

골다공증 치료제

이브본 정 150mg

(이반드론산나트륨일수화물)

Evebone Tab. 150mg

[원료약품 및 그 분량] 1정 중

이반드론산나트륨일수화물(별규) 168.75mg
(이반드론산으로서 150mg)

[성상] 흰색 내지 거의 흰색의 정방형 필름코팅정제

[효능·효과] 폐경 후 여성의 골다공증 치료

[용법·용량]

월 1회 1정을 정기적으로 매일 같은 날 아침에 음식물, 음료수(물 제외) 또는 다른 경구 약물이나 식음 보조제(갈소 포함) 등을 섭취하기 최소 1시간 전에 충분한 양의 물과 함께 복용한다.

- 이 약은 서 있거나 똑바로 앉았을 자세에서 충분한 양(180~240ml)의 물로 삼켜야 하며, 복용 후 60분 간 누워서는 안된다.
- 광천수는 이 약의 흡수를 저하시킬 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 1정씩 복용한다.
- 같은 주 내에 2정을 복용해서는 안 된다.
- 식이섭취가 적절하지 않은 환자는 갈소 또는 비타민 D를 보충 하여야 한다.

[경쟁제와의 차이]

용량조절이 필요하지 않다.

[신장에 미치는 영향]

크레아티닌 클리어런스가 30mL/min 이상인 경미하거나 중등도의 신장에 환자는 용량조절이 필요하지 않다. 30mL/min 미만인 환자에 대해서는 임상경험이 충분하지 않으므로 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

[노인]

용량조절이 필요하지 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 약의 용량을 함유하고 있으므로 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 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 1월 1회 투여하는 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 안전성이 평가되었다. 이 환자군의 73%는 3년간의 치료 임상시험에 속한다. 모든 시험에서 1월 1회 투여한 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg의 전체 안전성 프로파일은 위약과 유사하였다. 치료 임상시험에서 이상반응, 즉 식량 약물과 관련 가능한 또는 관련 있을 것으로 생각되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 위약군에서 각각 19.8% 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 월 1회 투여한 군의 안전성 프로파일은 유사하였다. 이상반응, 즉 시험약과 관련 가능성이 있거나 관련 있을 것으로 추측되는 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 1월 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 매일 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=336) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 일 1회 (N=335) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 일 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
구강	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
파비이상				
발진	0.8	1.0	1.2	0.7

* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 월 1회 투여 시 일반적으로 초기 투여와 관련하여 보고 되었다. 인플루엔자 유사 질환은 급성기 반응 또는 증상으로 관절통, 근육통, 열, 오한, 피로, 구역, 식욕상실, 복의 통증을 포함한다. 이런 증상은 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) 150 월 1회 (N=336) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 일 1회 (N=335) (%)	이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5 일 1회 (N=977) (%)	위약 (N=975) (%)
위장관계				
소화불량	4.0	6.3	4.0	2.7
구역	4.0	3.5	1.8	2.3
복통	3.0	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
신도염	0	1.0	0.5	0.4
신경계				
두통	0.8	1.5	0.8	0.6
전신 이상				
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
관절염	0.5	1.0	0.1	0.4
근골격 경직	1.0	0.5	0	0
파비이상				
발진	0.8	1.0	1.2	0.7

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

4) 골다공증 치료 임상시험에서 이반드론산나트륨 단일제(경구) 150mg을 매일 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. 한-팔절 임상시험에서 위약군과 비교: 이반브로산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여에서 총 2건 빈발하게 발생한 이상반응과 골다공증 치료 임상시험에서 이반브로산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 비교: 이반브로산나트륨 단일제(경구) 150 mg 1일 1회 투여군에서 더 빈번하게 발생한 이상반응을 나열하였다.

- 때때로 (1/100 ~ 1/1,000)
위-장관 이상 : 삼킴장애, 구토, 위염, 식도 궤양 또는 협착을 포함한 식도염
신장계 이상 : 여지러움
신장계 및 골합성계 이상 : 요통
드물게 (1/1,000 ~ 1/10,000)
위-장관 이상 : 심이지장염
면역계 이상 : 과민반응
피부 및 파쇄조직 이상 : 알러지성, 안면부종, 두드러기
5) 비스프로스포네이트계 약물이 뼈의 병증과 관련되어 있을 수 있다는 보고가 있다. 이반브로산나트륨 단일제(경구)를 1회 투여한 2명의 환자에서 포도막염과 골관절 같은 뼈의 병증이 나타났다.
6) 국소 사면 주사
(1) 이반브로네이트를 투여 받은 환자에서 매우 드물게 턱의 골괴사가 보고되었다.
2) 눈이상 : 이반브로네이트를 포함한 비스프로스포네이트계 약을 투여시 포도막염, 상안검염, 광각염 같은 안구 병증이 보고 되었다. 일부에서 이런 증상은 비스프로스포네이트계 약물 투여를 중단시 소실되었다.
3) 면역 체계 이상 : 이반브로네이트를 투여 받은 환자들에서 치명적인 경우를 포함해, 아나필락시스 반응/쇼크가 보고되었다.
7) 국내 사면 주사
국내에서 6년 동안 폐경 후 골다증증인 여성 환자 847명을 대상으로 실시한 사용성조사 결과 유해사건의 발현율은 인과관계와 관계없이 4.95%(32명/647명, 2.4건/100명)로 보고되었다.

이 약과 인과관계는 배제할 수 없는 약물유해반응은 4.79%(31명/647명, 4.2건/100명)로 발생률 1.85%(12명/647명, 13건), 안구 병증 환자수증후군 1.85%(12명/647명, 12건), 근육통 1.39%(9명/647명, 9건) 순으로 가장 많았고, 그밖에 0.31%(2명/647명, 2건)로 보고된 약물유해반응은 눈의 이상감각, 구토, 위속도역류, 무력증, 두통, 두통, 소양증상이었다.

이 중 중대한 약물유해반응은 없었고, 예상하지 못한 약물유해반응은 0.46%(3명/647명, 3건)로 눈 이상감각, 무력증, 소양증상 각각 1건씩 보고되었다.

4. 일반적 주의
1) 이 약 투여하기 전 저칼슘혈증, 뼈와 두개골 대장 장애를 치료해야 한다. 모든 환자에게 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하는 것이 중요하다.
2) 경구 비스프로스포네이트계 약물은 상부 위장관 점막의 국소 자극을 유발할 수 있다. 이러한 자극이 발생하고 기저 질환이 악화될 가능성이 있으므로, 할 동성 상부 위장관 질환 환자
(Barrett's 식도, 심정맥, 기타 식도 질환, 위염, 심이지장염 또는 궤양 등) 이 약을 복용할 경우 주의하여야 한다.
3) 경구 비스프로스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 식도염, 식도궤양, 식도 천공증 등 위장장애가 보고되었으며, 일부는 중증으로 입원이 필요하였고 드물게 출혈이 발생하거나 식도 협착 또는 천공까지 이런 사례가 있었다. 음식·음양에 따라 복용하지 않은 환자 또는 식도 자극 증상이 발생한 경우에도 비스프로스포네이트계 약물 복용을 지속한 환자에서 중증의 식도 위장장애 발생 위험성이 높았다. 그러므로 음식·음양에 따라 정확히 투약하여야 한다.
4) 의사는 환자에게 치료 종료 후 나타날 수 있는 식도반응의 증상 또는 징후를 알려 주어야 증상을 기울여야 하며, 삼킴 곤란, 삼킴 시 통증, 흉골 뒤 통증 및 가슴 쓰림이 생기거나 악화될 경우 즉 약의 복용을 중단하고 의사를 반드시 즉시 찾아야 한다.

5) 비스프로스포네이트계 소염진통제는 위장관 자극과 관련이 있으므로, 이 약과 병용하여 투여하는 동안 주의하여야 한다.
6) 비스프로스포네이트를 투여한 환자에서 턱의 골괴사증이 보고된 바 있다. 보고된 대부분의 환자는 치과 치료없이 안정되었으나 폐경 후 골다공증 또는 다른 질환 환자에서도 그러한 사례가 보고된 바 있다. 턱의 골괴사증의 위험인자(모든 인종, 병용요법에, 항암요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드), 동반된 질환(예: 빈혈, 음주장애, 감염, 기증의 치과절단) 등이 있다. 대부분의 환자에서 비스프로스포네이트를 정맥 투여한 환자에서 보고되었으나 일부 경구 투여한 환자에서도 보고되었다.

- 7) 약용인자: 항암요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드, 취약한 구강 위생 상태가 있는 환자는 비스프로스포네이트를 투여하기 전에 적절한 예방적 치과 치료를 포함한 구강검사를 고려하여야 한다.
8) 약물투여중에는 가난한 인과도한 치료로 피해야 한다.
비스프로스포네이트 투여 중 턱의 골괴사증이 발생한 환자에서 치과적 수술은 신중을 약화시킬 수 있다. 치과치료가 필요한 환자에서 비스프로스포네이트 투여중인 경우 골괴사의 위험을 감소시키는 데에 대한 유용한 자료는 없다. 그 환자별로 치료시 유익성 및 위험성을 평가하여 해당 전문의와 임상적 판단에 따라 환자 치료 계획을 수립한다.
9) 골다공증 예방 및 치료를 위하여 비스프로스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 중증의 골절 및/또는 근육 통증이 보고되었다. 중상, 발음하는 지는 약을 투여 후 1일에서 수개월에 다양하다. 대부분의 환자들은 약을 중단 후 증상이 완화되지만, 중증 약물은 다른 비스프로스포네이트계 약물을 다시 복용할 경우 증상이 재발한다.

10) 비스프로스포네이트 치료를 받은 환자에서 대퇴골간부(femoral shaft)에 비정형(atypical), 저에너지(low-energy) 또는 저상완(low-trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 비스프로스포네이트(lesser trochanter)에서, 과상부, 상연(supracondylar flare) 바로 뒷부분까지 대퇴골의 어느 부위에 발생할지 나타낼 수 있으며, 골선에 대한 증거가 없는 상태에 본질적으로 가려진 뼈는 질은 시신 형태를 띠었다. 비스프로스포네이트 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하기 때문에 인과관계는 확립되지 않았다. 비정형 대퇴골 골절은 외상이 최소한으로 있었거나 전혀 없었던 후에 가장 흔하게 나타난다. 이는 드물게도 발생할 수 있으며, 대다수의 환자들이 약독절(complete fracture)이 발생하기 전 주에서 수개월 동안 증상을 보았으나 소수의 보고에서 골절이 나타났을 때 골루코포스티오이드 제제, 프레드니손 치료를 병행하였다고 언급하고 있다. 비스프로스포네이트 제제에 노출된 이력이 있는, 넓적다리(high) 또는 서해부(groin) 통증을 나타낸 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며, 골관절전대골 골절(complete femur fracture)을 배제하기 위하여 평가하여야 한다.

비정형 골절이 나타난 환자는 반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지 여부 또한 평가해야 한다. 환자 개별적으로 유익/위해성 평가를 기다리는 동안 비스프로스포네이트 치료의 중단은 고려해야 한다.

5. 상호작용
1) 음식, 음식물, 칼슘, 다량 양이온(예, 알루미늄, 마그네슘, 철)들을 포함한 제제들과 이 약의 흡수를 저해할 수 있다. 따라서 이 약 경구투여 후 적어도 1시간 동안은 음식물이나 이러한 제제들을 섭취하지 말아야 한다.
2) 칼슘보조제, 철제제, 다량 양이온(알루미늄, 마그네슘, 철)을 포함한 경우 여러 약물은 이 약의 흡수를 저해할 수 있다. 따라서 이 약 경구투여 후 적어도 1시간 동안은 다량 양이온을 섭취하지 말아야 한다.
3) 다발성 골수종 환자에게 골골단/프레드니손과 병용투여 시, 상호작용이 관찰되지 않았다.
4) 폐경기 여성에 대한 약동학 연구에서 타루자틴 또는 호르몬 대체요법(에스트로겐)은 상호작용이 없었다.
5) 정맥투여한 리시드린은 이 약의 생체이용률을 약 20%까지 증가시켰다. 그러나 이반브로산나트륨 단일제(경구)에 대한 생체이용률의 정성반응 범위와 내이온으로, 약내 pH를 증가시키는 H2 길항제나 다른 약물과 병용투여 시 이 약의 용량조정은 필요치 않다.
6) 이 약은 간에서 전환되지 않으며, 인간의 주요 간 시트크롬 P450 동종효소(cytochrome P450 isoenzyme)를 억제하지 않고, 췌에서 간 시트크롬 P450 개를 유도하지 않으며, 약독제나 다른 약물의 약독성을 유발하지 않는다. 덧붙여 혈장단백질 결합은 약 85%-87%생체 외 시험을 통해 약을 치료용량에서 용출시킨다. 또한 이 약은 신장 기능에 대한 생체외 생체 내 변화를 거처하지 않는다. 분비경로는 이미 알려져 있는 다른 약을 배설에 포함한 신 또는 영가 수송체를 포함하지 않는다.
7) 골다공증은 갖는 폐경 후 여성에 대한 연구에서 (BM 16549), 아스피린 또는 NSAIDs 병용투여 시 상부 위장관 증상 발생은 이반브로산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150mg 1일 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 관련 증상은 이반브로산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 1일 1회 투여군과 150 mg 1일 1회 투여군에서 유사하였다.
6. 임부 및 수유부에 대한 투여
이 약의 사용경험이 없으며 사람에게 대한 잠재적인 위험성은 알려져 있지 않으므로 이 약을 사용하지 않는다.
7. 임신부 : 위에 대한 동물실험결과와 생식독성이 관찰되었다.
8) 수유부 : 위에 대한 동물실험결과 이 약을 정맥투여 시 소량이 모유 중으로 이행되었다. 이 약이 사람의 모유 중으로 이행되는 지는 알려져 있지 않다.
7. 고혈압에 대한 투여
동물조절이 필요치 않다.
8. 소아에 대한 투여
18세 이하 소아에서의 유효성 및 안전성은 연구되지 않았다.
9. 임상 검사에서의 영향
3년간 이반브로산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 투여한 임상시험에서 간 또는 신장, 혈당, 혈압, 혈색소, 지질혈액 또는 지단백질 등을 나타내는 임상 검사치의 이상은 약독제 비교 시 차이가 없었다. 이의 유사하게, 1년 및 2년간 이반브로산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 및 이반브로산나트륨 단일제(경구) 150mg 투여군 간에 어떤 차이도 관찰되지 않았다. 다만, 다른 비스프로스포네이트계 약물에서와 마찬가지로 총알칼리코스파타제와 위약과 비교하여 감소하였다.

10. 과량투여시의 대처
이 약 과량투여시의 대처에 대한 유용한 정보가 없다. 그러나 경구 과량투여 시 위부, 복통, 소화불량, 식도염, 위염 또는 위궤양과 같은 상부 위장관 이상 반응이나 지혈불응, 지단백혈이 발생할 수 있다. 이 경우에서 이 약과 관련된 시기적절한 투여를 계속하여 투여하고, 식도 자극의 위험이 있을 경우 구토를 유도해서는 안되고, 환자는 직접 상태를 유지하여야 한다. 투석은 유익하지 않다.

11. 온전 및 기계조작에 대한 효과
온전 및 기계조작에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다.
12. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣지 않는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
3) 사용기간 : 약기간 사용기간이 지난 약품의 처리 : 약품이 자연환경에 노출되는 것을 최소화해야 한다. 약품용 폐수를 통해 처리하거나 가정용 쓰레기로 분리하여 안전다. 가능한 약품의 수집운송 시스템을 통하여 처리하여야 한다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(15~30℃)보관

[포장형태] 1정
※ 본 제품은 엄격한 품질관리를 통한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질 상태 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 지정경제자유도시 「소비자 피해보상규정」에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상하여 드립니다.
※ 약품들을 사용하기 전에 첨부문서를 주의깊게 읽어와 하며, 첨부문서를 약품들과 함께 보관하시기 바랍니다.
※ 사용유지기간이 지난 약품들은 사용하지 않도록 합니다.
※ 작성일자 이후 변경된 내용은 홈페이지 www.cmgpharma.co.kr이나 이지드림(ezdrm, mids, go.kr)의약품정보 또는 031)314-0329(소비자상담실)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 문안작성일 : 2013. 08. 06 (Rev. 0)

제조의회사 :  **주주 CMG 제약 (주.주스카이유람)**
경기도 시흥시 공단 1대로 27번길 27

제조사 : **현대약품주식회사**
충청남도 천안시 동남구 풍매면 천대리길 55