

로제트플러스 정

Lozetplus Tab.

(Losartan K 50mg + Hydrochlorothiazide 12.5mg)

■원료약품 및 그 분량：1정 중

로사르탄칼륨(USP)50mg
히드로클로로타이아지드(USP)12.5mg
첨가제(타르색소)：황색 203호

■성 　　상：황색의 타원형 필름코팅정제

■효능·효과：단일요법으로 혈압이 조절되 조절되지 않는 고혈압

○용법·용량

○ 성인
이 약의 사용량은 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로타이아지드 12.5mg 1일 1회 1정이다. 1일 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로타이아지드 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않다.

일반적으로 최대 혈압강화 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.

1. 대체요법：용량 조절된 각각의 로사르탄칼륨과 히드로클로로타이아지드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있다.
2. 로사르탄 또는 히드로클로로타이아지드 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자：로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로타이아지드 12.5mg 1일 1회 1정 요법 으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로타이아지드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
3. 로사르탄칼륨 100mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자：로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로타이아지드 12.5mg 1일 1회 1정으로 시작하며, 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로타이아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.
4. 1일 1회 25mg의 히드로클로로타이아지드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 저칼륨혈증을 보이는 환자：전체적인 혈압강화 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로타이아지드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로타이아지드 12.5mg 1일 1회 1정 요법 으로 시작할 수 있다. 이후 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로타이아지드 12.5mg에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로타이아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.

○ 신장에 환자

크레아티닌청소율이 30mL/min 이상인 경우에는 사용량을 투여한다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자에게는 타이아지드계의 약물보다는 푸르제 이노제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

○ 간장애 환자

용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회투여량인 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

○ 소아(18세 미만)

소아 및 청소년에 대한 사용용법이 없으므로 로사르탄-히드로클로로타이아지드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않는다.

■사용상의 주의사항

1. 경고
 - 임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수식 제가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다(‘임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조).
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
 - 1) 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
 - 2) 마중음이 있거나 심폐아미드계 약물에 과민반응 또는 그 병력의 환자
 - 3) 치료불응성 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 체액 중 나트륨·칼륨이 명백히 감소된 환자(저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실조를 악화시킬 수 있다.)
 - 4) 중증 간장애 환자, 담즙정체 및 담도폐쇄장애 환자
 - 5) 중상이 있는 고요산혈증/풍통 환자
 - 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
 - 7) 중증 신장애 환자(예, 크레아티닌청소율 30mL/min 미만) 또는 급성 신부전 환자(신기능을 악화시킬 우려가 있다.)
 - 8) 투숙중환자
 - 9) 이 약은 용당을 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 저혈압-혈관내 유요 혈액량 감소 환자
- 신장애 환자, 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증이 있는 환자
- 간장애 환자 또는 간장애 병력 환자(외국에서 경증~중등도 알코올성 간경변 환자에게 로사르탄칼륨 50mg을 단회경구투여시 건강간 사람과 비교해 비교적 소량의 소실속도가 지연되어 로사르탄 및 타르산체의 혈장 중 농도가 5배 및 2배로 상승하는 것이 보고되었다. 히드로클로로타이아지드는 간성흔수를 유발할 수 있다.)
- 4) 전신성 홍반성 루푸스 환자
- 5) 혈청 칼륨치 이상 환자
- 6) 뇌혈관장애 환자(과도한 혈압강화가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.)
- 7) 감염요법 중인 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
- 8) 중증 관장장애 또는 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
- 9) 본인이 당뇨병 또는 부부, 형제에 풍통, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 풍통, 당뇨병의 악화나 현상화할 수 있다.)
- 10) 갈사, 구토 환자(전해질 농도가 나타날 수 있다.)
- 11) 고칼슘혈증, 부갑상선호르몬 결핍(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다.)
- 12) 디기탈리스, 부신피질조로르메 또는 ACTH를 투여 중인 환자(이 약의 혈압강화 작용을 증강시킬 수 있다.)
- 13) 고칼슘신경장애 후 환자(이 약의 혈압강화작용이 증강될 수 있다.)
- 14) 고령자

4. 이상반응

로사르탄칼륨-히드로클로로타이아지드 복합제인 이 약의 안전성은 858명의 본토고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3,889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 이 약에 투여되었던 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로타이아지드 단일제에서 보고되었던 것에 국한되었다. 이 약은 내약성이 우수하여 이 약 투여로 인한 전해질인 이상반응 발현율은 위약대조군과 유사하였다. 대부분의 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, 이 약 투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약대조군보다는 투약군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

	로사르탄-히드로클로로타이아지드 (n=858)	위약(n=173)
전신	복통 부종/وذ창	0.6 1.2
심혈관계	심계항진	1.4
근골격계	오골	0.6
신경정신계	어지럼	5.7
	기침	2.6
호흡기계	부비동염	1.2
	상기도 감염	6.1
피부	발진	1.4

본토고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났으나, 위약대조군에서도 유사한 빈도를 보이거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 무력/괴로, 설사, 구역, 두통, 기면저림, 입두물 등이다.

이상은 비단독으로 나타나거나 비사계에 발현되고, 로사르탄-히드로클로로타이아지드군과 위약군 모두에서 비교경자에 비해 고령자에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

2) 로사르탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(임습과 눈거품의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부바리헨상과 용혈현상이 보고되었다. 로사르탄 단일제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

- ① 전신：용통, 안면 부종, 열, 기립저혈압, 실신
- ② 심혈관계：협심증, 부정맥(심방세동, 동성서맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실결류
- ③ 소화기계：식욕부진, 변비, 지풍, 구갈, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
- ④ 전신 및 투여부위：편태
- ⑤ 혈액계：빈혈
- ⑥ 대사：풍통
- ⑦ 근골격계：팔통증, 관절염, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 풍증, 하지풍, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 풍증, 근육통, 건통, 근강직
- ⑧ 정신신경계：불안, 불안장애, 우울증조, 혼란, 우울증, 약동, 감각저하, 불면증, 신경과민, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 어지럼
- ⑨ 호흡기계：호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두부전, 호흡기 충혈, 비염, 정맥동 장애
- ⑩ 피부：발모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광민감반응, 가려움증, 발한, 두드러기
- ⑪ 감각기관：호린 시야, 안구자통이나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
- ⑫ 비뇨기계：발기부전, 뇨노증, 빈뇨증, 요로감염

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

- ① 전신：무력감
- ② 소화기계：제장염, 황달(간내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장자극
- ③ 혈액계：재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판감소증
- ④ 과민반응：자반병, 광민감반응, 두드러기, 과사성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 폐렴 및 폐수종 등의 호흡 곤란
- ⑤ 대사：고혈당, 당뇨, 고요산혈증
- ⑥ 근골격계：근육연축
- ⑦ 정신신경계：초조
- ⑧ 신장：신부전, 신기능 장애, 간질성 신염
- ⑨ 피부：피부정맥안주증군(스피츠너-존슨 주증군) 등의 다형홍반, 독성피피괴사용해(리엘중후군) 등의 박탈성 피부염
- ⑩ 감각기관：일시적 호신야, 청각저상증, 급성 신진, 급성 폐쇄각 녹내장

ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다.

2회의 병행치료, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여하여 기침이 유발되었던 환자에서 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향은 평가하였다. 리시노프릴을 투여 받았고 때 ACE억제제를 투여하지 않았고, 위약을 투여 받아 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험 1에서는 위 환자들을 로사르탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 히드로클로로타이아지드 25mg 투여군(n=335) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로사르탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 위약대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였다. 기침의 발현율은 다음 표와 같다.

	임상시험 1 ↑	히드로클로로타이아지드	로사르탄	리시노프릴
기침		17%	15%	69%
임상시험 2 ↑↑		위약	로사르탄	리시노프릴
기침		35%	29%	62%
↑ 인구통계 = (88% 백인, 64% 여성)				
↑↑ 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)				

두 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로타이아지드 혹은 위약과 유사하였다. 이 중에서도 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼륨혈증(혈중 칼륨 농도>5.7mEq/L)을 일진 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 로사르탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈중 칼륨의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로타이아지드의 칼륨 농도 감소효율도 감소되었다.

② 혈관내 유요 혈액량이 감소한 환자(예, 이노제를 복용중인 환자)에서는 이 약 투여시에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다.

3) 히드로클로로타이아지드

- ① 전해질 불균형 투여를 과약하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 는지 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비경구적으로 액체를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질을 측정해야 한다.
- ② 전해질 불균형의 전조징후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육피로, 저혈압, 요량감소, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등이다.
- ③ 중증의 간경변이 있거나, 치료가 정지된 지속된 저용 식염 요의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 적절한 민 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일으킬 수 있다. 저칼륨혈증의 임상반응에 대해 심상이 더 민감하게 반응하도록 할지나 반응도를 증가시키는지 여하에 따라, 심실의 흥분성 저하
- ④ 혈관내 유요 혈액량이 감소한 환자(예, 이노제를 복용중인 환자)에서는 이 약 투여시에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다.

3) 히드로클로로타이아지드

- ① 전해질 불균형 투여를 과약하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 는지 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비경구적으로 액체를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질을 측정해야 한다.
- ② 전해질 불균형의 전조징후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육피로, 저혈압, 요량감소, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등이다.
- ③ 중증의 간경변이 있거나, 치료가 정지된 지속된 저용 식염 요의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 적절한 민 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일으킬 수 있다. 저칼륨혈증의 임상반응에 대해 심상이 더 민감하게 반응하도록 할지나 반응도를 증가시키는지 여하에 따라, 심실의 흥분성 저하
- ④ 저염소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이나 신질환 등)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대장성 알칼리혈증 시에는 염소를 보충해 주어야 한다.
- ⑤ 다른 날에는 수중 환자에서 희석성 저나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저나트륨혈증시에는 염분을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 심하게 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 한다.
- ⑥ 타이아지드 약물을 투여하는 일부 환자에서 고요산혈증이나 풍통이 발생할 수 있다. 로사르탄은 혈중 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로클로로타이아지드와 로사르탄을 병용투여하면 이뇨작용으로 인한 고요산혈증이 감소된다.

- ⑥ 타이아지드계 약물의 투여로 고혈압이 일어날 수도 있다. 따라서 당도 환자에게 투여시에는 인슐린이나 혈당강화제의 용량조절이 필요할 수 있다. 또한 타이아지드계 약물을 투여받는 동안 잠재성 당뇨병 현상화 될 수도 있다.
- ⑦ 히드로클로로타이아지드의 혈압 강화 작용은 고칼슘혈을 절제한 환자에게는는 증강될 수 있다.
- ⑧ 진행성 신장애 환자에 대해서는 이노제 투여의 부유나, 중단을 고려하여야 한다.
- 타이아지드계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 결소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다.
- 타이아지드계 약물은 마그네슘의 요증 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있다.
- 타이아지드계 약물은 요증 감소의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 감소 대에서는 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘농도를 간헐적으로 경미하게 증가시킬 수 있다. 잠재적인 부갑상성 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타나 수 있다. 타이아지드계 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상성 기능 검사를 방해할 수 있으므로 부갑상성 기능 검사를 시행하기 전에는 타이아지드계 약물의 투여를 중단해야 한다.
- ⑨ 혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드치의 증가는 타이아지드계 이노제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.
- 타이아지드계 이노제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 현상화시킨다고 알려져 있다.
- ⑩ 급성 신진 및 2차 폐쇄각 녹내장：실폰아미드계인 히드로클로로타이아지드는 급성 일광성 반시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나며, 일반적으으 약물을 개시 후 수 시간 내진 발생한다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적 으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타나지 않을 경우 가능한 신속하게 히드로클로로타이아지드 투여를 중단한다. 안내압이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐쇄각 녹내장을 일으키는 위험인자로서 실폰아미드 또는 페니실린 알레르기 병력 등이 포함될 수 있다.

4) 로사르탄

① 로사르탄은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템을 억제하므로 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 로사르탄의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성화에 의존하는 환자(예, 중증의 용 혈심부전 환자)에게 ACE억제제를 투여할 경우, 요량감소, 진행성 고결소혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE억제제를 투여시 혈중 크레아티닌이나 BUN치가 증가했다고 보고되었다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 일부 환자에서 이러한 변화는 이 약의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다.

② 용량 조절이 필요한 간장애 환자(예, 간기능 저하)의 저용량을 이 약으로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변화가 간성 혼수를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에게는 타이아지드계 약물을 신중하게 투여한다.

5) 운전과 기계조작 수행에 대한 이 약의 효과에 대한 연구는 없으나 운전 또는 기계조작을 할 때, 특히 치료 시작 또는 용량이 증가되었을 경우 어지럼 또는 졸음이 나타날 수 있다는 것을 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 로사르탄

히드로클로로타이아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바르비탈과의 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰다. 사람에서 2개의 CYP3A4 저해제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리트로마이신은 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도를 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 CYP2C9 저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사로써 표시하지 못하는 사람은 CYP2C9에 회귀하게 특정 결합이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다.

안지오텐신II를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존 이노제(예, 스피로로락톤, 트리암테네, 아밀로리드), 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대응제를 로사르탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다(‘환자에게 제공되어야 할 정보’항 참조).

선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로사르탄 등 안지오텐신II수용체 길항제를 병용투여 하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다.

선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄 등 안지오텐신II수용체 길항제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 안지오텐신II수용체 길항제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 한다. 즉각경중성 질환, 심부전 또는 중증기관손상을 동반한 당뇨병 환자에서 레닌-안지오텐신-알도스테론(RAA)계의 이중 차단에, 안지오텐신II수용체 길항제와 ACE억제제 병용투여)은 한쪽만 차단하는 경우와 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함)를 더 높은 빈도로 발전시키는 것으로 보고되었다. RAA계의 이중차단은 신기능을 면밀히 모니터링하여 투여가 가능한 경우에 한하여 제한적으로 적용하여야 한다.

- ① 리튬：나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약들과 마찬가지로 리튬 배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오텐신 II 수용체 차단제와 병용할 경우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링해야 한다.
- ② 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제：선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 안지오텐신II수용체 길항제(로사르탄을 포함)와 병용할 경우 체액-고갈(이노제를 포함) 또는 신기능 보상을 한 고령 환자에게 급성 신부전을 포함한 신기능의 악화가 나타날 수 있다. 이러한 효과는 가역적이다. 로사르탄과 비스테로이드소염진통제 치료를 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다. 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄을 포함한 안지오텐신 II 수용체 길항제의 혈압강화 효과를 약화시킬 수 있다.

2) 히드로클로로타이아지드

병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.

- ① 알코올, 바르비탈계 약물, 마약성 진통제：기립저혈압이 악화될 수 있다.
- ② 혈당강화제(경구용 혈당강화제 및 인슐린)：용량의 조절이 필요할 수 있다.
- ③ 다른 혈압강화제：상가작용 혹은 상승작용
- ④ 콜레스테롤아민, 콜레스테롤 수치：음이나 고콜수지와 히드로클로로타이아지드를 병용투여시 히드로클로로타이아지드의 흡수가 감소된다. 콜레스테롤아민이나 콜레스테롤 수치 및 1회 용량을 히드로클로로타이아지드와 결합하여 히드로클로로타이아지드의 소화기세포투과율의 제곱수를 각각 85, 43% 감소시킨다.
- ⑤ 부신피질조로르, 부신피질조로르 또는 글리시리진(갑조 성분)：전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.
- ⑥ 혈압강성 이온리튬：이노제(예, 페부리퀴드)：수압 이온리튬에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 수압 이온리튬의 작용을 차단할 정도는 아니다.
- ⑦ 비탈분성 골격근 이완제(예, 류보리퀴드)：근이완제에 대한 반응을 증가시킬 수 있다.
- ⑧ 리튬：일반적으로 타이아지드계 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-2저해제 등 비스테로이드소염진통제：일부 환자에 있어서 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제의 투여는 푸르제 이노제, 칼륨보존 이노제 등의 타이아지드계 이노제와 이노제와, 나트륨 배설 증가와, 혈압 강화 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 비스테로이드소염 진통제를 함께 투여할 경우에는 이노제의 효과를 면밀히 관찰하여야 한다.
- 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자(예, 고령 환자나 이노제 치료중인 환자)를 포함한 유요 혈액량 감소 환자)에게 로사르탄 등 안지오텐신II수용체 길항제 또는 ACE억제제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 급성 신부전을 포함한 신기능의 장애가 나타날 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 따라서 신기능 손상 환자에게 위와 같이 병용투여시 주의하여야 한다.
- ⑩ 항콜린성 약물(예, 아트로핀, 비페리덴)：위장관계 운동이 감소되고 위배출시간이 느려져 타이아지드계 이노제의 생체이용률이 증가된다.
- ⑪ 항응양제(예, 시클로포스파미드, 메토타렉세이트)：타이아지드계 이노제는 세포독성약물들의 신장애배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다.
- ⑫ 메틸도파：메틸도파와 히드로클로로타이아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고되었다.
- ⑬ 시클로포스파미드：시클로포스파미드와 병용하는 고요산혈증과 풍통형(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
- ⑭ 다기탈리스 배당체：타이아지드계 이노제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 다기탈리스으로 인한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킨다.
- ⑮ 칼슘염류：타이아지드계 이노제의 병용투여는 배설 감소로 인해 혈청 칼슘 레벨이 증가될 수 있다. 칼슘보조제가 처방되어야 하는 경우 혈청 칼슘 레벨이 모니터링 되어야 하고 칼슘 용량은 이에 따라 조절되어야 한다.
- ⑯ 카르바마제핀：증상성 저나트륨혈증의 위험이 있으므로 임상적 생물학적 모니터링이 요구된다.
- ⑰ 요오드 조영제：이노제에 기인한 탈수의 경우, 특히 고용량의 요오드 제제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 재수와(hydration) 해야 한다.

⑧ 압포테라신 B(비경구), 코르티코스테로이드, ACTH 또는 자극성 성사약：히드로클로로타이아지드는 특히 저칼륨혈증과 같은 전해질 불균형이 강화될 수 있다.

⑨ 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물：로사르탄-히드로클로로타이아지드를 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물(예, 다기탈리스 배당체 및 항부정맥약) 및 torsades de pointes(심실성 빈맥)을 유발하는 약물(몇몇 항부정맥약 포함)과 병용 투여하였을 경우 저칼륨혈증에 의해 torsades de pointes 위험성을 증가되므로 혈청 칼륨 및 ECG의 정기적 모니터링이 권장된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

이 약의 임부에 대한 사용용점은 없으나, 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 투여시 태아에게 미치는 위험은 중등하다(‘경고’항 참조).

2) 수유부에 대한 투여

로사르탄이 모유로 이행되지는는 명확하지 않으나, 상당한 양의 로사르탄 및 이의 활성대사물이 젖트의 유즙에 존재한다고 알려졌다. 타이아지드계 약물은 모유로 이행된다. 따라서 유아(乳兒)에서 이상반응이 나타날 수 있으므로, 수유부에게는 이 약의 중요성을 고려하여, 수유를 중단하거나 투약을 중단하 도록 해야 한다.

3) 태아/신생아 이환율 및 사망률
임부에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접적으로 작용하는 약물을 투여하면 태아나 신생아의 손상 및 사망이 발생할 수 있다. 이러한 사례는 ACE억제제(angiotensin converting enzyme inhibitor)를 복용한 환자에서도 세계적으로 수식 제가 보고된 바 있다. 따라서 임신한 사실을 알게 되면, 이 약의 복용을 되도록 빨리 중지시켜야 한다.

임신 2, 3기 동안 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물을 복용하면, 저혈압, 신생아 두개골 발육부전, 무소통, 가역적 혹은 비가역적 신부전 및 혈액량 감소 환자)에게 로사르탄 등 안지오텐신II수용체 길항제 또는 ACE억제제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 급성 신부전의 가능성을 포함하여 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 따라서 신기능 손상 환자에게 위와 같이 병용투여시 주의하여야 한다.

⑩ 항콜린성 약물(예, 아트로핀, 비페리덴)：위장관계 운동이 감소되고 위배출시간이 느려져 타이아지드계 이노제의 생체이용률이 증가된다.

양수과소증이 나타나면, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 이 약의 복용을 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 수축소트레스검사(Contraction Stress Test), 비투파성심실(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다.

자궁 속에서 안지오텐신II수용체 길항제에 노출된 적이 있는 유아의 경우에는 저혈압, 요량감소 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다.

만약 요량감소 현상이 있다면 혈압과 신장관류역의 유지에 신경을 써야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투약을 할 수도 있다.

로사르탄의 최대용량인 10mg/kg/day와 히드로클로로타이아지드 2.5mg/kg/day를 메트나 토키에게 병용투여했을 때, 최기형이 발생한 증거는 없다. 이 용량에서 로사르탄과 히드로클로로타이아지드의 투여에서의 노출량(AUC)은 사람에게 100mg의 로사르탄과 25mg의 히드로클로로타이아지드 병용투여시 노출량의 각각 5, 1.5, 1배였다. 메트에게 50mg/kg/day의 로사르탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로타이아지드를 병용투여 했을때의 자료를 외삽해서 얻은 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사를, 히드로클로로타이아지드의 AUC와는 사람에게 100mg의 로사르탄과 25mg의 히드로클로로타이드 병용투여시 AUC의 각각 6, 2, 2배였다. 알맞은 메트에게 임신된 및 임신기간동안 로사르탄 10mg/kg/day와 히드로클로로타이아지드 2.5mg/kg/day를 병용투여했을 때에는 태아의 노출수 증가가 관찰되었다. 로사르탄만을 단독 투여한 연구들에서도 관찰되었듯이, 임신한 메트에게 임신기간과 수유기간동안 50mg/kg/day의 로사르탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로타이아지드를 병용투여하면 태아와 신생자의 체중감소, 신독성 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났다. 상기 용량에서 로사르탄, 로사르탄의 활성 대사체, 히드로클로로타이아지드의 AUC는 사람에게 100mg의 로사르탄과 25mg의 히드로클로로타이아지드 병용투여시 AUC의 각각 35, 10, 10배였다. 주요기관 형성기동안 임신한 마우스나 메트에게 3000, 1000mg/kg/day의 히드로클로로타이아지드를 투여했을 때에 태자에게 유해하다는 증거는 발견되지 않았다.

타이아지드계 약물은 태