

사용상의주의사항

1. 다음환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민증이 있는 환자

2. 약물이상반응

2. 약물이상반응

1) 이상반응의 전반적 요약

가장 흔한 이상반응은 오심(23.5%), 두통(20.5%), 백혈구 수 감소(18.7%), 상기도 감염(14.5%), 설사(15.1%), 구토(15.1%), 그리고 비인두염(15.1%)이다.

가장 흔한 중대한 이상반응은 간 기능 이상(5.4%)과 폐렴(4.8%)이다.

2) 임상에서의 이상반응 요약

이 약으로 치료받은 환자를 대상으로 한 ANCA 관련 혈관염 3상 임상시험에서 관찰된 이상반응은 기관계 대분류(SOC) 및 빈도별로 표 1에 나열되어 있다.

빈도는 다음과 같이 정의되어 있다: 매우 흔함(1/10 이상), 흔함(1/100 이상 1/10 미만) 및 흔하지 않음(1/1,000 이상 1/100 미만). 기관계 분류내에서 중대함 순으로 이상반응을 정리하였다.

표 1. 이 약을 투여받은 환자에서 발생한 약물이상반응

기관계 대분류	매우 흔함 (1/10 이상)	흔함 (1/100 이상 1/10 미만)	흔하지 않음 (1/1,000 이상 1/100 미만)
감염 및 기생충 감염	상기도 감염, 비인두염	폐렴, 하기도 감염, 인플루엔자, 기관지염, 연조직염, 요로 감염, 대상 포진, 부비동염, 구강 칸디다증, 구강 헤르페스, 충치, 비염, 위장염	

혈액 및 림프계 장애		중성구감소증	
각종 신경계 장애	두통		
각종 위장관 장애	구토, 설사, 구역	상복부 통증	
간담도 장애	간 기능 검사 수치 증가*		
피부 및 피하 조직 장애			혈관부종
임상 검사	백혈구 수 감소**	혈중 크레아틴 인산활성 효소 증가	

* 알라닌 아미노전이효소 증가, 총 혈중 빌리루빈 증가, 간 기능 비정상, 감마글루타밀전이효소 증가, 간 효소 증가, 아미노전이효소 증가.

** 백혈구감소증 포함.

3) 주요 이상반응

간 기능 검사 수치 증가

환자 330명을 대상으로 한 3상 임상시험에서 이 약 투여군 환자의 13.3%와 프레드니손군 환자의 11.6%에서 간 기능 검사(LFT) 수치 상승의 이상반응이 관찰되었다.

이 약 투여군에서 간 기능 검사 수치 증가가 보고되었으며 여기에는 간염(1.2%), 담즙 정체성 간염(0.6%, 1명, 간염과 담즙 정체성 감염으로 동시 진단), 그리고 간세포 손상(0.6%, 1명, 간세포 기능 부전이 없는 무증상 간염, 세포용해 및 비황달성 담즙 울혈로 동시 진단)이 포함되었다.

3상 임상시험에서 간담도 장애의 이상반응은 리툭시맙과의 병용요법으로 치료를 받은 환자(3.7%)와 비교하여 시클로포스파미드에 이은 아자티오프린과의 병용요법으로 치료를 받은 환자(10.2%)에서 더 빈번하였다.

이 약 투여군 환자의 5.4% 및 프레드니손군 환자의 3.0%에서 LFT 수치 증가로 인해 임상시험용 의약품이 일시 중지되었거나 영구적으로 중단되었다. LFT 수치 증가의 중대한 이상반응은 이 약 투여군 환자의 5.4% 및 프레드니손군 환자의 3.7%에서 보고되었다. 모든 중대한 간 관련 사건은 이 약과 트리메토프림 및 설파메톡사졸을 포함한 다른 잠재적인 간독성 의약품 또는 그 중 어느 한쪽의 중단으로 해소되었다.

또한, 시판 후 약물-유발 간 손상(drug-induced liver injury, DILI) 및 담관 소실 증후군(vanishing bile duct syndrome, VBDS)이 관찰되었으며, 발생 빈도는 알려지지 않았다.

중성구감소증

3상 임상시험에서 각 치료군의 환자 4명(2.4%)에서 중성구감소증이 보고되었다.

프레드니손군과 이 약 투여군에서 무과립구증이 각각 1건씩 보고되었다.

이 약 투여군의 환자는 골수 생검으로 중추성 중성구감소증이 확인되었으며 추가적인 치료 없이 자발적으로 해소되었다.

크레아틴 인산활성효소 증가

3상 임상시험에서 이 약 투여군의 환자 6명(3.6%)과 프레드니손군의 환자 1명(0.6%)에서 크레아틴 인산활성효소(CPK) 증가가 보고되었다.

혈관부종을 포함한 과민성

3상 임상시험에서 이 약 투여군의 환자 2명(1.2%)에서 혈관부종 이상반응이 보고되었다. 환자 1명은 해당 이상반응으로 인하여 입원하였다. 이 약의 투여는 일시 중지되었으며 두 사건 모두 후유증 없이 해소되었다. 환자 1명에서 이 약의 투여를 다시 시작했지만 혈관부종은 재발하지 않았다.

각종 위장관 장애

3상 임상시험에서 각종 위장관 장애의 이상반응은 이 약 및 리톡시맙과의 병용요법으로 치료를 받은 환자 53.3%에서 보고되었고, 이 약 및 시클로포스파미드에 이은 아자티오프린과의 병용요법으로 치료를 받은 환자의 74.6%에서 관찰되었다.

3. 일반적 주의

1) 간 독성

시클로포스파미드(에 이은 아자티오프린이나 미코페놀레이트) 또는 리톡시맙, 그리고 트리메토프림 및 설파메톡사졸과의 병용으로 이 약을 투여받은 환자에서 총 빌리루빈 상승과 함께 간 아미노전이효소 상승의 중대한 이상반응이 관찰되었다. 또한, 시판 후 약물-유발 간 손상(DILI) 및 담관 소실 증후군(VBDS)이 관찰되었다. 간 기능 검사(LFT) 수치 증가는 이상반응으로 간주된다. AST, ALT, 알칼리성 인산분해효소(ALP) 또는 총 빌리루빈이 ULN의 3배를 초과하여 상승하는 간 질환 징후가 있는 환자에게는 이 약의 사용을 피해야 한다. 이 약 투여 전 간 아미노전이효소와 총 빌리루빈이 반드시 측정되어야 한다.

임상적으로 필요한 경우 및 환자의 기저 상태에 대한 일상적인 추적관찰의 일환으로 간 아미노전이효소와 총 빌리루빈이 모니터링되어야 한다.

2) 혈액 및 면역계

백혈구(WBC) 수는 치료 시작 전에 측정해야 하며 임상적으로 필요한 경우 및 환자의 기저 질환에 대한 일상적인 추적관찰의 일환으로 환자를 모니터링해야 한다.

WBC 수가 $3.5 \times 10^9 /L$ 미만이거나 중성구 수가 $1.5 \times 10^9 /L$ 미만이거나 림프구 수가 $0.5 \times 10^9 /L$ 미만인 경우 이 약 치료를 시작해서는 안 된다. 이 약을 투여받는 환자의 경우 감염, 예상치 못한 타박상, 출혈 및 골수 부전의 모든 증거를 즉시 보고해야 한다.

3) 중대한 감염

이 약을 리툽시마핀이나 시클로포스파미드와 병용하여 GPA 또는 MPA 환자에게 투여하였을 때, 중대한 감염이 보고되었다. 모든 중대한 감염에 대해 환자를 평가해야 한다.

이 약은 B형 간염, C형 간염 또는 인간 면역 결핍 바이러스(HIV) 감염 환자에서 연구되지 않았다. 치료 전과 치료 중에 환자는 결핵, B형 간염, C형 간염 또는 HIV 감염으로 진단된 경우, 담당의사에게 알려야 한다.

결핵, B형 간염, C형 간염 또는 HIV 감염 병력이 있는 환자를 치료할 때는 주의해야 한다.

이 약은 막공격 복합체(C5b-9) 또는 말단보체복합체(TCC)의 형성을 감소시키지 않는다. 이 약의 임상 프로그램에서 수막염균(*Neisseria meningitidis*)의 증례가 확인되지 않았다. 나이세리아(*Neisseria*) 감염의 임상적인 징후 및 증상에 대해서는 표준 진료지침에 따라 ANCA 관련 혈관염 환자를 모니터링한다.

4) 주폐포자충(*Pneumocystis jirovecii*) 폐렴 예방법

이 약으로 GPA 또는 MPA 성인 환자를 치료하는 동안 현지 임상 진료 지침에 따라 적절하게 주폐포자충 폐렴 예방법 시행을 권장한다.

5) 예방접종

이 약 치료 이후 생백신을 사용하는 예방접종의 안전성은 연구되지 않았다. 가급적 이 약 치료를 시작하기 전 또는 해당 질환의 휴지기 동안 예방접종을 실시한다.

6) 혈관부종

이 약을 투여받은 환자에서 혈관부종이 보고되었다. 환자는 얼굴, 입술이나 혀의 부기, 인후의 조임 또는 호흡 곤란과 같은 어떤 증상이라도 나타나면 의사에게 알려야 한다. 혈관부종이 나타난 경우에는 이 약의 투여를 보류해야 한다.

7) 각종 심장 장애

GPA 또는 MPA를 나타낸 환자는 심근경색, 심부전 및 심장 혈관염과 같은 각종 심장 장애의 위험이 있다. 이 약으로 치료받은 환자에서 각종 심장 장애의 중대한 이상반응(SAE)이 보고되었다. 리톡시맙과의 병용요법에 비하여, 시클로포스파미드에 이은 아자티오프린과의 병용요법에서는 각종 심장 질환의 위험성이 더욱 높을 수 있다.

8) 악성 종양

면역조절 의약품은 악성 종양의 위험을 높일 수 있다. 해당 임상자료는 현재 제한적이다.

4. 상호작용

이 약은 CYP3A4의 기질이다. 이 효소의 유도제 또는 억제제와 함께 투여하면 이 약의 약동학에 영향을 미칠 수 있다.

1) 강력한 CYP3A4 유도제와의 상호작용

이 약을 강력한 CYP3A4 효소 유도제인 리팜피신과 함께 병용한 결과 이 약의 AUC 및 Cmax가 각각 약 93% 및 79% 감소하였다. 이러한 상호작용은 이 약의 효과를 감소시키므로 이 약은 카르바마제핀, 엔잘루타마이드, 미토탄, 페노바르비탈, 페니토인, 리팜피신 및 세인트존스워트 등의 강력한 CYP3A4 효소 유도제와 병용되어서는 안된다. 이들 의약품의 장기 투여가 필요할 것으로 예상되는 환자의 경우 이 약으로 치료받지 않아야 한다. 이미 이 약을 사용하고 있는 환자에게 단기간 함께 투여해야 한다면 질병 활동성이 재발하는 모든 경우에 대해 환자를 면밀히 모니터링해야 한다.

2) 이 약에 미치는 중등도 CYP3A4 유도제의 영향

이 약을 중등도의 CYP3A4 유도제(예컨대 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린 및 모다피닐)와 함께 사용할 때는 주의하고 이 약의 유익성 및 위해성을 주의 깊게 평가한다.

3) 이 약에 미치는 강력한 CYP3A4 억제제의 영향

이 약을 강력한 CYP3A4 효소 억제제인 이트라코나졸과 함께 투여한 결과 이 약의 AUC 및 Cmax가 각각 약 2.2배 및 1.9배만큼 증가하게 되었다. 따라서 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용투여할 때에는 이 약의 용법용량을 조절해야 한다(용법용량 중 용량관리 참조). 또한 이 약으로 치료받고 있는 환자에게는 강력한 CYP3A4 효소 억제제(예컨대 보세프레비르, 클라리트로마이신, 코니팍탄, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 미베프라딜, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리트로마이신 및 보리코나졸)를 주의해서 사용해야 한다. 이 약의 높아진 노출로 인한 잠재적 부작용 증가에 대해 환자를 모니터링해야 한다.

자몽 및 자몽 주스는 이 약의 농도를 높일 수 있기 때문에, 이 약으로 치료받는 환자의 경우 자몽 및 자몽 주스를 피해야 한다.

4) 다른 의약품에 미치는 이 약의 영향

이 약은 생체 내 CYP3A4의 약한 억제제로 CYP3A4 기질인 동반 의약품의 혈장 노출을 높일 수 있다. 약물 치료영역(therapeutic index)이 좁은 CYP3A4 기질(예컨대 알펜타닐, 시클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 시롤리무스 및 타크롤리무스)을 이 약과 함께 사용할 때는 주의한다. 치료영역이 좁은 각 의약품의 첨부문서에 따라 환자를 관리해야 한다.

5) 민감성 P-당단백질(P-gp) 기질에 미치는 마크로골글리세롤히드록시스테아레이트의 영향

생체이용률이 상대적으로 낮은 민감성 P-gp 기질(예컨대 다비가트란에텍실레이트)에 미치는 첨가제인 마크로골글리세롤히드록시스테아레이트의 임상적으로 유의한 영향을 배제할 수 없다. 이 약으로 치료받고 있는 환자에게 생체이용률이 낮은 P-gp 기질을 사용할 때는 주의한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에게 이 약을 사용한 자료는 없다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다(13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상시험 안전성 정보 참조). 임부 및 피임법을 사용하지 않는 가임 여성에게 이 약을 권장하지 않는다.

2) 수유부

이 약은 수유 중인 동물의 모유에서 측정되지 않았지만, 수유를 받은 새끼 동물의 혈장에서 이 약이 검출되었으며 새끼에 미치는 명백한 영향은 없었다.

신생아/유아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 유아에 대한 수유의 유익성과 여성에 대한 치료의 유익성을 고려하여 수유를 중단할지 이 약 치료를 중단하거나 제한할 지 결정해야 한다.

3) 생식능력

인간의 생식능력에 미치는 이 약의 영향과 관련된 자료는 없다. 동물 자료에서 수컷 또는 암컷 생식능력에 미치는 영향은 확인되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 고령자에 대한 투여

고령 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 임상시험에서 65세 이상의 환자와 65세 미만의 성인 환자 가운데 안전성 프로파일은 유사하였다.

8. 간장애 및 신장애 환자

경증(차일드-퍼 분류 A) 또는 중등증(차일드-퍼 분류 B) 간장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나, 중증 간장애(차일드-퍼 분류 C) 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다.

신장 기능에 따른 용량 조절은 필요하지 않다. 그러나 eGFR이 15mL/min/1.73m² 미만인 환자, 투석 중이거나 투석 또는 혈장 교환이 필요한 ANCA 관련 혈관염 환자는 임상시험에 포함되지 않았다.

9. 운전 및 기계조작능력에 대한 영향

이 약은 운전하는 능력과 기계를 사용하는 능력에 영향을 미치지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

이 약은 용량 제한 독성의 증거 없이 7일 동안 200mg (1일 2회, 1회 100mg으로 투약함)의 최대 일일 총 용량으로 건강한 시험대상자에서 연구되었다. 과량투여의 경우에는 유해효과의 모든 징후나 증상에 대해 환자를 모니터링하도록 권장하며, 적절한 증상치료 및 지지요법을 제공한다.

11. 적용상의 주의

이 약에는 위장 장애와 설사를 유발할 수 있는 마크로폴글리세롤히드록시스테아레이트(폴리에틸렌글리콜글리세롤히드록시스테아레이트)가 들어 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.