

프로리아® 프리필드시린지

(데노수맙)

[구성]

[완제의약품] 1 프리필드시린지 (60 mg/1 mL) 중

유효성분: 데노수맙 (별규)60 mg

안정제: 폴리소르베이트 200.1 mg

첨가제: 소르비톨, 아세트산무수물, 수산화나트륨, 주사용수, 주사침

[성상]

무색 내지 약간 노란색이고, 투명하거나 유백광이 있으며 입자를 거의 포함하지 않는 액이 무색 투명한 프리필드시린지에 들어있는 주사제.

[효능효과]

1. 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료
2. 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료
3. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료
4. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료
5. 아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료

[용법용량]

이 약은 보건의료 전문가에 의해 투여되어야 한다.

이 약 1 시린지(데노수맙 60 mg)를 매 6개월마다 상완, 허벅지 위쪽 또는 복부에 피하 주사한다.

모든 환자는 칼슘 1000 mg 과 비타민 D 400 IU 이상을 매일 복용해야 한다.

정기 투여일에 이 약을 투여하지 못했을 경우, 가능한 빨리 투여한다. 그 후, 마지막 투여일자로부터 매 6개월마다 투여한다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

턱뼈 괴사: 이 약을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 저칼슘혈증: 저칼슘혈증이 있는 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전에 저칼슘혈증을 치료해야 한다.
- 2) 임부: 이 약은 임부에 투여 시 태아에 위험이 있을 수 있다. 임신 가능성이 있는 여성 환자에서, 이 약 치료를 시작하기에 앞서 임신 검사가 수행되어야 한다.
- 3) 과민반응: 이 약의 주성분 및 다른 성분에 대한 전신성 과민반응의 병력이 있는 환자에게 금기이다. 아나필락시스, 얼굴 부종 및 두드러기 반응을 포함한다.

3. 이상반응

폐경 후 골다공증 환자에서 이 약 투여 후 보고된 가장 흔한(> 5% 이며 위약군보다 흔한) 약물이상반응은 등 통증, 팔다리 통증, 근골격통, 고콜레스테롤혈증 및 방광염이다. 체장염도 임상시험에서 보고되었다.

남성 골다공증 환자에서 이 약 투여 후 보고된 가장 흔한(> 5% 이며 위약군보다 흔한) 약물이상반응은 등 통증, 관절통, 비인두염이다.

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자에서 이 약 투여 후 보고된 가장 흔한(> 3% 이며 활성대조군보다 흔한) 약물이상반응은 등 통증, 고혈압, 기관지염 및 두통이다.

안드로겐 차단요법을 받고 있는 전립선암 환자 또는 아로마타제 저해제 보조 요법을 받고 있는 유방암 환자의 골 소실에 대하여 이 약 투여 후 보고된 가장 흔한($\geq 10\%$) 약물이상반응은 관절통, 등 통증이다. 임상시험에서 팔다리 통증과 근골격통도 보고된 바 있다.

폐경 후 골다공증 환자에서 이 약의 투여를 중지하게 한 가장 흔한 약물이상반응은 등 통증과 변비였다.

1) 임상시험

① 폐경 후 여성 골다공증 환자의 치료

폐경 후 여성의 골다공증 치료에 대한 이 약의 안전성은 60~91 세의 폐경 후 여성 7808 명을 대상으로 한 3 년, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 임상시험에서 평가되었다. 총 3876 명의 여성은 위약을, 3886 명은 이 약 60 mg 을 매 6 개월마다 1 회 피하투여 받았다. 모든 여성은 매일 칼슘 1000 mg 과 비타민 D 400 IU 이상을 보충하도록 하였다.

모든 원인에 의한 사망률은 위약군에서는 2.3% (n = 90), 시험군에서는 1.8% (n = 70)이었다. 치명적이지 않은 중대한 유해사례의 발생률은 위약군에서는 24.2%, 시험군에서는 25.0%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자의 비율은 위약군, 시험군 각각 2.1%, 2.4%였다.

폐경 후 골다공증 여성의 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래 표 1 과 같다.

표 1. 폐경 후 골다공증 여성에 대한 임상시험 결과 2% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응

신체 기관계 분류	시험군 (N = 3886) n (%)	위약군 (N = 3876) n (%)
혈액 및 림프계 장애		
빈혈	129 (3.3)	107 (2.8)
심장 장애		
협심증	101 (2.6)	87 (2.2)
심방세동	79 (2.0)	77 (2.0)
귀 및 내이 장애		
현기증	195 (5.0)	187 (4.8)

신체 기관계 분류	시험군 (N = 3886) n (%)	위약군 (N = 3876) n (%)
위장관계 장애		
상부 복통	129 (3.3)	111 (2.9)
위창자내 공기참	84 (2.2)	53 (1.4)
위식도역류병	80 (2.1)	66 (1.7)
전신 질환 및 투여부위 상태		
말초부종	189 (4.9)	155 (4.0)
무력증	90 (2.3)	73 (1.9)
감염		
방광염	228 (5.9)	225 (5.8)
상기도 감염	190 (4.9)	167 (4.3)
폐렴	152 (3.9)	150 (3.9)
인두염	91 (2.3)	78 (2.0)
대상포진	79 (2.0)	72 (1.9)
대사 및 영양 장애		
고콜레스테롤혈증	280 (7.2)	236 (6.1)
근골격 및 결합조직 장애		
등 통증	1347 (34.7)	1340 (34.6)
팔다리 통증	453 (11.7)	430 (11.1)
근골격통	297 (7.6)	291 (7.5)
뼈 통증	142 (3.7)	117 (3.0)
근육통	114 (2.9)	94 (2.4)
척추골관절염	82 (2.1)	64 (1.7)
신경계 장애		
좌골신경통	178 (4.6)	149 (3.8)

신체 기관계 분류	시험군 (N = 3886) n (%)	위약군 (N = 3876) n (%)
정신계 장애		
불면증	126 (3.2)	122 (3.1)
피부 및 피하조직 장애		
발진	96 (2.5)	79 (2.0)
가려움	87 (2.2)	82 (2.1)

저칼슘혈증

임상시험의 모든 방문 시점에서 혈청 칼슘치가 8.5 mg/dL 미만으로 감소하는 현상은 위약군에서는 0.4%, 시험군에서는 1.7%의 여성에서 나타났다. 혈청 칼슘치의 최저점은 신기능이 정상인 시험대상자의 경우, 이 약 투여 후 약 10 일째에 나타났다.

임상시험에서, 신기능 장애 시험대상자들이 정상 신기능 시험대상자보다 혈청 칼슘치가 더 많이 감소하는 경향을 보였다. 다양한 신기능 상태의 시험대상자 55 명을 대상으로 한 임상시험에서, 혈청 칼슘치가 7.5 mg/dL 미만 또는 증상성 저칼슘혈증이 5 명의 시험대상자에서 관찰되었다. 이들 시험대상자 중 정상 신기능 군의 시험대상자는 없었으며, 크레아티닌 청소율 50~80 mL/min 군의 10%, 크레아티닌 청소율 < 30 mL/min 군의 29%, 혈액투석군의 29%가 포함되었다. 이들 시험대상자들은 칼슘 및 비타민 D 를 보충 받지 않았다. 폐경 후 골다공증 여성 4550 명을 대상으로 한 임상시험에서, 기저점으로부터 이 약 투여 후 10 일까지의 평균 혈청 칼슘치 변화는 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 미만인 시험대상자에서는 -5.5%, 크레아티닌 청소율이 30 mL/min 이상인 시험대상자에서는 -3.1%였다.

심각한 감염

RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)은 활성화된 T 및 B 림프구 및 림프절에서 발현된다. 그러므로, 이 약과 같은 RANKL 저해제는 감염 위험성을 증가시킬 수 있다.

폐경 후 골다공증 여성 7808 명을 대상으로 한 임상시험에서, 사망을 야기한 감염 발생률은 위약군 및 시험군 모두 0.2%였다. 그러나, 치명적이지 않은 심각한 감염 발생률은 위약군에서는 3.3%, 시험군에서는 4.0%였다. 복부(위약군 0.7% vs. 시험군 0.9%), 요로(위약군

0.5% vs. 시험군 0.7%), 귀(위약군 0.0% vs. 시험군 0.1%)에서의 심각한 감염으로 인한 입원이 보고되었다. 심장내막염은 위약군에서는 0 명, 시험군에서는 3 명에서 보고되었다.

단독(얇은 연조직염) 및 봉와직염(연조직염)을 포함하여 입원을 야기한 피부 감염은 이 약을 투여한 환자에서 더 빈번하게 보고되었다(위약군 0.1% 미만, 시험군 0.4%).

기회 감염 발생률은 위약군과 시험군이 유사하였다.

피부 반응

이 약을 투여한 환자에서 표피 및 진피 유해사례 (예. 피부염, 습진 및 발진)가 유의하게 더 많이 발생하였으며, 이들 증상은 위약군에서는 8.2%, 시험군에서는 10.8%가 발생하였다 ($p < 0.0001$). 이들 증상의 대부분은 투여 부위에 특이적이지 않았다.

턱뼈 괴사

골다공증 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다.

비정형 전자하부(subtrochanteric) 및 골간(diaphyseal) 골절

골다공증 임상시험에서 이 약을 투여한 환자에서 비정형 대퇴골 골절이 보고되었다. 비정형 대퇴골 골절 진단 시점까지 이 약에 노출된 기간은 2.5 년이었다.

이 약의 치료 중단 후 다발성 척추 골절

골다공증 임상시험에서 이 약을 중단 후 환자에서 다발성 척추 골절이 보고되었다. 폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 한 3 상 시험에서, 이 약을 중단하고 시험에 남아있는 여성의 6%에서 새로운 척추 골절이 발생하였으며, 이 약을 중단하고 시험에 남아 있는 여성의 3%에서 새로운 다발성 척추 골절이 발생하였다. 다발성 척추 골절 발생까지의 평균 시간은 이 약의 마지막 투여 후 17 개월(범위 7-43 개월)이었다. 과거의 척추 골절력은 이 약 중단 후 나타날 수 있는 다발성 척추 골절의 예측 인자이었다.

혜장염

혜장염은 위약군에서는 4 명 (0.1%), 시험군에서는 8 명 (0.2%)의 시험대상자에서 보고되었다. 이들 중 위약군의 1 명 및 시험군의 8 명은 중대한 이상반응을 보였으며 시험군의 1 명은 사망하였다. 몇 명의 환자들은 혜장염 병력이 있었다. 약물 투여부터 질환 발생까지의 시간은 다양하였다.

새로운 악성 종양

새로운 악성 종양의 전체 발생률은 위약군에서는 4.3%, 시험군에서는 4.8%였다. 유방 (위약군 0.7% vs. 시험군 0.9%), 생식계통 (위약군 0.2% vs. 시험군 0.5%), 위장관계 (위약군 0.6% vs. 시험군 0.9%)와 관련된 새로운 악성 종양이 보고되었다. 약물 노출과의 인과관계는 확립되지 않았다.

② 남성 골다공증 환자의 골밀도 증가를 위한 치료

남성 골다공증 치료에 대한 이 약의 안전성은 1년, 무작위, 이중 눈가림, 위약대조 임상시험에서 평가되었다. 총 120 명의 남성은 위약을, 120 명은 이 약 60 mg 을 매 6 개월마다 1 회 피하투여 받았다. 모든 남성은 매일 칼슘 1000 mg 과 비타민 D 800 IU 이상을 보충하도록 하였다.

모든 원인에 의한 사망률은 위약군에서는 0.8% (n = 1), 시험군에서는 0.8% (n = 1)이었다. 치명적이지 않은 중대한 유해사례 발생률은 위약군에서는 7.5%, 시험군에서는 8.3%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군 각각 0%, 2.5%였다.

남성 골다공증 환자의 5% 이상에서 보고되었으며, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 등 통증 (위약군 6.7%, 시험군 8.3%), 관절통 (위약군 5.8%, 시험군 6.7%), 비인두염 (위약군 5.8%, 시험군 6.7%)이었다.

심각한 감염

심각한 감염은 위약군에서 1명 (0.8%)의 시험대상자에서 보고되었고 시험군에서는 없었다.

피부 반응

표피 및 진피 유해사례 (예. 피부염, 습진 및 발진)는 위약군에서 4명 (3.3%), 시험군에서 5명 (4.2%)의 시험대상자에서 보고되었다.

턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 보고된 바 없다.

혜장염

혜장염은 위약군에서 1명(0.8%), 시험군에서 1명(0.8%)의 시험대상자에서 보고되었다.

새로운 악성 종양

새로운 악성 종양은 위약군에서는 발생하지 않았고 시험군에서는 4명 (3.3%)의 환자에서 보고되었다 (3명은 전립선암, 1명은 기저세포암종).

③ 글루코코르티코이드 유발성 골다공증의 치료

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 치료에 대한 이 약의 안전성은 7.5 mg/일 이상의 경구 프레드니손(또는 동등)으로 치료받은 20~94세(평균 연령 63세)의 795명의 환자(남성 30%, 여성 70%)을 대상으로 한 2년, 무작위, 다기관, 이중 눈가림, 평행군, 활성 대조 임상시험의 1년차 1차 분석에서 평가되었다. 총 384명의 환자는 5 mg의 경구 비스포스포네이트(활성 대조군)를 매일 복용하였고 394명의 환자는 이 약 60 mg을 매 6개월마다 1회 피하 투여 받았다. 모든 환자는 매일 칼슘 1000 mg과 비타민 D 800 IU 이상을 보충하도록 하였다.

모든 원인에 의한 사망률은 활성 대조군에서는 0.5% (n = 2), 시험군에서는 1.5% (n = 6)이었다. 중대한 유해사례 발생률은 활성 대조군에서는 17%, 시험군에서는 16%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 활성 대조군, 시험군 각각 3.6%, 3.8%였다.

글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자의 2% 이상에서 보고되었으며, 활성 대조군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 아래 표에 기술되어 있다.

표 2. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증 환자에 대한 임상시험 결과 2% 이상에서 보고되었으며, 활성 대조군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응

약물이상반응	시험군	경구 일일
	(N = 394) n (%)	비스포스포네이트 약물 (활성대조군) (N = 384) n (%)
등 통증	18 (4.6)	17 (4.4)
고혈압	15 (3.8)	13 (3.4)
기관지염	15 (3.8)	11 (2.9)
두통	14 (3.6)	7 (1.8)
소화 불량	12 (3.0)	10 (2.6)
요로 감염	12 (3.0)	8 (2.1)
상부 복통	12 (3.0)	7 (1.8)
상기도 감염	11 (2.8)	10 (2.6)

약물이상반응	시험군	경구 일일
	(N = 394) n (%)	비스포스포네이트 약물 (활성대조군) (N = 384) n (%)
변비	11 (2.8)	6 (1.6)
구토	10 (2.5)	6 (1.6)
현기증	9 (2.3)	8 (2.1)
낙상	8 (2.0)	7 (1.8)
류마티스성 다발성 근육통*	8 (2.0)	1 (0.3)

* 기저 류마티스성 다발성 근육통의 악화 사례

턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 보고된 바 없다.

비정형 전자하부(subtrochanteric) 및 골간(diaphyseal) 골절

이 약을 투여한 환자 1 명에서 비정형 대퇴골 골절이 보고되었다. 비정형 대퇴골 골절 진단 시점까지 이 약에 노출된 기간은 8.0 개월이었다.

심각한 감염

심각한 감염은 활성 대조군에서 15 명 (3.9%), 시험군에서 17 명 (4.3%) 보고되었다.

피부 반응

표피 및 진피 이상사례 (예. 피부염, 습진 및 발진)는 활성 대조군에서 16 명 (4.2%), 시험군에서 15 명 (3.8%)의 시험대상자에서 보고되었다.

④ **안드로겐 차단요법(Androgen Deprivation Therapy)을 받고 있는 비전이성 전립선암 환자 또는 아로마타제 저해제(Aromatase Inhibitor) 보조요법을 받고 있는 여성 유방암 환자의 골 소실 치료**

안드로겐 차단요법을 받고 있는 남성 비전이성 전립선암 환자의 골 소실 치료에 대한 이 약의 안전성은 48~97 세의 남성 1468 명을 대상으로 한 3 년, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 임상시험에서 평가되었다. 총 725 명의 남성은 위약, 731 명은 이 약 60 mg 을 매 6 개월마다 1 회 피하 투여받았다. 모든 남성은 매일 칼슘 1000 mg 과 비타민 D 400 IU 이상을 보충하도록 하였다.

중대한 유해사례의 발생률은 위약군에서 30.6%, 시험군에서 34.6%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군에서 각각 6.1%, 7.0%였다.

아로마타제 저해제 보조요법을 받고 있는 비전이성 유방암 여성 환자의 골 소실 치료에 대한 이 약의 안전성은 35~84 세의 폐경 후 여성 252 명을 대상으로 한 2 년, 무작위, 이중 눈가림, 위약 대조 다국가 임상시험에서 평가되었다. 총 120 명의 여성은 위약, 129 명은 이 약 60 mg 을 매 6 개월마다 1 회 피하 투여받았다. 모든 여성은 매일 칼슘 1000 mg 과 비타민 D 400 IU 이상을 보충하도록 하였다.

중대한 유해사례의 발생률은 위약군에서 9.2%, 시험군에서 14.7%였다. 유해사례로 인해 임상시험을 중단한 시험대상자 비율은 위약군, 시험군에서 각각 4.2%, 0.8%였다.

안드로겐 차단요법을 받고 있는 전립선암 환자 또는 아로마타제 저해제 보조 요법을 받고 있는 유방암 환자에서 이 약 투여 후 10% 이상에서 보고되고, 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고된 약물이상반응은 관절통 (위약군 13.0%, 시험군 14.3%)과 등 통증 (위약군 10.5%, 시험군 11.5%)이었다. 팔다리 통증 (위약군 7.7%, 시험군 9.9%)과 근골격통 (위약군 3.8%, 시험군 6.0%)도 보고되었다. 안드로겐 차단요법을 받고 있는 남성 비전이성 전립선암 환자에서 높은 빈도로 백내장이 관찰되었다 (위약군 1.2%, 시험군 4.7%). 저칼슘혈증 (혈청 칼슘 < 8.4 mg/dL)은 시험군 시험대상자에서만 1 개월 시점 방문에서 보고되었다 (위약군 0%, 시험군 2.4%).

2) 시판 후 사용경험

이 약 시판 후 다음과 같은 약물유해반응이 보고되었다.

- 약물 관련 과민반응: 아나필락시스, 발진, 두드러기, 얼굴부종, 흥반
- 저칼슘혈증: 중증 증상성 저칼슘혈증
- 중증 사례를 포함한 근골격통
- 부갑상선 호르몬 (PTH): 중증 신 손상 환자 (크레아티닌 청소율 < 30 mL/min) 또는 투석을 받고 있는 환자에서 혈청 PTH 의 뚜렷한 상승
- 이 약 중단 후 다발성 척추 골절
- 피부 및 점막의 태선모양 약물 발진 (예, 편평태선 유사반응)
- 탈모
- 과민성 혈관염
- DRESS 증후군

3) 면역원성

이 약은 다른 치료용 단백질처럼 면역원성이 나타날 가능성이 있다. 이 약을 5년까지 투여한 시험대상자의 1% 미만 (8113 명 중 55 명)에서 이 약에 대한 항체가 생성되었다. 이들 중 중화항체에 대하여 양성을 보인 시험대상자는 없었다. 항체 생성이 약동학 프로파일, 독성 프로파일 또는 임상반응의 변화와 연관이 있다는 증거는 없었다.

4) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 3,221 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 19.25% (613/3,221, 총 1,057 건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 0.09% (3 명/3,221 명, 4 건)	예상하지 못한 약물이상반응 0.65% (21 명/3,221 명, 26 건)
때때로 (0.1 ~ 5%미만)	전신장애 및 투여부위 병태		통증
드물게 (0.1% 미만)	중독 및 시술 합병증		대퇴골 골절, 척추 압박 골절
	각종 위장관 장애		설사
	감염 및 기생충 감염	폐렴	치주염
	전신 장애 및 투여부위 병태		발열, 홍통, 주사부위 타박상
	손상, 중독 및 시술 합병증	척추 압박 골절	
	근골격 및 결합 조직 장애		근육 연축, 턱통증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애		호흡곤란
	대사 및 영양 장애		섭식저하, 식욕 감소, 고지혈증

4. 일반적 주의

1) 동일 주성분을 함유하는 의약품

이 약은 엑스지바주와 동일한 주성분 (데노수맙)을 함유한다. 이 약을 투여 중인 환자는 엑스지바주를 투여해서는 안 된다.

2) 과민반응

이 약을 투여한 후 아나필락시스를 포함한 임상적으로 유의한 과민반응이 보고되었다. 해당 증상은 저혈압, 호흡 곤란, 목이 조이는 현상, 얼굴 및 상기도 부종, 가려움, 두드러기를 포함한다. 아나필락시스 또는 기타 임상적으로 유의한 알레르기 반응이 발생하는 경우, 적절한 치료를 시작하고 이 약의 추가 투여를 중단해야 한다.

3) 저칼슘혈증 및 무기질 대사

이 약은 저칼슘혈증을 악화시킬 수 있다. 저칼슘혈증이 있는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 칼슘 및 비타민 D를 적절히 섭취하여 저칼슘혈증을 치료해야 한다. 저칼슘혈증 및 무기질 대사 장애가 되기 쉬운 환자 (예. 부갑상선 기능 저하증의 병력, 갑상선 수술, 부갑상선 수술, 흡수장애 증후군, 소장 절제, 중증의 신기능 장애 [크레아티닌 청소율 < 30 mL/min 또는 투석을 받는 중])의 경우, 치료 중, 특히 치료 시작 후 처음 몇 주 동안 칼슘 및 무기질 (인 및 마그네슘) 수치를 임상적으로 모니터링할 것을 적극 권장한다. 몇몇의 시판후 사례에서, 저칼슘혈증은 몇 주 혹은 몇 달 동안 지속되었으며 빈번한 모니터링과 정맥투여 및/또는 경구 칼슘 보충(비타민 D와 함께 또는 비타민 D 없이)을 필요로 하였다.

이 약 투여 후의 저칼슘혈증은 중증의 신기능 장애 환자[크레아티닌 청소율 < 30 mL/min] 또는 투석을 받고 있는 환자에게 유의한 위험 요인이다. 이러한 환자들은 또한 혈청 부갑상선호르몬 (PTH)의 뚜렷한 상승을 보일 수 있다. 투석을 받고 있는 환자를 포함한 중증의 신기능 장애 환자에게 저칼슘혈증의 증상과 적절한 칼슘 및 비타민 D 보충을 통해 칼슘수치를 유지하는 것이 중요함을 알린다.

모든 환자는 칼슘 및 비타민 D를 적절하게 보충해야 한다.

4) 턱뼈 괴사

턱뼈 괴사는 자연적으로 일어날 수 있으며, 일반적으로 발치 및/또는 치유가 지연된 국소 감염과 연관성이 있다. 이 약을 투여한 환자에서 턱뼈 괴사가 보고되었다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 정기적인 구강검사를 실시해야 하며, 환자의 턱뼈 괴사 위험인자를 평가하는 것이 중요하다. 침습성 치과 시술 (예. 발치, 치아 임플란트, 구강 수술), 암 진단, 병용투여 약물

(예. 화학요법제, 코르티코스테로이드제, 혈관생성 억제제), 구강 위생 불량, 동반질환(예. 치주질환 및/또는 기타 기존에 있었던 치과 질환, 빈혈, 응고병증, 감염, 부적합 의치)과 같은 턱뼈 괴사 위험인자가 있는 환자에게 이 약을 투여하기 전에, 적절한 예방치과학적 검사가 고려되어야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 구강위생을 양호하게 관리하도록 하여야 한다. 턱뼈 괴사와 관련이 있는 약물을 병용투여 하는 경우, 턱뼈 괴사 발생의 위험을 높일 수 있다. 턱뼈 괴사의 위험은 이 약에 노출되었던 기간에 따라 증가한다.

이 약을 투여하는 동안 침습성 치과 시술을 피한다. 침습성 치과 시술이 불가피한 환자의 경우, 의사 및/또는 구강외과 의사의 임상적 판단으로 개별적 유익성/위험성 평가에 근거하여 각 환자에 대한 관리 계획을 세워야 한다.

이 약으로 치료하는 중에 턱뼈 괴사가 있는 것으로 의심되거나 턱뼈 괴사가 나타난 환자의 경우, 치과 의사나 구강외과 의사의 치료를 받아야 한다. 이들 환자의 경우, 턱뼈 괴사를 치료하기 위한 광범위한 치과적 수술은 상태를 악화시킬 수 있다. 이 약으로 치료하는 동안 턱뼈 괴사가 발생한 환자에게는 상태가 회복될 때까지 개인의 유익성-위험성 평가에 근거하여 치료의 일시적 중단을 고려해야 한다.

5) 비정형 전자하부 및 골간 대퇴골 골절

이 약을 투여 받은 환자에서 골간부의 비정형 저강도(low-energy) 골절 또는 저외상(low trauma) 골절이 보고되었다. 이러한 골절은 대퇴골 소전자(lesser trochanter) 바로 아래부터 과상부 상면(supracondylar flare) 바로 윗부분까지 대퇴골 골간부 어느 부위에서나 발생할 수 있으며, 분쇄에 대한 증거 없이 가로 또는 짧은 사선 방향으로 나타난다. 항재흡수 약물 치료를 받지 않은 골다공증 환자에서도 이러한 골절이 발생하므로 인과 관계는 확립되지 않았다.

비정형 대퇴골 골절은 가장 흔히, 영향 받은 부위에 외상이 경미하거나 전혀 없이 발생한다. 이는 양쪽 모두 발생할 수 있으며 다수의 환자들이 완전 골절(complete fracture)이 발생하기 수주에서 수개월 전에 영향 받은 부위에서 보통 둔하면서 아린 허벅지 통증과 같은 전구 통증을 보고하였다. 일부에서 골절이 발생했을 때 글루코코르티코이드 제제(예. 프레드니손) 치료를 병행하였다고 보고되었다.

환자에게 이 약을 투여하는 동안 새롭거나 특이한 허벅지, 엉덩이, 또는 서혜부 통증을 보고할 것을 권고한다. 허벅지 또는 서혜부 통증이 나타난 환자는 비정형 골절을 의심해야 하며 불완전 대퇴골 골절을 배제하기 위하여 평가해야 한다. 비정형 대퇴골 골절이 나타난 환자는

반대쪽 팔다리에서 골절의 증상 및 징후가 있는지의 여부 또한 평가해야 한다. 유익성-위험성 평가 기간동안, 이 약의 투여 중단은 환자 개별적으로 고려되어야 한다.

6) 이 약의 치료 중단 후 다발성 척추 골절

이 약의 치료를 중단할 경우 다발성 척추 골절을 포함한 골절 위험이 증가한다. 이 약은 골전환(bone turnover)을 크게 억제하는데, 이 약 치료를 중단하면 투여 중단 후 9개월째 골전환율이 치료 전보다 증가하고, 중단 후 24개월째 치료 전 수준으로 다시 돌아오는 것으로 보고되었다. 또한, 골밀도는 이 약 투여 중단 후 18개월 이내에 치료 전 수준으로 돌아간다.

새로운 척추 골절은 이 약의 마지막 투여 후 빠르게는 7개월째에(평균 19개월) 발생하였다. 과거의 척추 골절력은 이 약 중단 후 나타날 수 있는 다발성 척추 골절의 예측인자이다. 이 약의 치료 시작 전 개개인의 이익-위험도를 평가해야 한다.

만약 이 약의 치료를 중단한다면, 환자는 대체 골흡수 억제제 치료로 전환해야 한다.

7) 심각한 감염

폐경 후 골다공증 여성 7800명 이상을 대상으로 한 임상시험에서, 입원을 야기한 심각한 감염이 위약군보다 시험군에서 더 빈번하게 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에서 복부 감염, 요로 감염, 귀 감염, 심각한 피부 감염이 더 빈번하게 나타났다. 이 약을 투여한 환자들에서 심장내막염도 더 빈번하게 보고되었다. 기회 감염 발생률은 위약군과 시험군이 유사하였으며, 전체 감염 발생률도 두 군에서 유사하였다. 만약 환자들이 봉와직염(연조직염)을 포함한 중증의 감염 징후나 증상을 보이면, 신속히 진료를 받을 것을 권고한다.

면역억제제를 병용 투여하거나 면역계가 손상된 환자의 경우, 심각한 감염의 위험이 증가할 수 있다. 이 약을 투여하기 전에, 이런 환자에 대하여 유익성-위험성 프로파일을 고려한다. 이 약으로 치료하는 동안 심각한 감염이 나타난 환자의 경우, 의사는 이 약의 투여 지속에 대한 필요성을 평가해야 한다.

8) 피부 유해사례

폐경 후 골다공증 여성 7800명 이상을 대상으로 한 대규모 임상시험에서, 피부염, 습진, 발진 같은 표피 및 진피에 대한 유해사례가 위약군보다 시험군에서 유의하게 더 높은 비율로 발생하였다. 이들 증상의 대부분은 투여 부위에 특이적이지 않았다. 중증의 증상이 나타나면, 이 약의 투여 중단을 고려한다.

9) 골격근 통증

시판 후 조사 결과, 이 약을 투여한 환자에서 뼈, 관절의 불능 및/또는 근육 통증이 종종으로, 때때로 발생하였다. 증상 발현 시기는 이 약 투여 시작 후 하루에서 수개월까지 다양하였다. 종종 증상 발생 시 이 약 투여 중단을 고려해야 한다.

10) 골 교체 억제

폐경 후 골다공증 여성을 대상으로 한 임상시험에서, 골 표지자 측정 및 골조직 형태 계측으로 입증되었듯이 이 약 투여는 골 재형성을 유의하게 억제하였다. 이런 발견의 유의성과 이 약의 장기 투여가 미치는 영향은 알려져 있지 않다. 이 약에서 관찰된 골 재형성 억제 정도와 관련된 장기적인 결과는 턱뼈 괴사, 비정형 골절, 골절의 치료 지연 같은 유해사례의 원인이 될 수 있다. 이런 결과에 대하여 환자들을 모니터링한다.

11) 이 약을 투여한 환자를 대상으로 운전 또는 중장비 사용 능력에 대한 영향 연구는 수행되지 않았다.

5. 상호작용

에타너셉트(주 1 회 50 mg 피하 주사)로 치료받은 낮은 골밀도와 류마티스 관절염을 가진 폐경 후 여성환자 19 명을 대상으로 한 임상시험에서 이 약 1 회 용량(60 mg 피하 주사)이 이전 에타너셉트 투약 7 일 후에 투여되었다. 에타너셉트 약물동태학의 임상적으로 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

사이토크롬 P450 기질

폐경 후 골다공증 여성 17 명을 대상으로 한 임상시험에서 미다졸람(경구 2 mg)을 이 약 1 회 용량(60 mg 피하 주사) 투약 2 주(이 약의 T_{max} 의 근사치) 후에 투여하였다. 이 약은 사이토크롬 P450 (CYP3A4)로 대사되는 미다졸람의 약물동태학에 영향을 미치지 않았다. 이는 이 약이 폐경 후 골다공증 여성에서 CYP3A4 에 의해 대사되는 약물의 약물동태학을 변화시키지 않음을 나타낸다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험성 요약

이 약은 태아 손상을 일으킬 수 있기 때문에 임신한 여성에서의 사용이 금기이다. 임신한 여성에게서 어떤 종류든 이상 발달에 대한 약물 관련 위해성에 대한 정보를 제공할 수 있는 이 약의 임부 사용 정보는 충분하지 않다. 사이노몰거스 원숭이에서 임신 기간 동안 매달 체중에

근거한 사람에서의 추천 용량의 50 배 높은 용량으로의 이 약의 자궁 내 노출은 유산, 사산, 출생 후 사망의 증가 및 림프절 결여, 비정상적 뼈 성장, 그리고 신생아 성장 저하를 증가시켰다.

데이터

동물시험 데이터

출생 전 발달에 대한 이 약의 영향은 사이노몰거스 원숭이와 유전자 제거로 RANK 리간드(RANKL)를 없앤 유전자 결손 마우스에서 연구되었다. 임신 20 일째에서 시작해서 임신 전체 기간 동안 이 약을 체중에 근거한 사람에서의 추천 용량의 50 배 높은 용량에 해당하는 약리학적 활성 용량으로 피하 투여한 사이노몰거스 원숭이에서 유산, 사산, 출생 후 사망이 증가하였다. 새끼에서 겨드랑이, 서혜부, 아래 턱, 장간막 림프절 결여, 비정상적 뼈 성장, 골강도 감소, 조혈 감소, 치아 형성이상, 치열 부정, 신생아 성장 감소가 발견되었다. 출생부터 1 개월까지의 영아기 동물은 측정 가능한 이 약 혈중 농도를 보였다(모체 농도의 22-621%).

출생부터 6 개월까지 회복 기간 후, 골질(quality)과 골강도는 정상으로 돌아왔다. 치아 형성이상은 분명하였으나 치아 맹출(이돋이)에 대한 이상 영향은 없었다. 아래 턱과 장간막 림프절은 작지만 존재하였으나 겨드랑이와 서혜부 림프절 결여는 남아있었다. 회복된 동물 한 마리의 여러 조직에서 아주 적은 정도에서 중등도의 무기질 침착이 관찰되었다. 출산 전 모체 손상의 증거는 없었다; 출산하는 동안 드물게 모체에 대한 이상 영향이 발생하였다. 모체 유선 발달은 정상이었다. 50 mg/kg 용량만 평가되어 이 시험에 대하여 태자 최대무독성량(NOEL)은 확립되지 않았다. 자궁에서 이 약에 노출되었던 6 개월령의 새끼 암컷의 유선 조직병리는 정상이었다; 그러나, 발달 및 수유에 대해 완전히 평가되지 않았다.

RANKL 결손 마우스에서 RANKL (데노수맙의 표적)이 없으면 태자 림프절 무발생(agenesis)을 일으켰고, 출생 후의 치아 상태 및 뼈 성장에 장애를 야기하였다. 임신한 RANKL 결손 마우스는 모체 유선의 변형 성숙을 보였고 이는 수유 장애를 야기하였다.

이 약에 의한 최기형성을 일으키지 않는 용량은 알려지지 않았다. 하지만, 사이노몰거스 원숭이에서 22.9 ng/mL의 C_{max} 가 이 약의 NOEL(RANKL 을 저해하지 않음)로 확인되었다).

2) 수유부

위험성 요약

사람의 모유에서의 이 약의 존재 여부, 수유 받은 영아에의 영향, 또는 모유 생성에 대한 영향과 관련된 정보는 없다. 사이노몰거스 원숭이의 모유에서 이 약 마지막 용량 투여 후 1 개월까지 이 약이 검출되었으며(모유 : 혈청 비 0.5% 이하) 모체 유선 발달은 정상이었고 수유 장애도

없었다. 그러나, RANKL 결손 마우스가 모체 유선의 변형성숙을 보였으며 이로 인해 수유 장애를 보였다.

3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성

동물 시험 결과에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 일으킬수 있다.

임신 검사

이 약의 치료를 시작하기에 앞서, 임신 가능성이 있는 여성의 임신 상태를 확인한다.

피임

여성

가임 여성에게 치료 기간 동안과 이 약을 마지막으로 투여한 후 최소 5 개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권장한다.

남성

이 약은 이 약을 투여 받은 남성의 정액 중 낮은 농도(혈청 노출의 약 2%)로 존재하였다. 성관계를 통해 여성 배우자에게 전달될 수 있는 이 약의 최대량은 처방량인 60 mg 을 피하주사 하였을때 보다 11,000 배, 원숭이에서의 NOEL 보다 최소 38 배 낮다.

따라서, 여성 배우자 혹은 태아가 정액으로 인하여 약물학적으로 의미있는 농도의 이 약에 노출될 것으로는 보이지 않으므로 남성의 콘돔 사용은 필요하지 않다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아의 높은 뼈 성장 속도 및 이 약의 장골 성장과 생치에 대한 잠재적 부정적 영향으로 인하여 4 세 이하의 소아에게 권장되지 않는다. 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

이 약은 성장판이 열려 있는 소아의 뼈 성장 장애를 일으킬 수 있으며, 치아 맹출(이돋이)을 저해할 수 있다. 신생자기의 랫드에 Fc 와 결합한 osteoprotegerin (OPG-Fc)을 10 mg/kg 용량 이하로 투여하여 RANKL(이 약 치료의 표적)을 저해하는 것은 뼈 성장 및 치아 맹출(이돋이) 저해와 관련이 있었다. 체중(mg/kg)에 기초하여, 청소년기의 영장류에 데노수맙을 사람 권장용량(60 mg 을 매 6 개월마다 투여) 보다 10 배 및 50 배 (10, 50 mg/kg 용량) 투여하였을 때, 비정상적 성장판이 나타났고, 이는 이 약의 약리학적 활성과 일치하는 것으로 간주된다.

자궁 내에서 데노수맵에 노출되었던 사이노물거스 원숭이는 골이상, 겨드랑이, 서혜부, 아래턱, 및 장간막의 림프절 결여, 조혈 감소, 치열 부정(malalignment), 신생아 성장 감소를 보였다. 출생 후 노출이 중단되었을 때 골이상은 회복되었지만, 겨드랑이와 서혜부의 림프절은 출생 후 6개월에도 결여되어 있었다.

8. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

이 약의 임상시험에 참여한 총 시험대상자 중, 9943 명(76%)은 65 세 이상이었으며, 3576 명(27%)은 75 세 이상이었다. 남성 골다공증 시험대상자 중 133 명(55%)은 65 세 이상이었으며 39 명(16%)은 75 세 이상이었다. 글루코코르티코이드 유발성 골다공증 시험대상자 중, 355 명(47%)은 65 세 이상이었으며 132 명(17%)은 75 세 이상이었다. 고령 환자와 젊은 환자 사이에서 이 약의 안전성 및 유효성은 전반적인 차이를 보이지 않았으며, 다른 임상적 경험의 보고 결과 고령 환자와 젊은 환자 사이의 반응 차이가 없었으나, 일부 고령 환자에서 이 약에 대해 더 큰 감수성을 보였다.

9. 신 장애 환자에 대한 투여

신 장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

임상시험에서 중증의 신기능 장애 환자(크레아티닌 청소율 < 30 mL/min) 또는 투석을 받고 있는 환자에서 저칼슘혈증의 위험이 더 높았다. 이 약을 중증의 신기능장애 환자나 투석을 받고 있는 환자에게 투여하였을 때의 유익성-위험성 프로파일을 고려해야 한다. 칼슘 및 무기질 수치(인 및 마그네슘)를 임상적으로 모니터링하는 것을 적극 권장한다. 중증의 신기능장애 환자나 투석을 받고 있는 환자가 적절한 양의 칼슘 및 비타민 D 를 복용하는 것이 중요하다.

10. 간 장애 환자에 대한 투여

이 약의 약동학에 대한 간 장애의 영향을 평가한 임상시험은 없다.

11. 과량 투여시의 처치

이 약을 과량 투여한 경험은 없다. 임상시험에서 이 약은 매 4 주마다 180 mg 까지 투여된 바 있다 (6 개월 이상 누적 용량 1080 mg 까지).

12. 적용상의 주의

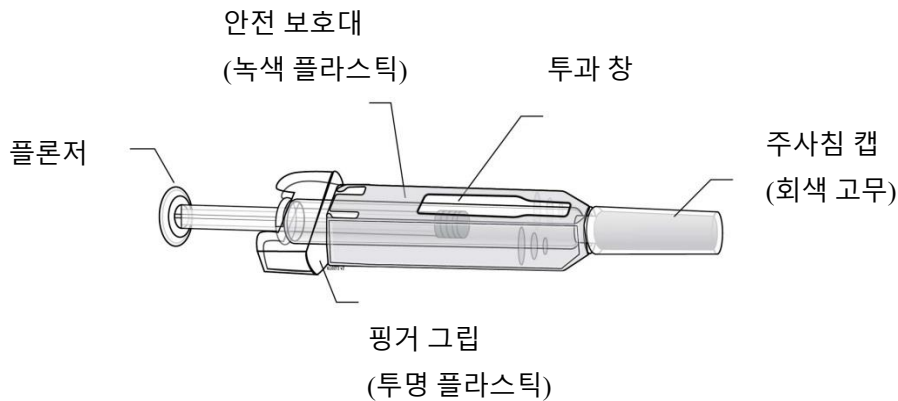
- 1) 투여하기 전에, 약액과 용기 내에 이물이나 변색이 있는지 육안으로 확인한다. 이 약은 미량의 반투명 또는 흰색의 단백질성 입자를 함유할 수 있는 투명하고 무색 내지 연한

노란색의 액체이다. 이 약이 변색되거나 탁한 경우, 또는 이 약에 많은 입자나 이물이 관찰될 경우에는 사용하지 않는다.

- 2) 단회투여용 프리필드시린지에 장착된 회색 주사침 캡은 건조 천연 고무(라텍스 유도체)를 함유하므로, 라텍스에 민감한 사람은 이를 만져서는 안 된다.
- 3) 투여하기 전에 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장상태로 방치하여 실온(최대 25°C 까지)이 되도록 할 수 있다. 이 과정은 일반적으로 약 15~30 분 정도 걸린다. 이 약을 다른 방법으로 따뜻하게 하면 안 된다.
- 4) 주사침 보호대가 장착된 프리필드시린지의 사용법은 아래와 같다

중요: 우발적으로 주사침에 찔리는 것을 최소화하기 위하여, 이 약에는 녹색의 보호대가 장착되어 있다.

투여하기 전에 주사침 앞쪽으로 녹색의 보호대를 밀어서는 안 된다. 이럴 경우, 프리필드시린지는 잠기게 되어, 투여가 안 된다.

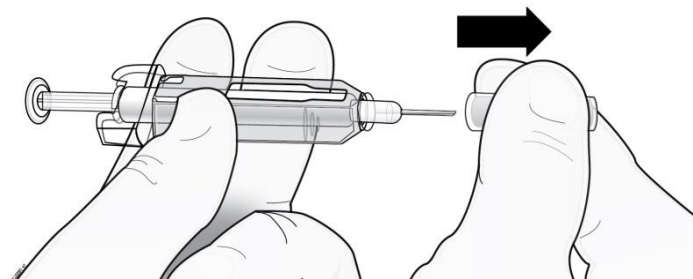


투여가 끝난 후에, 녹색의 안전 보호대를 수동으로 활성화시킨다 (주사침 위로 민다).

단회투여용 프리필드시린지의 회색 주사침 캡은 건조 천연고무 (라텍스 유도체)를 함유하므로 라텍스에 민감한 사람은 이를 만져서는 안 된다.

① 1 단계: 회색 주사침 캡을 제거한다

주사침 캡을 제거한다.



② 2 단계: 피하에 주사한다

주사할 부위를 선택한다. 이 약의 권장 주사 부위는 상완 또는 허벅지 위쪽 또는 복부다.



피하에 주사침을 삽입하고 용액 전량을 투여한다. 근육이나 혈관에 투여하지 않는다.



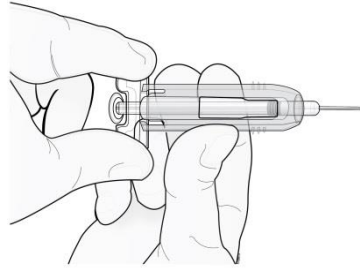
회색 주사침 캡을 주사침에 다시 끼우지 않는다.

③ 3 단계: 녹색의 안전 보호대를 주사침 위로 즉시 민다
주사침을 몸의 반대 방향으로 향하게 한 후,

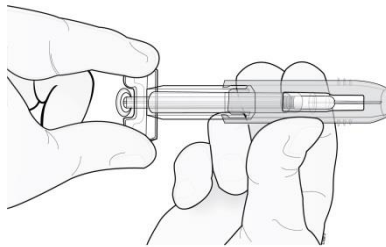
한 손으로 투명한 플라스틱 소재의 핑거 그립을 잡는다. 다른 손으로 녹색의 안전보호대의 아래 부분을 잡고 보호대가 안전하게 잠기고/또는 '딸깍' 소리가 들릴 때까지 주사침 앞쪽으로

부드럽게 민다. 녹색 안전보호대를 주사침 위로 밀 때 너무 세게 잡지 않는다. - 안전보호대를 잡고 부드럽게 밀 때, 쉽게 움직인다.

투명한 핑거그립을 잡는다.



녹색의 안전보호대를 주사침위로 부드럽게 밀면 보호대가 안전하게 잠긴다. 녹색 안전보호대를 주사침 위로 밀 때 너무 세게 잡지 않는다.



가까이에 있는 주사기 폐기처리함에 시린지와 주사침 캡을 즉시 폐기한다. 사용한 시린지에 주사침 캡을 다시 끼우지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 이 약은 원래 포장상태로 동결을 피하여 냉장(2~8°C) 보관한다. 투여하기 전에, 이 약을 냉장고에서 꺼낸 후 원래 포장상태로 실온(최대 25°C 까지)이 되도록 할 수 있다.
- 2) 일단 이 약을 냉장고에서 꺼내면 25°C 를 넘는 온도에 노출시켜서는 안 되며 14 일 이내에 사용해야 한다. 14 일 이내 사용하지 않은 것은 버린다. 포장기재에 기재된 사용기한이 경과한 후에는 이 약을 사용하지 않는다.
- 3) 직접적인 빛과 열 접촉을 차단한다.
- 4) 이 약을 격렬히 흔들지 않는다.

[저장방법]

밀봉용기, 동결을 피하여 차광, 냉장 (2~8°C)보관

[포장단위]

1 개 X 프리필드시린지 (1 mL)/박스

[사용기한]

외부포장기재 참조 (년/월/일)

[제조의뢰자]

Amgen Inc.

One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, USA

[제조자]

1) 원료의약품

Amgen Singapore Manufacturing Pte. Ltd (ASM)

1 Tuas View Drive Singapore 637026

2) 완제의약품, 포장 및 라벨링

Amgen Manufacturing Limited (AML)

State Road 31, Kilometer 24.6 Juncos, Puerto Rico 00777, USA

[수입자]

암젠코리아(유)

대한민국 서울특별시 중구 을지로 5 길 19, 20 층

- 제품이 분해, 변질, 손상, 오염, 또는 유효기간이 지난 경우 구입한 약국, 의원, 병원 또는 도매상에서 교환할 수 있습니다. 구입처에서 교환 또는 환불 받으시기 바랍니다.
- 소비자피해보상규정에 따라 소비자 피해보상을 받을 수 있습니다.
- 의약품부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원 (Tel: 1644-6223, www.drugsafe.or.kr)
- 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<http://nedrug.mfds.go.kr>) 또는 암젠코리아(유) 웹사이트 (www.amgen.co.kr)에서 개정된 최신 제품설명서를 확인하실 수 있습니다.
- 암젠코리아(유) 연락처: 00798 611 3554 (수신자부담) / 02-3434-4899 / medinfo.JAPAC@amgen.com

개정일자: 2021.10.29

개정번호: KRPROPI09

프롤리아® 는 Amgen Inc., Amgen 의 자회사 및 지사에 의해 등록된 상표입니다.