

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 중증 신장에 환자 및 말기 신장질환 환자(투여경험이 없음)
- 2) 중등증 또는 중증 심장병 환자(투여경험이 없음)

2. 이상반응

1) 다음과 같은 주요한 이상반응이 관찰되었다(‘3. 일반적 주의’ 참조).

- (1) 출혈
- (2) 감염
- (3) 혈구감소증
- (4) 제2원발성 암
- (5) 심방세동

2) 약물이상반응에 대한 전반적 요약

(1) 아칼라브루티닙을 단독으로 투여받은 1,040명의 혈액암 환자 통합 자료에서,

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 감염(66.7%), 두통(37.8%), 설사(36.7%), 멍(34.1%), 근골격 통증(33.1%), 오심(21.7%), 피로(21.3%), 기침(21%) 및 발진(20.3%)이었다.

- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 감염(17.6%), 백혈구감소증(14.3%), 중성구감소증(14.2%) 및 빈혈(7.8%)이었다.

- 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 환자는 9.3%였으며, 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 폐렴, 혈소판 감소증 및 설사였다. 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 4.2%에서 보고되었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 B형 간염 재활성화, 패혈증 및 설사였다.

(2) 아칼라브루티닙과 오비누투주마를 병용투여한 223명의 만성 림프구성 백혈병(CLL) 환자에서

- 중증도에 관계없이 20% 이상 보고된 약물이상반응은 감염(74%), 근골격 통증(44.8%), 설사(43.9%), 두통(43%), 백혈구감소증(31.8%), 중성구감소증(31.8%), 기침(30.5%), 피로(30.5%), 관절통(26.9%), 오심(26.9%), 어지러움(23.8%) 및 변비(20.2%)였다.

- 5% 이상 보고된 Grade 3 이상의 약물이상반응은 백혈구감소증(30%), 중성구감소증(30%), 감염(21.5%), 혈소판감소증(9%) 및 빈혈(5.8%)이었다.

- 이상반응으로 인하여 투여를 중단한 환자는 10.8% 였으며, 투여 중단을 야기한 주요 이상반응은 폐렴, 혈소판 감소증 및 설사였다. 이상반응으로 인한 복용량 감소는 환자의 6.7%에서 보고되었으며, 투여 용량 감소를 야기한 주요 이상반응은 중성구 감소증, 설사 및 구토였다.

3) 이상반응 표 목록

혈액암에 대한 치료로 아칼라브루티닙을 투여받은 환자의 임상 시험에서 보고된 약물이상반응은 다음과 같다. 통합 자료에서 아칼라브루티닙 투여기간의 중앙값은 26.2개월이었다.

약물이상반응을 MedDRA 기관계 분류에 따라 정리하였다. 각 기관계에서는 이상반응을 빈도별로 분류하여, 빈도가 높은 약물이상반응부터 MedDRA 용어로 기재하였다. 빈도는 CIOMS III에 따라 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($> 1/100$, $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); 매우 드물게 발생 ($< 1/10,000$); 빈도 불명(이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

표 2. 아칼라브루티닙을 단독으로 투여받은 혈액암 환자에서 보고된 약물이상반응(n=1,040)

기관계 분류	약물이상반응	빈도	
		모든 등급	3등급 이상 ⁺
감염 및 기생충 감염	상기도 감염	매우 흔하게(22%)	0.8%
	부비동염	매우 흔하게(10.7%)	0.3%
	폐렴	흔하게(8.7%)	5.1%
	요로감염	흔하게(8.5%)	1.5%
	기관지염	흔하게(7.6%)	0.3%
	비인두염	흔하게(7.4%)	0%
	헤르페스 바이러스 감염	흔하게(5.9%)	0.7%
	아스페르길루스 감염	흔하지 않게(0.5%)	0.4%
	B형 간염 재활성화	흔하지 않게(0.1%)	0.1%
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	제2 원발성암 ⁺	매우 흔하게(12.2%)	4.1%
	비흑색종 피부암 ⁺	흔하게(6.6%)	0.5%
	비흑색종 피부암을 제외한 제2 원발성암 ⁺	흔하게(6.5%)	3.8%
혈액 및 림프계 장애	중성구감소증	매우 흔하게(15.7%)	14.2%
	빈혈	매우 흔하게(13.8%)	7.8%
	혈소판감소증	흔하게(8.9%)	4.8%
	림프구감소증	흔하지 않게(0.3%)	0.2%
대사 및 영양 장애	중량 용해 증후군 [±]	흔하지 않게(0.5%)	0.4%
	두통	매우 흔하게(37.8%)	1.1%

신경계 장애	어지러움	매우 흔하게(13.4%)	0.2%
심장 장애	심방 세동/조동 ⁺	흔하게(4.4%)	1.3%
혈관 장애	명 ⁺ 타박상 점상출혈 반상출혈	매우 흔하게(34.1%) 매우 흔하게(21.7%) 매우 흔하게(10.7%) 흔하게(6.3%)	0% 0% 0% 0%
	출혈/혈종 ⁺ 위장관출혈 두개강내출혈	매우 흔하게(12.6%) 흔하게(2.3%) 흔하게(1%)	1.8% 0.6% 0.5%
	비출혈	흔하게(7%)	0.3%
위장관 장애	설사	매우 흔하게(36.7%)	2.6%
	오심	매우 흔하게(21.7%)	1.2%
	변비	매우 흔하게(14.5%)	0.1%
	구토	매우 흔하게(13.3%)	0.9%
	복통 ⁺	매우 흔하게(12.5%)	1%
피부 및 피하조직 장애	발진 ⁺	매우 흔하게(20.3%)	0.6%
근골격 및 결합조직 장애	근골격 통증 ⁺	매우 흔하게(33.1%)	1.5%
	관절통	매우 흔하게(19.1%)	0.7%
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로	매우 흔하게(21.3%)	1.7%
	무력증	흔하게(5.3%)	0.8%
임상 검사 [¶]	헤모글로빈 감소 [§]	매우 흔하게 (42.6%)	10.1%
	절대 중성구 수 감소 [§]	매우 흔하게 (41.8%)	20.7%
	혈소판 감소 [§]	매우 흔하게 (31.1%)	6.9%
<p>* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03에 따름.</p> <p>⁺ 다중 약물이상반응 용어 포함</p> <p>[±] ASCEND 시험의 아칼라브루티닙 투여군에서 약물로 인한 종양 용해 증후군이 1건 관찰되었다.</p> <p>[§] 이상반응 보고가 아닌 실험실 검사 소견의 발생률</p> <p>[¶] CTCAE 등급 변화로 나타나는 시험 결과에 근거한 소견</p>			

표 3. 아칼라브루티닙과 오비누투주마를 병용 투여받은 CCL 환자에서 보고된 약물이상반응(n=223)

기관계 분류	약물이상반응	빈도	
		모든 등급	3등급 이상 ⁺
	상기도감염	매우 흔하게(31.4%)	1.8%
	부비동염	매우 흔하게(15.2%)	0.4%
	비인두염	매우 흔하게(13.5%)	0.4%
	요로감염	매우 흔하게(13%)	0.9%
	폐렴	매우 흔하게(10.8%)	5.4%
	기관지염	흔하게(9.9%)	0%

감염 및 기생충 감염	헤르페스 감염 ⁺	흔하게(6.7%)	1.3%
	진행 다초점 백색질 뇌증	흔하지 않게(0.4%)	0.4%
	B형 간염 재활성화	흔하지 않게(0.9%)	0.1%
	아스페르길루스 감염 ⁺	매우 드물게(0%)	0%
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물	제2 원발성암 ⁺	매우 흔하게(13%)	4.0%
	비흑색종 피부암 ⁺	흔하게(7.6%)	0.4%
	비흑색종 피부암을 제외한 제2 원발성암 ⁺	흔하게(6.3%)	3.6%
혈액 및 림프계 장애	중성구감소증	매우 흔하게(31.8%)	30%
	혈소판감소증	매우 흔하게(13.9%)	9%
	빈혈	매우 흔하게(11.7%)	5.8%
	림프구감소증	흔하지 않게(0.4%)	0.4%
대사 및 영양 장애	중양 용해 증후군 [±]	흔하지 않게(1.8%)	1.3%
신경계 장애	두통	매우 흔하게(43%)	0.9%
	어지러움	매우 흔하게(23.8%)	0%
심장 장애	심방 세동/조동 ⁺	흔하게(3.1%)	0.9%
혈관 장애	멍 ⁺ 타박상 점상출혈 반상출혈	매우 흔하게(38.6%) 매우 흔하게(27.4%) 매우 흔하게(11.2%) 흔하게(3.1%)	0% 0% 0% 0%
	출혈/혈종 ⁺ 위장관출혈 두개강내출혈	매우 흔하게(17.5%) 흔하게(3.6%) 흔하게(0.9%)	1.3% 0.9% 0%
	비출혈	흔하게(8.5%)	0%
	설사	매우 흔하게(43.9%)	4.5%
위장관 장애	오심	매우 흔하게(26.9%)	0%
	변비	매우 흔하게(20.2%)	0%
	구토	매우 흔하게(19.3%)	0.9%
	복통 ⁺	매우 흔하게(14.8%)	1.3%
피부 및 피하조직 장애	발진 ⁺	매우 흔하게(30.9%)	1.8%
근골격 및 결합조직 장애	근골격 통증 ⁺	매우 흔하게(44.8%)	2.2%
	관절통	매우 흔하게(26.9%)	1.3%
전신 장애 및 투여 부위 상태	피로	매우 흔하게(30.5%)	1.8%
	무력증	흔하게(7.6%)	0.4%
임상 검사 [¶]	절대 중성구 수 감소 [§]	매우 흔하게(57.4%)	35%
	혈소판 감소 [§]	매우 흔하게(46.2%)	10.8%
	헤모글로빈 감소 [§]	매우 흔하게(43.9%)	9%
<p>* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03에 따름.</p> <p>⁺다중 약물이상반응 용어 포함</p>			

‡ ASCEND 시험의 아칼라브루티닙 투여군에서 약물로 인한 중앙 용해 증후군이 1건 관찰되었다.
§ 이상반응 보고가 아닌 실험실 검사 소견의 발생률
¶ CTCAE 등급 변화로 나타나는 시험 결과에 근거한 소견

3. 일반적 주의

1) 출혈

아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 혈소판 감소증 유무와 관계없이, 중추 신경계 및 위장관계 출혈을 포함하는 중대한 출혈 사건이 발생하였다.

출혈 사건의 기전은 잘 확립되어 있지 않다.

항혈전제를 투여한 환자들은 출혈 위험이 증가할 수 있다. 항혈전제 사용에 주의하며, 항혈전제를 반드시 병용해야 하는 경우에는 출혈 징후에 대한 추가 모니터링을 고려한다. 와파린이나 다른 비타민 K 저해제는 이 약과 병용하지 않는다.

수술 전후 3일 이상 이 약을 중단하는 것의 유익성/위해성을 고려한다.

2) 감염

아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 치명적 사건을 포함하는 중대한 감염이 발생하였다. 이는 3등급 이상의 중성구감소증이 없는 환자에서 현저하게 발생하였고(중성구감소성 감염은 전체 환자의 1.9%에서 보고됨), B형 간염 바이러스, 헤르페스 조스터 바이러스의 재활성화, 아스페르길루스증, 진행 다초점 백색질 뇌증(progressive multifocal leukoencephalopathy; PML) 등을 포함한다.

기회 감염의 위험이 높은 환자에 대한 예방을 고려하도록 하며, 감염의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고, 적절한 의학적 치료를 한다.

이 약으로 치료를 시작하기 전에 B형 간염 바이러스(HBV) 상태를 평가하여야 한다. HBV 감염 검사에서 양성인 환자는 B형 간염 치료 전문가와 상담이 권장된다. 환자가 B형 간염 혈청 검사에서 양성인 경우, 치료를 시작하기 전에 간 질환 전문가와 상담해야 하고, B형 간염 재활성화를 막기 위해 환자는 지역 의료기준에 따라 모니터링 및 관리되어야 한다.

신경학적, 인지적 또는 행동학적 증상이나 징후가 새롭게 나타나거나 악화되는 환자에 대해서는 PML의 가능성을 고려한다. PML이 의심되는 경우에는 이 약의 투여를 일시 중단하고 적절한 진단평가를 실시한다.

3) 혈구 감소증

아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 3등급 이상의 혈구 감소증(호중구감소증, 빈혈, 혈소판감소증 등 포함)이 발생하였으므로, 전체 혈구 수를 정기적으로 모니터링하고 필요시 용법용량에 따라 용량 감량, 일시 중단 또는 투여 중단한다.

4) 제2 원발성 암

아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 피부암 및 비피부암을 포함하는 2차 원발성 암이 발생하였다. 피부암이 가장 흔하게 보고되었다. 환자의 피부암 형태에 대해 모니터링하고 필요시 햇빛에 노출되지 않도록한다.

5) 심방 세동/심장 부정맥

아칼라브루티닙을 단독 또는 병용요법으로 투여받은 혈액암 환자에서 심방세동/조동 및 중대한 심장 부정맥이 보고되었다. 심방 세동 및 심방 조동의 증상(두근거림, 어지러움, 실신, 흉통, 호흡곤란 등)을 모니터링하고 심전도를 적절히 확보하고, 적절히 관리한다.

이 약 복용 중 심방세동이 발생한 환자에 대해서는 혈전색전증의 위험인자를 면밀히 조사하도록 하며, 고위험 환자에 대해서는 잘 조절된 항응고제 사용과 이 약을 대체할 수 있는 치료법을 고려한다.

4. 상호작용

아칼라브루티닙과 활성대사체는 CYP3A4에 의해 일차적으로 대사되고, P-gp과 BCRP의 기질이다.

1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 약물

(1) CYP3A/P-gp억제제

건강한 성인(N=17)에게 아칼라브루티닙을 강한 CYP3A/P-gp 억제제(이트라코나졸 200 mg을 5일간 1일 1회 투여)와 병용투여하였을 때, 아칼라브루티닙의 Cmax 및 AUC가 단독투여에 비하여 각각 3.7배 및 5.1배 증가되었다.

강한 CYP3A/P-gp 억제제(케토코나졸, 코니밥탄, 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 리토나비르, 텔라프레비르, 포사코나졸, 보리코나졸 등)와의 병용 투여는 피한다. 강한 CYP3A/P-gp 억제제를 단기간 투여하여야 하는 경우에는 이 약을 일시 중단한다.

CYP3A 억제제와 병용투여하는 경우에는 이상반응에 대한 면밀한 모니터링을 실시한다.

2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물

(1) CYP3A 유도제

건강한 성인(N=24)에게 아칼라브루티닙을 강한 CYP3A 유도제(리팜피신 600 mg을 9일간 1일 1회 투여)와 병용투여하였을 때, 아칼라브루티닙의 Cmax 및 AUC가 단독투여에 비하여 각각 68% 및 77% 감소되었다.

강한 CYP3A 유도제(페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀 등) 및 아칼라브루티닙의 혈중 농도를 예상치 못하게 감소시킬 수 있는 세인트존스워트와의 병용투여는 피한다.

(2) 위산 감소제

아칼라브루티닙 100mg 정제를 프로톤 펌프 억제제(라베프라졸 20mg 1일 2회 3일간)와 함께 사용했을 때 약동학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 이 약은 위산 감소제(프로톤 펌프 억제제, H2 수용체 길항제, 제산제)와 병용투여할 수 있다.

3) 이 약으로 인하여 혈중 농도가 변화할 수 있는 약물

(1) CYP3A 기질

In vitro 자료에 따르면 아칼라브루티닙이 CYP3A4 억제제로 작용할 가능성을 배재할 수 없다. 아칼라브루티닙은 CYP3A4 기질인 약물의 노출을 증가시킬 수 있으므로, 치료역이 좁은 CYP3A4의 기질(사이클로스포린, 에르고타민, 피모자이드 등)과 병용투여할 때에는 주의한다.

(2) CYP1A2 기질

In vitro 자료에 따르면 이 약은 CYP1A2를 유도한다. 이 약과 병용투여시 CYP1A2 기질인 약물(테오필린, 카페인 등)의 노출이 감소할 수 있다.

(3) 아칼라브루티닙 및 활성대사체(ACP-5862)의 약물수송시스템에 대한 영향

이 약은 장 BCRP를 억제하여 병용 투여된 BCRP 기질(메토트렉세이트 등)의 노출을 증가시킬 수 있다. 위장관에서의 상호작용 가능성을 최소화하기 위해 메토트렉세이트와 같은 치료역이 좁은 경구 BCRP 기질은 이 약과 6시간 간격을 두고 투여한다.

활성대사체인 ACP-5862는 MATE1을 억제하여 병용 투여된 MATE1 기질(메트포르민 등)의 노출을 증가시킬 수 있다. MATE1에 의해 소실되는 메트포르민과 같은 약물을 병용투여하는 경우에는 노출이 증가하여 내약성에 변화가 생기는지 여부를 모니터링한다.

표 4. CYP3A 억제제/유도제

	병용 투여 약물	이 약의 권장 사용
		병용투여를 피한다.

CYP3A 억제제	강한 CYP3A 억제제	강한 CYP3A 저해제를 단기간(7일 이내) 사용하여야 하는 경우에는 이 약을 일시중단한다.
	중등도 CYP3A 억제제	중등도 CYP3A 저해제를 병용투여하는 경우에는 이상반응을 면밀히 모니터링한다.
	약한 CYP3A 억제제	용량조절은 필요하지 않다.
CYP3A 유도제	강한 CYP3A 유도제	병용을 피한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신

이 약은 임신 중 사용해서는 안되며, 가임 여성에게는 이 약을 투여하는 동안 피임하도록 교육한다.

임부에서 이 약의 사용경험은 충분하지 않다.

동물실험 결과를 바탕으로 유추할 때, 임신 중 이 약을 복용하는 것은 태아에게 위해를 가할 수 있다. 랫드에서 난산이, 토끼에서 태아 성장 감소가 관찰되었다.

2) 수유부

이 약이 사람에서 유즙으로 이행되는지 여부는 확인되지 않았고, 이 약이 수유를 받는 영아 또는 유즙 생산에 미치는 영향에 관련된 자료는 없다.

랫드를 이용한 동물실험에서 아칼라브루티닙 및 활성 대사체가 랫드의 유즙에서 확인되었다.

젖먹이 아기에게 대한 위해성을 배제할 수 없으므로, 수유부는 이 약 투여 중 및 마지막 투여 후 2일간 수유를 중지한다.

3) 수태능

이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 랫드를 이용한 비임상시험에서 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

연령에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

아칼라브루티닙을 단독 투여받은 혈액암 환자(1,040명) 중 41%는 65세 이상 75세 미만이었으며, 22%는 75세 이상이었다. 아칼라브루티닙을 오비누투주맙과 병용요법으로 투여받은 CLL 환자(223명) 중 47%는 65세 이상 75세 미만이었으며, 26%는 75세 이상이었다.

65세 이상 환자와 65세 미만 환자에서 임상적으로 의미 있는 안전성 또는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.

8. 과량투여

아칼라브루티닙의 과량투여에 대한 특별한 치료는 없으며, 과량 투여의 증상은 확립되지 않았다. 과량 투여 발생시, 환자의 이상반응 징후 또는 증상을 면밀히 모니터링하고, 적절한 대증 치료를 실시한다.

9. 운전 및 기계 사용시 주의사항

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향이 없거나 미미하다. 하지만, 아칼라브루티닙 투여 중 피로 및 현기증이 보고되었고, 이러한 증상들을 나타내는 환자는 운전 또는 기계 사용시 주의해야 한다. 이러한 증상이 나타나는 경우에는 증상이 사라질 때까지 운전이나 기계 조작은 피한다.

10. 보관 및 취급상 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 습기로부터의 보호를 위해 원래의 용기에 보관하도록 한다.