사용상의주의사항

1. 경 고

이 약에 함유되어 있는 알렌드론산나트륨은 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 알렌드로네이트를 투여받은 환자에서 때때로 출혈과 함께 식도염, 식도궤양, 식도미란과 같은 식도 이상반응이 보고된 바 있으며, 드물게 식도폐색 또는 천공으로 발전하였다. 일부 환자에서는 증상이 심하여 입원을 요하는 경우도 있었다. 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 한다.

이 약을 복용한 후 누워 있거나, 충분한 양의 물(170~230 ml)과 함께 복용하지 않았거나, 식도자극의 증상이 나타난 후에도 계속해서 이 약을 복용한 환자에서 심각한 식도 이상반응의 위험은 훨씬 커진다. 그러므로 용법·용량을 환자에게 잘 설명하고 이해시키는 것이 매우 중요하다. 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독하에 이루어져야 한다. 이 약은 상부 위장관 점막을 자극시킬 수 있으므로 연하곤란, 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자에게 투여할 경우 주의해야 한다. 알렌드로네이트 제제에 대한 외국의 시판 후 조사에서 일부 중증의 합병증을 수반한 위궤양 및 십이지장 궤양이 발생한 사례가 보고된 바 있다. 대조임상시험에서는 이러한 위험성의 증가가 확인되지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 식도협착 또는 무이완증과 같이 식도배출을 지연시키는 식도이상 환자

2) 알렌드로네이트에 과민증인 환자

3) 저칼슘혈증 환자

4) 고칼슘혈증과 관련된 모든 질환

5) 칼시트리올이나 칼시트리올의 성분에 과민증의 기왕력이 있는 환자

6) 비타민D독성의 증거가 있는 환자

3. 이상반응

1) 이 약에 대하여 국내에서 실시한 임상시험 결과, 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

폐경후 여성을 대상으로 실시한 골다공증 치료 임상시험에서 약물과의 인과성에 관계없이 1% 이상 발생한 이상반응의 발현빈도		

시험약물 이상반응		맥스마빌정 % (132명)	알파칼시돌 % (135명)
간 및 담도계			
	SGOT/SGPT 상승	1.52	1.48
근골격계			
	관절통	21.21	19.26
	근육통	2.27	7.41
	요통	5.30	8.15
비뇨기계			
	방광염	3.03	0.00
	배뇨곤란	1.52	0.00
시각계			
	각결막염	1.52	0.00
위장관계			
	구역	6.82	8.89
	복통	2.27	2.96
	설사	4.55	3.70
	소화불량증	22.73	28.89
	변비	3.79	0.74
	구토	3.03	1.48
신경계			
	심계항진	2.27	0.74
	불면증	4.55	0.74
	우울증	1.52	0.00
	현기증	8.33	2.96
전신이상			
	동통	1.52	2.22
	두통	9.85	9.63
	복통	2.27	0.00
	흉통	4.55	3.70
피부			
	가려움증	2.27	0.00
	발진	1.52	0.00
호흡기계			
	객담증가	6.06	7.41
	기침	4.55	2.96
	비염	15.91	12.59
	인두염	11.36	5.93
	호흡곤란	1.52	0.00

2) 이 약에 함유되어 있는 알렌드론산나트륨에 대하여, 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

(1) 최대 5년까지 진행된 임상시험들에서 나타난 알렌드로네이트에 의한 이상반응은 일반적으로 경미하였으며, 치료 중지가 필요하지는 않았다. 알렌드로네이트의 안전성은 임상시험에서 약 8,000명의 폐경후 여성에서 평가되었다.

(2) 여성의 골다공증 치료

① 3년간 동일한 디자인으로 행해진 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관(미국 등 여러 나라; n=994) 골다공증 치료의 임상시험 결과, 이상반응으로 인한 치료중지는 알렌드로네이트 10mg/day를 투여받은 196명의 환자 중 4.1%에서, 위약을 투여받은 397명의 환자 중 6.0%에서 발생하였다. 골절 임상시험 결과 (n=6459), 이상반응으로 인한 치료 중지는 2년간 알렌드로네이트 5mg/day를 투여하고 그 후 1년 또는 2년간 알렌드로네이트 10 mg/day를 투여한 3,236명의 환자 중 9.1%, 위약을 투여한 3,223명의 환자 중 10.1%에서 발생하였다. 상부 위장관 이상반응으로 인한 치료 중지는 알렌드로네이트 치료군의 3.2%, 위약군의 2.7%에서 발생하였다. 이러한 임상시험에 참여했던 환자 중 49~54%는 시험에 참여할 당시 이미 위장관 이상 병력이 있었고, 54~89%는 시험기간 중 때때로 비스테로이드성 소염진통제 또는 아스피린을 복용하였다. 다음 표는 알렌드로네이트 또는 위약 투여 후 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 이상반응을 나타낸 것이다.

폐경후 여성을 대상으로 실시한 골다공증 치료 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응				
임상시험 이상반응	미국/여러나라에서 실시한 임상시험		골절 임상시험 (FIT)	
	알렌드로네이트* % (196명)	위약 % (397명)	알렌드로네이트** % (3236명)	위약 % (3223명)
위장관계				
복통	6.6	4.8	1.5	1.5
구역	3.6	4.0	1.1	1.5
소화불량	3.6	3.5	1.1	1.2
변비	3.1	1.8	0.0	0.2
설사	3.1	1.8	0.6	0.3
방귀	2.6	0.5	0.2	0.3
위산 역류	2.0	4.3	1.1	0.9
식도 궤양	1.5	0.0	0.1	0.1
구토	1.0	1.5	0.2	0.3
연하곤란	1.0	0.0	0.1	0.1
복부 팽만	1.0	0.8	0.0	0.0
위염	0.5	1.3	0.6	0.7
근 골 격 계				
근골격(골, 근육 또는 관절) 통증	4.1	2.5	0.4	0.3
근경련	0.0	1.0	0.2	0.1
신경계/정신계				
두통	2.6	1.5	0.2	0.2
어지러움	0.0	1.0	0.0	0.1
특수감각계				
미각이상	0.5	1.0	0.1	0.0

* 3년간 알렌드로네이트 10mg/day

** 2년간 알렌드로네이트 5mg/day, 그 후 1년 또는 2년간 알렌드로네이트 10mg/day

드물게 발진 및 홍반이 보고되었다. 소화성 궤양과 위절제술을 받은 병력이 있는 환자 1명이 아스피린과 알렌드로네이트 10mg/day를 병용한 후 경미한 출혈과 함께 문합부 궤양이 발생하였으며, 약물과 관련이 있는 것으로 여겨졌다. 아스피린과 알렌드로네이트 복용을 모두 중단한 후 환자는 회복되었다. 미국 등 여러 나라에서 알렌드로네이트 5mg 또는 20mg을 투여받았던 401명의 환자에서도 이상반응 프로필은 유사하였다. 이러한 임상시험에 대한 2년간의 연장시험에서, 알렌드로네이트 5mg 또는 10mg을 계속 투여한 296명 환자의 이상반응 프로필은 3년간의 위약대조시험에서 관찰된 것과 유사하였다. 연장시험 기간 동안 알렌드로네이트 10mg/day를 복용한 151명의 환자 중 이상반응으로 인해 치료를 중지한 환자의 비율은, 임상시험의 첫 3년간의 비율과 유사하였다.

② 1년간 알렌드로네이트 70밀리그람정을 1주 1회 투여(n=519) 또는 10밀리그람정을 1일 1회 투여(n=370)한 이중맹검, 다기관 임상시험 및 이 임상시험의 1년간의 맹검 연장 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 발현율 1% 이상의 이상 반응은 다음과 같다.

폐경후 여성을 대상으로 실시한 골다공증 치료 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응		
임상시험 이상반응	알렌드로네이트 70 mg 1주 1회 %	알렌드로네이트 10 mg 1일 1회 %
위장관계		
복통	5.4	3.0
소화불량	2.9	2.2
위산역류	2.5	2.7
구역	2.3	3.0
복부팽만감	1.0	1.6
변비	1.0	1.6
설사	1.0	1.1
식도염	0.6	1.4
방귀	0.4	1.6
위염	0.4	1.4
위궤양	0.2	1.1
근골격계		
근골격계(뼈, 근육, 관절) 통증	3.3	3.2
근경련	0.2	1.1

(3) 남성의 골다공증 치료

남성 환자를 대상으로 한 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관 임상시험(알렌드로네이트 10mg/day를 투여한 2년간의 임상시험과 알렌드로네이트 70mg, 1주 1회를 투여한 1년간의 임상시험)에서 이상반응으로 인한 치료 중지는 각각 알렌드로네이트 10mg/day를 투여한 환자중 2.7%, 위약을 투여한 환자중 10.5%, 그리고 알렌드로네이트 70 mg, 1주 1회를 투여한 환자중 6.4%, 위약을 투여한 환자중 8.6%였다. 다음 표는

알렌드로네이트 또는 위약 투여 후 2% 이상의 환자에서 발생하였으며, 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 이상반응을 나타낸 것이다.

남성을 대상으로 실시한 골다공증 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 2% 이상의 환자에서 보고된 이상반응				
임상시험 이상반응	2년간의 임상시험		1년간의 임상시험	
	알렌드로네이트 10mg, 1일1회 % (146명)	위약 % (95명)	알렌드로네이트 70mg, 1주1회 % (109명)	위약 % (58명)
위장관계				
위산역류	4.1	3.2	0.0	0.0
방귀	4.1	1.1	0.0	0.0
위식도역류병	0.7	3.2	2.8	0.0
소화불량	3.4	0.0	2.8	1.7
설사	1.4	1.1	2.8	0.0
복통	2.1	1.1	0.9	3.4
구역	2.1	0.0	0.0	0.0

(4) 폐경후 여성의 골다공증 예방

세 개의 이중맹검, 위약대조 임상시험에서 40~60세의 폐경후 여성을 대상으로 알렌드로네이트 5mg/day의 안전성이 평가되었다. 1,400명 이상의 환자들에게 알렌드로네이트 5mg/day을 2년 또는 3년간 무작위 배정한 본 시험에서 5mg/day와 위약의 전체적인 안전성 프로필은 유사했다. 이상반응 발생에 의해 치료를 중지한 경우는 5mg/day를 투여받은 환자 642명 중 7.5%였고, 위약으로 치료받은 환자 648명 중 5.7%였다.

1년간의 이중맹검, 다기관 임상시험에서 알렌드로네이트 35mg 1주 1회와 5mg/day의 전반적인 안전성과 내약성 프로필은 유사하였다.

다음 표는 알렌드로네이트 35mg와 5mg/day 투여 후 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 이상반응을 나타낸 것이다.

폐경후 여성을 대상으로 한 골다공증 예방 시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 이상반응				
임상시험 이상반응	2년/3년간의 임상시험		1년간의 임상시험	
	알렌트로네이트 5mg /day (%) (642명)	위약 (%) (648명)	알렌드로네이트 5mg /day (%) (361명)	알렌드로네이트 35mg 1주 1회(%) (362명)
위장관계				
소화불량	1.9	1.4	2.2	1.7
복부 통증	1.7	3.4	4.2	2.2
위산 역류	1.4	2.5	4.2	4.7
구역	1.4	1.4	2.5	1.4
설사	1.1	1.7	1.1	0.6
변비	0.9	0.5	1.7	0.3
복부 팽만	0.2	0.3	1.4	1.1

근골격 근골격(골, 근육 또는 관절) 통증	0.8	0.9	1.9	2.2

(5) 글루코코르티코이드에 의한 골다공증 치료

글루코코르티코이드 치료를 받은 환자를 대상으로 두 개의 위약대조, 이중맹검, 다기관 임상시험을 1년간 실시한 결과 알렌드로네이트 5mg, 10mg/day의 전반적인 안전성과 내약성은 위약과 유사하였다. 다음 표는 알렌드로네이트 5mg, 10mg/day 또는 위약 투여 후 1% 이상의 환자에서 연구자에 의해 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단된 이상반응을 나타낸 것이다.

글루코코르티코이드를 투여받은 환자를 대상으로 실시한 1년 간의 임상시험에서 연구자가 약물과 관련이 있을 가능성이 있거나, 상당히 관련이 있거나, 또는 명확히 관련이 있는 것으로 판단한 1% 이상의 환자에서 보고된 이상반응			
	알렌드로네이트 10mg/day (%) (157명)	알렌드로네이트 5mg/day (%) (161명)	위약 (%) (159명)
위장관계			
복통	3.2	1.9	0.0
위산역류	2.5	1.9	1.3
변비	1.3	0.6	0.0
흑색변	1.3	0.0	0.0
구역	0.6	1.2	0.6
설사	0.0	0.0	1.3
신경계/정신계			
두통	0.6	0.0	1.3

이 연구에서 2년째 치료를 유지한 글루코코르티코이드로 인한 골다공증환자(약 147명)의 전반적인 안전성 및 내약성 프로필은 1년째 보고된 것과 유사하였다.

(6) 외국에서의 시판후 조사 : 다음 이상반응이 외국의 알렌드로네이트 시판후 사용에서 보고되었다.

① 전신 : 담마진 및 드물게 혈관 부종을 포함한 과민반응. 주로 투약 개시와 관련하여 급성기 반응에서와 같은 일시적 증상(근육통, 권태 및 드물게 발열)이 보고되었다. 드물게 주로 기저 질환이 있는 환자에서 저칼슘혈증의 증상이 나타났다.

② 소화기계 : 구역, 구토, 식도염, 식도미란, 식도궤양, 드물게 식도협착 또는 천공, 구강인두궤양. 위궤양 또는 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고되었다. 일반적으로 발치 및/또는 국소 감염(골수염 포함)과 관련해 종종 치료가 지연되기도 하는 국소적 턱뼈괴사가 드물게 보고되었다.

③ 근골격계: 골, 관절 및/또는 근육의 통증, 드물게 심한 증상을 동반하거나/동반하고 활동을 할 수 없을 정도의 통증이 나타남, 대퇴골체 및 기타 뼈의 저강도 골절(low-energy fracture)

④ 피부: 발진(때때로 광과민반응과 함께 보고됨), 가려움. 드물게 스티븐슨-존슨 증후군과 같은 중증의 피부 반응, 중독성 표피괴사증

⑤ 특수감각기: 드물게 포도막염, 공막염, 상공막염.

3) 이 약에 함유되어 있는 칼시트리올에 대하여, 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

(1) 칼시트리올은 비타민D 활성을 나타내므로, 이상반응은 비타민D 과량투여시에 나타나는 이상반응, 즉 고칼슘혈증증후군 또는 칼슘중독(고칼슘혈증의 심한 정도 및 지속시간에 의함)과 유사하다. 때때로 나타나는 급성증상으로 식욕감퇴, 두통, 구토, 변비가 있다.

칼시트리올은 생물학적 반감기가 짧기 때문에 약물동력학 시험에서 약물 투여중지후 수일이내에 상승되었던 혈청칼슘농도가 정상화되는 것이 관찰되었는데, 이는 비타민D_3 제제를 투여한 경우보다 훨씬 신속한 것이었다. 만성증상으로 영양실조, 감각이상, 갈증을 수반한 발열, 다뇨, 탈수, 무관심, 성장둔화, 요로감염이 있다.

(2) 칼시트리올의 모든 적응증에 대해 15년간의 임상 적용시 보고된 이상반응 수는 매우 적었으며, 고칼슘혈증을 포함한 개별적인 이상반응도 그 발생이 드물었다. 고칼슘혈증과 고인산혈증이 동시에 일어나는 경우에는 인조직 석회화가 일어날 수 있으며, 이것은 방사선 촬영으로 확인할 수 있다.

(3) 신장 기능이 정상인 환자에서는 장기적인 고칼슘혈증으로 인해 혈청크레아티닌 증가가 일어날 수도 있다.

(4) 감수성이 있는 사람에서는 과민반응이 유발될 수 있다.

4) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 골다공증 환자 747명을 대상으로 시판 후 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 5.22%(39명/747명, 45건)로 보고되었다.이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 4.69%(35명/747명, 41건)이었으며, 복통 1.34%(10명/747명, 10건), 소화불량증 1.20%(9명/747명, 9건), 명치불편 0.40%(3명/747명, 4건), 가슴쓰림 0.40%(3명/747명, 3건), 구토, 오심 각각 0.27%(2명/747명, 2건), 변비, 설사, 위식도역류, 위창자통, 위확장, 피로, 가려움증, 발진, 탈모, 근육통, 현기증 각각 0.13%(1명/747명, 1건)로 조사되었다.국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.94%(7명/747명, 7건)이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로는 위창자통, 위확장, 탈모, 피로 각각 0.13%(1명/747명, 1건)로 보고되었다.국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.13%(1명/747명, 1건)이었으며, 빈혈이었다.

4. 일반적 주의

1) 일반사항

(1) 대조 임상시험에서는 위험성의 증가가 관찰되지 않았으나, 알렌드로네이트 제제에 대한 미국의 시판후 조사에서 위궤양이나 십이지장궤양이 몇몇에서 심하게 합병증과 함께 보고된 예가 있었다.

(2) 이 약은 신부전 환자(크레아티닌 청소율 35 mL/min 미만)에게는 권장되지 않는다.

(3) 에스트로겐 결핍이나 노화 이외의 다른 골다공증 원인이 있는지도 고려해야 한다.

(4) 저칼슘혈증은 이 약 치료를 시작하기 전에 반드시 치료되어져야 하며 그 외 다른 무기질 대사장애(비타민 D 결핍 등) 또한 효과적으로 치료되어야 한다. 이러한 질환이 있는 환자를 이 약으로 치료하는 동안에는 혈중 칼슘농도와 저칼슘혈증 증상 유무를 모니터링하여야 한다.

(5) 이 약은 골의 무기질 함량을 증가시키기 때문에 혈청 칼슘 및 인산염의 농도가 무증상적으로 경미하게 감소될 수 있으며, 특히 치료전에 골회전율이 매우 증가되어 있는 파제트병 환자에서 이러한 현상이 나타나기 쉽다. 이러한 증상에 대비하여 적절한 칼슘과 비타민 D 섭취가 필요하다.

(6) 비스포스포네이트(알렌드로네이트를 포함한다)를 투여한 환자에게서 골, 관절 및/또는 근육의 통증이 보고되었다. 알렌드로네이트 제제에 대한 시판후 조사에서 드물게 이 증상은 매우 심하거나/심하여 활동을 할 수 없는 경우도 있었다. 이 증상의 발현시점은 복용을 시작한 후 1일째부터 여러 달 후에 나타나는 등 다양하였다. 대부분의 환자가 복용을 중단한 후 증상이 완화되었다. 일부에서는 같은 약 또는 다른 비스포스포네이트를 다시 복용하자 그 증상이 다시 발현되었다.

2) 환자에게 제공되어야 할 정보

(1) 환자에게 반드시 아침에 기상하여 섭취하게 되는 최초 음식물, 음료 또는 약물을 먹기 최소 30분전에 물과 함께 이 약을 복용해야 기대 효과를 얻을 수 있음을 지시해야 한다. 오렌지 쥬스나 커피와 함께 복용했을 경우에도 이 약의 흡수가 현저히 감소됨이 나타났다.

(2) 약물을 위로 신속히 도달시켜 식도자극의 가능성을 줄이기 위하여 환자는 반드시 이 약을 충분한 양의 물(170~230ml)과 함께 삼켜야 한다.

(3) 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안된다. 환자는 특히 이 약을 취침전이나 기상전에 복용하지 않도록 해야 한다. 이러한 사항을 준수하지 않았을 경우 식도장애의 위험이 증가된다는 것을 환자에게 반드시 알려야 한다. 환자에게 만약 식도질환 증상(음식물을 삼키기 어렵거나 아플때, 흉골후방의 통증, 가슴앓이가 생기거나 심해졌을 때)이 나타나면 반드시 알렌드로네이트의 복용을 중지하고 의사와 상의하도록 지시해야 한다.

(4) 환자가 음식물로부터의 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용해야 한다. 체중부하 운동은 과도한 흡연, 음주와 같은 특정 습관 요인의 변화와 더불어 고려되어져야 한다.

(5) 의사는 반드시 이 약 치료전 환자에게 제품설명서를 읽도록 하고 새로운 처방을 내릴 때마다 다시 읽도록 지시해야 한다.

3) 칼시트리올과 고칼슘혈증 발현 사이에는 밀접한 관계가 있다. 식이변화나(유제품 섭취의 증가) 칼슘제제의 무절제한 복용으로 인해 칼슘섭취가 갑자기 증가하면 고칼슘혈증이 유발될 수 있다. 환자와 가족에게 지시한 식이습관을 준수하는 것이 필수적임을 강조하고, 고칼슘혈증 증상을 인지하는 방법을 알려주어야 한다. 혈청칼슘농도가 정상치(9-11mg/100ml 또는 2,250 - 2,750μmol/l)보다 1mg/100ml(250μmol/l) 상승하거나 혈청 크레아티닌이 120μmol/l 이상으로 상승하면, 본제치료를 즉시 중단하여, 혈중칼슘농도가 정상으로 확인될 때까지 중단한다.

4) 수술환자와 같이 움직일 수 없는 환자는 특히 고칼슘혈증 위험이 높다.

5) 칼시트리올은 혈청중 무기인산염 농도를 증가시킨다. 이것은 저인산염혈증 환자에게는 유리한 것이지만, 신기능부전 환자의 경우에는 전위성 석회화 위험 때문에 주의해야 한다. 이런 경우에는 적절한 경구 인산염-결합제의 투여와 저인산염 식이를 통해 혈장 인산염 농도를 정상치 범위로 (2-5mg/100ml 또는 0.65-1.62 mmol/l) 유지시켜야 한다. 이 약을 투여 받고 있는 비타민D 저항성 구루병(가족성 저인산염혈증)환자는 경구 인산염제 투여를 계속해야 한다. 그러나 이 약에 의해 인산염의 장흡수가 촉진될 수도 있으며 이로 인해 인산염제제의 투여량감소가 필요할 수도 있음을 염두에 두어야 한다. 정기적인 임상검사가 요구되며, 이 검사에는 혈청중 칼슘, 인, 마그네슘, 알카린포스파타제 및 24시간 요중칼슘, 인산염농도 측정이 포함된다. 칼시트리올의 치료용량 결정 기간동안에는 혈청 칼슘농도를 최소 주 2회씩 실시한다.

6) 칼시트리올은 가장 효과적인 비타민D 대사체이므로, 이 약의 투여기간 중에는 다른 비타민D제제를 병용처방하지 않아야 한다.

7) 에르고칼시페롤 요법에서 칼시트리올 요법으로 바꾸는 경우에는, 혈중 에르고칼시페롤 농도가 baseline치로 회복되는데 수개월이 걸릴 수 도 있다.

8) 신장기능이 정상이면서 이 약을 복용하고 있는 환자의 경우에는 탈수증을 예방하기 위해서 적당한 수액 공급을 유지해 주어야 한다.

9) 턱골괴사는 자연적으로 발생할 수 있으며, 일반적으로 발치 그리고/또는 치료가 지연된 국소감염(골수염 포함)과 연관성이 있으며, 동 제제를 포함한 비스포스포네이트 제제를 복용한 환자에서 보고되었다. 알려진 위험인자로는 침습적 치과수술(예, 발치, 임플란트 시술), 암, 병용치료(예, 항암요법, 코르티코스테로이드), 구강위생불량, 동반질환(치주 그리고/또는 기존에 있었던 치과질환, 빈혈, 응고병증, 감염)이 있다.

침습적 치과처치가 필요한 환자가 비스포스포네이트 치료를 중단하면 이러한 위험을 줄일 수 있다. 주치의 그리고/또는 구강외과의사의 임상적 판단으로 환자 개별적인 유익성/위해성 평가에 근거한 각각의 환자 관리 계획을 세워야 한다.

비스포스포네이트 치료 중 턱골괴사가 발생한 환자는 구강외과의사의 치료를 받아야 한다. 치과적 수술을 받는 경우 상황이 악화될 수도 있다. 개별적인 유익성/위해성 평가에 기초하여 비스포스포네이트 치료 중단을 고려해야 한다.

10) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft) 및 기타 뼈에 비정형(atypical), 저강도(low-energy) 또는 저외상(low-trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골소전자(lesser trochanter)에서 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴줄기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며 다른 기타 뼈에서도 나타날 수 있다. 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선형태로 나타난다. 비스포스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다.

비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 완전골절(complete fracture)이 발생하기 전 수 주에서 수개월 동안 영향받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 넓적다리 통증으로 대변되는 전구통증을 보고한다. 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 글루코코르티코이드 제제(예, 프레드니손) 치료를 병행하였다고 언급하고 있다.

비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 불완전 대퇴골 골절(incomplete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.

5. 상호작용

1) 에스트로겐/호르몬대체요법(HRT)

폐경후 골다공증 여성을 대상으로 1년 또는 2년간 실시된 2개의 임상시험에서 알렌드로네이트 10mg과 호르몬 대체요법(에스트로겐± 프로게스틴)을 병용투여하였을 때 안전성과 내약성 프로필은 각각의 약물 단독투여시와 비슷하였다. 그러나, 골전환율(bone turnover)의 억제정도는 알렌드로네이트와 호르몬 대체요법의 병용투여시 각각의 약물 단독투여시보다 유의하게 증가하였다. 알렌드로네이트와 호르몬 대체요법 병용투여의 골절발생율에 대한 장기 효과는 연구되어지지 않았다.

2) 칼슘보충제/제산제

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

3) 아스피린

임상시험에서 알렌드로네이트 10mg/day 이상과 아스피린 함유 약물을 병용하였을 경우 상부위장관 이상반응 발생이 증가되었다.

4) 비스테로이드성 소염진통제(NSAIDs)

알렌드로네이트는 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 알렌드로네이트 5mg/day 또는 10mg/day를 투여받은 환자군이 유사했다. 그러나 비스테로이드성 소염진통제의 사용은 위장관 자극과 관련이 있으므로 알렌드로네이트와 동시 복용시에는 주의해야 한다.

5) 칼시트리올은 비타민D_3의 가장 중요한 활성 대사체로 비타민D 및 그 유도체와의 병용에 의해 상가작용 및 고칼슘혈증이 나타날 수 있으므로 병용하지 않아야 한다.

6) 식이 지침, 특히 칼슘제제에 관한 지침을 준수하여야 하며, 칼슘 함유제제를 무절제하게 복용하지 않도록 해야 한다.

7) 치아지드계 이뇨제와 병용 투여하면 고칼슘혈증 위험이 증가된다.

8) 고칼슘혈증으로 인한 심부정맥이 야기될 수도 있으며 디기탈리스를 복용 중인 환자는 주의하여 칼시트리올의 용량을 결정해야 한다.

9) 칼슘흡수를 촉진하는 비타민D유도체와 칼슘 흡수를 억제하는 코르티코스테로이드는 기능적 길항관계이다.

10) 장기 신장투석 환자의 경우에는 마그네슘 함유제제(제산제 등)와의 병용에 의해 고마그네슘혈증이 나타날 수 있으므로 칼시트리올의 투여기간 동안에는 병용하지 않아야 한다.

11) 칼시트리올은 장관, 신장 및 뼈에서의 인산염 수송에도 영향을 주기 때문에 인산염-결합제의 용량을 혈청 인산염농도(정상치 : 2-5mg/100ml 또는 0.65 - 1.62mmol/L)에 따라 조정하여야 한다.

12) 비타민D저항성 구루병(가족성 저인산염혈증) 환자는 경구 인산염제제 치료를 계속하여야 한다. 그러나 칼시트리올이 장관 인산염 흡수를 촉진시킬 가능성으로 인해 인산염제제의 필요량을 조정할 필요가 있을 수도 있으므로 이런 가능성을 염두에 두어야 한다.

13) 페니토인, 페노바르비탈과 같은 효소 유도체의 투여로 대사가 증가하여 그 결과 혈청 칼시트리올의 농도가 감소할 수 있으므로 이런 약물과의 병용 투여시에는 칼시트리올 투여량의 증가가 필요할 수도 있다.

14) 콜레스티라민은 지용성 비타민의 장관 흡수를 감소시킬 수 있으므로 칼시트리올의 장관 흡수가 저하될 수도 있다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자, 신장애 환자 및 남성환자에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

(1) 랫트에서의 생식독성시험 결과, 알렌드로네이트 2mg/kg/day의 용량에서 착상후 생존율이 감소되었고, 알렌드로네이트 1mg/kg/day 용량에서 신생자의 체중증가가 감소하였다. 랫트에 알렌드로네이트 10mg/kg/day 이상을 투여시 태자의 척추(경추, 흉추 및 요추), 두개골 및 흉골분절에서 불완전 골화된 부분이 통계적으로 유의하게 증가하였다. 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m^2)으로 환산시 인체 투여용량(10mg)의 1배(1mg/kg/day의 경우)에서 9배(10mg/kg/day의 경우)에 해당한다. 임신한 토끼에서는 알렌드로네이트 35mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 50배)까지 투여시에도 위와 같은 태자독성은 나타나지 않았다.

(2) 임신한 랫트에 알렌드로네이트 15mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 13배)를 투여시 총칼슘 및 이온화된 칼슘의 농도가 감소하여 분만지연과 분만실패가 초래되었다. 랫트에 교미 전부터 임신할때까지 계속해서 알렌드로네이트 0.5mg/kg/day(인체 투여량의 0.5배)를 투여시에는 모체의 저칼슘혈증으로 분만이 지연되었다. 알렌드로네이트 15mg/kg/day로 치료받은 암컷 랫트에서 모체독성(임신후기 사망)이 발생하였는데, 치료기간은 교미 전에만 투여한 것에서부터 임신 초기, 중기, 또는 말기에만 투여하는 등 다양하였다. : 이러한 사망은 투여중지에 의해 감소되기는 했으나 완전히 없어지지는 않았다. 식수나 minipump에 의한 칼슘보충은 저칼슘혈증의 정도를 감소시키지 못했으며, 분만지연으로 인한 모체 및 신생자의 사망을 예방하지도 못했다. 정맥을 통한 칼슘보충은 모체의 사망은 예방했으나 태자의 사망은 예방하지 못했다.

(3) 비스포스포네이트 제제는 골기질에 결합하여 수년의 기간에 걸쳐 서서히 방출된다. 따라서, 성인의 뼈에 침착하는 양은 용출되어 나와 전신 순환을 할 수 있는 양이 될 수도 있으며 이는 비스포스포네이트 복용량 및 복용기간과 직접적으로 관련되어 있다. 인간에서 태아에게 미치는 영향에 대한 자료는 없으나, 비스포스포네이트 치료를 끝낸 후 임신을 하게 된 여성에 있어서 태아에게 미치는 위해성, 특히 골격계에 미치는 이론적 위험은 존재한다. 비스포스포네이트 치료 중단과 피임기간과 같은 시간, 복용한 비스포스포네이트 제제의 종류, 투여경로(정맥주사 또는 경구 투여)와 같은 변수들이 태아에 미치는 위험도에 대한 영향은 연구된 바 없다.

(4) 임부에 대한 시험은 행해지지 않았으므로 이 약을 임부에 투여시에는 모체나 태아에 대한 잠재적 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

(5) 임신 토끼에게 치사량에 가까운 용량의 비타민D를 경구투여시 관상부 대동맥 흡착증이 유발되었다. 비타민D는 매우 고용량에서도 사람에서 최기형성을 일으킬 수 있다는 증거는 없다. 그러나 치료의 유익성이 태아에 일어날 수 있는 위험을 상회하는 경우에만 임부에게 투여한다.

2) 수유부에 대한 투여

(1) 알렌드로네이트가 모유 중으로 이행되는지는 알려지지 않았다. 많은 약물들이 모유중으로 이행되므로 이 약을 수유부에 투여할 경우에는 주의해야 한다.

(2) 외인성 칼시트리올은 모유로 이행하는 것으로 생각된다. 이 약을 복용하는 동안의 수유여부 결정은 모체에서의 고칼슘혈증 가능성과 유아에서 칼시트리올에 의한 부작용 발생 가능성을 고려하여 이루어져야 하며, 또 수유시에는 수유부와 유아의 혈청 칼슘 농도를 모니터링 하여야 한다.

3) 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여

골절 임상시험에서 알렌드로네이트를 복용한 환자의 71%(2302명)가 65세 이상이었고, 17%(550명)가 75세 이상의 고령자였다. 미국 및 여러나라에서 실시한 여성 골다공증 임상시험 및 남성 골다공증 임상시험에서 알렌드로네이트를 복용한 환자의 각각 45%, 54%가 65세 이상의 고령자였다. 알렌드로네이트의 안전성 및 유효성은 이들 고령환자와 젊은환자 사이에 차이를 보이지 않았으나 일부 고령 환자에서 나타난 알렌드로네이트에 대한 더 큰 감수성은 무시되어서는 안된다.

5) 신장애 환자에 대한 투여

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

6) 남성환자에 대한 투여

남성 골다공증 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 임상검사치에 대한 영향

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

8. 과량투여

1) 암컷랫트에 알렌드로네이트 552mg/kg(3256mg/m^2), 암컷마우스에 알렌드로네이트 966mg/kg (2898mg/m^2)을 1회 경구투여후 유의한 치사율이 관찰되었다. 수컷의 경우 이 수치가 약간 더 높았는데 각각 626, 1,280mg/kg으로 나타났다. 개에서는 알렌드로네이트 200mg/kg (4,000mg/m^2)까지 경구투여시 치사한 동물은 관찰되지 않았다.

2) 이 약 과량 복용시의 특별한 처치법에 대해서는 알려진 바 없다. 과량을 경구복용시에 저칼슘혈증, 저인산염혈증, 배탈, 가슴앓이, 식도염, 위염, 궤양 등의 상부위장관 이상반응이 발생할 수 있으므로 알렌드로네이트와 결합할 수 있는 우유나 제산제를 복용하도록 한다. 식도자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안되며 환자는 직립상태를 유지시켜야 한다.

3) 투석은 효과적이지 않다.

4) 무증상 고칼슘혈증의 치료

5) 칼시트리올은 비타민D유도체이므로, 과량투여시의 증상은 비타민D 과량 투여시의 증상과 동일하다. 이 약과 함께 고용량의 칼슘과 인산염을 섭취하면 비슷한 증상이 유발될 수 있다. 고칼슘혈증으로 인해 투석액중 칼슘 농도가 높게 나타나기도 한다.

6) 비타민D중독의 급성증상으로는 식욕감퇴, 두통, 구토, 변비가 나타난다. 만성증상으로는 영양실조(허약, 체중저하), 감각이상, 갈증을 수반한 발열, 다뇨, 탈수, 무관심, 성장 둔화, 요로감염이 나타난다. 신피질, 심근, 폐, 췌장의 전위성 석회화와 함께 고칼슘혈증이 유발된다.

7) 우발적인 고용량 투여에 대한 처치시 다음 조치를 고려해야 한다 : 흡수가 더 많이 이루어지는 것을 억제하기 위한 즉각적인 위세척이나 구토 유발, 대변 배설을 촉진하기 위한 액체파라핀투여, 반복적인 혈청칼슘 측정이 권장된다. 혈청중 칼슘 농도가 계속하여 상승되어 있는 상태라면 인산염, 코티코스테로이드를 투여하고 적절한 이뇨가 이루어지도록 조치를 취한다

9. 기타

1) 발암성, 변이원성, 생식독성

(1) 알렌드로네이트를 수컷 마우스에 1, 3, 10mg/kg/day를, 암컷에 1, 2, 5mg/kg/day를 92주간 투여한 발암성 시험결과 고용량을 투여받은 암컷 마우스에서 Harderian gland(인간에는 없는 retro-orbital gland) 선종이 증가하였다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m^2)으로 환산시 인체투여용량(10mg)의 0.5~4배에 해당한다. 알렌드로네이트 1, 3.75mg/kg을 투여한 2년간의 발암성 시험에서 고용량을 투여받은 수컷 랫트에서 갑상선종이 증가하였다(p=0.003). 이 용량은 체표면적당 용량(mg/m^2)으로 환산시 인체 투여용량(10mg)의 1배 및 3배에 해당한다.

(2) 시험관에서의 포유류 세포의 돌연변이 분석, 시험관에서의 랫트 간세포의 알카린 추출분석, 마우스 생체내에서의 염색체 이상분석, 시험관에서의 미생물 돌연변이분석(대사활성이 존재할 경우와 존재하지 않을 경우)에서 알렌드로네이트는 유전독성이 없었다. 그러나 중국산 햄스터의 난소세포로 시험한 시험관에서의 염색체 이상분석 결과, 위양성의 결과를 나타내었다.

(3) 알렌드로네이트는 경구투여시 5mg/kg/day(체표면적당 용량으로 환산시 인체 투여용량인 10mg의 4배, mg/m^2)까지 랫트(임부)의 수태능에 영향을 끼치지 않았다.

2) 운전, 기계조작 능력에 대한 영향

보고된 이상반응의 특성상 칼시트리올은 안전하며 이런 활동에 영향을 미치지 않는 것 같다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것