

고지혈증 치료제의 새로운 선택

심바스타틴 20mg정 40mg정

(심바스타틴)

심바스타틴(심바스타틴) 정은 HMG-CoA 환원효소 저해제로서 작용하여 고지혈증에 효과를 나타냅니다. HMG-CoA 환원효소인 콜레스테롤 생합성의 초기 과정에서 HMG-CoA를 메발론산으로 변환시키는 효소인데, 심바스타 정은 이 효소를 경쟁적으로 저해함으로써 콜레스테롤의 합성을 억제하여 근본적으로 콜레스테롤 농도를 낮추어 줍니다.

평균 5.4년 동안 관상동맥질환을 가진 환자 4,444명을 대상으로 실시한 4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study) 결과, 심바스타틴은 lipoprotein의 체중을 매우 우수하게 개선시켜 총사망률을 30%, 관상동맥 질환에 의한 사망률을 42%까지 줄인 뛰어난 치료임을 입증 받았습다. 뿐만 아니라 관상동맥 허혈성 발작의 위험률, 뇌허혈성 심근경색의 위험률, 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작의 위험률들을 각각 34%, 37%, 28% 감소시킨 결과를 얻었습니다.

심바스타 정은 LDL-콜레스테롤, VLDL-콜레스테롤, 그리고 트리글리세라이드의 농도를 저하시키며 HDL-콜레스테롤 농도는 증가시킵니다. 그 결과 동맥경화증, 심혈관질환의 발생을 예방하는 작용을 나타냅니다.

【원료약품의 분량】 1정 중

심바스타정 20mg : 심바스타틴 (USP) 20mg

심바스타정 40mg : 심바스타틴 (USP) 40mg

【성 성】

심바스타정 20mg : 황색색의 타원형 필름코팅정제

심바스타정 40mg : 붉은 벽돌색의 타원형 필름코팅정제

【작 용】

- 심바스타정은 lovastatin의 methyl화 유도체로서 콜레스테롤 생합성의 연속단계에 작용하는 효소인 HMG-CoA 환원효소를 경쟁적으로 저해하여 콜레스테롤 합성을 억제합니다.
- 심바스타정은 원발성 고콜레스테롤혈증(이형 과지혈 및 비가조형) 및 혼합형 고지혈증 환자의 총 콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤 level을 유의적으로 낮추는 반면 HDL-콜레스테롤은 증가시키는 매우 우수한 효과를 가집니다.
- 심바스타정은 관상동맥 질환이 있는 고콜레스테롤혈증 환자의 질환 진행을 늦추는 데 유의적인 효과가 있습니다.
- 심바스타정은 4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study)를 통해 우수한 lipoprotein level 개선결과 낮은 부작용 발현이 입증된 심바스타틴 성분의 제제입니다.

【효능·효과】

- 다음의 심혈관 질환에 대한 위험성감소 : 관상동맥 심장 질환, 당뇨, 말초혈관질환, 뇌졸중 또는 기타 뇌혈관질환 병역으로 인해 관상동맥 사고의 위험성이 높은 성인 환자
 - 관상동맥 심장 질환 사망의 위험성 감소
 - 비지혈적 심근경색 및 뇌졸중의 위험성 감소
 - 관상동맥 및 비관상동맥 혈관재색성의 위험성 감소
- 고지혈증

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형장형 과지혈 및 비가조형) 및 혼합형 이상지질혈증(Fredrickson type IIa 및 IIb형) 환자의 상승된 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백질 및 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시키는 식이요법의 보조제
- II형 : 원발성 이상비타리포프로테인혈증
- IV형 : 고트리글리세라이드혈증
- 동형장형 과지혈 고콜레스테롤혈증의 총 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤을 저하시키기 위해 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)와 병행하거나 다른 지질저하치료가 불가능한 경우
- 이 치료 개선된 속박성 고지혈증의 환자에 있어서는 확인되어야 하며, 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드 등의 지질농도를 측정한다.
- 이형장형 과지혈 고콜레스테롤혈증의 소아 환자 : 10 ~ 17세의 이형장형 과지혈 고콜레스테롤혈증을 가진 소아 환자(여성의 경우 초경 이후 적어도 1년이 지난 환자에서 식이요법에 불응하고 아래의 기준에 해당하는 경우 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 아포-B 단백 수치를 감소시키기 위한 식이요법의 보조제
- LDL-콜레스테롤이 여전히 190 mg/dL 이상 (≥190 mg/dL) 이거나
- LDL-콜레스테롤이 여전히 160 mg/dL 이상 (≥160 mg/dL) 이고, 조기 심혈관학 질환에 대한 가족력이 있는 경우 또는 해당 수치가 두 가지 이상의 다른 심혈관학 질환 위험인자를 가지고 있는 경우

【용법·용량】

이 약 투여 전 및 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 해야 한다.

- 심혈관학 질환에 대한 위험성감소 : 관상동맥 심장 질환, 당뇨, 말초혈관질환, 뇌졸중 또는 기타 뇌혈관질환 병역으로 인해 관상동맥 심장 질환 사고의 위험성이 높은 성인 환자
 - 건강되는 초기 개시용량은 심바스타틴으로서 1일 40 mg이다.
- 고지혈증

- 관상동맥 심장 질환이 있는 고콜레스테롤혈증 환자의 위험성 감소 및 고지혈증 : 일반적임 초기 개시용량으로 이 약으로서 20 mg을 1일 1회 저녁에 투여하는 것이 권장된다. 증경에서 중증도의 고콜레스테롤혈증 환자의 경우에는 이 약 10 mg으로 시작할 수 있다. 1일 1회 저녁에 이 약 5 ~ 40 mg을 투여하는 것이 권장된다. 투여시작 전 초기의 LDL-콜레스테롤치, 지질의 목표치 및 환자의 약물에 대한 반응에 따라 용량을 적절히 조절한다. 콜레스테롤치를 치료 시키 후 4주 및 이후 정기적으로 측정하여 투여량을 조절한다. 콜레스테롤을 수치가 목표 수치 이하로 저하되면 감량한다. 혈관동맥질환을 포함한 관상동맥의 위험성 증가에 대한 특히 치료 통해 동안 이 약 80 mg 용량의 사용은 구역 독성의 증거 없이 이 약 80 mg을 12개월 이상 복용한 환자(게만 투여한다" 경고 참조).
- 피브라이트 약(글리피브로실 또는 제와), 이마이도린, 베라피릴, 딜티아졸, 일로디핀 또는 니코틴산과 이 약을 병용여하는 환자, 특정 환자(근육, 동통증상 과지혈 고콜레스테롤혈증 환자, 고령자, 신장애 환자에게 관련된 용량에 대해서 는 아래의 용량을 참조한다.
 - 동통증상 과지혈 고콜레스테롤혈증 환자에게 투여 : 대조임상시험결과 동통증상 과지혈 고콜레스테롤혈증 환자의 경우 이 약을 1일 40 mg씩 저녁에 투여한다. 다른 지질저하치료(예, LDL apheresis)와 병행하거나, 다른 지질저하치료가 불가능한 경우 이 약을 투여한다.
 - 고령자에서는 이 약으로서 1일 용량 20 mg으로 콜레스테롤의 최적값 효과를 얻을 수 있다.
 - 베라피릴 또는 딜티아졸을 투여하는 환자에서 투여 : 베라피릴 또는 딜티아졸을 투여하는 환자에게 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다.
 - 이마이도린 또는 일로디핀을 투여하는 환자에게 투여 : 이마이도린 또는 일로디핀을 투여하는 환자에게 이 약을 병용투여하는 경우 이 약의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다(‘심호작용’ 참조).
 - 다른 지질저하치료와 병용투여 : 이 약은 단일투여 또는 담즙산제거제와 병용투여시 효과적이다. 이 약의 피브라이트계 약물(글리피브로실 ‘다음 환자에게 투여하지 말 것’ 참조) 및 페노피브라이트는 제와와 병용투여하는 경우, 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다. 또한 이 약을 지질저하 용량의 니코틴산(1일 1 g 이상)과 병용투여한다면, 이 약의 용량은 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다(‘심호작용’ 참조).
 - 신장애 환자에게 투여 : 이 약은 신장으로 많이 배설되지 않으므로 경증 내지 중증도의 신장애 환자의 경우 용량 조절을 필요로 하지 않는다(그 중증 신장애 환자에게는 초기 투여용량 1일 5 mg으로 시작하여 서서히게 모니터링하여야 한다.

- 이형장형 과지혈 고콜레스테롤혈증 소아 환자(10 ~ 17세)의 투여 : 경증 초회용량은 이 약으로서 1일 1회 10 mg으로 저녁에 투여한다. 경증 용량 범위는 1일 10 ~ 40 mg으로 경증 최대용량은 1일 40 mg이다. 투여용량은 권장되는 치료목표에 따라 개개 환자에서 적절히 증감한다. 용량 조절시 4주 또는 30 일의 간격을 두어야 한다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 근국병증/황문근용해 : 황문근용해를 포함한 근육병증은 용량과 연관이 있다. 황문근용해를 포함한 근육병증의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 이 약 80 mg을 복용하는 환자군에서 더 높다. 그러므로 심바스타틴 80 mg을 복용하는 환자가 심바스타틴과 상호작용하는 약물을 병용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴 또는 약물 상호작용 가능성이 낮은 다른 스타틴계 약물을 투여하여야 한다 (‘일반적 주의 근육병증/황문근용해’ 참조).
- 다음 환자에게 투여하지 말 것
 - 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
 - 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원발성으로 지속적으로 높은 환자(경고 참조)
 - 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 또는 수유부(임부 및 수유부에 대해 투여 참조)
 - 강력한 CYP3A4 억제제를 투여중인 환자(‘심호작용’ 참조)
 - 겐피브로질, 시클로스포린 또는 다나졸을 병용중인 환자(‘심호작용’ 참조)
 - 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게 투여 하면 안 된다
- 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
 - 알코올 중독자, 간장애 또는 그 병력이 있는 환자가 이 약은 주로 간에서 대사되고 작용하므로 간장애를 악화시킬 우려가 있다. 알코올 중독자에서 병용근공해가 나타나기 쉽다
 - 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(황문근용해의 보고 사례 대부분이 신기능 장애를 받는 환자이며, 황문근용해와 수반하여 급격한 신기능 악화가 인정되었다)
 - 감상제(니트레이트 환자, 유전성근육질환(칸디다스트리프 등) 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장애의 병력이 있는 환자(황문근공해가 나타나기 쉽다)는 보고 있다)
 - 고령자
 - 여성

심근경색증의 병력을 가진 환자에게 이 약 20 mg/일 또는 80 mg/일을 투여한 임상시험에서평균 6.7년동안 추적조사) 근육병 증 발현율은 20 mg 투여군에서 0.02 %/16,033명인 것에 비해, 80 mg 투여군에서는 약 0.9 %/526,031명였다. 근육병증 발현의 거의 절반이 치료받은 첫해에 발생하였고, 그 다음 해부터 약 0.1 % 발생하였다.

황문근용해를 포함한 근육병증의 위험성은 유사한 LDL-콜레스테롤 감소 효능을 가진 다른 스타틴계 약물 치료 또는 저용량의 심바스타틴에 비해 이 약 80 mg을 복용하는 환자군에서 더 높다. 또한 이 약의 근육병증 발현이 치료받은 첫 해에 가장 높게 발생하였으므로 1년 이상의 심바스타틴 80 mg을 근육병증의 증거 없이 임상용해된 환자에 한하여 80 mg 용량을 유지할 수 있다. 이 약 80 mg을 복용하는 환자가 이 약과 상호작용하는 약물을 병용해야 하는 경우, 저용량의 심바스타틴 또는 약물 상호작용 가능성이 낮은 다른 스타틴계 약물을 투여하여 한대(내려 다스려)할 필요 없이 용량, ‘다음 환자에게 투여하지 말 것’ 참조. 이 약의 투여를 시작하는 모든 환자 또는 이 약의 용량을 증량한 모든 환자에게 근육병증의 위험성을 알려야 하며, 설명되지 않는 근육통, 일통 또는 근육약화를 생기기 전의 의학적 평가에 대해 환자에게 이 약의 용량은 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다. 이 약과 페노피브라이트를 병용투여하였을 때 병용투여로 인한 근육병증의 위험성이 각각의 약물에 의한 위험성의 합보다 크다는 증거가 있다. 단독투여시 근육병증을 유발할 수 있는 다른 약제와 마찬가지로, 페노피브라이트를 이 약과 병용투여할 때 주의를 기울여야 한다. 이 약과 피브라이트계 약물의 병용투여시 LDL-콜레스테롤의 추가하향 효과는 거의 일이다. 트리글리세라이드의 추가저하 및 HDL-콜레스테롤의 추가상승 효과가 나타날 수 있다. 주의깊게 모니터링할 필요성 있는 소규모의 단기 임상시험에서 이 약과 피브라이트계 약물을 병용투여하였을 때 근육병증이 발현하지 않았다(‘심호작용’ 참조). 이마이도린 : 임상시험에서 이 약 80 mg과 이마이도린을 병용투여한 환자의 6 %에서 근육병증이 보고되었다. 이 약의 용량은 이마이도린을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다(‘심호작용’ 참조).

칼슘제제제제제

- 베라피릴 또는 딜티아졸 : 임상시험에서 이 약 80 mg과 딜티아졸을 병용투여한 환자는 근육병증의 위험성이 더 증가하였다. 이 약의 용량은 베라피릴 또는 딜티아졸을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 10 mg을 초과해서는 안 된다(‘심호작용’ 참조).
- 일로디핀 : 임상시험에서, 이 약 80 mg과 일로디핀을 병용투여한 환자는 근육병증의 위험성이 약간 더 증가하였(‘심호작용’ 참조). 이 약의 용량은 일로디핀을 병용투여하고 있는 환자에서 1일 20 mg을 초과해서는 안 된다.

중간 정도의 CYP3A4 억제제 : 이 약, 특히 고용량의 심바스타틴과 CYP3A4에 대한 중간 정도의 억제 효과를 가지는 것으로 발현되는 약물을 병용투여하는 경우, 근육병증의 위험성이 증가할 수 있다.

- 부시디산 : 이 약과 부시디산을 병용투여하는 환자는 근육병증의 위험이 증가될 수 있다(‘심호작용’ 참조). 이 약과 부시디산을 병용투여하는 환자는 주의깊게 모니터링하여야 한다. 이 약의 임상적 투여중단으로 이 약의 투여를 중단하면 근육병증의 위험이 감소할 수 있다.

니코틴산(1일 1 g 이상) : 이 약과 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산을 병용투여하였을 때 근육병증/황문근공해가 관동되었다. 한때 니코틴산/피라리도핀으로 복합제제에 의해 증강된 증상은 심혈관질환에 대한 이중맹검, 무작위 배정 임상시험의 안전성결과(피험원인 원회 중간보고서 결과, 심바스타틴 40 mg 또는 베라피릴/니코틴산 10 mg/40 mg과 시방형 니코틴산/피라리도핀을 2 g/40 mg을 병용투여시, 심바스타틴 40 mg에서의 근육병증 발현률(0.08 %)을 비교하였으나(검정/스칸디나비아)는 약 4,700 명, 동일한 병용치료군의 중국인 환자(약 3,900명)에서는 근육병증 발현률이 매우보다 높게 나타났다(약 0.9 %). 이러한 사실을 고려해볼때, 매 이 약과 니코틴산 병용투여시 근육병증에 대한 위험성이 증가할 수 있으므로, 1일 20 mg을 초과하는 용량의 이 약과 지질저하 용량(1일 1 g 이상)의 니코틴산을 병용투여하지 않도록 한다(‘심호작용’ 참조).

간기능 이상 환자 : 임상시험 결과 이 약을 투여한 환자의 1 %에서 혈청 아미노전달효소 수치의 지속적 상승(정상상치의 3배 이상)이 보고된 바 있다. 약물 투여를 일시적으로 또는 완전히 중지하였을 때 투여 전의 수치로 서서히 감소하였다. 또한 혈청이마인 또는 일통증후, 증세를 수반하지 않고 과민반응을 보이지 않았다. 이 중 일부 환자들의 경우, 심바스타틴 치료 이전에 21년 간사기가 비정상적이었고/또는 상당한 양의 알코올을 섭취하였다.

4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study) 임상시험 기간동안 1회 이상 아미노전달효소 수치가 상승(정상상치의 3배 이 상)된 환자는 심바스타틴과 위약군(약 0.7 %, 12명/0.6 %에) 차이가 없었다. 임상시험 실시 첫해에는 심바스타틴군에서 ALT가 정상상치의 3배까지 단적으로 상승하는 빈도가 유의하게 높은 것으로 나타났다(20명 vs 8명, p=0.023). 이후에는 그렇지 않았다. 심바스타틴군(n=2221)의 경우 8명 및 위약군(n=2223)의 경우 5명이 아미노전달효소 수치의 상승으로 투약을 중단하였다. 심바스타틴군의 1,986명이 시제를 시작하기 전에 실시한 21년 간사에서 정상이었으나, 이후 5.4년(중증자의 경우 7년) 동안 21년 간사기 정상상치의 3배 이상으로 증가(예: 8명/0.4 %)였으며 8명 중 5명은 투여 후 1년 이내에 병용제제제제제와 비교하여(중증자는 모두 20 mg/일)은 이 중 37 %가 40 mg으로 증량되었다.

21년의 대조임상시험에서 총 1,105명(내해 127명)만 40 mg 또는 80 mg을 투여하였을 때 투여여과의 관련성을 고려하지 않은 상태에서 전 아미노전달효소 수치가 지속적으로 상승한 경우는 각각 0.9 %, 2.1 %였으며, 투여시작 6개월 이후 지속적으로 21년 간사 이상을 나타낸 경우는 없었다.

이 약 치료 시작전 및 임상시험 중상이 있는 경우 21년 간사를 반복적으로 실시할 것을 권장한다.

이 약을 포함한 스타틴을 복용하는 환자에게서 지혈성 고고비-과-치혈성 질환이 드물게 시반증 조사되어 보고되었다. 이 약 치료 중 임상적 증상 없고/또는 고리피로빈혈증 또는 황달을 동반한 중증 간손상이 발현될 경우 치료를 중단하여야 하고 다른 병원이 이 확인되지 않을 경우 재투여를 하지 않는다. ALT는 규칙적으로 관찰될 수 있으므로, 크레이티카/아제 상승을 동반한 ALT의 상승은 근육병증을 의미할 수 있음을 유의해야 한다(경고 참조).

과민성의 경우, 또는 간질환 병력이 있는 환자에게서 투여 시 발생할 수 있는 증상을 주의할 수 요한다. 활동성 간질환 환자 또는 혈청 아미노전달효소 수치가 원발성으로 지속적으로 높은 환자에게 이 약을 사용하지 한다.

다른 지질저하제와 마찬가지로 이 약 투여시 혈청 아미노전달효소 수치에 중증도(정상치의 3배 이하로) 상승하는 경우가 있다. 대개 이 약 치료시 직후에 일시적으로 상승하는 다른 임상증상(예: 피부발진)이 없는 경우 투약을 중지할 필요로 없다.

환자를 위한 정보 : 환자에게 이 약에 대한 알로토록 해야 한다(경고 참조). 환자는 다른 의약품에 새로운 약물을 병용할 경우, 근육 약화(탈진)가 나타나면 즉시 의사에게 알로토록 해야 한다(경고 참조). 환자는 다른 의약품에 새로운 약물을 병용할 경우, 이 약을 복용하고 있음을 알려야 한다.

중추신경계(CNS) 독성 : 임상시험으로 정상인 개에 이 약 180 mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 시신경병행(retroregulate sensory)의 Wallerian 퇴행이 관찰되었다. 이 때의 평균 혈중 농도는 시험예에 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 12배였다.

화학적요구 구조가 유사한 이 계열의 이 계열의 임상용 임상적으로 정상인 개에 60 mg/kg 용량을 투여 용량으로 투여하였을 때 용량 의존적 신기 신경병행(retroregulate sensory)의 Wallerian 퇴행이 관찰된 바 있다. 이 때의 평균 혈중 농도는 시험예에 최대용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 30배 이하였다. 이 약 180 mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 전정 및 후각유관에 Wallerian 유사 퇴행 및 말단 경골근의 세포의 염색질 용융기 관찰되었고 이 때의 혈중 농도는 60 mg/kg/일 투여와 유사하였다.

이 약 360 mg/kg/일의 용량으로 개가 투여시 혈관근육의 혈종 및 부종, 골관절염의 다핵구 세포, 혈관근육에 피브린의 침착 및 소혈관의 폐쇄로 특징으로 하는 CNS 혈관의 손상이 관찰되었으며 이 때의 평균 혈중 농도는 시험예에 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 14배였다. 이 계열의 다른 약제(시마 이마 유사한) CNS 혈관손상이 관찰되었다.

임상 검토에 이 약을 50, 100 mg/kg/일씩(시험예 80 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 CNS의 각각 22, 25배씩 2년간 투여하기)에게 이 약을 90 mg/kg/일(시험예 90 mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 CNS의 각각 22, 25배씩 2년간 투여시 투여)이 발생하였다.

간, 21년 간사: 혈당, 간염, 혈당 등 21년 간사기 나타날 수도 있다. 50 mg/kg/일(시험예 50 mg/kg/일)을 투여시 투여)이 발생하였다.

말초신경장애 : 사지의 감각저조, 저림감, 냉증 등의 감각장애, 또는 근력저조 등 말초신경 장애가 나타날 수 있으므로 이상이 인정되는 경우 투약을 중지하는 등 적절한 조치를 한다.

혈소판 감소 : 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우 투약을 중지하는 등 적절한 조치를 한다.

과민증후군 : 혼란부조스양 증후군, 혈관염 등을 포함하는 과민증후군이 보고되었으므로 이러한 증상이 나타나면 경우 투약을 중지하고 적절한 조치를 한다.

간질성 폐질환 : 이 약을 포함한 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고 되고 있다. 발현되는 임상으로는 호흡곤란, 비정상성 기침 및 만성적 기침 등 증상을 포함할 수 있다. 환자가 간질성 폐질환의 발진이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

10) 발암성 기형발생 실험적용 : 마우스에서 이 약을 19 mg, 100, 400 mg/kg/일씩 투여시 임상 혈당 농도의 각각 1, 4, 8배, 중 용량에서의 AUC로서의 용량으로 72주간 투여한 발암실험결과 고지방 양 및 중지방양 및 고지방양을 수컷 중 발암률 기가 높을 90 %에서 각각의 발암이 유의하게 증가하였고 중지방양 및 고지방양 양의 암에서 간세포의 증식률도 증가하였다. 또한 중지방양 및 고지방양 양의 암에서 폐양의 발생률이 증가하였고 고지방양 양의 Harderian의 종양의 발생이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다. 25 mg/kg/일의 용량에서는 발암성이 증가가 관찰되지 않았다.

별도의 92주간의 발암실험에서 마우스에 최대 25 mg/kg/일의 용량(80 mg/kg/일 투여시 임상 혈당 농도의 1배 이상, AUC 로서)으로 투여한 결과 발암성이 확인되었다.

2년간의 발암실험에서 랫드에 25 mg/kg/일의 용량(80 mg/kg/일 투여시 임상 혈당 농도의 11배 이상, AUC로서)으로 투여시 발암에서 감상성/발암성증의 발생률이 증가하였다.

두번째 2년간의 발암실험에서는 랫드에 50, 100 mg/kg/일의 용량으로 투여시 간세포의 선종 및 악성종양의 발생률이 증가 하였으며(악종의 발생은 모두 용량에 모두 수컷) 경우 100 mg/kg/일의 용량으로 감상성/발암성증의 두 악성종양의 암에서 모두 증가 되었다. 악성 간세포암(포상종양)은 100 mg/kg/일 투여시 일때에만 증가되었다. 감상성 신생물의 발생률은 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제에서도 동일하게 관찰되는 현상으로 이 때 AUC는 임상 혈당 농도의 수컷의 경우 7, 15배, 암컷의 경우 22, 25배 에 달한다.

미생물에 대한 유전자형(Ames)실험 결과 마우스의 간세포활성이 존재 유무와 상관없이 비하원성의 증가가 발견되지 않았으며 컷트의 간세포를 이용한 체외염색체(미세핵산 vitro alkaline assay), V-79 유전자 세포를 이용한 돌연변이실험, CHO 세포를 이용한 체외염색체(미세핵산) 마우스 골수세포에 대한 체외염색실험 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았다.

생식독성실험을 위해 수컷 랫드에 이 약을 30주간 25 mg/kg/일의 용량(임상 최대용량, 80 mg/kg/일 투여시 도달되는 AUC의 4배)으로 투여시 고대생이 관찰되었으나 병행한 14주간 투여한 다른 생식독성실험에서는 이러한 결과가 관찰되지 않았다. 두 실험 모두 암컷의 수태에 조직학적으로 변형은 관찰되지 않았다. 180 mg/kg/일의 용량(80 mg/kg/일 투여시 임상 혈당의 22배

- 이상반응 : 허가 전 제조임상시험 및 이후 연장 공개임상시험2,423명을 대상으로 평균 18개월간에서 이 약으로 인한 이상반응으로 투약을 중단한 환자는 1.4 %였으며, 대개 경증이며 일시적이었다. 21,000명 이상에서 이 약의 심각한 이상반응을 평가하였으며, 일반적용도 내역이 포함되어 있다.
- 근육병증 : 드물게 보고되었다(‘경고’ 참조).
- 근육병증 : 투여여과의 관련성을 고려하지 않은 상태에서 1 % 이상의 발현율을 보인 이상반응은 아래의 표와 같다.

	이 약(1,583명) 위약(157명) %	위약(157명) %	콜레스타틴(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	-	14.5
팽만감	1.9	1.3	4.5
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(중증자) 동안 투여한 후 안전성 및 내역성을 비교한 결과 발현율이 위약군보다 크고 2 % 이상의 이상반응은 다음 표와 같다.

	이 약 (n=2,221) %	위 약 (n=2,223) %
전신반응		
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/정신적		
두통	2.5	2.1
불면	4.0	3.8
어지럼	4.5	4.2
호흡기계		
기관지염	6.6	6.3
결핵	2.3	1.8
피부		
진진	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 유사하였다. 이 대규모 임상시험에서는 중대한 이상반응 및 이상임용으로 인한 48주간의 중단만을 기록하였다. 이상반응으로 인한 임상시험 중단율은 두 군간에 유사하였(대 이 약 투여군의 4.8 % : 위약 투여군의 5.1 %). 이 약 투여군에서의 근육병증/황문근용해 발현율은 0.1 % 미만이었다. 아미노전달효소 수치 상승(재검사 로 확장된 정상상치의 3배 이상은 위약 치료군에서 0.09 % 발생한 반면 이 약 치료군에서는 0.21 % 발생하였다). 기타 임상시험 : 이 약으로 치료 받은 심근경색 병력이 있는 12,064명을 대상으로 한 임상시험(에세르문 추적검사 6.7년), 근육병증 (크레이티카/아제제(CK)가 정상 상한치의 10배 초과를 갖도록 설명되지 않은 근육 약화 또는 통증으로 정의) 발현율은 1일 80 mg 환자군에서 약 0.9 %에 비교하여 1일 20 mg 환자군에서 0.02 %였다. 황문근용해(크레이티카/아제제(CK)가 정상 상한치의 40배 초과를 갖는 근육병증으로 정의) 발현율은 1일 80 mg 환자군에서 약 0.4 %에 비교하여 1일 20 mg 환자군에서 0 %였다. 황문근 용해를 포함한 근육병증의 발현율은 치료 통해 동안 거의 높았으며 그 다음 년도 동안 현저하게 감소되었다. 다음의 이상반응은 동일 계열(HMG-CoA 환원효소 억제제)임상군에서 보고되었으며, 반드시 이 약에 의한 이상반응은 아니다.

- 근골격계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 소화기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례
- 과민반응 : 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된 바 있다 : 아나필락시스, 혈관부종, 혼란부조스양 증후군, 류마티스관절염 성근육통, 피부근염, 혈관염, 자반성, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성빈혈, 항핵항체형성, 적혈구침강속도 증가, 호산구증가증, 과민성, 과민성, 두드러기, 무력증, 경간간반응, 발열, 오한, 홍조, 편대, 호흡곤란, 독성피로피로(아열증후군), 피부접촉민감증, 류마티스관절염 증후군을 포함한 다양한
- 소화기계/간장애 : 황달증, 간염(만성 혈상간염 포함), 치명적인 그리고 치명적이지 않은 간부전(예우 드물게), 담즙출제성 황달, 간지방 변화 및 드물게 간경화, 전신성 간괴사, 간암, 식욕부진, 구토
- 피부 : 발진증, 가려움증, 다양한 피부병변(결절, 작적, 피부/점막진, 마라카/손톱의 변화)
- 생식기계 : 여성용임양증, 성형결함, 성기능장애(발기부전 포함)
- 눈 : 백내장 진행(성형제후학), 눈근막염
- 혈액 및 림프계 : 빈혈
- 임상검사이 이상 : 아미노전달효소, ALP, γ-GTP, 빌리루빈치 상승, 감상성/7년 이상, 혈청 크레이티카/아제제(CK)치 상승, 일시적 이고 경증인 간기능 검사 이상
- 이 약을 포함한 스타틴계 약물 치료를 받은 환자에게 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다.

- 10 ~ 17세 소아 환자 : 이형장형 과지혈 고콜레스테롤혈증인 10 ~ 17세의 소아환자(n=175, 여성)의 경우 초경 적어도 1년이 지난 환자를 대상으로 한 48주간의 임상시험에서, 이 약 투여군(1일 10 ~ 40 mg)의 안전성 및 내역성 프로파일은 위약군에서와 대체로 유사하였다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 관찰된 이상반응은 상기도 감염, 두통, 복통, 구역이었다(‘소아’에 대한 투여 참조).

- 일반적 주의
 - 근육병증/황문근용해 : 이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 마찬가지로 근육병증을 유발할 수 있다. 근육병증은 근육통 과 일통, 혹은 근육약화를 중증으로 하고 크레이티카/아제제(CK)의 상승(정상상치의 10배 이상)을 동반한다. 미오글로빈노출증에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 황문근공해가 드물게 보고된 바 있다. 근육병증의 위험성은 혈청 HMG-CoA 환원효소의 높은 억제 활성에 의해 증가된다. 근육병증을 유발하는 요소로는 65세 이상의 고령자, 여성, 조절되지 않는 갑상선기능 저하와 이 약의 손상 정도가 있다. 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 같이, 근육병증/황문근공해에 대한 위험성은 용량과 관련이 있다. 이 약을 투여한 41,413명 환자의 임상시험 결과(대비테라비즈 중 경증 초회조사 기간) 414명 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 %였다. 이 임상시험에서 환자는 주의깊게 모니터링 되었으며, 약물상호작용이 있는 몇몇 의약품은 제외되었다.
- 일반적 주의
 - 근육병증/황문근용해 : 이 약은 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 마찬가지로 근육병증을 유발할 수 있다. 근육병증은 근육통 과 일통, 혹은 근육약화를 중증으로 하고 크레이티카/아제제(CK)의 상승(정상상치의 10배 이상)을 동반한다. 미오글로빈노출증에 이차적으로 급성 신부전을 동반하거나 동반하지 않는 황문근공해가 드물게 보고된 바 있다. 근육병증의 위험성은 혈청 HMG-CoA 환원효소의 높은 억제 활성에 의해 증가된다. 근육병증을 유발하는 요소로는 65세 이상의 고령자, 여성, 조절되지 않는 갑상선기능 저하와 이 약의 손상 정도가 있다. 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제와 같이, 근육병증/황문근공해에 대한 위험성은 용량과 관련이 있다. 이 약을 투여한 41,413명 환자의 임상시험 결과(대비테라비즈 중 경증 초회조사 기간) 414명 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 %였다. 이 임상시험에서 환자는 주의깊게 모니터링 되었으며, 약물상호작용이 있는 몇몇 의약품은 제외되었다.

- 환자
 - 3) 강력한 CYP3A4 억제제 : 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사되지만 CYP3A4 억제제들은 없다. 따라서 CYP3A4에 의하여 대시되는 다른 약물의 혈청 농도에 영향을 미친다고 예상되지 않는다. 아래의 강력한 CYP3A4 억제제는 이 약의 배설을 감소시킬지도 큰 근육병증의 위험성을 증가시킨다. CYP3A4에 대한 강력한 억제 효과를 가지는 것으로 알려져 있는 약물에, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포스코나졸, 에르메트로아민, 플리트리도미아신, 텔리트로미아신, HIV 프로테아제 저해제, 보세토프레비, 텔리토프레비, 네피조도프, 텔리토프레비(이 약과 병용투여하지 않는다(‘다음 환자에게 투여하지 말 것’ 참조).
 - 피브라이트계 약물 : 시클로스포린 또는 다나졸을 병용투여하는 환자(‘심호작용’ 참조)
 - 다른 피브라