

사용상의주의사항

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($\text{eGFR} < 30\text{mL/min/1.73m}^2$)
- 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(사구체 여과율 $< 60\text{mL/min/1.73m}^2$)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 계속 할 수 있다.

2) 신장애 환자

이 약 (아질사르탄메독소밀/클로르탈리돈)

이 약의 주성분 중 하나인 클로르탈리돈은 중증 신장애 환자에게 사용하지 않는다.

중증 신장애 ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 경증 ($\text{eGFR} 60\text{-}90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)또는 중등증 ($\text{eGFR} 30\text{-}60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$)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.

아질사르탄 메독소밀

레닌-안지오텐신계를 저해하므로 민감한 환자에게 이 약 투여 시 신기능 변화가 나타날 것으로 예상된다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존적인 환자들(예: 울혈성심부전환자, 신동맥협착환자 또는 유효혈액량이 감소된 환자)에게 안지오텐신 전환 효소 저해제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제의 투여는 폐노 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 간성 혼수를 유발할 수 있다.

4) 혈청 전해질 불균형

클로르탈리돈

티아지드계 이뇨제는 저나트륨혈증 및 저칼륨혈증을 유발할 수 있다. 저칼륨혈증은 클로르탈리돈 투여시 발생할 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 악화시킨다. 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 활성화에 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, 피뇨증 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, 두통 및 어지러움이 더 빈번하게 발생했으나 안전하고 잘 내약되었다.

중등도의 신장장애 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. 혈중 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($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) 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
	흔하게	어지러움, 기립성 어지러움

신경계	흔하지 않게	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 크레아티닌포스포키나제 증가가 흔하지 않은 이상반응으로 보고되었다.

신기능 장애는 임상시험 중 드물게 보고되었다. 중대한 혈관부종이 드물게 발생할 수 있다($\geq 1/10000$, $< 1/1000$).

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, 당뇨병 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
시각 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 ($\geq 1/10,000$ 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 강화와 관련이 있었다.

요산

이 약은 혈청 요산 증가와 관련 있으며, 이는 이노제의 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) 국내 시판 후 조사 결과

① 아질사르탄메독소밀

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 2,443명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 21.94% (536/2,443명, 830건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.25% (6/2,443명, 6건)	예상하지 못한 약물이상반응 2.46% (60/2,443명, 63건)
	신경계 장애	어지러움	실신, 전실신
	위장과 장애	-	변비 구토 인내새

드물게 (0.1% 미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	무력증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	호흡곤란
	대사 및 영양 장애	-	이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 통풍, 고칼륨혈증
	근골격 및 결합 조직 장애	-	관절통, 근육통, 근골격경직
	임상 검사	-	아스파르트산아미노전이효소증가
	감염 및 기생충 감염	요로감염	요로감염, 상기도감염
	신장 및 요로 장애	급성신손상	급성신손상, 당뇨병성신장병증
	피부 및 피하 조직 장애	피부염	두드러기, 탈모, 피부염
	손상, 중독 및 시술 합병증	경막하출혈	경막하출혈
	생식계 및 유방 장애	-	월경불규칙
때때로 (0.1~5% 미만)	혈관 장애	-	고혈압악화
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	홍통
	심장 장애	-	두근거림

② 아질사르탄메독소밀/클로르탈리돈

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 611명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 14.08%(86/611명, 107건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.33%(2/611명, 2건)	예상하지 못한 약물이상반응 0.98%(6/611명, 7건)
때때로 (0.1~5% 미만)	신경계 장애	어지러움	진전
	혈관 장애	저혈압	고혈압악화
	임상 검사	-	혈액중성지방증가
	대사 및 영양 장애	-	고칼륨혈증
	심장 장애	-	두근거림

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, 핏뇨, 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, 혈압 강하제를 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 모니터링 한다.

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 ($GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 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 혈압강화작용을 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(gout-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 알칼리증 또는 저칼륨혈증을 증강시킬 수 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 태아와 신생아 손상 및 사망이 증가된다. 동물 연구에서 생식독성이 확인되었다.

임신 1기 동안 안지오텐신 전환효소 저해제에 노출된 후 초기형성의 위험에 대한 역학적 증거는 명확하지 않다. 그러나 작은 위험 증가도 배제할 수 없다. 안지오텐신 II 수용체 차단제의 위험성에 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 임부의 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.