# 의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td>접수일자</td><td>* 텔로스톱플러스정<br>2017.12.28.<br>(80/10/20, 80/5/10, 40/5/10mg)<br>2018.01.16.<br>(80/10/10, 80/5/5, 40/5/5mg)<br><br>* 트리인원정<br>2018.05.03.<br>(80/10/20, 80/5/10, 40/5/10,<br>80/10/10, 80/5/5, 40/5/5mg)</td><td>접수번호</td><td>* 텔로스톱플러스정<br>20170278155(80/10/20mg)<br>20170278163(80/5/10mg)<br>20170278166(40/5/10mg)<br>20180006812(80/10/10mg)<br>20180006837(80/5/5mg)<br>20180006838(40/5/5mg)<br><br>* 트리인원정<br>20180102761(80/10/20mg)<br>20180102747(80/10/10mg)<br>20180102735(80/5/10mg)<br>20180102722(80/5/5mg)<br>20180102499(40/5/10mg)<br>20180102386(40/5/5mg)</td></tr>
<tr><td>신청구분</td><td colspan="3">「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제2조 제8호 자료제출의약품</td></tr>
<tr><td>신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">일동제약(주), 대원제약(주)</td></tr>
<tr><td>제 품 명</td><td colspan="3">텔로스톱플러스정80/10/20, 80/5/10, 40/5/10, 80/10/10, 80/5/5, 40/5/5밀리그램<br>트리인원정80/10/20, 80/5/10, 40/5/10, 80/10/10, 80/5/5, 40/5/5밀리그램</td></tr>
<tr><td>주성분명<br>(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">1) 텔미사르탄<br>일동제약㈜: 충북 청주시 흥덕구 공단로 98번길 53(송정동)<br>[DMF 공고번호: 20180205-209-J-57]<br>2) 암로디핀베실산염<br>한서켐㈜: 경기도 평택시 포승읍 포승공단로 41<br>[DMF 공고번호: 20101230-130-H-113-10]<br>3) 로수바스타틴칼슘<br>일동제약㈜: 충청북도 청주시 흥덕구 공단로98번길 53<br>[DMF 공고번호: 20180122-209-J-45]</td></tr>
<tr><td>제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td>제형/함량</td><td colspan="3">1정(772.5, 618.0, 386.25, 772.5, 618.0, 386.25mg) 중<br>텔미사르탄 80.0, 80.0, 40.0, 80.0, 80.0, 40.0밀리그램<br>암로디핀베실산염 13.87, 6.935, 6.935, 13.87, 6.935, 6.935밀리그램<br>(암로디핀으로서 10, 5, 5, 10, 5, 5mg)<br>로수바스타틴칼슘 20.80, 10.40, 10.40, 10.40, 5.20, 5.20밀리그램<br>(로수바스타틴으로서 20, 10, 10, 10, 5, 5mg)</td></tr>
<tr><td>신청<br>사항</td><td>효능효과</td><td colspan="2">이 약은 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.<br><br>○ 텔미사르탄/암로디핀</td></tr>
</table>

| | | |
|---|---|---|
| | | 텔미사르탄 또는 암로디핀 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압<br><br>**○ 로수바스타틴**<br>1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제<br>2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예: LDL 분리반출법)의 보조제<br>3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜레스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연<br>4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 환자의 식이요법 보조제<br>5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소: 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2 mg/dL 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의<br>- 뇌졸중에 대한 위험성 감소<br>- 심근경색에 대한 위험성 감소<br>- 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소 |
| | **용법용량** | 이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예: 아침)에 복용하는 것이 권장된다.<br><br>투여용량은 텔미사르탄/암로디핀 복합제 및 로수바스타틴의 효과 및 내약성에 근거하여 각 환자에서 개별화되어야 한다.<br><br>텔미사르탄/암로디핀 복합제와 로수바스타틴 단일제를 병용하고 있는 환자의 경우, 복용의 편리함을 위하여 이 약(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.<br><br>**○ 텔미사르탄/암로디핀 복합제**<br>- 40/5밀리그램: 암로디핀 5밀리그램 또는 텔미사르탄 40밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.<br>- 80/5밀리그램: 암로디핀 5밀리그램 또는 이 약 40/5밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.<br>- 40/10밀리그램: 암로디핀 10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.<br>- 80/10밀리그램: 암로디핀 10밀리그램 또는 이 약 40/10밀리그램으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 환자에게 투여한다.<br>・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.<br>· 간장애 환자: 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.<br>· 고령자: 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.<br><br>**○ 로수바스타틴**<br>1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb), 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증<br>이 약을 투여 전 및 투여 중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간 동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무 때나 이 약을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치 감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.<br>2. 고령자: 용량조절이 필요하지 않다.<br>3. 신부전 환자: 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 이 약 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다.<br>4. 간부전환자: Child-Pugh 점수가 7 이하인 경우에는 로수바스타틴의 전신노출 증가가 나타나지 않았으나, Child-Pugh 점수가 8 또는 9인 환자에서는 증가하였다. 이러한 환자에서는 신기능 검사가 고려되어야 한다. Child-Pugh 점수가 9를 초과하는 환자에 대한 투여 경험은 없다. 활동성 간질환 환자에는 이 약을 투여하지 않는다.<br>5. 인종: 아시아계 환자들에게 이 약의 전신노출이 증가하기 때문에 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.<br>6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자: 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 이 약 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. |
| **최종 허가 사항** | **허가일자** | 텔로스톱플러스정 : 2018.05.10.<br>트리인원정 : 2018.05.30 |
| | **효능·효과** | 붙임 참조 |
| | **용법·용량** | 붙임 참조 |
| | **사용상의 주의사항** | 붙임 참조 |
| | **저장방법 및 사용기간** | 붙임 참조 |
| | **허가조건** | 붙임 참조 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **국외 허가현황** | 해당 없음 | | |
| **허가부서** | 의약품심사조정과 | **허가담당자** | 박봉서, 도희정, 오정원 |
| **심사부서** | 순환계약품과 | **심사담당자** | (안유) 서현옥, 정주연, 장정윤<br>(기시) 이나영, 박재현, 장정윤 |
| **GMP*<br>평가부서** | 해당 없음 | **GMP<br>담당자** | *「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제2항2호, 제48조의2에 따른 제조 및 품질관리 적합판정서 인정 |

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

<전공정위수탁제조품목>

| 연번 | 제품명 | 신청인<br>(회사명) | 접수번호 | 접수일자 | 허가일자 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 트리인원정80/10/20, 80/5/10, 40/5/10, 80/10/10, 80/5/5, 40/5/5밀리그램 | 대원제약㈜ | 20180102761<br>20180102747<br>20180102735<br>20180102722<br>20180102499<br>20180102386 | 2018.05.03. | 2018.5.30. |

* 일동제약㈜, '텔로스톱플러스정 80/10/20, 80/5/10, 40/5/10, 80/10/10, 80/5/5, 40/5/5mg'의 자료 허여서 제출

## 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

이 약은 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.

○ 텔미사르탄/암로디핀 복합제
암로디핀 또는 텔미사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압

○ 로수바스타틴칼슘
1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제
2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제
3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연
4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증 (type III) 환자의 식이요법 보조제
5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의
- 뇌졸중에 대한 위험성 감소
- 심근경색에 대한 위험성 감소
- 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소

○ 용법·용량

이 약은 1일 1회 1정을 식사와 관계없이 물과 함께 복용한다. 가능하면 매일 같은 시간(예 : 아침)에 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(개개의 주성분 함량이 동일한 복합제)으로 전환할 수 있다.

○ 텔미사르탄/암로디핀 복합제

텔미사르탄/암로디핀 복합제를 투여하기 전에 개개의 성분(암로디핀 또는 텔미사르탄)으로 용량을 조절할 것이 권장되나, 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.

○ 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.

○ 간장애 환자 : 경증 또는 중등증의 간장애 환자에 대한 텔미사르탄의 1일 투여량은 40밀리그램을 초과하지 않아야 한다.

○ 고령자 : 75세 이상의 고령자인 경우, 암로디핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

○ 로수바스타틴

1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) 원발성 이상베타리포프로테인혈증(type III) 및 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증

로수바스타틴을 투여전 및 투여중인 환자는 표준 콜레스테롤 저하식을 하여야 하며, 이를 치료기간동안 지속하여야 한다. 식사와 상관없이 하루 중 아무때나 로수바스타틴을 투약할 수 있다. 초회용량은 1일 1회 5밀리그램이며, 더 많은 LDL-콜레스테롤치감소가 필요한 경우 유지용량으로 조절하여 투여할 수 있다. 유지용량은 1일 1회 10밀리그램으로 대부분의 환자는 이 용량에서 조절된다. 유지용량은 4주 또는 그 이상의 간격을 두고 LDL-콜레스테롤 수치, 치료목표 및 환자의 반응에 따라 적절히 조절하여야 하며, 1일 최대 20밀리그램까지 증량할 수 있다.

2. 고령자 : 용량조절이 필요하지 않다.

3. 신부전환자 : 경증 및 중등도 신부전 환자의 경우 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 신부전 환자에는 투여하지 않는다. 중등도 신부전 환자에게 로수바스타틴 20mg 투여시 각별히 주의해야 한다.

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

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

6. 근병증에 걸리기 쉬운 환자 : 근병증에 걸리기 쉬운 환자들의 권장 초기 용량은 5밀리그램이다. 이러한 환자들 중 몇몇에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다.

이 약의 주성분인 텔미사르탄/암로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg의 약물상호작용시험 결과, 텔미사르탄/암로디핀의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 2.4배, AUC는 약 1.3배로 증가하였다. 따라서 이 약 투여 시 로수바스타틴의 Cmax 증가로 인한 잠재적 위험성을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링 해야한다.

○ 사용상의 주의사항

**1. 경고**

임부에게 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 작용하는 약물들의 투여시, 태아 및 신생아에게 손상 및 사망까지도 일어날 수 있으며, 이러한 사례는 ACE억제제를 복용한 환자에서도 세계적으로 수십 례가 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.**

1) 이 약의 주성분 및 구성성분 또는 디히드로피리딘계 유도체에 과민증이 있는 환자
2) 유전성 혈관부종 환자이거나, ACE 억제제 또는 안지오텐신II 수용체 차단제 치료시 혈관부종의 병력이 있는 환자
3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 적절한 피임 방법을 사용하지 않는 가임여성, 수유부
4) 중증의 간장애 환자, 담도폐쇄 또는 담즙정체 환자(이 약의 구성성분인 텔미사르탄은 거의 대부분 담즙으로 배설된다. 담즙 정체, 담도폐쇄성 질환이 있는 환자나 간장애 환자의 경우 간 청소율 감소를 예상할 수 있다.)

5) 원인 불명의 지속적인 혈청 트랜스아미나제 상승 또는 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈청 트랜스아미나제 상승을 포함하는 활동성 간질환 환자
6) 중증의 대동맥판협착증 환자
7) 쇽 환자
8) 근병증환자
9) 중증 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 30mL/min)
10) 당뇨병이나 중등도~중증의 신장애 환자(사구체여과율 <60mL/min/1.73m2)에서 알리스키렌 함유제제와의 병용
11) 사이크로스포린 병용투여 환자
12) 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 환자들에게 로수바스타틴 40밀리그램 용량 투여는 금기이다. 이러한 인자들은 아래와 같다.
- 중등도의 신장애 (크레아티닌 청소율 < 60ml/min)
- 갑상선기능저하증
- 유전적인 근질환 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 다른 HMG-CoA 전환효소 또는 피브레이트 계열 약물에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 중독
- 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
- 아시아계 환자
- 피브레이트 계열 약물 병용투여

**3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것**
1) 중증의 저혈압 환자
2) 고령자
3) 고칼륨혈증 환자 또는 혈청 칼륨치가 높아지기 쉬운 환자
4) 경증에서 중등증 간장애 환자(주의하여 투여해야 하며, 텔미사르탄은 1일 1회 40mg을 초과하지 않아야 한다)
5) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 로수바스타틴은 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. 갑상선기능저하증이나 신증후군에 의한 2차적 고콜레스테롤혈증 환자는 이 약을 투여하기 전에 원인 질환을 치료해야 한다.
6) 대동맥판 및 승모판 협착증 환자 또는 폐쇄비대심근병 환자
7) 허혈 심장병, 허혈 심장혈관 질환, 뇌혈관 장애 환자(과도한 혈압강하는 심근경색이나 뇌혈류 부전으로 인한 뇌졸중을 일으킬 수 있다.)
8) 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계 질환 환자
9) 신장혈관 고혈압 환자(양측성 신동맥 협착증 환자 또는 단독기능 신장의 신동맥 협착증 환자)
10) 투석을 해야하는 신부전 환자

11) 원발성 알도스테론증 환자

12) 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.

13) 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 골격근에 대한 효과, 예를 들면, 합병증으로 설명되지 않는 근육통 및 근병증, 드물게 횡문근융해증이 로수바스타틴을 투여받은 환자에서 보고되었다. 로수바스타틴을 포함하여 스타틴을 복용 중이거나 중단한 환자에서, 면역매개성괴사성근병증이 보고되었다. 면역매개성 근병증은 임상적 특징으로 근위근 약화 및 혈중 Creatine kinase(CK)의 증가를 나타내며, 투여중지 이후에도 그 증상이 지속된다.

· 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로 근병증/횡문근융해증에 걸리기 쉬운 요인을 갖고 있는 다음의 환자에서는 치료의 위험성과 유익성이 고려되어야 하며, 임상 모니터링이 권장된다. 치료전에 CK 값이 기저수준에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)되어 있는 경우 치료를 시작해서는 안된다

- 신장애환자
- 갑상선기능저하증
- 유전적인 근질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우
- 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 피브레이트에 대한 근육 독성의 병력이 있는 경우
- 알코올 남용
- 70세 이상의 노인
- 혈장 농도가 증가할 수 있는 상황
- 피브레이트 계열 약물 병용투여

· 치료 중에는 특히 권태감이나 열과 관련이 있을 경우, 다른 이유로 설명되지 않는 근육통이나 근육쇠약, 경련을 즉시 보고해야 한다. 이러한 환자에서 CK치를 측정해야 하고 이때 CK치가 현저히 상승되거나(정상 상한치의 5배 이상 증가), CK치가 정상 상한치의 5배 이하로 증가한다 할지라도 근육 증상이 심하고 일상의 불편함을 야기한다면 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 격렬한 운동 후나 CK 값을 증가시킬 수 있는 기타 원인이 있는 경우는 CK 값을 측정하지 않도록 한다. CK 값이 기저상태에서 유의성있게 증가(정상 상한치의 5배 이상 증가)한 경우 5~7일 내에 확증시험이 수행되어야 한다. 시험 반복시에도 기저상태의 CK 값이 정상 상한치의 5배 이상 증가한 경우 이 약을 투여하지 않는다.

14) 근병증이나, 횡문근융해증에 부차적인 신부전으로 악화될 것을 암시하는 급성 중증 상태(예를 들면, 패혈증, 저혈압, 대수술, 창상, 중증의 대사성/내분비성/전해질성 질환, 조절되지 않는 간질발작)에서는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

15) 임상시험에서 로수바스타틴과 다른 약을 병용 투여한 소수의 환자에서 골격근에 대한 효

과가 증가된 증거는 없다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 피브린산 유도체(겜피브로질, 사이크로스포린, 니코틴산, azole계 항진균제, protease 저해제, macrolide 항생제)를 투여받은 환자에서 근염과 근병증의 빈도가 증가했다. 겜피브로질은 HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용시 근병증의 위험을 증가시킨다. 따라서 이 약과 겜피브로질의 병용은 추천되지 않는다. 이 약을 피브레이트나 니아신과 병용투여시 유익성과 위험성을 주의깊게 평가하여야 한다. 피브레이트 계열 약물과 병용투여할 때 로수바스타틴 40밀리그램 용량은 금기이다.

16) 로수바스타틴 고용량 특히 40mg 복용 환자에서, dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 이것은 일반적으로 일시적이고 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴 40mg 투여 환자의 추적기간 동안에는 신기능 검사를 고려하여야 한다.

17) 로수바스타틴의 약동학 시험에 의하면 코카시아인과 비교시 아시아인에서 전신 노출의 증가(AUC 및 Cmax의 중앙값이 약 2배 증가)가 나타났으므로 아시아인에게 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(40명) 또는 텔미사르탄/암로디핀 복합제(44명) 또는 텔미사르탄 및 로수바스타틴 병용(49명) 투여한 임상시험에서 평가되었다.

텔미사르탄/암로디핀 복합제와 로수바스타틴 병용투여군(40명)에서 시험약과의 인과관계와 관계없이 보고된 이상반응은 다음과 같다.

표1. 시험군(n=40)에서 발현된 이상반응

| 발현부위 | 발현빈도 |
|---|---|
| | 흔하게(≥1%, <10%) |
| 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 의심되거나, 관련성이 많거나, 관련성이 명백한 것으로 판단한 이상반응 | |

2) 텔미사르탄과 암로디핀 복합제에서 수집된 정보

(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 노출되었

다. 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.

표2. 2% 이상 발현되었으며, 위약보다 발현율이 높은 이상반응

| | 암로디핀/텔미사르탄병용투여군 (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 텔미사르탄과 암로디핀을 병용 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 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 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. 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 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, 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 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.

3) 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
위약대조 임상시험에서 텔미사르탄을 투여한 환자에서 1% 이상 나타났으며 위약 투여환자보

다 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, 흉 통, 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 상승

은 위약군에서 더 높은 빈도로 발생하였다. 텔미사르탄 투여 환자 중 간기능 이상으로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다.

(2) 시판 후 사용경험

텔미사르탄 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

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, 흉통, 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 발현될 것으로 예상되는 일본 환자에서 대부분 발생하였다.

추가적인 안전성 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 2.5mg (n=275) | 암로디핀 5.0mg (n=296) | 암로디핀 10.0 mg (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 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% |

이외에도 추가적으로 보고된 이상반응 (0.1% ~ 1% 발현)은 다음과 같다.
- 심혈관계 : 부정맥 (심실성 빈맥 및 심방세동 포함), 서맥, 흉통, 말초허혈, 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, 주기외 수축, 피부 탈색, 가려움증, 피부 건조, 탈모, 피부염, 근육 약화, 단일수축, 조화운동불능, 과다근육긴장증, 편두통, 냉습피부, 무감동증, 초조, 기억상실, 위염, 식욕증가, 묽은변, 비염, 배뇨 장애, 다뇨증, 이상 후각, 미각 도착, 비정상적인 안구 조절, 눈마름증

(2) 시판 후 사용경험
암로디핀의 시판 후 사용경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.
여성형 유방증이 드물게 보고되었으며 약과의 인과관계는 불확실하다. 황달 및 간효소 수치 상승 (대부분 쓸개즙 정체 또는 간염과 함께 나타남)이 암로디핀의 사용과 관련하여 보고되었

으며 몇몇 사례는 입원이 필요할 정도로 중증이었다. 백혈구 감소증, 혼란상태, 박리성 피부염, 스티븐스-존슨 증후군, 광과민 반응이 보고되었다 (빈도 불명).

추가적인 안전성 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다

③ 로수바스타틴

(1) 보고된 이상반응은 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 이상반응으로 연구를 중단한 환자는 로수바스타틴 투여군중 4% 미만이었다.

이상반응의 발현빈도는 다음과 같이 분류하였다:
흔하게 (>1/100, <1/10); 흔하지 않게 (>1/1,000, <1/100); 드물게 (>1/10,000, <1/1,000); 매우 드물게 (<1/10,000); 알려지지 않음 (활용할 수 있는 자료로부터는 추정할 수 없다.)

| 발현부위 | 증상별 발현빈도 | | |
|---|---|---|---|
| | 흔하게 | 흔하지 않게 | 드물게 |
| 면역계 | | | 혈관부종을 포함한 과민 반응 |
| 내분비계 | 당뇨 1) | | |
| 신경계 | 두통, 어지러움 | | |
| 위장관계 | 변비, 구역, 복통 | | 췌장염 |
| 피부 및 피하조직 | | 가려움증,<br>발진 및 두드러기 | |
| 근골격계 및 결합조직 | 근육통 | | 근육병증 (근육염 포함)<br>횡문근융해증 |
| 전신 | 무력증 | | |
| 주1 : JUPITER 임상시험에서 공복시 혈당이 5.6 ~ 6.9 mmol/L 환자에서 가장 많이 보고된 이상반응(로수바스타틴 투여군 2.8%, 위약군 2.3% 보고) | | | |

다른 스타틴계 약물과 마찬가지로 용량 증가에 따라 이상반응이 증가하는 경향이 나타났다.

(2) 신장에 미치는 영향 : Dipstick 테스트에 의해 검출되는 대부분이 세뇨관 기원인 단백뇨가 관찰되었다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 ++ 이상으로 전환되는 현상이 10, 20밀리그램에서는 1%미만, 40밀리그램에서는 약 3%에서 나타났다. 뇨단백이 음성 또는 극소량에서 +로 약간 증가하는 것도 20밀리그램 용량에서 관찰되었다. 단백뇨는 대부분의 경우 치료 도중 감소하거나 자발적으로 사라졌으며 급성 또는 진행성 신부전의 예측 인자는 아니다. 로수바스타틴을 투여한 환자 및 임상시험자료에서 혈뇨가 관찰되었으나, 발현빈도는 낮았다.

(3) 근골격계에 미치는 영향 : 급성 신부전과 함께 또는 급성 신부전 없이 근골격계에 미치는 영향(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 로수바스타틴 모든 용량의 치료환자 (특히 20밀리그램 이상)에서 보고되었다. 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 creatinine kinase(CK) 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다. creatinine kinase(CK) 수치가 현저히 증가(정상상한의 5배 이상 증가)하는 경우 일시적으로 치료를 중단하여야 한다.

(4) 간에 미치는 영향 : 다른 스타틴계 약물과 마찬가지로, 로수바스타틴을 투여받은 소수의 환자에서 트랜스아미나제치가 용량 의존적으로 증가하였다. 대부분의 경우 경미하고 무증상이었으며 일시적이었다.

(5) 국외 시판 후 경험: 위의 이상반응에 더하여 다음의 이상반응이 시판 후 조사동안 보고되었다.

- 신경계 : 매우 드물게 다발성신경병증, 기억상실, 말초신경병증(빈도불명)
- 호흡기계 및 흉부 : 기침, 호흡곤란 (빈도 불명)
- 위장관계 : 설사(빈도 불명)
- 혈액학적 장애 : 혈소판감소증(빈도 불명)
- 간담도계 : 매우 드물게 황달, 간염, 드물게 트랜스아미나제 증가
- 피부 및 피하조직 장애 : 스티븐스-존슨 증후군(빈도 불명)
- 근골격계 : 매우 드물게 관절통, 면역매개성 괴사성 근병증(빈도 불명)
- 신장 : 매우 드물게 혈뇨
- 기타 : 부종 (빈도 불명)

일부 스타틴계 약물과 관련하여 다음과 같은 이상반응이 보고된 바 있다.

- 정신신경계 : 우울증, 수면장애(불면 및 악몽 포함)(빈도 불명)
- 호흡기계 : 특히 장기투여시 간질성 폐질환과 같은 예외적 사례
- 비뇨생식기계 : 성적 기능이상, 여성형유방증(빈도 불명)
- 간담도계 : 치명적 및 비치명적 간부전

스타틴계 약물 사용과 관련하여 시판 후 인지장애가 드물게 보고되었다. (예, 기억력감퇴, 건망증, 기억상실증, 기억장애, 혼동) 이러한 인지장애는 모든 스타틴계 약물에서 보고되었다. 이러한 보고들은 일반적으로 심각하지 않고 약물 사용중단 후 가역적이며, 증상발생 시점(1일~수 년) 및 증상개선(중간값이 3주)은 편차가 있다.

(6) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,081명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과 인과관계에 상관없이 유해사례 발현율은 10.06%(310명, 415건)로 주로 두통 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), 두통 0.39%(12명, 12건), CK증가 0.29%(9명, 9건), 어지러움 0.26%(8명, 8건), 변비, AST증가가 각각 0.16%(5명, 5건), 무력증, 관절통증이 각각 0.13%(4명, 4건), 피로, 무감각이 각각 0.10%(3명, 3건), 감각이상, 가슴불편함, 구역, 복통, 설사, 식욕부진, 복부팽만, 가려움증, 간기능검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 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, 간기능

검사이상이 각각 0.06%(2명, 2건), 실신, 전신통증, 근육경련, 통풍, 발기부전이 각각 0.03%(1명, 1건)으로 나타났고, 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 관절통증이 1건 보고되었다.
재심사 기간 동안 자발적으로 보고된 유해사례가 98건이 있었으며, 이 중 중대하고 예상하지 못한 약물유해반응으로 급성신부전이 2건, 핍뇨, 혈소판감소증, 혈중크레아티닌증가가 각각 1건씩 보고되었다.

**5. 일반적 주의**

이 약의 주성분인 텔미사르탄/암로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg의 약물상호작용시험 결과, 텔미사르탄/암로디핀의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 2.4배, AUC는 약 1.3배로 증가하였다. 따라서 이 약 투여 시 로수바스타틴의 Cmax 증가로 인한 잠재적 위험성을 평가하고 환자를 면밀히 모니터링 해야한다.

로수바스타틴 단일제 임상시험에서 수집된 정보에 따르면 모든 용량의 치료환자(특히 20밀리그램 이상)에서 급성신부전과 함께 또는 급성신부전 없이 근골격계 독성(예: 근육통, 근육병증(근육염 포함), 드물게 횡문근융해증 등)이 보고되었으며 로수바스타틴을 투여받은 환자군에서 CK 수치가 용량 의존적으로 증가하였다. 횡문근융해증에 취약한 환자에게 이 약 투여 시 주의를 기울여야 한다.

이 약을 투여하기 전에 CK 수치를 측정해야 한다. 기저치는 이 약의 투여 동안에 CK 수치가 증가되었는지 여부를 판단하기 위해 참고치로 사용될 수 있다. 격렬한 운동 후 또는 CK 상승을 일으킬 수 있는 다른 잠재요인이 있는 경우에는 CK 수치 해석이 어려우므로 CK를 측정하지 않는다. CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 결과 확인을 위해 5~7일 후에 이를 다시 측정해야 한다. 5~7일 후에도 CK 수치가 기저치에서 정상상한치의 5배를 초과하여 유의하게 증가하였다면, 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

이 약 투여 후에는 CK 수치의 정기적 모니터링이 권장된다. 또한 이 약으로 치료를 시작하는 환자 또는 로수바스타틴 용량을 증량하는 환자에게 근육병증의 위험성을 알려주어야 하며 이 약 투여 중에 정확히 설명할 수 없는 근육 통증, 압통, 근력 약화 또는 근경련 등이 있을 경우에는 즉시 의사와 상의할 것을 환자들에게 권고해야 한다. 이러한 경우에는 CK 수치를 측정하고 CK 수치가 현저하게 증가한다면(정상상한치의 5배 초과) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 또한 투여 중단은 CK 수치와 상관없이 근육 증상의 중증 여부와 일상의 불편함이 초래되었는지를 고려하여 결정할 수 있다. 증상이 해결되고 CK치가 정상으로 돌아가면 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(AST, ALT)의 수치를 모니터링 해야 하며 이 약 투여 후에는 주기적으로 모니터링 한다. 트랜스아미나제의 수치가 상승하는 환자들에게 주의

를 기울여야하며 AST, SGOT, ALT 또는 SGPT의 수치가 정상상한치의 3배를 초과하여 증가한다면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

① 텔미사르탄

(1) 신장애 및 신장이식 환자: 신장애 환자에게 이 약을 투여할 때 혈청 칼륨 및 크레아티닌치의 주기적인 모니터링이 권장된다. 최근에 신장을 이식한 환자에 대해서는 텔미사르탄의 사용경험이 없다. 이 약은 혈액 투석을 받는 환자를 포함한 신장애 환자에서 용량조절이 필요 없으며, 혈액투석으로 제거되지 않는다.

(2) 혈관내 혈량저하증: 고용량의 이뇨제, 식이성 염분제한, 설사 및 구토 등에 의해 혈액량 및/또는 나트륨이 고갈된 환자, 혈액투석중인 환자의 경우, 특히 초회 투여 후 저혈압 증상이 나타날 수 있다. 이런 증상, 특히 혈액량 및/또는 나트륨의 고갈은 이 약 투여 전에 교정되어야 한다. 저혈압이 발생하는 경우 환자를 반듯이 눕히고 필요시 생리식염 주사액을 정맥주입한다.

(3) 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 자극하는 다른 조건: 혈관긴장상태 및 신기능이 레닌-안지오텐신-알도스테론계의 활성에 주로 의존하는 환자의 경우(예, 중증의 울혈심부전 환자 또는 신동맥협착증을 포함한 근원적인 신질환 환자), 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 다른 약물의 투여는 급성 저혈압, 과질소혈증, 빈뇨 및 드물게 급성신부전 및/또는 사망과 관련성이 있다. 이 약을 투여한 환자들에게서도 유사한 결과가 예측된다.

(4) 전해질불균형/고칼륨혈증: 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물을 복용하는 경우 고칼륨혈증을 유발할수 있다. 고령자, 신부전 환자, 당뇨병 환자, 혈청 칼륨농도에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용중인 환자 등에서 고칼륨혈증은 치명적일 수 있다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물을 병용하기 전에 유익성과 위험성을 고려해야 한다. 고칼륨혈증을 유발할 수 있는 주요 위험 요소는 다음과 같다.

- 당뇨병, 심부전, 신장장애, 고령자(> 70)
- 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 주는 약물(칼륨보전이뇨제, 칼륨보충제, 칼륨이 함유된 염 대용품 및 칼륨치를 상승시킬 수 있는 다른 약(헤파린 등)), ACE억제제, 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제, 비스테로이드소염진통제(선택적 COX-2억제제를 포함하는 비스테로이드소염진통제), 면역억제제(시클로스포린, 타크로리무스), 트리메토프림 등을 한가지 이상 병용하는 경우.
- 탈수, 급성 심장보상기전상실, 대사산증, 신장기능의 악화, 신장상태의 갑작스런 악화(예, 감염성 질환), 세포용해(예, 급성사지허혈, 횡문근융해, 확대외상)와 같은 병발질환이 있는 경우

(5) 수술 전 24시간은 투여하지 않는 것이 바람직하다.

(6) 활동성 위 또는 십이지장궤양 등 위장관계질환 환자에서 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.

(7) 신장혈관고혈압 환자(양측성 신동맥 협착증 환자 또는 단독기능 신장의 신동맥 협착증 환

자)를 레닌-안지오텐신-알도스테론계에 영향을 미치는 약물로 치료할 경우에는 중증의 저혈압이나 신부전의 위험이 증가된다. 양쪽 또는 한쪽의 신동맥협착증이 있는 환자에게 이 약을 투여할 경우 ACE억제제와 마찬가지로 혈청 크레아티닌 또는 혈중 요산질소의 상승이 예측된다. 또한 신장혈류량 감소와 사구체 여과압의 저하에 의해 급속히 신장기능을 악화시킬 우려가 있으므로 치료 부득이하다고 판단되는 경우를 제외하고는 사용을 피하는 것이 권장된다.

(8) 일반적으로 원발알도스테론증이 있는 환자는 레닌-안지오텐신-알도스테론계를 억제하는 혈압강하제에 대해서 반응성이 없으므로 이런 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

(9) 운전 및 기계조작에 대한 영향 : 텔미사르탄이 운전 및 기계조작에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 혈압강하제를 복용할 때 때때로 졸음, 어지럼이 나타날 수 있으므로 이 약을 투여중인 환자는 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계의 조작시 주의해야 한다.

(10) 심혈관 질환에 대한 추가적인 위험성이 있는 당뇨병 환자(예: 당뇨병과 관상동맥질환을 동반한 환자)에서 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 ACE 차단제와 같은 혈압강하제 투여시 치명적인 심근경색 및 예상하지 못한 심혈관 질환으로 인한 사망 위험성이 증가할 수 있다. 당뇨병 환자에서 관상동맥질환에 대한 증상이 나타나지 않아, 이에 대해 진단되지 않을 수 있으므로 당뇨환자에게 이 약을 투여하기 전에 관상동맥질환에 대한 적절한 진단평가(예: 운동 부하 검사)를 우선적으로 실시해야 한다.

② 암로디핀

(1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전 환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

(2) 간기능 손상환자에 대한 투여: 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

(3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

(4) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

③ 로수바스타틴

(1) 간질성 폐질환 : 일부 스타틴계열 약물과 관련하여 특히 장기 투여시 간질성 폐질환과 같은 이례적인 사례가 보고된 바 있다. 발현되는 양상으로는 호흡곤란, 가래가 없는 기침 및 일반적인 건강의 악화(피로, 체중감소 및 발열)가 포함될 수 있다. 환자가 간질성 폐질환으로의 발전이 의심될 경우에는 스타틴 약물 치료를 중단하여야 한다.

(2) 로수바스타틴을 포함하여 스타틴 계열 약물을 복용한 환자에서 치명적 및 비치명적 간부전 관련 시판후 사례들이 드물게 보고되었다. 이 약 투여 중 임상적 증상이 있는 심각한 간손상 및/또는 고빌리루빈혈증 또는 황달이 발생한 경우 즉시 치료를 중단한다. 다른 병인이 발견되지 않은 경우 이 약을 재투여하지 않는다.

(3) 로수바스타틴을 포함한 HMG-CoA 환원효소 억제제 투여시 HbA1c 및 공복 혈당 수치 증가가 보고되었다.

(4) 당뇨병 : 향후 당뇨병이 발생할 위험성이 높은 몇몇 환자들에게서 적절한 당뇨병 치료를 요하는 과혈당증을 유발할 수 있다는 몇 가지 증거가 제시되었다. 그러나 스타틴 제제의 혈관성 위험성 감소효과는 이러한 위험성을 상회하므로 스타틴 치료 중단의 사유가 될 수 없다. 위험성이 있는 환자(공복혈당 5.6~6.9 mmol/L, BMI>30kg/m2, 중성지방수치 상승, 고혈압)들은 진료지침에 따라 임상적 및 실험실적 수치 모니터링을 실시해야 한다. JUPITER 연구에서 공복혈당이 5.6~6.9 mmol/L인 환자들에게서 보고된 당뇨병 발생 총빈도는 로수바스타틴투여군에서 2.8%, 위약군에서 2.3%이었다.

(5) 유전적 다형성 : SLCO1B1 c.521TT 및 ABCG2 c.421CC와 비교하여 SLCO1B1(OATP1B1) c.521CC 또는 ABCG2(BCRP) c.421AA의 유전형이 로수바스타틴의 노출 (AUC) 증가와 관련있는 것으로 보고되었다. 유전적다형성에 따른 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되진 않았으나, 환자의 치료반응 및 내약성에 따라 용량을 조절할 필요가 있다.

**6. 상호작용**

텔미사르탄/암로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg을 건강한 지원자에게 투여하여 실시한 약물상호작용시험 결과, 텔미사르탄/암로디핀의 존재 하에서 로수바스타틴의 Cmax는 약 2.4배, AUC는 약 1.3배로 증가하였다.

다른 약물들과 텔미사르탄/암로디핀/로수바스타틴 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.

① 텔미사르탄

(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 AUC0-24와 Cmax를 2.5배까지 증가시켰다. 이러한 관찰 사항에 대한 임상적 연관성은 알려지지 않았다.

(4) 와르파린 : 텔미사르탄을 10일 동안 투여한 것은 와르파린의 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 길항 제의 혈압강하효과를 감소시킬 수 있다. 신기능이 손상된 일부 환자 (예 : 탈수환자, 신기능이 손상된 노인 환자)에서 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, 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) 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/1.73m2)에게 이 약과 알리스키렌 함유제제를 병용 투여하지 않는다.

(8) 추가적인 약물상호작용 정보는 텔미사르탄 단일제 허가사항을 참조한다.

② 암로디핀

(1) 임상 시험에서 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 베타-차단제, 안지오텐신-전환 효소 저해제, 지속형 질산염류, 니트로글리세린 설하정, 디곡신, 와르파린, 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, 와르파린 : 암로디핀에 의한 약동학적 및 약력학적 유의한 영향은 없었다.

(5) 심바스타틴: 여러 용량의 암로디핀과 심바스타틴 80 mg을 병용투여 한 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: 암로디핀은 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 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.
(8) 추가적인 약물상호작용 정보는 암로디핀 단일제 허가사항을 참조한다.

③ 로수바스타틴
(1) 다른 약물이 로수바스타틴에 미치는 영향
시험관 내 및 생체 내 시험결과에 따르면 로수바스타틴은 사이토크롬 P450과 임상적으로 유의한 상호 작용을 보이지 (기질, 저해제 또는 유도제로서 작용하지) 않는다.
로수바스타틴은 간 흡수 약물수송체 OATP1B1과 유출수송체 BCRP 등 일부 수송체 단백질의 기질이 되며, 이 수송체 단백질의 저해제와 이 약을 병용하는 경우 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하여 근병증의 위험을 높일 수 있다 (아래 표 참조).
<다른 약물이 로수바스타틴의 노출 (AUC)에 미치는 영향 (발표된 임상 결과에 근거)>

| 병용한 약물 요법 | 로수바스타틴 요법 | 로수바스타틴 AUC의 변화 |
|---|---|---|
| 사이클로스포린 75~200 mg 1일 2회, 6개월간 | 10 mg 1일 1회, 10일간 | 7.1배 증가 |
| 아타자나비어 300 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 1회, 8일간 | 10 mg, 단회 투여 | 3.1배 증가 |
| 로피나비어 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 |
| 겜피브로질 600 mg 1일 2회, 7일간 | 80 mg, 단회 투여 | 1.9배 증가 |
| 엘트롬보팍 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 |
| 티프라나비어 500 mg/ 리토나비어 200 mg 1일 2회, 11일간 | 10 mg, 단회 투여 | 1.4배 증가 |
| 드로네다론 400 mg 1일 2회 | 10 mg | 1.4배 증가 |
| 이트라코나졸 200 mg 1일 1회, 5일간 | 10 mg, 단회 투여<br>80 mg, 단회 투여 | 1.4배 증가<br>1.3배 증가 |
| 에제티미브 10 mg 1일 1회, 14일간 | 10 mg, 1일 1회, 14일간 | 1.2배 증가 |
| 포샘프레나비어 700 mg/ 리토나비어 100 mg 1일 2회, 8일간 | 10 mg, 단회 투여 | 유의한 차이 없음 |
| 알레글리타자 0.3 mg, 7일간 | 40 mg, 7일간 | 유의한 차이 없음 |
| 실리마린 140 mg 1일 3회, 5일간 | 10 mg, 단회 투여 | 유의한 차이 없음 |
| 페노피브레이트 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 |
| 에리스로마이신 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
- 제산제 : 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 함유하는 제산제와 로수바스타틴을 병용 투여

한 결과, 로수바스타틴의 혈장 농도가 약 50% 감소되었다. 그러나 이 효과는 제산제를 로수바스타틴 투여 2시간 후에 투여했을 때에 완화되었다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 연구되지 않았다.

- 푸시딘산: 로수바스타틴과 푸시딘산의 상호작용 연구는 수행된 바 없다. 다른 스타틴계열 약물과 마찬가지로, 시판 후 사용경험에서 로수바스타틴과 푸시딘산을 병용했을 때 횡문근융해증을 포함하여 근육 관련 이상반응들이 보고된 바 있다. 따라서 로수바스타틴과 푸시딘산의 병용은 권장되지 않는다. 가능하다면 로수바스타틴의 투여를 일시적으로 중단하는 것이 권장되고, 투여가 불가피하다면 면밀한 모니터링을 해야 한다.

(2) 로수바스타틴이 다른 약물에 미치는 영향

- 와파린 : 로수바스타틴과 병용 시 와파린은 약물동태학적으로 유의한 영향을 받지 않는다. 그러나 다른 HMG-CoA 환원효소 저해제와 마찬가지로, 로수바스타틴과 와파린을 병용 투여하면 와파린 단독 투여 시에 비해 INR이 증가될 수 있다. 비타민K 길항제(예:와파린)를 투여받고 있는 환자에서 이 약의 시작, 중단 또는 용량 조절 시 INR 모니터링이 권장된다.
- 사이클로스포린 : 로수바스타틴과 사이클로스포린의 병용투여는 사이크로스포린의 혈중농도에 영향을 미치지 않는다.
- 페노피브레이트/피브린산 유도체 : 페노피브레이트와 로수바스타틴의 약물동태학적 상호작용은 관찰되지 않았으나, 약물동력학적 상호작용은 발생할 수 있다. 겜피브로질, 페노피브레이트, 다른 피브레이트 계열 약물 및 지질저하용량( 1일 1g 이상)의 니코틴산은 단독투여했을 때 근병증을 일으킬 수 있기 때문에, HMG-CoA 환원효소 저해제와 병용투여했을 때 근병증 위험성을 증가시킨다. 피브레이트 계열 약물을 병용투여할 때 로수바스타틴 40 mg 용량 투여는 금기이며, 투여 초기 용량으로 5 mg을 투여해야 한다.
- 경구용 피임제 : 경구용 피임제와 병용투여시, ethinyl oestradiol와 norgestrel의 AUC가 각각 26%, 34% 증가되었다. 경구용 피임제의 용량 선택시 이러한 혈장 농도의 증가를 고려하여야 한다. 로수바스타틴과 HRT를 병용하는 환자의 약동학 자료가 없으므로 유사한 효과를 배제하여서는 안되나, 임상시험시 여성에서 병용 투여가 많았으며 내약성은 우수하였다.
- 기타 약물에의 영향 : 디곡신 또는 에제티미브와는 임상적으로 유의한 상호작용을 나타내지 않았다.

**7. 임부 및 수유부에 대한 투여**

1) 임부

이 약은 임부에게 투여해서는 안된다. 출산이 가능한 연령의 여성에게 이 약을 투여하는 경우 임신하지 않을 가능성이 높은 경우와 태아에 대한 잠재적인 위험성에 대해 알려주었을 때만 투여한다.

① 텔미사르탄

안지오텐신 II 수용체 길항제의 사용은 임신 1기 3개월 동안은 권장되지 않으며, 2기 및 3기 3개월 동안은 금지된다. 텔미사르탄을 임부에게 투여한 적절한 자료는 없다.

텔미사르탄을 투여한 비임상 자료에서 최기형성은 나타나지 않았으나 태자 독성은 나타났다. 임신 2기 및 3기 3개월 동안, 안지오텐신 II 수용체 길항제의 노출은 인체 태자독성 (신장기능 감소, 양수감소증, 두개골 골화 지연)과 신생아독성(신부전, 저혈압, 고칼륨 혈증)을 유발한다. 임신기간 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. 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

② 암로디핀
암로디핀의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 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 콜레스테롤 생합성 산물이 태아의 발달에 있어 필수적이므로 HMG-CoA 환원효소를 저해하여 발생하는 잠재적 위험성이 임신 중 치료하여 얻게 되는 유익성을 상회한다. 동물시험에 의하면 제한된 생식독성의 증거가 있다. 이 약을 사용하는 동안 임신을 할 경우 즉시 복용을 중단해야 한다.

2) 수유부
동물실험에서 텔미사르탄 및 로수바스타틴이 랫드의 모유로 이행되는 것이 확인되었고, 암로디핀은 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다. 따라서 수유 중에는 이 약을 투여하지 않고, 부득이 복용중인 수유부는 수유를 중단한다.

**8. 소아에 대한 투여**
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, 암로디

핀의 청소율이 감소되어 있으므로, 낮은 용량으로 치료를 시작하며, 용량을 서서히 증량한다.

**10. 과량 투여 시의 처치**

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

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. 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 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 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 위세척이 유용할 수 있다. 암로디핀의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 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 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 되지 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) 약리작용

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

(2) 암로디핀: 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 억제한다.

2) 약동학적 정보

(1) 이 약(텔미사르탄/암로디핀/로수바스타틴)과 기허가된 의약품(텔미사르탄/암로디핀 복합제와 로수바스타틴 단일제) 병용투여의 생체이용률을 비교하기 위한 생물약제학 시험이 두 편 수행되었다.

- 총 36명의 건강한 성인에게 3제 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 텔미사르탄/암로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg을 공복시 단회투여하였다(2×4 교차시험). 혈중 텔미사르탄, 암로디핀, 로수바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.
- 총 36명의 건강한 성인에게 3제 복합제 또는 기허가된 의약품으로서 텔미사르탄/암로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 10mg을 공복시 단회투여하였다(2×4 교차시험). 혈중 텔미사르탄, 암로디핀, 로수바스타틴 농도를 측정하여 약동학적 파라미터를 비교평가하였을 때, 비교평가항목치(AUClast, Cmax)를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 모두 생물학적동등성 범위 내에 있었다.

(2) 텔미사르탄/암로디핀과 로수바스타틴의 약동학적 약물상호작용 평가를 위한 비교약동학 시험이 1편 수행되었다. 총 48명의 건강한 성인이 참여하였으며, 로수바스타틴 20mg, 텔미사르탄/암로디핀 복합제 80/10mg 또는 세 가지 성분을 병용하여 8일간 복용하였다(2파트로 구성된 2×2 교차시험). 시험결과 로수바스타틴의 존재하에 텔미사르탄의 AUCτ가 약 1.3배, Cmax가 약 1.2배로 증가하였고, 로수바스타틴은 텔미사르탄/암로디핀의 존재하에 AUCτ가 약 1.3배, Cmax가 약 2.4배로 증가하였다.

(3) 이 약으로 수행된 시험은 아니지만, 로수바스타틴은 아시아인(일본, 중국, 필리핀, 베트남, 한국)에서 코카시아인과 비교시 AUC 및 Cmax 중앙값이 약 2배 증가하였다. 인구학적 약동학 분석에 의하면 코카시아인과 흑인 간에 임상적으로 의미있는 약동학 차이는 없었다.

3) 임상시험 정보

고혈압과 이상지질혈증을 모두 가지고 있는 환자 133명(safety set)을 대상으로 8주 동안 텔미사르탄/암로디핀 및 로수바스타틴 병용투여 또는 텔미사르탄/암로디핀 투여 또는 텔미사르탄 및 로수바스타틴 병용 투여의 유효성과 안전성을 비교평가하기 위한 무작위 배정, 이중눈가림, 위약대조, 평행군시험이 1편 수행되었다.

시험대상자들은 무작위배정 전에 4주~6주간의 치료적 생활습관 교정기 동안 텔미사르탄 80 mg 을 1일 1회 투여하였으며, 치료적 생활습관 교정기 이후 좌위수축기 혈압이 140 mmHg 이상이고 LDL-C가 NCEP ATP III 위험도에 따른 기준에 적합한 대상자가 시험군(텔미사르탄/암로디핀 및 로수바스타틴 80/10/20mg) 또는 대조군1(텔미사르탄/암로디핀 80/10mg) 또는 대조군2 (텔미사르탄 및 로수바스타틴 80/20mg)에 무작위배정되었다.

공동 일차 유효성 평가변수로서 대조군1(텔미사르탄/암로디핀 투여군) 대비 시험군의 LDL-C 변화율(%)과 대조군2(텔미사르탄/로수바스타틴 투여군) 대비 시험군의 sitSBP 변화량을 평가하였다.

기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(최소제곱평균 ± 평균오차)은 시험군(텔미사르탄/암로디핀 및 로수바스타틴 병용투여군) -51.68 ± 2.99%, 대조군1(텔미사르탄/암로디핀 투여군) -3.61 ± 2.89%로, 시험군이 대조군1에 비해 LDL-C 변화율이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. ($p<0.0001$).

[기저치에서의 평균 LDL-C를 공변량으로 보정한 공분석 분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 8주 후 LDL-C 변화율(%)]

| | 시험군 (N=40) | 대조군1 (N=43) |
|---|---|---|
| 최소제곱평균 (표준오차) | -51.68<br>(2.99) | -3.61<br>(2.89) |
| 최소제곱평균 변화량 | -48.07 | - |
| 95% 신뢰구간 (최소제곱평균 변화량) | (-56.35, -39.80) | - |
| p 값 | < 0.0001 | - |

기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량(최소제곱평균 ± 평균오차)은 시험군(텔미사르탄/암로디핀 및 로수바스타틴 병용투여군) -28.31 ± 2.45 mmHg, 대조군2(텔미사르탄 및 로수바스타틴 병용투여군) -10.53 ± 2.22 mmHg으로, 시험군이 대조군2에 비해 sitSBP 변화량이 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의하였다. ($p<0.0001$).

[기저치에서의 평균 sitSBP를 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA) 결과 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량]

| | 시험군 (N=40) | 대조군2 (N=49) |
|---|---|---|
| 최소제곱평균 (표준오차) | -28.31 (2.45) | -10.53 (2.22) |
| 최소제곱평균 변화량 | -17.78 | - |
| 95% 신뢰구간 (최소제곱평균 변화량) | (-24.37, -11.19) | - |
| p 값 | < 0.0001 | - |

4) 독성시험 정보

(1) 반복투여독성

랫드에서 시험물질(텔미사르탄/암로디핀/로수바스타틴)을 13주간 경구투여한 반복투여독성 시험이 실시되었고, 각 단일성분에서 알려지지 않은 새로운 독성학적 변화는 관찰되지 않았다.

(2) 생식발생독성

복합제 개발을 위하여 생식발생독성시험이 추가로 수행되지는 않았으나, 각 단일제에 대하여 알려진 생식발생독성은 다음과 같다.

① 텔미사르탄: 기형발생에 대한 증거는 없으나, 동물실험에서 체중감소, 개안 지연, 치사율 증가와 같은 후세대의 출생 후 발생에서 텔미사르탄의 잠재적인 위험이 보고되었다.

② 암로디핀: 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연자이 나타난 것 외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았다.

③ 로수바스타틴: 랫드의 출생전후 발생시험에서 동복자 트기 감소, 동복자 무게 감소, 차세대 생존 감소 등 생식 독성이 나타났다. 이러한 효과는 치료 용량의 수배에 해당하는 용량을 모체에 전신투여하였을 때 나타났다.

○ 저장방법 및 사용기간

・차광기밀용기, 실온(1～30℃)보관
・제조일로부터 12개월

## 1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 텔미사르탄 [DMF 공고번호: 20180205-209-J-57]
- 일동제약㈜: 충북 청주시 흥덕구 공단로 98번길 53(송정동)

○ 암로디핀베실산염 [DMF 공고번호: 20101230-130-H-113-10]
- 한서켐㈜: 경기도 평택시 포승읍 포승공단로 41

○ 로수바스타틴칼슘 [DMF 공고번호: 20180122-209-J-45]
- 일동제약㈜: 충청북도 청주시 흥덕구 공단로98번길 53

## 1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ **(재심사)** 「약사법」 제32조 및 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제22조에 따른 재심사, 재심사 기간(6년)

○ **(위해성 관리계획)** 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항11호 및「의약품의 품목허가・신고・심사 규정」제7조의2에 따른 위해성 관리계획 대상

1. 「약사법」 제32조 및 「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제22조제1항제1호나목에 의한 재심사대상의약품임
- 재심사기간 : 2018.05.10. ~ 2024.05.09. (6년)

- 재심사신청기간: 2024.05.10. ~ 2024.08.09.

2. 「신약등의 재심사기준」(식품의약품안전처 고시)을 준수할 것

3. 위해성관리계획(의약품심사조정과-2826호(2018.05.10.)을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 허가 후 2년까지는 매 6개월마다 보고하고, 이후 매년 보고할 것.

4. 만일, 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

### 1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

### 1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당 없음

### 1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 기시 사전검토 이력 있음

- 일동제약㈜ TAR정 80/10/20밀리그램, 접수번호: 20170187678(접수일: 2017.08.23)
- 일동제약㈜ TAR정 80/5/10밀리그램, 접수번호: 20170188946(접수일: 2017.08.23)
- 일동제약㈜ TAR정 40/5/10밀리그램, 접수번호: 20170188950(접수일: 2017.08.23)
- 일동제약㈜ TAR정 80/10/10밀리그램, 접수번호: 20170189293(접수일: 2017.08.23)
- 일동제약㈜ TAR정 80/5/5밀리그램, 접수번호: 20170189697(접수일: 2017.08.23)
- 일동제약㈜ TAR정 40/5/5밀리그램, 접수번호: 20170189701(접수일: 2017.08.23)

### 1.8 검토이력

| 구 분 | 품목허가 | 기준및시험방법 관련 자료 | 안전성·유효성 관련 자료 | 제조및품질관리 기준 관련 자료 | 원료의약품등록 관련 자료 |
|---|---|---|---|---|---|
| 신청일자 | 2017.12.28.<br>(80/10/20,<br>80/5/10,<br>40/5/10mg)<br><br>2018.01.16.<br>(80/10/10, | | | | 텔미사르탄<br>2017.06.02.<br>암로디핀베실산염<br>2010.11.05.<br>로수바스타틴칼슘<br>2017.05.11. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | 80/5/5, 40/5/5mg) | | | | |
| **보완요청 일자** | | 2018.03.14.<br>2018.04.25. | 2018.03.14.<br>2018.04.25. | | |
| **보완접수 일자** | | 2018.04.02.<br>2018.05.08. | 2018.04.02.<br>2018.05.08. | | |
| **최종처리 일자** | 2018.05.10. | | | | 텔미사르탄<br>2018.02.05.<br>암로디핀베실산염<br>2010.12.30.<br>로수바스타틴칼슘<br>2018.01.22. |

**<붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과**

**<붙임 2> 위해성 관리 계획 요약**

# <붙임 1> 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

## 【제출자료 목록】

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

| 구분 \ 제출자료 | 자료번호 주1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | | | | | | | | | | | | | | | | 3 | | | | 4 | | | | | | | 5 | | | | | | 6 | | 7 | 8 | 비고 |
| | | 가 | | | | | | | | 나 | | | | | | | | 가 | | 나 | | 가 | 나 | 다 | 라 | 마 | 바 | 가 | 나 | 다 | 라 | 가 | 나 | | | |
| | | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 8) | 1) | 2) | 3) | 4) | 5) | 6) | 7) | 1) | 2) | 1) | 2) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 제출자료 | ○ | ※ | ※ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | △ | △ | ○ | ○ | ○ | △ | △ | × | × | ○ | × | △ | △ | × | × | × | × | ○ | × | × | - | ○ | × | ○ | ○ | 주4 |
| 제출여부 | ○ | - | - | - | - | - | - | - | - | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | × | × | ○ | × | × | ○ | × | × | × | × | × | × | × | - | ○ | × | ○ | ○ | |
| 면제사유 | * 동 규정 제28조제4항에 따라 효력 시험자료 면제 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조결정에 관한 자료
2) 물리화학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

4. 독성에 관한 자료

나. 반복투여독성시험자료

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

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

## [심사자 종합의견]

- 동 품목은 복약순응도를 높이고자 개발된 텔미사르탄/암로디핀/로수바스타틴 고정용량 복합제로 80/10/20, 80/5/10, 40/5/10, 80/10/10, 80/5/5, 40/5/5 mg의 6가지 함량제제에 대하여 허가 신청하였다.
- 3편의 임상시험성적에 관한 자료를 제출하였다.
  - 단일제 병용투여(트윈스타정40/5×2, 크레스토정20 병용투여)로 치료적 확증 임상시험을 실시하였고, 이후 3제 복합제(텔로스톱플러스정)와 고혈압 복합제(트윈스타정) 및 고지혈증치료제(크레스토정)의 병용투여와의 생물학적동등성을 입증한 후 저함량 제제에 대해서는 비교용출시험을 통하여 생물학적 동등성시험을 갈음하였다.

| 생물학적동등성시험 | 80/10/20mg | 80/10/10mg |
|---|---|---|
| 비교용출시험<br>(A수준) | 80/5/10mg<br>40/5/10mg | 80/5/5mg<br>40/5/5mg |

- 약물상호작용시험에서 로수바스타틴의 AUC가 약 1.3배, Cmax가 약 2.4배로 증가하였으나 용량조절이 필요하다고 판단되지는 않는다.
- 사용상의 주의사항은 기허가된 미카르디스정(텔미사르탄), 노바스크정(암로디핀), 크레스토정(로수바스타틴)의 최신 허가사항과 듀오웰정(텔미사르탄/로수바스타틴), 트윈스타정(텔미사르탄/암로디핀)을 참조하여 수정하였다.

## [약어 및 정의]

- 해당 없음

# 1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

### 1.1. 제품정보

- 텔로스톱플러스정 80/10/20, 80/5/10, 40/5/10, 80/10/10, 80/5/5, 40/5/5mg
- 약리작용 기전

- 암로디핀 : Calcium Channel Blocker (CCB)
- 텔미사르탄: Angiotensin II receptor antagonist (ARB)
- 로수바스타틴: HMG-CoA reductase inhibitor

### 1.2. 기원 및 개발경위

- 고혈압 치료제로 사용되는 암로디핀/텔미사르탄 복합제와 고지혈증 치료제로 사용되는 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합한 복합제를 개발하여 복약순응도를 높이고자 함

### 1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 고혈압(hypertension)

  대표적인 심혈관질환으로 다양한 내인성 또는 2차적 요인에 의하여 혈관 내 압력이 상승되어 혈관

벽의 손상과 기타 다양한 합병증을 유발하는 질환임
고혈압은 보통 무증상이나 조절하지 않고 장기간 방치하는 경우에는 심부전, 심근경색, 뇌졸중 등의 합병증을 발생시키며, 관련 사망률을 증가시킬 수 있는 질환임. 한 가지 약물만으로 목표혈압(<140/90mmHg)에 도달하지 못하는 경우 및 타 질환을 동시에 가지고 있는 경우 복용 약 개수가 많아지므로 순응도가 낮아짐
고혈압 치료의 목적은 혈압을 조절하여 혈압상승에 의한 심혈관 및 신질환 이환율과 이로 인한 사망률을 낮추는 것에 있음

- 이상지질혈증(dyslipidemia)
  혈중 총 콜레스테롤(TG), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C), 중성지방(TG)이 상승되고, 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C)이 감소된 상태를 칭함. 각 구성성분의 농도에 따라 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 및 혼합형 이상지질혈증 등으로 분류됨
  이상지질혈증 또한 심혈관 위험인자로 작용하는 질환 중 하나로, 혈중 LDL-C(총 콜레스테롤의 60~70% 차지)의 상승과 관상동맥질환 발병 간 관련이 있는 것으로 알려져 있음. 따라서 이상지질혈증 치료 역시 LDL-C 저하에 의한 심혈관계 질환 이환율 및 사망률을 감소시키는데 그 목적이 있음.

### 1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 스타틴계 약물은 근미오글로빈뇨에 의한 이차적인 급성 신부전을 동반하는 횡문근융해가 드물게 보고되어 있으므로, 급성의 심각한 근육병증을 나타내는 환자나 신부전 위험요소가 있는 환자에 주의하여 사용한다.
- RAAS에 직접 작용하는 약물은 배태자 독성이 알려져 있으므로 임부 및 수유부에는 사용하지 않는다.

### 1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- TAR정80/10/20mg: 개발계획 사전검토(접수번호 20170206109호)
- TAR정80/10/10mg: 사전검토(기타)(접수번호 20170253335호)
- 기준및시험방법 사전검토
  - TAR정80/10/20mg (접수번호 20170187678호)
  - TAR정80/5/10mg (접수번호 20170188946호)
  - TAR정40/5/10mg (접수번호 20170188950호)
  - TAR정80/10/10mg (접수번호 20170189293호)
  - TAR정80/5/5mg (접수번호 20170189697호)
  - TAR정40/5/5mg (접수번호 20170189701호)

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

### 2.1. 원료의약품(Drug substance)

#### 2.1.1. 일반정보

**<텔미사르탄>**

일동제약㈜: 충북 청주시 흥덕구 공단로 98번길 53(송정동)

[DMF 공고번호: 20180205-209-J-57]

**<로수바스타틴칼슘>**

일동제약㈜: 충청북도 청주시 흥덕구 공단로98번길 53

[DMF 공고번호: 20180122-209-J-45]

**<암로디핀베실산염>**

한서켐㈜: 경기도 평택시 포승읍 포승공단로 41

[DMF 공고번호: 20101230-130-H-113-10]

### 2.1.2 원료의약품 시험항목

- 텔미사르탄 : 'EP'에 따름
- 암로디핀베실산염 : 'KP' 에 따름
- 로수바스타틴칼슘

| |
|---|
| ■ 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)

- 해당 없음

### 2.2.2. 완제의약품 시험항목

| |
|---|
| ■ 성상 ■ 확인시험 시성치 ( □ pH □ 비중 □ 기타 ) |
| 순도시험 ( ■ 유연물질 ■ 기타 (잔류용매) ) □ 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

- 해당 없음

### 3.2. 완제의약품의 안정성

<80/10/20, 80/5/10, 40/5/10, 80/10/10, 80/5/5, 40/5/5mg 각각 제출>

| 시험종류 | 시험조건 | 용기형태/재질 | 결과 |
|---|---|---|---|
| 장기보존시험 | 25℃/60% RH | Alu-Alu Blister | 유의적인변화 없이 설정 기준 내 적합함 |
| 가속시험 | 40℃/75% RH | | |

### 3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 12개월

### 3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기보존 6개월, 가속 6개월의 안정성 시험결과 시간에 따른 변동 없이 기준 내 적합하므로 「의약품등의 안정성시험기준」(식약처 고시 제2016-60호, 2016.06.30.) 제5조 별표3에 따라 제조일로부터 12개월의 사용기간이 인정됨

# 4. 독성에 관한 자료

## 4.1. 독성시험자료 개요

- 독성시험 요약표

| 시험종류 | 종 및 계통 (군당 개체수) | 투여 방법 | 투여 기간 | 용량 (mg/kg/day) | GLP | study # |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 단회투여 독성시험 | SD랫드 (암수 각 5) | 경구 | 단회 +2주 | 총 4개군<br>· G1: 대조군(0.5% MC)<br>· G2: 275(T/A/R 200/25/50)<br>· G3: 550(T/A/R 400/50/100)<br>· G4: 1100(T/A/R 800/100/200) | × | 15-RA-020N (2015.5.22.) |
| 반복투여 독성시험 | SD랫드 (암수 각 5) | 경구 | 4주 +2주 | 총 8개군<br>· G1: 대조군(0.5% MC)<br>· G2: TAR 4.5(T/A/R 1.5/1.5/1.5)<br>· G3: TAR 9(T/A/R 3/3/3)<br>· G4: TAR 18(T/A/R 6/6/6)<br>· G5: TAR 36(T/A/R 12/12/12)<br>· G6: T 12<br>· G7: A 12<br>· G8: R 12 | ○ | 15-RR-323 (2015.6.30.) |
| | SD랫드 (암수 각 10 또는 15/ TK군 암수 각 3 또는 9) | 경구 | 13주 +4주 | 총 8개군<br>· G1: 대조군(0.5% MC)<br>· G2: TAR 7.5(T/A/R 2.5/2.5/2.5)<br>· G3: TAR 15(T/A/R 5/5/5)<br>· G4: TAR 30(T/A/R 10/10/10)<br>· G5: T 10<br>· G6: A 10<br>· G7: R 10 | ○ | 15-RR-022 (2016.3.23.) |
| * TAR : 텔미사르탄:암로디핀베실산염:로수바스타틴칼슘 = 1:1:1 혼합물, 기재된 수치는 염보정값<br>T : 텔미사르탄 A: 암로디핀베실산염, R : 로수바스타틴칼슘 | | | | | | |

## 4.3. 독성에 대한 심사자 의견

- 관찰된 독성은 주로 간과 신장에 관한 것으로 단일제에서 이미 알려져 있으며 단일제에서 알려지지 않은 새로운 독성은 관찰되지 않았으므로, 단일제의 정보를 바탕으로 위해성 관리가 가능할 것으로 사료됨

# 5. 약리작용에 관한 자료

- 복합제 개발시 개개 주성분의 기허가 사항과 동일한 효능효과 범위내에서 개발되었으므로, 동 규정 제28조제4항에 따라 면제

# 6. 임상시험성적에 관한 자료

## 6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 실태조사 대상 아님

## 6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적 자료 총 4건: 1상 3건(DDI 1건, BE 2건), 3상 1건

<table>
<tr><th>시험<br>번호</th><th>임상시험제목<br>(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상<br>환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">생물약제학시험</td></tr>
<tr><td>ID-TAR<br>-102</td><td>건강한 성인 남성에서 Telmisartan, Amlodipine 및 Rosuvastatin의 병용투여와 (가칭)TAR (80/10/20)정 단독투여 시 약동학적 특성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 반복교차 임상시험</td><td>공개<br>무작위배정<br>단회투여<br>2×4<br>교차시험</td><td>건강한 남성<br>36명<br>(군당<br>18명)</td><td>공복시 단회투여<br>· 시험약: TAR (80/10/20)정 × 1T<br>· 대조약: 트윈스타정 40/5mg × 2T, 크레스토정20mg × 1T</td><td>〈약동학〉<br>· 텔미사르탄, 암로디핀, 로수바스타틴의 혈중농도 및 약동학 변수<br>〈안전성〉<br>· 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG</td><td>〈약동학〉<br>·로수바스타틴, 암로디핀 및 텔미사르탄의 동등성입증<br>- 로수바스타틴<br><table><tr><th></th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC</td><td>0.96</td><td>(0.9217, 1.0048)</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>0.90</td><td>(0.8304, 0.9811)</td></tr></table>- 암로디핀<br><table><tr><th></th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC</td><td>0.97</td><td>(0.9419, 0.9974)</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.02</td><td>(0.9791, 1.0528)</td></tr></table>- 텔미사르탄<br><table><tr><th></th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC</td><td>1.04</td><td>(0.9879, 1.0993)</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.11</td><td>(0.9777, 1.2537)</td></tr></table>* CV 35.87%로, 동등성 인정범위 0.7723-1.2948</td></tr>
<tr><td>ID-TAR<br>-103</td><td>건강한 성인 남성에서 Telmisartan, Amlodipine 및 Rosuvastatin의 병용투여와 (가칭)TAR (80/10/10)정 단독투여 시 약동학적 특성을 비교하기 위한 무작위배정, 공개, 단회, 반복교차 임상시험</td><td>공개<br>무작위배정<br>단회투여<br>2×4<br>교차시험</td><td>건강한 남성<br>36명<br>(군당 18명)</td><td>공복시 단회투여<br>· 시험약: TAR (80/10/10)정 × 1T<br>· 대조약: 트윈스타정 40/5mg × 2T, 크레스토정10mg × 1T</td><td>〈약동학〉<br>· 텔미사르탄, 암로디핀, 로수바스타틴의 혈중농도 및 약동학 변수<br>〈안전성〉<br>· 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG</td><td>〈약동학〉<br>·로수바스타틴, 암로디핀 및 텔미사르탄의 동등성입증<br>- 로수바스타틴<br><table><tr><th></th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC</td><td>1.06</td><td>(1.0186, 1.1113)</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.08</td><td>(0.9943, 1.1675)</td></tr></table>- 암로디핀<br><table><tr><th></th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC</td><td>0.99</td><td>(0.9650, 1.0182)</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.00</td><td>(0.9758, 1.0257)</td></tr></table>- 텔미사르탄<br><table><tr><th></th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>AUC</td><td>1.02</td><td>(0.9780, 1.0689)</td></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.03</td><td>(0.9150, 1.1608)</td></tr></table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>시험<br>번호</th><th>임상시험제목<br>(번호/저널명)</th><th>디자인</th><th>대상<br>환자</th><th>투여용량 및 방법</th><th>평가항목</th><th>결과</th></tr>
<tr><td colspan="7">임상약리시험</td></tr>
<tr><td>ID-TAR-1301</td><td>건강한 남성 자원자를 대상으로 텔미사르탄/암로디핀 80/10mg과 로수바스타틴 20mg의 약동학적 약물상호작용을 평가하기 위한 공개, 무작위배정, 반복투여, 교차시험</td><td>공개<br>무작위배정<br>반복투여<br>교차시험</td><td>건강한 남성<br>48명<br><br>P1: 24명<br>P2: 24명</td><td>· 파트 1(24명)<br>: 미카르디스정80mg과 노바스크정10mg을 1일 1회 8일간 복용 또는 미카르디스정80mg, 노바스크정10mg, 크레스토정 20mg을 1일 1회 8일간 복용<br><br>· 파트 2(24명)<br>: 크레스토 20mg 1정을 1일 1회 8일간 복용 또는 미카르디스정80mg, 노바스크정10mg, 크레스토정 20mg을 1일 1회 8일간 복용</td><td><약동학><br>· 파트 1: 텔미사르탄 및 암로디핀의 혈중농도 및 약동학 변수<br>· 파트 2: 로수바스타틴의 혈중농도 및 약동학 변수<br><안전성><br>· 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG</td><td><약동학><br>·암로디핀 및 텔미사르탄의 혈중농도는 로수바스타틴에 의해 변하지 않음<br>- 암로디핀<table><tr><th>공복</th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.0147</td><td>0.9574-1.0754</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>1.0473</td><td>0.9980-1.0990</td></tr></table>- 텔미사르탄<table><tr><th>공복</th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>Cmax</td><td>1.2469</td><td>0.9627-1.6149</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>1.2805</td><td>1.1172-1.4677</td></tr></table>·로수바스타틴의 혈중농도는 암로디핀 및 텔미사르탄과 병용투여시 Cmax가 증가함<br>- 로수바스타틴<table><tr><th>공복</th><th>ratio</th><th>90% CI</th></tr><tr><td>Cmax</td><td>2.4411</td><td>2.1229-2.8071</td></tr><tr><td>AUCt</td><td>1.3091</td><td>1.2051-1.4219</td></tr></table><안전성><br>·새로운 이상반응 없음</td></tr>
<tr><td colspan="7">안전성·유효성 평가</td></tr>
<tr><td>ID-TAR-301</td><td>고지혈증을 동반한 고혈압 환자에서 Telmisartan/Amlodipine/Rosuvastatin 투여군과 Telmisartan/Amlodipine 투여군, Telmisartan/Rosuvastatin 투여군의 안전성과 유효성을 비교 평가하기 위한 무작위배정, 이중눈가림, 다기관 3상 임상시험</td><td>다기관,<br>이중눈가림,<br>무작위배정,<br>위약대조,<br>평행군시험</td><td>본태성 고혈압과 이상지질혈증을 동반한 환자 총 134명 무작위 배정, 132명 완료</td><td>· 도입기: 텔미사르탄정 80mg 1일 1회 1정(아침, 식사무관)<br>· 치료기: 1일 1회 1정 (아침, 식사무관)<br>- TAR군: 트윈스타정 40/5mg 2정+크레스토정 20mg 1정<br>- TA군: 트윈스타정40/5mg 2정<br>- TR군: 미카르디스정80mg 1정 + 크레스토정 20mg</td><td><유효성><br>· 8주 투여시 LDL-C 변화율(%) vs TA군<br>· 8주 투여시 msSBP 변화량 vs TR군<br><안전성><br>· 이상반응, 실험실적 검사, 활력징후, ECG</td><td><유효성><br>· LDL-C 변화율(%)<table><tr><th></th><th>TAR군</th><th>TA군</th></tr><tr><td>8주</td><td>-51.68</td><td>-3.61</td></tr><tr><td>p-값</td><td>-</td><td><0.0001</td></tr></table>· msSBP 변화량<table><tr><th></th><th>TAR군</th><th>TR군</th></tr><tr><td>8주</td><td>-28.31</td><td>-10.53</td></tr><tr><td>p-값</td><td>-</td><td><0.0001</td></tr></table><안전성><br>· 시험군과 대조군간 투여량 및 투여기간에 차이 없으며, 이상반응 및 약물이상반응의 발현율도 유사함<br>· SAE 1건 보고되었으나 임상시험용의약품과는 관련성 없음(Toxicity to various agent)<br>· 가장 빈번한 이상반응은 상기도 바이러스 감염, 말초부종</td></tr>
</table>

### 6.3. 생물약제학시험

- 복합제(텔미사르탄/암로디핀/로수바스타틴 80/10/20 mg)와 동량의 고혈압 2제 및 고지혈증 치료제의 병용투여 후 약동학적 파라미터를 비교하여 생물학적동등성을 입증[ID-TAR-102]
- 복합제(텔미사르탄/암로디핀/로수바스타틴 80/10/10 mg)와 동량의 고혈압 2제 및 고지혈증 치료제의 병용투여 후 약동학적 파라미터를 비교하여 생물학적동등성을 입증[ID-TAR-103]
- 80/10/20 및 80/10/10mg 제제에 대하여 기허가 제제(트윈스타정, 크레스토정)의 병용투여와의 생물학적동등성을 입증하고, 저함량 제제는 동 제제와의 비교용출시험을 실시하여 생물학적동등성시험 갈음

### 6.4. 임상약리시험

- 미카르디스정(텔미사르탄) 80mg + 노바스크정(암로디핀베실산염) 10mg을 8일간 반복투여하거나 미카르디스정(텔미사르탄) 80mg + 노바스크정(암로디핀베실산염) 10mg + 크레스토정(로수바스타틴) 20mg을 8일간 반복투여하여 로수바스타틴이 텔미사르탄 및 암로디핀에 미치는 약동학적 상호작용을 평가한 결과, 로수바스타틴이 암로디핀에 미치는 영향은 없었고 로수바스타틴 병용투여로 인하여 텔미사르탄의 AUC가 증가하였으나 용량조절이 필요한 정도는 아니라고 판단됨[ID-TAR-1301, Part 1]
- 크레스토정(로수바스타틴) 20mg을 8일간 반복투여하거나 미카르디스정(텔미사르탄) 80mg + 노바스크정(암로디핀베실산염) 10mg + 크레스토정(로수바스타틴) 20mg을 8일간 반복투여하여 텔미사르탄 및 암로디핀이 로수바스타틴에 미치는 약동학적 상호작용을 평가한 결과, 로수바스타틴의 노출도는 텔미사르탄 및 암로디핀 병용투여로 인하여 AUCτ가 1.3배, Cmax,ss가 2.4배 증가함[ID-TAR-1301, Part 2]

### 6.5. 유효성 및 안전성

#### 6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 치료적 확증 임상시험 1편 제출

#### 6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

- 본태성 고혈압 및 이상지질혈증을 동반한 환자 134명에게 8주간 임상시험용의약품을 투여하고 3제 병용투여군에서 텔미사르탄/암로디핀 투여군 대비 LDL-C 변화율, 텔미사르탄/로수바스타틴 투여군 대비 혈압 변화량의 차이를 평가함
- 3제 병용투여군이 LDL-C 변화율에서 텔미사르탄/암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, sitSBP 변화량에서 텔미사르탄/로수바스타틴  투여군에 비하여 우월하였음
- 이상반응

- 이상반응은 TAR군 총 40명 중 6명(15.00%)에서 7건, TA군 총 44명 중 11명(25.00%)에서 13건, TR군 총 49명 중 6명(12.24%)에서 8건 보고됨(이 중 약물이상반응은 TAR군 총 40명 중 6명(15.00%)에서 7건, TA군 총 44명 중 10명(22.73%)에서 11건, TR군 총 49명 중 5명(10.20%)에서 5건).
- 사망례는 없었으나 중대한 이상반응 1건 보고됨
  · 입원: Toxicity to various agents (S13006)
- 대부분 경증이었고 중등증 1건, 중증 2건이 TA 군에서 보고됨
  · 중등증: CKD (S12033)

· 중증: Toxicity to various agents, Pneumonia aspiration (S13006)

- 이상반응은 상기도감염, 말초부종을 제외하고는 모두 각 1건 보고되었음

### 6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies)

- 해당 없음

### 6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies)

- 해당 없음

### 6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서

- 해당 없음

### 6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6)

- 해당 없음

### 6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 시험군이 LDL-C 변화율에서 텔미사르탄/암로디핀 투여군에 비하여 우월하였고, msSBP 변화량에서 텔미사르탄/로수바스타틴 투여군에 비하여 우월하였음

### 6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 임상시험 결과 상가적인 독성이 우려되는 사항은 관찰되지 않았음

### 6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6)

- 해당 없음

## 6.6. 가교자료

- 해당 없음

## 6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 동 품목은 동반질환인 고혈압 및 고지혈증 치료 복합제로서 고혈압 2제 복합제(텔미사르탄/암로디핀)와 로수바스타틴을 고정 용량으로 혼합하여 복약순응도를 높이고자 개발한 품목임

- 생물약제학시험을 통하여 트윈스타정과 크레스토정의 병용투여와 텔로스톱플러스정(80/10/20mg 및 80/10/10mg)의 생물학적동등성을 입증하고, 저함량제제의 경우 동 제제와의 비교용출시험을 통하여 생물학적동등성 시험을 갈음함
- 약물상호작용에서 관찰된 로수바스타틴의 노출도 증가가 용량 설정이 필요한 정도로 임상적 의미가 있다고 생각되지는 않음. Cmax가 약 2.4배 증가하였으나, 치료적 확증 임상시험 결과에서 시험군의 안전성 프로파일에 변화가 감지되지는 않았음

## 7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당 없음

## 8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 노바스크정 vs 미카르디스정 vs 트윈스타정
- 크레스토정 vs 듀오웰정

## <붙임 2> 위해성 관리 계획 요약

### □ 품목 개요

| | | | |
|---|---|---|---|
| **회사명** | 일동제약(주) | **허가일** | 2018.05.10. |
| **제품명** | 텔로스톱플러스정80/10/20, 80/5/10, 40/5/10, 80/10/10, 80/5/5, 40/5/5밀리그램 | **위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)** | Ver 4.0<br>2018.04.27. |
| **주성분 및 함량** | 1정(772.5, 618.0, 386.25, 772.5, 618.0, 386.25mg) 중<br>텔미사르탄 80.0, 80.0, 40.0, 80.0, 80.0, 40.0밀리그램<br>암로디핀베실산염 13.87, 6.935, 6.935, 13.87, 6.935, 6.935밀리그램<br>(암로디핀으로서 10, 5, 5, 10, 5, 5mg)<br>로수바스타틴칼슘 20.80, 10.40, 10.40, 10.40, 5.20, 5.20밀리그램<br>(로수바스타틴으로서 20, 10, 10, 10, 5, 5mg) | | |
| **효능·효과** | 이 약은 텔미사르탄/암로디핀 복합제와 로수바스타틴을 동시에 투여하여야 하는 환자에만 사용한다.<br><br>○ 텔미사르탄/암로디핀 복합제<br>암로디핀 또는 텔미사르탄 단독요법으로 혈압이 적절하게 조절되지 않는 본태성 고혈압<br><br>○ 로수바스타틴칼슘<br>1. 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증을 포함하는 type IIa), 복합형 고지혈증(type IIb) : 식이 및 운동으로 조절이 안 될 경우 식이요법의 보조제<br>2. 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증에 식이요법이나 다른 지질저하요법(예:LDL 분리반출법)의 보조제<br>3. 고콜레스테롤혈증 환자에서 총콜레스테롤과 LDL-콜로스테롤을 목표 수준으로 낮추어 죽상동맥경화증의 진행을 지연<br>4. 원발성 이상베타리포프로테인혈증 (type III) 환자의 식이요법 보조제<br>5. 심혈관 질환에 대한 위험성 감소 : 관상동맥 심질환에 대한 임상적 증거는 없으나, 만 50세 이상의 남성 및 만 60세 이상의 여성으로 고감도 C-반응단백(high sensitive C-reactive protein, hsCRP)이 2mg/L 이상이며, 적어도 하나 이상의 추가적인 심혈관질환 위험 인자(예 : 고혈압, 낮은 HDL-콜레스테롤치, 흡연 또는 조기 관상동맥 심질환의 가족력 등)를 가진 환자의<br>- 뇌졸중에 대한 위험성 감소<br>- 심근경색에 대한 위험성 감소<br>- 동맥 혈관재형성술에 대한 위험성 감소 | | |

## □ 안전성 검토항목 및 조치계획

| 안전성 검토항목 | 의약품 감시계획 | 위해성 완화 조치방법* |
|---|---|---|
| **1. 중요한 규명된 위해성** | | |
| 말초부종 | 일반적인 의약품 감시활동<br>시판 후 조사 | 첨부문서 |
| **2. 중요한 잠재적 위해성** | | |
| 근골격계 장애, 신장애, 간장애<br>저혈압 | 일반적인 의약품 감시활동<br>시판 후 조사 | 첨부문서 |
| **3. 중요한 부족정보** | | |
| 소아, 고령자, 임부 및 수유부<br>임상시험에서 평가된 환자군과 다른 질병 및 중증도를 가진 환자<br>유전적 다형성을 가진 부분집단 | 일반적인 의약품 감시활동<br>시판 후 조사 | 첨부문서 |
| 장기투여 환자 | 일반적인 의약품 감시활동<br>시판 후 조사 | - |

* 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)