전문의약품
분류번호 : 214

더블스타정 40/5밀리그램 80/5밀리그램 40/10밀리그램 | Doublestar Tab. 40/5mg 80/5mg 40/10mg

암로디핀베실산염, 텔미사르탄 | Amlodipine besylate, Telmisartan

[원료약품 및 분량]

* 더블스타정40/5밀리그램 : 1정(440mg) 중
- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ······ 6.935mg(암로디핀으로서 5mg)
  텔미사르탄(EP) ······ 40.0mg
- 첨가제(타르색소) : 청색1호알루미늄레이크
- 기타첨가제 : D-만니톨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 포비돈, 혼합색소분말회색(PB-57699)

* 더블스타정80/5밀리그램 : 1정(680mg) 중
- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ······ 6.935mg(암로디핀으로서 5mg)
  텔미사르탄(EP) ······ 80.0mg
- 첨가제(타르색소) : 청색1호알루미늄레이크
- 기타첨가제 : D-만니톨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 포비돈, 혼합색소분말회색(PB-57699)

* 더블스타정40/10밀리그램 : 1정(440mg) 중
- 유효성분 : 암로디핀베실산염(EP) ······ 13.87mg(암로디핀으로서 10mg)
  텔미사르탄(EP) ······ 40.0mg
- 첨가제(타르색소) : 청색1호알루미늄레이크
- 기타첨가제 : D-만니톨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 포비돈, 혼합색소분말회색(PB-57699)

[성상] 흰색과 연한 파란색의 양면이 볼록한 타원형 이중정

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

[용법 · 용량]
이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(텔미사르탄 또는 암로디핀)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
- 40/5밀리그램 : 암로디핀5밀리그램 또는 텔미사르탄40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 80/5밀리그램 : 암로디핀5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 40/10밀리그램 : 암로디핀10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

텔미사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다(이 약 40/5밀리그램에 한함).
- ○ 신장애 환자 : 경증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증량한다. 또한 혈청칼륨 및 크레아티닌 수치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.
- ○ 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.
- ○ 고령자 : 일반적인 암로디핀용법이 고령자에게 권장되지만, 용량 증량 시 주의하여야 한다('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.'항 참조). 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.
- ○ 소아 : 만 18세 이하의 소아 환자에 대한 안전성 · 유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여하는 경우 자라나는 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 2기 3개월 및 3기 3개월 중의 이러한 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 형성저하증, 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, 자궁 내 성장지연, 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 말 것.
   1) 이 약의 주성분 또는 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
   2) 임부(임신 2기 및 3기) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
   3) 수유부
   4) 담도폐쇄성 질환자
   5) 중증의 간장애 환자
   6) 좌심실 유출로 폐쇄[예 : 높은 등급(high grade)의 대동맥협착]
   7) 중증의 저혈압 환자
   8) 쇽 환자(심장성쇼크 포함)
   9) 급성심근경색 이후 혈류역학적으로 불안정한 심부전 환자
   10) 이 약의 첨가제에 대한 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자
   11) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73㎡)에서 알리스키렌함유제제와의 병용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
   1) 원발성알도스테론증 환자
   원발성알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
   2) 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성비후성심근병증 환자
   다른 혈관이완제와 마찬가지로 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성비후성심근병증 환자의 경우, 특히 주의해야 한다.
   3) 간장애 환자
   암로디핀은 간에서 광범위하게 대사되며 텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 따라서 담즙정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 청소율 감소를 예상할 수 있다. 간기능장애 환자에서 암로디핀의 반감기가 연장되며 AUC 수치가 더 높게 나타났다(권장용량은 아직 확립되지 않음). 따라서 경증 또는 중등증의 간기능장애 환자에는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1회 텔미사르탄40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.
   4) 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계질환 환자
   텔미사르탄 투여 시 위장관계 이상반응이 위약 투여 시보다 더 자주 나타났다. 위장관출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분 위장관질환을 가진 환자에서 초기에 나타났다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.
   5) 신혈관고혈압 환자
   좌우 양쪽의 신동맥협착증이나 한쪽 신장만 기능하는 경우의 신동맥협착증이 있는 환자를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 양쪽 또는 한쪽의 신동맥협착증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 안지오텐신전환효소(ACE)저해제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈중 요산질소의 상승이 예측된다.
   6) 투석을 해야 하는 신부전 환자
   7) 고령자
   고령 환자에서의 암로디핀의 용량을 증량할 경우에는 주의하여야 한다('용법 · 용량'항 참조).
   8) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신수용체차단제(ARB), ACE 억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.

4. 이상반응
안전성 프로파일 요약
가장 흔하게 보고된 이상반응은 어지러움 및 말초부종이며, 중대한 이상반응 실신은 드물게 보고될 수 있다(1,000명 환자 당 1건 이하).
이 약에 대한 안전성 및 내약성은 3,500명 이상의 환자가 참여한 다섯 개의 비교 임상을 통해 평가되었으며, 이 중 2,500명이 넘는 환자가 텔미사르탄과 암로디핀을 병용투여 받았다.
임상시험에서 텔미사르탄과 암로디핀의 병용투여 시 단일의 이상반응과 비교하였을 때 추가적인 이상반응이 확인되지 않았다. 암로디핀단일제에 대한 용량의존적 이상반응으로 알려진 말초부종은 암로디핀만 복용한 환자들에서보다 암로디핀/텔미사르탄 투여군에서 전반적으로 더 낮은 발생율로 관찰되었다.
비록 임상시험 또는 시판 후 기간 동안에 관찰되지 않았을지라도, 단일제(텔미사르탄 또는 암로디핀)에서 과거에 보고된 이상반응은 이 약에서도 잠재적인 이상반응일 수 있다. 추가적인 안전성 정보는 텔미사르탄 또는 암로디핀단일제 허가사항을 참조한다.
이상반응 요약
텔미사르탄/암로디핀복합제 또는 단일제(텔미사르탄 또는 암로디핀)의 임상시험 또는 시판 후 경험에서 보고된 이상반응을 MedDRA에 따라 분류하여 아래 표로 나타내었다.
발현빈도는 다음과 같이 정의되었다. 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), 알 수 없음(사용가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

기관계명	발현빈도	이상반응		
		복합제	텔미사르탄	암로디핀
감염 및 기생충감염	흔하지 않게		상기도감염(인두염 및 부비동염 포함), 요로감염(방광염 포함)	
	드물게	방광염	패혈증(치명적 결과 포함)	
혈액 및 림프계장애	흔하지 않게		빈혈	
	드물게		혈소판감소증, 호산구증가증	
	매우 드물게			백혈구감소증, 혈소판감소증
면역계장애	드물게		과민성, 아나필락시스반응	
	매우 드물게			과민성
대사 및 영양장애	흔하지 않게		고칼륨혈증	
	드물게		저혈당증(당뇨 환자에서)	
	매우 드물게			고혈당증
정신장애	흔하지 않게		우울증, 불면증	기분변화, 우울증, 불안, 불면증
	드물게	우울증, 불안, 불면증	불안	혼돈상태
신경계장애	흔하게	어지러움		어지러움, 졸림, 두통
	흔하지 않게	졸림, 편두통, 두통, 감각이상	실신	실신, 감각이상, 감각저하, 미각이상, 떨림
	드물게	실신, 말초신경병증, 감각저하, 미각이상, 떨림		
	매우 드물게			추체외로장애, 근육긴장항진증, 말초신경병증
시각장애	흔하게			시각장애(복시 포함)
	흔하지 않게			시각장애
	드물게		시각장애	
귀 및 미로장애	흔하지 않게	현기증	현기증	이명
심장장애	흔하게			두근거림
	흔하지 않게	서맥, 두근거림	서맥	서맥
	드물게		빈맥	
	매우 드물게			심근경색, 심실성빈맥, 부정맥, 심방세동
심혈관계장애	흔하게			홍조
	흔하지 않게	저혈압, 기립성저혈압, 홍조	저혈압, 기립성저혈압	저혈압
	매우 드물게			혈관염
호흡기, 흉부 및 종격장애	흔하지 않게	기침	호흡곤란	호흡곤란, 비염, 기침
	매우 드물게	간질성폐질병1)		
위장관계장애	흔하게			배변습관변화(설사 및 변비 포함), 복통, 소화불량, 구역
	흔하지 않게	복통, 설사, 구역	위창자내공기참, 복통, 설사, 구토, 소화불량	구토, 구강건조
	드물게	구토, 잇몸비대, 소화불량, 구강건조	복부불쾌감, 구강건조	
	매우 드물게			췌장염, 위염, 잇몸비대
간담도장애	드물게		간기능이상, 간장애2)	
	매우 드물게			간염, 황달, 간효소증가(대부분 담즙정체와 함께 나타남)
피부 및 피하조직장애	흔하지 않게	가려움증	다한증, 발진, 가려움증	탈모, 자색반, 피부변색, 다한증, 발진, 가려움증
	드물게	습진, 홍반, 발진	혈관부종(치명적 결과 수반), 독성피부발진, 약물발진, 두드러기, 습진, 홍반	
	매우 드물게			혈관부종, 다형성홍반, 두드러기, 박탈피부염, 스티븐스-존슨증후군, 광과민반응
	알 수 없음			독성표피괴사용해
근골격 및 결합조직장애	흔하게			관절종창, 근육경련
	흔하지 않게	관절통, 근육경련(다리경련), 근육통	요통, 근육경련, 근육통	관절통, 요통, 근육통
	드물게	요통, 사지통증(다리통증)	힘줄통증(건염과 같은 증상들), 관절통, 사지통증	
신장 및 요로장애	흔하지 않게		신기능장애(급성신부전 포함)	배뇨질환, 빈뇨증, 야간뇨
	드물게	야간뇨		
생식계 및 유방장애	흔하지 않게	발기기능장애		남성의 여성형유방, 발기기능장애
전신장애 및 투여부위 병태	매우 흔하게			부종
	흔하게	말초부종		무력증, 피로
	흔하지 않게	무력증, 흉통, 피로, 부종	무력증, 흉통	통증, 흉통, 병감(권태)
	드물게	병감(권태)	인플루엔자유사질병	
임상검사	흔하지 않게	간효소증가	혈액크레아티닌증가	체중증가, 체중감소
	드물게	혈액요산증가	혈액크레아티닌포스포키나제증가, 헤모글로빈감소, 간효소증가, 혈액요산증가	

1) 텔미사르탄의 시판 후 경험에서 간질성폐질병(주로 간질성폐렴 및 호산구성폐렴)이 보고되었다.
2) 텔미사르탄의 간기능이상 및 간장애 시판 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발현될 것으로 예상되는 일본 환자에서 대부분 발생하였다.

국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 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 간세포암종, 뇌경색, 울혈성심부전 각 0.16%(1/610명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 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, 간세포암종, 근육골격통증, 뇌경색, 목통증, 비인두염, 상복부불쾌감, 상복부통증, 체위성어지럼증 각 0.16% (1/610명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.33%(2/610명, 총 2건)로 상복부불쾌감, 체위성어지럼증 각0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다.

5. 일반적 주의
   1) 임신
   임신기간 중에 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다.
   2) 저혈압
   체액이나 염류가 부족한 환자(예 : 고용량의 이뇨제로 치료 받고 있는 환자)와 같이 레닌-안지오텐신시스템이 활성화된 환자들에서는 이 약의 치료를 시작한 후에 증후성저혈압이 발생할 수 있다. 이러한 상태는 이 약을 투여하기 전에 교정하거나 면밀한 의학적 감독 하에 이 약의 용량을 감소하여 치료를 시작하여야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리식염수를 정맥주사로 점적주입한다. 일시적인 저혈압 반응은 앞으로의 치료에 대한 금기사항이 아니며, 일반적으로 일단 혈압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있다.
   3) 고칼륨혈증
   텔미사르탄의 경우 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물로 치료 중일 때 특히 신장애 환자 및/또는 심부전 환자의 경우, 고칼륨혈증이 일어날 수 있다. 위험이 있는 환자에 대해서 혈청 칼륨치의 적절한 모니터링이 권장된다. 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험을 바탕으로, 칼륨저류성이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용품 및 칼륨치를 상승시킬 수 있는 다른 약(헤파린 등)과의 병용에 의해 혈청칼륨치가 상승될 수 있으므로 이들 약물과 이 약의 병용투여는 신중해야 한다.
   4) 신장애 환자
   텔미사르탄의 경우 민감한 환자들에서는 레닌-안지오텐신-알도스테론시스템 저해에 대한 결과로서 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론시스템의 활성에 의존적일 수 있는 환자들(예 : 중증의 울혈성심부전 환자)에서는 안지오텐신-전환효소(angiotensin-converting enzyme, ACE)저해제 및 안지오텐신수용체길항제로의 치료가 소변감소증 및/또는 진행성질소혈증, 그리고 (드물게) 급성신부전 및/또는 사망과 관련이 있었다. 유사한 결과가 텔미사르탄으로 치료를 받는 환자들에서도 나타날 수 있다. 신장애 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청칼륨 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링이 권장된다. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 이 약의 사용경험이 없다.
   5) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가
   암로디핀의 경우 특히 중증의 폐색성관상동맥질환이 있는 환자들에서 칼슘채널차단제요법을 시작하거나 용량을 증가시킨 시점에서 드물게 협심증 또는 급성심근경색의 발생빈도, 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 해명되지 않았다.
   6) 암로디핀의 경우 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
   7) 심부전 환자에 대한 투여
   중증심부전(NYHA class Ⅲ 및 Ⅳ 등급) 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 보고된 폐부종 발생률은 위약군보다 암로디핀 투여군에서 더 높았다. 따라서 심부전 환자에게는 주의해서 투여하여야 한다. 암로디핀을 포함한 칼슘채널차단제는 향후 심혈관계 사건 및 사망의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 울혈성심부전 환자에게 주의해서 사용하여야 한다.
   8) 이 약은 소르비톨을 함유하고 있으므로 유전적으로 과당불내성 환자에는 적합하지 않다.
   9) 당뇨
   심혈관질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨 환자(예 : 당뇨와 관상동맥질환이 동시에 발병된 환자)인 경우, 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제 또는 안지오텐신전환효소저해제와 같은 혈압강하제 복용 시 치명적인 심근경색 및 예상하지 못한 심혈관질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있다. 당뇨 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로, 당뇨 환자에 이 약 투여 시 관상동맥질환을 발견하고 치료하기 위한 적절한 진단평가(예 : 운동부하검사)를 우선적으로 실시해야 한다.
   10) 운전 및 기계조작에 대한 영향
   이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여 중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작 시 주의해야 한다.
   11) 기타
   다른 혈압강하제에서와 같이, 허혈성심질환이나 허혈성심혈관질환이 있는 환자에서 과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다.

6. 상호작용
   1) 암로디핀 및 텔미사르탄 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
   2) 텔미사르탄의 약물상호작용
   ① 디곡신 : 텔미사르탄과 디곡신과 함께 투여했을 때, 디곡신의 최고혈장농도 중앙값(49%) 및 최저농도 중앙값(20%) 증가가 관찰되었다. 따라서 텔미사르탄 투여를 시작하거나, 투여량을 조절하거나 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과다한 또는 과소한 디지털리스작용을 피하기 위해 디곡신 농도를 모니터링 하는 것이 권장된다.
   ② 리튬 : 리튬과 안지오텐신전환효소저해제를 병용투여하는 동안 혈청리튬 농도의 가역적 증가 및 독성이 보고되었다. 텔미사르탄을 포함한 안지오텐신수용체길항제에 대해서도 이러한 사례들이 보고되었다. 따라서 리튬과 텔미사르탄을 병용하는 동안에는 혈청리튬 수치를 모니터링하는 것이 권장된다.
   ③ 라미프릴 및 라미프릴라트 : 한 임상시험에서 텔미사르탄과 라미프릴의 병용투여는 라미프릴 및 라미프릴라트의 AUC0-24와 C_{max}를 2.5배까지 증가시켰다. 이러한 관찰사항에 대한 임상적 연관성은 알려지지 않았다.
   ④ 와르파린 : 텔미사르탄을 10일 동안 투여한 것은 와르파린의 평균 최저혈장농도를 약간 감소시켰다; 이러한 감소는 International Normalized Ratio(INR) 면에서의 변화를 유발하지는 않았다.
   ⑤ 비스테로이드성소염진통제(예 : 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 및 비스테로이드성소염진통제)는 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제의 혈압강하효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수 환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제와 COX 저해제 병용투여 시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 한다. 비스테로이드성소염진통제와 이 약을 병용투여 받는 환자들에게는 충분한 수분을 공급해 주어야 하며 병용치료 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.
   ⑥ 기타약물 : 텔미사르탄을 아세트아미노펜, 암로디핀, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 히드로클로로티아지드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지 않으므로 생체 외에서 CYP2C19을 약간 저해하는 것을 제외하고는 사이토크롬 P450에 대해 영향을 미치지 않는다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 효소를 저해하는 약물과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다. CYP2C19에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해할 가능성을 제외하고, 텔미사르탄은 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 약물들과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.
   ⑦ 추가적인 약물상호작용 정보는 텔미사르탄단일제 허가사항을 참조한다.
   ⑧ 안지오텐신수용체차단제(ARB), ACE 억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교 시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73㎡)에게 이 약과 알리스키렌함유제제를 병용투여하지 않는다.
   3) 암로디핀의 약물상호작용
   ① 임상시험에서 암로디핀은 티아지드계이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환효소저해제, 지속형질산염류, 니트로글리세린설하정, 디곡신, 와르파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병제제 등과 안전하게 투여되었다.
   ② 자몽쥬스 : 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용 시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
   ③ 시메티딘, 실데나필 : 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.
   ④ 아토르바스타틴, 디곡신, 와르파린 : 임상 약물상호작용 연구에서 암로디핀에 의한 약동학적 영향은 없었다.
   ⑤ 심바스타틴 : 암로디핀 10mg과 심바스타틴80mg을 다회 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 암로디핀을 복용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1일 최대 20mg으로 제한한다.
   ⑥ 타크로리무스 : 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있지만, 이러한 상호작용의 약동학적 기전이 완전히 이해된 것은 아니다. 타크로리무스를 투여 받은 환자에게 암로디핀을 투여하는 경우에는 타크로리무스의 혈중농도에 대한 모니터링이 필요하며 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절해야 한다.
   ⑦ 시클로스포린 : 시클로스포린의 가변적인 최저농도 증가(평균 0~40%)가 관찰되었던 신장이식 환자를 제외하고, 건강한 지원자 또는 다른 집단에서 시클로스포린과 암로디핀으로 약물상호작용시험이 수행되지 않았다. 암로디핀을 투여 중인 신장이식 환자에서 시클로스포린 농도에 대한 모니터링을 고려해야 하며, 필요에 따라 시클로스포린 용량을 감량해야 한다.
   ⑧ CYP3A4 억제제 : 강력하거나 중등도의 CYP3A4 억제제(단백분해효소억제제, 아졸계항진균제, 에리트로마이신 또는 클래리트로마이신과 같은 마크로라이드계, 베라파밀 또는 딜티아젬)를 암로디핀과 병용 시 암로디핀 노출을 유의하게 증가시켜 그 결과 저혈압 위험이 증가할 수 있다. 이러한 PK 변동의 임상적인 해석은 고령자에게서 더 뚜렷하게 나타날 수 있다. 따라서 임상적인 모니터링 및 용량조절이 요구될 수 있다.
   ⑨ CYP3A4 유도제 : 이미 알려진 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제[예를 들어 리팜피신, 성요한풀(hypericum perforatum)]와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량조절을 고려해야 한다.
   ⑩ 단트롤렌(주입용) : 동물에서 베라파밀 및 정맥 내 단트롤렌 투여 후 고칼륨혈증과 연계하여 치명적인 심실세동 및 심장혈관허탈이 관찰되었다. 고칼륨혈증의 위험이 있으므로, 악성고열에 감수성이 있는 환자 및 악성고열 관리 시 암로디핀과 같은 칼슘채널차단제의 병용투여를 피하도록 권고된다.
   ⑪ mTOR 억제제 : mTOR 억제제(예 : 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베로리무스)는 CYP3A의 기질이다. 암로디핀은 약한 CYP3A 저해제이며, mTOR 억제제와 병용투여 시 암로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.
   ⑫ 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀단일제 허가사항을 참조한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
   1) 임부 : 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제의 사용은 임신 1기 3개월 동안은 권장되지 않으며, 2기 및 3기 3개월 동안은 금지된다. 이 약을 임신 중인 여성에 투여한 적절한 자료는 없다.
   비임상자료에서 기형 발생은 나타나지 않았으나 태자독성은 나타났다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안, 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제의 노출은 인체 태자독성(신장기능 감소, 양수감소증, 두개골 골화지연)과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다.
   임신기간 중에 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다. 만약 임신 2기 3개월 이후로 안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제에 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 초음파검사가 권장된다.
   안지오텐신 Ⅱ 수용체길항제를 복용했던 임부의 영아는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고칼륨혈증 등의 발현 가능성을 긴밀하게 관찰하여야 한다.
   암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대권장용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타났다. 동물실험에서는 암로디핀 고용량에서 생식독성이 관찰된 바 있다.
   2) 수유부 : 사람에 대한 투여경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 텔미사르탄이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 텔미사르탄이 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 한다('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 참조).
   3) 생식능 : 사람에서 이 약 및 개별 주성분의 생식능은 연구된 바 없다. 텔미사르탄 및 암로디핀의 병용투여한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았다. 비임상시험에서 암컷 및 수컷의 수태능에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았다. 칼슘채널차단제를 투여 받은 일부 환자에서 정자머리 부분의 가역적인 생화학적 변화가 보고되었다. 암로디핀이 생식능에 미치는 잠재적인 영향에 관한 임상자료는 충분하지 않다. 한 건의 랫드시험에서 수컷의 수태능에 미치는 유해한 영향이 발견되었다.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 만18세 이하 소아 환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
이 약을 고령자에 투여 시 용량조절이 필요하지 않으나, 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 주의하여 투여한다. 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

10. 과량투여 시의 처치
   1) 텔미사르탄
   사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다.
   텔미사르탄 과량투여 시 가장 현저한 증상으로 저혈압, 빈맥(부교감신경 자극으로 인함), 서맥, 어지러움 및 급성신부전 등이 보고되었다. 저혈압 증후가 나타나면 보조적인 치료를 실시해야 한다. 텔미사르탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다. 환자를 주의 깊게 관찰해야 하고 복용 후 경과시간 및 증상의 경중에 따라 대증적, 보조적 치료를 실시한다. 구토와/또는 위세척을 고려할 수도 있다. 약용탄이 처치에 유용할 수도 있다. 혈청전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 한다. 저혈압이 나타나면 환자를 눕히고 염분과 체액대용제를 빨리 공급해야 한다.
   2) 암로디핀
   심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄(medicinal carbon)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 암로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액 등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

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

12. 의약품동등성시험 정보
   가. 시험약 텔로핀정80/5밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)과 대조약 트윈스타정80/5밀리그램(한국베링거잉겔하임㈜)을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 52명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 암로디핀 및 텔미사르탄을 측정하고, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈텔미사르탄〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim72hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	트윈스타정80/5밀리그램 (한국베링거인겔하임㈜)	3991 ± 3525	761.2 ± 439.8	0.75 (0.50 ~ 4.00)	20.33 ± 15.45
시험약	텔로핀정80/5밀리그램 (주식회사제뉴원사이언스)	4233 ± 4032	791.1 ± 556.5	1.00 (0.50 ~ 6.00)	19.01 ± 10.29
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9604 ~ 1.0938	log 0.8349 ~ 1.1168	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 52)
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

〈암로디핀〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim72hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	트윈스타정80/5밀리그램 (한국베링거인겔하임㈜)	103.3 ± 23.4	2.767 ± 0.538	6.00 (4.00 ~ 12.00)	40.93 ± 13.45
시험약	텔로핀정80/5밀리그램 (주식회사제뉴원사이언스)	102.6 ± 19.7	2.790 ± 0.460	6.00 (2.00 ~ 7.00)	37.80 ± 7.22
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9758 ~ 1.0328	log 0.9861 ~ 1.0446	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 52)
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 텔로핀정40/5밀리그램(주식회사제뉴원사이언스) 및 텔로핀정40/10밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)은 대조약 텔로핀정80/5밀리그램(주식회사제뉴원사이언스)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당자료로서 생물학적 동등성을 입증하였다.

[품목기준코드]
- 더블스타정40/5밀리그램 : 201900626
- 더블스타정80/5밀리그램 : 201900624
- 더블스타정40/10밀리그램 : 201900625

[저장방법] 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[사용(유효)기간] 제조일로부터 36개월

[포장단위] 30정(10정/PTP X 3), 30정/병, 100정/병

[소비자 상담실] 031-8018-7337

[제조자] **주식회사제뉴원사이언스** 세종특별자치시 전의면 산단길 245

[판매자] **일성신약(주)** 경기도 안산시 단원구 산단로 349

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질 · 변패 · 오염 또는 손상된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환 또는 환불받으실 수 있습니다.
※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품을 사용(복용)하지 않도록 하십시오.
※ 의약품을 사용(복용)하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 항상 의약품과 함께 보관하십시오.
※ 본 의약품에 대한 자세한 허가사항은 자사홈페이지(www.tdspharm.com) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하십시오.
※ 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)

첨부문서 작성(개정)연월일 : 2021년 12월 10일

제조의뢰자
tds® (주)티디에스팜
충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명4로 168-49

종이
분리배출