로디엔셋®정

(텔미사르탄, 에스암로디핀니코틴산염, 클로르탈리돈)

[이 약을 사용하기 전에 첨부된 문서를 주의깊게 읽으시기 바랍니다.
읽으신 후 버리지 마시고, 이 약과 함께 보관하시기 바랍니다.]

〔전문의약품〕

항고혈압제

로디엔셋® 정 40/2.5/12.5, 80/2.5/12.5, 80/2.5/25 밀리그램

(텔미사르탄, 에스암로디핀니코틴산염, 클로르탈리돈)
LodienSet Tab. 40/2.5/12.5, 80/2.5/12.5, 80/2.5/25mg
(Telmisartan/S-amlodipine nicotinate/Chlorthalidone)

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

로디엔셋®정 40/2.5/12.5밀리그램

- 유효성분 : 텔미사르탄(Telmisartan)(EP) ······ 40.0밀리그램
  에스암로디핀니코틴산염(S-amlodipine nicotinate)(별규) ······ 3.253밀리그램
  (에스암로디핀으로서 2.5밀리그램)
  클로르탈리돈(Chlorthalidone)(별규) ······ 12.5밀리그램
- 첨가제(타르색소) : 청색1호
- 기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 메글루민, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스타캡, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 포비돈, 혼합색소분말회색(PB-57699), D-만니톨

로디엔셋®정 80/2.5/12.5밀리그램

- 유효성분 : 텔미사르탄(Telmisartan)(EP) ······ 80.0밀리그램
  에스암로디핀니코틴산염(S-amlodipine nicotinate)(별규) ······ 3.253밀리그램
  (에스암로디핀으로서 2.5밀리그램)
  클로르탈리돈(Chlorthalidone)(별규) ······ 12.5밀리그램
- 첨가제(타르색소) : 청색1호
- 기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 메글루민, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스타캡, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 포비돈, 혼합색소분말회색(PB-57699), D-만니톨

로디엔셋®정 80/2.5/25밀리그램

- 유효성분 : 텔미사르탄(Telmisartan)(EP) ······ 80.0밀리그램
  에스암로디핀니코틴산염(S-amlodipine nicotinate)(별규) ······ 3.253밀리그램
  (에스암로디핀으로서 2.5밀리그램)
  클로르탈리돈(Chlorthalidone)(별규) ······ 25.0밀리그램
- 첨가제(타르색소) : 청색1호
- 기타첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 메글루민, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산화나트륨, 스타캡, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 포비돈, 혼합색소분말회색(PB-57699), D-만니톨

【성 상】 하층은 연한 파란색이고 상층 및 중층은 흰색 내지 연한 노란색인 타원형 삼층정

【효능 · 효과】 텔미사르탄과 에스암로디핀(암로디핀)의 복합요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

【용법 · 용량】

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(텔미사르탄과 에스암로디핀(암로디핀)의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다.
텔미사르탄/에스암로디핀(암로디핀)의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 40/2.5/12.5밀리그램을 투여할 수 있으며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대 투여용량은 80/2.5/25밀리그램이다.
텔미사르탄/에스암로디핀(암로디핀) 복합제와 클로르탈리돈 단일제를 병용하고 있는 환자의 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 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) 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(임신 2기 및 3기) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 3) 수유부 4) 담도폐쇄성 질환자
5) 중증의 간장애 환자 6) 중증의 대동맥판협착증 환자 7) 쇽 환자 8) 이 약의 첨가제에 대해 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자
9) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 〈60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
10) 무뇨증 환자 11) 중증 신부전 환자(크레아티닌청소율〈30mL/min) 12) 불응성 저칼륨혈증 환자 13) 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 환자
14) 증상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병력 또는 요산결석증) 15) 치료되지 않은 애디슨증후군 환자
16) 리튬요법을 받고 있는 환자 17) 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. 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) 중증의 저혈압 환자 7) 투석을 해야하는 신부전 환자 8) 고령자
9) 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.
10) 중증 혈관경화증 또는 뇌동맥 경화증 환자(급격한 이뇨가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액농축을 초래하고 혈전색전증을 유발할 수 있다.)
11) 본인 또는 부모, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)
12) 설사, 구토 환자(전해질 실조를 일으킬 수 있다.) 13) 부갑상샘 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)
14) 디기탈리스제, 당질부신피질 호르몬제 또는 부신피질자극호르몬(ACTH) 투여를 받는 환자
15) 염 제한요법 환자(저나트륨혈증이 나타날 수 있다.) 16) 교감신경 절제 환자(이 약의 강압작용이 증강될 수 있다.) 17) 영아

4. 이상반응

(1) 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 복합제
텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 복합제에 대한 안전성은 텔미사르탄/암로디핀 복합제에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자 381명을 대상으로 '텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 병용투여(40/5/12.5밀리그램 2주 투여 후 80/5/25 밀리그램 6주 투여, 192명) 또는 텔미사르탄/암로디핀 복합제(40/5밀리그램 2주 투여 후 80/5 밀리그램 6주 투여, 189명)를 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다. 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 병용투여군 및 텔미사르탄/암로디핀 복합제군의 이상반응 발생률은 각각 15.6%(30/192명) 및 9.5%(18/189명)이었다.
임상시험 중 인과관계와 상관없이 1% 이상 보고된 이상반응을 표1에 나타내었다.

표1. 임상시험 중 1% 이상 보고된 이상반응, 환자수(%)

기관	이상반응	텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 병용투여군 (n=192)	텔미사르탄과 암로디핀 복합제 투여군(n=189)
신경계	어지러움	11(5.7)	4(2.1)
대사 및 영양이상	이상지질혈증	0(0.0)	2(1.1)
근골격계 및 결합조직	요통	0(0.0)	2(1.1)
피부 및 피하조직	발진	2(1.0)	0(0.0)

임상시험 중 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 병용투여 또는 텔미사르탄/암로디핀 복합제 투여와 관련이 있다고 보고된 약물관련 이상반응을 표2에 나타내었다.

표2. 임상시험중 보고된 약물이상반응, 환자수(%)

기관	약물이상반응	텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 병용투여군(n=192)	텔미사르탄과 암로디핀 복합제 투여군(n=189)
신경계	어지러움	11(5.7)	4(2.1)
	기립성 어지러움	1(0.5)	0(0.0)
	두통	1(0.5)	1(0.5)
	지각감퇴	0(0.0)	1(0.5)
위장관계	복부통증	1(0.5)	0(0.0)
	항문출혈	1(0.5)	0(0.0)
	구역	1(0.5)	0(0.0)
	출혈성 위염	1(0.5)	0(0.0)
	변비	0(0.0)	1(0.5)
눈	망막출혈	1(0.5)	0(0.0)
	시각이상	1(0.5)	0(0.0)
전신 및 투여부위 상태	흉부 불편감	1(0.5)	0(0.0)
	흉통	1(0.5)	0(0.0)
	무기력	0(0.0)	1(0.5)
대사 및 영양이상	저칼륨혈증	1(0.5)	0(0.0)
	저나트륨혈증	1(0.5)	0(0.0)
	이상지질혈증	0(0.0)	2(1.1)
감염	치은염	1(0.5)	0(0.0)
양성, 악성 및 명시되지 않은 신생물(낭포 및 용종 포함)	위장관 점막하 종양	1(0.5)	0(0.0)
정신계	불면증	1(0.5)	0(0.0)
호흡기계, 흉부 및 종격동	호흡곤란	1(0.5)	1(0.5)
피부 및 피하조직	발진	1(0.5)	0(0.0)
혈관계	저혈압	1(0.5)	0(0.0)
상처, 중독 및 시술시 합병증	이물	0(0.0)	1(0.5)
근골격계 및 결합조직	근골격 경직	0(0.0)	1(0.5)

임상 실험실 검사결과에서 기저 시점에는 정상이었으나, 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 유의한 비정상이 관찰된 항목은 다음과 같다.
텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 병용투여군: 나트륨, 칼륨, 요산 각 1건
텔미사르탄/암로디핀 복합제군: ALT, AST, 크레아티닌키나제(CK), 포도당, 중성지방(TG) 각 1건

(2) 텔미사르탄과 암로디핀 복합제
① 임상시험
텔미사르탄과 암로디핀의 병용투여는 1,200명 이상의 고혈압 환자들에서 그 안전성이 평가되었다. 이 환자들 중 320명은 6개월 이상 이들 약물에 노출되었으며 120명은 1년 이상 노출되었다. 이상반응은 전반적으로 경증으로 일시적으로 발현되었으며, 치료 중단이 필요한 경우는 드물었다.
위약 대조 요인 설계 임상 시험에서 2% 이상 발생한 이상반응으로, 위약군(n=46)에 비해 암로디핀/텔미사르탄 투여군(n=789)에서 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다.

표 3. 2% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

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

*기립성 저혈압: 이완기 혈압 〉10 mmHg 감소 및/또는 수축기 혈압〉 20 mmHg 감소

또한 텔미사르탄/암로디핀을 투여받은 환자에서 1% 이상 발현된 다른 이상반응으로는 어지러움 (2.0% vs 2.2%, 위약 대비) 및 두통 (1.4% vs 4.3%, 위약 대비)이 있었다.
동 임상 시험에서 텔미사르탄/암로디핀을 투여받은 모든 치료 환자군의 2.2% 및 위약으로 투여받은 환자군의 4.3%에서 이상 반응으로 인해 임상 시험을 중단하였다. 텔미사르탄/암로디핀의 치료를 중단하게 된 가장 흔한 이유는 말초부종, 어지러움 및 저혈압 (각각 0.5% 이하)이었다.
② 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 610명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.28%(20/610명, 총 20건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.49%(3/610명, 총 3건)로 간세포암종, 뇌경색, 울혈성심부전 각 0.16%(1/610명, 1건)로 보고되었다. 텔미사르탄/암로디핀과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.16%(1/610명, 총 1건)로 울혈성심부전 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다.
예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.31%(8/610명, 총 8건)로 보고되었으며, 간세포암종, 근육골격통증, 뇌경색, 목통증, 비인두염, 상복부불쾌감, 상복부 통증, 체위성어지럼증 각 0.16%(1/610명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 텔미사르탄/암로디핀과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.33%(2/610명, 총 2건)로 상복부불쾌감, 체위성어지럼증 각 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다.

(3) 개개 주성분에 대한 추가정보
비록 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

1) 텔미사르탄
① 임상시험
위약대조 임상시험에서 텔미사르탄을 투여한 환자에서 1% 이상 나타났으며 위약 투여환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 다음과 같다.

표 4. 1% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

	텔미사르탄 투여군(n=1,455)	위약군(n=380)
상기도 감염	7%	6%
요통	3%	1%
부비동염	3%	2%
설사	3%	2%
인후염	1%	0%

또한 텔미사르탄을 투여받은 환자에서 1% 이상 발현된 다른 이상반응 중 위약군과 유사한 빈도로 발생한 이상 반응은 인플루엔자 양 증후, 소화불량, 근육통, 요로감염, 복통, 두통, 어지러움, 통증, 피로, 기침, 고혈압, 흉통, 구역 및 말초부종이었다.
이외에도 추가적으로 보고된 이상반응 (0.3% 초과 발현)은 다음과 같다.
- 자율신경계 : 발기부전, 땀분비 증가, 홍조 - 전신 : 알레르기, 발열, 다리 통증, 권태감 - 심혈관 : 두근거림, 의존성 부종, 협심증, 빠른 맥, 다리부종, 비정상적인 ECG - 중추신경계 : 불면증, 졸림, 편두통, 현기증, 감각이상, 불수의근 수축, 감각저하
- 위장관 : 방귀, 변비, 위염, 구토, 구강건조, 치질, 위장염, 장염, 위식도 역류, 치통, 비특정 위장관질환 - 대사성 : 통풍, 고콜레스테롤혈증, 당뇨 - 근골격계 : 관절염, 관절통, 다리 저림 - 정신계 : 불안, 우울, 신경과민 - 내성기전 : 감염, 진균감염, 농양, 중이염
- 호흡계 : 천식, 기관지염, 비염, 호흡곤란, 코출혈 - 피부 : 피부염, 발진, 습진, 가려움증 - 비뇨기계 : 잦은 배뇨, 방광염
- 혈관계 : 뇌혈관질환 - 특수 감각 : 시각 이상, 결막염, 귀울림, 귀의 통증

초기 임상시험 도중 혈관 부종이 1건 보고되었다.
위약 대조 임상시험에서 다음과 같은 실험실적 검사치 이상이 보고되었다.
- 헤모글로빈 : 2g/dL 이상 감소한 환자가 텔미사르탄 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0.3% 보고되었다. 빈혈로 인한 투여를 중단한 환자는 없었다.
- 크레아티닌 : 0.5 mg/dL 이상 증가한 환자가 텔미사르탄 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.3% 보고되었다. 텔미사르탄 투여군 중 1명의 피험자가 크레아티닌 및 혈중 요소질소(blood urea nitrogen, BUN)의 증가로 투여를 중단하였다.
- 간효소 : 텔미사르탄 투여군 중 일부 환자에서 간수치 상승이 보고되었다. 현저한 수치 상승은 위약군에서 더 높은 빈도로 발생하였다. 텔미사르탄 투여 환자 중 간기능 이상으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.

추가적인 안전성 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.
② 시판 후 사용경험
텔미사르탄의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.
- 가장 흔히 자발적으로 보고된 이상반응은 두통, 어지럼증, 무력증, 기침, 구역, 피로, 쇠약, 부종, 안면 부종, 하지 부종, 혈관부종(치명적 결과 수반), 가려움증, 과민반응, 발한 증가, 홍반, 흉통, 심방세동, 울혈성 심부전, 심근경색, 혈압 상승, 고혈압 악화, 저혈압 (기립성 저혈압 포함), 고칼륨혈증, 저혈당(당뇨 환자에서), 실신, 소화불량, 설사, 통증, 요로 감염, 발기 부전, 요통, 복통, 근육 경련 (다리 경련 포함), 근육통, 서맥, 호산구증가증, 혈소판감소증, 요산 증가, 간기능 이상 및 간질환*, 급성 신부전을 포함하는 신장애, 빈혈, CPK 상승, 아나필락시 반응, 힘줄 통증 (건염 및 건초염 포함)이었다. 텔미사르탄을 포함하는 안지오텐신 Ⅱ 수용체 차단제를 투여 받고 있는 환자들에서 드물게 횡문근융해증이 보고된 바 있다. 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 사용 후 장 혈관 부종 사례들이 보고되었다.

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

2) 암로디핀
① 임상시험
가장 일반적으로 보고된 이상반응은 두통 및 부종이다. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율은 다음과 같다.

표 5. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율

이상반응	암로디핀 2.5mg (n=275)	암로디핀 5.0mg (n=296)	암로디핀 10.0mg (n=268)	위약 (n=520)
부종	1.8%	3.0%	10.8%	0.6%
어지러움	1.1%	3.4%	3.4%	1.5%
홍조	0.7%	1.4%	2.6%	0.0%
두근거림	0.7%	1.4%	4.5%	0.6%

또한 위약대조 임상시험에서 암로디핀을 투여받은 환자에서 1% 이상 발현된 다른 이상반응은 다음과 같다.

표 6. 위약대조 임상시험에서 1% 이상 발현된 이상반응

이상반응	암로디핀 투여군(n=1,730)	위약군(n=1,250)
두통	7.3%	7.8%
피로	4.5%	2.8%
구역	2.9%	1.9%
복통	1.6%	0.3%
졸림	1.4%	0.6%

이외에도 추가적으로 보고된 이상반응 (0.1% ~ 1% 발현)은 다음과 같다.
- 심혈관계 : 부정맥 (심실성 빈맥 및 심방세동 포함), 서맥, 흉통, 말초허혈, 실신, 체위성 저혈압, 혈관염 - 중추 및 말초 신경계 : 말초신경병증, 감각이상, 떨림, 현기증 - 위장관 : 식욕부진, 변비, 소화불량, 삼킴곤란, 설사, 방귀, 췌장염, 구토, 치은증식 - 전신 : 알레르기 반응, 무력증, 요통, 작열감(hot flush), 권태감, 통증, 경직, 체중증가, 체중감소 - 근골격계 : 관절통, 관절증, 근육경련, 근육통 - 정신계 : 성기능 부전(남성 및 여성), 불면증, 신경과민, 우울, 비정상적인 꿈, 불안, 이인증 - 호흡기계 : 호흡곤란, 코출혈
- 피부 및 부속기관 : 혈관부종, 다형성 홍반, 가려움증, 발진, 홍반성 발진, 반구진성 발진 - 특수 감각 : 시각 이상, 결막염, 복시, 안구 통증, 귀울림 - 비뇨기계 : 잦은 배뇨, 배뇨 장애, 야뇨증 - 자율신경계 : 구강 건조, 땀분비 증가 - 대사 및 영양 : 고혈당, 갈증
- 혈액 : 백혈구 감소증, 자색반증, 혈소판 감소증

임상시험에서 암로디핀 투여와 연관된, 임상적으로 유의한 실험실적 검사 이상은 관찰되지 않았다.
암로디핀 투여 환자에서 0.1% 이하의 빈도로 보고된 다른 이상반응들은 다음과 같다. ; 심부전, 맥박 불규칙, 주기외 수축, 피부 탈색, 가려움증, 피부 건조, 탈모, 피부염, 근육 약화, 단일 수축, 조화운동불능, 과다근육긴장증, 편두통, 냉습피부, 무감동증, 초조, 기억상실, 위염, 식욕 증가, 묽은 변, 비염, 배뇨 장애, 다뇨증, 이상 후각, 미각 도착, 비정상적인 안구 조절, 눈마름증
추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다
② 시판 후 사용경험
암로디핀의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.
- 여성형 유방증이 드물게 보고되었으며 약과의 인과관계는 불확실하다. 황달 및 간효소 수치 상승 (대부분 쓸개즙 정체 또는 간염과 함께 나타남)이 암로디핀의 사용과 관련하여 보고되었으며 몇몇 사례는 입원이 필요할 정도로 중증이었다. 백혈구 감소증, 혼란상태, 박리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민 반응, 독성표피괴사용해가 보고되었다 (빈도 불명).

3) 클로르탈리돈
- 중대한 이상반응 : 재생불량성 빈혈, 괴사성 혈관염, 폐수종, 췌장염, 무과립구증, 급성신부전(간질성신염 등)이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(빈도불명). 히드로클로로티아지드 등 유사화합물에 있어 독성표피괴사용해(리엘증후군)가 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타나는 경우 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 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.
- 피부 : 자주 두드러기, 피부발적, 드물게 광민감반응이 나타날 수 있다. - 간 : 드물게 간내의 쓸개즙정체 또는 황달이 나타날 수 있다.
- 심혈관계 : 자주 기립저혈압, 드물게 심부정맥, 심계항진
- 중추신경계 : 자주 어지럼, 드물게 지각이상, 두통, 우울증, 두중감이 나타날 수 있다.
- 위장관계 : 자주 식욕부진, 경미한 위장관계곤란, 드물게 경증의 구역 및 구토, 위통, 변비, 설사, 매우 드물게 췌장염이 나타날 수 있다.
- 혈액 : 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 무과립증, 호산구증가증, 자반이 나타날 수 있다.
- 눈 : 시력이상, 황시증이 나타날 수 있다.
- 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

(1) 텔미사르탄과 암로디핀 복합제
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 다른약물로 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. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 이 약의 사용경험이 없다.
5) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가
암로디핀의 경우 특히 중증의 폐색성 관상 동맥 질환이 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 : 허혈성 병인이 없는 NYHA Ⅲ, Ⅳ등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 암로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
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, 당뇨환자에 이 약 투여시 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 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의해야 한다.
10) 기타
다른 혈압강하제에서와 같이, 허혈성 심질환이나 허혈성 심혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다.
11) 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 투여 환자에게서 장 혈관 부종이 보고되었다. 이들 환자는 복통, 오심, 구토, 설사 증상을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 장 혈관 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

(2) 클로르탈리돈

1) 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 클로르탈리돈에 의해 유도된 칼륨뇨증은 용량 의존적이며 그 정도는 개체간 다양하다. 1일 25 ~ 50 mg 용량에서 혈청 칼륨농도의 평균적인 감소량은 0.5 mmol/L이다. 특히, 디기탈리스 중독환자의 경우에는 주기적인 혈청 전해질의 측정이 요구된다. 필요한 경우, 클로르탈리돈은 경구용 칼륨보충제 또는 칼륨보존이뇨제(예, 트리암테렌 등)와 병용할 수 있다. 저칼륨혈증이 근위축, 부전마비 및 ECG 변화 등의 임상적 증후를 동반하는 경우에는 클로르탈리돈의 투여를 중단한다. 이미 ACE억제제를 투여받고 있는 환자에 있어서는 클로르탈리돈과 칼륨염 또는 칼륨보존성 이뇨제와의 병용을 피한다. 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, 클로르탈리돈은 체액 감소 징후가 없고 혈중 칼륨이 정상인 환자에 한하여 세심한 관찰 하에서만 사용한다.

2) 대사 이상

클로르탈리돈은 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 LDL콜레스테롤의 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 1차 선택약으로 사용하지 않는다. 모든 혈압강하제와 마찬가지로 중증의 관상동맥경화 환자 또는 뇌동맥경화증 환자의 경우에는 용량에 주의한다.

3) 이뇨효과가 급격히 나타나는 수가 있으므로, 전해질 실조, 탈수에 충분히 주의하고, 소량부터 시작하여 서서히 증량한다.

4) 연용하는 경우, 전해질 실조가 나타나는 수가 있으므로 정기적으로 검사를 시행한다.

5) 야간의 휴식이 특히 필요한 환자에는 야간배뇨를 피하기 위해 오전 중에 투여하는 것이 권장된다.

6) 환자에게 이 약을 복용한 후 어지럼증과 같은 이상반응의 발현에 따라 운전 또는 기계작동에 있어 잠재적인 위험성이 있음을 경고하여야 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/암로디핀

암로디핀 및 텔미사르탄 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

(3) 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 C_{max}를 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 상호 작용은 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 <60 mL/min/1.73m^2)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용 투여하지 않는다.

8) 추가적인 약물상호작용 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

(4) 암로디핀

1) 임상시험에서 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와르파린, 비스테로이드성소염제, 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) 시메티틴, 실데나필 : 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.

4) 아토르바스타틴, 디곡신, 와파린 : 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.

5) 심바스타틴: 여러 용량의 암로디핀과 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 mg으로 제한한다.

6) 타크로리무스: 암로디핀은 타크로리무스의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서 타크로리무스의 혈중농도를 자주 모니터링하고 필요시 용량조절이 권장된다.

7) 시클로스포린: 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여 시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.

8) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

9) 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

(5) 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 처지를 한다.

14) 튜보큐라린 및 그 유사작용 물질의 마비작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 처지를 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

임신 2기와 3기에 이 약의 사용은 금기이다. 이 복합제의 개별 성분이 임신에 미치는 영향을 고려하여, 임신 1기에 이 약의 사용이 권장되지 않으며 임신기간 중 이 약의 투약을 시작해서는 안 된다.

2) 개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

ㅇ 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

ㅇ 암로디핀

암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다.

ㅇ 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.

ㅇ 텔미사르탄

텔미사르탄이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 한다.

ㅇ 암로디핀

암로디핀의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다.

ㅇ 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 생식독성 시험은 실시되지 않았다. 비임상시험에서 암컷 및 수컷의 수태능에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았다. 암로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

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 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

고령자에게 투여시 다음의 사항을 주의하여 저용량에서 투여를 시작하는 등 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. 과량투여시의 처치

이 약의 최대 투여용량은 1일 1회 텔미사르탄/에스암로디핀/클로르탈리돈 80/2.5/25밀리그램이며, 사람에서 이 약의 과량투여에 대한 정보는 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. 활성탄이 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 활성탄(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 않는다.

(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.

-에스암로디핀(암로디핀): 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 말초 혈관 저항을 감소시켜 혈압강하 효과를 나타낸다. 암로디핀은 R체와 S체의 거울상이성체가 같은 비율로 혼합되어 있는 라세믹 혼합물로 그 중 약리효과를 나타내는 것은 S체인 에스암로디핀이다.

-클로르탈리돈 : 상행 헨리고리의 피질-희석 부위(cortical-diluting segment)에서 나트륨과 염소의 재흡수를 억제시키는 설폰아미드계 이뇨제이다.

(2) 임상시험 정보

가. 40/2.5/12.5밀리그램

① 텔미사르탄

시험약 로디엔셋정40/2.5/12.5밀리그램[한림제약㈜]과 대조약 트루셋정40/5/12.5밀리그램[㈜유한양행]을 2X4 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 33명의 혈중 텔미사르탄을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 시험약과 대조약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적 동등함을 입증하였다.

구분			비교평가항목		참고평가항목	
			AUC_t (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
시험약	로디엔셋정40/2.5/12.5밀리그램 [한림제약㈜]		1480.90 ± 637.93	141.16 ± 81.71	2.00(0.75 ~ 4.07)	23.04 ± 9.83
대조약	트루셋정40/5/12.5밀리그램 [㈜유한양행]		1489.58 ± 677.23	154.95 ± 112.69	2.00(0.50 ~ 4.00)	23.58 ± 11.10
기준	90% 신뢰구간*		log0.9572 ~ log1.0666	log0.8806 ~ log1.0400	-	-
	AUC_t	log 0.8 ~ log 1.25				
	C_{max}	log 0.8 ~ log 1.25				

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 33)

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

② 에스암로디핀

시험약 로디엔셋정40/2.5/12.5밀리그램[한림제약㈜]과 대조약 트루셋정40/5/12.5밀리그램[㈜유한양행]을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 37명의 혈중 에스암로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 시험약과 대조약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적 동등함을 입증하였다.

구분			비교평가항목		참고평가항목	
			AUC_t (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
시험약	로디엔셋정40/2.5/12.5밀리그램 [한림제약㈜]		63.47 ± 13.39	2.02 ± 0.39	5.00(4.00 ~ 8.00)	39.50 ± 7.83
대조약	트루셋정40/5/12.5밀리그램 [㈜유한양행]		64.15 ± 14.32	2.01 ± 0.40	5.00(3.00 ~ 10.08)	39.57 ± 11.52
기준	90% 신뢰구간*		log0.9670 ~ log1.0177	log0.9518 ~ log1.0546	-	-
	AUC_t	log 0.8 ~ log 1.25				
	C_{max}	log 0.8 ~ log 1.25				

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 37)

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

③ 클로르탈리돈

시험약 로디엔셋정40/2.5/12.5밀리그램[한림제약㈜]과 대조약 트루셋정40/5/12.5밀리그램[㈜유한양행]을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 37명의 혈중 클로르탈리돈을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 시험약과 대조약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적 동등함을 입증하였다.

구분			비교평가항목		참고평가항목	
			AUC_t (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
시험약	로디엔셋정40/2.5/12.5밀리그램 [한림제약㈜]		1434.25 ± 313.32	64.07 ± 25.93	2.00(1.00 ~ 8.03)	45.53 ± 9.89
대조약	트루셋정40/5/12.5밀리그램 [㈜유한양행]		1428.62 ± 298.86	62.70 ± 26.96	2.00(1.00 ~ 6.00)	44.85 ± 8.91
기준	90% 신뢰구간*		log0.9793 ~ log1.0261	log0.9602 ~ log1.1032	-	-
	AUC_t	log 0.8 ~ log 1.25				
	C_{max}	log 0.8 ~ log 1.25				

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 37)

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. 80/2.5/25밀리그램

① 텔미사르탄

시험약 로디엔셋정80/2.5/25밀리그램[한림제약㈜]과 대조약 트루셋정80/5/25밀리그램[㈜유한양행]을 2X4 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 30명의 혈중 텔미사르탄을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 시험약과 대조약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적 동등함을 입증하였다.

구분			비교평가항목		참고평가항목	
			AUC_t (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
시험약	로디엔셋정80/2.5/25밀리그램 [한림제약㈜]		3722.34 ± 2312.15	559.74 ± 360.84	1.25(0.50 ~ 4.00)	22.36 ± 8.57
대조약	트루셋정80/5/25밀리그램 [㈜유한양행]		3748.09 ± 2385.53	557.88 ± 390.38	1.25(0.50 ~ 4.00)	21.73 ± 8.17
기준	90% 신뢰구간*		log0.9636 ~ log1.0739	log0.9478 ~ log1.2103	-	-
	AUC_t	log 0.8 ~ log 1.25				
	C_{max}	log 0.8 ~ log 1.25				

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 30)

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

② 에스암로디핀

시험약 로디엔셋정80/2.5/25밀리그램[한림제약㈜]과 대조약 트루셋정80/5/25밀리그램[㈜유한양행]을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 36명의 혈중 에스암로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 시험약과 대조약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적 동등함을 입증하였다.

구분			비교평가항목		참고평가항목	
			AUC_t (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
시험약	로디엔셋정80/2.5/25밀리그램 [한림제약㈜]		52.41 ± 12.38	1.669 ± 0.372	5.00(3.00 ~ 8.00)	39.37 ± 7.64
대조약	트루셋정80/5/25밀리그램 [㈜유한양행]		52.16 ± 11.19	1.622 ± 0.352	5.00(3.00 ~ 10.00)	40.94 ± 10.73
기준	90% 신뢰구간*		log0.9678 ~ log1.0326	log0.9885 ~ log1.0683	-	-
	AUC_t	log 0.8 ~ log 1.25				
	C_{max}	log 0.8 ~ log 1.25				

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 36)

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

③ 클로르탈리돈

시험약 로디엔셋정80/2.5/25밀리그램[한림제약㈜]과 대조약 트루셋정80/5/25밀리그램[㈜유한양행]을 2X2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 36명의 혈중 클로르탈리돈을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 시험약과 대조약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적 동등함을 입증하였다.

구분			비교평가항목		참고평가항목	
			AUC_t (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
시험약	로디엔셋정80/2.5/25밀리그램 [한림제약㈜]		3059.09 ± 549.90	148.64 ± 54.01	2.00(1.00 ~ 12.05)	43.08 ± 7.46
대조약	트루셋정80/5/25밀리그램 [㈜유한양행]		2850.76 ± 544.75	139.47 ± 50.94	2.00(1.00 ~ 4.00)	42.19 ± 7.21
기준	90% 신뢰구간*		log1.0399 ~ log1.1135	log0.9977 ~ log1.1597	-	-
	AUC_t	log 0.8 ~ log 1.25				
	C_{max}	log 0.8 ~ log 1.25				

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 36)

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

(3) 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/암로디핀 베실산염/클로르탈리돈)의 복합투여에 의한 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.

【저장 방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장 단위】 30정/병

【반품 및 교환】

본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기간이 지났거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 공정거래위원회가 고시한 "소비자 분쟁해결기준"에 의거, 구입한 약국 및 의약품판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

설명서 작성일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지나 상담전화를 통하여 확인하실 수 있습니다.

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관 하십시오.

의약품 부작용 신고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223,14-3330)

설명서 작성일 : 2025. 10. 28
제품의 사용기한은 외부용기에 표기
P37149-00

제조·판매자
한림제약주식회사
공장:경기도 용인시 처인구 영문로 2-27
www.hanlim.com

【소비자 상담 창구】

제품문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 전화 및 홈페이지 1:1 상담을 이용해주십시오.

TEL : (02) 3489-6114 홈페이지 : www.hanlim.com