고혈압치료제

코사틴플러스+정

(로자탄칼륨/히드로클로로치아짓)

KGMP지정업소

전문의약품

분류번호 : 214

코사틴플러스정 은 고혈압치료제로서, 안지오텐신II 수용체 길항제(angiotensinII receptor antagonist)인 로자탄칼륨과 히드로클로로치아짓 이뇨제의 복합제입니다.

【성분 · 함량】
1정중
로자탄칼륨 (USP) ······ 50mg
히드로클로로치아짓 (USP) ······ 12.5mg
첨가제(타르색소) : 황색203호(KP TaCS)

【성　　상】
황색의 타원형 필름코팅정

【효능 · 효과】
고혈압의 치료

【용법 · 용량】
이 약의 상용량은 로자탄 50mg/히드로클로로치아짓 12.5mg 1일 1회 1정이다. 1일 로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않다. 일반적으로 최대 혈압강하 효과는 치료시작후 3주경에 나타난다. 이 약은 다른 항고혈압 제제와 함께 투여할 수 있으며, 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 부작용을 최소화하기 위해서, 단일요법으로는 기대한 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작한다.
1) 대체요법: 용량조절된 각각의 로자탄과 히드로클로로치아짓 병용요법을 이 약으로 치환 할 수 있다.
2) 로자탄 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자
로자탄 50mg/히드로클로로치아짓 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
3) 로자탄 100mg단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자
로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
4) 1일 1회 25mg의 히드로클로로치아짓으로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 저칼륨혈증을 보이는 환자
전체적인 혈압강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로치아짓의 용량을 감소시킬 수 있는 로자탄 50mg/히드로클로로치아짓 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작할 수 있다. 이후 이 약에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로치아짓 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
5) 신장애 환자
크레아티닌 제거율이 30mL/min 이상인 경우에는 상용량을 투여한다. 더 심각한 신장애를 가진 환자에게는 치아짓계의 약물보다는 고효능 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
6) 간장애 환자
용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로자탄의 초회투여량인 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

【사용상의 주의사항】
1. 경고
태아/신생아 이환율 및 사망률 :
임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소(ACE : angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 한다.
임신 2, 3기동안 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부진, 무뇨증, 가역적 혹은 비가역적 신부전 및 사망등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있다. 양수과소증은 사지연축, 두개안면 기형, 폐 발육부진등과 관련이 있다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육부진, 개방 동맥관등도 보고된 바 있다. 이러한 이상반응은 임신 1기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다. 배아와 태아가 임신1기에 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 본제의 복용을 중단토록 해야 한다. 드물게 안지오텐신 II 수용체 길항약외에는 선택할 약물이 없을 경우대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현도 있다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알려주어야 하며, 지속적인 초음파 검사로 양수내 환경을 평가해야 한다. 양수과소증이 나타나면, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 본제의 복용을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다. 자궁 속에서 안지오텐신 II 수용체 길항약에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요량감소 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 요량감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류액의 유지에 신경을 써야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다. 로자탄의 최대용량인 10mg/kg/day와 히드로클로로치아짓 2.5mg/kg/day를 랫트나 토끼에게 병용투여했을 때, 최기형이 발생한 증거는 없다. 이 용량에서 로자탄과 로자탄의 활성 대사물, 히드로클로로치아짓의 토끼에서의 노출량(AUC)은 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로치아짓 병용투여시 노출량의 각각 5, 1.5, 1배 였다. 랫트에게 50mg/kg/day의 로자탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로치아짓을 병용투여했을때의 자료를 외삽해서 구한 로자탄과 로자탄의 활성 대사물, 히드로클로로치아짓의 AUC치는 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로치아짓 병용투여시 AUC의 각각 6, 2, 2배 였다. 암컷의 랫트에게 임신전 및 임신기간동안 로자탄 10mg/kg/day와 히드로클로로치아짓 2.5mg/kg/day을 병용투여했을 때에는 태자의 늑골수 증가가 관찰되었다. 로자탄만을 단독투여한 연구들에서도 관찰되었듯이, 임신한 랫트에게 임신말기와 수유기간동안 50mg/kg/day의 로자탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로치아짓을 병용투여하면 태자와 신생자의 체중감소, 신독성 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났다. 상기 용량에서 로자탄, 로자탄의 활성 대사체, 히드로클로로치아짓의 AUC는 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로치아짓 병용투여시 AUC의 각각 35, 10, 10배 였다. 주요기관 형성기동안 임신한 마우스나 랫트에게 3000, 1000mg/kg/day의 히드로클로로치아짓을 투여했을 때에 태자에게 유해하다는 증거는 발견되지 않았다. 치아짓계 약물은 태반장벽을 통과하여 제대혈내에 존재하게 되므로, 태아나 신생아의 황달, 혈소판 감소증 및 어른에게 일어나는 다른 이상반응이 태아에게도 발생할 위험이 있다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 본제의 성분에 과민성을 나타내는 환자
2) 무뇨증이 있거나 설폰아미드계 약물에 과민증을 가지고 있는 환자
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 저혈압-혈관내 유효 혈액량 감소 환자
혈관내 유효 혈액량이 감소한 환자(예, 이뇨제를 복용중인 환자)에서는 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. 일부환자에서 이러한 신기능의 변화는 본제의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 울혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환 효소 억제제를 투여할 경우, 요량감소, 진행성 고질소혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로자탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE 저해제를 투여시 혈중 크레아티닌치나 BUN치가 증가했다고 보고되었다. 로자탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 일부 환자에서 이러한 변화는 본제의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다. 치아짓계 약물은 중증의 신장 질환이 있을 경우에는 신중하게 투여하여야 한다. 치아짓계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다.
3) 간장애 환자
용량 조절이 필요한 간장애 환자에게 사용하는 로자탄의 저용량을 본제로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변화가 간성 혼수를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에게는 치아짓계 약물을 신중하게 투여한다.
4) 과민반응
히드로클로로치아짓에 대한 과민반응은 알러지나 기관지 천식의 기왕력에 관계없이 발생할 수 있으나, 기왕력을 가진 환자는 과민반응의 가능성이 더 높을 것으로 생각된다.
5) 전신성 홍반성 루푸스
치아짓계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 현성화시킨다고 알려져 있다.
4. 이상반응
1) 로자탄-히드로클로로치아짓 복합제인 본제의 안전성은 858명의 본태성 고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 본제에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로자탄이나 히드로클로로치아짓 단일제제에서 보고되었던 것에 국한되었다. 본제는 내약성이 우수하여 본제 투여로 인한 전체적인 이상반응 발현율은 위약대조군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 투약을 중단할 정도는 아니었다. 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투약중단은 투약군과 위약대조군의 각각 2.8%와 2.3%에서 나타났다. 이중맹검법에 의한 위약 대조시험에서, 본제투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약대조군보다는 투여군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

		로자탄-히드로클로로치아짓(n=858)	위약(n=173)
전체	복통	1.2	0.6
	부종/종창	1.3	1.2
심혈관계	심계항진	1.4	0.0
근골격계	요통	2.1	0.6
신경정신계	어지러움	5.7	2.9
호흡기계	기침	2.6	2.3
	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 보이거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 무력/피로, 설사, 구역, 두통, 기관지염, 인두염 등이다. 이상반응은 남녀간에 비슷하게 발현하였고, 로자탄-히드로클로로치아짓군과 위약군 모두에서 비고령인에 비해 고령인에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났다. 로자탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈 거풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로자탄을 투여받은 환자중 1명에서 손바닥의 피부박리현상과 용혈현상이 보고되었다.
2) 로자탄 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
전　체 : 흉통, 안면 부종, 열, 기립성 저혈압, 실신
심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방세동, 동성서맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실 블록
소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구갈, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
혈 액 계 : 빈혈
대　사 : 통풍
근골격계 : 완통, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 견통, 근강직
정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울증, 악몽, 감각저하, 불면증, 성욕 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 현기증
호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 비충혈, 인두불편, 호흡기 충혈, 비염, 정맥동 장애
피　부 : 탈모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광과민반응, 가려움증, 발한, 두드러기
감각기관 : 흐린시야, 안구지통이나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염
3) 히드로클로로치아짓 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
전　체 : 무력감
소화기계 : 췌장염, 황달(간내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장자극
혈 액 계 : 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구 감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증
과 민 성 : 자반병, 광과민반응, 두드러기, 괴사성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 폐렴 및 폐수 종등의 호흡 곤란
대　사 : 고혈당, 당뇨, 고요산혈증
근골격계 : 근육연축
정신신경계 : 초조
신　장 : 신부전, 신기능장애, 간질성 신염
피　부 : 스티븐-존슨 증후군등의 다형홍반, 독성표피괴사등의 박탈성 피부염
감각기관 : 일시적 흐린시야, 황색시증

ACE 저해제로 인한 지속적인 마른 기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE 저해제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE 저해제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴(lisinopril)을 투여 받았을 때 ACE 저해제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험 1 에서는 위 환자들을 로자탄 50mg군, 리시노프릴 20mg군, 히드로클로로치아짓 25mg 투여군(n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로자탄 50mg군, 리시노프릴 20mg군, 위약대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였다. 기침의 발현율은 다음 표와 같다.

임상시험 1　†	히드로클로로치아짓	로자탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2　††	위약	로자탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%
† 인구통계 = (89% 백인, 51% 여성)			
†† 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)			

두 시험결과, ACE 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로치아짓 혹은 위약과 유사하였다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로자탄의 시판후조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다. 중증의 고혈압 : 중증의 고혈압(이완기혈압 ≥ 110mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로자탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 실신은 보고된 바 없다. 이 약 투여군과 로자탄 투여군에서 저혈압이 각각 2건(0.6%), 0건(0.0%) 보고되었으며 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 시판 후에 추가로 보고되었다.
- 과민반응 : 혈관부종(기도 폐색를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로자탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 일부는 이전에 ACE 저해제 등의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로자탄을 투여한 환자에게서 혈관염(Henoch-Schönlein purpura 자반증 포함)이 보고되었다. 아나필락시성 반응도 보고되었다.
- 소화기계 : 간염이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
- 호흡기계 : 마른기침이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- 대사 및 영양 : 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- 근골격계 : 안지오텐신II수용체 저해제를 복용한 환자에게서 드물게 횡문근융해가 보고되었다.
- 혈액계 : 혈소판감소증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
5. 일반적 주의
1) 과민반응 : 혈관부종('이상반응' 항 참조)
2) 여러 용량의 로자탄과 히드로클로로치아짓을 병용투여한 이중 맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 〈 3.5mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5% 였고, 고칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 〉 5.7mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈중 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.123mEq/L 이었다. 이들 환자에서는 로자탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈중 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로치아짓의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.
3) 히드로클로로치아짓
전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나는지 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비경구적으로 액제를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질을 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균형의 전조징후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육피로, 저혈압, 요량감소, 빈맥 및 오심, 구토 등의 소화기계 장애 등이다. 중증의 간경변이 있거나, 치료가 장기간 지속되면 거품섞인 요의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일으킬 수 있고, 디기탈리스의 이상반응에 대해 심장이 더 민감하게 반응하도록 하거나 반응도를 증가시키기도 한다(예: 심실의 흥분성 증가). 저염소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이나 신질환등)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대사성 알칼리혈증시에는 염소를 보충해 주어야 한다. 더운 날씨에는 수종 환자에서 희석성 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. 치아짓계 약물을 투여받는 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다. 로자탄은 혈중 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로클로로치아짓과 로자탄을 병용투여하면 이뇨현상으로 인한 고요산혈증이 감소된다. 치아짓계 약물의 투여로 고혈당이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨 환자에게 투여시에는 인슐린이나 혈당강하제의 용량조절이 필요할 수 있다. 또한 치아짓계 약물을 투여받는 동안 잠재성 당뇨가 현성화 될 수도 있다. 히드로클로로치아짓의 혈압 강하 작용은 교감신경을 절제한 환자에게서는 증강될 수 있다. 진행성 신장애 환자에 대해서는 이뇨제 투여의 보류나, 중단을 고려하여야 한다. 치아짓계 약물은 마그네슘의 요중 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있다. 치아짓계 약물은 요중 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 대사에는 영향을 끼치지 않으면 서 혈중 칼슘농도를 간헐적으로 경미하게 증가시킬 수 있다. 잠재적인 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 치아짓계 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상선 기능검사를 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 치아짓계 약물의 투여를 중단해야 한다. 혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드치의 증가는 치아짓계 이뇨제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.
6. 약물상호작용
1) 로자탄
히드로클로로치아짓, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바르비탈과의 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로자탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰다. 사람에서 2개의 P450 3A4 저해제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리스로마이신은 이 약의 경구투여 후임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. P450 2C9의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도는 감소시키고 로자탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 시토크롬 P450 2C9에 희귀하게 특정 결함이있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한역할을 하는 효소는 P450 3A4가 아닌 P450 2C9임을 알 수 있다. 안지오텐신 II를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존성이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아밀로라이드), 칼륨보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 로자탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다.('환자에게 제공되어야 할 정보' 항 참조). 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드성 소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로자탄 등 안지오텐신 II 수용체 길항제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 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 위와같은 상호작용이 고려되어야 한다.
2) 히드로클로로치아짓
병용 투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.
ⓐ 알콜, 바비탈계 약물, 마약성 진통제 : 기립성 저혈압이 악화될 수 있다.
ⓑ 혈당 강하제(경구용 혈당 강하제 및 인슐린): 용량의 조절이 필요할 수 있다.
ⓒ 다른 혈압 강하제 : 상가작용 혹은 상승작용
ⓓ 콜레스틸아민, 콜레스티폴 수지 : 음이온 교환수지와 히드로클로로치아짓을 병용 투여시 히드로클로로치아짓의 흡수가 감소된다. 콜레스틸아민이나 콜레스티폴 수지의 1회 용량은 히드로클로로치아짓과 결합하여 히드로클로로치아짓의 소화기계로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다.
ⓔ 부신피질호르몬, 부신피질자극호르몬 : 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.
ⓕ 승압 아민류(예, 노르에피네프린): 승압 아민류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 승압 아민류의 작용을 차단할 정도는 아니다.
ⓖ 비탈분극성 골격근 이완제(예, 튜보큐라린): 근이완제에 대한 반응성을 증가시킬 수 있다.
ⓗ 리튬 : 일반적으로 이뇨제와 함께 투여되어서는 안된다. 이뇨제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중시킨다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬 제제의 첨부문서를 참조하여야 한다.
ⓘ 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제 : 일부 환자에 있어서 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제의 투여는 고리 이뇨제, 칼륨보존성 이뇨제 혹은 치아짓계 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 태자와 신생자에게 손상과 사망이 나타났다. 이는 레닌-안지오텐신 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 믿어진다. 사람에 있어서 레닌-안지오텐신 시스템의 발육에 따른 태아의 신장 관류는 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 랫트의 유즙에 존재한다고 알려졌다. 치아짓계 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
좌심실 비대를 가진 고혈압 환자에 대해 심혈관 사망, 뇌졸중, 심근경색의 복합 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 2857명(62%)의 환자가 65세 이상이었으며 808(18%)명의 환자가 75세 이상이었다. 이 시험에서 환자들은 혈압을 조절하기 위해 로자탄과 히드로클로로치아짓을 연구약 복용 기간의 74% 동안 병용투여 받았다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 유효성에 대한 전반적 차이는 없었으나 이상반응은 로자탄-히드로클로로치아짓군과 대조군 모두에서 비고령자에 비해 고령자에서 다소 더 빈번하게 나타났다.
8. 임상 검사치에의 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 혈중 크레아티닌치가 본제 단독투여군중 0.6% 및 0.8% 에서 경미하게 증가되었다. 혈액요소질소치의 증가로 인하여 본제의 복용을 중지한 환자는 없었으며, 혈중 크레아티닌치의 경미한 증가로 본제의 복용을 중지한 환자는 1명이었다.
2) 헤모글로빈과 헤마토크릿 : 본제 단독투여군에서 헤모글로빈치 및 헤마토크릿치가 경미하게 감소(평균 감소치가 각각 약 0.14 중량%와 0.72 용량%) 되었으나 임상적으로는 의미가 없었다. 빈혈로 인하여 본제의 복용을 중지한 환자는 없었다.
3) 간기능 검사 : 간장효소나 혈중 빌리루빈치의 증가가 가끔 관찰되었으나, 본제 단독투여군중에서 이러한 이상반응으로 복용을 중지한 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 유의성있는 치사율이 관찰되었다. 사람에게서의 과량투여에 관한 자료는 제한적이다. 과량복용시 가장 흔히 일어날 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥 등이며, 부교감신경의 흥분으로 인하여 서맥이 발생할 수도 있다. 저혈압의 임상증상이 나타나면, 혈압유지를 위한 치료를 시작하여야 한다. 로자탄과 로자탄의 활성 대사물은 혈액투석으로 제거되지 않는다.
2) 히드로클로로치아짓
히드로클로로치아짓의 경구투여시 LD50은 마우스와 랫트 모두에서 10g/kg 이상이었다. 가장 흔히 발견되는 징후와 증상들은 전해질 고갈(저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 과다한 배뇨로 인한 탈수에 의해 생긴다. 디기탈리스와 병용하여 투약하였다면, 저칼륨혈증으로 인해 심장부정맥이 악화될 수도 있다.
혈액투석에 의해 히드로클로로치아짓이 혈액으로부터 제거되는 정도는 아직 확실하지 않다.
10. 환자에게 제공되어야 할 정보
1) 임신 : 가임기 여성에게는 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신 시스템에 작용하는 약에 노출시의 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 경 우 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 때로 실신을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 한다.
3) 칼륨보충제 : 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 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

【저장방법 및 사용기한】
차광기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 2년

【포장단위】
30T, 300T

※ 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변패 · 오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국 등 의약품 판매 업소에 한하여 본사(☎02-6207-6114) 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.
※ 이 의약품 첨부문서 개정년월일 이후에 변경된 내용에 관해서는 자사 홈페이지(www.yypharm.co.kr)에 명시되어 있으며, 또한 본사로 문의하실 수 있습니다.

작성년월일 : 2009. 04. 29　　PR2260904

YUYOUNG PHARMACEUTICAL
유영제약
제조발매원 : (주)유영제약
충청북도 진천군 광혜원면 구암리 432-1