

코바소탄정 80/12.5mg 160/12.5mg

[원료약품 및 그 분량] 1정 중,

	80/12.5mg 제제	160/12.5mg 제제
발사르탄 (LSP)	80mg	160mg
히드로클로로티아지드 (K ^P)	12.5mg	12.5mg

[성상]

80/12.5mg 제제: 밝은 오렌지색의 타원형 필름코팅정

160/12.5mg 제제: 어두운 적색의 타원형 필름코팅정

[효능 · 효과]

단일요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않은 본태성 고혈압

[용법 · 용량]

80/12.5mg 제제: 권장용량은 성인 1일 1회 1정 (발사르탄 80mg, 히드로클로로티아지드 12.5mg) 이고, 식사와 상관없이 복용할 수 있으며 소량의 물로 복용한다. 혈압강하효과는 2~4 주 이후 최대효과를 나타낸다.

원하 내지 중증도의 신부전 환자 (크레아티닌 청소율 30mL/분 이상) 나 원하 내지 중증도의 간기능부전 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

160/12.5mg 제제: 권장용량은 코바소탄정 80/12.5mg 2정에서 성인 1일 1회 1정 (발사르탄 80mg, 히드로클로로티아지드 12.5mg) 이고 식사, 연령에 상관없이 복용할 수 있으며 물과 함께 복용한다. 본제는 혈압강하를 위해 발사르탄 160mg, 히드로클로로티아지드 12.5mg 등을 처방 받은 경우에 적당하다. 혈압 강하효과는 2~4 주 이내에 나타난다.

원하 내지 중증도의 신부전 환자 (크레아티닌 청소율 30mL/분 이상) 나 원하 내지 중증도의 간기능부전 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에이나 살몬아티아드에 과민성인 환자
- 2) 일부 (일부 및 수유부 포함) 환자
- 3) 발사르탄은 다음과 같은 경우 금기이다.
중증의 간기능 부전, 담즙성 간경변, 담도폐쇄, 담즙분비장애 환자
- 4) 히드로클로로티아지드는 다음과 같은 경우 금기이다.
① 중증의 신부전 (크레아티닌 청소율 30mL/min 이하) 이나 무뇨증 환자
② 칼륨소실을 증가시키는 상태 (예, 염소산 신장병증, 신전성 (pre-renal) (심장성) 신장병)
③ 불응성 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 고칼슘증 및 중증의 고요산혈증 (통풍 또는 요산 및 병력이 있는 환자) 을 치료중인 환자
④ 지뇨되지 않은 애디슨 병 및 리튬 병용 치료중인 환자
⑤ 요관성 혈관부종을 일으키거나, 과거에 ACE 억제제나 안지오텐신 수용체 차단제를 복용하여 혈관신경부종이 발생한 환자

2. 다음 환자에는 신중하여 투여할 것

- 1) 전해질의 변화 환자
칼륨보존형 이뇨제, 칼륨보존제 및 칼륨함유 염류제나 혈청 칼륨수치를 증가시킬 수 있는 다른 약물 (해마린 등) 과의 병용시에는 주의한다. 차이치 이뇨제로 치료중 저칼륨혈증이 보고되었다. 일정 간격으로 혈청 칼륨 수치를 모니터링한다. 차이치 이뇨제로 치료는 저나트륨혈증 및 저염소혈증성 알칼리증과 관련이 있다. 차이치는 아드레날린의 신장 배설을 증가시키며 저아드레날린혈증을 일으킬 수 있다.
- 2) 나트륨 또는 체액 결핍 환자
고혈압의 이뇨제 투여로 중증의 나트륨 결핍 및/또는 체액결핍이 나타난 환자의 경우 이 약 투여 초기에 드물게 증상성 저혈압이 나타날 수 있다. 이 약 투여 전 이러한 나트륨 결핍 및 체액결핍은 반드시 보정해야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 빈번한 치료로 높이고 필요하다면 생리식염수를 정맥주입한다. 혈압이 안정된 후 약물투여를 계속한다.
- 3) 신장병학증 환자
단축성 또는 만성성 신장병학증 또는 만성 신장병학증 환자에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았다.
- 4) 신 손상자
크레아티닌 청소율이 30mL/min 초 미만인 경우 특별한 용량 조절은 필요하지 않다.
- 5) 간 손상자
담즙 분비장애가 없는 경증 내지 중증도의 신 손상자에 이 약 투여 시 용량 조절은 필요하지 않았다 발사르탄은 1일 80mg 을 초과하지 않도록 주의하여 투여한다. 체액 및 전해질 균형에 약간의 변화가 간성 혼수를 촉진시킬 수 있기 때문에, 차이치가 이뇨제는 간기능 장애 또는 진행성 간질환자에게 주의하여 사용해야 한다. 간질환은 히드로클로로티아지드의 약동학에 유의적인 영향을 미치지 않는다.
- 6) 전신성 홍반성 루푸스
차이치 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 일으키거나 악화시킬 수 있다.
- 7) 기타 대사성 질환
차이치 이뇨제는 포도당 내성을 변경시킬 수 있고 혈청 콜레스테롤, 트라이글리세라이드 및 요산 수치의 증가를 일으킬 수 있으며, 갑상선 장애의 징후 없이 혈청 단백질 결합 요산 수치를 감소시킬 수 있다.
- 8) 과민반응 병력이 있는 환자
히드로클로로티아지드에 과민반응은 알러지 또는 기관지천식 병력과 상관없이 환자들에게서 발생할 수 있지만, 병력이 있는 환자들에게 좀 더 많이 발생하는 경향이 있다.

3. 이상반응

- 1) 4300 명 이상의 환자에서 이 약의 안전성을 평가하였다. 이상반응은 대개 일시적이고 경증이었다.
다음 이상반응 표는 총 766명의 환자 (이 약 투여 환자 4372명) 에 대해 시행한 3개의 대조임상시험을 바탕으로 한 것이다. 이 약에서 발생한 이상반응 발생률은 위약에서와 유사했다. 이 약에서 1% 또는 그 이상의 발생율을 보인 이상반응은 다음과 같다.
- 2) 1% 미만의 이상반응은 복통, 상복부통, 소화불량, 식욕이상, 불안, 관절염, 기관지염, 급성기관지염, 흉통, 기침성 어지러움, 구강건조, 소화불량, 호흡곤란, 발기부전, 위장장애, 다한증, 감각저하, 불면, 저칼륨혈증, 저혈압, 인슐린저항성, 근육연축, 근경직, 구역, 비충혈, 비강출혈, 목의 통증, 중이염, 사지통, 이상감각, 인후두통, 발열, 무부종출혈, 무부종염, 졸음, 다리경련, 빈뇨, 심계항진, 발진, 인두염, 설사, 빈맥, 이명, 요로감염, 바이러스 감염, 부종, 말초부종, 무력증, 어지러움 등이었으며 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.
- 3) 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 매우 드물게 나타났다.
혈관부종, 발진, 가려움, 혈청병과 혈관염을 포함한 기타 과민성/알레르기 반응, 고칼륨혈증, 말초, 신기능 손상, 근육통, 과민성 혈관염과 폐포막의 G₆ 결핍이 동반되는 히드로클로로티아지드 유도성 폐부종이 여러 건 보고된 바 있다. 비-심장성 폐부종은 히드로클로로티아지드에 대해 드물게 나타나는 면역학적 기작이 반응으로 나타날 수 있다.
- 4) 발사르탄 단독 또는 임상시험 중 인과관계와 상관없이 보고된 기타 이상반응 중 1% 이상의 빈도로 발생한 것은 관상동맥, 1% 미만으로 생략함, 급성신부전, 간헐적 기침, 신기능 손상, 부종, 무력증, 불면증, 발진, 어지러움이 있었다.
- 5) 히드로클로로티아지드를 포함한 차이치 이뇨제를 단독으로 투여시 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.
① 전해질 및 대사성 이상 : 저칼륨혈증, 저염소혈증성 알칼리증, 때때로 저나트륨혈증, 저아드레날린혈증 및 고요산혈증, 드물게 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 포도당 내성을 변경시킬 수 있고, 혈청 콜레스테롤, 중성지방 및 요산 수치의 증가를 일으킬 수 있다. 드물게 고혈당증, 당뇨병, 당뇨병에서의 약화가 나타날 수 있다 (신중투여할 참고).
- ② 피부 : 홍하게 두드러기 및 다른 중증의 피부발진, 드물게 광과민성, 매우 드물게 과민성 혈관염 및 독성 표피 괴사 용해, 피부 홍반성 루푸스양 반응, 피부 증상성 루푸스양의 재발
- ③ 소화기계 : 홍하게 식욕감퇴, 경증의 구역, 구토 드물게 복부불편감, 변비, 설사, 위장장애, 불만감, 매우 드물게 허창증
- ④ 간 : 드물게 간내 담즙분비장애 또는 황달
- ⑤ 순환계 : 홍하게 기립성 저혈압 (일교차를 따져서 또는 진정상태에 의해 악화될 수 있다) 드물게 심장 부정맥
- ⑥ 중추신경계 : 감각소실 또는 진정, 드물게 두통, 어지러움, 수면장애, 우울증, 자각이상
- ⑦ 감각기관 : 드물게 시각장애 (치료 첫 주에 주로 나타날 수 있다).
- ⑧ 혈액 : 드물게 혈소판 감소증 (때때로 자발성 등반), 매우 드물게 백혈구 감소증, 무구혈증, 골수기능저하, 용혈성 빈혈
- ⑨ 피부 : 홍하게 발기부전, 매우 드물게 과민성 반응, 패혈, 폐부종을 포함한 홍조곤란
- ⑩ 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 725명을 대상으로 실시한 후 사용성적조사결과 이상반응과 이상현상의 발현증세율은 인과관계와 상관없이 2.6%(9례/725례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 1.7%(13례/725례)이다. 두통, sCOT 상승, 현기증, 심계항진, 소화불량 및 자 0.23%(42례) 이상, 구역, 과민성 부종 혈증, 크레아티닌포스포키네즈 증가, 기침이 0.14%(4례)로 나타났다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 크레아티닌포스포키네즈 증가가 보고되었다.

4. 일반적 주의

- 1) 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의하여야 한다.
- 2) 증상성 저혈압 : 이 약을 투여 받는 환자에게 특히, 치료 첫 수 일 동안 어지러움이 발생할 수도 있다는 주의사항을 설명하고, 어지러움 발생 시 의사와의 상담을 권유하여 한다. 또한 환자들에게서 부작용할 수 있는 구토, 과민성 발한, 설사, 또는 구토가 과도한 혈압 강하를 일으켜 현기증 및 설사가 나타날 수 있다는 주의사항도 설명해야 한다.
- 3) 칼륨보존 : 이 약을 투여 받는 환자에게 의사와 상의 없이 칼륨보존제 또는 칼륨함유 염류제를 사용하지 않도록 교육하여야 한다.

5. 상호작용

- 1) 혈압강하 효과는 다른 고혈압 약들과의 병용으로 증가될 수 있다.
- 2) 칼륨보존형 이뇨제, 칼륨보존제 및 칼륨함유 염류제나 혈청 칼륨수치를 변화시킬 수 있는 다른 약물 (예, 해마린) 과의 병용 시에는 주의해야 하고 일정간격으로 혈청 칼륨수치를 모니터링한다.
- 3) 리튬제와 ACE 억제제, 차이치 이뇨제의 병용투여로 혈청 리튬 농도의 가역적 증가와 리튬 독성의 증가가 관찰되었다. 발사르탄과 리튬의 병용투여한 임상시험은 없다. 리튬과 이 약과의 병용투여시 혈청 리튬 수치의 모니터링이 권장된다.
- 4) 발사르탄에 의해 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다.
① 발사르탄의 단일 투여 시 다음 약물과의 임상적으로 유사한 상호작용은 관찰되지 않았다. : 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀로, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 암로디핀, 클리넬클라지드.

모든 이상반응은 시험약과의 인과관계에 상관없이 다음 표에 포함시켰다.

구분	이 약* (N=4,372), %	위약(N=252), %
두통	3.7	14.5
어지러움	3.5	3.8
비인두염(Nasopharyngitis)	2.4	1.9
피로	1.6	1.5
통의 통증	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 80mg, 160mg, 320mg 과 히드로클로로티아지드 12.5mg, 25mg 의 모든 조합을 포함.

2) 기타

1% 미만의 이상반응은 복통, 상복부통, 소화불량, 식욕이상, 불안, 관절염, 기관지염, 급성기관지염, 흉통, 기침성 어지러움, 구강건조, 소화불량, 호흡곤란, 발기부전, 위장장애, 다한증, 감각저하, 불면, 저칼륨혈증, 저혈압, 인슐린저항성, 근육연축, 근경직, 구역, 비충혈, 비강출혈, 목의 통증, 중이염, 사지통, 이상감각, 인후두통, 발열, 무부종출혈, 무부종염, 졸음, 다리경련, 빈뇨, 심계항진, 발진, 인두염, 설사, 빈맥, 이명, 요로감염, 바이러스 감염, 부종, 말초부종, 무력증, 어지러움 등이었으며 이 약과의 인과관계는 밝혀지지 않았다.

3) 시판 후 조사결과 다음과 같은 이상반응이 매우 드물게 나타났다.

혈관부종, 발진, 가려움, 혈청병과 혈관염을 포함한 기타 과민성/알레르기 반응, 고칼륨혈증, 말초, 신기능 손상, 근육통, 과민성 혈관염과 폐포막의 G₆ 결핍이 동반되는 히드로클로로티아지드 유도성 폐부종이 여러 건 보고된 바 있다. 비-심장성 폐부종은 히드로클로로티아지드에 대해 드물게 나타나는 면역학적 기작이 반응으로 나타날 수 있다.

4) 발사르탄 단독 또는 임상시험 중 인과관계와 상관없이 보고된 기타 이상반응 중 1% 이상의 빈도로 발생한 것은 관상동맥, 1% 미만으로 생략함, 급성신부전, 간헐적 기침, 신기능 손상, 부종, 무력증, 불면증, 발진, 어지러움이 있었다.

5) 히드로클로로티아지드를 포함한 차이치 이뇨제를 단독으로 투여시 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

- ① 전해질 및 대사성 이상 : 저칼륨혈증, 저염소혈증성 알칼리증, 때때로 저나트륨혈증, 저아드레날린혈증 및 고요산혈증, 드물게 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 포도당 내성을 변경시킬 수 있고, 혈청 콜레스테롤, 중성지방 및 요산 수치의 증가를 일으킬 수 있다. 드물게 고혈당증, 당뇨병, 당뇨병에서의 약화가 나타날 수 있다 (신중투여할 참고).
- ② 피부 : 홍하게 두드러기 및 다른 중증의 피부발진, 드물게 광과민성, 매우 드물게 과민성 혈관염 및 독성 표피 괴사 용해, 피부 홍반성 루푸스양 반응, 피부 증상성 루푸스양의 재발
- ③ 소화기계 : 홍하게 식욕감퇴, 경증의 구역, 구토 드물게 복부불편감, 변비, 설사, 위장장애, 불만감, 매우 드물게 허창증
- ④ 간 : 드물게 간내 담즙분비장애 또는 황달
- ⑤ 순환계 : 홍하게 기립성 저혈압 (일교차를 따져서 또는 진정상태에 의해 악화될 수 있다) 드물게 심장 부정맥
- ⑥ 중추신경계 : 감각소실 또는 진정, 드물게 두통, 어지러움, 수면장애, 우울증, 자각이상
- ⑦ 감각기관 : 드물게 시각장애 (치료 첫 주에 주로 나타날 수 있다).
- ⑧ 혈액 : 드물게 혈소판 감소증 (때때로 자발성 등반), 매우 드물게 백혈구 감소증, 무구혈증, 골수기능저하, 용혈성 빈혈
- ⑨ 피부 : 홍하게 발기부전, 매우 드물게 과민성 반응, 패혈, 폐부종을 포함한 홍조곤란
- ⑩ 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 725명을 대상으로 실시한 후 사용성적조사결과 이상반응과 이상현상의 발현증세율은 인과관계와 상관없이 2.6%(9례/725례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 1.7%(13례/725례)이다. 두통, sCOT 상승, 현기증, 심계항진, 소화불량 및 자 0.23%(42례) 이상, 구역, 과민성 부종 혈증, 크레아티닌포스포키네즈 증가, 기침이 0.14%(4례)로 나타났다. 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 크레아티닌포스포키네즈 증가가 보고되었다.

4. 일반적 주의

- 1) 다른 항고혈압제와 마찬가지로 운전이나 기계류를 조작할 때는 특별히 주의하여야 한다.
- 2) 증상성 저혈압 : 이 약을 투여 받는 환자에게 특히, 치료 첫 수 일 동안 어지러움이 발생할 수도 있다는 주의사항을 설명하고, 어지러움 발생 시 의사와의 상담을 권유하여 한다. 또한 환자들에게서 부작용할 수 있는 구토, 과민성 발한, 설사, 또는 구토가 과도한 혈압 강하를 일으켜 현기증 및 설사가 나타날 수 있다는 주의사항도 설명해야 한다.
- 3) 칼륨보존 : 이 약을 투여 받는 환자에게 의사와 상의 없이 칼륨보존제 또는 칼륨함유 염류제를 사용하지 않도록 교육하여야 한다.

5. 상호작용

- 1) 혈압강하 효과는 다른 고혈압 약들과의 병용으로 증가될 수 있다.
- 2) 칼륨보존형 이뇨제, 칼륨보존제 및 칼륨함유 염류제나 혈청 칼륨수치를 변화시킬 수 있는 다른 약물 (예, 해마린) 과의 병용 시에는 주의해야 하고 일정간격으로 혈청 칼륨수치를 모니터링한다.
- 3) 리튬제와 ACE 억제제, 차이치 이뇨제의 병용투여로 혈청 리튬 농도의 가역적 증가와 리튬 독성의 증가가 관찰되었다. 발사르탄과 리튬의 병용투여한 임상시험은 없다. 리튬과 이 약과의 병용투여시 혈청 리튬 수치의 모니터링이 권장된다.
- 4) 발사르탄에 의해 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다.
① 발사르탄의 단일 투여 시 다음 약물과의 임상적으로 유사한 상호작용은 관찰되지 않았다. : 시메티딘, 와파린, 푸로세미드, 디곡신, 아테놀로, 인도메타신, 히드로클로로티아지드, 암로디핀, 클리넬클라지드.

② 비스테로이드성 소염진통제 (NSAD) 와의 병용투여 : 인지오웬신 I! 갈릴제는 NSAD(즉, 선택적 COX-2 저해제, 아세틸살리실산 (33 g/day) 및 비-선택적 NSAD) 과 동시에 투여하였을 때, 항고혈압 효과를 약화시킬 수 있다.

ACE 저해제와 마찬가지로, 인지오웬신 I! 갈릴제는 NSAD와 병용 시, 급성 신장 기능 저하와 위염을 증가시키고, 특히 신기능이 좋지 않았던 환자에게 협착 칼륨을 증가시킬 수 있다. 특히 고령자에게 병용 투여 시 주의해야 한다. 환자에게 적절한 수분을 공급해야 하고 병용요법 시작 이후 증가적으로 신기능을 모니터링을 고려해야 한다.

③ 발리르탄은 유익한 수준까지 대사되지 않기 때문에, CYP450 의 대사 유도 또는 억제 형태와임상적으로 가역적인 약물 상호작용은 나타나지 않을 것으로 예상된다. 발리르탄은 혈장 단백질과 강하게 결합함에도 불구하고, 신장과 실험에서 디클로페낙, 푸로세미드 및 와파린과 같이, 단백질과 강하게 결합하는 일련의 분자와 이 수준에서 어떠한 상호작용도 나타나지 않았다.

5) 이 약의 주성분 중 하나인 차이징 이노제에 인하여 다음과 같은 상호작용이 나타날 수 있다.

① 비스테로이드성 소염진통제 (예 : 살리실산 유도체, 인도메타신) 와의 병용투여는 이노제 및 차이징의 항고혈압 효과를 약화시킬 수 있다. 합병증으로 과소혈증이 있을 경우 급성 신부전증이 나타날 수 있다.

② 이노제의 저칼륨혈증 작용은 칼륨 배설성 이노제 (예 : 푸로세미드, 코르티코스테로이드, ACTH, 알도스테론 B, 카르복스글루탐, 페나살린 G 및 살리실산 유도체에 의해 증가될 수 있다.

③ 차이징에 이노제의 위장관 흡수는 클레스타틴 및 클레스타틴에 의해 감소된다.

④ 차이징 이노제는 큐라레 계열의 근육이완제의 효과를 감소시킬 수 있다.

⑤ 인슐린이나 경구 당뇨병약의 용량 조정에 필요할 수 있다.

⑥ 차이징 이노제와의 병용투여는 알코올류에 대한 과민증의 발생률과 이만타딘의 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있고, 디옥사카이드의 고혈당성 효과를 증가시킬 수 있으며, 세포독성 약물 (예 : 사이클로포스파미드, 메토트렉세이트) 의 신장 독성을 저하시키고 그 클수학적 효과를 감소시킬 수 있다.

⑦ 차이징 이노제의 생물학적 이용률은 항콜린성 약물 (예 : 아트로핀, 비페리딘) 과의 병용으로 증가될 수 있으며 이것은 위장관계 운동이 감소되고 위를 비우는 시간이 느려지기 때문이다.)

⑧ 메틸도파와 이노제로로로치아제의 병용시 우울성 빈혈이 보고된 바 있다.

⑨ 차이징 이노제를 비탄인 D 또는 칼슘염과 병용시 혈청 칼슘 수치를 증가시킬 수 있다.

⑩ 시클로포스파미드의 병용은 고요산혈증과 통풍성 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.

⑪ 알코올, 비탄드레티드 또는 마약성 마취제와의 병용 투여는 기립성 저혈압의 발생을 증가시킬 수 있다

⑫ 이노제와 같은 혈압상승인인은 히드로클로로치아제와 함께 사용시 동맥의 변형성을 감소시키지만, 이런 변형이 투약을 중단하게 할 정도는 아니다.

⑬ 차이징 이노제에 의한 저칼륨혈증 또는 저지나트륨혈증이 원하지 않는 효과로 나타날 수 있으며 이는 디지털리스유염성장부작용의 발현으로 이어질 수 있다.

⑭ 히드로클로로치아제와 카바마제핀을 병용투여하는 환자에서 저나트륨 혈증이 발생할 수 있다. 따라서, 이러한 환자들에게 저나트륨혈증 발현의 가능성에 대하여 알려주어야 하며 적절한 모니터링 하여야 한다.

6. 일부 및 사유에 대한 투여

1) 인지오웬신 I! 갈릴제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2-3 기 사이에 ACE 저해제 (레닌-인지오웬신-알도스테론계 (RAAS) 와의 노출은 특정 약물군에 노출된 임부에 태아발달손상 및 사망을 일으킨다는 보고가 있다. 또한 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE 저해제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관되었다.

태아와 신장관련는 임신 2기에 형성되며, 레닌-인지오웬신 시스템의 영향을 받기 때문에 임신 2-3 기에 발리르탄을 복용하면 위험이 증가된다. 임신 2-3 기 동안 레닌-인지오웬신계에 직접 작용하는 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 저형성증, 무도증, 기역적 또는 비가역적 신부전, 및 사망을 포함한 태아 및 신생아의 손상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 양수 과소증이 보고된 바 있으며, 양수 과소증은 태아 시지극증, 두개안만, 기형, 및 폐 발달부진 등과 관련이 있는 것으로 나타났다. 약물노출과의 관련성이 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 저체중 발육 부진 및 동맥관 개존증이 또한 보고되었다.

차이징에 이노제의 자금 노출 시 태아 또는 신생아의 혈청, 혈소판 감소증이 유발될 수 있고 상연에서 나타나거나 다른 이상반응도 일어날 수 있다. 임부가 우발적으로 발리르탄을 복용했을 때 태아 임신, 양수과소증, 신생아 신기능 이상이 나타났다는 보고가 있었다. 저궁 내에서 약물에 노출되었던 모든 신생아에 대해서는 배뇨작용, 고칼륨혈증, 그리고 혈압을 검사한다. 필요한 경우에는, 순환계에 노출되는 약물을 없애기 위한 의학적 조치를 취한다.

다른 레닌-인지오웬신-알도스테론계 (RAAS) 에 직접 작용하는 약물 처럼 이 약도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 드물게 (1000 명의 임부 당 1 명 이내에서) 레닌-인지오웬신계에 작용하는 대제 약물을 찾아 못할 수 있다. 이러한 경우에 레닌-인지오웬신-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.

양수과소증을 경험한 임부의 생명을 구하기 위한 것을 제외하고는 이 약을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라 수축 자극 검사 (Contraction stress test : CST), 무 자극 감 각성 (nonstress test : NST), 또는 생물 역학적 프로파일링 (biophysical profiling : BPP) 검사가 적절할 수 있다. 그러나, 환자와 의사는 태아가 이미 비가역적인 손상이 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다는 것을 인식하고 있어야 한다.

피뇨 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀히 관찰되어야 한다. 피뇨가 있다면, 혈압 및 신장관류 유지에 주의를 기울여야 한다. 저혈압을 회복시키고 신기능을 개선하기 위해 교환수혈이나 투석이 필요할 수도 있다.

2) 발리르탄이 사람에게서 주요 증에 포함되는지의 여부는 밝혀지지 않았으나 렫트에 대한 시험에서 모두 증에 발리르탄의 분비가 확인되었다. 히드로클로로치아제는 투여를 통고하여 지속적으로 모니터링한다. 따라서 수유부가 이 약을 사용하는 것은 바람직하지 않다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

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

9. 임상검사치의 영향

- 1) 이 약을 투여받은 환자의 3.7% , 위약환자의 3.4% 에서 20% 이상의 혈청 칼륨 감소가 나타났다. (신중투여할 참조)
- 2) 다음 결과가 발리르탄 단일요법에서 나타났다. 이 약 투여시에는 나타지 않았다. : 드물게 헤모글로빈 및 헤마토크릿 수치 감소가 나타났다.
- 3) 대조임상시험 결과 헤마토크릿 및 헤모글로빈의 유의적 (>20%) 인 감소가 각각 0.8% , 0.4% 나타났다. 반면 위약의 경우 모두 0.1% 가 감소 했다.
- 4) 대조임상시험 결과 혈청 크레아틴, 칼륨 및 총 발리르탄의 농도의 유의적인 증가가 발리르탄 투여 환자의 경우 0.8% , 4.4% , 6.0% 였고 ACE 저해제의 경우 1.6% , 6.4% , 12.9% 였다. 또한 대조임상시험에서 이 약 투여군에서는 크레아티닌과 BUN 수치가 각각 1.9% , 14.7% 나타났고, 위약투여군에서는 각각 0.4% 와 6.3% 나타났다.
- 5) 때때로 발리르탄의 투여로 간기능 검사치의 상승이 보고되었다.
- 6) 이 약을 투여하는 과정에서 관찰한 환자에 대해 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.
- 7) 호중구 감소는 이 약을 투여받은 환자의 0.1% 에서, 위약을 투여받은 환자의 0.4% 에서 관찰되었다.

10. 과량투여시의 처치

- 1) 사람에 대한 과량 투여 관련 데이터는 제한적이다. 과량투여로 나타나기 쉬운 증상은 저혈압과 빈맥이다. 발리르탄의 과량투여는 현저한 저혈압을 일으킬 수 있고, 이는 의식저하, 순환성 하할 및 쇼크로 나타날 수 있다. 복통 직후에 구토를 유도하고, 그 외에는 생리작용을 정맥내에 주입한다.
- 2) 히드로클로로치아제의 과량투여로 다음과 같은 증상이 나타날 수 있다. : 구역, 졸음, 과소혈증, 부정맥과 관련된 전해질 이상, 근육경직, 과량투여 이후 시간, 증상이나 증상의 정도에 따라 조치해야 하나 순환상태의 회복이 가장 중요하다. 만일 복통 지속되면 구토를 유도하고, 복통 후 시간이 많이 경과했다면 적당량의 활성탄을 투여한다.
- 3) 저혈압의 경우 환자를 빈도이 높고나 가능한 한 빨리 혈청대제를 한다. 발리르탄은 혈장단백과의 강한 결합 때문에 혈액투석으로는 제거되지 않으나 히드로클로로치아제는 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 의약품 용도에 의거 하고 발생되는 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타

여러 종의 동물을 이용한 발리르탄, 히드로클로로치아제. 발리르탄 : 히드로클로로치아제의 전임상 안전성 시험에서, 전신 또는 특정 장기에 대한 독성의 증가는 없었다. 발리르탄 : 히드로클로로치아제 (100 : 3125 ~ 600 : 1875 mg/kg) 의 고용량은 렫트에서 적혈구 세포 수치 (적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크릿) 를 감소시켰으며, 신 혈액량을 변화시켰다 (중등도 내지 중증의 혈증 요소 증가, 혈증 칼륨 및 마그네슘의 증가, 경증의 뇨량 및 전해질 증가, 약간의 세포골 호염기구증증, 최고 용량에서 수인 소동맥 (efferent arteriole hypotrophy) 비대), 마모셋에서 (30 : 9,375 ~ 400 : 125mg/kg). 변화는 상당한 유사하였으나 더 중증의 양상을 나타냈다. 특히 고용량의 경우 신장에서 신생물이 나타났으며, 이는 요소와 크레아티닌 증가를 포함하였다. 신 발리르탄 (renal juxtaglomerular cell) 의 비대 또한 두 증에서 관찰 되었다. 모든 변한 발리르탄 : 히드로클로로치아제의 상승적인 (부작용이) 보인. 발리르탄 단독에 비해 약 10 배 상승) 약의 작용에 의한 것으로 간주 되어, 특히 마모셋에서 오랫동안 저혈압을 나타낸다. 발리르탄 : 히드로클로로치아제의 치료용량은 사람에서 신장사구체포 비대에 관련하지 않은 것으로 보인다. 주요 전임상 안전성 결과는 상승적으로 작용하는 것으로 보이는 약물의 약리작용에 의한 것이며, 두 약물간의 다른 상호작용의 증가는 없다. 임상시험에서, 두 약물의 작용은 부가적이었으며, 상승성 결과는 임상적 의미를 나타내지 않았다. 발리르탄 : 히드로클로로치아제는 상호작용의 증가가 없었으며, 이 때 병용으로 돌연변이 유발, 염색체 이상, 또는 발암성을 시험하지는 않았다. 그러나 발리르탄과 히드로클로로치아제는 각각 돌연변이 유발, 염색체 이상, 발암성 시험을 하였으며, 모두 음성결과를 나타냈다.

【포장단위】

80/12.5mg 제제 : 30 정, 100 정
160/12.5mg 제제 : 30 정, 100 정

【저장방법】 기밀용기, 실온 (1~30℃) 보관

- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품이며 공정거래위원회고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. 만약, 구입 시 사용 (유효) 기일이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환해 드립니다.
- ※ 본 제품 정보는 식약청 의약품 사이트 (<http://ezdrug.kdca.go.kr/>) 에서 확인 가능합니다.
- ※ 제품에 관한 의문사항은 동국제약 (주) 소비자상담실 (☎ 080-776-5578) 수신자 요금 부담) 로 문의하여 주십시오.

설령서 최종 개정 연월일 : 2011. 09. 15.

제조외곽

동국제약
Dongkook
Pharmaceutical Co., Ltd.
충청북도 진천군 광혜면 죽현리 488-5

제조사

안국약품(주)
경기도 화성시 향남면 신원리 903-2