사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 고칼슘혈증과 관련된 모든 질환 환자

2) 고칼슘뇨증에 의한 칼슘결석 환자

3) 이 약(또는 같은 계열의 약물)이나 이 약에 포함된 성분에의 과민반응 환자

4) 비타민 D 독성발현의 증후가 있는 환자

5) 1차성 부갑상샘기능항진증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

2) 수유부

3) 36개월 미만의 영·유아 및 혈액투석을 받고 있는 소아(사용경험이 적다)

4) 신장결석 병력이 있는 환자

5) 유육종증(sarcoidosis) 환자

3. 이상반응

1) 이 약은 각 증례별 권장용량을 초과하지 않을 경우 이상반응을 일으키지 않는다.

2) 이 약은 비타민 D 활성 대사체로서 이상반응은 비타민 D 과량투여시에 나타나는 증상, 즉 고칼슘혈증 증후군 또는 칼슘중독(고칼슘혈증의 심각도 및 지속시간에 의존)과 유사하다.

3) 이 약은 생물학적 반감기가 짧기 때문에 약물동력학 시험에서 약물 투여중지 후 수일 이내에 상승되었던 혈청 칼슘수치가 정상화되는 것이 관찰되었는데, 이는 비타민 D3 제제를 투여한 경우보다 훨씬 신속한 것으로 나타났다.

4) 발현부위별 이상반응은 다음과 같다.

(1) 소화기계 : 때때로 구역, 설사, 식욕부진, 변비, 구토, 위불쾌감, 복통, 구갈, 복부경련, 무력 장폐색증, 드물게 위통, 복부불쾌감, 상복부통, 복부팽만감, 구내염, 기타 다음·다갈증, 췌장염, 금속성 맛

(2) 정신신경계 : 때때로 안절부절감, 불안, 불면, 두통, 무관심, 졸음, 드물게 현성 정신병, 기타 우울증, 혼수상태

(3) 순환기계 : 때때로 두근거림, 기타 심부정맥, 고혈압

(4) 감각기계 : 감각이상

(5) 골격계 : 때때로 관절주위의 석회화(화골형성), 기타 뼈의 통증

(6) 호흡기계 : 콧물, 드물게 비출혈

(7) 비뇨기계 : 요로감염, 드물게 요로결석

(8) 간장 : 때때로 AST, ALT, LDH의 상승

(9) 신장 : 때때로 BUN, 크레아티닌, 혈중 요산의 상승, 기타 신석회증, 신장결석

(10) 피부 : 때때로 가려움, 드물게 두드러기, 발진, 피부 건조

(11) 눈 : 때때로 결막염(석회화), 드물게 결막충혈, 기타 눈부심

(12) 기타 : 때때로 무력감, 사지통증, 다뇨, 야뇨, 탈수, ALP의 상승, 고마그네슘혈증, 고칼슘뇨증, 고인산혈증, 림프구 증가, 적혈구용적률의 상승, 호중구 증가, 혈색소 증가, 드물게 권태감, 배통, 열감, 갈증을 수반한 발열, 흉통, 월경장애, 안면홍조, 요통, 하지통, 사지의 냉감, 부종, 전이석회화, 기타 근무력증, 영양장애, 체중감소, 고열, 근육통, 단백뇨, 성장지체, 신 피질, 심근, 폐, 췌장의 전위성 석회화와 함께 고칼슘혈증, 고콜레스테롤혈증, 성욕감퇴

5) 6 mg/dL(1.9 mmol/L) 이상의 고칼슘혈증과 고인산염혈증이 동시에 일어나는 경우에는 연조직 석회화가 일어날 수 있으며, 이것은 방사선촬영으로 확인 가능하다.

6) 3차성 부갑상선기능항진증, 신부전 또는 정기적인 혈액 투석환자는 특히 고칼슘혈증이 발생하기 쉽다.

7) 만성 고칼슘혈증은 전신 맥관석회화, 신석회증 및 다른 연조직석회화를 일으킬 수 있다.

8) 민감한 사람에서는 가려움, 발진, 두드러기, 매우 드물게 중증의 홍반성 피부이상 등의 과민반응이 유발될 수도 있다.

4. 일반적 주의

1) 이 약의 치료효과는 환자가 1일 칼슘섭취량을 적절하게 공급받는다는 가정에 기초한다. 성인의 1일 칼슘 섭취 권장량은 약 800 mg이며, 1,000 mg을 초과해서는 안 된다. 환자가 매일 적절한 칼슘량을 섭취하도록 하기위해 의사는 칼슘보급제를 처방하거나 환자에게 적절한 식이법을 지도해야 한다.

2) 과량투여를 방지하기 위해 투여 중, 정기적인 혈청 칼슘수치를 측정하여, 정상 범위를 벗어나지 않도록 투여량을 조절한다.

3) 이 약의 과량투여는 고칼슘혈증을 유발하며, 드물게 고칼슘뇨증을 일으킨다. 따라서 초기의 용량조절 중에는 주 2회 이상 혈청 칼슘과 인을 측정해야 한다. 투석환자에서 혈청 ALP수치의 감소는 고칼슘혈증의 발현보다 앞서므로 고칼슘혈증이 임박해 있음을 암시할 수 있다. 식이 변화(유제품 섭취의 증가)나 칼슘 제제의 무절제한 복용으로 인해 칼슘 섭취가 갑자기 증가하면 고칼슘혈증이 유발될 수 있다. 혈청 칼슘수치가 정상범위인 9 ~ 11 mg/dL(2,250 ~ 2,750 μmol/L)보다 1 mg/dL(250 μmol/L) 상승하거나 혈청 크레아티닌이 120 μmol/L 이상으로 상승하면, 이 약의 치료를 즉시 중단한다. 비타민 D 및 그 대사물의 고용량에 의한 진행성 고칼슘혈증은 응급처치가 필요할 정도로 심각할 수 있다.

4) 수술 환자와 같이 움직일 수 없는 환자는 특히 고칼슘혈증 위험이 높다.

5) 신장기능이 정상인 환자에서 만성 고칼슘혈증은 혈청 크레아티닌의 증가와 관련될 수 있다. 혈청 크레아티닌의 상승은 보통 가역적이나, 이들 환자에서 고칼슘혈증을 일으킬 수 있는 요소들에 주의하는 것이 중요하다.

6) 관상심장질환의 병력이 있는 환자의 치료 시 주의한다.

7) 이 약은 혈청 무기인산염수치를 증가시킨다. 이것은 저인산염혈증 환자에게는 유리하지만, 신기능부전 환자의 경우에는 전위성 석회화 위험 때문에 주의해야 한다. 이런 경우에는 적절한 경구 비알루미늄성 인산염 결합제의 투여와 저인산염 식이를 통해 혈청 인산염수치를 정상 범위인 2 ~ 5 mg/dL(0.65 ~ 1.62 mmol/L)로 유지시켜야 한다. 혈청 칼슘과 인수치를 곱한 값(Ca×P)이 70(mg/dL)2 을 초과하지 않도록 주의를 기울여야 한다. 이 약을 투여 받고 있는 비타민 D 저항성 구루병(가족성 저인산혈증) 환자에게는 경구 인산염 제제를 계속 투여해야 한다. 그러나 이 약에 의해 인산염의 장흡수가 촉진될 수도 있으며, 이로 인해 인산염 제제의 투여량 감소가 필요할 수도 있다. 혈청 칼슘, 인, 마그네슘, ALP 수치, 24시간 요중 칼슘 및 인 함량을 정기적으로 측정해야 한다.

8) 에르고칼시페롤(D2)에서 이 약으로 전환하는 경우에는, 혈중 에르고칼시페롤 농도가 기저치로 회복되는데 수개월이 소요될 수도 있다.

9) 정상 신장기능 환자가 이 약을 투여 받는 경우 탈수증을 예방하기 위해 적당한 수액을 계속적으로 공급해야 한다.

10) 환자와 가족에게 용량, 식이, 칼슘보조제에 대한 지시의 준수가 필수적임을 강조하고, 임의적인 비처방약의 사용을 금한다. 또한 고칼슘혈증의 증상을 인지하는 방법을 알려주어야 하며, 증상 발현시에는 지시된 주의사항에 따르도록 한다.

11) 필수적인 실험실적 검사 : 투석환자에 대해서 혈청 칼슘, 인, 마그네슘, ALP수치를 정기적으로 측정해야 한다. 부갑상선기능저하증환자에 대해서는 혈청 칼슘, 인, 24시간 요중 칼슘이 정기적으로 측정되어야 한다. 투석전 환자에 대해서는 처음에 혈청 칼슘, 인, ALP, 크레아티닌, iPTH를 측정해야 한다. 그 후 혈청 칼슘, 인, ALP, 크레아티닌을 6개월 동안 매월 측정해야 하며 이후에도 정기적으로 측정한다. iPTH는 3 ~ 4개월 간격으로 측정해야 한다. 이 약의 치료용량 결정기간 동안에는 혈청 칼슘수치를 주 2회 이상 측정한다. 전위성 석회화의 조기 발견을 위해 의심되는 해부학적 부위에 정기적인 안과검사나 방사선상의 검사가 지시될 수 있다.

5. 상호작용

1) 이 약은 비타민 D3의 가장 효과적인 활성 대사체로 비타민 D 및 그 유도체와의 병용에 의해 상가 작용 및 고칼슘혈증이 나타날 수 있으므로 병용하지 않아야 한다.

2) 식이 지침, 특히 칼슘제제에 관한 지침을 준수하도록 하며, 칼슘 함유제제를 무절제하게 복용하지 않도록 해야 한다.

3) 치아지드계 이뇨제를 병용 투여할 경우 칼슘의 요중 배설을 감소시켜 고칼슘혈증 위험이 증가된다.

4) 고칼슘혈증으로 인한 심부정맥이 야기될 수 있으므로 디기탈리스를 투여받고 있는 환자는 주의하여 용량을 결정해야 한다.

5) 칼슘 흡수를 촉진하는 비타민 D 유도체와 칼슘 흡수를 억제하는 코르티코스테로이드는 기능적 길항관계이다.

6) 장기 신장투석 환자의 경우 마그네슘 함유제제(제산제, 사하제)와의 병용에 의해 고마그네슘혈증이 나타날 수 있으므로, 이 약의 투여기간 동안에는 병용하지 않는다.

7) 이 약은 장관, 신장 및 뼈에서의 인산염 수송에도 영향을 주기 때문에 인산염 결합제의 용량을 혈청인산염 수치의 정상범위인 2 ~ 5 mg/dL(0.65 ~ 1.62 mmol/L)에 따라 조정하여야 한다.

8) 바르비탈계 약물 또는 항전간제의 투여로 이 약의 대사가 증가하여 혈청 농도가 감소할 수 있으므로 이들 약물과의 병용투여시에는 투여량의 증가가 필요할 수도 있다.

9) 콜레스티라민 및 세벨라머를 포함하는 담즙산 결합수지나 사하제인 미네랄 오일에 의해 이 약의 장관 흡수가 저하될 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물실험에서 기형 유발 작용이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성의 경우 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.

2) 외인성의 칼시트리올은 모유를 통해 이행된다고 추정된다. 모체의 고칼슘혈증과 수유받는 영아에서 이 약에 기인한 이상반응의 가능성을 고려하여, 모체와 영아의 혈청 칼슘 수치를 모니터링 한다면, 이 약을 복용하는 동안 수유할 수 있다.

7.소아에 대한 투여

어린 랫트에 대한 경구투여에서 급성 독성은 성숙한 랫트에 비해 강하게 나타났다. 따라서 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여하되 투여시에는 혈청 칼슘수치 등의 관찰을 충분히 하면서 소량으로 시작하고, 점증투여하는 등 과량투여가 되지 않도록 주의한다.

8.고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 용량을 신중히 결정하여야 한다. 보통 용량범위의 최저치부터 투여를 시작하고 간·신장·심장의 기능저하, 합병증, 다른 약물치료에 대한 사항을 자주 관찰하여 반영해야 한다.

9.과량투여시의 처치

이 약을 1일 투여량 보다 과량투여시 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 고인산혈증을 일으킬 수 있다. 이 약은 비타민 D 유도체이므로 과량투여 증상은 비타민 D 과량투여시의 증상과 동일하다. 이 약과 함께 과량의 칼슘과 인산염을 섭취하면 비슷한 증상이 유발될 수 있다. 투석액의 칼슘 농도가 높을 경우 고칼슘혈증 발현에 기여할 수 있다. 비타민 D 과량 투여로 인한 독성의 급성 증상으로 식욕부진, 두통, 구토, 변비가 있으며 만성 증상으로는 퇴행위축(무력, 체중감소), 감각장애, 갈증을 동반한 발열, 다뇨증, 탈수, 무기력, 성장저지, 요로감염이 있다. 고칼슘혈증은 신피질, 심근, 폐, 췌장의 전이성 석회화를 일으킬 수 있다.

1) 투석환자와 부갑상선기능저하증환자의 고칼슘혈증 및 과량투여시의 처치

고칼슘혈증(정상범위의 상한치보다 1 mg/dL 이상 상승할 경우) 또는 혈청 크레아티닌의 120 μmol/L 이상 상승에 대한 일반적인 처치는 즉시 이 약 투여를 중단하고 저칼슘식이를 실시하며 칼슘보급제를 중단하는 것이다. 혈청 칼슘수치는 정상이 될 때까지 매일 측정한다. 고칼슘혈증은 2 ~ 7일이 지나면 회복된다.

혈청 칼슘수치가 정상치로 회복되면 이전 투여보다 0.25 ㎍ 적은 용량으로 치료를 계속한다. 모든 용량변경 시와 추후의 조정후에는 주 2회 이상 혈청 칼슘수치를 측정한다. 지속적이거나 현저하게 상승된 혈청 칼슘수치는 무칼슘 투석액으로 조절할 수 있다.

2) 투석전 환자에서 고칼슘혈증과 과량투여시의 처치

고칼슘혈증(정상범위의 상한치보다 1 mg/dL 이상 높을 경우)이 나타나면 1일 0.5 ㎍에서 0.25 ㎍으로 감량한다. 환자가 1일 0.25 ㎍을 투여받을 경우에는 정상 칼슘수치로 회복될 때까지 투여를 중단한다. 칼슘보급제 역시 감량 또는 중단해야 하며 칼슘보급제 중단 1주 후 혈청 칼슘수치를 측정해야 한다. 혈청 칼슘수치가 정상으로 회복된 후, 이전치료 시 투여량이 1일 0.5 ㎍인 경우 1일 0.25 ㎍, 이전의 투여량이 1일 0.25 ㎍인 경우 격일로 0.25 ㎍을 투여하도록 한다. 저용량에서도 고칼슘혈증이 지속된다면 혈청 PTH를 측정하여 정상일 경우 이 약의 투여를 중단하고 3개월간 환자를 모니터링한다.

3) 투석전환자의 고인산혈증 처치

혈청 인수치가 5.0 ~ 5.5 mg/dL를 초과하면 칼슘함유 인산 결합제(탄산칼슘 또는 초산칼슘)를 식사와 함께 섭취해야 한다. 혈청 인수치는 앞에 언급된 사항에 따른다. 알루미늄함유 겔은 지연성 알루미늄 축적 위험 때문에 인산 결합제로 사용시 주의해야 한다.

4) 우발적인 과량투여시의 처치

약물을 복용한 직후에는 구토유도나 위세척을 실시하여 약물의 흡수를 방지하고, 이미 약물이 위를 통과한 경우에는 미네랄 오일, 유동파라핀 등을 투여하여 변으로의 배설을 촉진시킬 수 있다. 고칼슘혈증때문에 연속적인 혈청 전해질 측정(특히 칼슘), 요중 칼슘배설률 및 심전도를 평가하여야 한다. 이러한 검사는 디기탈리스를 투여 받는 환자의 경우 반드시 필요하다. 또한, 칼슘보급의 중단 및 저칼슘식이를 시작하여야 한다. 이 약은 상대적으로 약리작용이 짧으므로 추가적인 처치는 불필요하다. 그러나 혈청 칼슘수치의 상승이 지속되거나 현저하게 상승되면 환자의 상태에 따라 여러 치료학적대안이 있다. 강제이뇨, 무칼슘 투석액에 의한 복막투석, 인산염, 코르티코스테로이드, 칼시토닌과 같은 약물의 사용이 보고되었다. 고칼슘혈증이 중증일 경우 입원을 요한다.

10.운전, 기계 조작 능력에 대한 영향

보고된 이상반응의 특성상 이 약은 권장용량에서는 안전할 것으로 보이나 급·만성 과량투여시에는 영향을 미칠 수 있다.

11.보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 빛과 습기를 피하여 25 ℃ 이하에서 보관한다.

3) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 사용 전까지 원래의 용기에 넣어 보관한다.