정부공인 KGMP
적격업체제품

전문의약품
분류번호 : 214

자로탄플러스정

【성분 · 함량】 1정 중
로사르탄칼륨(USP) ………………………… 50mg 히드로클로로티아지드(USP) ………………………… 12.5mg
첨가제(타르색소) : 황색203호

【성 상】 황색의 타원형 필름코팅정 **【효능 · 효과】** 단일요법으로 혈압이 충분히 조절되지 않는 고혈압

【용법 · 용량】

○ 성인 : 이 약의 상용량은 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정이다. 1일 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않다.
일반적으로 최대 혈압강하 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 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 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정으로 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 1정까지 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 25mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있다. 이후 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 25mg에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.

○ 신장애 환자 : 크레아티닌청소율이 30mL/min 이상인 경우에는 상용량을 투여한다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자에게는 티아지드계의 약물보다는 루프계 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
○ 간장애 환자 : 용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회투여량인 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 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있다. 양수과소증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. '임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조).**

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
   1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
   2) 무뇨증이 있거나 설폰아미드계 약물에 과민반응 또는 그 병력의 환자
   3) 치료불응성 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 체액 중 나트륨 · 칼륨이 명백히 감소된 환자(저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실조를 악화시킬 수 있다.)
   4) 중증 간장애 환자, 담즙정체 및 담도폐쇄장애 환자
   5) 증상이 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) 투석중인 환자
   9) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게 투여하면 안된다.
   10) 당뇨병이나 중등도 ~ 중증의 신장애 환자(사구체여과율 〈 60 mL/min/ 1.73m^2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
   1) 저혈압-혈관내 유효 혈액량 감소 환자
   2) 신장애 환자, 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증이 있는 환자
   3) 간장애 환자 또는 간장애 병력 환자(외국에서 경증~중등도 알코올성 간경변 환자에게 로사르탄칼륨 50mg을 단회경구투여시 건강한 성인과 비교해 로사르탄의 소실속도가 지연되어 로사르탄 및 카본산체의 혈장 중 농도가 5배 및 2배로 상승하는 것이 보고되었다. 히드로클로로티아지드는 간성혼수를 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 관경화증 또는 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
   9) 본인에 당뇨병 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 현성화할 수 있다.)
   10) 설사, 구토 환자(전해질 실조가 나타날 수 있다.)
   11) 고칼슘혈증, 부갑상샘기능항진증 환자(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다.)
   12) 디기탈리스, 부신피질호르몬제 또는 ACTH를 투여 중인 환자(이 약의 혈압강하 작용을 증강시킬 수 있다.)
   13) 교감신경절제 후 환자(이 약의 혈압강하작용이 증강될 수 있다.)
   14) 고령자
   15) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 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 투약중단은 투약군과 위약대조군의 각각 2.8%와 2.3%에서 나타났다.

		로사르탄-히드로클로로티아지드 (n=858)	위약 (n=173)
전신	복통	1.2	0.6
	부종/ 종창	1.3	1.2
심혈관계	심계항진	1.4	0.0
근골격계	요통	2.1	0.6
신경정신계	어지럼	5.7	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

이중맹검법에 의한 위약 대조시험에서, 이 약 투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이면서 위약대조군보다는 투여군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.
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 등이다.
이상반응은 남녀간에 비슷하게 발현하였고, 로사르탄-히드로클로로티아지드군과 위약군 모두에서 비고령자에 비해 고령자에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

   2) 로사르탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈꺼풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일 내에 정상으로 회복되었다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부박리현상과 용혈현상이 보고되었다. 로사르탄 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
      (1) 전신 : 흉통, 안면 부종, 열, 기립저혈압, 실신
      (2) 심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방세동, 동성서맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실차단
      (3) 소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
      (4) 전신 및 투여부위 : 권태
      (5) 혈액계 : 빈혈
      (6) 대사 : 통풍
      (7) 근골격계 : 팔통증, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 견통, 근강직
      (8) 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울증, 악몽, 감각저하, 불면증, 성욕 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 어지럼
      (9) 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 비충혈, 인두불편, 호흡기 충혈, 비염, 정맥동 장애, 흉부불쾌감
      (10) 피부 : 탈모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 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 : 무력감
      (2) 소화기계 : 췌장염, 황달(간내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장자극
      (3) 혈액계 : 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판감소
      (4) 과민반응 : 자반병, 광민감반응, 두드러기, 괴사성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 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 : 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성표피괴사용해(리엘증후군) 등의 박탈성 피부염
      (10) 감각기관 : 일시적 흐린시야, 황색시증, 급성 근시, 급성 폐쇄각 녹내장

ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여 받았을 때 ACE억제제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험 1에서는 위 환자들을 로사르탄 50mg 군, 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	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 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로사르탄의 시판후 조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다.
중증의 고혈압 : 중증의 고혈압 (이완기혈압 ≥ 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 시판후에 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 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE억제제 등의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로사르탄을 투여한 환자에게서 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 : 안지오텐Ⅱ수용체 차단제를 복용한 환자에게서 드물게 횡문근융해가 보고되었다.
5. 일반적 주의
   1) 과민반응 : 혈관부종(4. '이상반응' 항 참조)
   2) 로사르탄/히드로클로로티아지드
      (1) 여러 용량의 로사르탄과 히드로클로로티아지드를 병용투여한 이중맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 〈 3.5mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 〉 5.7mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈중 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.123mEq/L 이였다. 이들 환자에서는 로사르탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈중 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로티아지드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었다.

(2) 혈관내 유효 혈액량이 감소한 환자(예, 이뇨제를 복용중인 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, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나는지 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비경구적으로 액체를 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, 요량감소, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등이다.

(2) 중증의 간경변이 있거나, 치료가 장기간 지속되면 거품 섞인 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(간질환이나 신질환 등)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대사성 알칼리혈증 시에는 염소를 보충해 주어야 한다.

(4) 더운 날씨에는 수종 환자에서 희석성 저나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저나트륨혈증시에는 염분을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 실제로 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 한다.

(5) 티아지드계 약물을 투여받는 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다. 로사르탄은 혈중 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로클로로티아지드와 로사르탄을 병용투여하면 이뇨현상으로 인한 고요산혈증이 감소된다.

(6) 티아지드계 약물의 투여로 고혈당이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨 환자에게 투여시에는 인슐린이나 혈당강하제의 용량조절이 필요할 수 있다. 또한 티아지드계 약물을 투여받는 동안 잠재성 당뇨가 현성화 될 수도 있다.

(7) 히드로클로로티아지드의 혈압 강하 작용은 교감신경을 절제한 환자에게서는 증강될 수 있다.

(8) 진행성 신장애 환자에 대해서는 이뇨제 투여의 보류나, 중단을 고려하여야 한다.

티아지드계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다.

티아지드계 약물은 마그네슘의 요중 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있다.

티아지드계 약물은 요중 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 대사에는 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘농도를 간헐적으로 경미하게 증가시킬 수 있다. 잠재적인 부갑상샘 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 티아지드계 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상샘 기능검사를 방해할 수 있으므로 부갑상샘 기능 검사를 시행하기 전에는 티아지드계 약물의 투여를 중단해야 한다.

(9) 혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드치의 증가는 티아지드계 이뇨제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.

(10) 티아지드계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 현성화시킨다고 알려져 있다.

(11) 급성 근시 및 2차 폐쇄각 녹내장 : 설폰아미드계인 히드로클로로티아지드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나며, 일반적으로 약물 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게 히드로클로로티아지드 투여를 중단한다. 안내압이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐쇄각 녹내장을 일으키는 위험인자로서 설폰아미드 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 울혈심부전 환자)에게 ACE억제제를 투여할 경우, 요량감소, 진행성 고질소혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE억제제를 투여시 혈중 크레아티닌치나 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 저용량을 이 약으로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 간장애나 진행성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변화가 간성 혼수를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에게는 티아지드계 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 : 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바르비탈과의 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰다. 사람에서 2개의 CYP3A4 저해제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리트로마이신은 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 저해제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도는 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 이 약과 CYP2C9저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 이 약을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 희귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다.

안지오텐신Ⅱ를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존 이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아밀로리드), 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 로사르탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다(12. '환자에게 제공되어야 할 정보' 항 참조).

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

선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄 등 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 안지오텐신Ⅱ수용체 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 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련되어 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증 ~ 중증의 신장애 환자(사구체여과율 〈 60 mL/min/1.73m2)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

(1) 리튬 : 나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로 리튬 배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오텐신 Ⅱ 차단체 길항제와 병용할 경우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링해야 한다.

(2) 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제 : 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 안지오텐션 Ⅱ 수용체 차단제(로사르탄을 포함)와 병용할 경우 체액-고갈(이뇨 치료를 포함) 또는 신기능 보상을 한 고령 환자에서 급성신부전을 포함한 신기능의 악화가 나타날 수 있다. 이러한 효과는 가역적이다. 로사르탄과 비스테로이드소염진통제 치료를 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.

선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄을 포함한 안지오텐션 Ⅱ 수용체 차단제의 혈압강하 효과를 약화시킬 수 있다.

2) 히드로클로로티아지드 : 병용투여시 아래 약물과의 상호작용은 다음과 같다.

(1) 알코올, 바르비탈계 약물, 마약성 진통제 : 기립저혈압이 악화될 수 있다.

(2) 혈당강하제(경구용 혈당강하제 및 인슐린) : 용량의 조절이 필요할 수 있다.

(3) 다른 혈압강하제 : 상가작용 혹은 상승작용

(4) 콜레스틸아민, 콜레스티폴 수지 : 음이온 교환수지와 히드로클로로티아지드를 병용투여시 히드로클로로티아지드의 흡수가 감소된다. 콜레스틸아민이나 콜레스티폴 수지의 1회 용량은 히드로클로로티아지드와 결합하여 히드로클로로티아지드의 소화기계로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킨다.

(5) 부신피질호르몬, 부신피질자극호르몬 또는 글리시리진(감초 성분) : 전해질 고갈. 특히 저칼륨혈증을 악화시킨다.

(6) 혈압상승 아민류(예, 노르에피네프린) : 승압 아민류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 승압 아민류의 작용을 차단할 정도는 아니다.

(7) 비탈분극성 골격근 이완제(예, 튜보큐라린) : 근이완제에 대한 반응성을 증가시킬 수 있다.

(8) 리튬 : 일반적으로 티아지드계 이뇨제와 함께 투여되어서는 안된다. 이뇨제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가중시킨다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 첨부문서를 참조하여야 한다.

(9) 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제: 일부 환자에 있어서 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제의 투여는 루프계 이뇨제, 칼륨보존 이뇨제 혹은 티아지드계 이뇨제의 이뇨효과, 나트륨 배설 증가효과, 혈압 강하 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 비스테로이드소염진통제를 함께 투여할 경우에는 이뇨제의 효과를 면밀히 관찰해야 한다.

선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자(예, 고령 환자나 이뇨제 치료중인 환자를 포함한 유효 혈액량 감소 환자)에게 로사르탄 등 안지오텐신Ⅱ수용체 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 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가된다.

(11) 항종양제(예, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트) : 티아지드계 이뇨제는 세포독성약물들의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있다.

(12) 메틸도파 : 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고되었다.

(13) 시클로스포린 : 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍형(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.

(14) 디기탈리스 배당체 : 티아지드계 이뇨제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스로 인한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킨다.

(15) 칼슘염류 : 티아지드계 이뇨제의 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 : 증상성 저나트륨혈증의 위험이 있으므로 임상적 생물학적 모니터링이 요구된다.

(17) 요오드 조영제 : 이뇨제에 기인한 탈수의 경우, 특히 고용량의 요오드 제제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 재수화(hydration) 해야 한다.

(18) 암포테리신 B(비경구), 코르티코스테로이드, ACTH 또는 자극성 설사약 : 히드로클로로티아지드는 특히 저칼륨혈증과 같은 전해질 불균형이 강화될 수 있다.

(19) 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물 : 로사르탄-히드로클로로티아지드를 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물(예, 디기탈리스 배당체 및 항부정맥약) 및 torsades de pointes(심실성 빈맥)를 유발하는 약물(몇몇 항부정맥약 포함)과 병용 투여하였을 경우 저칼륨혈증에 의해 torsades de pointes 위험성을 증가되므로 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 중지한다.

사람의 경우, 태아의 신장 관류는 레닌 안지오텐신계의 발육에 따라 임신 2기에 시작되므로, 임신 2, 3기에 이 약을 투여 시 태아에게 미치는 위험은 증가한다 (1. 경고 항 참조).

임신 2, 3기 사이에 레닌 안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골형성저하증, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 자궁 내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증도 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐 형성 저하증과 연관성이 있었다. 또한 이 약에 의한 것인지 명확하진 않지만, 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다.

역학자료에서 임신 1기에 ACE저해제에 노출된 경우 최기형성 위험에 대한 증거는 명확하지 않으나, 어느 정도의 위험성 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용체차단제의 위험성에 대한 통제된 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간 동안 임부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는데 중요하다. 드물지만 레닌안지오텐신 계에 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대체약물이 없는 경우(대체로 천명의 임부 중 한명 꼴 이하로 발현), 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 인지시켜야 하며, 양막 내 환경을 확인하기 위해 일련의 초음파 검사를 실시하여야 한다.

양수과소증이 관찰될 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 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다.

자궁 속에서 안지오텐신Ⅱ수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영·유아의 경우에는 저혈압, 소변감소증 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 소변감소증이나 저혈압이 나타난다면, 혈압 및 신장 관류에 대한 직접적인 관리를 해야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다.

로사르탄의 최대용량인 10 mg/kg/day와 히드로클로로티아지드 2.5 mg/kg/day를 랫트나 토끼에게 병용투여했을 때, 최기형이 발생한 증거는 없다. 이 용량에서 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물, 히드로클로로티아지드의 토끼에서의 노출량(AUC)은 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아지드 병용투여시 노출량의 각각 5, 1.5, 1배 였다. 랫트에게 50 mg/kg/day의 로사르탄과 12.5 mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 병용투여했을때의 자료를 외삽해서 얻은 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물, 히드로클로로티아지드의 AUC치는 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아지드 병용투여시 AUC의 각각 6, 2, 2배 였다. 암컷의 랫트에게 임신전 및 임신기간동안 로사르탄 10 mg/kg/day와 히드로클로로티아지드 2.5 mg/kg/day을 병용투여했을 때에는 태자의 늑골수 증가가 관찰되었다. 로사르탄만을 단독 투여한 연구들에서도 관찰되었듯이, 임신한 랫트에게 임신말기와 수유기간동안 50 mg/kg/day의 로사르탄과 12.5 mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 병용투여하면 태자와 신생자의 체중감소, 신독성 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났다. 상기 용량에서 로사르탄, 로사르탄의 활성 대사체, 히드로클로로티아지드의 AUC는 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아지드 병용투여시 AUC의 각각 35, 10, 10배 였다. 주요기관 형성기동안 임신한 마우스나 랫트에게 3,000, 1,000 mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 투여했을 때에 태자에게 유해하다는 증거는 발견되지 않았다.

티아지드계 약물은 태반장벽을 통과하여 제대혈내에 존재하게 되므로, 태아나 신생아의 황달, 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. 티아지드계 약물은 모유로 이행된다. 따라서 유아(乳兒)에서 이상반응이 나타날 수 있으므로, 수유부에게는 본제의 중요성을 고려하여, 수유를 중단하거나 투약을 중단하도록 해야 한다.

8. 소아에 대한 투여 : 소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 소아 및 청소년에게 이 약을 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여 : 좌심실 비대를 가진 고혈압 환자에 대해 심혈관 사망, 뇌졸중, 심근경색의 복합 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 2,857명(62%)의 환자가 65세 이상이었으며 808(18%)명의 환자가 75세 이상이었다. 이 시험에서 환자들은 혈압을 조절하기 위해 로사르탄과 히드로클로로티아지드를 연구약 복용 기간의 74% 동안 병용투여 받았다. 고령자와 젊은 환자들 사이에 유효성에 대한 전반적 차이는 없었으나 이상반응은 로사르탄-히드로클로로티아지드군과 대조군 모두에서 비고령자에 비해 고령자에서 다소 더 빈번하게 나타났다.

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

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

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

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

4) 혈청 전해질 : 5. '일반적 주의' 항 참조

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

11. 과량투여시의 처치

1) 로사르탄 : 사람에게 투여하는 최대 용량의 44배 및 170배인 1,000mg/kg과 2,000mg/kg을 각각 마우스와 랫트에게 경구투여시 유의성있는 치사율이 관찰되었다.

사람에게서의 과량투여에 관한 자료는 제한적이다. 과량복용시 가장 흔히 일어날 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥 등이며, 부교감신경의 흥분으로 인하여 서맥이 발생할 수도 있다. 저혈압의 임상증상이 나타나면, 혈압유지를 위한 치료를 시작하여야 한다.

로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

2) 히드로클로로티아지드 : 히드로클로로티아지드의 경구투여시 LD50은 마우스와 랫트 모두에서 10g/kg 이상이었다. 가장 흔히 발견되는 징후와 증상들은 전해질 고갈(저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증)과 과다한 배뇨로 인한 탈수에 의해 생긴다. 디기탈리스와 병용하여 투약하였다면, 저칼륨혈증으로 인해 심장부정맥이 악화될 수도 있다.

혈액투석에 의해 히드로클로로티아지드가 혈액으로부터 제거되는 정도는 아직 확실하지 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' 항 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 대용제를 복용하지 않도록 한다(6. '약물상호작용'항 참조).

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

【포장단위】 30정/병, 300정/병 **【저장방법】** 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

＊ 본품을 구입할 때 사용기한이 경과하였거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. ＊ 본제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

＊ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 온라인의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하십시오. 〈이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 www.seoulpharma.com이나 (080)780-1931에서 확인할 수 있습니다.〉

작성일자 : 2015. 05. 29
PM.102318(02)

【제조자】 (주)유영제약 : 충청북도 진천군 광혜원면 용소2길 33 **【제조의뢰자】** (주)서울제약 : 경기도 시흥시 경제로 59

SEOUL PHARMA
마음까지 건강하게
(주) 서울제약