**전문의약품**

# 텔미칸®큐정 80/20/10/5밀리그램 40/20/10/5밀리그램 80/10/10/5밀리그램 40/10/10/5밀리그램 80/5/10/5밀리그램 40/5/10/5밀리그램

(텔미사르탄·로수바스타틴칼슘·에제티미브·암로디핀베실산염)

# TelmicanQ® Tab. 80/20/10/5밀리그램 40/20/10/5밀리그램 80/10/10/5밀리그램 40/10/10/5밀리그램 80/5/10/5밀리그램 40/5/10/5밀리그램

(Telmisartan·Rosuvastatin calcium·Ezetimibe·Amlodipine besylate)

**【원료약품 및 그 분량】**

텔미칸큐정 80/20/10/5 밀리그램 1정 중:
- 유효성분: 텔미사르탄 (EP)……80.0 mg
  로수바스타틴칼슘 (EP)……20.8 mg (로수바스타틴(으)로서 20mg)
  에제티미브 (미분화) (별규)……10.0 mg
  암로디핀베실산염 (EP)……6.944 mg (암로디핀(으)로서 5mg)
- 첨가제 (타르색소): 적색40호 알루미늄레이크
- 첨가제 (동물유래): 유당수화물 (소, 우유)
- 기타첨가제: D-만니톨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색 (03B54445), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스

텔미칸큐정 80/10/10/5 밀리그램 1정 중:
- 유효성분: 텔미사르탄 (EP)……80.0 mg
  로수바스타틴칼슘 (EP)……10.4 mg (로수바스타틴(으)로서 10mg)
  에제티미브 (미분화) (별규)……10.0 mg
  암로디핀베실산염 (EP)……6.944 mg (암로디핀(으)로서 5mg)
- 첨가제 (타르색소) : 적색40호 알루미늄레이크, 황색4호 알루미늄레이크, 황색 203호 알루미늄레이크
- 첨가제 (동물유래): 유당수화물 (소, 우유)
- 기타첨가제: D-만니톨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색 (03B620028), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스

텔미칸큐정 80/5/10/5 밀리그램 1정 중:
- 유효성분: 텔미사르탄 (EP)……80.0 mg
  로수바스타틴칼슘 (EP)……5.2 mg (로수바스타틴(으)로서 5mg)
  에제티미브 (미분화) (별규)……10.0 mg
  암로디핀베실산염 (EP)……6.944 mg (암로디핀(으)로서 5mg)
- 첨가제 (타르색소) : 적색40호 알루미늄레이크, 황색5호 알루미늄레이크
- 첨가제 (동물유래): 유당수화물 (소, 우유)
- 기타첨가제: D-만니톨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이주황색 (03B43126), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스

텔미칸큐정 40/20/10/5 밀리그램 1정 중:
- 유효성분: 텔미사르탄 (EP)……40.0 mg
  로수바스타틴칼슘 (EP)……20.8 mg (로수바스타틴(으)로서 20mg)
  에제티미브 (미분화) (별규)……10.0 mg
  암로디핀베실산염 (EP)……6.944 mg (암로디핀(으)로서 5mg)
- 첨가제 (타르색소): 적색40호 알루미늄레이크
- 첨가제 (동물유래): 유당수화물 (소, 우유)
- 기타첨가제: D-만니톨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색 (03B62323), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스

텔미칸큐정 40/10/10/5 밀리그램 1정 중:
- 유효성분 : 텔미사르탄 (EP)…… 40.0 mg
  로수바스타틴칼슘 (EP)……10.4 mg (로수바스타틴(으)로서 10mg)
  에제티미브 (미분화) (별규)……10.0 mg
  암로디핀베실산염 (EP)……6.944 mg (암로디핀(으)로서 5mg)
- 첨가제 (타르색소): 적색40호 알루미늄레이크
- 첨가제 (동물유래): 유당수화물 (소, 우유)
- 기타첨가제: D-만니톨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색 (03B54445), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스

텔미칸큐정 40/5/10/5 밀리그램 1정 중:
- 유효성분: 텔미사르탄 (EP)……40.0 mg
  로수바스타틴칼슘 (EP)……5.2 mg (로수바스타틴(으)로서 5mg)
  에제티미브 (미분화) (별규)……10.0 mg
  암로디핀베실산염 (EP)……6.944 mg (암로디핀(으)로서 5mg)
- 첨가제 (타르색소): 적색40호 알루미늄레이크
- 첨가제 (동물유래): 유당수화물 (소, 우유)
- 기타첨가제: D-만니톨, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색 (03B62323), 인산수소칼슘수화물, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 탤크, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스

**【성 상】**

텔미칸큐정 80/20/10/5 밀리그램 : 분홍색의 타원형 필름코팅정
텔미칸큐정 80/10/10/5 밀리그램 : 노란색의 타원형 필름코팅정
텔미칸큐정 80/5/10/5 밀리그램 : 주황색의 타원형 필름코팅정
텔미칸큐정 40/20/10/5 밀리그램 : 노란색의 타원형 필름코팅정
텔미칸큐정 40/10/10/5 밀리그램 : 분홍색의 타원형 필름코팅정
텔미칸큐정 40/5/10/5 밀리그램 : 노란색의 타원형 필름코팅정

**【효능 · 효과】**

이 약은 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

고혈압·이상지질혈증 치료를 목적으로, 이 약 주성분 중 2종 이상을 투여하고 있는 환자에서 추가적인 조절이 필요한 경우 이 약을 사용한다.

○ 텔미사르탄/암로디핀
암로디핀 또는 텔미사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

○ 로수바스타틴/에제티미브
원발성 고콜레스테롤혈증
원발성 고콜레스테롤혈증 (이형접합 가족형 및 비가족형) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자의 상승된 총 콜레스테롤 (total-C), LDL-콜레스테롤 (LDL-C), 아포 B 단백 (Apo B), 트리글리세라이드 (TG) 및 non-HDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤 (HDL-C)을 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로서 이 약을 투여한다.

**【용법 · 용량】**

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여용량은 텔미사르탄/암로디핀 복합제 및 로수바스타틴/에제티미브 복합제의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다.

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간 (예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.

이 약을 씹거나 분할 또는 분쇄하지 않고, 전체를 복용한다.

○ 텔미사르탄/암로디핀
텔미사르탄/암로디핀 복합제의 권장용량은 1일 1회이다.
텔미사르탄/암로디핀 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분 (암로디핀 또는 텔미사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 텔미사르탄/암로디핀 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
- 40/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 80/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄/암로디핀 복합제 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 40/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

· 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.
· 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

○ 로수바스타틴/에제티미브
로수바스타틴/에제티미브 복합제를 투여하기 전 또는 투여 중인 환자는 반드시 표준 콜레스테롤 저하식을 지속적으로 해야 한다. 로수바스타틴/에제티미브 복합제의 투여량은 환자의 LDL-콜레스테롤의 기저치, 권장되는 치료목표치 및 환자의 반응에 따라 조절되어야 한다.

원발성 고콜레스테롤혈증
로수바스타틴/에제티미브 복합제의 용량범위는 1일 1회 5/10mg~20/10mg이다. 초회 용량으로 1일 1회 5/10mg이 권장된다. LDL-콜레스테롤 감소가 더 많이 요구되는 환자의 경우 용량을 조절하여 투여할 수 있다. 로수바스타틴/에제티미브 복합제의 투여를 시작한 후 또는 용량을 적정한 후에는 4주 이상의 간격을 두고 혈중 지질 수치를 확인한 후 그에 따라 용량을 조절하며, 1일 최대 20/10mg까지 증량할 수 있다.
텔미사르탄/암로디핀 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 복합제를 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약 (개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

**【사용상의 주의사항】**

1. 경고
   1) 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 형성 저하증, 무뇨증, 가역적 또는 비가역적 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁 내 성장 지연, 동맥관 열린증이 보고된 바 있으나, 텔미사르탄 노출에 의한 것인지 여부는 명확하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다.
   2) 로수바스타틴 및 동일 계열의 다른 약물에서 미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되었다. 따라서 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자 또는 횡문근융해에 의해 이차적으로 신부전의 발생될 수 있는 위험요소 (예, 중증 급성 감염, 저혈압, 주요 외과수술, 외상, 중증의 대사, 내분비 및 전해질 장애, 조절되지 않는 발작)를 가진 환자는 이 약의 치료를 일시적으로 보류하거나 또는 중단해야 한다.('5. 일반적 주의' 참조)
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
   1) 이 약의 구성성분 또는 디히드로피리딘계 유도체 및 구성성분에 과민반응이 있는 환자
   2) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자 ('5. 일반적 주의' 참조)
   3) 중증의 간장애 환자, 담도폐쇄 또는 담즙정체 환자 (텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 담즙 정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 청소율을 감소를 예상할 수 있다.) ('5. 일반적 주의' 참조)
   4) 근질환 환자
   5) 사이클로스포린 병용투여 환자
   6) 중증 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 (CLcr)<30mL/min)
   7) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자 (사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
   8) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부, 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성 ('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조)
   9) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
      (1) 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60mL/min) (2) 갑상선기능저하증
      (3) 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
      (4) 다른 스타틴계 약물 (HMG-CoA 전환효소 저해제) 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
      (5) 알코올 중독 (6) 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
      (7) 아시아계 환자 (8) 피브레이트 계열 약물 병용투여
   10) 좌심실 유출로 폐쇄 [예; 높은 등급 (high grade)의 대동맥협착]
   11) 중증의 저혈압 환자
   12) 쇼크 환자 (심장성 쇼크 포함)
   13) 급성 심근경색 이후 혈류역학적으로 불안정한 심부전 환자
   14) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 또는 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제 치료 시 혈관부종의 병력이 있는 환자
   15) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성 (galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
   1) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 이 약은 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.
   2) 경증 또는 중등증 간기능 장애 환자
      : 주의하여 투여해야 하며, 텔미사르탄의 경우 1일 1회 40mg을 초과하지 않아야 한다. 중등증의 간기능 장애 환자에서는 로수바스타틴 및 에제티미브의 전신노출이 증가하여 예상치 못한 효과가 나타날 수 있으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
   3) 다음과 같은 근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자
      - 신기능 손상 또는 신장애 병력 - 갑상선기능저하증
      - 유전적인 근질환 병력 또는 가족력
      - 스타틴계 약물 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력
      - 간질환의 병력 또는 상당량의 알코올을 섭취하는 경우
      - 70세를 초과하는 고령자로 횡문근융해의 요인을 가진 경우
      - 혈중 약물 농도가 증가할 수 있는 경우
   4) 피브레이트 계열 약물을 병용투여하는 환자
   5) 근병증이나 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태 (예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 간질발작)
   6) 원발성 알도스테론증 환자
      원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
   7) 고칼륨혈증 환자 또는 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
   8) 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자
      다른 혈관이완제와 마찬가지로 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자의 경우, 특히 주의해야 한다.
   9) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자 (과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
   10) 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자
      텔미사르탄 투여시 위장관계 이상반응이 위약 투여시보다 더 자주 나타났다. 위장관 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분 위장관 질환을 가진 환자에서 초기에 나타났다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.
   11) 신혈관 고혈압 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 안지오텐신 전환효소 (ACE) 저해제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈중 요산질소의 상승이 예측된다.
   12) 고령자
      고령 환자에서의 암로디핀의 용량을 증량할 경우에는 주의하여야 한다 ('용법·용량' 항 참조)
   13) 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)의 이중차단 : 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), ACE억제제, 또는 알리스키렌 등 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)에 영향을 미치는 다른 약제와의 병용은 권장되지 않는다.
   14) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(텔미칸큐정80/10/10/5mg에 한함)
   15) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.(텔미칸큐정 80/5/10/5mg에 한함)
4. 이상반응
   ■ 텔미사르탄/로수바스타틴/에제티미브/암로디핀 복합제에서 수집된 정보(3상)
   이 약에 대한 안전성은 원발성 고콜레스테롤혈증 및 본태성 고혈압을 동반한 환자 130명에게 8주간 이 약 (로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제 및 텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제 병용 투여) (43명) 또는 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제 및 텔미사르탄 80mg 병용 투여 (44명) 또는 텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제 단일 투여 (43명)를 진행한 임상시험을 통해 평가하였다.
   이 약과의 인과관계와 상관없이 보고된 이상반응은 다음과 같았다.

[표1] 이 약 투여군(n=43)에서 발현된 이상반응

| 발현부위 | 발현빈도 |
|---|---|
| | 흔하게 (≥1%, <10%) |
| 손상, 중독 및 시술합병증 | 눈꺼풀 손상, 머리 손상 |
| 신장 및 요로장애 | 배뇨곤란 |
| 혈관 장애 | 홍조* |

* 보고된 이상반응 중 연구자가 이 약과 관련있다고 판단한 이상반응

○ 로수바스타틴/에제티미브 복합제에서 수집된 정보
1) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 6건의 에제티미브/로수바스타틴 복합제의 시판 후 조사를 총 10,317명을 대상으로 실시하였다. 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 각 시판 후 조사별로 각각 11.11%(71/639명, 101건), 11.61%(529/4556, 790건), 15.85%(100/631명, 156건), 11.73%(306/2,608명, 412건), 6.76%(85/1,258명, 117건), 6.88%(43/625명, 59건)으로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응이 아래 표와 같이 보고되었다.

| 감염증 | 중대한 약물이상반응 | 예상하지 못한 약물이상반응 |
|---|---|---|
| 전신 장애 및 투여 부위 병태 | 흉통(1명) | 안면 부종(3명), 이상한 느낌(2명), 약물 불내성(1명) |
| 위장관 장애 | 대장 용종(1명) | 과민성 장 증후군(2명), 대장 용종(1명), 식도염(1명) |
| 신경계 장애 | 어지러움(1명) | 기면(1명), 신경변성 장애(1명), 체위성 어지러움(1명), 편두통(1명) |
| 대사 및 영양 장애 | 당뇨병(1명) | 당부하 장애(1명) |
| 정신 장애 | 우울증(1명) | |
| 감염 및 기생충 감염 | | 기관지염(5명), 비염(2명), 방광염(2명), 손발톱 피부 사상균증(1명), 인두염(1명) |
| 간담도 장애 | | 간 지방(3명), 간의 장애(2명),간 독성(1명), 급성 간염(1명),독성 간염(1명) |
| 임상 검사 | | 감마-글루타밀 전이 효소 증가(2명), 혈액 콜레스테롤 증가(2명),<br>혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가(1명), 심박수 불규칙(1명) |
| 근골격 및 결합 조직 장애 | | 골관절염(1명), 골다공증(1명), 근골격 경직(1명), 근골격 불편감(1명), 근육 쇠약(1명) |
| 피부 및 피하 조직 장애 | | 식은땀(1명), 피부염(1명), 피부 작열감(1명), 피부 장애(1명), 탈모증(1명) |
| 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | | 구인두 통증(2명), 코가 막힘(1명), 호흡 장애(1명) |
| 생식계 및 유방 장애 | | 골반 통증(1명), 유방 낭종(1명) |
| 눈 장애 | | 눈꺼풀 처짐(1명), 당뇨성 망막 병증(1명) |
| 귀 및 미로 장애 | | 귀 불편감(1명) |
| 신장 및 요로 장애 | | 신 기능 장애(1명) |
| 양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함) | | 양성 식도 신생물(1명) |

* 위 표에 기재된 중대한 약물이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응의 발현 명수는 개별 시판 후 조사 결과를 취합한 것임

■ 개개 주성분에 대한 추가정보
비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.
텔미사르탄
1) 고혈압 환자에게 실시된 위약대조 임상시험에서 텔미사르탄 투여 후 보고된 전반적인 이상반응의 발현 빈도는 위약과 유사하여 텔미사르탄 투여군에서 41.4 %, 위약 투여군에서 43.9 %였다. 이들 이상반응의 발현율은 용량과 관련 없으며 환자의 성별, 연령, 인종과도 무관하다.
심혈관 질환의 위험성 감소효과를 평가하기 위해 텔미사르탄을 투여받은 환자에서 얻어진 텔미사르탄 안전성 프로파일은 고혈압환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 얻어진 것과 동일하였다. 아래의 이상반응 목록은 고혈압 환자를 대상으로 실시한 대조 임상시험과 시판 후 조사로부터 수집된 것이다. 또한, 다음의 표는 최고 6년까지 실시된 세 개의 장기간 임상 시험(심혈관 질환의 위험성 감소효과 평가를 위해 텔미사르탄을 투여받은 21,642명의 환자 포함)에서 보고된 중대한 이상반응과 임상시험의 중단을 요구한 이상반응을 고려하였다. 이상반응의 발생빈도는 다음과 같이 정의한다. : 때때로 (≥ 1/1,000, < 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000, < 1/1,000); 매우 드물게 (< 1/10,000) 각각의 빈도 분류 내에서는 중증도가 낮아지는 순서대로 이상반응을 기재하였다.

[표 2] 텔미사르탄 투여 시 발생한 이상반응

| 발현부위 | 증상별 발현빈도 | |
|---|---|---|
| | 때때로 | 드물게 |
| 감염증 | 상기도 감염 (인두염, 부비동염 포함), 요로감염(방광염 포함) | 패혈증 (치명적 결과 포함) |
| 혈액 및 림프계 | 빈혈 | 혈소판 감소증, 호산구증가증 |
| 면역계 | | 과민증, 아나필락시스성 반응 |
| 대사 및 영양 | 고칼륨 혈증 | 저혈당 |
| 정신 | 우울, 불면 | 불안 |
| 신경계 | 실신 | |
| 눈 | | 시각 이상 |
| 귀 및 미로 | 어지럼 | |
| 심장 | 서맥 | 빈맥 |
| 혈관 | 저혈압*, 기립저혈압 | |
| 호흡, 흉부 및 종격동 | 호흡곤란 | |
| 위장관 | 복통, 설사, 소화불량, 복부팽만감, 구토 | 복부불쾌감, 구강건조 |
| 간 및 담도 | | 간기능 이상/간장애** |
| 피부 및 피하조직 | 발한증가, 가려움, 발진 | 홍반, 혈관부종 (치명적 결과 수반), 약물발진, 독성피부발진, 습진, 두드러기 |
| 골격근 및 결합조직 | 근육통, 요통 (예 : 좌골신경통), 근육경련 (다리경련) | 관절통, 사지통증 (다리통증), 힘줄통증 (건염양증상) |
| 신장 및 비뇨기 | 급성신부전을 포함한 신장애 | |
| 전신 및 투여부위 | 가슴통증, 무력증 (쇠약) | 인플루엔자모양 질환 |
| 검사치 | 혈중 크레아티닌 증가 | 혈중 요산 증가, 간효소 증가, 혈중 크레아티닌키나아제 (CK) 상승, 헤모글로빈 감소 |

* 심혈관 위험성 감소를 위해 텔미사르탄을 투여받은 환자 중 혈압이 조절되고 있던 환자군에서는 흔하게 보고됨.
** 일본인을 대상으로 한 시판후경험에서 보고된 경우가 대부분임.

2) 대사 이상 : 저혈당 (드물게)이 나타난 사례가 있으므로 (당뇨병 치료 중인 환자에서 나타나기 쉽다) 관찰을 충분히 하고, 무력감, 공복감, 식은땀, 손 떨림, 집중력저하, 경련, 의식장애 등이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
3) 혈관부종 : 얼굴, 입술, 인두, 후두, 혀 등의 종창을 증상으로 하는 혈관부종이 나타나 후두부종 등으로 호흡 곤란을 초래한 사례도 보고되어 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
4) 고칼륨혈증 : 심각한 고칼륨혈증 등이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다.
5) 신기능 장애 : 신부전을 보인 사례가 보고되어 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
6) 쇼크, 실신, 의식 소실 : 쇼크, 혈압강하에 따른 실신, 의식 소실이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 차가운 느낌, 구토, 의식 소실 등이 나타날 경우에는 즉시 적절한 처치를 한다. 특히 혈액 투석, 엄격한 염분제한, 이뇨제 투여중인 환자는 낮은 용량에서 투여를 시작하고 증량하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하면서 서서히 해야 한다.
7) 간기능 장애, 황달 : AST, ALT, ALP, LDH의 상승 등 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
8) 아나필락시스모양 증상 : 호흡 곤란, 혈압강하, 후두부종 등이 증상으로 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
9) 간질성 폐렴 (빈도 불명) : 발열, 기침, 호흡 곤란, 흉부 X 선 이상 등을 수반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 투여를 중지하고 부신피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다.
10) 횡문근융해 (빈도 불명) : 근육통, 무력감, 크레아틴키나아제 (CK) 상승, 혈중 및 요중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근융해가 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히하고 이러한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
11) 위에서 언급한 이상반응 이외에 심계항진, 피로, 구역, 효과부족이 보고된 바 있다.
12) 국내에서 15,601명의 고혈압 환자를 대상으로 실시한 대규모 시판 후 사용성적조사결과 이상반응 발현율은 1.54 % (240례/15,601례)이었으며, 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것은 1.2 % (183례/15,601례)이었다. 두통이 0.38 % (60례/15,601례)로 가장 많았고 그 다음은 어지럼 0.2 % (33례/15,601례), 기침 0.13 % (21례/15,601례), 소화불량 0.07 % (11례/15,601례), 심계항진 0.06 % (10례/15,601례) 등의 순이었다. 중대한 이상반응으로 부정맥 1례가 보고되었다. 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것으로서, 시판 전 임상시험에서 위약보다 발현율이 낮았거나 (*로 표시) 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 다음과 같다 (괄호안의 숫자는 발현 예수임).
(1) 중추 및 말초 신경계 : 두통*(60), 얼굴경련(2), 감각이상(2), 마비(1),
(2) 호흡기계 : 기침*(21), 과호흡(1), 폐렴(1)
(3) 자율신경계 : 홍조(5), 발기부전(1), 식욕부진(1), 부정맥(1)
(4) 전신 : 부종(4), 부종(3) (5) 정신신경계 : 성욕감소(2)
(6) 피부 및 부속기관 : 얼굴부종(1), 발진(1), 탈모증(1)
(7) 감각기관 : 결막염(1), 귀에서 소리가 남(1)
(8) 혈소판 출혈 및 응고이상 : 점상출혈(1)
이 중 신장애 환자의 이상반응 발현율은 0.9 % (4례/445례)로 두통, 어지럼, 근육통, 피부염이 보고되었으며, 간장애 환자의 이상반응 발현율은 2.0 % (6례/296례)로 어지럼, 소화불량, 기침, 복통, 식욕부진, 무력이 보고되었다.

○ 암로디핀
1) 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다:
혈관계: 홍조 전신: 피로, 부종
심혈관계: 심계항진 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
소화기계: 복통, 오심
임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.
2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다:
전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
혈관계: 저혈압, 혈관염
신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애
생식기계: 발기기능장애, 여성형 유방
소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토
대사/영양: 고혈당 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증 정신계: 불면, 기분변화
호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
피부/부속기계: 탈모, 다한증, 자반병, 피부 변색, 두드러기, 독성표피괴사용해
감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상
비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.
3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다.
심근경색, 부정맥 (서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통
4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
피부: 드물게 피부홍반, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

○ 로수바스타틴
1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군중 4% 미만이었다.
이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:
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 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

[표 3] 로수바스타틴 투여 시 발생한 이상반응

| 발현부위 | 증상별 발현빈도 | | |
|---|---|---|---|
| | 흔하게 | 흔하지 않게 | 드물게 |
| 면역계 | | | 혈관부종을 포함한 과민 반응 |
| 내분비계 | 당뇨¹⁾ | | |
| 신경계 | 두통, 어지러움 | | |
| 위장관계 | 변비, 구역, 복통 | | 췌장염 |
| 피부 및 피하조직 | | 가려움증, 발진 및 두드러기 | |
| 근골격계 및 결합조직 | 근육통 | | 근육병증(근육염 포함)횡문근융해증 |
| 전신 | 무력증 | | |

주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응 (로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고)

다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.
2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.
3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향 (예: 근육통, 근육병증 (근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 로수바스타틴 모든 용량의 치료환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase (CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. Creatinine kinase (CK) 수치가 현저히 증가(정상상한치의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.
4) 간에 미치는 영향 : 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴을 투여 받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.
5) 국외 시판 후 경험
위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.
- 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증(빈도 불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사 (빈도 불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증 (빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군 (빈도 불명), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군 (DRESS) (빈도불명)
- 근골격계 : 드물게 루푸스양 증후군, 근육파열, 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증 (빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨 - 기타 : 부종 (빈도 불명)
일부 스타틴계열 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
- 정신신경계 : 우울증, 수면장애 (불면 및 악몽 포함) (빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증 (빈도 불명)
- 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전
스타틴 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다 (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동). 이러한 인지장애는 모든 스타틴 계열 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점 (1일~수 년) 및 증상개선 (중간값이 3주)은 편차가 있다.
6) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 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), 부종, 관절통증이 각각 0.13% (4명, 4건), 피로 무감각이 각각 0.10% (3명, 3건), 감각이상, 가슴불편감, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상이 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 약물유해반응으로는 관절통증 0.13% (4명 4건), 피로 무감각이 각각 0.10% (3명, 3건), 감각이상, 가슴불편감, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상이 각각 0.06% (2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03% (1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다. 재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 혈뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.
7) 만 10 ~ 만 17세의 소아환자
만 10 ~ 만 17세의 소아환자를 대상으로 실시한 52주 동안의 임상시험에서 운동 및 증가된 신체 활동 후 정상 범위의 상한치 10배를 초과하는 (10 x ULN) creatinine kinase 수치 상승이 성인 환자에 비해 좀 더 빈번하게 관찰되었다. 다른 사항에 대해 소아환자의 안전성 프로파일은 성인과 유사하였다.

○ 에제티미브
임상시험에서 4,700명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브에 대한 임상시험 (단독투여 혹은 HMG-CoA 환원효소 억제제와 병용투여) 결과, 에제티미브는 일반적으로 내약성이 우수하였다. 에제티미브에서 보고된 이상반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상반응의 발현율과 유사하였으며, 이상반응으로 인하여 에제티미브는 투약을 중단한 비율도 위약과 유사하였다.
1) 단독투여
위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 [표 4]에 나타내었다.

[표 4*] 인과관계 평가와 관계 없이 에제티미브를 투여한 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

| 신체기관별 이상반응 | 위약 (%) n = 795 | 에제티미브 10 mg (%) n = 1691 |
|---|---|---|
| 전신 | | |
| 피로 | 1.8 | 2.2 |
| 소화기계 | | |
| 복통 | 2.8 | 3.0 |
| 설사 | 3.0 | 3.7 |
| 감염 | | |
| 바이러스 감염 | 1.8 | 2.2 |
| 인두염 | 2.1 | 2.3 |
| 부비동염 | 2.8 | 3.6 |
| 근-골격계 | | |
| 관절통 | 3.4 | 3.8 |
| 요통 | 3.9 | 4.1 |
| 호흡기계 이상 | | |
| 기침 | 2.1 | 2.3 |

* [표 5]에 보고되어 있는 위약 혹은 에제티미브를 단독투여한 환자를 포함한다.
위의 이상반응보다 낮은 빈도로 발현한 기타 이상반응의 발현율은 에제티미브군과 위약군 간에 유사하였다 (표5 참조).

2) HMG-CoA 환원효소 억제제와의 병용투여
병용투여 임상시험에서 2,000명 이상의 환자를 대상으로 에제티미브의 안전성을 평가하였다. 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 했을 때의 이상반응과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여 했을 때의 이상반응이 일반적으로 유사하였다. 그러나 HMG-CoA 환원효소 억제제를 단독투여 한 환자에 비해 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용투여 한 환자에서 아미노전이효소 수치 상승 빈도가 약간 더 높았다. 에제티미브를 단독 투여하거나 다양한 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 투여를 시작했던 4개의 위약대조임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 이상반응을 [표 5]에 나타내었다.

[표 5*] 에제티미브/스타틴 병용투여 임상시험에서 인과관계 평가와 관계없이 환자의 2% 이상에서 보고되었으며 위약군에서의 발현율보다 높은 비율로 보고되었던 임상적 이상반응

| 신체기관별 이상반응 | 위약 (%) n=259 | 에제티미브 10 mg(%) n=262 | 스타틴계 약물**(%) n=936 | 에제티미브 +스타틴계 약물**(%) n=925 |
|---|---|---|---|---|
| 전신 | | | | |
| 흉통 | 1.2 | 3.4 | 2.0 | 1.8 |
| 어지러움 | 1.2 | 2.7 | 1.4 | 1.8 |
| 피로 | 1.9 | 1.9 | 1.4 | 2.8 |
| 두통 | 5.4 | 8.0 | 7.3 | 6.3 |
| 소화기계 | | | | |
| 복통 | 2.3 | 2.7 | 3.1 | 3.5 |
| 설사 | 1.5 | 3.4 | 2.9 | 2.8 |
| 감염 | | | | |
| 인두염 | 1.9 | 3.1 | 2.5 | 2.3 |
| 부비동염 | 1.9 | 4.6 | 3.6 | 3.5 |
| 상기도 감염 | 10.8 | 13.0 | 13.6 | 11.8 |
| 근-골격계 | | | | |
| 관절통 | 2.3 | 3.8 | 4.3 | 3.4 |
| 요통 | 3.5 | 3.4 | 3.7 | 4.3 |
| 근육통 | 4.6 | 5.0 | 4.1 | 4.5 |

* HMG-CoA 환원효소 억제제와 동시에 에제티미브 투여를 시작한 4개의 위약대조 병용투여 임상시험을 포함한다.
**스타틴계 약물 = 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제의 모든 용량

3) 페노피브레이트와의 병용투여
다기관, 이중맹검, 위약대조, 임상시험을 12주까지 혼합형 고지혈증 환자 625명, 1년까지 혼합형 고지혈증 환자 576명을 대상으로 실시하였다. 이 시험은 드물게 발생하는 이상반응을 투여군 간에 비교하기 위해 설계되지 않았다. 혈청 아미노전이효소의 임상적으로 중요한 상승 (정상 상한치의 3배 이상, 지속적)의 발생률은 (95% CI)은 투여 노출을 조절하였을 때, 페노피브레이트 단독투여군에서 4.5% (1.9, 8.8)와 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여군에서 2.7% (1.2, 5.4)였다. 담낭절제술의 발생율은 페노피브레이트 단독 투여군일 때 0.6% (0.0, 3.1)이고, 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군일 때 1.7% (0.6, 4.0)였다. 이 시험의 각 투여군에서, 크레아틴포스포키나제 (creatine phosphokinase, CPK)가 정상상한치의 10배 이상 상승한 경우는 없었다.
4) 에제티미브 단독투여군 (n=1691), 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 (n=1675) 또는 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군 (n=185)에서 약물과 관련되어 흔하게 보고된 이상반응은 다음과 같다 (≥1/100, <1/10).
· 에제티미브 단독투여군 : 두통, 복통, 설사
· 에제티미브와 스타틴계 약물 병용투여군 : 두통, 피로, 복통, 변비, 설사, 고창, 오심, AST 상승, ALT 상승, 근육통
· 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여군: 복통
5) 시판 후 이상반응
다음의 이상반응은 인과관계 평가와 관계없이 시판 후 보고되었다.
아나필락시스, 두드러기, 발진 및 혈관 부종을 포함한 과민반응, 다형 홍반, 관절통, 근육통, 크레아틴포스포키나제치의 상승, 근육병증/횡문근융해, 간 아미노전이효소 수치의 상승, 간염, 복통, 혈소판 감소증, 오심, 췌장염, 어지러움, 감각이상, 우울증, 두통, 담석증, 담낭염
6) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,536명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 7.27% (257명/3,536명, 422건)로 보고되었다. 흔하게 발현한 (1.0% 이상) 유해사례는 피로로 1.05% (37명/3,536명, 37건)이었다. 에제티미브와 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 1.95% (69명/3,536명, 108건)이었다. ALT상승 및 AST상승이 각각 0.28% (10명/3,536명, 10건)로 가장 많았고, 그 다음으로 설사가 0.17% (6명/3,536명, 6건), 소화불량, 어지러움이 각각 0.14% (5명/3,536명, 5건), 구역이 0.11% (4명/3,536명, 4건)순으로 나타났으며 그 밖에 0.1% 미만으로 보고된 약물유해반응을 기관별로 분류하면 다음과 같다.
- 전신: 피로, 가슴통증, 가슴불편, 부종, 무력증, 전신성 부종
- 신경계: 두통, 당뇨병성신경병증, 떨림
- 소화기계: 상복부통, 구토, 복통, 위염, 변비, 구강건조증, 명치불편, 트림, 위장장애, 위식도 역류성 질환, 혀질환
- 심혈관계: 두근거림, 울혈성 심부전, 심근허혈, 홍조 - 호흡기계: 기침, 가래, 콧물
- 근골격계: 사지통, 관절통 - 대사 및 영양: 당뇨병, 저혈당증
- 혈액계: 빈혈, 비장비대 - 피부: 두드러기, 다한증, 발진, 가려움증
- 감염: 상기도 감염 - 눈: 결막 충혈 - 비뇨기계: 신부전 (신장병)
- 간담도계: 간기능이상
- 임상검사: 혈중 크레아티닌 증가, 혈압상승, 혈중 요소 증가, CPK 증가, 간기능검사이상

5. 일반적 주의
   ■ 텔미사르탄/암로디핀
   1) 임신
   임신 기간 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.
   2) 저혈압
   체액이나 염류가 부족한 환자 (예, 고용량의 이뇨제로 치료 받고 있는 환자)와 같이 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화된 환자들에서는 이 약의 치료를 시작한 후에 증후성 저혈압이 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 생리 식염수를 정맥주사로 점적 주입한다. 일시적인 저혈압 반응은 앞으로의 치료에 대한 금기 사항이 아니며, 일반적으로 일단 혈압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있다.
   3) 고칼륨혈증
   텔미사르탄의 경우 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물로 치료중일 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, 칼륨저류성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용품 및 칼륨치를 상승시킬 수 있는 다른 약 (헤파린 등)과의 병용에 의해 혈청 칼륨치가 상승될 수 있으므로 이들 약물과 이 약의 병용투여는 신중해야 한다.
   4) 신장애 환자
   텔미사르탄의 경우 민감한 환자들에서는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 저해에 대한 결과로서 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 의존적일 수 있는 환자들(예, 중증의 울혈성 심부전 환자)에서는 안지오텐신-전환 효소 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해제 및 안지오텐신 수용체 길항제로의 치료가 소변감소증 및/또는 진행성 질소혈증 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있었다. 유사한 결과가 텔미사르탄으로 치료를 받는 환자들에서도 나타날 수 있다. 신장애 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링이 권장된다.
   5) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가
   암로디핀의 경우 특히 중증의 폐쇄성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 칼슘 채널차단제 요법을 시작하거나 용량을 증가시키는 시점에서 드물게 협심증 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도, 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) 심부전환자에 대한 투여
   중증 심부전 (NYHA class Ⅲ 및 Ⅳ 등급) 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2)에서 보고된 폐부종 발생률은 위약 군보다 암로디핀 투여 군에서 더 높았다. 따라서 심부전 환자에게는 주의해서 투여하여야 한다. 암로디핀을 포함한 칼슘채널차단제는 향후 심혈관계 사건 및 사망의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 울혈성 심부전 환자에게 주의해서 사용하여야 한다.
   8) 당뇨
   심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨환자 (예: 당뇨와 관상동맥질환이 동시에 발병된 환자)인 경우, 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 또는 안지오텐신 전환효소 저해제와 같은 혈압강하제를 복용 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 환자에 이 약 투여 시 관상동맥질환을 발견하고 치료하기 위한 적절한 진단 평가 (예: 운동 부하 검사)를 우선적으로 실시해야 한다.
   9) 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.
   ■ 로수바스타틴/에제티미브
   1) 고콜레스테롤혈증에 기인한 동맥경화성 혈관 질환의 위험성이 증가한 환자에게 지질조절약물을 투여할 때에는 많은 위험 인자를 고려해야 한다. 지질조절약물은 적절한 식이요법(포화지방 및 콜레스테롤 제한을 포함)과 함께 사용하고, 식이요법 및 다른 비약물학적 조치에 대한 반응이 불충분한 경우에 사용해야 한다. 이 약 투여에 앞서 이상지질혈증의 다른 이차적 원인 (예를 들면, 당뇨, 갑상선기능저하증, 폐쇄성 간질환, 만성 신부전, LDL-콜레스테롤을 증가시키는 약물 및 HDL-콜레스테롤을 감소시키는 약물[progestin, anabolic steroid, 및 corticosteroid])을 확인하여야 하며, 필요한 경우 이차적 원인을 치료해야 한다. 지질 검사 시에는 총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 포함해야 한다. 트리글리세라이드 수치가 400mg/dL 이상(4.5mmol/L 이상)인 경우에는 초원심분리로 LDL-콜레스테롤 농도를 측정해야 한다. 급성 관상동맥 사고로 입원할 경우에는 입원 시 혹은 입원 후 24시간 이내에 지질을 측정해야 한다. 환자의 퇴원 전 혹은 퇴원 시에 LDL 저하치료를 시작하는데 있어 이 측정치가 참고가 될 수 있다.
   2) 근육병증/횡문근융해
   근육병증/횡문근융해에 걸리기 쉬운 요인을 가진 환자 ('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것'항 참조)의 경우, 투여를 시작하기 전에 CPK 수치를 측정하여 신중히 투여해야 한다. 이러한 환자들에서 치료의 위해성은 유익성과 함께 고려되어야 하며 임상적 모니터링이 권장된다. 격렬한 운동 후 또는 CPK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CPK 해석이 어려우므로 CPK를 측정하지 않는다. CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CPK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 이 약의 투여를 시작할 때 환자에게 근육병증에 대한 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 권태 혹은 열을 동반한 근육통, 근경련, 근육약이 나타나는 경우, 이를 즉시 의사에게 보고하도록 환자에게 교육해야 한다. 또한 이러한 증상이 발생하는 경우에는 CPK 수치를 측정해야 하며 CPK 수치가 현저하게 증가된다면 (정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. CPK 수치가 정상상한치의 5배 이하더라도 근육 증상이 중증이고 일상의 불편함이 초래된다면 이 약의 투여를 중단해야한다. 증상이 개선되고 CPK 수치가 정상으로 회복되어 이 약을 재투여하거나 또는 다른 스타틴계 약물 함유제제를 투여하는 경우, 환자를 면밀히 모니터링 하면서 최저 용량으로 투여한다.
   ○ 로수바스타틴
   다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 CPK의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다. 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 스타틴계 약물의 경우, 피브린산 유도체 (겜피브로질 포함), 사이클로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제 등을 함께 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브로질은 스타틴계 약물과 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 로수바스타틴과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 로수바스타틴을 피브레이트나 니아신과 병용투여 시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.
   ○ 에제티미브
   근골격 독성의 위험성은 고용량 스타틴계 약물과의 병용투여, 고령자 (만 65세 이상), 갑상선기능저하증, 신장애, 투여하는 스타틴계 약물의 종류, 다른 약물과의 병용투여와 같은 요인이 있는 경우 증가한다. 에제티미브는 시판 후 근육병증 및 횡문근융해가 보고되었다. 횡문근융해가 발생한 대부분의 환자는 에제티미브 투여 전에 스타틴계 약물을 복용하고 있었다. 그러나 에제티미브 단독 투여 시에도 횡문근융해가 보고되었고 에제티미브와 피브린산 유도체와 같은 횡문근융해의 위험을 증가시키는 약물과의 병용투여 시에도 횡문근융해가 보고되었다. 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여 시 근육병증이 진단되거나 의심되는 경우 즉시 에제티미브와 페노피브레이트의 투여를 중지해야 한다. 근육 증상과 함께 CPK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 상승하는 경우를 근육병증으로 볼 수 있다.
   3) 간 효소
   이 약 투여 시작 전에 간 효소 검사를 실시 해야하고 임상적으로 간 손상의 징후 또는 증상이 나타나는 환자의 경우, 간기능 검사를 반복해야 한다. 트랜스아미나제가 상승한 환자들의 경우, 이상 증상이 개선될 때까지 모니터링 해야한다. 트랜스아미나제가 정상상한치의 3배 이상 지속적으로 증가하는 경우, 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단할 것을 권장한다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴계 약물을 복용한 환자에서의 시판 후 조사 결과, 치명적 그리고 비치명적 간부전이 드물게 보고되었다. 이 약으로 치료하는 동안 임상적 증상과 함께 중증의 간 손상 그리고/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 이 약의 치료를 중단한다. 다른 병인이 확인되지 않을 경우, 이 약을 재투여하지 않는다. 이 약을 알코올을 과다 복용 환자 그리고/또는 간질환의 병력이 있는 환자에게 투여 시 주의해야 한다. 활성 간질환 또는 원인이 밝혀지지 않은 혈청 트랜스아미나제의 지속적 상승이 있는 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 참조)
   ○ 에제티미브
   대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 지속적 상승 (정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브군 (0.5%)과 위약군 (0.3%)에서 유사하였다. 에제티미브와 스타틴계 약물의 병용 투여에 대한 대조임상시험에서 간 아미노전이효소 수치의 연속적 상승 (정상상한치의 3배 이상)에 대한 발생률은 에제티미브와 스타틴계 약물 병용 투여군에서 0.6%였다. 이러한 아미노전이효소의 상승은 일반적으로 증상이 나타나지 않았고, 쓸개즙 정체와 관련이 없었으며 투여를 중단한 후 또는 투여 지속 시에도 기저치로 회복되었다.
   4) 내분비계 기능
   로수바스타틴을 포함한 스타틴계 약물을 투여한 환자에서 HbA1c 및 공복 혈당수치의 증가가 보고되었다. 그러나 스타틴 투여로 인한 혈관성 위험 감소의 유익성이 고혈당의 위험성을 상회한다.
   5) 간질성 폐질환
   일부 스타틴계 약물에서 특히 장기 투여 시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 증상으로는 호흡곤란, 비생산성 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로 의심되는 경우에는 스타틴계 약물의 치료를 중단해야 한다.
   6) 당뇨
   스타틴계 약물이 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴계 약물의 혈관성 위험 감소 효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자 (공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m², 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 모니터링 및 실험실적 수치 모니터링 모두 실시해야 한다.
   7) 다른 약물과의 병용투여
      (1) 항응고제 : 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제, 플루인디온을 투여하는 환자에게 이 약을 추가하는 경우, INR을 적절히 모니터링해야 한다. 또한 쿠마린계 항응고제를 투여 중인 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 투여 전에 프로트롬빈시간을 측정 해야하고 치료 초기에도 충분히 자주 측정하여 프로트롬빈시간이 유의하게 변하지 않음을 확인해야 한다. 안정적인 프로트롬빈시간이 확립되면 주기적으로 모니터링 할 수 있다. 이 약의 용량을 변경하거나 투여를 중단하는 경우, 위와 동일한 과정을 반복해야 한다.
      (2) 피브레이트계 약물: 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배출을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 이 약과 피브레이트계 약물을 병용투여하는 환자에서 담석증이 의심되는 경우 담낭 조사를 실시 해야하며 지질 저하의 대체요법이 고려되어야 한다.
      (3) 담즙산 결합 수지: 이 약은 담즙산 결합수지 투여 2시간 이전 혹은 투여 후 4시간 이후에 투여해야 한다.
      (4) 푸시딘산 : 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고되었으므로, 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다.
      (5) 로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우, 이 약의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있으므로 주의한다 ('6. 상호작용' 항 참조).
   8) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1 (OATP1B1) c. 521CC 또는 ABCG2 (BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지는 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.
   9) 가임여성
   가임여성은 이 약을 투여하는 동안 적절한 피임법을 사용해야 한다.
   10) 운전 및 기계조작에 미치는 영향: 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 관하여 연구된 바가 없으나, 이 약을 투여중인 환자에서 어지러움이 나타날 수 있음을 고려해야 한다.
   11) 중증피부이상반응 : 스티븐스-존슨 증후군 (SJS), 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군 (DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응이 로수바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에게 중증 피부반응에 대한 증상 및 징후에 대해 조언하고 면밀히 관찰해야 한다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대안 치료법을 고려해야 한다. 만약 환자에게 이 약의 사용으로 스티븐스-존슨 증후군 또는 호산구 증가 및 전신 증상 동반 약물 반응 증후군과 같은 중증 반응이 발생했던 경우 언제라도 이 약의 치료를 재개해서는 안 된다.
6. 상호작용
   ■ 텔미사르탄/로수바스타틴/에제티미브/암로디핀
   건강한 성인에게 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제 또는 텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제 또는 네가지의 성분을 병용투여하여 실시한 약물상호작용 시험 결과, 로수바스타틴과 에제티미브, 암로디핀의 존재 하에 텔미사르탄의 AUCtau,ss는 약 1.11배 증가, Cmax,ss는 약 1.07배로 증가하였다. 텔미사르탄과 에제티미브, 암로디핀의 존재 하에 로수바스타틴의 AUCtau,ss는 약 1.17배 증가, Cmax,ss는 약 2.17배로 증가하였고, 텔미사르탄과 로수바스타틴, 암로디핀의 존재 하에 에제티미브의 Cmax,ss는 약동학적 동등성 범위에 포함되었다. 에제티미브의 AUCtau,ss의 상한치는 약동학적 동등성 범위에 포함되었으나, 하한치가 약 2% 정도 벗어났고, 하한치의 벗어나는 정도와 개체 내 변화는 크지 않았다. 텔미사르탄과 로수바스타틴, 에제티미브의 존재 하에 암로디핀의 AUCtau,ss와 Cmax,ss는 모두 약동학적 동등성 범위 내 위치하여, 체내 노출에 유의한 차이가 없었다. 다른 약물들과 텔미사르탄/로수바스타틴/에제티미브/암로디핀 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
   ■ 텔미사르탄/암로디핀
   1) 암로디핀 및 텔미사르탄 병용 시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
   2) 텔미사르탄의 약물 상호 작용
      (1) 디곡신 : 텔미사르탄과 디곡신과 함께 투여했을 때, 디곡신의 최고 혈장 농도 중앙값 (49%) 및 최저 농도 중앙값 (20%) 증가가 관찰되었다. 따라서 텔미사르탄 투여를 시작하거나, 투여용량을 조절하거나 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과다한 또는 과소한 디지털리스 작용을 피하기 위해 디곡신 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 텔미사르탄을 병용하는 동안에는 혈청 리튬 수치를 모니터링하는 것이 권장된다.
      (3) 라미프릴 및 라미프릴라트 : 한 임상시험에서 텔미사르탄과 라미프릴의 병용 투여는 라미프릴 및 라미프릴라트의 AUC0-24와 Cmax를 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 소염진통제)는 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 혈압강하효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자 (예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여 시 급성신부전 (일반적으로 가역적인)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약을 병용 투여받는 환자들에게는 충분한 수분을 공급해 주어야 하며 병용치료 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.
      (6) 기타 약물: 텔미사르탄을 아세트아미노펜, 암로디핀, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 히드로클로로티아지드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호 작용은 없었다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지 않으므로 생체외에서 CYP2C19를 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 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.
      (8) 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계 (RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교 시 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.
   3) 암로디핀의 약물 상호 작용
      (1) 임상 시험에서 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와르파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 안전하게 투여되었다.
      (2) 자몽 주스: 암로디핀은 자몽이나 자몽주스와의 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 심바스타틴 80mg을 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 혈중 농도 증가 위험이 있지만, 이러한 상호작용의 약동학적 기전은 완전히 이해된 것은 아니다. 타크로리무스를 투여 받은 환자에게 암로디핀을 투여하는 경우에는 타크로리무스의 혈중 농도에 대한 모니터링이 필요하며 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절해야 한다.
      (7) 사이클로스포린: 사이클로스포린의 가변적인 최저 농도 증가 (평균 0~40%)가 관찰되었던 신장이식 환자를 제외하고 건강한 지원자 또는 다른 집단에서 사이클로스포린과 암로디핀으로 약물상호작용 시험이 수행되지 않았다. 암로디핀을 투여 중인 신장이식 환자에서 사이클로스포린 농도에 대한 모니터링을 고려해야 하며, 필요에 따라 사이클로스포린 용량을 감량해야 한다.
      (8) CYP3A4 억제제: 강력하거나 중등도의 CYP3A4 억제제 (단백분해효소 억제제, 아졸계 항진균제, 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 용량 조절이 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 용량 조절을 고려해야 한다.
      (10) 단트롤렌 (주입용): 동물에서 베라파밀 및 정맥 내 단트롤렌 투여 후 고칼륨혈증과 연계하여 치명적인 심실세동 및 심장혈관허탈이 관찰되었다. 고칼륨혈증의 위험이 있으므로, 악성 고열에 감수성이 있는 환자 및 악성 고열 관리 시 암로디핀과 같은 칼슘채널차단제의 병용 투여를 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 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.
   ■ 로수바스타틴/에제티미브
   로수바스타틴과 에제티미브 병용 투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.
   다른 약물들과 로수바스타틴/에제티미브 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 로수바스타틴과 에제티미브 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
   ○ 로수바스타틴
   1) 다른 약물이 로수바스타틴에 미치는 영향
   시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다. 로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 로수바스타틴을 병용하는 경우 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다(아래 표 참조).

[표 6]다른 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)

| 병용한 약물 요법 | 로수바스타틴 요법 | 로수바스타틴 AUC의 변화 |
|---|---|---|
| 소포스부비르400mg/벨파타스비르100mg/복실라프레비르100mg +복실라프레비르 100mg 1일 1회, 15일간 | 10mg, 단회투여 | 7.4배 증가 |
| 사이클로스포린 75~200mg 1일 2회, 6개월간 | 10mg 1일 1회, 10일간 | 7.1배 증가 |
| 다로루타마이드 600mg 1일 2회, 5일간 | 5mg, 단회투여 | 5.2배 증가 |
| 레고라페닙 160mg 1일1회, 14일간 | 5mg, 단회투여 | 3.8배 증가 |
| 아타자나비어 300mg/ 리토나비어 100mg 1일 1회, 8일간 | 10mg, 단회투여 | 3.1배 증가 |
| 벨파타스비르 100mg 1일 1회 | 10mg, 단회투여 | 2.7배 증가 |
| 옴비타스비르25mg/ 파리타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회/ 다사부비르 400mg 1일2회, 14일간 | 5mg, 단회투여 | 2.6배 증가 |
| 테리플루노마이드 | - | 2.51배 증가 |
| 그라조프레비르 200mg/ 엘바스비르 50mg 1일1회, 11일간 | 10mg, 단회투여 | 2.3배 증가 |
| 글레카프레비르 400mg/ 피브렌타스비르 120mg 1일1회, 7일간 | 5mg 1일1회, 7일간 | 2.2배 증가 |
| 로피나비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간 | 20mg 1일 1회, 7일간 | 2.1배 증가 |
| 카프마티닙 400mg 1일 2회 | 10mg, 단회투여 | 2.08배 증가 |
| 클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여 | 20mg, 단회투여 | 2배 증가 |
| 포스타마티닙 100mg 1일 2회 | 20mg, 단회투여 | 1.96배 증가 |
| 페북소스타트 120mg 1일 1회 | 10mg, 단회투여 | 1.9배 증가 |
| 겜피브로질 600mg 1일 2회, 7일간 | 80mg, 단회투여 | 1.9배 증가 |
| 엘트롬보팍 75mg 단회 투여, 5일간 | 10mg, 단회투여 | 1.6배 증가 |
| 다루나비어 600mg/ 리토나비어 100mg 1일 2회, 7일간 | 10mg 1일 1회, 7일간 | 1.5배 증가 |
| 티프라나비어 500mg/ 리토나비어 200mg 1일 2회, 11일간 | 10mg, 단회투여 | 1.4배 증가 |
| 드로네다론 400mg 1일 2회 | 10mg | 1.4배 증가 |
| 이트라코나졸 200mg 1일 1회, 5일간 | 10mg, 단회 투여<br>80mg, 단회 투여 | 1.4배 증가<br>1.3배 증가 |
| 에제티미브 10mg 1일 1회, 14일간 | 10mg, 1일 1회, 14일간 | 1.2배 증가 |
| 에리스로마이신 500mg 1일 4회, 7일간 | 80mg, 단회 투여 | 20% 감소 |
| 바이칼린 50mg 1일 3회, 14일간 | 20mg, 단회 투여 | 47% 감소 |

* 배수 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 병용투여와 단독투여 사이의 단순한 비율을 나타낸다.
* % 변화로 제공된 데이터는 로수바스타틴의 단독투여 대비 % 차이를 나타낸다.

기타 약물의 영향
(1) 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 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.
(2) 푸시딘산 : 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

2) 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향
   (1) 와파린 : 로수바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제 (예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 로수바스타틴의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
   (2) 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
   (3) 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겜피브로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량(1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, 스타틴계 약물과 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5mg을 투여해야 한다.
   (4) 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여 시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택 시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험 시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.
   (5) 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.
○ 에제티미브
1) 콜레스티라민: 에제티미브와 콜레스티라민 병용투여 시 총 에제티미브의 평균 AUC가 약 55% 감소하였다. 이러한 상호작용에 의하여 콜레스티라민과 에제티미브 병용투여로 기대되는 LDL-C 저하에 대한 병합작용이 감소할 수 있다.
2) 피브레이트계 약물: 임상시험에서 에제티미브와 페노피브레이트의 병용투여에 대한 안전성·유효성은 평가하였다. 에제티미브와 다른 피브레이트계 약물과의 병용투여는 연구되지 않았다. 피브레이트계 약물은 담즙으로의 콜레스테롤 배설을 증가시켜 담석증을 유발할 수 있다. 에제티미브는 개를 대상으로 한 전임상시험에서 담낭담즙의 콜레스테롤을 증가시켰다. 이러한 전임상 결과와 사람과의 관련성은 알려져 있지 않지만, 에제티미브와 피브레이트계 약물(페노피브레이트는 제외)의 병용투여는 환자를 대상으로 한 연구 결과가 나오기 전까지 권장되지 않는다.
   (1) 겜피브로질: 약동학 시험에서 에제티미브와 겜피브로질 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.7배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다. 관련된 임상자료는 아직 없다.
   (2) 페노피브레이트: 에제티미브와 페노피브레이트를 병용 투여한 환자에게서 담석증이 의심된다면 담낭을 검사해야 하며 다른 지질저하 치료를 고려해야 한다. 약동학 시험에서 에제티미브와 페노피브레이트 병용투여로 총 에제티미브 농도가 약 1.5배 증가하였으나 임상적으로 유의하지 않았다.
3) 스타틴계 약물: 에제티미브와 아토르바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴 병용투여 시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다.
4) 사이클로스포린: 사이클로스포린을 투여하고 있는 환자에게 에제티미브 병용투여 시 주의하여야 한다. 에제티미브와 사이클로스포린을 병용투여하는 경우 사이클로스포린의 농도를 모니터링해야 한다. 경증의 신장애 또는 정상 신기능 (크레아티닌클리어런스 > 50mL/min)을 지닌 신장이식 환자 8명에게 안정한 용량의 사이클로스포린 (1일 2회 75~150mg)과 에제티미브를 병용투여하였을 때 건강한 과거대조군 (n=17)과 비교하여 총 에제티미브의 평균 AUC와 Cmax는 각각 3.4배 (범위 2.3~7.9배)와 3.9배 (범위 3.0~4.4배)로 증가하였다. 다른 임상 연구에서 신장 이식을 받은 중증 신장애 환자 (크레아티닌클리어런스 = 13.2mL/min/1.73 m²) 1명에게 사이클로스포린 등 여러 약물을 투여하였을 때 총 에제티미브 노출량이 12배 증가하였다. 12명의 건강한 자원자를 대상으로 한 2주기 교차 시험에서, 8일 동안 에제티미브 20mg을 1일 1회 투여하고 7일째에 사이클로스포린 100mg을 단회 투여하였을 때 대조군과 비교하여 사이클로스포린의 AUC는 사이클로스포린 100mg을 단독으로 단회 투여했을 때에 비해 평균 15% 증가하였다 (범위 10% 감소~51% 증가).
5) 항응고제: 에제티미브와 와파린, 다른 쿠마린계 항응고제 또는 플루인디온 병용투여 시, 프로트롬빈시간 (International Normalized Ratio, INR)을 적절히 모니터링해야 한다. 12명의 건강한 성인 남자를 대상으로 한 임상연구에서, 와파린과 에제티미브 (1일 10mg)의 병용투여에 의해 와파린의 생체이용률 (bioavailability)과 프로트롬빈시간에는 유의한 영향이 없었으나, 시판 후에 에제티미브와 와파린 또는 플루인디온을 병용 투여한 환자들에게서 INR이 증가하였다는 보고가 있었다. 이러한 환자들의 대부분이 다른 약물을 함께 복용하고 있었다.
7. 임부 및 수유부에 대한 투여
임신 및 수유부에 대한 이 약의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유 중에 사용하면 안된다. 개별성분에 대한 정보는 다음과 같다.
■ 텔미사르탄/암로디핀
1) 임부 : 임신기간 중 이 약의 투약을 시작해서는 안 된다. 텔미사르탄/암로디핀을 임신 중인 여성에 투여한 적절한 자료는 없다. 텔미사르탄에 대한 비임상자료에서 기형 발생은 나타나지 않았으나 태자독성은 나타났다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안, 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제의 노출은 인체 태자독성 (신장기능 감소, 양수과소증, 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 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 긴밀하게 관찰하여야 한다. 암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타났다. 동물실험에서는 암로디핀 고용량에서 생식독성이 관찰된 바 있다.
2) 수유부 : 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 텔미사르탄이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 텔미사르탄이 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여해서는 안 된다.
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 임상 자료는 충분하지 않다. 한 건의 랫드 시험에서 수컷의 수태능에 미치는 유해한 영향이 발견되었다.
■ 로수바스타틴/에제티미브
1) 동맥경화증은 만성질환이며, 임신 중 지질저하제 투여를 중지해도 원발성 고콜레스테롤혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않는다. 또한 콜레스테롤과 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물은 스테로이드, 세포막 합성 등의 태아발달에 필수적인 성분이다. 로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소저해제가 콜레스테롤 합성 및 콜레스테롤 생합성경로의 다른 생성물을 감소시킬 우려가 있으므로 임부 또는 수유부에게 이 약을 투여해서는 안된다. 임부에 대한 로수바스타틴/에제티미브의 안전성은 확립되어 있지 않기 때문에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지하고 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성에게는 임신 가능성이 거의 없는 경우, 태아에 미칠 수 있는 잠재적 위험성 및 임신 중 투여를 지속하여도 임상적 유익성이 없다는 점을 알려준 후에만 투여한다.
2) 로수바스타틴/에제티미브의 구성성분이 모유로 분비되는지 여부는 확인되지 않았으므로, 로수바스타틴/에제티미브를 수유부에게 투여해서는 안 된다.
○ 로수바스타틴
임신 및 수유부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 또는 수유 중에 사용하면 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 로수바스타틴을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다. 로수바스타틴은 랫드의 모유로 이행된다. 사람에서의 모유로의 이행에 대한 데이터는 없다.
○ 에제티미브
1) 에제티미브를 임부에게 투여한 임상 자료는 없다.
2) 기관형성기의 랫드 및 토끼를 대상으로 한 경구 배·태자 발생시험의 시험 용량 (250, 500, 1000mg/kg/day)에서 배자치사 효과가 관찰되지 않았다. 에제티미브 1000mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 10배)를 투여한 랫드에서 일반적인 태자 골격이상 (늑골 추가형성, 경추 중심부 골화부전, 늑골 축소) 발현 증가가 관찰되었다. 에제티미브 1000 mg/kg/day (총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여 시 사람에 대한 노출의 150배)를 투여한 토끼에서 늑골 추가형성이 관찰되었다. 임신한 랫드 및 토끼에게 반복투여하였을 때 에제티미브는 태반을 통과하였다.
3) 모든 HMG-CoA 환원효소 억제제 및 페노피브레이트는 임부 및 수유부에 대한 투여가 금지되어 있다. 에제티미브를 출산 가능성이 있는 여성에게 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트와 함께 투여할 때에는, 해당 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 페노피브레이트의 제품설명서를 참조한다.
4) 기관형성기의 랫드 및 토끼를 대상으로 에제티미브와 HMG-CoA 환원효소 억제제 (스타틴계 약물)를 병용투여한 반복투여시험에서는 에제티미브 및 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대한 노출 정도가 높았다. 단독투여에 비해 병용투여 시 보다 낮은 용량에서 생식능 이상이 나타났다.
5) 동물실험 (랫드)에서 에제티미브는 유즙으로 분비되었다. 랫드를 대상으로 한 실험에서 수유 중인 새끼의 총 에제티미브에 대한 노출은 모체 혈장에서 관찰되는 값의 절반에 이르렀다. 에제티미브가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다.
8. 소아에 대한 투여
이 약은 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 투여가 권장되지 않는다.
9. 고령자에 대한 투여
고령(만 65세 이상)은 근육병증에 걸리기 쉬운 요인 중 하나이다. 또한 일부 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 이 약을 고령자에게 투여 시 주의를 기울여야 한다. 고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않으나 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.
10. 과량투여시의 처치
이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량 투여에 대한 정보는 다음과 같다.
○ 텔미사르탄
사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다. 텔미사르탄 과량투여시 가장 현저한 증상으로 저혈압, 빈맥 (부교감신경 자극으로 인한) 서맥, 어지러움 및 급성신부전 등이 보고되었다. 저혈압 증후가 나타나면 보존적인 치료를 실시해야 한다. 텔미사르탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다. 환자를 주의깊게 관찰해야 하고 복용 후 경과시간 및 증상의 경중에 따라 대증적, 보조적 치료를 실시한다. 구토와/또는 위세척을 고려할 수도 있다. 약용탄이 처치에 유용할 수도 있다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 한다. 저혈압이 나타나면 환자를 눕히고 염분과 체액 대용제를 빨리 공급해야 한다.
○ 암로디핀
심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랜 동안 지속되어 쇼크상태에 이르게 되거나 목숨이 위태로운 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄 (activated charcoal)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 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 칼슘글루코산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합률이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.
○ 로수바스타틴
과량 투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK수치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되지 않는 것으로 보인다.
○ 에제티미브
1) 에제티미브를 과량투여한 몇 건의 보고가 있었다. 대부분은 이상반응을 동반하지 않았으며 보고된 이상반응들도 중증이 아니었다. 과량투여 시에는 일반적인 대증요법 및 지지요법을 실시해야 한다.
2) 임상시험에서 1일 50mg의 에제티미브를 15명의 건강한 피험자에게 14일까지 투여하였을 때 또는 1일 40mg의 에제티미브를 18명의 원발성 이상지질혈증 환자에게 56일까지 투여하였을 때 내약성은 일반적으로 우수하였다.
11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
   (1) 텔미사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker)로서 안지오텐신 Ⅱ의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타낸다.
   (2) 암로디핀: 칼슘채널차단제 (CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈관 평활근을 이완시키고 말초 혈관 저항을 감소시켜 혈압강하를 나타낸다.
   (3) 로수바스타틴: HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) 환원효소 저해제로, 이는 콜레스테롤 생합성의 초기 속도 조절단계에서 HMG- CoA가 메바로네이트 (mevalonate)로 전환되는 것을 촉매하는 역할을 하는 HMG-CoA 환원효소를 저해하는 약물이다.
   (4) 에제티미브: 소장의 장세포 (enterocytes)에 위치한 콜레스테롤 운반체인 NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1)을 차단하여 콜레스테롤 재흡수를 차단한다.
2) 약동학적 정보
   (1) 이 약 (텔미사르탄/로수바스타틴/에제티미브/암로디핀 80/20/10/5mg) 과 기허가된 의약품 (텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제) 병용 투여 시의 생체이용률을 비교 평가하기 위한 생물약제학 시험 1편이 수행되었다.
   총 54명의 건강한 성인에게 공복상태에서 이 약 (텔미사르탄/로수바스타틴/에제티미브/암로디핀 80/20/10/5mg)을 단독 투여하거나 기허가된 의약품으로서 텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제와 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제를 병용 투여하는 단회, 2-순서군, 4-시기, 교차설계로 진행하였다. 시험결과, 혈중 텔미사르탄, 로수바스타틴, 에제티미브, 암로디핀의 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가 항목치 (AUC, Cmax)를 로그변환한 기하평균비의 90% 신뢰구간이 모두 약동학적 동등성 범위 내에 있었다.
   (2) 텔미사르탄/암로디핀 80/5mg과 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학 시험이 1편 수행되었다.
   총 38명의 건강한 성인에게 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제 투여 또는 텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제 투여 또는 네가지의 성분을 병용투여 하였고, 각각 7일, 9일, 7일간 반복 투여하였다 (단일순서군, 2기, 교차 반복투여 임상시험). 시험결과, 로수바스타틴과 에제티미브, 암로디핀의 존재 하에 텔미사르탄의 AUCtau,ss는 약 1.11배 증가, Cmax,ss는 약 1.07배로 증가하였다. 텔미사르탄과 에제티미브, 암로디핀의 존재 하에 로수바스타틴의 AUCtau,ss는 약 1.17배 증가, Cmax,ss는 약 2.17배로 증가하였다. 텔미사르탄과 로수바스타틴, 암로디핀의 존재 하에 에제티미브의 Cmax,ss는 약동학적 동등성 범위에 포함되었다. 에제티미브의 AUCtau,ss의 상한치는 약동학적 동등성 범위에 포함되었으나, 하한치가 약 2% 정도 벗어났고, 하한치의 벗어나는 정도와 개체 내 변화는 크지 않았다. 텔미사르탄과 로수바스타틴, 에제티미브의 존재 하에 암로디핀의 AUCtau,ss와 Cmax,ss 는 모두 약동학적 동등성 범위 내 위치하여, 체내 노출에 유의한 차이가 없었다.
   (3) 이 약으로 수행된 시험은 아니지만, 로수바스타틴은 아시아인 (일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax 중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.
   주1. 이 약은 ㈜유한양행 뉴오웰에이플러스정과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 ㈜유한양행에 위탁 제조하였음.
3) 임상시험 정보
이 약 (텔미사르탄/로수바스타틴/에제티미브/암로디핀 80/20/10/5mg)의 유효성과 안전성을 평가하기 위해 원발성 고콜레스테롤혈증 및 본태성 고혈압을 동반한 환자를 대상으로 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조군 시험 1편이 수행되었다. 총 130명의 원발성 고콜레스테롤 및 본태성 고혈압을 동반한 환자를 대상으로 8주 동안 이 약 투여군 (로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제 및 텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제 병용 투여) 대비 로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제 및 텔미사르탄 80mg 단일제 병용 투여 (대조군 1) 또는 텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제 단독 투여 (대조군 2) 시의 유효성과 안전성을 평가하였다 (다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조군 임상시험). 일차 유효성 평가변수로서, 대조군 1 (로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제 및 텔미사르탄 80mg 단일제 병용 투여) 대비 이 약 투여군 (로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제 및 텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제 병용 투여)의 MSSBP 변화량과 대조군 2 (텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제 단독 투여) 대비 이 약 투여군 (로수바스타틴/에제티미브 20/10mg 복합제 및 텔미사르탄/암로디핀 80/5mg 복합제 병용 투여)의 LDL-C 변화율 (%)을 평가하였다. 시험결과, 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 시점의 MSSBP 변화량과 LDL-C 변화율 (%)은 시험군에서 각 대조군 대비 우월함을 입증하였다 (p<0.0001).

기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량 (mmHg)에 대한 MMRM 분석 결과

| | 이 약 투여군 (n=43) | 대조군 1 (n=44) |
|---|---|---|
| 변화량 (LS Mean ± SE) | -23.06 ± 2.37 | -9.02 ± 2.36 |
| 군 간 변화량 차이 (LS Mean Difference ± SE) [95% 신뢰구간] | -14.04 ± 2.83 [-19.67, -8.41] | |
| p-value | <0.0001 | |

기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율 (%)에 대한 MMRM 분석 결과

| | 이 약 투여군 (n=43) | 대조군 2 (n=44) |
|---|---|---|
| 변화량 (LS Mean ± SE) | -66.51 ± 2.73 | 5.32 ± 2.72 |
| 군 간 변화량 차이 (LS Mean Difference ± SE) [95% 신뢰구간] | -71.83 ± 3.35 [-78.49, -65.16] | |
| p-value | <0.0001 | |

4) 독성시험 정보
각 단일제에 대하여 알려진 독성은 다음과 같다.
① 텔미사르탄 : 비임상 안전성 시험결과, 정상 혈압을 가진 동물에 임상적 치료용량에 상응하는 용량 투여 시 적혈구계 파라미터(예, 적혈구, 헤모글로빈, 헤마토크리트)의 감소, 신장의 혈역학적 변화(혈액 요소 질소 및 크레아티닌 증가), 혈청 칼륨 증가가 보고되었다. 개에서는 신세뇨관 확장 및 위축이 관찰되었다. 또한 위장 점막 손상(미란, 궤양 또는 염증)이 랫드와 개에서 관찰되었다. ACE억제제 및 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제의 비임상시험 자료에서 보고된 약리학적 효과에서 비롯된 이상반응들은 생리식염수의 경구투여로 방지되었다. 양쪽 동물종(랫드 및 개)에서 혈장 레닌 활성 증가, 신장사구체옆세포(renal juxtaglomerular cell)의 비대 및 증식이 관찰되었다. 이러한 변화는 ACE억제제 및 다른 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제에서 보고된 것과 마찬가지로 임상적으로 유의하지 않다. 기형발생에 대한 증거는 없으나, 동물실험에서 체중감소, 개안지연, 치사율 증가와 같은 후세대의 출생 후 발생에서 텔미사르탄의 잠재적인 위험이 보고되었다. 실험실 연구(in vitro study)에서 유전독성 및 염색체 변이원성에 대한 증거는 없으며, 랫드 및 마우스에서 발암성에 대한 증거는 없다.
② 암로디핀 :
   1) 발암성
   암로디핀 0.5, 1.25, 2.5mg/kg/day을 2년동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다 (마우스에서는 mg/m²기준으로 임상 최대 권장용량인 10mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).
   2) 돌연변이성
   돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.
   3) 수태능 이상
   10mg/kg/day 용량까지의 암로디핀 (mg/m²기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.
   * 환자의 체중 50 kg 기준
③ 로수바스타틴: 랫드의 출생 전후 발생시험에서, 동복자 크기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신 투여하였을 때 나타났다.
④ 에제티미브:
   1) 발암성 : 랫드를 대상으로 수컷, 암컷에 각각 최대용량 1500 mg/kg/day, 500 mg/kg/day(총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10 mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 20배)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험을 실시하였다. 마우스를 대상으로 최대용량500 mg/kg/day (총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 150배 이상)까지 에제티미브를 경구투여한 104주간의 발암성시험도 실시하였다. 약물을 투여한 랫드 및 마우스에서의 종양 발현은 통계학적으로 유의하게 증가하지 않았다.
   2) 변이원성 : Salmonella typhimurium 및 Escherichia coli에 대한 체외 복귀돌연변이 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 변이원성이 관찰되지 않았다. 사람 말초혈액 림프구 배양세포의 체외 염색체이상 시험에서 대사활성 유무와 관계없이 염색체 이상이 관찰되지 않았다. 또한 마우스의 체내 소핵시험에서도 유전독성은 관찰되지 않았다.
   3) 생식독성 : 암컷 및 수컷 랫드를 대상으로 최대용량 1000mg/kg/day (총 에제티미브의 AUC0-24hr에 근거하였을 때 1일 10mg으로 투여시 사람에 대한 노출의 약 7배)까지 에제티미브를 경구투여한 생식독성시험에서 생식독성이 관찰되지 않았다.

**【저장방법】** 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

**【포장단위】** 30 정/상자 (6정/PTP X 5)

제조의뢰 및 판매원 제일약품㈜ 경기도 용인시 처인구 백암면 청강가창로 7 (B동 외)

제조원 ㈜유한양행 충청북도 청주시 청원구 오창읍 연구단지로 219

구입시 사용기간이 경과하였거나 변질 또는 오손된 제품은 약국, 병원, 의원, 도매상 개설자에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다. 소비자 문의는 본사 마케팅부 (수신자부담:080-555-7171)에서 상담해 드리며, 제조과정과 관련된 제품의 품질에 대한 문의사항은 백암공장 품질경영본부 (전화: 080-333-6312)로 연락바랍니다. 제품 사용 후 부작용 (이상반응)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원 (1644-6223) 혹은 의약품 피해구제 전용 상담번호 (14-3330)에 문의하여 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

설명서작성년월일 : 2022. 11. 24
1EZ-B-0000-XB-03

"설명서작성년월일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jeilpharm.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다."

제일약품