전문의약품/분류번호 : 399 **골다공증치료제**

리세즈정150mg(리세드론산나트륨일수화물)

Risez Tablet 150mg (Risedronate Sodium Monohydrate)

※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.
※ 의약품을 사용하는 동안에는 첨부문서를 함께 보관하시기 바랍니다.

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

유효성분 : 리세드론산나트륨일수화물(별규) 158.9mg (리세드론산나트륨으로서 150.0mg)
첨가제(타르색소) : 적색40호알루미늄레이크, 청색2호알루미늄레이크
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소 , 우유)
기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 콜리코트아이알, 크로스포비돈, 탤크, 포비돈

【성 상】

밝은 파란색의 장방형 필름코팅정

【효능·효과】

폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방

【용법·용량】

1. 성인 : 리세드론산나트륨으로서 1회 150 mg을 1달에 1회 경구 투여한다.
2. 고령자 : 고령자(60세 초과)에서 이 약의 생체이용률과 약력학은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다.
3. 소아 : 18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
4. 신장애 환자 : 크레아티닌청소율이 30 mL/min 이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌청소율이 30 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에서는 금기이다.

○ 음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 하루 중 처음으로 음식물 또는 물 이외의 음료수를 섭취하기 최소 30분 전에 복용한다.
이 약을 위로 쉽게 도달시키고 식도자극 가능성을 감소시키기 위해, 이 약은 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230 mL)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용 시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다.

○ 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음과 같이 복용한다.
- 다음 복용일이 7일 이상 남았을 경우 이 약 1정을 기억한 그 다음날 아침에 복용하도록 한다. 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 이 때 7일 안에 이 약 1정을 초과하여 복용해서는 안 된다.
- 다음 복용일이 7일 이내로 남았을 때는, 기존에 정해진 복용일까지 기다린 후 이 약 1정을 복용한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

이 약은 다른 경구용 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 이와 같이 점막 자극과 기저질환을 악화시킬 가능성이 있기 때문에 바레트식도, 연하곤란, 다른 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다.

경구용 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 드물게 식도폐색 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, 환자에게 연하곤란, 연하통 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화와 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상의하도록 지시해야 한다.

이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170 ~ 230 mL)과 함께 복용하지 않았거나, 식도자극의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커진다. 그러므로 용법·용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요하다(용법·용량항 참고). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 한다.

외국의 시판 후 조사에서 경구용 비스포스포네이트 투여 시 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있다. 대조임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자
2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
3) 저칼슘혈증 환자
4) 30분 이상 똑바로 앉거나 설 수 없는 환자
5) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
6) 중증 신장애 환자(크레아티닌청소율이 30 mL/min 미만)
7) 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 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

바레트식도, 연하곤란, 다른 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자

4. 이상반응

1) 폐경 후 골다공증의 치료에 있어 이 약 1일 1회 5 mg 투여의 안전성은 38 ~ 85세의 폐경 여성 3,232명을 대상으로 한 4개의 임상시험으로 평가되었다. 시험기간은 3년이며, 이 약 투여군 1,613명, 위약 투여군 1,619명이었다. 이 임상시험에는 이미 소화기계 질환을 가지고, 비스테로이드소염진통제(NSAID), 프로톤펌프억제제, H_2 길항제를 사용하는 환자도 포함되었다. 모든 여성은 1,000 mg의 칼슘과 최대 500 IU의 비타민D(정상 수치보다 낮을 경우)를 투여받았다.

(1) 사망률은 위약군에서 2.0 %, 이 약 투여군에서 1.7 %였다. 중증의 이상반응을 나타낸 환자는 위약군에서 24.6 %, 이 약 투여군에서 27.2 %였다. 이상반응으로 인해 약물투여를 중단한 경우는 위약군에서 15.6 %, 이 약 투여군에서 14.8 %였다. 폐경 후 골다공증 치료에 대한 제3상 임상시험에서 5 %이상의 환자에서 발생한 이상반응은 아래와 같다.

폐경 후 여성의 골다공증 치료에 대한 3상 임상시험에서 5 %이상의 빈도로 발생한 이상반응

기관계	위약 투여군 % (n=1,619)	리세드론산나트륨 5 mg 투여군 % (n=1,613)	기관계	위약 투여군 % (n=1,619)	리세드론산나트륨 5 mg 투여군 % (n=1,613)
전신			근골격계		
감염	29.9	31.1	관절통	22.1	23.7
요통	26.1	28.0	관절염	10.1	9.6
우발적 부상	16.8	16.9	뼈의 외상:골절	12.3	9.3
통증	14.0	14.1	관절 이상	5.3	7.0
복통	9.9	12.2	근육통	6.2	6.7
독감 증상	11.6	10.5	골통증	4.8	5.3
두통	10.8	9.9	정신신경계		
무력감	4.5	5.4	어지럼	5.7	7.1
목 부위 통증	4.7	5.4	우울증	6.1	6.7
가슴통증	5.1	5.0	불면증	4.6	5.3
알레르기 반응	5.9	3.8	호흡기계		
순환기계			기관지염	10.4	10.0
고혈압	9.8	10.5	부비동염	9.1	8.7
소화기계			비염	5.1	6.2
변비	12.6	12.9	인두염	5.0	6.0
설사	10.0	10.8	기침증가	6.3	5.9
소화불량	10.6	10.8	피부 및 부속기계		
구역	11.2	10.5	발진	7.1	7.9
대사·영양계			눈		
말초부종	8.8	7.7	백내장	5.7	6.5
			비뇨생식기계		
			요로감염	10.4	11.1

(2) 임상검사 수치 : 6개월 내에 이 약을 투여받은 군의 혈중 칼슘(〈 1 %)과 인(〈 3 %)의 농도가 일시적으로 감소하였고, 그에 대한 보상으로 PTH의 증가(〉 30 %)가 관찰되었다. 3년 동안 칼슘, 인, PTH의 혈중농도에서 이 약 투여군과 위약군의 뚜렷한 차이는 없었다. 혈중 칼슘농도가 8 mg/dL 이하로 나타난 환자는 18명(이 약 투여군과 위약군 각각 9(0.5 %)명)이었고, 혈중 인 농도가 2 mg/dL 이하로 나타난 환자는 14명으로 이 약을 투여받은 환자에게 11명(0.6 %), 위약군 환자에게 3명(0.2 %)이었다. 간 기능 검사의 이상은 드물게(〈 0.1 %) 보고되었다.

(3) 중등도 또는 중증의 위장관 질환을 호소하는 환자에 대하여 내시경 검사를 실시하였으며 이 약을 투여 받은 군과 위약군 동일한 수(각 75명, 위약군 14.5 %, 이 약 투여군 11.9 %)에 대하여 검사가 이루어졌다. 이들 유증상의 환자군에서 임상적으로 중요한 증후(천공, 궤양, 출혈)를 나타내는 환자의 수는 두 군 간에 서로 유사하다(대조군 51 %, 이 약을 투여한 군 39 %).

2) 폐경 후 골다공증의 치료에 있어 이 약 주 1회 35 mg 투여의 안전성은 50 ~ 95세의 폐경 여성을 대상으로 이 약 1일 1회 5 mg 투여와 비교 연구되었다. 시험기간은 1년이며, 이 약 1일 1회 5 mg 투여군 480명, 이 약 주 1회 35 mg 투여군 485명이었다. 이 임상시험에는 이미 소화기계 질환을 가지고, 비스테로이드소염진통제, 프로톤펌프억제제, H_2 길항제를 사용하는 환자도 포함되었다. 모든 여성은 1000 mg의 칼슘과 최대 500 IU의 비타민D(정상 수치보다 낮을 경우)를 투여받았다.

(1) 사망률은 1일 1회 5 mg 투여군에서 0.4 %, 주 1회 35 mg 투여군에서 1.0 %였다. 중증의 이상반응을 나타낸 환자는 1일 1회 5 mg 투여군에서 7.1 %, 주 1회 35 mg 투여군에서 8.2 %였다. 이상반응으로 인해 약물투여를 중단한 경우는 1일 1회 5 mg 투여군에서 11.9 %, 주 1회 35 mg 투여군에서 11.5 %였다. 전반적인 안전성과 내약성은 두 군에서 유사했다.

(2) 소화기계 : 발생은 1일 1회 5 mg 투여군, 주 1회 35 mg 투여군에서 유사했다(각각 소화불량 6.9 %, 7.6% ; 설사 6.3 %, 4.9 % ; 복통 7.3 %, 7.6 %).

(3) 근골격계 : 관절통은 1일 1회 5 mg 투여군에서 11.5 %, 주 1회 35 mg 투여군에서 14.2 %, 근육통은 각각 4.6 %, 6.2 % 보고되었다.

(4) 임상검사 수치 : 1일 1회 5 mg 투여군과 주 1회 35 mg 투여군에서 12개월 투여 후 평균적인 변화는 유사했다(각각 혈청칼슘 0.4 %, 0.7 % ; 혈청 인 -3.8 %, -2.6 % ; 혈청 PTH 6.4 %, 4.2 %).

3) 폐경 후 골다공증의 치료에 있어 이 약 월 2회 연속 이틀동안 75 mg 투여의 안전성은 50 ~ 86세의 폐경여성을 대상으로 연구되었다. 시험기간은 2년이며, 이 약 1일 1회 5 mg 투여군 613명, 이 약 월 2회 연속 이틀 75 mg 투여군 616명이었다. 이 임상시험에는 이미 소화기계 질환을 가지고, 비스테로이드소염진통제, 프로톤펌프억제제, H_2 길항제를 사용하는 환자도 포함되었다. 모든 여성은 1000 mg의 칼슘과 400 ~ 800 IU의 비타민D를 투여받았다.

(1) 사망률은 1일 1회 5 mg 투여군에서 1.0 %, 월 2회 연속 이틀 75 mg 투여군에서 0.5 %였다. 중증의 이상반응을 나타낸 환자는 1일 1회 5 mg 투여군에서 10.8 %, 월 2회 연속 이틀 75 mg 투여군에서 14.4 %였다. 이상반응으로 인해 약물투여를 중단한 경우는 1일 1회 5 mg 투여군에서 14.2 %, 월 2회 연속 이틀 75 mg 투여군에서 13.0 %였다. 전반적인 안전성과 내약성은 두 군에서 유사했다.

(2) 급성기 반응 : 1일 1회 5 mg 투여군에서 3.6 %, 월 2회 연속 이틀 75 mg 투여군에서 7.6 % 발생했다. 약을 투여한 첫 5일 이내에 발열 또는 인플루엔자 유사증상이 나타나 7일 이내로 지속되는 급성기 반응양 증상은 월 2회 연속 이틀 75 mg 투여군에서 0.6 %, 1일 1회 5 mg 투여군에서는 0.0 %에서 보고되었다.

(3) 소화기계 : 1일 1회 5 mg 투여군보다 월 2회 연속 이틀 75 mg 투여군에서 구토(각각 0.2 %, 1.0 %)와 설사(각각 0.3 %, 1.0 %)로 인한 약물투여 중단의 발생 비율이 높았다. 대부분의 이 반응들은 투여 후 며칠 내에 발생했다.

(4) 눈 : 월 2회 연속 이틀 75 mg 투여군에서 포도막염, 공막염, 홍채염과 같은 눈의 염증을 경험한 환자는 없었으나, 1일 1회 5 mg에서는 한 명의 환자에서 포도막염이 나타났다.

(5) 임상검사 수치 : 1일 1회 5 mg 투여군과 월 2회 연속 이틀 75 mg 투여군에서 24개월 투여 후 평균적인 변화는 혈청칼슘 0.2 %, 0.8 % ; 혈청 인 -1.9 %, -1.3 % ; 혈청 PTH -10.4 %, -17.2 %).

4) 폐경 후 골다공증의 치료에 있어 이 약 월 1회 150 mg 투여의 안전성은 50 ~ 88세의 폐경 여성을 대상으로 연구되었다. 시험기간은 1년이며, 이 약 1일 1회 5 mg 투여군 642명, 이 약 월 1회 150 mg 투여군 650명이었다. 이 임상시험에는 이미 소화기계 질환을 가지고, 비스테로이드소염진통제, 프로톤펌프억제제, H_2 길항제를 사용하는 환자도 포함되었다. 모든 여성은 1,000 mg의 칼슘과 최대 1,000 IU의 비타민 D를 투여받았다.

(1) 사망률은 1일 1회 5 mg 투여군에서 0.5 %, 월 1회 150 mg 투여군에서 0.0 %였다. 중증의 이상반응을 나타낸 환자는 1일 1회 5 mg 투여군에서 4.2 %, 월 1회 150 mg 투여군에서 6.2 %였다. 이상반응으로 인해 약물투여를 중단한 경우는 1일 1회 5 mg 투여군에서 9.5 %, 월 1회 150 mg 투여군에서 8.6 %였다. 전반적인 안전성과 내약성은 두 군에서 유사했다.

(2) 급성기 반응 : 1일 1회 5 mg 투여군에서 1.1 %, 월 1회 150 mg 투여군에서 5.2 % 발생했다. 약을 투여한 첫 3일 이내에 발열 또는 인플루엔자 유사증상이 나타나 7일 이내로 지속되는 급성기 반응 양 증상은 월 1회 150 mg 투여군에서 1.4 %, 1일 1회 5 mg 투여군에서는 0.2 %에서 보고되었다.

(3) 소화기계 : 설사를 보인 환자의 비율은 1일 1회 5 mg 투여군보다 월 1회 150 mg 투여군에서 많이 나타났다(각각 4.7 %, 8.2 %). 월 1회 150 mg 투여군에 1일 1회 5 mg 투여군보다 상복부통증(각각 2.5 %, 1.4 %)과 설사(각각 0.8 %, 0.0 %)로 인한 투약 중단률이 다소 높았으며, 이러한 소화기계 이상반응은 대부분 투여 첫 수일 이내에 발생하였다. 구토 증상으로 인한 투약 중단은 두 군에서 동일한 수준으로 나타났다(각각 0.3 %, 0.3 %).

(4) 눈 : 월 1회 150 mg 투여군에서 포도막염, 공막염, 홍채염과 같은 눈의 염증을 경험한 환자는 없었으나, 1일 1회 5 mg 투여군에서는 두 명의 환자에서 홍채염이 나타났다.

(5) 임상검사 수치 : 실험실 검사 결과, 월 1회 150 mg 투여군과 1일 1회 5 mg 투여군에서 12개월 후의 혈중 칼슘은 각각 0.3 %, 0.1 % 증가하였고, 인산염은 2.3 %씩 감소하였으며, PTH는 각각 4.8 %, 8.3 % 증가하였다. 또한 투여 후 첫 1개월이 지난 시점에서 월 1회 150 mg 투여군이 1일 1회 5 mg 투여군에서보다 저칼슘혈증 발생율이 약간 높게 나타났으나(각각 2.2 %, 0.2 %), 이후의 저칼슘혈증의 발생률은 두 투여군에서 유사하였다(약 2 %).

5) 남성의 골다공증
전반적인 안전성 및 유효성은 폐경 후 여성의 골다공증 임상시험에서 보고된 이상반응과 유사하였다. 추가로 양성전립샘비대(리세드론산나트륨 35 mg군 5 %, 위약군 3 %), 신석증(각각 3 %, 0 %), 부정맥(각각 2 %, 0 %) 이었다.

6) 외국 시판 후 조사
피부점막안증후군(스티븐스-존슨증후군), 독성표피괴사용해(리엘증후군)를 포함하는 중증의 피부반응, 혈관부종, 발진, 물집을 포함하는 과민반응, 피부반응 등이 매우 드물게 보고되었다. 식도염, 식도궤양 및 위궤양과 같은 상부 위장관 이상이 보고되었다. 근골격계에서 골통증, 관절통, 근육통이 드물게 보고되었으며 외이도 골괴사가 매우 드물게 보고되었다(비스포스포네이트 계열 이상 반응). 홍채염과 포도막염을 포함한 눈의 염증과 턱뼈괴사가 매우 드물게 보고되었다. AST, ALT, γ-GTP의 현저한 상승을 수반하는 간기능 장애, 황달이 보고되었다(빈도불명).

7) 국내 시판 후 조사
국내에서 6년동안 933명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 18.86 %(176/933명, 320건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 6.65 %(62명/933명, 85건)으로 소화불량 1.71 %(16명/933명, 17건), 식욕부진 0.64 %(6명/933명, 6건), 구역 0.64 %(6명/933명, 6건), 근육통 0.54 %(5명/933명, 5건), 복통 0.43 %(4명/933명, 4건), 무력증 0.43 %(4명/933명, 4건), 가슴쓰림 0.32 %(3명/933명, 3건), 명치 통증 0.32 %(3명/933명, 4건) 등의 순으로 보고되었다. 예상하지 못한 약물이상반응은 1.29 %(12명/933명, 15건)으로 식욕부진 0.64 %(6명/933명, 6건), 가슴불쾌, 두근거림, 발한 증가, 안면홍조, 화끈감, 신장결석, 트림, 혈뇨, 열이 각각 0.11 %(1명/933명, 1건)이었다.

8) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2014.6월)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 안과계 : 안통

5. 일반적 주의

1) 비스포스포네이트 약물은 식도염 및 식도 궤양 형성과 연관이 있다. 따라서, 환자는 상기 용법용량에 주의를 기울여야 한다. 또한 의사 및 약사는 식도 질환의 병력이 있는 환자에게 복용법의 중요성을 강조하여야 한다.

2) 이 약의 투여 전에 저칼슘혈증과 여타의 뼈 및 무기질 대사 장애(예, 부갑상샘 기능부전, 비타민D 결핍증)를 반드시 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민D를 섭취하는 것이 중요하다.

3) 경구용 비스포스포네이트제제 투여시 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다. 이 증상은 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된 국소감염(골수염 포함)과 연관성이 있었다(이상반응항 참고). 비스포스포네이트제제와 관련된 것으로 보고된 턱뼈괴사 사례의 대부분은 정맥주사용 비스포스포네이트제제를 암환자에게 투여시 나타났으나, 폐경 후 골다공증 환자에서도 일부 발생하였다. 암, 병용투여약물(예, 화학요법, 방사선치료, 코르티코스테로이드), 불결한 구강위생, 동반질환(예, 치주질환 및/또는 기존에 있었던 치과질환, 빈혈, 응고병증, 감염, 잘 맞지않는 의치) 및 흡연이 턱뼈괴사의 위험인자로 알려져 있다. 턱뼈괴사가 나타난 환자는 구강외과의사의 적절한 치료를 받아야 한다. 치과적 수술은 상황을 악화시킬 수 있다. 침습적 치과 처치(예, 발치, 치아 임플란트)를 필요로 하는 환자에서 비스포스포네이트 치료의 중단이 턱뼈괴사의 위험을 줄일 수 있다. 치료 주치의의 임상적 판단으로 각각의 환자에 대한 관리 계획을 개별적 유익성/위험성 평가에 근거하여 세워야 한다.

4) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft)에 비정형(atypical), 저강도(low-energy) 또는 저외상(low-trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골소전자(lesser trochanter)에서 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴줄기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타난다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다.
비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수 개월 동안 영향받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 넓적다리 통증으로 대변되는 전구통증을 보고한다. 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 글루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행하였다고 언급하고 있다.
비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.

5) 비스포스포네이트를 장기 복용한 환자에서 외이도 골괴사가 보고되었다. 외이도 골괴사의 가능한 요인으로는 스테로이드제제 사용, 항암화학요법, 감염 또는 외상과 같은 국소 위험 요소가 있다. 만성 중이염을 포함한 귀 증상을 보이는 환자에게 비스포스포네이트를 투여할 때는 외이도 골괴사 가능성을 고려하여야 한다.

6) 시판 후 사용경험에서 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 중증이고 때때로 무기력적인 골, 관절 및/또는 근육의 통증이 드물게 보고되었다. 비스포스포네이트 약물에는 이 약도 포함된다. 증상 발현까지의 시간은 치료 개시후 1일부터 몇 개월까지 다양하였다. 대부분의 환자는 치료 중단후 증상이 경감되었다. 이 환자들 중 일부에서는 동일한 또는 다른 비스포스포네이트를 재투여했을 때 증상이 재발하였다.

7) 환자에게 제공되어야 할 정보

(1) 다가 양이온(칼슘, 마그네슘, 철, 알루미늄 등)을 함유한 약물, 식품, 순수한 물 이외의 음료수는 이 약의 흡수를 방해할 수 있기 때문에 동시에 투여하지 말아야 한다. 따라서 이 약의 입증된 유익성을 얻기 위해서는 하루 중에 처음으로 음식물을 섭취하기 적어도 30분전 또는 음식물 섭취로부터 적어도 2시간이상 떨어진 시점에서 이 약을 투여하여야 한다.

(2) 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도 자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 충분한 양의 물(170 ~ 230 mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식물 섭취 후 까지 누워서는 안된다.

(3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 환자는 특히 이 약을 취침전이나 기상 전에 복용하지 않도록 해야 한다. 이러한 사항을 준수하지 않았을 경우 식도장애의 위험이 증가된다는 것을 환자에게 반드시 알려야 한다. 환자에게 만약 식도질환 증상(음식물을 삼키기 어렵거나 아플 때, 흉골후방의 통증, 가슴앓이가 생기거나 심해졌을 때)이 나타나면 반드시 이 약의 복용을 중지하고 의사와 상의하도록 지시해야 한다.

(4) 의사는 음식물로부터의 섭취가 불충분할 경우에 보조요법으로 칼슘 및 비타민 D를 투여하는 것을 고려해야 한다. 특히, 장기적으로 전신적인 코르티코스테로이드 치료(systemic corticosteroid treatment)를 받는 남녀 환자는 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 복용해야 한다.

(5) 체중부하 운동은 과도한 흡연, 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어져야 한다.

(6) 의사는 반드시 이 약 치료 전 환자에게 제품설명서를 읽도록 하고 새로운 처방을 내릴 때마다 다시 읽도록 지시해야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약은 별도의 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 폐경 후 골다공증 치료를 위한 제3상 임상 시험에 참여한 여성의 31 %가 아스피린을, 48 %가 비스테로이드소염진통제를, 21 %가 H_2 길항제 및/또는 프로톤펌프억제제를 복용했다. 일주일에 3일 이상 정기적으로 아스피린 또는 비스테로이드소염진통제를 복용한 환자들에서 나타난 상부 위장관 이상반응 발현은 시험군과 대조군에서 비슷했고, H_2 길항제 및/또는 프로톤펌프억제제를 복용한 환자들에서도 유사한 결과가 관찰되었다.
2) 필요하다면 호르몬대체요법과 병용할 수 있다.
3) 칼슘보충제, 제산제 및 다가 양이온(칼슘, 마그네슘, 철, 알루미늄 등)을 함유한 경구투여 약물의 병용 투여는 이 약의 흡수를 방해한다.
4) 이 약은 전신적으로 대사되지 않으며, CYP-450효소를 유도하거나 억제하지 않는다. 인체 혈장내 단백 결합률은 약 24 %이며, 동물 실험 결과 약 60 %가 뼈에 분포하였다. 나머지는 대사되지 않은 상태로 신장으로 배설된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 연구는 없었으나, 동물실험에서 분만기 모체 저칼슘혈증과 태자의 골화효과가 일어날 수 있음이 보고되었다.
2) 이 약이 수유부에게 미치는 중요성을 고려하여 이 약의 투여를 중지하거나 수유를 중단하여야 한다.
3) 동물실험에서, 기간형성 기간동안 이 약을 임신한 랫트에 인체 투여용량(30 mg/day)의 1 ~ 26배를 투여했다. 임신 기간동안 인체 투여용량의 약 5배를 경구 투여한 랫트에서 생존출산자수가 감소하였고, 약 26배를 투여한 랫트에서 신생자의 체중이 감소했다. 인체 투여용량의 약 2.5배를 투여한 랫트에서 흉골분절 및 두개골의 불완전한 골화를 보인 태자의 수가 대조군과 비교시 명백히 증가했다. 인체 투여용량의 약 5배를 경구 투여한 랫트에서 불완전 골화와 흉골분절의 비골화 모두 증가했다. 인체 투여용량과 거의 동일하게 경구 투여한 랫트에서 낮은 발생율로 구개열이 관찰되었다. 이 약을 사람에게 사용했을때의 관련성은 불확실하다.
토끼에게 임신기간 동안 10 mg/kg/day까지 투여하였을 때 유의한 태자의 골화효과는 발생되지 않았으나, 10 mg/kg/day에서 14마리 새끼 중 1마리는 유산되었고, 1마리는 조산되었다.
다른 비스포스포네이트 제제와 유사하게, 랫트에 3.2 mg/kg/day(인체 투여용량의 1배)로 교배기간 및 임신기간 동안 투여한 경우 모체의 분만전후 저칼슘혈증 및 사망이 관찰되었다.
이 약물은 약물투여 후 24시간 이내에 수유중인 랫트에서 검출되며 유즙을 통해 분비된다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자와 젊은 환자 사이에 안전성과 유효성은 차이가 없다.

10. 과량 투여시의 처치

1) 일부 환자에게서 상당량의 과량 투여로 인한 혈중 칼슘과 인의 감소를 예상할 수 있다. 이러한 환자에게서 저칼슘혈증의 징후와 증상이 나타날 수 있다. 이 약의 흡수를 감소시키기 위해서는 우유나 칼슘을 함유하는 제산제를 투여하여야 한다.
2) 상당량이 과량 투여된 경우 흡수되지 않은 약물을 제거하기 위하여 위세척을 고려해볼 수 있다. 저칼슘혈증을 치료하는 데 효과적인 표준화된 방법들은 이온화 칼슘의 생리학적인 양을 회복시켜주고 저칼슘혈증의 징후와 증상을 감소시킨다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

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

【저장방법】

밀폐용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】

1정(1정/PTP포장)

※ 본 제품은 정부에서 고시한 피해보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 유통과정에서 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 및 손상된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 즉시 교환하여 드립니다. 첨부문서 개정일 이후 변경된 내용은 '식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)'을 참조하십시오.
※ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제 신청(☎1644-6223) 및 피해구제 상담(☎14-3330)을 할 수 있습니다.

최종 개정연월일 : 2023. 09. 19
ZRZI-01

제조자 :
진양제약(주)
강원특별자치도 원주시 지정면 신평로 34

제조의뢰자 :
(주)휴온스메디텍
부산광역시 강서구 녹산산단165로 22
소비자 상담실(반품 및 교환처) : 080-608-7000

Huons Meditech