의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-09-22</td><td>접수번호</td><td>20220178886</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">의약품-자료제출의약품-4. 함량 증감-해당없음</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)종근당</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">애니디핀에스정1.25밀리그램(에스암로디핀베실산염이수화물)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">에스암로디핀베실산염이수화물 [DMF 등록번호 : 20200310-131-H-361-12]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>■ 제조 □ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정(75mg) 중
에스암로디핀베실산염이수화물 1.844mg(에스암로디핀으로서 1.25mg)</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.08.01.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>강다정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
약효동등성과
첨단의약품품질심사과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 김송이 주무관, 서현옥 연구관, 오호정 과장
이한나 심사원, 서현옥 연구관, 김소희 과장
(기시) 허민회 심사원, 강나루 연구관, 박상애 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP
담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 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**

1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증
2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의

- 협심증으로 인한 입원의 위험성 감소
- 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소

○ **용법·용량**

이 약은 충분한 양의 물과 함께 복용한다.

<성인>

에스암로디핀으로서 1일 1회 2.5 mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최대 5 mg까지 증량할 수 있다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

<소아 (만 6-17세)>

효과적인 혈압강하를 위한 에스암로디핀의 경구투여 용량은 1일 1회 1.25 mg-2.5 mg이다.

소아환자에서 1일 2.5 mg을 초과하는 용량은 연구되지 않았다.

○ **사용상의 주의사항**

첨부 참조

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월

○ **제조원**

(주)종근당, 충청남도 천안시 서북구 성거읍 망향로 797-48

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명, 등록번호, 제조소 명칭 및 소재지

에스암로디핀베실산염이수화물 [DMF 등록번호 : 20200310-131-H-361-12]

- 제조원 : (주)경보제약

- 소재지 : 충청남도 아산시 실옥로 174

(출발물질 제조소: Changzhou Ruiming Pharmaceutical Co. Ltd.

소재지: No.1558 Longjiang Bei Road, Chunjiang Town, New-North District Changzhou China)

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 해당사항 없음

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) 해당사항 없음

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	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.09.22.	-	-	GMP적합판정서 제출	기 등록된 원료의약품 사용
보완요청 일자		2022.11.25.	2022.11.25.		
보완접수 일자		2023.06.30.	2023.06.30.		
최종처리 일자	2023.08.01.				

[붙 임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙 임] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→ 단일제)

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																		
	1	2															3				4						5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	※	×	×	×	×	△	○	※	※	○	×	○	○	주3,4
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	○		
면제사유	※DMF 자료로 갈음																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 국내 기허가된 자사 고함량제제인 애니디핀에스정2.5mg(에스암로디핀 2.5mg)을 근거로 주성분의 함량을 감량한 저함량제제(에스암로디핀 1.25mg)로 개발하고자 함. 신청품목의 허가를 뒷받침하는 자료로 고함량제제(애니디핀에스정2.5mg)과 비교용출시험자료를 제출하였음
  - 에스암로디핀는 암로디핀(라세믹체, R:S=1:1)의 유효성은 S체에 기인하며, R체는 비활성 물질이라고 알려져 있으며, 원개발품목인 에스암로디핀 단일제 허가당시 제출된 비임상자료 및 임상자료를 통해 에스-암로디핀과 암로디핀(노바스크정) 간 안전성·유효성 측면에서 유의한 차이가 없음을 확인한 바 있음
- 비임상시험자료 : 에스-암로디핀 단일제 허가등을 고려하여 추가적인 독성 및 약리작용에 관한 자료 제출은 요구되지 않음
- 임상시험자료 : 신청품목의 임상시험성적에 관한 자료를 갈음하는 자료로 고함량제제(애니디핀에스정2.5mg)와의 비교용출시험자료를 제출하였음. 참고로, 고함량제제인 애니디핀에스정 2.5mg은 최초허가당시 동일 주성분 및 함량의 레보텐션정 2.5mg(에스암로디핀 2.5mg, (주)안국약품)과의 생물학적동등성을 입증하여 제네릭의약품으로 허가된 바 있고 대조약(레보텐션정 2.5mg, (주)안국약품)의 허가사항 중 소아에서 1.25mg 투여가 포함되도록 변경허가(2023.2.17.)됨에 따라, 소아에서 1.25mg 투여를 포함한 용법용량 외삽 인정 가능함
  - 신청품목은 「의약품품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 및 [별표1] 주4에 따라 에스암로디핀 2.5mg 제제*의 허가된 용법용량 범위내에서 자사의 고함량제제의 단위제형당 주성분의 함량을 감량하여 허가받고자 하는 품목으로, 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 해당됨에 따라 「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있음.
    * 레보텐션정 2.5mg(안국약품), 2006.01.31. 허가 2023.2.17. 변경허가
  - 비교용출시험자료 검토(적합) : 약효동등성과
- 신청 허가사항 : 원개발품목인 레보텐션정 2.5mg과 효능효과, 용법용량, 사용상의 주의사항 동일하게 신청함

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 애니디핀에스정1.25mg
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class) : 디하이드로피리딘계의 칼슘채널차단제
- 약리작용 기전 :
  - 암로디핀: 칼슘채널차단제(CCB, calcium channel blocker)로서 혈관 평활근과 심근세포로의 칼슘 이온 유입을 억제하여 혈관 평활근을 이완시키고 말초 혈관 저항을 감소시켜 혈압강하 효과를 나타낸다고 알려져 있음
- 신청 효능효과 :

1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축(이형협심증)에 의한 심근성허혈증
2. 최근 혈관조영술로 관상동맥심질환이 확인된 환자로 심부전이 없거나 심박출량이 40% 미만이 아닌 환자의
   - 협심증으로 인한 입원의 위험성 감소
   - 관상동맥 혈관재생술에 대한 위험성 감소

- 신청 용법용량 :

이 약은 충분한 양의 물과 함께 복용한다.

<성인>

에스암로디핀으로서 1일 1회 2.5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최대 5mg까지 증량할 수 있다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.

<소아(만 6-17세)>

효과적인 혈압강하를 위한 에스암로디핀의 경구투여 용량은 1일 1회 1.25mg-2.5mg이다. 소아 환자에서 1일 2.5mg을 초과하는 용량은 연구되지 않았다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 암로디핀은 디하이드로 피리딘계의 3세대 칼슘채널차단(Calcium channel blocker)로서 칼슘이온이 심장 및 말초혈관 평활근의 세포막으로 유입되는 것을 차단하는 기전으로 혈압강하 작용을 나타내는 물질임. 암로디핀은 비대칭 탄소(chiral center)를 가지는 Chiral 화합물임. 이성질체 화합물의 입체 배치상태에 따라 또는 이의 염형태에 따라 서로 상이한 약물 학적 특성을 갖기도 하는데, 암로디핀의 경우 S-이성질체는 강력한 칼슘채널 차단제로서 활성을 나타내는 반면, R-이성질체는 활성효과가 없는 것으로 밝혀졌음. 또 암로디핀은 베실산, 말레인산, 캠실산 등의 다양한 염으로 시판되고 있으나 이 중 베실산염이 가장 널리 사용되고 있음.
- 애니디핀에스정1.25mg은 생물학적 동등성 시험을 통해 의약품 동등성을 입증한 자사 제품 애니디핀에스정2.5mg을 대조약으로 비교용출시험을 통해 동등성을 입증하여 품목허가를 취득하고자 함.

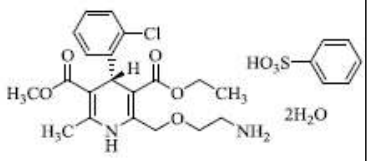
1.3. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 암로디핀 및 에스암로디핀 단일제 허가사항 참조

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

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

명칭	일반명	분자식	구조식
에스암로디핀베실산염이수화물	S-Amlodipine Besylate Dihydrate	$C_{26}H_{35}ClN_2O_{10}S \cdot 2H_2O$ (603.08)	

2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 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)

- 첨가제의 종류를 기재한다 (양은 제외)

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

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	병포장/ 용기(HDPE), 캡(LDPE)	기준 내 적합
가속시험	40℃/75% RH		기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1-30℃) 보관, 제조일로부터 24개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 안정성시험 결과는 시간경과에 따른 유의적인 변화 없이 기준 내 적합임을 확인함
- 제출된 근거자료에 따라 신청 저장방법 및 사용기간은 타당함

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 해당사항 없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적에 관한 자료 : 총 1건(제1상 1건)
  - 제1상 임상시험자료(애니디핀에스정 2.5mg vs 레보텐션정 2.5mg)
    * 애니디핀에스정 2.5mg의 최초허가당시 제출자료
  - 비교용출시험자료(애니디핀에스정 1.25mg vs 애니디핀에스정 2.5mg)(의동고시조건)
    * 원료약품 및 그 분량 변경수준 B, 제조방법 변경수준 B

<애니디핀에스정 2.5mg의 최초허가당시 제출자료>

시험 종류	시험 번호	시험목적	시험디자인	시험약, 용량	시험 대상자	투여 기간
[DDS07-158BE] (주)종근당의 "종근당베실산에스암로디핀정"의 생물학적동등성시험 결과보고서						
1상		생물학적동등성 평가	공개,	시험약: 애니디핀에스정 2.5mg	29/30	단회

BE			무작위배정, 2군, 2기, 공복, 단회, 경구, 교차시험	대조약: **레보텐션정2.5mg** - 에스-암로디핀베실산염 3.69mg, (에스-암로디핀으로서 2.5 mg/정) 투여경로: 경구		

6.3. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 국내 기허가된 자사 고함량제제인 애니디핀에스정2.5mg(에스암로디핀 2.5mg)을 근거로 에스암로디핀 1.25mg의 저함량제제로 개발하고자 함. 품목허가를 뒷받침하기 위하여 임상시험성적에 관한 자료를 갈음하는 자료로 자사 고함량제제(애니디핀에스정 2.5mg)와 비교용출시험자료를 제출하였음. 참고로, 고함량제제인 애니디핀에스정 2.5mg은 최초허가당시 동일 주성분 및 함량의 레보텐션정 2.5mg(에스암로디핀 2.5mg, (주)안국약품)과의 생물학적동등성을 입증하여 제네릭의약품으로 허가된 바 있고 대조약(레보텐션정 2.5mg, (주)안국약품)의 허가사항 중 소아에서 1.25mg 투여가 포함되도록 변경허가(2023.2.17.)됨에 따라, 소아에서 1.25mg 투여를 포함한 용법용량 외삽 인정 가능함

  - 신청품목은 「의약품품목허가·신고·심사규정」 제2조제8호 및 [별표1] 주4에 따라 에스암로디핀 2.5mg 제제*의 허가된 용법용량 범위내에서 자사의 고함량제제의 단위제형당 주성분의 함량을 감량하여 허가받고자 하는 품목으로, 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우에 해당됨에 따라「의약품동등성시험기준」(식품의약품안전처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 임상시험성적에 관한 자료를 갈음할 수 있음.

    * 레보텐션정 2.5mg(안국약품), 2006.01.31. 허가 2023.2.17. 변경허가

  - 비교용출시험자료 검토(적합) : 약효동등성과

7. 외국의 사용현황에 관한 자료 : 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 레보텐션정 2.5, 5mg

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

1) 이 약이나 이 약의 구성 성분 또는 다른 디히드로피리딘계 약물(암로디핀은 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제이다)에 과민반응의 병력이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
3) 쇼크 환자(심장성쇼크 포함)
4) 중증의 대동맥판협착증 환자
5) 불안정협심증 환자
6) 심근경색 발생 후 1개월 이내인 환자
7) 중증의 간기능장애 환자
8) 중증의 저혈압 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 중증의 신기능장애환자(투석을 해야 하는 신부전 환자 포함)
2) 고령자
3) 급성 심부전 환자
4) 고혈압위기 환자
5) 경증 ~ 중등도의 간기능장애 환자

3. 이상반응

1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.
   (1) 자율신경계 : 열감을 동반한 홍조(특히 치료 시작시)
   (2) 전신 : 피로, 부종
   (3) 심혈관계 : 심계항진, 치료 초기 혹은 용량 증량시에 협심증 환자의 협심증의 발생 빈도, 시간, 정도 증가(특히 폐쇄관상동맥질환 환자)
   (4) 중추 및 말초신경계 : 어지럼, 두통(특히 치료 초기), 편두통, 무력증
   (5) 소화기계 : 복통, 구역, 소화불량
   (6) 정신계 : 졸음
   (7) 근골격계 : 발목부종
   임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰 되지 않았다.
2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.
   (1) 자율신경계 : 구강건조, 발한증가
   (2) 전신 : 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소, 오한
   (3) 심혈관계 : 저혈압, 체위저혈압, 체위어지럼, 말초허혈, 혈관염, 실신, 빈맥, 말초부종
   (4) 중추 및 말초신경계 : 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 미각이상, 진전, 마비, 추체외로 장애
   (5) 생식기계 : 발기부전, 여성형 유방

(6) 소화기계 : 배변습관의 변화, 소화불량, 위염, 치은 비후, 췌장염, 구토, 포만감, 식욕부진/증가, 삼킴곤란, 복부팽만감

(7) 대사/영양 : 고혈당, 갈증, 혈청 콜레스테롤 상승, 크레아틴키나아제(CK) 상승

(8) 근골격계 : 관절통, 요통, 근육경련, 근육통, 골격근긴장증가, 관절증, 단일수축, 실조, 등통증

(9) 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증이 나타날 수 있으므로, 검사를 행하는 등 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(10) 정신계 : 불면, 기분변화, 성기능장애, 꿈이상, 이인증, 무감동, 초조, 기억상실, 민감, 우울, 불안, 혼란, 공포, 불쾌감

(11) 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염, 코피

(12) 피부 및 피하조직 : 탈모, 자색반병, 피부 변색, 두드러기, 광민감반응, 발진, 발진홍반, 발진반구진, 냉습피부, 모세혈관확장, 피진, 가려움, 혈관부종, 독성표피괴사용해

(13) 감각기계 : 이명, 시각이상, 결막염, 복시, 눈통증, 안구건조, 후각이상, 미각이상, 시력저하

(14) 비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증, 다뇨, 배뇨통

(15) 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. 간기능장애 임상증상(예, 무력증, 거식증, 오래 지속되는 구역)이 있을 경우 간효소 수치에 대한 측정이 권장된다. 수치가 상승되고 황달이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.

(16) 드물게 가려움, 발진, 혈관부종, 다형삼출홍반, 박탈피부염, 피부점막안증후군(스티븐-존슨 증후군)을 포함한 알레르기반응이 보고되었다. 이러한 과민반응이 나타날 경우에는 투여를 중지한다.

3) 다른 칼슘채널차단제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다.

- 심근경색, 부정맥(서맥, 심실빈맥, 심방성세동, 기외수축, 심방부정맥 포함), 흉통

4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.

(1) 심혈관계 : 때때로 혈압강하, 동방차단 또는 방실차단, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다. 방실차단이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

(2) 소화기계 : 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.

(3) 피부 : 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.

(4) 기타 : 때때로 두중감, 열감, 내당력저하, 쇠약 등이 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

1) 칼슘채널차단제를 급하게 투여 중지한 경우 증상이 악화된 예가 보고되어 있으므로 휴약이 필요한 경우에는 천천히 감량하고, 관찰을 충분히 한다. 또한, 환자에게 의사의 지시없이 복약을 중지하지 않도록 주의를 시킨다.

2) 심부전 환자에 대한 투여 : 허혈성 병인이 없는 NYHA III, IV등급의 심부전 환자에 대한

암로디핀의 장기간, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 이 약은 위약과 비교시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었다.

3) 간기능장애 환자에 대한 투여 : 모든 칼슘채널차단제와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능장애 환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았다. 그러므로 이런 환자들은 주의하여 투여한다.

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

5) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정협심증에는 효과를 기대할 수 없다.

6) 이 약은 충분한 양의 물과 함께 복용한다.

7) 혈압강하작용에 의해 어지럼 등이 나타날 수 있으므로 고소작업, 자동차운전 등 위험한 기계조작 시 주의한다. 어지럼, 두통, 피로, 혹은 구역이 있는 환자는 반응 능력에 손상이 있을 수 있으므로 주의한다.

5. 상호작용

1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE억제제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드소염진통제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.

2) 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와르파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는 다는 것을 알려준다.

3) 자몽쥬스 : 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10 mg의 단회병용투여는 암로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 이 시험에서 암로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성 (genetic polymorphism) 에 대한 영향평가는 이루어지지 않았다. 따라서, 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.

4) 단트롤렌 (주입): IV를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었다. 암로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 한다.

5) 바클로펜: 혈압강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여한다.

6) 클래리트로마이신: 클래리트로마이신은 시토크롬 P3A4 저해제이다. 클래리트로마이신을 암로디핀과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였다.

이 약과 클래리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장된다.

7) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향

(1) 시메티딘 : 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.

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

(3) 실데나필 : 원발고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용 투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압강하효과를 발휘한다.

(4) 시토크롬 P3A4 저해제: 고령의 (만 69세-87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180 mg과

암로디핀 5 mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가 시켰다. 건강한 지원자(만 18-43세)에서 에리트로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있다. 강력한 시토크롬 P3A4 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 시토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.

(5) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제 (예, 리팜피신, 세인트 존스 워트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량조절을 고려해야 한다..

8) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향

(1) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정약동학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.

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

(3) 알코올 : 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 알코올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.

(4) 와르파린 : 암로디핀과 와르파린의 병용투여시 와르파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.

(5) 시클로스포린 : 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 암로디핀을 병용투여한 여러 연구에서, 암로디핀과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었다.

(6) 타크로리무스: 이 약과 병용투여 시 타크로리무스의 혈중농도 증가 위험이 있으므로 타크로리무스로 치료 받는 환자에게 이 약 투여 시 타크로리무스의 혈중농도를 모니터링하고, 타크로리무스의 투여량을 적절히 조절하여 타크로리무스 독성을 피하도록 해야 한다

(7) 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.

(8) 심바스타틴: 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지이다.

9) 다른 혈압강하제 : 다른 혈압강하제와 병용시 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다. 특히 칼슘채널차단제와 베타차단제의 병용은 심부전을 일으킬 수 있으며, 저혈압과 심근경색까지 유발할 수 있으므로 주의한다.

10) 삼환계 항우울제 : 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다.

11) 질산염제제 : 혈압과 심박수에 대한 이 약의 효과를 증가시킬 수 있다.

12) 항부정맥제(아미오다론, 퀴니딘 등) : 근육수축 억제작용이 커질 수 있다.

13) 테오필린과 에르고타민 : 칼슘채널차단제는 CYP-450 대사에 의존하는 테오필린과 에르고타민의 대사에 개입할 수 있다. 이 약과의 병용시 혈액을 정기적으로 체크할 것이 권장된다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대권장용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫트에서 분만지연 및 연장이 나타났다. 또한 동물실험중 암로디핀 고용량에서 생식독성이 나타났다.
2) 이 약의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 따라서, 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단한다. 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있다.

7. 소아에 대한 투여

암로디핀(1일 2.5 mg-5 mg)은 만6세-17세 환자에게 혈압강하 효과가 있다('11. 전문가를 위한 정보 (1) 소아 임상시험 정보'항 참조). 만 6세 미만의 환자에서 혈압에 대한 암로디핀의 효과는 알려진 바 없다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에게 과도한 혈압강하는 바람직하지 않다. 고령자의 경우 약물의 혈중농도가 증가하고, 반감기가 길어지는 경향이 있으므로 저용량부터 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 과량투여시의 처치

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압, 홍조, 두통, 반사성 빈맥, 심박이상, 심혈관계 혈액순환 이상으로 쇼크상태, 의식불명, 혼수상태까지 이를 수 있다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용탄을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있다. 이 약의 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.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 임상시험 정보

(1) 소아 임상시험 정보

① 약동학

만6~17세 고혈압 환자 62명이 투여받은 암로디핀 용량은 1일 1.25mg-20mg이었다. 체중 보정한 청소율과 분포용적은 성인과 유사하였다.

② 고혈압 임상시험

만6-17세 고혈압 환자 268명이 무작위 배정되어 첫 4주동안 암로디핀 2.5mg 또는5mg을 1일 1회 투여 받았다. 이후 4주 동안 암로디핀 동일 용량군 또는 위약군에 다시 무작위배정 되었다. 8주 후 암로디핀 2.5mg 또는 5mg을 투여받은 환자 모두 위약보다 수축기혈압이 유의하게 감소하였다. 치료효과 크기를 해석하기는 어렵지만 암로디핀 5mg의 수축기 혈압 변화는 약 5mmHg이고, 암로디핀 2.5mg의 수축기 혈압변화는 3.3 mmHg이었다. 이상반응은 성인에서 관찰된 것과 유사하였다.

8주를 초과하는 소아에서의 안전성 및 유효성 연구는 수행되지 않았다. 또한 성장과 발달, 심근 성장과 혈관 평활근에 대한 암로디핀의 장기영향은 연구되지 않았다.

2) 독성시험 정보

(1) 발암성

암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년동안 먹이속에 투여한 랫트 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 실험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성 용량에 근접하였다(마우스에서는 mg/m2기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫트에서는 임상 최대 권장용량의 2배*)

(2) 돌연변이성

돌연변이 시험에서 암로디핀은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

(3) 수태능 이상

10 mg/kg/day용량까지의 암로디핀(mg/m2기준으로 임상 최대권장용량인 10 mg의 8배*)으로 처치한 랫트(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* : 환자의 체중 50 kg 기준