

복합성분의 고혈압 치료제

【분류번호：214】
【전 문 의 약 품】

코살탄 플러스 정

(로사르탄칼륨, 히드로클로로티아지드)

COSARTAN plus Tab.

■원료약품 및 그 분량

1정 중
로사르탄칼륨(USP)..... 50mg
히드로클로로티아지드(USP).....12.5mg
첨가제(타르색소)：황색 203호

■성상：황색의 타원형 필름코팅 정제

■효능·효과：단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

■용법·용량

o성인

이 약의 상용량은 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 125 mg 1일 1회 1정입니다. 1일 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않습니다. 일반적으로 최대 혈압강하 효과는 치료시작후 3주경에 나타납니다. 이 약은 다른 항고혈압 제제와 함께 사용될 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 50 mg/히드로클로로티아지드 125 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 있습니다.
3. 로사르탄칼륨 100 mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자：로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 125 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 있습니다.
4. 1일 1회 250 mg의 히드로클로로티아지드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되지라도 저칼륨혈증을 보이는 환자：전체적인 혈압강하 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로티아지드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 125 mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있습니다. 이후 로사르탄칼륨 50 mg/히드로클로로티아지드 125 mg에 대한 이상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100 mg/히드로클로로티아지드 25 mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.

o신장에 환자

크레아티닌청소율이 30 mL/min 이상인 경우에는 상용량을 투여합니다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자에게는 티아지드계의 약물보다는 루프계 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.

o간장에 환자

용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초초투여량인 25 mg을 이 약으로 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.

o소아(8세 미만)

소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로사르탄-히드로클로로티아지드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않습니다.

■사용상의 주의사항

1. 경고

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있습니다. 양수과소증의 발생은 태아의 폐 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있습니다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무도증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함합니다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 합니다.(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조.)

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 2) 무뇨증이 있거나 설존이미드계 약물에 과민반응 또는 그 병력의 환자
- 3) 저칼륨증성 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 체액 중 나트륨·칼륨이 명백히 감소된 환자(저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실조를 악화시킬 수 있습니다)
- 4) 중증 간장애 환자, 담낭장애 및 담도폐쇄장애 환자
- 5) 중상이 있는 고요산혈증/통풍 환자
- 6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 7) 중증 신장애 환자(예, 크레아티닌청소율 30 mL/min 미만) 또는 급성 신부전 환자(신기능을 악화시킬 우려가 있습니다)
- 8) 투숙중인 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 환자에게는 투여하면 안 됩니다(유당함유 제제에 한함)
- 10) 당뇨병이나 중등도 ~ 중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60 mL/min/1.73m²에서 알리스키렌 함유제외의 병용)

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오

- 1) 저혈압-혈관내 유조 혈액량 감소 환자
- 2) 신장애 환자, 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증이 있는 환자
- 3) 간장애 환자 또는 간장애 병력 환자(요로에서 경증 ~ 중등도 알코올성 간경변 환자에게 로사르탄칼륨 50 mg을 만회경우투여시 건강한 성인과 비교해 로사르탄의 소살속도가 지연되어 로사르탄 및 카보산체의 혈장 중 농도가 5배 및 2배로 상승하는 것이 보고되었습니다. 히드로클로로티아지드는 간성문수를 유발할 수 있습니다)
- 4) 전신성 홍반성 루푸스 환자
- 5) 협성 칼륨치 이상 환자
- 6) 혈관장애 환자(과도한 혈압강하가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있습니다)
- 7) 단일요법 중인 환자(저나트륨혈증을 일으킬 수 있습니다)
- 8) 중증 고칼슘혈증 또는 뇌용액장해를 환자(급격한 이뇨가 나타났을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있습니다)
- 9) 어린이에 당뇨병 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(고요산혈증, 고혈당 증을 초래하여 통풍, 당뇨병의 악화나 현상화할 수 있습니다)
- 10) 설사, 구토 환자(전해질 실조가 나타날 수 있습니다)
- 11) 고칼슘혈증 부갑상선기능항진증 환자(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있습니다)
- 12) 디기탈리스, 루프이뇨제로든지 또는 ACH를 투여 중인 환자(이 약의 혈압강하 작용을 증강시킬 수 있습니다)
- 13) 교감신경절제 후 환자(이 약의 혈압강하작용이 증강될 수 있습니다)
- 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 않습니다.

4. 이상반응

1) 로사르탄칼륨-히드로클로로티아지드 복합제인 이 약의 안전성은 868명의 본태고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3,889명에서 평가되었습니다. 이 임상시험에서 이 약에 특이적인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로티아지드 단일제제에서 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 28 %와 23 %에서 나타났습니다.

이중맹검에 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	부종	12	06
	부종/중창	13	12
심혈관계	심계항진	14	00
근골격계	요통	21	06

신경장신계	어지럼	57	29
호흡기계	기침	26	23
	부비동염	12	06
	상기도 감염	61	46
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 발현하였고, 로사르탄-히드로클로로티아지드군과 위약군 모두에서 비교령자에 비해 고령자에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났습니다.

2) 로사르탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종일수와 눈꺼풀의 종창 및 안면 발진이 나타나 투약을 중지하였습니다. 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일내에 정상으로 회복되었습니다. 로사르탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부발진현상과 동혈 현상이 보고되었습니다.

로사르탄 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같습니다.

- (1)전신：홍통, 안면 부종, 열, 기림저혈압, 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：관대
 - (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, 건통, 근간지
 - (8)정신신장계：불안, 불안장애, 운동불조, 혼란, 우울증, 악몽, 감각저하, 불면증, 성욕 감퇴, 기억장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 진전, 어지럼
 - (9)호흡기계：호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두통, 호흡기 종혈, 비염, 정맥동 장애, 흉부부종폐감
 - (10)피부：발모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광민감반응, 가려움증, 발한, 두드러기
 - (11)감각기관：소리 시야, 안구자극이나 작열감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
 - (12)비뇨기계：방기부전, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염
- 3) 히드로클로로티아지드 단일제제 투여로 인해 나타난다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같습니다.
- (1)전신：무력감
 - (2)소화기계：체장염, 황달(간내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장사구
 - (3)혈액계：재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구감소증, 용혈성 구상세포, 혈소판감소
 - (4)과민반응：자반병, 광민감반응, 두드러기, 과사성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 열림 및 폐수종 등의 호흡 곤란
 - (5)대사：고혈당, 당뇨, 고요산혈증
 - (6)근골격계：근육연축
 - (7)정신신장계：초조
 - (8)신장：신부전, 신기능 장애, 간질성 신염
 - (9)투여：피부점막안주근스트리븐스 손손(중추근) 등의 다형홍반, 독성표피괴사용해(리열중후군) 등의 박탈성 피부염

(10)감각기관：일시적 흐림시야, 황색시증, 급성 근시, 급성 폐쇄각 녹내장 ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침(발현율은 낮음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있습니다.

2)간의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여받은 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였습니다. 리시노프릴을 투여 받았을 때 ACE억제제로 인한 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였습니다. 임상시험 1에서는 위 환자들을 로사르탄 50 mg, 리시노프릴 20 mg, 구, 히드로클로로티아지드 25 mg 투여군(n=133) 중 하나에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로사르탄 50 mg, 리시노프릴 20 mg, 구, 위약대조군(n=97) 중 하나에 무작위 배정하였습니다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였습니다. 기침의 발현율은 다음 표와 같습니다.

임상시험 1 *	히드로클로로티아지드	로사르탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2 **	위약	로사르탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%
* 인구통계 = (89% 백인, 6% 여성)			
** 인구통계 = (90% 백인, 5% 여성)			

두 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였습니다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함하여, 로사르탄의 시판후 조사에서도 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었습니다. 중증의 고혈압：중증의 고혈압 (이완기혈압≥110 mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로사르탄을 일상요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 위상은 전반적으로 유사하였습니다. 두 군 모두 실신은 보고된 바 없습니다. 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 22%(06%), 02%(00%) 보고되었으며, 같은 기간에 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치 상승(>0.5mg/dL)이 각각 32%(08%), 22%(12%) 보고되었습니다.

4) 시판 후 이상반응

- (1)감각기관：이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었습니다.
- (1)혈액 및 림프계：혈소판감소증
- (2)과민반응：혈관부종(7도 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(에서서 혈관염(Kocher Sch-nlein purpura) 자반증 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：고칼슘혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었습니다.
- (7)근골격계：안지오텐신 II 수용체 차단제를 복용한 환자(에서서 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 저칼륨혈증혈중 칼륨 농도(35 mEq/L)를 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 67 % 35%였고, 고칼륨혈증혈중 칼륨 농도(57 mEq/L)를 일으킨 환자는 04%(04%)였고, 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈중 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.23 mEq/L이었습니다. 이들 환자에서는 로사르탄의 용량이 307mg/수으로, 이에 비례하여 혈중 나트륨의 농도가 감소되었고, 이의 함께 히드로클로로티아지드의 칼륨 감소 감소효과도 감소되었습니다.
- (2)혈관내 유조 혈액량이 감소한 환자에, 이노제를 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 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 감사를 실시해야 합니다. 체액이나 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 관찰해야 하며, 환자가 심한 구토를 한다거나 비강구적으로 액체를 투여받고 있을 때에는 혈청 및 오줌의 전해질을 측정해야 합니다. 체액과 전해질 불균형의 전조징후나 증상은 구갈, 갈증, 식욕 부진, 졸음, 초조, 혼란, 말라, 근육통이나 경련, 근육과민, 저혈압, 요량감소, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등입니다.
- (2)신장의 간경변이 있거나, 치료가 장기나 지속되면 거름 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 심장이 더 민감하게 반응하도록 하거나 병용도를 증가시키기도 합니다(대체, 신실의 혼란성 증가).
- (3)저염소혈증은 그 증상이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이나 신질환 등)를 제외하고는 치료를 필요로 하지 않지만, 대다수 일칼리혈증 시에는 염분을 보충해 주어야 합니다.
- (4)여러 날째에는 수종 환자에서 희석성 저나트륨혈증이 일어날 수 있습니다. 생명을 위협하는 경우야 아니나면, 저나트륨혈증시에는 염분을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절합니다. 그러나 실제로 염분이 부족할 때에는 염분을 공급해 주어야 합니다.
- (5)티아지드계 약물을 투여받은 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있습니다. 로사르탄은 혈중 요산의 농도를 낮추어줌으로 히드로클로로티아지드와 로사르탄을 병용투여하면 이노현상으로 인한 고요산혈증이 감소됩니다.
- (6)티아지드계 약물의 투여로 고혈당이 일어날 수도 있습니다. 또한 당뇨 환자에게 투여시에는 인슐린이나 혈당강하제의 용량조정이 필요할 수 있습니다. 따라서 티아지드 약물을 투여받은 동안 잠재성 당뇨가 현상화 될 수도 있습니다.
- (7)히드로클로로티아지드의 혈압 강하 작용은 교감신경을 절제한 환자(에서는 증강될 수 있습니다.
- (8)진행성 신장애 환자에 대해서는 이노제 투여의 보류나, 중단을 고려하여야 합니다.

- 티아지드계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애가 있는 환자에서는 약물축적이 일어나는 수 있습니다.
- 티아지드계 약물은 마그네슘의 요출 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있습니다.
- 티아지드계 약물은 요출 배설을 감소시킬 수 있습니다. 또한 칼슘 대사에는 영향을 끼치지 않으면서 혈중 칼슘농도를 간헐적으로 감지하게 증가시킬 수 있습니다. 잠재적인 부갑상샘 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있습니다. 티아지드계 약물은 칼슘 대사에 영향을 미쳐 부갑상샘 기능감사를 방해할 수 있으므로 부갑상샘 기능 검사를 시행하기 전에는 티아지드계 약물의 투여를 중단하여야 합니다.
- ⑨혈중 콜레스테롤치와 트리글리세라이드의 증가는 티아지드계 이뇨제의 투여와 관련되어 있을 수 있습니다.
- (10)티아지드계 이뇨제는 전신성 홍반성 루푸스를 악화 혹은 형성시킨다고 알려져 있습니다.
- (11)금성 근시 및 2차 폐쇄각 녹내장 : 설폰아미드계인 히드로클로로티아지드는 금성 일과정 근시 및 금성 폐쇄각 녹내장을 일으킬 수 있습니다. 시작처하 또는 눈의 통증이 금성 증상으로 나타나며, 일반적으로 약물 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생함니다. 금성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있습니다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게 히드로클로로티아지드 투여를 중단합니다. 안내인이 조절되지 않을 경우 신속한 의학 처치 또는 외과적 치료를 고려해야 합니다. 폐쇄각 녹내장을 일으키는 위험인자로서 설폰아미드 또는 페니실린 일레르기 병력 등이 포함될 수 있습니다.

4)로사르탄

- (1)로사르탄은 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하므로 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있습니다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 로사르탄의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화에 의존하는 환자(예, 중증의 혈림신부전 환자)에게 ACE억제제를 투여할 경우, 요강소수 신형성 고질소혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있습니다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있습니다. 급격성 혹은 급속성 신동맥 협착증은 가진 환자에게 ACE억제제를 투여시 혈중 크레아티닌치자 BUN치가 증가했다고 보고되었습니다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있습니다. 일부 환자에서 이러한 변화는 이 약의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었습니다.
- (2)용량 조절이 필요한 간장애 환자에게 사용하는 로사르탄의 작용량이 이 약으로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다. 간장애나 신형성 간질환을 가진 환자에게는 체액과 전해질의 경미한 변화가 간성 혼수를 일으킬 수도 있으므로 이러한 환자에서는 티아지드계 약물을 신중하게 투여합니다.

- 5)운전자 기계조작 수행에 대한 이 약의 효력에 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, 페도바르비탈과와 상호작용 연구에서 약물상호간의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았습니다. 약물 대사 유도제인 리튬핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 감소시켰습니다. 사람에게 2개의 CYP3A4 대체제가 연구되었습니다. 케토코나졸은 장벽투과한 이 약이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리스로마이신은 이 약의 경우하여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았습니다. CYP2C9의 저해제인 플루마니놀은 활성대사체의 농도를 감소시키고 로사르탄의 농도를 증가시켰습니다. 이 약과 CYP29 저해제의 약력학적 상호작용은 연구되 바 있습니다. 이 약을 활성 대체제로 대체하지 못하는 사람은 CYP2C90에 의거하여 특정 결함을 일으키는 것으로 나타났습니다. 이 결과로 이 약이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있습니다. 안지오텐신을 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존 이뇨제(예, 스피로놀락톤, 트리암페넨, 이말로리드), 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 로사르탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있습니다12 환자에서 제공되어야 할 정보 항 참조.
- 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에서 로사르탄 등 비스테로이드소염진통제에 대한제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있습니다. 이 영향은 대개 가역적입니다.

- 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄 등 안지오텐신II수용체 차단제의 효력을 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-알도스테론계(RAAS)의 이중 차단으로 인한 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련되어 있습니다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 합니다. 당뇨병이나 중증증 ~ 중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60 mL/min/1.73m²)에 게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하여야 합니다.
- (1)리튬 : 나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로 리튬 배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오텐신수용체 차단제와 병용할 경우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링해야 합니다.
- (2)선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAD) : 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 안지오텐신수용체 차단제(로사르탄을 포함)와 병용할 경우 체액'고갈'이나 치료를 포함) 또는 신기능 보상을 한 고령 환자에서 급성 신부전을 포함한 신기능의 악화가 나타날 수 있습니다. 이러한 효과는 가역적입니다1. 로사르탄과 비스테로이드소염진통제 치료 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 합니다.
- 선택적 COX2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄을 포함한 안지오텐신수용체 차단제의 혈압강하 효과를 약화시킬 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 : 삼가작용 혹은 상호작용
 - (4)콜레스테롤인, 콜레스테롤 수치 : 음이온 교환수지와 히드로클로로티아지드를 병용투여시 히드로클로로티아지드의 혈중치가 감소됩니다. 콜레스테롤이미나인 콜레스테롤 수치의 1회 용량은 히드로클로로티아지드와 결합하여 히드로클로로티아지드의 소화기내로부터의 재흡수를 각각 88, 4% 감소시킵니다.
 - (부신피질조호르몬, 부신피질자극호르몬 또는 글루코르티코이드 성분) : 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킵니다.
 - (6)혈당상승 인인류(예, 노르에피네프린) : 승압 인인류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 승압 인인류의 작용을 차단할 정도는 아닙니다.
 - (7)비탈부름증, 골격근 이완제(예, 듀보큐린) : 근이완제에 대한 반응성을 증가시킬 수 있습니다.
 - (8)리튬 : 일반화된 티아지드 이뇨제와 함께 투여되어서는 안됩니다. 이뇨제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 가증시킵니다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 정보문서를 참조하여야 합니다.
 - (9)선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제 : 일부 환자에서 있어서 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제의 투여는 루프제 이뇨제, 칼륨보존 이뇨제 혹은 티아지드계 이뇨제의 이뇨효과, 나트륨 배설 증가효과, 혈압 강하 효과를 감소시킬 수 있습니다. 따라서 이 약과 비스테로이드소염진통제를 함께 투여할 경우에는 이뇨제의 효과를 면밀히 관찰해야 합니다.
- 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자에서, 고령 환자나 이뇨제 치료중인 환자를 포함한 유요 혈액량 감소 환자에게 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.

- (10)항콜린성 약물(예, 아트로핀, 비파리데) : 위장관적 운동이 감소되고 위배출시간이 느려져 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가합니다.
- (11)정맥양성제(예, 시클로포스파이드, 메토트렉세이트) : 티아지드계 이뇨제는 세포독성약물들의 신정배설을 감소시킬 수 있으므로 골수억제 효과를 강화시킬 수 있습니다.
- (12)메틸도파 : 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 수형성 빈혈이 보고되었습니다.
- (13)시클로프로판 : 시클로프로판과 병용은 고요산혈증과 통풍증(hyperuric) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있습니다.
- (14)디기탈리스 배당체 : 티아지드계 이뇨제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스로 인한 심장부정맥을 더 쉽게 유발시킵니다.
- (15)칼슘염류 : 티아지드계 이뇨제의 병용투여는 배설 감소로 인해 혈청 칼슘 레벨이 증가될 수 있습니다. 칼슘보조제가 처방되어야 하는 경우 혈청 칼슘 레벨이 모니터링 되어야 하고 칼슘 용량은 이에 따라 조절되어야 합니다.

- (16)카르바마제마 : 중증성 저나트륨혈증의 위험이 있으므로 임상적 생물학적 모니터링이 요구됩니다.
- (17)오도소 조영제 : 이뇨제에 기인한 탈수의 경우, 특히 고용량의 요오드 제제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가됩니다. 투여 전 재수화(hydration) 해야 합니다.
- (18)안포테라신 B(비경구), 코르티코스테로이드, ACTH 또는 자극성 설사약 : 히드로클로로티아지드는 특히 저칼륨혈증과 같은 전해질 불균형이 강화될 수 있습니다.
- (19)혈청 지질 분화에 의해 영향을 받는 약물 : 로사르탄-히드로클로로티아지드를 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물(예, 디기탈리스 배당체 및 항부정맥약) 및 torsades de pointes(심실성 빈맥)을 유발하는 약물(몇몇 항부정맥약 포함)과 병용 투여하였을 경우 저칼륨혈증에 의해 torsades de pointes 위험성을 증가되므로 혈청 칼륨 및 ECG의 정기적 모니터링이 권장됩니다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

1)임부에 대한 투여

- 레닌 - 안지오텐신-알도스테론계에 직접적으로 작용하는 약물군은 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있습니다. 로사르탄은 임신 중에 사용되는 안도미, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투약을 중지합니다.
- 사람의 경우, 태아의 신장 관류는 레닌 - 안지오텐신계의 발육에 따라 임신 27기에 시작되므로, 임

- 신 2 37기에 이 약을 투여 시 태아에게 미치는 위험은 증가합니다. 1. (경고 항 참조), 임신 2 37기 사이에 레닌 - 안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골형성지속증, 요강소, 그리고/혹은 무뇌증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 저체 중대 성장 지체 및 사할을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었습니다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증도 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐 형성 저하증과 연관성이 있었습니다. 또한 이 약에 의한 것인지 명확해진 않지만, 미국, 자르나 발북지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있습니다. 역학자료에서 임신 17기에 ACE저해제에 노출된 경우 초기형성 위험에 대한 증거는 명확하지 않으나, 어느 정도의 위험성 증가를 배제할 수 없습니다. 안지오텐신수용체차단제의 위험성에 대한 통제된 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있습니다. 임신 기간 동안 임부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는데 중요합니다. 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 합니다.
- 양수과소증이 관찰될 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 이 약의 투여를 중단하여야 합니다. 임신 주수에 따라서 수축대사검사(Contrast Stress Testing), 비부하검사(Nonstress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있습니다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있습니다.

- 자궁 속에서 안지오텐신II수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영·유아의 경우에는 저혈압, 소변기능 감소 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 합니다. 만약 소변감소증이나 저혈압이 나타나면, 혈압 및 신장 관류에 대한 직접적인 관리를 해야 합니다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있습니다.
- 로사르탄의 최대용량인 10 mg/kg/day와 히드로클로로티아지드 25 mg/kg/day를 랫트나 토끼에게 병용투여했을 때, 최기형이 발생한 증거는 없습니다. 이 용량에서 로사르탄과 로사르탄의 활성대사물, 히드로클로로티아지드의 토끼에서의 노출량(AUC)은 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아지드 병용투여시 노출량의 각각 5, 15, 1배 었습니다. 랫트에게 50 mg/kg/day의 로사르탄과 125 mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 병용투여했을때의 자료를 일삼해서 얻은 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물, 히드로클로로티아지드의 AUC는 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아지드 병용투여시 AUC의 각각 6, 2, 2배 었습니다. 임부의 랫트에게 임신전 및 임신기간동안 로사르탄 10 mg/kg/day와 히드로클로로티아지드 25 mg/kg/day를 병용투여했을 때에는 태아의 뇌골수 증가가 관찰되었습니다. 로사르탄만을 단독 투여한 연구들에서도 관찰되었으나, 임신한 랫트에게 임신말기와 수유기간동안 50 mg/kg/day의 로사르탄과 125 mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 병용투여하면 대아와 신생아의 체중감소, 신독성 및 사망 등과 같은 이상반응이 나타났습니다. 상기 용량에서 로사르탄, 로사르탄의 활성 대사체, 히드로클로로티아지드의 AUC는 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아지드 병용투여시 AUC의 각각 30, 10, 10배 었습니다. 주요기와 형상기동안 임신한 마우스나 랫트에게 3000, 1000 mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 투여했을 때에 태아에게 유해하다는 증거는 발견되지 않았습니다.
- 티아지드계 약물은 태반장벽을 통과하여 제대혈내에 존재하게 되므로, 태아나 신생아의 황달, 혈소판감소증 및 성인에게 일어나는 다른 이상반응이 태아에게도 발생할 위험이 있습니다.

2)수유부

- 로사르탄이 모유로 이행되는지는 밝혀지지 않았으나, 상당한 양의 로사르탄 및 이의 활성대사물이 랫트의 유유에 존재한다고 알려졌습니다. 티아지드계 약물은 모유로 이행됩니다. 따라서 유아(혈액)에서 이상반응이 나타날 수 있으므로, 수유부에게는 본제의 중요성을 고려하여, 수유를 중단하거나 투약을 중단하도록 해야 합니다.

8 소아에 대한 투여

- 소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 소아 및 청소년에게 이 약을 투여하지 않습니다.

9 고령자에 대한 투여

- 최소심 비대를 가진 고혈압 환자에 대해 심혈관 사망, 뇌졸중, 심근경색의 복합 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 287명(62 %의 환자)가 6세이 이상이었으며 888.18 %양의 환자가 75세 이상이었습니다. 이 시험에서 환자들은 혈압을 조절하기 위해 로사르탄과 히드로클로로티아지드를 연구약 복용 기간의 74 % 동안 병용투여 받았습니다. 고령자와 젊은 환자를 사이에 유호성에 대한 전반적 차이는 없었으나 이상반응은 로사르탄-히드로클로로티아지드군과 대조군 모두에서 비고령자에 비해 고령자에서 다소 더 빈번하게 나타났습니다.

10 임상시험에서의 영향

- 연구 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 06 % 및 08 %에서 경미하게 증가되었습니다. BUN치의 증가로 인하여 이 약의 복용을 중지한 환자는 없었으며, 혈중 크레아티닌치의 경미한 증가로 이 약의 복용을 중지한 환자는 1명이었습니다.
- ② 헤모글로빈과 헤마토크리트
 - 이 약 단독투여군에서 헤모글로빈치 및 헤마토크리트치가 경미하게 감소(평균 감소치가 각각 약 0.14%와 0.72%에 되었으나 임상적으로는 의미가 없었습니다. 빈혈로 인하여 이 약의 복용을 중지한 환자는 없었습니다.
- ③간기능 검사
 - 간장효소나 혈중 빌리루빈치의 증가가 가끔 관찰되었으나, 이 약 단독투여군중에서 이러한 이상 반응으로 복용을 중지한 환자는 없었습니다.

4)혈청 전해질

5. 일반적 주의 항 참조

- ⑤감염성 장애가 없는 환자의 혈청PMB를 저하시키는 경우가 있으므로 주의해야 합니다.

11. 과량투여시의 처리

1)로사르탄

- 사람에게 투여하는 최대 용량의 4배 및 170배인 1,000 mg/kg과 2,000 mg/kg을 각각 마우스와 랫트에게서 경구투여시 유의성있는 치사율이 관찰되었습니다. 사람에게서의 과량투여에 관한 자료는 제한적입니다. 과량복용시 가장 흔히 일어날 수 있는 현상은 저혈압, 빈맥 등이며, 부교감신경의 흥분으로 인하여 사색이 발생할 수도 있습니다. 저혈압의 임상증상이 나타나면, 혈압을지를 위한 치료를 시작하여야 합니다. 로사르탄과 로사르탄의 활성 대사물은 혈액투석으로 제거되지 않습니다.

2)히드로클로로티아지드

- 히드로클로로티아지드의 경구투여시 LD60는 마우스와 랫트 모두에서 10 g/kg 이상이었습니다. 가장 흔히 발견되는 징후와 증상들은 전해질 고갈저칼륨혈증, 저염소혈증, 저나트륨혈증과 과다한 배뇨로 인한 탈수에 의해 생깁니다. 디기탈리스와 병용하여 투여하였던, 저칼륨혈증으로 인해 심장부정맥에 의해 될 수도 있습니다. 혈액투석에 의해 히드로클로로티아지드가 혈액으로부터 제거되는 정도는 아직 확실하지 않습니다.

12 환자에게 제공되어야 할 정보

- 1)임신 : 임부가 여성에게는 임신 중 이 약에 노출 시 나타날 수 있는 위험성에 대해 알려주어야 하며, 임신을 계획하고 있는 경우 치료여부에 대하여 환자와 상의하여야 합니다. 환자가 임신하 게 되면 즉시 의사와 상의하도록 합니다. (임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).
- 2)유당성 저혈압 : 이 약을 복용하는 환자는 특히 복용을 시작한 첫 날에 어지러움을 수 있으며 이 경우 의사와 상의합니다. 환자가 임신하는 경우 일단 이 약의 복용을 중단하고 의사와 상의하여야 합니다. 수분을 충분히 섭취하지 못하거나, 과도한 발한, 설사, 구토 등은 혈압을 과도하게 저하시켜 어지러움과 때로 실신을 일으킬 수 있으므로 주의하여야 합니다.
- ③칼륨 보충제 : 이 약을 복용하는 환자는 이뇨와 상의하지 않고 칼륨보충제 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 복용하지 않도록 합니다④6 상호작용 항 참조.

13 보관 및 취급상의 주의사항

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

※저장방법 : 차광밀폐용기, 15~30℃ 보관

※포장단위 : 30, 300 정

※사용기한 : 외부 포장에 표시된 사용기한내에 사용하십시오.

※소비자상담 : 080-203-6000 (수신자 부담)

- ※본 의약품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 사용(유회)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약품을 통하여 교환하여 드립니다.
- ※점무선작업일(2015년 6월 11일) 이후 변경된 내용은 코오롱제약 홈페이지(http://www.kolon-pharm.co.kr)나 소비자보호실(TEL : 080-203-6000) 에서 확인할 수 있습니다.
- ※온라인 의약품대사전(http://druginfo.gsk.or.kr) '의약품검색' 란을 참조하세요.

최초 작성연월일 : 20090512

최종 개정연월일 : 20150611

코오롱제약주식회사

공장 : 대전광역시 대덕구 문평서로 18번길 45