

트리인원 정

텔미사르탄/암로디핀베실산염/로수바스타틴칼슘

<div> <div></div> <div>전문의약품</div> </div>

[성분·형량] 이 약 1정 중

트리인원정80/5/10 mg
・**·** 유효성분 : 텔미사르탄(EP) 80.0 mg, 암로디핀베실산염(암로디핀으로서 5 mg)(KP) 6.935 mg, 로수바스타틴칼슘(로수바스타틴으로서 10 mg)(EP) 10.4 mg

트리인원정80/5/5 mg
・**·** 유효성분 : 텔미사르탄(EP) 80.0 mg, 암로디핀베실산염(암로디핀으로서 5 mg)(KP) 6.935 mg, 로수바스타틴칼슘(로수바스타틴으로서 5 mg)(EP) 5.2 mg

트리인원정40/5/10 mg
・**·** 유효성분 : 텔미사르탄(EP) 40.0 mg, 암로디핀베실산염(암로디핀으로서 5 mg)(KP) 6.935 mg, 로수바스타틴칼슘(로수바스타틴으로서 10 mg)(EP) 10.4 mg

트리인원정40/5/5 mg
・**·** 유효성분 : 텔미사르탄(EP) 40.0 mg, 암로디핀베실산염(암로디핀으로서 5 mg)(KP) 6.935 mg, 로수바스타틴칼슘(로수바스타틴으로서 5 mg)(EP) 5.2 mg

트리인원정80/5/10 mg, 트리인원정80/5/5 mg, 트리인원정40/5/10 mg, 트리인원정40/5/5 mg

・기타 첨가제 : D-만니톨, 메틸루틴, 미결정셀룰로스, 수산화칼륨, 스테아르산나트륨, 인산수소칼슘수화물, 크로스보덴, 포비돈, 푸마르산스테아릴트르름

코팅층
・**·** 기타 첨가제 : 트리인원정80/5/10 mg, 트리인원정80/5/5 mg : 오파드라이 분홍색(20B640002), 트리인원정40/5/10 mg, 트리인원정40/5/5 mg : 오파드라이 분홍색(20B640003)

[성상]

트리인원정80/5/10 mg :

밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정

트리인원정80/5/5 mg :

밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정

트리인원정40/5/10 mg :

분홍색의 타원형 필름코팅정

트리인원정40/5/5 mg :

분홍색의 타원형 필름코팅정

[효능·효과]

이 약은 텔미사르탄(암로디핀 복합체와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

○ **텔미사르탄/암로디핀 복합제**

암로디핀 또는 텔미사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

○ **로수바스타틴칼슘**

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type Ia), 복합형 고지혈증(type II) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
- 동맥경화 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(LDL 분리분획법)의 보조제
- 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연
- 암발성 이상비대(피로프스테인혈증 (type II) 환자의 식이요법 보조제
- 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고강도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자에 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등을 가진 환자의 뇌졸중에 대한 위험성 감소, - 심근경색에 대한 위험성 감소, - 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

[용법·용량]

이 약은 1일 1회 정상을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간에 : 아침에 복용하는 것이 권장된다.

이 약은 성인에 한하여 투여하며, 투여 용량은 텔미사르탄/암로디핀 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화 되어야 한다. 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 로수바스타틴 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약 1개개의 주성분 함량이 동등한 복합제으로 전환할 수 있다.

○ **텔미사르탄/암로디핀 복합제**

텔미사르탄/암로디핀 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 텔미사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장된다. 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 텔미사르탄/암로디핀 복합제로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 40/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

- 80/5밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

- 40/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

- 80/10밀리그램 : 암로디핀 10밀리그램 또는 이 약 40/10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

○ **신장에 환자** : 중증 및 중등도 신장애 환자인 경우 용량 조절이 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** : 중증 또는 중등도의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.

○ **고령자** : 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 혈소용량 감소와 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

○ **로수바스타틴**

- 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type Ia), 복합형 고지혈증(type II) 원발성 이상비대(피로프스테인혈증 type II) 및 동맥경화 가족성 고콜레스테롤혈증
- 로수바스타틴을 투여할 때 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하시를 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 로수바스타틴을 투약할 수 있다. 최초용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤저하가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투약할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 더 많은 치료효과를 조절한다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.

○ **고령자** : 용량 조절이 필요하지 않다.

○ **신부전환자** : 중증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에게는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 로수바스타틴 20mg 투여시 가변히 주의해야 한다.

○ **간부전환자** : Child-Pugh 점수가 7이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신 노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 감사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에게는 로수바스타틴을 투여하지 않는다.

○ **인종** : 아시아계 환자들에게 로수바스타틴의 전신노출이 증가하기 때문에, 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금지이다.

○ **근위장애**
결리기 쉬운 환자 : 근경증 결리기 쉬운 환자들에게 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자를 좀 몇몇에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금지된다.

○ **약의 주성분인** 텔미사르탄/암로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg의 약물상호작용시험 결과, 텔미사르탄/암로디핀의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 2.4배, AUC는 약 13배로 증가하였다. 따라서 이 약 투여 시 로수바스타틴의 Cmax 증가로 인한 잠재적 위험성을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링 해야한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

임부에게 레난-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망가능도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE 억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십례가 보고된 바 있다. 따라서 만일 임신으로 확인될 경우 즉시 이 약의 투여를 중단해야 한다(7. 임부 및 수유부에 대한 투여 참조).

2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약의 주성분 및 구성성분 또는 디하이드피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 적절한 파임 방법을 사용하지 않는 기임여성, 수유부
- 중증의 간장애 환자, 담도폐쇄 또는 담정증환 환자이 약의 구성성분인 텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 담즙 정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 큰 혈소용 감소를 예상할 수 있다.)
- 혈인 불균의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
- 중증의 대동맥관협착증 환자
- 수화 환자
- 근경증환자
- 중증 신장애 환자(크레아티닌 혈소용 (30mL/min)
- 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자사구체여율 (60mL/min/1.73m2에서 말라스카된 함유제제와의 병용
- 사이크로스미린 병용투여 환자
- 근경증/혈관근증에 결리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금지이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
 - 중등도의 신장애 (크레아티닌 혈소용 (60m/min) - 감소된 기능지하증, - 유전적인 근질환의 병형 또는 가족력이 있는 경우, - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병용시

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 중증의 지혈할 환자
- 고령자
- 고혈압혈증 환자 또는 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
- 중증에서 중등증 간장애 환자주의하여 투여해야 하며, 텔미사르탄은 1일 1회 40mg을 초과하지 않아야 한다
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴을 알코올을 과다 섭취하거나 간 질환의 병력이 있는 환자에 투여시 주의해야 한다. 이 약 투여 시작 전 및 그 후 임상적 필요에 따라 반복하여 간효소 검사를 실시할 것을 권고한다. 감소된 기능지하증이나 신중증으로 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 먼저 약효를 모니터링 해야 한다.
- 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 또는 폐쇄비대신근형 환자
- 가벼울 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
- 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자
- 신장혈관 고혈압 환자(암종측 신동맥 협착증 환자 또는 단독기능 신장의 신동맥 협착증 환자)
- 투여를 해야하는 신부전 환자
- 원발성 알도스테론증 환자
- 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증 환자(중증의 중풍 또는 다른 종류의 스티제계 약물을 투여했음 때 재발할 사례가 보고되었다.)
- 다른-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중제나 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제, 또는 알라스카린 등 레난-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 영향을 미치는 다른 약효와의 병용은 권장되지 않는다.
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격에 대한 독화, 예를 들면, 합병증으로 설명되지 않는 근육통 및 근경증, 드물게 혈관근증에유증에 로수바스타틴을 투여받은 환자에게 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성사상근병증으로 보고되었다. 면역매개성 근 병증은 임상적 특징으로 근육인 약화 및 혈청 Creatine kinase(CK)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.
 - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근경증/혈관근증에유증에 결리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에는 치료의 위험성과 유익성(1) 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전에 CK 값이 기저수준에서 유의적(예를 증가정상 상한치의 5배 이상 증가되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다.
 - 신장애환자 : - 감소된 기능지하증, - 유전적인 근질환의 병형 또는 가족력이 있는 경우, - 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병용시
 - 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 한하지 상승되거나정상 상한치의 5배 이상 증가, CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 임상고 이상의 불균형을 야기한다면 본 이 약의 투여를 중단해야 한다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려해야 한다. 무증상인 환자에서 일반적인 CK치의 모니터링은 필요하지 않다.
 - 측정 결과의 해석을 어렵게 할 수 있으므로 개별한 운동 후나 CK 값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우에는 CK 값을 측정하지 않도록 한다. CK 값이 기저상태에서 유의성(예를 증가정상 상한치의 5배 이상 증가된 경우 5~7일 내에 혈액 채취시) 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK 값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.
- 근경증이나, 혈관근증에유증에 부차적인 신부전으로 약화될 것을 방지하는 금성 중증 상태(예를 들면, 폐혈증, 지혈할, 대수술, 중증, 장상의 대시상/내보내시/전해 질산 질환, 조절되지 않는 간질환)에서는 본 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 환자의 혈장내 콜레스테롤에 대한 효과에 증가된 증거는 없으나, 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 비교하면 신부전 결핍비율도 낮고, 사이크로스미린, 니코틴산, azoie 계의 항진제, protease 억제제, macroide 항생제제를 투여받은 환자에게는 CK가 상승되지는 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 결핍비율의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트, 트나 나이나과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금지이다.
- 로수바스타틴 고용량 투하 40mg 복용 환자에서 dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨(1) 발견되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 금성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴 40mg 투여 환자의 추가기간 동안에는 신기능 감시를 고려하여야 한다.
- 로수바스타틴의 약학적 시험에 의하면 코카시마인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가가 나타났으므로 아시아인에 게 용량결정시 이러한 사항을 고려하여야 한다.

4. 이상반응

1) 텔미사르탄/암로디핀/로수바스타틴 복합제

이 약에 대한 안전성은 고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 133명에게 8주간 텔미사르탄/암로디핀 및 로수바스타틴 병용(40정) 또는 텔미사르탄/암로디핀 복합제(44정) 또는 텔미사르탄 및 로수바스타틴 병용(40정) 투여한 임상시험에서 평가되었다. 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 로수바스타틴 병용투여군(40정에서 시험약과의 인과관계와 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.

표 1. 시험군(n=40)에서 발생한 이상반응

발현부위	발현빈도
감염 및 침습	바이러스 상기도염*
호흡기계	호흡곤란*
위장관계	항문출혈*, 소화불량*
피부 및 피하조직	아토피피부염*
일반적 장애 및 투여부위상태	말초부종*
* 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과의 관련성이 의심되나, 관련성이 많거나, 관련성이 명백한 것으로 판단한 이상반응	

2) 텔미사르탄과 암로디핀 복합제에서 수집된 정보

(1) 임상시험 : 텔미사르탄과 암로디핀 병용투여는 1200명 이상의 고혈압 환자들에서 그 안전성이 평가되었다. 이 환자들 중 320명은 6개월 이상 이들 약물에 노출되었으며 120명은 6년 이상 노출되었다. 이상반응은 전반적으로 중등도로 일시적으로 발생되었으며, 치료 중단이 필요한 경우는 드물었다. 위약 대조 요인 설

계 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 2. 2% 이상 발생되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

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

*기립성 지혈안(이완기 혈압 10 mmHg 감소 및/또는 수축기 혈압) 20 mmHg 감소

또한 텔미사르탄과 암로디핀을 병용 투여받은 환자에서 1% 이상 발생한 다른 이상반응인 다른 어지러움 (2.0% vs 2.2%, 위약 대비) 및 두통 (1.4% vs 4.3%, 위약 대비) 있었다.

동 임상 시험에서 텔미사르탄과 암로디핀을 병용 투여받은 환자군의 2.2% 및 위약으로 투여받은 환자군의 4.3%에서 이상 반응으로 인해 임상 시험을 중단하였다. 텔미사르탄과 암로디핀 병용 투여군에서 치료를 중단하게 된 가장 흔한 이유는 말초부종, 어지러움 및 지혈안 (각각 0.5% 이하)이었다.

(2) 국내 임상 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 668명을 대상으로 실시한 시험 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.28%(20/610명, 총 20건으로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례의 발현율은 0.49%(3/610명, 총 3건로 간세포암종, 뇌경색, 울혈성심부전 각 0.16%(1/610명, 1건로 보고되었다. 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.16%(1/610명, 총 1건로 울혈성심부전 0.16%(1/610명, 1건가 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.3%(8/610명, 총 8건로 보고되었으며, 간세포암종, 근육골격통증, 뇌경색, 목통증, 빈두어증, 상복부 불편감, 상복부 통증, 체위상지리움 각 0.16%(1/610명, 1건로 조사되었다. 이 중, 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이 상반을 발현율은 0.33%(2/610명, 총 2건로 상복부불쾌감, 체위상지리움 각 0.16%(1/610명, 1건가 보고되었다.

3) 텔미사르탄/로수바스타틴 복합제에서 수집된 정보

(1)국내 시험 후 조사 결과

1~1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 668명을 대상으로 실시한 시험 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.28%(39/668명, 187건로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

1~2) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,503명을 대상으로 실시한 시험 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.04%(166/1,503명, 282건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았고, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응을 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계명	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.00%(15/1,503명, 18건)
흔하지 않게 (0.1~1%(미만)	비호기계 질환	폐노통증
	호흡기계 질환	비염, 구인두 불만감, 폐질환
	위장관계 장애	상세불평의약왕자질환, 양성위장관신생물, 지혈
	근육-골격계 장애	골격통, 골다공증
	충추 및 말초신경계 장애	감각저하, 운동이상증
드물게 (0.01~0.1%(미만)	혈관질환	죽상동맥경화증
	비호기계 질환	빈뇨
	청력 및 전정기관 장애	귀울림, 청력감소
	전신적 질환	입만생
	전 및 담도계 질환	지방간

4) 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) 임상시험

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

표 3. 1% 이상 발생되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

	텔미사르탄 투여군(n=1,455)	위약군(n=380)
성기도 감염	7%	6%
오통	3%	1%
부비염	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, 요로 감염, 복통, 두통, 어지러움, 통증, 피로, 기침, 고혈압, 흉통, 구역 및 말초부종이었다.

이외에도 추가적으로 보고된 이상반응 (0.3% 초과 발현)은 다음과 같다.

- 지혈신경계 : 발기부전, 발면부 증가, 충추, - 전신 : 알레르기, 발열, 다리 통증, 권태감, - 심혈관 : 두근거림, 의존성 부족, 협상성, 빠른 맥, 다리부종, 비정규적인 ECG, - 중추신경계 : 불면증, 졸림, 편두통, 한기증, 감각이상, 불수면증, 근육경련, - 위장관 : 방귀, 변비, 위염, 구두, 구강염, 장염, 위궤도 역류, 치통, 비특정 위장관질환 - 대사성 : 통풍, 고콜레스테롤혈증, 당뇨 - 근골격계 : 관절염, 관절통, 다발성, 다발성, - 정신신계 : 불안, 신경과민 - 내상기전 : 감역, 진균균 감염, 음이염, - 호흡계 : 천식, 기관지염, 비염, 호흡곤란, 기출혈 - 피부 : 피부염, 발진, 습진, 가려움증 - 비호기계 : 잦은 배뇨, 방광염, - 혈관계 : 뇌혈관질환, - 특수 감각 : 시각 이상, 결막염, 귀울림, 귀의 통증

초기 임상시험(특수 질환 부종)이 1건 보고되었다.

위약 대조 임상시험에서 다음과 같은 심혈학적 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 2명의 피험자가 크레아티닌 및 혈청 요소질소(blood urea nitrogen, BUN)의 증가로 투여를 중단하였다.

- 간효소 : 텔미사르탄 투여군 중 일부 환자에서 간수치 상승이 보고되었다. 한정한 수치 상승은 위약군에서 더 높은 빈도로 발생하였다. 텔미사르탄 투여 환자 중 7간기능 이상으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.

(2) 시험 후 사용감행 : 텔미사르탄 시험 후 사용감행에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

가장 흔히 재발적으로 보고된 이상 반응은 두통, 어지럼증, 무력증, 기침, 구역, 복부, 식욕, 부종, 안면 부종, 하지 부종, 혈관부종(머리경 결과 수반), 가려움증, 과민반응, 발한 증상, 홍반, 통풍, 신장사태, 울혈성 심부전, 심근경색, 협상성, 고혈압 약화, 지혈안 (기립성 지혈안 포함), 고혈압혈증, 지혈당(당뇨 환자에서, 실신, 소화불량, 설사, 통증, 요로 감염, 발기 부전, 요통, 부통, 근육 경련 (다리 경련 포함), 근육통, 서맥, 호산구증가증, 혈소판감소증, 요산 증가, 7간기능 이상 및 간질 환*, 급성 신부전을 포함하는 신장애, 빈혈, CPK 상승, 아나필락시스 반응, 혈출 부종 (간염 및 간조증 포함)이었다. 텔미사르탄을 포함하는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투여 받고 있는 환자들에게 드물게 혈관근증(유증)이 보고된 바 있다.

* 텔미사르탄의 7간기능 이상 및 간질환 시험 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발생할 것으로 예상되는 일반 환자에서 대부분 발생하였다.

특이적인 안전 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

(2) 암로디핀

(1) 임상시험

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

표 4. 용량의존적으로 보고된 이상반응 발현율

이상반응	암로디핀 2.5 mg (n=275)	암로디핀 5.0 mg (n=296)	암로디핀 10.0 mg (n=268)	위약 (n=520)
부종	1.6%	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 5. 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%

- 신장: 매우 드물게 혈뇨
- 기타: 부종 (빈도 불명)
- 일부 스테로이드 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.
 - 정신신경계: 우울증, 수면장애,불면 및 악몽, 환청(빈도 불명)
 - 호르몬계: 특히 장기투여시 갑상선, 폐질환과 같은 외위적 사례
 - 비호르몬성기: 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
 - 간담도계: 지장성 및 비지장성 간부전
- 스테로이드 사용과 관련하여 심한 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스테로이드 계열 약 물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약을 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수년) 및 증상개시연속일(3주)은 편차가 있다. 스테로이드 약을 투여와 관련하여 중증 근육 무력증 또는 안구 무력증의 유발 또는 악화가 보고되었다.

(6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 제1상사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 인과관계에 상응없이 유효사례: 발현율은 10.08%(310명, 415건)로 주로 통풍 0.78%(24명, 24건), 어지러움 0.75%(23명, 23건), ALT증가 0.58%(18명, 18건), 가슴통증, 기침, 근육통이 각각 0.49%(15명, 15건)등이 보고되었고, 이 중 로수바스타틴과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 2.92%(90명, 106건)이다. 보고된 약물유해반응으로는 ALT증가가 0.55%(17명, 17건)로 가장 많았고 근육통 0.42%(13명, 13건), 통풍 0.39%(12명, 12건), C크스가 0.22%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.18%(5명, 5건), 무력증, 관절통증도 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상(ALT) 각각 0.06%(2명, 2건), 살신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전(ALT) 각각 0.03%(1명, 1건) 순으로 나타났다. 이 중 1명에서 나타난 근육통, 관절통증은 중대한 약물유해반응이었으며, 시판 전에 나타나지 않았던 예상하지 못한 약물유해반응으로는 관절통증 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 식욕부진, 복부팽만, 간기능검사이상 각각 0.06%(2명, 2건), 살신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전(ALT) 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났다. 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증(1건) 보고되었다. 제1상 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전(ALT) 2건, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가 각각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의:

이 약의 주성분인 텔미시르탄/알로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg의 약물상호작용시험 결과, 텔미시르탄/알로디핀의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 2.4 배, AUC는 약 13배로 증가하였다. 따라서 이 약 투여 시 로수바스타틴의 Cmax 증가로 인한 잠재적 위험성을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링 해야한다. 로수바스타틴 단일제 임상시험에서 수혈된 환자에서 마르코 및 모든 용량의 치료효과(약 20%)보다 큰 이상에서 급성신부전과 함께 또는 급성신부전 없이 급격하게 독성(예, 근육통, 근육경증(근육성 포화), 드물게 혈중근농해증 등)이 보고되었으 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 CK 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 혈중근농해증에 취약한 환자에게 이 약 투여 시 주의를 기울여야 한다. 이 약을 투여하기 전에 CK 수치를 측정한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치 증가에 따라있는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있다. 적절한 운동 후 또는 CK 수치를 얻으실 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않는다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 2배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 2배를 초과하여 유의하게 증가하였으면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다. 이 약 투여 후에는 CK 수치의 증가에 모니터링이 권장된다. 또한 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 로수바스타틴 용량을 증가하는 환자에서 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정맥혈 샘플링할 수 있는 근육 통증, 입맛, 근육 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사의 상담을 받을 것을 환자들에게 권고해야 한다. 이러한 경우에는 CK 수치를 측정하고 CK 수치가 환자에게 증가한다면 정상상한치의 2배 초과 이 약의 투여를 중단해야 한다. 또한 투여 중단은 CK 수치의 상관계로 근육 병증의 중증 여부와 환자의 불만감이 초래되는지를 고려하여 결정할 수 있다. 증상이 해결되고 CK가 정상으로 돌아오면 면밀한 모니터링과 함께 로수바스타틴 또는 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제를 최저 용량으로 재시작할 것을 고려할 수 있다. 만약 유전적인 근질환이 의심되는 환자라면 이 약의 재투여는 권장되지 않는다. 또한 이 약을 투여하기 전에 트랜스아미나제(ALT, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후에는 주기적으로 모니터링 해야 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의를 기울여야하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치 3배를 초과하여 증가되면 20일 이내에 이 약의 투여를 중단해야 한다.

① 텔미시르탄

(1) 신장애 및 신장기능: 환자 신장애 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 할당 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링이 권장된다. 최근에 신장애를 이식한 환자에 대해서 텔미시르탄의 사용결과는 같다. 이 약은 혈액 투석을 받는 환자를 포함한 신장애 환자에서 용량조절이 필요 없으며, 혈액투석으로 제거되지 않는다.
(2) 혈전색 혈관질환: 고콜레스테롤 이노제, 심이성 염분치환, 심혈 및 구토 등에 의해 혈액액 및/또는 나트륨이 고갈된 환자, 혈액투석중인 환자의 경우, 특히 초회 투여 후 지혈한 증상이 나타나 수 있다. 이런 증상 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 교정되어야 한다. 지혈없이 발생하는 경우 환자를 빈번히 모니터링 필요시 생리식염 주사액을 정맥주입한다.
(3) 레나-인지오텐신-알도스테론계를 자극하는 다른 조건 혈관질환상태 및 신기능: 레나-인지오텐신-알도스테론계의 활성화에 주로 의존하는 환자의 경우에도, 중증의 출혈성부전 환자 또는 신동맥질환증상을 포함한 신장질환 신질환 환자, 레나-인지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물의 투여는 급성 지혈할, 과소소혈증, 빈뇨 및 혈소판 감소(신부전 및/또는 사망과 관련있다) 이 약을 투여한 환자들에게서도 유사한 결과가 예측된다.
(4) 전해질불균형/고칼혈증: 레나-인지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물을 병용하는 경우 고칼혈증증상을 유발할 수 있다. 고령자, 신부전 환자, 당뇨병 환자, 혈청 칼륨농도에 영향을 줄 수 있는 약물을 병용중용 환자 등에서 고칼혈증증상은 치명적일 수 있다. 레나-인지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물을 병용하기 전에 유익과 위험성을 고려해야 한다. 고칼혈증증상을 유발할 수 있는 주요 위험 요소는 다음과 같다.
- 당뇨병, 심부전, 신장애, 고령자 등
- 레나-인지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물(칼륨보존이노제, 칼륨보존제, 칼륨이 함유된 염 대용품 및 칼륨제를 상습시킬 수 있는 다른 약제(마련 등), ACE억제제, 인지오텐신 수용체 길항제, 스테로이드-안지오텐텐트제,선택적 COX-2억제제를 포함하는 비스테로이드소염진통제, 면역억제제,시클로스포린, 타크로리무스, 트라메타도르 등)을 한가지 이상 병용하는 경우.
- 당뇨, 급성 심장부전,심부전, 대사산증, 신장기능의 악화, 신장상태의 갑작스런 악화, 감염성 질환, 세포외수에, 급성사지허혈, 혈중근농해, 확대외상과 같은 병발질환을 가진 경우
(5) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

(6) 활동성 위 또는 신이식장질환 등 위장관질환 환자에서 텔미시르탄 투여시 위장관계 이상반응이 위약 투여시보다 더 자주 나타났다. 위장관 출혈이 임상시험에서 드물게 관찰된 바 있으며 대부분 위장관 질환을 가진 환자에서 3주에 나타난다. 따라서 위장관계 질환자에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다.
(7) 신장질환고혈압 환자양측성 신동맥 질환과 같은 또는 단독 또는 신장의 신동맥 혈관증 환자를 레나-인지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물을 투여하는 환자에서는 중증의 지혈없이 신부전의 위험이 증가된다. 양쪽 또는 한쪽의 신동맥혈관증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 ACE억제제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈중 요산질소의 상승이 예측된다. 또한 신장혈류량 감소와 사구체 여과율의 저하에 의해 급속히 신장기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 부 특이적으로도 편도되는 경우를 제외하고는 사용을 피하는 것이 권장된다.
(8) 일반화성 경련발작/알도스테론증에 있는 환자는 레나-인지오텐신-알도스테론계를 억제하는 혈압강하제에 대해서 반응성이 있으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
(9) 운전 및 기계조작에 대한 영향: 텔미시르탄이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제를 병용할 때 때때로 졸음, 어지럼이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작 시 주의해야 한다.
(10) 심혈관계 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병 환자에서 당뇨병과 관상동맥질환을 동반한 환자에서 인지오텐신 I 수용체 길항제 또는 ACE 차단제와 같은 혈압강하제 투여 시 지혈적인 혈관경색 및 예상치 못한 심혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있다. 당뇨병 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로 당뇨병자에게 이 약을 투여하기 전에 관상동맥질환에 대한 적절한 진단 평가에 운동 부하 검사를 우선적으로 실시해야 한다.

② 알로디핀

(1) 신부전환자에 대한 투여: 허혈성 병이 없는 만성신장질환(NYHA II, IV등급)의 심부전환자에 대한 알로디핀의 장기전, 위약대조시험 (PARADO-2)에서 알로디핀은 위약과 비교 시 신부전의 악화율을 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.
(2) 간기능 손상상태에 대한 투여: 모든 질환(antagonists)과 인지기능에 알로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권공증상은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들을 주의해서 투여할 수 있다.
(3) 혈청농도 반감기가 2회 투여를 중단한 후에도 완전한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주 의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
(4) 호화불편이 천천히 나타나므로 증금 치료를 요하는 불안정형심장증은 효과를 기대할 수 없다.

③ 로수바스타틴

(1) 간질성 폐질환: 일부 스테로이드계 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 임상소견은 호흡곤란, 기려에 있는 기침 및 만성적/간헐적 악화된, 재발성 및/또는 발병이 후행할 수 있다. 환자기 간질성 폐질환으로의 발현이 의심될 경우에는 스테로이드 약물 치료를 중단하여야 한다.
(2) 이 약을 포함하여 스테린 계열 약물을 병용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간기능 이상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.
(3) 이 약을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbAc 및 혈소판 감소 수치가 보고되었다.
(4) 당뇨병: 당뇨 합병증이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증상을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스테린 제제의 혈당성 위험성 감소효과라는 이러한 위험성을 상충하여도 스테린 치료 중단이 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(당혈농도 5.6~6.9 mmol/L, BMJ/30kg/m², 중심지방성치 상승, 고혈압증은 진단치에 따라 임상상 및 실험학적 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 복합질환이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴 투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.
(5) 유전적 다형성: SLCO1B1 c521T 및 ABCG2 c420C를 비교하여 SLCO1B1(OATP1B) c, S210C 또는 ABCG2(BCRP) c, 421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출(AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절 할 필요 가 있다.
(6) 중증파우어상변증: 스테로이드-존슨 증후군(SJS), 호신구 증후 및 전신 증상 동반 약물 병용 증후군(DRESS) 등 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증파우어상변증에 로수바스타틴에서 보고되었다. 처방 시 환자에서 중증 파우어상변증에 대한 증상 및 징후에 대해 조인하고 면밀히 관찰하여야 한다. 이러한 모든 증상을 입시 하는 증상은 치명치 나타나는 경우 이 약을 즉시 중단하고 대위 치료요법을 고려해야 한다. 만약 환자에게 이 약의 사용으로 스테로이드-존슨 증후군은 진단되지 않은 경우 이 약을 즉시 전신 증상 동반 약물 병용 증후군과 같은 증후 반응이 발생했던 경우 안과를 이 약의 치료를 재개해서는 안된다.
(7) 중증 근육 무력증 및 안근 무력증: 드물게 스테로이드 약물이 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증을 유발하거나 악화시킬 수 있다. 이 약은 이러한 상태의 환자에 계속 투여시 사용해야 한다. 중증 근육 무력증 또는 안근 무력증은 유발되거나 악화된 경우 투여를 중단해야 한다.

6. **상호작용:** 텔미시르탄/알로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg을 2주간 투여한 환자에서 약물상호작용시험 결과, 텔미시르탄/알로디핀의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 2.4배, AUC는 약 13배로 증가하였다. 다른 약물들과 텔미시르탄/알로디핀 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

① 텔미시르탄

(1) 다국산: 텔미시르탄과 다국산과 함께 투여했을 때, 다국산의 최고 혈장 농도 중앙값 (49%) 및 최저 농도 중앙값 (20%) 증가가 관찰되었다. 따라서 텔미시르탄 투여를 시작하거나, 투여량을 조절하거나, 투여를 중단할 경우 나타날 수 있는 과다한 또는 과소한 디지탈릭 작용을 피하기 위해 다국산 농도를 모니터링 하는 것이 권장된다.
(2) 리튬: 리튬과 인지오텐신 전환 효소 저해제를 병용 투여하는 동안 혈청 리튬 농도의 가역적 증가 및 독성이 보고되었다. 텔미시르탄을 포함한 인지오텐신 수용체 길항제에 대해서도 이러한 사례들이 보고되었다. 따라서 리튬과 텔미시르탄을 병용하는 동안에는 혈청 리튬 수치를 모니터링하는 것이 권장된다.
(3) 라미프릴 및 라미프릴트: 인 심상 시험에서 텔미시르탄과 라미프릴의 병용 투여는 라미프릴 및 라미프릴트와의 AUC0-24와 Cmax를 2배까지 증가시켰다. 이러한 결과 신장애에 대해 임상적 연관성은 알려지지 않았다.

(4) 와르파린: 텔미시르탄은 10일 동안 투여한 것은 와르파린의 평균 최저 혈장 농도를 약간 감소시켰다; 이러한 감소는 International Normalized Ratio (INR) 면에서 변화를 유발하지는 않았다.

(5) 비스테로이드성 소염진통제 (예, 염염증증상완제 사이클리딘, COX-2 저해제 및 비스테로이드성 소염진통제에는 인지오텐신 I) 수용체 길항제의 혈압강하효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자 (예: 말수사증, 신기능이 손상된 노인 환자에서 인지오텐신 I) 수용체 길항제와 COX 저해제 제제(신부전 급성신부전)발한 경우 가역적임을 포함한 신기능 손상 약물이 보고되었다. 따라서 이러한 환자에서 주의하여야 하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약물 병용 투여하는 환자들에게는 충분한 수분을 공급하여 병용치료를 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.
(6) 기타 약물: 텔미시르탄은 아세트아미노펜, 알로디핀, 디드로클로로티아지드 및 일부부로벤과 병용투여할 때 임상적으로 유 의한 상호 작용은 없었지. 텔미시르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지 않으므로 생체외에서 CyP2C9를 약간 저해하는 것을 제외하고는 사이토크롬 P450에 대해 영향을 미치지 않다. 텔미시르탄은 사이토크롬 P450 효소를 억제하는 약물과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다. CyP2C9에 의해 대사되는 약물의 대사를 저해할 가능성은 제외하고, 텔미시르탄은 사이토크롬 P450에 의해 대사되는 약물들과 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.

(7) 인지오텐신 수용체 차단제(ACE, ACE억제제 또는 레나-인지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단) 이러한 약물의 단독으 법과 비교시 지혈법, 살신, 고칼혈증증상 및 신기능의 변형(신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여 하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중증증-중증의 신장애 환자(사구체여과율 (60 mL/min/1.73m²에) 이 이하 일지라도) 혈류장애를 병용 투여하여야 한다.
(8) 추가적인 약물상호작용 정보는 텔미시르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

② 알로디핀

(1) 임상 시험에서 알로디핀은 티아지드계 이노제, 베타-차단제, 인지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염, 디트로클리제린, 설하전, 다국산, 와르파린, 비스 테로이드소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 조합하여 사용되었다.
(2) 지용 조: 알로디핀은 지용이나 지용수상체와 병용시 일부 저용량에 상응하였다.
(3) 시메티딘, 실네마, 텔: 알로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.
(4) 아토르바스타틴, 다국산, 와르파린: 알로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.
(5) 실바스타틴: 여러 용량의 알로디핀과 실바스타틴 80 mg을 병용투여 한 결과 실바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 실바스타틴에 대한 노출이 7%까지 증가하였다. 따라서 알로디핀을 병용하고 있는 환자에서는 실바스타틴 복용량을 1일 최대 20 mg으로 제한한다.
(6) 타크로리무스: 알로디핀은 타크로리무스의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서 타크로리무스의 혈중농도를 자주 모니터링하고 필요시 용량조절이 권장된다.
(7) 시클로스포린: 신장기능 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 유도제에, 리팜핀, 세이트론 질트 (pyricum perforatum)와의 병용투여는 알로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CyP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.
(9) 추가적인 약물상호작용 정보는 알로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

③ 로수바스타틴

(1) 다른 약물들이 로수바스타틴에 미치는 영향

시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않 는다. 로수바스타틴은 2L 흡수 약물수송체 OATP1B과 유물수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경 우 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근경증의 위험을 높일 수 있다 (이래 표 참조).

병용한 약물 요법	로수바스타틴 요법	로수바스타틴 AUC의 변화
사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간	10 mg 1일 1회, 10일간	7.1배 증가
다로루피마이드 600mg 1일 2회, 5일간	5mg, 단회투여	5.2배 증가
레고파레닐 160mg 1일1회, 14일간	5mg, 단회투여	3.8배 증가
아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간	10 mg, 단회 투여	3.1배 증가
벨파타스비르 100mg 1일 1회	10mg, 단회투여	2.7배 증가
올비타스비르25mg/ 파르타프레비르 150mg/ 리토나비르 100mg 1일1회/ 다 시부비르 400mg 1일2회, 14일간	5mg, 단회투여	2.6배 증가
그라조프프레비르 200mg/ 엘비시비르 50mg 1일1회, 11일간	10mg, 단회투여	2.3배 증가
글레카프프레비르 400mg/ 피르판트اس비르 120mg 1일1회, 7일간	5mg 1일1회, 7일간	2.2배 증가
로미다비어 400 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 17일간	20 mg 1일 1회, 7일간	2.1배 증가
클로피도그렐 부하용량 300 mg 투여 후 24시간 뒤 75 mg 투여	20 mg, 단회 투여	2배 증가
켄미프로질 600 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	1.9배 증가
엘트롬복발 75 mg 단회 투여, 5일간	10 mg, 단회 투여	1.6배 증가
다루나비어 600 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 7일간	10 mg 1일 1회, 7일간	1.5배 증가

티포라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 17일간	10 mg, 단회 투여	1.4배 증가
드로비네토린 400 mg 1일 2회	10 mg	1.4배 증가
이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간	10 mg, 단회 투여 80 mg, 단회 투여	1.4배 증가 1.3배 증가
에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간	10 mg, 1일 1회, 14일간	1.2배 증가
포스프레나비어 700 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
알레글리타지 0.3 mg, 7일간	40 mg, 7일간	유의한 차이 없음
실리마린 140 mg 1일 3회, 5일간	10 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
페노피brate 67 mg 1일 3회, 7일간	10 mg, 7일간	유의한 차이 없음
리팜핀 450 mg 1일 1회, 7일간	20 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
케토코나졸 200 mg 1일 2회, 7일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
플루코나졸 200 mg 1일 1회, 11일간	80 mg, 단회 투여	유의한 차이 없음
에리스로미신 500 mg 1일 4회, 7일간	80 mg, 단회 투여	20% 감소
바이칼린 50 mg 1일 3회, 14일간	20 mg, 단회 투여	47% 감소

기타 약물의 영향

- 제1상: 수신헤일루미네, 수신헤이그네스를 함유하는 제1상제와 로수바스타틴을 병용 투여한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제1상제와 로수바스타틴 투여 21간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.

- 제1상: 로수바스타틴과 푸시디안산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스테린계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시디안산을 병용할 때 혈중근농해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시디안산의 병용은 권장되지 않는다. 기능장애인 로수바스타틴의 투여를 임상적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

- 타카그렐라: 타카그렐라는 신장을 통한 로수바스타틴의 배설에 영향을 미쳐 로수바스타틴의 독성 위험을 증가시킬 수 있다. 일부 사례에서는 타카그렐라와 로수바스타틴의 병용 투여가 신기능 감소, CYPx 수치 증가, 혈문곤 용해를 초래했다.

(2) 로수바스타틴의 다른 약물에 미치는 영향

- 와르파린: 로수바스타틴과 병용 시 와르파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 로수바스타틴과 와르파린을 병용 투여하면 와르파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가할 수 있다. 비타민K 길항제(에와파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.

- 사이클로스포린: 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이클로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.

- 페노피brate/피르판트산 유도제: 페노피brate와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동태학적 상호작용은 발생할 수 있다. 켈미프로질, 페노피brate, 다른 피brate의 계열 약물 및 지질저하용량 1일 1회 이상의 니르티논은 단독투여했을 때 병증증상을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근경증 위험성을 증가시킨다. 피brate도 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 한다.

- 경구용 피마젠: 경구용 피마젠과 병용투여시, ethinyl oestradiol과 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피마젠의 유효 선택지 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 있으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안된다. 임상시험시 여성에서 병용 투여가 없었으며 내약성은 우수하였다.

- 기타 약물에의 영향: 다국산 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

7. 일부 및 사유부인 다른 투여

1) 일부: 이 약은 일부에 투여해서는 안된다. 출신이 가능한 연령의 여성에게 이 약을 투여하는 경우 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주어야 따른 투여한다.

① 텔미시르탄: 인지오텐신 II 수용체 길항제의 사용은 임신 1/3개월 동안은 권장되지 않으며, 2/1 및 3/1 3개월 동안은 금지된다. 텔미시르탄을 일부에 투여한 적절한 자료는 없다. 텔미시르탄을 투여한 비임상 자료에서 최기형상은 나타나지 않았으나 태자 독성은 나타나다. 임신 2/1 및 3/1 3개월 동안, 인지오텐신 I 수용체 길항제의 노출은 인해 태아독성 (신장기능 감소, 양수간수 감소, 두개골 골화 지연)과 신생아독성(신장, 지혈법, 고칼혈 증후를 유발한다. 임신2/1 중에 인지오텐신 I 수용체 길항제 투여를 시작해서는 안 된다. 만약 인지오텐신 I 수용체 길항제의 지속적 사용이 필수적일지 않다면, 임신을 계획 중인 환자는 임부의 사용에 대해 안전성 프로파일이 확립된 다른 고혈압 치료제에 대체하여야 한다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 인지오텐신 I 수용체 길항제의 치료를 중단해야 하 며, 만약 중단한다면, 다른 치료제로 치료를 시작해야 한다. 만약 임신 2/1 3개월 이후로 인지오텐신 I 수용체 길항제에 노출된 경우, 신장 기능과 두개골 초음파 검사) 권장된다. 인지오텐신 I 수용체 길항제를 복용했던 임부의 영아는 반드시 지혈법, 빈뇨, 고칼혈증 등의 발현 가능성을 긴밀하게 관찰하여야 한다.
② 알로디핀: 알로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 해당 권장 용량(50mg)에 해당하는 용량의 알로디핀을 투여한 컷에서 분만지연 및 양막이 너무 늦게 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전성 데이터에 대체되어야 하는 경우 및 질혈 환자에서 태에 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장된다.

③ 로수바스타틴: 임부에 대한 로수바스타틴의 안전성은 확립되지 않았으므로 임신 중에 사용하면 안된다. 임신 가능성이 있는 여성은 적절한 피임법을 사용해야 한다. 콜레스테롤 및 콜레스테롤을 생성한 신물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻 게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신은 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다.
④ 사유부: 동물시험에서 텔미시르탄 및 로수바스타틴의 경도의 이유로 이행하는 것이 확인되었고, 알로디핀은 사람 유육 중으로 이행한다고 보고된 바 있다. 따라서 사유 증에는 이 약을 투여하지 않고, 부유이 복용중인 사유부는 사유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여

만성세 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 고령자에서 보다 민감한 반응이 나타날 수 있음을 배제할 수 없으므로 주의하여 투여한다. 75세 이상의 고령자인 경우, 알로디핀의 첫스술이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

10. 과량 투여 시의 처리

이 약을 과량 복용한 경험은 없다. 각 단일제의 과량 투여에 대한 경험은 다음과 같다.

① 텔미시르탄

시험에서의 과량투여에 대한 유용한 정보는 제한된다.

텔미시르탄 과량투여시 가장 흔한 임상소로 지혈법, 빈맥/부교감신경 자극으로 인한), 서맥, 어지러움 및 급성신부전 등이 보고되었다. 지혈법 증후가 나타나면 보자적인 치료를 실시해야 한다. 텔미시르탄은 혈액투석에 의해 제거되지 않는다. 환자를 주위기에 관찰해야 하고 병용 후 경구시 및 중증의 경우(예 따라 대증 적 보조 치료를 실시한다. 구토와/또는 위체제를 고려할 수도 있다. 혈청에서 이차적 유용할 수 있다. 혈청 전해질 수치와 크레아티닌 수치를 자주 모니터링 해야 한다. 지혈법이 나타나면 환자를 높이고 염분과 체액 대용제를 빨리 공급해야 한다.

② 알로디핀

심장 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 지혈없이 증식 하 신호으 췌장통, 지속적 위산과 속성(예 이르게 되거나 속이 앓아는 지장적인 결과가 초래되었다고 보고되었다). 긴장한 지혈자에게 알로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성화탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 알로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위내적용 유발할 수 있다. 알로디핀의 과량투여로 인한 약동적으로 심각한 지혈법은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 해야고, 사지의 위치를 통제하고, 특히 유지하여 혈액량과 같은 소변량에 및 노폐물량을 충분히 포함한 등의 적극적 심혈관계에 대한 보조요법을 필요로 한다. 혈관수축제 사용용 금해야 하는 특정한 경우가 아니나, 혈관긴장 및 혈압을 회복하는데 도움 수속제가 유용할 수 있다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘길수단염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 알로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투 석은 도움이 되지 않는다.

③ 로수바스타틴

과량 투여시 특별한 처치 방법은 없다. 과량 투여 시에는 대증요법 및 보조 치료가 행해져야 한다. 간기능 및 CK치를 모니터링 해야 한다. 혈액 투석은 도움이 되 지 않는 것으로 보인다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

12. 전문가를 위한 정보

1) 약작용점

(1) 텔미시르탄: 인지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로서 인지오텐신 II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압강하 효과를 나타낸다.

(2) 알로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈압강하 효과를 나타낸다.

(3) 로수바스타틴: HMG-CoA 환원효소 저해제로서, 콜레스테롤의 전구체인 메발로네이트의 합성을 저해한다.

2) 약동학적 정보

(1) 약 역학: 텔미시르탄/알로디핀(로수바스타틴과 기가터된 약역학(텔미시르탄/알로디핀 복합제와 로수바스타틴 단일제 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생 물학적학) 시험) 두 투여군형되었다.