CY488092/01

전문의약품

트루셋®정 20/2.5/6.25mg

(텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈)

【원료약품 및 분량】 1정 중

- 유효성분 :
  텔미사르탄(EP) 20mg, 암로디핀베실산염(EP) 3.4675mg(암로디핀으로서 2.5mg),
  클로르탈리돈(별규) 6.25mg
- 첨가제(동물유래성분) : 스테아르산마그네슘(기원동물: 소(사용부위: 우지), 돼지(사용부위: 돈지))
- 기타 첨가제 : 글리세릴베헤네이트, 메글루민, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 수산화나트륨, 인산수소칼슘수화물, 전분글리콜산나트륨, 전호화전분, 콜로이드성이산화규소, 포비돈, 폴리에틸렌글리콜, 탤크, 히프로멜로오스, D-만니톨

【성상】 흰색의 원형 필름코팅정

앞 면	뒷 면
YH	TSO

【효능 · 효과】 본태성 고혈압

【용법 · 용량】
이 약(텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 20/2.5/6.25mg)은 본태성 고혈압 환자의 초기요법으로 사용되며, 1일 1회, 1회 1정을 식사와 관계없이 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

【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 비가역적인 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련이 있다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련이 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) 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자 : 체액과 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 간경변환자에 있어 간성혼수를 유발할 가능성이 있다.
3) 중증의 신장질환 환자 : 티아지드계 이뇨제들은 중증의 신장질환 환자에 있어 고질소혈증을 유발할 수 있으며, 반복된 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 이 약에 함유된 성분, 디히드로피리딘계 유도체, 티아지드계 이뇨제 또는 설폰아미드계열 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
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 (심장성 쇼크 포함)
9) 급성 심근경색 이후 혈류역학적으로 불안정한 심부전 환자
10) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE억제제 혹은 안지오텐신II수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
11) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율(60mL/min/$1.73m^2$)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
12) 무뇨증 환자
13) 중증 신부전 환자(크레아티닌청소율<30 mL/min)
14) 불응성 저칼륨혈증 환자
15) 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 환자
16) 증상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병력 또는 요산결석증)
17) 치료되지 않은 애디슨증후군 환자
18) 리튬요법을 받고 있는 환자
19) 테르페나딘 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자(QT 연장, 심실부정맥을 일으킬 수 있다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 원발성 알도스테론증 환자 : 원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강하제는 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
2) 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자 : 다른 혈관이완제와 마찬가지로 동맥판 또는 승모판협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자의 경우, 특히 주의해야 한다.
3) 간장애 환자 : 암로디핀은 간에서 광범위하게 대사되며 텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 따라서 담즙 정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 청소율 감소를 예상할 수 있다. 간기능 장애 환자에서 암로디핀의 반감기가 연장되며 AUC 수치가 더 높게 나타났다(권장 용량은 아직 확립되지 않음). 따라서 경증 또는 중등증의 간기능 장애 환자에는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1회 텔미사르탄 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다. 클로르탈리돈은 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자에서 간성혼수를 유발시키거나, 간기능을 악화시킬 수 있다.
4) 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.
5) 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.
6) 투석을 해야하는 신부전 환자
7) 고령자
8) 고칼륨혈증 환자 또는 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
9) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
10) 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.
11) 중증 혈관경화증 또는 뇌동맥 경화증 환자(급격한 이뇨가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액 농축을 초래하고 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
12) 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)
13) 설사, 구토 환자(전해질 실조를 일으킬 수 있다.)
14) 부갑상샘 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)
15) 디기탈리스제, 당질부신피질 호르몬제 또는 부신피질자극호르몬(ACTH) 투여를 받는 환자
16) 염 제한요법 환자(저나트륨혈증이 나타날 수 있다.)
17) 교감신경 절제 환자(이 약의 강압작용이 증강될 수 있다.)
18) 영아

4. 이상반응
○ 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 복합제(20/2.5/6.25mg)
본태성고혈압 환자(총 704명, 이 중 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 복합제 투여군 234명)를 대상으로 수행한 임상시험(2상 2편, 3상 1편)을 통합하여 이 약에 대한 안전성을 평가하였다. 이상반응은 발현 빈도에 따라, 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), 빈도 불명으로 정의하였다.

표1. 발현된 이상반응

발현부위	증상별 발현빈도
	흔하지 않게
전신 및 투여부위 상태	흉부 불편감*, 피로
근골격계 및 결합조직	등허리 통증, 근육 연축, 슬개 대퇴 관절 통증 증후군
신경계	어지러움*, 뇌출혈
피부 및 피하조직	소양증*, 아토피 피부염
눈	산립종, 시각 장애*
감염 및 침습	대상포진*, 상기도 감염
상처, 중독 및 시술시 합병증	인대 염좌, 건 파열
호흡기계, 흉부 및 종격동	기침, 폐색전증
심혈관계	협심증
위장관계	소화불량*

* 임상시험에 참여한 대상자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 관련성이 의심되거나, 관련성이 많거나, 관련성이 명백한 것으로 판단한 이상반응
○ 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 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 고혈압 환자를 대상으로 실시한 임상시험에서 얻어진 것과 동일하였다. 아래의 이상반응 목록은 고혈압 환자를 대상으로 실시한 대조 임상시험과 시판 후 조사로 부터 수집된 것이다. 또한, 다음의 표는 최고 6 년까지 실시된 세 개의 장기간 임상 시험(심혈관 질환의 위험성 감소효과 평가를 위해 텔미사르탄을 투여받은 21,642 명의 환자 포함)에서 보고된 중대한 이상반응과 임상시험의 중단을 요구한 이상반응을 고려하였다. 이상반응의 발생빈도는 다음과 같이 정의한다. : 흔하지 않게(≥ 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.

발현부위	증상별 발현빈도 흔하지 않게	드물게	매우 드물게
감염증	상기도 감염(인두염, 부비동염 포함), 요로감염, 방광염	패혈증(치명적 결과 포함)	
혈액 및 림프계	빈혈	혈소판 감소증, 호산구증가증	
면역계		과민증, 아나필락시스성 반응	
대사 및 영양	고칼륨 혈증	저혈당, 저나트륨혈증	
정신	우울, 불면	불안	
신경계	실신	졸림	
눈		시각 이상	
귀 및 미로	현훈		
심장	서맥	빈맥	
혈관	저혈압*, 기립저혈압		
호흡, 흉부 및 종격동	호흡곤란, 기침		간질성 폐 질환
위장관	복통, 설사, 소화불량, 복부팽만감, 구토	복부불쾌감, 구강건조, 미각 이상	
간 및 담도		간기능 이상/간장애**	
피부 및 피하조직	발한증가, 가려움, 발진	홍반, 혈관부종(치명적 결과 포함), 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 치료중인 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 경우 에는 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, LDH 의 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 부신 피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 한다 .
⑩ 횡문근융해(빈도 불명) : 근육통, 무력감, 크레아티닌키나아제(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 15,601 명의 고혈압 환자를 대상으로 실시한 대규모 시판 후 사용성적조사결과 이상반응 발현율은 1.54 %(240 례/15,601 례)이었으며, 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것은 1.2 %(183 례/15,601 례)이었다. 두통이 0.38 %(60 례/15,601 례)로 가장 많았고, 그 다음은 어지럼 0.2 %(33 례/15,601 례), 기침 0.13 %(21 례/15,601 례), 소화불량 0.07%(11 례/15,601 례), 심계항진 0.06 %(10 례/15,601 례) 등의 순이었다. 중대한 이상반응으로 부정맥 1 례가 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).
- 중추 및 말초 신경계 : 두통*(60), 얼굴경련(2), 감각이상(2), 마비(1),
- 호흡기계 : 기침*(21), 과호흡(1), 폐렴(1)
- 자율신경계 : 홍조(5), 발기부전(1), 식욕부진(1), 부정맥(1)
- 전신 : 무력(4), 부종(3)
- 정신신경계 : 성욕감소(2)
- 피부 및 부속기관 : 얼굴부종(1), 발진(1), 탈모증(1)
- 감각기관 : 결막염(1), 귀에서 소리가 남(1)
- 혈소판 출혈 및 응고이상 : 점상출혈(1)

이 중 신장애 환자의 이상반응 발현율은 0.9 %(4 례/445 례)로 두통, 어지럼, 근육통, 피부염이 보고되었으며, 간장애 환자의 이상반응 발현율은 2.0 %(6 례/296 례)로 어지럼, 소화불량, 기침, 복통, 식욕부진, 무력이 보고되었다.
2) 암로디핀
① 암로디핀은 내약성이 좋다. 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 암로디핀과 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, 추체외로장애
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 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.
3) 클로르탈리돈
① 중대한 이상반응 : 다음과 같은 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(빈도불명).
- 재생불량성 빈혈
- 괴사성 혈관염
-폐수종
-췌장염
-무과립구증
-급성 신부전(간질성신염 등)
② 중대한 이상반응(유사화합물)
유사화합물(히드로클로로티아지드 등)에 있어 독성표피괴사용해(리엘증후군)가 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타나는 경우 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.
③ 전해질과 대사
매우 자주 주로 고용량에서의 저칼륨혈증, 고요산혈증, 혈액내 지질의 증가, 자주 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 고혈당증, 때때로 통풍, 드물게 고칼슘혈증, 당뇨, 당뇨성 대사상태의 악화, 매우 드물게 저염소혈증성 알칼리증이 나타날 수 있다.
④ 피부
자주 두드러기, 피부발적, 드물게 광민감반응이 나타날 수 있다.
⑤ 간
드물게 간내의 쓸개즙정체 또는 황달이 나타날 수 있다.
⑥ 심혈관계
자주 기립저혈압, 드물게 심부정맥, 심계항진
⑦ 중추신경계
자주 어지럼, 드물게 지각이상, 두통, 우울증, 두중감이 나타날 수 있다.
⑧ 위장관계
자주 식욕부진, 경미한 위장관계곤란, 드물게 경증의 구역 및 구토, 위통, 변비, 설사, 매우 드물게 췌장염이 나타날 수 있다.
⑨ 혈액
드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 무과립증, 호산구증가증, 자반이 나타날 수 있다.
⑩ 눈
시력이상, 황시증이 나타날 수 있다.
⑪ 기타
자주 발기부전, 드물게 특이적 폐부종(호흡기계 이상), 알레르기성 장관신염, 권태감, 탈력감이 나타날 수 있다. (*발현빈도: 매우 드물게 < 0.01 %, 0.01 % ≤ 드물게 < 0.1 %, 0.1% ≤ 때때로 < 1 %, 1 % ≤ 자주 < 10 %, 매우 자주 ≥ 10 %)

5. 일반적 주의
과도한 혈압강하는 기저질환을 악화시킬 수 있다. 이 약은 서로 다른 기전의 항고혈압 약물(텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈)을 함유하는 복합제이다. 과도한 혈압강하 위험이 높은 환자(고령자, 신기능 이상 환자, 허혈성 심뇌혈관 질환자 등)에서 이 약으로 투여를 시작하는 경우 환자의 상태를 관찰하며 신중히 투여한다.
1) 임신 : 가임기 여성에게는 임신 중 이 약에 노출 시 나타날 수 있는 위험성에 대해 알려주어야 하며 임신을 계획하고 있는 경우 치료여부에 대하여 환자와 상의하여야 한다. 환자가 임신하게 되면 즉시 의사와 상의하고 이 약의 투여를 중단한다('임부 및 수유부에 대한 투여'항 참조).
2) 저혈압 : 체액이나 염류가 부족한 환자 (예, 고용량의 이뇨제로 치료 받고 있는 환자)와 같이 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화된 환자들에서는 텔미사르탄의 치료를 시작한 후에 증후성 저혈압이 발생할 수 있다. 이러한 상태는 텔미사르탄을 투여하기 전에 교정하거나 면밀한 의학적 감독 하에 텔미사르탄의 용량을 감소하여 치료를 시작하여야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 반듯이 눕히고 필요하면 생리 식염수를 정맥주사로 점적주입한다. 일시적인 저혈압 반응은 앞으로의 치료에 대한 금기 사항이 아니며, 일반적으로 일단 혈압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있다.
3) 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. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 이 약의 사용경험이 없다. 텔미사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.
4) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.
5) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가 : 암로디핀의 경우 특히 중증의 폐색성 관상동맥질환이 있는 환자들에서 칼슘 채널 차단제 요법을 시작하거나 용량을 증가시킨 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 위약군보다. 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 혈압강하제 복용시 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 투여시 관상동맥질환을 발견하고 치료하기 위한 적절한 진단 평가(예: 운동 부하 검사)를 우선적으로 실시해야 한다.
9) 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.
10) 전해질 불균형 : 티아지드계 이뇨제들은 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증, 고혈당증, 저나트륨혈증 등의 전해질 장애와 관련되어 있으므로, 전해질 배설을 증가시키는 엄격한 저염분 식이는 피한다. 저칼륨혈증은 심장을 민감하게 하거나 디기탈리스 중독을 가속화시킨다. 다른 모든 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 이 약에 의해 유도된 칼륨뇨증은 용량 의존적이며 그 정도는 개체간 다양하다. 1 일 25~50 mg 용량에서 혈청 칼륨농도의 평균적인 감소량은 0.5 mmol/L 이다. 특히, 디기탈리스 중독환자의 경우에는 주기적인 혈청 전해질의 측정이 요구된다. 저칼륨혈증이 근위축, 부전마비 및 ECG 변화 등의 임상적 증후를 동반하는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다. 특히 고령환자나 간경변으로 인한 복수 환자, 신증후군으로 인한 부종 환자에 있어서는 혈청 전해질의 모니터링을 실시한다. 티아지드계 이뇨제 치료에 따른 신경과적 증상(구역, 무기력, 진행성 방향감각장애, 무관심)을 동반한 저나트륨혈증 발현에 대한 보고가 있다. 신증후군 환자에 있어, 이 약은 체액 감소 징후가 없고 혈중 칼륨이 정상인 환자에 한하여 세심한 관찰 하에서만 사용한다.
11) 대사 이상 : 클로르탈리돈의 경우 혈청 요산수치를 증가시킬 수 있으나, 장기적인 치료에 있어서도 통풍으로 진전되는 예는 흔하지 않다. 일반적인 다른 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 포도당불내성이 나타날 수 있다. 이는 과혈당증과 당뇨를 의미한다. 클로르탈리돈은 매우 드물게 당뇨병을 유발하거나 악화시킬 수 있으나, 통상적으로 투여를 중단하면 가역적으로 회복된다. 티아지드계 이뇨제와 티아지드 유사 이뇨제를 장기간 투여한 환자에 있어서 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL 콜레스테롤의 혈장농도가 경미하고 일부 가역적으로 증가함이 보고되었다. 이러한 현상의 임상적 연관성에 대한 논의는 진행중에 있다. 클로르탈리돈은 현성 당뇨병 환자 또는 고콜레스테롤혈증 치료요법을 시행하고 있는 환자의 장기용법을 위한 1 차 선택약으로 사용하지 않는다. 모든 혈압강하제와 마찬가지로 중증의 관상동맥경화 환자 또는 뇌동맥경화증 환자의 경우에는 용량에 주의한다.
12) 클로르탈리돈의 경우, 이뇨효과가 급격히 나타나는 수가 있으므로, 전해질 실조, 탈수에 충분히 주의하고, 소량부터 시작하여 서서히 증량한다.
13) 연용하는 경우, 전해질 실조가 나타나는 수가 있으므로 정기적으로 검사를 시행한다.
14) 야간의 휴식이 특히 필요한 환자에는 야간배뇨를 피하기 위해 오전 중에 투여하는 것이 권장된다.
15) 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 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의해야 한다.

6. 상호작용
(1) 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈
텔미사르탄 80밀리그램, 암로디핀 10밀리그램, 클로르탈리돈 25밀리그램을 건강한 지원자에 투여하여 약물상호작용을 확인한 결과, 텔미사르탄 및 암로디핀은 클로르탈리돈의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다. 클로르탈리돈은 암로디핀의 약동학적 특성에는 영향을 미치지 않았고, 텔미사르탄의 $C_{max,ss}$ 와 $AUC_{\tau,ss}$를 각각 16%, 24% 감소시켰으나 임상적인 유의성은 없다고 판단된다. 이 약과 다른 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
(2) 텔미사르탄, 암로디핀과 클로르탈리돈 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
① 텔미사르탄
1) 디곡신 : 텔미사르탄과 디곡신과 함께 투여했을 때, 디곡신의 최고 혈장 농도 중앙값 (49%) 및 최저 농도 중앙값 (20%) 증가가 관찰되었다. 따라서 텔미사르탄 투여를 시작하거나, 투여량을 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 임상 시험에서 텔미사르탄과 라미프릴의 병용 투여는 라미프릴 및 라미프릴라트의 AUC_{0-24}와 Cmax를 2.5배까지 증가시켰다. 이러한 관찰 사항에 대한 임상적 연관성은 알려지지 않았다.
4) 와파린 : 텔미사르탄을 10일 동안 투여한 것은 와파린의 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 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)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 주어야하며 병용치료 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.
6) 기타 약물: 텔미사르탄을 아세트아미노펜, 암로디핀, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 히드로클로로티아지드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지 않으므로 생체외에서 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) 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(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 <60mL/min/$1.73m^2$)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용 투여하지 않는다.
8) 추가적인 약물상호작용 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.
② 암로디핀
1) 임상시험에서 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와르파린, 비스테로이드성 소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 안전하게 투여되었다.
2) 자몽 쥬스: 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 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, 와파린 : 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.
5) 심바스타틴: 암로디핀 10mg과 심바스타틴 80 mg을 병용투여 한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 암로디핀을 복용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1일 최대 20 mg 으로 제한한다.
6) 타크로리무스: 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중 농도 증가 위험이 있지만, 이러한 상호작용의 약동학적 기전이 완전히 이해된 것은 아니다. 타크로리무스를 투여 받은 환자에게 암로디핀을 투여하는 경우에는 타크로리무스의 혈중 농도에 대한 모니터링이 필요하며 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절해야 한다.
7) 시클로스포린: 시클로스포린의 가변적인 최저 농도 증가(평균 0~40%)가 관찰되었던 신장이식 환자를 제외하고, 건강한 지원자 또는 다른 집단에서 시클로스포린과 암로디핀으로 약물상호작용 시험이 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(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 병용투여시 암로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.
12) 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.
③ 클로르탈리돈
1) Curare 유도체와 고혈압 약물(구아네티딘, 메틸도파, 베타차단제, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE억제제 등) : 이뇨제는 이들 약물의 작용을 증강시킨다.
2) 코르티코스테로이드, ACTH, 베타2-agonist, 암포테리신, carbenoxolone : 이뇨제의 저칼륨혈증 효과를 증강시킬 수 있다.
3) 인슐린 및 경구용 당뇨병제의 약용량을 조절할 필요성이 일부에서 입증되었다.
4) 티아지드에 의해 유발된 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스 유발 심부정맥을 일으킬 수 있다.
5) 일부 비스테로이드소염진통제(NSAID)(인도메타신 등) : 이 약의 이뇨작용과 혈압강하작용을 감소시킬 수 있다. 병용환자에 있어 신기능 악화에 대한 보고가 있다.
6) 항콜린제제(아트로핀, 비페리덴 등) : 위장관 운동성 및 위내 저류속도의 감소에 따라 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가될 수 있다.
7) 비이온성교환수지(콜레스티라민 등) : 티아지드계 이뇨제의 흡수를 제한하여 약물학적 효과를 감소시킬 수 있다.
8) 티아지드계 이뇨제와의 병용은 알로푸리놀의 과민성과 아만타딘의 이상반응 발현율, diazoxide의 과혈당 효과를 증가시키며, 세포독성제(시클로포스파미드, 메토트렉세이트 등)의 신배설 기능을 감소시키고 골수억제 효과를 증강시킨다.
9) 칼슘염 및 비타민D : 티아지드계 이뇨제와 병용시 임상수치가 유의성 있게 증가한다. 결과적으로 나타나는 고칼슘혈증은 통상적으로 일시적이만, 부갑상샘항진증 환자에 있어 지속되거나 증상(쇠약, 피로, 식욕감퇴)을 수반할 수 있다.
10) 시클로스포린 : 요산과다혈증과 통풍성 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.
11) 바르비탈산 유도체, 아편알카로이드계 마약 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.
12) 알코올 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.
13) 혈압상승아민, 노르에피네프린 등 : 혈압상승아민의 작용이 약해질 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처치를 한다.
14) 튜보큐라린 및 그 유사작용 물질의 마비작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처치를 한다.
15) 리튬 : 티아지드 및 관련 이뇨제는 리튬의 신장 청소율을 감소시켜 혈청 리튬 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다.
16) 설핀피라존 : 이 약은 설핀피라존의 요산배설작용에 길항할 수 있다.
17) 젖산나트륨 : 이 약은 대사성 알카리증 또는 저칼륨혈증을 증강시킬 수 있다.
18) 글리시리진산 제제 : 혈청칼슘치의 저하가 나타나기 쉽다.
19) 구연산톨레미펜 : 혈중 칼륨 상승이 나타날 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
(1) 임부
1) 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈
이 약은 임신기간 중에 사용하지 않는다. 임신기간 중 이 약의 투약을 시작해서는 안되며, 투여 중 임신한 사실이 확인되면 즉시 의사와 상의하고 이 약의 투여를 중단한다.
2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
○ 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 긴밀하게 관찰하여야 한다
○ 암로디핀
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.
○ 클로르탈리돈
임부의 고혈압이나 부종의 치료에 있어서 이뇨제를 사용하는 것은 저혈량증이나 혈액점도증가, 태반환류를 감소시킬 수 있으므로 사용을 금하여야 한다. 티아지드계 이뇨제의 사용이 태아의 골수억제와 혈소판감소증 및 태아 및 신생아의 황달과 관련되어 있음이 보고되었다.
(2) 수유부
1) 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈
이 약은 수유중에 투여해서는 안 된다.
2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.
○ 텔미사르탄
텔미사르탄이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 한다.
○ 암로디핀
사람에 대한 투여경험에서 암로디핀이 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다.
○ 클로르탈리돈
이 약은 모유중으로 이행되므로 이 약을 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.
(3) 생식능
사람에서 이 약 및 개별 주성분의 생식능은 연구된 바 없다. 동물에서 텔미사르탄, 암로디핀 및 클로르탈리돈의 병용투여에 대한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았다. 비임상시험에서 암컷 및 수컷의 수태능에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다. 칼슘채널 차단제를 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.

8. 소아에 대한 투여
이 약은 만 18세 이하 소아환자에서의 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로, 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
75세 이상의 고령자에 대한 이 약의 투여경험은 제한적이다. 75세 이상의 환자에게 처음 투여를 시작하는 경우 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다. 고령자에게 투여 시 다음의 사항을 주의하고, 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
① 고령자에서의 급격한 이뇨는 혈장량의 감소를 초래하므로 탈수, 저혈압 등에 의한 기립성 조절장애, 어지러움, 실신 등이 나타날 수 있다.
② 특히 심질환 환자 중 부종이 있는 고령자에서의 급격한 이뇨는 급속한 혈장량감소 • 혈액농축을 초래하여 뇌경색 등의 혈전색전증이 나타날 수 있다.
③ 일반적으로 고령자에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다(뇌경색이 나타날 수 있다.).
④ 고령자에서는 저나트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타나기 쉽다.

10. 과량투여 시의 처치
이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량투여에 대한 경험은 다음과 같다.
(1) 텔미사르탄
사람에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다. 텔미사르탄 과량투여시 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 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.
(2) 암로디핀
심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 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 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 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 않으며, 혈액 투석으로 제거되지 않는다. 암로디핀 과다 투여 시 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었으며, 이 때 호흡 보조 요법이 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(수액 과부하 포함)는 비-심인성 폐부종의 유발인자가 될 수 있다.
(3) 클로르탈리돈
1) 징후, 증상(주로 체액 및 전해질의 급격한 상실) : 저혈압, 빈맥, 혈액량 감소성 쇼크, 의식장애, 혼수, 근탄력, 근경련, 지각이상, 피로, 졸음증, 착란, 어지럼, 구갈, 구역, 구토, 다뇨, 혈액농축이 일어난 경우의 핍뇨, 무뇨, 정맥혈전, 졸음, 혈량저하증, 부정맥
2) 임상검사 소견 : 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증, BUN 상승, 고요산혈증, 고칼슘혈증
3) 처치
① 약물의 제거, 불활성화 : 최토, 위 내용물흡인, 위세척, 활성탄 투여
② 각 증상에 대한 처치
- 저혈압, 혈액농축, 탈수, 순환허탈 : 생리식염 주사액, 포도당 주사액, 등장액 등의 점적 정맥주사, 양다리 들어올림
- 전해질 상실, 산 · 염기 불균형 : 적절한 성분의 수액을 정맥 내 투여 및 전해질 대체물질 처방

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 직사광선을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 보관한다.
3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보
(1) 약리작용
- 텔미사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 안지오텐신 II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타낸다.
- 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다.
- 클로르탈리돈: 상행 헨리고리의 피질-희석 부위(cortical-diluting segment)에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제시키는 설폰아미드계 이뇨제이다.
(2) 약동학적 정보
이 약(텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 20/2.5/6.25 밀리그램)과 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 40/5/12.5 밀리그램의 약동학적 특성을 비교하기 위한 1상 임상시험이 수행되었다.
- 텔미사르탄: 시험약(텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 20/2.5/6.25 밀리그램)과 대조약(텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 40/5/12.5 밀리그램)을 단회 경구 투여한 후, 텔미사르탄의 AUCt 및 AUC_∞는 대조약이 시험약 대비 약 2.5배 증가하였으며, Cmax는 대조약이 시험약 대비 약 4배 증가하였다. Tmax 중앙값은 대조약이 시험약 대비 약 0.5배 짧은 시간을 나타냈으며, $t_{1/2}$, AUCt/AUC_∞, CL/F, Vd/F 값은 시험약과 대조약 간 유사하였다.
- 암로디핀: 시험약과 대조약을 단회 경구 투여한 후, 암로디핀의 AUCt 및 AUC_∞는 대조약이 시험약 대비 약 2배 증가하였으며, Cmax는 대조약이 시험약 대비 약 2.5배 증가하였다. Tmax 중앙값 및 $t_{1/2}$, AUCt/ AUC_∞, CL/F, Vd/F 값은 시험약과 대조약 간 유사하였다.
- 클로르탈리돈: 시험약과 대조약을 단회 경구 투여한 후, 클로르탈리돈의 AUCt 및 AUC_∞는 대조약이 시험약 대비 약 2배 증가하였으며, Cmax는 대조약이 시험약 대비 약 2.5배 증가하였다. Tmax 중앙값 및 $t_{1/2}$, AUCt/AUC_∞, CL/F, Vd/F 값은 시험약과 대조약 간 유사하였다.
시험약과 대조약의 약동학적 프로파일을 비교한 결과, 각 성분(텔미사르탄, 암로디핀, 클로르탈리돈)의 용량 비율에 따라 AUC 및 Cmax가 예상되는 범위 내에서 비례적으로 증가하는 경향을 나타내었다.
(3) 임상시험 정보
이 약(텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 20/2.5/6.25밀리그램 복합제)은 서로 다른 기전의 항고혈압제의 허가된 최저함량 이하를 포함하는 고혈압 3제 복합제이다. 이 약(텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 20/2.5/6.25밀리그램)의 유효성과 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 수행된 무작위배정, 이중눈가림, 활성 대조, 3상 임상시험에서 평가되었다. 시험대상자들은 4주간의 위약 도입기(run-in) 후, 무작위배정(시험군: 157명, 대조군: 157명)되어 시험약(텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 20/2.5/6.25 밀리그램) 또는 대조약(텔미사르탄40밀리그램)을 8주간 1일 1회 투여하였다. 일차 유효성 평가 변수는 기저치(Baseline) 대비 8주 후 평균 좌위 수축기 혈압(MSSBP) 변화량이었으며 군 간의 차이에 대한 비열등성 및 우월성 검정이 순차적으로 실시되었다. PPS(Per Protocol Set)를 기준으로 베이스라인 MSSBP를 공변량으로 한 공분산분석(ANCOVA)를 실시한 결과, 각 군의 MSSBP 변화량(LS Mean, SE)은 다음과 같았다:시험군은 기저치 대비 8주 후 평균 MSSBP가 -19.43 mmHg 감소하여 대조군의 -15.65mmHg 감소보다 혈압 강하 효과가 더 컸으며, 비열등성 검정 결과 양측 95% 신뢰구간의 상한이 비열등성 한계(3 mmHg)보다 낮은 값(-0.89 mmHg)을 보여 시험군이 대조군과 비교하여 비열등함이 확인되었다.

[8주 투약후 기저치 대비 MSSBP 변화량 (PPS 기준)]

MSSBP 변화량 측정값	시험군 (N=136)	대조군 (N=142)
최소제곱평균 변화량(표준오차)	-19.43 (1.05) mmHg	-15.65 (1.02) mmHg
최소제곱평균 차이 (표준오차) [95% CI]	-3.78 (1.47) mmHg [-6.67, -0.89]	-

비열등성 입증 후 FAS(Full Analysis Set)를 기준으로 베이스라인 MSSBP를 공변량으로 한 공분산분석(ANCOVA)를 실시한 결과, 시험군이 대조군과 비교하여 우월함이 확인되었다(p=0.0046)

[8주 투약후 기저치 대비 MSSBP 변화량 (FAS 기준)]

MSSBP 변화량 측정값	시험군 (N=151)	대조군 (N=155)
최소제곱평균 변화량(표준오차)	-19.17 (1.00) mmHg	-15.16 (0.99) mmHg
최소제곱평균 차이 (표준오차) [95% CI]	-4.01 (1.40) mmHg [-6.78, -1.25]	-
P-value	0.0046	-

(4) 독성시험 정보
SD 랫드에서 4주 용량결정시험 및 13주 반복투여 독성시험을 실시하였다. 13주 경구 반복투여 독성시험 결과, 암수 고용량 투여군에서 체중감소 및 혈액요소질소(BUN)의 증가가 관찰되었다. 조직병리학적 검사 결과, 암수 고용량 투여군에서 신장사구체 옆세포 비대(hypertrophy, juxtaglomerular)가 관찰되었으나, 안지오텐신 II 수용체 길항제에 의한 저혈압을 보상하기 위한 적응성 변화로 알려져 있으므로 독성학적 의미는 없는 것으로 판단 되었다. 이러한 변화들은 4 주간의 회복기간 후에는 관찰되지 않았다. 결론적으로, 체중감소, 혈액생화학적 검사 및 조직병리학적 검사에서 관찰된 변화들은 시험물질의 약리학적 작용에 의한 변화로 세 성분(텔미사르탄/암로디핀베실산염/클로르탈리돈)의 복합투여에 의한 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.

【저장방법】 차광기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

【사용기한】 제조일로부터 24개월

【포장단위】 30정/상자(6정/PTPx5)

※ 취급상의 주의사항 : PTP 상태로 조제 및 보관하시고 복용할 때 개봉하십시오.

※ 이 제품은 정부의 '소비자분쟁 해결기준'에 의거 구입처를 통하여 교환 또는 환불 받을 수 있습니다.
※ 이 첨부문서의 작성연월일 이후 변경내용은 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인할 수 있습니다.
※ 이 제품 사용 후 부작용(이상반응)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 문의하여 부작용 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

첨부문서 작성연월일 2025.09.30

제조 · 판매자
유한양행
본사 : 서울특별시 동작구 노량진로 74
공장 : 충북 청주시 청원구 오창읍연구단지로 219
홈페이지 : www.yuhan.co.kr | 소비자상담실 : 080-024-1188(수신자 요금부담)