

테베텐®플러스

600/12.5mg



전문의약품

[원료약품 및 그 분량]

이 약 1장(약1004mg) 중,
주성분 에프로사탄비실산염(염기) (에프로사탄으로서 600mg) 735.8mg
히드로클로로티아지드(유립약진) 12.5mg



[성상]

캡슐 모양의 미황색 필름코팅정



[효능·효과]

에프로사탄 단독요법으로 치료가 잘 되지 않는 본태성 고혈압



[용법·용량]

1일 1회, 아침에 1정 투여한다.
이 약은 단독투여하거나 또는 다른 항고혈압약과 병용하여 투여할 수 있다.
이 약은 식사와 상관없이 투여할 수 있다.



[사용상 주의사항]

1. 경고

- 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물은 임부에게 투여시 태아와 신생아의 손상과 사망을 유발할 수 있다. 안지오텐신 전환효소 저해제를 투여받는 환자들에서 수식 증례가 세계 문헌에도 보고된 바 있다. 임신이 확인되면 이 약의 투여를 가능한 빨리 중단한다.
- 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임신 제 2-3기의 임부에게 투여하는 것은 태아와 신생아의 저혈압, 신생아 두개골 형성부전, 무뇌증, 기억력 또는 비가역적 신부전 등의 손상 및 사망과 관련되어 왔다. 양수과소증 또한 보고되고 있으며 이는 아마도 태아의 신기능 감소에 기인한다고 여겨진다. 이 단계에서 양수과소증은 태아의 사지결절, 두개안면 변형과 폐의 발육부전과 관계있다. 비록 약물투여에 기인한 것인지 확실치 않으나 미성숙, 자궁내 발육지연, 동맥관개존(動脈管開存) 등도 보고되고 있다.
- 이러한 부작용은 임신 제1기에서 국한된 자궁내 약물노출에 기인하지는 않는 것 같다. 임신 제1기 중에만 안지오텐신II 수용체 저해제에 노출된 태아의 산모에게는 그 사실을 알려야 한다. 그럼에도 불구하고, 환자가 임신하였을 때 의사는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단하도록 환자에게 권고하여야 한다.
- 드물게 (아마도 임신 매 1,000건당 1회 미만의 비율로) 레닌-안지오텐신계에 작용하는 약물에 대한 대태약이 없는 경우가 발견된다. 이러한 드문 경우에 있어서는, 산모에게 태아에 미칠 잠재적 위험을 알려야 하고 양수내 환경측정을 위해 단계적인 초음파검사를 실시하여야 한다. 양수과소증 및 발진된면, 이 약이 산모의 생명을 구하는 수단이 아닌 한 이 약 투여를 중단한다.
- Contracting stress testing(CST), a nonstress test(NST) 혹은 biophysical profiling(BPP) 등이 임신 주수에 따라 적절히 실시되어야 한다. 그러나, 환자와 의사는 태아가 지속적인 불가역적 손상을 받은 후야 양수과소증이 나타날 수도 있다는 사실을 주지하여야 한다.
- 안지오텐신II수용체 저해제에 자궁내 노출된 태아는 저혈압, 빈뇨, 그리고 고칼슘혈증이 나타나지 세밀히 관찰되어야 한다. 빈뇨가 발생하면 혈압과 신장관류를 보조하기 위해 주의를 기울여야 한다.

야 한다. 혈압회복 및/또는 신기능손상에 대한 대체수단으로 수혈과 투석이 요구되기도 한다.

- 에프로사탄을 임신한 토끼에게 10 mg/kg/day 미만의 용량으로 경구투여했을 때 모체 및 태아 독성 (모체 및 태아 사망, 모체의 저체중 및 음식물 소비 감소, 제왕절개, 유산 및 태아소실)을 야기하지 않는 것으로 보였다. 에프로사탄을 3mg/kg/day의 용량으로 투여했을 때 모체 혹은 태아에서의 부작용은 없었는데, 이 용량을 투여시 비결합형 에프로사탄에의 전신노출(AUC)은 사람에게 에프로사탄 400mg을 1일 2회 투여했을 때 얻어지는 값의 0.8배였다.
- 에프로사탄을 임신한 랫트에 1,000mg/kg/day의 용량까지 경구투여했을 때 자궁내 혹은 출산 후 발육 및 출생자의 성장에 있어 부작용은 없었다. (임신하지 않은 랫트에 에프로사탄을 1,000mg/kg/day의 용량으로 투여했을 때 비결합형 에프로사탄에의 전신노출은 사람에게 에프로사탄 400mg을 1일 2회 투여했을 때 얻어지는 값의 약 0.6배였다.)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 에프로사탄, 히드로클로로티아지드 및 설존아미드 혹은 이약의 기타 성분에 과민증을 보인 환자
- 임부 및 수유부
- 중증 간기능 장애환자
- 중증 신기능 장애(크레아티닌 청소율 < 30 mL/min)환자
- 어떤 치료에도 반응하지 않는 저칼슘혈증 혹은 고칼슘혈증 환자
- 혈액학적으로 중대한 양측성 신혈관 질환 또는 단독기능 신장의 중증 신혈관 협착증
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 신기능 손상 및 중증의 심부전
신기능이 내재된 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 지속된 활성에 의존하는 일부 환자 (예를 들면, 중증의 심부전 환자(NYHA 분류: Class IV), 양측성 심부전 협착 환자 또는 단일 신장의 신부전 협착 환자)에서 안지오텐신 전환효소 길항제 및 안지오텐신 II 수용체 길항제 요법은 중증 저혈압, 요독증, 빈뇨, 진행성 고칼슘혈증, (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망에 대한 위험과 관련이 있다.
이러한 증상은 이노제를 병용 투여한 환자에서 발생할 가능성이 더 높다.
에프로사탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제는 이러한 증상이 발현될 가능성이 있는 환자에서 신기능을 악화시키는 유사한 위험성이 있는지 여부를 판단하기 위한 충분한 치료 경험이 없으나, 이 약도 비슷한 양상을 보일 것으로 예상된다.
에프로사탄과 히드로클로로티아지드 복합제가 신기능 손상 환자에게 사용될 경우, 약물 투여 전 및 치료과정 중 주기적으로 신기능을 평가해야 한다. 만약 치료 중 신기능 약화가 관찰되면, 에프로사탄과 히드로클로로티아지드 복합제의 투여를 재검토해야 한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항목 참조).
또한 신기능 장애 환자는 히드로클로로티아지드에 의해 질소혈증이 우려되므로 주의하여야 한다. 신장이식환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.
- 간기능 장애 환자: 경증~중등증 간기능 장애에 환자에서 간내담즙을 배출할 수 있으므로 히드로클로로티아지드의 복용에 대해 특히 주의하여야 한다. 하지만, 이 약의 중증 간기능 손상 환자에서의 임상연구 결과는 없다.
- 대사와 내분비 영향 : 히드로클로로티아지드는 내당능을 손상시킬 당뇨병 환자들에게 항당뇨병 약의 투여용량을 증가시킬 수 있다(6. 상호작용 항목 참조). 이 약 투여 중 잠재되어 있던 당뇨병이 발현될 수 있다.
히드로클로로티아지드는 이 약 중에 함유된 용량인 12.5mg에서 대사 또는 내분비에 대해 경미한 영향을 미치는 것만이 관찰되었다. (혈청 콜레스테롤 및 중성지방 상승). 몇몇 환자에서 히드로클로로티아지드에 의해 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다.
- 전해질 불균형 : 히드로클로로티아지드는 체액이나 전해질의 불균형을 초래할 수 있다(저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 고칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저염소혈증, 저염소혈증, 저염소혈증, 저염소혈증). 이노제 치료를 받고 있는 환자의 경우, 혈청 내 전해질을 정기적으로 관찰하여야 한다. 칼륨보존이노제, 칼륨 보충제 및 칼륨함유 염 대체제 등은 이 약과 동시 투여시 주의가 필요하다(6. 상호작용 항목 참조). 티아지드계 이노제는 기존에 칼륨 대사장애를 진단받지 않았던 환자일지라도 신장의 칼슘배설을 감소시켜 일차적으로 혈청내 칼슘농도를 증가시킬 수 있다. 또한 잠재되어 있던 부갑상선기능항진증이 발현될 때 현저한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 부갑상선 기능검사 전에는 반드시 티아지드계 이노제의 투약을 중지해야 한다.
- 저혈압: 특히 체액 및/또는 나트륨 고갈 환자(예를 들어, 이노제 과량투여, 식염 제한, 설사, 구토)에서 중추성 저혈압이 나타날 수 있다. 그러므로, 체액 및/또는 나트륨 부족현상이 있다면 이 약을 복용하기 전에 반드시 치료하여야 한다.

- 임신 : 안지오텐신II 수용체 길항제를 이용한 치료를 임신기간 동안 시작해서는 안된다. 안지오텐신II 수용체 길항제의 지속적인 투여가 필수적이지 않다면, 임신을 계획중인 환자는 임신 중 사용에 대한 안전성이 확립된 타 항고혈압제로 바꾸어야 한다. 임신이 진단된 경우, 안지오텐신 II 수용체 길항제의 투여는 즉시 중단되어야 하며, 적절한 대체 치료를 시작한다(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 항목 참조, 7. 임부와 수유부에 대한 투여 항목 참조).
- 대동맥판/승모판 협착증, 폐쇄성 비후형 심근병증 : 다른 혈관확장약물과 마찬가지로 대동맥판/승모판 협착증, 폐쇄성 비후형 심근병증 환자에게 투여시에는 주의해야 한다.
- 월발성 고알도스테론혈증 : 월발성 고알도스테론혈증 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 저해 결과로 항고혈압 작용이 충분하지 않으므로, 이 약 투여가 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 에프로사탄 관련 이상반응
에프로사탄을 투여받은 환자에서 가장 흔하게 나타나는 이상반응은 두통과 비특이적 위장관계 증상으로 각각 11%와 8%에서 발생하였다.

임상시험에 참여한 에프로사탄 투여 환자에서의 이상반응(n=2316)

	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100, < 1/10)	때때로 (≥ 1/1,000, < 1/100)
면역계			과민증*
신경계	두통*	어지럼증*	
혈관계			저혈압
피부 및 피하조직		알레르기성 피부반응 (예, 발진, 가려움)	혈관부종*
위장관계		비특이적 위장관계 증상 (예, 구역, 설사, 구토)	
전신 및 투여부위		무력증	

* : 위약보다 빈번하게 일어나지 않았음.

다음의 이상반응이 에프로사탄 시판후 사용에서 자발적으로 보고되었다. 빈도는 이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없다(알려지지 않음).

신장 및 비뇨기계	고위험 환자(예 : 신동맥 협착)에서 신부전을 포함한 신기능 손상
-----------	--------------------------------------

- 히드로클로로티아지드 관련 이상반응 : 다음과 같은 이상 반응이 알려져 있다(빈도는 알수없음).

혈액 및 림프계	재생장장애, 무립구증, 용혈성 빈혈, 백혈구감소증, 저혈소관증
면역계	아나필락시스 반응
대사 및 영양	식욕부진, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 고칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저염소혈증, 고요산혈증, 통풍, 고혈당증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증
정신	성욕 이상
신경계	감각 이상, 두통, 어지러움, 기면, 시각장애
귀 및 미로계	현기증
혈관계	저혈압(기립성 저혈압 포함), 혈관염
호흡기계 및 흉부	폐부종, 폐렴
위장관계	위장장애, 복통, 구토, 설사, 구역, 변비, 위불쾌감
간 및 담도계	황달(간내 담즙淤塞)
피부 및 피하조직	독성표피괴사증후군(Toxic epidermal necrolysis), 광과민반응, 발진
근골격계 및 결합조직	전신성 홍반성 부무스, 근경련
신장 및 비뇨기계	신부전, 간질성 신장염, 신장애
생식기계 및 유방	성기증 장애
전신 및 투여부위	발열, 무력증

3) 에프로사탄/히드로클로로티아지드 병용 관련 이상반응

- (1) 628명의 환자를 대상으로 한 위약-대조 임상시험에서, 268명이 이 약을 투여받았으며, 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.
 - 신경정신계: 현기증, 두통, 신경통, 이상각각, 불면, 피로, 불안, 우울 증상이 흔하게 나타났다으며, 불인, 신경과민 증상도 때때로 나타났다.
 - 상기도: 기관지염이 흔하게 관찰되었으며, 때때로 기침, 코피, 인두염, 비염, 상기도감염이 나타났다.
 - 소화기계: 흔하게 복통이 일어나고 때때로 위장염, 오심 증상이 나타났다.
 - 비뇨생식기계: 단백뇨증, 요감염이 흔하게 관찰되었다.
 - 근골격계: 관절증, 요통이 흔하게 나타났고, 관절통, 관절염은 때때로 관찰되었다.
 - 피부 및 피부 부속물: 때때로 발진이 나타나거나 매우 드물게 가려움증이 나타났다.
 - 기타: 때때로 발목 부종, 발열, 구갈, 발한, 심부정맥이 나타났으며, 매우 드물게 저혈압(기립성 저혈압 포함)이 관찰되었다.
 - 임상상사지: 혈청 트란스아미나제치 증가가 흔하게 관찰되었고, 고칼륨혈증, 고혈당증, 백혈구증가증도 흔하게 나타났다.
- (2) 다음의 이상반응이 이 약의 시판후 조사에서 자발적으로 보고되었다. 빈도는 이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없다(알려지지 않음).

정신	우울증, 불안, 불면, 신경과민, 안절부절
----	-------------------------

5. 일반적 주의

- (1) 모든 ACE 저해제와 안지오텐신 II 수용체 길항제에서 관찰된 바와 같이, 이 약은 타 인종에서보다 흑인에서 명백히 혈압 강하효과가 낮다.
- (2) 다른 모든 혈압강화제에서의와 마찬가지로 허혈성 심근병증이나 허혈성 심혈관질환 환자에서 급격한 혈압강화로 인해 심근경색 또는 뇌졸중이 나타날 수 있다.
- (3) 경증~중등증 간기능 장애 환자 및 경증~중등증 신기능 장애(크레아티닌 청소율 ≥ 30 mL/min) 환자에 대한 별도의 용량조절은 필요하지 않으나 최대 600mg을 초과하여 사용하에서는 안된다.

6. 상호작용

- (1) 에프로사탄 및 히드로클로로티아지드 관련 상호작용
 - 이 약의 혈압강하 효과는 다른 혈압강화제, 바르비탈류, 마취제, 알코올의 병용으로 더욱 강화될 수 있다.
 - 비스테로이드소염제는 이 약의 이뇨효과와 혈압강하 효과를 약화시킬 수 있다.
 - 리튬과 이뇨제 또는 안지오텐신 전환효소 저해제를 병용하였을 때, 가역적인 혈청 리튬 농도 및 독성의 증가가 보고되었다. 이 약과 리튬을 병용하는 환자에서는 혈청 리튬 농도를 면밀히 모니터링하여야 한다.
- (2) 에프로사탄 관련 상호작용
 - 에프로사탄과의 병용은 다국신의 약동학에, 와파린, 글리벤클라미드의 약력학에 영향을 없었다. 또한, 라니티딘, 케토코나졸, 플루코나졸과의 병용은 에프로사탄의 약동학에 영향을 없었다.
 - 에프로사탄은 칼슘채널 차단제(예, 서방성 니페디린)와 임상적으로 유의한 상호작용 없이 안전하게 병용투여되고 있다.
 - 칼륨, 칼륨보존 이뇨제 또는 혈청 칼륨농도를 높이는 다른 약물(예, 헤파린) 등과 병용시 고칼륨혈증이나 이와 관련된 이상반응이 나타날 수 있다.
 - 에프로사탄은 in vitro에서 cytochrome P450 효소인 CYP1A, 2A6, 2C9/8, 2C19, 2D6, 2D, 3A의 활성을 억제하지 않았다.
- (3) 히드로클로로티아지드 관련 상호작용
 - 칼륨 분비를 증가시키는 다른 약물(예를 들어, 신장의 칼륨 배설을 촉진시키는 이뇨제, 원하제, 코르티코스테로이드 및 ACTH)과 병용시 저칼륨혈증의 위험을 증가시킨다.
 - 티아지드계 이뇨제에 의한 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증은 디지털리스에 의한 심부정맥 발생 가능성을 증가시킨다.
 - 티아지드계 이뇨제의 배설이 감소한 결과로는 혈청 칼륨농도를 증가시킬 수 있다. 칼슘보충제나 칼슘 보존 이뇨제를 병용이 필요한 경우, 혈청 칼륨농도를 면밀히 모니터링해야 한다.
 - 베타 차단제 및 디아조사이드에 의한 혈당상승 작용이 티아지드계 이뇨제에 의해 증강될 수 있으므로, 당뇨병치료시 항당뇨병약의 용량 조절이 필요하다.
 - 히드로클로로티아지드는 혈청내 요산농도를 증가시킬 수 있으므로, 통풍치료시 통풍치료제의 투여용량 조절이 필요하다.

- 항콜린성약물(예, atropine, biperiden)은 위장관내 운동성을 줄이고 위배출시간을 늘려 티아지드계 이뇨제의 생체내이용율을 증가시킬 수 있다.
- 노르아드레날린과 같은 교감신경유사약물의 효과가 줄어들 수 있으나, 병용하지 않아야 할 정도는 아니다.
- 티아지드계 이뇨제는 아민타딘의 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 음이온 교환수지(예, cholestyramine, colestipol)에 의해 히드로클로로티아지드의 흡수가 감소된다.
- 티아지드계 이뇨제는 세포독성이 있는 약물(예, cyclophosphamide, methotrexat)의 신배설을 줄이고, 이들의 골수억제 효과를 증가시킬 수 있다.
- 히드로클로로티아지드는 비탈분극성(tubocurarin형) 근이완제의 효과를 증가시킬 수 있다.

7. 임부와 수유부에 대한 투여

1) 임부

레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물들과 마찬가지로 에프로사탄은 임부에 투여해서는 안된다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물은 임신 2, 3기의 임부에 투여시 태아에게 상해나 사망을 유발할 수 있다. 티아지드계 약물은 태반을 통과하여 태태혈에 나타난다. 또한 티아지드계 약물은 태아의 전해질장애를 유발하거나 성인에서와 유사시킬 수 있는 다른 작용들을 태아에게도 일으킬 수 있다. 모체에게 티아지드계 약물 치료를 한 후, 신생아에서 혈소판감소증이 관찰되거나 태아나 신생아에서 황달이 관찰된 경우가 있다. 일단 임신이 확인되면 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2) 수유부

에프로사탄은 젖의 유즙으로는 배설되나 사람에서 유즙으로 배설되는지 여부는 알려져 있지 않다. 히드로클로로티아지드는 모유로 배설되므로, 이 약은 수유부에 투여해서는 안 된다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성, 유효성이 확립되지 않았으므로, 이 약을 소아에 투여하는 것은 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에 대한 별도의 용량조절은 필요하지 않다.

10. 과량 투여시의 처치

- (1) 과량 투여에 대한 증상이나 치료에 대한 자료는 없다. 과량 투여로 인해 가장 나타나기 쉬운 증상은 저혈압이다. 기타 증상으로는 탈수와 전해질 손실과 연관된 저칼륨혈증, 저염소혈증, 지나트륨혈증 등이 있을 수 있으며, 오심과 졸림이 가장 나타나기 쉽다.
- (2) 과량투여에 대한 치료는 대증요법으로 치료한다. 과량 투여후의 경과 시간에 따라, 구토 유도, 위 세척 또는 활성탄을 적용한다. 저혈압 증상이 있다면, 환자를 바로 누운 자세로 두고 염 보충이나 혈량 보충을 해야 한다. 에프로사탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다. 히드로클로로티아지트 이 혈액투석에 의해 제거되는 정도는 아직 확립되지 않았다.

11. 운전 및 기계조작상의 주의

연구된 바는 없으나, 약물학적 특성으로 미루어 볼 때 이 약은 운전이나 기계조작에 영향을 미치지 않는다. 그러나 고혈압 치료시 때때로 어지럼증이나 피로가 발생할 수 있음을 고려해야 한다.

[저장방법] 차광 기밀용기, 25℃이하 보관

 [포장단위]
30정, 100정

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질·변색 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 분사 또는 영입서류를 통해 교환하여 드립니다.

이 첨부문서의 개정연월일(2011년 6월 8일)이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(<http://www.handok.co.kr>)의 제품소개에서 제품명을 클릭하시기후 전화번호 02-527-5114로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

문안개정연월일 : 20110608

SW 140259 ①

[제조 의뢰자] Abbott Healthcare SAS, 42, rue Rouget de Lisle-92150 Suresnes, France

[정제 제조자] Abbott Healthcare SAS, Route de Belleville, Lieu dit Mailard, 01400 Chatillon-sur-Chalaronne, France

[소분 제조자] (주)한독약품

충청북도 음성군 태성면 태풍리 37

[판 매 자] (주)한독약품

서울시 강남구 역삼1동 735 / 대표전화 : (02)527-5114

509060