

Vitamin D₃ 함유 골다공증 치료제

지노드론플러스디정

알렌드론산나트륨삼수화물
클레칼시페롤농축분말

【현탁액 및 그 분량】1정 중

알렌드론산나트륨삼수화물(8g)	91.37mg
(알렌드론산 1정 70mg)	
클레칼시페롤농축분말(2g)	53.33mg
(비타민D ₃ 으로서 5,600 IU)	

【성상】 흰색 내지 회백색의 장원형 정제

【효능·효과】

1. 폐경 후 여성의 골다공증 치료
2. 남성의 골다공증 치료

【용법·용량】

1주 1회 1약 1정(70밀리그램/2800 IU 또는 70밀리그램/5600 IU)을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약물 섭취 최소한 30분전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 대부분의 골다공증 환자에 대한 적정 용량은 1주 1회 70밀리그램/5600 IU이다. 경한증, 보리차를 포함한 다른 칼슘나 음식, 약물은 알렌드론산나트륨의 흡수를 저하시킬 수 있다(사용상의 주의사항, 5. 상호작용, 2) 칼슘보충제/제산제). 이 약을 복용한 후 30분 이내 혹은 동시에 음식물을 섭취하면 알렌드론산나트륨의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다. 이 약은 아침에 일어나자마자 복용해야 하며 약물을 위로 신속히 도발시켜 식도까지 가능성을 감소시키기 위해 충분한 양의 물(170~230밀리리터)로 삼켜야 한다. 복용 후에는 적어도 30분간 식도까지 고체 음식물 섭취 후까지 누워서는 안 된다. 이 약은 취침 전이나 기상 전에 복용해서는 안 된다. 이러한 복용법을 따르지 않을 경우 식도 이상반응의 위험이 증가될 수 있다(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 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 환자에게 제공되어야 할 정보 참조). 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다. 일일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU이다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 400 IU 및 800 IU 비타민 D 일주 일 분량을 제공한다. 이 약 1정을 복용하는 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음날 아침 이 약 1정을 복용하고 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하고 이후 주 1회 정기적으로 복용한다. 단, 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다. 소아 및 청소년(18세 미만): 소아 및 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다. 고령자에 대한 투여(65세 이상): 용량조절이 필요하지 않다. 신장에 환자에 대한 투여: 경증 내지 중증도의 신부전환자크레아티닌 청소율이 35~60 mL/min에 대해서는 용량 조절이 필요하지 않다. 중증도의 신부전환자크레아티닌 청소율이 35 mL/min 미만에는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않는다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
상부 위장관 이상반응
이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소 자극을 일으킬 수 있다. 알렌드론산나트륨을 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도파열과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 드물게 식도벽에도 천공으로 발전하였다. 일부 환자에서는 증상이 심하여 입원을 요하는 경우도 있었다. 그러므로 의사는 식도 병증의 조짐을 보이는 모든 증상을 잘 주의를 기울여야 하며, 환자에게 제 연하관, 연하불능 또는 흉통과 같은 통증, 속쓰림의 발생 또는 약력과 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상담하도록 지시해야 한다. 이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 복용하지 않았거나, 식도 자극의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험이 훨씬 커진다. 그러므로 용법·용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요하다(용법·용량 참조). 장기간 장파로 지니된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절할 수 있도록 하에 이루어져야 한다. 식도 자극에 대해서는 상부 위장관 약물을 지귀하지 않으므로 연하관, 식도질환 환자에게는(Barnett's esophagus) 등, 위염, 식도염, 위장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에 투여할 경우 주의해야 한다. 외국과 시판 후 조사에서 식도 이상반응의 위험을 줄 수 있는 위장관 질환이 있는 환자에서 상부 위장관 질환이 발생한 사례가 보고된 바 있다. 대조임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았다.
2. 다음 이상반응은 투여하지 말 것
1) 식도염 또는 투여관통과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자
2) 적어도 30분 동안 복부 팽기가 서 있을 수 없는 환자
3) 이 약의 성분에 과민증인 환자
4) 저칼슘혈증 환자(4. 일반적 주의 참조)
3. 이상반응
1) 임상시험들은 매우 다양한 상황에서 실시되므로 한 가지 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물의 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교할 수 없으며 실제 사용시의 비율을 반영하지 않을 수 있다. 최대 5년까지 진행된 임상시험들에서 나타난 알렌드론산나트륨 단일제(경구)에 의한 이상반응은 일반적으로 경미하였으며, 치료 중증이 필요하지는 않았다. 알렌드론산나트륨 단일제(경구)의 안전성은 임상시험에서 약 8,000명의 폐경 후 여성에서 평가되었다.
2) 폐경 후 여성의 골다공증 치료
(1) 1일 1회 요법 알렌드론산나트륨 단일제(경구)
3년간 동일한 디자인으로 행해진 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관(미국 중 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 발생하였다. 골절 임상시험 결과(n=6,450), 이상반응으로 인한 치료 중지는 2년간 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 5mg/day를 투여하고 그 후 1년 또는 2년간 10mg/day를 투여한 3,236명의 환자 중 1.1%, 위약을 투여한 3,223명의 환자 중 10.1%에서 발생하였다. 상부 위장관 이상반응으로 인한 치료 중지는 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 치료군의 3.2%, 위약군의 2.7%에서 발생하였다. 이러한 임상시험에 참여한 환자 중 40~54%는 시기에 상관없이 당시 이미 위장관 이상 병력이 있었고, 54~60%는 시기가 긴 동안 비스포스포네이트 소염진통제 또는 아스피린을 복용하였다. 다음 표는 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 또는 위약 투여 후 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 이상반응을 나타낸 것이다.

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	미국/캐나다/나에서 실시한 임상시험		골절 임상시험(FTT)	
	알렌드론산나트륨 단일제(경구)* (n=196)	위약 (n=397)	알렌드론산나트륨 단일제(경구)* (n=3,236)	위약 (n=3,223)
위장관				
구역	6.6	4.8	1.5	1.5
소화불량	3.6	4.0	1.1	1.5
변비	3.6	3.5	1.1	1.2
설사	3.1	1.8	0.0	0.2
방귀	2.6	0.5	0.2	0.3
위산 역류	2.0	4.3	1.1	0.9
식도 개암	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, 근육 또는 관절 통증	4.1	2.5	0.4	0.3
근경련	0.0	1.0	0.2	0.1
신경계생식계				
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 보고되었다. 소화성 궤양과 위장질환을 받은 병력이 있는 환자는 1명이 아스피린과 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg/day를 병용한 후 경미한 출혈과 함께 문헌부 개암이 발생하였으며, 약물과 관련이 있는 것으로 여겨졌다. 아스피린과 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 병용을 모두 중단한 후 환자는 회복되었다. 미국 등 여러 나라에서 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 5mg 또는 20mg을 투여받았던 401명의 환자에서도 이상반응 프로파일은 유사하였다. 이러한 임상시험에 대한 2년간의 연장시험에서, 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 5mg 또는 10mg을 계속 투여한 268명 환자의 이상반응 프로파일은 3년간의 위약대조 시험에서 관찰된 것과 유사하였다. 연장시험 기간 동안 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg/day를 복용한 151명의 환자 중 이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은, 임상시험의 첫 3년간의 비율과 유사하였다.

(2) 주 1회 요법 알렌드론산나트륨 단일제(경구)
1년간 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 70밀리그램을 투여한 1주 1회 투여(n=519) 또는 10밀리그램을 투여한 1주 1회 투여(n=370)인 이중맹검, 다기관 임상시험 및 이 임상시험의 1년간의 연장 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 발현율 1% 이상의 이상 반응은 다음과 같다.

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 1주 1회 %	알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg 1일 1회 %
위장관			
복통		5.4	3.0
소화불량		2.9	2.2
위산 역류		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

남성 환자를 대상으로 한 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관 임상시험알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg/day를 투여한 2년간의 임상시험과 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 70mg, 1주1회를 투여한 1년간의 임상시험에서 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) 70mg, 1주 1회를 투여한 환자 중 6.4%, 위약을 투여한 환자 중 8.6%였다. 다음 표는 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 또는 위약 투여 후 2% 이상의 환자에서 발생하였던, 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 이상반응을 나타낸 것이다.

남성을 대상으로 실시한 골다공증 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 2% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

이상반응	2년간의 임상시험		1년간의 임상시험	
	알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg 1일 1회 % (146명)	위약 % (69명)	알렌드론산나트륨 단일제(경구) 70mg 1주 1회 % (109명)	위약 % (69명)
위장관				
위산 역류	4.1	3.2	0.0	0.0
방귀	4.1	1.1	0.0	0.0
위식도역류병	0.7	3.2	2.8	0.0
소화불량	3.4	0.0	2.8	1.7
복통	2.1	1.1	2.8	0.0
설사	1.4	1.1	0.9	3.4
구역	2.1	0.0	0.0	0.0

- 4) 알렌드론산나트륨/클레칼시페롤 복합제(경구)
골다공증을 알고 있는 폐경 후 여성(n=682) 및 남성(n=35)에서의 15주 이중 맹검, 다기관 시험에서, 알렌드론산나트륨/클레칼시페롤 복합제(경구) 70mg/2,800 IU의 안전성 프로파일은 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 주 1회 70mg/클레칼시페롤 유사하였다. 여성(n=682) 및 남성(n=35)에서의 24주 이중 맹검 연장 시험에서 추가적으로 2,800 IU 비타민 D와 함께 투여한 알렌드론산나트륨/클레칼시페롤 복합제(경구) 70mg/2,800 IU의 안전성 프로파일은 알렌드론산나트륨/클레칼시페롤 복합제(경구) 70mg/2,800 IU에서의 유사하였다.
- 5) 외국에서의 시판후 조사: 다음 이상반응이 알렌드론산나트륨의 외국 시판 후 사용에서 보고되었다. 이러한 이상 반응은 불확실한 규모의 집단에서 자발적으로 보고되었으며 발생 간수를 신중히 있게 추정하거나 노출에 대한 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.
(1) 전신: 두드러기 및 드물게 혈관 부종을 포함한 과민반응, 주로 폐와 기관지와 급성기 반응에서와 같은 일시적 증상(근육통, 관절, 두통 및 드물게 발열)이 보고되었다. 드물게 투로가 질환이 있는 환자에서 저 칼슘혈증의 증상이 나타났다. 드물게 알로스테 부종이 발생하였다.
(2) 소화기계: 구역, 구토, 식도염, 식도파열, 드물게 식도천공 또는 천공, 구강인두궤양, 위궤양 또는 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고되었다. 1. 경도, 4. 일반적 주의, 용법·용량 참조). 일반적 주의 및/또는 의료가 지시한 국소 감염증(예 포도막염과 연안염)이 있는 국소적 특화과제가 드물게 보고되었다(4. 일반적 주의 참조).
(3) 근골격계: 골, 관절 및/또는 근육의 통증, 드물게 상한 증상을 동반하거나/동반하고 활동을 할 수 없을 정도의 통증이 나타남(4. 일반적 주의, 1) 일반사항 참조). 관절 부종, 대퇴골체 저강도 골절(low-energy fracture) (4. 일반적 주의, 1) 일반사항 참조)
(4) 신장계: 어지러움 및 한기증, 신도파열, 미각이상
(5) 피부: 발진(때때로 광과민반응과 함께 포함됨), 가려움, 탈모, 드물게 스티븐슨-존슨 증후군과 같은 중증의 피부 반응, 중증속 포피피사증
(6) 특수감각계: 드물게 포도막염, 광각염 또는 실명
(7) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 임상증상 환자 798명을 대상으로 시판 후 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계를 가진 약 1.526(42명/798명, 432건)로 보고되었다. 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 약 10명(유해율)을 발현율은 4.26(34명/798명, 35건)이었으며, 근골격계통증, 소화불량 각각 1.25(10명

