전문의약품

Selective COX-2 Inhibitor

폴마콕스 캡슐 2밀리그램

[폴마콕시브]

[원료약품 및 분량] 1캡슐 중
· 유효성분 : 폴마콕시브(별규) 2mg
· 첨가제(동물유래) : 젤라틴(기원동물 : 소, 사용부위 : 우내피)
· 기타 첨가제 : 규화미결정셀룰로오스, 탤크, 상 · 하부 흰색의 경질캡슐

[성상] 흰색에서 연한 노란색 가루가 든 상하부 흰색의 경질캡슐제

[효능 · 효과]
골관절염(퇴행관절염)의 증상이나 징후의 완화
선택성 COX-2 억제제인 이 약을 투여하는 경우, 개개 환자의 전반적인 위험성을 평가해야 한다.
(사용상의 주의사항 5. 일반적 주의 참고)

[용법 · 용량]
이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 이 약의 복용량과 노출기간이 증가할수록 심혈관계 위험도가 커지므로 가능한 최단 기간 동안 투여한다. 이 약은 6주 이상의 유효성 및 6개월 이상의 장기 투여 안전성은 확립되어 있지 않으며, 이 약 투여 시 고혈압, 협심증, 부종 등의 이상반응이 나타날 수 있다. 따라서, 이 약의 투여 시 최소한 매달 정기적으로 환자의 증상경감에 따른 투여 지속 여부 및 치료에 대한 반응을 재평가하여야 한다.
성인 : 권장용량은 1일 1회 2mg이며, 식후에 투여하도록 한다. 1일 복용량 2mg을 초과해서는 안 된다. 권장용량에서 치료적 유익성이 없는 경우 이 약의 투여를 중단하고, 적절한 대체치료법을 고려하여야 한다.
간장애 및 신장애 환자 : 투여경험이 없으므로 이 약을 투여해서는 안 된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 매일 세잔 이상 정기적으로 술을 마시는 사람이 이 약이나 다른 해열진통제를 복용해야 할 경우 반드시 의사 또는 약사와 상의해야 한다. 이러한 사람이 이 약을 복용하면 위장출혈이 유발될 수 있다.
2) 심혈관계 위험 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 약물은 중대한 심혈관계 혈전반응, 심근경색증 및 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 투여 기간, 투여 용량, 기저 심혈관계 위험인자에 따라 이러한 위험이 증가될 수 있으며, 심혈관계 질환이 있는 환자에서는 더 위험할 수도 있다. 이 약으로 치료받는 환자에서 심혈관계 이상반응에 대한 잠재적 위험을 최소화하기 위해 최소 유효용량으로 가능한 최단기간 동안 사용해야 한다. 의사와 환자는 이러한 심혈관계 증상의 발현에 대하여 신중히 모니터링 하여야 하며, 이는 심혈관계 질환의 병력이 없는 경우에도 마찬가지로 적용된다. 환자는 중대한 심혈관계 독성의 징후 및/또는 증상 및 이러한 증상(가슴통증, 숨참, 쇠약, 불명료한 발음)이 발현되는 경우 취할 처치에 대하여 사전에 알고 있어야 한다.
3) 위장관계 위험 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 약물은 위 또는 장관의 출혈, 궤양 및 천공을 포함한 중대한 위장관계 이상반응의 위험을 증가시킬 수 있으며 이는 치명적일 수 있다. 이러한 이상반응은 투여 기간 동안에 경고 증상 없이 발생할 수 있다. 고령자는 중대한 위장관계 이상반응의 위험이 더 클 수 있다. 투여 기간이 길어질수록 중대한 위장관계 이상반응의 발생 가능성이 증가될 수 있으나 단기 투여 시 이러한 위험이 완전히 배제되는 것은 아니다. 이 약을 투여하는 동안 위장관계 궤양 또는 출혈의 증상 및 징후에 대하여 신중히 모니터링 하여야 하며, 명치의 통증, 소화불량, 흑색변, 토혈을 포함한 암시적인 증상 또는 중증의 위장관계 이상반응이 의심되는 경우 즉시 추가적인 평가 및 치료를 실시하여야 한다. 고위험군의 환자에게는 비스테로이드성 소염진통제와 관련 없는 다른 대체 치료제를 고려해야 한다.

2. 다음 환자(경우)에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
2) 설폰아미드에 대해 알레르기 반응이 있는 환자
3) 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제(COX-2 억제제 포함)에 대하여 천식, 급성 비염, 비측 폴립, 혈관부종 두드러기 또는 알레르기 반응의 병력이 있는 환자
4) 조절되지 않는 고혈압 환자(수축기혈압 140mmHg 이상 및/또는 이완기혈압 90mmHg 이상)
5) 부종 또는 체액저류 환자
6) 간장애 환자
7) 신장애 환자
8) 활동성 소화성 궤양 또는 위장관 출혈 환자
9) 크론병 또는 궤양성 대장염과 같은 염증성 장질환 환자
10) 울혈심부전 환자(NYHA Ⅱ – Ⅳ)
11) 확립된 허혈성 심장질환자, 말초성 동맥질환 환자 및/또는 뇌혈관 질환자
12) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
13) 수유부
14) 관상동맥 우회로술(CABG) 전후에 발생하는 통증의 치료
15) 고칼륨혈증 환자
16) 혈액응고 장애가 있거나 항응고제를 투여 받고 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 기관지 천식 환자
2) 심부전 환자 또는 그 병력이 있는 환자
3) 고혈압 환자 또는 그 병력이 있는 환자
4) 부종 병력이 있는 환자
5) 이뇨제나 ACE 저해제를 투여중인 환자
6) 저혈량증의 위험이 있는 환자
7) 탈수 환자
8) 고령자
9) 소화성궤양이나 위장관 출혈의 병력이 있는 환자
10) 심혈관계 이상반응(심장발작, 뇌졸중 등)에 대한 고도의 위험인자를 가진 환자(예, 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연 등), 심혈관계 또는 그 병력이 있는 환자
11) CYP3A4에 의한 대사가 어려운 환자
12) 임신을 계획하는 여성(이 약을 복용시 여성 생식능력이 손상될 수 있다.)
13) 당뇨병 환자

4. 이상반응

1) 이 약의 안전성은 골관절염 환자 601명을 대상으로 평가되었다. 골관절염 환자에서의 이 약의 최대 투여기간은 24주이며, 2~3주까지의 투여기간에 해당하는 환자가 가장 많았다. 위약 또는 활성 대조약과의 비교임상시험에 의하면, 이상반응으로 인한 약물투여를 중단시킨 이상반응 중 가장 빈번한 것은 상복부 통증과 소화불량이었다.
이 약의 골관절염 환자 대상 임상시험에서 이 약과의 인과관계에 상관없이 보고된 모든 이상반응은 다음과 같다. 발현빈도는 다음과 같이 정의 한다; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

〈표1〉 이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응

발현기관	이상반응	발현빈도
감염	비인두염	흔하게
	폐렴, 발백선증, 기관지염, 연조직염, 종기, 대상포진, 인플루엔자, 매독, 요로감염, 손톱진균	흔하지 않게
양성 및 악성 신생물	대장 선종	흔하지 않게
혈액 및 림프계 장애	빈혈	흔하게
	피부 유두종	흔하지 않게
면역계 장애	호산구 증가증, 과민반응	흔하지 않게
대사 및 영양계	화학약품 알러지, 당뇨, 고콜레스테롤혈증, 고칼륨혈증	흔하지 않게
정신계 장애	우울한 기분, 주요우울증	흔하지 않게
신경계 장애	두통	흔하게
	불면, 감각이상, 의식적 우울상태, 어지러움, 졸림, 둔함, 알츠하이머형 치매, 진전	흔하지 않게
시각장애	눈부종, 눈꺼풀부종, 눈꺼풀염, 눈꺼풀경련, 눈마름, 각막염, 황반원공	흔하지 않게
귀 및 미로장애	귀 불편감, 체위성 어지럼증	흔하지 않게
심장 장애	두근거림, 협심증, 우각차단, 심근허혈	흔하지 않게
혈관 장애	혈압상승	흔하게
	부정맥, 고혈압, 얼굴홍조, 혈압이상	흔하지 않게
호흡기계 및 흉부 및 종격 장애	기침, 호흡곤란	흔하게
	천식, 콧물, 구강인두통, 습성기침, 비염, 알러지성 비염	흔하지 않게
위장 장애	상복부통, 설사, 소화불량, 오심, 복통	흔하게
	구토, 장운동 장애, 과민성 장증후군, 대변 변색, 식중독, 위궤양, 잇몸염, 치아 장애, 입마름, 장염, 상복부 불편, 위염, 복부불편감, 하복부통, 아프타성 구내염, 변비, 위식도역류염, 대장용종, 식도염	흔하지 않게
간 및 담도계 장애	고빌리루빈혈증	흔하지 않게
피부 및 피하 조직 장애	얼굴부음, 두드러기, 홍반, 신경피부염, 가려움, 전신 가려움, 건조습진	흔하지 않게
근골격 및 연결 조직 장애	관절통, 등 통증, 평발, 관절부음, 목통증, 팔다리 통증, 족저근막염, 근골격 통증, 추간판헤르페니아, 근경련	흔하지 않게
신장 및 요로계	빈뇨, 만성 신부전, 미세알부민뇨증, 요로결석	흔하지 않게
생식 및 유방계	유방통증	흔하지 않게
전신 및 투여 부위	흉부 불편감, 얼굴 부종, 부종, 말초 부종	흔하게
	피로, 전신 부종, 인플루엔자 유사 질환, 체중증가, 무력증, 갈증, 타박상, 찰과상, 열상, 교통사고, 척수 압박 골절 오한, 발열, 벌레물림, 뇌진탕, 인대파열, 인대염좌, 창상, 손목골절	흔하지 않게
검사	열감, 약물과다복용, 호중구 증가, 불포화 철 결합능감소, 프로트롬빈시간 연장, 헤모글로빈 감소, 알라닌아미노전달효소(ALT) 증가, 아스파르테이트아미노전이효소 증가, 크레아틴인산활성화효소 증가, 혈중 크레아티닌 증가	흔하지 않게

2) 이 약의 투여기간에 따른 이상반응 발현빈도를 비교한 결과, 6주 투여 시 보다 24주 투여하였을 때 비인두염, 빈혈, 두통, 상복부통, 등 통증 및 흉부 불편감의 발현빈도가 1%이상 증가하였으며, 두근거림, 협심증, 고혈압, 혈압상승, 혈압이상의 발현빈도도 증가하는 경향으로 나타났다.
3) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과
국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,289명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.66% (252/3,289명, 285건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현 빈도	기관계명	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.03%(1/3,289명, 1건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.43%(14/3,289명, 14건)
드물게 (0.01~0.1% 미만)	신경계 장애	뇌졸중	뇌졸중, 지각 이상, 감각 저하
	피부 및 피하 조직 장애		발진, 약물 발진, 피부 미란
	심장 장애		빈맥
	눈 장애		결막 충혈
	위장관 장애		위장관 장애, 복부 팽창
	대사 및 영양 장애		식욕 감소
	정신 장애		백일몽
	신장 및 요로 장애		배뇨 곤란

5. 일반적 주의

1) 이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 이 약의 복용량과 노출기간이 증가할수록 심혈관계 위험도가 커지므로 가능한 최단 기간 동안 최소 유효 용량으로 투여한다. 이 약은 6주 이상의 유효성 및 6개월 이상의 장기 투여 안전성은 확립되어 있지 않으며, 이 약 투여 시 고혈압, 협심증, 부종 등의 이상반응이 나타날 수 있다. 따라서, 이 약의 투여 시 이 약은 6주 이상의 유효성 및 6개월 이상의 장기 투여 안전성은 확립되어 있지 않으므로, 최소한 매달 정기적으로 환자의 증상경감에 따른 투여 지속 여부 및 치료에 대한 반응을 재평가하여야 한다. 심혈관계 사례의 유의한 위험요소(예. 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 흡연)가 있는 환자에게는 주의 깊게 고려한 후에 이 약을 투여하여야 한다.
2) 고령자 또는 심장기능 장애 환자에게 이 약을 투여할 때에는 의학적으로 적절한 관리가 지속되어야 한다. 치료 도중 증상이 악화될 경우 치료를 중단하는 등 적절한 조치를 취해야 한다.
3) 위장관계 이상반응 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 궤양성 질환이나 위장관 출혈의 병력이 있는 환자에게 처방시 극심한 주의를 기울여야 한다. 소화성 궤양 질환 및/또는 위장관 출혈의 병력이 있는 환자의 경우 이러한 위험인자가 없는 환자에 비해 비스테로이드성 소염진통제 투여 시 위장관 출혈의 발생 위험이 10 배 이상 증가하였다. 위장관계 출혈을 증가시키는 다른 위험인자로는 경구용 코르티코스테로이드 또는 항응고제 병용, 비스테로이드성 소염진통제 또는 아스피린의 병용 알코올 섭취, 흡연, 고령, 허약한 건강상태 등이 있다. 치명적인 위장관계 이상반응에 대한 자발적 보고의 대부분은 고령자 및 허약자에 대한 것이므로, 이러한 환자에게 이 약을 투여 시 특별히 주의하여야 한다.
4) 고혈압 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압을 일으키거나, 기존의 고혈압을 악화시킬 수 있으며, 이로 인해 심혈관계 유해사례의 발생률이 증가될 수도 있으므로 조절되지 않는 고혈압 환자의 경우 이 약을 투여해서는 안 된다. 티아지드계 이뇨제 또는 루프계 이뇨제를 복용중인 환자가 비스테로이드성 소염진통제 복용시 이들 요법에 대한 반응이 감소될 수 있다. 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압 환자에서 신중히 투여해야 한다. 이 약의 투여 초기와 투여기간 동안에 혈압을 면밀히 모니터링해야 한다. 이 약 투여 중 혈압이 유의하게 상승한 경우에는 대체 치료를 고려해야 한다.
5) 울혈심부전 및 부종 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용하는 일부 환자에서 체액 저류 및 부종이 관찰되었다. 이 약은 부종이나 체액저류가 있는 환자에게 투여해서는 안 된다. 프로스타글란딘 합성 저해로 신기능의 악화 및 체액저류가 유발될 수 있으므로 이 약은 심부전, 좌심실 기능 장애, 또는 고혈압의 병력이 있는 환자에서 신중히 투여해야 한다. 또한 이뇨제를 투여하고 있거나 다른 사유로 혈량저하증의 위험이 있는 환자의 경우 또한 이 약 투여시 주의하여야 한다.
6) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염 진통제를 장기간 복용시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 또한, 신혈류를 유지하는데 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로, 심부전 환자, 신부전 환자, 간부전 환자, 이뇨제 ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제를 투여 중인 환자, 고령자 등에서는 특별한 주의가 필요하다. 투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복된다.
7) 진행된 신질환 : 진행된 신질환 환자에서 이 약 사용에 대한 통제된 임상시험은 실시된 바 없다. 따라서, 진행된 신질환 환자에 대해서는 이 약의 투여가 권장되지 않는다. 이 약의 투여를 개시해야 한다면, 환자의 신장 기능에 대해서 면밀히 관찰해야 한다.
8) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 투여로 간기능 수치의 상승이 나타날 수 있다. 이러한 비정상적인 검사수치는 치료가 지속됨에 따라 악화되거나 변화가 없거나 또는 일시적일 수 있다. 또한 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 투여로, 황달, 치명적 전격성 간염, 간괴사, 간부전(일부는 치명적임)을 포함한 중증의 간 관련 이상반응이 드물게 보고되었다. 간기능 이상을 암시하는 증상 및/또는 징후가 있는 환자 또는 간기능 시험결과 비정상인 환자에 있어서는 투여기간 동안 지속적으로 주의 깊게 간기능의 악화 여부를 관찰하고, 비정상적인 간기능 검사결과(정상 상한치의 3배 이상)가 지속적으로 관찰되거나 간질환과 관련된 임상 증상이나 전신적인 징후(예, 호산구증가증, 발진)가 발현되는 경우에는 이 약의 투여를 중지한다.
9) 이 약의 장기간 투여로 빈혈이나 혈액 손실의 증상 또는 징후가 나타나는 경우에는 헤모글로빈 또는 헤마토크리트치 검사를 해야 한다. 선택성 COX-2 억제제는 일반적으로 혈소판 수치나 프로트롬빈 시간(PT), 부분트롬보플라스틴시간(PTT)에는 영향을 미치지 않으며 권장용량에서 혈소판 응집을 억제하지 않으나, 이 약의 임상시험결과 프로트롬빈 시간 연장의 이상반응이 보고되었으므로 주의하도록 한다.
10) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 투여하는 환자는 정기적으로 전혈구검사(CBC) 및 이화학적 검사를 실시해야 한다. 간질환 또는 신질환과 관련된 임상 증상이나 전신적인 징후(예, 호산구증가증, 발진)가 발현되거나 비정상적인 간기능 검사 또는 신기능 검사 결과가 지속되거나 악화되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
11) 유사 아나필락시스 반응 : 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 유사 아나필락시스 반응은 약물에 노출된 경험이 없는 환자에서도 일어날 수 있다. 이러한 복합 증상은 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제 투여 후 비측 폴립을 동반하거나 동반하지 않거나 또는 잠재적으로 치명적인 중증의 기관지 경련을 나타내는 천식 환자에게 전형적으로 발생한다. 이러한 유사 아나필락시스 반응이 나타나는 경우 응급처치를 실시하여야 한다.
12) 피부반응 : 이 약은 설폰아미드 계열의 약물로, 박탈피부염, 피부점막안증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(리엘증후군) 같은 중대한 피부 이상반응을 일으킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 이들 중대한 이상반응은 경고 증상 없이 발생할 수 있으며 설파제 알레르기의 병력이 없는 환자에서도 발생할 수 있다. 대부분의 경우 이러한 이상반응은 투여 초기 1개월 이내에 발생한다. 환자는 중대한 피부 발현 증상 및 증후에 대해 알고 있어야 하며 피부 발진, 점막 병변 또는 물집, 발열, 가려움과 같은 과민반응의 최초 증상 및 징후가 나타날 때 약물 투여를 중단해야 한다.
13) 천식 환자 중 일부는 아스피린에 민감하게 반응할 수 있다. 아스피린 민감성 천식 환자에게 아스피린을 사용하는 경우 치명적일 수 있는 중증의 기관지경련과 관련될 수 있다. 이러한 아스피린 민감성 환자에게서 아스피린과 다른 비스테로이드성 소염진통제 간의 기관지경련을 포함하는 교차반응이 보고되었다. 그러므로 이 약은 이러한 아스피린 민감성 환자에게는 투여하지 않도록 하며, 천식 환자에게는 주의 깊게 사용하여야 한다.
14) 이 약은 코르티코이드 제제를 대체하거나 코르티코이드 결핍증을 치료하기 위한 약물로 사용될 수 없다. 코르티코스테로이드의 갑작스러운 투여 중단은 코르티코스테로이드-반응성 질환의 악화를 초래할 수 있다. 장기간 코르티코스테로이드를 복용해 온 환자에게 이 약을 투여하고자 할 경우에는 서서히 용량을 감소시켜야 한다.
15) 이 약의 약리학적 특성상 발열 및 염증의 다른 증상과 징후를 불현성화하여 통증성 및 비감염성 조건하에서 감염성 합병증의 진단을 지연시킬 수 있다.
16) 심한 탈수 증상을 보이는 환자에 있어서는 수분을 공급한 후 약물 투여를 시작하며 주의 깊게 관찰해야 한다.
17) 이 약은 급성통증 완화(수술 후 또는 발치 후 진통)에 대한 안전성 · 유효성이 확립되어 있지 않았으므로 투여하지 않는다.
18) 수술 후 통증에 사용되는 다른 선택성 COX-2 억제제의 관상동맥 우회로술(CABG) 직후 최초 10~14일까지의 통증 치료를 위한 큰 규모의 통제된 임상시험 두 건의 결과 심근경색과 뇌졸중의 발생률이 증가하였다.
19) 정기적 혹은 필요에 따라 임상검사(요검사, 혈액검사, 신장기능 검사, 간기능 검사, 심전도 검사 및 대변잠혈검사 등)를 실시해, 이상이 확인될 경우 휴약이나 투여중지 등의 적절한 처치를 실시해야 한다.
20) 이 약은 저용량 아스피린(1 일 325 mg 이하) 이외의 비스테로이드성 소염진통제와 투여 용량에 관계없이 병용을 피해야 한다.
21) 이 약을 복용하고 어지러움, 졸음 등을 경험한 환자들은 운전이나 기계를 다루는 일은 피해야 한다.
22) 이 약의 임상시험결과 프로트롬빈 시간 연장의 이상반응이 보고되었으나, 이 약은 혈소판에 대한 작용 연구가 진행된 바 없으므로 심혈관계에 대한 예방요법으로서 아스피린의 대체 약물이 될 수 없다. 항혈소판요법을 받고 있는 환자는 그 치료를 중지해서는 안 되므로, 이 약을 투여하지 않는다.
23) 소염진통제에 의한 치료는 원인요법이 아닌 대증요법임에 유의한다.
24) 교차민감도 : 하나의 비스테로이드성 소염진통제에 감수성을 가진 환자는 마찬가지로 다른 비스테로이드성 소염진통제에도 감수성을 나타낼 수 있다.
25) 자가면역질환 환자(예, 전신홍반루프스(SLE) 및 혼합결합조직병(MCTD) 환자)가 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용시 무균수막염에 걸릴 위험성이 증가할 수 있다.
26) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 경우 당뇨병 환자 또는 혈중 칼륨농도를 증가시키는 약물과 병용투여 시 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 칼륨 수치의 정기적인 관찰이 필요하다.
27) 비스테로이드성소염진통제를 장기간 복용하는 여성에서 일시적인 불임이 보고되었다.
28) 이 약은 식이 영향에 대한 임상시험은 실시되지 않았으므로, 허가된 용법 · 용량을 준수하여 식후에 투여하도록 한다.

6. 상호작용

1) 이 약은 주로 간에서 CYP3A4 에 의해 대사되므로, CYP3A4를 억제하는 약물과 병용 투여할 경우에는 주의하여야 한다.
2) 케토코나졸 400 mg 을 1 일 1 회 병용투여 시 케토코나졸에 의해 이 약의 CYP3A4를 통한 대사가 억제되어 이 약의 AUC가 1.3 배 증가되었으므로 이 약의 병용을 시작하는 경우 일반적인 투여량보다 낮은 투여량을 고려할만하다. 또한, 이 약과 케토코나졸의 병용투여 시 Tmax(중앙값)는 71.9시간으로, 단독투여 시의 9시간보다 연장되었으므로, 케토코나졸과 병용투여 시 치료반응 시간이 지연될 수 있음을 주의한다.
3) 생체 외(in vitro) 연구에서 이 약의 임상용량에서의 혈중 노출 농도에서 주요 CYP 효소들(CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 등)의 작용을 저해하지 않는 것으로 나타났다. 생체 내(in vivo) 시험에서는 연구된바 없으므로, 다른 약물과 병용투여 시에는 의사와 상의해야한다.
4) ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제에 의해 ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제의 항고혈압효과가 감소될 수 있으므로 이 약과 ACE 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 길항제를 병용투여하는 경우 이러한 상호작용을 염두에 두어야 한다. 신기능이 저하된 환자(예, 탈수환자 또는 고령자)에게 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 ACE 억제제나 안지오텐신 II 수용체 길항제와 병용투여하는 경우 일반적으로 가역적인 급성 신부전의 위험이 증가할 수 있다. 그러므로 특히 고령자에게는 이러한 병용투여 시 주의하여야 한다. 환자에게 적절한 수분을 공급하여야 하며, 이러한 병용투여를 시작한 후 정기적으로 신기능을 모니터링 하여야 한다.
5) 이뇨제 : 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 경우 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 푸로세미드 및 티아지드계 이뇨제의 나트륨뇨배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다. 따라서 이들 약물과 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 병용투여 하는 동안에는 신부전 징후를 면밀히 관찰해야 한다.
6) 아스피린과의 병용이 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제의 사용과 관련된 중대한 심혈관계 혈전반응의 위험을 감소시킬 수 있다는 일관된 증거는 없다. 선택성 COX-2 억제제는 저용량의 아스피린(1 일 325 mg 이하)과 병용 투여할 수 있으나, 이 약을 단독 투여하는 것보다 위장관계 이상반응(위장관 궤양) 또는 다른 위장관계 합병증의 발생률이 높아지는 것이 보고되었다. 이 약은 혈소판에 대한 작용에 대해 연구된 바 없으므로 심혈관계에 대한 예방요법으로서 아스피린의 대체 약물이 될 수 없다.
7) 리튬 : 비스테로이드성 소염진통제는 신장에서의 프로스타글란딘 합성억제에 의해 혈청 리튬의 농도를 증가시키고 리튬의 신청소율을 감소시킬 수 있다. 따라서 비스테로이드성 소염진통제와 리튬의 병용 투여 시 리튬의 독성 징후를 주의깊게 관찰해야 한다.
8) 메토트렉세이트 : 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여로 신세뇨관에서 메토트렉세이트의 배설이 지연되어 치명적인 메토트렉세이트의 혈액학적 독성이 증가될 수 있으므로 항암요법으로 사용하는 고용량(15 mg/주 이상)의 메토트렉세이트와는 병용투여하지 않으며, 저용량의 메토트렉세이트와 병용투여 시 신중히 투여되어야 하며, 메토트렉세이트와 관련된 독성에 대한 적절한 모니터링을 고려해야 한다.
9) 쿠마린계 항응고제(와르파린 등) : 위장관계 출혈에 대하여 와파린과 비스테로이드성 소염진통제는 상승작용을 나타낼 수 있으므로 두 약물을 함께 사용하는 환자는 단독으로 투여하는 경우에 비해 중증의 위장관계 출혈의 위험이 높아질 수 있다.
이 약의 임상시험결과 프로트롬빈시간 연장의 이상반응이 보고되었고, 선택성 COX-2 억제제와 와르파린을 병용 투여한 환자의 경우 치명적일 수도 있는 프로트롬빈 시간의 연장과 관련된 중대한 출혈이 보고된 바 있으므로 병용투여하지 않도록 한다. 특히 고령자에서 더 많이 보고되었다.
10) 비스테로이드성 소염진통제와 시클로스포린 또는 타크로리무스와의 병용투여에 의해 시클로스포린 또는 타크로리무스의 신독성이 증가할 수 있으므로 이들 약물과 병용투여 시 신기능을 모니터링하여야 한다.
11) 저용량의 아스피린(1 일 325 mg 이하) 이외에 다른 비스테로이드성 소염진통제와 병용 투여할 경우 이상반응의 위험이 증가할 수 있으므로 병용 투여하지 않아야 한다.
12) 코르티코스테로이드 : 위장관계의 이상 반응(예, 궤양, 출혈)이 증가할 위험이 있다. 특히 고령자(65 세 이상)에게 위험이 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 랫드에 대한 실험에서 이 약은 분만을 지연시키지 않는 것으로 보고되어 있다. 그러나 이 약이 임부의 분만 및 출산에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.
2) 토끼의 배 · 태자 발달시험에서 3mg/kg/day 용량 이상 경구 투여 시 태자의 늑골융합, 흉골분절융합 등의 태자 이상과 심실중격결손의 발현율이 드물게 증가하였다. 랫드의 배 · 태자 발생시험에서는 3mg/kg/day 용량을 경구 투여 시 태자에서 13 번째 갈비뼈의 길이가 대조군이나 낮은 용량군에 비하여 짧은 현상을 관찰하였으며, 이는 태자에서 관찰할 수 있는 통계적으로 의미 있는 현상이었다. 또한 모든 투여군에서 평균 황체 수, 평균 착상 수 및 생존 배 수의 변화가 없었다.
3) 이 약을 임부에게 투여한 임상자료는 없다. 동물실험(토끼 및 랫드)에서 이 약의 투여로 기형발생을 포함한 생식독성이 나타났으나, 사람의 임신에 있어서의 잠재적인 위험은 알려져 있지 않다. 또한 이 약은 프로스타글란딘 합성을 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 임신 말기에 투여 시 자궁무력증을 일으키거나 태아의 동맥관을 조기 폐쇄시킬 수 있으므로 이 약은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 이 약을 투여하는 동안에 임신이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 중지한다.
4) 비스테로이드성 소염진통제 계열 약물의 사용은 그 작용기전으로 인해 난포파열을 방해하거나 지연시킬 수 있으며, 이는 일부 여성에게 가역적 불임을 일으킬 수 있다. 따라서 임신이 어렵거나 불임검사를 받고 있는 여성의 경우 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제 계열 약물의 사용 중단을 고려해야 한다.
5) 프로스타글란딘 합성 억제 작용은 임신에 불리한 영향을 끼칠 수 있다. 역학조사에서 임신초기에 프로스타글란딘 합성을 억제하는 약물을 복용한 후 자연유산의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 동물시험에서는 프로스타글란딘 합성을 억제하는 약물을 투여할 경우 착상실패가 증가하는 것으로 나타났다. 이 약은 랫드에서 1mg/kg/day 용량 이상 투여 시 평균 황체 수, 착상 및 생존 배아수가 현저히 감소되는 것으로 나타났다.
6) 이 약은 혈장과 유사하거나 약간 높은 농도로 랫드의 모유로 이행되어 태자에도 전달될 수 있음이 확인되었다. 많은 약물들이 모유 중으로 이행될 뿐만 아니라 이행될 경우 영아에서 심각한 이상반응의 발생이 우려되므로, 수유부에 대한 약물 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 약물 투여를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18 세 이하의 소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 고령자는 신기능, 간기능 및 특히 심기능이 저하되어 있을 가능성이 높으므로 고령자에게 이 약을 투여하는 경우 적절한 관찰이 요구된다.
2) 70세 이상의 관절염 환자에서 이 약의 혈중 약물 농도는 40~69세의 관절염 환자에서의 혈중 약물 농도 보다 1.4배 높게 나타나 신중히 투여하여야 한다.

10. 임상검사치에 대한 영향

1) 이 약을 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 투여하는 환자는 정기적으로 전혈구검사(CBC) 및 이화학적 검사를 실시해야 한다. 비정상적인 간기능 검사 또는 신기능 검사 결과가 지속되거나 악화되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
2) 다른 비스테로이드성 소염진통제에서는 임상적 유의성은 확인되지 않았으나, BUN 상승이 위약보다 더 빈번하게 관찰되었다.

11. 과량투여시의 처치

1) 비스테로이드성 소염진통제의 과량 투여에 의한 증상은 일반적으로 무기력, 졸음, 구역, 구토, 상복부 통증 등이며, 보조적인 치료로서 회복가능하다. 위장관 출혈도 일어날 수 있으며, 드물게 고혈압, 급성신부전, 호흡억제와 혼수상태 등이 일어날 수 있다.
2) 보통 대증적이고 보조적인 치료를 실시하며 특정한 해독제는 없다.
3) 약물복용한 지 4 시간 이내에 증상이 나타나거나 매우 다량 복용한 경우에는 구토, 약용탄(성인 60~100 g, 소아 kg 당 1~2 g), 삼투압 설사를 이용할 수 있다.
4) 혈액투석, 강제 이뇨, 요의 알카리화, 혈액관류 등의 치료는 이 약의 높은 단백결합률 때문에 유용하지 않다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

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

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
이 약은 마우스 복막 대식세포, 사람 조직 세포(혈소판과 말초 혈액 단핵구) 및 혈액에서 COX-1 보다는 COX-2에 대해 선택적 억제를 나타내었으며, 카라기난으로 염증을 유발한 마우스 공기주머니 모델에서 PGE2 및 6-keto PGF1α 의 생성을 억제하였다.
또한, 시험관내 시험에서 이 약은 CA(carbonic anhydrase) I과 CA II에 대한 저해효과를 나타내었다.
Mycobacterium butyricum이 현탁된 면역증강제(adjuvant), 콜라겐 혹은 카라기난 투여로 인한 염증 유발 동물모델들에서 이 약은 용량 의존적으로 팽창된 발의 부피를 감소시켰다.
이 약은 카라기난으로 유발한 통각과민 모델에서도 용량 의존적으로 통각과민에 대한 저해효과를 나타내었으며 효모 또는 LPS를 투여한 발열 동물모델에서 용량 의존적으로 체온 상승을 억제하였다.
2) 약동학적 정보
이 약은 비임상 약물동태시험에서 혈장 대비 높은 전혈 분포를 나타내었으며, 임상시험에서 전혈의 약물 노출은 혈장보다 80 ~ 100배 높게 관찰되었다.
① 흡수 : 건강한 성인을 대상으로 한 단회 경구투여 임상시험에서 이 약의 혈중 노출 Cmax는 용량 증가에 비례하여 상승하였으나, AUCt(ng · h/mL)는 용량 증가 비율보다 더 크게 상승하였다. 동 임상시험에서 관찰된 최대 혈장 농도(Cmax)는 투여 후 중간값으로 약 5.5 ~ 72시간에 도달하였으며, 투여개시 후 약 20일 후에 혈중 농도는 항정상태에 이를 것으로 예상되었다. 이 약 5mg 단회투여의 반감기는 약 5일이었다.
이 약의 식이영향 평가는 임상에서 수행되지 않았다.
② 분포 : 시험관내 시험에서 이 약의 사람 혈장단백 결합률은 약 92%로 관찰되었으며, 전혈로의 분포 비율은 약 98%이었다.
건강한 성인을 대상으로 한 8mg 부하용량 단회투여 후 2mg 6일 반복투여 임상시험에서 전혈의 약물 노출(AUCt)이 혈장보다 약 50 ~ 70배 높았다. 이 때 항정상태 평균 Cmax는 전혈에서 2,054 ng/mL, 혈장에서 40 ~ 51 ng/mL이었다.
③ 대사 : 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 건강한 성인에게 이 약을 단회 경구투여했을 때 대상자들의 혈장과 소변에서 Phase I 및 Phase II 대사체를 확인하였다. Phase I 대사체는 대상자들의 혈장과 소변에서 모두 검출되었고, 글루쿠론산 포합체(glucuronic acid conjugates)는 소변에서만 검출되었다. 그 외 반응성 대사체는 검출되지 않았다.
④ 배설 : 수컷과 암컷 원숭이에게 [^{14}C]-방사능 표지된 이 약을 단회 경구투여한 후 168시간까지 회수한 배설물에서 검출한 총 방사능은 투여량의 약 70.4%로 정맥투여에 의해 회수된 방사능 54.5 ~ 67.7% 보다 최고 13% 높았다. 또한 경구투여 시 대변의 누적 방사능은 38.5 ~ 49.4%였고, 소변의 누적 방사능은 20.8 ~ 32.1%로 원숭이의 대변과 소변 모두에서 방사능이 검출되었다. 원숭이 배설물에서 회수한 방사능 중 대사체의 비율은 99% 이상이었고, 배설물에서 검출된 모체약물은 투여량의 0.9% 이하였다.
건강한 성인을 대상으로 한 8mg 부하용량 투여 후 2mg 6일 반복투여 임상시험에서 반감소실기는 전혈에서 약 6 ~ 7일, 혈장에서 약 5 ~ 6일 정도로 길었다.
⑤ 약물상호작용 : 건강한 성인을 대상으로 이 약과 케토코나졸 400mg 1일 1회 병용투여 시 이 약의 AUC가 1.3배 증가하였으며, Tmax(중간값)은 이 약 단독투여 9시간에서 71.9시간으로 연장되었다.
3) 임상시험 정보
세레콕시브 200mg 및 위약 대비 이 약 2mg의 통증 감소 효과를 평가하기 위하여 골관절염 환자 362명을 대상으로 임상시험을 수행한 결과, 투여 전 대비 6주째의 WOMAC(Western Ontario and McMaster Universities Index of Osteoarthritis) 통증 점수의 변화량은 이 약과 세레콕시브 투여군 모두 위약군과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하였으며(이 약 p=0.011, 세레콕시브 p=0.001), 이 약과 세레콕시브 투여군 간에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
투여 전 대비 3주째의 WOMAC 통증 점수의 변화량도 이 약과 세레콕시브 투여군 모두 위약군과 비교하여 유의하게 감소하였다(이 약 p=0.001, 세레콕시브 p=0.007).

구분	제3상 임상시험		
	위약 (N=71)	폴마콕시브 2 mg (N=146)	세레콕시브 200 mg (N=145)
WOMAC 통증 점수 변화량 (LS Mean (SE) (95% CI))			
투여 3주째	-2.0 (0.85) (-3.7, -0.4)	-4.9 (0.68) (-6.2, -3.6)	-4.4 (0.68) (-5.7, -3.1)
위약 대비 시험약		-2.9 (0.87) (-4.6, -1.2) p=0.001	-2.4 (0.87) (-4.1, -0.7) p=0.007
세레콕시브 대비 이 약		-0.5 (0.70) (-1.9, 0.9) p=0.471	
투여 6주째		-5.1 (0.70) (-6.5, -3.7)	-5.7 (0.70) (-7.1, -4.4)
위약 대비 시험약		-2.5 (0.98) (-4.4, -0.6) p=0.011	-3.1 (0.98) (-5.1, -1.2) p=0.001
세레콕시브 대비 이 약		0.6 (0.79) (-0.9, 2.2) p=0.425	

4) 독성시험 정보
① 안전성 약리시험
중추신경계 및 호흡기계에 미치는 영향을 평가하기 위하여 랫드에, 순환기계에 미치는 영향을 평가하기 위하여 원숭이에 이 약을 최대 30mg/kg까지 경구투여한 결과, 이 약 투여의 영향은 관찰되지 않았다.
② 반복투여독성시험
랫드와 원숭이에서 임상 투여 경로인 경구로 반복 투여하여 독성시험을 실시한 결과, 무독성량(NOAEL)은 랫드 26주 시험에서 수컷 1.25mg/kg/day 미만, 암컷 0.3mg/kg/day, 원숭이 39주 시험에서 1.25mg/kg/day로 관찰되었다. 랫드 및 원숭이에서 공통된 독성 증상으로 염증, 궤양 등을 동반한 소화관장애가 주로 관찰되었다.
③ 유전독성시험
박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험 및 마우스 소핵시험에서 이 약은 변이원성을 나타내지 않았으나, CHO 세포를 이용한 염색체이상시험 200μ g/mL에서 대사활성계 존재 시 염색체이상을 가진 세포의 빈도 증가가 관찰되었다.
④ 발암성시험
이 약을 랫드 수컷 1mg/kg 및 암컷 0.3mg/kg까지 각각 102주 및 91주간 경구투여하였을 때 종양을 유발하지 않았으며, 시험에 사용된 최고 용량에서의 176일째 노출(AUC_{0-24h})은 임상 권장용량 2mg 노출 대비 각각 2.8배 및 3.0배의 안전역을 나타낸다.
이 약을 마우스에 최대 6mg/kg까지 78주간 경구투여하였을 때 종양은 유발되지 않았으며, 시험에 사용된 최고 용량에서의 26주째 노출(AUC_{0-24h})은 임상 권장용량 2mg 노출 대비 수컷 및 암컷 각각 2.7배 및 3.4배의 안전역을 나타낸다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1 ~ 30 ℃)보관

[포장단위] 30 캡슐/병, 100 캡슐/병

※ 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과하였거나 변질 · 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, "소비자 피해보상규정"에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.
※ 의약품 부작용 피해구제신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 할 수 있습니다.
※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.
※ 작성일자 이후 변경된 내용은 의약품안전나라(nedrug.mfds.go.kr) 또는 031)314-0329 (소비자상담실)에서 확인할 수 있습니다.

문안작성일 : 2022. 06. 17 (Rev. 0)

[제조의뢰 및 판매자] (주)씨엠지제약 / 경기도 시흥시 공단1대로27번길 27
[제조자] 크리스탈생명과학(주) / 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명6로 70