전문의약품
399

이차성 부갑상선 기능 항진증 치료제

시나파라정 25mg (시나칼세트염산염)

Cinapara® Tab. Cinacalcet hydrochloride

【원료약품 및 그 분량】 1정 중

주성분 : 시나칼세트염산염(별규) ―――― 27.55 mg
(시나칼세트로서 25 mg)
첨가제(타르색소) : 인디고카르민 알루미늄레이크

【성 상】

담녹색 또는 담황녹색의 원형 필름코팅정

【효능 · 효과】

투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료

【용법 · 용량】

이 약의 경구투여시, 분할하여 복용하지 않는다.
개시 용량으로서는, 성인에게는 1일 1회 시나칼세트로서 25 mg을 경구투여한다. 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, 경구투여한다. 다만, 부갑상선호르몬(iPTH)의 개선이 확인되지 않는 경우에는, 1회 100 mg을 상한으로서 경구투여한다. 증량을 실시하는 경우는 증량폭을 25 mg로 하여, 3주간 이상의 간격을 두고 실시한다.

1. 이약은 혈중 칼슘의 저하 작용을 가지므로, 혈청 칼슘치가 낮지 않은 것(기준으로서 9.0 mg/dL이상)을 확인하고 투여를 개시할 것.
2. 혈청 칼슘치는, 본제의 개시시 및 용량 조정시는 주 1회 측정하고, 유지기에는 2주에 1회이상 측정하고. 혈청 칼슘치가 8.4 mg/dL미만으로 낮아졌을 경우는, 아래 표와 같이 대응할 것.

혈청칼슘치	대응			
	처치		검사	증량 · 재개
	본제의 투여			
8.4 mg/dL미만	원칙으로서 본제의 증량은 하지않는다. (필요시 본제를 감량한다)	칼슘제나 비타민D 제제의 투약을 고려한다.	혈청칼슘치를 주1회이상 측정한다. 심전도검사를 실시하는 것이 바람직하다.	증량할 경우에는 8.4 mg/dL이상으로 회복된 것을 확인후, 증량할것
7.5 mg/dL미만	즉시 휴약한다			재개할 경우에는 8.4 mg/dL이상으로 회복된 것을 확인후, 휴약전의 용량이나 그 이하로 재개할 것

혈청 칼슘치의 검사는, 본제의 약효 및 안전성을 적정하게 판단하기 위해서, 복용전에 실시하는 것이 바람직하다. 또, 저알부민혈증(혈청알부민치가 4.0 g/dL미만)의 경우에는, 보정치를 지표로 이용하는 것이 바람직하다.
보정 칼슘치 산출 방법 : 보정 칼슘치(mg/dL)=혈청 칼슘치(mg/dL) − 혈청알부민치(g/dL) + 4.0

3. 부갑상선호르몬(iPTH)이 관리 목표치로 유지되도록, 정기적으로 부갑상선호르몬(iPTH)을 측정할 것. 부갑상선호르몬(iPTH)의 측정은 본제의 개시시 및 용량 조정시(기준으로서 투여 개시부터 3개월 정도)는 월 2회로 하고, 부갑상선호르몬(iPTH)이 거의 안정된 것을 확인한 후는 월 1회로 하는 것이 바람직하다. 또한 부갑상선호르몬(iPTH)의 측정은 본제의 약효 및 안전성을 적정하게 판단하기 위해서 복약전에 실시하는 것이 바람직하다.
4. 간장애 환자: 이 약의 노출시 중등도 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 방법에 의함)에서 이 약의 노출도(AUC기준으로)가 정상인 보다 각각 2.4배 및 4.2배 높았다. 중등도 및 중증 간장애 환자에서 이 약의 투여시 PTH와 혈청 칼슘농도는 면밀히 모니터링 되어야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
   가. 경련 발작: 해외 임상시험에서, 경련 발작의 병력이 있는 환자등에서 경련 발작이 발현했다는 보고가 있다.
   나. 저혈압 및 심부전 악화: 외국의 시판후 조사에서 심부전 환자에서 저혈압 및 심부전 악화가 보고되었으며, 이 부작용은 이 약과의 상관성을 배제할 수 없으며, 혈중 칼슘 농도 감소에 의한 것으로 여겨진다. 임상시험 결과는 이 약 투여환자의 7%와 위약 투여 환자의 12%에서 저혈압이 발생하였으며, 심부전은 이 약 또는 위약 투여 환자의 2%에서 발생하였다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
   가. 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것
   가. 저칼슘혈증 환자[저칼슘혈증을 악화시킬 우려가 있다]("4. 일반적주의")항 참조
   나. 경련 발작이 있는 환자 또는 과거력이 있는 환자[해외 임상시험에서, 경련 발작의 병력이 있는 환자등에서 경련 발작이 발현했다는 보고가 있다]
   다. 간기능 장해가 있는 환자[이약은 간에서 대사되므로, 노출량이 증가한다.]("4. 일반적주의")항 참조
   라. 심부전환자 [외국의 시판후 조사에서 심부전 환자에서 저혈압 및 심부전 악화가 보고되었으며, 이 부작용은 이 약과의 상관성을 배제할 수 없으며, 혈중 칼슘 농도 감소에 의한 것으로 여겨진다. 임상 결과는 이 약 투여환자의 7%와 위약 투여 환자의 12%에서 저혈압이 발생하였으며, 심부전은 이 약 또는 위약 투여 환자의 2%에서 발생하였다.]("1. 경고")항 참조
   마. 위장관출혈과 위장관궤양 또는 그 병력이 있는 환자(증상을 악화 또는 재발시킬 우려가 있다.)
4. 이상반응
   가. 이 약물이 투여된 안전성 평가 대상 573례중 이상반응(임상 검사치의 이상 포함)은 393례(68.6%)에서 확인되었다. 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, 저칼슘혈증·혈청 칼슘 감소 84례(14.7%), QT연장 33례(5.8%)였다.
      1) 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 측정할 것. 이상이 확인되었을 경우에는, 혈청 칼슘치를 확인하여 칼슘제나 비타민 D제제의 투여를 고려할 것. 또, 필요에 따라서 이약의 감량 또는 투여를 중지할 것
         ② QT연장(5.8%): QT연장이 일어날 수 있으므로, 이상이 확인되었을 경우는, 혈청 칼슘치를 확인하여 칼슘제나 비타민 D제제의 투여를 고려할 것. 또, 필요에 따라서 이약의 감량 또는 투여를 중지할 것.
         ③ 위장관 출혈, 위장관 궤양(빈도 불명): 위장관 출혈, 위장관궤양이 발생할 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 할 것.
         ④ 의식 레벨의 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 실시.
         ⑤ 돌연사(0.3%): 이약 투여례에서 원인 불명의 돌연사가 보고되어 있다
      2) 기타 이상반응
         다음과 같은 증상이 나타났을 경우에는, 감량 · 휴약등의 적절한 처치를 실시.

	이상반응빈도(%)		
	5%이상	1~5%미만	1%미만 또는 발현빈도 불명
소화기	구역 · 구토, 위불쾌감, 식욕 부진, 복부 팽만	상 복부통, 복통, 복부 불쾌감, 설사, 변비, 위궤양, 위 · 십이지장염, 역류성 식도염, 소화불량, 위장 장애	구내염, 위장염, 대변잠혈, 치핵, 심와부 불쾌감, 열공헤르니아
순환기		혈압 상승, 부정맥	혈압 저하, 심근경색, 심근허혈, 심실성 기외수축, 상실성 기외수축, 심방세동, 심계항진, 빈맥
정신 · 신경		마비, 현기증, 두통, 불면증	
근골격		근경련, 사지통	관절통, 근통, 마비감
대사			CPK 상승, LDH 상승, 혈당 상승, 고지혈증, 총콜레스테롤 상승
감각기		미각 이상	
간장		ALP상승	간기능 이상(AST · ALT 상승), 빌리루빈상승*, γ-GTP 상승*
눈			결막 출혈, 안구건조
피부		소양증	발진, 탈모, 피하출혈
내분비			갑상선종
혈액		빈혈	혈소판 감소
기타		권태감, 기분 불량	흉부 불쾌감, 흉통, 탈진, 부종, 동정맥루 폐색, 구갈, 발열, 발기부전

* 발현빈도 불명

   나. 이 연구외의 연구(미국 및 유럽)에서 보고된 5%이상의 이상반응으로 근육통, 현기증, 고혈압, 무기력증, 흉통, 감염이 추가로 보고되었다.
   다. 국내 시판 후 조사 결과
      1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 이 약을 투여받은 656명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 24.39%(160/656명, 총 275건)로 보고되었다. 중대한 이상사례 발현율은 인과관계와 상관없이 4.27%(28/656명, 총 41건)로, 복막염 0.61%(4/656명, 총4건), 호흡곤란 0.46%(3/656명, 총5건), 전신쇠약, 저혈압 각 0.46%(3/656명, 총3건), 위장관출혈, 흉통 각 0.30%(2/656명, 총2건), 오심, 구토, 대장용종, 장염, 토혈, 가슴불편함, 골절, 아킬레스건파열, 코피, 폐렴, 신우신염, 세기관지염, 발작, 심부전악화, 혈압조절부전, 당뇨병성궤양, 심방세동, 시술부위반응감염, 뇌경색, 빈혈, 수술부위반응, 찢긴상처 각 0.15%(1/656명, 총1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 저혈압 0.30%(2/656명, 총2건), 위장관출혈, 아킬레스건파열, 코피 각 0.15%(1/656명,총1건)이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.89%(78/656명, 총 103건)로, 상기도감염 1.68%(11/656명, 총12건), 감기 0.91%(6/656명, 총7건), 목/어깨통증 0.91%(6/656명, 6건), 호흡곤란 0.76%(5/656명, 총7건), 피로, 한랭감, 기침, 기관지염 각 0.76%(5/656명, 총5건), 시술부위반응 0.46%(3/656명, 총4건), 대상포진 0.46%(3/656명, 총3건), 옆구리통증, 진전 각 0.30%(2/656명, 총2건), 대장용종, 넘어짐, 인플루엔자양증상, 골절, 관절염, 뼈통증, 아킬레스건파열, 요통, 점액낭염, 족저근막염, 가래증가, 기좌호흡, 인후통, 코피, 콧물, 폐렴, 폐렴악화, 신우신염, 농양, 세기관지염, 하기도감염, 다리떨림, 말초신경염, 수근관증후군, 하지불안, 혈압조절부전, 당뇨병성궤양, 지루성피부염, 불안, 수면장애, 저혈당, 눈염증, 눈충혈, 백내장, 뇌경색, 정맥협착, 부고환낭종, 타박상, 수술부위반응, 찢긴상처 각 0.15%(1/656명, 총1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.52%(10/656명, 총 11건)로 기관지염 0.46%(3/656명, 총3건), 아킬레스건파열, 족저근막염, 상기도감염, 코피, 진전, 다리떨림, 불안, 시술부위반응 각 0.15%(1/656명, 총1건)이 보고되었다.
      2) 재심사 이상사례 분석평가 결과
         이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989-2016.6.30)와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.
5. 일반적 주의
   가. 저칼슘혈증: 이약 투여중에는 정기적으로 혈청 칼슘치를 측정하여, 저칼슘혈증이 발현하지 않도록 충분히 주의할 것. 저칼슘혈증의 발현 혹은 발현의 우려가 있는 경우에는, 이약의 감량 및 칼슘제나 비타민 D제제의 투여를 고려할 것(용법 · 용량 참조). 또, 이약 투여중에 칼슘제나 비타민 D제제의 투여를 중지했을 때에는, 저칼슘혈증의 발현에 주의할 것. 또한, 저칼슘혈증과의 관련 가능성이 있다고 생각되는 증상으로서 이약의 임상시험에서는 QT연장, 마비, 근육 경련, 기분 불량, 부정맥, 혈압 저하 및 경련 등이 보고되어 있다.
   나. 이약의 개시시 및 용량 조정시는 여러 차례 환자의 증상을 관찰하여, 이상반응의 발현 등에 주의할 것.
   다. 과도한 갑상선호르몬수치의 변화: 부갑상선호르몬 수치가 100 pg/mL이하로 떨어질 경우, 무형성골증 (adynamic bone disease)이 발생할 수 있다. 임상시험에서 1년간 이 약 투여 후 환자에서 골조직을 평가하였다. 연구 개시 시점에 경미한 부갑상선기능항진성 골질환을 가진 환자 3명이 이 약 투여 후 무형성골증 (adynamic bone disease)이 발생하였다. 이 환자중 2명은 연구 기간중 부갑상선호르몬 수치가 100 pg/mL이하였다. 투석을 받고 있는 만성신부전 환자를 대상으로 한 3개의 3상 임상시험(6개월 간 투여)에서, 이 약 투여 환자의 11%는 평균 부갑상선호르몬 수치가 100 pg/mL이하로 떨어졌다. 만약 이 약을 복용하는 환자에서 부갑상선호르몬 수치가 150 pg/mL이하로 떨어질 경우, 이 약이나 비타민 D제제의 양을 감소시키거나 중단해야한다.
   라. 간장애 환자: 이 약의 노출시 중등도 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 방법에 의함)에서 이 약의 노출도(AUC기준으로)가 정상인 보다 각각 2.4배 및 4.2배 높았다. 중등도 및 중증 간장애 환자에서 이 약의 투여시 PTH와 혈청 칼슘농도는 면밀히 모니터링 되어야 한다.
6. 상호작용
   주의를 요하는 병용 투여

약제명등	임상 증상 · 조치 방법	기전 · 위험 인자
아졸계항진균류제 - 이트라코나졸 등 마크로라이드계 항생 물질 - 에리트로마이신 - 클래리트로마이신 등 염산 아미오다론 자몽 쥬스	이약의 혈중농도가 상승하여, 작용이 증강될 우려가 있다. 이약과 케토코나졸을 병용 했을 때, 이약의 AUC가 약 2 배 증가한다.	이약의 대사에는 주로 CYP3A4가 관여하고 있기 때문에, 왼쪽의 CYP3A4 저해제등과의 병용으로, 이약의 대사가 저해되어 혈중농도가 상승할 가능성이 있다.
삼환계 항우울약 - 염산 아미트립틸린 - 염산 이미프라민 등 부티로페논계항정신병약 - 할로페리돌등 플레카이니드 빈블라스틴	이러한 약제의 혈중농도가 상승할 우려가 있다. 이약과 브롬화수소산 덱스트로메토르판을 병용했을 때, 덱스트로메토르판의 AUC가 약 11 배 증가한다.	이약의 CYP2D6 저해 작용에 의해 왼쪽의 CYP2D6 기질 약물의 대사를 저해하여, 혈중농도를 상승시킬 가능성이 있다.
칼시토닌 비스포스포네이트 골흡수억제제 - 파미드론산나트륨 - 알렌드론산나트륨수화물 - 인카드론산디나트륨 등 부신피질 호르몬 - 히드로코르티손 - 프레드니솔론 - 덱사메타손 등	혈청 칼슘치가 저하할 우려가 있다.	이약의 혈중 칼슘 저하 작용이 증강될 가능성이 있다.
디기톡신 디아제팜	이약의 혈중농도에 영향을 줄 우려가 있다.	혈장 단백 결합율이 높은 것에 의함

7. 고령자에 대한 투여
   65세 이상의 환자에 있어서의 부작용(특히 QT연장)의 발현 빈도는 65세 미만의 환자와 비교하여 높은 경향이 확인되었기 때문에, 부작용이 발현했을 경우에는 감량하는 등 주의할 것.
8. 임부 및 수유부에 대한 투여
   가. 임산부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는 것이 바람직하지만, 부득이하게 투여하는 경우에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우만 투여할 것[임신중의 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않다. 동물 실험(랫드 및 토끼)에서 어미 동물의 저칼슘혈증, 체중 증가 억제 및 섭이량 감소, 태아 중량의 감소가 관찰되었다. 또, 동물 실험(랫드 및 토끼)으로 태반을 통과하는 것이 보고되고 있다].
   나. 수유중의 부인에게 투여하는 것을 피하고 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중지할 것 [동물 실험(랫드)에서 유즙중으로 이행하는 것이 보고되었고 수유기 신생아의 체중 증가 억제가 확인되었다].
9. 소아등에 대한 투여
   19세 이하 소아 및 청소년에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용 경험이 없다).
10. 과량 투여시의 처치
   이약의 과량 투여시 저칼슘혈증을 발현시킬수 있다. 과량 투여의 경우, 저칼슘혈증의 징후 및 증상을 관찰하고, 저칼슘혈증의 발현 또는 발현의 우려가 있는 경우에는 칼슘제의 주사(링거액 투여) 등을 고려할 것. 또한 이약은 단백 결합율이 높기 때문에, 혈액 투석이 과량 투여의 효과적인 처치가 되지 않는다.
11. 적용상의 주의
   약제 교부시 PTP포장의 약제는 PTP시트에서 꺼내어 복약하도록 지도할 것[PTP시트의 잘못된 복용으로 인해, 딱딱한 모서리가 식도 점막을 자극하고, 또는 천공을 일으켜 종격동염 등의 중대한 합병증을 일으키는 것이 보고되어 있다].
12. 기타
   (1) 투석 도입전의 이차성 부갑상선 기능 항진증을 수반하는 만성 신부전 환자에게 이약을 투여한 해외 임상시험에서, 투석 시행중인 환자에 비해 혈중 칼슘 농도가 정상 하한(8.4 mg/dL) 미만이 되기 쉽다는 보고가 있다. 또한 투석 도입전의 환자에 대한 투여는 승인되지 않았다.
   (2) 해외에서 이약 투여 후의 급격한 PTH의 저하에 의해, 저칼슘혈증 및 저인산혈증을 수반하는 골기아증후군(hungry bone syndrome)이 발현했다는 보고가 있다.
   (3) 발암성
   마우스와 랫드를 대상으로 발암성 시험이 실시되었다. 마우스 및 랫드에서, 사료와 함께 각각 200 및 35 mg/kg/day까지의 용량을 투여하였을 때 이 약과 관련한 어떠한 종양도 관찰되지 않았다.
   (4) 유전독성시험
   이 약은 박테리아, 포유류 세포, 마우스 소핵을 이용한 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
   (5) 수태능
   랫드의 수태능 및 초기배발생시험에서 이 약을 25mg/kg/day(인체 노출량(하루 180 mg)의 3배 용량)까지 경구투여한 결과, 암컷 및 수컷의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 이 약 75mg/kg/day용량에서, 암컷 및 수컷 랫드에서 미약한 부작용(체중 및 식이량 감소)이 나타났다.
   (6) 최기형성
   이 약을 50mg/kg/day 용량(인체 노출량(하루 180 mg)의 4배 용량)까지 임신기간 동안 암컷 랫드에게 경구 투여한 결과, 최기형성이 관찰되지 않았다. 이 약을 25mg/kg/day 용량(인체 노출량(하루 180 mg) 이하의 용량)까지 임신기간 동안 암컷 토끼에게 경구 투여한 결과, 최기형성이 관찰되지 않았다. 임신기간 및 수유기 동안 이 약 25 mg/kg/day(인체 노출량(하루 180 mg)의 3배 용량)까지의 용량을 임신 랫드에게 경구 투여한 경우, 모체에서 저칼슘혈증(분만시 사망 및 출생후 초기 차산자 사망)의 증상과 출생후 모체와 차산자의 체중 증가량 감소가 관찰되었다. 이 약은 토끼에서 태반을 통과하였다. 임신 여성을 대상으로 임상시험이 수행되지 않았다. 이 약은 태아에게 이 약의 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 임신기간동안 사용할 수 있다.

【저장방법】

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】

100 정 (10정/PTP포장 X 10)

※ 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

※ 본 제품을 복용하기 전에 사용설명서를 주의 깊게 읽어야 하며,사용설명서는 본 제품과 함께 보관하십시오.
※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질,변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환해드립니다. 제품에 대한 의문사항 및 본 사용설명서의 최종작성일자(2017년 02월 13일) 이후 변경된 내용은 한화제약 홈페이지 (www.hwpharm.com) 또는 개발부(Tel.:02-959-3679)로 문의하시기 바랍니다.

※의약품정보는 온라인 의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)을 참조하십시오.

612295-1-1

제조의뢰자
한화제약
강원도 춘천시 남면 약암길 109

제조자
(주)휴온스
충청북도 제천시 바이오밸리로 100

KOREA PHARMACEUTICAL INFORMATION CENTER