

시나세트® 정 25 mg (시나칼세트염산염)

CINACET®

전문약품
분류번호 399



【용료약물 및 그 분법】 이 약 1정 중

- 유효성분: 시나칼세트염산염(별규)-----2755mg
(시나칼세트로서 25mg)
- 첨가제(타르trate, 산디고카린, 알부마리놀, 클로르이드, 미정정셀룰로스, 스테아르산, 그네솔, 오파드라II, 녹색, 전호화전분, 클로르이드, 이산화규소, 히드록시프로필셀룰로스)

성상) 담녹색 또는 담황녹색의 원형 필름코팅정

【효능 효과】

투석을 받고 있는 만성신부전 환자와 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료

【용법 용량】

이 약의 정구투여시, 분할하여 복용하지 않는다.
개시 용량으로서의 성인에게는 1일 1회 시나칼세트로서 25 mg을 정구투여한다.
이후는 환자의 부갑상선 호르몬(PTH) 및 혈청 칼슘 농도를 모니터링하면서 혈청 칼슘치 또는 부갑상선호르몬(PTH)을 기준으로, 1일 1회 25, 50, 75 mg으로 용량을 조정하여, 정구투여한다. 다만, 부갑상선호르몬(PTH)의 개선이 확인되지 않는 경우에는, 1회 100mg을 상한으로서 정구투여한다. 증상을 실시하는 경우는 증량폭을 25mg로 하여, 3주간 이상의 간격을 두고 실시한다.

1. 이 약은 혈청 칼슘의 저하 작용을 가지므로, 혈청 칼슘치가 낮지 않은 것(기준으로서 9.0 mg/dL 이상)을 확인하고 투여를 개시할 것.
2. 혈청 칼슘치는 본제의 개시시 및 용량 조정시는 주 1회 측정하고, 유지단계는 2주에 1회 이상 측정하고, 혈청 칼슘치가 8.4 mg/dL 미만으로 낮아졌을 경우는, 아래 표와 같이 대응할 것.

혈청칼슘치	대응		증량개
	처치	검사	
8.4mg/dL 미만	본제의 투여	검사	증량할 경우에는 8.4mg/dL 이상으로 회복된 것을 확인후, 증량할 것
	임직으로서 본제의 복용은 하지 않는다(임직이 본제를 검량한다)		
7.5mg/dL 미만	즉시 휴약한다	검사	재개할 경우에는 8.4mg/dL 이상으로 회복된 것을 확인 후, 휴약전의 용량이나 그 이하로 재개할 것
	신선도 검사를 실시하는 것이 바람직하다.		

혈청 칼슘치의 검사는, 본제의 약효 및 안전성을 적절하게 판단하기 위해서, 복용전에 실시하는 것이 바람직하다. 또, 저알부민혈청(혈청알부민치가 4.0 g/dL 미만)의 경우에는, 보정치를 지표로 이용하여 검지 바람직하다.
보정 칼슘치 산출 방법: 보정 칼슘치(mg/dL) = 혈청 칼슘치(mg/dL) - 혈청알부민치(g/dL) × 4.0

3. 부갑상선호르몬(PTH)이 관리 목표치로 유지되도록, 정기적으로 부갑상선호르몬(PTH)을 측정할 것. 부갑상선호르몬(PTH)의 측정은 본제의 개시시 및 용량 조정시(기준으로서 투여 개시부터 3개월 정도는 월 2회)로 하고, 부갑상선호르몬(PTH)이 거의 안정된 것을 확인한 후는 월 1회로 하는 것이 바람직하다. 또한 부갑상선호르몬(PTH)의 측정은 본제의 약효 및 안전성을 적절하게 판단하기 위해서, 복용전에 실시하는 것이 바람직하다.

4. 간경에 환자: 이 약의 노출시 중등도 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 방법에 의해)에서 이 약의 노출도(AUC/C₀)가 정상인 보다 각각 2.4배 및 4.2배 높았다. 중증도 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 환자들에서 경련 발작이 발생했다는 보고가 있다.
나. 저혈압 및 심부전 약화: 외국의 시판용 조사에서 심부전 환자에서 저혈압 및 심부전 약화가 보고되었으며, 이 부작용이 이 약과의 상관성을 배제할 수 없으며, 혈중 칼슘 농도 감소에 의한 것으로 여겨진다. 임상시험 결과는 이 약 투여환자의 7% 및 위약 투여 환자의 12%에서 저혈압이 발생하였으며, 심부전은 이 약 또는 위약 투여 환자의 2%에서 발생하였다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
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 환자들에서 경련 발작이 발생했다는 보고가 있다.)
다. 간기는 장해가 있는 환자 [이 약은 간에서 대사되므로, 노령이 증가한다.]⁴. 일반적주의)항 참조
라. 심부전 환자 [외국의 시판용 조사에서 심부전 환자에서 저혈압 및 심부전 약화가 보고되었으며, 이 부작용이 이 약과의 상관성을 배제할 수 없으며, 혈중 칼슘 농도 감소에 의한 것으로 여겨진다. 임상 시험 결과는 이 약 투여환자의 7%와 위약 투여 환자의 12%에서 저혈압이 발생하였으며 심부전은 이 약 또는 위약 투여 환자의 2%에서 발생하였다.]⁴ 경고항 참조
마. 위장관출혈과 위장관과양 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 주증 이상반응은 구역구토 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
저칼슘혈증 혈청 칼슘 감소(14.7%): 저칼슘혈증에 근거한다고 생각되는 증상(QT연장, 마비, 근경련, 기분 불량, 부종, 혈압 저하 및 경련 등)이 나타날 수 있으므로 이 약의 개시시 및 용량 조정시는 혈청 칼슘치를 주 1회 측정하고, 유지단계는 2주에 1회 이상 측정할 것. 이상이 확인되었을 경우에는, 혈청 칼슘치를 확인하여 칼슘제나 비타민 D제제의 투여를 고려할 것. 또, 필요에 따라서 이 약의 강량 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 이 약의 강량 또는 투여를 중지할 것.
(3) 위장관 출혈, 위장관 괴사, 위장관 출혈, 위장관과양이 발생할 수 있으므로, 관찰을 중점히 하고, 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 할 것.

- (4) 의식 레벨의 저하(0.2%) 및 고혈압 의식 소실(비도 불명): 의식 레벨의 저하 및 고혈압 의식 소실들이 나타날 수 있으므로, 이상이 확인되었을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시.
(5) 돌연사(0.3%): 이 약 투여례에서 원인 불명의 돌연사가 보고되어 있다.
2) 기타 이상반응
다음과 같은 증상이 나타났을 경우에는 검량 휴약등의 적절한 처치를 실시.

	이상반응빈도(%)		
	5%이상	1~5%미만	1%미만 또는 발현빈도 불명
소화기	구역구토, 위부불쾌감, 식욕 부진, 복부 팽만	상 복부통, 복통, 복부 불쾌감, 설사, 변비, 위역류, 위산역류, 장염, 역류성 식도염, 소화불량, 위장 장애	구내염, 위장염, 대변장염, 치핵, 식욕부 불쾌감, 열성헤르페스
순환기	혈압 상승, 부종	혈압 저하, 심근경색, 심근허혈, 심실성 기외수축, 심실성 기외수축, 심방성 빈맥	심방부 불쾌감, 열성헤르페스
정신신경	마비, 현기증, 두통, 불면증	근경련, 사지통	근절통, 근통, 마비감
대사	근골격	근경련, 사지통	CPK 상승, LDH 상승, 혈당 상승, 고지혈증, 총콜레스테롤 상승
감각기	미각 이상		
간장	ALP 상승		간기능 이상(AST/ALT 상승), 빌리루빈상승*, γ-GTP 상승*
눈			결막 출혈, 안구 건조
피부	소양증		발진, 탈모, 피하출혈
내분비			갑상선종
혈액	빈혈		혈소판 감소
기타	관대감, 기분 불량		홍부 불쾌감, 홍통, 탈진, 부종, 동정맥류 폐색, 구강, 발열, 발기부전

* 발현빈도 불명
나. 이 연구의 연구미국 및 유럽에서 보고된 5%이상의 이상반응으로 근육통, 현기증, 고혈압, 무기력증, 흉통, 감염이 추가로 보고되었다.

- 다. 국내 시판용 조사 결과
1) 국내에서 제1차시를 위하여 6년 동안 이 약을 투여받은 656명을 대상으로 실시한 시판용 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 파악됨. 0.61%(4/656명, 총 4건) 호흡기 관련 0.46%(3/656명, 총 5건), 전신쇠약, 저혈압 각 0.46%(3/656명, 총 3건), 위장관출혈, 흉통 각 0.30%(2/656명, 총 2건), 오심, 구토, 대장염, 증음, 도발, 가슴불편함, 골절, 이갈레스건파열, 코피, 패혈, 신우신염, 세기판지염, 발작, 심부전약화, 혈압조절부전, 당뇨병성개양, 심방성세, 서술부위전염염, 뇌경색, 빈혈, 수술부위부종, 핏덩어리 각 0.15%(1/656명, 총 1건)로 보고되었다. 이 중 이 약의 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 저혈압 0.30%(2/656명, 총 2건), 위장관출혈, 이갈레스건파열, 코피 각 0.15%(1/656명, 총 1건)로 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.89%(78/656명, 총 103건)로, 상기 7건만 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, 환각증, 기침, 기관지염 각 0.76%(5/656명, 총5건).
 시술 부위반응 0.46%(3/656명, 총4건), 대상포진 0.46%(3/656명, 총3건), 염구비통증, 진전 각 0.30%(2/656명, 총2건), 대장염증, 넘어짐, 인공관절염(장궁, 골절, 관절염, 배통증, 아킬레스건파열, 요통, 점막상염, 족저근막염, 가래증상, 기차호흡, 인후통, 코피, 콧물, 폐렴, 폐렴약학, 신우신염, 농양, 세기관지염, 하기도감염, 다리말림, 말초신경염, 수근관증후군, 하지불안, 혈압조절부전, 당뇨병상폐양, 지루성피부염, 백안, 수면장애, 저혈당, 눈염증, 눈종막, 배나방, 뇌경색, 정맥혈색, 부갑상선증, 터픽상, 수술부위반응, 핏기상치 각 0.15%(1/656명, 총1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상치 못한 약물이상반응 발현율은 1.52%(10/656명, 총 11건)로, 기관지염 0.46%(3/656명, 총3건), 아킬레스건파열, 족저근막염, 상기도감염, 코피, 진전, 다리말림, 불안, 시술부위반응 각 0.15%(1/656명, 총1건)이 보고되었다.

2) 제삼사 이상사례 분석결과
 이 약에 대한 국내 제삼사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 하되던 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료(1989.2016.6.30)와 제삼사 중요시점에서 통합가능한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없었다.

5. 일반적 주의

가. 저칼슘혈증: 이 약 투여중에는 정기적으로 혈청 칼슘치를 측정하여, 저칼슘혈증이 발현하지 않도록 충분히 주의할 것. 저칼슘혈증의 발현 혹은 발현의 우려가 있는 경우에는, 이 약의 강량 및 월속제나 비타민 D제제의 투여를 고려할 것(용법, 용량 참조). 또, 이 약 투여중에 칼슘제나 비타민 D제제의 투여를 중지했을 때에는, 저칼슘혈증의 발현에 주의할 것. 또한, 저칼슘혈증과의 관련 가능성이 있다고 생각되는 증상으로서 이 약의 임상시험에서는 QT연장, 마비, 근육 경련, 기분 불량, 부정맥, 혈압 저하 및 경련 등이 보고되어 있다.
 나. 이 약의 개시시 및 용량 조정시는 여러 차례 환자의 증상을 관찰하여, 이상반응의 발현 등에 주의할 것.
 다. 과도한 칼슘성호르몬수치의 변화: 부갑상선호르몬 수치가 100 pg/ml 이하로 떨어질 경우, 무형성골종(adenynamic 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 무형성골종(adenamic bone disease)이 발생하였다. 이 환자중 2명은 연구 기간중 부갑상선호르몬 수치가 100 pg/ml 이하였다. 투석을 받고 있는 만성신부전 환자를 대상으로 한 3개의 3 상 임상시험(6개월 간 투여에서, 이 약 투여 환자의 11%는 평균 부갑상선호르몬 수치가 100 pg/ml 이하로 떨어졌다. 만약 이 약을 복용하는 환자에서 부갑상선호르몬 수치가 150 pg/ml 이하로 떨어질 경우, 이 약이나 비타민 D제제의 양을 감소시키거나 중단해야한다.

라. 간장애 환자: 이 약의 노출시 중증도 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 방법에 의해) 간에서 이 약의 노출도(AUC)가 중증도 및 각각 2.4배 및 4.2배 높다. 중증도 및 중증 간장애 환자에서 이 약의 투여시 PTH와 혈청 칼슘농도는 면밀히 모니터링 되어야 한다.

6. 상호작용

주의를 요하는 병용 투여

약제명등	임상 증상조치 방법	기전/위험 인자
아졸계항진균제 - 이트라코나졸 등 마크로라이드계 항생 물질 - 에리트로마이신 - 클라리트로마이신 등 염산 아미요다론 지용 지름	이 약의 혈중농도가 상승하여 작용이 증강될 우려가 있다. 이 약과 케토코니졸을 병용 했을 때, 이 약의 AUC가 약 2배 증가한다.	이 약의 대사에는 주로 CYP3A4가 관여하고 있기 때문에, 원곡의 CYP3A4 저해제들과의 병용으로, 이 약의 대사가 저해되어 혈중농도가 상승할 가능성이 있다.

상한계 항우울약 - 염산 이미프립린 등 - 염산 이미프립린 등 부타르페는 제정형신약약 - 할로페리도 등 플레카이딘 비날라신	이러한 약제의 혈중농도가 상승될 우려가 있다. 이 약과 비탈라신은 제정형신약약 병용할 때, 맥스도르메프린의 AUC가 약 11 배 증가한다.	이 약의 CYP2D6 저해 작용에 의해 원곡의 CYP2D6 기질 약물의 대사를 저해하여, 혈중농도를 상승시킬 가능성이 있다.
칼시토닌 비스포스포네이트 골흡수억제제 - 피마드르산나트륨 - 알렌드르산나트륨수화물 등 - 인카르산나트륨수화물 등 비스피질 호르몬 - 히드록코르티손 - 프레드니솔론 - 맥사메타론 등	혈청 칼슘치가 저하될 우려가 있다. - 인카르산나트륨수화물 등	이 약의 혈중 칼슘 저하 작용이 증강될 가능성이 있다.
다기특성 다제제	이 약의 혈중농도에 영향을 줄 우려가 있다.	혈청 단백 결합율이 높은 것에 의해

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에서 이 약의 부작용(특히 QT연장)의 발현 빈도는 65세 미만의 환자와 비교하여 높은 경향이 확인되었기 때문에, 부작용이 발현했을 경우에는 강량을 등 주의할 것.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

가. 임신부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는 것이 바람직하지만, 부득이하게 투여하는 경우에는 치료상의 이익이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우만 투여할 것(임신중의 투여에 관한 안전성은 확립되어 있지 않다. 동물 실험(랫트 및 토끼)에서 어미 동물의 저칼슘혈증, 체중 증가 억제 및 선이형 감소, 태아 중간의 감소가 관찰되었다. 또, 동물 실험(랫트 및 토끼)으로 태반을 통과하는 이 약이 보고되고 있다.
 나. 수유중인 부인에게 투여하는 것을 피하고 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중지할 것(동물 실험(랫트)에서 유중으로 이행하는 것이 보고되었고, 수유기 신생아의 체중 증가 억제)가 확인되었다.

9. 소아에 대한 투여

19세 이하 소아 및 청소년에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다(사용 경험이 없다).

10. 과량 투여시의 처리

이 약의 과량 투여시 저칼슘혈증을 발생시킬 수 있다. 과량 투여의 경우, 저칼슘혈증의 징후 및 증상을 관찰하고, 저칼슘혈증의 발현 또는 발현의 우려가 있는 경우에는 칼슘제의 주사(항기억 투여) 등을 고려할 것. 또한 이 약은 단백 결합율이 높기 때문에, 혈액 투석이 과량 투여의 효과적인 처치가 되지 않는다.

11. 작용상의 주의

약제 교부시 PTP포장의 약제는 PTP시트에서 꺼내어 복약하도록 지도할 것(PTP 시트의 잘못된 복용으로 인해, 딱딱한 모서리가 식도 점막을 자극하고, 또는 천공을 일으켜 중증등염 등의 중대한 합병증을 일으키는 것이 보고되어 있다).

12. 기타

1) 투석 도입전의 이차성 부갑상선 기능 항진증을 수반하는 만성 신부전 환자에게 이 약을 투여한 후 임상시험에서, 투석 시행중인 환자에 비해 혈청 칼슘 농도가 정상 하한(8.4 mg/dL) 미만일 때가 적다는 보고가 있다. 또한 혈중 도입전의 환자에서 정상 투여는 승인되지 않았다.
 2) 해외에서 이 약 투여 후의 급격한 PTH의 저하에 의해, 저칼슘혈증 및 저칼슘혈증을 수반하는 골기아증후군(hungry bone syndrome)이 발현했다는 보고가 있다.

3) 발작성 마우스와 랫드를 대상으로 발작성 시험이 실시되었다. 마우스 및 랫드에서, 사료와 물에 각각 200 및 35 mg/kg/day 까지의 용량을 투여하였을 때 이 약과 관련한 어떠한 중양도 관찰되지 않았다.
 4) 유전독성시험
 이 약은 빅테리아, 포유류, 세포, 마우스 소핵을 이용한 시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.
 5) 수태능
 랫드의 수태능 및 초기배발성시험에서 이 약을 25mg/kg/day(인체 노출량(하루 180 mg)의 3배 용량)까지 경구 투여한 결과, 양친 및 수컷의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 이 약 75mg/kg/day(당용량에서, 양친 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 양친 랫드에게 경구 투여한 결과, 최기형성이 관찰되지 않았다. 이 약을 25mg/kg/day 용량(인체 노출량(하루 180 mg) 이하의 용량)까지 임신기간 동안 양친 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 토끼에게 경구 투여한 경우, 모체에서 저칼슘혈증(분만시 사망 및 출생후 초기 자살시 사망)의 증상과 출생후 모체와 자살시의 체중 증가량 감소가 관찰되었다. 이 약은 토끼에게 태반을 통과하였다. 임신 여성을 대상으로 임상시험이 수행되지 않았다. 이 약은 태어에게 이 약의 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 임신기간동안 사용할 수 있다.

[저장방법 및 사용기간] 기밀기개, 실온(1~30°C)보관, 제조일로부터 36개월

[표준단위] 100정

※ 주의

1. 의약품용 어린이 손에 닿지 않게 보관하십시오.
2. 정해진 용법용량을 준수하여 사용하십시오.
3. 의약품용 사용하기 전에 사용자에게서 첨부문서에서 주의 깊게 읽으시오. 의약품과 함께 보관하십시오.
4. 의약품을 원래 용기에 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용(잘못사용)에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣어 보관하십시오.
5. 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

[취급사항 주의사항]

1. 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
2. 의약품 정보는 식품의약품안전처 온라인약도서(http://drug.mfds.go.kr)를 참조하십시오.

제조회사 **알노벨코리아주식회사**
 경기도 화성시 향남읍 제막공단단지 36
 소비자상담번호: 02-2047-7700

제조사 **쥘루폰스**
 충청북도 제천시 바이오밸리로 100

작성년월일: 2017년06월20일
 이 첨부문서 작성일(2017년06월20일) 이후 변경된 내용은 이하지 않음
 (http://ezdrug.mfds.go.kr) - (정보마당) - [의약품정보] 관에서 확인할 수 있습니다.