

저인산혈중과 함께 부갑상선의 병리적 변화가 관찰된 바 있다. 고칼슘혈증이 발생하면 부갑상샘 기능검사가 필요하다. 타이지드제 이노제는 부갑상샘 기능검사를 시행하기 전 투여를 중단해야 한다. 타이지드제 이노제는 갑상샘 장애의 징후 없이 혈청 단백질 결합 요오드 수치를 감소시킬 수 있다.

12) 광민감반응 : 타이지드제 이노제에서 광민감반응의 사례가 보고되었다. 치료도중 광민감반응이 나타날 경우 치료를 중단하는 것이 권장된다. 타이지드제 이노제의 재투여가 필요할 경우 햇빛 또는 인공 UVA 차광이 권장된다.

13) 히드로콜로로티아지드, 실론아미드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 유발한다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 전형적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생한다. 실론아미드 또는 페시나민 알레르기의 병력이 급성 폐쇄각 녹내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않으면 영구적 시력 손실이 될 수 있다.

일차 치료제로는 비특이적 히드로콜로로티아지드의 투여를 중지하는 것이다. 만약 안압이 조절되지 않는 다른 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, 외르파린, 푸로세미드, 디곡신, 이타불롤, 인도메타신, 히드로콜로로티아지드, 알로디핀, 클리렌클라미드

(2) 칼륨 : 칼륨보존 이노제, 칼륨보존제 및 칼륨함유 염류제나 혈청 칼륨수치를 변화시킬 수 있는 다른 약물(예. 헤마린)과의 병용은 권장하지 않는다.

(3) 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 인지오믹산수용제 길항제인 NSAID(예, 항염증요법으로 아스피린 COX-2억제제와 동시에 투여되었을 때) 항고혈압 효과가 감소할 수 있다. 특히 노인환자, 체력이 부족한 환자(타이제드 투여환자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 약화의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAIDs를 투여하고 있는 환자에게 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.

(4) 발사르탄은 유일한 수준까지 대시되지 않기 때문에, 임상적으로 CYP450효소계의 대사유도 또는 대사저해에 의한 약물간 상호작용은 나타나지 않을 것으로 예상된다. 발사르탄은 혈청 단백질과 강하게 결합할에도 불구하고, 생체외 실험에서 디클로페낙, 푸로세미드 및 외르파린과 같이, 단백질과 강하게 결합하는 일련의 분자와 이 수준에서 어떠한 상호작용도 관찰되지 않았다.

2) 이 약의 주성분 중 하나인 타이지드제 이노제로 인하여 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다.

(1) NSAIDs 및 COX-2 선택적 차단제 : NSAID(예 : 살리실산 유도체, 인도메타신)와의 병용으로는 타이지드제 이노제의 이노작용과 항고혈압 효과를 약화시킬 수 있다. 합병증으로 저혈량증이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다.

(2) 혈청 칼륨 수치에 영향을 미치는 약물 : 이노제의 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이노제(예, 푸로세미드), 코르티코스테로이드, ACTH, 알도스테론, 카르복스솔론, 페시나민 및 살리실산 유도체 또는 항부정맥제와의 병용 투여에 의해 증가될 수 있다.

(3) 디온고환수치 : 히드로콜로로티아지드를 포함한 타이지드제 이노제의 흡수는 콜레스테롤린 및 콜레스테롤로 인해 감소된다.

(4) 골격근 이완제 : 타이지드제 이노제는 큐라레 유도체와 같은 골격근 이완제의 작용을 강화시킬 수 있다.

(5) 당뇨병용제 : 타이지드제 이노제는 포도당의 내성을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다. 히드로콜로로티아지드로 인한 기능성 신부전 유발 시 메트포미딘의 병용투여로 젝산산증(acid adcosis)위험이 나타날 수 있기 때문에 주의하여 병용 투여하여야 한다.

(6) 이만타딘 : 타이지드제 이노제(히드로콜로로티아지드 포함)와 병용 투여는 이만타딘에 의한 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.

(7) 항콜린성 약물 : 타이지드제 이노제의 생체이용률은 항콜린성 약물(예 : 아트로핀, 비마티덴)과의 병용으로 증가될 수 있으며 이것은 위장관계 운동이 감소되고 위배출시간이 느려지기 때문이다. 반대로 시시프리드와 같은 위장운동 촉진제는 타이지드제 이노제의 생체이용률을 감소시킬 수 있다.

(8) 메틸도파 : 메틸도파와 히드로콜로로티아지드의 병용시 옹혈형 빈혈이 보고된 바 있다.

(9) 비타민 D : 타이지드제 이노제를 비타민 D 또는 칼슘제와 병용시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있다.

(10) 시클로포스포 : 시클로포스포와 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 요인류 : 히드로콜로로티아지드는 노르아드레날린과 같은 승압 아민류의 반응을 감소시킬 수 있다. 그러나 임상적 유의성은 명확하지 않고, 혈압상승 아민류의 사용을 제한할 정도로 나타나지 않았다.

(13) 다기탈리스 배당체 : 타이지드제 이노제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 다기탈리스산에 의한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킨다.

(14) 혈청 나트륨 수치에 영향을 미치는 약물 : 히드로콜로로티아지드와 카르바마제핀을 병용투여하는 환자에서 지나드름혈증이 발생할 수 있다. 따라서 이러한 환자들에게 지나드름혈증 발현의 가능성에 대하여 알려주어야 하며 적절한 모니터링 하여야 한다.

(15) 리튬 : 리튬제와 ACE억제제, 타이지드제 이노제의 병용투여로 혈청 리튬 농도의 가역적 증가와 리튬 독성의 증가가 보고되었다. 발사르탄과 리튬의 병용투여한 임상경험은 없다. 리튬과 이 약과의 병용투여는 권장되지 않는다. 병용의 필요성이 증명된 경우 혈중 리튬 수치의 모니터링이 권장된다.

(16) 다른 항고혈압 약물 : 타이지드제 이노제는 다른 항고혈압약(예, 구아네티딘, 메틸도파, 베타 차단제, 혈관이완제, 칼슘통로차단제, ACE억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 직접적 레닌 차단제(DRI))와 항고혈압 작용을 중강시킨다.

(17) 알로푸리놀 : 타이지드제 이노제(히드로콜로로티아지드 포함)와 병용 투여는 알로푸리놀에 대한 과민반응 발생률을 증가시킬 수 있다.

(18) 중증장폐, 시클로포스포미드, 메트포르세이트 : 타이지드제 이노제(히드로콜로로티아지드 포함)와 병용 투여는 세포독성약물들의 신장독성을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다.

(19) 칼슘염류 : 타이지드제 이노제의 병용투여는 세포골에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다.

(20) 타이조스이드 및 베타 차단제 : 타이지드제 이노제는 디아족시드의 고혈당 효과를 증가시킬 수 있다. 베타 차단제와 타이지드제 이노제와의 병용은 고혈당 위험을 증가시킬 수 있다.

(21) 요오드 조영제 : 이노제에 기인한 탈수의 경우, 특히 고요양량의 요오드 제제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 재수화(hydration) 해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 인지오믹산수용제 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론 계(RAAS))에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아발달손상 및 사망을 일으킨다는 보고가 있다. 또한 후향적 자료에 의하면, 임신 17에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다.

태아의 신장관류는 임신 27에 형성되며, 레닌-안지오텐신 시스템의 영향을 받기 때문에 임신 2, 3)에 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. 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 통맥관 개존증이 또한 보고되었다.

히드로콜로로티아지드를 포함한 타이지드제 이노제의 자궁 노출 시 태아 또는 신생아의 황달, 혈소판감소증이 유발될 수 있고 성인에서 나타나는 다른 이상반응도 일어날 수 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때 자연 유산, 양수과소증, 신생아 신기능 이상이나 나타났다는 보고가 있었다. 자궁 내에서 약물에 노출되었던 모든 신생아에 대해서는 폐노출증, 고갈혈혈증, 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 사용하는 안되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 드물게(1,000명의 임부 당 1명 미만에서) 레닌-안지오텐신계에 작용하는 대체 약물을 찾아 못할 수 있다. 이러한 경우에도 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려주어야 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 생물이학적 프로파일(bioophysical profiling : BPP) 검사가 적절할 수 있다. 그러나 환자와 의사는 태아가 이미 비가역적인 손상이 발생된 이후에도 양수과소증이 나타나는 것을 아는 것을 인식하고 있어야 한다. 자궁속에서 인지오믹산수용제 길항제에 노출된 적이 있는 유아는 저혈압, 빈뇨, 및 고갈혈혈증이 있는지 면밀히 관찰되어야 한다. 임신이 있다면, 혈압 및 신장관류 유무에 주의를 기울여야 한다. 저혈압을 회복시키고 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석이 필요할 수도 있다.

2) 발사르탄이 사람에게서 모유 중에 분비되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나 젖먹이 대한 시험에서 모유 중에 발사르탄의 분비가 확인되었다. 히드로콜로로티아지드는 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-히드로콜로로티아지드의 유효성 및 안전성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

10. 임상감시치에의 영향

1) 이 약을 투여받은 환자의 3.7%, 위약환자의 3.1%에서 20% 이상의 혈청 칼륨 감소가 나타났다(신중투여형 참조).

2) 다음 결과와 발사르탄 단일요법에서 나타났으나, 이 약 투여시에는 나타나지 않았다. : 드물게 헤모글로빈 및 헤마토크리트 지 감소가 나타났다.

3) 대조임상시험 결과와 헤마토크리트 및 헤모글로빈의 유의적(>20%)인 감소가 각각 0.3%, 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% 나타났고, 위약 투여군에서는 각각 0.4%와 6.3% 나타났다.

5) 때때로 발사르탄의 투여로 간기능 검사치의 상승이 보고되었다.

6) 이 약을 투여하는 본태고혈압 환자에 대해 특별한 임상감시치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

7) 호중구감소는 이 약을 투여받은 환자의 0.1%에서, 위약환 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 해탈 및 쇼크로 나타날 수 있다. 복용 직후인후 구토를 유도하고, 그 외에는 생리학적 주사약을 정맥 내로 주입한다.

2) 히드로콜로로티아지드의 과량투여로 다음과 같은 증상이 나타날 수 있다. : 구역, 출음, 저혈압증, 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 적당량 양의 활성탄을 투여한다.

3) 저혈압의 경우 환자를 반듯이 놓고 가능한 한 빨리 혈장대체를 한다. 발사르탄은 혈장단백과의 강한 결합 때문에 혈액투석으로는 제거되지 않으나 히드로콜로로티아지드는 투석으로 제거될 수 있다.

12. 보편 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품용 래내 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 동물용 이용한 발사르탄, 히드로콜로로티아지드, 발사르탄/히드로콜로로티아지드의 전임상 안전성시험에서, 전신 또는 특정 장기에 대한 독성의 증거는 없었다. 발사르탄/히드로콜로로티아지드(100/31.25 ~ 600/187.5 mg/kg)의 고용량은 멧돼지에서 직혈구 세포 수치(적혈구, 헤마토크리트, 헤마토크리트를) 감소시켰으며, 신장의 혈액학을 변화시켰다(중증도 내지 중증의 혈중 요소 증가, 혈중 칼륨 및 마그네슘의 증가, 경증의 요양 및 전해질 증가, 약간의 세뇨관 호르몬구증가증, 최고 용량에서 수입 소동맥비대(afferent anterior hyperophy) 비대, 마모셋에서(30.3/37.5 ~ 400/125 mg/kg), 변화는 상당히 유사하였으나 더 중증의 양상을 나타내었다. 특히 고용량의 경우 신장에서 신병증이 나타났으며, 이는 요소와 크레아티닌 증가를 포함하였다.

신 방사구세포(renal juxtaglomerular cell)의 비대 또한 두 종에서 관찰되었다. 모든 변화는 발사르탄/히드로콜로로티아지드의 상승적인부가적이기 보단, 발사르탄 단독에 비해 약 10배 상승)의 작용에 의한 것으로 간주되며, 특히 마모셋에서 오랫동안 저혈압을 나타낸다. 발사르탄-히드로콜로로티아지드의 치료용량은 사람에서 신방사구세포 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/히드로콜로로티아지드는 상호작용의 증거가 없었으며, 이에 병용으로 돌면변이 유발, 염색체 이상, 또는 발암성을 시험하지는 않았다. 그러나 발사르탄과 히드로콜로로티아지드는 각각 경변인이 유발, 염색체 이상, 발암성 시험을 하였으며, 모두 음성결과를 나타냈다.

【저장방법】 기밀용기, 30℃이하 보관

【포장단위】 30정, 100정

【사용기간】 제2일로부터 36개월



제조의회사
인국약품

주제비씨바이오
경기도 안산시 단원구 강촌로 228-16
인국약품
경기도 화성시 향남읍 제곡공단1길 40

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시용기한 또는 유효기간이 지나거나 변형, 변색, 오형 및 손상된 제품이 발견될 경우에는 공정거래위원회 고시(소보자 분정제거)준에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.

※ 이 첨부문서 최종 개정 연월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 온라인의약품안전
(http://drug.mfds.go.kr) 및 소비자상담(070-4033-0477)에서 확인하실 수 있습니다.