전문의약품

로사베실정 5/50mg, 5/100mg, 10/50mg

로사르탄칼륨·암로디핀베실산염

Losabesyl Tab.

원료약품 및 그 분량 1정 중

로사베실정5/50mg

- 유효성분:

로사르탄칼륨(USP)	50.0mg
암로디핀베실산염(USP)	6.944 mg(암로디핀으로서 5mg)

- 기타첨가제: D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 탤크, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

로사베실정5/100mg

- 유효성분:

로사르탄칼륨(USP)	100.0mg
암로디핀베실산염(USP)	6.944 mg(암로디핀으로서 5mg)

- 기타첨가제: D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 탤크, 황색산화철, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

로사베실정10/50mg

- 유효성분:

로사르탄칼륨(USP)	50.0mg
암로디핀베실산염(USP)	13.888mg(암로디핀으로서 10mg)

- 기타첨가제: D-만니톨, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 적색산화철, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 탤크, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스

성상

로사베실정 5/50mg : 흰색의 장방형 필름코팅정

로사베실정 5/100mg : 연분홍색의 장방형 필름코팅정

로사베실정 10/50mg : 진분홍색의 장방형 필름코팅정

효능·효과

1. 암로디핀 또는 로사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
2. 제2기 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. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 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.

– 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

– 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로사르탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

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

제2기 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 5/50밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.

ㅇ신장애 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.

ㅇ혈관 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)

ㅇ간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로사르탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

ㅇ고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로사르탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

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

사용상의 주의사항

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 발생되는 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) 로사르탄은 랫트의 태자 및 새끼에서 체중 감소, 육체/행동 발달 지연, 사망률 및 신장 독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신생아에서의 체중증가율 감소 (10mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 영향 받은 것임.)를 제외하고는, 이러한 이상반응들이 발현된 것은 25mg/kg/day을 초과한 투여용량에서였다(mg/m2에 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
   로사르탄의 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, 로사르탄 1일 1회 25밀리그램 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로사르탄 25 밀리그램 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 대동맥판협착증 환자
   5) 쇽 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/로사르탄 복합제)에 대한 안전성은 본태성 고혈압 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 794명의 고혈압 환자 중 암로디핀/로사르탄 복합제를 투여받은 398명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, 〈1/10), 때때로(≥ 1/1,000, 〈1/100), 드물게(≥ 1/10,000, 〈1/1,000), 매우 드물게(〈1/10,000)

〈표1〉 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) 개개 주성분에 대한 추가정보
비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

①암로디핀

(1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.
- ㅇ 혈관계: 홍조
- ㅇ 전신: 피로, 부종
- ㅇ 심혈관계: 심계항진
- ㅇ 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
- ㅇ 소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았다.

(2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
- ㅇ 전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
- ㅇ 혈관계: 저혈압, 혈관염
- ㅇ 중추 및 말초신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전
- ㅇ 생식기계: 발기부전, 여성형 유방
- ㅇ 소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토
- ㅇ 대사/영양: 고혈당
- ㅇ 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
- ㅇ 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증
- ㅇ 정신계: 불면, 기분변화
- ㅇ 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
- ㅇ 피부/부속기계: 탈모, 발한증가, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해
- ㅇ 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상
- ㅇ 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
- ㅇ 간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
- ㅇ 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.
- ㅇ 심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
- ㅇ 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
- ㅇ 피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
- ㅇ 기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

②로사르탄

(1) 본태성 고혈압 성인환자를 대상으로 하는 로사르탄 단독투여 임상시험에서 보고된 이상반응 중, 로사르탄군에서의 발현율이 1% 이상인 이상반응으로 다음의 이상반응이 추가로 보고되었다. : 근경련, 요통, 하지통, 비충혈, 상기도감염, 부비동염, 설사, 기침, 부비동 장애, 인두염, 근육통, 불면, 피로, 팽윤, 복통

로사르탄 투여 시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈거풀의 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.
- ㅇ 전신 : 안면부종, 발열, 기립성 효과, 실신
- ㅇ 심혈관계 : 협심증, 2도 방실차단, 뇌혈관사고(CVA), 저혈압, 심근경색, 심방세동을 동반하는 부정맥, 동서맥, 빈맥, 심실성 빈맥, 심실세동
- ㅇ 위장관계: 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 방귀, 위염, 구토
- ㅇ 혈액계 : 빈혈
- ㅇ 대사계 : 통풍
- ㅇ 근골격계 : 상지통, 고관절부 통증, 관절팽윤, 무릎통증, 근골격 통증, 어깨 통증, 근강직, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근무력
- ㅇ 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각감퇴, 성욕감퇴, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 진전
- ㅇ 호흡기계 : 기관지염, 인두불쾌감, 비출혈, 비염, 호흡기울혈
- ㅇ 피부 : 탈모, 피부염, 피부건조, 반상출혈, 홍반, 광과민증, 가려움, 발진, 발한, 두드러기
- ㅇ 특수감각 : 흐린시야, 눈에 작열감 및 자통, 결막염, 맛도착증, 이명, 시력저하
- ㅇ 비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 요도감염

(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 투여 받아 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE 저해제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로사르탄 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†	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 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침의 재발율은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 양성 재유발(positive re-challenge)을 비롯하여 기침은 로사르탄의 시판후조사에서 보고되었다.

(3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.
- ㅇ 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 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.
- ㅇ 소화기계 : 간염 (드물게 보고됨), 간기능 이상
- ㅇ 전신 및 투여부위: 권태
- ㅇ 혈액계 : 빈혈, 혈소판 감소증 (드물게 보고됨)
- ㅇ 근골격계 : 안지오텐신 Ⅱ 수용체 저해제를 복용한 환자에게서 드물게 횡문근변성이 보고되었다.
- ㅇ 신경계 장애 : 미각이상
- ㅇ 호흡기계 : 마른기침
- ㅇ 피부 : 홍색피부증
- ㅇ 대사 및 영양 : 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있다.

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

(5) 대조임상시험에서 로사르탄에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다.
- ㅇ 크레아티닌, BUN : 로사르탄을 단독투여받은 본태성 고혈압 환자 중 0.1% 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.
- ㅇ 헤모글로빈 및 헤마토크릿치 : 로사르탄을 단독투여한 환자 중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿치가 약간 (각각 0.11g%, 0.09V%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.
- ㅇ 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로사르탄을 단독투여한 본태성 고혈압 환자 중 1명(〈0.1%)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.

(6) 실신, 의식상실: 혈압저하에 동반하는 일과성 쇽 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) 혈압강하작용에 의한 어지러움이 나타날 수 있으므로 고소작업, 자동차운전 등 위험이 수반되는 기계조작을 하지 않도록 주의한다.
   2) 암로디핀의 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 시판 후 조사 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-알도스테론 시스템에 대한 영향의 결과, 신기능의 변화가 보고되었다. 이러한 신기능의 변화는 투여 중단 시 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 로사르탄을 투여한 환자에서도 보고되었다. ACE 저해제가 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈중 요소와 혈청 크레아티닌 치를 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 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) 로사르탄의 투여로 인해 일과성의 혈압저하(쇽증상, 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 25밀리그램 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로사르탄 25밀리그램 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 : 20 mL/min 미만) 및 투석 환자
6. 상호작용
   1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.
   2) 암로디핀 및 로사르탄 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

①암로디핀

(1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.

(2) 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.

(3) 자몽쥬스: 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

(4) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향:
- ㅇ 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
- ㅇ 알루미늄/마그네슘(제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
- ㅇ 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
- ㅇ 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리스로마이신 및 고령자에서 딜티아젬)시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토 크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
- ㅇ CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

(5) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:
- ㅇ 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.
- ㅇ 디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
- ㅇ 에탄올(알코올) : 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
- ㅇ 와파린 : 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- ㅇ 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

②로사르탄

(1) 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바비탈 등의 약물과 임상 약물동력학 실험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 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 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과P450 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 환자(예, 노인 환자나 이뇨제 치료중인 환자를 포함한 유효 혈액량 감소 환자)에게 로사르탄 등 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 또는 ACE 저해제를 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 길항제나 ACE 저해제의 혈압강하효과가 저하될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
   1) 임부
   암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타났다. 로사르탄의 안지오텐신 Ⅱ 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 로사르탄의 경우 동물 실험에서 태자와 신생자에게 손상과 사망이 나타났다. 이는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 예상된다. 사람에 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 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 25밀리그램이 권장되나, 이 약으로는 로사르탄 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 초기 치료시 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. 과량투여시의 처치
이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 암로디핀 및 로사르탄의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

①암로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래된 바 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 밀리그램을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄(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. 칼슘체널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

②로사르탄

마우스와 랫트에게 각각 1,000 mg/kg, 2,000 mg/kg(mg/m²에 근거하여 사람의 투여 최대 용량의 각각 44배, 170배)을 투여하였을 때 유의적인 치사율이 관찰되었다. 사람을 대상으로 한 과량투여 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. 로사르탄 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 로사르탄에 대한 비임상정보가 다음과 같이 알려져 있다.

①암로디핀

(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/m2 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/m2기준으로 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

②로사르탄

(1)발암성 : 로사르탄칼륨의 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage)을 각각 105주, 92주 동안 랫드와 마우스에 여하였을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최고 용량(270 mg/kg/일)을 투여받은 암컷 랫드에서 췌장선종투의 약간 높은 발생율이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage, 랫드에서 270 mg/kg/일, 마우스에서 200 mg/kg/일)에서 로사르탄 및 로사르탄의 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 : 로사르탄칼륨은 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 로사르탄칼륨을 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 유산율 또는 분만 시 생존에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결과와 약물과의 연관성은 불명확하다. 비임신 랫드에게 135 mg/kg/일로 7일간 투여하였을 때 로사르탄 및 로사르탄의 활성대사체의 전신 노출(AUC)은 사람에서 최대권장일일용량(100 mg)을 투여하였을 때 나타나는 노출량의 약 66 및 26배이었다.

저장방법 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

포장단위 30정/병, 300정/병

제조자 ㈜휴온스 충청북도 제천시 바이오밸리로 100

- 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)
- 반드시 첨부문서를 읽은 후 사용(복용)하시고 첨부문서는 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
- 반드시 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사약사와 상담 후 사용하십시오.
- 본 제품의 품질관련 문의사항은 080-581-5800으로, 기타 제품관련 문의사항은 (02)714-0091로 연락하시기 바랍니다.

- 만약 구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에게만 교환하여 드립니다.
- 본사는 제조물 책임법 시행에 따라 고객상담 전용창구(전화 080-719-2000)를 운영하고 있습니다.

- 최신의 정보 확인방법 : 이 첨부문서 작성년월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.kuhnilbiopharm.com)에서 확인할 수 있습니다.
- 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.

작성년월일: 2021.09.17

제조의뢰자

건일바이오팜㈜

KUHNIL BIO

충남 천안시 서북구 직산읍 거리막길 33 제일동