

심바스포 정20mg (심바스타틴)

심바스포정(심바스타틴)은 생물학적 동등성이 증명된 제제로서, *Aspergillus terreus*의 한 균주로부터 분리된 콜레스테롤 저해제입니다. 심바스포정을 경구투여후 비활성 락톤형의 심바스타틴에서 β -hydroxyacid form으로 가수분해되는데, 이 대사체가 콜레스테롤 생합성 초기단계 및 유평산단계에 작용하는 HMG-CoA환원효소를 저해합니다. 그 결과 심바스포정은 총콜레스테롤, LDL콜레스테롤, VLDL콜레스테롤 중성지방의 농도를 저하시키며, HDL콜레스테롤 농도를 증가시킵니다. 또한 심바스포정은 간 선택성이 높아 경구투여후 표적기관인 간에 주로 분포하며 전신순환에서는 경구투여량의 5% 이하가 발견되고 그 중 96%는 혈장 단백질결합을 하므로 내약성이 우수합니다.

【원료약품의 분량】 1정 중

심바스타틴(USP)..... 20mg

【성상】 황갈색의 타원형의 필름코팅제

【효능·효과】

- 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
 - 고지혈증
 - 원발성 고콜레스테롤혈증(이형 가족형 및 비가족형) 및 혼합형 고지혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포B 단백질 및 트리글리세라이드치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제입니다.
 - 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 경우 이 약을 투여합니다. 이 약 치료 개시전, 속발성 고지혈증의 원인이 있는지 확인하여야 하며, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드 등의 지질농도를 측정합니다.

【용법·용량】

- 이 약 투여전 및 투여중환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 합니다.
1. 관상동맥질환, 당뇨, 말초혈관질환, 뇌졸중 또는 기타 뇌혈관질환 병력으로 인해 관상동맥 사고의 위험성이 높은 환자: 권장되는 초회 개시용량은 1일 40mg입니다.
 2. 관상동맥질환이 있는 고콜레스테롤혈증 환자의 위험성 감소 및 고지혈증: 초회 개시용량으로 1일 1회 저녁에 20mg을 투여하며, LDL-콜레스테롤의 중등도의 저하를 목적으로 하는 경우에만 10mg으로 시작합니다.
- 1일 1회 저녁에 5~80mg까지 투여합니다.
- 투여시작전 초기의 LDL-콜레스테롤치, 치료의 목표치 및 환자의 약물에 대한 반응에 따라 용량을 적절히 증감합니다. 4주 또는 그 이상의 간격으로 투여량을 조절 합니다. 콜레스테롤치는 주기적으로 측정하여야 하며 콜레스테롤 목표수치 이하로 저하되면 감량합니다. 시클로스포린, 아미오다론, 베라파밀, 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외) 또는 니아신과 이 약을 병용투여하는 환자, 특정 환자군(예, 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자, 신부전 환자)에게 권장되는 용량에 대해서는 아래의 내용을 참조합니다.
- 1) 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서의 투여
 - 대조임상시험결과 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 경우 이 약을 1일 40mg씩 저녁에 투여하거나 1일 총 80mg을 20mg, 20mg, 저녁에 40mg씩 3회에 나누어 투여한다. 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)와 병행하거나, 다른 지질저하 치료가 불가능한 경우 이 약을 투여합니다.
 - 2) 노인환자에서는 1일 용량 20mg으로도 콜레스테롤치의 최대감소 효과를 얻을 수 있습니다.
 - 3) 시클로스포린을 투여하는 환자에서의 투여
 - 시클로스포린을 투여하는 환자에게 이 약을 동시에 투여하는 경우 초회 개시 용량은 1일 5mg이며, 1일 10mg을 초과해서는 안됩니다 (1. 경고, 1) 근중/횡문근변성 항 참조)
 - 4) 아미오다론 또는 베라파밀을 투여하는 환자에서의 투여
 - 아미오다론 또는 베라파밀을 투여하는 환자에게 이 약을 동시에 투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 20mg을 초과해서는 안됩니다(1. 경고, 1) 근중/횡문근변성 항과 5. 상호작용, 3) 아미오다론 또는 베라파밀 항 참조).
 - 5) 다른 지질저하약과의 병용투여
 - 이 약은 단일투여 또는 담즙산제거약과 병용투여시 효과적입니다. 만일 이 약을 겐피브로질, 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외) 또는 지질저하 용량의 니아신(1일 1g 이상)과 병용 투여한다면, 이 약의 용량은 1일 10mg을 초과해서는 안됩니다(1. 경고, 1) 근중/횡문근변성 항과 5. 상호작용, 2) 단독으로 투여시 근증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용 항 참조).
 - 6) 신부전 환자에서의 투여
 - 이 약은 신장기능이 많이 배설되지 않으므로 경증 내지 중등도의 신부전환자의 경우 용량 조절을 필요로 하지 않으나 중증 신부전 환자의 경우에는 초기 투여량을 1일 5mg으로 시작하여 세심하게 모니터링하여야 합니다.(1. 경고, 1) 근중/횡문근변성 항 참조).

【사용상의 주의사항】

1.경고

1) 근중/횡문근변성

이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 마찬가지로 근증을 유발할 수 있습니다. 근증은 근육통과 압통 혹은 근육약화를 주증상으로 하고 크레아티닌키나제(CK)의 상승(정상상한치의 10배 이상)을 동반합니다. 미오글로빈농도에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근변성이 드물게 보고된 바 있습니다. 근증의 위험성은 혈장 HMG-CoA 환원효소의 높은 억제 활성도에 의해 증가됩니다.

근중/횡문근변성의 위험성은 이 약과 다음 약의 병용투여에 의해 증가됩니다 :

강력한 시토크롬 P 450(CYP)3A4 억제제: 시클로스포린, 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 네파조돈, 또는 다량의 자몽주스(하루 1L 이상), 특히 고용량의 이 약과 병용투여하였을 때(5. 상호작용, 1) CYP3A4 상호작용 항 참조).

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

다른 약물 : 고용량의 이 약과 병용투여한 아미오다론 또는 베라파밀(5. 상호작용, 3) 아미오다론 또는 베라파밀 항 참조); 현재 진행 중인 한 임상시험에서 이 약 80mg과 아미오다론을 병용투여한 환자의 6%에서 근증이 보고되었다. 이 약 20~80mg을 투여받은 2524명 환자의 임상시험자료 분석 결과, 칼슘통로차단제를 투여하지 않고 이 약만 투여한 환자(13/2122; 0.061%)보다 베라파밀과 이 약을 병용투여한 환자(4/635; 0.63%)에서 근증 발현률이 더 높았다.

딜티아젬 : 이 약 80mg과 딜티아젬을 병용투여하는 환자는 근증의 위험성이 약간 더 증가합니다.

이러한 환자의 근증에 대한 위험성은 대략 1%입니다. 임상시험에서, 이 약 40mg과 딜티아젬을 병용투여한 환자의 근증에 대한 위험성은 딜티아젬을 투여하지 않고 이 약 40mg만 투여한 환자

와 유사하였습니다. (5. 상호작용, 4) 딜티아젬 항 참조)

근중/횡문근변성의 위험성은 용량과 관련이 있습니다. 환자들을 주의깊게 모니터링하고 일부 상호작용 약물을 배제했던 임상시험에서의 발현률은 대략 20mg에서 0.02%, 40 mg에서 0.07%, 80mg에서 0.3%였습니다.

결론적으로 :

①이 약과 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, HIV 프로테아제 저해제, 네파조돈, 또는 다량의 자몽주스(하루 1L 이상)의 병용투여는 피해야 합니다. 만일 이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신 또는 클라리스로마이신 투여가 불가피하다면 그 투여기간 동안 이 약의 투여를 중지해야 합니다. 병용투여의 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 위험성을 상회하지 않는다면, 치료용량에서 CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 다른 약물과의 병용투여는 피해야 합니다.

②이 약의 용량은 시클로스포린, 겐피브로질, 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외) 또는 지질저하 용량(하루 1g 이상)의 니아신을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10mg을 초과해서는 안 됩니다. 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 위험성을 상회하지 않는다면, 이 약과 이러한 약물의 병용투여는 피해야 합니다. 페노피브레이트를 이 약과 병용투여할 때에도, 단독투여시 근증을 유발할 수 있는 다른 약제와 마찬가지로 주의를 기울여야 합니다. 이 약과 피브레이트계 약물 또는 니아신의 병용투여시 LDL-콜레스테롤의 추가저하 효과는 거의 없으나, 트리글리세라이드의 추가저하 및 HDL-콜레스테롤의 추가상승 효과가 나타날 수 있습니다. 주의깊게 모니터링을 실시한 소규모의 단기 임상시험에서 피브레이트계 약물 또는 니아신과 저용량의 심바스타틴을 병용 투여하였을 때 근증이 발현하지 않았습니다.

③이 약의 용량은 아미오다론 또는 베라파밀을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 20mg을 초과해서는 안 됩니다. 임상적 유익성이 병용투여로 인하여 증가되는 근증의 위험성을 상회하지 않는다면, 하루 20mg을 초과하는 용량의 이 약과 아미오다론 또는 베라파밀의 병용투여는 피해야 합니다.

④이 약의 투여를 시작하는 모든 환자, 또는 이 약의 용량이 증가되는 모든 환자에게 근증의 위험성을 알려야 하며 설명되지 않는 근육통, 압통 또는 근육약화가 생기면 즉시 의사에게 보고하도록 해야 합니다. 만일 근증이 진단되거나 의심되면 이 약의 투여를 즉시 중지해야 합니다. 이런 증상이 나타나거나 CK가 정상상한치의 10배 이상이면 근증을 의미합니다. 대부분의 경우 투여중지후 근육증상과 CK 상승이 완화됩니다. 이 약의 투여를 시작하거나 용량이 증가되는 환자에게는 정기적으로 CK를 측정하는 것을 고려할 수 있으나, 이러한 모니터링으로 근증을 예방할 수 있는 것은 아닙니다.

⑤이 약의 투여로 횡문근변성이 발생하는 환자의 다수가 대개 장기간 당뇨병의 합병증인 신부전증을 포함한 복잡한 병력을 가지고 있습니다. 이러한 환자는 더욱 주의깊게 모니터링이 필요합니다. 대수술 며칠전과 중요한 내과적 외과적 상황이 발생하였을 경우 일시적으로 이 약의 투여를 중지해야 합니다.

2) 간기능 이상환자

임상시험 결과 이 약을 투여한 환자의 1%에서 혈청 트랜스아미나제치의 상승(정상상한치의 3배 이상)이 보고된 바 있는데 일시적 또는 완전히 중지하였을 때 투여전의 수치로 서서히 감소하였습니다. 또한 황달이나 다른 임상증후, 증세를 수반하지 않았고 과민반응은 보이지 않았습니다. 4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study) 임상시험 기간동안 1회 이상 트랜스아미나제치가 상승(정상상한치의 3배 이상)된 피험자는 심바스타틴군과 위약군(14명[0.7%], 12명[0.6 %])간에 차이가 없었습니다. 심바스타틴군(n=2221)의 경우 8명 및 위약군(n=2223)의 경우 5명이 트랜스아미나제치의 상승으로 투약을 중단하였습니다. 심바스타틴군의 1,986명이 시험을 시작하기 전에 실시한 간기능 검사에서 정상이었으며 이후 54 년(중앙치)의 투여 기간 동안 간기능 검사가 정상 상한치의 3배 이상으로 증가된 예는 8명(0.4%)이었으며 8명 중 5명은 투여 후 1년 이내에 발병하였고 투여개시용량은 모두 20mg이었으며 이 중 37%가 40mg으로 증량하였습니다.

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

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

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

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

2) 다음 환자에는 투여하지 마십시오

- 1) 이 약의 성분에 과민증 환자
- 2) 활동성 간질환 환자 또는 혈청 트랜스아미나제치가 원인불명으로 지속적으로 높은 환자 (1. 경고 항 참조)
- 3) 임부, 수유부

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 환원효소억제제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에 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(6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).

3. 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 일시적이었습니다. 21,000명 이상에서 이 약의 심각한 이상반응을 평가하였으며, 일반적으로 내약성이 양호하였다.

임상적 이상반응

투여약과의 관련성을 고려하지 않은 상태에서 1% 이상의 발현률을 보인 이상반응은 옆의 <표1>과 같다.

4S 임상시험(Scandinavian Simvastatin Survival Study)에서

보고된 이상반응 : 4,444명을 대상으로 한 4S 임상시험에서 이 약 20~40mg/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 <표2>와 같습니다.

HPS 임상시험(Heart Protection Study)에서 보고된 이상반응 : 20,536명을 대상으로 한 HPS 임상시험에서, 이 약40mg

	이 약 (1,583명) %	위약 (157명) %	콜레스티라민 (179명) %
전신반응			
복통	32	32	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

<표1>

/일(n=10,269) 또는 위약(n=10,267)을 평균 5년 동안 투여하였을 때 두 군의 안전성 프로파일 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 근중/횡문근변성 발현율은 0.1% 미만이었습니 다. 다음의 이상반응은 상기 분류군의 환자에서 보고되었 으며, 반드시 이 약에 의한 이상반응은 아닙니다.

- 근골격계: 근경련, 근육통, 근중, 횡문근변성, 관절통
- 신경계: 일부 두개신경이상(미각이상, 외안근운동장애, 안면마비 등), 진전, 어지러움(dizziness, vertigo), 기억상 실, 감각이상, 말초신경증, 말초신경마비, 정신적 불안 정, 불안, 불면, 우울
- 과민증: 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된 바 있다: 아나필락시, 맥관부종, 루푸스양 증후, 류마티스 다발성관통, 피부근염, 맥관염, 자반, 혈소판감소증, 백 혈구감소증, 용혈성빈혈, 양성항핵체, 적혈구침강속 도 증가, 호산구증다증, 관절염, 관절통, 두드러기, 무력 증, 광과민증, 발열, 오한, 홍조, 권태, 호흡곤란, 피부괴 사, 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 다형홍반
- 소화기계: 헤염 및 간염(만성 활성간염, 담즙울체성 황달, 간지방 변화 및 드물게 간경화, 전격성 간괴사, 간암 등을 포함), 식욕부진, 구토
- 피부: 탈모증, 가려움, 다양한 피부변화(결절, 착색, 피부/점막건조, 머리카락/손톱의 변화)
- 생식기: 여성형유방증, 성욕감퇴, 발기부전
- 눈: 백내장 진행(수정체혼탁), 안근마비

지질저하제와 병용투여
콜레스테롤과 이 약을 병용투여한 대조임상시험에서, 병용투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰 되지 않았습니다. 발생한 이상반응은 이 약 또는 콜레스테롤에서 기존에 보고된 이상반응이었 습니다. 1일 10mg을 초과하는 용량의 이 약과 겐피로브로질, 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이 트는 제외) 또는 지질저하 용량(1일 1g 이상)의 니아신의 병용투여는 피해야 합니다. (1. 경고, 1) 근중/횡문근변성 항 참조)

10~17세 청소년 환자
이형가축형 고콜레스테롤혈증인 10~17세 청소년(n=175, 여성의 경우 초경 후 적어도 1년이 지 난 소녀)을 대상으로 한 48주간의 임상시험에서, 이 약 투여군(1일 10~40mg)의 안전성 및 내약성 프로파일은 위약군의 경우와 대체로 유사하였습니다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반 응은 상기도 감염, 두통, 복통, 구역이었습니다(7. 소아에 대한 투여 항 참조).

4. 일반적 주의

- 이 약으로 크레아티닌포스포키나제 및 트랜스아미나제치가 상승될 수 있는데(1. 경고 및 3. 이상 반응 항 참조), 이 약을 투여중인 환자의 흉통의 감별진단시 이 점이 고려되어야 합니다.
- 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 합니다(1. 경고, 1) 근중/횡문근 변성 항 참조). 환자는 다른 의사에게 새로운 약물을 처방받을 경우, 이 약을 복용하고 있음을 알려야 합니다.
- 중추신경계(CNS) 독성
임상적으로 정상인 개에 이 약 180mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 시신경퇴행(retinogeniculate 섬 유의 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 용량의존적인 시신경의 퇴행(retinogeniculate 섬유의 Wallerian 퇴행)이 관 찰된 바 있습니다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 최대용량으로 투여시 도달되는 혈중 농 도의 약 30배 이상입니다. 개에 이 약 180mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 전정 와우기관에Wallerian 유사 퇴행 및 망막 겐글리온 세포의 염색질 용해가 관찰되었고 이 때의 혈중 농도는 60mg/kg/일 투여시와 유사하였습니다. 이 약 360mg/kg/일의 용량으로 개에 투여시 혈관주위의 출혈 및 부종, 혈관주위의 단핵구 침윤, 혈관주위에 피브린의 침착 및 소혈관의 괴사를 특징으로 하는 CNS 혈 관의 손상이 관찰되었으며 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 80mg/일의 용량으로 투여시 도달 되는 혈중 농도의 약 14배였습니다. 이 계열의 다른 약에서도 이와 유사한 CNS 혈관손상이 관찰 되었습니다. 암컷 랫트에 이 약을 50, 100mg/kg/일(사람에게 80mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 AUC의 각각 22, 25배)씩 2년간 투여하거나 개에게 이 약을 90mg/kg/일(19배)씩 3개월간 투여 시 또는 50mg/kg/일(5배)씩 2년간 투여시 백내장이 발생하였습니다.

- 발암성, 기형발생, 생식독성
마우스에 이 약을 1일 25, 100, 400mg/kg/일(80mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 각각 1, 4, 8 배, 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 중 간용량 및 고용량군의 암컷에서 간선종의 발생률이 증가하였습니다. 또한 중간용량 및 고용량군 의 암수에서 폐암의 발생률이 증가하였고 고용량군에서 Harderian선의 종양의 발생이 대조군에 비해 유의하게 증가하였습니다. 25mg/kg/일의 용량에서는 발암성의 증거가 관찰되지 않았습니다. 별도의 92주간의 발암성시험에서 마우스에 최대 25mg/kg/일의 용량(80mg/kg/일 투여시 임 상 혈장 농도의 1배 이상, AUC로서)으로 투여한 결과 발암성이 확인되지 않았습니다. 2년간의 발암성시험에서 랫드에 25mg/kg/일의 용량(80mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 11배 이상, AUC로서)으로 투여시 암컷에서 갑상선여포상선종의 발생률이 증가하였습니다. 두번째 2년간의 발암성시험에서는 랫드에 50, 100mg/kg/일의 용량으로 투여시 간세포의 선종 및 악성종양의 발생률이 증가하였고(암컷의 경우 두 용량군 모두, 수컷의 경우 100mg/kg/일 투여군) 갑상선 여포상선종이 두 용량군의 암수에서 모두 증가되었습니다. 악성 갑상선여포상암종은 100mg/kg/일 투여시 암컷에서만 증가되었습니다. 갑상선 신생물의 발생증가는 다른 HMG-CoA 환 원효소 억제제에서도 동일하게 관찰되는 현상으로 이 때 AUC는 임상 혈장 농도의 수컷의 경우 7, 15배, 암컷의 경우 22, 25배에 달합니다.

미생물에 대한 유전독성(Ames)시험 결과 마우스의 간대사활성이 존재 유무와 상관없이 변이원성 의 증거가 발견되지 않았으며 랫드의 간세포를 이용한 체외염색체이상시험(in vitro alkaline elution assay), V-79 포유류 세포를 이용한 돌연변이시험, CHO 세포를 이용한 체외염색체이상시험 및 마 우스 골수세포에 대한 체내소핵시험 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았습니다. 생식독성시험을 위해 수컷 랫드에 이 약을 34주간 25mg/kg의 용량(임상 최대용량, 80mg/kg/일 투여시 도달되는 AUC의 4배)으로 투여시 수태능이 감소하였으나 동량을 11주간 투여한 다른 생 식독성시험에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았습니다. 두 시험 모두 랫드의 교란에 조직학적인 변화는 관찰되지 않았습니다. 180mg/kg/일의 용량(80mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 22배 이상, 체 표 면적 mg/m²로서)으로 투여시 수정관의 퇴행(정자생성외의 괴사 및 소실)이 관찰되었습니다. 개 에서는 10mg/kg/일(80 mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 2배, AUC로서) 투여시 용량관련 교란의 위축, 정자생성의 감소, 거대세포 형성이 관찰되었습니다. 이러한 결과의 임상적 유의성은 확실하지 않습니다.

5. 상호작용

- CYP3A4 상호작용
이 약은 CYP3A4에 의하여 대사되지만 CYP3A4 억제활성은 없습니다. 따라서 CYP3A4에 의하여 대사 되는 다른 약물의 혈장 농도에 영향을 미친다고 예상되지 않습니다. 아래의 강력한 CYP3A4 억제 제는 이 약의 배설을 감소시킴으로써 근중의 위험성을 증가시킵니다(1. 경고, 1) 근중/횡문 근변성항 참조).
이트라코나졸, 케토코나졸, 에리스로마이신, 클라리스로마이신, HIV 프로테아제저해제, 네파조돈, 시클로스포린, 다량의 자몽주스(하루 1L 이상)
단독으로 투여시 근중을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용
강력한 CYP3A4 억제제는 아니지만 단독으로 투여시 근중을 유발할 수 있는 아래의 지질저하제에 의하여 근중의 위험성이 증가합니다(1. 경고, 1) 근중/횡문근변성 항 참조).
겐피로브로질
다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외): 이 약과 페노피브레이트를 병용투 여하였을 때, 병용투여로 인한 근중의 위험성이 각각의 약물에 의한 위험성의 합보다 크다는 증 거는 없습니다.
니아신(니코틴산) (1일 1g 이상)

	이 약 (N=2,221명) %	위약 (N=2,223명) %
전 신 복 통	0.9	0.9
소화기계 설 사	0.5	0.3
식욕부진	0.6	0.5
복부팽만감	0.9	0.7
구 역	0.4	0.6
근골격계 근 육 통	1.2	1.3
피 부 습 진	0.8	0.8
가 려 움	0.5	0.4
발 진	0.6	0.6
감각기계 백 내 장	0.5	0.8

〈표2〉

- 아미오다론 또는 베라파밀: 고용량의 이 약과 아미오다론 또는 베라파밀 병용투여에 의하여 근 중/횡문근변성의 위험성이 증가합니다(1. 경고, 1) 근중/횡문근변성 항 참조).
- 딜티아젬: 이 약 80mg과 딜티아젬을 병용투여하는 환자는 근중의 위험성이 약간 더 증가합니다. (1. 경고, 1) 근중/횡문근변성 항 참조)
- 프로프라놀롤: 건강한 남성 지원자에서 이 약과 병용투여시 이 약의 평균 Cmax가 감소하였으나, 이 약의 총 저해효과 및 활성형의 저해효과와 AUC에는 변화가 없었고 임상적 상관성은 확실하지 않습니다. 프로프라놀롤의 경상이성체(enantiomer)와 병용투여시 유의한 상호작용은 나타나지 않 았습니다.
- 디곡신: 이 약을 투여중인 건강한 남성 지원자에게 디곡신을 1회 병용투여시 디곡신의 혈중 농 도가 디곡신-위약 병용투여군보다 약간(0.3ng/mL 미만) 증가하였습니다. 디곡신 투여 환자에게 이 약을 투여할 경우 투여 초기에 적절히 관찰하여야 합니다.
- 와르파린: 건강한 지원자 또는 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 2회의 임상시험에서 이 약 을 20~40mg/일의 용량으로 투여시 와르파린의 항응고작용이 약간 증가되었습니다. 건강한 지원 자와 환자에서 프로트롬빈 시간(International Normalized Ratio, INR)이 각각 1.7에서 1.8로, 2.6에서 3.4 로 증가되었습니다. 다른 HMG-CoA 환원효소저해제와 쿠마린계 항응고제(와르파린)와의 병용투여 시 프로트롬빈 시간 증가가 보고된 바 있으므로 항응고제 투여 환자에서는 이 약 투여전과 투여 초기에 측정된 프로트롬빈 시간 사이에 유의한 변화가 없음을 확인합니다. 프로트롬빈 시간의 변 동이 안정화되면, 항응고제 투여 환자에게 일반적으로 권장되는 간격으로 측정할 수 있습니다. 이 약의 용량을 증감하거나 중지할 경우, 같은 과정을 반복합니다. 항응고제를 투여하지 않은 환 자에서는 이 약으로 인한 출혈과 프로트롬빈 시간의 변화가 수반되지 않습니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 임부에 대한 투여 (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3) 임부, 수유부 항 참조)
임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다.
랫트 시험에서 25mg/kg/일, 또는 토끼 시험에서 10mg/kg/일로 이 약을 투여한 결과 기형발생을 나타내지 않았습니다. 이 용량은 체면적 m²당 mg으로 환산할 때 인체 투여량의 3배(랫트) 또는 3배(토끼) 더 큰 용량입니다. 그러나, 다른 유사구조의 HMG-CoA 환원효소억제제를 랫트, 마우스에 투여한 시험에서, 골격 이상이 관찰된 바 있습니다.
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 발 생률은 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 뿐입니다. 조 사대상의 89%가 임신전에 복용을 시작하여 임신 3개월 이내에, 임신이 확인된 직후 복용을 중단 하였었습니다. 이 약의 임신부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않고 명백한 유효성이 없으므로 임 신이 확인되는 즉시 복용을 중단하여야 합니다. 임신할 가능성이 있는 여성이 이 약을 복용할 경 우 반드시 피임을 하여야 하며 그 위험성을 환자에게 알려주어야 합니다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약의 모유로의 이행은 알려진 바 없으나 다른 종류의 약에서 소량 모유 중으로의 이행이 보 고되어 있고 모유로 이행시 유아에게 심각한 이상반응을 유발할 수 있으므로 이 약을 투여하는 경우 수유를 중지합니다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3) 임부, 수유부 항 참조).

7. 소아에 대한 투여

이형가축형 고콜레스테롤혈증인 10~17세 청소년(여성의 경우 초경 후 적어도 1년이 지난 소녀)을 대상으로 한 임상시험에서 이 약의 청소년에서의 안전성 및 유효성을 평가하였습니다. 이 약을 복 용한 환자에서 나타난 이상반응 프로파일은 위약군의 경우와 대체로 유사하였습니다. 이 환자군에서 40mg 이상의 용량에 대한 연구는 실시되지 않았습니다. 이 임상시험에서 이 약이 청소년의 성장 또 는 성적성숙에 미치는 영향, 여성의 경우 월경주기 간격에 미치는 영향은 관찰되지 않았습니다. (3. 이상반응, 10~17세 청소년 환자 항 참조). 청소년기 여성에게는 이 약을 복용하는 동안의 적절한 피임방법에 관한상담을 실시하여야 합니다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것, 3) 임부, 수유부 항 및 6.임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조). 10세 미만인 환자, 초경 이전의 소녀에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았습니다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 약동학시험 결과, 70~78세 고령자 환자의 평균 혈장 HMG-CoA 환원효소 억제 활성은 18~30 세 연령의 환자와 비교시 약 45% 더 높았습니다. 4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study) 임상시험 에 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 임상시험 에서 이 약은 관상동맥질환 병력이 있는 고령자 환자의 총 사망률과 관상동맥질환 사망률을 유의 하게 감소시켰습니다. 4S 임상시험의 고령자 환자와 젊은 환자의 안전성 전반적인 차이가 없었습 니다. HPS(Heart Protection Study) 임상시험에서는 52%의 환자가 고령자였습니다(4,891명의 환자가 65~69세; 5,806명의 환자가 70세 이상). 관상동맥질환 사망, 비치명적 심근경색, 관상동맥 및 비관상 동맥 혈관재생술, 뇌졸중의 상대적인 위험성 감소는 고령자 환자와 젊은 환자간에 유사하였습니다. HPS 임상시험의 준비기간에 참여했던 32,145명의 환자에서 2건의 근중/횡문근변성이 발생하였는데, 이 환자들의 연령은 각각 67세, 73세였습니다. 심바스타틴군에 배정된 10,269명의 환자에서 7건의 근 중/횡문근 변성이 발생하였는데, 이 중 4명의 환자는 시험에 참여할 당시 65세 이상이었고 이 중 1명은 75세 이상이었습니다.

9. 임상검사치에의 영향

- 트랜스아미나제, ALP, GGT, 빌리루빈치 상승; 갑상선기능 이상
- 혈청 트랜스아미나제치가 지속적으로 현저히 상승한 바 있습니다(1. 경고, 2) 간기능 이상환자 항 참조). 또한 약 5%의 환자에서 정상치의 3배 이상으로 크레아티닌포스포키나제치가 상승하였는 데, 이는 CK 비심장분획에 기인한 것으로 근육통 또는 기능부전은 대체로 보고되지 않았습니다. (1. 경고, 1) 근중/횡문근변성 항 참조).

10. 과량투여시의 처리

마우스 급성독성시험에서 9g/m²를 단회 경구투여한 경우, 유의한 치사성이 관찰되었습니다. 랫트 나 개에 각각 30, 100g/m²으로 투여한 경우 치사성의 증거는 관찰되지 않았습니다. 설치류에서는 특이하게 관찰되는 증상은 없었고 개에게 이 용량을 투여하였을 때 구토, 점액변의 징후가 관찰되 었습니다. 이 약의 과량투여가 소수 보고되었으며 최고투여량은 36g이었습니다. 모든 환자들은 후유증 없이 회복되었습니다. 과량투여시에는 일반적인 처치법을 시행합니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

【포장단위】 100, 300정

- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품이며, 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는 설명서를 주의 깊게 읽으시고 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- ※ 이 약은 의사 또는 치과의사의 처방에 의하여 복용(사용)할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약 의 올바른 복용(사용)법을 모르시거나 이약 및 질병에 대한 의문사항이 있는 경우 의사 · 약사 와 상담하시기 바랍니다.
- ※ 작성(개정)년월일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(<http://www.kmspharm.com>)에서 확인할 수 있습니다.

작성년월 : 2005. 07

개정년월 : 2006. 05



개방신약기술로 앞서는기업

케이엠에스제약(주)

경기도 수원시 영통구 매탄3동 492-1

TEL(031)215-5456 FAX(031)215-5925

www.kmspharm.com

KMS052306