

제품명: 켈플디주(파리칼시톨)

<분류번호 03110 (비타민A및D제)>

(허가총괄담당관-1434, 2022.3.15.) 허가사항 반영일자: 2022.5.17.

켈플디주(파리칼시톨)

▶ 사용상의주의사항

1. 경고

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

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

후기 - 식욕부진, 체중 감소, 결막염(석회화), 체장염, 광선공포증, 비루, 가려움, 고열, 리비도 감소, BUN 상승, 고콜레스테롤혈증, AST와 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 비타민D 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) 비타민D 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) **뇌전증** 환자

4. 이상반응

1) 위약 또는 활성 대조군 제 2-3상 임상시험에서 290명의 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.

4개의 위약-대조군, 이중맹검, 다기관 임상시험에서 1 ~ 3개월 동안 이상반응으로 인해 약물투여를 중지한 환자는 이 약 투여군은 62명 중 6.5 %이고, 위약 투여군은 51명 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	때 때로
양성 및 악성 신생물 (낭종 및 용종)	유방암	때 때로
혈액 및 림프계	빈혈	때 때로
내분비계	부갑상샘저하증	때 때로
대사 및 영양계	고칼슘혈증	자주
	저칼슘혈증, 고인산혈증, 식욕감소	때 때로
정신신경계	섬망, 혼돈상태, 초조, 불면, 신경증, 안절부절증	때 때로
신경계	미각이상, 두통	자주
	뇌혈관 사고, 실신, 간대성근경련증, 어지럼, 감각저하, 감각이상	때 때로
눈	결막염	때 때로
심장	심정지, 심방조동, 심계항진	때 때로
혈관	저혈압, 고혈압	때 때로
호흡계, 흉부계 및 종격계	폐부종, 호흡곤란, 좌위호흡, 기침	때 때로
위장관계	위장관 출혈, 설사, 변비	자주
	장 허혈, 직장출혈, 구토, 복부불쾌감, 입마름	때 때로
피부 및 피하조직	탈모, 가려움발진, 가려움, 피부 화끈거림, 수포	때 때로
근골격계, 결합조직 및 골격계	관절통, 관절 경직, 근육통, 근육수축	때 때로

생식기계 및 유방	발기부전, 유방통	때 때 로
전신 및 주사부위	발열, 오한, 주사부위 통증	자주
	보행장애, 부종, 무력증, 권태감, 피로, 심해지는 상태	때 때 로
검사수치	AST 증가, 임상검사 수치 비정상, 체중감소	때 때 로

2) 이 약의 만성 투여는 고칼슘혈증, 칼슘과 인산의 곁(Ca×P) 상승 및 전이성 석회화의 위험을 유발할 수 있다. 칼슘치 상승(11.5 mg/dL 이상이 1회라도 발생) 또는 칼슘과 인의 곁(Ca×P)이 75를 초과하지 않도록 한다.

3) 4상 임상시험으로부터의 이상반응 : 1개의 4상 용량 결정시험에서 두통(2 %)과 미각 도착(2 %)이 보고되었다.

4) II-IV상 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 영양 계 : 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 : 흥부 불편감, 흥통, 부종, 감정이상, 주사부위유출, 말초부종, 통증, 목마름
- (14) 기타 : 출혈시간연장, 비규칙적 심박동

5) 국내 시판후 조사

국내에서 재심사를 위하여 616명을 대상으로 실시한 시판후 사용성적조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계 여부와 상관없이 4.06 % (25례/616례)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 2.44 %(15례/616례)이다. 이상반응은 인과관계 여부와 상관없이 고인산혈증 0.81 %(5/616명, 5건), 고칼슘혈증, 상기도감염 각 0.65 %(4/616명, 4건)로 나타났다. 이중 시판전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 착후각 0.49 %(3/616명, 3건), 실신, 감각감퇴증, 치은염, 신기능 이상, 골절(병리적)이 각 0.16 % (1/616명, 1건)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. 만성

제품명: 켈플디주(파리칼시톨)

신부전 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 **뇌전증**이 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-450효소인 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 또는 CYP3A에 의해 대사되는 약물의 청소율을 저해하거나 CYP2B6, CYP2C9 또는 CYP3A에 의해 대사되는 약물의 청소율을 유도할 것으로 예상되지 않는다.

특정 상호작용에 대한 연구는 행해지지 않았다.

2) 모든 원인에 기인한 고칼슘혈증은 디기탈리스의 독성을 강화시키므로 이 약과 병용투여시 주의하여야 한다.

3) 고칼슘혈증과 칼슘과 인의 곁(Ca×P)의 상승의 위험이 있으므로 이 약과 인산염 또는 비타민D 관련 화합물을 병용투여하지 않는다.

4) 케토코나졸과 파리칼시톨 캡슐제제의 다용량 약물상호작용 연구에서 케토코나졸은 파리칼시톨의 AUC_{0-∞}를 약 두배 증가시켰다. 파리칼시톨은 CYP3A에 의해 부분적으로 대사되고 케토코나졸은 CYP3A 효소의 강력한 저해제로 알려져 있으므로 파리칼시톨은 케토코나졸이나 다른 강력한 CYP3A 저해제(예를 들어 아타자나비르, 클래리트로마이신, 이트라코나졸, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신, 보리코나졸)와 병용투여시 주의를 기울여야 한다.

5) 알루미늄 함유제제(예, 제산제, 인산염-결합물)는 비타민D 제제와 장기 병용투여시 혈중 알루미늄 수치 및 알루미늄 골독성이 발생하므로 병용투여하지 않는다.

6) 고용량의 칼슘함유제제 또는 티아지드 이뇨제는 고칼슘혈증의 위험을 증가시킨다.

7) 마그네슘 함유제제(예, 제산제)는 비타민D 제제와 병용투여시 고마그네슘혈증을 유발하므로 병용투여하지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 이 약의 인체 투여용량인 0.24 µg/kg의 0.5배(체표면적 기준, µg/m²)를 토끼에게, 2배(혈장 노출 농도 기준)를 랫트에게 매일 투여시 경미한 태자 육성 감소(5 %)가 나타났다. 랫트에 20 µg/kg씩 매주 3회 투여(체표면적 기준(mg/m²) 인체 투여용량 14 µg(0.24 µg/kg)의 13배)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

제품명: 켈플디주(파리칼시톨)

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, 모유수유 한 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(18세 미만)에 대한 안전성과 유효성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

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

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 고인산혈증, PTH의 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 이노를 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 104주 발암성시험에서 1, 3, 10 µg/kg(AUC를 기준으로 0.24 µg/kg과 동등한 용량인 인체 용량 14 µg에서의 AUC의 2 ~ 15배)을 피하투여시 자궁 평활근종과 평활근육종의 발생 증가가 관찰되었다. 10 µg/kg의 최고 용량에서 자궁 평활근종 발생율은 대조군과 현저히 달랐다. 랫트에 대한 104주 발암성시험에서 0.15, 0.5, 1.5 µg/kg(AUC를 기준으로 0.24 µg/kg과 동등한 용량인 인체 용량 14 µg에서 노출의 1 ~ 7배 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 vitro상의 에임즈시험(Ames Assay), 마우스 림프종 돌연변이시험 또는 인간 림프세포 염색체 이상시험에서 유전독성을 나타내지 않았으며 in vivo상의 마우

제품명: 켐플디주(파리칼시톨)

스 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 13배 상당]까지 정맥투여시 수정율에 영향을 주지 않았다.

○ 젬플디주(파리칼시톨) 허가사항 변경대비표

구분	기허가 사항	변경 사항	변경 사유
사용상의 주의사항	<p>(중략)</p> <p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1)~3) (중략)</p> <p>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</p> <p>(중략)</p> <p>5. 일반적 주의 1)~4) (중략)</p> <p>5) 이 약은 알코올 20 %를 함유하고 있으므로 알코올중독자에게는 위험하다. 임부, 수유부 및 간질환 또는 간질이 있는 환자와 같은 고위험 그룹도 주의해야 한다.</p> <p>(이하 생략)</p>	<p>(좌동)</p> <p>3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것. 1)~3) (중략)</p> <p>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) 뇌전증 환자</p> <p>(좌동)</p> <p>5. 일반적 주의 1)~4) (중략)</p> <p>5) 이 약은 알코올 20 %를 함유하고 있으므로 알코올중독자에게는 위험하다. 임부, 수유부 및 간질환 또는 뇌전증이 있는 환자와 같은 고위험 그룹도 주의해야 한다.</p> <p>(좌동)</p>	<p>식약처 허가사항 변경 요청(허가총괄담당 관 - 1 4 3 4 호 , 2022.3.15.)에 따른 용어 변경 (간질 → 뇌전증)</p>