

알렌탐® 플러스디정

알렌드론산/콜레칼시페롤
70mg/5,600IU

■ 원료약품 및 그 분량 이 약 1정 중,

알렌드론산나트륨수화물(EP)	91.37mg (알렌드론산으로서 70mg)
농축콜레칼시페롤(분말형)(EP)	53.33mg (비타민 D ₃ 로서 5,600 IU)

■ 성상 흰색 내지 회백색의 장방형 나정

■ 효능·효과

- 폐경 후 여성의 골다공증 치료
- 남성의 골다공증 치료

■ 용법·용량

1주 1회 이 약 1정을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약물 섭취 최소한 30분전에 충분한 양의 물과 함께 복용합니다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 대부분의 골다공증 환자에 대한 적정 용량은 1주 1회 70밀리그램/5,600 IU입니다.

광천수, 보리차를 포함한 다른 음료나 음식, 약물은 알렌드론네이트의 흡수를 저하시킬 수 있습니다(사용상의 주의사항, 5. 상호작용, 2) 갑충보충제/제산제 참조). 이 약을 복용한 후 30분 이내 혹은 동시에 음식물을 섭취하면 알렌드론네이트의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있습니다. 이 약은 아침에 일어나자마자 복용하여야 하며 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도자극 가능성을 감소시키기 위해 충분한 양의 물(170~230밀리리터)로 삼아야 합니다. 복용 후에는 적어도 30분간 그리고 최초 음식을 섭취 후까지 누워서는 안 됩니다. 이 약은 취침 전이나 기상 전에 복용해서는 안 됩니다. 이러한 복용법을 따르지 않았을 경우 식도 이상반응의 위험이 증가될 수 있습니다(사용상의 주의사항, 1. 경고 및 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 합니다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 (4) 참조). 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있습니다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 합니다.

1일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU입니다. 이 약은 주 1회 복용으로 1일 400 IU 및 800 IU 비타민 D 일주일 분량을 제공합니다. 이 약 1정을 복용하는 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음날 아침 이 약 1정을 복용하고 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하고 이후 주회 정기적으로 복용합니다. 단, 같은 날 2정을 복용해서는 안 됩니다.

소아 및 청소년(18세 미만) : 소아 및 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않습니다. 고령자에 대한 투여(65세 이상) : 용량조정이 필요하지 않습니다. 신장에 환자에 대한 투여 : 경증 내지 중증도의 신부전환자(크레아티닌 청소율이 35~60mL/min)에 대해서는 용량조정이 필요하지 않으나, 중증의 신부전환자(크레아티닌 청소율이 35mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않습니다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고
 - 상부 위장관 이상반응 이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있습니다. 알렌드론네이트를 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 드물게 식도폐색 또는 천공으로 발전하였습니다. 일부 환자에서는 증상이 심하여 입원을 요하는 경우도 있었습니다. 그러므로 의사는 식도 이상반응의 조짐을 보이는 모든 증상 및 증후에 대해 주의를 기울여야 하며, 환자에게 연하 곤란, 연하통 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 등 악화와 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상의하도록 지시해야 합니다. 이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170~230mL)과 함께 복용하지 않았거나, 식도자극의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커집니다. 그러므로 용법·용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요하나(용법·용량 참조). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 합니다. 알렌드론네이트는 상부 위장관 점막을 자극하였으며, 치료 중지가 필요하더라도, 식도질환(바렛식도(Barrrel's esophagus)등), 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 합니다. 외국,의 시판 후 조사에서 알렌드론네이트 투여 시 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있습니다. 대조임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았습니다.

2. 다음 환자에게 투여하지 마십시오.

- 1) 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자
- 2) 적어도 30분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자
- 3) 이 약의 성분에 과민증인 환자
- 4) 저칼슘혈증 환자(4. 일반적 주의 참조)
- 5) 이 약은 용량을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당 분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.

3. 이상반응

- 1) 임상시험들은 매우 다양한 상황에서 실시되므로 한 가지 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없으며 실제 사용시의 비율을 반영하지 않을 수 있습니다. 최대 5년까지 진행된 임상시험들에서 나타난 알렌드론산나트륨 단일제(경구)에 의한 이상반응은 일반적으로 경미하였으며, 치료 중지가 필요하지는 않았습니 다. 알렌드론산나트륨 단일제(경구)의 안전성은 임상시험에서 약 8,000명의 폐경 후 여성에서 평가되었습니다.
- 2) 폐경 후 여성의 골다공증 치료

- (1) 1일 1회 요법 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 3년간 동일한 디자인으로 행해진 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관(미국 등 여러 나라 n=994) 골다공증 치료의 임상시험 결과, 이상반응으로 인한 치료 중지는 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg/day를 투여받은 196명의 환자 중 4.1%에서, 위약을 투여받은 397명의 환자 중 6.0%에서 발생하였습니다. 골절 임상시험 결과(n=6,459), 이상반응으로 인한 치료 중지는 2년간 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 5 mg/day를 투여하고 그 후 1년 또는 2년간 10mg/day를 투여한 3,236명의 환자 중 9.1%, 위약을 투여한 3,223명의 환자 중 10.1%에서 발생하였습니다. 상부 위장관 이상반응으로 인한 치료 중지는 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 치료군의 3.2%, 위약군의 2.7%에서 발생하였습니다. 이러한 임상시험에 참여했던 환자 중 49~54%는 시험에 참여할 당시 이미 위장관 이상 병력이 있었고, 54~89%는 시험기간 중 때때로 비스테로이드성 소염진통제 또는 아스피린을 복용하였습니다. 다음 표는 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 또는 위약 투여 후 연구자가 악물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 이상반응을 나타낸 것입니다.

폐경 후 여성을 대상으로 실시한 골다공증 치료 임상시험에서 연구자가 악물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응	미국/여나라에서 실시한 임상시험		골절 임상시험 (FT)	
	알렌드론산나트륨 단일제(경구)*	위약 % (397명)	알렌드론산나트륨 단일제(경구)**	위약 % (3,223명)
	(196명)	%	(3,236명)	%
위장관				
복통	6.6	4.8	1.5	1.5
구역	3.6	4.0	1.1	1.5
소화불량	3.6	3.5	1.1	1.2
변비	3.1	1.8	0.0	0.2
설사	3.1	1.8	0.6	0.3
방귀	2.6	0.5	0.2	0.3
위산 역류	2.0	4.3	1.1	0.9
식도 궤양	1.5	0.0	0.1	0.1
구토	1.0	1.5	0.2	0.3
연하 곤란	1.0	0.0	0.1	0.1
복부 팽만	1.0	0.8	0.0	0.0
위염	0.5	1.3	0.6	0.7
근골격계				
근골격계(골, 근육 또는 관절) 통증	4.1	2.5	0.4	0.3
근경련	0.0	1.0	0.2	0.1

신경계/정신계				
두통	2.6	1.5	0.2	0.2
어지러움	0.0	1.0	0.0	0.1
특수감각계				
미각이상	0.5	1.0	0.1	0.0

* 3년간 10mg/day

** 2년간 5mg/day, 그 후 1년 또는 2년간 10mg/day

드물게 발진 및 홍반이 보고되었습니다. 소화성 궤양과 위절제술을 받은 병력이 있는 환자 1명이 아스피린과 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg/day를 병용한 후 경미한 출혈과 함께 문하부 궤양이 발생하였으며, 악물과 관련이 있는 것으로 여겨졌습니다. 아스피린과 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 복용을 모두 중단한 후 환자는 회복되었습니다. 미국 등 여러 나라에서 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 5mg 또는 20mg를 투여받았던 401명의 환자에서도 이상반응은 프로필은 유사하였습니다. 이러한 임상시험에 대한 2년간의 연장시험에서, 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 5mg 또는 10mg를 계속 투여한 296명 환자의 이상반응 프로파일은 3년간의 위약대조 시험에서 관찰된 것과 유사하였습니다. 연장시험 기간 동안 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg/day를 복용한 151명의 환자 중 이상반응으로 인해 치료를 중지한 환자의 비율은, 임상시험의 첫 3년간의 비율과 유사하였습니다.

(2) 주 1회 요법 알렌드론산나트륨 단일제(경구)

1년간 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 70밀리그램정을 1주 1회 투여(n=519) 또는 10밀리그램정을 1일 1회 투여(n=370)한 이중맹검, 다기관 임상시험 및 이 임상시험의 1년간의 맹검 연장 임상시험에서 연구자가 악물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 발현율 1% 이상의 이상 반응은 다음과 같습니다.

폐경 후 여성을 대상으로 실시한 골다공증 치료 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응			
이상반응	임상시험	알렌드론산나트륨 단일제(경구) 70mg	알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg
		1주 1회 %	1일 1회 %
위장관			
복통		5.4	3.0
소화불량		2.9	2.2
위산역류		2.5	2.7
구역		2.3	3.0
복부팽만감		1.0	1.6
변비		1.0	1.6
설사		1.0	1.1
식도염		0.6	1.4
방귀		0.4	1.6
위염		0.4	1.4
위궤양		0.2	1.1
근골격계			
근골격계(뼈, 근육, 관절) 통증		3.3	3.2
근경련		0.2	1.1

3) 남성의 골다공증 치료

- (1) 남성 환자를 대상으로 한 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관 임상시험(알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg/day를 투여한 2년간의 임상시험과 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 70mg, 1주1회를 투여한 1년간의 임상시험)에서 이상반응으로 인한 치료 중지는 각각 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg/day를 투여한 환자 중 2.7%, 위약을 투여한 환자 중 10.5%, 그리고 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 70 mg, 1주 1회를 투여한 환자 중 6.4%, 위약을 투여한 환자 중 8.6%였습니다. 다음 표는 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 또는 위약 투여 후 2% 이상의 환자에서 발생하였으며, 연구자가 악물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 이상반응을 나타낸 것입니다.

남성을 대상으로 실시한 골다공증 임상시험에서 연구자가 악물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 2% 이상의 환자에서 보고된 이상반응	2년간의 임상시험		1년간의 임상시험	
	알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg, 1일 1회 % (146명)	위약 % (95명)	알렌드론산나트륨 단일제(경구) 70mg, 1주 1회 % (109명)	위약 % (58명)
위장관				
위산역류	4.1	3.2	0.0	0.0
방귀	4.1	1.1	0.0	0.0
위산도역류병	0.7	3.2	2.8	0.0
소화불량	3.4	0.0	2.8	1.7
설사	1.4	1.1	2.8	0.0
복통	2.1	1.1	0.9	3.4
구역	2.1	0.0	0.0	0.0

4) 알렌드론산나트륨/농축콜레칼시페롤분말 복합제(경구)

- 골다공증을 앓고 있는 폐경 후 여성(n=682) 및 남성(n=35)에서의 15주 이중 맹검, 다기관 시험에서, 알렌드론산나트륨/농축콜레칼시페롤분말 복합제(경구)(70mg/2,800 IU)의 안전성 프로파일은 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 주 1회 70mg에서와 유사하였습니다. 여성(n=619) 및 남성(n=33)에서의 24주 이중 맹검 연장 시험에서 추가적으로 2,800 IU 비타민 D3와 함께 투여된 알렌드론산나트륨/농축콜레칼시페롤분말 복합제(70mg/2,800 IU)의 안전성 프로파일은 알렌드론산나트륨/농축콜레칼시페롤분말 복합제(경구)(70mg/2,800 IU)에서와 유사하였습니다.
- 외국에서의 시판후 조사 : 다음 이상반응이 알렌드론네이트의 외국,의 시판 후 조사에서 보고되었습니다. 이러한 이상반응은 불확실한 규모의 집단에서 자발적으로 보고되었으므로 발생 건수를 산정성 있게 추정하거나 악물 노출에 대한 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아닙니다.
- (1) 전신 : 두드러기 및 드물게 혈관 부종을 포함한 과민반응, 주로 투약 개시와 관련하여 급성기 반응에서와 같은 일시적 증상(근육통, 권태, 무력증 및 드물게 발열이 보고되었습니다). 드물게 주로 기저 질환이 있는 환자에서 저칼슘혈증의 증상이 나타났습니다. 드물게 말초성 부종이 발생하였습니다.
- (2) 소화기계 : 구역, 구토, 식도염, 식도미란, 식도궤양, 드물게 식도협착 또는 천공, 구강인두 궤양, 위궤양 또는 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고되었습니다(1. 경고, 4. 일반적 주의, 용법·용량 참조). 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된 국소 감염(골수염 포함)과 연관성이 있는 국소적 턱뼈괴사(가 드물게 보고되었습니다(4. 일반적 주의 참조)).
- (3) 근골격계 : 골, 관절 및/또는 근육의 통증, 드물게 심한 증상을 동반하거나/동반하고 활동을 할 수 없을 정도의 통증이 나타납니다(4. 일반적 주의, 1) 일반사항 참조). 관절 부종, 대퇴골체 저장도 골절(low-energy fracture) (4. 일반적 주의, 1) 일반사항 참조)
- (4) 신경계 : 어지러움 및 현기증, 미각이상
- (5) 피부 : 발진(때때로 광과민반응과 함께 보고됨), 가려움, 탈모, 드물게 스티븐스-존슨 증후군과 같은 중증의 피부 반응, 중독성 표피괴사증
- (6) 특수감각기 : 드물게 포도막염, 광각염 또는 삼공막염.
- 6) 국내 시판 후 조사결과 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 골다공증 환자 798명을 대상으로 시판 후 사용상적조 사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.26%(42명/798명, 43건)로 보고되었습니다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 4.26%(34명/798명, 35건)이었으며, 근골격계(통증, 소화불량 각각 1.25%(10명/798명, 10건), 복부팽만 0.50%(4명/798명, 4건), 근육통 0.38%(3명/798명, 3건), 구역 0.25%(2명/798명, 2건), 위식도역류, 복통, 식도염, 위염, 코인두염, 미각이상 각각 0.13%(1명/798명, 1건)로 식도위염입니다. 국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 코인두염 0.25%(2명/798명, 2건)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 코인두염 0.13%(1명/798명, 1건)가 조사되었습니다.

4. 일반적 주의

1) 일반사항

- 에스트로겐 결핍이나 노화, 글루코코르티코이드 사용 이외의 다른 골다공증 원인이 있는지 도 고려해야 합니다.

• 알렌드론산나트륨

- (1) 대조 임상시험에서는 위험성의 증가가 관찰되지 않았으나, 미국의 시판 후 조사에서 위궤양이나 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고된 예가 있었습니다.

- (2) 이 약은 신부전 환자(크레아티닌 청소소 35mL/min 미만)에게는 권장되지 않습니다(6, 임부, 수유부, 소아, 고령자 및 신장에 환자에 대한 투여, 5) 신장에 환자에 대한 투여 참조).
- (3) 저칼슘혈증은 이 약 치료를 시작하기 전에 반드시 치료되어야 하며(2, 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조) 그 외 다른 무기질 대사장애(비타민 D 결핍 등) 또한 효과적으로 치료되어야 합니다. 이러한 질환이 있는 환자를 이 약으로 치료하는 동안에는 혈중 칼슘농도와 저칼슘혈증 증상 유무를 모니터링하여야 합니다.
- (4) 알렌드로네이트는 골의 무기질 함량을 증가시키기 때문에 혈청 칼슘 및 인산염의 농도가 무중상적으로 경미하게 감소될 수 있습니다.
- (5) 경구용 비스포스포네이트제제 투여시 국소적 턱뼈괴사(드물게 보고되었습니다. 이 증상은 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된 국소감염(골수염 포함)과 연관성이 있었습니다(3, 이상반응 참조). 비스포스포네이트제제와 관련된 것으로 보고된 턱뼈괴사 사례의 대부분은 정맥주사용 비스포스포네이트제제를 임환자에게 투여시 나타났으나, 폐경 후 골다공증 환자에서도 일부 발생하였습니다. 암, 병용투여약물에, 화학요법, 방사선치료, 코르티코스테로이드, 불결한 구강위생, 동반질환에, 치주질환 및/또는 기존에 있었던 치과질환, 빈혈, 응고병증, 감염) 및 흡연이 턱뼈괴사의 위험인자로 알려져 있습니다. 턱뼈괴사가 나타난 환자는 구강외과의사의 적절한 치료를 받아야 합니다. 치과적 수술은 상황을 악화시킬 수 있습니다. 치과 처치를 필요로 하는 환자에 있어서, 비스포스포네이트 치료의 중단이 턱뼈괴사에 대한 위험을 줄일 수 있음을 보여주는 유용한 자료는 없습니다. 치료 중단의 임상적 판단으로 각각의 환자에 대한 관리 계획을 개별적 유익성/위험성 평가에 근거하여 세워야 합니다.
- (6) 장기간 (일반적으로 3년 이상) 비스포스포네이트 투여 환자 중 일부에서 전자하(subtrochanteric) 및 근위 대퇴골체(proximal femoral shaft)의 저강도 골절(low-energy fracture)이 보고되었습니다. 일부는 뚜렷한 외상 없이 발생한 긴장성 골절(stress fracture)이 중 일부는 불충분한 골절(insufficiently fracture)로 보고되었음이 있습니다. 일부 환자는 완전 골절이 발생하기 전 수 주에서 수 개월 동안 전구 통증을 경험하였으며 이 중 일부는 때때로 해당 부분에 긴장성 골절의 영상의학적 특징을 수반하였습니다. 발생한 골절 중 약 1/3이 양측 골절이었습니다(bilateral); 그러므로 대퇴골체의 긴장성 골절이 계속되는 환자는 반대측 대퇴부의 골절 여부도 검사하여야 합니다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 환자에서도 유사한 임상적 특징을 보이는 긴장성 골절이 발생하였습니다. 긴장성 골절이 의심되는 환자는 이미 알려진 원인 및 위험인자(예를 들면 비타민 D 부족, 흡수불량, 글루코코르티코이드 사용, 이전의 긴장성 골절, 하지 말단)의 관찰영 또는 골절, 극심하거나 증가된 운동량, 당뇨, 만성적 알코올 남용)을 포함하여 평가되어야 하며, 적절한 정형외과의의 처치를 받아야 합니다. 개별적인 유익성/위험성 평가를 근거로 한 환자의 평가 결과에 따라 긴장성 골절 환자에 대한 비스포스포네이트 치료의 중지가 고려되어야 합니다.

• 골재흡시제물

- (1) 비타민 D 결핍(통상, 25-hydroxyvitamin D의 수치가 9ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 됩니다.
- (2) 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자에, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있습니다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 합니다.
- (3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생산되는 질환에, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게는 비타민 D3 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘노증에 악화될 수 있습니다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 합니다.

• 근골격계 통증

- (1) 시판 후 조사에서, 중증이면서 때때로 활동을 할 수 없을 정도의 골, 관절, 및/또는 근육의 통증이 골다공증의 예방 및 치료를 위해 승인된 비스포스포네이트계 약물을 복용하는 환자에게 드물게 보고되었습니다(3, 이상반응 참조). 이런 종류의 약물은 알렌드로네이트를 포함하며 환자의 대부분은 폐경 후 여성이었습니다. 이 증상의 발현시점은 약물 복용을 시작한 후 1일째부터 여러 달 후에 나타나는 등 다양하였습니다. 대부분의 환자가 복용을 중단한 후 증상이 완화되었습니다. 일부에서는 같은 약 또는 다른 비스포스포네이트를 다시 복용하자 그 증상이 다시 발현되었습니다. 알렌드로네이트를 단일제(경구)의 위약 대조 임상 시험에서 이러한 증상을 나타내는 환자의 비율은 알렌드로네이트를 단일제(경구) 및 위약 군에서 유사하였습니다.

2) 환자에게 제공되어야 할 정보

- (1) 환자에게 반드시 이전에 가시하여 섭취하게 되는 최초 음식물, 음료 또는 약물을 먹기 최소 30분전에 물과 함께 이 약을 복용해야 하며 효과를 얻을 수 있음을 지시해야 합니다. 오렌지 주스나 커피와 함께 복용했을 경우에도 알렌드로네이트의 흡수가 현저히 감소됨이 나타났습니다.
- (2) 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도 자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 충분한 양의 물(170~230mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그 날의 최초 음식물 섭취 후까지 누워서는 안 됩니다.
- (3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 됩니다. 환자는 특히 이 약을 취침전이나 기상 전에 복용하지 않도록 해야 합니다. 이러한 사항을 준수하지 않았을 경우 식도장애의 위험이 증가된다는 것을 환자에게 반드시 알려야 합니다. 환자에게 만약 식도질환 증상(심실물을 삼키기 어려움)나 이물 때, 흉골후방의 통증, 가슴앓이가 생기거나 심해졌을 때에 나타나면 반드시 이 약의 복용을 중지하고 의사와 상의하도록 지시해야 합니다.
- (4) 환자가 칼슘 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 합니다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 추가로 비타민 D 보충제를 복용해야 합니다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자에게는 추가로 비타민 D 보충제가 필요할 수 있음을 알려주어야 합니다. 체중부하 운동은 흡연 및/또는 지나친 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 합니다.
- (5) 의사는 반드시 이 약 치료전 환자에게 제품설명서를 읽도록 하고 새로운 처방을 내릴 때 마다 다시 읽도록 지시해야 합니다.

5. 상호작용

• 알렌드로네이트를

- 1) 에스트로겐/호르몬대체요법(HRT)
폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 1년 또는 2년간 실시된 2개의 임상시험에서 알렌드로네이트를 단일제(경구)와 호르몬 대체요법(에스트로겐+프로게스테론)을 병용투여하였을 때, 안전성과 내약성 프로필은 각각의 약물 단독투여시와 비슷하였습니다. 그러나 골전환율(bone turnover)의 억제정도는 알렌드로네이트를 단일제(경구)와 호르몬 대체요법의 병용투여시 각각의 약물 단독투여시보다 유의하게 증가하였습니다. 알렌드로네이트를 단일제(경구)와 호르몬 대체요법 병용투여의 골절 발생률에 대한 장기 효과는 연구되지 않았습니다.
- 2) 칼슘보충제/제산제
칼슘보충제나 제산제 및 일부 경구용 약물은 알렌드로네이트의 흡수를 방해하는 것으로 알려져 있습니다. 그러므로 이 약 복용 후 적어도 30분의 간격을 두고 다른 약물을 복용해야 합니다.
- 3) 아스파린
임상시험에서 알렌드로네이트를 단일제(경구) 10mg/day 이상과 아스파린 함유 약물을 병용하였을 경우 상부위장관 이상반응 발생이 증가되었습니다.
- 4) 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)
이 약은 비스테로이드성 소염진통제를 투여중인 환자에 투여할 수 있습니다. 시험기간 중 두 명의 환자가 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여를 받은 3년 동안의 대조임상시험(2,027명에서 상부위장관 이상반응 발현은 위약을 투여받은 환자와 알렌드로네이트를 단일제(경구) 5mg/day 또는 10mg/day를 투여받은 환자군이 유사했습니다. 그러나 비스테로이드성 소염진통제의 사용은 위장관 자극과 관련이 있으므로 이 약과 동시 복용시에는 주의해야 합니다.

• 골재흡시제물

- 1) 골재흡시제물 흡수를 저해할 수 있는 약물
올레스트라(Olestra), 경동성 기름, 오로리스타트(Orlistat), 담즙산 제거약에, 콜레스티라민, 콜레스티폴은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있습니다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 합니다.
- 2) 골재흡시제물의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물
항경련제, 시메티딘, 차이자이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있습니다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 합니다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자 및 신장에 환자에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 투여
임부에 대한 시험은 행해지지 않았으므로 이 약을 임부에 투여시에는 모체나 태아에 대한 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여합니다.
- 알렌드로네이트를
(1) 랫드에서의 생식시험 결과, 2mg/kg/day의 용량에서 착상 후 생존율이 감소되었고, 1mg/kg/day 용량에서 신생아의 체중 증가가 감소하였습니다. 랫드에 10mg/kg/day 이 상을 투여시 태자의 척추(경추, 흉추 및 요추), 두개골 및 흉골중절에서 불완전 골화된 부분이 통계적으로 유의하게 증가하였습니다. 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 1일 투여용량(10mg)의 1배(1mg/kg/day)의 경우에서 10배(10mg/kg/day)의 경우에 해당합니다. 임신한 토끼에서는 35mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 1일 투여용량인 10mg의 40배)까지 투여아에도 위와 같은 태아독성은 나타나지 않았습니다.
- (2) 임신한 랫드에 15 mg/kg/day(체표면적당 용량(1mg/m²)으로 환산시 인체 1일 투여용량인 10mg의 13배)를 투여시 출생률 및 이온화된 칼슘의 농도가 감소하여 모반 지연과 모반 실패가 초래되었습니다. 랫드에 고미 전부터 임신할 때까지 계속해서 0.5mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 1일 투여용량인 10mg의 0.5배)를 투여시에는 모

체의 저칼슘혈증으로 분만이 지연되었습니다. 15mg/kg/day로 치료받은 암컷 랫드에서 모체독성(임신후기 사망)이 발생하였는데, 치료기간은 고미 전에만 투여한 것에서부터 임신 초기, 중기 또는 말기에만 투여하는 등 다양하였습니다. : 이러한 사망은 투여 중지에 의해 감소되기는 했으나 완전히 없어지지는 않았습니다. 식수나 minipump에 의한 칼슘 보충은 저칼슘혈증의 정도를 감소시키지 못했으며, 분만 지연으로 인한 모체 및 신생아의 사망을 예방하지도 못했습니다. 정맥을 통한 칼슘보충은 모체의 사망은 예방했으나 태자의 사망은 예방하지 못했습니다.

• 골재흡시제물

- (1) 골재흡시제물(비타민 D3)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 임신한 토끼에 고용량으로(이들에 한변 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생률이 증가되었다. 비타민 D3를 임신한 랫드에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생아 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다.
- 2) 수유부에 대한 투여
골재흡시제물과 이 활성대사체는 모유로 이행한다. 알렌드로네이트가 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았습니다. 많은 약물이 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 합니다.
- 3) 소아에 대한 투여
이 약은 어린이에게 적용되지 않습니다.
알렌드로네이트의 유효성 및 안전성이 중증의 불완전 골형성증이 있는 4~18세의 소아 환자 139명에 대하여 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 2년 동안의 시험에서 실시되었습니다. 109명이 알렌드로네이트 1일 5mg(체중 40kg 미만) 또는 10mg(체중 40kg 이상)에 무작위 배정되었고 30명은 위약을 투여받았습니다. 환자들의 평균 기저치 요구 BMD Z-score는 -4.5였습니다. 기저치로부터 24개월까지 오후 BMD Z-score에서의 평균 변화는 알렌드로네이트 투여군에서 1.3, 위약 투여군에서 0.10였습니다. 알렌드로네이트 투여는 골절 위험을 감소시키지 않았습니다. 시험 24개월째 방사선 사진 조영술로 평가했을 때, 12개월까지 방사선상 확증된 골절을 가지고 있는 알렌드로네이트 투여군의 16%에서 지연된 골절 치료(callus remodeling) 또는 골절 유착불능을 나타냈으며 위약 투여군에서는 9%였습니다. 알렌드로네이트 투여 환자에서 24개월째에서의 골 조직형태학적 측정 자료는 골 전환율의 감소 및 무기질화 시간의 지연을 입증하였습니다. 그러나 무기질화의 결함은 없었습니다. 골통증 감소에서 알렌드로네이트 투여군과 위약군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었습니다.
- 4) 고령자에 대한 투여
고령자에게 용량 조절은 필요치 않습니다.
골절 임상시험(FT)에서 알렌드로네이트를 단일제(경구)를 복용한 환자의 71%(2,302명)가 65세 이상이었으며, 17%(550명)가 75세 이상의 고령자였습니다. 미국 및 여러나라에서 실시한 여러 골다공증 임상시험 및 남성 골다공증 임상시험에서 알렌드로네이트를 단일제(경구)를 복용한 환자의 각각 45%, 54%가 65세 이상의 고령자였습니다. 안전성 및 유효성은 이들 고령 환자와 젊은 환자 사이에 차이를 보이지 않았으나 일부 고령 환자에서 나타난 더 큰 갑상선이 무시되어서는 안됩니다. 고령자에서 비타민 D3 섭취요구량이 증가됩니다.
- 5) 신장에 환자에 대한 투여
중증 내지 중증도의 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 35~60mL/min)에 대해서는 용량조절이 필요하지 않으나, 중증의 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 35mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않습니다.

7. 임상검사에서 대한 영향

이중맹검, 다기관, 대조임상시험에서 무중상의 경미하고 일시적인 혈청 칼슘과 인산염의 감소가 나타났으며, 알렌드로네이트를 단일제(경구) 투여군에서는 각각 환자의 18%, 10%에서, 위약 투여군에서는 각각 12%, 3%의 환자에서 관찰되었습니다. 그러나 두 시험군에서 8.0mg/dL(2.0mM) 미만으로 혈청 칼슘이 감소하거나, 2.0mg/dL(0.65mM) 이하로 혈청 인산염의 농도가 감소하는 경우는 유사하였습니다.

8. 과량투여시의 처리

• 알렌드로네이트를

- 1) 암컷 랫드에 알렌드로네이트 552mg/kg(3,256mg/m²), 암컷 마우스에 알렌드로네이트 960mg/kg(2,888 mg/m²)을 1회 경구 투여 후 유한한 치사율이 관찰되었습니다. 수컷의 경우 이 수치가 약간 더 높았으나 각각 626, 1,280mg/kg으로 나타났습니다. 개에서는 200mg/kg(4,000mg/m²)까지 경구투여시 치사한 동물은 관찰되지 않았습니다.
- 2) 알렌드로네이트 과량 복용시의 특별한 처치법에 대해서는 알려진 바 없습니다. 과량을 경구 복용이나 저칼슘혈증, 저인산혈증, 배탈, 가슴앓이, 식도염, 위염, 궤양 등의 상부 위장관 이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약과 결합할 수 있는 유유나 제산제를 복용하도록 합니다. 식도 자극의 위험이 있으므로 구도를 유도해서는 안 되며 환자는 직접 상태를 유지시켜야 합니다.
- 3) 투석은 효과적이지 않습니다.

• 골재흡시제물

- 1) 골재흡시제물의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유약하게 나타났습니다.
- 2) 에르고칼시페롤(비타민 D2) 600,000 IU를 2일씩으로(연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 골재흡시제물의 용량 정보는 제한적입니다. 다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상은 고칼슘혈증, 고칼슘노증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있습니다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 합니다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있습니다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않습니다.

9. 기타

1) 발암성, 변이원성, 생식독성

다음 자료는 이 약의 주성분 각각에서 나타난 결과를 근거로 한 것입니다.

• 알렌드로네이트를 단일제(경구)

- (1) 알렌드로네이트를 수컷 마우스에 1, 3, 10mg/kg/day를, 암컷에 1, 2, 5mg/kg/day를 92주간 경구투여한 발암성 시험결과와 고용량을 투여받은 암컷 마우스에서 Harderian gland(인간에는 없는 retro-orbital gland) 선종이 증가하였습니다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체투여용량(10 mg)의 0.5~4배에 해당합니다. 이 시험결과와 인간의 관련성은 알려지지 않았습니다. 1, 3, 75mg/kg을 경구투여한 2년간의 발암성 시험에서 고용량을 투여받은 수컷 랫드에서 갑상선종이 증가하였습니다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량(10mg)의 1배 및 4배에 해당합니다.
- 2) 시험관에서의 포유류 세포의 돌연변이 분석, 시험관에서의 랫드 간세포의 알카린 추출분석, 마우스 생체에서의 염색체 이상분석, 시험관에서의 미생물 돌연변이분석(대사활성)이 존재하지 않을 경우와 존재하지 않을 경우에도 알렌드로네이트는 유전독성이 없었습니다. 그러나 중국산 혈스터의 난소세포로 시험한 시험관에서의 염색체 이상분석 결과, 위양성의 결과를 나타내었습니다.
- (3) 알렌드로네이트는 경구투여시 5mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 4배, mg/m²)까지 랫트(암부)의 수태능에 영향을 끼치지 않았습니다.

• 골재흡시제물

- (1) 설치류에서 골재흡시제물(비타민 D3)의 발암성 연구는 수행되지 않았습니다. 골재흡시제물의 호르몬성 대사체인 칼시트리올은 Ames 미생물 돌연변이분석(대사활성)이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우와 마우스 체내 소핵시험에서 유전독성이 없었습니다.
- (2) 고미전 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 고용량으로(150,000에서 200,000 IU/kg/day) 랫드에 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었습니다. 수컷 랫트의 수태능에 대한 골재흡시제물의 잠재적 영향은 알려진 바 없습니다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하십시오.

■ 저장방법

기밀용기, 습기를 피해 실온(1~30℃) 차광보관

■ 사용기한

외포포장에 표시된 사용기한 내에 사용하십시오

■ 포장단위

4정

■ 제조의뢰 · 판매자

한올바이오파마(주)

■ 제조자

한국유나이티드제약(주) 세종시 전동면 노정공단길 25-23

- ※ 본 의약품은 GMP업소에서 제조되어 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 파손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 최신 학기 변경 사항은 자사의 홈페이지(www.hanall.co.kr)에서 확인하여 주시기 바랍니다.
- ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 온라인약도서관(<http://drug.mlds.go.kr>)을 참조하시기 바랍니다.

APD-I-0
13-08-16

HANALL
BIOPHARMA

한올바이오파마 | 주

서울시 송파구 오금로 58, 6F / 공장 : 대전광역시 대덕구 상서동1길 43

고객지원팀 : 1644-5515 www.hanall.co.kr