

고려칸데사르탄플라스정

Renin-Angiotensin-Aldosterone계를 선택적으로 차단하는 Candesartan Cilexetil과 이노제인 Hydrochlorothiazide가 최적의 비율로 함유된 협인강화제로서, 기존의 단일요법제로 협인이 조절되지 않을 경우, 사용할 수 있는 약물입니다. 기존의 Losartan+HCT 복합 제에 비해 강인효과가 우수하고 24시간 이상 효과가 지속되므로 추후 발생 가능한 실험관계사고를 최소화 할 수 있으며 Placebo 와 유사한 내약성/약에 대한 내성을 나타내는 안전한 약물입니다.

■ 원료약품 및 그 분량 : 이 약 1정 중

칸데사르탄실렉세틸(염기) 16mg
히드로클로로타이아지드(HCTP) 12.5mg

■ 성 상 : 양면이 불룩한 현한 봉황상의 방형형 정제

■ 효능 · 효과 : 개별 성분 치료 효과가 충분치 않은 본태성 고혈압

■ 용법 · 용량

식사와 또는 식사와 관계없이 1일 1회 1정 복용.

본제가 이 약으로 전환하기 전에 먼저 칸데사르탄실렉세틸의 용량을 조절해 보아야 한다. 임상적으로 적절한 때에는 단일요법으로부터 본제가 이 약으로 직접적인 전환을 고려할 수 있다. 항고혈압효과는 대부분 투여시작 4주 이내에 얻어진다.

노인환자 : 노인환자에게 본 제 투여 전에 먼저 칸데사르탄실렉세틸의 용량을 조절한다.

신손상(신장손상) 환자 : 신손상(신장손상) 환자들에게는 타이아지드제 이노제 보다는 루프 이노제를 추천한다. 크레아티닌 클리어런스가 30ml/min/1.73m² 이하인 환자에서는 본제가 이 약으로 전환하기 전에 먼저 칸데사르탄실렉세틸의 용량조절을 고려한다.

심각한 신손상(신장손상) 환자(크레아티닌 클리어런스 30ml/min/1.73m² 이하)에게는 투여하지 않는다.

간손상환자 : 경증-중증의 간손상 환자에게 본제가 이 약을 투여하기 전에 먼저 칸데사르탄실렉세틸의 용량을 조절하는 것이 추천된다. 중증(심한 중상)의 간손상 환자 또는 담즙정체(쓸개증정체) 환자에게는 투여하지 않는다.

소아 : 소아에서 안전성 및 유효성은 입증되지 않았다.

■ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 이 약의 어떤 성분이나 살폰아미이드 유도체 약물에 과민반응을 나타내는 환자(히드로클로로타이아지드는 살폰아미이드 유도체임)
- 임신부 또는 수유부
- 심각한 신손상(신장손상) 환자(creatinine clearance 30ml/min/1.73m² 이하)
- 심각한 간손상 환자 또는 담즙정체(쓸개증정체) 환자
- 치료불응성 저칼륨혈증, 저칼슘혈증
- 통풍환자
- 이 약은 유당(젖당)을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당(젖당)분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 혈액량감소나 나트륨 결핍 환자에서, renin-angiotensin-aldosterone계에 영향을 미치는 다른 약물들에서도 같이 증상성 저혈압이 발생할 수 있으므로 증상이 개선되기까지는 이 약을 투여하지 않는 것이 좋다.
- 체액 및 전해질 균형의 작은 변화가 간성흔수를 유발할 수 있으므로, 차이지드는 간기능이 손상되거나 진행성 간질환이 있는 환자에게 투여시 주의할 것. 간부전(간기능상) 환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.
- 대동맥판 및 승모판 협착(좁아짐)증(비후형 폐쇄성 심근병증) : 다른 혈관확장제와 같이 혈역학적에도 관련있는 대동맥판 또는 승모판 협착(좁아짐)증이나 비후형 폐쇄성 심근병증 환자에게 특별한 주의가 요구된다.

3. 이상반응

임상시험에서 부작용은 경미하고 일시적이었으며 위약속임약과 유사하였다. 부작용의 발생율은 연령(나이)이나 성별과 무관하였다. 부작용으로 인해 치료를 중단한 환자는 이 약(3.3%)과 위약속임약(2.7%)에 유사하였다.

이중맹검(경험자 의사 모두 모르게 임상시험하는 방법) 위약속임약대조군에서 인과관계와 상관없이 8주 동안 1% 이상의 발생율을 나타낸 임상적인 부작용은 다음과 같다.

	위약속임약 (%, n=526)	칸데사르탄실렉세틸/ 히드로클로로타이아지드 (%; n=1025)
두통	5.5	3.2
등의 통증	2.4	3.0
현기증(어지러움)	1.2	2.6
호흡기계 장애	1.4	2.5
유탄성감기와 유사한 증상	1.6	2.1
부비동염	1.6	1.7
기관지염	1.4	1.7
노로염	0.4	1.4
오심(구역)	0.6	1.2
타박상	1.2	1.3
빈맥(빠른맥)	0.8	1.1
피로	0.8	1.1
복통(배앓)	0.8	1.0
인두염	1.0	1.0

방식블록, 구토는 위약속임약군에서는 나타나지 않았으나 이 약 투여군에서 0.5% ~ 1%의 발생율을 나타내었다.

일반적으로, 이 약이 일상적인 임상 검사치에 중요한 영향을 미치는 않는다. 혈당, 혈장 중 요산, ALAT(SGPT)의 상승이 위약속임약군(각각 0.2%, 0.4%, 0.0%)에 비해 이 약 투여군(각각 1.0%, 1.1%, 0.9%)에서 다소 빈번하게 나타났다. 이 약을 투여한 한 환자에서 헤모글로빈이 약간 감소되었고 혈청 ASAT(SGOT)의 증가가 관찰되었다. 크레아티닌, 요소 및 칼륨의 증가와 나트륨의 감소가 관찰되었다.

칸데사르탄 실렉세틸 단일요법과 위약속임약 대조군에서 치료와 관계 없이 8주간의 누적 발생율이 1% 이상인 부작용은 기침, 설사, 말초부종(붓기) 및 비염이었다. 혈관부종(붓기), 발진, 두드러기, 소양증(가려움)은 매우 드물게 보고되었다. 또한 간 효소치 증가, 비정상적인 간기능, 간염이 매우 드물게 보고되었으며 백혈구감소증, 호중구감소증, 무리혈증도 매우 드물게 나타났다. 시판 후 경험에서 관절통, 근육통, 민감한 환자에서 신부전을 포함한 신장애(신장장애)가 매우 드물게(1/10,000) 보고되었다.

히드로클로로타이아지드에서 보고된 부작용은 다음과 같다.
: 식욕부진, 위장장애, 설사, 변비, 황달(간내 담즙정체/쓸개증정체성 황달), 복장염, 백혈구감소증, 호중구감소증/무리혈증, 혈소판감소증, 재생불량성 빈혈, 용혈성(적혈구 파괴성) 빈혈, 골수억제, 광민반응, 발열, 발진, 피부 홍반성 낭창 유사 반응, 피부 홍반성 낭창 활성화, 두드러기, 과다한 혈관염(혈관염, 피부 혈관염), 아나필락시스 반응, 독성 표피괴사증, 호흡곤란(폐렴, 폐부종(붓기) 포함), 고혈압증, 당뇨, 고노수혈증, 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등), 클레스테롤 및 트리글리세라이드 증가, BUN 및 혈청 크레아티닌 증가, 신부전, 간질성 신염, 곤경련, 쇠약, 불안, 일시적 시야장애, 경미한(가벼운) 두통, 기립성 저혈압, 피로, 감각이상, 심부정맥, 수면이상, 우울, 급성 근시, 급성 폐색각 녹내장

국내에서 시판후 조사기간 동안 2,304례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현(드러냄)은 인과관계와 상관없이 10%에서 112%(0.43%)으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현(드러냄)은 88례에서 92%(0.35%)으로 다음과 같다.

- 가. 증상 및 말초신경계 이상 : 현기증(어지러움) 0.13%(38/2,304례), 두통 0.04%(12/2,304례)
- 나. 전신이상 : 부종(붓기) 0.04%(12/2,304례)
- 다. 근골격계 이상 : 근육통 0.04%(12/2,304례)
- 라. 대사 및 영양이상 : 과다수혈증 0.04%(12/2,304례)
- 마. 위장관계 이상 : 구역 0.04%(12/2,304례)
- 바. 청각 및 전정 이상 : 이통(귀통증) 0.04%(12/2,304례)

이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 약물이상반응으로 근육통, 이통(귀통증) 각 1례(0.04%)이었으며, 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

4. 일반적 주의

- ACE 저해제(억제제)와 같이 renin-angiotensin-aldosterone계에 영향을 미치는 다른 약물들은 양측성 신동맥 협착(좁아짐)환자나 신장(콩팥)이 하나인 환자에서 혈당에 협착(좁아짐)이 발생했을 때 혈중 요소와 크레아티닌 수치를 증가시킬 수 있다. 이 약의 투여와 관련해 보고된 바는 없으나 유사한 효과에 angiotensin II 수용체 길항제(억제제)에서 관찰할 수도 있다.
- 신손상(신장손상)/신장(콩팥)이상 : 이 환자들에게는 차이지드제 이노제 보다는 루프 이노제를 투여하는 것이 권장된다. 이 약을 신장(콩팥)기능 손상환자에게 투여하는 경우 칼륨, 크레아티닌, 요소 수치를 주기적으로 모니터링 하도록 권장한다. 최근에 신장(콩팥)이 아닌 환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.

- 본태성 고혈도스테론증 환자는 일반적으로 renin-angiotensin-aldosterone 계를 저해하는 작용으로 항고혈압 효과를 나타내는 약물에 반응하지 않으므로 이들 환자에게는 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
- 이노제를 투여 받는 환자들은 주기적으로 혈중 전해질 수치를 검사해야 한다. 히드로클로로타이아지드 같은 차이지드제 약물은 체액이나 전해질 불균형을 야기할 수 있다(고칼슘혈증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 저염소혈증, 저칼슘혈증, 저칼슘혈증, 저칼슘혈증).
- 현재의 고칼륨혈증은 드러나지 않은 부갑상선기능항진증의 징후일 수 있으므로 부갑상선 기능검사를 실시하기 전에 차이지드제 이노제를 중단해야 한다.
- 히드로클로로타이아지드는 용량의존적(용량에 비례하여)으로 노에서 칼륨 배설을 증가시켜 저칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 이런 효과는 칸데사르탄 실렉세틸과 병용할 때 발생할 수 있다. 저칼륨혈증의 위험은 건강변환자, 이노제와 과다하게 나타나는 환자, 전해질을 부적절하게 섭취한 환자, 코르티코스테로이드나 부신피질자극호르몬(ACTH)을 병용할 때 발생하는 환자에서 증가될 수 있다.
- 이 약의 투여와 관련해 보고된 바는 없으나 ACE 저해제나 angiotensin II 수용체 길항제(억제제)의 투여시 특히 심부전이나 신부전이 있는 경우 고칼륨혈증을 일으킬 수 있다.
- 차이지드제는 마그네슘 배설을 증가시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수 있다.
- 차이지드제 이노제의 투여는 내압력을 손상시킬 수 있으므로 인슐린과 같은 항당뇨병약물을 투여하는 경우 용량조절이 필요할 수도 있다. 갑상선 기능저하증은 차이지드제에 의해 악화될 수 있다. 그러나 이 약에 함유된 12.5mg의 용량에서는 영향이 거의 없거나 영향이 없는 것으로 보고되어 있다. 차이지드제 이노제는 혈중 노산 수치를 증가시키고 예민한 환자에서는 통풍이 발생할 수도 있다.
- 혈관 통(tonic)과 신기능이 주로 renin-angiotensin-aldosterone계에 좌우되는 환자들 (예 : 중증(심한) 중상의 울혈성 심부전, 신동맥 협착(좁아짐)증과 같은 신장(콩팥) 질환 환자)의 경우에는 이 계에 영향을 미치는 다른 약물의 투여와 저혈압, 고칼슘혈증, 피로, 또는 드물게 급성 신부전 발생과 관련되어 있었다. Angiotensin II 수용체 길항제(억제제)에서 유사한 가능성을 배제할 수는 없지만 이런 효과는 이 약 투여와 관련해 보고된 바 없다. 다른 항고혈압약제와 마찬가지로 허혈성 심질환이나 죽상경화성 뇌혈관질환 환자에서 과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸중을 유발할 수 있다.
- 히드로클로로타이아지드에 대한 과민반응은 알레르기나 기원적 천식의 병력이 있는 환자나 혹은 없는 환자에서도 발생할 수 있으나 이런 병력이 있는 환자에서 더 나타나기 쉽다.
- 차이지드제 이노제의 사용과 관련해 전신성 홍반성 낭창의 약하나 활성화가 보고된 바 있다.
- Angiotensin II 수용체 길항제(억제제)로 치료 받는 환자들에서 renin-angiotensin계의 차단으로 인해 마취 및 수술 중 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 정맥용 약제 그리고/또는 혈압상승제를 사용하여 할 정도로 저혈압이 중증(심한) 중상일 수 도 있다.
- 급성 근시 및 2차 폐색각 녹내장 : 살폰아미이드인 히드로클로로타이아지드는 급성 일과성(한번 나타나고 없어지는) 근시 및 급성 폐색각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나며, 일반적으로 약물 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐색각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게 히드로클로로타이아지드 투여를 중단한다. 안과(눈)내부 압력이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐색각 녹내장을 일으키는 위험으로부터 살폰아미이드 또는 페나실린 알레르기 병력 등이 포함될 수 있다.

5. 상호작용

- 칸데사르탄 실렉세틸은 다른 약물과 임상적으로 유의성 있는 상호작용은 알려진 바 없다. 임상 약물동력학적으로 연구된 약물들은 히드로클로로타이아지드, 와파린, 디곡신, 경구용 피임약(에티나스트라디올/에보노르게스테일), 글리베크라미드 및 니페디핀이다.
- 칸데사르탄의 생체내이용율은 음식물의 영향을 받지 않는다.
- 이 약의 항고혈압효과는 다른 고혈압 약제에 의해 증가될 수도 있다.
- 히드로클로로타이아지드의 칼륨 고갈효과는 칼륨 배설 및 저칼륨혈증과 관련된 다른 약물들에 의해 가중될 수 있다(예로 다른 칼륨 배출성 이노제, 하제, 암포테리신, 카르복스솔론, 페나실린 G 나트륨, 살리실산 유도제).
- Renin-angiotensin-aldosterone 계에 영향을 미치는 다른 약물들의 사용경험을 근거로 할 때 이 약과 칼륨 보존성 이노제, 칼륨보존제, 염 대체제 또는 혈중 칼륨 농도를 증가시키는 약물에 : 해파린 나트륨과의 병용(함께 복용)으로 혈중 칼륨 농도가 증가될 수도 있다.
- 이노제로 인한 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증은 다(가)분해나 배당체나 항부정맥약물의 심독성을 증가시킬 수도 있다. 이 약물 이들 약물과 병용(함께 복용)할 경우 혈중 칼륨농도를 주기적으로 모니터링하는 것이 좋다.
- 혈중 리튬농도의 가역적인 증가와 독성인 ACE 저해제나 히드로클로로타이아지드와 리튬의 병용(함께 복용)시 보고되었다. 이 약과 병용(함께 복용)시 보고된 바는 없으나 유사한 효과가 나타날 가능성을 배제할 수 있으므로 병용(함께 복용)시에는 혈중 리튬농도를 주의 깊게 모니터링하는 것이 좋다.
- 히드로클로로타이아지드의 이노제와, 나트륨 배설효과, 항고혈압효과는 비스테로이드성 소염진통제에 의해 감소될 수 있다.
- 히드로클로로타이아지드의 흡수는 colestipol이나 cholestyramine에 의해 감소된다.
- 비탈분극성 근이완제에 : lubocurarine의 효과는 히드로클로로타이아지드에 의해 증가될 수도 있다.
- 차이지드제 이노제는 칼슘의 배설을 감소시키므로 혈중 칼슘 농도를 증가시킬 수 있다. 만일 칼슘 보충제나 비타민 D를 처방 해야만 하는 경우에는 혈중 칼슘농도를 모니터링하고 용량을 적절하게 조절해야 한다.
- 히드로클로로타이아지드는 특히 고용량의 요오드와 조영제와 병용(함께 복용)시 급성 신부전의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 항콜린제에 : 아트로핀, 비베리덴은 위장관계 운동성 및 위 배출율을 감소시키는 작용으로 인해 차이지드제 이노제의 생체내이용율을 증가시킬 수 있다.
- 차이지드제는 이탄딘에 의해 부작용의 위험이 증가될 수 있다.
- 차이지드제 약물은 세포독성 약물(예 : 사이클로포스파이드, 메토트렉세이트)의 신장(콩팥) 배설을 감소시킬 수 있어 이들의 골수억제효과를 증가시킬 수도 있다.
- 저칼륨혈증의 위험은 스테로이드나 부신피질자극호르몬(ACTH)과의 병용(함께 복용) 중에 증가될 수 있다.
- 기립성 저혈압은 알코올, barbiturates 또는 마취제의 병용(함께 복용)으로 악화될 수 있다.
- 차이지드제 이노제는 내당능을 손상시킬 수 있으므로 인슐린과 같은 항당뇨병약물의 용량조절이 필요할 수 있다.
- 히드로클로로타이아지드는 증양성 이온(예 : 아드레날린)의 반응을 감소시킬 수 있으나 증양 효과를 차단할 정도의 효과는 아니다.
- 히드로클로로타이아지드는 특히 고용량의 요오드와 조영제와 병용(함께 복용)시 급성 신부전의 위험을 증가시킬 수 있다.
- 히드로클로로타이아지드와 음식간에 임상적으로 유의성 있는 상호작용은 없다.

6. 임신부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약을 임신부에게 투여한 경험은 매우 제한되어 있으며, 임신 제1기 중에 투여했을 때 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 결론 내리기는 불충분하다. 동물시험에서 칸데사르탄 실렉세틸은 말기 태아 및 히드로클로로타이아지드의 과량 투여로 인한 주 증상은 급성 체액 및 전해질 소실이다. renin-angiotensin-aldosterone계(RAS)에 대한 영향에 의한 약물학적인 것으로 생각된다. 인체에서 태아의 신장(콩팥) 관류는 임신 제 2기에 시작되는 RAS의 발달과 관련되어 있다. 따라서 이 약을 임신 제 2~3기 중에 투여할 경우 태아에 대한 위험은 증가한다. 임신 제 2~3기 중에 투여할 경우, RAS계에 직접 작용하는 약물은 태아 및 신생아 손상(저혈압, 신기능 부전, 피로, 그리고/또는 무노, 양수과소증, 두개골(머리뼈) 발육부전, 자궁내 성장 지체) 및 사망을 일으킬 수 있다. 폐 부전, 인면(얼굴) 비정상, 사지 연속(뒤엉킴)의 경우가 있었다.

히드로클로로타이아지는 태반으로의 혈액 흐름 뿐만 아니라 혈액량을 감소시킬 수 있어 신생아에서 혈소판 감소증을 야기할 수도 있다. 따라서 이 약은 임신 중에 사용해서는 안되며 만일 치료 중에 임신상태가 확인되면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

- 칸데사르탄은 인체 유모에 분비되는 지에 대해서는 알려지지 있지 않으나 쥐의 젖을 통해 분비된다. 히드로클로로타이아지는 모유를 통해 분비된다. 모유를 먹는 유아에게 부작용을 일으킬 가능성이 있으므로 이 약의 투여가 필수적일 때에는 수유를 중단해야 한다.

7. 과량투여시의 처치

- 증상 : 약물학적인 근거로 볼 때 칸데사르탄의 과량투여로 인한 주 증상은 증양성 저혈압과 현기증(어지러움)일 것이다. 칸데사르탄 실렉세틸 672mg에 과량투여한 사례에서 회복이 되었다. 히드로클로로타이아지드의 과량 투여로 인한 주 증상은 급성 체액 및 전해질 소실이다. 현기증(어지러움), 저혈압, 구갈, 빈맥(빠른맥), 삼실성 부종, 진전/의식의 손상, 근육경직과 같은 증상이 또한 나타날 수 있다.
- 치료 : 이 약의 과량투여시 처치에 대한 특별한 정보는 없다. 그러나 과량투여시 다음과 같은 방법이 추천된다. : 과량투여시 구토 유도나 위세척을 고려해야 한다. 만일 증양성 저혈압이 발생하면 대동맥(중상)으로 치료하는 방법을 실시하고 생장정추(맥박, 호흡, 체온 등)를 모니터링해야 한다. 환자는 다리를 올린 안와(눈)를 휴게하고 만일 이것이 불충분하면 등장성 신역(신장)을 이용하여 혈액량을 증가시켜야 한다. 필요시 혈중 전해질과 산도균형을 체크하고 교정한다.

만일 위의 조치가 불충분할 경우 고칼슘성분용성 약물을 투여할 수 있다.

칸데사르탄은 혈액투석으로 제거할 수 없고 히드로클로로타이아지는 혈액투석으로 제거되는 지 알려지지 않았다.

8. 기타

이 약이 운전 및 기계작동능력에 영향을 미치는지에 대해서는 연구된 바 없으나 이 약의 약물학적 특성을 볼 때 영향을 미칠 것으로 생각된다. 운전이나 기계를 작동할 때에는 고혈압 치료 중에는 현기증(어지러움)이나 권대(가)때때로 발생할 수 있음을 고려해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 원시(봉)의 수분이 많지 않은 곳에 보관한다.
- 의약품은 원래 용기에 갇혀 다른 용기에 보관하는 것은 약품 오염(질문) 사용에 의한 사고 발생이나 약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

■ 저장방법 : 기밀용기 30℃이하 보관(사용기간 : 제조일로부터 36개월)

■ 포장단위 : 30정, 100정

■ 제조/회사 : 고려제약주식회사

■ 제조자 : 보령제약주(경기도 안산시 단원구 능안로 107

■ 첨부서 최종 개정일 : 2014년 2월 9일

※ 본 의약품은 우수약품 제조관리기준(KGMP)에 따라 제조 및 품질검사를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 약품을 구입하였을 때는 구입처를 통해 교환하여 드립니다.

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
※ 사용전에 첨부문서를 꼭 읽으십시오.
※ 기타 문의사항은 1. 약의 상하(가)에 당사의 소비자 상담실 080-529-6100로 문의하십시오.
※ 첨부서 최종 개정일 이후의 변경사항은 http://www.nicepharma.com에서 확인하실 수 있습니다.