

악토넬[®]EC정 35mg (리세드론산 나트륨 2.5수화물)

Actonel EC tab. (Risedronate Sodium 2.5 hydrate)

전문의약품

사노피-아벤티스 코리아



[원료약품분량]

이 약 1정 (350mg) 중

- 유효성분: 리세드론산나트륨2.5수화물(별규)35.0mg
- 기타 첨가제: 규화 미결정셀룰로오스, 에데트산나트륨, 전분글리콜산나트륨(A형), 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 메타아크릴산·아크릴산에틸공중합체(1:1) 분산액30%, 시트르산트리에틸, 톨크, 산화철, 시메티콘, 폴리소르베이트80

[성상]

한면에 'EC 35'가 새겨진 노란색의 타원형 필름코팅정

[효능효과]

폐경 후 여성의 골다공증 치료

[용법용량]

1. 성인 : 리세드론산나트륨으로서 1회 35 mg을 주 1회 식사와 관계없이 아침에 경구 투여한다.
2. 고령자 : 고령자(60세 초과)에서 용량을 조절할 필요가 없다.
3. 소아 : 18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
4. 신장애 환자 : 크레아티닌청소율이 30 mL/min 이상인 환자는 용량을 조절할 필요가 없다. 크레아티닌청소율이 30 mL/min 미만인 중증 신장애 환자에서는 금기이다.

○ 이 약을 위(stomach)로 쉽게 도달시키고 식도자극 가능성을 감소시키기 위해, 똑바른 자세 (upright position)로 충분한 양의 순수한 물(170 ~ 230 mL)과 함께 복용한다. 광천수를 포함한 다른 음료수와 함께 복용시 이 약의 흡수를 저하시킬 수 있다. 이 약은 구강인두의 궤양화 가능성 때문에 씹거나 빨아먹어서는 안 된다. 그리고 환자는 복용 후 최소 30분 동안 눕지 말아야 한다.

○ 환자가 정해진 복용일에 복용하는 것을 잊어버린 경우 기억한 그 다음날 아침에 복용해도

록 한다. 그 다음 복용은 기존에 정해진 복용일에 다시 복용하도록 한다. 같은 날 2정을 복용해서는 안 된다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

이 약은 다른 경구용 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로 상부 위장관 점막에 국소자극을 일으킬 수 있다. 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 한다.

경구용 비스포스포네이트를 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, 이 약을 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(용법·용량항 참고). 정신적 장애로 지시된 용법을 따르지 못하는 환자에 대한 이 약의 치료는 적절한 지도감독 하에 이루어져야 한다.

외국의 시판 후 조사에서 경구용 비스포스포네이트 투여 시 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 식도 배출을 지연시키는 식도이상 환자
- 2) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 3) 저칼슘혈증 환자
- 4) 30분 이상 똑바로 앉거나 설수 없는 환자
- 5) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 6) 중증 신장애 환자(크레아티닌청소율이 30 mL/min 미만)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

바레트식도, 연하곤란, 다른 식도질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양과 같은 상부 위장관 질환이 있는 환자

4. 이상반응

- 1) 리세드론산나트륨 5 mg 속효성 제제 1일 1회 용법(307명)과 이 약 주 1회 용법 (아침 식전 30분 이상 복용 308명, 아침 식후 복용 307명)을 비교하는 이중맹검, 대기관 임상시험에서 폐경 후 골다공증 치료를 위한 이 약의 안전성 조사가 이루어졌다. 임상시험 기간 2년 동안 307명의 환자가 리세드론산나트륨 5 mg 속효성 제제를 1일 1회 복용하였고, 615명의 환자가 이 약을 주 1회 복용

하였다. 이 임상시험에서는 위장관 질환을 가지고 있는 환자(대변 잠혈 검사 양성 또는 염증성 장 질환의 병력, 흡수불량 또는 스푸루(sprue)를 가진 환자 제외)와 비스테로이드소염진통제(NSAID), 프로톤펌프억제제 및 H₂ 길항제를 병용 사용하는 환자가 포함되었다. 모든 여성은 1,000 mg의 순수 칼슘과 800 ~ 1,000 IU의 비타민D를 1일 1회 보충제로 복용하였다.

리세드론산나트륨 5 mg 속효성 제제와 이 약 투여군 사이에 안전성과 내약성 양상은 전반적으로 유사하였다. 사망률은 리세드론산나트륨 5 mg 속효성 제제 1일 1회 투여군에서 0.3 %, 이 약 주 1회 투여군에서 0.2 %로 나타났다. 중대한 이상반응의 발생은 리세드론산나트륨 5 mg 1일 1회 투여군에서 10.1 %, 이 약 주 1회 투여군에서 10.4 %로 나타났다. 이상반응으로 인해 시험이 중단된 환자의 비율은 리세드론산나트륨 5 mg 속효성 제제 1일 1회 투여군에서 9.1 %, 이 약 주 1회 투여군에서 10.1 %로 나타났다. 이 약 주 1회 식전 및 식후 복용한 환자의 2 % 이상에서 발생한 이상반응은 아래와 같다. 이상반응은 약물과의 인과관계와 관계없이 기재하였다.

자주 나타나는 이상반응(TEAE) 발현률(2 %이상)			
기관계	리세드론산 5 mg 속효성 제제 1일 1회 아침식전 복용 (307명) (%)	리세드론산 35 mg 장용성 제제 1주 1회 아침식후 복용 (307명) (%)	리세드론산 35 mg 장용성 제제 1주 1회 아침식전 복용 (308명) (%)
전체	79.2	81.4	85.7
감염	38.8	44.0	43.2
비인두염	7.8	10.4	12.3
인플루엔자	7.5	8.8	8.1
요로감염	6.5	6.8	7.1
기관지염	6.5	5.5	6.8
상기도염	2.9	4.2	3.9
인두염	2.3	3.6	3.9
방광염	3.9	2.9	1.9
위장관염	2.3	2.9	3.2
대상포진	1.0	2.6	1.0
부비강염	2.6	1.3	1.0
소화기계	34.9	38.8	40.6
설사	6.2	9.8	6.8
복통	3.3	6.2	6.5
소화불량	5.2	5.9	3.9
변비	3.6	5.5	5.5
구토	3.3	4.9	2.6
구역	4.9	3.9	4.5
상복부통증	2.6	3.6	8.4
치질	1.3	2.3	1.3
역류성 위식도 질환	2.9	1.0	3.6
열공 탈장	1.3	1.0	3.2

근골격 및 결합조직	30.9	33.6	37.0
관절통	10.7	9.4	8.8
요통	8.8	9.4	9.4
사지통증	4.2	5.5	4.5
근골격통	4.2	4.2	3.6
골관절염	3.3	2.6	1.6
힘줄염	2.0	2.6	1.0
근경직	2.9	1.6	3.9
경부통증	2.0	1.6	2.6
손상, 중독 및 시술 후 합병증	16.3	15.0	14.9
낙상	5.2	5.9	3.6
타박상	4.6	3.6	2.6
신경계	16.6	13.7	4.6
어지럼(dizziness)	3.3	3.3	3.6
두통	5.9	2.9	4.5
좌골신경통	2.3	1.6	0.6
심혈관계	7.8	10.4	10.7
고혈압	6.5	6.5	6.8
피부 및 피하조직	6.2	9.4	10.7
알레르기성 피부염	1.3	1.6	2.3
전신 및 투여부위	8.8	9.1	13.3
피로	1.3	2.3	0.3
검사	6.2	8.5	9.1
혈중 부갑상샘 호르몬 증가	1.0	0.7	2.3
심장장애	6.5	7.8	10.1
호흡기계	8.5	7.5	7.8
기침	3.3	2.9	1.9
대사 및 영양	5.5	6.8	6.8
고콜레스테롤혈증	2.0	4.2	2.9
혈액 및 림프계	2.3	4.9	2.9
빈혈	1.0	2.6	1.0
정신계	3.9	4.9	6.5
우울증	1.6	2.0	2.3
눈	7.2	4.6	5.2
백내장	2.3	1.3	1.9
양성,악성 및 비특이적	3.6	4.2	3.9

신생종양(낭종 및 폴립 포함)			
신장 및 비뇨기계	4.9	4.2	6.2
귀 및 미로	5.9	3.6	2.3
어지럼(vertigo)	2.3	2.3	1.0
내분비계	3.9	2.3	4.2
생식계 및 유방	4.2	2.0	2.9
간담도계	1.3	1.6	3.6
면역계	2.0	1.0	3.2

- (1) 급성기 반응 : 급성기 반응과 일치하는 증상이 비스포스포네이트 복용 시 보고되었다. 급성기 반응과 동일한 증상은 전반적으로 리세드론산나트륨 5 mg 속효성 제제 1일 1회 투여군에서 1.3 %, 이 약 주 1회 투여군에서 1.8 %로 나타났다. 이러한 발생 비율은 첫 복용 후 3일 이내, 7일 미만의 기간 동안 발생되었으며 미리 명시된 급성기 반응 같은 증상이 하나 이상 보고된 것을 근거로 하였다. 같은 기간 내에 발생한 발열 또는 독감 같은 질병은 이 약 5 mg 속효성 제제 1일 1회 투여군에서 0.0 %, 이 약 주 1회 투여군에서 0.0 %로 나타났다.
- (2) 소화기계 : 이 약 5 mg 속효성 제제 1일 1회 투여군과 이 약 주 1회 투여군 대비 소화기계 이상 반응의 발생 비율은 다음과 같다. : 소화불량(5.2 % 대 4.9 %), 설사(6.2 % 대 8.3 %), 변비(3.6 % 대 5.5 %), 복통(3.3 % 대 6.3 %), 상복부 통증(2.6 % 대 6.0 %), 역류성 위식도 질환(2.9 % 대 2.3 %).
- (3) 근골격계 : 이 약 5 mg 속효성 제제 1일 1회 투여군과 이 약 주 1회 투여군 대비 근골격계 이상 반응의 발생 비율은 다음과 같다. : 관절통(10.7 % 대 9.1 %), 요통(8.8 % 대 9.4 %), 근골격 통증(4.2 % 대 3.9 %).
- (4) 치료 중단 : 치료로 인해 발생한 이상반응으로 치료를 중단한 환자들은 전반적으로 모든 군에서 유사하게 발생하였다(속효성 제제군과 복합 장용코팅정군에서 각각 9.1 % 대 10.1%). 이 약 5 mg 속효성 제제 1일 1회 투여군의, 이 약 35 mg 복합 장용코팅정 1주 1회 투여군 대비 임상시험 중단을 야기한 이상반응은 다음과 같다. : 설사(0.7 % 대 0.7 %), 복통(0.7 % 대 1.3 %), 상복부 복통(0.0 % 대 1.1 %), 하복부 복통(1 % 대 0.0 %), 역류성 위식도 질환(0.7 % 대 0.2 %), 근육통(0.3 % 대 0.3 %), 관절통(0.0 % 대 0.5 %)
- (5) 임상검사 수치 : 혈청 칼슘, 인 및 마그네슘의 평균 농도는 모든 시점에서 정상 범위 안에 있었고, 투여군 간에 유사하게 나타났다. 각 기준치 후 시점에서 각 파라미터에 대한 기준치로부터의 평균 변화는 낮았으며, 투여군 간에 임상적으로 중요한 차이는 없었다. 혈청 iPTH 1-84의 평균 값은 모든 시점에서 정상 범위 안에 있었고, 투여군 간에 유사하게 나타났다. 각 기준치 후 시점에서 기준치로부터의 평균 변화는 낮았고, 14일째 가장 현저하였다.
- 2) 외국 시판 후 조사 : 시판 후 사용 동안 다음의 추가적 이상반응이 매우 드물게 보고되었다.
- 눈 : 홍채염, 포도막염
 - 근골격 및 결합조직: 턱뼈괴사, [외이도 골괴사\(비스포스포네이트 계열 이상 반응\)](#)
 - 피부 및 피하조직: 과민반응 및 피부반응(혈관 부종, 전신 발진 및 구상 피부반응 포함). 일부는 중대한 이상반응이었다.
- 3) 국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2014.6월)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
- 안과계 : 안통

5. 일반적 주의

1) 이 약과 같은 다른 비스포스포네이트 제제들은 상부 위장관 점막의 국소 자극을 유발할 수 있다. 일부 비스포스포네이트 제제들은 식도염 및 식도궤양과 관련되어 있으므로, 의사는 특히, 상부 위장관 질병의 병력이 있거나, 비스테로이드소염진통제 또는 아스피린을 병용하는 환자에게서 나타날 수 있는 식도 반응의 조짐을 보이는 모든 증상 또는 징후에 대해 주의를 기울여야 한다. 의사는 식도 질환의 병력이 있는 환자에게 이 약의 용법·용량에 따른 복용의 중요성을 강조하여야 한다.

2) 이 약의 투여 전에 저칼슘혈증과 여타의 뼈 및 무기질 대사 장애(예, 부갑상샘 기능부전, 비타민D 결핍증)를 반드시 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민D를 섭취하는 것이 중요하다.

3) 일반적으로 발치 및/또는 국소감염(골수염 포함)과 연관되어 있는 턱뼈괴사가 주로 정맥주사용 비스포스포네이트 제제를 포함한 치료 요법을 받는 암환자에게서 보고되었다. 이 환자들 중 많은 수의 환자는 화학요법과 부신피질호르몬 또한 투여 받고 있었다. 또한, 턱뼈괴사는 경구용 비스포스포네이트제제를 투여받는 골다공증 환자에서도 보고되었다.

동반 위험인자(예, 암, 화학요법, 방사선치료, 부신피질호르몬, 불결한 구강위생)를 가진 환자는 비스포스포네이트 치료 이전에 적절한 예방적 치과진료와 함께 치아 검사가 고려되어야 한다.

치료 동안, 이 환자들은 가능하면 외과적 치과치료를 피해야 한다. 비스포스포네이트 치료 동안 턱뼈괴사가 발생한 환자의 경우, 치과 수술은 상황을 악화시킬 수 있다. 침습적 치과 처치(예, 발치, 치아 임플란트)를 필요로 하는 환자에서 비스포스포네이트 치료의 중단이 턱뼈괴사의 위험을 줄일 수 있다. 치료 주치의의 임상적 판단으로 각각의 환자에 대한 관리 계획을 개별적 유익성/위험성 평가에 근거하여 세워야 한다.

4) 칼슘보충제와 제산제는 이 약의 흡수를 방해할 수 있다. 따라서, 이 약의 최대 효과를 얻기 위해, 의사는 환자에게 동 제제의 용법·용량에 따른 복용의 중요성에 대해 강조하여야 한다. 이는 특히 식도질환의 병력을 가진 환자에게 중요하다.

5) 염증성 장질환을 가진 환자에 대한 리세드론산의 사용 경험은 매우 적다.

6) 비스포스포네이트를 장기 복용한 환자에서 외에도 골괴사가 보고되었다. 외에도 골괴사의 가능한 요인으로는 스테로이드제제 사용, 항암 화학요법, 감염 또는 외상과 같은 국소 위험 요소가 있다. 만성 중이염을 포함한 귀 증상을 보이는 환자에게 비스포스포네이트를 투여할 때는 외에도 골괴사 가능성을 고려하여야 한다.

7) 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft)에 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, 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/위험성 평가를 기다리는 동안 비스

포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.

6. 상호작용

- 1) 장용제제에 함유된 킬레이트제(EDTA)가 병용약물(좁은 치료영역을 가진 약물 또는 항바이러스제 포함)의 흡수에 변화를 유발할 가능성은 적다.
- 2) 이 약 복용 후 칼슘 600 mg/비타민D 400 IU 보충제의 복용은 리세드론산의 흡수율을 약 38 % 감소시켰다.
- 3) 필요하다면 호르몬 대체요법과 병용할 수 있다.
- 4) 이 약은 전신적으로 대사되지 않으며, 간의 CYP-450를 유도하거나 억제하지 않으며, 낮은 단백결합을 가진다.
- 5) 에스오메프라졸의 병용사용 동안, 이 약의 생체이용율은 에스오메프라졸 복용 시간에 따라 32 %에서 48 %까지 감소하였다(각각 저녁식사 전 또는 아침식사 전).
- 6) H₂ 길항제 또는 프로톤펌프억제제의 병용 사용을 보고한 환자에게서, 기준치 대비 BMD의 평균 백분율 변화로 측정된 유효성은 감소하지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 연구는 없었으나, 동물실험에서 분만기 모체 저칼슘혈증과 태자의 골화 효과가 일어날 수 있음이 보고되었다.
- 2) 이 약이 수유부에게 미치는 중요성을 고려하여 이 약의 투여를 중지하거나 수유를 중단하여야 한다.
- 3) 동물실험에서, 기간형성 기간동안 이 약을 임신한 랫트에 인체 투여용량(30 mg/day)의 1 ~ 26배를 투여했다. 임신 기간동안 인체 투여용량의 약 5배를 경구 투여한 랫트에서 생존출산자수가 감소하였고, 약 26배를 투여한 랫트에서 신생자의 체중이 감소했다. 인체 투여용량의 약 2.5배를 투여한 랫트에서 흉골분절 및 두개골의 불완전한 골화를 보인 태자의 수가 대조군과 비교시 명백히 증가했다. 인체 투여용량의 약 5배를 경구 투여한 랫트에서 불완전 골화와 흉골분절의 비골화 모두 증가했다. 인체 투여용량과 거의 동일하게 경구 투여한 랫트에서 낮은 발생율로 구개열이 관찰되었다. 이 약을 사람에게 사용했을때의 관련성은 불확실하다.

토끼에게 임신기간 동안 10 mg/kg/day까지 투여하였을 때 유의한 태자의 골화효과는 발생되지 않았으나, 10 mg/kg/day에서 14마리 새끼 중 1마리는 유산되었고, 1마리는 조산되었다.

다른 비스포스포네이트 제제와 유사하게, 랫트에 3.2 mg/kg/day(인체 투여용량의 1배)로 교배기간 및 임신기간 동안 투여한 경우 모체의 분만전후 저칼슘혈증 및 사망이 관찰되었다.

이 약물은 약물투여 후 24시간 이내에 수유중인 랫트에서 검출되며 유즙을 통해 분비된다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자와 젊은 환자 사이에 안전성과 유효성은 차이가 없다.

10. 과량 투여시의 처치

리세드론산의 과량 복용시의 특별한 처치법에 대해서는 알려진 바 없다. 일부 환자에서 상당한 양의 과량 복용으로 인한 혈청 칼슘 농도의 감소가 발생할 수 있다. 또한 이 환자들 중 일부에서 저칼슘혈증의 증상과 징후가 나타날 수 있다. 리세드론산과 결합할 수 있는 우유나 제산제(마그네슘, 칼슘 또는 알루미늄 포함)의 투여는 리세드론산나트륨 속효성 정제의 용출을 돕고 흡수를 감소시킬 수 있다.

이 약에 대한 이러한 간섭효과는 평가되지 않았다.

장용제제는 다가양이온과의 결합효과에 덜 민감하다. 이온화된 칼슘의 생리적 양을 회복시키고 저칼슘혈증의 증상 및 징후를 완화시키기 위해 칼슘 정맥주사를 포함한 저칼슘혈증을 치료하는 효과적인 표준 방법이 필요하다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

포장단위: 4정

저장방법: 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

사용기한: 외부포장참조

제 조 자: Norwich Pharmaceuticals, Inc., USA

제조자(포장): Warner Chilcott Deutschland GmbH, Germany

제조의뢰자: Sanofi-Aventis Australia Pty Ltd., Australia

수 입 자: (주)한독, 서울

판 매 원: (주) 사노피-아벤티스 코리아 서울시 서초구 반포대로 235 / 전화번호: (02) 2136-9000

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나, 변질변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 병원/약국을 통하여 교환하여 드립니다.

문안개정년월일: 2017. 11. 07.