

4. 일반적 주의

1) 일반사항

에스트로겐 결핍이나 노화, 글루코코르티코이드 사용 이외의 다른 골다공증 원인이 있는지도 고려해야 한다.

알렌드로산나트륨

- (1) 대조 임상시험에서는 위염상의 증가가 관찰되지 않았으나, 미국의 시판후 조사에서 위궤양이나 심 이자정맥암이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고된 예가 있었다.
- (2) 이 약은 심부전 환자(크레아티닌 청소율 35 mL/min 미만)에게는 권장되지 않는다 (6. 일부, 수유 부, 소아, 고령자 및 신장에 환자에 대한 투여 5) 신장에 환자에 대한 투여 참조).
- (3) 저칼슘혈증은 이 약 치료를 시작하기 전에 반드시 확인되어야 하며(2, 다음 환자에게는 투여하지 말 것 참조), 그리고 다른 무기질 대사장애(비타민 D 결핍 등) 또한 효과적으로 치료되어야 한다. 이러한 질환이 있는 환자를 이 약으로 치료하는 동안에는 혈중 칼슘농도와 저칼슘혈증 증상 유무를 모니터링하여 한다.
- (4) 알렌드로나이트는 골의 무기질 함량을 증가시키기 때문에 혈청 칼슘 및 인산염의 농도가 무중성적으로 경미하게 감소될 수 있다.
- (5) 경구용 비스포스포네이트제 투여시 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다. 이 증상은 일반적으로 발치 및/또는 치료가 지연된 국소 감염과 연관성이 있었다 (3, 이상반응 참조). 비스포스포네이트제제와 관련된 것으로 보고된 턱뼈괴사 사례의 대부분은 정맥주사용 비스포스포네이트제제를 임플란트에게 투여시 나타났으나, 폐경 후 골다공증 환자에서도 일부 발생하였다. 암, 병용투여약물 (예, 화학요법, 방사선치료, 코르티코스테로이드), 불완전 구강위생, 동반질환 (예, 기존에 있었던 치과질환, 한쪽, 응고병증, 감염) 등이 턱뼈괴사의 위험인자로 알려져 있다. 턱뼈괴사가 나타난 환자는 구강위과에서의 적절한 치료를 받아야 한다. 치과적 수술은 상황을 악화시킬 수 있다. 치과 처치를 필요로 하는 환자가 있어서, 비스포스포네이트 치료의 중단이 턱뼈괴사에 대한 위험을 줄일 수 있음을 보여 주는 유용한 자료는 없다. 치료 중주의의 임상적 판단으로 각각의 환자에 대한 관리 계획을 개별적 유익성/위험성 평가에 근거하여 세워야 한다.

콜레칼시페롤

- (1) 비타민 D 결핍 (통상, 25-hydroxyvitamin D의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약을 단독으로 투여해서는 안 된다.
- (2) 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있다 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 한다).
- (3) 1,25 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생산되는 질환 (예 백혈병, 림프종, 사르코이드증)이 있는 환자에게 비타민 D 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘노증에 악화될 수 있다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 한다.

근골격계 통증

- (1) 시판후 조사에서, 증증이면서 때때로 활동을 할 수 없을 정도의 골, 관절, 및/또는 근육의 통증이 골다공증의 예방 및 치료를 위해 승인된 비스포스포네이트제 약물을 복용하는 환자에서 드물게 보고되었다 (3, 이상반응 참조). 이런 부위의 약물은 알렌드로나이트를 포함하여, 환자의 대부분은 폐경 후 여성이었다. 이 증상의 발현시점은 약물 복용을 시작한 후 1일째부터 여러 달 후에 나타나며, 더 다양하였다. 대부분의 환자가 복용을 중단한 후 증상이 완화되었다. 일부에서는 같은 약 또는 다른 비스포스포네이트를 다시 복용하자 그 증상이 다시 발현되었다. 포사맥스의 위약 대조 임상 시험에서 이러한 증상을 나타내는 환자의 비율은 포사맥스 및 위약 군에서 유사하였다.
- (2) 환자에게 제공되어야 할 정보
- (1) 환자에게 반드시 아침에 기침하여 섭취하게 되는 최초 음식을, 음료 또는 약물을 먹기 최소 30분전에 먹고 함께 이 약을 복용하여 기대 효과를 얻을 수 있음을 지시해야 한다. 오렌지 주스나 커피와 함께 복용할 경우에도 알렌드로나이트의 흡수가 현저히 감소될 이 나타났다.
- (2) 약물은 위로 신속히 도달하여 식도 자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 충분한 양의 물(170~230 mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식을 섭취 후까지 누워서는 안된다.
- (3) 이 약은 구강인두의 괴양화 가능성 때문에 씹거나 씹어먹어서는 안된다. 환자는 특히 이 약을 취침 전이나 식사 전에 복용하지 않도록 해야 한다. 이러한 사항을 준수하지 않았을 경우 식도장애의 위험이 증가한다는 것을 환자에게 반드시 알려야 한다. 환자에게 만약 심도질환 증상을 유발할 수 있기 어렵거나 아를 때, 흉골후방의 통증, 가슴앓이가 생기거나 심해졌을 때에 나타났던 반드시 이 약의 복용을 중지하고 의사와 상담하도록 지시해야 한다.
- (4) 환자가 칼슘 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 추가로 비타민 D 보충제를 복용해야 한다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자에게는 추가적으로 비타민 D 보충제가 필요할 수 있음을 알려주어야 한다. 체중부하 운동은 흡인 및/또는 지나친 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 한다.
- (5) 의사는 반드시 이 약 치료전 환자에게 제품설명서를 일독로 하고 새로운 처방을 내릴 때마다 다시 일독로 지시해야 한다.

5. 상호작용

알렌드로산나트륨

1) 에스트로겐/호르몬대체요법(HRT)

폐경후 골다공증 여성을 대상으로 1년 또는 2년간 실시된 2개의 임상시험에서 포사맥스®와 호르몬 대체요법(에스트로겐+프로게스테론)을 병용투여하였을 때 안전성과 내약성 프로파일은 각각의 약을 단독투여 시와 비슷하였다. 그러나, 골전환율(bone turnover)의 억제정도는 포사맥스®와 호르몬 대체요법의 병용투여시 각각의 약을 단독투여시보다 유의하게 증가하였다. 포사맥스®와 호르몬 대체요법 병용투여의 골밀도발생에 대한 장기 효과는 연구되지 않았다.

2) 칼슘보충제/제산제

칼슘보충제나 제산제 및 일부 경구용 약물은 알렌드로나이트의 흡수를 방해하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 이 약 복용후 적어도 30분의 간격을 두고 다른 약물을 복용해야 한다.

3) 아스피린

임상시험에서 포사맥스® 10 mg/day 이상과 아스피린 함유 약물을 병용하였을 경우 상부위장관 이상 반응 발생이 증가되었다.

4) 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)

이 약은 비스테로이드성 소염진통제를 투여중인 환자에 투여할 수 있다. 시험기간중 다수의 환자가 비스테로이드성 소염진통제와의 병용투여를 받은 3년 동안의 대조임상시험(2,027명)에서 상부위장관 이상반응 발현은 위약을 투여받은 환자와 포사맥스® 5 mg/day 또는 10 mg/day 투여받은 환자인 유사했다. 그러나 비스테로이드성 소염진통제의 사용은 위장관 자극과 관련이 있으므로 이 약과 동시 복용시에는 주의해야 한다.

콜레칼시페롤

1) 콜레칼시페롤 흡수를 저해할 수 있는 약물

알레스트라(Olestra), 광물성 기름, 오로르시타린(olistat), 담즙산 제거약 (예, 콜레스티라민, 콜레스티폴)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.

2) 콜레칼시페롤의 이화작용(catabolism)을 증진시킬 수 있는 약물

항콜린제, 시메티딘, 지사이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 한다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자 및 신장에 환자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

임부에 대한 시험은 행해지지 않았으므로 이 약을 임부에 투여시에는 모체나 태아에 대한 잠재적 유익성 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

알렌드로산나트륨

- (1) 랫드에서의 생식시험 결과, 2 mg/kg/day의 용량에서 착상후 생존율이 감소되었고, 1 mg/kg/day 용량에서 신생자의 체중 증가가 감소하였다. 랫드에 10 mg/kg/day 이상을 투여시 태자의 척추(경추, 흉추 및 요추), 두개골 및 흉골부절에서 불완전 골화된 부분이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 1일 투여용량(10 mg)의 배 (1 mg/kg/day의 경우에서 10배(10 mg/kg/day의 경우)에 해당한다. 임신한 토끼에서는 35 mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 1일 투여용량인 10 mg의 4배)까지 투여시에도 위와 같은 태아독성은 나타나지 않았다.
- (2) 임신한 랫드에 15 mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 1일 투여용량인 10 mg의 13배)를 투여시 출간생 및 이온화된 칼슘의 농도가 감소하여 분만 지연과 분만 실패가 초래되었다. 랫드에 고미 전부터 임신할 때까지 계속해서 0.5 mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 1일 투여용량인 10 mg의 0.5배)를 투여시에는 모체의 저칼슘혈증으로 분만이 지연되었다. 15 mg/kg/day로 치료받은 암컷 랫드에서 모체독성(임신후기 사망)이 발생하였는데, 치료기간은 고미 전에만 투여한 것에서부터 임신 초기, 중기, 또는 말기에만 투여하는 등 다양하였다. : 이러한 사망은 투여 중지에 의해 감소되기는 했으나 완전히 없어지지는 않았다. 식수나 minipump에 의한 칼슘보충은 저칼슘혈증의 정도를 감소시키지 못했으며, 분만 지연으로 인한 모체 및 신생자의 사망을 예방하지도 못했다. 정맥을 통한 칼슘보충은 모체의 사망은 예방했으나 태자의 사망은 예방하지 못했다.

콜레칼시페롤

- (1) 콜레칼시페롤(비타민 D)에 대한 자료는 없다. 에르고칼시페롤(비타민 D)을 임신한 토끼에 고용량으로(이름에 한한 10,000 IU 이상) 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생률이 증가하였다. 비타민 D를 임신한 랫드에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태자 체중 감소, 출생 후 장골의 골형성 손상이 나타났다.
- (2) 수유부에 대한 투여
- 콜레칼시페롤과 이 활성대사체는 모유로 이행된다. 알렌드로나이트가 모유 중으로 이행되지는 알려지지 않았다. 많은 약물이 모유 중으로 이행하므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.
- (3) 소아에 대한 투여
- 이 약은 어린이에게 적용되지 않는다.
- 알렌드로나이트의 유효성 및 안전성이 중증의 불완전 골형성증이 있는 4~18세의 소아 환자 139명에 대해 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조, 2년 동안의 시험에서 실시되었다. 109명이 알렌드로나이트 일일 5mg(체중 40kg 미만 또는 10mg(체중 40kg 이상)에 무작위 배정되었고 30명은 위약을 투여받았다. 환자들의 평균 기저치 요추 BMD Z-score는 -4.5였다. 기저치로부터 24개월까지 요추 BMD Z-score들의 평균 변화는 알렌드로나이트 투여군에서 1.3, 위약 투여군에서 0.1이었다. 알렌드로나이트 투여 후에는 골절 위험을 감소시키지 않았다. 시험 24개월째 발산선 사진 조영술로 평가했을 때, 12개월까지 방사선상 확증된 골절을 가지고 있는 알렌드로나이트 투여군의 16 %에서 지연된 골절 치유 (callus remodeling) 또는 골절 유착불능을 나타냈으며 위약 투여군에서는 9 %였다. 알렌드로나이트

투여 환자에서 24개월째에서의 골 조직형태학적 측정 자료는 골 전환율의 감소 및 무기질화 시간의 지연을 입증하였다. 그러나 무기질화의 결함은 없었다. 골 통증 감소에서 알렌드로나이트 투여군과 위약군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

4) 고령자에 대한 투여

고령자에게 용량 조정은 필요치 않다.

골절 임상시험(FIT)에서 포사맥스®를 복용한 환자의 71%(2302명)가 65세 이상이었고, 17%(550명)가 75세 이상의 고령자였다. 미국 및 여러나라에서 실시한 여성 골다공증 임상시험 및 남성 골다공증 임상시험에서 포사맥스®를 복용한 환자의 각각 45%, 54%가 65세 이상의 고령자였다. 안전성 및 유효성은 이들 고령 환자와 젊은 환자 사이에 보이지 않았으나, 일부 고령 환자에서 나타난 더 큰 감소율이 무시되어서는 안된다. 고령자에서 비타민 D₃ 섭취요구량이 증가된다.

5) 신장에 환자에 대한 투여

경증 내지 중등도의 심부전 환자(크레아티닌 청소율이 35~60 mL/min)에 대해서는 용량조정이 필요하지 않으나, 중증의 심부전 환자(크레아티닌 청소율이 35 mL/min 미만)에 대해서는 충분한 임상경험이 없으므로 이 약 투여가 권장되지 않는다.

7. 임상검사에 대한 영향

이중맹검, 다기관, 대조임상시험에서 무중성의 경미하고 일시적인 혈청 칼슘과 인산염의 감소가 나타났으며, 포사맥스® 투여군에서는 각각 환자의 18%, 10%에서, 위약 투여군에서는 각각 12%, 3%의 환자에서 관찰되었다. 그러나 두 시험군에서 8.0 mg/dL (2.0 mM) 미만으로 혈청 칼슘이 감소하거나, 2.0 mg/dL (0.65 mM) 이하로 혈청 인산염의 농도가 감소하는 경우는 유사하였다.

8. 과량투여시의 처치

알렌드로산나트륨

- (1) 암컷 랫드에 알렌드로나이트 552 mg/kg(3256 mg/m²), 암컷 마우스에 알렌드로나이트 966 mg/kg(2898 mg/m²)을 1회 경구 투여후 유의한 치사율이 관찰되었다. 수컷의 경우 이 수치가 약간 더 높았는데 각각 626, 1280 mg/kg(4000 mg/m²) 나타났다. 개에서는 200 mg/kg(4000 mg/m²)까지 경구투여시 치사한 동물은 관찰되지 않았다.
- (2) 알렌드로나이트 과량 복용시의 특별한 처치법에 대해서는 알려진 바 없다. 과량을 경구 복용시에 저칼슘혈증, 저인산혈증, 배탈, 가슴앓이, 식도염, 위염, 궤양 등의 상부 위장관 이상반응이 발생할 수 있으므로 이 약과 결합할 수 있는 유독나 제산제를 복용하도록 한다. 식도 자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안되며 환자는 적립 상태를 유지시켜야 한다.
- (3) 투석은 효과적이지 않다.

콜레칼시페롤

- (1) 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결과 치사율이 유의하게 나타났다.
- (2) 에르고칼시페롤 (비타민 D₃) 600,000 IU를 간헐적으로 (연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대한 보고는 없었으나 급성 독성과 관련한 콜레칼시페롤의 용량 정보는 제한하였다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상은 고칼슘혈증, 고칼슘노증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠약, 기면 등이 있다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 한다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여법 등이 있다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않다.

9. 기타

1) 발암성, 변이원성, 생식독성

다음 자료는 이 약의 주성분 각각에서 나타난 결과를 근거로 한 것이다.

포사맥스®

- (1) 알렌드로나이트를 수컷 마우스에 1, 3, 10 mg/kg/day를, 암컷에 1, 2, 5 mg/kg/day를 92주간 경구투여한 발암성 시험결과 고용량을 투여받은 암컷 마우스에서 Harderian gland(인간에는 없는 retro-orbital gland) 선종이 증가하였다(p<0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체투여용량(10 mg)의 0.5~4배에 해당한다. 이 시험결과와 인간과의 관련성은 알려지지 않았다. 1, 3.75 mg/kg을 경구투여한 2년간의 발암성 시험에서 고용량을 투여받은 수컷 랫드에서 갑상선종이 증가하였다(p<0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량(10 mg)의 1배 및 4배에 해당한다.
- (2) 시험관에서의 포유류 세포의 돌연변이 분석, 시험관에서의 랫트 간세포의 알카린 추출분석, 마우스 체내내에서의 염색체 이상분석, 시험관에서의 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)에서 알렌드로나이트는 유전독성이 없었다. 그러나 중국산 햄스터의 난소세포로 시험한 시험관에서의 염색체 이상분석 결과, 위양성의 결과를 나타내었다.
- (3) 알렌드로나이트는 경구투여시 5 mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10 mg의 4배, mg/m²)까지 랫트(임부)의 수태능에 영향을 끼치지 않았다.

콜레칼시페롤

- (1) 설치류에서 콜레칼시페롤(비타민 D₃)의 발암성 연구는 수행되지 않았다. 콜레칼시페롤의 호르몬성 대사체인 칼시트리올은 Ames 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)과 마우스 체내 시험에서 유전독성이 없었다.
- (2) 교미전 에르고칼시페롤(비타민 D₃)을 고용량으로(150,000에서 200,000 IU/kg/day) 랫드에 투여한 결과 발정주기가 변화되고 임신이 억제되었다. 수컷랫드의 수태능에 대한 콜레칼시페롤의 잠재적 영향은 알려지지 않았다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사기위험이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

□ 포장단위

4정

□ 저장방법

기밀용기, 습기를 피해 실온(1~30℃) 차광보관

□ 사용기한

일부포장에 표기

- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 위한 제품입니다. 사용기한이 경과되었거나 변질·변해·오염되거나 손상된 의약품은 약국에 설치 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
- ※ 이 약용 의약품 또는 치료의사의 처방에 의하여 복용할 수 있는 전문의약품입니다. 이 약의 올바른 복용법을 모르거나 이 약 및 질병에 대한 의문사항이 있는 경우 의사·약사와 상담하시기 바랍니다.
- ※ 이 첨부문서의 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.msd-korea.com)나 전화로 문의하시면 확인하실 수 있습니다.
- ※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 이자드링크(http://ezdrug.kfda.go.kr) 의약품 정보를 참조하십시오.
- ※ 첨부문서에 기재되지 않은 이상반응이 나타난 경우 의사나 약사 또는 식품의약품안전청(http://ezdrug.kfda.go.kr)에 알려 주시기 바랍니다.

제조자

FROSST IBERICA S.A., 스페인
Via Complutense 140, 28805 Alcala de Henares, Madrid

수입자

한국엠에스디(주)
공장 : 경기도 시흥시 정왕동 시화공단 1라 603 전화 : (031) 499-8748
서울분사 : 전화 : (02) 6363-0114

작성일자 : 2008년 9월 29일

TM Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A
® Registered Trademark of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A 399706750