

발사로탄정

발사로탄

80mg

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

발사로탄

으로 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.

발사로탄을 투여받은 본태고혈압 환자는 특별한 심혈실적 수치 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(1.6%)보다 발사르탄 치료그룹(10 %)에서 더 많이 관찰되었다.

임상검사에서 대한 영향

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

6) 국내 시판용 조사항목

국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 117명령을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현종례들은 인과관계와 상관없이 7.00 %(82/117례)로 보고되었으며 이중 3.07 %(36/117례)가 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사되었다. BUN 증가가 0.85 %(10/117례)로 가장 많았으며, 그 다음은 두통, 어지럼, 기침이 각각 0.43 %(5/117례), 부종 0.17 %(2/117례), 경직, 무력 0.05 %(1/117례)의 순으로 나타났다.

시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 빈혈, 이명 이 각각 2례, 간장경직, 운동기능 감소증, 혼미, 흉통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등)을 동반할 일로킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

10) 수술 전 24시간 이내의 환자

(1) 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.

4. 이상반응

1) 고혈압 환자

이 약으로 치료받은 고혈압 환자 2,316명을 포함한 위약대조시험에서 전반적인 이상반응 발생율을 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 mg를 투여 받았다. 이상반응 발생율은 이 약의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 무관했기 때문에 1 % 이상의 발생율을 보이는 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다.
기타 : 1 % 미만 이상반응은 부종, 무력증, 불면증, 발적, 성욕감퇴, 어지럼(vertigo) 등이며 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

	발사르탄 n=2,316(%)	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(VaH-HeFT)의 4개월을 포함한 단기간의 이중맹검 연구에서 다음의 약물관련 이상반응이 위약치로 환자보다 발사르탄 치료 환자에서 빈번하게 1 % 이상의 발생율로 관찰되었다. :

어지럼, 저혈압, 기립어지럼, 기립저혈압, 피로, 설사, 두통, 구역, 신기능 손상, 고칼륨혈증, 모든 환자는 심부전을 위해 이노제, 디기탈리스, 베타차단제 또는 ACE 억제제를 포함한 다중요법으로 치료 받았다.

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

3) 심근경색 후 환자

심근경색 후 고위험 환자에게 대해 발사르탄, 캄토프릴 및 발사르탄과 캄토프릴을 같이 투여 시 각각의 효용성 및 안전성을 비교한 다국적, 다기관, 이중맹검, 무작위, 대조와 비교 그룹을 연구인 VALIANT 결과 발사르탄의 안전성은 해당 연구 군에, 심부전 환자와 약물 자체 성질, 시험관계 위험요소, 심근경색 후 상태에서 치료받은 환자들의 임상적 진행 상황 등에 부합하였다.

중대한 이상반응은 주로 심혈관계 반응이었으며, 일반적으로 내재 질환과 연관되 어 있었다. 이는 일차적 평가 지표였지 모든 원인에 의한 사망을 결과에도 반영된 다. 시험 약물과의 연관성이 의심되는, 빈도가 0.1 % 이상이며 발사르탄 투여군에 서 캄토프릴 투여군보다 더 흔하게 나타나는 치명적이지 않은 중대한 이상반응은 고칼륨혈증, 기절, 심부전, 저혈압, 혈관신장부종, 신기능 손상에 관련된 반응들이 었다.

이상반응으로 인해 투약을 완전히 중단한 환자의 비율은 발사르탄 투여군에서 5.8 %, 캄토프릴 투여군에서 7.7 %였다.

4) 외국 의 임상시험 및 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 나타났다.

(1) 심부전, 부종, 흉음, 심방세동, 구토, 변비, 구갈, 식욕부진, 권태감

(2) 매우 드물게 혈관부종, 발적, 가려움, 혈청병, 혈관염을 포함한 다른 과민성/알레르기 반응, 신기능 손상, 실신, 비혈혈, 간염, 무명맥

(3) 간질성 폐염: 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부 X선 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 환자에서 저혈당 증세가 나타나는 경우가 있기 때문에, 관찰을 충분히 하여 혈당감, 공복감, 식은땀, 소말림, 집중력 저하, 경련, 의식장애 등이 나타났을 경우에는 투약을 중지하고 적절한 처치를 행하여야 한다.

(5) 혈관부종(얼굴, 입술, 인두, 혀 부종 등이 증상), 간염, 심부전과 같은 이상반응 이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 증상이 나타난 경우에는 투여를 중 지하고 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 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 엄격한 염분 제한요법, 이노제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태 를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

(8) 혈관중용증 : 근육통, 무력감, 크레아티닌키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미 오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈관중용증환이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(9) 이 및 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 충분히 관 찰하여 이상이 인정되는 경우 즉시 적절한 처치를 실시한다.

(10) 수포성 피부염 (민도 불량)

5) 실험실 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 약

으로 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.

발사로탄을 투여받은 본태고혈압 환자는 특별한 심혈실적 수치 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(1.6%)보다 발사르탄 치료그룹(10 %)에서 더 많이 관찰되었다.

(5) 임상검사에서 대한 영향

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

6) 국내 시판용 조사항목

국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 117명령을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 이상반응의 발현종례들은 인과관계와 상관없이 7.00 %(82/117례)로 보고되었으며 이중 3.07 %(36/117례)가 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사되었다. BUN 증가가 0.85 %(10/117례)로 가장 많았으며, 그 다음은 두통, 어지럼, 기침이 각각 0.43 %(5/117례), 부종 0.17 %(2/117례), 경직, 무력 0.05 %(1/117례)의 순으로 나타났다.

시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 소화불량, 빈혈, 이명 이 각각 2례, 간장경직, 운동기능 감소증, 혼미, 흉통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등)을 동반할 일로킬 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 특히 다음 환자에서는 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

(1) 혈액 투석중인 환자

(2) 이노제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 중증성 저혈압이 발생할 수 있으므로 주의한다.)

(3) 엄격한 염분 제한 중인 환자

2) 고용량의 이노제를 복용하여 심한 나트륨 고갈이나 체액 고갈이 있는 환자의 경 우 이 약 투여 초기에 드물게 저혈압 현상이 나타날 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 나트륨 및 체액의 고갈은 이노제 용량을 감소하는 등의 방법으로 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 따뜻한 자재로 덮고 필요하다면 생리식염 주사액을 적정주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.

3) 신장애 환자: 2차 편측성 신동맥형착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 이 약의 단기투여 시 신장의 혈액 통량학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유익성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양속성 또는 만성성 신장애 환자중이 있는 환자에 투여하면 경우 혈중 요소 및 혈청 크레아티닌을 증가시킬 수 있으므로 안전성 면에서 모니터링이 권장된다. 양속성 또는 편측성 신장애 환자 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 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약 대부분 미변화체로서 담즙으로 배설되며 담도폐쇄 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에서는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 이 약 투여시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.

5) 이 약을 투여받는 심부전 또는 심근경색 발생 후의 환자는 주로 혈압이 감소하지 만 지속적인 저혈압 증세 때문에 치료를 중단할 필요는 없다. 심부전 환자는 심근경색이 발생하면 후 환자의 치료 개시 시 주의해야 한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 건강한 환자에서 신기능 변화가 예상 된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제의 안지오텐신II수용체 길항제로 치료하는 것은 소변감소 증 및/또는 진행성 고칼슘혈증 및 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련 있 다. 유사한 결과들이 이 약에서도 보고된 적 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.

심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전증에 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다.

일명 심장병 환자에게 BUN, 크레아티닌 및 칼륨 수치의 증가가 관찰되었다. 이러한 현상은 주로 경미하고 일시적이며, 기존에 신손상을 지니고 있던 환자들에서 나타날 가능성이 높다. 이 약 및/또는 이노제의 용량 감소 및 투여 중단을 고려해 야 한다.

6) 고칼륨혈증 환자에게는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하고 판단되는 경우에는 조절하고 투여를 한다. 또한 신장기능 장애, 당뇨병 등에 의 해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.

7) 최근 신장기능을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.

8) 다른 혈압강하제와 마찬가지로 감작작용에 의해 어지럼, 취항저림 등이 나타날 수 있으므로 운전이나 기계를 조작할 때는 특별히 주의해야 한다.

6. 상호작용

1) 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었다.

시메티딘, 와르파린, 푸로세미드, 디곡신, 아미레울, 인도메타신, 히드로콜로르티아 지드, 알로페딘, 글리벤클라미드와의 상호작용에 대한 임상시험이 있었다. 시메티딘과 병용 시, 발사르탄의 전신 노출이 증가할 수 있으며, 글리벤클라미드와 병용 시 발사르탄의 전신 노출이 감소할 수 있다.

이 약은 유익성 있는 정도까지 대시되지 않기 때문에 임상적으로 CYP-450 효소 계의 내사유율이나 대사저하에 의한 약물간 상호작용이 나타나는 일은 없을 것으로 예 측된다. 이 약은 혈장단백에 대해 높은 결합력을 보였지만 약제 내 연구에 의하건 디클로페낙, 푸로세미드, 와르파린과 같이 단백질결합이 있는 약물에 대해 어떤 상호 작용도 나타나지 않았다.

2) 칼륨보존이노제소르비도락톤, 트라니락텐, 이미로라이드나 칼륨보충제 또는 칼륨보충용 염류제 혹은 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물(예, 해파린) 병용시 혈중 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 혈중 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 신중해야 한다.

3) 안지오텐신II수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(NSAD)(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(> 3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신II수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 심부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 신장장애에 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유혈장애를 감소환자(이노제 치료 중인 환자)를 포함한 주의한다. 병용치 료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모 니터링 해야한다.

4) 리튬제와 ACE 억제제 또는 이 약을 포함한 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용 투여는 리튬 리튬 농도 및 독성의 기작적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여할 때 동등한 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 타이저드제 이노제가 추 가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다

5) 전달체(transporters) : 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르 탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 흡수 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리암핀, 시미글루소프린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나 비라딘)의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.

6) 안지오텐신 수용체 길항제, ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 심부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하 는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증-중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 안지오텐신II수용체 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없 다. 임신 2 ~ 37 시기에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두

개골 발육부전, 요강소 그리고/혹은 무뇌증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁 내 성장 저해 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고 되었고, 양수과소증은 태아 사산구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하 면, 임신 17)에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었 다. 또한 이 약에 의한 것이지 명확한진 않지만 마취, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자 연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상 이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안 지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 이 약도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약 을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 적용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 27) 이후로 임부가 안지오텐신II수용체 길항제에 노출될 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀 히 조사해야 한다.

2) 이 약이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 젖떼에 대한 실험에 서 유류 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우 에는 수유를 중단해야 한다.

3) 이 약이 사람의 생식능에 대한 영향에 대한 정보는 없다.老鼠에 대한 시험에서 발사르탄의 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 및 청소년에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.