사용상의주의사항

1. 경고

이 약은 정맥 내로 투여되어야 하며, 동맥 내 또는 정맥주위에 투여 시 조직 손상을 야기할 수 있으므로 주의해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 다른 성분에 과민반응이 있는 환자

2) 치료되지 않은 저칼슘혈증 환자

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 19.8% 및 17.9%였다.

2) 폐경 후 골다공증 환자를 대상으로 한 2년간의 임상시험에서, 이반드론산나트륨 단일제(주사) 3mg을 3개월에 한번씩 정맥투여한 군와 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 경구투여한 군의 전체 안전성은 프로파일은 유사하였다. 이상반응을 경험한 환자의 전체 비율은 1년 및 2년 후에, 이반드론산나트륨 단일제(주사) 3mg을 3개월에 한번씩 정맥투여한 군에서 26.0%, 28.6%, 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 경구투여한 군에서 20.4%, 22.6%였다. 이상반응의 대부분은 경증~중등도였으며, 치료 중단을 유도하지 않았다.

3) 골다공증 치료 임상시험에서 1년 및 2년의 치료 후에 시험약물과 관련이 있을 것으로 예상되는 이상반응 중 1% 이상 발생한 경우를 표 1,2에 나열하였다. 이 임상시험에서는 이반드론산나트륨 단일제(주사) 3mg을 3개월에 한번씩 정맥투여하거나 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 1일 1회 경구투여하였다. 표에는 이반드론산나트륨 단일제(주사) 3mg을 투여받은 군에서 경구 투여군과 동등하거나 더 적은 빈도로 나타난 이상반응은 포함되지 않았다.

또한, 표 1, 2에는 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg을 3년간 1일 1회 경구투여 한 항-골절 임상시험에서의 이상반응도 나와있다. 표에는 항-골절 임상시험의 위약 투여군과 비교하여 이반드론산나트륨 투약군에서 더 높은 빈도로 발생된 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(주사)[1] (N=469) 이상반응수(%)	이반드론산나트륨 단일제(경구)[2] (N=465) 이상반응수(%)	이반드론산나트륨 단일제(경구)[3] (N=977) 이상반응수(%)	위약 (N=975) 이상반응수(%)
위장관계				
위염	5 (1.1)	4 (0.9)	7 (0.7)	5 (0.5)
설사	5 (1.1)	2 (0.4)	14 (1.4)	10 (1.0)
복통	13 (2.8)	15 (3.2)	21 (2.1)	28 (2.9)
소화불량	12 (2.6)	18 (3.9)	40 (4.1)	26 (2.7)
구역	8 (1.7)	12 (2.6)	18 (1.8)	22 (2.3)
변비	5 (1.1)	7 (1.5)	3 (0.3)	9 (0.9)
근골격계				
근골격통	5 (1.1)	2 (0.4)	-	-
관절통	11 (2.3)	4 (0.9)	4 (0.4)	4 (0.4)
근육통	8 (1.7)	4 (0.9)	18 (1.8)	8 (0.8)
전신 이상				
인플루엔자 유사 질환*	22 (4.7)	4 (0.9)	3 (0.3)	2 (0.2)
피로	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
신경계				
두통	5 (1.1)	3 (0.6)	8 (0.8)	6 (0.6)
피부이상				
발진	4 (0.9)	3 (0.6)	12 (1.2)	7 (0.7)

[1] 1년간 이반드론산나트륨 단일제(주사) 3mg을 3개월에 한번 정맥투여

[2] 1년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 매일 경구투여

[3] 3년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 매일 경구투여

* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론산나트륨 단일제(주사) 3mg을 3개월에 한번씩 정맥투여한 군에서 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 후(누적자료)와 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	
	이반드론산나트륨 단일제(주사)[1]	이반드론산나트륨 단일제(경구)[2]	이반드론산나트륨 단일제(경구)[3]	위약 (N=975)

기관계/ 이상반응	(N=469) 이상반응수(%)	(N=465) 이상반응수(%)	(N=977) 이상반응수(%)	이상반응수(%)
위장관계				
위염	6 (1.3)	4 (0.9)	7 (0.7)	5 (0.5)
설사	5 (1.1)	3 (0.6)	14 (1.4)	10 (1.0)
복통	17 (3.6)	21 (4.5)	21 (2.1)	28 (2.9)
소화불량	14 (3.0)	19 (4.1)	40 (4.1)	26 (2.7)
구역	8 (1.7)	13 (2.8)	18 (1.8)	22 (2.3)
변비	5 (1.1)	7 (1.5)	3 (0.3)	9 (0.9)
근골격계				
근골격통	5 (1.1)	2 (0.4)	-	-
관절통	13 (2.8)	4(0.9)	4 (0.4)	4 (0.4)
근육통	8 (1.7)	4 (0.9)	18 (1.8)	8 (0.8)
요통	5(1.1)	1(0.2)	3(0.3)	2(0.2)
전신 이상				
인플루엔자 유사 질환*	21 (4.5)	4 (0.9)	3 (0.3)	2 (0.2)
피로	5 (1.1)	2 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)
신경계				
두통	6 (1.3)	3 (0.6)	8 (0.8)	6 (0.6)
피부이상				
발진	4 (0.9)	4 (0.9)	12 (1.2)	7 (0.7)

[1] 1년간 이반드론산나트륨 단일제(주사) 3mg을 3개월에 한번 정맥투여

[2] 1년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 매일 경구투여

[3] 3년간 이반드론산나트륨 단일제(경구) 2.5mg 매일 경구투여

* 일시적인 인플루엔자 유사 증상은 이반드론산나트륨 단일제(주사) 3mg을 3개월에 한번씩 정맥투여한 군에서 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 1% 이하로 발생된 이상반응

때때로(>1/1,000 및 <1/100)	
근골격계 이상	뼈의 통증
전신 이상 및 투여부위 상태	쇠약 주사부위 반응
혈관이상	정맥염/혈전정맥염
드물게(>1/10,000 및 <1/1,000)	
면역계 이상	과민반응
피부 및 피하조직이상	혈관부종 안면종창/부종 두드러기

5) 비스포스포네이트계 약물이 포도막염이나 공막염과 같은 눈의 염증과 관련되어 있을 수 있다는 보고가 있다.

6) 국외 시판 후 조사

(1) 근골격계 및 결합 조직 이상: 이반드로네이트를 투여 받은 환자에서 매우 드물게 턱과 외이도의 골괴사증이 보고되었다.

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

(3) 면역 체계 이상

- 이반드로네이트를 투여 받은 환자들에서 치명적인 경우을 포함해, 아나필락시스 반응/쇼크가 보고되었다.

- 천식 악화를 포함해 알레르기 반응이 보고되었다.

- 스티븐존슨 증후군, 다형홍반, 그리고 수포성 피부염을 포함해 중증의 피부 유해 사례가 보고되었다.

(4) 상처, 중독 및 처치와 관련된 합병증

- 이반드로네이트를 포함한 비스포스포네이트계 약물 투여시 비정형 전자하 및 골간 대퇴골 골절(atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures)이 보고되었다.

7) 국내 시판 후 조사

국내에서 재심사를 위하여 6년동안 628명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 9.4%(59/628명)[102건]으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해사례 발현율은 6.2%(39/628명)[60건]으로 근육통 12명(1.9%, 14건), 관절통 6명(1.0%, 7건), 소화불량 5명(0.8%, 6건), 인플루엔자 유사질환 5명(0.8%, 5건), 근골격통과 두통 각각 4명(0.6%, 4건), 위염, 구역, 피로, 어지러움 각 2명(0.3%, 2건), 열(0.2%, 3건), 갑상선기능저하증, 말초운동신경병증, 청력감소, 호흡곤란, 피부탈락, 다발기관부전, 사망 각 1명(0.2%, 3건) 순으로 보고되었다.

중대한 유해사례는 골절, 다발기관부전 및 사망 각 1명(0.2%, 1건)씩 보고되었으며 이중 다발기관부전 및 사망은 본제와의 인과관계가 명확하지 않았다.

예상하지 못한 유해사례는 3.2%(20/628명)[31건]으로 어지러움 및 골절 각 0.5%(3/628명)[3건], 시신경위축, 아래운동신경세포병변, 진전, 상세불명의 위장관질환, 양성위장관신생물, 치통, 과호흡, 기침, 호

흡곤란, 후두염, 질염, 폐경기증상, 다발기관부전, 사망, 불면증, 불안, 귀울림, 청력감소, 갑상선기능저하증, 지방종, 안구출혈, 심부전, 배뇨질환, 혈뇨, 피부탈락 각 0.2%(1/628명) [1건]으로 보고되었다.

8) 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.

· 신경계 : 감각저하

9) 시판 후 사용 중에 급성신부전이 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 다른 정맥투여용 비스포스포네이트계 약물처럼 혈청 칼슘치를 일시적으로 감소시킨다.

2) 이 약 투여하기 전 저칼슘혈증, 뼈와 무기질 대사 장애를 치료해야 한다. 모든 환자에서 적절한 양의 칼슘과 비타민 D를 섭취하는 것이 중요하다. 식이로 부족할 경우 칼슘과/또는 비타민D 보충제를 복용해야 한다.

3) 다른 질병이 있거나 신장에 유해한 영향을 미치는 약물을 복용하는 환자들은 치료기간 동안 정기적으로 진찰 및 치료를 받아야 한다.

4) 턱의 골괴사

① 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 턱의 골괴사증이 보고된 바 있다. 보고된 대부분이 치과 치료중인 암환자였으나 골다공증 또는 다른 질환 환자에서도 그러한 사례가 보고된 바 있다. 턱의 골괴사증의 위험인자로는 암진단, 병용 요법(예, 혈관형성 저해제를 포함한 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드), 동반된 질환(예, 빈혈, 응고장애, 감염, 기존의 치과 질환) 등이 있다. 대부분의 경우 비스포스포네이트를 정맥 투여한 환자에서 보고 되었으나 일부 경구 투여한 환자에서도 보고되었다.

② 위험인자(암, 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드, 취약한 구강 위생상태)가 있는 환자에 비스포스포네이트를 투여하기 전에 적절한 예방적 치과 진료를 포함한 구강검사를 고려하여야 한다.

③ 약물투여중에는 가능한 한 과도한 치과 처치를 피해야한다. 비스포스포네이트 투여중 턱의 골괴사증이 발생한 환자에서 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 치과처치가 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.

5) 외이도 골괴사증이 이 약을 포함한 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 보고되었다. 위험요인은 스테로이드사용과 항암요법 그리고/또는 국소적인 외상 및 감염이다. 만성적인 귀 감염 또는 귀의 분비물 또는 통증과 같은 증상이 있는 비스포스포네이트 투여 환자에 있어서 외이도 골괴사증 가능성을 고려해야 한다.

6) 골다공증 예방 및 치료를 위하여 비스포스포네이트계 약물을 복용한 환자에서 중증의 골, 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.

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/위해성 평가를 기다리는 동안 비스포스포네이트 치료의 중단을 고려해야 한다.

8) 이 약을 정맥 투여할 경우, 적절한 의학적 조치와 모니터링이 즉시 이루어질 수 있어야 한다. 아나필락시스 혹은 다른 중증의 과민반응/알레르기 반응이 일어나면, 즉시 이 약 주사를 중지하고 적합한 치료를 시작한다.

5. 상호작용

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

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

3) 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.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

1) 임산부 : 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, 1년간 이반드론산나트륨 단일제(주사) 3mg을 3개월에 한번씩 정맥투여한 임상시험에서도 군간에 어떤 차이도 관찰되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

1) 지금까지 이 약의 급성중독에 대한 경험은 없다.

2) 고용량의 전임상 시험에서 신장과 간 모두 독성의 표적기관인 것으로 알려져 있기 때문에, 간기능과 신기능을 모니터하여야 한다.

3) 과량투여 시 아주 주의깊게 모니터링을 하여야 한다. 과량투여로 인해 임상적으로 유의한 저칼슘혈증, 저인산혈증, 저마그네슘증이 나타날 경우 글루콘산 칼슘, 인산나트륨 또는 인산칼륨, 황산마그네슘을 각각 정맥 내 주사하여 치료하도록 한다. 투석은 과량투여 후 2시간이 경과하면 유익하지 않다.

11. 운전 및 기계조작에 대한 효과

운전 및 기계조작에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다.

12. 적용 및 취급상의 주의

1) 이 약은 칼슘을 함유하는 용액 또는 다른 정맥투여 약물과 혼합해서는 안된다.

2) 반드시 정맥투여한다.

3) 이 약을 기존의 정맥주입 라인으로 투여하는 경우, 주입액은 생리식염수 또는 50mg/mL(5%) 포도당 용액이어야 한다. 이는 butterfly 및 다른 기기들을 씻어내는데 사용되는 용액에도 적용된다.

4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

5) 주사 바늘의 폐기

① 주사 바늘과 시린지는 재사용하지 않는다.

② 사용한 바늘과 시린지는 구멍-방지용 처리 용기에 넣어서 생활쓰레기와 분리해서 폐기하여야 한다.