

투투스타정

전문약물/분류번호:214

40/5mg 40/10mg 80/5mg

(텔미사르탄·암로디핀베실산염)

[원료약품 및 구분명] 1정 중

- 유효성분:
 - 투투스타정 40/5mg: 텔미사르탄(TF) 40.0mg
암로디핀베실산염(USP) 6.935mg(암로디핀으로서 5mg)
 - 투투스타정 40/10mg: 텔미사르탄(TF) 40.0mg
암로디핀베실산염(USP) 10.87mg(암로디핀으로서 10mg)
 - 투투스타정 80/5mg: 텔미사르탄(TF) 80.0mg
암로디핀베실산염(USP) 6.935mg(암로디핀으로서 5mg)
- 기타 첨가제: D-만니톨, 무수인산수소칼슘, 이갈정셀룰로오스, 메타규산알루미늄산화규소, 수산화나트륨, 스테아릴마그네슘산화물, 미처리도하이드록시프로필셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스칼슘, 클로마이드신산칼슘, 크로스포비돈, 히프록셀로스

[성상] 흰색 또는 미백색의 정방형 정제

[효능·효과] 암로디핀 또는 텔미사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

[용법·용량]

- 이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간에 이 약에 복용하는 것이 권장된다.
- 이 약을 투여하기 전에 개개의 심부(암로디핀 또는 텔미사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 심부에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
 - 40/5mg(리그렐·암로디핀 5mg(리그렐 또는 텔미사르탄 40mg(리그렐)으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
 - 80/5mg(리그렐·암로디핀 5mg(리그렐 또는 이 약 40/5mg(리그렐)으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여 한다.
 - 40/10mg(리그렐·암로디핀 10mg(리그렐)으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

- 신장에 환자: 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조정이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증량한다. 또한 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.
- 간장애 환자: 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40mg(리그렐)을 초과하지 않아야 한다.
- 고령자: 75세 이상의 고령자일 경우, 암로디핀의 정소율이 감소되어 있으므로 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.
- 소아: 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

- 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 일부에 투여하는 경우 저나트륨의 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2기 3개월 및 3기 3개월 중의 이러한 약물의 사용은 자혈압, 신생아 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 기적적 또는 비가역적인 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있다. 태아의 신기능의 저하가 원인이 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연속, 두개연결기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미국, 자국내 성장 지연, 동맥관협착증이 보고된 바 있으나, 이 약 노출에 의한 것인지 여부는 명확하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다.

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 또는 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 임부(임신 2기 및 3기 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인)
- 수유부
 - 4)말초저항성 질환자
 - 5) 중증의 간장애 환자
- 중증의 대동맥관협착증 환자
- 가소소 환자
- 이 약의 첨가제에 대해 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자
- 당뇨병이나 중등도 중증의 신장애 환자(사구체여여율 <60mL/min/1.73m²에서 알리스키렌 함유제제와의 병용)

3. 다음 환자에게 신중히 투여할 것

- 원발성 알도스테론증 환자
 - 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강화제는 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

2)동맥경 또는 심모관질환증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자

- 다른 혈관질환자와 마찬가지로 동맥판 또는 심모관질환증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자의 경우, 특히 우위해가 한다.

3)간장애 환자

암로디핀은 간에서 광범위하게 대사되어 텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 따라서 담즙 정체, 담도 폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 청소율 감소를 예상할 수 있다. 따라서 경증 또는 중등증의 간기능 장애 환자에게는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1회 텔미사르탄 40mg(리그렐)을 초과하지 않아야 한다.

4)혈동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자

텔미사르탄 투여시 위장관계 이상현상이 위약 투여보다 더 자주 나타난다. 위장관 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분 위장관 질환을 가진 환자에서 초기에 나타났다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.

5)신설관 고혈압 환자

작은 약물의 신동맥질환증이나 좌측 신질환이 가능한 경우의 신동맥질환증이 있는 환자를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 양측 또는 한쪽의 신동맥질환증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈청 요산수치의 상승이 예측된다.

6)중증의 저혈압 환자

레닌-안지오텐신-알도스테론(RAAS)의 이중차단: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1)텔미사르탄과 암로디핀 복합제

① 임상시험

텔미사르탄과 암로디핀의 병용투여는 1,200명 이상의 고혈압 환자들에서 그 안전성이 평가되었다. 이 환자들 중 320명은 6개월 이상 약물에 노출되었으며 120명은 1년 이상 노출되었다. 이상반응은 전반적으로 경증으로 일시적으로 발현되었으며, 치료 중단이 필요한 경우는 드물었다. 위약 대조 요법 설계 임상 시험에서 2% 이상 발생한 이상반응으로 위약군(n=46)에 비해 암로디핀/텔미사르탄 투여군(n=789)에서 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다.

표 1. 2% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

	암로디핀/텔미사르탄 병용투여군 (n=789)	위약군(n=46)
말초부종	4.8%	0.0%
어지러움	3.0%	2.2%
기립성 저혈압*	6.3%	4.3%
요통	2.2%	0.0%

*기립성 저혈압: 이완기 혈압 > 10 mmHg 감소 및/또는 수축기 혈압 > 20 mmHg 감소

또한 이 약을 투여받은 환자에서 1% 이상 발현된 다른 이상반응으로는 어지러움(2.0% vs 2.2%, 위약 대비) 및 두통(1.4% vs 4.3%, 위약 대비)이 있었다. 동 임상 시험에서 이 약을 투여받은 모든 치료 환자군의 2.2% 및 위약으로 투여받은 환자군의 4.3%에서 이상 반응으로 인해 임상 시험을 중단하였다. 이 약의 치료를 중단하게 된 가장 흔한 이유는 말초부종, 어지러움 및 저혈압(각각 0.5% 이하)이었다.
② 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 자습사를 위하여 6년 동안 610명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.28%(20,610명), 총 20건으로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.49%(3,610명), 총 32건로 간세포염증, 뇌경색, 울혈성심부전 각 0.16%(1,610명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.16%(1,610명), 총 12건로 울혈성심부전 0.16%(1,610명, 12건)가 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.31%(8,610명, 총 82건)로 보고되었다. 간세포염증, 근육골격통증, 뇌경색, 두통증, 비만두염, 심박부동맥증, 심박부동증, 체유수저지혈증 각 0.16%(1,610명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.33%(2,026명, 총 6건)으로 심박부동맥증, 체유수저지혈증 각 0.16%(1,610명, 1건)가 보고되었다.

2)텔미사르탄

위약대조 임상시험에서 텔미사르탄을 투여한 환자에서 1% 이상 나타났으며 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 다음과 같다.

표 2. 1% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

	텔미사르탄 투여군(n=1,455)	위약군(n=380)
심기도 감소	7%	6%
요통	3%	1%
부비염	3%	2%
설사	3%	2%
인후염	1%	0%

또한 텔미사르탄을 투여받은 환자에서 1% 이상 발현된 다른 이상반응 중 위약군과 유사한 빈도로 발생한 이상 반응은 인후두염자 양 증후, 소화불량, 근육통, 요로감염, 복통, 두통, 어지러움, 통증, 피로, 기침, 고혈압, 흉통, 구역 및 말초부종이었다. 이외에도 추가적으로 보고된 이상반응(0.3% 초과 발현)은 다음과 같다.

③ P450에 의해 대사되어 텔미사르탄은 약물들과 상호작용할 것으로 예상되었다.

- 추가적인 약물상호작용 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.
- 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자(수용, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증-중증의 신장애 환자(사구체여여율 <60 mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
- 암로디핀의 약물 상호 작용
 - 임상 시험에서 암로디핀은 타이저드에 의해, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린, 설파질, 디곡신, 와르파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 인한 하해 투여되었다.
 - 자용 주성 암로디핀은 자용이나 자용주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강화효과의 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.
 - 시메티딘, 실마나블, 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.
 - 아도르콜스타틴, 디곡신, 와르파린: 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.
 - 심바스타틴: 여러 용량의 암로디핀과 심바스타틴 80 mg을 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 암로디핀을 복용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1회 40대 20mg으로 제한한다.
 - 타크로리무스: 암로디핀은 타크로리무스의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서 타크로리무스의 혈중농도를 자주 모니터링하고 필요시 용량조정이 권장된다.
 - 시클로스포린: 신장기능 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여 시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
 - CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제에 리튬칼슘, 에탄트렌, 에탄트렌, 에탄트렌, 에탄트렌의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
- 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

- 임부 및 수유부에 대한 투여
 - 1) 임부: 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제의 사용은 임신 1기 3개월 동안은 권장되지 않으며, 2기 및 3기 3개월 동안은 금지된다. 이 약을 임신중인 여성에 투여한 적절한 자료는 없다. 비임상시험에서 기형 발생은 나타나지 않았으나 태아독성은 나타났다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 인태아독성(신기능 감소, 양수감소증, 두개골 골화 지연)과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다. 임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 투여가 필수적이거나 없다면, 임신을 계획중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며 만약 적절한다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다. 만약 임신 2기 3개월 이후에 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 출혈을 감시하기 권장된다. 안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용할 임부의 영향은 반드시 저혈압, 빈뇨, 고칼륨혈증 등의 발현 가능성이 관찰되어야 한다.
 - 2) 수유부: 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려지지 있지 않으나 동물시험에서는 텔미사르탄이 유즙으로 분비된다는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 한다.
 - 3) 생식성: 사람에서 이 약이 개별 주성분의 생식능은 연구된 바 없다. 텔미사르탄 및 암로디핀의 병용투여한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았다. 비임상시험에서 알컷 및 수컷의 수태능에 대해 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았으며, 유사하게 암로디핀의 영향도 보고된 바 없다.
- 간장애에 대한 투여: 이 약은 만 18세 이하 소아환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여가 권장되지 않는다.
- 고령자에 대한 투여: 이 약을 고령자에 투여시 용량 조절이 필요하지 않으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 주의하여 투여한다. 75세 이상의 고령자일 경우, 암로디핀의 정소율이 감소되어 있으므로 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

10. 보관방법

1) 텔미사르탄

사람에서의 광투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다. 텔미사르탄 광투여에서 가장 현저한 증상으로 저혈압, 빈맥/부교감신경 자극으로 인한, 사맥, 어지러움 및 급성신부전 등이 보고되었다. 저혈압 증후가 나타나면 보조적인 치료를 실시해야 한다. 텔미사르탄은 혈액투석에 의해 제거된다. 환자를 투여하기 전에 관찰해야 하고 복종 후 경과가 양호 및 중증의 경증에 따라 대증적 보조치료를 실시한다. 구토와/또는 위세척을 고려할 수도 있다. 혈장탈이 치료에 유용할 수도 있다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 한다. 저혈압이 나타나면 환자를 눕히고 음분과 체액 대용제를 빨리 공급해야 한다.

2) 암로디핀

심한 광투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증후가 심하고 오랫동안 지속되어 소크상태에 이르게 되거나 소크가 일어나는 저혈압인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 혈장탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위내적으로 유용할 수 있다. 암로디핀의 광투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 우위를 물레바퀴 놀개 기구로 이용하여 혈압과 같은 순환학적 및 뇌혈관평형을 충분히 확보하는 등의 적극적인 임상관리에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈압수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관긴장 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 빈번히 나타내 혈압을 급속으로 안정시킬 수 있다. 암로디핀은 단맥결합물이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 의약품동등성시험 정보

- 자용신경계: 발기부전, 명반비 증가, 흉조
- 전신: 알레르기, 발열, 다리 통증, 관태감
- 설상관: 두근거림, 의조성 부종, 협심증, 배면 맥, 다리부종, 비정상적인 ECG
- 중추신경계: 불면증, 졸림, 환두통, 헛기증, 감각이상, 불수의근 수축, 감각저하
- 위장관: 발기, 변비, 위염, 구토, 구강건조, 치질, 위장염, 장염, 위식도 역류, 체통, 비특정 위장관질환
- 대사성: 통풍, 고콜레스테롤혈증, 당뇨
- 근골격계: 관절염, 관절통, 다리 저림
- 정신적: 불안, 우울, 신경과민
- 내성기전: 감열, 전근감염, 농양, 종양염
- 호흡계: 천식, 기관지염, 비염, 호흡곤란, 코출혈
- 피부: 피부염, 발진, 습진, 가려움증
- 뇨기계: 잦은 배뇨, 방광염
- 혈수 감각: 시각 이상, 갈망염, 귀울림, 귀의 통증
- 초기 임상시험 중증 혈관 부종이 1건 보고되었다.
- 위약 대조 임상시험에서 다음과 같은 실험실적 검사치 이상이 보고되었다.
- 헤모글로빈: >2g/dL 이상 감소한 환자; 텔미사르탄 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0.3% 보고되었다. 빈혈로 인한 투여를 중단한 환자는 없었다.
- 크레아티닌: >0.5 mg/dL 이상 증가한 환자; 텔미사르탄 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.3% 보고되었다. 텔미사르탄 투여군 중 1명의 피침자가 크레아티닌 및 혈청 요소질소(blood urea nitrogen, BUN)의 증가로 투여를 중단하였다.
- 간효소: 텔미사르탄 투여군 중 일부 환자에서 간수치 상승이 보고되었다. 현저한 수치 상승은 위약군에서 더 높은 빈도로 발생하였다. 텔미사르탄 투여 환자 중 간기능 이상으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.

추가적인 안전성 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

3) 암로디핀

가장 일반적으로 보고된 이상반응은 두통 및 부종이다. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율은 다음과 같다.

표 3. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율

이상반응	암로디핀 2.5mg (n=275)	암로디핀 5.0mg (n=296)	암로디핀 10.0mg (n=268)	위약 (n=520)
부종	1.8%	3.0%	10.8%	0.6%
어지러움	1.1%	3.4%	3.4%	1.5%
흉조	0.7%	1.4%	2.6%	0.0%
두근거림	0.7%	1.4%	4.5%	0.6%

또한 위약대조 임상시험에서 암로디핀을 투여받은 환자에서 1% 이상 발현된 다른 이상반응은 다음과 같다.

표 4. 위약대조 임상시험에서 1% 이상 발현된 이상반응

이상반응	암로디핀 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% 발현)은 다음과 같다.

- 실험관계: 부정맥(심상성 빈맥 및 심방세동 포함), 사맥, 흉통, 말초 허혈, 실신, 체유수 저혈압, 혈관염
- 중추 및 말초 신경계: 말초신경병증, 감각이상, 떨림, 헛기증
- 위장관: 식욕부진, 변비, 소화불량, 삼킴장애, 설사, 발기, 복통, 구토, 체온증식
- 전신: 알레르기 반응, 위약증, 요통, 적갈증(hot flush), 권태감, 통증, 경직, 체중증가, 체중감소
- 근골격계: 관절통, 관절염, 근육경련, 근육통
- 정신적: 설기는 부전(남성 및 여성), 불면증, 신경과민, 우울, 비정상적인 꿈, 불안, 이인증
- 호흡기계: 호흡곤란, 코출혈
- 피부 및 부속기관: 혈관부종, 다형성 홍반, 가려움증, 발진, 홍반성 발진, 반구진성 발진
- 특수 감각: 시각 이상, 갈망염, 복시, 안구 통증, 귀울림
- 뇨기계: 잦은 배뇨, 배뇨 장애, 야뇨증
- 자용신경계: 구강 건조, 명반비 증가, 위장관 및 위장관 감소증

임상시험에서 암로디핀 투여와 연관된, 임상적으로 유의한 실험실적 검사 이상은 관찰되지 않았다. 암로디핀 투여 환자에서 0.1% 이하의 빈도로 보고된 다른 이상반응들은 다음과 같다.: 심부전, 맥박 불규칙, 주기기 소수, 골부 파쇄, 가려움증, 피부 건조, 말초 피부부, 근육 약화, 단일 수축, 소화운동불능, 과다근육긴장증, 환두통, 냉골부부 무감각증, 초조, 기악성상 위염, 식욕 증가, 묽은 변, 비염, 배뇨 장애, 당뇨병, 이상 추각, 미각 도약, 비정상적인 안구 조절, 눈아름름증. 추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

4) 시판 후 사용경험

텔미사르탄 또는 암로디핀의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 텔미사르탄: 가장 흔하게 자발적으로 보고된 이상 반응은 두통, 어지러움, 무력증, 기침, 구역, 피로, 식욕, 부종, 안면 부종, 하지 부종, 혈관부종(어혈적 결과 수반), 가려움증, 과민반응, 발한 증가, 흉부, 흉통, 심방세동, 울혈성 심부전, 심근경색, 심방 상소, 고혈압, 고혈압성 저혈압 포함), 고칼륨혈증, 저혈당당뇨 환자에게, 실신, 소화불량, 설사, 통증, 요로 감염, 발기 부전, 요통, 복통, 근육 경련(다리 경련 포함), 근육통, 사맥, 호산구 증가증, 혈소판감소증, 요산 증가, 간기능 이상 및 갈장한, 급성 신부전을 포함하는 신장애, 빈혈, CYPK 손상, 아나필락시 반응, 혈종, 독주(간염 및 간조음 포함)이었다. 텔미사르탄을 포함하는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투여하고 있는 환자들에서 드물게 혈관공통증이 보고된 바 있다.
- 텔미사르탄의 간기능 이상 및 갈장한 시판 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발현될 것으로 예상되는 일반 환자에서 대부분 발생하였다.

가. 시험약 텔미사르탄/암로디핀베실산염정(80/5mg)위드스제약주)과 대조약 트윈스타정(80/5mg)리그렐한국배정거인정제·임주)을 2°C요격시험으로 각 1명의 건강한 성인 48명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 암로디핀 및 텔미사르탄을 측정하고, 비교평가항목(AUC₀₋₂₄, C_{max})을 로그변환하여 통계치리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

(약리·독리)

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	
대조약	트윈스타정80/5밀리그램 (한국배정/거인정제·임주)	118.8 ±29.2	2,725 ±5,527	6.00 (3.00-6.00)	39.16±7.42
시험약	텔미카르틴 80밀리그램/아미노프루프산염 5밀리그램 (위드스제약주)	118.8 ±29.9	2,581 ±4,488	6.00 (3.00-6.00)	38.66±8.02
90% 신뢰구간* 기준: log 0.8 - log 1.25		log 0.9210 - 0.9828	log 0.9145 - 0.9791		

AUC*: 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 일단 소실 반감기
*비교평가항목처를 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트윈스타정80/5밀리그램 (한국배정/거인정제·임주)	2,432 ±1,419	555.7 ±369.0	1.00 (0.75-4.00)	20.66±13.43
시험약	텔미사르탄/암로디핀베실산염80/5 밀리그램 (위드스제약주)	2,475 ±1,352	541.3 ±319.3	1.33 (0.50-6.00)	19.67±10.57
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 - log 1.25)		log 0.9571 -1.0835	log 0.8654 -1.2115		

AUC*: 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 일단 소실 반감기
*비교평가항목처를 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 텔미사르탄/암로디핀베실산염정 40/10, 40/5, 80/5 mg(리그렐) (위드스제약주)은 대조약 텔미사르탄/암로디핀베실산염정 80/5 mg(리그렐) (위드스제약주)과의 비교용량시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출상상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

* 이 약은 위드스제약주) 텔미사르탄/암로디핀베실산염정 40/10, 40/5, 80/5 mg(리그렐)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조 방법으로 전 공정을 위드스제약주에 위탁 제조하였다.

저장방법	차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관	포장단위	30정(10정/AU·AU·3)
제조사	위드스제약주/ 경기도 안성시 미양면 제2공단2길 103		
제조지외지	코스맥스파마주/ 충청북도 청주시 흥덕구 오성읍 오성샘동4로 168-23		
제품의 안전성을 위해 반드시 복용하기까지 포장상태(AU·AU)로 조제 및 보관하여 주시기 바랍니다.			

- * 본 제품은 “우수의약품 제조 및 품질관리기준(GMP)”에 따라 제조 및 품질검사를 한 의약품입니다. 만약 구입시 사물방앗간 경과와되거나 변질, 변색 또는 소진된 제품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환해 드립니다.
- * 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 의약품정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인할 수 있습니다.
- * 의약품을 사용하기 전에 반드시 첨부 문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서는 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.
- * 의약품 부작용 발생 시 한국약물관련안전관리원 홈페이지(https://www.drugsafe.or.kr) 또는 (1644-6223)로 피해구제 신청을 할 수 있습니다.
- * 소비자상담실 Tel. 043-288-8477

개정연월일: 2019. 05. 16