

라보니디[®]

(라복시벤원삼입/콜레칼시페롤)

- 【원료성분 및 함량】** 1정 중
- 유효성분 : 라복시벤원삼입(별규) 45mg(라복시벤으로서 41.8mg), 콜레칼시페롤(중등분립(BP) 8mg(비타민D₃로서 800IU)
 - 첨가제 : 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스비타민, 크로스비셀로오스나트륨, 보타본, 폴리소르베이트 80, 폴리비드스테인아크루소, 스테아르산디글리세콜, 올리브유 노란색(03962323), 폴리비타민콜라콜 6000, 락트

【성상】 노란색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

앞 면	뒷 면
	

【효능·효과】 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방
【용법·용량】 라복시벤 투여가 필요한 환자로서 비타닌D₃ 섭취가 불충분한 경우에 복용한다. 1회 1정, 1회 1정씩 경구투여한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
- 1) 라복시벤 투여시 정맥혈전색전증 발현의 위험성은 현재 사용하고 있는 호르몬 대체요법시 보고된 위험성과 유사하게 증가하고 있다. 임신과 상관없이 정맥혈전색전증의 위험성이 있는 환자들에게 대해서는 위험성과 이점을 비교해야 한다. 움직일 수 없는 기간을 연장할 수 있는 질병 또는 상태가 발생하면 경우이다. 이 약의 투여를 중단해야 한다. 심혈이 발생하지 않는 신축성 또는 움직일 수 없기 전 3일후는 약물투여를 중지해야 한다. 초기상처 회복되고 움직일이 완전해지 후에 치료를 다시 시작할 수 있다.
 - 2) 라복시벤은 주로 간에서 대사된다. 간경변과 중증의 간장애(Child-Pugh class A)는 환자에 대하여 라복시벤을 단회투여 하였을 때 라복시벤의 혈중농도는 대조군의 약 2.5배였다. 이러한 증가는 총빌리루빈 농도와 관련이 있었다. 2기/3기/4기 환자에 대한 임상성과 유효성을 평가하기 전에는 이들 환자에게 대한 약의 투여를 권장하지 않는다. 혈청 총 빌리루빈, γ-GTP, ALP, ALT와 AST의 수치 상승이 관찰되면 치료기간 중 지속적으로 관찰해야 한다.
 - 3) 이 약은 폐경 전 여성에 대하여 적응증이 확인되지 않았다.
 - 4) 관상동맥 심장질환이 보고되었으나 관상동맥 시위 임박증(증가한 폐경기 이후 여성에게서 라복시벤은 위약 투여군과 비교시 심근경색, 인슐린 요하는 급성 관상동맥 증후군, 총 심혈관 사망률을 포함한 사망률 또는 뇌졸중 발현에 영향을 끼치지 않았다. 그러나 라복시벤을 투여한 여성에게서 뇌졸중으로 인한 사망률의 증가가 있다. 뇌졸중으로 인한 사망률은 위약 투여군에서 약간 여성 1,000명당 1.5명인 반면, 라복시벤은 약간 여성 1,000명당 2.2명이었다.
 - 5) 뇌졸중의 병력이 있거나 일과성 뇌허혈 발작 또는 심방 세동과 같은 기타 우연한 뇌졸중 위험 요인이 있는 폐경기 이후 여성에게 이 약을 처방할 경우에는 이러한 소견이 고려되어야 한다.
 - 6) 이 약은 혈당관계 질환의 치료 또는 2차 예방을 위해 사용해서는 안 된다. 정상 신장 질환이 없거나, 주요 관상 동맥 이상의 위험이 증가된 폐경 후 여성에 대한 시험에서, 5년간 라복시벤을 투여한 후 심혈관계에 대한 유익성은 입증되지 않았다.
 - 7) 전신 에스트로겐과 이 약의 병용 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았으므로 이 약과 전신 에스트로겐의 병용 사용은 권장되지 않는다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
- 1) 일부 투는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(임신중요에 이 약을 복용하는 경우에는 태아에 대하여 선천적인 결함의 위험성이 증가할 수 있다. 콜레칼시페롤과 콜레칼시페롤의 활성대사체는 모두로 아연이 신생아에게 과다출혈을 일으킬 수 있다. 라복시벤이 모유로 이행하지는 여부는 알려지지 않았고, 모든 약물이 모유로 아연이므로 수유부에게 투여해서는 안 된다.)
 - 2) 심장질환, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥혈전색전증의 환자 또는 혈관이 있는 환자(라복시벤 투여시 심혈관으로 정맥혈전색전증의 보고되었으므로, 이 환자에서 투여시 이 증상이 악화될 수 있다.)
 - 3) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
 - 4) 임신유체 등을 포함한 간질성 환자
 - 5) 한달을 수 수 없는 자궁 출혈 환자
 - 6) 자궁내막암의 징후 또는 증상이 있는 환자(안전성 연구가 적절히 시행되지 않았다.)
 - 7) 정기부동성심(수술 후 회복기, 장기안정기 등에 있는 환자(경고 항 치료))
 - 8) 항산지질혈청증후군 환자(정맥혈전색전증을 일으키기 쉽다는 보고가 있다.)
 - 9) 과다출혈성 질환 환자
 - 10) 과다출혈성 환자
 - 11) 신장결석 환자
 - 12) 이 약의 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에는 투여하면 안 된다.
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
- 1) 경구용 에스트로겐 치료에 대한 저응고성지질혈청(56 mmol/L 또는 500 mg/dL)의 병력이 있는 환자(라복시벤 투여시 혈중 응고성지질의 상승이 나타난다는 보고가 있으므로, 이러한 병력이 있는 환자에는 혈중 응고성지질 수치를 모니터링 한다.)
 - 2) 중증 또는 중증 심장애 환자(유효성과 안전성이 확립되지 않았다.)
 - 3) 의사의 치료를 받고 있는 환자
 - 4) 신장결석의 이력이 있는 환자
 - 5) 유육종증 환자
 - 6) 움직이지 제한적인 환자 (척수결절)
 - 7) 비타딘이아진 유도체를 투여한 환자
 - 8) 거트부동성심(수술 후 회복기, 장기안정기 등에 있는 환자(경고 항 치료))
 - 9) 다기관성 D 제제를 복용하는 경우
 - 10) 치아로트 또는 비비탈루 약을 복용한 경우
 - 11) 치아치제 미노제 복용한 경우
 - 12) 글루코코르티코이드 복용한 경우
4. 이상반응
- 아래에 명시된 정보는 라복시벤 단일제에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.
- 라복시벤에서 수집된 정보
- 1) 임상시험에서의 이상반응
 - 1) 13,000명 이상의 폐경기 이후 여성에 대한 골다공증 치료와 예방 임상 시험들에서 이상반응이 보고되었다. 이러한 시험들에서 투여기간은 약 60개월이었다. 대부분의 이상반응은 치료 증상을 필요로 하지 않았다.
 - 2) 예방목적의 시험들에서 이상반응으로 인하여 치료를 중단한 환자는 라복시벤 투여군 581명 중 10.7 %였고 위약 투여군 584명 중 11.1 %이었다. 치료목적 시험들에서 임상적 이상반응으로 인하여 약물투여를 중단한 환자는 라복시벤 투여군 2,537명 중 12.8 %였고 위약 투여군 2,576명 중 11.1 %이었다.
 - 3) 골다공증 임상시험에서 라복시벤과 관련된 이상반응은 아래와 같으며, 기관별 발현 빈도에 따라 구분하였다.
 - 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, < 1/10), 때때로(≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000, < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000, < 1/1,000), 빈도 불명

- (수집된 자료에서 평가할 수 없음)
- ① 혈관계 : 매우 자주 혈관혈전(총소) 때때로 심장애 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증, 표피성 정맥혈전색전증(Superficial vein thrombophlebitis)을 포함한 정맥혈전색전증
 - ② 근육격저 및 관절조직계 : 자주 다리 경련
 - ③ 전신 및 투여부위 : 매우 자주 감기증상, 자주 밀초 부종
 - ④ 위약 투여군과 비교하였을 때 혈관화생(안정증)의 발현은 라복시벤 투여군에서 약간 증가하였다(폐경 후 2 ~ 8년)에 경화한 여성에 대한 골다공증 예방을 위한 임상시험에서 라복시벤 투여군이 24.3%, 위약 투여시 18.2 %; 평균 연령 66세인 여성에 대한 골다공증 치료를 위한 임상시험에서 라복시벤 투여시 10.6%, 위약 투여시 7.1% 이러한 이상반응은 치료 초기 6개월 동안 가장 흔하였고, 이후에는 거의 발생하지 않았다.
 - ⑤ 관상동맥질환이 있었거나 관상동맥질환 위험이 높은 10,101명의 폐경기 이후 여성에 대한 시험(라복시벤 혈관화생(안정증)의 발현은 라복시벤 투여군 중 7.8%였고, 위약 투여군 중 4.7 %였다.)
 - ⑥ 골다공증에 대한 라복시벤의 모든 위약 대조 시험에서 심장애 혈전증, 폐색전증, 그리고 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥혈전색전증이 0.8 % 또는 연간 1,000명당 3.22명의 빈도로 발생하였다. 위약군과 비교하여 라복시벤 투여군에서 1.60(0.95, 2.7%)의 상대적 위험성을 관찰하였다. 혈전증의 위험성은 치료 초기 4개월 동안 가장 높았다. 표적성 정맥혈전색전증의 발생 빈도는 1 % 미만이었다.
 - ⑦ RUTH 시험에서 정맥혈전색전증의 라복시벤 투여군에서 약 2.0 % 또는 연간 1,000명당 3.88명의 빈도로 발생하였고, 위약 치료군에서 약 1.4 % 또는 연간 1,000명 당 2.70%의 빈도로 발생하였다. RUTH 시험에서 모든 정맥혈전색전증에 대한 위험률(HR)은 1.44(1.06 ~ 1.95)이었다. 표적성 정맥혈전색전증은 라복시벤 투여군에서 0.1 %, 위약 투여군에서 0.6 %가 발생되었다.
 - ⑧ 기타 이상반응은 다음과 같다(예방목적 시험에서 라복시벤 투여시 5.5%, 위약투여시 1.9%; 치료목적의 환자군에서 라복시벤 투여시 9.2%, 위약투여시 6.0%)이었다. RUTH 시험에서 다기관성은 라복시벤 투여군에서 12.1 %, 위약 투여군에서 8.3 % 발생하였다.
 - ⑨ 감기 증상(FU syndrome)은 라복시벤 투여시 16.2 %, 위약 투여시 14 %에서 보고되었다.
 - ⑩ 통계적으로 유의하지는 않지만(p < 0.05), 유익한 용량비례 경향을 나타낸 변화가 있었다. 이는 밀초 부종(중요)에 영향을 미쳤으며 위약군에서 투여시 3.1 %, 위약 투여시 1.9%이었다. RUTH 시험에서 라복시벤 투여시 7.1 %, 위약 투여시 6.1%이었다. RUTH 시험에서 밀초 부종은 통계적으로 유의하지는 라복시벤 투여군에서 14.1 %, 위약 투여군에서 11.7 %가 발생되었다.
 - ⑪ 골다공증을 위한 위약 대조 시험에서 라복시벤 투여하는 동안 혈소판 수의 약 1 감소(6 ~ 10 %)가 보고된 바 있다.
 - ⑫ AST 및/또는 ALT의 중증도 상승은 드물게 보고되었으며, 라복시벤의 관련성을 배제할 수 없다. 위약 투여군에서 유사한 정도 증가하였다.
 - ⑬ 관상동맥질환이 있었거나 관상동맥질환 위험이 높은 폐경기 이후 여성에 대한 시험(RUTH 시험에서, 다기관성의 추가적인 이상반응은 라복시벤 투여군에서 3.3 %, 위약 투여군에서 2.6 % 발생하였다. 라복시벤 투여군의 당당 절제율 2.3 %는 위약 투여군의 2.0 %와 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
 - ⑭ 몇몇 임상시험에서 복합요법에 지속적으로 대체요법(10명) 또는 추가적인 대체요법(205명)과 라복시벤(317명)을 비교하였다. 우방 증상과 자궁 출혈의 발현은 호르몬대체요법 환자보다 라복시벤 투여 환자에서 더 흔하게 나타났다.
- 2) 시판 후 사용
- ① 시판 후 보고된 이상반응은 아래와 같다.
 - ① 혈액 및 림프계 : 매우 드물게 혈소판감소증
 - ② 소화기계 : 매우 드물게 구역, 구토, 복통, 소화불량과 같은 위장관 증상
 - ③ 전신 및 투여부위 : 드물게 밀초 부종
 - ④ 검사(Investigation) : 매우 드물게 혈압 상승
 - ⑤ 정신신경계 : 매우 드물게 편두통을 포함한 두통
 - ⑥ 피부 및 피하 조직계 : 매우 드물게 발진
 - ⑦ 생식기계 및 유방 : 매우 드물게 중등 정도 및 일과와 같은 중증의 유방 증상
 - ⑧ 혈관계 : 드물게 정맥혈전색전증, 매우 드물게 정맥혈전색전증, 망막정맥 혈전(retinal vein occlusion), 뇌졸중, 심정맥혈전색전증(VTE)과 관련된 사망
 - ⑨ 국내 시판 후 조사 결과 : 국내에서 자발적으로 보고된 4명 중 3명의 경우를 대상으로 실시한 사용성조사 결과, 이상반응 발현율은 1.89 % (293/13,703명)로 보고되었고 라복시벤과 비교하여 약 2.0 %로 보고된 것은 0.75 % (103/13,703명)이었다. 안전성도 0.31 % (43/13,703명), 0.03 % (0.4 % (5/13,703명), 알콜중독, 흡수력, 빈맥, 가려움, 발진, 피로감, 0.03 % (43/13,703명), 소화불량증, 심혈관성 각 0.02 % (3/13,703명) 등의 순으로 나타났다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타내지 않았던 새로운 이상반응은 지혈불응, 가려움증, 심계항진 3명, 발열, 무력, 발진, 근육통, 편두, 알콜중독(여성), 체중증가, 관절염, 루미타이드 각 2명, 흉통, 빈맥, 단단함, 무방치증, 피부부반, 탈장, 체중감소, 경련, 후로관염, 시각이상, 치아이상 각 1명 순이었다.

- 콜레칼시페롤에서 수집된 정보
- 1) 신장결석 - 정신적 증상 : 의식장애 (혈청 칼슘 증가), 두통
 - 2) 위장관 - 구역, 구토, 식욕부진, 체중증가, 갈증증가 (혈청 칼슘 증가)
 - 3) 전신적
 - 4) 심혈관계 : 심혈관계 질환에 따른 급성증상 : 부정맥, 구역, 구토, 정신적 증상, 의의장애 : 갈증증가증(아래 다른 임상 증상 : 증가된 배뇨소변을 늘림), 갈증증가, 식욕부진, 체중증가, 신장결석
 - 5) 신장결석 : 신장결석, 배의 외과 조직에서의 석회화, 개월 증례에 있어서 치명적 진행 (과다복용시)
 - 6) 심장 - 부정맥 (혈청 칼슘 증가)
 - 7) 비뇨기계 - 증가된 배뇨소변을 늘림 : 신장결석, 신장결석(혈청 칼슘 증가)
 - 8) 기타 - 배의 외과 조직에서의 석회화 (혈청 칼슘 증가), 근육통 및 관절통.
5. 일반적 주의
- 1) 일반사항
- 라복시벤
 - 1) 라복시벤은 자궁내막증상을 유발하지 않는다. 라복시벤 투여 중 발현되는 여가 출혈(654명)이 거의 없다. 전진기에 의해 증후군 조지되어 한다. 라복시벤 투여 중 발현되는 자궁출혈과 관련된 두 가지 진단은 자궁내막위류과 양성자 자궁내막염이다. 4년간 라복시벤을 복용한 폐경기 여성에서 양성자의 자궁내막염 발현율은 0.9 %였으며, 위약을 복용한 여성에서는 0.3 %였다.
 - 2) 유방암 환자에 대한 라복시벤의 안전성은 충분히 연구되지 않았다. 초기 또는 진행성 유방암에 대한 치료약물과 라복시벤을 병용할 수 있는지에 대한 자료는 없다. 따라서 골다공증의 치료 및 예방을 위해서는 유방암 치료를 완료한 후(보조 요법 포함) 이 약을 투여해야 한다. 또한, 복통기간 동안 유방암에 이상증상이 있을 경우 적절한 수사를 수행한다.
 - 3) 심장성 유방암 발생에 미치는 이 약의 영향 : 골다공증이 있는 폐경 후 여성에 대한 위약대조 임상시험에서 유방암의 발생율을 평가한 결과 에스트로겐 수용체 양성 침습성 유방암의 발생률이 감소하였으나, 에스트로겐 수용체 음성 유방암의 발생율은 증가하였다. 주요 관상동맥 질환의 위험도가 높은 폐경 후 여성에 대한 위약대조 임상 시험에서 라복시벤원삼입 60 mg을 1회 1회 투여하였을 때 침습성 유방암의 발생율은 위약에 비하여 에스트로겐 수용체 양성 유방암의 발생율은 55 % 감소하였다. 에스트로겐 수용체 음성의 침습성 유방암에서는 감소하지 않았다.
 - 4) 이 약은 남성에게는 사용되지 않는다.
 - 5) 라복시벤은 에스트로겐 결핍에 따른 환관현상(hot flashes) 또는 기타 폐경 증상을 감소시키는 효과는 없다.
 - 6) 총혈 및 유초 등이 습관이 있는 경우는 체중조절 운동과 함께 습관을 고쳐도록 권한다.
 - 7) 운전 또는 기계 사용 능력에 대하여 라복시벤의 영향은 알려지지 않다.
 - 콜레칼시페롤
 - 1) 배타 D 결핍(통상, 25-hydroxyvitamin D의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다.
 - 2) 비타 D 결핍 위험이 큰 환자에서, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 더 높은 용량의 비타 D₃ 섭취요구량이 증가한다.

- 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타 D₃ 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여 한다.
- (3) 125 dihydroxyvitamin D₃ 조절되지 않고 고인상되는 실험에, 베헤일, 린트론, 사르코이 D₃에 있는 환자에게 비타 D₃ 보충제를 투여하면 과다출혈 및/또는 과다출혈이 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 이와 함의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.
- 2) 환자에게 제공되어야 할 정보
- (1) 환자자 감수 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타 D₃ 결핍 위험이 큰 환자(예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 추가 비타 D₃ 보충제를 복용해야 한다. 위양과 흡수장애 증후군이 있는 환자에게는 추가적으로 비타 D₃ 보충제가 필요할 수 있음을 알려주어야 한다. 체중변화 운동은 흡수 및/또는 소화되지 않은 것과 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다.

6. 상호작용
- 1) 이 약의 구성분인 라복시벤과 콜레칼시페롤 병용 투여시 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 나타나지 않았다.
 - 2) 다른 약물들과 라복시벤/콜레칼시페롤 복합제제의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았다. 라복시벤과 콜레칼시페롤 개개 약물에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었다.
 - 라복시벤
 - 1) 탄산염 또는 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 포함하고 있는 제산제와 라복시벤은 라복시벤의 전신적 노출에 영향을 주지 않는다.
 - 2) 라복시벤과 알코올의 병용투여는 두 약물의 약동학적 약성에 변화를 주지 않았다. 그러나 프로트론비 작용시간이 약간 감소하였으며, 라복시벤을 알코올 또는 다른 쿠마린 유도체와 병용투여할 때에는 프로트론비 작용시간을 관찰해야 한다. 쿠마린 혈액을 고지치기 때문에 대항 영향은 몇 주 동안 나타날 수 있다.
 - 3) 라복시벤은 단회투여시 메틸프레드니솔론의 약물동태학적 약성에 영향을 주지 않는다.
 - 4) 라복시벤은 다기관성의 항상상태 AUC에 영향을 주지 않는다. 다기관성의 C_{max}는 5 % 미만 증가하였다.
 - 5) 라복시벤은 폐경기 이후 여성에 대한 병용약물의 영향에 영향 및 치료 시험에서 평가하였다. 빈번하게 병용투여하는 약물들로는 아세트아미노펜, 케타로이드스도알진트제(NSAID)에, 아세트아미노펜, 아세트아미노펜, 나프록센, 경구용 항산제, H₂ 길항제, H₂ 길항제, 그리고 비스테로이드제인 있다. 이와 같은 약물들의 병용투여는 라복시벤의 혈중 농도에 대항 임상적으로 관련있는 영향은 없었다.
 - 6) 임상시험에서 위축성 골다공증 치료가 필요하면, 질에 적용하는 에스트로겐은 병용이 가능했다. 위약과 비교하여 라복시벤 투여 환자에서 사용은 증가하지 않았다.
 - 7) 디아제팜, 디아지스타, 리도카인과 같은 단백결합력이 높은 약물의 병용은 주의해서 사용한다. 확인되지 않은 영향은, 라복시벤은 다른 약물의 단백결합에 영향을 미칠 수 있다. 라복시벤은 혈장 단백질에 95 % 이상 결합된다. in vitro에서 라복시벤은 알코올, 페니토인 또는 에탄올의 결합을 방해하지 않는다.
 - 8) 콜레칼시페롤은 70세 이후 노인 환자에서 라복시벤의 흡수율과 장간순환을 유의하게 감소시키므로 병용투여해서는 안 된다.
 - 9) 알피실린과 빈번투여시 라복시벤의 최고농도는 감소한다. 그러나 라복시벤의 빈번투여시 흡수율과 배설율은 영향을 주지 않으므로, 이 약은 알피실린과 병용투여할 수 있다.
 - 10) 라복시벤은 치료하는 동안, 다음과 같은 변화가 자주 관찰된다 : 혈청 HDL - 2 cholesterol subtraction 및 apolipoprotein A1의 증가, 혈청 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 트리글리세리드, apolipoprotein B 및 lipoprotein (a)의 감소
 - 11) 라복시벤은 총 콜레스테롤 농도 증가와 일치하는 호르몬 결합성 콜레스테롤 농도(성호르몬 결합 글로불린(SHBG), 디옥신 결합 글로불린(TBG), 코르티코스테로이드 결합 글로불린(CBG))을 약간 증가시킨다. 이와 같은 변화는 우리 의사의 농도에 영향을 주지 않는다.
- 콜레칼시페롤
- 1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물
 - 알레스트라(Oestra), 광물성 기체, 오르리스타(Orlistat), 담즙산 제거제(예, 콜레스타디린, 콜레스티라미드)은 비타 D₃의 흡수를 저해할 수 있다. 비타 D₃의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.
 - 2) 콜레칼시페롤의 미화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물
 - 혈청알제, 시메티딘, 치아지딘 또는 비타 D₃ 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타 D₃의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.

7. 일부 및 수유에 대한 주의
- 라복시벤
- (1) 이 약은 폐경기 여성에게만 사용된다.
 - (2) 가임여성인 이 약을 복용해서는 안 된다. 라복시벤은 일부에게 투여시 태아에 손상을 줄 수 있다. 만약 임신중 이 약을 잘못 투여하였거나 약물투여 기간에 임신한 경우에는 태아에 미칠 수 있는 잠재적인 위험을 환자에게 알려야 한다.
 - (3) 라복시벤이 임신에 의해지는 확인되지 않았다. 따라서 수유부에 대한 연구는 권장하지 않는다. 이 약은 수유아의 발달에 영향을 줄 수 있다.
- 콜레칼시페롤
- 1) 콜레칼시페롤(비타 D₃)에 대한 자료는 없다. 이 약과 콜레칼시페롤(비타 D₃)을 임신한 도중에 고용량으로(임신에 한한 10,000 IU 이상) 투여할 경우, 우산율과 태아의 대동맥혈청 농도발생이 증가하였다. 비타 D₃를 임신한 상태로 임신 40,000 IU를 투여한 결과 신생아 사망, 태아 체중 감소, 출생 후 골밀의 급격한 감소가 나타났다.
 - 2) 콜레칼시페롤과 이 약을 동시에 복용하는 경우로 이행된다.
8. 소아에 대한 주의
- 소아에 대한 유효성과 안전성이 확보되지 않았으므로, 소아에게는 투여하지 않는다.
9. 고령자에 대한 주의
- 7,705명의 폐경 후 여성에 대하여 실시한 골다공증 치료 임상에서, 4,621명의 여성이 고령자(65세 이상)가 아니었다. 이 중 8,451명의 여성이 75세 이상이었다. 골다공증 치료 임상시험에서 고령 또는 폐경 후 여성에서의 안전성 및 유효성이 동등하였다.
- 콜레칼시페롤
- 고령자에서 비타 D₃ 섭취요구량이 증가된다.
10. 과량투여시의 처리
- 아래에 명시된 정보는 라복시벤과 콜레칼시페롤 개개의 성분에 대한 연구에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.
- 라복시벤
- (1) 임상 연구에서 8주 간의 일일 용량 600 mg과 3년 간의 일일 용량 120 mg을 기준으로 하였다. 동등성시험에서 컷오프 마우스에 5,000 mg/kg 체표면적에 120 mg/kg 각각 사마의 80배, 405배를, 원숭이에게 1,000 mg/kg(사마 AUC의 80배)을 1회 경구투여 했을 때, 치사율은 없었다.
 - (2) 성인에 단일 용량으로 120 mg 이상 투여한 경우 다리 경련과 어지럼이 보고되었다. 2세 이하 영아에게 사마 초과다 복용된 경우, 보고된 최대 용량은 180 mg이었다. 어린이에게 사마 초과다 복용된 경우 중증은 운동소실, 어지럼, 구역, 발진, 설사, 진전, 혼조, ALP의 증가였다.
 - (3) 최미로 투여한 피다 용량은 약 1.5 g이었다. 과량투여와 관련된 사망은 보고되지 않았다.
 - (4) 이 약에 대한 독성 해독제는 없다.
- 콜레칼시페롤
- (1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사제인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로 (4 mg/kg) 단일 경구투여한 결과 치사율은 위약제에 나타났다.
 - (2) 에르고칼시페롤(비타 D₃) 600,000 IU를 간헐적으로(연 1회 내지 2회) 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련된 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한적이다. 비타 D₃ 독성과 관련한 징후와 증상은 과다출혈증, 고칼슘혈증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다증증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이다. 비타 D₃ 독성이 의심되는 환자는 독성과 쇠약의 칼슘수치를 모니터링하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 신신 글루코코르티코이드

투여요율 등이 있다. 비타 D₃를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 라보니디의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는 사고현안이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 폐기기를 위한 정보

1) 약독성 정보

시말의 라보니디 정(경구용유효성)과 대조 및 용량분류(경구용유효성) (일본제 약제사) (중등분립)을 2×2 표지시판으로 각 2명씩 건강성 시험에 공개시 단회 경구투여하여 47명의 혈중 라복시벤 및 콜레칼시페롤을 측정할 결과, 비교평가항목(AUC, C_{max})을 0.7배로 낮추어 통지 처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log₁₀ 0.80에서 log₁₀ 1.25 이내로써 약동학적으로 동등함을 입증하였다.

(라복시벤)

구 분	비교평가항목	참고평가항목		
	AUC _{0-96h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조	17,18±6.69	0,7050±0,385	5.5 (2.0~48.1)	19.9±13.5
시험약	16,78±9.13	0,685±0,4392	5.0 (2.0~24.0)	18,3±8.5
90% 신뢰구간 (7주: log ₁₀ 0.8~log ₁₀ 1.25)	log 0,8797 ~1,0450	log 0,8118 ~1,0986	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2} : 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=47)

AUC : 투약시간부터 최종 혈중농도 측정 시간까지의 혈중농도-시간 곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달 시간

t_{1/2} : 일단 소실 반감기

비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

(콜레칼시페롤)

구 분	비교평가항목	참고평가항목		
	AUC _{0-72h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조	93,05±31.10	2,573±0,621	16.0 (10.0~31.6)	22,5±20.6
시험약	96,44±39.95	2,611±0,889	14.0 (10.0~72.0)	25,8±20.0
90% 신뢰구간 (7주: log ₁₀ 0.8~log ₁₀ 1.25)	log 0,8668 ~1,0905	log 0,9193 ~1,0454	-	-

(AUC, C_{max}, t_{1/2} : 평균값±표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n=47)

AUC : 투약시간부터 최종 혈중농도 측정 시간까지의 혈중농도-시간 곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달 시간

t_{1/2} : 일단 소실 반감기

비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간

- 2) 효능시험정보
- (1) 발발성, 변이형성, 생식독성
- 아래에 명시된 정보는 라복시벤과 콜레칼시페롤 개개의 성분에 대한 연구에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.
- 라복시벤
- 1) 폐경에 대한 2년간의 발발성 연구에서, 279 mg/kg 약량에서 난소암 발현이 증가하였다. 이 실험군에서 라복시벤의 AUC는 60 mg을 복용한 폐경기 여성의 약 400배였다. 마우스에 대한 2개월 동안의 발발성 연구에서, 41 또는 210 mg/kg 수컷에서 정세포포괴과 정립샘 및 전립선암이, 210 mg/kg 수컷에서 전립선 광학상 선암성종양을 형성하였다. 암컷 마우스에서는, 9 ~ 242 mg/kg(사마 AUC의 0.3 ~ 32배)을 투여받은 동물에서 난소암 발현이 증가하였다. 이러한 연구에서 암컷은 난소 기능이 저하되거나 호르몬 불균형에 대하여 반응이 매우 높은 동물에 의해, 폐경 후의 여성의 난소는 상대적으로 생식 호르몬 자극에 대하여 반응이 없다.
- 2) 라복시벤은 종양의 in vivo 또는 in vitro에서의 일반적인 실험에서 어떠한 유전독성도 나타내지 않았다.
- 3) 암수 페트로 고배전 및 고배전에 라복시벤 5 mg/kg 이상을 투여하였을 때, 임신이 되지 않았다. 암컷 페트로에서, 라복시벤을 투여기간 동안 발정주기를 파괴하였고, 비배란배사기에 약간 감소하고 임신기간을 증가시키고 태아 발생 시기가 변화하는 것이었다. 투여가 끝난 후에 수정은 지연되지 않았다. 착상전 기간동안 수정한 암컷 태아에 대한 투여는 배아작성을 지연 그리고/또는 파괴하였고 그 결과 한배 새끼 크기가 감소하였다. 성체에 미치는 이러한 영향은 라복시벤(에스트로겐 수용체 활성과 일치한다).
- 콜레칼시페롤
- 1) 실험실에서 콜레칼시페롤(비타 D₃)의 발발성 연구는 수행되지 않았다. 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사제인 칼시트리올은 Ames 미생물 발현이 분석 대상상에서 초점형 경우와 돌연변이 없을 경우와 모두에 체내 노출 시험에서 유전독성이 없었다.
- 2) 고미치 에르고칼시페롤(비타 D₃)을 고용량으로 (50,000에서 200,000 IU/kg/day) 컷오프 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었다. 수컷 컷오프의 수컷에 대한 콜레칼시페롤의 잠재적 영향은 알려지지 않다.

- 【저장방법】** 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관
- 【사용기한】**의무표상에 표기
- 【포장단위】** 30정
- ※ 이 제품의 '정부의 소비재정책개발 기준'에 의거 구입처를 통하여 교환 또는 환불받을 수 있습니다.
- ※ 이 첨부문서의 작성일일 이후 변경내용은 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인될 수 있습니다.
- ※ 이 제품 사용 후 부작용(이상반응)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원 (644-6223)에 문의하여 부작용 패치제 투여 시 신중을 할 수 있습니다.

첨부문서 작성연월일 2021. 6. 16



유한양행

본사: 서울시 동작구 노량진로 74
공정: 충북 청주시 청원구 오창읍 연구단지 219

홈페이지 : www.yuhan.co.kr
소비자상담실 : 080-024-1188
(수신자 요금 부담)