

콜립정 145/20mg, 145/40mg

페노피브레이트/심바스타틴

콜립정은 페노피브레이트와 심바스타틴의 첫번째 시판 승인을 받은 복합제로서, 스타틴 단독투여 대비 TG와 HDL-C의 개선 및 안전성을 입증하였습니다.

【성상】

콜립정 145/20mg: 황갈색의 타원형 필름코팅정

콜립정 145/40mg: 적갈색의 타원형 필름코팅정

【원료약품 및 그 분량】

콜립정 145/20mg : 이 약 1정(733.74mg)중

페노피브레이트(미분화)(EP) 145.0mg

심바스타틴(EP) 20.0mg

첨가제(타르색소) : 황색 5호(섀넬레우 FCF)

첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물: 소, 송아지, 사용부위: 우유, 젖)

콜립정 145/40mg : 이 약 1정(840.08mg)중

페노피브레이트(미분화)(EP) 145.0mg

심바스타틴(EP) 40.0mg

첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물: 소, 송아지, 사용부위: 우유, 젖)

【효능·효과】

심혈관계질환 고위험 성인 환자에서 심바스타틴 단일치료 요법 시 LDL-콜레스테롤 수치는 적절히 조절되지만 트리글리세라이드 수치는 높고 HDL-콜레스테롤 수치는 낮은 복합형이상지질혈증의 치료

【용법·용량】

이 약을 투여하기 전에 크레아티닌키나아제(CK) 수치를 측정해야 합니다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있습니다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않습니다. CK 수치 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였으면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 합니다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안 됩니다.

이 약 투여 후 처음 12개월간은 3개월마다 CK 수치의 정기적인 모니터링을 실시할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 합니다. 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 스타틴 용량을 증량하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 합니다. 또한 이러한 경우에는 CK 수치를 측정해야 하며 CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 증상, 통증 여부와 일상의 불편함이 조래되었는지를 고려하여 결정해야 합니다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않습니다.

이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(ALT, AST)의 수치를 모니터링해야 하며 이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 합니다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상 상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

이 약 투여 후 처음 12개월간은 매 3개월마다 크레아티닌 청소율을 측정하여 체계적으로 평가할 것을 권장하며, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 합니다. 크레아티닌 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 조절되지 않는 제 2형 당뇨병, 갑상선기능저하증, 신증후군, 이상단백혈증, 폐쇄성기질환, 경구용 에스토토겐 제제 등의 약물 치료, 알코올중독 등과 같은 고지혈증의 이차적 요인을 이 약 투여 전에 적절히 치료해야 합니다. 환자는 치료를 시작하기 전에 표준 콜레스테롤 저하식을 해야하며 치료 중에도 이를 지속하여야 합니다.

권장용량으로서 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 저녁에 복용합니다. 이 약을 부수거나 씹지 않고 정제 전체를 물과 함께 삼킵니다. 이 약은 자몽주스와 함께 복용하지 않습니다. 치료에 대한 반응으로 혈청 지질수치(총 콜레스테롤(TC), LDL-C, 트리글리세라이드(TG))를 관찰해야 합니다.

신장에 환자: 이 약은 추정사구체여과율이 60mL/min/1.73m² 미만 인 중증 내지 중증의 신장에 환자에게는 투여하지 않습니다. 추정사구체여과율이 60 ~ 89mL/min/1.73m² 인 경증의 신장에 환자에게 이 약 투여 시 주의해야 합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 피브레이트계 및 스타틴계 약물과 같은 지질저하제 복용 시, 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근융해증과 같은 드문 경우를 포함하여 근육격계 독성이 보고되었습니다. 스타틴계 및 피브레이트계 약물에 의한 근육병증의 위험은 각 주성분의 용량 및 피브레이트계 약물의 특성과 관련이 있습니다. 횡문근융해증은 골격근의 급성의 치명적인 상태로 치료 기간 동안 언제든지 나타날 수 있고 다량의 근육이 파괴됨으로써 알 수 있는데, 이는 미오글로빈뇨증을 초래하는 CK 수치가 보통 정상상한치의 30 또는 40배 증가하는 것과 관련이 있습니다.

또한 이러한 근육독성의 위험성은 피브레이트계 약물 및 스타틴계 약물을 함께 복용하였을 때 증가합니다. 따라서 이 약 치료 시작 전에 유익성과 더불어 치료적 위험성을 면밀히 평가해야 하며 근육 독성과 관련된 어떠한 증상이라도 나타날 경우에 환자를 모니터링 해야 합니다. 통증, 압통, 근육 약화, 또는 근경련과 같이 설명할 수 없는 근육 징후를 나타내는 모든 환자에서 반드시 근병증을 고려해야 하며 이러한 경우에 CK 수치를 반드시 측정해야 합니다. 횡문근 융해증에 취약한 환자들에 대해서는 주의를 기울여야 합니다. 아래와 같은 인자를 가진 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 CK 수치를 측정하여야 합니다.

•65세 이상의 고령자

•여성

•신장애

•조절되지 않는 갑상선기능저하증

•저알부민혈증

•유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우

•스타틴계 또는 피브레이트계 약물로 인한 근육독성의 병력이 있는 경우

•알코올 중독

2) 이 약을 다른 피브레이트, 스타틴, 니아신, 푸시딕산 또는 다른 특정 제제(6. 상호작용 참고)와 함께 병용하는 경우, 근육 독성 위험이 증가할 수 있습니다. 니아신(니코틴산) 또는 니아신 함유하는 의약품의 지질조절 용량(≥ 1g/일)과 이 약의 병용요법을 고려하는 경우, 잠재적인 유익성 및 위험성을 주의 깊게 평가해야 합니다. 특히 치료 초기 수개월간 그리고 용량 증량 시 환자들의 근육통증, 압통 또는 근력 약화의 징후와 증상을 면밀히 관찰해야 합니다.

3) 심바스타틴을 강력한 CYP 3A4 저해제와 병용 시 근육병증 및 횡문근융해증의 위험이 유의하게 증가합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분, 당공, 대두 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자

2) 피브레이트계 또는 케토프로펜으로 치료를 받는 동안 광알레르기 또는 광독성반응을 경험한 환자

3) 혈청 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않는 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자

4) 담낭질환이 있는 환자

5) 중증의 고트리글리세라이드혈증으로 인한 급성 췌장염을 제외한 만성 또는 급성 췌장염 환자

6) 중등도 ~ 중증의 신장애 환자

(추정사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)

7) 피브레이트계, 스타틴계, 다나졸, 사이클로스포린 또는 강력한 사이토크롬 P450(CYP) 3A4 저해제와의 병용투여

8) 이 약 145mg/40mg과 아미오다론, 베라파밀, 암로디핀, 또는 딜티아제과의 병용투여

9) 소아

10) 임부 및 수유부

11) 담관간경화증 환자

12) 근병증 환자, 스타틴 또는 피브레이트계 약물로 횡문근 융해증 또는 근병증의 병력이 있는 환자, 이전의 스타틴 계열 약물 치료 중 CK 수치가 정상상한치의 5배 이상 증가한 환자

13) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안 됩니다.

14) 이 약은 백당(sucrose)을 함유하고 있으므로, 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 또는 수크라제-이소말타아제 결핍증 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여 할 것
- 1) 근육병증/횡문근융해증에 취약한 환자(1. 경고 참조)
 - 2) 간장애 또는 그 병력이 있는 환자
 - 3) 경증의 신장에 환자(추정사구체여과율 60 ~ 89mL/min/1.73m²)
 - 4) 간질성 폐질환 환자
 - 5) 당뇨병 환자
 - 6) 저알부민혈증(신증후군) 환자
 - 7) 혈액응고저지제를 투여중인 환자
 - 8) 갑상선기능저하증 환자
 - 9) 고령자
 - 10) 여성
 - 11) 정맥혈전색전증의 병력이 있는 환자
- FIELD 연구에서, 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7% vs 폐노피브레이트 투여군 1.1%; $p=0.022$)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48명/4900명) vs 폐노피브레이트 투여군 1.4%(67명/4895명); $p=0.074$)가 보고되었습니다. 정맥혈전증의 발생 위험성의 증가는 증가된 호모시스테인의 농도, 혈전에 대한 위험 인자와 다른 정의되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있습니다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않습니다. 그러므로 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 합니다.
- 12) 이 약 145/20mg은 황색 5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에게 신중히 투여합니다.

4. 이상반응

- 1) 안전성 결과 요약
이 약 투여 시 가장 흔하게 보고된 이상반응은 혈중 크레아티닌 상승, 상기도감염, 혈소판 수 증가, 위장염, 알라닌-아미노트랜스페라제 증가입니다.
- 2) 이상반응 요약표
24주 동안 실시한 4편의 이중맹검 임상시험에서 1,237명의 환자가 폐노피브레이트와 심바스타틴을 병용투여하였습니다. 4편의 임상시험을 통합 분석한 결과, 이 약으로 인한 이상반응으로 투여를 중단한 비율은 12주간 폐노피브레이트와 심바스타틴을 1일 145mg/20mg 투여한 후에는 5.0%(51명/1012명)였으며, 12주간 폐노피브레이트와 심바스타틴을 1일 145mg/40mg 투여한 후에는 1.8%(4명/225명)였습니다.
폐노피브레이트와 심바스타틴을 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응을 아래 표에 신체기관 및 빈도별로 나타냈습니다.
이 약의 이상반응은 2가지 주성분인 폐노피브레이트와 심바스타틴에서 알려진 이상반응과 동일한 범주 이내에 있습니다.

이상반응의 빈도는 다음과 같습니다.
: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정 불가)

폐노피브레이트와 심바스타틴 병용투여 시 나타난 이상반응

신체기관	이상반응	빈도
감염 및 감염증	상기도 감염 위장염	흔하게
혈액 및 림프계 장애	혈소판 수 증가	흔하게
간담도계 장애	알라닌 -아미노트랜스페라제 증가	흔하게
피부 및 피하조직 장애	피부염 및 습진	흔하지 않게
검사	혈중 크레아티닌 증가	매우 흔하게

- 3) 특정 이상반응
혈중 크레아티닌 상승 : 스타틴 단독요법을 받은 환자 중 혈중 크레아티닌이 기저치보다 30 $\mu\text{mol/L}$ 이상 상승한 환자는 4.4%였으나 폐노피브레이트와 심바스타틴을 병용 투여한 환자에서는 10%였습니다. 병용 투여한 환자 중 0.3%는 임상적으로 관련있는 크레아티닌 상승($> 200 \mu\text{mol/L}$)이 나타났습니다.
- 4) 고정용량 복합제인 이 약의 각각의 주성분에 대한 추가적인 정보
심바스타틴 또는 폐노피브레이트를 포함하는 의약품의 사용과 관련된 추가적인 이상반응은 임상시험 및 시판 후 임상에서 관찰되었으며, 아래에 나열된 이상반응은 이 약 복용 시에도 발생할 가능성이 있습니다. 발생빈도는 심바스타틴과 폐노피브레이트 각각의 이상반응 빈도를 토대로 하였습니다.

신체기관	이상반응 (폐노피브레이트)	이상반응 (폐노피브레이트)	빈도
혈액 및 림프계 장애	헤모글로빈 감소 백혈구 수 감소		드물게
면역계 장애	과민증	빈혈	드물게
대사 및 영양장애		당뇨****	알 수 없음
정신계장애		불면증 수면장애(악몽, 우울)	매우 드물게 알 수 없음
신경계 장애	두통	감각이상, 어지럼증, 말초신경통증, 기억력 장애/ 기억력 감퇴	흔하지 않게 드물게
혈관계 장애	혈전색전증(폐색전증, 심부정맥혈전증)*		흔하지 않게
호흡기, 흉부 및 종격동 장애		간질성 폐질환	알 수 없음
위장관계 장애	위장관계 증상(복통, 오심, 구토, 설사, 팽만) 췌장염*		흔하게 흔하지 않게
		변비, 소화불량	드물게
간담도계 장애	트랜스아미나제 증가 담석증 담석증의 합병증(담 낭염, 담관염, 담석 산통 등)	γ -GT 증가 간염/황달 간부전	흔하게 흔하지 않게 알 수 없음
피부 및 피하조직 장애	중증 피부 반응(형 홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 독성 표피 괴 사증) 피부 과민증(발진, 가려움증, 두드러기) 탈모증 광과민증		알 수 없음 흔하지 않게 드물게 드물게
		과민성 증후군***	드물게
근골격계 및 결합조직 장애	근육장애(근육통, 근 육염, 근경련 및 약화) 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 횡문근 융해증		흔하지 않게 드물게
		근육병증** 건병증	드물게 알 수 없음
생식계 및 유방 장애	생기능 장애		흔하지 않게 알 수 없음
전신 및 투여부위 상태		무기력	드물게
검사	혈중 호모시스테인 수치 증가 ^{*****} 혈중 요소 증가		매우 흔하게 드물게
		혈중 ALP 증가 혈중 CPK 증가 당화혈색소 증가 혈당 증가	드물게 드물게 알 수 없음 알 수 없음

해설

- * 제 2형 당뇨병 환자 9795명을 대상으로 실시한 무작위배정, 위약 대조 임상시험인 FIELD 연구에서 위약군보다 폐노피브레이트군에서 혈당 발병이 통계적으로 유의하게 증가하였습니다(0.5% vs 0.8%; $P=0.031$).
- 혈전색전증
* FIELD 연구에서 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7%(32/4900명) vs 폐노피브레이트 투여군 1.1%(53/4895명); $p=0.022$)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48명/4900명) vs 폐노피브레이트 투여군 1.4% (67명/4895명); $p=0.074$)가 보고되었습니다.

근육병증

** 임상시험에서 심바스타틴을 1일 20mg 투여한 환자보다 1일 80mg 투여한 환자에서 근육병증이 흔하게 나타났습니다. (각각 0.02 % vs 1.0 %)

과민성 증후군

*** 다음과 같은 증상을 포함하는 명확한 과민성 증후군이 드물게 나타났습니다; 혈관부종, 루프스양 증후군, 류마티스성 다발성 근육통, 피부근염, 혈관염, 혈소판 감소, 호흡기 증가, 적혈구 침강률(ESR) 증가, 관절염, 관절통, 두드러기, 광과민성, 발열, 홍조, 호흡곤란, 권태감

당뇨

**** 당뇨병에 대한 위험요인(공복혈당 5.6 ~ 6.9mmol/L, BMI > 30kg/m², 트리글리세이드의 상승, 고혈압)이 있는 환자들은 치료지침에 따라 임상적으로 그리고 생화학적으로 모니터링해야 합니다.

혈중 호모시스테인 수치 증가

***** FIELD 연구에서 페노피브레이트를 투여한 환자의 혈중 호모시스테인 수치가 평균 6.5 µmol/L 상승하였고 이는 페노피브레이트 중단 후에 회복되었습니다.

5. 일반적 주의

- 1) 투여 전 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압, 흡연 등 허혈성 심장병에 대한 위험인자 경감 등도 충분히 고려합니다.
- 2) 투여 중에 혈중 지질 농도를 정기적으로 검사하고 3개월 이내에 치료효과가 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지합니다.
- 3) 수술이 계획된 경우에는 며칠 전부터 이 약을 일시적으로 중단해야 합니다. 주요한 임상적 또는 수술적 상황이 발생한 경우에도 이 약을 일시적으로 중단해야 합니다.

4) 간장애

심바스타틴 또는 페노피브레이트를 투여받은 일부 환자에서 트랜스아미나제 수치 증가가 보고되었습니다. 이들 대부분은 투여 중지가 요구되지 않는 일시적이고 가벼운 무증상의 수치 증가였습니다. 이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제의 수치를 모니터링 해야 하며 투여 첫해에는 매 3개월 마다, 그 이후에는 주기적으로 모니터링 합니다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

간염을 나타내는 증상(예. 황달, 가려움증)이 나타나고 실험실적 검사로 진단이 확정되면, 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이 약은 과도한 알코올 복용 환자에게 투여 시 주의해야 합니다.

5) 췌장염

페노피브레이트를 투여하는 환자들에서 췌장염이 보고되었습니다. 이는 중증의 고트리글리세라이드 혈중 환자에서의 치료 실패, 췌장 효소가 증가한 환자 또는 담관 폐색을 동반하는 담도 결석 또는 담즙 침전물 형성을 일으키는 이차적 현상으로 나타날 수 있습니다.

6) 신장애

이 약은 중등도 ~ 중증의 신장애 환자에게 투여 금기입니다. 이 약을 추정사구체여과율 60~ 89 mL/min/1.73m²인 경증의 신장애 환자에게 투여 시 주의해야 합니다.

페노피브레이트 단독투여 또는 스타틴과 병용투여한 환자들에서 혈중 크레아티닌의 가역적 상승이 보고되었습니다. 혈중 크레아티닌 상승은 일반적으로 시간이 흐르면서 안정적이었고 장기간 투여 시 혈중 크레아티닌의 지속적 증가에 대한 근거가 없었으며 약물 투여를 중단한 이후에는 기저치로 회복하는 경향을 보였습니다.

임상시험에서 스타틴 단독요법을 받은 환자 중 혈중 크레아티닌이 기저치보다 30µmol/L 이상 상승한 환자는 4.4%였으나 페노피브레이트와 심바스타틴을 병용 투여한 환자에서는 10%였습니다. 병용 투여한 환자 중 0.3%는 임상적으로 관련있는 크레아티닌 상승(> 200µmol/L)이 나타났습니다. 크레아티닌 수치가 정상상한치의 50%를 초과하는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 크레아티닌 측정에 이 약 투여 시작 후 처음 3개월간 실시하고 그 이후에는 주기적으로 실시하는 것이 권장됩니다.

7) 간질성 폐질환

일부 스타틴계 및 페노피브레이트계 약물을 투여 시, 특히 장기간 투여하는 경우로 간질성 폐질환이 보고되었습니다. 그 증상으로는 호흡곤란, 객담을 동반하지 않는 마른기침 및 일반적인 건강악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있습니다. 만약 환자에게 간질성 폐질환으로의 진행이 의심된다면, 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

8) 당뇨

혈당을 상승시키는 약물인 스타틴류와 당뇨 고위험군 환자들은 당뇨 치료가 적절하더라도 고혈당을 유발할 수 있습니다. 그러나 스타틴으로 인한 혈관계 위험의 감소가 이러한 위험을 상회하므로 이는 스타틴 투여를 중단할 이유가 될 수 없습니다. 당뇨

에 대한 위험요인(공복혈당 5.6 ~ 6.9mmol/L, BMI > 30kg/m², 트리글리세이드의 상승, 고혈압)이 있는 환자들은 치료지침에 따라 임상적으로 그리고 생화학적으로 모니터링해야 합니다.

9) 정맥혈전색전증

FIELD 연구에서, 폐색전증의 발생에 대해 통계적으로 유의한 증가(위약 투여군 0.7% vs 페노피브레이트 투여군 1.1%; p=0.022)가 보고되었으며, 심부정맥혈전증에 대해서는 통계적으로 유의하지 않은 증가(위약 투여군 1.0%(48명/4900명) vs 페노피브레이트 투여군 1.4% (67명/4895명); p=0.074)가 보고되었습니다. 정맥혈전증의 발생 위험성의 증가는 증가된 호모시스테인의 농도, 혈전에 대한 위험 인자와 다른 정의되지 않은 인자들과 관련이 있을 수 있습니다. 이에 대한 임상적 유의성은 명확하지 않습니다. 그러므로 폐색전증의 병력이 있는 환자에서는 주의하도록 합니다.

10) 담석증

페노피브레이트는 담즙 내로 콜레스테롤 분비를 증가시킬 수 있으며, 이는 담석증을 유발시킬 수 있습니다. 만약 담석증이 의심된다면, 담낭 시술(gallbladder studies)으로 확인한 후, 담석이 발견되면 이 약 투여를 중단해야 합니다.

11) 페노피브레이트는 운전 및 기계 조작 능력에 영향을 미치지 않습니다. 그러나 심바스타틴 시판 후 경험에 따르면 드물게 어지럼증이 보고되었습니다. 따라서 이 약을 투여 중인 환자는 운전 및 기계 조작 시 어지럼증이 나타날 수 있음을 고려해야 합니다.

6. 상호작용

이 약에 대한 공식적인 상호작용 연구는 없습니다.

① 개별성분에 대한 상호작용

1) CYP 3A4 저해제

심바스타틴은 cytochrome P450 3A4의 기질입니다. Cytochrome P450 3A4의 강력한 저해제는 심바스타틴을 투여하는 동안 혈장 내 HMG-CoA 환원효소 저해제의 농도를 증가시켜 근육병증 및 횡문근융해증의 위험을 증가시킵니다.

이와 같은 저해제로는 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 델티트로마이신, HIV 단백질분해효소 저해제(예, 네피나비어), 네파조돈 등이 포함됩니다.

이 약은 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, HIV 단백질분해효소 저해제(예, 네피나비어), 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 델티트로마이신, 네파조돈과는 병용 금기입니다. 만약 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 에리트로마이신, 클라리트로마이신 또는 델티트로마이신의 투여가 불가피하다면 치료 기간 동안 반드시 이 약의 투여를 중단해야 합니다. 이 약과 덜 강력한 CYP 3A4 저해제(플루코나졸, 베라파밀 또는 딜티아젬) 병용투여 시 주의를 기울여야 합니다.

② 다나졸

심바스타틴과 다나졸 병용투여 시 근육병증 및 횡문근융해증의 위험이 증가합니다. 다나졸을 투여하는 환자에서 심바스타틴 용량은 1일 10mg을 초과해서는 안됩니다. 따라서 이 약과 다나졸은 병용 금기입니다.

③ 사이클로스포린

심바스타틴과 사이클로스포린 병용투여 시 근육병증/횡문근융해증의 위험이 증가합니다. 비록 작용기전이 전부 밝혀지지 않았으나 사이클로스포린은 아마도 CYP 3A4 및 OATP-1B1 수송체 저해를 통해 심바스타틴산의 혈장 노출(AUC)을 상승시키는 것으로 보여집니다. 사이클로스포린을 투여하는 환자에서 심바스타틴 용량은 1일 10mg을 초과해서는 안됩니다. 그러므로 이 약과 사이클로스포린은 병용 금기입니다.

④ 아마미오돈, 암로디핀, 딜티아젬, 베라파밀

심바스타틴 40mg/일과 아마미오돈, 암로디핀, 딜티아젬 또는 베라파밀 병용투여 시 근육병증 및 횡문근융해증의 위험이 증가합니다.

임상시험에서, 심바스타틴 80mg 단독투여군에서는 근육병증이 0.4% 보고되었으나 심바스타틴 80mg과 아마미오돈 병용투여군에서는 근육병증이 6% 보고되었습니다. 암로디핀과 심바스타틴 병용투여 시 심바스타틴산의 노출이 1.6배 증가하였습니다. 딜티아젬과 심바스타틴 병용투여 시 CYP 3A4 저해로 인해 심바스타틴산의 노출이 2.7배 증가하였습니다.

베라파밀과 심바스타틴 병용투여 시 CYP 3A4 저해로 인해 혈장에서 심바스타틴산의 노출이 2.3배 증가하였습니다.

그러므로 아마미오돈, 암로디핀, 딜티아젬 또는 베라파밀을 투여하는 환자에게 이 약의 용량은 1일 145mg/20mg을 초과해서는 안됩니다.

- ⑤ 기타 스타틴계 및 피브레이트계
 겐피프로질은 글루크론산화 경로를 차단함으로써 심바스타틴산의 AUC를 1.9배 증가시킵니다.
 심바스타틴과 겐피프로질 병용투여 시 근육병증 및 횡문근융해증의 위험이 현저하게 증가합니다.
 횡문근융해증의 위험은 다른 피브레이트계 또는 스타틴계 약물과 병용투여하는 환자들에서도 증가합니다.
 그러므로 이 약과 겐피프로질, 다른 피브레이트계 또는 스타틴계 약물은 병용 금기입니다.
- ⑥ 니아신(니코틴산)
 근육병증/횡문근융해증의 사례들은 스타틴과 지질조절용량($\geq 1\text{g/일}$)의 니아신(니코틴산) 병용투여와 관련 있으며, 니아신과 스타틴은 단독투여 시에도 근육병증을 일으킬 수 있는 것으로 알려졌습니다.
 니아신(니코틴산) 또는 니아신을 함유하는 의약품의 지질조절 용량($\geq 1\text{g/일}$)과 이 약의 병용요법을 고려하는 경우, 잠재적인 유익성 및 위험성을 주의깊게 평가해야 합니다. 특히, 치료 초기 수개월간 그리고 용량 증량 시 환자들의 근육통증, 압통 또는 식욕의 징후와 증상을 면밀히 관찰해야 합니다.
- ⑦ 푸시딕산
 스타틴과 전신작용 푸시딕산 병용투여는 횡문근융해증을 포함한 근육병증의 위험을 증가시킬 수 있습니다. 이들의 병용투여는 두 제제 모두의 혈장 농도를 증가시킬 수 있습니다. 이러한 상호작용의 작용기전(약력학적 또는 약동학적 또는 두 가지 모두)은 아직 알려지지 않았습니다. 이 조합으로 병용투여한 환자들에서 횡문근융해증(시상 포함)이 보고되었습니다. 전신작용 푸시딕산의 투여가 필요한 환자들에 그 기간 동안 스타틴 투여를 중단해야 합니다. 근육 식욕, 통증 또는 압통의 증상을 경험한 환자들은 즉시 의료진과 상담해야 합니다.
 스타틴 요법은 푸시딕산 마지막 용량 투여 후 7일이 지나면 다시 시작할 수 있습니다.
 이 약은 푸시딕산과 병용투여해서는 안됩니다. 푸시딕산의 투여가 필요한 경우에는 그 기간 동안 이 약을 중단해야 합니다. 중증 감염증의 치료와 같이 전신작용 푸시딕산의 장기 투여가 필요한 예외적인 경우, 이 약과 푸시딕산 병용투여의 필요성을 면밀한 의학적 감독 하에 개별적으로 고려해야 합니다.
- ⑧ 자동주스
 자동주스는 CYP3A4를 저해합니다. 많은 양의 자동주스(매일 1L 이상)와 심바스타틴 병용투여 시 혈장에서 심바스타틴산의 노출이 7배 증가하였습니다. 오전에 자동주스 240mL를 섭취하고 저녁에 심바스타틴을 투여하는 경우에도 혈장에서 심바스타틴산의 노출이 1.9배 증가하였습니다. 그러므로 이 약을 투여하는 동안에는 자동주스 섭취를 피해야 합니다.
- ⑨ 콜치신
 신장에 환자에서 콜치신과 심바스타틴 병용투여 시 근육병증 및 횡문근융해증이 보고되었다. 그러므로 콜치신과 이 약을 병용투여하는 환자들에게는 면밀한 임상적 모니터링이 필요합니다.
- ⑩ 비타민 K 길항제
 페노피브레이트와 심바스타틴은 비타민 K 길항제의 효능을 향상시키고 출혈 위험을 증가시킬 수 있습니다. 경구 항응고제의 용량은 치료 시작 용량의 약 1/3로 줄이고 INR(International Normalized Ratio) 모니터링에 따라 필요시 점차적으로 조절하는 것이 권장됩니다. INR 수치의 유의한 변화가 발생하지 않는다는 것을 확인하기 위해서 이 약을 투여하기 전에 INR을 확인해야 하며 치료 초기에는 충분히 자주 확인해야 합니다. 이러한 경구 항응고제를 투여하는 환자들은 안정적인 INR 수치가 얻어지던 주기적으로 모니터링 할 수 있습니다. 이 약의 용량이 변하거나 중단되는 경우에는 동일한 절차가 반복되어야 합니다. 항응고제를 투여하지 않는 환자들에서 이 약은 출혈과 관련이 없습니다.
- ⑪ 글리타존
 페노피브레이트와 글리타존을 병용투여하는 동안 HDL-C의 가역적이고 역설적인 감소가 일부 보고되었습니다. 그러므로 이 약과 글리타존 병용투여 시 HDL-C를 모니터링 하는 것이 권장되며 HDL-C가 너무 낮은 경우에는 페노피브레이트 또는 글리타존의 투여를 중지합니다.
- ⑫ 리팜피신
 리팜피신은 심바스타틴 대사를 저해하는 강력한 CYP 3A4 유도제이므로, 장기간 리팜피신을 투여하는

- 환자(예. 결핵 치료)들은 심바스타틴의 유효성 감소를 경험할 수 있습니다. 건강한 자원자에서 심바스타틴과 리팜피신 병용투여 시 혈장에서 심바스타틴산의 노출이 93% 감소하였습니다.
- 2) 다른 의약품들의 약동학에 대한 영향
 페노피브레이트와 심바스타틴은 CYP 3A4 저해제나 유도제가 아닙니다. 그러므로 이 약은 CYP 3A4에 의해 대사되는 물질의 혈장 농도에 영향을 주지 않을 것으로 예상됩니다.
 페노피브레이트와 심바스타틴은 CYP 2D6, CYP 2E1 또는 CYP 1A2의 저해제가 아닙니다. 페노피브레이트는 CYP 2C9의 경도 ~ 중등도 저해제이고 CYP 2C19 및 CYP 2A6의 약한 저해제입니다.
 이 약과 CYP 2C19, CYP 2A6에 의해 대사되는 약물 또는 CYP 2C9에 의해 대사되면서 치료영역이 좁은 약물을 병용투여하는 환자들을 주의깊게 모니터링 해야 하고, 필요시 이들 약물의 용량 조절이 권장됩니다.
- 3) 심바스타틴과 페노피브레이트 간의 상호작용
 페노피브레이트 반복투여가 심바스타틴을 단회 또는 반복투여 할 때의 약동학에 미치는 영향을 건강한 시험대상자들을 대상으로 두 편의 소규모 임상연구(n=12)와 한 편의 대규모 임상연구(n=85)에서 조사하였습니다.
 한 연구에서 심바스타틴 40mg을 단회투여하고 페노피브레이트 160mg을 반복투여했을 때 심바스타틴의 주요 활성 대사체인 심바스타틴산의 AUC가 42% 감소하였습니다(90% CI 24%-56%). 다른 연구(Bergman et al, 2004)에서는 심바스타틴 80mg과 페노피브레이트 160mg 병용투여를 반복했을 때 심바스타틴산의 AUC가 36% 감소하였습니다(90% CI 30%-42%). 대규모 연구에서 심바스타틴 40mg과 페노피브레이트 145mg을 저녁에 병용투여하고 이를 반복했을 때 심바스타틴산의 AUC가 21% 감소하였습니다(90% CI 14%-27%). 이는 심바스타틴과 페노피브레이트를 12시간 간격으로 병용투여(심바스타틴 40mg을 저녁에 복용하고 페노피브레이트 145mg을 아침에 투여)했을 때 심바스타틴산의 AUC가 29% 감소한 것(90% CI 22%-35%)과 유의하게 다르지 않았습니다.
 페노피브레이트가 심바스타틴의 다른 활성 대사체에 영향을 주는지 여부는 연구되지 않았습니다.
 상호작용의 정확한 작용기전은 알려지지 않았습니다. 사용가능한 임상자료에 따르면 치료 시작 시점에 LDL-C가 조절되는 경우, LDL-C 감소에 대한 효과는 심바스타틴 단독요법과 유의적으로 다르지 않다고 고려됩니다.
 심바스타틴 40mg 또는 허가된 최대 용량인 80mg의 반복투여는 항정상태에서의 페노피브릭산의 혈장 농도에 영향을 주지 않았습니다.

상호작용 약물에 대한 처방 시 권장사항은 다음 표와 같습니다.

상호작용 약물	처방 시 권장사항
강력한 CYP 3A4 저해제; 이트라코나졸 케토코나졸 플루코나졸 포사코나졸 에리트로마이신 클래리트로마이신 텔리트로마이신 HIV 단백분해효소 저해제 (예. 넬피나비어) 네파조돈	이 약과의 병용은 금기입니다
다나졸 사이클로스포린	
겐피프로질 다른 스타틴류 및 피브레이트류	이 약과의 병용은 금기입니다
아미오다론 베라파밀 딜티아제 암로디핀	임상적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한, 이 약 145/20mg 1일 1정을 초과하여 투여하지 않습니다. 이 약 145/40mg과의 병용은 금기입니다.
니아신(니코틴산) $\geq 1\text{g/일}$	임상적 유익성이 위험성을 상회하지 않는 한, 이 약과의 병용을 피합니다. 환자에게 근육통증, 압통 또는 식욕의 징후와 증상이 있는지 모니터링 합니다.
푸시딕산	환자들을 면밀히 모니터링 해야합니다. 이 약의 일시적인 투여중단을 고려할 수 있습니다.

자궁주스	이 약을 투여할 때는 섭취를 피합니다.
비타민 K 길항제	INR 모니터링에 따라 경구용 항응고제의 용량을 조절합니다.
글리타존	HDL-C를 모니터링하고 HDL-C가 너무 낮다면 글리타존 또는 이 약의 투여를 중단 합니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부
이 약은 심바스타틴을 함유하고 있으며 심바스타틴은 임부에게 투여금기입니다. 따라서 이 약은 임부에게 투여하지 않습니다.

페노피브레이트
임신한 여성의 페노피브레이트 투여에 대한 적절한 자료는 없습니다. 동물시험에서는 모체 독성 범위 내에서 배아 독성 효과가 나타났습니다. 사람에게 대한 잠재적 위험은 알려지지 않았습니다. 그러므로 임부에게 페노피브레이트를 투여하고자 할 때에는 유익성/위험성 평가를 주의깊게 한 후에만 투여해야 합니다.

심바스타틴
심바스타틴은 임부에게 투여 금기입니다. 임부에서의 안전성은 확립되지 않았습니다. 심바스타틴을 모체에 투여하는 것은 태아에서 콜레스테롤 합성의 전구체인 메발론산염의 수준을 감소시킬 수 있습니다. 이러한 이유로 임부, 임신을 계획중인 여성 또는 임신이 의심되는 여성에게 심바스타틴을 투여해서는 안됩니다. 임신 기간 동안 또는 임신이 아니라고 판명될 때까지 심바스타틴 투여를 반드시 중단해야 합니다.

- 2) 수유부
페노피브레이트, 심바스타틴 그리고/또는 그 대사체가 사람 유즙으로 분비되는지 여부는 알려지지 않았으므로 수유부에게 이 약을 투여하지 않습니다.
- 3) 생식
동물에서 생식에 대한 가역적 영향이 관찰되었습니다. 이 약이 생식에 미치는 영향에 대한 임상적 자료는 없습니다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에서의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으므로 투여하지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다. 그러나 신기능이 감소하여 추정사구체여과율이 60mL/min/1.73m² 미만인 환자에게는 이 약을 투여하지 않습니다.

10. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 해독제는 알려져 있지 않습니다. 이 약의 과량투여가 의심된다면 필요에 따라 증상에 따른 치료와 적절한 지지요법을 실시합니다.

페노피브레이트
페노피브레이트 과량투여에 대해 입증되지 않은 사례들만 보고되었습니다. 대부분의 경우, 페노피브레이트 과량투여와 관련된 증상들은 보고된 바 없습니다. 페노피브레이트는 혈액 투석에 의해 제거되지 않습니다.

심바스타틴
심바스타틴 과량투여에 대해 몇 건의 사례가 보고되었고 최대투여용량은 3.6g이었습니다. 모든 환자들은 후유증 없이 회복되었습니다. 과량투여에 대한 특별한 치료는 없으며 적절한 증상치료 및 지지요법이 실시되어야 합니다.

【포장단위】 제조원 포장단위

【저장방법】 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

【사용기간】 제조일로부터 24개월

【제조사】 Fournier Laboratories Ireland Limited, 아일랜드 Anngrove, Carrigtwohill, Co.Cork, Ireland

Abbott Healthcare SAS, 프랑스, Lieu-dit Maillard
Route de Belleville 01400 Châtillon sur Chalaronne,
France

【제조의회사】 Abbott Healthcare Products Ltd. 영국
Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Rd,
Maidenhead SL6 4XE, United Kingdom

【수입판매원】 한국에보트(주)
서울시 강남구 영동대로 421 삼탄빌딩
전화: (02)3429-9200, 전송: (02)563-4556

【교환 및 제품 문의】
본 의약품은 엄격한 품질관리를 펼친 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. 이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 본사 전화 또는 홈페이지(www.abbott.co.kr)에서 확인할 수 있습니다