

코발사텍

160/12.5밀리그램
(발사르탄/히드로클로로티아지드)

코발사텍

160/12.5밀리그램
(발사르탄/히드로클로로티아지드)

코발사텍

160/12.5밀리그램
(발사르탄/히드로클로로티아지드)

전문의약품

- 원료약품 및 그 분량** 1정(309mg) 중
 - 유효성분：발사르탄(LSP)..... 160mg
 - 히드로클로로티아지드(USP)..... 12.5mg
- 첨가제(타르색소)：적색40호
- 기타 첨가제：미결정셀룰로오스, 크로스포비돈, 스티어리스산나트레올, 오파드라이글세(C3686933)

- 성상** 어두운 빨간색의 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 협압강하를 위해 발사르탄 160 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg으로 처방 받은 경우에 적용한다.

협압강하효과는 2~4주 이후 최대효과를 나타낸다.
 - 신장에 환자
- 경증~중등도의 신장에 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 이상)에 대한 용량조절은 필요하지 않다.
- 간장애 환자

담즙종쇄가 없는 경증~중등도 간장애 환자에서는 발사르탄으로서 1일 80 mg을 초과 하여 사용하지 않는다.

- 사용상의 주의사항**

- 경고**

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서는 세계적으로 수 차례 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확신했던 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다('임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)

- 다른 환자에서 투여하지 말 것**
 - 이 약 및 이 약의 구성성분 또는 살코니마이드 약물에 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
 - 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, '임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)
 - 발사르탄은 다음과 같은 경우 금기이다.
 - 중증의 간장애, 임종상 간경변, 담도폐쇄· 담즙류반정 환자
 - 히드로클로로티아지드는 다음과 같은 경우 금기이다.
 - (1) 중증 신장애 환자(크레아티닌청소율 30 mL/min 미만) 또는 급성신부전 환자(신기능의 악화가 나타날 수 있다.)
 - (2) 칼륨소실을 증가시키는 상태(예, 용소-실 신장병증, 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자
 - (3) 이뇨제용성 지질혈증증, 지나트륨혈증, 고칼슘증 및 중상성 고요산혈증(통풍 또는 요산 및 병력이 있는 환자를 치료중인 환자) 또는 체액 중 나트륨· 칼륨이 명확히 감소한 환자(지나트륨혈증, 저칼륨혈증 등) 환자(혈 소실을 회피시킬 수 있다.)
 - (4) 치료되지 않은 애디슨 병 및 다른 병용 치료중인 환자
 - (5) 무뇨증 환자 또는 투석중인 환자가 이 약의 효과를 기대할 수 없다.)
 - (6) 유전적 혈관부전을 알고 있거나, 과거에 ACE억제제나 안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용하여 혈관부종이 발생한 환자
 - (7) 치료받지나 중등도~중증의 신장애(환자사구체여과율 (60mL/min/1.73m²에서 알리스키렌 함유제와) 병용

- 다음 환자에서는 신중히 투여할 것.**

- 전체혈액의 변화 환자
- 나트륨 및/또는 체액 결핍 환자
- 신장애 환자
- 간장애 환자
- 전신성 홍반성 루푸스 환자
- 급성 폐쇄기 늑막증 환자
- 뇌졸중과정에 환자(과거에 협압강하가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.)
- 용소 체온요양제(low-salt therapy) 중인 환자(지나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
- 유중증 관혈경화증 또는 뇌동맥경화증 환자(급격한 인로가 나타날 경우 급속한 혈형량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
- 빈뇨에 당뇨병 또는 부도, 항체에 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병을 악화나 현상화시킬 수 있다.)
- 혈사, 구토가 있는 환자(전해질 불균이 나타날 수 있다.)
- 부갑상선기능항진증 환자(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다.)
- (21)달리사, 부신피질종근제 또는 ACTH를 투여 중인 환자가 이 약의 협압강하 작용을 증강시킬 수 있다.)
- 신장신경혈계 후 환자가 이 약의 협압강하작용이 증강될 수 있다.)
- 고령자
- 신장애 또는 심근경색 후 환자：신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 활성화에 의존하는 환자(예, 중증의 심부전환자에게 안지오텐신-전환효소 억제제(ACE억제제) 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)의 투여는 소변량증 그리고/또는 진행성 고칼슘혈증 및(드물게) 급성 신부전 그리고/또는 사망과 관련 있다. 심부전 또는 심근경색 발생 후 환자에 대한 평가에는 신기능 평가를 항상 포함해야 한다.
- 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단： 안지오텐신 수용체 길항제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌 또는 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
- 비독색증 피부부임(NMSC)**

히드로클로로티아지드 노출 누적용량 증가에 따른 비독색증 피부부임(7기제모양, 면명색소침착)의 증가 위험이 덴마크 국립 암 레지스트리(국가에 근거한 의학적연구에서 보고되었다. 히드로클로로티아지드의 광과민 작용은 비독색증 피부부임 기전으로 작용할 수 있다.

히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비독색증 피부부임 위험에 대한 정보를 제공하여야 하고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부 병변이 발견된 경우 보고하도록 권고해야 한다. 또한 환자(예 피부부임 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV자외선 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 적절한 예방 조치를 권고해야 한다. 의심되는 피부 병변은 조직 생검을 포함한 검사를 즉시 실시한다. 이전에 비독색증 피부부임 병력이 있는 환자에서는 히드로클로로티아지드의 사용을 재고할 필요가 있다.

- 이상반응**

- 발사르탄-히드로클로로티아지드 복합제
 - (1) 430명의 신장애 환자에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 이상반응은 대개 일시적이고 경증이었다.

모든 이상반응은 총 7,616명의 환자(이 약 투여 환자수 4,372명)에 대해 시행한 3개의 대조임상시험을 바탕으로 한 것이다. 이 약에서 발생한 이상반응 발생율은 위약에서와 유사하였다. 이 약에서 1% 또는 그 이상의 발생율을 보인 모든 이상반응은 시험약과의 연관관계에 상관없이 다음에 표기되었다.

구분	이 약* (N = 4,372), %	위약(N = 262), %
두통	3.7	4.5
어지럼	3.5	3.8
비인두염(Nasopharyngitis)	2.4	1.9
요통	1.6	1.5
피로	1.2	2.7
기침	1.2	0.8
상부 호흡기 감염	1.2	3.4
설사	1.1	1.1
관절통	1.0	1.1

* 발사르탄 80 mg, 160 mg, 320 mg과 히드로클로로티아지드 12.5 mg, 25 mg의 모든 조합을 포함

- 2주： 1.1 미만의 이상반응은 복통, 상복부통, 사자호흡, 시각이상, 불안, 관절염, 기관지염, 급성기관지염, 가슴통증, 기립성 어지럼, 구강건조, 소화불량, 후속근관, 말기부전, 위장장애, 다한증, 감각저하, 불면, 저칼륨혈증, 저혈압, 인슐린저항, 근육통, 근연직, 구역, 비충혈, 비강출혈, 복의 통증, 조영염, 사지말, 이상감각, 인두수종, 설사, 부비동통증, 부비염증, 흉통, 다발성 경, 빈도, 두근거림, 발진, 다발염, 심신, 빈맥, 이물, 요로감염, 백내장증, 갑상선 감염, 부종, 발진부종, 두력증, 어지럼 등이었으며 이 약과의 연관관계는 밝혀지지 않았다.

- 국외 시험 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 매우 드물게 나타났다.
 - 혈관부종, 말기부전, 위장장애, 다한증, 감각저하, 불면, 저칼륨혈증, 저혈압, 인슐린저항, 근육통, 근연직, 구역, 비충혈, 비강출혈, 복의 통증, 조영염, 사지말, 이상감각, 인두수종, 설사, 부비동통증, 부비염증, 흉통, 다발성 경, 빈도, 두근거림, 발진, 다발염, 심신, 빈맥, 이물, 요로감염, 백내장증, 갑상선 감염, 부종, 발진부종, 두력증, 어지럼 등이었으며 이 약과의 연관관계는 밝혀지지 않았다.
- 국외 시험 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 매우 드물게 나타났다.
 - 혈관부종, 말기부전, 위장장애, 말간염을 포함한 기타 과민성 발생반 알레르기 반응, 고칼륨혈증, 발모, 신기능 손상, 근육통, 과립구 침윤과 폐포막의 IgG 축적이 동반되는 히드로클로로티아지드 유도성 피부부종이 여러 건 보고된 바 있다. 바-실신증 피부부종을 히드로클로로티아지드에 대해 드물게 나타나는 면역학적 특이 반응으로 나타낼 수 있다.
- 국외임상에서 실시한 임상시험에서 발사르탄-히드로클로로티아지드 복합제를 투여한 환자에서 이상반응이 보고된 것은 656대 중 288대(43.9 %)이며 중대한 이상반응은 다음과 같다.

- 아니발릭시도양증(신도양증)：아니발릭시도양증 증상을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 혈관부종(신도양증)： 얼굴, 입술, 혀, 혀의 부어오름 등의 증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

- 간염(빈도불명)： 간염이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 신부전(빈도불명)： 신부전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

- 고칼륨혈증(빈도불명)： 중증 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 지나트륨혈증(빈도불명)： 관대상, 식욕부진, 구역, 구토, 의식장애 등을 동반하는 지나트륨혈증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(고령자에게 나타나기 쉽다).
- 쇼크, 실신, 의식상실(모두 빈도불명)： 쇼크, 협압저하에 따르는 실신, 의식상실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 심각한 연변 제현요법, 협압강하 이노제의 투여 중인 환자에서는 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다.
- 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.

- 자혈병양성혈액, 용혈성빈혈(모두 빈도불명)： 중증의 혈액장애가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 과사혈전(빈도불명)： 과사혈전경향이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 독성피과사혈증(대혈증후군(빈도불명)： 독성피과사혈증(대혈증후군)가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 간질성신염(빈도불명)： 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선이상 등을 동반한 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 부신피질종근제와의 투여 등 적절한 처치를 한다.
- 폐수종(빈도불명)： 폐수종이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 전신 홍반성 루푸스의 의화(빈도불명)： 전신 홍반성 루푸스를 악화시킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 저혈당(빈도불명)： 저혈당이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 발력감, 공복감, 식욕, 손의 떨림, 집중력 저하, 경련, 의식장애 등이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(당뇨병 치료 중인 환자에서 나타나기 쉽다).
- 황문근공해증(빈도불명)： 근육통, 발작감, 크레아티닌가나제(CK) 상승, 흉통 또는 호흡 곤란과 같은 증상을 특징으로 하는 황문근공해증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 국내 시험 후 조사결과

국내에서 재사용하여 6년 동안 725명을 대상으로 실시한 시험 후 사용성적 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계에 의하지 않 262명(19%/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, 두력, 고장정맥방혈증, 크레아티닌가나제(CK) 증가, 기침이 0.14%(1례)로 나타났다. 시험 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 크레아티닌가나제 증가가 보고되었다.

- 발사르탄 단독투여시 다음과 같은 이상 반응이 보고되었다.
 - 혈액 및 림프계： 빈도불명 혈당증, 고혈당뇨병 및 헤모글로빈G의 감소, 혈소판 감소증
 - 면역： 빈도불명 혈장병변을 포함한 기타 과민성/알러지 반응
 - 대사 및 영양： 빈도불명 혈청 칼슘 증가, 지나트륨혈증
 - 귀 및 미로： 흔하지 않게 헝거증(verigo)
 - 혈관： 빈도불명 혈관염
 - 위장관： 흔하지 않게 복통
 - 간 및 담도： 빈도불명 신기능 수치 상승
 - 피부 및 피하조직： 빈도불명 혈관부종, 발진, 가려움, 수포성 피부병
 - 신장 및 비뇨기： 빈도불명 신부전
 - 이 약과의 인과관계와 상관 없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다： 관통통, 두력, 요통, 설사, 어지럼, 두통, 불면, 상복부통, 구역, 부종, 인두염, 비염, 부비염증, 상기도감염, 바이러스 감염
 - 히드로클로로티아지드를 포함한 타이아지계 이노제를 단독으로 투여시 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.
 - 전해질 및 대사 이상： 매우 자주(특히 고요양에서) 저칼륨혈증, 혈중칼슘 상승, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증 및 고요산혈증, 드물게 고칼슘혈증, 매우 드물게 저나트륨혈증 알칼리증이 나타날 수 있다. 포도당 함량을 변경시킬 수 있고, 혈청 칼륨치료를, 중증저칼륨 및 요산 수치의 증가를 일으킬 수 있다. 드물게 고혈당증, 당뇨증, 당뇨병사의 악화가 나타날 수 있다(신증후형 참조).
 - 기타： 자주 두근거림 및 다른 종류의 피부발진, 드물게 기관지염, 매우 드물게 과파사 및 독성피과사혈증(대혈증후군), 드물게 홍반성 루푸스양인 반응, 피부 홍반성 루푸스의 재발
 - 소화기관계： 자주 식욕부진, 경증의 구역, 구토, 드물게 복부불편감, 변비, 설사, 위장장애, 불면감, 매우 드물게 핵혈염
 - 간： 드물게 간내 담즙정체 또는 황달
 - 순환기계： 자주 기립저혈압증, 마취제 또는 진정제에 의해 악화될 수 있다), 드물게 심장 부정맥
 - 중추신경계： 감각이상 또는 진전, 드물게 두통, 어지럼, 수면장애, 우울증, 이상감각
 - 감각기관： 드물게 시각장애(특히 저 시력)로 나타날 수 있다.
 - 혈액계： 드물게 심방전진성(대역로 재반을 동반, 매우 드물게 백혈구감소증, 무과립구증, 골수기능부전, 용혈성 빈혈
 - 기타： 자주 발기부전, 매우 드물게 과민성 비염, 폐렴, 폐부종을 포함한 호흡곤란
- 국외 시험 후 경험으로 부위의 약을 위한 반응(빈도불명)： 급성 신부전, 신장애, 재생물성신염, 다형 홍반, 발열, 근육약화, 두력, 급성 폐쇄기 늑막증

- 일반적 주의**

- 요전장 기저조직염에 대해 이 약의 효과에 대한 연구는 알려지지 않은 모든 기저 조직염 및 뼈 마취제에 대한 증율이 나타날 수 있다는 것을 고려해야 한다.
- 중상성 저혈압： 이 약을 투여 받은 환자에서 특히, 치료 첫 수일 동안 어지럼이 발생할 수도 있는 주의사항을 설명하고, 어지럼 발생 시 의사에게 알릴도록 하여야 한다. 또한 환자들에게 부지정해진 약제 여부, 과도한 발한, 설사, 또는 구토가 과도한 열량 하를 일으켜 한기증 및 설사가 나타날 수 있다는 주의사항도 설명해야 한다.
- 칼륨보충： 이 약을 투여 받은 환자에서 의사와 상의 없이 칼륨보충제 또는 칼륨 함유 염류제를 사용하지 않도록 교육하여야 한다.
- 산동염증약을 투여： 혈청 크레아티닌 및 혈액요소G 증가할 수 있으므로 양측 또는 단측 신부전혈증 환자, 혈청칼륨이 알려진 만성증 환자(예 이 약을 사용해서는 안 된다.
- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.
- 타이아지계 이노제： 저칼륨혈증 및 동반된 저마그네슘혈증이 있을 경우 교정치료를 투여하는 것이 권장된다. 칼륨 및 마그네슘의 혈중 농도는 정기적으로 확인해야 한다. 타이아지계 이노제를 투여 하는 모든 환자는 전해질, 특히 칼륨의 불균형을 모니터링 하여야 한다.
- 칼륨보충： 이 약을 투여 받은 환자에서 의사와 상의 없이 칼륨보충제 또는 칼륨 함유 염류제를 사용하지 않도록 교육하여야 한다.
- 산동염증약을 투여： 혈청 크레아티닌 및 혈액요소G 증가할 수 있으므로 양측 또는 단측 신부전혈증 환자, 혈청칼륨이 알려진 만성증 환자(예 이 약을 사용해서는 안 된다.
- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

- 타이아지계 이노제： 새롭게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자(예, 용소-실 신장병증 및 신전성(pre-renal, 신신성) 신기능장애 환자(예 타이아지계 이노제 투여시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상(예, 근육약화, 불안전진비, 또는 심전도변화)을 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	코디오반정 160/12.5 밀리그램 (한국노바티스(주))	30.80±12.92	4.687±1.863	3.00(1.00~4.00)	7.31±1.77
시험약	발사르탄/히드로클로로 티아지드정 160/ 12.5밀리그램 (대원제약(주))	32.22±14.50	4.861±2.103	3.00(1.00~4.00)	7.11±1.33
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9632~ 1.1009	log 0.9422~ 1.1021	—	—

(AUC, C_{max}, t_{1/2}：평균값 ± 표준편차, T_{max}：중양값(범위), n = 57)

(히드로클로티아지드)		비교평가항목		참고평가항목	
구분		AUC _{0-24h} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	코디오반정 160/12.5 밀리그램 (한국노바티스(주))	428.2±83.6	68.01±14.63	1.50(1.00~4.00)	8.98±1.57
시험약	발사르탄/히드로클로 로티아지드정 160/ 12.5밀리그램 (대원제약(주))	444.4±94.3	69.85±14.07	1.50(1.00~4.00)	8.97±1.98
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0034~ 1.0687	log 0.9840~ 1.0800	—	—

(AUC, C_{max}, t_{1/2}：평균값 ± 표준편차, T_{max}：중양값(범위), n = 57)

AUC₀：투약시간부터 최종혈중농도 정상시간 0까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}：최고혈중농도
T_{max}：최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}：말단 소실 반감기
* 비교평가항목자를 로그변환한 평균치 차이 90%신뢰구간
나. 약리용량등시시험제 제7호제2항에 따라, 시험약 발사르탄/히드로클로로티아지드정80/12.5밀리그램(대원제약(주))은 대조약 발사르탄/히드로클로로티아지드정160/12.5밀리그램(대원제약(주))과의 비교용량시험자료를 제출하였으며, 대조약과 비교용량상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.
주1. 이 약은 대원제약(주) 발사르탄/히드로클로로티아지드정160/12.5밀리그램 및 80/12.5밀리그램과 동등한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 대원제약(주)에 위탁 제조하였다.

14. 기타
여러 종의 동물을 이용한 발사르탄, 히드로클로로티아지드, 발사르탄/히드로클로르티아지드의 전신성 안전성시험에서, 전신 또는 특정 장기에 대한 독성의 증가는 없었다. 발사르탄/히드로클로로티아지드(100/31.25 600/187.5 mg/kg)의 고용량은 펫트에서 적절구 세로 수제혈액, 헤모글로빈, 헤마토크리트를 감소시켰으며, 신장의 혈액량을 변화시키(중등도 나지 중증의 혈중 요소 증가, 혈중 칼륨 및 마그네슘의 감소, 경증의 요산 및 전해질 증가, 약간의 세뇨관 호르몬(파라칼시올, 최고 용량에서 수일 소용 맥비(different anterior hyperchoy) 비대), 마오염제(30