

임상시험 1 ↑	히드로콜로코치아짓	로자탄	기타노프롤
기간	25%	17%	69%

임상시험 2 ↑	위약	로자탄	리노노스판
기간	35%	29%	62%

↑인구통계 = (89% 백인, 64% 아랍), ↑↑ 인구통계 = (90% 백인, 51% 아랍)

두 시험결과, ACE 저해제에 의해 기압이 유발되었던 환자들에게 이 약을 투여하였을 때 기압의 저상률은 히드로콜로코치아짓 혹은 위약과 유사하였으나, 이 시험들에서 기압이 저하한 환자들을 포함해서, 로자탄의 시판후조사에서도 기압에 대한 이상변을 사례들은 보고되었습니다.

중증의 고혈압: 중증의 고혈압 (이완기혈압 > 110mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로사탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상변을 양상은 전반적으로 유사하였으나, 두 군 모두 신기능 보전 된 없습니다. 이 약 위약과 로자탄 두 군에서 저혈압이 각각 22%(0.6%), 0.2%(0.0%) 보고되었으며 같은 기간에 이 약 두 군과 로자탄 두 군에서 혈청 크레아티닌치 상승0.5mg/dL)이 각각 3건(0.8%), 2건(1.2%)

4) 시판후 이상변

다음의 이상변들이 시판후에 추가로 보고되었습니다.

— 과민반응: 혈관부종(기노 폐쇄를 이기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤이) 로자탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상변증을 받은 환자중 일부는 이전에 ACE 저해제에 의해 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었습니다. 로자탄은 투여한 환자에서 혈관염 (Henoch-Schönlein purpura)와전증 포함이 보고되었습니다. 이차 발작성 빈맥을 동반한 심방성 부정맥도 보고되었습니다.

— 소화기계: 2건이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었습니다.

— 호흡기계: 마른기침이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었습니다.

— 내시 및 영감: 고혈압성 및 제2도동혈조인 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고 되었습니다.

— 근골격계: 인지오덴신III 수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 혈청근공배가 보고되었습니다.

— 혈액계: 혈소판감소증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

1) 과민반응: 혈관부종 ‘이상변증’ 함 참조

2) 여러 용량의 로자탄과 히드로콜로코치아짓을 병용투여한 이중 맹검법에 의한 임상시험에서 저혈압혈중(혈중 혈청 농도 <3.5mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고혈압혈중(혈중 혈청 농도 >5.7mEq/L)을 일으킨 환사는 0.4%였습니다. 혈중 혈청 농도의 증가나 감소 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈중 혈청 농도의 평균 감소치는 0.123mEq/L이었습니다. 이들 환자에서는 로자탄의 용량이 지혈률수록 이에 비례하여 혈청 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로콜로코치아짓의 혈청 농도 감소 효과도 감소되었습니다.

3) 히드로콜로코치아짓

전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 합니다. 전해질이나 전해질 불균형 (나트륨결핍증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나면 즉시 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비강구적으로 액체를 토해 내고 있을 때에는 혈청 및 요증의 전해질을 측정해야 합니다. 체액과 전해질 불균형을 전조징후나 증상은 구토, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육 피로, 저혈압, 오장간증, 빈맥 및 오심, 구토 등의 소화기에 장애등입니다. 중증의 건강변이 없거나, 치료가 장기적 지속하면 가용성인 요의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있습니다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있습니다. 저칼륨 혈증은 부항제를 일으킬 수 있고, 다기관성 쇼크의 이상변증에 대해 증상이 더 민감하게 반응하도록 하거나 반응도를 증가시키기도 합니다(예: 심신의 흡보성 증가, 저저소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경각진찰이나 신실현환을 제외하고는 치료는 필요로 하지 않으나) 다사성 알칼리혈증시에는 염소를 보충해 주어야 합니다. 다른 나트륨에 수종 환자에서 희석성 제1도투증증이 일어날 수 있습니다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 제1도투증혈증시에는 염분을 공급하는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절합니다. 그러나 심하게 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 합니다. 치아저게 약물을 투여받은 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있습니다. 로자탄은 혈청 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로콜로코치아짓과 로자탄을 병용투여하면 이뇨현상으로 인한 고요산 혈증이 감소됩니다. 치아저게 약물의 투여와 고혈압이 일어날 수도 있습니다. 따라서 당초 환자에게 투여하여서는 안전성이나 평강진찰하체의 용량조절이 필요할 수 있습니다. 또한 치아저게 약물을 투여하는 동안 장폐색 증세가 현상해 될 수도 있습니다. 히드로콜로코치아짓의 혈압 강하 작용은 교감신경을 절제해 환자에게는 손상될 수 있습니다. 긴장성 신장에 만성 장애에 대해서는 이뇨제 투여의 보류나, 중증도를 고려하여야 합니다. 치아저게 약물은 마그네슘의 속을 요증 배설을 증가시켜서 제1도투증혈증을 일으킬 수도 있습니다. 치아저게 약물은 요증 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있습니다. 또한 칼슘에 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘농도를 간헐적으로 경미하게 증가시킬 수 있습니다. 장폐색이나 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있습니다. 치아저게 약물은 칼슘내에서 영향을 미쳐 부갑상선 기능감사를 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 치아저게 약물의 투여를 중단해야 합니다. 혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드의 증가는 치아저게 이노제제의 투여와 관련되어 있을 수 있습니다.

6. 약물상호작용

1) 로자탄: 히드로콜로코치아짓 다독신 외노마린, 시메타린, 페노바노비탈과의 상호작용 연구에서 약물상호간의 악영향적 상호작용은 발견되지 않았습니다. 약물 대제 유도제인 리팜핀은 로자탄과 황산대시제제의 농도를 감소시켰습니다. 사망에서 2개의 P450 3A4 저해제가 연구되었습니다. 에리스로미진은 장폐색투여한 이 약이 활성 대사로로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 케토코나졸은 이 약의 경우투여 후인상작용으로 유익한 영향을 주지 않았습니다. P450 2C9의 저해제인 플루코나졸은 황산대시제제의 농도를 감소시키고 로자탄의 농도는 증가시켰습니다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없습니다. 이 약을 활성 대시제로 대시하지 못하는 사람은 시트코를 P450 2C9에 회귀하게 특정 결혈을 하는 것으로 나타났습니다. 이 결과로 이 약이 활성대시제로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 P450 3A4/71 이아 P450 2C9/71을 알 수 있습니다. P450에서 이들 서해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존성이노제 (예, 스피로노락톤, 트리암페렌, 이밀로리디), 칼륨보충제 또는 칼륨을 함유하는 다른 대용제를 로자탄과 병용하면 평강 절동치기 상승할 수 있습니다.(환자에게 제공되어야 할 정보’함 참조).

선택적 COX-2 저해제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제도 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로자탄 등 이뇨제와 함께 투여할 때 신기능을 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능 더 악화될 수 있습니다. 이 영향은 대개 가역적입니다. 선택적 COX-2 저해제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 로사탄 등 이뇨제와 함께투여의 효과를 감소시킬 수 있습니다. 따라서 선택적 COX-2 저해제제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 인지오덴신III 수용체 길항제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와같은 상호작용이 고려되어야 합니다.

2) 히드로콜로코치아짓

병용투여시 여러 약물과의 상호작용은 다음과 같습니다.

③ 이질, 비타계제 약물, 마약성 진통제: 기립성 저혈압이 악화될 수 있습니다.

④ 혈장 간지제 (성구용 혈장 감해제 및 인슐린): 용량의 조절이 필요할 수 있습니다.

⑤ 다른 혈압 강해제: 상가작용 혹은 상승작용

⑥ 콜레스테롤인, 콜레스테롤 수치: 음이온 교환수지의 히드로콜로코치아짓을 병용투여시 히드로콜로코치아짓의 흡수가 감소됩니다. 콜레스테롤인이나 콜레스테롤 수지의 1회 용량은 히드로콜로코치아짓과 결합하여 히드로콜로코치아짓의 소화기계로부터의 지혈률을 각각 8%, 43% 감소시켰습니다.

⑦ 부사파질형으로, 부사파질직각호르몬: 전체혈 고갈, 특히 저혈압혈증을 악화시킬 수 다.

⑧ 술압 이만류 (예 노르에피네프린): 술압 이만류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 술압 이만류의 작용을 차단할 정도는 아닙니다.

⑨ 비달분-상성 살균근 이완제 (예, 부부코라린): 근이완제에 대한 반응성을 증가시킬 수 있습니다.

⑩ 리튬: 일반적으로 이노제와 함께 투여되어서는 안된다. 이노제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중시킵니다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 청부물사를 검토하여야 합니다.

⑪ 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제: 일부 환자에서 있어서 선택적 COX-2 저해제, 비스테로이드성 소염제제의 투여에 고려 이노제, 칼륨보존성 이노제 혹은 치아저게 이노제의 이노효과, 나트륨 배설 증가효과, 혈압 강하 효과를 감소시킬 수 있습니다. 따라서 본제와 비스테로이드성 소염제제를 함께 투여할 경우에는 이노제의 효과를 면밀히 관찰해야 합니다.

7. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약의 임부에 대한 사용경험은 없으나, 이 약을 이용한 동물 실험에서 태아와 신생자에게 손상과 사망이 나타남에 비추어, 이례는 제난-인지오덴신 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 믿어집니다. 사망에 있어서, 레나-인지오덴신 시스템의 발육에 비추 태아의 신장 관류는 임신 27기에 시작되므로, 임신 2, 37에 이 약을 투여시 태에게 미치는 위험은 증가합니다. (영감) 함 참조

2) 수유부에 대한 투여

로자탄이 모유로 이행되는지는 명확하지 않으나, 상당한 양의 로자탄 및 이의 활성대사물이 젖트의 유유에 존재한다고 알려져있습니다. 치아저게 약물은 모유로 이행됩니다. 따라서 유아 영아에게서 이상변증이 나타날 수 있으므로, 수유부에게는 본제의 중요성을 고려하여, 수유를 중단하거나 투약을 중단하도록 해야 합니다.

3) 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

4) 고령자에 대한 투여

적상성 비배설 가진 고혈압 환자에 대해 실험한 사망, 나중증, 심근경색의 복합 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 2857명(62%)의 환자가 66세 이상이었으며 808(18%)의 환자가 75세 이상이었었습니다. 이 시험에서 환자들은 혈압을 조절하기 위해 로자탄과 히드로콜로코치아짓을 연구와 복용 기간의 74% 동안 병용투여 받았으나, 고령자와 젊은 환자들 사이에 유효성에 대한 전반적 차이는 없었습니다 이상변증은 로자탄-히드로콜로코치아짓과 대조군 모두에서 비경향적에 비해 고령자에게 다소 더 빈번하게 나타났습니다.

8. 임상검사와의 영향

위약 대조 임상시험에서 본제 투여와 관련하여 보고된 임상적으로 유익한 표준 임상 지표 (Standard Laboratory Parameters)의 변화는 없었습니다.

1) 크레아티닌, 혈액요소질소: 혈액요소질소(Blood Urea Nitrogen) 및 혈청 크레아티닌치가 본제 단독투여중 0.6% 및 0.8%에서 경미하게 증가되었습니다. 혈액요소질소수치의 증가로 인하여 본체의 복용을 중단한 환자는 없었습니다. 혈청 크레아티닌치의 경미한 증가로 본체의 복용을 중지한 환자는 19%였습니다.

2)헤모글로빈과 헤마토크릿: 본제 단독투여군에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿치가 경미하게 감소평균 감소치가 각각 약 0.14 중증율(0.72 중증율) 되었으나 임상적으로는 의 미가 없었습니다. 빈혈로 인하여 본체의 복용을 중단한 환자는 없었습니다.

3) 간기능 검사: 간기능조사나 혈청 빌리루빈치의 증가가 가끔 관찰되었으나, 본제 단독투여 군에서 이러한 이상변증으로 복용을 중단한 환자는 없었습니다.

4) 혈청 전해질: 일반적 주의 함 참조

9. 과량투여시 주의사항

1) 로자탄: 사망에 투여하는 경우 용량의 4배 및 170배인 1,000mg/kg과 2,000mg/kg을 각각 마우스와 랫드에서 경구투여시 유익상있는 치사율이 관찰되었습니다. 사망에게서의 과량투여에 관한 자료는 제한적입니다. 과량투여시 주의할 일로써 알아날 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥, 돌이, 부교감신경의 흥분으로 인하여 사색이 발생할 수 있습니다. 저혈압의 임상 증상이 나타나면, 혈압양상을 위한 지료를 사색하여야 합니다. 로자탄과 로자탄의 활성 대사물은 혈액투석으로 제거되지 않습니다.

2) 히드로콜로코치아짓

히드로콜로코치아짓의 경구투여시 LD50은 마우스와 랫드 모두에 10g/kg 이상이었습니다. 가장 흔한 발견되는 장부위 중증들은 전해질 고갈 (저칼륨혈증, 저저소혈증, 제너드륨결핍증)과 가장 흔하게 인한 탈수에 의해 생깁니다. 다기관성과 병용하여 투약하였으면, 저칼륨 혈증으로 인해 심장부정맥이 악화될 수 있습니다. 혈액투석에 의해 히드로콜로코치아짓이 혈액으로부터 제거되는 정도는 아직 확실하지 않습니다.

10. 환자에게 제공되어야 할 정보

1) 임신: 기압이 여성에게는 임신 2, 37에 제난-인지오덴신 시스템에 작용하는 약에 노출 시의 결애에 대해 알려져 하며, 또한 이러한 결과가 임신 17이에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다는 것을 알려주어야 합니다. 환자가 임신하게 되면 즉시 의사와 상의하도록 한다.

2) 우중성 저혈압: 이 약을 복용하는 환자는 특히 복용을 시작할 첫 날에 머지려울 수 있으며 이 경우 의사의 상의합니다. 환자가 상신하는 경우 일단 이 약을 복용을 중단하고 의사와 상의하여야 합니다. 수분을 충분히 섭취하지 못하거나, 과도한 발한, 설사, 구토 등은 혈압을 과도하게 저하시켜 저혈압과 마그네슘 배설을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 합니다.

3) 칼륨보충제: 이 약을 복용하는 환자는 의사와 상의하지 않고 칼륨보충제 또는 칼륨을 함유 하는 염분대용제를 복용하여 알로트 한다(‘약물상호작용’함 참조)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사해인이 되거나 불결유지면에서 비위하지 않으므로 이를 주의하십시오.

【저장방법】 차광/밀봉하기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 자사 포장단위

※ 제조의뢰자: (주)드림파마 875도 화성시 평암읍 삼산리 902-3

※ 제조자: 삼익제약(주) 인천광역시 부평구 청천동 374-1

※ 본 약품은 엄격하게 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변색 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환이 가능합니다.

※ 이 장부에서 작성된 일부 변경된 내용: ① 수시사정위원회와 080-729-58004) 당사 홈페이지 http://www.dreampharma.co.kr에서 확인할 수 있습니다.

※ 현행시 작성:2021년 03월 02, 26



드림파마

아세트탄글라스설명서

160*280 2p 6pt