

혈압강화제

로핀 플러스

정·부·공·인

첨부문서 개정 연월일 : 2017. 08. 21

정 부 공 인

우수의약품 적격업체

※ 이 약을 복용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 본 첨부문서를 이 약과 함께 보관하십시오.

혈압강화제

로핀 플러스

【원료약품 및 그 분량】1정 중

- 유효성분 : 로사르탄칼륨(USP) 50mg(로사르탄으로서 45.8mg)
히드로클로로타이아지드(USP) 12.5mg
- 첨가제(타르색소) : 황색203호
- 첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사육부위 : 우유)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로스, 산화티타, 크로스비산나그네소, 전호화천분, 히드록시프로필셀룰로스, 히드로멜로로스 2910

【성 상】 황색의 타원형 필름코팅정제임 : TG 뒤 : LP)

【효능·효과】 단일요법으로 협압이 적절히 조절되지 않는 고협압

【용법·용량】

- 성인 : 이 약의 사용량은 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로타이아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 이다. 1일 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로타이아지드 25 mg을 초과하는 용량은 용량에 비례 적지 않다. 일반적으로 최대 혈압강화 효과는 치료시작후 3주경에 나타난다. 이 약 은 다른 항고혈압 제제와 함께 투여할 수 있으며, 식약의 관계없이 투여할 수 있다. 이 성분용을 시작하기 위해서, 단일요법으로는 기대한 효과가 나타나지 않을 때 이 약 의 투여를 시작한다.
- 1. 대체요법 : 용량 조절된 각각의 로사르탄칼륨과 히드로클로로타이아지드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있다.
- 2. 로사르탄 또는 히드로클로로타이아지드 단일요법으로는 협압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로타이아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 협압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100 mg/히드로 클로로타이아지드 25 mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
- 3. 로사르탄칼륨 100mg 단일요법으로는 협압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로타이아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 협압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로타이아지드 25 mg 1일 1정까지 증량할 수 있다.
- 4. 1일 1회 25 mg의 히드로클로로타이아지드 협압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 협압 이 조절되더라도 저칼륨혈증을 보이는 환자 : 전신적인 혈압강화 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로타이아지드의 용량을 증가시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로타이아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있다. 이후 로사르탄칼 른 50 mg/히드로클로로타이아지드 12.5 mg에 대한 임상반응을 지속적으로 추적하여 복용 3주후에도 협압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로타 이아지드 25 mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.

- 신장에 환자 : 크레아티닌청소율이 30 mL/min 이상인 경우에는 사용량을 투여한다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자에게는 타이아지드계 약물보다는 루프계 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
- 간장애 환자 : 용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초투여량인 25 mg을 이 약으로서는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
- 소아(8세 미만) : 소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로사르탄-히드로클로로 타이아지드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않는다.

【사용상의 주의사항】

- 경고

임부에 대해 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 양수과소증의 발생 은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나 타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무호흡, 저혈압, 신부전과 사 망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. 임부 및 수유에 대한 투여 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 무호흡이 있거나 설문아미드계 약물에 과민반응 또는 그 병역의 환자
- 저칼륨혈성 저칼륨혈증, 고칼륨혈증, 저나트륨혈증 또는 체액 증가나 붓음 · 칼륨이 양백화 감소된 환자(저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실패를 악화시킬 수 있다).
- 중증 간장애 환자, 담즙정체 및 담도폐색증 환자
- 중증 또는 고요산혈증/통풍 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 중증 신장애 환자(예, 크레아티닌청소율 30 mL/min 미만) 또는 급성 신부전 환 자(신기능을 악화시킬 우려가 있다).
- 투석중인 환자
- 이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 락토오스-갈락토 오스 흡수장애(glucose-galactose maldsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환 자에게는 투여하면 안 된다.
- 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율<60 mL/min/1.73m²)에 시 알리노프린 함유제제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 저혈압-혈관나 유요 혈역학 감소 환자
- 신장애 환자, 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증이 있는 환자
- 간장애 환자 또는 간장애 병역 환자(외에서 경증~중등도 알코올성 간병증 환 자에게 로사르탄칼륨 50 mg을 단회경구투여 시 건강한 성인과 비교해 로사르탄 의 나소실속도가 지연되어 로사르탄 및 칼륨배설의 혈장 중 농도가 6배 및 2배로 상승하는 것이 보고되었다. 히드로클로로타이아지드는 간생존수를 유발할 수 있다).
- 전신성 흉만성 루푸스 환자
- 혈청 칼륨치 수 상승 환자
- 뇌혈관장애 환자(과도한 혈압강화가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다).
- 간염요법 중인 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있다)
- 중증 골관절증 또는 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨가 나타날을 경우 급속한 혈 정장 감소, 혈액 농축을 초래하여 협전색전증을 유발할 수 있다)
- 요신에 당뇨병 또는 부요, 형체에 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자로 고혈압증, 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 현상화할 수 있다).

- 심장, 구토 환자(전해질 실패가 나타날 수 있다).
- 고칼륨혈증, 부갑상선기능항진증 환자(혈청 칼륨을 상승시킬 수 있다).
- 디기탈리스, 부신피질호르몬제 또는 ACTH를 투여 중인 환자(이 약의 혈압강화 작용을 증가시킬 수 있다).
- 고칼슘혈증 후 환자(이 약의 혈압강화작용이 증강될 수 있다).
- 고칼슘

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

4. 이상반응

- 로사르탄칼륨-히드로클로로타이아지드 복합제인 이 약의 안전성은 858명의 본태 고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3,889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 이 약에 의한 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로타이아지드 단일제제에서 보고되었던 것에 국한되었 다. 이 약은 내약성이 우수하여 이 약 투여로 인한 전체적인 이상반응 발현율은 위약대조군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었던데 투약 을 중단할 정도는 아니었다. 위약 대조군에서 이상반응으로 인한 투약중단은 투약군과 위약대조군의 각각 2.8%와 2.3%에서 나타났다. 이중합병증에 의한 위 약 대조군에서, 이 약 투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약대조군보다는 투여군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

		로사르탄-히드로클로로 티아지드(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
	기침	2.6	2.3
호흡기계	부비동염	1.2	0.6
	상기도 감염	6.1	4.6
피부	발진	1.4	0.0

본태고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났으나, 위약대조군에에도 유사한 빈도를 보이나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈 도로 나타난 이상반응은 무력/피로, 설사, 구역, 두통, 기면지면, 인두염 등이 다. 이상반응은 남녀간에 비슷하게 발현하였고, 로사르탄-히드로클로로타이아지 드군과 위약군 모두에서 비교경차에 비해 고령자에서, 비흑인에 비해 흑인에 서 다소 더 빈번하게 나타났다.

2) 로사르탄 투여시 아스피리나나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈 관부종(안술과 눈꺼풀의 충창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였다. 이러한 충창은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 소변의 피부부피항상과 융혈항상이 보고되었다. 로사르탄 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다 음과 같다.

- (1) 전신 : 흉통, 안면 부종, 열, 기립저혈압, 실신
- (2) 심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방세동, 동성서맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 발작성당
- (3) 소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 소화불량, 방귀, 위역, 구토
- (4) 전신 및 투여부위 : 권태
- (5) 혈액계 : 빈혈
- (6) 대사 : 통풍
- (7) 근골격계 : 팔통증, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 충창, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 건통, 근강직
- (8) 정신신경계 : 불안, 불안안정, 우울상조, 혼란, 우울증, 악몽, 감각지각, 불면증, 성욕 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 어지럼
- (9) 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두불편, 호흡기 충혈, 비염, 정맥동 장애, 흉부불쾌감
- (10) 피부 : 탈모증, 피부발, 피부 건조, 반상출혈, 흉반, 홍조, 광민감반응, 가려움증, 발한, 두드러기

- (11) 감각기관 : 흐린 시야, 안구자통이나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
- (12) 비뇨기계 : 발기부전, 뇨노증, 빈뇨증, 요로감염
- (3) 히드로클로로타이아지드 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이 상반응은 다음과 같다.

- (1) 전신 : 무력감
- (2) 소화기계 : 복통증, 황달(간내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장지극
- (3) 혈액계 : 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구감소증, 융혈성 빈혈, 혈소판감소
- (4) 과민반응 : 자반형, 광민감반응, 두드러기, 과다성 혈관염(혈관염 및 피부 혈관염), 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 : 피부정맥안증후군(스티브스-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성표 피피사용예(다형홍후군) 등의 발발성 피부염
- (10) 감각기관 : 일시적 흐린시야, 황색시증, 급성 근시, 급성 폐색각 노색안, ACE억제제로 인한 지속적인 미관기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으 며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평형그룹, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여하며 기 침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치 는 영향을 평가하였다. 로사르탄투여를 투여 받았을 때 ACE억제제를 대용 기침이 유발되었고, 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상 으로 하였다. 임상시험 1에서는 위 환자들을 로사르탄 50mg 군, 리시노프릴 20 mg 군, 히드로클로로타이아지드 25 mg 투여군(n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로사르탄 50 mg 군, 리시노프릴 20 mg 군, 위약대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8 주 동안 투여하였다. 기침의 발현율은 다음 표와 같다.

임상시험 ¹⁾	히드로클로로타이아지드	로사르탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험2 ¹⁾	위약	로사르탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%
[인구통계=(89% 백인, 64% 여성)]			
[¹⁾ 인구통계=(90% 백인, 51% 여성)]			

두 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약 을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로타이아지드 증은 위약과 유사하였다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로사르 탄의 시판후 조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다. 중증의 고혈압 : 중증의 고혈압 (이완기혈압≥ 110 mmHg) 환자를 대 상으로 이 약 또는 로사르탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6 주도의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였 다. 두 군 모두 실신은 보고된 바 없다. 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 22(0.6%), 02(0.0%) 보고되었으며 같은 기 간에 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치 상승 (>5.0 mg/dL)이 각각 32(0.8%), 22(1.2%) 보고되었다.

4) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었다.

- (1) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증
- (2) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/안술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 대부분은 이전에 ACE억제 제 등의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로사 르탄을 투여한 환자에서 혈관염(Henoch-Schoenlein purpura 자반 증 포함)이 보고되었다. 아나필락시스 반응도 보고되었다.
- (3) 소화기계 : 간염이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었 다.
- (4) 호흡기계 : 미관기침이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- (5) 피부 : 홍색피부염이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- (6) 대사 및 영양 : 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- (7) 근골격계 : 안지오텐신II수용체 차단제를 복용한 환자에서 드물게 횡문근융해가 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 과민반응 : 혈관부종(4. 이항반응 항 참조)
- 2) 로사르탄/히드로클로로타이아지드

- (1) 여러 용량의 로사르탄과 히드로클로로타이아지드를 병용투여한 이중맹 검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈청 칼륨 농도<3.5 mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼 른혈증(혈청 칼륨 농도>5.7 mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈 청 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈청 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.123 mEq/L 이었다. 이들 환자에서 도는 로사르탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈청 요산의 농 도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로타이아지드의 칼륨 농도 감 소효과도 감소되었다.
- (2) 혈관나 유요 혈역학이 감소한 환자(예, 이뇨제를 복용중인 환자)에서 는 이 약 투여시에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여 하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다.

3) 히드로클로로타이아지드

- (1) 전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사 를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼 리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 시 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다면 비경구적으로 약제를 투여하고 있을 때 에는 혈청 및 오줌의 전해질을 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균 형의 전진조치나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발 작, 근육통이나 경련, 근육피로, 저혈압, 요랑강증, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등이다.
- (2) 중증의 간병증이 있거나, 치료가 장기간 지속되면 거품 섞임 의의 증 가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일으킬 수 있다. 디기탈리스의 이상반응 에 대해 심장이 더 민감하게 반응하도록 하거나 빈도수를 증가시키기 도 한다(예,심실의 흥분성 증가).
- (3) 저염소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이 나 신장환 등)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대다성 알칼 리증증 시에는 염소를 보충해 주어야 한다.
- (4) 더러운 날씨에는 여름철에서 희석성 저나트륨혈증이 일어날 수 있 다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저나트륨혈증시에는 염분을 공 급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 심하게 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 한다.
- (5) 타이아지드계 약물을 투여받은 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍 이 발생할 수 있다. 로사르탄은 혈중 요산의 농도를 낮추어주므로 히 드로클로로타이아지드와 로사르탄을 병용투여하면 이노현상으로 인한 고요산혈증이 감소된다.
- (6) 타이아지드계 약물의 투여로 고혈당이 일어날 수도 있다. 따라서 당

노 환자에게 투여시에는 인슐린이나 혈당강화제의 용량조절이 필요 할 수 있다. 또한 타이아지드계 약물을 투여받는 동안 잠재성 당뇨가 현상화 될 수도 있다.

- (7) 히드로클로로타이아지드의 혈압 강화 작용은 고감진경을 절제한 환자 에게서는 증강될 수 있다.
- (8) 진행성 신장애 환자에 대해서는 이노제 투여의 보류나, 중단을 고려 하여야 한다. 타이아지드계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈 증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다. 타이아지드계 약물은 마그네슘의 요증 배설을 증가시켜 저마그 네슘혈증을 일으킬 수도 있다. 타이아지드계 약물은 요증 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 대사에는 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘농도를 간헐적으로 경미하게 증가시킬 수 있다. 잠재적인 부갑상 샘 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 타이 아지드계 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상샘 기능검사를 방해할 수 있으므로 부갑상샘 기능 검사를 시행하기 전에는 타이아지드계 약물 의 투여를 중단해야 한다.
- (9) 혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드치의 증가는 타이아지드계 이노 제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.
- (10) 타이아지드계 이노제는 전신성 흉만성 루푸스를 악화 혹은 현상화시 킨다고 알려져 있다.
- (11) 급성 근시 및 2차 폐색각 노색안 : 설문아미드계인 히드로클로로타 이아지드는 급성 일조상 근시 및 급성 폐색각 노색증을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나면, 일반적으로 약물 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐색각 노색증을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수있다. 증상이 나타나 기 전에 신속하게 히드로클로로타이아지 투여를 중단한다. 안내안 이 조절되지 않을 경우 영구적인 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐색각 노색증을 일으키는 위험인자로서 설문아미드 또는 페니 실린 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 신 기능의 변화는 로사르탄의 복용을 중단할 수 곧 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 울혈심부전 환자)에게 ACE억제제를 투여할 경우, 요랑강조, 진 행성 고칼소혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE억제제를 투여시 혈중 크레아티 넨치나 BUN치가 증가했다고 보고되었다. 로사르탄에서도 이와 유사 한 보고가 있다. 일부 환자에서 이러한 현상은 이 약의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다.
- (2) 용량 조절이 필요한 간장애 환자에게 사용하는 로사르탄의 저용량을 이 약으로서는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변화가 혈청 혼수를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에게는 타이아지드계 약물을 신중하게 투여한다.
- (3) 윤곽 기계조작 수행에 대한 이 약의 효과에 대한 연구는 없으나 운전 도 기계조작을 할 때, 특히 치료 시작 또는 용량이 증가되었을 경우 어 지럼 또는 졸음이 나타날 수 있다는 것을 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 로사르탄

히드로클로로타이아지드, 디곡신, 와로파린, 시메티딘, 페도바르비탈과와 상 호작용 연구에서 약물상호작용의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 약 물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰다. 시판에서 27건의 CYP3A4 저해제에 연구되었다. 케토코나졸은 액티브투 어한 이 약의 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에트리토 마이신은 이 약의 경우투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도는 감소시키고 로 사르탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 CYP2C9저해제의 약력학적 상호 작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사제로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 회귀하여 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약 이 활성대사제로 전환되는 데 있어 투여한 약물은 하는 효소는 CYP3A47이 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다. 안지오텐신II를 저해하는 다른 약과 마찬 가지로, 칼륨보존제 이노제(예, 스피로노락톤, 트리암테린, 아미ilor리드), 칼 른 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제와 병용하면 혈 청 칼륨치가 상승할 수 있다(2. 환자에서 제공되어야 할 정보 항 참조). 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로사르탄 소안지오텐신II수용체 차단제를 병용 투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통 제를 로사르탄 등 안지오텐신II수용체 차단제의 효과를 감소시킬 수 있 다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 안 지오텐신II수용체 차단제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같 은 상호작용이 고려되어야 한다.

안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리노키렌의 병용투 여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중 차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급 성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련되어 있다. 이 약과 RAAS 에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전 해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등중~중증의 신장애 환 자(사구체여과율<60 mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리노키렌 함유제제 를 병용투여하지 않는다.

- (1) 리튬 : 나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로 리튬 배설 이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오텐신 II수용체 차단제와 병용할 경우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링해야 한다.
- (2) 선택적 COX-2저해제 : 고크한 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 안지오텐 신II수용체 차단제(로사르탄을 포함)와 병용할 경우 체액-고갈(이노 치료 포함) 또는 신기능 보상을 한 고령 환자에서 급성 신부전을 포함 한 신기능의 약화가 나타날 수 있다. 이러한 효과는 가역적이다. 로사 르탄과 비스테로이드소염진통제 치료를 병용하는 환자는 정기적으로 신 기능을 모니터링 해야 한다. 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스 테로이드소염진통제는 로사르탄을 포함한 안지오텐신신수용체 차단제 의 혈압강화 효과를 악화시킬 수 있다.

2) 히드로클로로타이아지드

병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.

- (1) 알코올, 마르비탈계 약물, 마약성 진통제 : 기립저혈압이 악화될 수 있다. 혈당강화제(경구용 혈당강화제 및 인슐린) : 용량의 조절이 필요할 수 있다.
- (2) 다른 혈압강화제 : 삼가작용 혹은 상승작용
- (4) 콜레스테롤치, 콜레스테롤 수치 : 음이는 교환수지와 히드로클로로 타이아지드를 병용투여시 히드로클로로타이아지드의 흡수가 감소된다. 콜레스테롤치와 콜레스테롤 수치와 1회 용량은 히드로클로로타이아지드 와 결합하여 히드로클로로타이아지드의 소화기계로부터의 재흡수를 각 각 85, 43% 감소시킨다.
- (5) 부신피질호르몬, 부신피질자극호르몬 또는 글리시리진(감조 성분) : 전 해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.
- (6) 혈압상승 이인류(예, 노르에피네프린) : 송압 이인류에 대한 반응 을 감소시킬 수 있으나, 송압 이인류의 작용을 차단할 정도는 아니다.
- (7) 비탈분극성 골격근 이완제(예, 튜브로리린) : 근이완제에 대한 반응 성을 증가시킬 수 있다.
- (8) 리튬 : 일반적으로 타이아지드계 이노제와 함께 투여되어서는 안된 다. 이노제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중 시킨다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 첨부문서 를 참조하여야 한다.
- (9) 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제 : 일부 환자에서 있 어서 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제의 투여는 루프 계 이노제, 칼륨보존 이노제 혹은 타이아지드계 이노제의 이노효과, 나 트륨 배설 증가효과, 혈압 강화 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 비스테로이드소염진통제를 함께 투여할 경우에는 이노제의 효과 를 면밀히 관찰해야 한다. 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로 이드소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게는 고령 환자 나 이노제 치료중인 환자를 포함한 유요 혈역학 감소 환자)에게 로사 르탄 등 안지오텐신신수용체 차단제 또는 ACE억제제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 급성 신부전의 가능성증 포함하여 신기능이 더 약 화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 따라서 신기능 손상 환자 에게 위와 같이 병용투여시 주의하여야 한다.

- (10) 항콜린성 약물(예, 아트로핀, 비파리딘) : 위장장애 운동이 감소되 고 위배출성 시간이 느려져 타이아지드계 이노제의 생체이용률이 증가된다.
- (11) 항응고제(예, 시클로포스미드, 페토트렉세이트) : 타이아지드계 이 노제는 세포독성약물들의 신장애병증을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 작용을 강화시킬 수 있다.
- (12) 메틸도파 : 메틸도파와 히드로클로로타이아지드의 병용성 병합이 보고되었 다.
- (13) 시클로스포린 : 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍형(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
- (14) 디기탈리스 배당체 : 타이아지드계 이노제로 인한 저칼륨혈증 또는 저 마그네슘혈증은 디기탈리스에 의한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킨다.
- (15) 칼슘염류 : 타이아지드계 이노제의 병용투여는 배설 감소로 인해 혈청 칼슘 레벨이 증가될 수 있다. 칼슘보조제가 처방되어야 하는 경우 혈 청 칼슘 레벨이 모니터링 되어야 하고 칼슘 용량은 이에 따라 조절 되어야 한다.
- (16) 카르바마제핀 : 중상성 저나트륨혈증의 위험이 있으므로 임상적 생명을 위협할 경우 모니터링이 요구된다.
- (17) 요오드 조영제 : 이노제에 대한 할수성의 경우, 특히 고용량의 요오 드 제제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 조영제(hydration) 해야 한다.
- (18) 알코올성 질환(B비경구), 코르티코스테로이드, ACTH 또는 자극성 설 사제 : 히드로클로로타이아지드는 특히 저칼륨혈증과 같은 전해질 불균 형이 발생할 수 있다.
- (19) 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물 : 로사르탄-히드로클로로 타이아지드를 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물(예, 디기탈리스 배당체 및 항부정맥약) 및 torsades de pointes(심실성 빈맥)을 유발 하는 약물(몇몇 항부정맥약 포함)과 병용 투여하였을 경우 저칼륨혈증

에 의해 torsades de pointes 위험성을 증가되므로 혈청 칼륨 및 ECG 의 정기적 모니터링이 권장된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 투여 : 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접적으로 작용 하는 약물들은 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있다. 로 사르탄은 임신 중에 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투 약을 중단한다. 사람의 경우, 태아의 신장 관류는 레닌-안지오텐신계의 발육에 따라 임신 27기에 시작되므로, 임신 2, 3주에 이 약을 투여 시 태 아에게 미치는 위험은 증가한다 (1. 경고 항 참조).
- 임신 2, 371 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약 물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두 개골형성저하증, 요강소 그리고/혹은 무호흡, 기억력 또는 비가역적 신부 전, 자궁 내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관 성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증도 보고 되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐 형성 저하증과 연관성이 있었다. 또한 이 약에 의한 개인적 명확화된 장기만, 미숙, 자궁 내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 역학자료에서 임신 17기에 ACE저해제에 노출된 경우 초기형성 위험에 대한 증거는 명확하 지 않으나, 어느 정도의 위험성 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용 체차단제의 위험성에 대한 통계적 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에 도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간 동안 임부의 고혈 압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는 데 중요하다. 드물지만 레닌안지오텐신 에 의해 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대체약물이 없는 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발 현), 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 인지시켜야 하며, 양막 내 환경 을 확인하기 위해 음파의 초음파 검사를 실시하여야 한다. 양수과소증이 관찰될 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고 는 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 임신 주수에 따라서 수축소스트레스검 사(Contraction Stress Testing), 비부하검진(Non-stress Test) 혹은 생명을 이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하 지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나 타나지 않을 수 있다.

- 자궁 속에서 안지오텐신II수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영 · 유아의 경우에는 저혈압, 소변감소 및