월 1회 용법의 골다공증 치료제

경보이반드로네이트정150mg

(이반드론산나트륨일수화물)

전문의약품

※ 의약품을 사용하시기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽고, 의약품과 함께 보관하십시오.

[조성 · 성상]

1. 원료약품의 분량 : 이 약 1정 중

이반드론산나트륨일수화물(별규)······························168.75mg(이반드론산으로서 150mg)

2. 성 상 : 흰색 내지 거의 흰색의 장방형 필름코팅정

[효능 · 효과] 폐경 후 여성의 골다공증 치료

[용법 · 용량]

월 1회 1정을 정기적으로 매월 같은 날 아침에 음식물, 음료수(물 제외) 또는 다른 경구 약물이나 식품 보조제(칼슘 포함) 등을 섭취하기 최소 1시간 전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다 :

- 이 약은 서 있거나 똑바로 앉아있는 자세에서 충분한 양(180~240ml)의 물로 삼켜야 하며, 복용후 60분간 누워서는 안된다.
- 광천수는 이 약의 흡수를 저해시킬 수 있으므로, 일반물과 복용해야 한다.
- 식도궤양을 피하기 위해, 씹거나 빨면 안된다.

환자가 정기 복용일에 복용하는 것을 잊었을 경우

- 다음 정기 복용일까지 8일 이상 남아있으면, 복용일을 놓쳤다고 인식한 다음날 아침에 1정을 복용하고 이 후부터는 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1정씩 복용한다.
- 다음 정기 복용일까지 7일 이내로 남아있으면, 다음 정기 복용일에 1정을 복용하고 이 후에도 기존에 예정되어 있던 정기 복용일에 매 달 1 정씩 복용한다.
- 같은 주 내에 2정을 복용해서는 안 된다.

식이섭취가 적절하지 않은 환자는 칼슘 또는 비타민 D등을 보충 하여야 한다.

○ 간장애 환자

용량조절이 필요치 않다

○ 신장애 환자

크레아티닌 클리어런스가 30mL/min 이상인 경미하거나 중등도의 신장애 환자는 용량조절이 필요치 않으며, 30mL/min 미만인 환자에 대해서는 임상경험이 충분치 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

○ 노인

용량조절이 필요치 않다.

소아 및 청소년

18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자

2) 치료되지 않은 저칼슘혈증 환자

3) 적어도 60분 동안 똑바로 앉거나 서 있을 수 없는 환자

4) 협착 또는 이완불능증과 같이 식도 배출을 지연시키는 식도기능이상 환자

5) 이 약은 유당수화물을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해 효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

중증 신부전 환자(크레아티닌 클리어런스 30mL/min 미만)

3. 이상반응

1) 4개의 위약-대조 임상 시험에서 1251명의 환자를 대상으로 1일 1회 투여하는 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 안전성이 평가되었다. ; 이 환자들의 73%는 3년간의 치료 임상시험에 속한다. 모든 시험에서 1일 1회 투여한 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 전체 안전성 프로파일은 위약과 유사하였다. 치료임상시험에서 이상반응, 즉 시험 약물과 관련 가능한 또는 관련 있을 것으로 생각되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 위약군에서 각각 19.6% 및 17.9%였다.

2) 폐경 후 골다공증 환자를 대상으로 한 2년간의 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 군의 안전성 프로파일은 유사하였다. 이상반응, 즉 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 있을 것으로 추측되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 1년 및 2년 후에 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군에서 22.7%, 25.0%, 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 투여군에서 21.5%, 22.5%였다. 이상반응의 대부분은 경증~중등도였으며, 치료 중단을 유도하지 않았다.

3) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이상 발생한 이상반응을 표 1, 2에 나열하였다. 표에는 두 연구에서 항-골절 임상시험의 위약 투여군과 비교하여 더 높은 빈도로 나타난 이상반응이 나와있다.

표 1 골다공증 치료 임상시험에서 1년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(≥1/100, ≤ 1/10)

	골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험	
기관계/ 이상반응	이반드론산나트륨 단일제(경구) 150 월 1회 (N=390) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=977) (%)	위약 (N=975) (%)
위장관계				
소화불량	3.3	5.8	4.3	2.9
구역	3.3	3.5	1.8	2.3
복통	3.5	2.8	2.1	2.9
설사	2.5	1.8	1.4	1.0
고창	0.5	1.0	0.4	0.7
위식도 역류 질환	0.5	1.0	0.4	0.1
신경계				
두통	0.8	1.5	0.8	0.6
전신 이상				
인플루엔자 유사 질환*	3.3	0.3	0.3	0.2
피로	1.0	0.3	0.3	0.4
근골격계				
근육통	1.5	0.3	1.8	0.8
관절통	1.0	0.3	0.4	0.4
피부이상				
발진	0.8	1.0	1.2	0.7

* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여 시 일반적으로 초회 투여와 관련하여 보고 되었다. 인플루엔자 유사 질환은 급성기 반응 또는 증상으로 관절통, 근육통, 열, 오한, 피로, 구역, 식욕상실, 뼈의 통증을 포함한다. 이런 증상들은 일반적으로 단기간, 경증~중등도의 강도이며, 치료기간 동안 의학적 처치 없이 회복되었다.

표 2 골다공증 치료 임상시험에서 2년 후와 항-골절 임상시험(3년간)에서 연구자에 의해 시험약과 관련 가능성이 있는 것으로 추측되는 일반적인 이상반응(≥1/100, ≤ 1/10)

	골다공증 치료 임상시험		항-골절 임상시험	
기관계/ 이상반응	이반드론산나트륨 단일제(경구)150월 1회 (N=390) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=396) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 1일 1회 (N=977) (%)	위약 (N=975) (%)
위장관계				
소화불량	4.0	6.3	4.0	2.7
구역	3.0	3.5	1.8	2.3
복통	4.0	3.0	2.1	2.9
설사	2.5	2.0	1.4	1.0
위염	1.0	0.3	0.7	0.5
위식도 역류 질환	0.8	1.0	0.5	0.1
식도염	0	1.0	0.5	0.4
신경계				
두통	0.8	1.5	0.8	0.8
전신이상				
인플루엔자 유사 질환*	3.3	0.3	0.3	0.2
근골격계				
근육통	1.5	0.3	1.8	0.8
관절통	1.0	0.5	0.4	0.4
근경련	0.5	1.0	0.1	0.4
근골격통	1.0	0.5	0	0
근골격 경직	1.0	0	0	0
피부이상				
발진	0.8	1.0	1.2	0.7

* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여 시 일반적으로 초회 투여와 관련하여 보고 되었다. 인플루엔자 유사 질환은 급성기 반응 또는 증상으로 관절통, 근육통, 열, 오한, 피로, 구역, 식욕상실, 뼈의 통증을 포함한다. 이런 증상들은 일반적으로 단기간, 경증~중등도의 강도이며, 치료기간 동안 의학적 처치 없이 회복되었다.

4) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매달 투여한 군과 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군 및 항-골절 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 매일 투여한 군에서 1% 이하의 빈도로 발생한 이상반응은 다음과 같다. 항-골절 임상시험에서 위약군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군에서 좀 더 빈번하게 발생한 이상반응과 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군 보다 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 월 1회 투여군에서 더 빈번하게 발생한 이상반응을 나열하였다.

때때로 (1/100 - 1/1,000)

위-장관 이상 : 십이지장염, 구토, 위염, 식도 궤양 또는 협착을 포함한 식도염

신경계 이상 : 어지러움

근골격계 및 결합조직 이상 : 요통

드물게 (1/1,000 - 1/10,000)

위-장관 이상 : 십이지장염

면역계 이상 : 과민반응

피부 및 피하조직 이상 : 혈관부종, 안면부종, 두드러기

Auto6) 비스포스포네이트계 약물이 눈의 염증과 관련되어 있을 수 있다는 보고가 있다. 이반드론산나트륨 단일제(경구)을 월 1회 투약한 2명의 환자에서 포도막염과 공막염 같은 눈의 염증이 나타났다.

6) 시판 후 조사

(1) 이반드로네이트를 투여 받은 환자에서 매우 드물게 턱의 골괴사가 보고되었다.

(2) 눈이상 : 이반드로네이트를 포함한 비스포스포네이트계 약물 투여시 포도막염, 상공막염, 공막염 같은 안구 염증이 보고 되었다. 일부에서 이런 증상은 비스포스포네이트계 약물 투여를 중단시 소실되었다.

4. 일반적 주의

1) 이 약 투여하기 전 저칼슘혈증, 뼈와 무기질 대사 장애를 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하는 것이 중요하다.

2) 경구 비스포스포네이트계 약물은 상부 위장관 점막의 국소 자극을 유발할 수 있다. 이러한 자극이 발생하고 기저 질환이 악화될 가능성이 있으므로, 활동성 상부 위장관 장애 환자(Barrett's 식도, 삼킴곤란, 기타 식도 질환, 위염, 십이지장염 또는 궤양 등)가 이 약을 복용할 경우 주의하여야 한다.

3) 경구 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 식도염, 식도궤양, 식도 침식증 등 유해사례가 보고되었으며, 일부는 중증으로 입원이 필요하였고 드물게 출혈이 발생하거나 식도 협착 또는 천공까지 이른 사례가 있었다. 용법 · 용량에 따라 복용하지 않은 환자 및/또는 식도 자극 증상이 발생한 경우에도 비스포스포네이트계 약물 복용을 지속한 환자에서 중증의 식도 유해사례 발생 위험성이 높았다. 그러므로 용법 · 용량에 따라 정확히 투약하여야 한다.

4) 의사는 환자에게 치료 중 나타날 수 있는 식도반응의 증상 또는 징후를 알려주고 주의를 기울여야 하며, 삼킴 곤란, 삼킴 시 통증, 흉골 뒤 통증 및 가슴쓰림이 생기거나 악화되었을 경우 이 약의 복용을 중단하고 치료를 받도록 지시해야 한다.

5) 비스테로이드성 소염진통제는 위장관 자극과 관련되기 때문에, 이 약과 병용하여 투여하는 동안 주의하여야 한다.

6) 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 턱의 골괴사증이 보고된 바 있다. 보고된 대부분이 치과 치료중인 암환자였으나 폐경 후 골다공증 또는 다른 질환 환자에서도 그러한 사례가 보고된 바 있다. 턱의 골괴사증의 위험인자로는 암진단, 병용요법(예, 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드), 동반된 질환(예, 빈혈, 응고장애, 감염, 기존의 치과질환) 등이 있다. 대부분의 경우 비스포스포네이트를 정맥 투여한 환자에서 보고되었으나 일부 경구 투여한 환자에서도 보고되었다.

7) 위험인자(암, 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드, 취약한 구강 위생상태)가 있는 환자에 비스포스포네이트를 투여하기 전에 적절한 예방적 치과 치료를 포함한 구강검사를 고려하여야 한다.

8) 약물투여중에는 가능한 한 과도한 치과 치료를 피해야 한다. 비스포스포네이트 투여 중 턱의 골괴사증이 발생한 환자에서 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 치과치료가 필요한 환자에서 비스포스포네이트 투여중단이 골괴사증의 위험을 감소시키는지에 대한 유용한 자료는 없다. 각 환자별로 치료시 유익성 및 위험성을 평가하여 해당 전문의의 임상적 판단에 따라 환자 치료 계획을 수립한다.

9) 골다공증 예방 및 치료를 위하여 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 중증의 뼈, 관절 및/또는 근육 통증이 보고되었다. 증상 발현 시기는 약물 투여 후 1일에서 수개월로 다양하였다. 대부분의 환자들은 약물 중단 후 증상이 완화되었으나, 동일 약물 또는 다른 비스포스포네이트계 약물을 다시 복용할 경우 증상이 재발하였다.

10) 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 상관(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴골기 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 골절에 대한 증거가 없는 상태에서 준절적으로 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 이런 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 넓다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익성/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.

5. 상호작용

1) 우유, 음식물, 칼슘, 다가 양이온(예, 알루미늄, 마그네슘, 철)을 포함한 제품들은 이 약의 흡수를 저해할 수 있다. 따라서 이 약 경구투여 후 적어도 1시간 동안은 음식물이나 이러한 제품들을 섭취하지 말아야 한다.

2) 칼슘보조제, 제산제, 다가 양이온(알루미늄, 마그네슘, 철)을 포함한 경구투여 약물은 이 약의 흡수를 저해할 수 있다. 따라서 이 약 경구투여 후 적어도 1시간 동안은 다른 약물을 섭취하지 말아야 한다.

3) 다발성 골수종 환자에게 멜팔란/프레드니솔론과 병용투여 시, 상호작용이 관찰되지 않았다.

4) 폐경기 여성에 대한 약동학 연구에서 타목시펜 또는 호르몬 대체요법제(에스트로겐)와 상호작용이 없었다.

5) 정맥투여된 라니티딘은 이 약의 생체이용율을 약 20%까지 증가시켰다. 그러나 이반드론산나트륨 단일제(경구)에 대한 생체이용율의 정상변동 범위 이내이므로, 위내 pH를 증가시키는 H2 길항제나 다른 약물과 병용투여 시 이 약의 용량조절은 필요치 않다.

6) 이 약은 간에서 전환되지 않으며, 인간의 주요 간 시토크롬 P450 동종효소(cytochrome P450 isoenzyme)를 억제하지 않고, 쥐에서 간 시토크롬 P450 계를 유도하지 않으므로, 약물대사로 인한 약물상호작용은 우려되지 않는다. 덧붙여 혈장단백질 결합은 약 85%~87%(생체 외 시험을 통해 약물 치료농도에서 확인됨)였다. 또한 이 약은 신장 분비로만 배설되며 생체내 변환을 거치지 않는다. 분비경로는 이미 알려져 있는 다른 약물 배설에 포함된 산 또는 염기 수송계를 포함하지 않는다.

7) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 아스피린 또는 NSAIDs 병용투여 시 상부 위장관 증상 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다.

8) 골다공증을 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 환자의 14%가 H2 길항제 또는 proton pump 억제제를 필요로 했으며 이 환자 중 상부 위장관 반응 발생은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 월 1회 투여군에서 유사하였다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

이 약의 사용경험이 없으며 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려져 있지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.

1) 임신부 : 쥐에 대한 동물실험결과 생식독성이 관찰되었다.

2) 수유부 : 쥐에 대한 동물실험결과 이 약을 정맥투여 시 소량이 모유 중으로 이행되었다. 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는 지는 알려져 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

용량조절이 필요치 않다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.

9. 임상 검사치에의 영향

3년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 임상시험에서 간 또는 신부전, 혈액학적 손상, 저칼슘혈증 또는 저인산혈증 등을 나타내는 임상 검사치의 이상은 위약과 비교 시 차이가 없었다. 이와 유사하게, 1년 및 2년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군 간에 어떤 차이도 관찰되지 않았다. 다만, 다른 비스포스포네이트계 약물에서와 마찬가지로 총알칼리포스파타제가 위약과 비교하여 감소하였다.

10. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여시의 처치에 대한 유용한 정보가 없다. 그러나 경구 과량투여 시 위부 불편, 소화불량, 식도염, 위염 또는 위궤양과 같은 상부 위장관 이상반응이나 저칼슘혈증, 저인산혈증이 발생할 수 있다. 이 경우에 이 약과 결합시키기 위해 우유나 제산제를 복용하도록 하며, 식도 자극의 위험이 있으므로 구토를 유도해서는 안되고, 환자는 직립 상태를 유지하여야 한다. 투석은 유익하지 않다.

11. 운전 및 기계조작에 대한 효과

운전 및 기계조작에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다.

12. 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.

3) 사용하지 않거나 사용기간이 지난 의약품의 처리 : 의약품이 자연환경에 노출되는 것을 최소화해야 한다. 의약품을 하수를 통해 처리하거나 가정용 쓰레기로 폐기하면 안된다. 가능한 의약품 수집전용 시스템을 통하여 처리해야 한다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

[포장단위] 자사포장단위

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다.

※ 본 제품은 "우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)"에 따라 제조 및 품질검사를 한 의약품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서 작성일자(2013.03.26)이후로 변경된 내용 및 기타 자세한 의약품정보는 경보제약 홈페이지(http://kbpharma.co.kr)나 이지드럭(http://ezdrug.kfda.go.kr)→(정보마당)→(의약품등정보)에서 확인할 수 있습니다.

(최종개정년월일 2013년03월26일)
I01 · 032613

제조자

(주)테라젠이텍스
경기도 안산시 단원구 산단로 68번길 58

제조의뢰자

경보제약
본사 · 공장 : 충청남도 아산시 실옥로 174
서울 사무소 : 서울특별시 서대문구 충정로 8
소비자상담실 : 02) 365-2312

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER