

고혈압 치료제 코로자플러스정

- 성분·함량** : 1정 중 로사르탄칼륨(LSP).....50mg 히드로클로로티아이드(LSP).....125mg 착색제(타르색소) : 황색0.03
- 성상** : 황색의 타원형 필름코팅정제
- 용법·효과** : 단일요법으로 혈압이 조절되지 않는 고혈압
- 작용·용량**

- 성인
 - 1) 약의 사용량은 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아이드 125mg 1일 1회 1정이다. 1일 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아이드 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않다. 일반적으로 최대 혈압강하 효과는 치료후각 3주경에 나타난다. 이 약은 다른 항고혈압 제제와 함께 투여할 수 있으며, 시간과 관계없이 투여할 수 있다. 이상반응을 최소화하기 위해서 단일요법으로는 기대할 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작한다.
 - 1) 대체요법 : 용량 조절된 각각의 로사르탄칼륨과 히드로클로로티아이드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있다.
 - 2) 소아르텐 또는 히드로클로로티아이드 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아이드 125mg 1일 1회 1정 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아이드 25mg 1일 1회 1정으로 증량할 수 있다.
 - 3) 로사르탄칼륨 100mg 단일요법으로는 혈압이 조절되지 않는 환자 : 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아이드 125mg 1일 1회 요법으로 시작하여, 복용 3주 후에 혈압이 조절되지 않는 경우에는 최대 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아이드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.
 - 4) 1일 25mg의 히드로클로로티아이드를 약일이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 저혈압증상을 보이는 환자 : 전제적인 혈압강하 작용은 환자사지기 없으면서도 히드로클로로티아이드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아이드 125mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있다. 이후 히드로클로로티아이드 50mg/히드로클로로티아이드 125mg에 대한 임상반응을 지속적으로 측정하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아이드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있다.

- 신장에 환자 : 크레아티닌청소율이 30ml/min 이상인 경우에는 사용량을 투여한다. 보다 심각한 신장애를 가진 환자들에게는 타이디지크의 약물보다는 푸르게 이노제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
- 간장애 환자 : 용량 조절된 혈압에 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초표투여량인 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다.
- 소아(18세 미만) : 소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로사르탄-히드로클로로티아이드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않는다.

- 신상성의 주의사항**

- 1.경증
 - 인부에게 레닌-안지오텐산-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망가능도 높아질 수 있다. 양수막내막의 발생은 태아의 목 형성 저하증 및 골격 기형과 관련이 있을 수 있다. 신생아에게 나타날 가능성이 있는 부작용은 두개골 형성 저하증, 무호흡, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다 (7, 10참 및 수유부에 대한 투여항 참조).
2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것
 - 1) 약 및 이 약의 투여방법에 과민반응 환자
 - 2) 무호흡이 있거나, 설하이민도에 환자 과민반응 또는 그 병력의 환자
 - 3) 저혈당증상, 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 저나트륨혈증 또는 제액 중 나트륨 - 칼륨이 결핍해 감소된 환자나트륨 농도, 저칼륨혈증 등 전해질 실패 역사질 수 있다.)
 - 4) 중증 신장애 환자, 담즙정체 및 담도폐색에 환자
 - 5) 중증이 있는 고요산혈증/통풍 환자
 - 6) 담낭 또는 담낭에 있는 기능성인 있는 여성
 - 7) 중증 신장애 환자에도, 크레아티닌청소율 30ml/min 미만 또는 급성 신부전 환자(신기능을 악화시킬 우려가 있음)
3. 투석중인 환자
 - 1) 약 작용 용량을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), LAPP 유양면해소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는, 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하지 않 권다.
 - 2) 중증 신장애 환자에도, 크레아티닌청소율 30ml/min 미만 또는 급성 신부전 환자(신기능을 악화시킬 우려가 있음)
4. 당뇨병 환자
 - 1) 당뇨병이나 중증도 ~중증의 신장애 환자(사구체여과율(60ml/min/1.73m²)에서 일리스키렌 함유제제의 투여는 권장되지 않는다.
5. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 1) 저혈압, 혈관나 유양 혈액량 감소 환자
 - 2) 신장애 환자, 폐색성 혹은 만성성 신장애 혈전증에 있는 환자
 - 3) 신장애 환자 또는 간장애 병력 환자(약제에서 경증 ~중증 일과성 신장병 환자에게 로사르탄칼륨 50mg을 단회투여후서 간강화 실험과 비교해 로사르탄의 소실속도가 저변되어 로사르탄 및 기본소재의 혈장 중 농도가 5배 및 2배로 상승하는 것이 보고되었다. 히드로클로로티아이드는 간생분해를 유발할 수 있다.)
 - 4) 전신성 홍반성 루푸스 환자
 - 5) 혈청 칼륨치 이상 환자
 - 6) 뇌혈관장애 환자(간대 혈압강하가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있다.)
 - 7) 간담요변 중증 이담증(저나트륨혈증을 일으킬 수 있다.)
 - 8) 중증 간장애 또는 나트륨/칼슘을 환자(급격한 이뇨가 나타날을 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 저혈압증상을 유발할 수 있다.)
 - 9) 분변이 담도 또는 부속 항문에 통로, 당뇨병 또는 고요산혈증에 있는 환자(고요산혈증, 고혈당증을 초래하여 통로, 당뇨병 외의와 천천히할 수 있다.)
 - 10) 설사, 구토 환자(전해질 실패가 나타날 수 있다.)
 - 11) 고칼슘혈증, 부갑상선(PTH)능항진증 환자(혈청 칼슘을 감소시킬 수 있다.)
 - 12) 디기탈리스, 부갑상선호르몬 또는 ACTH를 투여 중증의 환자(이 약의 혈압강하 작용을 증강시킬 수 있다.)
 - 13) 고간신장질제 투 환자(이 약의 혈압강하작용이 증강될 수 있다.)
 - 14) 고령자
 - 15) 레닌-안지오텐산-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 일리스키렌 등 레닌-안지오텐산-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
6. 이상반응
 - 1) 로사르탄칼륨-히드로클로로티아이드 복합제인 이 약의 안전성은 859년의 본태고혈압 환자와 좌심실 비대가 있는 고혈압 환자 3889명에서 평가되었다. 이 임상시험에서 이 약의 투여기간인 이상반응은 관찰되지 않았으며, 관찰된 이상반응은 로사르탄이나 히드로클로로티아이드 단일제제에서 보고되었던 것과 국한되었다. 이 약은 내성이기 우수하여 이 약 투여로 인한 전제적인 이상반응 발생률은 유약대조군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경미하며 임상시험에서 투여를 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 관련성이 밝혀지지 않으나 1% 이상의 빈도를 보이며서 위약대조군보다는 투약군에서 더 많이 발생한 이상반응은 다음과 같다.

	로사르탄-히드로클로로티아이드 (n=858)	위약 (n=173)
전신		
통풍	1.2	0.6
부종/중장	1.3	1.2
심혈관계		
심장계장	1.4	0.0
근골격계		
오통	2.1	0.6
신장전신계		
아지름	5.7	2.9
호흡기계		
기침	2.6	2.3
부비동염	1.2	0.6
상기도감염	6.1	4.6
피부		
발진	1.4	0.0

본태고혈압 환자를 대상으로 한 임상시험에서 1% 이상의 빈도로 나타났다. 위약대조군에도 유사한 빈도를 보였으나, 로사르탄대조군에 더 높은 빈도로 나타난 이상반응은 무력/피로, 설사, 구역, 두통, 기면지진, 인두염 등이다. 이상반응은 병진기간에 비슷하게 발생하였다. 로사르탄-히드로클로로티아이드군과 위약군 모두에서 비교경험에 비해 고령자에게, 비흑인에게, 비흑인에서 더 많이 빈번하게 나타났다.
2) 로사르탄 투여시 아노프린이나 페니실린에 과민성인 투약자는 투여할 환자에서 혈관부종/입술과 눈꺼풀의 종창 및 안 부종 발진이 나타날 수 있음을 주의하여야 한다. 이러한 증상은 투여를 중지하지 5일내에 정상으로 회복되었다. 로사르 탄을 투여 받은 중증 신 장애를 동반하여 피부발진상과 종혈현상이 보고되었다. 로사르탄 단일제제 투여로 인 해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.

우수의약품제조관리기준
KGMP 적격 지정업체
전 문 의 약 품
분류번호 : 214

- (1) 전신 : 홍통, 안면 부열, 열, 기립저혈압, 실신
- (2) 심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방세동, 동성서맥, 빈맥, 심실비맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2 차성 방실파진
- (3) 소화기계 : 식욕부진, 변비, 저혈, 구강건조, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
- (4) 전신 및 투여부의 : 권대
- (5) 혈액계 : 빈혈
- (6) 내장 : 통풍
- (7) 근골격계 : 팔통증, 관절통, 근육경련, 섬유근통, 고관절통, 관절 충창, 무릎 통증, 하지통, 근육 경련, 근육 무력 감, 근골격계 통증, 근육통, 건통, 건염, 건염
- (8) 정신신경계 : 불안, 불안정감, 운동조동, 혼란, 우울증, 어몽, 감각저해, 불면증, 성욕 저해, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 공황장애, 감각이상, 말초 신경병증, 수면장애, 졸음, 전진, 어지럼
- (9) 호흡기계 : 호흡곤란, 비출혈, 비출혈, 인두부종, 호흡기염증, 천식, 비염, 정맥동 정애, 흉부불쾌감
- (10) 피부 : 탈모증, 피부염, 피부 건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광민감반응, 가려움증, 발한, 두드러기
- (11) 감각기관 : 흐린 시야, 안구자통이나 자극감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 이명
- (12) 비뇨기계 : 방기부전, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염
- 3) 히드로클로로티아이드 단일제제 투여로 인해 나타났다고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
 - (1) 전신 : 무력감
 - (2) 소화기계 : 제장염, 황달(간대 독성 정제성 황달), 타액선염, 경련, 위장지극
 - (3) 혈액계 : 자생방광성 빈혈, 부비동염, 백혈구감소증, 옅혈성 빈혈, 혈소판감소
 - (4) 과민반응 : 자반병, 광민감반응, 두드러기, 과다성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 폐렴 및 폐수종 등 의 호흡 곤란
 - (5) 내사 : 고혈압, 당뇨, 고요산혈증
 - (6) 근골격계 : 근육약화
 - (7) 정신신경계 : 초조
 - (8) 전신 : 신부전, 신장 장애, 간질성 신염
 - (9) 피부 : 피부정맥관주종류(스트리츠-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성피피과다사용에(리델증후군) 등의 발발 성 피부염
 - (10) 감각기관 : 일시적 흐린시야, 황색시증, 급성 근시, 급성 폐색각 눈내장

임상시험 1 ↑	히드로클로로티아이드	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 히드 로클로로티아이드 혹은 위약과 유사하였다. 이 시험결과들 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 이 시험들의 시험후 조사에서도 기침에 대한 임상시험의 사례들은 100%였다.
중증의 고혈압 : 중증의 고혈압 (이완기혈압≥ 110mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로사르탄을 일과요 법으로 투여한 임상시험에서 6주의 투여기간 동안 두 군간의 임상반응 양상은 전반적으로 유사하였다. 두 군 모두 실신은 보고된 바 없다. 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 22.0(0.6%), 02.0(0.0%) 및 32.0(0.8%), 22.1(2.4%) 보고되었다.

- 4) 사후 소 이상반응
 - 다음의 이상반응들이 사후조사에 추가로 보고되었다.
 - (1) 혈액 및 림프계 : 혈소판감소증
 - (2) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄 을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자 중 일부는 이전에 ACE억제제 등 의 다른 약제에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 로사르탄을 투여한 환자에서서 혈관염(Henoch-Schönlein purpura 자반증 포함)이 보고되었다. 아나필락시스 반응도 보고되었다.
 - (3) 소화기계 : 간염이 로사르탄 단독제제로 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
 - (4) 호흡기계 : 마른기침이 로사르탄 단독제제로 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
 - (5) 피부 : 홍색피부종이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었다.
 - (6) 내사 및 영양 : 고칼슘혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었다.
 - (7) 근골격계 : 안지오텐신 II 수용체 차단제를 복용한 환자에서 드물게 혈관근통증이 보고되었다.

5. 알레르기 주의
 - (1) 과민반응 : 혈관부종(4, 이상반응 항 참조)
 - 2) 로사르탄/히드로클로로티아이드
 - (1) 여러 용량의 로사르탄과 히드로클로로티아이드를 병용투여한 이중맹검법에 의한 임상시험에서 저혈압혈증 (혈청 칼륨 농도< 3.5mEq/L)을 일으킨 환자는 투여군과 위약대조군에서 각각 6.7%, 3.5%였고, 고칼슘혈증 (혈청 칼륨 농도> 17mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였다. 혈청 칼륨 농도와 이뇨 감소로 인하여 복통을 증 단한 예는 없었으며, 혈청 칼륨 농도의 평균 감소치는 0.23mEq/L 이었다. 이들 환자에서는 로사르탄의 용 량을 증가할수록 이에 비례하여 혈청 요소의 농도도 감소하였고, 이와 함께 히드로클로로티아이드의 칼륨 농도 감소효과도 감소하였다.
 - 2) 혈관나 유양 혈액량이 감소한 환자에도, 이노제를 복용중인 환자에서는 이 약 투여시에 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 한다.
 - 3) 히드로클로로티아이드
 - (1) 전해질 불균형 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 한다. 체액이나 전해질 불균 형이나 나트륨혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증으로 인한 임상 징후가 나타나지 않으면서도, 환자가 심 한 구토를 한다거나 비경구적으로 체액을 투여하고 있거나 때때로 혈청 및 요소의 전해질을 측정하였다. 체 액과 전해질 불균형의 전조징후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 기면, 졸음, 초조, 혼란, 근육통이나 경련, 근육마비, 저혈압, 요양감, 빈맥 및 구역, 구토 등 의 증상이기 경에 나타난다.
 - (2) 중증의 간경변이 있거나, 치료받지 못한 간기능저하를 보이는 환자의 의 중증의 혈청 칼륨혈증이 발생할 수 있 다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있다. 저칼륨혈증은 부정맥을 일 으킬 수 있고, 디기탈리스의 이상반응에 대해 삼정미 더 민감하게 반응하도록 하거나 빈도수를 증가시키거 도 할 때에, 심실의 흥분성 증가
 - (3) 저염소혈증은 그 중증성이 일반적으로 경미하여 특별한 경우(간질환이나 신질환 등)를 제외하고는 치료를 필요 로 하지 않지만, 대사성 알칼리혈증 시에는 염소를 보충해 주어야 한다.
 - (4) 큰 나일에서는 수종 환자에서 희석성 저나트륨혈증이 일어날 수 있다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 저 나트륨혈증에서는 염분을 공급해주는 것보다 수분 공급을 제한하는 것이 적절하다. 그러나 심하게 염분보 부 조절 때에는 염분을 공급해 주어야 한다.
 - (5) 타이디지제 약물을 투여하는 일부 환자에서 고요산혈증이나 통풍이 발생할 수 있다. 로사르탄은 혈청 소 의 농도를 낮추어주므로 히드로클로로티아이드와 로사르탄을 병용투여하면 이노혈증으로 인한 고요산 혈증이 감소된다.
 - (6) 타이디지제 약물의 투여로 고혈압이 일어날 수도 있다. 따라서 당뇨 환자에서 투여시에는 인슐린이 혈 당강하제의 용량조절이 필요할 수 있다. 또한 타이디지제 약물을 투여하는 동안 간질성 당뇨가 현상될 필 수도 있다.
 - (7) 히드로클로로티아이드의 혈압 강하 작용은 고암산장을 잘하면 환자에게서는 증강될 수 있다.

- (8) 간질성 신장애 환자에 대해서는 이노제 투여의 보류나, 중단을 고려하여야 한다. 타이디지제 약물은 신장 질 인이 있는 환자에서 혈소판기능을 일으킬 수 있으며, 신장장애 있는 환자에서는 혈소판기능이 저하될 수 있다. 타이디지제 약물은 마그네슘의 요분 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수 있다. 타이디지제 약물은 요분 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있다. 또한 칼슘 배설에는 영향을 끼치지 않으면서도 혈청 칼슘 농도를 간헐적 으로 경미하게 증가시킬 수 있다. 전해질 불균형상 기능 저하를 환자에서는 또한 고칼슘혈증이 나타날 수 있다. 타이디지제 약물은 칼슘배설에 영향을 미쳐 부갑상선 기능감소증 발생할 수 있으므로 부갑상선 기능 감 소를 시험하기 전에 타이디지제 약물의 투여를 중단하여야 한다.
- (9) 혈청 콜레스테롤 및 트리글리세라이드치의 증가는 타이디지제 이노제의 투여와 관련되어 있을 수 있다. 타이디지제 이노제는 전신성 홍반성 루푸스 약을 악화 혹은 악화시킬 수 있다.
- (10) 급성 근시 및 2차 폐색각 녹내장 : 설하이민도에 히드로클로로티아이드는 급성 실상성 근시 및 급성 폐색 각 녹내장을 일으킬 수 있다. 신장저해 또는 눈의 통증이 증식 증상으로 나타나면, 앞다투어 즉시 결막 개를 수 시긴 내시 주 수 이내에 발생한다. 급성폐색각 녹내장 치료지침에 준거 연구결과로 시력을 정상화 할 수 있다. 증상완화를 위한 가장 가능한 신속하게 히드로클로로티아이드를 투여를 중단한다. 안압이 조절되지 않음 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려하여야 한다. 폐색각 녹내장을 일으키는 위험인자로서 실근 이나이드 또는 페니실린 알레르기 병력 등이 포함될 수 있다.
- 4) 로사르탄
 - (1) 로사르탄은 레닌-안지오텐산-알도스테론계를 억제하므로 민감한 환자에서는 신기능의 변화 가 일어날 수 있

- 다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 로사르탄의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다. 신기능에 레닌-안지오텐산-알도스테론계의 활동에 의존하는 환자(중증의 혈관성질환 환자에게 ACE억제제를 투 여할 경우 요양감, 간질성 고혈압, 드물게는 신부전)은 신기능증상이 나타날지도 발생할 수 있다. 로사르탄 에도 이와 유사한 보고가 있다.
 - 1) 폐색성 혹은 만성성 신장애 환자들에게서 임상 환자에게 ACE억제제를 투여시 혈청 크레아티닌치치 BUN이 증가될 수 있다. 로사르탄은 이뇨와 유사한 보고가 있다. 일부 환자 에도 이러한 변화는 이 약의 복용을 중단한 후 곧 정상으로 회복되었다.
 - (2) 용량 조절이 필요한 간장애 환자에서 투여할 수 있는 로사르탄의 사용량은 이 약으로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않는다. 간장애나 간질성 간질환을 가진 환자에서는 체액과 전해질의 경미한 변 화가 간질성 통증을 일으킬 수도 있으므로, 이러한 환자에게는 타이디지제 약물을 신중하게 투여한다.
 - (3) 간장애 환자에서 신기능의 변화는 타이디지제 약물을 신중하게 투여한다.
- 5) 용지제 : 간장애 상태에 대한 이 약의 효과에 대한 연구는 없으나 용지 또는 용지 투여를 할 때, 특히 치료 시작 또는 용량 증가(증가되었을 경우 아지름 또는 졸음)이 나타날 수 있다는 것을 고려해야 한다.

6. 산화작용
 - 1) 로사르탄
 - 히드로클로로티아이드, 디곡신, 와로바린, 시메티딘, 페니바비탈과과의 산화작용 연구에서 약물상호간의 약동학 적 산화작용은 발견되지 않았다. 약물 대사 유도제인 리판은 로사르탄과 황산대사제의 농도를 감소시켰다. 사 람에서 270의 CYP3A4 제제(타이디지) 연구에서도, 케토나트론은 정맥투여한 이 약의 황산 대사를 전환되는데 영 향을 미치지 않았으며 메타포르미노스 인 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP3A3의 제제인 플루코나졸은 황산대사제의 농도를 감소시키나 로사르탄의 농도는 감소하지 않았다. CYP3A3제제 의 약역학적 특성들은 황산대사제를 연구된 바 없다. 이 약을 황산 대사로 대체하지 못하는 사람은 CYP3A4에 의거하여 특정 질환이 있는 것으로 나타났을 때, 이 결과로 이 약이 황산대사제로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효 소는 CYP3A4가 아닌 CYP3A5일 수 있다.
 - 안지오텐신계 제 차단제를 다른 약과 야기하기로, 칼륨보조 이노제에, 스피로노락톤, 트리아텐렌, 아미로리드), 칼륨 보조제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 로사르탄과 병용하면 혈청 칼륨치가 상승할 수 있다고. 환 자에게 제오유지할 할 정보 항 참조.
 - 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 치료하는 동안 있는 신기능 손상 환자에서 로사르탄 은 안지오텐신 II 수용체 차단제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 다른 것 과역제이다. 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 로사르탄 등 안지오텐신 II수용제 차 단제의 효과를 감소시킬 수 있다.
 - 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 안지오텐신 II수용제 차단제와 함께 병용투 여하고 있는 환자의 경우 위약 과한 이상작용이 고려되어야 한다. 안지오텐신 II수용제 차단제(ARB), ACE억제제 또는 일리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐산-알도스테론계(RAAS)의 이중 차단으로 인하여, 약물의 단독 요법과 비교시 저혈압, 심신, 고칼슘혈증 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 중증도 ~중증의 신장애 환자(사구체여과율(60ml/min/1.73m²)에 이 약과 일리스 키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
 - (2) 리튬 : 리튬 배설에 영향을 주는 다른 약물이 마한지기로 리튬 배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오 텐신 II수용제 차단제와 병용할 경우 혈청 리튬 농도를 주의 깊게 모니터링하여야 한다.
 - (3) 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제(NSAD) : 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로 이드소염진통제인 안지오텐신 II수용제 차단제(로사르탄)을 용혈성 병증을 일으키는 것과 같은-고혈압 이뇨제를 포함 한 신기능 손상을 한 고령 환자에서 급성 신부전을 포함한 신기능의 약화(나타날 수 있다. 이러한 효과는 다른 것 과역제이다. 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링해 야 한다. 선택적 COX-2 저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄을 포함한 안지오텐신II수용제 차단제의 혈압강하 효과를 악화시킬 수 있다.
 - 2) 히드로클로로티아이드
 - 히드로클로로티아이드 약물의 산화작용은 다음과 같다.
 - (1) 알코올, 비배탈제, 알약, 마약성 진통제, 기립저혈압이 악화될 수 있다.
 - (2) 혈당강하제(경구용 혈당강하제 및 인슐린) : 용량의 조절이 필요할 수 있다.
 - (3) 다른 혈압강하제 : 삼가작용 혹은 삼상작용
 - (4) 콜레스테롤이민, 플라스티놀 수지 : 용이나 고혈상치나 히드로클로로티아이드를 병용투여시 히드로클로로티아 이드의 흡수가 감소한다. 콜레스테롤이민이나 콜레스티놀 수지를 사용하는 히드로클로로티아이드와 결합하 여 히드로클로로티아이드의 소화(기세포로부터) 재흡수를 막아 각각 66, 43% 감소되었다.
 - (5) 부사피질호르몬, 부사피질자극호르몬 또는 글리코르티코(진조성 성분) : 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악 화시킨다.
 - (6) 혈압상승 이면유제 : 노메파마프란 : 승압 이면유제에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 승압 이면유제의 작용 을 차단할 정도는 아니다.
 - (7) 비배탈제(골골격계 이면유제, 투부유제) : 간이영양에 대한 병용증상 증가시킬 수 있다.
 - (8) 리튬 : 일반적용에 타이디지제 이노제와 함께 투여되어야 한다. 이노제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 증가시킨다. 이 약과 같은 제제를 투여하기 전에 리튬제제 함유분율을 참조하여야 한다.
 - (9) 선택적 COX-2저해제 등 비스테로이드소염진통제를 병용하는 환자에서 선택적 COX-2저해제 등 비스테로 이드소염진통제제 투여에 푸르게 이노제, 칼륨보조 이노제 혹은 타이디지제 이노제의 이노제와, 나트륨 배설 증가효과, 혈압 강하 효과를 면밀히 관찰하여야 한다. 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치 료를 받고 있는 신기능 손상 환자에도, 고령 환자나 이노제 치료중인 환자를 포함한 경우 혈액량 감소 환자에서 로사르탄 등 안지오텐신II수용제 차단제 또는 ACE억제제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 급성 신부 전의 기능성을 호화하여 신기능이 더 악화될 수 있다. 이 영향은 다른 것 과역제이다. 따라서 신기능 손상 환 자에게 위와 같이 신기능을 주의하여야 한다.
 - (10) 혈청칼륨 농도 : 이노제로 인한 저칼륨에 : 위약군에 운동이 감소되고 위약혈액자(이)로써 타이디지제 이노 제의 생리작용들이 증가된다.
 - (11) 항중성제에 : 시클로포스포리드, 메토프레노스테이트) : 타이디지제 이노제는 세포독성약물들의 신장애혈증을 감소 시킬 수 있으므로 급속하게 회피를 강화시킬 수 있다.
 - (2) 메틸도파 : 메틸도파와 히드로클로로티아이드의 병용시 용혈성 빈혈이 보고되었다.
 - (3) 시클로스포린 : 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍형(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
 - (4) 디기탈리스 배당체 : 타이디지제 이노제로 인한 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스로 인한 신 장부작용들을 더 쉽게 유발시킨다.
 - (5) 칼슘염류 : 타이디지제 이노제의 병용투여는 배설 감소로 인해 혈청 칼슘 레벨이 증가될 수 있다. 칼륨보조제 가 처방되어야 하는 경우 혈청 칼슘 레벨이 타이디지제 이노제와 함께 용량을 증가하는 것에 따라 조절되어야 한다.
 - (6) 카르바마제핀 : 독성성 저나트륨혈증의 위험이 있으므로 임상적 생화학적인 모니터링이 요구된다.
 - (7) 요오드 조영제 : 요오드 전제 인자(혈청 말초의 경우, 특히 고요양력 이노제 제제를 병용투여할 때 급성 신부전의 위험이 증가된다. 투여 전 제화(hydration)해야 한다.
 - (8) 알칼리성 비배탈제 : 크로르티스테로이드 ACTH 또는 자극성 성사자 : 히드로클로로티아이드는 특히 저칼 른혈증과 같은 전해질 불균형이 강화될 수 있다.
 - (9) 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물 : 로사르탄-히드로클로로티아이드를 혈청 칼륨 변화를 의해 영향 을 받는 약물(에 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 증가되 로 혈청 칼륨 및 ECG의 장지제 모니터링이 권장된다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여
 - 1) 임부에 대한 투여 : 레닌-안지오텐산-알도스테론계에 직접적으로 작용하는 약물군은 발달 중인 태아의 손상 및 사망가능도 초래할 수 있다. 로사르탄은 임신 중에 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투약을 중 지한다. 사람의 경우, 태아의 신장 장애를 레닌-안지오텐산계의 발육에 따라 임신 27주에 시작되므로, 임신 2, 3주 에 이 약을 투여 시태아에게 미치는 위험은 증가한다 (1. 경증 항 질진, 임신 2, 3기 시기에 레닌-안지오텐산-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골형성 장애, 요관소 그리고/혹은 무호흡, 기억력 또는 비기억적 신부전, 저궁 내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태 아 및 신생아 손상과 연관성이 있다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증도 보고되었고, 양수 과소증은 태아 사구체류 두개안면 기형 및 배 형성 저하증과 연관성이 있었다. 또한 이 약에 의한 자간지혈 현상, 전신염, 미숙, 저궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 역학자료에서 임신 17주에 ACE 차단제에 노출된 경우 최기생명의 위험성에 대한 증거는 명확하지는 않으나, 어느 정도의 위험성 증가를 배제할 수 없 다. 안지오텐산II수용제차단제의 위험성에 대한 통계적 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 약 해성이 나타날 수 있다. 임신 기간 동안 일부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는데 중요하다. 드물지만 레닌안지오텐신 계에 영향을 미치는 약물에 대한 전제적인 대체안들이 없는 경 우에도 전염의 일부 중 한형 골 이하로 발전, 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 최소화하기 위하여, 양막 내 환경을 확인하여 위약 일련의 초음파 검사를 실시하여야 한다. 양수과소증이 관찰될 경우, 일부의 생명을 구하 기 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 정 상 일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비기억적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타날지 않을 수 있다. 자궁 속에서 안지오텐신 II수용제 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영 - 유아의 경우에는 저혈압, 소변감소증이나 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 소변감소증이나 저혈압이 나타나면, 혈압 및 신장 관류에 대한 직접적인 관찰을 해야 한다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 대신하기 위해 고혈압이나 투석을 할 수 있다. 로사르탄의 최대용량인 10mg/kg/day와 히드로클로로티아이드 2.5mg/kg/day를 컷트나 토기에게 병 용투여했을 때, 최기혈이 발생한 증가는 없다. 이 용량에서 로사르탄과 로사르탄의 황산 대사를, 히드로클로로 티아이드의 토기에서의 농도(혈장AUC)는 사람에게 100mg의 로사르탄과 25mg의 히드로클로로티아이드 병용투여 시 농량의 각각 5, 1.5, 배였다. 컷트에게 50mg/kg/day의 로사르탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로티아이드 를 병용투여하였을 때 자료로 의해서 얻은 로사르탄과 로사르탄의 황산 대사를, 히드로클로로티아이드의 AUC 지는 사람에게 100mg의 로사르탄과 25mg의 히드로클로로티아이드 병용투여시 AUC의 각각 2, 6, 배였다. 알 컷의 컷트에게 임신전 및 임신기간동안 로사르탄 10mg/kg/day와 히드로클로로티아이드 2.5mg/kg/day를 병용 투여했을 때에는 태아의 뇌출수 증가가 관찰되었다. 로사르탄만을 단독 투여한 연구들에서도 관찰되었었으며, 인 신한 컷트에게 임신기간과 수유기간동안 10mg/kg/day의 로사르탄과 12.5mg/kg/day의 히드로클로로티아이드 를 병용투여하면 태아와 신생아의 체중감소, 신독성 및 사망률과 같은 이상반응이 나타났다. 상기 용량에서 로 사르탄, 로사르탄의 황산 대제제, 히드로클로로티아이드의 AUC는 사람에게 100mg의 로사르탄과 25mg의 히드 로클로로티아이드 병용투여시 AUC의 각각 35, 10, 배였다. 두주기간 형성기동안 임신한 마우스나 컷트에게 3,000, 1,000mg/kg의 히드로클로로티아이드를 투여했을 때에 태아에게 유해하다는 증거는 발견되지 않았 다. 타이디지제 약물은 태반장벽을 통과하여 태아에게서 배발할 수 존재하게 되므로, 태아나 신생아의 황달, 혈소판감소 및 성인에게 약하는 다른 이상반응이 태아에게도 발생할 수 있다.

- 2) 수유부 : 로사르탄이 모유로 이행하는지는 밝혀지지 않았으나, 상당한 양의 로사르탄 및 이의 황산대사물이 컷트 의 모유에 존재한다고 알려졌다. 타이디지제 약물은 모유로 이행된다. 따라서 유아(유아에서) 이상반응의 나타날 수 있으므로, 수유부에게는 본제의 중요성을 고려하여, 수유를 중단하거나 수유를 중단하도록 해야 한다.

8. 소아에 대한 투여
 - 1) 소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 소아 및 청소년에게 이 약을 투여하지 않는다.
9. 고혈압에 대한 투여
 - 1) 좌심실 비대를 가진 고혈압 환자 : 최대 혈압 감소와 뇌졸중, 심근경색의 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 2,857명(0.2%)의 환자가 65세 이상이었고, 808(0.08%)의 환자가 75세 이상이였다. 이 시험에서 환 자들은 혈압을 조절하기 위해 로사르탄과 히드로클로로티아이드를 만약의 복용 17.5%의 74% 동안 병용투여 받았 다. 고혈압이 잘은 환자에서 사망에 유효성에 대한 전향적 차이는 없었으며, 이상반응은 로사르탄-히드로클로로타이 지드군과 대조군 모두에서 비례하게 비해 고령자에서 다소 더 빈번하게 나타났다.
10. 임상시험에서의 영향
 - 1) 위약 대조 임상시험에서 본제 투여와 관련하여 보고된 임상적으로 유의한 표준 임상 지표(Standard Laboratory Parameters)의 변화는 없었다.
 - 1) 크레아티닌, BUN : BUN치 및 혈청 크레아티닌치가 이 약 단독투여군중 0.6% 및 0.8%에서 경미하게 증가되었 다. BUN치의 증가로 인하여 이 약의 복용을 중지한 환자는 없었으며, 혈청 크레아티닌치의 경미한 증가로 이 약 의 복용을 중지한 환자는 없었다.
 - 2) 헤모글로빈과 헤모크리