

 SN12177-00	 전문이약품
 라펜디정 (라록시펜, 콜레칼시페롤)	 전문이약품
 Rafen D Tab. (Raloxifene, Cholecalciferol)	 전문이약품

[**원료약품 및 분량**] 1정 중

- 유효성분: 라록시펜염산염(별규) - 60mg (라록시펜으로서 55.7mg)
*콜레칼시페롤농축분말(EF) - 8mg (비타민D₃로서 800IU)
- 동물유래성분: 유당수화물(소-우유, 송아지-계44%)
*유효성분 콜레칼시페롤농축분말 중 동물유래성분 (콜레스테롤(양-양모), 젤라틴(소-가죽))
- 기타첨가제: 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 스티아리산나트그나세, 오파드라이노란색(03B62323), 카르나우 바산, 크로스포비돈, 포비돈, 폴리소르베이트80

[**성상**] 노란색의 원형 필름코팅정

[**효능·효과**] 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방

[**용법·용량**]

라록시펜 투여가 필요한 환자로서 비타민D 섭취가 불충분한 경우에 복용한다.

1일 1회, 1회 1정 씩 경구투여한다.

[**사용상의 주의사항**]

- 경고
 - 라록시펜 투여시 정맥혈전색전증 발현의 위험성은 현재 사용하고 있는 호르몬 대체요법시 보고된 위험성과 유사하게 증가하고 있다. 원인과 상관없이 정맥혈전색전증의 위험성이 있는 환자들에 대해서는 위험성과 이점을 비교해야 한다. 움직일 수 없는 기간을 연장할 수 있는 질환 또는 상태가 발생하는 경우에는 이 약의 투여를 중지해야 한다. 질환이 발생하지마자 신속히 또는 움직일 수 없기 전 3일부터는 약물투여를 중지해야 한다. 초기상태로 회복하고 움직임이 완전해진 후에 치료를 다시 시작할 수 있다.
 - 라록시펜은 주로 간에서 대사된다. 간경변과 경증의 간장애(Child-Pugh class A)가 있는 환자에 대하여 라록시펜을 단회투여 하였을 때 라록시펜의 혈중 농도는 대조군의 약 2.5배였다. 이러한 증가는 총 빌리루빈 농도와 관련이 있었다. 간기능부전 환자에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 전에는 이들 환자군에 대한 이 약의 투여를 권장하지 않는다. 혈청 총 빌리루빈, γ-GTP, ALP, ALT와 AST의 수치 상승이 관찰되면 치료기간 중 자제히 관찰해야 한다.
 - 이 약은 폐경 전 여성에 대하여 적응증이 확보되지 않았다.
 - 관상동맥 심장질환이 보고되었거나 관상동맥 사려 위험이 증가한 폐경기 이후 여성의 연구에서 라록시펜은 위약 투여군과 비교시 심근경색, 입원을 요하는 급성 관상동맥 증후군, 총 심혈관 사망률을 포함한 총 사망률, 또는 뇌졸중 발현에 영향을 끼치지 않았다. 그러나 라록시펜을 투여한 여성에게서 뇌졸중으로 인한 사망률의 증가가 있었다. 뇌졸중으로 인한 사망률은 위약 투여군에서 연간 여성 1,000명당 1.5명인데 비해, 라록시펜은 연간 여성 1,000명당 2.2명이었다. 뇌졸중의 병력이 있거나 일과성 뇌허혈 발작 또는 심방 세동과 같은 기타 유의한 뇌졸중 위험 요인이 있는 폐경기 이후 여성에게 이 약을 처방할 경우에는 이러한 소인이 고려되어야 한다.
 - 이 약은 심혈관계 질환의 1차 또는 2차 예방을 위해 사용해서는 안 된다. 관상-심장 질환이 있거나, 주요 관상 동맥 이상의 위험이 증가된 폐경 후 여성에 대한 시험에서, 5년간 라록시펜을 투여한 후 심혈관계에 대한 유익성은 입증되지 않았다.
 - 전신 에스트로겐과 이 약의 병용 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았으므로, 이 약과 전신 에스트로겐의 병용 사용은 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(임신중에 이 약을 복용하는 경우에는 태아에 대하여 선천적인 질환의 위험성이 증가할 수 있다. 콜레칼시페롤과 콜레칼시페롤의 활성대사체는 모두로 이행되어 신생아에게 과칼슘혈증을 일으킬 수 있다. 라록시펜이 모유로 이행하는지 여부는 알려지지 않았고, 많은 약물들이 모유로 이행되므로, 수유부에게 투여하지 않는다.)
- 심정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥혈전색전증의 환자 또는 그 병력이 있는 환자 (라록시펜 이상반응으로 정맥혈전색전증이 보고되었으므로, 이 환자에 투여시 이 증상이 악화될 수 있다.)
- 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
- 담즙울체 등을 포함한 간장애 환자
- 원인을 알 수 없는 자궁 출혈 환자
- 자궁내막암의 징후 또는 증상이 있는 환자(안전성 연구가 적절히 시행되지 않았다.)
- 장기부동상태(수술 후 회복기, 장기안정기 등)에 있는 환자(경고 항 참고)
- 항인지질항체증후군 환자(정맥혈전색전증을 일으키기 쉽다는 보고가 있다.)
- 과칼슘혈증환자
- 과칼슘노증환자
- 신장결석환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍 증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제나 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 경구용 에스트로겐 치료에서 현저한 고중성지질혈증(5.6 mmol/L 또는 500 mg/dL)의 병력이 있는 환자 (라록시펜 투여시 혈중 중성지방의 상승이 나타난다는 보고가 있으므로, 이러한 병력이 있는 환자에는 혈중 중성지방 수치를 모니터링한다.)
- 중증도 또는 중증 신장애 환자 (유효성과 안전성이 확립되지 않았다.)
- 의사의 치료를 받고 있는 환자
- 신장결석의 이력이 있는 환자
- 유육종증 환자
- 움직임이 제한적인 환자 (석고집스)
- 벤조디아자진 유도제를 투여한 환자
- 거짓부갑상선기능저하증 환자
- 다른 비타민 D 제제를 복용하는 경우
- 페니토인 또는 바비탈류 약물 복용환자
- 치아치ಕ್ಕೆ 이노제 복용환자
- 글루코코르티코이드 복용환자

4. 이상반응

아래에 명시된 정보는 라록시펜 단일제에 대한 임상시험 및 시판 후 경험에서 수집된 것을 근거로 한 것이다.

○ 라록시펜에서 수집된 정보

- 임상시험에서의 이상반응
 - 13,000명 이상의 폐경기 이후 여성에 대한 골다공증 치료와 예방 임상시험들에서 이상반응이 보고되 었다. 이러한 시험들에서 투약기간은 6 ~ 60개월이었다. 대부분의이상반응은 치료 중단될 필요로 하지 않았다.
 - 예방목적의 시험군에서 이상반응으로 인하여 치료를 중단한 환자는 라록시펜 투여군 581명 중 10.7 % 이었고 위약 투여군 584명 중 11.1 %이었다. 치료목적의 시험군에서 임상적 이상반응으로 인하여 약를 투여를 중단한 환자는 라록시펜 투여군 2,557명 중 12.8 %이었고위약 투여군2,576명중11.1 %이었다.
 - 골다공증 임상시험에서 라록시펜과 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), 빈도 불명(수집된 자료에서 평가할 수 없음)

- 혈관계: 매우 자주 혈관확장(홍조), 때때로 심정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증, 표재성 정맥 혈전정맥염(Superficial vein thrombophlebitis)을 포함한 정맥혈전색전증
 - 근골격계 및 결합조직계: 자주 다리 경련
 - 전신 및 투여부위: 매우 자주 감기증상, 자주 말초 부종
- 위약 투여군과 비교하였을 때 혈관확장(안면홍조)의 발현은 라록시펜 투여군에서 약간 증가하였다(폐경 후 2 ~ 8년이 경과한 여성에 대한 골다공증 예방을 위한 임상시험에서 라록시펜 투여시 24.3 %, 위약 투여시 18.2 % ; 평균 연령 66세인 여성에 대한 골다공증 치료를 위한 임상시험에서 라록시펜 투여시 10.6 %, 위약 투여시 7.1 %). 이러한 이상반응은 치료 초기 6개월 동안 가장 흔하였으며, 이후에는 거의 발생하지 않았다.
- 관상동맥질환이 있었거나 관상동맥질환 위험이 높은 10,101명의 폐경기 이후 여성에 대한 시험(RUTH)에서 혈관확장(안면홍조)의 발현은 라록시펜 투여군 중 7.8 %이었고, 위약 투여군 중 4.7 %이었다.
- 골다공증에 대한 라록시펜의 모든 위약 대조 시험에서 심정맥 혈전증, 폐색전증, 그리고 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥혈전색전증이 0.8 % 또는 연간 1,000명당 3.22례의 빈도로 발생하였다. 위약군 과 비교하여 라록시펜 투여군에서 1.60(CI 0.95, 2.71)의 상대적 위험성을 관찰하였다. 혈전증의 위험성은 치료 초기 4개월 동안 가장 컸다. 표재성 정맥혈전정맥염의 발생 빈도는 1 % 미만이었다.
- RUTH 시험에서 정맥혈전색전증이 라록시펜 투여군에서 약 2.0 % 또는 연간 1,000명당 3.88례의 빈도로 발생되었고, 위약 치료군에서 약 1.4 % 또는 연간 1,000명 당 2.70례의 빈도로 발생되었다. RUTH 시험에서 모든 정맥혈전색전증에 대한 위험율(HR)은 1.44(1.06 ~ 1.95)이었다. 표재성 정맥혈전정맥염은 라록시펜 투여군에서 1 %, 위약 투여군에서 0.6 %가 발생되었다.
- 기타 이상반응은 다리경련(예방목적의 환자군에서 라록시펜 투여시 5.5 %, 위약투여시 1.9 % ; 치료목적의 환자군에서 라록시펜 투여시 9.2 %, 위약 투여시 6.0 %)이었다. RUTH 시험에서 다리경련은 라록시펜 투여군에서 12.1 %, 위약 투여군에서 8.3 % 발생하였다.
- 감기 증상(Flu syndrome)은 라록시펜 투여시 16.2 %, 위약 투여시 14 %에서 보고되었다.
- 통계적으로 유의하지는 않지만(p > 0.05), 유일한 용량 비례 경향을 나타낸 변화가 있었다. 이는 말초부종으로 예방 환자군에서 라록시펜 투여시 3.1 %, 위약 투여시 1.9 %이었으며, 치료환자군에서 라록시펜 투여시 7.1 %, 위약 투여시 6.1 %이었다. RUTH 시험에서 말초부종은 통계적으로 유의하게 라록시펜 투여군에서 14.1 %, 위약 투여군에서 11.7 %가 발생되었다.
- 골다공증을 위한 위약 대조 시험에서 라록시펜 투여하는 동안 혈소판 수의 약간 감소(6 ~ 10 %)가 보고된 바 있다.
- AST 및/또는 ALT의 중증도 상승이 드물게 보고되었으며, 라록시펜과의 관련성을 배제할 수 없다. 위약 투여군에서도 유사한 빈도로 증가하였다.
- 관상동맥질환이 있었거나 관상동맥질환 위험이 높은 폐경기 이후 여성에 대한 시험(RUTH)에서, 담석증의 추가적인 이상반응이 라록시펜 투여군에서 3.3 %, 위약 투여군에서 2.6 % 발현되었다. 라록시펜 투여군의 담낭절제율 2.3 %은 위약 투여군의 2.0 %와 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
- 몇몇 임상시험에서 복합호르몬제의 지속적인 대체요법(110명) 또는 주기적인 대체요법(205명)과 라록시펜(317명)을 비교하였다. 유방 증상과 자궁 출혈의 발현은 호르몬대체요법 환자보다 라록시펜 투여 환자에서 유의하게 낮았다.

2) 시판 후 사용

(1) 시판 후 보고된 이상반응은 아래와 같다.

- 혈액 및 림프계: 매우 드물게 혈소판감소증
 - 소화기계: 매우 드물게 구역, 구토, 복통, 소화불량과 같은 위장관 증상
 - 전신 및 투여 부위: 드물게 말초 부종
 - 검사(Investigation): 매우 드물게 혈압 상승
 - 정신신장계: 매우 드물게 편두통을 포함한 두통
 - 피부 및 기타 조직계: 매우 드물게 발진
 - 생식기계 및 유방: 매우 드물게 통증, 팽대 및 압통과 같은 경증의 유방 증상
 - 혈관계: 드물게 정맥혈전색전증, 매우 드물게 동맥혈전색전증, 망막정맥폐쇄(retinal vein occlusion), 뇌졸중, 심정맥혈전색전증(VTE)과 관련된 사망
- 국내 시판 후 조사 결과: 국내에서 제1사사를 위하여 6년 동안 13,703명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응 발현율은 1.89 %(259/13,703명)로 보고되었고 라록시펜과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.75 %(103/13,703명)이었다. 안면홍조 0.31 % (43/13,703명), 질출혈 0.04 %(5/13,703명), 얼굴부종, 속쓰림, 변비, 가려움, 발진 각 0.03 %(4/13,703명), 소화불량증, 심계항진 각 0.02 %(3/13,703명) 등의 순으로 나타났다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 질출혈 5명, 가려움 4명, 심계항진 3명, 발열, 무력, 발한, 근육통, 불면, 화음통(여성), 체중증가, 관절염, 류마티스양 각 2명, 통풍, 피로, 답답함, 흉부병치동통, 피부병변, 불안, 체중감소, 경련, 호흡곤란, 시각이상, 미각이상 각 1명 순이었다.

○ 콜레칼시페롤에서 수집된 정보

- 신장정신계 - 정신적 증상, 의식장애 (혈청 칼슘 증가), 두통
- 위장관 - 구역, 구토, 식욕부진, 체중감소, 갈증증가 (혈청 칼슘 증가)
- 진해질
 - 칼슘혈청증가에 따른 급성 증상: 부정맥, 구역, 구토, 정신적 증상, 의식장애
 - 칼슘혈청증가에 따른 만성 증상 : 증가된 배뇨(소변을 늘감), 갈증증가, 식욕부진, 체중감소, 신장결석,
 - 신장석회화, 뼈의 외과 조직에서의 석회화, 개별 증례에 있어서 치명적 진행(과다복용시)
- 심장 - 부정맥 (혈청 칼슘 증가)
- 비뇨기계 - 증가된 배뇨(소변을 늘감), 신장결석, 신장석회화 (혈청 칼슘 증가)
- 기타 - 뼈의 외과 조직에서의 석회화 (혈청 칼슘 증가), 근육통 및 관절통.

5. 일반적 주의

1) 일반사항

○ 라록시펜

- 라록시펜은 자궁내막증식을 유발하지 않는다. 라록시펜 투여 중 발생한 어떤 자궁출혈도 예기치 않은 것이며, 전문가에 의해 충분히 조사되어야 한다. 라록시펜 투여 중 발생한 자궁출혈과 관련된 가장 흔한 두 가지 진단은 자궁내막위축과 양성의 자궁내막폴립이다. 4년간 라록시펜을 복용한 폐경기 여성에서 양성의 자궁내막폴립 발현율은 0.9 %이었으며, 위약을 복용한 여성에서는 0.3 %이었다.
- 유방암 환자에 대한 라록시펜의 안전성은 충분히 연구되지 않았다. 초기 또는 진행된 유방암에 대한 치료약물과 라록시펜을 병용할 수 있는 자에 대한 자료는 없다. 따라서 골다공증의 치료 및 예방을 위해서는, 유방암 치료를 완료한 후(보조 요법 완료 포함) 이 약을 투여해야 한다. 또한, 복용기간 동안 유방에 이상증상이 있을 경우 적절한 검사를 수행한다.
- 침습성 유방암 발생에 미치는 이 약의 영향: 골다공증이 있는 폐경 후 여성에 대한 위약대조 임상시험에서 유방암의 발생율을 평가한 결과 에스트로겐 수용체 양성 침습성 유방암의 발생율이 감소하였으나, 에스트로겐 음성 침습성 유방암의 발생율은 감소하지 않았다. 주요 관상동맥 질환의 위험도도 높은 폐경 후 여성에 대한 위약대조 임상시험에서 라록시펜염산염 60 mg을 1일 1회 투여하였을 때 침습성 유방암의 발생율은 위약에 비하여 에스트로겐 수용체 양성의 침습성 유방암은 55 % 감소하였으나, 에스트로겐 수용체 음성의 침습성 유방암에서는 감소하지 않았다.
- 이 약은 남성에게는 사용되지 않는다.
- 라록시펜은 에스트로겐 결핍에 따른 혈관확장(hot flushes) 또는 기타 폐경 증상을 감소시키는 효과는 없다.
- 흡연 및 음주 등의 습관이 있는 경우는 체중조절 운동과 함께 습관을 고치도록 권한다.

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117801

117