

골다공증 치료제

드로넬[®] 35mg

**리세드론산나트륨일수화물
(리세드론산나트륨 35mg)**

- **원료약품의 분량** : 1정 중
리세드론산나트륨일수화물(별규) 37.07mg
(리세드론산나트륨으로서 35mg)
• 첨가제(동물유래) : 유당수화물
• 첨가제(타르색소) : 황색 5호(산셋옐로우 FCF) 알루미늄레이크

- **성상** : 연한 황색의 장방형 필름코팅정제

■ **효능 · 효과**

- 폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방
- 남성의 골다공증 치료

■ **용법 · 용량**

- 성인 : 리세드론산나트륨으로서 1회 35mg을 주 1회 경구 투여합니다.
- 고령자 : 고령자(60세 초과)에서 이 약의 생체이용률과 약력학은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조절할 필요가 없습니다.
- 소아 : 18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다.
- 신장에 환자 : 크레아티닌청소율이 30mL/min 이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없습니다. 크레아티닌청소율이 30mL/min 미만인 중증 신장에 환자에서는 금기입니다.
 - 음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 아침식사 최소 30분 전에 복용하거나 또는 하루 중에 어떤 때라도 음식물이나 음료수의 섭취 전후로 최소 2시간 떨어져서 복용합니다.
 - 이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도 자극 가능성을 감소시키기 위해, 똑바른 자세(upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170~230mL)과 함께 복용합니다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용 시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있습니다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 됩니다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 합니다.
 - 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기억한 그 다음날 아침에 복용하도록 합니다. 그 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 합니다. 같은 날 2정을 복용해서는 안됩니다.

■ **사용상의 주의사항**

1. 경고

이 약은 다른 경우용 비스포스포네이트제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있습니다. 이와 같이 점막 자극과 기저질환을 악화시킬 가능성이 있기 때문에 바레트식도, 연하곤란, 다른 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 합니다.

경구용 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 드물게 식도폐색 또는 천공으로 발전하였습니다. 일부 환자에서는 증상이 심하여 입원을 요하는 경우도 있었습니다. 그러므로 의사는 식도 반응의 조짐을 보이는 모든 증상 및 증후에 대해 주의를 기울여야 하며, 환자에게 연하곤란, 연하통 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화와 같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상의하도록 지시해야 합니다.

이 약을 복용한 후 누워 있거나, 이 약을 충분한 양의 물(170~230mL)과 함께 복용하지 않았거나, 식도자극의 증상이 나타나 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커집니다. 그러므로 용법 · 용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요합니다(‘용법 · 용량’항 참고). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 합니다. 외국의 시판 후 조사에서 경구용 비스포스포네이트 투여 시 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있습니다. 대조임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도 이상 환자
- 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 저칼슘혈증 환자
- 30분 이상 똑바로 앉거나 설 수 없는 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 중증 신장에 환자(크레아티닌청소율이 30mL/min 미만)
- 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 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

- 바레트식도, 연하곤란, 다른 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자
- 이 약은 황색 5호(산셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.

4. 이상반응

- 폐경 후 골다공증의 치료에 있어 이 약 1일 1회 5mg 투여의 안전성은 38~85세의 폐경여성 3,232명을 대상으로 한 4개의 임상시험으로 평가되었습니다. 시험기간은 3년이며, 이 약 투여군 1,613명, 위약 투여군 1,619명이었습니다. 이 임상시험에는 이미 소화기계 질환을 가지고, 비스테로이드소염진통제(NSAID), 프로톤펌프억제제, H₂ 길항제를 사용하는 환자도 포함되었습니다. 모든 여성은 1,000mg의 칼슘과 최대 500IU의 비타민D(정상 수치보다 낮을 경우)를 투여받았습니다.

- 사망률은 위약군에서 2.0%, 이 약 투여군에서 1.7%였습니다. 중증의 이상반응을 나타낸 환자는 위약군에서 24.6%, 이 약 투여군에서 27.2%였습니다. 이상반응으로 인해 약물투여를 중단한 경우는 위약군에서 15.6%, 이 약 투여군에서 14.8%였습니다. 폐경 후 골다공증 치료에 대한 제3상 임상시험에서 5%이상의 환자에서 발생한 이상반응은 아래와 같습니다.
- 임상검사 수치 : 6개월 내에 이 약을 투여받은 군의 혈청 칼슘(< 1%)과 인(< 3%)의 농도가 일시적으로 감소하였고, 그에 대한 보상으로 PTH의 증가(> 30%)가 관찰되었습니다. 3년 동안 칼슘, 인, PTH의 혈중농도에서 이 약 투여군과 위약군의 뚜렷한 차이는 없었습니다.

폐경 후 여성의 골다공증 치료에 대한 3상 임상시험에서 5%이상의 빈도로 발생한 이상반응			
기관계	위약 투여군 % (n=1,619)	리세드론산나트륨 5mg 투여군 % (n=1,613)	
전신			
감염	26.1	31.1	
오통	29.9	28.0	
우발적 부상	16.8	16.9	
통증	14.0	14.1	
복통	9.9	12.2	
독감 증상	11.6	10.5	
두통	10.8	9.9	
무력감	4.5	5.4	
목 부위 통증	4.7	5.4	
가슴통증	5.1	5.0	
알레르기 반응	5.9	3.8	
순환기계			
고혈압	9.8	10.5	
소화기계			
변비	12.6	12.9	
설사	10.0	10.8	
소화불량	10.6	10.8	
구역	11.2	10.5	
대사 · 영양계			
탈초부종	8.8	7.7	
근골격계			
관절통	22.1	23.7	
관절염	10.1	9.6	
뼈의 외상 : 골절	12.3	9.3	
관절 이상	5.3	7.0	
근육통	6.2	6.7	
골통증	4.8	5.3	

정신신경계		
어지럼	5.7	7.1
우울증	6.1	6.7
불면증	4.6	5.3
호흡기계		
기관지염	10.4	10.0
부비동염	9.1	8.7
비염	5.1	6.2
인두염	5.0	6.0
기침증가	6.3	5.9
피부 및 부착기계		
발진	7.1	7.9
눈		
백내장	5.7	6.5
비뇨생식기계		
요로감염	10.4	11.1

혈청 칼슘농도가 8mg/dL 이하로 나타난 환자는 18명(이 약 투여군과 위약군 각각 9(0.5%)명)이었고, 혈중 인 농도가 2mg/dL 이하로 나타난 환자는 14명으로 이 약을 투여받은 환자에게 11명(0.6%), 위약군 환자에게 3명(0.2%)이었습니다. 간 기능 검사의 이상은 드물게(< 0.1%) 보고되었습니다.

- 중등도 또는 중증의 위장관 질환을 호소하는 환자에 대하여 내시경 검사를 실시하였으며 이 약을 투여 받은 군과 위약군 동일한 수(각 75명, 위약군 14.5%, 이 약 투여군 11.9%)에 대하여 검사가 이루어졌습니다. 이들 유증상의 환자군에서 임상적으로 중요한 증후(천공, 궤양, 출혈)를 나타내는 환자의 수는 두 군 간에 서로 유사합니다(대조군 51%, 이 약을 투여한 군 39%).

- 폐경 후 골다공증의 치료에 있어 이 약 주 1회 35mg 투여의 안전성은 50~95세의 폐경여성을 대상으로 이 약 1일 1회 5mg 투여와 비교 연구되었습니다. 시험기간은 1년이며, 이 약 1일 1회 5mg 투여군 480명, 이 약 주 1회 35mg 투여군 485명이었습니다. 이 임상시험에는 이미 소화기계 질환을 가지고, 비스테로이드소염진통제, 프로톤펌프억제제, H₂ 길항제를 사용하는 환자도 포함되었습니다. 모든 여성은 1,000mg의 칼슘과 최대 500IU의 비타민D(정상 수치보다 낮을 경우)를 투여받았습니다.

- 사망률은 1일 1회 5mg 투여군에서 0.4%, 주 1회 35mg 투여군에서 1.0%였습니다. 중증의 이상반응을 나타낸 환자는 1일 1회 5mg 투여군에서 7.1%, 주 1회 35mg 투여군에서 8.2%였습니다. 이상반응으로 인해 약물투여를 중단한 경우는 1일 1회 5mg 투여군에서 11.9%, 주 1회 35mg 투여군에서 11.5%였습니다. 전반적인 안전성과 내약성은 두 군에서 유사했습니다.

- 소화기계 : 발생은 1일 1회 5mg 투여군, 주 1회 35mg 투여군에서 유사했습니다(각각 소화불량 6.9%, 7.6% ; 설사 6.3%, 4.9% ; 복통 7.3%, 7.6%).

- 근골격계 : 관절통은 1일 1회 5mg 투여군에서 11.5%, 주 1회 35mg 투여군에서 14.2%, 근육통은 각각 4.6%, 6.2% 보고되었습니다.

- 임상검사 수치 : 1일 1회 5mg 투여군과 주 1회 35mg 투여군에서 12개월 투여 후 평균적인 변화는 유사했습니다(각각 혈청칼슘 0.4%, 0.7% ; 혈청 인 -3.8%, -2.6% ; 혈청 PTH 6.4%, 4.2%).

- 폐경 후 골다공증의 치료에 있어 이 약 월 2회 연속 이틀 동안 75mg 투여의 안전성은 50~86세의 폐경여성을 대상으로 연구되었습니다. 시험기간은 2년이며, 이 약 1일 1회 5mg 투여군 613명, 이 약 월 2회 연속 이틀 75mg 투여군 616명이었습니다. 이 임상시험에는 이미 소화기계 질환을 가지고, 비스테로이드소염진통제, 프로톤펌프억제제, H₂ 길항제를 사용하는 환자도 포함되었습니다. 모든 여성은 1,000mg의 칼슘과 400~800IU의 비타민D를 투여받았습니다.

- 사망률은 1일 1회 5mg 투여군에서 1.0%, 월 2회 연속 이틀 75mg 투여군에서 0.5%였습니다. 중증의 이상반응을 나타낸 환자는 1일 1회 5mg 투여군에서 10.8%, 월 2회 연속 이틀 75mg 투여군에서 14.4%였습니다. 이상반응으로 인해 약물투여를 중단한 경우는 1일 1회 5mg 투여군에서 14.2%, 월 2회 연속 이틀 75mg 투여군에서 13.0%였습니다. 전반적인 안전성과 내약성은 두 군에서 유사했습니다.

- 급성기 반응 : 1일 1회 5mg 투여군에서 3.6%, 월 2회 연속 이틀 75mg 투여군에서 7.6% 발생했습니다. 약을 투여한 첫 5일 이내에 발열 또는 인플루엔자 유사증상이 나타나 7일 이내로 지속되는 급성기 반응양 증상은 월 2회 연속 이틀 75mg 투여군에서 0.6%, 1일 1회 5mg 투여군에서는 0.0%에서 보고되었습니다.

- 소화기계 : 1일 1회 5mg 투여군보다 월 2회 연속 이틀 75mg 투여군에서 구토(각각 0.2%, 1.0%)와 설사(각각 0.3%, 1.0%)로 인한 약물투여 중단의 발생 비율이 높았습니다. 대부분의 이 반응들은 투여 후 며칠 내에 발생했습니다.

- 눈 : 월 2회 연속 이틀 75mg 투여군에서 포도막염, 공막염, 홍채염과 같은 눈의 염증을 경험한 환자는 없었으나, 1일 1회 5mg에서는 한 명의 환자에서 포도막염이 나타났습니다.

- 임상검사 수치 : 1일 1회 5mg 투여군과 월 2회 연속 이틀 75mg 투여군에서 24개월 투여 후 평균적인 변화는 혈청칼슘 0.2%, 0.8% ; 혈청 인 -1.9%, -1.3% ; 혈청 PTH -10.4%, -17.2%).

- 폐경 후 골다공증의 치료에 있어 이 약 월 1회 150mg 투여의 안전성은 50~88세의 폐경여성을 대상으로 연구되었습니다. 시험기간은 1년이며, 이 약 1일 1회 5mg 투여군 642명, 이 약 월 1회 150mg 투여군 660명이었습니다. 이 임상시험에는 이미 소화기계 질환을 가지고, 비스테로이드소염진통제, 프로톤펌프억제제, H₂ 길항제를 사용하는 환자도 포함되었습니다. 모든 여성은 1,000mg의 칼슘과 최대 1,000IU의 비타민 D를 투여받았습니다.

- 사망률은 1일 1회 5mg 투여군에서 0.5%, 월 1회 150mg 투여군에서 0.0%였습니다. 중증의 이상반응을 나타낸 환자는 1일 1회 5mg 투여군에서 4.2%, 월 1회 150mg 투여군에서 6.2%였습니다. 이상반응으로 인해 약물투여를 중단한 경우는 1일 1회 5mg 투여군에서 9.5%, 월 1회 150mg 투여군에서 8.6%였습니다. 전반적인 안전성과 내약성은 두 군에서 유사했습니다.

- 급성기 반응 : 1일 1회 5mg 투여군에서 1.1%, 월 1회 150mg 투여군에서 5.2% 발생했습니다. 약을 투여한 첫 3일 이내에 발열 또는 인플루엔자 유사증상이 나타나 7일 이내로 지속되는 급성기 반응 양 증상은 월 1회 150mg 투여군에서 1.4%, 1일 1회 5mg 투여군에서는 0.2%에서 보고되었습니다.

- 소화기계 : 설사를 보인 환자의 비율은 1일 1회 5mg 투여군보다 월 1회 150mg 투여군에서 많이 나타났습니다(각각 4.7%, 8.2%). 월 1회 150mg 투여군에 1일 1회 5mg 투여군보다 상복부통증(각각 2.5%, 1.4%)과 설사(각각 0.8%, 0.0%)로 인한 투약 중단율이 다소 높았으며, 이러한 소화기계 이상반응은 대부분 투여 첫 수일 이내에 발생하였습니다. 구토 증상으로 인한 투약 중단은 두 군에서 동일한 수준으로 나타났습니다(각각 0.3%, 0.3%).

- 눈 : 월 1회 150mg 투여군에서 포도막염, 공막염, 홍채염과 같은 눈의 염증을 경험한 환자는 없었으나, 1일 1회 5mg 투여군에서는 두 명의 환자에서 홍채염이 나타났습니다.

- 임상검사 수치 : 실험실 검사 결과, 월 1회 150mg 투여군과 1일 1회 5mg 투여군에서 12개월 후의 혈청 칼슘은 각각 0.3%, 0.1% 증가하였고, 인산염은 2.3%씩 감소하였으며, PTH는 각각 4.8%, 8.3% 증가하였습니다. 또한 투여 후 첫 1개월이 지난 시점에서 월 1회 150mg 투여군이 1일 1회 5mg 투여군에서보다 저칼슘혈증 발생률이 약간 높게 나타났으나(각각 2.2%, 0.2%), 이후의 저칼슘혈증의 발생률은 두 투여군에서 유사하였습니다(각 2%).

5. 남성의 골다공증

전반적인 안전성 및 유효성은 폐경 후 여성의 골다공증 임상시험에서 보고된 이상반응과 유사하였습니다. 추가로 양성전립샘비대(리세드론산나트륨 35mg군 5%, 위약군 3%), 신석증(각각 3%, 0%), 부정맥(각각 2%, 0%)이었습니다.

6. 외국 시판 후 조사

피부 질환(안주 홍조, (스티븐스-존슨증후군), 독성표피괴사증후군(리엘증후군))을 포함하는 중증의 피부반응, 혈관부종, 발진, 물집을 포함하는 과민반응, 피부반응 등이 매우 드물게 보고되었습니다. 식도염, 식도궤양 및 위궤양과 같은 상부 위장관 이상이 보고되었습니다. 근골격계에서 골통증, 관절통, 근육통이 드물게 보고되었습니다. 홍채염과 포도막염을 포함한 눈의 염증과 턱뼈괴사*가 매우 드물게 보고되었습니다. AST, ALT, γ-GTP의 현저한 상승을 수반하는 간기능 장애, 황달이 보고되었습니다(빈도불명).

7. 국내 시판 후 조사

국내에서 6년 동안 933명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 18.86%(176/933명, 320건)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 6.66%(62명/933명, 85건)으로 소화불량 1.71%(16명/933명, 17건), 식욕부진 0.64%(6명/933명, 6건), 구역 0.64%(6명/933명, 6건), 근육통 0.54%(5명/933명, 5건), 복통 0.43%(4명/933명, 4건), 무력증 0.43%(4명/933명, 4건), 가슴쓰림 0.32%(3명/933명, 3건), 명치 통증 0.32%(3명/933명, 4건) 등의 순으로 보고되었습니다. 예상하지 못한 약물이상반응은 1.29%(12명/933명, 15건)으로 식욕부진 0.64%(6명/933명, 6건), 가슴불쾌, 두근거림, 발한 증가, 안면홍조, 화끈감, 신장결석, 트림, 설노, 열이 각각 0.11%(1명/933명, 1건)이었습니다.

