보령바이오파마

전문의약품 | 분류번호 214

IN-076-01

암베스크정 5 mg

(암로디핀베실산염)

[원료 약품 및 그 분량] 이 약 1정 (180 mg) 중
유효성분 : 암로디핀베실산염(USP) ············ 6.944 mg
(암로디핀으로서 5mg)
기타 첨가제 : 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소

[성 상] 흰색의 팔각형 정제

[효능·효과]

1. 고혈압, 관상동맥의 고정폐색(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관 경련과 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]

성인 : 암로디핀으로서 1일 1회 5mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최고 10mg까지 증량할 수 있습니다. 연령, 증상에 따라 적절히 증감합니다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

1) 이 약 또는 다른 디히드로피리딘계 약물 (암로디핀은 디히드로피리딘계 칼슘채널차단제이다) 에 과민증의 병력이 있는 환자
2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
3) 중증의 간기능장애 환자 4) 중증의 대동맥판협착증 환자 5) 쇽 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

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

3. 이상반응

1) 암로디핀은 내약성이 좋습니다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같습니다 :
   - 혈관계 : 홍조 전신 : 피로, 부종 • 심혈관계 : 심계항진
   - 중추 및 말초신경계 : 현기증, 두통, 졸음 • 소화기계 : 복통, 오심

   임상시험에서 이 약과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실적검사 이상은 관찰되지 않았습니다.
2) 시판 후 비교적 적은 빈도로 관찰된 이상반응은 다음과 같습니다 :
   - 전신 : 무력, 권태감, 통증, 체중의 증가/감소 • 혈관계 : 저혈압, 혈관염
   - 신경계 : 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 실신, 미각이상, 진전, 추체외로 장애 • 생식기계 : 발기기능장애, 여성형 유방
   - 소화기계 : 배변습관의 변화, 구강건조, 소화불량(위염), 치은 비후, 췌장염, 구토
   - 대사/영양 : 고혈당 • 근골격계 : 관절통, 요통, 근육경련, 근육통
   - 혈액 및 림프계 : 백혈구감소증, 혈소판감소증 • 정신계 : 불면, 기분변화
   - 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비염 • 피부/부속기계 : 탈모, 다한증, 자반병, 피부변색, 두드러기, 독성표피괴사용해 • 감각기계 : 귀에서 소리가 남, 시각이상
   - 비뇨기계 : 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증
   - 간담도계 : 간염, 황달, 간효소치의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체성과 관련이 있었습니다. 입원이 필요할 만큼 중증이었던 일부 경우에서는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에서는 암로디핀과의 인과관계가 불명확합니다. 드물게 소양증, 발진, 혈관부종, 다형성홍반을 포함한 알레르기반응이 보고되었습니다.
3) 다른 칼슘채널 저해제에서와 마찬가지로, 다음의 이상반응들이 드물게 보고되었는데 이들이 기저질환으로 인한 것인지 약물에 의한 것인지는 구별을 할 수 없었습니다 : 심근경색, 부정맥(서맥, 심실성빈맥, 심방성세동 포함), 흉통
4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었습니다.
   심혈관계 : 때때로 혈압강하, 동방블록 또는 방실블록, 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있습니다.
   소화기계 : 때때로 심와부통, 설사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있습니다.
   피부 : 드물게 피부홍통증, 반점상 구진성 발진 등이 나타날 수 있습니다.
   기타 : 때때로 두중, 열감, 내당력저하, 쇠약등이 나타날 수 있습니다.

4. 일반적 주의

1) 심부전환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 없는 뉴욕심장학회(NYHA) III, IV등급의 심부전환자에 대한 암로디핀의 장기간, 위약대조시험 (PRAISE-2) 에서 암로디핀은 위약과 비교 시 심부전의 악화율에 유의적인 차이가 없음에도 불구하고 폐부종 보고의 증가와 연관이 있었습니다.
2) 간기능 손상환자에 대한 투여 : 모든 칼슘 antagonist와 마찬가지로 암로디핀의 반감기는 간기능부전환자에서 길어졌으며, 이들 환자에 대한 권장용량은 확립되지 않았습니다. 그러므로, 이런 환자들은 주의하여 투여합니다.
3) 혈장농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완만한 혈압강하작용이 나타나므로, 투여 중지 후 다른 혈압강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여합니다.
4) 효과발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없습니다.
5) 운전 및 기계사용에 대한 영향
   암로디핀의 임상적 사용경험에 근거하여 볼 때 암로디핀은 운전 또는 기계사용능력을 저하시키지는 않는 것으로 보입니다.

5. 상호작용

1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파차단제, 베타차단제, ACE저해제, 작용시간이 긴 질산염제제, 니트로글리세린 설하정, 비스테로이드성 소염제, 항생제, 경구혈당강하제와 병용 시 안전하였습니다.
2) 사람혈장을 이용한 실험실적자료는 암로디핀이 디곡신, 페니토인, 와파린, 인도메타신의 단백결합에 영향을 미치지 않는 다는 것을 알려줍니다.
3) 자몽쥬스 : 20명의 건강한 지원자에서 240 mL의 자몽쥬스와 암로디핀 10 mg의 단회병용투여는 암로디핀의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았습니다. 이 시험에서 암로디핀의 주 대사경로인 CYP3A4에서의 유전적 다형성 (genetic polymorphism)에 대한 영향평가는 이루어지지 않았습니다. 따라서, 암로디핀은 자몽이나 자몽쥬스와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하 효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않습니다.
4) 단트롤렌 (주입) : IV를 통해 베라파밀, 단트롤렌을 투여하는 동물실험에서 치명적인 심실연축이 지속적으로 관찰되었습니다. 암로디핀과 단트롤렌의 동시투여는 피해야 합니다.
5) 바클로펜 : 혈압강하 효과를 증가시키므로, 필요한 경우 혈압과 용량을 주의하여 투여합니다.
6) 클래리트로마이신 : 클래리트로마이신은 시토크롬 P3A4 저해제입니다. 클래리트로마이신을 이 약과 병용투여시 저혈압의 위험이 증가하였습니다. 이 약과 클래리트로마이신을 병용투여시 환자를 주의깊게 관찰하는 것이 권장됩니다.
7) 다른 약물들이 암로디핀에 미치는 영향
   (1) 시메티딘 : 암로디핀과의 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었습니다.
   (2) 알루미늄/마그네슘 (제산제) : 알루미늄/마그네슘 제산제와 단회용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었습니다.
   (3) 실데나필 : 원발성 고혈압환자에 실데나필 100 mg 단회용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라메타에 영향을 미치지 않았습니다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압저하효과를 발휘합니다.
   (4) 시토크롬 P3A4 저해제 : 고령의 (만 69세~ 87세) 고혈압환자에서 1일 딜티아젬 180 mg과 암로디핀 5 mg의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 57%까지 증가 시켰습니다. 건강한 지원자 (만 18~43세) 에서 에리트로마이신의 병용투여는 암로디핀의 전신노출을 유의적으로 변화시키지 않았습니다(AUC의 22% 증가). 비록, 이에 대한 임상적 연관성은 밝혀지지는 않았으나, 고령자에서 약동학적 변화가 더 나타날 수 있습니다. 강력한 시토크롬 P3A4 저해제 (예. 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비어)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아젬과의 병용투여에서 나타난 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없습니다. 암로디핀은 시토크롬 P3A4 저해제와 병용투여시 주의하여 투여합니다. 그러나, 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없습니다.
   (5) CYP3A4 유도제 : CYP3A4 유도제 (예. 리팜피신, 세인트 존스 워트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있습니다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량 조절을 고려해야 합니다.
8) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
   (1) 아토르바스타틴 : 아토르바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다회용량을 병용투여시 아토르바스타틴의 항정 약동학적 파라메타에 유의적인 변화가 없었습니다.
   (2) 디곡신 : 건강한 지원자에게 암로디핀과 디곡신을 병용투여 시 혈청디곡신의 수치 혹은 디곡신의 신장 클리어런스에 변화가 없었습니다.
   (3) 에탄올 (알코올) : 10 mg 암로디핀의 단회 및 반복투여시 에탄올의 약동학에 유의적인 변화가 없었습니다.
   (4) 와파린 : 암로디핀과 와파린의 병용투여 시 와파린-프로트롬빈 반응시간에 영향이 없었습니다.
   (5) 시클로스포린 : 신장이식 환자를 대상으로 시클로스포린과 이 약을 병용투여한 여러 연구에서, 이 약과 병용투여시 시클로스포린의 최저혈중농도는 변화가 없거나 40%까지 증가하는 것으로 보고되었습니다.
   (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 합니다.
   (7) 심바스타틴 : 암로디핀 10 mg과 심바스타틴 80 mg의 다회용량 병용투여는 심바스타틴 단독투여시와 비교하여 심바스타틴의 노출을 77%정도 증가시켰습니다. 암로디핀을 투여받는 환자에서 심바스타틴 1일 최대 투여용량은 20 mg까지입니다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 임부에 대한 안전성은 확립되지 않았습니다. 인체에 대한 최대 권장 용량의 50배에 해당하는 용량의 암로디핀을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타난 것외에 동물에 있어서 생식독성은 증명되지 않았습니다. 따라서, 임부에 대한 투여는 다른 안전한 대체약물이 없는 경우 및 질환 자체가 모체 및 태아에 큰 위험을 줄 경우에만 투여가 권장됩니다. 이 약을 투여한 랫드에서 수태능에 대한 영향은 없었습니다.
2) 이 약의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았습니다. 따라서, 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하는 것이 권장됩니다. 사람에 대한 투여 경험에서 암로디핀이 사람 모유 중으로 이행된다고 보고된 바 있습니다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않았습니다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적인 용량을 투여하는 것이 권장됩니다. 암로디핀을 고령자 및 젊은 연령의 환자에게 비슷한 용량으로 투여 시, 내약성이 동일하게 양호합니다.

9. 과량투여시의 처치

심한 과량투여 시 과도한 말초혈관확장과 함께 반사성 빈맥도 나타날 수 있다는 것이 현재까지의 자료에서 언급되었습니다. 또한, 전신성 저혈압의 증세가 심하고 오랫동안 지속되어 쇽상태에 이르게 되거나 쇽이 일어나는 치명적인 결과가 초래되었다고 보고되었습니다. 건강한 지원자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 활성탄 (activated charcoal) 을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의하게 감소되었습니다. 일부 경우에는 위세척이 유용할 수 있습니다. 이 약의 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 합니다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관 긴장력 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제가 유용할 수 있습니다. 칼슘채널저해제의 효과를 반전시키는데 칼슘글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있습니다. 암로디핀은 단백결합율이 매우 높으므로 혈액투석은 도움이 되지 않습니다.

10. 의약품동등성시험 정보[주1]

가. 시험약 암로디핀베실산염정5밀리그램[콜마파마(주)]과 대조약 노바스크정5밀리그램(암로디핀베실산염)[한국화이자제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 28명의 혈중 암로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-72h}$ (ng·hr/mL)	C$_{max}$(ng/mL)	T$_{max}$ (hr)	t$_{1/2}$ (hr)
대조약	노바스크정5밀리그램 (암로디핀베실산염) [한국화이자제약(주)]	89.49±21.00	2.823±0.673	5.00 (5.00~6.00)	39.01±7.75
시험약	암로디핀베실산염정 5밀리그램 [콜마파마(주)]	90.62±20.32	2.793±0.677	5.00 (5.00~6.00)	38.03±5.50
90% 신뢰구간*(기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9197 ~ 1.0508	log 0.9577 ~ 1.0255	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T$_{max}$: 중앙값(범위), n = 28)

AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 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 콜마파마(주) 암로디핀베실산염정 5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 콜마파마(주)에 위탁 제조하였음.

11. 기타

1) 발암성 : 암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day를 2년동안 먹이 속에 투여한 랫드 및 마우스에서 발암성의 증거는 나타나지 않았습니다. 또한, 이 시험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성용량 (Maximum Tolerating Dose) 에 근접하였습니다(마우스에서는 mg/m2기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배*).
2) 돌연변이성 : 돌연변이 시험에서 이 약은 유전자 혹은 크로모솜 수치에 영향을 미치지 않았습니다.
3) 수태능 이상 : 10 mg/kg/day용량까지의 암로디핀 (mg/m2기준으로 임상 최대권장용량인10 mg의 8배*)으로 처치한 랫드 (교미 전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처치)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았습니다.
   * 환자의 체중 50 kg 기준
4) 건강한 성인에서 암로디핀정 10 mg과 암로디핀구강붕해정 10 mg을 공복상태에서 단회투여시 AUC 및 Cmax가 생물학적으로 동등하였습니다.

[포장단위] 30정/병, 300정/병

[저장방법 및 유효기간] 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

※ 유효(사용)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 의약품 등은 구입하신 곳에서 당사 영업사원을 통하여 교환하여 드립니다.
※ 이 설명서의 개정일 이후 변경된 내용은 본사 홈페이지(www.boryungbio.co.kr) 또는 소비자상담실(02-708-8085)에서 확인할 수 있습니다.
※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.
※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 의사 또는 약사와 상담하십시오

제조의뢰자 : ㈜보령바이오파마 충청북도 진천군 광혜원면 사동길 2
제조자 : 콜마파마(주) 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

작성연월일 : 2019.06.10