

주 1회 투여 골다공증 치료제 알렌드론플러스디정

(알렌드론산나트륨삼수화물 / 콜레칼시페롤농축분말)

분류번호:399
전문 의약품
K G M P
적격업체

【성분·함량】 1정 중
알렌드론산나트륨삼수화물(알렌드론산으로서 70mg)(BP)..... 91.37mg
콜레칼시페롤농축분말 (비타민 D₃으로서 5600 I.U.) (EP)..... 53.33mg

【성상】 흰색 내재 화백색의 장방형 정제

【용법·효과】 폐경 후 여성의 골다공증 치료, 남성의 골다공증 치료

【용법·용량】

1주 1회 이 약 1정(70mg/2800 IU 또는 70mg/5600 IU)을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약을 섭취 최소한 30분전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다(‘일반적 주의’항 참조). 대부분의 골다공증 환자에 대한 적정 용량은 1주 1회 70mg/5600 IU이다.

관심성, 골다공증을 포함한 다른 음료나 음식, 약물은 알렌드론네이트의 흡수를 저하시킬 수 있다(‘상호 작용’항 참조). 이 약을 복용한 후 30분 이내 혹은 동시에 음식물을 섭취하면 알렌드론네이트의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다. 이 약은 아침에 일어나자마자 복용하여야 하며 약물을 위로 신속히 도하시켜 식도장애 가능성을 감소시키기 위해 충분한 양의 물(170~230mL)을 삼켜야 한다. 복용 후에는 적어도 30분간 그리고 최초 음식을 섭취 후까지 누워서는 안 된다. 이 약은 취침전이나 기상 전에 복용해서는 안 된다. 이러한 복용법을 따르지 않았을 경우 식도 이상반응의 위험이 증가될 수 있다(‘경고’항 및 ‘일반적 주의’항 참조).

환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다(사용상의 주의사항, 4. 일반적 주의, 2) 항에서 제공되어야 할 정보(4) 참조). 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초와 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 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 800 IU에서 800 IU이다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 400 IU 및 800 IU 비타민 D 일주일 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 주1회 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) : 중환자증이 필요하지 않다.

신장에 환자에 대한 투여 : 경증 내지 중증도의 신부전환자(크레아티닌 청소율이 35~60 mL/min)에 대해서는 용량조정이 필요하지 않으나, 중증의 신부전환자(크레아티닌 청소율이 35 mL/min 미만)에 대해서는 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. 알렌드론네이트를 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 드물게 식도파열 또는 천공으로 발전하였다. 일부 환자에서는 증상이 심하여 입원을 요하는 경우도 있었다. 그러므로 의사는 식도 반응의 조짐을 보이는 모든 증상 및 증후에 대해 주의를 기울여야 하며, 환자에서 연하곤란, 연하통 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화 및 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상담하도록 조치해야 한다. 이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 복용하지 않았거나, 식도장애의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커진다. 그러므로 용법·용량을 환자에게 잘 설명하고 이 것이 매우 중요하다(용법·용량 참조). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 한다. 알렌드론네이트는 상부 위장관 자극을 자극시킬 수 있으므로 연하곤란, 식도파열(바렛식도(Barrett’s esophagus) 등), 위염, 심이식지장애 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다. 위국의 시판 후 조사에서 알렌드론네이트 투여 시 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 심이식지 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있다. 대조임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 식도협착 또는 위안종과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자
2) 적어도 30분 동안 복바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자
3) 이 약의 성분에 과민증인 환자 4) 자발성혈증 환자(4. 일반적 주의 참조)

3. 이상반응
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 중지가 필요하지는 않았다. 알렌드론산나트륨 단일제(경구)의 안전성은 임상시험에서 약 8,000명의 폐경 후 여성에서 평가되었다.

2) 폐경 후 여성의 골다공증 치료
(1) 1주 1회 요법 알렌드론산나트륨 단일제(경구) : 3년간 동일한 디자인으로 행해진 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관(미국 내 n=994) 골다공증 치료의 임상시험 결과, 이상반응으로 인한 치료 중지는 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10 mg/day를 투여받은 196명의 환자 중 4.1%에서, 위약을 투여받은 397명의 환자 중 6.0%에서 발생하였다. 골절 임상시험 결과(n=6,459), 이상반응으로 인한 치료 중지는 2년간 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 5 mg/day를 투여하고 그 후 1년 또는 2년간 10 mg/day를 투여한 3,236명의 환자 중 9.1%, 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 참여했던 환자 중 49~54%는 시험에 참여할 당시 이미 위장과 이상 병력이 있었고, 54~89%는 시험기간 중 때때로 비스테로이드성 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.

드물게 발진 및 홍반이 보고되었다. 소화성 궤양과 위궤양을 받은 병력이 있는 환자 1명이 아스피린과 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10 mg/day를 병용한 후 경미한 출혈과 함께 소화성 궤양이 발생하였으며, 약물과 관련이 있는 것으로 여겨졌다. 아스피린과 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 복용을 모두 중단한 후 환자는 회복되었다. 미국 등 여러 나라에서 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 5 mg 또는 20 mg를 투여받았던 401명의 환자에서도 이상반응 프로파일은 유사하였다. 이러한 임상시험에서 또한 2년간의 연성시험에서, 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 5 mg 또는 10 mg를 계속 투여한 296명 환자의 이상반응 프로파일은 3년간의 위약대조 시험에서 관찰된 것과 유사하였다. 연장 시험 기간 동안 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10 mg/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) 70mg일그림정을 1주 1회 투여(n=519) 또는 10mg일그림정을 1일 1회 투여(n=370)한 이중맹검, 다기관 임상시험 및 이 임상시험의 1년간의 맹검 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 역효과 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 1주 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
남성 환자를 대상으로 한 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관 임상시험(알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10 mg/day를 투여한 2년간의 임상시험과 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 70 mg, 1주 1회를 투여한 1년간의 임상시험)에서 이상반응으로 인한 치료 중지는 각각 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10 mg/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%였다. 다음 표는 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 또는 위약 투여 후 2% 이상의 환자에서 발생하였으며, 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

임상시험	2년간의 임상시험		1년간의 임상시험	
	알렌드론산나트륨 단일제(경구) 10mg, 1일 1회 % (146명)	위약 % (95명)	알렌드론산나트륨 단일제(경구) 70mg, 1주 1회 % (109명)	위약 % (58명)
이상반응				
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/콜레칼시페롤 복합제(경구)
골다공증을 알고 있는 폐경 후 여성(n=682) 및 남성(n=35)에서의 15주 이중 맹검, 다기관 시험에서, 알렌드론산나트륨/콜레칼시페롤 복합제(경구)(70mg/2,800 IU)의 안전성 프로파일은 알렌드론산나트륨 단일제(경구) 주 1회 70 mg/에서와 유사하였다. 여성(n=619) 및 남성(n=33)에서의 24주 이중 맹검 연장 시험에서 추가적으로 2,800 IU 비타민 D₃와 함께 복용한 알렌드론산나트륨/콜레칼시페롤 복합제(경구)(70mg/2,800 IU)의 안전성 프로파일은 알렌드론산나트륨/콜레칼시페롤 복합제(경구)(70 mg/2800 IU)에서와 유사하였다.

5) 위약에서의 시판 후 조사 : 다음 이상반응은 알렌드론네이트의 위국의 시판 후 사용에서 보고되었다. 이러한 이상반응은 불확실한 규모의 집단에서 자발적으로 보고되었으며로 발생 건수를 신빙성 있게 추정하기가 약물 노출에 대한 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

(1) 전신 : 두드러기 및 드물게 혈관 부종을 포함한 과민반응, 주로 투약 개시와 관련하여 급성기 반응에서와 같은 일시적 증상(근육통, 관대, 무력증 및 드물게 발열)이 보고되었다. 드물게 주로 기저 질환이 있는 환자에서 자발성혈증의 증상이 나타났다. 드물게 심한 부종이 발생하였다.
(2) 소화기계 : 구역, 구토, 식도염, 식도미란, 식도궤양, 드물게 식도협착 또는 천공, 구강인두궤양, 위궤양 또는 심이식지장애와 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고되었다.(1. 경고, 4. 일반적 주의, 용법·용량 참조). 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연될 경우 감염(골수성 포도)과 연관성이 있는 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다.(4. 일반적 주의 참조).

(3) 근골격계 : 골, 관절 및/또는 근육의 통증, 드물게 심한 증상을 동반하거나/동반하고 활동을 할 수 없을 정도의 통증이 나타났다.(4. 일반적 주의, 1) 일반사항 참조). 관절 부종, 대퇴골체 지강도 골절(low-energy fracture)(4. 일반적 주의, 1) 일반사항 참조)

(4) 신장계 : 어지러움 및 현기증, 미각이상
(5) 피부 : 발진(때때로 광과민반응과 함께 보고됨), 가려움, 탈모, 드물게 스티븐슨-존슨 증후군과 같은 중증의 피부 반응, 종축성 피부괴사
(6) 특수감각계 : 드물게 포도막염, 광각염 또는 상각막염.

6) 국내 시판 후 조사결과
국내에서 제1차시를 위하여 6년 동안 골다공증 환자 798명을 대상으로 시판 후 사용성적조사결과 및 위해도 발현율을 인과관계와 상관없이 5.26%(42명/798명, 432)로 보고되었다.

이 약과 인과관계가 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 4.26%(34명/798명, 352)이었으며, 근골격계통증, 소화불량 각각 1.25%(10명/798명, 102), 복부팽만 0.50%(4명/798명, 42), 근육통 0.38%(3명/798명, 32), 구역 0.25%(2명/798명, 22), 위산역류, 복통, 식도염, 위염, 코인두염, 미각이상 각각 0.13%(1명/798명, 12)로 조사되었다.

국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 이상사례 지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 코인두염 0.25%(2명/798명, 22)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로 코인두염 0.13%(1명/798명, 12)가 조사되었다.

4. 일반사항

1) 일반사항
에스트로겐 결핍이나 노화, 글루코코르티코이드 사용 이외의 다른 골다공증 원인이 있는지도 고려해야 한다.

알렌드론산나트륨

(1) 대조 임상시험에서는 위험성의 증가가 관찰되지 않았으나, 미국의 시판 후 조사에서 위궤양이나 심이식지궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고된 예가 있었다.
(2) 이 약은 신부전 환자(크레아티닌 청소율 35 mL/min 미만)에게는 권장되지 않는다(6. 임부, 수유부, 소아, 고령자 및 신장에 환자에 대한 투여, 5) 신장에 환자에 대한 투여 참조).

* 3년간 10 mg/day

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

- (3) 질환/질환증은 이 약 치료를 시작하기 전에 반드시 치료되어야 하며(2. 다음 환자에는 투여하지 않 것 참조), 그 외 다른 무기질 대사장애(비타민 D 결핍 등) 또한 효과적으로 치료되어야 한다. 이러한 질환이 있는 환자를 이 약으로 치료하는 동안에는 혈청 칼슘농도와 지칼슘혈증 증상 유무를 모니터링하여야 한다.
- (4) 알렌드로네이트는 골의 무기질 함량을 증가시키기 때문에 혈청 칼슘 및 인산염의 농도가 무증상적으로 경미하게 감소될 수 있다.
- (5) 경구용 비스포스포네이트제 투여시 국소적 뼈파괴사가 드물게 보고되었다. 이 증상은 일반적으로 발치 및/또는 치료와 관련된 국소강염(골수염 포함)과 연관되어 있었다(3. 이상반응 참조). 비스포스포노네이트제와 관련된 것으로 비인두 뼈파괴사 사례의 대부분은 정맥주사 비스포스포네이트제제를 알환자에게 투여시 나타났으나, 폐경 후 골다공증 환자에서도 일부 발생하였다. 암, 병용 투여약물(예, 화학요법, 방사선치료, 코르티코스테로이드), 불완전 구강위생, 동반질환(예: 치주질환 및/또는 기존에 있었던 치과질환, 빈혈, 충치병증, 감염) 및 흡연이 뼈파괴사의 위험인자로 알려져 있다. 뼈파괴사가 나타난 환자는 구강위생과사의 적절한 치료를 받아야 한다. 치과적 수술은 성향을 악화시킬 수 있다. 치과 치료를 필요로 하는 환자에게 있어서, 비스포스포네이트 치료의 중단이 뼈 파괴사에 대한 위험을 줄일 수 있음을 보여주는 유용한 자료는 없다. 치료 주치의의 임상적 판단으로 각각의 환자에 대한 관리 계획을 개별적 방식/위험성 평가에 근거하여 세워야 한다.
- (6) 장기간(일반적으로 3년 이상) 비스포스포네이트 투여 환자 중 일부에서 전자파(subtrochanteric) 및 근위 대퇴골절(proximal femoral shaft)의 저강도 골절(low-energy fracture)이 보고되었다. 알칼은 우측한 외상 없이 발생한 긴장성 골절(stress fracture); 이 중 일부는 불충분한 골절(insufficiently fracture)로 보고되었음[10]였다. 일부 환자는 완전 골절이 발생하기 전 수 주에서 수 개월 동안 전구 통증을 경험하였으며 이 중 일부는 때때로 해당 부위에 긴장성 골절의 영상학적 특징을 수반하였다. 발생한 골절 중 약 1/3이 양측골절이었다(bilateral); 그러므로 대퇴골절의 긴장성 골절이 계속되는 환자는 반대측 대퇴부의 골절 여부도 검사하여야 한다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 환자에서도 유사한 임상적 특징을 보이는 긴장성 골절이 발생하였다. 긴장성 골절의 의심되는 환자는 이미 진단된 환인 및 위험인자(예를 들면 비타민 D 부족, 흡수불량, 골다공증, 코르티코이드 사용, 이전의 긴장성 골절, 하지 일부의 골절 및/또는 골절, 극심하거나 증가된 운동량, 당뇨, 만성적 알코올을 남용)을 포함하여 평가되어야 하며, 적절한 정형외과상의 치료를 받아야 한다. 개별적인 유역성/위험성 평가를 근거로 한 환자의 평가 결과에 따라 긴장성 골절 환자에 대한 비스포스포네이트 치료의 중지가 고려되어야 한다.

골다공증 치료

- (1) 비타민 D 결핍(통상, 25-hydroxyvitamin D의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다.
- (2) 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 영양소에 있는 환자, 만성 질환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다.
- (3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과당성당뇨는 질환(예, 백혈병, 췌장염, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 Ds 보충제를 투여하면 과당성혈증 및/또는 과당성노증이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.
- 근골격계 통증**
- (1) 시판 후 조사에서, 중증이었지만 때때로 활동을 할 수 없을 정도의 골, 관절, 및/또는 근육의 통증이 골다공증의 예방 및 치료를 위해 승인된 비스포스포네이트제 약물을 복용하는 환자에서 드물게 보고되었다(3. 이상반응 참조). 일부 부류의 약물은 알렌드로네이트를 포함하여 환자의 대부분은 폐경 후 여성이었다. 이 증상의 발병시점은 약물 복용을 시작한 후 1일째부터 여러 달 후에 나타나는 등 다양하였다. 대부분의 환자가 복용을 중단한 후 증상이 완화되었다. 일부에서는 같은 약 또는 다른 비스포스포네이트를 다시 복용하자 그 증상이 다시 발현되었다. 알렌드로스나트름 단일제(경구)와 위약 대조 임상 시험에서 이러한 증상을 나타내는 환자의 비율은 알렌드로스나트름 단일제(경구) 및 위약 대조에서 유사하였다.

- 2) 환자에게 제공되어야 할 정보
- (1) 환자에게 반드시 아침에 기상하여 섭취하게 되는 최초 음식을, 음료 또는 약물을 먹기 최소 30분전에 먹고 함께 이 약을 복용해야 기대 효과를 얻을 수 있음을 지시해야 한다. 오렌지 주스나 커피와 함께 복용하는 경우에도 알렌드로네이트의 흡수가 현저하게 감소되어 나타진다.
- (2) 약물을 바로 신속히 도달시켜 식도 자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자에게는 반드시 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식을 섭취 후까지 누워서는 안된다.
- (3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 환자는 특히 이 약을 취침 전이나 기상 전에 복용하지 않도록 해야 한다. 이러한 사항은 준수하지 않았을 경우 식도염의 위험이 증가된다는 것을 환자에게 반드시 알려야 한다. 환자에게 만약 식도질환 증상(음식물을 삼키기 어렵거나 아플 때, 흉골후방의 통증, 가슴앓이가 생거나나 상해졌을 때)이 나타난면 반드시 이 약의 복용을 중지하고 의사와 상담하도록 지시해야 한다.
- (4) 환자가 칼슘 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자(예, 70 세 초과 환자, 영양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 추가로 비타민 D 보충제를 복용해야 한다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자에게는 추가적으로 비타민 D 보충제가 필요할 수 있음을 알려주어야 한다. 체중부라 운동은 흡인 및/또는 지니친 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다.
- (5) 의사는 반드시 이 약 치료전 환자에게 제품설명서를 읽도록 하고 새로운 처방을 내릴 때마다 다시 읽도록 지시해야 한다.

5. 상호작용

알렌드로스나트름

- 1) 에스트로겐/호르몬대체요법(HRT)
- 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 1년 또는 2년간 실시된 2개의 임상시험에서 알렌드로스나트름 단일제(경구)와 호르몬 대체요법(에스트로겐+프로게스틴)을 병용투여하였을 때 안전성과 내약성 프로파일은 각각의 약을 단독투여시와 비슷하였다. 그러나 골전환율(bone turnover)의 억제증은 알렌드로스나트름 단일제(경구)와 호르몬 대체요법의 병용투여시 각각의 약물 단독투여시보다 유의하게 증가하였다. 알렌드로스나트름 단일제(경구)와 호르몬 대체요법 병용투여의 골절 발생률에 대한 장기 효과는 연구되지 않았다.
- 2) 칼슘보충제/제산제
- 칼슘보충제나 제산제 및 일부 경우용 약물들은 알렌드로네이트의 흡수를 방해하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약 복용 후 적어도 30분의 간격을 두고 다른 약물을 복용해야 한다.
- 3) 아스파린
- 임상시험에서 알렌드로스나트름 단일제(경구) 10 mg/day 이상과 아스파린 함유 약물을 병용하였을 경우 상부위장관 이상반응 발생이 증가되었다.
- 4) 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)
- 이 약은 비스테로이드성 소염진통제를 투여중인 환자에 투여할 수 있다. 시험기간 중 다수의 환자가 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여를 받은 3년 동안의 대조임상시험(2,027명)에서 상부위장관 이상반응 발현은 위약을 투여받은 환자와 알렌드로스나트름 단일제(경구) 5 mg/day 또는 10 mg/day를 투여받은 환자군이 유사했다. 그러나 비스테로이드성 소염진통제의 사용은 위장관 자극과 관련이 있으며 이 약과 동시 복용시에는 주의해야 한다.

골다발시제

- 1) 골다발시제를 흡수를 저해할 수 있는 약물
- 올레스트(Olestra), 광물성 기름, 오르시스트(Oristat), 담즙산 제거약(예, 콜레스티라민, 콜레스티라민)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 이러한 약물의 대조임상시험에서는 비타민 D의 흡수(경구, 흡수 및 오주), 두개골 및 흉골분절에서 불완전 골화된 부분이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환신치 인체 1일 투여용량(10 mg)의 1배(1 mg/kg/day)의 경우에서 10배(10 mg/kg/day)의 경우에 해당한다. 임신한 쥐에게는 35 mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환신치 인체 1일 투여용량인 10 mg의 40배)까지 투여시에도 위와 같은 태아독성은 나타나지 않았다.
- 2) 임신한 랫드에서 15 mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환신치 인체 1일 투여용량인 10 mg의 13배)를 투여시 총합흡 및 이온화된 칼슘의 농도가 감소하여 부모 지인과 분산 실패가 초래되었다. 랫드에서 교미 전부터 임신할 때까지 계속하여 0.5 mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환신치 인체 1일 투여용량인 10 mg의 0.5배)를 투여시에는 모체의 지칼슘혈증으로 분만이 지연되었다. 15 mg/kg/day로 치료받은 암컷 랫드에서 모체독성(임신투기 사망)이 발생하였는데, 치료가기간은 교미 전에만 투여한 것에서부터 임신 초기, 종기, 또는 말기에만 투여하는 등 다양하였다. 이러한 사망은 종기에 의해 감소되었기는 했으나 완전히 없어지지 않았다. 사수나 minipump에 의한

칼슘보충은 지칼슘혈증의 정도를 감소시키지 못했으며, 분만 지연으로 인한 모체 및 신생아의 사망을 예방하지도 못했다. 정맥을 통한 칼슘보충은 모체의 사망을 예방했으나 태자의 사망은 예방하지 못했다.

골다발시제

- 1) 골다발시제를(비타민 Ds)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 Ds)을 임신한 토끼에 고용량으로(이들에는 일반 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생률이 증가하였다. 비타민 Ds를 임신한 랫드에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 정골의 골형성 손상이 나타났다.
- 2) 수유부에 대한 투여 : 골다발시제들과 이 출생대체제는 모유로 이행된다. 알렌드로네이트가 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유 중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.
- 3) 유아에 대한 투여 : 이 약은 어린이에게 적용되지 않는다. 알렌드로네이트의 유효성 및 안전성이 중증의 불완전 골형성성이 있는 4~18세의 소아 환자 139명에 대하여 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 2년 동안의 시험에서 실시되었다. 109명이 알렌드로네이트 1일 5mg(체중 40kg 미만) 또는 10mg(체중 40kg 이상)에 무작위 배정되었고 30명은 위약을 투여받았다. 환자들의 평균 기저치 오주 BMD Z-score는 -4.5였다. 기저치로부터 24개월까지 오주 BMD Z-score에서의 평균 변화는 알렌드로네이트 투여군에서 1.3, 위약 투여군에서 0.1이었다. 알렌드로네이트 투여는 골질 위험을 감소시키지 않았다. 시험 24개월째 방사선 사진 조영술로 평가했을 때, 12개월까지 방사선상 확증된 골절을 가지고 있는 알렌드로네이트 투여군의 16%에서 지터된 골절 치료(callus remodeling) 또는 골질 유착능을 나타냈으며 위약 투여군에서는 9%였다. 알렌드로네이트 투여 환자에서 24개월에서의 골 조직형태학적 측정 자료는 골 전환율의 감소 및 무기질화 시간의 지연을 입증하였다. 그러나 무기질화의 결함은 없었다. 골 통증 감소에서 알렌드로네이트 투여군과 위약군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
- 4) 고령자에 대한 투여 : 고령자에게 용량 조절은 필요치 않다. 골질 임상시험(FIT)에서 알렌드로스나트름 단일제(경구)를 복용한 환자가 71% (2,027명)가 65세 이상이고, 17% (550명)가 75세 이상의 고령자였다. 미국 및 여러나라에서 실시한 여성 골다공증 임상시험 및 남성 골다공증 임상시험에서 알렌드로스나트름 단일제(경구)를 복용한 환자의 각각 45%, 54%가 65세 이상의 고령자였다. 안전성 및 유효성은 이들 고령 환자와 젊은 환자 사이에 차이를 보이지 않았으나 일부 고령 환자에서 나타난 더 큰 감소성이 무시되어서는 안된다. 고령자에게 비타민 Ds 섭취요구량이 증가된다.
- 5) 신장에 대한 투여 : 경증 내지 중증의 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 35~60 mL/min)에 대해서는 용량조절이 필요하지 않으나, 중증의 신부전 환자(크레아티닌 청소율이 35 mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않는다.

7. 임상시험자에 대한 영향

이중맹검, 대조군, 대조임상시험에서 무증상의 경미하고 일시적인 혈청 칼슘과 인산염의 감소가 나타났으며, 알렌드로스나트름 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 mm) 미만으로 혈청 칼슘이 감소하거나, 2.0 mg/dL(0.65 mm) 이하로 혈청 인산염의 농도가 감소하는 경우는 유사하였다.

8. 과량투여시의 처치

알렌드로스나트름

- 1) 암컷 랫드에서 알렌드로네이트 552 mg/kg(3.256 mg/m²), 암컷 마우스에 알렌드로네이트 966 mg/kg(2.898 mg/m²)을 1회 경구 투여 후 유의한 치사율이 관찰되었다. 수컷의 경우 이 수치에 약간 더 높았는데 각각 626, 1,280 mg/kg에 해당한다. 개에서는 200 mg/kg(2.000 mg/m²)까지 경구투여시 치사한 동물은 관찰되지 않았다.
- 2) 알렌드로네이트 과량 복용시의 특별한 조치에 대해서는 알려지지 바 없다. 과량을 경구 복용시에 지칼슘혈증, 지인산염혈증, 메달, 가슴앓이, 식도염, 위염, 궤양 등의 상부 위장관 이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약과 결합할 수 있는 유유나 제산제를 복용하도록 한다. 식도 자극의 위험이 있으므로 구두로는 환자에게는 안되며 환자는 직접 상태를 유지시켜야 한다.
- 3) 투석은 효과적이지 않다.

골다발시제

- 1) 골다발시제들의 호르몬 대체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다.
- 2) 에르고칼시페롤(비타민 Ds) 600,000 IU를 간헐적으로(연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 금성 독성과 관련한 골다발시제들의 용량 정보는 불확정적이다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘노증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청화 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다.

9. 기타

- 1) 발암성, 변이원성, 생식독성
- 다음 자료는 이 약의 투성분 분자에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.

알렌드로스나트름 단일제(경구)

- 1) 알렌드로네이트를 수컷 마우스에 1, 3, 10 mg/kg/day를, 암컷에 1, 2.5, 5 mg/kg/day를 92 주간 경구투여한 발암성 시험결과 고용량을 투여받은 암컷 마우스에서 Harderian gland/인간에는 없는 retro-orbital gland) 선종이 증가하였다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환신치 인체투여용량(10 mg)의 0.5~4배에 해당한다. 이 시험결과와 인간과의 관련성은 알려지지 않았다. 1, 3.75 mg/kg를 경구투여한 2년간의 발암성 시험에서 고용량을 투여받은 수컷 랫드에서 갑상선종이 증가하였다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환신치 인체 투여용량(10 mg)의 1배 및 4배에 해당한다.
- 2) 시험군에서의 포유류 세포의 돌연변이 분석, 시험군에서의 랫트 간세포의 알카린 초염색성, 마우스 생체내에서의 염색체 이상분석, 시험군에서의 미생물 돌연변이분석(대사활성이 증진될 경우와 존재하지 않을 경우)에서 알렌드로네이트는 유전독성이 없었다. 그러나 중국산 헬스더의 난소세포로 시험한 시험군에서의 염색체 이상분석 결과, 위양성의 결과를 나타내었다.
- 3) 알렌드로네이트는 경구투여시 5 mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환신치 인체 투여용량인 10 mg의 4배, mg/m²)까지 랫트(암부)의 수태능에 영향을 끼치지 않았다.

골다발시제

- 1) 설치류에서 골다발시제(비타민 Ds)의 발암성 연구는 수행되지 않았다. 골다발시제들의 호르몬성 대체인 칼시트리올은 Ames 타시험, Ames 타시험 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)과 마우스 체내 소핵시험에서 유전독성이 없었다.
- 2) 교미전 에르고칼시페롤(비타민 Ds)을 고용량으로(150,000에서 200,000 IU/kg/day) 랫드에 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었다. 수컷 랫드의 수태능에 대한 골다발시제들의 잠재적 영향은 알려지지 바 없다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

[저장방법 및 사용기간] 기밀용기, 습기를 피해 실온(1~30℃) 차광보관, 제조일로부터 18개월
[학술정보문의] 080-585-0004

[포장단위] 4 정

- ※ 의약품 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- ※ 본 제품은 우수의약품제조 및 품질관리기준(GMP)을 필한 제품입니다. 만일 유통과정 중에 변질 또는 파손되거나 사용기한이 경과된 제품을 구입하신 약국을 통하여 즉시 교환해 드립니다.
- ※ 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비안전정책센터에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.
- ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품 정보는 온라인의약품도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)을 참조하십시오.
- ※ 본 제품 첨부문서 작성(개정)변환일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.arlico.co.kr)의 제품정보 또는 제품 문의 전화(080-585-0004)를 통해 확인할 수 있습니다.

제조사 : 대원제약(주) / 경기도 화성시 향남읍 제막공단길 24

제 조 의 리 자



Arlico
알리코제약|주

충북 진천군 광혜원면 용소2길 21
<http://www.arlico.co.kr>

개정년월일 : 2015. 09. 01

S112223/01