사용상의주의사항

1. 경고

이 약은 태아에게 해로울 수 있으므로 임부에게 투여하지 않는다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 투여 시작 전에 임신하지 않았음을 확인하여야 한다. 이 약을 투여하는 동안 및 투여 종료 이후 1개월까지 적절한 피임법을 사용하여 임신을 방지하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 다른 가용성 구아닐레이트 시클라제(sGC) 자극제(리오시구앗 포함)를 병용하는 환자 [6. 상호작용 1) 기타 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제 참조]

3) 임부

4) 갈락토오스불내성(galactose intolerance), Lapp유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)등의 유전적인 문제가 있는 환자 (이 약은 유당을 함유하고 있다.)

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 치료 시작 시 수축기 혈압이 100 mmHg 미만이거나 증상성 저혈압이 있는 환자

증상성 저혈압이 나타날 수 있다. 임상시험에서 치료 시작 시 수축기 혈압이 100 mmHg 미만이거나 증상성 저혈압이 있는 환자에 대한 투여 경험이 없다.

2) PDE-5 저해제 (예: 실데나필 등)를 병용하는 환자

심부전 환자에서 이 약과 PDE-5 저해제 병용 투여에 대한 연구가 실시되지 않았다. 증상성 저혈압의 위험성이 증가될 수 있으므로 병용투여는 권장되지 않는다.

3) 장기간 작용하는 질산염 제제를 병용하는 환자

심부전 환자에서 이 약과 장기간 작용 질산염 제제의 병용에 대한 경험은 제한적이다.

4) eGFR<15mL/min/1.73m^2 또는 투석을 받는 환자

임상시험에서 이러한 환자에서 투여를 시작한 경험이 없으므로 해당 환자에서 투여는 권장되지 않는다.

5) 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자

임상시험에서 투여 경험이 없으므로 이러한 환자에서 투여는 권장되지 않는다.

4. 이상반응

1) 임상시험

이 약은 심부전 사건 악화 후 증상성 만성 심부전이 있고 박출률이 45% 미만인 성인 환자를 대상으로 한 제3상 무작위배정, 위약 대조, 이중 눈가림 임상시험(VICTORIA)에서 평가되었고, 이 시험에서 총 2,519명의 환자가 이 약(1일 1회, 10 mg까지)으로 치료받았고 2,515명의 환자가 위약으로 치료받았다. 이 약의 노출 평균 기간은 1년이었고, 최대 기간은 2.6년이었다. 표 1에는 임상시험(VICTORIA)에서 이 약으로 치료받은 환자에서 위약보다 더 높은 발생률을 나타낸 약물이상반응이 나와 있다.

표 1: 임상시험(VICTORIA)에서 이 약으로 치료받은 환자에서 위약보다 더 높은 발생률을 나타낸 기관계 분류(SOC)별 약물이상반응

약물이상반응	이 약 N=2,519 n (%)	위약 N=2,515 n (%)
혈액 및 림프계 장애		
빈혈*	243 (9.6)	185 (7.4)
위장 장애		
오심	96 (3.8)	67 (2.7)
소화 불량	67 (2.7)	27 (1.1)
구토	56 (2.2)	45 (1.8)
위 식도 역류 질환	44 (1.7)	17 (0.7)
신경계 장애		
어지러움	169 (6.7)	150 (6.0)
두통	86 (3.4)	61 (2.4)
혈관 장애		
저혈압†	412 (16.4)	375 (14.9)

*포함: 빈혈, 대적혈구 빈혈, 만성 질환에 의한 빈혈, 자가 면역성 용혈성 빈혈, 실혈성 빈혈, 용혈성 빈혈, 저색소성 빈혈, 철분 결핍성 빈혈, 소적혈구 빈혈, 신(원)성 빈혈, 정상 색소 빈혈, 정상 색소 정상 적혈구 빈혈, 정상 적혈구 빈혈, 범혈구 감소증, 악성 빈혈, 적혈구 용적률 감소, 헤모글로빈 감소 및 적혈구 수 감소

†포함: 혈압 감소, 확장기 혈압 감소, 수축기 혈압 감소, 저혈압 및 기립성 저혈압

5. 일반적 주의

1) 증상성 저혈압

이 약은 증상성 저혈압을 유발할 수 있다. 임상시험(VICTORIA)에서 시험자가 증상성 저혈압으로 판정한 이상반응이 이 약으로 치료받은 환자의 9.1%와 위약으로 치료받은 환자의 7.9%에서 보고되었고, 이 약으로 치료받은 환자의 1.2%와 위약으로 치료받은 환자의 1.5%에서 중대한 것으로 간주되었다. [4. 이상반응 참조] 치료 시작 당시에 100 mmHg 미만의 수축기 혈압 또는 증상성 저혈압을 갖는 환자에서 이 약에 대한 연구는 실시되지 않았다.

혈량 저하, 중증 좌심실 유출로 폐쇄, 안정 저혈압, 자율 신경 기능 이상, 저혈압 병력이 있거나 고혈압약 또는 유기 질산염 제제 병용 치료를 받는 환자에서 증상성 저혈압에 대한 가능성을 고려한다. [6. 상호작용 참조]

환자가 내약성이 좋지 않은 경우(수축기 혈압이 90 mmHg 미만이거나, 증상성 저혈압이 있는 경우), 이 약의 용량을 감량하거나, 투여를 중단한다.

심부전 환자에서 이 약과 PDE-5 억제제(예: 실데나필 등)의 병용에 대한 연구가 실시되지 않았으므로 증상성 저혈압의 위험 증가 가능성으로 인해 권장되지 않는다. [6. 상호작용 2) PDE-5 억제제 참조]

6. 상호작용

1) 기타 가용성 구아닐레이트 시클라제 자극제

이 약은 리오시구앗과 같은 다른 가용성 구아닐레이트 시클라제(sGC) 자극제를 병용하는 환자에서 금기이다. [2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조]

2) PDE-5 억제제

심부전 환자에서 이 약과 PDE-5 억제제(예: 실데나필 등)의 병용에 대한 연구가 실시되지 않았으므로, 증상성 저혈압의 위험 증가 가능성으로 인해 권장되지 않는다. [5. 일반적 주의 1) 증상성 저혈압 참조]

(1) 실데나필

건강한 시험대상자에서 실데나필(25, 50 또는 100 mg) 단회 투여를 베리시구앗 10 mg 1일 1회 다회 투여에 추가했을 때 베리시구앗 단독 투여와 비교해 5.4 mmHg(수축기/확장기 BP, MAP) 이하의 추가적인 좌위 BP 감소와 관련이 있었다. 서로 다른 실데나필 용량에 대해 용량에 의존하는 동향은 관찰되지 않았다 [5. 일반적 주의 1) 증상성 저혈압 참조].

3) 유기 질산염 제제

관상동맥 질환 환자에서 이 약 10 mg 1일 1회로 증량하여 반복 병용 투여는 단기간 및 장기간 작용 질산염 제제(니트로글리세린 스프레이 및 이소소르비드 모노나이트레이트[ISMN] 방출 조절 60 mg)의 좌위 혈압에 대한 영향을 유의하게 변화시키지 못했다. 심부전 환자에서 이 약 및 장기간 작용 질산염 제제의 병용에 대한 경험은 제한적이다[5. 일반적 주의 1) 증상성 저혈압 참조].

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

동물 생식 독성시험에 근거하여 이 약을 임부에게 투여시 태아에게 해로울 수 있으므로, 이 약은 임신 중에는 금기이다. 이 약을 임신한 여성에서 투여한 자료는 없다. 임신 토끼에게 기관형성 기간 동안 베리시구앗을 경구 투여한 생식 독성시험에서 최대 임상 권장용량(maximum recommended human dose, MRHD)인 10mg의 사람에서 노출(total AUC)의 약 4배에서 유산 및 흡수 증가 뿐만 아니라 심장 및 주요 혈관의 기형이 관찰되었다.

랫트에게 착상부터 이유까지 베리시구앗을 경구투여한 출생 전/후 독성 시험에서 모체독성이 나타났다. 이유 전 기간동안 새끼의 체중 증가량 감소(MRHD의 사람에서 노출 ≥10배) 및 새끼 치사율 증가(MRHD의 사람에서 노출의 ≥24배) 가 나타났다.

2) 수유부

베리시구앗이 사람의 모유에 존재하는지, 수유 중인 신생아/영아에 미치는 영향 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 베리시구앗은 수유 중인 랫트의 유즙에서 확인되었다. 모유 수유를 받는 영아에 대한 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있기 때문에, 이 약은 투여받는 동안 수유를 하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 임상시험(VICTORIA)에서, 이 약으로 치료받은 총 1,596명(63%)의 환자가 65세 이상이었고, 이 약으로 치료받은 환자 783명(31%)은 75세 이상이었다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자 사이에 이 약의 안전성 또는 유효성의 전반적인 차이가 관찰되지 않았지만, 더 나이가 많은 일부 환자에서 더 높은 민감도를 배제할 수 없다. [11. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보, 2) 약동학적 정보 참조]

10. 과량투여시의 처치

이 약을 투여 받은 환자에서 과량투여에 대한 자료는 제한적이다. 과량투여가 발생한 경우, 저혈압이 생길 수 있다. 대증 치료를 실시해야 한다. 이 약은 높은 단백질 결합력 때문에 혈액투석으로 제거될 가능성이 낮다.