의약품 품목허가 보고서

접수일자		2024-01-19	**접수번호**	20240009464
신청구분		자료제출의약품		
신 청 인 (회사명)		㈜종근당		
제 품 명		텔미누보정20/2.5밀리그램(텔미사르탄,에스암로디핀베실산염이수화물)		
주성분명 (원료의약품등록 번호)		텔미사르탄([redacted]) 에스암로디핀베실산염이수화물([redacted])		
제조/수입 품목		■ 제조 □ 수입	**전문/일반**	■ 전문 □ 일반
제형/함량		정제 텔미사르탄 20.00밀리그램 에스암로디핀베실산염이수화물 3.69밀리그램		
최종 허가 사항	**허가일자**	2024.07.04.		
	효능·효과	붙임 참조		
	용법·용량	붙임 참조		
	사용상의 주의사항	붙임 참조		
	저장방법 및 사용기간	붙임 참조		
	제조원	붙임 참조		
	허가조건	붙임 참조		
국외 허가현황		붙임 참조		
허가부서		의약품허가총괄과	**허가담당자**	최지연 주무관, 우나리 주무관(승진예정자), 김영주 과장
심사부서		순환신경계약품과 첨단의약품품질심사과 의약품안전평가과	**심사담당자**	(안유) 김송이 주무관, 서현옥 연구관, 김소희 과장 (기시) 김신영 주무관, 권오석 연구관, 고용석 과장 (RMP) 정희금 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
GMP* 평가부서		해당 없음	**GMP 담당자**	해당 없음

* 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 복용해야 한다. 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. - 20/2.5밀리그램: 텔미사르탄 20밀리그램 또는 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다. - 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. ○ 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. 텔미사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다. ○ 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다. ○ 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. ○ 소아 : 만 18세 이하의 소아환자에 대한 안전성、유효성이 확립되어 있지 않아 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

○ 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) 좌심실 유출로 폐쇄 [예; 높은 등급(high grade)의 대동맥협착]
7) 중증의 저혈압 환자
8) 쇽 환자(심장성 쇼크 포함)
9) 급성 심근경색 이후 혈류역학적으로 불안정한 심부전 환자
10) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60 mL/min/1.73m^2)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, 담도 폐쇄성 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-안지오

텐신-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
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
1) 텔미사르탄과 에스암로디핀 복합제
(1) 임상시험
① 이 약에 대한 안전성은 텔미사르탄 20 mg으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압 환자 108명을 대상으로 시험약(텔미사르탄 20 mg과 에스암로디핀 2.5 mg 병용투여) 또는 대조약(텔미사르탄 40 mg)을 8주간 투여하는 제3상 임상시험에서 평가되었다.
시험군(텔미사르탄 20 mg과 에스암로디핀 2.5 mg 병용투여군)에서 약물과의 인과관계에 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.
<표 1> 시험군(텔미사르탄 20 mg과 에스암로디핀 2.5 mg 병용투여군)에서 발현된 이상반응

기관계	발현빈도
	흔하게(≥1/100, <1/10)
심장 장애	급성 심근경색*
안과계 장애	눈 부종
정신 장애	불안장애, 불면
위장관계 장애	위 점막 병변
신장 및 요로 장애	요로 결석

* 보고된 이상반응 중 연구자가 약물과 관련성이 의심된다고 판단한 이상반응

② 본태성 고혈압 환자(총 815명, 이 중 텔미사르탄/에스암로디핀 복합제 또는 병용투여군 444명) 대상으로 수행한 8주 임상시험(2상 1편, 3상 2편)을 통합하여 이 약(텔미사르탄/에스암로디핀 복합제)에 대한 안전성을 평가하였다.
<표2> 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) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 671명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.43%(23/671명, 총 26건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례는 보고되지 않았다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 1.79%(12/671명, 총 12건)로 보고되었으며, 안면홍조 1.04%(7/671명, 7건), 감기 0.45%(3/671명, 3건), 고지혈증, 국소부종 각 0.15%(1/671명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.04%(7/671명, 총 7건)로 안면홍조 0.89%(6/671명, 6건), 국소부종 0.15%(1/671명, 1건)가 보고되었다.

2) 텔미사르탄과 암로디핀 복합제

(1) 임상시험 또는 시판후 경험

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

텔미사르탄/암로디핀에 대한 안전성 및 내약성은 3,500명 이상의 환자가 참여한 다섯 개의 비교 임상을 통해 평가되었으며, 이 중 2,500명이 넘는 환자가 텔미사르탄과 암로디핀을 병용투여 받았다. 임상시험에서 텔미사르탄과 암로디핀의 병용투여 시 단일의 이상반응과 비교하였을 때 추가적인 이상반응이 확인되지 않았다. 암로디핀 단일제에 대한 용량 의존적 이상반응으로 알려진 말초부종은 암로디핀만 복용한 환자들에서 보다 텔미사르탄/암로디핀 투여군에서 전반적으로 더 낮은 발생율로 관찰되었다.

비록 임상시험 또는 시판 후 기간 동안에 관찰되지 않았을지라도, 단일제(텔미사르탄 또는 암로디핀)에서 과거에 보고된 이상반응은 텔미사르탄/암로디핀에서도 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, 호산구증가증	
	매우 드물게			백혈구감소증,

				혈소판감소증
면역계 장애	드물게		과민성, 아나필락시스반응	
	매우 드물게			과민성
대사 및 영양 장애	흔하지 않게		고칼륨혈증	
	드물게		저혈당증(당뇨 환자에서) 저나트륨혈증	
	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	
귀 및 미로 장애	흔하지 않게	현기증	현기증	이명
심장 장애	흔하게			두근거림
	흔하지 않게	서맥, 두근거림	서맥	서맥
	드물게		빈맥	
	매우 드물게			심근경색, 심실성빈맥, 부정맥, 심방세동
심혈관계 장애	흔하게			홍조
	흔하지 않게	저혈압, 기립성저혈압, 홍조	저혈압, 기립성저혈압	저혈압
	매우 드물게			혈관염
호흡기, 흉부 및 종격 장애	흔하지 않게	기침	호흡곤란	호흡곤란, 비염, 기침
	매우 드물게	간질성폐질병 [1)]		
위장관계 장애	흔하게			배변습관변화(설사 및 변비 포함), 복통, 소화불량, 구역

	흔하지 않게	복통, 설사, 구역	위창자내공기참, 복통, 설사, 구토, 소화불량	구토, 구강건조
	드물게	구토, 잇몸비대, 소화불량, 구강건조	복부불쾌감, 구강건조	
	매우 드물게			췌장염, 위염, 잇몸비대
간담도 장애	드물게		간기능이상, 간장애 [2)]	
	매우 드물게			간염, 황달, 간효소증가(대부분 담즙정체와 함께 나타남)
피부 및 피하조직 장애	흔하지 않게	가려움증	다한증, 발진, 가려움증	탈모, 자색반, 피부변색, 다한증, 발진, 가려움증
	드물게	습진, 홍반, 발진	혈관부종(치명적 결과 수반), 독성피부발진, 약물발진, 두드러기, 습진, 홍반	
	매우 드물게			혈관부종, 다형성홍반, 두드러기, 박탈피부염, 스티븐스-존슨증후군, 광과민반응
	알 수 없음			독성표피괴사용해
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(급성신부전 포함)	배뇨질환, 빈뇨증, 야간뇨
	드물게	야간뇨		
생식계 및 유방 장애	흔하지 않게	발기기능장애		남성의 여성형유방, 발기기능장애
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게			부종
	흔하게	말초부종		무력증, 피로
	흔하지 않게	무력증, 흉통, 피로, 부종	무력증, 흉통	통증, 흉통, 병감(권태)
	드물게	병감(권태)	인플루엔자유사질병	
임상 검사	흔하지 않게	간효소증가	혈액크레아티닌증가	체중증가, 체중

				감소
	드물게	혈액요산증가	혈액크레아티닌포스포키나제증가, 헤모글로빈감소, 간효소증가, 혈액요산증가	

[1] 텔미사르탄의 시판 후 경험에서 간질성폐질병(주로 간질성폐렴 및 호산구성폐렴)이 보고되었다.
[2] 텔미사르탄의 간기능이상 및 간장애 시판 후 이상반응은 이러한 이상반응이 발현될 것으로 예상되는 일본 환자에서 대부분 발생하였다.

(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. 약물과 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, 체위성어지럼증 각 0.16%(1/610명, 1건)로 조사되었다. 이 중, 약물과 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) 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 반응은 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(헤파린 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 신

기능의 변화가 예상될 수 있다. 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성에 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. 텔미사르탄은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

5) 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.

6) 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.

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) 당뇨

심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨환자(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.

9) 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.

10) 허혈성 심장질환

다른 혈압강하제에서와 같이, 허혈성 심질환이나 허혈성 심혈관 질환이 있는 환자에서 과도한 혈압 강하는 심근경색이나 뇌졸중을 일으킬 수 있다.

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 디기털리스 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_{0-24}와 C_{max}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)에서 안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제와 COX 저해제 병용 투여시 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, 히드로클로로티아지드 및 이부프로펜과 병용투여하였을 때 임상적으로 유의한 상호 작용은 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.
⑧ 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), ACE억제제 또는 알리스키렌의 병용투여에 의한 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)의 이중차단은 이러한 약물의 단독요법과 비교시 저혈압, 실신, 고칼륨혈증 및 신기능의 변화(급성 신부전 포함) 위험을 증가시키는 것과 관련이 있다. 이 약과 RAAS에 작용하는 다른 약물을 병용투여하는 환자의 경우, 혈압, 신기능 및 전해질을 면밀히 모니터링해야 한다. 당뇨병이나 중등증~중증의 신장애 환자(사구체여과율 < 60 mL/min/1.73m^2)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용투여하지 않는다.
3) 암로디핀의 약물 상호 작용
① 임상 시험에서 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와파린, 비스테로이드성소염제, 항생제 및 경구용 당뇨병 제제 등과 안전하게 투여되었다.
② 자몽 쥬스 : 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
③ 시메티딘, 실데나필 : 암로디핀의 약동학에 대한 유의한 영향은 없었다.
④ 아토르바스타틴, 디곡신, 와파린: 임상 약물상호작용 연구에서 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.
⑤ 심바스타틴 : 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg을 다회 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 타크로리무스 : 암로디핀과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중 농도 증가 위험이 있지만, 이러한 상호작용의 약동학적 기전이 완전히 이해된 것은 아니다. 타크로리무스를 투여 받은 환자에게 암로디핀을

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 암로디핀으로 약물상호작용 시험이 수행되지 않았다. 암로디핀을 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 클래리트로마이신과 같은 마크로라이드계, 베라파밀 또는 딜티아젬)를 암로디핀과 병용 시 암로디핀 노출을 유의하게 증가시켜 그 결과 저혈압 위험이 증가할 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, 악성 고열에 감수성이 있는 환자 및 악성 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: 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, 양수감소증, 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 긴밀하게 관찰하여야 한다.
암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 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 않아야한다.(‘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. 소아에 대한 투여
이 약은 만 18세 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 인함), 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. 약용탄이 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 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 암로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링하고, 사지의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액등과 같은 순환체액 및 뇨배설량을 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 않으며 혈액투석으로 제거되지 않는다.
암로디핀 과량투여 24~48시간 이후 발생할 수 있는 지연형 비-심인성 폐부종이 드물게 보고되었으며, 이때 호흡 보조 요법이 필요할 수 있다. 관류 및 심박출량 유지를 위한 조기 소생 조치(수액 과부하 포함)는 비-심인성 폐부종의 유발인자가 될 수 있다.

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 주의

한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 텔미사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin Ⅱ receptor blocker)로 안지오텐신Ⅱ의 혈관 수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압 강하 효과를 나타낸다.

(2) 에스암로디핀(암로디핀): 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로서, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 말초 혈관 저항을 감소시켜 혈압강하 효과를 나타낸다.

2) 약동학적 정보

이 약(텔미사르탄/에스암로디핀 20/2.5 mg)과 기 허가된 의약품(텔미사르탄 20 mg 단일제와 에스암로디핀 2.5 mg 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 한 편이 수행되었다.

총 42명의 건강한 성인에게 이 약 20/2.5 mg 또는 기 허가된 의약품으로서 텔미사르탄 20 mg, 에스암로디핀 2.5 mg을 공복시 단회투여하였다(2 X 4 교차시험). 혈중 텔미사르탄, 에스암로디핀 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교 평가하였을 때, 비교평가 항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

3) 임상시험 정보

텔미사르탄 20 mg 단일요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 108명을 대상으로 8주 동안 텔미사르탄 20 mg 및 에스암로디핀 2.5 mg 병용 투여군과 텔미사르탄 40 mg 투여군의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 제 3상 임상시험이 수행되었다.

일차 유효성 평가에서 텔미사르탄 20 mg 및 에스암로디핀 2.5 mg 병용 투여군은 8주 후 MSSBP 변화량(mmHg)이 텔미사르탄 40 mg 투여군 대비 통계적으로 유의하게 감소하였고, 이를 통해 텔미사르탄 20 mg 및 에스암로디핀 2.5 mg 병용 투여는 텔미사르탄 40mg 단독 투여 대비 고혈압 치료효과가 우월함을 입증하였다.

<표> 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(mmHg)*

	시험군†(N=54)	대조군†(N=54)
변화량(LS Mean(SE))	-16.97(2.06)	-7.42(2.04)
군간 변화량(LS Mean) 차이	-9.56	
(95% 신뢰구간)	(-14.50~-4.61)	
p-value	0.0002	

* 시험군과 대조군의 기저치 대비 변화율 비교를 위한 ANCOVA 결과

† 시험군: 텔미사르탄 20 mg 및 에스암로디핀 2.5 mg 병용 투여군, 대조군 : 텔미사르탄 40mg 투여군

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

○ 제조원

구분	제조원	제조국	소재지
자사제조	㈜종근당	대한민국	대한민국 충청남도 천안시 서북구 성거읍 망향로 797-48

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

1. 주성분명: 텔미사르탄

○ 등록번호: [redacted]

○ 제조소 명칭: [redacted]

○ 소재지: [redacted]

2. 주성분명: 에스암로디핀베실산염이수화물

○ 등록번호: [redacted]

○ 제조소 명칭: [redacted]

○ 소재지: [redacted]

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

1. 「약사법」 제42조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사 대상 의약품임

- 재심사기간 : 2024.07.04. ~ 2030.07.03.(6년)
- 재심사신청기간: 2030.07.03.~2030.10.02.

2. 「신약 등의 재심사 기준」(식품의약품안전처고시)을 준수할 것

3. 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것.<붙임 2 참조>

4. 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목 허가를 취소할 수 있음

*「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제7조의2제1항제4호

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	위해성관리계획 관련 자료
신청일자	2024.01.19.			
보완요청일자	2024.05.02.	2024.05.02.	2024.05.02.	2024.05.02.
보완접수일자	2024.06.05.	2024.06.05.	2024.06.05.	2024.06.05.
최종처리일자	2024.07.04.	2024.07.04.	2024.07.04.	2024.07.04.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사규정(식약처고시) 제5조제2항 [별표1] 에 따른 구분

Ⅱ. 자료제출의약품, 1. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감, 7. 새로운 제형(동일투여경로)

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | |

2) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 생식발생독성시험자료

마. 발암성시험자료

바. 기타독성시험자료

1) 국소독성시험(국소내성시험포함)

2) 의존성

3) 항원성 및 면역독성

4) 작용기전독성

5) 대사물

6) 불순물

7) 기타

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 일반약리시험자료 또는 안전성약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

1) 분석방법과 밸리데이션 보고서

2) 흡수

3) 분포

4) 대사

5) 배설

라. 약물상호작용 등에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

나. 가교자료

다. 생물학적동등성 시험에 관한 자료

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(텔미사르탄/에스암로디핀 20/2.5mg)은 국내 기허가된 텔미사르탄, 암로디핀(에스암로디핀) 단일제 및 복합제를 근거로 개발하는 함량증감복합제로, 텔미사르탄 20mg 또는 텔미사르탄 40mg 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 에스암로디핀 2.5mg 추가요법(add-on)으로 개발된 품목임
- 비임상시험자료 : 동일 조성의 고함량 복합제 허가현황(텔미사르탄/에스암로디핀 40/2.5, 40/5, 80/2.5, 80/5mg) 등을 고려하여 추가적인 비임상시험은 요구되지 않을 것으로 사료됨
- 임상시험성적에 관한 자료 : 신청품목의 품목허가를 뒷받침하기 위해 임상시험자료 [redacted]을 제출하였음. 텔미사르탄 20mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 시험군(텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용투여군)의 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(일차 유효성 평가변수)은 대조군(텔미사르탄 40mg 투여군) 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음(군간 차이 -9.56[95%CI -14.50, -4.61], p=0.0001). 이에, 신청 효능효과 중 텔미사르탄 20mg 또는 40mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에서 신청품목 투여의 적절성을 확인할 수 있음. 또한 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용투여와 텔미사르탄/에스암로디핀 20/2.5mg 간 생물학적동등성을 입증함에 따라 병용투여하는 환자에서 신청 복합제로 전환 인정 가능함
  - 약물상호작용 : 텔미사르탄/에스암로디핀 고함량 복합제 최초허가당시 제출 임상시험에서 텔미사르탄 및 에스암로디핀 각 단독 또는 병용 반복투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
  - 복합제의 생체이용률에 관한 자료 : 텔미사르탄/에스암로디핀 20/2.5mg과 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용투여 시 생체이용률을 비교한 결과, 혈장 텔미사르탄, 에스암로디핀의 Cmax, AUC는 생물학적 동등성범위내였음.
  - 제3상 임상시험 : 텔미사르탄 20mg 단일요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 108명을 대상으로 8주 동안 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용투여군과 텔미사르탄 40mg 투여군의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 제 3상 임상시험을 수행하였음. 시험군(텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용투여군)의 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(mmHg)은 대조군(텔미사르탄 40mg 투여군) 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음(군간 차이 -9.56[95%CI -14.50, -4.61], p=0.0001). PPS 분석결과에서도 동일한 경향을 보였음. 임상시험용의약품을 1회 이상 투여 받은 108명 중 16명(14.81%, 23건)에서 이상반응이 보고되었으며, 투여군간 차이는 통계적으로 유의하지 않았음(p=0.1041). 텔미사르탄 및 에스암로디핀 병용투여군의 안전성은 전반적으로 기 알려진 각 단일제 및 복합제의 안전성 프로파일과 유사하였음.
- 위해성관리계획 :
  - 기허가된 단일제 및 복합제에서 보고된 안전성 정보 및 임상시험에서 확인된 이상반응 프로파일을 고려하여 추가적인 평가가 필요한 위해성을 적절히 설정하였음. 텔미사르탄/에스암로디핀 복합제에 대해 소아, 고령자, 장기 투여경험이 제한적인 바, 부족정보로 타당하게 설정하였음

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 텔미누보정20/2.5밀리그램(텔미사르탄/에스암로디핀)

		에스암로디핀	
		2.5	5
텔미사르탄	20	○(신청)	
	40	○	○
	80	○	○

- 약리작용 기전 :
  - 텔미사르탄: 안지오텐신 수용체 차단제(ARB, angiotensin II receptor blocker)로, 안지오텐신II의 혈관수축작용을 억제하여 혈관을 확장시켜 혈압 강하 효과를 나타낸다.
  - 에스암로디핀(암로디핀): 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker) 계열 고혈압 치료제로, 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 말초 혈관 저항을 감소시켜 혈압강하 효과를 나타냄

1.2. 기원 및 개발경위

- 업체에서 개발한 텔미사르탄/에스암로디핀 복합제인 텔미누보정 40/2.5, 40/5, 80/2.5, 80/5mg은 2013년 허가를 득하여 시판 중에 있음. 국내외 고혈압 가이드라인에서 단일제 증량보다 저용량 병용요법을 권장하고, 단순 두 약물의 병용보다는 Single Pill Combination(이하 SPC)으로 치료를 시작하는 것이 더 선호됨. 이에, 초기 치료에 불응하는 고혈압 환자에게 단일제 용량을 증량하는 것보다 효과적인 치료옵션을 제공하기 위해 텔미누보정 20/2.5mg 저함량제제를 개발하고자 함

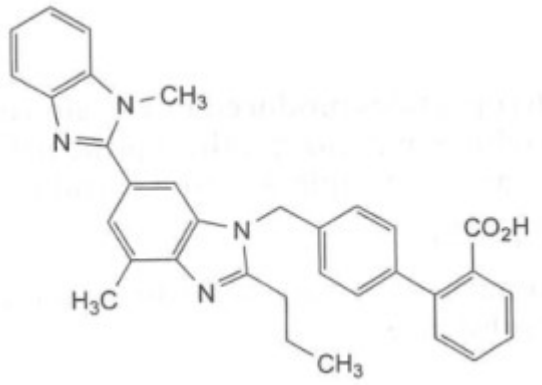
2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

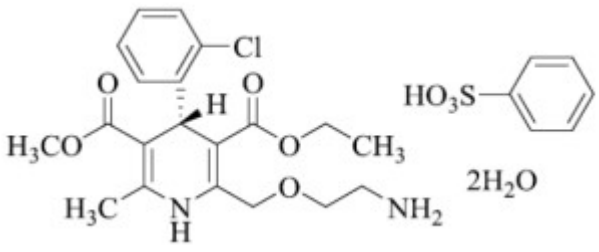
○ **텔미사르탄 :** [redacted]

- 명칭 : Telmisartan
- 화학명 : 4-[[4-Methyl-6-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-2-propyl-1H-benzimidazol-1-yl] methyl]biphenyl-2-carboxylic acid
- 분자식 : $C_{33}H_{30}N_4O_2$
- 구조식 :



○ **에스암로디핀베실산염이수화물**

- 명칭 : S-Amlodipine Besylate Dihydrate : [redacted]
- 화학명 : 3-Ethyl 5-Methyl (4S)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4 -dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulphonate dihydrate
- 분자식 : $C_{26}H_{35}ClN_2O_{10}S$
- 구조식 :



2.1.2 원료의약품 시험항목

○ **텔미사르탄 : EP(유럽약전)에 따름**

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 □ 기타)

■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

○ 에스암로디핀베실산염이수화물 : 별첨규격에 따름

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH ■ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 잔류용매시험 □ 중금속 ■ 기타) ■ 건조감량/강열감량/수분 □ 강열잔분/회분/산불용성회분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 정량법 □ 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당사항 없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 ■ 기타) □ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 *시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/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. 원료의약품의 안정성

○ 텔미사르탄

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	2중 PE bag	기준 내 적합함
가속시험	40±2℃/75±5% RH		

○ 에스암로디핀베실산염이수화물

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	2중 PE bag	기준 내 적합함
가속시험	40±2℃/75±5% RH		

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25±2℃/60±5% RH	병/HDPE, 캡/PP	기준 내 적합함
가속시험	40±2℃/75±5% RH		

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온(1~30℃), 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성 시험 결과 기준 내 적합함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 신청품목은 텔미사르탄/에스암로디핀 20/2.5mg 복합제로 동일 조성의 고함량 복합제 허가현황(텔미사르탄/에스암로디핀 40/2.5, 40/5, 80/2.5, 80/5mg) 등을 고려하여 추가적인 비임상시험은 요구되지 않을 것으로 사료됨

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

·2024.01.25. 품목허가 임상시험 실태조사 의뢰 : 순환신경계약품과-240

·2024.02.01. 품목허가 실태조사 대상여부 검토결과 알림 : 임상정책과-506

- 현장 실태조사 대상에 해당하지 않음

6.2. 임상시험자료집 개요 (CTD 5.2)

●임상시험성적자료 : [redacted]

단계	시험 (번호)	디자인	대상 환자	투여/완료	임상시험용의약품 투여방법 및 기간	평가항목
[A30_19BE2305] 건강한 성인을 대상으로 CKD-828 20/2.5mg 투여 시와 D064, D701 투여 시의 약동학적 특성 및 안전성을 비교평가 하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회 투여, 2군 4기 반복교차 임상시험						
1상	A30_	무작위배정,	건강한 성인	투여: 42명	- 공복, 단회투여	[약동학]

<table>
<tr><th>단계</th><th>시험
(번호)</th><th>디자인</th><th>대상
환자</th><th>투여/완료</th><th>임상시험용의약품 투여방법 및 기간</th><th>평가항목</th></tr>
<tr><td></td><td>19BE
2305</td><td>공개, 공복,
단회투여,
2군 4기
반복교차
임상시험</td><td></td><td>[redacted]</td><td>- 대조약(R):
텔미사르탄 20 mg+
에스암로디핀 2.5mg 병용투여
- 시험약(T):
CKD-828 1정
(텔미사르탄/에스암로디핀 20/2.5mg)
<table><tr><th>순서군</th><th>1기</th><th>2기</th><th>3기</th><th>4기</th></tr><tr><td>1</td><td>R</td><td>T</td><td>R</td><td>T</td></tr><tr><td>2</td><td>T</td><td>R</td><td>T</td><td>R</td></tr></table>순서군당 21명, 휴약기 14일 이상</td><td>- 1차 : 텔미사르탄, S-암로디핀 AUC_t, C_{max}
- 2차 : 텔미사르탄, S-암로디핀 AUC_∞, T_{max}, $t_{1/2}$, CL/F, Vd/F

[안전성]
- 이상반응, 임상실험실검사, 활력징후, 병용약물, 신체검사, 심전도 검사</td></tr>
<tr><td colspan="7">[A30_14HT2209] D064 단일요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 D064와 D701의 병용투여시의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 치료적확증, 제3상 임상시험</td></tr>
<tr><td>3상</td><td>A30_
14HT
2209</td><td>무작위배정,
이중눈가림,
다기관,
치료적확증
임상시험</td><td>텔미사르탄
20mg 단일
요법으로
혈압이 적절
히 조절되지
않는 환자</td><td>투여: 108명
[redacted]</td><td>- 1일 1회 8주 투여
- 시험군:
텔미사르탄 20 mg+
에스암로디핀 2.5mg 병용투여
- 대조군 : 텔미사르탄 40mg</td><td>[유효성]
- 1차 : 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량
- 2차 :
MSSBP 변화량(4주), MSDBP 변화량(4주, 8주), 혈압 정상화비율(4주, 8주), 혈압 반응률(4주, 8주)
[안전성]
- 이상반응 등</td></tr>
</table>

6.3. 생물약제학시험

6.3.1. [redacted]

- 시험목적 : [redacted]
- 시험설계 및 방법 : [redacted]
- 휴약기간 : [redacted]
- 임상시험용의약품 및 투여방법 :
  - 임상시험용의약품 : [redacted]
  - 임상시험용의약품 투여방법 : [redacted]
- 분석대상 : [redacted]
- 채혈시점 : [redacted]
- 약동학 일차 평가변수 : [redacted]
- 약동학 이차 평가변수 : [redacted]

- 안전성 평가변수 : [redacted]
- 목표 시험대상자 수 : [redacted]
- 시험대상자의 임상시험 참여 현황 :
  - 스크리닝 시험대상자 : [redacted]
  - 무작위배정된 시험대상자 : [redacted]
  - 중도탈락 시험대상자 : [redacted]
  - 시험완료 시험대상자 : [redacted]
- 분석군 :
  - Safety analysis set : [redacted]
  - Pharmacokinetic set 1(에스-암로디핀)* : [redacted]
  - Pharmacokinetic set 2(텔미사르탄)* : [redacted]
- 약동학 평가 결과 :

[redacted]

- 안전성 평가 결과 :

[redacted]

6.3.2. [A30_19BE2305] 건강한 성인을 대상으로 CKD-828 20/2.5mg 투여 시와 D064, D701 투여 시의 약동학적 특성 및 안전성을 비교평가 하기 위한 공개, 무작위배정, 공복, 단회 투여, 2군 4기 반복교차 임상시험

- 시험목적 : [redacted]
- 시험설계 및 방법 : [redacted]
- 휴약기간 : [redacted]
- 임상시험용의약품 및 투여방법 :
  - 임상시험용의약품 :

	시험약	대조약1([redacted])	대조약2([redacted])
	CKD-828 20/2.5mg [redacted]	텔미트렌정20mg (텔미사르탄)	애니디핀에스정2.5mg (에스암로디핀베실산염이수화물)
주성분	텔미사르탄 20mg 에스암로디핀베실산염이수화물 3.69mg (에스암로디핀 2.5mg)	텔미사르탄 20mg	에스암로디핀베실산염이수화물 3.69 mg (에스암로디핀 2.5 mg)

  - 임상시험용의약품 투여방법 : [redacted]
    1) 대조약 : [redacted]
    2) 시험약 : [redacted]
- 분석대상 : [redacted]
- 채혈시점 :
  - 제1기 및 제2기 : [redacted]
  - 제3기 및 제4기 : [redacted]
- 성분별 채혈시간
  - Telmisartan : [redacted]
  - S-Amlodipine : [redacted]
- 약동학 일차 평가변수 : [redacted]
- 약동학 이차 평가변수 : [redacted]
- 안전성 평가변수 : [redacted]
- 목표 시험대상자 수 : [redacted]
- 시험대상자의 임상시험 참여 현황 :
  - 스크리닝 시험대상자 : [redacted]
  - 무작위배정된 시험대상자 : [redacted]
  - 투여한 시험대상자 : [redacted]
  - 시험완료 시험대상자 : [redacted]
  - 중도탈락 시험대상자 : [redacted]

- 시험완료 시험대상자 : [redacted]

- 분석군 :
  - Safety analysis set : [redacted]
  - Pharmacokinetic set 1(에스-암로디핀, 2기) : [redacted]
  - Pharmacokinetic set 2(텔미사르탄, 4기) : [redacted]
- 약동학 평가 결과 : 건강한 성인에게 시험약(텔미사르탄/에스암로디핀 20/2.5mg) 또는 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용으로 단회 경구투여 후 혈장 텔미사르탄 및 에스암로디핀의 Cmax 및 AUCt를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 서 log 0.8 - log 1.25이내로 생물학적동등성 범위내였음
  - [redacted]
  - [redacted]

텔미사르탄
에스암로디핀

- 안전성 평가 결과 : 건강한 성인에게 시험약(텔미사르탄/에스암로디핀 20/2.5mg) 또는 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용으로 단회 경구투여 시 안전성 측면에서 유의한 차이는 확인되지 않았음
  - 이상반응 : [redacted]
  - 약물이상반응 : [redacted]
  - 중대한 이상사례 : [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]
  - [redacted]

6.5. 유효성 및 안전성 (CTD 5.3.5)

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

• 제3상 임상시험결과보고서 1건 제출

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

[A30_14HT2209] D064 단일요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자를 대상으로 D064와 D701의 병용투여시의 유효성 및 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관, 치료적확증, 제3상 임상시험

• 시험목적 : [redacted]

- [redacted]
- [redacted]

• 임상설계 : [redacted]

- [redacted]

[redacted]

•임상시험용의약품 :

- 시험약 및 대조약

	시험약([redacted])	시험약([redacted])	대조약([redacted])
	애니디핀에스정2.5mg (에스암로디핀베실산염이수화물)	**텔미트렌정20mg (텔미사르탄)**	**텔미트렌정40mg (텔미사르탄)**
주성분	에스암로디핀베실산염이수화물 3.69mg (에스암로디핀 2.5mg)	텔미사르탄 20mg	텔미사르탄 40mg
성상	백색 또는 미황색의 팔각형 정제	흰색 또는 거의 흰색의 달걀형 정제	백색 또는 미백색의 양쪽이 볼록한 타원형 정제

- 시험약 및 대조약의 위약 :

	시험약([redacted], 에스암로디핀 2.5mg)의 위약	시험약([redacted], 텔미사르탄 20mg)의 위약	대조약([redacted], 텔미사르탄 40mg)의 위약
성상	백색 또는 미황색의 팔각형 정제	흰색 또는 거의 흰색의 달걀형 정제	백색 또는 미백색의 양쪽이 볼록한 타원형 정제

•선정기준 : [redacted]

- 목표 시험대상자 수 : [redacted]
- 시험대상자 참여현황 : [redacted]
  - 스크리닝 시험대상자 수 : [redacted]
  - 등록 시험대상자 수 : [redacted]
  - 중도탈락 시험대상자 수 : [redacted]
  - 완료 시험대상자 수 : [redacted]

- 분석군 : [redacted]

- 유효성 평가변수 :

1) 1차 유효성 평가변수

- [redacted]

2) 2차 유효성 평가변수

[redacted]

- 인구통계학적 정보 : [redacted]

- 일차 유효성 평가결과 : 텔미사르탄 20mg 단일요법으로 혈압이 적절히 조절되지 않는 고혈압 환자에서 시험군(텔미사르탄 20mg과 에스암로디핀 2.5mg 병용투여군) 및 대조군의 기저치 대비 8주 후 평균 MSSBP 변화량은 각각 -16.97(±2.06)mmHg, -7.42(±2.04)mmHg이었으며, 투여 군간 통계적으로 유의한 차이를 보였음(군간 차이: -9.56(±2.49)mmHg, p=0.0002).
  - PPS 분석 결과에서도 유사한 경향이 나타났음

• 2차 유효성 평가변수 :

[redacted]

• 안전성 평가 결과 :

[redacted]

6.7. 임상에 대한 심사자의견

• 신청품목의 품목허가를 뒷받침하기 위해 임상시험자료 [redacted]건([redacted])을 제출하였음. 텔

미사르탄 20mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자를 대상으로 한 제3상 임상시험에서 시험군(텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용투여군)의 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(일차 유효성 평가변수)은 대조군(텔미사르탄 40mg 투여군) 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음(군간 차이 -9.56[95%CI -14.50, -4.61], p=0.0001). 이에, 신청 효능효과 중 텔미사르탄 20mg 또는 40mg으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에서 신청품목 투여의 적절성을 확인할 수 있음

- 약물상호작용 : 텔미사르탄/에스암로디핀 고함량 복합제 최초허가당시 제출 임상시험에서 텔미사르탄 및 에스암로디핀 각 단독 또는 병용 반복투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았음
- 복합제의 생체이용률에 관한 자료 : 텔미사르탄/에스암로디핀 20/2.5mg과 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용투여 시 생체이용률을 비교한 결과, 혈장 텔미사르탄, 에스암로디핀의 Cmax, AUC는 생물학적 동등성범위내였음.
- 제3상 임상시험 : 텔미사르탄 20mg 단일요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압 환자 108명을 대상으로 8주 동안 텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용투여군과 텔미사르탄 40mg 투여군의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 제 3상 임상시험을 수행하였음. 시험군(텔미사르탄 20mg 및 에스암로디핀 2.5mg 병용투여군)의 일차 유효성 평가변수인 기저치 대비 8주 후 MSSBP 변화량(mmHg)은 대조군(텔미사르탄 40mg 투여군) 대비 통계적으로 유의하게 감소하였음(군간 차이 -9.56[95%CI -14.50, -4.61], p=0.0001). PPS 분석결과에서도 동일한 경향을 보였음.

[redacted] 텔미사르탄 및 에스암로디핀 병용투여시 안전성은 전반적으로 기 알려진 각 단일제 및 복합제의 안전성 프로파일과 유사하였음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 텔미사르탄/에스암로디핀 복합제 : 텔미누보정 40/2.5, 80/2.5, 40/5, 80/5mg
- 텔미사르탄/암로디핀 복합제 : 트윈스타정 40/5, 40/10, 80/5mg

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

<table>
<tr><td>회사명</td><td>(주)종근당</td><td>허가일</td><td>2024.07.04.</td></tr>
<tr><td>제품명</td><td>텔미누보정20/2.5밀리그램(텔미사르탄,에스암로디핀베실산염이수화물)</td><td>위해성관리계획 번호
(버전, 날짜)</td><td>v2.0, 2024.06.05.</td></tr>
<tr><td>주성분 및 함량</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th></th><th>배합목적</th><th>원료명</th><th>분량</th><th>단위</th><th>비고</th></tr>
<tr><td>텔미사르탄층</td><td>주성분</td><td>텔미사르탄</td><td>20.00</td><td>밀리그램</td><td></td></tr>
<tr><td>에스암로디핀층</td><td>주성분</td><td>S-암로디핀베실산염이수화물
(에스암로디핀(으)로서)</td><td>3.69
(2.5)</td><td>밀리그램</td><td></td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">텔미사르탄 또는 에스암로디핀(암로디핀) 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압</td></tr>
</table>

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법*
1. 중요한 규명된 위해성		
		첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
·태아에 대한 위험 ·말초부종 ·중증의 저혈압	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서
3. 중요한 부족정보		
·고령자에 대한 투여 ·소아에 대한 투여 ·장기투여 시 안전성	일반적인 의약품 감시활동 시판후 조사(사용성적조사)	첨부문서

* 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)