

합병증 예방에 좋은 복합성분의 고혈압치료제

로살탄플러스정

Losartan Plus Tab.

(로사탄칼륨 50mg + 히드로클로로티아지드 12.5mg)

【약리작용】

본 제는 ARB계 로사탄칼륨과 이노제인 히드로클로로티아지드의 복합 성분으로 1일 1회 1정 복용으로 각각의 장점을 동시에 발현시킬 수 있는 복합 제제입니다. 이노제인 히드로클로로티아지드의 강력한 혈압 강하 효과와 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 억제효과를 갖는 로사탄 성분이 수면 중에도 혈압이 떨어지지 않는 고혈압환자, 심부전, 심근경색 환자의 고혈압에 우수한 효과를 나타냅니다. 또한, 히드로클로로티아지드의 복용으로 나타날 수 있는 K⁺ 손실을 로사탄이 억제시켜 심호 보온해 줌으로써, 부작용을 줄여줍니다. 뿐만 아니라, 로사탄칼륨과 히드로클로로티아지드 의 복합제제 복용은 제2형 당뇨병 환자의 인슐린 내성을 감소시켜 줍니다.

【성상】

황색의 타원형 필름코팅 정

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1정 중

로사탄 칼륨(USP)-----50mg
히드로클로로티아지드(KP)-----12.5mg
첨가제(타르색소) : 황색 203호 알루미늄레이크

【효능효과】

고혈압의 치료

【용법용량】

이 약의 상용량은 로사탄 50mg/ 히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정입니다.
1일 로사탄 100mg/ 히드로클로로티아지드 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않습니다.
일반적으로 최대 혈압강하 효과는 치료 시작 후 3주경에 나타납니다.
이 약은 다른 항고혈압 제제와 함께 투여할 수 있으며, 식사와 관계없이 투여할 수 있습니다.
부작용을 최소화하기 위해서, 단일요법으로는 기대한 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작합니다.
(1) 대체요법: 용량조절된 각각의 로사탄과 히드로클로로티아지드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있습니다.
(2) 로사탄 또는 히드로클로로티아지드 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자
로사탄 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사탄 100mg/ 히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정으로 증량 할 수 있습니다.
(3) 로사탄 100mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자
로사탄 100mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사탄 100mg/히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.
(4) 1일 1회 25mg의 히드로클로로티아지드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 저칼륨혈증을 보이는 환자
전체적인 혈압강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로티아지드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사탄 50mg/ 히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작할 수 있습니다. 이후 로 사탄 50mg/ 히드로클로로티아지드 12.5mg에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사탄 100mg/ 히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.
(5) 신장에 환자
크레아티닌 제거율이 30mL/min 이상인 경우에는 상용량을 투여합니다. 더 심각한 신장애를 가진 환자에게는 티아지드계의 약물보다는 고효능 이노제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.
(6) 간장애 환자
용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사탄의 초회투여량인 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.

【사용상 주의사항】

1. 경고
태아/신생아 이환율 및 사망률 :
임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태어나 신생아의 손상 및 사망이 발생 할 수 있으며, 이러한 사례는 안지오텐신 전환 효소 (ACE: angiotensin converting enzyme) 저해제를 복용 한 환자에서도 세계적으로 수직 레가 보고된 바 있습니다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 합니다.
임신 2, 3기동안 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부진, 무호흡, 기역적 혹은 비가역적 신부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있습니다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있습니다. 양수과소증은 사지연축, 두개안면 기형, 폐 발육부진등과 관련이 있습니다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않으나, 미숙아 출산, 자궁내 발육부진, 개방 동맥관폐고 보고된 바 있습니다.
이러한 이상반응은 임신 17이예만 국한되는 자궁 내에서의 약물 노출에 의해 발생하는 것 같지는 않습니다. 배아와 태아가 임신 17이예 한해 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우 임부에게 반드시 위의 사항을 알려야 합니다. 그러나 환자가 임신을 했을 때에는 가능한 한 빨리 본제의 복용을 중단도록 해야 합니다.
드물게 안지오텐신 II 수용체 길항약 외에는 선택할 약물이 없을 경우 (대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발 현)도 있습니다. 이때에는 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 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있습니다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있습니다.
자궁 속에서 안지오텐신 II 수용체 길항약에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요양감소 및 고칼륨혈증 이 있는지 면밀하게 관찰하여야 합니다. 만약 요양감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류액의 유지에 신경을 써야 합니다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있습니다.
로사탄의 최대용량인 100mg/kg/day와 히드로클로로티아지드 2.5mg/kg/day를 랫드나 토끼에게 병용 투여했을 때, 초기형이 발생한 경우 증가가 관찰되었습니다. 이 용량에서 로사탄과 로사탄의 활성 대사물, 히드로클로로티아지드의 토끼에게의 노출량(AUC)은 사람에게 100mg의 로사탄과 25mg의 히드로클로로티아지드 병용 투여 시 노출량의 각각 5, 1.5, 1배였습니다. 랫드에게 50mg/kg/day의 로사탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 병용 투여 했을 때의 자료를 외삽해서 구한 로사탄과 로사탄의 활성 대사물, 히드로클로로티아지드의 AUC치는 사람에게 100mg의 로사탄과 25mg의 히드로클로로티아지드 병용 투여 시 AUC의 각각 6, 2, 2배였습니다. 암컷의 랫드에게 임신 전 및 임신 기간 동안 로사탄 10mg/kg/day와 히드로클로로티아지드 2.5mg/kg/day를 병용 투여 했을 때에는 태자의 뇌골수 증가가 관찰되었습니다. 로사탄만을 단독 투여 한 연구들에서도 관찰되었 듯이, 임신한 랫드에게 임신말기와 수유 기간 동안 50mg/kg/day의 로사탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 병용투여하면 태자와 신생아의 체중감소, 신독성 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났습니다. 상기 용량에서 로사탄, 로사탄의 활성 대사체, 히드로클로로티아지드의 AUC는 사람에게 100mg의 로사탄과 25mg의 히드로클로로티아지드 병용투여시 AUC의 각각 35, 10, 10배였습니다. 주요기관 형성기동안 임신한 마우스나 랫드에게 3000, 1000mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 투여했을 때에 태자에게 유해하다는 증거는 발견 되지 않았습니다.
티아지드계 약물은 태반장벽을 통과하여 제대혈 내에 존재하게 되므로, 태어나 신생아의 황달, 혈소판 감소증 및 어른에게 일어나는 다른 이상반응이 태아에게도 발생할 위험이 있습니다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

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

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 저혈압-혈관내 유효 혈액량 감소 환자
혈관내 유효 혈액량이 감소한 환자(예, 이노제를 복용중인 환자)에서는 본제 투여 시에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 본제를 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 합니다.
- 2) 신장애 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 울혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환 효소 억제제를 투여할 경우, 요양감소, 진행성 고질소혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까 지도 발생할 수 있습니다. 로사탄에서도 이와 유사한 보고가 있습니다. 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진환자에게 ACE 저해제를 투여 시 혈중 크레아티닌치나 BUN 치가 증가했다고 보고되었습니다. 로사탄에서 도 이와 유사한 보고가 있습니다. 일부 환자에서 이러한 변화는 본제의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었 습니다.
티아지드계 약물은 중증의 신장 질환이 있을 경우에는 신중하게 투여하여야 합니다. 티아지드계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있습니다.
- 3) 간장애 환자
용량 조절이 필요한 간장애 환자에게 사용하는 로사탄의 저용량을 본제로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변화가 간성 혼수를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에게는 티아지드계 약물을 신중하게 투여합니다.
- 4) 과민반응
히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알려지나 기관지 천식의 기왕력에 관계없이 발생할 수 있으나, 기왕력 을 가진 환자는 과민반응의 가능성이 더 높을 것으로 생각됩니다.
- 5) 전신성 홍반성 루푸스
티아지드계 이노제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 현상화 시킨다고 알려져 있습니다.

4. 이상반응

- 1) 로사탄-히드로클로로티아지드 복합제인 본제의 안전성은 858 명의 본태성 고혈압 환자, 좌심실 비대와 있는 고혈압 환자 3889명에서 평가되었습니다. 이 임상시험에서 본제에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관 찰된 이상반응은 로사탄이나 히드로클로로티아지드 단일제에서 보고되었던 것에 국한되었습니다. 본제는 내약 성이 우수하여 본제 투여로 인한 전체적인 이상반응 발현율은 위약대조군과 유사하였습니다. 대부분의 이상반응 은 경미하고 일시적이었으며 투약을 중단할 정도는 아니었습니다. 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투약중 단은 투약군과 위약대조군의 각각 2.8%와 2.3%에서 나타났습니다. 이중맹검법에 의한 위약 대조시험에서, 본제투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약 대조군보다는 투여군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.

		로사탄-히드로클로로티아지드(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
	기침	2.6	2.3
호흡기계	부비동염	1.2	0.6
	상기도감염	6.1	4.6
피부	발진	1.4	0.0

본태성 고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났으나, 위약대조군에서도 유사한 빈도 를 보이거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 무력/피로, 설사, 구역, 두통, 기관지염, 인두염 등입니다.
이상반응은 남녀간에 비슷하게 발현하였고, 로사탄-히드로클로로티아지드군과 위약군 모두에서 비고령인에 비해 고령인에서, 비흑인자에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났습니다.
로사탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈꺼풀의 종창 및 안면 발진) 이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었습니다. 로사탄 을 투여받은 환자중 1명에서 손바닥의 피부부러림상과 용혈현상이 보고되었습니다.

2) 로사탄 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같습니다.

전체 : 흉통, 안면 부종, 열, 기립성 저혈압, 실신
심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방세동, 동성서맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 발실 블록
소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구갈, 소화불량, 방귀, 위염, 구도
혈액계 : 빈혈
대사 : 통풍
근골격계 : 원통, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통통, 하지통, 근육 경련, 근육무력감, 근골격계 통증, 근육통, 건통, 긴장성
정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울증, 악몽, 감각저하, 불면증, 성욕 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 광항장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 전진, 현기증
호흡기계 : 호흡근단, 비출혈, 비종혈, 인두불민, 호흡기 종혈, 비염, 정맥류 장애
피부 : 탈모증, 피부부진, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광과민반응, 가려움증, 발한, 두드러기
감각기관 : 흐린 시야, 안구자통이나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염

기침의 발현율은 다음 표와 같습니다.

임상시험 1 ↑	히드로클로로티아지드	로자탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2 ↑↑	위약	로자탄	리시노프릴
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 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였습니다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로자탄의 시판 후 조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었습니다.

중증의 고혈압: 중증의 고혈압 (이완기혈압≥110 mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로자탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군 간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였습니다. 두 군 모두 실신은 보고된 바 없습니다.

이 약 투여 군과 로자탄 투여 군에서 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%) 보고되었습니다.

4) 시판후 이상반응

다음의 이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었습니다.

-과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 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 있었습니다. 로자탄을 투여한 환자에서 혈관염 (Henoch-Schönlein purpura 자반증 포함)이 보고되었습니다. 아나필락시스 반응도 보고되었습니다.

-소화기계 : 간염이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었습니다.

-호흡기계 : 다른 기침이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었습니다.

-대사 및 영양: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로자탄 단독 제제를 투여 받은 환자에서 보고되었습니다.

-근골격계 : 안지오텐신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 횡문근 용해가 보고되었습니다.

-혈액계 : 혈소판감소증이 로자탄 단독 제제를 투여 받은 환자에서 드물게 보고되었습니다.

5.일반적 주의

1) 과민반응: 혈관부종, (' 이상반응' 항 참조)

2) 여러 용량의 로자탄과 히드로클로로티아지드를 병용 투여한 이중 맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 < 3.5mEq/L)을 일으킨 환자는 투여 군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5% 였고, 고칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 > 5.7mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였습니다. 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복통을 증단한 예는 없었으며, 혈중 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.123mEq/L 이었습니다. 이들 환자에서는 로자탄의 용량 이 증가할수록 이에 비례하여 혈중 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로티아지드의 칼륨 농도 감소 효과도 감소되었습니다.

3) 히드로클로로티아지드

전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 합니다. 체액이나 전해질 불균형 (저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나는지 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비강구적으로 액체를 토여받고 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질을 측정해야 합니다. 체액과 전해질 불균형의 진전징후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육 피로, 저혈압, 요량감소, 빈맥 및 오심, 구토 등의 소화기계 장애등입니다.

중증의 간경변이 있거나, 치료가 장기간 지속되면 거품 섞인 요의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있습니다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있습니다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일으킬 수 있고, 디기탈리스의 이상반응에 대해 심장이 더 민감하게 반응하도록 하거나 반응도를 증가시키기도 합니다(예: 심실의 흥분성 증가). 저염소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이나 신질환)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대서성 알칼리 혈증 시에는 염소를 보충해 주어야 합니다.

더운 날씨에는 수증 환자에서 저혈성 저나트륨혈증이 일어날 수 있습니다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저나트륨혈증시에는 염분을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절합니다. 그러나 실제로 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 합니다.

티아지드계 약물을 투여 받는 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있습니다. 로자탄은 혈중 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로클로로티아지드와 로자탄을 병용투여하면 이요현상으로 인한 고요산혈증이 감소됩니다.

티아지드계 약물의 투여로 고혈압이 일어날 수도 있습니다. 따라서 당뇨 환자에게 투여 시에는 인슐린이나 혈당 강하제의 용량조절이 필요할 수 있습니다. 또한 티아지드계 약물을 투여받는 동안 잠재성 당뇨가 현상화 될 수도 있습니다.

히드로클로로티아지드의 혈압 강하 작용은 고감진경을 절제한 환자에서서는 증강될 수 있습니다. 진행성 신장에 환자에 대해서는 이노제 투여의 보류나, 증단을 고려하여야 합니다.

티아지드계 약물은 마그네슘의 요중 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있습니다. 티아지드계 약물은 요중 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있습니다. 또한 칼슘 대사는 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘농도를 간헐적으로 경미하게 증가시킬 수 있습니다. 잠재적인 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있습니다. 티아지드계 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상선 기능검사를 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 티아지드계 약물의 투여를 중단해야 합니다.

혈중 클레스테롤치와 트리글리세라이드치의 증가는 티아지드계 이노제의 투여와 관련되어 있을 수 있습니다.

6. 약물상호작용

1) 로자탄

히드로클로로티아지드, 디곡신, 와로파린, 시메티딘, 페도바르비탈과의 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았습니다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로자탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰습니다. 사람에서 2개의 P450 3A4 저해제가 연구되었으나, 케토코나졸은 정맥 투여한 이 약이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리스로마이신은 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았습니다. P450 2C9의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도는 감소시키고 로자탄의 농도는 증가시켰습니다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없습니다. 이 약을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 시토크롬 P450 2C9에 회귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났습니다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 P450 3A4가 아닌 P450 2C9임을 알 수 있습니다.

안지오텐신 II를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존성이노제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아밀로리드), 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 로자탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있습니다. ('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 병용 투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있습니다. 이 영향은 대개 가역적입니다.

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

2) 히드로클로로티아지드

병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같습니다.

■ 알코올, 바비탈게 약물, 마약성 진통제 : 기립성 저혈압이 악화될 수 있습니다.

■ 혈당 강하제 (경구용 혈당 강하제 및 인슐린) : 용량의 조절이 필요할 수 있습니다.

■ 다른 혈압 강하제 : 상승작용 혹은 상승작용

■ 폴레스티릴아민, 폴레스티롤 수지 : 음이온 교환수지와 히드로클로로티아지드를 병용투여시 히드로클로로티아지드의 흡수가 감소됩니다. 폴레스티릴아민이나 폴레스티롤 수지의 1회 용량은 히드로클로로티아지드와 결합하여 히드로클로로티아지드의 소화기계로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킵니다.

■ 부신피질호르몬, 부신피질자극호르몬 : 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킬 수 있습니다.

■ 승압 아민류 (예, 노르에피네프린) : 승압 아민류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 승압 아민류의 작용을 차단할 정도는 아닙니다.

■ 비탈분극성 골격근 이완제 (예, 튜보큐라린) : 근이완제에 대한 반응을 증가시킬 수 있습니다.

■ 리튬 : 일반적으로 이노제와 함께 투여되어서는 안 됩니다. 이노제는 리튬의 신 배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중시킵니다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 처방문서를 참조하여야 합니다.

■ 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제 : 일부 환자에 있어서 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제의 투여는 고리 이노제, 칼륨 보존성 이노제 혹은 티아지드계 이노제의 이노효과, 나트륨 배설 증가효과, 혈압 강하 효과를 감소시킬 수 있습니다. 따라서 본제와 비스테로이드성 소염제를 함께 투여할 경우에는 이노제의 효과를 면밀히 관찰해야 합니다.

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 나타났습니다. 이는 레닌-안지오텐신 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 믿어집니다. 사람에 있어서 레닌-안지오텐신 시스템의 발육에 따른 태아의 신장 관류는 임신 2기에 시작되므로, 임신 2, 3기에 이 약을 투여시 태아에게 미치는 위험은 증가합니다. ('경고' 항 참조).

2) 수유부에 대한 투여

로자탄이 유유로 이행되는지는 명확하지 않으나, 상당한 양의 로자탄 및 이의 활성대사물이 젖트의 유유에 존재한다고 알려져 있습니다. 티아지드계 약물은 모유로 이행됩니다. 따라서 유아(乳兒)에서 이상반응이 나타날 수 있으므로, 수유부에게는 본제의 중요성을 고려하여, 수유를 중단하거나 투약을 중단하도록 해야 합니다.

3) 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다.

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 이상이였으며 808(18%)명의 환자가 75세 이상이였습니다. 이 시험에서 환자들은 혈압을 조절하기 위해 로자탄과 히드로클로로티아지드를 연구의 복용 기간의 74% 동안 병용투여 받았습니다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 유효성에 대한 전반적 차이는 없었으나 이상반응은 로자탄-히드로클로로티아지드군과 대조군 모두에서 비고령자에 비해 고령자에서 다소 더 빈번하게 나타났습니다.

8. 임상검사치에의 영향

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

1) 크레아티닌, 혈액요소질소 :

혈액요소질소(Blood Urea Nitrogen)치 및 혈중 크레아티닌치가 본제 단독투여군중 0.6% 및 0.8%에서 경미하게 증가되었습니다. 혈액요소질소치의 증가로 인하여 본제의 복용을 중지한 환자는 없었으며, 혈중 크레아티닌치의 경미한 증가로 본제의 복용을 중지한 환자는 1명이었습니다.

2) 헤모글로빈과 헤마토크릿 :

본제 단독투여군에서 헤모글로빈치 및 헤마토크릿치가 경미하게 감소(평균 감소치가 각각 약 0.14 중량%와 0.72 용량%) 되었으나 임상적으로는 의미가 없었습니다. 빈혈로 인하여 본제의 복용을 중지한 환자는 없었습니다.

3) 간기능 검사 :

간장효소나 혈중 빌리루빈치의 증가가 가끔 관찰되었으나, 본제 단독투여군중에서 이러한 이상반응으로 복용을 중지한 환자는 없었습니다.

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 유익성있는 치사율이 관찰되었습니다.

사람에게서와 과량투여에 관한 자료로는 제한적입니다. 과량 복용 시 가장 흔히 일어날 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥 등이며, 부고감진성의 흥분으로 인하여 서맥이 발생할 수도 있습니다. 저혈압의 임상증상이 나타나면, 혈압유지를 위한 치료를 시작하여야 합니다.

로자탄과 로자탄의 활성 대사물은 혈액투석으로 제거되지 않습니다.

2) 히드로클로로티아지드

히드로클로로티아지드의 경구 투여 시 LD50은 마우스와 랫트 모두에서 10g/kg 이상이었습니다. 가장 흔히 발생하는 징후와 증상들은 전혈액 고갈 (저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 과다한 배뇨로 인한 탈수에 의해 생깁니다. 디기탈리스와 병용하여 투약하였다면, 저칼륨혈증으로 인해 심장부정맥이 악화될 수도 있습니다. 혈액투석에 의해 히드로클로로티아지드가 혈액으로부터 제거되는 정도는 아직 확실하지 않습니다.

10. 환자에게 제공되어야 할 정보

1) 임신 : 임금이 여성에게는 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신 시스템에 작용하는 약에 노출시의 결과에 대해 알려야 하며, 또한 이러한 결과가 임신 1기에만 국한되는 자궁 내에서의 약물 노출에 의해 발생하는 것 같지는 않다는 것을 알려주어야 합니다. 환자가 임신하게 되면 즉시 의사와 상의하도록 합니다.

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

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1)어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것