

Hyloza Tab.

■원료약품의 분량 [1정(257.5mg) 중]

로자탄칼륨(U.S.P.) ----- 50mg(로자탄으로서 45.80mg)
히드로클로로타이아지드(K.P.) ----- 12.50mg
청가제(타르색소) : 황색203호, 황색5호, 청색2호

■성상

연한 황색의 타원형 필름코팅정제

■효능·효과
고혈압의 치료

■용법·용량

이 약의 상용량은 로자탄 50mg/히드로클로로타이아지드 12.5mg 1일 1회 1정이다. 1일 로자탄 100mg/히드로클로로타이아지드 25mg을 초과하는 용량은 개발적하지 않다. 일반적으로 제제와 혈압강화 효과는 치료시작 후 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)대체조절법 : 용량조절된 각각의 로자탄과 히드로클로로타이아지드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있다.

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

3)로자탄 100mg단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자
로자탄 100mg/히드로클로로타이아지드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로타이아지드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.

4)1일 1회 25mg의 히드로클로로타이아지드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 저혈당혈증을 보이는 환자
전체적인 혈압강화 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로타이아지드의 용량을 감소시킬 수 있는 로자탄 50mg/히드로클로로타이아지드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작할 수 있다. 이후 이 약에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로자탄 100mg/히드로클로로타이아지드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.

5)신장애 환자

크레아티닌 제거율이 30ml/min 이상인 경우에는 상용량을 투여한다. 더 심각한 신장애를 가진 환자에서는 치아짓게의 약물보다는 고효능 이노제를 사용한 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 이환을 및 사망률 : 임부에게 레난-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 수십례가 보고된 바 있다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 본제의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 한다. 임신 2, 3기 동안 레난-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부진, 무뇨증, 기억력 혹은 비가역적 신부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있다. 양수과소증은 사지연축, 두개 안연 기형, 폐 발육부진 등과 관련이 있다. 또한 약물과의 관련성은 명확하지 않는다. 미숙아 출생, 자궁내 발육부진, 개방 동맥관폐도 보고된 바 있다. 이러한 것들은 임신 1기에도 관찰되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것일 가능성이 있다. 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 길항의 외에는 선택할 약물이 없을 경우(대체로 전원의 일부 중 한 명을 이하로 발한)도 있다. 이 때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에게 알려주어야 하며, 지속적인 초음파 투석을 할 수 있으나 환정을 평가해야 한다. 양수과소증이 나타나면, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 본제의 복용을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Kontraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생리화학적 프로파일링(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다. 산중 속에서 안지오텐신 II 수용체 길항약에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요양감소 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 요양감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류학의 유지에 신경을 써야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 개선하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수 있다.

로자탄의 최대용량인 10mg/kg/day와 히드로클로로타이아지드 2.5mg/kg/day를 램트나 투기에게 병용투여했을 때, 초기형이 발생한 증가는 없다. 이 용량에서 로자탄과 로자탄의 활성 대사물, 히드로클로로타이아지드의 투기에서는 노출량(AUC)은 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로타이아지드 병용투여 시 노출량의 각각 5, 1.5, 1배였다. 램트에게 50mg/kg/day의 로자탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로타이아지드를 병용투여했을 때의 자료를 위해서 구한 로자탄과 로자탄의 활성 대사물, 히드로클로로타이아지드의 AUC지는 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로타이아지드 병용투여 시 AUC의 각각 6, 2, 2배였다. 암컷의 램트에게 임신 전 및 임신기간 동안 로자탄 10mg/kg/day와 히드로클로로타이아지드 2.5mg/kg/day를 병용투여했을 때에는 태자의 뇌골 수 증가가 관찰되었다. 로자탄만을 단독투여한 연구들에서도 관찰되었듯이, 임신한 램트에게 임신말기와 수유기간 동안 50mg/kg/day의 로자탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로타이아지드를 병용투여하면 태아와 신생아의 체중감소, 신장 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났다. 상기 용량에서 도출된, 로자탄의 활성 대사체, 히드로클로로타이아지드의 AUC는 사람에게 100mg의 로자탄과 25mg의 히드로클로로타이아지드 병용투여 시 AUC의 각각 35, 10, 10배였다. 주요기와 임신기 동안 임신한 마우스나 램트에게 3000, 1000mg/kg/day의 히드로클로로타이아지드를 투여했을 때에 태자에게 유해하다는 증거는 발견되지 않았다. 치아짓게 약물은 태반장벽을 통과하여 태대혈내에 존재하게 되므로, 태어나 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 신피로이드의 약물에 과민증을 가지고 있는 환자
- 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 1)저혈압·혈관내 유훈 혈액량 감소 환자

혈관내 유훈 혈액량이 감소한 환자(예, 이노제를 복용중인 환자)에서는 본제 투여시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 본제를 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다.

2)신장애 환자

본제는 레난-안지오텐신-알도스테론 시스템을 억제하므로 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있다. 일부환자에서 이러한 신기능의 변화는 본제의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다. 신기능이 레난-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 용혈성 심부전 환자)에게 안지오텐신 전환 효소 억제제를 투여할 경우, 요양감소, 신장애, 고칼슘혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로자탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE 저해제를 투여시 혈중 크레아티닌이나 BUN치가 증가했다고 보고되었다. 로자탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 일부 환자에서 이러한 변화는 본제의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다. 치아짓게 약물은 중증의 신장 질환이 있을 경우에는 신중하게 투여하여야 한다. 치아 짓게 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다.

3)간장애 환자

용량 조절이 필요한 간장애 환자에게 사용되는 로자탄의 저용량을 본제로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변화가 간성 부종을 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에게는 치아짓게 약물을 신중하게 투여한다.

4)과민반응

히드로클로로타이아지드에 대한 과민반응은 알려지나 기관지 천식의 기원력에 관계없이 발생할 수 있으나, 기원력을 가진 환자는 과민반응의 가능성이 더 높을 것으로 생각된다.

5)전신성 홍반성 루푸스

치아짓게 이노제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 현상화시킨다고 알려져 있다.

4. 이상반응

1)로자탄·히드로클로로타이아지드 복합제인 본제의 안전성은 858명의 본태성 고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 본제에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로자탄이나 히드로클로로타이아지드 단일제에서 보고되었던 것에 국한되었다. 본제는 내약성이 우수하여 본제 투여로 인한 전체적인 이상반응 발현율은 위약 대조군과 유사하였다. 대부분은, 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, 본제투여의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약대조군보다는 투여군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

	로자탄-히드로클로로타이아지드 (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
	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 무력/피로, 설사, 구역, 두통, 기관지염, 인두염 등이다. 이상반응은 남녀간에 비슷하게 발현하였고, 로자탄-히드로클로로타이아지드군과 위약군 모두에서 비교령인에 비해 고령인에서, 비흑인에게 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났다. 로자탄 투여시 이소피리딘이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈가로의 종창 및 안면 부종)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로자탄을 투여받은 환자중 1명에서 손바닥의 피부박리현상과 용혈현상이 보고되었다.

- 2)로자탄 단일제에 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다. - 전제 : 흥통, 안면 부종, 열, 기립성 저혈압, 실신
- 심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방세동, 동성시맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실 불통
- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구갈, 소화불량, 방귀, 위역, 구토
- 혈액계 : 빈혈
- 대사 : 통풍
- 근육계 : 안통, 관절통, 관절염, 섬유근통, 과관절증, 관절 종창, 무릎 통증, 하지통, 두통, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 건통, 근강직
- 정신신경계 : 불안, 불안장애, 혼동상태, 혼란, 우울증, 약동, 감각저해, 불면증, 성욕 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병, 수면장애, 졸음, 진전, 현기증
- 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두부편, 호흡기 충혈, 비염, 정맥관 장애

- 피부 : 탈모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 흉반, 홍조, 광과민반응, 가려움증, 발한, 두드러기
- 감각기관 : 흐린시야, 안구 자극이나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 마막이상, 이명
- 비뇨기계 : 방기부진, 뇨증, 빈뇨증, 요로감염
- 3)히드로클로로타이아지드 단일제에 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다. - 전제 : 무력감
- 소화기계 : 제창증, 황달(간내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장지극
- 혈액계 : 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구 감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증
- 과민성 : 자반병, 광과민반응, 두드러기, 과다성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 폐렴 및 폐수종등의 호흡 곤란
- 대사 : 고혈당, 당뇨, 고요산혈증
- 근골격계 : 근육경직
- 정신신경계 : 초조
- 신경 : 신부전, 신기능장애, 간질성 신염
- 피부 : 스티븐스 존슨증등의 다형성 홍반, 독성피피피사등의 박탈형피부염
- 감각기관 : 일시적 흐린시야, 황색시증
- ACE 저해제에 의한 지속적인 마른 기침(발현되는 낚음)이 보고된 바 있으며, 이도 저해제 ACE 저해제의 투여를 중단할 수 있다.

2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE 저해제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미

치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴(Lisinopril)을 투여받았을 때 ACE 저해제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험 1에서는 위 환자들을 로자탄 50mg, 리시노프릴 20mg, 히드로클로로티아지드 25mg 투여군 (n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로자탄 50mg, 리시노프릴 20mg, 위약대조군 (n=97) 중 하나에 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였다. 기침의 발현율은 다음 표와 같다.

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 유사하였다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로자탄의 시판후조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다. 중증의 기침일 : 중증의 기침일 (이란 기침할 ≥ 110mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로자탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 심실은 보고된 바 없다. 이 약 투여군과 로자탄 투여군에서 지혈할이 각각 2건(0.6%), 02건(0.0%) 보고되었으며 같은 기간에 이 약 투여군과 로자탄 투여군에서 혈색 크레아티닌치 상승(>0.5 mg/dL)이 각각 3건(0.8%), 22건(1.2%) 보고되었다.

- 4)시판후 이상반응
다음의 이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었다.
- 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 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 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로자탄을 투여한 환자에서 혈관염 (Henoch-Schönlein purpura 자반증 포함)이 보고되었다. 아나필락시스 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.
 - 골격계 : 안지오텐신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에서서 드물게 횡문근 융해가 보고되었다.
 - 혈액계 : 혈소판감소증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.

5. 일반적 주의
1)과민반응 : 혈관부종(‘이상반응’항 참조)
2)여러 용량의 로자탄과 히드로클로로티아지드를 병용투여한 이중 맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 < 3.5mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5% 일었고, 고칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 > 5.7mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인한 어 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 히드로클로로티아지드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.

- 3)히드로클로로티아지드
전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 전해질이 전해질 불균형 (저나트륨혈증, 저염소칼슘혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 증상이 나타나지는지 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비정규적으로 약제를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 오 중의 전해질을 측정하여야 한다. 전해질과 전해질 불균형의 전조증후나 증상은 구갈, 약한, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육파괴, 저혈압, 요항감소, 빈맥 및 오실, 구토 등의 소화기계 장애이다. 중증의 전해질 이상이 없거나, 치료 가 정기간 지속되어 가끔씩은 의의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부수적 증상 없이도, 디기탈리스의 이상반응에 대해 심장이 더 민감하게 반응하도록 하거나 반응도를 증가시키기도 한다(예: 심실의 흥분성 증가). 저염소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질이나 신장질환)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대사성 알칼리증에서는 염소를 보충해 주어야 한다. 다른 날씨에는 수분 환자에서 희석성 나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는경우가 아니라면, 저나트륨혈증에서는 원인을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 심제로 염분 이 부족할 때에는 염분을 공급해야 한다. 치아저제 약물을 투여받은 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다. 로자탄을 혈중 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로클로로티아지드과 로자탄을 병용투여하면 이뇨현상의 인하여 고요산혈증이 감소된다. 치아저제 약물의 투여로 고요산증이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨 환자에게 투여시에는 인슐린이나 혈당강화제의 용량조정이 필요할 수 있다. 또한 치아저제 약물을 투여받은 동안 잠재성 당뇨가 발생할 될 수 있다. 히드로클로로티아지드의 혈당 강하 작용은 고요산혈증을 전제한 환자에서는 증강될 수 있다. 진행성 신장애 환자에 대해서는 이노제 투여의 보류나, 중단을 고려하여야 한다. 치아저제 약물은 마그네슘 결핍을 오히려 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있다. 치아저제 약물은 요양증 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. 치아저제 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상선 기능검사를 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에야 치아저제 약물의 투여를 중단해야 한다. 혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드치의 증가는 치아저제 이노제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.

6. 약물상호작용
1)로자탄
히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페도바르비탈과의 상호작용 연구에서 약물상호작용의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 이들 대수 유제인 리튬뿐만 아니라 환자와 혈당대사의 농도를 감소시켰다. 사람에게 2개의 P450 3A4 저해제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리스로마이신은 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. P450 2C9의 저해제인 플루부타논은 혈당대사의 농도를 감소시키지 로자탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 시트코플 P450 2C9에 회귀하게 특정 결합이 주요한 역할을 하는 효소는 P450 3A4가 아닌 P450 209B일 수 있다. 안지오텐신 II를 저해하는 다른 약은 칼슘이뇨제로, 칼륨보존성이노제(예, 스피로놀락톤, 트리암테렌, 아미로리드), 칼륨보존제, 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 하는 인기는 손상 환자에서 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 병용투여하는 것은 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 한다.
2)히드로클로로티아지드
병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.
- 알콜, 비비탈계 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
- 콜레스테롤인, 콜레스테롤 수지 : 음이온 교환수지와 히드로클로로티아지드를 병용투여 시 히드로클로로티아지드의 흡수가 감소된다. 콜레스테롤이나 콜레스테롤 수지의 1회 용량은 히드로클로로티아지드과 결합하여 히드로클로로티아지드의 소화/게로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다.
- 부신피질호르몬, 부신피질자극호르몬 : 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.
- 술압 아민류 (예, 노르에피네프린) : 술압 아민류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 술압 아민류의 작용을 차단할 정도는 아니다.
- 비탈분삭성 골격근 이완제 (예, 투뷰로리안) : 근이완제에 대한 반응성을 증가시킬 수 있다.
- 리튬 : 일반적으로 이노제의 함께 투여되어서는 안된다. 이노제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중시킨다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 침투로부터 참조하여야 한다.
- 선택적 COX-2 저해제 비스테로이드성 소염제 : 일부 환자에 있어서 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제의 투여는 고리 이노제, 칼륨보존성 이노제 혹은 치아저제 이노제의 이노효과, 나트륨 배설 증가효과, 혈당 강화효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 본제와 비스테로이드성 소염제를 함께 투여할 경우에는 이노제의 효과를 면밀히 관찰해야 한다.
- 7. 임부, 수유, 소아 및 고령자에 대한 투여
1)임부에 대한 투여
이 약의 임부에 대한 사용경험은 없으나, 이 약을 이용한 동물 실험에서 태아와 신생아에게 손상과 사망이 나타남. 이는 레닌-안지오텐신 시스템에 대한 영향에 기인한 것으로 믿어진다. 따라서 있어 레닌-안지오텐신 시스템의 발육에 따른 태아의 신장 관류는 임신 27에 시작되므로, 임신 2, 3기에 이 약을 투여할 때에야 미치는 위험은 증가된다.(‘경고’항 참조)
2)수유부에 대한 투여
로자탄이 모유로 이행되는지는 명확하지 않으나, 상당한 양의 로자탄 및 이의 활성대사물이 젖의 유출에 존재한다고 알려졌다. 치아저제 약물은 모유로 이행된다. 따라서 수유(乳乳)에서 이상반응이 나타날 수 있으므로 수유부에게는 본제의 중요성을 고려하여, 수유를 중단하거나 수유를 중단하도록 해야 한다.
3)소아에 대한 투여
소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.
4)고령자에 대한 투여
최심혈 비대를 가진 고혈압 환자에 대해 심혈관 사망, 뇌졸중, 심근경색의 복합 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 2857일(62%)의 환자가 65세 이상이었으며 808(18%)명의 환자가 75세 이상이었다. 이 시험에서 환자들은 혈압을 조절하기 위해 로자탄과 히드로클로로티아지드를 연구와 복용 기간의 74% 동안 병용투여 받았다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 유효성에 대한 전반적인 차이는 없었다. 이상반응은 로자탄-히드로클로로티아지드군과 대조군 모두에서 보고되었으나 비례 고령자에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

8. 임상검사자의 영향
임상 검사 임상시험에서 본제 투여와 관련하여 모든 임상성상으로 유익한 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 인한 본제의 복용을 중지한 환자는 없었으며, 혈중 크레아티닌치의 경미한 증가로 본제의 복용을 중지한 환자는 1명이었다.
2)해모글로빈과 헤마토크릿
본제 단독투여군에서 헤모글로빈치 및 헤마토크릿치가 경미하게 감소(평균 감소치가 각각 약 0.14 중량%와 0.72 중량%) 되었으나 임상적으로는 의미가 없었다. 빈혈로 인하여 본제의 복용을 중지한 환자는 없었다.
3)간기능 검사 :
간장효소나 혈중 빌리루빈치의 증가가 가끔 관찰되었다. 본제 단독투여군중에서 이러한 이상반응으로 복용을 중지한 환자는 없었다.
4)혈청 전해질 :
5)혈청 소아의 항 참조
9. 과량투여시의 처치
1)로자탄
사람에게 투여하는 최대 용량의 44배 및 170배인 1000mg/kg과 2000mg/kg을 각각 마우스와 랫드에 경구투여시 유독성 있는 치사율이 관찰되었다. 사람에게서의 과량투여에 관한 자료는 제한적이다. 과량복용시 가장 흔한 일어난 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥 등이며, 부갑상선기능의 흥분으로 인하여 사색이 발생할 수도 있다. 저혈압의 임상증상이 나타났면, 혈압유지를 위한 치료를 시작해야 한다. 로자탄과 로자탄의 활성 대사물은 혈액투석에서 제거되지 않는다.
2)히드로클로로티아지드
히드로클로로티아지드의 경구투여시 LD50은 마우스와 랫트 모두에서 10g/kg 이상이었다. 가장 흔한 발견되는 징후와 증상들은 전해질 고갈(저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 과다한 배뇨로 인한 탈수로 의해 생긴다. 디기탈리스와 병용하여 투여하였던면, 저칼륨혈증으로 인해 심장부정맥이 악화될 수도 있다. 혈액투석에 의해 히드로클로로티아지드는 혈액으로부터 제거되는 정도는 아직 확립되지 않다.

10. 환자에게 제공되어야 할 정보
1)임신 : 기립이 여성에게는 임신 2, 3기에 레닌-안지오텐신 시스템에 작용하는 약에 노출시의 위험에 대해 알려야 하며, 또한 이러한 결과가 임신 17기에만 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다는 것을 알려주어야 한다. 따라서 임신하게 되면 즉시 의사와 상의하도록 한다.
2)유당성 저혈압 : 이 약을 복용하는 환자는 특히 복용을 시작한 첫 날에 어지러움 수 있음이 어 경유 의사와 상의한다. 환자가 복용을 시작하는 경우 일단 이 약의 복용을 중단하고 의사와 상의하여야 한다. 수분을 충분히 섭취하지 못하거나, 과도한 발한, 설사, 구토등은 혈압을 과도하게 저하시켜 어지러움과 때로 실신을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 한다.
3)칼륨보존제 : 이 약을 복용하는 환자는 의사와 상의하지 않고 칼륨보존제 또는 칼륨을 함유하는 염분대용제를 복용하지 않도록 한다(‘약물상호작용’항 참조)
11. 보관 및 취급상의 주의사항
1)아민이나의 순도 및지 않는 곳에 보관할 것
2)다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것
■포장단위 : 5, 30, 30 정
■저장방법 및 사용기간
차광·밀폐용기, 15~30℃ 보관, 제조일로부터 24개월

만약 환자시 사용기간이 경과하였거나 변질, 변색 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환하여 드리겠습니다.

개정 : SD-2008-10-20

* 이 첨부문서 작성일자(2008년 10월 20일) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.scd.or.kr)의 ‘제품안전성정보’에서 확인하실 수 있습니다.