

브이반플러스

80.0/12.5mg

전문의약품 분류번호: 214 (혈압강제제)

【원료약품 및 그 분량】1정 중

발사르탄(USP)80.0mg

히드로클로로타이아지드(USP).....12.5mg

청가제(삭아치인정타르색소) : 청색 2호 알루미늄레이크

【성 성】보통색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】단일요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않은 본태고혈압

【용법·용량】

- 성인 : 권장용량은 발사르탄 80 mg/히드로클로로타이아지드 12.5 mg 1일 1회 1정이며 식사와 상관없이 복용할 수 있으며 소량의 물로 복용한다.

발사르탄 160 mg/히드로클로로타이아지드 12.5 mg은 혈압강하를 위해 발사르탄 160 mg/히드로클로로타이아지드 12.5 mg으로 처방 받은 경우에 적용한다. 혈압강화효과는 2~4 주 이후 최대효과를 나타낸다.

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

- 간장애 환자 : 담즙정체가 없는 경증 ~ 중등도 간장애 환자에서는 발사르탄으로서 1일 80 mg을 초과하여 사용하지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1.경고 : 입에매게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수산 레가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다(임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1)이 약 및 이의 구성성분 또는 색소미드에게 알물에 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자2)임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성3)임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조3)발사르탄은 다음과 같은 경우 금기이다.
중증의 간장애, 담즙정체, 담도폐쇄, 담즙반사정지 환자
4)히드로클로로타이아지드는 다음과 같은 경우 금기이다.
1)중증 신장애 환자(크레아티닌청소를 30 mL/min 미만) 또는 급성신부전 환자(신기능의 악화가 나타날 수 있다.)
2)칼륨소실을 증가시키는 상태에, 염-소실 신장병증, 신전신(pre-renal, 신인성) 신기능장애 환자
3)치료불응성 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 고칼륨증 및 중상성 고요산혈증(통풍 또는 요산 및 병력이 있는 환자를 치료중인 환자 또는 체액 중 나트륨·칼륨이 영백히 감소한 환자)저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실패를 악화시킬 수 있다.)
4)치료되지 않은 애디슨 병 및 리튬 병용 치료중인 환자
5)무뇨증 환자 또는 투석중인 환자가 이 약의 효과를 기대할 수 없다.)
5) 유전성 혈관부종을 일으 고 있거나, 과거에 ACE억제제나 안지오텐신 II수용체 길항제를 복용하여 혈관부종이 발생한 환자
6) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애환자(사구체여과율(60mL/min/1.73m²)에서 알라르기된 함유제와 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 전해질의 변화
환자2) 나트륨 및/또는 체액 결핍 환자
3) 신장애 환자
4) 간장애 환자
5) 전신성 홍반성 루푸스 환자
6) 급성 폐쇄각 녹내장 환자
7) 녹내장에 대한 혈압강화가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.)
8) 염분 제한요법(low-salt therapy) 중인 환자
9) 나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
9) 중증 관변증 또는 뇌동맥경화증 환자
급격한 뇨가 나타나거나 경증 급박한 간소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
10) 본약에 당뇨병 또는 부요, 항에제 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자
11) 중증 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병을 악화할 수 있다.)
11) 설사, 구토가 있는 환자
전해질 실패가 나타날 수 있다.)
12) 부갑상선2)농항진증 환자
혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다.)
13) 디기탈리스, 부나피조올로몬제 또는 ACTH를 투여 중인 환자가 약의 혈압강하 작용을 증가시킬 수 있다.)
14) 고칼슘혈증에 후 환자가 약의 혈압강하작용이 감소될 수 있다.)
15) 고령자
16) 심부전 또는 심근경색 후 환자 : 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 조절에 의존하는 환자에, 중증의 심부전환자)에게 안지오텐신-전환효소 억제제(ACE억제제) 또는 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)의 투여는 소변간소증 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.
17) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 길항제(ARB), ACE억제제 또는 알리스카렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 발사르탄-히드로클로로타이아지드 복합제 (I) 4,300명 이상의 환자에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 이상반응은 대개 일시적이고 경증이었다.

다음 이상반응 또는 총 7,616명의 환자(이 약 및 환자수 4,372명)에 대해 시행한 3개의 대조임상시험을 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), %
두통	3.72	14.5
어지럼	3.5	3.8
비인두염(Nasopharyngitis)	2.4	1.9
피로	1.6	1.5
요통	1.2	2.7
기침	1.2	0.8
상부호흡기감염	1.2	3.4
설사	1.1	1.1
관절통	1.0	1.1

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

(2) 기저 : 1% 미만의 이상반응은 보통, 상복부증, 시아르티스, 시가기증, 불안, 관변증, 기면지증, 가슴통증, 기립성 어지럼, 구강건조, 소화불량, 호흡곤란, 발기부전, 위장지증, 다한증, 감각저하, 불면, 저칼륨혈증, 저혈압, 인플루엔자, 근육무력지, 구역, 비통형, 비강출혈, 목의 통증, 중이염, 시진통, 시야장애, 인후두통증, 발열, 부비동충혈, 부비동염, 졸음, 다리경련, 빈뇨, 두근거림, 발진, 인대염자, 실신, 빈맥, 이명, 요로감염, 비이리스 감염, 부종, 말초부종, 무력증, 어지럼 등이었으며 이 약의 인과관계는 밝혀지지 않았다.
(3) 국외 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 매우 드물게 나타났다 : 혈관부종, 발진, 가려움, 혈청병과 혈관염을 포함한 기타 과민반응/알레르기 반응, 고칼륨혈증, 탈모, 신기능 손상, 근육통, 과립구 친윤과 폐포막의 IgG 축적이 동반되는 히드로클로로타이아지드 유도성 폐부종이 여러 건 보고된 바 있다.
비-신인성 폐부종은 히드로클로로타이아지드에 대해 드물게 나타나는 면역학적 특이 반응으로 나타날 수 있다.
(4) 국외(일본)에서 실시한 임상시험에서 발사르탄-히드로클로로타이아지드 복합제를 투여한 환자에서 이상반응이 보고된 것은 656례 중 288례(43.9 %)이며 중대한 이상반응은 다음과 같다.
① 아나필락시스모양 증상(빈혈증) : 아나필락시스모양 증상을 일으킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
② 혈관부종(빈도불명) : 얼굴, 입술, 인두, 혀의 부어오름 등의 증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
③ 간염(빈도불명) : 간염이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
④ 신부전(빈도불명) : 신부전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑤ 고칼륨혈증(빈도불명) : 중증 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑥ 저나트륨혈증(빈도불명) : 권태감, 식욕부진, 구역, 구토, 의식장애 등을 동반하는 저나트륨혈증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(고령자에게 나타나기 쉽다).
⑦ 소크, 실신, 의식상실(모두 빈도불명) : 쇼크, 혈압하락에 따르는 실신, 의식상실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 심각한 경우 중이증 환자에서 중이증 증인 환자에서는 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다.
⑧ 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(고령자에게 나타나기 쉽다).
⑨ 소크, 실신, 의식상실(모두 빈도불명) : 쇼크, 혈압하락에 따르는 실신, 의식상실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 심각한 경우 중이증 환자에서 중이증 증인 환자에서는 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다.
⑩ 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.
⑪ 재생혈장성빈혈, 용혈성빈혈(모두 빈도불명) : 중증의 혈액병증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑫ 과사성혈관염(빈도불명) : 과사성혈관염이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑬ 독성표피괴사증후군(리엘증후군)(빈도불명) : 독성표피괴사증후군(리엘증후군)가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑭ 간질성폐렴(빈도불명) : 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부2)선상증 등을 동반한 간질성폐렴이 나타날 수 있으므로 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑮ 폐수종(빈도불명) : 폐수종이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑯ 전신 홍반성 루푸스의 악화(빈도불명) : 전신 홍반성 루푸스를 악화시킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
⑰ 저혈당(빈도불명) : 저혈당이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 탈락감, 공복감, 식은땀, 손의 떨림, 집중력 저하, 경련, 의식장애 등이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(당뇨병적 치료 중의 환자에서 나타나기 쉽다.).
⑱ 근육통, 탈락감, 크레이틴키나아제(CK) 상승, 혈중 또는 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근용해증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(5) 국내 시판 후 조사결과 : 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 725명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과, 이상반응의 발현특례들은 인과관계와 상관없이 2.62 %(19례/725례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 1.79 %(13례/725례)이다.
두통, 두근거림, 소화불량(이 각 0.28 %(2례), 부종, 무력, 고중장지방혈증, 크레이틴키나아제(CK) 증가, 기침이 0.14 %(1례)로 나타났다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 크레이틴키나아제 증가가 보고되었다.
2) 발사르탄 단독투여시 다음과 같은 이상 반응이 보고되었다.
(1) 혈액 및 림프계 : 빈도불명 해모글로빈 및 헤마토크리트의 감소, 혈소판 감소증
(2) 칼륨 : 빈도불명 혈청칼륨을 포함한 기타 과민성/알러지 반응
(3) 대사 및 영양 : 빈도불명 혈청 칼륨 증가, 저나트륨혈증
(4) 구토 및 요변 : 흔하지 않게 한기증(Vertigo)
(5) 혈관 : 빈도불명 혈관염
(6) 위장관 : 흔하지 않게 복통
(7) 간 및 담도 : 빈도불명 간기능 수치 상승
(8) 피부 및 피하조직 : 빈도불명 혈관부종, 발진, 가려움, 수포성 피부염
(9) 신장 및 비뇨기 : 빈도불명 신부전이 약과의 인과관계와 상관 없이 임상시험 동안에 다음과 같은 증상이 보고되었다 : 관절통, 무력, 요통, 설사, 이명, 두통, 변비, 상복부증, 구역, 부종, 인두염, 비부, 부비동염, 상기도감염, 바이러스 감염
3) 히드로클로로타이아지드를 포함한 타이아지드 계열제 단독투여시 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.
(1) 전해질 및 대사성 이상 : 매우 자주(특히 고령양에서) 저칼륨혈증, 혈중 지질 상승, 자주 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증 및 고요산혈증, 드물게 고칼슘혈증, 매우 드물게 저염소혈증성 알칼리증이 나타날 수 있다.
포도당 내성을 변경시킬 수 있고, 혈청 플라스테를, 중성지방 및 요산 수치의 증가를 일으킬 수 있다.
드물게 고혈당증, 당뇨병, 당뇨병사의 악화가 있을 수 있다(신증투여항 참조).
(2) 피부 : 자주 두드러기 및 다른 종류의 피부발진, 드물게 광민감반응, 매우 드물게 과민성 혈관염 및 독성표피괴사증후군(리엘증후군), 피부 홍반성 루푸스모양 반응, 피부 홍반성 루푸스의 재발
(3) 소화기계 : 자주 식욕감퇴, 경증의 구역, 구토, 드물게 복부불편감, 빈대, 설사, 위장관계 불편감, 매우 드물게 췌장염
(4) 간 : 드물게 간내 담즙정체 또는 황달
(5) 순환기계 : 자주 기립저혈압일교를 야기해는 진정제에 의해 악화될 수 있다.).
드물게 심장 부전증
(6) 중추신경계 : 감각소실 또는 진전, 드물게 두통, 어지럼, 수면장애, 우울증, 이성감각
(7) 감각기관 : 드물게 시각장애(치료 후 주에 주로 나타날 수 있다.).
(8) 혈액계 : 드물게 혈소판감소증(때때로 지반을 동반), 매우 드물게 백혈구감소증, 무과립구증, 골수기능부전, 용혈성 빈혈
(9) 기저 : 자주 발기부전, 매우 드물게 과민성 반응, 편맥, 폐부종을 포함한 호흡곤란
(10) 국외 시판 후 경험으로 부터의 약물 유해 반응(빈도불명) : 급성 신부전, 신장애, 재생혈장성빈혈, 다형 홍반, 발열, 근육연축, 무력, 급성 폐쇄각 녹내장

5. 일반적 주의

1) 운전과 기계조작 수행에 대한 이 약의 효과에 대한 연구는 없으나 운전 또는 기계조작을 할 때 어지럼 또는 졸음이 나타날 수 있다는 것을 고려해야 한다.
2) 중상성 저혈압 : 이 약을 투여 받는데 환자에게 특히, 치료 첫 수 일 동안 어지럼이 발생할 수도 있다는 주의사항을 설명하고, 어지럼 발생 시 의사에게 알려주도록 하여야 한다. 또한 환자들에게 부적절한 수액 투여, 과도한 발한, 설사, 또는 구토가 과도한 혈압 강하를 일으켜 한기증 및 실신이 나타날 수 있다는 주의사항도 설명해야 한다.
3) 칼륨보충 : 이 약을 투여 받은 환자에서 의사와 상의 없이 칼륨보충제 또는 칼륨함유 염류제를 사용하지 않도록 교육하여야 한다.
4) 신동맥경화증 환자 : 혈청 크레아티닌 및 혈액요소가 증가할 수 있으므로 양측 또는 단측 신동맥경화증 환자, 혈학증이 일어난 간질성 환자에서 이 약을 사용해서는 안 된다.
5) 타이아지드 계열제 사를게 저칼륨혈증을 발생시키거나 기존의 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있다. 칼륨 저하가 심해진 환자에, 염-소실 신장병증 및 신전성(prerenal, 심인성) 신기능장애 환자에게 타이아지드 요제 투여 시 주의하여야 한다. 저칼륨혈증이 임상증상에, 근육약화, 불편면마비, 또는 심전도변화를 동반하는 경우, 이 약의 투여는 중지되어야 한다. 타이아지드 계열제는 저칼륨혈증 및 동반된 저나트륨혈증이 있을 경우 고장지치로 투여하여서는 안 된다.
6) 고령자 : 고령자 또는 노인 중증의 신장애 환자에서 타이아지드 계열제 투여는 신기능 장애, 저혈압 및 마그네슘의 혈중 농도에 장기적으로 확인해야 한다. 타이아지드 계열제 투여 받은 모든 환자는 전해질, 특히 칼륨의 불균형을 모니터링 하여야 한다. 타이아지드 계열제는 저나트륨혈증 및 저염소성 알칼리증을 새롭게 발생시키거나 기존의 저나트륨혈증을 악화시킬 수 있다. 신기능 중상(구역, 진행성 방항간질성증, 무강동)이 동반된 저나트륨혈증이 개별 사례로 관찰된 바 있다. 혈청 나트륨 농도의 정기 모니터링이 권장된다.
6) 고령양 및 노인 투여로 중증의 신장애 환자, 혈학증이 동반된 저나트륨혈증이 나타난 환자의 경우 이 약 투여 초기에 드물게 중상성 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 빈듯한 자세로 놓고도 필요하다면 생리식염 주사액을 점적주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.
7) 경증 ~ 중등도 신장애 환자(크레아티닌청소율이 30 mL/min)에 투여 시 용량조절을 필요로 한다. 이 약은 히드로클로로타이아지드를 함유하기 때문에 중증의 신장애 환자(크레아티닌청소율< 30 mL/min)에게 이 약은 금기이다. 타이아지드 계열제는 만성 신장 질환 환자에게 질소혈증을 유발할 수 있다. 이 약을 신장애 환자에 사용할 경우 혈청 칼륨, 크레아티닌 및 요산 레벨의 정기적인 모니터링이 권장된다.
8) 신이식 환자 : 최근 신이식을 한 환자에게 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 진행성 간질환이 있는 환자의 경우, 체액 및 전해질 균형에 약간의 변화만으로 간성 혼수를 일으킬 수 있기 때문에, 타이아지드 계열제는 주의하여 사용해야 한다.
10) 타이아지드 계열제는 전신성 홍반성 루푸스를 일으키거나 악화시킬 수 있다.
11) 히드로클로로타이아지드를 포함한 타이아지드 계열제는 포도당 내성을 변경시킬 수 있고 혈청 플라스테를 및 트리글리세라이드의 증가를 일으킬 수 있다.
다른 뇨노제와 마찬가지로 히드로클로로타이아지드는 요산의 청소율을 감소시켜 혈청 요산의 수치를 증가시킬 수 있으며 고요산혈증을 유발 또는 악화시키며 감수성이 있는 환자에게 통풍을 발생시킬 수 있다. 당뇨병 환자에서 인슐린 또는 경구 혈당강화제의 용량 조절이 필요할 수 있다. 타이아지드 계열제는 칼슘 대사에 이상이 없는 경우에도 요 중 칼슘 배설을 감소시켜 혈중 칼슘농도를 낮출 수 있는 감수성일 수 있다. 히드로클로로타이아지드는 혈청 칼슘 농도를 증가시킬 수 있기 때문에 고칼슘혈증 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 타이아지드 계열제의 투여 중지제 불응하거나 또는 12 mg/dL 이상의 현저한 고칼슘혈증을 보이는 경우는 타이아지드 계열제와 무관한 다른 원인에 의한 고칼슘혈증일 수 있다. 지속적으로 타이아지드 계열제 치료를 받은 몇몇 환자에서 고칼슘혈증 및 저자산혈증과 함께 부갑상선의 병리적 변화가 관찰된 바 있다. 고칼슘혈증이 발생하면 부갑상선 기능검사가 필요하다. 타이아지드 계열제는 부갑상선 기능검사를 시행하기 전 투여를 중단해야 한다. 타이아지드 계열제는 갑상선 장애의 징후 없이 혈청 단백질 결합 요오드 수치를 감소시킬 수 있다.
12) 광민감반응 : 타이아지드 계열제에서 광민감반응의 사례가 보고되었다. 치료도중 광민감반응이 나타날 경우 치료를 중단하는 것이 권장된다. 타이아지드 계열제의 재투여가 필요한 경우 햇빛 또는 인공 UVA 차광이 권장된다.
13) 히드로클로로타이아지드, 설폰아미드드는 급성 일광성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 유발한다. 시력 저하 또는 눈의 통증이 급성으로 시작되고 전형적으로 투여 개시 후 수 시간에서 수 주 이내에 발생한다. 설폰아미드 또는 페나실린 알레르기 병역이 급성 폐쇄각 녹내장을 발생시키는 위험 요인이 될 수 있다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않으면 영구적 시력 손실이 될 수 있다. 일차 치료는 가능한 빨리 히드로클로로타이아지드의 투여를 중지하는 것이다. 만약 안압이 조절되지 않는 다면 즉각적인 약물 또는 외과적 처치를 고려할 필요가 있다.

6. 상호작용

1) 발사르탄/히드로클로로타이아지드에 의해 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다.
(1) 리튬 : 리튬제제와 ACE 억제제, 안지오텐신II수용체 길항제 또는 타이아지드 계열제를 병용투여 할 경우, 혈청 리튬 농도 및 리튬 독성의 가역적 증가가 보고되었다. 타이아지드 계열제는 리튬의 신청소율을 감소시키기 때문에 이 약으로 인한 리튬 독성이 나타날 위험이 증가할 수도 있다. 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으며 의사의 엄격한 감독하에서만 병용투여 되어야 한다. 리튬의 병용투여가 꼭 필요한 경우에는 병용투여 기간 동안 리튬의 혈청농도를 모니터링하는 것이 권장된다.
2) 발사르탄에 의해 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다.
(1) 발사르탄의 단독 투여 시 다음 약물과의 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. : 시메티딘, 와르파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀롤, 인도메타신, 히드로클로로타이아지드, 아미오데, 클리넨클로리드
(2) 칼륨 : 칼륨보충제, 칼륨보충제 및 칼륨함유 염류제나 혈청 칼륨수치를 변화시킬 수 있는 다른 약물에, 해파린과의 병용은 권장되지 않는다.
(3) 바스테로이드소염진통제(NSAID) : 안지오텐신II 수용체 길항제와 NSAIDs에, 항염증요법으로 아스피린 COX-2억제제와 동시에 투여되었을 때 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 환자에서 타이아지드 계열제를 시작하거나 투여 방법을 변경할 때에는 신장기능의 모니터링이 권장된다.
(4) 발사르탄은 유일한 수중금속 대사되지 않기 때문에, 임상적으로 CYP450효소계의 대사이유도 또는 대사처리에 의한 약물간 상호작용은 나타나지 않을 것으로 예상된다. 발사르탄은 혈장 단백질과 강하게 결합하여도 불구하고, 생체의 실험에서 다결로페나, 푸로세미드 및 와르파린과 같이, 단백질과 강하게 결합하는 약물의 분자와 이 수준에서 어떠한 상호작용도 나타내지 않았다.
(5) 전달체(transporters) 사럼의 간 조직을 가지고 한 in vitro 연구 결과에서 발사르탄은 1) 흡수 전달체 OATP1B1과 간 유출 전달체 MRP2의 기질임을 보여 주었다. 흡수 전달체 저해제리피민신, 시아클로스포린) 또는 유출 전달체 억제제트리토나비어와의 병용투여는 발사르탄의 전신 노출을 증가시킬 수 있다.(6) 안지오텐신 수용체 길항제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스카렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다.
(7) 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체 여과율(60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스카렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
3) 이 약의 주성분 중 하나인 타이아지드 계열제에 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다.
(1) NSAIDs 및 COX-2 선택적 차단제 : NSAIDs에, 설라실산 유도제, 인도메타신와의 병용투여는 타이아지드 계열제와 아노작용과 항고혈압 효과를 악화시킬 수 있다. 히드로클로로타이아지드를 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다.
(2) 혈청 칼륨 수치에 영향을 미치는 약물 : 이뇨제의 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이뇨제(예, 푸로세미드), 칼로티크사이드, ACTH, 임도타리신, 카르베네솔론, 페나실린G 및 설라실산 유도제 또는 항부정맥제와의 병용 투여에 의해 증가될 수 있다.
(3) 이온교환수지 : 히드로클로로타이아지드를 포함한 타이아지드 계열제의 흡수는 콜레스타린 및 클레스티폴론 인해 감소된다.
(4) 골격기 이완제 : 타이아지드 계열제는 큐리데, 유도제와 같은 골격근 이완제의 작용을 감소시킬 수 있다.
(5) 당뇨병용제 : 타이아지드 계열제는 포도당의 내성을 변화시킬 수 있으므로 인슐린이나 경구용 당뇨병약의 용량 조정이 필요할 수 있다. 히드로클로로타이아지드로 인한 기생성 신부전 유발 시 매트포르민의 병용투여로 젓산산증(lactic acidosis)위험이 나타날 수 있기 때문에 주의하여 병용 투여하여야 한다.
(6) 아만티딘 : 타이아지드 계열제(히드로클로로타이아지드 포함)와 병용 투여는 아만타딘에 의한 이상반응의 위험을 증가시키고(5) (7) 항콜린성 약물 : 타이아지드 계열제의 생체이용률은 항콜린성 약물에, 아트로핀, 비페리덴과의 병용으로 증가될 수 있으며 이것은 위장관계 운동이 감소되고 위배출시간이 느려지기 때문에다. 반대로 시사프롤과 같은 위장운동 촉진제는 타이아지드 계열제의 생체이용률을 감소시킬 수 있다.
(8) 메틸도파 : 메틸도파와 히드로클로로타이아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고된 바 있다.
(9) 비타민 D : 타이아지드 계열제를 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, 바르비타레이트 또는 마약 : 알코올, 바르비타레이트 또는 마약과의 병용 투여는 기립저혈압의 발생을 증가시킬 수 있다.
(12) 혈압상승 이인류 : 히드로클로로타이아지드는 노르아드레날린과 같은 삼압 이인류의 반응을 감소시킬 수 있다. 그러나 임상적 유의성은 명확하지 않고, 혈압상승 이인류의 사용을 제한할 정도로 나타나지 않았다.
(13) 디기탈리스 배당체 : 타이아지드 계열제로 인한 저칼륨혈증 또는 저지그나세혈증은 디기탈리스로 인한 심장부전증에 더 쉽게 유발시킨다.
(14) 혈청 나트륨 수치에 영향을 미치는 약물 : 히드로클로로타이아지드와 카르바마제핀을 병용투여하여 저나트륨혈증이 발생할 수 있다. 따라서 이러한 환자들에게 저나트륨혈증 발현의 가능성에 대하여 알려주어야 하며 적절한 모니터링 하여야 한다.
(15) 다른 항고혈압 약물 : 타이아지드 계열제는 다른 항고혈압약물(예, 구아네티딘, 메틸도파, 베타 차단제, 혈관이완제, 칼슘채널차단제, ACE억제제, 안지오텐신 II수용체 길항제 및 직접적 레닌 차단제(DRI)와) 항고혈압 작용을 중강시킨다.
(16) 알로푸리놀 : 타이아지드 계열제(히드로클로로타이아지드 포함)와 병용 투여는 알로푸리놀에 대한 과민반응 발생율을 증가시킬 수 있다.
(17) 항중장암제 : 시클로스포스파이드, 메토트렉세이트) : 타이아지드 계열제(히드로클로로타이아지드 포함)와 병용 투여는 세포독성약물들의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다.
(8) 칼슘염류 : 타이아지드 계열제의 병용투여는 세노판에서 칼슘 재흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 유발할 수 있다.
(10) 타이아지드 및 베타 차단제 : 타이아지드 계열제는 타이아지드 계열제와 고혈당 효과를 증가시킬 수 있다. 베타 차단제와 타이아지드 계열제와의 병용은 고혈당 위험을 증가시킬 수 있다.
(12) 요오드 조영제 : 이뇨제에 기인한 탈수의 경우, 특히 고요양의 요오드 재제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 재수화(hydration) 해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 안지오텐신 II 수용체 길항제의 작용시기 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2~3기 사이에 ACE억제제(레닌-안지오텐신-알도스테론계(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 있다. 태아의 신장관류는 임신 27에 형성되며, 레닌-안지오텐신 시스템의 영향을 받기 때문에 임신 27에 발사르탄을 복용하면 위험이 증가된다. 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 사구체증, 두개관만 기형, 및 때 때 발육부진 등과 관련이 있는 것으로 나타났다. 태아 노출과 관련된 사례들이 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육 부진 및 태백관 개조증이 또한 보고되었다. 히드로클로로타이아지드를 포함한 타이아지드 계열제에 자궁 노출 시 이들 신생아의 황달, 혈소판감소증이 유발될 수 있고 신생아에 나타나는 다른 이상반응도 일어날 수 있다. 임부가 우발적으로 발사르탄을 복용했을 때 자연 유산, 양수과소증, 신생아 신기능 이상이 나타났다는 보고가 있었다. 저간 내에서 약물에 노출되었던 모든 신생아에 대해서는 배뇨작용, 고칼륨혈증, 그리고 혈압을 감시한다. 필요한 경우에는, 순환기에 녹아있는 약물을 없애기 위한 의학적 조치를 취한다.
다른 레닌-안지오텐산-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들에서 이 약은 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 드물게(1,000명의 임부 당 1명 미만)에서, 레닌-안지오텐신계에 작용하는 다체 약물을 찾지 못할 수 있다. 이러한 경우에도 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 이 약의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 하며 임부 나 환자를 평가하기 위해 지속적인 초음파 검사를 시행하여야 한다. 양수과소증이 관찰되면 임부의 병용을 구하기 위한 것을 제외하고는 이 약을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라 수축 자극 검사(Contraction stress testing : CST), 무자극검사(nonstress test : NST), 또는 생리이학적 프로파일(physiophysical profiling : BPP) 검사가 적절한 타이밍에 실시되어야 한다. 그러나 한화되어 있는 태아가 이미 비가역적인 손상이 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있는 것을 인식하고 있어야 한다. 자궁내에서 안지오텐신II 수용체 길항제에 노출된 적이 있는 유아는 저혈압, 빈뇨, 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀히 관찰되어야 한다. 부모가 있는 것인, 혈압 및 신장관류 유지에 주의를 기울여야 한다. 저혈압을 회복시키고 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석이 필요할 수도 있다.
2) 발사르탄이 사람에서 모두 중에 이형화되나 이의 일부는 밝혀지지 않았으나, 캣트에 대한 시험에서 모두 중에 발사르탄의 분비가 확인되었다. 히드로클로로타이아지드는 대변을 통과하고 사람에서도 모두로 이행된다. 따라서 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다.
3) 사람의 생식능에 대한 발사르탄 또는 히드로클로로타이아지드의 효과에 대한 정보는 없다. 이 약에서 생식능에 대한 정보는 없지만, 발사르탄 및 히드로클로로타이아지드 각각의 성능으로 수행한 비임상시험에서 생식능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

8. 소아에 대한 투여 : 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여 : 이 약의 비교 임상시험에서 고령군과 비교령군 사이에 발사르탄-히드로클로로타이아지드의 유효성 및 안전성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

10. 임상검사항치에 영향

1) 이 약을 투여받은 환자의 3.7 %, 위약환자의 3.1%에서 20 % 이상의 혈청 칼륨 감소가 나타났다(신증투여항 참조).
2) 다음 결과가 발사르탄 단일요법에서 나타났다.
이 약 투여시에는 나타나지 않았다. : 드물게 해모글로빈 및 헤마토크리트 수치 감소가 나타났다.
3) 대조임상시험 결과 헤마토크리트 및 헤모글로빈의 유의적(20 %)인 감소가 각각 0.8 %, 0.4 % 나타났다.
비만 위약의 경우 모두 0.1%가 감소했다.
4) 대조임상시험 결과 혈청 크라이틴, 칼륨 및 총 빌리루빈의 농도의 유의적인 증가가 발사르탄 투여 환자의 경우 0.8 %, 4.4 %, 6.0 %였고 ACE억제제와의 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 본태고혈압 환자에 대해 특별한 임상검사에서 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 의식하, 순환성 저혈 및 소크로 나타날 수 있다. 복속 직후이면 구토를 유도하고, 그 외에는 생리식염 주사액을 정맥 내에 주입한다.
2) 히드로클로로타이아지드의 과량투여도 다음과 같은 증상이 나타날 수 있다 : 구역, 졸음, 저혈량증, 부장매과 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 적절한 양의 활성탄을 투여한다.
3) 저혈압의 경우 환자를 빈듯히 놓고도 가능한 한 빨리 혈장제제를 한다. 발사르탄은 혈장단백과의 강한 결합 때문에 혈액투석으로 제거되지 않으나, 히드로클로로타이아지드는 투석으로 제거될 수 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 습기를 피하고 보관한다.
3) 의약품용 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 처리하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣어 보관한다.

13. 기타

여러 종의 동물을 이용한 발사르탄, 히드로클로로타이아지드, 발사르탄/히드로클로로타이아지드의 전임상 안전성실험에서, 전신 또는 특정 장기에 대한 독성의 증가는 없었다. 발사르탄/히드로클로로타이아지드(100/31.25 ~ 600/187.5 mg/kg)의 고용량의 캣트에서 적혈구 세포 수저혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트를 감소시켰으며, 신장의 혈액혈을 변화시켰다(중등도 간내 중증의 혈중 요소 증가, 혈중 칼륨 및 마그네슘의 증가, 경증의 요양 및 전해질 증가, 약간의 세포내 호염기구가증가증, 최고 용량에서 구