사용상의주의사항

1. 경고

QT 연장: 이 약의 투여로 QT간격 연장이 발생할 수 있다. QT간격을 연장시키는 다른 약물과의 병용은 QT연장 상가효과를 일으킬 수 있다. 심전도를 모니터링한다. 유의한 심실부정맥 또는 500ms 이상의 QT간격 연장이 발생한 경우 이 약을 중단한다. (4. 일반적 주의 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약은 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

이 항에서는 약물이상반응을 기술하였다. 약물이상반응이란 활용 가능한 이상사례 정보의 포괄적인 분석에 근거하여 이 약의 사용과 합당하게 관련이 있다고 간주되는 이상사례를 의미한다. 개별 사례에서 이 약과의 인과관계는 신뢰성 있게 추정할 수 없다. 또한, 임상시험은 상당히 다양한 조건에서 수행되기 때문에 한 약물의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응의 발현율은 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응의 발현율과 직접적으로 비교될 수 없으며 실제 임상에서 관찰되는 발현율을 반영하지 않을 수 있다. 개별 병용 약물에 대한 이상반응 정보는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

1) 성인 임상시험에서의 이상반응

이 약의 약물이상반응은 2b상 임상시험(대조 및 비대조 모두)에서 8주 또는 24주 동안 이 약을 투여한 335명 환자들의 결과를 통해 확인되었다. 대조군을 사용한 3상 임상시험에서도 새로운 약물이상반응이 확인되지 않았고, 이 시험에는 40주 또는 28주 동안 이 약을 받은 총 354명의 환자가 포함되었다. 이 연구에서 환자는 다른 결핵치료 요법 약물과 이 약을 병용 투여하였다.

3상 임상시험에서 이 약 투여군에서 가장 빈번하게 발생한 약물이상반응(>10.0%)은 QT 연장, 오심, 구토, 관절통, 아미노 전이 효소 증가, 어지러움 및 두통이었다.

40주 이 약 투여군과 40주 대조군에서 이 약을 다른 항마이코박테리아제와 병용투여 했을 때 발생한 약물이상반응은 표 3과 같다. 약물이상반응은 기관계 분류 및 빈도 별로 나열되었다:

매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100이고 <1/10), 흔하지 않게(≥1/1000이고 <1/100)

표 3: 3상 임상시험에서 이 약 투여 중 발생한 약물이상반응(STREAM Stage 2)			

약물이상반응	빈도	이 약 투여군[a] N=211, n (%)	대조군[b] N=202, n (%)
신경계 장애			
어지러움	매우 흔하게	37 (18)	42 (21)
두통	매우 흔하게	36 (17)	36 (18)
위장관장애			
오심	매우 흔하게	114 (54)	127 (63)
구토	매우 흔하게	113 (54)	125 (62)
설사	흔하게	12 (6)	17 (8)
간담도 장애			
아미노 전이 효소 증가[c,d]	매우 흔하게	63 (30)	59 (29)
근골격계 및 결합 조직 장애			
관절통	매우 흔하게	94 (45)	67 (33)
근육통	흔하게	19 (9)	6 (3)
임상 검사			
ECG QT 연장[e]	매우 흔하게	128 (61)	113 (56)

[a] 40주 동안 이 약, 레보플록사신, 클로파지민, 에탐부톨, 피라진아미드로 모든 경구치료가 이루어졌으며, 첫 16주 동안은 고용량 이소니아지드와 프로치온아미드가 추가로 투여되었다.

[b] 40주 동안 대조군에서 목시플록사신 또는 레보플록사신, 클로파지민, 에탐부톨, 피라진아미드가 투여되었으며, 첫 16주 동안은 카나마이신 주사, 고용량 이소니아지드와 프로치온아미드가 추가로 투여되었다.

[c] 아미노 전이 효소 증가는 AST 증가, ALT 증가, 간 효소 증가, 간 기능 이상, 고아미노 전이효소혈증 및 아미노 전이 효소 증가를 포함한다.

[d] 제 2b상 대조 연구에서 아미노 전이 효소 증가의 발생은 흔하게 나타났다. (이 약 투여군에서 6.9 %, 위약 대조군에서 1%.)

[e] 제 2b상 대조 연구에서 QT 연장의 발생은 흔하게 나타났다 (이 약 투여군에서 2.9 %, 위약 대조군에서 3.8%.)

28주의 다른 항마이코박테리아제와 병용투여한 이 약 투여군에서 가장 흔한 약물이상반응(10% 이상)은 QT 연장(56%), 관절통(55%), 오심(43%), 구토(29%), 아미노전이효소 증가(21%), 어지러움(21%) 및 두통(16%)이었다.

임상시험에서의 사망률 불균형

120주의 C208 위약 대조 성인 임상시험에서, 위약군(3/81, 3.7%) 대비 이 약 투여군(10/79, 12.7%)에서 사망 위험성이 증가하였다. 이 약 투여군에서 발생한 10건의 사망 중 5건과 위약군에서 발생한 3건의 사망은 결핵 관련이 있었다. 한 건의 사망사례는 이 약의 치료 기간인 24주 내에 발생하였다. 이 약 투여군의 나머지 9 명 환자의 사망까지의 시간 중앙값은 이 약 마지막 투여 후 344일이었다. 사망사례의 불균형에 대한 원인은 밝혀지지 않았다. 사망과 객담 배양 음성 전환, 재발, 결핵 치료에 사용되는 다른 약물에 대한 감수성, 사람 면역결핍바이러스(HIV) 상태 또는 질병의 중증도 사이의 식별할 수 있는 패턴은 관찰되지 않았다.

공개라벨 C209 성인 임상시험에서, 6.9%(16/233)의 환자가 사망하였다. 연구자가 보고한 가장 흔한 사망 원인은 결핵(9명)이었다.

STREAM Stage 2 활성 대조 성인 임상시험에서, 원래 이 약이 포함되지 않은 요법에 배정된 환자들은 기존 요법이 내약성이 좋지 않거나 효과가 없는 경우 이 약을 구제요법으로 투여 받을 수 있었다. 132주 차에 이 약 40주 투여군에서 5.2%(11/211)의 환자가 사망하였으며, 40주 활성 대조군에서는 4.0%(8/202)의 환자가 사망하였다. 이 약 40주 투여군에서 가장 흔한 사망원인은 결핵과 관련이 있었다(5명). 40주 활성 대조군에서는 이 약을 구제요법의 일환으로 투여 받은 29명 중 4명이 포함된 환자들 사이에서 호흡기 질환(예: 결핵, 엽 폐렴, HIV 양성 환자의 호흡 곤란)과 관련된 사망 원인이 가장 흔하였다. 이 약 40주 투여군과 40주 활성 대조군 간의 치명적인 이상반응 비율의 보정된 차이는 1.2% [95% CI (-2.8%; 5.2%)]였다. 이 약 28주 투여군에서 132주 차에 1.4%(2/143)의 환자가 사망하였고, 두 건의 사망 중 한 건도 결핵과 관련이 있었다. 이 약을 투여 받은 환자의 전체 사망률은 4.4%(17/383)였다.

QT 연장

성인 환자를 대상으로 한 이 약 투여 임상 시험에서, 이들 연구는 주요 베다퀼린 대사체인 M2로 인한 치료 기간 동안 경미한(<10ms) QTcF 증가가 나타났다. 다른 QT 연장 약물(예: 클로파지민, 델라마니드 또는 플루오로퀴놀론)과 병용 시, QTc 간격의 연장되었으나, 상가작용 이상의 QT 연장은 발생하지 않았다.

2b상 대조 임상시험에서, 투여 첫 주에 프리데리시아법으로 보정한 QTcF 평균 증가가 이 약 투여군에서 위약군보다 더 큰 것으로 나타났다(제 1주에 이 약 투여군의 경우 9.9ms, 위약군의 경우 3.5ms). 이 약으로 치료하는 24주 동안 가장 큰 QTcF 평균 증가는 제 18주에 이 약 투여군에서 15.7ms, 위약군에서 6.2ms였다. 이 약 치료가 종료된 후에 QTcF가 점차적으로 감소하여 연구 제 60주에는 위약투여군과 유사한 평균값을 보였다.

3상 대조 임상시험에서, 이 약 투여군과 대조군 모두 클로파지민과 플루오로퀴놀론을 병용하였으며 평균 QTcF는 기준치 대비 처음 10~14주 동안 서서히 증가하여 안정기에 도달하였고, 이때 추가적인 QT 연장이 관찰되었다. 이 약 투여군에서는 기준치 대비 평균 QTcF 증가는 최대 34.5 ms이고, 대조군에서는 29.9 ms였다. 치료 기간 동안 이 약 투여군에서의 평균 QTcF 증가 정도의 차이는 대조군과 비교하여 10 ms 미만이었다. 치료 종료 후에는 평균 QTcF가 서서히 감소하였다. 이 약 투여군에서 QTcF 값이 500 ms 이상인 환자의 비율은 5.2%였고, 대조군에서는 7.4%였다(4. 일반적 주의 항 참조).

안전성 자료에서 Torsade de Pointes가 보고된 사례는 없다(4. 일반적 주의 항 참조).

간 관련 약물이상반응(혈청 아미노전이효소 이상 포함)

C208 1단계 임상시험 및 C208 2단계 임상시험에서, 이 약 투여군에서 정상 상한치 최소 3배 이상의 가역적인 아미노전이효소 상승이 위약군보다 더 빈번하게 나타났다(이 약 투여군에서 11/102, 10.8%, 위약군에

서 6/105, 5.7%). C209 시험에서 전체 치료 기간 동안 이 약 투여 환자의 22/230(9.6%)에서 정상 상한치 최소 3배 이상의 가역적인 아미노전이효소 상승이 나타났다.

보고된 이상반응 : C208 2단계 임상시험에서 이 약 투여군의 7/79 (8.9%), 위약군의 1/81 (1.2%)에서 아미노전이효소 상승이 보고되었다.

2) 청소년(만 12세 이상 18세 미만) 임상시험에서의 이상반응

15명의 청소년을 대상으로 한 단일투여군, 공개 제 2상 임상시험(C211)의 만 12세 이상 18세 미만 환자들에 대한 120주 분석에 근거하여 베다퀼린의 안전성을 평가하였다. 이 임상시험은 최소 리팜피신에 내성이 있는 결핵균(M.tuberculosis)으로 인한 폐결핵의 가능성이 있거나 확진된 만 12세 이상 18세 미만의 청소년을 모집하도록 설계되었고 (실제로 15명의 만 14세 이상 18세 미만의 환자들이 시험에 참여하였다), 이 약을 (첫 2주간 매일 1회 400mg, 이후 22주간 주 3회 매 회 200mg씩) 다른 약제와 병용요법으로 투여하였다.

가장 흔한 약물이상반응은 관절통(15명 중 6명(40%))과 오심(15명 중 2명(13%))이었다. 실험실적 시험 이상은 성인과 유사하게 관찰되었다. 성인에게 나타났던 약물이상반응 이외의 새로운 약물이상반응은 확인되지 않았다. 연구 기간동안 사망은 보고되지 않았다 (120주 분석에 근거).

3) 국내 환자 등록 연구 결과

국내에서 베다퀼린 치료 성인 환자 88명 및 베다퀼린 비치료 성인 환자 84명을 대상으로 수행된 다제내성결핵 환자 등록 연구 결과, 베다퀼린 치료 환자 중 84명(95.5%)에서 1건 이상의 TEAE(투여 후 이상사례)가 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된(≥10.0%) TEAE는 설사(27.3%), 오심(22.7%), 심전도 QT 연장(19.3%), 기침 및 관절통(각 18.2%), 지각 이상 및 소양증(각 17.0%), 호흡 곤란(15.9%), 어지러움(14.8%), 말초 신경 병증 및 식욕 감소(각 13.6%), 객혈, 비인두염 및 빈혈(각 11.4%), 소화 불량, 감각 저하, 습성 기침 및 무력증(각 10.2%)이었다. 베다퀼린 관련 TEAE는 35명(39.8%)에서 보고되었다. 가장 빈번하게 보고된(≥5.0%) 베다퀼린 관련 TEAE는 심전도 QT 연장(10.2%), 설사 및 오심(각 9.1%)이었다. 국내에서 관찰된 이상사례는 일반적으로 알려진 베다퀼린의 안전성 프로파일 및 병용 다제내성 결핵 치료 약물의 알려진 약물이상반응과 일관되었다. 다른 이상사례는 결핵 또는 기타 동반 질환의 기저 상태와 일관되었다.

WHO 치료 결과에 따라 정의된 사망은 베다퀼린 치료 환자 중 13명(14.9%)에서 보고되었다. 심층 검토 결과, 베다퀼린 치료 환자에서 사망을 초래한 TEAE는 폐렴 5명, 호흡곤란 3명을 제외하고 모두 1명에서 보고되었으며 원인은 다양하였다. 모든 사망 사례에 대해 베다퀼린 사용과의 연관성은 확인되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 베다퀼린에 대한 내성

이 약은 베다퀼린에 대한 내성의 발현을 억제하기 위해 WHO와 같은 공식 가이드라인에서 권장하는 다제내성 결핵 치료를 위한 적절한 병용요법으로만 사용해야 한다.

2) 사망률

120주의 C208 위약 대조 성인 임상시험에서, 이 약 투여군(10/79명, 12.7%)을 위약군(3/81명, 3.7%)과 비교할 때 사망률의 불균형이 관찰되었다. 한 건의 사망사례는 이 약 치료기간인 24주 내에 발생하였다. 사망사례의 불균형에 대한 원인은 밝혀지지 않았다. 사망과 객담 배양 음성 전환, 재발, 결핵 치료에 사용되는 다른 약물에 대한 감수성, 사람 면역결핍바이러스(HIV) 상태 또는 질병의 중증도 사이의 식별할 수 있는 패턴은 관찰되지 않았다.

후속 활성 대조 성인 임상시험에서, 132주까지 이 약 40 주 투여군에서 5.2%의(11/211)의 환자, 활성 대조 투여군에서 이 약을 구제 요법의 일환으로 투여 받은 29명의 환자 중 4명을 포함한 4%(8/202)의 환자, 이 약 28주 투여군에서 1.4%(2/143)의 환자가 사망하였다(3. 이상반응 항 참조).

3) QT 연장

이 약은 QT간격을 연장시킬 수 있다. 치료시작 전 및 이 약으로 치료시작 후 적어도 2, 12, 24주째에 심전도를 측정해야 한다. 치료 전의 혈청 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 수치를 측정하고, 만약 측정된 수치가 비정상이라면 보정되어야 한다. 만약 QT 연장이 발견되면 전해질 수치를 모니터링 해야 한다(3. 이상반응 및 5. 약물 상호작용 항 참조).

다음 조건의 환자에게 이 약 투여 시 QT 연장 위험성이 증가될 수 있다.

● Torsade de Pointes 병력

● 선천성 QT 연장증후군 병력 및 가족력

● 과거 또는 현재 갑상선기능저하증 병력

● 과거 또는 현재 서맥성부정맥 병력

● 심부전

● QTcF 간격이 450ms를 초과하는 경우 (반복 심전도 측정으로 확인)

● 혈청 칼슘, 마그네슘, 또는 칼륨 수치가 정상치 하한보다 낮음

필요 시, 이러한 환자에서 유익성이 위험성을 상회하는 경우 반복적인 ECG 모니터링을 통해 이 약 투여를 고려할 수 있다.

이 약을 QT간격을 연장시키는 다른 약물 (클로파지민, 델라마니드 또는 플루오로퀴놀론) 과 병용투여 했을 때, 상가작용이 나타날 가능성이 있다(5. 약물 상호작용 항 참조). 유익성이 위험성을 상회하는 경우 ECG 모니터링을 통해 이 약 투여를 고려할 수 있다.

환자에게 다음 사항이 발생하면 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

● 임상적으로 유의한 심실부정맥

● QTcF 간격이 500ms 이상인 경우 (반복 심전도 측정으로 확인)

만약 환자가 실신하면 QT연장을 확인하기 위하여 심전도를 측정한다.

4) 간 관련 이상반응

다른 항결핵제에 이 약을 병용투여 했을 때, 이 약을 병용 투여하지 않을 때 보다 더 많은 간 관련 이상반응이 보고되었다. 성인 및 소아 임상시험에서 다른 치료요법 약제와 이 약을 병용투여하는 동안 총 빌리루빈의 정상상한치 2배 이상의 증가를 동반하는 아미노전이효소의 증가가 나타났다. 치료 기간 동안 환자를 모니터링해야 한다. AST나 ALT가 정상상한치의 5배를 초과하는 경우, 치료요법을 검토하고 이 약 및/또는 다른 간독성 약물 투여를 중단해야 한다.

이 약으로 치료하는 동안, 특히 간 보존능력이 감소된 환자는 다른 간독성 약물 및 알코올을 피해야 한다.

● 치료 전, 치료기간 동안 매 달, 그리고 필요시 마다 임상증상과 검사실 검사(알라닌아미노전이효소(ALT), 아스파르테이트아미노전이효소(AST), 알칼리인산분해효소(ALP), 빌리루빈)를 모니터링한다.

● 이 약 투여 환자에서 새롭거나 악화된 간기능이상의 증거가 관찰되면 바이러스간염 검사를 하고 다른 간독성 약물 투여를 중단해야 한다.

환자에게 다음 상황이 발생하면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

- 아미노전이효소 상승을 동반하는 총 빌리루빈 상승이 정상치 상한 2배 초과인 경우

- 아미노전이효소 상승이 정상치 상한 8배 초과인 경우

- 아미노전이효소 상승이 정상치 상한 5배 초과이면서 2주 이상 지속되는 경우

5) 약물 상호작용

CYP3A4 유도제

이 약은 CYP3A4에 의해 대사된다.(5. 약물 상호작용 항 참조).

이 약과 중등도 또는 강력한 CYP3A4 유도제의 병용투여는 이 약의 혈중농도와 치료효과를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약과 에파비렌즈 또는 리파마이신계 약물(리팜피신, 리파펜틴, 리파부틴)과 같은 중등도 또는 강력한 CYP3A4 유도제의 전신적 병용투여는 피해야 한다.

5. 약물 상호작용

CYP3A4는 이 약의 대사 및 항마이코박테리아 활성이 4-6배 약한 N-모노데스메틸 대사산물(M2) 형성에 관여하는 주요 CYP 동종 효소이다.

생체 외 시험에서 이 약은 CYP450 효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5, CYP4A)의 활성을 유의하게 억제하지 않았으며, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4의 활성을 유도하지 않았다.

1) CYP3A4 유도제

건강한 성인을 대상으로 이 약 300mg 단회 투여와 강력한 CYP3A4 유도제 리팜피신 600mg 1일 1회를 병용 투여한 약물 상호작용 시험에서, 이 약에 대한 노출(AUC)은 52% 감소했다. 전신 노출 감소로 인한 치료효과 감소 가능성으로 인해, 이 약의 투여 중 에파비렌즈와 리파마이신계 약물(리팜피신, 리파펜틴, 리파부틴)과 같은 중등도 또는 강력한 CYP3A4 유도제의 전신적 병용투여는 피해야 한다.

성인을 대상으로 약한 CYP3A4 유도제인 네비라핀 다회 병용투여는 이 약 노출에 임상적으로 유의미한 변화를 일으키지 않는다. 제3상 연구에서, HIV 동시 감염 환자를 대상으로 네비라핀과 이 약의 병용 요법으로 최대 40주 동안의 병용 요법은 이 약 노출(AUC)을 30% [95% CI (0%; 60%)] 감소시켰지만 치료 효과의 감소는 없었다. 따라서 이 약과 약한 CYP3A4 유도제를 병용 투여하는 경우, 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

2) CYP3A4 억제제

이 약과 CYP3A4 억제제의 병용투여는 이 약 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 이 약과 CYP3A4 억제제를 병용 투여하는 경우, 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다.

건강한 성인에서, 클래리스로마이신과 이 약을 단회 투여한 병용 투여는 이 약 노출(AUC)을 평균적으로 14% 증가시켰다 [95% CI (9%; 19%)].

제3상 연구에서, HIV 동시 감염 환자를 대상으로 이 약과 로피나비르/리토나비르의 장기 병용요법으로 투여한 결과, 24주 시점에서 이 약 노출이 20% [95% CI (-10%; 60%)] 증가되었으며, 이 약의 별도의 용량 조정이 필요하지 않았다. 이 약과 관련된 이상반응에 대한 적절한 임상적 모니터링이 권고된다.

3) 기타 항생제

건강한 성인을 대상으로 14일간 이 약 400mg 1일 1회 및 5일간 이소니아지드 300mg 1일 1회 또는 5일간 피라진아미드 1000mg 1일 1회 병용투여로 인한 이 약, 이소니아지드 또는 피라진아미드에 대한 노출(AUC)의 임상적으로 유의한 변화는 나타나지 않았다. 이 약과의 병용투여 시 이소니아지드 또는 피라진아미드의 용량조절은 요구되지 않는다. 다제내성 폐결핵 성인 환자의 위약-대조 임상시험에서 이 약 병용투여 시 에탐부톨, 카나마이신, 피라진아미드, 오플록사신 또는 시클로세린의 약동학에 대한 주요한 영향은 관찰되지 않았다.

4) QT간격을 연장하는 약물

2b상 공개 성인 임상시험에서, 제 24주에 클로파지민을 병용했던 17명의 환자에서 QTcF의 추가적인 증가가 관찰되었다.(기준치로부터 평균 변화 31.9ms, 클로파지민을 사용하지 않았던 환자에서는 12.3ms).

제3상 임상 시험에서는 클로파지민과 레보플록사신을 이 약과 병용할 때 QTcF의 추가적인 증가가 관찰되었다.

건강한 성인 대상으로 한 베다퀼린과 케토코나졸의 상호작용 연구에서 베다퀼린과 케토코나졸을 각각 반복투여한 경우보다, 동시에 병용하여 반복 투여한 경우 QTcF에 더 큰 영향이 관찰되었다(3. 이상반응 및 4. 일반적 주의 항 참조).

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

랫트와 토끼에서 수행된 이 약의 생식발생독성시험에서 태자에 대한 유해한 영향의 증거는 나타나지 않았다. 이 시험에서 랫트에서의 혈장 노출(AUC)은 사람에 비해 2배 높았다. 임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 동물 생식발생독성시험이 항상 사람의 반응을 예측하지는 않기 때문에, 임신 중에는 이 약이 명백하게 필요한 경우에만 사용한다.

2) 수유부

베다퀼린은 모유로 배설된다. 문헌에서 모체 혈장보다 모유에서 더 높은 베다퀼린 농도를 보고하였다. 모유 수유를 받은 한 명의 영아에서 혈장 베다퀼린 농도는 산모 혈장 농도와 유사하였다. 이 노출의 임상적 결과는 알려져 있지 않다.

랫트에서, 유즙 중 이 약의 농도는 모체 혈장에서 관찰된 최고 농도보다 6-12배 더 높았다. 수유 기간 동안 고용량 그룹에서 새끼의 체중 감소가 관찰되었다.

수유 중단 또는 이 약의 치료 중단 여부는 모유 수유로 인한 영아의 발달 및 건강상의 이점, 이 약에 대한 산모의 임상적 필요성 그리고 이 약 또는 모체의 기저상태로 인한 모유 수유 영아의 잠재적인 유해 영향과 함께 고려되어야 한다. 수유 중인 영아에서의 이상반응 발생 가능성이 있으므로 모유 수유 영아는 이상반응에 대해 모니터링 되어야 한다.

3) 수태능

사람의 수태능에 관한 자료는 없다. 이 약을 투여 받은 암컷 랫트에서, 짝짓기 또는 수태능에 대한 영향은 없었다. 이 약을 고용량으로 투여한 수컷 랫트 24마리 중 3마리가 수태능 시험에서 자손 생성에 실패했다. 정상적인 정자발생과 부고환내 정상적인 정자량이 확인되었다. 이 약 최대 6개월까지 투여 이후 고환 및 부고환의 구조적 이상이 나타나지 않았다.

7. 소아에 대한 투여(12세 미만)

12세 미만 또는 체중 30kg 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 노인에 대한 투여

65세 이상 노인 환자에서 이 약의 사용에 대한 임상자료는 제한적이다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약의 약동학은 중등증 간장애(Child-Pugh B) 환자에게 단회 용량 투여 후 평가되었다. 이러한 결과에 근거하여, 경증 또는 중등증 간장애 환자에게 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간장애 환자에서는 연구되지 않았으며, 이러한 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 이 약과 관련된 이상반응에 대한 임상적 모니터링이 권장된다(4. 일반적 주의 항 참조).

10. 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 신기능이 대부분 정상인 환자들을 대상으로 연구되었다. 미변화 베다퀼린의 신장배설은 유의하지 않다(<0.001%). 신장애 환자들을 대상으로 한 이 약의 연구는 실시되지 않았으나, 약동학 모델 분석 결과, 경

증 또는 중등증의 신장애 환자에게 용량조절은 요구되지 않는다. 이 약은 혈액 투석이나 복막 투석을 요하는 중증 신장애 또는 말기 신장 질환 환자에서는 주의하여 사용하여야 한다.

11. 운전 및 기계 사용시의 주의사항

베다퀼린에 대하여 관련 연구는 수행된 바 없으나, 어지러움 같은 이상반응은 운전 및 기계 사용에 영향을 줄 수 있다. 이 약 복용 중 어지러움을 경험한 경우 운전 및 기계 사용 시 이러한 이상반응을 고려하도록 한다.

12 과량투여시의 처치

1) 증상 및 징후

이 약의 의도적 또는 우발적 급성 과량투여 사례는 임상시험 중 보고되지 않았다. 이 약 800mg을 단회 투여 받은 44명의 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서, 이상반응은 권장용량으로 실시한 임상연구에서 관찰된 것과 유사하였다. (3. 이상반응 항 참조)

2) 치료

이 약의 급성 과량투여에 대한 치료 경험은 없다. 의도적 또는 우발적 과량투여의 경우 활력징후와 심전도(QT간격) 모니터링을 포함한 기본 생체기능을 유지하기 위한 조치를 취해야 한다. 흡수되지 않은 이 약 제거에는 약용탄 투여가 도움이 될 수 있다. 이 약은 단백결합률이 높기 때문에 투석을 통해서는 혈장으로부터 이 약을 유의하게 제거하기 어렵다. 임상적 모니터링이 고려되어야 한다.