

젬플라®주 (파리칼시톨)
Zemplar® (Paricalcitol)

전문의약품

정맥주사용

[성상]

무색투명한 주사액이 든 바이알

[원료약품 및 분량]

1 밀리리터 중,

유효성분(주성분) : 파리칼시톨(USP).....5 마이크로그램

기타 첨가제 : 에탄올, 프로필렌글리콜, 주사용수

[효능효과]

만성신부전과 관련된 이차적 부갑상샘기능항진증의 치료 및 예방

[용법용량]

이 약의 적절한 용량은 각 환자에 따라 주의 깊게 결정되어야 한다.

만성신부전 환자에서 현재 인정되는 완전한 부갑상샘호르몬(intact PTH) 수치의 목표 범위는 요독증이 없는 정상치 상한의 1.5 ~ 3 배보다 높지 않다. 이 약의 권장 초기용량은 2 일 1 회 또는 이보다 빈번하지 않은 빈도로 투석 시 0.04 ~ 0.1 µg/kg(2.8 ~ 7 µg)을 일시주사한다. 0.24 µg/kg(16.8 µg) 이상 고용량 투여에 대해서는 충분한 임상연구가 이루어지지 않았다. 만족할만한 반응이 관찰되지 않으면 투여용량을 2 ~ 4 주 간격으로 2 ~ 4 µg 씩 증량하나 용량증가는 각 환자에 따라 결정되어야 한다. 용량조절 기간에는 혈청 칼슘(Ca) 수치 및 인(P) 수치를 좀 더 자주 모니터링해야 하며 만일 칼슘 수치 상승(11.5 mg/dL 이상이 1 회라도 발생) 또는 칼슘과 인의 곱(Ca×P)이 75 이상으로 관찰되면 이들이 정상화될 때까지 즉시 약물 용량을 줄이거나 투여를 중지하여야 한다. 이후 정상 수치를 찾으면 저용량부터 재투여를 시작해야 한다. 치료에 반응하여 부갑상샘호르몬 수치가 감소함에 따라 이 약의 용량 감소가 필요할 수 있다.

제시된 용량 가이드라인	
부갑상샘호르몬 수치	이 약의 용량
동일 또는 증가	증가
30 % 미만 감소	증가
30 % 이상 ~ 60 % 미만 감소	유지
60 % 이상 감소	감소
정상치 상한의 1.5 배 ~ 3 배(150 ~ 300 pg/mL)	유지

투여 전 육안으로 불용성 이물과 변색을 검사하고, 사용하고 남은 약은 버린다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 이 약의 급성 과량 투여는 고칼슘혈증을 유발하고, 응급조치가 필요할 수 있다. 용량 조절 동안, 혈중 칼슘과 인 농도를 주 2 회 정도 주의 깊게 모니터링해야 한다. 만약 임상적으로 현저한 고칼슘혈증이 발생하면 용량을 줄이거나 투여를 중단해야 한다. 이 약의 만성 투여는 고칼슘혈증, 칼슘과 인의 곁(Ca×P) 상승 및 전이성 석회화의 위험을 유발할 수 있다. 고칼슘혈증과 관련된 비타민 D 중독증상과 징후는 다음과 같다.

초기 - 쇠약, 두통, 졸음, 구역, 구토, 구갈, 변비, 근육통, 골통, 금속성 맛

후기 - 식욕부진, 체중 감소, 결막염(석회화), 취장염, 광선공포증, 비루, 가려움, 고열, 리비도 감소, BUN 상승, 고콜레스테롤혈증, AST 와 ALT 상승, 변위성 석회증, 고혈압, 심부정맥, 졸음, 사망 그리고 드물게 명백한 정신병

만성 고칼슘혈증은 전신혈관의 석회화 및 기타 연조직 석회화를 일으킬 수 있다.

2) 임상적으로 현저한 고칼슘혈증 환자의 치료는 이 약의 즉각적인 용량 감소 또는 투여 중지, 저칼슘식이요법, 칼슘보급제의 중단, 환자의 가동화, 체액 및 전해질의 불균형 주의, 전기심전도의 이상여부 평가(디기탈리스 투여 받는 환자에 필수) 및 혈액투석 또는 무칼슘투석물에 의한 복강투석을 포함한다. 혈청 칼슘치는 정상 혈청 칼슘치가 나타날

때까지 자주 모니터링해야 한다.

- 3) 이 약과 인산염 또는 비타민 D 관련 화합물을 병용투여하지 않는다.
- 4) 앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어 이상반응을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 어린이, 노약자 사용시에는 각별히 주의할 것(유리앰플주사제에 한함).

2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 비타민 D 독성의 증거가 있는 환자
- 3) 고칼슘혈증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 중증 간장애 환자
- 2) 케토코나졸을 투여 중인 환자
- 3) 고령자
- 4) 알코올에 고위험 그룹의 환자(이 약은 20 %의 알코올을 함유하고 있다.)
 - (1) 알코올중독자
 - (2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
 - (3) 간질환 환자
 - (4) 간질 환자

4. 이상반응

- 1) 위약 또는 활성 대조군 제 2-3 상 임상시험에서 290 명의 환자가 이 약을 투여 받았다. 이 약과 관련하여 가장 흔하게 나타난 이상반응은 4.1 %의 환자에게 발생한 고칼슘혈증이었다. 고칼슘혈증은 부갑상샘호르몬(parathyroid hormone, PTH)의 과다억제 정도에 의존하며, 적절한 증량법에 의해 최소화 될 수 있다.
4 개의 위약-대조군, 이중맹검, 다기관 임상시험에서 1 ~ 3 개월 동안 이상반응으로 인해 약물투여를 중지한 환자는 이 약 투여군은 62 명 중 6.5 %이고, 위약 투여군은 51 명 중 2.0 %이었다.

이 약과 연관된 가능성이 있는 이상반응 및 빈도를 다음의 표를 이용하여 빈도별로 분류하였다. 매우 자주($\geq 1/10$), 자주($\geq 1/100$, $< 1/10$), 때때로($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 빈도불명(가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

발현부위	이상반응	빈도
감염 및 침습	폐렴, 인플루엔자, 상기도감염, 비인두염	때때로
양성 및 악성 신생물 (낭종 및 용종)	유방암	때때로
혈액 및 림프계	빈혈	때때로
내분비계	부갑상샘저하증	때때로
대사 및 영양계	고칼슘혈증	자주
	저칼슘혈증, 고인산혈증, 식욕감소	때때로
정신신경계	섬망, 혼돈상태, 초조, 불면, 신경증, 안절부절증	때때로
신경계	미각이상, 두통	자주
	뇌혈관 사고, 실신, 간대성근경련증, 어지럼, 감각저하, 감각이상	때때로
눈	결막염	때때로
심장	심정지, 심방조동, 심계항진	때때로
혈관	저혈압, 고혈압	때때로
호흡계, 흉부계 및 종격계	폐부종, 호흡곤란, 좌위호흡, 기침	때때로
위장관계	위장관 출혈, 설사, 변비	자주
	장 허혈, 직장출혈, 구토, 복부불쾌감, 입마름	때때로
피부 및 피하조직	탈모, 가려움발진, 가려움, 피부 화끈거림, 수포	때때로
근골격계, 결합조직 및 골격계	관절통, 관절 경직, 근육통, 근육수축	때때로
생식기계 및 유방	발기부전, 유방통	때때로
전신 및 주사부위	발열, 오한, 주사부위 통증	자주
	보행장애, 부종, 무력증, 권태감, 피로, 심해지는 상태	때때로

검사수치	AST 증가, 임상검사 수치 비정상, 체중감소	때때로
------	---------------------------	-----

- 2) 이 약의 만성 투여는 고칼슘혈증, 칼슘과 인산의 곱(Ca×P) 상승 및 전이성 석회화의 위험을 유발할 수 있다. 칼슘치 상승(11.5 mg/dL 이상이 1 회라도 발생) 또는 칼슘과 인의 곱(Ca×P)이 75 를 초과하지 않도록 한다.
- 3) 4 상 임상시험으로부터의 이상반응 : 1 개의 4 상 용량 결정시험에서 두통(2 %)과 미각 도착(2 %)이 보고되었다.
- 4) II-IV 상 임상시험 또는 시판 후 조사에서 얻어진 추가적인 이상반응들은 다음과 같다.
 - (1) 감염 : 패혈증, 질감염
 - (2) 혈액 및 림프계 : 림프절병증
 - (3) 면역계 : 과민반응, 혈관부종, 후두부종
 - (4) 내분비계 : 부갑상샘기능항진증
 - (5) 대사 및 영양계 : 고칼륨혈증
 - (6) 신경계 : 자극에 무반응, 미각 도착(금속성 맛)
 - (7) 눈 : 녹내장, 눈의 충혈
 - (8) 귀 및 미로계 : 귀의 불편감
 - (9) 심장 : 부정맥
 - (10) 호흡계, 흉부계 및 종격계 : 천명
 - (11) 위장관계 : 연하곤란, 위염, 구역
 - (12) 피부 및 피하조직 : 다모증, 야간발한, 발진, 두드러기
 - (13) 전신 및 주사부위 : 흉부 불편감, 흉통, 부종, 감정이상, 주사부위유출, 말초부종, 통증, 목마름
 - (14) 기타 : 출혈시간연장, 비규칙적 심박동

5) 국내 시판후 조사

국내에서 재심사를 위하여 616 명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계 여부와 상관없이 4.06 % (25 례/616 례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 2.44 %(15 례/616 례)이다. 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 고인산혈증 0.81 %(5/616 명, 5 건), 고칼슘혈증, 상기도감염 각 0.65 %(4/616 명, 4 건)로 나타났다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 착후각 0.49 %(3/616 명,

3 건), 실신, 감각감퇴증, 치은염, 신기능 이상, 골절(병리적)이 각 0.16 % (1/616 명, 1 건)씩 보고되었다. 자발적보고에서 주사부위 동통 5례, 혈관질환 2례가 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 모든 원인에 의한 고칼슘혈증은 디기탈리스의 독성을 강화시킬 수 있으므로 이 약과 병용투여시 주의하여야 한다.
- 2) 만일 부갑상샘호르몬치가 비정상치까지 억제된다면 무력성 골병변(low-turnover 골질환)이 발생할 수 있다.
- 3) 환자를 위한 정보 : 환자가 칼슘보급제와 인을 제한하는 식이요법을 준수하도록 지도해야 한다. 만성신부전 환자는 혈청 인치를 조절하기 위해 적절한 형태의 인산염-결합물이 필요할 수 있으나 알루미늄 함유제제의 과도한 사용은 피해야 한다. 환자에게 고칼슘혈증 증상에 대해 주의 깊게 알려주어야 한다.
- 4) 필수적인 실험실적 검사 : 약물투여 초기에는 혈청 칼슘치와 인치를 자주 측정해야 하며(주 2회) 투여용량 결정 후 최소 월 1회마다 측정해야 한다. 3개월마다 혈청 또는 혈장 부갑상샘호르몬의 측정이 추천되며 만성신부전 환자의 경우 생리적 활성형 부갑상샘호르몬의 신뢰성 있는 검사를 위해 완전한 부갑상샘호르몬(intact parathyroid hormone, iPTH)의 측정이 추천된다. 이 약의 용량 조절시 좀 더 빈번한 실험실적 검사가 필요할 수 있다.
- 5) 이 약은 알코올 20 %를 함유하고 있으므로 알코올중독자에게는 위험하다. 임부, 수유부 및 간질환 또는 간질이 있는 환자와 같은 고위험 그룹도 주의해야 한다.
- 6) 정상 간기능 투여군(n = 10)과 경증(n = 5)에서 중등도(n = 5) 간장애(Child-Pugh 방법으로 구분) 환자에서 파리칼시톨의 분배를 비교하였다. 이 연구에서 비결합 파리칼시톨의 약물동태학은 평가된 간기능 범위에서 유사하였다. 경증에서 중등도 간장애 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다. 파리칼시톨의 약물동태학에서 중증 간장애의 영향은 평가되지 않았다.
- 7) 치료 시작 이전에 고칼슘혈증 병력이 있는 환자들은 이 약물 투여와 연관한 고칼슘혈증 발병 위험이 증가할 수 있다. 이 경우, 빈번한 혈청 칼슘 모니터링 및 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

6. 상호작용

- 1) 이 약은 CYP-450 효소인 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 또는 CYP3A 에 의해 대사되는 약물의 청소율을 저해하거나 CYP2B6, CYP2C9 또는 CYP3A 에 의해 대사되는 약물의 청소율을 유도할 것으로 예상되지 않는다.
- 2) 특정 상호작용에 대한 연구는 행해지지 않았다.
- 3) 모든 원인에 기인한 고칼슘혈증은 디기탈리스의 독성을 강화시키므로 이 약과 병용투여시 주의하여야 한다.
- 4) 고칼슘혈증과 칼슘과 인의 곁(Ca×P)의 상승의 위험이 있으므로 이 약과 인산염 또는 비타민 D 관련 화합물을 병용투여하지 않는다.
- 5) 케토코나졸과 파리칼시톨 캡슐제제의 다용량 약물상호작용 연구에서 케토코나졸은 파리칼시톨의 AUC_{0-∞}를 약 두배 증가시켰다. 파리칼시톨은 CYP3A 에 의해 부분적으로 대사되고 케토코나졸은 CYP3A 효소의 강력한 저해제로 알려져 있으므로 파리칼시톨은 케토코나졸이나 다른 강력한 CYP3A 저해제(예를 들어 아타자나비르, 클래리트로마이신, 이트라코나졸, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신, 보리코나졸)와 병용투여시 주의를 기울여야 한다.
- 6) 알루미늄 함유제제(예, 제산제, 인산염-결합물)는 비타민 D 제제와 장기 병용투여시 혈중 알루미늄 수치 및 알루미늄 골독성이 발생하므로 병용투여하지 않는다.
- 7) 고용량의 칼슘함유제제 또는 티아지드 이뇨제는 고칼슘혈증의 위험을 증가시킨다.
- 8) 마그네슘 함유제제(예, 제산제)는 비타민 D 제제와 병용투여시 고마그네슘혈증을 유발하므로 병용투여하지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 : 이 약의 인체 투여용량인 0.24 µg/kg 의 0.5 배(체표면적 기준, µg/m²)를 토끼에게, 2 배(혈장 노출 농도 기준)를 랫트에게 매일 투여시 경미한 태자 육성 감소(5 %)가 나타났다. 랫트에 20 µg/kg 씩 매주 3 회 투여(체표면적 기준(mg/m²) 인체 투여용량 14 µg(0.24 µg/kg)의 13 배)한 최고용량시험에서 모태에 독성(고칼슘혈증)이 있는 용량에서 랫트 신생아의 사망율이 현저히 증가했다. 자손의 발생에 대한 다른 영향은 관찰되지 않았다. 이 약은 시험용량에서 기형발생이 나타나지 않았다. 이 약의 임부에 대한 적절하고 잘 조절된 연구는 없다. 임신 중에는 이 약의 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 사용되어야 한다.

임신 중 만성 신장질환은 모성 고혈압, 자간전증, 유산, 조산, 양수과다증, 사산, 저체중출생아가 발생할 위험을 증가시킨다.

- 2) 수유부 : 젖에 대한 연구에서 이 약이 유즙 중에 존재했다. 모유 중 이 약의 존재 여부, 모유수유한 영아에 대한 이 약의 영향 및 모유 생산에 대한 이 약의 영향에 대한 정보는 없다. 모유를 통해 이 약에 노출된 영아에 대해서는 발작, 구토, 변비 및 체중감소를 포함하여 고칼슘혈증의 징후와 증상들에 대해 모니터링 해야 한다. 영아에서의 혈청 칼슘농도 모니터링을 고려해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

이 약의 소아(18 세 미만)에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

만성신부전 환자에 대한 3 개의 위약-대조군 3상 시험에서 이 약을 투여 받은 40 명 중 10 명의 환자가 65 세 이상이었고 65 세 이상과 이하의 환자간에 안전성과 유효성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 고인산혈증, PTH 의 과도한 억제를 유발할 수 있다(경고항 참조). 이 약은 투석으로 완전히 제거되지 않는다. 임상적으로 현저한 고칼슘혈증 환자의 치료는 이 약의 즉각적인 용량 감소 또는 투여 중지, 저칼슘 식이요법, 칼슘보급제의 중단, 환자의 가동화, 체액 및 전해질의 불균형 주의, 전기심전도의 이상여부 평가(디기탈리스 투여 받는 환자에 필수) 및 무칼슘투석액에 의한 혈액투석 또는 복막투석을 포함한다. 혈중 칼슘 수치가 정상 범위내로 돌아왔을 때, 저용량으로 이 약의 투여를 다시 시작할 수 있다. 만약 지속적이고 현저하게 혈중 칼슘 수치가 증가한다면, 고려될 수 있는 여러 대체치료제가 있다. 여기에는 이뇨를 유도하는 방법뿐만 아니라 인산염과 코르티코스테로이드제와 같은 약물이 포함된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

발암성, 돌연변이성, 생식 이상

- 1) CD-1 마우스에 대한 104 주 발암성시험에서 1, 3, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (AUC 를 기준으로 0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 과 동등한 용량인 인체 용량 14 μg 에서의 AUC 의 2 ~ 15 배)을 피하투여시 자궁 평활근종과 평활근육종의 발생 증가가 관찰되었다. 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 최고 용량에서 자궁 평활근종 발생율은 대조군과 현저히 달랐다. 랫트에 대한 104 주 발암성시험에서 0.15, 0.5, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (AUC 를 기준으로 0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 과 동등한 용량인 인체 용량 14 μg 에서 노출의 1 ~ 7 배 미만)을 피하투여시 양성 부신 크롬친화세포종의 발생이 증가했다. 랫트에서 크롬친화세포종의 발생 증가는 이 약으로 인한 칼슘 항상성 변화와 관련 있을 수 있다.
- 2) 이 약은 대사적 활성이 있거나 또는 없는 in vitro 상의 에임즈시험(Ames Assay), 마우스 림프종 돌연변이시험 또는 인간 림프세포 염색체 이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았으며 in vivo 상의 마우스 소핵 시험에서도 유전독성의 증거는 없었다.
- 3) 이 약은 암수 랫트에 최대 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [체표면적($\mu\text{g}/\text{m}^2$) 기준 인체 최대 권장투여량(0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$)의 13 배 상당]까지 정맥투여시 수정율에 영향을 주지 않았다.

[포장단위] 5 바이알/상자 (1mL/바이알*5)

[저장방법] 밀봉용기, 실온(25°C이하 보관)

[사용기한] 제조일로부터 36 개월

[수입·판매원] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421 삼탄빌딩 6 층

전화: (02)3429-9300, www.abbvie.co.kr

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다.



이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처
의약품안전나라(<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 검색하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국약품안전관리원(1644-6223)

작성일자: 2020 년 06 월 23 일