

대로자탄플러스정

로사르탄칼륨 100mg+히드로클로로타이디드 25mg

LOSARTAN Plus F Tab.

※ 의약품용 사용하시기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

로사르탄칼륨 (USP) 100mg
(로사르탄으로서 91.6mg)
히드로클로로타이디드 (USP) 25mg
◦ 첨가제(타르색소) : 황색203호, 청색2호
◦ 첨가제(동물유래) : 유당수화물(기원동물 : 소 사용부위 : 우유)

【성 상】 미황색의 타원형 필름코팅정제

【효능·효과】 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

【용법·용량】

- 성인
1) 약의 작용량은 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로타이디드 12.5mg 1일 1회 1정이다. 1일 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로타이디드 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 히드로클로로타이디드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있다.
- 2) 로사르탄 또는 히드로클로로타이디드 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로타이디드 12.5mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로타이디드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
- 3) 로사르탄칼륨 100mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로타이디드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로타이디드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.
- 4) 1일 1회 25mg의 히드로클로로타이디드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되지 않거나, 저칼륨혈증을 보이는 환자 : 전체적인 혈압강화 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로타이디드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로타이디드 12.5mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있다. 이후 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로타이디드 12.5mg에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로타이디드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.

○ 신장에 환자

크레아티닌청소율이 30 mL/min 이상인 경우에는 상용량을 투여한다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자에서는 타이디드계의 약물보다는 루프계 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

○ 간장애 환자

용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초보투여량인 25 mg을 이 약으로서는 투여할 수 있으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

○ 소아(16세 미만)

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

【사용상의 주의사항】

- 1. **고혈압**
임에게 레닌-안지오텐신 시스템에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 개가 보고된 바 있다. 따라서 단일 임신으로 확인된 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다(임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).
- 2. **다른 환자에는 투여하지 말 것**
1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2) 무뇨증이 있거나 실온아미드계 약물에 과민반응 또는 그 병력의 환자
3) 저포스포혈증, 저칼슘혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 체액, 중 나트륨, 칼륨 이 방벽한 감소된 환자(저나트륨혈증, 저칼슘혈증 등 전해질 실패를 악화시킬 수 있다.)
4) 중증 2차성 환자, 담즙정체 및 담도폐색장애 환자
5) 중증 또는 고요산혈증/통증 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) 사르코이드 환자
9) 이 약은 유당 수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토제 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토제 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. **다른 환자에게는 신중히 투여할 것**

- 1) 저혈압 : 혈관내 유량 혈액량 감소 환자
2) 신장애 : 신장애, 만성 신장병 또는 만성 신장병 환자
3) 간장애 : 신장애 또는 신장애 병력 환자(약제에서 경증~중등도 알코올성 간질환 환자에서 로사르탄칼륨 50 mg을 단독투여하여 신장간 손상과 비교해 로사르탄의 소실속도가 지연되어 로사르탄 및 카보산의 혈장 중 농도가 3배 및 2배로 상승하는 것이 보고되었다. 히드로클로로타이디드는 간성호수를 유발할 수 있다.)
4) 전신성 홍반성 루푸스 환자
5) 혈청 빌리루빈 상승 환자
6) 뇌혈관장애 환자(과도한 혈압강화가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.)
7) 갑상선염 중인 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
8) 중증 관상동맥 또는 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
9) 본인이 당뇨병 또는 부모 형제에 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈압증상을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 현상화를 수 있다.)
10) 실사, 구토 환자(전해질 실패가 나타날 수 있다.)
11) 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다.)
12) 디기탈리스, 루프이뇨제 또는 ACH를 투여 중인 환자(이 약의 혈압강화 작용을 증강시킬 수 있다.)
13) 교감신경절제 후 환자(이 약의 혈압강화작용이 증강될 수 있다.)
14) 고령자
- 4. **이상반응**
1) 로사르탄칼륨-히드로클로로타이디드 복합제인 이 약의 안전성은 888 명의 본태고혈압 환자와 좌심실 비대인 고혈압 환자 3,889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로타이디드 단일제제에서 보고되었던 것에 국한되었다. 이 약은 내약성이 우수하여 이 약 투여로 인한 전체적인 임상반응 발현율은 위약대조군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 투약을 중단할 정도는 아니었다. 위약 대조시험에서 이상반응은 이온 투약중단된 투약군과 위약대조군의 각각 28.9%와 23.3%로 나타났다. 이중맹검법에 의한 위약 대조시험에서, 이 약 투여와 관련된 반응은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이며서 위약대조군보다는 투약군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

	로사르탄-히드로클로로타이디드 (n=858)	위약 (n=173)
전신		
부종	1.2	0.6
부종/종창	1.3	1.2
심혈관계		
심계항진	1.4	0.0
고혈압	2.1	0.6
신경정신장애		
두통	2.7	2.9
호흡기계		
기침	2.6	2.3
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, 위약대조군에서도 유사한 빈도를 보거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 무력/피로, 설사, 구독, 두통, 기면/수면, 인두염 등이다.

이상반응은 남녀간에 비슷하게 발현하였고, 로사르탄-히드로클로로타이디드 군과 위약군 모두에서 비교형제에 비해 고령자에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

2) 로사르탄 투여시 아스파린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈꺼풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로사르탄을 투여받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부발진상과 용혈현상이 보고되었다. 로사

르탄 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

- (1) 전신 : 홍통, 안면 부종, 열, 기립저혈압, 실신
- (2) 심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방세동, 동성서맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실블록
- (3) 소화기계 : 식욕부진, 변비, 지름, 구갈, 소화불량, 방귀, 위역, 구토
- (4) 전신 및 투여부위 : 권태
- (5) 혈액계 : 빈혈
- (6) 대사 : 통풍
- (7) 근육계 : 팔통증, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근육경계 통증, 근육통, 건통, 근강직
- (8) 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울증, 악몽, 감각저해, 불면증, 성욕 감퇴, 기억장애, 환각증, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 어지럼
- (9) 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두부전, 호흡기 충혈, 비염, 정맥동 장애
- (10) 피부 : 탈모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 흉반, 홍조, 광민감반응, 가려움증, 발한, 두드러기
- (11) 감각기관 : 흐린 시야, 안구자통이나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
- (12) 비뇨기계 : 발가부진, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염

3) 히드로클로로타이디드 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

- (1) 전신 : 무력감
 - (2) 소화기계 : 복통, 설사, 구갈, 담도 담즙 정체성 황달, 타액선염, 경련, 위장저장
 - (3) 혈액계 : 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증
 - (4) 호흡기계 : 자반병, 광민감반응, 두드러기, 과산화 혈관염(혈관염 및 피부 혈관염), 열, 폐렴 및 폐수종 등의 호흡 곤란
 - (5) 대사 : 고혈당, 당뇨, 고요산혈증
 - (6) 근육계 : 근육경련
 - (7) 정신신경계 : 초조
 - (8) 신장 : 신부전, 신기능 장애, 간질성 신염
 - (9) 피부 : 피부정맥관종(스티븐스-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성표피괴사증후군(리얼증후군) 등의 발발성 피부염
 - (10) 감각기관 : 일시적 흐린시야, 황색시각, 급성 근시, 급성 폐색각 녹내장, ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다.
- 2건의 광통증, 이명, 두통, 무력, 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에서 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향은 평가하였다. 로사르탄을 투여 받았을 때 ACE억제제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여하였을 때는 기침이 나타났던 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험 1에서는 위 환자들을 로사르탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 히드로클로로타이디드 25mg 군으로(n=135) 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	히드로클로로타이디드	로사르탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2	위약	로사르탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%
† 인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)			
† 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)			

두 임상시험, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에서 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로타이디드 혹은 위약을 투여하였던 환자에서 기침이 재발한 환자들을 포함하여, 로사르탄의 사용후 조사에서 두 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다. 중증의 고혈압 : 중증의 고혈압(약간 혈압 > 110 mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로사르탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 실신은 보고된 바 없다. 이 약 무력군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 22건(0.6%), 02건(0.0%) 보고되었으며 같은 기간에 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치 상승(≥0.5 mg/dL)이 각각 32건(0.8%), 22건(1.2%) 보고되었다.

4) **시판후 이상반응**

다음의 이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었다.

- (1) 혈액 및 임상시험 : 혈소판감소
- (2) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐색을 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/후두의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 로사르탄 중 일부는 이전에 ACE억제제 등의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로사르탄을 투여한 환자에서 혈관염(Henoch Schonlein purpura 재발성 피부)이 보고되었다. 아나필락시스 반응도 보고되었다.
- (3) 소화기계 : 간염이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
- (4) 호흡기계 : 마른기침이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- (5) 피부 : 홍색피부증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- (6) 대사 및 영양 : 고칼슘혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
- (7) 근육계 : 안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용한 환자에서 드물게 혈관종해가 보고되었다.

5. **일반적 주의**

- (1) 과민반응 : 혈관부종(이상반응) 항 참조)
- (2) 로사르탄(히드로클로로타이디드)
 - (1) 여러 용량의 로사르탄과 히드로클로로타이디드를 병용투여한 이중맹검 시험에 의한 임상시험에서 저칼슘혈증(혈청 칼슘 농도: 3.5 mg/dL)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5 %였고, 고칼슘혈증(혈청 칼슘 농도: ≥7.0 mg/dL)을 일으킨 환자는 0.4 %였다. 혈청 칼슘 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었다. 혈청 칼슘 농도의 평균 감소치는 0.123 mg/dL이었다. 이들 환자에서는 로사르탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈청 요소의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로타이디드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.
 - (2) 혈관내 유량 혈액량 감소한 환자(예, 이뇨제를 복용중인 환자)에서는 이 약 투여에서 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(저나트륨혈증, 저포스포칼슘혈증, 저칼슘혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지는 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다면 비구강경구적으 약제를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요의 전해질 농도를 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균형의 전조증후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육과로, 저혈압, 요양감소, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등이다.
 - (2) 중증의 간질환이 있거나, 치료가 정지된 지속된 거름 소변의 증가와 함께 저칼슘혈증이 발생할 수 있다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼슘혈증이 일어날 수 있다. 저칼슘혈증은 부정맥을 일으킬 수 있고, 디기탈리스의 이상반응에 대해 심장이 더 민감하게 반응하도록 하거나 나트륨을 증가시키기도 한다(예, 심실의 흥분성 증가).
 - (3) 저포스포혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이나 신장질환 등)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대사성 알칼리혈증 시에는 염세를 보충해 주어야 한다.

다음에 열거한 수증 환자에서 희석성 저나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저나트륨혈증에서는 염분을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 실제로 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 한다.

(2) 타이디드계 약물을 투여하는 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다. 로사르탄은 혈중 요소의 농도를 낮추어주므로 고요산혈증으로 타이디드와 로사르탄을 병용투여하면 이뇨현상으로 인한 고요산혈증이 감소된다.

(3) 타이디드계 약물의 투여로 고혈압이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨 환자가 투여시에는 인슐린이나 혈당강화제의 용량조절이 필요할 수 있다. 또한 타이디드계 약물을 투여하는 동안 잠재성 당뇨병이 현상화 될 수도 있다.

(4) 히드로클로로타이디드의 혈압 강하 작용은 교감신경을 절제한 환자에서 더 증강될 수 있다.

(5) 전해질 신장애 환자에 대해서는 이뇨제 투여의 보류나, 중단은 고려하여야 한다. 타이디드계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다. 타이디

