



레파트진 정 25mg

(시나칼세트염산염)

I 성분·함량: 이 약 1정 중

- 유효성분: 시나칼세트염산염(염기) 27.55 mg (시나칼세트로서 25 mg)
- 첨가제(타르색소): 청색호
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라아닐녹색(8F21867), 전화학전분, 콜로이드성 이산화규소, 히드록시프로필셀룰로오스

II 특성: 담녹색 또는 담황녹색의 원형 필름코팅정

III 효능·효과: 투석을 받고 있는 만성신부전 환자과 관련된 이차성 부갑상선 기능 항진증의 치료

IV 용법·용량: 이 약의 경우투여시, 분할하여 복용하지 않습니다.

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

1. 이 약은 혈청 칼슘의 저하 작용을 가지므로, 혈청 칼슘치가 낮지 않은 것(기준으로서 9.0 mg/dL 이상)을 확인 하고 투여를 개시합니다.

2. 혈청 칼슘치는, 본제의 개시시 및 용량 조정시는 주 1회 측정하고, 유지기에는 2주에 1회이상 측정하고, 혈청 칼슘치가 8.4 mg/dL 미만으로 낮아졌을 경우는, 아래 표와 같이 대응합니다.

혈청칼슘치	대응		
	처치	검사	증량 재개
8.4 mg/dL 미만	본제의 투여	혈청칼슘치를 주 1회 이상 측정합니다.	증량 할 경우에는 8.4 mg/dL 이상으로 회복된 것을 확인 후, 증량합니다.
	원칙으로서 본제의 증량은 하지 않습니다 (필요시 본제를 감량합니다.)		
7.5 mg/dL 미만	칼슘제나 비타민D 제제의 투약을 고려합니다.	심전도검사를 실시하는 것이 바람직합니다.	재개할 경우에는 8.4 mg/dL 이상으로 회복된 것을 확인 후, 휴약전의 용량이나 그 이하로 재개합니다.
7.5 mg/dL 미만	즉시 휴약합니다.		

혈청 칼슘치의 감사는, 본제의 약효 및 안전성을 적정하게 판단하기 위해서, 복용전에 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)=혈청 칼슘치(mg/dL) - 혈청알부민치(g/dL) × 4.0

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

4. 간장애 환자: 이 약의 노출시 중등도 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 방법에 의함에서 이 약의 노출도(AUC)가 준오)가 각각 24배 및 4.2배 높았습니다. 중등도 및 중증 간장애 환자에서 이 약의 투여시 PTH와 혈청 칼슘농도는 면밀히 모니터링 되어야 합니다.

V 사용상의 주의사항

1. 경고

- 경련 발작: 해외 임상시험에서, 경련 발작의 병력이 있는 환자 등에서 경련 발작이 발현했다는 보고가 있습니다.
- 저혈압 및 심부전 악화: 외국의 시판 후 조사에서 심부전 환자에서 저혈압 및 심부전 악화가 보고되었으며, 이 부작용은 이 약과의 상관성을 배제할 수 없으며, 혈청 칼슘 농도 감소에 의한 것으로 여겨집니다. 임상 시험 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

- 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음의 환자에는 신중히 투여합니다

- 저칼슘혈증 환자(저칼슘혈증을 악화시킬 우려가 있습니다.)*(*5. 일반적주의)항 치료
- 경련 발작이 있는 환자 또는 과거에 있는 환자(해외 임상시험에서, 경련 발작의 병력이 있는 환자 등에서 경련 발작이 발현했다는 보고가 있습니다)
- 간기능 장애가 있는 환자(이 약은 간에서 대사되므로, 노출량이 증가합니다.)(*5. 일반적주의)항 치료

- 심부전환자 [외국의 시판 후 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.](*) 경고)항 치료
- 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 포함은 393례(68.6%)에서 확인되었습니다. 그 중 주요 이상반응은, 구역 (*주요 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%)였습니다.

(1) 중대한 이상반응

- 저칼슘혈증 *혈청 칼슘 감소(4.7%): 저칼슘혈증에 근거한다고 생각되는 증상(QT연장, 마비, 근경련, 기분 불량, 부정맥, 혈압 저하 및 경련등)이 나타날 수 있으므로, 이 약의 개시시 및 용량 조정시는 혈청 칼슘치를 주 1회 측정하고, 유지기에는 2주에 1회 이상 측정합니다. 이상이 확인되었을 경우에는, 혈청 칼슘치를 확인하여 칼슘제나 비타민 D 제제의 투여를 고려합니다. 또, 필요에 따라서 이 약의 감량 또는 투여를 중지합니다.

- QT연장(5.8%): QT연장이 일어날 수 있으므로, 이상이 확인되었을 경우는, 혈청 칼슘치를 확인하여 칼슘제나 비타민 D 제제의 투여를 고려합니다. 또, 필요에 따라서 이 약의 감량 또는 투여를 중지합니다.

- 위장관 출혈, 위장관 폐양(빈도 불명): 위장관 출혈, 위장관폐양이 발생할 수 있으므로, 관찰을 충분히 하고 이상이 확인될 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 합니다.

- 의식 레벨의 저하(0.2%), 일과성 의식 소실(빈도 불명): 의식 레벨의 저하, 일과성 의식 소실 등이 나타날 수 있으므로, 이상이 확인되었을 경우에는 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 실시합니다.

- 돌연사(0.3%): 이 약 투여에서 원인 불명의 돌연사가 보고되어 있습니다.

(2) 기타 이상반응

다음과 같은 증상이 나타났을 경우에는, 감량·휴약 등의 적절한 처치를 실시합니다.

	이상반응빈도(%)		
	5%이상	1~5%미만	1%미만 또는 발현빈도 불명
소화기	구역 구토, 위부불쾌감, 식욕 부진, 복부 팽만	상 복부통, 복통, 복부 불쾌감, 설사, 변비, 위궤양, 위십이지장염, 역류성 식도염, 소화불량, 위장 장애	구내염, 위장염, 대변잡철, 치핵, 식과부 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	-	관태단, 기분 불량	후두 불쾌감, 흉통, 탈진, 부종, 동정맥류 폐색, 구갈, 발열, 발기부전

* 발현빈도 불명

- 이 연구 외의 연구(미국 및 유럽에서 보고된 5% 이상의 이상반응으로 근육통, 현기증, 고혈압, 무기력증, 통풍, 감염이 추가로 보고되었습니다.

3) 국내 시판 후 조사 결과

- (1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 이 약을 투여받은 665명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이 상시례의 발현율은 인과관계와 상관없이 24.39%(160/666명, 총 275건)로 보고되었습니다. 중대한 이상사례 발현율은 인과관계와 상관없이 4.27%(28/666명, 총 41건)로, 복막염 0.61%(4/666명, 총 4건), 호흡근단

0.46 %%(3/656명, 총 52건), 전신쇠약, 저혈압 각 0.46 %%(3/656명, 총 3건), 위장관출혈, 흉통 각 0.30 %%(2/656명, 총 2건), 오심, 구토, 대장용종, 저열, 토혈, 가슴불편함, 골절, 아킬레스건파열, 코피, 폐렴, 신우신염, 세 기관지염, 발작, 심부전악화, 혈압조절부전, 당뇨병성괴양, 심방세동, 시술부위반응감염, 뇌경색, 빈혈, 수술부위반응, 찰진각 각 0.15 %%(1/656명, 총 1건)이 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 저혈압 0.30 %%(2/656명, 총 2건), 위장관출혈, 아킬레스건파열, 코피, 각 0.15 %%(1/656명, 총 1건)이 보고되었습니다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.89 %%(8/656명, 총 103건)로, 상/하도감염 1.68 %%(1/656명, 총 12건), 감기 0.91 %%(6/656명, 총 72건), 목/어깨통증 0.91 %%(6/656명, 62건), 호흡곤란 0.76%(5/656명, 총 72건), 피로, 한랭감, 기침, 기관지염 각 0.76 %%(6/656명, 총 52건), 시술부위반응 0.46 %%(3/656명, 총 2건), 대상포진 0.46 %%(3/656명, 총 32건), 염구 리통증, 진전 각 0.30 %%(2/656명, 총 2건), 대장용종, 뇌허전, 인플루엔자양성증, 골절, 관절염, 배통증, 아킬레스건파열, 요통, 점액성낭, 복막염, 기래종, 뇌지혈증, 인후통, 코피, 콧물, 폐렴, 폐렴악화, 신우신염, 농양, 세기관지염, 하기도감염, 다리말림, 말초신경증, 수근관증후군, 하지발진, 혈압조절부전, 당뇨 병성괴양, 지루성피부염, 불안, 수면장애, 저혈당, 뇌염증, 눈출혈, 백내장, 뇌경색, 정맥혈색, 부고환낭종, 타박상, 수술부위반응, 찰진각 각 0.15 %%(1/656명, 총 1건)이 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 1.52 %%(10/656명, 총 11건)로 기관지염 0.46 %%(3/656명, 총 32건), 아킬레스건파열, 속저근막염, 상기도감염, 코피, 진전, 다리말림, 불안, 시술부위반응 각 0.15 %%(1/656명, 총 1건)이 보고되었습니다.

2) 이 약에 이상사례 분석결과 결과
이 약에 대한 국내 재조사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품용 대상을 보고된 이상사례 보고자료(1989~2016.6.30)와 재조사 종료시점에 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 없습니다.

5. 일반적 주의

- 1) 저칼슘혈증 : 이 약 투여중에는 정기적으로 혈청 칼슘치를 측정하여, 저칼슘혈증이 발현하지 않도록 충분 히 주의합니다. 저칼슘혈증의 발현 혹은 발현의 우려가 있는 경우에는, 이 약의 권장 및 칼슘제나 비타민 D 제제의 투여를 고려합니다(용량 참조). 또, 이 약 투여중에 칼슘제나 비타민 D 제제의 투여를 중지 했을 때에는, 저칼슘혈증의 발현에 주의합니다. 또한, 저칼슘혈증과의 관련 가능성이 있다고 생각되는 증 상으로서 이 약의 임상시험에서는 QT연장, 마비, 근육 경련, 1군 불량, 부정맥, 혈압 저하 및 경련 등이 보 고되어 있습니다.
- 2) 이 약의 개시 및 용량 조정은 여러 차례 환자의 증상을 관찰하여, 이상반응의 발현 후에 주의합니다. 과도한 갑상선호르몬수치의 변화 : 부갑상선호르몬 수치가 100 pg/mL 이하로 떨어질 경우, 무형성골증 (adynamic bone disease)이 발생할 수 있습니다. 임상시험에서 1년간 이 약 투여 후 환자에서 골조직을 평가하였습니다. 연구 개시 시점에 감지한 부갑상선기능항진증 골질환을 가진 환자 3명이 이 약 투여 후 무형성골증(adynamic bone disease)이 발생하였습니다. 이 환자 중 2명은 연구 기간 중 부갑상선호르몬 수치가 100 pg/mL 이하였습니다. 투석을 받고 있는 만성신부전 환자를 대상으로 한 3개의 3상 임상시험 (6개월 간 투여에서, 이 약 투여 환자의 11%는 평균 부갑상선호르몬 수치가 100 pg/mL 이하로 떨어졌습 니다. 만약 이 약을 복용하는 환자에서 부갑상선호르몬 수치가 150 pg/mL 이하로 떨어질 경우, 이 약이나 비타민 D 제제의 양을 감소시키거나 중단해야 합니다.
- 4) 간장애 환자 : 이 약의 노출시 중증도 및 중증 간장애 환자(Child-Pugh 방법에 의함)에서 이 약의 노출도 (AUC 기준)가 정상인보다 각각 2.4배 및 4.2배 높았습니다. 중증도 및 중증 간장애 환자에서 이 약의 투여시 PT와 혈청 칼슘농도는 면밀히 모니터링 되어야 합니다.

6. 상호작용

주의를 요하는 병용 투여

약제명등	임상 증상·조치 방법	기전·위험 인자
아슬게헨진균류제 - 이트라코나졸 등 - 트리아졸로에 항생 물질 - 에트레오마신 - 클라리트로마신 등 염산 이미다모린 제 자물 주스 삼환계 항우울약 - 염산 이미드린틸린 - 염산 이미프라민 등 부티로페노게환정신병약 - 할로페리돌 등 클레라지나이드 빈블라스틴 킬시토닌 빈보스파피드 골흡수억제 - 파미도론산나트륨 - 일렌드론산나트륨수화물 - 인카드론산나트륨 등 부신피질 억제 호르몬	이 약의 혈중농도가 상승하여, 약효가 증강될 우려가 있습니 다. 이 약과 케토코나졸을 병 용했을 때, 이 약의 AUC가 약 2 배 증가합니다. 이러한 약제의 혈중농도가 상 승할 우려가 있습니다. 이 약 과 부로펜나소산덱스메토메 드란을 병용했을 때, 덱스메 토메드란의 AUC가 약 11 배 증가합니다. 혈청 칼슘치가 저하할 우려가 있습니다.	이 약의 대사는 주로 CYP3A4 가 관여하고 있기 때문에, 위쪽 의 CYP3A4 저해제들과의 병용 으로, 이 약의 대사가 저해되어 혈중농도가 상승할 가능성이 있 습니다. 이 약의 CYP2D6 저해 작용에 의해 위쪽의 CYP2D6 기질 약 물의 대사를 저해하여, 혈중농 도를 상승시킬 가능성이 있습 니다. 이 약의 혈중 칼슘 저하 작용 이 증강될 가능성이 있습니다.

약제명등	임상 증상·조치 방법	기전·위험 인자
- 히드로코르티손 - 프레드니솔론 - 덱사메타손 등	혈청 칼슘치가 저하할 우려가 있습니다.	이 약의 혈중 칼슘 저하 작용 이 증강될 가능성이 있습니다.
디기톡신 디아제팜	이 약의 혈중농도에 영향을 줄 우려가 있습니다.	혈청 단백 결합율이 높은 것에 의함이다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 있어서의 부작용(특히 QT연장)의 발현 빈도는 65세 미만의 환자와 비교하여 높은 경향 이 확인되었기 때문에, 부작용이 발현했을 경우에는 감량하는 등 주의합니다.

8. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않는 것이 바람직하지만, 부득이하게 투여 하는 경우에는 치료상의 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우만 투여합니다(임신중의 투여에 관 한 안전성은 확립되어 있지 않습니다). 동물 실험(랫트 및 토끼)에서 어미 동물의 저칼슘혈증, 체중 증가 억 제 및 생리량 감소, 태아 중량의 감소가 관찰되었습니다. 또, 동물 실험(랫트 및 토끼)으로 태반을 통과하는 것이 보고되고 있습니다.
- 2) 수유부의 모유에 투여하는 것을 피하고 부득이하게 투여하는 경우에는 수유를 중지합니다 [동물 실험(랫트)에서 우유중으로 이행하는 것이 보고되었고 수유기 신생아의 체중 증가 억제가 확인되었습니다].

9. 소아층에 대한 투여

19세 이하 소아 및 청소년에 대한 안전성은 확립되어 있지 않습니다(사용 경험 없습니다.).

10. 과량 투여시의 처리

이 약의 과량 투여시 저칼슘혈증을 발현시킬 수 있습니다. 과량 투여의 경우, 저칼슘혈증의 징후 및 증상을 관 찰하고, 저칼슘혈증의 발현 또는 발현의 우려가 있는 경우에는 칼슘제의 주사(혈청 칼슘치 등) 등을 고려합니다. 또한 이 약은 단백 결합율이 높기 때문에, 혈액 투석이나 과량 투여의 효과적인 처치가 되지 않습니다.

11. 적응상의 주의

약제 교부시 PTP포장의 약제는 PTP시트에서 꺼내어 복약지도로 지도합니다[PTP시트의 잘못된 복용으로 인 해, 딱딱한 모서리가 식도 점막을 자극하고, 또는 천공을 일으켜 중격동염 등의 중대한 합병증을 일으키는 것 이 보고되어 있습니다].

12. 기타

- 1) 투석 도입전의 이차성 부갑상선 기능 항진증을 수반하는 만성 신부전 환자에게 이 약을 투여한 해의 임상 시험에서, 투석 시행중인 환자에 비해 혈중 칼슘 수치가 정상 하한(8.4 mg/dL) 미만인 것이 없다는 보고가 있습니다. 또한 투석 도입전의 환자에 대한 투여는 승인되지 않았습니다.
- 2) 해외에서 이 약 투여 후의 급격한 PTH의 저하에 의해, 저칼슘혈증 및 저인산혈증을 수반하는 골가이증후 군(hungry bone syndrome)이 발현한다는 보고가 있습니다.
- 3) 발발성
마우스와 랫드를 대상으로 발발성 시험이 실시되었습니다. 마우스 및 랫드에서, 사료와 함께 각각 200 및 35 mg/kg/day 까지의 용량을 투여하였을 때 이 약과 관련한 어떠한 중양도 관찰되지 않았습니다.
- 4) 유전독성시험
이 약은 배터리나, 포유류 세포, 마우스 소핵을 이용한 시험에서 유전독성을 나타내지 않았습니다.
- 5) 아태태
랫드의 수태능 및 초배발생시험에서 이 약을 25 mg/kg/day(인체 노출량하루 180 mg)의 3배 용량까지 경구 투여한 결과, 임컷 및 수컷의 수태능에 영향을 미치지 않았습니다. 이 약 75 mg/kg/day 용량에서, 임 컷 및 수컷 랫드에서 미약한 부작용(체중 및 식이량 감소)이 나타났습니다.
- 6) 최기형성
이 약을 50 mg/kg/day 용량(인체 노출량하루 180 mg)의 4배 용량까지 임신기간 동안 임컷 랫드에게 경 구 투여한 결과, 최기형성이 관찰되지 않았습니다. 이 약을 25 mg/kg/day 용량(인체 노출량하루 180 mg) 이하의 용량까지 임신기간 동안 임컷 토끼에게 경구 투여한 결과, 최기형성이 관찰되지 않았습니다. 임신 기간 및 수유기 동안 이 약 25 mg/kg/day(인체 노출량하루 180 mg)의 3배 용량까지의 용량을 임신 랫드 에게 경구 투여한 경우, 모체에서 저칼슘혈증(만반시 사망 및 출생후 초기 치사자) 사망의 증상을 관찰하 였으며, 치사전까지 체중 증가량 감소가 관찰되었습니다. 이 약은 토끼에서 태반을 통과하였습니다. 임신 여 성을 대상으로 임상시험이 수행되지 않았습니다. 이 약은 태아에게 이 약의 유익성이 위험성을 상회할 경 우에만 임신기간동안 사용될 수 있습니다.
- 7) 보관 및 취급상의 주의사항
다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30 ℃)보관

유통단위 : 100정(10정/PTP X 10)

※ 본 약품은 KGMPI약물제조 및 품질관리(지)인증업체에서 생산하여 엄격한 품질 관리를 받은 제품입니다. 만약 구입시 유효기간 또는 사용 기한이 경과 되었거나 변질, 변색 또는 오손된 제품은 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 약은 소의의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
※ 작성일자 이후 변경사항 내용은 홈페이지(www.daewonpharm.co.kr) 나 전화 (080-497-8272) 에서 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 약품정보는 온라인약도서관(http://druginfo.gsk.co.kr) 약품 정보를 참조하세요. * 작성일자 : 2017. 07. 07

1) 제조업체

Daewon 대원제약주식회사

1) 제조사

(주) 후손스

본사 : 서울특별시 성동구 천호동 386
공장 : 경기도 화성시 향남읍 재재공단 1길 24

충청북도 제천시 바이오밸리로 100