

# 안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2009 년 3 월 일

담당자	연구관	과 장
왕소영	박인숙	최보경

종류1): 안전성유효성심사( )

① 회 사 명	한미약품(주)	② 문서번호	20090015824 20090015811 (2009.2.19.)		
③ 제 품 명	아모잘탄정 5/50밀리그람 아모잘탄정 5/100밀리그람	④ 구분	의약품, 제조, 전문, 분류번호 : 214		
⑤ 원료약품분량 (주성분)	◦ 아모잘탄정 5/50밀리그람				
	이 약 1정 (412.04 밀리그램) 중				
	배합목적	원료명	규 격	분 량	단 위
	주성분	로자탄칼륨	USP	50.00	밀리그램
	주성분	암로디핀캄실산염	별규	7.84	밀리그램
	◦ 아모잘탄정 5/100밀리그람				
이 약 1정 (618.13 밀리그램) 중					
배합목적	원료명	규 격	분 량	단 위	
주성분	로자탄칼륨	USP	100.00	밀리그램	
주성분	암로디핀캄실산염	별규	7.84	밀리그램	
⑥ 성 상	◦ 아모잘탄정 5/100 밀리그람 : 백색의 장방형 필름코팅정제 ◦ 아모잘탄정 5/100 밀리그람 : 연분홍색의 장방형 필름코팅정제				
⑦ 신청효능·효과	암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압				

1) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성( )” , ② “안전성유효성  
심사제외( )” , ③ “안전성유효성( )” 안전성유효  
성심사의뢰서만 접수시

<p>⑧ 신청용법·용량</p>	<p>이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다. 이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로자탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</li> <li>- 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.</li> </ul> <p>암로디핀과 로자탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 신장애 환자 : 신장 손상 환자에 대한 이 약의 연구는 없었다.</li> <li>1) 암로디핀 : 암로디핀의 약동학은 신장애 환자에 의해 유의한 영향을 받지 않는다.</li> <li>2) 로자탄 : 경도 신장애 환자(i.e. creatinine clearance 20~50mL/분)에게 초회량 조절은 필요하지 않다. 중등도~중도 신장애 환자들 (i.e. creatinine clearance &lt;20mL/분)과 투석 중인 환자들에 대한 로자탄의 초회량은 1일 1회 25 mg 을 권장한다. 다만, 이 약으로는 1회 25 mg을 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 초회량으로서의 복합제 투여는 권장되지 않는다.</li> <li>◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자에 대한 이 약의 연구는 없지만, 소수의 혈관 내 유효 혈액량 감소 (intravascular volume depletion)환자 (예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자들)에 대한 로자탄의 초회량은 1일 1회 25mg을 권장한다. 다만, 이 약으로는 1회 25 mg을 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 초회량으로서의 복합제 투여는 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 참조)</li> <li>◦ 간장애 환자 : 간장애 환자에 대한 이 약의 연구는 없지만, 용량 조절이 필요한 간장애 환자들은 소량투여를 고려해야 한다. 다만,</li> </ul>
------------------	--

	<p>이 약으로는 로사탄 초회량인 25 mg을 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 초회량으로서의 복합제 투여는 권장되지 않는다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 고령자 : 고령자에 대한 이 약의 연구 결과는 평가되지 않았다.</li> <li>◦ 소아 및 청소년 : 소아에 대한 이 약의 연구는 수행되지 않았다.</li> </ul>
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	<p>기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월 (직접 포장용기 : 병포장 (HDPE, LDPE, PP), PTP 포장 (PVC-Al, PVDC-Al, Al-Al))</p>
⑩ 기원 및 개발경위	<p>기허가되어 있는 고혈압치료제 중 암로디핀캄실산염과 로사탄칼륨에 대한 새로운 복합제를 허가받고자 함.</p>
⑪ 약리작용기전	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 암로디핀(amlodipine) : calcium channel blocker</li> <li>◦ 로사탄(losartan) : angiotensin AT-1 receptor antagonist</li> </ul>
⑫ 국내외 사용현황	<p>&lt;단일제 국내 허가현황&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 암로디핀 : <ul style="list-style-type: none"> <li>- 한국화이자제약(주) “노바스크정 5, 10mg (베실산암로디핀)” (국내허가 : 1990.9.5.)</li> <li>- 한미약품(주) “아모디핀정(캄실산암로디핀)” (국내허가 : 2004.6.8.)</li> </ul> </li> <li>◦ 로사탄칼륨 : 한국엠에스디(주) “코자정(로사탄칼륨)” (국내허가 : 1996.1.26.)</li> </ul>
⑬ 관련조항	<ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 의약품등의 품목허가신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2008-56호, 2008.8.14.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 새로운 조성 (단일제 → 복합제)</li> <li>◦ 동 규정 제2조제9호가호에 따른 개량신약으로 검토함.</li> </ul>
⑭ 검토결과	<p>시정적합</p> <p>&lt;시정사항&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 제조방법 : 직접 포장용기 중 기밀에 해당하지 않는 용기 삭제</li> <li>◦ 용법·용량 : 문구수정</li> <li>◦ 사용상의 주의사항 : 문구수정(이상반응), 단일제 허가사항 추가</li> </ul>
<참고사항>	

## 붙임1. 검토의견서 <시정사항>

○ 제조방법, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 붙임과 같이 시정하였습니다.

가. 제조방법 : 14. 포장 공정 중 직접 용기에서 병표장 중 “LDPE, PP”, PTP-포장 중 “PVC-AI”을 삭제함.

나. 용법·용량을 다음과 같이 시정함.

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

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

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

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

- 신장애 환자 : 경도의 신장애 환자(예 : creatinine clearance 20~50mL/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 이뇨제로 치료중인 환자)에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조)
- 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

- 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.
- 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

다. 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정함.

## 1. 경고

### 1) 태아/신생아 이환율 및 사망률

임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소 (ACE : angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.

- (1) 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신시스템에 직접 작용하는 약물들을 투여시, 태아 및 신생아에 저혈압, 신생아 두개골 형성저하증, 무뇨증, 가역적/비가역적 신부전을 포함한 손상 및 사망까지도 유발되었다. 양수과소증 또한 보고되었으며, 이는 감소된 태아의 신기능에 의한 것으로 추측되었다. 이 경우 양수과소증은 태아 사지연축, 두개안면 기형 및 폐 발육부진등과 관련이 있다. 미숙, 자궁 내 성장지연 및 동맥관열림증 또한 보고되었으나, 이러한 이상반응 발현이 약물의 투여에 의한 것인지 여부는 분명하지 않다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생하는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단토록 해야 한다.
- (2) 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대한 대체약물이 없는 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현) 임신 1기의 배/태아에 한하여 사용하되 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. 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대한 자궁 내 노출의 병력이 있는 영·유아의 경우, 저혈압, 소변감소증 및 고칼륨혈증의 증상들에 대해 면밀히 관찰해야만 한다. 만약 소변감소증이 관찰되었을 때는 혈압 및 신장관류에 대해 주의를 기울여야만 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다.

- (3) 로자탄은 랫트의 태자 및 새끼에서 체중 감소, 육체/행동 발달 지연, 사망률 및 신장독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신생아에서의 체중증가를 감소(10mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 영향 받은 것임.)를 제외하고는, 이러한 이상반응들이 발현된 것은 25mg/kg/day을 초과한 투여용량에서였다(mg/m<sup>2</sup>에 근거하여 사람의 최대 권장용량인 100mg의 약 3배에 해당됨). 이러한 이상반응들은 임신말기 및 수유 중 약물의 노출에 기인한 것이다.

## 2) 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자

로자탄의 경우 혈관 내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자(예를 들어, 이뇨제를 투여받고 있는 환자)에 이 약을 처음 투여하였을 때 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약 투여 전에 이러한 증상들을 치료해야 한다. 만약, 로자탄 1일 1회 25밀리그램 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로자탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대하여 투여하지 않도록 한다. (용법·용량 항 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, 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 3) 중증의 간기능 장애 환자
- 4) 중증의 대동맥관협착증 환자
- 5) 속 환자

## 3. 다음 환자에 신중히 투여할 것.

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

4. 이상반응

1) 이 약 (암로디핀/로자탄 복합제)에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 3개의 임상시험(임상시험 201, 임상시험 301 및 임상시험 302)에 통해, 총 646명의 본태성 고혈압 환자 중 암로디핀/로자탄 복합제를 투여받은 325명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ), 흔하게( $\geq 1/100, <1/10$ ), 흔하지 않게( $\geq 1/1,000, <1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000, <1/1,000$ ), 매우 드물게( $<1/10,000$ )

<표1> 이 약과 관련된 이상반응\*

발현부위	발현정도	발현증상
신경계	흔하게	어지러움(dizziness), 두통
	흔하지 않게	졸음
전신 이상 및 투여부위 반응	흔하지 않게	무력증, 흉부불편감, 흉통, 조기포만감, 말초부종, 오목부종
위장관이상	흔하지 않게	복부불편감, 소화불량, 구역, 역류성식도염
피부 및 피하조직 이상	흔하지 않게	전신성 가려움증, 전신성 두드러기
심장이상	흔하지 않게	심계항진
혈관이상	흔하지 않게	흉조, 기립성 저혈압
호흡기계, 흉부 및 종격 이상	흔하지 않게	호흡곤란
귀 및 미로 (labyrinth)이상	흔하지 않게	어지러움(Vertigo)
신장 및 방광 이상	흔하지 않게	빈뇨

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

2) 각 유효성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이전에 각각의 성분에 대하여 보고된 이상반응은 이 약 복용 시 발생할 수 있다.

① 암로디핀

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

- 전신: 피로
- 심혈관계: 부종
- 소화기계: 복통

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

2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 자율신경계: 구강건조, 발한 증가
- 전신: 무력, 요통, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
- 심혈관계: 저혈압, 실신
- 중추 및 말초신경계: 긴장항진, 지각과민/감각이상, 말초신경병증, 진전
- 내분비계: 여성형 유방
- 소화기계: 배변습관의 변화, 위염, 치은 비후, 궤양, 구토
- 대사/영양: 고혈당
- 근골격계: 관절통, 근육경련, 근육통
- 혈소판/출혈/응고: 자반병, 혈소판감소증
- 정신계: 발기부전, 불면, 기분변화
- 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
- 피부/부속기계: 탈모, 피부 변색, 두드러기
- 특수감각: 미각이상, 이명
- 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
- 혈관계(심장외): 혈관염
- 시각: 시각이상
- 백혈구/R.E.S: 백혈구 감소증
- 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응, 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

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.

- 순환기계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 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 로자탄

- 1) 본태성 고혈압 성인환자를 대상으로 하는 로자탄 단독투여 임상시험에서 보고된 이상반응 중 로자탄군에서의 발현율이 1% 이상인 이상반응 중 다음의 이상반응이 추가로 보고되었다. : 근경련, 요통, 하지통, 비충혈, 상기도감염, 부비동염, 설사, 기침, 부비동 장애, 인두염, 근육통, 불면, 피로, 팽윤, 복통
- 2) ACE(Angiotensin Converting Enzyme) 저해제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE 저해제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE 저해제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE 저해제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로자탄 50밀리그램이군, 리시노프릴 20밀리그램 군, 혹은 위약군(n=97) 혹은 히드로클로로티아지드군 (n=135)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생율은 다음 표와 같다.

임상시험 1 <sup>†</sup>	히드로클로로티아지드	로자탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2 <sup>‡</sup>	위약	로자탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%

<sup>†</sup>인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)

<sup>‡</sup>인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)

두 시험결과, ACE 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때 기침의 재발율은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 양성 재유발(positive re-challenge)을 비롯하여 기침은 로자탄의 시판후조사에서 보고되었다.

- 3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

(1) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로자탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 일부는 이전에 ACE 저해제등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch-Schönlein 자반병)과 아나필락시성 반응이 보고된 적이 있다.

(2) 소화기계 : 간염 (드물게 보고됨), 간기능 이상

(3) 혈액계 : 빈혈, 혈소판 감소증 (드물게 보고됨)

(4) 근골격계 : 안지오텐신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에게서 드물게 횡문근변성이 보고되었다.

(5) 호흡기계 : 마른기침

(6) 대사 및 영양: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로자탄 단독제제를 투여받은환자에서 보고된 적이 있다.

4) ALT 의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단시 대개 없어진다.

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

(1) 크레아티닌, BUN : 로자탄을 단독투여받은 본태성 고혈압 환자 중 0.1% 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.

(2) 헤모글로빈 및 헤마토크릿치 : 로자탄을 단독투여한 환자중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿치가 약간 (각각 0.11g%, 0.09V%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.

(3) 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로자탄을 단독투여한 본태성 고혈압 환자중 1명(<0.1%)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.

6) 실신, 의식상실: 혈압저하에 동반하는 일과성 속증상이 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) 혈압강하작용에 의한 어지러움이 나타날 수 있으므로 고소작업, 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.

2) 앰로디핀의 경우 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

3) 과민반응 : 혈관부종 (4. 이상반응 항 참조)

4) 간장애 환자 : 간경변증 환자의 혈장 로자탄 농도가 현저히 상승되었다는 보고가 있으므로, 간기능 장애가 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량이 요구되는 경우가 약의 투여가 권장되지 않는다.

5) 신장애 환자 : 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대한 영향의 결과, 신기능의

변화가 보고되었다. 이러한 신기능의 변화는 투여 중단시 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 의존적인 환자의 경우(예, 중증의 울혈성 심부전 환자), ACE 저해제를 투여하였을 때, 빈뇨 및/혹은 진행성 질소혈증이 보고되었으며, (드물게) 급성 신부전 및/혹은 사망이 보고되었다. 유사한 결과가 로자탄을 투여한 환자에서도 보고되었다. ACE 저해제가 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈중 요소와 혈청 크레아티닌치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로자탄을 투여한 환자에서도 유사한 결과가 보고되었다.: 이는 투여 중단시 회복되었다.

- 6) 고칼륨혈증(혈청 칼륨 >5.5mmol/L)이 로자탄 단일제 투여환자 중 1.5%의 환자에게서 발생하였으나 약물투여를 중단할 정도는 아니었다. 이 약과 칼륨-보존성이뇨제 (예, spironolactone, triamterene, amiloride), 칼륨보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린)과 병용 시(특히, 노인과 신장애 환자)에는 주의하여야 하며, 칼륨 수치를 주의깊게 모니터링 해야 한다.
- 7) 로자탄의 투여로 인해 일과성의 혈압저하(속증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히, 다음 환자에 투여시 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 하며, 만약, 로자탄 1일 1회 25밀리그램 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로자탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대한 투여하지 않도록 한다.
- 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 (예 : 이뇨제 투여중인 환자)
  - 엄격한 염분제한 환자
  - 중등도 ~ 중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance : 20 mL/min 미만) 및 투석 환자

## 6. 상호작용

- 1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 2) 아미노펜 및 로자탄 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.
  - ① 아미노펜
    - (1) 아미노펜은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.
    - (2) 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 아미노펜이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않았다.
    - (3) 다른 약물들이 아미노펜에 미치는 영향:

- 시메티딘*: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
- 자몽주스*: 20명의 건강한 지원자에 240 mL의 자몽주스와 암로디핀 10 밀리그램의 단회 경구투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 알루미늄/마그네슘(제산제)*: 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- 실데나필*: 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 밀리그램 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.

(4) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:

- 아토르바스타틴*: 아토르바스타틴 80 밀리그램과 암로디핀 10 밀리그램 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었다.
- 디곡신*: 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- 에탄올(알코올)*: 10 밀리그램 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- 와파린*: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 사이클로스포린*: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

② 로자탄

- (1) 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바비탈 등의 약물과 임상 약물동력학 실험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로자탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰다. 사람에서 2개의 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 2C9의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도는 감소시키고 로자탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 시토크롬 P450 2C9에 희귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 P450 3A4가 아닌 P450 2C9임을 알 수 있다.

- (2) 안지오텐신 II를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 칼륨-보존성 이뇨제 (예, spironolactone, triamterene, amiloride), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제와의 병용은 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다.
- (3) 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로자탄 등 안지오텐신 II 수용체 길항제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 로자탄 등 안지오텐신 II 수용체 길항제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 안지오텐신 II 수용체 길항제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 한다.

## 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만 지연 및 연장이 나타났다. 로자탄의 안지오텐신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 로자탄의 경우 동물 실험에서 태자와 신생자에게 손상과 사망이 나타났다. 이는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 예상된다. 사람에게 있어서 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 발육에 따른 태아의 신장 관류는 임신 2기에 시작되므로, 임신 2, 3기에 이 약을 투여시 태아에게 미치는 위험은 증가한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 직접 작용하는 약물을 임신 2, 3기에 복용시 발육 중인 태아에게 손상 또는 사망까지도 일어날 수 있다. 따라서 이 약은 임부에 사용할 수 없으며, 만일 임신인 것으로 밝혀질 경우 즉시 투여를 중단한다.

### 2) 수유부

사람에서 암로디핀 및/또는 로자탄의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 동물 실험에서 암로디핀 및 로자탄의 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 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되나, 이 약으로는 로자탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 초기 치료시 이 약(복합제)을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

#### 10. 임상검사치에의 영향

암로디핀/로자탄 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. 과량투여시의 처치

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

##### ① 암로디핀

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

##### ② 로자탄

마우스와 랫트에게 각각 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg( $\text{mg}/\text{m}^2$ 에 근거하여 사람의 투여 최대 용량의 각각 44배, 170배)을 투여하였을 때 유의적인 치사율이 관찰되었다. 사람을 대상으로 한 과량 투여 자료는 거의 없다. 과량 투여시 나타날 것으로 예상되는 증상은 저혈압과 빈맥이며 부교감(미주신경)의 자극으로 인해 서맥이 발생할 수 있다. 유증상 저혈압이 일어날 경우, 그에 따른 치료가 이루어져야 한다. 로자탄 또는 활성 대사물은 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 로자탄에 대한 비임상정보가 다음과 같이 알려져 있다.

### ① 암로디핀

- (1) 발암성 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스 에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m<sup>2</sup> 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배\*)
- (2) 돌연변이성 : 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.
- (3) 수태능 이상 : 10 mg/kg/day용량까지의 암로디핀 (mg/m<sup>2</sup>기준으로 임상 최대권장용량인 10 mg의 8배\*)으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치) 에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

\* 환자의 체중 50 kg 기준

### ② 로자탄

- (1) 발암성 : 로자탄칼륨의 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage)을 각각 105주, 92주 동안 랫드와 마우스에 투여하였을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최고 용량(270 mg/kg/일)을 투여받은 암컷 랫드에서 체장선종의 약간 높은 발생율이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage, 랫드에서 270 mg/kg/일, 마우스에스 200 mg/kg/일)에서 로자탄 및 로자탄의 약리학적 활성 대사체의 전신 노출은 50 kg 기준 사람에게 1일 100 mg 을 투여하였을 때의 노출의 약 160 - 90배(랫드) 및 약 30 - 15배(마우스)이었다.
- (2) 돌연변이성 : 로자탄칼륨은 미생물 돌연변이성 및 V-79 포유류 세포 돌연변이성 시험, in vitro alkaline elution, in vitro 및 in vivo 염색체이상시험에서 음성이었다. 또한, 활성 대사체는 미생물 돌연변이성, in vitro alkaline elution, in vitro 염색체이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
- (3) 수태능 이상 : 수컷 랫드에게 약 150 mg/kg/일 경구용량의 로자탄칼륨을 투여한 연구에서 생식 및 발생능력에의 영향은 없었다. 암컷에게

독성용량(300/200 mg/kg/일)을 투여한 경우 제왕절개 시 암컷에서 위축황체, 착상 및 생존태아 수의 유의한( $p < 0.05$ ) 감소와 연관이 있었다. 100 mg/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 랫드에게 135 mg/kg/일로 7일간 투여하였을 때 로자탄 및 로자탄의 활성대사체의 전신 노출(AUC)은 사람에서 최대권장일일용량 (100 밀리그램)을 투여하였을 때 나타나는 노출량의 약 66 및 26배이었다.