

안전성 · 유효성 검토서

2007년 2월 9일

담당자	연구관	팀 장
엄정윤	김영옥	최보경

① 신청자	한국노바티스(주)	② 구분	자료제출의약품 (함량증감)
③ 제품명	디오반필름코팅정320밀리그램	④ 분류번호	214
⑤ 원료약품 (주성분)	이 약 1정 (638밀리그램) 중 발사르탄 320 밀리그램		
⑥ 신청 효능·효과	본태성고혈압		
⑦ 신청 용법·용량	이 약의 권장용량은 성별, 연령, 인종에 상관없이 1일 1회 80 mg 이며 식사 중 물과 함께 복용하거나 식간에 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 혈압강하효과는 2주 이내에 점진적으로 나타나며 4주 이후 최대효과를 나타낸다. 이 약은 다른 항고혈압약물과 병용투여될 수 있다. 혈압조절이 잘 되지 않는 환자는 용량을 160mg까지 증량하거나 이뇨제를 병용투여 할 수 있다. 만약, 추가적인 혈압 강하가 필요할 경우, 최대 320 mg까지 용량을 증량할 수 있다. 75세 이상의 노인 : 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 신손상자 : 신손상자 (creatinine clearance >10mL/min)에게 이 약을 투여시 용량조절은 필요치 않다. 혈액 내 체액 부족 환자 : 혈액 내 체액이 부족한 환자의 경우(예 : 고용량의 이뇨제 복용환자로 용량을 감량할 수 없는 경우), 1일 1회 40mg으로 투여를 시작한다. 간손상자 : 경증 및 중등도 간손상자인 경우 1일 1회 40mg으로 치료를 시작하며, 1일 80mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간손상자, 간경화환자, 담도 폐색 환자에게 이 약을 투여하지 않는다. 소아 : 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.		
⑧ 신청 저장방법 및	기밀용기, 열과 습기를 피해 30 °C 이하에서 저장		

유효기간	제조일로부터 36개월
⑨ 기원 및 개발의 경위	
⑩ 약리작용 기전	안지오텐신 AT1-수용체 차단제
⑪ 국내외사용현황	1. 국내 저함량제제 허가 있음. - 디오반필름코팅정 40 밀리그램, 80밀리그램, 160 밀리그램 (한국 노바티스(주), 허가일 : 2004.1.7, 2001.10.16, 2001.10.16) 2. 국외 - 2001년 7월 미국에서 허가를 득함. PDR 수재품 - 2006년 8월 25일 스웨덴에서 허가를 득함
⑫ 관련조항	안유규정제2조제1항제2호(자료제출의약품) 및 별표2의 라, 함량증감 동규정제7조제3항
⑬ 검토결과	시정적합 시정사항 : 용법·용량, 사용상주의사항
※ 참고사항	제출자료목록 : 별첨

<시정사항>

□ 용법·용량, 사용상의주의사항을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

가. 용법·용량

본태성 고혈압

이 약의 권장용량은 성별, 연령, 인종에 상관없이 1일 1회 80 mg이며 식사 중 물과 함께 복용하거나 식간에 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간 (예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

혈압강하효과는 2주 이내에 점진적으로 나타나며 4주 이후 최대효과를 나타낸다.

혈압조절이 잘 되지 않는 환자는 용량을 160 mg까지 증량하거나 이뇨제를 병용투여 할 수 있다.

만약, 추가적인 혈압 강하가 필요할 경우, 최대 320 mg까지 용량을 증량할 수 있다.

75세 이상의 노인 : 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.

신손상자 : 경증의 신손상자 (Creatinine clearance = 20-50 mL/min인 경우) 용량 조절이 필요하지 않으나, 중등도 신손상자 (Creatinine clearance = 10-20 mL/min)인 경우 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다. 중증의 신손상자 (Creatinine clearance = 10 mL/min 미만) 및 투석환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

혈액 내 체액 부족 환자 : 혈액 내 체액이 부족한 환자의 경우 (예 : 고용량의 이뇨제 복용환자로 용량을 감량할 수 없는 경우), 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.

간손상자 : 경증 및 중등도 간손상자인 경우 1일 1회 40 mg으로 치료를 시작하며, 1일 80 mg을 초과해서는 안 된다. 중증의 간손상자, 간경화환자, 담도 폐색 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.

소아 : 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.

다. 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민성인 환자
- 2) 임산부
- 3) 중증의 신기능 손상 환자(creatinine clearance 10mL/min 미만)(사용경험이 없음)
- 4) 중증의 간기능 손상, 간경변 또는 담도폐색 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 나트륨 또는 체액 부족 환자

고용량의 이뇨제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경우 이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다.

이 약 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이뇨제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.

2) 신동맥 협착증 환자

2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 이 약의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 creatinine, 혈중 요소질소(BUN)의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다.

그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌(creatinine)을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.

3) 신손상자

경증 및 중등도 신손상자(creatinine clearance 10mL/min 이상)인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신손상자(creatinine clearance 10mL/min 미만) 및 투석환자에 대한 사용경험이 없으므로 이 약을 투여하지 않는다.

4) 간손상자

경증 및 중등도의 간부전 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 80mg을 초과하지 않는 것이

바람직하다. 이 약 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에 투여시에는 특별히 주의해야 한다.

5) 심부전 또는 심근경색 후 환자

이 약을 투여받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자 또는 심근경색이 발생한 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다.

레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론(renin-angiotensin-aldosterone) 체계의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 안지오텐신-전환효소 저해제와 안지오텐신 수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련 있다. 유사한 결과들이 이 약에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.

ACE 저해제, 베타-차단제 그리고 ARB(안지오텐신 II 수용체 차단제)인 발사르탄의 3중 요법은 심부전 환자에게 권장되지 않는다.

몇몇 심부전 환자에서 혈중요소질소, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 이 약 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.

3. 이상반응

이 약으로 치료받은 고혈압 환자 2,316명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발생율을 비교하였다. 다음 이상반응 표는 12주 이상 동안 다양한 양의 발사르탄 (10mg-320mg)으로 치료받은 10개의 임상시험을 바탕으로 한 것으로 2,316명 중 1,281명 및 660명이 각각 80mg, 160mg을 투여 받았다. 이상반응 발생율은 이 약의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 무관했기 때문에 1% 또는 그 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다.

	발사르탄 N=2,316 (%)	위약 N=888 (%)
두통	9.8	13.5
어지러움	3.6	3.5

바이러스 감염	3.1	1.9
상부기도 감염	2.5	2.4
기침	2.3	1.5
설사	2.1	1.8
피로	2.1	1.2
비염	2.0	2.3
부비동염	1.9	1.6
배통	1.6	1.4
복통	1.6	1.0
구역	1.5	2.0
인두염	1.2	0.7
관절통	1.0	1.0

기타 : 1% 미만 이상반응은 부종, 무력증, 불면증, 발적, 성욕감퇴, 현훈 등이며 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 매우 드물게 나타났다. : 혈관부종, 발적, 가려움, 혈청병, 혈관염을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응. 매우 드물게 신기능 손상이 보고되었다.

이 외 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다.

발사르탄 심부전 연구(Val-HeFT)의 4개월을 포함한 단기간의 이중맹검 연구에서 다음의 약물관련 이상반응이 위약치료 환자보다 발사르탄 치료 환자에서 빈번하게 1% 이상의 발생률로 관찰되었다. :

어지러움증(현훈 제외), 저혈압, 체위성 어지러움증, 체위성 저혈압, 피로, 설사, 두통, 구역, 신기능 손상, 고칼륨혈증, 현기증. 모든 환자는 심부전을 위해 이뇨제, 디기탈리스, 베타차단제 또는 ACE 저해제를 포함한 다중요법으로 치료 받았다.

Val-HeFT의 장기 데이터에서 단기 연구동안 이미 알려진 것 이외의 다른 이상반응은 나타나지 않았다.

실험실적 검사

이 약을 투여받은 환자 0.8%, 0.4%에서 각각 적혈구용적, 헤모글로빈이 20%이상 감소했다. 대조적으로 위약투여군 0.1%에서도 적혈구용적, 헤모글로빈 감소가 나타났다.

ACE 저해제로 치료받은 환자의 1.6%에서 호중구감소증이 관찰된 반면 이 약으로 치료받은 환자에서는 1%만이 관찰되었다.

고혈압 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총 빌리루빈치의 상당한 증가가 관찰되었는데 ACE 저해제로 치료받은 환자에서는 각각 1.6%, 6.4%, 12.9% 증가가 관찰된 반면 이 약으로 치료받은 환자에서는 각각 0.8%, 4.4%, 6% 증가하는 것이 관찰되었다.

발사르탄을 투여받는 본태성 고혈압 환자는 특별한 실험실적 수치 모니터링이 필요하지 않다.

심부전 환자에서 50%이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(0.9%)보다 발사르탄 치료그룹(3.9%)에서 더 많이 관찰되었다. 또한 20%이상의 혈중 크레아티닌 농도 증가는 위약 그룹(5.1%)보다 발사르탄 치료그룹(10%)에서 더 많이 관찰되었다.

심부전 연구에서 혈중 뇨질산(BUN)의 50% 이상 증가는 위약 그룹(6.3%)보다 발사르탄 치료그룹(16.6%)에서 더 많이 관찰되었다.

고위험 환자군에 대해 발사르탄, 캅토프릴 및 발사르탄과 캅토프릴을 장기 투여 시 각각의 유효성 및 안전성을 비교한 다국적, 다기관, 이중맹검, 무작위, 대조약 비교 평행 그룹 연구인 VALIANT 결과 발사르탄의 안전성은 해당 인구군(예 : 심부전 환자)과 약물 자체 성질, 심혈관계 위험요소, 심근경색 후 상태에서 치료받은 환자들의 임상적 진행 상황 등에 부합하였다.

심각한 이상반응은 기존의 내재 질환과 연관된 심혈관계 반응이 많았으며, 이는 일차적 평가 지표였던 모든 원인에 의한 사망률 결과에도 반영된다. 시험 약물과의 연관성이 의심되는, 빈도가 0.1% 이상이며 발사르탄 투여군에서 캅토프릴 투여군보다 더 흔하게 나타나는 치명적이지 않은 이상반응은 저혈압과 신기능 손상에 관련된 반응들이었다.

이상반응으로 인해 투약을 완전히 중단한 환자의 비율은 발사르탄 투여군에서 5.8%. 캅토프

릴 투여군에서 7.7%였다.

4. 약물상호작용

임상적으로 유의할만한 약물상호작용은 없었다.

시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로르치아짚, 암로디핀, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다.

이 약은 유의성 있는 정도까지 대사되지 않기 때문에 임상적으로 **cytchrome P450** 효소계의 대사이도나 대사 저해에 의한 약물간 상호작용이 나타나지는 않을 것으로 예측된다. 이 약은 혈장단백에 대해 높은 결합력을 보였지만 생체 내 연구에 의하면 디클로페낙, 푸로세미드, 와파린과 같이 단백질결합이 높은 약물에 대해 어떤 상호작용도 나타내지 않았다.

칼륨보존형 이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로라이드)나 칼륨보충제 또는 칼륨함유 염류제 등을 병용 시 혈중 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 혈중 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 병용이 필요한 경우 주의가 요망된다.

5. 임신부 및 수유부에 대한 투여

1) 안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2-3 기 사이에 ACE 저해제(레닌-안지오텐신-알도스테론 계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아가 위험하거나 사망을 일으킨다는 보고가 있다. 또한 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE 저해제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물처럼 이 약도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 한다.

2) 발사르탄이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫드에 대한 시험에서 모유 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다.

6. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 조사되지 않았다.

7. 임상검사치에 대한 영향

때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압이 예측된다. 복용직후라면 구토를 유도하고 그 외에는 생리식염액을 정맥 내에 주입한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

9. 운전 또는 기계조작시 주의

다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의해야 한다.

10. 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 주의할 것

11. 기타

다수 종의 동물을 이용한 전임상 안전성 시험에서 생식독성을 제외하고는 전신 독성 혹은 특정 장기에 대한 독성은 관찰되지 않았다. 임신기간의 마지막 3개월 및 수유기에 600mg/kg/day를 투여한 랫드의 자손에서 생존율 감소와 신체발달의 약간 지연됨이 관찰되었다. 전임상 안전성 결과는 주로 약물의 약리학적 성질에 부합하였으며 임상적인 유의성은 없었다. 변이원성, 염색체이상유발성, 발암성은 나타나지 않았다. 끝.