전문의약품 / 분류번호 : 218 **동맥경화용제**

시바스정(심바스타틴)

Sivas Tablet (Simvastatin)

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER

※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.
※ 의약품을 사용하는 동안에는 첨부문서를 함께 보관하시기 바랍니다.

【원료약품의 분량】 1정 중

심바스타틴(USP) ———— 20mg

첨가제(타르색소)-황색5호 알루미늄레이크

【성 상】

황갈색의 타원형 필름코팅정제

【효능·효과】

o 관상동맥질환, 당뇨, 말초혈관질환, 뇌졸중 또는 기타 뇌혈관질환 병력으로 인해 관상동맥 사고의 위험성이 높은 환자
  - 관상동맥질환 사망의 위험성 감소
  - 비치명적 심근경색 및 뇌졸중의 위험성 감소
  - 관상동맥 및 비관상동맥 혈관재생술의 필요성 감소

o 고지혈증

원발성 고콜레스테롤혈증(이형 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제이다.

IIa형 : 고콜레스테롤혈증
IIb형 : 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형
III형 : 원발성 이상베타리포프로테인혈증
IV형 : 고트리글리세라이드혈증

동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤을 저하시키기 위해 다른 지질저하치료(예: LDL apheresis)와 병행하거나 다른 지질저하치료가 불가능한 경우이 약을 투여한다.

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

o 이형가족형 고콜레스테롤혈증의 소아 환자

만10세-만17세의 이형 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 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 심혈관 질환에 대한 가족력이 있는 경우 또는
· 해당 소아 환자가 두 가지 이상의 다른 심혈관질환 위험인자를 가지고 있는 경우

【용법·용량】

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

1. 관상동맥질환, 당뇨, 말초혈관질환, 뇌졸중 또는 기타 뇌혈관질환 병력으로 인해 관상동맥 사고의 위험성이 높은 환자

권장 되는 초회 개시용량은 1일 40 mg이다.

2. 관상동맥질환이 있는 고콜레스테롤혈증 환자의 위험성 감소 및 고지혈증

초회 개시용량으로 1일 1회 저녁에 20 mg을 투여하며, LDL-콜레스테롤의 중등도의 저하를 목적으로 하는 경우에만 10 mg으로 시작한다.

1일 1회 저녁에 5~80 mg까지 투여한다.

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 저하되면 감량한다.

이 약 80 mg 용량은 40mg 용량으로 LDL-콜레스테롤 목표수치에 이르지 못하였을 경우에만 투여한다(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항 참조).

사이클로스포린, 다나졸, 아미오다론, 베라파밀, 딜티아젬, 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외) 또는 니코틴산과 이 약을 병용투여하는 환자, 특정 환자군(ie. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자, 소아환자, 신부전 환자)에게 권장되는 용량에 대해서는 아래의 내용을 참조한다.

1) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에의 투여

대조임상시험결과 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 경우 이 약을 1일 40 mg씩 저녁에 투여하거나 1일 총 80 mg을 20 mg, 20 mg, 저녁에 40 mg씩 3회에 나누어 투여한다. 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)와 병행하거나, 다른 지질저하치료가 불가능한 경우 이 약을 투여한다.

2) 노인환자에서는 1일 용량 20 mg 으로도 콜레스테롤치의 최대감소 효과를 얻을 수 있다.

3) 이형가족형 고콜레스테롤혈증 소아 환자(만10-만17세)에의 투여

권장 초회용량은 1일 1회 10 mg으로 저녁에 투여한다. 권장 용량 범위는 1일 10-40 mg으로 권장 최대용량은 1일 40 mg이다. 투여용량은 개개 환자에서 권장되는 치료목표에 따라 적절히 증감한다. 용량조정은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 조절하여야 한다.

4) 사이클로스포린 또는 다나졸을 투여하는 환자에의 투여

사이클로스포린 또는 다나졸을 투여하는 환자에게 이 약을 병용투여하는 경우 초회 개시 용량은 1일 5 mg이며, 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다 (1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항 참조).

5) 아미오다론 또는 베라파밀을 투여하는 환자에의 투여

아미오다론 또는 베라파밀을 투여하는 환자에게 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항과 5. 상호작용, 4) 아미오다론 및 5) 칼슘채널 길항제 항 참조).

6) 딜티아젬을 투여하는 환자에의 투여

딜티아젬을 투여하는 환자에게 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 40 mg을 초과해서는 안 된다(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항과 5. 상호작용, 5) 칼슘채널 길항제 항 참조).

7) 다른 지질저하약과의 병용투여

이 약은 단일투여 또는 담즙산제거약과 병용투여시 효과적이다. 만일 이 약을 겜피브로질 또는 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)과 병용투여하는 경우, 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다. 또한 이 약을 지질저하 용량의 니코틴산(1일 1 g이상)과 병용투여한다면, 이 약의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다.(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항과 5. 상호작용, 2) 단독으로 투여시 근병증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용 항 참조).

8) 신부전 환자에의 투여

이 약은 신장으로 많이 배설되지 않으므로 경증 내지 중등도의 신부전환자의 경우 용량 조절을 필요로 하지 않으나 중증 신부전 환자의 경우에는 초기 투여량을 1일 5 mg으로 시작하여 세심하게 모니터하여야 한다(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항 참조)

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 근병증/횡문근융해

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

· 근병증/횡문근융해의 위험성은 이 약과 다음 약의 병용투여에 의해 증가된다:

강력한 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 억제제: 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 네파조돈, 또는 다량의 자몽주스(하루 1L 이상)는 이 약과의 병용투여하지 않는다. 특히 고용량의 이 약과 병용투여하였을 때(5. 상호작용, 1) CYP3A4 상호작용 항 참조)

다른 약물:

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

고용량의 이 약과 병용투여한 사이클로스포린 또는 다나졸(5. 상호작용, 3) 사이클로스포린 또는 다나졸항 참조)

고용량의 이 약과 병용투여한 아미오다론 (5. 상호작용, 4) 아미오다론 항 참조): 임상시험에서 이 약 80 mg과 아미오다론을 병용투여한 환자의 6%에서 근병증이 보고되었다.

칼슘채널 길항제

고용량의 이 약과 병용투여한 베라파밀: 이 약 20~80 mg을 투여받은 25,248명 환자의 임상시험자료 분석 결과, 칼슘통로 차단제를 투여하지 않고 이 약만 투여한 환자(13/21,224; 0.061%)보다 베라파밀과 이 약을 병용투여한 환자(4/635; 0.63%)에서 근병증 발현률이 더 높았다. (5. 상호작용, 5) 칼슘채널 길항제 항 참조)

딜티아젬: 임상시험에서 약 80 mg과 딜티아젬을 병용투여하는 환자는 근병증의 위험성이 더 증가하였다. 임상시험들에서, 이 약 40 mg과 딜티아젬을 병용투여한 환자의 근병증에 대한 위험성은 딜티아젬을 투여하지 않고 이 약 40 mg만 투여한 환자와 유사하였다. (5. 상호작용, 5) 칼슘채널 길항제 항 참조)

암로디핀: 임상시험에서, 이 약 80 mg과 암로디핀을 병용투여하는 환자는 근병증의 위험성이 약간 더 증가하였다. (5. 상호작용, 5) 칼슘채널 길항제 항 참조)

푸시딘산: 이 약과 푸시딘산을 병용투여하는 환자는 근병증의 위험이 증가될 수 있다(5. 상호작용, 6) 푸시딘산 항 참조)

니코틴산(1일 1 g 이상): 이 약과 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산을 병용 투여하였을 때 근병증/횡문근융해가 관찰되었다. 현재 니코틴산/라로피프란트 복합제로 진행 중인 심혈관질환에 대한 임상시험의 안전성모니터링위원회 중간분석 결과, 심바스타틴 40 mg 또는 에제티미브/심바스타틴 10/40 mg과 니코틴산/라로피프란트 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 사항을 고려해볼 때, 이 약과 니코틴산 병용투여시 근병증에 대한 위험성이 증가할 수 있으므로, 1일 20 mg을 초과하는 용량의 이 약과 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산을 병용투여하지 않도록 한다. (5. 상호작용, 2) 단독으로 투여시 근병증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용 참조)

· 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 마찬가지로, 근병증/횡문근융해증에 대한 위험성은 용량과 관련이 있다. 41,413 환자가 이 약을 투여하였고 그 중 평균 추적조사 기간 4년이상인 환자가 24,747명 (약 60%)인 임상시험 데이터베이스에서 이 약 20, 40, 80mg을 1일 1회 투여시 근병증의 발현률은 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 이 약을 1일 20mg 또는 80mg 투여한 임상시험 결과(평균 6.7년 추적조사), 근병증 발현율이 20mg 투여군에서 0.02%(1/6,033)인 것에 비해, 80mg 투여군에서 약 0.9%(52/6,031)였다. 이 근병증 발현의 거의 절반이 치료받는 첫해에 발생하였으며, 다음 해부터 약 0.1%씩 발생하였다.

결론적으로:

① 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제 [예를 들어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 네파조돈, 또는 다량의 자몽주스(하루 1L 이상)]의 병용투여는 피해야 한다. 만일 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신 또는 텔리스로마이신 투여가 불가피하다면 그 투여기간 동안 이 약의 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 이 약의 용량은 사이클로스포린, 다나졸, 겜피브로질, 또는 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다. 또한, 이 약의 용량은 지질저하 용량(하루 1 g 이상)의 니코틴산을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다. 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 위험성을 상회하지 않는다면, 이 약과 겜피브로질과의 병용투여는 피해야 한다. 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트 제외), 사이클로스포린 또는 다나졸을 투여하는 환자가 이 약과 병용 투여시 유익성이 병용투여로 인한 위험성을 상회하는지 신중히 고려해야 한다. 페노피브레이트를 이 약과 병용투여할 때에도, 단독투여시 근병증을 유발할 수 있는 다른 약제와 마찬가지로 주의를 기울여야 한다. 이 약과 피브레이트계 약물 또는 니코틴산의 병용투여시 LDL-콜레스테롤의 추가저하 효과는 거의 없으나, 트리글리세라이드의 추가저하 및 HDL-콜레스테롤의 추가상승 효과가 나타날 수 있다. 주의깊게 모니터링을 실시한 소규모의 단기 임상시험에서 피브레이트계 약물 또는 니코틴산과 심바스타틴을 병용투여하였을 때 근병증이 발현하지 않았다.

③ 이 약의 용량은 아미오다론 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 이 약과 아미오다론 또는 베라파밀의 병용투여는 피해야 한다.

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

⑤ 암로디핀을 이 약 80mg과 병용 투여시 근병증의 위험이 약간 더 증가하므로 주의를 기울여야 한다.

⑥ 이 약과 푸시딘산을 병용투여하는 환자는 주의깊게 모니터링되어야 한다. 이 약의 일시적인 투여 중단을 고려할 수 있다.

⑦ 이 약의 투여를 시작하는 모든 환자, 또는 이 약의 용량이 증가되는 모든 환자에게 근병증의 위험성을 알려야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 보고하도록 해야 한다. 만일 근병증이 진단되거나 의심되면 이 약의 투여를 즉시 중지해야 한다. 이런 증상이 나타나고 CK가 정상상한치의 10배 이상이면 근병증을 의미한다. 대부분의 경우 투여중지 후 근육증상과 CK 상승이 완화된다. 이 약의 투여를 시작하거나 용량이 증가되는 환자에게는 정기적으로 CK를 측정하는 것이 바람직하다. 그러나 이러한 모니터링으로 근병증을 예방할 수 있는 것은 아니다.

⑧ 이 약의 투여로 횡문근융해가 발생하는 환자의 다수가 대개 장기간 당뇨병의 합병증인 신부전증을 포함한 복잡한 병력을 가지고 있다. 이러한 환자는 더욱 주의깊은 모니터링이 필요하다. 대수술 며칠전과 중요한 내과적 외과적 상황이 발생하였을 경우 일시적으로 이 약의 투여를 중지해야 한다.

2) 간기능 이상환자

임상시험 결과 이 약을 투여한 환자의 1%에서 혈청 트란스아미나제치의 상승(정상상한치의 3배 이상)이 보고된 바 있는데 일시적 또는 완전히 중지하였을 때 투여전의 수치로 서서히 감소하였다. 또한 황달이나 다른 임상증후, 증세를 수반하지 않았고 과민반응은 보이지 않았다.

4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study) 임상시험 기간동안 1회 이상 트란스아미나제치가 상승(정상상한치의 3배 이상)된 피험자는 심바스타틴군과 위약군(14명[0.7%], 12명[0.6 %])간에 차이가 없었다. 심바스타틴군(n=2,221) 의 경우 8명 및 위약군(n=2,223)의 경우 5명이 트란스아미나제치의 상승으로 투약을 중단하였다. 심바스타틴군의 1,986명이 시험을 시작하기 전에 실시한 간기능 검사에서 정상이었으며 이후 5.4 년(중앙치)의 투여 기간 동안 간기능 검사치가 정상상한치의 3배 이상으로 증가된 예는 8명(0.4%)이었으며 8명 중 5명은 투여 후 1년 이내에 발병하였고 투여개시용량은 모두 20 mg 이었으며 이 중 37% 가 40 mg 으로 증량하였다.

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

이 약 투여전 및 투여시작후 임상적으로 지정된 시기에 간기능 검사를 실시하는 것이 바람직하다. 80 mg으로 증량한 환자는 증량하기 전과 80 mg으로 증량하고 3개월 후, 이후 치료의 첫 1년간 주기적인(예, 년 2회) 간기능 검사를 추가 실시한다. 트란스아미나제치가 상승된 환자의 경우 2차 간기능 검사를 실시하여 간기능의 이상유무를 확인하여야 하며 정상치로 회복될 때까지 간기능 검사를 자주 실시하여야 한다. AST 또는 ALT가 정상상한치의 3배 이상으로 높게 지속되는 경우 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

과음하는 경우, 또는 간질환 병력이 있는 환자에게 투여시 세심한 주의를 요한다. 활동성 간질환 환자 또는 혈청 트란스아미나제치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자에게 이 약을 사용할 수 없다.

다른 지질저하제와 마찬가지로 이 약 투여시 혈청 트란스아미나제치가 중등도(정상치의 3배 이하)로 상승하는 경우가 있다. 대개 이 약 치료시작 직후에 일시적으로 상승하나 다른 임상증상이 동반되지 않는 경우 투약을 중지할 필요는 없다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 성분에 과민증 환자

2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 트란스아미나제치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자(1. 경고 항 참조)

3) 임부, 수유부

동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한, 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다.

이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소억제제가 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 투여중 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다(6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).

4) 강력한 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자 (1. 경고 참조)

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.(유당함유 제제에 한함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

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

· 임상적 이상반응

투여약과의 관련성을 고려하지 않은 상태에서 1% 이상의 발현률을 보인 이상반응은 아래의 표와 같다.

	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)에서 보고된 이상반응

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 투여약과 관련성이 있거나 있을 가능성이 있는 이상반응 중 발현율이 0.5 % 이상인 이상반응은 다음 표와 같다.

	이 약 (N=2,221) %	위약 (N=2,223) %
전신		
복통	0.9	0.9
소화기계		
설사	0.5	0.3
식욕부진	0.6	0.5
복부팽만감	0.9	0.7
구역	0.4	0.6
근골격계		
근육통	1.2	1.3
피부		
습진	0.8	0.8
가려움	0.5	0.4
발진	0.6	0.6
감각기계		
백내장	0.5	0.8

· HPS 임상시험(Heart Protection Study)에서 보고된 이상반응

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 프로필이 유사하였다. 이 대규모 임상시험에서는 중대한 이상반응 및 이상반응으로 인한 임상시험 중단만을 기록하였다. 이상반응으로 인한 임상시험 중단율은 두 군간에 유사하였다(이 약 투여군의 4.8%; 위약 투여군의 5.1%). 이 약 투여군에서의 근병증/횡문근융해 발현율은 0.1% 미만이었다.

다음의 이상반응은 상기 분류군의 환자 및 시판 후 사용에서 보고되었으며, 반드시 이 약에 의한 이상반응은 아니다.

1) 근골격계: 근경련, 근육통, 근병증, 횡문근융해, 관절통

2) 신경계: 일부 두개신경이상(미각이상, 외안구운동장애, 안면마비 등), 진전, 어지러움(dizziness, vertigo), 기억상실, 감각이상, 말초신경증, 말초신경마비, 정신적 불안정, 불안, 불면, 우울

3) 과민증: 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된 바 있다. : 아나필락시, 혈관부종, 루푸스양 증후, 류마티스다발성근통, 피부근염, 혈관염, 자반, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성빈혈, 양성항핵항체, 적혈구침강속도 증가, 호산구증다증, 관절염, 관절통, 두드러기, 무력증, 광과민증, 발열, 오한, 홍조, 권태, 호흡곤란, 피부괴사, 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 다형홍반

4) 소화기계: 췌장염 및 간염(만성 활성간염, 담즙울체성 황달, 간지방 변화 및 드물게 간경화, 전격성 간괴사, 간암 등을 포함), 매우 드물게 간부전, 식욕부진, 구토

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

6) 생식기: 여성형유방증, 성욕감퇴, 발기부전

7) 눈: 백내장 진행(수정체혼탁), 안근마비

· 지질저하제와의 병용투여

콜레스티라민과 이 약을 병용투여한 대조임상시험에서, 병용투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았다. 발생한 이상반응은 이 약 또는 콜레스티라민에서 기존에 보고된 이상반응이었다. 1일 10 mg을 초과하는 용량의 이 약과 젬피브로질, 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외), 또는 1일 20 mg을 초과하는 용량의 이 약과 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니코틴산과의 병용투여는 피해야 한다. (1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항 참조)

· 만10~만17세 소아 환자

이형 가족형 고콜레스테롤혈증인 만10~만17세의 소아 환자(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 유사하였다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 상기도 감염, 두통, 복통, 구역이었다(7. 소아에 대한 투여 항 참조).

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

– 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울

– 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

– 비뇨생식기계 : 성적 기능이상

5. 일반적 주의

1) 이 약으로 크레아티닌포스포키나제 및 트란스아미나제치가 상승될 수 있는데(1. 경고 및 3. 이상반응 항 참조), 이 약을 투여중인 환자의 흉통의 감별진단시 이 점이 고려되어야 한다.

2) 환자를 위한 정보

환자에게 이 약과 병용투여할 수 없는 약물에 대해 알리고, 이 약 투여중 설명되지 않는 근육통, 압통, 근육약화의 증상이 나타나면 즉시 의사에게 알리도록 해야 한다(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항 참조). 환자는 다른 의사에게 새로운 약물을 처방받을 경우, 이 약을 복용하고 있음을 알려야 한다.

3) 중추신경계(CNS) 독성

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

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 있다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 최대용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 30배 이상이다. 개에 이 약 180 mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 전정 와우기관에 Wallerian 유사 퇴행 및 망막 갱글리온 세포의 염색질 용해가 관찰되었고 이 때의 혈중 농도는 60 mg/kg/일 투여시와 유사하였다.

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 14배였다. 이 계열의 다른 약에서도 이와 유사한 CNS 혈관손상이 관찰되었다. 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 발생하였다.

4) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 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.

5) 발암성, 기형발생, 생식독성

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

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

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

두번째 2년간의 발암성시험에서는 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 증가되었다. 악성 갑상선여포상암종은 100 mg/kg/일 투여시 암컷에서만 증가되었다. 갑상선 신생물의 발생증가는 다른 HMG-CoA 환원효소억제제에서도 동일하게 관찰되는 현상으로 이 때 AUC는 임상 혈장 농도의 수컷의 경우 7, 15배, 암컷의 경우 22, 25배에 달한다.

미생물에 대한 유전독성(Ames)시험 결과 마우스의 간대사활성이 존재 유무와 상관없이 변이원성의 증가가 발견되지 않았으며 랫트의 간세포를 이용한 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay), V-79 포유류 세포를 이용한 돌연변이시험, CHO 세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 마우스 골수세포에 대한 체내소핵시험 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았다.

생식독성시험을 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 않았다. 두 시험 모두 랫트의 고환에 조직학적인 변화는 관찰되지 않았다. 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 관찰되었다. 개에서는 10 mg/kg/일(80 mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 2배, AUC로서) 투여시 용량관련 고환의 위축, 정자생성의 감소, 거대세포 형성이 관찰되었다. 이러한 결과의 임상적 유의성은 확실하지 않다.

6. 상호작용

1) CYP3A4 상호작용

이 약은 CYP3A4에 의하여 대사되지만 CYP3A4 억제활성은 없다. : 따라서 CYP3A4에 의하여 대사되는 다른 약물의 혈장 농도에 영향을 미친다고 예상되지 않는다. 아래의 강력한 CYP3A4 억제제는 이 약의 배설을 감소시킴으로써 근병증의 위험성을 증가시킨다(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항 참조).

이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, 텔리스로마이신, HIV 프로테아제저해제, 네파조돈, 다량의 자몽주스(하루 1L 이상)

2) 단독으로 투여시 근병증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용

강력한 CYP3A4 억제제는 아니지만 단독으로 투여시 근병증을 유발할 수 있는 아래의 지질저하제에 의하여 근병증의 위험성이 증가한다(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항 참조).

젬피브로질, 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외) : 이 약과 페노피브레이트를 병용투여하였을 때, 병용투여로 인한 근병증의 위험성이 각각의 약물에 의한 위험성의 합보다 크다는 증거는 없다.

니코틴산 (1일 1 g 이상)

3) 사이클로스포린 또는 다나졸: 고용량의 이 약과 사이클로스포린 또는 다나졸 병용투여에 의하여 근병증/횡문근융해의 위험성이 증가한다. (1. 경고, 1)근병증/횡문근융해 항 참조)

4) 아미오다론: 고용량의 이 약과 아미오다론의 병용투여에 의하여 근병증/횡문근융해의 위험성이 증가한다(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항 참조).

5) 칼슘채널 길항제 : 고용량의 이 약과 베라파밀, 딜티아젬, 암로디핀의 병용투여에 의하여 근병증/횡문근융해의 위험성이 증가한다(1. 경고, 1)근병증/횡문근융해 항 참조).

6) 푸시딘산: 이 약과 푸시딘산을 병용투여하는 환자에서 근병증의 위험이 증가할 수 있다(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항 참조).

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

8) 디곡신: 이 약을 투여중인 건강한 남성 지원자에게 디곡신을 1회 병용투여시 디곡신의 혈중 농도가 디곡신-위약 병용투여군보다 약간(0.3 ng/mL 미만) 증가하였다. 디곡신 투여 환자에게 이 약을 투여할 경우 투여 초기에 적절히 관찰하여야 한다.

9) 와르파린: 건강한 지원자 또는 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 2회의 임상시험에서 이 약을 20~40 mg/일의 용량으로 투여시 와르파린의 항응고작용이 약간 증가되었다. : 건강한 지원자와 환자에서 프로트롬빈 시간(International Normalized Ratio, INR)이 각각 1.7에서 1.8로, 2.6에서 3.4로 증가되었다. 다른 HMG-CoA 환원효소저해제와 쿠마린계 항응고제(와르파린)와의 병용투여시 출혈과 프로트롬빈 시간 증가가 보고된 바 있으므로 항응고제 투여 환자에서는 이 약 투여전과 투여초기에 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 이 약으로 인한 출혈과 프로트롬빈 시간의 변화가 수반되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3) 임부, 수유부 항 참조)

임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

랫트 시험에서 25 mg/kg/일, 또는 토끼 시험에서 10 mg/kg/일로 이 약을 투여한 결과 기형발생을 나타내지 않았다. 이 용량은 체면적 m2당 mg으로 환산할 때 인체 투여량의 3배(랫트) 또는 3배(토끼) 더 큰 용량이다. 그러나, 다른 유사구조의 HMG-CoA 환원효소억제제를 랫트, 마우스에 투여한 시험에서, 골격 이상이 관찰된 바 있다.

임신중에 이 약 또는 이 약과 구조가 유사한 다른 HMG-CoA 환원효소억제제에 노출된 임부 약 100명을 대상으로 전향적 조사를 실시한 결과 선천성 기형, 자연유산 및 태아의 사망/사산의 발생률은 전체 인구에 대한 발생률에 비해 증가되지 않았으나 조사 대상의 수는 약에 의한 선천성 기형의 발생률이 자연발생률보다 3~4배 높은 경우를 배제할 수 있는 정도의 예수일 뿐이다. 조사대상의 89%가 임신전에 복용을 시작하여 임신 3개월 이내에, 임신이 확인된 직후 복용을 중단하였다. 이 약의 임신부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않고 명백한 유효성이 없으므로 임신이 확인되는 즉시 복용을 중단하여야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성이 이 약을 복용할 경우 반드시 피임을 하여야 하며 그 위험성을 환자에게 알려주어야 한다.

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 중지한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3) 임부, 수유부 항 참조).

8. 소아에 대한 투여

이형가족형 고콜레스테롤혈증인 만10~만17세 소아 환자(여성의 경우, 초경 후 적어도 1년이 지난 환자)를 대상으로 한 임상시험에서 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 약을 복용한 환자에서 나타난 이상반응 프로필은 위약군의 경우와 대체로 유사하였다. 이 환자군에서 40 mg을 초과한 용량에 대한 연구는 실시되지 않았다. 이 임상시험에서 이 약이 소아 환자의 성장 또는 성적성숙에 미치는 영향, 여성의 경우 월경주기 간격에 미치는 영향은 관찰되지 않았다(용법·용량 및 3. 이상반응, 만10~만17세 소아 환자 항 참조). 청소년기 여성에게는 이 약을 복용하는 동안의 적절한 피임방법에 관한 상담을 실시하여야 한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3) 임부, 수유부 항 및 6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조). 10세 미만인 환자, 초경 이전의 소아 환자(여성)에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다.

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 높았다. 4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study) 임상시험에 참여한 4,444명의 환자 중 1,021명의 환자(23%)가 65세 이상이었다. 4S 임상시험에서, 고령자 환자에서의 지질저하 효능은 보다 젊은 환자와 비교하였을 때 이와 동등하였다. 이 임상시험에서 이 약은 관상동맥질환 병력이 있는 고령자 환자의 총 사망률과 관상동맥질환 사망률을 유의하게 감소시켰다. HPS(Heart Protection Study) 임상시험에서는 52%의 환자가 고령자였다(4,891명의 환자가 65~69세 5,806명의 환자가 70세 이상). 관상동맥질환 사망, 비치명적 심근경색, 관상동맥 및 비관상동맥 혈관재생술, 뇌졸중의 상대적인 위험성 감소는 고령자 환자와 젊은 환자간에 유사하였다. HPS 임상시험의 준비기간에 참여했던 32,145명의 환자에서 2건의 근병증/횡문근융해가 발생하였는데, 이 환자들의 연령은 각각 67세, 73세였다. 심바스타틴군에 배정된 10,269명의 환자에서 7건의 근병증/횡문근융해가 발생하였는데, 이 중 4명의 환자는 시험에 참여할 당시 65세 이상이었으며 이 중 1명은 75세 이상이었다. 4S 임상시험의 고령자 환자와 젊은 환자의 안전성에 전반적인 차이가 없었다. 그러나, 이 약 80mg/일 의 용량으로 투여한 임상시험에서, 65세 이상의 환자에게서 65세 미만의 환자에서보다 근병증의 위험이 증가하였다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 트란스아미나제, ALP, GGT, 빌리루빈치 상승 갑상선기능 이상

2) 혈청 트란스아미나제치가 지속적으로 현저히 상승한 바 있다(1. 경고, 2) 간기능 이상환자 항 참조). 또한 약 5%의 환자에서 정상치의 3배 이상으로 크레아티닌포스포키나제치가 상승하였는데, 이는 CK 비심장분획에 기인한 것으로 근육통 또는 기능부전은 대체로 보고되지 않았다(1. 경고, 1) 근병증/횡문근융해 항 참조).

11. 과량투여시의 처치

마우스 급성독성시험에서 9 g/m²를 단회 경구투여한 경우, 유의한 치사성이 관찰되었다. 랫트나 개에 각각 30, 100 g/m²으로 투여한 경우 치사성의 증가는 관찰되지 않았다. 설치류에서는 특이하게 관찰되는 증상은 없었고 개에게 이 용량을 투여하였을 때 구토, 점액변의 징후가 관찰되었다.

이 약의 과량투여가 소수 보고되었으며 최고투여량은 3.6 g이었다. 모든 환자들은 후유증 없이 회복되었다. 과량투여시에는 일반적인 처치법을 시행한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

【 저장방법 】

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【 포장단위 】

30, 100 정

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 유통과정에서 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 및 손상된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 즉시 교환하여 드립니다. 작성일 이후 변경된 내용은 www.huons.com에서 확인하실 수 있습니다.

작성일 : 2012. 12.
소비자 상담실(반품 및 교환처) : 080-447-4700
EJ2153-04

제조자:

영일제약(주)

충청북도 진천군 진천읍 문화12길 6-1

제조의뢰자:

주식회사 휴온스

충청북도 제천시 바이오밸리로 100

Huons

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER