

텔미칸[®]에이플러스^정

(텔미사르탄,아모디핀베실산염,클로르탈리돈)

40/5/12.5밀리그램
80/5/12.5밀리그램
80/5/25밀리그램

【원료약품 및 그 분량】

텔미칸에이플러스정80/5/25밀리그램 (텔미사르탄, 아모디핀베실산염, 클로르탈리돈)

1정(550.00밀리그램) 중	
유효성분: 텔미사르탄(염기).....	80.00mg
아모디핀베실산염(KP).....	-6.94mg(아모디핀으로서 5mg)
클로르탈리돈(염기).....	-25.00mg
기타첨가제: D-만니톨, 경질무수구산, 메클루민, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 저지완도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스	125.00mg

텔미칸에이플러스정80/5/12.5밀리그램 (텔미사르탄, 아모디핀베실산염, 클로르탈리돈)

1정(471.70밀리그램) 중	
유효성분: 텔미사르탄(염기).....	80.00mg
아모디핀베실산염(KP).....	-6.94mg(아모디핀으로서 5mg)
클로르탈리돈(염기).....	-12.50mg
기타첨가제: D-만니톨, 경질무수구산, 메클루민, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 저지완도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스	125.00mg

텔미칸에이플러스정40/5/12.5밀리그램 (텔미사르탄, 아모디핀베실산염, 클로르탈리돈)

1정(296.70밀리그램) 중	
유효성분: 텔미사르탄(염기).....	40.00mg
아모디핀베실산염(KP).....	-6.94mg(아모디핀으로서 5mg)
클로르탈리돈(염기).....	-12.50mg
기타첨가제: D-만니톨, 경질무수구산, 메클루민, 수산화나트륨, 스테아르산마그네슘, 스테아릴푸마르산나트륨, 저지완도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스	125.00mg

【성상】

흰색의 타원형 이중정제

【효능·효과】

텔미사르탄과 아모디핀의 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 아모디핀의 단독요법 또는 복합요법)으로 용량을 조절할 것이 권장된다.

텔미사르탄/아모디핀의 복합요법으로 혈압이 조절되지 않는 환자에게 이 약 40/5/12.5밀리그램을 투여할 수 있으며, 환자의 혈압 반응을 고려하여 2주 이상의 간격을 두고 용량을 조절한다. 이 약의 최대 투여용량은 80/5/25밀리그램이다.

텔미사르탄/아모디핀 복합제와 클로르탈리돈 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편의를 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물을 임부에 투여하는 경우 자라나는 태아 또는 신생아에게 병적 상태 및 사망을 일으킬 수 있다. 특히 임신 27기 3개월 및 37기 3개월 중의 이러한 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 형성 저하증, 무능증, 가역적 또는 비가역적인 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있다. 태아의 신기능의 저하가 확인된 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연속, 두개안면기형, 폐의 형성지하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 음력관절염 등이 보고된 바 있으나, 이 약 노출에 의한 원인지 여부도 명확하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다.
 - 간기능 손상 또는 진행성 간질환 환자 : 제재와 전해질 균형의 경미한 변화로 인하여, 특히 간경변환자에게 있어 간기능을 유발할 가능성이 있다.
 - 중증의 신장질환 환자 : 티아지드계 이뇨제에는 중증의 신장질환 환자에게 있어 고칼슘혈증을 유발할 수 있으며, 산발된 투여에 따른 축적작용을 나타낼 수 있다.
- 다음 환자에는 투여하지 말 것
 - 이 약 또는 이 약에 함유된 성분, 디히드로클로리딘계 유도체, 티아지드계 이뇨제 또는 실론아미노게릴 약물에 과민증 또는 그 병력이 있는 환자
 - 임부(임신 27기 및 37기) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
 - 수유부
 - 당뇨페쇄성 질환자
 - 중증의 간장애 환자
 - 중증의 대동맥관협착증 환자
 - 속 환자
 - 이 약의 첨가제에 대해 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자
 - 당뇨병이나 중증도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 (Rml/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용)
 - 당뇨증 환자
 - 중증 신부전 환자(크레아티닌청소율(30 mL/min)
 - 불응성 저칼슘혈증 환자
 - 저나트륨혈증, 고칼슘혈증 환자
 - 중상이 있는 고요산혈증 환자(통풍 병력 또는 요산결석증)
 - 치로되지 않은 에디슨증후군 환자
 - 리튬요법을 받고 있는 환자
 - 테르페나딘 또는 아스테미졸을 투여 중인 환자(QT 연장, 심실부정맥을 일으킬 수 있다.)
- 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 - 원발성 알도스테론증 환자
원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강화제는 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
 - 동맥관 또는 심모관협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자
다른 혈관질환자와 마찬가지로 동맥관 또는 심모관협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자의 경우, 부주의 투여해야 한다.
 - 간장애 환자
알도스테론은 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 중증도의 간기능 장애 환자에게는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1회 텔미사르탄 40/5/12.5mg을 초과하지 않아야 한다. 클로르탈리돈은 간기능 손상을 또는 진행성 간질환 환자에서 간손상수를 유발시키거나, 간기능을 악화시킬 수 있다.
 - 환동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자
텔미사르탄 투여시 위장관계 이상반응이 위와 유사하다. 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.
 - 신혈관 고혈압 환자
위와 약물의 신동맥혈압증이나 현훈 신장판 기능하는 경우의 신동맥혈압증이 있는 환자를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 약중 또는 현훈의 신동맥혈압증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제와 마찬가지로 혈장 크레아티닌 또는 혈중 요산결소의 상승이 예측된다.
 - 중증의 저혈압 환자
 - 투약을 해야하는 신부전 환자
 - 고령자
 - 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.
 - 중증 혈관질환증 또는 뇌동맥 경화증 환자(급격한 뇌혈류가 나타나는 경우 급속한 혈장량 감소, 혈액응축을 조해하고 혈전해전증을 유발할 수 있다.)
 - 본인 또는 배우, 형제에 통풍, 당뇨병이 있는 환자(통풍 혹은 당뇨병을 악화 또는 유발시킬 수 있다.)
 - 설사, 구토 환자(전해질 설조를 일으킬 수 있다.)
 - 부갑상선 기능항진증 환자(고칼슘혈증을 악화시키거나 유발시킬 수 있다.)
 - 다기발성적, 담글부신과외 호르몬제 또는 부신과외자극호르몬(ACHT) 투여를 받는 환자
 - 염역 제한요법 환자(저나트륨혈증이 나타날 수 있다.)
 - 고칼슘성 질제 환자(이 약의 감압작용이 증강될 수 있다.)
 - 명아
- 이상반응
 - 텔미사르탄/아모디핀/클로르탈리돈 복합제
이 약에 대한 안전성은 텔미사르탄/아모디핀 복합제에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자 381명을 대상으로 '텔미사르탄/아모디핀/클로르탈리돈 병용투여 (40/5/12.5밀리그램 2주 투여 후 80/5/25 밀리그램 2주 투여, 192명) 또는 텔미사르탄/아모디핀 복합제(40/5밀리그램 2주 투여 후 80/5 밀리그램 6주 투여, 189명)를 투여한 무작위배정, 이중눈가림 임상시험에서 평가되었다. 텔미사르탄/아모디핀/클로르탈리돈 병용투여군 및 텔미사르탄/아모디핀 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	이 약 투여군 (n=192)	텔미사르탄과 아모디핀 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 이 약 또는 텔미사르탄/아모디핀 복합제 투여와 관련이 있다고 보고된 약물관련 이상반응을 표2에 나타내었다.

표2. 임상시험 중 보고된 약물이상반응, 환자수(%)

기관	이상반응	이 약 투여군 (n=192)	텔미사르탄과 아모디핀 복합제 투여군(n=189)
신경계	어지러움	11(5.7)	4(2.1)
신경계	기립성 어지러움	1(0.5)	0(0.0)
신경계	두통	1(0.5)	1(0.5)
신경계	지각감파	0(0.0)	1(0.5)
신경계	복부통증	1(0.5)	0(0.0)
신경계	항문출혈	1(0.5)	0(0.0)
신경계	구역	1(0.5)	0(0.0)
신경계	출혈성 위염	1(0.5)	0(0.0)
신경계	변비	0(0.0)	1(0.5)
신	망막출혈	1(0.5)	0(0.0)
신	시각이상	1(0.5)	0(0.0)
신	홍부 불민감	1(0.5)	0(0.0)
진신 및 부위부위 상태	홍통	1(0.5)	0(0.0)
진신 및 부위부위 상태	무기력	0(0.0)	1(0.5)
대사 및 영양이상	저칼슘혈증	1(0.5)	0(0.0)
대사 및 영양이상	저나트륨혈증	1(0.5)	0(0.0)
대사 및 영양이상	이상지질혈증	0(0.0)	2(1.1)
감염	치은염	1(0.5)	0(0.0)
양성, 악성 및 명시되지 않은 신생물(남포 및 용종 포함)	위장관 점막하 종양	1(0.5)	0(0.0)
정신계	불면증	1(0.5)	0(0.0)
정신계	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)
상체, 증독 및 시술상 합병증	이물	0(0.0)	1(0.5)
근골격계 및 결합조직	근골격 경직(텔미칸에이플러스정 40/5/12.5밀리그램, 텔미칸에이플러스정 80/5/25밀리그램, 텔미칸에이플러스정 80/5/25밀리그램)근골격 결핍(텔미칸에이플러스정 80/5/12.5밀리그램)	0(0.0)	1(0.5)

Telmican[®]A Plus^{Tab}

(Telmisartan, Amlodipine besylate, Chlorthalidone)

40/5/12.5mg
80/5/12.5mg
80/5/25mg

- 임상 시험실 검사결과에서 기저 시점에는 정상이었으나, 임상시험용의약품 투여 후 임상적으로 유의한 비정상성이 관찰된 항목은 다음과 같다.
- 텔미사르탄/아모디핀/클로르탈리돈 병용투여군: 나트륨, 칼륨, 요산 각 1건
- 텔미사르탄/아모디핀 복합제군: ALT, AST, 크레아티닌(CK), 포도당, 중성지방(TG) 각 1건
- (2)텔미사르탄과 아모디핀 복합제
- ①임상시험
- 텔미사르탄과 아모디핀의 병용투여는 1200명 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 아모디핀/텔미사르탄 투여군(n=789)에서 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다.
- 표 3. 2% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

	아모디핀/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: 이원기 혈압 > 10 mmHg 감소 및/또는 수축기 혈압) 20 mmHg 감소
- 또한 이 약을 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.
- 중 및 임상 시험에서 이 약을 투여받은 모든 치료 환자군의 2.2% 및 위약으로 투여받은 환자군의 4.3%에서 이상 반응으로 인해 임상 시험을 중단하였다. 이 약의 치료를 중단하게 된 가장 흔한 이유는 말초부종, 어지러움 및 저혈압 (각각 0.5% 이하)이었다.
- ②국내 시판 후 조사 결과
- 국내에서 제1상사를 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 간제요양증, 신경계, 울혈성심부전 각 0.16%(1/610명, 1건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.16%(1/610명, 총 1건)로 울혈성심부전 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.31%(8/610명, 총 8건)로 보고되었으며, 간제요양증, 근육골격통증, 신경계, 무통증, 비인두염, 상부부절개, 상부부절개, 체위성어지러움 각 0.16%(1/610명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.33%(2/610명, 총 2건)로 상부부절개, 체위성어지러움 각 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다.
- (3)국가약품에 대한 추가정보
- 비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

1)텔미사르탄

①임상시험

- 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 사례들은 인플루엔자 양 증후, 소화불량, 근육통, 요로감염, 복통, 두통, 어지러움, 통풍, 폐로, 기침, 고혈압, 홍통, 구역 및 말초부종이었다.
- 이외에도 추가적으로 보고된 이상반응은 (0.3% 초과 발현)은 다음과 같다.
- 자율신경계 : 발기부전, 발본비 증가, 홍통
 - 전신 : 알레르기, 발열, 다리 통증, 권태감
 - 심혈관 : 두근거림, 종심성 부종, 협심증, 빠른 맥, 다리부종, 비정상적인 ECG
 - 중추신경계 : 불면증, 졸림, 편두통, 현기증, 감각이상, 불수면, 감각지하
 - 위장관 : 방기, 변비, 위염, 구토, 구강건조, 치질, 위장염, 장염, 위식도 역류, 치통, 비특정 위장관질환
 - 대사성 : 통풍, 고콜레스테롤혈증, 당뇨
 - 근골격계 : 관절염, 관절증, 다리 저림
 - 정신계 : 불안, 우울, 신경과민
 - 내성기관 : 감염, 전구감염, 농양, 중이염
 - 호흡계 : 천식, 기관지염, 비염, 호흡곤란, 코출혈
 - 피부 : 피부염, 발진, 습진, 가려움증
 - 비뇨기계 : 잦은 배뇨, 방광염
 - 혈관계 : 뇌혈관질환
 - 특수 감각 : 시각 이상, 경막염, 귀울림, 귀의 통증
- 초기 임상시험 도중 혈관 부종이 1건 보고되었다.
- 위약 대조 임상시험에서 다음과 같은 실험실적 검사치 이상이 보고되었다.
- 혈당포도당 : >2g/dL 이상 감소한 환자, 텔미사르탄 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0.3% 보고되었다. 빈혈로 인한 투여를 중단한 환자는 없었다.
 - 크레아티닌 : 0.5 mg/dL 이상 증가한 환자, 텔미사르탄 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.3% 보고되었다. 텔미사르탄 투여군 중 1명의 폐허자가 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.

②시판 후 사용경험

- 텔미사르탄의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.
- 가장 흔히 자발적으로 보고된 이상반응은 두통, 어지러움, 무력증, 기침, 구역, 폐로, 쇠약, 부종, 안면 부종, 하지 부종, 혈관부종(치명적 결과 수반), 가려움증, 과민반응, 발한 증가, 홍반, 홍통, 심방세동, 울혈성 심부전, 심근경색, 혈압 상승, 고혈압 악화, 저혈압 (기립성 저혈압 포함), 고칼슘혈증, 저혈당 (당뇨 환자에서), 실신, 소화불량, 설사, 통풍, 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, 나비박시 반응, 혈중 통풍 (간염 및 간조염 포함)이었다. 텔미사르탄을 포함하는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투여 받고 있는 환자들에서 드물게 혈당공통증증이 보고된 바 있다. 안지오텐신 II 수용체 차단제 사용 후 장 혈관 부종 사례들이 보고되었다.
 - * 텔미사르탄의 간기능 이상 및 간장애 시판 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발현된 것으로 예상되는 일련 환자에서 대부분 발생하였다.

2)아모디핀

①임상시험

- 가장 일반적으로 보고된 이상반응은 두통 및 부종이다. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율은 다음과 같다.
- 표 5. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율

이상반응	아모디핀 2.5mg (n=175)	아모디핀 5.0mg (n=296)	아모디핀 10.0mg(n=268)	위약 (n=520)
부종	28%	7.3%	10.8%	0.6%
어지러움	1.1%	3.4%	3.4%	1.5%
홍통	0.7%	1.4%	2.6%	0.0%
두근거림	0.7%	1.4%	4.5%	0.6%

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

표 6. 위약대조 임상시험에서 1% 이상 발현된 이상반응

이상반응	아모디핀 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, 홍통, 말초허혈, 실신, 체위성 저혈압, 혈관염
 - 중추 및 말초 신경계 : 말초신경병증, 감각이상, 떨림, 현기증
 - 위장관 : 식욕부진, 변비, 소화불량, 상악관란, 설사, 방기, 배정통, 구토, 치은증식
 - 전신 : 알레르기 반응, 무력증, 요통, 관절염(hot flush), 권태감, 통풍, 경직, 체중증가, 체중감소
 - 근골격계 : 관절통, 관절증, 근육경련, 근육통
 - 정신계 : 설기증 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, 발본비 증가
 - 대사 및 영양 : 고혈당, 갈증
 - 혈액 : 백혈구 감소증, 자색반증, 혈소판 감소증
- 임상시험에서 아모디핀 투여와 연관된, 임상적으로 유의한 실험실적 검사 이상은 관찰되지 않았다.
- 아모디핀 투여 환자에서 0.1% 이하의 빈도로 보고된 다른 이상반응들은 다음과 같다. : 심부전, 맥박 불규칙, 주기의 수축, 피부 탈색, 가려움증, 피부 건조, 탈모, 피부염, 근육 약화, 단일 수축, 조화운동불능, 과다근육긴장, 편두통, 방습피부, 무관통증, 조조, 기억상실, 위염, 식욕 증가, 묽은 변, 비염, 배뇨 장애, 당뇨증, 이상 후각, 미각 도약, 비정상적인 안구 조절, 눈마름증
- 추가적인 안전성 정보는 아모디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

②시판 후 사용경험

- 아모디핀의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.
- 여성형 유방증 : 드물게 보고되었으며 약과의 인과관계는 불확실하다. 황달 및 간효소 수치 상승 (대부분 황색경색 또는 간염과 함께 나타남)이 아모디핀의 사용과 관련하여 보고되었으며 몇몇 사례는 입원이 필요할 정도로 중증이었다. 테라핀 감소증, 혼란상태, 발작성 피부부, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민 반응, 독성피부괴사증후가 보고되었다 (빈도 불명).

3)클로르탈리돈

- 중대한 이상반응 : 재생불량성 빈혈, 위장성 혈관염, 폐수종, 배정통, 무파괴성 골절, 급성신부전(간질성신염 등)이 나타나는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다(빈도불명). 히드로클로로티아지드 등 유사화합물이 있어 독성피부괴사증후(리델증후군)가 보고되었다. 이러한 이상반응이 나타나는 경우 투약을 중지하고 적절한 처치를 한다.
- 전해질과 대사 : 매우 자주 주로 고용량에서의 저칼슘혈증, 고요산혈증, 혈액내 지질의 증가, 자주 저나트륨혈증, 저마그네슘혈증, 고혈당증, 때때로 통풍, 드물게 고칼슘혈증, 당뇨, 당뇨병 대사상태의 악화, 매우 드물게 저염소혈증, 알칼리성, 상악관란, 설사, 방기, 배정통, 구토, 치은증식
- 피부 : 자주 두드러기, 피부발진, 드물게 광과민반응이 나타날 수 있다.
- 간 : 드물게 대담의 황색경색 또는 황달이 나타날 수 있다.
- 심혈관계 : 자주 기립저혈압, 드물게 심장정지, 심계항진
- 중추신경계 : 자주 어지러움, 드물게 자각이상, 두통, 수율증, 두통감이 나타날 수 있다.
- 위장관계 : 자주 식욕부진, 경미한 위장관계근란, 드물게 경증의 구역 및 구토, 위통, 변비, 설사, 매우 드물게 배정통이 나타날 수 있다.
- 혈액 : 드물게 혈소판감소증, 백혈구감소증, 무파괴성, 호산구증가증, 자반이 나타날 수 있다.
- 눈 : 시력이상, 황시증이 나타날 수 있다.
- 기타 : 자주 발기부전, 드물게 특이적 피부부종 (호흡기계 이상), 알레르기성 장관신염, 권태감, 탈락증이 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 아모디핀 복합제

①임신

- 임신 기간 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다.
- 임신 기간요전신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 다른 고혈압 치료제에 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제

로 치료를 시작해야 한다.

2)저혈압

제약이나 염류가 부족한 환자 (예, 고출량의 이뇨제로 치료 받고 있는 환자)와 같이 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화된 환자들에서는 이 약의 치료를 시작한 후에 증후군 저혈압이 발생할 수 있다. 이러한 상태는 이 약을 투여하기 전에 교정하거나 멸균한 의학액 감속 하에 이 약의 용량을 감소하여 치료를 시작하여야 한다. 저혈압이 발생한 경우 환자를 누운 채로 누워 놓고 필요하면 생리 식염수를 정맥주사로 점적 주입한다. 일시적인 저혈압 반응은 양으로의 치료에 대한 급기 사항이 아니며, 일반적으로 일단 혈압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있다.

3)고칼륨혈증

레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른약물로 치료할 때 특히 신장에 환자 및/또는 심부전 환자의 경우, 고칼륨혈증이 일어날 수 있다. 위험이 있는 환자에 대해서 혈청 칼륨치의 적절한 모니터링에 신경전환을 한다. 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경로를 바탕으로, 칼륨저류성 이뇨제, 칼륨보존제, 칼륨이 함유된 염 대용품 및 칼륨처를 상습시킬 수 있는 다른 약(해파린 등)과의 병용에 의해 혈청 칼륨치가 상승될 수 있으므로 이들 약물과 이 약의 병용부에는 신중해야 한다.

4)신장에 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 용혈성 심부전 환자)에서는 안지오텐신-전환효소(angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해제 및 안지오텐신 수용체 길항제와의 치료와 소변감소 및/또는 진행성 질소혈증, 그리고 (드물게) 급성 심부전 및/또는 사망과 관련이 있었다. 유사한 결과와 텔미사르탄으로 치료를 받는 환자들에서 나타나지 않을 수 있다. 신장에 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링에 신경전환을 한다. 최근에 신장기능을 이식한 환자에 대해서는 이 약의 사용경험이 없다.

5)신경병적 위험 또는 혈소판기능

알로디핀의 경우 특히 중증의 뼈대성 손상 동반 질환이 있는 환자들에서 칼슘 채널 차단제 요법을 시작하거나 용량을 증가시킨 시점에서 드물게 혈소판 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도, 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있다. 이러한 영향에 대한 메커니즘은 아직 해명되지 않았다.

6)알로디핀의 경우 혈당장애 발상기가 길어 투여를 중단한 후에도 완전한 혈당강하작용이 나타나므로, 환아 중증 후 다른 혈당강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

7)심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한 알로디핀의 장기기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 알로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화를 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐루종 폐수종 보고의 증가와 연관되었다.

8)당뇨

심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병환자(예: 당뇨병과 관상동맥질환이 동시에 발생한 환자)인 경우, 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 안지오텐신 전환효소 저해제와 같은 혈당강화제 복용시 치명적인 심근경색 및 예상하지 못한 신장기능 저하로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있다. 당뇨병 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로, 당뇨병 환자에 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, 혈당강화제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의해야 한다.

10)기타

다른 혈당강화제와 같이, 허혈성 심질환이나 허혈성 심혈관 질환이 있는 환자에게 과도한 혈압 강하에 신경경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다. 1)안지오텐신 II수용체 길항제 투여 환자에서 신장기능 부종이 보고되었다. 이들 환자는 부종, 오심, 구토, 심한 졸음을 나타냈다. 증상은 안지오텐신 II수용체 길항제 투여 중단 후 해소되었다. 잘 혈전 부종으로 진단된 경우, 투여를 중단하고 증상이 완전히 해소될 때까지 적절한 모니터링을 실시해야 한다.

(2)클로르탈리돈

1)정체불균형

티아지드계 이뇨제들은 저칼륨혈증이나 저마그네슘혈증, 고혈당증, 저나트륨혈증 등의 전해질 장애와 관련되어 있으므로, 전해질 배열을 증가시키는 엄격한 저염분 식이를 피한다. 저칼륨혈증은 심장을 민감하게 하거나 디기탈리스 중독을 가속화시킨다. 다른 모든 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 클로르탈리돈에 의해 유도된 칼륨노출은 총칼륨의 총존치이며 그 정도는 개체간 다양하다. 1일 25 ~ 50 mg 용량에서 혈청 칼륨농도의 평균적인 감소율은 0.5 mmol/L이다. 특히, 디기탈리스 중독환자의 경우에는 주기적인 혈청 전해질의 측정이 요구된다. 필요한 경우, 클로르탈리돈은 경구용 칼륨보존제 또는 칼륨보존성 이뇨제(예, 트리아미테렌 등)와 병용할 수 있다. 저칼륨혈증이 근근육, 부전반 및 ECG 변형 등의 임상적 증상을 동반하는 경우에는 클로르탈리돈의 투여를 중단한다. 이미 ACE억제제를 투여받고 있는 환자에 있어서는 클로르탈리돈과 칼륨보존제 또는 칼륨보존성 이뇨제와의 병용을 피한다. 특히 고령환자나 간경변으로 인한 부종 환자, 신증후군으로 인한 부종 환자에 있어서는 전해질 불균형의 모니터링을 실시한다. 티아지드계 이뇨제 치료에 따른 신장장애 증상(구역, 무기력, 진행성 방광강각증, 무관심)을 동반한 저나트륨혈증 발현에 대한 보고가 있다. 신증후군 환자에 있어, 클로르탈리돈은 체액 감소 경우가 없고 혈청 칼륨이 정상인 환자에 한하여 제한한 관찰 하에서만 사용한다.

2)사상

클로르탈리돈은 혈청 요산수치를 증가시킬 수 있으나, 장기적인 치료에 있어서도 통풍으로 전진되는 예는 흔하지 않다. 일반적이 다른 티아지드계 이뇨제와 마찬가지로 포도당불내성이 나타날 수 있다. 이는 과열증과도 병용을 피한다. 클로르탈리돈은 매우 드물게 당뇨병을 유발하거나 악화시킬 수 있으나, 통상적으로 당뇨병을 유발한 기역적으로 회복된다. 티아지드계 이뇨제와 티아지드 유사 이뇨제를 장기 투여하면 환자에 있어 총콜레스테롤, 트리글리세리드 및 LDL콜레스테롤의 혈당농도가 경미하고 일부 가역적으로 증가할 수 있다. 이러한 현상의 임상적 연관성에 대한 논의는 진행중이다. 클로르탈리돈은 선택 당뇨병 환자 또는 고콜레스테롤혈증 치료요법을 시행하고 있는 환자의 장기용법을 위한 1차 선택요법으로 사용되지 않는다. 모든 혈당강화제와 마찬가지로 중증의 관상동맥질환과 환자 또는 뇌동맥질환과 환자의 병용에는 용량에 주의한다.

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

4)역용하는 경우, 전해질 혈조가 나타나는 수가 있으므로 정기적으로 검사를 시행한다.

5)간장의 휴식이 특히 필요한 환자에서는 야간혈뇨를 피하기 위해 오후 중에 투여하는 것이 권장된다.

6)환자에게 이 약을 복용한 후 어지럼증과 같은 이상반응의 발현에 따라 운전 또는 기계조작에 있어 잠재적인 위험성이 있음을 경고하여야 한다.

6. 상호작용

(1)텔미사르탄/알로디핀/클로르탈리돈
텔미사르탄 80mg/알로디핀, 알로디핀 10mg/알로디핀, 클로르탈리돈 25mg/알로디핀을 건강한 자원자에 투여하여 약물상호작용을 확인한 결과, 텔미사르탄 및 알로디핀은 클로르탈리돈의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았다. 클로르탈리돈은 알로디핀의 약동학적 특성에 영향을 미치지 않았고, 텔미사르탄의 Cmax와 AUCs를 각각 16%, 24% 감소시켰으나 임상적인 유의성은 없다고 판단된다. 이 약과 다른 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

(2)텔미사르탄/알로디핀
알로디핀 및 텔미사르탄 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

(3)텔미사르탄

1)다크시 : 텔미사르탄과 다크시와 함께 투여하면, 다크시의 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 디지탈리스 작용을 피하기 위해 다크시 농도를 모니터링 하는 것이 권장된다.

2)리투 : 리투와 안지오텐신 전환 효소 저해제를 병용 투여하는 동안 혈청 리투 농도의 가역적 증가 및 독성이 보고되었다. 텔미사르탄을 포함한 안지오텐신 수용체 길항제에 대해서도 이러한 사례들이 보고되었다. 따라서 리투와 텔미사르탄을 병용하는 동안에는 혈청 리투 수치를 모니터링하는 것이 권장된다.

3)라미프릴 및 라미프릴트르 : 한 임상 시험에서 텔미사르탄과 라미프릴의 병용 투여는 라미프릴 및 라미프릴트르의 AUC0-24와 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 소염진통제는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 혈당강화효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여시 급성심부전(일반적으로 가역적)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약을 병용 투여받는 환자들에서는 충분한 수분을 공급해 주어야하며 병용치료 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.

6)기타 약물 : 텔미사르탄을 아세트아미노펜, 알로디핀, 글리베클라미드, 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)안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알칼리성인 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독효과와 비교시 저혈압, 심신, 고칼륨혈증, 신기능의 변화(급성 심부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증증~중증의 신장에 환자(사구체여과율 < 60 mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알칼리성인 합류제제를 병용 투여하지 않는다.

(4)알로디핀

1)임상시험에서 알로디핀은 티아지드계 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린 설파트, 다크시, 와파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 안전하게 투여되었다.

2)자궁 수축 : 알로디핀은 자궁이나 자궁수축의 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈당강화 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

3)시메티딘, 실레나를 : 알로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.

4)아토프라스트린, 다크시, 와파린 : 알로디핀에 대한 이들 약동학 및 약학적 유의한 영향은 없었다.

5)심바스타틴 : 여러 용량의 알로디핀과 심바스타틴 80 mg을 병용투여 한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 알로디핀을 병용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1일 최대 20 mg으로 제한한다.

6)타크로리무스 : 알로디핀은 타크로리무스의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서 타크로리무스의 혈중농도를 자주 모니터링하고 필요시 용량조절을 권장한다.

7)클로르탈리돈 : 신장기능 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여 시 시클로스포린의 최종혈중농도는 변화가 없으나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.

8)CYP3A4 유도제 : CYP3A4의 유도제(예, 리판실, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용 투여는 알로디핀의 혈당농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

9)추가적인 약물상호작용 정보는 알로디핀 단병제 허가사항을 참조한다.

(5)클로르탈리돈

1)Curare 유도제와 고혈압 약물(나이테리드, 메틸도파, 베타차단제, 혈관확장제, 칼슘채널차단제, ACE억제제 등) : 이뇨제는 이들 약물의 작용을 증강시킨다.

2)코르티코스테로이드, ACTH, 베타2-agonist, 알도스테린, carbenoxolone : 이뇨제의 저칼륨혈증 효과를 증강시킬 수 있다.

3)인슐린 및 경구용 당뇨병제의 약물작용을 조절할 필요성이 일부에서 입증되었다.

4)티아지드에 의해 유발된 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 디기탈리스 유분 심부전증을 일으킬 수 있다.

5)인부 비스테로이드소염진통제(NSAID)(인도메타신 등) : 이 약의 이뇨작용과 혈당강화작용을 감소시킬 수 있다. 병용환자에 있어 신기능 악화에 대한 보고가 있다.

6)항콜린제제(아트로핀, 비라리돈 등) : 위장관 운동성 및 위내 저류속도의 감소에 따라 티아지드계 이뇨제의 생체이용률이 증가될 수 있다.

7)비이온성 교환수지(콜레스티라민 등) : 티아지드계 이뇨제의 흡수를 제한하여 약학적 효과를 감소시킬 수 있다.

8)티아지드계 이뇨제와의 병용은 알로푸리놀의 과민성과 아만타딘의 이상반응 발현을, diazoxide의 과열성 효과를 증가시키며, 세프독스름(시클로스포라미드, 메토프레네트 등)의 신배설 기능을 감소시키고 골수억제 효과를 증강시킨다.

9)알콜음 및 바타리온 : 티아지드계 이뇨제와 병용시 임상수치상 유의성 증가한다. 결과적으로 나트륨은 고칼륨혈증은 통상적으로 일시적이지만, 병용시생체이용률 환자에 있어 지속되거나 증강(소변, 피로, 식욕감퇴)을 수반할 수 있다.

10)시클로스포린 : 요산과다혈증과 통풍성 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.

11)바르비탈산 유도제, 아미날카로이드제 마약 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.

12)알콜음 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.

3)혈당강화제인, 노르에피네프린 등 : 혈당강화제인 약물이 약해질 수 있으므로 수술전 환자에게 사용 할 경우 일시적 용량 또는 저지를 한다.

4)투표투하단 및 그 유사작용 물체의 마비작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용할 경우 일시적 휴약 등의 저지를 한다.

15)리투 : 티아지드 및 관련 이뇨제는 리투의 신장 청소율을 감소시켜 혈청 리투 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다.

16)셀린파라온 : 이 약은 셀린파라온의 요산배설작용을 억제할 수 있다.

17)펜산나트륨 : 이 약은 대장성 알카리증 또는 저칼륨혈증을 증강시킨다.

18)글리시리진산 제제 : 혈청알칼리의 저하가 나타나지 쉽다.

19)구연산염류제 : 혈청 칼륨 상승이 나타날 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

(1)임부

1)텔미사르탄/알로디핀/클로르탈리돈
임신 2기와 3기에 이 약의 사용은 금기이다. 이 복합제의 개별 성분이 임신에 미치는 영향을 고려하여, 임신 7기에 이 약의 사용이 권장되지 않으며 임신기간 중 이 약의 투약을 시작해서는 안 된다.

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 비임산 자료에서 최기형상은 나타나지 않았으나 태자 독성은 나타나지 않았다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안, 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 전체 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 프로파일의 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 조영과 검사가 권장된다. 안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용했던 임부의 영아는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고칼륨혈증 등의 발현 가능성을 감시하여 관찰하여야 한다

○ 알로디핀

알로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 알로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 영아가 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 절한 자체 몸대 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다.

○ 클로르탈리돈

임부의 고혈압이나 부종의 치료에 있어서 이뇨제를 사용하는 것은 저혈압증이나 혈액집도증, 태반환복을 감소시킬 수 있으므로 사용을 금하여야 한다. 티아지드계 이뇨제의 사용이 태아의 골수억제와 혈소판감소증 및 태아 및 신생아의 황달과 관련되어 있음이 보고되었다.

(2)수유부

1)텔미사르탄/알로디핀/클로르탈리돈
이 약은 수유증에 투여해서는 안 된다.

2)개별 성분에 대한 정보는 다음과 같다.

○ 텔미사르탄
텔미사르탄이 수유모의 유즙으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 한다.

○ 알로디핀
알로디핀의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다.

○ 클로르탈리돈
이 약은 모유중으로 이행되므로 이 약을 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

(3)생식능

사람에서 이 약 및 개별 구성분의 생식능은 연구된 바 없다. 동물에서 텔미사르탄, 알로디핀 및 클로르탈리돈의 병용투여에 대한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았다. 비임산시험에서 암컷 및 수컷의 수태능에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았다. 알로디핀을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18세 이하 소아환자에서의 안전성 및 효용성이 확립되어 있지 않으므로, 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

75세 이상의 고령자인 경우, 알로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

고령자에게 투여시 다음의 사항을 주의하여 처방량에서 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

①고령자에게의 급격한 이뇨는 혈장량의 감소를 초래하므로 탈수, 저혈압 등에 의한 기립성 조절장애, 어지러움, 실신 등이 나타날 수 있다.

②특히 심혈관 환자 중 부종이 있는 고령자에게의 급격한 이뇨는 급속한 혈장량감소, 혈액농축을 초래하여 뇌경색 등의 혈전색전증이 나타날 수 있다.

③일반적으로 고령자에게의 과도한 혈당강하는 바람직하지 않다(뇌경색이 나타날 수 있다).

④고령자에게는 사구체혈증, 저칼륨혈증이 나타날 수 쉽다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 최대 투여용량은 1일 1회 텔미사르탄/알로디핀/클로르탈리돈 80/5/25mg/알로디핀, 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(부조감진정 자극으로 인함), 서맥, 어지러움 및 급성심부전 등이 보고되었다. 저혈압 증후가 나타내면 보조적인 치료를 실시해야 한다. 텔미사르탄은 혈액투여에 의해 제거되지 않는다. 환자를 주의있게 관찰해야 하고, 복용 후 경사시각 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 누워주고 염분과 체액 대용액을 빨리 공급해야 한다.

(2)알로디핀

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속상상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과가 초래되기도 보고되었다. 건강한 자원자에게 알로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 알로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 임상 경험에는 위세척이 유용할 수 있다. 알로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 증상은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 최대한 높게 유지하여 혈액투과 같은 순환장애 및 노베혈관성 충혈을 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 환자(아기나태, 혈관긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 관상동맥질환의 효과를 방지시키려면, 관상관류혈역의 정맥투여가 유용할 수 있다. 알로디핀은 단백질함량이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

(3)클로르탈리돈

심한 증상(주로 체액 및 전해질의 급격한 상실) : 저혈압, 빈맥, 혈액량 감소소 쇼크, 의식장애, 호흡, 근관련, 근경련, 지각이상, 피로, 졸음증, 착란, 어지러움, 구역, 구역, 구토, 다뇨, 혈액농축이 일어난 경우의 땀노, 부종, 경맥적지, 졸음, 혈당저하증, 부정맥

2)임상검사 소견 : 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증, BUN 상승, 요오산혈증, 고칼륨혈증.

3)처치

①약물의 제거, 불활성화 : 최대, 위 내용물흡인, 위세척, 활성탄 투여

②과다 증상에 대한 처치
저혈압, 혈액농축, 탈수, 순환회탈 : 생리식염 주사액, 포도당 주사액, 등장액 등의 점적 정맥주사, 양타다 들어올림

전해질 상실, 산-염기 불균형 : 적절한 성분은 수액을 정맥 내 투여 및 전해질 대체물질 처방

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1)어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2)저서상온을 피하고 되도록 습기가 적은 서늘한 곳에 보관한다.

3)다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 의약품동등성시험 정보

가. 텔미사르탄

시험약 텔미칸에이플러스정 80/5/25mg/알로디핀[제일약품(주)]과 대조약 트루스정80/5/25(주)유한양행]을 2×4 반복교차시험으로 각 1명씩 건강한 성인에게 공복시 단회 경구 투여하여 38명의 혈중 알로디핀 및 클로르탈리돈을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

측정된 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이니로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.					
구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC0-72hr (ng · hr/mL)	Cmax (ng/mL)	Tmax(hr)	ti/2(hr)
대조 약	트루스정80/5/25밀리그램 [(주)유한양행]	3681±2694	656.0±433.8	1.25 (0.67~4.05)	23.44±17.80
시험 약	텔미칸에이플러스정 80/5/25 밀리그램 [제일약품(주)]	3635±2023	657.1±428.3	1.00 (0.50~4.00)	22.06±9.22
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		95.15 ~ 104.35%	91.06 ~ 114.01%	-	-
(AUC, Cmax, ti/2 : 평균값±표준편차, Tmax : 중앙값(범위), n=38)					
AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적					
Cmax : 최고혈중농도					
Tmax : 최고혈중농도 도달시간					
ti/2 : 말단 소실 반감기					

나. 시험약 텔미칸에이플러스정 80/5/25mg/알로디핀[제일약품(주)]과 대조약 트루스정80/5/25(주)유한양행]을 2×2 반복교차시험으로 각 1명씩 건강한 성인에게 공복시 단회 경구 투여하여 39명의 혈중 알로디핀 및 클로르탈리돈을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

비교평가항목						참고평가항목	
구분	AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)		C _{max} (ng/mL)		T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
조약	트루스정80/5/25밀리그램 〔주〕유한양행		116.5±24.0		3.576±0.709	5.00 (5.00~8.00)	36.17±6.53
시험약	텔미칸에이플러스정 80/5/25 밀리그램 〔제일약품(주)〕		110.8±21.3		3.444±0.599	5.00 (5.00~7.00)	36.55±7.66
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)			92.46 ~ 98.19%		93.41 ~ 100.25%	-	-
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=39)							

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기

(클로르탈리돈)

비교평가항목						참고평가항목	
구분		AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)		
조	트루스정 80/5/25밀리그램 [(주)유한양행]	2812±484	111.4±40.8	2.50 (1.00~12.00)	43.53±5.42		
험	텔미칸에이플러스정 80/5/25 밀리그램 [제일약품(주)]	2610±432	99.5±39.6	2.50 (1.00~4.00)	45.88±9.54		
허용균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		90.07 ~ 96.11%	83.11 ~ 94.88%	-	-		
(AUC, C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차, T _{max} : 중앙값(범위), n=39)							
AUC _{0-72hr} : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의						혈중농도-시간곡선하면적	
C _{max} : 최고혈중농도							
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간							
t _{1/2} : 말단 소실 반감기							

다. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 텔미칸에이플러스정40/5/12.5mg/알로디핀 및 텔미칸에이플러스정 80/5/25mg/알로디핀(제일약품(주))은 대조약 텔미칸에이플러스정 80/5/25mg/알로디핀 (제일약품(주))과의 비교용량시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용량상당이 동등하였다. 이에 따라 해당자료로서 생물학적 동등성을 입증하였다.

[저장방법]

차광제밀봉주, 실온(1~30℃)보관

[포장단위]

30 정/상자(10정/PTP*3)