Merck Serono | 분류번호 : 219 | 전문의약품

로바티탄정 Rovatitan Tab.

5/80mg
5/160mg
10/80mg
10/160mg
20/80mg
20/160mg

(로수바스타틴칼슘/발사르탄)

[원료약품의 분량]

로바티탄정5/80밀리그램 1정 중
주성분: 로수바스타틴칼슘(별규) 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg), 발사르탄(USP) 80.0mg
첨가제(다르색소) : 황색도료

로바티탄정5/160밀리그램 1정 중
주성분: 로수바스타틴칼슘(별규) 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg), 발사르탄(USP) 160.0mg
첨가제(다르색소) : 황색도료

로바티탄정10/80밀리그램 1정 중
주성분: 로수바스타틴칼슘(별규) 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg), 발사르탄(USP) 80.0mg

로바티탄정10/160밀리그램 1정 중
주성분: 로수바스타틴칼슘(별규) 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg), 발사르탄(USP) 160.0mg

로바티탄정20/80밀리그램 1정 중
주성분: 로수바스타틴칼슘(별규) 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg), 발사르탄(USP) 80.0mg

로바티탄정20/160밀리그램 1정 중
주성분: 로수바스타틴칼슘(별규) 20.8mg(로수바스타틴으로서 20mg), 발사르탄(USP) 160.0mg

[성상]

로바티탄정5/80밀리그램 : 밝은 주황색의 원형 필름코팅정제
로바티탄정5/160밀리그램 : 밝은 주황색의 타원형 필름코팅정제
로바티탄정10/80밀리그램 : 분홍색의 원형 필름코팅정제
로바티탄정10/160밀리그램 : 분홍색의 타원형 필름코팅정제
로바티탄정20/80밀리그램 : 갈색의 원형 필름코팅정제
로바티탄정20/160밀리그램 : 갈색의 타원형 필름코팅정제

[효능 · 효과]

이 약은 두 약물(발사르탄과 로수바스타틴)을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

◆ 발사르탄
1. 본태고혈압
2. 심부전
ACE억제제에 불내성(intoleran)인 심부전(NYHA class Ⅱ ~ Ⅳ)
3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소
증상, 증후 혹은 방사선학적으로 좌심실 부전 및/또는 좌심실 수축 기능 부전을 가진 임상적으로 안정된 환자에서의 심근경색 후 사망 위험성 감소

◆ 로수바스타틴
1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type Ⅱa), 복합형 고지혈증(type Ⅱb): 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이 요법의 보조제
2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예: LDL 분리반출법)의 보조제
3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연
4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type Ⅲ) 환자의 식이요법 보조제
5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소: 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤 치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의
– 뇌졸증에 대한 위험성 감소
– 심근경색에 대한 위험성 감소
– 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

[용법 · 용량]

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 발사르탄/로수바스타틴 각 성분의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.

◆ 발사르탄
1. 본태고혈압
식사 중 물과 함께 복용하거나 식간에 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예, 아침)에 복용할 것이 권장된다.
1) 성인 : 성별, 인종에 상관없이 발사르탄으로서 1일 1회 80 mg 경구투여가 권장된다. 혈압강하효과는 2주 이내에 점진적으로 나타나며 4주 이후 최대효과를 나타낸다. 혈압조절이 잘 되지 않는 환자는 용량을 1일 160 mg까지 증량하거나 이뇨제를 병용투여 할 수 있다. 만약, 추가적인 혈압 강하가 필요할 경우, 1일 최대 320 mg까지 용량을 증량할 수 있다.
2) 고령자(75세 이상) : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.
3) 신장애 환자 :
(1) 크레아티닌청소율 20 ~ 50 mL/min : 용량 조절이 필요하지 않다.
(2) 크레아티닌청소율 10 ~ 20 mL/min : 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.
(3) 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자 : 이 약을 투여하지 않는다.
4) 혈액 내 체액 부족 환자 : 혈액 내 체액이 부족한 환자의 경우(예, 고용량의 이뇨제 복용환자로 용량을 감량할 수 없는 경우), 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 투여를 시작한다.
5) 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자인 경우 이 약으로서 1일 1회 40 mg으로 치료를 시작하며, 1일 80 mg을 초과해서는 안된다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자에게 이 약을 투여하지 않는다.
6) 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.
2. 심부전
성인 : 개시용량은 이 약으로서 1일 2회, 1회 40 mg 경구투여가 권장되며, 1회 80 mg 또는 160 mg까지 증량할 수 있다. 이뇨제 병용 투여 시 이뇨제의 용량 감소를 고려해야 된다. 1일 최대 투여 용량은 320 mg으로 분할 투여한다. 이 약은 ACE억제제와 베타차단제와의 3중 병용투여는 권장되지 않는다.
3. 심근경색 후의 사망 위험성 감소
성인 : 심근경색 발현 후 12시간 이내에 투여를 시작할 수 있다. 개시용량은 이 약으로서 1회 20 mg씩 1일 2회로 시작하는 것이 권장되고, 이후 수주에 걸쳐 이 약을 1회 40 mg, 80 mg, 160 mg을 1일 2회 투여하는 방식으로 환자의 내약성을 고려하여 용량을 증량한다. 저혈압 증상 또는 신부전이 나타날 경우 감량을 고려한다. 심근경색 후 다른 투여법(예, 혈전용해제, 아세틸살리실산, 베타차단제 및 스타틴 계열 약물)으로 치료 중인 환자에게도 이 약을 투여할 수 있다. 그러나 ACE억제제와의 병용은 권장되지 않는다.
4. 신장애 환자 : 크레아티닌청소율 10 mL/min 이상인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 크레아티닌청소율 10 mL/min 미만 및 투석환자에 대한 사용경험이 없으므로 이 약을 투여하지 않는다.
5. 간장애 환자 : 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 1일 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 1일 80 mg 이상을 투여하는 경우, 용량 증량 시 치료의 유익성이 위험성을 상회하는지 고려해야 한다. 중증의 간장애, 간경화, 담즙정체환자인 경우 이 약을 투여하지 않는다.
6. 소아 : 18세 미만 소아 및 청소년에서 안전성, 유효성이 확립되어 있지 않다.

◆ 로수바스타틴
1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type Ⅱa), 복합형 고지혈증(type Ⅱb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type Ⅲ) 및등형접합 가족성 고콜레스테롤혈증
이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.
2. 노인 : 용량조절이 필요하지 않다.
3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여 시 각별히 주의해야 한다.
4. 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다.
5. 인종 : 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

발사르탄과 로수바스타틴을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

[사용상의주의사항]

1. 경고

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물의 투여 시, 태아 및 신생아에게 심각한 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다('임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부, 적절한 피임방법을 사용하지 않는 가임여성
· 출산이 가능한 연령의 여성에 이 약을 투여 시 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.
3) 중증의 간장애 환자, 간경화증 또는 담도폐쇄, 담즙정체 환자, 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
4) 근병증환자
5) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 치료 시 혈관 부종의 병력이 있는 환자
6) 중증의 신부전의 신손상 환자 (creatinine clearance (CL_{cr})<30mL/min)
7) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문으로 이 약을 투여하지 않는다.)
8) 사이코포리젠 병용투여 환자
9) 당뇨병이나 중증도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
10) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 이 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
– 중등도의 신손상 (크레아티닌 청소율 < 60ml/min)
– 갑상선기능저하증
– 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
– 다른 HMG-CoA 전환효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
– 알코올 중독
– 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
– 아시아계 환자
– 피브레이트 계열 약물 병용투여

3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것.
1) 고령자
2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
3) 경증 ~ 중등도 간장애 환자(경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄의 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.) 또한, 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여 시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
4) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
5) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
6) 고용량의 이뇨제 투여와 같은 나트륨 또는 체액 부족 환자(이 약 투여 초기에 일시적으로 혈압이 저하될 수 있다.)
7) 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증 환자(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다.)
8) 심부전 또는 심근경색 후 환자 : 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전)에게 ACE억제제 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)의 투여는 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
9) 혈액투석 중인 환자, 엄중한 감염 요법 중에 있는 환자(저용량부터 투여하기 시작하고 증량을 하는 경우에는 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 행해야 한다.)
10) 수술 전 24시간 이내의 환자
11) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 길항제(ARB), ACE 억제제 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
12) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 횡문증으로 설명되지 않는 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 이 약을 투여 받은 환자에서 보고되었다.
· 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료 전에 CK(Creatine kinase)값이 기저수준에서 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.
– 신손상환자
– 갑상선기능저하증
– 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
– 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력
– 알코올 남용
– 70세 이상의 노인
– 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
– 피브레이트 계열 약물 병용투여
· 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근허약, 경련을 주시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 이 약 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.
· 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK를 측정하지 않도록 한다. CK값이 기저상태에서 유의성 있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 한다. 시험 반복 시에도 기저상태의 CK값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.
13) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 간질발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
14) 임상시험에서 이 약과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 피브린산 유도체(겜피브로질, 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제)를 투여 받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용 시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여 시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.
15) 고용량 특히 로수바스타틴 40 mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴 40 mg 투여 환자의 추적 기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.
16) 로수바스타틴 약동학 시험에 의하면 코카시안인과 비교 시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 C_{max}의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정 시 이러한 사항을 고려하여야 한다.
17) 이 약은 황색5호(선셋엘로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.
(본 항은 로바티탄정 5/160밀리그램, 5/80밀리그램에 한함.)

4. 이상반응

고혈압과 고지혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 166명의 환자들을 대상으로 발사르탄과 로수바스타틴의 병용투여에 대한 임상시험을 수행한 결과, 병용투여로 인한 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 대부분의 이상반응은 경증혹은 중등도였다. 임상시험에서 3% 이상 보고된 이상반응은 다음과 같다.

	발사르탄/로수바스타틴 병용투여군 (n=43)	발사르탄 단일제군 (n=41)	로수바스타틴 단일제군 (n=37)	위약군 (n=45)
소화불량	2.3%	4.9%	0%	0%
구역	4.7%	0%	0%	0%
흉부 불쾌감	0%	4.9%	0%	0%
어지러움	2.3%	4.9%	0%	0%
두통	4.7%	0%	0%	6.7%

그 외에 결막충혈, 변비, 무력증, 흉통, 안면 부종, 말초 부종, 비인두염, 요로감염, 타박상, 혈청 간 아미노전달효소(AST, ALT) 수치 증가, 혈중 크레아티닌포스포키나아제 증가, 혈중 칼륨 증가, 감마 글루타밀 전이효소 증가, 근골격계 경직, 사지 통증, 지각감퇴, 불안, 상기도 감염 등의 증상이 1명 이상의 환자에서 발생하였다.
아래에 명시된 정보는 발사르탄 및 로수바스타틴 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 발사르탄에서 수집된 정보
1) 고혈압 환자
이 약으로 치료받은 고혈압 환자 2,316명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발생률을 비교하였다. 다음 이상반응 표는 12주 이상 동안 여러 용량의 발사르탄(10 ~ 320 mg)으로 치료받은 10개의 임상시험을 바탕으로 한 것으로 2,316명 중 1,281명 및 660명이 각각 80 mg, 160 mg을 투여받았다. 이상반응 발생률은 이 약의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 무관했기 때문에 1 % 이상의 발생률을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다.
기타 : 1 % 미만 이상반응은 부종, 무력증, 불면증, 발작, 성욕감퇴, 어지럼(vertigo) 등이며 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

	발사르탄 n=2316(%)	위약 n=888(%)
두통	9.8	13.5
어지럼(dizziness)	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(요통)	1.6	1.4
복통	1.6	1.0
구역	1.5	2.0
인두염	1.2	0.7
관절통	1.0	1.0

2) 심부전 환자
발사르탄 심부전 연구(Val-HeFT)의 4개월을 포함한 단기간의 이중맹검 연구에서 다음의 약물관련 이상반응이 위약치료 환자보다 발사르탄 치료 환자에서 빈번하게 1 % 이상의 발생율로 관찰되었다. : 어지럼, 저혈압, 기립어지럼, 기립저혈압, 피로, 설사, 두통, 구역, 신기능 손상, 고칼륨혈증, 모든 환자는 심부전을 위해 이뇨제, 디기탈리스, 베타차단제 또는 ACE억제제를 포함한 다중요법으로 치료 받았다.
Val-HeFT의 장기 데이터에서 단기 연구동안 이미 알려진 것 이외의 다른 이상반응은 나타나지 않았다.
3) 심근경색 후 환자
심근경색 후 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.
중대한 이상반응은 주로 심혈관계 반응이었으며, 일반적으로 내재 질환과 연관되어 있었다. 이는 일시적 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 중대한 이상반응은 고칼륨혈증, 기절, 심부전, 저혈압, 혈관신경부종, 신기능 손상에 관련된 반응들이었다.
이상반응으로 인해 투약을 완전히 중단한 환자의 비율은 발사르탄 투여군에서 5.8 %. 캅토프릴 투여군에서 7.7 %였다.
4) 외국의 임상시험 및 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났다.
(1) 심부전, 부정맥, 졸음, 심방세동, 구토, 변비, 구갈, 식욕부진, 권태감
(2) 매우 드물게 혈관부종, 발적, 가려움, 혈청병, 혈관염을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응, 신기능 손상, 실신, 비출혈, 간염, 부정맥
(3) 간질성 폐렴 · 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 쥐선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타나는 일이 있으므로, 이러한 경우에는 투여를 중지하고, 부신피질 호르몬제의 투여 등, 적절한 처치를 행하여야 한다.
(4) 저혈당 : 특히, 당뇨병 치료 중인 환자에게서 저혈당 증세가 나타나는 경우가 있기 때문에, 관찰을 충분히 하여 탈진감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 의식장애 등이 나타났을 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 행하여야 한다.
(5) 혈관부종(얼굴, 입술, 인두, 혀 부종 등이 증상), 간염, 신부전과 같은 이상반응이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(6) 고칼륨혈증 : 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
(7) 쇼크, 실신, 의식 소실 : 쇼크, 혈압강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 느낌, 구토, 의식 소실 등이 나타난 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석 중 엄격한 소금 감소 요법, 이뇨제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
(8) 횡문근융해증 : 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(9) 이 외 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다.
5) 실험실적 검사
(1) 이 약을 투여받은 환자 0.8 %, 0.4 %에서 각각 적혈구용적, 헤모글로빈이 20 %이상 감소했다. 대조적으로 위약투여군 0.1 %에서도 적혈구용적, 헤모글로빈 감소가 나타났다.
(2) ACE억제제로 치료받은 환자의 1.6 %에서 호중구감소증이 관찰된 반면 이 약으로 치료받은 환자에서는 1.9 %에서 관찰되었다.
(3) 고혈압 환자를 대상으로 한 대조 임상시험에서 혈청 크레아티닌, 칼륨, 총 빌리루빈치의 상당한 증가가 관찰되었는데 ACE억제제로 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 투여 받는 본태고혈압 환자는 특별한 실험실적 주의 모니터링이 필요하지 않다.
(4) 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 BUN의 50 % 이상 증가는 위약 그룹(6.3 %)보다 발사르탄 치료그룹(16.6 %)에서 더 많이 관찰되었다. 이 약 및/또는 이뇨제의 용량 감소 및 투약 중단을 고려해야 한다.
(5) 임상검사치에 대한 영향
때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.
6) 국내 시판후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1171명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 7.00 %(82/1171례)로 보고되었으며 이중 3.07 %(36/1171례)가 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사되었다. BUN증가가 0.85 %(10/1171례)로 가장 많았고, 그 다음은 두통, 어지럼, 기침이 각각 0.43 %(5/1171례), 부종 0.17 %(2/1171례), 경직, 무력 0.09 %(1/1171례)의 순으로 나타났다.
시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 빈혈, 이명이 각각 2례, 간장환진, 운동기능 감소증, 흔미, 흉통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.

○ 로수바스타틴에서 수집된 정보
1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 이 약 투여군중 4% 미만이었다.
이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:
흔하게 (≥1/100, <1/10);
때때로 (≥1/1,000, <1/100);
드물게 (≥1/10,000, <1/1,000);
매우 드물게 (<1/10,000).
알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

발현부위	증상별 발현빈도		
	흔하게	때때로	드물게
면역계			혈관부종을 포함한 과민 반응
내분비계	당뇨[1]		
신경계	두통, 어지러움		
위장관계	변비, 구역, 복부 통증		췌장염
피부 및 피하조직		가려움증, 발진 및 두드러기	
근골격계 및 결합조직	근육통		근육병증 (근육염 포함), 횡문근융해증
전신	무력증		

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)
다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.
2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 악간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 이 약을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.
3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 이 약 모든 용량의 치료환자(특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여 받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용의 존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.
4) 간에 미치는 영향 : 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 이 약을 투여 받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.
5) 시판 후 사용경험
위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.
– 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실
– 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
– 위장관계 : 설사(빈도 불명)
– 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
– 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명)
– 근골격계 : 매우 드물게 관절염
– 신장 : 매우 드물게 혈뇨
– 기타 : 부종 (빈도 불명)
일부 스타틴 계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
– 정신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)
– 호흡기계 : 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
– 비뇨생식기계 : 성적 기능이상
– 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전
스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력 감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 기억적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.

5. 일반적 주의

○ 발사르탄
1) 이 약의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식소실 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
(1) 혈액 투석중인 환자
(2) 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 중후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)
(3) 엄격한 염분 제한 중인 환자
2) 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 수액을 주사하여 적절한 처치를 한다.
3) 신동맥 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 이 약의 단기투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥협착증이 있는 환자에 투여한 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양측성 또는 편측성 신동맥 협착 환자에서는 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속하게 신기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 투여를 피한다.
4) 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 이 약의 1일 투여량은 발사르탄 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서