[전문의약품]

텔미콜플러스정 40/12.5mg 80/12.5mg

(텔미사르탄/히드로클로로티아지드)

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

▶ 텔미콜정40mg
- 유효성분 : 텔미사르탄(EP) ································ 40.0mg
- 유효성분 : 히드로클로로티아지드(EP) ···················· 12.5mg
- 첨가제 : D-만니톨, 메타규산알루민산마그네슘, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 포비돈, 히프로멜로오스

▶ 텔미콜정80mg
- 유효성분 : 텔미사르탄(EP) ································ 80.0mg
- 유효성분 : 히드로클로로티아지드(EP) ···················· 12.5mg
- 첨가제 : D-만니톨, 메타규산알루민산마그네슘, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스포비돈, 포비돈, 히프로멜로오스

【성상】 ▶ 텔미콜플러스정40/12.5mg : 흰색 또는 미백색의 장방형 정제
▶ 텔미콜플러스정40/12.5mg : 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 변경투여하기 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 필요치 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.

소아 : 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 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 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 말 것

1) 이 약의 주성분 및 첨가제 성분에 과민증이 있는 환자
2) 설폰아미드 계열 약물에 과민증 있는 환자(히드로클로로티아지드는 설폰아미드유도체이기 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 (크레아티닌 청소율 <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 뇌혈류부전으로 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), ACE 억제제, 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 광과민 작용은 비흑색종 피부암 기전으로 작용할 수 있다.
히드로클로로티아지드를 복용하는 환자에게는 비흑색종 피부암 위험에 대한 정보를 제공해야 하고, 정기적으로 피부의 새로운 병변 발생 여부를 확인하고 의심스러운 피부 병변이 발견될 경우 보고하도록 권고해야 한다. 또한 환자에게 피부암 위험을 최소화하기 위해 햇빛이나 UV(자외선) 노출 제한 및 노출되는 경우 적절한 보호와 같은 가능한 예방 조치를 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 위약에 비해 많이 보고된($p \le 0.05$) 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	증상별 발현빈도		
	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
귀 및 내이		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
간 및 담도			간기능 이상/간장애[b]
피부 및 피하조직			혈관부종(치명적 결과 수반), 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 크레아틴 포스포키나제 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 심혈관 사건의 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(치명적 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, 골수기능부전, 백혈구감소증, 중성구감소증, 무과립구증, 혈소판감소증
면역계	알려지지 않음	아나필락시스성 반응, 과민증
내분비	알려지지 않음	당뇨병 조절실패
대사 및 영양	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), 급성 근시, 급성 폐쇄각 녹내장
혈관	알려지지 않음	괴사성 혈관염
위장관	알려지지 않음	췌장염, 위부불쾌감
간 및 담도	알려지지 않음	간세포성 황달, 담즙 울체성 황달
피부 및 피하조직	알려지지 않음	독성표피괴사, 피부홍반성루푸스양 반응, 피부혈관염, 광과민 반응, 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)등 이었다. 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, 위창자 출혈, 식도염, 위염, 소화불량
- 중추 및 말초 신경계 : 두통, 떨림 – 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 : 잇몸질환, 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 중인환자는 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 임상 경험은 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 요산질소의 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.

5) 혈액량 감소 : 고용량의 이뇨제 요법, 식이성 염분제한, 설사 또는 구토에 의해 혈액량 또는 나트륨이 고갈된 환자의 경우, 특히 초회 투여후 증후성 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이런 증상은 이 약 투여 전에 개선되어야 한다.

6) 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 자극하는 다른 조건 : 혈관 긴장 상태 및 신장 기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 전적으로 의존하는 환자의 경우(예. 중증의 울혈성 심부전 환자 또는 신동맥 협착증을 포함한 근원적 신질환 환자), 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 타 약제와의 병용투여는 급성 저혈압, 과질소혈증, 빈뇨 또는 드물게 급성 신부전을 일으킬 수 있다.

7) 원발성 알도스테론증 : 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 항고혈압제가 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

8) 동맥판 및 승모판 협착증 환자나 폐색성 비후성 심근증 환자 : 다른 혈관확장제와 마찬가지로, 동맥판 및 승모판 협착증 환자나 폐색성 비후성 심근증 환자에게 투여할 경우에는 주의해서 투여해야 한다.

9) 대사와 내분비 효과 : 티아지드계 이뇨제 투여는 포도당 불내성을 일으킬 수 있다. 당뇨병 환자에서는 인슐린이나 경구 혈당강하제의 용량 조절이 필요할 수 있다. 티아지드계 이뇨제 치료시 잠재성 당뇨가 발현될 수 있다. 티아지드계 이뇨제 치료로 인해 콜레스테롤과 트리글리세라이드의 혈중농도 증가가 나타났다.; 그러나 이 약(텔미사르탄/히드로클로로티아지드 40/12.5mg, 80/12.5mg)에는 12.5mg 용량만 함유되어 있기 때문에 효과가 없거나 아주 미미한 것으로 보고되었다. 티아지드계 이뇨제 치료를 받은 몇몇 환자에서 고요산혈증이 나타나거나 명백한 통풍이 발현될 수 있다.

10) 전해질 불균형 : 이뇨제를 투여받는 모든 환자에서는 혈청 전해질치 측정을 적당한 간격으로 실시해야 한다. 히드로클로로티아지드를 포함하여 티아지드계 이뇨제는 체액 또는 전해질 불균형(저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 저염소혈증성 알칼로시스 포함)을 유발할 수 있다. 구강건조, 목마름, 허약, 무력증, 졸음, 불안, 근육의 통증 또는 경련, 근육 피로, 저혈압, 요량감소, 빈맥, 구역/구토와 같은 위장관 장애는 체액 또는 전해질 불균형을 나타내는 경고 증후이다.
- 저칼륨혈증: 티아지드계 이뇨제를 사용하면 저칼륨혈증이 유발되긴 하지만, 병용투여되는 텔미사르탄에 의해 이뇨제로 인한 저칼륨혈증이 감소될 수 있다. 간경화 환자나, 강한 이뇨제를 투여받고 있던 환자, 전해질 섭취가 부적절한 환자, 코르티코스테로이드나 ACTH를 병용투여받고 있는 환자에서 저칼륨혈증이 일어날 위험이 더 높다.
- 고칼륨혈증: 반대로, 이 약의 성분중 하나인 텔미사르탄의 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항효과로 인해서 고칼륨혈증이 나타날 수 있다. 이 약 투여 후 임상적으로 유의한 고칼륨혈증이 보고된 바는 없지만, 신부전과/또는 심부전, 당뇨병은 고칼륨혈증을 유발시킬 수 있는 위험인자들이다. 칼륨저류성 이뇨제, 칼륨 보충제 또는 칼륨 함유 염류들은 이 약과 주의하여 병용투여해야 한다.
- 저나트륨혈증과 저염소혈증성 알칼로시스: 이 약이 이뇨제로 인한 저나트륨혈증을 감소시키거나 예방한다는 증거는 없다. 염소 부족은 일반적으로 경증이고 보통 치료할 필요는 없다.
- 고칼슘혈증: 티아지드계 이뇨제는 뇨중 칼슘 배설을 감소시킬 수 있고, 알려진 칼슘대사 이상으로 알려지지 않은 경우에도 일시적이고 경미하게 혈청 칼슘치를 상승시킬 수 있다. 현저한 고칼슘혈증은 잠재성 부갑상선 기능 항진증의 증거일 수 있다. 부갑상선 기능 검사를 실시하기 전에 티아지드계 이뇨제의 복용을 중단시켜야 한다.
- 저마그네슘혈증: 티아지드계 이뇨제는 뇨중 마그네슘 배설을 증가시키는 것으로 나타났는데 이로 인해 저마그네슘혈증이 나타날 수 있다.

11) 이 약은 최대 1일 용량 기준으로 169mg(텔미사르탄/히드로클로로티아지드 40/12.5mg) 및 338mg (텔미사르탄/히드로클로로티아지드 80/12.5mg, 80/25mg)의 소르비톨을 함유하고 있으므로 유전적으로 과당 불내성이 있는 환자에는 적합하지 않다.(소르비톨 함유제제에 한함)

12) 심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병환자(예: 당뇨병과 관상동맥질환을 동반한 환자)에서 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 또는 ACE 차단제와 같은 혈압강하제 투여 시 치명적인 심근경색 및 예상하지 못한 심혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있다. 당뇨 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로 당뇨 환자에게 이 약을 투여하기 전에 관상동맥질환에 대한 적절한 진단 평가(예: 운동 부하 검사)를 우선적으로 실시해야 한다.

13) 운전 및 기계조작에 대한 영향 : 이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 임상시험은 실시되지 않았으나, 항고혈압약을 복용할 때 때때로 졸음 또는 어지러움이 나타날 수 있다는 것을 명심해야 한다.

14) 인종 : 다른 안지오텐신 길항제와 마찬가지로 텔미사르탄은 다른 인종에 비해 흑인에 대한 혈압강하 효과가 적었다. 이는 흑인 고혈압 환자에서 레닌치가 낮은 환자가 많기 때문이다.

15) 기타 : 다른 항고혈압제와 마찬가지로, 허혈성 심질환자나 허혈성 심혈관 질환자에 대한 과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다.

16) 일반사항 : 히드로클로로티아지드에 대한 과민반응은 알러지나 기관지 천식의 병력 유무와 상관없이 나타날 수 있다. 그러나 병력이 있는 환자에서 더 나타나기 쉽다. 티아지드계 이뇨제의 사용으로 전신성 홍반성 루프스가 악화되거나 활성화되었다는 보고가 있다. 티아지드계 이뇨제 사용 시 광과민반응이 보고된 바 있으므로, 복용 중 광과민반응이 발생하면 복용을 중단할 것이 권장된다. 이뇨제의 재투여가 필요한 경우, 태양 또는 인공 장파장자외선(UVA)에 대한 노출을 방지할 것이 권장된다.

17) 급성 근시 및 2차 폐쇄각 녹내장: 설폰아미드계인 히드로클로로티아지드는 급성 일과성 근시 및 급성 폐쇄각 녹내장을 일으킬 수 있다. 시력저하 또는 눈의 통증이 급성 증상으로 나타나며, 일반적으로 약물 개시 후 수 시간 내지 수 주 이내에 발생한다. 급성 폐쇄각 녹내장을 치료하지 않을 경우 영구적으로 시력을 상실할 수 있다. 증상이 나타날 경우 가능한 신속하게 히드로클로로티아지드 투여를 중단한다. 안내압이 조절되지 않을 경우 신속한 의학적 또는 외과적 치료를 고려해야 한다. 폐쇄각 녹내장을 일으키는 위험인자로서 설폰아미드 또는 페니실린 알레르기 병력 등이 포함될 수 있다.

6. 상호작용

1) 안지오텐신Ⅱ 수용체 길항제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 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 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60 mL/min/1.73m²) 에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다(2. 9)항 참조).

2) 리튬: 리튬과 안지오텐신 전환효소억제제를 병용투여한 경우, 혈청 리튬농도의 가역적인 상승과 독성이 보고된 바 있다. 텔미사르탄을 포함하여 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제에서도 보고되었다. 또, 티아지드계 이뇨제가 리튬의 신청소율을 감소시키므로, 이 약의 투여로 인해, 리튬 독성이 나타날 위험이 증가될 수 있다. 이 약과 리튬의 병용투여는 권장되지 않으며 의사의 엄격한 감독하에서만 병용투여 되어야 한다. 리튬의 병용투여가 꼭 필요한 경우에는 병용투여 기간 동안 혈청 리튬치를 모니터링하는 것이 권장된다.

3) 칼륨유실 및 저칼륨혈증과 연관된 약물들(예: 다른 칼륨 배설성 이뇨제류, 완하제류, 코르티코스테로이드류, 부신피질자극호르몬(ACTH)제제, 암포테리신, 카베녹솔론, 페니실린 G 나트륨, 살리실산과 그 유도체들): 히드로클로로티아지드의 칼륨고갈 효과는 텔미사르탄의 칼륨 보존효과에 의해 희석될 수 있다. 그러나 혈청 칼륨에 대한 히드로클로로티아지드의 이러한 효과는 칼륨유실 및 저칼륨혈증과 연관된 약물들(예: 다른 칼륨 배설성 이뇨제류, 완하제류, 코르티코스테로이드류, ACTH, 암포테리신, 카베녹솔론, 페니실린 G 나트륨, 살리실산과 그 유도체들)에 의해 강화될 수 있다. 이러한 약물들을 이 약과 병용 처방해야 할 때에는 혈장 칼륨치를 모니터링하는 것이 권장된다.

4) 혈중 칼륨치를 증가시키거나 고칼륨혈증을 유발하는 약물들(예: 안지오텐신 전환효소 (ACE)저해제, 칼륨 보존성 이뇨제, 칼륨 보충제, 칼륨 함유 염분 대용제, 사이클로스포린 또는 헤파린 나트륨과 같은 약물): 레닌-안지오텐신계를 저해하는 다른 약제들의 사용경험에 근거할 때, 위의 약물들과 이 약을 병용투여할 경우에는 혈청 칼륨치가 증가할 수 있다. 이러한 약물들을 이 약과 병용 처방해야 할 때에는 혈장 칼륨치를 모니터링하는 것이 권장된다.

5) 혈청 칼륨 질환에 영향을 받는 약물: 이 약과 혈청 칼륨 질환에 영향을 받는 약물들(예: 디기탈리스 배당체, 항부정맥제류), 몇몇 항부정맥제를 포함하여 토르사드 데 포인트(torsades de pointes)를 유발하는 다음 약물들(저칼륨혈증은 토르사드 데 포인트를 쉽게 유발시키는 한 인자이다.)을 병용투여할 경우에는 정기적으로 혈청 칼륨과 ECG를 모니터링하는 것이 권장된다.
- 분류 Ia (class Ia) 항부정맥제류: 퀴니딘, 히드로퀴니딘, 디소피라미드
- 분류 Ⅲ (class Ⅲ) 항부정맥제류: 아미오다론, 소탈롤, 도페틸리드, 이부틸리드
- 몇몇 항정신병약물들: 치오리다진, 클로르프로마진, 레보메프로마진, 트리플로페라진, 시아메마진, 설피리드, 설토프라이드, 아미설프라이드, 티아프라이드, 피모자이드, 할로페리돌, 드로페리돌 또는
- 기타 약물(예: 베프리딜, 시사프라이드, 디페마닐, 에리스로마이신 Ⅳ, 할로판트린, 미졸라스틴, 펜타미딘, 스파플록사신, 테르페나딘, 빈카민 Ⅳ)

6) 비스테로이드성 소염진통제(예, 항염증요법으로 아스피린, COX-2 저해제 및 비선택성 비스테로이드성 소염진통제): 신기능이 손상된 일부 환자(예: 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여 시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 비스테로이드성 소염진통제의 병용투여는 몇몇 환자에게서 티아지드 이뇨제의 이뇨, 나트륨뇨배설촉진 및 항고혈압효과를 감소시킬 수 있다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약을 병용투여시 환자에게 충분히 수분을 공급해야 하며 병용투여 시작시 신기능을 모니터링해야 한다.

7) 다른 항고혈압 제제: 텔미사르탄은 다른 항고혈압제의 혈압강하 효과를 증가시킬 수 있다. 다른 임상적으로 유의한 상호작용은 확인되지 않았다.

8) 텔미사르탄과 와파린, 히드로클로로티아지드, 글리벤클라미드, 이부프로펜, 아세트아미노펜, 심바스타틴 및 암로디핀의 병용투여에 의해 임상적으로 유의한 상호작용은 나타나지 않았다.

9) 디곡신과 텔미사르탄 병용투여시 디곡신의 혈장 기저농도의 중앙값이 20% 증가(1례에서 39% 증가)됨이 관찰되었으므로 혈장 디곡신 수치를 모니터링하는 것이 바람직하다.

10) 텔미사르탄과 라미프릴의 병용투여시험결과, AUC_{0-24} 수치 및 라미프릴과 라미프릴랏트의 C_{max} 수치가 2.5배까지 증가하였다. 텔미사르탄과 라미프릴 병용투여 시 약력학적 상가작용 및 라미프릴/라미프릴랏트의 증가된 노출로 인하여 효과가 증강될 수 있다. 이 약과 라미프릴의 병용투여는 권장되지 않는다.

11) 바클로펜, 아미포스틴: 항고혈압 효과가 강화될 수 있다.

12) 티아지드계 이뇨제와 아래 약물을 병용투여시 상호작용이 있을 수 있다.
(1) 알코올, 바르비탈 유도체, 마약류 또는 항우울제류: 기립성 저혈압이 더 심해질 수 있다.
(2) 항당뇨약물들(경구용 약물, 인슐린): 항당뇨약물의 용량조절이 필요할 수 있다.
(3) 메트포르민: 메트포르민과는 주의하여 병용투여해야 한다. 히드로클로로티아지드와 연관된 기능성 신부전 유발 가능성으로 인해 유산 산성혈증이 유발될 수 있다.
(4) 콜레스티라민과 콜레스티폴 수지류: 음이온 교환 수지의 존재시 히드로클로로티아지드의 흡수가 방해된다.
(5) 디기탈리스 배당체: 티아지드계 이뇨제로 인한 저칼륨혈증이나 저마그네슘 혈증은 디기탈리스로 인한 심장 부정맥을 더 쉽게 유발시킨다.
(6) 혈압상승성 아민류(예: 노르아드레날린): 혈압상승성 아민류의 효과가 감소될 수 있다.
(7) 비탈분극성 골격근 이완제류(예: 튜보큐라린): 히드로클로로티아지드는 비탈분극성 골격근 이완제의 효과를 증가시킬 수 있다.
(8) 통풍치료에 사용되는 약물들(예: 프로베네시드, 설핀피라존, 알로푸리놀): 히드로클로로티아지드가 혈청 요산치를 상승시킬 수 있으므로 요산배설촉진제 사용시 요산뇨 유인성 치료제의 용량조절이 필요할 수 있다. 프로베네시드나 설핀피라존의 용량증가가 필요할 수 있다. 티아지드계 이뇨제와의 병용투여로 알로푸리놀에 대한 과민반응 발현이 증가될 수 있다.
(9) 칼슘염류: 티아지드계 이뇨제는 칼슘의 배설을 감소시키므로 혈청 칼슘치를 상승시킬 수 있다. 만약, 칼슘보충제를 처방해야만 한다면 혈청 칼슘치를 모니터링해야하고 이에 따라 칼슘 용량을 조절해야 한다.
(10) 베타차단제와 디아족시드: 티아지드계 이뇨제로 인해 베타차단제와 디아족시드의 고혈당증 효과가 강화될 수 있다.
(11) 항콜린성 약물들(예: 아트로핀, 비페리덴)은 위장관운동과 위배출속도를 감소시키므로 티아지드계 이뇨제의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.
(12) 아만타딘: 티아지드계 이뇨제는 아만타딘의 부작용 발현 위험을 증가시킬 수 있다.
(13) 세포독성 약물들(예: 시클로포스파미드, 메토트렉세이트): 티아지드계 이뇨제는 세포독성 약물들의 신장 배설을 감소시킬 수 있으므로 이들의 골수억제효과를 강화시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 생식능: 이 약은 사람 및 동물에서 수태능에 미치는 영향이 연구되지 않았다. 암 · 수 랫트를 이용한 비임상시험에서 텔미사르탄 및 히드로클로로티아지드의 수태능에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

2) 임부 :

① 텔미사르탄: 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 사용은 임신 1기 3개월 동안은 권장되지 않으며, 2기 및 3기 3개월 동안은 금지된다. 이 약을 임부에게 투여한 적절한 자료는 없다. 텔미사르탄을 투여한 비임상 자료에서 최기형성은 나타나지 않았으나 태자 독성은 나타났다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안, 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 노출은 인체 태자독성 (신장기능 감소, 양수감소증, 두개골 골화 지연)과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고칼륨 혈증)을 유발한다. 임신기간 중에 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 지속적 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. 만약 임신 2기 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 긴밀한 관찰하여야 한다.

② 히드로클로로티아지드: 임신 중, 특히 임신 1기에서 히드로클로로티아지드를 사용한 제한적 경험이 있다. 히드로클로로티아지드는 태반벽을 통과하고 탯줄의 혈액에서 검출된다.
히드로클로로티아지드를 임신 2기 및 3기 동안 투여할 경우 태아태반관류저하, 태아 및 신생아에서 황달, 전해질불균형 및 혈소판감소증 등을 유발할 수 있다. 혈장량 저하 및 태반관류저하 등의 위험이 있는 임신성 부종, 임신성고혈압 또는 임신중독증에 히드로클로로티아지드를 투여해서는 안 된다.

3) 수유부: 이 약은 수유중에 투여해서는 안 된다. 텔미사르탄이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 한다. 티아지드계 이뇨제는 모유에서 검출되며 수유를 방해할 수 있다.

8. 과량투여시의 처치

사람에게 과량투여에 대한 정보는 제한적이다.

1) 증상: 텔미사르탄의 과량투여시 가장 현저한 증상은 저혈압, 빈맥이었고, 서맥 또한 나타났다. 히드로클로로티아지드 과량투여시 과도한 이뇨효과로 인해 전해질저하(저칼륨혈증, 저염소혈증)와 탈수가 일어날 수 있다. 가장 흔한 과량투여 증후 및 증상은 구역과 기면이다. 저칼륨혈증은 근경련을 유발시키거나/그리고 디기탈리스 배당체 혹은 몇몇 항부정맥제의 병용투여와 연관된 심부정맥을 심화시킬 수 있다.

2) 치료: 이 약의 과량투여시 처치에 대한 특별한 정보는 없다. 환자를 주의깊게 관찰하고 복용 후 경과시간 및 증상의 경중에 따라 대증적, 보조적 처치를 한다. 구토를 유도하는 것도 한 방법이다. 과량투여 처치시 약용탄이 유용할 수 있다. 혈청 전해질과 크레아티닌을 자주 모니터링해야 한다. 저혈압이 나타나면 환자를 눕히고 염분과 체액 대용제를 빨리 공급해야 한다. 텔미사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다. 혈액투석으로 히드로클로로티아지드가 얼마나 제거되는 지는 알려지지 않았다.

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(뇌경색 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 정보[주]

가. 시험약 미르토플러스정80/12.5mg[위더스제약(주)]과 대조약 미카르디스플러스정80/12.5밀리그램[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 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<텔미사르탄>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim48hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	미카르디스플러스정80/12.5밀리그램[한국베링거인겔하임(주)]	2,728±1,376	674.0±409.9	1.0(0.5~4.0)	27.0±59.0
시험약	미르토플러스정80/12.5mg [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	
		$AUC_{0\sim48hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	미카르디스플러스정80/12.5밀리그램[한국베링거인겔하임(주)]	521.9±85.9	92.22±19.35	1.3(0.8~3.0)	9.4±1.5
시험약	미르토플러스정80/12.5mg [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) 미르토플러스정80/12.5mg 및 40/12.5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 위더스제약(주)에 위탁 제조하였음.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【사용기간】 제조일로부터 36개월

【포장단위】 30정/PTP(10정/Alu-Alu×3)

【제조의뢰자】 (유)한풍제약 / 전라북도 완주군 봉동읍 완주산단6로 301 1~3층, 5층. 봉동로 705

【제조자】 위더스제약(주) /경기도 안성시 미양면 제2공단2길 103

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기간이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품일 경우에는 구입처를 통해 교환해드립니다.
※ 의약품은 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하시고, 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 개정일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품안전나라(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인할 수 있습니다.
※ 의약품 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

개정년월일 : 2020.07.20