

발출을 하도록로르로타이저드 혹은 위약과 유사하였다. 양성 재유발(positive re-challenge)을 비롯하여 이점들은 로사르탄의 시험후측시에서 보고되었다.

(4) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

- 과민반응: 혈관부종(7도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두성분문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 알레르기에 ACE 저해제등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch-Schönlein purpura)과 아나필락시스 반응이 보고된 적이 있었다.
- 소화기계: 간염 (드물게 보고됨), 간기능 이상
- 전신 및 부위부위: 권태
- 혈액계: 빈혈, 혈소판 감소증 (드물게 보고됨)
- 근골격계: 안지오텐신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 혈근근병증이 보고되었다.
- 신장계 장애: 미가리산
- 호흡기계: 미가리산
- 피부: 홍반/피부종
- 다발 및 영양: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있었다.

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

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

○크레아티닌, BUN: 로사르탄을 단독투여받은 본태성 고혈압 환자 중 0.1% 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.

○혈색소검사와 헤모토크릿: 로사르탄을 단독투여한 환자 중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿치가 약간 (각각 0.11%, 0.03%) 감소하였으나 임상상 유의성은 없었다. 빈혈을 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.

(6) 간기능 검사: 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로사르탄을 단독투여한 본태성 고혈압 환자 중 1명 (0.1%)은 간기능 검사치 상승을 투여를 중단하였다.

(6) 신성, 의식상실: 혈압하락에 동반하는 의과상적 소견상이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(7) 신성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(8) 아나필락시스 증후군

5. 임상적 주의

1) 혈압강화작용에 의한 부작용이 나타날 수 있으므로 고소작업, 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계 조작을 하지 않도록 주의한다.

2) 알코올과한 경우 혈압증도 민감하기는 갈투 투여를 중지한 후에도 완전한 혈압강화작용이 나타날 수 있으므로 후 두는 혈압강화제를 투여하는 경우에는 음양 및 투여간격에 주의하고 환자의 신체를 관찰하여서 신중히 투여한다.

3) 과민반응: 혈관부종 (예, 이상반응 항시 후 조치 참조)

4) 간장애 환자: 간기능증 환자 의 혈청 로사르탄 농도도 현저히 상승되었다는 보고가 있으므로, 간기능 장애가 있는 환자 중 로사르탄의 투여량용 감량이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권경되지 않는다.

5) 신장애 환자: 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대한 영향의 결과, 신기능이상 변화가 보고되었다.

6) 신장기능 이상환자의 경우: 중단 시 정상으로 회복되지만, 신기능이상-안지오텐신-알도스테론 시스템에 의존적인 환자의 경우: 예, 중증의 혈청성 산부전 환자, ACE 저해제를 투여하였을 때, 유산 및/혹은 신장성 질환환자에 보고되었으며, (드물게) 신성 산부전 및/혹은 사맹이 보고되었다. 유사한 결과가 로사르탄을 투여한 환자에서도 보고되었다. ACE 저해제가 인공성 혹은 천손성 신장애 환자중을 갖는 환자에게 혈청 소도 및 혈청 크레아티닌 치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로사르탄을 투여한 환자에서 도 유사한 결과가 보고되었다: 이는 투여 중단시 회복되었다.

7) 고향혈청알칼리 질량 3.5mmol/L로 로사르탄 단일제 투여한후 중 1.5%의 환자에서 발상하였으나 약물투여를 중단할 정도는 아니었다. 이 약의 주요 부작용-산소산화 (예, spiridonolone, triamterene, amiloride), 칼륨분출, 칼륨을 함유한 알분 대체제 또는 인공 수유를 상용화시킬 수 있는 다른 약물에, 해파린과 병용 시독해, 이노와 신장애 환자에서 이러한 합병 증후군을 유발할 수 있는 것으로 나타내려 한다.

8) 로사르탄의 투여로 인해 의과상의 혈압저하(측정증), 의식상실, 호흡곤란 등을 동반할 위험이 있 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히, 다른 환자에 투여 시 환자의 상태를 충분히 관찰하여서야 한다. 만약, 로사르탄 1월 1회 25밀리그램 투여가 권경되는 경우, 이 약으로는 로사르탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대해 투여하지 않도록 한다.

- 혈관 내 유출 혈량량 감소 환자 (예: 이노제 투여중인 환자)

- 인공혈 연쇄환인 환자

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

6. 상호작용

1) 다른 혈압강화제에 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.

2) 알코올 및 로사르탄 각각의 신장애에 대하여 보인된 약독성작용증도 다음과 같다.

(1) 알코올

○알코올은 타이저드 이노제, 골파지타르, 베타타르제, ACE저해제, 작용상이나 긴 혈장반응, 니트로글리세린 혈압하, 바스테로이드성 소아제, 항암제, 경구 혈당강화제의 병용시 신중하, 알코올의 연경성능이 약화되지 않았다. 강력한 타이저드 P3A4 저해제에, 케토코졸, 이트라코졸, 리토 나비어 및 신장장애의 혈청 농도를 일타이코졸과 비교하였을 때, 낮은 것으로 보아 높은 수치로 증가 시킬 가능성은 배제될 수 있다. 알코올은 타이저드 P3A4 저해제와 병용하여서 주의하여 투여한다.

그나, 이노 인공혈소장 작용으로부터 이노인 이상반응을 보고된 바 없다.

○ 타이저드 P3A4 유도제: 타이저드 P3A4 유도제가 알코올과 미치는 영향에 대한 시험은 수 형되지 않았다. 타이저드 P3A4 유도제에, 리퍼마신, 세린트 존스 유티(permyruron perfarutem)와 연관 병용하여는 알코올의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여한다.

(2) 알코올과알코올: 10 mg 알코올과미치는 영향:

○ 이노로스타틴: 이노로스타틴 80 mg과 알코올 10 mg 다회용량을 병용투여 시 이노로스타틴의 혈청 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.

○ 디곡산: 증상의 저항자에게 알코올과 디곡산을 병용투여 시 혈청디곡산의 수치 혹은 디곡산의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.

○ 에탄올(알코올): 10 mg 알코올과미치는 영향: 빈혈투여 시 에탄올의 약동학적 유의적인 변화가 없었다.

○ 와파린: 알코올과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

○ 타이로프로스타인: 타이로프로스타인에 대한 약동학 시험에서 알코올이 타이로프로스타인의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

(3) 로사르탄

(1) 하드로로로타이저드, 디곡산, 와파린, 시메티딘, 페노바비탈 등의 약물과 임상 약독성동력학 실험 결과 일일적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다. 약독 대제하서 리퍼마신 로사르탄과 결상대제하서 농도증가시켰다. 시험에서 2개일 P450 3A4 저해제가 연역되었다. 제로로스타틴은 약독대제하서 이월 혈청 대시물로 전변하여는 영향을 미치지 않았으며 에스테로아실은 신 약의 신장장애 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. P450 2C9의 저해제인 클로피롤은 혈청대제하서 농도증가시켰고 로사르탄의 농도증 증가시켰다. 이 약과P450 2C9 저해제의 약독학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 혈청 대제하서 대제하서 하는 시험은 시로코를 P450 2C9에 회귀하여 특강 결함이라는 것으로 나타났다. 이 결과로 미어 약독 대제하서로 전변하여는 있어 주요한 영향을 하는 효소는 P450 3A4가 아닌 P450 2C9임을 알 수 있다.

(2) 지티오아르텐: 이들 약들과 타이저드 및/혹은 타이저드 P3A4 유도제 (예, spiridonolone, triamterene, amiloride, 칼륨 분출제, 칼륨을 함유한 알분 대용제)의 병용은 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다.

(3) 약학적 COX-2 저해제를 포함한 바스테로이드성 소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자 (예, 노인 환자) 이노제 치용중인 환자를 포함한 유출 혈량량 감소 환자에서 로사르탄을 25밀리그램 II 수제제 할경하서는 ACE 저해제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 급성 신부전의 가능성이 포

함하여 발생할 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 따라서, 신기능 손상 환자에서 위와 같이 병용투여 시 주의하여야 한다.

신태적 COX-2 저해제를 포함한 바스테로이드성 소염진통제는 이노제와 로사르탄 중 혈압강화제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 신태적 COX-2 저해제를 포함한 바스테로이드성 소염진통제에서 하로 투여할 수 있게 함으로써 ACE 저해제의 혈압강화효과가 저하될 수 있다.

7. 일부 및 소수에 대한 주의

1) 일부

알코올과미치는 영향에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권경용량의 50배에 해당하는 음양의 알코올과미치는 후에도 컷에서 분간지연 및 연경이 나타났다. 로사르탄의 안지오텐신 II 길항제의 작용량에 따라 인체에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 로사르탄의 경우 동물 실험에서 태아와 임신 자에게 손상과 사멸이 나타났다. 이는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 예상된다. 시험에서 이노 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 발육에 따른 태아의 신장 종류는 임신 27에 사체되었고, 임신 2, 37에 이 약을 투여하여 태아에게 미치는 위험은 증가했다. 레닌과 안지오텐신-알도스테론 시스템에 직접 작용하는 약물을 임신 2, 37에 복용시 발육 중인 태아에 손상 또는 사망까지도 일어날 수 있다. 따라서 이 약은 일부에 사용될 수 없으며, 만일 임신인 것으로 밝혀질 경 우 즉시 투여를 중단한다.

2) 소수

시험에서 알코올과미치는 영향은 로사르탄의 유출 분비 여부는 알려지지 않았다. 동물시험에서 알코올 및 로사르탄의 혈장대시물의 모두 중으로의 이행이 보고되었으며로 수유 중에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 주의

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

9. 고령자에 대한 주의

75세 이상의 고령자에 대해 로사르탄의 초효율검은 1월 1회 25밀리그램이 권경하다. 이 약으로는 로사르탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 초기 치료시 이 약복합제를 투여하는 것은 권경되지 않는다.

10. 임상적시험에서의 영향

알코올과미치는 영향: 투여 후 8주 시험에서 실시한 맥박, 임상실험결과를 결과를 가져와서 비교한 결과, 맥박이 조금 느려지는 경우가 있었으나 임상적으로 유의한 변화는 아니었으며, 일부 환자에서 혈청 크레아티닌 상승 및 간효소상승이 보고되었으나 특별한 임상적사자의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여한 경험은 없다. 알코올과미치는 로사르탄의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

(1) 알코올과

심상 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 모호한지 지속적이 속상성에 이르게 되거나 속이 쓰리는 증상은 치명적인 결과로 초래될 바 있다. 각각의 저혈압에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 10 밀리그램을 투여한 속이 혹은 2시간 후까지 혈상량(activated charcoal)을 투여하였을 때 알코올의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 할 것, 사지의 위박을 통제하며 자주 유지하여 혈액량과 같은 순환액에 및 뇌하수체를 충분히 확보하는 등의 적극적인 임상적처치에 대한 필요성이 필요있다. 혈관수축제와 반맥파 부조금(미수축)의 자극으로 인해 사체의 발생할 수 있다. 유출성 저혈압이 일어날 경우, 그 때면 치료가 이루어져야 한다. 로사르탄 또는 혈장 대제하서를 혈액 투석으로 제거되지는 않는다.

(2) 로사르탄

마우스와 랫드에게 각각 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg/mg에 근거하여 사람의 최대 용량의 각각 4배, 170배를 투여하였을 때 유익적인 지시물이 관찰되었다. 시험을 대상으로 한 과량 투여 자료는 없다. 과량 투여 시 나타날 것으로 예상되는 증상은 저혈압과 빈맥파 부조금(미수축)의 자극으로 인해 사체의 발생될 수 있다. 유출성 저혈압이 일어날 경우, 그 때면 치료가 이루어져야 한다. 로사르탄 또는 혈장 대제하서를 혈액 투석으로 제거되지는 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 시공원이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의 하여야 한다.

13. 기타

이 약에 대해 독성시험은 실시되지 않았으나, 알코올과 로사르탄에 대한 비임상정보가 다음과 같이 알려 지었다.

(1) 알코올

(1) 발상성: 알코올과 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day를 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스 에 발상성의 증상은 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여한 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. 마우스에서는 mg/m2 기준으로 최대 권경용량인 10 mg에 해당하는 용량, 랫드에서는 임상 적대 권경용량의 2배)

(2) 혈관기능성: 혈관기능 시험에서 이 약은 유전자 혹은 코드로소 수지에 영향을 미치지 않았다.

(3) 수태능: 임신: 10 mg/kg/day용량까지의 알코올과 (mg/m2기준) 임신 최대 권경량용량인 10 mg의 약으로 처리한 랫드(200일이후 수태는 64일 동안, 알컷은 14일 동안 치사) 에서 수태에는 미치지 않은 수태는 나타나지 않았다.

* 한치의 약중도 50g 기준

(2) 로사르탄

(1) 발상성: 로사르탄과미치는 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage)을 각각 105주, 92주 동안 랫드와 마우스에 투여하였을 때 발상성은 나타나지 않았다. 최고 용량(270 mg/kg/일)을 투여한 는 랫드 및 마우스에 해당작용의 약간 높은 발상성이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage, 랫드에서 270 mg/kg/일, 마우스에서 200 mg/kg/일에서 로사르탄 및 로사르탄의 약독학적 혈청 대제하서의 전신 농도는 50 kg/2주 시험에서 1월 100 mg을 투여하였을 때의 농도의 약 160 ~90배(랫드) 및 약 30 ~150배(마우스)였다.

(2) 혈관기능성: 로사르탄과미치는 미생물 혈관기능 시험에 V-79 세포 효소 혈관기능성 시험, in vitro alkaline elution, in vitro 및 in vivo 혈색성미시스템에서 음성이었다.

(3) 수태능: 임신: 수컷 랫드에게 약 150 mg/kg/일 경구용량의 로사르탄과미치는 투여한 안구에서 생식 및 발생능력에의 영향은 없었다. 암컷에게 독성용량(300/200 mg/kg/일)을 투여한 경우 제왕절개 시검에서 위독증, 착상 및 생존력이 수의 유출성 (0.05) 감소와 연관 있었다. 100 mg/kg/일 용량에서는 암컷의 위독증증상 감소없이 관찰되었고, 이러한 용량에서 임신한 암컷에서의 착상, 착상 후 유산을 또는 배아 시 생존에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결과와 약독과의 연

계는 불명확하다. 비임산 랫드에게 135 mg/kg/일로 7일간 투여하였을 때 로사르탄 및 로사르탄의 혈청대제하서의 전신 농도(AUC)는 시험에서 최대권경량용량(100 mg)을 투여하였을 때 나타나 는 농도량의 약 66 및 26배이었다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(-30℃)보관

[사용기간] 제조일로부터 24개월

[표준시험] 3007형, 307형

* 의약품용 약간의 손에 닿지 않게 보관하여 주시기 바랍니다.

* 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 약독학 정보는 온라인의약품사전(<http://www.mls.go.kr>)을 참조 하세요.

* 소비자상담실: 02679-6282 * 홈페이지: www.pharvis.co.kr

본 약품은 수의약품 제제 및 품질관리기준(GMP)에 따르 품질검증을 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변색, 오염, 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

작성일자: LSPT 2015, 05, 19

1-150519

제조의사 (주)한국파비스제약 경기도 인천시 단원구 신원로 83번길 127

제조사 (주)유로스 총괄제조 제천시 바이오펜리로 100