사용상의주의사항

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. (‘6. 임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자

2) 임부(‘6. 임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조)

3) 다음의 환자에게 이 약과 알리스키렌 제제의 병용투여: 당뇨병 환자 또는 중등증~중증의 신장애(사구체 여과율＜60mL/min/1.73m^2) 환자 (‘5. 상호작용’항 참조)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 활성화된 레닌-안지오텐신-알도스테론계(Renin-Angiotensin-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.

중증의 신장애 환자, 울혈성 심부전 환자 또는 신동맥협착 환자에게 이 약을 투여한 경험이 없으므로, 이 약을 투여할 때에는 주의하여야 한다.

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 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.

3) 신장이식 환자, 신장애 환자 및 신동맥협착 환자

신장이식을 받은 환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.

신장애 환자에게 이 약을 투여할 경우 신기능의 악화에 대해 모니터링을 해야 한다. 이 약을 신장애 환자에게 사용할 때 혈청 칼륨, 크레아티닌 수치에 대해 주기적인 모니터링이 권장된다. 이들 환자에 이 약 투여 시 혈압의 철저한 모니터링과 함께 조심스럽게 용량조절이 필요하다. 중등증 내지 중증의 신장애 환자에게서 이상 고크레아티닌혈증이 보고되는 경향이 있었다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해함에 따라, 민감한 환자들에게 이 약의 투여는 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 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 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 단측 또는 양측 신동맥협착증 환자의 혈중요소질소(BUN) 및 혈청 크레아티닌 수치를 증가시킬 수 있다. 이러한 환자에서 이 약의 장기투여에 대해 연구된 바는 없지만, 유사한 결과가 예상된다.

4) 간장애 환자

중증의 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 저혈량증을 교정하거나, 면밀한 의료적 감독 하에 20밀리그램부터 투여를 시작한다. 만약, 저혈압이 나타나면, 환자의 등이 바닥에 닿도록 바로 눕히고, 필요 시 생리식염수를 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.

6) 원발성 고알도스테론증 환자

일반적으로 원발성고알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 저해하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 없으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

7) 고칼륨혈증

레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물들의 사용경험에 근거할 때, 이 약과 칼륨보존성이뇨제, 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 위험(치명적일 수 있는)이 증가하였다. 혈청 칼륨치에 대해 적절히 모니터링 한다.

8) 대동맥판 및 승모판 협착, 폐색 • 비후성 심근질환자

다른 혈관확장제와 마찬가지로 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 투여와 관련된 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 통합자료(40 또는 80밀리그램)에 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 크레아틴포스포키나제 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 병용투여할 때, 말초부종의 빈도가 '드물게'에서 '흔하지 않게'로 증가하였으나 암로디핀 단독투여군 보다 낮았다.

4) 실험실 검사

- 혈청 크레아티닌

무작위배정, 위약대조, 단독요법시험에서 이 약 투여 후 혈청크레아티닌의 상승 발생률은 위약과 유사하였다. 이 약을 클로르탈리돈과 같은 이뇨제와 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 단독투여에 비해 혈압이 더 많이 감소된 것과 관련되어 있다. 크레아티닌 상승은 이 약을 투여 받는 동안 일시적이거나 비진행성으로 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 (4.3μmol/l) 대비 약간 증가하였다.

- 헤모글로빈과 적혈구 용적율

위약대조, 단독요법시험에서 헤모글로빈 (평균 약 3 g/l 감소) 및 적혈구 용적율(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 성인 본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 327명을 대상으로 평가되었다.(위약 투여군: 65명, 이 약 40밀리그램 투여군: 132명 및 이 약 80밀리그램 투여군: 130명). 치료와 관련된 이상반응은 62명 (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: 4.6%, 이 약 40밀리그램: 1.5%, 이 약 80밀리그램: 3.1%), 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
감염 및 침습	흔하게	비인두염

전신 및 투여부위	흔하게	가슴 불편감
위장관계	흔하게	구역

이 약과 인과관계를 배제할 수 없다고 평가된 약물이상반응은 9명(2.8%)에서 발생(어지러움, 두통, 저혈압)하였다. 이 중 어지러움은 이 약 80밀리그램 투여군에서 3.8%, 40밀리그램 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0%로 고용량군에서 높게 나타났다.

임상 실험실적 파라미터(간아미노전이효소, 칼륨, 크레아티닌, 적혈구용적율 및 헤모글로빈), 활력징후 또는 심전도 결과에서도 치료군 간 임상적으로 유의한 차이는 없었다.

6) 국내 시판 후 조사 결과

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)
드물게 (0.1% 미만)	신경계 장애	어지러움	실신, 전실신
	위장관 장애	-	변비, 구토, 입냄새
	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, 당뇨성신장병증
	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	-	흉통
	심장 장애	-	두근거림

5. 일반적 주의

1) 운전 및 기계조작에 대한 영향: 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 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) 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. 만약, 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, 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(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-안지오텐신계에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우 혈압, 신기능 및 전해질농도 등 환자의 상태를 면밀히 관찰해야 한다.

당뇨병 환자 및 신장애 환자(사구체여과율＜60mL/min/1.73m^2)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.

5) 기타

아질사르탄메독소밀 또는 아질사르탄과 암로디핀, 제산제, 클로르탈리돈, 디곡신, 플루코나졸, 글리부리드, 케토코나졸, 메트포르민, 피오글리타존 및 와파린의 병용투여에 관한 연구에서 임상적으로 유의한 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.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약을 임부에게 투여해서는 안 된다. 만약 임신이 확인되었다면, 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다. 임신 2, 3기 동안, 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 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 약물 계열에서도 존재할 수 있다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 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 길항제 투여를 즉시 중단하고, 필요한 경우 대체 치료를 시작한다.

임신 2, 3기 동안 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출은 사람에서 태아독성(신기능의 감소, 양수과소증, 두개골 골화 지연) 및 신생아 독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다고 알려져 있다.

임신 2기부터 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출되었다면 초음파검사로 신기능 및 두개골 검사가 권장된다.

안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여한 임부에서 태어난 유아는 저혈압이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다.

4) 수유하는 동안 이 약 사용에 대해 이용할 수 있는 자료는 없으므로 이 약 사용은 권고되지 않는다. 특히 신생아 또는 조산아에게는 모유 수유 시 안전성 프로파일이 확립되어 있는 대체 치료를 하는 것이 좋다.

사람에서 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않으나, 랫드 유즙 중에 아질사르탄이 낮은 농도로 분비되었다. 수유중인 영아에게 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. 랫드를 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 대조-임상시험에서 이 약을 최대 320밀리그램 까지 7일간 투여했을 때 잘 내약되었다.

관리

만약 증후성 저혈압이 나타날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야하며, 활력징후 등을 모니터링 한다.

아질사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

9. 보관 및 취급상의 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.

10. 기타

1) 약동학적 정보

① 흡수

아질사르탄메독소밀은 흡수되는 동안 위장관에서 활성대사체인 아질사르탄으로 가수분해된다. 아질사르탄메독소밀은 경구투여 후 혈장에서 검출되지 않는다. 아질사르탄메독소밀로서 20 ~ 320밀리그램을 단회 또는 다회 투여하였을 때 아질사르탄에 대한 용량비례성을 나타내었다.

아질사르탄메독소밀의 경구투여 시 아질사르탄의 추정 절대 생체이용률은 혈중 아질사르탄 농도로 약 60% 이다. 아질사르탄메독소밀 경구투여 후 아질사르탄으로 최고혈중농도(Cmax)는 1.5~3 시간 이내에 도달하였다. 음식은 아질사르탄의 생체이용률에 영향을 미치지 않는다.

② 분포

아질사르탄의 분포용적은 약 16L이다. 아질사르탄은 사람 혈장 단백결합률이 높고 (>99%), 대부분 혈청 알부민과 결합한다. 단백결합은 권고용량범위에서 아질사르탄의 혈장농도에 일정하다. 랫드에서 아질사르탄에 표지된 방사능 최소량이 혈액뇌관문(BBB)을 통과하였다. 아질사르탄은 임신한 랫드에서 태반장벽을 통과하였으며, 태자에 분포되었다. 아질사르탄은 수유 중인 랫드의 유즙으로 분비되었다.

③ 대사 및 배설

아질사르탄은 두 개의 일차 대사체로 대사된다. 혈장에서 주요(major) 대사체는 O-탈알킬화에 의해 형성되며(M-II), 다른 경미한(minor) 대사체는 탈카르복실화에 의해 형성된다(M-I). 사람에서 두 대사체의 전신 노출은 아질사르탄의 약 50%(M-II) 및 1% 미만(M-I)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 55%는 분변에서 회수되었고, 약 42%는 뇨로 회수되었으며, 소변으로 배출된 용량의 15%는 아질사르탄 형태였다. 아질사르탄의 소실 반감기는 약 11시간이며, 신청소율은 약 2.3mL/min이다. 아질사르탄의 정상상태는 경구투여 후 5일 이내에 도달하였으며, 1일 1회 반복 투여에 따른 혈장에서의 축적은 나타나지 않았다.

④ 특수집단에서의 약동학적 특성

- 고령자: 성인(18-45세)과 고령자(65-85세) 간 아질사르탄의 약동학은 유의한 차이가 없었다.

- 신장애: 경증, 중등증, 그리고 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.

- 간장애: 경증(Child-Pugh A) 또는 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.

- 성별: 남성과 여성 간 아질사르탄의 약동학은 유의한 차이가 없었다.

2) 임상시험 정보

① 국외 임상시험

이 약의 혈압강하효과는 7건의 이중눈가림 대조시험(위약대조 5건, 활성대조 2건)에서 입증되었다. 20~80밀리그램의 용량으로 1일 1회, 6주~6개월 동안 연구되었다. 경증, 중등증, 중증 고혈압 환자 총 5941명(이 약 3672명, 위약 801명, 활성 대조약 1468명)을 대상으로 평가하였다. 전체적으로 51%의 환자는 남성이었으며 26%는 65세 이상이었고(75세 이상 5%), 67%는 백인이고, 19%가 흑인이었다.

2건의 6주, 무작위, 이중눈가림 연구에서 이 약(40밀리그램 및 80밀리그램)과 위약, 그리고 활성대조약이 혈압에 미치는 영향을 비교하였다. 혈압강하는 활동혈압(Ambulatory blood pressure, ABPM)과 진료실 혈압에 근거하여 위약과 비교하였다. 이 약 80밀리그램은 위약과 활성대조약보다 진료실 혈압 및 24시간 평균 혈압 감소에 있어 통계적으로 우월하였다.

이 약과 발사르탄을 비교한 24주 연구에서도 유사한 결과가 관찰되었다. 대부분 혈압강하효과는 투여시작 2주 이내 관찰되었다.

26주 후 이 약을 유지하거나 또는 위약으로 전환한 연구에서 장기 치료기간 동안 이 약의 혈압강하효과가 지속되었다.

이 약에 칼슘채널차단제(암로디핀) 또는 티아지드계 이뇨제(클로르탈리돈) 병용 시 단독투여 대비 추가적인 혈압강하가 나타났다.

② 국내 임상시험

총 328명의 성인 고혈압 환자가 무작위 배정되었다(위약 투여군: 65명, 이 약 40밀리그램 투여군: 132명, 이 약 80밀리그램 투여군: 131명). 무작위배정된 시험대상자의 90%이상이 (328명 중 299명) 6주간의 이중눈가림 투여를 완료하였다. 이 약(40밀리그램 및 80밀리그램)은 위약과 비교할 때 (최저진료실측정) 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

① 약리작용

이 약의 주성분인 아질사르탄메독소밀은 경구투여시 활성 모핵인 아질사르탄으로 빠르게 전환되는 전구약물로, 혈관 평활근 및 부신과 같이 여러 조직에 존재하는 AT1 수용체의 결합을 선택적으로 차단하여

안지오텐신 II의 영향을 선택적으로 억제한다. 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 순환 수준이 아질사르탄의 혈압강하효과를 회복하지 못한다.

② 독성시험

(1) 발암성

26주 형질전환마우스(Tg.rashH2) 및 2년 랫드 연구 결과 아질사르탄메독소밀은 발암성이 없었다. 평가된 최고용량 (아질사르탄메독소밀로서 마우스에서 450mg/kg/일, 랫드에서 600mg/kg/일)을 투여했을 때 아질사르탄으로서의 노출량은 최대사람권장용량(MRHD, 아질사르탄메독소밀로 80mg/일)의 평균노출량 대비 12배(마우스) 및 27배(랫드)에 해당하였다. 26주 형질전환마우스(Tg.rashH2) 및 2년 랫드 연구 결과 M-II는 발암성이 없었다. 평가된 최고용량 (M-II로 마우스에서 8000mg (수컷) 및 11000mg(암컷)/kg/일, 랫드에서 1000mg(수컷) 및 3000mg(암컷)/kg/일)을 투여한 후 노출량은 M-II로서 최대사람권장용량에서의 평균노출량 대비 평균 30배(마우스) 및 7배(랫드)에 해당하였다.

(2) 변이원성

아질사르탄메독소밀, 아질사르탄 및 M-II는 체외염색체이상시험(Chinese Hamster Lung Cytogenetic Assay) 결과 구조이상에서 양성이었다. 이 시험에서 염색체의 구조이상은 대사 활성화법을 병행하지 않은 전구약물(아질사르탄메독소밀)에서 관찰되었다. 활성 모핵인 아질사르탄은 대사활성화 유무와 상관없이 모두 양성이었다. 사람에서 주 대사체인 M-II 또한 대사활성화법을 병행하지 않은 24시간 시험에서 양성이었다.

아질사르탄메독소밀, 아질사르탄, M-II는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험, 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 vivo unscheduled DNA synthesis test) 및 체내 소핵시험(in vivo mouse and/or rat bone marrow micronuclelus assay)을 통해 유전독성의 가능성이 없는 것으로 나타났다.

(3) 수태능

아질사르탄메독소밀을 최대 1000mg/kg/일[6000mg/m^2 (mg/m^2에 근거할 때 아질사르탄메독소밀 80mg/60kg의 MRHD 대비 약 122배)]까지 경구투여할 때 수컷 또는 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 랫드에 M-II를 3000mg/kg/일 까지 투여했을 때 수태능에 영향이 없었다.

(4) 생식독성

주산기 및 출생 후 랫드 발생시험에서, 아질사르탄메독소밀을 임신 및 양육 중인 랫드에 mg/m^2으로 MRHD의 1.2배 되는 용량을 투여하였을 때 새끼생존력, 지연된 치아맹출 및 수신증을 동반한 신우 팽창와 같은 부작용이 관찰되었다. 생식독성시험에서 아질사르탄메독소밀을 임신한 쥐에 1000mg/kg/일까지 경구투여하거나(mg/m^2 으로 MRHD의 122배) 임신한 토끼에 50mg/kg/일까지 경구투여하였을 때(mg/m^2 으로 MRHD의 12배), 최기형성을 보이지 않았다. M-II 역시 랫드 또는 토끼에서 3000mg/kg/일까지 투여하였을 때 최기형성을 나타내지 않았다. 아질사르탄은 태반을 통과하며 임신한 랫드의 태아에서 확인이 되었고, 수유 중인 랫드의 유즙에서 분비되었다.