안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■ 최초, □ 변경)

2010 년 10 월 13 일

담당자	연구관	과 장

종류 : 안전성유효성심사필요(함량추가 등)

① 회 사 명	한미약품(주)	② 문서번호	허가20100082161
③ 제 품 명	아모잘탄정 10/50밀리그램	④ 구분	의약품, 제조, 전문 분류번호 : 214
⑤ 원료약품분량	◦ 이 약 1정(420.1 mg) 중		
⑥ 성 상	진분홍색의 장방형 필름코팅 정제		
⑦ 신청효능·효과	제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법		
⑧ 신청용법·용량	이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다. 암로디핀과 로자탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다. 제2기 고혈압 환자에게 이 약을 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 이 약 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.		

배합목적	원료명	규 격	분 량 10/50	단 위
주성분	로자탄칼륨	USP	50.00	밀리그램
주성분	암로디핀캄실산염 (암로디핀으로서)	별규	15.68 (10.00)	밀리그램

	◦ 신장애 환자 : 경도의 신장애 환자(예 : creatinine clearance 20～50mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도～중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. ◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자)에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조) ◦ 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다. ◦ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다. ◦ 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
⑨ 저장방법 및 사용기간	기밀용기, 실온(1～30℃)보관, 제조일로부터 36개월 (직접 포장용기 : 병 - HDPE, 뚜껑 - PP, LDPE, PTP 포장 - PVDC-Al, PVDC-AL, Al-Al)
⑩ 기원 및 개발경위	국내 기허가 품목 (한미약품(주) “아모잘탄정 5/50밀리그램, 5/100밀리그램”)에 대하여 신규 고함량 제제(10/50 밀리그램)를 허가받고자 함.
⑪ 약리작용기전	◦ 로자탄칼륨 : 안지오텐신 수용체 차단제 (angiotensin receptor blocker, ARB) ◦ 암로디핀캄실산염 : 칼슘채널차단제 (calcium channel blocker)
⑫ 국내외 사용현황	<단일제 국내 허가현황> ◦ 암로디핀 : - 한국화이자제약(주) “노바스크정 5, 10mg (베실산암로디핀)” (국내허가 : 1990.9.5.)

	- 한미약품(주) “아모디핀정(캄실산암로디핀)” (국내허가 : 2004.6.8.) ◦ 로자탄칼륨 : 한국엠에스디(주) “코자정(로자탄칼륨)” (국내허가 : 1996.1.26.) <복합제 허가> ◦ 한미약품(주) “아모잘탄정 5/50mg, 5/100mg” (최초허가일 : 2009.3.31.) ◦ 한국엠에스디 “코자엑스큐정 5/50mg, 5/100mg” (최초허가일 : 2009.3.31.) ◦ 2010.6.17. stage 2 고혈압 환자에 대한 효능·효과, 용법·용량 등 추가
⑬ 관련조항	◦ 의약품등의 품목허가·신고심사 규정(식품의약품안전청고시 제2010-37호, 2010.5.31.) 제5조제1항 및 별표1의 II. 자료제출의약품 중 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 - 함량증감의약품 (복합제 → 함량증감 복합제) 및 동규정 주4 ◦ 동규정 제28조제4항 : 단회투여독성시험자료(△) 면제가능 (면제사유 : 고혈압치료제로 기허가 저함량제제와 동일 효능·효과로 고함량 제제를 신규 허가받고자 함.)
⑭ 검토결과	시정적합 <시정사항> 1. 효능·효과 : 문구수정 (시정근거 : 기허가 제제(5/50mg, 5/100mg)와 허가사항 통일) 2. 용법·용량 : 문구수정 (시정근거 : 기허가 제제(5/50mg, 5/100mg)와 허가사항 통일) 3. 사용상의 주의사항 : 용어수정 (시정근거 : 기허가 제제(5/50mg, 5/100mg)와 허가사항 통일)
<참고사항>	

붙임 1. 검토의견서 (시정사항)

○ 효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

가. 효능·효과

1. 암로디핀 또는 로자탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압
2. 제2기 고혈압 환자에서 치료 목표 혈압에 도달하기 위해 복합제 투여가 필요한 환자의 초기요법

나. 용법·용량

이 약의 권장용량은 1일 1회 1정으로, 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 복용할 것이 권장된다.
이 약을 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 로자탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 다음과 같이 개개의 성분에 대한 단독요법으로 혈압이 조절되지 않는 경우 이 약으로 바로 전환하는 것을 고려할 수 있다.

- 5/50밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 50밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.
- 5/100밀리그램 : 암로디핀 5밀리그램 또는 로자탄 100밀리그램 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에 투여한다.

암로디핀과 로자탄을 병용으로 복용하고 있는 환자인 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

제2기 고혈압 환자에게 이 약을 초기요법으로 투여하기 전에, 기저치 혈압, 치료 목표 혈압, 단일제 대비 복합제의 예상 치료목표 도달 정도 등을 고려하여 투여 여부를 결정해야 한다. 통상 이 약 5/50 밀리그램을 1일 1회 투여하며, 2주간 투여 후에도 혈압이 충분히 조절되지 않는 경우, 1일 1회 10/50밀리그램으로 증량할 수 있다.

◦ 신장애 환자 : 경도의 신장애 환자(예 : creatinine clearance 20～50 mL/분)에서 용량 조절이 필요치 않으나, 중등도～중증 신장애 환자 (예 : creatinine clearance < 20 mL/분) 및 투석 중인 환자에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

◦ 혈관 내 유효 혈액량 감소 환자 : 소수의 혈관내 유효 혈액량 감소(intravascular volume depletion) 환자(예, 다량의 이뇨제로 치료중인 환자)에 대해 이 약의 투여가 권장되지 않는다. (사용상의 주의사항 중 1. 경고 항 참조)
◦ 간장애 환자 : 간장애 기왕력이 있는 환자 중 로자탄의 투여용량 감량(예 : 1일 1회 25밀리그램)이 요구되는 경우 이 약의 투여가 권장되지 않는다.
◦ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 로자탄의 초회용량으로 1일 1회 25밀리그램이 권장되므로, 이 약을 초기 치료시 투여하는 것은 권장되지 않는다.
◦ 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성·유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

다. 사용상의 주의사항 중 4. 이상반응 항 및 6. 상호작용 항

4. 이상반응

1) 이 약 (암로디핀/로자탄 복합제)에 대한 안전성은 본태성 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 3개의 임상시험(임상시험 201, 임상시험 301 및 임상시험 302) 및 stage 2 고혈압 환자를 대상으로 8주간 투여한 임상시험 303 을 통해, 총 794명의 고혈압 환자 중 암로디핀/로자탄 복합제를 투여받은 398명을 대상으로 평가되었다. 이상반응에 대한 발현빈도는 다음과 같다. ; 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥ 1/100, <1/10), 때때로(≥ 1/1,000, <1/100), 드물게(≥ 1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

<표1> 이 약과 관련된 이상반응*

발현부위	발현정도	발현증상
신경계	흔하게	어지러움(dizziness), 두통
	때때로	졸음, 뇌경색
전신 이상 및 투여부위 반응	때때로	무력증, 흉부불편감, 흉통, 조기포만감, 말초부종, 오목부종
위장관이상	때때로	복부불편감, 소화불량, 구역, 역류성식도염, 변비
피부 및 피하조직 이상	때때로	(전신성) 가려움증, 전신성 두드러기
심장이상	때때로	심계항진
혈관이상	때때로	홍조, 기립성 저혈압, 안면홍조
호흡기계, 흉부 및 종격 이상	때때로	호흡곤란, 기침
감각기관 이상	때때로	어지러움(vertigo), 안구충혈
신장 및 방광 이상	때때로	빈뇨

*임상시험에 참여한 피험자에서 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 명확히 관련이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 관련이 있을 가능성이 있거나 불명으로 판단한 이상반응

2) 개개 주성분에 대한 추가정보

비록 이 약을 투여한 임상시험에서 관찰되지 않았더라도, 이 약 복용 시 개개의 주성분에 대하여 보고된 이상반응이 나타날 수 있다.

① 암로디핀

(1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.

◦ 혈관계: 홍조
◦ 전신: 피로, 부종
◦ 심혈관계: 심계항진
◦ 중추 및 말초신경계: 현기증, 두통, 졸음
◦ 소화기계: 복통, 오심

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았다.

(2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

◦ 전신: 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소
◦ 혈관계: 저혈압, 혈관염
◦ 중추 및 말초신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전
◦ 생식기계: 발기부전, 여성형 유방
◦ 소화기계: 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토
◦ 대사/영양: 고혈당
◦ 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
◦ 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증
◦ 정신계: 불면, 기분변화
◦ 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
◦ 피부/부속기계: 탈모, 발한증가, 자반병, 피부 변색, 두드러기
◦ 감각기계: 귀에서 소리가 남, 시각이상
◦ 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
◦ 간담도계: 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는

암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.

◦ 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었다.

(3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다. 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통

(4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

◦ 심혈관계: 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.

◦ 소화기계: 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.

◦ 피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

◦ 기타: 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

② 로자탄

(1) 본태성 고혈압 성인환자를 대상으로 하는 로자탄 단독투여 임상시험에서 보고된 이상반응 중, 로자탄군에서의 발현율이 1% 이상인 이상반응으로 다음의 이상반응이 추가로 보고되었다. : 근경련, 요통, 하지통, 비충혈, 상기도감염, 부비동염, 설사, 기침, 부비동 장애, 인두염, 근육통, 불면, 피로, 팽윤, 복통

로자탄 투여 시 아스피린이나 페니실린에 과민성을 나타내는 환자에서 혈관부종(입술과 눈거풀의 종창 및 안면 발진)이 나타나 투약을 중지하였으나, 이러한 증상은 투약을 중지한지 5일 내에 정상으로 회복되었다. 로자탄을 투여 받은 환자 중 1명에서 손바닥의 피부박리현상과 용혈현상이 보고되었다.

이상에서 열거된 이상반응 외에 로자탄 단독투여 임상시험 중 발현율이 1% 미만이거나 2명 이상의 피험자에서 보고된 이상반응으로서 잠재적으로 중요한 추가적인 이상반응의 목록은 다음과 같다. 이 이상반응이 투여약과 관련이 있는지의 여부는 확인되지 않았다.

◦ 전신 : 안면부종, 발열, 기립성 효과, 실신

◦ 심혈관계 : 협심증, 2도 방실차단, 뇌혈관사고(CVA), 저혈압, 심근경색, 심방세동을 동반하는 부정맥, 동서맥, 빈맥, 심실성 빈맥, 심실세동

◦ 위장관계: 식욕부진, 변비, 치통, 구강건조, 방귀, 위염, 구토

◦ 혈액계 : 빈혈

◦ 대사계 : 통풍

◦ 근골격계 : 상지통, 고관절부 통증, 관절팽윤, 무릎통증, 근골격 통증, 어깨 통증, 근강직, 관절통, 관절염, 섬유근통, 근무력

◦ 정신신경계 : 불안, 불안장애, 운동실조, 혼란, 우울, 악몽, 감각감퇴, 성욕감퇴,

기억력장애, 편두통, 신경과민, 감각이상, 말초신경병증, 공황장애, 수면장애, 진전

◦ 호흡기계 : 기관지염, 인두불쾌감, 비출혈, 비염, 호흡기울혈

◦ 피부 : 탈모, 피부염, 피부건조, 반상출혈, 홍반, 광과민증, 가려움, 발진, 발한, 두드러기

◦ 특수감각 : 흐린시야, 눈에 작열감 및 자통, 결막염, 맛도착증, 이명, 시력저하

◦ 비뇨기계 : 발기부전, 야뇨증, 요도감염

2) ACE(Angiotensin Converting Enzyme) 저해제로 인한 지속적인 마른기침이 보고된 바 있으며, 이로 인하여 ACE 저해제의 투여를 중단할 수 있다. 2건의 평행그룹, 이중맹검, 무작위, 대조 시험에서 ACE 저해제를 투여 받아 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때, 기침 유발에 미치는 영향을 평가하였다. 리시노프릴을 투여받았을 때 ACE 저해제로 인한 기침이 유발되었으며 위약을 투여 받았을 때는 기침이 사라진 환자들을 로자탄 50밀리그램이군, 리시노프릴 20밀리그램 군, 혹은 위약군(n=97) 혹은 히드로클로로티아지드군 (n=135)으로 무작위 배정하였다. 이중맹검으로 8주간 투여하였다. 기침의 발생율은 다음 표와 같다.

임상시험 1†	히드로클로로티아지드	로자탄	리시노프릴
기침	25%	17%	69%
임상시험 2‡	위약	로자탄	리시노프릴
기침	35%	29%	62%

†인구통계 = (89% 백인, 64% 여성)

‡인구통계 = (90% 백인, 51% 여성)

두 시험결과, ACE 저해제로 인해 기침이 유발되었던 환자에게 로자탄을 투여하였을 때 기침의 재발율은 히드로클로로티아지드 혹은 위약과 유사하였다. 양성 재유발(positive re-challenge)을 비롯하여 기침은 로자탄의 시판후조사에서 보고되었다.

(3) 다음의 이상반응들이 시판 후에 추가로 보고되었다.

◦ 과민반응 : 혈관부종(기도 폐쇄를 야기할 수 있는 후두/성문의 팽윤, 얼굴/입술/인두/혀의 팽윤)이 로자탄을 투여받은 환자에서 드물게 보고되었으며, 이들 이상반응을 보인 환자중 일부는 이전에 ACE 저해제등의 다른 약물에 대해서도 혈관부종을 경험한 적이 있었다. 혈관염(Henoch- Schönlein 자반병)과 아나필락시성 반응이 보고된 적이 있다.

◦ 소화기계 : 간염 (드물게 보고됨), 간기능 이상

◦ 전신 및 투여부위: 권태

◦ 혈액계 : 빈혈, 혈소판 감소증 (드물게 보고됨)

◦ 근골격계 : 안지오텐신 II 수용체 저해제를 복용한 환자에게서 드물게 횡문근변성이 보고되었다.
◦ 신경계 장애 : 미각이상
◦ 호흡기계 : 마른기침
◦ 피부 : 홍색피부증
◦ 대사 및 영양 : 고칼륨혈증 및 저나트륨혈증이 로자탄 단독제제를 투여받은 환자에서 보고된 적이 있다.

(4) ALT 의 상승이 드물게 일어나며, 투여 중단 시 대개 없어진다.

(5) 대조임상시험에서 로자탄에 의해 표준검사치가 임상적으로 유의한 정도로 변동된 사례는 드물게 발생했다.
◦ 크레아티닌, BUN : 로자탄을 단독투여받은 본태성 고혈압 환자 중 0.1% 미만에서 BUN 또는 혈청 크레아티닌치가 약간 증가하였다.
◦ 헤모글로빈 및 헤마토크릿치 : 로자탄을 단독투여한 환자 중 소수에서 헤모글로빈 및 헤마토크릿치가 약간 (각각 0.11g%, 0.09V%) 감소하였으나 임상적 유의성은 없었다. 빈혈로 인하여 투여를 중단한 예는 없었다.
◦ 간기능 검사 : 간효소 또는 혈청 빌리루빈이 때때로 상승하였다. 로자탄을 단독투여한 본태성 고혈압 환자 중 1명(<0.1%)은 간기능 검사치 이상으로 투여를 중단하였다.

(6) 실신, 의식상실: 혈압저하에 동반하는 일과성 쇽 증상이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(7) 급성 간염, 전격성 간염이 나타날 수 있으므로 증상이 나타난 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(8) 아나필락시양 증후군

6. 상호작용

1) 다른 혈압강하제와 병용하는 경우에는 작용이 증강될 수 있으므로 신중히 투여한다.

2) 암로디핀 및 로자탄 각각의 성분에 대하여 보고된 약물상호작용은 다음과 같다.

① 암로디핀

(1) 암로디핀은 치아자이드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.

(2) 인간혈장을 이용한 실험실적 자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.

(3) 자몽쥬스: 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

(4) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향:

◦ 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

◦ 알루미늄/마그네슘(제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.

◦ 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.

◦ 사이토크롬 P3A4 저해제 : 사이토크롬 P3A4 저해제와의 병용투여(젊은 성인에서 에리스로마이신 및 고령자에서 딜티아젬)시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22% 및 50%까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 사이토 크롬 P3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 사이토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.

◦ 사이토크롬 P3A4 유도제 : 사이토크롬 P3A4 유도제가 암로디핀에 미치는 영향에 대한 시험은 수행되지 않았다. 사이토크롬 P3A4 유도제(예, 리팜피신, 세인트 존스 워트(hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 감소 시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여 투여한다.

(5) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:

◦ 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여 시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메터에 유의적인 변화가 없었다.

◦ 디곡신 : 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.

◦ 에탄올(알코올) : 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.

◦ 와파린 : 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

◦ 사이클로스포린 : 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

② 로자탄 : 기허가사항과 동일. 끝.