

**조메타레디주사액 (졸레드론산일수화물) - 4mg/100mL**

Zometa Ready To Use Solution for Infusion 4mg/100mL (*Zoledronic acid*)

**원료약품의 분량**

이 약 1 바이알(100mL) 중

주성분 : 졸레드론산일수화물(별규) ..... 4.264 mg

**성상**

무색투명한 플라스틱 바이알에 든 무색투명한 주사액

**효능·효과**

1. 악성 종양으로 인한 고칼슘혈증
2. 다발골수종 및 고형암의 골전이 환자의 치료에 표준항암요법과 연계하여 사용한다.  
전립샘암의 경우는 최소 1 회 이상의 호르몬요법 후 병이 진행된 경우에 사용한다.

**용법·용량**

**1. 악성 종양으로 인한 고칼슘혈증**

- (1)성인 및 고령환자 : 고칼슘혈증(albumin-corrected serum calcium  $\geq$  3.0 mmol/L 또는 12 mg/dL)의 추천용량은 졸레드론산으로서 4 mg 이다. 이 약은 적어도 15 분 이상 점적 정맥주사한다. 이 약 투여 전후 환자에게 충분한 수분이 공급되도록 한다.
- (2)신장애 환자 : 혈청 크레아티닌치 < 400  $\mu$ mol/L 또는 < 4.5 mg/dL 인 고칼슘혈증 환자는 별도의 용량 조정은 필요없으나, 중증 신장장애를 가진 고칼슘혈증 환자에게 이 약 투여시 치료의 유익성과 위험성을 평가한 이후에만 투여를 고려하도록 한다.

**2. 다발골수종 및 고형암의 골전이**

- (1)성인 및 고령환자 : 다발골수종 및 고형암의 골전이의 추천 용량은 이 약으로서 4 mg 을 3 ~ 4 주마다 적어도 15 분 이상 점적 정맥주사하는 것이다. 이 약은 신기능 저하 환자에게 사용할 경우를 제외하고는 다른 용액과 섞거나 희석해서는 안된다. 임상연구에서 치료기간은 전립샘암 15 개월, 유방암과 다발골수종 12 개월, 다른 고형암은 9 개월이었다. 환자들은 500 mg 칼슘정과 비타민 D 400 IU 를 함유하는 종합비타민도 복용하도록 하여야 한다.
- (2)신장애 환자 : 치료를 시작할 때 혈청 크레아티닌치 및 크레아티닌청소율이 측정되어야 한다. 중증 신장장애(크레아티닌청소율 < 30 mL/min)을 보이는 환자들은 이 약이 권장되지 않는다. 경증 ~ 중등도의 신장장애를 보이는 골전이 환자는 이 약 투여 시 아래의 표와 같이 용량감소가 권고된다.

크레아티닌청소율 기저치 (mL/min)	바이알에서 이약(주사액)을 제거하는 용량	생리식염 주사액 또는 5 % 포도당 주사액 투여용량	권고되는 용량
> 60	0 mL	0 mL	4.0 mg
50 ~ 60	12.0 mL	12.0 mL	3.5 mg
40 ~ 49	18.0 mL	18.0 mL	3.3 mg
30 ~ 39	25.0 mL	25.0 mL	3.0 mg

이 약 1 바이알에서 감소해야 할 용량만큼 주사액을 제거하고 생리식염 주사액 또는 5 % 포도당 주사액을 해당 용량만큼 투여하여 총량을 100 mL로 맞춘다. 이를 적어도 15분 이상 점적 정맥주사한다.

- (3) 이 약의 치료시작 후에, 신기능 저하가 관찰된 경우에는 약물투여를 중지하여야 한다.  
임상시험에서 신기능 저하는 '정상적인 크레아티닌 기저치 환자(< 1.4 mg/dL)의 경우 0.5 mg/dL 이상 증가' 및 '비정상적인 크레아티닌 기저치 환자(> 1.4 mg/dL)의 경우 1.0 mg/dL 이상 증가'로 정의하였으며, 크레아티닌 수치가 기저치의 10 % 이내 수치로 회복된 후에만 치료 중지 시에 투여했던 용량과 동일한 용량으로 치료를 재개하여야 한다.

#### ❖ 사용상의 주의사항

##### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분, 다른 비스포스포네이트 계열의 약에 과민반응이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

##### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 중증 신기능 장애 환자군에서 안전성 및 약동학에 대한 임상적 데이터가 제한적이고, 이 약을 포함한 비스포스포네이트로 치료받은 환자에서 신장 기능 악화의 위험성이 있으므로, 이 환자군에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다(중증 신기능 장애 환자는 임상시험에서 악성 종양으로 인한 고칼슘혈증 환자에서 혈청 크레아티닌치  $\geq 400 \mu\text{mol/L}$  또는  $\geq 4.5 \text{ mg/dL}$ , 암/골전이 환자에서 혈청 크레아티닌치  $\geq 265 \mu\text{mol/L}$  또는  $\geq 3.0 \text{ mg/dL}$ 로 정의되었고, 약동학 시험에서는 크레아티닌청소율  $< 30 \text{ mL/min}$ 으로 정의되었다.).
- 2) 중증 간기능 장애 환자에 대한 임상 자료가 제한적이므로 이 환자군에는 이 약을 특별히 권장할 수 없다.
- 3) 뼈 괴사 (4. 일반적 주의사항 참조)
  - (1) 암중(진전된 유방암, 다발골수종)과 치아상태(발치, 치주질환, 잘 맞지 않는 의치를 포함한 국소외상)에 근거한 턱뼈 괴사 보고 빈도 증가가 나타났다.
  - (2) 이 약을 포함하여 주로 비스포스포네이트로 치료를 받은 암환자에서 엉덩이, 대퇴골, 외이도를 포함한 다른 신체부위의 뼈 괴사가 보고되었다.

##### 3. 이상반응

- 1) 이 약을 투여받은 환자로부터 보고된 가장 심각한 약물 이상반응은 아나필락시스 반응, 눈 이상반응, 턱뼈 괴사, 비정형 대퇴부 골절, 심방세동, 신기능 손상, 급성기 반응 및 저칼슘혈증이다. 이 이상반응들의 빈도는 아래의 표 또는 시판 후 조사 항에 나타나 있다. 이 약의 이상반응 빈도는 주로 만성 치료로부터 수집된 자료에 근거한다. 이 약의 이상반응은 일반적으로 경증이고 일시적이며, 다른 비스포스포네이트 제제에서 보고된 것들과 유사하다. 이 약을 투여받은 환자의 약 1/3 에서 반응이 일어날 것으로 예측된다. 이 약 투여 후 3일 이내에 발열, 피로, 뼈통증, 오한 및 인플루엔자 유사 증상, 관절 종창을 수반하는 관절염을 포함한 급성기 반응이 흔하게 보고되었고 이러한 증상은 수일 내에 회복되었다. 약 3 %의 환자에서는 종종 관절통과 근육통이 나타났다.
- 2) 약 20 %의 환자에서 신장 칼슘 배출의 감소가 혈청 인산염 수치의 감소를 동반하는데, 자각 증상이 없으며 치료를 필요로 하지 않는다. 약 3 %의 환자들에서 혈청 칼슘이 무증상적인 저칼슘혈증 수치까지 떨어질 수도 있다.
- 3) 구역(5.8 %), 구토(2.6 %)와 같은 위장관계 반응이 이 약의 정맥주입 후 나타났다.
- 4) 흉반이나 종창, 통증과 같은 주사 부위의 국소 반응도 1 % 미만의 환자에서 흔하지 않게 관찰되었다.
- 5) 이 약 투여 후 1.5 %의 환자에서 식욕부진이 나타났다.
- 6) 발진이나 가려움은 드물게 관찰되었다(1 % 미만).
- 7) 다른 비스포스포네이트 제제와 마찬가지로, 결막염(약 1 %) 및 저마그네슘혈증이 나타났다.
- 8) 위약 대조시험의 분석 결과 심각한 빈혈(헤모글로빈 < 8.0 g/dL)이 이 약을 투여 받은 환자에서는 5.2 %, 위약에서는 4.2 %가 나타났다.
- 9) 주로 이 약의 만성 치료에 의한 임상시험으로부터 축적된 이상반응을 발현 빈도에 따라 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ), 흔하게( $\geq 1/100, < 1/10$ ), 흔하지 않게( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ), 매우 드물게( $< 1/10,000$ )로 구분하여 아래에 나타내었다.

혈액 및 림프계	
흔하게	빈혈
흔하지 않게	혈소판감소증, 백혈구감소증
드물게	범혈구 감소증
신경계	
흔하게	두통, 감각이상
흔하지 않게	졸음, 어지럼, 미각이상, 지각감퇴, 감각과민, 진전
매우 드물게	발작, 감각저하, 강축(저칼슘혈증에 의한 2 차 반응)
정신계	
흔하게	수면장애
흔하지 않게	불안
드물게	혼돈상태
눈	
흔하게	결막염

흔하지 않게	시야혼탁
드물게	포도막염
<b>소화기계</b>	
흔하게	오심, 구토, 식욕저하, 변비
흔하지 않게	설사, 복통, 소화불량, 구내염, 구강건조
<b>호흡기계, 흉부 및 종격</b>	
흔하지 않게	호흡곤란, 기침
드물게	간질성 폐 질환
<b>피부 및 피하조직</b>	
흔하게	다한증
흔하지 않게	가려움, 발진(홍반/반점 발진 포함)
<b>근골격계 및 결합조직</b>	
흔하게	뼈통증, 근육통, 관절통, 전신통증, 관절경직
흔하지 않게	턱뼈 괴사, 근육경련
<b>심장</b>	
드물게	서맥, 심장 부정맥(저칼슘혈증에 의한 2 차 반응)
<b>혈관계</b>	
흔하게	고혈압
흔하지 않게	저혈압
<b>신장 및 비뇨기계</b>	
흔하게	신기능장애
흔하지 않게	급성 신부전, 혈뇨, 단백뇨
드물게	후천성 판코니증후군
<b>면역계</b>	
흔하지 않게	과민반응
드물게	혈관부종
<b>전신과 주사 부위</b>	
흔하게	급성기 반응, 발열, 인플루엔자유사증상(피로, 추위, 권태, 홍조 포함), 말초 부종, 무력증
흔하지 않게	주사부위 국소반응(통증, 자극, 종창, 경화, 발적 포함), 가슴통증, 체중 증가
드물게	관절염 및 관절 종창의 급성기 반응
<b>임상검사치</b>	
매우 흔하게	저인산혈증
흔하게	혈중 크레아티닌 증가, 혈중 요소 증가, 저칼슘혈증
흔하지 않게	저마그네슘혈증, 저칼륨혈증
드물게	고칼륨혈증, 고나트륨혈증

<b>감염증</b>	
드물게	모니터링, 요로감염증, 상기도감염증, 비특이적 감염

- 10) 폐경 후 골다공증 치료에 이 약 5 mg 또는 위약을 연 1 회 투여하여 유효성 및 안전성을 관찰한 3 년간의 무작위, 이중맹검 통제시험 1 편에서 심방세동의 전체 발생률은 졸레드론산 투여군에서 2.5 % (3,862 명 중 96 명), 위약 투여군 에서 1.9 % (3,852 명 중 75 명)였다. 심방세동의 중증 이상반응 비율은 졸레드론산 투여군 에서 1.3 % (3,862 명 중 51 명), 위약 투여군 에서 0.6 % (3,852 명 중 22 명)였다. 이 시험에서 관찰된 불균형은 암 환자에게 이 약을 3 ~ 4 주 마다 4 mg 투여한 다른 임상시험들에서는 관찰되지 않았다. 이 단일 임상 시험 상에서 심방세동 발생률이 증가한 기전은 알려지지 않았다.
- 11) 신기능 장애: 이 약은 신기능 장애 보고와 관련이 있다. 뼈와 관련된 진행성 암 환자를 대상으로 한 골격 관련 반응(skeletal-related events) 예방을 위한 이 약의 허가용 임상으로부터의 안전성 데이터를 추적하여 분석한 결과, 이 약과 관련이 있는 신기능 장애 이상반응의 빈도는 다음과 같다. : 다발골수종(3.2 %), 전립샘암(3.1 %), 유방암(4.3 %), 폐 및 다른 고형암(3.2 %) 신기능 악화 가능성을 증가시킬 수 있는 요인에는 탈수, 기저의 신손상, 이 약 또는 다른 비스포스포네이트의 수회 반복 투여, 신독성이 있는 약물의 병용 또는 권장되는 것보다 짧은 투여 시간이 있다. 이 약을 초회 투여 또는 단회 투여 받은 환자들에게 신장악화, 신부전으로의 진행, 투석이 보고되었다.
- 12) 급성기 반응 : 이 약물 이상반응은 발열, 피로, 뼈 통증, 추위 및 인플루엔자 유사 증상, 관절 종창을 수반하는 관절염을 포함하는 증상들로 구성이 된다. 발현 시간은 이 약 투여 후 3 일 이내이며 이 반응은 "독감 유사" 또는 "투여 후" 증상이라는 용어들을 이용하여 표현되기도 한다. : 이러한 증상들은 보통 수일 내에 회복된다.
- 13) 시판 후 조사 및 문헌 사례로부터의 약물 이상반응(빈도는 알려지지 않음)  
 다음의 이상반응은 자발적인 사례 보고와 문헌 사례들을 통한 이 약의 시판 후 경험에서 보고된 것이다. 이 반응들은 불분명한 크기의 인구집단으로부터 자발적으로 보고된 것이며 교란변수의 영향을 받기 때문에 그 빈도를 신뢰성 있게 측정하거나 약물 노출에 대한 인과 관계를 설립하는 것은 가능하지 않다.
- 면역계: 아나필락시스성 반응/쇼크
  - 눈: 상공막염(episcleritis), 공막염, 안구염증
  - 심장: 심방세동
  - 혈관계: 주로 기저 위험요소를 가진 환자에서 기절 또는 순환허탈을 일으키는 저혈압
  - 호흡기계, 흉부 및 종격: 기관지 연축
  - 피부 및 피하조직: 두드러기
  - 근골격 및 결합조직(비스포스포네이트 계열 약물)
    - 심각하며 때때로 기능을 상실할 정도의 뼈, 관절 및/또는 근육 통증
    - 비전형적인 전자하 및 골간의 대퇴부 골절
- (1) 이 약을 포함하여 주로 비스포스포네이트를 투여 받은 암환자에서 뼈 괴사(주로 턱, 이외에도 엉덩이, 대퇴골, 외이도를 포함한 다른 신체부위)가 보고되었다.

- (2)시판 후 사용경험에서 비스포스포네이트를 투여 받은 환자에서 중증이고 흔하지 않게 무기력적인 뼈, 관절 그리고/또는 근육의 통증이 드물게 보고되었다. 비스포스포네이트 약물에는 이 약도 포함된다. 증상 발현까지의 시간은 치료 개시 후 1일부터 몇 개월까지 다양하였다. 대부분의 환자는 치료 중단 후 증상이 경감되었다. 이 환자들 중 일부에서는 동일한 또는 다른 비스포스포네이트를 재투여했을 때 증상이 재발하였다.
- (3)기저 위험요소를 가진 환자에서 기절 또는 순환허탈을 일으키는 저혈압, 심방세동, 졸음, 기관지연축, 아나필락시스 반응/쇼크, 두드러기, 상공막염, 공막염, 눈 주위 염증, 비정형적인 전자하 및 골간의 대퇴부 골절(비스포스포네이트 계열 약물)이 보고된 바가 있다.

#### 14)국내 시판 후 조사

국내에서 재심사를 위하여 944 명을 대상으로 실시한 시판 후 사용성적조사결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 24.26 %(230 명/944 명, 527 건)으로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 16.31 %(154 명/944 명, 278 건)으로 조사되었으며, 발열 2.54 %(24 명/944 명, 24 건), 혈중 ALP 상승 1.69 %(16 명/944 명, 16 건), 근육통 1.59 %(15 명/944 명, 15 건), 구역 1.48 %(14 명/944 명, 14 건), 저칼슘혈증 1.17 %(11 명/944 명, 13 건), 빈혈 1.17 %(11 명/944 명, 11 건), 변비 1.06 %(10 명/944 명, 10 건)등이 나타났다. 중대한 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 4.98 %(47 명/944 명, 79 건)으로 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 0.85 %(8 명/866 명, 11 건)으로 발열 0.21 %(2 명/944 명, 2 건), 전립샘특이항원 상승 0.21 %(2 명/944 명, 2 건), 질환의 진행, 등통증, 골통증, 혈중 ALP 상승, 폐렴, 폐부종, 혈뇨가 각 1 건 보고되었다.

시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.23 %(106 명/944 명, 153 건)으로 보고되었으며, 이 중 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 발현율은 4.98 %(47 명/944 명, 53 건)으로 혈중 ALP 상승 1.69 %(16 명/944 명, 16 건), 말초신경병증 0.64 %(6 명/944 명, 6 건), 저알부민증 0.42 %(4 명/944 명, 5 건), 골반 통증, 직장 통증, 가래증가 각 0.32 %(3 명/944 명, 3 건), 전립샘특이항원 상승, 어지럼 각 0.21 %(2 명/944 명, 2 건), 간기능 검사 비정상, 고요산혈증, 구인두 통증, 복부팽만, 안면마비, 간효소수치상승(AST, ALT), 옆구리 통증, 탄수화물 항원 19-9 상승, 치통, 콧물, 폐렴, 폐부종, 피부건조, 코울혈, 혈중 요산 저하, 혈중 크레아티닌 저하가 각 1 건으로 보고되었다(재심사 결과 반영).

- 15)국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2014.6 월)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.

· 소화기계 : 치주파괴, 잇몸염

#### 4. 일반적 주의

- 1) 이 약의 투여 전후에 환자들에게 충분한 수분을 공급해야 한다. 그러나 심부전의 위험이 있는 환자에게는 과다 수분보충을 피해야 한다.
- 2) 이 약은 골다공증 치료에 사용되는 졸레드론산 5 mg/100 mL 제제와 동일한 주성분을 함유한다. 따라서 이 약을 투여 받는 환자는 졸레드론산 5 mg/100 mL 제제와 병용 투여하지 않는다. 이 약과 다른 비스포스포네이트 약물의 병용 투여시 효과가 알려져 있지 않으므로 병용 투여하지 않는다.
- 3) 신기능
  - (1) 비스포스포네이트가 신기능 장애와 관련되어 있다는 보고가 있었다. 신기능을 악화시킬 수 있는 잠재적인 요인으로는 탈수(dehydration), 기존재하는 신손상, 이 약 또는 다른 비스포스포네이트의 수회 반복 투여, 신독성 약물의 사용, 현재 권장되는 것보다 더 짧은 시간 내에 이 약을 주입하는 것이 있다. 15 분 이상에 걸쳐 이 약을 투여하면 위험성은 줄어든다 여전히 신기능 손상은 발생할 수 있다. 이 약을 초회 투여 또는 단회 투여한 환자에서 신기능 악화, 신부전으로의 진행, 투석이 보고되었다. 비록 자주 일어나지는 않지만, 골관련 합병증을 예방하기 위하여 권장용량으로 이 약을 장기 투여한 몇몇 환자에게서 혈청 크레아티닌치의 증가가 나타났다.
  - (2) 이 약의 반복투여가 필요한 환자의 경우 다른 비스포스포네이트와 마찬가지로 이 약을 투여할 때마다 투여하기 전에 항상 혈청 크레아티닌치 측정과 같은 신기능 모니터링을 수행하여야 한다. 악성 종양으로 인한 고칼슘혈증 환자를 포함하여 환자의 신장 기능이 악화되는 경우 이에 대한 적절한 평가가 필요하며, 이 약으로 치료를 지속하는 것에 대한 잠재적인 유익성이 위험성을 상회하는지에 대하여 고려하여야 한다.
  - (3) 경미하거나 중등도의 신기능 부전을 가진 골전이 환자의 치료를 시작할 때, 낮은 용량의 투여가 권고된다. 신기능 손상의 증거가 보이는 환자들은 처음 혈청 크레아티닌 수치 10 % 이내로 회복되었을 때에만 이 약 투여를 재개한다.
  - (4) 이 약으로 치료를 시작한 후에는 혈청 크레아티닌치 뿐 아니라, 고칼슘혈증과 관련된 대사 지표인 혈청 칼슘, 인산 및 마그네슘치를 주의 깊게 모니터링해야 한다. 저칼슘혈증, 저인산혈증, 저마그네슘혈증이 일어나는 경우, 단기 보충 치료가 필요할 수 있다. 치료받지 않은 고칼슘혈증 환자들은 대체로 어느 정도 신기능 손상을 나타냈다. 따라서 신중한 신기능 모니터링이 고려되어야 한다.
- 4) 악성 종양으로 인한 고칼슘혈증 환자 치료에서 혈청 칼슘이 다시 증가하여 재치료하는 환자에 대한 경험은 제한적이며, 최소한 7 ~ 10 일이 경과된 후에 재치료하여야 한다.
- 5) 골전이 환자에서 골 관련 합병증의 치료를 결정할 때 치료 효과의 발현이 2 ~ 3 개월 후에 나타난다는 것을 고려해야 한다.
- 6) 갑상선 수술 후에는 상대적인 부갑상샘 기능 저하증으로 인해 저칼슘혈증이 되기 쉽다.
- 7) 뼈 괴사
  - (1) 턱뼈 괴사 : 이 약을 포함하여 주로 비스포스포네이트로 치료를 받은 암환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다. 이 중 많은 환자들이 화학요법제와 부신피질호르몬제도 투여 받고 있었다. 많은 수는 골수염 등의 국소 감염 증상을 보였다. 시판 후 조사와 문헌 조사 결과,

암종(진전된 유방암, 다발골수종)과 치아상태(발치, 치주질환, 잘 맞지 않는 의치를 포함한 국소외상)에 근거한 턱뼈 괴사 보고 빈도 증가가 나타났다. 암 환자는 비스포스포네이트 치료 전에 구강 위생을 좋게 유지하고 적절한 예방적 치과 검진을 받아야 한다. 이러한 환자들은 가능한 한 치료 중에 치과 수술을 피해야 한다. 비스포스포네이트 치료 중 턱뼈 괴사가 일어난 환자들에 대해서는 치과 수술이 상황을 악화시킬 수 있다. 침습적 치과 처치(예, 발치, 치아 임플란트)를 필요로 하는 환자에서 비스포스포네이트 치료의 중단이 턱뼈괴사의 위험을 감소시킨다는 자료는 없다. 개인적 유익성/유해성 평가에 근거하여 담당 의사가 각 환자의 치료계획에 대하여 임상적 판단을 해야 한다.

(2) 외에도 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 외에도 골괴사증 가능성을 고려해야 한다.

8) 대퇴골의 비정형 골절 : 비스포스포네이트 투여를 받은 환자(주로 골다공증 치료를 위해 장기간 투여를 받은 환자)에서 비정형적인 전자하 및 골간의 대퇴부 골절이 보고되었다. 이러한 가로 또는 짧은 사선의 골절은 대퇴골 소전자 바로 아래부터 과상부 상면 바로 윗부분까지 대퇴부를 따라 어느 부위든지 발생할 수 있다. 이 골절들은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 발생하고, 어떤 환자들은 대퇴부 골절이 완벽하게 나타나기 몇주 또는 몇 달 전 스트레스 골절의 이미지 특색과 관련있는 넓적다리나 사타구니 통증을 겪었다. 골절은 종종 양쪽 다 발생하기 때문에 이 약 치료를 받으면서 대퇴골간부 골절이 있는 환자들은 반드시 반대쪽 대퇴부도 검사를 받아야 한다. 또한, 이 골절들은 치유가 잘 안되는 것으로 보고되었다. 비정형적인 대퇴부 골절을 가진 것으로 추정되는 환자에서 이 약 치료의 중단은 개인적 유익성/유해성 평가를 바탕으로 환자를 평가하여 고려해야 한다. 이 약 치료를 받는 환자에게서 비정형적인 대퇴부 골절에 대한 보고서가 작성되었지만 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았다. 이 약 치료를 받는 환자들에서 넓적다리, 엉덩이 또는 사타구니 통증을 보고하도록 지도하여야 하며, 위와 같은 증상을 나타내는 환자들의 경우 불완전한 대퇴부 골절 가능성에 대한 평가를 받아야 한다.

9) 이 약의 임상시험에서는 관찰되지 않았지만, 비스포스포네이트를 투여한 아스피린-과민성 천식 환자에서 기관지 수축이 보고된 바 있다.

10) 이 약을 투여 받은 환자에서 저칼슘혈증이 보고되었다. 중증 저칼슘혈증의 사례에 있어 이차적으로 심장 부정맥 및 신경계 약물유해 반응(발작, 강축, 저린감)이 보고되었다. 일부의 경우에 저칼슘혈증은 생명을 위협할 수도 있다. 저칼슘혈증을 유발하는 다른 약제와 이 약을 병용투여할 경우, 두 약제의 상승작용으로 인해 중증 저칼슘혈증을 일으킬 위험이 있으므로 주의하여야 한다. 이 약을 투여하기 전 혈청 칼슘 수치를 측정하여야 하며, 저칼슘혈증일 경우 투여 전에 칼슘 수치를 정상화하여야 한다. 환자에게 칼슘과 비타민 D 를 적절히 보충하여야 한다.

11) 어지럼, 졸음과 같은 이상반응은 운전이나 기계조작에 영향을 미칠 수 있으므로 주의한다.



## 5. 상호작용

- 1) 임상시험에서 이 약은 일반적으로 동시에 투여되는 항암제(세포증식 억제제)뿐만 아니라 이뇨제(루프이뇨제 제외), 항생제 및 진통제와도 병용 투여되었으나 임상적으로 명백한 상호작용은 관찰되지 않았다.
- 2) 공식적인 임상 상호작용에 대한 연구는 없었으나, 이 약과 같은 비스포스포네이트 제제는 아미노글리코시드 또는 칼시토닌 또는 루프이뇨제와 병용 투여되었을 때 혈청 칼슘을 낮추는데 상가작용이 있어 필요 기간 이상 혈청 칼슘 저하를 유발하므로 혈청 칼슘을 주의 깊게 모니터링 해야 한다.
- 3) 이 약을 다른 신독성 가능성이 있는 약물과 병용 투여하는 경우 주의가 필요하다.
- 4) 이 약을 항 혈관생성 약물과 함께 투여할 때에는 병용 투여를 받은 환자들에게서 턱뼈 골사의 발생률 증가가 관찰되었으므로, 주의하여야 한다.
- 5) 탈리도마이드와 병용 투여시 이 약의 용량조절은 필요하지 않지만, 경증에서 중등도 신기능장애 환자에서는 용량조절이 필요하다. 이 약(4 mg 15 분간 점적 투여)과 탈리도마이드(1 일 1 회 100 mg 또는 200 mg)의 병용투여는 이 약의 약동학 및 다발골수종 환자의 크레아티닌청소율을 유의하게 변화시키지 않았다.
- 6) 이 약에서는 유의할 만한 혈장 단백 결합이 나타나지 않으며, *in vitro* 에서 사람 CYP-450 효소를 저해하지 않으나, 공식적으로 임상에서 약물 상호작용연구는 수행되지 않았다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신 가능성이 있는 여성  
임신 가능성이 있는 여성에게는 이 약을 복용하는 동안 임신하지 않도록 권고하여야 하며, 태아에 미치는 이 약의 잠재적인 위험에 대해 알려야 한다. 비스포스포네이트를 투여받는 동안 임신할 경우, 태아에게 해로운 영향(예, 골격이상 및 기타 비정상)을 미칠 위험이 있다. 비스포스포네이트 투여 중단으로부터 임신될 때까지의 시간, 투여된 비스포스포네이트의 종류 및 투여경로 등 변수의 태아에 대한 영향은 확립되지 않았다.
- 2) 임신  
랫트에 대한 생식 독성 시험에서 기형발생이 나타났다. 사람에게 대한 영향은 알려지지 않았다. 이 약은 임신 기간 중에는 투여해서는 안된다.
- 3) 수유  
이 약이 인간의 모유로 이행되는지는 알려지지 않았다. 이 약은 수유중인 여성에게 사용되어서는 안 된다..
- 4) 수태능  
랫트시험에서 이 약이 모체 및 2 세대 수태능에 영향을 미치는 것으로 평가되었다. 이 약에 의해 뼈 칼슘 대사억제와 관련된 약리효과(주산기의 저칼슘혈증, 비스포스포네이트류의 효과, 난산 및 시험의 조기종료)가 관찰되었다. 따라서 이 약이 사람의 수태능에 미치는 정확한 영향은 평가되지 않았다.

## 7. 소아에 대한 투여

18 세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

## 8. 과량투여시의 처치

이 약을 급성으로 과량 투여한 임상 경험은 제한적이다. 신기능 장애(신부전 등) 및 혈청 전해질(칼슘, 인산, 마그네슘 등) 이상이 관찰되었기 때문에 추천용량보다 이 약이 과량 투여된 환자는 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 임상적으로 유의한 저칼슘혈증이 나타난 경우, 지시된 바에 따라 글루콘산칼슘을 점적 주입해야 한다.

## 9. 적용상의 주의

- 1)이 약은 정맥용으로만 사용해야 한다.
- 2)이 약은 칼슘 또는 2 가 양이온이 함유된 점적용액(예, Lactated Ringer solution)과 섞어서는 안되며 다른 약들과 주입선을 분리하여 단독 정맥 주입으로 투여하여야 한다.
- 3)무균적 조제/희석 후에 즉시 사용하는 것이 좋다. 만약 즉시 사용하지 않는 경우, 냉장보관(2 ~ 8 °C)하도록 한다. 이 약을 냉장고에 보관한 경우에는 사용하기 전 약액이 실온에 도달한 후 투여한다. 조제, 희석 및 냉장보관(2 ~ 8 °C) 그리고 투약까지의 총 시간이 24 시간을 초과해서는 안 된다. 조제된 점적정맥 용액은 2 ~ 8 °C 에서 적어도 24 시간 동안 투명한 상태로 화학적으로 안정하다.

## 10.보관 및 취급상의 주의사항

- 1)어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2)다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3)이 약은 30 °C 이상에서 보관하지 않는다.

## 11.기타

- 1)시험 약물을 마우스에 0.1, 0.5, 2.0 mg/kg/day 의 용량으로 104 주간 투여한 발암성실험 결과, 모든 투여군에서 Harderian gland(인간에는 없는 retro-orbital gland) 선종이 증가하였다. 이 용량은 체표면적당 용량으로 환산 시 임상 용량의 약 0.002 배 이상에 해당한다. 실험 약물을 랫트에 0.1, 0.5, 2.0 mg/kg/day 의 용량으로 104 주간 투여한 발암성실험 결과, 발암성이 없었다. 이 용량은 체표면적당 용량으로 환산 시 약 0.2 배 이하에 해당한다.
- 2)생체 외 실험인 미생물을 이용한 복귀 돌연변이 실험, 포유류 배양세포를 이용한 염색체 이상 실험 및 유전자 돌연변이 실험(직접법 및 대사 활성법), 생체 내 실험인 설치류를 이용한 소핵시험 모두에서 실험 약물은 음성의 결과를 나타내었다.
- 3)교미 전 15 일전부터 임신까지 0.01, 0.03, 0.1 mg/kg/day 으로 피하 투여된 암컷 랫트를 이용한 수태능실험 결과, 고용량군[혈중농도 시간곡선 하 면적(AUC, Area under the concentration-time curve) 비교에 기초한 임상 전신 노출의 약 1.2 배]에서 배란이 억제되었고, 임신 랫트의 수가 감소되었다. 중용량군 및 고용량군[혈중농도 시간곡선 하 면적 비교에 기초한 임상 전신 노출의 약 0.2 배 및 약 1.2 배]에서 착상 전 손실, 착상 수 및 생존

태자수의 감소가 관찰되었다.

❖ **저장방법**

밀봉용기, 실온(25℃이하)보관

❖ **최종개정년월일**

2016-09-22

---