

혈 20mg/kg, 위약대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였다. 기침의 발현율은 다음 과 같다.

임상시험 1	히드로콜로로티아지드	로자탄	리시노프릴
기침	25%	17%	60%
임상시험 2	위약	로자탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%
인구통계(여89% 백인 64% 여성)			
인구통계(여90% 백인 51% 여성)			

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

중증의 고혈압, 중증의 고혈압 (이완기혈압 >110 mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로자탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 발생은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 심신은 보고된 바 없다. 이 약 투여군과 로자탄 투여군에서 저혈압이 각각 2.0(0.6%), 0.2(0.0%)로 보고되었으나 같은 기간에 이 약 투여군과 로자탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치 상승(0.5 mg/dL)이 각각 3.2(0.8%), 2.2(1.2%)로 보고되었다.

4) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었다.

-혈액 및 림프계: 혈소판감소증

-과민반응: 혈관부종(도 폐색을 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두의 팽윤)이 로자탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 받은 환자 중 일부는 이전에 ACE 저해제 등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로자탄을 투여한 환자에서 혈관염 (Henoch-Schönlein purpura) 자반종 포함)이 보고되었다. 아나필락시스 반응도 보고되었다.

-소화기계: 간염이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.

-호흡기계: 아토피가심 이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.

-피부: 홍역과부종이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.

-대사 및 영양: 고칼륨혈증 및 지니트륨혈증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.

-근골격계: 인조요산신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 혈관근통증이 보고되었다.

-혈액계: 혈소판감소증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 과민반응: 혈관부종, (이상반응 항 참조)

2) 여러 종류의 로자탄과 히드로콜로티아지드를 병용투여한 이중 맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈청 칼륨 농도 < 3.5mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.9%였고, 고칼륨혈증(혈청 칼륨 농도 > 5.7mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈청 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈청 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.12mEq/L 이었다. 이들 환자에서는 로자탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈청 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로콜로티아지드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.

3) 히드로콜로티아지드

전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형 (저나트륨혈증, 저염소혈칼리혈증, 저칼륨혈증으로 인한 임상 징후가 나타나지 관찰하여 하며, 환자가 심한 구토를 한다면거나 비경구적으로 액제를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 오줌의 전해질을 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균형의 진전정후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발진, 근육통이나 경련, 근육과, 지혈안 요강상, 빈맥 및 오심, 구토 등의 소화기계 징후에 나타난다. 증상의 강변이 있거나, 저혈가 심각한 지속되면 거품식인 의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부신피질을 일으킬 수 있다. 디기탈리스의 이상반응에 대해 심장이 더 민감하게 반응하도록 하거나 빈동증 증가시키기도 한다(대: 심실의 흥분성 증가). 저염소혈증은 그 증상이 알칼리증으로 경미하여 특별한 경우(간질이나 신진장동)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대사성 알칼리혈증에서는 염소를 보충해 주어야 한다.

다른 날씨에는 수증 환자에서 희석성 저나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저나트륨혈증에서는 염분을 공급해 주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 심저로 염분이 부족할 때에는 염분을 투여하여 주어야 한다.

티아지드계 약물을 투여받은 일부 환자에서 고요산혈증이나 통증이 발생할 수 있다. 로자탄은 혈청 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로콜로티아지드와 로자탄을 병용투여하면 이호선상으로 인한 고요산혈증이 감소된다.

티아지드계 약물의 투여로 고혈당이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨병 환자에서 투여시에는 인슐린이나 혈당강하제의 용량조절이 필요할 수 있다. 또한 티아지드계 약물을 투여받는 동안 잠재성 당뇨병 현상화될 수도 있다.

히드로콜로티아지드의 혈압 강하 작용은 고갈진경을 철저한 환자에서서는 증감될 수 있다.

진행성 신장에 환자에 대해서는 이뇨제 투여의 보류나, 중단을 고려하여야 한다. 티아지드계 약물은 마그네슘의 오용 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있다.

티아지드계 약물은 요통 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 대사에는 영향을 끼치지 않으면서 혈청 칼슘농도를 관찰하여야 경미하게 증가시킬 수 있다. 잠재적인 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 티아지드계 약물은 발소나에 영향을 미쳐 부갑상선 기능감소를 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 감소를 시행하기 전에는 티아지드계 약물의 투여를 중단해야 한다.

혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드치의 증가는 티아지드계 이뇨제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.

6. 약물상호작용

1) 로자탄

히드로콜로티아지드, 다독신, 외로판, 시메티딘, 페노바르비탈과 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로자탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰다. 시험에서 2개의 P450 3A4 저해제가 연구되었. 케토코나졸은 경증투여한 이 약이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에라스크로미아신은 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. P450 2C9의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도를 감소시키고 로자탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약역학적 상호작용은 임상적 중요도를 로자탄과 병용하여 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다 (환자에게 제공되어야 할 정보 항 참조). 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 로자탄 등 안지오텐신 II 수용체 길항제에 로자탄 등 안지오텐신 II 수용체 길항제를 병용투여하는 경우 일부 환자에게는 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 로자탄 등 안지오텐신 II 수용체 길항제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 안지오텐신 II 수용체 길항제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 한다.

2) 히드로콜로티아지드

병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.

- 알콜, 바비탈계 약물, 마약성 진통제: 기침성 저혈압이 악화될 수 있다.
- 혈당 강하제 (경구용 혈당 강하제 및 인슐린): 용량의 조절이 필요할 수 있다.
- 다른 혈압 강하제: 삼가작용 혹은 상승작용
- 콜레스테롤아민, 콜레스테롤 수지: 용이한 교환수지와 히드로콜로티아지드를 병용투여시 히드로콜로티아지드의 흡수가 감소된다. 콜레스테롤아민이나 콜레스테롤 수지의 1회 용량은 히드로콜로티아지드와 결합하여 히드로콜로티아지드의 소화기계로 부위의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다.
- 부신피질호르몬, 부신피질자극호르몬: 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.
- 소금 안약류 (예, 노르에피네프린): 소금 안약류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 소금 안약류의 작용을 차단할 정도는 아니다.
- 비활발국성 골강건 이완제 (예, 부보큐라린): 근이완제에 대한 반응성을 증가시킬 수 있다.
- 리튬, 일반적으로 이뇨제와 함께 투여되어서는 안된다. 이뇨제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중시킨다. 이 약과 같은 재제를 투여하기 전에 리튬제제의 혈중농도를 참조하여야 한다.
- 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제: 일부 환자에 있어서 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제의 투여는 고혈압, 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. 일부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 일부에 대한 투여

이 약의 일부에 대한 사용경험은 없으나, 이 약을 이용한 동물 실험에서 태자와 신생아에게 손상과 사망이 나타났다. 이는 레나-안지오텐신 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 믿어진다. 따라서 있어서 레나-안지오텐신 시스템의 발육에 따른 태아의 신장 경우는 임신 2기에 시작되므로, 임신 2, 3기에 이 약을 투여시 태아에게 미치는 위험은 증가한다. (경고 항 참조).

2) 수유부에 대한 투여

로자탄이 모유로 이행되는지는 명확하지 않으나, 상당한 양의 로자탄 및 이의 활성대사물이 젖의 유출에 존재한다고 알려졌다. 따라서 태아에게 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

작심실 비대를 가진 고혈압 환자에 대해 실험한 사망, 뇌졸중, 심근경색의 복합 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 2857명(62%)의 환자가 65세 이상이였으며 80%(18%)의 환자가 75세 이상이였다. 이 시험에서 환자들을 혈압을 조절하기 위해 로자탄과 히드로콜로티아지드를 연구와 복용 기간의 74% 동안 병용투여 받았다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 유효성에 대한 전반적 차이는 없었으나 이상반응은 로자탄 - 히드로콜로티아지드군과 대조군 모두에서 비고령자에 비해 고령자에게 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, 혈액요소질소

혈액요소질소(Blood Urea Nitrogen)치 및 혈청 크레아티닌치가 본제 단독투여군중 0.6% 및 0.8%에서 경미하게 증가되었다. 혈액요소질소치의 증가로 인하여 본체의 복용을 중단한 환자는 없었으며, 혈청 크레아티닌치의 경미한 증가로 본체의 복용을 중단한 환자는 1명이었다.

2) 해모글로빈과 헤마토크릿

본제 단독투여군에서 해모글로빈치 및 헤마토크릿치가 경미하게 감소평균 감소치가 각각 약 0.14 g/dL(%)와 0.7% (%)로 되었으나 임상적으로는 의미가 없었다. 빈혈로 인하여 본체의 복용을 중단한 환자는 없었다.

3) 간기능 검사

간장효소나 혈청 빌리루빈치의 증가가 가끔 관찰되었으나, 본제 단독투여군중에서 이러한 이상반응으로 복용을 중단한 환자는 없었다.

4) 혈청 전해질 - 일반적 주의 항 참조

9. 과량투여시의 처치

1) 로자탄

사람에게 투여하는 최대 용량의 44배 및 170배인 1000mg/kg과 2000mg/kg을 각각 마우스와 랫트에게 경구투여시 유독성은 치사율이 관찰되었다.

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

로자탄과 로자탄의 활성 대사물은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

2) 히드로콜로티아지드

히드로콜로티아지드의 경구투여시 LD₅₀은 마우스와 랫트 모두에서 10g/kg 이상이였다. 가장 중독이 발현되는 징후와 증상들은 전해질 고갈 (저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 다른 배뇨로 인한 탈수로 인해 생긴다. 디기탈리스와 병용하여 투약하였다면, 저칼륨혈증으로 인해 심장부정맥이 악화될 수도 있다.

혈액투석에 의해 히드로콜로티아지드가 혈액으로부터 제거되는 정도는 아직 확실하지 않다.

10. 환자에게 제공되어야 할 정보

- 1) 임신: 가임기 여성에게는 임신 2, 3기에 레나-안지오텐신 시스템에 작용하는 약에 노출자의 결과에 대해 알려야 하며, 또한 이러한 결과가 임신 1기에만 국한되는 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. 수분과 염분을 섭취하지 못하거나, 과도한 발한, 설사, 구토 등은 혈압을 과도하게 저하시켜 어지러움과 때로 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 항 참조)

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

[저장방법] 차광기밀용기 실온(1~30℃)보관 [사용기간] 제조일로부터 24개월

[포장단위] 30정, 300정

※의약품용 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여 주시기 바랍니다. ※의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 이자드릭(<http://ezdrug.kda.go.kr>) → '정보마당' → '의약품정보'를 참조하십시오. ※소비자상담실 : 02)679-6262 ※홈페이지 : www.pharvisbio.co.kr

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

작성일자: LSPT 2010. 09. 08

제조회: (주)한국파비스바이오텍 제조사: 삼익제약(주)
경기도 안산시 단원구 복대동 456-3 인천광역시 부평구 점전동 374-1