

국제 로살탄 플라스정 플라스에프정

(로자탄칼륨/히드로클로로치아지)

[성분·함량]

○국제로살탄플라스정 : 이 약 1정 중, 로자탄칼륨(USP)..... 50mg (로자탄으로서 45.8mg) 히드로클로로치아지(USP)..... 12.5mg	
○국제로살탄플라스에프정 : 이 약 1정 중, 로자탄칼륨(USP)..... 100mg (로자탄으로서 91.6mg) 히드로클로로치아지(USP)..... 25mg	

[성상] ○국제로살탄플라스정 : 황색의 타원형 필름코팅정제
○국제로살탄플라스에프정 : 미황색의 타원형 필름코팅정제

[효능·효과]

고혈압의 치료

[용법·용량]

이 약의 상용량은 로자탄 50mg/히드로클로로치아지 12.5mg 1일 1회 1정입니다. 1일 로자탄 100mg/히드로클로로치아지 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않습니다. 일반적으로 최대 혈압 강하 효과는 치료 시작 후 3주경에 나타납니다. 이 약은 다른 항고혈압제와 함께 투여할 수 있으며, 신사와 관계없이 투여할 수 있습니다. 부작용을 최소화하기 위해서, 단일 요법으로는 기대한 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작합니다.

1) 대체 요법: 용량 조절된 각각의 로자탄과 히드로클로로치아지 병용 요법을 이 약으로 치환할 수 있습니다. 2) 로자탄 단일 요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자: 로자탄 50mg/히드로클로로치아지 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로치아지 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있습니다. 3) 로자탄 100mg 단일 요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자: 로자탄 100mg/히드로클로로치아지 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로치아지 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있습니다. 4) 1일 1회 25mg의 히드로클로로치아지로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 자각불편증을 보이는 환자: 전체적인 혈압 강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로치아지의 용량을 감소시킬 수 있는 로자탄 50mg/히드로클로로치아지 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작할 수 있습니다. 이후 이 약에 대한 임상 반응을 지속적으로 추적하여 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로치아지 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있습니다. 5) 신장에 환자: 크레아티닌 제거율이 30mL/min 이상의 경우에는 상용량을 투여합니다. 더 심한 신장장애를 가진 환자에게는 치아지정제의 약용보다는 고용도 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다. 6) 간장애 환자: 용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로자탄의 초기 투여량은 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

태아·신생아 이환율 및 신생아:

임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소(ACE : angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십례가 보고된 바 있습니다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 합니다.

임신 2, 3기 동안 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부진, 무호흡, 기역적 혹은 비기역적 산부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있습니다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있습니다. 양수과소증은 사지연축, 두개관내 기형, 폐 발육부진 등과 관련이 있습니다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않습니다. 미숙아 출산, 자궁내 발육부진, 개방 동맥관도 보고된 바 있습니다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 한해서는 자궁 내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않습니다. 비아보 태아가 임신 1기 이전에 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반신나 위외의 치환을 알리자 합니다. 그러나 환자가 산모를 했을 때에는 가능한 한 빨리 본제의 복용을 중단토록 해야 합니다. 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항제와 이 약에는 선택적 약물이 없을 경우(대체로 천 명의 임부 중 한 명 꼴 이하로 발현)도 있습니다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알려주어야 하며, 지속적인 초음파 검사로 양수 내 환경을 평가해야 합니다. 양수과소증이 나타나면, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 본제의 복용을 중단하여야 합니다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생리이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있습니다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타날 수 있습니다. 자궁 속에서 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 적이 있는 임부의 경우에는 저혈압, 요양 감소 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 합니다. 만약 요양 감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류에 유의하여 신장을 검사해야 합니다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수액이나 투석을 할 수 있습니다. 로자탄의 최대 용량은 10mg/kg/day와 히드로클로로치아지 2.5mg/kg/day를 란트나 투여하게 병용 투여했을 때, 3개월이 발생한 증가는 없습니다. 이 용량에서 로자탄과 히드로클로로치아지의 혈장 대사율, 히드로클로로치아지의 투기여의의 농도(AUC)은 사망에 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로치아지 병용 투여시 노출량의 각각 5, 1.5배였습니다. 란트에 50mg/kg/day의 로자탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로치아지 병용 투여시 AUC의 각각 8, 2배였습니다. 임각의 란트에게 임신전 및 임신기간 동안 로자탄 10mg/kg/day와 히드로클로로치아지 2.5mg/kg/day를 병용 투여했을 때에는 태아의 뇌혈수 증가가 관찰되었습니다. 로자탄만을 단독 투여한 연구들에서도 관찰되었듯이, 임신한 란트에게 임신말기와 수유기(12주) 동안 50mg/kg/day의 로자탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로치아지를 병용 투여하면 태아와 신생아의 체중감소, 신독성 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났습니다. 상기 용량에서 로자탄, 로자탄의 혈장 대사제, 히드로클로로치아지의 AUC는 사망에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로치아지 병용 투여시 AUC의 각각 35, 10배였습니다. 주로 기온 형성기 동안 임신한 마우스나 란트에게 3000, 1000mg/kg/day의 히드로클로로치아지를 투여했을 때에 태아에게 유해하다는 증가는 발견되지 않았으나, 치아지제 약물은 태반혈관을 통과하여 제대혈내에 존재하게 되므로 태아나 신생아에의 혈당, 혈소판 감소증 및 어혈에 일어나는 다른 이상반응이 태아에게도 발생할 위험이 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오

1) 본제의 성분에 과민성을 나타내는 환자 2) 무호흡이 있거나 심폐아미드제 약물에 과민증을 가지고 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오

1) 저혈압(혈관내 유속 혈액량 감소 환자) : 혈관내 유속 혈액량이 감소한 환자(예, 이뇨제를 복용중인 환자)에서는 본제 투여시에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 본제를 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 합니다. 2) 신장에 환자 : 본제는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템을 억제하므로 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있습니다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 본제의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 신장질환, 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환 효소 억제제를 투여할 경우, 요양감소, 진행성 고칼륨혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있습니다. 로자탄에서는 이와 유사한 보고가 있습니다. 관색성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에서 ACE 저해제를 투여시 혈중 크레아티닌치 BUN치가 증가했다고 보고되었습니다. 로자탄에서는 이와 유사한 보고가 있습니다. 일부 환자에서 이러한 변화는 본제의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었습니다. 치아지제 약물은 중증의 신장 질환이 있을 경우에는 신중하게 투여하여야 합니다. 치아지제 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 유발할 수 있으며, 신장에 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있습니다. 3) 간장애 환자 : 용량 조절이 필요한 간장애 환자에게 사용하는 로자탄의 사용량을 본제로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다. 4) 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변화가 발생 후속 조치를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에게는 치아지제 약물을 신중하게 투여합니다. 4) 과민반응 : 히드로클로로치아제에 대한 과민반응은 알려지나, 기관지 천식의 기원력에 관계없이 발생할 수 있으나, 기원력을 가진 환자는 과민반응의 가능성이 더 높을 것으로 생각됩니다. 5) 전신성 홍반성 루푸스 : 치아지제 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 현상화한다고 알려져 있습니다.

4. 이상반응

1) 로자탄-히드로클로로치아지 복합제의 본제의 안전성은 858명의 본태성 고혈압 환자와 저혈압 비대상 환자 3889명에서 평가되었습니다. 이 임상시험에서 본제에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로자탄이나 히드로클로로치아지 단일 제제에서 보고되었던 것에 국한되었습니다. 본제는 내약성이 우수하여 본제 투여로 인한 전체적인 이상반응 발현율은 위약 대조군에 유사하였습니다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 투약을 중단할 정도는 아니었습니다. 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투약 중단은 투약군과 위약 대조군의 각각 2.8%와 2.3%에서 나타났습니다.

이중맹검법에 의한 위약 대조시험에서, 본제 투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약 대조군보다는 투약군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.

	로자탄-히드로클로로치아지 (n=858)	위약 (n=173)
전체	복통 1.2	0.6
	부종/종창 1.3	1.2
심혈관계	심계항진 1.4	0.0
	근골격계 통증 2.1	0.6
신경정신계	어지러움 5.7	2.9
	기침 2.6	2.3
호흡기계	부비염 1.2	0.6
	상기도 감염 6.1	4.6
피부	발진 1.4	0.0

본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났으나, 위약 대조군에서도 유사한 빈도를 보이거나, 혹은 위약 대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 무력피로, 설사, 구역, 두통, 기관지염, 인두염 등입니다. 이상반응은 빈도에 비추어 평가되었습니다. 로자탄-히드로클로로치아지과 위약군 모두에서 비전형적인 비배 고통에서, 비특이적인 비배 고통에서, 비특이적인 비배 고통에서 나타났습니다. 로자탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서는 혈관부종(안과적 눈가물, 눈꺼풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었습니다. 로자탄을 투여받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부발진(손바닥)과 홍반성 발진이 보고되었습니다.

2) 로자탄 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같습니다.

- 전제 : 홍통, 인면 부종, 열, 기립성 저혈압, 실신
- 심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방성), 동성심박, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌졸중과, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실 블록
- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 구토, 구갈, 소화불량, 방귀, 위염, 구두
- 혈액계 : 빈혈
- 근육 : 통풍
- 근골격계 : 연통, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통통, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 견통, 근경직
- 정신신경계 : 불안, 불안장애, 우울감, 혼란, 우울증, 약용, 감각자해, 불면증, 성욕 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 현기증
- 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두발진, 호흡기 충혈, 비염, 점액종 장애
- 피부 : 탈모증, 피부염, 피부 건조, 비강출혈, 홍반, 홍조, 광과민반응, 가려움증, 발한, 두드러기
- 감각기관 : 흐린시야, 안구자해(눈)나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 마시안시, 이명
- 비뇨기계 : 발기부전, 뇨증, 뇨중독, 요로감염

3) 히드로클로로치아지 단일 제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같습니다.

- 전제 : 무력감
- 소화기계 : 체장염, 홍담(2개 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장자극
- 혈액계 : 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구 감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증
- 과민성 : 자발성, 광과민반응, 두드러기, 과민성 혈관부종(혈관염 및 피부혈관염), 열, 폐렴 및 패수중증의 호흡 곤란
- 근육 : 고혈압, 당뇨, 고요산혈증
- 근골격계 : 근육연축
- 정신신경계 : 초조
- 신장 : 신부전, 신기능장애, 간질성 신염
- 피부 : 스티븐스-존슨 증후군의 다형성 발현, 독성피코피사이드의 발달성 피부염
- 감각기관 : 일시적 흐린시야, 황색시증

ACE 저해제로 인한 저축적인 기침(혈액내에 노폐물이 고인)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE 저해제의 투여를 중단할 수 있습니다.

2건의 평행군, 이중맹검, 무작위, 전체적 대조 임상시험에서, ACE 저해제를 투여한이 기침이 유발되었던 환자에서 로자탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향을 평가되었습니다. 리나노프릴(Lisinopril)을 투여 받았을 때 ACE 저해제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였으나, 임상시험 1에서는 위 환자들을 로자탄 50mg과, 리나노프릴 20mg과, 히드로클로로치아지 25mg 투여군(n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로자탄 50mg과, 리나노프릴 20mg과, 위약 대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정하였습니다. 이중맹검으로 8주 동안 투여되었습니다. 기침의 발현율은 다음 표와 같습니다.

임상시험 1 *	히드로클로로치아지	로자탄	리나노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2 **	위약	로자탄	리나노프릴
기침	35%	29%	62%

* 인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)

** 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)

두 시험 결과, ACE 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 하드로로로치아지트 혹은 위약과 유사하였습니. 이 시점에서부터 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로잔탄의 사용후조사에는 기침에 대한 이상반응을 시인들은 보고되었습니다. 중증의 기침인 중증의 기침(일일 기침 횟수 ≥ 110 회/일) 환자들 대상으로 이 약 또는 로잔탄을 유발요인으로 투여한 임상시험에서 8주의 추적 기간 동안 두 군간의 이상반응 발생은 전반적으로 유사하였습니다. 두 군 모두 심신은 보고된 바 없습니다. 이 약 투여군과 로잔탄 투여군에서 혈압이 각각 2.2(0.6%), 0.21(0.0%) 보고되었는데 같은 기간에 이 약 투여군과 로잔탄 투여군에서 혈청 크레아티닌 상승(>0.5 mg/dL)이 각각 32.1(0.8%), 22.1(1.2%) 보고되었습니다.

가장 좋은 약은 사람입니다.