국내 최초
Losartan/Chlorthalidone 복합제

전문의약품

클로잘탄® 50/12.5mg 정 100/12.5mg

(로사르탄칼륨 / 클로르탈리돈)

【원료약품의 분량】 1정 중

클로잘탄정50/12.5mg

유효성분 : 로사르탄칼륨(EP)	50.0mg
클로르탈리돈(별규)	12.5mg

첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II흰색(85F18422), 카르나우바납, 크로스포비돈

클로잘탄정100/12.5mg

유효성분 : 로사르탄칼륨(EP)	100.0mg
클로르탈리돈(별규)	12.5mg

첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II노란색(85F62534), 카르나우바납, 크로스포비돈

【성 상】
클로잘탄정50/12.5mg : 흰색의 타원형 필름코팅정
클로잘탄정100/12.5mg : 노란색의 타원형 필름코팅정

【효능 · 효과】
로사르탄 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압

【용법 · 용량】

◎ 성인
이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 로사르탄칼륨으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
– 50/12.5 밀리그램 : 로사르탄칼륨 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
– 100/12.5 밀리그램 : 로사르탄칼륨 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

◎ 고령자
75세 이상의 고령자인 경우, 로사르탄칼륨의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장된다. 로사르탄칼륨의 초회투여량인 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대해 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

◎ 신장애 환자
크레아티닌청소율 30~50mL/min 환자에서 로사르탄칼륨 초회량 조절은 필요하지 않다.

◎ 간장애 환자
용량 조절이 필요한 간장애 병력 및 간장애 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회투여량인 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대해 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

◎ 혈관내 유효 혈액량 감소 환자
혈관내 유효 혈액량 감소(Intravascular volume depletion) 가능성이 있는 환자에 대한 로사르탄칼륨의 초회투여량인 25mg을 이 약으로는 투여할 수 없으므로, 이러한 환자에 대해 초기 치료 시 투여하는 것은 권장되지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 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 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 저혈압, 신부전과 사망 등을 포함한다. 임신이 확인되면 가능한 빨리 이 약을 중단해야 한다(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)
2) 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자 : 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 간경변환자에 있어 간성혼수를 유발할 가능성이 있다.
3) 중증의 신장질환 환자 : 티아지드계 이뇨제들은 중증의 신장질환 환자에 있어 고질소혈증을 유발할 수 있으며, 반복된 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 또는 이 약의 구성성분이나 티아지드계 약물, 또는 다른 설폰아미드계(sulphonamide) 유도체에 과민반응이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
3) 중증 간장애 또는 신부전 환자(크레아티닌청소율<30mL/min)
4) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신II 수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
5) 원발고알도스테론증 환자
6) 무뇨증 환자
7) 불응성 저칼륨혈증 환자, 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 환자
8) 증상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병력 또는 요산결석증)
9) 치료되지 않은 애디슨증후군 환자
10) 리튬요법을 받고 있는 환자
11) 테르페나딘 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자(QT 연장, 심실부정맥을 일으킬 수 있다.)
12) 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 된다.
13) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73㎡)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 고령자
2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
3) 경증 ~ 중등도 간장애 환자 (클로르탈리돈은 간성혼수를 유발시키거나, 간기능을 악화시킬 수 있다.)
4) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
5) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
6) 중증 혈관경화증 또는 뇌동맥 경화증 환자(급격한 이뇨가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 초래하고 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
7) 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)
8) 설사, 구토 환자(전해질 실조를 일으킬 수 있다.)
9) 부갑상샘 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)
10) 디기탈리스제, 당질부신피질 호르몬제 또는 ACTH 투여를 받는 환자
11) 감염(減鹽)요법시 환자(저나트륨혈증이 나타날 수 있다.)
12) 교감신경 절제 환자(클로르탈리돈의 강압작용이 증강될 수 있다.)
13) 혈관내 유효혈액량 감소환자(예, 이뇨제 투여중인 환자, 엄격한 염분제한 환자, 설사 혹은 구토 환자)
14) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증이 있는 환자
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 않는다.

4. 이상반응
1) 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제
이 약에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자 총 245명을 대상으로 한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제 3상 임상시험 2건(임상시험 301, 302)에서 평가되었다. 본 임상시험에서는 4주간의 도입기(run-in)기간 동안 로사르탄칼륨(50mg 또는 100mg)을 투여받은 후 각각 이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg 또는 100/12.5mg) 또는 단일제 투여군(로사르탄칼륨 50mg 또는 100mg)으로 무작위 배정되어 8주간 해당 시험약을 투약 받아 비교 평가되었다.
이 약과의 인과관계 여부에 관계없이 보고된 이상반응(TEAEs)은 두통 1.63%(4명/245명), 오심이 1.63%(4명/245명)로 가장 높았으며, 그 외 모든 이상반응은 각각의 임상에서 1% 미만의 발현율을 보였다. 이 약과 관련된 약물이상반응(ADRs)의 발현율은 총 4.49%(11명/245명)으로 총 11명의 환자에서 14건이 관찰되었다.

8주간의 치료기간동안 이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5, 100/12.5mg)에서 1건 이상 보고된 이상반응(TEAEs*)

임상시험 301 이상반응	이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈) 50/12.5mg (N=61)	로사르탄칼륨 50mg(N=62)	Total (N=123)
	N(%)		
위장관장애			
복부팽창	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
설사	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
오심	1(1.64%)	1(1.61%)	2(1.63%)
손상, 중독 및 시술 합병증			
타박상	0(0.00%)	1(1.61%)	1(0.81%)
사지 손상	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
임상 검사			
C-반응 단백질 증가	0(0.00%)	1(1.61%)	1(0.81%)
혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
간 효소 증가	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
혈중 중성지방 증가	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
신경계 장애			
어지러움	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
체위성 어지러움	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
두통	2(3.28%)	2(3.23%)	4(3.25%)
신장 및 요로 장애			
야간뇨	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
피부 및 피하 조직 장애			
두드러기	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.81%)
*TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events			

임상시험 302 이상반응	이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈) 100mg/12.5mg (N=61)	로사르탄칼륨 100mg (N=61)	Total (N=122)
	N(%)		
심장 장애			
심실 기외수축	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
귀 및 미로 장애			
이명	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
위장관 장애			
상복부 통증	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
장염	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
대장 용종	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
오심	1(1.64%)	1(1.64%)	2(1.64%)
전신 장애 및 투여 부위 병태			
흉부 불편감	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
인플루엔자 유사 질병	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
통증	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
발열	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
압통	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
손상, 중독 및 시술 합병증			
타박상	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
근육 염좌	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
피부 찰과상	0(0.00%)	1(1.64%)	1(0.82%)
임상 검사			
C-반응 단백질 증가	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
대사 및 영양 장애			
저칼륨 혈증	1(1.64%)	0(0.00%)	1(0.82%)
*TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events			

2) 개개 주성분에 대한 추가정보
비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 로사르탄칼륨
1) 로사르탄칼륨은 본태고혈압 성인환자 3,300명 이상을 포함하여 전체 4,058명의 환자/피험자를 대상으로 안전성이 평가되었다. 1,200명 이상의 환자는 6개월 이상 투약받았고, 800명 이상의 환자는 1년 이상 투약받았다. 일반적으로 로사르탄칼륨은 내약성이 우수하였다. 전체적인 이상반응 발현율은 실험군과 대조군 사이에 큰 차이가 없었다. 대조임상시험에서 임상적 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 경우는 로사르탄칼륨군의 경우 2.3% 였으며, 위약군의 경우 3.7% 였다.
(1) 다음 표는 6~12주 동안 실시한 4건의 위약대조 임상시험에서, 1,000명 이상의 피험자는 로사르탄칼륨(10~150mg)을, 300명 이상은 위약을 투여받았을 때의 이상반응 발현율을 정리한 것이다. 이상반응 발현율은 로사르탄칼륨 투약 용량의 변화에 거의 영향을 받지 않았으므로 로사르탄칼륨의 각 용량군에서 보고된 이상반응을 통합정리하였다. 이 표에서 제시된 이상반응은 로사르탄칼륨군의 발현율이 1% 이상으로서 위약군보다 빈도가 높은 것들이다.

	로사르탄칼륨 발현율(%) (n=1,075)	위약 발현율(%) (n=334)
근골격계		
근경련	1	0
요통	2	1
하지통	1	0
정신신경계		
어지럼	3	2
호흡기계		
비충혈	2	1
상기도감염	8	7
부비동염	1	0

(2) 다음 이상반응은 로사르탄칼륨군에서 발현율 1% 이상이었으나 위약군의 발현율이 로사르탄칼륨군과 유사하거나 높은 이상반응이다.
– 소화기계 : 구역, 설사, 소화불량
– 호흡기계 : 기침, 부비동장애, 인두염
– 근골격계 : 근육통
– 정신신경계 : 불면, 두통
– 전신 : 무력/피로, 부종/팽윤, 복통, 흉통
이상반응의 발현율은 남녀, 연령, 인종간에 차이가 없었다.
(3) 아스피린, 페니실린에 대해 과민반응 환자에 로사르탄칼륨을 투여하였을 때 입술, 눈꺼풀의 팽윤, 얼굴발진 등의 혈관부종으로 인해 투여를 중지하였으나 중지 후 5일 이내에 정상으로 회복되었다.
(4) 한 명의 피험자에게서 손바닥의 얇은 각질이 벗겨지고 용혈현상이 나타났다.
(5) 이상에서 열거된 이상반응 외에 임상시험중 발현율이 1% 미만이거나 2명 이상의 피험자에서 보고된 이상반응으로서 잠재적으로 중요한 이상반응의 목록은 다음과 같다. 이 이상반응이 투여약과 관련이 있는지의 여부는 확인되지 않았다.
– 전신 : 얼굴부종, 발열, 기립성 효과, 실신
– 심혈관계 : 협심증, 2도 방실차단, 뇌혈관사고(CVA), 저혈압, 심근경색, 심방세동을 동반하는 부정맥, 심계항진, 동서맥, 빈맥, 심실성 빈맥, 심실세동
– 소화기계 : 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 방귀, 위염, 구토
– 혈액계 : 빈혈
– 대사계 : 통풍
– 근골격계 : 상지통, 고관절부 통증, 관절팽윤, 무릎통증, 근골격 통증, 어깨 통증, 근강직, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근무력
– 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각감퇴, 성욕감퇴, 기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 기면, 진전, 어지럼
– 호흡기계 : 호흡곤란, 기관지염, 인두불쾌감, 비출혈, 비염, 호흡기울혈, 흉부불쾌감
– 피부 : 탈모, 피부염, 피부건조, 반상출혈, 홍반, 홍조, 광민감반응, 가려움, 발진, 발한, 두드러기
– 특수감각 : 흐린시야, 눈에 작열감 및 자통, 결막염, 미각이상, 이명, 시력저하
– 비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 빈뇨, 요도감염

2) ACE억제제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE억제제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE억제제를 투여받아 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄칼륨을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE억제제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로사르탄칼륨 50mg군, 리시노프릴 20mg군 그리고 위약군 (n=97) 혹은 히드로클로로티아지드군 (n=135)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생률은 다음 표와 같다.

임상시험 1†	히드로클로로티아지드	로사르탄칼륨	리시노프릴
기침	25%	17%	69%

임상시험 2‡	위약	로사르탄칼륨	리시노프릴
기침	35%	29%	62%

† 인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)
‡ 인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)

두 시험결과, ACE억제제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로사르탄칼륨을 투여하였을 때 기침의 재발률은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다.
양성 재유발을 비롯하여 기침은 로사르탄칼륨의 시판 후 조사에서 보고되었다.

3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.
(1) 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로사르탄칼륨을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 일부는 이전에 ACE억제제등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch-Schönlein 자반병)이 보고된 적이 있다. 또한 아나필락시스모양 증후군(불쾌감, 구강 이상 느낌, 발한, 두드러기, 호흡 곤란, 전신 홍조, 부종 등)이 증상으로 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 한다.
(2) 소화기계 : 간기능 이상, 드물게 간염
(3) 전신 및 투여부위 : 권태
(4) 혈액계 : 빈혈, 드물게 혈소판 감소증
(5) 근골격계 : 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 또한 횡문근융해에 의한 급성 신부전의 발병에 주의한다.
(6) 신경계 : 미각이상
(7) 호흡기계 : 마른기침
(8) 피부 : 홍색피부증
(9) 대사 및 영양 : 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로사르탄칼륨 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있다. 또한 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
4) ALT 의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단시 대개 없어진다.
5) 대조임상시험에서 로사르탄칼륨에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다.
(1) 크레아티닌, BUN : 로사르탄칼륨을 단독투여받은 본태고혈압 환자 중 0.1% 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.
(2) 헤모글로빈 및 헤마토크리트치 : 로사르탄칼륨을 단독투여한 환자 중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크리트치가 약간(각각 0.11%, 0.09vol%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.
(3) 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로사르탄칼륨을 단독투여한 본태고혈압 환자 중 1명(< 0.1%)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.
6) 실신, 의식상실 : 혈압강하에 동반하는 일과성 쇼크증상이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 차가운 느낌, 구토, 의식소실 등의 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석 중 엄격한 염분 제한요법 중 이뇨 혈압 강하제 투여중인 환자에서 저용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우에는 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
7) 급성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
8) 신부전이 나타날 수 있다.
9) 심실성 기외수축, 심방세동 등의 부정맥이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
10) 저혈당(당뇨병 치료중인 환자에서 나타나기 쉬움)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손떨림, 집중력 저하, 경련, 의식 장애 등이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

② 클로르탈리돈
1) 중대한 이상반응 : 다음과 같은 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(빈도불명).
(1) 재생불량성 빈혈
(2) 괴사성 혈관염
(3) 폐수종
(4) 췌장염
(5) 무과립구증
(6) 급성 신부전(간질성신염 등)
2) 중대한 이상반응(유사화합물)
유사화합물(히드로클로로티아지드 등)에 있어 독성표피괴사용해(리엘증후군)가 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타나는 경우 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.
3) 전해질과 대사
매우 자주 주로 고용량에서의 저칼륨혈증, 고요산혈증, 혈액내 지질의 증가, 자주 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 고혈당증, 때때로 통풍, 드물게 고칼슘혈증, 당뇨, 당뇨성 대사상태의 악화, 매우 드물게 저염소혈증성 알칼리증이 나타날 수 있다.
4) 피부
자주 두드러기, 피부발적, 드물게 광민감반응이 나타날 수 있다.
5) 간
드물게 간내의 쓸개즙정체 또는 황달이 나타날 수 있다.
6) 심혈관계
자주 기립저혈압, 드물게 심부정맥, 심계항진
7) 중추신경계
자주 어지럼, 드물게 지각이상, 두통, 우울증, 두중감이 나타날 수 있다.
8) 위장관계
자주 식욕부진, 경미한 위장관계곤란, 드물게 경증의 구역 및 구토, 위통, 변비, 설사, 매우 드물게 췌장염이 나타날 수 있다.
9) 혈액
드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 무과립증, 호산구증가증, 자반이 나타날 수 있다.
10) 눈
시력이상, 황시증이 나타날 수 있다.
11) 기타
자주 발기부전, 드물게 특이적 폐부종(호흡기계 이상), 알레르기성 장관신염, 권태감, 탈력감이 나타날 수 있다.
(*발현빈도: 매우 드물게 < 0.01 %, 0.01 % ≤ 드물게 < 0.1 %, 0.1% ≤ 때때로 < 1 %, 1 % ≤ 자주 < 10 %, 매우 자주 ≥ 10 %)

5. 일반적 주의
○ 로사르탄칼륨
1) 간경변증 환자의 혈장 로사르탄 농도가 현저히 상승되었다는 보고가 있으므로, 간기능 장애가 있는 환자들은 소량 투여를 고려한다.
2) 안지오텐신II수용체 차단제 투여 중 드물게 간염 등의 심각한 간장애가 나타났다는 보고가 있다.
3) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 대한 영향의 결과, 신부전을 포함한 신기능의 변화가 보고되었다. 이러한 신기능의 변화는 투여 중단시 정상으로 회복되었다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 의존적인 환자의 경우(예, 중증의 울혈심부전 환자), ACE억제제를 투여하였을 때, 빈뇨 및/혹은 진행성 질소혈증이 보고되었으며, (드물게) 급성 신부전 및/혹은 사망이 보고되었다. 유사한 결과가 로사르탄칼륨을 투여한 환자에서도 보고되었다. ACE억제제가 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증을 갖는 환자들의 혈중 요소와 혈청 크레아티닌치를 상승시켰다는 보고가 있다. 로사르탄칼륨을 투여한 환자에서도 유사한 결과가 보고되었다. 이는 투여 중단 시 회복되었다. 또한 이들 환자군에서 신혈류량의 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있고, 저혈압을 일으킬 수 있다.
4) 고칼륨혈증(혈청 칼륨 > 5.5mmol/L)이 1.5%의 환자에게서 발생하였으나, 약물 투여를 중단할 정도는 아니었다. 고령자와 신장장애 환자들은 혈청 칼륨을 검사 받아야 한다. 특히 심부전 환자와 크레아티닌청소율이 30~50mL/min인 환자의 경우, 혈장 칼륨 농도 및 크레아티닌청소율을 주의깊게 관찰해야 한다. 신장애, 당뇨병 등에 의해 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자에서는 고칼륨혈증이 발현될 확률이 더 크므로 혈청 칼륨치에 주의한다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 고칼륨혈증을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 불가피하다고 판단되는 경우를 제외하고는 사용을 피한다. 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용은 고칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 로사르탄칼륨은 칼륨보전이뇨제나 칼륨보충제, 칼륨을 포함한 염분 대용제 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물과의 병용투여해서는 권장되지 않는다(6. 상호작용 항 참조).
5) 로사르탄칼륨의 투여에 의해(특히, 치료 시작, 용량 증량시) 일과성의 혈압강하(쇼크증상, 의식상실, 호흡곤란 등을 동반)를 일으킬 수 있으므로 그러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 특히, 혈관내 유효혈액량 감소 환자(3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 항 참조)에 투여 시 소량으로 개시하고 증량 시 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 한다. 또한 로사르탄칼륨 투여 중에 정기적으로 혈압 모니터링을 실시할 것이 권장된다.
6) 신부전 유무와 상관없이 심부전 환자에서 중증의 저혈압이나 신부전(주로 급성)을 일으킬 우려가 있다. 중증의 신부전을 가진 심부전 환자, 중증의 심부전 환자(NYHA class Ⅳ), 심부전 및 생명을 위협하는 심부정맥을 가진 환자들에게 로사르탄칼륨을 투여한 임상경험은 거의 없으므로, 이러한 환자들에게 로사르탄칼륨 투여시 주의해야 한다.
7) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.
8) 원발고알도스테론증을 가진 환자들의 경우 일반적으로 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하는 고혈압 치료제에 반응하지 않으므로 로사르탄칼륨을 투여해서는 안 된다.
9) 혈압강하작용에 의해 어지럼, 휘청거림이 나타날 수 있으므로 고소작업, 차량운전 및 기계조작시 주의를 기울여야 한다. 특히 치료 초기나 용량 증량시 주의한다.

○ 클로르탈리돈
1) 전해질
티아지드계 이뇨제들은 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증, 고혈당증, 저나트륨혈증 등의 전해질 장애와 관련되어 있으므로, 전해질 배설을 증가시키는 엄격한 저염분 식이는 피한다. 저칼륨혈증은 심장을 민감하게 하거나 디기탈리스 중독을 가속화시킨다. 다른 모든 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 클로르탈리돈에 의해 유도된 칼륨뇨증은 용량 의존적이며 그 정도는 개체간 다양하다. 1일 25~50mg 용량에서 혈청 칼륨농도의 평균적인 감소량은 0.5mmol/L이다. 특히, 디기탈리스 중독환자의 경우에는 주기적인 혈청 전해질의 측정이 요구된다. 저칼륨혈증이 근위축, 부전마비 및 ECG 변화 등의 임상적 증후를 동반하는 경우에는 클로르탈리돈의 투여를 중단한다. 이미 ACE억제제를 투여받고 있는 환자에 있어서는 클로르탈리돈과 칼륨염 또는 칼륨보존성 이뇨제와의 병용을 피한다. 특히 고령환자나 간경변으로 인한 복수 환자, 신증후군으로 인한 부종 환자에 있어서는 혈청 전해질의 모니터링을 실시한다. 티아지드계 이뇨제 치료에 따른 신경과적 증상(구역, 무기력, 진행성 방향감각장애, 무관심)을 동반한 저나트륨혈증 발현에 대한 보고가 있다. 신증후군 환자에 있어, 클로르탈리돈은 체액 감소 징후가 없고 혈중 칼륨이 정상인 환자에 한하여 세심한 관찰 하에서만 사용한다.
2) 대사
클로르탈리돈은 혈청 요산수치를 증가시킬 수 있으나, 장기적인 치료에 있어서도 통풍으로 진전되는 예는 흔하지 않다. 일반적인 다른 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 포도당불내성이 나타날 수 있다. 이는 과혈당증과 당뇨를 의미한다. 클로르탈리돈은 매우 드물게 당뇨병을 유발하거나 악화시킬 수 있으나, 통상적으로 투여를 중단하면 가역적으로 회복된다. 티아지드계 이뇨제와 티아지드 유사 이뇨제를 장기간 투여한 환자에 있어서 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL콜레스테롤의 혈장농도가 경미하고 일부 가역적으로 증가함이 보고되었다. 이러한 현상의 임상적 연관성에 대한 논의는 진행중에 있다. 클로르탈리돈은 현성 당뇨병 환자 또는 고콜레스테롤혈증 치료요법을 시행하고 있는 환자의 장기용법을 위한 1차 선택약으로 사용하지 않는다. 모든 혈압강하제와 마찬가지로 중증의 관상동맥경화 환자 또는 뇌동맥경화증 환자의 경우에는 용량에 주의한다.
3) 기타
ACE억제제의 혈압강하 효과는 이뇨제 등 혈장 레닌 활성을 증가시키는 약물에 의해 증강된다. 병용시에는 이뇨제의 용량을 줄이거나 2~3일간 단약하며/하거나 ACE억제제는 소량으로부터 사용을 시작한다. 처음 사용 후 몇 시간동안 환자를 상태를 모니터링 하여야 한다.
4) 이뇨효과가 급격히 나타나는 수가 있으므로, 전해질 실조, 탈수에 충분히 주의하고, 소량부터 시작하여 서서히 증량한다.
5) 연용하는 경우, 전해질 실조가 나타나는 수가 있으므로 정기적으로 검사를 시행한다.
6) 야간의 휴식이 특히 필요한 환자에는 야간배뇨를 피하기 위해 오전 중에 투여하는 것이 권장된다.
7) 환자에게 클로르탈리돈을 복용한 후 어지럼증과 같은 이상반응의 발현에 따라 운전 또는 기계작동에 있어 잠재적인 위험성이 있음을 경고하여야 한다.

6. 상호작용
1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.
2) 로사르탄칼륨 및 클로르탈리돈 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

① 로사르탄칼륨
1) 히드로클로로티아지드, 디곡신, 와르파린, 시메티딘, 페노바르비탈 등의 약물과 임상 약물동력학 시험 결과 임상적으로 유의한 약물상호작용은 발견되지 않았다(약물 대사 유도제인 페노바르비탈은 로사르탄과 로사르탄의 활성대사체의 AUC를 20% 감소시켰다. 효소 억제제인 시메티딘은 로사르탄의 AUC를 18% 증가시켰으나, 활성대사체에는 영향이 없었다. 이러한 변화는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 판단된다.). 약물 대사 유도제인 리팜핀은 로사르탄과 활성대사체의 농도를 40% 감소시켰다. 사람에서 2개의 CYP3A4 억제제가 연구되었다. 케토코나졸은 정맥투여한 로사르탄이 활성 대사물로 전환되는데 영향을 미치지 않았으며 에리트로마이신은 로사르탄칼륨의 경구투여 후 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다. CYP2C9의 억제제인 플루코나졸은 활성대사체의 농도를 약 50% 감소시키고 로사르탄의 농도는 증가시켰다. 로사르탄칼륨과 CYP2C9 억제제의 약력학적 상호작용은 연구된 바 없다. 로사르탄을 활성 대사체로 대사하지 못하는 사람은 CYP2C9에 희귀하게 특정 결함이 있는 것으로 나타났다. 이 결과로 로사르탄이 활성대사체로 전환되는데 있어 주요한 역할을 하는 효소는 CYP3A4가 아닌 CYP2C9임을 알 수 있다. 로사르탄칼륨과 acenocoumarol 및 phenprocoumon을 비롯한 경구용 항응고제의 잠재적인 상호작용은 연구된 바 없다.
2) 안지오텐신II를 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 칼륨보전이뇨제(예, 스피로노락톤, 트리암테렌, 아미로리드), 칼륨 보충제, 칼륨을 함유한 염분 대용제, 또는 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있는 다른 약물(예, 헤파린, 트리메토프림 함유제제)과의 병용은 혈청 칼륨 농도를 증가시킬 수 있다. 따라서 로사르탄칼륨과의 병용이 권장되지 않는다.
3) 비스테로이드소염진통제(NSAID) : 안지오텐신II수용체 차단제가 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(> 3g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신II수용체 차단제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야한다.
4) 나트륨 배설에 영향을 미치는 다른 약물과 마찬가지로, 로사르탄칼륨 투여시 리튬배설이 감소되고 리튬 중독이 나타날 수 있다.
5) 로사르탄칼륨과 혈압강하를 일으킬 수 있는 약물(삼환계 항우울제, 항정신병약, 바클로펜, 아미포스틴)을 병용투여하는 경우 저혈압의 위험이 커질 수 있다.
6) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 로사르탄칼륨과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73㎡)에게 로사르탄칼륨과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

○ 클로르탈리돈
1) Curare 유도체와 고혈압 약물(구아네티딘, 메틸도파, 베타차단제, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE억제제 등) : 이뇨제는 이들 약물의 작용을 증강시킨다.
2) 코르티코스테로이드, ACTH, 베타2-agonist, 암포테리신, carbenoxolone : 이뇨제의 저칼륨혈증 효과를 증강시킬 수 있다.
3) 인슐린 및 경구용 당뇨병제의 약용량을 조절할 필요성이 일부에서 입증되었다.
4) 티아지드에 의해 유발된 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스 유발 심부정맥을 일으킬 수 있다.
5) 일부 비스테로이드소염진통제(NSAID)(인도메타신 등) : 클로르탈리돈의 이뇨작용과 혈압강하작용을 감소시킬 수 있다. 병용환자에 있어 신기능 악화에 대한 보고가 있다.
6) 항콜린제제(아트로핀, 비페리덴 등) : 위장관 운동성 및 위내 저류속도의 감소에 따라 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가될 수 있다.
7) 비이온성교환수지(콜레스티라민 등) : 티아지드계 이뇨제의 흡수를 제한하여 약물학적 효과를 감소시킬 수 있다.
8) 티아지드계 이뇨제와의 병용은 알로푸리놀의 과민성과 아만타딘의 이상반응 발현율, diazoxide의 과혈당 효과를 증가시키며, 세포독성제(시클로포스파미드, 메토트렉세이트 등)의 신배설 기능을 감소시키고 골수억제 효과를 증강시킨다.
9) 칼슘염 및 비타민D : 티아지드계 이뇨제와 병용시 임상수치가 유의성 있게 증가한다. 결과적으로 나타나는 고칼슘혈증은 통상적으로 일시적이만, 부갑상샘항진증 환자에 있어 지속되거나 증상(쇠약, 피로, 식욕감퇴)을 수반할 수 있다.
10) 시클로스포린 : 요산과다혈증과 통풍성 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
11) 바르비탈산 유도체, 아편알카로이드계 마약 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.
12) 알코올 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.
13) 혈압상승아민, 노르에피네프린 등 : 혈압상승아민의 작용이 약해질 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처치를 한다.
14) 튜보큐라린 및 그 유사작용 물질의 마비작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처치를 한다.
15) 리튬 : 티아지드 및 관련 이뇨제는 리튬의 신장 청소율을 감소시켜 혈청 리튬 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다.
16) 설핀피라존 : 클로르탈리돈은 설핀피라존의 요산배설작용에 길항할 수 있다.
17) 젖산나트륨 : 클로르탈리돈은 대사성 알카리증 또는 저칼륨혈증을 증강시킬 수 있다.
18) 글리시리진산 제제 : 혈청칼슘치의 저하가 나타나기 쉽다.
19) 구연산톨레미펜 : 혈중 칼륨 상승이 나타날 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
임부 및 수유부에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

○ 로사르탄칼륨
1) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접적으로 작용하는 약물군은 발달 중인 태아의 손상 및 사망까지도 초래할 수 있다. 로사르탄칼륨은 임신 중에 사용해서는 안되며, 임신이 확인되면 가능한 빨리 투약을 중지한다. 사람의 경우, 태아의 신장 관류는 레닌-안지오텐신계의 발육에 따라 임신 2기에 시작되므로, 로사르탄칼륨을 임신 2~3기에 복용하였을 때 태아의 위험성이 커진다. 임신 2, 3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물군을 투여한 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골형성저하증, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증도 보고 되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐형성 저하증과 연관성이 있었다. 또한 로사르탄칼륨에 의한 것인지 명확하지 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 역학자료에서 임신 1기에 ACE 저해제에 노출된 경우 최기형성 위험에 대한 증거는 명확하지 않으나, 어느 정도의 위험성 증가를 배제할 수 없다. 안지오텐신수용체차단제의 위험성에 대한 통제된 역학자료는 없으나, 이 계열 약물들에도 유사한 정도의 위험성이 나타날 수 있다. 임신 기간동안 임부의 고혈압을 적절히 관리하는 것은 임부와 태아 모두에게 최적화된 결과를 주는데 중요하다. 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 한다. 양수과소증이 관찰될 경우, 임부의 생명을 구하기 위한 경우를 제외하고는 로사르탄칼륨의 투여를 중단해야 한다. 임신 주수에 따라서 수축스트레스검사(Contraction Stress Testing), 비부하검사(Non-stress Test) 혹은 생물이학적 프로파일(Biophysical Profiling) 등의 검사가 정상일 수 있다. 하지만 태아에게 이미 비가역적 장애가 발생한 이후에도 양수과소증이 나타나지 않을 수 있다. 자궁 내에서 안지오텐신 Ⅰ 수용체 차단제에 노출된 적이 있는 신생아, 영 · 유아의 경우에는 저혈압, 소변감소증 및 고칼륨혈증이 있는지 면밀하게 관찰하여야 한다. 만약 소변감소증이나 저혈압이 나타난다면, 혈압 및 신장관류에 대한 직접적인 관리를 해야 한다. 저혈압을 회복시키고 저하된 신기능을 대신하기 위해 교환수혈이나 투석을 할 수도 있다. 로사르탄칼륨은 랫트의 태자 및 새끼에서 체중 감소, 육체/행동 발달 지연, 사망률 및 신장독성을 포함한 이상반응을 유발시켰다. 신생자에서의 체중증가율 감소(10mg/kg/day의 낮은 투여용량에서 영향 받은 것임)를 제외하고는, 이러한 이상반응들이 발현된 것은 25 mg/kg/day을 초과한 투여용량에서였다(mg/㎡에 근거하여 사람의 최대 권장용량인 100mg의 약 3배에 해당됨). 이러한 이상반응들은 임신말기 및 수유 중 약물의 노출에 기인한 것이다.
2) 수유부
로사르탄칼륨이 모유 중에 분비되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫트에 대한 실험에서 유즙 중에 로사르탄칼륨의 분비가 확인되었다. 수유중인 여성에게 로사르탄칼륨의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

○ 클로르탈리돈
1) 임부의 고혈압이나 부종의 치료에 있어서 이뇨제를 사용하는 것은 저혈량증이나 혈액점도증가, 태반환류를 감소시킬 수 있으므로 사용을 금하여야 한다. 티아지드계 이뇨제의 사용이 태아의 골수억제와 혈소판감소증 및 태아 및 신생아의 황달과 관련되어 있음이 보고되었다.
2) 클로르탈리돈은 모유중으로 이행되므로 클로르탈리돈을 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
75세 이상의 고령자에 대해 로사르탄칼륨의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되나, 이 약으로는 로사르탄칼륨 25밀리그램 투여가 가능하지 않으므로, 초기 치료시 이 약을 투여하는 것은 권장되지 않는다.

○ 로사르탄칼륨
고혈압에 대한 대조 임상시험에서 로사르탄을 투여 받은 환자들 중에서 391명의 환자(19 %)가 65세 이상이었으며, 그 중 37명(2%)은 75세 이상이었다. 단백뇨가 있는 제 2형 당뇨병 환자의 신장 보호에 관한 대조 임상시험에서 248명(33%)의 환자가 65세 이상이었다. 좌심실 비대를 가진 고혈압 환자에 대해 심혈관 사망, 뇌졸중, 심근경색의 복합 위험도 감소를 확인하기 위한 대조 임상시험에서 2,857명(62%)의 환자가 65세 이상이었으며 808명(18%)의 환자가 75세 이상이었다. 유효성 및 안전성에 있어서 이 고령자들과 젊은 환자들 사이에 전반적인 차이는 없었으나, 몇몇 고령자들의 감수성의 증가를 배제시킬 수는 없다.

○ 클로르탈리돈
고령자에게는 다음 사항에 주의하고, 소량부터 시작하여 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
1) 고령자에서 급격한 이뇨는 혈장량의 감소를 초래하고, 탈수, 저혈압 등에 의한 기립시 어지럼, 실신 등을 일으킬 수 있다.
2) 특히 심질환 등에서 부종이 있는 고령자에서는 급격한 이뇨는 급속한 혈장량의 감소와 혈액 농축을 초래하고, 뇌경색 등의 혈전색전증을 유발할 우려가 있다.
3) 고령자에서 보통 과도한 혈압저하는 바람직하지 않다(뇌경색 등이 일어날 우려가 있다.).
4) 고령자에서 저나트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타나기 쉽다.

10. 과량투여시의 처치
이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 로사르탄칼륨 및 클로르탈리돈의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

○ 로사르탄칼륨
마우스와 랫트에게 각각 1,000mg/kg, 2,000mg/kg(mg/㎡)에 근거하여 사람의 투여 최대 용량의 각각 44배, 170배)을 투여하였을 때 유의적인 치사율이 관찰되었다.
사람을 대상으로 한 과량 투여 자료는 거의 없다. 과량 투여시 나타날 것으로 예상되는 증상은 저혈압과 빈맥이며 부교감(미주신경)의 자극으로 인해 서맥이 발생할 수 있다. 유증상 저혈압이 일어날 경우, 그에 따른 치료가 이루어져야 한다. 치료는 복용시간, 증상의 유형 및 중증도에 따라 달라지는데, 심혈관계를 안정화시키는 것이 가장 우선적이다. 경구투여시 충분한 양의 약용탄을 투여하는 것이 권장되며, 활력 징후를 면밀히 모니터링하여 필요시 조절한다. 로사르탄칼륨 또는 활성 대사물은 혈액 투석으로써 제거되지 않는다.

○ 클로르탈리돈
1) 징후, 증상(주로 체액 및 전해질의 급격한 상실) :
저혈압, 빈맥, 혈액량 감소성 쇼크, 의식장애, 혼수, 근탄력, 근경련, 지각이상, 피로, 졸음증, 착란, 어지럼, 구갈, 구역, 구토, 다뇨, 혈액농축이 일어난 경우의 핍뇨, 무뇨, 정맥혈전, 졸음, 혈량저하증, 부정맥
2) 임상검사 소견 :
저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증, BUN 상승, 고요산혈증, 고칼슘혈증
3) 처치
(1) 약물의 제거, 불활성화 : 최토, 위 내용물흡인, 위세척, 약용탄 투여
(2) 각 증상에 대한 처치
① 저혈압, 혈액농축, 탈수, 순환허탈 : 생리식염 주사액, 포도당 주사액, 등장액 등의 점적 정맥주사, 양다리 들어올림
② 전해질 상실, 산 · 염기 불균형 : 적절한 성분의 수액을 정맥 내 투여 및 전해질 대체물질 처방

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
– 로사르탄 : 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin II receptor blocker) 계열 성분으로, 강력한 혈관수축 물질인 angiotensin II 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈중 레닌(renin) 농도 증가를 야기, 정맥을 이완시켜 혈압 강하효과를 나타낸다.
– 클로르탈리돈 : 상행 헨리고리의 피질-희석 부위(cortical-diluting segment)에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제시키는 설폰아미드계 이뇨제이다.
2) 약동학적 정보
이 약(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 50/12.5mg) 2정과 로사르탄 100mg, 클로르탈리돈 25mg을 병용 투여시의 생체이용률 비교를 위한 1상 임상시험 1건을 실시하였다 (2x2 교차시험). 총 49명의 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 각각의 성분들에 대한 약동학적 동등성을 비교하였을 때, 각 성분의 C_{max}와 AUC_{last}의 로그변환한 기하평균비와 90% 신뢰구간이 동등성 범위 (ln0.8~ln1.25)에 포함되어 이 약 투여시와 개별 성분의 병용투여시의 생물학적 동등성이 입증되었다.
3) 임상시험 정보
이 약의 항고혈압효과는 총 2건의 3상 임상시험(다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조)에서 각 용량별로 입증되었다. 해당 임상시험에서 도입기(run-in)동안 로사르탄칼륨 단일제(50mg 또는 100mg)을 1일 1회 4주간 투여 후 혈압이 조절되지 않는 환자를 대상으로 로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제(50/12.5mg 또는 100/12.5mg)을 1일 1회 8주간 투여하여, 단일제 대조군 대비 복합제의 유효성과 안전성을 비교 평가하였다.
로사르탄칼륨 50mg으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 120명을 대상으로 한 제 3상 임상시험에서, 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(sitSBP) 변화량(LS Mean±SE)은 이 약 투여군(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제 50/12.5mg)에서 −12.41(2.42)mmHg, 대조약 투여군에서 −3.53(2.37)mmHg으로, 이 약 투여군이 대조약 투여군에 비해 평균 좌위 수축기 혈압 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하게 우월함을 입증하였다 (p=0.0003).

[기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량*]

	이 약(N=59명)	대조군† (N=61명)
변화량(LS Mean±SE)	−12.41(2.42)	−3.53(2.37)
군간 차이(LS Mean±SE) [95% 신뢰구간]	−8.88(2.40) [−13.63, −4.13]	–
p값	0.0003	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 로사르탄칼륨 50mg

로사르탄칼륨 100mg으로 혈압이 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 121명을 대상으로 한 제 3상 임상시험에서 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8주 후 평균 좌위 수축기혈압(sitSBP) 변화량(LS Mean±SE)은 이 약 투여군(로사르탄칼륨/클로르탈리돈 복합제 100/12.5mg)에서 −15.06(2.11)mmHg, 대조약 투여군에서 −7.39(2.03)mmHg으로, 이약 투여군이 대조약 투여군에 비해 평균 좌위 수축기 혈압 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하게 우월함을 입증하였다 (p=0.0012).

[기저치 대비 8주 후 평균 sitSBP 변화량*]

	이 약 (N=60명)	대조군† (N=61명)
변화량(LS Mean±SE)	−15.06(2.11)	−7.39(2.03)
군간 차이(LS Mean±SE) [95% 신뢰구간]	−7.67(2.31) [−12.24, −3.09]	–
p값	0.0012	

* 기저치를 공변량으로 하는 공분산분석(ANCOVA) 결과
† 로사르탄칼륨 100mg

4) 독성시험정보
이 약에 대해 독성시험은 실시되지 않았으나, 로사르탄칼륨과 클로르탈리돈의 알려진 비임상 정보는 다음과 같다.
① 로사르탄칼륨
(1) 발암성 : 로사르탄칼륨의 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage)을 각각 105주, 92주 동안 랫드와 마우스에 투여하였을 때 발암성은 나타나지 않았다. 최고 용량(270mg/kg/일)을 투여받은 암컷 랫드에서 췌장선종의 약간 높은 발생률이 나타났다. 최대 내약성 용량(maximally tolerated dosage, 랫드에서 270mg/kg/일, 마우스에서 200mg/kg/일)에서 로사르탄 및 로사르탄의 약리학적 활성 대사체의 전신 노출은 50kg 기준 사람에게 1일 100mg을 투여하였을 때의 노출의 약 160 – 90배(랫드) 및 약 30 – 15배(마우스)이었다.
(2) 돌연변이성 : 로사르탄칼륨은 미생물 돌연변이성 및 V-79 포유류 세포 돌연변이성 시험, in vitro alkaline elution, in vitro 및 in vivo 염색체이상시험에서 음성이었다. 또한, 활성 대사체는 미생물 돌연변이성, in vitro alkaline elution, in vitro 염색체이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
(3) 수태능 이상 : 수컷 랫드에게 약 150mg/kg/일 경구용량의 로사르탄칼륨을 투여한 연구에서 생식 및 발생능력에의 영향은 없었다. 암컷에게 독성용량(300/200mg/kg/일)을 투여한 경우 제왕절개 시 암컷에서 위축황체, 착상 및 생존태아 수의 유의한(p<0.05) 감소와 연관이 있었다. 100mg/kg/일 용량에서는 암컷의 위축황체수 감소만이 관찰되었다. 이러한 용량에서 임신한 암컷에서의 착상, 착상 후 유산율 또는 분만 시 생존에 대한 영향이 관찰되지 않았기 때문에, 관찰된 결과와 약물과의 연관성은 불명확하다. 비임신 랫드에게 135mg/kg/일로 7일간 투여하였을 때 로사르탄 및 로사르탄의 활성대사체의 전신 노출(AUC)은 사람에서 최대권장일일용량(100mg)을 투여하였을 때 나타나는 노출량의 약 66 및 26배이었다.
② 클로르탈리돈
생식독성
생식독성시험은 랫드와 토끼에서 사람 용량의 420배까지 용량에 대해 실시되었고 태자에 유해한 증거는 확인되지 않았다. 티아지드계 이뇨제는 태반 장벽을 통과하며 제대혈에 나타난다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】 30정/병

【제품문의처】 한미약품(주) 소비자상담실 : 080-916-9000 (수신자요금부담)

※ 부작용 피해구제 상담 : 한국의약품안전관리원 (14-3330)
※ 의약품 부작용 신고 : 한국의약품안전관리원 (1644-6223)

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습 니다.
(구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질 · 변패 · 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

※ 주의
1. 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
2. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
3. 개봉 후 충진물이 있을 경우 완전히 제거하고 사용하시기 바라며, 개봉 후 뚜껑을 잘 닫아 보관하십시오.
(실리카겔(건조제)을 먹지 마십시오.)

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포자재(용기, 케이스)에
상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

설명서 작성연월일 : 2022. 05. 31

Hanmi 한미약품(주)
(본사)서울특별시 송파구 위례성대로 14
(공장)경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

※ 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는
설명서를 주의깊게 읽으시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 **변경된 내용**은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하실 수 있습니다.