

고혈압 치료제

세자르 플러스정 / 플러스F정 / 플러스프로정

 로스ارت란칼륨 · 히드로클로로티아지드		
【성분 · 함량】 1정 중		
세자르플러스정		
• 유효성분 : 로사르탄칼륨(USP)	50.0mg	
(로스ارت란으로서 45.8mg)		
히드로클로로티아지드(USP)	12.5mg	
• 첨가제(트리스산) : 황색 203호, 청색 1호, 황색 5호		
• 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)		
• 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오피드라이 11일로우(R5F42168), 전호하존분		
세자르플러스에프정		
• 유효성분 : 로사르탄칼륨(USP)	100.0mg	
(로스ارت란으로서 91.6mg)		
히드로클로로티아지드(USP)	25.0mg	
• 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)		
• 첨가제(트리스산) : 황색 203호, 청색 2호		
• 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오피드라이11일로우(R5F42168), 전호하존분		
세자르플러스프로정		
• 유효성분 : 로사르탄칼륨(USP)	100.0mg	
(로스ارت란으로서 91.6mg)		
히드로클로로티아지드(USP)	12.5mg	
• 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)		
• 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산나트륨, 오피드라이11일로우(R5F42168), 전호하존분		

【성 성】

- 세자르플러스정 : 황색의 타원형 필름코팅정제
- 세자르플러스에프정 : 미황색의 타원형 필름코팅정제
- 세자르플러스프로정 : 흰색 내지 하색의 타원형 필름코팅정제

【효능 · 효과】 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

【용법 · 용량】

- 성인
이 약의 상용량은 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정입니다. 1일 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg을 초과하는 용량은 바람직하지 않습니다.
일일치으로 최대 혈압강화 효과는 치료 시작 후 3주경에 나타납니다.
이 약은 다른 혈압강화제와 함께 투여할 수 있으며, 식사의 관계없이 투여할 수 있습니다.
이상반응을 최소화하기 위해서, 단일요법으로는 기대한 효과가 나타나지 않을 때 이 약의 투여를 시작하십시오.
1) 대체요법 : 용량 조절된 각각의 로사르탄칼륨과 히드로클로로티아지드 병용요법을 이 약으로 치환할 수 있습니다.
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 있습니다.
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 있습니다.
4) 1일 1회 25mg의 히드로클로로티아지드로 혈압이 조절되지 않거나, 이 용량으로 혈압이 조절되더라도 저칼륨혈증을 보이는 환자 : 전제적인 혈압강화 작용은 감소시키지 않으면서도 히드로클로로티아지드의 용량을 감소시킬 수 있는 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg 1일 1회 1정 요법으로 시작할 수 있습니다. 이후 로사르탄칼륨 50mg/히드로클로로티아지드 12.5mg에 대한 임상반응을 지속적으로 추적하여 복용 3주후에도 혈압이 조절되지 않는 경우에는 로사르탄칼륨 100mg/히드로클로로티아지드 25mg 1일 1회 1정까지 증량할 수 있습니다.
- 신장에 환자
크레아티닌치소율이 30mL/min 이상인 경우에는 상용량을 투여하십시오. 보다 심각한 신장장애를 가진 환자에서는 티아지드계의 약물보다는 루프계 이뇨제를 사용하는 것이 바람직하므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.
• 간장애 환자
용량 조절이 필요한 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 최초투여량인 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다.
• 소아(18세 미만)
소아 및 청소년에 대한 사용경험이 없으므로 로사르탄-히드로클로로티아지드 복합제는 소아 및 청소년에게 투여하지 않습니다.

【사용상의 주의사항】

- 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, 무호증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 유발합니다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 합니다. (7. 임부 및 수유부에 대한 투여할 참조).
- 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.
 - 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
 - 부노승이 있거나 설문아미드계 약물에 과민반응 또는 그 병역의 환자
 - 저포혈증성 저칼륨혈증, 고칼슘혈증, 제니트르혈증 등 제 액증 조 나트륨 · 칼륨이 명백히 감소된 환자(제니트르혈증, 저칼륨혈증 등 전해질 실패조를 악화시킬 수 있습니다.)
 - 중증 간장애 환자, 담즙정체 및 담배배설장애 환자
 - 중증이 있는 고요산혈증/통증 환자
 - 중증 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
 - 심장장애 환자(예, 크레아티닌치소율 < 30 mL/min 미만) 또는 급성 심부전 환자(산기혈을 악화시킬 우려가 있습니다.)
 - 투약중단 환자
 - 이 약의 작용을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.
- 당뇨병환자나 중증증 - 중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73㎡)에서 알리나스틴 함유제와의 병용
다음 환자에게는 신중히 투여하십시오.
 - 저혈압-혈관내 유 효력량 감소 환자
 - 신장애 환자, 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증이 있는 환자
 - 간장애 환자 또는 간장애 병력 환자(외국에서 경증 - 중증도 알코올성 간장병 환자에게 로사르탄칼륨 50mg을 단회경구투여시 간강한 신진과 비배해 로사르탄의 토산수소자 지연되어 로사르탄 및 카보산염의 결합 중 농도가 매우 낮게 상승하는 것이 보고되었습니다. 히드로클로로티아지드는 간성호수를 유발할 수 있습니다.)
- 전신성 황반색 루푸스 환자
 - 혈청 칼슘치 이상 환자
- 뇌혈관장애 환자(과도한 혈압강화가 뇌혈류부전을 야기하여 상태를 악화시킬 수 있습니다.)
- 감염과열 중인 환자(제니트르혈증을 일으킬 수 있습니다.)
- 중증 관상화증 또는 비대맥경화증 환자(급격히 노화가 나타날 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하여 혈전색전증을 유발할 수 있습니다.)
- 본인에 당뇨병 또는 부도, 항에 통증, 당뇨병 또는 고요산혈증이 있는 환자(조 요혈증, 고혈당증을 초래하여 통증, 당뇨병의 악화나 현상화할 수 있습니다.)
- 설사, 구토 환자(전해질 실패가 발생할 수 있습니다.)
- 고칼슘혈증, 부갑상선기능항진증 환자(혈청 칼슘을 상승시킬 수 있습니다.)
- 디기탈리스, 부신피질호르몬제 또는 ACTH를 투여 중인 환자(이 약의 혈압강화 작용을 증강시킬 수 있습니다.)
- 고칼슘혈증 후 환자(이 약의 혈압강화작용이 증강될 수 있습니다.)
- 고칼슘
- 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리나스틴 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않습니다.
- 이 약은 황색 5호를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에게는 신중히 투여하십시오. (세자르플러스정제에 한함)

로스르탄 · 히드로클로로티아지드 (n=858)		위약 (n=173)	
전신	복통	1.2	0.6
	부종 / 중창	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
	상기도감염	6.1	4.6
피부	발진	1.4	0.0

- 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 남녀에게 비슷하게 발현하였고, 로사르탄-히드로클로로티아지드군과 위약군 모두에서 비교경제에 비해 고령자에서, 비흑인에 비해 흑인에서 다소 더 빈번하게 나타났습니다.
- 2) 로사르탄 투여시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(인상과 눈꺼귀의 종창 및 인면 발진)이 나타나 무약을 중단하였으나, 이러한 증상은 무약을 중지한지 5일째에 정상으로 회복되었습니다. 로사르탄을 투여받은 환자 중 13명에서 손발의 피부발진(손상과 융혈현상)이 보고되었습니다. 로사르탄 단일제제 투여로 인해 나트륨, 신장장애, 고칼슘혈증은 다음과 같 습니다.
- 전신 : 흥동, 인면 부종, 열, 기립저혈압, 실신
 - 심혈관계 : 협심증, 부정맥(심방성동, 동상성맥, 빈맥, 심실빈맥, 심실세동), 뇌혈관사고, 저혈압, 심근경색, 2차성 혈당사상
 - 소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 소화불량, 방귀, 위염, 구토
 - 진전 및 투여투여 : 권태
 - 변액계 : 빈혈
 - 대사 : 통증
 - 근골격계 : 팔통증, 관절통, 관절염, 섬유근통, 고관절통, 관절 종창, 무릎 통증, 하퇴통, 근육 경련, 근육 무력감, 근골격계 통증, 근육통, 건통, 근강직
 - 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울증, 약용, 갑상저하, 불면증, 성적 쇠약, 기억장애, 편두통, 신경장애, 공황장애, 갑상선증, 말초신경병증, 수면장애, 혼동, 진전, 어지럼
 - 호흡기계 : 호흡 곤란, 비출혈, 비출혈, 인두발면, 호흡기 충혈, 비염, 점막동작증, 후두발진
 - 피부 : 탈모증, 피부병, 피부 건조, 빈상출혈, 흉반, 홍조, 광민감반응, 가려움증, 발한, 두드러기
 - 갑상기관 : 혼란 시야, 안구자혈이나 저혈감, 결막염, 시력감퇴, 미각이상, 양명
 - 비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 빈뇨증, 요로감염
- 3) 히드로클로로티아지드 단일제제 투여로 인해 나타내고 보고된 기타 이상반응은 다음과 같습니다.
- 전신 : 무력감
 - 소화기계 : 체중감, 황달(내 담즙 정체성 황달), 타액선염, 경련, 위장저극
 - 혈액계 : 재생불량성 빈혈, 무과립구증, 백혈구감소증, 융혈성 빈혈, 혈소판소
 - 과민성 : 자반병, 광민감반응, 두드러기, 과다성 혈관염(혈관염 및 피부혈관염), 열, 폐렴 및 폐수종 등증, 호르몬관
 - 대사 : 고혈당, 당뇨, 고요산혈증
 - 근골격계 : 근육연축
 - 정신신경계 : 초조
 - 신장 : 신부전, 산기혈 장애, 간질성 신염
 - 투여 : 파열성관절증후군(스티븐스-존슨 증후군) 등의 다형홍반, 독성피피드 사용에(라비프론) 등의 발발성 피부병
 - 갑상기관 : 일시적 호르몬이상, 황색시상, 급성 갑상, 급성 폐쇄각 복내장
- ACE억제제로 인한 지속적인 머니지(혈현을 높였음)이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있습니다. 22인의 평형그룹, 이중맹검, 무작위, 전향적 대조 임상시험에서, ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄을 투여하였을 때 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였습니다. 리시노프릴을 투여 받았을 때 ACE억제제로 인해 기침이 유발되고, 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 대상으로 하였습니다. 임상시험 1에서는 위 환자들을 따라 2년간 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 히드로클로로티아지드 25mg 투여군 (n=135) 중 하-에 무작위 배정하였고 임상시험 2에서는 로사르탄 50mg 군, 리시노프릴 20mg 군, 위약대조군 (n=97) 중 하-에 무작위 배정하였습니다. 이중맹검으로 8주 동안 투여하였습니다. 기침의 발현율은 다음 표와 같습니다.

임상시험1*	히드로클로로티아지드	로스르탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험2**	위약	로스르탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%
* 인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)			
** 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)			

두 시험결과에, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 이 약을 투여하였을 때 기침의 재발율은 히드로클로로티아지드, 중증 위약과 유사하였습니다. 이 시험들에서 기침이 재발한 환자들을 포함해서, 로사르탄의 시판후 조사에서 기침에 대한 이상반응 사례들은 보고되었습니다. 중증의 고혈압 : 중증의 고혈압 (이완기혈압≥ 110mmHg) 환자를 대상으로 이 약 또는 로사르탄을 임상요법으로 투여한 임상시험에서 6주의 추적기간 동안 두 군간의 이상반응 양상은 전반적으로 유사하였습니다. 두 군 모두 살신성 보된 바 없습니다. 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 저혈압이 각각 22.0(0.6%), 02.0(0.0%)보다되었던 같은 기간에 이 약 투여군과 로사르탄 투여군에서 혈청 크레아티닌치소율0.5 mg/dL이 각각 32.1(0.8%), 22.1(1.2%) 보고되었습니다.

- 4) 시판 후 이상반응
다음의 이상반응들이 시판후에 추가로 보고되었습니다.
(1) 폐렴 및 흉통 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두부성분의 팽윤, 알갱이/실인/두꺼의 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 환자에서 혈관염(Henoch-Schönlein purpura 재발증 포함)이 보고되었습니다. 아-파라키스 빈증도 보고되었습니다.
(3) 소화기계 : 간염이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 드물게 보고되었습니다.
(4) 호흡기계 : 미련기침이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었습니다.
(5) 피부 : 홍색피부병이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었습니다.
(6) 대사 및 영양 : 고칼슘혈증 및 제니트르혈증이 로사르탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고되었습니다.
(7) 근골격계 : 안지오텐신 II 수용체 차단제를 복용한 환자에서 드물게 혈관근통을 보고 되었습니다.

5. 일반적 주의
(1) 과민반응 : 혈관부종(4. 이상반응 함 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, 고칼슘혈증(혈중 칼륨 농도>5.7mEq/L)을 일으킨 환자는 0.4%였습니다. 혈청 칼륨 농도의 증가나 감소로 인하여 복용을 중단한 예는 없었으며, 혈청 칼륨 농도도 평균 감소치는 0.123mEq/L이었습니다. 이들 환자에서는 로사르탄의 용량이 증가/감소/유지 여 비배해하여 혈중 요산의 농도가 감소되었고, 이와 함께 히드로클로로티아지드의 칼륨 농도 감소효과도 감소되었습니다.
(2) 혈관내 유 효력액량이 감소한 환자(예, 이뇨제를 복용중인 환자)에서는 이 약 투여시 저혈압 증상이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여하기 전에 적절한 조치를 취하여야 합니다.
3) 히드로클로로티아지드
(1) 전해질 불균형 : 여부를 파악하기 위해서 정기적으로 혈청 전해질 검사를 실시해야 합니다. 체액이나 전해질 불균형(제니트르혈증, 저염소알칼리혈증, 저칼륨혈증)으로 인한 임상 징후가 나타나지 않으면서도, 환자가 심한 구토를 나타내거나 비강구적으로 액체를 투여하고 있을 때에 혈청 및 중증의 전해질을 측정해야 합니다. 체액과 전해질 불균형의 전조증후나 증상은 구갈, 갈증, 무력감, 가쁜, 졸음, 두통, 혼란, 발작, 근육통이나 경련, 근육피로, 저혈압, 요양감소, 빈맥 및 구역, 구토 등의 소화기계 장애 등입니다.
(2) 중증의 간장애 : 있거나, 치료가 장기간 지속되면 거름 석인 효의 증가와 함께 저칼륨혈증이 발생할 수 있습니다. 적절한 양의 전해질을 섭취하지 못할 때에도 저칼륨혈증이 일어날 수 있습니다. 저칼륨혈증은 신경병을 일으킬 수 있고, 디기탈리스 이상반응에 대해 심지어 더 민감하게 반응하도록 하거나 빈증도증 증가시키고 합니다(예, 실심의 흥분성 증가).
(3) 저염소혈증 : 중 증상이 일반적으로 경미하여 특정한 경우(진절이나 신장질환 등)를 제외하로는 치료를 필요로 하지 않지만, 대상성 알칼리혈증 시에는 염소를 보충해 주어야 합니다.
(4) 더운 날씨에는 수증 환자에서 화석성 제니트르혈증이 일어날 수 있습니다. 생명을 위협하는 경우가 아니라면, 제니트르혈증시에는 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 낮추어주므로 히드로클로로티아지드와 로사르탄을 병용투여하면 이요현상으로 인한 고요산혈증이 감소됩니다.
(6) 티아지드계 약물의 투여로 고혈압이 일어날 수 있습니다. 따라서 당도 환자에게 투여시에는 인슐린이나 혈당장제제의 용량조절이 필요할 수 있습니다. 또한 티아지드계 약물을 투여받은 동안 장제성 당뇨병이 현상화될 수도 있습니다.
(7) 히드로클로로티아지드의 혈압 강하 작용은 고산성경을 제외한 환자에게서는 증강될 수 있습니다.
(8) 진행성 신장애 환자에 대해서는 이뇨제 투여의 보류나, 증단을 고려하여야 합니다. 티아지드계 약물은 신장 질환이 있는 환자에서 질소혈증을 일으킬 수 있으며, 신장애 환자 가 있는 환자에서는 약물축적이 일어날 수 있습니다. 티아지드계 약물은 마그네슘의 요증 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수도 있습니다. 티아지드계 약물은 요증 칼슘의 배설을 감소시킬 수 있습니다. 또한 칼슘 대사는 영향을 끼치지 않으면서 칼슘 농도증을 간헐적으로 경미하게 증가시킬 수 있습니다. 전해제인 부갑상선 기능 항진증 환자에서는 심한 고칼슘혈증이 나타날 수 있습니다. 티아지드계 약물은 칼슘대사에 영향을 미쳐 부갑상선 기능검사를 방해할 수 있으므로 부갑상선 기능 검사를 시행하기 전에는 티아지드계 약물의 투여를 중단해야 합니다.
(9) 혈청 칼레스테롤과 트리글리리라이드치의 증가는 티아지드계 이뇨제의 투여와 관련되어 있을 수 있습니다.
(10) 티아지드계 이뇨제는 전신성 황반색 루푸스를 악화 혹은 현상화시킨다고 알려져 있습니다.
(11) 급성 신부전 2차 폐쇄각 복내장 : 설문아미드게인 히드로클로로티아지드는 급성 신부전 2급 및 급성 폐쇄각 복내장을 일으킬 수 있습니다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나면, 일반적으로 약물을 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발현합니다. 급성 폐쇄각 복내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있습니다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게 히드로클로로티아지드 투여를 중단하십시오. 안과적인 조처되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 합니다. 폐쇄각 복내장을 일으키는 위험인자로서 설문아미드 또는 페니실린 알레르기 병역 등이 포함될 수 있습니다.

- 4) 로사르탄
로사르탄은 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하므로 민감한 환자에서는 신기능의 변화가 일어날 수 있습니다. 일부 환자에서 이러한 신기능의 변화는 로사르탄의 복용을 중단한 후 정상으로 회복되었습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 의존하는 환자(예, 중증의 올혈합부전 환자)에게 ACE억제제를 투여할 경우, 요로감소, 진행성 고혈소혈증, 드물게는 급성 신부전증이나 사망까지도 발생할 수 있습니다. 로사르탄에서도 이와 유사한 보고가 있습니다. 편측성 혹은 양측성 신동맥 협착증을 가진 환자에게 ACE억제제를 투여시 혈중 크레아티닌치나 BUN치가 증가/감소되고 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 저용량을 이 약으로는 투여할 수 없으므로 이러한 환자에 대한 투여는 권장되지 않습니다. 간장애에 진행한 간질환을 가진 환자에게는 체액과 전해질의 경미한 변화가 간성 호수를 일으킬 가능성이 있으므로 이러한 환자에게는 티아지드계 약물을 신중하게 투여하십시오.
5) 윤리적 기준조작 수용에 대한 이 약의 효과에 대한 연구는 없으나 윤전 또는 기개조작을 할 때, 특히 치료 시작 또는 용량이 증가되었을 경우 어지럼 또는 졸음이 나타날 수 있는 것을 고려해야 합니다.

6. 상호작용
1) 로사르탄
히드로클로로티아지드, 다곡신, 외르파린, 시메티딘, 페노버비티발과 상호작용 연구에서 약물상호작용의 약동학적 상호작용은 발견되지 않았습니다. 약물 대사 유도제인 리미프론은 로사르탄과 혈상대신제의 농도를 감소시켰습니다. 사람에게 2개의 CYP3A4 차단제가 연구되었습니다. 케토코나졸은 정맥투여한 이 약이 혈상 대사를로 전변되어도 영향을 미치지 않았으며 에리트로마이신은 이 약의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았습니다. CYP2C9의 저해제인 플루비마존은 혈상대신제의 농도를 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가되었습니다. 이 약의 CYP2C9 저해제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없습니다. 이 약을 혈상 대사에서부터 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 의하거려 특정 결함이 있는 것으로 나타났습니다. 이 결과로서 이 약의 혈상대사로 전변되어도 있어 주요한 영향을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있습니다. 안지오텐신제를 저해하는 다른 약과 마찬가지로, 칼륨보존 이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리아메텐, 이말로로디), 칼륨 보충제, 또는 칼륨을 함유하는 염분 대용제를 로사르탄 병용투여한 혈청 칼륨치가 상승할 수 있습니다.(12. 환자에게 제공되어야 할 정보 항 참조). 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 치료로 비교를 받고 있는 신기능 손상 환자에게 로사르탄 등 안지오텐신수용체 차단제를 병용투여하는 경우 일부 환자에서 신기능이 더 악화될 수 있습니다. 이 영향은 대개 가역적입니다. 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 로사르탄 등 안지오텐신수용체 차단제와 이뇨제를 감소시킬 수 있습니다. 따라서 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제를 안지오텐신수용체 차단제와 함께 병용투여할 때는 환자의 경증 위와 같은 상호작용이 고려되어야 합니다. 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리나스틴의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중 차단으로 인한 약물의 단독효과와 비교하지 하할, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 위험)를 증가시키는 것과 관련되어 있습니다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경증, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 합니다. 당뇨병이나 중증증 - 중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73㎡)에게 이 약의 알리나스틴 함유제제를 병용투여하지 않습니다.

- 리튬 : 나트륨 배설에 영향을 주는 다른 약물과 마찬가지로 리튬 배설이 감소될 수 있으므로 리튬염을 안지오텐신 II 수용체 차단제와 병용할 경우 혈청 리튬 레벨을 주의 깊게 모니터링해야 합니다.
- 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제 : 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제와 안지오텐신 II 수용체 차단제(로스르탄을 포함)의 병용할 경우 체액-고갈(이뇨 치료 포함) 또는 신기능 보상을 한 고령 환자에게 급성 신부전을 포함한 신기능의 약화가 나타날 수 있습니다. 이러한 합병증은 가역적입니다. 로사르탄과 비스테로이드소염진통제 치료를 병용하는 환자는 정기적으로 신기능을 모니터링 해야 합니다. 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제는 로사르탄을 포함한 안지오텐신 II 수용체 차단제의 혈압강화 효과를 약화시킬 수 있습니다.
- 히드로클로로티아지드 병용투여시 여러 약물과의 상호작용은 다음과 같습니다.
(1) 알콜, 비스테리데 약물, 마취성 진정제 : 기립저혈압이 악화될 수 있습니다.
(2) 혈당강화제(경구용 혈당강화제 및 인슐린) : 용량의 조절이 필요할 수 있습니다.
(3) 다른 혈압강화제 : 삼가적용 혹은 상승작용
- 콜레스테롤, 칼레스테롤 수지 : 용량은 교환수지와 히드로클로로티아지드를 병용투여하여 히드로클로로티아지드의 흡수가 감소됩니다. 콜레스테롤이 아닌 콜레스테롤 수지의 1회 용량은 히드로클로로티아지드와 결합하여 히드로클로로티아지드의 소화기로부터의 재흡수를 각각 85, 43% 감소시킵니다.
(5) 부갑상선호르몬, 부신피질자극호르몬 또는 글리코르티코이드(갑상선) : 전해질 고갈, 특히 저칼륨혈증을 악화시킵니다.
- 혈액응고 인자(예, 노르에피네프린) : 숭압 인자면류에 대한 반응을 감소시킬 수 있으나, 숭압 인자면류의 작용을 차단할 정도는 아니다.
- 비탈분산성 골격근 이완제(예, 튜보큐러린) : 근이완제에 대한 반응을 증가시킬 수 있습니다.
- 리튬 : 알리나스틴 티아지드계 이뇨제와 함께 투여되어서는 안됩니다. 이뇨제는 리튬의 신배설을 감소시켜 리튬 독성의 위험성을 증가시킵니다. 이 약과 리튬 제제를 투여하기 전에 리튬제제의 혈투여량을 철저히하여야 합니다.
- 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 있습니다. 따라서 이 약과 비스테로이드소염진통제를 함께 투여할 경우에는 이뇨제의 효과를 면밀히 관찰해야 합니다. 선택적 COX-2저해제를 포함한 비스테로이드소염진통제로 치료를 받고 있는 신기능 손상 환자(예, 고령 환자)나 이뇨제 치료중인 환자를 포함한 주요 혈역량 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 병용투여 시 주의하여야 합니다.

- 항콜린성 약물(예, 이프르민, 바비티엔) : 위장관계 운동이 감소되고 위배출시간이 길어져 티아지드계 이뇨제의 생용이율(흡수율) 증가됩니다.
- 항응고제(예, 시클로포스파미드, 메토트렉세이트) : 티아지드계 이뇨제는 세 포독작용성물들의 신장배설을 감소시킬 수 있으므로 골수약제 효과를 강화시킬 수 있습니다.
- 메틸도파 : 메틸도파와 히드로클로로티아지드의 병용시 융혈성 빈혈이 보고되었습니다.
- 시클로스포린 : 시클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍증(out-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있습니다.
- 디기탈리스 : 티아지드계 이뇨제로 인한 저칼륨혈증 또는 제니트르혈증은 디기탈리스으로 인한 심장부작용을 더 쉽게 유발시킵니다.
- 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 조정보여야 합니다.
- 카르비마제핀 : 중상성 제니트르혈증의 위험이 있으므로 임상적 생용학적 모니터링이 요구됩니다.
- 요도 조영제 : 이뇨제에 기인한 탈수의 경우, 특히 고요량의 요도 조영제를 병용하였을 때 급성 신부전의 위험이 증가됩니다. 투여 전 체수화(hydration) 해야 합니다.
- 암페로실린 B(비만), 코르티코스테로이드, ACTH 등 : 자극성 설사사 : 히드로클로로티아지드는 특히 저칼륨혈증과 같은 전해질 불균형을 야기할 수 있습니다.
- 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물 : 로사르탄-히드로클로로티아지드를 혈청 칼륨 변화에 의해 영향을 받는 약물(예, 디기탈리스 배당제 및 항부정맥약) 및 torsades de pointes(심실성 빈맥)을 유발하는 약물(말록 및 항부정맥약 포함)과 병용 투여하였을 경우 저칼륨혈증으로 인해 torsades de pointes 유발성이 증가되므로 혈청 칼륨 및 ECG의 정기적 모니터링이 권장됩니다.

- 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에게 대한 투여
레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접적으로 작용하는 약물군은 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있습니다. 로사르탄은 임신중기 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 무약을 중지하십시오. 시판의 경우, 태아의 신장 관류는

레닌-안지오텐신계의 발육에 따라 임신 27에 시작되므로, 임신 2, 37에 이 약을 투여시 태아에게 미치는 위험은 증가합니다(1. 경고 항 참조). 임신 2, 37 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골형성저하증, 요감소 그리고/혹은 무호증, 기적력 또는 비가역적 신부전, 저중 나 성장 저해 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었습니다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증도 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개내면 기형 및 폐 형성 저하증과 연관성이 있었습니다. 또한 이 약에 의한 것인지 명확하지 않습니다. 미숙, 저중나 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있습니다. 역학자료에서 임신 17기에 ACE저해제에 노출된 경우 초기형성 위험에 대한 증거는 명확하지 않으나, 어느 정도의 위험성 증가를 배제할 수 없습니다. 안지오텐신수용체 차단제의 위험성에 대한 통제한 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 레닌안지오텐신계에 영향을 미치는 약물에 대한 적절한 대체약물이 없는 경우대체로 천령의 임부 중 위험 골 이하로 발전), 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험을 인지시켜야 하며, 양중 나 환경을 확인하기 위해 임원의 초음파 검사를 실시하여야 합니다. 양수과소증이 관찰됨 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 이 약의 투여를 중단하여야 합니다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스스삼(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생용물리학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있습니다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있습니다. 저중 속에서 안지오텐신수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영 - 유아의 경우에는 저혈압, 소변감소증 및 고칼륨혈증으로 있어 신장 기능에 과 관할하여야 합니다. 만약 소변감소증이나 저혈압이나 나타나면, 발열 및 신장 관류에 대한 적절적인 관리를 해야 합니다. 저혈압을 회복시키고, 저하된 신기능을 정상화하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있습니다. 로사르탄의 최대용량인 10 mg/kg/day와 히드로클로로티아지드 2.5 mg/kg/day를 컷트나 두께에게 병용투여했을 때, 초기형이 발생한 증가는 없습니다. 이 용량에서 로사르탄과 로사르탄의 혈상 대사를, 히드로클로로티아지드의 투여에서의 노출량(AUC)은 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아지드 병용투여시 노출량의 각각 5, 1.5, 1배였습니다. 컷트에게 50 mg/kg/day의 로사르탄과 12.5 mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 병용하였을때의 자료를 외삽해서 얻은 로사르탄과 로사르탄의 혈상 대사를, 히드로클로로티아지드의 AUC치는 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아지드 병용투여시 AUC의 각각 6, 2배였습니다. 약량의 컷트에 임신된 및 임신기간동안 로사르탄 10 mg/kg/day와 히드로클로로티아지드 2.5 mg/kg/day를 병용투여했을 때에는 태자의 노출 수 증가가 관찰되었습니다. 로사르탄만을 단독 투여한 연구들에서도 관찰되었듯이, 임신한 컷트에게 임신말기와 수유기간동안 50 mg/kg/day의 로사르탄과 12.5 mg/kg/day의 히드로클로로티아지를 병용투여한 태자와 신생자의 체중감소, 신부전 및 사망 등도 같은 이상반응이 나타났습니다. 성년 용량에서 로사르탄, 로사르탄의 혈상 대사를, 히드로클로로티아지드의 AUC는 사람에게 100 mg의 로사르탄과 25 mg의 히드로클로로티아지드 병용투여시 AUC의 각각 35, 10, 10배였습니다. 주요인형 성년(등인 임신한 마우스나 랫트에게 3000, 1000 mg/kg/day의 히드로클로로티아지드를 투여했을 때에 태자에게 유해하다는 증거는 발견되지 않았습니다.

티아지드계 약물은 대장파괴를 통과하여 제대혈액에 존재하게 되므로, 태어나 신생아의 황달, 혈소판감소증 및 성인에게 일어나는 다른 이상반응이 태아에게도 발생할 위험이 있습니다.

- 수유부

로스르탄이 모유로 이행되는지는 밝혀지지 않았으나, 상당한 양의 로사르탄 및 이의 황산대사물이 모유에서 유출되어 존재한다고 알려져있습니다. 이 약의 복용을 하는 어머니는 이 영향을 피하기 위해 수유를 중단하거나 무약을 중단하도록 해야 합니다.

- 소아에 대한 투여
소아 및 청소년에게 대한 사용경험이 없으므로 소아 및 청소년에게 이 약을 투여하지 않습니다.
- 고령자에 대한 투여
최상