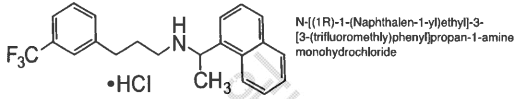


# 레그파라<sup>®</sup> 정 25mg(시나칼세트 염산염)

## Regpara<sup>®</sup> Tablets 25mg(Cinacalcet Hydrochloride)

### 【제품개요】

레그파라의 주성분인 시나칼세트는 칼슘유사작용성 화합물(Calcimimetics) 계열로서 부갑상선 주세포 표면에서 세포의 칼슘에 대한 칼슘 감지수용체의 민감도를 증가시켜 부갑상선호르몬(PTH) 분비를 직접적으로 감소시켜 줍니다. 시나칼세트의 분자식은  $C_{22}H_{27}F_3N \cdot HCl$ 로서 분자량은 염산염으로서 393.9g/mol입니다. 구조 중에 (R) 절대배열(absolute configuration)을 가진 한 개의 키랄 중심(chiral center)이 있고, 광학이성질체로서는 R형이 강력하며 약리작용면에서도 주요한 역할을 담당합니다.



【원료약품의 분량】 레그파라정 25mg 1정 중 시나칼세트 염산염 27.55mg 함유(시나칼세트 25.00mg)

### 【성상】

담녹색~담황녹색의 원형의 필름코팅정 (식별코드: KR02)

### 【효능·효과】

무색을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료

### 【용법·용량】

이 약의 경구투여시, 분할하여 복용하지 않습니다.

개시 용량으로서, 성인에게는 1일 1회 시나칼세트로서 25mg을 경구투여하십시오. 이후는, 환자의 부갑상선 호르몬(iPTH) 및 혈청 칼슘 농도를 모니터링하면서 혈청 칼슘치 또는 부갑상선호르몬(iPTH)을 기준으로, 1일 1회 25, 50, 75 mg으로 용량을 조정하여, 경구투여하십시오. 다만, 부갑상선 호르몬(iPTH)의 개선이 확인되지 않는 경우에는, 1회 100mg을 상한으로서 경구투여하십시오. 증량을 실시하는 경우는 증량폭을 25mg로 하여, 3주간 이상의 간격을 두고 실시하십시오.

- 이 약은 혈청 칼슘의 저하 작용을 경구투여 2주후 혈청 칼슘치가 낮지 않은 것(기준으로서 9.0 mg/dL)임을 확인하고 투여를 개시 하십시오.
- 혈청 칼슘치는 본체의 개시시 및 용량 조정 시는 주 1회 측정하고, 유지기에는 2주에 1회이상 측정하고, 혈청칼슘치가 8.4mg/dL 미만으로 낮아졌을 경우는 아래 표와 같이 대응하십시오.

| 혈청칼슘치       | 대응                                 |                                                             |
|-------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|             | 처치                                 | 검사                                                          |
|             | 본체의 투여                             | 증량·재개                                                       |
| 8.4mg/dL 미만 | 원칙적으로 본체를 중단하지않는다.(필요시 본체를 감량합니다.) | 증량시에는 칼슘8.4mg/dL 이상으로 회복된 것을 확인후, 증량 하십시오.                  |
| 7.5mg/dL 미만 | 칼슘제 혹은, 비타민D제제의 투여를 고려합니다.         | 증량할 경우에는 8.4mg/dL 이상으로 회복된 것을 확인후, 휴약전의 용량보다 그 이하로 재개 하십시오. |
|             | 측시 휴약합니다.                          |                                                             |

혈청 칼슘치의 검사는, 본체의 약효 및 안전성을 적정하게 판단하기 위해서, 복용 전에 실시하는 것이 바람직합니다. 또, 저알부민혈증(혈청알부민치가 4.0 g/dL 미만)의 경우에는, 보정치를 지표로 이용하는 것이 바람직합니다.

\*보정 칼슘치 산출 방법:

보정 칼슘치(mg/dL) = 혈청칼슘치(mg/dL) - 혈청알부민치(g/dL) + 4.0

- 부갑상선호르몬(iPTH)이 관리 목표치도 유지되도록, 정기적으로 부갑상선 호르몬(iPTH)을 측정하십시오. 부갑상선호르몬(iPTH)의 측정은 본체의 개시시 및 용량 조정시(기준으로서 투여 개시부터 3개월 정도)는 월 2회로 하고, 부갑상선호르몬(iPTH)이 거의 안정된 것을 확인한 후에는 월 1회로 하는 것이 바람직합니다. 또한 부갑상선호르몬(iPTH)의 측정은 본체의 약효 및 안전성을 적정하게 판단하기 위해서 복약전에 실시하는 것이 바람직합니다.

- 간장애 환자: 이 약의 노출시 증등도 및 증중 간장애 환자(Child-Pugh 방법 외의)에서 이 약의 노출도(AUC기준으로)가 정상인 보다 각각 2.4 배 및 4.2배 높았습니다. 증등도 및 증중 간장애 환자에서 이 약의 투여시 PTH와 혈청 칼슘농도는 면밀히 모니터링 되어야 합니다.

### 【사용상의 주의사항】

#### 1. 경고

가. 경련 발작: 해외 임상시험에서, 경련 발작의 병력이 있는 환자등에서 경련 발작이 발생했다는 보고가 있습니다.

나. 저혈압 및 심부전 악화: 외과의 시판후 조사에서 심부전 환자에서 저혈압 및 심부전 악화가 보고되었으며, 이 부작용은 이 약과의 상관성을 배제할 수 없으며, 혈청 칼슘 농도 감소에 의한 것으로 여겨집니다. 임상시험 결과는 이 약 투여환자의 7%와 위약 투여 환자의 12%에서 저혈압이 발생하였으며, 심부전은 이 약 또는 위약 투여 환자의 2%에서 발생하였습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 않습니다.

가. 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

나. 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증(Lapp Lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전

적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.

3. 다음의 환자에는 신중히 투여하십시오.

가. 저칼슘혈증 환자[저칼슘혈증을 악화시킬 우려가 있습니다.("4. 일반적 주의")항 참조]

나. 경련 발작이 있는 환자 또는 과거력이 있는 환자[해외 임상시험에서 경련 발작의 병력이 있는 환자등에서 경련 발작이 발생했다는 보고가 있습니다.]

다. 간기능 장애가 있는 환자[이약은 간에서 대사되므로, 노출량이 증가합니다.("4. 일반적주의")항 참조]

라. 심부전 환자[외과의 시판후 조사에서 심부전 환자에서 저혈압 및 심부전 악화가 보고되었으며, 이 부작용은 이 약과의 상관성을 배제할 수 없으며, 혈청 칼슘 농도 감소에 의한 것으로 여겨집니다. 임상 결과는 이 약 투여환자의 7%와 위약 투여 환자의 12%에서 저혈압이 발생하였으며, 심부전은 이 약 또는 위약 투여 환자의 2%에서 발생하였습니다.("4.1. 경고")항 참조]

마. 위장관출혈과 위장관폐양 또는 그 병력이 있는 환자(증상을 악화 또는 재발시킬 우려가 있습니다.)

4. 이상반응

이 약물이 투여된 안전성 평가 대상 573례중 이상반응(임상 검사치의 이상 포함)은 393례(86%)에서 확인되었습니다. 그 중 주요 이상반응은 구역·구토 124례(21.6%), 위부불쾌감 107례(18.7%), 식욕 부진 56례(9.8%), 복부 팽만 34례(5.9%) 등의 소화기 증상, 저혈칼슘혈증·혈청칼슘감소 84례(14.7%), QT연장 33례(5.8%)였습니다.

가. 중대한 이상반응

1)저칼슘혈증·혈청 칼슘 감소(14.7%): 저칼슘혈증에 근거한다고 생각되는 증상(QT연장, 마비, 근경련, 기분 불량, 부정맥, 혈압 저하 및 경련등)이 나타날 수 있으므로 이약의 개시시 및 용량 조정시는 혈청 칼슘치를 주 1회 측정하고, 유지기에는 2주에 1회 이상 측정하십시오. 이상이 확인되었을 경우에는 혈청 칼슘치를 확인하여 감소제나 비타민 D제제의 투여를 고려하십시오. 또, 필요에 따라서 이약의 감량 또는 투여를 중지하십시오.

2)QT연장(5.8%): QT연장이 임의일 수 있으므로 이상이 확인되었을 경우에는 혈청 칼슘치를 확인하여 감소제나 비타민 D제제의 투여를 고려하십시오. 또, 필요에 따라서 이약의 감량 또는 투여를 중지하십시오.

3) 위장관 출혈, 위장관 폐양(빈도 불명): 위장관 출혈, 위장관폐양이 발생할 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 하십시오.

4)의식 장애의 저하(0.2%), 일과성 의식 소실(빈도 불명): 의식 레벨의 저하, 일과성 의식 소실등이 나타날 수 있으므로 이상이 확인되었을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시하십시오.

5)돌연사(0.3%): 이약 투여에서 원인 불명의 돌연사가 보고되어 있습니다.

나. 기타 이상반응

다음과 같은 증상이 나타났을 경우에는, 감량·휴약등의 적절한 처치를 실시하십시오.

\*발현빈도불명

|       | 이상반응빈도(%)                |                                                               |                                           |
|-------|--------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
|       | 5%이상                     | 1~5% 미만                                                       | 1%미만 또는 발현빈도불명                            |
| 소화기   | 구역·구토, 위부불쾌감, 식욕부진, 복부팽만 | 상 복부부, 복통, 복부 불쾌감, 설사, 변비, 위궤양, 위·십이지장염, 역류성 식도염, 소화불량, 위장 장애 | 구내염, 위장염, 대변 잡힘, 치핵, 심와부 불쾌감, 열공헤르니아      |
| 순환기   |                          | 혈압 저하, 심근경색, 심근허형, 심실성 기외 수축, 상심성 기외 수축, 심장세동, 심계항진, 빈맥       |                                           |
| 정신·신경 |                          | 마비, 현기증, 두통, 불면증                                              |                                           |
| 근골격   |                          | 근경련, 사지부                                                      | 관절통, 근육, 마비감                              |
| 대사    |                          | CPK 상승, LDH 상승, 혈당 상승, 고지혈증, 총콜레스테롤 상승                        |                                           |
| 감각기   |                          | 미각 이상                                                         |                                           |
| 간장    | ALT 상승                   | 간기능 이상(AST·ALT 상승), 인라루빈색, rGTP 상승                            |                                           |
| 눈     |                          | 결막 출혈, 안구건조                                                   |                                           |
| 피부    |                          | 소양증                                                           | 발진, 탈모, 피하출혈                              |
| 내분비   |                          | 갑상선종                                                          | 갑상선종                                      |
| 혈액    |                          | 빈혈                                                            | 혈소판 감소                                    |
| 기타    |                          | 권태감, 기분 불량                                                    | 홍부 불쾌감, 흉통, 딸진, 부종, 동정맥류 폐색, 구갈, 발열, 발기부전 |

※이 연구외의 연구(미국 및 유럽)에서 보고된 5%이상의 이상반응으로 근육통, 현기증, 고혈압, 무기력증, 흉통, 감염이 추가로 보고되었습니다.

5. 일반적 주의

가. 저칼슘혈증: 이약 투여중에는 정기적으로 혈청 칼슘치를 측정하여 저칼슘혈증이 발생하지 않도록 충분히 주의하십시오. 저칼슘혈증의 발현 혹은 발현의 우려가 있는 경우에는 이약의 감량 및 칼슘제나 비

- 타민 D제제의 투여를 고려하십시오(용법·용량 참조). 또, 만약 약이 중에 함유하다 비타민 D제제의 투여를 중지했을 때에는 저칼슘혈증의 발현에 주의하십시오. 또한, 저칼슘혈증과의 관련 가능성이 있다고 생각되는 증상으로서 약의 임상시험에서는 QT연장, 마비, 근육 경련, 기분 불량, 부정맥, 혈압 저하 및 경련 등이 보고되어 있습니다. 나. 약의 개시시 및 용량 조절시는 여러 차례 환자의 증상을 관찰하여 이상반응의 발현 등에 주의하십시오.
- 다. 과도한 칼슘산호르몬수치의 변화: 부갑상선호르몬 수치가 100pg/mL 이하로 떨어질 경우 무형성골증(adaptive bone disease)이 발생할 수 있습니다. 임상시험에서 1년간 이 약 투여 후 환자에서 골조절을 평가하였습니다. 연구 개시 시점에 경미한 부갑상선기능항진성 골질환을 가진 환자 3명이 이 약 투여 후 무형성골증(adaptive bone disease)이 발생하였습니다. 이 환자중 2명은 연구기간중 부갑상선호르몬 수치가 100pg/mL 이하였습니다. 투석을 받고 있는 반갑상선부전 환자군 대상으로 한 3개의 3상 임상시험(6개월 간 투여)에서 이 약 투여 환자의 11%는 평균 부갑상선호르몬 수치가 100pg/mL 이하로 떨어졌습니다. 만약 약이 약을 복용하는 환자에서 부갑상선호르몬 수치가 150pg/mL 이하로 떨어질 경우, 이 약이나 비타민 D제제의 양을 감소시키거나 중단해야 합니다.
- 라. 간장에 환자: 이 약의 노출시 중등도 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 방법에 의함)에서 이 약의 노출도(AUC기준으로)가 정상인 보다 각각 24배 및 42배 높았습니다. 중등도 및 중증 간장애 환자에서 이 약의 투여시 PTH와 혈청 칼슘농도는 면밀히 모니터링 되어야 합니다.
6. 상호작용  
주의를 요하는 병용 투여

| 약제명등                                                                                                                      | 임상 증상·조치 방법                                                                         | 기전·위험 인자                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 아플게헨진균류제<br>- 이트라코나졸 등<br>마크로라이드계 항생 물질<br>- 에리트로마이신<br>- 클레리트로마이신 등<br>염산 아미오다론<br>자몽주스                                  | 이약의 혈중농도가 상승하여, 작용이 증강될 우려가 있습니다. 이약과 케토코나졸을 병용했을 때, 이약의 AUC가 약 2배 증가합니다.           | 이약의 대사에는 주로 CYP3A4가 관여하고 있기 때문에, 원종의 CYP3A4 저해제들과의 병용으로, 이약의 대사가 저하되어 혈중농도가 상승할 가능성이 있습니다. |
| 심한계 항응고약<br>- 염산 아미티렐립틴<br>- 염산 이미프라민 등<br>부티르페네계항생진생약<br>- 할로페리돌 등<br>플레카이니드<br>빈블라스틴                                    | 이러한 약제의 혈중농도가 상승될 우려가 있습니다. 이약과 브롬화수소산데스트로메도르판을 병용했을 때, 데스트로메도르판의 AUC가 약 11배 증가합니다. | 이약의 CYP2D6 저해 작용에 의해 원종의 CYP2D6 기질 약물의 대사를 저해하여, 혈중농도를 상승시킬 가능성이 있습니다.                     |
| 탄산이온<br>비스포스포네이트 계열수령제제<br>- 파미드론산나트륨<br>- 알렌드론산나트륨 수화물<br>- 인카드론산나트륨 등<br>부신피질 호르몬<br>- 히드로코르티손<br>- 프레드니솔론<br>- 데사메타손 등 | 혈청 칼슘치가 저하될 우려가 있습니다.                                                               | 이약의 혈청 칼슘 저하 작용이 증강될 가능성이 있습니다.                                                            |
| 다기독성<br>다이제팜                                                                                                              | 이약의 혈중농도에 영향을 줄 우려가 있습니다.                                                           | 혈청 단백 결합율이 높기 때문입니다.                                                                       |

7. 고령자에 대한 투여  
65세 이상의 환자에 있어서는 부작용(특히 QT연장)의 발현 빈도는 65세 미만의 환자와 비교하여 높은 경향이 확인되었기 때문에 부작용이 발현했을 경우에는 감량하는 등 주의하십시오.
8. 임부 및 수유부에 대한 투여  
가. 임신부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는 것이 바람직하지만 부득이하게 투여하는 경우에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우만 투여하십시오[임신중의 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않습니다. 동물실험(랫드 및 토끼)에서 어미 동물의 저칼슘혈증, 제충 궁에 약 심임량 감소, 태아 중량의 감소가 관찰되었습니다. 또, 동물실험(랫드 및 토끼)으로 태반을 통과하는 것이 보고되고 있습니다].
- 나. 수유중인 부인에게 투여하는 것을 피하고 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중지하십시오[동물 실험(랫드)에서 유즙중으로 이행하는 것이 보고되었고 수유기 신생아의 제충궁에 억제가 확인되었습니다].
9. 소아등에 대한 투여  
19세 이하 소아 및 청소년에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다(사유 경험 없습니다).
10. 과량 투여시의 조치  
이약의 과량 투여시 저칼슘혈증을 발현시킬 수 있습니다. 과량 투여의 경우 저칼슘혈증의 징후 및 증상을 관찰하고 저칼슘혈증의 발현 또는 발현의 우려가 있는 경우에는 칼슘제의 주사(링거액 투여) 등을 고려하십시오. 또한 이약은 단백 결합율이 높기 때문에 혈액 투석이 과량 투여의 효과적인 처치가 되지 않습니다.
11. 작용상의 주의  
약제 교부시 PTP포장의 약제는 PTP시트에서 꺼내어 복약하도록 지도하십시오[PTP시트의 잘못된 복용으로 인해 딱딱한 모서리가 식도 점막을 자극하고 또는 천공을 일으켜 종격동염 등의 중대한 합병증을 일으키는 것이 보고되어 있습니다].
12. 기타

- 1) 투석 도입전의 이차성 부갑상선 기능 항진증을 수반하는 만성 신부전 환자에게 이약을 투여한 해와 임상시험에서 투석 시행중인 환자에 비해 혈중 칼슘 농도가 정상 하한(8.4 mg/dL) 미만인 것이 없다는 보고가 있습니다. 또한 투석 도입전의 환자에 대한 투여는 승인되지 않았습니다.
- 2) 해외에서 이약 투여 후의 급격한 PTH의 저하에 의해 저칼슘혈증 및 자인산혈증을 수반하는 굶기아증후군(hungry bone syndrome)이 발현했다는 보고가 있습니다.

- 3) 발암성  
마우스와 랫드를 대상으로 발암성 시험이 실시되었습니다. 마우스 및 랫드에서 사육과 함께 각각 200 및 35mg/kg/day 가량의 용량을 투여하였을 때 이 약과 관련한 어떠한 종양도 관찰되지 않았습니다.
- 4) 유전독성시험  
이 약은 박테리아, 포유류 세포, 마우스 소핵을 이용한 시험에서 유전독성을 나타내지 않았습니다.
- 5) 수태능  
랫드의 수태능 및 초기배발생시험에서 이 약을 25mg/kg/day(인체 노출량(하루 180mg)의 3배 용량)까지 경구 투여한 결과 임컷 및 수컷의 수태능에 영향을 미치지 않았습니다. 이 약 75mg/kg/day 용량에서 임컷 및 수컷 랫드에서 미약한 부작용(제충 및 식이감 감소)이 나타났습니다.
- 6) 최기형성  
이 약을 50mg/kg/day 용량(인체 노출량(하루 180mg)의 4배 용량)까지 임신기간 동안 랫드에게 경구 투여한 결과 최기형성이 관찰되지 않았습니다. 이 약을 25mg/kg/day 용량(인체 노출량(하루 180mg) 이하의 용량)까지 임신기간 동안 임컷 토끼에게 경구 투여한 결과 최기형성이 관찰되지 않았습니다. 임신기간 및 수유기 동안 이 약 25mg/kg/day(인체 노출량(하루 180mg)의 3배 용량)까지의 용량을 임신 랫드에게 경구 투여한 경우 모체에서 저칼슘혈증(분만시 사망 및 출생 후 초기 차산사 사망)의 증상과 출생후 모체의 차산사의 제충 증가량 감소가 관찰되었습니다. 이 약은 토끼에서 태반을 통과하였습니다. 임신 여성을 대상으로 임상시험이 수행되지 않았습니다. 이 약은 태아에게 이 약의 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 임신기간동안 사용될 수 있습니다.

## [임상 약리학]

### 1. 작용 기전

Ca수용체는 부갑상선을 구성하는 주세포의 표면에 존재하며, 부갑상선으로 부터 부갑상선호르몬(PTH)의 분비, 생합성을 조절하고 동시에 부갑상선 세포의 증식에 관여합니다. 본 제의 주성분인 시나칼세트는 Ca이 아니면서도 Ca수용체에 작용하는 칼시미메틱(Calcimimetics)체로서, Ca수용체의 세포의 칼슘에 대한 민감도를 증가시켜서 PTH분비를 억제시키고 이를 통해 혈청 PTH수치를 저하시킵니다. 또한, 반복투여 시에는 부갑상선세포의 증식을 억제하는 작용도 있어 더욱 효과적인 혈청 PTH저하 작용을 나타냅니다.

### 2. 체내 약물 동태

혈액투석을 받는 부갑상선기능항진증 환자에게 본제 25, 50, 100mg을 단회 경구로 투여한 경우, 비투석일 및 투석일에서 혈청 시나칼세트의 농도는 용량 증가에 따라 증가하였고, 투여 4.4-6.0시간 후에 최고농도에 도달하였습니다. 또한, 어떤 용량에서도 투석에 대한 영향은 없었습니다. 반감기는 용량에 의존성을 보이지 않았고, 비투석일과 투석일간의 약물 동태 파라미터에서의 차이는 없었습니다. 혈액투석 시행 중인 환자를 대상으로 시나칼세트 반복투여 시의 혈중 농도를 측정 53주까지 검토한 결과 경시적인 상승이나 저하 경향은 없었고, 반복투여에 의해 혈청 시나칼세트의 농도가 항정상태(Steady State)에 도달한 것이 확인되었습니다.

< 25mg/회 투여 시의 약물동태 파라미터 >

| 약물동태 파라미터      | 비투석일  | 투석일   |
|----------------|-------|-------|
| Cmax (ng/ml)   | 5.16  | 9.92  |
| Tmax(hr)       | 5.6   | 4.8   |
| AUC (ng·hr/ml) | 57.6  | 85.4  |
| T1/2(hr)       | 28.45 | 32.94 |
| CL/F(L/hr)     | 565   | 335   |

공복 시 복용과 식후 복용 후의 약물동태 파라미터가 유사하였습니다. 한편, 복약투석 환자에서 약물동태 파라미터를 검토한 결과 혈액투석 환자에서의 결과와 유사하여 투석방법에 의한 영향은 없는 것을 확인하였습니다.

### [포장단위]

레그파라정 25mg ----- 100정/BOX

### [저장방법]

실온 보관

### [유효기간]

제조일로부터 3년

(의부 포장에 표시된 유효기간 이내에 사용하십시오.)

"약등의 개질자에 한하여 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 의약품 등은 본사 영업부에서 교환하여 드립니다."

작성일: 2010.

제조의원: **Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.**

1-6-1, Ohtemachi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

제 조 원: **Ohara Pharmaceutical Co., Ltd.**

2582 Kari Koka-cho, Koka-shi, Shiga, Japan

수입판매원:

서울시 강남구 역삼동 823 종림빌딩 5층

TEL.02-3471-4321 FAX.02-3471-4322

Home page: www.jeilkirin.co.kr