

레보디핀정 2.5밀리그램
(에스암로디핀베실산염이수화물)

전문 의약품

레보디핀정 2.5밀리그램
(에스암로디핀베실산염이수화물)

【원료약품 및 분량】 1정 중

〈유효성분〉 에스암로디핀베실산염이수화물(불규) 3.69mg(에스암로디핀으로서 2.5mg)
〈첨가제-동물유래〉 쿠수유염(소-우유), 유당수화물(소-우유)
〈기타 첨가제〉 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 폴로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스 나트륨

【성상】

흰색의 광택한 정제

【효능·효과】

고혈압, 관상동맥의 고형화(안정형협심증) 또는 관상혈관계의 혈관경련수축(이형협심증)에 의한 심근경색혈증

【용법·용량】

이 약은 충분한 양의 물과 함께 복용한다.
성인: 에스암로디핀으로서 1일 1회 2.5 mg을 경구투여하며 환자의 반응에 따라 1일 최대 5 mg까지 증감할 수 있다. 증상에 따라 적절히 증감한다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에게는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약이나 이 약의 구성 성분 또는 다른 디하이드로피리딘계 약물에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 일부 부는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 소크 환자(산장성소크 포함)
- 4) 중증의 대동맥판막협착 환자
- 5) 불안정형협심증 환자
- 6) 심근경색 발생 후 1개월 이내인 환자
- 7) 중증의 간기능장애 환자
- 8) 중증의 저혈압 환자
- 9) 이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 중증의 신기능장애(투석을 해야 하는 신부전 환자 포함)
- 2) 고령자
- 3) 급성 심부전 환자
- 4) 고혈압위기 환자
- 5) 중증 ~ 중증도의 간기능장애 환자

3. 이상반응

- 1) 암로디핀은 내약성이 좋다. 고혈압 및 협심증환자에 대한 위약대조 임상시험에서, 가장 흔하게 나타난 이상반응은 다음과 같다.
 - (2) 전신: 피로, 무기력
 - (3) 심혈관계: 심계항진, 치료 초기 혹은 복용 증상시에 협심증 환자의 협심증의 발생 빈도, 신장 정도 증가특히 폐관상동맥질환 환자
 - (4) 중추 및 말초신경계: 어지럼, 두통(특히 치료 초기), 편두통, 무력증
 - (5) 소화기계: 복통, 구역, 소화불량
 - (6) 정신적: 졸음
 - (7) 근골격계: 근육부종
- 임상시험에서 암로디핀과 연관되어 임상적으로 유의한 실험실직접치는 이상은 관찰 되지 않았다.
- 2) 시력 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, 말초혈색, 혈관염, 실신, 빈맥, 말초부종

- (4) 중추 및 말초신경계: 긴장항진, 감각저하/감각이상, 말초신경병증, 미각이상, 잔전, 마비
- (5) 생식기계: 발기부전, 여성성 유발
- (6) 소화기계: 배변습관의 변화, 소화불량, 위염, 치은 비후, 혀창염, 구토, 모반감, 식욕부진/증가, 삼킴장애, 복부팽만감
- (7) 대사/영양: 고혈당, 갈증, 혈청 콜레스테롤 상승, 크레아틴기아제(Ck) 상승
- (8) 근골격계: 관절통, 요통, 근육경련, 근육통, 골격근긴장증가, 관절쇠, 단일수축, 실조, 동통증
- (9) 혈액 및 림프계: 백혈구감소증, 혈소판감소증이 나타날 수 있으므로, 검사를 행하는 등 관찰을 충분히하고 이상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
- (10) 장난계: 불면, 기분변화, 생기부진에, 공이상, 이인증, 무감동, 초조, 기억상실, 인명, 우울, 불안, 트란, 공포, 불쾌감
- (11) 호흡기계: 기침, 호흡근비, 비염, 코피
- (12) 피부 및 피하조직: 발모, 자색반점, 피부 변색, 두드러기, 광민감반응, 발진, 발진홍반, 발진반구진, 남습부, 모세혈관확장, 파진, 가려움, 혈관부종, 독성피과피사용해
- (13) 감각기계: 이명, 시각이상, 결막염, 복시, 눈통증, 안근조증, 후각이상, 미각이상, 시력저하
- (14) 비뇨기계: 배뇨빈도 증가, 배뇨장애, 야뇨증, 다뇨, 배뇨불
- (15) 간담도계: 간염, 혈당조사의 상승 등이 매우 드물게 보고되었으며, 이들의 대부분은 담즙울체증과 관련이 있었다. 인양 및 필요할 만큼 중증이었어 일부 경우에는는 암로디핀의 사용과 연관이 있다고 보고되었으나, 대부분 많은 경우에는는 암로디핀과의 인과관계가 불명확하다. 간기능장애 임상증상(예, 무력증, 가식증, 오라 지속되는 구역)이 있을 경우 간효소 수치에 대한 측정이 권장된다. 수치가 상승하고 혈청이 나타날 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 한다.
- (16) 드물게 가려움, 발진, 혈관부종, 다형성홍반, 발발피부염, 피부정맥관종후군(스티브-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, 두통(시맹, 실신, 빈맥, 상완관색증, 기와수축, 심장부정맥 포함), 홍통
- 4) 기타 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다.
 - (1) 심혈관계: 폐파도 혈압하락, 동항차단 또는 병상차단. 드물게 복부불쾌감 등이 나타날 수 있다. 방실차단이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
 - (2) 소화기계: 폐파도 심야부종, 실사, 묽은 변, 변비 등이 나타날 수 있다.
 - (3) 피부: 드물게 피부홍통증, 반점상 구진상 발진 등이 나타날 수 있다.
 - (4) 기타: 폐파도 두통감, 알몸, 내림각저하, 석각 등이 나타날 수 있다

4. 일반적 주의

- 1) 칼슘채널차단제를 급하게 투여 중지한 경우 증상이 악화될 여가 보고되어 있으므로 휴약이 필요한 경우에는 천천히减量하고, 관찰을 충분히 한다. 또한, 환자에게 의사의 지시없이 복약을 중지하지 않도록 주의를 시킨다.
- 2) 심부전 환자에 대한 투여: 허혈성 병인이 있는 NYHA II, IV등급의 심부전 환자에 대한 암로디핀의 장기군, 위약대조시험(PRAISE-2)에서 이 약은 위약과 비교시 심부전환의 악화와의 위험인 지지가 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) 혈당농도 반감기가 길어 투여를 중지한 후에도 완전한 혈당강하작용이 나타나므로, 투여 중지후 다른 혈당강하제를 투여하는 경우에는 용량 및 투여간격에 주의하고 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.
- 5) 호파발현이 천천히 나타나므로 응급 치료를 요하는 불안정형협심증에는 효과를 기대할 수 없다.
- 6) 이 약은 충분한 양의 물과 함께 복용한다.
- 7) 혈당강하작용에 의해 어지럼 등 나타날 수 있으므로 고소작용, 저저온저온 등 위험한 기계 조작 시 주의한다. 어지럼, 두통, 피로, 혹은 구역이 있는 환자는 반응 능력에 손상이 있을 수 있으므로 주의한다.

5. 상호작용

- 1) 암로디핀은 티아지드계 이뇨제, 알파지단제, 베타차단제, ACE억제제, 작용시간 긴 질산염제제, 니트로글리세린, 살해정, 비스테로이드소염진통제, 항생제, 경구 혈당강하제와 병용시 안전하였다.
- 2) 사망혈강을 이용한 실험실직접로는 암로디핀이 다국산, 페니마린, 외르파린, 인도메타신의 단독결합에 영향을 미치지 않는 다른 것을 알았다.
- 3) 작용주사: 암로디핀은 작용이나 작용주사와 병용시 일부 환자에서 생체이용률 증가로 인한 혈압강하효과의 증가가 나타날 수 있으므로, 병용투여를 권장하지 않는다.
- 4) 기타 약물들이 암로디핀에 미치는 영향
 - (1) 시메티딘: 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 영향이 없었다.
 - (2) 알루미늄/마그네슘(제산제): 알루미늄/마그네슘 제산제와 단화용량의 암로디핀과 병용투여 시 암로디핀의 약동학에 유의적인 영향이 없었다.
 - (3) 실데나필: 열발고혈압환자에 실데나필 100 mg 단화용량의 투여는 암로디핀의 약동학적 파라미터에 영향을 미치지 않았다. 암로디핀과 실데나필을 병용투여 시, 각 약물은 단독적으로 각각의 혈압강하효과를 발현한다.
 - (4) CYP3A4의제제: CYP3A4의제제와의 병용투여(예: 쉐온 성인에 에트리토마이신 및 고령자에서 딜티아제시 암로디핀의 혈장농도가 각각 22 % 및 50 %까지 증가하였으나, 임상적인 연관성은 밝혀진 바 없다. 강력한 CYP3A4의제제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 리토나비르)가 암로디핀의 혈장 농도를 딜티아제와의 병용투여에서 나타낸 것보다 더 높은 수치로 증가시킬 가능성은 배제할 수 없다. 암로디핀은 CYP3A4의제제와 병용투여시 주의하여 투여한다. 그러나 이런 약물상호 작용으로부터 기인된 이상반응은 보고된 바 없다.
 - (5) CYP3A4 유도제: CYP3A4 유도제 (예, 리팜피린, 세틴트 존스 워트 (hypericum perforatum))와의 병용투여는 암로디핀의 혈장농도를 변화시킬 수 있다. 그러므로 특히 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여하는 기간 및 그 이후에 혈압을 모니터링하고 용량조정을 고려해야 한다.
- 5) 암로디핀이 다른 약물들에 미치는 영향
 - (1) 이토라바스타틴: 이토라바스타틴 80 mg과 암로디핀 10 mg 다화용량을 병용투여시 이토라바스타틴의 항지혈작용학적 파라미터에 유의적인 변화가 없었다.
 - (2) 다국산: 정상인 자발자에게 암로디핀과 다국산을 병용투여 시 혈청다국산의 수치 혹은 다국산의 신장 클리어런스에 변화가 없었다.
 - (3) 알코올: 10 mg 암로디핀의 치료 및 반복투여시 알코올의 약동학에 유의적인 변화가 없었다.
 - (4) 와르파린: 암로디핀과 와르파린의 병용투여시 와르파린-프로토포틴 반감시간에 영향이 없었다.
 - (5) 시클로스포린: 시클로스포린에 대한 약동학 시험에서 암로디핀이 시클로스포린의 약동학을 유의적으로 변화시키지 않았다.
- 6) 다른 혈압강제제: 다른 혈압강제제와 병용시 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다. 특히 칼슘채널차단제와 베타차단제의 병용은 심부전을 일으킬 수 있으며, 저혈압과 심근경색까지 유발할 수 있으므로 주의한다.
- 7) 심한계 항응고제: 혈압강하효과를 증가시킬 수 있다.
- 8) 질산염제제: 혈압과 심박수에 대한 이 약의 효과를 증가시킬 수 있다.
- 9) 항부정맥제(메티모다론, 퀴니딘 등): 근육수축 억제작용이 커질 수 있다.
- 10) 테오필린과 에코그라민: 칼슘채널차단제는 CYP-450 대사에 의존하는 테오필린과 에코그라민의 대사에 개입될 수 있다. 이 약과의 병용시 약력을 약적으로 체감할 것이 권장된다.
- 11) 덴트톨루: 이 약과 덴트톨루관과의 병용투여는 권장되지 않는다. 동물시험에서 이 약과 덴트톨루를 투여했을 때 지장성인 실상 세동이 관찰될 바 있다. 따라서 칼슘채널차단제와 덴트톨루의 병용투여는 위험할 수 있다.
- 12) 카르복시: 혈압강하작용이 더 커질 수 있다.

6. 일부 및 수유부에 대한 투여

이 약의 일부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인체에 대한 최대전정용량의 50배에 해당 하는 용량의 이 약을 투여한 랫드에서 분만지연 및 연장이 나타났다. 또한 동물실험 중 이 약 고용량에서 생식독성이 나타났다.

이 약의 수유부에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 따라서, 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에게 과도한 혈압강제는 바람직하지 않다. 고령자의 경구 약물의 혈당 농도가 증가하고, 반감기가 길어지는 경향이 있으므로 작용량부터 투여를 시작하는 등 환자의 상태를 관찰하면서 신중히 투여한다.

9. 광투여시의 처리

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 자발자에게 암로디핀 10 mg을 투여한 즉시 혹은 2시간 후까지 약용량을 투여하였을 때 암로디핀의 흡수가 유의적으로 감소되었다. 일부 경우에는 위배까지 유용할 수 있다. 이 약의 과량투여로 인한 임상적으로 심각한 저혈압은 심장과 호흡기능을 자주 모니터링 하고, 사자의 위치를 몸체보다 높게 유지하여 혈액량을 순환체와 순환체와 및 노폐물양을 충분히 확보하는 등의 적극적인 심혈관계에 대한 보조요법을 포함한다. 혈관수축제 사용을 금기하는 특별한 경우가 아니라면, 혈관긴장제 및 혈압을 회복하는데 혈관수축제 사용이 유용할 수 있다. 칼슘채널차단제와의 효과를 반전시키는 데 칼슘 글루콘산염의 정맥투여가 유용할 수 있다. 암로디핀은 단백질결합률이 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. 전임상자료

1) 발암성

암로디핀 0.5, 1.25, 2.5 mg/kg/day을 2년동안 먹이속에 투여한 랫트 및 마우스에서 발암성의 증가는 나타나지 않았다. 또한, 이 실험에서 투여된 최고용량은 마우스의 최대 내약성 용량에 근접하였다.(마우스에서는 mg/m² 기준으로 임상 최대 권장용량인 10 mg에 근접한 용량, 랫드에서는 임상 최대 권장용량의 2배)

2) 돌연변이성

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

3) 수태능 이상

10 mg/kg/day용량까지의 암로디핀(mg/m² 기준으로 임상 최대전정용량인 10 mg의 8배)으로 처리한 랫트(교미전에 수컷은 64일 동안, 암컷은 14일 동안 처리)에서 수태능에 대한 영향은 나타나지 않았다.

*: 환자의 체중 50 kg 기준

12. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 에스암로디핀베실산염이수화물정5밀리그램(상전당제약(주))과 대조약 레보텐성정 2.5밀리그램(한국약품(주))을 2×2 교차시험으로 시험약 1정 및 대조약 2정을 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 3개월의 혈당 암로디핀을 측정한 결과, 비교평가항목지 (AUC, C_{max})를 로그 변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치치의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	레보텐성정 2.5밀리그램 (한국약품(주))	77.79±16.89	2,427±0,468	5.00 (4.00~6.00)	42.36± 16.10
시험약	에스암로디핀베실산염 이수화물정 5밀리그램 (상전당제약(주))	80.51±15.87	2,561±0,443	5.00 (2.00~6.00)	40.21± 8.06
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		log 1.0090~ 1.0718	log 1.0319~ 1.0898	—	—
(AUC ₀ , C _{max} , t _{1/2} : 평균값±표준편차; T _{max} : 중앙값(범위), n=31)					
AUC ₀ : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 17까지의 혈중농도-시간곡线下면적					
C _{max} : 최고혈중농도					
T _{max} : 최고혈중농도 도달시간					
t _{1/2} : 말단 소실 반감기					
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 지수의 90%신뢰구간					

AUC: 투약시간부터 최종혈중농도 측정시간 17까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2}: 말단 소실 반감기
*비교평가항목지도를 로그변환한 평균치치의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기 제7조제2항에 따라, 시험약 에스암로디핀베실산염이수화물정2.5밀리그램(상전당제약(주))은 대조약 에스암로디핀베실산염이수화물정5밀리그램(상전당제약(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

*이 약은 상전당제약(주) 에스암로디핀베실산염이수화물정2.5밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전정용을 상전당제약(주)에 위탁 제조하였음.

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장양식】 30정/병, 300정/병

【사용일자】 외부포장 참조

【제조자】 상전당제약(주) / 경기도 화성시 향남읍 제약로22길 7

【제조(회)사】 한국뉴림(주) / 경기도 김포시 통진읍 가천로 182-4

AN221227

■본 제품은 공정거래위원회가 고시한 소비자분쟁해결기준에 의거 정당한 소비자피해에 대해 보상을 받는다. 유통과정 중 사용기간이 경과되었거나 변질, 판매 또는 오손된 제품은 교환하여 드리오니 담당 사원을 통하여 테스트 송부하여 주시기 바랍니다. 한국뉴림(주) · 소비자 상담실: 031-8049-2036

- ※ 이 첨부서 작성일자(2022년 12월 27일) 이후 변경된 내용은 한국뉴림 홈페이지(www.agnewpharm.com)에서 확인할 수 있습니다.
- ※ 자세한 품목 허가 또는 신고사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://hedrug.mfds.go.kr) 참조
- ※ 부작용 피하구제신청: 한국약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)