

강력한 ARB계 고혈압 치료제

로사탄칼륨 정

(로사르탄칼륨 - 히드로클로로티아이드)

■ 원료약품 및 분량 : 1정 중

로사르탄칼륨(USP) 50mg(로사르탄으로서 45.8mg)
히드로클로로티아이드(HCl) 12.5mg

참가제(타르텍스) : 황색5호 알루미늄레이크, 황색203호 알루미늄레이크, 청색1호 알루미늄레이크
첨가제(동종유형) : 유광수화물(강한전 소의 유유)

■ 성상 : 황색의 타원형 필름코팅형

■ 효능·효과 : 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

■ 용법·용량

- 성인 : 이 약의 사용량은 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아이드 12.5 mg 1정 1회 1정이다. 1일 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아이드 25 mg을 초과하는 용량은 비합리적이다. 일반적으로 최대 혈압강하 효과를 치료시작후 3주경에 나타난다.
- 약은 다른 항고혈압제와 함께 투여할 수 있으며, 식사와 관계없이 투여할 수 있다.
- 이상반응을 최소화하기 위해서, 단일요법으로는 기대한 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작한다.
- 1. 대체요법 : 용량 조절된 각각의 로사르탄칼륨과 히드로클로로티아이드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있다.
- 2. 로사르탄 또는 히드로클로로티아이드 단일요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아이드 12.5 mg 1정 1회 1정 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아이드 25 mg 1정 1회 1정으로 증량할 수 있다.
- 3. 로사르탄칼륨 100 mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아이드 25 mg 1정 1회 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아이드 25 mg 1정 1회 1정까지 증량할 수 있다.
- 4. 1일 1정 25 mg의 히드로클로로티아이드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 저혈압 증상을 보이는 환자 : 전체적인 혈압강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로티아이드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아이드 12.5 mg 1정 1회 1정 요법으로 시작할 수 있다. 이후 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아이드 12.5 mg에 대한 이상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아이드 25 mg 1정 1회 1정까지 증량할 수 있다.

- 신장에 환자 : 크레아티닌청소율이 30 mL/min 이상인 경우에는 사용량을 투여한다. 보다 심각한 신장장애를 가진 환자에게는 타이디드제의 약물보다는 루프계 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
- 간장애 환자 : 용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회투여량인 25 mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
- 소아(18세 미만) : 소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로사르탄-히드로클로로티아이드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않는다.

■ 사용상의 주의사항

- 경고
 - 임부에 대해 레나-인지오렌신 시스템에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으므로 이러한 시에는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십례가 보고된 바 있다. 따라서 단일 요법으로 환원될 경우 소아 이 약의 투여를 중단해야 한다. (임부 및 수유부에 대한 투여에 항 참조).
- 다음 환자에게는 투여하지 말 것
 - 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
 - 무뇨증이 있거나 혈관이이드계 약물에 과민반응 또는 그 병역의 환자
 - 저혈당증, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 제액 중 나트륨 : 칼륨이 명백히 감소된 환자(저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실험을 역시할 수 있다).
 - 중증 간장애 환자, 담즙정체 및 담도폐쇄에 환자
 - 중상이 있는 고요산혈증/통풍 환자
 - 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
 - 중증 신장애 환자(예 크레아티닌청소율 30 mL/min 미만 또는 급성 신부전 환자)신기능을 악화시킬 우려가 있다.)
 - 투석중인 환자
 - 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance, Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 저혈압 : 혈관내 유요 혈량감소 감소 환자
 - 신장애 환자 : 만성성 혹은 급성 신장애 환자(예 만성 또는 급성 신장애 환자)에 로사르탄칼륨 50 mg을 단독투여시 간장애와 신장애에 비교해 로사르탄의 소변속도가 지연되어 로사르탄 및 카보르신의 혈장 중 농도가 5배 및 2배로 상승하는 것이 보고되었다. 히드로클로로티아이드는 간성호수를 유발할 수 있다.)
 - 전신성 홍반성 루푸스 환자
 - 혈형 검출시 이상 환자

- 뇌혈관장애 환자(과도한 혈압강하가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.)
- 가 경요법 중인 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
- 중증 관상동맥 또는 뇌동맥경화증 환자(과도한 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
- 본인에 당뇨병 또는 부도, 혈제에 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 악화시킬 수 있다.)
- 설사, 구토 환자(전해질 실험이 나타날 수 있다.)
- 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자(혈중 칼슘을 상승시킬 수 있다.)
- 디기탈리스, 부신피질호르몬 또는 ACTH를 투여 중인 환자에 이 약의 혈압강하 작용을 증강시킬 수 있다.)
- 고요산혈증 환자 : 현재 이 약의 혈압강하작용이 증강될 수 있다.)
- 고령자
- 이 약은 황색5호(산색제로 FCF, Sunsal Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 로사르탄칼륨-히드로클로로티아이드 복합제인 이 약의 안전성은 888 명의 본태고혈압 환자와 좌상실 비대화가 있는 고혈압 환자 3889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로티아이드 단일제에서 보고되었던 것에 국한되었다. 이 약은 내과적으로 우수하여 이 약 투여로 인한 전체적인 이상반응 발현율은 위약대조군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 투약을 중단할 필요는 아니었다. 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투약중단은 투약군과 위약대조군의 각각 2.8 %와 2.3 %에 달하지 않았다.

이중맹검에 의한 위약 대조시험에서, 이 약 투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1 % 이상의 빈도를 보이는 위약대조군보다는 투여군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

	로사르탄-히드로클로로티아이드 (n=888)	위약 (n=173)
전신		
부종	1.2	0.6
부종/중상	1.3	1.2
심혈관계	상계제한	1.4
관상격격	2.1	0.6
신장장전계	아지함	5.7
가침	2.6	2.3
부비동염	1.2	0.6
상기도감염	6.1	4.6
피부	발진	1.4

본태고혈압 환자들 대상으로 한 임상시험에서 1 % 이상의 빈도로 나타났으나, 위약대조군에서도 유사한 빈도를 보였거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 두드러짐, 설사, 구독, 무통, 기면작용, 안두음 등이다.

2) 로사르탄 투여시 아시아인이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈꺼풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 소변의 피부부종(현상)과 용혈현상이 보고되었다. 로사르탄 단일제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 홍통, 안면 부종, 열, 기립저혈압, 설사
- 심혈관계 : 갑상선, 부정맥(심방성동, 동성성맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실탈출
- 소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구갈, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
- 전신 및 투여부위 : 편대
- 혈액계 : 빈혈
- 대사 : 통풍
- 근골격계 : 골통, 관절통, 관절염, 근육근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근육격격 통증, 근육통, 근육, 근육경, 근육 무력감, 근육격격 통증, 근육통, 근육경, 근육 무력감, 근육격격 통증, 근육통, 근육경, 근육 무력감
- 정신신장계 : 불안, 불안장애, 운동성, 혼란, 우울증, 망상, 감각저해, 불면증, 상복 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 흥분장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 어지럼
- 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두부종, 호흡기 호흡, 비염, 장폐색 장애
- 피부 : 발진, 두드러짐, 피부 부종, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광민감반응, 가려움증, 발한, 두드러기
- 감각기관 : 흐린 시야, 안구자극이나 자극감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
- 비뇨기계 : 배기부전, 야뇨증, 빈뇨, 고요산혈

3) 히드로클로로티아이드 단일제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

- 전신 : 두력감
- 소화기계 : 위장염, 황달(간내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장자극
- 혈액계 : 재생불완전성 빈혈, 무혈구증, 백혈구감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판감소증
- 과민반응 : 자반성, 광민감증, 두드러기, 과민성 혈관염(혈관 및 피부혈관), 열, 폐렴 및 폐수종 등의 호흡 곤란
- 대사 : 고혈당, 당뇨, 고요산혈
- 근골격계 : 근육안축
- 정신신장계 : 초조
- 신장 : 신부전, 신기능 장애, 간질성 신염

- 피부 : 피부발진(중추근신트리스-존슨 증후군) 등의 다형성반, 독성피부괴사(에릭센증후군) 등의 박탈성 피부병
- 감각기관 : 일시적 흐린시야, 황색시증
- ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 병행그룹, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서 ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자(예 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여 받았을 때 ACE억제제로 투여하였을 때 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험 1에서는 위 환자들을 로사르탄 50 mg 군, 리시노프릴 20 mg 군, 히드로클로로티아이드 25 mg 투여군(n=133) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로사르탄 60 mg 군, 리시노프릴 20 mg 군, 위약 대조군(n=93) 중 하나에 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였다. 기침의 발현율은 다음 표와 같다.

임상시험1	히드로클로로티아이드	로사르탄	리시노프릴
기침	25 %	17 %	69 %
임상시험2	위약	로사르탄	리시노프릴
기침	35 %	29 %	62 %

1 인구통계 : (89 % 백인, 64 % 여성)

2 인구통계 : (90 % 백인, 51 % 여성)

두 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자(예 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발율은 히드로클로로티아이드 혹은 위약과 유사하였다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로사르탄의 시판용 조제에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다.

중증의 고혈압 : 중증의 고혈압(수축기/말기 mmHg) 환자들 대상으로 이 약 또는 로사르탄을 일일요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 심근은 보고된 바 없다. 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 22(0.6 %), 02(0.0 %) 보고되었으나 같은 기간에 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 혈장 크레아티닌치 상승(>0.5 mg/dL)이 각각 3건 (0.8 %), 22(2.3 %) 보고되었다.

4) 시험 후 이상반응

다음의 이상반응들이 시판용에 추가로 보고되었다.

- 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증
- 과민반응 : 혈관부종(구토 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE억제제 등의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로사르탄을 투여한 환자(예에서 혈관부종-*lenoch* - *Schönlein purpura* 자반성 포함)이 보고되었다. 아나필락시스 반응도 보고되었다.
- 소화기계 : 간담이 로사르탄 단독제 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
- 호흡기계 : 마그네슘이 로사르탄 단독제 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
- 피부 : 홍색피부병이 로사르탄 단독제 투여받은 환자에서 보고되었다.
- 대사 및 영양 : 고칼슘혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제 투여받은 환자에서 보고되었다.
- 근골격계 : 안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용한 환자(예에서 드물게 혈관근통해가 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 과민반응 : 혈관부종(이상반응) 항 참조
- 로사르탄/히드로클로로티아이드
 - 여러 용량의 로사르탄과 히드로클로로티아이드를 병용투여한 이중맹검법에 의한 임상시험에서 저혈압형 증(혈중 칼륨 농도 <3.5 mEq/L을 일으킨 환자)는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7 %, 3.5 %였고, 고칼슘형 증(혈중 칼륨 농도 >5.7 mEq/L을 일으킨 환자)는 0.4 %였다. 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈중 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.123 mEq/L이었다. 이들 환자에서는 로사르탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈중 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로티아이드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.
 - 혈관내 유요 혈액량이 감소한 환자(예 이뇨제를 복용중인 환자)에서는 이 약 투여시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다.
- 히드로클로로티아이드
 - 전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 실험을 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저혈소알칼리혈증, 저혈칼슘증)으로 인한 임상 징후가 나타나거나 관찰하여 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비강구적으로 액체를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질치를 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균형의 전조증후군 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 조조, 혼란, 발작, 근육마비나 경련, 근육마비, 저혈압, 요양감소, 빈맥 및 구독, 구독 등의 소화가제와 관련 있다.
 - 중증의 저혈압이 있거나, 치료가 장기간 지속되면 기혈 색인 요의 증가와 함께 저혈압혈증이 발생할 수 있다. 저혈압의 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저혈압혈증이 발생할 수 있다. 저혈압혈증은 부정맥을 일으킬 수 있고, 디기탈리스의 이상반응에 대해 신중히 더 민감하게 반응하도록 하거나 빈증도를 증가시키 기에 한때에, 심실의 흥분성 증가)
 - 저요산혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이나 신장질환 등)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대상성 알칼리혈증 시에는 요산을 배설해 주어야 한다.
 - 대신 나일에는 수종 환자에서 희석성 저나트륨혈증이 일어난 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저나트륨혈증에서는 염분을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 실제로 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 한다.

- 타이디드제 약물의 투여로 고혈당이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨 환자에게 투여시에는 인슐린이나 혈당강 하제의 용량조절이 필요할 수도 있다. 또한 타이디드제 약물을 투여하는 동안 정상성 당기나 인성혈 될 수도 있다.

- (7) 히드로콜로로타이디드의 혈압 강하 작용은 교감신경을 절제한 환자에서서는 중상될 수 있다.
- (8) 진정성 신장애 환자에 대해서는 이뇨제 투여의 보류나, 중단을 고려하여야 한다.
- (9) 타이디지 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다.
- 타이디지제 약물은 마그네슘의 요통 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수 있다.
- 타이디지제 약물은 요추 관절염의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 대사는 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘농도를 간헐적으로 감시하게 증가시킬 수 있다. 장기간에 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 타이디지제 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상선 기능항진증을 병행할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 타이디지제 약물의 투여를 중단해야 한다.
- (10) 혈중 칼레스테롤과 트리글리세라이드의 증가는 타이디지제 약제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.
- (11) 타이디지제 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스증과 약화 혹은 현상화시키고 알려져 있다.

4) 로사르탄

- (1) 로사르탄은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템을 억제함으로써 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 로사르탄의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존하는 환자에서, 중증의 울혈성심판 환자에서 ACE억제제를 투여할 경우, 요양감, 진정성 고칼슘혈증, 드물게는 심근부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로사르탄은 이뇨제 요사용과 비교하여, 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에서 ACE억제제를 투여할 때 흉증 크레아티닌치나 BUN치가 증가했다고 보고되었다. 로사르탄은 ACE와 요양감 이외에 다른 부작용을 일으키는 이 약의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다.
- (2) 요양감 조절이 필요한 환자에서 사용하는 로사르탄의 작용량을 약 1/3으로 투여할 수 있으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 로사르탄 진정성 간질혈증, 드물게는 자각과 전해질의 경미한 변화가 간질 수수를 일으킬 수 있으므로 이러한 환자에게는 타이디지제 약물을 신중하게 투여한다.
- 5) 온전과 기아조직 수형에 대한 이 약의 효과에 대한 연구는 온전 또는 기아조직형 형 태, 특히 치료 시도는 용량이 증가되었을 경우 어지럼 또는 졸음이 나타날 수 있다는 것을 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 로사르탄

히드로콜로로타이디드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 네오베르비탈과 같은 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 혈청대사제의 농도를 감소시킨다. 시메티딘 2개의 CYP3A4 저해제가 연구되었다. 이 결과 마그네슘은 정맥투여한 이 약이 혈청 대사물로 전환되는 데 영향을 미치지 않았으며 에리트로사이틴은 이 약의 경우투여 후 임상적으로 유익한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 저해제인 플루코나졸은 혈청대사제의 농도는 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 CYP2C9저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약과 혈청 대사체로 대사하지 못하는 시메티딘은 CYP2C9에 최후까지 특정 결합이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 혈청대사체로 전환되는데 있어 주요 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다.

안지오텐신을 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존 이뇨제에, 스피로락톤, 트라미프렌, 아밀로로리드, 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대체제를 로사르탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다. '환자에게 재검토하여 할 정보' 항 참조.

선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로사르탄 등 안지오텐신수용체 길항제제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다.

선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)는 로사르탄 등 안지오텐신수용체 길항제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)를 안지오텐신수용체 길항제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 한다. 죽상경화성 질환, 심부전 또는 동맥기관순상을 동반한 당뇨병 환자에서 레닌-안지오텐신-알도스테론(RAA)계의 이중 차단에, 안지오텐신수용체 길항제의 ACE억제제 병용투여는 한쪽만 차단하는 경우와 비교시 지혈압, 심신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(심장 심부전 포함)를 더 높은 빈도로 발현시키는 것으로 보고되었다. RAA계 이중차단은 신기능을 면밀히 모니터링하여 투여가 가능한 환자에서 한쪽만 차단으로 적용하여야 한다.

(1) 리튬 : 리튬을 배설할 영향을 주는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존 이뇨제와 같은 이뇨제 리튬을 배설할 수 있으므로 리튬혈증은 안지오텐신수용체 길항제와 병용할 경우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링하여야 한다.

(2) 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)와 안지오텐신수용체 길항제(로사르탄을 포함)와 병용할 경우 자각-고열(이뇨 치료용 포함) 또는 신기능 보상을 한 고열 환자에서 급성 심부전증 포함한 신기능의 악화가 나타날 수 있다. 이러한 효과는 가역적이다. 로사르탄과 비스테로이드소염진통제(NSAID) 치료를 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.

선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)는 로사르탄을 포함한 안지오텐신수용체 길항제의 혈압강하 효과를 약화시킬 수 있다.

히드로콜로로타이디드 병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.

(1) 알코올을 바르비탈계 약물, 마약성 진통제, 기압하향압이 악화될 수 있다.

(2) 혈당강하제(경구용 혈당강하제 및 인슐린 : 용량의 조절이 필요할 수 있다.

(3) 다른 혈압강하제 : 신기능을 혹은 상승작용

(4) 칼레스테롤이나, 칼레스테롤 수지 : 콜레스테롤 수치와 히드로콜로로타이디드를 병용투여시 히드로콜로로타이디드의 흡수가 감소된다. 칼레스테롤 수치를 환자의 1회 용량은 히드로콜로로타이디드와 결합하여 히드로콜로로타이디드의 소변기체로부터의 재흡수를 각각 88, 43% 감소시킨다.

(5) 부신기능저하증, 부신기능저하증 또는 글리시리드(간질성 선행) : 전해질 고갈 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.

(6) 혈압상승 인자(리튬, 노르에피네프린) : 수압 인자들에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 수압 인자류의 작용을 차단할 정도는 아니다.

(7) 비탈분극성 골격근 이완제에, 류보류린) : 근이완제에 대한 반응을 증가시킬 수 있다.

(8) 리튬 : 일반적으로 타이디지제 이뇨제와 함께 투여되어서는 안된다. 이뇨제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬

독성의 위험성을 가중시킨다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 첨부문서를 참조하여야 한다.

(9) 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 일부 환자에서 있는 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제(NSAID)의 투여는 루프제 이뇨제, 칼륨보존 이뇨제, 타이디지제 이뇨제와 이뇨제와, 나륨 배설 증가와, 혈압 강하 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 비스테로이드소염진통제(NSAID)를 함께 투여할 경우에는 이뇨제의 효과를 면밀히 관찰해야 한다.

선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에, 고열 환자나 또는 ACE저하증 환자에서 병용할 경우 혈청 리튬치에 로사르탄 등 안지오텐신수용체 길항제 또는 ACE저하제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 심장 부전의 가능성을 포함하여 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 따라서 신기능 손상 환자에게 위와 같이 병용투여시 주의하여야 한다.

- (10) 항응고성 약물 : (아트로핀, 비타르틴) : 위장장애 운동이 감소되고 위배출시간이 느려져 타이디지제 이뇨제의 생체이용률이 증가된다.
- (11) 항응고성 약물 : 시클로스포리틴, 메토프레사이드) : 타이디지제 이뇨제는 세포독성약물들의 신장애를 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다.
- (12) 메틸도파 : 메틸도파와 타이디지제 이뇨제의 병용시 울혈성 부종이 보고되었다.
- (13) 시클로스포린 : 시클로스포린과 리튬은 고요양감과 통풍성 골관절염(hyperuricemia)을 유발할 수 있다.
- (14) 다기탈리스 배양제 : 타이디지제 이뇨제에 의한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 다기탈리스에 의한 심장부전증을 더 쉽게 유발시킨다.
- (15) 칼슘염류 : 타이디지제 이뇨제의 병용투여는 배설 감소로 인해 혈청 칼슘 레벨이 증가될 수 있다. 칼슘보충제나 치환제에 있어서는 경우 혈청 칼슘 레벨이 높아져 되어서 고칼슘 혈증이 일어날 수 있다.
- (16) 카르바마제핀 : 증상성 저칼륨혈증의 원인이 되어서 고칼슘 혈증이 일어날 수 있다.
- (17) 요오드 조영제 : 이뇨제에 의한 발수의 경우, 특히 고요양감의 요오드 제제를 병용하였을 때 급성 심부전 현상의 증가된다. 특히 전 재수화(hydration)해야 한다.
- (18) 알도스테론 (비경구), 코르티코스테로이드, ACTH 또는 자극성 실시사 : 히드로콜로로타이디드는 특히 저칼륨혈증과 같은 전해질 불균형을 악화시킬 수 있다.
- (19) 혈청 전해질 변화에 의해 영향을 받는 약물 : 로사르탄 히드로콜로로타이디드를 혈청 전해질 변화에 의해 영향을 받는 약물(예, 다기탈리스 배양제 및 항부전제) 및 l'orsades de pointes(심실성 빈맥)을 유발하는 약물(일정 항부전제와)과 병용 투여하였을 경우 저칼륨혈증에 의해 l'orsades de pointes 위험성을 증가되므로 혈청 칼륨 및 ECG의 정기적 모니터링이 권장된다.

7. 임부 및 수유에 대한 투여

- (1) 임부에 대한 투여 : 이 약의 임부에 대한 사용경험은 없으나, 이 약을 이용한 동물 실험에서 태아와 신생아에게 손상과 사망이 나타났다. 레닌-안지오텐신 시스템에 대한 영향에 기반한 것으로 믿어진다. 사람에게 있어서 레닌-안지오텐신 시스템의 발육에 따른 태아의 신장 관류는 임신 27주에 시작되므로, 임신 2, 3주에 이 약을 투여시 태아에게 미치는 위험은 증가한다. '경고' 항 참조.
- (2) 수유에 대한 투여 : 로사르탄이 모유로 이행하는지는 명확하지 않으나, 상당한 양의 로사르탄 및 이의 활성 대사물이 젖의 유출에 포함한다고 알려져 있다. 타이디지제 약물은 모유로 이행한다. 따라서 수유중인 어머니가 이 약을 투여시 나타날 수 있으므로, 수유부에게는 이 약의 중요성을 고려하여, 수유를 중단하거나 투약을 중단하도록 해야 한다.
- (3) 태아/신생아 이환을 할 사망률 : 임부에 투여된 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor)를 복용한 태아나 신생아에게도 수산 해가 보고된 바 있다. 따라서 임신한 사실을 알면, 이 약의 복용을 되도록 빨리 중지하여야 한다.

임신 2, 3기 동안 태아 : 안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부진, 무호흡, 기적적 혹은 비가역적 심부전 및 사망 등의 태아 및 신생아 손상이 일어날 수 있다. 또한 태아의 신기능 저하로 인해 발생한다고 알려진 양수과소증도 보고된 바 있다. 양수과소증은 시기전후, 두개안면 기형, 태 발육부진과 관련이 있다. 또한 약물과 관련된 손상을 경증하지 않는다. 미숙아 출산, 자궁내 사망률, 기생 동맥관폐쇄도 보고된 바 있다.

이러한 이상현상은 임신 17이내에 한동안의 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생한다. 것 같지는 않다. 태아와 태어난 임신 17에 한해 안지오텐신수용체 길항제에 노출된 경우 임부에겐 반드시 위의 사항을 알려야 한다. 그러나 환자가 임신할 것을 때에는 가능한 한 빨리 이 약의 복용을 중단하도록 해야 한다.

드물게 안지오텐신수용체 길항제 요에는 선택적 약물이 있는 경우(대체로 천령의 일부 중 한명 풀 이하로 낮은 정도)이다. 이때에는 태아에 대한 잠재적 위험이 존재한다는 사실을 임부에겐 알려주어야 하며, 지속적 초음파와 감사로 양수내 혈당을 평가하여야 한다.

양수과소증이 나타났거나, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 이 약의 복용을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 수축성스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Proling) 등의 감사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 불가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다.

산후 출생 후 안지오텐신수용체 길항제에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요양감소 및 고칼륨혈증 이 있는 지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 요양감소 현상이 다른 혈압과 신장관류율의 유익한 신징을 보여 주면, 저혈압을 회복시키고, 저혈압 신기능을 대신하기 위해 과다한 양수를 투여할 수 있다.

로사르탄의 최대용량인 10 mg/kg/day의 히드로콜로로타이디드 2.5 mg/kg/day를 랫도나 도끼에게 병용투여했을 때, 최후기에 발현한 증가는 없다. 이 용량에서 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물, 히드로콜로로타이디드 20 도끼에게 노출량(AUC)은 사람에게 100 mg 로사르탄과 25 mg의 히드로콜로로타이디드 병용투여시 노출량의 각각 6, 15, 배였다. 혈청에서 50 mg/kg/day의 로사르탄과 12.5 mg/kg/day의 히드로콜로로타이디드 병용투여했을 때의 자료를 외상에서 얻은 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물, 히드로콜로로타이디드 AUC는 사람에게 100 mg 로사르탄과 25 mg의 히드로콜로로타이디드 병용투여시 AUC의 각각 6, 2 배였다. 양친의 랫도에게 임신전 및 임신기간/동안 10 mg/kg/day의 히드로콜로로타이디드 2.5 mg/kg/day를 병용투여했을 때에는 태아의 뇌출수 중 농도가 관찰되었다. 로사르탄만은 단독 투여한 연구들에서 관찰되었듯이 임신한 랫도에게 임신기간과 수유기간동안 50 mg/kg/day의 로사르탄과 12.5 mg/kg/day의 히드로콜

로로타이디드를 병용투여하면 태아와 신생아의 재중감소, 신독성 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났다. 상기 용량에서 로사르탄, 로사르탄의 활성 대사체, 히드로콜로로타이디드의 AUC는 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로콜로로타이디드 병용투여시 AUC의 각각 38, 10, 10배였다. 수유기간 형상기 동안 임신한 마우스나 랫도에게 3000, 1000 mg/kg/day의 히드로콜로로타이디드를 투여했을 때에 태아에게 유해하다는 증거는 발견되지 않았다.

타이디지제 약물은 태반혈류를 통과하여 태아에게도 존재하게 되므로, 태아나 신생아의 황달, 혈소판기능소증 및 성인기에 일어나는 다른 이상반응이 태아에게도 발생할 위험이 있다.

8. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년기에 대한 사용경험이 없으므로 소아 및 청소년에게 이 약을 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

최소심 비파를 가진 고령인 환자에 대해 실험한 사망, 뇌졸중, 심근경색의 복합 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 2857명(62%의 환자)이 65세 이상이었으며 908(18%)의 환자가 75세 이상이었다. 이 시험에서 환자들은 혈압을 조절하기 위해 로사르탄과 히드로콜로로타이디드를 연구의 복용 기간의 74% 동안 병용투여 받았다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 유익성에 대한 전반적 차이는 없었으나 이상반응은 로사르탄, 히드로콜로로타이디드와 대조군 모두에서 비고령자에 비해 고령자에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

10. 임상검사이의 영향

위와 대조 임상시험에서 본래 투여와 관련하여 보고된 임상적으로 유의한 표준 임상 지표(Standard Laboratory Parameters)의 변화는 없었다.

(1) 크레아티닌 : BUN : BUN치 및 혈중 크레아티닌치가 이 약 단독투여군중 0.6% 및 0.8%에서 경미하게 증가되었다. BUN의 증가로 인하여 이 약의 복용을 중단한 환자는 없었으며, 혈중 크레아티닌치의 경미한 증가로 이 약의 복용을 중단한 환자는 없었다.

(2) 헤모글로빈과 헤마토크리트 : 이 약 단독투여군에서 헤모글로빈치 및 헤마토크리트치가 경미하게 정상(평균 감소치 각각 약 0.14 중량%와 0.72 중량%) 되었으나 임상적으로는 의미가 없었다. 빈혈로 인하여 이 약의 복용을 중단한 환자는 없었다.

(3) 간기능 검사 : 간장효소나 혈중 빌리루빈치의 증가가 가끔 관찰되었으나, 이 약 단독투여군에서 이러한 이상반응으로 복용을 중단한 환자는 없었다.

(4) 혈청 전해질 : '일반적인 주의' 항 참조

(5) 간상성 장애가 없는 환자의 혈청치를 저하시키는 경우가 있으므로 주의해야 한다.

11. 과량투여시의 처리

- (1) 로사르탄 : 사람에게 투여하는 최대 용량의 4배 및 170배인 1,000 mg/kg과 2,000 mg/kg을 각각 마우스와 랫도에게 경구투여시 유익하지는 아니지만 관찰되었다. 사람에게서와 과량투여에 관한 자료는 제한적이다. 과량투여시 가장 흔히 일어날 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥 등이며, 부갑상선기능 저하로 인하여 서맥이 발생할 수도 있다. 저혈압의 임상증상이 나타나면, 혈압을 저하시키는 치료를 시작하여야 한다.
- 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물은 혈액투석에 제거되지 않는다.
- (2) 히드로콜로로타이디드 : 히드로콜로로타이디드의 경우투여시 LD50는 마우스와 랫도 모두에서 10 g/kg 이상이었다. 가장 흔한 발견되는 징후와 증상들은 전해질 고갈저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증과 과도한 배뇨 및 임신 할수에 의해 생긴다. 다기탈리스와 병용하여 투여하였었다면, 저칼륨혈증으로 인해 심장부전병이 악화될 수도 있다.
- 히드로콜로로타이디드와 히드로콜로로타이디드가 혈액투석으로 제거되는 정도는 아직 확실하지 않다.

12. 환자에게 제공되어야 할 정보

- (1) 임신 : 기압이 여성에게 임신 2, 3주에 레닌-안지오텐신 시스템에 작용하는 약에 노출시의 결과에 대해 알려야 하며, 또한 이러한 결과가 임신 17이내에 한동안의 자궁내에서의 약물 노출에 의해 발생되는 것 같지는 않다는 것을 알려주어야 한다. 환자가 임신하게 되면 즉시 의사와 상의하도록 한다.
- (2) 유산중 저혈압 : 이 약을 복용하는 환자는 특히 복용을 시작한 첫 날에 어지러울 수 있으므로 이 경우 의사와 상의해야 한다. 환자가 실신하는 경우 임금이 이 약의 복용을 중단하고 의사와 상의하여야 한다. 수혈을 충분히 섭취하지 못하거나, 과도한 땀, 설사, 구토 등은 혈압을 과도하게 저하시켜 어지럼과 때로 실신을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 한다.
- (3) 칼륨 보충제 : 이 약을 복용하는 환자는 의사와 상의하지 않고 칼륨보충제 또는 칼륨을 함유하는 염분 대체제를 복용하지 않도록 한다. '상호작용' 항 참조.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- (1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- (2) 약의 용기를 원래 용기에 꺼내서 다른 용기에 보관하는 것은 약물의 오용에 의한 사고발생이나 약물의 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

■ 저장방법 :

차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■ 유통기한 :

30정, 100정

■ 제조자 :

위타제약(주) / 경기도 안성시 미암면 제2공단2길 103

※ 의약품은 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어와야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.
 ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과하였거나 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
 ※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 않습니다.
 ※ 작용약효 이후 변경된 내용은 이제조일자(www.ezdrugs.mil.go.kr)~정보마당~의약품정보~에서 소비자상담실 031-359-9500에서 확인할 수 있습니다.

작성일 : 2013. 11. 29 (Rev. 9)