

코사탄플러스정

【원료명 및 그 분량】

1정 중
주성분 : 로사르탄칼륨(USP) 50.0mg
(로사르탄으로 45.8mg)
히드로클로로티아지드(USP) 12.5mg
첨가제(타르색소) : 황색203호 알루미늄레이크 적량
동물유래성분 : 유당수화물, Food grade cow's milk

【성상】

황색의 타원형 필름코팅 정제

【효능·효과】

단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

【용법·용량】

- 성인
이 약의 사용량은 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정이다. 1일 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg을 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. 대용량인 또는 조절되지 않는 고혈압 환자 : 로사르탄칼륨과 히드로클로로티아지드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있다.
2. 로사르탄 또는 히드로클로로티아지드 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
3. 로사르탄칼륨 100 mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하며, 복용 3주 후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.
4. 1일 1회 25 mg의 히드로클로로티아지드도 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 저혈당혈증을 보이는 환자 : 전체적인 혈압강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로티아지드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있다. 이후 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 12.5 mg에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.
- 신장애 환자
크레아티닌청소율이 30 mL/min 이상인 경우에는 사용량을 투여한다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자에서는 티아지드류의 약물보다는 루프계 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권고되지 않는다.
- 간장애 환자
용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회투여량인 25 mg을 이 약으로 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권고되지 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 시스템에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 시례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십례가 보고된 바 있다. 따라서 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다('임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응을 환자
2) 무뇨증이 있거나 혈관마이경증 약물에 과민반응 또는 그 병력의 환자
3) 치료불응성 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 체액 중 나트륨·칼륨이 명백히 감소된 환자 (저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실효를 악화시킬 수 있다.)
4) 중증 간장애 환자, 담석증 및 담도폐쇄장애 환자
5) 중상이 있는 고요산혈증/통풍 환자
6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
7) 중증 신장애 환자예, 크레아티닌청소율 30 mL/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 유전적/면역적 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
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(요역에서 경증~중등도 알코올성 간경변 환자에게 로사르탄칼륨 50 mg을 단회경구투여시 건강한 성인과 비교해 로사르탄의 소설속도가 지연되어 로사르탄 및 카보산성질의 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) 감염요증 중인 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
8) 중증 관상동맥 또는 뇌동맥경화증 환자(경각한 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
9) 본인에 당뇨병 또는 부도, 항체로 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 현상화할 수 있다.)
10) 실사, 구토 환자(전해질 실효가 나뉠날 수 있다.)
11) 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있다.)
12) 티말릴라스, 부신피질호르몬제 또는 ACTH를 투여 중인 환자(이 약의 혈압강하 작용을 중가시킬 수 있다.)
13) 교감신경장애 후 환자(이 약의 혈압강하작용이 중가될 수 있다.)
4. 이상반응
1) 로사르탄칼륨-히드로클로로티아지드 복합제인 이 약의 안전성은 858 명의 본태고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3,889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로티아지드 단일제에서 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.
이중맹검법에 의한 위약 대조시험에서, 이 약 투여와의 관련성은 명확하지 않으나 1 % 이상의 빈도를 보여서서 위약대조군보다는 투약군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

		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

본태고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1 % 이상의 빈도로 나타났다. 위약대조군에서도 유사한 빈도를 보이거나, 혹은 위약대조군에서 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 무력/피로, 설사, 구역, 두통, 기립저압, 인두염 등이다.

- 1) 이상반응은 남녀간에 비슷하게 발생하였고, 로사르탄-히드로클로로티아지드군과 위약군 모두에서 비교령자에 비해 고령자에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났다.
- 2) 로사르탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈가물의 종창 및 인면 발진이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손발의 피부박리현상과 용혈현상이 보고되었다.
로사르탄 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
(1) 전신 : 홍풍, 안면 부종, 열, 기립저혈압, 실신
(2) 심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방세동, 동성서맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 방실효율
(3) 소화기계 : 식욕부진, 변비, 지통, 구갈, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
(4) 전신 및 투여부위 : 권대
(5) 혈액계 : 빈혈
(6) 대사 : 통풍
(7) 근골격계 : 팔통증, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력감, 근육경계 통증, 근육통, 전통, 근강직
(8) 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울증, 약용, 감각저하, 불면증, 성욕 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 어지럼
(9) 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두부전, 호흡기 종혈, 비염, 정맥주 장애
(10) 피부 : 탈모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 종반, 흉조, 광민감반응, 가려움증, 발한, 두드러기
(11) 감각기관 : 호연 시야, 안구자통이나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 청각이상
(12) 비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염
3) 히드로클로로티아지드 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
(1) 전신 : 무력감
(2) 소화기계 : 체장염, 황달(간내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장자극
(3) 혈액계 : 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구감소증, 용혈성 빈혈, 혈소판감소증
(4) 과민반응 : 지방변, 광민감반응, 두드러기, 과다성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 패혈 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 : 피부접막안충증군(스티븐스-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성표피괴사증후(리델증후군) 등의 발발성 피부염
(10) 감각기관 : 일시적 흐린시야, 황색시증, 급성 근시, 급성 폐색각 녹내장
ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다.
2건의 병행연구, 이중맹검, 무작위, 전령적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자예게 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발률이 보고되었다. 리시노프릴을 투여 받았을 때 ACE억제제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였다. 임상시험 1에서는 위 약 환자들을 로사르탄 50 mg 군, 리시노프릴 20 mg 군, 히드로클로로티아지드 25 mg 투여군(n=135) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로사르탄 50 mg 군, 리시노프릴 20 mg 군, 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 환자예게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로사르탄의 시험후 조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었다.
중증의 기침 : 중증의 고혈압 (이완기혈압≥ 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 투여군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 22(0.6 %), 02(0.0 %)로 보고되었으며 같은 기간에 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치 상승(≥0.5 mg/dL)이 각각 3전(0.8 %), 2전(1.2 %)로 보고되었다.

4) 시한 후 이상반응

다음의 이상반응들이 시한후에 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 환자에서서 혈관염(Henoch·Schönlein purpura 질환을 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 : 고칼슘혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
(7) 근골격계 : 안지오텐신II수용체 길항제를 복용한 환자에서서 드물게 원문근통증이 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 과민반응 : 혈관부종* 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 %였다. 혈청 칼륨 농도의 증가나 감소로 인해 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈청 칼륨 농도의 평균 값에서는 0.123 mEq/L 이었다. 이 환자들은 이는 로사르탄의 용량이 증가할수록 이에 비례하여 혈청 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 여부부 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소혈혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 시 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다면야 비경구적으로 약제를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 요종의 전해질을 측정해야 한다. 체액과 전해질 불균형의 전조징후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육파괴, 저혈압, 요관감염, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등이다.
(2) 중증의 간경변이 있거나, 치료가 장기간 지속되면 거름 색인 요의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일으킬 수 있다. (4) 티말릴라스의 이상반응에 대해 심장이 더 민감하게 반응하도록 하거나 반응을 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 심하게 보충해 주어야 한다.
(4) 더운 날씨에는 수종 환자에서 화석성 저나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저나트륨혈증시에는 염분을 공급해줄 수 있으나 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 실제로 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 한다.
(5) 티아지드계 약물을 투여하는 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다. 로사르탄은 혈청 요산의 농도를 낮추어주므로 히드로클로로티아지드와 로사르탄을 병용투여하면 요산현상으로 인한 고요산혈증이 감소된다.
(6) 티아지드계 약물의 투여로 고혈당이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨 환자예게 투여시에는 인슐린이나 혈당강화제의 용량조절이 필요할 수 있다. 또한 티아지드계 약물을 투여받는 동안 잠재성 당뇨가 현상화될 수도 있다.
(7) 히드로클로로티아지드의 혈압 강하 작용은 교감신경을 절제한 환자예게서는 증강될 수 있다.
(8) 진행성 신장애 환자에 대해서는 이뇨제 투여의 부류나, 중단을 고려하여야 한다.
티아지드계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있다.
티아지드계 약물은 마그네슘의 요속 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있다. 티아지드계 약물은 요중 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 대사에는 영향을 끼치지 않으면서 혈청 칼슘농도를 간헐적으로 경미하게 증가시킬 수 있다. 잠재적인 무갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 티아지드계 약물은 갑상선대사에 영향을 미쳐 무갑상선 기능증상을 방해할 수 있으므로 무갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 티아지드계 약물의 투여를 중단해야 한다.
(9) 혈중 플라스티톨릭와 트리글리세라이드치의 증가는 티아지드계 이뇨제의 투여와 관련되어 있을 수 있다.
(10) 티아지드계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 현상화시킨다고 알려져 있다.

