



심바롤정

(심바스타틴)



전문의약품

분류번호

218(동맥경화용제)

심바롤(심바스타틴)은 HMG-CoA 환원효소저해제로서 고콜레스테롤혈증에 강력한 효과를 나타냅니다. 심바롤정은 콜레스테롤 합성의 초기단계에 선택적으로 억제하여, 콜레스테롤의 합성을 억제하고 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, VLDL 콜레스테롤, 중성지방의 농도를 저하 시키며 HDL 콜레스테롤 농도를 증가시킵니다. 대규모 임상 연구를 시행한 4S(Scandinavian Simvastatin Survey)에서 관상동맥 질환을 가지고 있는 4,444명을 평균 5.4년 동안 연구한 결과, 총 사망률을 30% 감소시켰고 관상동맥질환에 의한 사망률, 관상동맥 허혈성 발작의 위험률을 상당히 감소시킨다는 것이 입증되었습니다.

원료약품의 분량 (1정 중)

심바스타틴 (USP)

참가제 (타르색소): 청색2호

성상: 약은 황갈색의 타원형 필름 코팅정제입니다.



특징

1. 다음과 심혈관질환 질환에 대한 위험성감소

- 관상동맥 심장 질환, 당뇨, 말초혈관질환, 뇌졸중 또는 기타 뇌혈관질환 병적으로 인해 관상동맥 사고의 위험성이 높은 성인 환자
- 2) 비지명적 심근경색 및 뇌졸중의 위험성 감소
- 3) 관상동맥 및 비관상동맥 혈관재생술의 위험성 감소

2. 고지혈증

- 1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형성합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상 지질혈증(Fredrickson type Ia 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apo-B 단백질 및 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 사이토염색의 보조제
- 2) III형: 원발성 이상베타리포로테인혈증
- 3) IV형: 고트리글리세라이드혈증
- 4) 동형성합 가족형 고콜레스테롤혈증의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤을 저하시키기 위해 다른 지질지하치로(예, LDL apheresis)와 병행하거나 다른 지질지하치로가 불가능한 경우
- 이 약 치료 개시전, 속발성 고지혈증의 원인이 있는지 확인하여야 하며, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드 등의 지질농도를 측정합니다.

3. 이형성합 가족형 고콜레스테롤혈증의 소아 환자

10~17세의 이형성합 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 소아 환자(여성의 경우 초경 이후 적어도 1년이 지난 환자)에서 사이토염색에 불구하고 자녀의 가족에 해당되는 경우 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, apo-B 단백질 수치를 감소시키고 원발의 보조제 가, LDL-콜레스테롤이 여전히 160mg/dL 이상(≥160mg/dL)이거나, LDL-콜레스테롤이 여전히 160mg/dL 이상(≥160mg/dL)이고, 조기 심혈관질환 질환에 대한 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아 환자가 두 가지 이상의 다른 심혈관질환 질환 위험인자를 가지고 있는 경우

용법·용량

이 약 투여 전 및 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤을 저하식을 해야 합니다.

1. 심혈관질환 질환에 대한 위험성감소

관상동맥 심장 질환, 당뇨, 말초혈관질환, 뇌졸중 또는 기타 뇌혈관질환 병적으로 인해 관상동맥 심장 질환 사고의 위험성이 높은 성인 환자

경증되는 초기 개시용량은 심바스타틴으로서 1일 40mg입니다.

2. 고지혈증

- 1) 관상동맥 심장 질환이 있는 고콜레스테롤혈증 환자의 위험성 감소 및 고지혈증 동반인 초기 개시용량으로 이 약으로서 20mg을 1일 1회 저녁에 투여하는 것이 권장됩니다. 경증으로 이 약으로서의 고콜레스테롤혈증 환자의 위험성은 이 약 10mg으로 시작할 수 있습니다. 1일 1회 저녁에 이 약 5~40mg을 투여하는 것이 권장됩니다. 투여하기 전 초기의 LDL-콜레스테롤 수치, 지질의 목표치는 이 환자의 약물에 대한 반응에 따라 용량을 적절히 조절합니다. 콜레스테롤치를 치료 시작 후 4주 및 그 이후 정기적으로 측정하여 투여량을 조절합니다. 콜레스테롤 수치가 목표 수치 이하로 저하 되면 감량합니다. 혈중당뇨혈을 포함한 관상동맥의 위험성 증가로 인해, 특히 치료 첫째 달에 이 약 80mg 용량의 사용은 근육 독성의 증가 없이 이 약 80mg을 12개월 이상 병용한 환자에게만 투여합니다(사용상의 주의사항 중 1, 경고 참조).
- 2) 피브라티드계 약물(겐피피보질 및 페노피브라티드 제외), 이마이도란, 베라파밀, 딜티아제, 알로디핀과 이 약을 병용투여하는 환자, 특정 환자군(즉, 동형성합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자, 고령자, 신장애 환자)에게 권장되는 용량에 대해서는 아래의 내용을 참조하십시오.

- (1) 동형성합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 투여
대조임상시험결과 동형성합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 경우 이 약을 1일 40mg의 저녁에 투여합니다. 다른 지질지하치로(예, LDL apheresis)와 병행하여, 다른 지질지하치로가 불가능한 경우 이 약을 투여합니다.
- (2) 고령자에서는 이 약으로서 1일 용량 20mg으로도 콜레스테롤치의 최대 감소효과를 얻을 수 있습니다.
- (3) 베라파밀 또는 딜티아제 또는 드로니다론을 투여하는 환자에서의 투여
베라파밀 또는 딜티아제 또는 드로니다론을 투여하는 환자에서 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 10mg을 초과해서는 안됩니다.
- (4) 이마이도란 또는 알로디핀 또는 라놀라진을 투여하는 환자에서의 투여
이마이도란 또는 알로디핀 또는 라놀라진을 투여하는 환자에서 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 20mg을 초과해서는 안됩니다. (사용상의 주의사항 중 6.상호작용 참조).
- (5) 다른 지질지하치와의 병용투여
이 약은 단일투여 또는 복합투여와 병용투여시 효과적입니다. 이 약을 피브라티드계 약물(겐피피보질)(사용상의 주의사항 중 2, 다른 환자에게 투여하지 말 것 참조) 및 페노피브라티드는 제외하고 병용투여하는 경우, 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안됩니다. (사용상의 주의사항 중 6, 상호작용 참조).

- 6. 신장애 환자에 대해
이 약은 신장으로 많이 배설되지 않으므로 경증 내지 중증도의 신장애 환자의 경우 용량 조절을 필요로 하지 않으며, 중증 신장애의 환자에 경우에는 초기 투여량을 1일 5mg으로 시작하여 세심하게 모니터링하 여야 합니다.

- 3. 이형성합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아 환자(10~17세)의 투여
경증 뇌졸중 또는 이 약으로서 1일 1회 10mg으로 저녁에 투여합니다. 권장 용량 범위에는 1일 10~40mg으로 권장 최대용량은 1일 40mg입니다. 투여용량은 권장되는 치료목표에 따라 개개 환자에 적절히 증감합니다. 용량 조절시 4주 또는 그 이상의 간격을 투여하여 합니다.

사용상의 주의사항

- 1. 경고
관상동맥/혈문공통에 : 혈문공통을 포함한 관상동맥은 용량과 연관이 있습니다. 혈문공통을 포함한 관상동맥의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 높이를 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 이 약 80mg을 복용하는 환자군에서 더 높습니다. 그러므로 심바스타틴 80mg 을 복용하는 환자가 심바스타틴과 상호작용을 약물을 복용하여 하는 경우, 저용량의 심바스타틴 또는 약물 상호작용 가능성이 낮은 다른 스타틴계 약물을 투여해야 합니다(6, 일반적 주의, 관상동맥/혈문공통에 항 참조).
- 2. 다른 환자에게 투여하지 마시오.
1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 활동성 간질성 환자 또는 활동성 만성신장질환 수치가 원인불명으로 지속 적으로 높은 환자(5, 일반적 주의 참조)
- 3) 임부 및 임신중과 있을 가능성이 있는 여성 또는 수유부(임부 및 수유부에 대한 안전 참조)
- 4) 강력한 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자(6, 상호작용 참조)(예, 이트르라진, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, HIV 프로테아제 저해제, 보세프 레비르, 텔라프라비르, 에리트로마이신, 클리트리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈)
- 5) 겐피피보질, 시클로스포린 또는 다나졸을 투여중인 환자(6, 상호작용 참조)
- 6) 이 약은 용량을 환유하고 있으므로, 갈락토소스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp 유당 분해 효소 결핍) 또는 포도당-갈락토스 불수용성(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.
- 3. 다른 환자에게는 신중히 투여하십시오.
1) 알코올을 중독자, 간장애 또는 그 병력이 있는 환자가 약은 주로 간에서 대사 되고 작용하므로 간장애를 악화시킬 우려가 있습니다. 알코올을 중독자에서 혈문공통해가 나타나기 쉽다는 보고가 있습니다.)
- 2) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(혈문공통에의 보고에 비해 대부분의 신기능 장애에 맞는 환자에게, 혈문공통에의 수반하여 급제 대부분의 신기능 약화가 인정되었습니다.)
- 3) 간상선기능저하증 환자, 유전성근육질환(근디스트로피 등) 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장애의 병력이 있는 환자(혈문공통해가 나타나기 쉽다는 보고가 있습니다.)
- 4) 고령자
- 5) 여성
- 4. 이상반응
허기 전 대조임상시험 및 이후 연장 공개시험(2,423명을 대상으로 평균 18 개월간에서 이 약으로 인한 이상반응으로 투약을 중지한 환자는 1.4%였으며, 대개 경증이며 일시적이었습니다. 21,000명 이상에서 이 약의 심각한 이상반응을 평가하였으며, 일반적으로 내약성이 양호하였으나 이 약.

관상동맥은 드물게 보고되었습니다(1, 경고 참조).

임상적 이상반응

투여약과의 관련성을 고려하지 않은 상태에서 1% 이상의 발현율을 보인 이상반응은 아래의 표와 같습니다.

	이 약 (1,583명%)	위약 (157명%)	콜레스테롤인 (179명%)
전신반응			
복통	3.2	3.2	8.9
무력증	1.6	2.5	1.1
소화기계			
변비	2.3	2.5	29.1
설사	1.9	2.5	7.8
소화불량	1.1	—	4.5
팽만감	1.9	1.3	14.5
구토	1.3	1.9	10.1
정신신경계			
두통	3.5	5.1	4.5
호흡기계			
상기도감염	2.1	1.9	3.4

4S 임상시험(Scandinavian Simvastatin Survey)은 4,444명을 대상으로 한 4S 임상시험에서 이 약 20~40mg/일(n=2,221) 또는 위약(n=2,223)을 평균 5.4년(중양) 동안 투여한 후 안전성 및 내약성을 비교한 결과 발현율이 위약군보다 크고 2% 이상인 이상반응은 다음 표와 같습니다.

	이 약 (N=2,221%)	위약 (N=2,223%)
전신		
복통	2.7	2.3
무력	5.9	5.9
심혈관계		
심방세동	5.7	5.1
소화기계		
변비	2.2	1.6
설사	4.9	3.9
내분비계		
당뇨병	4.2	3.6
근골격계		
근육통	3.7	3.2
신경계/정신계		
두통	2.5	2.1
불면	4.0	3.8
자러	4.5	4.2
호흡기계		
기관지염	6.6	6.3
결핵	2.3	1.8
피부		
습진	4.5	3.0
생식기계		
음모감염	3.2	3.1

HPS 임상시험(Heart Protection Study)

20,536명을 대상으로 한 HPS 임상시험에서, 이 약 40mg/일(n=10,269) 또는 위약(n=10,267)을 평균 5년 동안 투여하였을 때 두 군의 안전성 프로파일은 유사하였습니다. 이 대규모 임상시험에서는 중대한 이상반응 및 이상반응으로 인한 임상시험 중단반응을 기록하였습니다. 이상반응으로 인한 임상시험 중단율은 두 군간에 유사하였으나(이 약 투여군의 4.8%; 위약 투여군의 5.1%), 이 약 투여군에서의 근육병증/혈문공통에 발현율은 0.1% 미만이었습니다. 이마노전달 효소 수치 상승(재삼사)로 확정한 정상상한치의 3배 이상은 위약 치료군에서 0.09% 발생한 반면, 이 약 치료군에서는 0.21% 발생하였습니다.

기타 임상시험

이 약으로 치료 받은 성인경색 병력이 있는 12,064명을 대상으로 한 임상 시험에서평균 추적점수 6.7년, 관상동맥 크레이티카나아제(CX)가 정상 상한치의 10배 초과를 갖으며 설명되지 않은 근육 약화 또는 통증으로 정의 발병률은 1 일 80mg 환자군에서 약 0.9%에 비교하여 1일 20mg 환자군에서 0.02%였습니다. 혈문공통에 크레이티카나아제(CX)가 정상 상한치의 40배 초과를 갖는 관상동맥으로 정의 발병률은 1일 80mg 환자군에서 약 0.4%에 비교하여 1 일 20mg 환자군에서 0%였습니다. 혈문공통에 포함된 근육병증의 발병률은 치료 첫째 달에 가장 높았으며 그 다음 년도 동안 현저하게 감소되었습니다. 다음의 이상반응은 동일 계열-HMG-CoA 환원효소 억제제약물군에서 보고되었으며, 반드시 이 약에 의한 이상반응은 아닙니다.

- 1) 근육경색 : 근육경색, 근육통, 혈문공통, 관절통
스타틴 사용과 관련하여 자기면역 근육병증 면역-매개 과다성 근육병증 (Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)이 보고되었습니다. IMNM은 다음을 특징으로 합니다: 스타틴 투여 중단 후에도 지속되는 근육 약화 및 혈청 크레이티카나아제 상승; 근육 생검결과 위대한 염증이 없고 과다성 근육병증 소견; 면역억제제에 의한 완화 (6, 일반적 주의, 근육병증/혈문공통에 항 참조).
- 2) 신경계 : 특정 뇌신경 기능장애(마각상, 외관운동장애, 안면불완전마비 등), 진전, 어지럼, 감각이상, 말초신경병증, 말초신경마비, 정신장애, 기분상, 수면 장애, 불면 및 과민성, 우울
스타틴계 약물 투여와 관련하여 인지장애, 기억력감퇴, 건망증, 과민성, 기억장애, 환율과 관련된 시한 후 보고가 드물게 있었습니다. 모든 스타틴계 약물군에서 이러한 인지 사례가 보고되었습니다. 일반적용에 중추신경 침착되고 알코올 투여 후 중추신경 회복되었으며, 증상 상환(1일~수일) 및 증상 호소(수일~3주) 사이에 대한 편차가 있습니다.
- 3) 소화기계 : 특이 장/두위간간질 점액화과 같은 예외적인 사례
- 4) 과민반응 : 다음과 같은 과민성 증후군이 드물게 보고된 바 있습니다. : 아나필락시스, 혈관부종, 홍반성부종모양 증후군, 루마티스관절발진관통증, 피부근염, 혈관염, 지색성, 혈관판괴상, 백혈구감소증, 용혈성무혈성, 항핵형제항성, 적혈구침강속도 증가, 호산구감소증, 골관절염, 관절통, 두드러기, 무력증, 광과민성, 발열, 오한, 흉통, 권태, 호흡곤란, 독성피부피부종괴(열중독), 피부피부(만성류관성스타틴-조스 증후군을 포함한 다형성홍반, 다형성홍반/간염)에 : 체장염, 간염(만성 활동성간염 포함), 치명적인 그리고 치명적이지 않은 간부전(때때로 드물게, 살개증 정제성 황달, 2가지 변화 및 드물게 간경화, 전경색간지, 간염 : 식욕부진, 구토
- 5) 피부 : 발모증, 기려움증, 다양한 피부부반해결절, 착색, 피부/점막건조, 머리카락(수발의 변화)

- 7) 생식기 : 전형성유방종, 성욕감퇴, 성기능장애(부전 포함)
- 8) 눈 : 백내장, 진행성수정체혼탁, 눈근육마비
- 9) 혈액 및 림프계 : 빈혈

- 10) 임상시험에서 이상 : 이마노전달효소, ALP, γ-GTP, 빌리루빈치 상승, 갑상샘 기능 이상, 혈청 크레이티카나아제(CX) 상승, 일시적이고 경증인 간기능 검사 이상

- 11) 내분비계 : 이 약을 포함한 스타틴계 약물 치료를 받은 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었습니다.
당뇨병 : 위험요인의 존재여부에 따라 반드시 달라질 것입니다(공복혈당≥5.6 mmol/L, BMI>30kg/m², 트리글리세리드의 증가, 고혈압 병력)

10~17세 소아 환자

이형성합 가족형 고콜레스테롤혈증인 10~17세의 소아환자(n=175, 여성의 경우 초경 후 적어도 1년이 지난 환자)를 대상으로 한 48주간의 임상시험에서, 이 약 투여군(1일 10~40mg)의 안전성 및 내약성 프로파일은 위약군에서와 대체로 유사하였으나, 두 군 모두에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 상기도 감염, 두통, 복통, 구역이었습니다(8, 신장애에 대한 투여 참조).

5. 일반적 주의

1) 관상동맥/혈문공통에

이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 마찬가지로 관상동맥을 유발할 수 있습니다. 관상동맥은 근육통과 압통 혹은 관상동맥을 중증상으로 하고 크레이티카나아제(CX)의 상승(정상상한치의 10배 이상을) 동반합니다. 대조군군발증에 이차적으로 이 감소 신부전을 동반하거나 위험하지 않는 혈문공통해가 드물게 보고된 바 있습니다. 또한 이 약의 관상동맥 발현율은 HMG-CoA 환원효소 효소의 높은 억제 활성에 의해 증가됩니다. 관상동맥을 유발하는 요인은 65세 이상의 고령자, 여성, 초지질지 않는 감소신기능 장애와 신기능 손상 등이 있습니다. 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 같이, 관상동맥/혈문공통에 대한 임상시험 용량과 관련하여 스타틴계 약을 투여한 41,413명 환자의 임상시험 데이터베이스 중 평균 추적조사 기간이 4년 41.2477명의 환자에서 60%에서, 이 약 20mg, 40mg, 80mg/일을 투여하였을 때 관상동맥의 발현율은 각각 약 0.03%, 0.09%, 0.61%였습니다. 이 임상시험들에서 환자는 주기검제 모니터링되었으며, 약물상호작용이 있는 및/또는 약작용은 제외 되었습니다. 심근경색증의 병력을 가진 환자에서 이 약 20mg/일 또는 80mg/일 투여한 임상시험에서 평균 6.7년동안 추적조사 관상동맥 발현율은 20mg 투여군에서 0.02% (1/6, 0.33명)인 것에 비해, 80mg 투여군에서는 약 0.9%(52/6, 0.31명)였습니다. 관상동맥 발현의 거의 절반이 치료받은 첫째에 발생하였으며, 그 다음 해부터 약 0.1%씩 발생하였습니다.

혈문공통을 포함한 관상동맥의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 이 약 80mg을 복용하는 환자군에서 더 높습니다. 또한 이 약의 관상동맥 발현율 치료받은 첫 해에 가장 높게 발생하였으며 1년 이상 심바스타틴 80 mg을 근육독성의 증가 없이 사용했던 환자에 한하여 80 mg 용량을 유지할 수 있습니다. 이 약 80 mg을 복용하는 환자가 이 약과 상호작용을 약물을 복용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴 또는 약물 상호작용 가능성이 낮은 다른 스타틴계 약물을 투여해야 합니다(타래에 내용 및 용법·용량, 2, 다른 환자에게 투여하지 말 것 참조).

이 약의 투여를 시작하는 모든 환자 또는 이 약의 용량을 증강한 모든 환자에게 관상동맥의 위험성을 알려야 하며, 설명되지 않은 근육통, 압통 또는 근육약화가 생기거나 이 약 투여중지 후에도 근육의 통증이 증상이 지속된다면 즉시 의약제에 알리도록 해야 합니다(이 약을 복용 참조). 만일 관상동맥이 진단되거나 의심된다면, 이 약의 투여를 즉시 중지하여야 합니다. 이런 증상이 나타나고 크레이티카나아제 정상상한치의 10배 이상이면 관상동맥을 의미합니다. 대부분의 경우 이 약의 즉각적인 투여중지 후 근육상승과 크레이티카나아제 상승이 완화됩니다. 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증가시킨 환자에서는 정기적으로 크레이티카나아제를 검사하는 것이 고려될 수 있습니다. 특히, 80 mg/일까지 증강한 환자는 정기적으로 크레이티카나아제 검사를 권장합니다. 그러나 크레이티카나아제 모니터링으로 관상동맥을 예방할 수 있는 것은 아닙니다.

이 약 투여로 혈문공통에 발현하는 환자의 다수가 대개 정기간 당도병증의 합병증인 신장애를 포함한 다양한 병력을 가지고 있습니다. 이러한 환자는 더욱 주의깊은 모니터링이 필요합니다. 다수술 및/또는 중요한 내과적 또는 외과적 수술이 발생하였을 경우 일시적으로 이 약의 투여를 중지해야 합니다. 심혈관질환의 위험성이 높은 환자들은 대상으로 심바스타틴 40 mg 또는 에제미브/심바스타틴 10/40 mg/일평균 3.9일동안 추적조사를 투여한 임상시험에서, 관상동맥 발현율은 중증인 환자(n=5, 468명)에서 0.24%인 것에 비해, 비중증인 환자(n=7, 367)에서는 약 0.05%였습니다. 이 시험에서 분석한 아시아 피파자군은 중증인 환자로이었으나, 이 약을 아시아 환자에게 함하다 때 주의를 기울여야 하고 필요로 하는 가장 낮은 임상용량 사용해야 합니다.

· 약물 상호작용

관상동맥/혈문공통에의 위험성은 이 약과 다음 약의 병용투여에 의해 증가됩니다:

강력한 사이토크롬 CYP3A4 억제제 : 이 약은 치료용량에서 CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물이며, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, 에리트로마이신, 클리트리트로마이신, 텔리트로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 보세프라비르, 텔라프라비르, 네파조돈과 병용투여하지 않습니다. 만일 강력한 CYP3A4 억제제의 단기 투여가 피파피라딘 또는 투여기간 동안 일시적으로 이 약의 투여를 중지합니다. 겐피피보질, 시클로스포린 또는 다나졸 : 이 약은 겐피피보질, 시클로스포린, 다나졸과 병용투여하지 않습니다(2, 다른 환자에게 투여하지 말 것 및 6. 상호작용 참조).

다른 피브라티드계 약물(겐피피보질 또는 페노피브라티드 제외) : 겐피피보질 (2, 다른 환자에게 투여하지 말 것 참조) 또는 페노피브라티드를 제외한 피브라티드계 약물을 병용투여하고 있는 환자에게 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안됩니다. 이 약과 페노피브라티드를 병용투여하였을 때, 병용투여로 인한 근육병증의 위험성이 각각의 약물에 의한 위험성의 합보다

크다는 증거는 없습니다. 단독투여시 근육병증을 유발할 수 있는 다른 약제와 마찬가지로, 페노피브레이트를 이 약과 병용투여할 때 투여를 기울여야 합니다. 이 약과 피바티드에 약물의 병용투여시 LD₅₀-콜레스테롤의 주치허하 효과는 거의 없으나, 트리글리세리드의 주치허하 및 HDL-콜레스테롤의 주차 상승 효과가 나타날 수 있습니다. 주의감각 모니터링을 실시한 소규모의 단기 임상시험에서 이 약과 피바티드에 약물을 병용투여하였을 때 근육병증이 발현하지 않았으나(6, 상호작용 참조).

퓨시디산¹ 이 약과 퓨시디산을 병용투여하는 환자는 근육병증의 위험이 증가될 수 있습니다.(상호작용 참조). 이 약과 퓨시디산의 병용은 권장되지 않습니다. 퓨시디산의 전신 사용이 필수적인 환자의 경우, 퓨시디산 치료 기간 동안 심박사타인의 사용을 중지하여야 합니다. 예외적으로, 장기적으로 퓨시디산의 전신 사용이 필요한 경우(예: 중증의 감염에 대한 치료), 이 약과 퓨시디산의 병용 투여에 대한 필요성을 각 사례별로 의사의 주의 깊은 감독 하에 고려해야 합니다.

아미오다론¹: 임상시험에서 이 약 80 mg과 아미오다론을 병용투여한 환자의 6 %에서 근육병증이 보고되었습니다. 이 약의 용량은 아미오다론 병용 투여에서 사용되는 환자에서 1일 20mg을 초과해서는 안 됩니다(6, 상호작용 참조). 드로네다론¹: 이 약의 용량은 드로네다론을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10mg을 초과해서는 안 됩니다.

라놀라진¹: 이 약의 용량은 라놀라진을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 20 mg을 초과해서는 안 됩니다.

칼슘제배하치단

● 배리피리딘 또는 딜티아젠편: 임상시험에서 이 약80mg과 딜티아젠편을 병용투여한 환자는 근육병증의 위험성이 더 증가하였습니다. 이 약의 용량은 배리피리딘 또는 딜티아젠편을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10mg을 초과 해서는 안됩니다(6, 상호작용 참조). ● 암모리핀¹: 임상시험에서, 이 약 80mg과 암모리핀을 병용투여한 환자는 근육병증의 위험성이 약간 더 증가하였습니다.(6, 상호작용 참조).이 약의 용량은 암모리핀을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 20 mg을 초과해서는 안 됩니다.

● 중간 정도의 CYP3A4 억제제: 이 약, 특히 고용량의 심바스타틴과 CYP3A4에 대한 중간 정도의 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험성이 증가할 수 있습니다. ● 중간 정도의 CYP3A4 억제제와 이 약을 병용 투여할때, 이 약의 용량을 조절이 필요할 수 있습니다. ● 니코틴산(1일 1 g 이상): 이 약과 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산을 병용투여하였을 때 근육병증/황문근공해와 관련되었습니다. 심혈관질환자의 위험성(1일 40 mg 심바스타틴 40 mg/일 단독 또는 에제티미브 10 mg과 병용하여 LD₅₀-콜레스테롤에서 잘 조절되는 환자를 대상으로 한 임상시험평균 3.9 년동안 추적대상에서, 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산 추가에 따른 심혈관질환 개선 효과는 없었습니다). 따라서, 이 약과 니코틴산 병용의 이점에는 병용으로 인한 잠재적인 위험과 함께 고려해야 합니다. 추가로, 이 시험에서, 근육병증 발현율은 심바스타틴 40 mg 또는 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg을 사병용 니코틴산/리오포피르덴 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%였습니다. 이 시험에서 분석한 아시아아 피합환자는 중국인뿐이었으나, 비중국인보다 중국인 환자에서 근육병증 발현율이 높아지기 때문에, 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산과 이 약의 병용은 아시아 환자에게 권장되지 않습니다. 비아시아 환자들의 경우, 1일 20 mg을 초과하는 용량의 이 약과 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산을 병용투여하지 않도록 합니다(6, 상호작용 참조).

2)간기능 이상 환자

임상시험 결과 이 약을 투여한 환자의 1%에서 혈청 아미노전달효소 수치의 지속적인 증가(정상상승치의 3배 이상)이 보고된 바 있습니다. 약물 투여를 일시적으로 또는 완전히 중단하였을 때 투여 전의 수치로 서서히 감소하였습니다. 또한 황달이나 다른 임상중추, 증세를 수반하지 않았고 과민성증은 보이지 않았습니다. 이 중 일부 환자에서는 경우, 심바스타틴 치료 이전에 간기능 검사치가 비정상적이었고/또는 상당한 양의 알코올을 섭취하였었다. 4)Scandinavian Symvastatin Survival Study) 임상시험 기간동안 1회 이상 아미노전달효소 수치가 상승(정상상승치의 3배 이상)을 띠었던 심바스타틴 환자에서 14명(4.0%,7%), 12명(0.6%)에서 치사가 없었습니다. 임상 시험 실시처에는 아미노전달효소에서 ALT가 정상상승치의 3배까지 단독으로 상승하는 빈도가 유의하게 높은 것으로 나타났으며(20명 vs 8명, p=0.023). 이후에는 그결과 지질저하 환자 5명(1 아미노전달효소 수치의 상승으로 투약을 중단하였으나, 심바스타틴군의 1,986명(1 시험을 시작하기 전에 실시한 간기능 검사에서 정상이었으며 이후 5,4천(중환자)의 투여기간 동안 간기능 검사치가 정상 상한치의 3배 이상으로 증가되면 8명(0.4%)이었으며 8명 중 5명은 투여 후 1년 이내에 발병하였고 투여개시용량은 모두 20mg이었으며 이 중 37%가 40mg으로 증량하였었다. 2회의 대조임상시험에서 총 1,105명(대해 12개월간 40mg 또는 80mg을 투여하였을 때 투여여부의 관련성을 고려하지 않은 상태)에서 간 아미노전달효소 수치가 지속적으로 상승한 경우는 각각 0.9%, 2.1%였으며, 투여여부 6개월 이후 지속적으로 간기능 검사 상에 이성을 나타낸 경우는 없었습니다. 이 약 치료 시작전 및 임상시험 동안에는 경우 간기능 검사를 반복적으로 실시할 것을 권장한다. 이 약을 포함한 스타틴을 복용하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간기능이 드물게 사발로 조사 예서 보고되었습니다. 이 약 치료 중 임상적 증상 그리고/또는 고콜리루빈혈증 또는 혈당을 동반한 중증 간손상(발현된 경우 치료를 중단하여야 하고 다른 병원이 확인되지 않은 경우 재투여를 하지 않음), ALT는 구역에서 병용될 수 있으므로, 고알라민(ALT치) 상승을 동반한 ALT기 상승은 근육병증을 유발할 수 있음을 유의해야 합니다(1, 경고 참조). 과용하는 경우, 또는 간질환 병력이 있는 환자를 투여시 세심한 주의를 기울여야 합니다. 황동증 발현한 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원발성명으로 지속적으로 높은 환자에게 이 약을 사용해서는 않습니다. 다른 지질저하제와 마찬가지로 이 약 투여시 혈청 아미노전달효소 수치 중증도(정상치의 3배 이하)로 상승하는 경우가 있습니다. 대개 이 약 치료시작 직후에 일시적으로 상승하나 다른 임상증상이 동반되지 않는 경우 투약을 중지할 필요는 없습니다.

3)환자를 위한 정보

질병자에게 이 약과 병용투여할 수 없는 약물에 대해 알리고, 이 약 투여 중 발생할 수 있는 근육통, 입통, 근육약화(생기거나 이 약투여중지 후에도 근육의 약화나 증상이 지속된다면 즉시 의사에게 알리도록 해야 합니다(4, 이상반증, 5, 일반적 주의, 근육병증/황문근공해 항 참조). 환자는 다른 의사에게 새로운 약물을 처방받았을 경우, 이 약을 복용하고 있음을 알려야 합니다.

4)중추신경계(CNS) 독성

임상적으로 정상인 개에 이 약 180mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 시신경퇴행 (retinogeniculic sensory of Wallerian 퇴행)이 관찰되었습니다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 80mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 12배였습니다. 화학적으로 구조가 유사한 이 계열의 다른 약을 임상적으로 정상인 개에 60mg/kg/일을 초기 용량으로 투여하였을 때 용량의독적인 시신경의 퇴행(retinogeniculic sensory of Wallerian 퇴행)이 관찰된 바 있습니다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 최대용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 30배 이상입니다. 개에 이 약 180mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 전정 위아기관에 Wallerian 유사 퇴행 및 망막 글랑글리오 세포의 염색질 용해가 관찰되었고 이 때의 혈중 농도는 60mg/kg/일에서와 유사하였습니다. 이 약 360mg/kg/일의 용량으로 개에 이 약이 혈관 투과의 출혈 및 부종, 골절추위의 단핵구 침윤, 혈관투과성에 피르린의 침착 및 소혈관의 파사를 특징으로 하는 CNS 혈관염의 손상이 관찰되었으며 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 80mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 14 배였습니다. 이 계열의 다른 약에서도 이와 유사한 CNS 혈관 손상이 관찰되었습니다. 이 경우 램트에 이 약을 50, 100mg/kg/일(사람에게 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 AUC의 각각 22, 25배씩) 2년간 투여하거나 개에게 이 약을 90mg/kg/일(19배씩 3개월간 투여시 또는 50 mg/kg/일(6배씩 2년간 투여시) 백내장이 발생하였었다.

5)간기능 장애, 혈당: 간기능, 혈당 등 간기능 장애가 나타날 수 있습니다. 또한 간기능으로 진행될 수 있으므로 정기적으로 간기능 검사 등 적절한 조치를 충분히 하고 이상이 인정되면 경우 투약을 중지하는 등 적절한 처치를 합니다.

6)말초신경장애: 사지의 감각마비, 저림감·냉감 등의 감각장애, 또는 근육저하 등 말초신경 장애가 나타날 수 있으므로 이상이 인정되면 경우 투약을 중지하는 등 적절한 조치를 합니다.

7)혈소판 기능: 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등 관측을 충분히 하고 이상이 인정되면 경우 투약을 중지하는 등 적절한 조치를 합니다.

8)과민증후군: 홍반루프소모양 증후군, 혈관염 등을 포함하는 과민증후군이 보고되었으며 이러한 증상이 나타났을 경우 투약을 중지하고 적절한 처치를 합니다.

9)간질성 폐질환: 이 약을 포함한 일부 스타틴계 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 투여되는 양상으로는 호르몬성, 비생식성 기침 및 만성적인 건간의 악화로도, 체중감소 및 발열이 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발진이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 합니다.

10)발산성 기생충상, 생식독성 마우스에 이 약을 1일 25, 100, 400mg/kg/일(80mg/kg/일 투여시 임상 혈중 농도의 각각 1, 4, 8배, 총 억제효과의 AUC로써의 용량으로 72주간 투여한 임상시험결과와 고용량 암컷 및 중공용량 및 고용량의 수컷 총 배발률이 가장 높은 90%에서 간의 발생이 유의하게 증가하였으며 중공용량 및 고용량군의 암컷에서 간선종의 발생률이 증가하였습니다. 또한 중공용량 및 고용량군의 암수에서 폐암의 발생률이 증가하였고 고용량군에서 Harderian 선종(항암의 발생률이 대조군에 비해 유의하게 증가하였습니다), 25mg/kg/일의 용량에서는 발암작용의 증가가 관찰되지 않았습니다. 별도의 92주간의 발암시험에서 마우스에 최대 25mg/kg/일의 용량(80mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 1배 이상, AUC로써으로 투여한 것과 발암작용) 확인되지 않았습니다. 2년간의 발암시험결과 랫드에 25mg/kg/일의 용량(80mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 11배 이상, AUC로써으로 투여시 임상에서 감작성 암모성선종의 발생률이 증가하였습니다. 두번째 2년기의 발암시험결과 랫드에 50, 100mg/kg/일의 용량으로 투여시 간세포의 선종 및 악성종양의 발생률이 증가하였고암컷의 경우 두 용량군 모두, 수컷의 경우 100mg/kg/일 투여군 감작성암모성선종은 두 용량군의 암수에서 모두 증가하였습니다. 암컷 감작성암모성선종은 100mg/kg/일 투여시 암컷에서만 증가하였습니다. 감작성 신생물의 발생증가는 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제에서도 동일하게 관찰되는 현상으로 이 때 AUC는 임상 혈장 농도의 수컷의 경우 7, 15 배, 암컷의 경우 22, 25배에 달합니다. 마우스들에 대한 유전독성(Ames)실험 결과 마우스의 간대사활성이 즉시 유량과 상관없이 변이형성의 증가가 발견되지 않았으며 랫드의 간세포를 이용한 체외염색체시험(시험(인 vitro alkaline elution assay), V-79 유육류 세포를 이용한 돌연변이실험, CHO 세포를 이용한 염색체이상실험 및 마우스 골수세포에 대한 체내세포실험 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았습니다. 생식독성평가를 위해 수컷 랫드에 이 약을 34주간 25mg/kg/일의 용량(임상 최대용량, 80mg/kg/일 투여시 도달되는 AUC의 4배)으로 투여시 수컷에 이 약이 간세포에서 동량인 11주투여한 다른 생식독성시험에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았습니다. 두 실험 모두 동량과 고환에 조직학적 변화는 관찰되지 않았습니다. 180mg/kg/일의 용량 (80mg/kg/일 투여시 임상 농도와의 22배 이상, 체표면적 mg/m²로써)으로 투여시 수정관의 퇴행(정자생성피피의 파사 및 소실이 관찰되었습니다.

개에서는 10mg/kg/일(80mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 2배, AUC로써) 투여시 용량관련 고환의 위축, 정자생성의 감소, 거대세포 형성이 관찰되었습니다. 이러한 결과의 임상적 의의는 확실하지 않습니다.

11)당뇨병

항중 당뇨병의 위험성이 높은 몇몇 환자에서 혈당을 상승시키는 약물군인 스타틴을 투여했을 때, 당뇨병성 경우 치료가 필요한 정도로 고혈당증을 유발할 수 있다는 점이 몇몇 근거에서 제시된 바 있습니다. 그러나 스타틴의 투여로 인한 혈당 위험성의 증가가 이러한 위험성을 상충하고, 이는 스타틴의 투여를 중단하는 사유가 될 수 없습니다. 각 국가별 규정에 근거하여 위험성을 보유한 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BM(30kg/m², 트리글리

세리드의 증가, 고혈당을 임상적 및 생화학적으로 모니터링해야 합니다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제: 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사되지만 CYP3A4 억제활성은 없습니다. 따라서 CYP3A4에 의하여 대시되는 다른 약물의 혈장 농도도 영향을 미친다(2, 예상되지 않습니다. 아래의 강력한 CYP3A4 억제제는 이 약의 병용을 감소시킴으로써 근육병증의 위험성을 증가시킵니다. CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물에, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포지코나졸, 보리코나졸, 에리트로마이신, 클라리트 로마이신, 텔리트로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 보세프레비르, 델라프레비르, 델타코나졸과 병용투여하지 않습니다(2, 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 5, 일반적 주의, 근육병증/황문근공해 항 참조). 2) 겐피로브레이트: 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조) 3) 다른 피바티드계 약물: 겐피로브레이트는 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조) 및 다른 피바티드계 약물(페노피브레이트는 제외)과 같이 단독으로 투여시 근육병증을 유발할 수 있는 지질저하제는 근육병증의 위험성을 증가시킵니다. 이 약과 페노피브레이트를 병용투여하였을 때, 병용투여로 인한 근육병증의 위험성이 각각의 약물에 의한 위험성의 합보다 크다는 증거는 없습니다(대용법·용량 참조). 4) 퓨시디산: 이 약과 퓨시디산을 병용투여하는 환자에서 근육병증의 위험이 증가할 수 있습니다(6, 일반적 주의 참조). 5)아미오다론 또는 드로네다론, 라놀라진: 이 약과 아미오다론 또는 드로네다론, 라놀라진의 병용투여에 의하여 근육병증/황문근공해의 위험성이 증가됩니다. 6) 칼슘제배하치단: 이 약과 배라파르, 딜티아젠편 또는 암모리핀의 병용투여에 의하여 근육병증/황문근공해의 위험성이 증가합니다. 7) 중간 정도의 CYP3A4 억제제: 이 약, 특히 고용량의 심바스타틴과 CYP3A4에 대한 중간 정도의 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물을 병용 투여하는 경우, 근육병증의 위험성이 증가할 수 있습니다.(5, 일반적 주의, 근육병증/황문근공해 항 참조). 8) 약물-수술제 OATP1B1 저해제: 심바스타틴은 약물수술제 OATP1B1의 기질입니다. 이 약과 약물수술제 OATP1B1 저해제인 약물을 병용투여 시 심바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험성이 증가할 수 있습니다(2, 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 5, 일반적 주의, 근육병증/황문근공해 항 참조).

9) 니코틴산(1일 1g 이상): 이 약과 단독으로 투여시 근육병증을 유발할 수 있는 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산을 병용투여하였을 때 근육병증/황문근공해와 관련되었습니다. 10) 프로파코나졸: 건강한 남성 자원자에서 이 약과 병용투여시 이 약의 평균 Cmax가 감소하였습니다. 이 약의 속 저해효과 및 활성성의 저해효과의 AUC에는 변화가 없었고 임상적 상성은 확실하지 않습니다. 프로파코나졸의 광안이성체(enantiomor)의 단독투여에 대한 병용투여로 인한 영향은 없었습니다. 11) 디곡신: 이 약을 투여중인 건강한 남성 자원자에게 디곡신을 1회 병용투여시 디곡신의 혈중 농도가 디곡신-위약 병용투여군보다 약(20,3mg/ml 미만) 증가하였습니다. 디곡신 투여 환자에게 이 약을 투여할 경우 투여 초기에 적절히 관찰하여야 합니다.

12) 쿠마린 유도체(예, 와파린): 건강한 자원자 또는 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 2회의 임상시험에서 이 약을 20~40mg/일의 용량으로 투여시 와파린의 항응고효과가 약간 증가되었습니다. 건강한 자원자와 환자에서 프로트롬빈 시간(International Normalized Ratio, INR)이 각각 1.7에서 1.8로, 2.6에서 3.4로 증가되었습니다. 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 쿠마린계 항응고제(와파린)와의 병용투여시 출혈과 프로트롬빈 시간 증가가 보고된 바 있으므로 항응고제 투여 환자에서는 이 약 투여 전과 투여초기(예 측정한 프로트롬빈 시간) 사이에 유의한 변화가 없음을 확인합니다. 프로트롬빈 시간의 변이가 인정화되면, 항응고제 투여 환자에게 일반적으로 권장되는 간격으로 측정할 수 있습니다. 이 약의 용량을 증감하거나 중지할 경우, 같은 과정을 반복합니다. 항응고제를 투여하지 않은 환자에서는 이 약으로 인한 출혈과 프로트롬빈 시간의 변화가 수반되지 않습니다.

13) 콜레스: 신부전 환자에서 이 약과 콜레스틴을 병용투여시 근육병증 및 황문근공해가 보고된 바 있습니다. 이 약과 콜레스틴을 병용투여시 주의깊은 모니터링이 필요합니다.

14) 지용성: 지용성으로 CYP3A4를 저해하는 1개 또는 그 이상의 성분을 함유하고 있는 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다. 일반적인 살취량(1 인, 250 mL)의 용량은 미미하며(AUC로 평가한) 혈중 HMG-CoA 환원효소 억제 작용 13% 증가), 임상적으로 유의하지 않습니다. 그러나 이 약과 다량(1일 1L 이상)의 지용성으로 병용할 경우, 혈중 HMG-CoA 환원효소 억제 작용을 유의하게 증가시키므로 이 약 투여시 지용성으로 성취하지 않도록 합니다(5, 일반적 주의 참조).

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1)임부에 대한 투여

(1)임신 중 이 약의 투여는 피해야 합니다. 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다. 랫트 실험에서 25mg/kg/일, 또는 복7기 시험에서 10mg/kg/일(각지 이 약을 투여한 결과 기생충을 나타내지 않았습니다. 이 용량은 체표면적 m²당 80mg을 초과할 때 랫트와 토끼에서 각각 인체 투여량의 3배에 해당되는 용량입니다). 그러나 다른 유자조각의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 랫트 및 마우스에 투여한 시험에서, 골격조직의 골밀도가 낮았습니다. 이 약에 대하여 임부를 대상으로 수행된 대조 임상시험은 없었습니다. 임신 중출임 임부 약 100명을 대상으로 자란정 조사를 실시한 환자(산전선성 기형, 지극언어 및 태아의 사망/사산)의 발생률을 전체 임부에 대한 발생률에 비해 증가되지 않았습니다. 산전성 기형의 발생률이 자연발생률보다 3~4배는 높지는 않습니다. 이 조사에서 조사대상자 수가 적어 나타난 결과로 이 약에 의한 영향을 배제할 수 없습니다. 조사대상자의 88%가 임신 전체 복통을 시작하여 임신 3개월 이내에, 임신이 확인된 직후 복통을 중단하였습니다. 이 약의 임부투여에 대한 안전성은 확립되어 있지 않으며 명확한 유효성이 없으므로 임신이 확인되면 즉시 복통을 중단하여야 합니다. 임신할 가능성이 없는 여성이 이 약을 복용할 경우 반드시 피임을 하여야 하며 그 위험성을 인지하여 이에 임하여야 합니다.

(2) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 혈관성 고콜레스테롤혈증의 장기치로 결과에 영향을 주지 않습니다. 또한 콜레스테롤과 트라이글리세르 함량상경로의 다른 성분들은 스테로이드, 세포막 활성성의 테타페닐에 필수적인 성분입니다. 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 제제(콜레스테롤 함성 및 콜레스테롤 함량상경로에 대한 생성률을 감소시킬 수)가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안됩니다. 이 약을 가끔 여성에게 투여할 때에는, 임신하지 않았을 가능성이 매우 높은 경우에만 투여해야 합니다. 이 약 투여중지 이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 합니다.

(2) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 혈관성 고콜레스테롤혈증의 장기치로 결과에 영향을 주지 않습니다. 또한 콜레스테롤과 트라이글리세르 함량상경로의 다른 성분들은 스테로이드, 세포막 활성성의 테타페닐에 필수적인 성분입니다. 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 제제(콜레스테롤 함성 및 콜레스테롤 함량상경로에 대한 생성률을 감소시킬 수)가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안됩니다. 이 약을 가끔 여성에게 투여할 때에는, 임신하지 않았을 가능성이 매우 높은 경우에만 투여해야 합니다. 이 약 투여중지 이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 합니다.

2)수유부에 대한 투여

이 약의 모유로의 이행은 알려진 바 있으나 다른 종류의 약에서 소량 모유 중으로의 이행이 보고되어 있고 모유로 이행시 유아에게 심각한 이상반응을 유발할 수 있으므로 이 약을 투여하는 경우 수유를 중지합니다.

8. 소아에 대한 투여

이형질형 가족형 고콜레스테롤혈증인 10~17세 소아환자(여성의 경우, 초경 후 적어도 1년이 지난 환자)를 대상으로 한 임상시험에서 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였습니다. 이 약을 복용한 환자에서 나타난 이상반응은 프로파코나졸의 유약군의 경우와 대체로 유사하였습니다. 이 임상군에서 40 mg을 초한 용량에 대한 연구는 실시되지 않았습니다. 이 임상시험에서 이 약이 소아환자의 성장 또는 성적상징에 미치는 영향, 성장 및 경우 월경주기에 간격에 미치는 영향은 관찰되지 않았으나(대용법·용량 및 4, 이상반증 참조). 청소년기 여자에게는 이 약을 복용하는 동안의 적절한 피임방법에 관한 상담을 실시하여야 합니다(2, 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 7, 임부 및 수유부에 대한 투여 참조). 10세 미만인 환자, 초경 이전의 소아환자(여성에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았으나, 10세 미만의 환자에서 이 약의 사용경험이 없으므로 투여하지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 약동학시험 결과, 70~78세 고령자 환자의 평균 혈장 HMG-CoA 환원효소 억제 활성은 18~30 연령의 환자와 비교시 약 45% 더 높았습니다. 4S(Scandinavian Symvastatin Survival Study) 임상시험에 참여한 4,444명의 환자 중 1,021명의 환자(23%)가 65세 이상이었습니다. 4S 임상시험에서, 고령자 환자에게의 지질저하 효능은 보다 젊은 환자와 비교하였을 때 이와 동등하였습니다. 이 임상시험에서 이 약은 관상동맥성 심장질환 병력이 있는 고령자 환자의 총 사망률과 관상동맥성 심장질환 사망률을 유의하게 감소시켰습니다. HPS(Heart Protection Study) 임상시험에서는 52%의 환자가 고령자였습니다(4, 891명의 환자가 65~69세 : 5,806명의 환자가 70세 이상). 관상동맥 심장 질환 사망, 비치명적 심근경색, 관상동맥 및 비관상동맥 혈관질환성, 뇌졸중의 상대적인 위험성 간에는 고령자 환자와 젊은 환자간에 유사하였습니다. HPS 임상 시험의 환자군에서 참여자중 3,145명의 환자에서 22건의 근육병증/황문근공해가 발생하였는데, 이 환자들의 연령은 각각 67세, 73세였습니다. 심바스타틴군에 배정된 10,269명의 환자에서 7건의 근육병증/황문근공해가 발생하였습니다. 이 중 4명의 환자는 임상시험에 참여할 당시 65세 이상이었으며 이 중 1명은 75세 이상이었습니다. 4S 임상시험의 고령자 환자, 젊은 환자의 안전성에 전반적인 차이가 없었습니다. 그러나 이 약 80mg/일의 용량으로 투여한 임상시험에서, 65세 이상의 환자에서서 65세 미만의 환자에서보다 근육병증의 위험이 증가하였습니다.

10. 임상검사치에서의 영향

1)아미노전달효소, ALP, γ-GTP, 빌리루빈치 상승, 감산신기능 이상, 입자적 이온 검증에서의 검사 이상 2) 혈청 아미노전달효소 수치가 지속적으로 현저히 상승한 바 있습니다. 또한 약 5%의 환자에서 정상치의 3배 이상으로 크레아티닌기아제치가 상승하였는데, 이는 비정상성 크레아티닌기아제에 기인한 것으로 근육통 또는 기능부전은 대체로 보고되지 않았습니다.

11. 괴상투여시의 처리

마우스 급성독성시험에서 9g/m²를 단회 경구투여한 경우, 치사율이 유의하게 증가하였습니다. 랫드나 개에 각각 30, 100g/m²으로 투여한 경우 치사율의 증가는 관찰되지 않았습니다. 살처음에서 투여하는 증상은 없었고 개에게 이 용량을 투여하였을 때 두드러진 장염구 관찰되었습니다. 이 약의 괴상투여가 수수 수 보고되었으며 최고괴상량인 3.6g이었습니다. 모든 환자들은 후유증 없이 회복되었습니다. 괴상투여시에는 일반적인 처치법을 시행합니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다. 2) 약의용을 원래 용기에 깨어내지 않고서 용기에 보관하는 것은 약약품 오용에 의한 자위 발생이나 약약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관합니다.

저장방법 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

포장단위 30, 100정

○ 이 제형은 공정과정 위험회 고시 소비자 분쟁해결 기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.

○ 이 설명서는 2015년 4월 23일자까지 작성되었으며 이후로 변경된 내용은 홈페이지(www.ildong.com)에서 확인할 수 있습니다.

일동제약주식회사

본사 서울특별시 서초구 바우덕로27길 2

공장 경기도 안성시 공단로 25

소비자상담실 : (전화) 080-022-1100 (수신자부담)