

로자딘플러스정

SI12129-00

로자딘플러스정

Losartan Potassium 50mg, Hydrochlorothiazide 12.5mg

전 문 의 약 품	
분류번호	214

【**원료약품 및 분량**】1정 중

- 유효성분: 로사르탄칼륨 (로사르탄으로서 45.8mg) (USP) ~ 50mg
- 히드로클로로티아지드 (USP) ~ 12.5mg

- 첨가제 (타르색소): 황색203호
- 첨가제 (동물유래성분): 유당수화물 (소, 우유)
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 전호화분말, 스테아르산마그네슘, 히프르멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 신화티탄

【**성성**】황색의 타원형 필름코팅정제

【**효능·효과**】

단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

【**용법·용량**】

○ 성인

이 약의 상용량은 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정이다. 1일 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg을 초과하는 용량으로 처방하지 않다.

일반적으로 최대 혈압강하 효과는 치료시작후 3주경에 나타난다.

이 약은 다른 항고혈압 제제와 함께 투여할 수 있으며, 식사와 관계없이 투여할 수 있다.

이상반응을 최소화하기 위해서, 단일요법으로는 기대한 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작한다.

- 대체 요법: 용량 조절된 각각의 로사르탄칼륨과 히드로클로로티아지드 병용 요법을 이 약으로 치환할 수 있다.
- 로사르탄 또는 히드로클로로티아지드 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자: 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
- 로사르탄칼륨 100 mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자: 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 요법으로 시작하 여, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.
- 4일 1회 25 mg의 히드로클로로티아지드 또는 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되지더라도 저혈압현상을 보이는 환자: 전제적인 혈압강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로티아지드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있다. 이후 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg에 대한 이상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.

○ 신장애 환자

크레아티닌청소율이 30 mL/min 이하인 경우에는 상용량을 투여한다. 보다 심한 신장애를 가진 환자에게는 타이저지제의 약물보다는 무독제 이노제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

○ 간장애 환자

용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 투여하여야만 25 mg을 이 약으로서는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에서 다른 호환제 투여를 권장하지 않는다.

○ 노인 (18세~84세) 환자

소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로사르탄-히드로클로로티아지드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않는다.

【**사용상의 주의사항**】

1. 경고

임부에 대해 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망가능도가 일어날 수 있다. 약과소아중의 발생은 태아와 태 형성 저하 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하, 무호흡, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. '임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조).

2. 다른 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 무호흡이 있거나 심폐아미드제 약물에 과민반응 또는 그 병역의 환자
- 지료불용성 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 체계 중 나트륨-칼륨이 명백히 감소된 환자(지나트륨혈증, 저나트륨혈증 등 전해질 실효를 초래할 수 있다.)
- 중증 간장애 환자, 담즙정체 및 담도폐쇄에 환 자
- 중상지 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.)
- 투사중독 환자
- 이 약은 용해능을유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해소 결핍증 (lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose -galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.(유당불용 제제에 대한)
- 당뇨병이나 중등도 ~ 중증의 신장애 환자(사구체여과율 (60 mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 저혈압-혈관내 유효 혈액량 감소 환자
- 신장애 환자: 판독소 혹은 양측성 신초소혈액축종이 있는 환자
- 간장애 환자 또는 간장애 병용 환자(약제학적 경증-중등도 알코올성 간경변 환자에게 로사르탄칼륨 50 mg을 단회경구투여시 간장애 심인과 비교해 로사르탄의 소소량수도가 지원되어 로사르탄 및 기본산제의 혈장 중 농도가 5 배 및 7배로 상승하는 것이 보고되었다. 히드로클로로티아지드는 간손상수 초 유발할 수 있다.)
- 신신상 흥분성 루푸스 환자
- 혈관 칼슘치 이상 환자
- 뇌혈관장애 환자(과도한 혈압강하가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.)
- 감염요증 환자(제나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
- 중증 관상동맥 또는 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨가 나타날을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
- 임부에 당뇨병 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자 (고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 현상화할 수 있다.)

- 설사, 구토 환자(전해질 실효가나타날 수 있다.)
- 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자(혈장 칼슘을 상승시킬 수 있다.)
- 디기탈리스, 부신피질호르몬제 또는 ACTH를 투여 중인 환자(이 약의 혈압 강하 작용을 증강시킬 수 있다.)
- 고혈장 신장질환 후 환자(이 약의 혈압강하작용이 증강될 수 있다.)
- 고혈장

- 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)의 이중차단: 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

16) 비독성중 피부암 (NMSC)

히드로클로로티아지드 노출 누적량 증가에 따른 비독성중 피부암(기저 세포암, 편평세포암)의 증가 위험이 데마크 및 라세르티드에 근거한 두 건의 역학연구에서 보고되었다. 히드로클로로티아지드의 광과민 작용은 비독성중 피부암 기전으로 작용할 수 있다.

히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비독성중 피부암 위험에 대 한 정보를 제공해야 하고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발현 여부를 확인 하고 이소산성으로 피부 병변이 발견될 경우 보고하도록 권 고해야 한다. 또 한 환자에서 피부암 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV(자외선) 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방 조치를 권고해야 한다. 의심되는 피부 병변은 적절 한 생검을 포함한 검사를 즉시 실시한다. 이 전에 비독성중 피부암 발병이 있는 환자에게는 히드로클로로티아지드의 사용을 재고할 필요가 있다.

4. 이상반응

- 로사르탄칼륨-히드로클로로티아지드 복합제인 이 약의 안전성은 858명의 부태고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3,889명에서 평가된다. 이 임상시험에서 이 약에 투여받은 임상시험은 6개월간 지속되었으며, 보강 및 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로티아지드 단일제제에서 보드 얻었 으면 국한되었다. 이 약은 내약성이 우수하여 이 약 투여로 인한 전제적 인 이상반응 발현율은 위약대조군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 3회 하에 일회적으로 일회로 투약을 중단할 정도는 아니었다. 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투약중단은 투약군과 위약대조군의 각각 2.8%와 2.3%에서 나타났다.

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

		로사르탄- 히드로클로로티아지드 (n=858)	위약 (n=173)
전신	복통	1.2	0.6
	부종/중창	1.3	1.2
심혈관계	심계항진	1.4	0.0
근골격계	요통	2.1	0.6
신경정신계	어지럼	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

부태고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났으나, 위약대조군에서도 유사한 빈도를 보거나, 혹은 위약대조군에서 더 높

은 빈도로 나타난 이상반응은 무력/피로, 설사, 구역, 두통, 기관지염, 인두염 등이다.

이상반응은 남녀간에 비슷하게 발생하였고, 로사르탄-히드로클로로티아지드 군과 위약군 모두에서 비교경에서 비해 고령자에서, 비흑인제 비해 흑인 에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

- 로사르탄 투여시 야스파린이나 페나실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈꺼풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 소바닥의 피부파괴현상과 용혈현상이 보고되었다.

로사르탄 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

- 전신: 흉통, 안면 부종, 열, 기립저혈압, 설신
- 심혈관계: 협심증, 부정맥(심방세동, 동상성맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실조동
- 소화기계: 식욕부진, 변비, 식욕, 구강건조, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
- 전신 및 투여부위: 권태
- 혈액계: 빈혈
- 대사: 통풍
- 근골격계: 팔통증, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 팔관절 증후, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 건통, 손 감각성
- 청신신장계: 불균, 불안정증, 운동실조, 혼란, 우울증, 약독, 감각저하, 불면증, 성욕 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 각박이상, 말초 신경 병증, 수면장애, 졸음, 진전, 어지럼
- 호흡기계: 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두부전, 호흡기 충혈, 비염, 점액 독 장애, 흉부불쾌감
- 피부: 탈모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광과민반응, 가려움증, 발한, 두드러기
- 감각기관: 흐린 시야, 안구자통이나 적열감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
- 비뇨기계: 발기부전, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염
- 히드로클로로티아지드 단일제제 투여로 인해 나타나는다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
 - 전신: 무력감
 - 소화기계: 췌장염, 황반(간내 담금 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장 자극
 - 혈액계: 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판감소
 - 과민반응: 자반병, 광과민반응, 두드러기, 과다성 혈관염(혈관염 및 피부 부혈관염), 열, 패혈 및 패수증 등의 호흡 곤란
 - 대사: 고혈당, 당뇨, 고요산혈증
 - 근골격계: 근육염통
 - 청신신장계: 초조
 - 신장: 신부전, 신기능 장애, 간질성 신염
 - 피부: 피부접촉약간염후증(스티븐스-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성 표피괴사증후(레일증후군) 등의 박탈성 피부염
- 각각각각: 임신적 호르몬이나, 황색시증, 급성 근시, 급성 폐쇄각 녹내장 ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다.
 - 2회의 병행 투여, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여받은 이 약이 유발되었던 환자에서 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 다시 포괄을 투여 받았을 때 ACE약제제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 기침 이 사라진 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험 1에서는 위약군을 로사르탄 50 mg 군, 라시노프롤 20 mg 군, 히드로클로로티아지드 25 mg 군으로 나누어 (n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로사르탄 50 mg 군, 라시노프롤 20 mg 군, 위약대조군 (n=97) 중 하나에 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였다. 기침의 발현율은 다음 표와 같다.

임상시험 1 [*]	히드로클로로티아지드	로사르탄	라시노프롤
기침	25%	17%	69%
임상시험 2 ^{††}	위약	로사르탄	라시노프롤
기침	35%	29%	62%
[*] 안구통증 = (89% 백인, 64% 여성)			
^{††} 안구통증 = (90% 백인, 51% 여성)			

두 시험결과, ACE약제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 이 시험결과에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로사르탄의 시판후 조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다.

중증의 고혈당: 중증의 고혈당 (인당기혈당 > 110 mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로사르탄을 일회요법으로 투여한 임상시험에서 6주 의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 설사는 보고된 바 없다. 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에 서 저혈압이 각각 2.2(0.6%), 0.2%(0.0%) 보다 유의적으로 많은 기간에 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 혈당 크레아티닌지 상승(0.5 mg/dL)이 각각 3건(0.8%), 2건(1.2%) 보고되었다.

4) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

- 혈액 및 림프계: 혈소판감소증
- 과민반응: 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 중증/심문의 폐쇄, 열공/입술/인두/혀의 부종)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE억제제 등의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로사르탄을 투여한 환자에서서 혈관염(Henoch - Schönlein purpura 자반증 포함)이 보고되었다. 아나필락시스 반응도 보고되었다.
- 소화기계: 간염이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
- 호흡기계: 마른기침이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되 었다.
- 피부: 홍색피부종이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- 대사 및 영양: 고칼슘혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여 받은 환자에서 보고되었다.
- 근골격계: 안지오텐신 II 수용체 차단제를 복용한 환자에서서 드물게 횡 단근염증이 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 과민반응: 혈관부종 (4. 이상반응 항 참조)
- 로사르탄/히드로클로로티아지드

- (여러 용량의 로사르탄과 히드로클로로티아지드를 병용투여한 이중맹검에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 <3.5 mEq/L)을 일으킨 환자는 투약군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 > 5.7 mEq/L)을 일으킨 환자는 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 나트륨의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로티아지드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.
- 혈관내 유효 혈액량이 감소한 환자(예, 이노제를 복용중인 환자)에서는 이 약 투여시에 저혈압 증상이 나타나 수 있으므로 이 약을 투여하기 전 에 적절한 조치를 취하여야 한다.
- 히드로클로로티아지드
 - 전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형(지나트륨혈증, 저염소혈액리 혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 않으면서도, 환 자가 심한 구토를 한다거나 비경구적으로 액제를 투여할 것 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질을 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균형의 진조 정후나 중증은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 오조, 혼란, 발작, 근육통 이나 경련, 근육마비, 저혈압, 요강감소, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화가 계 장애에 이른다.

- 중증의 간경변이 있거나, 치료가 장기간 지속되면 거름 설인 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 신질환 등)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대사성 알칼리혈증 시에는 염소를 보충해 주어야 한다.

- 대운 날씨에는 수중 환자에서 희석성 제나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 제나트륨혈증은 염분을 공급해 주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 탈수증 염분 이 부족할 때에는 염분을 보충해 주어야 한다.
- 타이저지제 약물을 투여받은 임부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다. 로사르탄은 혈중 요산의 농도를 낮추기상으로 히드로클로로티아지드와 로사르탄을 병용투여하면 이노현상으로 인한 고요산혈증이 감소된다.
- 타이저지제 약물의 투여로 고혈당이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨 환자에게 투여하는 인슐린이나 혈당강화제와의 용량조정이 필요할 수 있 다. 또한 타이저지제 약물을 투여받은 동안 혈당측 당치가 현저히 될 수 도 있다.
- 히드로클로로티아지드의 혈압 강하 작용은 고교산성증을 절제한 환자에서서는 증강될 수 있다.
- 전형성 신장애 환자에 대해서는 이노제 투여의 보류나, 중단을 고려하여 야 한다.

타이저지제 약물은 신장 질환이 있는 환자에서서 절소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애에 있는 환자에서는 약물독적이 일어날 수 있다. 타이저지제 약물은 마그네슘이 고염 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있다.

타이저지제 약물은 요증 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 대

사에는 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘농도를 간헐적으로 경미하게 증가시킬 수 있다. 잠재적인 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고 칼슘혈증이 나타날 수 있다. 타이저지제 약물은 칼슘대사에 영향을 미 쳐 부갑상선 기능항진을 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행 하기 전에는 타이저지제 약물의 투여를 중단해야 한다.

- 혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드의 증가는 타이저지제 이노제 의 투여와 관련되어 있을 수 있다.
- (10) 타이저지제 이노제는 전신상 흥분성 루푸스를 억제 혹은 현상화시킨 다고 알려져 있다.
- (11) 급성 근시 및 2차 폐쇄각 녹내장: 설폰아미드계인 히드로클로로티아지드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나며, 일반적으로 약물을 개 시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료 하기 없을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타날 경 우 가능한 신속하게 히드로클로로티아지드 투여를 중단한다. 인내력이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한 다. 폐쇄각 녹내장을 일으키는 위험으로부터 설폰아미드 또는 페나실린 알레르기 병역 등이 포함될 수 있다.

4) 로사르탄

(1) 로사르탄은 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하므로 민감한 환 자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있다. 일부 환자에서 이러한 신기 능이 변하는 로사르탄의 복용을 중단한 후 큰 정상으로 회복되었다. 신 기능에 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활동에 의존하는 환자(예, 중증의 용혈성부전 환자)에게 ACE억제제를 투여할 경우, 요강감소, 진 행성 고질소혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 판독소 혹은 양측성 신 동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE억제제를 투여시 혈중 크레아티닌치 나 BUN치가 증가되었다고 보고되었다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보 고가 있다. 일부 환자에서 이러한 변화는 이 약의 복용을 중단한 후 큰 정 상으로 회복되었다.

(2) 용량 조절이 필요한 간장애 환자에서 사용하는 로사르탄의 저용량인 이 약으로는 투여할 수 없으며 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않 는다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 제액과 전해질의 경미 한 변화가 간성 혼수를 일으킬 수 있는 것으로 이러한 환자에게는 타이저 지제 약물을 신중하게 투여한다.

- 운동과 기계적 수형에 대한 이 약의 효과에 대한 연구는 없으나 운동 또는 기계적 수형을 할 때, 특히 치료 시작 후는 용량이 증가되었을 경우 어지럼 또는 졸음이 나타날 수 있다는 것을 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 로사르탄

히드로클로로티아지드, 다국산, 악르파린, 시메티딘, 페도바비리들과의 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 감소시킨다. 사람 에서 2개의 CYP3A4 저해제인 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약 이 활성 대사물로 전환하는데 영향을 미치지 않았으며 에르티모라미드는 이 약의 정구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체에도 영향을 미치지 않고, 로사르탄 농도는 증가시켰다. 이 약과 CYP2C9저해제의 약역학적 상호작용은 연구된 바 없다.

이 약을 활성 대사로 대체하지 못하는 사람은 CYP2C9에 의해하게 특정 증명이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약의 활성대사체로 전환되는 데 있어 주요인 약물은 하아 소스(CYP3A4/7)인 CYP2C9임을 알 수 있다.

안지오텐신 II를 저해하는 다른 약물(카탈리자, 칼륨보존 이노제(예, 스프로노락트, 트라미테렌, 아티로록), 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염 분 대용제를 로사르탄과 병용하면 혈청 칼슘치가 상승할 수 있다.(12. 환자 에게 제공되어야 할 정보 항 참조).

선택적 COX -2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치료를 받고 있 는 신기능 손상 환자에서 로사르탄 등 안지오텐신 II 수용체 차단제를 병용하 는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가 역적이다.

선택적 COX -2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄 등 안지오텐신 II 수용체 차단제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 안지오텐신 II수용체 차단제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려 되어야 한다.

안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여 에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중 차단은 이러한 약 물의 단독요법과 비교시 저혈압, 설신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련되어 있다. 이 약과 RAAS에 작용 하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀 히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등도 ~ 중증의 신장애 환자(사구체여 과율 (60 mL/min/1.73m²)에 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투 여지 않는다.

- (1) 리튬: 나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로 리튬 배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오텐신 II 수용체 차단제와 병용할 경 우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링해야 한다.
- (2) 선택적 COX -2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID): 선택 적 COX -2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 안지오텐신 II 수용체 차단제(로사르탄을 포함)와 병용할 경우 약액-고갈(이노 치 료를 받을 때 노 신기능 보상을 포함)한 환자에게 급성 신부전을 포함한 신기능의 악화가 나타날 수 있다. 이러한 효과는 가역적이다. 로사르탄 과 비스테로이드소염진통제 치료를 병용하는 환자는 정기적으로 신기 능을 모니터링해야 한다.

선택적 COX -2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄 을 포함한 안지오텐신II수용체 차단제의 혈압강하 효과를 약화시킬 수 있다.

- 히드로클로로티아지드 병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.
 - 1) 글루코, 바르비탈제 약물, 마약성 진통제: 기립저혈압이 악화될 수 있다.
 - 2) 혈당강하제 (경구용 혈당강하제 및 인슐린): 용량의 조절이 필요할 수 있 다.

- (3) 다른 혈당강하제: 상가작용 혹은 상승작용
- (4) 콜레스테롤약, 콜레스테롤 수치를 교정 하환자와 히드로클로로티아지드를 병용투여시 히드로클로로티아지드의 흡수가 감소된다. 콜레스테롤이내 콜레스테롤수치의 1회 용량을 히드로클로로티아지드와 결 함하여 히드로클로로티아지드의 소화기계로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다.
- (5) 부신피질호르몬: 부신피질자극호르몬 또는 글리시리진(감초 성분): 전 해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 야기시킬 수 있다.
- (6) 혈양상승 아민류(예, 노르에피네프린): 송암 아민류에 대한 반응을 감소 시킬 수 있으며, 송암 아민류의 작용을 차단할 정도는 아니다.
- (7) 비탈분극성 골격근 이완제(예, 듀로클라린): 근이완제에 대한 반응성을 증가시킬 수 있다.
- (8) 리튬: 일반적으로 타이저지제 이노제와 함께 투여되어서는 안된다. 이 는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중시킨다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 청부문서를 참조하여야 한다.

- (9) 선택적 COX -2저해제 등 비스테로이드소염진통제: 일부 환자에서 있어서 신기능 COX -2저해제 등 비스테로이드소염진통제의 투여는 루프제 이노제, 칼륨보존 이노제 혹은 타이저지제 이노제의 이노효과, 나트륨 배 설 증가효과, 혈압 강하 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 비스 테로이드소염진통제를 함께 투여할 경우에는 이노제의 효과를 면밀히 관찰해야 한다.
- 선택적 COX -2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치료를 받 고 있는 신기능 손상 환자(예, 고령 환자)에 이노제로 요양중인 환자를 포함 한 유효 혈액량 감소 환자)에게 로사르탄 등 안지오텐신 II수용체 차단 제 또는 ACE억제제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 급성 신부전의 가능성이 포함하여 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적 이다. 따라서 신기능은 손상 환자에게 위와 같이 병용투여시 주의하여야 한다.

- (10) 항콜린제(예, 아트로핀, 비파리덴): 위장관계 운동이 감소되고 위 배출기간이 느려져 타이저지제 이노제의 생체이용률이 증가된다.
- (11) 항응고제(예, 시클로포스미드, 메토트렉세이트): 타이저지제 이노제는 세포독성 약물들의 신장애배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다.
- (12) 메틸도파: 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병행시 용혈성 빈혈이 보고되었다.
- (13) 시클로스포린: 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍형 (gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
- (14) 디기탈리스 배당체: 타이저지제 이노제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스에 의한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킨다.
- (15) 갈륨염: 타이저지제 이노제의 병용투여는 배설 감소로 인해 혈청 칼 소 레벨이 증가될 수 있다. 갈륨보충제와 처방되어야 하는 경우 혈청 갈륨 레벨이 모니터링 되어야 하고 갈륨 용량은 이에 따라 조절되어야 한다.
- (16) 카르바마제핀: 중상성 제나트륨혈증의 위험이 있으므로 임상적 생물 학적 모니터링이 요구된다.
- (17) 요오드 조영제: 이노제에 기인한 탈수스의 경우, 특히 고용량의 요오드 제제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 재수화(hydration) 해야 한다.
- (18) 알코올: 타이저 B(비경구), 코르티코스테로이드, ACTH 또는 다른 생체 실사 약: 히드로클로로티아지드는 특히 저칼륨혈증과 같은 전해질 불균형 이 강화될 수 있다.
- (19) 혈청 및 체액에 의해 영향을 받는 약물: 로사