



리세원플러스 정

리세드론산나트륨2.5수화물 / 클레칼시페롤농축물(분말형)

| 성분 · 함량 : 이 약 1정 중

• 유효성분 : 리세드론산나트륨2.5수화물(USP) 40,162 mg (리세드론산나트륨으로서 35 mg)
클레칼시페롤농축물(분말형)(EP) 56.0 mg (클레칼시페롤로서 5,600 IU)

• 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(건강한 소의 우유에서 유래), 젤라틴(건강한 소의 가죽부위에서 채취)
• 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노랑(85F62513), 크로스보존

| 성상 : 흰색 주황색의 타원형 필름코팅정제

| 효능 · 효과 : 폐경 후 여성의 골다공증 치료와 예방, 남성의 골다공증 치료

| 용법 · 용량

1. 성인 : 이 약 1정을 매주 1회 경구 투여

2. 고령자 : 고령자(60세 이상)에서 이 약의 생체 이용률과 약동력은 젊은 사람들과 유사하기 때문에 용량을 조

절할 필요가 없습니다.

3. 소아 : 소아와 성장이 청소년에 대한 안전성과 유효성은 확인되지 않았습니다.

4. 신장에 환자 : 크레아티닌 청소율(creatinine clearance)이 30 ml/min 이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없

습니다. 크레아티닌 청소율이 30 ml/min 미만인 심한 신장에 환자에서는 금기입니다.

음식물은 이 약의 흡수를 방해하기 때문에, 충분한 흡수를 위해 다음과 같이 복용합니다.

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, 똑바로 자세(upright position)로

충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230 ml)과 함께 복용합니다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약

의 흡수를 저하시킬 수 있습니다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 씹어먹어서는 안 됩니다.

그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 않아야 합니다.

환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 합니다. 비타민 D 결핍 위험

이 큰 환자 (예, 70세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 비타민 D 보충제의 추가적인 복용이 필요

할 수 있습니다. 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있으며

25-hydroxyvitamin D 농도 측정중 고려하여야 합니다.

일일 비타민 D 권장량은 400 IU에서 800 IU입니다. 이 약은 주 1회 복용으로 일일 800 IU 비타민 D 일주일 분

량을 제공합니다.

환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기약한 그날에 복용하도록 합니다. 그 다음 복용은 기

존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 합니다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 됩니다.

| 사용상의 주의사항

1. 경고

이 약은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소 자극을 일으킬 수 있습니다. 경

구용 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도

이상반응이 보고된 바 있으며, 드물게 식도파괴 또는 천공으로 발전하였습니다. 일부 환자에서는 증상이 심

하여 입원을 요하는 경우도 있었습니다. 그러므로 의사는 식도 반응의 조정을 보이는 모든 증상 및 증후에

대해 주의를 기울여야 하며, 환자에게 연관관란, 연하통 또는 흉골후방의 통증, 속쓰림의 발생 또는 악화

같은 증상이 있을 경우 복용을 중지시키고 의사와 상의하도록 지시해야 합니다. 이 약을 복용한 후 누워 있

거나, 이 약을 충분한 양의 물(170 ~ 230 ml)과 함께 복용하지 않았거나, 식도 자극의 증상이 나타난 후에도

계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커집니다. 그러므로 용법 · 용량을

환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요합니다(용법 · 용량 참조). 장신적 장애로 지시된 용법을 따

르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 합니다. 경구용 비스포스포네이

트는 상부 위장관 점막을 자극시킬 수 있으므로 연관관란, 식도질환, 위염, 심이차장염 또는 궤양과 같은 상

부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 합니다. 외국국의 시판 후 조사에서 경구용 비스포스

포네이트 투여 시 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 심이차장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있습

니다. 대조집단들에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 않습니다.

1) 식도협착 또는 위안협착과 같이 식도 폐쇄를 지연시키는 식도이상 환자

2) 이 약의 구성분이나 첨가제에 과민반응이 있는 환자

3) 저 칼슘혈증 환자

4) 30분 이상 복바로 앉거나 설수 있는 환자

5) 중증 신장에 환자 (크레아티닌 청소율이 30 ml/min미만인 자)

6) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결

핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)

등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.

3. 이상반응

1) 임상시험에서 나타난 리세드론산나트륨정5mg을 투여한 군에서는 이상반응은 위약군과 유사하였습니

다. 대부분의 이상반응은 경증 또는 중증되었고, 이로 인해 치료를 중단한 환자는 없었습니다. 중증의 이

상반응을 나타난 환자는 위약군에서 24.9 %로 리세드론산나트륨정5 mg을 투여한 환자(26.3 %)와 유사

하였습니다. 이상반응으로 인해 시험을 중단한 환자는 위약군과 리세드론산나트륨정5mg을 투여한 환

자에서 각각 14.4 %, 13.5 %의 환자가 나타났고, 리세드론산나트륨정5mg을 투여한 군에서 위약군보다 빈번하게 나타난 이상반응은 아래와 같습니다.

근골격계			결막염	2.8	3.1
관절통	21.1	23.7	중이염	2.4	2.5
관절 이상	5.4	6.8	비뇨생식기계		
근육통	6.3	6.6	오로감염	9.7	10.9
발목증	4.3	4.6	방광염	3.5	4.1

때때로 (0.1-1 %) 심이차장염과 설염이 나타났습니다. 드물게(0.1 %) 발작성인 각 기능 검사 결과가

보고되었습니다. 임상검사 수치는 무증후성(asymptomatic)의 혈중 칼슘과 인의 농도가 약간 감소하였습

니다. 리세드론산나트륨정5mg을 6개월 동안 투여 받은 환자에서 혈중 칼슘농도는 평균 0.8 %, 혈중 인

농도도는 평균 2.7 % 감소하였습니다. 리세드론산나트륨정5mg을 투여받은 군과 대조군 모두에게 9명

(0.5 %)씩 모두 18명에서 혈중 인농도가 8 mg/dl 이하로 나타났습니다. 혈중 인 농도 2 mg/dl 이하로 나

타난 환자는 14명으로 리세드론산나트륨정5mg을 투여 받은 환자에게 11명(0.6 %), 대조군 환자에게 3명

(0.2%)이었습니다.

내시경 소견에서 임상시험에서 참여한 환자의 상당수가 이미 위장관 질환을 앓고 있으며, 비스테로이드

성 소염제나 아스피린을 병용투여하고 있었습니다. 시험자는 중증도 또는 중증의 위장관 질환을 호소하

는 환자에 대하여 내시경 검사를 실시하였으며 리세드론산나트륨정5mg을 투여 받은 군과 대조군 동일

인 수(각 75명, 11.9 %)에 대하여 검사가 이루어졌습니다. 내시경검사서 식도, 위, 십이지장 점막이 정

상으로 나타난 경우에는 대조군 20 %, 리세드론산나트륨정5mg을 투여 받은 군 21 %로서 유사하였습니

다. 시험을 중단한 환자와 내시경 검사에서 이상 소견을 나타난 환자는 리세드론산나트륨정5mg을 투여

받은 군과 대조군에서 유사하게 나타났습니다. 경증의 심이차장염을 나타난 환자는 리세드론산나트륨

정5mg을 투여 받은 군에서 많았으나 심이차장장애를 나타난 환자의 수는 대조군에서 더 많았습니다.

이러한 증상을 나타내는 환자 중 임상적으로 중요한 증후(천공, 궤양, 출혈을 나타내는 환자의 수는 두

군 간에 서로 유사하였습니다(대조군 51 %, 리세드론산나트륨정5mg을 투여한 군 39 %).

2) 폐경기 여성을 대상으로 리세드론산나트륨정5mg 1일 1회 투여와 리세드론산나트륨정35mg 1주 1회 투

여를 비교한 1년 동안의 이중맹검, 다기관 임상시험에서, 두 투여용법의 전반적인 안전성 및 내약성 양

상은 유사하게 관찰되었습니다. 본 임상시험 중 환자의 2 % 이상에서 발현된 이상반응은 아래와 같습니

다. 이상반응은 약물과의 연관관계와 관계 없이 기제하였습니다.

1일 1회 투여와 주1회 투여를 비교한 임상시험에서 2 % 이상의 환자에서 발현된 이상반응					
	리세드론산나트 륨정5mg 1일 1회 투여군 % (480명)	리세드론산나트륨정 35mg 1주 1회 투여 군 % (485명)	전신계	리세드론산나트 륨정5mg 1일 1회 투여군 % (480명)	리세드론산나트륨 정35mg 1주 1회 투여군 % (485명)
전신계					
감염	19.0	20.6	근골격계		
식도인환상해	10.6	10.7	관절통	11.5	14.2
통증	7.7	9.9	와상성 골절	5.0	6.4
요통	9.2	8.7	근육통(약제)	4.6	6.2
양생양중후군	7.1	8.5	관절염	4.8	4.1
복통	7.3	7.6	활액낭염	1.3	2.5
두통	7.3	7.2	골통증	2.9	1.4
과량투여	6.9	6.8	신경계		
무릎감	3.5	5.4	한기증	5.8	4.9
홍통	2.3	2.7	불안감	0.6	2.7
엘레트리빈염	1.9	2.5	우울증	2.3	2.3
중양	0.8	2.1	현훈	2.1	1.6
목부위 통증	2.7	1.2	호흡기계		
			기관지염	2.3	4.9
			부비강염	4.6	4.5
			인두염	4.6	2.9
			기침증가	3.1	2.5
			폐렴	0.8	2.5
			비염	2.3	2.1
소화기계					
변비	12.5	12.2	피부 및 부속기		
소화불량	6.9	7.6	발진	3.1	4.1
구역	8.5	6.2	가려움증	1.9	2.3
설사	6.3	4.9	특수감각계		
위장관염	3.8	3.5	백내장	2.9	1.9
고창	3.3	3.1	비노생식기계		
대장염	0.8	2.5	요로감염	2.9	5.2
위장관 질환	1.9	2.5			
구토	1.9	2.5			
구갈	2.5	1.4			
대사영양면 질환					
말초성 부종	4.2	1.6			

3) 폐경기 여성을 대상으로 리세드론산나트륨정5mg 1일 1회 투여와 리세드론산나트륨정150mg 월 1회 투

여를 비교한 1년 동안의 이중맹검, 다기관 임상시험에서, 두 투여용법의 전반적인 안전성 및 내약성 양

상은 유사하게 관찰되었습니다. 본 임상시험 중 환자의 2 % 이상에서 발현된 이상반응은 아래와 같습니

다. 이상반응은 약물과의 연관관계와 관계 없이 기제하였습니다.

1일 1회 투여와 월 1회 투여를 비교한 임상시험에서 2 % 이상의 환자에서 발현된 이상반응					
	리세드론산나트 륨정5mg 1일 1회 투여군 % (642명)	리세드론산나트륨정 150mg 월 1회 투여군 % (650명)	신체기관별 분류	리세드론산나트 륨정5mg 1일 1회 투여군 % (642명)	리세드론산나트륨 정150mg 월 1회 투여군 % (650명)
소화기계			사지통증	2.6	2.8
상복부통	6.1	8.2	근경직	1.2	6.6
설사	4.7	8.2	근육통	1.1	2.0
구역	6.9	6.2	경부통증	2.0	1.7
변비	7.3	5.8	전신계		
소화불량	4.4	5.1	우울증	2.2	3.1
구토	3.6	4.5	홍통	1.2	2.0
복통	3.3	3.5	발열	0.8	2.0
위장가스	2.6	2.3	넘어짐	3.3	4.6
위염	1.9	2.3	신경계		
복부팽만감	2.0	2.2	두통	4.8	4.5
열경발달	2.3	0.8	어지럼증	1.9	2.0
구강건조	2.0	0.3			
감염					
인플루엔자	4.2	8.9	심혈관계		
비인두염	6.2	5.8	고혈압	4.8	4.6
요로감염	3.6	5.7			
기관지염	4.4	3.1	호흡기계		
위장관염	2.2	2.8	기침	1.2	2.3
상기도염	1.2	2.0	정신신경계		
방광염	2.0	0.9	우울증	1.2	2.0
근골격계					
요통	6.4	5.7	대사 및 영양이상		
관절통	7.3	5.5	고콜레스테롤혈증	0.8	2.2
골관절염	3.0	3.7			

약을 투여한 첫 3일 이내에 발열 또는 인플루엔자 유사증상이 나타나 7일 이내에 지속되는 급성기 반응

양 증상은 리세드론산나트륨정150mg 월 1회 투여군에서 1.4 %, 리세드론산나트륨정35mg 1일 1회 투여군

에서는 0.2 %에서 보고되었습니다.

리세드론산나트륨정150mg 월 1회 투여군에 리세드론산나트륨정5mg 1일 1회 투여군보다 설사로 인한

투약 중단율이 다소 높았으며 (각각 0.8 %, 0.0 %). 이러한 소화기계 이상반응은 대부분 투여 첫 수일 이

내에 발생하였습니다. 구토 증상으로 인한 투약 중단은 두 군에서 동일한 수준으로 나타났습니다(각각

0.3 %, 0.3 %).

리세드론산나트륨정150mg 투여군에서 포도당, 공막염, 홍채염과 같은 눈의 염증을 경험한 환자는 없

었습니다. 리세드론산나트륨정35mg에서는 두 명의 환자에서 홍채염이 나타났습니다.

심혈상 검사 결과, 리세드론산나트륨 150 mg 월 1회 투여군과 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군

에서 12개월 후의 혈중 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 리세드론산나트륨 150 mg

월 1회 투여군이 리세드론산나트륨 5mg 1일 1회 투여군에보다 저칼슘혈증 발생율이 약간 높게 나타

났으나 (각각 2.2 %, 0.2 %), 이후의 저칼슘혈증의 발생률은 두 투여군에서 유사하였습니다(약 2 %).

4) 남성의 골다공증

285명의 남성 골다공증환자를 대상으로 한 리세드론산나트륨정35mg의 위약대조임상시험 결과에서 골

밀도는 증가시켰으나 골절 발생률에는 유의한 차이가 없었습니다. 전반적인 안전성 및 유효성은 폐

경 후 여성의 골다공증 임상시험에서 보고된 이상반응과 유사하였습니다. 추가로 양성전립선비대 (리세

드론산나트륨 35 mg군 5 %, 위약군 3 %), 신석증 (각각 3 %, 0 %), 부정맥 (각각 2 %, 0 %) 있었습니다.

5) 리세드론산나트륨 35 mg 및 클레칼시페롤 5,600 IU 복합제

골다공증을 앓고 있는 폐경 후 여성(158명) 및 남성(68명)에서의 16주 다기관 공동, 이중맹검, 활성대조군

비교시험에서, 리세드론산나트륨 및 클레칼시페롤의 복합제군은 위장관계(12건), 근골격계(6건) 약물이

상반응을 포함하여 총 18명에서 2건의 약물이상반응이 보고되었으며, 리세드론산나트륨군에서 위장관

계(10건), 근골격계(6건) 약물이상반응을 포함하여 총 16명에서 2건의 약물이상반응이 보고되며, 리세

드론산나트륨 및 클레칼시페롤 복합제 안전성 프로파일은 리세드론산나트륨에서와 유사하였습니다.

6) 리세드론산나트륨 150 mg 및 클레칼시페롤30,000 IU 복합제

골다공증을 앓고 있는 폐경 후 여성(158명)에서의 16주 다기관 공동, 이중맹검, 활성대조군 비교시험에

서, 리세드론산나트륨 150 mg 및 클레칼시페롤30,000 IU의 복합제군은 근골격계(40건), 위장관계(32건)

등 총 34명에서 106건의 약물이상반응이 보고되었으며, 리세드론산나트륨150mg군에서 근골격계(32건),

위장장애(23건) 등 총 33경에서 82건의 약물이상반응이 보고되었습니다. 리세드론산나트륨 150 mg 및 클레칼시메틀30,000 U 복합제 안전성 프로파일은 리세드론산나트륨150mg과 통계적으로 유의한 차이는 없었습니다.

7) 외국 시판 후 조사(리세드론산나트륨 단일제)

스티븐스-존슨증후군(피부점막안증후군), 독성 표피 괴사증후를 포함하는 중증의 피부반응, 혈관부종, 발진, 궤양을 포함한 괴관증, 피부부종 등이 매우 드물게 보고되었습니다. 식도염, 식도궤양 및 위궤양과 같은 상부 위장관 이상이 보고되었습니다. 근골격계에서 골통, 관절통, 근육통이 드물게 보고되었습니다. 총체염과 포도막염을 포함한 눈의 염증과 탁백과사가 매우 드물게 보고되었습니다. AST(Aspartate aminotransferase), ALT(Alanine aminotransferase), 감마 GT(γ-gamma-glutamyl transpeptidase)의 현저한 상승을 수반하는 27건은 장폐, 황달이 보고되었습니다(빈도불명). 이외 도 골다공증이 매우 드물게 보고되었습니다(비스포스포네이트 계열 이상 반응).

8) 국내 시판 후 조사

(1) 리세드론산나트륨 단일제

국내에서 6년동안 933명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 18.86 %(176/933명, 320건) 보고되었고, 이 중 리세드론산나트륨과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응은 6.65 %(62명/933명, 85건)으로 소화불량 1.71 %(16명/933명, 17건), 식욕부진 0.64 %(6명/933명, 6건), 오심 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, 적열감, 신장결석, 트림, 설노, 열이 각각 0.11 %(1명/933명, 1건)이였습니다.

(2) 리세드론산나트륨 35 mg 및 클레칼시메틀 5,600 IU 복합제

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 이 약을 투여받은 602명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 3.3 %(20/602명, 총 21건)로 보고되었습니다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.5 %(3/602명, 총 3건)로, 지장간, 혈장알칼리도사, 파타제증자, 열골부종 각각 0.2 %(1/602명, 1건)이 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 열골부종 0.2 %(1/602명, 1건)이 보고되었습니다. 국내 시판 후 실시한 임상시험 결과, 이 약을 투여한 806경에서 예상지 못한 약물이상반응은 부종, 열골부종, 탈모, 이상후각 각 0.12 %(1/806명, 1건)이 보고되었습니다.

4. 일반적 주의

1) 일반사항

에스트로겐 결핍이나 노화, 골루코코르티코이드 사용 이외의 다른 골다공증 원인이 있는지도 고려해야 합니다.

리세드론산나트륨

(1) 비스포스포네이트 약물은 식도염 및 식도 궤양 형성과 연관이 있습니다. 따라서, 환자는 상기 용법을 랑에 주의를 기울여야 합니다. 또한 의사 및 약사는 식도 질환의 병력이 있는 환자에게 복용前的 중 요성을 강조하여야 합니다.

(2) 이 약의 투여 전에 저칼슘혈증과 여의 뼈 및 무기질 대사 장애에, 무부갑상선 기능부전, 비타민 D 결핍증을 반드시 치료해야 합니다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하는 것이 중요합니다.

(3) 경구용 비스포스포네이트제제 투여시 국소적 탁백과사가 드물게 보고되었습니다. 이 증상은 환자의 으로 발생 및/또는 치료가 지연된 구강감염(곰팡이 포함)과 연관성이 있었습니다(3. 이상반응 참조). 비스포스포네이트제제와 관련된 것으로 보고된 탁백과사 사례의 대부분은 정맥주사용 비스포스포네이트제제를 임환자에게 투여시 나타났으나, 폐경 후 골다공증 환자에서 도 일부 발생하였습니다. 입, 병용투여약물에, 화학요법, 방사선치료, 코르티코스테로이드, 불완전 구강양성, 동반질환에, 치주질환 및/또는 기존에 있었던 치과질환, 빈혈, 응고병증, 간염 및 흡연이 탁백과사의 위험인자로 알려져 있습니다. 탁백과사가 나타난 환자는 구강위생상의 적절한 치료를 받아야 합니다. 치과적 수술은 상 황을 악화시킬 수 있습니다. 치과 처치를 필요로 하는 환자에서 있어서, 비스포스포네이트 치료의 중단이 탁백과사에 대한 위험을 줄일 수 있음을 보여주는 유용한 자료는 없습니다. 치료 주치의의 임상적 판단으로 각각의 환자에 대한 관리 계획을 개별적 유익성/위험성 평가에 근거하여 세우야 합니다.

(4) 위도도 골다공증이 이 약을 포함한 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 보고되었습니다. 위원요인으로는 스테로이드사용과 항암요법 그리고/또는 국소적인 외상 및 감염입니다. 만성적인 귀 감염 또는 귀의 분비물 또는 통증과 같은 증상이 있는 비스포스포네이트 투여 환자에 있어서 위도도 골다공증 가 능성을 고려해야 합니다.

(5) 시판 후 사용경험에서 비스포스포네이트를 투여받은 환자에서 중증이고 때때로 무기력적인 골, 관 절, 및/또는 근육의 통증이 드물게 보고되었습니다. 비스포스포네이트 약물에는 이 약도 포함됩니다. 증상 발현까지의 시간은 치료 개시 후 1일로부터 몇 개월까지 다양하였습니다. 대부분의 환자는 치료 중단 후 증상이 경감되었습니다. 이 환자들 중 일부에서는 동일한 또는 다른 비스포스포네이트를 재 투여했을 때 증상이 재발하였습니다.

클레칼시메틀

(1) 비타민 D 결핍 (통상, 25-hydroxyvitamin D 의 수치가 9 ng/mL 미만인 경우)을 치료하기 위해 이 약 을단적으로 투여해서는 안 됩니다.

(2) 환자가 칼슘 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 합니다. 비타민 D 결핍 위험이 큰 환자 (예. 70 세 초과 환자, 요양소에 있는 환자, 만성 질환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있 습니다). 위장관 흡수장애 증후군이 있는 환자는 더 높은 용량의 비타민 D 보충제가 필요할 수 있 으며 25-hydroxyvitamin D 농도 측정을 고려하여야 합니다. 체중부하 운동은 흡연 및/또는 지나친 음 주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 할 합니다.

(3) 125 dihydroxyvitamin D가 조절되지 않고 과잉생산되는 질환 (예, 백혈병, 림프종, sarcoid증)이 있는 환자에게 비타민 D3 보충제를 투여하면 과칼슘혈증 및/또는 과칼슘노증이 악화될 수 있습니다. 이러한 환자들은 요와 혈청의 칼슘농도를 모니터링해야 합니다.

2) 환자에게 제공되어야 할 정보

(1) 다량 아이온(칼슘, 마그네슘, 철, 알루미늄 등)을 함유한 약물, 식품, 순수한 물 이외의 음료수는 이 약 의 흡수를 방해할 수 있기 때문에 동시에 투여하지 말아야 합니다. 따라서 이 약의 임상적인 유익성을 얻기 위해서는 하루 중에 처음으로 음식을 섭취하기 30분전 또는 음식을 섭취후부터 적어 도 2시간이상 떨어진 시점에서 이 약을 투여하여야 합니다.

(2) 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도 자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 충분한 양 의 물(70~230 mL)과 함께 삼키고, 복용 후에는 최소한 30분간 그리고 그날의 최초 음식을 섭취 후 까지 누워서 안됩니다.

(3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 됩니다. 환자는 특히 이 약을 취 침전전나 식사 전에 복용하지 않도록 해야 합니다. 이러한 사항을 준수하지 않았을 경우 식도장애의 위험이 증가된다는 것을 환자에게 반드시 알려야 합니다. 환자에게 만약 식도질환 증상(음식섭취를 삼 키기 어렵거나 아를 때, 흉골후방의 통증, 가슴앓이가 생기거나 심해졌을 때)이 나타나면 반드시 이 약의 복용을 중지하고 의사와 상의하도록 지시해야 합니다.

(4) 의사는 음식물로부터의 섭취가 불충분할 경우에 보조요법으로 칼슘 및 비타민 D를 투여하는 것을 고려해야 합니다. 특히, 정기적으로 전신적인 부신과질호르몬치료(systemic corticosteroid treatment) 를 받는 남녀 환자는 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 복용해야 합니다.

(5) 체중부하 운동은 과도한 흡연, 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어야 할 합니다.

(6) 의사는 반드시 이 약 치료 전 환자에게 저염증제치를 인도록 하고 새로운 처방을 내릴 때마다 다시 인도록 지시해야 합니다.

3) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부종(femoral shaft)에 비정형(atypical), 저강도(low-energy) 또는 저야성(low-trauma) 골절이 보고되었습니다. 이러한 골절은 대퇴골소전재(lesser trochanter) 에서 과상부 상연(supracondylar flare) 바로 뒷부분까지 대퇴골이 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 본래에 대한 증거가 없는 상태에 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타납니다. 비스포스포네이트 드 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았 습니다. 비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타납니다. 이는 양측 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주 에서 수개월 동안 영양분은 부위에서 보통 둔하에서 일어 납니다(리 통증으로 대변되는 전구통증을 보 고합니다). 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 골루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행 하였다고 언급하고 있습니다. 비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 날적다리(high) 또는 허벅지(in groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 합니다. 비정형 골절이 나타난 환자는 빈대족 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 합니다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기 다루는 동안 비스포스포네이트의 치료의 중단을 고려해야 합니다.

5. 상호작용

리세드론산나트륨

1) 이 약은 별도의 약물 상호작용 연구는 수행되지 않았습니다. 폐경 후 골다공증 치료를 위한 제3상 임상 시험에 참여한 여자의 31 %가 아스피린을, 48 %가 비스테로이드성 소염진통제를, 21 %가 H2 길항제 및 /또는 프로톤펌프 억제제를 복용했습니다. 일주일에 3일 이상 정기적으로 아스피린 또는 비스테로이드 성 소염진통제를 복용한 환자들에서 나타난 상부 위장관 이상반응 발현은 질환군과 대조군에서 비슷했 고, H2 길항제 및/또는 프로톤펌프 억제제를 복용한 환자들에서도 유사한 결과가 관찰되었습니다.

2) 필요하다면 호르몬 대체 요법과 병용할 수 있습니다.

3) 칼슘보충제, 제산제 및 다량 아이온(칼슘, 마그네슘, 철, 알루미늄 등)을 함유한 경구투여 약물의 병용 투 여는 이 약의 흡수를 방해합니다. 4) 이 약은 전신적으로 대사되지 않으며, 사일드 클라~450호수를 유도하거나 억제하지 않습니다. 인체 혈 청내 단백 결합률은 약 24 %이며, 동물 실험 결과 약 60 % 밖에 분포하였습니다. 나머지는 대사되지 않은 상태로 신장 배설됩니다.

클레칼시메틀

1) 클레칼시메틀 흡수를 저해할 수 있는 약물

올레스트라(Olestra), 광동성 기름, 오로리스타트(Orlistat), 담즙산 제거약 (예, 콜레스티라민, 콜레스티폴)은 비타민 D의 흡수를 저해할 수 있습니다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 합니다.

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

항경련제, 시메티딘, 지자이드는 비타민 D의 이화작용을 증진시킬 수 있습니다. 비타민 D의 추가적인 보충을 고려하여야 합니다.

6. 임부와 수유부에 대한 투여

리세드론산나트륨

1) 임부에 대한 연구는 없었으나, 동물시험에서 분만이 모체 저칼슘혈증과 태아 골화 효과가 일어날 수 있 음이 보고되었습니다.

2) 이 약이 수유부에게 미치는 중요성을 고려하여 이 약의 투여를 중지하거나 수유를 중단하여야 합니다.

3) 캣트에 이 약 16 mg/kg/day(체표면적당 용량(mg/m²)으로 환산시 인체 투여용량인 30 mg/day의 약 5.2 배) 이성을 임신기간 동안 투여하였을 때 산조출산수가 감소하였고, 흉골분절의 비골화 및 불완전 골화 가 증가하였습니다. 또한 80 mg/kg/day로 투여하였을 때 출산자 체중이 감소하였으며, 7.1 mg/kg/day로 투여한 경우에는 흉골분절 및 두개골의 불완전 골화가 나타난 태자의 수가 통계적으로 유의하게 증가하였 습니다. 3.2 mg/kg/day 이상으로 투여하여 분만한 태자에서, 낮은 발생률로 구개열이 관찰되었습니다. 토끼에게 임신기간 동안 10 mg/kg/day까지 투여하였을 때 유익한 태자의 골화효과는 발생되지 않았으나, 10 mg/kg/day에서 140리 새끼 중 1리라는 유산되었고, 10리라는 조산되었습니다. 다른 비스포스포 네이트 제제와 유사하게, 캣트에 이 약 32 mg/kg/day(인체 투여용량의 1배)로 교배기간 및 임신기간 동안 투 여한 경우 모체의 분만전후 저칼슘혈증 및 사망이 관찰되었습니다.

이 약물들은 약물투여 후 24시간 이내에 수유중인 캣트에서 검출되며 유즙을 통해 분비됩니다. *클레칼시메틀*

1) 클레칼시메틀(비타민 D3)에 대한 자료는 없습니다. 에르고칼시메틀(비타민 D2)을 임신한 토끼에 고용 량(약 14배)에 한한 10,000 IU 이상 투여한 결과, 유산율과 태자의 대동맥 협착증 발생율이 증가하였 습니다. 비타민 D2를 임신한 캣트에 일일 40,000 IU를 투여한 결과 신생자 사망, 태아 체중 감소, 출 생 후 장골의 골형성 손상이 나타났습니다.

2) 클레칼시메틀과 이 활성제 대체는 모두로 이형됩니다.

7. 소아에 대한 투여

소아에서의 안전성과 유효성은 확립되지 않았습니다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자와 젊은 환자 사이에 안전성과 유효성은 차이가 없습니다.

9. 과량 투여시의 처리

리세드론산나트륨

1) 일부 환자에서서 상당량의 과량 투여로 인한 혈중 칼슘과 인의 감소를 예상할 수 있습니다. 이러한 환자 에서서 저칼슘혈증의 징후와 증상이 나타날 수 있습니다. 이 약의 흡수를 감소시키기 위해서는 우유나 칼슘을 함유하는 제산제를 투여하여야 합니다.

2) 상당량이 과량 투여된 경우 흡수되지 않은 약물을 제거하기 위해 위세척을 고려해볼 수 있습니다. 저칼 슴혈증을 효과적으로 치료하기 위한 효과적인 표준화된 방법들은 인은하 칼슘의 생리학적인 양을 회복 시켜주고 저칼슘혈증의 징후와 증상을 감소시킵니다.

클레칼시메틀

1) 클레칼시메틀의 호르몬성 대체제인 칼시트리올을 마우스에게 고용량으로(4 mg/kg) 단회 경구투여한 결 과 지사율이 유익하게 나타났습니다.

2) 에르고칼시메틀 (비타민 D2) 600,000 IU를 간헐적으로 (연 1회 내지 2회) 단회 투여하였을 때 독성에 대 한 정보는 없었으나 급성 독성과 관련한 클레칼시메틀의 용량 정보는 제한적입니다. 비타민 D 독성과 관련한 징후와 증상에는 고칼슘혈증, 고칼슘노증, 식욕부진, 구역, 구토, 다뇨증, 다음증(polydipsia), 쇠 약, 기면 등이 있습니다. 비타민 D 독성이 의심되는 환자는 혈청과 소변의 칼슘 수치를 모니터링하여야 합니다. 중증 고칼슘혈증 환자의 표준치료법으로는 식이 내 칼슘섭취 제한, 수분 공급, 전신 글루코코르티코이드 투여요법 등이 있습니다. 비타민 D를 제거하기 위한 투석은 효과적이지 않습니다.

10. 배란 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

11. 약효용동등성시험 정보

가. 시험약 리세넵플러스정(대원제약)과 대조약 리세넥스플러스정(한림제약)을 2x2 교차시험으로 각 1 정씩 건강한 성인 68명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 리세드론산 및 클레칼시메틀을 측정하고, 비교평가항목(AUC_{0-∞}, C_{max})을 로그변환하여 통계제치하였을 때, 평균치 차의 90 % 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내에서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다. (리세드론산)

(타이제론인)

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		ALC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	리세넵스플러스정 (한림제약주)	60.71±46.43	18.42±13.77	100 (0.33~200)	4.31 ± 6.29
시험약	리세넵플러스정 (대원제약주)	57.60±34.87	16.33±10.06	100 (0.33~400)	4.56 ± 6.43
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		0.8894~1.1466	0.8281~1.0619	—	—

(AUC_{0-∞}, C_{max}, t_{1/2}; 평균값 ± 표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=68)

AUC_{0-∞}: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max}: 최고혈중농도

T_{max}: 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2}: 말단 소실 반감기

*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90 %신뢰구간

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-72h} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
대조약	리세넵스플러스정 (한림(주))	373.1±82.7	9,010±2,390	1400 (800~3600)	26.15 ± 5.50
시험약	리세넵플러스정 (대원(주))	416.6±100.0	10,01±2.62	1400 (1000~3600)	27.56 ± 6.31
90% 신뢰구간* (기준: log 0.8 ~ log 1.25)		1.0687~1.1505	1.0611~1.1701	—	—

(AUC_{0-∞}, C_{max}, t_{1/2}; 평균값 ± 표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=68)

AUC_{0-∞}: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max}: 최고혈중농도

T_{max}: 최고혈중농도 도달시간

t_{1/2}: 말단 소실 반감기

*비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

지정방법: 기밀유기, 실온보관(1~30℃)

사용기한: 외부무장함정

포장단위: 4정(4일/PTP X 1)

※ 본 약의약품은 KGMF의약품등록제 및 품질관리기준적격업체에서 생산하여 엄격한 품질 관리를 통한 제품입니다. 만약 구입시 유효기간 또는 사용 용량/한도가 경과되었거나 변형, 변질 또는 소문전 제형으로 구입한 약품 등 판매업소에 한하여 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. ※ 소아 및 노인 환자의 복용 시 주의사항은 제품설명서나 약사 상담을 받으시기 바랍니다. ※ 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.daewonpharm.co.kr)나 전화 (080-497-8272)에서 확인하십시오. ※ 약품용 용량설계 및 기타 자세한 약품정보는 온라인약국데이터(http://drug.mfds.go.kr)의약품 정보를 참조하십시오.

※ 작성일자 : 2017. 08. 10.

이제오대원

Daewon 대원제약주식회사

본사 : 서울특별시 성동구 천호대로 386

공장 : 경기도 화성시 향남읍 제곡공단 1길 24