안전성 · 유효성 검토서

(최초)

2005. 1. .

담당자	연구관	과 장

① 신청자	한국아스트라제네카(주)	② 문서번호	안유-3949호 (2004.11.17.)
③ 제품명	아타칸정 32밀리그람	④ 분류번호	214
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	칸데사르탄 실렉세틸 (별규) 32.0mg		
⑥ 신청 효능·효과	본태성고혈압		
⑦ 신청 용법·용량	식사와 함께 또는 식사와 따로 매일 일정한 시간에 1일 1회 8-16mg을 복용한다. 1일 1회 16mg으로 4주간 치료 후에 혈압이 적절히 조절되지 않은 경우 용량은 최대 1일 1회 32mg까지 증가될 수 있다. 이 용량으로도 혈압이 조절되지 않을 경우, 다른 방법을 고려하여야 한다. 치료개시 4주 이내에 최고효과가 발현된다.		
⑧ 저장방법 및 유효기간	기밀용기, 실온(30℃ 이하)보관, 제조일로부터 36개월		
⑨ 기원 및 개발의 경위	angiotensin-2 receptor blocker 제제로, 현재 칸데사르탄 실렉세틸 4, 8, 16밀리그람까지 허가되어 있음. 32mg 제제를 추가하고자 함.		
⑩ 약리작용 기전	angiotensin-2 receptor blocker		
⑪ 국내외사용현황	- 국내허가 : 유한양행(주) “아타칸정 4, 8, 16밀리그람” - 2004.1.13. 영국에서 32mg이 추가됨.		
⑫ 관련조항	- 안유규정 제2조제1항제2호 [별표2] 라. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제→단일제) - 안유규정 제7조제3항에 따른 약리, 독성시험자료 제출면제요청 (2004 미국 PDR 수재, 유럽허가사항 제출)		
⑬ 검토결과	시정적합 - 시정사항 : 용법·용량, 사용상의주의사항, 저장방법 및 사용(유효)기간 - 시정근거 : 영국 및 미국 허가사항, 임상시험성적에 관한 자료, 안정성 시험자료		
※ 참고사항			

<시정사항>

○ 용법·용량, 사용상의주의사항, 저장방법 및 사용(유효)기간을 다음과 같이 시정하여 주시기 바랍니다.

가. 용법·용량

이 약은 식사와 함께 또는 식사와 따로 매일 일정한 시간에 1일 1회 8~16mg을 복용한다. 1일 1회 16mg으로 4주간 치료 후에도 혈압이 적절히 조절되지 않은 경우 최대 1일 1회 32mg까지 증량할 수 있다. 이 용량으로도 혈압이 조절되지 않은 경우, 다른 치료법을 고려하여야 한다. 치료개시 4주 이내에 최고효과가 발현된다.

- 노인환자 : 초기용량을 조절할 필요가 없다.

- 혈관내 체액부족 환자 : 체액부족 환자와 같이 저혈압의 위험성이 높은 경우 세심하게 주의하면서 초기용량으로 4mg을 투여한다.

- 신기능손상자 : 혈액투석환자를 포함한, 신기능손상자의 초기용량은 4mg으로, 치료용량은 반응에 따라 조절한다. 중증 또는 말기 신장애환자 (크레아티닌 청소율 < 15 mL/min)에 대한 사용경험이 제한적이다.

- 간기능손상자 : 경증 및 중등도 간기능손상자의 초기 권장용량은 1일 1회 2mg이다. 용량은 반응에 따라 조절될 수 있다. 중증의 간장애환자에 대한 사용경험이 없다.

- 소아 : 소아에서의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

나. 사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
   1) 이 약의 구성성분에 과민성을 보이는 환자
   2) 임신부 및 수유부
   3) 심각한 간손상 환자 및/또는 담즙울체
   4) 1차성 고알도스테론혈증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
   1) 신동맥협착증환자
   2) 혈관내 체액부족 환자

3) 중증 신장애환자
4) 중증 간장애환자 (예 : 간경변)
5) 대동맥 또는 승모판 경색 또는 폐쇄성 비대성 심근증 환자

3. 이상반응

일반적으로 이상반응은 경미하고 일시적이며 발생률은 용량, 연령과 무관하였다.
이상반응으로 인해 치료를 중단하는 사례는 칸데사르탄 실렉세틸(3.1%)과 위약(3.2%)에서 유사하였다. 임상시험결과 다음의 흔한 (1>100) 이상반응이 위약보다 칸데사르탄 실렉세틸군에서 적어도 1% 이상 높게 나타났다.

가. 정신신경계 : 두통, 현기증
나. 감염증 : 호흡기감염

다음의 이상반응은 시판 후 조사에서 매우 드물게(1<1000) 나타났다.

가. 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 호중구감소증, 무과립구혈증
나. 대사 및 영양계 : 고칼륨혈증, 저나트륨혈증
다. 신경계 : 현기증, 두통
라. 위장관계 : 오심
마. 간-담도계 : 간 효소치 증가, 비정상적 간기능 또는 간염
바. 피부 및 피하조직 : 혈관부종, 발진, 두드러기, 가려움증
사. 근골격계, 결합조직 : 배후통, 관절통, 근육통
아. 비뇨기계 : 민감한 환자에서 신부전을 포함한 신기능 손상

일반적으로 이 약은 일상적인 실험실적 인자들에 임상적으로 유의할만한 영향을 미치지 않았다. 다른 renin-angiotensin-aldosterone계 저해제와 kcks가지고 헤모글로빈이 약간 감소하였다. 크레아티닌, 요소, 칼륨의 증가와 나트륨의 감소가 관찰되었다. 이상반응으로 S-ALAT(S-GPT)의 증가가 칸데사르탄 실렉세틸 투여군에서 위약군에 비해 약간 높은 빈도로 보고되었다(1.3% vs 0.5%). 이 약을 투여받은 환자에서 실험실적 인자들의 일상적인 모니터링은 필요하지 않다. 그러나, 신기능 손상자에서는 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 주기적으로 모니터링하는 것이 권장된다.

4. 일반적 주의

1) 양측성 또는 편측성 신동맥협착증 환자의 경우, renin-angiotensin-aldosterone계에 작용하는 다른 약들(예 : angiotensin converting enzyme 저해제)과 마찬가지로 혈중요소와 혈청크레아티닌 농도를 증가시킬 수 있으므로 주의하도록 한다. 유사한 효과가 angiotensin II 수용체 길항제에서도 나타날 수 있다.

2) 혈관내 체액 부족 환자 (예 : 고용량의 이뇨제를 투여받는 경우)의 경우, renin-angiotensin-aldosterone계에 작용하는 다른 약들과 마찬가지로 이 약에 의하여 증상적 저혈압이 발생할 수 있으므로, 이 약의 치료를 시작하기 전 이러한 증상을 해결하거나 이 약의 초기용량을 4mg으로 감량하도록 한다. 이 약 8mg과 히드로클로로치아짓 12.5mg의 병용투여결과 내약성이 우수하였으며, 이 약 16mg과 히드로클로로치아짓 25mg의 8주 병용투여까지도 내약성이 우수하였다.
3) renin-angiotensin-aldosterone계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험에 근거해 볼 때 이 약을 칼륨저류성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨을 함유하는 염보충제 또는 칼륨수치를 증가시킬 수 있는 다른 약물들(예 : heparin)과 병용투여할 경우 혈청칼륨농도가 증가할 수 있으므로 주의하도록 한다.
4) 신기능 손상자에 이 약을 투여할 때 혈청칼륨 및 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링해야 한다. 중증 또는 말기 신손상자 (크레아티닌 청소율 < 15mL/min)에 대한 임상경험은 제한적이다.
5) 신장 이식 환자에 대한 이 약의 투여경험이 없다.
6) 혈관의 긴장도와 신장기능이 주로 renin-angiotensin-aldosterone계의 활성에 주로 의존하는 환자 (예로 울혈성 심부전이나 신동맥경색을 포함한 신질환을 앓고 있는 환자)에서 이 시스템에 영향을 미치는 다른 약물로의 치료는 급성 저혈압, 고질소혈증, 뇨량감소증, 또는 드물게 급성 신부전과 관련되어 있다. 유사한 효과가 angiotensin II 수용제 차단제에서 나타날 가능성을 배제할 수는 없다.
다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈성 심질환이나 허혈성 뇌혈관질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸증을 일으킬 수 있다.
7) 유전적으로 갈라토오스 불내성, Lapp lactase 결핍 또는 포도당/갈락토오스 흡수부전 환자에게 이 약을 투약하지 않도록 한다.
8) 혈액투석하는 동안 혈장 용량 감소 및 renin-angiotensin-aldosterone계의 활성화로 인하여 혈압이 AT_1-수용체 억제제에 민감해질 수 있으므로, 혈액투석 환자에 이 약을 투여하는 경우 혈압을 주의깊게 모니터링하면서 용량을 적정해야 한다.
9) renin-angiotensin계 저해로 인하여, angiotensin II 길항제를 투여받고 있는 환자의 경우, 마취 및 수술시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 유액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있다.

5. 상호작용
1) 임상적 유의성 있는 약물상호작용은 보고된 바 없다. 임상 약동학 연구에서 조사된 물질들은 hydrochlorthiazide, warfarin, digoxin, 경구용피임약 (즉 ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamide, nifedipine 등이다.
2) 칸데사르탄은 간대사(CYP2C9)에 의해 소량만이 제거된다. 상호작용에 대한 연구에

의하면 CYP2C9와 CYP3A4에 대한 영향은 없었으나, 다른 cytochrome P450 동종효소에 대한 영향은 알려진 바 없다.

3) 칸데사르탄의 항고혈압효과는 다른 혈압강하제에 의해 상승될 수도 있다.
4) renin-angiotensin-aldosterone계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험에 근거해 볼 때 이 약을 칼륨저류성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨을 함유하는 염보충제 또는 칼륨수치를 증가시킬 수 있는 다른 약물들(예 : heparin)과 병용투여할 경우 혈청칼륨농도가 증가할 수 있다.
5) ACE 저해제와 리튬을 병용했을 때, 혈청 리튬농도 및 독성이 가역적으로 증가되었다. 유사한 효과가 angiotensin II 수용제 길항제에서 나타날 수 있으므로 혈청 리튬수치를 주의깊게 모니터링하는 것이 권장된다.
6) 다른 혈압강하제와 마찬가지로 칸데사탄의 항고혈압효과는 indomethacin과 같은 NSAID에 의해 약해질 수 있다.
7) 칸데사르탄의 생체이용율은 음식물에 의해 영향을 받지 않는다.

6. 임부 및 수유부

1) 이 약을 임부에게 투여한 경험은 매우 제한되어 있으며, 임신 제1기중에 투여했을 때 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 결론 내리기는 불충분하다. 인체에서 태아의 신장 관류는 임신 제2기에 시작되는 renin-angiotensin-aldosterone계의 발달과 관련되어 있다. 따라서 본제를 임신 제2~3기중에 투여할 경우 태아에 대한 위험은 증가한다. 임신 제2~3기 중에 투여할 경우, renin-angiotensin-aldosterone계에 직접 작용하는 약물은 태아 및 신생아 손상(저혈압, 신기능 부전, 핍뇨 그리고/또는 무뇨, 양수과소증, 두개골 발육부전, 자궁내 성장지체) 및 사망을 일으킬 수 있다. 폐부전, 안면 비정상, 사지 연축의 경우가 있었다. 동물실험결과 이 약은 후기 태자기 및 신생자기에 신장에 손상을 가져오는 것으로 밝혀졌으므로 임부에는 투여하지 않도록 한다.
2) 인체에서 이 약의 모유로의 이행에 대하여 밝혀진 자료는 없으나, 쥐를 이용한 실험에서 모유로 이행되는 것으로 밝혀졌으므로, 부득이 수유부에 투여해야 하는 경우에는 수유를 중단하도록 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 투여는 유효성 및 안전성이 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에 대하여 투여량을 조절할 필요는 없다.

9. 과량투여시의 처치

약물학적으로 고려하였을때, 과량투여시의 주된 증상은 증상적인 저혈압과 현기증인 것으로 보인다.

칸데사르탄 실렉세틸 672mg까지 과량투여한 사례에서 회복이 되었다. 과량투여에 의하여 저혈압이 발생하는 경우 생명증상을 감시하면서 다음과 같이 대증요법으로 치료하도록 한다. 환자를 반듯이 뒤로 누이고 다리는 위로 하도록 한다. 이것으로 충분하지 않으면 교감신경흥분제를 투여한다. 칸데사르탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않는 것 같다.

10. 기타

본 제가 운전 및 기계작동능력에 영향을 미치는지에 대해서는 연구된 바 없으나 본 제의 약물학적 특성을 볼 때 영향이 없을 것으로 생각된다. 운전이나 기계를 작동시는 고혈압 치료중에는 일시적인 현기증이나 권태감이 발생할 수 있음을 고려해야 한다.

다. 저장방법 및 유효(사용)기간 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월. 끝.