

포카니드 증가, 기침이 0.14% (1례)로 나타났다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 크레이틴포스포크나이드 증가가 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의해야 한다.

2) 중상성 저혈압: 이 약을 투여 받는 환자에게 특히, 치료 첫 수일 동안 어지러움이 발생할 수도 있다는 주의사항을 설명하고, 어지러움 발생 시 의자에게 알리도록 하여야 한다. 또한 환자들에게 부적절한 수액 투여, 과도한 발한, 설사, 또는 구토가 과도한 혈압 강하를 일으켜 환기증 및 실신이나 낙상을 수 있다는 주의사항도 설명해야 한다.

3) 칼륨보충: 이 약을 투여 받은 환자에게 의사와 상의 없이 칼륨보충제 또는 칼륨염류 염류제를 사용하지 않도록 교육하여야 한다.

5. 상호작용

1) 혈압강하 효과는 다른 고혈압 약물과의 병용으로 증가될 수 있다.

2) 칼륨보충제 인노제, 칼륨보충제 및 칼륨염류 염류제나 혈청 칼륨수치를 변화시킬 수 있는 다른 약물에, 해파리과의 병용 시에는 주의해야 하고 일정간격으로 혈청 칼륨수치를 모니터링한다.

3) 리튬제제와 ACE 저해제, 치아 및 이노제의 병용투여로 혈청 리튬 농도의 가역적 증가와 리튬 독성의 증가가 관찰되었다. 발사르탄과 리튬의 병용투여한 임상검침은 없다. 리튬과 이 약과의 병용투여시 혈청 리튬 수치의 모니터링이 권장된다.

4) 발사르탄에 의해 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다.

① 발사르탄의 단일 투여 시 다른 약물과의 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. : 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀롤, 인도메타신, 히드로클로로치아이드, 알부민, 글리벤클라미드 ② 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)와의 병용투여 : 안지오텐신 II 길항제는 NSAID류, 선택적 COX-2 저해제, 아세틸살리실산(3 g/day) 및 비선택적 NSAID와 동시에 투여하였을 때, 혈고혈압 효과를 악화시킬 수 있다. ACE 저해제와 마찬가지로, 안지오텐신 II 길항제는 NSAID와 병용 시, 급성 신부전 등 신기능 약화의 위험을 증가시키고, 특히 신기능이 좋지 않았던 환자에게 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 특히 고령자에게 병용투여 시 주의해야 한다. 환자에게 적절한 수분을 공급해야 하고 병용요법 시작 이후 정기적으로 신기능 모니터링을 고려해야 한다. ③ 발사르탄은 유의한 수준까지 대시타지트 않기 때문에, CYP450의 대사 유도 또는 억제 형태의임상적으로 가역적인 약물 상호작용은 나타나지 않을 것으로 예상된다. 발사르탄은 혈청 단백질과 강하게 결합함에도 불구하고, 생체외 실험에서 디클로메트, 푸로세미드 및 와파린과 같이, 단백질과 강하게 결합하는 물질의 분자와 이 수준에서 어떠한 상호작용도 나타나지 않았다.

5) 이 약의 주성분 중 하나인 치아 및 이노제로 인하여 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다.

① 비스테로이드성 소염진통제에 : 살리실산 유도체, 인도메타신의 병용투여는 이노제 및 치아지의 항고혈압 효과를 악화시킬 수 있다. 합병증으로 과소혈종이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다. ② 이노제의 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이노제에 : 푸로세미드, 코르티코스테로이드, ACTH, 암포테리신, 카르복솔론, 테나실린G 및 살리실산 유도체에 의해 증가될 수 있다. ③ 치아지제 이노제의 위장관 흡수는 클레스티라민 및 클레스티돌로 인해 감소된다. ④ 치아지 이노제는 규린계, 계열의 근육이완제의 효과를 강화시킬 수 있다. ⑤ 인슐린이나 경구 당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다. ⑥ 치아지 이노제와의 병용투여는 알로퓨리놀에 대한 과민성의 발생률과 이만타딘의 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있고, 디아지아미드의 고혈압 효과를 증가시킬 수 있으며, 세포독성 약물에 : 사이클로포스파이드, 메토트렉세이트의 신장 분비를 저하시키고 그 골수억제 작용을 강화시킬 수 있다. ⑦ 치아지 이노제의 생물학적 이용률은 할로페닐 약물에 : 아드르곤, 비비리딘과의 병용으로 증가될 수 있으며 이것은 위장관계 운동이 감소되고 위벽 비무는 시간이 느려지기 때문이다. ⑧ 메틸도파와 히드로클로로치아이드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있다. ⑨ 치아지 이노제를 비타민 D 또는 칼슘염과 병용시 혈청 칼슘수치를 증가시킬 수 있다. ⑩ 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍성 관절염을 유발할 수 있다. ⑪ 알코올, 비비리딘과 같은 신장 분비를 저하시키고 그 골수억제 작용을 강화시킬 수 있다. ⑫ 아드레날린과 같은 혈압상승인인은 히드로클로로치아이드와 함께 사용시 동맥의 반동성을 감소시키지만, 이런 반응이 투약을 불가능하게 할 정도는 아니다. ⑬ 치아지 이노제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증이 원하지 않는 효과로 나타날 수 있으며 이는 디기탈리스유발심장부정맥의 발현으로 이어질 수 있다. ⑭ 히드로클로로치아이드와 카페인제제를 병용투여하는 환자에서 자나트롬혈증이 발생할 수 있다. 따라서, 이러한 환자들에게 자나트롬혈증 발현의 가능성에 대하여 알려주어야 하며 적절히 모니터링 하여야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2-3기 사이에 ACE 저해제(레닌-안지오텐신-알도스테론 계(AAS))에 작용하는 특정 약물(모노노출린)에서 태아발달상 및 사망을 일으킨다는 보고가 있다. 또한 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE 저해제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 태아의 신장관류는 임신 2기에 정상화되, 레닌-안지오텐신 시스템의 영향을 받기 때문에 임신 2, 3기에 발사르탄을 포함한 위험이 증가한다. 임신 2-3기 동안 레닌-안지오텐신계에 직접 작용하는 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 저혈당증, 양막염, 과역제 또는 비가역적 신부전, 및 시신경 포화한 태아 및 신생아의 손상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 양수 과소증이 보고된 바 있으며, 양수 과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형, 및 폐 발육부전 등과 관련이 있는 것으로 나타났다. 약물노출과 관련된 이상이 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 저구내 발육 부전 및 동맥관 협착증이 또한 보고되었다.

치아지제 이노제의 자궁 노출 시 태아 또는 신생아의 혈당, 혈소판 감소증이 유발될 수 있고 성안에서 나타나는 다른 이상반응도 일어날 수 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때 따른 유산, 양수과소증, 신생아 신기능 이상이 나타났다는 보고가 있었다. 저구 내에서 약물에 노출되었던 모든 신생아에 대해서는 배뇨작용, 고갈증후군, 그리고 혈압을 검사한다. 필요한 경우에는, 순환계에 녹아있는 약물을 제거하기 위한 의학적 조치를 취한다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계(AAS)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 임부당 1명 미만에서) 레닌-안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 찾아볼 수 있다. 이러한 작용에 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 지키기 위한 조치를 취하고는 이 약을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라 수축 자극 검사(Contraction stress testing : CST), 무자궁검사(nonthrust test : NST), 또는 생리학적 프로파이드(physiological profiling : BPP) 검사가 적절할 수 있다. 그러나, 혼저와 의사는 태아가 이미 비가역적인 손상이 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다는 것을 인식하고 있어야 한다.

지속속에서 안지오텐신 수용체 길항제에 노출된 적이 있는 유아는 저혈압, 빈뇨, 및 고갈증후군이 있는지 면밀히 관찰되어야 한다. 필요가 있다면, 혈압 및 신장관류 유지에 주의를 기울여야 한다. 저혈압을 회복시키고 신기능을 개선하기 위해 교환수술이나 투여가 필요할 수도 있다.

2) 발사르탄이 신생에서 모두 병용되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나 젠트에 대한 시험에서 모두 병용 발사르탄의 분비가 확인되었다. 히드로클로로치아이드는 태반을 통과하고 사태에서도 모두로 분비된다. 따라서 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에서의 사용

이 약의 비교 임상시험에서 고령군과 비교군 사이에 발사르탄-히드로클로로치아이드의 유효성 및 안전성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

9. 임상검사치에의 영향

1) 이 약을 투여받은 환자의 3.7%, 위약환자의 3.1%에서 20% 이상의 혈청 칼륨 감소가 나타났다(신중투여할 함치)
2) 다음 결과와 발사르탄 단일요법에서 나타났다. 이 약 투여시에는 나타나지 않았다. : 드물게 해모글로빈 및 헤마토크릿 수치 감소가 나타났다.
3) 대조임상시험 결과 헤마토크릿 및 해모글로빈의 유의적(0.20%)인 감소가 각각 0.8%, 0.4% 나타났다. 반면 위약의 경우 모두 0.1%가 감소했다.
4) 대조임상시험 결과 혈청 크레아틴, 칼륨 및 총 발리루빈의 농도의 유의적인 증가가 발사르탄 투여 환자의 경우 0.8%, 4.4%, 6.0%였으며 ACE 저해제의 경우 1.6%, 6.4%, 12.9%였다. 또한 대조임상시험에서 이 약 투여군에서는 크레아티닌과 BUN 상승이 각각 1.9%, 14.7% 나타났다. 위약 투여군에서는 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 필요할 정도는 아니다.
7) 호중구감소는 이 약을 투여받은 환자의 0.1%에서, 위약을 투여받은 환자의 0.4%에서 관찰되었다.

10. 과량투여시의 처치

1) 신장력에 대한 과량 투여 관련 데이터는 제한적이다. 과량투여로 나타나기 쉬운 증상은 저혈압과 빈맥이다; 발사르탄의 과량투여는 현저한 저혈압을 일으킬 수 있고, 이는 의식저하, 순환성 저혈압 및 쇼크로 나타날 수 있다. 복용 직후인 구토를 유도하고, 그외에는 생리식염액을 정맥 내에 주입한다.
2) 히드로클로로치아이드의 과량투여로 다음과 같은 증상이 나타날 수 있다. : 구역, 졸음, 과소혈종, 부정맥과 관련된 전해질 이상, 근육경직, 과량투여 이후 시간, 중상이나 증상의 정도에 따라 조치해야 하나 순환안정의 회복이 가장 중요하다. 만일 복용 직후인 구토를 유도하고, 복용 후 시간이 많이 경과했다면 적당량 양의 활성탄을 투여한다.
3) 저혈압의 경우 환자를 반드시 눕히고 가능한 한 빨리 혈장대체를 한다. 발사르탄은 혈장단백질의 강한 결합 때문에 혈액투석은 제거되지 않으나 히드로클로로치아이드는 투석으로 제거될 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 의약품용 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 약품용 용기에 의한 사고 발생이나 약품용 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타

여러 종류의 동물들 이용한 발사르탄, 히드로클로로치아이드, 발사르탄-히드로클로로치아이드의 전임상 안전성 시험에서, 전신 또는 특정 장기에 대한 독성의 증거는 없었다. 발사르탄 : 히드로클로로치아이드(100 : 31.25 ~ 600 : 187.5 mg/kg)의 고용량은 랫드에서 적혈구 세포 수(적혈구, 해모글로빈, 헤마토크릿)를 감소시켰으며, 신 혈액류를 변화시켰다(중등도 내지 중증의 혈종 소 증가, 혈청 칼륨 및 마그네슘의 증가, 경증의 뇨량 및 전해질 증가, 약간의 세뇨관 용량기구증, 최고 용량에서 수반 소동맥(afferent arteriole hypertrophy) 비대, 마그네슘(30 : 9.375 ~ 400 : 125mg/kg)에, 변화는 상당히 유사하였으나 다 중증의 양상을 나타냈다. 특히 고용량의 경우 신장에서 신병증이 나타났으며, 이는 요소와 크레아티닌 증가를 포함하였다.
신 병상구체세포(nephrotoxicity)의 비대 또한 두 동물에서 관찰되었다. 모든 변화는 발사르탄 : 히드로클로로치아이드의 상승작용(부작용)이 보다, 발사르탄 단독에 비해 약 10% 이상)의 작용에 의한 것으로 나타났다. 특히 이노제에서 오랫동안 저혈압을 나타냈다. 발사르탄 : 히드로클로로치아이드의 치료용량인 사람에서 신병상구체세포에 관련하지 않을 것으로 보인다. 주요 전임상 안전성 결과는 상승적으로 적용하는 것으로 보이는 약물의 약리작용에 의한 것이며, 두 약물의 다른 상호작용의 증거는 없다. 임상시험에서, 두 약물의 작용은 부가적이었으며, 전임상 결과는 임상적 의미를 나타내지 않았다.
발사르탄 : 히드로클로로치아이드는 상호작용의 증거가 없었으며, 이에 병용으로 돌연변이 유발, 염색체 이상, 또는 발암성을 시험하지는 않았다. 그러나 발사르탄과 히드로클로로치아이드는 각각 각각 돌연변이 유발, 염색체 이상, 발암성 시험을 하였으며, 모두 음성결과를 나타냈다.

[처방방법] 기일용기, 30c 이하 보관 **[사용기간]** 제조일로부터 36개월 **[포장단위]** 30정, 100정, 300정 * 의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여 주시기 바랍니다.
* 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 이디트(<http://ezdrug.kda.go.kr>) , 정보민망, , 의약품정보, 를 참조하세요.
* 소비자상담실 : 02-579-6262 * 홈페이지 : <http://pharvis.co.kr>

본 약품들은 우주의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 따라 품질검사를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변해, 오염, 손상된 제품은 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

작성일자 : EMT 2012. 06. 15

제조회자 : (주)한국파비스 제약 / 경기도 안산시 단원구 신안로 83번길 127

제 조 자 : 한국약품(주) / 경기도 화성시 향남읍 제약공단길 40