

의약품을 복용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하여 주십시오.

혈압강화제

자라탄플러스에프 Tab.

【원료약품 및 계 분량】 1정 중

로스라탄칼륨(LSP) 100mg
히드로클로로타이디드(HSP) 25mg
※ 타르세소 : 황색 203호
동물유래성분 : 유당수화물(기원동물 : 소, 사육부위 : 우유)

【성 상】 미향색의 다원형 필름코팅정제

【효능·효과】 단일요법으로 협압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

【용법·용량】

○ 성인
이 약의 사용량은 로스라탄칼륨 50mg/히드로클로로타이디드 12.5mg 1일 1회 1정이다. 1일 로스라탄칼륨 100mg/히드로클로로타이디드 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않다.
일반적으로 최대 혈압강화 효과는 치료시작 후 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 로스라탄칼륨과 히드로클로로타이디드 병용(합계 복용(사용))요법을 이 약으로 치환할 수 있다.
2. 로스라탄 또는 히드로클로로타이디드 단일요법으로는 협압이 조절되지 않는 환자 : 로스라탄칼륨 50mg/히드로클로로타이디드 12.5mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하 며, 복용 3주 후에도 협압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로스라탄칼륨 100mg/히드로클로로타이디드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
3. 로스라탄칼륨 100mg 단일요법으로는 협압이 조절되지 않는 환자 : 로스라탄칼륨 100mg/히드로클로로타이디드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 협압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로스라탄칼륨 100mg/히드로클로로타이디드 25mg 1일 1정으로 증량할 수 있다.
4. 1일 1회 25mg의 히드로클로로타이디드로 협압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 협압이 조절되더라도 저혈압현상을 보이는 환자 : 전해질인 혈당강화 작용은 감소시 키고 1일 12.5mg의 히드로클로로타이디드의 용량을 감소시킬 수 있는 로스라탄칼륨 50mg/히드로클로로타이디드 12.5mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있다. 이후 로스라탄칼륨 50mg/히드로클로로타이디드 12.5mg에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주 후에도 협압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로스라탄칼륨 100 mg/히드로클로로타이디드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.

○ 신장애(신장장애) 환자

크레아티닌청소율이 30ml/min 이상인 경우에는 사용량을 투여한다. 보다 심각한 신장애(신장장애)를 가진 환자에게는 타이디드제의 약물보다는 푸르제 이노제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

○ 간장애 환자

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

○ 소아(16세 미만)

소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로스라탄-히드로클로로타이디드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
임부에게 태아-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 양수과소증의 발생은 태아의 폐 형성 저하를 일으킬 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타난 기능성 없는 부속물은 두개골 형성 저하증, 무뇌증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함 한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다(7, ‘임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조).

2. 다른 환자에게 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2) 투여할 수 있거나 설사(이 약의 약제에 과민반응 또는 그 병력의 환자
3) 치료불응성 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 체액 과 나트륨 - 칼륨이 병행히 감소된 환자(저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실효를 악화시킬 수 있다.)
4) 중증(심한중증) 간장장애, 담낭장애 및 담도폐쇄장애 환자
5) 중상이 있는 고요산혈증/통풍 환자
6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
7) 중증(심한중증) 신장애(신장장애) 환자(예 : 크레아티닌청소율 30ml/min 미만) 또는 급성 신부전 환자(신기능을 악화시킬 우려가 있다.)
8) 투사중독 환자
9) 이 약을 용해할 수 있으므로, 갈락토오스 불내증(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(gucose -galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
10) 당뇨병이 중증으로 중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 ml/min/1.73m²에서 알리스키렌 합제제와의 병용

3. 다른 환자에게 신중히 투여할 것

1) 저혈압 - 혈관내 용량 혈액량 감소 환자
2) 신장애(신장장애) 환자, 편심성 혹은 양측성 신장애 협착증이 있는 환자
3) 간장애 환자 또는 간장애 병력 환자(약제에서 경증-중등도 간효능 감소 간장애 환자에게 로스라탄칼륨 50mg을 단독 경구투여먹는다.복용한다.)나 심각한 심인과 미경도 로스리르의 소실증도가 지체되어 로스라탄 및 카본신생의 혈장 중 농도가 5배 및 2배로 상승하는 것이 보고되었다. 히드로클로로타이디드는 간성운수를 유발할 수 있다.)
4) 전신성 홍반성 루푸스 환자
5) 혈청 칼륨치 이상 환자
6) 뇌혈관장애에 환자(과도한 혈압강화가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.)
7) 간염/요로 증인 환자(나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
8) 중증(심한중증) 관장장애 또는 뇌동맥류증 환자(과거적인 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
9) 본인에 당뇨병 또는 췌도, 췌장염, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 현상화할 수 있다.)
10) 설사, 구토 환자(전해질 실효가 나타날 수 있다.)
11) 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자(전해질 갑을을 상승시킬 수 있다.)
12) 디기탈리스, 부신비교로르도르 또는 ACTH를 투여 중인 환자(이 약의 혈압강화 작용을 증강시킬 수 있다.)
13) 포인팅경계 후 환자(이 약의 혈압강화작용이 증강될 수 있다.)
14) 고령자(노인)
15) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중단자 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 로스라탄칼륨-히드로클로로타이디드 복합제인 이 약의 안전성은 858명의 본래고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3,889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 이 약에 포함된 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로스라탄이나 히드로클로로타이디드 단일제에서 보고되었던 것에 국한되었다. 이 약은 내약성이 우수하여 이 약 투여로 인한 전체적인 이상반응 발현(드러냄)은 위약대조군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 투약을 중단할 필요는 없었다. 위약 대조시점에서 이상반응으로 인한 투약중단은 투약군과 위약대조군의 각각 2.8%와 2.3%에서 나타났다. 이중맹검(원칙, 의사 모두 모르게 임상실험하는 방법)에 의한 위약 대조시험에서, 이 약 투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약대조 군보다는 투여에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

	로스라탄-히드로클로로타이디드(n=858)	위약(n=173)
전신		
심혈관계		
근골격계		
신경전신계		
호흡기계		
피부		

본래고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났다. 위약대조군에서와 유사한 빈도를 보이거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타 난 이상반응은 두드림/피로, 설사, 구역, 통풍, 기침/천식, 두통 등이다. 이상반응은 남아있거나 비순하게 발현(드러냄)하였고, 로스라탄-히드로클로로타이디드군과 위약군 모두에서 보고되었는데 비해 고령자(노인)에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

2) 로스라탄 투여시 야기된이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(신술과 눈꺼풀의 붓창/부기) 및 안면 발진이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로스라탄을 투여받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부부리현상과 홍혈형성도 보고되었다. 로스라탄 단일제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
(1) 전신 : 통풍, 안면 부종, 설사, 기침 저혈압, 심신
(2) 심혈관계 : 혈관장애, 심근경색, 동맥경화, 심실빈맥, 심실세동, 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실조동
(3) 소화기계 : 식욕부진, 변비, 자통, 구강건조, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
(4) 전신 및 투여부위 : 편태
(5) 혈액계 : 빈혈
(6) 심장 : 통풍
(7) 근육계 : 팔통증, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 증창(부기), 무릎통증, 허벅지(다리통), 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 경통, 근경직
(8) 전신신경계 : 불안정감, 운동실조, 혼란, 우울증, 약감, 감각저하, 불면증, 뇌증 감파, 기억장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 감각이상, 말초 신경병증, 수 목장애, 졸음, 진전(떨림), 어지럼
(9) 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두부전, 호흡기 출혈, 비염, 정맥계 장애, 흉부불쾌감
(10) 피부 : 발모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 흉반, 홍조, 광민감반응, 가려움증, 발한(땀이 남), 두드러기
(11) 감각기관 : 흐린 시야, 안구자통이나 자열감(화끈감), 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명(귀울림)
(12) 비뇨기계 : 방귀부진, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염
(13) 비뇨장로로타이디드 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

1) 전신 : 두통감
2) 소화기계 : 위장염, 황달(간내 담즙 정체성 질환), 타액선염, 경련, 위장장애
3) 혈액계 : 제혈장애, 빈혈, 부피감소, 백혈구 감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소
4) 과민반응 : 자발성, 광민감반응, 두드러기, 피사성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 폐렴 및 폐수종 등의 호흡 곤란
(5) 심장 : 고혈압, 당뇨, 고요산혈증
(6) 근육계 : 근육통
7) 전신신경계 : 초조
8) 신장 : 신부전, 신기능 장애, 간질성 신염
9) 피부 : 피부접촉안종증(스티븐스-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성피피피부해(리얼증후군) 등의 발발성 피부부
10) 감각기관 : 일시적 혼란시야, 황색시증, 급성 근시, 급성 폐쇄각 녹내장
ACE억제제에 의한 지속적인 마른기침(발현(드러냄)은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중 맹검과, 의사 모두 모르게 임상실험하는 방법), 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여하여 기침이 유발되었던 환자에서 로스라탄을 투여하여 병을 더 기침 유사에 미치는 영향을 평가하였다. 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제로 인해 기침이 유발되고, 위약보다 더 환자를 띠는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험 1에서는 환자들을 로스라탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 히드로클로로타이디드 25mg 투여군(n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고, 임상시험 2에서는 로스라탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 위약대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정하였다. 이중맹검(원칙, 의사 모두 모르게 임상실험하는 방법)으로 8주 동안 투여하였다. 기침의 발현(드러냄)은 다음 표와 같다.

1* 로스클로로타이디드	로스라탄	리시노프릴
기침	25%	17%
임상시험 2**	위약	로스라탄
기침	35%	29%
		리시노프릴
		62%

* 인구통계 = (80% 백인, 64% 여성)
** 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)
두 시험결과, ACE억제제에 의한 기침이 유발되었던 환자에서 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로타이디드 혹은 위약과 유사하였다. 이 시험결과에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로스라탄의 시판 후 조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다. 중증(심한중증)의 고혈압 : 중증(심한중증)의 고혈압(이완기혈압≥110mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로스라탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 심신은 보고된 바 없다. 이 약 투여군과 로스라탄 투여군에서 저혈압이 각각 2건 (0.0%), 2건(0.0%) 보고되었으므로 기간에 이 약 투여군과 로스라탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치 상수<0.5mg/dL)이 각각 3건(0.8%), 2건(0.2%) 보고되었다.

4) 시반후 이상반응

다음의 이상반응들이 시반후에 추가로 보고되었다.

(1) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증
(2) 과민반응 : 혈관부종(기 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문)의 팽윤, 입술/입술/혀/목의 팽윤이 로스라탄을 투여받은 환자에게 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 의학적 ACE억제제 등의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로스라탄을 투여한 환자에서 혈관염(Hemoch-Schönlein purpura) 시반증 포함이 보고되었다. 아나플락시스 반응도 보고되었다.
(3) 소화기계 : 간염이 로스라탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
(4) 호흡기계 : 마른기침이 로스라탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
(5) 피부 : 홍색피부증이 로스라탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
(6) 대사 및 영양 : 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로스라탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
(7) 근육계 : 안지오텐신 II 수용체 차단제를 복용한 환자에서 드물게 혈관근용해가 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 과민반응 : 혈관부종(4, 이상반응 항 참조)

2) 로스라탄/히드로클로로타이디드

(1) 여러 용량의 로스라탄과 히드로클로로타이디드를 병용(합계 복용(사용))투여한 이중맹검(원칙, 의사 모두 모르게 임상실험하는 방법)법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈(혈청 칼륨 농도 <3.5mmEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼륨혈(혈청 칼륨 농도>5.7mmEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈청 칼륨 농도의 증가나 감소(신약에 대한 임상시험)는 없었으며, 혈청 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.123mmEq/L이었다. 이들 환자에서는 로스라탄의 용량을 증가할 수 있음에 비례하여 혈청 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로타이디드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.
(2) 혈관내 용량 혈액량 감소 환자(예 : 뇌졸중)에 비례하여 복용(사용)한 환자에서는 이 약 투여군에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다.

3) 히드로클로로타이디드

(1) 전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형(나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나거나 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비정규적으로 약제를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질을 측정하여야 한다. 체액과 전해질 불균형의 전조징후나 증상은 구근 경증, 무력감, 기면, 졸음, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육과제, 저혈압, 요양감소, 빈맥(빠른 맥) 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등이다.
(2) 중증(심한중증)의 간장애에 있거나, 치료가 장기지속될 경우 심신 의 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 하지만 반반도를 증가시키기도 한다(예 : 심실의 흥분성 증가).
(3) 저염소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이나 신질환 등)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대장성 알칼리혈증 시에는 염소를 보충해 주어야 한다.
(4) 다른 날씨에는 수종 환자에서 최적성 저나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저나트륨혈증시에는 염분을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 심하게 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해야 한다.
(5) 타이디드제 약물을 투여받은 일부 환자에서 고요산혈증이 통풍이 발생할 수 있다. 로스라탄은 혈청 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로클로로타이디드와 로스라탄을 병용(합계 복용(사용))투여하면 이뇨현상으로 인한 고요산혈증이 감소한다.

(6) 타이디드제 약물의 투여로 고혈당이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨 환자에게 투여시에는 인슐린이나 혈당강화제의 용량조절이 필요할 수 있다. 또한 타이디드제 약물을 투여받은 동안 잠재적 당뇨가 현상화 될 수도 있다.
(7) 히드로클로로타이디드의 혈당 강하 작용은 고칼슘혈증을 절제한 환자에서는 증강될 수 있다.
(8) 전해질 신장애(신장애) 환자(예 : 신장애)에서는 이노제 투여의 보충나, 증상을 고려하여야 한다.
(9) 신장애 환자(신장애)에 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다. 타이디드제 약물은 마그네슘이 용해 증강기까지 저마그네슘혈증으로 일으킬 수도 있다. 타이디드제 약물은 요통 감소의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 대사에는 영향을 끼치지 않으면서 혈청 칼슘농도를 간헐적으로 경위하게 증가시킬 수 있다. 잠재적인 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 타이디드제 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상선 기능성분를 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 타이디드제 약물의 투여를 중단해야 한다.
(10) 혈청 칼슘대사활치와 트리칼레라이드치의 증가는 타이디드제 이노제의 투여와 관련이 있을 수 있다.
(11) 급성 근시 및 2차 폐쇄각 녹내장 : 설론아미드제인 히드로클로로타이디드는 급성 일광성 근시 및 급각 폐쇄각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나면, 일반적으로 약물 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타나면 경우 가능한 신속하게 히드로클로로타이디드 투여를 중단한다. 안과임상이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐쇄각 녹내장을 일으키는 위험인자로서 설론아미드 또는 페니실린 알러르기 병력 등이 포함될 수 있다.

4) 로스라탄

(1) 로스라탄은 레닌 - 안지오텐신 - 알도스테론계를 억제하므로 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 치료사 단련의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌 - 안지오텐신 - 알도스테론계의 활성에 의존하는 환자에서, 중증의 용혈성부전 환자에게 ACE 억제제를 투여할 경우, 요양감소, 전향성 고칼슘혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로스라탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 혈청 상 있는 장중성 신장애 환자들을 가진 환자에서 ACE억제제를 투여시킨 혈청 크레아티닌이나 BUN치가 증가했다고 보고되었다. 로스라탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 일부 환자에서 이러한 변화는 이 약의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다.
(2) 용량 조절이 필요한 간장애 환자에게 사용하는 로스라탄의 작용량을 이 약으로서는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 간장애나 전해질 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한(기비중) 변화가 간성 혼수를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에서는 타이디드제 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) 로스라탄

히드로클로로타이디드, 다극신, 와로판린, 시메티드, 페노바르비탈과의 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 임상 대시 유도제인 리라판린은 로스라탄과 합성대사제의 농도를 감소시킨다. 사람에서 2개의 CYP3A4 저해제(억제제)가 연구되었다. 케토프나졸은 정맥투여한 이 약이 활성 대사를로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에트리페르미아신은 이 약의 경구투여(먹는다.복용한다.) 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 저해제(억제제)인 톨루나졸은 합성대사제의 농도를 감소시키지 않고 로스라탄의 농도는 증가시킨다. 이 약과 CYP2C9 저해제(억제제)의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사제로 대체하지 못하는 사람은 CYP2C9에 의거하여 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사제로 전환되는데 있어 중요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4/4 야나 CYP2C9임을 알 수 있다.

안지오텐신 II를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보충 이노제(예 : 스킨프롤리덴, 트리알로리덴, 아일리리드), 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 로스라탄과 병용(합계 복용(사용))투여할 수 있으므로, 전해질 불균형을 예방하여야 할 정보 함 참조). 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID)는 치료효과를 감소시키고 있는 신기능 손상 환자에게 로스라탄 등 안지오텐신 II수용체 차단제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다.

선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로스라탄 등 안지오텐신 II수용체 차단제와 같은 약물을 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 안지오텐신 II수용체 차단제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 한다. 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 기능 저하는 이러한 약물의 단독요인과 비교시 저혈압, 심신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(신성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련되어 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증증-중증도의 신장애 환자(사구체여과율 <60 ml/min/1.73m²에 이)와 알리스키렌 합제제를 병용투여하여야 한다.

(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-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 안지오텐신 II수용체 차단제(로스라탄을 포함)의 병용할 경우 체액-고갈이나 저리를 포함) 다른 신기능 손상 환자에서 한 고령 환자에서 급성 신기능을 포함한 신기능의 약화가 나타날 수 있다. 이러한 효과는 가역적이다. 로스라탄과 비스테로이드소염진통제 치료를 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다. 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로스라탄을 포함한 안지오텐신II수용체 차단제의 혈당강화 효과를 약화시킬 수 있다.

2) 히드로클로로타이디드

병용투여시 아래 약들과의 상호작용은 다음과 같다.

(1) 알코올, 바르비탈계 약물, 마약성 진통제 : 기립저혈압이 악화될 수 있다.
(2) 혈당강화제(당구용) 혈당강화제 및 인슐린 : 용량의 조절이 필요할 수 있다.
(3) 다른 혈압 강하제 : 상가작용 또는 상승작용
(4) 콜레스테롤약인, 콜레스티롤 수치 : 용이는 환자에게 히드로클로로타이디드를 병용(합계 복용(사용))투여시 히드로클로로타이디드의 흡수가 감소된다. 콜레스테롤이나 콜레스테롤 수치(의) 용량은 히드로클로로타이디드와 결합하여 히드로클로로타이디드의 소화기계로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다. 신성피지질호르몬, 부신피지질호르몬 또는 글리시리치(간접초 성분) : 전해질 조절, 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.
(5) 혈압상승 아민류(예 : 노르에피네프린) : 순압 아민류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 순압 아민류의 작용을 차단할 정도는 아니다.
(6) 비발판성성 골과근 이완제(예 : 부부부라판) : 근이완제에 대한 반응성을 증가시킬 수 있다.
(8) 리튬 : 일반적으로 타이디드제 이노제와 함께 투여되어서는 안된다. 이노제는 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 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제의 투여는 푸르제 이노제, 칼륨보충 이노제 혹은 타이디드제 이노제와, 나트륨 배설 증가와, 나트륨 감파 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 비스테로이드소염진통제를 함께 투여할 경우에는 이노제를 치료용 면밀히 관찰하여야 한다.
(10) 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 리튬을 받고 있는 신기능 손상 환자에서, 고령 환자나 이노제 치료중인 환자를 포함한 주요 혈액량 감소 환자(예 : 신장애) 등 안지오텐신 II수용체 차단제 또는 ACE억제제와 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 약물에 : 아트로핀, 비비탈린 : 위장관내 운동이 감소되고 위배설 시간이 더디게 타이디드제 이노제의 생체이용률이 증가된다.
(11) 항응고제(예 : 시클로프로시미드, 메페트레이드) : 타이디드제 이노제는 세포조직 약물들의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다.
(12) 항콜린제 : 메틸도파와 히드로클로로타이디드의 병용(합계 복용(사용))은 수혈성 빈혈이 보고되었다.
(13) 시클로스포린 : 시클로스포린과의 병용(합계 복용(사용))은 고요산혈증과 통풍형(gout-type) 항응고제의 위험을 증가시킬 수 있다.
(14) 디기탈리스 제당제 : 타이디드제 이노제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스에 의한 심장부작용을 더 쉽게 유발시킨다.
(15) 칼슘염류 : 타이디드제 이노제의 병용(합계 복용(사용))투여는 배설 감소로 인해 혈청 칼슘 레벨이 증가될 수 있다. 칼슘보조제가 처방되어야 하는 경우 혈청 칼슘 레벨이 모니터링 되어야 하고 칼슘 용량을 이에 따라 조절되어야 한다.
(16) 카르바마제핀 : 중증성 저나트륨혈증의 위험이 있으므로 임상적 생화학적 모니터링이 요구된다.
(17) 요오드 조영제 : 이노제 지체된 환자의 경우, 요오드 조영방사 요오드 제제를 병용(합계 복용(사용))하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여전 재수화(hydration)해야 한다.
(18) 알코페타르신(B비정규), 코르티코스테로이드, ACTH 또는 자극성 설사약 : 히드로클로로타이디드는 특히 저칼륨혈증과 같은 전해질 불균형이 강화될 수 있다.
(19) 혈청 빈혈에 의해 영향을 받는 약물 : 로스라탄-히드로클로로타이디드를 혈청 칼륨 빈혈에 의해 영향을 받는 약물에, 디기탈리스 제당제 및 항응고제와 및 torsades de pointes(심장 빈맥)을 유발하는 약물(몇몇 항부정맥 약 포함)과 병용(합계 복용(사용))투여하였을 경우 저칼륨혈증(의해 torsades de pointes 의) 위험을 증가리므로 혈청 칼륨 및 ECG의 정기적 모니터링이 권장된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접작용 하는 작용은 약물군 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있다. 로스라탄은 임신 중에 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투약을 중지한다. 사육의 경우, 태아의 신장 분류는 레닌-안지오텐신수용체 차단제 발육에 따라 임신 2기에 시작되므로, 임신 2, 3기에 이 약을 투여 시 태아에게 미치는 위험은 중립이다. (참고 항 참조). 임신 2, 3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골형성저하증, 요양소 그리고/혹은 무호흡, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁 내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증도 보고되었고, 양수과소증은 태아사구증, 두개안강 폐쇄 및 폐 형성 저하와도 연관되어 있다. 또한 이 약에 의한 임신지체 유발하지 않더라, 미숙, 자궁내 발달지연, 동맥관 열림이아 나타났다는 보고가 있다.

역학학에서 임신 17기에 ACE억제제에 노출될 경우 최기형성 위험에 대한 증거는 명확하지 않으나, 어느 정도의 위험성 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용체 차단제의 위험성에 대한 잠재된 역학자료는 없다. 이 제제 약물들에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간 동안 임부의 고혈압을 정정(조절) 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최화된 결과를 주는 데 중요하다. 드물지만 레닌안지오텐신 제에 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대안(약물)이 없는 경우(예로써로 전령의 양수 중 한쌍을 이므로 발현), 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 인식시켜야 하며, 양과 태 출생률을 확인하기 위해 일정한 초음파 검사를 실시하여야 한다. 양수중 독성(임신중독)을 가진 여성의 병용을 증가시키기 위한 경우를 제외하고는 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 임신 주수(예 : 미숙아)는 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하수축(Non-stress Test) 혹은 생물리학적 프로파일링(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않으나 수 있다.

저장 속에서 안지오텐신 II수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영 - 유아의 경우에는 저혈압, 소변감소, 부갑상선 기능저하, 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 소변감소증이나 저혈압이 나타나면 혈압 및 신장 기능에 대한 직접적인 관리를 해야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 고요산혈이나 투석을 할 수도 있다. 로스라탄의 최대용량인 10mg/kg/day와 히드로클로로타이디드 2.5mg/kg/day를 10% 토끼에게 병용(합계 복용(사용))투여했을 때, 최 기침이 발생한 증가는 없다. 이 용량에서 로스라탄과 로스라탄의 활성 대사를, 히드로클로로타이디드의 토끼에서의 노출량(AUC)은 사람에게 100mg의 로스라탄과 25mg의 히드로클로로타이디드 병용(합계 복용(사용))투여했을 때의 자료를 외삽해서 얻은 로스라탄과 로스라탄의 활성 대사를, 히드로클로로타이디드의 AUC는 사람에게 100mg의 로스라탄과 25mg의 히드로클로로타이디드 병용(합계 복용(사용))투여할 때의 자료(AUC)의 각각 6, 2.2배였다. 알약의 핏트(먹는다.복용한다.)에 임신 전 및 임신기간동안 로스라탄 10mg/kg/day와 히드로클로로타이디드 2.5mg/kg/day를 병용(합계 복용(사용))투여했을 때에는 태자의 노출수 증가가 관찰되었다. 로스라탄을 단독투여한 연구에서도 태아 관련되었으나, 임신 전 핏트에 임신전 및 투여기간 동안 50mg/kg/day의 로스라탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로타이디드를 병용(합계 복용(사용))투여하면 태자와 신생아의 체 중감소와 신장 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났다. 상기 용량에서 로스라탄, 로스라탄의 활성 대사로, 히드로클로로타이디드와 AUC는 사람에게 100mg의 로스라탄과 25mg의 히드로클로로타이디드 병용(합계 복용(사용))투여할 때의 자료(AUC)의 각각 35, 10, 10배