

억제제 등) : 이노제는 이들 약물의 작용을 증강시킨다.

2) 코르티코스테로이드, ACTH, 베타2-agonist, 암포테리신, carbenoxolone : 이노제의 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 이노작용과 혈압강하작용을 감소시킬 수 있다. 병용환자에 있어 신기능 약화에 대한 보고가 있다.

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

7) 바이온성교환수지(클레스티라민 등) : 티아지드계 이노제의 흡수를 제한하여 약물학적 효과를 감소시킬 수 있다.

8) 티아지드계 이노제와의 병용은 알코푸리놀의 과민성과 아만타딘의 이상반응 발현을, diazoxide의 과혈당 효과를 증가시키며, 세포독성제(시클로포스파이드, 메토트렉세이트 등)의 신배설 기능을 감소시키고 골수억제 효과를 증강시킨다.

9) 칼슘염 및 비타민D : 티아지드계 이노제와 병용시 임상수치가 유의성 있게 증가한다. 결과적으로 나타나는 고칼슘혈증은 통상적으로 일시적이지만, 부갑상샘항진증 환자에 있어 지속되거나 증상(식욕, 피로, 식욕감퇴)을 유발할 수 있다.

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

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

12) 알코올 : 기립저혈압이 증강될 수 있다.

13) 혈압상승아민, 노르에피네프린 등 : 혈압상승아민의 작용이 약해질 수 있으므로 수술전 환자에게 사용될 경우 일시적 휴약 등의 처치를 한다.

14) 투보퀴라린 및 그 유사작용 물질의 마비작용을 증강시킬 수 있으므로 수술전 환자에게 사용될 경우 일시적 휴약 등의 처치를 한다.

15) 리튬 : 티아지드 및 관련 이노제는 리튬의 신장 청소율을 감소시켜 혈청 리튬 레벨을 빠르게 상승시킬 수 있다.

16) 설파피리azon : 이 약은 설파피리azon의 요산배설작용에 길항할 수 있다.

17) 젯산나트륨 : 이 약은 대사성 알칼리증 또는 저칼륨혈증을 증강시킬 수 있다.

18) 글리시리진산 제제 : 혈청칼슘치의 저하가 나타나기 쉽다.

19) 구연산트레메판 : 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 성분은 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.

○ 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 비임성 자료에서 초기형성은 나타나지 않았으나 태자 독성은 나타났다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안, 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 인제 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 검사에 이상이 관찰된다. 안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용했던 임부의 영아는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고칼륨혈증 등의 발현 가능성은 긴밀하게 관찰하여야 한다.

○ 암로디핀

암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만 지연 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.

○ 클로르탈리돈

임부의 고혈압이나 부종의 치료에 있어서 이노제를 사용하는 것은 저혈량증이나 혈액점도증, 태반혈류를 감소시킬 수 있으므로 사용을 금하여야 한다. 티아지드계 이노제의 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

암로디핀의 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, 암로디핀 및 클로르탈리돈의 병용투여에 대한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았다. 비임성시험에서 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. 고려치에 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.

○ 고려치에서의 급격한 이노는 혈장량의 감소를 초래하므로 탈수, 저혈압 등에 의한 기립성 조절장애, 어지러움, 실신 등이 나타날 수 있다.

○ 특히 심혈관 환자 중 부종이 있는 고령자에서의 급격한 이노는 급속한 혈장량감소 혈액농축을 초래하여 신경색 등의 혈전색전증이 나타날 수 있다.

○ 일반적으로 고려치에서의 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다(뇌경색이 나타날 수 있다.).

○ 고려치에서는 저나트륨혈증, 저칼륨혈증이 나타날 수 쉽다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 최대 투여용량은 1일 1회 텔미사르탄/암로디핀/클로르탈리돈 80/5/25밀리그램이며, 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 인한), 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 속상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 지명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 후 1시간 후 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 혈액동과 같은 순환장애 및 노배설량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널차해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합률이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

(3) 클로르탈리돈

1) 징후, 증상(주로 체액 및 전해질의 급격한 상실) : 저혈압, 빈맥, 혈액량 감소성 쇼크, 의식장애, 혼수, 두통, 근경련, 저칼슘, 피로, 출혈증, 착란, 어지럼, 구갈, 구역, 구토, 나노, 혈액농축이 일어난 경우의 빈뇨, 무뇨, 정맥혈전, 출혈, 혈당저하증, 부정맥

2) 임상검사 소견 : 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 저염소혈증, BUN 상승, 고요산혈증, 고칼슘혈증.

3) 처치

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

② 각 증상에 대한 처치

저혈압, 혈액농축 : 탈수, 순환하탈 : 생리식염 주사액, 포도당 주사액, 등장액 등의 점적 정맥주사, 앞다리 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. 의약품동등성시험 정보 ^{주1)}

가. 텔미사르탄

시험약 : 텔로핀세정80/5/25밀리그램(텔미사르탄, 암로디핀베실산염, 클로르탈리돈) [(^{주2)}제뉴파마]과 대조약 : 트루세정80/5/25밀리그램[(^{주3)}유한양행]을 2x4 반복교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 35일의 혈중 텔미사르탄을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUC_{0-72hr}, C_{max})를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00%에서 125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<텔미사르탄>

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	트루세정80/5/25밀리그램 [(^{주3)} 유한양행]	4859±4643	689.7±332.4	1.00 (0.50~4.00)	24.95±15.31
시험약	텔로핀세정80/5/25밀리그램 (텔미사르탄, 암로디핀베실산염, 클로르탈리돈) [(^{주2)} 제뉴파마]	4880±4439	722.7±401.4	1.00 (0.50~6.00)	22.07±7.88
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준: 80.00%~125.00%)	96.30 ~ 106.40%	91.50 ~ 113.40%	-	-	
(AUC, C _{max} , t _{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n = 35)					
AUC _{0-72hr} : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기					

나. 시험약 텔로핀세정80/5/25밀리그램(텔미사르탄, 암로디핀베실산염, 클로르탈리돈) [(^{주2)}제뉴파마]과 대조약 : 트루세정80/5/25밀리그램[(^{주3)}유한양행]을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 42일의 혈중 암로디핀 및 클로르탈리돈을 측정 한 결과, 비교평가항목치(AUC_{0-72hr}, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00%에서 125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<클로르탈리돈>

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	트루세정80/5/25밀리그램 [(^{주3)} 유한양행]	98.79±20.96	2.931±0.515	5.00 (3.00~7.00)	39.93±9.48
시험약	텔로핀세정80/5/25밀리그램 (텔미사르탄, 암로디핀베실산염, 클로르탈리돈) [(^{주2)} 제뉴파마]	100.51±23.46	2.916±0.528	5.00 (3.00~7.00)	39.19±7.49
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준: 80.00%~125.00%)	97.72 ~ 104.76%	95.90 ~ 102.94%	-	-	
(AUC, C _{max} , t _{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n = 42)					
AUC _{0-72hr} : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C _{max} : 최고혈중농도 T _{max} : 최고혈중농도 도달시간 t _{1/2} : 말단 소실 반감기					

<클로르탈리돈>

구분	비교평가항목		참고평가항목		
	AUC _{0-72hr} (ng · hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	
대조약	트루세정80/5/25밀리그램 [(^{주3)} 유한양행]	2865±451	153.6±45.0	1.00 (0.75~5.00)	44.23±8.02
시험약	텔로핀세정80/5/25밀리그램 (텔미사르탄, 암로디핀베실산염, 클로르탈리돈) [(^{주2)} 제뉴파마]	3009±537	162.2±57.8	1.50 (0.75~5.00)	42.49±9.02
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준: 80.00%~125.00%)	101.98 ~ 107.68%	97.16 ~ 111.54%	-	-	
(AUC, C _{max} , t _{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T _{max} ; 중앙값(범위), n = 42)					
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 텔로핀세정80/5/12.5밀리그램(텔미사르탄, 암로디핀베실산염, 클로르탈리돈) [(^{주2)}제뉴파마]와 대조약 텔로핀세정40/5/12.5밀리그램(텔미사르탄, 암로디핀베실산염, 클로르탈리돈) [(^{주2)}제뉴파마]은 텔로핀세정80/5/25밀리그램(텔미사르탄, 암로디핀베실산염, 클로르탈리돈) [(^{주2)}제뉴파마]과 비교용 시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로써 생물학적동등성을 입증하였다.

주1. 이 약은 (^{주2)}제뉴파마 : 텔로핀세정80/5/12.5밀리그램, 텔로핀세정40/5/12.5밀리그램, 텔로핀세정80/5/25밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 (^{주2)}제뉴파마에 위탁 제조하였음.

[저장방법] 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관

[포장단위] 30정/상자 [10정/PTP×3]

[제조외의처]

(^{주2)}셀트리온제약 : 충청북도 청주시 청원구 오창읍 2산단로 82

[제조지]

(^{주2)}제뉴파마 : 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약, 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염, 손상된제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.(소비자상담실 : 080-850-3611(-2) 수선자부담)

※ 이 제품 설명서 작성일자(아래에 표시) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.celtrionph.com) 또는 의약품통합정보시스템(<http://medrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 하십시오.

※ 의약품 부작용 발생 시 한국약물관리안전관리원에 피해구제를 신청할 수 있습니다. (의약품 부작용신고 및 피해구제 상담: 1644-6223)