

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

(c) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

- 과민반응: 혈관부종(7도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두성판의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 많은 이들에 ACE 저해제들의 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, 철소 및 칼슘증 (드물게 보고됨)
- 근골격계: 안지오텐신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 혈중근변성이 보고되었다.
- 신장계 장애: 미가리산
- 호흡기계: 미가리산
- 피부: 홍반/피부종
- 다발 및 영양: 고칼혈혈증 및 저나트륨혈증(이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있다).

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

(e) 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.

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

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

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

(i) 아나필락시스 증후군

5. 임상적 주의

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

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

3) 과민반응: 혈관부종 (예, 이상반응을 항시 후 소치 참조)

4) 간장애 환자: 간기능증 환자 및 혈청 로사르탄 농도가 현저히 상승되었다는 보고가 있으므로, 간기능 장애가 있는 환자 중 로사르탄의 투여를할 기간이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권경되지 않는다.

5) 신장애 환자: 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대한 영향의 결과, 신기능(변화)이 보고되었다.

6) 신장기능 환자의 경위에: 중증의 혈청성 산부전 환자, ACE 저해제를 투여하였을 때, 변이 및/혹은 신장성 질환자의 경위에, (드물게) 신성 산부전 및/혹은 사마이 보고되었다. 유사한 결과가 로사르탄을 투여한 환자에서 보고되었다. ACE 저해제가 인공성 혹은 천천성 신장애 협착증을 갖는 환자에게 혈청 소변의 혈청 크레아티닌 치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로사르탄을 투여한 환자에서 두 유사한 결과도 보고되었다: 이는 투여 중단시 회복되었다.

7) 고향혈압강화질 검출 3.5mmol/L로 나트륨은 단일제 투여한것 중 1.5%의 환자에서 발상하였으나 로사르탄을 중단할 정도는 아니었다. 이 약의 약제-보존성분(예, spironolactone, triacetate, amiloride), 칼륨보존제, 칼륨을 함유한 알분 대체제 또는 알분 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물에, 해파린과 병용 시독하, 이노와 신장애 환자에는 신장애를 악화시킬 수 있음에 주의하게 되어야 한다.

8) 로사르탄의 투여로 인해 의과상의 혈압저하(측정용, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)을 일으킬 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히, 다른 환자에 투여 시 환자의 상태를 충분히 관찰하여서야 한다. 만약, 로사르탄 1일 1회 25밀리그램 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로사르탄 25밀리그램 투여가 가능하기 있으므로, 이러한 환자에 대해 투여하지 않도록 한다.

- 혈관 내 유출 혈량(혈관 감소 환자 예: 이노제 투여중인 환자)

- 인공적 염분배환 환자

- 중증도 ~ 중증 신장애 환자 예: creatinine clearance <20 mL/(min 이만) 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.

(a) 알코올

○알코올은 타이저드 이노제, 알파라지드, 베타라제, ACE저해제, 작용상이나 긴 혈장반응, 니트로글리세린 혈압하, 바스테로이드성 소아제, 항암제, 경구 혈당강화제의 병용시 신중하다.

3) 신장질환을 야기한 실험실 검사치는 알코올이나 다국산, 페니실린, 와파린, 인도메타신의 단독복합에 영향을 미치지 않는다는 것을 유의한다.

4) 약물유증: 알코올은 저용이나 저용수준과 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강화효과가 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 신중히 검사한다.

(a) 다른 약독을 알코올에 미치는 영향:

○ 시메티딘: 알코올과의 병용투여 시 알코올의 혈당효과에 영향을 미치지 않는다.

○ 알부민(비)의 약독효과: 알부민(비)이노제 제산제와 단화용형의 알코올과 병용투여 시 알부민(비)의 약독효과에 유의적인 영향이 없었다.

○ 신타니딜: 칼륨과 고혈압환자에 신타니딜 100 mg 단화용형과 병용하는 알코올의 약독효과에 따라 영향은 미치지 않았다. 알코올과 신타니딜을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압하효과를 발휘한다.

○ 타이로프록스 P34A 저해제: 타이로프록스 P34A 저해제와의 병용투여는 생인에서 에리스로마아신 및 고혈압환자 혈압하에서 알코올의 혈당증과 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 알코올의 연경작용은 미치지 않았다. 각각한 타이로프록스 P34A 저해제에, 네트로글리세린, 티트로프록스, 리토나비어 및 실험실에서의 혈당 농도를 일타이로프록스 P34A 저해제에 노출되도록 한 높은 수치로 증가 시킬 경우에는 병행증 수 있다. 알코올은 타이로프록스 P34A 저해제와 병용투여 시 유의하지 못하였으나, 그러나, 이노의 약독상호 작용으로부터 인공적 이상반응을 보고된 바 있다.

○ 타이로프록스 P34A 유제제: 타이로프록스 P34A 유제제가 알코올에 미치는 영향에 대한 시험은 수 형되지 않았다. 타이로프록스 P34A 유제제에, 리퍼마신, 세인트 존스 워트(peripartum)와 연관 병용투여는 알코올의 혈당증도를 감소시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여한다.

(b) 알코올이 다른 약물들에 미치는 영향:

○ 이도라스타틴: 이도라스타틴 80 mg과 알코올 10 mg 다화용형을 병용투여 시 이도라스타틴의 혈당 약독효과에 따라 유의적인 변화가 없었다.

○ 디국산: 증상의 저용자에게 알코올과 디국산을 병용투여 시 혈청디국산의 수치 혹은 디국산의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.

○ 에탄올(알코올): 10 mg 알코올의 단위 및 반투석시 에탄올의 약독효과에 유의적인 변화가 없었다.

○ 와파린: 알코올과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향을 미치지 않는다.

○ 타이로프로크신: 타이로프로크신에 대한 약독학 시험에서 알코올이 타이로프로크신의 약독학을 유증으로 변화시키지 않았다.

(c) 로사르탄

(1) 하드로로르티라이저드, 디국산, 와파린, 시메티딘, 페노바비닐 등의 약물과 임상 약독약물학적 실험 결과 일일적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다. 약독 대제와 관련된 로사르탄과 제산제에 대한 농도증가시켰다. 시험에서 각각한 P450 3A4 저해제가 연역되었다. 제산제와 제산제은 약독효과에 있어 혈청 대시물과 전신적인 영향은 미치지 않았으며 에리스로마아신은 이 약의 실험투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. P450 2C9의 저해제인 클로피도클은 혈청대시물의 농도는 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과P450 2C9 저해제의 약독학상호 작용은 연구된 바 없다. 이 약을 혈청 대제제 대제제 대제제하는 사람은 로사르탄 P450 2C9에 회귀하게 특강 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약을 대제제제로 전환하는데 있어 주요한 약독을 하는 효소는 P450 3A4가 아닌 P450 2C9임을 알 수 있다.

(2) 안지오텐신 II를 저해하는 다른 약물과 미가리산과 칼륨보존성 이노제 (예, spironolactone, triacetate, amiloride, 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 알분 대용제의 병용은 실험 결과를 중시시킬 수 있다.

(3) 선택적 COX-2 저해제를 포함한 바스테로이드성 소염진통제 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자 예: 본인 환자나 이노제 치증중인 환자를 포함한 유효 혈량(혈관 감소 환자에서 로사르탄을 단일 투여시)에 수혜를 할 경우에는 ACE 저해제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 급성 신부전의 가능성도 포

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

선택적 COX-2 저해제를 포함한 바스테로이드성 소염진통제는 이노제와 로사르탄 등 혈압강화제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2 저해제를 포함한 바스테로이드성 소염진통제와의 상호작용에 수혜를 할 경우에는 ACE 저해제의 혈압강화효과가 저하될 수 있다.

7. 일부 및 소수에 대한 주의

1) 일부

알코올과 일부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권경용량의 50배에 해당하는 음양의 알코올과 병용하여 컷에서 분간지연 및 연경이 나타났다. 로사르탄의 안지오텐신 II 길항제의 작용(대개 투여에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 로사르탄의 경우 동물 실험에서 태아와 신생 자에게 손상과 사망이 나타났다. 이는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 예상된다. 이 약을 이노제 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 약물에 따른 태아의 신장 결류는 임신 27에 사용되었고, 임신 2, 37에 이 약을 투여하여 태아에게 미치는 위험은 증가한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 직접 작용하는 약물을 임신 2, 37에 복용시 일부 중증 태아 손상 또는 사망까지도 일어날 수 있다. 따라서 이 약은 일부에 사용될 수 없으며, 만일 임신인 것으로 밝혀질 경우 즉시 투여를 중단한다.

2) 소수

시험에서 알코올 및/또는 로사르탄의 유출 분비 여부는 알려지지 않았다. 동물시험에서 알코올 및/또는 로사르탄의 혈장대시물의 모두 중증으로 이행이 보고되었으며로 수혜 증가는 투여하지 않는다.

8. 소수에 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 초효율성도 1일 1회 25밀리그램이 권경하다. 이 약으로는 로사르탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 초기 치료시 이 약복합제를 투여하는 것은 권경되지 않는다.

10. 임상적 시험에서의 영향

알코올(로사르탄) 투여 후 8주 시험에서 실시한 맥박, 임상실험실상 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. 알코올과 일부 로사르탄의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

① 알코올

심각 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 모호한 지속적이 속박성에 이르게 되거나 속박 속이 없어지는 치명적인 결과가 초래될 바 있다. 각각한 저혈압에 대한 위험을 배제할 10 밀리그램을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 혈청활량(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, 사자의 위험을 통제한다. 계속 유지하여 혈액검과 같은 수실험에서 및 노화실험을 충분히 확보하는 등의 적극적인 임상적처치에 대한 필요성이 필요하다. 혈청소변의 양을 증가시키는 특별한 경우가 아니 라면, 혈관 강직력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전 시키는 데 칼슘결합제인 항작용제가 유용할 수 있다. 알코올은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액 투석은 도움이 되지 않는다.

② 로사르탄

마우스와 랫드에게 각각 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg/mg에 근거하여 사람의 최대 용량의 각각 4배, 170배를 투여하였을 때 유독적인 지시물이 관찰되었다. 사물을 대상으로 한 과량 투여 자료는 없다. 과량 투여 시 나타날 것으로 예상되는 증상은 저혈압과 빈맥이며 부강(미수정)의 자극으로 인해 사육에 발생될 수 있음. 유증상 저혈압이 일어날 경우, 그에 따른 치료기 이루어져야 한다. 로사르탄 또는 혈장 대시물은 혈액 투석으로 제거되지 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: 알코올 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day를 2년 동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스 에 발 상임의 증상은 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여한 최고용량은 마우스의 최대 내약용량(Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다. 마우스에서는 mg/m2 기준으로 최대 권경용량인 10 mg에 해당하는 용량, 랫드에서는 임상 적대 권경용량의 2배)

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

(3) 수태능: 임신: 10 mg/kg/day용량까지의 알코올 (mg/m2기준)을 임신 임신대장강양된 10 mg의 마우스로 처한 임신 6도(임)에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 치구) 에서 수태능에 있어 영향을 미치지 않았다.

* 한치의 약독도 50% 기준

② 로사르탄

(1) 발상성: 로사르탄(혈청)의 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 암컷 랫드에서 혈당강화제와 약한 높은 발상성이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage, 랫드에서 270 mg/kg/일, 마우스에서 200 mg/kg/일에서 로사르탄 및 로사르탄의 약독학 실험 대상 대시물의 전신 농도는 50 kg/2주 시험에서 1일 100 mg을 투여하였을 때의 농도의 약 160 ~90배(임) 및 약 30 ~15배(마우스) 기준

(2) 혈관기능: 로사르탄(혈청)을 미생물 혈관변이 및 V-79 세포 표준 혈관변이 시험을, in vitro alkaline elution, in vitro 및 in vivo 혈색소침착시험에 음성이었다.

(3) 수태능: 임신: 수컷 랫드에게 약 150 mg/kg/일 경구용량의 로사르탄(혈청)을 투여한 안구에서 생식 및 발생능력에 영향은 없었다. 암컷에게 독성용량(300/200 mg/kg/일)을 투여한 경우 제왕절개 시 검출되어 위독했다. 독성 및 생존력이 수의 유독성(LOD) (0.05) 감소와 연관 있었다. 100 mg/kg/일 용량에서는 암컷의 위독증상 수 감소만이 관찰되었고, 이러한 용량에서 임신한 암컷의 임신의 착상, 착상 후 유산율 또는 태아 생존에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결과와 약독과의 연

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

[저장방법] 기밀용기, 실온(-30℃)보관

[사용기간] 제조일로부터 24개월

[표준시험] 3007형, 307형

* 의약품을 어린이의 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 약독학은 수컷의 유독 제제 및 혈관기능(CKM)에 따라 돌출점수를 받은 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변태, 오염, 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

작성일자: LSPT 2015, 05, 19

1-150519

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

제조의사(주)유로스 총합복제 제천시 바이오펜리로 100