

알로디핀베실산염/로스라탄칼륨

- ※ [원료약품 및 그 분량] 1정 중
코스카이엑스정5/50mg
- 유효성분: 알로디핀베실산염(USP) 6,944mg (알로디핀으로서 5mg)
로스라탄칼륨(염류) 50mg
 - 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, D-만니톨, 카르복시메틸셀룰로오스칼륨, 크로스포버, 스테아르산나트륨, 콜로이드성아산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스, 산화티탄, 벨크
- 코스카이엑스정5/100mg
- 유효성분: 알로디핀베실산염(USP) 6,944mg (알로디핀으로서 5mg)
로스라탄칼륨(염류) 100mg
 - 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, D-만니톨, 카르복시메틸셀룰로오스칼륨, 크로스포버, 스테아르산나트륨, 콜로이드성아산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스, 산화티탄, 벨크, 적색산화철, 황색산화철
- 코스카이엑스정10/50mg
- 유효성분: 알로디핀베실산염(USP) 13,888mg (알로디핀으로서 10mg)
로스라탄칼륨(염류) 50mg
 - 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, D-만니톨, 카르복시메틸셀룰로오스칼륨, 크로스포버, 스테아르산나트륨, 콜로이드성아산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스, 산화티탄, 벨크, 적색산화철

【성상】
코스카이엑스정5/50mg: 흰색의 정방형 필름코팅정
코스카이엑스정5/100mg: 연분홍색의 정방형 필름코팅정
코스카이엑스정10/50mg: 진분홍색의 정방형 필름코팅정
(표면·표기)

1. 알로디핀 또는 로스라탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
2. 제2기 고혈압 환자에게 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 시간에, 아침에 복용할 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(알로디핀 또는 로스라탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

-5/50mg: 알로디핀 5mg 또는 로스라탄 50mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
-5/100mg: 알로디핀 5mg 또는 로스라탄 100mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

알로디핀과 로스라탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약개개의 주성분 함량이 동일한 복합제로 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 5/50mg을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50mg으로 증량할 수 있다.

• 신장에 환자: 경도의 신장애 환자에: creatinine clearance 20~50ml/분에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도~중증 신장애 환자에: creatinine clearance<20ml/분 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

• 혈관 내 유류 혈액량 감소 환자: 소수의 혈관 내 유류 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자에: 다양한 이뇨제나 치료중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다.(사용상의 주의사항 중 1. 경고 참조)

• 간장애 환자: 간장애 기원인이 있는 환자 중 로스라탄의 투여용량 감경에: 1일 1회 25mg이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

• 고령자: 75세 이상의 고령자인 경우, 로스라탄의 초회용량으로 1일 1회 25mg이 권장되므로, 이 약을 최초 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

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

【사용상의 주의사항】
1. 경고

1) 태아/신생아 이환을 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) 억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수천 명이 보고된 바 있다. 따라서 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다.

(1) 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신시스템에 직접 작용하는 약물들을 투여시, 태아 및 신생아에 이환할 수 있다. 임신이 두개골 형성저하증, 무뇌증, 기억력/비기능적 신부전을 포함한 손상을 유발할 수도 있다. 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제와 관련된 이차, 미숙, 자궁 내 성장지연 및 동맥경화증 또는 고혈압으로, 이러한 이상반응은 혈압이 약물의 투여에 의한 것인지 여부를 분별해야 한다. 이러한 이상반응은 임신 17이후만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다. 배아/태아 임신시 17이후에 확인되었던 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 대체요법이 없는 경우(대체로 천형의 임부 중 한명 을 이환토록 하는 임신 17의 배/태아에 한하여 사용되던 임부에 태아에 대한 잠재적인 위험을 인지시키지 하며, 양막 내 환경을 확인하기 위해 일련의 초음파 검사를 실시하여야 한다), 안구-과소증, 관할할 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 이 약의 투여를 중단해야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물리학적 프로파일링(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 안구-과소증이 나타날 수 있다. 안지오텐신 II 수용체 길항제에 대한 자궁 내 노출의 병력이 있는 영·유아의 경우, 저혈압, 소변간섭증 및 고혈당혈중의 증상에 대해 면밀히 관찰해야 한다. 만약 소변간섭증이 관찰되었을 때는 혈압 및 신장기능에 대해 주의를 기울여야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저혈압 징후를 대안하기 위해 고혈압을 일으키는 투여를 할 수 있다.

(3) 로스라탄은 본연의 태아 및 신생아에 대해, 간소, 유해/행동 발달 지연, 사망률 및 신경독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신생아에서의 체중증가율 감소(10mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 양양 높은 것임)를 제외하고는, 이러한 이상반응들이 발현된 것은 25mg/kg/day를 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 유류 혈액량 감소 환자
로스라탄의 경우 혈관 내 유류 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자에(예를 들어, 이뇨제를 투여하고 있는 환자에) 이 약을 처음 투여하였을 때 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로, 이 약 투여 전에 이러한 증상을 치료해야 한다. 만약, 로스라탄 1일 1회 25mg 투여가 권장되는 경우, 이 약으로 로스라탄 25mg 투여가 가능하지 않으므로, 이러한 환자에 대하여 투여하지 않도록 한다. (용법·용량 참조)

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것.

- 1) 약의 주성분 및 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 일부 또는 인신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부, 임부, 수유부에 대한 투여 후 양초
- 3) 중증의 간기능 장애 환자
- 4) 중증의 대동맥판막질환 환자
- 5) 속 환자

3. 다음 환자에 신중히 투여할 것.

- 1) 혈관 내 유류 혈액량 감소 환자에: (이뇨제 투여중인 환자)
- 2) 약한 염분제한 환자
- 3) 중등도~중증 신장애 환자에: creatinine clearance<20ml/min 및 투석 환자
- 4) 고혈압 환자

4. 이상반응

1) 이 약(알로디핀/로스라탄 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 303을 통해, 총 704명의 고혈압 환자 중 알로디핀/로스라탄 복합제를 투여받은 336명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다.: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 때때로(≥1/1000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1000), 매우 드물게(<1/10,000)
(표 1) 이 약과 관련된 이상반응*

발현부위	발현정도	발현증상
신경계	흔하게	어지러움(dizziness), 두통
	때때로	졸음, 비경성
전신 이상 및 투여부위 반응	때때로	무력증, 흉부불편감, 흉통, 조기부조만감, 말초부종, 오목부종
	때때로	부부부조만감, 소화불량, 구역, 역류성식도염, 변비
위장관이상	때때로	부부부조만감, 소화불량, 구역, 역류성식도염, 변비
피부 및 피하조직 이상	때때로	(전신성) 가려움증, 전신성 두드러기
심장이상	때때로	심기형성
혈관이상	때때로	졸음, 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, 상연히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있거나 불명료로 판단된 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.

① 알로디핀

(1) 알로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

- 혈관계: 졸음
- 전신: 피로, 부종
- 심혈관계: 심기형성
- 소화기 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
- 소아: 기침, 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다. (2) 시간 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

- 전신: 무력, 권태감, 흉통, 체중의 증가/감소
- 심혈관계: 저혈압 기원인
- 중증 및 말초신경계: 긴장형성, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 마비성, 진전
- 생식기: 발기부전, 여성용 무용
- 소화기: 배변곤란의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 혀정형, 구두 대사/영양: 고혈압
- 근육계: 관절통, 요통, 근육경직, 근육통
- 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증
- 정신기: 불안, 기분변화
- 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
- 피부/부속기: 발진, 발한증가, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사후태
- 감각기: 귀에서 소리가 남, 시각이상
- 비뇨기: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
- 감각장애: 긴장, 환청, 간조사의 상충 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 단순증세화과 관련이 있었다. 임원이 필요한 만큼 중증이었다 일부 경우에는 알로디핀의 사용과 연관성이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 알로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
- 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

(3) 시간 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별할 할 수 없었다. 심근경색, 부정맥, 심상실빈맥, 심방세동, 심방성세동, 흉통, 흉통

(4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

- 심혈관계: 때때로 혈당이상, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부부조만감 등이 나타날 수 있다.
- 소화기: 때때로 심부부종, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
- 피부: 드물게 피부부종증, 반점성 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
- 기타: 때때로 두중, 열감, 입막막해, 쇠약 등이 나타날 수 있다.

② 로스라탄

(1) 본태성 고혈압 성인환자를 대상으로 하는 로스라탄 단독투여 임상시험에서 보고된 이상반응 중, 로스라탄에에서의 발현율이 1% 이상인 이상반응으로, 다음의 이상반응이 추가로 보고되었다.: 근경련, 오심, 하지름, 비총혈, 상기도염, 무부부종, 설사, 기침, 무부부 장애, 안구염, 근육통, 말린, 피로, 팽윤, 복통

로스라탄 투여 시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에게 혈관부조만(심과)는 개개의 증상 및 인연 발전이 나타나 투약을 중지하였다. 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일 내에 정상으로 회복되었다. 로스라탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부반사(칼로)와 융합현상이 보고되었다.

이상에서 열거된 이상반응이 로스라탄 단독투여 임상시험 중 발현율이 1% 미만이지만 2명 이상의 피험자에서 보고된 이상반응으로서 잠재적으로 중요한 추가적인 이상반응의 목록은 다음과 같다. 이 이상반응이 투여와 관련된 것인지는 확인되지 않았다.

- 전신: 안면부종, 발열, 말초신경계, 실신
- 심혈관계: 협심증, 2도 방실차단, 비혈관성(CVA), 저혈압, 심근경색, 심방성세동을 동반하는 부정맥, 혈색소 빈맥, 심상실 빈맥, 심상실 빈맥, 심상실 빈맥
- 위장관계: 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 방귀, 위역, 구두

• 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질 변태 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국 및 도매상을 통해 교환하여 드립니다.
• 첨부서신 작성(가정지) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.skchemicals.com)나 제품상담전화(02-34-6223)를 통하여 확인하실 수 있습니다.
• 본 의약품은 사용하기 전에 첨부서신을 주의깊게 읽고, 첨부서신을 의약품과 함께 보관하십시오.
• 의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
• 자세한 사항은 '의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)'을 참조하십시오.
• 의약품 사용 후 부작용 발생 시, 부작용 신고 및 피해구제 신청은 한국약사약품안전관리원에 할 수 있습니다. **신청방법** ☎ 1644-6223, 14-3330 □ karp, drugsafe.or.kr **신청대상** 의약품 부작용으로 사생, 장애, 질병 피해를 입은 환자 및 유증 **신청절차** 사망(사보)보상금, 장애배, 장애일시보상금, 진료비

- 혈액계: 빈혈
- 대사계: 혼동
- 근골격계: 상지통, 고관절부 통증, 관절염, 무릎통증, 근골격 통증, 어거 통증, 근간직, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근막염
- 정신신경계: 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각감퇴, 성욕감퇴, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 진전
- 호흡기계: 기관지염, 인두부종, 비출혈, 비염, 호흡기질환
- 피부: 탈모, 비듬, 피부진균, 반상출혈, 흉반, 피부과민증, 가려움, 발진, 발한, 두드러기
- 특수장기: 흐린시야, 눈에 작열감 및 지통, 결막염, 잇몸출혈, 이명, 시력저하
- 비뇨기계: 발기부전, 이뇨증, 요도감염

(2) ACE(Angiotensin Converting Enzyme) 저해제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이 인하여 ACE 저해제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 병행연구, 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 약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 경우를 로사르탄 50mg, 리시노프릴 20mg, 혹은 위약군(n=97) 혹은 히드로클로로 타이디드(n=135)로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생률은 다음 표와 같다.

임상시험 1*	히드로클로로 타이디드	로사르탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2*	위약	로사르탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%

*1인구통계 = (89% 백인, 64% 여성) *2인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)
두 시험결과, ACE 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침의 재발율은 히드로클로로 타이디드 혹은 위약과 유사하였다. 양성 재발율(positive re-challenge)을 비롯하여 기침은 로사르탄의 시판조차사에서 보고되었다.

- (3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.
- 과민반응: 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문)의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다. 이들 이상반응은 모든 환자중 일부는 이전에 ACE 저해제 등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관부종(Anchovy-Schönlein 자반병)과 아나필락시스 반응이 보고된 적이 있다.
 - 신장기능: 간염(드물게 보고됨), 간기능 이상
 - 전신 및 투여부위: 권태
 - 혈액계: 빈혈, 혈소판 감소증(드물게 보고됨)
 - 근골격계: 인지오펜신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 횡문근병증이 보고되었다.
 - 신경계: 미각이상
 - 호흡기계: 마른기침
 - 피부: 홍반(드물게 보고됨)
 - 대사 및 영양: 고칼슘혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있다.

- (4) ALT 의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단 시 대개 없었었다.
- (5) 대조인상시험에서 로사르탄에 의해 표준준거치기 임상적으로 유의한 정도는 변동된 사례는 드물게 발생했다.
- 크레아티닌: BJN 로사르탄을 단독투여한 본태성 고혈압 환자 중 0.1% 미만에서 BJN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.
 - 헤모글로빈 및 헤마토크리트: 로사르탄을 단독투여한 환자 중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크리트가 약간(각각 0.1%, 0.09%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다.
 - 간기능: 투여를 중단한 예는 없었다.
 - 간기능: 간기능: 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로사르탄을 단독투여한 본태성 고혈압 환자 중 1명(<0.1%)은 간기능 검사치 상승으로 투여를 중단하였다.
 - (6) 살신, 의식상실, 혈압하락에 동반하는 의식상 속 증상이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
 - (7) 급성 전각, 전각성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
 - (8) 이차비밀사양 증후군

5. 일반적 주의

- 1) 혈압강하작용에 의한 어지러움이 나타날 수 있으므로 고조작적, 자동차운전 등 위험이 수반되는 기교작업을 하지 않도록 주의한다.
- 2) 알로디핀의 경우 혈당도 변동기가 길어 투여를 중단한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하여야 신중히 투여한다.
- 3) 과민반응: 혈관부종(4 이상반응 발생 시판 후 조사 철폐)
- 4) 간장애: 환자 간장애는 혈청 리시노프릴의 경우(예: 중증의 유행성 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 양성측 혹은 편중성 신동맥 협착증을 있는 환자들과 혈중 요소와 혈청 크레아티닌치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로사르탄을 투여한 환자에서도 유사한 결과가 보고되었다. 이는 투여 중단 시 회복되었다.
- 5) 고칼슘혈증(혈청 칼슘 >5.5mmol/L)이 로사르탄 단일제 투여할 경우 1.5%의 환자에서 발생하였으나 약물용량을 중단할 정도는 아니었다. 이 약과 칼륨 보충제(예: spironolactone, triamterene, amiloride), 칼륨보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제 또는 칼륨 수치를 상승시킬 수 있는 다른 약물(예: 해파린)과 병용 시(특히, 노인) 신장에 환자에게는 주의하여야 하며, 칼륨 수치를 주의깊게 모니터링 해야 한다.
- 6) 로사르탄의 투여로 인해 임상성의 혈압차(속성상, 의식상, 호흡곤란 등을 동반)를 일으킬 수 있으며 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히, 다음 환자에서 투여 시 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 하며, 만약, 로사르탄 11mg/25mg 투여가 권장되는 경우, 이 약으로는 로사르탄 25mg 투여가 가능할 것으로 이러한 환자에 대해 투여하지 않도록 한다. -혈관 내역 혈역량 감소 환자(예: 이노제 투여중인 환자) -일련적 염분제한 환자 -중증도-중증 신장애 환자(예: creatinine clearance: 20mL/min 미만) 및 투여 환자

6. 상호작용

- 1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.
- 2) 알로디핀 및 로사르탄 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.
- 1) 알로디핀
 - (1) 알로디핀은 티타르드제 이노제, 알파칼시제, 베타타르덴, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제, 니트로글리세린, 살하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.
 - (2) 간혈관통을 이용한 실험실적 자료는 알로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알리었다.
 - (3) 저용량: 알로디핀은 저용이나 저용수소와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈당강하제의 증가가 나타날 수 있으므로 병용여부를 결정하지 않는다.
 - (4) 다른 약물들이 알로디핀에 미치는 영향:
 - 시메티딘: 알로디핀과의 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
 - 알부미노/마그네슘/제산제: 알부미노/마그네슘 제산제와 단회용량의 알로디핀과 병용투여 시 알로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - 시메티딘: 완발성 고혈압환자에 실내 100mg 단회용량의 투여는 알로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 알로디핀과 실내나일릴을 병용 투여 시, 각 약물은 단독으로 각각의 혈압하하효과를 발휘한다.
 - 사이토크롬 P3A4 저해제: 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(절은 50%인 에리스로마이신 및 고프라져에서 델타이소제) 알로디핀의 혈당효과를 델타이소제와 병용투여에서 나타내 겠다. 더 높은 수치가 증가시킬 가능성을 배할 수 없다. 알로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여 시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인한 이상반응은 보고된 바 없다.
 - CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예: 리팜피신, 세틴트 존스 윌트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 알로디핀의 혈당효과를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기침 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

- 2) 알로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:
 - 아토르바스타틴: 아토르바스타틴 80mg과 알로디핀 10mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 혈청 약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
 - 디곡산: 정상인 지질혈액에서 알로디핀과 디곡산을 병용투여 시 혈청디곡산의 수치 혹은 디곡산의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
 - 에탄올(알코올): 10mg 알로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
 - 와파린: 알로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로토포빈 반응시간에 영향을 없었다.
 - 사이클로스포린: 사이클로스포린에 대해 약동학 시험에서 알로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

- 3) 로사르탄
 - (1) 히드로클로로 타이디드, 디곡신, 와파린, 시메티딘, 페니비비탈 등의 약물과 임상 약물동력학 실험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜피신은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰다. 대용량에서 2개의 P450 3A4 저해제 연구에서도, 케토코나졸은 정맥투여한 이 약의 활성 대용량으로 전환하는데 영향을 미치지 않았으며 에리스로마이신은 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. P450 2C9의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도는 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약역학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대체로 대사하지 못하는 사람은 시트코름 P450 2C9에 화학적/특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전환하는데 있어 중요한 역할을 하는 효소는 P450 3A4/4 아닌 P450 2C9임을 알 수 있다.
 - (2) 안티오제인 II를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 칼륨 보충제(예: spironolactone, triamterene, amiloride), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제와의 병용은 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다.
 - (3) 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제 치료로 받고 있는 신기능 손상 환자(예: 노인 환자) 이노제 치료군을 포함한 유요 혈역량 감소 환자에게 로사르탄 등 인지오펜신 II 수용체 저해제 또는 ACE 저해제를 병용하는 경우 일부 환자에서 급성 신부전의 가능성을 포함하여 신기능이 2도 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 따라서 신기능 손상 환자에서 위약 같이 병용투여 시 주의하여야 한다. 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 이노제와 로사르탄 등 혈압강하제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제에 의해 인지오펜신 II 수용체 길항제에 ACE 저해제의 혈압강하효과가 저하될 수 있다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 일부: 알로디핀의 일부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장용량의 50배에 해당하는 용량의 알로디핀을 투여한 랫드에서 분변에서 및 인양이 나타났다. 로사르탄의 인지오펜신 II 길항제의 작용기전 때문에 태아에 대한 위험을 배제 할 수 없다. 로사르탄의 경우 동물 실험에서 태아와 신생아에게 손상과 사망이 나타났다. 이는 레닌-인지오펜신-알도스테론 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 예상된다. 사람이 있어서 레닌-인지오펜신-알도스테론 시스템의 발달에 따른 태아의 신장 관련은 임신 22에 시작되므로, 임신 2, 3기에 이 약을 투여시 태아에게 미치는 위험은 증가한다. 레닌-인지오펜신-알도스테론 시스템에 직접 작용하는 약물을 임신 2, 3기에 복용시 발육 중인 태아에게 손상 또는 사망이 발생할 수 있다. 따라서 이 약은 임부에 사용할 수 없으며, 일부 임신으로 병발할 경우 즉시 투여를 중단한다.
- 2) 수유: 일부에서 알로디핀 및/또는 로사르탄의 유유 분비 여부는 아직 확립되지 않았으나, 동물시험에서 알로디핀 및 로사르탄의 활성대사체의 모유 중으로의 이행이 보고되었으므로 수유 중에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되지 않았다. 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

75세 이상의 고령자에 대해 로사르탄의 초회용량으로 1일 1회 25mg이 권장된다. 이 약으로는 로사르탄 25mg 투여가 가능하지 않으므로 초기 치료시 이 약복합제를 투여하는 것은 권장되지 않는다.

10. 임상감시/사후의 영향

알로디핀/로사르탄 투여 후 8주 시험에서 실시한 맥박, 임상실험실검사 결과를 가져와서 비교한 결과, 맥박이 조금 느려지는 경우가 있었으나 임상적으로 유의한 변화는 아니었으며, 일부 환자에서 혈청 크레아티닌 상승 및 간효소 상승이 보고되었으나 특별한 임상감시치의 모니터링이 필요한 정도는 아니다.

11. 과잉투여의 처치

- 1) 임상적 과잉 투여 경험은 없다. 알로디핀 및 로사르탄의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.
 - ① 알로디핀: 심한 과잉투여 시 과다한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다. 또한, 전신성 저혈압의 증가 심하고 오랫동안 지속되어 속성태에 이르게 되거나 쇼크 일어난다. 치명적인 경우를 치료해 내는 데, 긴장된 환자들에게 알로디핀 10mg을 투여하면 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄(medical charcoal)을 투여하였을 때 알로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위내시경이 유용할 수 있다. 이 약의 과잉투여에 의한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 특별히다 눈개 주의하여 혈액도와 같은 순환체액 및 노폐물량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 환자 관리에 대해 보조하여야 필요하다. 혈관수축제 사용을 금하여야 하며, 투여가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널차단제의 효과를 반전시키는데 칼슘공포제인 디곡신 약물이 유용할 수 있다. 알로디핀은 단백결합력이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.
 - ② 로사르탄: 마우스의 랫드에게 각각 1,000mg/kg, 2,000mg/kg/mg에 과잉투여 사람의 투여 최대 용량의 각각 44배, 170배)을 투여하였을 때 유의적인 치사율이 관찰되었다. 사람을 대상으로 한 과량 투여 자료는 없다. 과량 투여시 나타날 수 있는 예상되는 증상은 저혈압과 빈맥이며 부조성(미주신경)의 자극으로 인해 사색이 발생할 수 있다. 유소성 저혈압이 일어날 경우, 그에 따른 치료가 이루어져야 한다. 로사르탄은 활성 대사체들은 혈액 투석으로써 제거되지 않는다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

13. 기타

- 1) 약에 대해 투여되는 실시하지 않았으나, 알로디핀과 로사르탄에 대한 비임상정보가 다음과 같이 알려져 있다.
 - ① 알로디핀
 - (1) 발발성: 알로디핀 1.5, 2.5, 25mg/kg/day을 2번 동안 먹이 속에 투여한 랫트 및 마우스에서 발발성의 증가는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량(maximum tolerating dose)에 근접하였다. (마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg에 근접한 용량: 랫트에서는 임상 최대 권장용량의 2배*)
 - (2) 돌연변이성: 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 DNA모수 수위에 영향을 미치지 않았다.
 - (3) 수태성 이상: 10mg/kg/day용량까지의 알로디핀(mg/m²)기준으로 임상 최대관정용량인 10mg의 배양*)으로 처한 랫트(모피)에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.
 - * 환자의 체중 50kg 기준
 - ② 로사르탄
 - (1) 발발성: 로사르탄활성체의 최대 내약성 용량(maximum tolerated dosage)을 각각 165주, 92주 동안 랫트와 마우스에 투여하였을 때 발발성은 나타나지 않았다. 또한, 용량(200mg/kg/일)을 투여받은 암컷 랫트에서 형성된 종양의 약 90%는 양성 또는 양성성이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximum tolerated dosage, 랫트에서 270mg/kg/일, 마우스에서 200mg/kg/일)에서 로사르탄 및 로사르탄의 약역학적 활성 대사체의 신장 농도는 50kg 기준 사람에게 1일 100mg을 투여하였을 때의 농도의 약 160~90배(램트) 및 약 30~50배(마우스)이었다.
 - (2) 돌연변이성: 로사르탄칼륨을 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 유전적성을 나타내지 않았다.
 - (3) 수태성 이상: 수컷 랫트에게 약 150mg/kg/일 경구용량의 로사르탄활성체를 투여한 연구에서 생식 및 발생생태에의 영향은 없었다. 암컷에게 동등용량(300/200mg/kg/일)을 투여한 경우 제왕절개 시 암컷에서 위축황태, 착상 및 생생태에 수의 유전적(p<0.05) 감소와 연관이 있었다. 100mg/kg/일 용량에서는 암컷의 위축황태 감소만이 관찰되었다. 이러한 용량에서 임신된 암컷에게 착상, 착상 후 유류 또는 분산 시 생생태에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결과와 암컷과의 연관성은 불명확하다. 비임신 랫트에게 130mg/kg/일로 7일간 투여하였을 때 로사르탄 및 로사르탄의 활성대사체의 전신 노출(AMC)은 사람에게 최대관정 일일용량(100mg)을 투여하였을 때 나타나는 노출의 약 66 배 2배에 달했다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

[사용방법] 직접용기에 별도표기

[포장단위] 30정/병