

SERM계 골다공증 치료제

라록스펜정

(라록시펜염산염)

전문약품품	
의 약 품	399
분류번호	따로 분류되지 않는 대사성 의약품

【원료약품의 분량】 1정 중

라록시펜염산염(USP)..... 60mg
(라록시펜으로서 55.71mg)

【성 상】 백색 타원형의 필름코팅정

【효능·효과】 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방

【용법·용량】 1 일 1 회 60 밀리그램

【사용상의 주의사항】

- 경고
 - 이 약 투여시 정맥 혈전색전증 발현의 위험성은 현재 사용하고 있는 호르몬대체 요법시 보고된 위험성과 유사하게 증가하고 있다. 원인과 상관없이 정맥 혈전색전 증의 위험성이 있는 환자들에 대해서는 위험성과 이점을 비교해야 한다. 움직일 수 없는 기간을 연장할 수 있는 질환 또는 상태가 발생하는 경우에는 이 약의 투여를 중지해야 한다. 질환이 발생하자마자 신속히, 또는 움직일 수 없기 전 3일부터는 약물투여를 중지해야 한다. 초기상태로 회복되고 움직임이 완전해진 후에, 치료를 다시 시작할 수 있다.
 - 이 약은 주로 간에서 대사된다. 간경변과 경증의 간장애(Child-Pugh class A)가 있는 환자에 대하여 이 약을 단독투여 하였을 때 이 약의 혈중 농도는 대조군의 약 2.5배였다. 이러한 증가는 총 빌리루빈 농도와 관련이 있었다. 간기능부전 환자에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 전에는 이들 환자군에 대한 이 약의 투여를 권장 하지 않는다. 혈청 총 빌리루빈, gamma-glutamyl transferase, alkaline phosphatase, ALT와 AST의 수치 상승이 관찰되면 치료기간 중 자세히 관찰해야 한다.
 - 이 약은 폐경 전 여성에 대하여 적응증이 확보되지 않았다.
 - 관상동맥 심장질환 (coronary heart disease)이 보고되었거나 관상동맥 사례 (Coronary events) 위험이 증가한 폐경기 이후 여성의 연구에서 라록시펜은 위약 투여군과 비교시 심근경색, 입원을 요하는 급성 관상동맥 증후군, 총 심혈관 사망률 을 포함한 총 사망률, 또는 뇌졸중 발현에 영향을 끼치지 않았다. 그러나, 라록시펜 을 투여한 여성에게서 뇌졸중으로 인한 사망률의 증가가 있었다. 뇌졸중으로 인한 사망률은 위약 투여군에서 연간 여성 1,000명당 1.5명인데 비해, 라록시펜은 연간 여성 1,000명당 2.2명이었다. 뇌졸중의 기왕력이 있거나 일과성 뇌허혈 발작(transient ischemic attack) 또는 심방 세동(atrial fibrillation) 과 같은 기타 유의한 뇌졸중 위험 요인이 있는 폐경기 이후 여성에게 라록시펜을 처방할 경우에는 이러한 소견이 고려되어야 한다.
 - 이 약은 심혈관계 질환의 1차 또는 2차 예방을 위해 사용해서는 안 된다. 관상 심장 질환이 있거나, 주요 관상 동맥 이상의 위험이 증가된 폐경 후 여성에 대한 시험에서, 5년간 이 약을 투여한 후 심혈관계에 대한 유익성은 입증되지 않았다.
 - 전신 에스트로겐과 이 약의 병용 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았으므로, 이 약과 전신 에스트로겐의 병용 사용은 권장되지 않는다.

2. 다음의 경우에는 투여하지 말 것

- 임신중이거나 임신가능성이 있는 환자, 수유부
임신중에 이 약을 복용하는 경우에는 태아에 대하여 선천적인 결함의 위험성이 증가 할 수 있다. 이 약이 사람의 유증으로 이행하지 여부는 알려지지 않았고, 많은 약물 들이 사람의 유증으로 이행되므로, 수유부에 투여하지 않는다.
- 현재 또는 과거에 심정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥 혈전색 전증의 병력이 있는 환자
- 이 약 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자
- 담즙출제 등을 포함한 간장애 환자
- 중증 신장애 환자
- 원인을 알 수 없는 자궁 출혈 환자
- 자궁내막암의 징후 또는 증상이 있는 환자에 대하여 안전성 연구가 적절히 시행되지 않았으므로 이러한 환자군에는 투여하지 않는다.
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자 에게는 투여하면 안된다.

3. 이상반응

가. 임상시험에서의 이상반응

- 13,000명 이상의 폐경기 이후 여성에 대한 골다공증 치료와 예방 임상시험들에서 이상반응이 보고되었다. 이러한 시험들에서 투약기간은 6~60개월이었다. 대부분의 이상반응은 치료 중단을 필요로 하지 않았다.
- 예방목적의 시험군에서 이상반응으로 인하여 치료를 중단한 환자는 이 약 투여군 581명 중 10.7%이었고 위약 투여군 584명 중 11.1%이었다. 치료목적의 시험군에서 임상적 이상반응으로 인하여 약물 투여를 중단한 환자는 이 약 투여군 2,557명 중

4. 일반적 주의

- 전신적 에스트로겐과 병용투여에 대한 안전성 정보는 제한적이므로 이러한 병용 투여는 권장하지 않는다.
- 제한된 임상자료에 의하면 경구용 에스트로겐에 의하여 유도된 과중성지방혈증 (>5.6mmol/l)의 병력이 있는 환자에서 이 약은 혈중 중성지방의 현저한 증가와 관련이 있을 수 있다. 이러한 병력이 있는 환자에 대하여 이 약을 투여할 때에는 혈중 중성지방을 관찰해야 한다.
- 이 약은 자궁내막증식을 유발하지 않는다. 이 약 투여 중 발생한 어떤 자궁출혈도 예기치 않은 것이며, 전문가에 의해 충분히 조사되어야 한다. 이 약 투여 중 발생한 자궁출혈과 관련된 가장 흔한 두 가지 진단은 자궁내막위축과 양성의 자궁내막폴립 이다. 4년간 이 약을 복용한 폐경기 여성에서 양성의 자궁내막폴립 발현율은 0.9% 이었으며, 위약을 복용한 여성에서는 0.3%이었다.
- 유방암 환자에 대한 이 약의 안전성은 충분히 연구되지 않았다. 초기 또는 진행된 유방암에 대한 치료약물과 이 약을 병용할 수 있는 지에 대한 자료는 없다. 따라서 골다공증의 치료 및 예방을 위해서는, 유방암 치료를 완료한 후(보조 요법 완료 포 함) 이 약을 투여해야 한다. 또한, 복용기간 동안 유방에 이상증상이 있을 경우 적절한 검사를 수행한다.
- 침습성 유방암 발생에 미치는 이 약의 영향: 골다공증이 있는 폐경 후 여성에 대한 위약대조 임상시험에서 유방암의 발생율을 평가한 결과 에스트로겐 수용체 양성 침 습성 유방암의 발생율이 감소하였으나, 에스트로겐 음성 침습성 유방암의 발생율은 감소하지 않았다. 주요 관상동맥 질환의 위험도가 높은 폐경 후 여성에 대한 위약대 조 임상시험에서 이 약 60mg을 1일 1회 투여하였을 때 침습성 유방암의 발생율은 위약에 비하여 에스트로겐 수용체 양성의 침습성 유방암은 55% 감소하였으나, 에스 트로겐 수용체 음성의 침습성 유방암에서는 감소하지 않았다.
- 이 약은 남성에게는 사용되지 않는다.
- 이 약은 에스트로겐 결핍에 따른 혈관확장(hot flushes) 또는 기타 폐경 증상을 감소 시키는 효과는 없다.
- 식사를 통한 섭취가 불충분한 경우, 칼슘 및 비타민 D를 보충하여 복용하도록 해야 한다.
- 출연 및 음주 등의 습관이 있는 경우는 체중조절 운동과 함께 습관을 고치도록 권한다.
- 드물게 유전적으로 갈락토오스 불내성이 있는 환자나 Lapp 락타아제 결핍 환자, 포도당-갈락토스 흡수장애 환자는 이 약을 투여하지 않는다.

5. 상호작용

- 탄산칼슘 또는 알루미늄과 마그네슘 하이드록사이드를 포함하고 있는 제산제와 동시 투여는 이 약의 전신적 노출에 영향을 주지 않는다.
- 이 약과 와파린의 병용투여는 두 약물의 약물동태학적 양상에 변화를 주지 않는다. 그러나 프로트롬빈 작용시간이 약간 감소하였으며, 이 약을 와파린 또는 다른 쿠마린 유도체와 병용투여할 때에는 프로트롬빈 작용시간을 관찰해야 한다. 쿠마린 항응고 제를 이미 사용하고 있는 환자에게 이 약 투여를 시작한다면 프로트롬빈 작용시간에 대한 영향은 몇 주동안 나타날 수 있다.
- 이 약은 단회투여시 메칠프레드니솔론의 약물동태학적 양상에 영향을 주지 않는다.
- 이 약은 다국산의 항상태물AUC에 영향을 주지 않는다. 다국산의 Cmax는 5% 미만 증가하였다.
- 이 약의 혈중 농도에 대한 병용약물의 영향을 예방 및 치료 시험에서 평가하였다. 빈번하게 병용투여하는 약물들로는 파라세타몰, 비스테로이드성 항염증약(예: 아세 킬살리실산, 이부프로펜, 나프록센), 경구용 항생제, H1 길항제, H2 길항제, 그리고 벤조디아제핀 등 이 있다. 이와 같은 약물들과의 병용투여는 이 약의 혈중 농도에 대 하여 임상적으로 관련있는 영향은 없었다.
- 임상시험에서 위축성 질환상 치료가 필요하다면, 질에 적용하는 에스트로젠은 병용 이 가능했다. 위약과 비교하여 이 약 투여 환자에서 사용은 증가하지 않았다.
- In vitro에서 이 약은 와파린, 페니토인 또는 타목시펜의 결함을 방해하지 않았다.
- 클레스티라민(또는 기타 음이온 교환수지)은 이 약의 흡수와 장간소환을 유의하게 감소시키므로 병용투여해서는 안된다.
- 암피실린과 병용투여시 이 약의 최고농도는 감소한다. 그러나 이 약의 전반적인 흡수 비율위와 배설율에는 영향을 주지 않으므로, 이 약은 암피실린과 병용투여 할 수 있다.
- 이 약으로 치료하는 동안, 다음과 같은 변화가 흔하게 관찰된다 : 혈청 HDL-2 cholesterol subtraction 및 apolipoprotein A1의 증가, 혈청 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 피브리노겐, apolipoprotein B 및 lipoprotein(a)의 감소.
- 이 약은 총 호르몬 농도 증가와 일치하는 호르몬 결합성 글로불린 농도(성호르몬 결합 글로불린(SHBG), 티록신 결합 글로불린(TBG), 코르티코스테로이드 결합 글 로불린(CBG))를 약간 증가시킨다. 이와 같은 변화는 유리 호르몬의 농도에 영향을 주지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 이 약은 폐경기 여성에게만 사용한다.
- 가임여성은 이 약을 복용해서는 안 된다. 이 약은 임부에게 투여시 태아에 손상을 줄 수 있다. 만약 임신 중 이 약을 잘못 투여하였거나 약물투여 기간에 임신한 경우 에는 태아에 미칠 수 있는 잠재적인 위해를 환자에게 알려야 한다.
- 이 약이 모유로 배출되지 지 확인되지 않았다. 따라서 수유부에 대한 사용은 권장 하지 않는다. 이 약은 수유아의 발달에 영향을 줄 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성이 확보되지 않았으므로, 소아에게는 투여하지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

7,705명의 폐경 후 여성에 대하여 실시한 골다공증 치료 임상에서, 4,621명의 여성이 고령자(65세 이상)로 간주되었다. 이 중 845명의 여성이 75세 이상이였다. 골다공증 치료 임상시험에서 고령 또는 폐경 후 여성에서의 안전성 및 유효성이 동등하였다.

9. 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

운전 또는 기계 사용 능력에 대하여 이 약의 영향은 알려진 바 없다.

10. 과량투여시의 처리

- 임상 연구에서 8주 간의 일일 용량 600mg과 3년 간의 일일 용량 120mg은 내약

- 12.8%이었고 위약 투여군 2,576명 중 11.1%이었다.
- 골다공증 임상시험에서 이 약과 관련된 이상반응은 아래와 같으며, 기관별 발현 빈도에 따라 구분하였다.
매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100, <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1000, <1/100), 드물게 (≥1/10000, <1/1000), 매우 드물게 (<1/10000), 알려지지 않음 (수집된 자료에서 평가할 수 없음)
- 혈관계 : 매우 흔하게 혈관확장(홍조), 흔하지 않게 심정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증, 표재성 정맥 혈전정맥염을 포함한 정맥 혈전색전증
- 근골격계 및 결합조직계 : 흔하게 다리 경련
- 전신 및 투여부위 : 매우 흔하게 감기증상, 흔하게 말초 부종
- 위약 투여군과 비교하였을 때 혈관확장(안면홍조)의 발현은 이 약 투여군에서 약간 증가하였다(폐경후 2~8년이 경과한 여성에 대한 골다공증 예방을 위한 임상시험에 서 이 약 투여시 24.3%, 위약 투여시 18.2%; 평균 연령 66세인 여성에 대한 골다 공증 치료를 위한 임상시험에서 이 약 투여시 10.6%, 위약 투여시 7.1%). 이러한 이상반응은 치료 초기 6개월 동안 가장 흔하였으며, 이후에는 거의 발생하지 않았다.
- 관상동맥질환이 있었거나 관상동맥질환 위험이 높은 10,101명의 폐경기 이후 여성에 대한 시험(RUTH)에서 혈관확장(안면홍조)의 발현은 이 약 투여군 중 7.8%이었고 위약 투여군 중 4.7%이었다.
- 골다공증에 대한 라록시펜의 모든 위약 대조 시험에서 심정맥 혈전증, 폐색전증 그리고 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥 혈전 색전증이 0.8% 또는 연간 1000명당 3.22례의 빈도로 발생하였다. 위약군과 비교하여 이 약 투여군에서 1.60(CI 0.95-2.71)의 상대적 위험성을 관찰하였다. 혈전증의 위험성은 치료 초기 4개월 동안 가장 컸다. 표재성 정맥 혈전정맥염의 발생 빈도는 1% 미만이었다.
- RUTH 시험에서 정맥 혈전 색전증이 이 약 투여군에서 약 2.0% 또는 연간 1,000명 당 3.88례의 빈도로 발생되었고, 위약 치료군에서 약 1.4% 또는 연간 1,000명 당 2.70례의 빈도로 발생되었다. RUTH 시험에서 모든 정맥 혈전 색전증에 대한 위험율 (HR)은 1.44(1.06~1.95)이었다. 표재성 정맥 혈전정맥염 (Superficial vein thrombophlebitis)은 이 약 투여군에서 1%, 위약 투여군에서 0.6%가 발생되었다.
- 기타 이상반응은 다리경련(예방목적의 환자군에서 이 약 투여시 5.5%, 위약투여시 1.9%; 치료목적의 환자군에서 이 약 투여시 9.2%, 위약 투여시 6.0%)이었다. RUTH 시험에서 다리경련은 이 약 투여군에서 12.1%, 위약 투여군에서 8.3% 발생 하였다.
- 감기 증상(Flu syndrome)은 이 약 투여시 16.2%, 위약 투여시 14%에서 보고되었다.
- 통계적으로 유의하지는 않지만(p>0.05), 유의한 용량 비례 경향을 나타낸 변화가 있었다. 이는 말초 부종으로 예방 환자군에서 이 약 투여시 3.1%, 위약 투여시 1.9%이었으며, 치료환자군에서 이 약 투여시 7.1%, 위약 투여시 6.1%이었다. RUTH 시험에서 말초 부종은 통계적으로 유의하게 이 약 투여군에서 14.1%, 위약 투여군에서 11.7%가 발생되었다.
- 골다공증을 위한 위약 대조 시험에서 이 약 투여하는 동안 혈소판 수의 약간 감소 (6~10%)가 보고된 바 있다.
- AST와(또는) ALT의 중등도 상승이 드물게 보고되었으며, 이 약과의 관련성을 배제 할 수 없다. 위약 투여군에서도 유사한 빈도로 증가하였다.
- 관상동맥질환이 있었거나 관상동맥질환 위험이 높은 폐경기 이후 여성에 대한 시험 (RUTH)에서, 담석증의 추가적인 이상반응이 이 약 투여군에서 3.3%, 위약 투여군 에서 2.6% 발현되었다. 이 약 투여군의 담낭절제율 2.3%은 위약 투여군의 2.0%와 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 몇몇 임상시험에서 복합호르몬제의 지속적인 대체요법(110명) 또는 주기적인 대체 요법(205명)과 이 약(317명)을 비교하였다. 유방 증상과 자궁 출혈의 발현은 호르 몬대체요법 환자보다 이 약 투여 환자에서 유의하게 낮았다.

나. 시판후 사용

- 시판후 보고된 이상반응은 아래와 같다.
- 혈액 및 림프계 : 매우 드물게 혈소판감소증
- 위장관계 : 매우 드물게 구역, 구토, 복통, 소화불량과 같은 위장관 증상
- 전신 및 투여 부위 : 드물게 말초 부종
- 검사(Investigation) : 매우 드물게 혈알 상승
- 신경계 : 매우 드물게 편두통을 포함한 두통
- 피부 및 피하 조직계 : 매우 드물게 발진
- 생식기계 및 유방 이상 : 매우 드물게 통증, 팽대 및 압통과 같은 경증의 유방 증상
- 혈관계 : 드물게 정맥 혈전색전증, 매우 드물게 동맥 혈전색전증, 망막정맥폐쇄 (retinal vein occlusion), 뇌졸중, 심정맥혈전색전증(VTE)과 관련된 사망
- 국내 시판후 조사 결과 : 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 13,703명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응 발현율은 1.89%(259/13,703명)로 보고되었고 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.75%(103/13,703명)이었다. 안면홍 조 0.31%(43/13,703명), 질출혈 0.04%(5/13,703명), 얼굴부종, 속쓰림, 변비, 소 양감, 발진 각 0.03%(4/13,703명), 소화불량증, 심계항진 각 0.02%(3/13,703명) 등의 순으로 나타났다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반 응은 질출혈 5명, 소양감 4명, 심계항진 3명, 발열, 무력, 발한, 근육통, 불면, 회음 통(여성), 체중증가, 관절염, 류마티스양 각 2명, 동통, 피로, 답답함, 흉부명치동통, 피부병변, 불안, 체중감소, 경련, 호흡곤란, 시각이상, 미각이상 각 1명 순이었다.

- 성이 좋았다. 동물시험에서 랫드와 마우스에 5,000mg/kg을, 원숭이에게 1,000mg/kg을 1회 경구 투여 했을 때, 치사성은 없었다.
- 성인에게 단일 용량으로 120mg 이상 투여한 경우 다리 경련과 현기증이 보고되 었다. 2세 이하 어린이에게 사고로 과다 복용된 경우, 보고된 최대 복용량은 180mg 이었다. 어린이에게 사고로 과다 복용된 경우 증상은 운동실조, 현기증 구토, 발진, 설사, 진전, 홍조, 알칼리포스파타아제(alkaline phosphatase)의 증가였다.
- 최대로 투여된 과다 용량은 약 1.5g 이었다. 과량투여와 관련된 사망은 보고되지 않았다.
- 이 약에 대한 특정 해독제는 없다.

11. 기타

발암성, 변이원성, 생식독성

- 랫트에 대한 2년간의 발암성 연구에서, 279 mg/kg 암컷군에서 난소암 발현이 증가 하였다. 이 실험군에서 이 약의 AUC는 60 mg/kg을 복용한 폐경기 여성의 약 400배 었다. 마우스에 대한 21개월 동안의 발암성 연구에서, 41 또는 210 mg/kg 수컷군 에서 정소세포암과 전립선종 및 전립선암이, 210 mg/kg 수컷군에서 전립선 평활근 섬유증의 발현이 증가하였다. 암컷 마우스에서는, 9~242 mg/kg (사람 AUC의 0.3~32배)을 투여받은 동물에서 난소암의 발현이 증가하였다. 이러한 연구에서 얻것은 난소 기능이 활동적이고 호르몬 자극에 대하여 반응이 매우 높은 생식기 동안에 약물을 투여하였다. 이와 같은 설치류 모델에서는 난소의 반응이 매우 높은 데 반하여, 폐경 후의 여성의 난소는 상대적으로 생식 호르몬 자극에 대하여 반응이 없다.
- 이 약은 종래의 in vivo 또는 in vitro 에서의 일반적인 시험에서 어떠한 유전독성도 나타내지 않았다.
- 암수 랫트에 교배전 및 교배중에 이 약 5mg/kg 이상을 투여하였을 때, 임신이 되지 않았다. 암컷 랫트에서, 이 약은 투여기간 동안 발정주기를 파괴하였고, 비록 한배새끼 크기가 약간 감소하고 임신기간을 증가시키고 태자 발생 시기가 변하기는 하였지만, 투여가 끝난 후에 수정은 지연되지 않았다. 착상전 기간동안 수정한 암컷 랫트에 대한 투여는 배아착상을 지연 그리고/또는 파괴하였고 그 결과 한배 새끼 크기가 감소하였다. 생식에 미치는 이러한 영향은 이 약의 에스트로겐 수용체 활성 과 일치한다.

【저장방법 및 사용기간】 밀폐용기, 실온(15~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

【포장단위】 자사포장단위

【제품문의처】 한미약품(주) 소비자상담실 : 080-916-9000 (수신자요금부담)

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질·변패·오손된 제품은 구입처 를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

※ 주의

- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 오용을 막고 품질의 보존을 위하여 다른 용기에 바꾸어 넣지 마십시오.
- 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
- 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
- 개봉 후 충전물이 있을 경우 완전히 제거하고 사용하시기 바라며, 개봉 후 두경을 잘 닫아 보관하십시오.(실리카겔(건조제)을 먹지마십시오.)

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포장재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.
설명서 개정연월일 : 2011. 03. 30



한미약품(주)
(본사)서울특별시 송파구 방이동 45
(공장)경기도 화성시 팔탄면 하저리 893-5

※ 의약품을 사용하기 전에 사용지에서는 설명서를 주의깊게 읽으시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 한미약품(주) 홈페이지 (www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하실 수 있습니다.