

전문 의약품

텔미다핀알정

(텔미사르탄, 알로디핀, 로수바스타틴)

40/5/5밀리그램

40/5/10밀리그램

80/5/5밀리그램

80/5/10밀리그램

[원료약품 및 그 분량]

텔미다핀알정40/5/5밀리그램 1정 중

■ 유효성분 : 텔미사르탄(EP) …………… 40mg

알로디핀베실산염(EP) …… 6.935mg(알로디핀으로서 5mg)
로수바스타틴칼슘(EP) …… 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg)

■ 기타첨가제 : 메타규산알루미늄산마그네슘, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마라산나트륨, 오파드라이분홍색(20B640007), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드 성이산화규소, 크로스포비돈, 히드로멜로오스, D-만니톨

텔미다핀알정40/5/10밀리그램 1정 중

■ 유효성분 : 텔미사르탄(EP) …………… 40mg

알로디핀베실산염(EP) …… 6.935mg(알로디핀으로서 5mg)
로수바스타틴칼슘(EP) …… 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg)

■ 기타첨가제 : 메타규산알루미늄산마그네슘, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마라산나트륨, 오파드라이분홍색(20B640007), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드 성이산화규소, 크로스포비돈, 히드로멜로오스, D-만니톨

텔미다핀알정80/5/5밀리그램 1정 중

■ 유효성분 : 텔미사르탄(EP) …………… 80mg

알로디핀베실산염(EP) …… 6.935mg(알로디핀으로서 5mg)
로수바스타틴칼슘(EP) …… 5.2mg(로수바스타틴으로서 5mg)

■ 기타첨가제 : 메타규산알루미늄산마그네슘, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마라산나트륨, 오파드라이분홍색(20B640006), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드 성이산화규소, 크로스포비돈, 히드로멜로오스, D-만니톨

텔미다핀알정80/5/10밀리그램 1정 중

■ 유효성분 : 텔미사르탄(EP) …………… 80mg

알로디핀베실산염(EP) …… 6.935mg(알로디핀으로서 5mg)
로수바스타틴칼슘(EP) …… 10.4mg(로수바스타틴으로서 10mg)

■ 기타첨가제 : 메타규산알루미늄산마그네슘, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마라산나트륨, 오파드라이분홍색(20B640006), 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드 성이산화규소, 크로스포비돈, 히드로멜로오스, D-만니톨

[성상]

40/5/5밀리그램, 40/5/10밀리그램 : 분홍색의 타원형 필름코팅정

80/5/5밀리그램, 80/5/10밀리그램 : 밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정

[효능·효과]

이 약은 텔미사르탄/알로디핀 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

○ **텔미사르탄/알로디핀 복합제**

알로디핀 또는 텔미사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

○ **로수바스타틴칼슘**

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가축성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
- 동형집합 가축성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 저지저하요법(예: LDL 분리분출법)의 보조제
- 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연
- 원발성 이상혈당(리포프로테인혈증 (type III) 환자의 식이요법 보조제
- 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 한 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고검도 C-반응 단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의 - 뇌졸중에 대한 위험성 감소 - 심근경색에 대한 위험성 감소 - 동맥 혈관재형성에 대한 위험성 감소

[용법·용량]

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능한 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다. 이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여 용량은 텔미사르탄/알로디핀 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다. 텔미다핀알정/알로디핀 복합제와 로수바스타틴 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ **텔미사르탄/알로디핀 복합제**

텔미사르탄/알로디핀 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(알로디핀 또는 텔미사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 텔미사르탄/알로디핀 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 40/5밀리그램 : 알로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 80/5밀리그램 : 알로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 40/10밀리그램 : 알로디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 80/10밀리그램 : 알로디핀 10밀리그램 또는 이 약 40/10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 신장에 환자 : 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 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 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.
- 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 알로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

○ **로수바스타틴**

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형집합 가축성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상혈당(리포프로테인혈증 (type III) 및 동형집합 가축성 고콜레스테롤혈증 로수바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저처치를 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 로수바스타틴을 투약할 수 있다. 초효용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투약할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.
- 고령자 : 용량조절이 필요하지 않다.
- 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 로수바스타틴 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다.
- 간부전환자 : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에게는 로수바스타틴을 투여하지 않는다.
- 인종 : 아시아계 환자들에게 로수바스타틴의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
- 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자는 중기 및 고령에 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.
- 인종 : 이 약의 주성분인 텔미사르탄/알로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg의 약물상호작용시험 결과, 텔미사르탄/알로디핀의 존재 하에서 로수바스타틴의 C_{max}는 약 2.4배, AUC는 약 1.3배로 증가하였다. 따라서 이 약 투여 시 로수바스타틴의 C_{max} 증가로 인한 잠재적 위험성을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링 해야한다.

[사용상의 주의사항]

1. 임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 보고되고 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다(7. 임부 및 수유부에 대한 투여) 참조).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 이 약의 주성분 및 구성성분 또는 디하이드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 신장성 혈관부종 환자이거나 ACE 억제제 또는 안지오텐신II 수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성 수유부
- 중증의 간장애 환자, 담도폐쇄 또는 담즙정체 환자(이 약의 구성성분인 텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 담즙 정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자는 간장애 환자의 경우 한 청소율 감소를 예상할 수 있다.)
- 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
- 중증의 대동맥관협착증 환자
- 속형 환자
- 근경축환자
- 중증 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 30mL/min)
- 당뇨병이나 중등도-중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알리시킴 환유제와의 병용
- 사이크로스포린 병용투여 환자
- 근병증/혈문근용해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
 - 중증도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60mL/min)
 - 갑상선기능저하증
 - 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
 - 다른 HMG-CoA 전환효소 또는 피브리이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
 - 알코올 남용
 - 혈청 농도가 증가할 수 있는 상황
 - 아시아계 환자
 - 피브리이트 계열 약물 병용투여

3. 다음의 환자에게는 신중히 투여할 것

- 중증의 저혈압 환자
- 고령자

- 고칼륨혈증 환자 또는 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
- 경증에서 중등증 간장애 환자주의하여 투여해야 하며, 텔미사르탄은 1일 1회 40mg을 초과하지 않아야 한다)
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
- 대동맥관 및 승모판 협착증 환자 또는 폐쇄비대성증 환자
- 허혈 심장병, 허혈 심장질환 및/또는 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다).
- 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장장애 질환 환자
- 신장질환 고혈압 환자(장측성 신동맥 협착증 환자 또는 단독기능 신장의 신동맥 협착증 환자)
- 투석을 해야하는 신부전 환자
- 신발성 알도스테론증 환자
- 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자같은 종류 또는 다른 종류의 스타틴계 약물을 투여했을 때 재발할 사례가 보고되었다.)
- 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알리시킴 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 합병증으로 설명되지 않는 근육통 및 근병증 드물게 혈문근용해증(이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성과상성병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근육근 약화 및 혈중 Creatine kinase(CK)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.
 - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/혈문근용해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전에 CK 값이 기저수준에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.
 - 신장애환자
 - 갑상선기능저하증
 - 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
 - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브리이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
 - 알코올 남용
 - 70세 이상의 노인
 - 혈청 농도가 증가할 수 있는 상황
 - 피브리이트 계열 약물 병용투여
 - 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한 후(알자라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다. 근육이 해독되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.
 - 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 격렬한 운동 후나 CK 값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK 값을 측정하지 않도록 한다. CK 값이 기저 상태에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 5-7일 내에 회복)시행이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK 값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.
- 근경증이나, 혈문근용해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 신장애(예를 들면, 폐혈증, 저혈압, 대수소, 창상, 중증의 대사산내분비성 전해질실조, 조절되지 않는 뇌전증발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약물 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과와 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 피브리산 유도제(페미피로브, 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제)를 투여받은 환자에서 근육과 근병증의 빈도가 증가했다. 페미피로브를 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 페미피로브의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브리드나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브리이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.
- 로수바스타틴 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세포관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급증 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴 40mg 투여 환자의 추적 기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.
- 로수바스타틴의 약학적 시험에 의하면 코카시안인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 C_{max}의 중량값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 한다.

4. 이상반응

1) 텔미사르탄/알로디핀/로수바스타틴 복합제

이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 133명에게 8주간 텔미사르탄/알로디핀 및 로수바스타틴 병용(40/5) 또는 텔미사르탄/알로디핀 복합제(44/5) 또는 텔미사르탄 및 로수바스타틴 병용(49/5) 투여한 임상시험에서 평가되었다.

텔미사르탄/알로디핀 복합제와 로수바스타틴 병용투여군(40/5)에서 시험약과의 인과관계와 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.

표 1. 시험군(n=40)에서 발현된 이상반응

발현부위	발현빈도 흔하게(≥1%, <10%)
감염 및 침습	바이러스상기도염*
호흡기계	호흡곤란*
위장관계	항문출혈*, 소화불량*
피부 및 피하조직	이물피부부염*
일반적 장애 및 투여부위상태	말초부종*
* 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과의 관련성이 의심되거나, 관련성이 많거나, 관련성이 명백한 것으로 판단한 이상반응	

2) 텔미사르탄과 알로디핀 복합제에서 수집된 정보

(1) 임상시험

텔미사르탄과 알로디핀의 병용투여는 1,200명 이상의 고혈압 환자들에서 그 안전성이 평가되었다. 이 환자들 중 320명은 6개월 이상 이들 약물에 노출되었으며 120명은 1년 이상 노출되었다. 이상반응은 전반적으로 경증으로 일시적으로 발현되었으며, 치료 중단이 필요한 경우는 드물었다. 위약 대조 요인 설계 임상 시험에서 2% 이상 발현된 이상반응으로, 위약군(n=46)에 비해 알로디핀/텔미사르탄 병용(79)에서 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다.

표 2. 2% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

	알로디핀/텔미사르탄병용투여군 (n=789)	위약군 (n=46)
말초부종	4.8%	0.0%
어지러움	3.0%	2.2%
기립성 지혈압*	6.3%	4.3%
요통	2.2%	0%

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

또한 텔미사르탄과 알로디핀을 병용 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 텔미사르탄과 알로디핀을 병용 투여받은 환자군의 2.2% 및 위약군으로 투여받은 환자군의 4.3%에서 이상 반응으로 인해 임상 시험을 중단하였다. 텔미사르탄과 알로디핀 병용 투여군에서 치료를 중단하게 된 가장 흔한 이유는 말초부종, 어지러움 및 저혈압 (각각 0.5% 이하)이었다.

(2) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 610명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.28%(20/610명, 총 20건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.49%(3/610명, 총 3건)로 간세포염, 뇌경색, 울혈성심부전 각 0.16%(1/610명, 1건)로 보고되었다. 텔미사르탄/알로디핀 복합제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상 반응은 0.16%(1/610명, 총 1건)로 울혈성심부전 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.31%(8/610명, 총 8건)로 보고되었으며, 간세포염증, 근육골격통증, 뇌경색, 목통증, 비인두염, 상복부불쾌감, 상복부 통증, 체위유아지령증 각 0.16%(1/610명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 텔미사르탄/알로디핀 복합제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.33%(2/610명, 총 2건)로 상복부불쾌감, 체위유아지령증 각 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다.

3) 텔미사르탄/로수바스타틴 복합제에서 수집된 정보

(1) 국내 시판 후 조사 결과

1-1) 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 658명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 21.12%(20/610명, 187건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

1-2) 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 1,503명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.04%(166/1,503명, 292건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상 반응은 보고되지 않았고, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 이상반응을 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응(1.00%(15/1,503명, 18건)
흔하지 않게 (0.1~1%미만)	비뇨기계 질환	폐쇄성
드물게 (0.01~0.1% 미만)	호흡기계 질환	비염
위장관계 장애	위장관계 장애	상제불응의위장저지질환
신장관계 장애	신장관계 장애	양성혈관신장질환, 치질
근육-골격계 장애	근육-골격계 장애	골격통, 골다공증
중추 및 말초신경계 장애	중추 및 말초신경계 장애	간각저하, 운동이상증
혈관질환	혈관질환	죽상동맥경화증
비뇨기계 질환	비뇨기계 질환	빈뇨
정력 및 전정기관 장애	정력 및 전정기관 장애	귀울림, 정력감소
전신적 질환	전신적 질환	인내성
간 및 담도계 질환	간 및 담도계 질환	지방간

4) 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 텔미사르탄

(1) 임상시험

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

표 3. 1% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 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 발현된 다른 이상반응 중 위약군과 유사한 빈도로 발생한 이상 반응은 인플루엔자 양 증후, 소화불량, 근육통, 요로감염, 복통, 두통, 어지러움, 통풍, 피로, 기침, 고혈압, 흉통, 구역 및 말초부종이었다.

이외에도 추가적으로 보고된 이상반응(0.3% 초과 발현)은 다음과 같다.

- 자율신경계 : 발기부전, 명문비 증가, 흉조
- 전신 : 알레르기, 발열, 다리 통증, 권태감
- 심혈관 : 두근거림, 의존성 부종, 협심증, 빠른 맥, 다리부종, 비정상적인 ECG
- 중추신경계 : 불면증, 졸림, 편두통, 현기증, 감각이상, 불수의근 수축, 감각저하
- 위장관 : 방귀, 변비, 위염, 구토, 구강건조, 치질, 위장염, 장염 위식도 역류, 치통, 비통, 위장관질환
- 대사성 : 통풍, 고콜레스테롤혈증, 당뇨
- 근골격계 : 관절염, 관절통, 다리 저림
- 정신적 : 불안, 우울, 신경과민
- 내장기능 : 감염, 진균감염, 농양, 종양
- 중추계 : 전신, 기면지침, 비염, 호흡곤란, 코출혈
- 피부 : 피부염, 발진, 습진, 가려움증
- 비뇨기계 : 잦은 배뇨, 방광염
- 혈관계 : 뇌혈관질환
- 특수 감각 : 시각 이상, 결막염, 귀울림, 귀의 통증
- 초기 임상시험 도중 혈관 부종이 1건 보고되었다.

위약 대조 임상시험에서 다음과 같은 실험실적 검사치 이상이 보고되었다.

- 해모글로빈 : 29g/dL 이상 감소한 환자가 텔미사르탄 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0.3% 보고되었다. 빈혈로 인한 투여를 중단한 환자는 없었다.
- 크레아티닌 : 0.5 mg/dL 이상 증가한 환자가 텔미사르탄 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.3% 보고되었다. 텔미사르탄 투여군 중 1명의 피험자가 크레아티닌 및 혈중 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 투여를 중단한 환자는 없었다.

(2) 시판 후 사용경험

텔미사르탄 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다. 가장 흔히 자발적으로 보고된 이상 반응은 두통, 어지럼증, 무력증, 기침, 구역, 피로, 식욕 부진, 안면 부종, 하지 부종, 혈관부종(지령적 결과 수반), 가려움증, 과민반응, 발진, 증가, 흉만, 흉통, 심방세동, 울혈성 심부전, 심근경색, 혈압 상승, 고혈압 악화, 저혈압 (기립성 저혈압 포함), 고칼륨혈증, 저혈당(당뇨 환자에서), 심신 소화불량, 설사, 통풍, 요로 감염, 발기 부전, 요통, 복통, 근육 경련 (다리 경련 포함), 근육통, 서맥, 호산구감증, 혈소판감소증, 요산 증가, 간기능 이상 및 간질환*, 급성 신부전을 포함한 신장애, 빈혈, CPK 상승, 아나필락시 반응, 힘줄 통증 (건염 및 건초염 포함)이었다. 텔미사르탄을 포함 하는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투여 받은 있는 환자들에서 드물게 발견된 근증해증에 이 부된 바 있다.

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

부차적인 안전성 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

② 위약대조

(1) 임상시험

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

표 4. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율

이상반응	알로디핀 2.5mg (n=275)	알로디핀 5.0mg (n=296)	알로디핀 10.0mg (n=268)	위약 (n=520)
두통	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 알로디핀을 투여받은 환자에서 1% 이상 발현된 다른 이상반응은 다음과 같다.

표 5. 위약대조 임상시험에서 1% 이상 발현된 이상반응

- 신장: 매우 드물게 혈뇨
- 기타: 부종 (빈도 불명)
- 일부 스타틴계 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 정신신경계: 우울증, 수면장애(불면 및 과수면)(빈도 불명)
- 호흡기계: 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계: 지장적 및 비지장적 jaunice

스타틴계 약물 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴계 약물에 대해 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 기억적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 변하지 않다. 스타틴계 약물 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다.

(6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제삼자를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과와 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)이다. 보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편한, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간 기능검사이상성이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로서는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편한, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상 이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났다. 종신조사 예상치 못한 약물유해반응으로 관절통증의 1건 보고되었다.

제삼자 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 핏뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

이 약의 주성분인 텔미사르탄(알로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg의 약물 상호작용시험 결과, 텔미사르탄(알로디핀)의 존재 하에서 로수바스타틴의 C_{max}는 약 2.4배, AUC는 약 1.3배로 증가하였다. 따라서 이 약 투여 시 로수바스타틴의 C_{max} 증가로 인한 잠재적 위험성을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링 해야한다. 로수바스타틴 단일제 임상시험에서 수집된 정보에 따르면 모든 용량의 치료효과특히 20일간의 그림 이상에서 급성신부전과 함께 또는 급성신부전 없이 골관절 독성에: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등이 보고되었으며, 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 CK 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 횡문근융해증에 취약한 환자에게 이 약 투여 시 주의를 기울여야 한다. 이 약을 투여하기 전에 CK 수치를 측정한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요 인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않는다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였던, 결과 확인을 위해 5-7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5-7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한 치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약 투여 후에는 CK 수치의 증가적 모니터링이 권장된다. 또한 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 로수바스타틴 용량을 조정하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 의학적 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근육통 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상담할 것을 환자들에게 권고해야 한다. 이러한 경우에는 CK 수치를 측정하고 CK 수치가 현저하게 증가된다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 또한 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 통증의 중증 여부와 일상의 불편함이 초래되었는지 여부를 고려하여 결정할 수 있다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아오면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소를 억제하는 약물 용량으로 재시작할 것을 고려할 수 있다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 투여에는 권장되지 않는다. 또한 이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(ALT, AST)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 ALT, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

① 텔미사르탄

(1) 신장에 및 신장기능 환자: 신장에 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌의 주기적인 모니터링이 권장된다. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 텔미사르탄의 사용경험이 없다. 이 약의 혈액 투석을 받는 환자를 포함한 신장에 환자에서 용량조정이 필요 없음. 혈액투석으로 제거되는 약은 없다.

(2) 혈관내 혈장량증: 고혈압의 치료제, 심이성 염포제한 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자; 혈액투석중인 환자의 경우, 특히 고혈 투여 후 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 교정되어야 한다. 저혈압이 발생하는 경우 환자를 반드시 높이고 필요시 생리식염 주사액을 정맥주입한다.

(3) 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 자극하는 다른 조건: 혈관장기상태 및 신 기능에 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 주로 의존하는 환자의 경우(예, 중증의 울혈성부전 환자 또는 신동맥질환증을 포함한 만성적인 신 질환 환자), 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물의 투여는 급성 저혈압, 과질소혈증, 빈뇨 및 드물게 급성신부전 및/또는 사망과 관련성이 있다. 이 약을 투여한 환자들에게서도 유사한 결과가 예측된다.

(4) 전해질불균형/고칼륨혈증: 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물을 복용하는 경우 고칼륨혈증을 유발할 수 있다. 고령자, 신부전 환자, 당뇨병 환자, 혈청 칼륨농도에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용중인 환자 등에서 고칼륨혈증은 치명적일 수 있다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물을 병용하기 전에 유익성과 위험성을 고려해야 한다. 고칼륨혈증을 유발할 수 있는 주요 위험 요소는 다음과 같다.

- 당뇨병, 신부전, 신장장애, 고령자(> 70)
- 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물(칼륨보존이뇨제, 칼륨 보충제, 칼륨이 함유된 대 용량물 및 칼륨제를 상용시킬 수 있는 다른 약(예 파린 등)), ACE억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 비스테로이드소염진통제, 선택적 COX-2억제제를 포함하는 비스테로이드소염진통제), 면역억제제 (사이클로스핀, 타크로리무스, 트리메토프림 등을 한가지 이상 병용하는 경우).
- 혈소, 급성 심정보상기전상실, 대사산증, 신장기능의 악화, 신장상태의 갑작 스런 악화에, 감염성 질환, 세포용해에, 급성사지허혈, 횡문근용해, 확대 의상와 같은 병발질환이 있는 경우

(5) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

(6) 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계질환 환자에서 텔미사르탄 투여시 위장관계 이상반응이 위약 투여보다 더 자주 나타났다. 위장관 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으므로 대부분 위장관 질환을 가진 환자에서 초기에 나타났다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의 하여야 한다.

(7) 신장혈관고혈압 환자(양측성 신동맥 협착증 환자 또는 단독기능 신장의 신동맥 협착증 환자)를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 양측 또는 한쪽의 신동맥협착증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 ACE억제제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈중 요산질소의 상승이 예측된다. 또한 신장혈류량 감소와 사구체 여과율의 저하에 의해 급속히 신장기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 사용을 피하는 것이 권장된다.

(8) 일반적으로 원발알도스태론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계 를 억제하는 혈압강화제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

(9) 운전 및 기계조작에 대한 영향: 텔미사르탄이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강화제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지럼이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의하여야 한다.

(10) 신혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병 환자(예: 당뇨병과 관상 동맥질환을 동반한 환자에서 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 ACE 타진제와 같은 혈압강화제 투여 시 치명적인 심근경색 및 예상하지 못한 신혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가함) 또는 당뇨병 환자에서 관상동맥 질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이 대해 진단되지 않을 수 있으므로 당뇨병환자에게 이 약을 투여하기 전에 관상동맥질환에 대한 적절한 진단 평가(예: 운동 부하 검사)를 우선으로 실시해야 한다.

② 알로디핀

(1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV 등급의 심부전환자에 대한 알로디핀의 장기전, 위약대조시험 (PRAISE-2)에서 알로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

(2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 혈중 antagonist와 마찬가지로 알로디핀의 반감기는 간기능부전환자에게 길어질것을, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

(3) 혈당장애 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 이러한 혈압강화작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

(4) 효과발현이 천천히 나타나므로, 초기 치료를 요하는 불일형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

③ 로수바스타틴

(1) 간질성 폐질환: 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐 질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡관련, 가래가 없는 간질 및 일반적임 건강의 악화(빈도, 재증감소 및 발병기 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

(2) 이 약을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.

(3) 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.

(4) 당뇨병 - 항후 당뇨병이 발생한 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 및 기지 증가가 제시되었다. 그러나 스타틴 투여의 혈당상 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료제의 장단점을 잘 수 있다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6-6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 혈중 지질수치 상승, 고혈압들은 진료처침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6-6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 빈도에는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

(5) 유전적 다형성: SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CA와 비교하여 SLCO1B1 (OATP1B1) c. 521C 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출(AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전형다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 한가지 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

(6) 중증파부이상반응: 스타틴스-존슨 증후군(SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증 피부이상반응이 로수바스타틴에 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반 응에 대한 증상 및 징후에 대해 조교하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 입시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우는 경 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료를 고려해야 한다. 만약 환자에게 이 약의 사용으로 스타틴스-존슨 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했다면 경우 연례라고 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.

(7) 중증 근육 무력증 및 인근 무력증: 드물게 스타틴계 약물이 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에서 주의해서 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 인근 무력증이 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

6. 상호작용

텔미사르탄(알로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg을 건강한 자원자에게 투여 하여 실시한 약물상호작용시험 결과, 텔미사르탄(알로디핀)의 존재 하에서 로수바스타틴의 C_{max}는 약 2.4배, AUC는 약 1.3배로 증가하였다.

다른 약물들과 텔미사르탄(알로디핀/로수바스타틴 복합제)의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

① 텔미사르탄

- (1) 디곡산: 텔미사르탄과 디곡산과 함께 투여했을 때, 디곡산의 최고 혈장 농도 중앙값 (49%) 및 최저 농도 중앙값 (20%) 증가가 관찰되었다. 따라서 텔미 사르탄 투여를 시작하거나, 투여중지를 조정하거나 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과다한 또는 과소한 디곡산혈액 농도를 피하기 위해 디곡산 농도를 모니터링 하는 것이 권장된다.
- (2) 리튬: 리튬과 안지오텐신 전환 효소 저해제를 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도의 가역적 증가 및 독성이 보고되었다. 텔미사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 길항제에 대해서도 이러한 사례들이 보고되었다. 따라서 리튬과 텔미 사르탄을 병용하는 동안에는 혈청 리튬 수치를 모니터링하는 것이 권장된다.
- (3) 라미피릴 및 라미피릴라트: 한 임상 시험에서 텔미사르탄과 라미피릴의 병용 투여는 라미피릴 및 라미피릴라트의 AUC(CO-24와 C_{max}를 2.5배까지 증가시켰다. 이러한 관찰 사항에 대한 임상적 연관성은 알려지지 않았다.
- (4) 와르파린: 텔미사르탄을 10일 동안 투여한 것은 와르파린의 평균 최저 혈장 농도를 약간 감소시켰다. 이러한 감소는 International Normalized Ratio (INR) 면에서의 변화를 유발하지는 않았다.
- (5) 비스테로이드성 소염진통제 (예, 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제는 안지오텐신 II 수용체 길항 제의 혈압강화 효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자(예: 탈수상태, 신기능이 손상된 노인 환자에서) 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 약물이 보고되었다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울 여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약을 병용 투여받은 환자들에게는 충분한 수분을 공급해 주어야하며 병용투여 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.
- (6) 기타 약물: 텔미사르탄을 아세트아미노펜, 알로디핀, 글리벤크라미드, 심바스타틴, 히드로클로로티아지드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상승 작용은 없었다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지 않으며 생체외에서 CYP2C19을 약간 저해하는 것을 제외하고는 사이토크롬 P450에 대해 영향을 미치지 않는다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 효소를 저해하는 약물과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다. CYP2C19 에 의해 대사는 약물의 대사를 저해할 가능성을 제외하고, 텔미사르탄은 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 약물들과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.
- (7) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중치환은 이러한 약물의 단독용량과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터 링해야 한다. 당뇨병이나 중증증-중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유약제를 병용 투여하지 않는다.
- (8) 추가적인 약물상호작용 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

② 알로디핀

- (1) 임상 시험에서 알로디핀은 티아지드계 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트rog리세린, 설파질, 디곡산, 와르파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 안전하게 투여 되었다.
- (2) 자궁 내용: 알로디핀은 자궁이나 자궁contents와 병용시 일부 환자에서 생체이용 륜 증가로 인한 혈압강화효과의 증가가 나타날 수 있으므로 병용투여를 권장하지 않는다.
- (3) 시메티딘, 실데나필: 알로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.
- (4) 아토르바스타틴, 디곡산, 와르파린: 알로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.
- (5) 심바스타틴: 여러 용량의 알로디핀과 심바스타틴 80 mg을 병용투여 한 결과 심바스타틴의 단독으로 투여하였는 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77% 까지 증가하였다. 따라서 알로디핀을 병용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1일 1회 20 mg으로 제한한다.
- (6) 타크로리무스: 알로디핀은 타크로리무스의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서 타크로리무스의 혈중농도를 자주 모니터링하고 필요시 용량조정이 권장된다.
- (7) 사이클로스프린: 신장기능 환자를 대상으로 사이클로스프린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여 시 사이클로스프린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
- (8) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제에, 리팜피신, 세펜트 존스 위트(hypericum perforatum)와의 병용투여는 알로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조정을 고려해야 한다.
- (9) 추가적인 약물상호작용 정보는 알로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

③ 로수바스타틴

(1) 다른 약물들이 로수바스타틴에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (가질, 저해제 또는 유도제로 작용함) 일 않는다. 로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유물 수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해 제와 이 약을 병용하는 경우 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조).

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스프린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다우로미피딘 600 mg 1일 2회, 5일간	5 mg, 1회 투여	5.2배 증가
레고라스트린 160 mg 1일 1회, 14일간	5 mg, 1회 투여	3.8배 증가
아티라나비어 300 mg ¹	10 mg, 1회 투여	3.1배 증가
리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 1회 투여	2.7배 증가
벨파타스비르 100 mg 1일 1회	5 mg, 1회 투여	2.6배 증가
올바타스비르 25 mg/ ¹ 피라타스비르 150 mg/ ¹ 리토나비어 100 mg 1일 1회/ ¹ 다우비르 400 mg 1일 2회, 14일간	10 mg, 1회 투여	2.3배 증가
그리조프프레비르 200 mg/ ¹ 엘바스비르 50 mg 1일 1회, 11일간	5 mg 1일 1회, 7일간	2.2배 증가
클레파프레비르 400 mg/ ¹ 피라판트라비르 120 mg 1일 1회, 7일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
토피라마마트 400 mg/ ¹ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg, 1회 투여	2배 증가
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 1회 투여	2배 증가
겔피비르셀 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 1회 투여	1.9배 증가
엘트롬보르 75 mg 1회 투여 5일간	10 mg, 1회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg/ ¹ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가
티프라나비어 500 mg/ ¹ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간	10 mg, 1회 투여	1.4배 증가
드로나드론 400 mg 1일 2회	10 mg, 1회 투여	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 1회 투여	1.3배 증가
	80 mg, 1회 투여	1.2배 증가
에테티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포스포비라나비어 700 mg/ ¹ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 1회 투여	유익한차이 없음
알레글리타지드 0.3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유익한차이 없음
실리마딘 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 1회 투여	유익한차이 없음
페노피brate 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유익한차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 1회 투여	유익한차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 1회 투여	유익한차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 1회 투여	유익한차이 없음
에리스로마인 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 1회 투여	20% 감소
비이글리비르 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 1회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

- 제산제: 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 로수바스타틴을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 투여 2시간 후에 투여했을 때에 원회되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.
- 푸시딘: 로수바스타틴과 푸시딘간의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다 른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘간의 병용은 권장되지 않는 다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.
- 타카그렐라: 타카그렐라는 신장을 통한 로수바스타틴의 배설에 영향을 미쳐 로수바스타틴의 축적 현상을 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서는 타카그렐라 와 로수바스타틴의 병용 투여가 신기능 감소, CPK 수치 증가, 횡문근 융해증 초래했다.
- (2) 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향
 - 와르파린: 로수바스타틴과 병용 시 와르파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 로수 바스타틴과 와르파린을 병용 투여하면 와르파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가 될 수 있다. 비바린CK 길항제(와르파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
 - 사이클로스프린: 로수바스타틴과 사이클로스프린의 병용투여는 사이크로 스테린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
 - 페노피brate/티피브라신 유도제: 페노피brate이트와 로수바스타틴의 약물 동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동태학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겔피비르셀, 페노피brate이트, 다른 피brate이트 계열 약물 및 지질 저하용량 1일, 1g 이상의 니코티산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문이다. HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때, 근병증 위험 성을 증가시킨다. 피brate이트 계열 약물을 병용투여할 때, 로수바스타틴 40 mg 용량 투여는 금기이며, 더욱 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 한다.
 - 경구용 피임제: 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol과 norges trel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제와 HRT를 병용 시 이러한 혈장 농도간의 증가를 고려하여야 한다. 로수바스타틴의 용량 변경을 하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안된다. 임상시험시 여성에서 병용 투여가 없었으며 내약성은 유지되었다.
 - 기타 약물에의 영향: 디곡산 또는 에테티미브와는 임상적으로 유의한 상호 작용을 나타내지 않았다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

1) 일부

이 약은 임부에 투여해서는 안된다. 출산이 가능한 연령의 여성에게 이 약을 투여 하는 경우 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주어야 때만 투여한다.

① 텔미사르탄

안지오텐신 II 수용체 길항제의 사용은 임신 171 3개월 동안은 권장되지 않으며, 2 기 및 3기 3개월 동안은 금지된다. 텔미사르탄을 임부에 투여한 적절한 자료는 없다. 텔미사르탄을 투여한 비임상 시험에서 최1형성은 나타나지 않았으나 태자 출생은 나타났다. 임신 27 기 및 3개월 동안, 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 인해 태자독성 (신장기능 감소, 양수감소증, 두개골 지연과 신장기 독성(신부전, 저혈압, 고칼륨 혈증)을 유발했다. 임신기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않으면 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일임이 확립된 다른 고혈압 치료제에 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항 제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제에 치료를 시작해야 한다. 만약 임신 27 기 3개월 이후로 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 초음파 검사가 권장된다.

안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용했던 임부의 영아는 반드시 저혈압, 빈뇨,

고칼륨혈증 등의 발현 가능성을 긴밀하게 관찰하여야 한다

② 알로디핀

알로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 태아에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 알로디핀을 투여한 임부에서 분만기전 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 질한 자제가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다.

③ 로수바스타틴

임부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 중에 사용하진 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤을 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증가가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다.

2) 수유부

동물시험에서 텔미사르탄 및 로수바스타틴이 젖대의 모유로 이행되는 것이 확인되었고, 알로디핀은 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 따라서 수유 중에는 이 약을 투여하지 않고, 부득이 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

8. 신에 대한 투여

임신에 이하 소아환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여가 권장되지 않는다.

9. 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 고령자 인 경우, 알로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증가한다.

10. 과량 투여 시의 처치

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

① 텔미사르탄

시험에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다. 텔미사르탄 과량투여시 가장 현저한 증상으로 저혈압, 빈맥/불규칙한심장 자극으로 인한), 사색, 어지러움 및 급성신부전 등이 보고되었다. 저혈압 증후가 나타나면 보조적인 치료를 실시해야 한다. 텔미사르탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않다. 환자를 주의깊게 관찰해야 하고 복용 후 경과시간 및 증상의 경도에 따라 다중적 보조적 치료를 실시한다. 구토와/또는 위세척을 고려할 수도 있다. 약용한이 처치에 유용할 수도 있다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 한다. 저혈압 이 나타나면 환자를 높이고 염분과 전해 대용제를 빨리 공급해야 한다.

② 알로디핀

시험에서 시 과다한 혈청칼륨증과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것 이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속삭는데 이르게 되거나 속이 일이나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 자원자에게 알로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄(medical carbon)을 투여하였을 때 알로디핀의 흡수가 유의하게 감소 되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 알로디핀의 과량투여로 인한 임상 적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사의의 위치를 잡게 보다 높게 유지하여 혈액투과 같은 순환제에 및 노폐물량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관강력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘제발저해제의 효과를 반