

고혈압 치료제

로스라르젠 플러스정

LOSARGEN-PLUS Tab.

【원료약품의 분량】1정 중

로스라르탄칼륨 (USP) 50mg

히드로클로로티아지드 (USP) 12.5mg

【성 상】 흰색의 타원형 필름코팅정

【효능 · 효과】 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

【용법 · 용량】

○ 성인: 이 약의 사용량은 로사르탄칼륨 50mg / 히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정이다. 1일 로사르탄칼륨 100mg / 히드로클로로티아지드 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않다. 일반적으로 최대 혈압강하 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. 대대요법: 용량 조절된 각각의 로사르탄칼륨과 히드로클로로티아지드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있다.
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 최대로스라르탄칼륨 100mg / 히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정 까지 증량할 수 있다.

3. 로사르탄칼륨 100mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자: 로사르탄칼륨 100mg / 히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg / 히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정 까지 증량할 수 있다.

4. 1일 1회 25mg의 히드로클로로티아지드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 저칼륨혈증을 보이는 환자: 전체적인 혈압강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로티아지드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50mg / 히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있다. 이후 로사르탄칼륨 50mg / 히드로클로로티아지드 12.5mg에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100mg / 히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량 할 수 있다.

○ 신장에 환자: 크레아티닌청소율이 30mL/min 이상인 경우에는 사용량을 투여한다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자에게는 티아지드계의 약물보다는 루프계 비이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.

○ 간장에 환자: 용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회 투여량인 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
○ 소아 (18세 미만)소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로사르탄-히드로클로로티아지드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 양수노출증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 근육노출, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다. (7. ‘임부 및 수유부에 대한 투여항 참조)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
2) 노약자가 있거나 신피로미이드계 약물에 과민반응 또는 그 병력의 환자
3) 치료불응성 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 체액 중 나트륨 · 칼륨이 명백히 감소된 환자 (저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실험을 악화시킬 수 있다.)
4) 중증 간장애 환자, 담즙정체 및 담도폐쇄장애 환자
5) 중상이 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 있다.)
8) 다혈증인 환자(9) 당뇨병이나 중증도~중증의 신장애 환자 (사구체여과율 < 60mL/min/1.73㎡)에서 알리스키렌 함유제제와 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 저혈압~혈관 내 유류 혈액량 감소환자
2) 신장애 환자, 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증이 있는 환자
3) 간장애 환자 또는 간장애 병력 환자 (외국에서 경증~중증도 알코올성 간경변 환자에게 로사르탄칼륨 50mg을 단일 경구투여시 건강한 성인과 비교해 로사르탄의 소소실속도가 지연되어 로사르탄 및 카본산체의 혈장 중 농도가 5배 및 2배로 상승하는 것이 보고되었다. 히드로클로로티아지드는 간성흔수를 유발할 수 있다.)
4) 전신성 홍반성 루푸스 환자
5) 혈청 칼륨치 이상 환자
6) 뇌혈관장애 환자 (과도한 혈압강하가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.)
7) 감염요법 중인 환자 (저나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
8) 중증 관용화증 또는 뇌용액경화증 환자 (급격한 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
9) 본인에 당뇨병 또는 부오 형제에 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자 (고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 현상화될 수 있다.)
10) 설사, 구토 환자 (전해질 실험치가 나타날 수 있다.)
11) 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자 (혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다.)
12) 디기탈리스 부신피질호르몬제 또는 ACTH를 투여중인 환자 (이 약의 혈압강하 작용을 증강시킬 수 있다.)
13) 고칼슘혈증 환자 (이 약의 혈압강하작용이 증강될 수 있다.)
14) 고령자
15) 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)의 이중차단: 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), ACE 억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 로사르탄칼륨-히드로클로로티아지드 복합제인 이 약의 안전성은 858명의 본태고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3,889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로티아지드 단일제제에서 보고되었던 것에 국한되었다. 이 약은 내약성이 우수하여 이 약 투여로 인한 전체적인 이상반응 발현율은 위약대조군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 투약을 중단할 정도는 아니었다. 위약 대조시험에서 이상반응으로 인한 투약 중단은 투약군과 위약대조군의 각각 2.8%와 2.3%에서 나타났다. 이중맹검법에 의한 위약 대조시험에서, 이 약 투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약 대조군보다는 투여군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

	로스라르탄-히드로클로로티아지드(n=858)	위약 (n=173)
전신		
복통	1.2	0.6
부종/중창	1.3	1.2
심혈관계	1.4	0.0
근골격계	2.1	0.6
신경정신계	5.7	2.9
호흡기계	2.6	2.3
부비동염	1.2	0.6
상기도감염	6.1	4.6
피부	1.4	0.0

본태고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났으나, 위약대조군에서도 유사한 빈도를 보이거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 두력/피로, 설사, 구역, 두통, 기립저압, 인두염 등이다. 이상반응은 남녀간에 비슷하게 발현하였고, 로사르탄-히드 로클로로티아지드군과 위약군 모두에서 비교群차에 비해 고령자에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

2) 로사르탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부전 (임술과 눈꺼풀의 종창 및 안면 부종)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 현상은 투약을 중지한지 5일 내에 정상으로 회복되었다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부부리 현상과 융혈현상이 보고되었다.

로스라르탄 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

(1) 전신: 홍통, 안면부종, 열, 기립저혈압, 실신
(2) 심혈관계: 협심증, 부정맥 (심방세동, 동성서맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실차단
(3) 소화기계: 식욕부진, 변비, 지름, 구강건조, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
(4) 전신 및 투여부위: 권태
(5) 혈액계: 빈혈
(6) 대사: 통풍
(7) 근골격계: 팔통증, 관절통, 관절염, 근육경통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통증, 하지통, 근육경련, 근육 부력감, 근골격계 통증, 근육통, 건통, 근강직
(8) 정신신경계: 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울증, 악몽, 감각저하, 불면증, 성욕감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 어지럼
(9) 호흡기계: 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두부전, 호흡기 충혈, 비염, 정맥동 장애, 흉부불쾌감
(10) 피부: 말초증, 피부염, 피부부전, 반상출혈, 흉반, 홍조, 광민감반응, 가려움증, 발한, 두드러기
(11) 감각기관: 흐린 시야, 안구자통이나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
(12) 비뇨기계: 발기부전, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염

3) 히드로클로로티아지드 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

(1) 전신: 두력감 (2) 소화기계: 핵자염, 황달 (간내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장저기
(3) 혈액계: 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구감소증, 융혈성빈혈, 혈소판감소
(4) 과민반응: 자반병, 광민감반응, 두드러기, 피사성 혈관염 (혈관염 및 피부발진), 열, 폐렴 및 폐수종 등의 호흡곤란
(5) 대사: 고혈당, 당뇨병, 고요산혈증 (6) 근골격계: 근육연축 (7) 정신신경계: 초조
(8) 신장: 신부전, 신기능 장애, 간질성 신증
(9) 피부: 피부정맥안정증후군(스티븐스-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성표피괴사증후(리엘중후군) 등의 박탈성 피부염
(10) 감각기관: 일시적 흐린시야, 황색시증, 급성 근시, 급성 폐쇄각 녹내장
ACE 억제제로 인한 지속적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE 억제제의 투여를 중단할 수 있다. 22건의 평형성, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE 억제제를 투여받은 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여 받았을 때 ACE 억제제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험 1에서는 위 환자들을 로사르탄 50mg군, 리시노프릴 20mg군, 히드로클로로티아지드 25mg 투여군 (n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로사르탄 50mg군, 리시노프릴 20mg군, 위약대조군 (n=97) 중 하나에 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였다. 기침의 발현율은 다음 표와 같다.

임상시험 1 †	히드로클로로티아지드	로스라르탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2 ††	위약	로스라르탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%

† 인구통계 = (89% 백인, 64% 여성), †† 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)

두 시험결과, ACE 억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로사르탄의 시판 후 조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다.

중증의 고혈압: 중증의 고혈압 (이완기 혈압 ≥ 110mmHg) 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 투여군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 2건(0.6%), 0건(0.0%) 보고되었으며 같은 기간에 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치 상승 (0.5mg/dL) 이 각각 3건(0.8%), 2건(1.2%) 보고되었다.

4) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

(1) 혈액 및 림프계: 혈소판감소증
(2) 과민반응: 혈관부종 (기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 받은 환자 중 일부는 이전에 ACE 억제제 또는 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로사르탄을 투여한 환자들에게 혈관염 (Henoch-Schönlein purpura 자반증 포함) 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: 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
(7) 근골격계: 위안지오텐신수용체 차단제를 복용한 환자에서서 드물게 황문근용해가 보고되었다.

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 < 3.5mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고 고칼륨혈증 (혈청 칼륨 농도 > 5.7mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈청 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈청 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.123mEq/L 이었다. 이들 환자에서는 로사르탄의 용량이 증가 할수록 이에 비례하여 혈청 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로티아지드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.

(2) 혈관내 유류 혈액량이 감소한 환자, (예, 이뇨제를 병용중인 환자)에서는 이 약 투여시에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다.

3) 히드로클로로티아지드

(1) 전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형 (저나트륨혈증, 저염소알칼리 리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비경구적으로 약제를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요중의 전해질을 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균형의 전조징후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육피로, 저혈압, 요양감, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애에 등이다.

(2) 중증의 간경변이 있거나, 치료기간 지속되어서 거름 색인 요의 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 하거나 반응도를 증가시키기도 한다. (예, 심실의 흥분성 증가)

(3) 저염소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우 (긴질환이나 신질환 등)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대사성 알칼리혈증시에는 염소를 보충해 주어야 한다.
(4) 더운 날씨에는 수증 환자에서 희석성 저나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저 나트륨혈증시에는 염분을 공급해주는 것보다

