

심바스타틴 단일제(함량 20, 40 mg, 필름코팅정) 허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항
용법용량	<p>(상략)</p> <p>2. 고지혈증</p> <p>(중략)</p> <p>2) 피브레이트계 약물(겔피브로질 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 참조한다.</p> <p>(1) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자에서의 투여</p> <p>대조임상시험결과 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 경우 이 약을 1일 40 mg씩 저녁에 투여한다. 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)와 병행하거나, 다른 지질저하치료가 불가능한 경우 이 약을 투여한다.</p> <p>(중략)</p> <p>(4) 아미오다론 또는 암로디핀 또는 라놀라진을 투여하는 환자에서의 투여</p> <p>아미오다론 또는 암로디핀 또는 라놀라진을 투여하는 환자에게</p>	<p>(상략)</p> <p>2. 고지혈증</p> <p>(중략)</p> <p>2) 피브레이트계 약물(겔피브로질 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 참조한다(<a href="#">사용상의 주의사항 중 6. 상호작용 참조</a>).</p> <p>(1) 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자에서의 투여</p> <p>대조임상시험결과 동형접합 가족형 고콜레스테롤혈증 환자의 경우 이 약을 1일 40 mg씩 저녁에 투여한다. 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)와 병행하거나, 다른 지질저하치료가 불가능한 경우 이 약을 투여한다.</p> <p>(중략)</p> <p>(4) 아미오다론 또는 암로디핀 또는 라놀라진을 투여하는 환자에서의 투여</p> <p>아미오다론 또는 암로디핀 또는 라놀라진을 투여하는 환자에게 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 20 mg을 초과해</p>

	<p>이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다(<u>사용상의 주의사항 중 6. 상호작용 참조</u>).</p> <p>(5) 다른 지질저하제와의 병용투여</p> <p>이 약은 단일투여 또는 담즙산제거약과 병용투여시 효과적이다.</p> <p>이 약을 피브레이트계 약물(겔피브로질 (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조) 및 페노피브레이트는 제외)과 병용투여하는 경우, 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다. (<u>사용상의 주의사항 중 6. 상호작용 참조</u>).</p> <p>(이하생략)</p>	<p>서는 안 된다&lt;삭제&gt;.</p> <p>(5) 다른 지질저하제와의 병용투여</p> <p>이 약은 단일투여 또는 담즙산제거약과 병용투여시 효과적이다.</p> <p>이 약을 피브레이트계 약물(겔피브로질 (사용상의 주의사항 중 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조) 및 페노피브레이트는 제외)과 병용투여하는 경우, 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다. &lt;삭제&gt;</p> <p>(이하생략)</p>
<p>사용상의 주의사항</p>	<p>1. 경고</p> <p>(중략)</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.</p> <p>(중략)</p>	<p>1. 경고</p> <p>(중략)</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.</p> <p>(중략)</p>

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

(중략)

3) 갑상선기능저하증 환자, 유전성근육질환(근디스트로피 등) 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장애의 병력이 있는 환자(횡문근융해가 나타나기 쉽다는 보고가 있다.)

4) 고령자

5) 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

(중략)

3) 갑상선기능저하증 환자, 유전성근육질환(근디스트로피 등) 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장애의 병력이 있는 환자(횡문근융해가 나타나기 쉽다는 보고가 있다.)

4) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

5) 고령자

6) 여성

#### 4. 이상반응

(중략)

근육병증은 드물게 보고되었다(1. 경고 참조).

임상적 이상반응

	이 약(1,583명)%	위약(157명)%	콜레스티라민(179명)%
전신반응	3.2	3.2	8.9
복통	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

#### 4. 이상반응

(중략)

근육병증은 드물게 보고되었다(1. 경고 참조).

임상적 이상반응

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

	이 약(1,583명)%	위약(157명)%	콜레스티라민(179명)%
전신반응	3.2	3.2	8.9
복통	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
---------------	-----	-----	-----

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

(중략)

기타 임상시험

(중략)

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 있었다. 모든 스타틴계 약물군에서 이러한 인지 사례가 보고되었다. 일반적으로 증상이 심각하지 않고 스타틴 투여 중단 시 회복되었으며, 증상 발생(1일 ~ 수년) 및 증상 소실(중앙값 : 3주) 시점에 대한 편차가 있다.

호흡기계 상기도감염	2.1	1.9	3.4
---------------	-----	-----	-----

<삭제>

(중략)

기타 임상시험

(중략)

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 있었다. 모든 스타틴계 약물군에서 이러한 인지 사례가 보고되었다. 일반적으로 증상이 심각하지 않고 스타틴 투여 중단 시 회복되었으며, 증상 발생(1일 ~ 수년) 및 증상 소실(중앙값 : 3주) 시점에 대한 편차가 있다.

스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다 ('3. 다음 환자에는 신중히 투

(중략)

6) 피부 : 탈모증, 가려움증, 다양한 피부변화(결절, 착색, 피부/점막건조, 머리카락/손톱의 변화)

(중략)

11) 내분비계 : 이 약을 포함한 스타틴계 약물 치료를 받은 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다.

당뇨병 : 위험요인의 존재여부에 따라 빈도가 달라질 것이다(공복 혈당  $\geq 5.6\text{mmol/L}$ , BMI $>30\text{kg}/\text{m}^2$ , 트리글리세리드의 증가, 고혈압 병력)

(중략)

여할 것'항 및 '5. 일반적 주의 2) 중증 근육無力증/안근無力증'항 참조).

(중략)

6) 피부 : 탈모증, 가려움증, 다양한 피부변화(결절, 착색, 피부/점막건조, 머리카락/손톱의 변화), 편평태선-모양 약물발진

(중략)

11) 내분비계 : 이 약을 포함한 스타틴계 약물 치료를 받은 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다.

당뇨병 : 위험요인의 존재여부에 따라 빈도가 달라질 것이다(공복 혈당  $\geq 5.6\text{mmol/L}$ , BMI $>30\text{kg}/\text{m}^2$ , 트리글리세라이드의 증가, 고혈압 병력)

(중략)

## 5. 일반적 주의

### 1) 근육병증/횡문근융해

이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소저해제와 마찬가지로 근육병증을 유발할 수 있다. 근육병증은 근육통과 압통 혹은 근육약화를 주증상으로 하고 크레아틴키나아제(CK)의 상승(정상상한치의 10 배 이상)을 동반한다. 미오글로빈뇨증에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않은 횡문근융해가 드물게 보고된 바 있다. 근육병증의 위험성은 혈장 HMG-CoA 환원효소의 높은 억제 활성에 의해 증가된다.

근육병증을 유발하는 요소로는 65세 이상의 고령자, 여성, 조절되지 않는 갑상선기능 저하와 신기능 손상 등이 있다.

(중략)

약물 상호작용

(중략)

다른 피브레이트계 약물(겔피프로질 또는 페노피브레이트는 제외) : 겔피프로질(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조) 또는 페노피브레이트를 제외한 피브레이트계 약물을 병용투여하고 있는

## 5. 일반적 주의

### 1) 근육병증/횡문근융해

이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소저해제와 마찬가지로 근육병증을 유발할 수 있다. 근육병증은 근육통과 압통 혹은 근육약화를 주증상으로 하고 크레아틴키나아제(CK)의 상승(정상상한치의 10 배 이상)을 동반한다. 미오글로빈뇨증에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않은 횡문근융해가 드물게 보고된 바 있다. 근육병증의 위험성은 혈장 HMG-CoA 환원효소의 높은 억제 활성(즉, 심바스타틴과 심바스타틴산의 혈장 농도 상승)에 의해 증가되므로, 심바스타틴의 대사 경로 및/또는 수송체를 저해하는 약물과의 상호작용에서 기인할 수 있다(6. 상호작용 참조). 근육병증

을 유발하는 요소로는 65세 이상의 고령자, 여성, 조절되지 않는 갑상선기능 저하와 신기능 손상 등이 있다.

(중략)

약물 상호작용

(중략)

다른 피브레이트계 약물(겔피프로질 또는 페노피브레이트는 제외) : 겔피프로질(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조) 또는 페노피브레이트를 제외한 피브레이트계 약물을 병용투여하고 있는

환자에서 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안된다. 이 약과 페노피브레이트를 병용투여하였을 때, 병용투여로 인한 근육병증의 위험성이 각각의 약물에 의한 위험성의 합보다 크다는 증거는 없다. 단독투여시 근육병증을 유발할 수 있는 다른 약제와 마찬가지로, 페노피브레이트를 이 약과 병용투여할 때 주의를 기울여야 한다. 이 약과 피브레이트계 약물의 병용투여시 LDL-콜레스테롤의 추가저하 효과는 거의 없으나, 트리글리세리드의 추가저하 및 HDL-콜레스테롤의 추가상승 효과가 나타날 수 있다. 주의깊게 모니터링을 실시한 소규모의 단기 임상시험에서 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하였을 때 근육병증이 발현하지 않았다(6. 상호작용 참조).

(중략)

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 있다. 중간 정도의 CYP3A4 억제제와 이 약을 병용 투여할 때, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

환자에서 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안된다. 이 약과 페노피브레이트를 병용투여하였을 때, 병용투여로 인한 근육병증의 위험성이 각각의 약물에 의한 위험성의 합보다 크다는 증거는 없다. 단독투여시 근육병증을 유발할 수 있는 다른 약제와 마찬가지로, 페노피브레이트를 이 약과 병용투여할 때 주의를 기울여야 한다. 이 약과 피브레이트계 약물의 병용투여시 LDL-콜레스테롤의 추가저하 효과는 거의 없으나, 트리글리세라이드의 추가저하 및 HDL-콜레스테롤의 추가상승 효과가 나타날 수 있다. 주의깊게 모니터링을 실시한 소규모의 단기 임상시험에서 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하였을 때 근육병증이 발현하지 않았다(6. 상호작용 참조).

(중략)

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 있다. 중간 정도의 CYP3A4 억제제와 이 약을 병용 투여할 때, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제: BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 심바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 심바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. 심바스타틴을 엘바스비르 및 그라조프레비르



니코틴산(1일 1 g 이상) : 이 약과 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산을 병용투여하였을 때 근육병증/횡문근융해가 관찰되었다. 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 없었다. 따라서, 이 약과 니코틴산 병용의 이점은 병용으로 인한 잠재적인 위험과 함께 고려해야 한다. 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%였다. 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 않는다. 비아시아 환자들의 경우, 1일 20 mg을 초과하는 용량의 이 약과 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산을 병용투여하지 않도록 한다

와 병용투여한 연구는 수행되지 않았으나, 엘바스비르 또는 그라조프레비르 함유제제를 병용투여하는 경우에는 필요한 최소 용량을 사용하고 이상반응을 면밀히 모니터링 한다(6. 상호작용 참조).

니코틴산(1일 1 g 이상) : 이 약과 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산을 병용투여하였을 때 근육병증/횡문근융해가 관찰되었다. 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 없었다. 따라서, 이 약과 니코틴산 병용의 이점은 병용으로 인한 잠재적인 위험과 함께 고려해야 한다. 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%였다. 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 않는다. 비아시아 환자들의 경우, 1일 20 mg을 초과하는 용량의 이 약과 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산을 병용투여하지 않도록 한다

(6. 상호작용 참조).

2) ~ 3) (중략)

#### 4) 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 용량의존적

(6. 상호작용 참조).

답토마이신 : 답토마이신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여하였을 때 근육병증 및/또는 횡문근융해가 보고되었다. 답토마이신 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 각각 단독 투여 시 근육병증 및/또는 횡문근융해가 발생할 수 있으므로 병용 투여 시 주의를 기울여야 한다. 답토마이신을 투여 중인 환자에서 일시적으로 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려해야 한다 (6. 상호작용 참조).

#### 2) 중증 근육 무력증/안근 무력증

드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다('4. 이상반응'항 참조). 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다. ('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조). 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야한다.

3) ~ 4) (중략)

#### 5) 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 혈장 농도는 사람에게 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈장 농도의 약 12배였다.

화학적으로 구조가 유사한 이 계열의 다른 약을 임상적으로 정상인 개에 60 mg/kg/일을 초기 용량으로 투여하였을 때 용량의존적

인 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.

#### 5) ~ 9) (중략)

#### 10) 발암성, 기형발생, 생식독성

(중략)

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 체내소핵 실험 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았다.

인 시신경의 퇴행(retinogeniculate 섬유의 Wallerian 퇴행)이 관찰된 바 있다. 이 때의 평균 혈장 농도는 사람에게 최대용량으로 투여시 도달되는 혈장 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 혈장 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 혈장 농도는 사람에게 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈장 농도의 약 14배였다. 이 계열의 다른 약에서도 이와 유사한 CNS 혈관손상이 관찰되었다.

#### 6) ~ 10) (중략)

#### 11) 발암성, 기형발생, 생식독성

(중략)

미생물에 대한 유전독성(Ames)실험 결과 마우스의 간대사활성 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 체내소핵 실험 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았다.

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 않았다. 두 실험 모두 랫트의 고환에 조직학적인 변화는 관찰되지 않았다. 180 mg/kg/일의 용량(80 mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 22배 이상, 체표면적  $\text{mg}/\text{m}^2$ 로서)으로 투여시 수정관의 퇴행(정자생성외피의 과사 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.

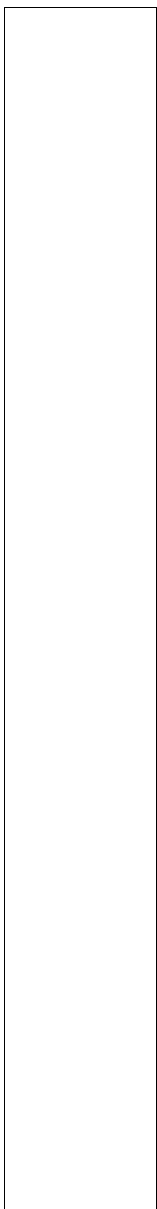
#### 11) 당뇨병

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 있다. 그러나 스타틴의 투여로 인한 혈관 위험성의 감소가 이러한 위험성을 상회하므로, 이는 스타틴의 투여를 중단하는 사유가 될 수 없다. 각 국가별 규정에 근거하여 위험성을 보유한 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, 트리글리세리드의 증가, 고혈압)를 임상적 및 생화학적으로 모니터링 해야 한다.

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 않았다. 두 실험 모두 랫트의 고환에 조직학적인 변화는 관찰되지 않았다. 180 mg/kg/일의 용량(80 mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 22배 이상, 체표면적  $\text{mg}/\text{m}^2$ 로서)으로 투여시 수정관의 퇴행(정자생성외피의 과사 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.

#### 12) 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 있다. 그러나 스타틴의 투여로 인한 혈관 위험성의 감소가 이러한 위험성을 상회하므로, 이는 스타틴의 투여를 중단하는 사유가 될 수 없다. 각 국가별 규정에 근거하여 위험성을 보유한 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m<sup>2</sup>, 트리글리세라이드의 증가, 고혈압)를 임상적 및 생화학적으로 모니터링 해야 한다.



6. 상호작용

1) ~ 8) (중략)

9) ~ 10) (중략)

11) 디곡신: 이 약을 투여중인 건강한 남성 자원자에게 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.

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 증가되었다.: 건강한 자원자와 환자에서 프로트롬빈 시간(International Normalized Ratio, INR)이 각각 1.7에서 1.8로, 2.6에서 3.4로 증

6. 상호작용

이 약의 주성분인 심바스타틴은 CYP3A4에 의해 대사되며 간 흡수 약물수송체인 OATP1B1과 같은 수송체 단백질의 기질이다. 그러므로 심바스타틴과 CYP3A4 저해제 또는 수송체 단백질 억제제와 병용투여시 심바스타틴 및 심바스타틴산의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있다.

1) ~ 8) (중략)

9) 유방암 내성 단백질(BCRP) 억제제 : BCRP 억제제(예, 엘바스비르, 그라조프레비르)와 병용 투여 시 심바스타틴의 혈장 농도가 증가하여 근육병증의 위험이 증가할 수 있으므로, 심바스타틴의 용량 조절이 필요할 수 있다. (5. 일반적 주의 참조)

10) ~ 11) (중략)

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

13) 쿠마린 유도체(예, 와파린): 건강한 자원자 또는 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 2회의 임상시험에서 이 약을 20 ~ 40 mg/일의 용량으로 투여시 와파린의 항응고작용이 약간 증가되었다.: 건강한 자원자와 환자에서 프로트롬빈 시간(International Normalized Ratio, INR)이 각각 1.7에서 1.8로, 2.6에서 3.4로 증

가되었다. 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 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.

**13) 콜키신** : 신부전 환자에서 이 약과 콜키신을 병용투여시 근육병증 및 횡문근융해가 보고된 바 있다. 이 약과 콜키신을 병용투여시 주의깊은 모니터링이 권장된다.

**14) 자몽주스**: 자몽주스는 CYP3A4를 저해하는 1개 또는 그 이상의 성분을 함유하고 있어 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 **혈중 농도**를 증가시킬 수 있다. 일반적인 섭취량(1일 1컵, 250mL)의 영향은 미미하며(AUC로 평가한 **혈중 HMG-CoA 환원효소** 억제 작용 13% 증가), 임상적으로 유의하지 않다. 그러나 이 약과 다량(1일 1L이상)의 자몽주스를 병용할 경우, **혈중 HMG-CoA 환원**

가되었다. 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 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.

**14) 콜키신** : 신부전 환자에서 이 약과 콜키신을 병용투여시 근육병증 및 횡문근융해가 보고된 바 있다. 이 약과 콜키신을 병용투여시 주의깊은 모니터링이 권장된다.

**15) 담토마이신** : 담토마이신과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 시 근육병증 및/또는 횡문근융해의 위험이 증가될 수 있다.(5. 일반적주의, 근육병증/횡문근융해 항 참조)

**16) 자몽주스**: 자몽주스는 CYP3A4를 저해하는 1개 또는 그 이상의 성분을 함유하고 있어 CYP3A4에 의해 대사되는 약물의 **혈장 농도**를 증가시킬 수 있다. 일반적인 섭취량(1일 1컵, 250mL)의 영향은 미미하며(AUC로 평가한 **혈장 HMG-CoA 환원효소** 억제 작용 13% 증가), 임상적으로 유의하지 않다. 그러나 이 약과 다량(1일 1L이상)의 자몽주스를 병용할 경우, **혈장 HMG-CoA 환원**

호소 억제 작용을 유의하게 증가시키므로 이 약 투여시 자몽주스를 섭취하지 않도록 한다(5. 일반적 주의 참조).

호소 억제 작용을 유의하게 증가시키므로 이 약 투여시 자몽주스를 섭취하지 않도록 한다(5. 일반적 주의 참조).



	<p>7. 임부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>1) 임부에 대한 투여</p> <p>(1) 임신 중 이 약의 투여는 피해야 한다.</p> <p>임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.</p> <p>랫트 실험에서 25 mg/kg/일, 또는 토끼 시험에서 10 mg/kg/일까지 이 약을 투여한 결과 기형발생을 나타내지 않았다. 이 용량은 체표면적 <u>m2</u>당 mg으로 환산할 때 랫트와 토끼에서 각각 인체 투여량의 3배에 해당되는 용량이다. 그러나 다른 유사구조의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 랫트 및 마우스에 투여한 시험에서, 골격기형이 관찰된 바 있다.</p> <p>(이하생략)</p>	<p>7. 임부 및 수유부에 대한 투여</p> <p>1) 임부에 대한 투여</p> <p>(1) 임신 중 이 약의 투여는 피해야 한다.</p> <p>임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.</p> <p>랫트 실험에서 25 mg/kg/일, 또는 토끼 시험에서 10 mg/kg/일까지 이 약을 투여한 결과 기형발생을 나타내지 않았다. 이 용량은 체표면적 <u>m2</u>당 mg으로 환산할 때 랫트와 토끼에서 각각 인체 투여량의 3배에 해당되는 용량이다. 그러나 다른 유사구조의 HMG-CoA 환원효소 억제제를 랫트 및 마우스에 투여한 시험에서, 골격기형이 관찰된 바 있다.</p> <p>(이하생략)</p>
--	---	---