160*380

전문의약품

지노티넬플러스정

[리세드론산나트륨2.5수화물 40.162mg /콜레칼시페롤농축물(분말형) 56.0mg]

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

리세드론산나트륨2.5수화물(USP) ………… 40.162mg
(리세드론산나트륨으로서 35mg)
콜레칼시페롤농축물(분말형)(BP) ………… 56.0mg
(콜레칼시페롤으로서 5,600IU)
첨가제(동물유래): 유당수화물(소의 우유)

【성상】 옅은 주황색의 타원형 필름코팅정제

【효능 · 효과】

폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방, 남성의 골다공증 치료

【용법 · 용량】

1. 성인: 이 약 1정을 매주 1회 경구 투여
2. 고령자: 고령자(60세이상)에서 이약의 생체 이용률과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없다.
3. 소아: 소아와 성장기 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
4. 신장애 환자: 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30ml/min이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 심한 신장애 환자에서는 금기이다.

음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 다음과 같이 복용한다.
아침식사 최소 30분 전에 복용하거나 또는 하루 중에 어떤 때라도 음식물이나 음료수의 섭취 전후로 최소 2시간 떨어져서 복용한다.
이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도자극 가능성을 감소시키기 위해, 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230ml)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 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 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예. 70세 초과 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 400 IU에서 800 IU이다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 800 IU 비타민 D 일주일 분량을 제공한다.
환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기억한 그날에 복용하도록 한다. 그 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 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 ~ 230ml)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 · 용량 참조). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 한다. 경구용 비스포스포네이트는 상부 위장관 점막을 자극시킬 수 있으므로 연하곤란, 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 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 약의 주성분이나 첨가제에 과민반응이 있는 환자
3) 저 칼슘혈증 환자
4) 30분 이상 똑바로 앉거나 설수 없는 환자
5) 중증 신장애 환자 (크레아티닌 청소율이 30ml/min미만인 자)
6) 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. 이상반응

1) 임상시험에서 나타난 리세드론산나트륨정5mg을 투여한 군에서는 이상반응은 위약군과 유사하였다. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중등도였고, 이로 인해 치료를 중단한 환자는 없었다. 중증의 이상반응을 나타난 환자는 위약군에서 24.9%로리세드론산나트륨정5mg을 투여한 환자(26.3%)와 유사하였다. 이상반응으로 인해 시험을 중단한 환자는 위약군과 리세드론산나트륨정5mg을 투여한 환자에서 각각 14.4%, 13.5%였다.
2% 이상의 빈도를 나타내고, 리세드론산나트륨정5mg을 투여한 군에서 위약군보다 빈번하게 나타난 이상반응은 아래와 같다.

골다공증에 대한 3상 임상시험에서 위약과 비교시
리세드론산나트륨정 투여군에서 보다 빈번하게 나타나는 이상반응 발현율 (2% 이상)

전신계	위약 %(1914명)	리세드론산나트륨정 5mg 투여군 % (1916명)
전신계		
감염	29.7	29.9
요통	23.6	26.1
동통	13.1	13.6
복통	9.4	11.6
목부위 통증	4.5	5.3
무력감	4.3	5.1
흉통	4.9	5.0
신생물	3.0	3.3
허니아	2.5	2.9
심혈관계		
고혈압	9.0	10.0
심혈관질환	1.7	2.5
협심증	2.4	2.5
소화기계		
오심	10.7	10.9
설사	9.6	10.6
고창	4.2	4.6
위염	2.3	2.5
위장관질환	2.1	2.3
직장질환	1.9	2.2
치과질환	2.0	2.1
혈액 · 림프계		
반상출혈	4.0	4.3
빈혈	1.9	2.4
근골격계		
관절통	21.1	23.7
관절 이상	5.4	6.8
근육통	6.3	6.6
골통증	4.3	4.6
골이상	3.2	4.0
다리경련	2.6	3.5
활액낭염	2.9	3.0
건이상	2.5	3.0
신경계		
우울증	6.2	6.8
현기증	5.4	6.4
불면증	4.5	4.7
불안감	3.0	4.3
신경통	3.5	3.8
현훈	3.2	3.3
긴장항진	2.1	2.2
감각이상	1.8	2.1
호흡기계		
인두염	5.0	5.8
비염	5.0	5.7
호흡곤란	3.2	3.8
폐렴	2.6	3.1
피부 및 부속기계		
발진	7.2	7.7
가려움증	2.2	3.0
피부암	1.8	2.0
특수감각계		
백내장	5.4	5.9
결막염	2.8	3.1
중이염	2.4	2.5
비뇨생식기계		
요로감염	9.7	10.9
방광염	3.5	4.1

때때로 (0.1-1%) 십이지장염과 설염이 나타났다. 드물게(<0.1%) 비정상적인 각 기능 검사 결과가 보고되었다.
임상검사 수치는 무증후성(asymptomatic)의 혈중 칼슘과 인의 농도가 약간 감소하였다. 리세드론산나트륨정5mg을 6개월 동안 투여 받은 환자에게서 혈중 칼슘농도는 평균 0.8%, 혈중 인농도는 평균 2.7% 감소하였다. 리세드론산나트륨정5mg을 투여받은 군과 대조군 모두에게 9명(0.5%)씩 모두 18명에서 혈중 인농도가 8mg/dl이하로 나타났다. 혈중 인 농도 2mg/dl이하로 나타난 환자는 14명으로 리세드론산나트륨정5mg을 투여받은 환자에게 11명(0.6%), 대조군 환자에게 3명(0.2%)이었다.
내시경 소견에서 임상시험에서 참여한 환자의 상당수가 이미 위장관 질환을 앓고 있으며, 비스테로이드성 소염제나 아스피린을 병용투여하고 있었다. 시험자는 중등도 또는 중증의 위장관 질환을 호소하는 환자에 대하여 내시경 검사를 실시하였으며 리세드론산나트륨정5mg을 투여 받은 군과 대조군 동일한 수(각 75명, 11.9%)에 대하여 검사가 이루어졌다. 내시경검사에서 식도, 위, 십이지장 점막이 정상으로 나타난 경우에는 대조군 20%, 리세드론산나트륨정5mg을 투여 받은 군 21%로서 유사하였다. 시험을 중단한 환자와 내시경 검사에서 이상 소견을 나타낸 환자는 리세드론산나트륨정5mg을 투여받은 군과 대조군에서 유사하게 나타났다. 경증의 십이지장염을 나타낸 환자는 리세드론산나트륨정5mg을 투여 받은 군에서 많았으나 십이지장궤양을 나타낸 환자의 수는 대조군에서 더 많았다. 이러한 증상을 나타내는 환자 중 임상적으로 중요한 증후(천공, 궤양, 출혈)을 나타내는 환자의 수는 두 군 간에 서로 유사하다(대조군 51%, 리세드론산나트륨정5mg을 투여한 군 39%).

2) 폐경기 여성을 대상으로 리세드론산나트륨정 5mg 1일 1회 투여와 리세드론산나트륨정35mg 1주 1회 투여를 비교한 1년 동안의 이중맹검, 다기관 임상시험에서, 두 투여용법의 전반적인 안전성 및 내약성 양상은 유사하게 관찰되었다. 본 임상시험 중 환자의 2% 이상에서 발현된 이상반응은 아래와 같다. 이상반응은 약물과의 인과관계와 관계 없이 기재하였다.

1일 1회 투여와 주1회 투여를 비교한 임상시험에서
2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응

전신계	리세드론산나트륨정5mg 1일 1회 투여군 % (480명)	리세드론산나트륨정35mg 1주 1회 투여군 % (485명)
전신계		
감염	19.0	20.6
사고로 인한 상해	10.6	10.7
통증	7.7	9.9
요통	9.2	8.7
유행성감기증후군	7.1	8.5
복통	7.3	7.6
두통	7.3	7.2
과량투여	6.9	6.8
무력감	3.5	5.4
흉통	2.3	2.7
알레르기 반응	1.9	2.5
종양	0.8	2.1
목부위 통증	2.7	1.2
심혈관계		
고혈압	5.8	4.9
실신	0.6	2.1
혈관확장	2.3	1.4
소화기계		
변비	12.5	12.2
소화불량	6.9	7.6
구역	8.5	6.2
설사	6.3	4.9
위장관염	3.8	3.5
고창	3.3	3.1
대장염	0.8	2.5
위장관 질환	1.9	2.5
구토	1.9	2.5
구갈	2.5	1.4
대사 · 영양관련 질환		
말초성 부종	4.2	1.6
근골격계		
관절통	11.5	14.2
외상성 골절	5.0	6.4
근통(근육류마티즘)	4.6	6.2
관절염	4.8	4.1
활액낭염	1.3	2.5
골통증	2.9	1.4
신경계		
현기증	5.8	4.9
불안감	0.6	2.7
우울증	2.3	2.3
현훈	2.1	1.6
호흡기계		
기관지염	2.3	4.9
부비강염	4.6	4.5
인두염	4.6	2.9
기침증가	3.1	2.5
폐렴	0.8	2.5
비염	2.3	2.1
피부 및 부속기계		
발진	3.1	4.1
가려움증	1.9	2.3
특수감각계		
백내장	2.9	1.9
비뇨생식기계		
요로감염	2.9	5.2

3) 폐경기 여성을 대상으로 리세드론산나트륨정 5mg 1일 1회 투여와 리세드론산나트륨정 150mg 월 1회 투여를 비교한 1년 동안의 이중맹검, 다기관 임상시험에서, 두 투여용법의 전반적인 안전성 및 내약성 양상은 유사하게 관찰되었다. 본 임상시험 중 환자의 2% 이상에서 발현된 이상반응은 아래와 같다. 이상반응은 약물과의 인과관계와 관계없이 기재하였다.

1일 1회 투여와 월 1회 투여를 비교한 임상시험에서
2% 이상의 환자에서 발현된 이상반응

신체기관별 분류	리세드론산나트륨정 5mg 1일 1회 투여군 %(642명)	리세드론산나트륨정 150mg 월 1회 투여군 % (650명)
소화기계		
상복부통	6.1	8.2
설사	4.7	8.2
구역	6.9	6.2
변비	7.3	5.8
소화불량	4.4	5.1
구토	3.6	4.5
복통	3.3	3.5
위장가스	2.6	2.3
위염	1.9	2.3
복부팽만감	2.0	2.2
열공탈장	2.3	0.8
구강건조	2.0	0.3
감염		
인플루엔자	4.2	8.9
비인두염	6.2	5.8
요로감염	3.6	5.7
기관지염	4.4	3.1
위장관염	2.2	2.8
상기도염	1.2	2.0
방광염	2.0	0.9
근골격계		
요통	6.4	5.7
관절통	7.3	5.5
골관절염	3.0	3.7
사지통증	2.6	2.6
근경직	1.2	2.6
근육통	1.1	2.0
경부통증	2.0	1.7
전신계		
무력증	2.2	3.1
흉통	1.2	2.0
발열	0.8	2.0
넘어짐	3.3	4.6
신경계		
두통	4.8	4.5
어지럼증	1.9	2.0
심혈관계		
고혈압	4.8	4.6
호흡기계		
기침	1.2	2.3
정신신경계		
우울증	1.2	2.0
대사 및 영양이상		
고콜레스테롤혈증	0.8	2.2

약을 투여한 첫 3일 이내에 발열 또는 인플루엔자 유사증상이 나타나 7일 이내로 지속되는 급성기 반응 양 증상은 리세드론산나트륨정 150 mg 월 1회 투여군에서 1.4%, 리세드론산나트륨정 5mg 1일 1회 투여군에서는 0.2%에서 보고되었다.
리세드론산나트륨정 150mg 월 1회 투여군이 리세드론산나트륨정 5mg 1일 1회 투여군보다 설사로 인한 투약 중단률이 다소 높았으며 (각각 0.8%, 0.0%), 이러한 소화기계 이상반응은 대부분 투여 첫 수일 이내에 발생하였다. 구토 증상으로 인한 투약 중단은 두 군에서 동일한 수준으로 나타났다(각각 0.3%, 0.3%).
리세드론산나트륨정 150mg 투여군에서 포도막염, 공막염, 홍채염과 같은 눈의 염증을 경험한 환자는 없었으나, 리세드론산나트륨정 5mg에서는 두 명의 환자에서 홍채염이 나타났다.
실험실 검사 결과, 리세드론산나트륨 150mg 월 1회 투여군과 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 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 리세드론산나트륨150mg 월 1회 투여군이 리세드론산나트륨5mg 1일 1회 투여군에서보다 저칼슘혈증 발생율이 약간 높게 나타났으나 (각각 2.2%, 0.2%), 이후의 저칼슘혈증의 발생율은 두 투여군에서 유사하였다 (약 2%).

4) 남성의 골다공증

265명의 남성 골다공증환자를 대상으로 한 리세드론산나트륨정35mg의 위약대조임상시험 결과에서 골밀도는 증가시켰으나 골절 발생 빈도에는 유의한 차이가 없었다. 전반적인 안전성 및 유효성은 폐경 후 여성의 골다공증 임상시험에서 보고된 이상반응과 유사하였다. 추가로 양성전립선비대 (리세드론산나트륨35mg군 5%, 위약군 3%), 신석증 (각각 3%, 0%), 부정맥 (각각 2%, 0%) 이었다.

5) 리세드론산나트륨 35mg 및 콜레칼시페롤 5,600IU 복합제

골다공증을 앓고 있는 폐경 후 여성(156명) 및 남성(6명)에서의 16주 다기관 공동, 이중맹검, 활성대조군 비교시험에서, 리세드론산나트륨 및 콜레칼시페롤의 복합제군은 위장관계(12건), 근골격계(6건) 약물이상반응을 포함하여 총 18명에서 21건의 약물이상반응이 보고되었으며, 리세드론산나트륨군에서 위장관계(10건), 근골격계(6건) 약물이상반응을 포함하여 총 16명에서 24건의 약물이상반응이 보고되어, 리세드론산나트륨 및 콜레칼시페롤 복합제 안전성 프로필은 리세드론산나트륨에서와 유사하였다.

6) 리세드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤30000IU 복합제

골다공증을 앓고 있는 폐경 후 여성(150명)에서의 16주 다기관 공동, 이중맹검, 활성대조군 비교시험에서, 리세드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤30000IU의 복합제군은 근골격계(40건), 위장관계(32건) 등 총 34명에서 106건의 약물이상반응이 보고되었으며, 리세드론산나트륨150mg군에서 근골격계(32건), 위장관계(23건) 등 총 33명에서 82건의 약물이상반응이 보고되었다. 리세드론산나트륨150mg 및 콜레칼시페롤30000IU 복합제 안전성 프로필은 리세드론산나트륨150mg과 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

7) 외국에서의 시판 후 조사(리세드론산나트륨 단일제)

스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군), 독성 표피 괴사용해를 포함하는 중증의 피부반응, 혈관부종, 발진, 물집을 포함하는 과민반응, 피부반응 등이 매우 드물게 보고되었다. 식도염, 식도궤양 및 위궤양과 같은 상부 위장관 이상이 보고되었다. 근골격계에서 골통, 관절통, 근육통이 드물게 보고되었다. 홍채염과 포도막염을 포함한 눈의 염증과 턱뼈괴사가 매우 드물게 보고되었다. AST(Aspartate aminotransferase), ALT(Alanine aminotransferase), 감마 GTP(gamma-glutamyl transpeptidase)의 현저한 상승을 수반하는 간기능 장해, 황달이 보고되었다(빈도불명). 외이도 골괴사증이 매우 드물게 보고되었다(비스포스포네이트 계열 이상 반응).

8) 국내 시판 후 조사

(1) 리세드론산나트륨 단일제

국내에서 6년동안 933명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 18.86%(176/933명, 320건)로 보고되었고, 이 중 리세드론산나트륨과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 6.65%(62명/933명, 85건)으로 소화불량 1.71%(16명/933명, 17건), 식욕부진 0.64%(6명/933명, 6건), 오심 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, 작열감, 신장결석, 트림, 혈뇨, 열이 각각 0.11% (1명/933명, 1건)이었다.

(2) 리세드론산나트륨 35mg 및 콜레칼시페롤 5,600IU 복합제

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 이 약을 투여받은 602명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.3%(20/602명, 총 21건)로 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.5%(3/602명, 총 3건)로, 지방간, 혈청알칼린포스파타제증가, 얼굴부종 각각 0.2%(1/602명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 얼굴부종 0.2%(1/602명, 1건)이 보고되었다.
국내 시판 후 실시한 임상시험 결과, 이 약을 투여한 806명에서 예상치 못한 약물이상반응은 부종, 얼굴부종, 탈모, 이상후각 각 0.12%(1/806명, 1건)이 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 일반사항

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

리세드론산나트륨

(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, 부갑상선 기능부전, 비타민 D 결핍증)을 반드시 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 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(3. 이상반응 참조). 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) 및 흡연이 턱뼈괴사의 위험인자로 알려져 있다. 턱뼈괴사가 나타난 환자는 구강외과의사의 적절한 치료를 받아야 한다. 치과적 수술은 상황을 악화시킬 수 있다. 치과 처치를 필요로 하는 환자에 있어서, 비스포스네이트 치료의 중단이 턱뼈괴사에 대한 위험을 줄일 수 있음을 보여주는 유용한 자료는 없다. 치료 주치의의 임상적 판단으로 각각의 환자에 대한 관리 계획을 개별적 유익성/위험성 평가에 근거하여 세워야 한다.
(4) 외이도 골괴사증이 이 약을 포함한 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 보고되었다. 위험요인은 스테로이드사용과 항암요법 그리고/또는 국소적인 외상 및 감염이다. 만성적인 귀 감염 또는 귀의 분비물 또는 통증과 같은 증상이 있는 비스포스포네이트 투여 환자에 있어서 외이도 골괴사증 가능성을 고려해야 한다.
(5) 시판후 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.

콜레칼시페롤

(1) 비타민 D 결핍 (통상, 25-hydroxyvitamin D 의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다.
(2) 환자가 칼슘 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예. 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자)는 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. 체중부하 운동은 흡연 및/또는 지나친 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어져야 한다.
(3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생산되는 질환 (예, 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 D3 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘뇨증이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.

2) 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 이약의 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 후까지 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 부신피질호르몬치료(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.

3) 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 수개월 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. 상호작용

리세드론산나트륨

1) 이 약은 별도의 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 폐경 후 골다공증 치료를 위한 제3상 임상 시험에 참여한 여성의 31%가 아스피린을, 48%가 비스테로이드성 소염진통제를, 21%가 H2 길항제 및/또는 프로톤펌프 억제제를 복용했다. 일주일에 3일 이상 정기적으로 아스피린 또는 비스테로이드성 소염진통제를 복용한 환자들에서 나타난 상부 위장관 이상반응 발현은 시험군과 대조군에서 비슷했고, H2 길항제 및/또는 프로톤펌프 억제제를 복용한 환자들에서도 유사한 결과가 관찰되었다.
2) 필요하다면 호르몬 대체 요법과 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, 사이토크롬P-450효소를 유도하거나 억제하지 않는다. 인체 혈장내 단백 결합률은 약 24%이며, 동물 실험 결과 약 60%가 뼈에 분포하였다. 나머지는 대사되지 않은 상태로 신장 배설된다.

콜레칼시페롤

1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물
얼레스트라(Olestra), 광물성 기름, 오르리스타트(orlistat), 담즙산 제거약 (예. 콜레스티라민, 콜레스티폴)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.
2) 콜레칼시페롤의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물
항경련제, 시메티딘, 치아자이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.

6. 임부와 수유부에 대한 투여

리세드론산나트륨

1) 임부에 대한 연구는 없었으나, 동물시험에서 분만기 모체 저칼슘혈증과 태아 골화 효과가 일어날 수 있음이 보고되었다.
2) 이 약이 수유부에게 미치는 중요성을 고려하여 이 약의 투여를 중지하거나 수유를 중단하여야 한다.
3) 랫트에 이 약 16mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량인 30mg/day의 약 5.2배) 이상을 임신기간 동안 투여하였을 때 생존출산자수가 감소하였고, 흉골분절의 비골화 및 불완전 골화가 증가하였다. 또한 80mg/kg/day로 투여하였을 때 출산자 체중이 감소하였으며, 7.1mg/kg/day로 투여한 경우에는 흉골분절 및 두개골의 불완전 골화가 나타난 태자의 수가 통계적으로 유의하게 증가하였다. 3.2mg/kg/day 이상으로 투여하여 분만한 태자에서, 낮은 발생률로 구개결이 관찰되었다.
토끼에게 임신기간 동안 10mg/kg/day까지 투여하였을 때 유의한 태자의 골화효과는 발생되지 않았으나, 10mg/kg/day에서 14마리 새끼 중 1마리는 유산되었고, 1마리는 조산되었다. 다른 비스포스포네이트 제제와 유사하게, 랫트에 3.2mg/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.

콜레칼시페롤

1) 콜레칼시페롤(비타민 D3)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D2)을 임신한 토끼에 고용량으로(이틀에 한번 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생율이 증가하였다. 비타민 D2를 임신한 랫트에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다.
2) 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모유로 이행된다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자와 젊은 환자 사이에 안전성과 유효성은 차이가 없다.

9. 과량 투여시의 처치

리세드론산나트륨

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 위해 위세척을 고려해볼 수 있다. 저칼슘혈증을 효과적으로 치료하기 위한 효과적인 표준화된 방법들은 이온화 칼슘의 생리학적인 양을 회복시켜주고 저칼슘혈증의 징후와 증상을 감소시킨다.

콜레칼시페롤

1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다.
2) 에르고칼시페롤 (비타민 D2) 600,000 IU를 간헐적으로 (연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적이다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 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.

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

11. 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 리세드론산나트륨 / 콜레칼시페롤정 35 밀리그램 / 5,600 IU (안국약품(주))주1과 대조약 리세넥스플러스정 (한림제약(주))을 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인 66명에게 공복 시 단회 경구 투여하여 혈중 리세드론산 및 콜레칼시페롤을 측정하고, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리 하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

〈리세드론산나트륨〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-48hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	리세넥스플러스정 (한림제약(주))	51.75±34.11	16.88± 15.87	1.0 (0.33~4.0)	2.5±1.6
시험약	리세드론산나트륨 / 콜레칼시페롤정 35 밀리그램 / 5,600 IU (안국약품(주))	56.46±35.62	15.23± 9.32	1.0 (0.33~4.0)	2.4±1.0
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9791~ 1.2300	log0.8698~ 1.0880	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 66)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

〈콜레칼시페롤〉

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-72hr} (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	리세넥스플러스정 (한림제약(주))	449.4± 85.5	13.23± 2.52	12.0 (8.0~16.0)	22.8±5.6
시험약	리세드론산나트륨 / 콜레칼시페롤정 35 밀리그램 / 5,600 IU (안국약품(주))	446.0± 80.0	13.43± 2.61	12.0 (8.0~16.0)	22.3±3.8
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log0.9695~ 1.0204	log0.9842~ 1.0461	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 66)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주1. 이 약은 안국약품(주) 리세드론산나트륨 / 콜레칼시페롤정 35 밀리그램 / 5,600 IU와 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 안국약품(주)에 위탁 제조하였음.

【포장단위】 4정(PTP)

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

【사용기간】 제조일로부터 36개월

【제조의뢰자】 진양제약(주) / 강원도 원주시 지정면 신평로 34

【제조자】 안국약품(주) / 경기도 화성시 향남읍 제약공단1길 40

※ [최신 제품 정보 확인 방법] 이 첨부문서 작성일자(2017.05.11) 이후 변경된 내용은 진양제약 홈페이지(www.jinyangpharm.com)나 고객상담실(02-3470-0350)을 통하여 확인할 수 있습니다.
※ 본 제품을 복용하기 전에 사용설명서를 주의깊게 읽어야 하며, 사용설명서는 본 제품과 함께 보관하십시오.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

진양제약

WK-1