전문의약품

Takeda

이달비® 정 40 밀리그램, 80 밀리그램

아질사르탄메독소밀칼륨

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

64115205 rev 2

[성상]
한색 또는 거의 한색의 원형 정제

[원료약품 및 분량] 1정 중,
이달비정 40 밀리그램
- 유효성분 : 아질사르탄메독소밀칼륨(벌규) 42.68mg (아질사르탄메독소밀로서 40mg)
- 기타 첨가제 : 만니톨, 디공칭셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 푸마르산, 히드록시프로필셀룰로오스

이달비정 80 밀리그램
- 유효성분 : 아질사르탄메독소밀칼륨(벌규) 85.36mg (아질사르탄메독소밀로서 80mg)
- 기타 첨가제 : 만니톨, 디공칭셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 푸마르산, 히드록시프로필셀룰로오스

[효능효과]
본태성 고혈압

[용법 · 용량]
1) 성인
이 의약품 권장 용량은 일 1회 40밀리그램(1정). 식사와 관계없이 투여한다. 이 용량에서 혈압이 적절히 조절되지 않는 경우 한 달 후 최대 80밀리그램까지 증량할 수 있다. 혈압강하효과는 치료시작 후 2주 이내에 나타나며, 약 4주 정도에 최대효과가 나타난다.
이 약 단독 투여로 혈압이 조절되지 않는 경우, 다른 혈압강하제(예 이뇨제)와 병용하거나 칼슘채널차단제(디하이드로피리딘계)와 병용하여 시 추가적인 혈압강하효과가 나타날 수 있다.
2) 고령자
만 65세 이상의 고령자에 이 약을 투여한 후 초기 용량조절이 필요하지 않다. 저혈압의 위험이 있는 초고령자(만 75세 이상)의 경우 소화용량으로 20밀리그램 투여를 고려할 수 있다.
3) 신장애 환자
경증 및 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.
중증 신장애 환자 및 말기신장질환(GFR≤30)인 환자에게 이 약의 사용경험이 없으므로 주의한다.
이질사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.
4) 간장애 환자
이 약은 중증 간장애 환자에서 연구되지 않았으므로 권장되지 않는다. 경증 ~ 중등증 간장애 환자에게 이 약의 사용 경험이 제한적이므로 면밀한 모니터링이 권장되며, 초회용량으로 20밀리그램 투여를 고려한다.
5) 혈관내 유효혈액감소(intravascular volume depletion) 환자
염이 감소되거나 유효혈액량감소의 가능성이 있는 환자에 구토, 설사 증상이 있거나 고용량의 이뇨제 투여 환자의 경우, 면밀한 의료적 감독 하에 이 약 투여를 시작하게 소화용량으로 20밀리그램 투여를 고려한다.
6) 소아
만 18세 미만에 소아 및 청소년에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
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. (8. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약의 원료된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자
2) 임부(8. 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조)
3) 다음의 환자에게 이 약과 알리스키렌 제제의 병용투여 당뇨병 환자 또는 중증증~중증의 신장애(사구체여과율<60㎖ /min/1.73㎡) 환자 (5. 상호작용 항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 활성화된 레닌-안지오텐신-알도스테론계(Renin-Angiotensin-Aldosterone-System, RAS)
혈관 긴장도와 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예 울혈성 심부전 환자, 중증의 신장애 환자 또는 신장애합병 환자)에서 안지오텐신 전환 효소 저해제(ACE 저해제나 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.
중증의 신장애 환자, 울혈성 심부전 환자 또는 신장애합병 환자에게 이 약을 투여한 경험이 없으므로, 이 약을 투여할 때는 주의깊게 관찰한다.
허혈성심근병증 또는 허혈성뇌혈관질환을 앓고 있는 환자에서의 과도한 혈압강하는 심근경색 또는 뇌졸중을 유발할 수 있다.
2) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RASS)의 이중차단
안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여는 저혈압, 고칼륨혈증 및 신기능 지표(급성 신부전 포함)의 악화을 증가시키는 것과 관련이 있다. 따라서 안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여는 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이중차단은 권고되지 않는다. 당뇨병성 신증을 앓고 있는 환자에게 안지오텐신 전환 효소 저해제나 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제를 병용투여해서는 안 된다.
3) 신장이식 환자, 신장이식 환자 및 신동맥협착 환자
신장이식을 받은 환자에서 이 약을 투여한 경험은 없다.
신장에 환자에게 이 약을 투여할 경우 신기능의 악화에 대한 모니터링을 해야 한다. 이 약을 신장에 환자에게 사용할 때 혈청 칼륨, 크레아티닌 수치에 대해 주기적인 모니터링이 권장된다. 이뇨 환자에게 이 약 투여 시 혈압의 현저한 모니터링과 함께 조심스럽게 용량조절이 필요하다. 중등증 내지 중증의 신장애 환자에게서 이상 크크레아티닌혈증이 보고되는 경향이 있었다.
레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해함에 따라, 민감한 환자들에게 이 약의 투여는 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계가 활성화 의존적인 환자들(예: 울혈성 심부전환자, 신동맥협착증 또는 유효혈액량은 감소된 환자)에게 이 약을 투여한 경우 저혈압 또는 핍뇨증 및 드물게 급성 신부전과 관련이 있었다.
신동맥협착 환자에서의 투여는 급성 저혈압, 핍뇨 또는 질소혈증 및 드물게 급성 신부전과 관련이 있었다.
신동맥협착 환자에서의 신기능이 악화될 수 있다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물들(예: 안지오텐신 전환 효소 저해제)은 단독 또는 알즉 신동맥협착증 환자의 혈중요소질소(BUN) 및 혈청 크레아티닌 수치를 증가시킬 수 있다. 이러한 환자에게 이 약의 장기투여에 대해 연구된 바는 없지만, 유사한 결과가 예상된다.
4) 간장애 환자
증증의 간장애 환자에게 이 약 투여에 대해서는 연구된 바가 없다. 따라서 이들 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
5) 혈액량 및/또는 염이 감소된(salt-depleted) 환자에서의 저혈압
혈액량이나 염이 감소된 환자 (예: 구토, 설사의 증상이 있거나 고용량의 이뇨제를 투여 받는 환자)의 경우, 초회 투여 후 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이 약을 투여하기 전에 저혈압증을 교정하거나, 면밀한 의료적 감독 하에서 소량부터 투여를 시작한다. 만약, 저혈압이 나타나면, 환자의 등이 바닥에 닿도록 바로 눕히고, 필요 시 생리식염수를 정맥주입(intravenous infusion)한다. 일시적으로 저혈압 반응이 나타나더라 하도, 이후 치료가 금기사항임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속 할 수 있다.
6) 원발성 고알도스테론증 환자
일반적으로 원발성고알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 저해하는 항고혈압제에 대하여 반응성이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
7) 고칼륨혈증
레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물들의 사용경험에 근거할 때, 이 약과 칼륨변출성이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제(salt substitutes) 또는 혈청 칼륨수치를 증가시킬 수 있는 약물(예: 헤파린) 등과 병용투여 시 혈청 칼륨수치가 증가할 수 있다. 고령자, 신기능이 손상된 환자, 당뇨병환자 및/또는 다른 질환을 동반하는 환자에서 고칼륨혈증의 위험성은 약간 또는 중증의 정도일 수 있다. 혈청 칼륨치에 대해 적절히 모니터링 한다.
8) 대동맥판 및 승모판 협착, 폐색 · 비후성 심근질환자
다른 혈관확장제와 대칭가로로 대동맥판이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색 · 비후성 심근증(hypertrophic obstructive cardiomyopathy HOCM) 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

4. 이상반응
1) 안전성 프로파일의 요약
이 약 20, 40, 80 밀리그램을 최대 56주까지 투여한 임상시험을 통해 안전성이 평가되었다.
임상시험에서 이 약 투여와 관련된 이상반응은 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 전체적인 발생률은 위약과 비슷하였다. 가장 흔한 이상반응은 어지러움이었다. 이 약 투여한 환자들의 이상반응의 발생률은 성별, 연령 또는 인종에 따른 영향은 없었다. 이 약 20밀리그램에서 보고된 이상반응은 위약대조 임상시험에서 40밀리그램 및 80밀리그램 투여와 유사하게 보고되었다.
2) 이상반응
아래 표는 통합시료(40 또는 80밀리그램에 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
신경계	흔하게	어지러움
혈관계	흔하지 않게	저혈압
위장관계	흔하게 흔하지 않게	설사 구역
피부 및 피하조직	흔하지 않게 드물게	발진, 가려움증 혈관부종
근골격계 및 결합조직	흔하지 않게	근경련
전신 및 투여부위	흔하지 않게	피로, 말초부종
실험실 검사	흔하게 흔하지 않게	혈중 크레아티닌수치 증가* 혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요산 증가/고요산혈증

3) 특정 이상반응
이 약과 클로르탈리돈의 병용투여 시, 혈중 크레아티닌 증가 및 저혈압의 빈도가 '흔하지 않게'에서 '흔하게'로 증가되었다. 이 약과 암로디핀을 병용투여 시, 말초부종의 빈도가 '드물게'에서 '흔하지 않게'로 증가하였으나 임로디핀 단독투여군 보다 낮았다.
4) 실험실 검사
- 혈청 크레아티닌
무작위배정, 우위디조, 단독요법시험에서 이 약 투여 후 혈청크레아티닌의 상승 발생률은 위약과 유사하였다. 이 약을 클로르탈리돈과 같은 이뇨제의 병용투여 시 크레아티닌 상승 발생률이 더 높았으며, 이는 다른 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 및 안지오텐신 전환 효소 저해제에서 관찰된 결과와 일치하였다. 이 약과 이뇨제를 병용투여 하는 동안 혈청 크레아티닌 수치의 상승은 단독요법에 비해 발생 빈도가 더 많이 감소된 것과 관련되어 있다. 크레아티닌 상승은 이 약을 투여 받는 동안 일시적이거나 비전행성으로 나타났다. 이 약 투여중단 후, 투여하는 동안 해결되지 않은 상승의 대부분은 기저치 또는 기저치와 근접한 크레아티닌 수치로 회복되었다.
- 요산
이 약 (10.8 μmol/l) 투여 시 혈중 요산 수치의 평균이 위약 (4.3㎎/dl)1 대비 약간 증가하였다.
- 헤모글로빈계 지표가 용석을
위마대조, 단독요법시험에서 헤모글로빈 (평균 약 3 g/l 감소) 및 적혈구 용적률(평균 약 1 vol% 감소)이 약간 감소하였다. 이러한 영향은 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해제에서도 관찰되었다.
5) 국내 임상시험에서의 안전성 결과
이 약에 대한 안전성은 5인 본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 32명을 대상으로 평가되었다.(위약 투여군: 6명, 이 약 40밀리그램 투여군: 13명 및 이 약 80밀리그램 투여군: 13명). 치료와 관련된 이상반응은 8명 (19.0%)의 환자에서 보고되었으며, 군간 유의한 차이는 없었다(위약 투여군: 20.0%, 이 약 40밀리그램 투여군: 15.2%, 이 약 80밀리그램 투여군: 22.3%). 3% 이상 보고된 이상반응은 어지러움(위약: 0%, 이 약 40밀리그램: 2.3%, 이 약 80밀리그램: 5.4%), 비인두염(위약: 4.8%, 이 약 40밀리그램: 1.5%, 이 약 80밀리그램 3.3%), 두통(위약: 3.1%, 이 약 40밀리그램: 2.3%, 이 약 80밀리그램: 1.5%) 이었다.
이 약(40밀리그램 및 80밀리그램) 통합 투여군에서 1% 이상 발생한 이상반응은 다음과 같다.

기관분류	빈도	이상반응
신경계	흔하게	어지러움, 두통
귀염 및 침습	흔하게	비인두염
전신 및 투여부위	흔하게	가슴불편감
위장관계	흔하게	구역

이 약과 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 이물이상반응은 9명(2.8%)에서 발생하였으며, 두통, 지쳤감이었으. 이 중 어지러움은 이 약 80밀리그램 투여군에서 3.8%, 40밀리그램 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0%로 가장 많았다. 이 약 투여군에서 높게 나타났다.
임상 실험실적 파라미터(크레아틴, 칼륨, 크레아티닌, 적혈구용적률 및 헤모글로빈), 활력징후 등의 심전도 결과에서도 치료군 간 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

5. 일반적 주의
1) 운전 및 기계조작에 대한 영향: 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다. 혈압강하제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험한 수반되는 기계 조작 시 주의해야 한다.

6. 상호작용
1) 리튬
안지오텐신 전환 효소 저해제와 리튬을 병용투여할 경우 혈청 리튬 농도의 가역적 상승과 독성이 보고되었다. 유사한 영향이 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제에서 나타날 수 있다. 이 약과 리튬의 병용투여에 대한 경험이 부족하므로, 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않는다. 단약, 병용투여가 필요하다면 혈청 리튬 수치에 대해 주의 깊은 모니터링이 권고된다.
2) 비스테로이드 소염진통제 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)
안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제를 비스테로이드 소염진통제(예: 선택적인 COX-2 저해제, 염증 그 외)와 초과하는 아스피린 및 비선택적인 비스테로이드 소염진통제와 병용투여 시 혈압강하 효과가 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 악화급성신부전 보통 회복) 위험의 증가 및 혈청 칼륨치 증가시킬 수 있다. 이러한 영향은 보통 가역적이다. 따라서 병용투여 중 시작할 때 적절한 수분공급 및 신기능을 주기적으로 모니터링 한다.
3) 칼륨 보존성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유한 염분 대용제(salt substitutes) 및 혈청 칼륨치 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(RASS)의 이중차단
안지오텐신 전환 효소 저해제, 안지오텐신 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이중차단은 저혈압, 고칼륨혈증 및 신기능의 저하(급성신부전 포함)와 같은 이상반응의 빈도가 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물의 단독사용 시에 비해 높다. 두 가지 RAS 저해제를 병용투여한 대부분의 환자에서 단독요법과 비교 시 추가적인 유익성이 없었다. 일반적으로 레닌-안지오텐신계 저해제와의 병용투여는 피한다. 그러므로 이 약과 레닌-안지오텐신계 저해제를 같이 사용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다.
5) 리튬 혈자 및 신장애 환자(사구체여과율<60㎖/min/1.73㎡)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 이 약을 임부에게 투여하는 것은 안전하지 않다. 임신 임신이 확인되었다면, 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다. 임신 2, 3기 동안, 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아에 손상 및 사망이 발생할 수 있다.
2) 이 약을 임부에게 투여한 임상 경험은 없다. 동물 연구에서 생식독성이 확인되었다.
3) 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 길항제의 위험성에 대한 대조 · 역학자료는 없지만 유사한 위험성이 이 약을 계열에서도 존재할 수 있다. 환자 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제에 투여를 중단할 수 없는 경우에는 임신을 계획하고 있는 환자는 임신에 대한 안전성이 확립되어 있는 대체 항고혈압 치료로 변경해야 한다. 만약 임신이 확인되었나면 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 투여를 즉시 중단한 고, 필요한 경우 대체 치료를 시작한다.
임신 2, 3기 동안 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 노출은 사람에서 태아독성(신기능의 감소, 양수과소증, 두개골 골화 지연) 및 신생아 독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다고 알려져 있다.
임신 27주부터 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제에 노출되었다면 초음파검사로 신기능 및 두개골 검사가 권장된다.
안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제를 투여한 임부에게 태아는 유아는 저혈압이 있는지 민밀하게 관찰하여야 한다.
4) 수유하는 동안 이 약 사용에 대해 이용할 수 있는 자료는 없으므로 이 약 사용은 권고되지 않는다. 특히 신생아 또는 조산아에게는 또한 수유 시 안전성 프로파일이 확립되어 있는 대체 치료를 하는 것이 좋다.
사람에서 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다. 랫드 유즙 중에 이질사르탄이 낮은 농도로 분비되었다는 수유중인 염이에게 부정적인 영향이 나타날 가능성이 있으므로 수유부에 대한 이 약의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 이 약 투여를 중단한다.
5) 사람 생식능에 대한 영향에 대한 자료는 없다. 랫트를 이용한 비임상시험에서, 아질사르탄은 수컷 내지 암컷의 수태능에 대한 영향이 나타나지 않았다.

8. 과량투여시의 처치
증상
이 약의 약리작용에 따라 과량투여 시 주요 증상은 저혈압 및 어지러움이 될 수 있다. 건강한 시험대상자에서의 데조-안지오신에서 이 약을 최대 320밀리그램 정도까지 투여했을 때 참 내약되었다.
관리
만일 증후성 저혈압이 나타날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야하며, 활력징후 등을 모니터링한다.
아질사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 빛과 습기를 피해야 밀폐된 포장용기에 보관한다.
3) 내든 용기에 의무이 남는 것은 시고해야이 되가나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

10. 기타
1) 약동학적 정보
①흡수
아질사르탄메독소밀은 흡수되는 동안 위장관에서 활성대사체인 아질사르탄으로 가수분해된다.
아질사르탄메독소밀은 경구투여 후 혈청에서 검출되지 않는다. 아질사르탄메독소밀로서 20 ~ 320 밀리그램을 단체 또는 다회 투여하였을 때 아질사르탄이 대략 용량비례성을 나타내었다.
아질사르탄메독소밀의 경구투여 시 아질사르탄의 추정 절대 생체이용률은 혈중 아질사르탄 농도로 약 60% 이다. 아질사르탄메독소밀 경구투여 후 아질사르탄으로 최고혈중농도(Cmax)는 1.5~3시간 이내에 도달하였다. 음식은 아질사르탄의 생체이용률에 영향을 미치지 않는다.
②분포
아질사르탄의 분포용적은 약 16 l이다. 아질사르탄은 사람 혈장 단백결합률이 높고 (99%), 대부분 혈청 알부민과 결합한다. 단백결합은 랫과 원숭이 종에서 아질사르탄의 혈장농도에 영향하다. 랫트에서 아질사르탄은 표지된 방사능 최소량이 혈액뇌관문(BRB)을 통과하였다. 아질사르탄은 임신한 랫트에서 태반장벽을 통과하였으며, 태자에 분포되었다. 아질사르탄은 수유 중인 랫트의 유즙으로 분비되었다.
③대사 및 배설
아질사르탄은 두 개의 일차 대사체로 대사된다. 혈장에서 주요(major) 대사체는 O-탈알킬화에 의해 형성되는(M-I), 다른 경미한(minor) 대사체는 알키롤복실화에 의해 형성되는(M-II) 사람에서 두 대사체의 전신 노출은 아질사르탄의 약 50%(M-I) 및 1% 미만(M-II)이었다. M-I과 M-II는 이 약의 약리학적 활성에 기여하지 않는다. 아질사르탄 대사에는 CYP2C9이 주로 관여한다.
^{14}C-로 표지된 아질사르탄메독소밀의 경구투여 후, 방사능의 약 65%는 분변에서 회수되었고, 약 42%는 뇨로 회수되었으며, 소변으로 배출된 용량의 1%는 아질사르탄 형태였다.
아질사르탄의 소실 반감기는 약 11시간이며, 소변청소율은 약 2.3㎖/min이다. 아질사르탄의 정상상태는 경구투여 후 5일 이내에 도달하였으며, 랫 1회 반복 투여에 따른 혈장에서의 축적은 나타나지 않았다.
④특수집단에서의 약동학적 특성
- 고령자: 상인(≥ 65세)에 고령자(65- 85세) 간 아질사르탄의 약동학은 유의한 차이가 없었다.
- 신장애 환자: 중증 신장애 환자에서 아질사르탄의 총 노출(AUC)은 각각 ≈30%, ≈25%, ≈95% 증가하였다. 투석을 받은 말기신질환(ESRD)환자에서는 증가하지 않았다(≈5%). 혈액투석은 전신순환으로부터 아질사르탄을 제거하지 않는다. 손상된 의약품은 구입한 약국 및 약제를 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
- 간장애: 경증(Child-Pugh A) 또는 중등증(Child-Pugh B)의 간장애 환자에게 이 약을 투여하였을 때, 아질사르탄 노출은 이 약의 간장애 없는 대조군에 비해 각각 ≈67% 및 ≈115% 증가되었다. 이 약은 중증 간장애 환자에 대해서 연구되지 않았다.
- 성별: 남성과 여성 간 아질사르탄의 약동학은 유의한 차이가 없었다.

2) 임상시험 정보
①국외 임상시험
이 약의 혈압강하효과는 7간에 이중눈가림 대조시험(무작대조 5간, 활성대조 2간)에서 입증되었다. 20~80밀리그램의 용량으로 총 1회, 6주~4개월 동안 연구되었다. 경증, 중등증 증증 고혈압 환자 총 5361명이 약 367건, 위약 80명, 활성 대조약 1489명을 대상으로 평가되었다.
전체적으로 51%의 환자는 남성이었으며 26%는 65시 이상이었고(75세 이상 5%), 67%는 백인이고, 19%가 흑인이었다.
2간의 6주, 무작위 이중눈가림 연구에서 이 약(40밀리그램 및 80밀리그램)의 위약, 그리고 활성대조약인 암로디 미치는 영향을 비교하였다. 혈압강하는 활동혈압(Ambulatory blood pressure, ABPM)에 의해 측정되었다. 이 약은 위약과 비교하였다. 이 약 80밀리그램은 위약과 활성대조약보다 진료실 혈압 및 24시간 평균 혈압 감소에 있어 통계적으로 우월하였다.
이 약과 암로디핀을 비교한 24주 연구에서도 유사한 결과가 관찰되었다. 대부분 혈압강하효과는 투여시작 2주 이내 관찰되었다.
26주 후 이 약을 유지하거나 또는 위약으로 전환한 연구에서 정기 치료구간 동안 이 약의 혈압강하효과가 지속되었다.
이 약이 장애보정차단제(ARB)인 또는 티아지드계 이뇨제를 로르탈리돈) 병용 시 단독투여 대비 추가적 혈압강하가 나타났다.
②국내 임상시험
총 328명의 성인 고혈압 환자가 무작위 배정되었다(대우의 투여군: 65명, 이 약 40밀리그램 투여군: 132명, 이 약 80밀리그램 투여군: 131명). 무작위배정된 시험대상자의 90%이상이 (328명 중 299명) 6주간의 이중눈가림 투여를 완료하였다. 이 약40밀리그램 및 80밀리그램은 위약과 비교할 때 (최저잔료실측정) 수축기 및 이완기혈압에서 통계적으로 유의하고 임상적으로 의미있는 감소가 나타났다.
1차 유효성 평가변수인 수축기 혈압 변화는 이 약 40밀리그램 투여군에서 -13.3 mmHg, 이 약 80밀리그램 투여군에서는 -15.0mg로 두 군 모두 위약 대비 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었다 (p < 0.001).
3) 약리작용·독성시험 정보
①약리작용
이 약의 주성분인 아질사르탄메독소밀은 경구투여시 활성 모체인 아질사르탄으로 바로계 전환되는 전구약물로 혈관 평활근 및 부신과 같이 AT1 수용체를 선택적으로 차단하여 안지오텐신 Ⅱ의 영향을 선택적으로 억제한다. 안지오텐신 Ⅱ 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin System, RAS)에서의 기본적인 혈압상승제로, 혈관수축, 알도스테론의 합성 및 유리 촉진 심장자극 및 나트륨의 신장재흡수를 매우 한다.
AT1 수용체의 차단은 레닌분비에 대한 안지오텐신 Ⅱ 음성피드백(negative feedback)을 저하하게 되나, 증가된 혈청 레닌 활성 및 안지오텐신 Ⅱ 순환 수준이 아질사르탄의 혈압강하효과를 훼손하지 못한다.
②독성시험
(1)발암성
26주 형질전환마우스(Tgrash-2) 및 2년 랫트 연구 결과 아질사르탄메독소밀은 발암성이 없었다. 평가된 최고용량 (아질사르탄메독소밀로서 마우스에서 450mg/㎏/일, 랫트에서 600mg/㎏/일)을 투여했을 때 아질사르탄으로서의 노출량은 최대사람권장용량(MRHD, 아질사르탄메독소밀로 80mg/인의) 평균노출량 (혈청 대비 면적(AUC)) 및 27배(랫트)에 비교하였다. 26주 형질전환마우스 (Tgrasn-2) 및 2년 랫트 연구 결과 M-II는 발암성이 없었다. 평가된 최고용량 (M-II로 마우스에서 8000mg (수컷) 및 1000mg(인것)/㎏/일, 랫트에서 1000mg(수컷) 및 3000mg(인것)/㎏/일)을 투여한 후 노출량은 M-II로서 최대사람권장용량에서의 평균노출량 대비 평균 30배(마우스) 및 7배(랫트)에 해당하였다.
(2)변이원성
아질사르탄메독소밀, 아질사르탄 및 M-II는 체외안세터(상사)험(Chinese Hamster Lung Cytogenetic Assay) 결과 구조이상에서 양성이었다. 이 시험에서 염색체의 구조이상은 대사 활성화없을 병행하지 않은 전구약물(아질사르탄메독소밀)에서 관찰되었다. 활성 모체인 아질사르탄은 대사활성화 유무의 상관없이 양성이었다. 시험에서 주 대사체인 M-II 또한 대사활성화반응 병행하지 않은 24시간 시험에서 양성이었다.
아질사르탄메독소밀, 아질사르탄, M-II는 마우스 미세핵 시험, 체외안세체외이상 시험(in vitro Chinese Hamster Ovary Cell forward mutation assay), 체외 대부스 검사(in Ti 체 Ethylnitrosourea gene mutation test), 체외 DNA 합성 부정기 DNA 합성시험(ex vivo unscheduled DNA synthesis test) 및 체내 소핵시험(in vivo mouse and/or rat bone marrow micronucleus assay)을 통해 유전독성의 가능성이 없는 것으로 나타났다.
(3)수태능
아질사르탄메독소밀을 최대 1000mg/㎏/일(6000mg/㎡ (mg/m²에 근거함 체 아질사르탄메독소밀 80mg/60㎏/인 M체 D 대비 약 12배)까지 경구투여할 때 수컷 또는 암컷 랫트의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 랫트에 M-II를 3000mg/㎏/일 까지 투여했을 때 수태능에 영향이 없었다.
(4)생식독성
주산기 및 출생 후 랫트 발생시험에서 아질사르탄메독소밀을 임신 및 양육 중인 랫트에 mg/㎡으로 M체-D의 12배 되는 용량을 투여하였을 때 새끼생존력, 지연된 치아출현 및 오사조절 등 반한 사무 영향과 같은 부작용이 관찰되었다. 생식독성시험에서 아질사르탄메독소밀을 임신한 쥐에 1000mg/㎏/일까지 경구투여하거나 4mg/㎡ 으로 M체-D의 12배) 임신한 토끼에 50mg/㎏/일까지 경구투여하였을 때mg/㎡ 으로 M체-D의 12배), 최기형성을 보이지 않았다.
M-II 역시 랫트 또는 토끼에서 3000mg/㎏/일까지 투여하였을 때 최기형성을 나타내지 않았다.
아질사르탄은 태반을 통과하며 임신한 랫트의 태아에서 확인이 되었고, 수유 중인 랫트의 유즙에서 분비되었다.

[보장단위]
PTP 포장 : 28정/켜톤

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

[제조원]
전공정무약제조(제조의뢰자) : Takeda Pharma A/S, Dyberndal Ale 10, 2630 Taastrup, Denmark
전공정무약제조(제조자) : Takeda Ireland Limited, Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Ireland

[수입판매원]
한국다케다제약(주), 서울특별시 강남구 테헤란로98길 8, 9층 12층

[공동판매원]
동아에스티(주), 서울특별시 동대문구 신설동로 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 약제를 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
- 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국의약품안전관리원(☎44-6223)에 알리거나 한국다케다제약(☎02-3468-0800)으로 연락 바랍니다.
- 본 설명서 개정일 이후의 최신 허가사항은 식품의약품안전처 (http://www.mfds.go.kr) 또는 한국다케다제약 홈페이지(http://www.takeda.co.kr)의 새공정보를 참고하시기 바랍니다.

※첨부문서 작성일 : 2018년 8월 9일

64115205 rev 2