

코자엑스큐 정

5/50, 5/100, 10/50 밀리그램

원료약품 및 분량

<코자엑스큐정 5/50 밀리그램>

1 정 (약 412.04 mg) 중

| | | | |
|------|---------------|-------|----------|
| 주성분: | 로사르탄칼륨(USP) | ----- | 50.00 mg |
| | 암로디핀 캄실산염(별규) | ----- | 7.84 mg |
| | (암로디핀으로서 | ----- | 5 mg) |

<코자엑스큐정 5/100 밀리그램>

1 정 (약 618.13 mg) 중

| | | | |
|------|---------------|-------|-----------|
| 주성분: | 로사르탄칼륨 (USP) | ----- | 100.00 mg |
| | 암로디핀 캄실산염(별규) | ----- | 7.84 mg |
| | (암로디핀으로서 | ----- | 5 mg) |

<코자엑스큐정 10/50 밀리그램>

1 정 (약 420.10 mg) 중

| | | | |
|------|---------------|-------|----------|
| 주성분: | 로사르탄칼륨 (USP) | ----- | 50.00 mg |
| | 암로디핀 캄실산염(별규) | ----- | 15.68 mg |
| | (암로디핀으로서 | ----- | 10 mg) |

성상

코자엑스큐정 5/50 밀리그램

백색의 장방형 필름코팅 정제

코자엑스큐정 5/100 밀리그램

연분홍색의 장방형 필름코팅 정제

코자엑스큐정 10/50 밀리그램

진분홍색의 장방형 필름코팅 정제

효능·효과

1. 아로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
2. 제 2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법

용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하다면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(아로디핀 또는 로사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 5/50 밀리그램 : 아로디핀 5 밀리그램 또는 로사르탄 50 밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/100 밀리그램 : 아로디핀 5 밀리그램 또는 로사르탄 100 밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

아로디핀과 로사르탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

제 2기 고혈압 환자에게 이 약을 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 이 약 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50 밀리그램으로 증량할 수 있다.

- 신장애 환자 : 경도의 신장애 환자(예 : creatinine clearance 20~50 mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도~중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이노제로 치료중인 환자)에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조)
- 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로사르탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25 밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로사르탄의 초회용량으로 1일 1회

25 밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

- 소아 : 만 18 세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 양수과소증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).
- 2) 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자
로사르탄의 경우 혈관 내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자(예를 들어, 이뇨제를 투여 받고 있는 환자)에 이 약을 처음 투여하였을 때 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약 투여 전에 이러한 증상들을 치료해야 한다. 만약, 로사르탄 1 일 1 회 25mg 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로사르탄 25mg 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대하여 투여하지 않도록 한다. (용법·용량 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 및 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 3) 중증의 간기능 장애 환자
- 4) 중증의 대동맥판협착증 환자
- 5) 속 환자
- 6) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용

3. 다음 환자에 신중히 투여할 것

- 1) 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 (예, 이뇨제 투여중인 환자)
- 2) 엄격한 염분제한 환자
- 3) 중등도~중증 신장장애 환자(예, creatinine clearance < 20mL/min) 및 투석 환자
- 4) 고칼륨혈증 환자

5) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 억제제, 또는 알리ски렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 암로디핀/로사르탄 복합제

(1) 임상시험 결과

이 약(암로디핀/로사르탄 복합제)에 대한 안전성은 본태고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 3개의 임상시험(임상시험 201, 임상시험 301 및 임상시험 302) 및 stage 2 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험 303 을 통해, 총 794 명의 고혈압 환자 중 암로디핀/로사르탄 복합제를 투여 받은 398 명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100, < 1/10$), 때때로($\geq 1/1,000, < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$)

<표 1> 이 약과 관련된 이상반응*

| 발현부위 | 발현정도 | 발현증상 |
|------------------|------|-----------------------------------|
| 신경계 | 흔하게 | 어지러움(dizziness), 두통 |
| | 때때로 | 졸음, 뇌경색 |
| 전신 이상 및 투여부위 반응 | 때때로 | 무력증, 흉부불편감, 흉통, 조기포만감, 말초부종, 오목부종 |
| 위장관이상 | 때때로 | 복부불편감, 소화불량, 구역, 역류성식도염, 변비 |
| 피부 및 피하조직 이상 | 때때로 | (전신성) 가려움증, 전신성 두드러기 |
| 심장이상 | 때때로 | 심계항진 |
| 혈관이상 | 때때로 | 홍조, 기립성 저혈압, 안면홍조 |
| 호흡기계, 흉부 및 종격 이상 | 때때로 | 호흡곤란, 기침 |
| 감각기관 이상 | 때때로 | 어지러움(vertigo), 안구충혈 |
| 신장 및 방광 이상 | 때때로 | 빈뇨 |

* 임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있거나 불명으로 판단한 이상반응

(2) 국내 시판후 조사 결과

① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 658 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.19%(21/658 명, 총 25 건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.46%(3/658 명, 4 건)로 관절통, 수면 무호흡 증후군, 자궁섬유종, 자궁탈출 각 0.15%(1/658 명, 1 건), 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.06%(7/658 명, 총 10 건)로 보고되었으며, 고지혈증 0.46%(3/658 명, 3 건), 골다공증, 당뇨, 수면 무호흡 증후군, 위궤양, 자궁섬유종, 자궁탈출, 저혈당 각 0.15%(1/658 명, 1 건)으로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례는 보고되지 않았다.

그 외 별도로 191,810 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과 보고된 중대한 이상사례·약물이상반응은 다음과 같다

- 중대한 이상사례(총 64 건) : 폐렴(7 건), 뇌출혈(4 건), 사망(3 건), 뇌경색(3 건), 저혈압(3 건), 가슴통증(2 건), 급사(2 건), 심근경색증(2 건), 협심증(2 건), 골절(2 건), 패혈증(2 건), 위암종(2 건), 그 외 각 1 건
- 중대한 약물이상반응(총 9 건) : 저혈압(3 건), 사망(1 건), 체위성부종(1 건), 뇌경색(1 건), 어지러움(1 건), 떨림(1 건), 구역(1 건)

② 재심사 이상사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 면역계 : 대상포진
- 대사 및 영양계 : 고지혈증, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 상세불명의 지질대사장애
- 혈관계 : 죽상경화증
- 호흡기계 : 폐부종, 폐렴
- 소화기계 : 치주파괴, 양성위장관 신생물, 위암종, 담석증, 담관염, 간경변
- 근골격계 : 골절, 인대장애
- 비뇨생식기계 : 알부민뇨, 만성신부전, 만성신부전 약화, 콩팥유두괴사, 전립선과형성, 자궁섬유종, 난소낭종
- 안과계 : 백내장
- 전신 및 투여부위 이상 : 체온감각 변화

2) 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 암로디핀

(1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

- 혈관계: 홍조
- 전신: 피로, 부종
- 심혈관계: 심계항진
- 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
- 소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적 검사 이상은 관찰되지 않았다.

- (2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
- 전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
 - 혈관계: 저혈압, 혈관염
 - 중추 및 말초신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전
 - 생식기계: 발기부전, 여성형 유방
 - 소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토
 - 대사/영양: 고혈당
 - 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
 - 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증
 - 정신계: 불면, 기분변화
 - 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
 - 피부/부속기계: 탈모, 발한증가, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해
 - 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상
 - 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
 - 간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
 - 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.
- (3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다. 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통
- (4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
- 심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방차단 또는 방실차단, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
 - 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
 - 피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
 - 기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약 등이 나타날 수 있다.

② 로사르탄

- (1) 본태고혈압 성인 환자를 대상으로 하는 로사르탄 단독투여 임상시험에서 보고된 이상반응 중, 로사르탄군에서의 발현율이 1% 이상인 이상반응으로 다음의

이상반응이 추가로 보고되었다. : 근경련, 요통, 하지통, 비출혈, 상기도감염, 부비동염, 설사, 기침, 부비동 장애, 인두염, 근육통, 불면, 피로, 팽윤, 복통
 로사르탄 투여 시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈꺼풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일 내에 정상으로 회복되었다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부박리현상과 용혈현상이 보고되었다. 이상에서 열거된 이상반응 외에 로사르탄 단독투여 임상시험 중 발현율이 1% 미만이거나 2명 이상의 피험자에서 보고된 이상반응으로서 잠재적으로 중요한 추가적인 이상반응의 목록은 다음과 같다. 이 이상반응이 투여약과 관련이 있는지의 여부는 확인되지 않았다.

- 전신 : 안면부종, 발열, 기립성 효과, 실신
 - 심혈관계 : 협심증, 2도 방실차단, 뇌혈관사고(CVA), 저혈압, 심근경색, 심방세동을 동반하는 부정맥, 동서맥, 빈맥, 심실성 빈맥, 심실세동
 - 위장관계: 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 방귀, 위염, 구토
 - 혈액계 : 빈혈
 - 대사계 : 통풍
 - 근골격계 : 상지통, 고관절부 통증, 관절팽윤, 무릎통증, 근골격 통증, 어깨 통증, 근강직, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근무력
 - 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각감퇴, 성욕감퇴, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 진전, 어지럼
 - 호흡기계 : 호흡곤란, 기관지염, 인두불쾌감, 비출혈, 비염, 호흡기출혈, 흉부불쾌감
 - 피부 : 탈모, 피부염, 피부건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광과민증, 가려움, 발진, 발한, 두드러기
 - 특수감각 : 흐린시야, 눈에 작열감 및 자통, 결막염, 맛도착증, 이명, 시력저하
 - 비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 빈뇨, 요도감염
- (2) ACE(Angiotensin Converting Enzyme) 억제제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE 억제제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE 억제제를 투여 받아 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여 받았을 때 ACE 억제제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로사르탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 혹은 위약군(n=97) 혹은 히드로클로로티아지드군(n=135)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생률은 다음 표와 같다.

| 임상시험 1 [†] | 히드로클로로티아지드 | 로사르탄 | 리시노프릴 |
|---------------------|------------|------|-------|
| 기침 | 25% | 17% | 69% |
| 임상시험 2 [‡] | 위약 | 로사르탄 | 리시노프릴 |
| 기침 | 35% | 29% | 62% |

[†]인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)

[‡]인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)

두 시험결과, ACE 억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 양성 재유발(positive re-challenge)을 비롯하여 기침은 로사르탄의 시판 후 조사에서 보고되었다.

(3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

- 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여 받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE 억제제 등 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch-Schönlein 자반병)과 아나필락시성 반응이 보고된 적이 있다.
- 소화기계 : 간염(드물게 보고됨), 간기능 이상
- 전신 및 투여부위: 권태
- 혈액계 : 빈혈, 혈소판 감소증(드물게 보고됨)
- 근골격계 : 안지오텐신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 횡문근변성이 보고되었다.
- 신경계 장애 : 미각이상
- 호흡기계 : 마른기침
- 피부 : 홍색피부증
- 대사 및 영양 : 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독 제제를 투여 받은 환자에서 보고된 적이 있다.

(4) ALT의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단 시 대개 없어진다.

(5) 대조임상시험에서 로사르탄에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다.

- 크레아티닌, BUN : 로사르탄을 단독투여 받은 본태고혈압 환자 중 0.1% 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.
- 헤모글로빈 및 헤마토크릿치 : 로사르탄을 단독 투여한 환자 중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿치가 약간(각각 0.11g%, 0.09V%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.
- 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로사르탄을 단독 투여한 본태고혈압 환자 중 1명(<0.1%)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.

- (6) 실신, 의식상실: 혈압저하에 동반하는 일과성 속 증상이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (7) 급성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (8) 아나필락시양 증후군

5. 일반적 주의

- 1) 혈압강화작용에 의한 어지러움이 나타날 수 있으므로 고소작업, 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
- 2) 암로디핀의 경우 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강화작용이 나타나므로, 투여중지 후 다른 혈압강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
- 3) 과민반응: 혈관부종 (4. 이상반응 항 참조)
- 4) 간장애 환자 : 간경변증 환자의 혈장 로사르탄 농도가 현저히 상승되었다는 보고가 있으므로, 간기능 장애가 있는 환자 중 로사르탄의 투여용량 감량이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 5) 신장애 환자 : 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 대한 영향의 결과, 신기능의 변화가 보고되었다. 이러한 신기능의 변화는 투여 중단 시 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 의존적인 환자의 경우(예, 중증의 울혈성 심부전 환자), ACE 억제제를 투여하였을 때, 빈뇨 및/혹은 진행성 질소혈증이 보고되었으며, (드물게) 급성 신부전 및/혹은 사망이 보고되었다. 유사한 결과가 로사르탄을 투여한 환자에서도 보고되었다. ACE 억제제가 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈중 요소와 혈청 크레아티닌치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로사르탄을 투여한 환자에서도 유사한 결과가 보고되었다.: 이는 투여 중단시 회복되었다.
- 6) 고칼륨혈증(혈청 칼륨 > 5.5mmol/L)이 로사르탄 단일제 투여환자 중 1.5%의 환자에서 발생하였으나 약물투여를 중단할 정도는 아니었다. 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용은 고칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 이 약과 칼륨보존이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물과 병용 시(특히, 노인과 신장애 환자)에는 주의하여야 하며, 칼륨 수치를 주의깊게 모니터링 해야 한다(6. 상호작용 항 참조).
- 7) 로사르탄의 투여로 인해 일과성의 혈압저하(속증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히, 다음 환자에 투여 시 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 하며, 만약, 로사르탄 1일 1회 25mg 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로사르탄 25mg 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대해 투여하지 않도록 한다.
 - 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 (예, 이뇨제 투여중인 환자)
 - 엄격한 염분제한 환자

- 중등도 ~ 중증 신장애 환자(예, creatinine clearance : 20mL/min 미만) 및 투석 환자

6. 상호작용

- 1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 2) 아미노펜 및 로사르탄 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

① 아미노펜

- (1) 아미노펜은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE 억제제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.
- (2) 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 아미노펜이 디곡신, 페니토인, 와르파린, 인도메타신의 단백질결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
- (3) 자몽주스: 아미노펜은 자몽이나 자몽주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
- (4) 다른 약물들이 아미노펜에 미치는 영향:
 - 시메티딘 : 아미노펜과의 병용투여 시 아미노펜의 약동학에 영향이 없었다.
 - 알루미늄/마그네슘(제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 아미노펜과 병용투여 시 아미노펜의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100mg 단회용량의 투여는 아미노펜의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 아미노펜과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
 - 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리스로마이신 및 고령자에서 딜티아젬)시 아미노펜의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 아미노펜의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 아미노펜은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여 시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
 - CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 아미노펜의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
- (5) 아미노펜이 다른 약물들에 미치는 영향:

- 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80mg 과 암로디핀 10mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청 디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올) : 10mg 암로디핀의 단회 및 반복투여 시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와르파린 : 암로디핀과 와르파린의 병용투여 시 와르파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

② 로사르탄

- (1) 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바비탈 등의 약물과 임상 약물동력학 시험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰다. 사람에서 2 개의 P450 3A4 저해제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리스로마이신은 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. P450 2C9 의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도는 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 시토크롬 P450 2C9 에 희귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 P450 3A4 가 아닌 P450 2C9임을 알 수 있다.
- (2) 안지오텐신 II 를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 칼륨-보존성 이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아밀로리드), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대응제, 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린, 트리메토프림 함유제제)과의 병용은 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있다. 따라서 이 약과의 병용이 권장되지 않는다.
- (3) 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자(예, 노인 환자나 이뇨제 치료중인 환자를 포함한 유효 혈액량 감소 환자)에게 로사르탄 등 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 ACE 억제제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 급성 신부전의 가능성을 포함하여 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 따라서, 신기능 손상 환자에게 위와 같이 병용투여 시 주의하여야 한다.
 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 이뇨제와 로사르탄 등 혈압강하제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제에 의해 안지오텐신 II 수용체 차단제나 ACE 억제제의 혈압강하효과가 저하될 수 있다.

(4) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE 억제제 또는 알리ски렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리ски렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장용량의 50 배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫트에서 분만지연 및 연장이 나타났다.

(2) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접적으로 작용하는 약물군은 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있다. 로사르탄은 임신 중에 사용해서는 안 되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투약을 중지한다.

사람의 경우, 태아의 신장 관류는 레닌-안지오텐신계의 발육에 따라 임신 2기에 시작되므로, 임신 2, 3기에 이 약을 투여 시 태아에게 미치는 위험은 증가한다.

임신 2 ~ 3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군의 투여는 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 형성저하증, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁 내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다.

태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고 되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐형성 저하증과 연관성이 있었다. 또한 이 약에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁 내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다.

역학자료에서 임신 1기에 ACE 저해제에 노출된 경우 최기형성 위험에 대한 증거는 명확하지 않으나, 어느 정도의 위험 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용체차단제의 위험성에 대한 통제된 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간 동안 임부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는 데 중요하다.

드물지만 레닌안지오텐신 계에 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대체약물이 없는 경우(대체로 천 명의 임부 중 한 명 꼴 이하로 발현) 임부에게 태아에 대한 잠재적인 위험을 인지시켜야 하며, 양막 내 환경을 확인하기 위해 일련의 초음파 검사를 실시하여야 한다.

양수과소증이 관찰될 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical

Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다.

자궁 내에서 안지오텐신 II 수용체 차단제에 노출된 경험이 있는 신생아, 영·유아의 경우 저혈압, 소변감소증 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀히 관찰해야 한다. 만약 소변감소증이나 저혈압이 나타난다면, 혈압 및 신장관류에 대한 직접적인 관리를 해야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다.

로사르탄칼륨은 랫트의 태자 및 새끼에서 체중 감소, 육체/행동 발달 지연, 사망률 및 신장독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신생자에서의 체중증가율 감소(10 mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 영향 받은 것임)를 제외하고는, 이러한 이상반응들이 발현된 것은 25 mg/kg/day을 초과한 투여용량에서였다(mg/m²에 근거하여 사람의 최대 권장용량인 100 mg의 약 3배에 해당됨). 이러한 이상반응들은 임신말기 및 수유 중 약물의 노출에 기인한 것이다.

2) 수유부

사람에서 암로디핀 및/또는 로사르탄의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 동물시험에서 암로디핀 및 로사르탄의 활성대사물의 모유 중으로의 이행이 보고되었으므로 수유 중에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

75세 이상의 고령자에 대해 로사르탄의 초회용량으로 1일 1회 25mg이 권장되나, 이 약으로는 로사르탄 25mg 투여가 가능하지 않으므로, 초기 치료 시 이 약(복합제)을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

10. 임상검사치에의 영향

암로디핀/로사르탄 투여 후 8주 시점에서 실시한 맥박, 임상실험실검사 결과를 기저치와 비교한 결과, 맥박이 조금 느려지는 경우가 있었으나 임상적으로 유의한 변화는 아니었으며, 일부 환자에서 혈청 크레아티닌 상승 및 간효소 상승이 보고되었으나 특별한 임상검사치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 과량 투여 시의 처치

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 암로디핀 및 로사르탄의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

① 암로디핀

심한 과량 투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속 상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과가 초래된 바 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10mg 을 투여한 즉시 혹은 2 시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량 투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액 등과 같은 순환체액 및 노배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법이 필요하다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널 저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백질합률이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

② 로사르탄

마우스와 랫트에게 각각 1,000mg/kg, 2,000mg/kg(mg/m^2 에 근거하여 사람의 투여 최대 용량의 각각 44 배, 170 배)을 투여하였을 때 유의적인 치사율이 관찰되었다. 사람을 대상으로 한 과량 투여 자료는 거의 없다. 과량 투여 시 나타날 것으로 예상되는 증상은 저혈압과 빈맥이며 부교감(미주신경)의 자극으로 인해 서맥이 발생할 수 있다. 유증상 저혈압이 일어날 경우, 그에 따른 치료가 이루어져야 한다. 로사르탄 또는 활성대사물은 혈액 투석으로써 제거되지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

13. 기타

이 약에 대해 독성시험은 실시되지 않았으나, 암로디핀과 로사르탄에 대한 비임상 정보가 다음과 같이 알려져 있다.

① 암로디핀

- (1) 발암성 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day 을 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫트 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고 용량은 마우스의 최대 내약성 용량(maximum tolerating dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m^2 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg 에 근접한 용량, 랫트에서는 임상 최대 권장용량의 2 배)
- (2) 돌연변이성 : 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

- (3) 수태능 이상 : 10mg/kg/day 용량까지의 암로디핀(mg/m² 기준으로 임상 최대권장용량인 10mg의 8 배*)으로 처치한 랫트(교미 전에 수컷은 64 일 동안, 암컷은 14 일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* 환자의 체중 50kg 기준

② 로사르탄

- (1) 발암성 : 로사르탄칼륨의 최대 내약성 용량(maximum tolerating dose)을 각각 105 주, 92 주 동안 랫트와 마우스에 투여하였을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최고 용량(270mg/kg/일)을 투여 받은 암컷 랫트에서 췌장선종의 약간 높은 발생률이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximum tolerating dose, 랫트에서 270mg/kg/일, 마우스에서 200mg/kg/일)에서 로사르탄 및 로사르탄의 약리학적 활성대사체의 전신 노출은 50kg 기준 사람에게 1일 100mg을 투여하였을 때 노출의 약 160 - 90 배(랫트) 및 약 30 - 15 배(마우스)이었다.
- (2) 돌연변이성 : 로사르탄칼륨은 미생물 돌연변이성 및 V-79 포유류 세포 돌연변이성 시험, in vitro alkaline elution, in vitro 및 in vivo 염색체이상시험에서 음성이었다. 또한, 활성대사체는 미생물 돌연변이성, in vitro alkaline elution, in vitro 염색체이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
- (3) 수태능 이상 : 수컷 랫트에게 약 150mg/kg/일 경구용량의 로사르탄칼륨을 투여한 연구에서 생식 및 발생능력에의 영향은 없었다. 암컷에게 독성용량(300/200mg/kg/일)을 투여한 경우 제왕절개 시 암컷에서 위축황체, 착상 및 생존태아 수의 유의한(p<0.05) 감소와 연관이 있었다. 100mg/kg/일 용량에서는 암컷의 위축황체수 감소만이 관찰되었다. 이러한 용량에서 임신한 암컷에서의 착상, 착상 후 유산을 또는 분만 시 생존에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결과와 약물과의 연관성은 불명확하다. 비임신 랫트에게 135mg/kg/일로 7 일간 투여하였을 때 로사르탄 및 로사르탄의 활성대사체의 전신 노출(AUC)은 사람에서 최대 권장 일일 용량(100mg)을 투여하였을 때 나타나는 노출량의 약 66 및 26 배이었다.

저장방법

기밀용기, 실온(1~30°C)보관

제조의뢰자

한국엠에스디(유)

대표전화 02) 331-2000



전문약품

의약품 분류번호 214

작성일자: 2018년 11월 12일