

- ② 두통, 근골격 외상, 홍조를 제외한 다른 이상약물반응은 위약군이나 이 약 투여군에서 비슷하게 나타났다. 그러나 두통은 위약군에서 유의하게 더 자주 나타났다. 근골격 외상은 이 약 투여군에서 유의하게 더 높게 나타났으나 근골격 외상과 관련된 모든 보고서에 따르면 이베사탄과는 관계가 없는 것으로 사려된다. 홍조는 이베사탄투여군에서 0.6%가 나타났고 위약군에서는 나타나지 않았다. 홍조는 투여량과 무관하며 다른 이상약물반응을 수반하지는 않았다. 그리고 이베사탄과의 관련성은 밝혀지지 않았다.
- ③ 잠재적으로 중요한 사례들로 1% 미만에서 발생한 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 인과관계 여부를 확인할 수는 없다.

- 전신 : 발열, 오한, 안면부종, 팔부종
- 심혈관계 : 홍조, 고혈압, 심장잡음, 심근색색, 협심증, 부정맥/전도이상, 심-호흡정지, 심부전, 고혈압성 위기
- 피부 : 소양증, 피부염, 반상출혈, 홍반, 두드러기
- 내분비/대사/전해질 불균형 : 성기능장애, 성기능변화, 통풍
- 위장관계 : 변비, 구강병소, 위장염, 복부팽만
- 근골격계 : 사지부종, 근육경축, 관절염, 근육통, 흉통, 관절경직, 윤택남염, 근육약화
- 신경계 : 수면장애, 마비, 기면, 감정장애, 우울증, 감각이상, 진전, 일시적 허혈, 뇌혈관 사고
- 신장/비뇨생식기계 : 비정상 배뇨, 전립선 이상
- 호흡기계 : 비출혈, 기관지염, 울혈, 폐울혈, 호흡곤란, 천명
- 특수감각 : 시각장애, 청각이상, 이명, 이통, 결막염, 기타 눈의 장애, 눈꺼풀 이상, 귀의 이상

<고혈압을 가진 제2형 당뇨병성 신질환>

정상적인 신장기능을 가지며 고혈압 및 미세알부민뇨증이 있는 제2형 당뇨병 환자 590명을 대상으로 한 위약-대조 시험(IRMA 2)에서, 현기증, 기립성 현기증, 기립성 저혈압의 이상약물반응이 가장 빈번하게 나타났다. 현기증은 이베사탄 300밀리그램 투여군에서 2.5% 보고된 반면, 기립성 현기증과 기립성 저혈압은 0.5%로 나타났다. 이러한 이상약물반응에 의해 약물의 투약이 중단되지 않았다. 또한, proteinuria = 900mg/1일, 혈청 크레아티닌수치 1.0~3.0mg/dl이며 고혈압인 제2형 당뇨병 환자 1715명을 대상으로 한 위약-대조 시험(IDNT)에서는, 기립성 증상을 제외하고는 합병증이 없는 고혈압 환자들에게서 보고된 이상약물반응과 유사하게 나타났다. 본 연구에서, 기립성 증상은 이베사탄군에서 위약군에서 보다 더 빈번하게 보고되었으며, 현기증은 이베사탄 군에서 10.2%, 위약군에서 6.0% 보고되었고, 기립성 현기증은 이베사탄 군에서 5.4%, 위약군에서 2.7%로 보고되었으며, 기립성 저혈압은 이베사탄군에서 5.4%, 위약군에서 3.2%로 각각 보고되었다. 기립성 증상에 의한 약물투여중단율은 다음과 같다 : 현기증에 의한 약물투여중단율은 이베사탄 군에서 0.3%, 위약군에서 0.5% 이었으며, 기립성 현기증에 의해서는 이베사탄 군에서 0.2%, 위약군에서 0.0%로 나타났다. 기립성 저혈압에 의해서는 약물의 투약이 중단되지 않았다.

2) 실험실적 검사 결과에 대한 영향

<고혈압>

대조 임상시험에서, 임상적으로 유의한 어떠한 실험실적 검사 결과의 변화도 관찰되지 않았다. 비록 위약대조군(0.7%)에 비해서 이베사탄 투여군(1.7%)에서 혈장크레아티닌치나아제의 유의한 증가가 보다 자주 나타났으나, 심각하지 않았으며 약물을 중지할 만큼도 아니었으며 임상적으로 근골격계 이상과 관련되어 있지도 않았다. 신기능이 정상인 본태성고혈압 환자의 경우 이베사탄을 투여받아도 실험실적 검사결과에 대한 특별한 모니터링은 필요하지 않다.

<고혈압을 가진 제2형 당뇨병성 신질환>

당뇨병성 신질환이 있는 환자를 대상으로 실시한 임상 시험에서, 고칼륨혈증을 제외하고는 고혈압환자의 실험실적 검사 결과와 유사하게 나타났다. 정상적인 신장기능을 가지며 고혈압 및 미세알부민뇨증이 있는 제2형 당뇨병 환자 590명을 대상으로 한 위약-대조 시험(IRMA 2)에서, 이베사탄 300밀리그램 투여군의 29.4%에서 5.5mEq/L 이상의 고칼륨혈증이 보고되었으며 위약군에서는 22%로 나타났다. 고칼륨혈증으로 인한 약물 투여중단은 이베사탄 투여군에서 0.5%로 보고되었다.

또한, 고혈압 및 proteinuria = 900mg/1일, 혈청 크레아티닌수치 1.0~3.0mg/dl인 제2형 당뇨병 환자 1715명을 대상으로 한 위약-대조 시험(INDT)에서는 이베사탄 투여군의 46.3%에서 5.5mEq/L 이상의 고칼륨혈증이 보고되었으며 위약군에서는 26.3%로 나타났다. 고칼륨혈증으로 인한 약물투여중단은 이베사탄 투여군에서 2.1%, 위약군에서는 0.4%로 각각 보고되었다.

- 3) 시판후 경험: 다른 안지오텐신-II 수용체 길항제와 같이 드물게 과민 반응(발진, 두드러기, 혈관부종)이 보고되었다. 기침은 이 약에서 매우 드물게 보고되었다. 다음의 이상반응도 시판후 조사시 매우 드물게 보고되었다. : 쇄약, 설사, 현기증, 소화불량, 오심, 두통, 이명, 고칼륨혈증, 근육통, 관절통, 빈맥, 간염, 간기능 이상, 위험인자를 가진 환자에서만 보고된 신부전증을 포함한 신기능 손상

- 4) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,480명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 3.62%(162례/4,480례)로 보고되었다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았거나, 시판전 임상시험에서 인과관계가 확인되지 않았던 이상반응으로 심계항진(5례), 변비(5례), 호흡곤란(4례), 감각감퇴증(3례), 고중성지방혈증, 불면, 미각도착이 각각 2례씩, 구갈, 복부팽만, 구강출혈, 객담증가, HDL감소, 타액증가, 경면, 소양감, 과립구감소증, 백혈구감소증, 발기부전이 각각 1례씩 보고되었다.

4. 일반적 주의사항

- 1) 간기능 이상 환자
일반적으로 간기능이상 환자(경증 또는 중등도)에게 투여량을 조절할 필요는 없다. 단, 심각한 간기능이상 환자에 대한 임상 경험은 없다.
- 2) 운전 및 기계 조작에 대한 영향
이 약의 운전 및 기계 조작에 대한 영향은 연구되지 않았으나 약리학을 근거로 살펴보면, 이베사탄은 이러한 능력에 영향을 주지 않는 것으로 사려된다. 운전시 또는 기계 작동시 고혈압 치료 동안에 현기증이나 피로감이 나타날 수 있으므로 주의가 필요하다.

5. 약물상호작용

- 1) 이노제 및 다른 항고혈압제: 다른 항고혈압제는 이 약의 강압작용을 증가시킬 수 있으나 이 약은 다음과 같은 항고혈압제와 안전하게 병용투여할 수 있다; β -차단제, 장시간 작용하는 칼슘채널차단제, thiazide계 이노제. 이 약 투여전에 고용량의 이노제를 사용한 경우 이 약 투여시작시 혈류량의 손실로 인한 과도한 강압의 위험성이 있을 수 있다.
- 2) 칼륨 보충제 및 칼륨 보존 이노제: 레닌안지오텐신계에 작용하는 다른 약물들의 투여를 살펴보면, 칼륨보존 이노제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유하고 있는 제제 또는 혈청칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(헤파린)와 이 약을 병용투여 할 경우 혈청칼륨치는 상승할 수 있다.
- 3) 리튬: ACE저해제와 리튬을 병용 투여할 경우 혈청 리튬이 가역적으로 상승, 독성이 나타났다는 보고가 있다. 이 약에서도 이러한 현상이 매우 드물게 보고되었으므로 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다. 만일, 병용투여를 할 필요가 있다면 혈청리튬치를 신중히 모니터링하도록 한다.
- 4) 기타: 건강한 지원자들에게 이베사탄 150밀리그램과 디곡신을 병용투여한 경우 디곡신의 약물 동력학에는 변화가 없었다. 히드로클로로치아짓과 병용투여시 이베사탄의 약물동력학은 변하지 않는다. 이베사탄은 주로 CYP2C9에 의해서 대사되며 글루쿠로나이드포합체로의 대사는 적게 된다. 즉, Glucuronyl transferase의 역제는 임상적으로 중요한 상호작용을 유발하지는 않는 것 같다. 생체와 실험에서 이베사탄과 와파린, 톨부타마이드(CYP2C9 물질), 니페디핀(CYP2C9억제제)의 상호작용이 관찰되었다. 그러나 건강한 지원자에게 와파린과 이 약을 병용투여할 경우 약물역학이나 약효에는 주의할 만한 상호작용이 관찰되지 않았다. 이베사탄의 약물동력학은 니페디핀에 의해서 영향을 받지 않는다. 이베사탄약물동력학에 대한 CYP2C9유도체(리파피신 등)의 효과는 연구되지 않았다. 생체의 실험을 근거로 살펴보면 Cytochrome P450동위효소(CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4)에 의해 대사되는 약물과는 상호작용이 없을 것으로 예상된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 : 임부에 대해서 이 약은 투여금기이다. 이 약으로 치료받는 중에 임신한 경우에는 될 수 있는대로 빨리 투여를 중지하도록 한다. 이 약을 임부에 투여한 경험은 없으나, 임신 2기 또는 3기의 여성에게 ACE저해제를 투여시 자궁막을 통과하여 태아에게 해를 주고 태아사망의 원인이 되었다는 보고가 있다. 그러므로 레닌안지오텐신계에 영향을 주는 이 약은 임부에 투여되어서는 안된다.
- 2) 수유부 : 이 약은 수유중 투여금기이다. 이베사탄을 젖에 투여시 모유로 분비되는 것이 관찰되었고, 사람의 모유의 분비에 대해서는 밝혀지지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 과량투여시의 처치

8주동안 900mg/day까지 성인에게 투여한 경우 특별한 독성이 나타나지 않았다. 과량 투여에 의해 가장 흔히 나타나는 이상약물반응은 저혈압, 빈맥이며 서맥도 나타날 수 있다. 이 약 과량투여에 대한 특별한 정보는 없으나 환자를 면밀히 관찰하고 증상이 있을 시 이를 치료한다. 또한 토하도록 하거나 위세척 또는 활성탄을 사용할 수도 있다. 이 약은 혈액투석에 의해서 체내에서 제거되지는 않는다.

9. 기 타

동물을 이용한 생식독성시험에서 랫트의 수태능 및 일반 생식독성 시험결과, 650mg/kg/day 투여군에서 임신말기 부검시 태반무게 감소 및 태자의 체중감소가 나타났고, 태자에서 신우의 공동화(renal pelvic cavitation), 요관수류, 신장유두의 결손, 피하부종이 관찰되었다. 토끼의 최기형성 시험에서는 30mg/kg/day 투여군에서 모체독성에 의한 모체사망과 유산이 관찰되었다.

포장단위 : 30, 100정

저장방법 : 기밀용기, 30℃ 이하 건조보관

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기간 또는 사용기간이 경과되었거나, 변질변패 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입한 병원/약국을 통하여 교환하여 드립니다.

이 첨부문서의 개정년월일(2007년 2월 28일)이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(<http://www.sanofi-aventis.co.kr>)의 제품소개에서 제품명을 클릭하시거나 전화번호 02-527-5500으로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

개정년월일 : 2007. 2. 28

제 조 자 : Sanofi Winthrop Industrie
(주소 : 1 rue de la Vierge, Ambares et Lagrave, 33565, Carbon Blane Cedex, France)

제조의뢰자 : Sanofi-Pharma Bristol-Myers Squibb SNC
(주소 : 174, avenue de France, F-75013 Paris, France)

소분제조자 : (주)한독약품
충북 음성군 대소면 대풍리 37

판 매 원 : (주)사노피-아벤티스 코리아
서울시 강남구 역삼동 735 전화번호 : 02)527-5500

512400