

복합 고혈압 치료제 160/12.5mg

발트렘®

플러스 에프 정

(발사르탄/히드로클로로티아지드)

■ 성분·함량 : 1정 중

발사르탄(USP) 160mg
히드로클로로티아지드(EF) 12.5mg
첨가제(타르색소 알루미늄레이크) : 적색 40호

■ 성상

어두운 적색의 타원형 필름코팅정

■ 효능·효과

단일요법으로 협압이 적절하게 조절되지 않은 본태고혈압

■ 용법·용량

○ 성인

권장용량은 발사르탄 80mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정이며 식사와 상관없이 복용할 수 있으며 소량의 물로 복용한다. 발사르탄 160mg/히드로클로로티아지드 12.5mg은 협압강하를 위해 발사르탄 160mg/히드로클로로티아지드 12.5mg으로 처방 받은 경우에 적용한다. 협압강하효과는 2~4주 이후 최대효과를 나타낸다.

○ 신장애 환자

경증~중증도의 신장애 환자(크레아티닌청소율 30mL/min 이상)에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

○ 간장애 환자

담즙정체가 없는 경증~중등도 간장애 환자에서는 발사르탄으로서 1일 80mg을 초과하여 사용하지 않는다.

■ 사용상의 주의사항

1. **경고** 일부에게 레난-안지오텐신 시스템에 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 환자에는 투여하지 말 것** : 1) 이 약 및 이 약의 구성성분 또는 성분아미드계 약물에 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조) 3) 발사르탄은 다음과 같은 경우 금기이다. 중증의 간장애, 담즙정체 간경변, 담도폐쇄·담관폐쇄성 질환 4) 히드로클로로티아지드는 다음과 같은 경우 금기이다. (1) 중증 신장애 환자(크레아티닌청소율 30mL/min 미만) 또는 급성신부전 환자(신기능의 약화가 나타날 수 있다). 2) 칼륨소실을 증가시키는 상태에, 염소실 신장병증), 신전성증(prenatal, 심인성) 신기능장애 환자 (3) 치료불응성 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 고칼륨혈증 등 중증 고요산혈증(통풍 또는 요산 및 병력이 있는 환자를 치료중인 환자 또는 체액 중 나트륨·칼륨이 명백히 감소한 환자(저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실조를 악화시킬 수 있다). 4) 치료되지 않은 애디슨 병 및 리튬 병용 치료중인 환자 (5) 무뇨증 환자 또는 투석중인 환자(이 약의 효과를 기대할 수 없다.) 6) 유전성 혈관부종을 앓고 있거나, 과거에 ACE억제제나 안지오텐신II수용체 길항제를 복용하여 혈관부종이 발생한 환자 3. **다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 전해질의 변화 환자 2) 나트륨 및/또는 체액 결핍 환자 3) 신장애 환자 4) 간장애 환자 5) 전신성 홍반성 루푸스 환자 6) 급성 폐쇄각 녹내장 환자 7) 뇌혈관장애 환자(과도한 혈압강하가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.) 8) 감염요법 중인 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있다.) 9) 중증 관상혈증 또는 뇌동맥혈증 환자(급격한 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.) 10) 본인에 당뇨병 또는 무모, 형체에 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 현상화할 수 있다.) 11) 설사, 구토가 있는 환자(전해질 실조가 나타날 수 있다.) 12) 부갑상샘기능항진증 환자(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다.) 13) 디기탈리스, 부신피질호르몬제 또는 ACTH를 투여 중인 환자(이 약의 협압강하 작용을 증강시킬 수 있다.) 14) 고과신장질제 후 환자가 이 약의 협압강하작용이 증강될 수 있다.) 15) 고령자 4. **이상반응** 1) 발사르탄-히드로클로로티아지드 복합제 (1) 4,300명 이상의 환자에서 이 약의 안전성을 평가하였. 이상반응은 대개 일시적이고 경증이었다. 다음 이상반응 또는 총 7,616명의 환자가 이 약 투여 환자수 4,372명에 대해 시행한 3개의 대조임상시험을 바탕으로 한 것이다. 이 약에서 발생한 이상반응 발생율은 위약에서와 유사했다. 이 약에서 1% 또는 그 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다.

구 분	이 약* (n = 4,372), %	위약 (n = 262), %
두통	3.7	14.5
어지럼	3.5	3.8
비인두염(Nasopharyngitis)	2.4	1.9
피로	1.6	1.5
오통	1.2	2.7
기침	1.2	0.8
상부호흡기감염	1.2	3.4
설사	1.1	1.1
관절통	1.0	1.1

* 발사르탄 80mg, 160mg, 320mg과 히드로클로로티아지드 12.5mg, 25mg의 모든 조합을 포함. (2) 기타 : 1% 미만의 이상반응은 복통, 상복부통, 시야흐림, 시각이상, 불안, 관절염, 기관지염, 급성기관지염, 가슴통증, 기립성 어지럼, 구강건조, 소화불량, 호흡곤란, 발기부전, 위장장애, 다한증, 감각저하, 발진, 저칼륨혈증, 저혈압, 인플루엔자, 근육연축, 근염자, 구역, 비충혈, 비강출혈, 고열, 통풍, 중이염, 사지통, 이상강각, 인후두통증, 발열, 부비동염, 부비통, 출음, 다리경직, 발진, 두근거림, 사지통, 인대염자, 실신, 빈맥, 미령, 오로각염, 바이러스 감염, 부종, 말초부종, 무력증, 어지럼 등이었으며 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다. (3) 구역 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 매우 드물게 나타났다. ·혈관부종, 발진, 가려움, 혈청 병과 혈관염을 포함한 기타 과민반응/알레르기 반응, 고칼륨혈증, 탈모, 신기능 손상, 근육통, 고립구 침윤과 폐포막의 IgG 축적(이 동반되는 히드로클로로티아지드 유도성 폐부종이 여러 건 보고된 바 있다. 비-심인성 폐부종은 히드로클로로티아지드에 대해 드물게 나타나는 면역학적 특이 반응으로 나타날 수 있다.) 4) 국외/일본에서 실시한 임상시험에서 발사르탄-히드로클로로티아지드 복합제를 투여한 환자에서 이상반응이 보고된 것은 656례 중 288례 (43.9%)이며 중대한 이상반응은 다음과 같다. ① 아나필락시스모양 증상(빈도불명) : 아나필락시스모양 증상을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ② 혈관부종(빈도불명) : 얼굴, 입술, 인두, 혀의 부어오름 등의 증상을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ③ 간염(빈도불명) : 간염이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ④ 신부전(빈도불명) : 신부전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ⑤ 고

칼륨혈증(빈도불명) : 중증 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ⑥ 저나트륨혈증(빈도불명) : 권태감, 식욕부진, 구역, 구토, 의식장애 등을 동반하는 저나트륨혈증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(과령자에게 나타나기 쉽다). ⑦ 쇼크, 실신, 의식상실(모두 빈도불명) : 쇼크, 혈압저하에 따르는 실신, 의식상실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 엄격한 감염요법으로 중, 혈압강하 이뇨제의 투여 중의 환자에서는 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다. ⑧ 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소(모두 빈도불명) : 무과립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ⑨ 재생불량성빈혈, 용혈성빈혈(모두 빈도불명) : 중증의 혈액장애가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ⑩ 과사상혈관염(빈도불명) : 과사상혈관염이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ⑪ 독성표피괴사증(빈도불명) : 독성표피괴사증(리델증후군)가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ⑫ 간질성폐렴(빈도불명) : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선이상 등을 동반한 간질성폐렴이 나타날 수 있으므로 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 부신피질호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다. ⑬ 폐수종(빈도불명) : 폐수종이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ⑭ 전신 홍반성 루푸스의 악화(빈도불명) : 전신 홍반성 루푸스를 악화시킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. ⑮ 저혈당(빈도불명) : 저혈당이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 탈력감, 공복감, 식은땀, 손의 떨림, 집중력 저하, 경련, 의식장애 등이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(당뇨병 치료 중의 환자에게 나타나기 쉽다). ⑯ 혈관근용해중(빈도불명) : 근육통, 탈력감, 크레아티닌가나제(CK) 상승, 혈중 또는 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 혈관근용해증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. (4) 국내 시판 후 조사결과 : 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 725명을 대상으로 실시한 시판 후 사후조사결과 이상반응의 발현현례율은 인과관계와 상관없이 2.62%(19례/725례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 1.79%(13례/725례)이다. 두통, AST상승, 어지럼, 두근거림, 소화불량이 각 0.28%(2례), 부종, 무력, 고혈당상지혈증, 크레아티닌가나제(CK) 증가, 기침이 0.14%(1례)로 나타났다. 시판 전 임상시험에서 나타지 않았던 새로운 이상반응으로 크레아티닌가나제 증가가 보고되었다. 2) 발사르탄 단독투여 임상시험 중 인과관계와 상관없이 보고된 기타 이상반응 중 1% 이상의 빈도로 발생한 것은 관절통, 1% 미만으로 상복부통, 급성신부전, 간혈청 간기능 수치상승, 부종, 무력증, 불면증, 발진, 어지럼이 있었다. 3) 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제를 단독으로 투여시 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. (1) 전해질 및 대사성 이상 : 매우 자주(특히 고용량에서) 저칼륨혈증, 혈중 지질 상승, 자주 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증 및 고요산혈증, 드물게 고칼슘혈증, 매우 드물게 저염소혈증상 알칼리증이 나타날 수 있다. 포도당 내성을 변경시킬 수 있고, 혈청 콜레스테롤, 중성지방 및 요산 수치의 증가를 일으킬 수 있다. 드물게 고혈당증, 당뇨증, 당뇨병자의 악화가 나타날 수 있다(신중투여함 참조). (2) 피부 : 자주 두드러기 및 다른 종류의 피부발진, 드물게 광민성반응, 매우 드물게 과민성 혈관염 및 독성표피괴사증(리델증후군), 피부 홍반성 루푸스모양 반응, 피부 홍반성 루푸스의 재발 (3) 소화기계 : 자주 식욕감퇴, 경증의 구역, 구토, 드물게 복부불편감, 변비, 설사, 위장장애, 불면감, 매우 드물게 체장염 (4) 간 : 드물게 간내 담즙정체 또는 형질 (5) 순환기계 : 자주 기립저혈압(일교율, 마취제 또는 진정제에 의해 악화될 수 있다.), 드물게 심장 부정맥, 고요산혈증 : 감작소실 또는 진정, 드물게 두통, 어지럼, 수면장애, 우울증, 이상강각 (7) 감각 기관 : 드물게 시각장애(치료 후 자주 나타날 수 있다. (8) 혈액계 : 드물게 혈소판감소증(때때로 자발을 동반), 매우 드물게 백혈구감소증, 무과립구증, 골수기능부전, 용혈성 빈혈 (9) 기타 : 자주 발기부전, 매우 드물게 과민성 반응, 폐렴, 폐부종을 포함한 호흡곤란 (10) 구토 시판 후 경험으로부터의 약물 유해 반응(빈도불명) : 급성 신부전, 신장애, 재생불량성빈혈, 다형 홍반, 간염, 근육연축, 무력, 급성 폐쇄각 녹내장 5. **일반적 주의** (1) 운전과 기계조작 수행에 대한 이 약의 효과에 대한 연구는 없으나 운전 또는 기계조작을 할 때 어지럼 또는 졸음이 나타날 수 있다는 것을 고려해야 한다. (2) 증상성 저혈압 : 이 약을 투여 받는 환자에게 특히, 치료 첫 수일 동안 어지럼이 발생할 수 있다는 주의사항을 설명하고, 어지럼 발생 시 의사에게 알리도록 하여야 한다. 또한 환자들에게 부적절한 수액 투여, 과도한 발한, 설사, 또는 구토가 과도한 혈압 강하를 일으켜 현기증 및 실신이 나타날 수 있다는 주의사항도 설명해야 한다. 3) 칼륨보충 : 이 약을 투여 받은 환자에게 식사와 영양이 결핍보충제 또는 칼륨함유 염류를 사용하여 압도록 교육하여야 한다. 4) 신동맥혈착증 환자 : 혈청 크레아티닌 및 혈요소소가 증가할 수 있으므로 양측 또는 단측 신동맥혈착증 환자, 협착증이 일어난 단신증 환자에게 이 약을 사용해서는 안 된다. 5) 티아지드계 이뇨제는 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자에서, 염-소식 신장병증 및 신전성(prenatal, 심인성) 신기능장애 환자에게 티아지드 이뇨제 투여 시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상에, 근육약화, 불면증마비, 또는 심전도변화를 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다. 티아지드계 이뇨제는 저칼륨혈증 및 동반된 저마그네슘혈증이 있을 경우 교정조치 후 투여하는 것이 권장된다. 칼륨 및 마그네슘의 혈중 농도는 정기적으로 모니터링해야 한다. 티아지드계 이뇨제를 투여 받은 모든 환자는 전해질, 특히 칼륨의 불균형을 모니터링해야 한다. 티아지드계 이뇨제는 저나트륨혈증 및 저염소성 알칼리증을 사례가 발생시키거나 기존의 저나트륨혈증을 악화시킬 수 있다. 신경제 증상(구역, 진한설 방항각각각각, 구토등)이 동반된 저나트륨혈증이 개별 사례로 관찰될 수 있다. 혈청 나트륨 농도의 정기 모니터링이 권장된다. 6) 고용량의 이뇨제 투여로 중증의 나트륨 결핍 및/또는 체액결핍이 나타난 환자의 경우 이 약 투여 초기에 드물게 증상성 저혈압이 나타날 수 있다. 따라서 반드시 나트륨 및 체액결핍상태를 보정한 후 이 약을 투여하고, 그렇지 못한 경우는 의료전문가 감시하에 투여하도록 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 누운 자세로 높이고 필요하다면 생리식염 주사액을 점적투입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다. 7) 경증~중등도 신장애 환자(크레아티닌청소율≥30mL/min)에 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 히드로클로로티아지드를 함유하기 때문에 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율<30mL/min)에게 이 약은 금기이다. 티아지드계 이뇨제는 만성 신장 질환 환자에게 혈청혈중을 유발할 수 있다. 이 약을 신장애 환자에 사용할 경우 혈청 칼륨, 크레아티닌 및 요산 레벨의 정기적인 모니터링이 권장된다. 8) 신아식 환자 : 최근 신아식을 한 환자에게 이 약의 사용에 대한 안전성 자료가 없다. 9) 경증~중등도 간장애 환자에게 이 약 투여 시 용량 조절은 필요하지 않으나 발사르탄으로서 1일 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 간기능 장애 또는 진행성 간질환이 있는 환자의 경우, 체액 및 전해질 균형에 약간의 변화만으로 간성 혼수를 일으킬 수 있기 때문에, 티아지드계 이뇨제는 주의하여 사용해야 한다. 10) 티아지드계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 일으키거나 악화시킬 수 있다. 11) 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제는 포도당 내성을 변경시킬 수 있고 혈청 콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 증가를 일으킬 수 있다. 다른 이뇨제와 마찬가지로 히드로클로로티아지드는 요산의 청소율을 감소시켜 혈청 요산의 수치를 증가시킬 수 있으며 고요산혈증을 유발 또는 악화시키며 감작성이 있는 환자에게 통풍을 발생시킬 수 있다. 당뇨병 환자에서 인슐린 또는 경구 혈당강화제의 용량 조절이 필요할 수 있다. 티아지드계 이뇨제는 칼슘 대사에 이상이 있는 경우에도 요 칼슘 배설을 감소시켜 혈중칼슘농도를 약간 상승시킬 수 있다. 히드로클로로티아지드는 혈청 칼슘 농도를 증가시킬 수 있기 때문에 고칼슘혈증 환자에게 투여 시 주의하여야 한다. 티아지드계 이뇨제의 투여 중지에 불응하거나 매우 12mg/dL 이상의 혈청한 고칼슘혈증을 보이는 경우는 티아지드계 이뇨제와 무관한 다른 원인에 의한 고칼슘혈증일 수 있다. 지속적으로 티아지드계 이뇨제 치료를 받은 몇몇 환자에서 고칼슘혈증 및 저인산혈증과 함께 부갑상샘의 병리적 변화가 관찰된 바 있다. 고칼슘혈증이 발생하면 부갑상샘 기능강화제가 필요하다. 티아지드계 이뇨제는 부갑상샘 기능강화를 시행하기 전 투여를 중단해야 한다. 티아지드계 이뇨제는 감작성 장애의 징후 없이 혈청 단백질 결함으로 수치를 감소시킬 수 있다. 12) 광민성반응 : 티아지드계 이뇨제에서 광민성반응의 사례가 보고되었다. 치료도중 광민성반응이 나타날 경우 치료를 중단하는 것이 권장된다. 티아지드계 이뇨제의 재투여가 필요할 경우 햇빛 또는 인공

UVA 차광이 권장된다. 13) 히드로콜로티아지드, 설폰아미드는 급성 일과정 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 유발한다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 전형적으로 병어 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생한다. 설폰아미드 또는 페니실린 알레르기 반응이 급성 폐쇄각 녹내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않으면 영구적 시력 손실이 될 수 있다. 일차 치료는 가능한 빨리 히드로콜로티아지드의 투여를 중지하는 것이다. 만약 안압이 조절되지 않는다면 즉각적인 약물 또는 외과적 처치를 고려할 필요가 있다. 6. **상호작용** 1) 발사르탄에 의해 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다. (1) 발사르탄의 단독 투여 시 다음 약물과의 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. : 시메티딘, 와르파린, 푸로세미드, 디곡신, 에테콜론, 인도메타신, 히드로콜로티아지드, 알로 디핀, 글리벤클라미드 (2) 칼륨 : 칼륨보존 이뇨제, 칼륨보존제 및 칼륨함유 염류제나 혈청 리튬수치를 변화시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린)과의 병용은 권장되지 않는다. (3) 바리올로트스자염진통제(NSAID) : 안지오텐신수용체 길항제가 NSAIDs에, 항염증요법으로 아스피린 COX-2저해제와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히 노인환자, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여하지 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장 장애는 약화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다. (4) 발사르탄은 유의한 수증가제 내사되지 않기 때문에, 임상적으로 CYP450효소계의 대사유도 또는 대사저해에 의한 약물간 상호작용은 나타나지 않을 것으로 예상된다. 발사르탄은 혈장 단백질과 강하게 결합함에도 불구하고, 생체와 실험에서 디클로페낙, 푸로세미드 및 와르파린과 같이, 단백질과 강하게 결합하는 알약의 비단백질 이 수증가에 어떠한 상호작용도 나타나지 않았다. 2) 이 약의 주성분 중 하나인 티아지드계 이뇨제로 인하여 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다. (1) NSAIDs 및 COX-2 선택적 차단제 : NSAIDs(예 : 살리실산 유도체, 인도메타신)와의 병용투여는 티아지드계 이뇨제에 이뇨작용과 항고혈압 효과를 약화시킬 수 있다. 합병증으로 저혈량상태 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다. (2) 혈청 칼륨 수치에 영향을 미치는 약물 : 이뇨제의 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이뇨제(예, 푸로세미드), 코르티코스테로이드, ACTH, 암포테리진, 카르페니솔론, 페니실린G 및 살리실산 유도체 등 항부정맥제와의 병용 투여에 의해 증가될 수 있다. (3) 이온교환수지 : 히드로콜로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제의 흡수는 콜레스테리안 및 콜레스테롤로 인해 감소된다. (4) 골격근 이완제 : 티아지드계 이뇨제는 류마티스 약물과 같은 골격근 이완제의 작용을 강화시킬 수 있다. (5) 당뇨병성 : 티아지드계 이뇨제는 포도당과 단백을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 당뇨병 당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다. 히드로콜로티아지드로 인한 기능성 신부전 유발 시 메트포르민과의 병용투여로 젖산산증(lactic acidosis)위험이 나타날 수 있기 때문에 주의하여 병용 투여하여야 한다. (6) 이만타딘 : 티아지드계 이뇨제(히드로콜로티아지드 포함)와 병용투여는 이만타딘에 의한 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. (7) 항콜린성 약물 : 티아지드계 이뇨제의 생체이용률은 항콜린성 약물(예 : 아트로핀, 비페리덴)과의 병용으로 증가될 수 있으며 이것은 위장관계 운동이 감소되고 위배출시간이 느려지기 때문이다. 반대로 사자교과와 같은 위장운동 촉진제는 티아지드계 이뇨제의 생체이용률을 감소시킬 수 있다. (8) 메틸도파 : 메틸도파와 히드로콜로티아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있다. (9) 바티딘 D : 티아지드계 이뇨제를 바티딘 D 또는 칼슘염과 병용시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있다. (10) 시클로스포린 : 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍형(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다. (11) 알코올, 바르비트레이트 또는 마약 : 알코올, 바르비트레이트 또는 마약과의 병용 투여는 기립저혈압의 발생을 증가시킬 수 있다. (12) 혈압상승 아민류 : 히드로콜로티아지드는 노르아도날린과 같은 수압 아민류의 반응을 감소시킬 수 있다. 그러나 임상적 유의성은 명확하지 않고, 혈압상승 아민류의 사용을 제한할 정도로 나타나지 않았다. (13) 디기탈리스 배당체 : 티아지드계 이뇨제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스로 인한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킨다. (14) 혈청 나트륨 수치에 영향을 미치는 약물 : 히드로콜로티아지드와 카르바마제핀을 병용투여하는 환자에서 저나트륨혈증이 발현할 수 있다. 따라서 이러한 환자들에게 저나트륨혈증 발현의 가능성에 대하여 알려주어야 하며 적절한 모니터링이하여야 한다. (15) 리튬 : 리튬제와 ACE억제제, 티아지드계 이뇨제의 병용투여로 혈청 리튬 농도의 가역적 증가와 리튬 독성의 증가가 보고되었다. 발사르탄과 리튬을 병용투여한 임상경험은 없다. 리튬과 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다. 병용의 필요성이 증명된 경우 혈청 리튬 수치의 모니터링이 권장된다. (16) 다른 항고혈압 약물 : 티아지드계 이뇨제는 다른 항고혈압약물(예, 구아네티딘, 메틸도파, 베타차단제, 혈관이완제, 칼슘 통로차단제, ACE억제제, 안지오텐신II수용체 길항제 및 직접적 레닌 차단제(DRI))의 항고혈압 작용을 증강시킨다. (17) 알로푸리놀 : 티아지드계 이뇨제(히드로콜로티아지드 포함)와 병용투여는 알로푸리놀에 대한 과민반응 발생률을 증가시킬 수 있다. (18) 항종양제(예, 시클로포스파이드, 메토트렉세이트) : 티아지드계 이뇨제(히드로콜로티아지드 포함)와 병용 투여는 세포독성약물들의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다. (19) 칼슘염류 : 티아지드계 이뇨제의 병용투여는 세뇨관에서 칼슘 재흡수를 증가시키고 고칼슘혈증을 유발할 수 있다. (20) 디아족시드 및 베타차단제 : 티아지드계 이뇨제는 디아족시드의 고혈당 효과를 증가시킬 수 있다. 베타차단제와 티아지드계 이뇨제와의 병용은 고혈당 위험을 증가시킬 수 있다. (21) 요오드 조제제 : 이뇨제에 기인한 탈수의 경우, 특히 고용량의 요오드 제제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 수화해(hydration)해야 한다. 7. **임부 및 수유부에 대한 투여** 1) 안지오텐신수용체 길항제의 작각기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2~3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아발달손상 및 사망을 일으킨다는 보고가 있다. 또한 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 태아의 신장관류는 임신 2기에 형성되며, 레닌 안지오텐신 시스템의 영향을 받기 때문에 임신 2, 3기에 발사르탄을 복용하면 위험이 증가한다. 임신 2 ~ 3 기 동안 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 처형성상, 무호흡, 가역적 또는 비가역적 신부전, 및 사망을 포함한 태아 및 신생아의 손상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형, 및 폐 발육부진 등과 관련이 있는 것으로 나타났다. 약물노출과의 관련성이 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육 부진 및 동맥관 개존증이 또한 보고되었다. 히드로콜로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제의 자궁 노출 시 태아 또는 신생아의 황달, 혈소판감소증이 유발될 수 있고 성인에서 나타나는 다른 이상반응도 일어날 수 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때 자전 유산, 양수과소증, 신생아 신기능 이상이 나타났다는 보고가 있었다. 자궁 내에서 약물에 노출되었던 모든 신생아에 대해서는 배뇨작용, 고칼륨혈증, 그리고 혈압을 검사한다. 필요한 경우에는, 순환계에 녹아있는 약물을 없애기 위한 의학적 조치를 취한다. 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. 드물게(1,000명의 임부 당 1명 미만에서) 레닌-안지오텐신계에 작용하는 대체 약물을 찾을 수 있다. 이러한 경우에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신 시 기능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 하며 양수 내 환경을 평가하기 위해 지속적인 초음파 검사를 시행하여야 한다. 양수과소증이 관찰되면 임부의 생명을 구하기 위한 것을 제외하고는 이 약을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라 수축 자극 검사(Contriction stress testing : CST), 무자극근장사(nonstress test : NST), 또는 생물리학적 프로파일링(biophysical profiling : BPP) 검사가 적절할 수 있다. 그러나 환자와 의사는 태아가 이미 비가역적인 손상이 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다는 것을 인식하고 있어야 한다. 자궁속에서 안지오텐신수용체 길항제에 노출된 적이 있는 유아는 저혈압, 빈뇨, 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀히 관찰되어야 한다. 빈뇨가 있다면, 혈압 및 신장관류 유지에 주의를 기울여야 한다. 저혈압을 회복시키고 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석이 필요할 수도 있다. 2) 발사르탄이 사람에게서 모유 중에 분비되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫드에 대한 시험에서 모유 중에 발사르탄의 분비가 확인되었다. 히드로콜로티아지드는 태반을 통과하고 사람에서도 모유로 분비된다. 따라서 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다. 8. **소아에 대한 투여** : 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다. 9. **고령자에 대한 투여** : 이 약의 비교 임상시험에서 고령군과 비교령군 사이에 발사르탄-히드로콜로티아지드의 유효성 및 안전성에 대한 전반적인 차이

는 관찰되지 않았다. 10. **임상검사치에의 영향** 1) 이 약을 투여받은 환자의 3.7%, 위약환자의 3.1%에서 20% 이상의 혈청 칼륨 감소가 나타났다(신중투여형 참조). 2) 다음 결과가 발사르탄 단일요법에서 나타났다. 이 약 투여에는 나타났다. : 드물게 헤모글로빈 및 헤마토크리트 치 감소가 나타났다. 3) 대조임상시험 결과 헤마토크리트 및 헤모글로빈의 유의적 (≥20%)인 감소가 각각 0.8%, 0.4% 나타났다. 반면 위약의 경우 모두 0.1%가 감소했다. 4) 대조임상시험 결과 혈청 크레아틴, 칼륨 및 총 빌리루빈의 농도의 유의적인 증가가 발사르탄 투여 환자의 경우 0.8%, 4.4%, 6.0%였고 ACE억제제의 경우 1.6%, 6.4%, 12.9%였다. 또한 대조임상시험에서 이 약 투여군에서는 크레아티닌과 BUN 상승이 각각 1.9%, 14.7% 나타났다. 5) 위약 투여군에서는 각각 0.4%와 6.3% 나타났다. 6) 이 약의 임상적 효능에 대해 특별한 임상검사의 모니터링이 필요한 정도는 아니다. 7) 최종구감소성 이 약을 투여받은 환자의 0.1%에서, 위약을 투여받은 환자의 0.4%에서 관찰되었다. 11. **고령투여자의 처치** 1) 사람에게 대한 고평 투여 관련 데이터는 제한적이다. 고평투여로 나타나기 쉬운 증상은 저혈압과 빈맥이다. : 발사르탄의 고평투여는 현저한 저혈압을 일으킬 수 있고, 이는 의식저하, 순환성 허탈 및 쇼크로 나타날 수 있다. 복용 직후인만 구도를 유도하고, 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다. 2) 히드로콜로티아지드의 고평투여로 다음과 같은 증상이 나타날 수 있다 : 구역, 출혈, 저혈량증, 부정맥과 관련된 전해질 이상, 근육경직, 고평투여 이후 시간, 증상이나 증상의 정도에 따라 조치해야 하나 순환안정의 회복이 가장 중요하다. 만일 복용 직후라면 구도를 유도하고, 복용 후 시간이 많이 경과했다면 적당한 양의 혈장단을 투여한다. 3) 저혈압의 경우 환자를 반듯이 놓고 가능한 한 빨리 혈장대체를 한다. 발사르탄은 혈장단백과의 강한 결합 때문에 혈액투석으로는 제거되지 않으나 히드로콜로티아지드는 투석으로 제거될 수 있다. 12. **보관 및 취급상의 주의사항** 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 의약품용 원래 용기에 깨어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 용도에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다. 13. **기타** : 여러 종의 동물을 이용한 발사르탄, 히드로콜로티아지드, 발사르탄/히드로콜로티아지드의 전임상 안전성실험에서, 전신 또는 특정 장기에 대한 독성의 증가는 없었다. 발사르탄/히드로콜로티아지드(100/31.25 ~ 600/187.5mg/kg)의 고용량의 랫에서 적혈구 세포 수치(적혈구, 헤마토크리트, 헤마토크리트)를 감소시켰으며, 신장의 혈액학을 변화시켰다(중증도 내지 중증의 혈중 요소 세포, 혈중 칼륨 및 마그네슘의 증가, 경증의 요양 및 전해질 증가, 약간의 세뇨관 호르몬기증증상, 최고 용량에서 수립 소동맥 비대(different artierial hypertrophy) 마모셋에서 30(9.375 ~ 400:125mg/kg), 변화는 상당히 유사하였으며, 더 중증의 양상을 나타냈다. 특히 고용량의 경우 신장에서 신병증이 나타났으며, 이는 요소와 크레아티닌 수치를 포함하였다. 신방사구세포(renal juxtaglomerular cells)의 부대 또한 두 중에서 관찰되었다. 모든 변형 발사르탄/히드로콜로티아지드의 상용적인(비대 약이) 보단, 발사르탄 단독에 비해 약 10배 상승) 약리 작용에 의한 것으로 간주되며, 특히 마모셋에서 오랫동안 저혈압을 나타낸 다. 발사르탄-히드로콜로티아지드의 치료용량은 사람에서 신방사구세포에 비대에 관련하지 않을 것으로 보인다. 주요 전임상 안전성 결과는 상용성으로 나타나는 것으로 보이는 약물의 약리작용에 의한 것이며, 두 약물간의 다른 상호작용의 증가는 없다. 임상시험에서, 두 약물의 작용은 부가적이었으며, 전임상 결과는 임상적 의미를 나타내지 않았다. 발사르탄/히드로콜로티아지드는 상호작용의 증거가 없었으며, 이에 병용으로 돌연변이 유발, 염색체 이상, 또는 발암성을 시험하지는 않았다. 그러나 발사르탄과 히드로콜로티아지드는 각각 돌연변이 유발, 염색체 이상, 발암성 시험을 하였으며, 모두 음성결과를 나타냈다.

■ **저장방법**
기밀용기, 30℃이하 보관

■ **포장단위**
30정

※ 본 제품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 의하여 엄격한 품질관리를 완료한 제품입니다. 사용기한이 지나거나 유통과정 중 변질, 변태 또는 오손된 제품이 있으면 사용하지 마시고, 구입한 약국이나 담당영업소에서 교환하시기 바랍니다.

※ 의약품용 어린이의 손에 닿지 않게 보관하시기 바랍니다.

※ 첨부문서에 기재되지 않은 이상반응이 나타날 경우, 의사나 약사 또는 한국약약품안전관리원(drugsafe.or.kr→의약품유해사례보고)에 알리시기 바랍니다.

※ 제품 개봉 시 또는 취급 시에 포자재용기, 케이스에 상처를 입을 수 있으니 주의하시기 바랍니다.

※ 이 약은 의사 또는 치과의사의 처방에 의하여 복용할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 복용법을 모르거나 이 약 및 질병에 대한 의문사항이 있는 경우 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.

"이 첨부문서 개정일(13년 1월) 이후 변경된 내용은 www.kdpharma.co.kr나 02-576-6121, 3에서 확인할 수 있으며, 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 이지드릭(ezdrug.kfda.go.kr)의약품 정보를 참조하시기 바랍니다."

제조·판매원 : 경동제약(주)
공장 : 경기도 화성시 양감면 제약단지로 224-3
소비자상담실 전화번호 : (02)576-6121,3



· 작성년월 : 2011. 09
· 개정년월 : 2013. 01
개정번호 : 1301S