

에비맥스디정

라록시펜염산염45mg + Vit D 800IU

SERM+비타민D 골다공증 치료제

전문의약품

【원료약 및 그 분량】 - 1정 중 -

- 유효성분: 라록시펜염산염 (발광라록시펜인)으로서41.8mg) 45mg
- 클레칼시페롤농축분말 (EP)비타민D로서 800IU) 8mg
- 참가제동용구연산염) : 유당수화물(소, 우유)
- 가타첨가제) : 미결정셀룰로오스, 스테아르산비나트륨, 오마이드노난산염(C36H73O2), 클로이드스(인산)수소소, 크로스카멜로오스나트륨, 크로스보마드, 텔크, 모비드, 폴리소르베이트 80, 폴리(에틸렌글리콜)6000

【성 성】노란색의 양면이 불룩한 원형 통분과평형

【호는 호】배경 주색의 골다공증 치료 및 예방

【용법·용량】라록시펜 투여가 필요한 환자로서 비타민D 섭취가 불충분한 경우에 복용한다.

1일 1회, 1회 1정씩 경구투여한다.

【사용상의 주의사항】

1. 【경고】

- ① 라록시펜 투여시 정맥형전색전증 발현의 위험성은 현재 사용되고 있는 호르몬 대체요법보다도 위험성과 유사하게 증가하고 있습니다. 원인과 상관없이 정맥형전색전증의 위험성이 있는 환자들에 대해서는 위험성과 이점을 비교해야 합니다. 즉각할 수 없는 기간을 연장할 수 있는 질환 또는 상태가 발생하는 경우에는 이 약의 투여를 중지해야 합니다. 질환이 발생하지까지 신중히 모든 검사를 실시 수 없기 전 3일보다는 약물투여를 중지해야 합니다. 초기상태는 확고하고 검사가 완전하여도 약물 치료보다 다시 작용 수 있습니다.
- ② 라록시펜은 주로 2에서 4세(나이)나, 간경변과 경증의 간장애(Child-Pugh class A) 있는 환자에 대하여라록시펜을 단독으로 하였을 때 라록시펜의 혈중 농도는 대체로의 약 23배였습니다. 이러한 경우는 총 빌리루빈 농도와 관련이 있었습니다. 간기능장애 환자에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 전에는 이들 환자군에 대한 이 약의 투여를 권장하지 않습니다. 할당 총 빌리루빈, γ-GTP, ALP, ALT와 AST의 수치 상승이 관찰되던 치료기간 중 재발이 관찰되어 합니다.
- ③ 이 약은 다른 약성에 대하여 작용성이 확인되지 않습니다.
- ④ 관상동맥 심장질환이 보아졌고/과거 관상동맥 시술 위험이 증가한 폐경기 이후 여성의 연구에서 라록시펜은 위약 투여군과비교하 심근경색, 심근경색 입원율 요하는 급성 관상동맥 증후군 총 심혈관 사망률에 포함한 총 사망률, 또는 뇌졸중 발병에 영향을 끼치지 않았습니다. 그러나 라록시펜을 투여하였을 때 뇌 뇌졸중으로 인한 사망률의 증가가 있었습니다. 뇌졸중으로 인한 사망률은 위약 투여군에서 2년 간에서 (1000명당 15명)에 비해, 라록시펜은 2년 약성 (1000명당 22명)였습니다. 뇌졸중의 병력이 있거나 일과성 뇌허혈 발작 또는 심혈 관계의 다른 가지 동맥의 뇌졸중 위험 요인이 있는 폐경기 이후 여성에게 이 약을 처방할 경우에는 이러한 약의 고려되어야 합니다.
- ⑤ 이 약은 심혈관계 질환의 때 또는 2차 영향을 위해 사용해서는 안 됩니다. 관상 심장 질환이 있거나, 주요 관상 동맥 이상의 위험이 증가된 폐경 후 여성에 대한 시험에서, 모든 라록시펜을 투여한 후 심혈관계에 대한 유익성은 입증되지 않았습니다.
- ⑥ 전신 에스트로겐과 이 약 병용 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았으므로, 이 약과 전신 에스트로겐의 병용 사용은 권장되지 않습니다.

2. 【다른 환자에는 투여하지 마십시오】

- ① 일부 또는 일부의 경우 발생할 수 있는 여성 및 수유부인산중에 이 약을 복용하는 경우에는 태아에 대하여 선천적인 결함의 위험성이 증가할 수 있습니다. 클레칼시페롤과 클레칼시페롤이 활성대사체 모두은 유산태아 신생아에게 과감상혈증을 일으킬 수 있습니다. 라록시펜이 모두은 야행하는 지는 여부는 알려지지 않았고, 많은 약물들이모유로 이행되므로, 수유부에게 투여하지 않습니다.)
- ② 심방맥 발현증, 백색선증, 망막 질환 발현증을 포함한 정맥형전색전증의 환자 또는 그 병명이 있는 환자(라록시펜 이상반응으로 정맥형전색전증)이 있는 환자에서, 이 환자에 투여시 이 증상은 악화될 수 있습니다.)
- ③ 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- ④ 몸무게 통풍 또는 통풍의 경향이 될 수 있습니다. 20 kg을 넘지 않는 자를 할 환자
- ⑤ 라록시펜의 정류 또는 정류에 있는 환자(선천적전신성 구적혈이 시행되지 않았습니다.)
- ⑥ 장기부전(신장수소 수 회복기, 장기간정지)등에 있는 환자(고지혈증 및 고지혈증)
- ⑦ 알코올지질(알콜중독 환자(정맥형전색전증)을 일으키기 쉽다는 보고가 있습니다.)
- ⑧ 과감상혈증 환자 ⑨ 과감상증 환자 ⑩ 신장장애환자
- ⑨ 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내증(galactose intolerance), Lapp 유당불내 또는 결함형(Lapp lactase deficiency) 또는 모유-갈락토오스 흡수장애(galactose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 【다른 환자에는 신중히 투여하십시오】

- ① 경구용 에스트로겐 치료에서 현재와 고등성지질혈증(5.6 mmol/L 또는 500 mg/dl)의 병력이 있는 환자(라록시펜 투여시 혈중 중성지방 수치가 나타나는 보고가 있으므로, 이러한 병력이 있는 환자는 혈중 중성지방 수치를 모니터링합니다.)
- ② 중증 또는 중증 신장애 환자(유로저작 안전성이 확립되지 않았습니다.)
- ③ 약사의 치료를 받고 있는 환자
- ④ 신장결함의 약력이 있는 환자
- ⑤ 유육종증 환자
- ⑥ 골다양이(비전형적) 환자 (척추골절)
- ⑦ 벤조디아제핀 유도체를 투여한 환자
- ⑧ 거짓강박증(기능지하증 환자
- ⑨ 다른 비타민 D 제제를 복용하는 경우
- ⑩ 히도르도 또는 비탈루루 약물 복용환자
- ⑪ 체지방이 아드레 복용환자
- ⑫ 글루코코르티코이드 복용환자

4. 이상반응

아래에 명시된 정보는 라록시펜 단발제에 대한 임상시험 및 시험 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것입니다.

○ 라록시펜에서 수집된 정보

① 임상시험에서의 이상반응

- ① 13,000명 이상의 폐경기 이후 여성에 대한 골다공증 치료의 예방 임상시험들에서 이상반응이 보고되었습니다. 이러한 시험들에서 투약기간은 6 ~ 60개월이었습니다. 대부분의 이상반응은 치료 중점을 필요로 하지 않았습니다.
- ② 예방적의 시험군에서 이상반응으로 인하여 치료를 중단한 환자는 라록시펜 투여군 38명중 10.7 %였고 위약 투여군 48명중 11.1 %였습니다. 치료군에서의 시험군에서 임상적 이상반응으로 인하여 약물 투여를 중단한 환자는 라록시펜 투여군 2,55명중 128 %였고 위약 투여군 250명중 111 %였습니다.
- ③ 골다공증 임상시험에서 라록시펜과 관련된 이상반응은 아래와 같이, 기준별 발현 빈도에 따라 구분하였습니다. 매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100), (1/10), 때때로(≥ 1/1,000, (1/100), 드물게(≥ 1/1,000, (1/1,000), 매우 드물게(1/10,000), 또는 분포수치치에서 평가할 수 있음
- ④ 혈관계: 매우 자주 혈관질환(고지혈, 때때로 심방맥 발현증, 백색선증, 망막 질환, 정맥형정맥형전색전증(Superficial vein thrombophlebitis)을 포함한 정맥형전색전증
- ⑤ 근육골격 및 결합조직: 자주 2차 전 경련
- ⑥ 전신 및 투여부위: 매우 자주 감기증상, 자주 발진 부종
- ⑦ 위약 투여군과 비교하였을 때 혈관화전색전증의 발현은 라록시펜 투여군에서 약간 증가하였으나(폐경 후 2 ~ 8세) 경화한 여성에 대한 골다공증 예방을 위한 임상시험에서 라록시펜 투

- 여시 24.3 %, 위약 투여시 18.2 %, 평균 연령 66.1년 여성에 대한 골다공증 치료를 위한 임상시험에서 라록시펜 투여시 10.6 %, 위약 투여시 7.1 %, 이러한 이상반응은 치료 초기6개월 동안 가장 흔하였으며, 이후에는 거의 발생하지 않았습니다.
- ⑤ 관상동맥질환이 없었거나 관상동맥질환 위험이 높은 10,800명의 폐경기 이후 여성에 대한 시험(라록시펜에서 혈관화전색전증)의 발현은 라록시펜 투여군 중 78.9 %였고, 위약 투여군 중 47.9 %였습니다.
- ⑥ 골다공증에 대한 라록시펜 모든 위약 대조 시험에서 심방맥 혈전증, 백색선증, 그리고 망막 정맥 혈전증은 포함한 정맥형전색전증이 0.8 % 또는 연간 (1,000명당 3.2명)의 빈도로 발생하였습니다. 위약군과 비교하여 라록시펜 투여군에서 (1600 / 0.8, 2.7)의 상대적 위험성을 관찰하였습니다. 혈전증의 위험성은 치료 초기 3개월 동안 가장 높았으며, 폐경기 약학형전색전증의 발생 빈도는 1% 미만이었습니다.
- ⑦ RUTH 시험에서 정맥형전색전증이 라록시펜 투여군에서 약 2.0 % 또는 연간 (10,000명당 3.8명)의 빈도로 발생되었고, 위약 치료군에서 약 1.4 % 또는 연간 (10,000명 당 2.70명)의 빈도로 발생되었습니다. RUTH 시험에서 모든 정맥형전색전증에 대한 위험률(4.6)은 (1.44),06 ~ 13.80)였습니다. 포괄적 정맥형전색전증은 라록시펜 투여군에서 1 %, 위약 투여군에서 0.6 %가 발생되었습니다.
- ⑧ 기타 이상반응은 다기관에범위목적의 환자군에서 라록시펜 투여시 5.5 %, 위약에서 1.9 %, 치료군적의 환자군에서 라록시펜 투여시 9.2 %, 위약 투여에서 6.0 %였습니다. RUTH 시험에서 다기관은 라록시펜 투여군에서 121 %, 위약 투여군에서 83.3 %발생하였습니다.
- ⑨ 감기 증상(상기)은 라록시펜 투여시 8.2 %, 위약 투여시 4.4 %에서 보고되었습니다.
- ⑩ 통풍(관절염)은 유효치(연) p < 0.001, 위약의 유효한 비례를 나타내 변화를 있었습니다. 이는 말초부종으로 인해 환자군에서 라록시펜 투여시 31 %, 위약 투여시 19.3 %였으며 치료 환자군에서 라록시펜 투여시 71 %, 위약 투여에서 61 %였습니다. RUTH 시험에서 말초부종은 통풍적으로 유효하게 라록시펜 투여군에서 141 %, 위약 투여에서 17.7 % 발생되었습니다.
- ⑪ 골다공증을 위한 위약 대조 시험에서 라록시펜 투여하는 동안 혈소판 수의 약간 감소(~ 10 %)가 보고된 바 있습니다.
- ⑫ AST 및/또는 ALT의 상승도 상승이 드물게 보고되었으며, 라록시펜과의 관련성을 배제할 수 없습니다. 위약 투여군에서 유사한 빈도로 증가하였습니다.
- ⑬ 관상동맥질환이 없었거나 관상동맥질환 위험이 높은 폐경기 이후 여성에 대한 시험(라록시펜에서 심, 대동맥의 추가적인 이상반응)이 라록시펜 투여군에서 3.3 %, 위약 투여군에서 2.6 % 발현되었습니다. 라록시펜 투여군지 심장사망률 23 %는 위약 투여군의 20 %와 통풍적으로 유익한 차이가 있었습니다.
- ⑭ 몇몇 임상시험에서 복합호르몬제의 지속적인 대체요법(10명 또는 주적인 대체요법)20명에서 라록시펜 투여를 비교하였습니다. 위약 중성지방 수치 증감의 발현은 호르몬대체요법 환자보다 라록시펜 투여 환자에서 유익하게 낮았습니다.

2. 시험 후 보고

① 시험 후 보고된 이상반응은 아래와 같습니다.

- ① 혈액 및 림프구: 매우 드물게 림프관비소중
- ② 소변구제: 매우 드물게 구역, 구토, 복통, 소화불량과 같은 위장관 증상
- ③ 전신 및 투여부위: 드물게 말초 부종
- ④ 감시(Investigation): 매우 드물게 발열 증상
- ⑤ 정신경계: 매우 드물게 망상증 또는 망상된 행동
- ⑥ 피부 및 피부 조직: 매우 드물게 발진
- ⑦ 생식기계 및 유방: 매우 드물게 증종, 종괴 및 염통과 같은 증종의 유방 증상
- ⑧ 혈관계: 드물게 정맥형전색전증, 매우 드물게 동맥혈전색전증, 망막혈맥혈전색전증 (retinal vein occlusion), 뇌졸중, 심방맥형전색전증(MI)과 관련된 사망
- ⑨ 국내 시험 후 조사 결과: 3 개월에서 24시간을 위하여 6년 동안 13,703명을 대상으로 실시한 사용 시작조사 결과, 이상반응 발현률은 (189 / 0.033)13,703명으로 보고되었고 라록시펜과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.75 %0.03313,703명였습니다. 연평균증 0.33 % (43/13,703), 결핵률 0.04 %0.03313,703명, 알코올부 손발, 변비, 가려움, 발진 0.03 %0.03313,703명, 소화불량증, 심계항진 0.02 %0.03313,703명 의 순으로 나타났습니다. 이 조사 시간 전 임상시험에서 나타내 있었던 새로운 이상반응은 결핵률 7 가를 4명, 신장결핵 2명, 결핵 무력, 발한, 근육통, 발진, 헤르페스(신), 폐종양과 관련된 투여부위 각 2명, 증종, 두통, 근육통, 흉통부위증통, 피부부연, 발진, 폐종양증, 경련, 호흡곤란, 자각이상, 미각이상 각 1명 순이었습니다.

○ 클레칼시페롤에서 수집된 정보

- ① 신장장애: - 장성적 증상, 약제학적(혈청 중성 칼슘) 지 동통
- ② 위장관 - 구역, 구토, 식욕부진, 체중감소, 소화불량(지질 혈청 중성 칼슘)
- ③ 전신질환:
 - 신장질환, 뼈의 외곽 조직에서의 석회화, 개별 증상에 있어서 치형적 진행(과다흡수)
- ④ 사망 - 부장형(혈청 중성 칼슘)
- ⑤ 비타기능 - 증가된 뼈(나트륨) 농도, 신장결핵, 신장질환(혈청 중성 칼슘)
- ⑥ 기타 - 뼈의 외곽 조직에서의 석회화(혈청 중성 칼슘), 근육통 및 관절통.

5. 알레르기 주의

① 알레르기

○ 라록시펜

- ① 라록시펜은 자궁내막증을 유발하지 않습니다. 라록시펜 투여 중 발생한 아반 지출증후도 예 가지 않은 것이며, 전신적 약해 증세가 나타내어집니다. 라록시펜 투여 중 발생한 자궁출혈과 관련된 가장 흔한 두 가지 진단은 자궁내막위축과 양성의 자궁내막출혈입니다. 자궁내막시멘트를 복용한 폐경기 여성에서 양성의 자궁내막출혈 발현률은 0.9 %였고, 위약을 복용한 여성에서는 0.3 %였습니다.
- ② 위양성 환자에 대한 라록시펜의 안전성의 충분히 연구되지 않았습니다. 초기 또는 3개월 위양성에 대한 치료와라록시펜을 병용할 수 있는 지에 대한 것은 없습니다. 따라서 골다공증의 치료 및 예방을 위해서는, 위양성 치료를 완료한 환자30 일로 완료되어야 약을 투여해야 합니다. 또한 복용기간 동안 위양에 이상증상이 있을 경우 정해진 검사를 수행합니다.
- ③ 침습성 위양성 발병에 미치는 이 약의 영향: 골다공증에 있는 폐경 후 여성에 대한 위양자30 임상 시험에서 위양성의 발현율을 평가한 결과 에스트로겐 수증제 양성 침습 위양성의 발현율이 감소되었습니다. 에스트로겐 음성 침습성 위양성의 발현율은 감소하지 않았습니다.
- ④ 주 관상동맥 질환의 위험이 높은 폐경 후 여성에 대한 위양자30 임상시험에서 라록시펜염산염 60 mg 1일 1회 투여했을 때 침습성 위양성의 발현율은 위양에 대하여 에스트로겐 수증제 양성의 침습성 위양성은 56 % 감소하였습니다. 에스트로겐 수증제 양성의 침습성 위양성에 미치는 감소하지 않았습니다.
- ④ 이 약은 남성에 대해서는 사용되지 않습니다.
- ⑤ 라록시펜은 에스트로겐 결핍에 따른 골반확장(hot flashes) 또는 기타 폐경 증상을 감소시키는 효과는 없습니다.

- ⑥ 혈관 및 골주 동맥의 용이 있는 경는 폐경증상 운동과 혈관 흐름을 개선도록 관련이다.
- ⑦ 골주인 또는 기타 사용 능력에 대하여 라록시펜의 영향은 알려져 바 없습니다.
- 클레칼시페롤
 - ① 비바인(D) 결핍증상, 25-hydroxyvitamin D의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우를 치료하기 위해 이 약은 단독으로 투여해서는 안 됩니다.
 - ② 비바인(D) 결핍 위험이 큰 환자(예: 고령, 고령, 오장소)에 있는 환자, 만성 질환자에게는 더 높은 용량의 비바인 D 보충제가 필요할 수 있습니다. 위양성 흡수장애 증후군이 있는 환자는

- 더 높은 용량의 비바인 D 보충제가 필요할 수 있으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려해야 합니다.
- ③ 125 dihydroxyvitamin D3 조제되지 않고 과잉생성 또는 질환에, 백색선증, 림프관, 지루성피드(증)이 있는 환자(예:비바인 D3 보충제를 투약한 과감상혈증 및/또는 과감상증)이 악화될 수 있습니다. 이러한 환자들은 오히려 용량의 감소를도록 모니터링해야 합니다.
- ④ 환자에서 감소 섭취가 불충분한 경우 보충제를 복용해야 합니다. 비바인 D 결핍 위험이 큰 환자(예: 고령, 고령, 오장소)에 있는 환자, 만성 질환자에게는 초기로 비바인 D 보충제를 복용해야 합니다. 위양성 흡수장애 증후군이 있는 환자(예:는 추가적으로 비바인 D 보충제가 필요할 수 있음)을 알려주어야 합니다. 처방부터 운동은 중요 및/또는 자진 증후와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 합니다.

6. 상호작용

- ① 이 약의 주성분인 라록시펜과 클레칼시페롤 병용 투여 시 임상적으로 유익한 약동학적 상호작용은 나타나지 않습니다.
- ② 다른 약물들과 라록시펜/클레칼시페롤 복합제와의 약물상호작용에 대한 연구는 수행되지 않았으나, 라록시펜과 클레칼시페롤 병용 투여에 대한 연구는 아래와 같이 수행되었습니다.
- 라록시펜
 - ①) 단일섭취 또는 수반섭취(약효) 수반하여 그해를 포함하고 있는 제산제와 동시투여는 라록시펜의 신장적 흡수에 영향을 주지 않습니다.
 - ②) 라록시펜과 와르파린의 병용투여는 두 약물의 약물동력학적 양상에 변화를 주지 않습니다. 그러나 프로트발린 작용시간(약간 감소)하였으며 라록시펜을 와르파린 또는 다른 자바린 모두은 제제 병용투여 때에는 프로트발린 작용시간을 관찰해야 합니다. 쿠라린 방혈증과자바린을 이 이 사용자는 있는 환자(예:에 이 약 투여를 시작한다면 프로트발린 작용시간에 대한 영향은 몇 주동안 나타날 수 있습니다.
 - ③) 라록시펜은 단회투여시 메틸페니드나솔론의 약물동력학적 양상에 영향을 주지 않습니다.
 - ④) 라록시펜은 다른 증상의 형성제 AUC에 영향을 주지 않습니다. 다량의 Cmax는 5% 미만 증가되었습니다.
 - ⑤) 라록시펜의 혈중 농도에 대한 병용투여의 영향을 예방 및 치료 시에에서 평가되었습니다. 반면 화제 병용투여하는 약물들은 아사비타(나트륨 비이온/소염통제제NSAID)에, 아세트산 리살신, 아세트산 나트륨염, 경구용 항생제 H 결합제, H2 결합제, 그리고 펜도자카페인 등이 있습니다. 이들 간의 약물동력과 병용투여는 라록시펜의 혈중 농도에 대해 임상적으로 큰 연은 영향을 없습니다.
 - ⑥) 임상시험에서 위양성 침습성 치료가 필요하면, 침해 적용하는 에스트로겐은 병용이 가능했습니다. 다. 위약과 비교하여 라록시펜 투여 환자에서 사용은 증가하지 않았습니다.
 - ⑦) 다메텐, 다비수스, 라도카인 같은 단백결합력이 높은 약물과의 병용은 주의해서 사용합니다. 다. 확인되지는 않았으나, 라록시펜은 다른 약물의 단백결합에 영향을 미칠 수 있습니다. 라록시펜은 혈장 단백질에 85 % 이상 결합합니다. In vivo에서 라록시펜은 와르파린, 메타인산 또는 터 클로마린 결합을 방해하지 않습니다.
 - ⑧) 클레칼시페롤은 7가지 용량과 환자수는 라록시펜의 흡수와 장간소환을 유익하게 감소시키므로 병용투여에는 연됩니다.
 - ⑨) 항암제들과 병용투여 라록시펜의 최고농도는 감소합니다. 그러나 라록시펜의 전반적인 흡수 변화와 배설률은 영향을 주지 않으므로, 이 약은 암과신장과 병용투여 할 수 있습니다.
 - ⑩) 라록시펜으로 치료하는 동안 다음과 같은 변화가 자주 관찰됩니다: 혈청 HDL-2 cholesterol subfraction 및 apolipoprotein A의 증가, 혈청 총 콜레스테롤, LDL, 콜레스테롤, 비바인(나트륨, adoliponol B 및 lipoprotein)의 감소
 - ⑪) 라록시펜은 총 호르몬농도 증가와 일치하는 호르몬 결합성 글로불린 농도(호르몬 결합 글로불린 린)45% 이상 감소 (콜로콜린), 코르티코스테로이드 결합 글로불린(C3G)를 약간 증가시킵니다. 이러한 감소는 병용 투여 호르몬의 농도에 영향을 주지 않습니다.

○ 클레칼시페롤

- ①) 클레칼시페롤 흡수를 재할 수 있는 약물
 - 위산소제(Oricel), 광물성 기름, 오메가3지방산, 담즙산 제제(예: 클레칼시펜, 클레칼시페롤)은 비바인 (D) 흡수를 재할 수 있습니다. 비바인 (D)의 추가적인 보충을 고려해야 합니다.
- ②) 클레칼시페롤의 아하중(acabrom)을 중화시킬 수 있는 약물
 - 항산제 시메티딘, 제지마이드는 비바인 (D)의 아하중을 중화시킬 수 있습니다. 비바인 (D)의 추가적인 보충을 고려해야 합니다.

7. 알 및 수유부에 대한 투여

○ 라록시펜

- ① 이 약은 폐경기 여성에만 사용한다.
- ② 가임여성이 이 약을 복용해서는 안 됩니다. 라록시펜은 임부에게 투여시 태아에 손상을 줄 수 있습니다. 만약 임산 중 이 약을 잘못 투여하였자 약물투여 기간에 임신한 경우에는 태아에 대한 연구는 아직 없습니다.
- ③ 라록시펜이 모유로 이행되는 지 확인되지 않았습니다. 따라서 수유에 대한 사용은 권장하지 않습니다. 이 약은 수유부의 발달에 영향을 줄 수 있습니다.
- 클레칼시페롤
 - ①) 클레칼시페롤(비바인 D3)에 대한 자료는 없습니다. 에르고칼시페롤(비바인 D3)을 임신한 도기에 고용량으로(태아에 대한 0.0001 IU) 투여한 결과, 유산율과 태아의 (특히) 혈청 칼슘수 방생이 증가되었습니다. 비바인 D3을 임신한 환자(태아에 대한 40,000 IU를 투여한 결과) 신생아 사망, 태아 체중 감소, 출생 후 장기간 골형성 손상(가) 나타났습니다.
 - ②) 클레칼시페롤이 활용처에는 모유로 이행합니다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 유효성과 안전성이 확인되지 않았으므로, 소아에게는 투여하지 않습니다.

9. 고령자에 대한 투여

○ 라록시펜

- 7,000명의 폐경 후 여성에 대하여 실시한 골다공증 치료 임상에서, 460명의 여성이 고령자(65세 이상)로 간주되었습니다. 이 중 865명의 여성이 75세 이상이었습니다. 골다공증 치료 임상시험에서 고령 또는 폐경 후 여성에서의 안전성과 유효성은 동등하였습니다.
- 클레칼시페롤
 - ①) 고령에서 비바인 D3 섭취규정이 정립됩니다.
- 10. 과량투여시의 조치
 - ①) 아래에 명시된 정보는 라록시펜과 클레칼시페롤 병용 투여에 대한 연구에서 나타난 결과를 근거로 한 것입니다.

- ① 임상 시험에서 6주 간의 유효 일량 600 mg과 3년 간의 유효 일량 120 mg은 투여환자가 좋았습니다. 다. 동물시험에서 캣트와 마우스에 5,000 mg/kg체중당일을 기준으로 각각 약성의 8배, 40배를 현용하여(100 mg/kg사실 AUC의 80배를) 1회 3주 후 혈청에 채취했습니다.
- ② 생리대에 단일 용량으로 120 mg 이상 투여한 경우 다른 것과 유사(예: 보고되었습니다. 2 주 사이 생리대에 시고로 각각 복용된 경우, 보편적 최대 복용량은 800 mg이었습니다. 어떤 이에게 시고로 4회 복용한 경우 증상은 운동장애, 어지럼, 구토, 발진, 설사, 전신 홍조, AP 의 증가되었습니다.
- ③ 최대로 투여된 4주 용량은 약 15.0 %였습니다. 과량투여와 관련된 사망은 보고되지 않았습니다. ④ 이 약에 대한 특정 해독제는 없습니다.

○ 클레칼시페롤

- ①) 클레칼시페롤의 호르몬적 대체제인 칼시트리올을 마우스에 고용량으로(4 mg/kg) 1회 경구 투여한 결과 지사물이 유해하지 나타났습니다.
- ②) 에르고칼시페롤(비바인 D3) 600,000 IU를 1개월(30일)에 걸쳐 2회 12일 투여하였을 때독성(예: 대한 보고는 없었으나) 급성 투여후 4일째, 중증 고칼혈증, 혈청의 포도당(모양)은 식이 내 칼슘수 취제제 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여와등 동이 있습니다. 비바인 (D)를 제거하기 위한 용량은 800-1,000 mg이었습니다.

11. 보충 및 취급상의 주의사항

- ①) 아메이브의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- ② 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 시효(효과)가 되거나 물질 유해에서 배제되지지 않으므로 이 를 주의합니다.

12. 전조기를 위한 정보

① 약동학적 정보

시험한 라비나디제(유용양행)과 대체의 병용투여시험 (영문판역자) (일본고려(미주) 전경용 위탁제)를 2x2 교차시험으로 2 주 25명 2간환 52에 대해 골골 시 1회 경구투여하여 47명의 혈중 라록시펜 및 클레칼시페롤을 측정한 결과, 비교연구(항약제)AUC, Cmax를 비교한하여 통계 차이를 얻을 때, 평균치 치의 90% 신뢰구간(1) log(8에서 log(25) 에 의해) 약동학적으로 동등함을 입증하였습니다.

(라록시펜)

구분	비교연구항목		참고연구항목	
	AUC ₀₋₂₄ nm (log: nm·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	ln (hr)
대조적	영문판두배(영문판역자) 17.8±6.0(8)	0.700±1.0(8)(5)	5.5 (2.0~48.0)	19.8±0.5
시험적	라비나디제(유용양행) 18.6±8.1(3)	0.691±1.0(8)	5.0 (2.0~24.0)	18.3±8.5
90% 신뢰구간*				
*기준: log 0.8 ~ log 12(5)				

(AUC, Cmax, ln; 평균값±표준편차; T_{max}: 중앙값(범위) (n=47)
AUC: 투여시간까지 측정혈중농도 정성시간 7까지의 혈중농도 시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도에 도달시킨
ln: 일단 소실 반감기
* 비교연구항목치를 로그변환한 평균치 치의 90%신뢰구간

(클레칼시페롤)

구분	비교연구항목		참고연구항목	
	AUC ₀₋₂₄ nm (log: nm·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	ln (hr)
대조적	영문판두배(영문판역자) 93.05±31.01	2.573 ±0.621	18.0 (10.0~30.6)	22.5±20.6
시험적	라비나디제(유용양행) 96.44±33.95	2.621±0.689	14.0 (7.0~72.0)	25.6±20.0
90% 신뢰구간*				
*기준: log 0.8 ~ log 12(5)				

① 임상시험에서 위양성 침습성 치료가 필요하면, 침해 적용하는 에스트로겐은 병용이 가능했습니다. 다. 위약과 비교하여 라록시펜 투여 환자에서 사용은 증가하지 않았습니다.
- ② 다메텐, 다비수스, 라도카인 같은 단백결합력이 높은 약물과의 병용은 주의해서 사용합니다. 다. 확인되지는 않았으나, 라록시펜은 다른 약물의 단백결합에 영향을 미칠 수 있습니다. 라록시펜은 혈장 단백질에 85 % 이상 결합합니다. In vivo에서 라록시펜은 와르파린, 메타인산 또는 터 클로마린 결합을 방해하지 않습니다.
- ③) 클레칼시페롤은 7가지 용량과 환자수는 라록시펜의 흡수와 장간소환을 유익하게 감소시키므로 병용투여에는 연됩니다.
- ④) 항암제들과 병용투여 라록시펜의 최고농도는 감소합니다. 그러나 라록시펜의 전반적인 흡수 변화와 배설률은 영향을 주지 않으므로, 이 약은 암과신장과 병용투여 할 수 있습니다.
- ⑤) 라록시펜으로 치료하는 동안 다음과 같은 변화가 자주 관찰됩니다: 혈청 HDL-2 cholesterol subfraction 및 apolipoprotein A의 증가, 혈청 총 콜레스테롤, LDL, 콜레스테롤, 비바인(나트륨, adoliponol B 및 lipoprotein)의 감소
- ⑥) 라록시펜은 총 호르몬농도 증가와 일치하는 호르몬 결합성 글로불린 농도(호르몬 결합 글로불린 린)45% 이상 감소 (콜로콜린), 코르티코스테로이드 결합 글로불린(C3G)를 약간 증가시킵니다. 이러한 감소는 병용 투여 호르몬의 농도에 영향을 주지 않습니다.

○ 클레칼시페롤

- ①) 클레칼시페롤 흡수를 재할 수 있는 약물
 - 위산소제(Oricel), 광물성 기름, 오메가3지방산, 담즙산 제제(예: 클레칼시펜, 클레칼시페롤)은 비바인 (D) 흡수를 재할 수 있습니다. 비바인 (D)의 추가적인 보충을 고려해야 합니다.
- ②) 클레칼시페롤의 아하중(acabrom)을 중화시킬 수 있는 약물
 - 항산제 시메티딘, 제지마이드는 비바인 (D)의 아하중을 중화시킬 수 있습니다. 비바인 (D)의 추가적인 보충을 고려해야 합니다.

○ 라록시펜

- ① 캣트에 대한 2년간의 발양성 연구에서, 278 mg/kg 일경것에서 나소삼 발양이 증가했습니다. 이 실험 용량에서 라록시펜의 AUC는 60 mg을 복용한 폐경기 여성의 약 40배였습니다. 마우스에 대한 2개월 동안의 발양성 연구에서, 4 또는 20 mg/kg 수컷에게서 생식세포와 정낭생성 및 정낭 선양이, 20 mg/kg 수컷에게서 정낭발 생리증상 발양의 증가가 관찰되었습니다. 암컷 마우스에서는 9 ~ 242 mg/kg(사실 AUC의 0.3 ~ 33배)를 투여한 동물에서 나소삼의 발양의 증가되었습니다. 이러한 연구에서 암컷은 나소 가 혈청에서 호르몬 자극에 대하여 반응이 매우 높은 생식기 동안에 약물을 투여했습니다. 이와 같은 생리학적 모델에서는 나소삼의 반응이 매우 높은데 반하여, 폐경 후의 여성의 나소삼 생리작용은 생식 호르몬 자극에 대하여 반응이 없습니다.
- ② 라록시펜은 총혈의 In vivo 또는 In vivo에서의 알파인산 실험에서 어떠한 유익성도 나타 내지 않았습니다.
- ③ 암컷 소아에 과배전 및 과배전에 라록시펜 5mg/kg 이상을 투여하였을 때, 암컷이 되지 않았습니다. 다. 암컷 캣트에서 라록시펜은 투여기간 동안 발양증세를 파괴하였고, 비록 현재까지 크기가 약간 감소하고 임신기간을 증가하고 태아 발양 사가기 변화가 있었지만, 투여가 끝난 후에 수 정은 자연되지 않았습니다. 확장된 기간동안 수정된 암컷 캣트에 대한 투여는 배아생성을 전전 그러므로는 파괴하였고 그 결과 현재까지 크기가 감소했습니다. 생식에 미치는 이러한 영향은 라록시펜의 에스트로겐 수증제 사용과 일치합니다.

○ 클레칼시페롤

- ① 캣트에서 클레칼시페롤(비바인 D3)의 발양성 연구는 수행되지 않았습니다. 클레칼시페롤의 호르몬적 대체제인 칼시트리올은 Ames 약제를 콜로니(분배)사실험이 초점적 경우와 존재하지 않음 경위와 마우스 체내 소독(실험적)을 유전성이 없습니다.
- ② 고치된 에르고칼시페롤(비바인 D3)을 고용량으로 (150,0