

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 |

| 이상반응 | 레나젤정 투여군(%) | 초산칼슘 투여군(%) |
|---------------|-------------|-------------|
| 근골격계 및 결합조직 | | |
| 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 배제할 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 주의 하여야 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 환자들에 대해 갑상선 자극호르몬을 주의깊게 관찰해야 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, 타크롤리무스의 혈중농도수치는 감소한다고 보고되었다. 약물상호작용을 배제할 수 없으므로 싸이클로스포린, 마이코페놀레이트모페틸, 타크롤리무스와 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 전에 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 허 가 사 항 | 변 경 사 항 |
|---------|--|---|
| 3. 이상반응 | 3.1. 이상반응 1) ~ 5) (생략) 6) 시판 후에 이 약과의 직접적인 관련은 없다고 판단되었으나 다음의 유해사례가 보고되었다: <신설> 소양증, 발진, 복통, 매우 드물게 장폐색 3.2. (생략) | 3.1. 이상반응 1) ~ 5) (기허가사항과 동일) 6) 시판 후에 이 약과의 직접적인 관련은 없다고 판단되었으나 다음의 유해사례가 보고되었다: <과민반응>, 소양증, 발진, 복통, 매우 드물게 장폐색 3.2. (기허가사항과 동일) |