코디오발탄 정 160/12.5mg

(발사르탄/히드로클로로티아지드)

Codiovaltan tab 160/12.5mg

(Valsartan/Hydrochlorothiazide)

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정(308mg) 중
발사르탄(USP) ………………………………………… 160mg
히드로클로로티아지드(USP) ……………………………… 12.5mg
첨가제(식약청인정타르색소): 적색40호

【성 상】 어두운 적색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】 단일요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

【용법·용량】

권장용량은 성인 1일 1회 1정(발사르탄 80㎎, 히드로클로로티아지드 12.5㎎)이고 식사, 연령에 상관없이 복용할 수 있으며 물과 함께 복용한다. 본제는 혈압강하를 위해 발사르탄 160㎎, 히드로클로로티아지드 12.5㎎ 등을 처방 받은 경우에 적당하다.

혈압강하효과는 2-4주 이내에 나타난다. 완화 내지 중등도의 신부전 환자(크레아티닌 청소율 30mL/분 이상)나 완화 내지 중등도의 간기능부전 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고-임신 2, 3기의 임부에 레닌-안지오텐신 체계에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인된 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.(7.임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조) **2. 다음 환자에는 투여하지 말 것** 1) 이 약의 성분이나 설폰아마이드에 과민성인 환자2) 임부(임부 및 수유부 항목 참조) 3) 발사르탄은 다음과 같은 경우 금기이다. 중증의 간장애, 담즙성 간경변, 담도폐쇄·담즙분비정지 환자 4) 히드로클로로티아지드는 다음과 같은 경우 금기이다.: ① 중증의 신장애(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만)이나 무뇨증 환자 ② 칼륨소실을 증가시키는 상태(예, 염소실 신장병증), 신전성(pre-renal)(심장성) 신장애 ③ 불응성 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 고칼슘증 및 증상성 고요산혈증(통풍 또는 요산 및 병력이 있는 환자)을 치료중인 환자④ 치료되지 않은 에디슨 병 및 리튬 병용 치료중인 환자 5) 유전성 혈관부종을 앓고 있거나, 과거에 ACE저해제나 안지오텐신 수용체 차단제를 복용하여 혈관신경부종이 발생한 환자 **3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것** 1) 전해질의 변화 환자-칼륨보존형 이뇨제, 칼륨보충제 및 칼륨함유 염류제나 혈청 칼륨수치를 증가시킬 수 있는 다른 약물(헤파린 등)과의 병용시에는 주의한다. 티아지드계 이뇨제는 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 염-소실 신장병증 및 신전성(prerenal, 심인성) 신기능장애 환자)에게 티아지드 이뇨제 투여 시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불완전마비, 또는 심전도변화)를 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다. 티아지드계 이뇨제는 저칼륨혈증 및 동반된 저마그네슘혈증이 있을 경우 교정치료 후에 투여하는 것이 권장된다. 칼륨 및 마그네슘의 혈중 농도는 정기적으로 확인해야 한다. 티아지드계 이뇨제를 투여 받는 모든 환자는 전해질, 특히 칼륨의 불균형을 모니터링 하여야 한다. 티아지드계 이뇨제는 저나트륨혈증 및 저염소성 알칼리증을 새롭게 발생시키거나 기존의 저나트륨혈증을 악화시킬 수 있다. 신경계 증상(구역, 진행성 방향감각상실, 무감동)이 동반된 저나트륨혈증이 개별 사례로 관찰된 바 있다. 혈청 나트륨 농도의 정기 모니터링이 권장된다. 2) 나트륨 또는 체액 결핍 환자-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 반듯한 자세로 눕히고 필요하다면 생리식염액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다. 3) 신동맥협착증 환자-양측 또는 단측 신동맥협착 환자, 협착증이 일어난 단신증 환자에서 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 4) 신장애환자-경증에서 중등증의 신장애 환자(GFR ≥ 30mL/분)에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 하이드로클로로티아지드를 함유하기 때문에 중증의 신장애 환자(GFR < 30mL/분)에게 이 약 투여 시 주의하여야 한다. 티아지드계 이뇨제는 만성 신장 질환 환자에게 질소혈증을 유발할 수 있다. 티아지드계 이뇨제는 중증의 신장애환자(GFR < 30mL/분)에게 단독요법으로 유효하지는 않으나 고리형 이뇨제와 함께 신중히 투여 시 유용할 수 있다. 5) 간장애 환자-경증에서 중등증의 간장애환자에게 이 약 투여 시 용량 조절은 필요하지 않으나 발사르탄으로 1일 80mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 이 약은 담도 폐쇄성 질환 환자 및 중증의 간장애 환자에게 투여 시 특별히 주의해야 한다. 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. 6) 전신성 홍반성 루푸스-티아지드계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 일으키거나 악화시킬 수 있다. 7) 기타 대사성 질환-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 감수성이 있는 환자에게 통풍을 발생시킬 수 있다. 티아지드계 이뇨제는 칼슘 대사에 이상이 없는 경우에도 뇨 중 칼슘 배설을 감소시켜 혈중 칼슘농도를 약간 상승시킬 수 있다. 히드로클로로티아지드는 혈청 칼슘 농도를 증가시킬 수 있기 때문에 고칼슘혈증 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 티아지드계 이뇨제의 투여 중지에 불응하거나 또는 12mg/dL 이상의 현저한 고칼슘혈증을 보이는 경우는 티아지드계 이뇨제와 무관한 다른 원인에 의한 고칼슘혈증일 수 있다. 지속적으로 티아지드계 이뇨제 치료를 받은 몇몇 환자에게서 고칼슘혈증 및 저인산혈증과 함께 부갑상샘의 병리적 변화가 관찰된 바 있다. 고칼슘혈증이 발생하면 부갑상샘기능검사가 필요하다. 티아지드계 이뇨제는 갑상샘 장애의 징후 없이 혈청 단백질 결합 요오드 수치를 감소시킬 수 있다. 8) 과민반응 병력이 있는 환자-히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알러지 또는 기관지천식 병력과 상관없이 환자들에서 발생할 수 있지만, 병력이 있는 환자들에게 좀 더 많이 발생하는 경향이 있다. 9) 급성 폐쇄각 녹내장-히드로클로로티아지드, 설폰아미드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 유발한다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 전형적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생된다. 설폰아미드 또는 페니실린 알레르기의 병력이 급성 폐쇄각 녹내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않으면 영구적 시력 손실이 될 수 있다. 일차 치료는 가능한 빨리 히드로클로로티아지드의 투여를 중지하는 것이다. 만약 안압이 조절되지 않는 다면 즉각적인 약물 또는 외과적 처치를 고려할 필요가 있다. **4. 이상반응** 1) 발사르탄과 히드로클로로티아지드 복합제 ① 4,300명 이상의 환자에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 이상반응은 대개 일시적이고 경증이었다. 다음 이상반응 표는 총 7,616명의 환자(이 약 투여 환자수 4,372명)에 대해 시행한 3개의 대조 임상시험을 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), %
두 통	3.7	14.5
어 지 러 움	3.5	3.8
비인두염(Nasopharyngitis)	2.4	1.9
피 로	1.6	1.5
요 통	1.2	2.7
기 침	1.2	0.8
상부호흡기감염	1.2	3.4
설 사	1.1	1.1
관 절 통	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 어지러움, 구강건조, 소화불량, 호흡곤란, 발기부전, 위창자염, 다한증, 감각저하, 불면, 저칼륨혈증, 저혈압, 인플루엔자, 근육연축, 근염좌, 구역, 비충혈, 비강출혈, 목의 통증, 중이염, 사지통, 이상감각, 인후두통증, 발열, 부비동충혈, 부비동염, 졸음, 다리경련, 빈뇨, 두근거림, 발진, 인대염좌, 실신, 빈맥, 이명, 요로감염, 바이러스 감염, 부종, 말초부종, 무력증, 현기증 등이었으며 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다. ③ 국외 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 매우 드물게 나타났다 : 혈관부종, 발진, 가려움, 혈청병과 혈관염을 포함한 기타 과민증/알레르기 반응, 고칼륨혈증, 탈모, 신기능 손상, 근육통, 과립구 침윤과 폐포막의 IgG 축적이 동반되는 히드로클로로티아지드 유도성 폐부종이 여러 건 보고된 바 있다. 비-심인성 폐부종은 히드로클로로티아지드에 대해 드물게 나타나는 면역학적 특이 반응으로 나타날 수 있다. ④ 국내 시판 후 조사결과-국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 725명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사 결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 2.62%(19례/725례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 1.79%(13례/725례)이다. 두통, AST상승, 현기증, 두근거림, 소화불량이 각 0.28%(2례), 부종, 무력, 고중성지방혈증, 크레아틴포스포키나제 증가, 기침이 0.14%(1례)로 나타났다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 크레아틴포스포키나제 증가가 보고되었다. 2) 발사르탄 단독투여 임상시험 중 인과관계와 상관없이 보고된 기타 이상반응 중 1% 이상의 빈도로 발생한 것은 관절통, 1% 미만으로 성욕감퇴, 급성신부전, 간헐적 간기능 수치 상승, 부종, 무력증, 불면증, 발진, 어지러움이 있었다. 3) 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제를 단독으로 투여시 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. ① 전해질 및 대사성 이상 : 매우 흔하게(특히 고용량에서) 저칼륨혈증, 혈중 지질 상승, 흔하게 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증 및 고요산혈증, 드물게 고칼슘혈증, 매우 드물게 저염소혈증성 알칼리증이 나타날 수 있다. 포도당 내성을 변경시킬 수 있고, 혈청 콜레스테롤, 중성지방 및 요산 수치의 증가를 일으킬 수 있다. 드물게 고혈당증, 당뇨증, 당뇨대사의 악화가 나타날 수 있다(신중투여항 참고). ② 피부 : 흔하게 두드러기 및 다른 종류의 피부발진, 드물게 광과민증, 매우 드물게 괴사성 혈관염 및 독성 표피 괴사 용해, 피부 홍반성 루푸스양 반응, 피부 홍반성 루푸스의 재발 ③ 소화기계 : 흔하게 식욕감퇴, 경증의 구역, 구토, 드물게 복부불편감, 변비, 설사, 위장관계 불편감, 매우 드물게 췌장염 ④ 간 : 드물게 간내 담즙정체 또는 황달 ⑤ 순환계 : 흔하게 기립성 저혈압(알코올, 마취제 또는 진정제에 의해 악화될 수 있다), 드물게 심장 부정맥 ⑥ 중추신경계 : 감각소실 또는 진정, 드물게 두통, 어지러움, 수면장애, 우울증, 이상감각 ⑦ 감각기관 : 드물게 시각장애(치료 첫 주에 주로 나타날 수 있다). ⑧ 혈액 : 드물게 혈소판 감소증(때때로 자반을 동반), 매우 드물게 백혈구 감소증, 무과립구증, 골수기능부전, 용혈성 빈혈 ⑨ 기타 : 흔하게 발기부전, 매우 드물게 과민성 반응, 폐렴, 폐부종을 포함한 호흡곤란 ⑩ 국외 시판 후 경험으로 부터의 약물유해 반응(빈도불명): 급성 신부전, 신장애, 재생불량성빈혈, 다형 홍반, 발열, 근육연축, 무력, 급성 폐쇄각 녹내장 **5. 일반적 주의** 1) 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의해야 한다. 2) 증상성 저혈압 : 이 약을 투여 받는 환자에게 특히, 치료 첫 수일 동안 어지러움이 발생할 수도 있다는 주의사항을 설명하고, 어지러움 발생 시 의사에게 알리도록 하여야 한다. 또한 환자들에게 부적절한 수액 투여, 과도한 발한, 설사, 또는 구토가 과도한 혈압강하를 일으켜 현기증 및 실신이 나타날 수 있다는 주의사항도 설명해야 한다. 3) 칼륨보충 : 이 약을 투여 받은 환자에게 의사와 상의 없이 칼륨보충제 또는 칼륨함유 염류제를 사용하지 않도록 교육하여야 한다. **6. 상호작용** 1) 발사르탄에 의해 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다. ① 발사르탄의 단독 투여 시 다음 약물과의 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. : 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀올, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 암로디핀, 글리벤클라미드 ② 칼륨: 칼륨보존형 이뇨제, 칼륨보충제 및 칼륨함유 염류제나 혈청 칼륨수치를 변화시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린)과의 병용 시에는 주의해야 하고 일정간격으로 혈청 칼륨수치를 모니터링한다. ③ 비스테로이드성 소염제(NSAIDs): 안지오텐신 II 수용체 길항제가 NSAIDs(예

항염증요법으로 아스피린 COX-2 저해제)와 동시에 투여되었을 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히 노인환자, 체액이 부족한 환자(이뇨제 투여환자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 악화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다. ④ 발사르탄은 유의한 수준까지 대사되지 않기 때문에, 임상적으로 CYP450효소계의 대사유도 또는 대사저해에 의한 약물간 상호작용은 나타나지 않을 것으로 예상된다. 발사르탄은 혈장 단백질과 강하게 결합함에도 불구하고, 생체외 실험에서 디클로페낙, 푸로세미드 및 와파린과 같이, 단백질과 강하게 결합하는 일련의 분자와 이 수준에서 어떠한 상호작용도 나타내지 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 이뇨제의 이뇨작용과 항고혈압 효과를 약화시킬 수 있다. 합병증으로 저혈량증이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다. ② 혈청 칼륨 수치에 영향을 미치는 약물: 이뇨제의 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이뇨제(예 : 푸로세미드), 코르티코스테로이드, ACTH, 암포테리신, 카르베녹솔론, 페니실린G 및 살리실산 유도체 또는 항부정맥제와의 병용 투여에 의해 증가될 수 있다. ③ 이온교환수지: 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제의 흡수는 콜레스티라민 및 콜레스티폴로 인해 감소된다. ④ 골격근 이완제: 티아지드계 이뇨제는 쿠라레 유도체와 같은 골격근 이완제의 작용을 강화시킬 수 있다. ⑤ 항당뇨병약 : 티아지드계 이뇨제는 포도당의 내성을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다. 히드로클로로티아지드로 인한 기능성 신부전 유발 시 메트포르민의 병용투여로 젖산산증(lactic acidosis)위험이 나타날 수 있기 때문에 주의하여 병용 투여하여야 한다. ⑥ 아만타딘 : 티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)와 병용 투여는 아만타딘에 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 시사프리드와 같은 위장운동 촉진제는 티아지드계 이뇨제의 생체이용률을 감소시킬 수 있다. ⑧ 메틸도파: 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있다. ⑨ 비타민 D: 티아지드계 이뇨제를 비타민 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, 바비트레이트 또는 마약: 알코올, 바비트레이트 또는 마약과의 병용 투여는 기립성 저혈압의 발생을 증가시킬 수 있다. ⑫ 혈압상승성 아민류: 히드로클로로티아지드는 노르아드레날린과 같은 혈압상승성 아민류의 반응을 감소시킬 수 있다. 그러나 임상적 유의성은 명확하지 않고, 혈압상승성 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: 히드로클로로티아지드와 카바마제핀을 병용투여하는 환자에서 저나트륨혈증이 발현할 수 있다. 따라서 이러한 환자들에게 저나트륨혈증 발현의 가능성에 대하여 알려주어야 하며 적절히 모니터링 하여야 한다. ⑮ 리튬: 리튬제제와 ACE 저해제, 티아지드계 이뇨제의 병용투여로 혈청 리튬 농도의 가역적 증가와 리튬 독성의 증가가 관찰되었다. 발사르탄과 리튬의 병용투여한 임상경험은 없다. 리튬과 이 약과의 병용투여시 혈중 리튬 수치의 모니터링이 권장된다. ⑯ 다른 항고혈압 약물: 티아지드계 이뇨제는 다른 항고혈압약물(예, 구아네티딘, 메틸도파, 베타-차단제, 혈관이완제, 칼슘통로차단제, ACE차단제, 안지오텐신수용체차단제(ARB) 및 직접적 레닌 차단제(DRI))의 항고혈압 작용을 증강시킨다. ⑰알로푸리놀: 티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)와 병용 투여는 알로푸리놀에 대한 과민반응 발생률을 증가시킬 수 있다. ⑱항종양제(예, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트): 티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)와 병용 투여는 세포독성약물들의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다. ⑲칼슘염류: 티아지드계 이뇨제의 병용투여는 세뇨관에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다. ⑳디아족시드: 티아지드계 이뇨제는 디아족시드의 고혈당 효과를 증가시킬 수 있다. **7. 임부 및 수유부에 대한 투여** 1) 안지오텐신 II 수용체 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2-3기 사이에 ACE 저해제(레닌-안지오텐신-알도스테론 계(RAAS)에 작용하는 특정 약물군)에 노출된 임부에서 태아발달손상 및 사망을 일으킨다는 보고가 있다. 또한 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE 저해제를 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 2-3기 동안 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 저형성증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 및 사망을 포함한 태아 및 신생아의 손상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 양수 과소증이 보고된 바 있으며, 양수 과소증은 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. 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제의 자궁 노출 시 태아 또는 신생아의 황달, 혈소판 감소증이 유발될 수 있고 성인에서 나타나는 다른 이상반응도 일어날 수 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때 자연 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 찾지 못할 수 있다. 이러한 경우에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신 가능성이 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(Contraction stress testing : CST), 무자극검사(nonstress test : NST), 또는 생물리학적 프로파일(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 안지오텐신II 수용체 길항제에 노출된 적이 있는 유아는 저혈압, 핍뇨, 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀히 관찰되어야 한다. 핍뇨가 있다면, 혈압 및 신장관류 유지에 주의를 기울여야 한다. 저혈압을 회복시키고 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석이 필요할 수도 있다. 2) 발사르탄이 사람에서 모유 중에 분비되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫트에 대한 시험에서 모유 중에 발사르탄의 분비가 확인되었다. 히드로클로로티아지드는 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 비고령군 사이에 발사르탄-히드로클로로티아지드의 유효성 및 안전성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. **10. 임상검사치에의 영향** 1) 이 약을 투여받은 환자의 3.7%, 위약환자의 3.1%에서 20% 이상의 혈청 칼륨 감소가 나타났다(신중투여항 참조) 2) 다음 결과가 발사르탄 단일요법에서 나타났으나, 이 약 투여시에는 나타나지 않았다. : 드물게 헤모글로빈 및 헤마토크리트 수치 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 크레아티닌, 칼륨 및 총 빌리루빈의 농도의 유의적인 증가가 발사르탄 투여 환자의 경우 0.8%, 4.4%, 6.0%였고 ACE 저해제의 경우 1.6%, 6.4%, 12.9%였다. 또한 대조임상시험에서 이 약 투여군에서는 크레아티닌과 BUN 상승이 각각 1.9%, 14.7% 나타났고, 위약투여군에서는 각각 0.4%와 6.3% 나타났다. 5) 때때로 발사르탄의 투여로 간기능 검사치의 상승이 보고되었다. 6) 이 약을 투여하는 본태성 고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다. 7) 호중구감소는 이 약을 투여받은 환자의 0.1%에서, 위약을 투여받은 환자의 0.4%에서 관찰되었다. **11. 과량투여시의 처치**-1) 사람에 대한 과량 투여 관련 데이터는 제한적이다. 과량투여로 나타나기 쉬운 증상은 저혈압과 빈맥이다 ; 발사르탄의 과량투여는 현저한 저혈압을 일으킬 수 있고, 이는 의식저하, 순환성 허탈 및 쇼크로 나타날 수 있다. 복용 직후이면 구토를 유도하고, 그 외에는 생리식염액을 정맥 내에 주입한다. 2) 히드로클로로티아지드의 과량투여로 다음과 같은 증상이 나타날 수 있다. : 구역, 졸음, 저혈량증, 부정맥과 관련된 전해질 이상, 근육경축. 과량투여 이후 시간, 증상이나 증상의 정도에 따라 조치해야 하나 순환안정의 회복이 가장 중요하다. 만일 복용 직후라면 구토를 유도하고, 복용 후 시간이 많이 경과했다면 적당한 양의 활성탄을 투여한다. 3) 저혈압의 경우 환자를 반듯이 눕히고 가능한 한 빨리 혈장대체를 한다. 발사르탄은 혈장단백과의 강한 결합 때문에 혈액투석으로는 제거되지 않으나 히드로클로로티아지드는 투석으로 제거될 수 있다. **12. 보관 및 취급상의 주의사항**-1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다. 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

13. 기타-여러 종의 동물을 이용한 발사르탄, 히드로클로로티아지드, 발사르탄:히드로클로로티아지드의 전임상 안전성 시험에서, 전신 또는 특정 장기에 대한 독성의 증거는 없었다. 발사르탄 : 히드로클로로티아지드(100 : 31.25 ~ 600 : 187.5 mg/kg)의 고용량은 랫트에서 적혈구 세포 수치(적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크릿)를 감소시켰으며, 신장의 혈역학을 변화시켰다(중등도 내지 중증의 혈중 요소 증가, 혈중 칼륨 및 마그네슘의 증가, 경증의 뇨량 및 전해질 증가, 약간의 세뇨관 호염기구증가증, 최고 용량에서 수입 소동맥비대(afferent arteriolar hypertrophy) 비대). 마모셋에서(30 : 9.375~400 : 125mg/kg), 변화는 상당히 유사하였으나 더 중증의 양상을 나타냈다. 특히 고용량의 경우 신장에서 신병증이 나타났으며, 이는 요소와 크레아티닌 증가를 포함하였다. 신 방사구체세포(renal juxtaglomerular cell)의 비대 또한 두 종에서 관찰되었다. 모든 변화는 발사르탄 : 히드로클로로티아지드의 상승적인(부가적이기 보단, 발사르탄 단독에 비해 약 10배 상승) 약리 작용에 의한 것으로 간주되며, 특히 마모셋에서 오랫동안 저혈압을 나타낸다. 발사르탄 : 히드로클로로티아지드의 치료용량은 사람에서 신방사구체세포 비대에 관련하지 않을 것으로 보인다. 주요 전임상 안전성 결과는 상승적으로 작용하는 것으로 보이는 약물의 약리작용에 의한 것이며, 두 약물간의 다른 상호작용의 증거는 없다. 임상시험에서, 두 약물의 작용은 부가적이었으며, 전임상 결과는 임상적 의미를 나타내지 않았다. 발사르탄 : 히드로클로로티아지드는 상호작용의 증거가 없었으며, 이에 병용으로 돌연변이 유발, 염색체 이상, 또는 발암성을 시험하지는 않았다. 그러나 발사르탄과 히드로클로로티아지드는 각각 돌연변이 유발, 염색체 이상, 발암성 시험을 하였으며, 모두 음성결과를 나타냈다.

【저장방법】 기밀용기, 30℃이하에서 보관

【포장단위】 30정, 100정

제조원 경동제약(주) 경기도 화성시 양감면 제약단지로 224-3
제조의뢰 및 판매원 제일약품(주) 경기도 용인시 처인구 백암면 청강가창로 7

"약국 등의 개설자에 한하여 사용기간이 경과되었거나 변질, 변패, 오손된 의약품 또는 부작용 등은 본사 마케팅부(수신자 부담 : 080-555-7171)에서 상담 및 교환, 교품해 드립니다. 그리고 제조과정과 관련된 제품의 품질에 대한 문의사항은 백암공장 품질경영본부(전화 : 080-333-6312)로 연락바랍니다."

설명서작성년월일: 2012. 10 12

1S-B-0000-MA-01

"설명서작성년월일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jeilpharm.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다."
※의약품 전자민원창구 (ezdrug.kfda.go.kr)의 "의약품등 정보"란을 참조하시기 바랍니다.

제일약품

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER