

Product	Velphoro 500mg	
Country	Republic of Korea	
Manufacturer	COV	
SAP Number	3004854-04S	Min. Ver.: 03
Manufacturer Identification Number	114257/04	
Product Code (PC)	n/a	
Fonts	Noto Sans (min. 7 pt)	
Dimensions	160×500 mm	

Colours / Flats
Black

Non-Printed Colours
Keyline / Cutter

전문의약품

벨포로슈어블정(수크로제이철옥시수산화물)

[원료약품 및 분량]

이 약 1정 (2577.5 mg) 중

유효성분: 수크로제이철옥시수산화물(별규).....2500.00mg(활성물질용량: 철로서 500.00mg)

첨가제: 네오헤스페리딘다이하이드로칼콘, 스테아르산마그네슘, 우드베리향, 콜로이드성아산화규소

[성상]

한쪽 면에 PA500이 새겨진 적갈색의 원형 저작정이다.

[효능·효과]

혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 만성신장질환 환자의 혈청 인 조절

[용법·용량]

이 약은 1일 3회 식사와 함께 씹어서 복용한다. 식이 중의 인을 최대한 흡착할 수 있도록 1일 복용량을 식사 때마다 나누어 복용해야 한다. 이 약을 복용하는 환자는 인의 섭취량을 조절하기 위한 권장 식이요법을 준수해야 하며, 물을 평소보다 많이 복용할 필요는 없다. 이 약은 그대로 삼켜서는 안 되며, 반드시 씹거나 부수어 복용한다.

1. 성인

1) 초기 투여

이 약의 권장 초기 용량은 1일 3정(철로서 1,500 mg)으로, 매 식사와 함께 1정씩 씹어서 복용한다.

2) 유지 투여

혈청 인 수치를 정기적으로 모니터링하면서 적정 혈청 인 수치로 조절될 때까지 1일 1정(철로서 500 mg)씩 2~4 주 간격으로 증량 또는 감량한다. 임상시험에서 이 약에 반응한 환자들은 대부분 1일 3~4정(철로서 1,500~2,000 mg) 복용 시 최적의 혈청 인 수치에 도달하였으나, 실제 임상에서는 환자의 혈청 인 수치에 따라 용량을 조절한다. 약 복용을 잊은 경우에는, 다음 식사부터 1회 용량을 복용한다.

3) 최대 유지 용량

이 약의 최대 1일 권장 용량은 6정(철로서 3,000 mg)이다.

2. 소아

18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

3. 고령자

고령자에서 별도의 용량조절은 필요하지 않다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 •

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 대해 과민반응 또는 그 병력이 있는 환자

2) 혈색소증 환자 및 기타 철분축적장애 환자

3) 이 약은 백당(수크로오스)을 포함하고 있으므로, 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 백당분해효소결핍증(sucrase-isomaltase insufficiency) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 •

1) 위장관 장애 환자, 복막염(최근 3개월 이내) 또는 위장관 수술 이력이 있는 환자, 간장애 환자(4. 일반적 주의'항 참조)

2) 당뇨 환자(이 약 1정은 탄수화물로서 1.4g에 해당하는 백당(수크로오스)과 전분을 함유한다).

3. 이상반응 •

이 약의 안전성은 혈액투석 환자 778명, 복막투석 환자 57명을 대상으로 한 두 편의 임상시험을 바탕으로 평가되었고, 최대 투여기간은 55주였다. 이 약을 투여받은 환자의 약 43%의 환자가 최소 한 번 이상 이상반응을 보고하였고 이 중 0.36%는 중대한 이상반응이었다. 약물이상반응은 대부분 위장관계 장애로, 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 설사와 대변변색(매우 흔하게)이었다. 이러한 위장관계 장애는 치료 초기에 주로 나타났으며 치료를 지속하는 동안 회복되었다. 약물이상반응의 용량 의존성은 관찰되지 않았다.

1일 철로서 250 ~ 3,000 mg을 복용한 환자 835명에서 보고된 약물이상반응은 다음 표 1과 같다. 발현 빈도는 다음과 같이 정의한다.; 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100)

표 1. 이 약의 임상시험에서 보고된 약물이상반응

발현 부위	이상반응	발현빈도
대사 및 영양계 장애	고칼슘혈증	흔하지 않게
	저칼슘혈증	흔하지 않게
신경계 장애	두통	흔하지 않게
호흡기계, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	흔하지 않게
위장관계 장애	설사	매우 흔하게
	대변변색	매우 흔하게
	구역	흔하게
	변비	흔하게
	구토	흔하게
	소화불량	흔하게
	복통	흔하게
	고창	흔하게
	치아 변색	흔하게
	복부 팽만	흔하지 않게
	위염	흔하지 않게
	체함	흔하지 않게
	삼킴 곤란	흔하지 않게
위식도역류	흔하지 않게	
혀의 변색	흔하지 않게	
피부 및 피하조직 장애	가려움증	흔하지 않게
	발진	흔하지 않게
전신 장애 및 투여부위 상태	비정상적 맛	흔하게
	피로	흔하지 않게

1임상시험에서 약 11.6 %의 환자에서 설사가 나타났다. 55주간의 임상시험에서 이 약과 관련되어 나타난 설사는 대부분 일시적이었으며 치료 초기에 발생했다. 환자 중 3.1%가 설사로 인해 치료를 중단했다.

4. 일반적 주의 •

1) 신장질환환자의 미네랄-골대사질환을 관리하기 위해 이 약은 칼슘보급제, 1,25-디하이드록시 비타민 D3 또는 그 유사체, 칼슘 유사제(calcimimetics) 등의 복합적인 치료법 범주 내에서 사용되어야 한다.

2) 이 약은 투석을 받고 있는 성인 만성신장질환 환자의 혈청 인 수치를 조절하기 위하여 복용한다. 중증도가 낮거나 투석을 받지 않는 신장애 환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.

3) 설사: 이 약의 안전성·유효성을 평가하기 위하여 수행된 두 편의 임상시험에서 이 약을 투여받은 835명의 환자 중 97명(11.6%)의 환자에서 설사가 보고되었고, 이 중 26명(3.1%)의 환자가 이로 인하여 시험약의 투여를 중단하였다.

4) 위장관 출혈: 이 약 복용시 대변변색이 매우 흔하게 보고되었으며, 이로 인하여 위장관 출혈의 시각적 확인이 어려울 수 있으므로 주의한다. 이 약은 구아이어 기반(Haemocult) 또는 면역학적 기반(iColo Rectal and Hexagon Obti)의 대변 잠혈 검사에 영향을 미치지 않는다.

5) 위장관 장애 환자, 복막염 또는 위장관 수술 이력이 있는 환자, 간장애 환자: 3개월 이내에 복막염 병력이 있는 환자, 유의미한 위장관 장애 또는 간장애 환자, 주요한 위장관 수술 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이 약의 이상반응으로 설사를 포함한 위장관 장애가 보고되었으므로, 치료상의 이익과 위험에 대하여 신중히 평가하여 투여한다.

6) 이 약이 운전 및 기계사용에 미치는 영향은 평가되지 않았다.

5. 상호작용 •

이 약은 위장관에서 거의 흡수되지 않으므로 다른 약물과 상호작용을 나타낼 가능성은 낮아 보이지만, 이 약을 치료범위가 좁은 약물과 병용투여할 때에는 병용을 시작하거나 두 약물 중 어느 하나의 용량 조절 시 치료 효과 및 이상반응을 모니터링하거나 혈중 농도를 측정하도록 한다.

1) 철분 제제와의 상호작용이 이미 알려진 약물(알렌드론산, 독시사이클린 등)이나, 레보티록신과 같이 생체 외 시험에서 이 약과 상호작용할 가능성을 보인 약물의 경우, 이 약을 투여하기 최소 1시간 전 또는 2시간 후에 투여하여야 한다.

2) 생체 외 시험에서 이 약은 아스피린, 세팔렉신, 시나칼세트, 시프로플록사신, 클로피도그렐, 메날라프릴, 히드로콜로티아지드, 메트포르민, 메토프롤롤, 니페디핀, 피오글리타존, 퀴니딘과는 의미 있는 상호작용을 나타내지 않았다.

3) 건강한 남녀 지원자를 대상으로 한 약물상호작용시험에서 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)을 측정한 결과, 이 약은 로사르탄, 푸로세미드, 디곡신, 와파린, 오메프라졸의 생체이용률에 영향을 미치지 않았다.

4) 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약은 HMG-CoA 환원효소 저해제(아토르바스타틴, 심바스타틴 등)의 지질 저하 효과에 영향을 미치지 않았다. 또한, 이 약 투여시 비타민 D와 1,25-디하이드록시 비타민 D의 농도나, 비타민 D의 iPTH 저하 효과에도 영향을 미치지 않았다.

6. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여 •

1) 임부

이 약을 임신한 여성에게 투여한 임상자료는 없다. 임부에게는 치료상의 이익 및 위험에 대해 신중하게 평가한 후 반드시 필요한 경우에만 투여해야 한다.

동물시험에서 임신, 배태아 발달, 출생 전후 발달과 관련된 위험성은 관찰되지 않았다('11. 전문가를 위한 정보'항 참조).

2) 수태능

이 약을 사람에게 투여하여 수태능을 평가한 임상자료는 없다.

동물시험에서 교배 및 수태능, 수태산물에 대한 부정적인 영향은 관찰되지 않았다.

3) 수유부

이 약을 수유부에게 투여한 임상자료는 없다. 수유의 지속/중단과 이 약 치료에 대한 지속/중단에 대한 판단은 수유가 필요한 유아와 이 약 치료를 받는 여성에 대한 이익을 고려한 후 결정되어야 한다.

이 약에서 체내로 흡수되는 철분은 극소량이므로('11. 전문가를 위한 정보'항 참조), 철분이 유즙으로 분비될 가능성은 거의 없다고 판단된다.

7. 소아에 대한 투여 •

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여 •

고령자에서 별도의 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약의 안전성·유효성을 평가하기 위하여 수행된 두 편의 임상시험에서 65세 이상의 환자 248명(29.7%), 75세 이상의 환자 73명(8.7%)이 이 약을 투여받았고, 별도의 용량조절은 이루어지지 않았다.

9. 과량 투여시 처치 •

이 약은 임상시험에서 최대 3,000mg까지 투여되었고, 과량 투여에 대한 경험은 없다. 과량 투여 시 표준 임상 지침에 따라 처치해야 한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항 •

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 습기를 피해 원래의 용기에 보관한다.
3) 용기 개봉 시 사용기간은 개봉일로부터 90일이다.

11. 전문가를 위한 정보 •

이 약은 다핵의 옥시수산화철(III)(pn-FeOOH), 수크로오스 및 전분 혼합물을 함유하고 있다. 이 약의 활성 물질인 옥시수산화철은 용해되지 않으나, 백당(수크로오스)과 전분은 각각 포도당과 과당, 말토오스(맥아당)와 포도당으로 분해되어 혈중으로 흡수될 수 있다. 이 약 1정에 포함된 백당과 전분은 탄수화물로서 1.4g에 해당한다.

1) 약리작용

인 결합은 위장관의 생리적 pH 범위 전반에 걸쳐 수산기 및/또는 물과 인산 이온사이의 리간드 교환에 의해 일어난다. 이 약과 인의 결합으로 인하여 식이 중의 인산의 흡수를 억제하고, 결과적으로 혈청 인 수치가 감소된다.

2) 약동학적 정보

이 약은 위장관에서 인과 결합하여 작용하므로 이 약의 치료효과는 혈중 농도와 관련이 없다.

(1) 흡수

이 약의 활성 물질인 pn-FeOOH는 불용성이므로 흡수되지 않는다. 그러나 그 분해산물인 다핵 철분 중은 pn-FeOOH의 표면에서 유리되어 흡수될 수 있다. 사람에서의 절대 흡수율에 대한 시험은 수행되지 않았다. 랫드 및 비글견에서 전신 흡수율은 매우 낮았다(투여량의 1% 이하).

16명의 만성신장질환(Chronic Kidney Disease; 이하 CKD) 환자(투석 전 8명, 혈액투석 환자 8명)와 철분 저장량이 낮은(혈청 페리틴 <100 mcg/L) 건강한 자원자 8명에게 방사선 표지된 이 약을 절로서 2,000 mg/일씩 7일간 투여하고 철분 흡수여부를 평가하였다. 투여 시작 21일째 방사선 표지된 철분의 혈중 흡수량 중간값은 건강한 시험대상자에서 0.43%(0.16~1.25%), 투석 전 CKD 환자에서 0.06%(0.008~0.44%), 혈액투석 중인 CKD 환자에서 0.02%(0~0.04%)로 측정되었다. 방사선 표지 된 철분의 혈중 농도는 매우 낮았고 적혈구에 제한되어 있었다.

(2) 분포

사람에서 분포 시험은 수행되지 않았다. 랫드 및 비글견에 대한 비임상시험 결과를 고려할 때, 환자에서 철이 흡수되는 경우 간, 비장, 골수로 분포되고 적혈구에 포함되어 사용될 것으로 예상된다.

(3) 배설

랫드와 비글견에 방사선 표지된 철을 함유하는 주성분을 투여하였을 때, 방사선 표지된 철은 뇨에서는 회수되지 않고 변으로만 회수되었다.

3) 임상시험 정보

이 약의 안전성 및 유효성을 평가하기 위하여 투석을 받는 CKD 환자를 대상으로 하는 1편의 치료적 확증 임상시험(PA-CL-05A/05B)이 수행되었다. 이 시험은 최대 55주의 투여기간을 갖는 공개, 무작위배정, 평행군 시험으로 유효성 평가(PA-CL-05A) 후 장기 안전성 평가(PA-CL-05B)가 이루어졌다. 유효성 평가 기간(PA-CL-05A)은 활성대조약(세벨라머탄산염) 대비 비열등성을 평가하는 파트 1(PA-CL-05A, stage 1)과 치료효과가 없는 저용량군(절로서 250mg/일) 대비 우월성을 평가하는 파트2(PA-CL-05A, stage 2)로 구성되었다.

파트1에서 2~4주간의 휴약기를 거친 후 혈청 인 수치가 1.94 mmol/L(6mg/dL) 이상인 성인 고인산혈증 환자 1,055명(혈액투석환자 968명, 복막투석환자 87명)이 시험군(707명) 또는 활성대조군(348명)에 무작위배정 되었다. 시험군에 배정된 환자들은 초기용량으로서 이 약을 1일 2정(절로서 1,000mg) 복용하였고, 이후 8주간의 용량적정기를 두어 2~4주 간격으로 1일 1정(절로서 500mg)씩 용량을 증량 또는 감량하였다. 12주 투여시 비열등성을 평가한 후 투여를 계속하되, 12주에서 24주까지는 용량적정이 허용되었다. 파트2는 시험군 중에서 24주 시점에 혈청 인 수치가 1.78 mmol/L (5.5mg/dL) 이하로 적절히 조절된 혈액투석 환자 93명을 대상으로 수행되었다. 이 환자들은 시험군(44명) 또는 치료효과가 없는 저용량군(절로서 250 mg/일)(49명)으로 재무작위 배정되어 해당 용량의 시험약을 투여받았고, 27주 시점에 유효성에 대한 우월성이 평가되었다.

658명(혈액투석 환자 597명, 복막투석 환자 61명)이 27주 투여 완료 후 28주간의 연장시험(PA-CL-05B)에 참여하였고, 이 기간동안 환자들은 처음의 무작위배정군에 따라 시험약(391명) 또는 활성대조약(267명)을 투여받았다.

이 시험의 일차 유효성 평가변수인 파트2에서의 혈청 인 수치 변화량의 저용량군 대비 우월성을 입증(표 2)하였고, 파트1의 혈청 인 수치 변화량에서도 활성대조군 대비 비열등성을 입증(표 3)하였다.

표 2. PA-CL-05A 파트 2에서 베이스라인 대비 혈청 인 수치 변화량

Table with 4 columns: Time point, Unit, Mean (SD), and p-value. Rows include 24 weeks, 25 weeks, 26 weeks, 27 weeks, and In-concentration change (27 weeks).

표 3. PA-CL-05A 파트 1에서 베이스라인 대비 혈청 인 수치의 변화량

Table with 4 columns: Time point, Unit, Mean (SD), and p-value. Rows include Baseline, 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks, and In-concentration change (12 weeks).

혈청 인 수치의 감소는 55주간 유지되었다. 식이 중의 인 흡수 감소를 통하여 혈청 인 수치와 Ca×P 수치가 감소되었다. KDOQI(Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) 권장 범위 내 혈청 인 수치에 도달한 시험대상자 비율로 정의된 반응률은 시험군과 활성대조군에서 각각 제12주에 45.3% 및 59.1%, 제52주에 51.9% 및 55.2%였다. 55주 투여시 시험군의 평균 일일 투여용량은 이 약 8,250mg(절로서 1,650mg), 세벨라머탄산염 6,960mg이었다.

4) 독성시험 정보

(1) 생식발생독성시험

토끼에서 실시한 배태자 발생시험에서 이 약 1,000mg/kg/day(절로서 200mg/kg/day) 투여 시 골격 변형 및 불완전한 골화가 관찰되었으나, 이는 과도한 약리작용과 관련된 것으로 간주되었다. 이 용량은 1일 최대 임상용량(절로서 3,000 mg/day)의 4배에 해당하는 용량이다.

(2) 발암성시험

① 암수 마우스에 이 약 1,250, 2,500, 5,000 mg/kg/day(절로서 250, 500, 1,000 mg/kg/day)을 2년간 투여하였을 때, 수컷의 모든 용량 투여군과 암컷의 고용량 투여군에서 결장과 맹장에 게실/낭포 형성과 점막의 과증식이 관찰되었으나, 이는 랫드와 비글견의 장기 투여 독성시험에서 관찰된 바와 같이 게실/낭포가 없는 종 특이적 효과로 간주되었다. 마우스에 투여된 250mg/kg/day는 60kg 성인에서 1일 최대 임상용량(절로서 3,000 mg/day)의 5배에 해당한다.

② 암수 랫드에 이 약 200, 750, 2,500mg/kg/day(절로서 40, 150, 500mg/kg/day)을 2년간 투여하였을 때, 수컷 고용량 투여군에서 양성 갑상선 C-세포선종이 관찰되었으나, 이는 약리학적 효과에 대한 적응 반응으로 간주되었다. 랫드에 투여된 2,500mg/kg/day는 60kg 성인에서 1일 최대 임상용량 (절로서 3,000 mg/day)의 10배에 해당한다.

③ 유전독성시험에서는 변이원성이나 염색체 이상이 관찰되지 않았다.

[포장단위]

30정/병, 90정/병

[저장방법]

기밀용기, 실온(1~30°C) 보관, 습기를 피하여 보관

* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 교환하여 드립니다(연락처: 02-2146-8800).

* 자세한 품목 허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr) '의약품등 정보'란에서 확인하실 수 있습니다.

* 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국약품안전관리원에 피해구제 신청(1644-6223)을 할 수 있습니다.

[제조회사]

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.
Rechenstrasse 37, 9014 St. Gallen, 스위스

[제조사]

Corden Pharma Fribourg SA
Route de Moncor 10, 1752 Villars-sur-Glane, 스위스

[수입자]

(주)프레제니우스메디칼케어코리아
서울특별시 영등포구 여의대로 24, 14층 및 4층(여의도동, FK타워)

[최종 개정 연월일] 2024년 10월 1일