

코발사텍정 80/12.5밀리그램

(발사르탄/히드로클로로티아지드)

■ **원료약품 및 그 분량** 1정(156.0mg) 중

- 유효성분：발사르탄(USP)..... 80mg
- 히드로클로로티아지드(USP)..... 12.5mg
- 첨가제(타르색소)：적색40호, 청색2호
- 기타 첨가제：미결정셀룰로오스, 크로스보던, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 눈송색(03684812)

■ **성상** 분홍색의 타원형 필름코팅정

■ **효능·효과** 단일요법으로 협압이 적절하게 조절되지 않은 본태고혈압

- **용량·용량**
- 성인
- 권장용량은 발사르탄 80 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정이며 식사와 상관 없이 복용할 수 있으며 소량의 물로 복용한다. 발사르탄 160 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg은 협압강화를 위해 발사르탄 160 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg으로 처방 받은 경우에 적용한다.
- 협압강화효과는 2~4주 이후 최대효과를 나타낸다.
- **신장에 환자**

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

- **간장애 환자**
- 담즙정체는 있어 경증~중등도 간장애 환자에서는 발사르탄으로서 1일 80 mg을 초과 하여 사용하지 않는다.

■ **사용상의 주의사항**

1. **경고**
임부에게 레닌-인지오텐신-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 환자에서는 투여하지 말 것.**

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분 또는 살핀이미드계 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, 심혈성 간장애, 담도폐쇄 - 담즙배설장애 환자
- 4) 히드로클로로티아지드는 다음과 같은 경우 금기이다.
- (1) 중증 신장애 환자(크레아티닌청소를 30 mL/min 미만) 또는 급성신부전 환자(신기능의 역치가 나날날 수 있다).
- (2) 갈락토제혈증, 크레아티닌키아제(CK) 증가, 기침이 0.14 mL/12초로 비정상, 시가 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 크레아티닌키아제 증가가 보고되었다.
- (3) 발사르탄 단독투여시 다음과 같은 이상 반응이 보고되었다.
- (1) 혈압 및 심관계：빈도불량 헤모글로빈 및 헤마토크리트의 감소, 혈소판 감소증
- (2) 면역：빈도불량 혈장병을 포함한 기타 과민성 질환증상
- (3) 대사 및 영양：빈도불량 혈청 칼륨 증가, 지나트륨혈증
- (4) 피부 및 미용：흔하지 않게 헝거증(verruigo)
- (5) 혈관：빈도불량 혈관염
- (6) 위장관：흔하지 않게 복통
- (7) 간 및 담도：빈도불량 간기능 수치 상승
- (8) 피부 및 피부조직：빈도불량 혈관부종, 발진, 가려움, 수포성 피부염
- (9) 신장 및 비뇨기：빈도불량 신부전
- 이 약과의 인과관계와 상관 없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다：관통증, 두통, 요통, 설사, 어지럼, 두통, 발열, 상복부증, 구역, 부종, 인두염, 비염, 부비동염, 삼각근경직, 배아리온 감염
- 3) 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제를 단독으로 투여시 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.
- (1) 전신적 및 대사성 이상：매우 자주(흔히 고혈압에서) 지칼륨혈증, 혈중지질 상승, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증 및 고요산혈증, 드물게 고칼슘혈증, 매우 드물게 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증 나타날 수 있다. 드물게 내성성 당뇨병 수 있고, 혈청 칼슘혈증, 중증지방 및 요산 수치의 증가를 일으킬 수 있다. 드물게 고칼슘혈증, 당뇨병, 당뇨병성 위화기 나타날 수 있다(신장기능을 항상 점검하여야 한다).
- (2) 피부：자주 두드러기 및 다른 중증의 피부발진, 드물게 광민감반응, 매우 드물게 피부 혈관염 및 독성피부괴사증후군(피부괴사증후군), 피부 홍반성 루푸스모양 반응, 피부 홍반성 루푸스의 재발
- (3) 소변관계：자주 사구체신염, 경증의 구역, 구토, 드물게 복부불편감, 변비, 설사, 위장장애, 불규칙, 매우 드물게 형성
- (4) 간：드물게 간내 담즙정체 또는 혈당
- (5) 순환기계：자주 기립저혈압(요로, 마취제 또는 진정제에 의해 악화될 수 있다), 드물게 심장 부정맥
- (6) 중추신경계：감각이상 또는 진전, 드물게 두통, 어지럼, 수면장애, 우울증, 알콜중독(알콜에 의존하는 환자에서), 드물게 시각장애(또는 첫 투여 시) 보고된 바 있다.
- (7) 혈관계：드물게 혈소판감소증(때때로 비만을 동반), 매우 드물게 폐혈구감소증, 무구립구증, 골수기능성 우울상 나타날 수 있다.
- (8) 기타：자주 발기부전, 매우 드물게 과민성 반응, 폐렴, 폐부종을 포함한 호흡곤란
- (10) 구역, 식만 후 경증으로 부타의 악을 유발(반응)할 수 있다) 폐성 신부전, 신장애, 재생불량성빈혈, 다형 홍반, 발열, 근육통, 두통, 급성 폐색전증, 뇌졸중 나타날 수 있다.

3. **다음 환자에서는 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 폐색전증 환자
- 7) 나트륨결핍에 환자(과도한 협압강화가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다).
- 8) 염분 제한요법(low-salt therapy) 중인 환자(지나트륨혈증을 일으킬 수 있다).
- 9) 중증 관상동맥 또는 뇌동맥경화증 환자(갑작한 이뇨가 나타날을 경우 급속한 혈청 칼슘, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다).
- 10) 빈혈에 당노병 또는 부도 형제에 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 현상화할 수 있다).
- 11) 혈사, 루트가 있는 환자(전해질 손실)가 나타날 수 있다).
- 12) 갑상선기능항진증 환자(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다).
- 13) 디기탈린, 부신피질호르몬제 또는 ACTH를 투여 중인 환자(이 약의 혈압강화 작용을 증강시킬 수 있다).
- 14) 고요산혈증 후 환자(이 약의 혈압강화작용이 증강될 수 있다).
- 15) 고칼슘혈증
- 16) 심부전 또는 심근경색 후 환자：신기능이 레닌-인지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 활성에 의존하는 환자에서, 중증의 심부전환자에게 인지오텐신-전환효소 억제제(ACE억제제)는 인지오텐신 수용체 길항제(ARB)의 투여는 전신감소를 그리고/또는 진정성 고요산혈증 및 (드물게) 심부전 심부전 그리고/또는 사망과 관련 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 점검하여야 한다.
- 17) 레닌-인지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 조절자：인지오텐신 수용체 길항제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키닌과 레닌-인지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

- 18) 비독성증 피부암(NMSC)
히드로클로로티아지드 노출 누적용량 증가에 따른 비독성증 피부암(기저세포암, 편평세포암)의 증가 위험이 임마크 국립 암 레지스터에 근거한 두 건의 역학연구에서 보고되었다. 히드로클로로티아지드의 평균년 작용은 비독성증 피부암 기전으로 적용될 수 있다.
히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비독성증 피부암 위험에 대한 정보를 제공해야 하므로, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부 병변이 발견될 경우 보고하도록 권고하여야 한다. 또한 환자에게 피부암 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV(자외선) 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방 조치를 권고해야 한다. 의심되는 피부 병변은 조직 생검을 포함한 검사를 즉시 실시한다. 이전에 비독성증 피부암 병력이 있는 환자에게는 히드로클로로티아지드의 사용을 재고할 필요가 있다.
- 4. **이상반응**
발사르탄-히드로클로로티아지드 복합제
(1) 4,300명 이상의 환자에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 이상반응은 대개 일시적이고 경증이었다.
다음 이상반응을 표는 총 7,616명의 환자(이 약 투여 환자수 4,372명)에 대해 시행한 3개의 대조임상시험을 바탕으로 한 것이다. 이 약에서 발생한 이상반응 발생율은 위약제와 유사했다. 이 약에서 1% 또는 그 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음과 포함시켰다.

구분	이 약* (N = 4,372), %	위약(N = 262), %
두통	3.7	14.5
어지럼	3.5	3.8
비부비염(Nasopharyngitis)	2.4	1.9
피로	1.6	1.5
기침	1.2	2.7
요통	1.2	0.8
상부호흡기감염	1.2	0.4
설사	1.1	1.1
관절통	1.0	1.1

* 발사르탄 80 mg, 160 mg, 320 mg과 히드로클로로티아지드 12.5 mg, 25 mg으로 조합을 포함.

- (2) 약：1：1의 비이상반응은 복통, 상복부통, 사마절증, 시각이상, 발한, 과열증, 기아저림, 급성기관지염, 가슴통증, 기립성 어지럼, 구강건조, 소화불량, 호흡곤란, 발기부전, 위장장애, 다한증, 감각이상, 불면, 지칼륨혈증, 저혈압, 인슐린양자, 근육통, 발열, 부비동통, 비부비염, 목의 통증, 중이염, 두통, 어지럼, 알레르기, 인후두 통증, 발열, 부비동통혈, 부비동염, 졸음, 대장염, 빈도, 두근거림, 발진, 인대염제, 설사, 빈혈, 이명, 요로감염, 배아리온 감염, 부종, 팔부부종, 무력증, 어지럼 등)이 모두 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.
- (3) 구역, 식만 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 매우 드물게 나타났다：혈관부종, 혈관염, 혈청병과 혈관염을 포함한 기타 과민반응/알레르기 반응, 고칼륨혈증, 혈모, 신기능 손상, 근육통, 과립구 침윤과 세포파괴 및 IgG 축적이 동반되는 히드로클로로티아지드 유도성 폐부종이 여러 건 보고된 바 있다. 부-상신장 폐부종은 히드로클로로티아지드에 대해 드물게 나타나는 면역학적 국이 반응으로 나타날 수 있다.
- (4) 국외임분에서 실시한 임상시험에서 발사르탄-히드로클로로티아지드 복합제를 투여 받은 환자에서 이상반응이 보고된 것은 656례 중 288예(43.9 일)에 중대한 이상반응은 다음과 같다.

- ① 이나비플루시마오양 증상(빈도불량)：이나비플루시마오양 증상을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ② 혈관부종(빈도불량)：얼굴, 입술, 인두, 혀의 부어오름 등의 증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

전문의약품

- ③ 간염(빈도불량)：간염이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ④ 신부전(빈도불량)：신부전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ⑤ 고칼륨혈증(빈도불량)：중증 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ⑥ 지나트륨혈증(빈도불량)：관각감, 식욕부진, 구역, 구토, 의식장애 등을 동반하는 지나트륨혈증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(고혈압에게 나타나지 한다).
- ⑦ 쇼크, 실신, 의식상실(모두 빈도불량)：쇼크, 혈압하에 따르는 실신, 의식상실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지 하고 적절한 처치를 한다. 특히 엄격한 염분 제한요법, 혈압강화 이뇨제의 투여 중인 환자에서는 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다.
- ⑧ 무구립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소(모두 빈도불량)：무구립구증, 백혈구 감소, 혈소판 감소가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ⑨ 재생불량성빈혈, 용혈성빈혈(모두 빈도불량)：중증의 혈액병증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ⑩ 과사혈혈전(빈도불량)：과사혈혈관염이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ⑪ 독성표피괴사증후군(리델증후군)(빈도불량)：독성표피괴사증후군(리델증후군)가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ⑫ 간질성폐렴(빈도불량)：발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선상 이상 등을 동반한 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 부신피질호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
- ⑬ 폐색전증(빈도불량)：폐색증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ⑭ 전신 홍반성 루푸스의 악화(빈도불량)：전신 홍반성 루푸스를 악화시킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- ⑮ 저혈압(빈도불량)：저혈압이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 탈락감, 공격감, 식은땀, 손의 떨림, 집중력 저하, 경련, 어지럼증 등이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(당뇨병제 치료 중의 환자에서 나타나지 않지).
- ⑯ 황당근응고인자결핍증：근육통, 탈락감, 크레아티닌키아제(CK) 상승, 혈중 또는 요산 수치 상승으로 특징지어지는 황당근응고인자 결핍증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나 는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

국내 시판 후 조사결과

- 국내에서 재조사를 위하여 6년 동안 725명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 신고관계로 상관없이 2.62 %[19세(725)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계로 있는 것으로 조사된 것은 1.79 %[13세(725)로 보고되었다. 이상반응, AST상승, 어지럼, 두근거림, 소화불량(각 0.28 %[2세], 부종, 무력, 고칼슘혈증발현율, 크레아티닌키아제(CK) 증가, 기침이 0.14 %[2세로 비정상, 시가 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 크레아티닌키아제 증가가 보고되었다.
- 발사르탄 단독투여시 다음과 같은 이상 반응이 보고되었다.
- (1) 혈압 및 심관계：빈도불량 헤모글로빈 및 헤마토크리트의 감소, 혈소판 감소증
- (2) 면역：빈도불량 혈장병을 포함한 기타 과민성 질환증상
- (3) 대사 및 영양：빈도불량 혈청 칼륨 증가, 지나트륨혈증
- (4) 피부 및 미용：흔하지 않게 헝거증(verruigo)
- (5) 혈관：빈도불량 혈관염
- (6) 위장관：흔하지 않게 복통
- (7) 간 및 담도：빈도불량 간기능 수치 상승
- (8) 피부 및 피부조직：빈도불량 혈관부종, 발진, 가려움, 수포성 피부염
- (9) 신장 및 비뇨기：빈도불량 신부전
- 이 약과의 인과관계와 상관 없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다：관통증, 두통, 요통, 설사, 어지럼, 두통, 발열, 상복부증, 구역, 부종, 인두염, 비염, 부비동염, 삼각근경직, 배아리온 감염
- 3) 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제를 단독으로 투여시 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.
- (1) 전신적 및 대사성 이상：매우 자주(흔히 고혈압에서) 지칼륨혈증, 혈중지질 상승, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증 및 고요산혈증, 드물게 고칼슘혈증, 매우 드물게 저칼륨혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증 나타날 수 있다. 드물게 내성성 당뇨병 수 있고, 혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다. 드물게 고칼슘혈증, 당뇨병, 당뇨병성 위화기 나타날 수 있다(신장기능을 항상 점검하여야 한다).
- (2) 피부：자주 두드러기 및 다른 중증의 피부발진, 드물게 광민감반응, 매우 드물게 피부 혈관염 및 독성피부괴사증후군(피부괴사증후군), 피부 홍반성 루푸스모양 반응, 피부 홍반성 루푸스의 재발
- (3) 소변관계：자주 사구체신염, 경증의 구역, 구토, 드물게 복부불편감, 변비, 설사, 위장장애, 불규칙, 매우 드물게 형성
- (4) 간：드물게 간내 담즙정체 또는 혈당
- (5) 순환기계：자주 기립저혈압(요로, 마취제 또는 진정제에 의해 악화될 수 있다), 드물게 심장 부정맥
- (6) 중추신경계：감각이상 또는 진전, 드물게 두통, 어지럼, 수면장애, 우울증, 알콜중독(알콜에 의존하는 환자에서), 드물게 시각장애(또는 첫 투여 시) 보고된 바 있다.
- (7) 혈관계：드물게 혈소판감소증(때때로 비만을 동반), 매우 드물게 폐혈구감소증, 무구립구증, 골수기능성 우울상 나타날 수 있다.
- (8) 기타：자주 발기부전, 매우 드물게 과민성 반응, 폐렴, 폐부종을 포함한 호흡곤란
- (10) 구역, 식만 후 경증으로 부타의 악을 유발(반응)할 수 있다) 폐성 신부전, 신장애, 재생불량성빈혈, 다형 홍반, 발열, 근육통, 두통, 급성 폐색전증, 뇌졸중 나타날 수 있다.

- 5. **일반적 주의**
(1) 원인과 기계적조 수형에 대한 이 약의 효과에 대한 연구는 없으나 운전 또는 기계 작동에 할 때 어지럼 또는 졸음이 나타날 수 있다는 것을 고려해야 한다.
(2) 증상성 저혈압：이 약을 투여 받은 환자에서 특히, 치료 첫 수일 동안 어지럼이 발생할 수 있다는 주의사항을 설명하고, 어지럼 발생 시 의사와에 알리도록 하여야 한다. 또한 환자들에게 부적절한 수의 투여, 과도한 발한, 설사, 또는 구토가 과도한 혈압 강하를 일으켜 탈수증 및 실신에 노출될 수 있다는 주의사항도 설명해야 한다.
(3) 갈색뇨증：이 약을 투여 받은 환자에서 의사와 상담 없이 갈색뇨증제 또는 갈색 함유 염류제를 사용하지 않도록 교육하여야 한다.
(4) 지칼륨혈증 환자：혈청 크레아티닌 및 혈청칼슘이 증가할 수 있으므로 양측 또는 단독 순동맥화혈증 환자, 혈청칼슘이 일어난 다음 환자에서 이 약을 사용해서는 안 된다.
(5) 티아지드계 이뇨제는 새롭게 지칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 지칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자에서, 염-소금 신장병증 및 신전성(prenatal, 신산성) 신기능장애 환자에게 티아지드 이뇨제 투여 시 주의하여야 한다. 지칼륨혈증이 임상증상에, 근육약화, 팔완파비, 또는 신전도변화를 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.
티아지드계 이뇨제는 지칼륨혈증 및 동반된 지마그네슘혈증이 있는 경우 교정되도록 투여하여야 하는 것이 권장된다. 칼륨 및 마그네슘의 혈중 농도는 정기적으로 확인해야 한다. 티아지드계 이뇨제를 투여 받은 모든 환자는 전해질, 특히 칼륨의 불균형을 모니터링 하여야 한다.

- 티아지드계 이뇨제는 지나트륨혈증 및 저염소성 알칼리증을 새롭게 발생시키거나 기존의 지나트륨혈증을 악화시킬 수 있다. 신장애 증상으로, 전해질 평형장애감상, 위장장애) 동반된 지나트륨혈증이 개별 질환에 관여하여, 항상 지나트륨 농도의 정기 모니터링이 권장된다.
- 6) 고혈압의 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 의료 전문가에 감시하여 투여하도록 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 빈번한 자세로 눕히고 필요하면 생리식염 수액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.
- 7) 경증~중등도 신장애 환자(크레아티닌청소를 ≥ 30 mL/min)에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 히드로클로로티아지드를 함유하기 때문에 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소를 < 30 mL/min)에 있어는 금기이다. 티아지드계 이뇨제는 만성 신장 질환 환자에서 혈조혈증을 유발할 수 있다. 이 약을 신장애 환자에 신장애 경증 혈당 결핍, 크레아티닌 및 요산 레벨의 증가, 기침이 모니터링이 권장된다.
- 8) 고혈압의 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 의료 전문가에 감시하여 투여하도록 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 빈번한 자세로 눕히고 필요하면 생리식염 수액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.
- 9) 경증~중등도 신장애 환자(크레아티닌청소를 ≥ 30 mL/min)에게 투여 시 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 히드로클로로티아지드를 함유하기 때문에 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소를 < 30 mL/min)에 있어는 금기이다. 티아지드계 이뇨제는 만성 신장 질환 환자에서 혈조혈증을 유발할 수 있다. 이 약을 신장애 환자에 신장애 경증 혈당 결핍, 크레아티닌 및 요산 레벨의 증가, 기침이 모니터링이 권장된다.
- 10) 신산성 환자：최근 신산성을 한 환자에서 이 약의 사용에 대한 안전성 자료가 없다.
- 9) 경증~중등도 간장애 환자에게 이 약 투여 시 용량 조절은 필요하지 않으나 발사르탄으로서 1일 80 mg을 초과하지 않는 것이 바람직하다. 간기능 장애 또는 진 행성 간질환이 있는 환자의 경우, 체액 및 전해질 균형에 약간의 변화에 따라 신장 혼수를 일으킬 수 있기 때문에, 티아지드계 이뇨제는 주의하여 사용해야 한다.
- 10) 티아지드계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 일으키거나 악화시킬 수 있다.
- 11) 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드 이뇨제는 포도당 내성을 변경시킬 수 있고 혈청 글루세라제를 및 트리글리세라이드의 증가를 유발할 수 있다. 다른 이뇨제와 마찬가지로 히드로클로로티아지드는 요산의 침투율을 감소시켜 혈청 요산 수치를 증가시킬 수 있으며 고요산혈증을 유발 또는 악화시키나 감수시킬 수 있는 환자에서 통풍을 발생시킬 수 있다. 당뇨병 환자에서 인슐린 또는 경구 혈당강화제에 용량 조절이 필요할 수 있다. 티아지드계 이뇨제는 칼슘 대사와 이상이 있는 경우에도 요 중 칼슘 배설을 감소시켜 혈중칼슘농도를 약간 상승시킬 수 있다. 히드로클로로티아지드는 혈청 칼슘 농도를 증가시킬 수 있기 때문에 고칼슘혈증 한 지에게 투여 시 주의해야 한다. 티아지드계 이뇨제의 투여 중지에 불응하거나 또는 12개월, 이상의 현저한 고칼슘혈증을 보이는 경우는 티아지드계 이뇨제와 무관한 다른 원인에 의한 고칼슘혈증일 수 있다.

- 지속적으로 티아지드계 이뇨제 치료를 받은 몇몇 환자에서 고칼슘혈증 및 지인 신혈증과 함께 부갑상선의 병리적 변화가 관찰된 바 있다. 고칼슘혈증이 발생하면 부갑상샘 기능검사가 필요하다. 티아지드계 이뇨제는 부갑상샘 기능검사를 시행하기 전 투여를 중단해야 한다. 티아지드계 이뇨제는 갑상샘 장애의 징후 없이 혈청 단백질 결합 요오드 수치를 감소시킬 수 있다.
- 12) 광민감반응：티아지드계 이뇨제에서 광민감반응의 사례가 보고되었다. 치료도중 광민감반응이 나타날 경우 치료를 중단하는 것이 권장된다. 티아지드계 이뇨제의 재투여가 필요할 경우 햇빛 또는 인공 UVA 자광이 권장된다.
- 13) 히드로클로로티아지드, 살핀이미드는 급성 일광선 시각 및 급성 폐색전증 환자를 유발한다. 시작 지하 또는 모든 통증이 급성으로 급속하고 전신적으로 투여 개시 후 수 시간내에 수 주 이내에 발생한다. 살핀이미드 또는 페니실린 알레르기 의 병력이 급성 폐색전증 환자에서 발생할 수 있는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐색전증 환자를 치료하지 않으면 영구적 시력 손실이 될 수 있다.
- 임차 지하는 가능한 빨리 히드로클로로티아지드의 투여를 중지하는 것이다. 만약 인양이 조절되지 않는 다른 즉각적인 약을 또는 외과적 처치를 고려할 필요가 있다.
- 6. **심상작용**
(1) 발사르탄/히드로클로로티아지드에 의해 다음과 같은 심상작용이 나타날 수 있다.
(1) 리듬：리듬제외에 ACE 억제제, 인지오텐신수용체 길항제 또는 티아지드계 이뇨제를 병용투여 할 경우, 혈청 칼륨 농도 및 리듬 조절의 가역적 증가가 보고되었다. 티아지드계 이뇨제는 리듬의 신장소용을 감소시키기 때문에 이 약으로 인한 리듬 독성이 나타날 위험이 증가할 수도 있다. 이 약과 리듬의 병용투여는 권장되지 않으며 의사와의 엄격한 감독하에만 병용투여 되어야 한다(리듬의 병용 투여)가 적절할 경우에는 병용투여 기간 동안 리듬의 혈청농도를 모니터링하는 것이 권장된다.
- (2) 발사르탄에 의해 다음과 같은 심상작용이 나타날 수 있다.
(1) 발사르탄의 단독 투여 시 다음 약들과 임상적으로 유의한 심상작용은 관찰되지 않았다.：시메티딘, 알라파린, 프로페네티드, 다곡산, 아티롤롤, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 임모디넨, 클리베크로리미드
- (2) 칼륨：칼륨보존 이뇨제, 칼륨보존제 및 칼륨함유 염류제나 혈청 칼륨수치를 변화시킬 수 있는 다른 약물(예, 해파린제)의 병용은 권장되지 않는다.
- (3) 비스타르탄-디소칼슘제(NSAD)：인지오텐신-수용체 길항자(NSAD)에, 혈당 중요변으로 아스피린 COX-2해제제와 동시에 투여되었을 때 항고혈압 효과가 감소될 수 있다. 특히 노인 환자, 체적이 부족한 환자(예로 투여연자 포함), 또는 신장기능이 저하되어 있는 환자의 경우 신장기능 역치의 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러므로 NSAD를 투여하고 있는 환자에서 발사르탄 투여를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.
- (4) 발사르탄은 유인한 수증기(대사되지 않기 때문에, 임상적으로 CYP450호제의 대사로되는 대대저해제에 의한 약물간 심상작용은 나타나지 않을 것으로 예상된다. 발사르탄은 혈청 단백결합과 강하게 결합하여도 불구하고, 생체와 실험에서 다클로페넬, 프로페네티드 및 아르바라트 같이, 단백질과 강하게 결합하는 일련의 분자와 이 수증기에 어떠한 심상작용도 나타나지 않았다.
- (5) 전달체(transporters)：사람의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구에서 발사르탄이 현재 수송 단백질 OATP1B1과 간 유질 전달체 MRP2기질을 보여준다. 흡수 전달체 지해제(리피라신, 사이클로포리틴) 또는 유질 전달체 억제제(지나트)나 비이온성 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.
- (6) 인지오텐신 수용체 길항제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키닌의 병용투여에 의한 레닌-인지오텐신계(RAAS)의 이중작용은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 증후) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자 의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증-중증도의 신장애 환자(사구체 여과율 (60mL/min/1.73m2)에게 이 약과 알리스키닌 배합유제제를 병용투여하지 않는다.

- (3) 이 약의 수성분 중 하나인 티아지드계 이뇨제에 인하여 다음과 같은 심상작용이 나타날 수 있다.
(1) NSADs 및 COX-2 선택적 차단제：NSADs에, 살리실산 유도체, 인도메타신와 의 병용투여는 티아지드계 이뇨제의 이뇨작용과 항혈압 효과를 약화시킬 수 있다. 항병증으로 저혈압증이 있을 경우 신부전증상이 나타날 수 있다.
- (2) 혈청 칼륨 수치에 영향을 미치는 약물：이뇨제의 지칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이뇨제(예, 프로페네티드), 코르티코스테로이드, ACTH, 알도스테린, 카르복솔론, 페니실린G 및 살리실산 유도체 또는 항부정맥제와의 병용 투여에 의해 증가 될 수 있다.
- 이소고린환자：히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제의 흡수는 클레아티닌 및 클레세티로움에 의해 감소된다.
- (4) 골격근 이완제：티아지드계 이뇨제는 규리제 유도체와 같은 골격근 이완제의 작용을 약화시킬 수 있다.
- (5) 당뇨병증제：티아지드계 이뇨제는 포도당의 내성을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량 조절이 필요할 수 있다. 히드로클로로티아지드로 인한 기능성 신부전 유발 시 메트포르민의 병용투여로 젯산중독(lactic acidosis) 위험이 나타날 수 있기 때문에 주의하여 병용 투여하여야 한다.
- (6) 이만인제：티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)와 병용 투여는 이만 터딘에 의한 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.
- (7) 항콜린성 약물：티아지드계 이뇨제의 생체이온물은 항콜린성 약물(예, 아트로핀, 히탈리딘)과의 병용으로 증가될 수 있으며 이것이 위장근의 운동에 감소되고 위 배출시간이 느려지거나 때문이다. 반대로 시사르탄과 같은 위장운동 촉진제는 티아지드계 이뇨제의 약화가 나타날 수 있다.
- (8) 메틸도파：메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있다.
- (9) 베타인 D：티아지드계 이뇨제를 베타인 D 또는 칼슘염과 병용시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있다.
- (10) 시클로포리틴：시클로포리틴과의 병용은 고요산혈증과 통풍(hyper-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
- (11) 알코올, 바르비테이트 또는 마약：알코올, 바르비테이트 또는 마약과의 병용 투여가 기립저혈압의 발생을 증가시킬 수 있다.
- (12) 혈압상승 이만류：히드로클로로티아지드는 노르아드레날린과 같은 삼엽 이만류의 반응을 감소시킬 수 있다. 그러나 임상상 위요증은 명백하지 않고, 혈압상승 이만류의 사용을 제한할 정도는 나타나지 않았다.
- (13) 디기탈리노스 배당체：티아지드계 이뇨제로 인한 지칼륨혈증 또는 지마그네슘혈증은 디기탈리노스 포함한 신장부정맥을 더 쉽게 저지시킨다.
- (14) 혈청 나트륨 수치에 영향을 미치는 약물：히드로클로로티아지드와 카바마제핀을 병용투여하는 환자에서 지나트륨혈증이 발생할 수 있다. 따라서 이러한 환자에서는 지나트륨혈증 발현의 가능성에 대해 알려주어야 하며 적절한 모니터링 하여야 한다.
- (15) 다른 항고혈압 약물：티아지드계 이뇨제는 다른 항고혈압약(예, 구아네티딘, 메틸도파, 베타타진, 혈관이완제, 질세제(베타타진제, ACE억제제, 인지오텐신II수용체 길항제 및 직접적 레닌 차단제)와의 항고혈압 작용을 증강시킨다.
- (16) 알로부르네：티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)와 병용 투여는 알로부르네에 대한 과민반응 발생률을 증가시킬 수 있다.
- (7) 항응고약제：다클로페네티드, 메트토프소미드)：티아지드계 이뇨제(히드로클로로티아지드 포함)와 병용 투여는 세토독성약물들의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 중요 약제 효과를 감지시킬 수 있다.
- (18) 칼슘염류：티아지드계 이뇨제의 병용투여는 세뇨관에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다.
- (9) 디아제팜 및 베타타진：티아지드계 이뇨제는 디아제팜의 고혈당 효과를 증가시킬 수 있다. 베타타진제와 티아지드계 이뇨제와의 병용은 고혈당 위험을 증가시킬 수 있다.
- (20) 요오드 조제제：이뇨제에 기인한 혈당의 경우, 특히 고요량의 요오드 제제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 재수화(hydration) 하여 한다.

- 7. **임부 및 수유부에 대한 투여**
(1) 안전성시험에서 임신한 여성의 자궁내에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2~3기 사이에 ACE억제제(레닌-인지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아(발달손상 및 사망을 일으킨다는 보고)가 있다. 또한 후유적 지료에 의하면, 임신 17에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 태아의 신장기능은 임신 27에 형성되며, 레닌 인지오텐신-알도스테론의 영향을 받기 때문이다(임신 2, 3)에 발사르탄을 복용하면 위험이 증가된다. 임신 2~3기 동안 레닌-인지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물(예를 들어, 신생아 투여를 지형성증, 무도증, 기생충 또는 비가역적 신부전, 및 사망을 포함한 여러 이 신생아의 손상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아 사산구증, 두개안만 기형, 및 폐 발육부전 증상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이력노출률과의 관련성이 명백하지 않다. 미용：출산, 자궁근 발육부전 및 등골과 개조증이 보고도되었다.
- 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제의 자궁 노출 시 태아 또는 신생아의 황달, 혈소판감소증이 유발될 수 있고 성인이 나타나는 다른 이상반응도 일어날 수 있다. 임부가 무발생적으로 발사르탄을 복용했을 때 자궁 안상-양수과소증, 신생아 신기능 이상이 나타날다는 보고가 있다. 지궁 내에서 약물에 노출되었을 모든 신생아에 대해서는 배뇨증, 고혈압증, 그리고 혈압을 검사한다. 필요한 경우에는, 순환계에 있어서는 약물을 제거하기 위한 외과적 조치를 취한다. 다른 레닌-인지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물(예를 들어, 신생아 투여를 지형성증, 무도증, 기생충 또는 비가역적 신부전, 및 사망을 포함한 여러 이 신생아의 손상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아 사산구증, 두개안만 기형, 및 폐 발육부전 증상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이력노출률과의 관련성이 명백하지 않다. 미용：출산, 자궁근 발육부전 및 등골과 개조증이 보고도되었다.
- 히드로클로로티아지드를 포함한 티아지드계 이뇨제의 자궁 노출 시 태아 또는 신생아의 황달, 혈소판감소증이 유발될 수 있고 성인이 나타나는 다른 이상반응도 일어날 수 있다. 임부가 무발생적으로 발사르탄을 복용했을 때 자궁 안상-양수과소증, 신생아 신기능 이상이 나타날다는 보고가 있다. 지궁 내에서 약물에 노출되었을 모든 신생아에 대해서는 배뇨증, 고혈압증, 그리고 혈압을 검사한다. 필요한 경우에는, 순환계에 있어서는 약물을 제거하기 위한 외과적 조치를 취한다. 다른 레닌-인지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물(예를 들어, 신생아 투여를 지형성증, 무도증, 기생충 또는 비가역적 신부전, 및 사망을 포함한 여러 이 신생아의 손상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아 사산구증, 두개안만 기형, 및 폐 발육부전 증상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 이력노출률과의 관련성이 명백하지 않다. 미용：출산, 자궁근 발육부전 및 등골과 개조증이 보고도되었다.