전문의약품

티살탄플러스정 80/12.5 밀리그램
티살탄플러스정 40/12.5 밀리그램

[성분·함량]

■ **티살탄플러스정 80/12.5밀리그램 : 1정 중**
- 유효성분 : 텔미사르탄(EP) ····· 80.0mg, 히드로클로로티아지드(EP) ····· 12.5mg
- 기타 첨가제 : D-만니톨, 메타규산알루민산마그네슘, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 포비돈(K-30), 히프로멜로오스

■ **티살탄플러스정 40/12.5밀리그램 : 1정 중**
- 유효성분 : 텔미사르탄(EP) ····· 40.0mg, 히드로클로로티아지드(EP) ····· 12.5mg
- 기타 첨가제 : D-만니톨, 메타규산알루민산마그네슘, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 포비돈(K-30), 히프로멜로오스

[성 상] 흰색 또는 미백색의 장방형 정제

[효능·효과] 본태성 고혈압의 치료
이 약은 텔미사르탄 단독투여로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

[용법·용량]

· **성 인**

텔미사르탄 단독투여로는 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에게 식사유무에 상관 없이 1일 1회 음료수와 함께 복용한다. 각 성분의 용량이 고정되어 있는 이 약으로 변경투여 하기 전에 각 성분 용량을 따로 개인에 따라 조절하여 투여해 보는 것이 권장된다. 임상적으로 적절할 때에는 단독투여에서 이 약으로 직접 변경 투여하는 것도 고려할 수 있다.
- 텔미사르탄/히드로클로로티아지드 복합제 40/12.5mg은 텔미사르탄 40mg으로는 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에게 투여할 수 있다.
- 텔미사르탄/히드로클로로티아지드 복합제 80/12.5mg은 텔미사르탄 80mg으로는 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에게 투여할 수 있다.
- 텔미사르탄/히드로클로로티아지드 복합제 80/25mg은 텔미사르탄 80mg과 히드로클로로티아지드 12.5mg 단일제 병용 또는 복합제 투여로 혈압이 적절히 조절되지 않는 환자에게 투여할 수 있다.

· **신장애 환자**

경증-중등증의 신장애가 있는 환자에게는 용량조절이 필요하지 않다. 중증의 신장애(크레아티닌 청소율(30mL/분)가 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. 신기능을 주기적인 모니터링하는 것이 권장된다.

· **간장애 환자**

경증-중등증의 간장애가 있는 환자에게는 이 약 1일 40/12.5mg을 초과하여 투여하지 않는다. 중증의 간장애 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. 티아지드계 이뇨제는 간기능장애 환자에게 주의하여 투여해야 한다.

· **고령자** : 용량변경은 필요하지 않다.

· **소 아** : 만 18세 미만의 소아에는 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
이 약의 텔미사르탄과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여하는 경우 자리나는 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2기 3개월 및 3기 3개월 중의 이러한 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적인 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이 약 노출에 의한 것인지 여부는 명확하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말것.
1) 이 약의 주성분 및 첨가제 성분에 과민증이 있는 환자
2) 설폰아미드 계열 약물에 과민증 있는 환자(히드로클로로티아지드는 설폰아미드유도체 이기 때문이다.)
3) 임신 2기 및 3기(각 3개월)에 해당하는 임산부
4) 수유부
5) 쓸개즙 정체 및 담도 폐쇄성 질환자
6) 중증의 간장애 환자
7) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌청소율 (30ml/분)
8) 불응성 저칼륨혈증 및 과칼슘혈증
9) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 〈60mL/min/1.73m²〉에서 알리스키렌 함유제제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 고령자
2) 고칼륨혈증 환자 또는 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
3) 경증에서 중등도 간장애 환자
4) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 또는 폐쇄비대심근병 환자
5) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
6) 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자
7) 신장혈관고혈압 환자(양측성 신동맥 협착증 환자 또는 단독기능 신장의 신동맥 협착증 환자)
8) 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(2. 9)항 참조).
9) 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 광과민작용은 비흑색종 피부암 기전으로 작용할 수 있다. 히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비흑색종 피부암 위험에 대한 정보를 제공해야 하고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부병변이 발견될 경우 보고하도록 권고해야 한다. 또한 환자에게 피부암 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV(자외선) 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방조치를 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) 텔미사르탄과 히드로클로로티아지드 복합제
1,471명의 환자를 이 약(텔미사르탄+히드로클로로티아지드 복합제) 투여군(835명)과 텔미사르탄 단독투여군(636명)으로 무작위 배정한 대조 임상시험 결과 이 약 투여군에서 보고된 전반적인 이상반응 발현은 텔미사르탄 단독 투여군과 비슷하였다. 이상반응과 용량간의 상관관계는 정립되지 않았고 성별, 연령, 인종에 따른 연관성은 보이지 않았다.
모든 임상시험에서 보고되었으며 이 약에서 유약에 비해 많이 보고된(p≤0.05) 이상반응을 신체기관 분류에 따라 아래 표에 표기하였다. 이 약의 투여기간 동안, 임상시험에서는 나타나지 않았지만 각각의 단일 성분을 투여한 경우 나타나는 것으로 알려진 이상반응도 나타날 수 있다.
이상반응의 발생빈도는 다음과 같이 정의한다. ; 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), 알려지지 않은 빈도 (활용한 정보로부터 추산이 불가능함).
각각의 빈도 분류 내에서는 중증도가 낮아지는 순서대로 이상반응을 기재하였다.

발현부위	증상별발현빈도		
	흔하게	흔하지 않게	드물게
감염 및 감염증			기관지, 인두염, 부비동염
면역계			전신성홍반루프스의 악화 또는 활성화[a]
대사 및 영양		저칼륨혈증	고요산혈증, 저나트륨혈증
정신		불안	우울
신경계	어지러움	실신, 감각이상	불면증, 수면장애
눈			시각이상, 일시적인 시야 흐려짐
귀및내이		현기증	
심장		빈맥, 부정맥	
혈관		저혈압, 기립성 저혈압	
호흡, 흉부 및 종격동		호흡곤란	호흡 장애(폐렴 및 폐부종 포함)
위장관		설사, 구강건조, 복부팽만	복통, 변비, 소화불량, 구토, 위염
간및담도			간기능 이상/간장애[a]
피부 및 피하조직			혈관부종(치명적결과수반), 홍반, 가려움증, 발진, 땀 분비 증가, 두드러기
골격근 및 결합조직		요통, 근육경련(spasm), 근육통	관절통, 근육경련(cramps), 사지통증
생식기계 및 가슴		발기부전	
전신 및 투여부위		가슴통증	인플루엔자양 질환, 통증
검사치		혈중 요산증가	혈중 크레아티닌 증가, 혈중 크레아틴포스포키나제 증가, 간효소 증가

a. 시판후 경험에서 보고된 이상반응임.
b. 일본인을 대상으로 한 텔미사르탄의 시판 후 경험에서 보고된 경우가 대부분임.

2) 텔미사르탄
위약과 텔미사르탄 투여군 환자간의 이상반응 발현빈도는 비슷하다. 위약대조군 시험에서 텔미사르탄 투여군에서 보고된 전반적인 이상반응 발현율(41.4%)은 위약 투여군(43.9%)과 비슷하였다. 고혈압 또는 신혈관사건의 위험이 높은 만 55세 이상의 환자에게 텔미사르탄을 단독 투여한 임상시험들에서 보고된 추가적인 이상반응들은 다음과 같다.

발현부위	발현빈도	증 상
감염 및 감염증	흔하지 않게	상기도감염, 요로감염(방광염을 포함)
	드물게	패혈증(지명적 결과를 포함)
혈액 및 림프계	흔하지 않게	빈혈
	드물게	호산구증가증, 혈소판감소증
면역계	드물게	아나필락시스성 반응, 과민증
대사 및 영양	흔하지 않게	고칼륨혈증
	드물게	저혈당 (당뇨 환자에서)
심장	흔하지 않게	서맥
위장관	드물게	복부불쾌감
피부 및 피하조직	드물게	습진, 약물발진, 독성피부발진
골격근 및 결합조직	드물게	관절증, 힘줄통증(건염양증상)
신장 및 요로계	흔하지 않게	신장애(급성 신부전 포함)
전신 및 투여부위	흔하지 않게	무력증 (쇠약)
검사치	드물게	헤모글로빈 감소

3) 히드로클로로티아지드
히드로클로로티아지드는 체액손실을 유발하거나 악화시킬 수 있으며 이로 인해 전해질 불균형이 초래될 수 있다. 히드로클로로티아지드를 단독투여한 경우 보고된 추가적인 이상반응은 다음과 같다.

발현부위	발현빈도	증 상
감염 및 감염증	알려지지 않음	타액선염
혈액 및 림프계	알려지지 않음	재생불량성 빈혈, 용혈성 빈혈, 골수기능 부전, 백혈구감소증, 중성구감소증, 무과립구증, 혈소판감소증
면역계	알려지지 않음	아나필락시스성 반응, 과민증
내분비	알려지지 않음	당뇨병조절실패
대사및영양	알려지지 않음	식욕부진, 식욕감퇴, 전해질 불균형, 고콜레스테롤혈증, 고혈당증, 체액손실의 발생 또는 악화
정신	알려지지 않음	안절부절
신경계	알려지지 않음	어지러움
눈	알려지지 않음	황색시증(물체가 노랗게 보임), 급성근시, 급성폐쇄각 녹내장
혈관	알려지지 않음	괴사성 혈관염
위장관	알려지지 않음	췌장염, 위부불쾌감
간및담도	알려지지 않음	간세포성 황달, 담즙 울체성 황달
피부 및 피하조직	알려지지 않음	독성표피괴사, 피부홍반성루푸스양 반응, 피부혈관염, 광과민반응, 피부홍반성루푸스의 재활성화
골격근 및 결합조직	알려지지 않음	쇠약
신장 및 요로	알려지지 않음	간질성신염, 신기능장애, 당뇨
전신 및 투여부위	알려지지 않음	발열
검사치	알려지지 않음	중성지방의 증가

4) 국내 시판 후 조사 결과
- 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 2개의 업체에서 각 각 3,932명, 692명의 환자를 대상으로 시판 후 조사를 수행하였으며 결과는 다음과 같다.
① 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,932명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.04%((41/3,932명, 53건)이었다. 주 유해사례는 '어지러움' 0.23%(9/3,932명), '설사' 0.13%(5/3,932명), '기침' 0.13%(5/3,932명)등이었다. 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.86%(34/3,932명, 45건)이었다. 주된 약물유해반응으로는 '어지러움' 0.23%(9/3,932명), '설사', '기침'이 각각 0.10%(4/3,932명) 이였으며, 0.1% 미만(드물게)으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
- 위장관계 : 구역, 복통, 위장장 출혈, 식도염, 위염, 소화불량
- 중추 및 말초 신경계 : 두통, 멀림 - 호흡기계 : 상기도 감염
- 전신 : 얼굴홍조, 권태, 피로 - 대사 및 영양 : 체중감소, 크레아틴 포스포키나제 증가
- 정신 신경계 : 불안 - 요로계 : 단백뇨 - 피부 및 부속기관 : 발진
이 중 예상치 못한 약물유해반응은 기침 0.10%(4/3,932명), 구역, 두통 각각 0.08%(3/3,932명), 위창자 출혈, 식도염, 피로, 체중감소, 단백뇨 각각 0.03%(1/3,932명) 이었다.
② 국내에서 재심사를 위하여 6년 잔여기간 동안 692명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 1.45%(10명/692명, 10건)이었으며, 유해사례는 어지러움 0.87%(6명/692명), 가려움, 근육통, 두통, 부유감 각각 0.14%(1명/692명)이었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 0.58%(4/692명, 4건)으로 모두 '어지러움' 으로 보고되었다.
③ 또한 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 예상치 못한 이상반응은 다음과 같으며, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약과의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.
- 중추 및 말초신경계 : 두통, 입술과 손떨림, 감각과민
- 위장관계 : 입몸질환, 입술마름 - 눈 : 시력저하 - 대사 및 영양 : 저혈당

5. 일반적 주의
1) 임신
임신기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제의 투여를 시작해서는 안된다.
만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.
2) 간장애 환자
텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설되기 때문에 쓸개즙 정체, 담도 폐쇄 또는 중증의 간부전 환자에게 투여해서는 안된다. 이들 환자에서는 텔미사르탄의 간 청소율이 감소될 것으로 예상할 수 있다. 또, 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인해 간성혼수에 빠질 수 있으므로 이 약은 간장애나 진행성 간질환자에게는 주의하여 투여해야 하며, 텔미사르탄으로서 1일 1회 40밀리그램을 초과하지 않는다. 이 약은 간장애 환자에게 투여한 임상경험은 없다.
3) 신혈관 고혈압
좌우 양쪽의 신동맥 협착증이나 한쪽만 기능을 가진 신장의 동맥이 협착인 환자에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물을 투여할 경우 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 양쪽 또는 한쪽의 신동맥협착증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈중 요산 질소의 상승이 예측된다.
4) 신장애 및 신장 이식
이 약은 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율(30ml/분)에게 투여해서는 안된다. 이 약을 중증의 신장애 또는 최근에 신장을 이식한 환자에게 투여한 임상 경험은 없다. 이 약을 경증-중등증의 신장애 환자에게 투여한 경험은 많지 않기 때문에 혈장 칼륨, 크레아티닌, 및 요산 농도를 주기적으로 모니터링하는 것이 권장된다. 신기능 부전 환자에서 티아지드계 이뇨제와 관련된 고질소혈증이 나타날 수 있다.

9. 소아에 대한 투여
만 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않으므로, 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

10. 고령자에 대한 투여
고령자에게 일반적으로 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다고 되어있다(노령생 등이 일어날 우려가 있다.). 고령자에 투여하는 경우에는 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

12. 의약품동등성시험 정보주1
가. 시험약 미르토플러스정80/12.5mg [위더스제약(주)]과 대조약 마카르디스플러스정80/12.5밀리그램[한국베링거인겔하임(주)]을 2X2교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 51명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 텔미사르탄과 히드로클로로티아지드를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.80에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈텔미사르탄〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-48hr}$ (ng·hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$ (hr)	t$_{1/2}$ (hr)
대조약	마카르디스플러스정 80/12.5밀리그램 [한국베링거인겔하임(주)]	2,728 ± 1,376	674.0 ± 409.9	1.0(0.5 ~4.0)	27.0 ± 59.0
시험약	미르토플러스정 80/12.5mg [위더스제약(주)]	2,664 ±1,339	659.7 ±397.4	1.0(0.5 ~4.0)	17.7 ±8.9
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9153 ~ log 1.0112	log 0.8536 ~ log 1.0976	-	-

〈히드로클로로티아지드〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-48hr}$ (ng·hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$ (hr)	t$_{1/2}$ (hr)
대조약	마카르디스플러스정 80/12.5밀리그램 [한국베링거인겔하임(주)]	521.9 ± 85.9	92.22 ± 19.35	1.3(0.8 ~3.0)	9.4 ±1.5
시험약	미르토플러스정 80/12.5mg [위더스제약(주)]	508.5 ± 96.1	92.01 ± 19.54	1.7(1.0 ~3.0)	9.3 ± 1.7
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9470 ~ log 0.9956	log 0.9514 ~ log 1.0469	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=51)
AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C$_{max}$: 최고혈중농도 T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간 t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 미르토플러스정40/12.5mg [위더스제약(주)]은 대조약 미르토플러스정80/12.5mg [위더스제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

주1. 이 약은 위더스제약(주) 미르토플러스정40/12.5mg 및 미르토플러스정80/12.5mg과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 위더스제약(주)에 위탁 제조하였음.

[포장단위] 30정/상자(10정/Alu-Alu X 3) **[저장방법]** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

※ 본품을 구입할 때 사용기한이 경과하였거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.
※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하십시오.
※ 본 의약품의 적정한 사용에도 불구하고 부작용 발생시, 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 부작용 피해 구제 신청을 할 수 있습니다.
(이 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 www.seoulpharma.com에서 확인할 수 있습니다.)

[제조자] 위더스제약(주) 경기도 안성시 마양면 제2공단2길 103

[제조의뢰자] (주)서울제약 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명6로 124-31

seoul pharmaceuticals

작성일자 : 2021. 11. 17
PM.102465(00)