

세계최초, Anytime 복용 심바스타틴

심바스트썬알정

(심바스타틴 20mg)

【원료약품의 분량】 1정 중

심바스타틴(USP) 20mg

【성 상】 백색 내지 미백색의 원형코팅정

【효능·효과】

고지혈증 : 원발성 고콜레스테롤혈증(이형 지질증 및 비지질증) 및 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apo-B 단백질 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 시이오바인의 보조제

【용법·용량】

이 약 투여전 및 투여중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다.

이 약은 심바스타틴 정 20mg 및 40mg을 투여할 수 있고, 하루 중 아무때나 투여할 수 있다.

초회 용량은 1일 1회 1정이며 최대 2정까지 투여할 수 있고, 하루 중 아무때나 투여할 수 있다.

이 약은 부수거나, 분쇄하거나 또는 씹어서 복용해서는 안 되며, 정제 전체를 삼켜서 복용한다.

투여시작전 초기의 LDL-콜레스테롤치, 치료의 목표치 및 환자의 약물에 대한 반응에 따라 용량을 적절히 조절한다. 4주 또는 그 이상의 간격으로 투여량을 조절한다. 콜레스테롤치는 주기적으로 측정하여야 하며 콜레스테롤 목표수치 이하로 유지하면 감량한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 근병증/황문근용해

심바스타틴은 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 마찬가지로 근병증을 유발할 수 있다. 근병증은 근육통과 알통 혹은 근육약화를 주증상으로 하고 크레아티닌키나제(CK)의 상승(정상상한치의 10배 이상)을 동반한다. 미오글로빈 뇨증에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 황문근용해가 드물게 보고된 바 있다. 근병증의 위험성은 혈장 HMG-CoA 환원효소의 높은 억제 활성도에 의해 증가된다. 근병증을 유발하는 요소로는 65세 이상의 고령자, 여성, 조절되지 않는 갑상선기능 저하의 신기능 손상 등이 있다.

·근병증/황문근용해의 위험성은 심바스타틴과 다음 약의 병용투여에 의해 증가된다:

·강력한 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 억제제: 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 네마조돌 또는 다량의 자몽주스(하루 1L 이상)는 심바스타틴과의 병용투여시 약효가 감소한다. 특히 고용량의 심바스타틴과 병용투여하였을 때(5, 상호작용, 1) CYP3A4 상호작용 항 참조)

다른 약물:

단독으로 투여시 근병증을 유발할 수 있는 지질저하제: 겐피브로질, 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외), 또는 지질저하제 용량(1g 이상의 니코틴산, 특히 고용량의 심바스타틴과 병용투여하였을 때(5, 상호작용, 2) 단독으로 투여시 근병증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용 항 참조), 심바스타틴과 페노피브레이트를 병용투여하였을 때, 병용투여로 인한 근병증의 위험성이 각각의 약물에 의한 위험성의 합보다 크다는 증거는 없다.

고용량의 심바스타틴과 병용투여한 사이클로스포린 또는 다나졸(5, 상호작용, 3) 사이클로스포린 또는 다나졸(참조) 고용량의 심바스타틴과 병용투여한 아이미다졸 (5, 상호작용, 4) 아이미다졸 항 참조: 임상시험에서 심바스타틴 80 mg과 아이미다졸을 병용투여한 환자의 6%에서 근병증이 보고되었다.

칼슘채널 길항제

고용량의 심바스타틴과 병용투여한 베라파밀: 심바스타틴 20~80 mg을 투여받은 25,248명 환자의 임상시험자료 분석 결과, 칼슘통로차단제를 투여하지 않고 심바스타틴만 투여한 환자(13/21,224; 0.061%)보다 베라파밀과 심바스타틴을 병용투여한 환자(4/635; 0.63%)에서 근병증 발현율이 더 높았다. (5, 상호작용, 5) 칼슘채널 길항제 항 참조) 딜티아젬: 임상시험에서 심바스타틴 80 mg과 딜티아젬을 병용투여하는 환자는 근병증의 위험성이 더 증가되었다. 임상시험들에서, 심바스타틴 40 mg과 딜티아젬을 병용투여한 환자의 근병증에 대한 위험성은 딜티아젬을 투여하지 않고 심바스타틴40 mg만 투여한 환자과 유사하였다. (5, 상호작용, 5) 칼슘채널 길항제 항 참조) 일로디핀: 임상시험에서, 심바스타틴 80 mg과 일로디핀을 병용투여하는 환자는 근병증의 위험성이 약간 더 증가하였다. (5, 상호작용, 5) 칼슘채널 길항제 항 참조)

푸시딘산: 심바스타틴과 푸시딘산을 병용투여하는 환자는 근병증의 위험이 증가할 수 있다(5, 상호작용, 6) 푸시딘산 항 참조)

니코틴산(1일 1g 이상): 심바스타틴과 지질저하제 용량(1일 1g 이상의 니코틴산을 병용 투여하였을 때) 근병증/황문근용해에 관여하였다. 현재 니코틴산과 피라피프란트 복합제로 진행 중인 신혈관질환에 대한 임상시험의 안전성모니터링위원회 중간분석 결과, 심바스타틴 40 mg 또는 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg과 니코틴산/피로피프란트 2 g/40 mg을 병용투여시 다른 환자군에 비해 중국인 환자(약 3,900명)에서 근병증 발현율이 예상보다 높게 나타났다(예상 발현율: 0.08%, 실제 발현율: 0.9%). 이러한 사실을 고려해볼 때, 심바스타틴과 니코틴산 병용투여시 근병증에 대한 위험성이 증가할 수 있으므로, 1일 20 mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과 지질저하제 용량(1일 1g 이상의 니코틴산을 병용투여하지 않도록 한다. (5, 상호작용, 2)단독으로 투여시 근병증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용 참조)

·다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 마찬가지로, 근병증/황문근용해에 대한 위험성은 용량과 관련이 있다. 41,413 환자가 심바스타틴을 투여하였고 그 중 평균 추적조사 기간 4년이상인 환자가 24,747명(약 60%)인 임상시험 데이터베이스에서 심바스타틴 20, 40, 80mg을 1일 1회 투여시 근병증의 발현율은 각각 약 0.03%, 0.08% 및 0.61%였다. 이러한 임상시험들에서, 환자는 주의깊게 모니터링 되었으며, 약물상호작용이 있는 몇몇 의약품들은 제외되었다.

심근경색증의 병력을 가진 환자에게 심바스타틴을 1일 20mg 또는 80mg 투여한 임상시험 결과(평균 6.7년 추적 조사), 근병증 발현율이 20mg 투여군에서 0.02%(1/6,033)인 것에 비해, 80mg 투여군에서 약 0.9% (52/6,033)였다. 이 근병증 발현율의 거의 절반이 치료받은 첫해에 발생하였으며, 다음 해부터 약 1%씩 발생하였다. 결론적으로:

1) 심바스타틴과 강력한 CYP3A4 억제제 [예를 들어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 네마조돌, 또는 다량의 자몽주스(하루 1L 이상)]의 병용투여는 피해야 한다. 만일 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신 또는 텔리스로마이신 투여가 불가피하다면 그 투여기간 동안 심바스타틴의 투여를 중지해야 한다. 병용투여의 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 위험성을 상회하지 않는다면, 치료용량에서 CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 다른 약물과의 병용투여는 피해야 한다.

2) 심바스타틴 용량은 사이클로스포린, 다나졸, 겐피브로질, 또는 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다. 또한, 심바스타틴의 용량은 지질저하제 용량(하루 1g 이상)의 니코틴산을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다. 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 위험성을 상회하지 않는다면, 심바스타틴과 겐피브로질과의 병용투여는 피해야 한다. 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트 제외), 사이클로스포린 또는 다나졸을 투여하는 환자가 심바스타틴과 병용 투여시 유익성이 병용투여로 인한 근병증을 상회하는지 신중히 고려해야 한다. 페노피브레이트를 심바스타틴과 병용투여할 때에도, 단독투여시 근병증을 유발할 수 있는 다른 억제제와 마찬가지로 주의를 기울여야 한다. 심바스타틴과 피브레이트계 약물 또는 니코틴산의 병용투여시 LDL-콜레스테롤의 추가저하 효과는 거의 없으나, 트리글리세리드의 추가저하 및 HDL-콜레스테롤의 추가상승 효과가 나타날 수 있다. 주 의약품 모니터링을 실시한 대규모의 단기 임상시험에서 피브레이트계 약물 또는 니코틴산과 심바스타틴을 병용투여하였을 때 심각한 발현되지 않았다.

3) 심바스타틴의 용량은 아이미다졸 또는 베라파밀을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다. 임상적 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 근병증의 위험성을 상회하지 않는다면, 하루 20 mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과 아이미다졸 또는 베라파밀의 병용투여는 피해야 한다.

4) 심바스타틴의 용량은 딜티아젬을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 40 mg을 초과해서는 안 된다. 임상적 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 근병증의 위험성을 상회하지 않는다면, 하루 40mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과 딜티아젬의 병용투여는 피해야 한다.

5) 일로디핀을 심바스타틴 80mg과 병용 투여시 근병증의 위험이 약간 더 증가하므로 주의를 기울여야 한다.

6) 심바스타틴과 푸시딘산을 병용투여하는 환자는 주의깊게 모니터링되어야 한다. 심바스타틴의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다.

7) 심바스타틴의 투여를 시작하는 모든 환자, 또는 심바스타틴의 용량이 증가되는 모든 환자에게 근병증의 위험성을 알려야 하며 선명되지 않는 근육통, 알통 또는 근육약화 증상 기간에 주의하여 보고하도록 해야 한다. 만일 근병증이 진단되면 즉시 심바스타틴 투여를 중지시켜야 한다. 이 경우 임상시험 데이터와 CK가

발생증후, 피부근염, 맥관염, 자반, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성빈혈, 양성항핵체, 적혈구침강속도 증가, 호산구증가증, 관절염, 관절통, 두드러기, 무력증, 광과민성 증, 발열, 오한, 홍조, 권태, 호흡곤란, 피부부종, 스트른스-카르슨 증후군을 포함한 다형성반.

4) 심바스타틴: 해장염 및 간염(만성 활동성간, 담즙돌체성 황달, 간지방 변화 및 드물게 간경화, 전격성 간괴사, 간담도를 포함), 매우 드물게 간부전, 식욕부진, 구토.

5) 피부: 탈모증, 가려움, 다양한 피부변화(결절, 흑색, 피부/점막건조, 머리카락/손톱의 변화)

6) 생식기: 여성형유방증, 성욕부진, 발기부전

7) 눈: 백내장, 진행성초파동, 안과이상

·지질저하제와의 병용투여 : 콜레스테라틴과 심바스타틴을 병용투여한 대조임상시험에서, 병용투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았다. 발생한 이상반응은 심바스타틴 또는 콜레스테라틴에서 기종에 보고된 이상반응이었다. 1일 10 mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과 겐피브로질, 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외), 또 는 1일 20 mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과 지질저하제 용량(1일 1g 이상의 니코틴산과의 병용투여는 피해야 한다. (1, 경고, 1) 근병증/황문근용해 항 참조)

·만10~만17세 소아 환자 : 이형 지질증 고콜레스테롤혈증인 만10~만17세의 소아 환자(n=175, 여성의 경우 초경 후 적어도 1년인 지난 환자)를 대상으로 한 48주간의 임상시험에서, 심바스타틴 투여군(1일 10~40 mg)의 안전성 및 내약성 프로파일은 위약군에서도 대체로 유사하였다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 상/도 감염, 두통, 복통, 두드러기였다(7, 소아에 대한 투여 항 참조).

·일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 신장성신기 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 가려움증, 오물

- 호흡기계 : 특히 장기간투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

- 비노생식기계 : 성적 기능이상

·이 약(심바스타틴알정 20mg)에 대한 안전성은 고지혈증 환자를 대상으로 8주간 투여한 3개의 임상시험을 통해, 총 359명의 고지혈증환자 중 이 약(심바스타틴알정 20mg)을 투여받은 243명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. : 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, 1/10), 때때로(≥ 1/1,000, 1/1000), 드물게(≥ 1/10,000, 1/10,000), 매우 드물게(1/10,000), 이 약과 관련된 이상반응

발현부위	발현정도	발현증상
전신	때때로	무력증, 홍통, 통증
	흔하게	어지럼, 소화불량
소화기계	때때로	변비, 구역
	흔하게	이물감, 구역
근골격계	때때로	관절통, 근육통
피부	때때로	두드러기
임상검사	때때로	ALT, AST 상승, 혈청크레아티닌상승효소 상승, 감마글루타밀아미노산 상승
기타	때때로	위관궔용기류

4. 일반적 주의

1) 심바스타틴으로 크레아티닌포스포키나제 및 트랜스아미나제치가 상승될 수 있는데(1, 경고 및 3, 이상반응 항 참조), 심바스타틴을 투여중인 환자의 총통의 감별진단시 이 점이 고려되어야 한다.

2) 환자를 위한 정보

환자에게 심바스타틴과 병용투여할 수 없는 약물에 대해 알리고, 심바스타틴 투여중 설명되지 않는 근육통, 알통, 근육약화의 증상이 나타나면 즉시 의사와 상담하도록 해야 한다(1, 경고, 1) 근병증/황문근용해 항 참조). 환자는 다른 의약제에 새로운 약물을 처방받을 경우, 심바스타틴을 복용하고 있음을 알려야 한다.

3) 중추신경계에 CNS 독성

임상적으로 정상인 개에 심바스타틴 180 mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 시신경퇴화(retinogeniculate 섬유 Wallerian 퇴화)에 관찰되었다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도도 약 12배였다.

화학적으로 구조가 유사한 이 계열의 다른 약을 임상적으로 정상인 개에 60 mg/kg/일을 초기 용량으로 투여하였을 때 용량의존적인 시신경의 퇴화(retinogeniculate 섬유 Wallerian 퇴화)에 관찰된 바 있다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 최대용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 30배 이었다. 개에 심바스타틴 180 mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 간접 위구기관에 Wallerian 유사 퇴화 및 망막 겐글리온 세포의 염색질 용해가 관찰되었고 이 때의 혈중 농도는 60 mg/kg/일 용량으로 유사하였다.

심바스타틴 360 mg/kg/일의 용량으로 개에 투여시 혈관주위의 출혈 및 부종, 혈관주위의 단핵구 침윤, 혈관주위에 피브린의 침착 및 소혈관의 고사를 특징으로 하는 CNS 혈관의 손상이 관찰되었으며 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 14배였다. 이 계열의 다른 약제에서 이와 유사한 CNS 혈관손상이 관찰되었다.

양적 컷오프에 심바스타틴을 50, 100 mg/kg/ 일(사람에게 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 AUC의 각각 22, 25배씩) 2년간 투여하거나 개에게 심바스타틴을 90 mg/kg/일(19배씩) 3개월간 투여시 또는 50 mg/kg/일 (5배씩) 2년간 투여시 백내장이 발생하였다.

4) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 용혈과, 비생식기 기침 및 일반적 기침의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발진이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

5) 발암성, 기형발생, 생식독성

마우스에 심바스타틴을 1일 25, 100, 400 mg/kg/일(80 mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 각각 1, 4, 8배, 총 억제효율의 AUC로서)의 용량으로 72주간 투여한 발암시험결과와 고용량 양치 및 종간용량 및 고용량군의 수컷 종 발생률이 가장 높은 90%에서 간질성 발암이 유의하게 증가하였으며 종간용량 및 고용량군의 암컷에서 간질성의 발생률이 증가하였다. 또한 종간용량 및 고용량군의 암수에서 폐암의 발생률이 증가하였고 고용량군에서 Harderian선의 종양의 발생이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. 25 mg/kg/일의 용량에서는 발암성의 증거가 관찰되지 않았다.

별도의 92주간의 발암시험에서 마우스에 최대 25 mg/kg/일의 용량(80 mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 1 배 이상, AUC로서)으로 투여한 결과 발암성이 확인되지 않았다.

2년간의 발암시험에서 컷오프에 25 mg/kg/일의 용량(80 mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 1배 이상, AUC로서)으로 투여시 암컷에서 갑상선여포상선종의 발생률이 증가하였다.

두번째 2년간의 발암시험에서는 컷오프에 50, 100 mg/kg/일의 용량으로 투여시 간세포의 선종 및 악성종양의 발생률이 증가하였고암컷의 경우 두 용량군 모두, 수컷의 경우 100 mg/kg/일 투여군) 갑상선여포상선종이 두 용량군의 암수에서 모두 증가되었다. 악성 갑상선여포상선종은 100 mg/kg/일 투여시 암컷에서만 증가되었다. 갑상선 선종률의 발생증가는 다른 HMG-CoA 환원효소억제제에서도 동일하게 관찰되는 현상이므로 이 때 AUC는 임상 시험 혈장 농도의 수컷의 경우 7, 15배, 암컷의 경우 22, 25배에 달한다.

미생물에 대한 유독성(Ames)시험 결과 마우스의 간대사효율이 존재 유무와 상관없이 비인원성의 퇴행(자궁외의 피)과 암 및 소실이 관찰되었다. 10 mg/kg/일(80 mg/kg/일 투여시 수컷군의 퇴행(자궁외의 피)과 암 및 소실이 관찰되었다. 10 mg/kg/일(80 mg/kg/일 투여시 암컷 군의 퇴행(자궁외의 피)과 암 및 소실이 관찰되지 않았다. 특히 암컷에서 암컷의 간대사효율(in vitro alkaline elution assay), V-79 포유류 세포를 이용한 돌연변이시험, CHO 세포를 이용한 체외연쇄체이시험 및 마우스 골수세포에 대한 체세포핵변이 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았다.

생식독성시험을 위해 수컷 컷오프에 심바스타틴을 34주간 25 mg/kg/일의 용량(임상 최대용량, 80 mg/kg/일 투여시 도달되는 AUC의 4배)으로 투여시 수태율이 감소하였으나 통관율 11주간 투여한 다른 생식독성시험에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았다. 두 시험 모두 컷오프의 고혈에 조직학적인 변화는 관찰되지 않았다. 180 mg/kg/일의 용량(80 mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 22배 이상, 체표면적 mg/m²로서)으로 투여시 수컷군의 퇴행(자궁외의 피)과 암 및 소실이 관찰되었다. 10 mg/kg/일(80 mg/kg/일 투여시 암컷 군의 퇴행(자궁외의 피)과 암 및 소실이 관찰되지 않았다. 특히 암컷에서 암컷의 간대사효율(in vitro alkaline elution assay), V-79 포유류 세포를 이용한 돌연변이시험, CHO 세포를 이용한 체외연쇄체이시험 및 마우스 골수세포에 대한 체세포핵변이 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았다.

6) 건강검에서 수행된 8일간의 빈복투여시험결과, 이 약(심바스타틴알정20mg) 2정을 투여하였을 때, 심바스타틴정 20mg을 2정 투여 시 보다 심바스타틴의 AUC는 약 150% 증가, Cmax는 46% 감소하였고, 주혈장대사체인 심바스타틴산의 AUC는 61% 증가, Cmax는 34% 감소하였다.

5. 상호작용

1) CYP3A4 상호작용

심바스타틴은 CYP3A4에 의하여 대사되지만 CYP3A4 억제활성은 약하다; 따라서 CYP3A4에 의하여 대되는 다른 약물의 혈장 농도에 영향을 미친다고 예상되지 않는다. 아래의 강력한 억제제: 심바스타틴의 배설을 감소시킨다(참조: 근병증의 위험성을 증가시킨다(1, 경고, 1) 근병증/황문근용해 항 참조). 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, HIV 프로테아제저해제, 네마조돌, 다량의 자몽주스(하루 1L 이상)

2) 단독으로 투여시 근병증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 병용투여 : 심바스타틴과 페노피브레이트를 병용투여하였을 때, 병용투여로 인한 근병증의 위험성이 각각의 약물에 의한 위험성의 합보다 크다는 증거는 없다.

니코틴산 (1일 1g 이상): 심바스타틴과 지질저하제 용량(1일 1g 이상의 니코틴산을 병용 투여하였을 때) 근병증/황문근용해에 관여하였다. 현재 니코틴산과 피라피프란트 복합제로 진행 중인 신혈관질환에 대한 임상시험의 안전성모니터링위원회 중간분석 결과, 심바스타틴 40 mg 또는 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg과 니코틴산/피로피프란트 2 g/40 mg을 병용투여시 다른 환자군에 비해 중국인 환자(약 3,900명)에서 근병증 발현율이 예상보다 높게 나타났다(예상 발현율: 0.08%, 실제 발현율: 0.9%). 이러한 사실을 고려해볼 때, 심바스타틴과 니코틴산 병용투여시 근병증에 대한 위험성이 증가할 수 있으므로, 1일 20 mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과 지질저하제 용량(1일 1g 이상의 니코틴산을 병용투여하지 않도록 한다. (5, 상호작용, 2)단독으로 투여시 근병증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용 참조)

·다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 마찬가지로, 근병증/황문근용해에 대한 위험성은 용량과 관련이 있다. 41,413 환자가 심바스타틴을 투여하였고 그 중 평균 추적조사 기간 4년이상인 환자가 24,747명(약 60%)인 임상시험 데이터베이스에서 심바스타틴 20, 40, 80mg을 1일 1회 투여시 근병증의 발현율은 각각 약 0.03%, 0.08% 및 0.61%였다. 이러한 임상시험들에서, 환자는 주의깊게 모니터링 되었으며, 약물상호작용이 있는 몇몇 의약품들은 제외되었다.

심근경색증의 병력을 가진 환자에게 심바스타틴을 1일 20mg 또는 80mg 투여한 임상시험 결과(평균 6.7년 추적 조사), 근병증 발현율이 20mg 투여군에서 0.02%(1/6,033)인 것에 비해, 80mg 투여군에서 약 0.9% (52/6,033)였다. 이 근병증 발현율의 거의 절반이 치료받은 첫해에 발생하였으며, 다음 해부터 약 1%씩 발생하였다. 결론적으로:

1) 심바스타틴과 강력한 CYP3A4 억제제 [예를 들어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 네마조돌, 또는 다량의 자몽주스(하루 1L 이상)]의 병용투여는 피해야 한다. 만일 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신 또는 텔리스로마이신 투여가 불가피하다면 그 투여기간 동안 심바스타틴의 투여를 중지해야 한다. 병용투여의 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 위험성을 상회하지 않는다면, 치료용량에서 CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 다른 약물과의 병용투여는 피해야 한다.

2) 심바스타틴의 용량은 사이클로스포린, 다나졸, 겐피브로질, 또는 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다. 또한, 심바스타틴의 용량은 지질저하제 용량(하루 1g 이상)의 니코틴산을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다. 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 위험성을 상회하지 않는다면, 심바스타틴과 겐피브로질과의 병용투여는 피해야 한다. 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트 제외), 사이클로스포린 또는 다나졸을 투여하는 환자가 심바스타틴과 병용 투여시 유익성이 병용투여로 인한 근병증을 상회하는지 신중히 고려해야 한다. 페노피브레이트를 심바스타틴과 병용투여할 때에도, 단독투여시 근병증을 유발할 수 있는 다른 억제제와 마찬가지로 주의를 기울여야 한다. 심바스타틴과 피브레이트계 약물 또는 니코틴산의 병용투여시 LDL-콜레스테롤의 추가저하 효과는 거의 없으나, 트리글리세리드의 추가저하 및 HDL-콜레스테롤의 추가상승 효과가 나타날 수 있다. 주 의약품 모니터링을 실시한 대규모의 단기 임상시험에서 피브레이트계 약물 또는 니코틴산과 심바스타틴을 병용투여하였을 때 심각한 발현되지 않았다.

3) 심바스타틴의 용량은 아이미다졸 또는 베라파밀을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다. 임상적 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 근병증의 위험성을 상회하지 않는다면, 하루 20 mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과 아이미다졸 또는 베라파밀의 병용투여는 피해야 한다.

4) 심바스타틴의 용량은 딜티아젬을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 40 mg을 초과해서는 안 된다. 임상적 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 근병증의 위험성을 상회하지 않는다면, 하루 40mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과 딜티아젬의 병용투여는 피해야 한다.

5) 일로디핀을 심바스타틴 80mg과 병용 투여시 근병증의 위험이 약간 더 증가하므로 주의를 기울여야 한다.

6) 심바스타틴과 푸시딘산을 병용투여하는 환자는 주의깊게 모니터링되어야 한다. 심바스타틴의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다.

7) 심바스타틴의 투여를 시작하는 모든 환자, 또는 심바스타틴의 용량이 증가되는 모든 환자에게 근병증의 위험성을 알려야 하며 선명되지 않는 근육통, 알통 또는 근육약화 증상 기간에 주의하여 보고하도록 해야 한다. 만일 근병증이 진단되면 즉시 심바스타틴 투여를 중지시켜야 한다. 이 경우 임상시험 데이터와 CK가

발생증후, 피부근염, 맥관염, 자반, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성빈혈, 양성항핵체, 적혈구침강속도 증가, 호산구증가증, 관절염, 관절통, 두드러기, 무력증, 광과민성 증, 발열, 오한, 홍조, 권태, 호흡곤란, 피부부종, 스트른스-카르슨 증후군을 포함한 다형성반.

4) 심바스타틴: 해장염 및 간염(만성 활동성간, 담즙돌체성 황달, 간지방 변화 및 드물게 간경화, 전격성 간괴사, 간담도를 포함), 매우 드물게 간부전, 식욕부진, 구토.

5) 피부: 탈모증, 가려움, 다양한 피부변화(결절, 흑색, 피부/점막건조, 머리카락/손톱의 변화)

6) 생식기: 여성형유방증, 성욕부진, 발기부전

7) 눈: 백내장, 진행성초파동, 안과이상

·지질저하제와의 병용투여 : 콜레스테라틴과 심바스타틴을 병용투여한 대조임상시험에서, 병용투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았다. 발생한 이상반응은 심바스타틴 또는 콜레스테라틴에서 기종에 보고된 이상반응이었다. 1일 10 mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과 겐피브로질, 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외), 또 는 1일 20 mg을 초과하는 용량의 심바스타틴과 지질저하제 용량(1일 1g 이상의 니코틴산과의 병용투여는 피해야 한다. (1, 경고, 1) 근병증/황문근용해 항 참조)

·만10~만17세 소아 환자 : 이형 지질증 고콜레스테롤혈증인 만10~만17세의 소아 환자(n=175, 여성의 경우 초경 후 적어도 1년인 지난 환자)를 대상으로 한 48주간의 임상시험에서, 심바스타틴 투여군(1일 10~40 mg)의 안전성 및 내약성 프로파일은 위약군에서도 대체로 유사하였다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 상/도 감염, 두통, 복통, 두드러기였다(7, 소아에 대한 투여 항 참조).

·일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 신장성신기 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 가려움증, 오물

- 호흡기계 : 특히 장기간투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

- 비노생식기계 : 성적 기능이상

·이 약(심바스타틴알정 20mg)에 대한 안전성은 고지혈증 환자를 대상으로 8주간 투여한 3개의 임상시험을 통해, 총 359명의 고지혈증환자 중 이 약(심바스타틴알정 20mg)을 투여받은 243명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. : 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, 1/10), 때때로(≥ 1/1,000, 1/1000), 드물게(≥ 1/10,000, 1/10,000), 매우 드물게(1/10,000), 이 약과 관련된 이상반응

발현부위	발현정도	발현증상
전신	때때로	무력증, 홍통, 통증
	흔하게	어지럼, 소화불량
소화기계	때때로	변비, 구역
	흔하게	이물감, 구역
근골격계	때때로	관절통, 근육통
피부	때때로	두드러기
임상검사	때때로	ALT, AST 상승, 혈청크레아티닌상승효소 상승, 감마글루타밀아미노산 상승
기타	때때로	위관궔용기류

4. 일반적 주의

1) 심바스타틴으로 크레아티닌포스포키나제 및 트랜스아미나제치가 상승될 수 있는데(1, 경고 및 3, 이상반응 항 참조), 심바스타틴을 투여중인 환자의 총통의 감별진단시 이 점이 고려되어야 한다.

2) 환자를 위한 정보

환자에게 심바스타틴과 병용투여할 수 없는 약물에 대해 알리고, 심바스타틴 투여중 설명되지 않는 근육통, 알통, 근육약화의 증상이 나타나면 즉시 의사와 상담하도록 해야 한다(1, 경고, 1) 근병증/황문근용해 항 참조). 환자는 다른 의약제에 새로운 약물을 처방받을 경우, 심바스타틴을 복용하고 있음을 알려야 한다.

3) 중추신경계에 CNS 독성

임상적으로 정상인 개에 심바스타틴 180 mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 시신경퇴화(retinogeniculate 섬유 Wallerian 퇴화)에 관찰되었다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도도 약 12배였다