상검사치에의 영향 항 참고). 따라서 통풍 환자 또는 통풍 소인이 있는 환자에게 이 약은 신중히 투여한다.

##### 6) 저인산혈증

다른 니코틴산 제제와 마찬가지로, 이 약은 인산이 소량 감소하는 것과 관련이 있다. 따라서 저인산혈증의 위험이 있는 환자에게 이 약은 주의깊게 투여한다.

##### 7) 기타

다른 니코틴산 제제와 마찬가지로, 황달, 간-담즙계 이상 또는 소화성 궤양 병력이 있는 환자에게 이 약은 주의깊게 투여한다 (용법·용량 항 및 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항 참조).

#### 5. 상호작용

알코올, 뜨거운 음료(물 포함) 또는 자극적인 음식과의 동시 복용은 홍조 효과를 강화시킬 수 있으므로 이 약의 복용 전후에 이러한 음식과의 동시 복용은 피한다.

##### 1) 니코틴산

###### 다른 약물에 대한 니코틴산의 영향

- ① 고혈압 치료제: 니코틴산은 신경절 차단제 및 질산염 제제, 칼슘채널차단제 또는 아드레날린 차단 약물과 같은 혈관 작용제제의 작용을 증강시켜 체위성 저혈압을 유발할 수 있다.
- ② HMG-CoA 환원효소 저해제: 골격근 질환(근질환, 횡문근융해증)에 대한 위험성이 증가할 수 있다. 따라서 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여시 주의하여야 한다. (1. 경고, 3) 골격근 및 3. 이상반응 참조)
- ③ CYP: in vitro 시험에서 니코틴산과 그 대사체(니코틴요산, 메칠니코틴아미드, 1-메칠-2-피리돈-5-카르복시아미드)는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 또는 CYP3A4가 매개하는 반응 또는 에스트라디올의 UGT1A1에 의한 3-글루쿠론산화를 저해하지 않았다.

###### 니코틴산에 대한 다른 약물의 영향

- ① 담즙산수지: 담즙산수지는 니코틴산과 같은 산성 약물의 생체이용률을 감소시킬 수

있으므로, 이 약과 담즙산수지를 병용투여할 때에는 담즙산수지 투여 1시간 이전 또는 투여 후 4시간 이후에 이 약을 복용하는 것이 권장된다.

- ② 니코틴산 함유 보조제: 니코틴산(또는 니코틴아미드) 50 mg/일 이상 함유하는 비타민이나 다른 영양 보충제와 이 약의 병용은 연구되지 않았다. 이 약을 처방시 비타민과 영양 보충제로부터의 니코틴산 흡수를 고려해야 한다.
- ③ 약물/임상검사 상호작용: 소변 중 포도당 시험에서, 니코틴산은 황산구리 용액(베네딕트 시약)과의 반응에서 거짓-양성(false-positive)의 반응을 야기할 수 있다.

## 2) 라로피프란트

### 다른 약물에 대한 라로피프란트의 영향

- ① 미다졸람: 라로피프란트의 반복 투여는 CYP3A4 민감한 기질인 미다졸람의 약동학에 영향을 주지 않았다. 따라서 라로피프란트는 CYP3A4의 유도제나 저해제가 아니다. 라로피프란트가 CYP3A4를 통한 미다졸람의 약동학에 영향을 미치지 않으나, 라로피프란트의 반복 투여시 미다졸람의 대사체인 1'-히드록시미다졸람의 혈장 농도가 약 2배 증가하였다. 1'-히드록시미다졸람은 활성 대사체이므로 미다졸람의 진정 효과가 증가할 수 있기 때문에, 라로피프란트와 미다졸람을 병용투여할 때에는 주의를 기울여야 한다.
- ② 기타 약물: 라로피프란트 40 mg과 미다졸람의 병용투여는 미다졸람 대사체인 1'-히드록시미다졸람의 AUC<sub>0-∞</sub> 및 C<sub>max</sub>를 각각 98%, 59%씩 증가시켰다. 1'-히드록시미다졸람은 UGT 2B4와 2B7에 의해 주로 대사된다. 임상시험 및 in vitro 시험에서 라로피프란트가 UGT2B4/2B7의 경도 또는 중등도 저해제라는 것이 뒷받침되었다. UGT2B4또는 2B7에 의해 주로 대사되는 약물은 극소수이다. 이러한 약물과의 상호작용은 일반적으로 그 강도가 2배 미만이지만, 이 약과 UGT2B4또는 2B7에 의해 주로 대사되는 약물(예를 들면, 지도부딘)을 병용투여할 때 주의하여야 한다. 약물 상호작용 연구에서, 라로피프란트는 다음 약물의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다; 심바스타틴, 와르파린, 경구 피임제, 로지글리타존, 디곡신. 이를 바탕으로 라로피프란트는 CYP 3A4, 2C9, 2C8 및 p-당단백의 기질과 상호작용을 하지 않을 것으로 예상된다. In vitro 시험에서, 라로피프란트는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1을 매개로 한 반응을 저해하지 않았다.
- ③ 클로피도그렐: 임상시험에서 라로피프란트가 클로피도그렐의 ADP-유도 혈소판응집 저해에 대해서는 유의한 영향은 없었으나, 클로피도그렐의 콜라겐-유도 혈소판응집 저해는 증가하였다. 이러한 관찰의 임상적 중요성에 대해서는 알려진 바 없다.
- ④ 아스피린: 임상 시험에서 아스피린과 라로피프란트의 병용투여는 아스피린 단독 투여와 비교했을 때 콜라겐-유도 혈소판응집 또는 출혈시간에는 영향이 없었다.'
- ⑤ 아스피린과 클로피도그렐: 아스피린과 클로피도그렐을 병용투여하고 있는 이상지질혈증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 라로피프란트를 병용투여 하였을 때 위약군보다 ADP-유도 혈소판응집 저해율은 투여 후 4시간째 12.1%, 24시간째 5.4% 만큼 유의성 있는 증가를 보였고, 콜라겐-유도 혈소판응집 저해율은 투여 후 4시간째 5.0% 만큼 유의성 있는 증가를 보였으며, 출혈시간은 위약군 대비 4시간째 1.46배 유의성 있는 증가를 보였고, 24시간째 1.23배로 유의한 변화는 아니었다. 아스피린 및 클로피도그렐 병용요법 환자에게 이 약을 병용투여할 경우, 일시적 (투여 후 4시간째)인 혈소판기능 억제를 보일 수 있으므로 세심하게 모니터링을 해야 한다.

### 다른 약물의 라로피프란트의 영향

- ① CYP3A4 저해제: CYP3A4의 강력한 저해제인 클라리스로마이신은 라로피프란트의 약동학에 대해 유의한 영향을 주지 않는다. 라로피프란트는 사람 P-당단백의 기질이 아니므로, 따라서 다른 CYP3A4 및/또는 P-당단백 저해제는 라로피프란트의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 줄 것이라고 예상되지 않는다.

## 6. 임부에 대한 투여

### 1) 이 약

이 약의 생식에 대한 동물 시험은 수행되지 않았다. 임부가 이 약을 복용했을 때, 이 약이 태아에게 유해한지 또는 생식능에 영향을 주는 지에 대해서 알려진 바 없다. 이 약은 명확하게 필요할 때에 한해서 임부에 투여해야 한다.

### 2) 니코틴산

니코틴산을 랫트에 최대 300mg/kg/일 또는 토끼에 최대 300mg/kg/일 투여하였을 때 최기형성을 나타내지 않았다. 이는 서방형 니코틴산의 1일 권장량 (이 약 2정)에 기초한 사람 AUC의 253 및 104배에 해당하는 용량이다. 랫트에 1000mg/kg/일 용량으로 경구투여했을 때, 모체체중증가를 및 태자체중 증가의 평균이 약간 감소하였고, 모체에서의 독성징후 없이 태자에서 천미골의 골화가 약간 감소하였으며, 경추, 복장뼈분절, 설골에서 불완전하게 골화되는 비율이 증가되었다. 이는 서방형 니코틴산의 1일 권장량(이 약 2정)에 기초한 사람 AUC의 최소 959배에 해당하는 용량이다. 토끼에게 900mg/kg/일의 용량을 투여하였을 때 이와 유사한 니코틴산 투여 관련 변화가 모체에서의 독성징후와 함께 관찰되었다. 이는 서방형 니코틴산의 1일 권장량 (이 약 2정)에 기초한 사람 AUC의 최소 629배에 해당하는 용량이다.

### 3) 라로피프란트

라로피프란트를 교배 전 및 교배 기간 중 수컷 랫트에 최대 250 mg/kg/일, 암컷 랫트에 최대 400 mg/kg/일 용량으로 경구 투여했을 때, 수태능 이상은 관찰되지 않았다. 이는 라로피프란트의 성인 1일 권장량(이 약 2정)의 AUC를 바탕으로 인체 노출량의 최소 289배에 해당하는 용량이다. 라로피프란트를 랫트에 최대 100 mg/kg/일, 토끼에 최대 125 mg/kg/일 용량으로 투여했을 때 최기형성은 나타나지 않았다. 이는 라로피프란트의 성인 1일 권장량(이 약 2정)의 AUC를 바탕으로 인체 노출량의 각각 153배와 438배에 해당하는 용량이다. 랫트에 400 mg/kg/일 용량으로 경구투여했을 때, 모체체중증가를 및 태자체중의 평균이 약간 감소하였고, 새끼의 생존율이 약간 증가하였다. 또한, 태자에서 정상 개수 이외의 늑골이 형성되는 것과 복장뼈분절에서 불완전하게 골화되는 비율이 증가되었다. 이는 라로피프란트의 성인 1일 권장량(이 약 2정)의 AUC를 바탕으로 인체 노출량의 513배에 해당하는 용량이다.

## 7. 수유부에 대한 투여

많은 약물이 유즙으로 분비되므로, 이 약을 수유부에게 투여할 때는 주의하여야 한다. 이 약을 수유 중인 동물을 대상으로 한 시험은 수행되지 않았다. 니코틴산이 사람의 모유로 분비되는 것은 보고되어 있으나, 라로피프란트가 사람의 모유로 분비되는지에 대해서는 알려진 바 없다. 랫트를 대상으로 한 시험에서 라로피프란트가 유즙으로 분비되는 것이 관찰되었다.

## 8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

2,548명이 참여한 임상시험에서, 고령자(65세 이상, n=662)에 대한 이 약의 안전성은 장년 환자(65세 미만, n=1886)에서와 유사하였다. 고령자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 위약 효과를 감안한 LDL-C, HDL-C, TG의 반응은 고령자에서 더 크게 나타났다.

## 10. 임상검사치에의 영향

혈장 트랜스아미나제의 현저하고 지속적인 증가가 흔하지 않게 보고되었다(1. 경고 2) 간(Hepatic effect) 항 참조). 대조임상시험에서 스타틴의 병용투여 유무와 상관없이 이 약을 복용한 환자의 1%에서 임상적으로 중요한 혈청 트랜스아미나아제의 상승(ALT 및/또는 AST의 정상상한치 3배 이상으로 지속적 상승)이 발현되었다. 이러한 상승은

일반적으로 자각 증상이 없고, 투여를 중단하거나 또는 꾸준히 지속했을 때 기준으로 회복되었다.

스타틴의 병용투여 유무와 상관없이 이 약을 복용한 환자의 0.3%에서 임상적으로 중요한 크레아티닌키나제 상승(정상상한치의 10배 이상)이 관찰되었다(1. 경고, 3) 골격근 항 참조).

이 외에 LDH, 공복시 혈당, 요산, 총 빌리루빈, 아밀라아제 수치의 상승과 인 및 혈소판 수치 감소가 보고되었다 (4. 일반적 주의 항 참조).

다른 니코틴산 제제와 마찬가지로, 이 약 2 g/40 mg을 투여한 대조임상시험에서 공복시 혈당 (상승치 중간값 약 4 mg/dL) 및 요산(기저치로부터의 변화량 평균 +14.7 %)의 상승 및 혈소판 수 감소(기저치로부터의 변화량 평균 -14.0 %)가 보고되었다 (4. 일반적 주의 항 참조). 당뇨 환자에서 관찰된 HbA1c 상승치 중간값은 0.2 %였다 (저혈당 요법의 변경이 허용되었음).

## 11. 과량투여시의 처치

### 1) 이 약

과량투여시 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시한다. 이 약을 과량으로 투여한 최대 용량은 5g/100mg이었으며 모든 환자가 후유증없이 회복되었다. 고용량을 투여한 환자들에게서 가장 일반적으로 보고된 이상반응은 니코틴산 제제의 고용량 투여시와 일치하였으며 다음을 포함하였다; 홍조, 두통, 가려움증, 구역, 현기증, 구토, 설사, 상복부 및 복부의 통증/불편, 등 통증. 임상검사치에의 이상으로 아밀라아제 및 리파아제의 증가 및 적혈구용적률 및 육안으로 확인되지 않는 혈변이 포함되어 있었다.

### 2) 니코틴산

과량투여시 지지요법을 실시한다. 니코틴산의 투석 가능성에 대해서는 정보가 충분치 않다.

### 3) 라로피프란트

건강한 피험자를 대상으로 한 대조임상시험에서, 900mg을 1회 투여했을 때와 최대 450mg을 10일 동안 반복 투여했을 때 일반적으로 내약성이 우수하였다. 사람에서 라로피프란트 900mg을 초과한 용량이 투여된 경우는 없다. 300mg 이상을 반복 투여한 피험자에서 콜라겐에 의한 혈소판 응집이 연장되는 것이 관찰되었다.

## 12. 기타

### 환자를 위한 정보

- 1) 이 약은 저녁 식사 직후 또는 취침 전에 복용한다.
- 2) 이 약은 서방성 제제이므로, 이 약을 삼키기 전에 분할하거나 부수거나 분쇄하거나 씹어서 복용해서는 안 된다.
- 3) 니코틴산과 관련된 홍조는 피부의 붉어짐, 온감, 가려움증 또는 저림의 증상으로 나타나며, 특히 머리, 목, 상체 윗부분에서 나타난다. 증상은 처음 발생시 두드러지고 시간이 갈수록 약화된다.
- 4) 홍조의 가능성을 줄이기 위해, 이 약의 복용 전후에 알코올, 뜨거운 음료 또는 자극적인 음식의 복용은 피한다.
- 5) 이 약의 복용을 중단한 때에는, 중단기간이 7 일 이내인 경우 이 약을 최종적으로 복용했던 용량으로 재시작하고, 7 일 이상인 경우 1 주일간 1 정(1g/20mg)을 복용한 이후 2 정(2g/40mg) 유지용량으로 증량한다. 환자는 매일 이 약을 복용하도록 지도받아야 하며, 7 일 이상 복용하지 못했을 때는 의사로부터 어떻게 복용을 시작하여야 하는지에 대한 설명을 들어야 한다.
- 6) 당뇨 환자는 혈당 수치의 변화를 의사에게 알려야 한다.
- 7) 수술이 계획되어 있는 환자는 이를 의사에게 알려야 한다.
- 8) 최근까지 복용하였거나 복용중인 약이 있는 경우(다른 니코틴산 함유 제품 포함) 이를 의사에게 알린다. 의사에게 알릴 사항에는 전문의약품 및 일반의약품(아스피린),

- 비타민(특히 다량의 니코틴산 또는 니코틴산 함유 제품), 생약 제제도 포함된다.
- 9) 환자는 설명되지 않는 근육통, 압통 또는 근육 약화가 발생시 즉각 의사에게 알려야 한다 (1. 경고, 3) 골격근 항 참조).
  - 10) 환자는 이 약을 복용하기 전에 제품설명서를 읽어야 한다. 또한 이상 증상이 나타나거나 지속 및 악화되었을 때에는 이를 의사나 약사에게 알려야 한다.

### 저장방법

기밀용기, 실온(1~30℃)에서 빛과 습기를 피하여 보관

### 수입자

#### 한국엠에스디(유)

서울특별시 마포구 마포대로 163 (지번주소: 공덕동 168)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2011년 12월 29일