심바듀엣정 10/10mg, 10/20mg
(에제티미브 / 심바스타틴)
Simvaduet Tab.

KGMP | 적격업체
전문의약품
분류번호: 218

[성분·함량]

심바듀엣정10/10mg 1정(108 밀리그램) 중
·유효성분: 에제티미브(별규)·········10.0mg
심바스타틴(USP)·········10.0mg
·첨가제(동물유래): 유당수화물(소·우유)
·기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 부틸히드록시아니솔, 스테아르산마그네슘, 시트르산수화물, 크로스카르멜로오스나트륨, 프로필갈레이트, 히프로멜로오스

심바듀엣정10/20mg 1정(200 밀리그램) 중
·유효성분: 에제티미브(별규)·········10.0mg
심바스타틴(USP)·········20.0mg
·첨가제(동물유래): 유당수화물(소·우유)
·기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 부틸히드록시아니솔, 스테아르산마그네슘, 시트르산수화물, 크로스카르멜로오스나트륨, 프로필갈레이트, 히프로멜로오스

[성 상]

10/10mg: 흰색 내지 연한 노란색의 양면이 볼록한 장방형의 정제
10/20mg: 흰색 내지 미백색의 양면이 볼록한 장방형의 정제

[효능·효과]

원발성 고콜레스테롤혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤(total-C), LDL-콜레스테롤(LDL-C), 아포 B 단백(Apo B) 및 트리글리세라이드(TG)을 감소시키고, HDL-콜레스테롤(HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH)

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증(HoFH) 환자의 상승된 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 감소시키기 위한 다른 지질저하 치료(예, LDL Apheresis)의 보조제로서, 또는 다른 지질 저하 치료가 유용하지 않은 경우 이 약을 투여한다.

고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비-약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다(사용상의 주의사항 12. 기타, 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표) 참조).

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, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사 시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 레벨이 400mg/dL 이상(4.5 mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.

[용법·용량]

이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다.
이 약의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다. 이 약은 식사와 관계없이 1일 1회 저녁에 투여한다.

원발성 고콜레스테롤혈증 환자

이 약의 용량범위는 1일 10/10mg~10/40mg이다. 일반적으로 권장되는 초회용량은 1일 10/20mg이다. LDL-콜레스테롤 감소의 필요성이 적은 환자인 경우 1일 10/10mg으로 시작할 수 있다. 이 약의 투여를 시작 후 또는 용량 적정 후, 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질치를 확인 한 후 용량을 조절한다.
횡문근융해를 포함한 근육병증의 위험성 증가로 인해, 특히 치료 첫해 동안, 이 약 10/80 mg 용량의 사용은 근육 독성의 증거 없이 이 약 10/80 mg을 12개월 이상 복용한 환자에게만 투여한다.
(사용상의 주의사항 중 1. 경고 참조)

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자

동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 권장 용량은 1일 10/40mg로, 1일 1회 저녁에 투여한다.
이 약은 다른 지질저하치료(예, LDL Apheresis)의 보조제로서 또는 다른 지질저하치료가 유용하지 않는 경우 투여한다.

간장애 환자에 대한 투여

경증의 간장애환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 또는 중증의 간장애 환자의 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의, 간기능 이상 환자 항 참조).

신장애 및 만성 신장질환을 동반한 환자에 대한 투여

경증의 신장애(추정 사구체여과율(GFR) ≥ 60mL/min/1.73㎡) 환자의 경우 용량 조절이 필요하지 않다. 만성 신장 질환을 동반하고 추정 사구체 여과율 < 60mL/min/1.73㎡인 환자의 경우, 이 약 10/20mg을 1일 1회 저녁에 투여한다. 이러한 환자에게 이 약을 더 높은 용량으로 투여할 때에는 신중히 투여하여야 하며 세심히 모니터링 해야 한다. (사용상의 주의사항 중 4. 일반적 주의 참조).

고령자에 대한 투여

고령자에게 투여 시 용량 조절이 필요하지 않다.

다른 약물과 병용투여

담즙산결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 이 약을 투여해야 한다.
베라파밀, 딜티아젬 또는 드로네다론과 이 약을 동시에 투여 받는 환자는 이 약 10/10mg/일의 용량을 초과해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 5. 상호작용 참조)
아미오다론, 암로디핀 또는 라놀라진과 이 약을 동시에 투여 받는 환자는 이 약 10/20mg/일을 초과해서는 안 된다. (사용상의 주의사항 중 5. 상호작용 참조)

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 근육병증/횡문근융해
이 약 10/80mg/일까지 투여한 임상시험 결과, 위약 대조군 또는 단독 투여한 HMG-CoA 환원효소 저해제 대조군과 비교하였을 때, 에제티미브에 의한 근육병증 또는 횡문근융해는 위약 대조군 또는 HMG-CoA 환원효소저해제 대조군보다 높지 않았다. 그러나, 근육병증/횡문근융해는 HMG-CoA 환원효소저해제 및 다른 지질저하제의 잘 알려진 이상반응이다. 임상시험 결과, 이 약에서 크레아틴키나아제(CK) 상승(정상상한치의 10배 이상)의 발현율은 0.2%였다. 횡문근융해를 포함한 근육병증은 용량과 연관이 있다. 횡문근융해를 포함한 근육병증의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 심바스타틴 80 mg을 복용하는 환자군에서 더 높다. 그러므로 이 약 10/80 mg을 복용하는 환자가 심바스타틴과 상호작용하는 약물을 복용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴 또는 약물 상호작용 가능성이 낮은 다른 스타틴계 약물을 투여해야 한다 (4. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약의 성분에 과민증인 환자.
2) 활동성 간질환 환자 혹은 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자 (4. 일반적 주의 참조).
3) 임부 및 수유부
동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한, 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다. 심바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 약을 가임 여성에게 투여할 때에는, 임신하지 않았을 가능성이 매우 높을 경우에만 투여해야 한다. 이 약 투여 중 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다(6. 임부에 대한 투여 및 7. 수유부에 대한 투여 참조).
4) 강력한 CYP3A4 억제제(예, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, HIV 프로테아제 저해제, 보세프레비르, 텔라프레비르, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈)를 투여 중인 환자(5. 상호작용 참조)
5) 겜피브로질, 시클로스포린 또는 다나졸을 투여 중인 환자(5. 상호작용 참조)
6) 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. (유당 함유 제제 한함)

3. 이상반응

이 약(또는 이 약과 동등한 에제티미브와 심바스타틴의 병용투여)에 대한 안전성은 임상시험에 참여한 10,189명 이상의 환자에서 평가되었다. 이 약은 일반적으로 내약성이 우수하였다.
유사하게 실시된 3개의 위약대조 임상시험(n=1,420)에서 투여약과의 관련성을 고려하지 않고 이 약을 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군에서의 발현율 보다 높은 비율로 보고된 임상적 이상반응의 빈도를 표1에 요약하였다.

표 1*
이 약을 투여한 임상시험에서 투여약과의 관련성을 고려하지 않고 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서 발현율 보다 높은 비율로 보고된 임상적 이상반응

신체기관별 이상반응	위약(%) n=371	에제티미브 10mg (%) n=302	심바스타틴** (%) n=1,234	바이토린** (%) n=1,420
전신반응				
두통	5.4	6.0	5.9	5.8
소화기계				
설사	2.2	5.0	3.7	2.8
감염				
인플루엔자	0.8	1.0	1.9	2.3
상기도 감염	2.7	5.0	5.0	3.6
근골격계 및 결합조직				
근육통	2.4	2.3	2.6	3.6
사지통	1.3	3.0	2.0	2.3

* 이 약과 동일한 주성분의 함량을 가진 에제티미브와 심바스타틴를 병용투여한 2건의 위약 대조 임상시험과 이 약과 위약을 대조한 1건의 임상시험을 포함한다.
** 모든 용량

에제티미브 (단일제 허가사항 참조)
위약대조 임상시험에서, 인과관계의 평가와 관계없이 보고된 에제티미브의 주요 이상반응은 다음과 같다.
전신: 피로, 소화기계: 복통, 설사, 감염: 바이러스 감염, 인두염, 부비동염, 근-골격계: 관절통, 요통, 호흡기계 이상: 기침

시판 후 이상반응
인과 관계 평가와 관계없이 보고된 시판 후 이상반응은 다음과 같다. :
혈관부종 및 발진을 포함한 과민반응, 췌장염, 구역, 담석증, 담낭염

심바스타틴 (단일제 허가사항 참조)
위약대조임상시험에서, 인과관계의 평가와 관계없이 보고된 심바스타틴의 주요 이상반응은 다음과 같다.
전신: 무력증, 눈: 백내장, 소화기계: 복통, 변비, 설사, 소화불량, 방귀, 구역, 피부 및 피하조직: 습진, 가려움증, 발진
다음의 이상반응은 동일 계열(HMG-CoA 환원효소 억제제) 약물군에서 보고되었으며, 반드시 심바스타틴에 의한 이상반응은 아니다.
1) 근골격계: 근육경련, 근육통, 근육병증, 횡문근융해, 관절통
스타틴 사용과 관련하여 자가면역 근육병증인 면역-매개 괴사성 근육병증(Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)이 보고되었다. IMNM은 다음을 특징으로 한다: 스타틴 투여 중단 후에도 지속되는 근위근 약화 및 혈청 크레아틴키나아제 상승; 근육 생검결과 유의한 염증이 없는 괴사성 근육병증 소견; 면역억제제에 의한 완화 (4. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조)
2) 신경계: 특정 뇌신경 기능장애(미각이상, 외안구운동장애, 안면불완전마비 등), 진전, 어지럼, 감각이상, 말초신경병증, 말초신경마비, 정신장애, 불안, 수면장애(불면 및 악몽 포함), 우울 스타틴계 약물 투여와 관련하여 인지장애(예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실, 기억장애, 혼동)와 관련된 시판 후 보고가 드물게 있었다. 모든 스타틴 약물군에서 이러한 인지 사례가 보고되었다. 일반적으로 증상이 심각하지 않고 스타틴 투여 중단 시 회복되었으며, 증상 발생 (1일 ~ 수년) 및 증상 소실(중앙값: 3주) 시점에 대한 편차가 있다.
3) 호흡기계: 특히 장기투여 시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
4) 과민증: 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된 바 있다. : 아나필락시스, 혈관부종, 홍반루푸스모양증후군, 류마티스성다발성근육통, 피부근육염, 혈관염, 자색반, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성빈혈, 항핵항체양성, 적혈구침강속도 증가, 호산구증가증, 관절염, 관절통, 두드러기, 무력증, 광과민증, 발열, 오한, 홍조, 권태, 호흡곤란, 독성표피괴사용해(리엘증후군), 피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군)을 포함한 다형홍반
5) 소화기계/간담도계: 췌장염, 간염(만성 활성간염 포함), 쓸개즙 정체성 황달, 간지방 변화 및 드물게 간경화, 전격성 간괴사, 간암; 치명적인 그리고 치명적이지 않은 간부전(매우 드물게), 식욕부진, 구토
6) 피부: 탈모증, 가려움증, 다양한 피부 변화(결절, 착색, 피부/점막건조, 머리카락/손톱의 변화)
7) 생식기계: 여성형유방증, 성욕감퇴, 성기능장애(발기부전 포함)
8) 눈: 백내장 진행(수정체혼탁), 눈근육마비
9) 혈액 및 림프계: 빈혈
10) 임상검사치 이상: 아미노전달효소, ALP, γ-GT, 빌리루빈치 상승, 갑상선기능 이상, 혈청 크레아틴키나아제(CK) 상승, 일시적이고 경증인 간기능 검사 이상
11) 내분비계: 심바스타틴을 포함한 스타틴계 약물 치료를 받은 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다.
당뇨병: 위험요인의 존재여부에 따라 빈도가 달라질 것이다. (공복혈당 ≥5.6 mmol/L, BMI>30kg/㎡, 트리글리세리드의 증가, 고혈압 병력)

지질저하제와의 병용투여
콜레스티라민과 심바스타틴을 병용투여한 대조임상시험에서, 병용투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았다. 발생한 이상반응은 심바스타틴 또는 콜레스티라민에서 기존에 보고된 이상반응이었다(4. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조).

10~17세의 청소년 환자
이형접합가족형 고콜레스테롤혈증인 10~17세 청소년(n=175, 여성의 경우 초경 후 적어도 1년이 지난 소녀)을 대상으로 한 48주간의 임상시험에서, 심바스타틴 투여군(1일 10~40mg)의 안전성 및 내약성 프로필은 위약군의 경우와 대체로 유사하였다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 상기도 감염, 두통, 복통, 구역이었다(8. 소아에 대한 투여 참조).

관상동맥 심장질환과 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 환자
18,144명을 대상으로 이 약 10/40 mg (n=9067, 이 중 6%는 이 약 10/80 mg으로 증량) 또는 심바스타틴 40 mg (n=9077, 이 중 27%는 심바스타틴 80 mg으로 증량)을 투여한 IMPROVE-IT 임상시험(13. 임상시험 정보 참조)에서, 두 군 간 안전성 양상은 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 동안 유사하였다. 이상반응으로 인한 투여 중단율은 이 약 투여군에서 10.6%, 심바스타틴 투여군에서 10.1% 이었다. 근육병증은 이 약 투여군의 0.2%, 심바스타틴 투여군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근무력이나 통증과 함께, 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다.
횡문근융해는 이 약 투여군의 0.1%, 심바스타틴 투여군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 횡문근융해는 설명할 수 없는 근무력이나 통증과 함께, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴키나아제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하지 않으면서 크레아틴키나아제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다.
아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 이 약 투여군의 2.5%, 심바스타틴 투여군의 2.3%에서 관찰되었다 (4. 일반적 주의 항 참조).
담낭 관련 이상반응은 이 약 투여군에서 3.1%, 심바스타틴 투여군에서 3.5%로 보고되었다. 담낭절제술로 인한 입원의 발생율은 두 군 모두에서 1.5% 이었다. 암(모든 악성신생물로 정의됨) 진단율은 임상시험 기간 중 이 약 투여군에서 9.4%, 심바스타틴 투여군의 9.5% 이었다.

만성 신장질환을 동반한 환자
만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 이 약 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 추적기간(중앙값 4.9년) 동안 유해사례나 비정상적인 혈액검사결과로 인해 시험약 투여를 완전히 중단한 환자의 비율은 각각 이 약 투여군에서 10.4%, 위약군에서 9.8%이었다. 이 약 투여군과 위약군을 비교하였을 때, 근육병증(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치[ULN]의 10배이며, 불명확한 근무력증이나 근육통으로 정의됨)의 발생률은 각각 0.2%와 0.1%였고, 횡문근융해의 발생률(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치[ULN]의 40배인 근육병증으로 정의됨)은 각각 0.09% 및 0.02%이었으며, 혈청 아미노전달효소의 지속적인 상승(>3×ULN)의 발생률은 각각 0.7% 및 0.6%이었다 (4. 일반적 주의 항 참조). 각 방문 시점에 불명확한 근육통이나 근무력증 발생에 대하여 문진한 결과, 이 약 투여군에서 21.5%, 위약군에서 20.9%의 근육증상이 보고되었다.

국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 2,011명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.72%(115명/2,011명, 193건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.89%(38명/2,011명, 74건)이었다. ALT 상승이 0.60%(12명, 13건)로 가장 많았고, AST 상승, 어지러움이 각각 0.25%(5명, 5건), 피로가 0.20%(4명, 5건), 구역, 복통, 사지통이 각각 0.15%(3명, 3건), 변비, 상복부통, 구토, 가슴통증, 가슴불쾌, 무력증, 감각저하, 상기도 감염, 기침이 각각 0.10%(2명, 2건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
- 전신: 부종, 갈증, 얼굴부종
- 신경계: 두통, 실신, 감각이상
- 정신계: 불면증
- 소화기계: 위염, 위축성 위염, 소화불량, 점액변, 과민성대장증후군
- 호흡기계: 인후통
- 근골격계: 근육통
- 비뇨기계: 야간빈뇨, 혈뇨
- 피부: 가려움증
- 임상검사: 혈중 크레아틴인산활성효소(CPK)증가, 체중감소

4. 일반적 주의

1) 근육병증/횡문근융해
심바스타틴은 다른 HMG-CoA 환원효소저해제와 마찬가지로 근육병증을 유발할 수 있다. 근육병증은 근육통과 압통 혹은 근육약화를 주증상으로 하고 크레아틴키나아제(CK)의 상승(정상상한치의 10배 이상)을 동반한다. 미오글로빈뇨증에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않은 횡문근융해가 드물게 보고된 바 있다. 근육병증의 위험성은 혈장 HMG-CoA 환원효소의 높은 활성 억제에 의해 증가된다. 근육병증을 유발하는 요소로는 65세 이상의 고령자, 여성, 조절되지 않는 갑상선기능 저하와 신기능 손상 등이 있다.
다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 같이 근육병증/횡문근융해의 위험성은 심바스타틴 용량과 관련이 있다. 심바스타틴을 투여한 41,413 환자의 임상시험 데이터베이스 중 평균 추적조사 기간 4년 이상인 24,747명의 환자(약 60%)에서, 심바스타틴 20mg, 40mg, 80mg/일을 투여하였을 때, 근육병증의 발현율은 각각 약 0.03%, 0.08% 및 0.61%였다. 이 임상시험들에서, 환자는 주의 깊게 모니터링 되었으며, 약물상호작용이 있는 몇몇 의약품들은 제외되었다.
심근경색증의 병력을 가진 환자에게 심바스타틴 80mg/일을 투여한 임상시험에서(평균 6.7년 동안 추적조사) 근육병증 발현율이 20mg 투여군에서 0.02%인 것에 비해, 80mg 투여군에서는 약 0.9%였다. 근육병증 발현의 거의 절반이 치료받는 첫해에 발생하였으며, 그 다음 해부터 약 0.1%씩 발생하였다.
횡문근융해를 포함한 근육병증의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 심바스타틴 80mg을 복용하는 환자군에서 더 높다. 또한 이 약의 근육병증 발현이 치료받은 첫 해에 가장 높게 발생하였으므로 1년 이상 10/80 mg을 근육독성의 증거 없이 사용해왔던 환자에 한하여 10/80 mg 용량을 유지할 수 있다. 이 약 10/80mg을 복용하는 환자가 이 약과 상호작용하는 약물을 복용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴을 함유한 이 약 또는 약물 상호작용 가능성이 보다 낮은 다른 스타틴-에제티미브 요법을 투여해야 한다. (아래 내용 및 용법 용량, 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)
이 약의 투여를 시작하는 모든 환자 또는 이 약의 용량을 증량한 모든 환자에게 근육병증의 위험성을 알려야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통 또는 근육약화가 생기거나 이 약 투여중지 후에도 근육의 징후나 증상이 지속된다면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다(3. 이상반응 참조). 만일 근육병증이 진단되거나 의심되면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다. 이런 증상이 나타나고 크레아틴키나아제가 정상상한치의 10배 이상이면 근육병증을 의미한다. 대부분의 경우 심바스타틴의 즉각적인 투여중지 후 근육증상과 크레아틴키나아제의 상승이 완화된다. 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증가시킨 환자에게는 정기적으로 크레아틴키나아제를 검사하는 것이 고려될 수 있다. 특히, 이 약을 10/80mg까지 증량한 환자는 정기적인 크레아틴키나아제 검사를 권장한다. 그러나 크레아틴키나아제 모니터링으로 근육병증을 예방할 수 있는 것은 아니다.
심바스타틴의 투여로 횡문근융해가 발생하는 환자의 다수가 대개 장기간 당뇨병의 합병증인 신장애를 포함한 복잡한 병력을 가지고 있다. 이러한 환자는 더욱 주의 깊은 모니터링이 필요하다. 대수술 며칠 전과 중요한 내과적 또는 외과적 상황이 발생하였을 경우 일시적으로 이 약의 투여를 중지해야 한다.
에제티미브/심바스타틴 제제의 다국가 유효성 시험인 IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자가 이 약 10/40 mg 1일 1회 투여군(n=9067) 또는 심바스타틴 40 mg 1일 1회 투여군(n=9077)으로 무작위배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 근육병증은 이 약 투여군의 0.2%, 심바스타틴 군의 0.1%에서 관찰되었으며, 이 때 근육병증은 설명할 수 없는 근무력이나 통증과 함께, 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하거나 연속 2회 이상 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 5배 이상 10배 미만으로 상승한 경우로 정의하였다. 횡문근융해는 이 약 투여군의 0.1%, 심바스타틴 군의 0.2%에서 관찰되었으며, 이 때 횡문근융해는 설명할 수 없는 근무력이나 통증과 함께, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴키나아제치가 정상상한치의 10배 이상 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하면서 혈청 크레아틴키나아제치가 2회 연속 정상상한치의 5배 이상 10배 미만 상승하였거나, 신손상의 증거를 동반하지 않으면서 크레아틴키나아제치가 10,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다 (3. 이상반응 항 참조).
만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 이 약 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 추적기간(중앙값 4.9년) 동안 근육병증(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치[ULN]의 10배이며, 불명확한 근무력증이나 근육통으로 정의됨)의 발생률은 이 약 투여군에서 0.2%, 위약군에서 0.1% 이었으며, 횡문근융해(혈청 크레아티닌 키나아제[CK] > 정상 상한치[ULN]의 40배인 근육병증으로 정의됨)의 발생률은 이 약 투여군에서 0.09%, 위약군에서 0.02% 이었다.
심혈관질환의 위험성이 높은 환자들을 대상으로 심바스타틴 40 mg/일 또는 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg/일 (평균 3.9년동안 추적조사)을 투여한 임상시험에서, 근육병증 발현율은 중국인 환자(n=5468)에서 0.24%인 것에 비해, 비중국인 환자(n=7367)에서는 약 0.05%였다. 이 시험에서 분석한 아시아 피험자군은 중국인뿐이었으나, 이 약을 아시아 환자에게 처방할 때 주의를 기울여야 하고 필요로 하는 가장 낮은 용량만 사용해야 한다.

약물 상호작용
이 약이 심바스타틴을 함유하고 있기 때문에, 근육병증/횡문근융해의 위험성은 이 약과 다음 약의 병용투여에 의해 증가된다:
- **강력한 사이토크롬 CYP 3A4 억제제:** 이 약은 치료용량에서 CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물(예, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 보세프레비르, 텔라프레비르, 네파조돈)과 병용투여하지 않는다. 만일 강력한 CYP3A4 억제제의 단기 투여가 불가피하다면 그 투여기간 동안 일시적으로 이 약의 투여를 중지해야 한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 5. 상호작용 참조).
- **겜피브로질, 시클로스포린 또는 다나졸:** 이 약은 겜피브로질, 시클로스포린, 다나졸과 병용투여하지 않는다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 5. 상호작용 참조).
- **피브레이트계 약물:** 심바스타틴과 피브레이트계 약물과의 병용투여시 근육병증의 위험이 증가한다. 에제티미브와의 병용투여에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다. 따라서, 이 약과 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피해야 한다(겜피브로질은 이 약과 병용투여 해서는 안 된다) (5. 상호작용 참조).
- **퓨시드산:** 이 약과 퓨시드산을 병용투여하는 환자는 근육병증의 위험이 증가될 수 있다(5. 상호작용 참조). 이 약과 퓨시드산의 병용은 권장되지 않는다. 퓨시드산의 전신 사용이 필수적인 환자의 경우, 퓨시드산 치료 기간 동안 심바스타틴의 사용을 중지하여야 한다. 예외적으로, 장기적인 퓨시드산의 전신 사용이 필요한 경우 (예, 중증의 감염에 대한 치료), 이 약과 퓨시드산의 병용 투여에 대한 필요성을 각 사례별로 의사의 주의 깊은 감독 하에 고려해야 한다.
- **아미오다론:** 임상시험에서, 심바스타틴 80mg과 아미오다론을 병용투여한 환자의 6%에서 근육병증이 보고되었다. 이 약의 용량은 아미오다론을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10/20mg을 초과해서는 안 된다 (5. 상호작용 참조).
- **드로네다론:** 이 약의 용량은 드로네다론을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10/10mg을 초과해서는 안 된다.
- **라놀라진:** 이 약의 용량은 라놀라진을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10/20mg을 초과해서는 안 된다.
- **칼슘채널 길항제**
  - 베라파밀, 딜티아젬: 심바스타틴 80mg과 딜티아젬을 병용투여한 환자는 근육병증의 위험성이 더 증가하였다. 이 약의 용량은 베라파밀, 딜티아젬을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10/10mg을 초과해서는 안 된다(5. 상호작용 참조).
  - 암로디핀: 임상시험에서, 심바스타틴 80mg과 암로디핀을 병용투여하는 환자는 근육병증의 위험성이 약간 더 증가하였다. 이 약의 용량은 암로디핀을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10/20mg을 초과해서는 안 된다(5. 상호작용 참조).
- **중간 정도의 CYP3A4 억제제:** 이 약, 특히 이 약 고용량과 CYP3A4에 대한 중간 정도의 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험성이 증가할 수 있다. 중간 정도의 CYP3A4 억제제와 이 약을 병용 투여할 때, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.
- **니코틴산(1일 1g 이상):** 이 약과 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산을 병용투여하였을 때 근육병증/횡문근융해가 관찰되었다. 심혈관질환의 위험성이 높고 심바스타틴 40 mg/일 단독 또는 에제티미브 10 mg과 병용하여 LDL-콜레스테롤치가 잘 조절되는 환자를 대상으로 한 임상시험(평균 3.9년동안 추적조사)에서, 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산 추가에 따른 심혈관질환 개선 효과는 없었다. 따라서, 이 약과 니코틴산 병용의 이점은 병용으로 인한 잠재적인 위험과 함께 고려해야 한다. 추가로, 이 시험에서, 근육병증 발현율은 심바스타틴 40 mg 또는 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg을 서방형 니코틴산/라로피프란트 2 g/40 mg과 병용투여한 중국인 환자에서 1.24%인 것에 비해, 심바스타틴 40 mg 또는 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg을 투여한 중국인 환자에서는 약 0.24%였다. 이 시험에서 분석한 아시아 피험자군은 중국인뿐이었으나, 비중국인보다 중국인 환자군에서 근육병증 발현율이 높았기 때문에, 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산과 이 약의 병용은 아시아 환자에게 권장되지 않는다. 비아시아 환자들의 경우, 1일 10/20mg을 초과하는 용량의 이 약과 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산을 병용투여하지 않도록 한다(5. 상호작용 참조).
- **항응고제:** 이 약과 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제를 병용투여시, 프로트롬빈시간(International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다(5. 상호작용 참조).

2) 간 기능 이상 환자
3개의 위약대조, 12주 임상시험결과, 혈청 아미노전달효소 수치의 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)의 발현율은 이 약을 투여한 전체 환자에서 1.7%였으나, 이 약 10/80mg을 투여한 환자에서는 2.6%로 용량과 관련 있게 나타났다. 장기 대조 임상시험(48주)에서, 혈청 아미노전달효소 수치의 지속적인 상승(정상상한치의 3배 이상)은 전체 환자의 1.8%에서 나타났고 이 약 10/80mg을 투여한 환자의 3.6%에서 나타났다. 이러한 상승은 대개 증상이 없으며, 쓸개즙정체와 연관성이 없고 치료 중지 후 또는 지속적인 투여 중에도 기저치로 회복되었다.
IMPROVE-IT 임상시험에서, 18,144명의 급성 관상동맥증후군의 병력이 있는 관상동맥 심장질환 환자가 이 약 10/40 mg 1일 1회 투여군(n=9067) 또는 심바스타틴 40 mg 1일 1회 투여군(n=9077)으로 무작위배정 되었다. 6.0년(중간값)의 추적조사 기간 중, 아미노전이효소 수치의 지속적 상승(정상상한치[ULN]의 3배 이상)이 이 약 투여군의 2.5%, 심바스타틴 투여군의 2.3%에서 관찰되었다 (3. 이상반응 항 참조).
만성 신장질환자 9,270명(위약군 4,620명, 이 약 10/20mg 투여군 4,650명)을 대상으로 실시한 임상시험(SHARP) 결과, 혈청 아미노전달효소의 지속적인 상승(>3×ULN)의 발생률은 이 약을 투여한 군에서 0.7%, 위약군에서 0.6%이었다.
이 약 치료 시작전 및 임상적 증상이 있는 경우 간기능 검사를 반복적으로 실시할 것을 권장한다. 이 약을 포함한 스타틴을 복용하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 시판후 조사에서 보고되었다. 이 약 치료 중 임상적 증상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달을 동반한 중증 간손상이 발현될 경우 치료를 중단하여야 하고 다른 병인이 확인되지 않을 경우 재투여를 하지 않는다. ALT는 근육에서 방출될 수 있으므로, 크레아틴키나아제 상승을 동반한 ALT의 상승은 근육병증을 의미할 수 있음을 유의해야 한다 (1. 경고 참조).
과음하는 경우, 또는 간질환 병력이 있는 환자에게 투여시 세심한 주의를 요한다. 활동성 간질환 또는 혈청 아미노 전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에게 이 약을 사용할 수 없다.

3) 환자를 위한 정보
환자에게 이 약과 병용투여할 수 없는 약물에 대해 알리고, 이 약 투여 중 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화가 생기거나 이 약 투여중지 후에도 근육의 징후나 증상이 지속된다면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다(3. 이상반응, 4. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조). 환자는 다른 의사에게 새로운 약물을 처방 받을 경우, 이 약을 복용하고 있음을 알려야 한다.

4) 간 부전 환자
중등도 내지 중증의 간부전 환자에는 이 약에 대한 노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로, 이 약이 권장되지 않는다.

5) 간질성 폐질환
일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

6) 발암성, 변이원성, 생식독성
이 약의 발암성 또는 생식독성에 대한 전임상 시험은 수행되지 않았다. Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli를 사용한 체외 미생물에 대한 유전독성(Ames) 시험 결과, 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 에제티미브와 심바스타틴에 대한 사람 말초 혈액 림프구 배양 세포의 체외 염색체이상 시험에서, 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 마우스의 체내 소핵시험에서, 이 약(에제티미브와 심바스타틴 비율이 1:1)을 600mg/kg까지 증량하여 투여 시 생식독성이 관찰되지 않았다.

7) 당뇨병
향후 당뇨병의 위험성이 높은 몇몇 환자에게 혈당을 상승시키는 약물군인 스타틴을 투여했을 때, 당뇨병의 정규 치료가 필요한 정도로 고혈당증을 유발할 수 있다는 점이 몇몇 증거에서 제시된 바 있다. 그러나, 스타틴의 투여로 인한 혈관 위험성의 감소가 이러한 위험성을 상회하므로, 이는 스타틴의 투여를 중단하는 사유가 될 수 없다. 각 국가별 규정에 근거하여 위험성을 보유한 환자(공복혈당 5.6~6.9mmol/L, BMI>30kg/㎡, 트리글리세리드의 증가, 고혈압)를 임상적 및 생화학적으로 모니터링 해야 한다.

5. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제
아래의 강력한 CYP3A4 억제제는 심바스타틴의 배설을 감소시킴으로써 근육병증의 위험성을 증가시킨다. CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물(예, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, HIV 프로테아제저해제, 보세프레비르, 텔라프레비르, 네파조돈)과 병용투여하지 않는다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조)
2) 겜피브로질, 시클로스포린 또는 다나졸(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조)
3) 피브레이트계 약물: 이 약과 피브레이트계 약물의 병용투여에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석을 유발할 수 있다. 이 약은 개를 대상으로 한 전임상시험에서 에제티미브는 담낭 담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다.
전임상시험 결과가 사람에서 연관성이 있는지는 알려져 있지 않지만, 이 약과 피브레이트계 약물의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지는 권장되지 않는다. (겜피브로질은 이 약과 병용투여해서는 안 된다)
4) 퓨시드산: 이 약과 퓨시드산을 병용투여하는 환자에서 근육병증의 위험이 증가할 수 있다(4. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조).
5) 아미오다론, 드로네다론, 라놀라진: 이 약과 아미오다론 또는 드로네다론, 라놀라진의 병용투여에 의하여 근육병증/횡문근융해의 위험성이 증가한다.
6) 콜레스티라민: 콜레스테라민을 병용투여시 총 에제티미브(ezetimibe + ezetimibe glucuronide)의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 콜레스테라민과 이 약의 병용투여로 기대되는 LDL-C 감소의 병합효과가 이러한 상호작용에 의하여 감소할 수 있다.
7) 칼슘채널 차단제: 이 약과 베라파밀, 딜티아젬 또는 암로디핀의 병용투여에 의하여 근육병증/횡문근융해의 위험성이 증가한다.
8) 중간 정도의 CYP3A4 억제제: 이 약, 특히 이 약 고용량과 CYP3A4에 대한 중간 정도의 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험성이 증가할 수 있다(4. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조).
9) 약물수송체 OATP1B1 저해제: 심바스타틴산은 약물수송체 OATP1B1의 기질이다. 이 약과 약물수송체 OATP1B1 저해제인 약물을 병용투여 시 심바스타틴산의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험성이 증가할 수 있다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 4. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조).
10) 니코틴산(1일 1g 이상): 심바스타틴과 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산을 병용투여하였을 때 근육병증/횡문근융해가 관찰되었다. (4. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조)
11) 디곡신: 이 약을 투여 중인 건강한 남성 지원자에게 디곡신을 1회 병용투여시 디곡신의 혈중 농도가 디곡신-위약 병용투여군보다 약간(0.3ng/mL 미만) 증가하였다. 디곡신 투여 환자에게 이 약을 투여할 경우 투여 초기에 적절히 관찰하여야 한다.
12) 쿠마린 유도체(예, 와파린): 심바스타틴 20~40mg/일의 용량으로 투여시 와파린의 항응고작용이 약간 증가하였다. 건강한 지원자와 환자에서 프로트롬빈 시간(International Normalized Ratio, INR)이 각각 1.7에서 1.8로, 2.6에서 3.4로 증가되었다. 다른 스타틴과 쿠마린계 항응고제와의 병용투여시 출혈과 프로트롬빈 시간 증가가 보고된 바 있으므로 항응고제 투여 환자에서는 이 약 투여 전과 투여 초기에 측정한 프로트롬빈 시간 사이에 유의한 변화가 없음을 확인한다. 프로트롬빈 시간의 변동이 안정화되면, 항응고제 투여 환자에게 일반적으로 권장되는 간격으로 측정할 수 있다.
이 약의 용량을 증감하거나 중지할 경우, 같은 과정을 반복한다. 항응고제를 투여하지 않은 환자에서는 심바스타틴으로 인한 출혈과 프로트롬빈 시간의 변화가 수반되지 않는다.
13) 콜키신: 신부전 환자에서 심바스타틴과 콜키신을 병용투여 시 근육병증 및 횡문근융해가 보고된 바 있다. 이 약과 콜키신을 병용투여 시 주의 깊은 모니터링이 권장된다.
14) 제산제: 제산제와의 병용투여는 에제티미브의 흡수 속도를 감소시키지만 생체 내 이용률에는 영향을 미치지 않는다. 에제티미브의 감소된 흡수 속도는 임상적으로 유의하지는 않다.
15) 자몽주스: 자몽주스는 CYP3A4를 저해하는 1개 또는 그 이상의 성분을 함유하고 있어 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 일반적인 섭취량(1일 1컵, 250mL)의 영향은 미미하며 (AUC로 평가한 혈중 HMG-CoA 환원효소 억제 작용 13% 증가), 임상적으로 유의하지 않다. 그러나 이 약과 다량(1일 1L이상)의 자몽주스를 병용할 경우, 혈중 HMG-CoA 환원효소 억제 작용을 유의하게 증가시키므로 이 약 투여 시 자몽주스를 섭취하지 않도록 한다.

심바스타틴
1) 프로프라놀롤: 건강한 남성 지원자에서 이 약과 병용투여 시 이 약의 평균 Cmax가 감소하였으나, 이 약의 총 저해효과 및 활성형의 저해효과의 AUC에는 변화가 없었고 임상적 상관성은 확실하지 않다. 프로프라놀롤의 광학이성체(enantiomer)와 병용투여 시 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.

에제티미브
1) 페노피브레이트: 약물동태 시험에서, 페노피브레이트와 병용투여하였을 때, 총에제티미브의 농도는 1.5배 증가한다.
2) 겜피브로질: 약물동태 시험에서, 겜피브로질과 병용투여하였을 때, 총에제티미브의 농도는 1.7배 증가한다.

6. 임부에 대한 투여

이 약은 임부에게 투여해서는 안 된다. 이 약의 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에, 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지해야 한다. 이 약은 임신을 원하지 않는 가임 여성에게 투여 시 잠재적 위험성을 알려주어야 한다.

심바스타틴
심바스타틴의 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 임부를 대상으로 심바스타틴을 투여한 대조임상시험은 수행되지 않았다. 드물게, HMG-CoA 환원효소저해제가 자궁 내에 노출된 후, 선천성 기형이 드물게 보고되었다. 임신 3개월 이내 심바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소저해제에 노출된 임부 약 200명을 분석하였을 때, 선천성 기형의 발생률이 전체 인구에 대한 발생률과 유사하였다. 조사 대상의 수는 약에 대한 선천성 기형의 발생률이 자연발생률보다 2.5배 또는 그 이상 높은 경우를 배제할 수 있는 통계적으로 유의한 예수이다.
심바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소저해제를 복용한 환자의 태아에게서 선천성 기형의 발생률이 전체 인구에 대한 발생률이 다르지 않았더라도, 심바스타틴을 임부에게 투여하면 콜레스테롤 생합성의 전구체인 태아의 mevalonate의 수치가 감소할 수 있다.
이 약은 임부 또는 임신을 원하는 여성 및 임신 할 가능성이 있는 여성에게는 이 약을 사용해서는 안 된다. 임신 기간 동안 이 약의 투여를 보류하거나, 임신을 하지 않아야 한다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

에제티미브
에제티미브를 임부에게 투여한 임상자료는 없다.
에제티미브를 심바스타틴과 병용 투여하였을 때, 임신한 랫트에 대한 배태자 발생 시험에서 최기형성 효과는 관찰되지 않았다. 임신한 토끼에서, 골격근 기형의 낮은 발생률이 관찰되었다.

7. 수유부에 대한 투여

랫트 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출이 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브와 심바스타틴이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 심바스타틴의 모유로의 이행은 알려진 바 없으나 같은 종류의 다른 약에서 소량 모유 중으로의 이행이 보고되어 있고 모유로 이행 시 유아에게 심각한 이상반응을 유발할 수 있으므로 이 약을 투여하는 경우 수유를 중지한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조).

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 안전성 및 유효성 자료는 불충분하다.

심바스타틴
이형가족형 고콜레스테롤혈증인 10~17세 청소년(여성의 경우 초경 후 적어도 1년이 지난 소녀)을 대상으로 한 임상시험에서 심바스타틴의 청소년에서의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 심바스타틴을 복용한 환자에서 나타난 이상반응 프로필은 위약군의 경우와 대체로 유사하였다. 이 환자군에서 40mg 이상의 용량에 대한 연구는 실시되지 않았다. 이 임상시험에서 이 약이 청소년의 성장 또는 성적성숙에 미치는 영향, 여성의 경우 월경주기 간격에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 청소년기 여성에게는 심바스타틴을 복용하는 동안의 적절한 피임방법에 관한 상담을 실시하여야 한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3) 임부 및 수유부 항, 6. 임부에 대한 투여 및 7. 수유부에 대한 투여 참조). 10세 미만인 환자, 초경 이전의 소녀에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다.

에제티미브
10~18세 소아 및 청소년의 에제티미브 약동학은 성인에서 관찰되는 바와 유사하였다. 이 약의 소아 및 청소년에 대한 치료 경험은 시토스테롤혈증 시험의 4명(9세~17세), 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 시험의 5명(11세~17세)에 한정되어 있다. 10살 미만의 소아에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

임상시험에서, 이 약을 투여한 환자 중 792명이 65세 이상이었다(176명의 환자는 75세 이상이었음). 이 약의 안전성은 고령자 환자와 젊은 환자간에 유사하였으나, 일부 고령자 환자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없다(3. 이상반응 참조).

10. 임상검사치에의 영향

1) 혈청 아미노전달효소 수치가 지속적으로 현저히 상승한 바 있다. 또한 약 5%의 환자에서 정상치의 3배 이상으로 크레아틴키나아제(CK) 수치가 상승하였는데, 이는 크레아틴키나아제(CK) 비심장분획에 기인한 것으로 근육통 또는 기능부전은 대체로 보고되지 않았다.
2) 심바스타틴을 포함한 스타틴계 약물 치료를 받은 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다.

11. 과량투여시 처치

이 약의 과량투여에 대한 특별한 처치는 없다. 과량투여 시 일반적인 대증요법 및 지지 요법을 실시한다.

심바스타틴
과량투여에 대한 몇 몇의 경우가 보고되었다. 복용한 최대 용량은 3.6g이었다. 모든 환자는 후유증 없이 회복되었다

에제티미브
임상시험에서, 에제티미브 50mg/일을 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하거나 또는 40mg/일을 18명의 원발성 고지혈증환자에게 56일까지 투여 시 전반적으로 내약성이 우수하였다.
과량투여의 몇 몇의 경우가 보고되었고 대부분의 경우 이상반응과 관련성이 없었다. 보고된 이상반응은 중증이 아니었다.

12. 의약품동등성시험 정보[주1]

1) 심바듀엣정10/10mg
가. 시험약 에제티미브/심바스타틴정10/10밀리그램(한국콜마㈜)과 대조약 바이토린정10/10(한국엠에스디(유))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 73명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 에제티미브 및 심바스타틴을 측정하고, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<에제티미브>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim72hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	바이토린정10/10 (한국엠에스디(유))	72.46 ± 31.01	3.497 ± 1.466	5.00 (0.33~24.00)	18.93 ± 15.21
대조약	에제티미브/심바스타틴정10/10밀리그램 (한국콜마㈜)	71.62 ± 30.02	3.448 ± 1.621	5.00 (0.50~48.0)	20.27 ± 14.69
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9265 ~1.0640	log 0.8887 ~1.0441	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 73)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

<심바스타틴>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim16hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	바이토린정10/10 (한국엠에스디(유))	6.140 ± 4.664	1.995 ± 1.529	1.33 (0.33~5.00)	3.24 ± 1.75
대조약	에제티미브/심바스타틴정10/10밀리그램 (한국콜마㈜)	5.687 ± 3.689	1.959 ± 1.464	1.67 (0.50~6.00)	2.96 ± 1.52
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8763 ~1.0704	log 0.8883 ~1.0732	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 73)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

[주1] 이 약은 한국콜마(주) 바이테브정10/10밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 한국콜마(주)에 위탁 제조하였음

2) 심바듀엣정10/20mg[주2]
가. 시험약 에제티미브/심바스타틴정10/20밀리그램(한국콜마㈜)과 대조약 바이토린정10/20(한국엠에스디(유))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 71명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 에제티미브 및 심바스타틴을 측정하고, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<에제티미브>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim72hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	바이토린정10/20 (한국엠에스디(유))	74.15 ± 24.24	3.861 ± 1.633	2.00 (0.33~24)	20.14 ± 18.01
대조약	에제티미브/심바스타틴정10/20밀리그램 (한국콜마㈜)	71.76 ± 23.11	3.738 ± 1.533	5.00 (0.33~24)	17.86 ± 11.98
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9032 ~1.0414	log 0.8866 ~1.0652	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 71)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

<심바스타틴>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim16hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	바이토린정10/20 (한국엠에스디(유))	9.427 ± 5.132	2.628 ± 1.503	3.50 (1.00~6.00)	3.75 ± 1.30
대조약	에제티미브/심바스타틴정10/20밀리그램 (한국콜마㈜)	8.899 ± 4.987	2.830 ± 1.704	3.50 (1.00~5.00)	3.31 ± 1.22
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.8425 ~1.0196	log 0.9497 ~1.1515	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 71)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

[주2] 이 약은 한국콜마(주) 바이테브정10/20밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 한국콜마(주)에 위탁 제조하였음

13. 기타

1) 임상시험 정보
IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) 임상시험은 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조 임상시험으로, 급성관상동맥증후군(ACS; 급성심근경색증[MI] 또는 불안정협심증[UA])으로 인해 입원한 지 10일 이내의 환자 18,144명이 이 임상시험에 등록되었다. 모든 환자는 이 약 10/40 mg 투여군(n=9,067) 또는 심바스타틴 40 mg 투여군(n=9,077)에 무작위배정 되어 6.0년(중간값) 동안 추적조사 되었다. 환자들의 평균연령은 63.6세로, 급성관상동맥증후군으로 인한 입원 이전에 34%의 환자가 스타틴계 약물을 투여 받고 있었다.
심혈관 질환으로 인한 사망, 주요 관상동맥 사건(MCE; 비치명적 심근경색증, 입원을 요하는 기재된 불안정 협심증, 또는 무작위배정 후 최소 30일 이후에 발생하는 모든 관상동맥 혈관재생술로 정의) 및 비치명적 뇌졸중의 복합평가변수가 1차 평가변수로 설정되었다.
본 임상시험에서 이 약은 심바스타틴 단독투여에 비하여 1차 복합평가변수의 위험을 감소시켜 유익성이 증가됨을 입증하였다(상대위험감소 6.4%, p=0.016).

표 2: IMPROVE-IT 연구에서 무작위배정 된 모든 환자에서의 치료군별 주요 심혈관사고

결과	이 약 10/40mg* (N=9067)		심바스타틴 40mg† (N=9077)		Hazard Ratio (95% CI)	p-value
	n	K-M %‡	N	K-M %‡		
일차 복합 유효성 평가변수						
(심혈관질환 관련 사망, 주요 관상동맥 사고 및 비치명적 뇌졸중)	2572	32.72%	2742	34.67%	0.936 (0.887,0.988)	0.016
일차복합평가변수의 구성요소 및 유효성평가변수의 선정(모든 시점에서 사전 정의된 사고의 최초 발생)						
심혈관질환 관련 사망	537	6.89%	538	6.84%	1.000 (0.887,1.127)	0.997
주요 관상동맥사고						
비치명적 심근경색증	945	12.77%	1083	14.41%	0.871 (0.798,0.950)	0.002
입원을 요하는 불안정 협심증	156	2.06%	148	1.92%	1.059 (0.846,1.326)	0.618
30일 이후의 관상동맥혈관재생술	1690	21.84%	1793	23.36%	0.947 (0.886,1.012)	0.107
비치명적 뇌졸중	245	3.49%	305	4.24%	0.802 (0.678,0.949)	0.010

* 이 중 6%는 에제티미브/심바스타틴 10/80 mg으로 증량함.
† 이 중 27%는 심바스타틴 80 mg으로 증량함.
‡ 7년 시점에서의 Kaplan-Meier 추정치

2) 미국 고지혈증 치료지침(NCEP ATP III Guideline 요약표)

위험도 분류	LDL 목표 (mg/dL)	치료적 생활양식 변화a를 시작하는 LDL 수준 (mg/dL)	약물치료를 고려하는 LDL 수준 (mg/dL)
CHD 및 CHD 위험에 상당하는 위험b (10년간 위험도 > 20%)c	<100	≥100	≥130 (100-129: 선택적 약물)d
2+ 위험 인자e (10년간 위험도 ≤ 20%)c	<130	≥130	10년간 위험도 10-20%:≥130c 10년간 위험도<10%: ≥160c
0-1 위험 인자f	<160	≥160	≥190(160-189: 선택적 LDL-저하약물)

a. 치료적 생활양식 변화란 다음 내용을 포함한다. : 1) 식이요법 변화: 포화지방(총 칼로리의 7% 미만) 및 콜레스테롤(1일 200 mg 미만) 섭취를 줄이고, 식물 스타놀/스테롤(1일 2 g) 및 점착성(가용성) 섬유 증가(1일 10~25 g)로 LDL 감소를 강화, 2) 체중 감량, 3) 신체활동 증가
b. CHD 위험에 상당하는 위험은 다음 내용을 포함한다. : 당뇨, CHD에 대한 10년간 위험도 20% 이상을 초래하는 다양한 위험 인자, 동맥경화성 질환의 다른 임상적 형태(말초동맥질환, 복부대동맥류, 증후성 경동맥질환).
c. CHD 발병에 대한 10년간 위험도를 결정하는 위험성 평가는 Framingham risk scoring에 따른다. 더욱 자세한 정보는 JAMA, May 16, 2001; 285 (19): 2486-2497, 혹은 NCEP 웹사이트(http://www.nhlbi.nih.gov)를 참조한다.
d. 일부 전문가는 치료적 생활양식 변화만으로는 LDL 콜레스테롤 100 mg/dL 미만에 도달할 수 없는 경우 이 범주에서 LDL-저하약물을 권장한다. 다른 전문가들은 트리글리세라이드와 HDL을 주로 변화시키는 약물, 예를 들면 nicotinic acid 혹은 fibrate 사용을 선호한다. 임상적 판단에 의해 이 범주에서의 약물 사용을 연기할 수도 있다.
e. 흡연, 고혈압(BP ≥ 140/90 mmHg 혹은 항고혈압 약물투여 중), 낮은 HDL 콜레스테롤(< 40 mg/dL), 조발성 CHD 가족력(55세 미만인 남성 직계가족의 CHD; 65세 미만인 여성 직계가족의 CHD), 연령(남성 45세 이상; 여성 55세 이상) 등 LDL 목표를 변화시킬 수 있는 주요 위험 인자(LDL 콜레스테롤 제외). 60 mg/dL 이상의 HDL 콜레스테롤은 (-)위험 인자로 계산된다. ; HDL 콜레스테롤이 60 mg/dL 이상일 때에는 위험인자 총합에서 1개 위험인자를 제한다.
f. 0-1위험인자인 거의 모든 사람들의 10년간 위험도는 10% 미만이다.; 따라서 0-1 위험인자인 사람들에 대한 10년간 위험도 평가는 불필요하다.

[저장방법 및 사용기간]

저장방법: 기밀용기, 습기를 피하여 실온(1~30℃)에서 보관 **사용기간**: 제조일로부터 24개월

[포장단위] 30정(10정/PTPX3)

[제조의뢰자] 대우제약(주) 부산광역시 사하구 다대로 153 (신평동)
[제 조 자] 한국콜마(주) 세종특별자치시 전의면 산단길 245

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리하에서 제조된(KGMP)적격업체 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 유통과정 중 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 사용 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 첨부문서는 의약품과 함께 보관 하십시오.
※ 정해진 용법·용량을 준수하고 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있으면 의사·약사와 상의하십시오.
※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품 안전 관리원(1644-6223)
※ 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr) 참조.
※ 이 약은 인습성이 강하므로 반드시 복용전 개봉하십시오.

최종개정년월일 2019.11.04
작성년월일 2019.11.05

대우제약(주)
부산광역시 사하구 다대로 153 (신평동)
http://www.daewoopharm.com

※ 이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 http://www.daewoopharm.com나 051-204-3831(대우제약 개발부)에서 확인할 수 있습니다.