

[원료약품 및 분량]

이달디핀정 40/5mg(아질사르탄메독소밀칼륨, 암로디핀베실산염): 이 약 1정 중 유효성분: 아질사르탄메독소밀칼륨(별규) 42.68mg(아질사르탄메독소밀(으)로서 40밀리그램) 암로디핀베실산염(별규) 6.945mg (암로디핀(으)로서 5밀리그램)
기타첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 푸마르산, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스보존, 오파드라이 O3A640041 핑크, 메타규산알루미늄산마그네슘, 베타사이클로덱스트린

이달디핀정 40/10mg(아질사르탄메독소밀칼륨, 암로디핀베실산염): 이 약 1정 중 유효성분: 아질사르탄메독소밀칼륨(별규) 42.68mg(아질사르탄메독소밀(으)로서 40밀리그램) 암로디핀베실산염(별규) 13.889mg (암로디핀(으)로서 10밀리그램)
기타첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 푸마르산, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스보존, 오파드라이 O3A640040 핑크, 메타규산알루미늄산마그네슘, 베타사이클로덱스트린

이달디핀정 80/5mg(아질사르탄메독소밀칼륨, 암로디핀베실산염): 이 약 1정 중 유효성분: 아질사르탄메독소밀칼륨(별규) 85.36mg(아질사르탄메독소밀(으)로서 80밀리그램) 암로디핀베실산염(별규) 6.945mg (암로디핀(으)로서 5밀리그램)
기타첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 푸마르산, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스보존, 오파드라이 O3A640041 핑크, 메타규산알루미늄산마그네슘, 베타사이클로덱스트린

이달디핀정 80/10mg(아질사르탄메독소밀칼륨, 암로디핀베실산염): 이 약 1정 중 유효성분: 아질사르탄메독소밀칼륨(별규) 85.36mg(아질사르탄메독소밀(으)로서 80밀리그램) 암로디핀베실산염(별규) 13.889mg (암로디핀(으)로서 10밀리그램)
기타첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 푸마르산, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 규화미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스보존, 오파드라이 O3A640040 핑크, 메타규산알루미늄산마그네슘, 베타사이클로덱스트린

[성상]

이달디핀정 40/5mg, 80/5mg: 연한 빨간색의 타원형 필름코팅정
이달디핀정 40/10mg, 80/10mg: 밝은 빨간색의 타원형 필름코팅정

[효능효과]

아질사르탄메독소밀 또는 암로디핀 단독요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 본태성 고혈압

[용법용량]

· 성인

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다.
40/5 mg: 아질사르탄메독소밀 40 mg 또는 암로디핀 5 mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

40/10 mg: 아질사르탄메독소밀 40 mg 또는 암로디핀 10 mg 단독요법 또는 이 약 40/5 mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

80/5 mg: 아질사르탄메독소밀 80 mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

80/10 mg: 아질사르탄메독소밀 80 mg 또는 이 약 80/5 mg 로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

각 단일제를 복용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위해 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)로 전환할 수 있다.

· 고령자

일반적으로 투여량 조절이 필요하지 않으나 75세 이상 고령자의 경우 초회량으로서 아질사르탄메독소밀 20 mg를 고려하므로, 이 약으로 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

경증 및 중등증 신장애 환자에서 투여량 조절이 필요하지 않다.

· 신장애 환자

경증~중등증 신장애 환자의 경우 초회량으로서 아질사르탄메독소밀 20mg을 고려하므로, 이 약으로 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

· 신장애 환자

경증~중등증 신장애 환자의 경우 초회량으로서 아질사르탄메독소밀 20mg을 고려하므로, 이 약으로 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

· 혈관내 유효혈액량 감소 환자

염이 감소되거나 유효혈액량 감소 가능성이 있는 환자(예: 구토, 설사 증상이 있거나 고용량의 이뇨제 투여환자)의 경우 초회량으로서 아질사르탄메독소밀 20mg을 고려하므로, 이 약으로 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다.

· 소아

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

[사용상의주의사항]

1. 경고
임신 2,3기인 임부에 레닌-안지오텐신계(Renin-Angiotensin System, RAS)에 직접적으로 작용하는 약물 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다. (7. 임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 약 또는 이 약의 구성성분 또는 다른 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(7. 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/1.73m²) 환자 (5. 상호작용'항 참조)

4) 중증의 대동맥만혈착증 환자

5) 소아 환자(심장성 쇼크 포함)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈관 긴장도나 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계(Renin-Angiotensin-Aldosterone-System, RAS)의 활성에 의존하는 환자
혈관 긴장도와 신기능은 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예: 울혈성 심부전 환자, 중증의 신장애 환자 또는 신동맥협착 환자)에서 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE 억제제)나 안지오텐신 수용체 길항제(ARB)를 사용한 치료는 급성 저혈압, 질소혈증, 빈뇨증 또는 드물게 급성 신부전과 사망이 수반될 수 있다. 이와 유사한 결과는 이 약에 대해서도 관찰될 수 있다.
중증의 신장애 환자: 울혈성 심부전 환자 또는 신동맥협착 환자에서 이 약을 투여한 경험이 없으므로, 이 약을 투여할 때에는 주의하여야 한다.

2) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAS)의 이종차단
안지오텐신 전환 효소 억제제, 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 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여로 인한 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이종차단은 권고되지 않는다.

3) 신장기능 환자, 신장애 환자(투석을 해야하는 환자 포함) 및 신동맥협착 환자
신장기능을 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 수치를 대해 주기적인 모니터링이 권장된다. 이들 환자에 이 약 투여 시 혈압이 급격히 떨어질 위험이 있다. 신장애 환자에게 용량 조절이 필요하다. 중등증 내지 중증의 신장애 환자에서 이상 크레아티닌혈증이 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: 울혈성 심부전환자, 신동맥협착환자 또는 유효혈액량이 감소된 환자)에게 안지오텐신 전환 효소 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제의 투여는 급성 저혈압, 빈뇨 또는 질소혈증 및 (드물게) 급성 신부전과 관련이 있었다.
신동맥협착 환자에서의 이 약에 이 약이 악화될 수 있다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물들(예: 안지오텐신 전환 효소 억제제)은 단독 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 (5. 일반적 주의'항 참조)
5) 혈액량 및/또는 염이 감소된(salt-depleted) 환자에서의 저혈압
혈액량이나 염이 감소된 환자(예: 구토, 설사의 증상이 있거나 고용량의 이뇨제를 투여 받은 환자)의 경우, 초회 투여 후 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이 약을 투여하기 전에 저혈압증을 교정하거나, 면밀한 의료적 감독 하에 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 급기 사망임을 나타내는 것은 아니며, 일반적으로 혈압이 안정화되면 별다른 어려움 없이 치료를 계속 할 수 있다.
6) 원발성 고알도스테론증 환자
일반적으로 원발성 고알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신계를 저해하는 항고혈압제에 대해서 반응성이 있으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
7) 고칼륨혈증 환자 또는 혈청 칼륨 수치가 높아지기 쉬운 환자
레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물들의 사용경험에 근거할 때, 이 약과 칼륨보존성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨을 함유한 염분 대체제(salt substitutes) 또는 혈청 칼륨수치를 증가시킬 수 있는

약물(예: 헤파린) 등과 병용투여 시 혈청 칼륨수치가 증가할 수 있다. 고령자, 신기능이 손상된 환자, 당뇨병 환자 및/또는 다른 질환을 동반하는 환자에서 고칼륨혈증의 위험(치명적일 수 있는)이 증가하였다. 혈청 칼륨치에 대해 적절히 모니터링 한다.

8) 대동맥 및 승모판 협착, 폐색, 비후성 심근질환자
다른 혈관화장제와 마찬가지로 대동맥판이나 승모판 협착증 환자 또는 폐색·비후성 심근증(Hypertrophic obstructive cardiomyopathy HOCM) 환자에게는 특별한 주의가 필요하다.

9) 허혈성심근병증 또는 허혈성뇌혈관질환자
허혈성심근병증 또는 허혈성뇌혈관질환을 앓고 있는 환자에서의 과도한 혈압강하는 심근경색 또는 뇌졸중을 유발할 수 있다.

10) 중증의 폐색성 관상동맥 질환
중증의 폐색성 관상동맥 환자는 칼슘채널 차단제 치료 개시 또는 용량 증가 시에 협심증이나 급성심근경색의 빈도, 기간 또는 중증도가 증가 될 수 있다(5.일반적주의'항 참조).

11) 심부전 및 심근경색 후 환자

12) 중증의 저혈압 환자

13) 고령자

4. 이상사례

○ 아질사르탄메독소밀/암로디핀의 이상사례

이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자 총 879명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3 상 임상시험에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 4주간(1-run-in) 기간 동안 아질사르탄메독소밀(40밀리그램 또는 80밀리그램) 또는 암로디핀(5밀리그램 또는 10밀리그램)을 투여받은 후 단일요법으로 적절히 조절되지 않은 대상자가 각각 병용요법(아질사르탄메독소밀/암로디핀 40/5밀리그램, 40/10밀리그램, 80/5밀리그램, 80/10밀리그램) 또는 단일요법(아질사르탄메독소밀 40밀리그램 또는 80밀리그램 또는 암로디핀 5밀리그램 또는 10밀리그램)으로 무작위 배정되어 8주간 해당 임상시험용 의약품을 투여 받아 비교 평가하였다.

해당 임상시험의 전체 병용군에서 발생한 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 다음과 같다.

	AZM/AML 40/5mg (N = 154) n (%) E	AZM/AML 40/10mg (N = 143) n (%) E	AZM/AML 80/5mg (N = 148) n (%) E	AZM/AML 80/10mg (N = 138) n (%) E	전체 병용군 (N = 583) n (%) E
임상시험용 의약품 관련 이상사례가 발생한 대상자 수	4 (2.6) 4	3 (2.1) 4	5 (3.4) 6	3 (2.2) 7	15 (2.6) 21
대사 및 영양 장애	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
고칼륨 혈증	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
각종 신장애 장애	3 (1.9) 3	1 (0.7) 1	0	2 (1.4) 3	6 (1.0) 7
어지러움	1 (0.6) 1	1 (0.7) 1	0	2 (1.4) 3	4 (0.7) 5
두통	2 (1.3) 2	0	0	0	2 (0.3) 2
각종 혈관 장애	1 (0.6) 1	1 (0.7) 1	3 (2.0) 3	0	5 (0.9) 5
저혈압	1 (0.6) 1	1 (0.7) 1	3 (2.0) 3	0	5 (0.9) 5
신장 및 요로 장애	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
사구체 신염	0	0	1 (0.7) 1	0	1 (0.2) 1
임상 검사	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.2) 1
혈액 칼륨 증가	0	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.2) 1
전신 장애 및 투여 부위 병태	0	2 (1.4) 2	1 (0.7) 1	1 (0.7) 3	4 (0.7) 6
무력증	0	0	1 (0.7) 1	1 (0.7) 3	2 (0.3) 4
말초 부종	0	1 (0.7) 1	0	0	1 (0.2) 1
말초 종창	0	1 (0.7) 1	0	0	1 (0.2) 1

AZM: 아질사르탄메독소밀(Azisartan Medoxomil); AML: 암로디핀베실산염(Amlodipine Besylate)
N = 분석 대상자 수; n = 해당 대상자 수; % = 백분율은 N을 분모로 계산함, E = 사례수

○ 아질사르탄메독소밀

1) 안전성 프로파일의 요약

이 약 20, 40, 80 밀리그램을 최대 56주까지 투여한 임상시험을 통해 안전성이 평가되었다. 임상시험에서 이 약 투여와 관련된 이상사례는 대부분 경증 또는 중등증이었으며, 전체적인 발생률은 위약과 비슷하였다. 가장 흔한 이상사례는 어지러움이었다. 이 약 투여와 관련된 이상사례의 발생률은 성별, 연령 또는 인종에 따른 영향은 없었다. 이 약 20밀리그램에서 보고된 이상사례는 위약대조 임상시험에서 40밀리그램 및 80밀리그램 투여와 유사하게 보고되었다.

2) 이상사례

아래 표를 통합자료(40 또는 80밀리그램)에 근거한 이상사례 목록이다. 발생빈도에 따라 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, < 1/10), 드물게(≥ 1/1000, < 1/10000, < 1/10000) 및 매우 드물게(<1/10000)로 나타내었다. 각 빈도 군 내에서 이상사례는 중증도가 낮아지는 순으로 기재하였다.

기관분류	빈도	이상사례
각종 신장애 장애	흔하게	어지러움
각종 혈관 장애	흔하지 않게	저혈압
	흔하게	설사
각종 위장관 장애	흔하지 않게	구역
피부 및 피하 조직 장애	흔하지 않게	발진, 소양증
	드물게	혈관 부종
근골격 및 결합 조직 장애	흔하지 않게	근육 안축
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하지 않게	피로, 말초 부종
임상 검사	흔하게	혈액 크레아티닌/인산 혈청 효소 증가
	흔하지 않게	혈액 크레아티닌 증가, 혈액 요산 증가/고요산혈증

3) 특정 이상사례
이 약과 클로르발리돈의 병용투여 시, 혈액 크레아티닌 증가 및 저혈압의 빈도가 ‘흔하지 않게’에서 ‘흔하게’로 증가되었다. 이 약과 암로디핀을 병용투여할 때, 말초 부종의 빈도가 ‘흔하지 않게’에서 ‘흔하게’로 증가하였으나 암로디핀 단독투여군 보다 낮았다.

4) 실험실 검사

- 혈청 크레아티닌
무작위배정, 위약대조, 단독요법시험에서 이 약 투여 후 혈청 크레아티닌의 상승 발생률은 위약과 유사하였다. 이 약을 클로르발리돈과 같은 이뇨제와 병용투여 시 크레아티닌 상승 발생률이 더 높았으며, 이는 다른 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 안지오텐신 전환 효소 억제제에서 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 용적률
위약대조, 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 억제제에서도 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 이상사례는 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 이상사례는 어지러움(위약: 0%, 이 약 40밀리그램: 2.3%, 이 약 80밀리그램: 5.4%), 빈두부염(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 5% 이상 발생한 이상사례는 다음과 같다.

기관분류	빈도	이상사례
각종 신장애 장애	흔하게	어지러움, 두통
각종 위장관 장애	흔하게	구역
피부 및 피하 조직 장애	흔하지 않게	발진, 소양증
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하게	피로, 말초 부종
임상 검사	흔하게	혈액 요산 증가/고요산혈증

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, 적혈구 용적률 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)
	각종 신장애 장애	어지러움
	각종 위장관 장애	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-
	대사 및 영양 장애	-
	근골격 및 결합 조직 장애	-
	임상 검사	-
	각종 신장애 장애	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-
	각종 심장 장애	-

○ 암로디핀
암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상사례는 다음과 같다:
혈관계: 흉통
전신: 피로, 부종
심혈관계: 심계항진
중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검자 이상은 관찰되지 않았다.

2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상사례는 다음과 같다:

전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
혈관계: 저혈압, 혈관염
신경계: 긴장감진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애
생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방
소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은비후, 취장염, 구토

대사/영양: 고혈당

근골격계: 관절통, 근육경련, 근육통

혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증

정신계: 불면, 기분변화

호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염

피부/부속기계: 발모, 다한증, 자반병, 피부 반색, 두드러기, 독성표피괴사증후

감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상

비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증

감각도장애:간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고 되었으며, 이들의 대부분은 담즙종쇄체성과 관련이 있었다. 인원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 경증 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

3) 다른 칼슘채널 저해제에서도 마찬가지로, 다음의 이상사례들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지의 구별을 할 수 없었다.

심근 경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상사례가 관찰되었다.

심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
소화기계: 때때로 소화부통, 설사, 묽은변, 변비 등이 나타날 수 있다.
피부: 드물게 피부홍통증, 반점성 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
기타: 때때로 두통, 열감, 내당력저하, 식약 등이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2)에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화를 유의적인 차이가 없 음에 더 불구하고 때부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘채널차단제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 암로디핀의 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하 여 투여한다.

아질사르탄메독소밀은 중증 신장애 환자에서 연구되지 않았다. 경증~중등증 신장애 환자에게 아질사르탄 메독소밀의 사용경험이 제한적이므로 면밀히 모니터링이 권장되며, 초회 용량으로 20밀리그램 투여가 고려되므로, 이 약으로 투여를 시작하는 것은 권장되지 않는다 (‘용법용량’항 참조).

3) 암로디핀은 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

4) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가
암로디핀의 경우 특히 중증의 폐색성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 칼슘 채널 차단제 요법을 시작하거나 용량을 증가시킨 시점에서 드물게 협심증 또는 급성 심근경색의 발생 빈도, 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 해명되지 않았다.

5) 이 약의 투여에 의해 드물게 급격한 혈압 강하, 쇼크, 실신, 일과성 의식소실이나 신기능 저하를 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 소량부터 개시하고 증량하는 경우에는 혈압, 신장기능 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.

○ 혈액 투석중인 환자

○ 엄격히 염분 제한 중인 환자

○ 이뇨제 투여중인 환자

- 칼륨 보충성 이노제, 칼륨보충제, 칼륨염을 함유한 염분 대체제(salt substitutes) 또는 혈청 칼륨치를 증가시킬 수 있는 제제(예: 해파린)와 병용투여 시 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다. 혈중 칼륨 수치를 조절 하 도니타당한다.
- (4) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단
- 안지오텐신 전환 효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이중차단은 저혈압, 고칼륨혈증 및 신기능의 저하(금식신부전 포함)와 같은 이상 사례의 빈도가 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 약물의 단독사용 시에 비해 높다. 두 가지 RAAS 억제제를 병용투여한 대부분의 환자에서 단독요법과 비교 시 추가적인 유익성이 없었다. 일반적으로 레닌-안지오텐신계 억제제와의 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 신장에 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌을 병용투여하지 않는다.
- (5) 기타
- 아질사르탄메독소밀 또는 아질사르탄과 알로디핀, 제산제, 클로르탈리돈, 디곡신, 플루로코나졸, 글리부리드, 케토코나졸, 메토프로인, 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.
- 알로디핀
- (1) 알로디핀은 티아지드계 이노제, 알파차단제, 베타차단제, ACE억제제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염진통제, 항생제, 경구 혈당강화제와 병용 시 안전하였다.
- (2) 사람혈장을 이용한 실험실실험자료는 알로디핀이 디곡신, 페니토인, 오피딘, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
- (3) 자몽주스: 20명의 건강한 자원자에서 240 mL의 자몽주스와 알로디핀 10 밀리그램의 단회병용투여는 알로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 알로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 알로디핀은 자몽이나 자몽주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈당강화 효과의 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.
- (4) 단트롤렌 (주입): IV를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연속이 지속적으로 관찰되었다. 알로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 한다.
- (5) 바클로펜: 혈당강화 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다.
- (6) 클레르트로마이신: 클레르트로마이신은 CYP3A4 억제제이다. 클레르트로마이신을 알로디핀과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였다.
- 알로디핀과 클레르트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.
- (7) 다른 약물들이 알로디핀에 미치는 영향
- 시메티딘: 알로디핀과의 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
- 알부마늄/마그네슘 (제산제): 알부마늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 알로디핀과 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 실디나필: 월발성 고혈압환자에 실디나필 100 밀리그램 단회용량의 투여는 알로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 알로디핀과 실디나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독으로 각각의 혈압 저하효과를 발휘한다.
- CYP3A4 억제제: 고령의 (만 69세-87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젤 180 밀리그램과 알로디핀 5 밀리그램의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 57%까지 증가시켰다. 건강한 자원자 (만 18-43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 알로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 CYP3A4 억제제 (예, 케토코나졸, 리토나비어)가 알로디핀의 혈장 농도를 딜티아젤과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 알로디핀은 CYP3A4 억제제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상사례는 보고된 바 없다.
- CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제 (예, 리페리산, 세인트 존스 워트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 알로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
- (8) 알로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
- 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80 밀리그램과 알로디핀 10 밀리그램 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신: 건강한 자원자에게 알로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올 (알코올): 10 밀리그램 알로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린: 알로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 알로디핀을 병용투여한 여러 연구에서, 알로디핀과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
- 타크로리무스: 알로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 알로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.
- mTOR 억제제: mTOR 억제제(예, 시클로리무스, 템시클리무스, 에베로리무스)는 CYP3A의 기질이다. 알로디핀은 약한 CYP3A 억제제이며, mTOR 억제제와 병용투여시 알로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.
- 심바스타틴: 알로디핀 10 밀리그램과 심바스타틴 80 밀리그램의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 알로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 밀리그램까지이다.
7. 임부 및 수유부에 대한 투여
- 이 약은 임부 및 수유부에서 투여해서는 안 된다.
- 1) 임부
- 아질사르탄메독소밀
- ① 이 약을 임부에게 투여해서는 안 된다. 만약 임신이 확인되었다면, 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다. 임신 2, 3기 동안, 레닌안지오텐신계에 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 억제제에 노출된 후 초기형성의 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 임부예의 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.
- 알로디핀
- 임부에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 알로디핀을 투여한 랫드에서 분만 지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았으나, 다른 디하이드로피리딘 약물에서는 동물실험에서 기형발생이 보고된 바 있다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다.
- 2) 수유부
- 아질사르탄메독소밀
- 수유하는 동안 아질사르탄메독소밀 사용에 대해 이용할 수 있는 자료는 없으므로 이 약 사용은 권고되지 않는다. 특히 신생아 또는 조산아에게는 모유 수유 시 안전성 프로파일의 확립되어 있는 대체 치료를 하는 것이 좋다.
- 사람에서 아질사르탄메독소밀이 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않으나, 랫드 유종 중에 아질사르탄이 낮은 농도로 분비되었다.
- 알로디핀
- 사람에 대한 투여 경험에서 알로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다.
- 3) 생식능
- 이 약의 생식능에 미치는 영향은 평가되지 않았다.
- 아질사르탄메독소밀
- 사람 생식능에 대한 영향에 대한 자료는 없다. 랫드를 이용한 비임상시험에서, 아질사르탄은 수컷 내지 암컷의 수태능에 대한 영향이 나타나지 않았다.
- 알로디핀
- 알로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.
8. 소아에 대한 투여

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

9. 고령자에 대한 투여
- 저혈압의 위험이 있는 초고령자(만 75세 이상)의 경우 초회용량으로 아질사르탄메독소밀 20밀리그램 투여를 고려하므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.
- 고령자에게 일반적으로 과도한 혈압강하는 뇌경색 등을 일으킬 우려가 있어 바람직하지 않으므로, 저용량으로 치료를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치
- 1) 아질사르탄메독소밀
- (1) 증상
- 이 약의 약리작용에 따라 과량투여 시 주요 증상은 저혈압 및 어지러움이 될 수 있다. 건강한 시험대상자에게서의 대조-임상시험에서 이 약을 최대 320밀리그램 까지 7일간 투여했을 때 잘 내약되었다.
- (2) 관리
- 만약 중후성 저혈압이 나타날 경우, 그에 대한 보조적인 치료를 시작해야하며, 활력징후 등을 모니터링 한다. 아질사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.
- 2) 알로디핀
- 심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 지명적인 결과와 초래되었다고 보고되었다. 건강한 자원자에게 알로디핀 10 밀리그램을 투여한 즉시 혹은 2 시간 후까지 약용탄 (activated charcoal)을 투여하였을 때 알로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 물체보다 높게 유지하여 혈액들과 같은 순환체액 및 노배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 실험관개에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널차단제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 알로디핀은 단백질결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다. 알로디핀 과다 투여 시 비-심인성 패부종이 드물게 보고되었다. 이는 지연 발생할 수 있으며(복음 24-48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 초기 소생 조치(체액과 부하 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있다.

11. 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.
12. 전문가를 위한 정보
- (1) 약리작용
- 아질사르탄메독소밀: 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 유전자 촉진, 심장장기 및 나트륨의 신장재흡수를 일으킨다.
- AT1 수용체의 차단은 레닌분비에 대한 안지오텐신 II의 음성피드백(negative feedback)을 저해하게 되나, 증가된 혈장 레닌 활성 및 안지오텐신 II 환 수준이 아질사르탄의 혈압강화효과를 회복하지 못한다.
- 알로디핀: 디하이드로피리딘 계열의 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강화 효과를 나타낸다.

- 2) 약동학적 정보
- (1) 이 약 (아질사르탄메독소밀/알로디핀 복합제 80/10밀리그램)과 해당 용량의 기가하된 의약품의 병용투여(아질사르탄메독소밀 40mg 단일제 및 알로디핀 5mg 단일제로 투여)의 생체이용률을 비교하기 위한 생물학적 시험 1건이 수행되었다. 건강한 성인에게 이 약 또는 기가하된 의약품으로서 아질사르탄메독소밀과 알로디핀을 공복 시 단회 경구투여하였다 (2x2, 교차시험). 혈중 아질사르탄메독소밀과 알로디핀 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가항목치 (AUC_{0-∞}, C_{max})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.
- (2) 아질사르탄메독소밀과 알로디핀의 병용 투여시 약동학적 상호작용 평가를 위한 비교약동학 시험이 수행되었다. 총 24명의 건강한 성인에게 아질사르탄메독소밀 80 밀리그램, 알로디핀 10 밀리그램을 각각 단독 또는 병용하여 12일간 1일 1회 경구투여하였다(3x3, 교차시험). 항정상태에서 혈중 아질사르탄 및 알로디핀의 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUC_{0-∞}, C_{max}, C_{min})를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적 동등성 범위 내에 아질사르탄메독소밀과 알로디핀의 병용 투여로 인한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다

- 3) 임상시험 정보
- 이 약의 혈압강화효과를 평가하기 위해 1건의 3상 임상시험 (다기관, 다국가, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조)이 수행되었다.
- 도입기 (run-in) 동안 아질사르탄메독소밀 단일제 (40 밀리그램 또는 80 밀리그램, 단, 40 밀리그램 제제로 투여) 또는 알로디핀 단일제 (5밀리그램 또는 10밀리그램, 단, 5 밀리그램 제제로 투여) 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 890명을 대상으로 아질사르탄메독소밀 단독요법 또는 알로디핀 단독요법 대비 아질사르탄메독소밀/알로디핀 병용요법의 유효성과 안전성을 비교 평가하였다. 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압 (msitSBP) 변화량 (LS Mean±SE)으로 평가한 혈압강화 효과에 대해 각 단일제 대비 병용요법에서 통계적으로 우월함이 입증되었다.
- [기저치 대비 8주 후 평균 msitSBP 변화량]

아질사르탄메독소밀 40밀리그램 비반응자(N=221)			
AZM/AML 40/10밀리그램 (N=73)		AZM/AML 40/5밀리그램 (N=74)	
군간 차이(LS Mean (SE))	-7.761 (2.3479)	-5.242 (2.3455)	
[95% 신뢰구간]	[-12.4, -3.12]	[-9.88, -0.606]	
P 값	0.0012	0.0270	
아질사르탄메독소밀 80밀리그램 비반응자(N=202)			
AZM/AML 80/10밀리그램 (N=66)		AZM/AML 80/5밀리그램 (N=68)	
군간 차이(LS Mean (SE))	-8.992 (2.6636)	-7.593 (2.4791)	
[95% 신뢰구간]	[-14.3, -3.72]	[-12.5, -2.69]	
P 값	0.0010	0.0027	
알로디핀비실산염 5밀리그램 비반응자(N=236)			
AZM/AML 80/5밀리그램 (N=79)		AZM/AML 40/5밀리그램 (N=78)	
군간 차이(LS Mean (SE))	-7.359 (1.9946)	-7.190 (1.8716)	
[95% 신뢰구간]	[-11.3, -3.42]	[-10.9, -3.49]	
P 값	0.0003	0.0002	
알로디핀비실산염 10밀리그램 비반응자(N=209)			
AZM/AML 80/10밀리그램 (N=70)		AZM/AML 40/10밀리그램 (N=68)	
군간 차이(LS Mean (SE))	-6.649 (2.1481)	-8.984 (2.2169)	
[95% 신뢰구간]	[-10.9, -2.40]	[-13.4, -4.60]	
P 값	0.0024	<0.0001	

AZM: 아질사르탄메독소밀(Azilsartan Medoxomil); AML: 알로디핀비실산염(Amlodipine Besylate)

- 4) 독성시험 정보
- 아질사르탄메독소밀
- (1) 발암성
- 26주 형질전환마우스(Tg.rasH2) 및 2년 랫드 연구 결과아질사르탄메독소밀은 발암성이 없었다. 평가된 최고용량 (아질사르탄메독소밀로서 마우스에서 450 mg/kg/일, 랫드에서 600 mg/kg/일)을 투여했을 때 아질사르탄으로서의 노출(AUC)은 최대사람 권장용량(MRHD, 아질사르탄메독소밀로 80mg/일)의 평균 노출 대비 12배(마우스) 및 27배(랫드)에 해당하였다.
- 아질사르탄메독소밀의 사람 주요 대사체인 M-II에 대한 26주 형질전환마우스(Tg.rasH2) 및 2년 랫드 시험 결과, M-II는 발암성이 없었다. 평가된 최고용량 (M-II로 마우스에서 8000 mg/kg/일 (수컷) 및 11000 mg/kg/일 (암컷), 랫드에서 1000 mg/kg/day (수컷) 및 3000 mg/kg/일)을 투여한 후 노출(AUC)은 M-II로서 최대사람 권장용량에서의 평균노출 대비 평균 30배(마우스) 및 7배(랫드)에 해당하였다.
- (2) 변이원성
- 아질사르탄메독소밀, 아질사르탄 및 M-II는 체외염색체이상시험(in vitro Chinese Hamster Lung Cell Cytogenetic Assay) 결과 구조이상에서 양성이었다. 이 시험에서 염색체의 구조이상은 대사 활성화와 발을 병행하지 않은 전구약물(아질사르탄메독소밀)에서 관찰되었다. 활성 모핵인 아질사르탄은 대사 활성화와 유무와 상관없이 모두 양성이었다. 아질사르탄메독소밀의 사람 주요 대사체인 M-II 또한 대사활성화법을 병행하지 않은 24시간 시험에서 양성이었다.
- 아질사르탄메독소밀, 아질사르탄, M-II는 벡테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(in vitro Bacterial Reverse Mutation study), 체외염색체이상시험(in vitro Chinese Hamster Ovary Cell forward mutation assay), 체외 마우스 림프모아 TK 시험(in vitro 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 micronucleus assay)을 통해 유전독성의 가능성이 없는 것으로 나타났다.
- (3) 수태능

아질사르탄메독소밀을 최대 1000 mg/kg/일 ([6000 mg/m² (mg/m²에 근거할 때 아질사르탄메독소밀 80 mg/60kg)의 MRHD 대비 약 122배))]까지 경구 투여할 때 수컷 또는 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 랫드에 M-II를 3000 mg/kg/일 까지 투여했을 때 수태능에 영향이 없었다.

- (4) 생식독성
- 수산기 및 출생 후 랫드 발생시험에서, 아질사르탄메독소밀을 임신 및 양육 중인 랫드에 mg/m²으로 MRHD의 1.2배의 용량을 투여하였을 때, 새끼의 생존력, 지연된 치아 맹출, 수신증을 동반한 신우 팽창과 같은 부작용이 관찰되었다. 생식독성시험에서 아질사르탄메독소밀을 임신한 쥐에 1000 mg/kg/일까지 경구 투여하거나(mg/m²으로 MRHD의 122배) 임신한 투기에 50 mg/kg/일까지 경구 투여하였을 때(mg/m²으로 MRHD의 12배), 초기형성을 보이지 않았다. 아질사르탄메독소밀의 사람 주요 대사체인 M-II 역시 랫드 또는 투기에서 3000 mg/kg/일까지 투여하였을 때 초기형성을 나타내지 않았다. 아질사르탄은 태반을 통과하며 임신한 랫드의 태아에서 확인이 되었고, 수유 중인 랫드의 유즙으로 분비되었다.
- 알로디핀
- (1) 발암성
- 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/일 용량의 알로디핀을 2년 동안 먹이에 섞어 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내성용량(Maximum Tolerated Dose, MTD)에 근접하였다 (마우스에서는 mg/m²기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).
- (2) 돌연변이성
- 돌연변이 시험에서 알로디핀은 유전자 혹은 염색체 수치에 영향을 미치지 않았다.
- (3) 수태능 이상
- 10mg/kg/일 용량까지의 알로디핀 (mg/m²기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg의 8배*)를 투약한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 투약)에서 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다.
- * 환자의 체중 50 kg 기준

[저장방법] 기밀용기, 실온(1 ~ 30℃)보관

[포장단위] 30정/PTP (15정 * 2ea)

[전공정위약제(제조회사)]

(하셀트리온 제약)

인전광역시 연수구 아카데미로51번길 20

[전공정위약제(제조사)]

(하셀트리온 제약)

충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산대로 82

소비자 상담실: 080-850-3611(~2) 수신자 부담

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약, 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변태, 오염, 손상된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. (소비자상담실: 080-850-3611(~2) 수신자부담)

※ 이 제품 설명서 작성일자(하단에 표시) 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.celltrionph.com) 또는 의약품 통합정보시스템 (http://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 하십시오.

※ 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다. (의약품 부작용신고 및 피해구제 상담: 1644-6223)

작성일자 2025.10.30

관리번호 8003266-1