

트윈포지®정 80/5mg

텔미사르탄 · 알로디핀배설산염

■ 원료약품의 분량 : 1정 중

- 텔미사르탄(TP) 80mg
- 알로디핀배설산염(USP) 6.935mg (알로디핀으로서 5mg)
- 첨가제(타르타르산) : 청색 2호(인디고카린) 알루미나클레이크

■ 성상 : 흰색과 연한 파란색의 양면이 볼록한 타원형 이중정

■ 효능·효과 :

알로디핀 또는 텔미사르탄 단독요법으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

■ 용법·용량 :

- 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용합니다. 가능한한 매일 같은 시간에 아침에 복용하는 것이 권장됩니다.
- 이 약을 투여하기 전에 기압의 성문(알로디핀 또는 텔미사르탄으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 기압의 성문에 대한 협압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있습니다.
- 40/5mg : 알로디핀 5mg 또는 텔미사르탄 40mg으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여합니다.
- 80/5mg : 알로디핀 5mg 또는 이 약 40/5mg으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여합니다.
- 40/10mg : 알로디핀 10mg으로 협압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여합니다.
- 신장에 있어 : 경증 및 중등도 신장애 환자의 경우 용량조정이 필요하지 않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증량합니다. 또한 혈청 칼륨 및 크레티닌 수치에 대한 주의(주기적인 모니터링)에 권장됩니다.
- 간장애 환자 : 경증 또는 중증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 합니다.
- 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 알로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하여, 용량을 서서히 증량합니다.
- 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확인되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않습니다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 일부에 투여하는 경우 자라나는 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있습니다. 특히 임신 27 주~36주 및 37 주~36주 중의 이러한 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 형성 저하증, 무호흡, 기역적 또는 비가역적인 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있습니다. 태아의 신기능의 저하가 확인될 것으로 추정되는 양수과수증이 보고된 바 있으며, 양수과수증은 태아의 사지연속, 두개안거 기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있습니다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 통맥관협착증이 보고된 바 있으며, 이 약 노출에 의한 갱년기 여부는 명확하지 않습니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 합니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오

- 1) 이 약의 성분 또는 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 일부(임신 27 주 및 37 주) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 3) 수유부
- 4) 담도폐쇄성 질환자
- 5) 중증의 간장애 환자
- 6) 중증의 대동맥판협착증 환자
- 7) 속 환자
- 8) 이 약의 첨가제에 대해 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자
- 9) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제의 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오

- 1) 원발성 알도스테론증 환자
- 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 협압강화제는 효과 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않습니다.
- 2) 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자
- 다른 협압이완제와 마찬가지로 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자의 경우, 특히 주의해야 합니다.
- 3) 간장애 환자
- 알로디핀은 간에서 광범위하게 대사되며 텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설됩니다. 따라서 담즙 정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 청소를 간수를 예상할 수 있습니다. 따라서 경증 또는 중등도의 간기능 장애에 환자에는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1회 텔미사르탄 40밀리그램을 초과하지 않아야 합니다.
- 4) 혈당상승 또는 심하지않게만 된 위장관계 질환 환자
- 텔미사르탄 투여 시 위장관계 이상반응이 일부 투여 시보다 더 자주 나타났습니다. 위장관 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분 위장관 질환을 가진 환자에서 초기에 나타났습니다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 합니다.
- 5) 신혈관 고혈압 환자
- 치우 약물의 신동맥혈관질환이나, 한쪽 신장만 기능하는 경우의 신동맥혈관질환이 있는 환자를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이 발생할 위험이 증가됩니다. 양쪽 또는 한쪽의 신동맥혈관질환이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 인지 오진이나 전혈효소(ACE) 저해제와 마찬가지로 혈청 크레티닌 또는 혈청 요산질소의 상승이 예측됩니다.
- 6) 중증의 저혈압 환자
- 7) 부속을 해야 하는 심부전 환자
- 8) 고령자
- 9) 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 않습니다.

4. 이상반응

- 1) 텔미사르탄과 알로디핀 복합제
- 텔미사르탄과 알로디핀의 병용투여는 1,200명 이상의 고혈압 환자들에서 그 안전성이 평가되었습니다. 이 환자들 중 320명은 6개월 이상 이들 약물을 노출되었으며 120명은 1년 이상 노출되었습니다. 이상반응은 전반적으로 경증으로 일시적으로 발생되었으며, 치료 중단이 필요한 경우는 드물었습니다.
- 위약 대조 요인 설계 임상시험에서 2% 이상 발생한 이상반응으로, 위약군(n=46)에 비해 알로디핀/텔미사르탄 투여군(n=789)에서 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같습니다.

표 1. 2% 이상 발생되었으며, 위약보다 발생률이 높은 이상반응	
알로디핀/텔미사르탄 병용투여군 (n=789)	위약군 (n=46)
말초부종	4.8%
어지러움	3.0%
기립성 저혈압*	6.3%
요통	2.2%

- *기립성 저혈압 : 이완기 혈압 >10mmHg 감소 및/또는 수축기 혈압 >20mmHg 감소
- 또한 이 약을 투여받은 환자에서 1% 이상 발생한 다른 이상반응으로는 어지러움(2.0% vs 2.2%, 위약 대조) 및 두통(1.4% vs 4.3%, 위약 대조)이 있었습니다.
- 동 임상시험에서 이 약을 투여받은 모든 치료 환자군의 2.2% 및 위약으로 투여받은 환자군의 4.3%에서 이상반응으로 인해 임상시험을 중단하였습니다. 이 약의 치료를 중단하게 된 가장 흔한 이유는 말초부종, 어지러움 및 저혈압(각각 0.5% 이하)이었습니다.

2) 텔미사르탄

위약대조 임상시험에서 텔미사르탄을 투여한 환자에서 1% 이상 나타났으며 위약 투여환자보다

다.

3) 고혈압합중

텔미사르탄의 경우 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물로 치료 중일 때 특히 신장에 환자 및/또는 심부전 환자의 경우, 고혈압합중이 일어날 수 있습니다. 위험이 있는 환자에 대해서 혈청 칼륨치의 적절한 모니터링이 권장됩니다. 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험을 바탕으로, 칼륨투여를 필요로 하는 환자들에게, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 열 대용품 및 칼륨제를 사용할 수 있는 다른 약제(파인 등)의 병용에 의해 혈청 칼륨치가 상승될 수 있으므로 이들 약물과 이 약의 병용투여는 신중해야 합니다.

4) 신장애 환자

텔미사르탄의 경우 민감한 환자들에서는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 저해에 대한 결과로서 신기능의 변화가 예상될 수 있습니다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존적일 수 있는 환자들(예: 중증의 울혈성 심부전 환자에서는 안지오텐신-전환 효소(angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해제 및 안지오텐신 수용체 길항제와의 치료와 소변 감소 및/또는 진행성 혈소항증, 그리고(드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있었습니다). 유사한 결과와 텔미사르탄으로 치료를 받는 환자들에서도 나타날 수 있습니다. 신장애 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레티닌치의 주기적인 모니터링이 권장됩니다. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 이 약의 사용경험이 없습니다.

5) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가

알로디핀의 경우 특히 중증의 폐쇄성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 칼슘 채널 차단제 요법을 시작하거나 용량을 증가시킨 시점에서 드물게 협심증 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도, 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있습니다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 해명되지 않았습니다.

알로디핀의 경우 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중단한 후에도 안전한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.

7) 심부전환자에 대한 투여 :

회생성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한 알로디핀의 장기기간 위약대조시험(PARASE-2)에서 알로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었습니다.

8) 이 약은 소르비톨을 함유하고 있으므로 유전적으로 과당 불내성 환자에는 적합하지 않습니다.

9) 당뇨

신혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병환자: 당뇨와 관상동맥질환이 동시에 발생한 환자인 경우, 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 안지오텐신 전환효소 저해제와 같은 혈압강화제 복용 시 치명적인 심근경색 및 예상하지 못한 심혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있습니다. 당뇨 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로, 당뇨 환자에 이 약 투여 시 관상동맥질환을 발견하고 치료하기 위한 적절한 진단 평가에: 운동 부하 검사를 우선적으로 실시해야 합니다.

10) 운전 및 기계조작에 대한 영향

이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 협압강화제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여 중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작 시 주의해야 합니다.

11) 기타

다른 협압강화제와의 같이, 허혈성 심질환이나 허혈성 심혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있습니다.

6. 상호작용

- 1) 알로디핀 및 텔미사르탄 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았습니다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았습니다.
- 2) 텔미사르탄의 약물 상호 작용
- ① 디곡신 : 텔미사르탄과 디곡신과 함께 투여했을 때, 디곡신의 최고 혈장 농도 중앙값(49%) 및 최저 농도 중앙값(20%) 증가가 관찰되었습니다. 따라서 텔미사르탄 투여를 시작하거나, 투여량을 조절하거나 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과다한 또는 과소한 디지탈리스 작용을 피하기 위해 디곡신 농도를 모니터링 하는 것이 권장됩니다.
- ② 리튬 : 리튬과 안지오텐신 전환 효소 저해제를 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도의 기역적 증가 및 독성이 보고되었습니다. 텔미사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 길항제에 대해서도 이러한 사례들이 보고되었습니다. 따라서 리튬과 텔미사르탄을 병용하는 동안에는 혈청 리튬 수치를 모니터링하는 것이 권장됩니다.
- ③ 리아프릴 및 리아프릴트 : 한 임상시험에서 텔미사르탄과 리아프릴의 병용 투여는 리아프릴 및 리아프릴리트의 AUC_{0-24h}와 C_{max}를 2.5배까지 증가시켰습니다. 이러한 관찰 사항에 대한 임상적 연관성은 알려지지 않았습니다.
- ④ 와파린 : 텔미사르탄을 10일 동안 투여한 것은 와파린의 평균 최저 혈장 농도를 약간 감소시켰습니다. 이러한 감소는 International Normalized Ratio(INR) 면에서의 변화를 유발하지 않았습니다.
- ⑤ 비스테로이드성 소염진통제(예: 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제)는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 혈압강화효과를 감소시킬 수 있습니다. 신기능이 손상된 일부 환자(예: 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여 시 급성신부전(일반적으로 기역적증)을 포함한 신기능 손상 위험이 보고되었습니다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 합니다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약을 병용 투여하는 환자들에게는 충분한 수분을 공급해 주어야하며 병용치료를 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 합니다.
- ⑥ 기타 약물 : 텔미사르탄은 아세타미노펜, 알로디핀, 글리벳벤라미드, 심바스타틴, 히드로클로로타이아지드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호 작용은 없었습니다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 생체외에서 CYP2C19를 약간 저해하는 것을 제외하고는 사이토크롬 P450에 대해 영향을 미치지 않습니다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 효소를 저해하는 약물과 상호작용할 것으로 예상되지 않습니다. CYP2C19에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해할 가능성을 제외하고, 텔미사르탄은 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 약물들과 상호작용할 것으로 예상되지 않습니다.
- ⑦ 추가적인 약물상호작용 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조하십시오.
- ⑧ 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계의(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교 시 저혈압, 실신, 고갈 통각증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있습니다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 합니다. 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않습니다.
- 9) 알로디핀의 약물 상호 작용
- ① 임상시험에서 알로디핀은 타이아지드계 이노제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린 혈장정, 디곡신, 파파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병제 등과 안전하게 투여되었습니다.
- ② 지용 주스 : 알로디핀은 지용이나 지용주스와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강화효과와 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않습니다.
- ③ 시메티딘, 실데나필 : 알로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었습니다.
- ④ 이토르바티딘, 디곡신, 파파린 : 알로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었습니다.
- ⑤ 심바스타틴 : 여러 용량의 알로디핀과 심바스타틴 80mg을 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였습니다. 따라서 알로디핀을 복용하고 있는 환자에서는 심바스타틴에 대한 용량을 1일 최대 20mg으로 제한합니다.
- ⑥ 추가적인 약물상호작용 정보는 알로디핀 단일제 허가사항을 참조하십시오.
- 7. 일부 및 수유부에 대한 투여
- 1) 일부 : 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제의 사용은 임신 17 주~36주 동안은 권장되지 않으며, 27 주 및 37 주~36주 동안은 금지됩니다. 이 약을 임신 중인 여성에 투여한 적절한 치료는 없습니다.
- 비임상시험에서 기형 발생은 나타나지 않았으나 태아독성은 나타났습니다. 임신 27 주~37 주~36주 동안 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 인해 태아독성(신장기능 감소, 양수 감소, 두개골 골화 지연)과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고갈혈증)을 유발합니다.
- 임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 됩니다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이거나 없다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일은 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 합니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 합니다. 만약 임신 27 주~36주 이후로 안지오텐신 II 수용체 길항제가 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 초음파 검사가 권장됩니다.
- 2) 수유부 : 이 약이 수유에 유의 중으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물시험에서는 모유지 유입이 유증으로 분비되는 것이 확인되었습니다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 합니다.
- 3) 생식능 : 사람에서 이 약 개별 주성분의 생식능은 연구된 바 없습니다. 텔미사르탄 및 알로디핀의 병용투여한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았습니다. 비임상시험에서 알컷 및 수컷 쥐에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았으며, 유사하게 알로디핀의 영향도 보고된 바 없습니다.

더 빈번하게 발전된 이상반응은 다음과 같습니다.

표 2. 1% 이상 발생되었으며, 위약보다 발생률이 높은 이상반응		
	텔미사르탄 투여군 (n=1,455)	위약군 (n=380)
상기도 감염	7%	6%
요통	3%	1%
부비동염	3%	2%
설사	3%	2%
인후염	1%	0%

또한 텔미사르탄을 투여받은 환자에서 1% 이상 발생한 다른 이상반응 중 위약군과 유사한 빈도로 발생한 이상반응은 인플루엔자 양 증후, 소화불량, 근육통, 요로감염, 복통, 두통, 어지러움, 통증, 피로, 기립, 고혈압, 흉통, 구역 및 말초부종이었습니다.

이외에도 수%적으로 보고된 이상반응(0.3% 초과 발생)은 다음과 같습니다.

- 자율신경계 : 발기부전, 발반비 증가, 홍조
- 전신 : 알레르기, 발열, 다리 통증, 권태감
- 심혈관 : 두근거림, 의조성 부종, 협심증, 빠른 맥, 다리부종, 비정상적인 ECG
- 중추신경계 : 불면증, 졸림, 편두통, 현기증, 감각이상, 불수면이 지속, 감각저하
- 위장관 : 방귀, 변비, 위염, 구토, 구강건조, 자질, 위장염, 장염, 위산도 역류, 치통, 비특정 위장관 질환
- 대사성 : 흉통, 고콜레스테롤혈증, 당뇨
- 근육격계 : 관절염, 관절염, 다리 저림
- 정신계 : 불안, 우울, 신경과민
- 내상기전 : 전신, 기관지염, 눈안 증이염
- 호흡계 : 감기, 기관지염, 비염, 호흡관, 코출혈
- 피부 : 피부염, 발진, 습진, 가려움증
- 비뇨기계 : 잦은 배뇨, 방광염
- 혈관계 : 뇌혈관질환
- 특수 감각 : 시각 이상, 결막염, 귀울림, 귀의 통증

초기 임상시험 도중 발한 부종이 1건 보고되었습니다.

위약 대조 임상시험에서 다음과 같은 실험실적 검사치 이상이 보고되었습니다.

- 헤모글로빈 : 2g/dL 이상 감소한 환자(텔미사르탄 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0.3%) 보고되었습니다. 빈혈로 인한 투여를 중단한 환자는 없었습니다.
- 크레아티닌 : 0.5mg/dL 이상 증가한 환자(텔미사르탄 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.3%) 보고되었습니다. 텔미사르탄 투여군 중 1명의 피혈자가 크레아티닌 및 혈청 요산질소(blood urea nitrogen, BUN)의 증가로 투여를 중단하였습니다.
- 간효소 : 텔미사르탄 투여군 중 일부 환자에서 간수치 상승이 보고되었습니다. 현저한 수치 상승은 위약군에서 더 높은 빈도로 발생하였습니다. 텔미사르탄 투여 환자 중 간기능 이상으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었습니다.

추가적인 안전성 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조합니다.

3) 알로디핀

임상시험적으로 보고된 이상반응은 두통 및 부종입니다. 중증의존적으로 보고된 이상반응 발생률은 다음과 같습니다.

표 3. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발생률			
이상반응	알로디핀 2.5mg (n=275)	알로디핀 5.0mg (n=296)	알로디핀 10.0mg (n=268)
부종	1.8%	3.0%	10.8%
어지러움	1.1%	3.4%	3.4%
홍조	0.7%	1.4%	2.6%
두근거림	0.7%	1.4%	4.5%

또한 위약대조 임상시험에서 알로디핀을 투여받은 환자에서 1% 이상 발생한 다른 이상반응은 다음과 같습니다.

표 4. 위약대조 임상시험에서 1% 이상 발생한 이상반응		
이상반응	알로디핀 투여군 (n=1,730)	위약군 (n=1,250)
두통	7.3%	7.8%
피로	4.5%	2.8%
구역	2.9%	1.9%
복통	1.6%	0.3%
졸림	1.4%	0.6%

이외에도 추가적으로 보고된 이상반응(0.1% ~ 1% 발생)은 다음과 같습니다.

- 실험실검사 : 부정맥(심실상 빈맥 및 심방세동 포함), 사맥, 흉통, 말초 허혈, 실신, 체위성 저혈압, 혈관염
- 중추 및 말초 신경계 : 말초신경병증, 감각이상, 떨림, 현기증
- 위장관 : 식욕부진, 변비, 소화불량, 심한구만, 설사, 방귀, 복통, 구토, 치은증식
- 전신 : 알레르기 반응, 무력증, 요통, 적열감(hot flush), 권태감, 통증, 경직, 체중증가, 체중감소
- 근육격계 : 관절염, 관절염, 근육경직, 근육통
- 정신계 : 상(기분 부전(남성 이상), 불면증, 신경과민, 우울, 비정상적인 꿈, 불안, 이인증
- 호흡기계 : 호흡관, 코출혈
- 피부 및 부속기관 : 혈관부종, 다형성 홍반, 가려움증, 발진, 홍반성 발진, 반구진성 발진
- 특수 감각 : 시각 이상, 결막염, 복시, 안구 통증, 귀울림
- 비뇨기계 : 잦은 배뇨, 배뇨 장애, 야뇨증
- 자율신경계 : 구강 건조, 발반비 증가
- 대사 및 영양 : 고혈당, 갈증
- 혈액 : 백혈구 감소증, 지색빈혈, 혈소판 감소증

임상시험에서 알로디핀 투여와 연관된, 임상적으로 유의한 실험실적 검사 이상은 관찰되지 않았

임상시험에서 투여 환자에서 0.1% 이하의 빈도로 보고된 다른 이상반응들은 다음과 같습니다. : 심부전, 맥박 불규칙, 무기력, 수축, 피부 탈진, 가려움증, 피부 건조, 발모, 피부염, 근육 약화, 단일 수축, 조혈관동맥류, 과다신속기동증, 편두통, 생식부, 무감동증, 초조, 기력상실, 위염, 식욕 증가, 붉은 변, 비뇨 장애, 당뇨병, 이상 후각, 미각 도약, 비정상적인 안구 조절, 눈물샘류

추가적인 안전성 정보는 알로디핀 단일제 허가사항을 참조합니다.

4) 시판 후 사용경험

텔미사르탄 또는 알로디핀의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같습니다.

- 텔미사르탄 : 가장 흔히 자발적으로 보고된 이상반응은 두통, 어지러움, 무력증, 기립, 구역, 피로, 식욕, 부종, 인면 부종, 하지 부종, 혈관부종(치명적 결과 수반), 가려움증, 과민반응, 발한 증가, 흉부, 흉통, 심방세동, 울혈성 심부전, 심근경색, 협착성, 고혈압 악화, 저혈압(7립성 저혈압 포함), 고갈혈증(당뇨 환자에서), 실신, 소화불량, 설사, 통증, 요로 감염, 발기부전, 요통, 복통, 근육 경련(다리 경련 포함), 근육통, 사맥, 혼신구증(중증, 혈소판감소증, 요산 증가, 간기능 이상 및 간질환)*, 급성 심부전을 포함하는 신장애, 빈혈, CPK 상승, 야배설량증, 빈혈, 혈중 통중(간염 및 간손상 포함)이었습니다. 텔미사르탄을 포함하는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투여 받고 있는 환자들에서 드물게 혈관응축증이 보고된 바 있습니다.

* 텔미사르탄의 간기능 이상 및 간질환 시판 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발생할 것으로 예상되는 일부 환자에서 대부분 발생하였습니다.

- 알로디핀 : 여성형 유방암이 드물게 보고되었으며 약과의 인과관계는 불확실합니다. 혈당 및 간효소 수치 상승(대부분 살개증 형태 또는 간염과 함께 나타남)이 알로디핀의 사용과 관련하여 보고되었으며 몇몇 사례는 인원이 필요할 정도로 중증이었습니다. 백혈구 감소, 혼란상 태, 비리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민 반응이 보고되었습니다.(빈도 불명)

5. 일반적 주의

1) 임신

임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 됩니다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이거나 없다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일은 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 합니다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 합니다.

2) 저혈압

체액이나 염류가 부족한 환자에: 고용량의 이노제로 치료 받고 있는 환자와 같이 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화된 환자들에서는 이 약의 치료를 시작할 후에 중증 저혈압이 발생할 수 있습니다. 이러한 상태는 이 약을 투여하기 전에 교정하거나 면밀한 의학적 감독 하에 이 약의 용량을 감소하여 치료를 시작하여야 합니다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 빈번히 높이고 필요하면 생리 식염수를 정맥주사로 적절 주입합니다. 일시적인 저혈압 증상은 앞으로의 치료에 대한 금기 사항이 아니며, 일반적으로 일단 협압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있습니다.

3) 알로디핀

임신과 과다투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었습니다. 또한, 전신성 저혈압의 중증에 심하고 오랫동안 지속되어 육상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 저혈압의 결과가 초래되었습니다. 보고되었습니다. 신장인 지혈치에 게 알로디핀 10mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 혈상탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 알로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었습니다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있습니다.

알로디핀의 위장투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압의 신장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 이 시의 의자를 물체보다 높게 유지하여 혈액과 같은 순환액과 같은 노폐물량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 실험관개에 대한 보조요법을 필요로 합니다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관지장적 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있습니다. 칼슘제(과제제)의 효과를 반전시키는데 칼슘글루투나산염의 정맥투여가 유용할 수 있습니다. 알로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

12. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 트윈포지80/50mg(대원제약(주))^가과 대조약 트윈스타정80/5밀리그램(한국베림거인제약(주))을 2x2 교차시험으로 각 1명의 건강한 성인 54명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 텔미사르탄 및 알로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계 처리하였을 때, 평균치 치의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

(텔미사르탄)

의약품의 품질은 시·과도와 밀접한 관련이 있고, 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 한 가지의
 자료에서 언급되어 있습니다. 또한, 전신성 저혈압의 증상이 심하고 오랫동안 지속되어 순환장애
 에 의해 고가나 속이 아파하는 자발적인 결과나 초래되고 있다고 보고되었습니다. 건강성 지체없이
 일주일간 10mg을 먹어보면 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을
 때, 일주일간의 흡수가 유의하게 감소되었습니다. 일부 경우에서는 위세척이 유용할 수 있습니다.
 일주일간의 과량투약으로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기를 자주 모니터링 하고
 그 시자의 위치를 돌봄과도 함께 주의하여 혈액량과 심는 순환체계의 노폐물들을 제거하여 해독
 하는 등의 의학적 임상관계에 대한 보고자료를 필요로 합니다. 임상시험에서 사용된 경우

(AUC_{0-24h}, C_{max}, t_{1/2} : 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 54)

AUC_{0-24h} : 투약시간부터 최종 혈중농도 정량시간까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 알다 소실 반감기
*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간

(알로디핀)

비교평가지침 정보

1. 시험약: 트윈스타정80/50mg(대일제약(주))^{*)}과 대조약 트윈스타정80/50밀리그램(한국베림거인제약(주))을 2X 고차시점으로부터 4시간씩 건강한 성인 54명에게 금식 시 단회 경구투여하여 혈중 트윈스타틴 및 알부민 단백을 측정하고, 비교평가항목치(AUC_{0-24h}, C_{max})를 참고그림화하여 불특정 시험약이 투여될 때 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25 이내에서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

***대일미사르틴**

구분	비교평가항목	참고평가항목
AUC _{0-24h}	C _{max}	
T _{max}		
t _{1/2}		
C _{trough}		
AUC _{0-12h}		
C _{min}		