DS
DONGSUNG BIO PHARM.CO.,LTD

전문의약품	생동완료
의약품분류번호	218

Statin for secondary prevention

동성심바스타틴정

(심바스타틴20mg)

DS Dongsung **Simvastatin Tab. 20mg**

본 약은 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의깊게 읽어야 하며, 본 첨부문서를 본 약과 함께 보관하시기 바랍니다.

[원료약품 및 그 분량] 1정 중
주성분 : 심바스타틴 (USP) ·································· 20mg
착색제(타르색소) : 청색2호 알루미늄레이크
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소의 우유)

[성상] 황갈색의 타원형 필름코팅정제

[효능 · 효과]

1. 다음의 심장혈관 질환에 대한 위험성감소

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

1) 관상동맥 심장 질환 사망의 위험성 감소
2) 비치명적 심근경색 및 뇌졸중의 위험성 감소
3) 관상동맥 및 비관상동맥 혈관재생술의 위험성 감소

2. 고지혈증

1) 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 및 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제
2) Ⅲ형 : 원발성 이상베타리포프로테인혈증
3) Ⅳ형 : 고트리글리세라이드혈증
4) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤을 저하시키기 위해 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)와 병행하거나 다른 지질저하치료가 불가능한 경우

이 약 치료 개시전, 속발성 고지혈증의 원인이 있는지 확인하여야 하며, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드 등의 지질농도를 측정합니다.

3. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증의 소아 환자

10~17세의 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증을 가진 소아 환자(여성의 경우 초경 이후 적어도 1년이 지난 환자)에서 식이요법에도 불구하고 아래의 기준에 해당되는 경우 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제

가. LDL-콜레스테롤이 여전히 190mg/dL 이상 (≥190mg/dL) 이거나
나. LDL-콜레스테롤이 여전히 160mg/dL 이상 (≥160mg/dL) 이고, 조기 심장혈관 질환에 대한 가족력이 있는 경우 또는 해당 소아 환자가 두 가지 이상의 다른 심장혈관 질환 위험인자를 가지고 있는 경우

[용법·용량]

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

1. 심장혈관 질환에 대한 위험성감소

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

권장되는 초회 개시용량은 심바스타틴으로서 1일 40 mg입니다.

2. 고지혈증

1) 관상동맥 심장 질환이 있는 고콜레스테롤혈증 환자의 위험성 감소 및 고지혈증

일반적인 초회 개시용량으로 이 약으로서 20 mg을 1일 1회 저녁에 투여하는 것이 권장됩니다. 경증에서 중등도의 고콜레스테롤혈증 환자의 경우에는 이 약 10 mg으로 시작할 수 있습니다.

1일 1회 저녁에 이 약 5 ~ 40 mg을 투여하는 것이 권장됩니다.

투여시작 전 초기의 LDL-콜레스테롤치, 치료의 목표치 및 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 저하되면 감량합니다.

횡문근융해를 포함한 근육병증의 위험성 증가로 인해, 특히 치료 첫해 동안 이 약 80 mg 용량의 사용은 근육 독성의 증거 없이 이 약 80 mg을 12개월 이상 복용한 환자에게만 투여합니다(사용상의 주의사항 중 1. 경고 참조).

2) 피브레이트계 약물(겜피브로질 및 페노피브레이트는 제외), 아미오다론, 베라파밀, 딜티아젬, 암로디핀과 이 약을 병용투여하는 환자, 특정 환자군(즉, 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자, 고령자, 신장애 환자)에게 권장되는 용량에 대해서는 아래의 내용을 참조합니다.

(1) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자에의 투여

대조임상시험결과 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 경우 이 약을 1일 40 mg씩 저녁에 투여합니다. 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)와 병행하거나, 다른 지질저하치료가 불가능한 경우 이 약을 투여합니다.

(2) 고령자에서는 이 약으로서 1일 용량 20 mg으로도 콜레스테롤치의 최대감소 효과를 얻을 수 있습니다.

(3) 베라파밀 또는 딜티아젬 또는 드로네다론을 투여하는 환자에의 투여

베라파밀 또는 딜티아젬 또는 드로네다론을 투여하는 환자에게 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안 됩니다.

(4) 아미오다론 또는 암로디핀 또는 라놀라진을 투여하는 환자에의 투여

아미오다론 또는 암로디핀 또는 라놀라진을 투여하는 환자에게 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안 됩니다(사용상의 주의사항 중 6. 상호작용 참조).

(5) 다른 지질저하제와의 병용투여

이 약은 단일투여 또는 담즙산제거약과 병용투여시 효과적입니다. 이 약을 피브레이트계 약물(겜피브로질(사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 참조) 및 페노피브레이트는 제외)과 병용투여하는 경우, 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안 됩니다. (사용상의 주의사항 중 6. 상호작용 참조).

(6) 신장애 환자에의 투여

이 약은 신장으로 많이 배설되지 않으므로 경증 내지 중등도의 신장애 환자의 경우 용량 조절을 필요로 하지 않으나 중증 신장애 환자의 경우에는 초기 투여량을 1일 5 mg으로 시작하여 세심하게 모니터링하여야 합니다.

3. 이형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 소아 환자(10 ~ 17세)에의 투여

권장 초회용량은 이 약으로서 1일 1회 10 mg으로 저녁에 투여합니다. 권장 용량 범위는 1일 10 ~ 40 mg으로 권장 최대용량은 1일 40 mg입니다. 투여용량은 권장되는 치료목표에 따라 개개 환자에서 적절히 증감합니다. 용량 조절시 4주 또는 그 이상의 간격을 두어야 합니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

근육병증/횡문근융해 : 횡문근융해를 포함한 근육병증은 용량과 연관이 있습니다.
횡문근융해를 포함한 근육병증의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 이 약 80 mg을 복용하는 환자군에서 더 높습니다. 그러므로 심바스타틴 80 mg을 복용하는 환자가 심바스타틴과 상호작용하는 약물을 복용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴 또는 약물 상호작용 가능성이 낮은 다른 스타틴계 약물을 투여해야 합니다(5. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자(5. 일반적 주의 참조)
3) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 또는 수유부(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조)
4) 강력한 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자(6. 상호작용 참조)(예. 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸, HIV 프로테아제 저해제, 보세프레비르, 텔라프레비르, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 텔리트로마이신, 네파조돈)
5) 겜피브로질, 시클로스포린 또는 다나졸을 투여중인 환자(6. 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 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 알코올 중독자, 간장애 또는 그 병력이 있는 환자(이 약은 주로 간에서 대사되고 작용하므로 간장애를 악화시킬 우려가 있습니다. 알코올 중독자에서 횡문근융해가 나타나기 쉽다는 보고가 있습니다.)
2) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(횡문근융해의 보고 사례 대부분이 신기능 장애를 갖는 환자이며, 횡문근융해와 수반하여 급격한 신기능 악화가 인정되었습니다.)
3) 갑상선기능저하증 환자, 유전성근육질환(근디스트로피 등) 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장애의 병력이 있는 환자(횡문근융해가 나타나기 쉽다는 보고가 있습니다.)
4) 고령자
5) 여성

4. 이상반응

허가 전 대조임상시험 및 이후 연장 공개임상시험(2,423명을 대상으로 평균 18개월간)에서 이 약으로 인한 이상반응으로 투약을 중지한 환자는 1.4 %였으며, 대개 경증이며 일시적이었습니다. 21,000명 이상에서 이 약의 심각한 이상반응을 평가하였으며, 일반적으로 내약성이 양호하였습니다.

근육병증은 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) %	콜레스티라민(179명) %
전신반응			
복통	3.2	3.2	8.9
무력증	1.6	2.5	1.1
소화기계	-	-	-
변비	2.3	1.3	29.1
설사	1.9	2.5	7.8
소화불량	1.1	-	4.5
팽만감	1.9	1.3	14.5
구역	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 Survival Study)

4,444명을 대상으로 한 4S 임상시험에서 이 약 20~40 mg/일(n=2,221) 또는 위약(n=2,223)을 평균 5.4년(중앙치) 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		
부종	2.7	2.3
복통	5.9	5.9
심혈관계		
심방세동	5.7	5.1
소화기계		
변비	2.2	1.6
위염	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
어지러움	4.5	4.2
호흡기계		
기관지염	6.6	6.3
굴염	2.3	1.8
피부		
습진	4.5	3.0
생식기계		
요로감염	3.2	3.1

※ HPS 임상시험(Heart Protection Study)

20,536명을 대상으로 한 HPS 임상시험에서, 이 약 40 mg/일(n=10,269) 또는 위약(n=10,267)을 평균 5년 동안 투여하였을 때 두 군의 안전성 프로파일이 유사하였습니다. 이 대규모 임상시험에서는 중대한 이상반응 및 이상반응으로 인한 임상시험 중단만을 기록하였습니다. 이상반응으로 인한 임상시험 중단율은 두 군간에 유사하였습니다(이 약 투여군의 4.8 % ; 위약 투여군의 5.1 %). 이 약 투여군에서의 근육병증/횡문근융해 발현율은 0.1 % 미만이었습니다. 아미노전달효소 수치 상승(재검사로 확정된 정상상한치의 3배 이상)은 위약 치료군에서 0.09 % 발생한 반면, 이 약 치료군에서는 0.21 % 발생하였습니다.

※ 기타 임상시험

이 약으로 치료 받은 심근경색 병력이 있는 12,064명을 대상으로 한 임상시험에서(평균 추적검사 6.7년), 근육병증(크레아틴키나아제치(CK)가 정상 상한치의 10배 초과를 갖으며 설명되지 않은 근육 약화 또는 통증으로 정의) 발병률은 1일 80 mg 환자군에서 약 0.9 %에 비교하여 1일 20 mg 환자군에서 0.02 %였습니다. 횡문근융해(크레아틴키나아제치(CK)가 정상 상한치의 40배 초과를 갖는 근육병증으로 정의) 발병률은 1일 80 mg 환자군에서 약 0.4 %에 비교하여 1일 20 mg 환자군에서 0 %였습니다. 횡문근융해를 포함한 근육병증의 발병률은 치료 첫해 동안 가장 높았으며 그 다음 년도 동안 현저하게 감소되었습니다.

다음의 이상반응은 동일 계열(HMG-CoA 환원효소 억제제)약물군에서 보고되었으며, 반드시 이 약에 의한 이상반응은 아닙니다.

1) 근골격계 : 근육경련, 근육통, 근육병증, 횡문근융해, 관절통
   스타틴 사용과 관련하여 자가면역 근육병증인 면역-매개 괴사성 근육병증(Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)이 보고되었습니다. IMNM은 다음을 특징으로 합니다: 스타틴 투여 중단 후에도 지속되는 근위근 약화 및 혈청 크레아틴키나아제 상승; 근육 생검결과 유의한 염증이 없는 괴사성 근육병증 소견; 면역억제제에 의한 완화 (5. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조)
2) 신경계 : 특정 뇌신경 기능장애(미각이상, 외안구운동장애, 안면불완전마비 등), 진전, 어지러움, 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 있었습니다. 모든 스타틴계 약물군에서 이러한 인지 사례가 보고되었습니다. 일반적으로 증상이 심각하지 않고 스타틴 투여 중단 시 회복되었으며, 증상 발생(1일 ~ 수년) 및 증상 소실(중앙값 : 3주) 시점에 대한 편차가 있습니다.
3) 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
4) 과민반응 : 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된 바 있습니다. : 아나필락시스, 혈관부종, 홍반루푸스모양 증후군, 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-존슨 증후군)을 포함한 다형홍반
5) 소화기계/간담도계 : 췌장염, 간염(만성 활성간염 포함), 치명적인 그리고 치명적이지 않은 간부전(매우 드물게), 쓸개즙 정체성 황달, 간지방 변화 및 드물게 간경화, 전격성 간괴사, 간암; 식욕부진, 구토
6) 피부 : 탈모증, 가려움증, 다양한 피부변화(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-GTP, 빌리루빈치 상승, 갑상선기능 이상, 혈청 크레아틴키나아제(CK)치 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 빈도가 달라질 것입니다(공복혈당 ≥5.6mmol/L, BMI>30kg/㎡, 트리글리세리드의 증가, 고혈압 병력)

※ 10 ~ 17세 소아 환자

이형접합 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 ~ 40 mg)의 안전성 및 내약성 프로필은 위약군에서와 대체로 유사하였습니다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 상기도 감염, 두통, 복통, 구역이었습니다(8. 소아에 대한 투여 참조).

5. 일반적 주의

1) 근육병증/횡문근융해

이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 마찬가지로 근육병증을 유발할 수 있습니다. 근육병증은 근육통과 압통 혹은 근육약화를 주증상으로 하고 크레아틴키나아제(CK)의 상승(정상상한치의 10배 이상)을 동반합니다. 미오글로빈뇨증에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해가 드물게 보고된 바 있습니다. 근육병증의 위험성은 혈장 HMG-CoA 환원효소의 높은 억제 활성에 의해 증가됩니다. 근육병증을 유발하는 요소로는 65세 이상의 고령자, 여성, 조절되지 않는 갑상선기능 저하와 신기능 손상 등이 있습니다.

다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 같이, 근육병증/횡문근융해에 대한 위험성은 용량과 관련이 있습니다.

이 약을 투여한 41,413명 환자의 임상시험 데이터베이스 중 평균 추적조사 기간이 4년 이상인 24,747명의 환자(약 60%)에서, 이 약 20 mg, 40 mg, 80 mg/일을 투여하였을 때 근육병증의 발현율은 각각 약 0.03%, 0.08% 및 0.61%였습니다. 이 임상시험들에서 환자는 주의깊게 모니터링 되었으며, 약물상호작용이 있는 몇몇 의약품들은 제외되었습니다.

심근경색증의 병력을 가진 환자에게 이 약 20 mg/일 또는 80 mg/일을 투여한 임상시험에서(평균 6.7년동안 추적조사) 근육병증 발현율은 20 mg 투여군에서 0.02%(1/6,033명)인 것에 비해, 80 mg 투여군에서는 약 0.9%(52/6,031명)였습니다. 근육병증 발현의 거의 절반이 치료받는 첫해에 발생하였으며, 그 다음 해부터 약 0.1%씩 발생하였습니다.

횡문근융해를 포함한 근육병증의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 이 약 80 mg을 복용하는 환자군에서 더 높습니다. 또한 이 약의 근육병증 발현이 치료받은 첫 해에 가장 높게 발생하였으므로 1년 이상 심바스타틴 80 mg을 근육독성의 증거 없이 사용해왔던 환자에 한하여 80 mg 용량을 유지할 수 있습니다. 이 약 80 mg을 복용하는 환자가 이 약과 상호작용하는 약물을 복용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴 또는 약물 상호작용 가능성이 낮은 다른 스타틴계 약물을 투여해야 합니다(아래 내용 및 용법·용량, 2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 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 합니다(4. 이상반응 참조). 만일 근육병증이 진단되거나 의심되면, 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다. 이런 증상이 나타나고 크레아틴키나아제가 정상상한치의 10배 이상이면 근육병증을 의미합니다. 대부분의 경우 이 약의 즉각적인 투여중지 후 근육증상과 크레아틴키나아제 상승이 완화됩니다. 이 약의 투여를 시작하거나 용량을 증가시킨 환자에게는 정기적으로 크레아틴키나아제를 검사하는 것이 고려될 수 있습니다. 특히, 80 mg/일까지 증량한 환자는 정기적인 크레아틴키나아제 검사를 권장합니다. 그러나 크레아틴키나아제 모니터링으로 근육병증을 예방할 수 있는 것은 아닙니다.

이 약의 투여로 횡문근융해가 발생하는 환자의 다수가 대개 장기간 당뇨병의 합병증인 신장애를 포함한 복잡한 병력을 가지고 있습니다. 이러한 환자는 더욱 주의깊은 모니터링이 필요합니다. 대수술 며칠 전과 중요한 내과적 또는 외과적 상황이 발생하였을 경우 일시적으로 이 약의 투여를 중지해야 합니다.

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=5,468)에서 0.24%인 것에 비해, 비중국인 환자(n=7,367)에서는 약 0.05%였습니다. 이 시험에서 분석한 아시아 피험자군은 중국인뿐이었으나, 이 약을 아시아 환자에게 처방할 때 주의를 기울여야 하고 필요로 하는 가장 낮은 용량만 사용해야 합니다.

약물 상호작용

근육병증/횡문근융해의 위험성은 이 약과 다음 약의 병용투여에 의해 증가됩니다:

강력한 사이토크롬 CYP3A4 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 않습니다. 만일 강력한 CYP3A4 억제제의 단기 투여가 불가피하다면 그 투여기간 동안 일시적으로 이 약의 투여를 중지합니다.

겜피브로질, 시클로스포린 또는 다나졸 : 이 약은 겜피브로질, 시클로스포린, 다나졸과 병용투여하지 않습니다(2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 및 6. 상호작용 참조).

다른 피브레이트계 약물(겜피브로질 또는 페노피브레이트는 제외) : 겜피브로질(2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 참조) 또는 페노피브레이트를 제외한 피브레이트계 약물을 병용투여하고 있는 환자에서 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안 됩니다. 이 약과 페노피브레이트를 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 주의를 기울여야 합니다. 이 약과 피브레이트계 약물의 병용투여시 LDL-콜레스테롤의 추가저하 효과는 거의 없으나, 트리글리세리드의 추가저하 및 HDL-콜레스테롤의 추가상승 효과가 나타날 수 있습니다. 주의깊게 모니터링을 실시한 소규모의 단기 임상시험에서 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하였을 때 근육병증이 발현하지 않았습니다(6. 상호작용 참조).

퓨시드산 : 이 약과 퓨시드산을 병용투여하는 환자는 근육병증의 위험이 증가될 수 있습니다(6. 상호작용 참조). 이 약과 퓨시드산의 병용은 권장되지 않습니다. 퓨시드산의 전신 사용이 필수적인 환자의 경우, 퓨시드산 치료 기간 동안 심바스타틴의 사용을 중지하여야 합니다. 예외적으로, 장기적인 퓨시드산의 전신 사용이 필요한 경우 (예, 중증의 감염에 대한 치료), 이 약과 퓨시드산의 병용 투여에 대한 필요성을 각 사례별로 의사의 주의깊은 감독 하에 고려해야 합니다.

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

드로네다론 : 이 약의 용량은 드로네다론을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10 mg을 초과해서는 안 됩니다.

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

칼슘채널차단제

- 베라파밀 또는 딜티아젬 : 임상시험에서 이 약 80 mg과 딜티아젬을 병용투여한 환자는 근육병증의 위험성이 더 증가하였습니다. 이 약의 용량은 베라파밀 또는 딜티아젬을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10 mg을 초과해서는 안 됩니다(6. 상호작용 참조).
- 암로디핀 : 임상시험에서, 이 약 80 mg과 암로디핀을 병용투여한 환자는 근육병증의 위험성이 약간 더 증가하였습니다(6. 상호작용 참조). 이 약의 용량은 암로디핀을 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 투여할 때, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있습니다.

니코틴산(1일 1 g 이상) : 이 약과 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산을 병용투여하였을 때 근육병증/횡문근융해가 관찰되었습니다. 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 없었습니다. 따라서, 이 약과 니코틴산 병용의 이점은 병용으로 인한 잠재적인 위험과 함께 고려해야 합니다. 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%였습니다. 이 시험에서 분석한 아시아 피험자군은 중국인뿐이었으나, 비중국인보다 중국인 환자군에서 근육병증 발현율이 높았기 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 지속적 상승(정상상한치의 3배 이상)이 보고된 바 있습니다. 약물 투여를 일시적 또는 완전히 중지하였을 때 투여 전의 수치로 서서히 감소하였습니다. 또한 황달이나 다른 임상증후, 증세를 수반하지 않았고 과민반응은 보이지 않았습니다. 이 중 일부 환자들의 경우, 심바스타틴 치료 이전에 간기능 검사치가 비정상이었고/또는 상당한 양의 알코올을 섭취하였습니다.

4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study) 임상시험 기간동안 1회 이상 아미노전달효소 수치가 상승(정상상한치의 3배 이상)된 피험자는 심바스타틴군과 위약군(14명[0.7 %], 12명[0.6 %])간에 차이가 없었습니다. 임상시험 실시 첫해에는 심바스타틴군에서 ALT가 정상상한치의 3배까지 단독으로 상승하는 빈도가 유의하게 높은 것으로 나타났으나(20명 vs 8명, p=0.023), 이후에는 그렇지 않았습니다. 심바스타틴군(n=2,221)의 경우 8명 및 위약군(n=2,223)의 경우 5명이 아미노전달효소 수치의 상승으로 투약을 중단하였습니다. 심바스타틴군의 1,986명이 시험을 시작하기 전에 실시한 간기능 검사에서 정상이었으며 이후 5.4년(중앙치)의 투여기간 동안 간기능 검사치가 정상상한치의 3배 이상으로 증가된 예는 8명(0.4 %)이었으며 8명 중 5명은 투여 후 1년 이내에 발병하였고 투여개시용량은 모두 20 mg이었으며 이 중 37 %가 40 mg으로 증량하였습니다.

2회의 대조임상시험에서 총 1,105명에 대해 12개월간 40 mg 또는 80 mg을 투여하였을 때 투여약과의 관련성을 고려하지 않은 상태에서 간 아미노전달효소 수치가 지속적으로 상승한 경우는 각각 0.9 %, 2.1 %였으며, 투여시작 6개월 이후 지속적으로 간기능 검사 상에 이상을 나타낸 경우는 없었습니다.

이 약 치료 시작전 및 임상적 증상이 있는 경우 간기능 검사를 반복적으로 실시할 것을 권장합니다.

이 약을 포함한 스타틴을 복용하는 환자에서 치명적 그리고 비-치명적 간부전이 드물게 시판후 조사에서 보고되었습니다. 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 않습니다. ALT는 근육에서 방출될 수 있으므로, 크레아틴키나아제 상승을 동반한 ALT의 상승은 근육병증을 의미할 수 있음을 유의해야 합니다(1. 경고 참조).

과음하는 경우, 또는 간질환 병력이 있는 환자에게 투여시 세심한 주의를 요합니다. 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에게 이 약을 사용할 수 없습니다.

다른 지질저하제와 마찬가지로 이 약 투여시 혈청 아미노전달효소 수치가 중등도(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

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 합니다(4. 이상반응, 5. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조). 환자는 다른 의사에게 새로운 약물을 처방받을 경우, 이 약을 복용하고 있음을 알려야 합니다.

4) 중추신경계(CNS) 독성

임상적으로 정상인 개에 이 약 180 mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 시신경퇴행(retinogeniculate 섬유의 Wallerian 퇴행)이 관찰되었습니다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 12배였습니다.

화학적으로 구조가 유사한 이 계열의 다른 약을 임상적으로 정상인 개에 60 mg/kg/일을 초기 용량으로 투여하였을 때 용량의존적인 시신경의 퇴행(retinogeniculate 섬유의 Wallerian 퇴행)이 관찰된 바 있습니다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 최대용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 30배 이상입니다. 개에 이 약 180 mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 전정 와우기관에 Wallerian 유사 퇴행 및 망막 갱글리온 세포의 염색질용해가 관찰되었고 이 때의 혈중 농도는 60 mg/kg/일 투여시와 유사하였습니다.

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

암컷 랫트에 이 약을 50, 100 mg/kg/일(사람에게 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 AUC의 각각 22, 25배)씩 2년간 투여하거나 개에게 이 약을 90 mg/kg/일(19배)씩 3개월간 투여시 또는 50 mg/kg/일(5배)씩 2년간 투여시 백내장이 발생하였습니다.

5) 간염, 간기능 장애, 황달 : 간염, 황달 등 간기능 장애가 나타날 수 있습니다. 또한 간부전으로 진행될 수 있으므로 정기적으로 간기능 검사 등 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 합니다.
6) 말초신경장애 : 사지의 감각둔마, 저림감·냉감 등의 감각장애, 또는 근력저하 등 말초신경 장애가 나타날 수 있으므로 이상이 인정되는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 합니다.
7) 혈소판 감소 : 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 합니다.
8) 과민증후군 : 홍반루프스모양 증후군, 혈관염 등을 포함하는 과민증후군이 보고되었으므로 이러한 증상이 나타났을 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.
9) 간질성 폐질환 : 이 약을 포함한 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있습니다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 합니다.
10) 발암성, 기형발생, 생식독성

마우스에 이 약을 1일 25, 100, 400 mg/kg/일(80mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 각각 1, 4, 8배, 총 억제효과의 AUC로서)의 용량으로 72주간 투여한 발암성실험결과 고용량 암컷 및 중간용량 및 고용량군의 수컷 중 발생률이 가장 높은 90 %에서 간암의 발생이 유의하게 증가하였으며 중간용량 및 고용량군의 암컷에서 간선종의 발생률이 증가하였습니다. 또한 중간용량 및 고용량군의 암수에서 폐암의 발생률이 증가하였고 고용량군에서 Harderian선의 종양의 발생이 대조군에 비해 유의하게 증가하였습니다. 25 mg/kg/일의 용량에서는 발암성의 증거가 관찰되지 않았습니다.

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

2년간의 발암성실험에서 랫트에 25 mg/kg/일의 용량(80 mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 11배 이상, AUC로서)으로 투여시 암컷에서 갑상선여포상선종의 발생률이 증가하였습니다.

두번째 2년간의 발암성실험에서는 랫트에 50, 100 mg/kg/일의 용량으로 투여시 간세포의 선종 및 악성종양의 발생률이 증가하였고(암컷의 경우 두 용량군 모두, 수컷의 경우 100 mg/kg/일 투여군) 갑상선여포상선종이 두 용량군의 암수에서 모두 증가되었습니다. 악성 갑상선여포상암종은 100 mg/kg/일 투여시 암컷에서만 증가되었습니다. 갑상선 신생물의 발생증가는 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제에서도 동일하게 관찰되는 현상으로 이 때 AUC는 임상 혈장 농도의 수컷의 경우 7, 15배, 암컷의 경우 22, 25배에 달합니다.

미생물에 대한 유전독성(Ames)실험 결과 마우스의 간대사활성이 존재 유무와 상관없이 변이원성의 증거가 발견되지 않았으며 랫트의 간세포를 이용한 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay), V-79 포유류 세포를 이용한 돌연변이실험, CHO 세포를 이용한 체외염색체이상실험 및 마우스 골수세포에 대한 체내 소핵실험 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았습니다.

생식독성실험을 위해 수컷 랫트에 이 약을 34주간 25 mg/kg의 용량(임상 최대용량, 80 mg/kg/일 투여시 도달되는 AUC의 4배)으로 투여시 수태능이 감소하였으나 동량을 11주간 투여한 다른 생식독성시험에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았습니다. 두 실험 모두 랫트의 고환에 조직학적인 변화는 관찰되지 않았습니다. 180 mg/kg/일의 용량(80 mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 22배 이상, 체표면적 mg/m2로서)으로 투여시 수정관의 퇴행(정자생성외피의 괴사 및 소실)이 관찰되었습니다. 개에서는 10 mg/kg/일(80 mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 2배, AUC로서) 투여시 용량관련 고환의 위축, 정자생성의 감소, 거대세포 형성이 관찰되었습니다. 이러한 결과의 임상적 유의성은 확실하지 않습니다.

11) 당뇨병

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

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사되지만 CYP3A4 억제활성은 없습니다. 따라서 CYP3A4에 의하여 대사되는 다른 약물의 혈장 농도에 영향을 미친다고 예상되지 않습니다. 아래의 강력한 CYP3A4 억제제는 이 약의 배설을 감소시킴으로써 근육병증의 위험성을 증가시킵니다. 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 않습니다(2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 및 5. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조).
2) 겜피브로질, 시클로스포린 또는 다나졸(2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 참조)
3) 다른 피브레이트계 약물 : 겜피브로질(2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 참조) 및 다른 피브레이트계 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(용법·용량 참조).
4) 퓨시드산 : 이 약과 퓨시드산을 병용투여하는 환자에서 근육병증의 위험이 증가할 수 있습니다(5. 일반적 주의 참조).
5) 아미오다론 또는 드로네다론, 라놀라진 : 이 약과 아미오다론 또는 드로네다론, 라놀라진의 병용투여에 의하여 근육병증/횡문근융해의 위험성이 증가합니다.
6) 칼슘채널차단제 : 이 약과 베라파밀, 딜티아젬 또는 암로디핀의 병용투여에 의하여 근육병증/횡문근융해의 위험성이 증가합니다.
7) 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(5. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조).
8) 약물수송체 OATP1B1 저해제 : 심바스타틴산은 약물수송체 OATP1B1의 기질입니다. 이 약과 약물수송체 OATP1B1 저해제인 약물을 병용투여 시 심바스타틴산의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험성이 증가할 수 있습니다(2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 및 5. 일반적 주의, 근육병증/횡문근융해 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/횡문근융해가 관찰되었습니다.
10) 프로프라놀롤 : 건강한 남성 자원자에서 이 약과 병용투여시 이 약의 평균 Cmax가 감소하였으나, 이 약의 총 저해효과 및 활성형의 저해효과의 AUC에는 변화가 없었고 임상적 상관성은 확실하지 않습니다. 프로프라놀롤의 광학이성체(enantiomer)의 약동학에 대한 병용투여로 인한 영향은 없었습니다.
11) 디곡신 : 이 약을 투여중인 건강한 남성 자원자에게 디곡신을 1회 병용투여시 디곡신의 혈중 농도가 디곡신-위약 병용투여군보다 약간(0.3 ng/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 ~ 40 mg/일의 용량으로 투여시 와파린의 항응고작용이 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 투여초기에 측정한 프로트롬빈 시간 사이에 유의한 변화가 없음을 확인합니다. 프로트롬빈 시간의 변동이 안정화되면, 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) 콜키신 : 신부전 환자에서 이 약과 콜키신을 병용투여시 근육병증 및 횡문근융해가 보고된 바 있습니다. 이 약과 콜키신을 병용투여시 주의깊은 모니터링이 권장됩니다.
14) 자몽주스 : 자몽주스는 CYP3A4를 저해하는 1개 또는 그 이상의 성분을 함유하고 있어 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있습니다. 일반적인 섭취량(1일 1컵, 250 mL)의 영향은 미미하며 (AUC로 평가한 혈중 HMG-CoA 환원효소 억제 작용 13% 증가), 임상적으로 유의하지 않습니다. 그러나 이 약과 다량(1일 1L 이상)의 자몽주스를 병용할 경우, 혈중 HMG-CoA 환원효소 억제 작용을 유의하게 증가시키므로 이 약 투여시 자몽주스를 섭취하지 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 25 mg/kg/일, 또는 토끼 시험에서 10 mg/kg/일까지 이 약을 투여한 결과 기형발생을 나타내지 않았습니다. 이 용량은 체표면적 m2당 mg으로 환산할 때 랫트와 토끼에서 각각 인체 투여량의 3배에 해당되는 용량입니다. 그러나 다른 유사구조의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 랫트 및 마우스에 투여한 시험에서, 골격기형이 관찰된 바 있습니다.

이 약에 대하여 임부를 대상으로 수행된 대조 임상시험은 없었습니다. 임신 중에 이 약 또는 이 약과 구조가 유사한 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제에 노출된 임부 약 100명을 대상으로 전향적 조사를 실시한 결과 선천성 기형, 자연유산 및 태아의 사망/사산의 발생률은 전체 인구에 대한 발생률에 비해 증가되지 않았습니다. 선천성 기형의 발생률이 자연발생률보다 3 ~ 4배 높은 경우는 이 조사에서 조사대상자 수가 적어 나타난 결과로 이 약에 의한 영향을 배제할 수 있습니다. 조사대상의 89 %가 임신 전에 복용을 시작하여 임신 3개월 이내에, 임신이 확인된 직후 복용을 중단하였습니다. 이 약의 임신부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않고 명백한 유효성이 없으므로 임신이 확인되는 즉시 복용을 중단하여야 합니다. 임신할 가능성이 있는 여성이 이 약을 복용할 경우 반드시 피임을 하여야 하며 그 위험성을 환자에게 알려주어야 합니다.

(2) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기치료 결과에 영향을 주지 않습니다. 또한, 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분입니다.

이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 됩니다. 이 약을 가임 여성에게 투여할 때에는, 임신하지 않았을 가능성이 매우 높을 경우에만 투여해야 합니다. 이 약 투여중 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 합니다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약의 모유로의 이행은 알려진 바 없으나 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

이형접합 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 이상반응 프로파일은 위약군의 경우와 대체로 유사하였습니다. 이 환자군에서 40 mg을 초과한 용량에 대한 연구는 실시되지 않았습니다. 이 임상시험에서 이 약이 소아환자의 성장 또는 성적성숙에 미치는 영향, 여성의 경우 월경주기 간격에 미치는 영향은 관찰되지 않았습니다(용법·용량 및 4. 이상반응 참조). 청소년기 여성에게는 이 약을 복용하는 동안의 적절한 피임방법에 관한 상담을 실시하여야 합니다(2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 및 7. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조). 10세 미만인 환자, 초경 이전의 소아환자(여성)에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았습니다. 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 ~ 30세 연령의 환자와 비교시 약 45 % 더 높았습니다. 4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study) 임상시험에 참여한 4,444명의 환자 중 1,021명의 환자(23 %)가 65세 이상이었습니다. 4S 임상시험에서, 고령자 환자에서의 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 심장질환 사망, 비치명적 심근경색, 관상동맥 및 비관상동맥 혈관재생술, 뇌졸중의 상대적인 위험성 감소는 고령자 환자와 젊은 환자간에 유사하였습니다. HPS 임상시험의 준비기간에 참여했던 32,145명의 환자에서 2건의 근육병증/횡문근융해가 발생하였는데, 이 환자들의 연령은 각각 67세, 73세였습니다. 심바스타틴군에 배정된 10,269명의 환자에서 7건의 근육병증/횡문근융해가 발생하였는데, 이 중 4명의 환자는 시험에 참여할 당시 65세 이상이었으며 이 중 1명은 75세 이상이었습니다. 4S 임상시험의 고령자 환자와 젊은 환자의 안전성에 전반적인 차이가 없었습니다. 그러나 이 약 80 mg/일의 용량으로 투여한 임상시험에서, 65세 이상의 환자에게서 65세 미만의 환자에서보다 근육병증의 위험이 증가하였습니다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 아미노전달효소, ALP, γ-GTP, 빌리루빈치 상승, 갑상선기능 이상, 일시적이고 경증의 간기능 검사 이상
2) 혈청 아미노전달효소 수치가 지속적으로 현저히 상승한 바 있습니다. 또한 약 5 %의 환자에서 정상치의 3배 이상으로 크레아틴키나아제치가 상승하였는데, 이는 비심장분획 크레아틴키나아제에 기인한 것으로 근육통 또는 기능부전은 대체로 보고되지 않았습니다.

11. 과량투여시의 처치

마우스 급성독성실험에서 9 g/m^2를 단회 경구투여한 경우, 치사율이 유의하게 증가하였습니다. 랫트나 개에 각각 30, 100 g/m^2으로 투여한 경우 치사율의 증거는 관찰되지 않았습니다. 설치류에서는 특이하게 관찰되는 증상은 없었고 개에게 이 용량을 투여하였을 때 구토, 점액변의 징후가 관찰되었습니다.

이 약의 과량투여가 소수 보고되었으며 최고투여량은 3.6 g이었습니다. 모든 환자들은 후유증 없이 회복되었습니다. 과량투여시에는 일반적인 처치법을 시행합니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관합니다.

[저장방법] 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관

[사용기간] 제조일로부터 36개월

[포장단위] 30, 100정

본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 공정거래위원회 고시"품목별 소비자 분쟁해결기준"에 의거 정당한 피해는 보상하여 드립니다.

첨부문서 최초 작성년월일 2002.11.04
DS-1504-03 첨부문서 최종 개정년월일 2015.04.15

이 첨부문서의 작성일자 이후 변경된 내용은 동성제약 홈페이지(www.dongsung-pharm.co.kr) 및 식품의약품안전처 홈페이지 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)의 해당 제품정보란에서 확인할 수 있습니다.

[제조 및 판매원]
동성제약주식회사
[본 사] 서울시 도봉구 도봉로 683
[공 장] 충남 아산시 둔포면 관대안길 45
[소비자 상담번호] 080-001-0921
[사이트] www.dongsung-pharm.co.kr