

항고혈압제

에스케이	에스케이
코스카	코스카
플러스	플러스에프
로스라르탄칼륨/히드로클로로티아지드	



전문 의약품

분류번호 : 214

※ **【약효요약 및 그 분량】** 이 약 1정 중 **에스케이 코스카플러스정**

• 유효성분: 로사르탄칼륨(LSP) (로스라르탄으로서 45.8mg) 히드로클로로티아지드(LSP)..... 12.5mg

• 첨가제(타르스산): 황색3호 알루미늄베레이크

• 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화천분, 스테아르산나그네솔, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프포멜로오스 2910, 산화티탄, 카르나우바남

에스케이 코스카플러스에프정

• 유효성분: 로사르탄칼륨(LSP) (로스라르탄으로서 91.6mg) 히드로클로로티아지드(LSP)..... 25mg

• 첨가제(타르스산): 황색3호 알루미늄베레이크

• 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화천분, 스테아르산나그네솔, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프포멜로오스 2910, 산화티탄, 카르나우바남

【성상】에스케이 코스카플러스정: 황색의 다양한 필름코팅정

에스케이 코스카플러스에프정: 얇은 황색의 다양한 필름코팅정

【효능·효과】 단일요법으로 협압이 적절한 조절되지 않는 고혈압

【용법·용량】

• 성상: 1) 약의 사용량은 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정이다. 이 약의 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않다. 일반혈압으로 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.

- 1)체요법: 용량 조절된 각각의 로사르탄칼륨과 히드로클로로티아지드 병용요법을 이용하여 조절할 수 있다.
- 로스라르탄 또는 히드로클로로티아지드 단일요법으로는 협압이 조절되지 않는 환자: 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에도 협압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
- 로스라르탄칼륨 100mg 단일요법으로는 협압이 조절되지 않는 환자: 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에도 협압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.
- 1일 1회 25mg의 히드로클로로티아지드로 협압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 협압이 조절되지라도 저칼륨혈증을 보이는 환자: 전제적인 혈당강하 작용은 감소시키지 않으며 히드로클로로티아지드로 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있다. 이후 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg에 대한 임상반응을 지속적으로 추적하여 복용 3주후에도 협압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.
- 신장제 환자: 크레아티닌청소율이 30mL/min 이하인 경우에는 사용량을 투여한다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자에서는 티아지드계의 약물을 노는 루프계 이뇨제를 사용 하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
- 간장애 환자: 용량 조절할 수 없으므로 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회투여량인 25mg을 이 약으로 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
- 소아(8세 미만): 소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로사르탄-히드로클로로티아지드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

이 약은 왜냐에 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 임신자에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 임신과소중의 발생은 태아의 폐 형상 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 임신자에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무호중, 지혈안, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 후 참조).

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

- 1) 약 및/또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 무호중이 있거나, 설문아미드계 약물에 과민반응 또는 그 병력의 환자
- 3) 저칼륨증성 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 혈액 중 나트륨, 칼륨이 명백히 감소된 환자(저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실패를 악화시킬 수 있다.)
- 4) 중증 간장애 환자, 급성장제 및 급소폐색장애 환자
- 5) 손상이 있는 고요산혈증/통풍 환자
- 6) 신장 또는 암과있을 수 있는 여성
- 7) 중증 신장애 환자: 크레아티닌청소율 30mL/min 미만) 또는 급성 신부전 환자 (사기능을 악화시킬 우려가 있다.)
- 8) 투사중환 환자
- 9) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유분변해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
- 10) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율<60mL/min/1.73m²)에서 알칼리성인 혈당제와/또는 병용

3. 다음 환자에게 신중히 투여할 것.

- 1) 저혈압-혈관내 유동 혈액량 감소 환자
- 2) 신장애 환자, 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증이 있는 환자
- 3) 간장애 환자 또는 간장애 병력 환자(약제에서 간장애~중등도 알코올성 간경변 환자에서 로사르탄칼륨 50mg을 단회경구투여시 간장애와 비교해 로사르탄의 실질 속도가 지연되어 로사르탄 및 카번산체의 혈장 중 농도가 5배 및 2배로 상승하는 이) 보고되었다. 히드로클로로티아지드는 간손해수를 유발할 수 있다.)
- 4) 전신성 홍반성 무루스 환자
- 5) 혈청 칼륨치 이상 환자
- 6) 혈당장애와 환자과도한 혈당인자가 뇌혈관부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.)
- 7) 감염요법 중이 환자(제-나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
- 8) 중증 관상혈증 또는 뇌동맥혈관증 환자(급격한 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장 용 감소, 혈액 농축을 조래하여 혈전형성증을 유발할 수 있다.)
- 9) 빈뇨에 당뇨병 또는 부, 항체대응, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 조래하여 통풍, 당뇨병의 악화 현상화할 수 있다.)
- 10) 설사, 구토 환자(전해질 실조가 나타날 수 있다.)
- 11) 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다.)
- 12) 디기탈리스, 부신피질호르몬제 또는 ACTH를 투여 중인 환자가 이 약의 혈당강하 작용을 증강시킬 수 있다.)
- 13) 고요산혈증제 후 환자가 이 약의 혈당강하작용이 증강될 수 있다.)
- 14) 과민자
- 15) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단: 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), ACE억제제 또는 알칼리성 루프 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 로사르탄칼륨-히드로클로로티아지드 복합제인 이 약의 안전성은 858명의 본래고

혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3,889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로티아지드 단일제에서 보고되었던 것에 국한되었다. 이 약은 내약성이 우수하여 이 약 투여로 인한 전체적인 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 투여와 관련된성 영향하지 않으나 % 이상의 빈도를 보이면서 위약대조군보다는 투약군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

로스라탄-히드로클로로티아지드(n=858)		위약 (n=173)	
전신	부통	12	0.6
	부종/종창	13	12
심혈관계	심계항진	1.4	0.0
근골격계	운동	2.1	0.6
정신신경계	어지럼	5.7	2.9
호흡기계	기침	2.6	2.3
	부비동염	12	0.6
피부	상기도 감염	6.1	4.6
	발진	1.4	0.0

본래고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 % 이상의 빈도로 나타났으나, 위약 대조군에서도 유사한 빈도를 보이거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 무호/피로, 설사, 구역, 두통, 기면각성, 인두염 등이다. 이상반응은 남녀 간에 비슷하게 발현하였고, 로사르탄-히드로클로로티아지드군과 위약군 모두에서 비교경쟁에 비해 고령자에게, 폐허산에 비해 흑인에게 다소 더 빈번하게 나타났다.

2) 로사르탄 투여시 소아(피만인)에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종, 인술과 어깨골의 종창 및 인연 발진이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중단하지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손발의 피부발진(한상과) 융혈한상이 보고되었다.

로스라르탄 단일제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

- 1) 전신: 통풍, 인연 부종, 열, 기립저혈압, 설신
- 2) 심혈관계: 불안, 부정맥(심방성), 동성상성, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관 사고, 저혈압, 심근경색, 우상성 방정맥자
- 3) 소화기계: 구역부진, 변비, 치통, 구강건조, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
- 4) 전신 및 투여후: 권태
- 5) 혈액계: 빈혈
- 6) 대사: 통풍
- 7) 근골격계: 발통증, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통증, 하지 저림, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 손상, 근육통, 건통, 근강직
- 8) 정신신경계: 불안, 불안인성, 운동장애, 혼란, 우울증, 악몽, 감각저해, 불면증, 성명 감퇴, 기분장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 어지럼
- 9) 호흡기계: 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두부종, 호흡기 충혈, 비염, 전염병 장애, 흉부발작성

- 10) 피부: 탈모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 홍반, 종면감반증, 가려움증, 발진, 두드러기
- 11) 감각기관: 청력 시야, 안구근통이나 저혈감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
- 12) 비뇨기계: 발기부전, 야뇨증, 빈뇨증, 요로염증
- 3) 히드로클로로티아지드 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

- 1) 전신: 무력감
- 2) 소화기계: 제장염, 황달(2내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장저기
- 3) 혈액계: 제장염발생 빈혈, 무구립핵성, 백혈구감소증, 융혈성 빈혈, 혈소판감소
- 4) 과민반응: 자발성, 광민감반응, 두드러기, 과다성 혈관형혈관염 및 피부 혈관염, 열, 발열 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: 피부발양(안종후근(스티븐스-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성표피괴사증, 헤리델증후군) 등의 발작성 피부염
- 10) 감각기관: 일시적 흐리시야; 황색시증, 급성 시각, 급성 폐색각 녹내장

ACE억제제로 인한 투여적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제제 투약을 중단할 수 있다. 22%의 병력이 있음, 이중맹검, 무약위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여받기 기전) 유발되었던 환자에서 로사르탄을 투여할때 마에 기침 유발에 미치는 영향은 경미하였다. 리시노프릴 투여 받 있을 때 ACE억제제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험에서 이 환자들을 로사르탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 히드로클로로티아지드 25mg 투여군(n=335) 중 하나에 무작위 배정되었고 임상시험 2에서는 로사르탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 위약대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정되었다. 이중맹검으로 8주 동안 투여되었다. 기침의 발현율은 다음과 같다.

임상시험 ¹⁾	히드로클로로티아지드	로스라르탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험2 ¹⁾	위약	로스라르탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%
인구통계=<89% (남성, 64% 여성)	인구통계=<90% (남성, 51% 여성)		

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

중증의 고혈압: 중증의 고혈압 (이완기혈압≥ 110mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로사르탄을 일회요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상 반응 양상은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 설신은 보고된 바 없다. 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 22%(0.6%), 02%(0.0%) 보고되었으며 같은 기간에 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치 상승(>0.5mg/dL)은 각각 32%(0.8%), 22%(1.2%) 보고되었다.

4) 시판 후 이상반응

1) 다른 이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었다.

• 혈압 및 림프계: 혈소판감소증

• 2) 과민반응: 혈관부종(기도 폐색을 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이 들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE억제제 등의 다른 약제에 대 해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로사르탄을 투여한 환자에서 혈관염(Henoch-Schönllein purpura 자반증 포함)이 보고되었다. 아나필락시스 반응도 보고되었다.

• 3) 호흡기계: 기침이 로사르탄 단독제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
• 4) 호흡기계: 이명기침이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.

• 5) 피부: 홍색피부증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.

• 6) 대사 및 영양: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
• 7) 근골격계: 안지오텐신 II수용체 차단제제를 복용한 환자에서서 드물게 횡문근증 등이 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 과민반응: 혈관부종(4, 이상반응 항 참조)
- 2) 로사르탄/히드로클로로티아지드

(1) 여러 용량의 로사르탄과 히드로클로로티아지드를 병용투여한 이중맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈중 칼륨 농도<3.5mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼륨혈증(혈중 칼륨 농도>5.7mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈중 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.123mEq/L이었다. 이들 환자에서는 로사르탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈중 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로티아지드의 칼륨 농도 감소 효과도 감소되었다.

(2) 혈관내 유동 혈액량이 감소한 환자(예: 이뇨제를 복용중인 환자)에서는 이 약 투여에서 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다.

3) 히드로클로로티아지드

- (1) 전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 않으면서도, 환자가 심한 구토를 한다가나 비경구적으로 약제를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질들을 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균형의 전조징후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 오조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육과피, 저혈압, 요랑감소, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등이다.
- (2) 중증의 간경변이 있거나, 치료가 장기간 지속되면 거름 색인 요의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 적절할 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일으킬 수 있고, 디기탈리스의 이상반응에 대해 심장이 더 민감하게 반응하도록 하기나 반응도를 증가시키기 기도 한때(체액의 총분량 증가).
- (3) 저염소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환자나 신질환 환자)를 제외하고는 이 중이 필요하지 않지만, 대상성 알칼리혈증 시에는 염소를 보충해 주어야 한다.
- (4) 대인 나뭇잎의 손상 환자에서 획득성 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.
- (5) 티아지드계 약물을 투여받은 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다. 로사르탄은 혈중 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로클로로티아지드와 로사르탄을 병용투여하면 이요산혈증으로 인한 고요산혈증이 감소한다.
- (6) 티아지드계 약물의 투여로 고혈압이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨 환자에게 투여시에는 인슐린이나 혈당강하제의 용량조절이 필요할 수 있다. 또한 티아지드계 약물을 투여받은 동안 장파성 당뇨가 현상화 될 수도 있다.
- (7) 히드로클로로티아지드의 혈압 강하 작용은 교감신경을 절제한 환자에게서는 증강될 수 있다.
- (8) 전해질 신장애 환자에 대해서는 이뇨제 투여의 보조사, 증단을 고려하여야 한다. 이환성 신장애 환자는 신장 질환이 있는 환자에서 저나트륨혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다. 티아지드계 약물은 마그네슘의 요통 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있다. 티아지드계 약물은 요통 강하의 배설을 감소시킬 수 있다. 따라서 당뇨 내성에는 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘농도를 간질적으로 경미하게 증가시키는 수 있다. 잠재적인 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 삼한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 티아지드계 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상선 기능저하증을 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 저하 증상을 시행하기 전에는 티아지드계 약물의 투여를 중단하여야 한다.
- (9) 혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드치의 증가는 티아지드계 이뇨제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.
- (10) 티아지드계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 현상화시킨다고 알려져 있다.
- (11) 금식 시 1일 2차 폐색각 녹내장: 설문아미드계인 히드로클로로티아지드는 급성 일차성 녹내 및 급성 폐색각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성증상으로 나타나, 일반적으로 약을 계속 투여 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐색각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게 히드로클로로티아지드 투약을 중단한다. 만약임이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐색각 녹내장을 일으키는 위험(위험자로서 설문아미드 또는 페니실린 알레르기 병력 등이 포함될 수 있다.

4) 로사르탄

- (1) 로사르탄은 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템을 억제하므로 민감한 환자에게는 신기능의 변화가 일어날 수 있다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 로사르탄의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다. 로사르탄 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존하는 환자(예: 중증의 융혈성부전 환자)에게 ACE억제제를 투여할 경우, 요랑감소, 신장성 고칼슘혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE억제제를 투여 시 혈중 크레아티닌치나 BUN치가 증가했다고 보고되었다. 로사르탄에서도 이 와 유사한 보고가 있다. 일부 환자에서 이러한 변화는 이 약의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다.
- (2) 용량 조절이 필요한 간장애 환자에게 사용하는 로사르탄의 저용량을 이 약으로 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변화가 간성 루푸스를 일으킬 수도 있으므로 환자에게는 티아지드계 약물을 신중하게 투여한다.

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

6. 성상작용

1) 로사르탄

히드로클로로티아지드, 디곡산, 이트라핀, 시메티딘, 페노바르비탈과의 상호작용 연구에서 약물상호작용의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 약물 유사 유도제인 리파민은 로사르탄에 활성대사의 농도를 감소시켰다.

사람에서 2개의 CYP3A4 저해제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약이 혈장 대용량으로 전전되는데 영향을 미치지 않았으며 에리트라마은 이 약의 경구 투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다.

CYP2C9의 저해제인 푼부코나졸은 활성대사체의 농도를 감소시키고 로사르탄의 농도를 증가시켰다. 이 약과 CYP2C9저해제의 약동학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약의 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 회귀하게 특정 형이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전전되는데 주요 요인 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다. 안지오텐신 II를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존 이뇨제(예: 스파리놀린, 트리암테렌, 이소모리딘), 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 다른 대용제를 로사르탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다(12. 환자에게 제공되어야 할 정보 항 참조). 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)로 치료를 병용하고 있는 신기능 손상 환자에게 로사르탄 등 안지오텐신 II수용체 차단제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)는 로사르탄 등 안지오텐신 II수용체 차단제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)를 안지오텐신 II수용체 차단제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 한다. 안지오텐신 II수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스노르신의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중 차단 효과는 제한적이다. 저나트륨과 비교시 저혈압, 설신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 증상) 위험을 증가시키는 것과 관련되어 있다. 이 약과 RAASII 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈당, 신기능 및 전해질들을 면밀히 모니터링해야 한다. 저나트륨이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에서 이 약과 알리스노린 합투여제를 병용투여하지 않는다.

- (1) 리튬: 나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로 리튬 배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오텐신 II수용체 차단제와 병용할 경우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링해야 한다.
- (2) 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID): 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)와 안지오텐신 II수용체 차단제(사구체여과율)를 병용할 경우 체액-고갈이나 치료에 포함 또는 신기능 보상을 한 환자에서 급성 신부전을 포함한 신기능의 악화가 나타날 수 있다. 이러한 효과는 가역적이다. 로사르탄과 비스테로이드소염진통제(NSAID)를 함께 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다. 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)는 로사르탄을 포함한 안지오텐신 II수용체 차단제의 혈압강하 효과를 악화시킬 수 있다.

2) 히드로클로로티아지드

병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.

- (1) 일교를, 바르비탈계 약물, 마약성 진통제, 기립저혈압이 악화될 수 있다.
- (2) 혈당강하제(경구용 혈당강하제 및 인슐린): 용량의 조절이 필요할 수 있다.
- (3) 다른 혈당강하제: 삼각작용 혹은 상승작용
- (4) 콜레스테롤, 콜레스테롤 수치: 음이나 교환수지와 히드로클로로 티아지드를 병용투여 히드로클로로로 티아지드의 흡수가 감소된다. 콜레스테롤(인이나 콜레스테롤 수치)의 1회 용량은 히드로클로로티아지드와 결합하여 히드로클로로티아지드의 소장기(계로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다.
- (5) 다른 소아(피만인)에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종, 인술과 어깨골의 종창 및 인연 발진이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중단하지 5일내에 정상으로 회복되었다.
- (6) 히포칼슘: 기침이 로사르탄 단독제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
- (7) 호흡기계: 이명기침이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- (8) 피부: 홍색피부증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- (9) 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제(NSAID): 일부 환자에 있어서

선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제(NSAID)의 투여는 루프계 이뇨제, 칼륨보존 이뇨제 혹은 티아지드계 이뇨제의 이뇨효과, 나트륨 배설 증가 효과, 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 환자(예: 고령 환자나 이뇨제 치료중인 환자)를 포함한 유동 혈액량 감소 환자(예: 로사르탄 등 안지오텐신수용체 차단제 또는 ACE억제제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 급성 신부전의 가능성은 포함하여 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 따라서 신기능 손상 환자에 의와 같이 병용투여시 주의하여야 한다.

- (10) 항콜린성 약물(예: 아트로핀, 비마리덴): 위장장애 증동이 감소되고 위배배시간이 느려져 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가된다.
- (11) 항응고제(예: 시클로프로파미드, 메토프레스이트): 티아지드계 이뇨제는 세포독성 약물들의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다.
- (12) 메틸도파: 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 융혈성 빈혈이 보고되었다.
- (13) 시클로스포린: 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍증(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
- (14) 디기탈리스: 배당체: 티아지드계 이뇨제로 인한 저칼륨혈증 또는 저나트륨혈증은 디기탈리스로 인한 심장부전증을 더 쉽게 유발시킨다.
- (15) 칼슘염류: 티아지드계 이뇨제의 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) 카르비마제핀: 중상성 저나트륨혈증의 위험이 있으므로 임상적 생물학적 모니터링이 요구된다.
- (17) 요오드 조양제: 이뇨제에 기인한 탈수성의 경우, 특히 교양량의 요오드 체제를 병용 하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 재수화(hydration) 해야 한다.
- (18) 안드로스테닌 B비경쟁적, 코르티코스테로이드, ACTH 또는 자극성 설사제: 히드로클로로티아지드는 특히 저칼륨혈증과 같은 전해질 불균형을 악화시킬 수 있다.
- (19) 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물: 로사르탄-히드로클로로로 티아지드를 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물(예: 디기탈리스 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 칼륨을 및 ECG의 추적기 모니터링이 권장된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 투여: 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접적으로 작용하는 약물군은 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있다. 로사르탄은 임신중에 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투약을 중지한다. 사람의 경우, 태아의 신장 기관은 레닌-안지오텐신계의 발육에 따라 임신 27(예: 제3조경)로, 임신 2, 37(예: 이 약을 투여 시 태아에게 미치는 위험은 증가한다(이 항 참조 참조)). 임신 2, 37/1 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여하면 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골형성저하증, 오강소 그리고/또는 사망, 가역적 또는 비가역적 신부전, 저강 나트륨 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양태아는 고요산혈증으로 보고되었고, 양상과소증은 태아 사지근육, 두개안개 기형 및 폐 형성 저하증과 연관성이 있었다. 또한 이 약에 의한 것인저지 않지 만, 이식 지극히 발작성인 통맥과 혈관질환이 나타났다는 보고가 있다. 역학자료에서 임신 17(예: ACE억제제에 노출된 경우 최)경험성 위험한 태아 증가는 관찰하지 않으나, 이는 정도의 위험성 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용체차단제의 위험성에 대한 통제된 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 위험성8 나 타날 수 있다. 임신 27/1 경