

사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약을 포함한 비스포스포네이트는 신기능을 악화시키고 잠재적인 신부전을 나타내는 신독성과 관련이 있다. 임상적으로 유의하게 신기능이 악화되어 신부전으로 진행될 수 있는 위험 때문에, 이 약의 단위 투여량은 90 mg을 넘지 않도록 한다. 이 약을 초회 투여한 환자에서 신기능 악화, 신부전으로의 진행, 투석이 보고되었다.

이 약으로 치료중인 환자, 특히 다발성골수종과 유방암을 가진 환자에서 신장증후군을 동반한 혹은 동반하지 않은 국소성 분절성 사구체경화증(허탈성 변이를 포함)이 보고되었다. 이러한 환자 중의 몇몇은 이 약 투여 중단 후, 신장 상태가 점차적으로 개선되었다.

2) 이 약은 심한 국소반응 및 혈전성정맥염을 일으킬 수 있으므로 일시 주사해서는 안 된다. 이 약은 항상 희석하여 최소한 2시간에 걸쳐 서서히 정맥 내 주입해야 한다.

이 약은 다른 비스포스포네이트류 또는 Plicamycin(mithramycin)과 병용투여해서는 안 된다.

종양 관련 과칼슘혈증 및 이의 치료와 관련된 전해질 변화로 인해 몇몇 환자들에서 경련이 발생할 가능성이 있다.

3) 앰플주사제는 용기 절단 시 유리파편이 혼입되어, 이상반응을 초래할 수 있으므로 사용 시 유리파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용 시에는 각별히 주의할 것(유리앰플 주사제에 한함).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 파미드론산나트륨이나 기타 다른 비스포스포네이트류에 과민반응의 병력이 있는 환자(아나필락시스, 교차 감수성을 보일 수 있다)

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 이 약은 임상적 및 생화학적 효과를 모니터할 수 있는 의사의 감독 하에 투여되어야 한다. 중증 신부전 환자에서의 이 약의 사용경험은 거의 없다. 그러므로 이 같은 환자에게 투여 시에는 주의해야 한다(크레아틴 청소율에 따라 투여 용량을 줄인다). 중등도신기능부전 환자에서 성공적으로 사용되어 왔다. 혈액 투석 중인 환자에서의 사용 경험은 거의 없다. 지금까지 이 약이 중증 신기능부전을 일으킨다는 증거는 없었으나 통상 비스포스포네이트류 투여시 빈뇨가 나타났다.

2) 전신상태가 매우 좋지 못한 환자(급격한 혈압저하가 보고 됨)

3) 심장 질환이 있는 환자(특히 고령자)

4. 이상반응

이 약은 잘 내약되는 것으로 나타났으며 어떠한 이상반응도 통상 경증이거나 일시적이다. 가장 일반적인 이상 반응은 무증후성 저칼슘혈증과 치료개시시에 나타나 일반적으로 24 ~ 48시간 후에 자발적으로 소실되는 발 열이다. 증후성 저칼슘혈증은 극히 드물다. 임파구감소증(주입 후 1 ~ 7일간 지속)및 저마그네슘혈증이 때 때로 관찰되었다. 보다 적게 주입부위 반응, 구역 및/혹은 구토가 보고되었다. 그러나 이는 이 약으로 인한 것 이 아닐 수도 있으며 현 질환에 기인할 수도 있다. 다음은 보다 일반적으로 발현되는 이상반응을 빈도별로 나 열하였다.

* 자주 : > 10 %,

때때로 : 1 ~ 10 %,

드물게 : 0.001 ~ 1 %,

매우 드물게 : < 0.001 %

1) 전신

자주 발열, 권태감, 오한, 피로, 홍조를 수반하는 인플루엔자 유사증상이 나타날 수 있다. 드물게 무력증이 나 타날 수 있다.

2) 국소

때때로 주사부위의 통증, 발적, 부종, 경화, 정맥염, 혈전성정맥염이 나타날 수 있다.

3) 근골격계

때때로 일과성 골통, 관절통, 근육통, 전신의 통증, 골격통증, 드물게 근경련이 나타날 수 있다.

4) 소화기계

때때로 구역, 구토, 드물게 식욕부진, 복통, 설사, 변비, 소화불량 또한 매우 드물게 위염이 나타날 수 있다. 이 런 경우 일시적으로 휴약하거나 투여 중지한다.

5) 중추신경계

때때로 두통, 드물게 증후성 저칼슘혈증(지각이상, 테타니), 초조, 흥분, 혼돈, 불면, 졸음, 기면, 어지러움, 또한 매우 드물게 발작, 환시가 나타날 수 있다.

6) 혈액계

때때로 림프구감소증, 백혈구감소증, 또한 매우 드물게 혈소판감소증, 말초 적혈구수 감소가 나타날 수 있다. 골파제트병 환자들 중 1명의 증례에서 급성림프모구백혈병이 보고되었다. 치료나 병력과의 관련성은 알려지지 않았다. 백혈구수의 변화(호중구 감소, 림프구 증가)로 인해 오한과 미열(37 ~ 37.5 °C)이 발생할 수 있다. 이는 사이토카인 매개의 자기 제어성 급성 반응으로 예측되며 치료의 조절은 필요하지 않다.

7) 심혈관계

때때로 동맥혈압 증가, 고혈압, 심방세동, 실신, 빈맥, 드물게 저혈압, 매우 드물게 수액 과잉공급에 의한 좌심실 부전(호흡곤란, 폐부종), 울혈성 심부전(부종)이 나타날 수 있다.

졸레드론산(4 mg) 주사제 및 파미드론산(90 mg) 주사제를 각각 정맥투여한 후 효과를 비교한 임상연구에서 심방세동의 발생 건수가 졸레드론산 투여군(3/563, 0.5 %)보다 파미드론산 투여군(12/556, 2.2 %)에서 더 높게 나타났다. 폐경 후 골다공증 환자를 대상으로 실시된 이전의 연구에서는 중대한 유해사례로서 심방세동의 발생률이 위약에 비해 졸레드론산 투여군(5 mg)에서 증가하는 것으로 관찰되었으나(0.6 % 대비 1.3 %), 두 군간 심방세동 발생률에는 차이가 없었다. 졸레드론산과 파미드론산 치료에 의해 심방세동의 발생이 증가하는 기전에 대해서는 알려져 있지 않다.

8) 비뇨기계

요독증, 요로 감염, 신장기능저하(크레아티닌혈증), 매우 드물게 혈뇨, 급성 신부전, 기존 신장질환의 악화가 나타날 수 있다.

9) 호흡기계

때때로 기침, 호흡곤란이 나타날 수 있다. 매우 드물게 성인호흡곤란증후군, 간질성폐렴이 나타날 수 있다.

10) 피부

드물게 발적, 가려움이 나타날 수 있다.

11) 특수감각기

매우 드물게 결막염, 포도막염(홍채염, 홍채모양체염), 공막염, 상공막염, 황시증이 나타날 수 있다.

12) 기타

드물게 아나필락시스모양 반응을 포함한 알레르기반응, 기관지경련/호흡곤란, Quincke's(혈관신경성) 부종, 매우 드물게 아나필락시스모양 쇼크, 단순포진 및 대상포진의 재활성화가 나타날 수 있다.

13) 생화학적 변화

저칼슘혈증, 저인산혈증(악성종양에 의한 고칼슘 환자에서만 임상적으로 유의하게 나타남)이 자주 나타나며, 때때로 저마그네슘혈증, 드물게 고칼륨혈증, 저칼륨혈증, 고나트륨혈증, 매우 드물게 간기능 검사치 이상, 혈청 크레아티닌 및 요소치 증가가 나타날 수 있다.

14) 외국 시판 후 조사

이 약을 포함하여 정맥주사용 비스포스포네이트를 투여 받은 암 환자에서 뼈괴사(주로 턱)가 보고되었다. 이 중 많은 환자들이 턱뼈괴사의 위험요인일 수 있는 화학요법 및 코르티코스테로이드를 병용투여하고 있었다. 진행된 유방암 및 다발성경화증과 같은 특정한 암에서 보고 빈도 증가가 나타났다. 보고된 증례 중 가장 많은 경우는 암환자가 발치와 같은 침습적 치과 수술을 받은 이후였다. 회복을 지연시킬 수 있으므로 침습적 치과 수술은 피하는 것이 좋다.

동 제제를 포함하여 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 비정형 전자하 및 골간 대퇴골 골절이 보고된 바 있다. 외이도 골괴사증이 매우 드물게 보고되었다(비스포스포네이트 계열 이상 반응).

15) 국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 "파제트골염, 유방암환자의 용해성 골전이, 다발성 골수종에 의한 골연화"에 대한 재심사를 위하여 4년 동안 652명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 나타난 이상반응은 다음과 같으며, 이 약과의 관련여부는 확실하지 않다. : 안면홍조, 긴장항진, 지각이상

(2) 국내에서 "골대사 이상으로 인한 골다공증"의 재심사를 위하여 4년 동안 678명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 4.28 % (29례/678례)로 보고되었다. 근육통이 2.36 % (16례)로 가장 많았고, 그 다음은 발열 1.03 % (7례), 골격동통 0.44 % (3례), 두통, 피로, 구역이 각 2례씩, 경직, 권태, 흉통, 섬망, 발진, 소양감, 색시증, 호흡곤란이 각 1례씩 나타났다. 이 중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 흉통, 섬망, 경직, 발진, 색시증이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약은 의사의 감독 하에 임상적, 생화학적 변화를 주시하면서 투여해야 한다. 이 약을 투여 받기 전 및 투여 받는 동안 환자에게 적절한 수분공급이 되었는지 평가(확인)해야 한다. 약으로 치료를 시작한 이후에는 혈청 전해질, 칼슘, 인, 마그네슘, 칼륨의 농도와 같은 표준 고칼슘혈증 관련 대사 항목을 신중하게 계속 확인하는 것이 좋다.

갑상선 수술의 병력이 있는 환자는 상대적인 부갑상선기능저하증으로 인해 저칼슘혈증이 되기 쉽다.

2) 이 약을 장기간, 자주 점적 정맥주사하는 환자 중 특히 이전에 신질환이 있던 환자나 신부전의 소인이 있는 환자(다발성 골수종 환자나 고칼슘혈증 환자)는 주기적으로 신기능에 대한 표준적인 실험적, 임상적 평가를 시행하여야 한다.

3) 이 약은 일차적으로 신장을 통하여 미변화체로 배설되므로, 신부전 환자에서 신장 이상반응의 위험성이 더 클 수 있다.

중증의 신부전 환자(크레아티닌청소율 < 30 mL/min)에서는 제한된 약동학 자료만이 존재하므로, 골전이의 치료를 위하여 중증 신부전 환자에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 다른 적응증에서는 잠재적인 유익성이 위험성을 상회하는지에 대하여 임상적으로 고려하여야 한다.

4) 혈액투석환자에게 이 약을 사용한 경험은 매우 적다.

5) 일반적으로 비스포스포네이트류에 의해 핏뇨가 발생하지만 지금까지 이 약이 신기능부전을 유발했다는 증거는 없다.

6) 중증의 간기능 저하 환자에 대한 임상자료가 제한적이므로 이들 환자에게는 이 약을 특별히 권장할 수 없다.

7) 급성발열증상이 있는 환자는 더 악화될 수 있으므로 주의하여 사용하여야 한다. 또한 심질환 특히 고령의 심질환 환자에게 생리식염 주사액을 과량 사용하면 심부전(좌심실부전 혹은 울혈성 심부전)이 일어날 수 있으므로 주의한다.

8) 파제트병 질환자는 칼슘 혹은 비타민D 결핍(예, 흡수불량이나 태양 조사결여로 인해)의 우려가 있는데 잠재적인 저칼슘혈증의 위험성을 최소화하기 위하여 경구용 칼슘보급제 및 비타민 D 제제를 투여하도록 한다.

9) 골전이 혹은 심한 파제트병 환자는 때때로 주입 초기에 통증이 악화될 수 있다.

10) 특히 치료 첫 주와 발열, 빈혈의 병력, 백혈구감소증, 혈소판감소증이 있는 환자는 주기적으로 혈액학적 평가를 해야 한다.

11) 운전이나 기계조작시의 주의사항

이 약을 투여 받는 환자에서 졸음, 현기증등의 중추신경계 증상이 발생할 수 있으므로 치료 직후 운전이나 기계조작 등에 종사하지 않도록 한다.

12) 고용량의 파미드론산을 투여한 경우나 환자가 칼슘소비가 낮거나 흡수불량을 나타낼 때, 환자가 신결석의 위험이 없다면 이차 부갑상선 기능항진증의 위험을 최소화하기 위하여 칼슘원소 1 g/day를 투여하는 것이 권장된다.

13) 비스포스포네이트계 약물 치료를 받은 암환자에서 턱의 뼈괴사가 보고되었다. 이 중 많은 환자들이 화학요법제와 부신피질호르몬제도 투여 받고 있었다. 보고된 대다수의 증례는 발치와 같은 치과 치료와 관련성이 있었다. 많은 수는 골수염 등의 국소 감염 증상을 보였다. 위험인자(암, 화학요법제, 부신피질호르몬제 투여, 구강 위생 불량)를 지닌 환자는 비스포스포네이트 치료 전에 적절한 예방적 치과 검진이 선행되어야 한다. 이러한 환자들은 가능한 한 치료 중에 침습적 치과 치료를 피해야 한다. 비스포스포네이트 치료 중 턱의 뼈괴사가 일어난 환자들에 대해서는 치과 수술이 상황을 악화시킬 수 있다. 치과 치료가 필요한 환자들에게 비스포스포네이트의 투여 중단이 턱의 뼈괴사의 위험을 감소시킨다는 자료는 없다. 개인적 유익성/위험성 평가에 근거하여 담당의사가 각 환자의 치료계획에 대하여 임상적 판단을 해야 한다.

14) 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.

15) 시판 후 사용경험에서 비스포스포네이트를 투여 받은 환자에서 중증이고 때때로 무기력적인 골, 관절, 및/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.

16) 동 제제를 포함하여 비스포스포네이트 치료를 받은 환자에서 비정형 전자하 및 골간 대퇴골 골절(Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures)이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골 소전자(lesser trochanter)에서 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴골간부(femoral shaft) 어느 부위에서든지 나타날 수 있으며, 분쇄에 대한 증거가 없는 상태에서 본질적으로 가로 또는 짧은 사선 형태로 나타난다. 이러한 골절은 외상이 최소한도로 있었거나 전혀 없었던 후에 발생한다. 완전 대퇴골 골절(completed femoral fracture)이 발생하기 전 수주에서 수개월동안 환자는 넓적다리(thigh) 또는 서혜부(groin) 통증을 경험할 수 있다. 골절은 종종 양쪽 다 발생한다 ; 비스포스포네이트 치료를 받으면서 대퇴골간부 골절이 있는 환자들은 반드시 반대편 대퇴부도 검사를 받아야 한다. 또한 이러한 골절은 치유가 잘 안되는 것으로 보고되었다. 소수의 증례보고에서 환자들이 골절이 발생했을 때 (프레드니손 또는 덱사메타손과 같은)글루코코르티코이드 치료를 병행하였다고 언급하고 있다. 비스포스포네이트 치료와의 인과관계는 확립되지 않았다.

비스포스포네이트 제제에 노출된 이력이 있고 외상이 없는 상태에서 넓적다리 또는 서혜부 통증이 나타난 어떠한 환자든지 비정형 골절을 의심해야 하며 이를 평가해야 한다. 환자 개별적인 유익성/위해성 평가에 기초

하여 환자에 대한 평가를 기다리는 동안 대퇴부 골절이 의심되는 환자에게 동 제제 치료 중단이 고려되어야 한다. 치료 중단 후 비정형 대퇴부 골절 위험성이 지속되는지 여부는 알려지지 않았다.

6. 상호작용

- 1) 다른 칼슘저하제(예, 칼시토닌, 스테로이드)와의 상가효과가 인지되었을지라도 지금까지 특별한 약물상호작용은 보고된 바 없다.
- 2) 경구용 항응고제, 혈당강하제 혹은 칼슘이온 수송에 영향을 미치는 약물과 함께 투여할 때는 주의해야 한다.
- 3) 과칼슘혈증의 경우 칼슘 혹은 비타민D(칼시페디올, 알파칼시돌, 칼시트리올 포함)를 함유하는 화합물과 함께 병용투여하는 것은 파미드론산의 효과를 길항할 수 있다.
- 4) 파미드론산나트륨은 악성 과칼슘혈증의 치료시 칼시토닌과 상승작용을 일으킬 수 있다.
- 5) 스테로이드에 의해 유발된 골감소증의 길항을 제외하면 이 약과 스테로이드제의 상호작용은 보고된 바 없다.
- 6) 이 약은 일반적으로 사용되는 항염증제 또는 항암제와 병용투여 시 상호작용이 보고된 바 없다.
- 7) 액제나 이뇨제와 병용투여는 수분 과충전(hydric overcharge), 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 저인산혈증을 일으킬 수 있다. 루프 이뇨제의 병용투여는 이 약의 칼슘 저하 작용에 아무런 영향을 주지 않았다.
- 8) 이 약을 다른 신독성 가능성이 있는 약물과 병용 투여하는 경우 주의가 필요하다.
- 9) 다발성 골수종 환자에서 이 약과 같은 비스포스포네이트 제제를 탈리도마이드와 병용 투여할 경우 신기능 이상의 위험성이 증가될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에 대한 사용경험이 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않으며, 가임 여성이 이 약으로 치료 받는 동안 피임을 권한다.
- 2) 동물실험에서 이 약의 주성분은 최기형성의 가능성을 나타내지 않았고 전반적인 생식과정이나 수태능에도 영향을 끼치지 않았다. 그러나 랫트 모체의 혈청칼슘농도 저하로 인한 것으로 추정되는 분만지연이나 태자의 생존율감소가 일어났다. 이 약의 주성분은 태반관문을 통과하여 성숙한 랫트에서 관찰되는 것과 같은 방식으로 태자의 골조직에 축적된다.

3) 수유 기간 동안 이 약을 투여한 적절한 임상자료는 없으나 동물실험결과, 이 약의 주성분은 모유로 이행된다는 것이 입증되었다. 모유는 칼슘이 풍부하므로 이 약이 칼슘복합체를 형성하여 영아의 위장관으로 부터의 흡수를 방해할 수 있을 것으로 판단된다. 따라서 이 약을 투여하는 수유부는 수유를 중단하도록 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성과 유효성이 확립되지 않았다(사용경험은 충분치 않다).

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 초기에 최소 권장투여량으로 시작하며 투여량을 신중히 결정해야 한다.

10. 임상 검사치에의 영향

이 약은 골과 결합하기 때문에 이론적으로 골 섬광조영검사를 방해 할 수도 있다.

11. 과량 투여시의 처치

1) 증상 : 과량투여는 임상적으로 저칼슘혈증의 증상 및 증후로 특징 지워 질 것이다(즉, 지각 이상 및 손, 발목의 연축).

2) 처치 : 임상적으로 유의한 저칼슘혈증시 글루콘산칼슘 주입으로 회복될 수 있다. 징후가 없는 경증의 저칼슘혈증은 비타민D를 첨가 혹은 미첨가한 경구용 칼슘 보충제로 치료할 수 있다.

고열(39 °C)을 동반한 면역학적 질환과 관계있는 증상 및 저혈압은 스테로이드제의 투여로 개선될 수 있다.

12. 적용상의 주의

1) 배합부적 : 칼슘함유 주입액(예, 링겔, 하트만액)과 혼합해서는 안 된다.

2) 희석 즉시 사용하고 잔액은 버린다.

3) 앰플의 내용물은 희석 전에 눈으로 검사해야 하고 특별한 문제나 변색이 보이면 폐기해야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.