

텔미사르탄/암로디핀베실산염 복합제(함량 40-5, 40-10, 80-5mg, 다총정) 허가사항 변경대비표

구분	기 허가사항	변경사항
용법용량	<p><상략></p> <p>◦ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.</p> <p><이하생략></p>	<p><상략></p> <p>◦ 고령자 : 일반적인 암로디핀 용법이 고령자에게 권장되지만, 용량 증량 시 주의하여야 한다.('3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조) 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.</p> <p><이하생략></p>
사용상의 주의사항	<p>1. <생략></p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 이 약의 주성분 또는 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자</p> <p>2) 임부(임신 2기 및 3기) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인</p> <p>3) 수유부</p> <p>4) 담도폐쇄성 질환자</p> <p>5) 중증의 간장애 환자</p> <p>6) 중증의 대동맥관협착증 환자</p> <p>7) 속 환자</p>	<p>1. <생략></p> <p>2. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 이 약의 주성분 또는 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자</p> <p>2) 임부(임신 2기 및 3기) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인</p> <p>3) 수유부</p> <p>4) 담도폐쇄성 질환자</p> <p>5) 중증의 간장애 환자</p> <p>6) 좌심실 유출로 폐쇄 [예; 높은 등급(high grade)의 대동맥협착]</p> <p>7) 중증의 저혈압 환자</p> <p>8) 속 환자(심장성 쇼크 포함)</p> <p>9) 급성 심근경색 이후 혈류역학적으로 불안정한 심부전 환자</p>

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

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.

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.

10) 이 약의 첨가제에 대해 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자

11) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m²)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용

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.

간기능 장애 환자에서 암로디핀의 반감기가 연장되며 AUC 수치가 더 높게 나타났다(권장 용량은 아직 확립되지 않음). 따라서 경증 또는 중등증의 간기능 장애 환자에는 주의하여 투여해야 하며, 1일 1회 텔미사르탄 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.

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 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.

4. 이상반응

1) 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.

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) 투석을 해야 하는 신부전 환자

<삭제>

7) 고령자

고령 환자에서의 암로디핀의 용량을 증량할 경우에는 주의하여야 한다 ('용법·용량' 항 참조).

8) 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.

4. 이상반응

안전성 프로파일 요약

가장 흔하게 보고된 이상반응은 어지러움 및 말초부종이며, 중대한 이상반응 실신은 드물게 보고될 수 있다(1,000명 환자 당 1건 이하).

이 약에 대한 안전성 및 내약성은 3,500명 이상의 환자가 참여한 다섯 개의 비교 임상 시험을 통해 평가되었으며, 이 중 2,500명이 넘는 환자가 텔미사르탄과 암로디핀을 병용투여 받았다. 임상시험에서 텔미사르탄과 암로디핀의 병용투여 시 단일의 이상반응과 비교하였을 때 추가

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 1. 2% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

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

*가립성 저혈압: 이완기 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.

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 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. 이 약과 인과관계를 배제

적인 이상반응이 확인되지 않았다. 암로디핀 단일제에 대한 용량 의존적 이상반응으로 알려진 말초부종은 암로디핀만 복용한 환자들에서보다 암로디핀/텔미사르탄 투여군에서 전반적으로 더 낮은 발생율로 관찰되었다.

비록 임상시험 또는 시판 후 기간 동안에 관찰되지 않았을지라도, 단일제(텔미사르탄 또는 암로디핀)에서 과거에 보고된 이상반응은 이 약에서도 잠재적인 이상반응일 수 있다. 추가적인 안전성 정보는 텔미사르탄 또는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

이상반응 요약

텔미사르탄/암로디핀 복합제 또는 단일제(텔미사르탄 또는 암로디핀)의 임상시험 또는 시판 후 경험에서 보고된 이상반응을 MedDRA에 따라 분류하여 아래 표로 나타내었다.

발현빈도는 다음과 같이 정의되었다. 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100), 드물게 (≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게 (≤1/10,000), 알 수 없음(사용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

기관계명	발현 빈도	이상반응		
		복합제	텔미사르탄	암로디핀
감염 및 기생충 감염	흔하지 않게		상기도감염(인두염 및 부비동염 포함), 요로감염(방광염 포함)	
	드물게	방광염	패혈증(치명적 결과 포함)	
혈액 및 림프계 장애	흔하지 않게		빈혈	
	드물게		혈소판감소증, 호	

할 수 없는 중대한 약물이상반응은 0.16%(1/610명, 총 1건)로 울혈성 심부전 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.31%(8/610명, 총 8건)로 보고되었으며, 간세포염증, 근육골격통증, 뇌경색, 목통증, 비인두염, 상복부불쾌감, 상복부 통증, 체위성어지럼증 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 상복부불쾌감, 체위성어지럼증 각 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다.

2) 텔마사르탄

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

표 2. 1% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

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

또한 텔마사르탄을 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,

			산구증가증	
	매우 드물게			백혈구감소증, 혈소판감소증
면역계 장애	드물게		과민성, 아나필락시스반응	
	매우 드물게			과민성
대사 및 영양 장애	흔하지 않게		고칼륨혈증	
	드물게		저혈당증(당뇨 환자에서)	
	매우 드물게			고혈당증
정신 장애	흔하지 않게		우울증, 불면증	기분변화, 우울증, 불안, 불면증
	드물게	우울증, 불안, 불면증	불안	혼돈상태
신경계 장애	흔하게	어지러움		어지러움, 졸림, 두통
	흔하지 않게	졸림, 편두통, 두통, 감각이상	실신	실신, 감각이상, 감각저하, 미각이상, 떨림
	드물게	실신, 말초신경병증, 감각저하, 미각이상, 떨림		
	매우 드물게			추체외로장애, 근육긴장항진증, 말초신경병증
시각 장애	흔하게			시각장애(복시 포함)
	흔하지 않게			시각장애
	드물게		시각장애	

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.

귀 및 미로 장애	흔 하 지 않게	현기증	현기증	이명
	흔하게			두근거림
심장 장애	흔 하 지 않게	서맥, 두근거림	서맥	서맥
	드물게		빈맥	
	매우 드물게			심근경색, 심실성빈맥, 부정맥, 심방세동
심혈관계 장애	흔하게			홍조
	흔 하 지 않게	저혈압, 기립성 저혈압, 홍조	저혈압, 기립성 저혈압	저혈압
	매우 드물게			혈관염
호흡기, 흉부 및 종격 장애	흔하게			
	흔 하 지 않게	기침	호흡곤란	호흡곤란, 비염, 기침
	매우 드물게	간질성폐질병 ¹⁾		
위장관계 장애	흔하게			배변습관변화(설사 및 변비 포함), 복통, 소화불량, 구역
	흔 하 지 않게	복통, 설사, 구역	위창자내공기참, 복통, 설사, 구토, 소화불량	구토, 구강건조
	드물게	구토, 잇몸비대, 소화불량, 구강건조	복부불쾌감, 구강건조	
	매우 드물게			체장염, 위염, 잇몸비대
간담도 장애	드물게		간기능이상, 간장	

— 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.

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=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

			애 ²⁾	
	매우 드물게			간염, 황달, 간효소 증가 (대부분 담즙정체와 함께 나타남)
피부 및 피하 조직 장애	흔하지 않게	가려움증	다한증, 발진, 가려움증	탈모, 자색반, 피부변색, 다한증, 발진, 가려움증
	드물게	습진, 홍반, 발진	혈관부종(치명적 결과 수반), 독성 피부발진, 약물발진, 두드러기, 습진, 홍반	
	매우 드물게			혈관부종, 다형성홍반, 두드러기, 박탈피부염, 스티븐스-존슨증후군, 광과민반응
	알 수 없음			독성 표피괴사
근골격 및 결합조직 장애	흔하게			관절종창, 근육경련
	흔하지 않게	관절통, 근육경련(다리 경련), 근육통	요통, 근육경련, 근육통	관절통, 요통, 근육통
	드물게	요통, 사지통증(다리통증)	힘줄통증(건염과 같은 증상들), 관절통, 사지통증	
신장 및 요로 장애	흔하지 않게		신기능장애(급성 신부전 포함)	배뇨질환, 빈뇨증, 야간뇨
	드물게	야간뇨		
생식계 및 유	흔하지	발기기능장애		남성의 여성형유

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 심방세동 포함), 서맥, 흉통, 말초 허혈, 실신, 채위성 저혈압, 혈관염
- 중추 및 말초 신경계 : 말초신경병증, 감각이상, 떨림, 현기증
- 위장관 : 식욕부진, 변비, 소화불량, 삼킴곤란, 설사, 방귀, 체장염, 구토, 차은증식
- 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

방 장애	않게			방, 발기기능 장애
	매우 흔하게			부종
전신 장애 및 투여 부위 병태	흔하게	말초부종		무력증, 피로
	흔 하 지 않게	무력증, 흉통, 피로, 부종	무력증, 흉통	통증, 흉통, 병감(권태)
	드물게	병감(권태)	인플루엔자 유사 질병	
임상 검사	흔 하 지 않게	간효소증가	혈액크레아티닌 증가	체중증가, 체중 감소
	드물게	혈액요소증가	혈액크레아티닌 포스포키나제 증가, 헤모글로빈 감소, 간효소증가, 혈액요소증가	

1) 텔미사르탄의 시판 후 경험에서 간질성폐질환(주로 간질성폐렴 및 호산구성 폐렴)이 보고되었다.

2) 텔미사르탄의 간기능이상 및 간장애 시판 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발현될 것으로 예상되는 일본 환자에서 대부분 발생하였다.

—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, 당뇨증, 이상 후각, 미각 도착, 비정상적인 안구 조절, 눈마름증

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

4) 시판 후 사용경험

텔머사르탄 또는 암로디핀의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

—텔머사르탄 : 가장 흔히 자발적으로 보고된 이상 반응은 두통, 어지럼증, 무력증, 기침, 구역, 파로, 쇠약, 부종, 안면 부종, 하지 부종, 혈관부종(치명적 결과 수반), 가려움증, 과민반응, 발한 증가, 흥분, 흥통, 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,

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. 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, 간세포암종, 근육골격통증, 뇌경색, 목통증, 비인두염, 상복부불쾌감, 상복부 통증, 체위성어지럼

CPK 상승, 아나필락시 반응, 힘줄 통증 (건염 및 건초염 포함)이었다. 텔머사르탄을 포함하는 안자오텐산 II 수용체 차단제를 투여 받고 있는 환자들에서 드물게 황문근융해증이 보고된 바 있다.

* 텔머사르탄의 간기능 이상 및 간질환 시판 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발현될 것으로 예상되는 일본 환자에서 대부분 발생하였다.
— 암로디핀 : 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. 추체외로 장애, 백혈구 감소증, 혼란상태, 박리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민 반응, 독성표피괴사증후군이 보고되었다 (반도 불명).

5. 일반적 주의

1) ~ 6) <생략>

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) ~ 11) <생략>

중 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 상복부불쾌감, 체위성어지럼증 각 0.16%(1/610명, 1건)가 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) ~ 6) <생략>

7) 심부전환자에 대한 투여

중증 심부전(NYHA class III 및 IV 등급) 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 보고된 폐부종 발생률은 위약 군보다 암로디핀 투여 군에서 더 높았다. 따라서 심부전 환자에게는 주의해서 투여하여야 한다.

암로디핀을 포함한 칼슘채널차단제는 향후 심혈관계 사건 및 사망의 위험을 증가시킬 수 있기 때문에 울혈성 심부전 환자에게 주의해서 사용하여야 한다.

8) ~ 11) <생략>

6. 상호작용

1) ~ 2) <생략>

3) 아미노피린의 약물 상호 작용

① ~ ③ <생략>

④ 아토르바스타틴, 디곡신, 와르파린 : 아미노피린에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.

⑤ 심바스타틴: 여러 용량의 아미노피린과 심바스타틴 80 mg을 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 아미노피린을 복용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1일 최대 20 mg으로 제한한다.

⑥ 타크로리무스: 아미노피린은 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 최저 혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.

6. 상호작용

1) ~ 2) <생략>

3) 아미노피린의 약물 상호 작용

① ~ ③ <생략>

④ 아토르바스타틴, 디곡신, 와르파린 : 임상 약물상호작용 연구에서 아미노피린에 의한 약동학적 영향은 없었다.

⑤ 심바스타틴: 아미노피린 10 mg과 심바스타틴 80 mg을 다회 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 아미노피린을 복용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1일 최대 20 mg으로 제한한다.

⑥ 타크로리무스: 아미노피린과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중 농도 증가 위험이 있지만, 이러한 상호작용의 약동학적 기전이 완전히 이해된 것은 아니다. 타크로리무스를 투여 받은 환자에게 아미노피린을 투여하는 경우에는 타크로리무스의 혈중 농도에 대한 모니터링이 필요하며 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절해야 한다.

⑦ 시클로스포린: 시클로스포린의 가변적인 최저 농도 증가(평균 0~40%)가 관찰되었던 신장이식 환자를 제외하고, 건강한 지원자 또는 다른 집단에서 시클로스포린과 아미노피린으로 약물상호작용 시험이 수행되지 않았다. 아미노피린을 투여 중인 신장이식 환자에서 시클로스포린 농도에 대한 모니터링을 고려해야 하며, 필요에 따라 시클로스포린 용량을 감량해야 한다.

⑧ CYP3A4 억제제: 강력하거나 중등도의 CYP3A4 억제제(단백분해효소 억제제, 아졸계 항진균제, 에리트로마이신 또는 클라리트로마이신과 같은 매크로라이드계, 베라파밀 또는 딜티아젠클)를 아미노피린과 병용시 아미노피린 노출을 유의하게 증가시켜 그 결과 저혈압 위험이 증가할

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.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : <생략>

안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용했던 임부의 영아는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고칼륨혈증 등의 발현 가능성을 긴밀하게 관찰하여야 한다.

수 있다. 이러한 PK 변동의 임상적인 해석은 고령자에게서 더 뚜렷하게 나타날 수 있다. 따라서 임상적인 모니터링 및 용량 조절이 요구될 수 있다.

⑨ CYP3A4 유도제: 이미 알려진 CYP3A4 유도제와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제[예를 들어 리팜피신, 성요한풀 (hypericum perforatum)]와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 한다.

⑩ 단트롤렌(주입용): 동물에서 베라파밀 및 정맥 내 단트롤렌 투여 후 고칼륨혈증과 연계하여 치명적인 심실세동 및 심장혈관허탈이 관찰되었다. 고칼륨혈증의 위험이 있으므로, 약성 고열에 감수성이 있는 환자 및 약성 고열 관리 시 암로디핀과 같은 칼슘채널차단제의 병용 투여를 피하도록 권고된다.

⑪ mTOR 억제제: mTOR 억제제(예, 시롤리무스, 템시롤리무스, 에베로리무스)는 CYP3A의 기질이다. 암로디핀은 약한 CYP3A 저해제이며, mTOR 억제제와 병용투여시 암로디핀이 mTOR 억제제에 대한 노출을 증가시킬 수 있다.

⑫ 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : <생략>

안지오텐신 II 수용체 길항제를 복용했던 임부의 영아는 반드시 저혈압, 빈뇨, 고칼륨혈증 등의 발현 가능성을 긴밀하게 관찰하여야 한다.

암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대

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

3) 생식능 : 사람에서 이 약 및 개별 주성분의 생식능은 연구된 바 없다. 텔미사르탄 및 암로디핀의 병용투여한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았다. 비임상시험에서 암컷 및 수컷의 수태능에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았으며, 유사하게 암로디핀의 영향도 보고된 바 없다.

8. ~ 11. <생략>

권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만 지연 및 연장이 나타났다. 동물실험에서는 암로디핀 고용량에서 생식독성이 관찰된 바 있다.

2) 수유부 : 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 텔미사르탄이 사람의 모유 중으로 이행되는지의 여부가 알려져 있지 않으나 동물실험에서는 텔미사르탄이 유즙으로 분비되는 것이 확인되었다. 그러므로 수유하는 동안에는 이 약을 투여하지 않아야 한다. ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것'항 참조)

3) 생식능 : 사람에서 이 약 및 개별 주성분의 생식능은 연구된 바 없다. 텔미사르탄 및 암로디핀의 병용투여한 별도의 생식독성시험은 실시되지 않았다. 비임상시험에서 암컷 및 수컷의 수태능에 대한 텔미사르탄의 영향은 관찰되지 않았다. 칼슘채널차단제를 투여 받은 일부 환자에서 정자머리 부분의 가역적인 생화학적 변화가 보고되었다. 암로디핀이 생식능에 미치는 잠재적인 영향에 관한 임상 자료는 충분하지 않다. 한 건의 랫드 시험에서 수컷의 수태능에 미치는 유해한 영향이 발견되었다.

8. ~ 11. <생략>