

트윈스텔 정 80/5밀리그램

(텔미사르탄/암로디핀베실산염)

【약효학적 및 그 분량】 1정 중

- 유효성분: 텔미사르탄(EP) 80,000mg
- 암로디핀베실산염(암로디핀으로서 5mg)(KP) 6,935mg
- 첨가제(동용유래성분): 스테아르산나그네송(기원동물: 소(사용부위: 우지), 돼지(사용부위: 돈지))
- 첨가제(대용성분): 장쇄하이드록시
- 기타 첨가제: D-만니톨, 경질무수구산, 규화미결정셀룰로오스, 메글루린, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 수산나트륨, 에프메트타입씨, 크로스카르멜로소스나트륨, 크로스보덴, 포비돈

【성상】

흰색과 연한 보라색의 양면이 불룩한 타원형 이중정

【효능·효과】

텔미사르탄 또는 암로디핀 단독요법으로 협일이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

【용법·용량】

- 이 약의 권장용량은 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간에(아침)에 복용하는 것이 권장된다.
- 이 약을 투여하기 전에 개개의 성별(텔미사르탄 또는 암로디핀으로 용량을 조절할 것이 권장된다. 다음과 같이 개개의 성별에 대한 협일이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.
- 40/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 협일이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 60/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 협일이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 40/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램으로 협일이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 60/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램 또는 이 약 40/10밀리그램으로 협일이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 텔미사르탄과 암로디핀을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일함 복합제로 전환할 수 있다(이 약 40/5밀리그램, 60/10밀리그램에 한함).
- 신장에 환자 : 경증 및 중증도 신장애 환자인 경우 용량조절이 필요치 않으나, 중증의 신장애 환자인 경우 낮은 용량으로 치료를 시작하는 것이 권장되며, 용량을 서서히 증량한다. 또한 혈청 칼륨 및 크레아티닌 수치에 대한 주기적인 모니터링이 권장된다.
- 간장애 환자 : 경증 또는 중증도의 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.
- 소아 : 만 13세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 이 약과 같이 레닌-안지오텐신계에 직접적으로 작용하는 약물들 일부에 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 지연증, 누추증, 기억력 또는 비가역적인 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있다. 태아의 신기능이 저하가 일일일 것으로 추정되는 양수과다증이 보고된 바 있으며, 양수과다증은 태아의 사망연속, 두개안면기형, 폐의 형성지연증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관 열림증이 보고된 바 있으나, 이 약 노출에 의한 것인지 여부는 명확하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 다음 환자에게 투여하지 말 것
 - 1) 이 약의 주성분 또는 디하이드로미리덴계 유도체에 과민증이 있는 환자
 - 2) 일부(임신 2기 및 3기) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
 - 3) 수유부
 - 4) 담도폐쇄성 질환자
 - 5) 중증의 간장애 환자
 - 6) 중증의 대동맥판협착증 환자
 - 7) 속 환자
 - 8) 이 약의 첨가제에 대해 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자
 - 9) 담뇨배아나 중증도~중증도의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
- 다음 환자에게 신중히 투여할 것
 - 1) 혈압성 알도스테론증 환자
원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강화제는 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
 - 2) 동맥관 또는 순모관협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자
다른 혈관질환에 의한가지로 동맥관 또는 순모관협착증 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 청소를 감소시킬 수 있다. 따라서 경증 또는 중증도의 간기능 장애 환자에게는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1정 텔미사르탄 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.
 - 4) 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자
텔미사르탄 투여시 위장관계 이상반응이 위약 투여보다 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
최우 약물의 신동맥협착증이나 한쪽 신장만 기능하는 경우의 신동맥협착증이 있는 환자를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 양측 또는 한쪽의 신동맥협착증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈청 요산질소치의 상승이 예측된다.
 - 6) 중증의 저혈압 환자
 - 7) 투석을 해야 하는 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.
- 이상반응
 - 1) 텔미사르탄과 암로디핀 복합제
 - (i) 임상시험
텔미사르탄과 암로디핀의 병용투여는 1,200명 이상의 고혈압 환자들에서 그 안전성이 평가되었다. 이 환자들 중 320명은 6개월 이상 이 약을 이용하여 노출되었는데 120명은 1년 이상 노출되었다. 이상반응은 전반적으로 경증으로 일시적으로 발생되었으며, 특히 중증에 필요하면 양하는 드물었다.
 - 위약 대조군 설계 임상 시험에서 2% 이상 발생한 이상반응으로, 위약군(n=46)에 비해 암로디핀/텔미사르탄 투여군(n=799)에서 더 높은 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다.
표 1. 2% 이상 발생한 이상반응, 위약보다 발생률이 높은 이상반응

이상반응	암로디핀/텔미사르탄 병용투여군 (n=799)	위약군 (n=46)
말초부종	4.8 %	0.0 %
어지러움	3.0 %	2.2 %
가림성 저혈압*	6.3 %	4.3 %
요통	2.2 %	0 %

* 가림성 저혈압 : 이완기 혈압 >10mmHg 감소 및/또는 수축기 혈압 >20mmHg 감소
또한 이 약을 투여받은 환자에서 1% 이상 발생한 다른 이상반응으로는 어지러움(2.0% vs 2.2%, 위약 대비)
- (ii) 임상시험
임상시험에서 암로디핀 투여와 연관된, 임상적으로 유의한 심혈관계 검사 이상은 관찰되지 않았다. 암로디핀 투여 환자에서 0.1% 이하의 빈도로 보고된 다른 이상반응들은 다음과 같다. : 심부전, 맥박 불규칙, 주기적 수축, 피부 탈색, 가려움증, 피부 건조, 발모, 피부염, 근육 약화, 단일 수축, 조혈운동불능, 과다근육긴장증, 편두통, 남용피부, 우강동맥, 초조, 기억상실, 위염, 식욕 증진, 붉은 변, 비염, 폐노 장애, 다뇨증, 신장 후각, 미각 도약, 비정상적인 안구 조절, 눈꺼풀중증
주기적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.
- 4) 시판 후 사용경험
텔미사르탄 또는 암로디핀의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.
- 텔미사르탄 : 가장 흔히 자발적으로 보고된 이상 반응은 두통, 어지러움, 무력증, 기침, 구역, 피로, 식욕 부진, 빈혈, 안구 부종, 하지 부종, 혈관부종(치명적 결과 수반), 가려움증, 과민반응, 발한 증가, 흉부, 흉통, 심방세동, 울혈성 심부전, 심근경색, 협심증, 고혈압 악화, 저혈압(가림성 저혈압 포함), 고혈압협착, 저혈압(양노 환자 제외), 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, 이나발릭시 반응, 혈중 통중(간염 및 간세포 포함)이었다. 텔미사르탄을 포함하는 안지오텐신 II 수

- 및 두통(4.4% vs 4.3%, 위약 대비)이 있었다.
- 동 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.
- (2) 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 610명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과 관계와 상관없이 3.28%/20/610명, 총 20건으로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.49%/3/610명, 총 3건으로 간세포암종, 뇌경색, 울혈성심부전 각 0.16%/1/610명, 1건으로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.16%/1/610명, 총 1건으로 울혈성심부전 0.16%/1/610명, 1건으로 보고되었다.
- 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.31%/8/610명, 총 8건으로 보고되었으며, 간세포암종, 근육경직증, 뇌경색, 독종증, 비인두염, 상복부불쾌감, 상복부 통증, 체위성어지럼증 각 0.16%/1/610명, 1건으로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 0.33%/2/610명, 총 2건으로 상복부불쾌감, 체위성어지럼증 각 0.16%/1/610명, 1건이 보고되었다.

2) 텔미사르탄

위약대조 임상시험에서 텔미사르탄을 투여한 환자에서 1% 이상 나타났으며 위약 투여하보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 다음과 같다.
표 2. 1% 이상 발현되었으며, 위약보다 발생률이 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 인후부전지 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, 밤뇨빈 증가, 흉조
- 전신 : 알레르기, 발열, 다리 통증, 근대림
- 심혈관 : 두근거림, 미온성 부종, 협심증, 빠른 맥, 다리부종, 비정상적인 ECG
- 중추신경계 : 불면증, 졸음, 편두통, 현기증, 감각이상, 불수면의 수축, 감각저하
- 대사상 : 방귀, 변비, 위증, 구토, 구강건조, 치질, 위양증, 장염, 위식도 역류, 식욕, 비특정 위장관질환
- 대사상 : 통증, 골골레스테롤증, 당뇨
- 근골격계 : 관절염, 관절통, 다리 저림
- 정신계 : 불안, 우울, 신경과민
- 내장기전 : 감염, 진균감염, 농양, 종아염
- 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 심혈관계 검사 이상이 보고되었다.
- 헤모글로빈 : 2g/dL 이상 감소한 환자가 텔미사르탄 투여군에서 0.8%, 위약군에서 0.3% 보고되었다. 빈혈로 인한 투여를 중단한 환자는 없었다.
- 헤모글로빈 : 0.5mg/dL 이상 증가한 환자가 텔미사르탄 투여군에서 0.4%, 위약군에서 0.3% 보고되었다. 텔미사르탄 투여군 중 1명의 피혈자가 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.
- 주기적인 안전성 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

3) 암로디핀

가장 일반적으로 보고된 이상반응은 두통 및 부종이다. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율은 다음과 같다.
표 3. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율

이상반응	암로디핀 2.5mg (n=275)	암로디핀 5.0mg (n=296)	암로디핀 10.0mg (n=298)	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 4. 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 심방계동 포함), 서맥, 흉통, 말초 허혈, 실신, 체위성 저혈압, 혈관염
- 중추 및 말초 신경계 : 말초신경병증, 감각이상, 팔림, 현기증
- 위장관 : 식욕부진, 변비, 소화불량, 삼킴곤란, 설사, 방귀, 팽만감, 구토, 치은종식
- 전신 : 알레르기 반응, 무력증, 요통, 저혈압(hot flush), 근대림, 통증, 경직, 체중증가, 체중감소
- 근골격계 : 관절염, 관절통, 근육경련, 근육통
- 정신계 : 성격변 무전념성 및 여성), 불면증, 신경과민, 우울, 비정상적인 꿈, 불안, 이인증
- 호흡기 : 호흡곤란, 코출혈
- 피부 및 부속기 : 혈관부종, 다형성 홍반, 가려움증, 발진, 홍반성 발진, 빈구진성 발진
- 특수 감각 : 시각 이상, 결막염, 복시, 안구 통증, 귀울림
- 비뇨기계 : 잦은 배뇨, 배뇨 장애, 야뇨증
- 자율신경계 : 구강 건조, 밤뇨빈 증가
- 대사 및 영양 : 고혈당, 갈증
- 혈액 : 백혈구 감소증, 자색반증, 혈소판 감소증
- 임상시험에서 암로디핀 투여와 연관된, 임상적으로 유의한 심혈관계 검사 이상은 관찰되지 않았다.
- 암로디핀 투여 환자에서 0.1% 이하의 빈도로 보고된 다른 이상반응들은 다음과 같다. : 심부전, 맥박 불규칙, 주기적 수축, 피부 탈색, 가려움증, 피부 건조, 발모, 피부염, 근육 약화, 단일 수축, 조혈운동불능, 과다근육긴장증, 편두통, 남용피부, 우강동맥, 초조, 기억상실, 위염, 식욕 증진, 붉은 변, 비염, 폐노 장애, 다뇨증, 신장 후각, 미각 도약, 비정상적인 안구 조절, 눈꺼풀중증
주기적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.
- 4) 시판 후 사용경험
텔미사르탄 또는 암로디핀의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.
- 텔미사르탄 : 가장 흔히 자발적으로 보고된 이상 반응은 두통, 어지러움, 무력증, 기침, 구역, 피로, 식욕 부진, 빈혈, 안구 부종, 하지 부종, 혈관부종(치명적 결과 수반), 가려움증, 과민반응, 발한 증가, 흉부, 흉통, 심방세동, 울혈성 심부전, 심근경색, 협심증, 고혈압 악화, 저혈압(가림성 저혈압 포함), 고혈압협착, 저혈압(양노 환자 제외), 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, 이나발릭시 반응, 혈중 통중(간염 및 간세포 포함)이었다. 텔미사르탄을 포함하는 안지오텐신 II 수

- 용제 차단제를 투여 받고 있는 환자들에서 드물게 혈문근용해증이 보고된 바 있다.
- * 텔미사르탄의 간기능 이상 및 간질환 시판 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발현된 것으로 예상되는 일본 환자에서 대부분 발생하였다.
- 암로디핀 : 여성형 유방증이 드물게 보고되었으며 약과의 인과관계는 불확실하다. 혈당 및 간효소 수치 상승(대부분 췌장염 징후 또는 간염과 함께 나타남)이 암로디핀의 사용과 관련하여 보고되었으며 몇몇 사례는 입원이 필요할 정도로 중증이었다. 추체외로 장애, 백혈구 감소증, 혼란상태, 박상성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민 반응, 독성표피괴사증후군도 보고되었다(빈도 불명).

5. 일반적 주의

- 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 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.
- 저혈압
체액이나 염류가 부족한 환자에서, 고령자의 이뇨제로 치료 받고 있는 환자들과 같이 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화된 환자들에서는 이 약의 치료를 시작한 후에 동충성 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 앉게 하고 필요하면 생리 식염수를 정맥주사로 정적 주입한다. 일시적인 저혈압 반응은 일로로의 치료에 대한 급기 사항이 아니며, 일반적으로 일단 혈압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있다.
- 고혈압협착
텔미사르탄의 경우 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물로 치료중일 때 특히 신장애 환자 및/또는 심부전 환자의 경우, 고혈압협착이 유발될 수 있다. 위험이 있는 환자에 대해서는 혈청 칼륨치의 정기적인 모니터링이 권장된다. 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험을 바탕으로, 칼륨투여시 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용품을 상습시킬 수 있다. 다른 약제(마린 등)과의 병용에 의해 혈청 칼륨치가 상승될 수 있으므로 이들 약물과 이 약의 병용투여는 신중해야 한다.
- 신장애 환자
텔미사르탄의 경우 민감한 환자들에서는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 저해에 대한 결과로서 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성화에 의존할 수 있는 약물(예, 중증의 울혈성 심부전 환자에서는 안지오텐신-전환 효소(angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해제 및 안지오텐신 수용체 길항제로의 치료) 소변감소증 및/또는 진행성 질소혈증, 그리고(드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있다. 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 환자에게 대해서는 이 약의 사용경험이 없다.
- 신경근경의 위험 또는 협심증의 증가
암로디핀의 경우 특히 중증의 폐쇄성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 협심 증후군, 체온 저하, 흉통을 시작하거나 용량을 증가시킨 시점에서 드물게 협심증 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도, 기침 및 중증도가 증가한 기록이 있다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 해명되지 않았다.
- 암로디핀의 경우 혈당증도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 일관된 혈당강화작용이 나타나므로, 병후 중지 후 다른 혈당강화제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
- 심부전환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약 대조시험(PRAISE-2)에서 암로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화를 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐 부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
- 이 약은 소변비를 함유하고 있으므로 유전적으로 과당 불내성 환자에는 적합하지 않다.
- 당뇨
심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병자에게 : 당뇨와 관상동맥질환이 동시에 발생한 환자의 경우, 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 안지오텐신 전환효소 저해제와 같은 혈압강화제 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 평가에 : 운동 검사(투여 검사)를 유전적으로 실시해야 한다.
- 준전 및 기계조작에 대한 영향
이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강화제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의하여야 한다.
- 기타
다른 혈압강화제와서도 같이, 허혈성 심질환이나 허혈성 심질환 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다.

6. 상호작용

- 암로디핀 및 텔미사르탄 병용시 유한한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물-상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.
- 텔미사르탄의 약물 상호 작용
 - 1) 다국산 : 텔미사르탄과 다국산이 함께 투여했을 때, 다국산의 최고 혈장 농도 중앙값(49%) 및 최저 농도 중앙값(20%) 증가가 관찰되었다. 따라서 텔미사르탄 투여를 시작할 때, 투여량을 조절하거나 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과다한 또는 과소한 디지탈리스 작용을 피하기 위해 다국산 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 라미프릴리드 : 한 임상 시험에서 텔미사르탄과 라미프릴의 병용 투여는 라미프릴 및 라미프릴리드의 AUC₀₋₂₄와 C_{max}를 2.5배까지 증가시켰다. 이러한 관찰 사항에 대한 임상적 연관성은 알려지지 않았다.
 - 4) 와르파린 : 텔미사르탄을 10일 동안 투여한 것을 와르파린의 평균 최저 혈장 농도를 약간 감소시켰다. 이러한 감소는 International Normalized Ratio(INR) 면에서의 변화를 유발하지 않았다.
 - 5) 비스테로이드성 소염진통제 : 항염증요법으로서 아스피린, COX-2 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 혈압강화효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자에 : 갈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자에서 안지오텐신 II 수용체 길항제의 COX 저해제 병용투여시 급성신부전(일차적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 위험이 보고되었다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약을 병용 투여받는 환자들에게는 충분한 수분을 공급해 주어야하며 병용치료를 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.
 - 6) 기타 약물 : 텔미사르탄을 아세티아미노펜, 알코올, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 히드로클로로티아이드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호 작용은 없었다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되므로 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.
- 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고혈압협착 등 신기능의 변화(특정 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증도~중증도의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
- 암로디핀의 약물 상호 작용
 - 1) 임상 시험에서 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린 혈하정, 다국산, 와르파린, 비스테로이드성소염제, 항당뇨제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 안전하게 투여되었다.
 - 2) 지용 : 암로디핀은 지용이나 지용증후군과 병용시 일부 환자에서 생체이용률을 증가로 인한 혈압강화효과와 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
 - 3) 시메티딘, 실데나필 : 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.
 - 4) 아로바스타틴, 다국산, 와르파린 : 암로디핀에 의한 약동학적 및 약리학적 유의한 영향은 없었다.
 - 5) 심바스타틴 : 여러 용량의 암로디핀과 심바스타틴 80mg을 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 암로디핀을 복용하고 있는 환자에서는 심바스타틴 복용량을 1일 최대 20mg으로 제한한다.
 - 6) 타크로리무스 : 암로디핀은 타크로리무스의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서 타크로리무스의 혈중농도를 자주 모니터링하고 필요시 용량조절이 권장된다.
 - 7) 사클로프로판 : 신장기능 환자를 대상으로 사클로프로판과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여 시 사클로프로판의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40% 증가하는 것으로 보고되었다.
 - 8) CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 세티드 증균(perforum perforum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈중농도를 변화시키는 것으로, 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
 - 9) 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.
- 임부 및 수유부에 대한 투여
 - 1) 임부 : 텔미사르탄과 같은 안지오텐신 II 수용체 길항제의 사용은 임신 1기 3개월 동안은 권장되지 않으며, 2기 및 3기 3개월 동안은 금지된다. 이 약을 임신중인 여성에 투여한 적절한 자료는 없다. 비임상자료에서 기형 발생률 나타나지 않았으나 태자독성은 나타났음. 임신 2기 및 3기 3개월 동안, 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 인해 태자독성(신장기능 감소, 양수감소, 두개골 골화 지연)과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고혈압협착)을 유발한다.
 - 2) 임신 2기 중에 안지오텐신 II 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 안지오텐신 II 수용체 길항제의 지속적 치료가 필수적이지 않다면, 임신을 계획중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일의 확립된 다른 고혈압 치료제로 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 안지오텐신 II 수용체 길항제의 치료를 중

- 단하여 하며, 만약 적절하다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다. 만약 임신 2기 3개월 이후로 안지오텐신 II 수용체 길항제에 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 출몰량 감사가 권장된다.
- 안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용했던 임부의 영아는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고혈압협착 등의 발현 가능성을 긴밀하게 관찰하여야 한다.
- 3) 수유부 : 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려지지 않았으나 동물실험에서는 텔미사르탄이 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 한다.
- 3) 성상정보 : 텔미사르탄 이 약 및 개별 주성분의 생상농도는 연구된 바 없다. 텔미사르탄 및 암로디핀의 병용투여한 병도의 생상독성시험은 실시되지 않았다. 비임상시험에서 안전 및 수컷의 수태능에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았으며, 유사하게 암로디핀의 영향도 보고된 바 없다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 만 13세 이하 소아환자에서의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분치 않으므로, 투여가 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약을 고령자에 투여시 용량 조절이 필요하지 않으나, 일부 고령자에게 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 주의하여 투여한다. 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

10. 과량투여시의 대처

- 1) 텔미사르탄
체액에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한적이다. 텔미사르탄 과량투여시 가장 현저한 증상으로 저혈압, 빈맥(부교감신경 자극으로 인한), 서맥, 어지러움 및 급성신부전 등이 보고되었다. 저혈압 증후가 나타난 보충적인 치료를 실시해야 한다. 텔미사르탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다. 환자를 주의감각 관찰해야 하고 복통 후 경과시간 및 중증의 신장애에 따라 대응적 보조적 치료를 실시한다. 구토/또는 위세척을 고려할 수도 있다. 활성탄이 처치에 유용할 수도 있다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 한다. 저혈압이 나타나면 환자를 높이고 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 중세가 심하고 오랫동안 지속되어 속성터에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 긴장한 지혈자에게 암로디핀 10mg을 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, 시지의 위치를 통제बाट 높게 유지하여 혈압증과 같은 순환장애 및 노폐물량을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관긴장제 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효력을 반전시키는 데 칼슘클루론산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합률이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.
- 3) 보란 및 허급성증 주의사항
 - 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
 - 2) 다른 용기에 넣어 넣는 것은 사고원인이 되거나 물질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
12. 약약품동등성시험 정보

- 가. 시험약 텔미사르탄/암로디핀베실산염정80/5밀리그램(제일약품(주))과 대조약 트윈스텔정80/5밀리그램(한국배정기안결약(주))을 2×2 교차시험으로 각 시험약 55명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 텔미사르탄과 암로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC₀₋₂₄, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치치의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

(텔미사르탄)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	트윈스텔정80/5밀리그램 (한국배정기안결약(주))	2,804±1,567	550.1±339.8	1.00 (0.50~8.00)	18.51±8.93
시험약	텔미사르탄/암로디핀베실산염 정 80/5밀리그램(제일약품(주))	2,910±1,752	573.8±430.7	1.00 (0.50~4.00)	17.87±5.31
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9743 ~ 1.0843	log 0.8545 ~ 1.1294	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2}: 평균값±표준편차, T_{max}: 중앙값(범위), n=55)

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 17까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목들 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간