

사용상의주의사항

1. 경고

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십례가 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 과민반응 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 중증의 간장애 환자, 간경화증 또는 담도폐쇄, 담즙정체 환자
- 4) 활동성 간질환 환자 또는 원인이 밝혀지지 않은 아미노전이효소수치의 지속적 상승이 있는 환자
- 5) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 6) 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율 10 mL/min 미만)(사용경험이 없다.)
- 7) 원발고알도스테론증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
- 8) 당뇨병이나 중증도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
- 9) 사이클로스포린을 투여중인 환자
- 10) 근육병증 환자
- 11) 소아(사용경험이 없다.)
- 12) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중하게 투여할 것

1) 고령자

2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자

3) 경증 ~ 중등도 간장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자(피타바스타틴칼슘은 주로 간에서 대사되어 작용하므로 간장애를 악화시킬 수 있다. 경증 및 중등도의 간장애 환자에 대한 발사르탄 1일 투여량은 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다.)

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 드물게 저혈압 현상이 나타날 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 활성화에 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) 신장애 또는 그 병력이 있는 환자(다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 신장애 환자에서 횡문근융해증의 발현이 높게 나타날 수 있으며, 횡문근융해증으로 인하여 급격한 신기능악화가 나타날 수 있다.)

10) 갑상선기능저하증 환자, 유전적 근육질환 또는 그 가족력이 있는 환자, 약물에 의한 근장해 병력이 있는 환자

11) 혈액투석 중인 환자, 엄중한 감염 요법 중에 있는 환자(저용량부터 투여하기 시작하고 증량을 하는 경우에는 환자 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 행해야 한다.)

12) 수술 전 24시간 이내의 환자

13) 알코올 과다섭취 환자

14) 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등) 및 니코틴산등을 투여중인 환자 (횡문근융해증이 나타나기 쉽다.)

15) 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.

16) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 확인된 환자의 경우 피브레이트계 약물(예, 겐피브로질, 베자피브레이트 등), 니코틴산등과 병용투여시 횡문근융해증 및 이에 수반되는 급격한 신기능 악화가 나타날 수 있으므로 주의하고 특히 피브레이트계 약물과의 병용투여는 피하는 것이 바람직하다.

17) 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발한 사례가 보고되었다.)

4. 이상반응

○ 피타바스타틴칼슘/발사르탄 복합제

1) 고혈압과 이상지질혈증의 두 질환을 모두 가지고 있는 172명의 환자들을 대상으로 피타바스타틴칼슘과 발사르탄의 병용투여에 대한 임상시험을 수행한 결과, 병용투여로 인한 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았다. 대부분의 이상반응은 경증 혹은 중등도였다. 임상시험에서 약물과 관련 있는 이상반응은 다음과 같다.

	피타바스타틴칼슘/ 발사르탄 병용투여군 (n=68)	피타바스타틴칼슘 단일제군 (n=29)	발사르탄 단일제군 (n=37)	위약군 (n=38)
두통	2.94%	3.45%	2.70%	2.63%
소화불량	0%	3.45%	5.41%	0%
구역	1.47%	0%	2.70%	0%
혈청AST 상승	0%	0%	2.70%	0%
가슴불편감	1.47%	0%	0%	0%
땀증가	1.47%	0%	0%	0%

2) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 652명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.60%(30명/652명, 32건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다. 또한 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

발현빈도	기관계명	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.15%(1명/652명, 1건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	중추 및 말초신경계 장애	어지러움

아래에 명시된 정보는 피타바스타틴칼슘 및 발사르탄 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 피타바스타틴칼슘에서 수집된 정보

1) 임상시험에서, 886례 중 197례(22.2%)에서 이상반응이 나타났다. 자타각증상 이상반응은 50례(5.6%)이며 주된 증상은 복통, 발진, 권태감, 마비, 가려움증 등이었다. 임상검사치와 관련된 이상반응은 167례(18.8%)이며 주요한 것은 γ -GT상승, 혈장 크레아티노스포키나제(CPK) 수치상승, 혈청 ALT(GPT) 상승, 혈청AST(GOT) 상승 등이었다(일본승인시). 일본의 사용성적조사에 의해 안전성 보고 대상 20,002례 중 1,210례(6.0%)에서 이상반응이 인정되었다. 국내 임상시험 수행결과 총단백(Total protein)상승 1례가 추가로 보고되었다.

① 횡문근융해증(빈도불명) : 근육통, 무력감, CPK 수치상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해증이 나타나고, 이에 수반되는 급성 신부전증 등의 중증의 신장장애가 나타날 수 있는 바 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다. 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물 사용에 따라 나타나는 횡문근융해증으로 인한 사망 사례가 드물게 보고되었다.

② 근육병증(Myopathy, 빈도불명) : 근육병증이 나타날 수 있으므로 광범위한 근육통, 근육압통 및 현저한 CPK 수치상승이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

③ 간기능장애, 황달(0.1% 미만): AST(GOT), ALT(GPT)의 현저한 상승등을 수반하는 간기능장애, 황달이 일어날 수 있으므로 정기적인 간기능 검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.

④ 혈소판 감소(빈도불명): 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 혈액검사 등의 관찰을 충분히 행하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 한다.

⑤ 과민증 : 드물게 두드러기가 나타나고, 때때로 발진, 가려움증 등의 증상이 일어날 수 있고 홍반, 혈관부종이 일어날 수 있으므로 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

⑥ 간장 : 드물게 빌리루빈 상승, 콜린에스테라제 상승이 일어나고, 때때로 AST(GOT)상승, ALT(GPT)상승, γ -GT상승, ALP상승, LDH상승이 나타날 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

⑦ 정신신경계 : 드물게 경직감, 졸음, 불면이 나타나며, 때때로 두통·두중감, 경직감, 마비, 어지러움이 나타날 수 있다

⑧ 소화기계 : 드물게 구갈, 소화불량, 복통, 복부팽만감, 변비, 구내염, 구토, 식욕부진, 설염이 나타나고, 때때로 구역, 위불쾌감, 설사가 나타날 수 있다.

⑨ 혈액계 : 드물게 혈소판감소, 과립구감소, 백혈구감소, 호산구증가, 백혈구 증가, 글로불린 상승, 콕스시 험(Coombs test) 양성화가 나타나며, 때때로 빈혈이 일어날 수 있다.

⑩ 신장 : 드물게 빈뇨, BUN상승, 혈청크레아티닌 상승이 나타날 수 있다.

⑪ 내분비계 : 드물게 알도스테론 저하, 알도스테론 상승, 부신피질자극호르몬(ACTH) 상승, 코르티솔 (Cortisol) 상승이 나타나며 때때로 테스토스테론 저하가 일어날 수 있다.

⑫ 근육 : 드물게 근경련이 나타나며 때때로 CPK상승, 근육통, 탈력감이 나타날 수 있다.

⑬ 기타 : 드물게 두근거림, 피로감, 피부동통, 화끈거림, 관절통, 부종, 시야흐림, 광시증(flash vision), 난 청, 뇨잠혈, 뇨산치 상승, 혈청 칼륨 및 인의 상승, 미각이상 등이 나타나며, 때때로 권태감, 항핵항체의 양성화가 일어날 수 있다.

2) 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 신경정신계 : 수면장애(불면 및 악몽 포함), 기억상실, 우울

- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적인 사례

- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상

- 내분비계 : 당뇨병 ; 빈도는 위험인자 존재여부에 따라 다르다. (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg /m², 중성지방수치 상승, 고혈압)

- 근골격계 및 결합조직 장애 : 면역매개성 괴사성 근육병증

- 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다.

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위해 6년 동안 5,659명의 환자를 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.14%(234명/5,659명, 315건)로 보고되었다.

① 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 2.19%(124명/5,659명, 171건)로, ALT증가 0.76%(43명/5,659명, 43건), 저색소성 빈혈 0.44%(25명/5,659명, 25건), AST증가 0.42%(24명/5,659명, 24건), CPK증가 0.16%(9명/5,659명, 9건), 근육통 0.12%(7명/5,659명, 7건)순으로 보고되었다. 그 밖에 보고된 약물유해반응을 신체기관별로 구분하면 다음과 같다.

- 전신: 얼굴부종, 부종, 팔부종, 과민성

- 신경계: 두통, 어지러움, 피부저림
- 정신계: 불면, 수면장애, 식욕상실
- 순환계: 혈압상승, 가슴불편감
- 근골격계: 무력증
- 위장관계: 복통, 소화불량, 구갈, 변비, 구역
- 간담도계: γ -GT증가
- 대사 및 영양: LDH증가, ALP증가
- 피부 및 부속기관: 가려움증, 두드러기
- 혈액: 혈소판감소증
- 요로계: 혈중크레아티닌증가, BUN증가

② 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 0.74%(42명/5,659명, 46건)로 이었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 혈압상승 0.07%(4명/5,659명, 4건), 피부저림 및 가슴불편감 각각 0.02%(1명/5,659명, 1건)이었다.

③ 신장애 환자에서 유해사례 발현율이 14.01%(44명/314명, 62건)으로 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 10.83%(34명/314명, 45건)이었고 저색소성빈혈이 6.37%(20명/314명, 20건)로 높게 관찰되었다.

④ 시판 후 조사 기간 동안 보고된 자발보고에서 횡문근융해증이 1명에서 보고되었다.

○ 발사르탄에서 수집된 정보

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 mg을 투여 받았다. 이상반응 발생율은 이 약의 용량, 치료기간, 성별, 나이, 인종에 무관했기 때문에 1 % 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다.

	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

기타 : 1 % 미만 이상반응은 부종, 무력증, 불면증, 발적, 성욕감퇴, 어지럼(vertigo) 등이며 이 약과의 인과 관계는 밝혀지지 않았다.

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, 캡토프릴 및 발사르탄과 캡토프릴을 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 일차적 평가 지표였던 모든 원인에 의한 사망률 결과에도 반영된다. 시험 약물과의 연관성이 의심되는, 빈도가 0.1 % 이상이며 발사르탄 투여군에서 캡토프릴 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 %. 캡토프릴 투여군에서 7.7 %였다.

4) 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 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(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.
- ⑤ 임상검사치에 대한 영향
때때로 간기능 검사치의 상승이 보고되었으나 이 약을 투여하는 본태고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

5) 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 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 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, 심부전과 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 나타날 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, 크레아티나아제(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.

⑩ 수포성 피부염 (빈도 불명)

6) 국내 시판후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1171명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 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, 긴장항진, 운동기능 감소증, 혼미, 흉통, 발진, 근육통이 각각 1례씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

○ 피타바스타틴칼슘

1) 이 약은 고콜레스테롤혈증이 주증상인 고지혈증에 유효하므로 투여전에 충분한 검사를 실시하여 고콜레스테롤혈증임을 확인한 후에 투여를 고려한다.

2) 투여 전에 미리 식이요법을 실시하고 운동요법이나 고혈압 · 흡연 등 허혈성 심질환의 위험인자에 대한 경감 등도 고려한다.

3) 투여 중에 혈중지질치를 정기적으로 검사하고, 치료에 대한 반응이 인정되지 않는 경우에는 투여를 중지하여야 한다.

4) 간장애가 있는 환자에게 투여할 경우에는 개시투여량을 1일 1mg으로 하고 최대투여량은 1일 2mg으로 한다.

5) 이 약은 투여량의 증가에 따라 횡문근 용해증과 관련된 유해반응이 발현될 수 있으므로 4mg까지 증량할 경우 CK상승, 미오글로빈뇨, 근육병증 및 탈력감 등과 같은 횡문근 용해증 전구증상에 주의해야 한다.

6) 아미노전이효소수치가 상승할 수 있으므로 투여전 및 투여중 간기능 검사를 실시해야 한다. 간기능검사는 투여개시일로부터 12주 이내에 1회 이상, 그 이후에는 정기적(6개월에 1회 등)으로 실시한다. 혈청 아미노전이효소수치가 상승하는 환자에 대해서는 특히 주의하고 간기능검사를 신속하게 자주 실시한다.

7) 골격근 : 다른 HMG-CoA 환원효소저해제의 투여가 드물게 근염 유발과 관련이 있다는 보고가 있으므로 근염의 임상적 증후나 CPK치 상승이 있는 경우에는 투여를 중지하는 것이 바람직하다.

8) 이 약은 Fredrickson type I, III, IV, V 형에 대하여 연구된 바 없다.

9) 기능적 LDL 수용체 결핍인 동형 가족형 고콜레스테롤혈증에 대하여 연구된 바 없다.

10) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

11) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다.

12) 면역매개성 괴사성 근육병증 : 스타틴 사용과 관련된 자가면역 근육병증인 면역매개성 괴사성 근육병증이 보고되었다. 면역매개성 괴사성 근육병증은 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가가 나타나며 스타틴 투여 중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 또한 근육 생검에서 유의한 감염을 동반하지 않는 괴사성 근육병증을 보이며 면역억제제 투여 시 증상이 개선된다.

13) 드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

○ 발사르탄

1) 이 약의 투여에 의해 처음 투여 후 일시적인 급격한 혈압강하(실신 및 의식 소실 등을 동반)를 일으킬 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) 이뇨제를 투여중인 환자(특히 심한 나트륨 부족 혹은 체액 부족 환자에서는 드물게 증후성 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 생리식염 주사액을 점적 주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.

3) 신동맥 협착증 환자 : 2차 편측성 신동맥협착을 수반하는 신혈관성 고혈압 환자 12명에 대한 이 약의 단기 투여 시 신장의 혈액 동력학, 혈청 크레아티닌, BUN의 유의성 있는 변화는 유도되지 않았다. 그러나 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물을 양측성 또는 편측성 신동맥 협착증이 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 환자에서는 낮은 제거율을 나타내었으므로 이러한 환자에는 사용하지 않는다. 경증에서 중등도 간장애 환자에게 이 약 투여 시 혈장 농도가 건강한 성인에 비해 약 2배 상승하는 것으로 보고된 바 있다.

5) 이 약을 투여 받는 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-알도스테론계 저해 결과, 민감한 환자에서 신기능 변화가 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 중증의 심부전 환자에게 ACE억제제와 안지오텐신 II 수용체 길항제

로 치료하는 것은 소변감소증 및/또는 진행성 고질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전 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. 심부전 환자에서 ACE억제제, 베타차단제 그리고 발사르탄의 3중 요법은 권장되지 않는다. 베타차단제와 ACE억제제를 동시 투여하면 심부전으로 인한 이환율과 사망률이 증가하기 때문이다. 몇몇 심부전 환자에서 BUN, 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.

6) 고칼륨혈증 환자에서는 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고 투여를 피한다. 또한 신장기능장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증을 발현시킬 수 있으므로 혈청 칼륨치에 주의한다.

7) 최근 신장이식을 실시한 환자에 대해서는 사용경험이 없다.

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

6. 상호작용

피타바스타틴칼슘 4mg과 발사르탄 320mg을 건강한 지원자에 투여하여 실시한 약물-약물 상호작용 시험결과, 피타바스타틴칼슘 존재 하에서 발사르탄의 약동학은 영향을 받지 않았다. 발사르탄 존재 하에서 피타바스타틴칼슘의 AUC는 영향을 받지 않았으나, Cmax는 11% 정도 감소(Cmax: 0.89, 90% 신뢰구간, 75%~106%) 하였다.

다른 약물들과 피타바스타틴칼슘/발사르탄의 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 없으나, 피타바스타틴칼슘과 발사르탄 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

○ 피타바스타틴칼슘

이 약은 CYP450에 의해 거의 대사되지 않는다.(CYP2C9에 의해 약간 대사된다.)

1) 사이클로스포린에 의해 이 약의 혈중 농도가 상승(Cmax 6.6배, AUC 4.6배)하여 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증 등의 중대한 이상반응이 발현하기 쉬우므로 사이클로스포린과 병용투여해서는 안된다.

2) 신기능에 관한 임상검사치에 이상이 있는 환자에서는 피브레이트계 약물(예, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여는 피하는 것이 바람직하

다. 치료상 부득이하다고 판단하여 병용투여하였을 경우 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다.

3) 피브레이트계 약물(예, 겐피프로질, 베자피브레이트 등)과 병용투여시 신장애 유무에 관계없이 급격한 신기능악화를 수반하는 횡문근융해증이 보고되고 있으므로 병용투여시 주의하여야 하며, 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉시 투여를 중지하여야 한다. .

4) 니코틴산과 병용시 신장애가 있는 경우 급격한 신기능 악화를 수반하는 횡문근융해증이 나타나기 쉬우므로 병용투여시 주의하여야 하며 자각증상(근육통, 무력감)의 발현, CPK 수치 상승, 혈 중 및 뇨 중 미오글로빈 상승 및 혈청 크레아티닌 상승 등의 신기능의 악화를 나타내는 경우에는 즉각 투여를 중지하여야 한다.

5) 콜레스티라민과 병용에 의해 이 약의 흡수가 저해되어 혈중 농도가 저하할 가능성이 있기 때문에 콜레스티라민의 투여 후 충분한 간격을 두고 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

○ 발사르탄

1) 임상적으로 유의한 약물상호작용은 없었다.

시메티딘, 와르파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로르티아지드, 암로디핀, 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 유의성 있는 정도까지 대사되지 않기 때문에 임상적으로 CYP-450 효소계의 대사유도나 대사저해에 의한 약물간 상호작용이 나타나지는 않을 것으로 예측된다. 이 약은 혈장단백에 대해 높은 결합력을 보였지만 생체 내 연구에 의하면 디클로페낙, 푸로세미드, 와르파린과 같이 단백질결합이 높은 약물에 대해 어떤 상호작용도 나타내지 않았다.

2) 칼륨보전이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로라이드)나 칼륨보충제 또는 칼륨함유 염류제 혹은 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 약물(예, 헤파린) 병용 시 혈중 칼륨 농도가 증가하거나 심부전 환자에서 혈중 크레아티닌 농도가 증가할 수 있으므로 신중해야 한다.

3) 안지오텐신 II 수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(NSAID)(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(> 3 g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용 시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용 시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.

4) 리튬제제와 ACE 억제제 또는 이 약을 포함한 안지오텐신 II 수용체 길항제의 병용투여로 혈청 리튬 농도 및 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 따라서 병용투여를 하는 동안 혈청 리튬 농도의 모니터링이 권장된다. 만약 티아지드계 이뇨제가 추가 사용될 경우에는 리튬 독성의 위험이 증가할 수 있다

5) 전달체(transporters) : 사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄이 간 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제(리팜피신, 사이클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제(리토나비어)와의 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 비교 시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 $<60\text{mL/min/1.73m}^2$)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

○ 피타바스타틴칼슘

1) 이 약과 같은 HMG-CoA 환원효소저해제는 태아발육에 필수적인 콜레스테롤의 생합성을 감소시켜 태아에게 심각한 영향을 미칠 수 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다. 또한 이 약 투여중 임신이 되었을 경우에는 즉시 투여를 중지하고 태아에 대한 총체적 위험을 고려한다.

2) 수유중의 부인에는 투여하지 않는다.

○ 발사르탄

1) 이 약의 안지오텐신 II 수용체 길항제 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 발사르탄에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다라는 보고가 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때, 자연유산, 양수과소증, 신생아 신기능이상 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 이 약도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중단한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사

는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 이 약에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.

2) 이 약이 모유 중에 분비되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫트에 대한 실험에서 유즙 중에 이 약의 분비가 확인되었으므로 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 수유 중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

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

8. 소아에 대한 투여

소아 등에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. (사용경험이 없다)

9. 고령자에 대한 투여

1) 고령자인 경우 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않다고 보기 때문에, 저용량으로부터 투여를 시작하는 등, 환자 상태를 관찰하면서 신중하게 투여해야 한다. 이상반응이 나타난 경우에는 감량하는 등 주의하여야 한다.

2) 고령자에 대한 약물동태 시험에서 발사르탄의 혈중농도가 비고령자에 비해 높은 것으로 나타났다. 고령자에서 피타바스타틴칼슘에 의해 횡문근융해증이 나타나기 쉽다는 보고가 있다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 경험은 없으나 현저한 저혈압, 의식저하, 순환허탈 및 쇼크, 빈맥, 부교감 신경 자극에 의한 서맥이 예측된다. 복용 직후라면 구토를 유도하거나 약용탄을 투여하고 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 만일 저혈압이 발생하면 바로 누운 자세를 취하게 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

○ 피타바스타틴칼슘

개의 경구 투여시험(3mg/kg/일 이상을 3개월, 1mg/kg/일 이상을 12개월간)에서 백내장의 발현이 나타났다. 또한, 다른 동물(랫트, 원숭이)에서는 나타나지 않았다.

○ 발사르탄

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