

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분, 다른 비스포스포네이트 계열의 약에 과민반응이 있는 환자
- 2) 저칼슘혈증
- 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 4) 크레아티닌청소율 35mL/min 미만인 중증의 신장장애 환자(환자는 이 약을 투여받기 전에 혈청 크레아티닌 및 크레아티닌청소율을 측정해야 한다.)

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 저칼슘혈증의 병력이 있는 환자의 경우는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 충분히 칼슘과 비타민 D를 섭취하도록 한다. 다른 미네랄 대사 관련 이상을 지닌 환자들 역시 이 약 투여 전에 그 상태를 조절하도록 한다. (예, 부갑상선 예비력 감소, 장 칼슘 흡수장애) 의사는 이러한 환자에게 임상 모니터링을 고려해야한다.)
- 2) 골다공증을 지닌 여성에서 음식 섭취가 불충분한 경우, 적절한 칼슘과 비타민D의 섭취가 중요하다.
- 3) 이 약은 항암제로 사용되는 조메타(졸레드론산)와 동일한 주성분을 지니고 있으므로 조메타를 투여받는 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

3. 이상반응

- 1) 폐경기 후 골다공증과 관련하여 65 ~ 89세 여성 7,736명을 대상으로 실시한 무작위, 이중맹검, 위약대조, 다국가 3상 시험 및 여성 2,456명을 대상으로 한 확장임상시험에서 이 약은 위약군과 비교하였을때 전반적인 중대한 이상반응의 발생에 있어 유의적인 차이를 보이지 않았으며 대부분의 이상반응은 경증 ~ 중등도였다. 이 약은 매년 1회씩 총 3회 투여되었다.
- 2) 비스포스포네이트의 정맥투여와 마찬가지로 이약 투여 후에도 다음과 같은 증상이 가장 흔하게 발생되었다: 발열(18.1 %), 근육통(9.4 %), 독감유사 증상(7.8 %), 관절통(6.8 %), 두통(6.5 %)이었으며 대부분 이 이 약 투여 후 3일 이내에 나타났다. 대부분의 증상은 경증에서 중등도였으며 증상 발현 후 3일 이내에 소실되었다. 이 약 재투여시에는 이러한 증상 발현이 현저히 감소하였다.
- 3) 이 약 투여 후 3일 이내에 발현하는 증상은 이 약 투여 직후 아세트아미노펜 또는 이부프로펜을 투여하면 약 50 % 감소시킬 수 있다.

4) 남성 및 폐경기 여성의 골다공증 치료, 저충격 고관절 골절 후 새로운 골절 발생을 감소, 글루코코르티코이드에 의한 골다공증의 치료 및 예방, 파제트병에 대한 임상시험에서 관찰된 약물 이상반응을 MedDRA의 기관계 분류에 따라 아래 표에 정리하였다. 각 기관계내에서 약물이상반응은 빈도별로 나열되었고, 발현빈도에 따라 매우 흔하게($\geq 1 / 10$), 흔하게($\geq 1 / 100, < 1 / 10$), 흔하지 않게($\geq 1 / 1,000, < 1 / 100$), 드물게($\geq 1 / 10,000, < 1 / 1,000$), 단독보고를 포함하여 매우 드물게($< 1 / 10,000$)로 정리하였다.

표 1. 임상시험에서 이 약과의 관련성이 의심되는 이상반응

감염 흔하지 않게	독감, 코인두염
혈액 및 림프계 이상 흔하지 않게	빈혈
대사 및 영양계 이상 흔하지 않게	식욕 감소*
정신계 이상 흔하지 않게	불면증
신경계 이상 흔하게 흔하지 않게	두통, 어지러움 기면*, 지각이상, 졸음, 떨림, 실신
안구 이상 흔하지 않게 드물게	결막염, 눈의 통증, 포도막염*, 상공막염, 홍채염
청각 및 미로 이상 흔하지 않게	현기
순환기계 이상 흔하지 않게	고혈압, 홍조
호흡, 흉부, 종격동 계 이상 흔하지 않게	기침, 호흡곤란+
위장관계 이상 흔하게 흔하지 않게	구역, 구토, 설사 소화불량*, 상복부 통증, 복통*, 위식도 역류 질환, 변비, 구갈, 식도염*
피부 및 피하조직 이 상 흔하지 않게	발진, 다한증*, 가려움, 홍반
근골격계 및 결합조 직 이상 흔하게 흔하지 않게	근육통*, 관절통*, 뼈의 통증, 요통, 사지통 목의 통증, 근골격 경직*, 관절부종*, 근육연축, 근골격 홍통*, 근골격 통증, 관절 경직*, 관절염, 근골격약화
신/비뇨기계 이상 흔하지 않게	혈중 크레아티닌 증가, 빈뇨, 단백뇨
전신 및 투여부위 이 상 매우 흔하게 흔하게 흔하지 않게	발열 독감유사증상, 오한, 피로*, 무력증, 통증* 권태감, 말초부종, 갈증*, 급성기반응*, 비-심장성 흉통

* 개별 시험에서 더 자주 보고된 이상반응 :

- 매우 흔하게 : 근육통, 관절통, 피로, 통증

- 흔하게 : 졸음증, 호흡곤란, 소화불량, 식도염, 복통, 다한증, 근골격 경직, 관절 부종, 근골격 홍통, 관절 경직, 식욕 감소, 갈증, 급성기 반응

- 흔하지 않게 : 포도막염

표 2. 개별 시험에서 위약군 대비 치료군에서 더 낮은 빈도로 보고된 추가 이상반응

심장 이상	심방세동, 심계항진
안구 이상	안구충혈
위장관계 이상	위염, 치통
전신 및 투여부위 이상	투여부위 반응
조사	C-반응성 단백질 증가
대사 및 영양계 이상	저칼슘혈증
신경계 이상	미각이상

5) 골다공증 예방에 있어서 이 약의 전반적인 안전성 및 내약성 프로파일은 이 약에 대한 폐경기 후 골다공증 치료 임상에서 보고된 이상반응과 유사하였다. 그러나 이 약으로 치료받은 골감소증 환자에서 주입 후 3일 이내 통증, 발열, 오한, 근육통, 구역, 두통, 피로, 어지러움, 관절통의 주입 후 증상(post dose symptom)이 더 높게 발생하였다. 이러한 증상의 대부분은 경증에서 중등도 수준이었고, 반응이 발생한 후 3일 내에 사라졌다. 이러한 증상의 발생은 이 약을 연달아 주입함에 따라 감소하였다. 폐경기 골다공증 예방 임상시험에서 1회 이상 발생했고, 표 1에서 보고되지 않거나 혹은 표 1에서보다 폐경기 골다공증 예방 임상시험에서 더 높게 보고된 이상반응으로서, 이 약과 관련된 것으로 의심되는 이상반응을 매우 흔하게($\geq 1 / 10$), 흔하게($\geq 1 / 100, < 1 / 10$), 흔하지 않게($\geq 1 / 1,000, < 1 / 100$)로 표 2에 정리하였다.

표 3. 폐경기 후 골다공증 예방 임상시험에서 이 약과의 관련성이 의심되는 이상 반응(열거된 이상반응은 표 1에 나타난 이상반응에 추가되거나 혹은 그보다 더 높은 빈도로 보고되었음)

대사 및 영양계 이상 흔하게	식욕감소
정신계 이상 흔하지 않게	불안
신경계 이상 매우 흔하게 흔하게 흔하지 않게	두통 떨림, 기면 지각감퇴, 미각장애
안구 이상 흔하게 흔하지 않게	결막염, 눈의 통증, 홍채염 흐릿한 시각
위장관계 이상 매우 흔하게 흔하게	구역, 복통, 상복부통, 변비
피부 및 피하조직 이상 흔하게	야간의 땀
근골격계 및 결합조직 이상 매우 흔하게 흔하게	근육통 근골격통, 근경련, 근골격 홍통, 턱의 통증, 목의 통증

흔하지 않게	촉복통
전신 및 투여부위 이상 매우 흔하게 흔하게	통증, 오한 말초부종, 투여 부위 반응, 비 심장성 흉통

6) 국소반응: 이 약의 투여 후 발적, 종창, 통증과 같은 주사부위 국소 반응(0.7 %)이 보고되었다.

7) 저칼슘혈증 : 폐경 후 골다공증과 관련한 임상시험에서 이 약 투여후 초기에 일시적이며 대개 무증상성인 혈청 칼슘 농도의 감소(1.87 mmol/L 미만)가 약 0.2 %의 환자에서 관찰되었으며 저칼슘혈증은 관찰되지 않았다. 임상시험에서 위약을 투여 받고 이후의 확장임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 0.4%에서 저칼슘혈증이 확인되었다. 다른 치료군에서 저칼슘혈증으로 확인된 사례는 없었다. 이러한 사례는 모두 무증상이었으며, 치료나 수술이 요구되지 않았다. 남성의 골다공증 및 글루코코르티코이드에 의한 골다공증 관련 임상시험에서 혈청 칼슘농도가 약물 투여 후 갑자기 1.87 mmol/L 미만 으로 감소된 사례는 없었다.

파제트병과 관련한 임상시험에서 약 1%의 환자에서 유증상성 저칼슘혈증이 발생하였으며 증상은 모두 소실되었다.

8) 턱뼈괴사 : 턱뼈괴사(osteonecrosis ; ONJ)는 이 약을 포함한 비스포스포네이트계 약물로 치료받은 암 환자에서 주로 보고되었으며 이들 환자 중 많은 수가 골수염을 포함한 국소감염의 증상이 있었으며 대부분이 발치 또는 다른 치과 시술과 관련이 있었다. 턱뼈괴사에 대해 잘 알려진 위험인자로는 암의 진단, 병용치료(예, 화학요법, 방사선요법, 코르티코스테로이드), 동반한 질환이 있는 상태 (예, 빈혈, 응고병증, 감염, 이미 존재하는 치과질환) 등이 있으며 위험인자를 동반하는 환자의 경우(예, 암, 화학요법, 항혈관형성저해제, 코르티코스테로이드, 구강위생불량), 비스포스포네이트계 약물로 치료하기에 앞서 적절한 예방적 치과 치료를 고려해야 한다. 이 약으로 치료 중에는, 구강 위생 상태를 건강하게 유지하고, 정기적인 치과 검진을 받으며, 구강 내 이상증상(이가 흔들림, 통증, 부종, 치료가 안 되는 궤양 또는 분비물 등)이 생길 시에는 의사에게 즉시 알린다.

또한 치료 중에는 가능한 침습적인 치과치료를 피해야 한다. 비스포스포네이트 치료를 받는 도중 턱뼈괴사가 발생하는 환자의 경우 치과치료는 이러한 상태를 악화시킬 수 있다. 치과치료가 필요한 환자를 대상으로 비스포스포네이트의 투여를 중지하는 것이 턱뼈괴사의 위험성을 감소시키는데 대한 자료는 확보되지 않았으며 이 약과의 인과성은 밝혀지지 않았으나 회복기간이 지연될 수 있는 치과시술은 피하는 것이 좋다. 7,736명의 환자가 참가한 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 한 명과 위약군의 환자 두 명에서 턱뼈괴사가 보고되었다. 세명의 환자 모두 턱뼈괴사가 소실되었다. 따라서, 의사는 환자 개인의 유익성/위해성을 바탕으로 임상 증상을 평가하여 환자의 치료계획을 세워야 한다. 2,456명의 환자가 참가한 확장임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자(예: 총 6년 동안 이 약에 노출) 한 명과 3년 동안 위약을 투여 받고 그 이후 확장시험에서 3년 동안 이 약을 투여 받은 환자 한 명에서 턱뼈괴사가 보고되었다. 두 명의 환자 모두 구강 위생상태가 좋지 않았으나 완전히 회복되었다.

9) 이 약과의 인과성이 밝혀지지는 않았으나, 대퇴골, 고관절, 무릎과 상완골 등에서도 뼈괴사가 보고되었다.

10) 신부전 : 졸레드론산을 포함한 비스포스포네이트계열 약물의 정맥 투여는 신기능의 저하 (예, 혈청크레아티닌 증가)와 드물게 급성신부전으로 나타나는 신기능 장애와 관련이 있다. 졸레드론산을 투여받는 환자 중 신기능 저하 환자 또는 위험인자(화확요법을 받고 있는 암환자, 신독성 있는 약물의 병용치료, 심한 탈수 증상 등)를 가진 환자에서 신부전이 관찰되었으며 이들 환자 대부분이 3 ~ 4주마다 4 mg을 투여받았으나 신부전은 단회 투여 이후에 관찰되었다.

3년 이상 진행된 임상시험에서 크레아티닌청소율(이 약 투여 전 1년 1회 측정)와 신부전과 신손상의 발생은 시험군과 위약군에서 동등하게 나타났다. 시험군의 1.8 %와 위약군의 0.8 %에서 10일 내에 일시적인 혈청 크레아티닌의 증가가 관찰되었다.

3년 동안의 확장 임상시험에서, 계속 이 약을 투여 받은 환자(예: 총 6년 동안 이 약에 노출)의 2.9%, 이 약의 투여를 중단(3년 동안 이 약을 투약 받고 그 이후 확장시험에서 3년 동안 위약을 투약 받음)한 환자의 0.65%에서 혈청 크레아티닌이 일시적으로 증가했다. 그러나 시험 종료 시 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균 변화량은 두 개의 치료군에서 모두 0.5 μ mol/L 미만으로 변화하였다. (예 : 치료군 별로 각각 +0.4 μ mol/L, -0.26 μ mol/L)

11) 이 약에서는 보고되지 않았으나, 비스포스포네이트는 아세틸살리실산-과민성 천식환자에서 기관지 수축과 관련이 있다고 보고되고 있다.

12) 이 약을 포함한 비스포스포네이트계 약물을 투여받는 환자에서 드물게 중증, 그리고 간헐적으로 뼈의 불능(incapacitating bone), 관절 및/또는 근육 통증이 보고되었다.

13) 폐경기 후 골다공증 여성을 대상으로 진행한 3년간의 임상시험에서 심방세동의 전반적인 발생은 낮았으며 이 약을 투여한 환자군에서 2.5 % (3,862명 중 96명) 및 위약군에서 1.0 % (3,852명 중 75명)로 보고되었다. 이러한 증가는 이 약을 사용한 다른 임상시험에서는 관찰되지 않았다. 이상반응인 심방세동의 발생율은 임상시험 및 확장임상시험에서 이 약을 투여받은 환자 군에서 3.4% (613명 중 21명), 임상시험에서 이 약을 투여 받고 확장임상시험에서는 위약을 투여받은 환자 군에서 2.1% (616명 중 13명)였다. 중대한 이상반응으로서 심방세동의 발생율은 6년 동안 이 약을 투여 받은 환자군에서 2% (613명 중 12명), 3년 동안 이 약을 투여받고 이 후 3년 동안 위약을 투여받은 환자 군에서 1.1% (616명 중 7명)이었다. 이러한 불균형은 통계적으로 유의하지 않았다.

14) 시판 후 자발 보고부터의 약물 이상반응

다음의 약물 이상반응이 자발 보고 및 문헌적 사례를 통한 시판 후 경험으로부터 확인되었다. 이러한 반응들은 불확실한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이므로, 신뢰성 있는 빈도 평가가 불가능하여 해당 빈도를 알 수 없음으로 분류하였다. 약물 이상반응은 MedDRA의 기관계 분류에 따라 나열되었다. 각 기관계 내에서 약물 이상반응은 심각성이 감소하는 순으로 나열되었다.

표 4. 자발 보고 및 문헌적 사례로부터의 약물 이상반응

안구 이상	공막염, 눈주위염
면역계 이상	아나필락시 반응을 포함한 과민반응, 아나필락시성 쇼크, 혈관부종, 기관지경련, 두드러기
대사계 및 영양계 이상	발열, 구토, 설사와 같은 투약 후 증상으로 인한 2차성 탈수, 기저 위험인자가 있던 환자에서의 저혈압, 저인산혈증
근골격계 및 결합조직 질환	턱뼈괴사, 외이도골괴사(비스포스포네이트 계열 이상 반응)
신장 및 비뇨기계 이상	이미 신장애(renal compromise)가 있었거나 고령, 신독성 있는 약물의 병용치료, 이뇨제의 병용 치료와 같은 다른 위험인자를 지닌 환자 또는 이 약 투여 후 탈수 증상을 보인 환자에서 투석이 요구되거나 치명적 결과를 동반한 신부전, 신기능 장애, 간질성 신세뇨관염

4. 일반적 주의

- 1) 이 약의 투여 전후에 환자들에게 충분한 수분을 공급해야 하며 특히 이뇨제를 투여받는 환자에게 중요하다. 그러나 심부전의 위험이 있는 환자에게는 과다 수분보충을 피해야 한다.
- 2) 비스포스포네이트가 신기능 장애와 관련이 있다고 보고되었다. 신기능을 악화시킬 수 있는 잠재적인 요인 들로는 탈수(dehydration), 기존재하는 신손상, 이 약 또는 다른 비스포스포네이트의 수회 반복 투여, 신독 성 약물의 사용, 현재 권장되는 것보다 더 짧은 시간 내에 이 약을 주입하는 것이 있다. 15분 이상에 걸쳐 이 약을 투여하면 위험성은 줄어드나 여전히 신기능 손상은 발생할 수 있다.
- 3) 골전환율 상승은 파제트병의 주요 증상 중 하나이다. 골전환율에 대한 졸레드론산의 신속한 효과 때문에, 투여 시작 후 최초 10일 내에 일시적인 저칼슘혈증(때때로는 유증상성)이 발생할 수 있다. 그러므로 이 약 투 여시 비타민D를 병용 투여할 것을 권장한다. 또한 이 약 투여 시작 후 10일 동안은 환자들에게 칼슘 500 mg 에 해당하는 양의 칼슘 보충제를 1일 2회 섭취할 것을 권장한다. 저칼슘혈증에 대한 정보를 환자에게 제공하고, 이 기간 동안 환자에 대한 적절한 모니터링을 실시하도록 한다.
- 4) 운전이나 기계조작에 대한 영향에 관한 자료는 없다.
- 5) 골파제트병 치료 경험이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다.
- 6) 외이도 골괴사증이 이 약을 포함한 비스포스포네이트를 투여한 환자에서 보고되었다. 위험요인은 스테로 이드사용과 항암요법 그리고/또는 국소적인 외상 및 감염이다. 만성적인 귀 감염 또는 귀의 분비물 또는 통증 과 같은 증상이 있는 비스포스포네이트 투여 환자에 있어서 외이도 골괴사증 가능성을 고려해야 한다.
- 7) 이 약의 장기간 사용에 대한 최적의 치료기간은 확립되지 않았다. 이 약을 사용하고 있는 모든 환자들은 치 료반응, 골절 위험, 동반 질병을 기초로 하여, 최적의 치료반응과 장기간 지속적인 치료의 필요성을 주기적으

로 평가해야한다. 이 약을 처음 3년간 사용 후에, 골절 저위험 환자는 약을 중단할 것을 고려해야 하지만, 골절 고위험 환자는 계속적으로 이 약을 사용할 것을 고려해야 한다. 이 약을 중단한 환자는 골절의 위험이 있으므로 주기적으로 다시 평가하여 필요한 경우 치료를 다시 시작하여야 한다.

5. 상호작용

- 1) 졸레드론산에 대한 약물 상호작용 시험은 수행된 바 없다. 졸레드론산은 전신적으로 대사되지 않으며 생체 외 시험에서 사람 CYP-450 효소에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 졸레드론산은 혈장 단백질과의 결합율이 높지 않으므로(약 23 ~40 %) 단백질 결합율이 높은 약물들과 경쟁하여 상호작용을 나타낼 가능성은 낮다.
- 2) 졸레드론산은 신장으로 배설된다. 따라서 이 약을 신기능에 현저한 영향을 줄 수 있는 약물들(아미노글리코사이드 또는 탈수를 일으킬 수 있는 이뇨제 등)과 병용시 주의가 필요하다.

6. 임부, 수유부 및 가임기 여성에 대한 투여

- 1) 임부 : 동물시험 결과 기형발생을 포함한 생식 독성이 관찰되었다. 임부에 대한 이 졸레드론산의 사용경험이 없으며 사람에게 대한 잠재적인 위험성은 알려져 있지 않으므로 임부에게 이 약을 사용하지 않는다.

- 2) 수유부 : 이 약을 사용하지 않는다. 모유 중으로 이 약이 이행되는지 알려져 있지 않다.

3) 가임기 여성

가임기 여성은 이 약을 투여받는 동안 임신을 피해야 한다. 비스포스포네이트 치료를 받는 도중 여성이 임신할 경우 태아에 해로운 영향(골격 및 그 외의 기형)을 끼칠 수 있는 이론적 위험성이 있다. 비스포스포네이트 치료를 중단하고 피임할 때까지의 시간, 사용한 특정 비스포스포네이트, 투여 경로와 같은 변수가 이러한 위험성에 끼치는 영향은 확립되지 않았다.

4) 수태능

졸레드론산을 0.1mg/kg/day로 쥐에 피하주사하였을 때 수태능은 감소하였으나 사람에게 대해 적용할 자료는 없다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여 건은 보고된 바 없다. 과량투여 시 아주 주의깊게 모니터링 해야 한다. 과량투여로 인해 임상적으로 유의한 저칼슘혈증이 나타날 경우, 경구용 칼슘 보충제를 투약하고 (또는) 글루콘산칼슘을 정맥 주입하도록 한다.

9. 적용상의 주의

- 1) 냉장 보관했을 경우, 사용 전 냉장된 용액이 실온에 도달하도록 한다. 정맥 주사는 반드시 무균적으로 준비해야 한다.
- 2) 이 약은 칼슘을 함유하는 용액과 혼합되어서는 안 된다. 또한 이 약은 다른 약과 혼합하거나 함께 정맥 주사해서는 안 된다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약을 개봉하기 전의 경우, 특별한 저장상의 주의사항은 없다.
- 2) 개봉 후 이 약은 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ 에서 24시간 동안 물리화학적으로 안정하다.
- 3) 미생물학적 관점에서 이 약은 개봉 즉시 사용해야 한다. 개봉 후 즉시 사용하지 않을 경우, 사용 전 대기 시간 및 보관 조건에 대한 책임은 사용자에게 있으며 이는 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ 24시간을 초과하지 않도록 한다. 1회 사용하고 남은 용액은 버린다. 입자가 없고 변색되지 않은 경우에만 사용한다.
- 4) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.