바독펜정

바제독시펜아세테이트

전문의약품

Badoxfene Tab.

원료약품 및 그 분량 1정 중
- 유효성분: 바제독시펜아세테이트(별규) ····· 22.6mg (바제독시펜으로서 20mg)
- 첨가제(동물유래): 무수유당(건강한 소의 우유)
- 기타첨가제: 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이흰색(03B28796), 전분글리콜산나트륨, 폴로이드성이산화규소, 폴리소르베이트80

성상 흰색 또는 회백색의 캡슐 모양의 필름코팅정

효능·효과 폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방
단, 이 약은 척추골절의 발생은 감소시켰으나, 비척추성골절에 대한 유효성은 확립되지 않았다.

용법·용량 1일 1회 1정(바제독시펜으로서 20mg)을 식사와 관계없이 복용한다.
환자가 음식물로부터 칼슘 및 비타민 D 섭취가 불충분할 경우 보충제를 복용하여야 한다.

신장애 환자: 이 약은 중증의 신장애 환자에서 충분히 평가되지 않았으므로 신중하게 투여해야 한다. 경증 또는 중등도의 신장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

간장애 환자: 이 약은 간장애 환자에서 안전성 · 유효성이 확립되지 않았으므로 투여가 권장되지 않는다.

사용상의 주의사항

1. 경고
 1) 이 약은 정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥혈전증)의 위험성을 증가시킨다. 정맥혈전색전증은 치료 첫 해에 가장 높게 보고되었다. 다른 정맥혈전색전 사건도 나타날 수 있다. 따라서 이 약은 정맥혈전색전 사건의 위험이 높은 여성에게는 권장되지 않는다. 임상시험에서 정맥혈전색전증(VTE)과 연관된 위험 요인은 다음과 같았다: 노령, 비만, 움직일 수 없는 상태, 수술, 주요 외상 및 악성 종양. 이 약의 치료와 관계없이 움직일 수 없는 상태는 정맥혈전색전 사건의 위험성을 증가시키므로, 움직일 수 없는 상태(예, 수술 후 회복기, 침상 안정기의 연장)의 연장이 시작되기 전에 이 약을 중단하여야 하며, 환자가 완전히 움직일 수 있을 때 이 약의 투여를 다시 시작해야 한다. 또한 이 약을 복용 중인 여성은 장기간 여행 중 정기적으로 몸을 움직이도록 해야 한다.
 2) 이 약은 오직 폐경 후 여성에게만 투여할 수 있다. 이 약은 폐경 전 여성에서 연구되지 않았고 안전성이 확립되지 않았으므로 투여를 권장하지 않는다.
 3) 이 약이 자궁 내막 증식을 유발한다는 증거는 없다. 이 약 투여 중 발생한 어떤 자궁 출혈도 예기치 않은 것이며, 전문가에 의해 충분히 조사되어야 한다.
 4) 유방암 환자에서 이 약의 안전성은 연구되지 않았다. 조기 또는 진행성 유방암 치료에 사용되는 약물과의 병용 사용에 대한 자료가 없으므로 이 약을 유방암 예방이나 치료 목적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증인 환자
 2) 정맥혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥혈전증 등)이 있거나 그 병력이 있는 환자
 3) 임부 및 임신 가능성이 있는 가임기 여성
 4) 수유부
 5) 원인을 알 수 없는 자궁 출혈 환자
 6) 자궁내막암의 증상이나 징후가 있는 환자(이러한 환자에서의 안전성에 대해 적절히 연구되지 않았다.)
 7) 이 약은 유당을 함유하고 있다. 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 희귀한 유전적 문제가 있는 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
 1) 고중성지방혈증 환자(이 약은 중성지방 300mg/dl..(3.4 mmol/l.)를 초과하는 여성에서 연구되지 않았으며, 혈청 중성지방의 농도를 상승시킬 수 있다.)
 2) 중증의 신장애 환자
 3) 간장애 환자 (간장애 환자에서 정상인에 비해 혈중 농도-시간 곡선하 면적(AUC)이 평균 4.3배 증가하였으므로 투여가 권장되지 않는다.)

4. 이상반응
 1) 이 약의 안전성은 두 건의 다기관, 이중눈가림, 무작위배정, 위약/활성약 대조, 제3상 임상시험을 통해 평가되었다: 첫 번째는 2년간 진행된 골다공증 예방 시험에서 폐경기 여성 1,583명이 등록되었고, 이 중 바제독시펜 10mg군은 321명, 바제독시펜 20mg군은 322명, 바제독시펜 40mg군은 319명, 라록시펜 60mg군은 311명, 위약군은 310명이었다. 두 번째는 3년간 진행된 골다공증 치료 임상시험에서 폐경기 여성 7,492명이 등록되었고, 이 중 바제독시펜 20mg군은 1,886명, 바제독시펜 40mg군은 1,872명, 라록시펜 60mg군은 1,849명, 위약군은 1,885명이었다.
 이들 임상 시험에서 발생한 대부분의 이상 반응은 중증도 면에서 경증에서 중등증 이었으며, 치료 중단을 초래하지 않았다. 골다공증 치료 임상시험에서 바제독시펜 투여군의 14.5% 및 위약 투여군의 13.3%, 골다공증 예방 임상시험에서 바제독시펜 투여군의 17.1% 위약 투여군의 15.5%가 이상반응으로 인해 투약을 중단하였다.
 치료 중단을 초래한 가장 흔하게 나타난 이상반응은 혈관 확장 (안면홍조)과 다리 경련이었다.
 다음 표의 안전성 자료는 임상 시험 및 시판후 조사로부터 얻어진 것이다.
 이상반응 표

기관계	매우 흔하게 (≥1/10)	흔하게 (≥1/100~<1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000~<1/100)
면역계 질환		과민증	
신경계 질환		졸음	
안구 질환			망막정맥혈전증*
혈관 질환	안면홍조		심부정맥혈전증*, 표재성 혈전정맥염
호흡계, 흉부, 종격동 질환			폐색전증*
소화기계 질환		구강건조	
피부 및 피하조직 질환		두드러기, 발진, 가려움	
근골격계 및 연결조직 질환	근육경련**		
전신 및 투여부위 이상	말초 부종		
실험실 수치 이상		혈중 중성지방 상승, 알라닌 아미노 전이효소(ALT) 상승, 아스파라긴산 아미노 전이효소(AST) 상승	

* 골다공증 치료 임상 시험에서, 바제독시펜 치료를 받은 여성에서 정맥혈전색전증 (심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥혈전증)의 위험이 증가했다. 추적조사에서1,000명의 여성-년당 정맥혈전색전증의 가장 높은 발생율은 첫해에 관찰되었다 (바제독시펜 20 mg투여군에서 4.64, 위약군에서 1.73(상대위험도 2.69)). 3년에서의 1,000명의 여성-년당 발생율은 바제독시펜 20 mg투여군에서 2.86, 위약군에서 1.76였다 (상대위험도 1.63). 5년에서의 1,000명의 여성-년당 발생율은 바제독시펜 20 mg투여군에서 2.34, 위약군에서 1.56였다 (상대위험도 1.50). 7년 후의 1,000명의 여성-년당 발생율은 바제독시펜 20 mg투여군에서 2.06, 위약군에서 1.36였다 (상대위험도 1.51).
** 다리 경련 포함

 2) 시판후 이상반응
 망막 정맥 혈전증 이외의 눈에 대한 사례가 시판후에 보고되었으며, 시력 저하, 흐린 시력, 광시증, 시야 결손, 시각 장애, 눈마름증, 눈꺼풀 부종, 눈꺼풀 연축, 눈통증, 눈이 부음이 포함된다. 이런 사례의 본질적인 이유는 확실하지 않다. 만약 눈에 대한 증상이 나타나면, 의사의 진료를 받아야 한다.

5. 일반적 주의
 1) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향
 (1) 운전 또는 기계사용 시 영향에 대해 수행된 시험은 없다. 그러나 임상시험에서 졸음이 이상반응으로 보고된 바 있으므로 운전과 기계사용 시 잠재적 영향에 대해 환자에게 미리 알려야 한다.
 (2) 환자들은 시력 장애 또는 흐린 시력과 같은 시력 증상을 경험할 수 있다. 만약 이런 증상이 나타날 경우, 환자들은 이런 증상들이 해결될 때까지 또는 의사의 안전하다는 소견을 받을 때까지 운전이나 정확한 시력인지가 필요한 기계 조작을 피해야 한다.

6. 상호작용
 1) 30일 동안 수행된 시험에서 바제독시펜은 코르티코스테로이드결합글로불린(CBG), 성호르몬결합글로불린(SHBG), 티록신결합글로불린(TBG) 등 호르몬결합글로불린의 농도를 상승시켰다.
 2) 바제독시펜은 시토크롬 P450 (CYP)을 매개로 거의 대사되지 않는다. 이 약은 주요 CYP 동종효소의 활성을 유도하거나 억제하지 않는다. 시험관 내 (in vitro)지료에 따르면, 이 약은 CYP-매개 대사를 통해서는 병용 투여되는 약제와 상호작용하지 않을 것으로 보인다. 그러나 인간을 대상으로 한 시험은 수행되지 않았다.

 3) 이 약과 다음의 약물과는 유의한 약동학적 상호작용이 관찰되지 않았다: 이부프로펜, 아지트로마이신, 알루미늄과 수산화 마그네슘을 함유한 제산제.
 4) 건강한 폐경후 여성에서 이 약(1일 40 mg)과 아토르바스타틴(20 mg 단회투여)의 병용투여는 이 약, 아토르바스타틴 또는 그 활성대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.
 5) 시험관 내(in vitro)에서 관찰된 바제독시펜의 혈장 단백결합의 특성에 근거할 때, 와파린, 디곡신, 디아제팜과 상호작용하지 않을 것으로 보인다.
 6) 이 약은 장관 및 간에서 UGT (uridine diphosphate glucuronosyltransferase) 효소를 통해 대사된다. UGT 효소를 유도하는 것으로 알려진 리팜핀, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 페니토인과 같은 약물과의 병용투여에 의해 이 약의 대사가 증가될 수 있고, 잠재적으로 이 약의 전신 농도가 감소될 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
 1) 이 약은 오직 폐경후 여성에만 사용해야 한다.
 2) 임부: 임부 및 가임기 여성은 이 약을 복용해서는 안 된다. 임신한 여성에서 이 약의 사용에 관한 자료는 없다. 동물을 대상으로 한 시험에서 생식독성이 관찰되었으며, 태아에게 유해한 영향을 미칠 수 있는 것으로 나타났다. 사람에서의 잠재적 위험에 대해서는 알려진 바 없다. 만약 약물투여 기간에 임신한 경우에는 태아에 미칠 수 있는 잠재적인 위해를 환자에게 알려야 하며, 이 약의 복용을 즉시 중지해야 한다.
 3) 수유부: 이 약이 사람의 모유로 배설되는지에 대해서는 알려진 바 없다. 이 약은 수유 중인 여성에게는 사용되어서는 안 된다.
 4) 수태능: 암컷 랫드에 대한 연구에서는 발정주기와 수태능의 이상반응이 관찰되었다 .

8. 소아에 대한 투여
 이 약은 소아에게 사용되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여
 연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 26명의 건강한 폐경기 여성을 대상으로 한 시험에서, 바제독시펜 20 mg 단회 투여의 약동학을 평가하였다. 평균적으로, 51-64세의 여성(n=8명)에 비해 65-74세 여성(n=8명)에서 AUC가 1.5배 증가하는 것으로 나타났으며, 75세 이상 여성(n=8명)에서는 AUC가 2.3배 증가하였다. 이러한 AUC의 증가는 연령 총기에 따른 간기능의 변화 때문일 가능성이 높다.

10. 과량투여시의 처치
 과량 투여시 특별한 해독제는 없으며 증상치료를 실시한다.

11. 보관상 취급상의 주의사항
 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 의약품동등성시험 정보*1
 가. 시험약 휴비안트정20밀리그램(바제독시펜아세테이트)((주)휴온스)과 대조약 비비안트정20밀리그램(바제독시펜아세테이트)(한국화이자제약(주))를 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 45명의 혈중 바제독시펜을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log0.80에서 log1.250 내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC_{0-96hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	비비안트정20밀리그램 (바제독시펜아세테이트) [한국화이자제약(주)]	44,70±21,17	3,191±1,080	1,50 (0,50~6,00)	17,73±4,13
시험약	휴비안트정20밀리그램 (바제독시펜아세테이트) [(주)휴온스]	45,90±23,13	3,231±1,346	1,00 (0,50~4,02)	18,61±8,11
90% 신뢰구간* (기준 : log 0,8 ~ log 1,25)		log0,9345 ~ log1,0929	log0,8828~ log1,1132	–	–

(AUC, Cmax, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=45)

AUC : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주1. 이 약은 (주)휴온스, 휴비안트정20밀리그램(바제독시펜아세테이트)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 (주)휴온스에 위탁 제조하였음.

13. 기타
 1) 발암성
 (1) 유전자삽입 마우스를 대상으로 한 6개월 동안의 발암성 시험에서, 암컷 마우스에 150mg/kg/day 또는 500 mg/kg/day 투여시 난소 과립층 세포 양성 종양이 증가하였다. 이러한 군에서의 바제독시펜에 대한 전신 노출(AUC)은 이 약 20 mg/day을 14일 동안 투여받은 폐경기 여성에 비해 35배 및 69배 높았다.
 (2) 랫드를 대상으로 한 2년 동안의 발암성 시험에서, 암컷 랫드에 식이 농도 0.03% 및 0.1%로 투여시 난소 과립층 세포 양성 종양이 증가하였다. 이러한 군에서의 바제독시펜에 대한 전신 노출(AUC)은 이 약 20 mg/day을 14일 동안 투여 받은 폐경기 여성에 비해 2.6배 및 6.6배 높았다.
 (3) 수컷 랫드에서 바제독시펜은 피질수질 신장석회증을 유발하였고, 지발적 만성진행성신증(CPN)을 증가시켰다. 소변 검사 수치가 병리학적 변화를 보였다. 상기간 실험의 경우, 실험한 모든 용량에서 신장 종양(선암과 암종)이 관찰되었으며, 이는 만성 신장 손상의 결과로 나타났을 가능성이 매우 높다. 2년 동안의 발암성 시험에서, 0, 0.0003%, 0.01%, 0.03%, 0.1%의 비율로 음식에 함유된 바제독시펜을 경구 투여한 수컷과 암컷 랫드에서 표면적(mg/m^2)기준으로 임상적 용량인 20 mg의 약 0.6-23배 및 0.9-31배로 각각 노출된 것으로 나타났다. 만성진행성신증과 파질수질 신장석회증은 랫드에 국한된 신장병일 가능성이 높으므로 이러한 결과가 인간에게는 관련되지 않을 것으로 짐작된다.
 (4) 난소를 제거한 늙은 원숭이(Macaca fascicularis)를 대상으로 한 18개월 동안의 골 유효성 시험에서, 바제독시펜을 0, 0.2, 0.5,1, 5, 25 mg/kg/day로 경구 투여했을 때, 표면적(mg/m^2)기준으로 임상적 용량인 20 mg의 약 0.2-24배 노출된 것으로 나타났다. 이 실험에서는 신세포암이 관찰되었다. 이 종양은 비인간 영장류에서 발생하는 것으로 알려진 자발적 신세포암으로 간주되며, 인간과의 관련성은 없을 것으로 여겨진다.
 2) 돌연변이원성
 (1) 이 약은 in vitro 박테리아 복귀돌연변이시험 및 in vitro 포유류세포 진행돌연변이시험 (마우스 림포마 L5178Y 세포의 thymidine kinase (TK+/-) locus), in vitro 차이니스 햄스터 난소 (CHO)세포에서의 염색체이상 시험, in vivo 마우스 소핵시험을 포함한 시험들에서 유전독성 및 변이원성이 없었다.
 3) 수태능 이상
 (1) 토끼를 대상으로 한 시험에서, 모체 독성 용량인 0.5mg/kg/day(사람 노출량의 1.5배) 이상 투여시 유산 발생, 태아의 심장이상(심실중격결손) 및 골격계이상(주로 척추 및 두개골의 골화지연, 뼈의 기형)의 증가가 나타났다. 랫드를 대상으로 한 실험에서, 모체 독성 용량인 1mg/kg/day(사람 노출량의 0.3배)이상 투여시 태아 생존수 감소 및 태아 몸무게 감소가 나타났다. 태아의 발달 이상은 관찰되지 않았다.
 (2) 암컷 랫드를 대상으로 한 수태능 시험에서, 교배 전 및 교배기간동안 0.3-30mg/kg/day(사람 노출량의 0.03-8배)로 투여시 바제독시펜을 투여받은 모든 암컷에 발정주기와 수태능에 대하여 부정적인 영향을 미쳤다.

저장방법 기밀용기, 25 °C이하에서 보관
포장단위 28 정/피티피(28정/PTP))
제조사 ㈜휴온스 충청북도 재천시 바이오밸리 100

- 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)
- 반드시 첨부문서를 읽은 후 사용(복용)하시고 첨부문서는 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
- 반드시 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사·약사와 상담 후 사용하십시오.
- 본 제품의 품질관련 문의사항은 080-581-6800으로, 기타 제품관련 문의사항은 (02)714-0091로 연락하시기 바랍니다.

- 만약 구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질변패·오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에게만 교환하여 드립니다.
- 본사는 제조물 책임법 시행에 따라 고객상담 전문창구(전화 080-719-2000)를 운영하고 있습니다.

- **최신의 정보 확인방법 :** 이 첨부문서 작성년월일 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.kr.hmbiopharm.com)에서 확인할 수 있습니다.
- 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.

제조의뢰자
건일바이오팜㈜
충남 천안시 서북구 직산읍 기리막길 33 제일동

작성년월일: 2021.10.22
206151(뒤)