

사용상의주의사항

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여받은 환자에서 중대한 감염을 포함한 감염이 보고되었다. 이 약 관련 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴이었다(“4. 이상반응” 참조). 기회 감염 중 결핵, 식도 칸디다증 및 크립토кок쿠스증이 이 약과 관련하여 보고되었다.

다음과 같은 환자에서는 이 약 투여를 시작하기 전에 치료의 위험성과 유익성을 고려해야 한다.

- 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
- 감염에 취약하게 할 수 있는 기저 질환이 있는 환자

이 약으로 치료하는 동안과 치료 후에도 감염의 증상 및 징후 발생에 대하여 환자를 면밀히 모니터링 해야 한다. 이 약 치료기간 중 감염이 발생하는 경우 해당 환자를 주의 깊게 모니터링해야 하며, 환자가 표준 항균 요법에 반응하지 않으면 이 약 치료를 일시적으로 중단해야 한다.

감염이 조절되면 이 약 치료를 재개할 수 있다.

일반적으로 고령자 및 당뇨병 환자에서 감염의 발병률이 높기 때문에 치료 시 주의해야 한다.

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

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구 한 건에서, TNF 차단제 대비 JAK 억제제로 치료 받은 환자에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 더 높게 관찰되었다.

3) 결핵

이 약 치료 시작 전 결핵 검사를 받아야 한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다(“2. 다음 환자에는 투여하지 말 것” 참조). 잠복 결핵이 있는 환자의 경우 이 약 치료 시작 전에 표준 항결핵 요법을 시작해야 한다.

치료 시작 전 잠복 결핵 감염 검사결과가 음성이었던 환자를 포함하여 결핵의 증상 및 징후 발생에 대하여 환자를 모니터링 해야 한다.

4) 바이러스 재활성화

임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화(예: 대상 포진) 사례를 포함한 바이러스 재활성화가 보고되었다(“3. 이상반응” 참조). 류마티스 관절염 임상시험에서 대상 포진의 위험은 여성 환자, 아시아인 환자, 50세 이상 환자, 대상포진 병력이 있는 환자, 만성 폐질환 병력이 있는 환자 및 이 약 200mg 1일 1회 치료를 받는 환자에서 더 높은 것으로 나타났다. 환자에게 대상 포진이 발생하면, 대상포진이 나을 때까지 이 약을 일시적으로 중단해야 한다.

이 약 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 임상 지침에 따라 바이러스성 감염에 대한 선별검사와 바이러스 재활성화에 대한 모니터링을 실시해야 한다. C형 간염 항체 및 C형 간염 바이러스 RNA 양성인 환자는 임상시험에서 제외되었다. B형 간염 표면 항원 및 B형 간염 바이러스 DNA 양성인 환자는 임상시험에서 제외되었다.

5) 악성종양

류마티스성 관절염 및 궤양성 대장염 환자에서는 악성종양의 위험이 높아진다. 면역조절제는 악성종양의 위험성을 증가시킬 수 있다. 이 약 노출에 따른 악성종양의 잠재적 발생률을 평가하기에는 임상 데이터가 불충분하며, 장기 안전성 평가가 진행 중이다.

이 약에 관한 임상시험에서 악성종양이 관찰되었다. 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암 이외에 알려진 악성종양이 있는 환자에서 치료를 시작하기 전에, 또는 악성종양이 발생한 환자에서 이 약 치료를 지속하는 것을 고려할 때는 이 약 치료의 위험성과 유익성을 고려해야 한다.

비흑색종 피부암

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

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

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

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

6) 혈액학적 이상

$ANC < 1 \times 10^9$ cells/L(“4. 이상반응 항” 참조) 및 $ALC < 0.5 \times 10^9$ cells/L가 류마티스 관절염 임상시험의 1% 이하의 환자에서, 그리고 궤양성 대장염 임상시험의 3% 미만의 환자에서 보고되었다. 일상적인 환자 관리 중 $ANC < 1 \times 10^9$ cells/L, $ALC < 0.5 \times 10^9$ cells/L 또는 헤모글로빈 < 8 g/dL가 관찰된 환자의 경우 치료를 시작하지 않고, 치료 중인 경우 치료를 중지해야 한다(“용법·용량” 참조).

7) 예방 접종

이 약으로 치료하는 동안 또는 치료 직전에 생백신을 접종하는 것은 권장되지 않는다. 이 약 치료를 시작하기 전에, 환자가 최신 예방접종 지침에 따라 대상포진 예방접종을 포함하여 모든 예방접종을 완료하는 것이 권장된다.

8) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)

이 약을 투여 받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 관찰되었다.

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

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.

9) 혈전증

이 약을 포함한 JAK 억제제를 투여 받은 환자에서 심부정맥 혈전증 및 폐색전증의 사례가 보고되었다. JAK 억제제는 고령, 비만, 심부정맥 혈전증/폐색전증 병력 등 심부정맥 혈전증/폐색전증에 대한 위험 인자가 있는 환자 또는 수술을 받거나 부동이 연장된 환자의 경우 주의하여 투여해야 한다. 심부정맥 혈전증/폐색전증의 임상적 특징이 발생하면 이 약 치료를 중단하고 환자를 즉시 평가한 후 적절히 치료해야 한다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 JAK 억제제로 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.

10) 면역억제제

이 약과 사이클로스포린, 타크로리무스, 생물학적 항류마티스제제(bDMARDs) 또는 기타 야누스 키나아제 (JAK) 억제제 등 다른 강력한 면역억제제 병용 시 추가적인 면역억제 위험을 배제할 수 없으므로 병용투여하지 않는다. 아자티오프린의 경우, 류마티스 관절염 임상시험에서 이 약과의 병용은 평가되지 않았고, 궤양성 대장염 임상 시험에서는 병용이 허용되었다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 다른 성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자("1. 경고 1) 중대한 감염" 참조).
- 3) 활동성 결핵이 있는 환자("1. 경고 2) 결핵" 참조).
- 4) 중증 간장애 환자 ("12. 전문가를 위한 정보- 2) 약동학" 참조)
- 5) 말기 신장애 환자
- 6) 절대 중성구수(ANC) 1×10^9 cells/L 미만인 환자 ("용법용량- 1. 권장 용량" 참조)
- 7) 절대 림프구수(ALC) 0.5×10^9 cells/L 미만인 환자("용법용량 - 1. 권장 용량" 참조)
- 8) 헤모글로빈 수치 8g/dL 미만인 환자("용법용량 - 1. 권장 용량" 참조)
- 9) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성, 수유부("7. 임부 및 수유부에 대한 투여" 참조)
- 10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 총 유당분해효소 결핍(total lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 감염이 의심되는 환자
- 2) 결핵 병력이 있는 환자
- 3) 면역력이 약화된 환자
- 4) 고령자
- 5) 게실염 환자(위장관 천공가능성이 있다.)
- 6) 중성구 수 또는 림프구 수 감소 환자, 헤모글로빈 수치 감소 환자
- 7) 간질성 폐렴 병력이 있는 환자
- 8) 정맥 혈전색전증의 위험이 있는 환자

4. 이상반응

1) 안전성 프로필 요약

류마티스 관절염

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 오심(3.5%), 상기도 감염(3.3%), 요로 감염(1.7%), 어지러움(1.2%) 및 림프구 감소증(1.0%) 이었다.

궤양성 대장염

일반적으로 이 약으로 치료 받은 궤양성 대장염 환자에서 관찰된 전반적인 안전성 프로필은 류마티스 관절염 환자에서 관찰된 것과 대체로 일치했다.

2) 이상반응 요약 표

임상시험에서 발생한 이상반응은 아래와 같다(표 2). 이상반응은 신체 기관계 분류 및 빈도에 따라 나열되어 있으며, 빈도는 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$) 및 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$)로 정의하였다.

표 2: 이상반응

빈도 ^a	이상반응
감염	
흔하게	요로 감염 상기도 감염
흔하지 않게	대상 포진 폐렴

	패혈증
혈액 및 림프계 장애	
흔하게	림프구 감소증
흔하지 않게	중성구 감소증
대사 및 영양 장애	
흔하지 않게	고콜레스테롤혈증
각종 신경계 장애	
흔하게	어지러움
귀 및 미로 장애	
흔하지 않게	현훈
각종 위장관 장애	
흔하게	오심
임상 검사	
흔하지 않게	혈중 크레아티닌인산활성효소 증가
a 빈도는 위약 대조군 프리레스큐 기간(12주차) 동안의 FINCH 1 및 2, 그리고 DARWIN 1 및 2의 통합 데이터에 근거하였으며, 이 약 200 mg을 투여받은 환자를 대상으로 함. SELECTION 연구에서 이 약 200 mg을 투여 받은 궤양성 대장염 환자에서 보고된 빈도는 류마티스 관절염 연구에서 보고된 것과 대체로 일치하였음.	

3) 실험실 수치 변화

(1) 크레아티닌

이 약 투여 시 혈청 크레아티닌의 증가가 관찰되었다. 3상 연구(FINCH 1, 2 및 3)의 24주차에 혈청 크레아티닌의 베이스라인 대비 평균(표준편차[standard deviation, SD]) 증가는 이 약 200 mg 및 100 mg에 대해 각각 0.07(0.12) 및 0.04(0.11) mg/dL였다. 평균 크레아티닌 수치는 정상 범위 내에서 유지되었다.

(2) 지질

이 약 치료는 총 콜레스테롤 및 HDL 수치의 용량 의존적 증가와 관련이 있었던 반면, LDL 수치는 약간 증가했다. LDL/HDL 비율은 일반적으로 달라지지 않았다. 지질 변화는 이 약 치료 시작 후 12주 이내에 관찰되었고, 그 후로는 안정적으로 유지되었다.

(3) 혈청 인산염

일반적으로 이 약으로 치료하는 동안 경증의, 일시적 또는 간헐적이고 용량 의존적인 혈청 인산염 수치 감소가 발생했으며, 치료 중단 없이 해결되었다. 3상 연구(FINCH 1, 2 및 3)에서 24주차에 2.2mg/dL(정상 하한치) 미만의 혈청 인산염 수치는 이 약 200mg 및 100mg를 투여받은 시험대상자의 5.3% 및 3.8%에서 각각 보고되었다. 1.0 mg/dL 미만의 값은 보고되지 않았다.

12주 동안 배경 항류마티스제제(DMARDs)를 사용한 위약 대조 3상 연구(FINCH 1 및 2)에서 2.2mg/dL 미만의 혈청 인산염 수치는 위약군, 이 약 200mg 군 및 이 약 100 mg 군의 1.6%, 3.1% 및 2.4%에서 각각 보고되었다.

4) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 감염

류마티스 관절염

배경 항류마티스제제(DMARDs) 치료가 포함된 위약 대조 시험

(FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 및 DARWIN 2)에서, 이 약 200 mg 군의 12주간 감염 빈도는 18.1%였고 위약군은 13.3%였다. MTX 대조 시험인 FINCH 3에서, 이 약 200 mg 단독 요법 및 이 약 200 mg + MTX 군의 24주간 감염 빈도는 각각 25.2% 및 23.1%였고 MTX군은 24.5%였다. 전체 7건의 2상 및 3상 임상시험(2,267명의 환자)에서 이 약 200 mg 군의 감염에 대한 전반적 노출 보정 발생률(exposure-adjusted incidence rate, EAIR)은 100 환자-년 노출(patient-years of exposure, PYE)당 26.5였다.

배경 항류마티스제제(DMARDs) 치료가 포함된 위약 대조 시험에서, 이 약 200 mg 군의 12주간 중대한 감염 빈도는 1.0%였고 위약군은 0.6%였다. MTX 대조 시험인 FINCH 3에서, 이 약 200 mg 단독 요법 및 이 약 200 mg + MTX 군의 24주간 중대한 감염 빈도는 각각 1.4% 및 1.0%였고 MTX군은 1.0%였다. 전체 7건의 2상 및 3상 임상시험(2,267명의 환자)에서 이 약 200 mg 군의 중대한 감염에 대한 전반적 EAIR은 100 PYE당 1.7이었다. 가장 흔한 중대한 감염은 폐렴이었다. 중대한 감염의 EAIR은 장기간 노출 후에도 안정적으로 유지되었다.

류마티스 관절염 임상 시험에서, 65세 이상의 환자에서 중대한 감염 발생률이 더 높게 나타났다.

배경 항류마티스제제(DMARDs) 치료가 포함된 위약 대조 시험에서, 위약 대비 이 약 200 mg 군의 12주간 감염성 약물이상반응 빈도는 다음과 같다: 상기도감염(3.3% 대 1.8%), 요로감염(1.7% 대 0.9%), 폐렴(0.6% 대 0.4%) 및 대상 포진(0.1% 대 0.3%). 대부분의 대상 포진 사례는 단일 피부분절과 관련이 있었고 중대하지 않았다. 총 7개의 2상 및 3상 임상시험(200mg 및 100mg 각각 총 환자 2,267명 및 1,647명)에서 대상포진의 전반적 EAIR은 200mg 군 및 100mg 군에서 각각 100 PYE당 1.6 및 1.1이었다.

궤양성 대장염

궤양성 대장염 임상 시험에서 중대한 감염의 종류는 대체로 류마티스 관절염 임상시험의 이 약 단독 요법 군에서 보고된 것과 유사했다.

두 건의 위약 대조 유도 시험 통합분석 결과, 중대한 감염의 빈도는 이 약 200 mg 군에서 0.6%, 이 약 100 mg 군에서 1.1%, 그리고 위약 군에서 1.1%였다. 위약 대조 유지 시험에서, 중대한 감염의 빈도는 이 약 200 mg 군에서 1%였고 상응하는 위약 군에서는 0%였다. 유지 시험의 이 약 100 mg 군에서 중대한 감염의 빈도는 1.7%였고 상응하는 위약 군에서는 2.2%였다.

(2) 기회 감염(결핵 제외)

배경 항류마티스제제(DMARDs) 치료가 포함된 류마티스 관절염 위약 대조 시험에서, 이 약 200 mg 군 또는 위약군에서 12주간 기회 감염은 발생하지 않았다. MTX 대조 시험인 FINCH 3에서 이 약 200 mg 단독요법, 이 약 200 mg + MTX 및 MTX 군의 24주간 기회 감염 빈도는 각각 0, 0.2% 및 0이었다. 전체 7건의 2상 및 3상 류마티스 관절염 임상시험(2,267명의 환자)에서 이 약 200 mg 군의 기회 감염에 대한 전반적 EAIR은 100 PYE당 0.1이었다.

(3) 오심

오심은 일반적으로 일시적이었으며 이 약 치료 시작 후 24주 이내에 보고되었다.

(4) 크레아틴인산활성효소

크레아틴인산활성효소(creatine phosphokinase, CPK)의 용량 의존적 증가가 이 약 치료 시작 후 12주 이내에 발생했고, 그 후 안정적으로 유지되었다. 3상 시험(FINCH 1, 2 및 3)의 24주차에 CPK의 베이스라인 대비 평균(SD) 증가는 위약, 이 약 200 mg 및 100 mg에 대해 각각 -16(449), 61(260) 및 33(80) U/L였다.

배경 항류마티스제제(DMARDs)(FINCH 1 및 FINCH 2)가 포함된 위약 대조 3상 시험에서 12주 동안 $> 5 \times$ 정상상한치(upper limit of normal, ULN)의 CPK 상승이 위약, 이 약 200 mg 및 100 mg의 0.5%, 0.3% 및 0.3%의 환자에서 각각 보고되었다. $> 5 \times$ ULN의 상승 중 대부분은 치료 중단을 필요로 하지 않았다.

(5) 궤양성 대장염

궤양성 대장염 임상 시험인 SELECTION 시험에서 가장 흔하게 발생한 약물이상반응은 궤양성 대장염(colitis ulcerative)으로, 그 빈도는 이 약 200 mg을 지속 투여한 군에서 2.5% (5/202), 이 약 100 mg을 지속 투여한 군에서 2.2% (4/179), 그리고 위약을 지속 투여한 군에서 0% (0/93)이었다.

(6) 장기 연장 시험의 경험

류마티스 관절염

장기 연장 시험인 DARWIN 3에서, DARWIN 1로부터 등록한 환자(N=497) 중 238명의 환자가 중앙값 4.4년의 기간 동안 1일 1회 이 약 200 mg을 투여받았고, DARWIN 2로부터 등록한 환자(N=242) 중 234명의 환자가 중앙값 4.4년의 기간 동안 1일 1회 이 약 200 mg을 투여받았다. 장기 연장 시험 FINCH 4에서 1,530명의 환자가 중앙값 1.5년의 기간 동안 이 약 200mg을 1일 1회 투여받았고, 1,199명의 환자가 중앙값 1.5년의 기간 동안 이 약 100mg을 1일 1회 투여받았다. 이 약의 안전성 프로파일은 2상 및 3상 시험에서와 유사했다.

궤양성 대장염

SELECTION 시험에 참여하였던 환자를 대상으로 한 장기 연장 시험(SELECTION LTE)에서, 환자들은 이 약 200 mg(N=871), 이 약 100 mg(N=157), 또는 위약(N=133)을 각각 중앙값 55주, 36주 및 32주 간 투여 받았다. 이 약의 안전성 프로파일은 SELECTION 유도 및 유지 시험과 유사했다.

5. 일반적 주의

1) 지질

이 약 치료는 총 콜레스테롤을 포함한 지질 지표 및 고밀도 지질단백질(high-density lipoprotein, HDL) 수치의 용량 의존적 증가와 관련이 있었으나, 저밀도 지질단백질(low-density lipoprotein, LDL) 수치는 약간 증가했다(“4. 이상반응” 참조). LDL 콜레스테롤은 이 약을 투여하는 동안 스타틴 요법을 시작한 환자 대부분에서 치료 전 수치로 회복되었다. 이러한 지질 지표 상승이 심혈관 이환율 및 사망률에 미치는 영향은 결정되지 않았다(모니터링 지침은 “용법용량” 참조).

2) 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약이 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향은 없거나 미미한 수준이다. 그러나 환자들에게 필고티닙 투여 중 어지럼증 및 현훈이 보고되었음을 알려야 한다.

6. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

이 약은 주로 카르복실에스테라제2에 의해 대사되는데, 페노피브레이트, 카르베딜롤, 딜티아젬 또는 심바스타틴과 같은 약물들에 의해 체외에서 억제될 수 있다. 이 상호작용의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

이 약은 CYP450 효소 및 UDP-글루쿠론산 전이효소(UDP-glucuronosyltransferases, UGT)와 같이 상호작용에 일반적으로 관여하는 효소 또는 수송체 대부분에 대해 임상적으로 관련 있는 억제제 또는 유도제가 아니다.

이 약이 CYP2B6 또는 CYP1A2를 유도할 가능성에 대한 시험관 내 연구는 결정적이지 않으며, 생체 내 유도는 배제할 수 없다. 이 약과 좁은 치료역(narrow therapeutic index)을 가진 CYP1A2 기질을 병용 투여하는 경우 주의하는 것이 권장된다.

임상 약리학 연구에서 이 약과 병용 투여한 복합 피임약 에티닐에스트라디올 및 레보노게스트렐의 약동학에 미치는 영향은 없었으므로 경구 피임약의 용량 조절은 필요하지 않다.

이 약과 병용 투여된 약물 간의 상호작용 가능성은 아래 표 3과 같다(증가 “↑”, 감소 “↓”, 변화 없음 “↔”로 표시, 전체 무영향 범위는 70 - 143%).

표 3: 이 약과의 상호작용 연구¹

치료 분야에 따른 약물/ 가능한 상호작용 기전	약물 농도에 미치는 영향. AUC, C _{max} 의 평균 백분율 변화	이 약과의 병용투여에 관한 권고사항
항감염제		
항결핵제		
리팜피신 (600 mg 1일 1회) ² (P-gp 유도)	이 약: AUC: ↓27%, C _{max} : ↓26% GS-829845: AUC: ↓38%, C _{max} : ↓19% AUC _{eff} ⁶ : ↓33%	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
항진균제		
이트라코나졸 (200 mg 단회 투여) ³ (P-gp 억제)	이 약: AUC: ↑45%, C _{max} : ↑64% GS-829845: AUC: ↔, C _{max} : ↔ AUC _{eff} : ↑21%	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
위산 분비 억제제		
파모티딘 (40 mg 1일 2회) ² (위 pH의 증가)	이 약: AUC: ↔, C _{max} : ↔ GS-829845: AUC: ↔, C _{max} : ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
오메프라졸 (40 mg 1일 1회) ² (위 pH의 증가)	이 약: AUC: ↔, C _{max} : ↓27% GS-829845: AUC: ↔, C _{max} : ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
HMG-CoA 환원효소 억제제		
아토르바스타틴 (40 mg 단회 투여) ⁴ (CYP3A4/OATP/BCRP 억제)	아토르바스타틴: AUC: ↔, C _{max} : ↓18% 2-하이드록시-아토르바스타틴: AUC: ↔, C _{max} : ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
프라바스타틴	프라바스타틴:	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음

(40 mg 단회 투여) ⁴ (OATP 억제)	AUC: ↔, C _{max} : ↑25 %	
로수바스타틴 (10 mg 단회 투여) ⁴ (OATP 및 BCRP 억제)	로수바스타틴: AUC: ↑42%, C _{max} : ↑68%	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
경구 항당뇨제		
메트포르민 (850 mg 단회 투여) ⁴ (OCT2, MATE1 및 MATE-2K의 억제)	메트포르민: AUC: ↔, C _{max} : ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
경구 피임약		
에티닐에스트라디올(0.03 mg 단회 투여)/레보노게스트렐(0.15 mg 단회 투여) ⁴	에티닐에스트라디올: AUC: ↔, C _{max} : ↔ 레보노게스트렐: AUC: ↔, C _{max} : ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
진정/수면제		
미다졸람 (2 mg 단회 투여) ^{4,5} (CYP3A4의 억제)	미다졸람: AUC: ↔, C _{max} : ↔ 1'OH-미다졸람: AUC: ↔, C _{max} : ↔	병용투여 시 용량 조절은 필요하지 않음
GS-829845: 이 약의 일차 대사체 1 모든 상호작용 연구는 건강한 자원자를 대상으로 수행하였음 2 이 약 200 mg 단회 투여로 수행된 연구 3 이 약 100 mg 단회 투여로 수행된 연구 4 이 약 200 mg 1일 1회로 수행된 연구 5 생물학적 동등성 경계는 미다졸람 및 1'OH-미다졸람에 대해 80 - 125%임 6 이 약과 GS-829845가 모두 유효성에 기여하므로, 그 노출은 단일 매개변수인 AUC _{eff} 로 결합되었음. AUC _{eff} 는 각각의 분자량 및 효력에 대해 보정된 이 약 및 GS-829845의 결합 AUC임		

3) 이 약이 다른 약물에 영향을 미칠 가능성

시험관 내 데이터에 따르면 이 약 및 GS-829845는 다음의 활성을 억제하지 않는다: 임상적으로 관련 있는 농도에

서 CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2 이 생체 내에서 CYP2B6 구조적 안드로스테인 수용체 매개 대사를 유도할 가능성에 대해서는 알려져 있지 않다. 이 약이 CYP1A2를 억제 또는 유도할 가능성에 대하여 시험관 내 데이터에서는 결론을 도출할 수 없었으며, 생체 내 데이터는 CYP3A4 매개 대사의 억제 또는 유도를 나타내지 않았다.

시험관 내 연구에 따르면 이 약 및 GS-829845는 임상적으로 관련 있는 농도에서 P-gp, BCRP, OCT1, BSEP, OAT1, OAT3 또는 OAT4의 억제제가 아니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신 여성에 대한 이 약 관련 데이터는 없거나 제한적이다. 동물시험에서 생식 독성이 나타났다(“12. 전문가를 위한 정보” 참조).

동물시험에서의 소견에 따르면 이 약은 태아에 유해할 수 있으므로 임신 중에 이 약의 사용은 금기이다(“2. 다음 환자에는 투여하지 말 것” 참조).

2) 수유부

이 약이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 수유 중인 신생아/유아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 따라서 모유 수유 중에는 이 약을 사용해서는 안 된다.

3) 수태능

동물 시험에서 수컷 생식 기관에서의 생식능력 감소, 정자 발생 손상 및 조직병리학적 영향이 관찰되었다(“12. 전문가를 위한 정보 - 4) 비임상 독성” 참조). 염증성 관절염 질환 및 염증성 장 질환이 있는 남성에서의 고환 안전성을 평가하기 위한 목적으로 실시된 2개의 2상 임상 연구(MANTA 및 MANTA RAY, N=240)의 자료에서, 13주차에 정액 매개변수가 기준선에서 50% 이상 감소한 환자 비율(통합 일차 평가 변수)은 이 약 투여군에서 6.7%, 위약군에서 8.3%로 치료군 간 차이가 없었으며, 이는 26주차에도 마찬가지였다. 또한, 이 자료에서 치료군 전반에 걸쳐 성 호르몬 수치와 관련 변화 또는 정액 매개변수들의 기준선으로부터의 변화는 관찰되지 않았다. 전반적으로, 이러한 임상 자료는 고환 기능에 대한 이 약의 관련 영향이 없음을 나타내었다.

동물 시험에서 암컷의 생식능력에 대한 영향은 나타나지 않았다.

4) 가임 여성

가임 여성은 이 약 치료를 받는 동안 및 치료 중단 후 최소 1주일 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았으며, 사용 가능한 데이터가 없다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 미만 성인 환자와 비교하여 65세 이상의 고령 환자의 이 약 및 GS-829845 평균 노출(AUC 및 C_{max})에 임상적으로 관련 있는 차이는 없었다.

65세 이상의 류마티스 관절염 환자의 권장 용량은 1일 1회 100mg이며, 질병 조절이 불충분할 경우 1일 1회 200mg으로 증량할 수 있다. 이 약을 장기간 투여하는 경우, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

65세 이상의 궤양성 대장염 환자의 경우, 유도 요법으로 권장되는 용량은 1일 1회 200 mg이고, 유지 요법으로 권장되는 용량은 1일 1회 100 mg이다. 질병이 악화되는 경우 용량을 1일 1회 200mg으로 증량할 수 있다. 이 약을 장기간 투여하는 경우, 최소 유효 용량을 사용하여야 한다.

75세 이상 궤양성 대장염 환자에서의 투여 경험이 없다.

다른 JAK 억제제에 대한 대규모 무작위 연구에서 관찰된 바와 같이, 65세 이상의 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(MACE), 악성종양, 중대한 감염 및 모든 원인에 의한 사망 위험의 증가를 고려할 때, 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약은 임상시험에서 최대 450 mg의 단회 및 1일 1회 투여로 용량 제한 독성 없이 투여되었다. 이상반응은 더 낮은 용량에서 나타난 것과 비슷했으며 특정 독성은 확인되지 않았다. 건강한 시험대상자에게서 이 약 100 mg 단회 투여 후의 약동학 데이터에 따르면 투여된 용량의 약 50%가 투여 후 24시간 이내에 제거되었고, 용량의 90%가 72시간 이내에 제거되었다. 과량투여의 경우 이상반응의 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링하는 것이 권장된다. 이 약의 과량 투여에 대한 처치는 활력 징후 모니터링과 환자의 임상 상태 관찰과 같은 일반적인 보조 요법으로 이루어진다. 이 약을 투석으로 제거할 수 있는지는 알려져 있지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.