

비타민 D 보충제가 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 중후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D는 종종 증상을 고려하여야 한다.

(3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생성되는 질환에, 역행성, 림프종, 사르코이드증이 있는 환자에서 비타민 D 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘뇨증이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 소아와 성인의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.

근육계통

- (1) 사지 근 조사제, 중추이면서 때때로 횡단을 할 수 있을 정도의 골 결절 및/또는 근육의 통증이 골다공증의 해독 및 치료를 위해 승인된 비스포스포네이트를 복용하는 환자에서 드물게 보고되었다. (예, 이삼반정 참조) 이런 종류의 약물은 알렌드로네이트를 포함한 환자의 대부분은 폐경 후 여성이 있다. 이 증상은 발진시에는 약을 복용을 시작한 후 1일로부터 여러 달 후에 나타나는 등 다양하다. 대부분의 환자가 복용을 중단한 후 증상이 완화되었다. 일부에서는 같은 약 또는 다른 비스포스포네이트를 다시 복용하고 그 증상이 다시 발현되었다.
- 알렌드로네이트를 단일제(경구)의 위약 대조 임상 시험에서 이러한 증상을 나타내는 환자의 비율은 알렌드로네이트를 단일제(경구) 및 위약 군에서 유사하였다.
- 2) 환자에게 제2회복을 할 정보
- (1) 환자에서 반드시 이삼반정 가시하여 신하하게 되는 최초 음식물, 음료 또는 약물을 먹기 최소 30분전에 물과 함께 이 약을 복용해야 하고 과음을 할 수 있음을 알려야 한다. 2시간 후 수수나 카피와 함께 복용할 수 있으며 2시간 후에도 수수나 카피와 함께 복용할 수 있다.
- (2) 약물용량 신중히 도입하기 시도 후의 기능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 복용한 양의 물(170~230 mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식을 섭취 후가 지 아니하는 언한다.
- (3) 이 약은 구강안에서 자극할 가능성이 때때로 씹거나 씹어먹어서 일 된다. 환자는 특히 이 약을 취침이 이전까지 약 복용하지 않도록 해야 한다. 이러한 사항을 준수하지 않으면 경구 신소장애의 위험이 증가되는 것을 환자에게 반드시 알라야 한다. 환자에게 만약 식이제한 증상을 경험할 수 있기 어렵거나 아플 때, 통풍유발성 통증, 가슴앓이가 생기거나 심해졌을 줄이기 나타내면 반드시 이 약의 복용을 중지하고 심하와 신하하도록 지시해야 한다.
- (4) 환자가 가슴앓이 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초와 환자, 오스칼에 있는 환자, 만성 질환이 있는 환자)는 비타민 D 보충제를 복용해야 한다. 위장관 흡수 장애 중후군이 있는 환자에서, 환자에게는 비타민 D 보충제가 필요할 수 있음을 알려주어야 한다. 체중 증가는 약 및/또는 다른 신소증상의 증상을 특징으로 하는 신소증의 위험을 악화시킬 수 있다.
- (5) 임신은 반드시 이 약 치료전 환자에게 제2회복을 할도록 하고 새로운 처방을 내릴 때에 다시 임하도록 지시해야 한다.

5. 상호작용

알렌드로네이트

- 1) 에스트로겐(호르몬대체요법(HRT))
- 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 1년 또는 2년간 실시된 2개의 임상시험에서 알렌드로네이트를 단일제(경구)와 호르몬 대체요법(에스트로겐+프로게스테론)을 병용하였을 때 안전성과 내과적 효과들은 각각의 위험 단독투여와 비슷하였다. 그러나 골밀량(bone turnover)의 약제양도는 알렌드로네이트를 단일제(경구)와 호르몬 대체요법 병용투여시 각각의 약을 단독투여보다 유의하게 증가하였다. 알렌드로네이트를 단일제(경구)와 호르몬 대체요법 병용투여의 골밀량 발생에 대한 장기 효과는 연구되지 않았다.
- 2) 칼슘보충제/제산제
- 칼슘보충제나 제산제 및 일부 경우 약물은 알렌드로네이트의 흡수를 방해하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약 복용 후 적어도 30분의 간격을 두고 다른 약물을 복용해야 한다.
- 3) 아사피린
- 임상시험에서 알렌드로네이트를 단일제(경구) 10 mg/일 이상과 아사피린 함유 약물을 병용하였을 경우 상부위장관 이상반응 발생이 증가되었다.
- 4) 비스포스포네이트 소염진통제(NSAIDs)
- 이 약은 비스포스포네이트 소염진통제를 투여중인 환자에 투여할 수 있다. 시험기간 중 다른 환자가 비스포스포네이트 소염진통제와의 병용투여를 받은 3년 동안의 대규모임상시험(02/07)에서 상부위장관 이상반응 발현은 약물을 투여받은 환자와 알렌드로네이트를 단일제(경구) 5 mg/일 또는 10 mg/일 병용투여받은 환자군에 비해 없었다. 그러나 비스포스포네이트 소염진통제의 사용은 위장관 자극과 관련이 있으므로 이 약의 동시 복용시에는 주의해야 한다.

콜레칼시페롤

- 1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물
- 알레스트라(Destra), 팜올성 기름, 오리스타트(Orlistat), 담즙산 제거제에, 콜레스티라민, 콜레스티렐)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 복용을 고려하여야 한다.
- 2) 콜레칼시페롤의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물
- 항진단제, 시메티딘, 타이아지드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.

6. 일부, 수유부, 소아, 고령자 및 신장에 환자에 대한 투여

- 1) 일부에 대한 투여
- 일부에 대한 시험은 행해지지 않았으므로 이 약을 일부에 투여시에는 모체나 태아에 대한 잠재적 유산의 위험성을 고려하고 판단되는 경우에만 투여한다.

알렌드로네이트

- (1) 컷트에서의 생식시험 결과, 2 mg/kg/day의 용량에서 착상 후 생존율이 감소되었고, 1 mg/kg/day 용량에서 신생아의 체중 증가가 감소하였다. 컷트에 10 mg/kg/day 이상을 투여시 태자의 척추경추, 흉추 및 요추 2개골 및 흉골분절에서 불완전 골화된 부분이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이 용량은 제2회복당량 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 1일 투여용량(10 mg)의 1배(1 mg/kg/day의 경우에서 10배(10 mg/kg/day)의 경우에 해당한다. 임신한 토끼에서는 35 mg/kg/day(제2회복당량 용량)으로 환산시 인체 1일 투여용량(10 mg)의 40배까지 투여시에도 위와 같은 태독성은 나타나지 않았다.
- (2) 임신한 컷트에 15 mg/kg/day(제2회복당량 용량(mg/m²))으로 환산시 인체 1일 투여용량(10 mg)의 13배를 투여시 출생률 및 이온화된 칼슘의 농도가 감소하여 분만 지연과 분만 실패가 초래되었다. 컷트와 예미 전태태 임신(10.5배)을 계속해서 0.5 mg/kg/day(제2회복당량 용량(mg/m²))으로 환산시 인체 1일 투여용량(10 mg)의 0.5배를 투여시에는 모체의 지질산혈중농도가 분만이 지연되었다. 15 mg/kg/day 투여용량은 알약 컷트에서 모체독성(임산부 사망)이 발생하였는데, 치료가없는 고지 전제만 투여한 것에서부터 임신 초기, 중기, 또는 임기에만 투여하는 등 다양하다. 이러한 사망은 투여 중지에 의해 감소되기는 했으나 완전히 알려지지 않았다. 사수나 minipump에 의한 골분출은 저칼슘혈증의 정도를 감소시키지 못했고, 분만 지연으로 인한 모체 및 신생아의 사망을 예방하지도 못했다. 정맥을 통한 골분출은 모체의 사망을 예방했으나 태자의 사망은 예방하지 못했다.

콜레칼시페롤

- (1) 콜레칼시페롤(비타민 D₃)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D₂)을 임신한 토끼에 고용량으로 (이들에 한한 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생률이 증가하였다. 비타민 D₂를 임신한 컷트에 매일 40,000 IU를 투여한 결과 신생아 사망, 태아 체중 감소, 출생 후 삼갈의 위험성 손상이 나타났다.

수유부에 대한 투여

콜레칼시페롤과 이 화합체는 모유로 이행한다. 알렌드로네이트가 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유 중으로 이행하므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.

소아에 대한 투여

이 약은 어린이에게 적용되지 않는다.

알렌드로네이트의 유소성 및 안전성이 증종의 불완전 골형성증에 있는 4-18세의 소아 환자 139명에 대하여 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 2년 동안의 시험에서 실시되었다. 109명이 알렌드로네이트 1 및 5mg/제정 40kg 미만 또는 10mg/제정 40kg 이상에 무작위 배정되었고 30명은 위약을 투여받았다. 환자들의 평균 기저치 이후 BMD Z-score는 -4.5였다. 기저치로부터 24개월까지 이후 BMD Z-score에 있어서의 평균 변화는 알렌드로네이트 투여군에서 1.3, 위약 투여군에서 0.1이었다. 알렌드로네이트 투여는 골질 위험을 감소시키지 않았다. 시험 24개월째 발생시킨 신진 조절로 평가했을 때, 12개월까지 발생시킨 신진 조절을 가지고 있는 알렌드로네이트 투여군과 16 %에서 지만만 골질 치료(callus remodeling) 또는 골질 용해작용을 나타내므로 약의 투여군에서는 9 %였다. 알렌드로네이트 투여 환자에서 24개월째에서의 골 조직형태학적 측정 자료는 골 전질량의 감소 및 무기질화 시간의 지연을 입증하였다 그러나 무기질화의 결과는 없었다. 골 중합 감소에서 알렌드로네이트 투여군과 위약군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

4) 고령자에 대한 투여

고령자에게 용량 조절은 필요치 않다.

골질 임상시험(T1)에서 알렌드로네이트를 단일제(경구)를 복용한 환자의 71%(2,302명)가 65세 이상이었고, 17%(650명)가 75세 이상의 고령자였다. 미국 및 여러나라에서 실시한 여성 골다공증 임상시험 및 남성 골다공증 임상시험에서 알렌드로네이트를 단일제(경구)를 복용한 환자의 각각 45%, 54%가 65세 이상의 고령자였다. 안전성 및 유효성은 이들 고령 환자와 젊은 환자 사이에 차이를 보이지 않았으며 일부 고령 환자에서 나타난 더 큰 감소율이 무시무시한 것은 아니다. 고령자에서 비타민 D 결핍요구량이 증가된다.

5) 신장에 환자에 대한 투여

경증 나지 중증도의 신장 기능장애(타이타인 청소율이 35-60 mL/min)에 대해서는 용량조절이 필요하지 않으며, 중증의 신장 기능장애(타이타인 청소율이 35 mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상검증이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않는다.

7. 임상감시자에 대한 영향

이중맹검, 다기관, 대조임상시험에서 무증상의 결막하고 일시적인 혈청 칼슘과 인산염의 감소가 나타났으며, 알렌드로네이트를 단일제(경구) 투여군에서는 각각 환자의 18%, 10%에서, 위약 투여군에서는 각각 12%, 3%의 환자에서 관찰되었다. 그러나 두 시험군에서 8.0 mg/dL(2.0 mmol/L) 미만으로 혈청 칼슘이 감소하거나, 2.0 mg/dL(0.5 mmol/L) 이하로 혈청 인산염의 감소가 감소하는 경우는 유사하였다.

8. 과량투여시의 처치

알렌드로네이트

- 1) 알약 컷트에 알렌드로네이트 552 mg/kg(3,256 mg/m²), 알약 마우스에 알렌드로네이트 966 mg/kg(2,898 mg/m²)을 1g 투여 후 투여 후의 여러한 치사율이 관찰되었다. 수컷의 경우 이 수치가 약간 더 높았는데 각각 626, 1,280 mg/kg으로 나타났다. 개에서는 200 mg/kg(4,000 mg/m²)까지 경구투여시 치사한 동물은 관찰되지 않았다.
- 2) 알렌드로네이트 과량 복용시의 특별한 처치법에 대해서는 알려진 바 없다. 과량을 경구 복용시에 지질산혈중, 저인산혈중, 배설, 가슴앓이, 식도염, 위염, 경장 등의 상부 위장관 이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약과 결합할 수 있는 유산나 제산제를 복용하고 한다. 식도 자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안 되며 환자는 적절히 상태를 유지시켜야 한다.
- 3) 투석은 효과적이지 않다.

콜레칼시페롤

- 1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대체인인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다.
- 2) 에르고칼시페롤(비타민 D₂) 600,000 IU를 간헐적으로(1회 내지 28회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으며 근신 독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적이다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상은 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다출혈(polyuria), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치환요법은 4시간 내 칼슘치환 제한, 수분 공급, 전신 코르티코스테이드 투여 요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다.

9. 기타

- 1) 발진성, 반이발성, 생식독성
- 다음 자료는 이 약의 부분별 각각에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.

알렌드로네이트를 단일제(경구)

- (1) 알렌드로네이트를 수컷 마우스에 1, 3, 10 mg/kg/day를, 암컷에 1, 2, 5 mg/kg/day를 92주간 경구투여한 발진성 시험결과 고용량을 투여받은 암컷 마우스에서 Harderian gland(안검에는 없는 retro-orbital gland) 시험결과 증가하였다(p<0.003). 이 용량은 제2회복당량 용량(mg/m²)으로 환산시 인체투여 용량(10 mg)의 0.5-4배에 해당한다. 이 시험결과의 인간과의 관련성은 알려지지 않았다. 1, 3, 3.75 mg/kg을 경구투여한 243건의 발진성 시험에서 고용량을 투여받은 수컷 컷트에서 간상선종이 증가하였다(p<0.003). 이 용량은 제2회복당량 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량(10 mg)의 1배 및 4배에 해당한다.

- (2) 시험대상에서 포유류 세포의 불연연성이 분석, 시험대상에서 인체 간세포의 알파1 유출분자, 마우스 성체 대뇌에서의 면역체 이상반응, 시험대상에서의 미생물 불연연이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우에서 알렌드로네이트는 유전독성이 없었다. 그러나 중국산 현산터의 난소세포로 시험한 시험대상에서의 면역체 이상반응 결과, 위양성의 결과를 나타내었다.
- (3) 알렌드로네이트는 경구투여에서 5 mg/kg/day(제2회복당량 용량)으로 환산시 인체 투여용량(10 mg)의 4 배, mg/m²까지 컷트(암부)의 수태능에 영향을 끼치지 않았다.

- (1) 산실험에서 콜레칼시페롤(비타민 D₃)의 발진성 연구는 수행되지 않았다. 콜레칼시페롤의 호르몬성 대체인인 칼시트리올은 Ames 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우와 마우스 세포 수핵색변화에 유전독성이 없었다.
- (2) 고지전제 콜레칼시페롤(비타민 D₃)을 고용량으로(15,000에서 20,000 IU/kg/day) 컷트에 투여한 결과 발진성이 나타났고 암컷이 역제되었다. 수컷 컷트의 수태능에 대한 콜레칼시페롤의 잠재적 영향은 알려지지 않았다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣은 것은 사용しないで 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

※포장조각작업주의

[저장방법] 기밀용기, 습기를 피해 실온(-30℃) 저장보관

[사용기간] 제조일로부터 18개월

[포장단위] 자사포장단위

- ※ 사용기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품을 구입하였을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

- ※ 첨부서류 작성일자 이후 변경된 내용은 명문제약 홈페이지나 소비자 상담전화로 확인하실 수 있습니다.

☎ 소비자 상담전화 : 080-022-5805 (투로전선서비스)

제조업체 : 명문제약

명문제약주식회사

경기도 화성시 향남읍 제약단지 1길 28

www.jmpm.co.kr

(설립)사업자등록번호: 15, 02, 12)

(M01)

SANJIN

제조업체

삼진제약주식회사

경기도 화성시 향남읍 제약단지 1길 22

(설립)사업자등록번호: 15, 02, 12)

(M01)