

## 의약품 품목허가 보고서

<b>접수일자</b>	2015.08.27.	<b>접수번호</b>	20150147758
<b>신청구분</b>	「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품		
<b>신청인 (회사명)</b>	(주)종근당		
<b>제 품 명</b>	텔미누보정80/5밀리그램		
<b>주성분명 (원료의약품등록 번호)</b>	에스암로디핀베실산염이수화물 텔미사르탄		
<b>제조/수입 품목</b>	제조판매품목		
<b>제형/함량</b>	이 약 1정(680밀리그램) 중 텔미사르탄 80밀리그램(역가) 에스암로디핀베실산염이수화물 7.38밀리그램(에스암로디핀으로서 5mg)		
<b>신청 사항</b>	<b>효능효과</b>	텔미사르탄 또는 에스암로디핀(암로디핀) 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압	
	<b>용법용량</b>	<p>이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.</p> <p>이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(텔미사르탄 또는 에스암로디핀(암로디핀))으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 40/2.5밀리그램 : 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀5밀리그램) 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.</li> <li>- 80/2.5밀리그램 : 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀5밀리그램)으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.</li> <li>- 40/5밀리그램 : 텔미사르탄 40밀리그램 또는 80밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.</li> <li>- 80/5밀리그램 : 텔미사르탄 80밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.</li> </ul> <p>텔미사르탄과 에스암로디핀(암로디핀)을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.</p>	

		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 신장애 환자 : 경증 및 중등도 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.</li> <li>○ 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.</li> <li>○ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.</li> <li>○ 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.</li> </ul>	
<b>최종 허가 사항</b>	허가일자	2015.10.22.	
	효능·효과	붙임 참조	
	용법·용량	붙임 참조	
	사용상의 주의사항	붙임 참조	
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조	
	허가조건	붙임 참조	
<b>국외 허가현황</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 미국: 베링거인겔하임, "TWYNSTA" 5/40, 10/40, 5/80, 10/80mg, 09.10.16 허가</li> <li>- 유럽 : 베링거인겔하임 "TWYNSTA" 5/40, 10/40, 5/80, 10/80mg, 10.10.19 허가</li> </ul>		
<b>허가부서</b>	의약품심사조정과	<b>허가담당자</b>	김은영, 고용석, 최영주
<b>심사부서</b>	순환계약품과	<b>심사담당자</b>	(안유) 임숙, 박재현, 최기환 (기시) 이경아(민정원), 박재현, 최기환 (약동) 한희선, 김은희, 박상애
<b>GMP* 평가부서</b>	해당없음	<b>GMP 담당자</b>	* 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정

\* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

# 1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 : 붙임 1 참조

## 1.2 최종 허가사항

### ○ 효능·효과

텔미사르탄 또는 에스암로디핀(암로디핀) 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

### ○ 용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용하는 것이 권장된다.

이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(텔미사르탄 또는 에스암로디핀(암로디핀))으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 40/2.5밀리그램 : 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀5밀리그램) 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 80/2.5밀리그램 : 에스암로디핀 2.5밀리그램(암로디핀5밀리그램)으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 40/5밀리그램 : 텔미사르탄 40밀리그램 또는 80밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.
- 80/5밀리그램 : 텔미사르탄 80밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.

텔미사르탄과 에스암로디핀(암로디핀)을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

(이하 내용은 기허가받은 함량제제와 동일)

### ○ 사용상의 주의사항

#### 1. 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 2기 3개월 및 3기 3개월 중의 이러한 약물의 사용은 저혈압, 신생아 두개골 형성 저하증, 무뇨증, 가역적

또는 비가역적인 신부전 및 사망을 포함한 태아 또는 신생아의 손상과 관련성이 있다. 태아의 신기능의 저하가 원인일 것으로 추정되는 양수과소증이 보고된 바 있으며, 양수과소증은 태아의 사지연축, 두개안면기형, 폐의 형성저하증과 관련성이 있다. 미숙, 자궁내 성장 지연, 동맥관열림증이 보고된 바 있으나, 이 약 노출에 의한 것인지 여부는 명확하지 않다. 임신이 진단된 경우에는 가능한 빨리 이 약의 투여를 중단해야 한다.

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부(임신 2기 및 3기) 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인
- 3) 수유부
- 4) 담도폐쇄성 질환자
- 5) 중증의 간장애 환자
- 6) 중증의 대동맥관협착증 환자
- 7) 속 환자
- 8) 이 약의 첨가제(소르비톨)에 대해 불내성 등의 유전적인 문제가 있는 환자

## 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 원발성 알도스테론증 환자  
원발성 알도스테론증 환자의 경우, 일반적으로 레닌-안지오텐신계를 저해하는 혈압강화제는 효과가 없으므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
- 2) 동맥관 또는 승모관협착증 환자나 폐쇄성 비후성 심근병증 환자  
다른 혈관이완제와 마찬가지로 동맥관 또는 승모관협착증 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.
- 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 또

는 혈중 요산질소의 상승이 예측된다.

- 6) 중증의 저혈압 환자
- 7) 투석을 해야 하는 신부전 환자
- 8) 고령자

#### 4. 이상반응

##### 1) 텔미사르탄과 에스암로디핀 복합제

본태성 고혈압 환자(총 815명, 이 중 에스암로디핀/텔미사르탄 복합제 또는 병용투여군 444명) 대상으로 수행한 8주 임상시험(2상 1편, 3상 2편)을 통합하여 이 약(에스암로디핀/텔미사르탄 복합제)에 대한 안전성을 평가하였다.

<표1> 이 약과 관련된 이상반응\*

발현부위	발현정도	발현증상
전신	때때로	두통, 말초부종, 부종
심장	때때로	두근거림
중추 및 말초신경계	때때로	어지러움
간 및 담도계	때때로	에스지오티 증가
위장관계	때때로	오심
혈액계	때때로	혈소판 증가

\* 임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 관련성이 의심되거나, 관련성이 많거나, 관련성이 명백한 것으로 판단한 이상반응

##### 2) 텔미사르탄과 암로디핀 복합제

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.

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 2> 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 %
기립성 저혈압*	6.3 %	4.3%
요통	2.2 %	0%

\*기립성 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.

### 3) 각 유효성분에 대한 추가정보

#### (1) 텔미사르탄

위약대조 임상시험에서 텔미사르탄을 투여한 환자에서 1% 이상 나타났으며 위약 투여 환자보다 더 빈번하게 발현된 이상반응은 다음과 같다.

<표 3> 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 반응은 인플루엔자 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, 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.

- 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.

## (2) 암로디핀

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

<표 4> 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 발현된 다른 이상 반응은 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 %

이외에도 추가적으로 보고된 이상반응 (0.1% ~ 1% 발현)은 다음과 같다.

- 심혈관계 : 부정맥 (심실성 빈맥 및 심방세동 포함), 서맥, 흉통, 말초 허혈, 실신, 체위성 저혈압, 혈관염
- 중추 및 말초 신경계 : 말초신경병증, 감각이상, 떨림, 현기증
- 위장관 : 식욕부진, 변비, 소화불량, 삼킴곤란, 설사, 방귀, 췌장염, 구토, 치은증식
- 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
- 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, 주기의 수축, 피부 탈색, 가려움증, 피부 건조, 탈모, 피부염, 근육 약화, 단일 수축, 조화운동불능, 과다근육긴장증, 편두통, 냉습피부, 무감동증, 초조, 기억상



실, 위염, 식욕 증가, 땀은 변, 비염, 배뇨 장애, 다뇨증, 이상 후각, 미각 도착, 비정상적인 안구 조절, 눈마름증

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

### (3) 시판 후 사용경험

텔미사르탄 또는 암로디핀의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- ① 텔미사르탄 : 가장 흔히 자발적으로 보고된 이상 반응은 두통, 어지럼증, 무력증, 기침, 구역, 피로, 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), 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, CPK 상승, 아나필락시 반응, 힘줄 통증 (건염 및 건초염 포함)이었다. 텔미사르탄을 포함하는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투여 받고 있는 환자들에서 드물게 횡문근융해증이 보고된 바 있다.

\* 텔미사르탄의 간기능 이상 및 간질환 시판 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발현 될 것으로 예상되는 일본 환자에서 대부분 발생하였다.

- ② 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. 백혈구 감소증, 혼란상태, 박리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민 반응이 보고되었다 (빈도 불명).

## 5. 일반적 주의

### 1) 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 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.

### 2) 저혈압

체액이나 염류가 부족한 환자 (예, 고용량의 이뇨제로 치료 받고 있는 환자)와 같이 레닌-안지오텐신 시스템이 활성화된 환자들에서는 이 약의 치료를 시작한 후에 증후성 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 반듯이 눕히고 필요하면 생리 식염수를 정맥주사로 점적 주입한다. 일시적인 저혈압 반응

은 앞으로의 치료에 대한 금기 사항이 아니며, 일반적으로 일단 혈압이 안정화되면 어려움 없이 치료를 지속할 수 있다.

3) 고칼륨혈증

텔미사르탄의 경우 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물로 치료중일 때 특히 신장애 환자 및/또는 심부전 환자의 경우, 고칼륨혈증이 일어날 수 있다. 위험이 있는 환자에 대해서 혈청 칼륨치의 적절한 모니터링이 권장된다. 레닌-안지오텐신계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용경험을 바탕으로, 칼륨저류성 이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용품 및 칼륨치를 상승시킬 수 있는 다른 약(해파린 등)과의 병용에 의해 혈청 칼륨치가 상승될 수 있으므로 이들 약물과 이 약의 병용투여는 신중해야 한다.

4) 신장애 환자

텔미사르탄의 경우 민감한 환자들에서는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템 저해에 대한 결과로서 신기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성화에 의존적일 수 있는 환자들(예, 중증의 울혈성 심부전 환자)에서는 안지오텐신-전환 효소 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 저해제 및 안지오텐신 수용체 길항제로의 치료가 소변감소증 및/또는 진행성 질소혈증, 그리고 (드물게) 급성 신부전 및/또는 사망과 관련이 있었다. 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 환자에 대해서는 이 약의 사용경험이 없다.

5) 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단

레닌-안지오텐신-알도스테론계 저해 결과, 이 약에 감수성이 있는 환자에서 신장기능 변화(급성 신부전증 포함)가 보고되었으며 특히, 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물과 병용투여시 이런 현상이 두드러진다. 그러므로 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 이중저해(안지오텐신 II 수용체 길항제에 안지오텐신 전환효소(ACE) 저해제 추가투여)는 이미 혈압이 잘 조절되는 환자에 권장되지 않으며, 개개별로 검증된 사례에 대해 신장기능을 긴밀히 관찰하면서 제한적으로 투여해야 한다.

6) 심근경색의 위험 또는 협심증의 증가

암로디핀의 경우 특히 중증의 폐색성 관상 동맥 질환이 있는 환자들에서 칼슘 채널 차단제 요법을 시작하거나 용량을 증가시킨 시점에서 드물게 협심증 또는 급성 심근 경색의 발생 빈도, 기간 및 중증도가 증가한 기록이 있다. 이러한 영향에 대한 기전은 아직 해명되지 않았다.

7) 암로디핀의 경우 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

8) 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.

9) 이 약은 소르비톨을 함유하고 있으므로 유전적으로 과당 불내성 환자에는 적합하지 않다.

10) 당뇨

심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병자(예: 당뇨와 관상동맥질환이 동시에 발병된 환자)인 경우, 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 안지오텐신 전환효소 저해제와 같은 혈압강하제 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 평가(예: 운동 부하 검사)를 우선적으로 실시해야 한다.

11) 운전 및 기계조작에 대한 영향

이 약이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지러움이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의해야 한다.

6. 상호작용

1) 암로디핀 및 텔미사르탄 병용시 유의한 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다. 이 약과 다른 약물과의 약물 상호 작용에 대한 연구는 실시되지 않았다.

2) 텔미사르탄의 약물 상호 작용

- ① 디곡신 : 텔미사르탄과 디곡신과 함께 투여했을 때, 디곡신의 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 디지털리스 작용을 피하기 위해 디곡신 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 라미프릴라트 : 한 임상 시험에서 텔미사르탄과 라미프릴의 병용 투여는 라미프릴 및 라미프릴라트의 AUC<sub>0-24</sub>와 C<sub>max</sub>를 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 소염진통제)는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 혈압강하효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자(예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에

서 안지오텐신 II 수용체 길항제와 COX 저해제 병용투여시 급성신부전(일반적으로 가역적임)을 포함한 신기능 손상 악화가 보고되었다. 따라서 주의하여 병용투여하며, 특히 노인 환자의 경우 더 많은 주의를 기울여야 한다. 비스테로이드성 소염진통제와 이 약을 병용 투여받는 환자들에게는 충분한 수분을 공급해 주어야하며 병용치료 시작 후 주기적으로 신기능을 모니터링 해야 한다.

- ⑥ 기타 약물: 텔미사르탄을 아세트아미노펜, 암로디핀, 글리벤클라미드, 심바스타틴, 히드로클로로치아지드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다. 텔미사르탄은 사이토크롬 P450 시스템에 의해 대사되지 않으므로 생체외에서 CYP2C19을 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.

### 3) 암로디핀의 약물 상호 작용

- ① 임상 시험에서 암로디핀은 치아지드계 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 안전하게 투여되었다.
- ② 자몽 주스: 암로디핀은 자몽이나 자몽주스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
- ③ 시메티딘, 실데나필 : 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.
- ④ 아토바스타틴, 디곡신, 와파린 : 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.
- ⑤ 심바스타틴: 여러 용량의 암로디핀과 심바스타틴 80 mg을 병용투여한 결과 심바스타틴을 단독으로 투여하였을 때보다 심바스타틴에 대한 노출이 77%까지 증가하였다. 따라서 암로디핀을 복용하고 있는 환자에게는 심바스타틴 복용량을 1일 최대 20 mg으로 제한한다.
- ⑥ 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

## 7. 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 발생은 나타나지 않았으나 태자독성은 나타났다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안, 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 인체 태자독성 (신장기능 감소, 양수

감소증, 두개골 골화 지연)과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고칼륨혈증)을 유발한다. 임신 기간 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 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 초음파 검사가 권장된다.

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

- 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. 소아에 대한 투여

이 약은 만18세 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, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

## 10. 과량투여시의 처치

### 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 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위 세척이 유용할 수 있다. 암로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 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. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않는다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

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

## ○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 에스암로디핀베실산염이수화물

## 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 기 허가 받은 동일 업체 품목(텔미누보정, (주)중근당)의 함량증감 품목으로, '텔미누보정'의 재심사 잔여기간 부여

1. 약사법 제32조 및 의약품등의안전에관한규칙 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상 의약품임.

- 재심사 기간 : 2015.10.22. ~ 2016.08.18.(잔여기간)

- 재심사 신청기간 : 2016.08.19. ~ 2016.11.18.

2. 신약등의재심사기준(식품의약품안전처 고시 2014-61호(2014.2.12.)을 준수할 것

3. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 않을 경우 본 품목 허가를 취소할 수 있음

**1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)**

○ 해당없음

**1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)**

○ 해당없음

**1.7 사전검토 (해당하는 경우)**

○ 기준 및 시험방법에 관한 자료 사전검토

## <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

<제출자료의 범위; II. 자료제출의약품 3. 유효성분의 함량증감, 5. 새로운 용법용량 >

자료 번호	기원	구조, 물리화학적 성질	안정성				독성							약리			임상		외국 사용 현황	국내 사용 현황	
			원료		완제		단회	반복	유전	생식	발암 성	기타			효력	안전성	AD ME	임상			가교
			장기	가혹	장기	가혹						국소	의존성	항원성 등							
3	○	○	×	×	○	×	○	△	×	×	×	△	×	×	○	×	×	○	×	○	○
5	○	○	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
제출 자료	○	○	×	×	○	×	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○

### ○ 제출자료

1. 개발경위 및 개발 타당성에 관한 자료

2. 물리화학적 성질에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

1) 장기보존 12개월, 가속 6개월

4. 독성에 관한 자료

1) 단회투여독성시험자료(M09006)

2) 반복투여독성시험자료 : (B11885) 4주 용량결정시험

(B11886) 13주 랫드 반복투여독성시험(4주회복)

5. 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험에 관한 자료

1) (130HPS11D) 건강한 남성자원자를 대상으로 에스암로디핀과 텔미사르탄 병용투여시와 에스암로디핀 단독투여시 에스암로디핀의 약동학적 특성과 안전성 평가. 무작위배정, 공개, 반복투여, 교차설계

2) (130HPS11C) 건강한 남성자원자를 대상으로 에스암로디핀과 텔미사르탄 병용투여시와 텔미사르탄 단독투여시 텔미사르탄의 약동학적 특성과 안전성 평가. 무작위배정, 공개, 반복투여, 교차설계

3) (128HT09K) 본태성 고혈압 환자를 대상으로 에스암로디핀과 텔미사르탄 단일제 투여와 병용 투여의 유효성과 안전성을 비교평가하고 에스암로디핀과 텔미사르탄 복합제 (CKD-828)의 적정 용량 결정을 위한 무작위배정, 이중 눈가림, 다기관, 요인설계 제2상 임상시험

4) (130HT11A) 에스암로디핀 단일요법에 적절히 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 에스암로디핀/텔미사르탄복합제와 에스암로디핀 단일제의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상 임상시험

5) (130HT11B) 텔미사르탄 단일요법에 적절히 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 에스



암로디핀/텔미사르탄복합제와 텔미사르탄 단일제의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 제3상 임상시험

- 6) (130HPS15002) 건강한 성인 자원자에서 CKD-828(telmisartan 80mg/ s-amlodipine 5mg 복합제) 경구 투여시의 약동학적 특성 및 안전성을 telmisartan 80mg 및 s-amlodipine 5mg 병용 투여 시와 비교평가하기 위한 임상시험
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내유사제품과의 비교검토

### <심사자 검토의견>

- 신청 품목 80/5mg은 기허가된 텔미사르탄과 에스암로디핀 단일제의 최고용량조합 복합제로서, 제출된 임상시험자료에서 일차평가변수 DBP감소량 평가 결과, 80/5mg군은 텔미사르탄, 에스암로디핀 단일제군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였고, 40/2.5, 40/5, 80/2.5mg 병용투여군보다 DBP 감소량이 더 높았음. 또한 각 방문별 평가에서도 모두 가장 높은 감소량을 나타내었고, 이차평가변수인 반응률(SBP 20mmHg이상 감소 또는 DBP 10mmHg 이상 감소) 및 조절률(DBP 90mmHg 미만, 또는 SBP 140mmHg 미만)에서도 모두 단일제 대비 유의하였음. 안전성평가 결과에서도 용량군간 이상반응 프로파일의 차이는 없었는 바, 동 품목의 신청사항은 타당함

### <제출자료 검토>

#### 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

- 고혈압치료제로서 기허가된 텔미사르탄/에스암로디핀 복합제의 고함량제제 개발
- 국내허가현황
  - 종근당, 텔미누보정 40/2.5, 40/5, 80/2.5mg, 2013.01.31 허가
  - 베링거인겔하임, 트윈스타정 40/5, 40/10, 80/5mg, 2010.08.19 허가
  - 80/10mg, 2013.01.15 허가
- 작용기전 :
  - 텔미사르탄 : 안지오텐신 II의 안지오텐신 수용체 결합을 차단함으로써 혈관수축 억제
  - 암로디핀 베실산염 : 심장 및 혈관근육의 칼슘채널을 차단함으로써 칼슘유입이 억제되어 혈관확장작용으로 인해 혈압강하효과 나타남

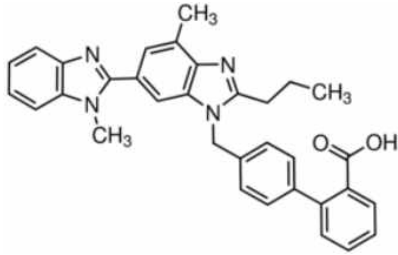
#### 2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

##### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

###### 2.1.1. 일반정보

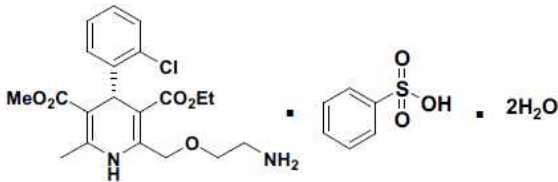
가. 텔미사르탄

- 명칭(한글명): 텔미사르탄
- 일반명 Telmisartan
- 분자식 C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>
- 구조식



나. 에스암로디핀베실산염이수화물

- 명칭(한글명): 에스암로디핀베실산염이수화물
- 일반명 S-Amlodipine besylate dihydrate
- 분자식 C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S · 2H<sub>2</sub>O
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

가. 텔미사르탄

: 유럽약전(EP) 규격을 따름

나. 에스암로디핀베실산염이수화물

<input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 수분 <input type="checkbox"/> 특수시험	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 <input checked="" type="checkbox"/> 강열잔분 <input type="checkbox"/> 기타시험	시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 중금속 <input checked="" type="checkbox"/> 정량법	<input checked="" type="checkbox"/> 비선광도 <input type="checkbox"/> 굴절률 <input type="checkbox"/> 표준품/시약·시액	<input checked="" type="checkbox"/> 용점 <input type="checkbox"/> 기타 (키달순도)
---	---	--	--	--

\*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 완제의약품 시험항목

<input checked="" type="checkbox"/> 성장 <input checked="" type="checkbox"/> 수분	<input checked="" type="checkbox"/> 확인시험 <input type="checkbox"/> 기타시험	시성치 ( <input type="checkbox"/> pH <input type="checkbox"/> 비중             )
--	---	--

순도시험 (  유연물질  기타 (키랄순도) )     건조감량  
 특수시험     기타시험     함량시험     표준품/시약·시액  
\*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

---

제제시험  
 용출시험     제제균일성시험     입도시험/입자도시험  
 금속성이물시험     단위분무량시험/단위분무당함량시험  
 무균시험     미생물한도시험     불용성미립자시험     불용성이물시험  
 알코올수시험     엔도톡신/발열성물질시험     점착력시험     형상시험     기타시험  
\*시험항목이 설정된 경우 로 기재한다.

\* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험  
\* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

**3. 안정성에 관한 자료**

**3.1. 완제의약품의 안정성**

시험종류	시험조건	용기 형태 /재질	측정시기 (month)	결과
장기보존 시험	25°C/60% RH	PTP 포장 (상하 알루미늄)	0, 3, 6, 9, 12개월 (18, 24, 36개월 예정)	유의적인 변화없이 기준 내 적합함
가속시험	40°C/75% RH		0, 3, 6개월	

**3.2. 안정성에 대한 심사자의견**

- 제출된 장기 12개월 및 가속 6개월 안정성 시험결과, 유의적인 변화없이 기준 내 적합하였으므로, ‘의약품등의 안정성시험기준’ [별표3]에 따라 제조일로부터 24개월 사용기간이 인정됨

**4. 독성에 관한 자료**

**2.1 단회투여독성시험자료**

① (GLP) (M09006) 텔미사르탄+에스암로디핀베실산염의 랫드를 이용한 단회 경구투여 독성시험

**2.2 반복투여독성시험자료**

- ① (B11885) 텔미사르탄과 에스 암로디핀 베실산염 이수화물 복합제의 랫드를 이용한 4주 반복 경구투여 용량결정시험(Non-GLP DRF)
- ② (B11886) 텔미사르탄과 에스 암로디핀 베실산염 이수화물 복합제의 랫드를 이용한 13주 반복 경구투여 독성시험, 4주 회복시험 및 독성동태시험 (GLP)

**5. 약리작용에 관한 자료**

- 해당없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

- 제출자료 : 1상 3건, 2상 1건, 3상 2건

6.1. 임상약리시험

단계	시험목적	디자인	대상피험자	투여용량	투여기간	평가변수	결과
<b>(130HPS11D)건강한 남성 지원자를 대상으로 에스-암로디핀과 텔미사르탄 병용투여시와 에스-암로디핀 단독투여시 에스-암로디핀의 약동학적 특성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 반복투여, 교차설계 임상시험</b>							
1	건강한 남성 지원자를 대상으로 S-amlodipine 과 telmisartan 을 병용투여한 군과 S-amlodipine 을 단독투여한 군의 약동학적 특성과 안전성을 비교	공개, 무작위배정, 교차	-건강한 성인 24명	sA 5mg qd, 9일간  T/sA 80/5mg qd 9일간	9일간	<약동학> ○ 에스암로디핀 PK	에스암로디핀과 텔미사르탄의 병용투여시 에스암로디핀의 약동학에 영향이 없었음
<b>(130HPS11C)건강한 남성 지원자를 대상으로 에스-암로디핀과 텔미사르탄 병용투여시와 텔미사르탄 단독투여시 텔미사르탄의 약동학적 특성과 안전성을 평가하기 위한 무작위배정, 공개, 반복투여, 교차설계 임상시험</b>							
1	건강한 남성 지원자를 대상으로 S-amlodipine 과 telmisartan 을 병용투여한 군과 텔미사르탄을 단독투여한 군의 약동학적 특성과 안전성을 비교	공개, 무작위배정, 교차	-건강한 성인 32명	텔미사르탄 80mg qd, 9일간  T/sA 80/5mg qd 9일간	9일간	<약동학> ○ 텔미사르탄 PK	에스암로디핀과 텔미사르탄의 병용투여시 텔미사르탄의 약동학에 영향이 없었음

6.2. 생물약제학시험

- 약효동등성과 검토

단계	시험목적	디자인	대상피험자	투여용량	투여기간	평가변수	결과
<b>(130HPS15002) 건강한 성인 자원자에서 CKD-828(telmisartan 80mg/ s-amlodipine 5mg 복합제) 경구 투여시의 약동학적 특성 및 안전성을 telmisartan 80mg 및 s-amlodipine 5mg 병용 투여 시와 비교평가하기 위한 임상시험</b>							
1	건강한 남성	공개, 단	-건강한 성인	. CKD-828	단회	<약동학>	<약동학>

자 원 자 에서 Telmisartan/S-amlodipine 복 합제(80/5mg) 경구 투여시의 약동학적 특성 및 안전성을 Telmisartan 및 S-amlodipine 병용 투여 시 와 비교평가	회, 2X4 교차	남성 48명(군 당24명)	80/5mg .T80mg+sA5mg 병용  <채혈> * 텔미사르탄 : 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 8, 10, 12, 24, 36, 48hr (총 14시점) * 에스암로디핀 : 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 24, 48, 96, 144hr (총 15시점)		-텔미사르탄, 에 스암로디핀 PK	○ CKD828 80/5mg과 텔 미사르탄80mg + 에스암 로디핀 5mg 병용투여군 간 텔미사르탄 및 에스암 로디핀의 AUC, Cmax 분 석 결과 모두 생물학적 동등범위에 해당하였음 (텔미사르탄 Cmax는 고 변동 기준 적용)
--	--------------	-------------------	--	--	-----------------------	--

### 6.3. 안전성유효성시험

단 계	시험목적	디자인	대상피험자	투여용량	투여기 간	평가변수	결과
<b>(130HT11B) 텔미사르탄 단일요법에 적절히 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 에스암로디핀/텔미사르탄복합제와 에스암로디핀 단일제의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 대기관, 제3상 임상시험</b>							
3	텔미사르탄 단일요법에 적절히 반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상 CKD-828 (S-Amlodipine, Telmisartan 복합제)의 유효성 평가	무작위배 정, 이중 눈가림, 대기관	-V1, 혈압이 적절 히 조절되지 않는 본태성 고혈압 환 자 . Naïve 고혈압: sitDBP ≥ 100mmHg . 조절되지않는 고혈압: sitDBP≥ 90mmHg -V2, Telmisartan 단일요법에 적절 히 조절되지 않는 환자: sitDBP ≥ 90mmHg  <피험자수> 무작위배정 183명	2.5/40mg 5/40mg T 80mg	4주 (run-in) 8주 (치료)	<유효성> ○ 1차 8주 sitDBP변화량 ○ 2차 4주 sitDBP변화량 -4, 8주 sitSBP 변 화량 -8주 정상화율 (sitSBP <140, sitDBP < 90mmHg) -8주 반응률(sitSBP 감소 ≥ 20, sitDBP 감소≥ 10mmHg )	<유효성> ○ 1차 : 8주 sitDBP변화 량 - 단일제 대비 각 복합제 (40/2.5, 40/5) 우월성 입 증  ○ 2차 모든 평가변수에서 단일제 대비 각 복합제(40/2.5, 40/5) 통계적 유의함
<b>(130HT11A) 에스암로디핀 단일요법에 적절히 반응하지 않는 고혈압 환자를 대상으로 에스암로디핀/텔미사르탄복합제와 에스암로디핀 단일제의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 대기관, 제3상 임상시험</b>							
3	에스암로디핀 단일요법에 적절히	무작위배 정, 이중 눈가림,	-V1, 혈압이 적절 히 조절되지 않는 본태성 고혈압 환	40/2.5mg 80/2.5mg sA 2.5mg	4주 (run-in) 8주	<유효성> ○ 1차 8주 sitDBP변화량	○ 1차 : 8주 sitDBP변 화량 - 단일제 대비 각 복

	반응하지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상 CKD - 8 2 8 (S-Amlodipine, Telmisartan 복합제)의 유효성 평가	다기관	자 · Naïve 고혈압: sitDBP $\geq$ 100mmHg · 조절되지 않는 고혈압: sitDBP $\geq$ 90mmHg -V2, Telmisartan 단일요법에 적절히 조절되지 않는 환자: sitDBP $\geq$ 90mmHg  <피험자수> 무작위배정 183명		(치료)	○ 2차 -4주 sitDBP 변화량 -4, 8주 sitSBP 변화량 -8주 정상화율 (sitSBP <140, sitDBP < 90mmHg) -8주 반응률(sitSBP 감소 $\geq$ 20, sitDBP 감소 $\geq$ 10mmHg)	합제(40/2.5, 80/2.5) 우월성 입증  ○ 2차 모든 평가변수에서 단일제 대비 각 복합제(40/2.5, 40/5) 통계적 유의함
<b>(128HT09K) 본태성 고혈압 환자를 대상으로 에스-암로디핀과 텔미사르탄 단일제 투여와 병용투여의 유효성과 안전성을 비교평가하고 에스-암로디핀과 텔미사르탄 복합제의 적정 용량 결정을 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 요인설계 제 2상 임상시험</b>							
2	본태성 고혈압 환자를 대상으로 에스-암로디핀 2.5mg, 5mg과 텔미사르탄 40mg, 80mg의 위약 또는 단일제 또는 병용 요법시 각 군의 용량-반응 관계 비교 평가	무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 요인설계	-V3, 평균혈압 95mmHg $\leq$ sitDBP $\leq$ 115mmHg  <피험자수> FAS 444명	위약 T 40 T 80 sA 2.5 sA 5 2.5/40 2.5/80 5/40 5/80	2주 (run-in) 8주 (치료)	<유효성> ○ 1차 8주 sitDBP 변화량	<유효성> ○ 1차 : 8주 sitDBP 변화량에서 각 병용투여군은 단일제 우월성 입증

### <검토의견>

- 신청 품목 80/5mg은 기허가된 텔미사르탄과 에스-암로디핀 단일제의 최고용량조합 복합제로서, 용량-반응 시험(128HT09K)에서 일차평가변수 DBP감소량 평가 결과, 80/5mg군은 텔미사르탄, 에스-암로디핀 단일제군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였고, 40/2.5, 40/5, 80/2.5mg 병용투여군보다 DBP 감소량이 더 높았음. 또한 각 방문별 평가에서도 모두 가장 높은 감소량을 나타냄. 이차평가변수인 반응률(SBP 20mmHg이상 감소 또는 DBP 10mmHg 이상 감소) 및 조절률(DBP 90mmHg 미만, 또는 SBP 140mmHg 미만)에서도 모두 단일제 대비 유의하였고, 가장 높게 비율이 나타남. 안전성평가 결과 용량군간 이상반응 프로파일의 차이 없음.