전문의약품

고지혈증 치료제

콜레스논®정

(심바스타틴) 20mg, 40mg

HMG-CoA reductase inhibitor

CHOLESNONE® Tablet

(Simvastatin) 20mg, 40mg

【원료약품 및 분량】

• 콜레스논정 20mg : 이 약 1정(약 208.10mg) 중
유효성분 : 심바스타틴 (EP) 20mg
첨가제: 미결정셀룰로오스, 부틸히드록시아니솔, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 시트르산수화물, 아스코르브산, 유당수화물, 적색산화철, 전호화전분, 탤크, 황색산화철, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스2910

• 콜레스논정 40mg : 이 약 1정(약 416.19mg) 중
유효성분 : 심바스타틴 (EP) 40mg
첨가제: 미결정셀룰로오스, 부틸히드록시아니솔, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 시트르산수화물, 아스코르브산, 유당수화물, 적색산화철, 전호화전분, 탤크, 황색산화철, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스2910

【성상】

• 콜레스논정 20mg : 붉은색이 도는 황색으로 타원형의 필름코팅정입니다.
• 콜레스논정 40mg : 연한 장미색으로 타원형의 필름코팅정입니다.

【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) Ⅱ형 : 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 190 mg/dL 이상 (≥190 mg/dL) 이거나
나. LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상 (≥160 mg/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, 뇌졸증 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. 콜레스테롤치 치료 시작 후 4주 및 그 이후 정기적으로 측정하여 투여량을 조절합니다. 콜레스테롤 수치가 목표 수치 이하로 저하되면 감량합니다.
동맥경화증을 포함한 근육병증의 위험성 증가로 인해, 특히 치료 첫해 동안 이 약 80 mg 용량의 사용은 근육 독성의 증가 없이 이 약 80 mg을 12개월 이상 복용한 환자에게만 투여합니다
다사용성의 주의사항 중 1. 경고 참조).
2) 피브레이트계 약물(겜피브로질 및 페노피브레이트는 제외), 아미오다론, 베라파밀, 딜티아젬, 암로디핀과 이 약을 병용투여하는 환자, 특정 환자군(국소, 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 안됩니다.
(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 안됩니다(사용상의 주의사항 중 6. 상호작용 참조).
(5) 다른 지질저하제제의 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 안됩니다.
(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 약물 치료 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) 감상선기능저하증 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
투여약제의 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
어지럼	4.5	4.2
호흡기계		
기관지염	6.6	6.3
골염	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 이와에 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(마각이상, 와안구운동장애, 안면불완전마비 등), 진전, 어지럼, 감각이상, 말초신경병증, 말초신경마비, 청신경염, 복시, 수면장애(불면 및 악몽 포함), 우울
스타틴계 약물 투여와 관련하여 인지장애(예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실, 기억장애, 혼동)와 관련된 사례 보고가 드물게 있었습니다. 보고된 스타틴계 약물군에서 이러한 인지 사례가 보고되었습니다. 일반적으로 중상이 심각하지 않고 스타틴 투여 중단 시 회복되었으며, 중상 발생 (1일 ~ 수년) 및 중상 소실(중앙값 : 3주) 시점에 대한 편차가 있었습니다.
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(예: 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, 감상선기능 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 비교적 드물게 발생하는 것으로 보고되었습니다(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 환자를 대상으로 한 48주간의 임상시험에서, 이 약 투여군(1일 10 ~ 40 mg)의 안전성 및 내약성 프로필은 위약군에서와 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 농도 역시 활성에 의해 증가됩니다. 근육병증을 우발하는 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 환자재 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(6. 상호작용 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 검사를 하는 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 다making 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=2,367)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 시토크롬 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 않습니다2. 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 안됩니다. 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).
류시스산 : 이 약과 류시스산을 병용투여하는 환자는 근육병증의 위험이 증가할 수 있습니다(6. 상호작용 참조). 이 약과 류시스산의 병용은 권장되지 않습니다. 류시스산의 전신 사용이 필수적인 환자의 치료 과정에서는 류시스산을 중지하여야 합니다. 예외적으로 제한 값이 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).
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 안됩니다(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 추적조사에서, 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 복용한 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 검사
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 간염 임상증후, 증세를 수반하지 않았고 과민반응의 증거 없이 이 약을 재투여한 환자에서 간효소의 상승이 재발하였습니다. 이 약을 투여한 환자 중 간생검 혹은 수술적 간절제를 실시한 환자들에서 보고된 조직병리학적 소견은 지방증, 지방성 간염, 간세포 괴사 및 섬유증이었습니다.
권장용량 이상의 용량을 가진 환자에게 이 약 20 mg/일 또는 80 mg/일을 투여한 임상시험에서(평균 6.7년동안 추적조사) 간효소(혈청 알라닌 아미노전달효소 또는 혈청 아스파르테이트 아미노전달효소) 수치가 정상상한치의 3배 이상으로 증가한 환자의 비율은 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 환자재 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(6. 상호작용 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 검사를 하는 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 다making 주의깊은 모니터링이 필요합니다. 대수술 며칠 전과 중요한 내과적 또는 외과적 상황이 발생하였을 경우 일시적으로 이 약의 투여를 중지해야 합니다.
심장질환 및 마우스 골수세포에 대한 체내소핵실험 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/㎡로서으로 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 없다. 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 않습니다2. 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 심바스타틴을 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) 류시스산 : 이 약과 류시스산을 병용투여하는 환자에서 근육병증의 위험이 증가할 수 있습니다(5. 일반적 주의 참조).
5) 아미오다론 또는 드로네다론, 라놀라진 : 이 약과 아미오다론 또는 드로네다론, 라놀라진의 병용투여에 의하여 근