

로스르탄칼륨-히드로클로로티아지드 복합제(함량 50-12.5, 100-12.5, 100-25 mg, 필름코팅정) 허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항
<p>사용상의 주의사항</p>	<p>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 두 개골 형성 저하증, 무뇨증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. ‘임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조).</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 (중략)</p> <p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 (중략)</p> <p>4. 이상반응 1) ~ 2) (중략) 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 빈</p>	<p>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 두 개골 형성 저하증, 무뇨증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).</p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 (중략)</p> <p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 (중략)</p> <p>4. 이상반응 1) ~ 2) (중략) 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 빈</p>

혈, 혈소판감소

(4) 과민반응: 자반병, 광민감반응, 두드러기, 과사성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 폐렴 및 폐수종 등의 호흡 곤란

(중략)

4) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었다.

(1) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증

(2) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽

혈, 혈소판감소

(4) 과민반응: 자반병, 광민감반응, 두드러기, 과사성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 폐렴 및 폐수종 등의 호흡 곤란, 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS; acute respiratory distress syndrome)

(중략)

4) 시판 후 이상반응

다음의 이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었다.

(1) 양성, 악성 및 상세불명 신생물 (낭종 및 용종 포함) : 비흑색종 피부암(기저세포암(BCC), 편평세포암(SCC)).

역학연구 데이터에서 히드로클로로티아지드와 비흑색종 피부암(BCC 및 SCC) 간의 누적용량 의존적인 연관성이 관찰되었다.

BCC 71,553건과 SCC 8,629건으로 구성된 대규모 연구는 각각 1,430,883명과 172,462명의 대조군을 포함한다. 높은 히드로클로로티아지드의 누적된 사용 ( $\geq 50,000$  mg)은 BCC에 대해 보정된 교차비(OR)가 1.29 (95% CI: 1.23-1.35), SCC에 대해 3.98 (95% CI: 3.68-4.31)이었다. BCC와 SCC 모두에서 누적용량-반응 관계가 관찰되었다. 또 다른 연구는 구순암(SCC)과 히드로클로로티아지드 노출 사이의 연관성을 평가했으며 대조군 63,067명 중 구순암은 633건이었다. 누적용량-반응 관계는 히드로클로로티아지드를 포함한 약물을 한 번 이상 복용한 경우에 2.1 (95% CI: 1.7-2.6), 높은 사용량 ( $\geq 25,000$  mg)에 대해 3.9 (95% CI: 3.0-4.9), 가장 높은 누적용량 ( $\geq 100,000$  mg)에 대해 7.7 (95% CI: 5.7-10.5)의 보정된 OR로 증가함을 보였다.

(2) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증

(3) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽

윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE 억제제 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 : 안지오텐신 II 수용체 차단제를 복용한 환자에서 드물게 횡문근융해가 보고되었다.

#### 5. 일반적주의

1) 과민반응: 혈관부종(4. 이상반응 항 참조)

2) 로사르탄/히드로클로로티아지드

(1) 여러 용량의 로사르탄과 히드로클로로티아지드를 병용투여한 이중맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 < 3.5 mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 > 5.7 mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈중 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.123 mEq/L 이었다.

윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE 억제제 등의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로사르탄을 투여한 환자에게서 혈관염(Henoch-Schönlein purpura 자반증 포함)이 보고되었다. 아나필락시스 반응도 보고되었다.

(4) 소화기계 : 간염이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.

(5) 호흡기계 : 마른기침이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.

(6) 피부 : 홍색피부증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.

(7) 대사 및 영양 : 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.

(8) 근골격계 : 안지오텐신 II 수용체 차단제를 복용한 환자에서 드물게 횡문근융해가 보고되었다.

#### 5. 일반적주의

1) 과민반응: 혈관부종(4. 이상반응 항 참조)

2) 로사르탄/히드로클로로티아지드

(1) 여러 용량의 로사르탄과 히드로클로로티아지드를 병용투여한 이중맹검법에 의한 임상시험에서 저칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 < 3.5 mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼륨혈증(혈중 칼륨 농도 > 5.7 mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈중 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈중 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.123 mEq/L 이었다.

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)~(11) (중략)

### 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 활성화에 의존하는 환자(예, 중증의 울혈심부전 환자)에게 ACE 억제제를 투여할 경우, 요량감소, 진행성 고질소혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 편측성 혹은

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)~(11) (중략)

### (12) 급성 호흡기 독성

히드로클로로티아지드를 복용한 후 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)을 포함한 중증 급성 호흡기 독성 사례가 매우 드물게 보고되었다. 전형적으로 히드로클로로티아지드 복용 후 수 분에서 수 시간 이내에 폐부종이 발생한다. 발병 시 증상은 호흡 곤란(dyspnea), 발열, 폐 상태 악화(pulmonary deterioration) 및 저혈압을 포함한다. ARDS 진단이 의심되는 경우 이 약 투여를 중단하고 적절한 치료를 해야 한다.이전에 히드로클로로티아지드 복용 후 ARDS를 경험한 환자에게 히드로클로로티아지드를 투여해서는 안 된다.

### 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 활성화에 의존하는 환자(예, 중증의 울혈심부전 환자)에게 ACE 억제제를 투여할 경우, 요량감소, 진행성 고질소혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 편측성 혹은

양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE 억제제를 투여시 혈중 크레아티닌치나 BUN 치가 증가했다고 보고되었다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 일부 환자에서 이러한 변화는 이 약의 복용을 1 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) (중략)

#### 6. 상호작용

##### 1) 로사르탄

(중략)

안지오텐신 II 를 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 받

양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE 억제제를 투여시 혈중 크레아티닌치나 BUN 치가 증가했다고 보고되었다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있다. 일부 환자에서 이러한 변화는 이 약의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다.

(2) 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용은 고칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 이 약은 칼륨보존이뇨제나 칼륨보충제, 칼륨을 포함한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용투여는 권장되지 않는다(6. 상호작용 항 참조).

(3) 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) (중략)

#### 6. 상호작용

##### 1) 로사르탄

(중략)

안지오텐신 II 를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존 이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아밀로리드), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유하는 염분 대용제, 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린, 트리메토프림 함유제제)과의 병용은 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있다(12. 환자에게 제공되어야 할 정보 항 참조). 따라서 이 약과의 병용이 권장되지 않는다.

선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 안지오텐

고 있는 신기능 손상 환자에게 로사르탄 등 안지오텐신 II 수용체 차단제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 대개 가역적이다.

선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄 등 안지오텐신 II 수용체 차단제의 효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 안지오텐신 II 수용체 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/1.73m<sup>2</sup>)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

(1) 리튬 : 나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로 리튬

신II수용체 차단제(로사르탄을 포함)와 병용할 경우 체액-고갈(이노 치료를 포함) 또는 신기능 보상을 한 고령 환자에서 급성 신부전을 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 안지오텐신II수용체 차단제의 혈압강하 효과를 약화시킬 수 있다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 안지오텐신 II 수용체 차단제와 함께 병용투여하고 있는 환자의 경우 위와 같은 상호작용이 고려되어야 한다.

나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로 리튬 배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오텐신II수용체 차단제와 병용할 경우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링해야 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/1.73m<sup>2</sup>)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

자몽주스는 CYP450을 저해하는 성분을 함유하고 있어 이 약의 활성 대사산물 농도를 낮춰 치료효과를 저하시킬 수 있다. 따라서 이 약 복용시 자몽주스를 섭취하지 않도록 한다.

<삭제>

<p>배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오펜신 II 수용체 차단제와 병용할 경우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링해야 한다.</p> <p>(2) 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 안지오펜신 II 수용체 차단제(로사르탄을 포함)와 병용할 경우 체액-고갈(이노치료를 포함) 또는 신기능 보상을 한 고령 환자에서 급성 신부전을 포함한 신기능의 악화가 나타날 수 있다. 이러한 효과는 가역적이다. 로사르탄과 비스테로이드소염진통제 치료를 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.</p> <p>선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄을 포함한 안지오펜신 II 수용체 차단제의 혈압강하 효과를 약화시킬 수 있다.</p> <p>2) 히드로클로로티아지드 (1)~(18) (중략) (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 ECG 의 정기적 모니터링이 권장된다.</p> <p>7. 임부 및 수유부에 대한 투여 ~ 11. 과량투여시의 처치 (중략)</p> <p>12. 환자에게 제공되어야 할 정보</p>	<p>2) 히드로클로로티아지드 (1)~(18) (중략) (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 위험성이 증가되므로 혈청 칼륨 및 ECG 의 정기적 모니터링이 권장된다.</p> <p>7. 임부 및 수유부에 대한 투여 ~ 11. 과량투여시의 처치 (중략)</p> <p>12. 환자에게 제공되어야 할 정보</p>
---	--

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).

(이하생략)

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 (7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조).

(이하생략)