

- 수 있다. 타이저드계 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상선 기능검사를 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 타이저드계 약물의 투여를 중단해야 한다.
- (9) 혈중 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 증가는 타이저드계 이노제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.
- (10) 타이저드계 이노제는 전신성 옹반성 류프스를 악화 혹은 현상화시킨다고 알려져 있다.
- (11) 급성 근시 및 2차 폐쇄각 녹내장: 설플로아미드계인 히드로클로로티아이드는 급성 일광성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나며, 일반적으로 약물 사용 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게 히드로클로로티아이드 투여를 중단한다. 안과인이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐쇄각 녹내장을 일으키는 위험인자로서 설플로아미드 또는 페니실린 알레르기 병력 등이 포함될 수 있다.
4. 로사르탄
- (1) 로사르탄은 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하므로 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 로사르탄의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예: 중증의 혈중실부전 환자)에게 ACE억제제를 투여할 경우, 요양감소, 진행성 고혈압증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE 억제제를 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 환자에게 사용하는 로사르탄의 복용량을 이 약으로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 정밀한 변화가 간성 혼수를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에게는 타이저드계 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
- 히드로클로로티아이드, 디곡신, 와파린, 시메티딘, 페노바르비탈과의 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 용량에 따라 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰다. 사망에서 27%의 CYP3A4 저해제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약의 활성 대사물로 전환되는 데 영향을 미치지 않았으나 메트리프라마진은 이 약의 경우 투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9와 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도를 감소시켰고 로사르탄의 농도를 증가시켰다. 이 약과 CYP2C9저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 민감하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전환되어 있어 주요 약효를 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다. 안지오텐신 II를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존 이노제에, 스프로노롤론, 트리암테렌, 아미로리드, 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대응제를 로사르탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다(12. 환자에서 제공되어야 할 정보 참조).
- 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드염증통제제 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로사르탄 등 안지오텐신수용체 차단제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다. 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드염증통제제를 로사르탄 등 안지오텐신수용체 차단제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드염증통제제를 안지오텐신수용체 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 이중 차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전) 위험을 증가시키는 것과 관련되어 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증증, 중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60 mL/min/1.73m²)에 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
- (1) 리튬: 나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로 리튬 배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오텐신수용체 차단제와 병용할 경우 혈청 리튬 농도를 주의 깊게 모니터링해야 한다.
- (2) 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드염증통제제(NSAID): 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드염증통제제와 안지오텐신수용체 차단제 (로사르탄 포함)와 병용할 경우 체액·고혈압·신기능 저하 또는 신기능 보상을 한 고령 환자에서 급성 신부전증을 포함한 신기능의 악화가 나타날 수 있다. 이러한 효과는 가역적이다. 로사르탄과 비스테로이드염증통제제 치료를 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.
- 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드염증통제제는 로사르탄을 포함한 안지오텐신수용체 차단제의 혈압강화 효과를 약화시킬 수 있다.
- 2) 히드로클로로티아이드
- 병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.
- (1) 알코올: 바르비탈계 약물, 마약성 진통제, 심장약이 약화될 수 있다.
- (2) 혈당강화제(경구 혈당강화제 및 인슐린): 용량의 조절이 필요할 수 있다.
- (3) 다른 혈압강화제: 상가작용 혹은 상승작용
- (4) 콜레스테롤: 콜레스테롤 수치, 음이온 교환수지와 히드로클로로티아이드를 병용투여시 히드로클로로티아이드의 흡수가 감소된다. 콜레스테롤이나 콜레스테롤 수지의 1회 용량은 히드로클로로티아이드와 결합하여 히드로클로로티아이드의 소화기계로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다.
- (5) 부신피질호르몬: 부신피질자극호르몬 또는 글리코르티코이드 성분: 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.
- (6) 혈압상승 이인류(예, 노르에피네프린): 송압 이인류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 송압 이인류의 작용을 차단할 정도는 아니다.
- (7) 비탈분극성 골격근 이완제(예: 튜부큐라린): 근이완제에 대한 반응을 증가시킬 수 있다.
- (8) 리튬: 일반적으로 타이저드계 이노제와 함께 투여되어서는 안된다. 이노제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중시킨다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 침투부위를 검사하여야 한다.
- (9) 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드염증통제제: 일부 환자에서 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드염증통제제의 투여는 투여제 이노제, 혈압보존 이노제 혹은 타이저드계 이노제의 이노효과, 나트륨 배설 증가효과, 혈압 강화 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 비스테로이드염증통제제를 함께 투여할 경우에는 이노제의 효과를 면밀히 관찰해야 한다.
- 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드염증통제제 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게, 고령 환자나 이노제 치료중인 환자를 포함한 유요 혈액량 감소 환자에게 사르탄 등 안지오텐신수용체 차단제 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 타이저드계 이노제의 생체이용률이 증가된다.
- (11) 항종양제(예, 시클로스포자이드, 메트트렉세이트): 타이저드계 이노제는 세포독성약물들의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다.
- (12) 메틸도파: 메틸도파와 히드로클로로티아이드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고되었다.
- (13) 시클로스포린: 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍형(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
- (14) 디기탈리스 배당체: 타이저드계 이노제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스로 인한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킨다.
- (15) 칼슘염류: 타이저드계 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: 중심성 저나트륨혈증의 위험이 있으므로 임상적 생화학적 모니터링이 요구된다.
- (17) 요오드 조영제: 이노제에 기인한 탈수의 경우, 특히 고용량의 요오드 제제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 재수화(hydration) 해야 한다.
- (18) 알코올: B(변경구), 코르티코스테로이드, ACTH 또는 자극성 설사약: 히드로클로로티아이드는 특히 저칼륨혈증과 같은 전해질 불균형을 악화시킬 수 있다.
- (19) 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물: 로사르탄-히드로클로로티아이드를 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 증가시키므로 혈청 칼륨 및 ECG의 정기적 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 임신 중에 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투약을 중단한다.
- 안지오텐신수용체 차단제의 위험성에 대한 충분한 역학자료는 없으나, 이 계열 약물에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간 동안 임부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는데 중요하다. 드물지만 레닌안지오텐신계에 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대체약물이 없는 경우 대체로 전염의 일부 중 한명 골 이하로 발전, 임부에 태아에 대한 잠재적 위험을 인지시켜야 하며, 양막 내 환경을 확인하기 위해 일련의 초음파 검사를 실시하여야 한다.
- 양수과소증이 관찰된 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 이 약의 투여를 중단하여야 한다.
- 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일링(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 파이프질 정체가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다.
- 산기 속에서 안지오텐신수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영유아의 경우에는 저혈압, 소변감소증 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 소변감소증이나 저혈압이 나타났다면, 혈압 및 신장 관여에 대한 직접적인 관찰을 해야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 개선하기 위해 교환수액이나 투석을 할 수도 있다.
- 로사르탄의 최대용량인 10 mg/kg/day와 히드로클로로티아이드 25 mg/kg/day를 테트나 토끼에게 병용투여했을 때, 장기형이 발생한 증가는 없다. 이 용량에서 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물, 히드로클로로티아이드의 토끼에게서 노출량(AUC)은 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아이드 병용투여시 노출량의 각각 5, 15, 1배였다. 랫트에게 50 mg/kg/day의 로사르탄과 125 mg/kg/day의 히드로클로로티아이드를 병용투여했을 때의 증상을 관찰할 때, 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물, 히드로클로로티아이드의 AUC는 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아이드 병용투여시 AUC의 각각 6, 2배였다. 일컷의 랫트에게 임신전 및 임신기간동안 로사르탄 10 mg/kg/day와 히드로클로로티아이드 25 mg/kg/day를 병용투여했을 때에는 태아의 누골수 증가가 관찰되었다. 로사르탄만을 단독 투여한 연구에서도 관찰되었듯이, 임신한 랫트에게 임신말기와 수유기간동안 50 mg/kg/day의 로사르탄과 125 mg/kg/day의 히드로클로로티아이드를 병용투여하면 태자와 신생아의 체중감소, 신축성 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났다. 산기 용량에서 로사르탄, 로사르탄의 활성 대사체, 히드로클로로티아이드의 AUC는 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아이드 병용투여시 AUC의 각각 35, 10, 10배였다. 주요기형 형성등인 임신한 마우스나 랫트에게 3,000, 1,000 mg/kg/day의 히드로클로로티아이드를 투여했을 때에 태아에게 유해하다는 증가는 발견되지 않았다.
- 타이저드계 약물은 태반장벽을 통과하여 태대혈관에 존재하게 되므로, 태어나 신생아의 혈장, 혈소판감소증 및 성인에게 일어나는 다른 이상반응이 태아에게도 발생할 위험이 있다.
- 2) 수유부
- 로사르탄이 모유로 이행되는지는 밝혀지지 않았으나, 상당한 양의 로사르탄 및 이의 활성대사물이 랫트의 유즙에 존재한다고 알려졌다. 타이저드계 약물은 모유로 이행된다. 따라서 유어(乳兒)에서 이상반응이 나타날 수 있으므로 수유부에게는 본제의 중요성을 고려하여, 수유를 중단하거나 투약을 중단하도록 해야 한다.

10. 임상감사치에의 영향

위약 대조 임상시험에서 본제 투여와 관련하여 보고된 임상적으로 유의한 표준 임상 지표(Standard Laboratory Parameters)의 변화는 없었다.

1) 크레아티닌: BUN, BUN/cre 및 혈중 크레아티닌치가 이 약 단독투여군중 0.6% 및 0.8%에서 경미하게 증가되었다. BUN치의 증가로 인하여 이 약의 복용을 중단한 환자는 없었으며, 혈중 크레아티닌치의 경미한 증가로 이 약의 복용을 중단한 환자는 1명이었다.

2) 헤모글로빈과 헤마토크리트: 이 약 단독투여군에서 헤모글로빈치 및 헤마토크리트치가 경미하게 감소(평균 감소치가 각각 약 0.14%와 0.72%)였으므로 임상적으로는 의미가 없었다. 빈혈로 인하여 이 약의 복용을 중단한 환자는 없었다.

3) 간기능 검사: 간장효소나 혈중 빌리루빈치의 증가가 가끔 관찰되었으나, 이 약 단독투여군중에서 이러한 이상반응으로 복용을 중단한 환자는 없었다.

4) 혈청 전해질: 5. 일반적 주의 사항 참조

5) 갑상샘 장애가 없는 환자의 혈청PBI를 저하시키는 경우가 있으므로 주의해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

- 1) 로사르탄: 사람에게 투여하는 최대 용량의 44배 및 170배인 1,000 mg/kg과 2,000 mg/kg을 각각 마우스와 랫트에게 경구투여시 유의성은 치사율이 관찰되었다. 사람에게서의 과량투여에 관한 자료는 제한적이다. 과량복용시 가장 흔히 일어날 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥, 두통이며, 부고감진성의 혼수로 인하여 서맥이 발생할 수도 있다. 저혈압의 임상증상이 나타나면, 혈압유지를 위한 약물을 시작하여야 한다. 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물은 혈액투석으로 제거되지 않는다.
- 2) 히드로클로로티아이드: 히드로클로로티아이드의 경구투여시 LD50은 마우스의 랫트 모두에서 10 g/kg 이상이었다. 가장 흔히 발견되는 징후와 증상들은 전해질 고갈·저칼륨혈증, 저요산혈증, 저나트륨혈증과 과도한 배뇨로 인한 탈수에 의해 생긴다. 디기탈리스과 병용하여 투약하였다면, 저칼륨혈증으로 인해 심장부정맥이 악화될 수도 있다. 혈액투석에 의해 히드로클로로티아이드가 혈액으로부터 제거되는 정도는 아직 확실치 않다.

12. 환자에게 제공되어야 할 정보

- 1) 임신: 가임기 여성에게는 임신 중 이 약에 노출 시 나타날 수 있는 위험성에 대해 알려주어야 하며, 임신을 계획하고 있는 경우 치료여부에 대하여 환자와 상의하여야 한다. 환자가 임신하게 되면 즉시 의사와 상의하도록 한다 (임부 및 수유부에 대한 투여 참조).
- 2) 유증상 저혈압: 이 약을 복용하는 환자는 특히 복용을 시작한 첫 날에 어지러울 수 있으며 이 경우 의사와 상의한다. 환자가 실신하는 경우 일단 이 약의 복용을 중단하고 의사와 상의하여야 한다. 수분을 충분히 섭취하지 못하거나, 과도한 발한, 설사, 구토 등은 혈압을 과도하게 저하시켜 어지러움과 때로 실신을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 한다.
- 3) 칼륨 보충제: 이 약을 복용하는 환자는 의사와 상의하지 않고 칼륨보충제 또는 칼륨을 함유하는 염분 대응제를 복용하지 않도록 한다(6. 상호작용 참조).

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품 용액 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

[포장단위] 30정, 100정

[저장방법 및 사용기간]

- * 저장방법: 실온(15~30°C) 보관
- * 사용기간: 제조일로부터 24개월(2년)

*** 주의**

1. 의약품은 어린이 손에 닿지 않게 보관하십시오.
2. 정해진 용법·용량을 준수하여 사용하십시오.
3. 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 의약품과 함께 보관하십시오.
4. 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용(잘못 사용)에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣어 보관하십시오.
5. 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

[취급상의 주의사항]

1. 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
2. 의약품정보는 식품의약품안전처 온라인약도서권 (<http://druginfo.mfds.go.kr>)을 참고하십시오.

제조사: 알보젠코리아주식회사

충청남도 공주시 정안면 정안공단지길 55-8
소니비즈니스센터, 02-2047-7700
* 부작용 피해조사 신청: 한국약물관리안전관리(1644-6223)

작성년월: 2017년 10월 26일

이 첨부문서는 작성일(2017년 10월 26일) 이후 변경된 내용은 이하지 않음
(<http://ezdrug.mfds.go.kr>)-(정비담당) -의약품 정보) 한해서 확인하실 수 있습니다.