

세벨라머염산염 단일제(경구) (Sevelamer Hydrochloride)

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 사용하지 말 것.

- 1) 저인산혈증 환자
- 2) 장폐색(bowel obstruction) 환자 (이 약은 장관내에서 팽윤하여 장관천공을 일으킬 우려가 있다.)
- 3) 이 약 또는 염산세벨라머 성분에 대해 과민성이 있다고 알려진 환자

2. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

장관협착이 있는 환자 또는 변비가 있는 환자 (이 약은 장관내에서 팽윤하여 장폐색, 장관천공을 일으킬 우려가 있다.)

3. 이상반응

3.1. 이상반응

- 1) 2주간 투여된 위약 대조 임상시험에서 이 약(N=24)에 대해 보고된 이상반응은 위약(N=12)에 대해 보고된 것과 유사하였다. 각각 8주간 투여된 교차 연구에서 이 약(N=82)에 대해 보고된 이상반응은 초산칼슘(N=82)에서 보고된 것과 유사하였으며 두통, 감염, 동통, 고혈압, 저혈압, 혈전, 설사, 호흡곤란, 구토 및 기침 증가를 포함한다.
- 2) 52주간 비교임상시험에서 이 약(N=99)에 대해 보고된 이상반응은 초산칼슘 및 탄산칼슘(N=101)에서 보고된 것과 유사하였다.

52주간의 비교 치료 연구에서의 이상반응 보고 사례

| 이상반응 | 레나젤정 투여군(%) | 초산칼슘 투여군(%) |
|-------------|-------------|-------------|
| 소화기계 | | |
| 구토 | 22.2 | 21.8 |
| 오심 | 20.2 | 19.8 |
| 설사 | 19.2 | 22.8 |
| 소화불량 | 16.2 | 6.9 |
| 변비 | 8.1 | 11.9 |
| 감염 또는 기생충 | | |
| 비인두염 | 14.1 | 7.9 |
| 기관지염 | 11.1 | 12.9 |
| 상기도감염 | 5.1 | 10.9 |
| 근골격계 및 결합조직 | | |

| 이상반응 | 레나젤정 투여군(%) | 초산칼슘 투여군(%) |
|---------------|-------------|-------------|
| 늑골통 | 13.1 | 9.9 |
| 관절통 | 12.1 | 17.8 |
| 배부통 | 4.0 | 17.8 |
| 피부 | | |
| 소양증 | 13.1 | 9.9 |
| 호흡기계, 흉부 및 종격 | | |
| 호흡곤란 | 10.1 | 5.9 |
| 기침 | 7.1 | 12.9 |
| 혈관계 | | |
| 고혈압 | 10.1 | 5.9 |
| 신경계 | | |
| 두통 | 9.1 | 15.8 |
| 일반적 질환 및 투여관련 | | |
| 임플란트의 기계적 합병증 | 6.1 | 10.9 |
| 발열 | 5.1 | 10.9 |

- 3) 비교임상시험에서 이 약의 주요 탈락 원인은 위장관계 이상반응이었다.
- 4) 장기 개방 연장 임상시험에서 보고된 이상반응은 이 약과 관련이 있으나 용량관련성은 없었다. 오심(7%), 변비(2%), 설사(4%), 고창(4%) 및 소화불량(5%)등이 보고되었다.
- 5) 12주간 97명의 복막투석환자들을 대상으로 한 염산 세벨라머 비교임상시험에서 보고된 이상반응은 혈액투석환자에서 보고된 이상반응과 유사하였다.
- 6) 시판 후에 이 약과의 직접적인 관련은 없다고 판단되었으나 다음의 유해사례가 보고되었다:
과민반응, 소양증, 발진, 복통, 매우 드물게 장폐색

3.2. 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 시판 후 조사기간 동안 1,233례를 대상으로 실시한 안전성 평가 결과 이상반응의 발현율은 인과관계와 상관없이 20례에서 24건(1.62%)으로 보고되었으며 다음과 같다.

- 가. 대사 및 영양이상 : 고칼슘혈증 0.08%(1례/1,233례), 고칼륨혈증 0.08% (1례/1,233례), 산증 0.08%(1례/1,233례)
- 나. 중추 및 말초신경계 이상 : 현기증 0.16%(2례/1,233례), 두통 0.08%(1례/1,233례)
- 다. 심혈관계 이상 : 고혈압 0.08%(1례/1,233례), 저혈압 0.08%(1례/1,233례)
- 라. 위장관계 이상 : 소화불량증 0.41%(5례/1,233례), 구역 0.24%(3례/1,233례), 구토 0.24% (3례/1,233례), 변비 0.16%(2례/1,233례), 복통 0.16%(2례/1,233례)
- 마. 피부 및 부속기관 이상 : 피부질환 0.08%(1례/1,233례)

이 중 약물과의 인과관계를 배재할 수 없는 이상반응은 14례에서 18건(1.14%)으로 나타났다. 현재 허가사항에 기재되어 있지 않은 예상하지 못한 새로운 이상반응으로 현기증 2건(0.16%), 고칼슘혈증, 산증, 고칼륨혈증 및 피부질환이 각 1건(0.08%)가 보고되었으며 이중

약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 것은 산증과 현기증으로 나타났다. 보고된 이상반응 중 중대한 이상반응은 없었다.

4. 일반적 주의

- 1) 장관천공, 장폐색이 나타날 수 있으므로 심한 변비, 지속적인 복통, 구토 등 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 하여야 한다.
- 2) 일반적으로 연하곤란, 연하장애, 중증의 변비를 포함한 중증의 소화기관 운동 장애, 염증성 장질환 또는 주요한 소화기관 수술을 받은 환자에 대한 이 약의 안전성·유효성은 확립되어 있지 않다. 따라서, 이러한 소화기관 질환이 있는 환자에 대해 이 약을 사용할 경우는 주의하여야 한다.
- 3) 이 약은 칼슘이나 알칼리 성분을 함유하고 있지 않다. 혈청 칼슘, 중탄산, 및 염소치를 관찰해야 한다. 저칼슘혈증의 경우 칼슘 보급제를 복용해야 한다.
- 4) 랫트 및 개에 대한 전임상 연구에서, 염산세벨라머는 사람에 대한 추천 용량의 6 내지 10배의 용량에서 비타민 D, E, K 및 엽산을 감소시켰다. 임상시험에서 다양한 비타민을 섭취하고 있는 환자에 있어서 비타민 혈중치를 감소시킨다는 증거는 없었다.
- 5) 이 약 단독으로는 부갑상선기능항진증의 조절에 사용되지 않으며, 2차성 부갑상선기능항진증 환자에서 부갑상선호르몬(iPTH) 수치를 낮추기 위한 칼슘보급제, 1,25-디히드록시 비타민 D3 또는 그 유사체 등의 복합적인 치료법 범주 내에서 사용되어야 한다.
- 6) 만성 신장질환 환자들은 대사성산증으로 진행되기 쉽다. 임상 연구에서 다른 인산염 결합제를 이 약으로 전환 시, 칼슘결합제보다 낮은 중탄산 수치로 산증의 악화가 보고되었다. 따라서 혈청 중탄산 수치를 주의 깊게 관찰해야 한다.
- 7) 이 약과 레보티록신이 동시 투여된 환자에서 갑상선기능저하증이 매우 드물게 보고되었다. 두 약을 함께 복용하고 있는 환자에게 대해 갑상선 자극호르몬을 주의깊게 관찰해야 한다.
- 8) 세벨라머 결정의 생성과 관련된 중대한 염증성 위장 장애 사례(출혈, 천공, 궤양, 괴사, 대장염 등과 같은 심각한 합병증 포함)가 문헌을 통해 보고되었다. 그러나 이러한 질환의 발생과 세벨라머 결정의 인과성은 입증되지 않았다. 중증 위장 증상이 발생한 환자의 경우 이 약의 치료는 재평가되어야 한다.

5. 상호작용

- 1) 이 약은 씨프로플록사신 단회투여시의 생체이용률을 약 50% 감소시켰으며, 디곡신, 와파린, 에날라프릴, 메토프롤롤 및 철분의 생체이용률에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
- 2) 이 약과 병용투여시 혈중 농도가 변하는 경구용 약물의 경우, 안전성 또는 유효성 측면에서 임상적으로 유의한 영향이 나타날 수 있으므로, 이 약을 투여하기 최소 1시간 전 또는 3시간 후에 투여하여야 하거나, 의사는 병용투여약물의 혈중농도를 모니터링하도록 한다.
- 3) 항부정맥제 및 항전간제 치료를 받고 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이러한 치료를 받고 있는 환자에 대해 이 약을 처방할 때는 특별한 주의를 해야 한다.
- 4) 이 약은 다른 의약품의 생체이용률에도 영향을 미친다. 이식환자에게서 이식거부와 같은 임상 결과 없이 이 약과 동시에 투여되었을 때 싸이클로스포린과 마이코페놀레이트모페틸, 타

크롤리무스의 혈중농도수치는 감소한다고 보고되었다. 약물상호작용을 배제할 수 없으므로 싸이클로스포린, 마이코페놀레이트모페틸, 타크롤리무스와의 동시 투여 및 투여중지 시에는 그 혈중농도를 관찰해야 한다.

6. 임부에 대한 투여

- 1) 이 약은 임신한 랫트에 있어서 지용성 비타민 D의 흡수 감소로 인해 기관형성기의 태아의 골형성을 감소시켰으며, 기관형성기의 임신한 토끼에 있어서 사람의 최고용량의 두 배의 용량에서 초기 흡수의 발생을 증가시켰다.
- 2) 임신한 여성을 대상으로 한 적절한 연구가 없으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여해야 한다.
- 3) 임신에 있어서 비타민 및 다른 영양소의 요구가 증가한다.
- 4) 임신부에 있어서 비타민 및 다른 영양소에 대한 이 약의 효과는 연구되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에게 투여할 때 특별한 고려를 해야 한다는 증거는 없다.

9. 과량투여시의 처치

환자에서의 과용량 투여에 대한 보고는 없다. 이 약은 흡수되지 않기 때문에 전신적인 독성의 위험성은 낮다. 이 약을 정상의 건강한 지원자에게 8일간 매일 14g의 용량을 투여하였으나 이상반응 없었다.

10. 투석 전(Predialysis) 환자에 대한 투여

투석전 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

11. 운전 및 기계사용에 대한 영향

운전과 기계사용 능력의 영향에 대한 연구는 수행되지 않았다.

12. 적용상의 주의

- 1) 의사는 환자들에게 이 약을 식사와 함께 복용하도록 알려주고 이들에 식이 처방에 첨부시켜야 한다.
- 2) 동반되는 치료약은 이 약과 같이 복용하지 않도록 지시해야 한다.
- 3) 이 약의 성분이 물에 확산되기 문에 정제는 그대로 삼켜야 하며, 분쇄하거나, 씹거나 또는 조각으로 부수지 않도록 하여야 한다.

13. 기타

- 1) 이 약물은 동물실험에서 사람의 최고 경구 투여량(13g)의 2배의 용량에서 랫트의 방광 이행 세포 유두종의 발생이 보고되었으며, 사람의 최고 경구 투여량의 3배의 용량에서 마우스의 종양 발생률의 증가가 나타나지 않았다.
- 2) 대사를 활성화시킨 In vitro 포유류 세포유전학적 시험에서 염산 세벨라머는 염색체 구조 이상의 수의 통계학적으로 유의성 있는 증가를 보였다.
- 3) 염산 세벨라머는 박테리아 복귀 돌연변이시험에서 변이원성을 나타내지 않았다.
- 4) 염산 세벨라머는 암컷 또는 수컷 랫트의 생식장해를 일으키지 않았다.
- 5) 랫트에 있어서, 1.5 및 4.5 g/kg/day(mg/kg기준 사람 추천 용량의 약 15 및 45 배)의 용량에서 염산 세벨라머는 지용성 비타민 D의 흡수 감소 때문으로 추정되는 태아 골격의 감소된 또는 불규칙한 골화를 일으킨다. 토끼에 있어서 염산 세벨라머는 1 g/kg/day(mg/kg기준 사람 추천 용량의 약 10배)의 용량에서 초기 흡수 발생을 증가시키기 때문에 산전의 치사율을 약간 증가시킨다.

<세벨라머염산염 단일제(경구) 허가사항 변경대비표>

| 항 목 | 기 허가 사항 | 변 경 사 항 |
|-----------|-------------------|---|
| 일반적 주의 | 1)~7) (기허가사항과 동일) | 1)~7) (생략) <u><신설></u> 8) 세벨라머 결정의 생성과 관련된 중대한 염증성 위장 장애 사례(출혈, 천공, 궤양, 괴사, 대장염 등과 같은 심각한 합병증 포함)가 문헌을 통해 보고되었다. 그러나 이러한 질환의 발생과 세벨라머 결정의 인과성은 입증되지 않았다. 중증 위장 증상이 발생한 환자의 경우 이 약의 치료는 재평가되어야 한다. |