규격	140x297
종이	70모조
접지	미접지
삼진기획	

전문의약품
분류번호 399

골다공증 치료제

알레드론정 70mg

(알렌드론산나트륨삼수화물)

HT-180903

Aledron Tab.

【원료약품 및 분량】 1정 중

유효성분 : 알렌드론산나트륨삼수화물(EP) ……………………………… 91.37mg

(알렌드론산으로서 70mg)

첨가제(동물유래) : 셀락토오스 (기원동물 : 소, 사용부위 : 우유)

기타첨가제 : 스테아르산마그네슘, 콜로이드성이산화규소, 크로스카르멜로오스나트륨

【성　　상】 흰색의 타원형 정제

【효능 · 효과】

1. 폐경 후 여성의 골다공증 치료
2. 남성의 골다공증 치료

【용법 · 용량】

- 알렌드론산으로서 1주 1회 70mg을 아침에 음식물, 음료수 또는 다른 약물 섭취 최소한 30분 전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다(일반적 주의항 참고).
- 광천수, 보리차를 포함한 다른 음료나 음식, 약물은 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다(상호작용항 참고). 이 약을 복용한 후 30분 이내 혹은 동시에 음식물을 섭취하면 약물의 체내흡수가 저하되어 효과가 감소할 수 있다. 이 약은 아침에 일어나자마자 복용하여야 하며 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도자극 가능성을 감소시키기 위해 충분한 양의 물(170 ~ 230mL)로 삼켜야 한다. 복용 후에는 적어도 30분간 그리고 최초 음식물 섭취 후까지 누워서는 안 된다. 이 약은 취침 전이나 기상 전에 복용해서는 안 된다. 이러한 복용법을 따르지 않았을 경우 식도 이상반응의 위험이 증가될 수 있다(경고항 및 일반적 주의항 참고). 환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다(일반적 주의항 참고).
- 적정 복용기간은 정해지지 않았다. 골다공증 치료에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 4년간의 임상자료에 근거한다. 비스포스포네이트 제제를 투여받고 있는 모든 환자는 정기적으로 지속적인 투여의 필요성에 대해 재검토 되어야 한다. 골절 위험이 낮은 환자는 3 ~ 5년동안 복용 후에는 투여를 중단하는 것을 고려하여야 한다. 투여를 중단한 환자는 골절의 위험성에 대해 정기적으로 재검토되어야 한다.
- 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 다음날 아침 70mg을 복용하고 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하고 이후 주 1회 정기적으로 복용한다. 단, 같은 날 2정을 복용해서는 안된다.

【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.

이 약을 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.

외국의 시판 후 조사에서 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) 적어도 30분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자
3) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
4) 저칼슘혈증 환자(4. 일반적 주의 참조)
5) 중증 신부전 환자(크레아티닌청소율 < 35mL/min)
6) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
7) 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.(유당 함유 제제 한함)

3. 이상반응

1) 최대 5년까지 진행된 임상시험들에서 나타난 이 약에 의한 이상반응은 일반적으로 경미하였으며, 치료 중지가 필요하지는 않았다. 이 약의 안전성은 임상시험에서 약 8,000명의 폐경 후 여성에서 평가되었다.

2) 폐경 후 여성의 골다공증 치료

(1) 3년간 동일한 디자인으로 행해진 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관(미국 등 여러 나라: n = 994) 골다공증 치료의 임상시험 결과, 이상반응으로 인한 치료중지는 10mg/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 이 약 5mg/day를 투여하고 그 후 1년 또는 2년간 10mg/day를 투여한 3,236명의 환자 중 9.1%, 위약을 투여한 3,223명의 환자 중 10.1%에서 발생하였다. 상부 위장관 이상반응으로 인한 치료 중지는 이 약 치료군의 3.2%, 위약군의 2.7%에서 발생하였다. 이러한 임상시험에 참여했던 환자 중 49 ~ 54%는 시험에 참여할 당시 이미 위장관 이상 병력이 있었고, 54 ~ 89%는 시험기간 중 때때로 비스테로이드소염진통제(NSAIDs) 또는 아스피린을 복용하였다. 다음 표는 이 약 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

임상시험 이상반응	미국/여러나라에서 실시한 임상시험		골절 임상시험 (FIT)		임상시험 이상반응	미국/여러나라에서 실시한 임상시험		골절 임상시험 (FIT)	
	이 약* % (196명)	위약 % (397명)	이 약** % (3,236명)	위약 % (3,223명)		이 약* % (196명)	위약 % (397명)	이 약** % (3,236명)	위약 % (3,223명)
소화기계					**소화기계**				
복통	6.6	4.8	1.5	1.5	복부 팽만	1.0	0.8	0.0	0.0
구역	3.6	4.0	1.1	1.5	위염	0.5	1.3	0.6	0.7
소화불량	3.6	3.5	1.1	1.2	**근골격계**				
변비	3.1	1.8	0.0	0.2	근골격계(뼈, 근육 또는 관절) 통증	4.1	2.5	0.4	0.3
설사	3.1	1.8	0.6	0.3	근경련	0.0	1.0	0.2	0.1
방귀	2.6	0.5	0.2	0.3	**정신신경계**				
위산 역류	2.0	4.3	1.1	0.9	두통	2.6	1.5	0.2	0.2
식도 궤양	1.5	0.0	0.1	0.1	어지럼	0.0	1.0	0.0	0.1
구토	1.0	1.5	0.2	0.3	특수감각계				
연하곤란	1.0	0.0	0.1	0.1	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 위절제술을 받은 병력이 있는 환자 1명이 아스피린과 이 약 10mg/day를 병용한 후 경미한 출혈과 함께 문합부 궤양이 발생하였으며, 약물과 관련이 있는 것으로 여겨졌다. 아스피린과 이 약 복용을 모두 중단한 후 환자는 회복되었다. 미국 등 여러 나라에서 이 약 5mg 또는 20mg을 투여받았던 401명의 환자에서도 이상반응 프로필은 유사하였다. 이러한 임상시험에 대한 2년간의 연장시험에서, 이 약 5mg 또는 10mg을 계속 투여한 296명 환자의 이상반응 프로필은 3년간의 위약대조시험에서 관찰된 것과 유사하였다. 연장시험 기간 동안 이 약 10mg/day를 복용한 151명의 환자 중 이상반응으로 인해 치료를 중지한 환자의 비율은, 임상시험의 첫 3년간의 비율과 유사하였다.

(2) 1년간 이 약 70mg을 1주 1회 투여(n = 519) 또는 10mg을 1일 1회 투여(n = 370)한 이중맹검, 다기관 임상시험에서 전반적인 안전성과 내약성은 유사하게 나타났다. 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 발현율 1 % 이상의 이상반응은 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

임상시험 이상반응	이 약 70mg 1주 1회 % (519명)	이 약 10mg 1일 1회 % (370명)	임상시험 이상반응	이 약 70mg 1주 1회 % (519명)	이 약 10mg 1일 1회 % (370명)
소화기계			**소화기계**		
복통	3.7	3.0	방귀	0.4	1.6
소화불량	2.7	2.2	위염	0.2	1.1
위산역류	1.9	2.4	위궤양	0.0	1.1
구역	1.9	2.4	**근골격계**		
복부팽만감	1.0	1.4	근골격계(뼈, 근육, 관절) 통증	2.9	3.2
변비	0.8	1.6	근경련	0.2	1.1

3) 남성의 골다공증 치료

(1) 남성 환자를 대상으로 한 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관 임상시험(이 약 10mg/day를 투여한 2년간의 임상시험과 이 약 70mg, 1주 1회를 투여한 1년간의 임상시험)에서 이상반응으로 인한 치료 중지는 각각 이 약 10mg/day를 투여한 환자 중 2.7%, 위약을 투여한 환자 중 10.5 %, 그리고 이 약 70mg, 1주 1회를 투여한 환자 중 6.4%, 위약을 투여한 환자 중 8.6%였다. 다음 표는 이 약 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 이상반응	2년간의 임상시험		1년간의 임상시험		임상시험 이상반응	2년간의 임상시험		1년간의 임상시험	
	이 약 10mg, 1일 1회 (%) (146명)	위약 (%) (95명)	이 약 70mg, 1주 1회 (%) (109명)	위약 % (58명)		이 약 10mg, 1일 1회 (%) (146명)	위약 (%) (95명)	이 약 70mg, 1주 1회 (%) (109명)	위약 % (58명)
소화기계					**소화기계**				
위산역류	4.1	3.2	0.0	0.0	설사	1.4	1.1	2.8	0.0
방귀	4.1	1.1	0.0	0.0	복통	2.1	1.1	0.9	3.4
위식도역류병	0.7	3.2	2.8	0.0	구역	2.1	0.0	0.0	0.0
소화불량	3.4	0.0	2.8	1.7					

4) 외국에서의 시판후 조사 : 다음 이상반응이 외국의 시판후 사용에서 보고되었다.

(1) 전신 : 두드러기 및 드물게 혈관 부종을 포함한 과민반응, 주로 투약 개시와 관련하여 급성기 반응에서와 같은 일시적 증상(근육통, 권태, 무력증 및 드물게 발열)이 보고되었다. 드물게 주로 기저 질환이 있는 환자에서 저칼슘혈증의 증상이 나타났다. 드물게 말초성 부종이 발생하였다.

(2) 소화기계 : 구역, 구토, 식도염, 식도미란, 식도궤양, 드물게 식도협착 또는 천공, 구강인두궤양, 위궤양 또는 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고되었다(1. 경고, 4. 일반적 주의, 용법 · 용량 참조). 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된 국소 감염(골수염 포함)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 나타남(4. 일반적 주의 참조). : 관절 부종, 대퇴골체 저강도 골절(low-energy fracture)(4. 일반적 주의 참조)

(4) 정신신경계: 어지럼(dizziness, vertigo), 미각이상

(5) 피부 : 발진(때때로 광민감반응과 함께 보고됨), 가려움, 탈모, 드물게 피부점막안증후군(스티븐슨-존슨 증후군)과 같은 중증의 피부 반응, 중독성 표피괴사증

(6) 특수감각기 : 드물게 포도막염, 공막염, 상공막염, 외이도의 진주종(국소 골괴사)

4. 일반적 주의

1) 일반사항

(1) 경증 ~ 중등도의 신부전 환자(크레아티닌청소율이 35 ~ 60mL/min)에 대해서는 용량조절이 필요하지 않으나, 중증 신부전 환자(크레아티닌청소율이 35mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않는다.

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

(3) 저칼슘혈증은 이 약 치료를 시작하기 전에 반드시 치료되어져야 하며(2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조), 그 외 다른 무기질 대사장애(비타민D 결핍 등) 또한 효과적으로 치료되어야 한다. 이러한 질환이 있는 환자를 이 약으로 치료하는 동안에는 혈청 칼슘농도와 저칼슘혈증 증상 유무를 모니터링하여야 한다.

(4) 이 약은 뼈의 무기질 함량을 증가시키기 때문에 혈청 칼슘 및 인산염의 농도가 무증상적으로 경미하게 감소될 수 있으며, 특히 치료전에 골회전율이 매우 증가되어 있는 파제트병 환자와 칼슘의 흡수가 저하될 수 있는 글루코코르티코이드 복용 환자에서 이러한 현상이 나타나기 쉽다. 이러한 증상에 대비하여 적절한 칼슘과 비타민D 섭취가 필요하다.

(5) 비스포스포네이트(이 약을 포함한다)를 투여한 환자에게서 뼈, 관절 및/또는 근육의 통증이 보고되었다. 시판 후 조사에서 드물게 이 증상은 매우 심하거나/심하여 활동을 할 수 없는 경우도 있었다(3. 이상반응 참조). 이 증상의 발현시점은 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.

(6) 경구용 비스포스포네이트제제 투여시 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다. 이 증상은 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된 국소 감염(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, 혈관형성저해제), 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/위해성 평가에 근거하여 세워야 한다.

(7) 장기간(일반적으로 3년 이상) 비스포스포네이트를 투여한 환자 중 일부에서 전자하(subtrochanteric) 및 근위 대퇴골체(proximal femoral shaft)의 저강도 골절(low-energy fracture)이 보고되었다. 일부는 뚜렷한 외상 없이 발생한 긴장성 골절(stress fracture). 이 중 일부는 불충분 골절(insufficiency fracture)로 보고 되었음)이었다. 일부 환자는 완전 골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수 개월 동안 전구 통증을 경험하였으며, 이 중 일부는 때때로 해당 부분에 긴장성 골절의 영상의학적 특징을 수반하였다. 발생한 골절 중 약 1/3이 양측 골절이었다(bilateral). : 그러므로 대퇴골체의 긴장성 골절이 계속되는 환자는 반대측 대퇴부의 골절 여부도 검사하여야 한다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 환자에서도 유사한 임상적 특징을 보이는 긴장성 골절이 발생하였다. 긴장성 골절이 의심되는 환자는 이미 알려진 원인 및 위험 인자(예, 비타민D 부족, 흡수불량, 글루코코르티코이드 사용, 이전의 긴장성 골절, 하지 말단의 관절염 또는 골절, 극심하거나 증가된 운동량, 당뇨, 만성적 알코올 남용)를 포함하여 평가되어야 하며, 적절한 정형외과상의 처치를 받아야 한다. 개별적인 유익성/위해성 평가를 근거로 한 환자의 평가 결과에 따라 긴장성 골절 환자에 대한 비스포스포네이트 치료의 중지가 고려되어야 한다.

2) 환자에게 제공되어야 할 정보

(1) 환자에게 반드시 아침에 기상하여 섭취하게 되는 최초 음식물, 음료 또는 약물을 먹기 최소 30분 전에 물과 함께 이 약을 복용해야 기대 효과를 얻을 수 있음을 지시해야 한다. 오렌지 주스나 커피와 함께 복용했을 경우에도 이 약의 흡수가 현저히 감소됨이 나타났다.

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

(3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안된다. 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 아플때, 흉골후방의 통증, 가슴앓이가 생기거나 심해졌을 때)이 나타나면 반드시 이 약의 복용을 중지하고 의사와 상의하도록 지시해야 한다.

(4) 환자가 음식물로부터의 칼슘 및 비타민D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 체중부하 운동은 과도한 흡연, 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어져야 한다.

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

5. 상호작용

1) 에스트로겐/호르몬대체요법(HRT)

폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 1년 또는 2년간 실시된 2개의 임상시험에서 이 약 10mg과 호르몬대체요법(에스트로겐±프로게스틴)을 병용투여하였을 때 안전성과 내약성 프로필은 각각의 약물 단독투여시와 비슷하였다. 그러나, 골전환율(bone turnover)의 억제정도는 이 약과 호르몬 대체요법의 병용투여시 각각의 약물 단독투여시보다 유의하게 증가하였다. 이 약과 호르몬대체요법 병용투여의 골절 발생률에 대한 장기 효과는 연구되어지지 않았다.

2) 칼슘보충제/제산제

칼슘보충제나 제산제 및 일부 경구용 약물들은 이 약의 흡수를 방해하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약 복용 후 적어도 30분의 간격을 두고 다른 약물을 복용해야 한다.

3) 아스피린

임상시험에서 이 약 10mg/day 이상과 아스피린 함유 약물을 병용하였을 경우 상부위장관 이상반응 발생이 증가되었다.

4) 비스테로이드소염진통제

이 약은 비스테로이드소염진통제를 투여중인 환자에 투여할 수 있다. 시험기간중 다수의 환자가 비스테로이드소염진통제와의 병용투여를 받은 3년 동안의 대조임상시험(2,027명)에서 상부위장관 이상반응 발현은 위약을 투여받은 환자와 이 약 5mg/day 또는 10mg/day를 투여받은 환자군이 유사했다. 그러나 비스테로이드소염진통제의 사용은 위장관 자극과 관련이 있으므로 이 약과 동시 복용시에는 주의해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

(1) 랫트에서의 생식실험 결과, 2mg/kg/day의 용량에서 착상후 생존율이 감소되었고, 1mg/kg/day 용량에서 신생자의 체중증가가 감소하였다. 랫트에 이 약 10mg/kg/day 이상을 투여시 태자의 척추(경추, 흉추 및 요추), 두개골 및 흉골분절에서 불완전 골화된 부분이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량(10mg)의 1배(1mg/kg/day의 경우)에서 9배(10mg/kg/day의 경우)에 해당한다. 임신한 토끼에서는 35mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 50배)까지 투여시에도 위와 같은 태자독성은 나타나지 않았다.

(2) 임신한 랫트에 15mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 13배)를 투여시 총칼슘 및 이온화된 칼슘의 농도가 감소하여 분만지연과 분만실패가 초래되었다. 랫트에 교미 전부터 임신할때까지 계속하여 0.5mg/kg/day(인체 투여량의 0.5배)를 투여시에는 모체의 저칼슘혈증으로 분만이 지연되었다. 15mg/kg/day로 치료받은 암컷 랫트에서 모체독성(임신후기 사망)이 발생하였는데, 치료기간은 교미 전에만 투여한 것에서부터 임신 초기, 중기 또는 말기에만 투여하는 등 다양하였다. : 이러한 사망은 투여중지에 의해 감소되기는 했으나 완전히 없어지지는 않았다. 식수나 minipump에 의한 칼슘보충은 저칼슘혈증의 정도를 감소시키지 못했으며, 분만지연으로 인한 모체 및 신생자의 사망을 예방하지도 못했다. 정맥을 통한 칼슘보충은 모체의 사망은 예방했으나 태자의 사망은 예방하지 못했다.

(3) 임부에 대한 시험은 행해지지 않았으므로 임신한 여성에는 투여하지 않는다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약이 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유중으로 이행되므로 수유부에는 투여하지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아 및 18세 미만 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

골절 임상시험에서 이 약을 복용한 환자의 71%(2,302명)가 65세 이상이었고, 17%(550명)가 75세 이상의 고령자였다. 미국 및 여러나라에서 실시한 여성 골다공증 임상시험 및 남성 골다공증 임상시험에서 이 약을 복용한 환자의 각각 45%, 54%가 65세 이상의 고령자였다. 이 약의 안전성 및 유효성은 이들 고령환자와 젊은환자 사이에 차이를 보이지 않았으나 일부 고령환자에서 나타난 이 약에 대한 더 큰 감수성은 무시되어서는 안된다.

9. 임상검사치에 대한 영향

이중맹검, 다기관, 대조임상시험에서 무증상의 경미하고 일시적인 혈청 칼슘과 인산염의 감소가 나타났으며, 이 약 투여군에서는 각각 환자의 18%, 10%에서, 위약 투여군에서는 각각 12%, 3%의 환자에서 관찰되었다. 그러나 두 시험군에서 8.0mg/dL(2.0mM) 미만으로 혈청 칼슘이 감소하거나, 2.0mg/dL(0.65mM) 이하로 혈청 인산염의 농도가 감소하는 경우는 유사하였다.

10. 과량투여

1) 암컷랫트에 552mg/kg(3,256mg/m²), 암컷마우스에 966mg/kg(2,898mg/m²)을 1회 경구투여후 유의한 치사율이 관찰되었다. 수컷의 경우 이 수치가 약간 더 높았는데 각각 626, 1,280mg/kg으로 나타났다. 개에서는 200mg/kg(4,000mg/m²)까지 경구투여시 치사한 동물은 관찰되지 않았다.

2) 이 약 과량 복용시의 특별한 처치법에 대해서는 알려진 바 없다. 과량을 경구복용시에 저칼슘혈증, 저인산염혈증, 배탈, 가슴앓이, 식도염, 위염, 궤양 등의 상부위장관 이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약과 결합할 수 있는 우유나 제산제를 복용하도록 한다. 식도자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안되며 환자는 직립상태를 유지시켜야 한다.

3) 투석은 효과적이지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 의약품동등성시험 정보 주1)

가. 시험약 알렌드론산나트륨수화물정70mg[㈜유영제약]과 대조약 포사맥스70mg정(알렌드론산나트륨)[한국엠에스디(유)]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 39명의 혈중 알렌드론산을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, C_{max}는 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25이내이며, AUC는 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25를 벗어났다. 다만, AUC의 평균치 차가 log 0.9에서 log 1.11이내이고, 제출된 비교용출시험자료가 동등하므로 의약품동등성시험기준 제17조제3항의 단서조항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-t}(ng · hr/mL)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	포사맥스 70mg정(알렌드론산나트륨) [한국엠에스디(유)]	106.5±53.5	37.69±19.57	1.00(0.50~3.00)	1.66±0.57
시험약	알렌드론산나트륨수화물정 70mg [㈜유영제약]	104.2±74.1	38.05±26.06	1.00(0.25~3.00)	1.67±0.60
90% 신뢰구간*(기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.7609~1.0824	log 0.8007~1.1127	-	-
로그변환한 평균치의 차		log 0.907	log 0.943	-	-

(AUC, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=39)

AUC : 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

나. 의약품동등성시험기준 제17조제3항의 단서조항에 따라 제출된 시험약 알렌드론산나트륨수화물정70mg[㈜유영제약]과 대조약 포사맥스70mg정[한국엠에스디(유)]과의 비교용출시험자료는 대조약과 용출양상이 동등하였다.

주1) 이 약은 ㈜유영제약 알렌드론산나트륨수화물정70mg과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전공정을 ㈜유영제약에 위탁 제조하였음.

13. 기타

발암성, 변이원성, 생식독성

1) 이 약을 수컷 마우스에 1, 3, 10mg/kg/day를, 암컷에 1, 2, 5mg/kg/day를 92주간 투여한 발암성 실험결과 고용량을 투여받은 암컷 마우스에서 Harderian gland(인간에는 없는 retro-orbital gland)선종이 증가하였다(p = 0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체투여용량(10mg)의 0.5 ~ 4배에 해당한다. 이 시험결과의 인간과의 관련성은 알려지지 않았다. 1, 3.75mg/kg을 투여한 2년간의 발암성 시험에서 고용량을 투여받은 수컷 랫트에서 갑상샘종이 증가하였다(p = 0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량(10mg)의 1배 및 3배에 해당한다.

2) 시험관에서의 포유류 세포의 돌연변이 분석, 시험관에서의 랫트 간세포의 알카린 추출분석, 마우스 생체내에서의 염색체 이상분석, 시험관에서의 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)에서 이 약은 유전독성이 없었다. 그러나 중국산 햄스터의 난소세포로 실험한 시험관에서의 염색체 이상분석 결과, 거짓양성의 결과를 나타내었다.

3) 이 약은 경구투여시 5mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 4배, mg/m²)까지 랫트(암부)의 수태능에 영향을 끼치지 않았다.

【포장단위】 4정(4정/PTP포장(Alu/Alu)x1)

【저장방법 및 사용기간】 밀폐용기, 습기를 피해(15-30℃)보관, 제조일로부터 24개월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

※ 본 제품에 대하여 자세한 정보를 원하시는 분은 소비자상담실(☎031-377-7909)로 문의하시기 바랍니다.

※ 이 첨부문서 개정일자 이후 변경된 내용은 한국휴텍스제약(주) 홈페이지(www.hutecs.co.kr)에서 확인해 주십시오.

약은 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 합니다.

HUTECS 한국휴텍스제약(주)
경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99

우수의약품제조관리기준 KGMP 적격지정업체

제조의뢰자 : 한국휴텍스제약㈜ 경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 99
제　조　자 : ㈜유영제약 충청북도 진천군 광혜원면 용소2길 33

설명서 작성일 : 180903