

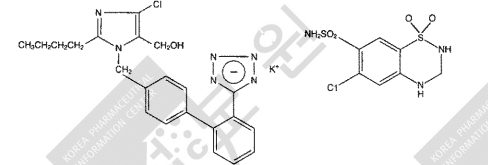
PLUS[®] 실로틴 정 PLUS[®] 실로틴-F 정 PLUS[®] 실로틴-PRO 정

진동의약품
로자탄칼륨
히드로클로로치아짓

이 약을 복용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 첨부문서는 약과 함께 보관하십시오.

【작용·특성】

안지오텐신 II 는 안지오텐신 II 에 대한 안지오텐신 전환 효소(ACE, Kininase II)의 효소반응에 의해서 생성되는 강력한 혈관 수축물질로서, 레닌-안지오텐신 시스템의 주요한 활성물질 호르몬이다. 고혈압의 병태생리에 중요한 역할을 한다. 또한 안지오텐신 II는 부신 피질에서 알도스테론의 분비를 촉진시키므로, 로자탄과 그 활성 대사물은 이러한 혈관 수축물질 작용을 갖는 안지오텐신 II가 AT1 수용체와 결합하는 것을 차단함으로써 효과를 나타낸다. 물론, 활성 조직에서 AT2 수용체와 결합시키는 하지만, 그것이 심혈관계의 항상성에 미치는 영향은 알려진 바 없다. 로자탄과 그 활성 대사물은 AT1 수용체 부위에서 부분 호르몬에서의 효과는 보이지 않으며 AT2 수용체에 대한 친화력보다 AT1 수용체에 대한 친화력이 약 1,000배 정도 강하다. 로자탄칼륨의 분자식은 (C₂H₃ClKNO₃)이며 구조식은 다음과 같다.



로자탄은 기존의 다른 계열의 고혈압 약제와 동등한 혈압강하 효과를 가지며, 내약성이 우수하여 환자들이 지속적으로 복용할 수 있는 특징을 가집니다. 로자탄칼륨은 분자량이 460.01이며 물에 잘 녹고 알칼리에 느리고 알칼리 수용액에 약간 녹습니다. 로자탄과 활성 대사물 모두 ACE(Kininase II, 안지오텐신 II를 안지오텐신 II로 전환시키는 효소)를 억제하지 않으며, 심혈관계 조절에 중요한 이온전해질이나 다른 호르몬 수용체에도 결합하지 않습니다.

【조성·성상】

1. 원료약품의 분량

1) 실로탄칼륨에프정 : 매 정량	
로자탄칼륨 (USP).....	50mg
(로자탄으로서 45.76mg)	
히드로클로로치아짓 (USP).....	125mg
황가제(타르소색) : 황색 203호	
2) 실로탄칼륨프로정 : 매 정량	
로자탄칼륨 (USP).....	100mg
(로자탄으로서 91.52mg)	
히드로클로로치아짓 (USP).....	25mg
황가제(타르소색) : 황색 203호	
3) 실로탄칼륨프로정 : 매 정량	
로자탄칼륨 (USP).....	100mg
(로자탄으로서 91.52mg)	
히드로클로로치아짓 (USP).....	125mg

2. 성상

실로탄칼륨스정 - 황색의 타원형 필름코팅정입니다.

실로탄칼륨프로정 - 옅은 황색의 타원형 필름코팅정입니다.

실로탄칼륨프로정 - 흰색의 타원형 필름코팅정입니다.

【효능·효과】

고혈압의 치료

【용법·용량】

이 약의 복용량은 로자탄 50mg/히드로클로로치아짓 125mg 1일 1회 1정입니다. 1일 로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않습니다. 알콜성 음료 취취 할 경우 효과는 감소되어 나타날 수 있습니다. 이 약은 항고혈압 제제의 효과를 부여할 수 있으므로, 식사와 관계없이 투여할 수 있습니다. 부작용을 최소화하기 위해서, 단일요법으로는 기대할 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작합니다.

- 대체요법: 용량조정된 각각의 로자탄과 히드로클로로치아짓 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있습니다.
- 로자탄 또는 히드로클로로치아짓 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자
 로자탄 50mg/히드로클로로치아짓 125mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.
- 로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 125mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.
- 1일 1회 25mg의 히드로클로로치아짓으로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되지 않고 저혈당증상을 보이는 환자
 전제적인 혈압강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로치아짓의 용량을 감소시킬 수 있는 로자탄 50mg/히드로클로로치아짓 125mg 1일 1회 요법으로 시작할 수 있습니다. 이후 로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 125mg에 대한 임상반응을 지속적으로 추적하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.
- 신장에 환자
 크레아티닌 제거율이 30mL/min 이상인 경우에는 사용량을 투여합니다. 더 심각한 신장애를 가진 환자에서는 치자기계의 약탈보다는 그로써 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.
- 간장애 환자
 용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로자탄의 초회투여량은 25mg을 이 약으로서는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.

【사용상의주의사항】

1. 경고

태아/신생아 이환을 및 사망률:

임부에 투여된 안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태어나 신생아의 순환 및 사망이 발생할 수 있으므로, 이러한 시에는 안지오텐신 전환 효소 (ACE : angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용하는 환자에서도 세게적으로 수를 해야 합니다. 따라서 임신한 사실을 알았을 때, 본래의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 합니다. 임신 2~3개월에 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부족, 무호흡, 가래지 혹은 비가래의 신부전 및 사망등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있습니다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다. 알려진 임상결과도 보고된 바 있습니다. 양수막은 손상된, 두개안전 기형, 골 육독부전증과 관련이 있습니다. 또한 약물의 관련성을 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육부전, 태동 도중에 죽고 보고된 바 있습니다. 이러한 손상은 임신 17개월에 관련되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생하고는 한 가지는 아닙니다. 태아와 태아가 임신기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 양태아 손상을 즉시 시정할 것을 권하합니다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 태아의 복용을 중단토록 해야 합니다. 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항약에는 선택적 약물이 없을 경우(태아에 전령의 일부 중 한명 또는 이하로 발달도 있습니다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에 알려주어야 하며, 지속적인 조음과 검사로 양수내 환경을 평가해야 합니다. 양수작을 조사하면, 임부의 생명을 구하기 위한 경계를 제외하고는 본래의 복용을 중단하여야 합니다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생화학적 프로파일(Biochemical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있습니다. 하지만 태아에게 이미 비가래의 장애가 발생한 이후에도 투여중지 또는 사망의 태아를 줄 수 있습니다. 자궁 속에서 안지오텐신 II 수용체 길항약에 노출된 태아는 신생아 출생 시의 경우에는 저혈압, 양수장 감소 및 고칼륨혈증이 있는 지지 면허하지 관찰하여야 합니다. 만약 요양증상이 의심이 있다면 혈압과 신장관류의 유지에 신중을 써야 합니다. 저혈압을 회피시키고, 저하된 신기능을 개선하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수 있습니다.

로자탄과 최대용량인 10mg/kg/day와 히드로클로로치아짓 25mg/kg/day를 때보다 70%까지 병용투여하면, 최치량이 발생한 증가는 없습니다. 이 용량에서 로자탄과 히드로의 합성 효과는, 히드로클로로치아짓의 토치효과(노출량(AUC))는 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로치아짓 병용투여시 노출량의 각각 5, 15, 1배 있습니다. 때때에 50mg/kg/day의 로자탄과

125mg/kg/day의 히드로클로로치아짓을 병용투여했을때의 자료들 외상에서 구한 로자탄과 로자탄의 합성 대사물, 히드로클로로치아짓의 AUC는 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로치아짓 병용투여시 AUC의 각각 6, 2 배 있습니다. 암컷의 폐쇄계 임신전 및 임신기간 동안 10mg/kg/day와 히드로클로로치아짓 25mg/kg/day를 병용투여했을 때에는 태아의 노출수 증가가 관찰되었습니다. 로자탄은 단독투여한 연구들에서도 관찰되었으나, 임신한 태아에게 임신전과나 수유기 산동한 50mg/kg/day의 로자탄과 125mg/kg/day의 히드로클로로치아짓을 병용투여하면 태아 신기능의 저출감소, 신독성 및 사망 등과 같은 이상반상이 나타났습니다. 삼기 용량에서 로자탄, 로자탄과 활성 대사물, 히드로클로로치아짓의 AUC는 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로치아짓 병용투여시 AUC의 각각 5, 10 배 있습니다. 주요기관형성기동안 임신한 마우스나 랫드에 3000, 1000mg/kg/day의 히드로클로로치아짓을 투여했을 때에 태자에게 유해하다는 증가는 발견되지 않았습다.

치자기계 약물은, 대만장벽을 통과하여 제대혈에 축적하게 되므로, 태어나 신생아의 황달, 혈소판 감소증 및 다른 장애가 일어나는 다른 이상반상이 태아에게도 발생할 위험이 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 본체의 성분에 과민증을 나타내는 환자
- 무뇨증이 있거나 살론아미드계 약물에 간독증을 가지고 있는 환자
- 이 약은, 유당불, 함유하고 있으므로 과민증으로 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스, 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에는 투여하면 안됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 저혈압-혈관 수 감소, 혈역학적 감소 환자
 혈관성 유효 혈역량이 감소된 환자(예, 이뇨제에 복용중인 환자)에서는 본래 투여에서 저혈압 증상이 나타나 수 있으므로, 투여를 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 합니다.
- 신장애 환자
 본래는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템을 억제하므로 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있습니다. 일부환자에서 이러한 신기능의 변화는 본체의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 출혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신-인전 효소 억제제를 투여할 경우, 요량감소, 신생성 고혈소혈증, 신장애를 감성 신부전증이나 사망까지도 발생시킬 수 있습니다. 로자탄과도 이와 유사한 보고가 있습니다. 투여중인 혹은 양측성 신장애 환자들 가진 환자에서 ACE 저해제를 투여시 혈중 크레아티닌치나 BUN에서 증가증가도 보고되었습니다. 로자탄과에도 이와 유사한 보고가 있습니다. 일부 환자에서 이러한 변화는 본체의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었습니다. 치자기계 약물은 중증의 신장애에 있는 경우에는 신장애가 투여하여집니다. 치자기계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소축적을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있습니다.
- 간장애 환자
 용량 조절이 필요한 간장애 환자에서 사용하는 로자탄의 저용량을 본래로 수 있도록 하므로 이러한 환자에서 다른 투여는 권장되지 않습니다. 간장애나 신생성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 정밀한 변화가 신장 혼수를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에서는 치자기계 약물을 신중하게 투여합니다.
- 과민반응
 히드로클로로치아짓에 대한 과민반응을 알지거나 기존지 천식의 기형에, 관제없이 발생할 수 있으며, 기형제를 가진 환자는 과민반응의 가능성이 더 높을 것으로 생각됩니다.
- 전신성 홍반성 루푸스
 치자기계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 현상화시킨다고 알려져 있습니다.

4. 이상반응

- 로자탄-히드로클로로치아짓 복합제인 본체의 안전성은 656명의 본태성 고혈압 환자와 과민성 비타가 있는 고혈압 환자 389명에서 평가되었습니다. 이 임상시험에서 본래에 나타난 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관련된 이상반응은 로자탄이나 히드로클로로치아짓 단일제에서서 보고되었던 것에 국한되었습니다. 본체는 임상에서 투수하여 본래 투여로 인한 전제적인 이상반응을 발견받은 의뢰대조군과 유사하였습니다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 투약중 중단된 경우는 아니었습니다. 위약 대조군에서 이상반응으로 인한 투약중단은 투약군과 위약대조군의 각각 28%와 23%에서 나타났습니다. 이중중단증에 의한 위약 대조시험에서, 본태투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도로 보이는 위약대조군보다는 투약군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.

로자탄-히드로클로로치아짓(n=856)		위약 (n=173)	
전체	부종/통통	1.2	0.6
심혈관계	심계항진	1.4	0.0
근골격계	요통	2.1	0.6
신경정신계	어지러움	2.6	2.9
호흡기계	기침	5.7	2.3
	부비염/염	1.2	0.6
	상기도감염	6.1	4.6
피부	발진	1.4	0.0

본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났으나, 위약대조군에 비해 투약군 빈도를 높이지는, 한 의뢰대조에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 두통, 어지러움, 설사, 구역, 두통, 기침, 인두염 등입니다.

이상반응은 나비근과 비사정계, 발현하였고, 로자탄-히드로클로로치아짓군과 위약군 모두에서 비교하였을 때 비교하였지, 비출현에 비해 출현해서 다소 더 빈번하게 나타났습니다. 로자탄 투여시 나타내지나 비출현을 나타내는 환자에서 나타나는 현상부전증(심장과 뇌저통의 종종 및 안면 부종)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약중 중지한 지 5 일내에 정상으로 회복되었습니다. 로자탄을 투여받은 환자중 1명에서 손바닥의 피부부전현상과 유혈현상이 보고되었습니다.

로자탄 단일제에서 투여된 인체 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같습니다.

전	제	출혈, 안면 부종, 열, 기침설사, 설사
심혈관계	협심증, 무정맥(심실세동, 동상성심, 맥박, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실 불동	
	순회기계	식욕부진, 빈맥, 치통, 구갈, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
신장 및 투여부위		빈혈
혈 액 계		변비
대 사		통풍
근골격계	근, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절염, 관절 질환, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력증, 근골격계 통증, 근육통, 건염, 건근직	
	정신신경계	탈진, 불안정증, 우울증소, 혼란, 우울증, 기억, 감각이상, 불면증, 식욕 감퇴, 기어움, 편두통, 신경과민, 공황장애, 갈망이상, 알코 신장병증, 수면장애, 졸음, 현기, 환각
호흡기계	호흡곤란, 비염염, 비출혈, 인두통증, 호흡기 충혈, 비염, 정맥류 장애	
	피 부	발진, 피부발진, 피부 간조, 빈혈증상, 홍반, 홍조, 광과민반응, 가려움증, 발한, 두드러기
감각기관	호민이상, 안구자극이상, 어지러움, 결막염, 시력감퇴, 마라리아, 이명	
	뇌기능계	발기부전, 이뇨증, 빈뇨증, 요로감염

3) 히드로클로로치아짓 단일제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같습니다.

전	제	무력증
순회기계	혈장장애, 혈당(나트륨 감소, 정제성 혈당), 타액선염, 관절, 위장지각	
	혈 액 계	자혈병증, 빈혈, 무구혈빈증, 혈혈구 감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증
과 민 성	저혈압, 광과민반응, 두드러기, 괴사성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 저혈 및 폐수종증의 혹은 혼란	
	대 사	고혈압, 당뇨, 고요산혈증
근 골 격 계	근육통증	
	정신신경계	초조
신 장	신부전, 신기능장애, 간질성 신염	
	피 부	심각한 증은 중증구토의 다형홍반, 독성피피피사양의 및발성 피부염
감각기관	시력증, 호민이상, 타, 황색시증	

