전문의약품

듀오조인정

Duojoin Tab.

[원료약품 및 그 분량] 1정 중
- ■ 유효성분 : 당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화 25%에탄올연조엑스(3.5→1)(별규)……405.4mg (건조물로서300mg)
  세레콕시브(별규)……100mg
- ■ 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원:소,우유)
- ■ 기타 첨가제 : 경질무수규산, 글리세릴베헤네이트, 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노란색 (80W42096), 크로스포비돈, 폴라크릴린칼륨, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상] 두 개의 층으로 이루어진 황색의 장방형 필름코팅정

[효능·효과] 골관절염(퇴행관절염)의 증상이나 징후의 완화

[용법·용량] 성인 : 1일 2회, 1회 1정 복용한다.
이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다.
이 약은 분쇄하거나 분할하지 않고 전체를 복용한다.

○ **간장애 환자**
투여 용량 감량이 필요한 간장애 환자 초기 치료 시, 이 약의 투여는 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항 중 5. 일반적 주의)

[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 혈전 사건 : 이 약은 중대한 심혈관계 혈전 반응, 심근경색증 및 뇌졸중의 위험을 증가시킬 수 있으며, 이는 치명적일 수 있다. 모든 비스테로이드성 소염진통제 약물에 의해 유사한 위험이 발생될 수 있다. 투여 용량, 투여 기간에 따라 이러한 위험이 증가될 수 있다. 비스테로이드성 소염진통제 약물에 의한 중대한 심혈관계 혈전 사건에 있어서 기저상태로부터의 상대적 증가는 심혈관계 질환 또는 심혈관계 위험인자 유무와 상관없이 유사하였으나, 절대적 발생율은 기저의 심혈관 혈전 사건증가율로 인하여 더 높게 관찰되었다. 이 약으로 치료받는 환자에서 심혈관계 이상반응에 대한 잠재적 위험을 최소화하기 위해 최저 유효용량으로 가능한 최단기간 동안 사용해야 한다. 의사와 환자는 이러한 심혈관계 증상의 발현에 대하여 신중히 모니터링해야 하며, 이는 심혈관계 질환의 병력이 없는 경우에도 마찬가지로 적용된다. 환자는 중대한 심혈관계 독성의 징후 및 증상(가슴통증, 숨참, 쇠약, 불명료한 발음)이 발현되는 경우 취할 처치에 대하여 사전에 알고 있어야 한다.

3) 위장관계 위험 : 이 약으로 치료받은 환자에서 상부 및 하부 위장관계 천공, 궤양 또는 출혈이 발생하였다. 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 모니터링해야 하며, 명치의 통증, 소화불량, 흑색변, 토혈을 포함한 암시적인 증상 또는 중증의 위장관계 이상반응이 의심되는 경우 즉시 추가적인 평가 및 치료를 실시해야 한다. 고위험군의 환자에게는 비스테로이드성 소염진통제와 관련 없는 다른 대체 치료제를 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자
2) 과거 COX-2 저해제, 설폰아미드, 아스피린 또는 기타 비스테로이드성 소염진통제 계열의 약물에 천식, 급성 비염, 비측 폴립, 혈관부종, 두드러기 또는 알레르기 반응의 병력이 있는 환자
3) 중증의 심혈관계 환자, 중증의 간장애 환자, 중증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 < 30 mL/min인 환자)
4) 활동성 소화성 궤양 또는 위장관 출혈
5) 크론병 또는 궤양성 대장염과 같은 염증성 장질환 환자
6) 울혈성 심부전 환자(NYHA II - IV)
7) 확립된 허혈성 심장질환자, 말초성 동맥질환 환자 및/또는 뇌혈관 질환자
8) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(이 약에 함유되어 있는 생약인 우슬, 홍화에 의해 유·조산의 위험이 있다.)
9) 수유부
10) 관상동맥 우회로술(CABG) 전후에 발생하는 통증의 치료
11) 고칼륨혈증 환자
12) 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자
2) 신장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자(크레아티닌청소율 < 60 mL/min인 환자)
3) 기관지 천식 환자
4) 심부전 환자 또는 그 병력이 있는 환자
5) 고혈압 환자 또는 그 병력이 있는 환자
6) 체액저류 환자 또는 부종의 병력이 있는 환자
7) 이뇨제나 ACE 저해제를 투여 중인 환자
8) 저혈량증의 위험이 있는 환자
9) 탈수 환자
10) 고령자
11) 소화성 궤양이나 위장관 출혈의 병력이 있는 환자
12) 심혈관계 이상반응(심장발작, 뇌졸중 등)에 대한 고도의 위험인자를 가진 환자(예 : 고혈압, 고지혈증, 당뇨, 흡연 등), 심혈관계 질환 또는 그 병력이 있는 환자
13) CYP2C9에 의한 대사가 어려운 환자
14) 혈액응고장애가 있거나 항응고제를 투여받고 있는 환자
15) 임신을 계획하는 여성 (세레콕시브를 복용 시 여성 생식능력이 손상될 수 있다.)
16) 당뇨병 환자
17) 정신신경과 약물을 복용하고 있는 환자

4. 이상반응

가. 이 약으로 수행한 임상시험에서 보고된 이상반응

1) 이 약과 이 약을 구성하는 주성분의 안전성 자료를 비교한 결과, 새롭게 추가된 안전성 정보는 없었다.
무릎 골관절염 환자를 대상으로 이 약의 투여군(시험군)과 세레콕시브정 투여군(대조군) 간 안전성 · 유효성 평가를 위한 임상시험(n = 354)에서 도입기에 2주간 세레콕시브정을 투여한 후 8주간 시험약과 대조약을 투여한 결과, 이상반응 발현율은 시험군은 14.12 % (25/177명, 33건), 대조군은 11.30 %(20/177명, 24건)로 조사되었고, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 약물이상반응 발현율은 시험군 2.82 %(5/177명, 8건), 대조군 0.56 %(1/177명, 1건)이었으며, 투여군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 시험군과 대조군 모두 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

<이상반응 기관계별 발현 현황>

기관계	시험군[n = 177]	대조군[n = 177]	기관계	시험군[n = 177]	대조군[n = 177]
	환자 수 (비율 %)			환자 수 (비율 %)	
위장관계	9 (5.08)	5 (2.82)	발진	1 (0.56)	0 (0.00)
소화불량	3 (1.69)	3 (1.69)	피부 종창	1 (0.56)	0 (0.00)
오심	1 (0.56)	1 (0.56)	임상검사	1 (0.56)	3 (1.69)
상복부 통증	1 (0.56)	0 (0.00)	알라닌 아미노 전이효소(ALT) 상승	0 (0.00)	2 (1.13)
변비	1 (0.56)	0 (0.00)	아스파르트산 아미노 전이효소(AST) 상승	0 (0.00)	2 (1.13)
설사	1 (0.56)	0 (0.00)	혈압 상승	1 (0.56)	0 (0.00)
입 건조	1 (0.56)	0 (0.00)	혈중 요산 상승	0 (0.00)	1 (0.56)
위염	0 (0.00)	1 (0.56)	감마-글루타밀 전이효소 상승	0 (0.00)	1 (0.56)
식도 통증	1 (0.56)	0 (0.00)	근골격 및 결합 조직	3 (1.69)	1 (0.56)
구내염	1 (0.56)	0 (0.00)	관절통	1 (0.56)	0 (0.00)
감염 및 기생충 감염	6 (3.39)	4 (2.26)	등허리 통증	1 (0.56)	0 (0.00)
COVID-19	5 (2.82)	2 (1.13)	미골통	1 (0.56)	0 (0.00)
방광염	0 (0.00)	1 (0.56)	옆구리 통증	0 (0.00)	1 (0.56)
비인두염	0 (0.00)	1 (0.56)	신경계	1 (0.56)	2 (1.13)
급성 신우신염	1 (0.56)	0 (0.00)	두통	1 (0.56)	1 (0.56)
전신 및 투여부위 상태	4 (2.26)	3 (1.69)	수근관 증후군	0 (0.00)	1 (0.56)
안면부종	3 (1.69)	1 (0.56)	혈액 및 림프계	1 (0.56)	0 (0.00)
삽입물 부위 통증	1 (0.56)	1 (0.56)	림프절 병증	1 (0.56)	0 (0.00)
말초부종	1 (0.56)	0 (0.00)	간담도	0 (0.00)	1 (0.56)
발열	0 (0.00)	1 (0.56)	담석증	0 (0.00)	1 (0.56)
피부 및 피하조직	3 (1.69)	2 (1.13)			
소양증	1 (0.56)	1 (0.56)			
건선	0 (0.00)	1 (0.56)			

이 약의 약물이상반응의 빈도를 매우 흔하게(≥ 10 %), 흔하게(≥ 1 %, < 10 %), 흔하지 않게(≥ 0.1 %, < 1 %), 드물게(≥ 0.01 %, < 0.1 %), 매우 드물게(< 0.01 %)을 기준으로 작성하였을 때, 다음과 같이 나타났다.

기관계	빈 도	
	흔하게	흔하지 않게
위장관계	소화불량	상복부 통증, 변비
신경계	-	두통
피부 및 피하조직	-	소양증

나. 세레콕시브의 임상시험 및 시판 후 조사에서의 이상반응

1) 임상시험
(1) 아래의 표1은 성인에서 세레콕시브 1일 100 mg ~ 800 mg까지 용량을 최대 12주까지 투여한, 12개의 위약- 및/또는 활성약-대조군 임상시험들에서 세레콕시브 투여군에서 > 0.01 % 발생률을 나타내면서 위약군에 비해 더 높게 보고된 이상반응들이다. 발생빈도는 세레콕시브를 복용한 환자 38,102명의 임상 노출에 해당하는 89개의 무작위, 대조 임상시험에 대한 최신의 통합결과에 기초하여 산정된 것이다.
발생빈도의 정의 : [매우 흔하게(≥ 10 %), 흔하게(≥ 1 %, < 10 %), 흔하지 않게(≥ 0.1 %, < 1 %), 드물게(≥ 0.01 %, < 0.1 %), 매우 드물게(< 0.01 %)]
표1의 이상반응들은 기관계 별로 구분하였고, 발생빈도에 따라 나열하였다.

[표 1]. 성인을 대상으로 한 12개의 위약- 및/또는 활성약-대조 임상시험에서의 이상반응 및 세레콕시브 1일 25 mg에서 800 mg의 용량으로 투여한 89개의 통증 및 염증 무작위, 대조 임상시험을 기초로 산정한 발생빈도

기관계	빈도	이상반응
감염	흔하게	기관지염, 부비강염, 상기도 감염, 요로감염
	흔하지 않게	인두염, 비염
혈액 및 림프계	흔하지 않게	빈혈
	드물게	혈소판 감소증
면역계	흔하지 않게	과민성
정신계	흔하게	불면증
	흔하지 않게	불안
	드물게	착란 상태
신경계	흔하게	어지러움
	흔하지 않게	근육긴장항진, 졸림
눈	흔하지 않게	흐린시력
귀 및 미로	흔하지 않게	이명
심장	흔하지 않게	두근거림
	드물게	울혈성심부전, 부정맥, 빈맥
혈관	흔하게	고혈압(악화성 고혈압 포함)
	드물게	홍조
호흡, 흉부 및 종격	흔하게	기침
위장관	흔하게	구토, 복통, 설사, 소화불량, 고창
	흔하지 않게	위궤양, 치아질환
	드물게	십이지장 궤양, 식도 궤양
	매우 드물게	장천공, 췌장염
간담도	흔하지 않게	간효소 상승(알라닌아미노전달효소 증가 및 아스파르테이트아미노전달효소 증가를 포함)
피부 및 피하조직	흔하게	가려움(전신 가려움 포함), 발진
	흔하지 않게	두드러기, 반상출혈
	드물게	혈관부종, 탈모증
	매우 드물게	물집피부염
전신 및 투여부위 상태	흔하게	말초부종
	흔하지 않게	안면부종, 인플루엔자유사 질병
손상, 중독 및 시술적 상태	흔하지 않게	손상

(2) 위약 또는 활성 대조약과의 비교임상시험에 의하면, 이상반응으로 인한 약물투여 중단비율은 세레콕시브 투여군에서 7.1 %, 위약군에서 6.1 %이었다. 세레콕시브 투여를 중단시킨 이상반응 중 가장 빈번한 것은 소화불량과 복통이었다. 세레콕시브와의 인과관계에 상관없이, 세레콕시브의 투여 후 성인에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

① 위장관계 : 소화불량(8.8 %), 설사(5.6 %), 과민성 대장 증후군, 배변횟수 증가, 때때로 복통, 상복부통증, 고창, 구역, 변비, 게실염, 삼킴곤란, 트림, 식도염, 위장염, 위장관 궤양, 위식도 역류, 위 불쾌감, 위장 장애, 치질, 열공성 헤르니아, 혈변, 구강건조, 구내염, 뒤무직, 치아질환, 구토, 위장관 염증의 악화, 구각미란, 드물게 장폐색증, 장관천공, 위장관 출혈, 출혈성 대장염, 식도천공, 췌장염, 장패쇄증, 치아발치후 치조골염, 장문합 궤양, 흑색변, 설염, 아프타성 구내염, 구강점막 수포형성, 입의 감각이 둔해짐, 구강내 통증이 나타날 수 있다.
② 중추 및 말초 신경계 : 두통 (15.8 %), 때때로 어지러움, 다리 경련, 긴장항진, 지각감퇴, 편두통, 신경통, 신경병증, 지각이상, 뇌경색, 드물게 무균성 수막염, 운동실조, 자살, 후각상실, 무미각증
③ 전신 : 때때로 등통, 알레르기 악화, 알레르기 반응, 무력, 가슴통증, 체액저류/말초성 부종, 전신성 부종, 얼굴부종, 피로, 권태감, 열, 얼굴 홍조, 인플루엔자성 증후군, 통증, 말초성 통증, 드물게 패혈증, 급사, 아나필락시스모양 반응, 혈관부종
④ 정신신경계 : 때때로 불면증, 식욕 부진, 불안, 식욕 증가, 우울증, 신경 과민반응, 졸음, 치명적 두개내 출혈, 착란, 환각, 간질악화
⑤ 호흡기계 : 상기도 감염(8.1 %), 부비강염(5.0 %), 때때로 인두염, 비염, 기관지염, 기관지 경련, 악화성 기관지 경련, 기침, 호흡곤란, 후두염, 폐렴, 드물게 코피, 발성 장애
⑥ 피부 및 부속기관 : 수포성 피부염, 반상출혈, 때때로 발진, 탈모증, 피부염, 손톱질환, 광민감반응, 소양감, 홍반성 발진, 반점상 구진의 발진, 피부질환, 피부건조, 발한 증가, 두드러기, 다형홍반, 박탈피부염, 피부점막안 증후군(스티븐스-존슨 증후군), 독성표피괴사용해(리엘 증후군), 습진, 지방종, 알레르기 피부염, 드물게 점상출혈, 비듬, 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물발진(Drug rash with eosinophilia and systemic symptom, DRESS 또는 과민반응 증후군)
⑦ 심혈관계 : 부정맥, 심실비대, 때때로 악화성 고혈압, 고혈압, 협심증, 불안정 협심증, 관상동맥 장애, 심근경색증, 심부전, 울혈성심부전, 심계항진, 빈맥, 뇌졸중, 대동맥판폐쇄부전증, 혈종, 동성서맥, 드물게 실신, 심실성 세동, 폐색전증, 뇌혈관 발작, 말초성 괴저, 혈전성 정맥염, 혈관염, 심부정맥 혈전증, 뇌출혈
⑧ 감염 : 상기도 감염, 단독(erysipelas), 상처감염, 치은염, 때때로 단순포진, 대상포진, 박테리아성 감염, 진균성 감염, 연조직 감염, 바이러스성 감염, 모닐리아증, 생식기 모닐리아증, 중이염
⑨ 생식기계 : 유방압통, 폐경기 증상, 때때로 흉부 유선 섬유종증, 흉부신생물(여성), 가슴통증(여성), 월경통, 월경 장애, 질출혈, 질염, 전립선 장애, 난소낭종
⑩ 귀 : 때때로 청각상실, 귀의 이상, 이통, 이명, 난청
⑪ 간 및 담도계 : 때때로 간기능 이상, ALT 상승, AST 상승, γ-GTP 증가, ALP 증가, 요(尿)우로빌리노겐 양성, 드물게 담석증, 간염, 황달, 간부전, 전격성 간염, 간괴사
⑫ 대사 및 영양 : 혈중 나트륨 증가, 혈중 칼륨 증가, 때때로 BUN 증가, CPK 증가, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증, 고혈당증, 저칼륨증, 고칼륨혈증, NPN 증가, 크레아티닌 증가, 알카리포스파타제 증가, 체중 증가, 식욕 부진, LDH 증가, 드물게 저혈당증, 저나트륨혈증
⑬ 골격근계 : 활액낭, 때때로 관절통, 관절증, 골격이상, 근육통, 경부긴장증, 활막염, 건염, 근염, 다리경련, 골절, 건파열, 드물게 등의 통증, 근육경직
⑭ 혈액계 : 헤마토크리트 감소, 헤모글로빈 증가, 때때로 반상출혈, 코피, 혈소판혈병, 빈혈, 드물게 혈소판 감소증, 무과립구증, 재생불량성 빈혈, 범혈구 감소증, 백혈구 감소증
⑮ 투여부위 : 때때로 봉소염, 접촉 피부염, 주사부위반응, 피부소결절
⑯ 특수기관 : 때때로 미각도착
⑰ 요로계 : 때때로 알부민뇨, 방광염, 혈뇨, 배뇨곤란, 빈뇨증, 신결석, 요실금, 요로감염
⑱ 눈 : 때때로 시야혼몽, 백내장, 결막염, 눈의 통증, 녹내장, 드물게 안구출혈, 망막동맥 또는 정맥폐색
⑲ 신장 : 혈중 크레아티닌 증가, β2-마이크로글로불린 증가, 때때로 NAG 증가, 요잠혈 양성, 요단백 양성, 드물게 신기능 장애, 급성 신부전, 간질성 신염

2) 국내 시판 후 조사 결과
(1) 국내에서 6년 동안 실시한 시판 후 사용성적 조사 결과, 세레콕시브와의 인과관계에 상관없이 총 5,648례 중 305례(5.40 %)에서 338건의 이상반응이 보고되었다. 소화불량이 155건(2.74 %)으로 가장 많았으며, 얼굴부종 54건(0.96 %), 복통 33건(0.58 %), 구역 13건(0.23 %), 말초성 부종, 발진 각 12건(0.21 %), 설사 10건(0.18 %), 불면증 7건(0.12 %) 순으로 나타났다.
(2) 기타 이상반응으로 두통, 현기증이 각 5건(0.09 %) 보고되었으며, 변비, 위궤양, 두드러기, 빈혈이 각 2건(0.04 %), 구갈, 궤양성 구내염, 위염, 알레르기, 요통, 가슴통증, 고지혈증, 당뇨, 체중 증가, 골절, 관절통, RA factor 양성, 대상포진, 폐렴, 호흡곤란, ALT, 상승, 난청이 각 1건(0.02 %) 보고되었다.

3) 국외 시판 후 조사 결과
시판 후 경험에서 확인된 이상반응들은 아래와 같다. 이들 이상반응들은 시판 후 보고에서 확인되었지만, 빈도의 평가에는 임상시험자료가 참고되었다. 위와 마찬가지로 발생빈도는 환자 38,102명에서의 노출을 나타내는 임상시험들의 통합결과를 기초로 한다.
빈도의 정의 : [매우 흔하게(≥ 10 %), 흔하게(≥ 1 %, < 10 %), 흔하지 않게(≥ 0.1 %, < 1 %), 드물게(≥ 0.01 %, < 0.1 %), 매우 드물게(< 0.01 %), 빈도 불명(기존의 자료로 평가할 수 없음)
(1) 면역계 : 매우 드물게 아나필락시스 반응
(2) 정신계 : 드물게 환각
(3) 신경계 : 매우 드물게 뇌출혈, 무균수막염, 미각상실, 후각상실
(4) 눈 : 흔하지 않게 결막염
(5) 혈관 : 매우 드물게 혈관염
(6) 호흡, 흉부 및 종격 : 드물게 폐색전증, 간질성 폐렴
(7) 위장관 : 드물게 위장관 출혈
(8) 간담도 : 드물게 간염, 매우 드물게 간부전, 전격간염, 간괴사, 담즙정체, 담즙정체간염, 황달
(9) 피부 및 피하조직 : 드물게 광민감 반응, 매우 드물게 스티븐스-존슨 증후군, 다형홍반, 독성표피괴사용해, 호산구 증가와 전신증상을 동반한 약물발진(DRESS), 급성 전신발진농포증(acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), 박탈피부염
(10) 신장 및 비뇨기계 : 드물게 급성 신부전, 저나트륨혈증, 매우 드물게 요세관간질신장염, 신증후군, 미세병변 사구체신염
(11) 생식계 및 유방 : 드물게 월경 장애, 빈도 불명† - 여성 불임증(여성생식능력 감소)
(12) 전신 및 투여 부위 : 흔하지 않게 가슴통증

† 임신을 계획하고 있는 여성은 모든 임상시험에서 배제되었으므로, 이 이상반응의 빈도에 대해 임상시험자료를 참고하는 것은 적절하지 않다.

다. '당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)' 정제의 임상시험 및 시판 후 조사에서의 이상반응

1) 임상시험
무릎 골관절염 환자를 대상으로 8주간 투여한 국내 제3상 임상시험 결과, 시험약을 투여받은 154명의 환자에게서 발생된 시험약과 '관련 있을 가능성이 있음' 이상의 이상반응은 다음과 같으며 중대한 이상반응은 없었다. [드물게(0.1 % 미만), 때때로(0.1 ~ 5 % 미만)]
(1) 소화기계 : 속쓰림 또는 소화불량(6.5 %), 때때로 구강건조(0.65 %), 오심(0.65 %), 설사(0.65 %)
(2) 전신 : 때때로 얼굴부종(4.55 %), 전신부종(0.65 %), 쇠약감(0.65 %)
(3) 대사계 : 때때로 고트리글리세라이드혈증(1.3 %), 고콜레스테롤혈증(0.65 %), Transaminitis (0.65 %), ALT 증가(0.65 %), AST 증가(0.65 %)
(4) 피부 : 때때로 가려움(1.3 %)
(5) 혈액 : 때때로 백혈구(총 WBC) 감소(0.65 %), 호중구 감소(0.65 %)
(6) 기타 : 때때로 흉부 불쾌감(0.65 %), 두통(0.65 %), 상기도 감염(0.65 %), 흐릿한 시야(0.65 %)

2) 국내 시판 후 조사 결과
(1) 국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 1,133명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 9.44 %(107/1133명, 총 129건)로 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 발현율은 0.88 %(10/1133명, 총 12건)로 위출혈 0.18 %(2/1133명, 2건), 대장용종, 역류성식도염, 골절, 다리골절, 류마티스다발성근육통, 간농양, 두개강내출혈, 승모판기능부전, 신우신염, 폐렴 각 0.09 %(1/1133명, 1건) 보고되었다. '당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)' 정제와 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 이상사례는 보고되지 않았다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 5.56 %(63/1133명, 총 75건)로 보고되었으며, 감기 0.79 %(9/1133명, 10건), 명치불편 0.44 %(5/1133명, 5건), 위염, 두드러기 각 0.26 %(3/1133명, 3건), 골절 0.18 %(2/1133명, 3건), 변비, 상복부통, 위출혈, 장염, 폐렴, 발가락골절, 갑상선결절 각 0.18 %(2/1133명, 2건), 대장용종, 백색혀, 십이지장 궤양, 역류성식도염, 위식도역류, 위용종증, 위축성위염, 장폐쇄, 가래이상, 기관지염, 갈비뼈골절, 건초염, 다리골절, 류마티스다발성근육통, 목/어깨통증, 비염증성관절부기, 방광염, 배뇨곤란, 신낭종, 신우신염, 가슴통증, 독감유사증후, 등통증, 장미증, 탈모, 지방간, 간농양, 양성전립선비대증, 신장암, 두개강내출혈, 승모판기능부전, 화상, 감각이상, 우울증, 이명, 쓴맛, 멍 각 0.09 %(1/1133명, 1건)로 조사되었다. 이 중, '당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)' 정제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례 발현율은 0.79 %(9/1133명, 총 9건)로 위염 0.26 %(3/1133명, 3건), 상복부통 0.18 %(2/1133명, 2건), 명치불편, 변비, 위식도역류, 두드러기 각 0.09 %(1/1133명, 1건)로 보고되었다.
(2) 기타 자발적으로 보고된 이상사례 중, '당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25% 에탄올연조엑스(3.5→1)'정제와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 이상사례로 두드러기 2건, 위염, 위창자통, 역류성식도염, 명치불편, 음식과 관계없는 명치통증, 불면증이 각 1건씩 보고되었다.
(3) '당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)'정제에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고 자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989 - 2016.8)와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 해당 정제에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- ● 신경계 : 어지러움, 졸림
- ● 소화기계 : 위염, 위식도역류
- ● 전신 및 투여 부위 이상 : 말초부종

5. 일반적 주의

1) 이 약을 투여하기 전에 이 약 및 다른 대체 치료법의 잠재적인 위험성과 유익성을 고려해야 한다. 세레콕시브의 복용량과 노출기간이 증가할수록 심혈관계 위험도가 커지므로 가능한 최단 기간동안 최소 유효용량으로 투여한다. 특히 골관절염(퇴행관절염) 환자의 경우에 주기적으로 재평가를 해야 한다.

2) 위장관계 영향 : 세레콕시브를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 궤양성 질환이나 위장관 출혈의 병력이 있는 환자에게 처방 시 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 10배 이상 증가하였다. 위장관계 출혈을 증가시키는 다른 위험인자로는 경구용 코르티코스테로이드 또는 항응고제 병용, 비스테로이드성 소염진통제 또는 아스피린의 병용, 알콜 섭취, 심혈관계 질환, 흡연, 고령, 허약한 건강상태 등이 있다. 치명적인 위장관계 이상반응에 대한 자발적 보고의 대부분은 고령자 및 허약자에 대한 것이므로, 이러한 환자에게 세레콕시브를 투여 시 특별히 주의해야 한다.
'당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)' 정제를 투여한 임상시험 결과, 일부 환자에서 시험약물과 관련 있을 가능성이 있는 속쓰림(또는 소화불량)이 관찰되었으므로, 소화성 궤양의 병력이 있는 환자에게 투여 시 특별한 주의가 필요하다.

3) 고혈압 : 세레콕시브를 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압을 일으키거나, 기존의 고혈압을 악화시킬 수 있으며, 이로 인해 심혈관계 유해사례의 발생률이 증가될 수도 있다. 티아지드계 이뇨제 또는 루프계 이뇨제를 복용 중인 환자가 비스테로이드성 소염진통제 복용 시 이들 요법에 대한 반응이 감소될 수 있다. 세레콕시브를 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 고혈압 환자에서 신중히 투여해야 한다. 세레콕시브의 투여 초기와 투여기간 동안에 혈압을 면밀히 모니터링해야 한다.

4) 울혈성심부전 및 부종 : 세레콕시브를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 복용하는 일부 환자에서 체액 저류 및 부종이 관찰되었다. 프로스타글란딘 합성 저해로 신기능의 악화 및 체액저류가 유발될 수 있으므로 세레콕시브는 심부전, 좌심실 기능 장애, 또는 고혈압의 병력이 있는 환자나 부종이나 체액저류가 있는 환자에서 신중히 투여해야 한다. 또한 이뇨제를 투여하고 있거나 다른 사유로 혈량저하증의 위험이 있는 환자의 경우 또한 세레콕시브 투여 시 주의해야 한다.
'당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)' 정제를 투여한 임상시험 결과, 일부 환자에서 시험약물과 관련 있을 가능성이 있는 부종(또는 얼굴부종)이 관찰되었으므로, 체액저류 또는 심부전이 있는 환자에게 투여 시 특별한 주의가 필요하다.

5) 신장에 대한 영향 : 세레콕시브를 포함한 비스테로이드성 소염진통제는 신독성을 일으킬 수 있다. 세레콕시브 임상시험에서 나타난 세레콕시브의 신장에 대한 영향은 대조약으로 사용된 비스테로이드성 소염진통제에서 관찰된 것과 유사하였다. 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용 시 신장유두괴사나 기타 신장 손상이 일어날 수 있다. 또한, 신혈류를 유지하는데 프로스타글란딘의 역할이 중요하므로, 신기능 장애 환자, 심부전 환자, 간기능 장애 환자, 이뇨제, ACE 억제제, 또는 안지오텐신II 길항제를 투여 중인 환자, 고령자 등 신독성의 위험이 가장 큰 환자에서는 특별한 주의가 필요하다. 투약을 중단하면 대부분 치료 전 상태로 회복된다.

6) 진행된 신질환 : 진행된 신질환 환자에서 세레콕시브 사용에 대한 통제된 임상시험은 실시된 바 없다. 따라서, 진행된 신질환 환자에 대해서는 세레콕시브의 투여가 권장되지 않는다. 세레콕시브의 투여를 개시해야 한다면, 환자의 신장 기능에 대해서 면밀히 관찰해야 한다.

7) 간에 대한 영향 : 중증의 간장애(Child-Pugh Class C) 환자에 대해서는 연구되지 않았다. 세레콕시브를 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 치명적이거나 간이식이 필요함)을 포함한 중증의 간 관련 이상반응이 드물게 보고되었다. 간기능 이상을 암시하는 증상 및/또는 징후가 있는 환자 또는 간기능 시험 결과 비정상인 환자에 있어서는 투여기간 동안 주의깊게 간기능의 악화 여부를 관찰하고, 간질환과 관련된 임상 증상이나 전신적인 징후(예, 호산구 증가증, 발진)가 발현되는 경우에는 세레콕시브의 투여를 중지한다.

8) 세레콕시브의 장기간 투여로 빈혈이나 혈액 손실의 증상 또는 징후가 나타나는 경우에는 헤모글로빈치 또는 헤마토크리트치 검사를 해야 한다. 세레콕시브는 일반적으로 혈소판 수치나 프로트롬빈 시간(PT), 부분트롬보플라스틴 시간(PTT)에는 영향을 미치지 않으며 권장용량에서 혈소판 응집을 억제하지 않는다.

9) 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 투여하는 환자는 정기적으로 전혈구 검사(CBC) 및 이화학적 검사를 실시해야 한다. 간질환 또는 신질환과 관련된 임상증상이나 전신적인 징후(예, 호산구 증가증, 발진)가 발현되거나 비정상적인 간기능 검사 또는 신기능 검사 결과가 지속되거나 악화되면, 세레콕시브의 투여를 중단해야 한다.'당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)'를 투여하는 중 심혈관계, 위장관계, 간기능 또는 신기능에서의 이상반응 발현에 주의하며, 만약 이상반응이 발현되는 경우에는 즉시 휴약이나 투여중지 등의 적절한 처치 및 정밀 진단을 실시해야 한다.

10) 아나필락시스모양 반응 : 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로 아낙필락시스모양 반응은 약물에 노출된 경험이 없는 환자에서도 일어날 수 있다. 이러한 복합증상은 아스피린이나 다른 비스테로이드성 소염진통제 투여 후 비측 폴립을 동반하거나 동반하지 않거나 또는 잠재적으로 치명적인 중증의 기관지 경련을 나타내는 천식 환자에게 전형적으로 발생한다. 이러한 아나필락시스모양 반응이 나타나는 경우 응급처치를 실시해야 한다.
'당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)' 정제를 투여한 임상시험 결과, 아나필락시스모양 반응이 나타난 사례는 보고되지 않았다.

11) 피부반응 : 세레콕시브는 설폰아미드 계열의 약물로, 박탈피부염, 피부점막안 증후군(스티븐스-존슨 증후군) 및 독성표피괴사용해(리엘 증후군) 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 알고있어야 하며 피부 발진, 점막병변 또는 물집, 발열, 가려움과 같은 과민반응의 최초 증상 및 징후가 나타날 때 약물투여를 중단해야 한다.
'당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)'에 함유되어 있는 생약인 천마에 의하여 복용 중에 발진 등이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 복용을 즉각 중지하고 전문가와 상의하여야 한다.

12) 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 세레콕시브는 이러한 아스피린 민감성 환자에게는 투여하지 않도록 하며, 천식 환자에게는 주의깊게 사용해야 한다.

13) 세레콕시브는 코르티코이드 제제를 대체하거나 코르티코이드 결핍증을 치료하기 위한 약물로 사용될 수 없다. 코르티코스테로이드의 갑작스러운 투여중단은 코르티코스테로이드-반응성 질환의 악화를 초래할 수 있다. 장기간 코르티코스테로이드를 복용해 온 환자에게 세레콕시브를 투여하고자 할 경우에는 서서히 용량을 감소시켜야 한다.
'당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)'는 코르티코이드 제제를 대체하거나 코르티코이드 결핍증을 치료하기 위한 약물로 사용될 수 없다.

14) 이 약을 구성하는 주성분들의 약리학적 특성상 발열 및 염증의 다른 증상과 징후를 불현성화하여 통증성 및 비감염성 조건 하에서 감염성 합병증의 진단을 지연시킬 수 있다.
15) 심한 탈수 증상을 보이는 환자에 있어서는 수분을 공급한 후 약물투여를 시작하며 주의깊게 관찰해야 한다.
16) 관상동맥 우회로술(CABG) 직후 최초 10 ~ 14일까지의 통증 치료를 위하여 COX-2 선택성 비스테로이드성 소염진통제를 투여한 큰 규모의 통제된 임상시험 두 건의 결과 심근경색과 뇌졸중의 발생률이 증가하였다.
17) 정기적 혹은 필요에 따라 임상검사(요검사, 혈액검사, 신장기능 검사, 간기능 검사, 심전도 검사 및 대변잠혈 검사 등)를 실시해, 이상이 확인될 경우 휴약이나 투여중지 등의 적절한 처치를 실시해야 한다.
18) 이 약을 복용하고 어지러움, 졸음 등을 경험한 환자들은 운전이나 기계를 다루는 일은 피해야 한다.
19) 세레콕시브는 혈소판 기능에 대한 작용이 없으므로 심혈관 혈전색전 질환의 예방을 위한 아세틸살리실산의 대체약물이 될 수 없다. 세레콕시브는 혈소판응집을 억제하지 않으므로, 항혈소판 요법(예, 아세틸살리실산)을 받는 환자는 투여를 중단해서는 안 된다.
20) 소염진통제에 의한 치료는 원인요법이 아닌 대증요법임에 유의한다.
21) 교차민감도 : 하나의 비스테로이드성 소염진통제에 감수성을 가진 환자는 마찬가지로 다른 비스테로이드성 소염진통제에도 감수성을 나타낼 수 있다.
22) 자가면역질환 환자(예, 전신홍반루푸스(SLE) 및 혼합결합조직병(MCTD) 환자)가 세레콕시브를 복용 시 무균수막염에 걸릴 위험성이 증가할 수 있다.
23) 세레콕시브는 당뇨병 환자 또는 혈중 칼륨농도를 증가시키는 약물과 병용투여 시 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 칼륨 수치의 정기적인 관찰이 필요하다.
24) 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 복용하는 여성에서 일시적인 불임이 보고되었다.
25) 이 약에 함유되어 있는 생약인 천궁, 당귀에 의하여 현저하게 위장이 허약한 환자에게서 식욕 부진, 위부불쾌감, 구역, 구토, 설사 등이 나타날 수 있으므로 이 약을 사용하기 전에 반드시 의사 또는 약사와 상의하고, 복용 중에 이러한 증상이 나타나는 경우 복용을 즉각 중지하고 의사 또는 약사와 상의해야 한다.

6. 상호작용

이 약에 대하여 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 수행된 바 없다.
이 약에 포함된 개별 주성분의 상호작용은 다음과 같다.

가. 세레콕시브

1) 세레콕시브는 주로 간에서 CYP2C9에 의해 대사되므로, CYP2C9를 억제하는 약물을 병용투여할 경우에는 주의해야 한다. 다른 CYP2C9 기질에 대한 이전 병력이나 경험에 근거하여 CYP2C9의 느린 대사군(poor metabolizer)으로 의심되는 환자에서는 청소율 감소로 인해 혈장농도가 비정상적으로 상승할 수 있으므로, 세레콕시브를 투여 시 주의해야 한다. 최저 권장용량의 절반용량으로 투여를 시작하는 것을 고려한다.
세레콕시브와 CYP2C9 억제제를 병용투여 시 세레콕시브의 혈장농도가 상승할 수 있다. 따라서, 세레콕시브와 CYP2C9 억제제와 병용투여 시 세레콕시브의 용량 감소가 필요할 수 있다.
세레콕시브를 리팜피신, 카르바마제핀 및 바르비탈과 같은 CYP2C9 유도제와 병용투여 시 세레콕시브의 혈장농도가 감소할 수 있다. 따라서, CYP2C9 유도제와 병용투여 시 세레콕시브의 용량 증가가 필요할 수 있다.
2) 플루코나졸과 케토코나졸 : 플루코나졸 200 mg을 1일 1회 병용투여 시 플루코나졸에 의해 세레콕시브의 CYP2C9을 통한 대사가 억제되어 세레콕시브의 혈중농도가 2배 증가되었으므로 세레콕시브의 병용을 시작하는 경우 권장용량의 절반으로 투여한다.
CYP3A4 억제제인 케토코나졸은 세레콕시브의 대사에 임상적으로 의미있는 저해를 보이지 않았다.
3) CYP2D6 : 약동학 임상연구 및 In vitro 연구에 의하면, 세레콕시브는 CYP2D6의 기질은 아니지만 억제제로 밝혀졌으므로, CYP2D6에 의해 대사되는 약물과 in vivo에서 상호작용을 일으킬 수도 있다. 세레콕시브와 병용투여 시 CYP2D6의 기질인 항우울제(삼환계 및 SSRIs), 신경이완제, 항부정맥약물, 덱스트로메토르판 등의 혈중농도가 증가할 수 있다. 세레콕시브의 병용투여를 시작하는 경우에는 이러한 약물의 용량 감소가, 세레콕시브의 병용투여를 중단하는 경우에는 이러한 약물의 용량 증가가 필요할 수 있다.
4) In vitro 연구에서 세레콕시브가 CYP2C19에 의해 매개되는 대사를 일부 저해하는 것으로 확인되었다. 이러한 결과의 임상적 유의성은 알려지지 않았으나, CYP2C19에 의해 대사되는 약물에는 디아제팜, 시탈로프람 및 이미프라민 등이 있다.
5) 안지오텐신 전환효소 억제제(ACEIs), 안지오텐신II 수용체 길항제(안지오텐신 수용체 차단제, ARB), 이뇨제 및 베타차단제를 포함한 항고혈압 약물 : 프로스타글란딘의 억제는 ACEIs, ARBs, 이뇨제 및 베타차단제를 포함한 항고혈압 약물의 효과를 감소시킬 수 있으므로 세레콕시브와 ACEIs, ARBs, 이뇨제 및 베타차단제를 병용투여 시 이러한 상호작용을 주의해야 한다. 신기능이 저하된 환자, 고령자 또는 이뇨제를 투여 중인 경우를 포함하여 체액이 고갈된 환자에게 선택적 COX-2 억제제(세레콕시브)를 포함한 비스테로이드성 소염진통제를 ACE 억제제나 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 이뇨제와 병용투여하는 경우 급성 신부전을 포함한 신기능 저하를 초래할 수 있다. 그러므로 특히 고령자에게는 이러한 병용투여 시 주의해야 한다. 환자에게 적절한 수분을 공급해야 하며, 이러한 병용투여를 시작한 후 정기적으로 신기능을 모니터링해야 한다.
리시노프릴 연구결과 : 고혈압 단계 I 및 II 환자를 대상으로 한 28일 동안의 리시노프릴 대조 임상시험에서, 세레콕시브 200 mg 1일 2회(BID) 병용투여는 위약 병용투여군과 비교 시, 24시간 활동 혈압 모니터링으로 측정된 평균 1일 수축기 또는 확장기 혈압에서 임상적으로 유의하게 증가하지는 않았다. 세레콕시브 200 mg BID를 병용투여한 환자 중 최종 임상방문 시 리시노프릴에 반응이 없는 것(베이스라인과 비교하여 확장기 혈압이 > 90 mmHg 또는 확장기 혈압이 > 10 % 증가한 것으로 정의됨)으로 나타난 환자는 48 %로, 위약을 병용투여한 환자에서의 27 %와 비교 시, 이는 통계적으로 유의한 차이였다.
6) 이뇨제 : 임상시험 및 시판 후 조사 결과 세레콕시브의 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 일부 환자에서 푸로세미드 및 티아지드계 이뇨제의 나트륨뇨 배설 효과가 감소할 수 있음이 확인되었다. 이들 약물과 비스테로이드성 소염진통제를 병용투여하는 동안 신부전 징후를 면밀히 관찰해야 한다.
7) 아스피린 : 아스피린과의 병용이 비스테로이드성 소염진통제의 사용과 관련된 중대한 심혈관계 혈전 반응의 위험을 감소시킬 수 있다는 일관된 증거는 없다. 저용량의 아스피린(1일 325 mg 이하)과 병용투여할 수 있으나, 세레콕시브를 단독투여하는 것보다 위장관계 이상반응(위장관 궤양) 또는 다른 위장관계 합병증의 발생률이 높아지는 것이 보고되었다. 심혈관계에 대한 예방요법으로서 아스피린을 투여할 경우에, 세레콕시브는 혈소판에 대한 작용을 나타내지 않으므로 아스피린의 대체 약물이 될 수 없다.
8) 덱스트로메토르판 및 메토프롤올 : 세레콕시브 200 mg을 1일 2회 병용투여한 결과 덱스트로메토르판 및 메토프롤올(CYP2D6 기질)의 혈장농도가 각각 2.6배 및 1.5배 증가하였다. 이러한 증가는 세레콕시브가 CYP2D6를 통한 CYP2D6 기질대사를 억제하기 때문이다. 따라서, 세레콕시브의 투여시작 시 CYP2D6 기질이 되는 약물의 투여용량 감소가 필요하거나 세레콕시브의 투여중단 시 CYP2D6 기질이 되는 약물의 투여용량 증가가 필요할 수 있다.
9) 리튬 : 건강한 성인에서 세레콕시브와 리튬을 병용투여 시 신장에서의 프로스타글란딘 합성 억제에 의해 혈청 리튬의 농도가 약 17 % 증가하였고 리튬의 신청소율이 감소할 수 있다. 따라서 리튬을 투여받는 환자들은 세레콕시브 투여를 시작하거나 중단할 때 리튬의 독성 징후를 주의깊게 관찰해야 한다.
10) 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 한다. 세레콕시브를 류마티스관절염 환자에게 메토트렉세이트와 병용투여(류마티스 치료 용량) 시 유의한 영향을 미치지 않았다. 그러나 두 약물을 병용투여하는 경우 메토트렉세이트와 관련된 독성에 대한 적절한 모니터링을 고려해야 한다.
11) 경구 항응고제 : 비스테로이드성 소염진통제와 경구 항응고제를 병용투여 시 출혈의 위험이 높아질 수 있으므로 주의해서 투여해야 한다. 경구 항응고제에는 와파린/쿠마린계 및 새로운 항응고제(예, 아픽사반, 다비가트란, 리바록사반)가 포함된다. 위장관계 출혈에 대하여 와르파린과 비스테로이드성 소염진통제는 상승작용을 나타낼 수 있으므로 두 약물을 함께 사용하는 환자는 단독으로 투여하는 경우에 비해 중증의 위장관계 출혈의 위험이 높아질 수 있다.
와르파린의 항응고 활성에 대한 세레콕시브의 효과를 보기 위하여 건강한 피험자에게 와르파린 1일 2 ~ 5 mg을 투여한 시험에 의하면, 프로트롬빈 시간 측정에 의한 항응고 활성에는 영향을 미치지 않았다. 그러나, 시판 후 조사에 의하면, 와르파린과 세레콕시브를 병용투여한 환자에서 치명적일 수도 있는 프로트롬빈 시간의 연장과 관련된 중대한 출혈이 보고된 바 있으며, 특히 고령자에서 더 많이 보고되었다.
프로트롬빈 시간(INR)의 연장이 보고되었으므로, 따라서 와파린/쿠마린계 항응고제를 복용하는 환자에서 세레콕시브 투여를 시작하거나 투여량을 변경 후 항응고/INR이 모니터링해야 한다.
12) 사이클로스포린 : 비스테로이드성 소염진통제와 사이클로스포린 또는 타크로리무스와의 병용투여에 의해 사이클로스포린 또는 타크로리무스의 신독성이 증가할 수 있으므로 이들 약물과 병용투여 시 신기능을 모니터링해야 한다.
13) 세레콕시브를 고지방 식이와 함께 복용한 경우 최고 혈장농도가 약 1 ~ 2시간 지연되어 나타났으며, 총흡수도(AUC)가 10 ~ 20 % 증가하였다.
14) 세레콕시브를 알루미늄이나 마그네슘을 함유한 제산제와 병용투여한 경우 최고혈중농도의 37 % 감소와 함께 총흡수도의 10 % 감소가 나타났다.
15) 저용량의 아스피린(1일 325 mg 이하) 이외에 다른 비스테로이드성 소염진통제와 병용투여할 경우 이상반응의 위험이 증가할 수 있으므로 병용투여하지 않아야 한다.
16) 코르티코스테로이드 : 위장관계의 이상반응(예, 궤양, 출혈)이 증가할 위험이 있다. 특히, 고령자(65세 이상)에게 위험이 있다.
17) 경구 피임제 : 상호작용 연구에서, 세레콕시브는 복합 경구피임제(노르에친드론 1 mg/에치닐에스트라디올 0.035 mg)의 약동학에 임상적으로 의미있는 영향을 미치지 않았다.
18) 플루바스타틴과 병용 시 세레콕시브 및 플루바스타틴의 혈중 농도가 증가할 가능성이 있다.
19) 기타 약물 : 오메프라졸, 글리벤클라마이드(글리부라이드), 페니토인, 톨부타미드와 세레콕시브를 병용투여 시 임상적으로 중요한 상호작용은 관찰되지 않았다.

나. '당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)'에 대하여 특정 약물과의 약물상호작용에 대한 연구는 수행된 바 없다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약 또는 각 주성분을 임부에게 투여한 임상자료는 없다.
2) 랫트에 대한 실험에서 세레콕시브는 분만을 지연시키지 않는 것으로 보고되어 있다. 그러나 세레콕시브가 임부의 분만 및 출산에 미치는 영향은 알려져있지 않다.
3) 토끼의 배 · 태자 발달시험에서 세레콕시브 150 mg/kg/day 이상(사람에게 200 mg씩 1일 2회 투여 시 AUC_{0-24}의 약 2배에 해당하는 용량) 경구투여 시 태자의 늑골융합, 흉골분절융합 등의 태아 이상과 심실중격결손의 발현율이 드물게 증가하였다. 랫트의 배 · 태자 발달시험에서는 두 시험 중 하나에서 세레콕시브 30 mg/kg/day 이상(사람에게 200 mg씩 1일 2회 투여 시 AUC_{0-24}의 약 6배에 해당하는 용량) 경구투여 시 태자에서 횡경막 헤르니아의 용량 의존적 증가가 관찰되었다. 또한, 랫트에 세레콕시브 50 mg/kg/day 이상(사람에게 200 mg씩 1일 2회 투여 시 AUC_{0-24}의 약 6배에 해당하는 용량) 투여 시 착상 전 손실, 착상 후 손실 및 태자의 생존율 감소를 유발하였다. 이와 같은 독성은 약물투여를 중지하고 2주 후에 임신 시에는 관찰되지 않았다.
4) 동물실험(토끼 및 랫트)에서 세레콕시브의 투여로 기형발생을 포함한 생식독성이 나타났으나, 사람의 임신에 있어서의 잠재적인 위험은 알려져있지 않다. 또한 세레콕시브는 프로스타글란딘 합성을 저해하는 다른 약물과 마찬가지로 임신말기에 투여 시 자궁 무력증을 일으키거나 태아의 동맥관을 조기 폐쇄시킬 수 있으므로 세레콕시브는 임부 또는 임신할 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다. 세레콕시브를 투여하는 동안에 임신이 확인된 경우에는 세레콕시브의 투여를 중지한다. 세레콕시브는 산모에 대한 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 정당화시키는 경우에만 임부에 사용한다.
5) 세레콕시브를 포함한 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 받고있는 여성의 경우 세레콕시브를 포함한 비스테로이드성 소염진통제 계열 약물의 사용중단을 고려해야 한다.
6) 프로스타글란딘 합성 억제 작용은 임신에 불리한 영향을 끼칠 수 있다. 역학조사에서 임신초기 프로스타글란딘 합성을 억제하는 약물을 복용한 후 자연유산의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 동물시험에서는 프로스타글란딘 합성을 억제하는 약물을 투여할 경우 착상 실패가 증가하는 것으로 나타났다.
7) 임신 2기 또는 3기에 비스테로이드성 소염진통제 계열 약물투여 시 태아 신장 기능 이상을 일으킬 수 있고 이로 인해 심한 경우 양수의 양 감소 또는 양수과소증을 유발할 수 있다. 이러한 영향은 약물투여 시작 후 바로 나타날 수 있으며 일반적으로 가역적이다. 세레콕시브를 투여 중인 임부에서 양수의 양을 면밀히 모니터링해야 한다.
8) 세레콕시브는 혈장과 유사한 농도로 랫트의 모유로 배설된다. 1명의 피험자에 대한 제한적인 자료에 의하면, 사람의 모유로도 이행되는 것으로 판단된다.
'당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)'를 수유부에게 투여한 임상 자료는 없다.
많은 약물들이 모유 중으로 이행될 뿐만 아니라 이행될 경우 영아에서 심각한 이상반응의 발생이 우려되므로, 수유부에 대한 약물 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단하거나 약물투여를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

만 18세 이하의 소아 및 청소년에 대한 안전성과 유효성은 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) 세레콕시브의 임상시험에 의하면, 고령자와 젊은 피험자 간의 효과는 유의한 차이가 나타나지 않았다. 신장기능(GFR, BUN, 크레아티닌) 및 혈소판 기능(출혈 시간, 혈소판 응집 정도)을 비교한 임상시험에서도, 고령자와 젊은 피험자 사이에는 차이가 없었다. 그러나, 선택적인 COX-2 억제제를 포함한 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로, 치명적인 위장관 이상반응과 급성 신기능 부전에 대한 세레콕시브의 시판 후의 자발적인 이상반응이 고령자에서 더 많이 보고되었다.
3) 일반적으로 고령자에 대한 용량 조절은 요구되지 않으나 체중이 50 kg 이하인 경우에는 최소량에서 투여를 시작한다.

10. 임상검사치에 대한 영향

1) 비스테로이드성 소염진통제를 장기간 투여하는 환자는 정기적으로 전혈구 검사(CBC) 및 이화학적 검사를 실시해야 한다. 비정상적인 간기능 검사 또는 신기능 검사 결과가 지속되거나 악화되면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
2) 다른 비스테로이드성 소염진통제와 마찬가지로, 임상시험에서 BUN 상승이 위약보다 더 빈번하게 관찰되었으나, 임상적인 유의성은 확인되지 않았다.

11. 과량투여 시의 처치

1) 이 약 또는 이 약을 구성하는 주성분의 임상시험에서 과량투여에 대하여 보고된 바는 없다.
2) 세레콕시브를 12명 환자에 대하여 최대 2,400 mg/day의 용량으로 최대 10일 동안 투여 시 중증의 독성이 나타나지 않았다.
3) 비스테로이드성 소염진통제의 과량투여에 의한 증상은 일반적으로 무기력, 졸음, 구역, 구토, 상복부 통증 등이며, 보조적인 치료로서 회복가능하다. 위장관 출혈도 일어날 수 있으며, 드물게 고혈압, 급성 신부전, 호흡억제와 혼수상태 등이 일어날 수 있다.
4) 보통 대증적이고 보조적인 치료를 실시하며 특정한 해독제는 없다.
5) 세레콕시브를 복용한 지 4시간 이내에 증상이 나타나거나 매우 다량 복용한 경우에는 구토, 약용탄(성인 60~100 g, 소아 kg당 1~2 g), 삼투압 설사를 이용할 수 있다.
6) 혈액투석, 강제 이뇨, 뇨의 알카리화, 혈액관류 등의 치료는 세레콕시브의 높은 단백결합률 때문에 유용하지 않다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의해야 한다.

13. 전문가를 위한 정보

1) 약동학적 정보
(1) 약물상호작용 평가
건강한 성인 43명을 대상으로 세레콕시브정 100밀리그램 단독투여군과 세레콕시브정 100밀리그램 및 '당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)' 405.4밀리그램 정제의 병용투여군 간 2×2 교차시험으로 공복 시 1일 2회 6일간 반복투여(총 11회)하여 약동학적 상호작용을 평가하였다. 세레콕시브는 단독투여 대비 병용투여 시 AUCτ 및 Cmax,ss의 로그변환한 기하평균비 및 평균치 차이의 90 % 신뢰구간이 1.0259[0.9779 ~ 1.0762], 1.0876[1.0246 ~ 1.1545]으로 모두 0.8에서 1.25 이내였다. 따라서, '당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)'가 세레콕시브에 미치는 약동학적 상호작용은 없는 것으로 확인되었다.
(2) 생체이용률 평가
건강한 성인 44명을 대상으로 이 약의 단독투여군과 세레콕시브정 100밀리그램 및 '당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)' 405.4밀리그램 정제의 병용투여군 간 2×2 교차시험으로 단회 투여 이후 약동학적 동등성을 비교하였다. 세레콕시브의 AUCt의 로그변환한 기하평균비 및 평균치 차이의 90 % 신뢰구간은 1.1124[1.0601 ~ 1.1672]로 동등성 범위에 포함되나, Cmax의 기하평균비 및 평균치 차이의 90% 신뢰구간은 1.2788[1.1708 ~ 1.3969]으로 동등성 범위(log 0.8 ~ log 1.25)를 벗어나, 이 약의 단독투여와 각 주성분의 병용투여 시의 생물학적동등성이 입증되지 않았다. 따라서, 세레콕시브 100밀리그램과 '당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25%에탄올연조엑스(3.5→1)' 405.4밀리그램을 병용투여하는 환자에서 이 약의 단독투여로 전환하지 않는다.

2) 임상시험 정보
무릎 골관절염 환자 356명(시험군 177명, 대조군 179명)을 대상으로 다기관, 무작위배정, 양측눈가림, 활성군 대조, 평행, 제3상 임상시험을 실시하였다. 도입기에 위약 및 세레콕시브정 100밀리그램을 각 1정씩 1일 2회 약 2주간 식사와 관계없이 투여한 이후에 100 mm pain VAS가 40 mm 이상이고, 개별 복약 순응도가 70 % 이상인 대상자를 무작위 배정(베이스라인)하여 이 약 또는 활성대조약인 세레콕시브정 100밀리그램을 각 1정씩 1일 2회 8주간 식사와 관계없이 투여 시의 유효성과 안전성을 평가하였다. 일차 유효성 평가변수인 베이스라인 대비 8주째 활동 시 100 mm pain VAS 변화량에서 시험군 –26.31 ± 1.35 mm, 대조군 –14.59 ± 1.35 mm 였고, 군 간 변화량 차이(LSmean Difference[95% CI])는 –11.73[-15.49, -7.96] mm로 시험군이 대조군에 비해 우월함을 입증하였다($p < 0.0001$).

3) 독성시험 정보
Sprague-Dawley 랫드에 13주간 반복 경구투여 독성시험(TK 포함)을 수행한 결과, 이 약의 고함량 투여군 내 사망한 암컷 1마리에서 공장, 회장, 맹장, 결장의 심한 충혈 및 출혈에 상응하는 조직병리학적 변화가 관찰되었다. 그 외 일부 개체에서 정상범위의 간세포소엽중심성 비대와 간의 절대 중량 및 상대 중량 증가가 용량-반응 상관성 있게 관찰되었다. 이는 주로 세레콕시브 투여에 의한 영향으로 해당 시험에서 관찰된 병변은 새로운 독성이 아닌 것으로 판단되었다. 이 약의 무독성량(NOAEL : 세레콕시브/당귀·모과·방풍·속단·오가피·우슬·위령선·육계·진교·천궁·천마·홍화25% 에탄올연조엑스(3.5→1))은 수컷은 505.4(100/405.4) mg/kg/day 암컷은 252.7(50/202.7) mg/kg/day으로 판단되었고, 표적 장기는 암수 모두 관찰되지 않았다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관
[사용기간] 제조일로부터 24개월
[포장단위] 30정/병, 300정/병
[제조의뢰자] ㈜팜젠사이언스(경기도 화성시 향남읍 제약공단2길50)
[제조자] ㈜한국피엠지제약(경기도 시흥시 경제로59)

- ♠ 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 본 제품을 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손되었을 경우에는 구입하신 약국을 통하여 교환해 드립니다.
- ♠ 이 설명서의 개정일자2023 년07 월25 일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.pharmgenscience.com) 또는 소비자상담실 (080-080-4211)에서 확인할 수 있습니다.
- ♠ 의약품안전나라(https://nedrug.mfds.go.kr)의약품 정보를 참조하십시오.
- ♠ 부작용 보고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (1644-6223, 14-3330)

의사나 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
DUJ 2023.07.25-00

팜젠사이언스
www.pharmgenscience.com
경기도 화성시 향남읍 제약공단 2길 50
(소비자상담실)080-080-4211