

	정신반응		소 화 기 계					정신신경계 호흡기계	
	복통	무력증	변 비	설 사	소화불량	팽만감	구 역	두 통	상기도감염
이 약 (1538명), %	3.2	1.6	2.3	1.9	1.1	1.9	1.3	3.5	2.1
위 약 (157명), %	3.2	2.5	1.3	2.5	-	1.3	1.9	5.1	1.9
글루테티라민 (179명), %	8.9	1.1	29.1	7.8	4.5	14.5	10.1	4.5	3.4

- 4S임상시험(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 5.5년(중양치) 동안 투여한 후 안전성 및 내약성을 비교한 결과 투여량과 관련성이 있거나 있을 가능성이 있는 이상반응 중 발현률이 0.5% 이상인 이상반응은 다음 표와 같다.

	전신소화기계					근골격계	피부		각각기계	
	복통	설사	식욕부진	복부팽만감	구역	근육통	습진	가려움	발진	백내장
이약 (N=2,221),%	0.9	0.5	0.6	0.9	0.4	1.2	0.8	0.5	0.6	0.5
위약 (N=2,223),%	0.9	0.3	0.5	0.7	0.6	1.3	0.8	0.4	0.6	0.8

- HPS 임상시험(Heart Protection Study)에서 보고된 이상반응
20,536명을 대상으로 한 HPS 임상시험에서, 이 약 40mg/일(n=10,269) 또는 위약(n=10,267)을 평균 5년 동안 투여하였을 때 두 군의 안전성 프로파일은 유사하였다. 이 대규모 임상시험에서는 중대한 이상반응 및 이상반응으로 인한 임상시험 중단만을 기록하였다. 이상반응으로 인한 임상시험 중단율은 두 군간에 유사하였다(이 약 투여군의 4.8%·위약 투여군의 5.1%). 이 약 투여군에서의 근경증/혈문근용해 발현율은 0.1% 미만이었다.

- 다음의 이상반응은 심장 분류군의 환자에서 보고되었으며, 반드시 이 약에 의한 이상반응은 아니다.
- 1) 근골격계: 경련, 근육통, 근경증, 혈문근용해, 관절통
 - 2) 신경계: 일부 두개강압이상(미각이상, 외간구 운동장애, 안면마비 등), 진전, 어지러움(dizziness, vertigo), 기력상실, 감각이상, 말초신경증, 말초신경마비, 정신적 불안정, 불안, 불면, 우울
 - 3) 과민증: 다음과 같은 과민성 증후가 드물게 보고된 바 있다.: 아나필락시스, 맥박수증, 무부수증 증후, 류마티스다발성관통, 피부근염, 맥관염, 자반, 혈소판감소증, 백혈구감소증, 용혈성빈혈, 양성형 핵황태, 적혈구장식증도 증가, 호산구증가증, 관절염, 관절통, 두드러기, 무력증, 광과민증, 발열, 열, 홍조, 권대, 호흡곤란, 피부파괴, 스티븐스-존슨 증후군을 포함한 다형성증
 - 4) 소화기계: 취창열 및 간염(만성 혈청간염, 담즙돌체성 황달, 간지방 병화 및 드물게 간경화, 전격성 간괴사, 간암 등을 포함), 식욕부진, 구토
 - 5) 피부: 탈모증, 가려움, 다양한 피부부변화(결절, 착색, 피부/점막건조, 머리카락/손톱의 변화)
 - 6) 생식기: 여성형유방증, 성욕감퇴, 발기부전
 - 7) 눈: 맥내장 진행(수정체후막), 안근마비

- 지질저하제와의 병용투여
콜레스테롤과 이 약을 병용투여한 대조임상시험에서, 병용투여로 인한 특별한 이상반응은 관찰되지 않았다. 발상한 이상반응은 이 약 또는 콜레스테롤제제에서 기존에 보고된 이상반응이었다. 1일 10mg을 초과하는 용량의 이 약과 겐피브로질, 다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외) 또는 지질저하 용량(1일 17g 이상)의 니아신과의 병용투여는 피해야 한다.(1, 경고, 1) 근경증/혈문근용해 항 참조).

- 만10~만17세 소아 환자
이형가축형 고콜레스테롤혈증인 만10~만17세의 소아 환자(n=175, 여성의 경우 초경 후 적어도 1년이 지난 환자)를 대상으로 한 48주간의 임상시험에서, 이 약 25mg/일(10~40mg)의 안전성 및 내약성 프로파일은 위약군에서의와 대체로 유사하였다. 두 군 모두에서 가장 빈번하게 관찰된 이상 반응은 상기도 감염, 두통, 복통, 구역이었다(7.소아에 대한 투여 항 참조).

4. 일반적 주의
- 1) 이 약으로 크레이티닌포스포크리니제 및 트랜스아미나제치가 상승될 수 있는데(1, 경고 및 3. 이상반 응 항 참조), 이 약을 투여중인 환자의 혈통의 감별진단시 이 점이 고려되어야 한다.
- 2) 환자를 위한 정보
환자에게 이 약과 병용투여할 수 없는 약물에 대해 알리고, 이 약 투여중 설명되지 않는 근육통, 입통, 근육약화의 증상이 나타나면 즉시 의약품에 알리고서 해야 한다.(1,경고, 1) 근경증/혈문근용해 항 참조. 환자는 다른 의사에게 새로운 약물을 처방받을 경우, 이 약을 복용하고 있음을 알려야 한다.
- 3) 중추신경계(CNS) 특성
임상적으로 정상인의 개에 이 약 180mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 시진경퇴행(retinogeniulate 섬유 의 Wallerian 퇴행)이 관찰되었다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 80mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 12배였다.

- 화학적으로 구조가 유사한 이 계열의 다른 약을 임상적으로 정상인 개에 60mg/kg/일을 초기 용량으 로 투여하였을 때, 용량의존적인 시신경의 퇴행(retinogeniulate 섬유 의 Wallerian 퇴행)이 관찰된 바 있다. 이 때의 평균 혈중농도는 사람에게 최대 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 30배 이상 이다. 개에 이 약 180mg/kg/일씩 14주간 투여한 결과 전정 오귀기관에 Wallerian 유사 퇴행 및 망막 갱신되는 세포의 염색질 용해가 관찰되었고 이 때의 혈중 농도는 60mg/kg/일 투여시의와 유사하였다.
- 이 약 360mg/kg/일의 용량으로 개에서 투여시 혈관투여의 출혈 및 부종, 혈관관벽의 단핵구 침윤, 혈관 주위에 피린의 침착 및 소혈관의 괴사를 특징으로 하는 CNS 혈관의 손상이 관찰되었다. 이 때의 평균 혈중 농도는 사람에게 80mg/일의 용량으로 투여시 도달되는 혈중 농도의 약 14배였다. 이 계열 의 다른 약에서도 이와 유사한 CNS 혈관손상이 관찰되었다.

- 알트 컷에서 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 투여시 또는 50mg/kg/ 일(5배)씩 2년간 투여시 백내장이 발생하였다.
- 4) 발달성, 기형발생, 생식특성
마우스에 이 약을 15, 250, 400mg/kg/일(80mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 각각 1, 4, 8배, 총 약리효과와 AUC로의) 용량으로 72주간 투여한 발달성시험결과 고용량 알트 및 중간용량 알트 및 고 용량군의 수컷 중 발생률이 가장 높은 90%에서 간암의 발생이 유의하게 증가하였으며 중간용량 및 고용량군의 암컷에서 간선종의 발생률이 증가하였다. 또한 중간용량 및 고용량군의 암수에서 폐암 의 발생률이 증가하였고 고용량암컷에서 Harderian선의 종양의 발생이 대조군에 비해 유의하게 증가 하였다. 25mg/kg/일의 용량에서는 발달성의 증가가 관찰되지 않았다.

- 발달 92주간의 발달성시험에서 마우스에 최대 25mg/kg/일 의 용량(80mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 1배 이상, AUC로서)으로 투여한 결과 발달성이 확인되지 않았다.
- 2년간의 발달성시험에서 랫트에 25mg/kg/일의 용량(80mg/kg/일 투여시 임상 혈장 농도의 11배 이 상, AUC로서)으로 투여시 암컷에서 갑상선염포상선종의 발생률이 증가하였다.
- 두번째 2년간의 발달성시험에서 랫트에 50, 100mg/kg/일 의 용량으로 투여시 간세포의 선종 및 악 성성종의 발생률이 증가하였고(암컷의 경우 두 용량군 모두, 수컷의 경우 100mg/kg/일 투여군) 갑 상선염포상선종이 두 용량군의 암수에서 모두 증가되었다. 악성 갑상선염포상선종은 100mg/kg/일 투여시 암컷에서만 증가되었다. 갑상선 신생물의 발생증가는 다른 HMG - CoA 환원효소억제제에 서도 동일하게 관찰되는 현상으로 이 때 AUC는 임상 혈장 농도의 수컷의 경우 7, 15배, 암컷의 경 우 22, 25배에 달한다.

- 미생물에 대한 유독특성(Ames)시험 결과 마우스의 간대사활성이 존재 유무와 상관없이 변이원성의 증가기 발현되지 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 체내소색시험 결과 유전물질의 손상이 관찰되지 않았다.

- 생식독성시험을 위해 수컷 랫드에 이 약을 34주간 25mg/kg/일의 용량(임상 최대용량, 80mg/kg/일 투여 시 도달되는 AUC의 4배)으로 투여시 수컷간 이 감소하였으나 동량은 11주간 투여한 다른 생식독 성시험에서는 이러한 효과가 관찰되지 않았다. 두 시험 모두 랫드의 고환에 조직학적인 변화는 관찰 되지 않았다. 180mg/kg/일의 용량(80mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 22배 이상, 체표면적mg/m² 로서)으로 투여시 수정관의 퇴행(생식세포의 괴사 및 소실)이 관찰되었다. 개에서는 10mg/kg/ 일(80mg/kg/일 투여시 임상 노출량의 2배, AUC로서) 투여시 용량관련 고환의 위축, 정자생성의 감 소, 거대세포 형성이 관찰되었다. 이러한 결과의 임상적 유의성은 확실하지 않다.

5. 상호작용
- 1) CYP3A4 상호작용
이 약은 CYP3A4에 의하여 대다수에서 CYP3A4 억제제들은 없다.: 따라서 CYP3A4에 의하여 대사되는 다른 약물의 혈장 농도에 영향을 미친다고 예상되지 않는다. 아래의 강력한 CYP3A4억제제는 이 약의 배설을 감소시킴으로써 근경증의 위험성을 증가시킨다(1, 경고, 1) 근경증/혈문근용해 항 참조).

- 이트리스로빈, 케토코나졸, 에리스로미신, 클라리스로미신, 델리스로미신, HIV 프로테아제 저해제, 네피조트. 다량의 자몽주스(하루 1L 이상)
- 2) 단독으로 투여시 근경증을 유발할 수 있는 지질저하제와의 상호작용
강력한 CYP3A4 억제제는 아니지만 단독으로 투여시 근경증을 유발할 수 있는 아래의 지질저하제에 의하여 근경증의 위험성이 증가한다(1, 경고, 1) 근경증/혈문근용해 항 참조).

- 겐피브로질
다른 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외): 이 약과 페노피브레이트를 병용투여하였을 때, 병용투여로 인한 근경증의 위험성이 각각의 약물에 의한 위험성의 합보다 크다는 증거는 없다. 니아신(니코틴산) (1일 1g 이상)
- 사이클로스포린 또는 다나졸: 고용량의 이 약과 사이클로스포린 또는 다나졸 병용투여에 의하여 근 경증/혈문근용해의 위험성이 증가한다.(1, 경고, 1) 근경증/혈문근용해 항 참조)
- 아미오다론 또는 베라파밀: 고용량의 이 약과 아미오다론 또는 베라파밀 병용투여에 의하여 근경증 /혈문근용해의 위험성이 증가한다(1, 경고, 1) 근경증/혈문근용해 항 참조).
- 딜티아젬: 이 약 80mg과 딜티아젬을 병용투여하는 환자는 근경증의 위험성이 약간 더 증가한다. (1, 경고, 1) 근경증/혈문근용해 항 참조)
- 푸시딘산: 이 약과 푸시딘산을 병용투여하는 환자에서 근경증의 위험이 증가할 수 있다(1, 경고, 1) 근경증/혈문근용해 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 않 다. 프로프라놀롤의 경성이성체(enantiomer)와 병용투여시 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.
- 디곡신: 이 약을 투여중인 건강한 남성 지원자에게 디곡신을 1회 병용투여시 디곡신의 혈중 농도가 디곡신-위약 병용투여군보다 약간(0.3mg/mL 미만) 증가하였다. 디곡신 투여 환자에게 이 약을 투 여할 경우 투여 초기에 적절한 관찰하여야 한다.

- 오르파린: 건강한 지원자 또는 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 2회의 임상시험에서 이 약을 20~40mg/일의 용량으로 투여시 오르파린의 항응고작용이 약간 증가되었다.: 건강한 지원자와 환 자에서 프로트롬빈 시간(International Normalized Ratio, INR)이 각각 1.7에서 1.8로, 2.6에서 3.4로 증가되었다. 다른 HMG-CoA 환원효소억제제와 같이리게 항응고제(와르파린)와의 병용투여시 출 혈과 프로트롬빈 시간 증가가 보고된 바 있으므로 항응고제 투여 환자에서는 이 약 투여전과 투여초 기에 측정한 프로트롬빈 시간 사이에 유의한 변화가 없음을 확인한다. 프로트롬빈 시간의 변동이 안 정화되면, 항응고제 투여 환자에게 일반적으로 권장되는 간격으로 측정할 수 있다.

- 이 약의 용량을 증가하거나 중지할 경우, 같은 과정을 반복한다. 항응고제를 투여하지 않은 환자 에서는 이 약으로 인한 출혈과 프로트롬빈 시간의 변화가 수반되지 않는다.

6. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 일부에 대한 투여: (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 3) 일부, 수유부 항 참조)

- 임부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다. 랫트 시험에서 25mg/kg/일, 또는 토끼시험에서 10mg/kg/일로서 이 약을 투여한 결과 기형발생을 나타내지 않았다. 이 용량은 체면적 m² 당 mg으로 환산할 때 인체 투여량의 3배(랫드) 또는 3배(토끼) 더 큰 용량이다. 그러나, 다른 유사구조의 HMG-CoA 환원효소억제제를 랫드, 마우스에 투여한 시험에서, 골격이상이 관찰된 바 있다. 임신 중에 이 약 또는 이 약과 구조가 유사한 다른 HMG-CoA 환원효소억제제에 노출된 임부 약 100명 을 대상으로 전향적 조사를 실시한 결과 선천성 기형, 자연유산 및 태아의 사망/사산의 발생률은 전 체임부에 대한 발생률에 비해 증가되지 않았으나 조사대상의 수는 약에 의한 선천성 기형의 발생률 이 자연발생률보다 3~4배 높은 경우를 배제할 수 있는 정도의 예수일 뿐이다. 조사대상의 89%가 임신전에 복음을 시작하여 임신 3개월 이내에, 임신이 확인된 직후 복음을 중단하였다. 이 약의 임 신부에 대한 안전성은 확립되어 있지 않고 역행한 유효성이 없으므로 임신이 확인되는 즉시 복음을 중단하여야 한다. 임신할 가능성이 있는 여성이 이 약을 복용할 경우 반드시 피임을 하여야 하며 그 위험성을 환자에게 알려주어야 한다.

- 2) 수유부에 대한 투여

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

7. 소아에 대한 투여

- 이형가축형 고콜레스테롤혈증인 만10~만17세 소아 환자(여성의 경우 초경 후 적어도 1년이 지난 환자)를 대상으로 한 임상시험에서 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가하였다. 이 약을 복용한 환자에서 나타난 이상반응 프로파일은 위약군의 경우와 대체로 유사하였다. 이 환자군 에 40mg을 초과하는 용량에 대한 연구는 실시되지 않았다. 이 임상시험에서 이 약이 소아 환자의 성장은 정상적속에 미치는 영향, 여성성의 경우 월경주기 간격에 미치는 영향은 관찰되지 않았다 (용법·용량 및 3. 이상반응, 만10~만17세 소아 환자 항 참조). 청소년기 여성에게는 이 약을 복 용하는 동안의 적절한 피임방법에 관한 상담을 실시하여야 한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 3) 일부, 수유부 항 및 6. 일부 및 수유부에 대한 투여 항 참조). 10세 미만인 환자, 초경 이전의 소 아 환자(여성)에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

- 이 약의 약동학시험결과, 70~78세 고령자 환자의 평균 혈장 HMG-CoA 환원효소 억제 활성은 18~30세 연령의 환자와 비교시 약 45% 더 높았다. 4S(Scandinavian Simvastatin Survival Study) 임상시 험에서 참여한 4,444명의 환자중 1,021명의 환자(23%)가 65세 이상이었다. 4S 임상시험에서, 고령자 환자에서의 지질저하 효능은 보다 젊은 환자와 비교하였을 때 이와 동등하였다. 이 임상시험에서 이 약은 관상동맥질환 병력이 있는 고령자 환자의 총 사망률과 관상동맥질환 사망률을 유의하게 감소시 켜다. 4S 임상시험의 고령자 환자와 젊은 환자의 안전성에 전반적인 차이가 없었다. HPS(Heart Protection Study) 임상시험에서는 52%의 환자가 고령자였다(4,891명의 환자가 65~69세 5,806명 의 환자가 70세 이상). 관상동맥질환 사망, 뇌지령적 심근경색, 관상동맥 및 비관상동맥 혈관질환, 뇌졸중의 상대적인 위험성 감소는 고령자 환자와 젊은 환자간에 유사하였다. HPS 임상시험의 준비기 간격 참여했던 32,145명의 환자에서 22건의 근경증/혈문근용해가 발생하였는데, 이 환자들의 연령은 각각 67세, 73세였다. 심바스타틴군에 배정된 10,269명의 환자에서 72건의 근경증/혈문근용해가 발생 하였는데, 이 중 4명의 환자는 시험에 참여할 당시 65세 이상이었으며 이 중 1명은 75세 이상이었다.

9. 임상검사에의 영향

- 1) 트랜스아미나제, ALP, GGT, 빌리루빈치 상승, 갑상선기능 이상
- 2) 혈청 트랜스아미나제치가 지속적으로 현저히 상승한 바 있다.(1, 경고, 2) 간기능 이상환자 항 참조). 또한 약 5%의 환자에서 정상치 이상으로 크레아티닌포스포크리니제치가 상승하였는데, 이는 CK 비정상장분획에 기인한 것으로 근육통 또는 기능부전을 대체로 보고되지 않았다(1, 경고, 1) 근 경증/혈문근용해 항 참조).
- 3) 과당투여시의 처치
마우스 급성독성시험에서 9g/m²를 단회 경구투여한 경우, 유의한 치사성이 관찰되지 않았다. 랫트나 개에 각각 30, 100g/m²으로 투여한 경우 치사성의 증가는 관찰되지 않았다. 설치류에서는 특 이하게 관찰되는 증상은 없었고 개에게 이 용량을 투여하였을 때 구토, 점액변의 징후가 관찰되었다. 이 약의 과당투여가 소수 보고되었으며 최고투여량은 3.6g이었다. 모든 환자들은 후유증 없이 회복 되었다.1) 과당투여시에는 일반적이지 치치법을 시행한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것.

- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의 할 것.

- [저장방법 및 사용기간] 기밀용기, 30℃이하 실온보관, 제조일자부터 36개월

- [포장단위], 30, 100정

- 보통코드 : A06601871

- * 의약품용 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어와 하려, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

- * 본 제품은 우수의약품제조 및 품질관리기준(KGMP)을 필한 제품입니다. 만일 유통과정 중에 변질

- 되는 파손되거나 사용기한이 경과된 제품은 구입하신 약품을 통하여 즉시 교환하여 드립니다.

- * 본 제품 첨부문서 작성(개정)년월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.arlico.co.kr)의 제품정보

- 또는 제품 문의처 전화(080-585-0004)를 통해 확인할 수 있습니다.

- 가정년월일 : 2007. 9. 11

- Arlico

- (주)한글알리코팜

- 충북 진천군 광혜원면 화곡리 160-17

- http://www.arlico.co.kr