

전문의약품
분류번호: 214

로스플러스정

LOSAPLUS Tab

고혈압 치료제

【임의약품 및 분량】 1정 중

로스판탈람(L.S.P.) 50mg
히드로클로로티아이드(H.S.P.) 12.5mg
첨가제(타르색소): 퀴놀린염로우 알루미노레이크, 브릴리안트블루FCF알루미노레이크, 섀넬 알로우FCF알루미노레이크

【성상】 항색의 타원형 필름코팅정제

【효능·효과】 고혈압의 치료

【용법·용량】

이 약의 사용량은 로자탄 50mg/히드로클로로티아이드 12.5mg 1일 1회 1정이다. 1일 로자탄 100mg/히드로클로로티아이드 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않다. 일반적으로 최대 혈압강하 효과는 치료시작후 3주경에 나타난다. 이 약은 다른 항고혈압제와 함께 투여할 수 있으나, 사시와 관계없이 투여할 수 있다. 부작용을 최소화하기 위해서, 단일요법으로는 기대한 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작한다.

1) 대체요법: 용량조절된 각각의 로자탄과 히드로클로로티아이드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있다.

2) 로자탄 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자
로자탄 50mg/히드로클로로티아이드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에 도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로티아이드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.

3) 로자탄 100mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자
로자탄 100mg/히드로클로로티아이드 25mg 1일 1회 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에 도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로티아이드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.

4) 1일 1회 25mg의 히드로클로로티아이드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 자혈혈중증을 보이는 환자
전체적인 혈압강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로티아이드의 용량을 감소시킬 수 있는 로자탄 50mg/히드로클로로티아이드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작할 수 있다. 이후 이 약에 대한 임상반응을 계속적으로 추적하여 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로티아이드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.

5) 신장애 환자

크레아티닌 제거율이 30mL/min 이상인 경우에는 사용량을 투여한다. 더 심각한 신장애를 가진 환자에서는 치아지계의 약물보다는 고요성 아노제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

6) 간장애 환자

용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로자탄의 최초투여량인 25mg을 이 약으로 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

태아/신생아 이환을 및 사망률 : 임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상이 사망에 이르게 할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십례가 보고된 바 있다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 한다.

임상 2, 3기 동안 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 자혈압, 신생아 두개골 발육부진, 무호흡, 기적성 폐기격성 심부전 및 사망등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있다. 양수과소증은 사지연축, 두개안저 팽만, 폐 발육부진등과 관련이 있다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않으나, 미국어 출산, 저장내 발육부진, 개방 등맥확장도 보고된 바 있다.

이러한 임상반응은 임신 17주에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신 17주에 임신 17주에 상응하는 임신기간에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신한 것을 깨는 가능한 한 빨리 본제의 복용을 중단토록 해야 한다.

드물게 안지오텐신 II 수용체 길항약에 의한 선택 약물이 없을 경우 대체로 천연의 일부 중 한종류 골이허로 발전도 있다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알려주어야 하며, 지속적인 초음파 검사로 양수내 환경을 평가해야 한다. 양수과소증이 나타날 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 본제의 복용을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생리학적 프로파일(Biophysical Profile) 등의 검사로 임신상태를 평가할 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 약물이 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다.

자궁 속에서 안지오텐신 II 수용체 길항약에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 자혈압, 요량감 및 고혈압혈중증이 있거나 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 요량감 현상이 있다면 혈압과 신장관류의 유지를 신중을 써야 한다. 자혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 개선하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수 있다.

로자탄의 최대용량인 10mg/kg/day와 히드로클로로티아이드 2.5mg/kg/day를 랫트나 토끼에게 병용투여했을 때, 최기혈압이 발생한 증가는 없다. 이 용량에서 로자탄과 로자탄의 혈장 대사율, 히드로클로로티아이드의 토끼에서의 노출량(AUC)은 사람에게 100mg/kg 로자탄과 25mg의 히드로클로로티아이드 병용투여시 노출량의 각각 5, 1.5, 1배였다. 랫트에게 50mg/kg/day의 로자탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로티아이드를 병용투여했을 때의 자료를 외삽해서 구한 로자탄과 로자탄의 혈장 대사율, 히드로클로로티아이드의 AUC는 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로티아이드 병용투여시 AUC의 각각 6, 2, 2배였다. 약물의 랫트에게 임신된 및 임신기간 동안 로자탄 10mg/kg/day와 히드로클로로티아이드 2.5mg/kg/day를 병용투여했을 때에 태아의 노출수 증가가 관찰되었다. 로자탄만을 단독투여한 연구들에서도 관찰되었듯이, 임신한 랫트에게 임신기간 동안 50mg/kg/day의 로자탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로티아이드를 병용투여하면 태아와 신생아의 체중감소, 신축성 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났다. 생리 용량에서 로자탄, 로자탄의 혈장 대사율, 히드로클로로티아이드의 AUC는 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로티아이드 병용투여시 AUC의 각각 35, 10, 10배였다. 주요기관 형성기 동안 임신한 마우스나 랫트에게 3000, 1000mg/kg/day의 히드로클로로티아이드를 투여했을 때에 태아에게 유해하다는 증가는 발견되지 않았다.

티아지드계 약물은 태반장벽을 통과하여 제대혈내에 존재하게 되므로, 태아나 신생아의 황달, 혈소판 감소증 및 이뇨제에 일어나는 다른 이상반응이 태아에게도 발생할 위험이 있다.

2. 다른 환자에는 투여하지 말 것.

1) 본제의 성분과 과민성을 나타내는 환자

2) 무뇨증이 있거나 설문아미드계 약물에 과민증을 가지고 있는 환자

3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다른 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 자혈압-혈관내 유조 혈액량 감소 환자

혈관내 유조 혈액량이 감소한 환자에서, 이뇨제를 복용중인 환자에서는 본제 투여시에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 본제를 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다.

2) 신장애 환자

본제는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템을 억제하므로 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 본제의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되지만, 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존하는 환자에서, 중증의 혈중성 신부전 환자에서 안지오텐신 전환 효소 억제제를 투여할 경우, 요량감소, 진행성 고혈압성증, 드물게는 급성 신부전이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로자탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 편측성 혹은 양측성 신장성 협착증을 가진 환자에서 ACE 저해제를 투여시 혈중 크레아티닌이 BUN 치가 증가했다고 보고되었다. 로자탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 일부 환자에서 이러한 변화는 본제의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다.

티아지드계 약물은 중증의 신장 질환이 있을 경우에는 신중하게 투여하여야 한다. 티아지드계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소축적을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다.

3) 간장애 환자

용량 조절이 필요한 간장애 환자에 사용하는 로자탄의 저용량을 본제로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변화가 많은 손해를 끼칠 수도 있으므로 이러한 환자에서는 티아지드계 약물을 신중하게 투여한다.

4) 과민반응

히드로클로로티아이드에 대한 과민반응은 알려지지 않은 환자에서 기원력에 관계없이 발생할 수 있으나, 기원력을 가진 환자는 과민반응의 가능성이 더 높을 것으로 생각된다.

5) 전신성 홍반성 루푸스

티아지드계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 현상화시킨다고 알려져 있다.

6) 이상반응

1) 로자탄-히드로클로로티아이드 복합제인 본제의 안전성은 858 명의 본태성 고혈압 환자 및 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3899명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 본제에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로자탄이나 히드로클로로티아이드 단일제제에서 보고되었던 것에 국한되었다. 본제는 내약성이 우수하여 본제 투여로 인한 전체적인 이상반응을 병합율은 위약대조군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 투약을 중단할 정도는 아니었다. 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투약중단의 위약군과 위약대조군의 각각 2.8%와 2.3%에 해당하였다. 이중중첩에 의한 위약 대조시험에서, 본제와 위약의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보여서 위약대조군보다는 투약군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

		로자탄-히드로클로로티아이드(n=858)	위약(n=173)
전체	복통	1.2	0.6
	부종/중첩	1.3	1.2
심혈관계	심계항진	1.4	0.0
근골격계	요통	2.1	0.6
신경정신계	어지러움	5.7	2.9
	기침	2.6	2.3
호흡기계	부비동염	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, 위약대조군에서도 유사한 빈도를 보거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 두통/피로, 실신, 구역, 두통, 기원성, 인두염 등이었다. 이상반응은 남녀간에 비슷하게 발생하였고, 로자탄-히드로클로로티아이드군과 위약군 모두에서 비교연령에 비해 고령에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

로자탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(인쇄물과 눈꺼풀의 붓창 및 인편 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한 후 50일내에 정상으로 회복되었다. 로자탄을 투여받은 환자중 1명에서 손바닥의 피부 발진과 함께 동맥혈중치가 보고되었다.

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

전체 : 흉통, 인편 부종, 열, 기원성 자혈압, 실신
심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방세동, 동성상조, 빈맥, 심실맥, 심실세동), 뇌혈관사, 저혈압, 심근경색, 2차성 발작성
소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구갈, 소화불량, 구역, 구역, 구토
전신 : 투약부위 : 권태
혈액계 : 빈혈
대사 : 동통

근골격계 : 원통, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 증창, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 건통, 근경직
정신신경계 : 무관심, 불면증, 운동실조, 혼란, 우울증, 의욕, 감각저하, 불면증, 상복 감각, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 현기증

호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 폐출혈, 인두부종, 호흡기 충혈, 비염, 점액성 점액
피부 : 발모증, 피부발진, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광과민성, 가려움증, 발한, 두드러기

감각기관 : 혼인 시야, 안구자통이나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염

3) 히드로클로로티아이드 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

전체 : 무관심
소화기계 : 핵정염, 황달(간내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장저장

혈액계 : 재생불량성 빈혈, 무구립구증, 백혈구감소증, 중혈성 빈혈, 혈소판감소증
과민성 : 자반성, 광과민성, 두드러기, 과민성 혈관염(혈관 및 피부혈관), 열, 폐렴 및 폐수종등의 호흡 곤란

대사 : 고혈압, 당뇨, 고요산혈증
근골격계 : 근육연축
정신신경계 : 초조

신장 : 신부전, 신기능장애, 간질성 신염
피부 : 스티븐스-존슨 증후군등의 다형홍반, 독성표피괴사증등의 박탈성 피부부

감각기관 : 일시적인 저시력, 황색시력
ACE 저해제로 인한 부작용이 다른 기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE 저해제의 투여를 중단할 수 있다.

22건의 평형그룹, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE 저해제를 투여받은 가임이 유발되었던 환자에서 로자탄을 투여하였을 때 가임 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴(Lisinopril)을 투여 받았을 때 ACE 저해제로 인해 가임이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 가임이 사라진 환자들을 대상으로 한 것이다. 임상시험 14에서는 위 환자들을 로자탄 50mg/kg, 리시노프릴 20mg/kg, 히드로클로로티아이드 25mg 투여군(n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 24에서는 로자탄 50mg/kg, 리시노프

밀 20mg 군, 위약대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였다. 기침의 발현률은 다음 표와 같다.

임상시험 1	히드로콜로로티아지드	로자탄	리사노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2	위약	로자탄	리사노프릴
기침	35%	29%	62%
인구통계(=89% 백인, 64% 여성)			
인구통계(=90% 백인, 51% 여성)			

두 시험결과, ACE 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로콜로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로자탄의 시판후조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다.

중증의 고혈압: 중증의 고혈압 (아말기혈압 >110 mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로자탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 발생은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 심근은 보고된 바 없다. 이 약 투여군과 로자탄 투여군에서 저혈압이 각각 2.2%(0.6%), 0.2%(0.9%) 또는 3.5%와 같은 기간에 이 약 투여군과 로자탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치 상승(0.5 mg/dL)이 각각 3건(0.8%), 2건(1.2%) 보고되었다.

4) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었다.

- 혈액 및 림프계: 혈소판감소증
- 과민반응: 혈관부종/피로 폐색을 야기할 수 있는 후두/성문의 병용, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤/이 로자탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE 저해제 등의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로자탄을 투여한 환자에게서 혈관염 (Henoch-Schlein purpura 자반종 포함)이 보고되었다. 아나필락시스상 반응도 보고되었다.
- 소화기계: 간염/ 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
- 호흡기계: 마른기침이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- 피부: 홍반/홍반부종이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- 대사 및 영양: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증을 투여받은 환자에서 보고되었다.
- 근골격계: 인지오덴틴 II 수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 횡문근병증이 보고되었다.
- 혈액계: 혈소판감소증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 과민반응: 혈관부종, (이상반응) 할 참조
- 여러 용량의 로자탄과 히드로콜로로티아지드를 병용투여한 이중 맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증/저칼륨 혈증 농도 (<3.5mEq/L을 일인) 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5% 였다. 고칼륨혈증(혈중 칼륨 > 5.7mEq/L)을 일인) 환자는 0.4%였다. 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 불응을 중단한 예는 없었으며, 혈중 칼륨 농도의 평균 값치는 0.123mEq/L 이었다. 이들 환자에서는 로자탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈중 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로콜로로티아지드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.

3) 히드로콜로로티아지드

전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형 (저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 않을지 하며, 환자가 심한 구토를 하거나 비경구적으로 액제를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 오줌의 전해질을 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균형의 전조증후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 어둡음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육과 피로감, 요양감소, 빈맥 및 오심, 구토 등의 소화기계 장애에 있다. 중증의 전해질은 이거나, 치료가 장기간 지속되면 가중치된 오의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생될 수 있다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일으킬 수 있고, 디기탈릭스의 이상반응에 대해 신장이 더 민감하게 반응하도록 하거나 빈도수도 증가시키기도 한다(예: 심실의 흥분성). 저염소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이나 신질환)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대사성 알칼리혈증시에는 염소를 보충에 주어야 한다.

드문 날에는 수증 환자에서 화석성 저나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저나트륨혈증시에는 염분을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 실제로 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 한다. 티아지드계 약물을 투여받은 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다. 로자탄은 혈중 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로콜로로티아지드와 로자탄을 병용투여하면 이뇨현상으로 인한 고요산혈증이 감소된다.

티아지드계 약물의 투여로 고혈압이 일어날 수 있다. 따라서 당도 환자에서 투여시에는 인슐린이나 혈당강화제의 용량조정이 필요할 수 있다. 또한 티아지드계 약물을 투여받는 동안 갑상선 당뇨가 현상화될 수도 있다.

히드로콜로로티아지드의 혈압 강하 작용은 고감민성을 절제한 환자에게서는 증강될 수 있다.

전정성 신장애 환자에서 대해서는 이뇨제 투여의 보류나, 중단을 고려하여야 한다.

티아지드계 약물은 마그네슘의 오용 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있다.

티아지드계 약물은 오줌 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 대사에는 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘농도를 간헐적으로 경미하게 증가시킬 수 있다. 잠재적인 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 티아지드계 약물은 혈중대사아 영향을 미쳐 부갑상선 기능감상증을 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 티아지드계 약물의 투여를 중단해야 한다.

혈청 콜레스테롤과 트리글리세라이드치의 증가는 티아지드계 이뇨제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.

6. 약물상호작용

1) 로자탄

히드로콜로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바르비탈과 상호작용 연구에서 약물상호간의 약학적 상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로자탄과 혈당대사제의 농도를 감소시킨다. 사람에게 2개의 P450 3A4 저해제가 연구되어 있다. 케토나졸은 경면투여한 이 약이 혈당 대사로 전전되는데 영향을 미치지 않았으며 테라코스타미는 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. P450 2C9의 저해제인 플루코나졸은 혈당대사제의 농도를 감소시키나 로자탄의 농도는 증가시킨다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 혈당 대체제로 대체하지 못하는 사람은 시토chrome P450 2C9에 대해 민감하게 특정 결합이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 혈당대사제로 전환하는데 있어 주요한 역할을 하는 효소인 P450 3A4가 아닌 P450 2C9임을 알 수 있다.

인지오덴틴 II를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존성이뇨제(예, 스프로노리돈, 트리암테렌, 아미노리돈), 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염액 대용제를 로자탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다('환자에게 제공되어야 할 정보' 참조).

선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에서 로자탄 등 인지오덴틴 II 수용체 길항제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 일시적일 수 있다.

선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 로자탄 등 인지오덴틴 II 수용체 길항제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 인지오덴틴 II 수용체 길항제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 한다.

2) 히드로콜로로티아지드

병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.

- 알콜, 바비탈과 알콜, 마약성 진통제 : 기립성 저혈압이 악화될 수 있다.
- 혈당 강하제 (경구용 혈당 강하제 및 인슐린): 용량의 조절이 필요할 수 있다.
- 다른 혈압 강하제 : 삼가적용 혹은 상승작용
- 콜레스테롤, 콜레스티롤 수치 : 흡이온 고콜수지와 히드로콜로로티아지드를 병용투여시 히드로콜로로티아지드의 흡수가 감소된다. 콜레스테롤이나 콜레스티롤 수치의 1회 용량은 히드로콜로로티아지드와 결합하여 히드로콜로로티아지드의 소화기계로 부위의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다.
- 부신피질호르몬, 부신피질저작호르몬 : 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.
- 술과 아민류(예, 노르에피네프린): 술과 아민류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 술과 아민류의 작용을 차단할 정도는 아니다.
- 비탈분극성 칼륨제 같은 이온제 (예, 투보쿠라린): 근이완제에 대한 반응을 증가시킬 수 있다.
- 리튬: 일반적으로 이뇨제와 함께 투여되어서는 안된다. 이뇨제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 중독의 위험성을 가증시킨다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 침투문자를 참조하여야 한다.
- 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제 : 일부 환자에서 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제의 투여는 고리 이뇨제, 칼륨보존성 이뇨제 혹은 티아지드계 이뇨제의 이뇨효과, 나트륨 배설 증가효과, 혈압 강하 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 본제와 비스테로이드성 소염제를 함께 투여할 경우에는 이뇨제의 효과를 면밀히 관찰해야 한다.

7. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약의 임부에 대한 사용경험은 없으나, 이 약을 이용한 동물 실험에서 태아와 신생아에게 손상과 사망이 나타났다. 이는 레난-인지오덴틴 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 믿어진다. 사람이 있어서 레난-인지오덴틴 시스템의 발육에 따른 태아의 신장 관류는 임신 27에 시작되므로, 임신 2, 3기에 이 약을 투여시 태아에게 미치는 위험은 증가한다. ('경고' 참조).

2) 수유부에 대한 투여

로자탄이 모유로 이행되는지는 명확하지 않으나, 상당한 양의 로자탄 및 이의 활성대사물이 젖트의 유즙에 존재한다고 알려졌다. 티아지드계 약물은 모유로 이행된다. 따라서 유아(乳兒)에서 이상반응이 나타날 수 있으므로, 수유부에게는 본제의 중요성을 고려하여, 수유를 중단하거나 투약을 중단하도록 해야 한다.

3) 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여

작신설 비대를 가진 고령환 환자에서 대해 실험한 사망, 뇌졸중, 심근경색의 복합 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 2857명(82%)의 환자가 65세 이상이었으며 808(18%)명의 환자가 75세 이상이었다. 이 시험에서 환자들은 혈당을 조절하기 위해 로자탄과 히드로콜로로티아지드를 연구약 복용 기간의 74% 동안 병용투여 받았다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 유효성이나 다른 전반적 차이는 없었으나 이상반응은 로자탄-히드로콜로로티아지드군과 대조군 모두에서 비교경자에 비해 고령자에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

8. 임상검사치에의 영향

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

1) 크레아티닌, 혈액요소소질:

혈액요소소질(Blood Urea Nitrogen)치 및 혈중 크레아티닌치가 본제 단독투여군중 0.6% 및 0.8%에서 의미하게 증가되었다. 혈액요소소질치의 증가로 인하여 본제의 복용을 중지한 환자는 없었으며, 혈중 크레아티닌치의 경미한 증기로 본제의 복용을 중지한 환자는 1명이었다.

2) 해독구분과 해마토크리:

본제 단독투여군에서 해모글로빈치 및 헤마토크리치가 경미하게 감소평균 감소치가 각각 약 0.14 중량%와 0.72 용량% 되었으나 임상적으로 유의하지는 의미가 없었다. 본질로 인하여 본제의 복용을 중지한 환자는 없었다.

3) 간기능 검사:

간경효소나 혈중 빌리루빈치의 증가가 가끔 관찰되었으나, 본제 단독투여군중에서 이러한 이상반응으로 복용을 중지한 환자는 없었다.

4) 혈청 전해질 : 일반적 주의 및 참조

9. 과량투여시의 처리

1) 로자탄

사람에게 투여하는 최대 용량의 4배 및 170배인 1000mg/kg과 2000mg/kg을 각각 마우스와 랫트에 경구투여시 유의적이지는 치사율이 관찰되었다.

사람에게서와 과량투여에 관한 자료는 제한적이다. 과량복용시 가장 흔히 일어날 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥 등이며, 부갑상선기능의 흥분으로 인하여 서맥이 발생할 수도 있다. 저혈압의 임상증상이 나타나면, 혈압유지를 위한 치료를 시작하여야 한다.

로자탄과 로자탄의 활성 대사물은 혈액에서로 제거되지 않는다.

2) 히드로콜로로티아지드

히드로콜로로티아지드의 경구투여시 LD₅₀은 마우스와 랫트 모두에서 10g/kg 이상이었다. 가장 흔히 발견되는 징후와 증상들은 전해질 고갈 (저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 과다한 배뇨로 인한 탈수에서 야기 생겼다. 디기탈릭스와 병용하여 투약하였다면, 저칼륨혈증으로 인한 심장부정맥이 악화될 수도 있다.

혈액투석에 의해 히드로콜로로티아지드가 혈액에서로 제거되는 정도는 아직 확실하지 않다.

10. 환자에게 제공되어야 할 정보

1) 임신: 기침이 여성에게는 임신 2, 3기에 레난-인지오덴틴 시스템에 작용하는 약에 노출시의 결과에 대해 알려야 하며, 또한 이러한 결과가 임신 1기에만 관찰되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다는 것을 알려주어야 한다. 환자가 임신하게 되면 즉시 의사와 상의하도록 한다.

2) 유증상 저혈압: 이 약을 복용하는 환자는 특히 복용을 시작한 첫 날에 어지러울 수 있으며 이 경우 의사와 상의한다. 환자가 실신하는 경우 일단 이 약의 복용을 중단하고 의사와 상의하여야 한다. 수분을 충분히 섭취하지 못하거나, 과도한 발한, 설사, 구토 등은 혈압을 과도하게 저하시켜 어지러움과 때로는 실신을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 한다.

3) 칼륨 보충제: 이 약을 복용하는 환자는 의사와 상의하지 않고 칼륨보충제 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 복용하지 않도록 한다.('약물상호작용' 참조).

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것. 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 시거인입이되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 유의할 것.

【저장방법】 차가워밀용기 실온(-1~30℃)보관 【사용기간】 제조일로부터 24개월

【포장단위】 30정, 300정

※의약품은 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여 주시기 바랍니다. ※의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 이디드릭(<http://szdrug.kda.go.kr>) - '정보마당', - '의약품동정보'를 참조하십시오. ※비자사상담실: 02/979-6262 ※홈페이지 : www.phanvisbio.co.kr

본 의약품은 우수약품의 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 따라 품질검사를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변색, 오염, 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

작성일자: LSP2010, 09, 08

제조업체: (주)한국파비스바이오텍 제조자: 삼익제약(주)
경기도 안산시 단원구 복내동 456-3 인천광역시 부평구 청천동 374-1