

전문의약품

바다넴[®] 정 150밀리그램, 300밀리그램 (바다두스타트)

Vadanem[®] tablets 150mg, 300mg (Vadadustat)

【원료약품 및 그 분량】

바다넴정150밀리그램(바다두스타트) – 1정(239.2mg) 중
• 유효성분 : 바다두스타트(별규) 150 mg
• 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 히프로멜로오스, 경질무수규산, 스테아르산마그네슘, 오파드라이I 흰색(85F18422)

바다넴정300밀리그램(바다두스타트) – 1정(474.6mg) 중

• 유효성분 : 바다두스타트(별규)300 mg
• 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 히프로멜로오스, 경질무수규산, 스테아르산마그네슘, 오파드라이I 노란색(85F12374)

【성상】

• 바다넴정150밀리그램(바다두스타트) : 흰색의 원형 필름코팅정
• 바다넴정300밀리그램(바다두스타트) : 노란색의 타원형 필름코팅정

【효능·효과】

투석을 받고 있는 만성 신질환 성인 환자의 증후성 빈혈 치료

【용법·용량】

성인

이 약은 빈혈 진단 및 치료에 경험에 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 한다. 이 약의 치료 시작 또는 투여량 증량을 결정 시에는 빈혈의 다른 원인을 먼저 평가한다. 이 약으로 치료를 시작할 때 충분한 저장철이 보장되도록 하며, 트랜스페린 포화도(transferrin saturation: TSAT) 및 페리틴 농도를 확인한다. 기존에 적혈구 생성 촉진제(erythropoiesis stimulating agents: ESA)로 치료하지 않은 경우에, 이 약 투여 시작의 기준은 헤모글로빈(hemoglobin: Hb) 농도 10 g/dL 미만으로 한다. 적혈구 생성 촉진제(ESA)를 투여 받고 있는 환자에서 이 약으로 전환할 수 있다. 이 약으로 치료하는 동안 헤모글로빈(Hb) 농도가 11 ± 1 g/dL에 도달하고 유지할 수 있도록 투여 용량을 환자의 상태에 따라 개인별로 조절한다.

초기 용량

바다두스타트로서 1 일 1 회 300 mg를 시작 용량으로 경구투여 한다.

용량 변경 및 유지 용량

치료 시작 이후에는 환자의 상태에 따라 투여량을 적절히 증감한다. 최고 용량은 1 일 1 회 600 mg까지로 한다. 헤모글로빈(Hb) 농도는 목표에 도달 및 유지될 때까지 2 주 간격으로, 이후에는 4 주 간격 또는 임상적 판단에 따라 모니터링한다. 용량 조절이 필요한 경우에는 표 1 및 표 2를 참고하여 1 단계씩 투여량을 증량 또는 감량한다. 증량하는 경우, 증량 용량은 150 mg으로 하고 증량 간격은 4주 이상으로 한다. 이 약의 용량을 매 4 주 간격보다 더 자주 조절해서는 안 된다. 예외적으로 헤모글로빈(Hb) 농도가 급격하게 상승하거나(예시: 2 주 간격 이내) 1 g/dL 또는 4 주 간격 이내) 2 g/dL) 헤모글로빈(Hb) 농도가 12 g/dL을 초과하는 경우에는 신속하게 감량 또는 휴약하는 등 적절한 조치를 취한다. 휴약 후 투여를 재개하는 경우에는 휴약 전보다 적어도 한 단계 낮은 용량으로 투여를 다시 시작한다.

표 1. 용량 변경 단계 및 순서

단계	1	2(초기 용량)	3	4(최고 용량)
이 약 투여량	150 mg	300mg	450 mg	600 mg

표 2. 용량조절 표

최근 Hb 변화	현재 Hb 농도			
	< 10 g/dL	10 – 12 g/dL	12 – 12.9 g/dL	≥ 13 g/dL
4주 동안 2 g/dL 이상 증가 없음	최근 4주 동안 용량 증가가 없는 경우 150mg 증량	현재 용량 유지	150 mg 감량	Hb가 12 g/dL 이하가 될 때까지 이 약의 투여를 중단한 다음 직전 용량보다 150mg 더 적은 용량으로 다시 시작한다.
4주 동안 2 g/dL 이상 증가	150 mg 감량 또는 현재 용량 유지*	150 mg 감량 또는 현재 용량 유지*	150 mg 감량	중단 직전 150mg를 복용하고 있었다면 150mg로 다시 시작한다.

*) 단회성 Hb 이탈의 경우 용량감소가 필요하지 않을 수 있다.

투여를 잊은 경우

복용을 잊은 경우 복용을 놓친 당일에 기억하는 즉시 복용해야 한다. 복용을 놓친 다음 날에는 놓친 복용량을 생략하고 항상 복용하는 시간에 예정된 복용량을 복용한다. 한 번에 2 회 용량을 복용하지는 않는다.

간장애 환자

치료 시작 시점에서 중등증 간장애 환자 또는 아미노전이효소 수치가 증가한(ALT나 AST 정상 상한치의 2배 이상) 환자에게 이 약의 사용은 권장하지 않는다. 이 약 요법을 시작하기 전과 그 후 정기적으로 모든 환자에서 간 효소 모니터링이 권장된다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

- 1) 권장 목표 헤모글로빈 농도를 초과하지 않도록 헤모글로빈 농도를 유지할 수 있는 최소 용량으로 투여해야 한다. 이 약 투여 중에는 헤모글로빈 농도 등을 정기적으로 확인하여 필요 이상의 조절 작용이 나타나지 않도록 주의한다.
- 2) 이 약의 투여 중에 뇌졸중, 뇌경색, 심근 경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증 등 중대한 혈전 색전증이 나타나 사망에 이를 우려가 있다. 이 약의 투여 시작 전에 뇌졸중, 뇌경색, 심근 경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증 등의 합병증 및 병력 유무 등을 포함한 혈전 색전증 위험을 평가한 후 이 약의 투여 여부를 신중하게 판단한다. 또한 이 약의 투여 중 환자 상태를 충분히 관찰하고 중대한 심혈관계 이상반응, 뇌졸중, 혈전 색전증 등이 의심되는 징후나 증상의 발현에 주의한다. 중대한 심혈관계 이상반응, 뇌졸중, 혈전 색전증 등의 의심 증상이 나타났을 경우에는 신속하게 의료기관에서 진찰을 받도록 환자를 지도한다.
- 3) 이 약 투여로 인해 간 기능 장애가 나타날 우려가 있으므로 정기적으로 간 기능 검사를 실시한다. 이 약의 임상시험에서 약물-유발 간 손상(drug-induced liver injury: DILI) 사례가 발생한 바 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 유효성분이나 그 외 이 약에 포함된 기타 성분에 대해 과민증이 있는 환자
- 2) 중증의 간장애 환자
- 3) 아미노전이효소 수치(ALT나 AST)가 정상 상한치의 3배 이상 증가한 환자
- 4) 조절되지 않은 고혈압 환자
- 5) 임신부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 6) 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 혈전 색전증(예: 뇌졸중, 뇌경색, 심근 경색, 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증 등)이 있거나 또는 그 병력이 있는 환자
이 약 투여로 인해 혈전 색전증을 악화 또는 유발할 우려가 있다.
- 2) 고혈압 환자
혈압이 상승할 우려가 있다.
- 3) 악성 종양이 있거나 또는 그 병력이 있는 환자
이 약의 혈관 신생 촉진 작용으로 인해 악성 종양을 악화시킬 우려가 있다.

dialysis-dependent chronic kidney disease) 시험대상자가 포함되었다. INNO,VATE 2 시험에는 12주 넘게 만성적 투석을 유지 중이고 빈혈로 인해 ESA를 투여 중인 시험대상자가 포함되었다. 두 시험 모두에서 바다두스타트는 사전 정의된 비열등성 마진(=0.75 g/dL)에 따라 1차 유효성 평가변수를 충족하여, 다베포에틴 알파에 비해 비열등함을 보였다(아래 표 4 참조). 각 임상시험에서 Hb의 경과를 그림 1 과 그림 2에 제시하였다.

표 4. DD-CKD 집단의 1차 유효성 평가결과(INNO,VATE)

Hb (g/dL)	INNO,VATE 1		INNO,VATE 2	
	바다두스타트 N = 181	다베포에틴 알파 N = 188	바다두스타트 N = 1777	다베포에틴 알파 N = 1777
베이스라인 평균(SD)	9.37 (1.07)	9.19 (1.14)	10.25 (0.85)	10.23 (0.83)
1차 유효성 평가 기간 (제24주~제36주)(SD)	10.36 (1.13)	10.61 (0.94)	10.36 (1.01)	10.53 (0.96)
평균 Hb 변화의 추정 평균값의 두 투여군 간 차이(LSM[95% CI])	1.26 [1.05, 1.48]	1.58 [1.37, 1.79]	0.19 [0.12, 0.25]	0.36 [0.29, 0.42]
핵심 2차 유효성 기간 (제40주~제52주)(SD)	10.51 (1.19)	10.55 (1.14)	10.40 (1.04)	10.58 (0.98)
평균 Hb 변화의 추정 평균값의 두 투여군 간 차이(LSM[95% CI])	1.42 [1.17, 1.68]	1.50 [1.23, 1.76]	0.23 [0.16, 0.29]	0.41 [0.34, 0.48]

CI: 신뢰구간(confidence interval); LSM: 최소제곱평균(least squares mean); SD: 표준편차(standard deviation)

그림 1. 베이스라인 대비 헤모글로빈(g/dL)의 평균 변화(SD) – INNO,VATE 1 시험

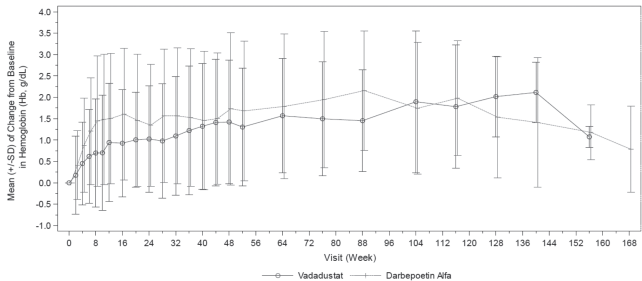
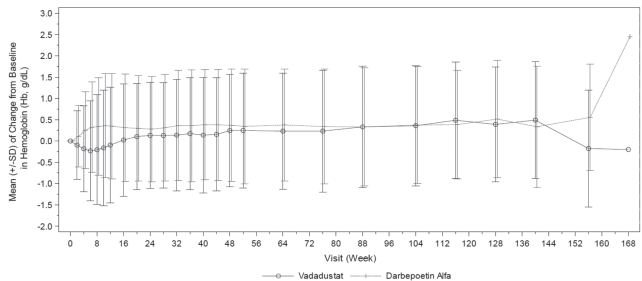


그림 2. 베이스라인 대비 헤모글로빈(g/dL)의 평균 변화(SD) – INNO,VATE 2 시험



② 심혈관계 안전성

주요 심혈관계 사건(MACE)의 발생률은 DD-CKD 환자에 대한 두 건의 글로벌 효능 연구의 장기 안전성 평가의 일부로 평가되었다. 이 약은 전 세계 연구 모집단에서 MACE 최초 발생까지의 시간에서 이 약이 다베포에틴 알파에 비해 비열등한 것으로 정의된 1차 안전성 평가변수를 충족했다(비열등성 마진: FDA(1.25), EMA(1.3), [HR(95% CI)은 0.96(0.83, 1.11)]. 결과는 1차 평가변수 및 1차 평가변수의 각 항목에 대해 일관성이 있었다(아래 표 5 참조).

표 5. INNO,VATE 시험에서 MACE 및 개별 심혈관 평가변수 분석결과

	바다두스타트 N = 1947 n (%)	다베포에틴 알파 N = 1955 n (%)	위험비(Hazard Ratio) [95% CI]
주요 심혈관계 사건(MACE)	355 (18.2)	377 (19.3)	0.96 [0.83, 1.11]
모든 원인으로 인한 사망	291 (14.9)	310 (15.9)	
치명적이지 않은 심근경색	82 (4.2)	88 (4.5)	
치명적이지 않은 뇌졸중	32 (1.6)	43 (2.2)	

MACE: 모든 원인으로 인한 사망(all-cause mortality), 치명적이지 않은 심근경색(non-fatal myocardial infarction), 치명적이지 않은 뇌졸중(non-fatal stroke)

4) 독성시험 정보

(1) 안전성악리

각성 상태의 개를 이용한 심혈관계 안전성 악리시험에서 바다두스타트 경구투여에 의해 심박수 증가 및 혈압 감소가 관찰되었으나, 심전도에는 영향을 미치지 않았다.

(2) 유전독성시험

바다두스타트는 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험에서 음성으로 관찰되었으며, 포유류 배양세포를 이용한 염색체 이상시험 대사활성계가 없는 조건에서 구조적 염색체 이상을 유발하였으나, 랫드 생체내 염색체이상시험 및 코멧시험에서 음성으로 관찰되었다.

(3) 발암성시험

바다두스타트의 발암성은 Tg · rasH2 마우스를 이용한 6개월 시험과 랫드를 이용한 2 년 시험에서 평가되었으며 바다두스타트는 두 종 모두에서 발암성을 나타내지 않았다. Tg · rasH2 마우스 시험에서 투여된 최고 용량(50 mg/kg)은 사람의 최대 권장 용량 추정 노출(AUC) 대비 0.2 ~ 0.3 배에 해당되며, 랫드 투여 최고 용량 20 mg/kg은 0.3배에 해당된다.

(4) 생식발생독성시험

랫드를 대상으로 한 수태능 및 초기배 발생독성시험이 40~120mg/kg 에서 수행되었다. 바다두스타트는 최대 80mg/kg/day(사람의 최대 권장 용량 1.5배)까지 수태능이나 생식에 영향을 미치지 않았다.

바다두스타트는 랫드 및 토끼에 최고 용량(각각 160mg/kg/day 및 50mg/kg/day)을 투여하였을 때 최기형성은 관찰되지 않으며, 이는 사람의 최대 권장용량대비 1.7배 및 0.16배에 해당된다. 배 · 태자 발생에 대한 영향은 사람의 최대 권장 용량인 600mg 대비 1.7배에 해당하는 용량 수준에서 랫드에서만 확인됐다. 이는 체중 감소와 골격 골화 감소 발생을 증가로 특징지어지며, 둘 다 임신한 어미의 체중감소와 음식 섭취 감소에 따른 이차적인 것으로 간주된다. 그러나 랫드의 용량탐색시험에서 상당한 모체 독성을 유발하는 ≥120mg/kg/day에서 착상 후 손실이 증가하고 240mg/kg/day에서 태아의 체중이 감소했으나 최기형성은 관찰되지 않았다.

【저장방법】

기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】

• 바다넴정150밀리그램(바다두스타트) : 100정 [10정(PTP) x 10] • 바다넴정300밀리그램(바다두스타트) : 100정 [10정(PTP) x 10]

* 사용 기간이 지난 약은 사용하지 않도록 해야 합니다. 사용 기간이 만료되었거나 변질 · 변패 · 오염 되거나 손상된 의약품은 구입한 약국, 병원을 통해 교환할 수 있습니다.

* 최신 의약품 허가 정보 및 환자용 사용 설명서는 타나베파마코리아주식회사 홈페이지(http://kr.tanabe-pharma.com) 또는 식품의약품안전처 의약품 안전나라(http://nedrug.mfds.go.kr/index)에서 확인하실 수 있습니다.

* 의약품 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

첨부문서 작성일 : 2025년 02월 21일

【제조사의뢰자】

Tanabe Pharma Corporation
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-Ku, Osaka 541-8505, Japan

【제조자(제제 벌크)】

Shanghai SynTheAll Pharmaceutical Product Co., Ltd.
31 Yiwei Road, Waigaoqiao Free Trade Zone, Shanghai, 200131, China

【제조자(포장, 라벨링)】

Tanabe Pharma Factory Co., Ltd, Yoshitomi Plant
955, Oaza-Koiwai, Yoshitomi-cho, Chikujou-gun, Fukuoka 871-8550, Japan

【수입자】

타나베파마코리아주식회사
경기도 화성시 향남읍 제막공단 2길 80

品 名	バフセオ 韓国	本コード		作業者印	MC	AC	色調	スミ				トラップ	角度
制作日	2025.7.30	校	初校	仮コード	0660D07291531	佐野	○	○	○	◎朝日印刷株式会社	v2a94	APP.TB	

- 4) 증식성 당뇨병 망막 병증, 황반 부종, 삼출성 연령-관련 황반 변성, 망막 정맥 폐쇄 등이 있거나 또는 그 병력이 있는 환자
이 약의 혈관 신생 촉진 작용으로 인해 망막 출혈이 나타날 우려가 있다.
- 5) 활성 상태의 중증 또는 중대한 감염이 있는 환자
이 약으로 치료했던 환자에서 중대한 감염 사례가 발생한 바 있다.
- 6) 상염색체 우성 다낭성 신장 질환(Autosomal dominant polycystic Kidney Disease: ADPKD)
혈관 내피 성장 인자(vascular endothelial growth factor: VEGF) 상승 시 악화될 수 있다.
- 7) 심부전 병력이 있는 환자
- 8) 유방암 내성 단백질breast cancer registance protein: BCRP의 기질이 되는 약(로수바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 셀파살라진)을 병용 중인 환자⁶. 상호작용⁸ 항 참고)

4. 이상사례

임상시험(INNOVATE)에서 수집된 이상반응
투석을 받고 있는 만성 신질환 성인 환자(dialysis dependent-chronic kidney disease, DD-CKD)를 대상으로 한 2 건의 활성 대조 연구에서 수집된 데이터(이 약 1,947 명, 다베보에틴 알파 1,955 명)를 기반으로 이상사례를 기재하였다. 이 중 이 약에 최소 6 개월 동안 노출된 환자는 1,514 명, 1년 이상 동안 노출된 환자는 1,047 명이다.
이 약을 투여 받은 환자에서 가장 빈번하게 발생한 이상사례(≥ 10%)는 혈전 색전증 사건(13.7%), 설사(12.7%), 고혈압(11.1%)이었다.
이 약을 투여 받은 환자 중 가장 빈번하게 발생한 중대한 이상반응(≥ 1%)은 혈전 색전증 사건(10.0%), 저혈압(1.6%), 고혈압(1.1%)이었다.

이 연구에서 수집된 모든 약물이상반응은 표 1과 같으며 기관계 대분류(System Organ Class, SOC) 및 빈도별로 정리하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게 (10% 이상), 흔하게 (1% 이상 ~10% 미만), 흔하지 않게 (0.1% 이상 ~1% 미만), 드물게 (0.01% 이상 ~0.1% 미만), 매우 드물게 (0.01% 미만), 빈도 불명.

표 1. 임상시험에서의 약물이상반응

	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
각종 신경계 장애		두통 경련 ^a	
각종 혈관 장애	고혈압 혈전 색전증 사건 ^a	저혈압 과민성	
호흡기, 흉곽 및 종격 장애		기침	
각종 위장관 장애	설사	변비 오심 구토 상복부 통증	
임상 검사		간 효소 상승 ^a	혈액 빌리루빈 증가

- a) 자세한 내용은 아래의 "혈전 색전증 사건" 및 "경련"을 참조.
b) 아미노 전이 효소 증가, ALT 증가, AST 증가, 간 효소 증가, 간 기능 검사 이상의 대표 용어(Preferred term, PT)가 포함됨.

(주목해야 할 약물이상반응)

- (1) 혈전색전증 사건
뇌혈관 사고 사례는 바다두스타트 투여군과 다베보에틴 알파 투여군에서 각각 0.8% 대 0.9%(0.5 대 0.5 사건/100 PY)로 발생하였다.
심부정맥혈전증(DVT) 사례는 바다두스타트 투여군과 다베보에틴 알파 투여군에서 각각 0.7% 대 0.5%(0.4 대 0.3건/100 PY)로 발생하였다.
폐색전증 사례는 바다두스타트 투여군과 다베보에틴 알파 투여군에서 각각 0.3% 대 0.5%(0.2 대 0.3 사례/100 PY)로 발생하였다.
일과성 허혈 발작 사례는 바다두스타트 투여군과 다베보에틴 알파 투여군에서 각각 0.8% 대 0.4%(0.5 대 0.3 건/100 PY)로 발생하였다.
급성 심근경색 사례는 바다두스타트 투여군과 다베보에틴 알파 투여군에서 각각 4.3% 대 4.2%(3.1 대 2.9건/100 PY)로 발생하였다.
동정맥 이식편 혈전증 사례는 바다두스타트 투여군과 다베보에틴 알파 투여군에서 각각 1.1% 대 1.1%(0.9 대 1.0 건/100 PY)로 발생하였다.
동정맥류 혈전증 사례는 바다두스타트 투여군과 다베보에틴 알파 투여군에서 각각 3.0% 대 2.3%(2.1 대 1.6건/100 PY)로 발생하였다. (심혈관 및 사망 위험과 혈전색전증에 대한 정보는 '1. 경고 2)' 참조)
- (2) 간 효소 증가 및 혈중 빌리루빈 증가
바다두스타트로 인한 간세포 손상은 흔하지 않게 보고되었다(환자의 0.2% 미만).
대부분의 사건은 중대하지 않았고 무증상이었고 바다두스타트 투여 중단 후 해결되었다.
발병 시기는 일반적으로 치료 첫 3개월 이내였다.
비정상적인 간 효소 검사: 혈청 ALT 상승(3x ULN), AST(3x ULN) 및 빌리루빈(2x ULN)이 각각 바다두스타트를 투여한 환자의 1.8%, 1.4% 및 0.3%에서 나타났다
- (3) 경련
투석을 받고 있는 만성 신질환 환자에서 바다두스타트 투여군에서는 1.6%(노출 100인년당 1.1명), 다베보에틴 알파 투여군에서는 1.6%(노출 100인년당 1.3명)에서 경련이 발생하였다. (심혈관 및 사망 위험과 혈전색전증에 대한 정보는 '5. 일반적 주의 8)' 참조)

5. 일반적 주의

- 1) 이 약 투여 중에는 헤모글로빈 농도 등을 정기적으로 확인하고, 만성 신질환 환자 빈혈의 치료에 대한 최신 정보를 참고하여 필요 이상의 조절 작용이 나타나지 않도록 충분히 주
의 한다. 적혈구 조절자극제(ESA)의 임상시험에서 헤모글로빈 목표 값을 늦게 설정한 경우, 사망, 심혈관계 장애 및 뇌졸중의 발현 빈도가 높아졌다는 보고가 있다.
- 2) 적혈구 생성 촉진제(ESA)에서 이 약으로 전환한 후 헤모글로빈 농도가 저하되는 경향이 확인되기 때문에 전환 후의 헤모글로빈 농도 저하에 주의한다.
ESA에서 이 약으로 전환하는 동안 Hb 값이 9.0g/dL 미만으로 떨어지거나 반응이 허용되지 않는 경우 적혈구 수혈이나 ESA 치료와 같은 구제 요법을 고려할 수 있다. 적혈구 수혈을 받는 환자는 수혈 기간 동안 이 약의 투여를 계속하는 것이 좋다. 이 약은 ESA 구제 치료 중에 일시적으로 투여 중단되어야 하며 Hb 수준이 ≥10g/dL이면 이 약의 투여
를 재개할 수 있다.
- 3) 적혈구 생성 시에는 철이 필요하므로 필요에 따라 철분제를 투여한다. 헤모글로빈 농도의 추이를 감안하여 페리틴 농도가 100 ng/mL 미만 또는 트랜스페린 포화도(TSAT)가 20
% 미만일 경우, 철분제 사용을 시작 또는 철분제 증량을 고려한다.
- 4) 이 약 투여로 인해 혈압이 상승할 우려가 있으므로 혈압 추이를 충분히 주의하면서 투여한다. 이 약 투여 전 및 투여 중 환자 상태 등을 고려하여 정기적으로 혈압을 모니터링하고,
혈압 관리의 중요성에 대해 환자에게 알려야 한다.
- 5) 이 약 투여에 의해 섀트의 폐색 또는 협착 등이 나타나는 경우가 있으므로, 섀트나 혈액투석 장치내의 혈류량에 충분히 주의한다.
- 6) 적혈구 생성 촉진제(ESA)와의 병용투여에 대하여 연구된 바 없으므로, 병용하지 않는다.
- 7) 이 약의 투여로 인한 ALT 증가, AST 증가, 빌리루빈 증가가 보고되었다(4. 이상반응⁸ 항 참조). 이 약의 투여 전, 투여 시작 이후 임상적으로 지시된 대로 ALT, AST, 빌리루빈 수치를 평가해야 한다. ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 3 배 초과로 증가하면서 빌리루빈이 정상 상한치의 2배 초과로 증가하는 경우이거나, ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 3배 초과로 지속되는 경우 이 약을 중단해야 한다.
- 8) 이 약 투여로 인해 흔하게 경련이 발생하였다(4. 이상반응⁸ 항 참조). 이 약은 경련이나 발작, 뇌전증 또는 중추신경계(CNS) 감염과 같은 경련 활동의 소인과 관련된 의학적 상태
의 병력이 있는 환자에게 주의해서 사용해야 한다. 개별 환자에 대한 유익성-위해성을 고려하여 이 약의 투여 중단 여부를 고려해야 한다.
- 9) 이 약의 치료에 대한 반응이 부적절한 경우 신속하게 원인 요인을 찾아야 한다. 이 약의 치료 평가의 일부로서 임상 적혈구 수를 고려해야 한다. 무반응의 전형적인 원인을 제외하
고 환자에게 임상 적혈구 감소증이 있는 경우 골수 검사를 고려해야 한다. 이 약의 치료 후 24 주까지 부적절한 반응을 보이며 부적절한 반응에 대한 해결 가능한 원인이 없는
경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

6. 상호작용

바다두스타트는 주로 글루쿠론산포합 대사를 받는다. 바다두스타트는 OAT1 및 OAT3의 기질이며 BCRP 및 OAT3에 대해 저해 작용을 가진다. 또 바다두스타트의 대사물 O-글루루
론산포합체는 OAT3의 기질이며 OAT3에 대해 저해 작용을 가진다.

- 1) 다른 약이 바다두스타트에 미치는 영향
- ① 다가 양이온을 함유하는 경구 약제(칼슘, 철, 마그네슘, 알루미늄 등을 포함하는 제제):
이 약을 잘 함유제와 동시 투여한 결과, 이 약의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}가 감소하였다. 이 약과 다가 양이온을 함유하는 경구 약제가 킬레이트를 형성하여 이 약의 흡수를 억
제한다고 생각된다.
이것을 근거로 이 약과 병용했을 때 바다두스타트의 작용이 감소할 우려가 있다. 병용 시 이 약의 복용 전 후 2시간 이상의 간격을 두고 투여해야 한다.
 - ② 프로베네시드:
이 약을 프로베네시드(UGT 및 OAT1/OAT3의 저해제)와 병용한 결과, 이 약의 미변화체 및 대사물 O-글루루론산 포합체의 AUC_{0-∞}가 각각 약 1.82배, 약 2.26배 상승
하였다. 프로베네시드의 OAT1 및 OAT3 저해 작용으로 인해 이 약의 혈장 중 농도가 상승한다. 이것을 근거로 이 약과 병용하면 이 약의 작용이 증가할 우려가 있다. 병용
시 이 약의 감량을 고려하고 또한 환자 상태를 신중하게 관찰한다.
- 2) 바다두스타트가 다른 약에 미치는 영향
- ① BCRP의 기질이 되는 약(로수바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 셀파살라진):
이 약을 BCRP의 기질이 되는 약물과 병용한 결과, BCRP의 기질이 되는 약의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}가 상승하였다. 이 약의 BCRP 저해 작용으로 인해 BCRP의 기질이 되는
약의 혈장 중 농도가 상승할 우려가 있다. 이것을 근거로 이 약과 병용하면 BCRP의 기질이 되는 약의 작용이 증가할 우려가 있다. 병용 시 환자 상태를 신중하게 관찰한다.
이 약을 로수바스타틴과 병용 투여 시, 로수바스타틴의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}가 각각 약 2.75 배, 약 2.47 배 상승하였다. 로수바스타틴 최대 10mg 용량 투여를 권장한다.
이 약을 심바스타틴과 병용 투여 시, 심바스타틴의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}가 각각 약 1.23 배, 약 1.95 배 상승하고, 심바스타틴 활성 대사체의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}가 각각
약 2.92 배, 약 2.46 배 상승하였다. 심바스타틴 최대 20 mg 용량 투여를 권장한다.
이 약을 아토르바스타틴과 병용 투여 시, 아토르바스타틴의 AUC_{0-∞}가 약 1.42 배 상승하였다.
 - ② 유기 음이온 수송체(OAT)의 기질이 되는 약(푸로세미드, 메토트렉세이트 등):
이 약을 푸로세미드(OAT1/OAT3의 기질)와 병용한 결과, 푸로세미드의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}가 각각 약 1.71배, 약 2.09배 상승하였다. 이 약의 OAT3 저해 작용으로 인해

OAT의 기질이 되는 약의 혈장 중 농도가 상승할 우려가 있다. 이 약과 병용하면 OAT의 기질이 되는 약의 작용이 증가할 우려가 있다. 따라서 병용 시 환자 상태를 신중하게 관찰한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 및 가임여성
임부를 대상으로 한 이 약의 임신시험 경험은 없다.
이 약은 동물실험 자료에 근거하여 태아 손상의 잠재성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여하면 안 된다.
임신한 랫드 및 토끼에 사람의 최대 권장 용량 (600 mg/day)에서의 노출(AUC) 대비 각각 1.7 배 및 0.16 배에 해당하는 용량을 경구투여 하였을 때 최기형성은 관찰되지 않았다.
- 2) 수유부
바다두스타트가 사람의 모유로 이행되는지는 알려져 있지 않다.
수유기 랫드를 대상으로 실시한 동물실험에서 이 약은 유즙으로 이행되었다. 랫드를 대상으로 한 출생 전 후 발생 및 모체가시침 80 mg/kg (사람의 최대 권장 용량에서의 노출 대비 1.2
배) 투여군에서 출생시부터 이유 후 초기까지 출생자의 체중 감소가 유의하게 관찰되었다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 유효성 및 안전성은 확립되지 않았다.

9. 과량 투여 시의 처치

- 1) 징후 및 증상
이 약을 과량 투여하면 헤모글로빈 농도가 필요 이상으로 증가할 우려가 있다. 이는 생명을 위협하는 합병증과 관련될 수 있다.
- 2) 권장 처치법
이 약의 감량 및 중단 등 적절한 처치를 한다. 이 약은 투석으로 제거되지 않는다.

10. 적용상의 주의

PTP 포징의 약제는 PTP 시트에서 꺼내 복용하도록 지도한다. PTP 시트를 잘못 삼키면 단단하고 날카로운 부분이 식도 점막을 자극하고 심하면 천공을 일으켜 종격동염(Mediastinitis) 등 중대한
합병증을 일으킬 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.

12. 전문가를 위한 정보

- 1) 약리작용
(1) 작용 기전
이 약은 저산소증 유도 인자(hypoxia inducible factor; HIF- α)의 분해에 관련된 프롤린수산화효소(prolyl hydroxylase domain enzyme; PHD) 활성을 저해함으로써 HIF- α 를 안정화시킨다.
그 결과, 내인성 에리스로포이에틴(erythropoietin; EPO)의 생성이 증가되고 헤모글로빈 및 적혈구 생성이 촉진된다.
(2) 프롤린수산화효소(PHD) 저해작용
이 약은 프롤린수산화효소(PHD)의 동형(isoform)인 인간 PHD1, PHD2 및 PHD3을 모두 저해하였다(in vitro).
- (3) 조절 작용
이 약은 정상 랫드에게 단회 경구 투여하여 혈중 에리스로포이에틴 농도를 상승시켰다. 또한 이 약은 정상 랫드에게 14 일간 반복 경구 투여하여 헤모글로빈 농도 및 적혈구 수 증가 작용을
나타냈다.
- 2) 약동학적 정보
이 약은 투여량 범위에서 노출이 투여량에 비례하여 증가한다. 또한 시뮬레이션 결과 만성 신질환 환자에서 이 약은 1 일 1 회 투여 후 3 일째에 정상 상태(steady state)에 도달하는 것으로 예측되었다.
- (1) 흡수
건강한 성인 남성에서 바다두스타트는 단회 및 반복 경구 투여 후 빠르게 흡수된다. 반복 투여 후 최고 농도 도달 시간(t_{max})의 중앙값은 약 2 ~ 3 시간이며, 유의한 축적이 관찰되지 않았다.
건강한 성인에게 이 약 450 mg을 공복 시 또는 식후 단회 투여했을 때의 C_{max} 및 AUC_{0-∞}의 기하 평균치의 비율(%) (식후/공복 시)과 그 90% 신뢰 구간은 73% [68%, 79%] 및 94%
[90%, 98%]였다. 공복 시와 비교하여 이 약의 t_{max} 중간값은 식후 투여에서 약 1.5시간 연장되었다.

표 1. 건강한 성인에 대한 공복시 또는 식후 투여시의 약물 동태 파라미터

	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
공복 시	63.1±14.58	2.00 (0.97 - 6.00)	371±100.0
식후	46.3±12.17	3.52 (1.03 - 8.97)	351±101.3

중례수=52, 평균치±표준편차, t_{max}는 중간값(최소치-최대치)

- (2) 분포
이 약의 사람 혈장단백결합률은 99%보다 높았다(in vitro).
- (3) 대사
① 건강한 성인 남성(6명)에게 [14C] 표시한 이 약 650 mg을 단회 경구투여 했을 때 혈장 중에 총 방사능 (AUC_{0-∞})의 약 75.0%가 바다두스타트였고 O-글루루론산포합체는 약 14.9% 이었다.
② 이 약의 주요 대사물인 O-글루루론산포합체의 생성에는 UDP-글루루론산 전이효소 (UGT)의 UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 및 UGT1A9가 관여한다(in vitro).
- (4) 배설
건강한 성인 남성 (6명)에 [14C] 표시한 이 약 650 mg을 단회 경구투여 했을 때 투여 후 72시간까지 투여된 총 방사능의 58.9%가 소변 중에, 26.9%가 대변 중에 배설되었다. 바다두스
타트(미변화체)의 노중 배설률은 총 방사능의 1% 미만이었다.
- (5) 특수 집단
- ① 신장에 환자
혈액투석을 실시 중인 만성신장병 환자에게 이 약을 각각 500 mg 및 450 mg를 단회 투여했을 때의 혈장 중 미변화체의 약물 동태 파라미터를 600 mg 투여 시에 비례 계산한 결과는
하기 표와 같으며 혈액 투석으로 인한 약동학적 영향은 거의 없었다.

표 2. 신장에 환자의 약물동태 파라미터

신장에 환자	중례수	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
혈액 투석 실시중인 환자에 투석 전 투여	12	49.6	595	9.1
혈액 투석 실시중인 환자에 투석 후 투여	12	51.1	527	9.6

평균치

- ② 간장애 환자
중등도 간장애 환자(Child-Pugh 분류등급 B)에게 이 약 450 mg을 단회 경구투여 했을 때 혈장 중 미변화체의 약물동태 파라미터는 표 3과 같았다.
정상인 간기능환자와 중등도 간기능 부전 환자 사이에서 명확한 차이는 없었다.

표 3. 간장애 환자의 약물동태 파라미터

간장애의 정도	중례수	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
정상 간기능자	8	52.6±14.74	397±72.01
중등도 간기능 부전 환자	8	52.9±11.73	436±155.5
정상 간기능자와의 비율(%) [90% 신뢰 구간]		102.46 [79.28, 132.43]	105.89 [82.47, 135.95]

평균치±표준편차

- 3) 임상시험 정보(INNOVATE 시험)
투석을 받고 있는 만성 신질환 성인 환자(DD-CKD)의 빈혈 치료에 대한 제 3 상, 다국가, 다기관, 활성대조(다베보에틴 알파), 무작위배정, 비열등성, 공개 임상시험 2건(INNOVATE 1,
INNOVATE 2) 에서 이 약의 유효성과 안전성 평가 결과를 도출하였다. 이 약을 투여한 시험대상자는 19~93세, 남성이 55.9% 였다. 백인, 히스패닉, 흑인(아프리카계 미국인 포함) 및 아시아
인 환자의 비율은 각각 64.5%, 38.5%, 24.1%, 4.5% 였다. 시험대상자는 무작위로 1:1 배정하여 52주 동안 바다두스타트(1 일 1 회 경구투여) 또는 다베보에틴 알파(피하 또는 정맥
투여)를 투여하였다. 바다두스타트의 투여량은 시작 용량을 1 일 1 회 300 mg 으로 하고 그 이후에는 헤모글로빈(Hb) 농도가 목표 범위(미국 10.0~11.0 g/dL, 미국 외 국가 10.0~12.0
g/dL)에서 유지되도록 1 일 1 회 150 mg ~ 600 mg 사이에서 조정하였다. 52주 후에도 충분한 수의 주요 심혈관계 사건(MACE) 평가변수가 기록될 때까지는 시험대상자의 장기간 안전성
평가를 위해 임상시험의 투여를 지속하였다. 1차 안전성 평가변수는 MACE 최초 발생까지의 시간이었으며, MACE는 모든 원인으로 인한 사망, 치명적이지 않은 심근경색, 치명적이지 않은 뇌
졸중으로 정의되었다. 각 시험의 1차 유효성 평가변수는 베이스라인 대비 1차 유효성 평가 기간 (제24주~제36주)의 평균 Hb 변화량의 차이였다. 주요 2차 유효성 평가변수는 베이스라인
대비 2차 유효성 평가 기간 (제40주~제52주)의 평균 Hb 변화량의 차이였다.
- ① 유효성
INNOVATE 1 시험은 베이스라인 Hb가 8.0~11.0 g/dL 범위인 성인 DD-CKD 시험대상자에서, INNOVATE 2 시험은 베이스라인 Hb가 미국의 경우 8.0~11.0 g/dL이고 미국 외 국가의
경우 9.0~12.0 g/dL 범위인 성인 DD-CKD 시험대상자에서 수행되었다. INNOVATE 1 시험에는 이 시험 참여 개시 전 16주 이내에 투석이 시작된 발생 투석 만성 신질환(incident