

사용상의주의사항

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 감염과 드물게 치명적인 감염이 보고된 바 있다. 이 약 투여 시 가장 흔하게 보고된 중대한 감염에는 폐렴과 연조직염이 포함되었다 (이상반응 항 참조). 이 약 투여 시 기회 감염 중 결핵, 다발피부절 (multidermatomal) 대상포진, 구강/식도 칸디다증 및 크립토코쿠스증이 보고되었다.

국소 감염을 포함한 중대한 활동성 감염이 있는 환자에서는 이 약 사용을 피한다. 다음과 같은 환자에서는 이 약 투여를 시작하기 전에 치료의 위험성과 유익성을 고려한다:

- 만성 또는 재발성 감염 환자.
- 결핵에 노출된 적이 있는 환자.
- 중대한 감염 또는 기회 감염의 병력이 있는 환자.
- 결핵이나 진균증이 풍토병인 지역에 거주했거나 여행한 적이 있는 환자; 또는
- 감염되기 쉬운 기저질환이 있는 환자.

이 약 15mg에 비해 이 약 30mg에서 중대한 감염의 발생률이 더 높은 것으로 관찰되었다.

이 약으로 치료하는 동안과 치료 후에도 감염의 증상 및 징후 발생에 대하여 환자를 면밀히 모니터링한다. 환자에게 중대한 감염이나 기회 감염이 발생한 경우에는 이 약을 중지한다. 이 약으로 치료하는 동안 새로운 감염이 발생한 환자는 면역저하 환자에 대해 적합한 신속하고 완전한 진단 검사를 받아야 한다; 적절한 항생제 치료를 시작해야 하며, 환자를 면밀히 모니터링해야 하고, 환자가 항생제 치료에 반응하지 않으면 이 약을 중지해야 한다. 감염이 조절되면 이 약을 재투여할 수 있다.

만 65세 이상의 환자에서 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료 받은 환자에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 더 높게 관찰되었다.

3) 악성종양

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 높았다.

류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 차단제에 비해 다른 JAK 억제제(토파시티닙) 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다.

만 65세 이상 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 악성종양 위험요인 (예: 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암)을 제외하고 악성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들의 경우 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용해야 한다.

류마티스 관절염 환자에서는 림프종을 비롯한 악성종양 위험이 증가되어 있다. 면역조절 약물은 림프종을 비롯한 악성종양 위험을 증가시킬 수 있다.

이 약에 관한 임상시험에서 악성종양이 관찰되었다(이상반응 항 참조). 이 약 15mg에 비해 이 약 30mg에서 NMSC로 인한 더 높은 악성종양 발생률이 관찰되었다. 성공적으로 치료된 비-흑색종 피부암(non-melanoma skin cancer, NMSC) 이외에 알려진 악성종양이 있는 환자에서 치료를 시작하기 전에, 또는 악성종양이 발생한 환자에서 이 약을 계속 투여할 것을 고려할 때는 이 약 치료의 위험성과 유익성을 고려한다.

비-흑색종 피부암(NMSC)

이 약으로 치료받은 환자에서 NMSC가 보고된 바 있다. 피부암에 대한 위험이 높은 환자의 경우, 정기적인 피부 검사가 권장된다.

4) 주요 심혈관계 이상반응 (MACE)

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발생률이 높았다.

만 65세 이상의 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

5) 혈전증

이 약을 포함한 JAK 억제제를 투여 받은 환자에서 심부정맥 혈전증(Deep venous thrombosis, DVT) 및 폐색전증(Pulmonary embolism, PE) 사례가 보고되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 차단제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 폐색전증, 심부정맥 혈전증, 동맥 혈전증 등 발생률이 높았다.

이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 한다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 한다.

6) 결핵

이 약 치료를 시작하기 전에 환자들은 결핵(tuberculosis, TB)에 대하여 스크리닝 되어야 한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 이전에 치료받지 않은 잠복 결핵이 있는 환자에서는 이 약을 시작하기 전에 항-결핵 치료를 고려해야 한다.

개별 환자에 항-결핵 치료를 시작하는 것이 적합할지 결정을 내리는 데에 도움이 되도록 결핵 치료 전문의와 상의하는 것이 권고된다.

치료를 시작하기 전에 잠복 결핵 감염 결과가 음성이었던 환자들도 포함하여 결핵의 증상 및 징후 발생에 대하여 환자를 면밀히 모니터링 한다.

7) 바이러스 재활성화

임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화(예, 대상포진) 사례를 포함한 바이러스 재활성화가 보고되었다(이상반응 항 참조). 일본에서는 이 약으로 치료하는 환자에서 대상포진 위험이 증가되는 것으로 나타났다. 환자에게 대상포진이 발생하면, 대상포진이 나올 때까지 이 약을 일시적으로 중지하는 것을 고려한다.

이 약 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 임상 지침에 따라 바이러스성 간염에 대한 선별검사와 바이러스 재활성화에 대한 모니터링을 실시해야 한다. C형 간염 항체 및 C형 간염 바이러스 RNA 양성인 환자는 임상 시험에서 제외되었다. B형 간염 표면 항원이나 B형 간염 바이러스 DNA 양성인 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이 약을 투여 받는 동안 B형 간염 바이러스 DNA가 검출되면, 간 분야 전문의와 상의해야 한다.

8) 예방 접종

이 약을 투여 받는 환자에서의 생백신 접종에 대한 반응에 관한 자료는 없다. 이 약으로 치료하는 동안 또는 치료 직전에 약독화 생백신을 접종하는 것은 권장되지 않는다. 이 약을 시작하기 전에, 환자가 최신 예방접종 지침에 따라 대상포진 예방 접종을 포함한 모든 예방 접종을 완료하는 것이 권장된다. (재조합 대상포진 백신 및 불활화 폐렴구균 13가 접합백신과 이 약의 병용투여에 대한 결과는 10. 전문가 정보 항 참조)

9) 과민반응

임상시험에서 이 약을 투여받은 환자들에게서 아나필락시스와 혈관부종과 같은 중대한 과민반응이 보고되었다. 임상적으로 유의한 과민반응이 발생할 경우, 이 약을 중단하고 적절한 치료를 시행한다.

10) 위장관 천공

게실염과 위장관 천공 사례가 임상시험 및 시판 후 출처로부터 보고되었다. 이 약은 위장관 천공의 위험이 있는 환자(예, 게실병이 있는 환자, 게실염 병력이 있는 환자 또는 비스테로이드성 항염제, 코르티코스테로이드 또는 오피오이드를 투여 중인 환자)에게서 주의를 갖고 사용해야 한다. 복부 증상 및 증후가 새로이 발병한 환자는 게실염 혹은 위장관 천공을 일찍 식별하기 위해 신속하게 평가되어야 한다.

11) 실험실 수치

① 혈액학적 이상

임상시험에서는 1% 미만의 환자에서 절대 중성구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC) 1×10^9 cells/L 미만, 절대 림프구 수(Absolute Lymphocyte Count, ALC) 0.5×10^9 cells/L 미만 및 헤모글로빈 8 g/dL 미만이 보고되었다. 일상적인 환자 관리 동안에 ANC 1×10^9 cells/L 미만, ALC 0.5×10^9 cells/L 미만 또는 헤모글로빈 8 g/dL 미만이 관찰된 환자에서는 치료를 시작해서는 안 되며, 치료를 일시 중단해야 한다(용법 · 용량 항 참조).

② 지질

이 약 치료는 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, 고밀도 지단백(high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤을 비롯한 지질 변수 상승과 관련이 있었다(이상반응 항 참조). LDL 콜레스테롤 상승은 스타틴 치료에 반응하여 치료-전 수치로 감소되었다. 이러한 지질 수치 상승이 심혈관계 이환률 및 사망률에 미치는 영향은 아직 밝혀지지 않았다.

치료 시작 후 12주째 및 그 이후에 고지질혈증에 대한 국제 임상 지침에 따라 환자를 모니터링해야 한다.

③ 간효소 상승

이 약 치료는 위약군에 비해 간효소 상승 발생률이 증가한 것과 관련이 있었다.

베이스라인에서, 그리고 그 후에 일상적인 환자 관리에 따라 평가한다. 잠재적인 약인성 간손상 사례를 확인하기 위해서 간효소 상승에 대한 신속한 원인 조사가 권장된다.

일상적인 환자 관리 중 ALT나 AST 상승이 관찰되었고 약인성 간손상이 의심되는 경우에는, 이러한 진단이 배제될 때까지 이 약을 중지해야 한다.

12) 면역억제제

생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스 키나제(JAK) 억제제를 병용하지 않는다. 강력한 면역억제제(예, 아자티오프린, 타크로리무스, 사이클로스포린)와의 병용은 임상시험에서 평가되지 않았으며, 추가적인 면역억제 위험을 배제할 수 없으므로 이는 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자
- 3) 활동성 결핵이 있는 환자
- 4) 중증 간장애 환자
- 5) 절대 중성구수(ANC) 1000 cells/mm^3 미만인 환자
- 6) 절대 림프구수(ALC) 500 cells/mm^3 미만인 환자
- 7) 헤모글로빈 수치 8g/dL 미만인 환자
- 8) 임부, 또는 임신가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 감염이 의심되는 환자
- 2) 결핵 병력이 있는 환자
- 3) 면역력이 약화된 환자
- 4) 고령자
- 5) 위장관 계질환자(위장관 천공가능성이 있다.)
- 6) 중성구 수 또는 림프구 수 감소 환자, 헤모글로빈 수치감소 환자
- 7) 중등도 간장애 환자
- 8) 간질성폐렴 병력이 있는 환자

9) 정맥 혈전색전증의 위험이 있는 환자

4. 이상반응

1) 임상시험 경험

(1) 아토피 피부염

총 2,893명의 아토피 피부염 환자가 임상시험에서 이 약으로 치료를 받았고, 이는 2,096환자-년 노출을 나타냈으며, 이 중 614명이 1년 이상 이 약에 노출되었다. 세 건의 3상 임상시험에서, 1,238명의 환자가 이 약 15 mg을 1회 이상 투여 받았고, 이 중 246명은 1년 이상 노출되었으며, 1,242명의 환자가 이 약 30 mg을 1회 이상 투여 받았고, 이 중 263명은 1년 이상 노출되었다.

네 건의 위약-대조 임상시험(2상 임상시험 1건, 3상 임상시험 3건)을 통합하여(이 약 15 mg 1일 1회 투여 환자 899명, 이 약 30 mg 1일 1회 투여 환자 906명과 위약 환자 902명) 이 약 15 mg과 30 mg의 안전성을 치료 시작 후 최대 16주 동안 위약과 비교하여 평가했다.

이상반응 요약표

아래에 나열된 이상반응의 빈도는 다음 기준을 이용하여 정의되었다:

매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim <1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$). 각 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 3. 약물이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ^a	단순 포진 ^b 대상 포진 모낭염 인플루엔자	폐렴 구강 칸디다증 게실염
양성, 악성, 상세 불명의 신생물(낭종과 용종을 포함)			비-흑색종 피부암 ^d
혈액 및 림프계 장애		중성구 감소증 빈혈	
대사 및 영양 장애			고콜레스테롤혈증 고중성지방혈증
호흡기, 흉부 및 종격 장애		기침	

각종 위장관 장애		오심 복통 ^c	
전신 장애 및 투여 부위 병태		발열 피로	
임상 검사		혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가 체중 증가	ALT 증가 AST 증가
피부 및 피하 조직 장애	여드름	두드러기	
각종 신경계 장애		두통	
^a 후두염, 바이러스 후두염, 비인두염, 구인두 통증, 인두 농양, 인두염, 연쇄상 구균 인두염, 인두 편도염, 기도 감염, 바이러스 기도 감염, 비염, 비후두염, 부비동염, 편도염, 세균성 편도염, 상기도 감염, 바이러스 인두염, 바이러스 상기도 감염 포함. ^b 생식기 헤르페스, 생식기 단순 포진, 헤르페스 피부염, 안구 헤르페스, 단순 포진, 비포진, 안구 단순 포진, 헤르페스 바이러스 감염, 구강 헤르페스 포함. ^c 복통 및 상복부 통증 포함. ^d 그룹화된 용어로 표시			

이 약에 대한 장기간 치료의 안전성 프로파일은 16주에서 관찰된 것과 유사했다

특정 약물이상반응

① 감염

위약-대조 임상시험에서, 16주 동안 감염의 빈도는 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 39% 및 43%였던 것에 비해, 위약군에서는 30%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 감염의 발생률은 각각 100 환자-년 당 123.7건 및 139.1건이었다.

위약-대조 임상시험에서, 16주 동안 중대한 감염의 빈도는 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0.8% 및 0.4%였던 것에 비해, 위약군에서는 0.6%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 중대한 감염의 발생률은 각각 100 환자-년 당 2.4건 및 3.4건이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴이었다.

② 결핵

위약-대조 임상시험에서, 16주 동안 어느 치료군에서도 활동성 결핵 사례는 보고되지 않았다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 전체적인 장기간 결핵의 발생률은 두 군 모두 100 환자-년 당 0.1건이었다.

③ 기회 감염(결핵 제외)

전세계 아토피 피부염 임상시험에서 보고된 모든 기회 감염(결핵 및 대상 포진 제외)은 헤르페스 습진이었다. 위약-대조 임상시험에서, 16주 동안 헤르페스 습진의 빈도는 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각

0.7% 및 0.8%였던 것에 비해, 위약군에서는 0.4%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 헤르페스 습진의 발생률은 각각 100 환자-년 당 2.1건 및 2.2건이었다.

이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 대상 포진의 발생률은 각각 100 환자-년 당 3.8건 및 5.3건이었다.

④ 악성 종양

위약-대조 임상시험에서, 16주 동안 NMSC(비-흑색종 피부암)를 제외한 악성 종양의 빈도는 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0% 및 0.4%였던 것에 비해, 위약군에서는 0%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대하여 NMSC를 제외한 악성 종양의 장기간 발생률은 각각 100환자-년 당 0건 및 0.7 건이었다.

⑤ 위장관 천공

어느 치료군에서도 위장관 천공 사례는 보고되지 않았다.

⑥ 혈전증

위약-대조 임상시험에서, 16주 동안 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서는 정맥 혈전증 사례(폐 색전증 또는 심부 정맥 혈전증)가 발생하지 않은 것에 비해, 위약군에서는 1건(0.1%)이 발생했다. 아토피 피부염 임상시험에서 장기간 정맥 혈전증의 발생률은 100 환자-년 당 <0.1건이었다.

⑦ 간 아미노 전이효소 상승

위약-대조 임상시험에서, 최대 16주 동안, 측정치 중 한 번 이상에서 알라닌 아미노 전이효소 (alanine transaminase, ALT)가 정상상한치(ULN)의 3배 이상 상승한 사례는 이 약 15 mg, 30 mg, 위약을 받은 환자의 각각 0.7%, 1.4%, 1.1%에서 관찰되었다. 이 임상시험에서, 아스파르테이트 아미노 전이효소 (aspartate transaminase, AST)가 정상상한치(ULN)의 3배 이상 상승한 사례는 이 약 15 mg, 30 mg, 위약을 받은 환자의 각각 1.2%, 1.1%, 0.9%에서 관찰되었다. 대부분의 간 아미노 전이효소 상승 사례는 무증상성이고 일과성이었다. ALT/AST 상승 양상과 발생률은 장기 연장 시험을 포함하여 시간이 지남에 따라 안정적으로 유지되었다.

⑧ 지질 상승

이 약 치료는 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤을 포함한 지질 수치의 용량-관련 상승과 관련이 있었다. 대조 임상시험에서, 최대 16주 동안, 베이스라인으로부터의 지질 수치 변화가 아래에 요약되어 있다:

- 평균 LDL 콜레스테롤은 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0.21 mmol/L 및 0.34 mmol/L 증가했다.

- 평균 HDL 콜레스테롤은 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0.19 mmol/L 및 0.24 mmol/L 증가했다.

- 평균 LDL/HDL 비는 안정적으로 유지되었다.

- 평균 중성지방은 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에서 각각 0.09 mmol/L 및 0.09 mmol/L 증가했다.

16주 이후 LDL 콜레스테롤에 작은 증가가 관찰되었다.

⑨ 크레아틴 인산 활성 효소 상승

위약-대조 임상시험에서, 최대 16주 동안, 크레아틴 인산 활성 효소(creatine phosphokinase, CPK) 수치 용량-관련 상승이 관찰되었다. 16주 동안 이 약 15 mg 투여군, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 3.3%, 4.4%와 1.7%에서 $>5 \times \text{ULN}$ 의 CPK 상승이 보고되었다. 대부분의 $>5 \times \text{ULN}$ 수치 상승은 일과성이었고 치료 중단이 필요하지 않았다.

⑩ 중성구 감소증

위약-대조 임상시험에서, 최대 16주 동안, 이 약 15 mg 투여군, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 0.4%, 1.3%와 0%에서 측정치 중 한 번 이상이 1000 cells/mm^3 미만인 중성구 수 용량-관련 감소가 발생했다. 임상시험에서는, ANC(절대 중성구 수) $<1000 \text{ cells/mm}^3$ 인 경우에 치료를 중지했다. 중성구 수 감소 양상과 발생률은 연장 치료를 포함하여 시간이 지남에 따라 베이스라인보다 낮은 수치로 안정적으로 유지되었다.

⑪ 림프구 감소증

위약-대조 임상시험에서, 최대 16주 동안, 이 약 15 mg 투여군, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 0.1%, 0.3%와 0.1%에서 측정치 중 한 번 이상이 500 cells/mm^3 미만인 림프구 수 감소가 발생했다.

⑫ 빈혈

위약-대조 임상시험 기간동안, 이 약 15 mg 투여군, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 0%, 0.1%와 0%에서 측정치 중 한 번 이상이 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다.

(2) 궤양성 대장염

총 1,304명의 중등증에서 중증의 활동성 궤양성 대장염 환자 대상 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 임상시험 및 장기 연장 시험에서 노출도는 1,821환자-년이었으며, 이 중 721명이 1년 이상 이 약에 노출되었다.

유도요법 연구에서 719명의 환자가 이 약 45 mg을 최소 1회 이상 투여 받았고, 이 중 513명이 8주 동안, 127명이 최대 16주 동안 노출되었다.

유지요법 연구 및 장기 연장 시험에서 285명의 환자가 이 약 15 mg을 최소 1회 투여 받았고, 이 중 131명은 1년 이상 노출되었으며 291명의 환자가 이 약 30mg을 최소 1회 투여 받았고, 이 중 137명은 1년 이상 노출되었다.

이상반응 요약표

아래에 나열된 이상반응의 빈도는 다음 기준을 이용하여 정의되었다:

매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim <1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$); 드물게($\geq 1/10,000 \sim <1/1,000$). 각 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 4. 약물이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	드물게
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ^a	대상 포진 ^b 단순 포진 ^c 모낭염 인플루엔자	폐렴 ^k	게실염 ^l
양성, 악성, 상세 불명의 신생물(낭종과 용종을 포함)		비-흑색종 피부암 ^d		
혈액 및 림프계 장애		중성구 감소증 ^e 림프구 감소증 ^f		
대사 및 영양 장애		고콜레스테롤 혈증 ^g 고중성지방 혈증 ^h		
피부 및 피하 조직 장애		여드름 ⁱ 두드러기 ^j		
전신 장애 및 투여 부위 병태		발열		
임상 검사		혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가 ALT 증가 AST 증가		

- ^a 후두염, 비인두염, 구인두 통증, 인두염, 연쇄상 구균 인두염, 비염, 부비동염, 편도염, 상기도 감염, 바이러스 인두염, 바이러스 상기도 감염 포함.
- ^b 대상 포진, 범발성 대상 포진, 대상 포진 수막염, 대상 포진 후 신경통, 수두 대상 포진 바이러스 감염 포함.
- ^c 생식기 헤르페스, 단순 포진, 구순 포진 포함.
- ^d 기저세포암 포함.
- ^e 과립구 수 감소, 중성구 감소증, 중성구 수 감소 포함.
- ^f 림프구 수 감소, 림프구 비율 감소, 림프구 감소증 포함.
- ^g 혈중 콜레스테롤 증가 및 고콜레스테롤혈증 포함.
- ^h 이상지질혈증, 고지질혈증, 저밀도 지질단백질 증가 포함.
- ⁱ 여드름 및 여드름 모양의 피부염 포함.
- ^j 발진, 홍반성 발진, 난포 발진, 반점 발진, 반구진 발진, 일반적인 발진, 소양성 발진, 농포 발진 포함.
- ^k COVID-19 폐렴 및 폐렴 포함.
- ^l 장기 연장 기간에 보고됨.

특정 약물이상반응

① 감염

위약-대조 유도요법 임상시험에서, 8주 동안 감염의 빈도는 발생빈도는 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 20.7%, 17.5%였다. 위약 대조 유지요법 임상시험에서, 52주 동안 감염의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 38.4%, 40.6% 및 37.6%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 감염의 발생률은 100 환자-년 당 각각 73.8건 및 82.6건이었다.

② 중대한 감염

위약-대조 유도요법 임상시험에서, 8주 동안 중대한 감염의 발생빈도는 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 모두 1.3%였다. 이 약 45mg을 8주 더 연장 유도치료한 경우에 추가적인 중대한 감염이 관찰되지 않았다. 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 52주 동안 중대한 감염의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 3.2%, 2.4% 및 3.3%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 중대한 감염의 발생률은 100 환자-년 당 각각 4.1건 3.9건이었다. 궤양성 대장염 연구에서 가장 자주 보고된 중대한 감염은 COVID-19 폐렴이었다.

③ 결핵

궤양성 대장염 연구에서 장기 연장 시험 중 이 약 15mg을 투여 받은 환자에서 활동성 결핵이 1건 보고되었다.

④ 기회 감염(결핵 제외)

8주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 기회 감염(결핵 및 대상 포진 제외)의 발생빈도는 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 0.4% 및 0.3%였다. 이 약 45mg을 8주 더 연장 유도치료한 경우에 추가적인 기회 감염(결핵 및 대상 포진 제외)이 관찰되지 않았다. 52주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 기회 감염(결핵 및 대상 포진 제외)의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 0.8%, 0.4% 및 0.8%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 기회 감염(결핵 및 대상 포진 제외)의 발생률은 100 환자-년 당 각각 0.6건 및 0.3건이었다.

대상 포진은 8주 동안 위약군에서 0명, 이 약 45mg 투여군에서 4명(100환자-년당 3.8건) 보고되었다. UC-1과 UC-2에서 16주까지 이 약 45mg 유도 치료를 받은 환자의 경우 대상포진은 5명(100환자-년당 12.9건)에서 보고되었다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 대상 포진의 발생률은 각각 100 환자-년 당 5.7건 및 6.3건이었다.

⑤ 악성 종양

위약-대조 유도요법 임상시험에서, 악성 종양은 보고되지 않았다. 위약-대조 유지요법 임상시험에서 NMSC (비-흑색종 피부암)를 제외한 악성 종양의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 0.4%, 0.8% 및 0.4%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 NMSC를 제외한 악성 종양의 장기간 발생률은 각각 100환자-년 당 0.3건 및 1.0건이었다.

⑥ 위장관 천공

궤양성 대장염 임상시험에서, 장기 연장 시험 중 이 약 15mg을 투여 받은 환자에서 위장관 천공이 1건 보고되었다.

⑦ 혈전증

위약-대조 유도요법 임상시험에서, 8주 동안 정맥 혈전증(폐색전증 또는 심부정맥 혈전증)의 발생빈도는 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 0.1% 및 0.3%였다. 이 약 45mg으로 연장 치료한 경우에 추가적인 정맥 혈전증이 관찰되지 않았다. 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 52주 동안 정맥 혈전증의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군 및 위약군에서 각각 0.8%, 0.8% 및 0%였다. 이 약 15 mg 및 30 mg 투여군에 대한 장기간 정맥 혈전증의 발생률은 100 환자-년 당 각각 1.0건 및 0.7건이었다.

⑧ 간 아미노 전이효소 상승

8주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 측정치 중 한 번 이상에서 알라닌 아미노 전이효소(alanine transaminase, ALT)와 아스파르테이트 아미노 전이효소(aspartate transaminase, AST)가 정상상한치(ULN)의 3배 이상 상승한 사례는 이 약 45mg 투여군의 각각 1.5% 및 1.5%, 위약군의 각각 0% 및 0.3%

에서 관찰되었다. 52주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 알라닌 아미노 전이효소(alanine transaminase, ALT)가 정상상한치(ULN)의 3배 이상 상승한 사례는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군의 각각 2.0%, 4.0%, 0.8%에서 관찰되었다. 아스파르테이트 아미노 전이효소 (aspartate transaminase, AST)가 정상상한치(ULN)의 3배 이상 상승한 사례는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군의 각각 1.6%, 2.0%, 0.4%에서 관찰되었다. 대부분의 간 아미노 전이효소 상승 사례는 무증상성이고 일과성이었다. 일반적으로 ALT/AST 상승 양상과 발생률은 장기 연장 시험을 포함하여 시간이 지남에 따라 안정적으로 유지되었다.

⑨ 지질 상승

8주와 52주에 걸친 위약-대조 유도요법과 유지요법 각각의 임상시험에서, 이 약 치료는 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤을 포함한 지질 수치 상승과 각각 관련이 있었다. 베이스라인으로부터의 지질 수치 변화가 아래에 요약되어 있다:

- 평균 총 콜레스테롤은 이 약 45mg을 투여한 유도요법군에서 0.95 mmol/L 증가했고, 이 약 15 mg 및 30 mg을 투여한 유지요법군에서 각각 0.87 mmol/L 및 1.19 mmol/L 증가했다.

- 평균 HDL 콜레스테롤은 이 약 45mg을 투여한 유도요법군에서 0.44 mmol/L 증가했고, 이 약 15 mg 및 30 mg을 투여한 유지요법군에서 각각 0.21 mmol/L 및 0.34 mmol/L 증가했다.

- 평균 LDL 콜레스테롤은 이 약 45mg을 투여한 유도요법군에서 0.52 mmol/L 증가했고, 이 약 15 mg 및 30 mg을 투여한 유지요법군에서 각각 0.65 mmol/L 및 0.83 mmol/L 증가했다.

- 평균 중성지방은 이 약 45mg을 투여한 유도요법군에서 0.05 mmol/L 감소했고, 이 약 15 mg 및 30 mg을 투여한 유지요법군에서 각각 0.03 mmol/L 및 0.08 mmol/L 증가했다.

⑩ 크레아틴 인산활성효소 상승

8주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 크레아틴 인산 활성 효소(creatine phosphokinase, CPK) 수치 상승이 관찰되었다. 이 약 45 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 2.2% 와 0.3%에서 >5 x ULN의 CPK 상승이 보고되었다. 52주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg 투여군, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 4.0%, 6.4%와 1.2%에서 >5 x ULN의 CPK 상승이 보고되었다. 대부분의 >5 x ULN 수치 상승은 일과성이었고 치료 중단이 필요하지 않았다.

⑪ 중성구 감소증

8주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 2.8%와 0%에서 측정치 중 한 번 이상이 1000 cells/mm³ 미만인 중성구 수 감소가 발생했다. 52주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg, 30mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 1.8%, 2.4%와 0.8%에서 측정치 중 한 번 이상이 1000 cells/mm³ 미만인 중성구 수 감소가 발생했다.

⑫ 림프구 감소증

8주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 2.0%와 0.8%에서 측정치 중 한 번 이상이 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소가 발생했다. 52주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg, 30mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 1.6%, 0.8%와 0.8%에서 측정치 중 한 번 이상이 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소가 발생했다.

⑬ 빈혈

8주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 0.3%와 2.1%에서 측정치 중 한 번 이상이 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다. 52주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg, 30mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 0.4%, 0.4%와 1.2%에서 측정치 중 한 번 이상이 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다.

(3) 크론병

총 833명의 중등증에서 중증의 활동성 크론병 환자 대상 무작위 배정, 이중-눈가림, 위약-대조 세 건의 3상 임상시험(CD-1, CD-2 및 CD-3)(임상시험 정보 항 참조)에서 노출도는 1,203 환자-년이었으며, 이 중 536명이 1년 이상 이 약에 노출되었다.

유도요법 연구(CD-1 및 CD-2)에서 674명의 환자가 위약-대조 기간 동안 이 약 45 mg을 최소 1회 이상 투여 받았고, 이 중 592명이 12주간 노출되었고 142명이 연장 투여 기간 동안 이 약 30 mg을 최소 1회 투여 받았다.

유지요법 연구 CD-3에서 221명의 환자가 이 약 15 mg을 최소 1회 이상 투여 받았고, 이 중 89명은 최소 1년 이상 노출되었으며, 229명의 환자가 이 약 30 mg을 최소 1회 투여 받았고, 이 중 107명이 최소 1년 이상 노출되었다.

이상반응 요약표

아래에 나열된 이상반응의 빈도는 다음 기준을 이용하여 정의되었다:

매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim <1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$). 각 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 5. 약물이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염	상기도 감염 ^a	기관지염 ^b 대상포진 ^c 단순포진 ^d 모낭염 인플루엔자 폐렴 ^e	구강 칸디다증
양성, 악성, 상세 불명의 신생물(낭종과 용종을 포함)			비-흑색종 피 부암 ^k
혈액 및 림프계 장애		빈혈 ^f 중성구 감소증 ^g	
대사 및 영양 장애		고콜레스테롤 혈증 ^h 고중성지방 혈증	
피부 및 피하 조직 장애		여드름 ⁱ	
전신 장애 및 투여 부위 병태		피로 발열	
임상 검사		혈액 크레아틴 인산 활 성 효소 증가 ALT 증가 AST 증가	
각종 신경계 장애		두통 ^j	
^a 비인두염, 구인두 통증, 인두염, 연쇄상 구균 인두염, 비염, 부비동염, 편도염, 상기도 감염, 바이러스 인 두염, 바이러스성 비염, 바이러스 상기도 감염 포함. ^b 기관지염 및 만성 기관지염 포함. ^c 대상 포진 및 수두 대상 포진 바이러스 감염 포함. ^d 생식기 헤르페스, 생식기 단순 포진, 단순 포진, 코 헤르페스, 구순 포진 포함. ^e COVID -19 폐렴, 폐포자충 폐렴, 폐렴, 바이러스성 폐렴 포함. ^f 빈혈, 엽산 결핍성 빈혈, 만성 질환 빈혈, 적혈구 용적률 감소, 헤모글로빈 감소, 철 결핍성 빈혈, 소구성 빈혈, 정구성 빈혈 ^g 중성구 감소증 및 중성구 수 감소 ^h 혈중 콜레스테롤 증가 및 고콜레스테롤혈증 포함. ⁱ 여드름 및 여드름 모양의 피부염 포함. ^j 두통 및 긴장성 두통 포함. ^k 피부의 편평세포암종			

특정 약물이상반응

① 중대한 감염

위약-대조 유도요법 임상시험에서, 12주 동안 중대한 감염의 발생빈도는 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 1.9%와 1.7%였다. 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 52주 동안 중대한 감염의 발생빈도는 이 약 15 mg, 30 mg 투여군과 위약군에서 각각 3.2%, 5.7% 및 4.5%였다. 이 약 45mg의 유도요법에 반응한 환자에서 이 약 15 mg 및 30 mg 투여시 중대한 감염의 장기발생률(long-term rate)은 100 환자-년 당 각각 5.1건 7.3건이었다. 유도요법 및 유지요법 임상시험에서 가장 자주 보고된 중대한 감염은 위장관 감염이었다.

② 위장관 천공

유도요법에 대한 3상 임상시험의 위약-대조 기간 동안, 위장관 천공은 12주에 걸쳐 이 약 45 mg을 투여받은 1명(0.1%)의 환자에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. 유도요법 시험 동안 이 약 45 mg을 투여받은 모든 환자(n=938) 중 4명(0.4%)의 환자에서 위장관 천공이 보고되었다.

장기 위약-대조 기간 동안, 위약(100 환자-년당 0.7건), 이 약 15 mg(100 환자-년당 0.4건) 및 이 약 30 mg(100 환자-년당 0.4건)을 투여받은 환자 각 1명에서 위장관 천공이 보고되었다. 장기 치료 동안 구제 약물로 이 약 30 mg을 투여받은 모든 환자(n=336) 중 3명(100 환자-년당 0.8건)의 환자에서 위장관 천공이 보고되었다.

③ 림프구 감소증

12주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 2.2%와 2.0%에서 측정치 중 한 번 이상 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소가 발생했다. 52주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg, 30mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 4.6%, 5.2%와 1.8%에서 측정치 중 한 번 이상 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소가 발생했다. 임상시험에서 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소로 인하여 치료가 중단되었다. 이 약을 치료하는 동안 시간 경과에 따른 림프구 수의 주목할 만한 평균 변화는 관찰되지 않았다.

④ 기타 실험실 수치

유도요법 및 유지요법 임상시험에서 이 약 치료와 관련된 ALT 그리고/또는 AST 상승(ULN의 3배 이상), CPK 수치(ULN의 5배 초과), 중성구 감소(1000 cells/mm³ 미만의 중성구 수), 지질 수치와 같은 실험실 수치의 변화는 일반적으로 류마티스 관절염, 아토피 피부염, 궤양성 대장염의 임상시험에서 관찰된 것과 유사했다. 이 약 15 mg 및 30 mg 치료와 관련된 이러한 실험실 수치에 대한 용량 의존적 변화가 관찰되었다.

⑤ 빈혈

12주에 걸친 위약-대조 유도요법 임상시험에서, 이 약 45mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 2.7%와 1.4%에서 측정치 중 한 번 이상 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다. 52주에 걸친 위약-대조 유지요법 임상시험에서, 이 약 15 mg, 30mg 투여군과 위약군에서 각각 환자의 1.4%, 4.4%와 2.8%에서 측정치 중 한 번 이상 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다.

2) 시판 후 경험

흔하게 요로감염, 현훈이 나타날 수 있다.

5. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 저해제

강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 클라리트로마이신 그리고 자몽)와 병용투여 시 이 약의 노출이 증가된다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조). 강력한 CYP3A4 저해제로 장기간 치료받고 있는 환자에서는 이 약 15 mg 1일 1회를 주의해서 사용해야 한다. 강력한 CYP3A4 저해제로 장기간 치료받고 있는 아토피 피부염 환자에서는 이 약 30 mg 1일 1회가 권장되지 않는다. 강력한 CYP3A4 저해제를 사용하는 궤양성 대장염 또는 크론병 환자의 경우에는 유도요법의 권장 용량은 30mg 1일 1회이며, 유지요법의 권장용량은 15mg 1일 1회이다. 자몽이 함유된 음식이나 음료는 이 약 치료중에 피해야한다.

2) 강력한 CYP3A4 유도제

강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜핀)와 병용투여 시 이 약의 노출이 감소되며, 이로 인해 이 약의 치료 효과가 감소할 수 있다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조). 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여 하는 경우에는 질병 활성도 변화에 대하여 환자를 모니터링해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약에 관한 임상자료는 제한적이기 때문에 약물과 관련된 주요 선천성 기형 및 유산 위험에 관한 정보를 제공하기에 충분하지 않다.

동물 시험에 의하면, 이 약은 발달 중인 태아에게 영향을 미칠 잠재성이 있다.

이 약을 임신 중에 사용해서는 안 된다. 가임 여성은 이 약으로 치료받는 동안과 이 약을 마지막으로 투여 받은 후 4주 동안 효과적인 피임을 하여야 한다. 이 약 투여 중 환자가 임신하는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 부모에게 알려야 한다.

2) 수유부

이 약/대사체가 사람의 모유로 배설되는지는 알려져 있지 않다. 동물에 대하여 이용가능한 약력학/독성학 자료는 이 약이 유즙으로 배설됨을 나타냈다.

신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 수유하는 동안에는 이 약을 사용해서는 안 된다.

7. 과량 투여 시의 처치

임상시험에서 투여된 이 약의 최고용량은 속방형제제를 이용해 단회 투여한 48mg이었다(C_{max} 는 120mg 서방형제제와 유사하고 AUC는 60 mg 서방형제제와 유사). 이상반응은 더 낮은 용량들에서 관찰된 것과 유사했고 특이적인 독성은 확인되지 않았다. 체순환 중 이 약의 약 90%가 투여 후 24시간 이내에 배설된다 (임상시험에서 평가된 용량 범위 이내). 과량 투여 시, 이상반응의 증상 및 징후에 대하여 환자를 모니터링하는 것이 권장된다. 이상반응이 발생한 환자는 적절한 치료를 받아야 한다.

8. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약으로 치료하는 동안 어지럼증 및 현훈이 발생할 수 있으므로 운전 및 기계 조작 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다. (‘4. 이상반응’ 항 참조)

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 이 약은 습기에 노출되지 않도록 원래의 포장이나 용기에 담아 25°C 이하에서 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.