베르쿠보정®
Verquvo®

베르쿠보정® 2.5밀리그램, 5 밀리그램, 10밀리그램

(베리시구앗(미분화)) 전문의약품

[원료약품 및 그 분량]

▶ 베르쿠보정 2.5밀리그램 1 정(124.00 밀리그램) 중
- 유효성분: 베리시구앗(미분화)(별규) 2.50밀리그램
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(건강한 동물, 우유)
- 기타 첨가제: 라우릴황산나트륨, 래커화이트, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

▶ 베르쿠보정 5밀리그램 1 정(124.00 밀리그램) 중
- 유효성분: 베리시구앗(미분화)(별규) 5.00밀리그램
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(건강한 동물, 우유)
- 기타 첨가제: 라우릴황산나트륨, 래커레드, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

▶ 베르쿠보정10밀리그램 1 정(246.00 밀리그램) 중
- 유효성분: 베리시구앗(미분화)(별규) 10.00밀리그램
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(건강한 동물, 우유)
- 기타 첨가제: 라우릴황산나트륨, 래커옐로우, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 크로스카멜로오스나트륨, 히프로멜로오스

베르쿠보정®
Verquvo®
베르쿠보정® 2.5밀리그램,
5 밀리그램, 10밀리그램

88701127

[성상]

▶ 베르쿠보정 2.5밀리그램: 양면이 볼록한 흰색의 원형 필름코팅정
▶ 베르쿠보정 5밀리그램: 양면이 볼록한 갈적색의 원형 필름코팅정
▶ 베르쿠보정10밀리그램: 양면이 볼록한 노랑-주황색의 원형 필름코팅정

[효능효과]

만성 심부전 : 최근에 심부전으로 인한 입원 또는 외래 정맥용 이뇨제 투여를 경험한 좌심실 박출률이 45% 미만으로 저하된 증상성 만성 심부전 환자에서 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원 위험 감소

이 약은 다른 심부전 치료제와 병용하여 투여한다.

[용법용량]

1. 성인

이 약의 권장 초기 용량은 1일 1회, 1회 2.5mg이다. 식사와 함께 복용한다.

환자의 내약성에 따라 이 약을 약 2주 간격으로 두 배씩 증량하여 목표 유지용량인 1일 1회, 1회 10mg에 도달하도록 한다.

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

수축기 혈압이 100 mmHg 미만인 경우 이 약 투여를 시작하지 않는다.

전체 정제를 삼키지 못하는 환자의 경우, 복용 직전에 이 약을 부수고 물에 섞어 복용할 수 있다. (11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

복용하는 것을 잊은 경우:

복용하는 것을 잊은 경우, 복용하는 것을 잊은 그 날에 가능한 빨리 복용하도록 한다.

이 약은 같은 날 두 번 복용해서는 안된다.

2. 고령 환자

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. (9. 고령자에 대한 투여 및 11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

3. 신장애 환자

투석을 받지 않는 eGFR≥15mL/min/1.73m² 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 치료 시작 시점에서 eGFR<15 mL/min/1.73m² 또는 투석을 받는 환자에서 연구되지 않았기 때문에, 이러한 환자에서는 권장되지 않는다. (11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

4. 간장애 환자

경증 또는 중등도 간 장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약은 중증 간 장애환자에서 연구되지 않았기 때문에, 이러한 환자에서는 권장되지 않는다. (11. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 참조)

[사용상의 주의사항]

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.

다른 약물이 베리시구앗의 약동학에 미치는 영향

임상적 약물 상호작용 연구에서 병용 투여한 약물이 베리시구앗의 약동학에 미치는 영향을 평가했다.

위의 pH를 증가시키는 약물(예; 양성자펌프 억제제, H2-수용체 길항제, 제산제)

양성자펌프 억제제, H2-수용체 길항제 또는 제산제 같이 위의 pH를 증가시키는 약물의 병용 투여는 베리시구앗을 심부전 환자에서 음식과 함께 지시 사항에 따라 투여했을 때 베리시구앗 노출에 영향을 미치지 않았다[용법용량 1) 성인 참조].

다중 경로 CYP 및 수송체 억제제(케토코나졸)

케토코나졸 200 mg 1일 2회 다회 투여는 베리시구앗 1.25 mg의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 케토코나졸과 병용 투여한 후 베리시구앗 평균 AUC 및 평균 C_{max}는 약 12% 증가했다.

UGT1A9 억제제(메페남산)

메페남산 시작 용량 500 mg 및 이후 48시간 동안 6시간마다 250 mg 다회 투여는 베리시구앗 2.5 mg의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 메페남산 병용 투여 후 베리시구앗 평균 AUC는 20% 증가했고 평균 C_{max}는 3% 감소했다.

UGT1A1 억제제(아타자나비르)

아타자나비르 400 mg 1일 1회 병용 투여는 생리학 기반 PK(PBPK) 모델을 바탕으로 베리시구앗 10 mg 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 예측된 베리시구앗 평균 AUC 및 평균 C_{max}는 각각 12%와 4% 증가했다.

광범위 유도제(리팜피신)

리팜피신 600 mg 1일 1회 8일 다회 투여는 베리시구앗 10 mg의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 리팜피신과 병용 투여한 후 베리시구앗 평균 AUC 및 평균 C_{max}는 각각 29%와 9% 감소했다.

PDE-5 억제제(실데나필)

실데나필 25, 50 및 100 mg 단회 투여는 베리시구앗 10 mg 1일 1회 다회 투여의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 실데나필 25, 50 및 100 mg 병용 투여 후 베리시구앗 평균 AUC 및 평균 C_{max}는 각각 4% 미만과 9% 미만 변화했다. 서로 다른 실데나필 용량을 병용 투여했을 때 베리시구앗 약동학에 대한 용량에 의존하는 영향은 관찰되지 않았다.

베리시구앗이 다른 약물의 약동학에 미치는 영향

임상적 약물 상호작용 시험에서 베리시구앗이 병용 투여한 약물의 약동학에 미치는 영향을 평가했다.

CYP3A 기질(미다졸람)

베리시구앗 10 mg 1일 1회 4일 다회 투여는 미다졸람 7.5 mg 단회 투여의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 베리시구앗과 병용 투여한 후 미다졸람 평균 AUC 및 평균 C_{max}는 각각 18%와 23% 감소했다.

PDE-5 억제제(실데나필)

베리시구앗 10 mg 1일 1회 다회 투여는 실데나필 25, 50 및 100 mg 단회 투여의 노출에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 베리시구앗과 병용 투여한 후 실데나필 25, 50 및 100 mg 평균 AUC 및 평균 C_{max}는 각각 13-22%와 14-20% 증가했다.

심부전 환자에게 흔히 투여되는 의약품과 병용

P-gp 기질(디곡신)

디곡신 0.375 mg을 베리시구앗 10 mg 1일 1회 다회 투여 용량과 다회 병용 투여했을 때 디곡신의 노출(AUC 및 C_{trough})에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 디곡신 0.375 mg을 베리시구앗 10 mg 단회 투여 용량과 다회 병용 투여했을 때 베리시구앗의 노출(AUC 및 C_{max})에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다.

항응고제(와파린)

와파린 25 mg을 베리시구앗 10 mg 1일 1회 다회 투여 용량과 단회 병용 투여했을 때 둘 중 한 약물의 노출(AUC 및 C_{max})에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다.

항혈소판제(아스피린)

아스피린 500 mg 1일 1회 용량을 베리시구앗 15 mg 단회 투여 용량과 다회 병용 투여했을 때 베리시구앗의 노출(AUC 및 C_{max})에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다.

네프릴리신 억제제/안지오텐신 II 수용체 차단제(사쿠비트릴/발사르탄 병용)

고정 용량 사쿠비트릴 97 mg 및 발사르탄 103 mg 1일 2회 용량을 베리시구앗 2.5 mg 1일 1회 다회 투여 용량과 다회 병용 투여했을 때 둘 중 한 약물의 노출(AUC 및 Cmax)에 대한 임상적으로 관련된 영향과 관련이 없었다. 사쿠비트릴/발사르탄과 병용 투여한 후 베리시구앗 평균 AUC 및 평균 Cmax는 각각 7%와 9% 감소했다. 베리시구앗과 병용 투여한 후 사쿠비트릴 평균 AUC 및 평균 C_{max}는 각각 8%와 18% 증가했다. 베리시구앗과 병용 투여한 후 LBQ657(사쿠비트릴의 활성 대사물) 평균 AUC 및 평균 C_{max}는 각각 1%와 2% 증가했다. 베리시구앗과 병용 투여한 후 발사르탄 평균 AUC 및 평균 C_{max}는 각각 12%와 13% 증가했다.

약력학적 상호작용

아세틸살리실산(아스피린)

건강한 시험대상자에서 베리시구앗 15 mg 단회 투여는 출혈 시간 또는 혈소판 응집에 대한 아세틸살리실산 500 mg의 영향을 변화시키지 않았다. 베리시구앗 15 mg을 단독 투여했을 때 출혈 시간 또는 혈소판 응집이 변화하지 않았다.

와파린

건강한 시험대상자에서 베리시구앗 10 mg 1일 1회 투여는 프로트롬빈 시간 및 제II인자, 제VII인자 및 제X인자의 활성에 대한 와파린 25 mg의 영향을 변화시키지 않았다.

사쿠비트릴/발사르탄 병용

건강한 시험대상자에서 베리시구앗 2.5 mg 다회 투여를 사쿠비트릴/발사르탄 97/103 mg 다회 투여에 추가했을 때 사쿠비트릴/발사르탄 단독 투여와 비교해 좌위 혈압(BP)에 대한 추가적인 영향은 없었다.

3) 임상시험 정보

제3상 임상시험(VICTORIA)은 증상성 만성 심부전(뉴욕심장학회[NYHA] II-IV등급)이 있고 심부전 사건 악화 후 좌심실 박출률(LVEF)이 45% 미만인 성인 환자 5,050명을 대상으로 이 약과 위약을 비교한 무작위배정, 평행군, 위약 대조, 이중 눈가림, 사건 기반, 다기관 시험이었다.

심부전 사건 악화는 무작위배정 전 6개월 내에 심부전 입원 또는 무작위배정 전 3개월 내에 심부전에 대해 외래 환자 IV 이뇨제 사용으로 정의되었다.

환자들은 다른 심부전 요법과 병용하여 위약 또는 이 약 10mg의 목표 유지용량까지 투여받았다. 요법을 이 약 2.5 mg 1일 1회 용량으로 시작했고, 약 2주 간격으로 5 mg 1일 1회 용량으로 증량했고, 그 다음 내약성이 있다면 10 mg 1일 1회 용량으로 증량했다. 약 1년 후, 이 약 군과 위약군에서 환자의 90%가 10 mg 목표 용량으로 치료받았다.

일차 평가변수는 CV 사망 또는 심부전으로 인한 입원 복합의 첫 번째 사건까지의 시간이었다. 일차 평가변수에 대한 추적관찰 기간 중앙값은 11개월이었다.

시험 집단은 64%가 백인, 22%가 아시아인, 5%가 흑인이었다. 평균 연령은 67세이었고, 76%가 남성이었다. 무작위배정 시점에, 환자의 59%가 NYHA II등급, 40%가 NYHA III등급, 1%가 NYHA IV등급이었다. 평균 좌심실 박출률(EF)은 29%이었고, 전체 환자의 약 절반은 EF <30%이었고, 환자의 14%에서 EF가 40-45%이었다.

심부전 이외에 가장 빈번하게 보고된 병력 상태로는 고혈압(79%), 관상동맥 질환(58%), 고지혈증(57%), 당뇨병(47%), 심방세동(45%) 및 심근경색(42%)이 있었다. 무작위배정 시점에, 평균 eGFR은 62 mL/min/1.73 m²이었고, 환자의 대부분(88%)은 eGFR >30 mL/min/1.73 m²이었고, 환자의 10%는 eGFR ≤30 mL/min/1.73 m2이었다. 제3상 임상시험(VICTORIA)에서 환자의 67%는 심부전으로 인한 입원 지표 사건 후 3개월 내에 등록되었으며, 17%는 심부전으로 인한 입원 후 3-6개월 내에 등록되었고, 16%는 심부전 악화로 인해 외래에서 IV 이뇨제로 치료를 받은 후 3개월 내에 등록되었다. 무작위배정에 NT-proBNP 수치 중앙값은 2,816 pg/mL이었다.

베이스라인에, 환자의 >99%가 다른 심부전 요법으로 치료받았으며, 환자의 93%는 베타 차단제, 환자의 73%는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제 또는 안지오텐신 II 수용체 차단제(ARB), 환자의 70%는 무기질 코르티코이드 수용체 길항제(MRA), 환자의 15%는 안지오텐신 수용체 및 네프릴리신 억제제(ARNI) 병용, 환자의 28%는 이식형 심장 제세동기, 환자의 15%는 양심실 박동조율기를 사용하고 있었다.

환자의 91%는 두 가지 이상의 심부전 약물(베타 차단제, 레닌-안지오텐신 계통[RAS] 억제제 또는 MRA)로 치료받고 있었고, 환자의 60%는 세 가지 모두로 치료를 받고 있었다. 베이스라인에, 환자의 6%는 이바브라딘을 투여 중이었고 환자의 3%는 나트륨-포도당 공동수송체 2(SGLT2) 억제제를 투여 중이었다.

제3상 임상시험(VICTORIA)에서, 이 약은 사건 발생까지의 시간 분석을 바탕으로 CV 사망 또는 심부전 입원의 위험 감소에 대해 위약보다 우월했다(위험비 [HR]: 0.90, 95% 신뢰 구간[CI], 0.82-0.98; p=0.019). 시험 진행 중에, 위약 대비 이 약의 연간 절대 위험 감소율(ARR)은 4.2%이었다. 따라서, 환자 24명은 1건의 일차 평가변수 사건을 예방하기 위해서 평균 1년 동안 치료를 받아야 한다. 치료 효과는 심혈관 질환으로 인한 사망과 심부전으로 인한 입원 모두의 감소를 반영했다(표 3 참조).

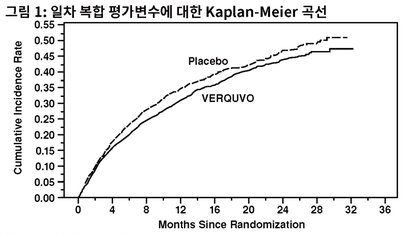
표 3: 심혈관질환으로 인한 사망 및 심부전으로 인한 입원의 일차 복합 평가변수, 구성 요소 및 이차 평가변수에 대한 치료 효과

	이 약 N=2,526		위약 N=2,524		치료 비교		
	n (%)	연간 %*	n (%)	연간 %*	위험비(95% CI) †	p값 ‡	연간 ARR % §
일차 평가변수							
심혈관질환으로 인한 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 복합 ¶	897 (35.5)	33.6	972 (38.5)	37.8	0.90 (0.82, 0.98)	0.019	4.18
심혈관질환으로 인한 사망	206 (8.2)		225 (8.9)				
심부전으로 인한 입원	691 (27.4)		747 (29.6)				
이차 평가변수							
심혈관질환으로 인한 사망	414 (16.4)	12.9	441 (17.5)	13.9	0.93 (0.81, 1.06)		
심부전으로 인한 입원	691 (27.4)	25.9	747 (29.6)	29.1	0.90 (0.81, 1.00)		

***위험 상태의 100 환자-년(patient-years) 당 사건이 발생한 환자 총계.**
† Cox 비례 위험 모델에서 구한 위험비(이 약 대 위약) 및 신뢰 구간.
‡ 로그 순위 검정에서 구한 결과.
§ 연간 %의 차이(위약-이 약)로 계산한, 연간 절대 위험 감소.
¶ 여러 사건이 발생한 환자의 경우, 복합 평가변수에 기여한 첫번째 사건만 계수한다.
N=치료 의도(ITT) 집단의 환자 수; n=사건이 발생한 환자 수.

Kaplan-Meier 곡선(그림 1)은 심혈관 질환으로 인한 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 일차 복합 평가변수의 최초 발생까지의 시간을 보여준다.

그림 1: 일차 복합 평가변수에 대한 Kaplan-Meier 곡선



Number of subjects at risk

VERQUVO	2526	2099	1621	1154	826	577	348	125	1	0
Placebo	2524	2053	1555	1097	772	559	324	110	0	0

제3상 임상시험(VICTORIA)에서, 이 약은 이차 평가변수인 모든 원인의 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 위험(HR 0.90[95% CI, 0.83-0.98]) 및 심부전으로 인한 입원의 전체 사건(최초 및 재발)(HR 0.91[95% CI, 0.84-0.99])의 위험성을 위약보다 감소시켰다(표 4 참조). 심부전으로 인한 입원 사건의 총합은 위약군(1,336건)에서 이 약 군(1,223건)보다 더 높았다.

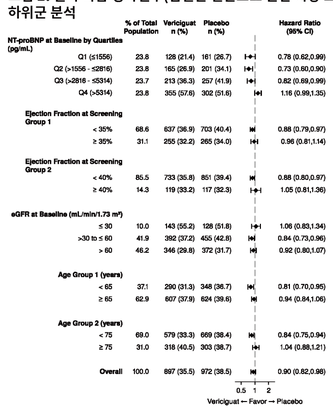
표 4: 모든 원인의 사망 또는 심부전으로 인한 입원에 대한 치료 효과

	이 약 N=2,526		위약 N=2,524		위험비 (95% CI)
	n (%)	연간 %*	n (%)	연간 %*	
심부전으로 인한 입원 총합 (최초 및 재발) 사건 ‡ 발생:	1,223	38.3	3,151.0	42.4	0.91 (0.84, 0.99) †
모든 원인의 사망 또는 심부전으로 인한 입원의 복합 ‡	957 (37.9)	35.9	1,032 (40.9)	40.1	0.90 (0.83, 0.98) † †
모든 원인의 사망	266 (10.5)		285 (11.3)		
심부전으로 인한 입원	691 (27.4)		747 (29.6)		

***위험 상태의 100 환자-년(patient-years) 당 사건이 발생한 환자 총계.**
† Andersen-Gill 모델에서 구한 위험비(이 약 대 위약) 및 신뢰 구간.
† † Cox 비례 위험 모델에서 구한 위험비(이 약 대 위약) 및 신뢰 구간.
‡ 여러 사건이 발생한 환자의 경우, 복합 평가변수에 기여한 첫 번째 사건만 계수한다.
N=ITT 집단의 환자 수; n=사건이 발생한 환자 수.

넓은 범위의 인구통계 특성, 베이스라인 질병 특성 및 베이스라인 병용 약물을 결과에 미치는 영향에 대해 조사했다. 일차 복합 평가변수에 대한 미리 지정된 하위군 분석의 결과가 그림 2에 나와 있다. 다만, 베이스라인 NT-proBNP 사분위수 중 가장 높은 4사분위수에서 심혈관질환으로 인한 사망의 HR는 1.16[95% CI: 0.95-1.43]이고, 심부전으로 인한 최초 입원의 HR은 1.19[95% CI 0.9, 1.44]로 더 낮은 1-3 사분위수에 해당하는 환자에서의 HR과 대조적으로 우호적이지 않았다.

그림 2: 일차 복합 평가변수(심혈관 질환으로 인한 사망 또는 심부전으로 인한 입원) - 하위군 분석



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 사이에서 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.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

베리시구앗은 가용성 구아닐레이트 시클라제(sGC) 자극제이다. 심부전은 산화질소(NO) 합성 저하 및 그 수용체인 sGC의 활성 저하와 관련이 있다. sGC는 심장 수축, 혈관 긴장도, 심장 리모델링 같은 핵심적인 생리학적 과정을 조절하는 중요한 신호전달 분자인 세포내 고리형 일인산 구아노신(cGMP)의 합성을 촉매한다. sGC 유래 cGMP 결핍은 심근 및 혈관의 기능장애에 기여한다. 베리시구앗은 NO와 독립적으로 그리고 상승 작용을 일으켜서 sGC를 직접적으로 자극해서 이러한 신호전달 경로의 상대적 결핍을 복원해서 세포내 cGMP 수치를 높여, 심근 및 혈관 기능을 모두 개선할 수 있다. 따라서 심혈관 질환 환자에서 베리시구앗의 상보적인 심혈관 유익성은 심부전 진행을 촉진하는 NO-sGC-cGMP 경로 결핍의 활성 복원에 기여한다.

약력학적 정보

제3상 임상시험(VICTORIA) 연구 기간 동안, 수축기 혈압의 평균 감소가 위약과 비교해 이 약을 투여받은 환자에서 약 1-2 mmHg 더 높았다.

심부전 환자를 대상으로 한 12주 위약 대조 용량 확인 시험(SOCRATES-REDUCED)에서, 이 약은 표준 치료에 추가했을 때 위약과 비교해 심부전 생체표지자 용량에 의존적인 NT-proBNP의 감소를 입증했다. 제3상 임상시험(VICTORIA)에서 32주째에 베이스라인 NT-proBNP 대비 감소 추정값은 위약과 비교해 이 약을 투여 받은 환자에서 더 높았다[11. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보 참조].

심장 전기생리학

안정적인 관상동맥 질환이 있는 환자를 대상으로 한 QT 정밀 평가 시험에서, 항정 상태에서 이 약 10 mg 투여는 QT 간격을 임상적으로 관련된 정도로 연장하지 않았다. 즉, QTcF 간격의 최대 평균 연장은 6 ms를 초과하지 않았다(90%CI의 상한 <10 ms).

2) 약동학적 정보

베리시구앗은 용량 비례보다는 약간 낮고, 시간과 독립적인 약동학을 나타내며, 음식과 함께 투여했을 때 낮거나 중간 수준의 변동성을 갖는다. 베리시구앗은 155-171%까지 혈장에 축적되고 약 6일 후 약동학적 항정 상태에 도달한다. 심부전 환자에서 베리시구앗의 평균 항정 상태 집단 약동학(PK) 매개변수가 표 2에 요약되어 있다.

표 2: 심부전 환자(N=2,321)에서 베리시구앗 2.5 mg, 5 mg 또는 10 mg에 대한 집단 약동학 모델 기반의 항정 상태 기하 평균(CV%) 혈장 약동학 매개변수

PK 매개변수	2.5 mg	5 mg	10 mg
C_{max} (μg/L)	120 (29.0)	201 (29.0)	350 (29.0)
AUC (μg•h/L)	2,300 (33.9)	3,850 (33.9)	6,680 (33.9)

1 흡수

베리시구앗의 절대 생체이용률은 음식과 함께 투여했을 때 높았다(93%). 정제를 부수고 물에 타서 경구 투여한 베리시구앗의 생체이용률(AUC) 및 최고 혈장 농도(C_{max})는 전체 정제를 투여했을 때와 비슷했다.

음식의 영향

베리시구앗을 고지방, 고칼로리 식사와 함께 투여하면 Tmax가 약 1시간(공복)에서 약 4시간(식후)으로 증가하고, PK 변동성이 감소하였고, 베리시구앗 노출이 공복 상태와 비교해 5 mg 정제의 경우 19%(AUC)와 9%(Cmax) 증가하고 10 mg 정제의 경우 44%(AUC)와 41%(Cmax) 증가했다. 베리시구앗을 저지방, 고탄수화물 식사와 함께 투여했을 때 비슷한 결과를 얻었다.

2 분포

건강한 시험대상자에서 베리시구앗의 평균 항정 상태 분포 용적은 약 44 L이다. 베리시구앗의 혈장 단백질 결합은 약 98%이고, 혈청 알부민이 주요 결합 성분이다. 베리시구앗의 혈장 단백질 결합은 신장 또는 간 장애에 의해 변화되지 않는다.

3 대사

베리시구앗의 주요 생체변환 경로는 N-글루쿠로니드를 형성하는 글루쿠론산화이다. 혈장에서 약물과 관련하여 주로 존재하는 N-글루쿠로니드는 약리학적으로 비활성이다. N-글루쿠론산화는 주로 UGT1A9 및 UGT1A1에 의해 촉매된다. CYP 매개 대사는 미미하게 제거되는 경로(<5%)이다.

4 배설

베리시구앗은 청소율이 낮은 약물이다(건강한 시험대상자에서 1.6 L/h). 반감기는 건강한 시험대상자에서 약 20시간이고 심부전 환자에서 30시간이다. 건강한 시험대상자에게 [14C]-베리시구앗을 경구 투여한 후, 용량의 약 53%가 소변으로(주로 N-글루쿠로니드로서) 배설되었고 용량의 45%가 대변으로(주로 베리시구앗으로서) 배설되었다.

5 특정 집단의 환자

신 장애

투석을 필요로 하지 않는 중등도 및 중증 신 장애가 있는 심부전 환자에 대해 관련된 노출(AUC) 증가가 관찰되지 않았다. 투석을 필요로 하지 않는 중등도(eGFR ≥30 ~ <60 mL/min/1.73m²) 및 중증(eGFR ≥15 ~ <30 mL/min/1.73m²) 신 장애가 있는 심부전 환자에서, 베리시구앗의 평균 노출(AUC)이 정상 신기능의 환자와 비교해 각각 13%와 20% 증가했다. 치료 시작 당시에 eGFR <15 mL/min/1.73m² 이거나 투석을 받는 환자에서는 베리시구앗의 약동학에 대한 시험이 실시되지 않았다.

간 장애

경증 간 장애(Child-Pugh A) 환자에 대해 관련된 노출(비결합 AUC) 증가가 관찰되지 않았고, 베리시구앗에 대한 평균 노출이 정상 간 기능의 건강한 시험대상자와 비교해 21% 더 높았다. 중등도 간 장애(Child Pugh B) 시험대상자에서, 베리시구앗에 대한 평균 노출은 정상 간 기능의 건강한 시험대상자와 비교해 약 47% 더 높았다. 중증 간 장애(Child-Pugh C) 환자에서 베리시구앗의 약동학에 대한 시험은 실시되지 않았다.

소아

소아 환자를 대상으로 이 약에 대한 시험이 실시되지 않았다.

체중

베리시구앗의 집단 약동학 분석에서, 항정 상태 AUC 수치는 체중이 60-90 kg인 심부전 환자와 비교해 체중이 <60 kg인 심부전 환자에서는 약 27% 더 높았고, 체중이 >90 kg인 심부전 환자에서는 약 20% 더 낮았다. 베리시구앗 노출에 대한 체중의 영향은 임상적으로 의미 있지 않았다.

연령, 성별, 민족, 인종 및 베이스라인 NT-proBNP의 영향

집단 약동학 분석을 바탕으로, 성별, 연령, 민족, 인종 및 베이스라인 NT-proBNP는 베리시구앗의 약동학에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다.

6 약물 상호작용 연구

약물 상호작용의 *시험관내* 평가

시험관내 시험에서 베리시구앗 및 그 N-글루쿠로니드는 주요 CYP 동형체(CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 및 3A4) 또는 UGT 동형체(UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B4 및 2B7)의 억제제가 아니고, 임상적으로 관련된 농도에서 CYP1A2, 2B6 및 3A4의 유도제가 아닌 것으로 나타났다.

베리시구앗은 P-당단백질(P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCRP) 수송체의 기질이며, 유기 양이온 수송체(OCT1) 또는 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP1B1 및 OATP1B3)의 기질이 아니다. 베리시구앗 및 그 N-글루쿠로니드는 임상적으로 관련된 농도에서 P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1/1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 및 MATE2K를 포함한 약물 수송체의 억제제가 아니다.

약물 상호작용의 *생체내* 평가

흔히 처방되는 의약품과 병용 투여할 때 베리시구앗의 용량 조절은 권장되지 않는다. 건강한 시험대상자에서 오메프라졸, 수산화알루미늄/수산화마그네슘, 메페남산, 케토코나졸, 리팜피신, 디곡신, 와파린, 아스피린, 실데나필 또는 사쿠비트릴/발사르탄과 병용 투여했을 때, 베리시구앗의 약동학에 대한 임상적으로 관련된 영향은 없었다. 생리학 기반 PK(PBPK) 모델을 바탕으로 아타자나비르를 병용 투여했을 때, 베리시구앗의 약동학에 대한 임상적으로 관련된 영향은 없었다. 또한 이 약은 건강한 시험대상자에서 병용 투여했을 때 미다졸람, 디곡신, 와파린, 실데나필 및 사쿠비트릴/발사르탄 병용의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않았다.

4) 독성시험 정보

① 반복 투여 독성

랫트와 개에게 각각 26주 및 39주까지 반복 경구 투여한 독성 시험을 실시했다.
독성 프로파일은 과잉된 약력학(exaggerated pharmacodynamics)에 대해 부차적인 효과를 특징으로 했다. 평활근 이완으로 인해서, 조사한 모든 종에서 혈역학 및 위장 효과가 관찰되었다. 빠르게 성장하는 미성숙 랫트에서, 성장판의 비대 및 과골증 같은 기역적 골 효과 그리고 골간단 및 골간의 골 재형성이 관찰되었다. 이러한 영향은 최대 임상 권장용량(MRHD)의 사람에서 노출(total AUC)의 약 22-25배(랫트), 2.4배(개)에 해당하는 노출까지 베리시구앗을 반복투여한 후에 관찰되지 않았다.

② 발암

CD1 마우스와 Wistar 랫트를 사용한 2년 시험에서 발암을 평가했다. 베리시구앗은 150 mg/kg/day(수컷) 또는 250 mg/kg/day(암컷)까지 투여한 마우스에서 발암 효과를 나타내지 않았다. 이러한 용량은 MRHD의 사