전문의약품

Takeda

동아ST

이달비 클로® 정 40/12.5밀리그램, 40/25밀리그램

아질사르탄메독소밀칼륨/클로르탈리돈

사용전에 사용 설명서를 주의깊게 읽어 보시고 의약품과 함께 보관하세요. 사용기간이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

A-18-30
6198087 rev 2

[성상]
이달비클로정40/12.5밀리그램 : 연한 빨간색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정
이달비클로정40/25밀리그램 : 밝은 빨간색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정

[원료약품 및 분량] 1정 중,
이달비클로정40/12.5밀리그램:
• 유효성분 : 아질사르탄메독소밀칼륨(별규) 42.68mg (아질사르탄메독소밀로서 40mg)
클로르탈리돈(USP) 12.5mg
• 기타첨가제 : 만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 크로스포비돈, 탈크, 폴리에틸렌글리콜8000, 푸마르산, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스
이달비클로정40/25밀리그램:
• 유효성분 : 아질사르탄메독소밀칼륨(별규) 42.68mg (아질사르탄메독소밀로서 40mg)
클로르탈리돈(USP) 25mg
• 기타첨가제 : 만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 크로스포비돈, 탈크, 폴리에틸렌글리콜8000, 푸마르산, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

[효능효과]
1. 아질사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기 요법

[용법 · 용량]
1. 성인
이 약의 권장 초회용량은 40/12.5밀리그램이며, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다.
혈압강하효과는 대부분 1-2주 이내에 명백하게 나타나며, 2-4주 후 혈압조절이 필요한 경우 40/25밀리그램까지 증량할 수 있다. 40/25밀리그램을 초과하는 용량은 유용하지 않다.
1) 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자: 이 약을 투여하기 전에 아질사르탄메독소밀로 용량을 조절하는 것이 권장된다. 아질사르탄메독소밀 단독요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자는 이 약으로 전환하는 것을 고려할 수 있으며, 권장 초회용량은 1일 1회 40/12.5 밀리그램이다.
2) 제2기 고혈압 환자에게 이 약을 초기요법으로 투여하는 경우, 환자가 이 약의 초회용량에 내약성을 가질 수 있는지를 포함하여 잠재적인 유익성과 위해성에 대한 평가에 기반하여 결정한다. 권장 초회용량은 1일 1회 40/12.5 밀리그램이다.

2. 고령자
고령자에 이 약을 투여할 때 용량 조절은 필요하지 않다. 고령의 환자와 젊은 환자 간에 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았으나, 일부 고령자에서의 큰 민감도는 배제할 수 없다.

3. 신장애 환자
경증 또는 중등증 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

4. 간장애 환자
이 약의 사용경험은 제한적이나 아질사르탄메독소밀에 대한 임상 결과를 고려할 때, 경증 또는 중등증 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

5. 혈관내 유효혈액량감소(Intravascular volume depletion) 환자
염이 감소되거나 유효혈액량감소의 가능성이 있는 환자(예: 구토, 설사 증상이 있거나 고용량의 이뇨제 투여 환자)의 경우, 혈액량을 교정한 후 면밀한 의료적 감독하에 이 약 투여를 시작한다.

6. 소아
만 18세 미만의 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 임신 2, 3기인 임부에 레닌-안지오텐신계 (Renin-Angiotensin System, RAS)에 직접적으로 작용하는 약물 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 유발할 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. ('6. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)
2) 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자: 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 간경변환자에 있어 간성혼수를 유발할 가능성이 있다.
3) 중증의 신장질환 환자: 티아지드계 이뇨제들은 중증의 신장질환 환자에 있어 고질소혈증을 유발할 수 있으며, 반복된 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
2) 티아지드계 약물 또는 다른 설폰아미드계 유도체에 과민증이 있는 환자
3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
4) 무뇨증 환자
5) 불응성 저칼륨혈증 환자
6) 중증 간장애 및 신장애 환자(eGFR<30mL/min/1.73m^2)
7) 저나트륨혈증 , 고칼슘혈증
8) 증상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병력 및 요산결석증)
9) 치료되지 않은 애디슨증후군 환자
10) 리튬요법을 받고 있는 환자
11) 테르페나딘 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자(QT 연장, 심실부정맥을 일으킬 수 있다.)
12) 다음의 환자에게 이 약과 알리스키렌제제의 병용투여: 당뇨병 환자 또는 중등증~중증의 신장애(사구체여과율<60mL/min/1.73m^2)환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 혈액량 또는 염이 감소된(salt-depleted) 환자에서의 저혈압
혈액량 또는 염이 감소된 환자(예: 고용량의 이뇨제로 치료를 받고 있는 환자)와 같이 레닌-안지오텐신 시스템계가 활성화 상태인 환자에서는 이 약 투여 시작 후 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이러한 환자는 한 개를 초과하는 약물로 치료를 시작하기에 적합하지 않다. 그러므로 이 약을 투여하기 전에 저혈량증을 교정한다. 만약, 저혈압이 나타나면, 환자의 등이 바닥에 닿도록 바로 눕히고, 필요 시 생리식염주사액을 정맥주입(intravenous infusion)한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타난다고 해도, 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속할 수 있다.

2) 신장애 환자
이 약 (아질사르탄메독소밀/클로르탈리돈)
이 약의 주성분 중 하나인 클로르탈리돈은 중증 신장애 환자에게 사용하지 않는다.
중증 신장애 (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2)환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 경증 (eGFR 60-90 mL/min/1.73 m^2)또는 중등증 (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m^2)신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.
신장애 환자에서 이 약 투여 시 신기능 악화에 대한 모니터링(혈청 크레아티닌 및 전해질 수치)이 필요하다. 진행성 신장애가 명백한 경우, 이 약 투여를 보류하거나 중단하는 것을 고려한다.
신장이식환자에서 이 약의 사용 경험은 없다.
아질사르탄메독소밀
레닌-안지오텐신계를 저해하므로 민감한 환자에게 이 약 투여 시 신기능 변화가 나타날 것으로 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존적인 환자들(예: 울혈성심부전환자, 신동맥협착환자 또는 유효혈액량이 감소된 환자)에게 안지오텐신 전환 효소 저해제 또는 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제의 투여는 핍뇨 또는 진행성 질소혈증, 드물게 급성 신부전 및 사망과 관련이 있었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 유사한 결과가 예상된다.
단측 또는 양측 신동맥 협착증 환자에 대한 ACE 저해제 연구에서, 혈청 크레아티닌 또는 혈중요소질소(BUN) 증가가 보고되었다. 단측 또는 양측 신동맥 협착증 환자에 대한 아질사르탄메독소밀 장기투여 경험은 없었으나 유사한 결과가 예상된다.
클로르탈리돈
클로르탈리돈은 신장애 환자에서 질소혈증을 유발할 수 있다. 증가된 혈중요소질소(BUN)에 따라 진행성 신장애가 명백한 경우, 이뇨제 치료를 보류하거나 중단하는 것을 고려한다.

3) 간장애 환자
아질사르탄메독소밀
경증 또는 중등도 간장애에 대해 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에게 이 약 투여에 대해서는 연구된 바가 없다.
클로르탈리돈
간기능 손상 환자 또는 진행성 간질환 환자에서 체액 및 전해질 균형에 경미한 변화가 나타나면 간성혼수를 유발할 수 있다.

4) 혈청 전해질 불균형
클로르탈리돈
티아지드계 이뇨제는 저나트륨혈증 및 저칼륨혈증을 유발할 수 있다. 저칼륨혈증은 클로르탈리돈 투여시 발생될 수 있는 용량 의존적인 이상반응이다. 디기탈리스를 병용투여할 경우 저칼륨혈증의 이상반응이 악화될 수 있다. 혈청 전해질을 주기적으로 모니터한다.
아질사르탄메독소밀
레닌 안지오텐신계를 저해하는 약물은 고칼륨혈증을 유발할 수 있다. 이 약(아질사르탄메독소밀/클로르탈리돈) 투여 시 임상적으로 유의미한 고칼륨혈증이 보고되지 않았지만, 신기능 손상 및/또는 심부전, 당뇨병환자 등에서 고칼륨혈증이 유발될 수 있다. 이 약과 칼륨보존성 이뇨제, 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제(salt substitutes)와 병용투여 시 주의한다.
이 약 (아질사르탄메독소밀/클로르탈리돈)
이 약은 클로르탈리돈과 관련된 저칼륨혈증을 약화시킨다. 베이스라인에서 칼륨 수치가 정상인 환자에서 이 약 투여군의 1.7%, 아질사르탄메독소밀 투여군의 0.9%, 클로르탈리돈 투여군의 13.4%가 낮은 칼륨 수치를 나타냈다 (< 3.4 mmol/L).
이 약은 저나트륨혈증을 유발할 수 있다. 따라서 혈청 전해질을 주기적으로 모니터링 한다.

5) 고요산혈증
클로르탈리돈 또는 다른 티아지드계 이뇨제를 투여받고 있는 특정 환자에서 고요산혈증이 발생되거나 증상이 뚜렷한 통풍이 유발될 수 있다. 이 약은 증상이 있는 고요산혈증 환자에게 투여하지 않는다.

6) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단
안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여는 저혈압, 고칼륨혈증 및 신기능 저하(급성 신부전 포함)의 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 따라서 안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여로 인한 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이중차단은 권고되지 않는다. 당뇨병성 신증을 앓고 있는 환자에게 안지오텐신 전환 효소 저해제나 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제를 병용투여해서는 안 된다.

7) 활성화된 레닌-안지오텐신-알도스테론계(Renin-Angiotension-Aldosterone-System, RAAS)
혈관 긴장도와 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예: 울혈성 심부전 환자, 중증의 신장애 환자 또는 신동맥협착 환자)에서 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE 저해제)나 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제(ARB)를 사용한 치료는 급성 저혈압, 질소혈증, 핍뇨증 또는 드물게 급성 신부전과 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과는 이 약에 대해서도 완전히 배제할 수 없다.
RAAS가 활성화된 고혈압 환자는 주기적으로 신기능과 심전도 수치를 평가한다.
허혈성심근병증 또는 허혈성뇌혈관질환을 앓고 있는 환자에서의 과도한 혈압강하는 심근경색 또는 뇌졸중을 유발할 수 있다.

8) 원발성 고알도스테론증 환자
일반적으로 원발성 고알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 저해하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

9) 대동맥판 및 승모판 협착증, 폐쇄성 비대심근병증 환자
혈관확장과 혈액량 결핍을 유발하는 다른 약물과 마찬가지로 대동맥판이나 승모판 협착증 환자 또는 폐쇄성 비대심근병증(hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM) 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

10) 중증 혈관경화증 또는 뇌동맥 경화증 환자(급격한 이뇨가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 초래하고 혈전색전증을 유발할 수 있다.)

11) 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)

12) 설사, 구토 환자(전해질 실조를 일으킬 수 있다.)

13) 부갑상샘 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)

14) 디기탈리스, 코르티코스테로이드 또는 부신피질자극호르몬(ACTH) 투여를 받는 환자

15) 염분 제한요법(low-salt therapy) 중인 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)

16) 교감신경 절제 환자 (이 약의 혈압강하 작용이 증강될 수 있다.)

17) 고령자

4. 이상반응
1) 아질사르탄메독소밀/클로르탈리돈 복합제
① 이 약의 단기 연구에서 안전성 프로파일은 활성 대조군과 비슷했으며 연령, 성별 또는 인종을 포함한 다양한 하위집단 간에 임상적으로 중요한 차이점은 나타나지 않았다. 이 약을 아질사르탄메독소밀 40mg에 적절히 조절되지 않는 환자에게 투여했을 때, 이 약 40/12.5mg의 전반적인 안전성 프로파일은 아질사르탄메독소밀 40mg과 유사했다. 이 약 40/25mg 투여 시 더 큰 혈압강하와 함께 혈중 크레아티닌 상승, 어지러움, 두통 및 어지러움이 더 빈번하게 발생했으나 안전하고 잘 내약되었다.
중등도의 신장애 환자에서의 장기 안전성 연구에서 관찰된 이상반응은 올메사르탄메독소밀/히드로클로로티아지드와 유사했다.
② 안전성 프로파일 요약
이 약을 최대 52주 까지 투여한 임상시험을 통해 안전성이 평가되었다. 임상시험에서 이 약 투여와 관련된 이상반응은 대부분 경증 또는 중등증이었다. 가장 흔한 이상반응은 혈중 크레아티닌 증가였다. 혈증 크레아티닌의 증가는 용량 의존적이었고, 투여 중 일시적이거나 비진행성이었으며 투여 중단 후 회복되었다. 이상반응 발생률에 있어 성별, 연령 또는 인종에 따른 영향은 없었다.
③ 이상반응
아래 표는 모든 3 상 임상시험의 통합 자료에 근거한 이상반응 목록이다. 발생빈도에 따라 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, < 1/10), 흔하지 않게(≥ 1/1000, < 1/100), 드물게(≥ 1/10000, < 1/1000) 및 매우 드물게(<1/10000)로 나타내었다. 각 빈도 군 내에서 이상반응은 중증도가 낮아지는 순으로 기재하였다.

기관분류	빈도	이상반응
혈액 및 림프계	흔하지 않게	빈혈
대사 및 영양	흔하게 흔하지 않게	혈중 요산 증가, 고요산혈증 저칼륨혈증, 혈중 칼륨 증가, 저나트륨혈증, 혈중 나트륨 감소, 통풍
신경계	흔하게 흔하지 않게	어지러움, 기립성 어지러움 실신, 감각이상
혈관계	흔하게	저혈압
위장관계	흔하게 흔하지 않게	설사, 구역 구토
피부 및 피하조직	흔하지 않게	발진, 가려움증
근골격계 및 결합조직	흔하게	근경련
전신 및 투여부위	흔하게	피로
기타	매우 흔하게 흔하게 흔하지 않게	혈중 크레아티닌 증가 혈중 요소 증가 혈당 증가

2) 개개 주성분에 대한 추가 정보
이 약의 임상시험에서 나타나지 않았지만 이 약 투여시 개개 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.
아질사르탄메독소밀
이 약에 대해 위 표에 명시된 이상반응 외에도 아질사르탄메독소밀에 대해서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다 : 말초부종, 편두통 및 혈중 크레아틴포스포키나제 증가가 흔하지 않은 이상반응으로 보고되었다.
신기능 장애는 임상시험 중 드물게 보고되었다. 중대한 혈관부종이 드물게 발생할 수 있다(≥ 1/10000, < 1/1000).
클로르탈리돈
이 약에 대해 위 표에 명시된 부작용 외에도 클로르탈리돈에 대한 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

기관분류	빈도	이상반응
혈액 및 림프계	드물게	혈소판 감소증, 백혈구 감소증, 무과립구증, 호산구 증가증
대사 및 영양	매우 흔하게 흔하게 드물게 매우 드물게	혈중 지질 상승 저마그네슘혈증 고칼슘혈증, 당뇨, 당뇨성 대사 상태 악화 저염소성 알칼리증
신경계	드물게	두통
심장	흔하게 드물게	기립성 저혈압 심장 부정맥
호흡기계, 흉부 및 종격	드물게	특발성 폐부종
위장관계	흔하게 드물게 매우 드물게	식욕부진, 경미한 위장 장애 변비, 위통 췌장염
간 담도계	드물게	간내의 쓸개즙 정체 또는 황달
피부 및 피하조직	흔하게 드물게	두드러기 광민감반응, 피부혈관염
신장 및 비뇨기계	드물게	알레르기성 간질성신염
생식기계 및 유방	흔하게	무력증

3) 특정 이상반응
신장애 및 신부전이 혈중 크레아티닌 증가와 함께 흔하지 않게 보고되었다; 대부분 이 약 투여 중 또는 이 약 투여 중단 후 가역적으로 회복되었고, 및 신장투석은 요구되지 않았다.
다른 안지오텐신Ⅱ 수용체 차단제와 마찬가지로 중대한 혈관부종이 드물게 발생할 수 있다 (≥1/10,000 to <1/1,000).

4) 실험실 검사
혈청 크레아티닌
혈중 크레아티닌 증가는 안지오텐신Ⅱ 수용체 차단제 및 안지오텐신 전환 효소 저해제와 같은 RAAS 차단제의 알려진 약리학적 영향이다. 이 약 치료 시 아질사르탄메독소밀 및 클로르탈리돈에 비해 혈중 크레아티닌 증가발생 정도가 더 높았다. 크레아티닌 상승은 일시적이거나 비진행성이고, 가역적이었으며, 큰 혈압 강하와 관련이 있었다.
요산
이 약은 혈청 요산 증가와 관련 있으며, 이는 이뇨제의 알려진 약리학적 영향과 일치한다. 장기 연구에서도 투여군 전체에서 통풍은 빈번하지 않게 보고되었지만, 요산 상승은 클로르탈리돈의 용량 의존적으로 증가한다.
헤모글로빈 및 적혈구 용적률
이 약은 적혈구 용적률, 헤모글로빈 수치, 적혈구 수의 경미한 감소와 관련 있으며, 이는 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해제의 알려진 약리학적 영향과 일치한다.

5. 일반적 주의
1) 혈청 전해질 불균형
① 티아지드계 이뇨제는 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저염소성 알칼리증)을 유발할 수 있다. 체액 및 전해질 불균형에 대한 주의 징후는 구강건조, 갈증, 무력증, 기면, 졸음, 안절부절, 근육통 또는 근육 경련, 근육 피로, 저혈압, 핍뇨, 빈맥, 구역 또는 구토와 같은 위장기능 장애이다. 체액과 전해질 불균형은 이 약으로 투여를 시작하기 전에 교정한다.
② 티아지드계 이뇨제는 저나트륨혈증을 유도하는 것으로 나타났다. 이 약은 불응성 저나트륨혈증 환자에게 사용하지 않는다. 염소 결핍은 일반적으로 경미하며 보통 치료를 필요로 하지 않는다.
③ 티아지드계 이뇨제는 뇨로 칼슘 배설을 감소시킨다. 알려진 칼슘대사의 장애가 없어도 일시적이고 경미하게 혈청 칼슘 증가를 유발할 수 있다. 뚜렷한 고칼슘혈증은 잠재적인 부갑상샘 기능항진증의 증거가 될 수 있으므로 부갑상샘 기능 검사를 수행하기 전에 티아지드계 이뇨제를 중단해야 한다. 이 약은 고칼슘혈증 환자에게 투여하지 않는다.
④ 티아지드계 이뇨제는 뇨 중 마그네슘 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수 있다.

2) 대사 및 내분비계 영향
티아지드계 이뇨제는 내당능을 손상시킬 수 있으므로 인슐린 또는 혈당강하제 용량 조절이 필요할 수 있다. 티아지드계 이뇨제 치료 시 잠재성 당뇨병이 나타날 수 있다. 티아지드계 이뇨제 치료로 인해 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 혈중농도 증가가 나타났다.

3) 급성 근시 및 2차 폐쇄각 녹내장
티아지드계 이뇨제는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나며, 일반적으로 약물 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게 히드로클로로티아지드 투여를 중단한다. 안내압이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐쇄각 녹내장을 일으키는 위험인자로서 설폰아미드 또는 페니실린 알레르기 병력등이 포함될 수 있다.

4) 과민반응
클로르탈리돈에 대한 과민반응이 알레르기나 기관지 천식의 병력이 있는 환자에서 발생할 수 있다.
클로르탈리돈에서 광민감반응이 드물게 보고되었다.

5) 운전 및 기계조작에 대한 영향: 이 약이 운전 및 기계 조작에 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계 조작 시 주의해야 한다.

6. 상호작용
1) 이 약(아질사르탄메독소밀/클로르탈리돈)
아질사르탄메독소밀과 클로르탈리돈을 병용투여하였을 때 약동학은 변하지 않는다.
다른 약물들과 이 약과의 약물 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 아질사르탄메독소밀
① 리튬
안지오텐신 전환 효소 저해제와 리튬을 병용투여할 경우 혈청 리튬 농도의 가역적 상승과 독성이 보고되었다. 유사한 영향이 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제에서 나타날 수 있다. 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다. 만약, 병용투여가 필요하다면 혈청 리튬 수치에 대해 주의 깊은 모니터링이 권고된다.
② 비스테로이드 소염진통제(NSAIDs)
안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제를 비스테로이드 소염진통제(예: 선택적인 COX-2 저해제, 1일 3그램을 초과하는 아스피린 및 비선택적인 비스테로이드 소염진통제)와 병용투여 시 혈압강하효과가 감소할 수 있다.
또한 고령자, 혈액량이 감소된 환자(이뇨제 치료중인 환자 포함) 및 신기능이 손상된 환자에게 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 비스테로이드 소염진통제 병용투여 시 신기능 악화(급성신부전 포함) 위험의 증가 및 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 이러한 영향은 보통 가역적이다. 따라서 병용투여를 시작할 때 적절한 수분공급 및 신기능을 주기적으로 모니터링 한다.
③ 칼륨 보존성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유한 염분 대용제(salt substitutes) 및 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제
칼륨 보존성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유한 염분 대용제(salt substitutes) 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(예: 헤파린)와 병용투여 시 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다. 혈중 칼륨 수치를 적절히 모니터링한다.
④ 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단
안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제, 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이중차단은 단독요법에 비해 저혈압, 고칼륨혈증 및 신기능의 저하(급성 신부전 포함)와 같은 이상반응의 빈도가 높은 것과 관계가 있다. 두 가지 RAS 저해제를 병용투여한 대부분의 환자에서 단독요법과 비교시 추가적인 유익성이 없었다. 일반적으로, RAS 저해제와의 병용투여는 피한다. 이 약과 RAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능, 전해질을 면밀하게 모니터링한다.
당뇨병 환자 및 신장애 (GFR <60 mL/min/1.73m^2) 환자에게 대한 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.
⑤ 기타
아질사르탄메독소밀 또는 아질사르탄과 암로디핀, 제산제, 클로르탈리돈, 디곡신, 플루코나졸, 글리부라이드, 케토코나졸, 메트포르민, 피오글리타존, 와파린의 병용투여에 대한 연구에서 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 관찰되지 않았다.
아질사르탄메독소밀은 위장관 및/또는 흡수되는 동안 에스테르가수분해효소에 의해 활성 모핵인 아질사르탄으로 빠르게 가수분해된다. 생체외(in vitro) 연구에서 에스테르가수분해효소 저해제에 의한 상호작용의 가능성은 낮은 것으로 나타났다.

3) 클로르탈리돈
① 리튬: 클로르탈리돈과 같은 이뇨제 투여 시 리튬의 신장 청소율이 감소되며, 리튬 독성의 위험을 증가시킨다.
② 디기탈리스: 클로르탈리돈의 작용에 의한 저칼륨혈증은 디기탈리스에 의해 유도된 심장 부정맥을 악화시킬 수 있다.
③ Curare 유도체와 항고혈압 약물(구아네티딘, 메틸도파, 베타차단제, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE 저해제, ARBs) : 이뇨제는 이들 약물의 작용을 증강시킨다.
④ 코르티코스테로이드, ACTH, 베타2-작용제, 암포테리신, 카르베녹솔론: 이뇨제의 저칼륨혈증 효과를 증강시킬 수 있다.
⑤ 항당뇨병제: 인슐린 및 경구용 당뇨병제의 용량 조절이 필요할 수 있다.
⑥ 비스테로이드소염진통제(NSAID): 이 약의 이뇨작용과 혈압강하작용을 감소시킬 수 있다. 병용환자에 있어 신기능 악화에 대한 보고가 있다.
⑦ 항콜린제제(예: 아트로핀, 비페리딘): 위장관 운동성 및 위배출율이 감소하여 클로르탈리돈의 생체이용률이 증가될 수 있다.
⑧ 콜레스티라민: 음이온 교환 수지 존재 시 클로르탈리돈의 흡수를 제한하여 약물학적 효과를 감소시킬 수 있다.
⑨ 알로푸리놀: 클로르탈리돈과 병용 시 알로푸리놀에 대한 과민반응 발생이 증가할 수 있다.
⑩ 칼슘염 또는 비타민 D: 클로르탈리돈과 병용 시 칼슘염 및 비타민 D의 임상수치가 유의하게 증가할 수 있다.
⑪ 시클로스포린: 시클로스포린과 병용 시 고요산혈증 및 통풍형(goat-type) 합병증의 위험이 증가할 수 있다.
⑫ 아만타딘: 클로르탈리돈은 아만타딘의 부작용 발현 위험을 증가시킬 수 있다.
⑬ 세포독성 약물(예: 시클로포스파미드, 메토트렉세이트): 세포독성 약물의 신 배설을 감소시키고, 골수 억제 효과를 강화시킬 수 있다.
⑭ 디아족사이드: 디아족사이드의 고혈당 효과가 클로르탈리돈에 의해 강화될 수 있다.
⑮ 알코올, 바르비탈류 약물, 마약류: 기립성 저혈압이 증강될 수 있다.
⑯ 골격근 이완제(예: 투보쿠라린): 티아지드계 이뇨제는 curare 유도체와 같은 일부 골격근 이완제의 반응성을 증가시킬 수 있다.
⑰ 혈압상승성 아민류(예: 노르에피네프린): 혈압상승성 아민에 대한 반응을 감소시킬 수 있다.
⑱ 카르바마제핀: 카르바마제핀은 임상적으로 유의한 저나트륨혈증을 야기할 수 있고, 티아지드계 이뇨제와 병용 시 저나트륨혈증이 증강될 수 있다.
⑲ 디곡신: 티아지드계 이뇨제로 인한 전해질 불균형(예: 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증)은 디곡신의 독성 위험을 증가시켜 치명적인 부정맥 사건을 야기할 수 있다.
⑳ 설핀피라존: 이 약은 설핀피라존의 요산배설작용에 길항할 수 있다.
㉑ 젖산나트륨: 이 약은 대사성 알카리증 또는 저칼륨혈증을 증강시킬수 있다.
㉒ 글리시리진산 제제: 혈청칼슘치의 저하가 나타나기 쉽다.
㉓ 구연산토레미펜: 혈중 칼륨 상승이 나타날 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부에 대한 투여
이 약을 임부에게 투여해서는 안 된다. 이 약을 임부에게 투여한 임상 경험은 없다.
아질사르탄메독소밀
임신 2, 3기 동안, 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아의 신기능이 감소되고 태아 및 신생아 손상 및 사망이 증가된다. 동물 연구에서 생식독성이 확인되었다.
임신 1기 동안 안지오텐신 전환효소 저해제에 노출된 후 최기형성의 위험에 대한 역학적 증거는 명확하지 않다. 그러나 작은 위험 증가도 배제할 수 없다. 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제의 위험에 대한 대조-역학자료는 없지만 유사한 위험성이 이 약물 계열에서도 존재할 수 있다. 만약 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제의 투여를 중단할 수 없는 경우에는 임신을 계획하고 있는 환자는 임부에의 사용에 대한 안전성이 확립되어 있는 대체 항고혈압 치료로 변경해야 한다. 만약 임신이 확인되었다면 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제 투여를 즉시 중단하고, 필요한 경우 대체 치료를 시작한다.
임신 2, 3기 동안 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제에 노출은 사람에서 태아독성(신기능의 감소, 양수과소증, 두개골 골화 지연) 및 신생아 독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다고 알려져 있다.
임신 2기부터 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제에 노출되었다면 초음파검사로 신기능 및 두개골 검사가 권장된다.
안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제를 투여한 임부에서 태어난 유아는 저혈압이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다.
클로르탈리돈
이뇨제는 저혈량증이나 혈액점도증가, 태반환류를 감소시킬 수 있으므로 임부의 고혈압이나 부종의 치료에 사용하지 않는다. 티아지드계 이뇨제의 사용이 태아의 골수억제와 혈소판감소증 및 태아 및 신생아의 황달과 관련되어 있음이 보고되었다.

2) 수유부에 대한 투여
수유하는 동안 이 약 또는 아질사르탄메독소밀 사용에 대해 이용할 수 있는 자료는 없으나, 클로르탈리돈은 모유로 이행되므로 수유하는 동안 이 약 사용은 권고되지 않는다. 특히 신생아 또는 조산아에게는 모유 수유 시 안전성 프로파일이 확립되어 있는 대체 치료를 하는 것이 좋다.

3) 생식능
사람 생식능 영향에 대한 자료는 없다. 랫드를 이용한 비임상시험에서 아질사르탄메독소밀은 수컷 내지 암컷의 수태능에 대한 영향이 나타나지 않았다.

8. 과량투여
사람에서 이 약의 과량투여와 관련하여 사용 가능한 데이터는 제한적이다.
아질사르탄메독소밀
약리작용에 근거할 때, 아질사르탄메독소밀 과량투여 시 주요 증상은 저혈압 및 어지러움이 될 수 있다. 건강한 시험대상자에 대한 대조 임상시험에서, 최대 320mg 용량의 아질사르탄메독소밀을 7일 동안 1일 1회 투여하였고 잘 내약되었다.
만약 증후성 저혈압이 나타날 경우, 그에 대한 지지요법을 실시하며, 활력징후 등을 모니터링 한다.
아질사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.
클로르탈리돈
클로르탈리돈 과량투여 증상으로는 구역, 허약, 어지러움, 전해질 불균형 장애가 있다. 마우스와 랫드에서 경구투여 LD50은 25,000 mg/kg을 초과한다. 사람에서 최소치사량(MLD)은 확립되지 않았다. 고유한 해독제는 없지만, 위세척이 권장되며 이후 지지요법을 실시한다. 필요시 칼륨이 포함된 포도당-생리식염주사액을 주의하여 정맥투여 한다.
혈압과 체액, 심전도 불균형에 대해 모니터링 해야 한다.

9. 보관시 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 빛과 습기를 피하여 원래의 포장용기에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

※ 전문가를 위한 정보
1. 약리작용
아질사르탄메독소밀
아질사르탄메독소밀은 경구투여시 활성체인 아질사르탄으로 빠르게 변환되는 전구약물로, 혈관 평활근 및 부신과 같이 여러 조직에 존재하는 AT1 수용체의 결합을 선택적으로 차단한다. 안지오텐신 Ⅱ는 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin System, RAS)에서의 기본적인 혈압상승제로, 혈관수축, 알도스테론의 합성 및 유리 촉진, 심장자극 및 나트륨의 신장재흡수를 일으킨다.
AT1 수용체의 차단은 레닌분비에 대한 안지오텐신 Ⅱ의 음성피드백(negative feedback)을 저해하게 되나, 증가된 혈장 레닌 활성 및 안지오텐신 Ⅱ 순환수준이 아질사르탄의 혈압강하효과를 극복하지 못한다.
클로르탈리돈
클로르탈리돈은 나트륨과 염소 배설 증가를 통해 이뇨작용을 나타낸다. 작용부위는 네프론의 상행 헨리고리의 피질-희석 부위(cortical-diluting segment)에서 나트륨과 염소의 재흡수를 저해한다.

2. 약동학적 정보
1) 흡수
이 약(아질사르탄메독소밀/클로르탈리돈) 경구투여 후 아질사르탄 및 클로르탈리돈의 최고혈장농도는 각각 3시간 및 1시간 후 도달하였다. 아질사르탄의 흡수 속도(C_{max}및 T_{max})와 흡수량(AUC)는 단독투여 시 또는 클로르탈리돈과의 병용투여 시 유사하였다. 클로르탈리돈의 흡수 정도(AUC)는 단독투여시 또는 아질사르탄 메독소밀과의 병용투여시 유사하였으나, 이 약의 클로르탈리돈 C_{max}는 45-47% 높았다. 아질사르탄과 클로르탈리돈의 소실반감기는 각각 약 12시간 및 45시간이었다.
음식은 이 약의 생체이용률에 영향을 미치지 않았다.
아질사르탄메독소밀
아질사르탄메독소밀은 흡수되는 동안 위장관에서 활성대사체인 아질사르탄으로 가수분해된다. 아질사르탄메독소밀은 경구투여 후 혈장에서 검출되지 않는다. 아질사르탄메독소밀로서 20~320mg을 단회 또는 다회 투여하였을 때 아질사르탄에 대한 용량비례성이 나타났다.
아질사르탄메독소밀의 경구투여 시 아질사르탄의 추정 절대 생체이용률은 약 60%이다. 아질사르탄메독소밀 경구투여 후 아질사르탄으로 최고혈중농도(C_{max})는 1.5-3시간 이내에 도달하였다.
음식은 아질사르탄의 생체이용률에 영향을 미치지 않았다.
클로르탈리돈
클로르탈리돈 투여 8~12시간 후 추정 생체이용률은 약 64%이다. 50mg/일 반복투여 1-2주 후에 정상상태에 도달하였고, 평균 혈중 농도는 7.2㎍/ml(21.2㎛ol/L) 이었다.

2) 분포
아질사르탄메독소밀
아질사르탄의 분포용적은 약 16L이다. 아질사르탄은 사람 혈장 단백결합률이 높고 (>99%), 대부분 혈청 알부민과 결합한다. 단백 결합률은 권장용량에서 도달된 범위보다 높은 수준의 아질사르탄 혈장 농도에서 일정하다.
랫드에서 아질사르탄에 표지된 방사능 최소량이 혈액뇌관문(BBB)을 통과하였다. 임신한 랫드에서 아질사르탄은 태반장벽을 통과하였고 태자에 분포되었다. 아질사르탄은 수유중인 랫드의 유즙으로 분비되었다.
클로르탈리돈
전혈에서 클로르탈리돈은 적혈구내 탄산탈수효소(carbonic anhydrase)에 주로 결합한다. In vitro에서 클로르탈리돈의 혈장단백 결합률은 약 76%가 혈장단백에 결합하며, 주로 알부민에 결합한다. 클로르탈리돈은 태반장벽을 통과하고 모유로 이행된다. 분만 전/후 클로르탈리돈 50mg/일을 투여한 모체에서, 태아 전혈에서의 클로르탈리돈 수치는 모체 혈액에서 확인된 수준의 약 15%였다. 양수 및 모유에서 클로르탈리돈 농도는 모체 혈액에서 확인된 농도의 약 4%였다.

3) 대사와 배설
아질사르탄메독소밀
아질사르탄은 2개의 주요 대사체로 대사된다. 혈장에서의 주요 대사체는 o-탈알킬화에 의해 형성되며(M-Ⅱ), 다른 대사체는 탈카르복실화에 의해 형성된다(M-Ⅰ). 사람에서 두 대사체의 전신 노출은 아질사르탄의 약 50%(M-Ⅱ) 및 1%미만(M-Ⅰ)이었다. 아질사르탄 대사에 관여하는 주요 효소는 CYP2C9이다.
^{14}C로 표지된 아질사르탄메독소밀의 경구투여 후, 방사능의 약 55%는 대변에서 회수되었고, 약 42%는 소변으로 회수되었다. 소변으로 배출된 양의 15%는 아질사르탄 형태였다. 아질사르탄의 소실 반감기는 약 11시간이며, 신장청소율은 약 2.3mL/min이다. 아질사르탄의 정상상태는 경구 투여 후 5일 이내에 도달하였으며, 매일 1회 반복 투여하였을 때 혈장에서의 축적은 나타나지 않았다.
클로르탈리돈
간 및 담즙을 통한 대사와 배설은 클로르탈리돈의 제거에서 미미한 역할을 한다. 클로르탈리돈의 약 70%는 120시간 이내에 주로 미변화체로 소변과 대변으로 배설된다.
클로르탈리돈의 소실 반감기는 평균 50시간으로, 전혈과 혈장에서 제거된다. 소실 반감기는 만성투여 후 변하지 않으며, 클로르탈리돈 흡수량 대부분은 신장을 통해 배설되며, 평균 신장청소율은 60ml/min이다.

4) 특수집단에서의 약동학적 특성
① 고령자
아질사르탄메독소밀
성인(18-45세)과 고령자(65-85세) 간 아질사르탄의 약동학은 유의한 차이는 없었다.
클로르탈리돈
클로르탈리돈 흡수는 동일하나, 제거는 고령자에서 건강한 젊은 성인보다 느리다. 그러므로 초고령자(≥75세)에게는 신중한 투여가 권장된다.
② 신장애
아질사르탄메독소밀
경증, 중등증 및 중증의 신장애 환자에서, 아질사르탄 총 노출(AUC)은 각각 +30%, +25% 및 +95% 증가하였다. 투석을 받은 말기 신질환 환자(ESRD)에서는 증가하지 않았다(+5%). 혈액투석은 전신순환으로부터 아질사르탄을 제거하지 않는다.
클로르탈리돈
흡수된 클로르탈리돈 대부분은 신장을 통해 배설된다. 그러나 신기능장애로 클로르탈리돈의 약동학이 변하지 않는다. 혈액 또는 혈장에서 클로르탈리돈 제거에 대한 속도제한 요인은 적혈구내 탄산탈수효소(carbonic anhydrase)에 대한 친화력일 가능성이 매우 높다.
③ 간장애
아질사르탄메독소밀
경증(Child-Pugh A) 내지 중등증(Child-Pugh B)의 간장애 환자에게 이 약을 투여하였을 때, 아질사르탄 노출이 약간 증가하였다(1.3 - 1.6배). 이 약은 중증 간장애 환자에 대해서 연구되지 않았다.
④ 성별
아질사르탄메독소밀
남성과 여성 간 아질사르탄의 약동학은 유의한 차이가 없었다.

3. 임상시험 정보
이 약의 항고혈압효과는 총 7건의 무작위배정 대조시험(이중눈가림 활성대조 시험 5건와 공개 장기 활성대조 시험 2건)에서 입증되었다. 20/12.5 mg ~ 80/25 mg 용량(1일 1회 투여)에 대해 8주 - 12개월 동안 연구되었다.중등증 또는 중증 고혈압 환자 총 5970명(이 약 3422명, 활성 대조약 2548명)을 대상으로 평가하였다. 전체적으로, 환자의 53%가 남성이었고, 22%가 65세 이상이었고, 75%는 백인이고, 19%는 흑인이었다.
8주, 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 평행군 요인설계 시험에서 중등증 ~ 중증 본태성 고혈압 환자 1,714명이 11개 활성 치료군 중 하나에 무작위배정 되었다.
용량 적정 단계 없이 단일제 대비 이 약 치료 시 혈압강하효과를 비교하였다. 이 약 투여 시 개개 단독요법 대비 진료실(clinic) 수축기 및 이완기 혈압이 유의하게 크게 감소하였다. 최저(trough) 혈압(투여 후 22-24시간)에서의 활동혈압(Ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)도 유사한 결과를 보였다.
<베이스라인 대비 8주 후 진료실 수축기/이완기 혈압 (mmHg)의 평균 변화량>

클로르탈리돈(mg)	아질사르탄메독소밀 (mg)			
	0	20	40	80
0	N/A	-20/-7	-23/-9	-24/-10
12.5	-21/-7	-34/-14	-37/-16	-37/-17
25	-27/-9	-37/-16	-40/-17	-40/-19

아질사르탄 40mg으로 혈압이 조절되지 않는 고혈압 환자를 대상으로 다기관, 무작위, 이중눈가림, 활성대조, 평행군 임상시험이 수행되었다. 시험대상자들은 도입기(run-in) 동안 아질사르탄메독소밀 40mg을 1일 1회 4주간 투여 후 수축기 혈압이 140mmHg 이상인 환자 395명이 무작위배정(아질사르탄메독소밀군 133명, 이 약 40/12.5mg 127명, 40/25mg 135명)되어 이 약 또는 아질사르탄메독소밀을 투여 받았다.
8주 후 수축기/확장기 혈압 감소는 아질사르탄메독소밀 40mg 투여군은 6.4/3.2mmHg, 이 약 40/12.5mg 투여군은 15.8/7.7mmHg, 이 약 40/25mg 투여군은 21.1/10.3mmHg 이었다.
진료실 목표혈압(<140mmHg, 당뇨병 또는 CKD 환자의 경우 <130mmHg) 도달 비율(%)은 이 약 40/12.5mg 투여군의 63%, 이 약 40/25mg 투여군의 78%, 아질사르탄메독소밀 40mg 투여군은 35% 이었다.

4. 독성시험 정보
1) 발암성
아질사르탄메독소밀은 26주간의 형질전환(Tg.rasH2) 마우스 시험과 2년간의 랫드 시험에서 평가하였을 때 발암성이 없었다. 평가된 최고용량(아질사르탄메독소밀로서 마우스에서 450 mg/kg/day, 랫드에서 600 mg/kg/day)을 투여했을 때 아질사르탄으로서 노출량은 최대사람권장용량(MRHD, 아질사르탄메독소밀 80 mg/day)의 평균 노출량 대비 12배(마우스) 및 27배(랫트)에 해당하였다.
M-Ⅱ는 26주간의 Tg.rasH2 마우스 시험과 2년간의 랫드 시험에서 평가하였을 때 발암성이 없었다.
평가된 최고용량 (M-Ⅱ로 마우스에서 8000 mg/kg/day(수컷) 및 11,000 mg/kg/day(암컷), 랫드에서 1000 mg/kg/day(수컷) 및 3000 mg/kg/day (암컷))을 투여한 후 노출량은 M-Ⅱ로서 최대사람권장용량에서의 평균 노출량 대비 평균 약 30배(마우스) 및 7배(랫드)였다.

2) 변이원성
아질사르탄메독소밀, 아질사르탄, 및 M-Ⅱ는 체외염색체이상시험(Chinese Hamster Lung Cytogenetic Assay) 결과 구조이상에 대해 양성을 나타냈다. 이 시험에서 염색체 구조이상은 대사활성화법을 적용하지 않은 전구약물(아질사르탄메독소밀)에서 관찰되었다. 활성 모핵인 아질사르탄은 대사활성화법 유무와 상관없이 모두 양성을 나타냈다. 사람에서 대사체인 M-Ⅱ 또한 대사활성화법을 적용하지 않은 24시간 시험에서 양성을 나타냈다.
아질사르탄메독소밀, 아질사르탄, M-Ⅱ는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이 시험, 체외염색체이상시험(in vitro Chinese Hamster Ovary Cell forward mutation assay), 체외 마우스 림포마 TK 시험(mouse lymphoma gene mutation test), 포유동물세포를 이용한 체외 부정기 DNA 합성시험(ex bivo unscheduled DNA synthesis test), 체내 소핵 시험(in vivo mouse and/or rat boon marrow micronucleus assay)에서 유전독성 가능성이 없는 것으로 나타났다.

3) 수태능
아질사르탄 메독소밀을 최대 1000mg/kg/day [6000 mg/m^2(mg/m^{2}기준으로 아질사르탄메독소밀 80mg/60 kg의 MRHD의 약 122배)]까지 경구 용량에서 수컷 또는 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 랫드에 M-Ⅱ를 3000 mg/kg/day 까지 투여했을 때 수태능에 영향이 없었다.

4) 반복투여 독성
아질사르탄메독소밀과 클로르탈리돈 단독요법의 안전성 프로파일은 개별적으로 확립되었다. 이 약(아질사르탄메독소밀/클로르탈리돈)의 독성학적 프로파일을 분석하기 위해, 랫드에서 13주 반복투여 독성시험을 실시하였다. 아질사르탄메독소밀, M-Ⅱ, 클로르탈리돈을 병용투여한 결과, 클로르탈리돈의 노출이 증가하였다.
수컷 랫드에서 체중증가 억제 및 사료섭취량 감소, 암수 모두에서 혈중요소질소 증가 등 약리작용과 관련된 독성은 아질사르탄메독소밀, M-Ⅱ, 및 클로르탈리돈을 병용 투여하였을 때 강화되었다. 이러한 결과를 제외하고, 이 시험에서 독성학적 증강 효과는 확인되지 않았다.

5) 생식독성
랫드에 대한 배태자 발생시험에서, 모체 독성용량으로 아질사르탄메독소밀, M-Ⅱ 및 클로르탈리돈을 병용투여한 어미의 한배새끼에서 태자 사망 증가 또는 최기형성은 나타나지 않았다.
아질사르탄메독소밀
주산기 및 출생 전후 랫드 발생시험에서, 아질사르탄메독소밀을 임신 및 수유 중인 랫드에 mg/m^{2}으로 MRHD의 1.2배되는 용량을 투여하였을 때, 새끼 생존율, 앞니 맹출 지연, 수신증을 동반한 신우의 확장과 같은 부작용이 확인되었다. 생식독성시험에서, 아질사르탄메독소밀을 임신한 랫드에게 1000 mg/kg/day(mg/m^{2}기준 MRHD의 122배)까지 경구투여 하거나 임신한 토끼에게 50 mg/kg/day(mg/m^{2}기준 MRHD의 12배)까지 경구투여하였을 때 최기형성이 없었다. M-Ⅱ 역시 랫드 또는 토끼에게 3000 mg/kg/day까지 투여하였을 때 최기형성이 없었다. 아질사르탄은 태반을 통과하며, 임신한 랫드의 태자에서 확인되었고, 수유중인 랫드의 유즙으로 분비되었다.
클로르탈리돈
생식독성시험은 랫드와 토끼에서 사람 용량의 420배까지 용량에 대해 실시되었고 태자에 유해한 증거는 확인되지 않았다.
티아지드계 이뇨제는 태반 장벽을 통과하며 제대혈에 나타난다.

[포장단위]
28정(14정/PTP X 2), 56정(14정/PTP X 4)

[저장방법]
차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 습기를 피하여 보관

[제조원]
전공정위탁제조(제조자): Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Ireland

[수입판매원]
한국다케다제약(주), 서울특별시 강남구 테헤란로 98길8, 9층, 12층

[공동판매원]
동아에스티(주), 서울특별시 동대문구 천호대로 64

[기타]
* 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
* 의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 의약품과 함께 보관하십시오.
* 구입시 사용기한이 지났거나 변질 · 변패 · 오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
* 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 알리거나 한국다케다제약(02-3484-0800)으로 연락 바랍니다.
* 본 설명서 개정일 이후의 최신 허가사항은 식품의약품안전처 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr) 또는 한국다케다제약 홈페이지(http://www.takeda.co.kr)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.