

|                                                          |                                                              |                                            |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <div><div></div><span><b>코자휴플러스</b><b>정</b></span></div> | <div><div></div><span>분류번호<span> </span>: 02140</span></div> | <div><div></div><span>0660101</span></div> |
| <span></span>                                            | <b>Cozahu Plus</b> <small>Tab.</small>                       | <b>KGMP</b> <small>전문의약품</small>           |
| ※ 의약품은 사용하기 전에 본 문서를 자세히 읽어보시고 의약품과 함께 보관하십시오.           |                                                              |                                            |

**[원료약품 및 그 분량]** 1정 중

로사르탄칼륨(USP) ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 50밀리그램 (로사르탄으로서 45.8밀리그램)
히드로클로로티아지드(KP) ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12.5밀리그램
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)
첨가제(타르색소) : 황색203호, 청색1호, 황색5호

**[성 상]** 노란색의 타원형 필름코팅형

**[효능·효과]** 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

**[용법·용량]**

- 성인
  - 1) 약의 상용량은 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정입니다. 1일 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25 mg를 초과하는 용량은 바람직하지 않습니다. 일반적으로 최대 혈압강화 효과는 치료시작후 3주경에 나타납니다.
  - 2) 약은 다른 항고혈압 제제와 함께 투여할 수 있으며, 식사와 관계없이 투여할 수 있습니다. 이상반응을 최소화하기 위해서, 단일요법으로는 기대한 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작합니다.
  - 1) 대체요법: 용량 조절된 각각의 로사르탄칼륨과 히드로클로로티아지드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있습니다.
  - 2) 로사르탄 또는 히드로클로로티아지드 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자: 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있습니다.
  - 3) 로사르탄칼륨 100mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.
  - 4) 1일 1회 25mg의 히드로클로로티아지드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 치료를 할증을 보이는 환자: 전체적인 혈압강화 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로티아지드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있습니다. 이후 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.

- 신장애 환자
  - 크레아티닌청소율이 30mL/min 이상인 경우에는 상용량을 투여합니다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자에게는 티아지드계의 약물보다는 루프계 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.
- 신장애 환자
  - 용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초하투여량인 25mg을 이 약으로서는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.
- 소아(18세 미만)
  - 소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로사르탄-히드로클로로티아지드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않습니다.

**[사용상주의사항]**

- 경고**
  - 임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테르론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지 일어날 수 있습니다. 양수과다증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있습니다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무뇌증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함합니다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단하여야 합니다.(7, 9)
    - 임부 및 수유부에 대한 투여 4항 참조.
- 다음 환자에게 투여하지 마십시오.**
  - 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
  - 2) 무뇌증이 있거나, 설포아미드계 약물에 과민반응 또는 그 병력의 환자
  - 3) 치료불응성 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 체액 과다, 칼륨이 명백히 감소된 환자 (저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실패를 악화시킬 수 있습니다.)
  - 4) 중증 간장애 환자, 담즙정체 및 담도폐쇄장애 환자
  - 5) 중증이 있는 고요산혈증/통풍 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 있습니다.)
  - 8) 투과성인 환자
  - 9) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose - galactose malsorption) 등의 유전 적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.(유당불용 제제에 한함)
  - 10) 다뇨병이나 중증도 중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>에서 알리스키렌 함유제제와의 병용)
- 다음 환자에서는 신중히 투여하십시오.**
  - 1) 저혈압-혈관내 유속 혈량량 감소 환자
  - 2) 신장애 환자, 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증이 있는 환자
  - 3) 간장애 환자 또는 간장애 병력 환자와같이 경증~중등도 알코올성 간장애 환자에게 로사르탄칼륨 50mg을 단회경구투여시 건강한 성인과 비교해 로사르탄의 소실속도가 지연되어 로사르탄 및 카복산체의 혈장 중 농도가 5배 및 2배로 상승하는 것이 보고되었습니다. 히드로클로로티아지드는 간성훈수를 유발할 수 있습니다.)
  - 4) 전신성 홍반성 루푸스 환자
  - 5) 혈청 칼륨치 이상 환자
  - 6) 혈당장애 환자(과도한 혈압강화가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있습니다.)
  - 7) 간염으로 중인 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있습니다.)
  - 8) 중증 고혈당증 또는 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장당 감소, 혈액 농축을 초래 하여 혈전색전증을 유발할 수 있습니다.)

- 9) 본인에 당뇨병 또는 부모 형제에 동통, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 동통, 당뇨병의 악화나 현상화할 수 있습니다.)
- 10) 설사, 구토 환자(전해질 실패가 나타날 수 있습니다.)
- 11) 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있습니다.)
- 12) 디기탈리스, 부신피질호르몬제 또는 ACTH를 투여 중인 환자에 이 약의 혈압강화 작용을 증강시킬 수 있습니다.)
- 13) 고칼슘정질제 후 환자에 이 약의 혈압강화작용이 증강될 수 있습니다.)
- 14) 고령자
- 15) 레닌-안지오텐신-알도스테르론계(RAAS)의 이중차단: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테르론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않습니다.
- 16) 이 약은 황색5호(산셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FVF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.

**4. 이상반응**

- 1) 로사르탄칼륨-히드로클로로티아지드 복합제인 이 약의 안전성은 868 명의 본태고혈압 환자와 좌실실 비대가 있는 고혈압 환자 3,889명에서 평가되었습니다. 이 임상시험에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로티아지드 단일제에서 보고되었던 것에 국한되었습니다. 이 약은 내약성이 우수하여 이 약 투여로 인한 전체적인 이상반응 발현율은 위약대조군과 유사하였습니다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 투약을 중단할 정도는 아니었습니다. 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투약중단은 투약군과 위약대조군의 각각 2.8%와 2.3%에서 나타났습니다. 이중맹검법에 의한 위약 대조시험에서, 이 약 투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약대조군보다는 투여군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.

|       | 로사르탄-히드로클로로티아지드 (n=868)      | 위약 (n=173)             |
|-------|------------------------------|------------------------|
| 전신    | 복통 12 <p>부종/중창 13</p>        | 06 <p>12</p>           |
| 심혈관계  | 심계항진 14                      | 00                     |
| 근골격계  | 요통 21                        | 06                     |
| 신경정신계 | 어지럼 57                       | 29                     |
| 호흡기계  | 기침 <p>부기종양 <p>상기도 감염</p></p> | 23 <p>06 <p>46</p></p> |
| 피부    | 발진 14                        | 00                     |

- 본태고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났으나, 위약대조군에서도 유사한 빈도를 보이거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 무력/피로, 설사, 구역, 두통, 기관지염, 인두염 등입니다.
- 이상반응은 남녀간에 비슷하게 분포하였으나, 로사르탄-히드로클로로티아지드군과 위약군 모두에서 비교경자에 비해, 위약자에서, 비흑인자에 비해 흑인자에게 다소 더 빈번하게 나타났습니다.
- 2) 로사르탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에게 혈관부종(입술과 눈꺼풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나, 투약을 중단하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일만에 정상으로 회복되었습니다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 아드미의 피부발진(현상과 용혈현상)이 보고되었습니다. 로사르탄 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같습니다.
- (1) 전신: 홍통, 안면 부종, 열, 기립저혈압, 실신
  - (2) 심혈관계: 협심증, 부정맥/심방세동, 동성시맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실조동
  - (3) 소화기계: 식욕부진, 변비, 지통, 구강건조, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
  - (4) 전신 및 투여부위: 권태
  - (5) 혈액계: 빈혈
  - (6) 대사: 동통
  - (7) 근골격계: 팔통증, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 건통, 근긴장
  - (8) 정신신경계: 불안, 불안정애, 운동실조, 혼란, 우울증, 악몽, 감각저해, 불면증, 식욕 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 죽음, 진전, 어지럼
  - (9) 호흡기계: 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두발열, 호흡기 종창, 비염, 전맥동 장애, 흉부불쾌감
  - (10) 피부: 탈모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광민반응, 가려움증, 발한, 두드러기
  - (11) 감각기관: 흐린 시야, 안구자극이나 자극감, 결막염, 시력감퇴, 시력각상, 미각이상, 이명
  - (12) 뇨뇨기계: 발기부전, 야뇨증, 빈뇨, 뇨도 감소
- 3) 히드로클로로티아지드 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같습니다.
- (1) 전신: 무력감
  - (2) 소화기계: 위장염, 황달(간내 담즙 정체성 황달), 태액선염, 경련, 위장저극
  - (3) 혈액계: 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판감소증
  - (4)과민반응: 자반반, 광민반응은, 두드러기, 고사상 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 폐렴 및 폐수종 등의 호흡 곤란
  - (5) 대사: 고혈당, 당뇨, 고요산혈증
  - (6) 근골격계: 근육연축
  - (7) 정신신경계: 초조
  - (8) 신신: 신부전, 신기능 장애, 간질성 신
  - (9) 피부: 피부적작각안종후군(스티븐스-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성표피괴사용해(리열중후군) 등의 발발성 피부염
  - (10) 감각기관: 일시적 흐린시야; 황색시증, 급성 근시, 급성 폐색막 녹내장
- ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투약을 중단할 수 있습니다.
- 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던

|                                            |                                            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <div><div></div><span>0660101</span></div> | <div><div></div><span>0660101</span></div> |
| <span></span>                              | <span></span>                              |

- 폐색막 녹내장을 일으킬 수 있습니다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나며, 일반적으 약을 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생합니다. 급성 폐색막 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적인 시력을 상실할 수 있습니다. 증상이 나타나면 경우 가능한 신속하게 히드로클로로티아지드 투여를 중단합니다. 안과임이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 합니다. 폐색막 녹내장을 일으키는 위험인자로서 설포아미드 또는 페니실린 알레르기 병력 등이 포함될 수 있습니다.
- 4) 로사르탄
    - (1) 로사르탄은 레닌-안지오텐신-알도스테르론계를 억제함으로써 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있습니다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 로사르탄의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테르론계의 활성에 의존하는 환자에, 중증의 용혈성빈혈 환자(특히로 ACE억제제를 투여한 경우, 요양간소, 진행성 고요산혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망 까지도 발생할 수 있습니다. 로사르탄에서와도 이와 유사한 보고가 있습니다. 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자(에게 ACE억제제를 투여시 혈중 크레아티닌치나 BUN치가 증가했다고 보고되었습니다. 로사르탄에서에도 이와 유사한 보고가 있습니다. 일부 환자에서 이러한 변화는 이 약의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었습니다.
    - (2) 용량 조절이 필요한 간장애 환자에게 사용하는 로사르탄의 저용량을 이 약으로서는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변화가 간성 혼수를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에게는 티아지드계 약물을 신중하게 투여합니다.
  - 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 합니다.

**6. 상호작용**

- 1) 로사르탄
  - 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바르비탈과의 상호작용 연구에서 약물상호간의 의학적상 상호작용은 발견되지 않았습니다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 혈장대사제의 농도를 감소시켰습니다. 시메에서 2개의 CYP3A4 저해제가 연구되었습니다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약의 혈장 대사로 전환하는데 영향을 미치지 않았으며 에리트로마이신은 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았습니다. CYP2C9의 저해제인 플루코나졸은 혈장대사제의 농도는 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰습니다. 이 약과 CYP2C9저해제와의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없습니다. 이 약을 혈장 대사로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 화학적 특정 결합이 있는 것으로 나타났습니다. 이 결과로 이 약이 혈장대사제로 전환하는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있습니다.
  - 안지오텐신을 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존 이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리암테네, 아미로리드), 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용품을 로사르탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있습니다.
  - 12) 환자에게 제공되어야 할 정보 항목 참조.

선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로사르탄 등 안지오텐신수용체 차단제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있습니다. 이 영향은 대개 가역적입니다.

선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄 등 안지오텐신수용체 차단제의 효과를 감소시킬 수 있습니다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 안지오텐신수용체 차단제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 합니다.

안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테르론계(RAAS)의 이중 차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(근성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련되어 있습니다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용 투여할 때는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 합니다. 당뇨병이나 중증도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m<sup>2</sup>에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않습니다.

- (1) 투여: 나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로, 리튬 배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오텐신수용체 차단제의 병용할 경우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링해야 합니다.
- (2) 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(ACE) : 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 안지오텐신수용체 차단제(로사르탄을 포함)와 병용할 경우 어지럼-그림(이노 증후군 포함) 또는 신기능 보상을 한 고령 환자에서 급성 신부전을 포함한 신기능의 악화 가 나타날 수 있습니다. 이러한 환자는 가역적입니다. 로사르탄과 비스테로이드소염진통제 치료를 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링해야 합니다.
- 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄을 포함한 안지오텐신수용체 차단제의 혈압강화 효과를 악화시킬 수 있습니다.
- 2) 히드로클로로티아지드
  - 병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같습니다.
  - (1) 알코올, 바르비탈계 약물, 마약성 진통제: 기립저혈압이 악화될 수 있습니다.
  - (2) 혈당강화제(경구용 혈당강화제 및 인슐린) : 용량의 조절이 필요할 수 있습니다.
  - (3) 다른 혈압강화제 : 신기능을 혹은 상승작용
  - (4) 콜레스테롤인, 콜레스테롤 수치 : 음이나 고콜레스티롤 히드로클로로티아지드를 병용투여시 히드로클로로티아지드의 흡수가 감소됩니다. 콜레스테롤(만나 히드로클로로티아지드 수치의 1회 용량은 히드로클로로티아지드와 결합하여 히드로클로로티아지드의 소화기계로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다.
  - (5) 부신피질호르몬, 부신피질자극호르몬 또는 글리시리진(검조 성분) : 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.
  - (6) 혈압상승 인자(루(예, 노르에피네프린) : 승압 인자류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 승압 인자류의 작용을 차단할 정도는 아닙니다.
  - (7) 비발광성 골격근 이완제(예, 투보큐라린) : 근이완제에 대한 반응을 증가시킬 수 있습니다.
  - (8) 리튬 : 일반적으로 티아지드계 이뇨제와 함께 투여되어서는 안 됩니다. 이노제는 리튬의 이배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중시킵니다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 침부문서를 참조하여 합니다.
  - (9) 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제 : 일부 환자에 있어서 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제의 투여는 루프계 이뇨제, 칼륨보존 이뇨제, 또는 티아지드계 이뇨제의 이뇨효과, 나트륨 배설, 중기조, 혈압 강화 효과를 감소시킬 수 있습니다. 따라서 이 약과 비스테로이드소염진통제를 함께 투여할 경우에는 이뇨제의 효과를 감소시킬 수 있습니다. 따라서 이 약과 비스테로이드소염진통제를 함께 투여할 때는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 관찰해야 합니다.

- 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자(예, 고령 환자나 노년제 치료종으로 혈압을 포함한 유효 혈액량 감소 환자)에게 로사르탄 등 안지오텐신수용체 차단제 또는 ACE억제제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 급성 신부전의 가능성을 포함하여 신기능이 더 악화될 수 있습니다. 이 영향은 대개 가역적입니다. 따라서 신기능 손상 환자에게 위와 같이 병용투여시 주의하여야 합니다.
  - (1) 항콜린성 약물(예, 아트로핀, 비배리덴) : 위장관계 운동이 감소되고 위배출시간이 느려져 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가됩니다.
  - (11) 항응고장애(예, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트) : 티아지드계 이뇨제는 세포독성약물들의 신장애설을 증가시킬 수 있습니다.
- 9. 임상검사의의 영향**
- 위약 대조 임상시험에서 본제 투여와 관련하여 보고된 임상적으로 유의한 표준 임상 지표(Standard Laboratory Parameters)의 변화는 없었습니다.
- 1) 크레아티닌, BUN
    - BUN치 및 혈중 크레아티닌치가 이 약 단독투여군중 0.6% 및 0.8%에서 경미하게 증가되었습니다. BUN치의 증가로 인하여 이 약의 복용을 중지한 환자는 없었으며, 혈중 크레아티닌치의 경미한 증가로 이 약의 복용을 중지한 환자는 1명이었습니다.

환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향은 평가하였습니다. 리시노프릴을 투여 받았을 때 ACE억제제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였었습니다.

임상시험 1에서는 위 환자들을 로사르탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 히드로클로로티아지드 25mg 투여군(n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로사르탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 위약대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정하였습니다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였습니다. 기침의 발현율은 다음 표와 같습니다.

| 임상시험 1 *                   | 히드로클로로티아지드 | 로사르탄 | 리시노프릴수화물 |
|----------------------------|------------|------|----------|
| 기침                         | 25%        | 17%  | 69%      |
| 임상시험 2 **                  | 위약         | 로사르탄 | 리시노프릴수화물 |
| 기침                         | 35%        | 29%  | 62%      |
| * 인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)  |            |      |          |
| ** 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성) |            |      |          |

두 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였습니다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로사르탄의 시판후 조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었습니다. 중증의 고혈압, 중증의 고혈압 (이완기혈압> 110 mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로사르탄을 일차요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였습니다. 두 군 모두 실신을 보고된 바 없습니다. 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 22(0.6%), 02(0.0%) 보고되었으며 같은 기간에 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치 상승 (0.5 mg/dL)이 각각 32(0.8%), 22(1.2 %) 보고되었습니다.

4) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었습니다.

- (1) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증
- (2) 과민반응 : 혈관부종(도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE억제제 등의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었습니다. 로사르탄을 투여한 환자(에게서 혈관염 (Henoch-Schönlein purpura 자반종 포함)이 보고되었습니다. 아나필락시스 반응도 보고되었습니다.
- (3) 소화기계 : 간염이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었습니다.
- (4) 호흡기계 : 마른기침이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었습니다.
- (5) 피부 : 홍색피부증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었습니다.
- (6) 대사 및 영양 : 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었습니다.
- (7) 근골격계 : 안지오텐신 II 수용체 차단제를 복용한 환자(에게서 드물게 횡문근용해가 보고되었습니다.

**5. 일반적 주의**

- 1) 과민반응 : 혈관부종(4, 이상반응 항 참조)
- 2) 로사르탄/히드로클로로티아지드
  - (1) 여러 용량의 로사르탄과 히드로클로로티아지드를 병용투여한 이중맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증 (혈청 칼륨 농도< 3.5 mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼륨혈증 (혈청 칼륨 농도>5.7 mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였습니다. 혈청 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈청 칼륨 농도의 평균 간지치는 0.123 mEq/L이었습니다. 이들 환자에서는 로사르탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈청 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로티아지드의 칼륨 농도 감소도 감소되고 감소되었습니다.
  - (2) 혈관내 유속 혈량량이 감소한 환자에, 이뇨제를 복용중인 환자(에서는 이 약 투여시에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 합니다.
- 3) 히드로클로로티아지드
  - (1) 전해질 불균형 여부를 확인하기 위해 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시하여야 합니다. 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 시 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비경구적으로 약제를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질을 측정해야 합니다. 체액과 전해질 불균형의 전조징후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육피로, 저혈압, 요양간소, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등 입니다.
  - (2) 중증의 간장애이 있거나, 치료가 장기간 지속되면 거품 섞인 오의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있습니다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있습니다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일으킬 수 있고, 디기탈리스의 이상반응에 대해 신장기능이 더 민감하게 반응하도록 하거나 반응을 증가시키기도 합니다(예, 심실의 흥분성 증가).
  - (3) 저칼륨혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이나 신질환) 등을 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대서성 알칼리혈증 시에는 염소를 보충해 주어야 합니다.
  - (4) 다른 나트륨에 있는 수증 환자에서 획득성 저나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면 저나트륨혈증시에는 염분을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절합니다. 그러나 실제로 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 합니다.
  - (5) 티아지드계 약물을 투여하는 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있습니다. 로사르탄은 혈청 요산의 농도를 낮추지므로 히드로클로로티아지드와 로사르탄을 병용투여하면 이노현상으로 인한 고요산혈증이 감소됩니다.
  - (6) 티아지드계 약물의 투여로 고혈압이 일어날 수도 있습니다. 따라서 당초 환자에게 투여어는 인슐린이나 혈당강화제의 용량조절이 필요할 수 있습니다. 또한 티아지드계 약물을 투여받은 동안 잠재성 당뇨병이 현상화 될 수도 있습니다.
  - (7) 히드로클로로티아지드의 혈압 강화 작용은 교감신경을 절제한 환자(에게서는 증강될 수 있습니다. 진정성 신장애 환자(에서는 이뇨제 투여의 부류나, 중단을 고려하여야 합니다.
  - 티아지드계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물독성이 일어날 수 있습니다.
  - 티아지드계 약물은 마그네슘의 요증 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있습니다. 티아지드계 약물은 요증 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있습니다. 또한 칼슘 대사에는 영향을 끼치지 않으면서 혈청 칼슘농도를 감소시키도록 경미하게 증가시킬 수 있습니다. 잠재적인 부갑상선 기능 항진증 환자(에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 티아지드계 약물은 칼슘대사(에 영향을 미쳐 부갑상선 기능검사를 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 티아지드계 약물의 투여를 중단해야 합니다.
  - (9) 혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드치의 증가는 티아지드계 이뇨제와 투여와 관련되어 있을 수 있습니다.
  - (10) 티아지드계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스 증을 악화 혹은 현상화시킨다고 알려져 있습니다.
  - (11) 급성 근시 및 2차 폐색막 녹내장 : 설포아미드계인 히드로클로로티아지드는 급성 일광성 근시 및 급성

- 2) 해모글로빈과 헤마토크리트
  - 이 약 단독투여군에서 해모글로빈치 및 헤마토크리트치가 경미하게 감소(평균 감소치가 각각 약 0.14 g%와 0.72v%) 되었으나 임상적으로는 의미가 없었습니다. 빈혈로 인하여 이 약의 복용을 중지한 환자는 없었습니다.
- 3) 긴가늌 검사
  - 간장효소치 혈중 빌리루빈치의 증가가 가끔 관찰되었습니다. 이 약 단독투여군중에서 이러한 이상반응으로 복용을 중지한 환자는 없었습니다.
- 4) 혈청 전해질
  - 5. 일반적 주의 항 참조
- 5) 간장생 장애가 있는 환자의 혈청PBR을 저하시키는 경우가 있으므로 주의해야 합니다.

**11. 과량투여시의 처치**

1) 로사르탄

- 1) 시판후에 투여하는 최대 용량의 44배 및 170배인 1,000mg/kg과 2,000mg/kg을 각각 마우스와 랫트에게 경구투여시 유익있는 치사율이 관찰되었습니다. 사람에게서의 과량투여에 관한 자료는 제한적입니다. 과량복용시 가장 흔히 일어날 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥 등이며, 부갑상선기능의 흥분으로 인하여 사색이 발생할 수도 있습니다. 저혈압의 임상증상이 나타나면, 혈압유지를 위한 치료를 시작하여야 합니다. 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물은 혈액액속으로 제거되지 않습니다.
- 2) 히드로클로로티아지드
  - 히드로클로로티아지드의 경구투여시 LD50은 마우스와 랫트 모두에서서 10g/kg 이상이었습니다. 가장 흔히 발견되는 징후와 증상들은 전해질 고갈(저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 과다한 배뇨로 인한 탈수로 의해 생깁니다. 디기탈리스와 병용하여 투약하였다면, 저칼륨혈증으로 인해 심장부정맥이 악화될 수도 있습니다.
  - 혈액투석에 의해 히드로클로로티아지드가 혈액으로부터 제거되는 정도는 아직 확실하지 않습니다.

**12. 환자에게 제공되어야 할 정보**

- 1) 신시 : 기침이 여성에게는 임신 중 이 약에 노출 시 나타날 수 있는 위험성에 대해 알려주어야 하며, 임신을 계획하고 있는 경우 치료여부에 대하여 의사와 상담하여야 합니다. 환자가 임신하게 되면 즉시 의사와 상의 하도록 하라.(7, 임부 및 수유부에 대한 투여항 참조).
- 2) 운전과 기계조작 : 이 약을 복용하는 환자는 특히 복용을 시작한 첫 날에 어지러울 수 있으며 이 경우 의사의 상의합니다. 환자가 실신하는 경우 일단 이 약의 복용을 중단하고 의사와 상의하여야 합니다. 수면을 충분히 섭취하지 못하거나, 과도한 발한, 설사, 구토 등은 혈압을 과도하게 저하시켜 어지러움과 때로 실신을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 합니다.
- 3) 칼륨 보충제 : 이 약을 복용하는 환자는 의사와 상의하지 않고 칼륨보충제 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 복용하지 않도록 합니다(대사 상호작용 항 참조).

**13. 보관 및 취급상의 주의사항**

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

**[포장단위]** 30정, 100정

**[저장방법]** 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

**[사용유기기간]** 제조일로부터 24개월

**[제조사]** 위도스제약(주) / 경도인양시 미양면 제곡2당길 103

**[제조외지사]** (주)휴비스제약 / 대전광역시 대덕구 신일사로 104번길 46

- ▶ 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관하십시오.
- ▶