

아피다몰[®]서방캡슐

(디피리다몰 / 아스피린)

Apidamol[®]ER Cap.

(Dipyridamole / Aspirin)

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1캡슐(707.0mg) 중

유효성분 : 디피리다몰(EP)..... 200mg
아스피린(USP)..... 25mg

* 기타첨가제 : 메타크릴산/메타크릴산메틸(1:2)공중합체, 미결정셀룰로오스, 백당, 산화티탄, 스테아르산, 에틸셀룰로오스, 전산화전분, 폴리이소스테이산화규소, . 캡슐(상:적갈색, 하:연한노란색), 타르타르산, 트리에틸시트레이트, 트리야세틴, 셀크, 포비돈, 히프로멜로오스, 히프로멜로오스프탈레이트

【성상】

흰색 내지 거의 흰색의 양면이 불룩한 원형 아스피린 당의정과 밝은 노란색의 디피리다몰 펠렛을 내용물로 하는 상부 적갈색 하부 연한 노란색의 캡슐

【효능·효과】

뇌의 일과성 허혈 또는 혈전에 의한 허혈성 뇌졸중을 경험한 환자의 뇌졸중 재발에 대한 위험성 감소

【용법·용량】

1. 성인

이 약의 권장용량은 1회 1캡슐, 1일 2회이다. 일반적으로 아침에 1캡슐, 저녁에 1캡슐을 식사와 함께 또는 식사 후에 한회에 통째로 삼켜야 하며, 씹어서 복용하지 않는다.

이 약을 개개의 성분(디피리다몰 및 아스피린)을 함유한 단일제제로 대체하여 복용해서는 안 된다.

2. 소아

이 약은 소아에 대한 사용경험이 적으므로, 16세 이하의 소아에게 투여하지 않을 것을 권장한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 위장출혈이 유발될 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약의 구성성분 또는 다른 살리실산 제제에 과민증의 병력이 있는 환자
- 위궤양, 십이지장 궤양 또는 출혈경향이 비정상적으로 높아진 환자
- 중증의 관상동맥질환(불안정형 협심증, 급성 심근경색) 환자
- 대동맥관하협착증 환자
- 비스테로이드성 소염진통제에 알레르기가 있는 환자 및 현식 증후군(예 : 아스피린 천식 등), 비염, 비폴립 등이 있는 환자 - 아스피린으로 인하여 심각한 두드러기, 혈관부종, 기관지 확장 등이 유발될 수 있다.
- 바이러스에 감염된 소아 및 어린이 - 아스피린 병용투여 시 레이증후군(Reye's syndrome)에 대한 위험성이 증가될 수 있다.
- 혈우병 환자
- 중증의 간장애 환자
- 중증의 신장애 환자
- 중증의 심기능부진 환자
- 임신 말기인 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 저혈압환자
- 심한 불안정형 협심증 또는 최근 심근경색이 있었던 환자
- 과심실 박출이 폐쇄된 환자
- 혈류 역학적 수치가 불안정한 환자(예 : 대상기능장애성 심부전 환자)
- 응고장애 환자
- 다른 항응고제 또는 항류마티즘 제제에 대하여 과민성인 환자
- 만성 재발성 위장장애 환자
- 간장애 및 신장애 환자
- 육인산포도당탈수효소(G6PD) 결핍증 환자
- 기관지 천식, 고초열, 비염, 만성 호흡기감염환자
- 쿠마린 유도제나 헤파린(저용량의 헤파린 요법 제외)과 같은 항응고제 투여 환자
- 신장애 또는 그의 병력이 있는 환자
- 간장애 또는 그의 병력이 있는 환자
- 심기능이상 환자
- 출혈 경향이 있는 환자(혈소판 기능이상을 일으킴)
- 혈액 이상 또는 그 병력이 있는 환자
- 수술 전의 환자
- 고령자

4. 이상반응

1) 이 약에 대한 기관별 이상반응은 다음과 같다.

- 정신신경계 : 두통, 어지러움, 졸음, 경련, 건망증, 혼동, 식욕부진, 혼수, 현기증, 지각이상, 편태강, 대뇌출혈, 뇌내출혈, 지주막하 출혈, 미각 손상, 흥분, 마비감
- 소화기계 : 소화불량, 식욕부진, 복부팽만감, 복통, 구토, 구역, 설사, 변비, 구갈, 미란성 위염, 위궤양 및 십이지장 궤양, 위장관 출혈, 직장 출혈, 치질, 혈변, 천공
- 근골격계 : 관절통, 관절염, 변형관절증, 근육통.
- 순환기계 : 관상동맥 질환 증상의 심화, 빈맥, 저혈압, 심계항진, 부정맥, 심실상성빈맥, 협심증
- 호흡기계 : 기침, 상기도감염, 과호흡, 천식, 기관지확장, 객혈, 폐부종

- 피부 : 안면홍조, 발진, 두드러기, 가려움. 홍조
 - 혈액 및 림프계 : 철결핍성 빈혈, 출혈시간의 증가, 수술 중 또는 수술 후 출혈 증가, 저혈소판증, 혈중, 혈관부종, 비출혈, 혈소판감소증, 혈액프로트롬빈 시간연장, 혈소판 기능이상
 - 간담도계 : 담석증, 황달, 비정상적인 간기능
 - 비뇨생식기계 : 자궁출혈, 신기능 손상 또는 신부전, 뇨뇨
 - 전신 : 통증, 피로, 배후통, 불안감, 무력증, 실신, 발열, 열감, 어깨결림
 - 청각 및 전정계 질환 : 이명, 귀먹음
 - 기타 : 잇몸출혈, 고혈당
- 2) 특히 아스피린으로 인하여 다음의 이상반응이 나타나는 경우가 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.
- 속 : 속, 아나필락시양 증상(호흡곤란, 전신조동, 혈관부종, 두드러기 등), 현식발작
 - 과민증 : 때때로 발진, 부종, 두드러기, 비염양 증상, 결막염 등의 과민증상
 - 피부 : 드물게 리델증후군(중증성표피괴사증), 스티븐스-존슨증후군(피부 점막인증후군), 마탈성 피부염, 중증의 피부 반응(다형 홍반 포함)
 - 혈관계 : 드물게 재생불량성빈혈, 빈혈, 백혈구감소, 혈소판감소, 혈소판 기능 저하(출혈시간의 지연), 혈압 강하 및 쇼크 가능성(특히 천식 환자에서)
 - 소화기계 : 식욕부진, 가슴쓰림, 위통, 구역, 구토, 위장출혈, 소화성궤양 및 천공
 - 정신신경계 : 이명, 난청, 현기, 두통, 흥분
 - 간장 : 간기능 장애
 - 신장 : 신장기능 장애, 요산의 배설 감소
 - 대사성 및 영양학적 : 저혈당증
 - 기타 : 과호흡, 대사성 산증 등이 나타날 경우에는 혈중농도가 현저하게 상승될 수 있으므로 감량하거나 투여를 중지한다.

5. 일반적 주의

- 디피리다몰 정맥주사로 약리학적 자극 검사를 실시하기 24시간 전에는 이 약의 경우투여를 중단해야 한다. 그렇지 않으면 심장 관상동맥 질환을 찾기 위한 본 검사의 감수성이 감소할 수 있다는 것이 임상 경험을 통해 알려져 있다.
- 살리실산 제제와 레이 증후군과의 인과관계는 명확하지 않으나 관련성이 있다는 역학조사보고가 있으므로 16세 이하의 수두 또는 인플루엔자 환자에는 부득이한 경우에 한하여 신중히 투여하고, 투여 후 환자의 상태를 충분히 관찰한다.
(레이증후군 : 소아에 있어 매우 드물게 수두, 인플루엔자 등의 바이러스성 질환에 뒤이어 심한 구토, 의식장애, 경련(급성뇌부종), 간 이외의 장기에 지방 침착, 미토콘드리아변형, GOT, GPT, LDH, CPK의 급격한 상승, 고알도니아혈증, 저프로트롬빈혈증, 저혈당 등의 증상이 단기간에 발현하는 증세로 사망율이 높음)
- 소수 중증에서 비결합 디피리다몰이 담석에서 다양한 정도로(담석의 건조 무게로서 최고 70%까지) 발견되었다는 보고가 있다. 이러한 환자들은 모두 고령자였고, 상행성 담관염이 의심되었으며, 수년 동안 경구용 디피리다몰을 복용하고 있었다. 디피리다몰이 이러한 환자들에게 담석 생성의 원인이라는 근거는 없다. 담낭 내 디피리다몰 포함체의 박테리아에 의한 탈 콜루코론산화가 담석에서 디피리다몰이 발견되는 것을 설명할 수 있는 가능한 한 원인으로 보인다.
- 이 약에 함유된 아스피린의 용량은 단독으로, 심장 발작예방(심근경색의 이차예방)에 대한 임상시험이 실시된 바 없다.
- 이 약을 복용하는 환자들은 수술을 받기 전에 의사 또는 치과의사와 상의하거나 알려야 한다.
- 한 군단 24명의 지원자가 있는 두 군을 대상으로 한 연구에서 이 약은 위약과 비교하여 안전과 관련된 행동에 어떠한 영향도 미치지 않았다. 특히 진정효과 뿐만 아니라 알코올과의 상호작용도 관찰되지 않았다. 따라서 이 약을 복용했을 때, 운전, 기계 조작 능력이 경감되거나 다른 사람의 지원 없이 일을 하는 것이 어려워질 것이라는 증거는 없다.
- 이 약은 아스피린을 함유하고 있으므로, 포도당-6-인산 탈수소효소 결핍증 환자, 천식, 알레르기성 비염, 비폴립 환자, 소염제나 항류마티스 약물 또는 알레르기 반응을 유발시키는 기타 물질에 대해 과민증이 있는 환자, 만성 또는 재발성 위장 및 십이지장 질환자, 신장애 또는 간장애 환자, 임신 초기 6개월 이내의 환자에 대하여는 의학적 조언에 따라서만 투여하여야 한다.
- 항응고제(예 : 쿠마린 계열, 헤파린, 단, 저용량 헤파린 치료는 제외)를 병용투여하는 경우에는 의사의 면밀한 모니터링이 필요하다.
- 이 약으로 치료하는 동안 중증 근무력증 환자의 치료를 재조정할 필요가 있다. (상호작용 참고)
- 천식, 고초열, 비점막출혈(비폴립), 또는 만성 호흡기 감염(특히 고초열 유사 증상과 연관될 때) 환자, 진통제 및 항류마티스 약물에 과민성이 있는 환자들은 이 약을 복용하였을 때 천식 발작(소위 진통제 불내성/진통제 유발성 천식)을 일으킬 위험성이 있다. 이러한 환자들은 이 약을 복용하기 전에 응급 상황 처치에 대해 의사와 상담하여야 한다. 이것은 기타 물질에 대해 과민(알레르기) 반응, (예 : 피부반응, 가려움증, 두드러기 등)이 있는 환자에게도 적용된다.
- 상호작용
 - 아데노신의 혈중 농도를 증가시킬 수 있어 아데노신의 심혈관계 작용이 증가될 수 있으므로 아데노신의 용량 조절이 필요할 수도 있다.
 - 이 약은 플린에스테라제 억제제의 항플린에스테라제 효과를 상쇄시켜서 중증 근무력증을 악화시킬 수 있다.
 - 항고혈압 약물의 효과를 증가시킬 수 있다.

- 아스피린은 다음 약물과 병용시 효과 또는 이상반응이 강화하거나 증가시킬 수 있다.
 - 항응고제(예 : 쿠마린 계열 및 헤파린)의 효과
 - 코르티코이드, 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여 또는 술과 함께 복용할 때 위장관 출혈의 위험
 - 경구용 혈당강화제(설폰닐우레아)의 효과
 - 니곡신, 바르비탈산계 약물 또는 리튬의 혈중 농도
 - 메토트렉세이트의 기대했던 효과 또는 이상반응
 - 코르티코스테로이드를 포함한 실론아마이드계 화학요법제의 효과
 - 트리요오도티로닌의 효과
 - 발프로산의 효과(아스피린을 고용량으로 투여하였을 때)
- 아스피린은 다음 약물과 병용시 효과가 감소시킬 수 있다.
 - 알도스테론 길항제(스피로노락톤과 칸레노산계 약물)
 - 푸로제 이노제(예 : 푸로세미드)
 - 요산배설 촉진 물질 치료제(예 : 프로베네시드, 실핀피라존)
 - 항 고혈압 약물
- 이부프로펜에 의해 아스피린의 심혈관계에 대한 기대했던 효과가 감소할 수 있다. (기타 다른 비스테로이드성 소염진통제 또는 파라세타몰에 의해서는 감소되지 않는다.)

7. 임부·수유부에 대한 투여

- 임부
 - 임부에 투여 시 최기형성, 분만의 지연, 분만시의 출혈위험성의 증가 태아의 출혈성의 증가, 조산의 위험성 등의 가능성이 있으므로 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다. 임신 말기에는 이 약을 투여해서는 안 된다.
- 수유부
 - 살리실산과 디피리다몰은 소량으로도 모유로 이행되므로 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 이 약을 투여한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에서의 임상 경험이 부족하므로 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다. 또한 16세 미만의 어린이에 대하여 레이증후군 보고가 있으므로 인플루엔자 또는 수두환자에 투여해서는 안 된다.

9. 과량투여

1) 과량투여증상 : 용량을 급성으로 과량 투여하면 초기에 디피리다몰 유발성 심혈관계 증상이 나타나고 용량 의존적인 아스피린 중독 증상이 나타날 것이다.

①디피리다몰

열감, 안면발적(홍조), 발한, 심장 박동 증가, 불안, 무력감 및 어지러움, 혈압 강하 및 혈실증에 의한 붓증이 나타날 수 있다.

②아스피린

작란, 어지러움 및 구역("살리실리즘 : Salicylism")과 같은 주로 중추신경계 장애가 나타나거나 아스피린의 만성적 과량 투여 증세와 급성 중독 간에는 차이가 있다. 급성 아스피린 독성의 주된 증상은 산-염기 균형의 극심한 장애가 나타나는 것이다.
치료 용량에서도 과호흡의 결과로 호흡성 알칼리증은 나타난다. 그러나 치료용량에서는 이것을 보상하기 위해 중탄산의 신장 배설이 증가하고 따라서 혈액의 pH는 정상으로 유지된다. 독성이 나타나는 용량에서는 이러한 보상 작용이 충분하지 않으므로 혈액 내의 pH 수지와 중탄산 농도가 감소하는 것이다. 혈액 내 이산화탄소 분압(pCO₂)은 일시적으로 정상을 나타낼 수도 있다. 이것은 대사성 산중처럼 보이지만, 사실을 호흡성 및 대사성 산증이 복합적으로 나타나는 것이다.

③급성 독성의 증상

· 경증의 급성 독성 증상(200 - 400mg/mL) : 산-염기 균형의 혼란뿐만 아니라 전해질 균형(예 : 칼륨 손실), 저혈당증, 발진, 위장관 출혈, 과다 호흡, 이명, 구역, 구토, 시각 및 청각 손상, 두통, 어지러움, 착한 상태 등이 관찰될 수 있다.
· 중증 독성의 경우(400mg/mL 이상), 정신 착란, 발작, 호흡곤란, 발한, 탈수, 고열, 혼수 상태 등이 발생할 수 있다. 치명적인 결과를 유발하는 중독의 경우 일반적으로 호흡 장애로 인한 사망이 나타난다.

2) 과량 투여시의 처치

①디피리다몰

위세척을 고려해야 한다. 크산틴 계열(예 : 아미노필린) 약물의 투여는 디피리다몰의 현역학적 효과를 역전시킬 수 있다. 조직으로 넓게 분포되고 간 배설이 우세하게 나타나므로 디피리다몰의 강제적인 배설은 선택할 수 있는 방법이 아니다.

②아스피린

아스피린 중독의 치료는 중독의 정도, 단계 및 임상적 증상에 따라 달라진다. 치료법에는 활성 물질의 흡수를 감소시키는 방법, 체액 및 전해질 균형을 조절하는 방법, 조절되지 않는 체온과 호흡 조절을 관리하기 위한 일반적인 방법들이 포함된다.
치료는 기본적으로 배설 촉진과 산-염기 및 전해질 균형을 정상화시키기 위한 방법들로 이루어져 있다. 중탄산나트륨, 염화칼륨의 점적 주사 뿐만 아니라 이노제가 투여될 수 있다. 뇨를 알칼리성으로 만들어야 살리실산염의 이온화 정도가 증가하고 요관으로의 역 확산 정도가 감소한다. 혈액 검사(pH, pCO₂, 중탄산 이온, 칼륨 등)를 실시할 것으로 강력하게 권고한다. 중증의 경우 혈액 투석이 필요할 수도 있다.

10. 의약품동등성시험 정보^{*)}

1) 디피리다몰

가. 시험약 디피리다몰/아스피린캡슐200/25밀리그램(초당약품공업(주))과 대조약 아그레녹스서방캡슐(한국베링거인겔하임(주))을 2X2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복/식후 시 단회 경구투여하여 46명의 혈중 디피리다몰을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC₀₋₈, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈공복〉

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-8hr} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약 (아그레녹스서방캡슐 (한국베링거인겔하임(주)))	13.20±6.55	1,940±0.675	2.00 (1.50~5.00)	8.90±3.41
시험약 (디피리다몰/아스피린캡슐200/25 밀리그램(초당약품공업(주)))	13.30±7.09	1,960±0.772	2.50 (1.50~5.00)	8.77±3.62
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log0.9487~ 1.1150	log0.9555~ 1.0887	-	-

(AUC₀₋₈, C_{max}, t_{1/2} : 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=46)
AUC₀₋₈ : 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈식후〉

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-8hr} (μg·hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약 (아그레녹스서방캡슐 (한국베링거인겔하임(주)))	12.00±4.67	1,500±0.463	4.00 (2.00~6.00)	10.81±3.95
시험약 (디피리다몰/아스피린캡슐200/25 밀리그램(초당약품공업(주)))	11.90±4.32	1,480±0.472	4.00 (2.00~5.00)	10.59±5.29
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)	log0.9468~ 1.0628	log0.9367~ 1.0412	-	-

(AUC₀₋₈, C_{max}, t_{1/2} : 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=46)
AUC₀₋₈ : 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

2) 아스피린

가. 시험약 디피리다몰/아스피린캡슐200/25밀리그램(초당약품공업(주))과 대조약 아그레녹스서방캡슐(한국베링거인겔하임(주))을 2X2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 47명의 혈중 아스피린을 측정된 결과, 비교평가항목치(AUC₀₋₈, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분	비교평가항목		참고평가항목	
	AUC _{0-8hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약 (아그레녹스서방캡슐 (한국베링거인겔하임(주)))	307±65	484±107	0.50 (0.33~0.75)	0.37±0.05
시험약 (디피리다몰/아스피린캡슐200/25 밀리그램(초당약품공업(주)))	272±57	450±118	0.50 (0.33~0.75)	0.37±0.07
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.6 ~ log 1.25)	log0.8532~ 0.9275	log0.8494~ 0.9680	-	-

(AUC₀₋₈, C_{max}, t_{1/2} : 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=47)
AUC₀₋₈ : 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주 1. 이 약은 초당약품공업(주) 디피리다몰/아스피린캡슐200/25밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 초당약품공업(주)에 위탁 제조하였음.

【저장방법】 기밀용기, 1-25℃보관

【포장단위】 30캡슐/병, 300캡슐/병

제조회 및 판매원

제일약품(주) 경기도 용인시 처인구 백암면 청강가창로 7 (B동 외)

제조원

Titan Laboratories PVT. LTD., Plot No. E27/1 & E27/2, M.I.D.C. Mahad, Village-Jite Dist. Raigad, Maharashtra State, India

제조원(소분·포장)

초당약품공업(주) 경기도 안산시 단원구 범발로 381

약국 등의 개설자에 한하여 사용기한이 경과하였거나 변질, 변패, 오손된 의약품 또는 부작용 등은 본사 마케팅부(수신자 부담 : 080-555-7171)에서 상담 및 교환, 교환에 드립니다. 그리고 제조과정과 관련된 제품의 품질에 대한 문의사항은 백암공장 품질경영본부(전화: 080-333-6312) 로 연락바랍니다.

설명서작성년월일 : 2018. 03. 06
2U-B-0000-T3-01

*설명서작성년월일 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jeilpharm.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.