사용상의주의사항

1. 경고

1) 태아/신생아 이환율 및 사망률

이 약과 같이 레닌-안지오텐신-알도스테론 계에 직접 작용하는 약물을 임부(임신 제 2~3기)에게 투여시, 태아 및 신생아 손상 및 사망이 일어날 수 있으므로, 이 약 복용하는 동안 임신이 확인될 경우 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다. ('임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 어떤 성분이나 설폰아미드 유도체 약물에 과민반응을 나타내는 환자

(히드로클로로티아지드는 설폰아미드 유도체임)

2) 임부 또는 임신을 고려하고 있는 여성 및 수유부

3) 급성 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율이 30ml/min/1.73m^2 BSA 미만)

4) 중증 간장애 환자 또는 담즙정체 환자

5) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 길항제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자

6) 통풍환자

7) 원발성 고알도스테론혈증 환자(이 약물에 잘 반응하지 않는다.)

8) 무뇨 환자

9) 저나트륨·저칼륨혈증, 고칼슘혈증 환자

10) 애디슨병 환자

11) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자 (사구체여과율 <60mL/min/1.73m^2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용

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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 혈관내 유효혈액량 감소 (Intravascular volume depletion) 환자나 나트륨 결핍 환자에서, 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물들에서와 같이 증후성 저혈압이 발생할 수 있으므로 증상이 개선되기 전에는 이 약을 투여하지 않는 것이 좋다.

2) 체액 및 전해질 균형의 작은 변화가 간성혼수를 유발할 수 있으므로 티아지드계는 간장애 환자나 진행성 간질환이 있는 환자에게 투여시 주의를 요한다. 간부전 환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.

3) 대동맥판 및 승모판 협착증(비후성 폐쇄성 심근병증) : 다른 혈관확장제와 같이 혈역학적으로 관련 있는 대동맥판 또는 승모판 협착증이나 비후형 폐쇄성 심근병증 환자에게 특별한 주의가 요구된다.

4) 고칼륨혈증 환자(증상을 악화시킬 수 있다)

5) 심한 관동맥경화증 또는 뇌동맥경화증 환자(급격한 이뇨가 나타날 경우, 급속한 혈장량 감소로 혈액농축을 일으켜 혈전색전증이 나타날 수 있다.)

6) 교감신경절제후의 환자(이 약의 혈압강하작용이 증가할 수 있다.)

7) 신동맥협착증환자(신혈류량의 감소나 사구체여과압의 저하에 의해 급속히 신기능을 악화시킬 우려가 있다.)

8) 신장애 환자 (용법 · 용량 참고) 또는 신장 이식을 한 환자

9) 간장애 환자 (용법 · 용량 참고)

10) 디기탈리스, 당질부신피질호르몬 또는 부신피질자극호르몬의 투여를 받고 있는 환자

11) 부갑상선기능항진증 환자

12) 염제한요법 환자

13) 설사, 구토 환자

14) 고령자

15) 본인 또는 양친이나 형제에 통풍이나 당뇨병이 있는 환자

16) 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. 당뇨병성 신장질환 환자에서 ACE억제제와 안지오텐신 수용체 길항제의 병용은 안된다.

17) 비흑색종 피부암(NMSC)

히드로클로로티아지드 노출 누적용량 증가에 따른 비흑색종 피부암(기저세포암, 편평세포암)의 증가 위험이 덴마크 국립 암 레지스트리에 근거한 두 건의 역학연구에서 보고되었다. 히드로클로로티아지드의 광과민 작용은 비흑색종 피부암 기전으로 작용할 수 있다.

히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비흑색종 피부암 위험에 대한 정보를 제공해야 하고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부 병변이 발견될 경우 보고하도록 권고해야 한다. 또한 환자에게 피부암 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV(자외선) 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방 조치를 권고해야 한다. 의심되는 피부 병변은 조직 생검을 포함한 검사를 즉시 실시한다. 이전에 비흑색종 피부암 병력이 있는 환자에게는 히드로클로로티아지드의 사용을 재고할 필요가 있다.

4. 이상반응

1) 칸데사르탄과 히드로클로로티아지드 복합제에 대한 이상반응

칸데사르탄실렉세틸/히드로클로로티아지드와 위약 대조 임상시험에서 이상반응은 경미하고 일시적이었으며 위약과 유사하였다. 이상반응의 발생률은 연령이나 성별과 무관하였다. 이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자는 이 약(2.3-3.3%)과 위약(2.7-4.3%)간에 유사하였다.

칸데사르탄과 히드로클로로티아지드를 최대 16/12.5mg 투여한 이중맹검 위약대조연구에서 인과관계와 상관없이 8주 동안 1% 이상의 발생률을 나타낸 임상적인 이상반응은 다음과 같다.

	위약 (%, n=526)	칸데사르탄실렉세틸/히드로클로로티아지드 (%, n=1025)
두통	5.5	3.2
등통증	2.4	3.0
현기증	1.2	2.6
호흡기계 감염	1.4	2.5
유행성감기와 유사한 증상	1.6	2.1
부비동염	1.6	1.7
기관지염	1.4	1.7
요로감염	0.4	1.4
구역	0.6	1.3
타박상	1.2	1.2
빈맥	0.8	1.1
피로	0.8	1.1
복통	0.8	1.0
인두염	1.0	1.0

방실차단, 구토는 위약군에서는 나타나지 않았으나 칸데사르탄실렉세틸/히드로클로로티아지드 투여군에서 0.5% ~ <1%의 발생률을 나타내었다.

칸데사르탄실렉세틸/히드로클로로티아지드 32/12.5mg 및 32/25mg를 투여한 이중맹검 연구에서 인과관계와 상관없이 8주 동안 1% 이상의 발생률을 나타낸 임상적인 이상반응은은 다음과 같다.

	위약 (%, n=163)	칸데사르탄실렉세틸/히드로클로로티아지드 (%, n=1873)
이상지질혈증	0	2.8
현기증	0.6	2.8
두통	7.4	2.1
등통증	2.5	1.9
코인두염	0	1.4
기관지염	1.2	1.0
기침	1.2	1.0
피로	2.5	1.0

일반적으로, 칸데사르탄실렉세틸/히드로클로로티아지드가 일상적인 임상 검사치에 중요한 영향을 미치지는 않는다. 혈당, 혈청 중 요산, ALT(SGPT)의 상승이 위약군(각각 0.2%, 0.4%, 0%)에 비해 칸데사르탄실렉세틸/히드로클로로티아지드 투여군(각각 1.0%, 1.1%, 0.9%)에서 다소 빈번하게 나타났다. 칸데사르탄실렉세틸/히드로클로로티아지드를 투여한 한 환자에서 헤모글로빈이 약간 감소되었고 혈청 AST(SGOT)의 증가가 관찰되었다. 크레아티닌, 요소 및 칼륨의 증가와 나트륨의 감소가 관찰되었다.

2) 단일 성분에 대한 이상반응

다음의 용어가 이상반응의 빈도를 분류하기 위해 사용되었다:

매우 흔하게 (≥ 1/10), 흔하게 (≥1/100 에서 <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 에서 <1/100), 드물게 (≥1/10,000 에서 <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 빈도불명

시판 후 경험에서 칸데사르탄실렉세틸에 대해 보고된 이상반응은 다음과 같다:

기관계	빈도	이상반응
혈액 및 림프계	매우 드물게	백혈구감소증, 호중구감소증, 무과립구증
신경계	매우 드물게	어지러움, 두통
위장관계	매우 드물게	구역, 장 혈관 부종
	빈도불명	설사
신장 및 비뇨기계	매우 드물게	민감한 환자에서 신부전을 포함한 신장애
피부 및 피하조직	매우 드물게	혈관부종, 발진, 두드러기, 소양증
근골격계 및 결합조직	매우 드물게	등통증, 관절통, 근육통
대사 및 영양	매우 드물게	고칼륨혈증, 저나트륨혈증
간담즙계	매우 드물게	간 효소치 증가, 비정상적 간기능 또는 간염
호흡기계, 흉부 · 종격계	매우 드물게	기침

히드로클로로티아지드 단일 요법으로 주로 25mg 이상 투여했을 때 보고된 이상반응은 다음과 같다:

기관계	빈도	이상반응
	흔하게	콜레스테롤 및 트리글리세라이드 증가

임상 검사치	드물게	BUN 및 혈청 크레아티닌 증가
심장계	드물게	심부정맥
혈액 및 림프계	드물게	백혈구감소증, 호중구감소증/무과립구증, 혈소판감소증, 재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 골수억제
신경계	흔하게	경미한 두통, 현기증
	드물게	감각이상
안과계	드물게	일시적 시야몽롱
	빈도불명	맥락막 삼출, 급성 근시, 급성 폐쇄각녹내장
호흡기계, 흉부·종격계	드물게	호흡곤란(폐렴, 폐부종 포함)
	빈도불명	급성호흡곤란증후군
위장관계	흔하지 않게	식욕부진, 식욕 상실, 위장자극, 설사, 변비
	드물게	췌장염
신장 및 비뇨기계	흔하게	당뇨
	드물게	신부전, 간질성 신염
피부 및 피하조직	흔하지 않게	발진, 두드러기, 광과민성 반응
	드물게	독성 표피괴사증, 피부 홍반성 루푸스 유사 반응, 피부 홍반성 루푸스 활성화
근골격계 및 결합조직	드물게	근경련
대사 및 영양	흔하게	고혈당, 고뇨산혈증, 전해질 불균형(저나트륨혈증, 저칼륨혈증 등)
혈관계	흔하지 않게	기립성 저혈압
	드물게	괴사성 혈관염(혈관염, 피부 혈관염)
전신 및 투여 부위	흔하게	쇠약
	드물게	발열
면역계	드물게	아나필락시스 반응
간담즙계	드물게	황달 (간내 담즙정체성 황달)
정신계	드물게	수면 장애, 우울, 초조

3) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 시판 후 조사기간 동안 2,304례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 10례에서 11건(0.43%)으로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 8례에서 9건(0.35%)으로 다음과 같다.

가. 중추 및 말초신경계 이상: 현기증 0.13%(3례/2,304례), 두통 0.04%(1례/2,304례)

나. 전신 이상: 부종 0.04%(1례/2,304례)

다. 근골격계 이상: 근육통 0.04%(1례/2,304례)

라. 대사 및 영양 이상: 과칼슘혈증 0.04%(1례/2,304례)

마. 위장관계 이상: 구역 0.04%(1례/2,304례)

바. 청각 및 전정 이상: 이통 0.04%(1례/2,304례)

이 중 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 약물이상반응으로는 근육통, 이통이 각 1례(0.04%) 있었으며, 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

5. 일반적 주의

1) ACE 억제제와 같이 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물들은 양측성 신동맥 협착환자나 신장이 하나인 환자에서 신동맥 협착이 발생했을 때 혈중 요소와 크레아티닌 수치를 증가시킬 수 있다. 이 약의 투여와 관련해 보고된 바는 없으나 유사한 작용이 안지오텐신 II 수용체 길항제에서 발생할 수도 있다.

2) 신장애/신장이식: 이 약을 신장애 환자에게 투여하는 경우 칼륨, 크레아티닌, 요산 수치를 주기적으로 모니터링 하도록 권장한다. 신장 이식을 한 환자에게 이 약을 사용한 경험은 제한적이다.

3) 본태성 고알도스테론혈증 환자는 일반적으로 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 저해하는 작용으로 항고혈압 효과를 나타내는 약물에 반응하지 않으므로 이들 환자에게는 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

4) 이뇨제를 투여 받는 환자들은 주기적으로 혈중 전해질 수치를 검사해야 한다. 히드로클로로티아지드 같은 티아지드계 약물은 체액이나 전해질 불균형을 야기할 수 있다(고칼슘혈증, 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 저염소성 알칼리혈증). 티아지드계 이뇨제는 뇨로 칼슘 배설을 감소시키고, 일시적이고 경미한 혈청 칼슘 농도의 증가를 유발할 수 있다.

5) 현저한 고칼슘혈증은 드러나지 않은 부갑상선기능항진증의 징후일 수 있으므로 부갑상선 기능검사를 실시하기 전에 티아지드계 이뇨제를 중단해야 한다.

6) 히드로클로로티아지드는 용량의존적으로 뇨에서 칼륨 배설을 증가시켜 저칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 이러한 작용은 칸데사르탄실렉세틸과 병용했을 때 덜 발생하는 것 같다. 저칼륨혈증의 위험은 간경변환자, 이뇨효과가 과다하게 나타나는 환자, 전해질을 부적절하게 섭취한 환자, 코르티코스테로이드나 부신피질자극호르몬(ACTH)을 병용하는 환자에서 증가될 수 있다.

7) 이 약의 투여와 관련해 보고된 바는 없으나 ACE 억제제나 안지오텐신 II 수용체 길항제의 투여시 특히 심부전이나 신부전이 있는 경우 고칼륨혈증을 일으킬 수 있다.

8) 티아지드는 마그네슘 배설을 증가 시켜 저마그네슘혈증을 일으킬 수 있다.

9) 티아지드계 이뇨제의 투여는 내당력을 손상시킬 수 있으므로 인슐린과 같은 항당뇨병약물을 투여하는 경우 용량조절이 필요할 수도 있다. 잠복성 당뇨병은 티아지드 요법 중 발현될 수도 있다. 그러나 이 약에 함유된 12.5mg의 용량에서는 영향이 거의 없거나 영향이 없는 것으로 보고되어 있다. 티아지드계 이뇨제는 혈중 요산 수치를 증가시키고 예민한 환자에서는 통풍이 발생할 수도 있다.

10) 혈관 톤(tone)과 신기능이 주로 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 좌우되는 환자들 (예 : 중증의 울혈성 심부전, 신동맥 협착증과 같은 신장 질환 환자)의 경우에는 이 계에 영향을 미치는 다른 약물의 투여와 저혈압, 고질소혈증, 핍뇨, 또는 드물게 급성 신부전 발생과 관련되어 있었다. 안지오텐신 II 수용체 길항제에서 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.

11) 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알레르기나 기관지 천식의 병력이 있는 환자나 혹은 없는 환자에서도 발생할 수 있으나 이런 병력이 있는 환자에서 더 나타나기 쉽다.

12) 티아지드계 이뇨제의 사용과 관련해 전신성 홍반성 루푸스의 악화나 활성화가 보고된 바 있다.

13) 안지오텐신 II 수용체 길항제로 치료 받는 환자들에서 레닌-안지오텐신계의 차단으로 인해 마취 및 수술 중 저혈압이 발생할 수 있다. 매우 드물게 정맥용 액제 그리고/또는 혈압상승제를 사용해야 할 정도로 저혈압이 중증일 수 도 있다.

14) 히드로클로로티아지드의 사용시 도핑 검사에서 양성 반응이 나타날 수 있다.

15) 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 주의깊게 모니터링하면서 용량을 적정해야 한다.

16) 맥락막 삼출, 급성 근시 및 2차 폐쇄각 녹내장: 설폰아미드계인 히드로클로로티아지드는 시야 결손을 동반한 맥락막 삼출, 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나며, 일반적으로 약물 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게 히드로클로로티아지드 투여를 중단한다. 안내압이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐쇄각 녹내장을 일으키는 위험인자로서 설폰아미드 또는 페니실린 알레르기 병력 등이 포함될 수 있다.

17) 급성 호흡기 독성

히드로클로로티아지드를 복용한 후 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS; acute respiratory distress syndrome)을 포함한 중증 급성 호흡기 독성 사례가 매우 드물게 보고되었다. 전형적으로 히드로클로로티아지드 복용

후 수 분에서 수 시간 이내에 폐부종이 발생한다. 발병 시 증상은 호흡 곤란(dyspnea), 발열, 폐 상태 악화(pulmonary deterioration) 및 저혈압을 포함한다. ARDS 진단이 의심되는 경우 이 약 투여를 중단하고 적절한 치료를 해야 한다.

이전에 히드로클로로티아지드 복용 후 ARDS를 경험한 환자에게 히드로클로로티아지드를 투여해서는 안 된다.

18) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

6. 상호작용

1) 안지오텐신 수용체 길항제, 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. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 의료전문가의 감독하에 진행하고, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m^2)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.

2) 칸데사르탄 실렉세틸과 같이 임상 약동학 연구에서 조사된 물질들로는 히드로클로로티아지드, 와르파린, 디곡신, 경구용피임약(즉, 에티닐에스트라디올/레보노르게스트렐), 글리벤클라미드, 니페디핀 등이 있다. 이들 연구에서 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 관찰되지 않았다.

3) 칸데사르탄의 생체내이용율은 음식물의 영향을 받지 않는다.

4) 칸데사르탄은 주로 대사되지 않은 채로 소변과 담즙으로 배설되고 간대사(CYP2C9)에 의해 소량만이 제거된다. 상호작용에 대한 연구에 의하면 CYP2C9와 CYP3A4에 대한 영향은 없었다. 실험실적 데이터에 의하면 시토크롬 p450 동종효소인 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4에 의해 대사되는 약물들과의 생체내에서의 상호작용은 일어나지 않을 것으로 보인다.

5) 이 약의 항고혈압작용은 다른 고혈압 약제에 의해 증가될 수도 있다.

6) 히드로클로로티아지드의 칼륨 고갈작용은 칼륨 배설 및 저칼륨혈증과 관련된 다른 약물들에 의해 가중될 수 있다(예 : 다른 칼륨 배출성 이뇨제, 하제, 암포테리신, 카르베녹솔론, 페니실린 G 나트륨, 살리실산 유도체). 또한 QT 간격을 연장시킨다고 알려져 있는 약물과 병용시에는 히드로클로로티아지드의 사용과 관련된 저칼륨혈증의 위험성이 신중이 고려되어야 한다.

7) 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물들의 사용경험을 근거로 할 때 이 약과 칼륨 보존성 이뇨제, 칼륨보충제, 염 대체제 또는 혈중 칼륨 농도를 증가 시키는 약물(예 : 헤파린 나트륨, 트리메토프림/설파메톡사졸복합제)과의 병용으로 혈중 칼륨 농도가 증가될 수도 있다.

8) 이뇨제로 인한 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증은 디기탈리스 배당체나 항부정맥약물의 심독성을 증가시킬 수도 있다. 이 약을 이들 약물과 병용할 경우 혈중 칼륨농도를 주기적으로 모니터링하는 것이 좋다.

9) 혈중 리튬농도의 가역적인 증가와 독성이 ACE 억제제나 히드로클로로티아지드와 리튬의 병용시 보고되었다. 이 약과 병용시에 보고된 바는 없으나 유사한 작용이 나타날 가능성을 배제할 수 없으므로 병용시에는 혈중 리튬농도를 주의 깊게 모니터링하는 것이 좋다.

10) 안지오텐신 II 수용체 길항제를 NSAIDs(예: 선택적 COX-2 억제제, 아세틸살리실산 및 비선택적 NSAIDs)와 병용투여시 항고혈압효과가 감소될 수 있다.

11) 안지오텐신 II 수용체 길항제와 NSAIDs의 병용투여는 특히 기존에 이미 신기능 장애가 있는 환자에서 잠재적인 급성 신부전, 혈청 칼륨 증가를 포함하여 신장애 악화의 위험을 증가시킬 수 있다. 특히 고령자 및 유효 혈액량 감소(volume depletion) 환자에게 병용 투여시 주의해야 한다. 이 약과 병용투여시 환자에게 충분히 수분을 공급하고, 병용투여 시작 후 신기능을 주기적으로 모니터링하도록 한다.

12) 히드로클로로티아지드의 이뇨효과, 나트륨 배설효과, 항고혈압효과는 비스테로이드성 소염진통제에 의해 감소될 수 있다.

13) 히드로클로로티아지드의 흡수는 콜레스티폴이나 콜레스티라민에 의해 감소된다.

14) 비탈분극성 근이완제(예: 투보쿠라린)의 효과는 히드로클로로티아지드에 의해 증가될 수도 있다.

15) 티아지드계 이뇨제는 칼슘의 배설을 감소시키므로 혈중 칼슘 농도를 증가 시킬 수 있다. 만일 칼슘 보충제나 비타민 D를 처방 해야만 하는 경우에는 혈중 칼슘농도를 모니터링하고 용량을 적절하게 조절해야 한다.

16) 베타차단제와 디아족시드의 혈당상승 효과는 티아지드에 의해 증가될 수 있다.

17) 항콜린제(예 : 아트로핀, 비페리덴)는 위장관계 운동성 및 위 배출율을 감소시키는 작용으로 인해 티아지드계 이뇨제의 생체내이용율을 증가시킬 수 있다.

18) 티아지드는 아만타딘에 의해 야기된 이상반응의 위험이 증가될 수 있다.

19) 티아지드계 약물은 세포독성 약물(예 : 시클로포스파미드, 메토트렉세이트)의 신장 배설을 감소시킬 수 있어 이들의 골수억제작용을 증가 시킬 수도 있다.

20) 저칼륨혈증의 위험은 스테로이드나 부신피질자극호르몬(ACTH)과의 병용 중에 증가될 수 있다.

21) 기립성 저혈압은 알코올, 바르비탈계 약물, 마취제 또는 아편 알칼로이드계 마약과의 병용으로 악화될 수도 있다.

22) 티아지드계 이뇨제는 내당력을 손상시킬 수 있으므로 인슐린과 같은 항당뇨병약물의 용량조절이 필요할 수 있다.

23) 히드로클로로티아지드는 증압성 아민류(예 : 아드레날린)의 반응을 감소시킬 수 있으나 증압 효과를 차단할 정도의 효과는 아니다.

24) 히드로클로로티아지드는 특히 고용량의 요오드화 조영제와 병용시 급성 신부전의 위험을 증가 시킬 수 있다.

25) 히드로클로로티아지드와 음식간에 임상적으로 유의성 있는 상호작용은 없다.

26) 이 약은 노르에피네프린 등의 혈압상승성 아민에 대한 혈관벽의 반응성을 감소시키고 투보쿠라린 및 그 유사화합물의 마비작용을 증가시킨다는 보고가 있으므로 수술전의 환자에게 이 약을 투여하고 있을 경우에는 일시적으로 투여를 중지하는 등 주의한다.

27) 메트포르민에 의한 젖산혈증의 위험이 있으므로 혈중크레아티닌치가 남성 1.5㎎/㎗이상, 여성 1.2㎎/㎗ 이상일 경우에는 메트포르민과 이 약을 병용투여하지 않는다.

28) 사이클로스포린: 사이클로스포린과의 병용은 고요산혈증과 통풍형(gout-type) 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 임신 중에는 투여해서는 안 된다. 이 약을 복용하는 환자는 임신 가능성을 고려하기 전에 이러한 점을 인지하고 적절한 선택을 할 수 있도록 의사와 상의한다. 임신이 확인되면 이 약 치료는 즉시 중단되어야 하며, 적절한 경우 다른 치료법을 시작해야 한다. 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임신 중 투여 시 태아 및 신생아의 손상 및 사망을 야기할 수 있다. 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 사람에서 태아 독성(신기능 감소, 양수과소증, 두개골 골형성 부전) 및 신생아 독성 (신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발하는 것으로 알려져있다. 히드로클로로티아지드를 임신 중, 특히 임신 제1기에 사용한 경험은 제한적이다. 동물 실험은 충분하지 않다. 히드로클로로티아지드는 태반을 통과한다. 히드로클로로티아지드의 약물학적 작용 기전을 기반으로 볼 때, 임신 2기 및 3기에 사용하는 것은 태아-태반 관류를 손상시킬 수 있고 태아 및 신생아에게 황달, 전해질 균형의 저해, 저혈소판증과 같은 반응을 유발할 수 있다.

2) 칸데사르탄이 모유 중에 이행되는 지의 여부는 밝혀지지 않았으나 랫트에 대한 실험에서 유즙 중에 칸데사르탄의 분비가 확인되었다. 히드로클로로티아지드는 모유를 통해 분비된다. 모유를 먹는 유아에게 이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로 이 약의 투여가 필수적일 때에는 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

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

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에게 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다(심근경색, 뇌졸중 또는 신기능 손상의 악화 등이 일어날 우려가 있다.). 따라서 고령자에게 투여시 신중히 투여한다.

10. 임상검사치에의 영향

갑상선장애가 없는 환자의 혈청 단백질결합요오드(PBI)를 저하시킬 수 있다.

11. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 약물학적인 근거로 볼 때 칸데사르탄의 과량투여로 인한 주 증상은 증후성 저혈압과 현기증일 것이다. 1례의 과량 투여의 보고(칸데사르탄실렉세틸을 672mg까지 투여)에서, 환자는 특별한 반응 없이 회복되었다. 히드로클로로티아지드의 과량 투여로 인한 주 증상은 급성 체액 및 전해질 소실이다. 현기증, 저혈압, 구갈, 빈맥, 심실성 부정맥, 진정/의식의 손상, 근육경축과 같은 증상이 또한 나타날 수 있다.

2) 치료 : 이 약의 과량투여시 처치에 대한 특별한 정보는 없다. 그러나 과량투여시 다음과 같은 방법이 추천된다. : 과량투여시 구토 유도나 위세척을 고려해야 한다. 만일 증후성 저혈압이 발생하면 대증요법을 실시하고 생명징후(맥박, 호흡, 체온 등)를 모니터링해야 한다. 환자는 다리를 올린 앙와위를 취하게 하고 만일 이것이 불충분하면 등장성 식염액을 주입하여 혈액량을 증가시켜야 한다. 필요시 혈중 전해질과 산도균형을 체크하여 교정한다.

만일 위의 조치가 불충분할 경우 교감신경흥분제를 투여할 수 있다.

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

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

13. 기타

이 약이 운전 및 기계작동능력에 영향을 미치는지에 대해서는 연구된 바 없으나 이 약의 약물학적 특성을 볼 때 영향이 없을 것으로 생각된다. 운전이나 기계를 작동할 때에는 고혈압 치료 중에는 현기증이나 권태감이 때때로 발생할 수 있음을 고려해야 한다.

안지오텐신Ⅱ 수용체 길항제 계열 성분 제제 허가사항 변경(안) 및 허가사항 변경대비표

□ 칸데사르탄

<단일제>

<1안>

항목	기허가 사항	변경(안)
4. 이상반응	1)~ 3) <생략> 4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. (1)~(3) <생략> (4) 소화기계 : <신설>구역, 설사가 나타날 수 있다. <이하 생략>	1)~ 3) <생략> 4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. (1)~(3) <생략> (4) 소화기계 : 장 혈관 부종, 구역, 설사가 나타날 수 있다. <이하 생략>
5. 일반적 주의	1)~15) <생략> <신설>	1)~15) <생략> 16) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

<2안>

항목	기허가 사항	변경(안)
4. 이상반응	1)~ 3) <생략> 4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. (1)~(4) <생략> (5) 소화기계 : <신설>구역, 설사가 나타날 수 있다. <이하 생략>	1)~ 3) <생략> 4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. (1)~(4) <생략> (5) 소화기계 : 장 혈관 부종, 구역, 설사가 나타날 수 있다. <이하 생략>
5. 일반적 주의	1)~15) <생략> <신설>	1)~15) <생략> 16) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

<복합제>

○ 칸데사르탄· 로수바스타틴

항목	기허가 사항	변경(안)
4. 이상반응	<생략> ○ 칸데사르탄실렉세틸에서 수집된 정보 1)~ 3) <생략> 4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. (1)~(4) <생략> (5) 소화기계 : <신설> 구역, 설사 <이하 생략>	<생략> ○ 칸데사르탄실렉세틸에서 수집된 정보 1)~ 3) <생략> 4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. (1)~(4) <생략> (5) 소화기계 : 장 혈관 부종, 구역, 설사 <이하 생략>
5. 일반적 주의	<생략> ○ 칸데사르탄실렉세틸 1)~15) <생략> <신설> <이하 생략>	<생략> ○ 칸데사르탄실렉세틸 1)~15) <생략> 16) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다. <이하 생략>

○ 칸데사르탄· 암로디핀베실산염

<1안>

항목	기허가 사항	변경(안)
4. 이상반응	1)~ 2) <생략> 3) 개개 주성분 이상반응 <생략> ① 칸데사르탄실렉세틸 (1)~(3) <생략> (4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. <생략> ◦ 소화기계 : <신설> 구역, 설사가 나타날 수 있다. <이하 생략>	1)~ 2) <생략> 3) 개개 주성분 이상반응 <생략> ① 칸데사르탄실렉세틸 (1)~(3) <생략> (4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. <생략> ◦ 소화기계 : 장 혈관 부종, 구역, 설사가 나타날 수 있다. <이하 생략>
5. 일반적 주의	1)~14) <생략> <신설> <이하 생략>	1)~14) <생략> 15) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다. <이하 생략>

<2안>

항목	기허가 사항	변경(안)
4. 이상반응	1)~ 2) <생략> 3) 개개 주성분 이상반응 <생략> ○ 칸데사르탄실렉세틸 1)~3) <생략> 4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. (1)~(3) <생략> (4) 소화기계 : <신설> 구역, 설사가 나타날 수 있다. <이하 생략>	1)~ 2) <생략> 3) 개개 주성분 이상반응 <생략> ○ 칸데사르탄실렉세틸 1)~3) <생략> 4) 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. (1)~(3) <생략> (4) 소화기계 : 장 혈관 부종, 구역, 설사가 나타날 수 있다. <이하 생략>
5. 일반적 주의	1)~14) <생략> <신설> <이하 생략>	1)~14) <생략> 15) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다. <이하 생략>

○ 칸데사르탄· 히드로클로로티아지드

<table>
<tr><th>항목</th><th>기허가 사항</th><th>변경(안)</th></tr>
<tr><td>4.
이상반응</td><td>1) <생략>
2) 단일 성분에 대한 이상반응
<생략>
시판 후 경험에서 칸데사르탄실렉세틸에 대해 보고된 이상반응은 다음과 같다:
<table><tr><td>기관계</td><td>빈도</td><td>이상반응</td></tr><tr><td><생략></td><td><생략></td><td><생략></td></tr><tr><td rowspan="2">위장관계</td><td>매우 드물게</td><td>구역 <신설></td></tr><tr><td>빈도불명</td><td>설사</td></tr><tr><td colspan="3"><생략></td></tr></table>
<이하 생략></td><td>1) <생략>
2) 단일 성분에 대한 이상반응
<생략>
시판 후 경험에서 칸데사르탄실렉세틸에 대해 보고된 이상반응은 다음과 같다:
<table><tr><td>기관계</td><td>빈도</td><td>이상반응</td></tr><tr><td><생략></td><td><생략></td><td><생략></td></tr><tr><td rowspan="2">위장관계</td><td>매우 드물게</td><td>구역, 장 혈관 부종</td></tr><tr><td>빈도불명</td><td>설사</td></tr><tr><td colspan="3"><생략></td></tr></table>
<이하 생략></td></tr>
<tr><td>5.
일반적
주의</td><td>1)~17) <생략>
<신설>

<이하 생략></td><td>1)~17) <생략>
18) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.
<이하 생략></td></tr>
</table>

○ 칸데사르탄· 아토르바스타틴·암로디핀베실산염

항목	기허가 사항	변경(안)
4. 이상반응	1)~2) <생략> 3) 개개 주성분에 대한 추가정보 비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다. (1) 칸데사르탄실렉세틸 ①~③ <생략> ④ 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. <생략> · 소화기계 : <신설> 구역, 설사가 나타날 수 있다. <이하 생략>	1)~2) <생략> 3) 개개 주성분에 대한 추가정보 비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다. (1) 칸데사르탄실렉세틸 ①~③ <생략> ④ 시판 후 조사에서 매우 드물거나(< 1/10,000) 빈도를 알 수 없게 나타난 이상반응은 다음과 같다. <생략> · 소화기계 : 장 혈관 부종, 구역, 설사가 나타날 수 있다. <이하 생략>
5. 일반적 주의	1) 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제 (1)~(14) <생략> <신설> <이하 생략>	1) 칸데사르탄실렉세틸/암로디핀 복합제 (1)~(14) <생략> (15) 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다. <이하 생략>