혈압강하제 〈전문의약품〉

칸데산에스정 8/2.5밀리그램 16/2.5밀리그램 16/5밀리그램

(칸데사르탄,에스암로디핀)

【원료약품 및 그 분량】

칸데산에스정 8/2.5밀리그램 : 1정 (183.5밀리그램)중
- 유효성분 : 칸데사르탄실렉세틸(EP) ································· 8밀리그램
  S–암로디핀베실산염2.5수화물(별규)··························3.74밀리그램(에스암로디핀(으)로서 2.5밀리그램)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스,콜로이드성이산화규소,D–만니톨,히드록시프로필셀룰로오스,스테아르산마그네슘,적색산화철,마크로골15히드록시스테아레이트,크로스포비돈,전호화전분,탭쉴드흰색(11W001),카르나우바납

칸데산에스정 16/2.5밀리그램 : 1정 (367밀리그램) 중
- 유효성분 : 칸데사르탄실렉세틸(EP) ································· 16밀리그램
  S–암로디핀베실산염2.5수화물(별규)··························3.74밀리그램(에스암로디핀(으)로서 2.5밀리그램)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스,콜로이드성이산화규소,D–만니톨,히드록시프로필셀룰로오스,스테아르산마그네슘,적색산화철,마크로골15히드록시스테아레이트,크로스포비돈,전호화전분,탭쉴드흰색(11W001),카르나우바납

칸데산에스정 16/5밀리그램 : 1정 (367밀리그램) 중
- 유효성분 : 칸데사르탄실렉세틸(EP) ································· 16밀리그램
  S–암로디핀베실산염2.5수화물(별규)··························7.48밀리그램(에스암로디핀(으)로서 5밀리그램)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스,콜로이드성이산화규소,D–만니톨,히드록시프로필셀룰로오스,스테아르산마그네슘,적색산화철,마크로골15히드록시스테아레이트,크로스포비돈,전호화전분,탭쉴드흰색(11W001),카르나우바납

【성 상】

칸데산에스정 8/2.5밀리그램 : 흰색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정
칸데산에스정 16/2.5밀리그램 : 흰색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정
칸데산에스정 16/5밀리그램 : 흰색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

【효능・효과】

칸데사르탄실렉세틸 또는 에스암로디핀(암로디핀) 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

【용법・용량】

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(칸데사르탄실렉세틸 또는 에스암로디핀(암로디핀))으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
- 8/2.5밀리그램: 칸데사르탄실렉세틸 8밀리그램 또는 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀 5밀리그램)으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 16/2.5밀리그램: 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀 5밀리그램)으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 16/5밀리그램: 칸데사르탄실렉세틸 16밀리그램 또는 에스암로디핀 5밀리그램(암로디핀 10밀리그램) 또는 이 약 16/2.5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

칸데사르탄실렉세틸과 에스암로디핀(암로디핀)을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.
- 신장애 환자: 신장애 환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸의 초회 용량으로 1일 1회 4밀리그램이 권장되므로 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 바람직하지 않다.
- 간장애 환자 : 경증 및 중등도 간장애 환자의 경우 칸데사르탄실렉세틸의 초회 용량으로 1일 1회 2밀리그램이 권장되므로 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 바람직하지 않다.
- 소아: 만 18세 이하의 청소년 및 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
임부에게 레닌–안지오텐신–알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여 시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE 억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 디히드로피리딘계 약물에 과민증이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 중증의 간장애 환자 및/또는 담즙정체 환자
4) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자 (사구체여과율(60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
5) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 혹은 안지오텐신Ⅱ 수용체 길항제 치료 시 혈관부종의 병력이 있는 환자
6) 원발고알도스테론혈증 환자(원발고알도스테론증 환자는 레닌–안지오텐신–알도스테론계(RAAS)가 활성화되지 않기 때문에 이 약을 투여하지 않는다.)
7) 중증의 대동맥판협착증 환자
8) 쇽 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 고령자 (9. 고령자에 대한 투여 항 참조)
2) 고칼륨혈증 환자 혹은 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
3) 경증에서 중등도 간장애 환자(예, 간경변 환자)
4) 중증의 저혈압 환자
5) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 혹은 폐쇄비대심근병 환자
6) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압 강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
7) 양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증 환자(신혈류량의 감소나 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있다.)
8) 혈관 내 유효혈액량 감소환자
9) 신장애 환자(과도한 강압에 의해 신장 기능이 악화될 우려가 있다.)
10) 최근 신장 이식을 받은 환자(사용 경험이 없다.)
11) 투석을 해야 하는 신부전 환자
12) 레닌–안지오텐신–알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌–안지오텐신–알도스테론계 (RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
13) 18세 미만 소아 및 청소년

4. 이상반응
1) 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀
본태성 고혈압 환자(총 755명, 이 중 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 병용투여군 388명)를 대상으로 수행한 임상시험(2상 1편, 3상 2편)을 통합하여 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀에 대한 안전성을 평가하였다.
이상반응은 발현 빈도에 따라, 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, 〈1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, 〈1/100), 드물게(≥1/10,000, 〈1/1,000), 매우 드물게(〈1/10,000), 빈도 불명으로 정의하였다.

표1. 발현된 이상반응

발현부위	증상별발현빈도		
	흔하게	흔하지않게	매우 드물게
위장관계		치질, 위염, 상복부통	대장용종, 췌장염, 만성위염, 위식도 역류성 질환, 과민성대장증후군, 역류*, 변비*, 구역, 복부불쾌감*
신경계	어지러움*, 두통*	두부불편감	무취증, 감각이상
검사		간기능검사이상, ALT 증가*, AST 증가*	혈중 중성지방수치 상승
심혈관계		두근거림*	
일반적 장애 및 투여부위 상태		가슴불편함*, 피로	말초부종*, 안면부종*, 가슴통증
근골격계 및 결합조직		근육통, 관절통	점액낭염, 사지통증, 요통
피부 및 피하조직			가려움증, 발진
혈액 및 림프계			호산구증가증*
청각계			청력장애
안과계			안구건조
감염 및 침습			방광염, 급성 부비동염, 인두염
부상, 중독 및 절차상 합병증			안구타박상, 인대 염좌, 열상
대사 및 영양계			이상지질혈증, 고중성지방혈증
호흡기, 흉부 및 종격동			호흡곤란, 기침
간 담도계			담낭염
혈관계			홍조

* 임상시험에 참여한 대상자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 관련성이 의심되거나, 관련성이 많거나, 관련성이 명백한 것으로 판단한 이상반응

2) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과
2–1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 799명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.76%(70/799명, 93건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 또한 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.25%(2/799명, 2건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	임상 검사	혈압 증가

2–2) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 714명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.52%(18/714명, 19건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다. 또한, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 0.28%(2/714명, 2건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	각종 위장관 장애	위장관 통증
	각종 혈관 장애	기립성 저혈압

3) 개개 주성분 이상반응
비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.
아래에 명시된 정보는 암로디핀 및 칸데사르탄실렉세틸 개개의 성분에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 암로디핀
1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약 대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다:
(1) 혈관계: 홍조
(2) 전신: 피로, 부종
(3) 심혈관계: 심계항진
(4) 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
(5) 소화기계: 복통, 오심
임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적 검사 이상은 관찰되지 않았다.
2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다:
(1) 전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
(2) 혈관계: 저혈압, 혈관염
(3) 신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체 외로 장애
(4) 생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방
(5) 소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토
(6) 대사/영양: 고혈당
(7) 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
(8) 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증
(9) 정신계: 불면, 기분변화
(10) 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
(11) 피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해
(12) 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상
(13) 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
(14) 간담도계: 간염, 황달, 간 효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
(15) 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성 홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.
3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다: 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통
4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
(1) 심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부 불쾌감 등이 나타날 수 있다.
(2) 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
(3) 피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
(4) 기타: 때때로 두중, 열감, 내당력 저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

○ 칸데사르탄실렉세틸
1) 본태고혈압
일반적으로 이상반응은 경미하고 일시적이었으며, 발현율은 용량, 연령, 성별과 무관하였다. 이상반응으로 인해 치료를 중단하는 사례는 칸데사르탄실렉세틸 투여군과 위약군에서 유사하였다.
(1) 임상시험 결과, 칸데사르탄실렉세틸군에서 적어도 1% 이상 발생하였고 위약군에 비해 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다.
① 정신신경계 : 어지럼
② 근골격계 : 요통
③ 호흡기계 : 호흡기감염(상기도 감염, 인두염, 비염)
(2) 임상시험 결과, 1% 이상의 비율로 발생하였지만 칸데사르탄실렉세틸에 비하여 위약 투여군에서 같거나 더 높은 비율로 발생한 이상반응은 다음과 같다. : 피로, 말초부종, 흉통, 두통, 기관지염, 기침, 부비강염, 구역, 복통, 설사, 구토, 관절통, 단백뇨
(3) 임상시험 결과, 칸데사르탄실렉세틸과의 인과관계에 상관없이 0.5% 이상의 발생율로 보고된 중요한 이상반응은 다음과 같다.
① 전신 : 무력증, 발열
② 중추 및 말초신경계 : 지각이상, 어지럼
③ 소화기계 : 소화불량, 위장염
④ 심혈관계 : 빈맥, 심계항진
⑤ 대사 및 영양 : 크레아틴키나아제(CK) 증가, 고혈당, 고중성지방혈증, 고요산혈증
⑥ 근골격계 : 근육통
⑦ 혈소판 및 출혈 : 비출혈
⑧ 정신신경계 : 불안, 우울증, 졸음증
⑨ 호흡기계 : 호흡곤란
⑩ 피부 및 부속기관 : 발진, 발한증가
⑪ 비뇨기계 : 혈뇨
2) 심부전
심부전 환자에서의 이상반응 발현양상은 약리작용 및 환자의 건강 상태와 일치하였다. 칸데사르탄실렉세틸 32mg(n=3,803)군과 위약(n=3,796)군을 비교한 CHARM 임상시험에서 칸데사르탄실렉세틸 투여군의 21.0%, 위약군의

16.1%가 이상반응으로 인하여 투여를 중단하였다. 자주(≥ 1/100, 〈 1/10) 나타난 이상반응은 저혈압, 고칼륨혈증, 신기능 손상, 크레아티닌, 요소, 칼륨의 증가였다. 용량을 증가하는 동안과 그 이후 정기적으로 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 모니터링 하는 것이 권장된다.

3) 일반적으로 칸데사르탄실렉세틸은 일상적인 실험실적 인자들에 임상적으로 유의할만한 영향을 미치지 않았다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계 억제제와 마찬가지로 헤모글로빈과 헤마토크리트치가 약간 감소하였다. 크레아티닌, 요소, 칼륨의 증가와 나트륨의 감소가 관찰되었다. 이상반응으로 ALT의 상승이 칸데사르탄실렉세틸 투여군에서 위약군에 비해 약간 높은 빈도로 보고되었다(1.3% vs 0.5%). 칸데사르탄실렉세틸을 투여받은 환자에서 실험실적 인자들의 일상적인 모니터링은 필요하지 않으나, 신기능 손상자에서는 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 하는 것이 권장된다.

4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(〈 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다.
(1) 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 호중구감소증이 나타날 수 있다. 또한 무과립구증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(2) 대사 및 영양이상 : 고칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저혈당(당뇨병 치료 중인 환자에서 나타나기 쉽다.)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손 떨림, 집중력 저하, 경련, 의식 장애 등이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(3) 신경계 : 어지럼, 두통이 나타날 수 있다.
(4) 소화기계 : 구역, 설사가 나타날 수 있다.
(5) 간담도계 : 간 효소치 증가, 간염이 나타날 수 있다. 또한 AST, ALT, γ-GTP 상승 등의 간 기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(6) 피부 및 피하조직 : 발진, 두드러기, 가려움증이 나타날 수 있다. 또한 혈관부종(얼굴, 구순 · 혀, 인 · 후두 등의 종창)이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(7) 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제(CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(8) 근골격계 : 관절통, 근육통, 요통이 나타날 수 있다.
(9) 신장 및 비뇨기계 : 신기능손상, 급성 신부전이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(10) 발열, 해소, 호흡곤란, 흉부X선 이상 등을 동반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신 피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
(11) 쇼크, 실신, 의식 소실(만성 심부전의 경우, 실신, 의식 소실은 0.1~5%) : 쇼크, 혈압 강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 느낌, 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 엄격한 염분 제한, 이뇨제 투여 중 또는 심부전 환자에서는 소량부터 투여를 시작하고 증량하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 해야한다.

5) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 15,585명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 1.06%(166명/15,585명)로 보고되었고, 이 중 칸데사르탄실렉세틸과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.82%(128명/15,585명)이다. 인과관계와 상관없이 어지럼이 0.30%(47명)로 가장 많았고, 그 다음은 두통 0.22%(35명), 기침 0.17%(26명)의 순으로 나타났다. 이중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같다.
(1) 중추 및 말초신경계 : 마비(2명), 긴장항진(1명)
(2) 전신 : 실신(1명), 얼굴홍조(1명), 체중증가(1명), 얼굴부종(1명)
(3) 위장관계 : 구갈(2명)
(4) 정신신경계 : 수면장애(2명), 성욕감소(1명), 건망증(1명), 식욕부진(2명), 식욕증진(1명)
(5) 감각기관 : 이명(1명), 미각도착(1명)
(6) 생식기계 : 발기부전(1명)

5. 일반적 주의

1) 신동맥 협착증 환자
양측성 혹은 편측성 신동맥 협착증 환자의 경우, 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 제제(예, ACE억제제)와 마찬가지로 혈중요소와 혈청크레아티닌 농도를 증가시킬 수 있으므로 주의하도록 한다. 유사한 효과가 안지오텐신 II 수용체 길항제에서도 나타날 수 있다.

2) 저혈압
레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 다른 제제와 마찬가지로 심부전 환자 및 혈관 내 유효혈액량 감소 환자(예, 고용량의 이뇨제를 투여 받는 경우)에서, 이 약에 의한 증상적 저혈압이 나타날 수 있으므로, 이 약의 치료를 시작하기 전 이러한 증상을 해결하도록 한다. 또한 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여 받고 있는 환자의 경우, 레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해로 인하여 마취 및 수술 시 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 중증의 저혈압이 유발되어 유액 또는 혈관수축제의 정맥투여가 필요할 수 있다. 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

3) 고칼륨혈증
이 약을 투여 받는 심부전 환자, 신장장애 혹은 당뇨병 환자에서 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 치료하는 동안 정기적으로 혈청 칼륨을 모니터링 하는 것이 권장되며, 특히 ACE억제제, 스피로노락톤과 같은 칼륨저류성 이뇨제와 병용할 경우 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 또한 고칼륨혈증 환자에서 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의한다.

4) 심부전 환자
심부전 환자의 경우 이 약을 ACE억제제와 병용할 때, 이상반응의 위험, 특히 신기능 손상과 고칼륨혈증이 증가할 수도 있다. 또한 심부전 환자는 이 약의 투여에 의해 급격한 혈압 강하, 신장 기능 저하 혹은 빈혈을 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 혈압, 신장기능, 빈혈지표(헤모글로빈 등) 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 투여를 시작하고 신중하게 증량한다.
① 혈액 투석중인 환자
② 엄격한 염분 제한 중인 환자
③ 이뇨제 투여중인 환자(특히 최근 이뇨제 투여를 시작한 환자)
④ 저나트륨혈증 환자
⑤ 신장애 환자
⑥ 저혈압 환자
⑦ NYHA class III 등의 비교적 심각도 높은 만성 심부전 환자

그리고, 칸데사르탄실렉세틸의 경우, 심부전 환자 중 75세 이상의 고령자나 신기능 손상자에 대한 주기적인 신기능 평가가 이루어져야 하며 증량 시 혈청칼륨과 크레아티닌 수치를 모니터링 하는 것이 권장된다. 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

5) 신장애환자 및 신장이식 환자
칸데사르탄실렉세틸의 경우 민감한 환자에서 신기능변화가 나타날 수 있다. 이 약을 신장애 환자에 투여시 혈청칼륨 및 크레아티닌 수치를 정기적으로 모니터링 해야 한다. 중증 또는 말기 신장애 환자(크레아티닌청소율 〈 15 mL/min)에 대한 임상경험은 제한적이다. 최근에 신장 이식을 한 환자에게 이 약을 사용한 경험은 없다.

6) 간기능 손상환자
모든 칼슘 길항제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장 용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

7) 혈액투석
혈액투석하는 동안 혈장 용량 감소 및 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성화로 인하여 혈압이 AT1-수용체 길항제에 민감해질 수 있으므로, 혈액투석 환자에 이 약을 투여하는 경우 혈압을 주의 깊게 모니터링하면서 용량을 적정해야 한다.

8) 티아지드계 이뇨제
히드로클로로티아지드와 같은 이뇨제와의 병용은 혈압강하작용을 상승시키며, 심부전에서는 베타차단제, 비칼륨보전이뇨제, 디기탈리스 또는 이러한 제제들의 혼합제등 다른 심부전 치료 약물과 병용할 수 있다.

9) 고혈압 환자
이 약의 투여에 의해 드물게 급격한 혈압 강하, 쇼크, 실신, 일과성 의식 소실이나 신기능 저하를 일으킬 수 있으므로 특히 다음 환자에게 투여하는 경우에는 소량부터 개시하고 증량하는 경우에는 혈압, 신장기능 및 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 한다.
① 혈액 투석중인 환자
② 엄격히 염분 제한 중인 환자
③ 이뇨제 투여중인 환자
④ 저나트륨혈증 환자
⑤ 신장애 환자
⑥ 심부전 환자

10) 허혈성 질환 환자
다른 혈압 강하제와 마찬가지로 허혈 심질환이나 허혈뇌혈관질환을 갖고 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다. 고혈압 환자 중 혈관 내 유효혈액량 감소 환자(예, 고용량의 이뇨제 투여 환자 등)에서 증후성 근육 긴장저하가 나타날 수 있다.

11) 혈관의 긴장도와 신장 기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 주로 의존하는 환자(예, 울혈심부전이나 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 안지오텐신 II수용체 길항제에서 나타날 가능성을 배제할 수는 없다.

12) 운전이나 기계를 작동시, 고혈압 치료 중에는 혈압 강하에 의해 일시적인 어지럼이나 권태감이 발생할 수 있음을 고려해야 한다. 따라서 자동차 운전이나 기계 조작 시 주의한다.

13) 암로디핀의 경우, 혈장 농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압 강하 작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압 강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여 간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

14) 암로디핀의 경우, 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형 협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

6. 상호작용

1) 칸데사르탄실렉세틸 및 암로디핀 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 칸데사르탄실렉세틸의 약물 상호작용
① 안지오텐신 수용체 길항제(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. 칸데사르탄실렉세틸과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 〈60mL/min/1.73m^2)에게 칸데사르탄실렉세틸과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
② 칸데사르탄실렉세틸과 같이 임상 약동학 연구에서 조사된 물질들로는 히드로클로로티아지드, 와르파린, 디곡신, 경구용 피임약(즉, 에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐), 글리벤클라미드, 니페디핀 등이 있다. 이들 연구에서 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.
③ 칸데사르탄실렉세틸은 주로 대사되지 않은 채로 소변과 담즙으로 배설되고 간대사 (CYP2C9)에 의해 소량만이 제거된다. 상호작용에 대한 연구에 의하면 CYP2C9와 CYP3A4에 대한 영향은 없었으며, 다른 CYP-450 동종효소에 대한 영향은 알려진 바 없다.
④ 칸데사르탄실렉세틸의 혈압강하효과는 다른 혈압 강하제에 의해 상승될 수도 있다.
⑤ ACE억제제와 리튬을 병용했을 때, 혈청 리튬농도 및 독성이 가역적으로 증가되었다. 유사한 효과가 안지오텐신 II 수용체 길항제에서 나타날 수 있으므로 혈청 리튬수치를 주의깊게 모니터링 하는 것이 권장된다.
⑥ 안지오텐신 II 수용체 길항제가 비스테로이드소염진통제(예, 선택적인 COX-2억제제, 아세틸살리실산(〉3g/day), 비선택적 비스테로이드소염진통제)와 병용 시 혈압강하효과가 감소할 수 있다. ACE억제제와 같이, 안지오텐신 II 수용체 길항제와 비스테로이드소염진통제의 병용은 신기능을 악화, 급성 신부전을 유발시킬 수 있고, 혈청 칼륨을 증가시킬 수 있다. 병용 시 주의해야 하며, 특히 고령자 혹은 유효혈액량 감소환자(이뇨제 치료 중인 환자를 포함)는 주의한다. 병용 치료 시작 후에 환자에게 적절한 수분이 공급되어야 하며, 신기능을 주기적으로 모니터링 해야 한다.
⑦ 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 제제의 사용 경험에 근거해 볼 때 칸데사르탄실렉세틸과 칼륨보전이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌 등), 칼륨보충제, 칼륨을 함유하는 염보충제 또는 칼륨 수치를 증가시킬 수 있는 다른 제제들(예, 헤파린)과 병용 투여할 경우 혈청칼륨 농도가 증가할 수 있으므로 주의하도록 한다.
⑧ 칸데사르탄실렉세틸의 생체이용률은 음식물에 의해 영향을 받지 않는다.
⑨ ACE억제제 효과가 불충분한 환자에게 칸데사르탄실렉세틸의 유효성 및 안전성, 그리고 ACE억제제와 병용 투여 시 칸데사르탄실렉세틸의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다. 심부전 환자에서 ACE억제제와 병용 시 신기능장애와 고칼륨혈증과 같은 이상반응의 위험이 증가한다. 따라서 병용 시 주의해야 한다.
⑩ 칸데사르탄실렉세틸과 아세노코우마롤 혹은 펜프로코우몬과의 상호작용은 연구된 바가 없으므로, 위와 같은 항응고제와 칸데사르탄실렉세틸은 병용 시 주의해야 한다.
⑪ 칸데사르탄실렉세틸과 ACE억제제 또는 칼륨보전이뇨제의 병용은 권장되지 않는다.

3) 암로디핀의 약물 상호 작용
① 암로디핀의 경우 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, 안지오텐신전환효소 (ACE)저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용 시 안전하였다.
② 인간 혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
③ 자몽쥬스 : 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
④ 시메티딘, 알루미늄/마그네슘(제산제), 실데나필: 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.
⑤ CYP3A4 저해제: 고령자에서 암로디핀 5 mg과 딜티아젬 1일 180 mg을 복합 투여한 경우에 암로디핀의 전신노출이 57%까지 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)의 경우 암로디핀의 혈중 농도를 딜티아젬보다 더 많이 증가시킬 수 있으므로 암로디핀은 CYP3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다.
⑥ CYP3A4 유도제: 암로디핀에 대한 CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트) 의 병용투여는 암로디핀의 혈장 농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
⑦ 아토르바스타틴, 디곡신, 에탄올(알코올), 와파린, 사이클로스포린: 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적으로 유의한 영향은 없었다.
⑧ 타크로리무스: 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중 농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 암로디핀 투여 시 타크로리무스의 혈중 농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다.
⑨ 심바스타틴: 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독 투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴의 1일 최대 투여용량은 20 mg이다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약의 임부 및 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다.

1) 임부: 안지오텐신 II 수용체 길항제의 작용기전을 고려할 때, 태아에 대한 위험을 무시할 수 없다. 임신 2 ~ 3기 사이에 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 특정 약물군에 노출된 임부에서 태아 및 신생아의 저혈압, 고칼륨혈증, 신생아 두개골 발육부전, 요감소 그리고/혹은 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전, 자궁내 성장 지체 및 사망을 포함하여 태아 및 신생아 손상과 연관성이 있었다. 태아 신기능 감소 때문인 것으로 추측된 양수과소증이 보고되었고, 양수과소증은 태아 사지구축, 두개안면 기형 및 폐발육 부전과 연관성이 있었다. 후향적 자료에 의하면, 임신 1기에 ACE억제제를 사용하는 것은 출생결함의 잠재적 위험과 연관 있었다. 또한 칸데사르탄실렉세틸에 의한 것인지 명확하진 않지만 미숙, 자궁내 발육지연, 동맥관 열림증이 나타났다는 보고가 있다. 다른 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 직접 작용하는 약물처럼 칸데사르탄실렉세틸도 임신 중 또는 임신을 계획하고 있는 여성에서 사용해서는 안 되며, 투약 중 임신이 확인되면 즉시 투약을 중지한다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 작용하는 약물을 임신할 가능성이 있는 여성에게 처방하는 경우, 의사는 임신 중 칸데사르탄실렉세틸의 잠재적 위험에 대하여 알려 주어야 한다. 만약 임신 2기 이후로 임부가 칸데사르탄실렉세틸에 노출되었을 경우, 태아의 신장기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다. 또한, 자궁 내에서 칸데사르탄실렉세틸에 노출된 경험이 있는 신생아의 경우 충분한 배뇨, 고칼륨혈증, 혈압을 면밀히 조사해야 한다.
암로디핀의 경우, 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체 약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

2) 수유부: 사람에서 칸데사르탄실렉세틸 및/또는 암로디핀의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 랫드에 대한 실험에서 칸데사르탄실렉세틸의 유즙으로의 분비가 확인되었다. 따라서 수유중인 여성이 이 약을 사용하는 것은 권장하지 않는다. 수유중인 여성에게 이 약의 투여를 피하고, 부득이 투여하는 경우에는 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 청소년 및 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에게 과도한 혈압강하는 뇌경색 등이 일어날 우려가 있어 바람직하지 않으므로 고령자에게 투여 시 신중히 투여한다.

10. 과량투여시의 처치

사람에 대한 이 약의 과량투여에 대한 연구보고는 없다.

1) 칸데사르탄실렉세틸
약리학적으로 고려하였을 때, 과량투여시의 주된 증상은 증상적인 저혈압, 어지럼, 빈맥이다. 칸데사르탄실렉세틸 672 mg까지 과량 투여한 사례에서 회복이 되었다. 과량투여에 의하여 저혈압이 발생하는 경우 활력징후를 모니터링하면서 다음과 같은 대증요법으로 치료한다. 환자를 반듯이 뒤로 누이고 다리는 위로 하도록 하고 혈액량 교정을 해야 한다. 이것으로 충분하지 않으면 교감신경흥분제를 투여한다. 칸데사르탄실렉세틸은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다.

2) 암로디핀
심한 과량투여 시 과도한 말초혈관 확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄 (activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 암로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡 기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다. 암로디핀 과다 투여 시 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었다. 이는 지연 발생할 수 있으며(복용 24-48시간 후), 환기 보조가 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(체액과부하 포함)가 촉진 요인이 될 수도 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않도록 주의한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
○ 칸데사르탄실렉세틸 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로 안지오텐신II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압 강하 효과를 나타낸다.
○ 에스암로디핀(암로디핀) : 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 말초 혈관 저항을 감소시켜 혈압강하 효과를 나타낸다.

2) 임상시험 정보
건강한 성인을 대상으로 시험약인 이 약(칸데사르탄실렉세틸/에스암로디핀 16/5mg)과 대조약인 마하칸정16/10밀리그램[에이치케이이노엔(주)](칸데사르탄실렉시틸/암로디핀16/10mg)을 단회 투여 시 안전성 및 약동학적 특성을 비교 평가하기 위한 1상 임상시험 1건이 실시되었다. 시험약과 대조약을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 39명에게 공복 시 경구투여하여 혈중 칸데사르탄과 에스암로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적 동등성 범위 내에 있었다.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기간】
칸데산에스정 8/2.5밀리그램 : 제조일로부터 12개월
칸데산에스정 16/2.5밀리그램 : 제조일로부터 12개월
칸데산에스정 16/5밀리그램 : 제조일로부터 18개월

【포장단위】
칸데산에스정 8/2.5밀리그램 : 30정/병
칸데산에스정 16/2.5밀리그램 : 30정/병
칸데산에스정 16/5밀리그램 : 30정/병

※ 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입하셨을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 명문제약 홈페이지 또는 소비자 상담전화로 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.
※ 피해구제 상담(14-3330), 의약품 부작용 신고 · 피해구제 상담(1644-6223)

☎ 소비자 상담전화 : 080-022-5805(무료전화서비스)

제조 • 판매원
명문제약주식회사
경기도 화성시 향남읍 제약공단 2길 26
www.mmpharm.co.kr

〈작성 연월일 : 25. 07. 23〉
〈M01〉