

안전성 · 유효성 검토서

(제조품목허가)

2004. 6. .

담당자	연구관	과 장
왕소영	김영옥	유태무

① 신청자	에스케이제약(주)	② 구분	자료제출의약품	
③ 제품명	스카드정		④ 분류번호	219
⑤ 원료약품 분량 (주성분)	이 약 1정중 아로디핀말레이트 (별규) 6.4 mg (아로디핀 5mg)			
⑥ 신청 효능·효과	고혈압, 관상동맥의 고정폐쇄 (안정성협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련과 혈관수축 (이형협심증)에 의한 심근성허혈증			
⑦ 신청 용법·용량	성인 : 아로디핀으로서 1일 1회 5mg을 경구투여하며, 환자의 반응에 따라 1일 최고 10mg까지 증량할 수 있다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감한다.			
⑧ 저장방법 및 유효기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월			
⑨ 기원 및 개발의 경위	- 베실산아로디핀(상품명 : 노바스크정)의 염변경제품 (말레인산아로디핀) - 기존 화이자사가 미국 FDA에 제출했던 아로디핀 말레이트에 대한 약리·독성에 관한 문헌과 노바스크정을 대조약으로 한 생동성시험을 통해 유럽에서 허가를 득함.			
⑩ 약리작용 기전	- calcium channel blocker			
⑪ 국내외사용현황	- 국내 : 한국화이자제약(주) “노바스크정 5, 10밀리그램 (주성분 : 베실산아로디핀)” - 국외 : 말레인산 아로디핀 제제는 네델란드에서 허가남 (상품명 : amlodipine clarendon 5, 10mg)			
⑫ 관련조항	안유규정 제2조제1항제2호 [별표2] 라. (새로운 조성(염류), 단일제→단일제) 및 제7조제6항			
⑬ 검토결과	시정적합			

<시정사항>

1. 저장방법 및 유효(사용)기간 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관,
제조일로부터 24개월
2. 사용상의 주의사항 : 의관65625-2520호, 2003.12.3. 안전성 정보에 따라 시정

※ 참고사항

제출자료목록 : 별첨

붙임. 시정사항

○ 저장방법 및 유효(사용)기간, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하시기 바랍니다.

가. 저장방법 및 사용(유효)기간 : 차광기밀용기, 실온(1~30℃)보관,
제조일로부터 24개월

나. 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 다른 디히드로피리딘계 약물에 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
- 3) 중증의 간기능 장애 환자
- 4) 중증의 대동맥판협착증 환자
- 5) 속 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중증의 저혈압 환자
- 2) 투석을 해야 하는 신부전 환자
- 3) 고령자

3. 이상반응

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

·자율신경계: 홍조

·전신: 피로

·심혈관계: 부종

·중추 및 말초신경계: 현기증, 두통

·소화기계: 복통, 오심

·심박동률: 심계항진

·정신계: 졸음

임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았다.

- 2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같다.

·자율신경계: 구강건조, 발한 증가

·전신: 무력, 요통, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소

- 심혈관계: 저혈압, 실신
 - 중추 및 말초신경계: 긴장항진, 지각과민/감각이상, 말초신경병증, 진전
 - 내분비계: 여성형 유방
 - 소화기계: 배변습관의 변화, 소화불량(위염), 치은 비후, 궤양, 구토
 - 대사/영양: 고혈당
 - 근골격계: 관절통, 근육경련, 근육통
 - 혈소판/출혈/응고: 자반병, 혈소판감소증
 - 정신계: 발기부전, 불면, 기분변화
 - 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비염
 - 피부/부속기계: 탈모, 피부 변색, 두드러기
 - 특수감각: 미각이상, 이명
 - 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
 - 혈관계(심장외): 혈관염
 - 시각: 시각이상
 - 백혈구/R.E.S: 백혈구 감소증
 - 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응, 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다.
- 3) 다른 칼슘채널저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었다.
- 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통
- 4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
- 순환기계 : 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다.
 - 소화기계 : 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
 - 피부 : 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있다.
 - 기타 : 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있다.

4. 일반적 주의

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

- 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, 투여 중지후 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.

5. 상호작용

- 1) 암로디핀은 치아자이드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.
- 2) 인간혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는다는 것을 알려준다.
- 3) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향:
 - 시메티딘*: 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
 - 자몽주스*: 20명의 건강한 지원자에 240 mL의 자몽주스와 암로디핀 10mg의 단회 경구투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - 알루미늄/마그네슘(제산제)*: 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - 실데나필*: 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘한다.
- 4) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향:
 - 아토로바스타틴*: 아토로바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여 시 아토로바스타틴의 항정 약동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었다.
 - 디곡신*: 정상인 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
 - 에탄올(알코올)*: 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여 시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
 - 와파린*: 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었다.
- 5) *사이클로스포린*: 사이클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이사이클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대권장용량의 50 배에 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.
- 2) 이 약의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 따라서, 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장된다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적인 용량을 투여하는 것이 권장된다. 암로디핀을 고령자 및 젊은 연령의 환자에게 비슷한 용량 투여 시, 내약성이 동일하게 양호하다.

9. 운전 및 기계사용시의 주의사항

암로디핀의 임상적 사용경험에 근거하여 볼 때 암로디핀은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지는 않는 것으로 보인다.

10. 과량투여시의 처치

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 속상태에 이르게 되거나 속이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄(activated charcoal)을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었다. 일부 경우에는 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.

11. 전임상자료

1) 발암성

암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년동안 먹이속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose)에 근접하였다(마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2 배*

2) 돌연변이성

돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았다.

3) 수태능 이상

10 mg/kg/day용량까지의 암로디핀(mg/m²기준으로 임상 최대권장용량인10 mg의 8 배*)으로 처치한 랫드(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치) 에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

* 환자의 체중 50 kg 기준