

작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주 동안 부여하였다. 기침의 발현율은 다음 표와 같다.

임상시험1↑	히드로클로로치아이드	로자탄	리시노필	임상시험2↑↑	위약	로자탄	리시노필
기침	25%	17%	69%	기침	35%	29%	62%

↑인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)

↑↑ 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)

두 시험결과, ACE 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 부여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로치아이드 혹은 위약과 유사하였다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로자탄의 시판후조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례는 보고되었다. 중증의 고혈압 : 중증의 고혈압 (이완기혈압 $\geq 110\text{mmHg}$) 환자를 대상으로 이 약 또는 로자탄을 일차요법으로 부여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 실신은 보고된 바 없다. 이 약 부여군과 로자탄 부여군에서 저혈압이 각각 2건(0.6%), 0건(0.0%) 보고되었으며 같은 기간에 이 약 부여군과 로자탄 부여군에서 혈청 크레아티닌치 상승($>0.5\text{mg/dL}$)이 각각 3건(0.8%), 2건(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 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로자탄을 부여한 환자에서서 혈관염 (Henoch-Schölein purpura 환자중 포함)이 보고 되었다. 아나필락시스성 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 : 안지오텐신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에서 드물게 횡문근 파열이 보고되었다.
- 혈액계 : 혈소판감소증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 과민반응 : 혈관부종 (‘이상반응’항 참조)

여러 용량의 로자탄과 히드로클로로치아이드를 병용부여한 이중 맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 $< 3.5\text{mEq/L}$)을 일으킨 환자는 부여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 $> 5.7\text{mEq/L}$)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈중 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.12mEq/L 이었다. 이들 환자에서는 로자탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈중 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로치아이드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.

3) 히드로클로로치아이드

전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 관할해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비경구적으로 액체를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질을 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균형의 전조징후나 증상인 구토, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 조증, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육쇠로, 저혈압, 요양감소, 빈맥 및 오심, 구토 등의 소화기계 장애등이다. 중증의 간경변이 있거나, 치료가 장기간 지속되면 거품성 오의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일으킬 수 있고, 디지털리스의 이상반응에 대해 심장이 더 민감하게 반응하도록 하거나 반응도를 증가시키기도 한다(예: 심실의 흥분성 증가). 저염소혈증은 그 증상이 일반적이지는 않지만 특별한 경우(간질환이나 신질환환)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대사성 알칼리혈증시에는 염소를 보충해 주어야 한다. 더욱 나열되는 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. 치아지드계 약물을 투여받는 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다. 로자탄은 혈중 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로클로로치아이드와 로자탄을 병용부여하면 이뇨현상으로 인한 고요산혈증이 감소된다. 치아지드계 약물의 투여로 고혈압이 일어날 수 있다. 따라서 당도 환자에게 부여시에는 인슐린이나 혈당강화제의 용량 조절이 필요할 수 있다. 또한 치아지드계 약물을 투여받는 동안 잠재성 당뇨가 현상화 될 수도 있다. 히드로클로로치아이드의 혈압 강하 작용은 교감신경을 절제한 환자에게는 증강될 수 있다. 진행성 신장에 환자에 대해서는 이노제 투여의 보류나, 중단을 고려하여야 한다. 치아지드계 약물은 마그네슘의 요중 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있다. 치아지드계 약물은 요중 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 대사에 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘 농도를 간헐적으로도 경미하게 증가시킬 수 있다. 잠재적인 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 치아지드계 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상선 기능검사를 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 치아지드계 약물의 투여를 중단해야 한다. 혈중 폴스테롤치와 트리글리세라이드치의 증가는 치아지드계 이노제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.

6. 약물상호작용

1) 로자탄

히드로클로로치아이드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페도바르비탈과와 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로자탄과 황선태사체의 농도를 감소시켰다. 사람에서 2개의 P450 3A4 저해제와 연구되었다. 케토코나졸은 정맥부여한 이 약의 황선태사체로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리스로마이신은 이 약의 경구부여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. P450 2C9의 저해제인 플루코나졸은 황선태사체의 농도를 감소시키고 로자탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 P450 2C9 저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 황선태사체로 대사하지 못하는 사람은 시트러스 P450 2C9에 회귀하게 특정 결합이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 황선태사체로 전환되는 데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 P450 3A4가 아닌 P450 2C9임을 알 수 있다. 안지오텐신 II를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존성이노제(예, 스파르클로락탐, 트리아메텐, 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 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로자탄 등 안지오텐신 II 수용체 길항제를 병용부여하는 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 병용부여하고 있는 환자의 경우 위와같은 상호작용이 고려되어야 한다.

2) 히드로클로로치아이드

병용부여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.

- ① 알콜, 바비탈계 약물, 마약성 진통제 : 기립성 저혈압이 악화될 수 있다.
- ② 혈당 강하제 (경구용 혈당 강하제 및 인슐린) : 용량의 조절이 필요할 수 있다.
- ③ 다른 혈압 강하제 : 상승작용 혹은 상승작용.
- ④ 콜레스테롤인, 콜레스테롤 수치 : 용이한 교환수지와 히드로클로로치아이드를 병용 투여시 히드로클로로치아이드의 흡수율이 감소된다. 콜레스테롤인이나 콜레스테롤 수치의 1회 용량을 히드로클로로치아이드와 결합하여 히드로클로로치아이드의 소화기계로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다.
- ⑤ 부신피질호르몬, 부신피질자극호르몬 : 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.
- ⑥ 승압 아민류 (예, 노르에피네프린) : 승압 아민류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 승압 아민류의 작용을 차단할 정도는 아니다.
- ⑦ 비탈분극성 골격근 이완제 (예, 튜브큐라린) : 근이완제에 대한 반응을 증가시킬 수 있다.
- ⑧ 리튬 : 일반적이지는 않으나, 이노제와 함께 투여되어서는 안된다. 이노제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중시킨다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 침투문서를 참조하여야 한다.
- ⑨ 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제 : 일부 환자에 있어 선택적 COX-2 저해제 등 비스테로이드성 소염제의 투여는 고리 이노제, 칼륨보존성 이노제 혹은 치아지드계 이노제의 이노효과, 나트륨 배설 증가 효과, 혈압 강하 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 본제와 비스테로이드성 소염제를 함께 투여할 경우에는 이노제의 효과를 면밀히 관찰해야 한다.

7. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 부여

1) 임부에 대한 부여

이 약의 임부에 대한 사용경험은 없었다. 이 약을 이용한 동물 실험에서 태아와 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 부여시 태아에게 미치는 위험은 증가한다.(‘경고’항 참조)

2) 수유부에 대한 부여

로자탄이 모유로 이행되는지는 명확하지 않으나, 상당한 양의 로자탄 및 이의 황선태사체가 젖의 유출에 존재한다고 알려졌다. 치아지드계 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 부여

소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 부여

최신 비탈분극성 골격근 이완제에 대해 실험한 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 히드로클로로치아이드를 연구와 복용 기간의 74% 동안 병용부여 받았다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 유효성에 대한 전반적 차이는 없었으나 이상반응은 로자탄-히드로클로로치아이드군과 대조군 모두에서 비교명자에 비해 고령자에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

8. 임상시험에서의 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 사망이 관찰되었으나, 사람에게서 과량투여에 관한 자료는 제한적이다. 과량투여시 가장 흔히 일어날 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥 등이며, 부교감신경의 흥분으로 인하여 서맥이 발생할 수도 있다. 저혈압의 임상 증상이 나타나면, 혈압유지를 위한 치료를 시작하여야 한다. 로자탄과 로자탄의 황선태사체는 혈액투석으로 제거되지 않는다.

2) 히드로클로로치아이드

히드로클로로치아이드의 경구투여시 LD50은 마우스와 랫트 모두에서 10g/kg 이상이었다. 가장 흔히 발견되는 징후와 증상은 전해질 고갈, 저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증과 과다한 배뇨로 인한 탈수에 의해 생겼다. 디지털리스와 병용하여 투약하였다면, 저칼륨혈증으로 인해 심장부정맥이 악화될 수도 있다. 혈액투석에 의해 히드로클로로치아이드의 혈중으로부터 제거되는 정도는 아직 확실하지 않다.

10. 환자에게 제공되어야 할 정보

1) 임진 : 가임의 여성에게는 임신 2, 3기에 태반-안지오텐신 시스템에 작용하는 약에 노출되는 것에 대해 알려야 하며, 또한 이러한 결과가 임신 17이내에 국한되는 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 것을 알려주어야 한다. 환자가 임신하게 되면 즉시 의사와 상의하도록 한다.

2) 유산성 저혈압 : 이 약을 복용하는 환자는 신시 복용을 시작할 첫 날에 어지러움을 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 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) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣은 것은 사료원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

[저장방법 및 사용기간] 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

· 사용기간 : 제조일로부터 24개월

[포장단위] 자사조장단위

[제조지] (주)제이알피 경기도 화성시 향남면 상신리 900-2

제조의뢰자:



한국웰즈셰어(주)

경기도 안산시 단원구 성곡동 642-4
소비자상담실: 031-494-5995

* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 꾀한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변색 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

* 이 첨부서 작성일자(WA081015) 이후 변경된 내용은 소비자상담실로 문의하시면 확인할 수 있습니다.