전문의약품 | 분류번호 214

코자로탄플러스프로정

보령바이오파마

전문의약품 | 분류번호 214

코자로탄플러스프로정

[원료약품 및 그 분량] 이 약 1정(418.736 mg) 중

유효성분 : 로사르탄칼륨(USP) ······ 100mg
(로사르탄으로서 91.6mg)
히드로클로로티아지드(USP) ······ 12.5mg

첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)

기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(20A680007), 전호화전분, 카르나우바납

[성상] 흰색 내지 회백색의 타원형 필름코팅정제

[효능·효과] 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

[용법·용량]

- 성인

이 약의 상용량은 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정입니다. 1일 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않습니다. 일반적으로 최대 혈압강하 효과는 치료시작후 3주경에 나타납니다. 이 약은 다른 항고혈압 제제와 함께 투여할 수 있으며, 식사와 관계없이 투여할 수 있습니다. 이상반응을 최소화하기 위해서, 단일요법으로는 기대한 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작합니다.

1. 대체요법 : 용량 조절된 각각의 로사르탄칼륨과 히드로클로로티아지드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있습니다.
2. 로사르탄 또는 히드로클로로티아지드 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있습니다.
3. 로사르탄칼륨 100 mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.
4. 1일 1회 25 mg의 히드로클로로티아지드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 저칼륨혈증을 보이는 환자 : 전체적인 혈압강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로티아지드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있습니다. 이후 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.

- 신장애 환자

크레아티닌청소율이 30 mL/min 이상인 경우에는 상용량을 투여합니다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자에게는 티아지드계의 약물보다는 루프계 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.

- 간장애 환자

용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회투여량인 25 mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.

- 소아(18세 미만)

소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로사르탄-히드로클로로티아지드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않습니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있습니다. 양수과소증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있습니다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함합니다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 합니다 (7. '임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

[illegible]

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

[illegible]

4. 이상반응

1) 로사르탄칼륨-히드로클로로티아지드 복합제인 이 약의 안전성은 858명의 본태고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3,889명에서 평가되었습니다. 이 임상시험에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로티아지드 단일제제에서 보고되었던 것에 국한되었습니다. 이 약은 내약성이 우수하여 이 약 투여로 인한 전체적인 이상반응 발현율은 위약대조군과 유사하였습니다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 투약을 중단할 정도는 아니었습니다. 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투약중단은 투약군과 위약대조군의 각각 2.8%와 2.3%에서 나타났습니다.
이중맹검법에 의한 위약 대조시험에서, 이 약 투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약대조군보다는 투여군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.

		로사르탄-히드로클로로티아지드(n=858)	위약(n=173)
전신	복통	1.2	0.6
	부종/종창	1.3	1.2
심혈관계	심계항진	1.4	0.0
근골격계	요통	2.1	0.6

		로사르탄-히드로클로로티아지드(n=858)	위약(n=173)
신경정신계	어지럼	5.7	2.9
호흡기계	기침	2.6	2.3
	부비동염	1.2	0.6
	상기도 감염	6.1	4.6
피부	발진	1.4	0.0

본태고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났으나, 위약대조군에서도 유사한 빈도를 보이거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 무력/피로, 설사, 구역, 두통, 기관지염, 인두염 등입니다. 이상반응은 남녀간에 비슷하게 발현하였고, 로사르탄-히드로클로로티아지드군과 위약군 모두에서 비고령자에 비해 고령자에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났습니다.

2) 로사르탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈꺼풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었습니다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부박리현상과 용혈현상이 보고되었습니다. 로사르탄 [illegible]

[illegible]

ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, [illegible] ACE억제제의 투여를 중단할 수 있습니다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서 ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였습니다. 리시노프릴을 투여 받았을 때 ACE억제제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였습니다. 임상시험 1에서는 위 환자들을 로사르탄 50 mg 군, 리시노프릴 20 mg 군, 히드로클로로티아지드 25 mg 투여군(n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로사르탄 50 mg 군, 리시노프릴 20 mg 군, 위약대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정하였습니다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였습니다. 기침의 발현율은 다음 표와 같습니다.

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, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였습니다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로사르탄의 시판후 조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었습니다.
중증의 고혈압 : 중증의 고혈압(이완기혈압≥ 110 mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로사르탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였습니다. 두 군 모두 실신은 보고된바 없습니다. 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 [illegible]

[illegible]

5. 일반적 주의

[illegible]

6. 상호작용

[illegible]

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

[illegible]

8. 소아에 대한 투여

[illegible]

9. 고령자에 대한 투여

[illegible]

10. 임상검사치에의 영향

[illegible]

11. 과량투여시의 처치

[illegible]

12. 환자에게 제공하여야 할 정보

[illegible]

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관합니다.

14. 의약품동등성시험 정보[주]

가. 시험약 로사르탄칼륨/히드로클로로티아지드정100/25밀리그램(에스케이케미칼(주))과 대조약 코자플러스에프정(한국엠에스디(유))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 56명의 혈중 로사르탄 및 히드로클로로티아지드를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

<로사르탄>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	코자플러스에프정(한국엠에스디(유))	1038 ±482	707.5 ±380.8	1.25 (0.25-3.00)	2.00 ±0.48
시험약	로사르탄칼륨/히드로클로로티아지드정100/25밀리그램(에스케이케미칼(주))	1009 ±418	672.2 ±307.0	1.00 (0.50-4.00)	2.02 ±0.41
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8 - log1.25)		log 0.9468 - 1.0323	log 0.8794 - 1.1276	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 56)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

<히드로클로로티아지드>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	코자플러스에프정(한국엠에스디(유))	1064 ±251	141.1 ±40.0	2.50 (1.50 - 6.00)	9.76 ±1.20
시험약	로사르탄칼륨/히드로클로로티아지드정100/25밀리그램(에스케이케미칼(주))	1071 ±220	136.4 ±35.8	2.50 (1.50 - 6.00)	9.75 ±1.35
90% 신뢰구간* (기준 : log0.8 - log1.25)		log 1.0127 - 1.1651	log 0.9931 - 1.2081	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 56)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 로사르탄칼륨/히드로클로로티아지드정100/12.5밀리그램(에스케이케미칼(주))은 대조약 로사르탄칼륨/히드로클로로티아지드정100/25밀리그램(에스케이케미칼(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다.

주) 이 약은 에스케이케미칼(주)의 로사르탄칼륨/히드로클로로티아지드정100/12.5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 에스케이케미칼(주)에 위탁 제조하였음.

[저장방법 및 사용기간]

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36 개월

[포장단위]

30정/병, 100정/병

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
※ 오용(잘못 사용)을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 말고 뚜껑을 꼭 닫아서 보관하십시오.
※ 유효(사용)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 의약품 등은 구입하신 곳에서 교환하여 드립니다.
※ 이 설명서의 작성일 이후 변경된 내용은 본사 홈페이지(www.boryungbio.co.kr) 또는 소비자상담실(02-708-8085)에서 확인할 수 있습니다.
※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr) 의약품 정보를 참조하시기 바랍니다.
※ 본 약제 투약 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의 및 보고하여 주시고, 동일 기관에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.
※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 의사 또는 약사와 상담하십시오.

제조의뢰자 : (주)보령바이오파마 충청북도 진천군 광혜원면 사동길 2

제조자 : 에스케이케미칼(주) 충청북도 청주시 흥덕구 산단로 149

작성년월일 : 2021.01.26