

사용상의주의사항

1. 경고

1) 혈구 수 감소

이 약의 투여는 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증을 포함한 혈액학적 이상반응을 일으킬 수 있다. 전체 혈구 수 측정은 이 약 투여 시작 전에 반드시 수행되어야 한다.

혈소판 수가 $50,000/\text{mm}^3$ 미만 또는 절대 호중구 수가 $500/\text{mm}^3$ 미만인 경우 치료를 중단해야 한다.

투여 시작 시, $200,000/\text{mm}^3$ 미만의 저혈소판 수치의 골수섬유화증 환자들에서 치료 중 혈소판감소증이 더 잘 발생하는 것으로 관찰되었다. 혈소판감소증은 일반적으로 가역적이며 용량을 감소시키거나 투약을 일시적으로 중단함으로써 조절할 수 있다. 그러나 임상적으로 필요한 경우 혈소판 수혈을 할 수 있다.

빈혈이 발생한 경우 수혈이 필요할 수 있다. 빈혈 발생 시 용량 조정 또는 투여 중단도 고려되어야 한다.

호중구 감소증(절대 호중구 수(ANC) $500/\text{mm}^3$ 미만)은 일반적으로 가역적이며 대개 이 약의 투여를 일시적으로 중단함으로써 조절할 수 있다.

임상적으로 필요할 경우 전체 혈구 수를 모니터링 해야 하며 용량 조정도 필요할 수 있다. ('용법·용량', '3. 이상반응' 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 이 약의 첨가제에 과민반응 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 이상반응

○ 골수섬유화증

골수섬유화증 환자에 대한 이 약의 안전성은 2개의 임상 3상 연구인 COMFORT-I 및 COMFORT-II의 장기 추적 데이터에 의해 평가되었다. 장기 추적 데이터에는 이 약에 최초로 무작위배정 받은 301명 환자의 데이

터와 대조군에 포함되었다가 교차(cross-over) 후 이 약을 투여받은 156명 환자로부터 얻은 데이터를 포함한다. 골수섬유화증 환자에 대한 이상 반응 빈도의 기준이 되는 이 약 투여 기간 중앙값은 30.5 개월(범위: 0.3 ~ 68.1개월)이었다.

가장 흔하게 보고된 이상 반응은 빈혈(83.8%)과 혈소판감소증(80.5%)이었다.

혈액학적 이상 반응(모든 등급)은 빈혈(83.8%), 혈소판감소증(80.5%), 호중구감소증(20.8%)을 포함한다. 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증의 발생은 투여 용량과 관계가 있었다.

가장 흔한 비혈액학적 이상 반응은 멍(33.3%), 어지러움(21.9%), 요로감염(21.4%) 이었다.

이상반응으로 확인되는 가장 흔한 비혈액학적 검사치 이상은 ALT 상승(40.7%), AST 상승(31.5%), 고중성지방혈증(25.2%)이었다. 그러나, CTCAE 3등급 또는 4등급의 고중성지방혈증, AST 상승과 4등급의 ALT 상승은 관찰되지 않았다.

이 약과의 인과관계와는 무관하게, 이상사례로 인하여 이 약 투여를 중단한 환자는 30.0%였다.

○ 진성적혈구증가증

진성적혈구증가증 환자에 대한 이 약의 안정성은 두 개의 임상 3상 연구 RESPONSE 및 RESPONSE 2의 장기 추적 데이터에 의해 평가되었다. 장기 추적 데이터에는 이 약에 최초로 무작위배정 받은 184명 환자의 데이터와 대조군에 포함되었다가 교차(cross-over) 후 이 약을 투여 받은 156명 환자로부터 얻은 데이터를 포함한다. 진성적혈구증가증에 대한 이상 반응 빈도의 기준이 되는 이 약 투여 기간의 중앙값은 41.7 개월(범위: 0.03 ~ 59.7개월)이었다.

가장 흔하게 보고된 이상 반응은 빈혈(61.8%)과 ALT 상승(45.3%)이었다.

혈액학적 이상반응(모든 등급)은 빈혈(61.8%), 혈소판감소증(25.0%), 호중구감소증(5.3%)을 포함한다. 3-4등급 빈혈은 2.9%, 3-4등급 혈소판감소증은 2.6%로 보고되었다.

가장 흔한 비혈액학적 이상반응은 체중 증가(20.3%), 어지러움(19.4%), 두통(17.9%)이었다.

가장 흔한 비혈액학적 검사치 이상(모든 등급)은 ALT 상승(45.3%), AST 상승(42.6%), 고콜레스테롤혈증(34.7%)이었다. CTCAE 4등급의 ALT 상승, 고콜레스테롤혈증은 관찰되지 않았으며, 1건의 CTCAE 4등급 AST 상승이 관찰되었다.

이 약과의 인과관계와는 무관하게, 이상사례로 인하여 이 약 투여를 중단한 환자는 19.4%였다.

○ 급성 이식편대숙주질환

REACH 1 임상시험

급성 이식편대숙주질환 환자에서 이 약의 안전성을 이 약을 투여받은 환자(n=71)의 자료가 포함된 2상 단일 군 임상시험 REACH 1에서 평가하였다. 이상반응 빈도의 기반이 되는 노출 중앙값은 6.6 주(범위: 0.6 ~ 115.9 주)였다.

전체적으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 빈혈(87.1%), 혈소판감소증(84.1%), 호중구감소증(65.2%)이었다.

이상반응으로 확인되는 혈액학적 검사치 이상은 빈혈(87.1%), 혈소판감소증(84.1%) 및 호중구감소증(65.2%)을 포함한다. 3등급 빈혈은 환자의 51.6%에서 보고되었다(CTCAE v4.03에 따른 4등급은 해당되지 않음). 3등급 및 4등급 혈소판감소증은 각각 24.0% 및 49.2%의 환자에서 보고되었다.

가장 빈번한 비혈액학적 이상반응은 오심(32.4%), 패혈증(22.5%), 고혈압(22.5%)이었다.

이상반응으로 확인되는 가장 빈번한 비혈액학적 검사치 이상은 ALT 증가(50.7%), AST 증가(50.7%)이었다. 대부분은 1등급 및 2등급이었다.

인과관계와 무관하게, 이상사례로 인한 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 32.4%에서 관찰되었다.

REACH 2 임상시험

급성 이식편대숙주질환 환자에서 이 약의 안전성을 이 약에 최초 무작위 배정된 환자(n=152) 및 대조군에 포함되었다가 교차 후 이 약을 투여받은 환자(n=49)의 자료가 포함된 3상 임상시험 REACH 2에서 평가하였다. 이상반응 빈도의 기반이 되는 노출 중앙값은 8.9 주(범위: 0.3 ~ 66.1 주)였다.

전체적으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 혈소판감소증(85.2%), 빈혈(75.0%), 호중구감소증(65.1%)이었다.

이상반응으로 확인되는 혈액학적 검사치 이상은 혈소판감소증(85.2%), 빈혈(75.0%), 호중구감소증(65.1%)을 포함한다. 3등급 빈혈은 환자의 47.7%에서 보고되었다(CTCAE v4.03에 따른 4등급은 해당되지 않음). 3등급 및 4등급 혈소판감소증은 각각 31.3% 및 47.7%의 환자에서 보고되었다.

가장 빈번한 비혈액학적 이상반응은 거대세포바이러스(CMV) 감염(32.3%), 패혈증(25.4%), 요로감염(17.9%)이었다.

이상반응으로 확인되는 가장 빈번한 비혈액학적 검사치 이상은 ALT 상승(54.9%), AST 상승(52.3%), 고콜레스테롤혈증(49.2%)이었다. 대부분은 1등급 및 2등급이었다.

인과관계와 무관하게, 이상사례로 인한 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 29.4%에서 관찰되었다.

○ 만성 이식편대숙주질환

REACH 3 임상시험

만성 이식편대숙주질환 환자에서 이 약의 안전성을 이 약에 최초 무작위 배정된 환자(n=165) 및 대조군에 포함되었다가 교차 후 이 약을 투여받은 환자(n=61)의 자료가 포함된 3상 임상시험 REACH 3에서 평가하였다. 이상반응 빈도의 기반이 되는 노출 중앙값은 41.4 주(범위: 0.7 ~ 127.3 주)였다.

전체적으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 빈혈(68.6%), 고콜레스테롤혈증(52.3%), AST 상승(52.2%)이었다.

이상반응으로 확인되는 혈액학적 검사치 이상은 빈혈(68.6%), 혈소판감소증(34.4%), 호중구감소증(36.2%)을 포함한다. 3등급 빈혈은 환자의 14.8%에서 보고되었다(CTCAE v4.03에 따른 4등급은 해당되지 않음). 3등급 및 4등급 호중구 감소증은 각각 9.5% 및 6.7%의 환자에서 보고되었다.

가장 빈번한 비혈액학적 이상반응은 고혈압(15.0%), 두통(10.2%), 그리고 요로감염(9.3%)이었다.

이상반응으로 확인되는 가장 빈번한 비혈액학적 검사치 이상은 고콜레스테롤혈증(52.3%), AST 상승(52.2%), ALT 상승(43.1%)이었다. 대부분은 1등급 및 2등급이었다. 인과관계와 무관하게, 이상사례로 인한 투여 중단은 이 약을 투여한 환자의 18.1%에서 관찰되었다.

[임상시험에서 보고된 이상 반응 요약]

골수섬유화증 및 진성적혈구증가증 임상시험에서 보고된 이상반응은 <표-1>에 나열되었다. 급성 및 만성 이식편대숙주질환 임상시험에서 보고된 이상반응은 <표-2>에 나열되었다. 모든 이상반응은 MedDRA 장기분류별로, 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 또한, 다음의 방식(CIOMS III)을 이용한 빈도 카테고리를 개별 이상반응에 사용하였다 : 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$).

임상시험 프로그램에서 약물 이상반응의 정도는 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 등급 (1등급=경미한, 2등급=중등도의, 3등급=심각한, 4등급=생명을 위협하거나 장애를 초래, 5등급=사망)을 기반으로 평가되었다.

<표-1> 3상 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 임상시험에서 보고된 약물 이상반응의 발생빈도

이상반응 CTCAE등급 ³	골수섬유화증 환자에서의 이상반응 빈도	진성적혈구증가증 환자에서의 이상반응 빈도
	장기 추적관찰 데이터 COMFORT- I : 256주 COMFORT- II : 256주	장기 추적관찰 데이터 RESPONSE : 256주 RESPONSE-2 : 156주
감염 및 기생충 감염		

요로감염	매우 흔하게	매우 흔하게
대상포진	매우 흔하게	매우 흔하게
폐렴	매우 흔하게	흔하게
결핵	흔하지 않게	-
혈액 및 림프계 이상		
빈혈 ¹		
4등급 ¹	매우 흔하게	흔하지 않게
3등급	매우 흔하게	흔하게
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
혈소판 감소증 ¹		
4등급	흔하게	흔하지 않게
3등급	매우 흔하게	흔하게
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
호중구 감소증 ¹		
4등급	흔하게	흔하지 않게
3등급	흔하게	흔하지 않게
모든 등급	매우 흔하게	흔하게
범혈구 감소증 ²		
	흔하게	흔하게
대사 및 영양 이상		
고콜레스테롤혈증 ¹ 모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
고중성지방혈증 ¹ 1등급	매우 흔하게	매우 흔하게
체중 증가	매우 흔하게	매우 흔하게
신경계 이상		
어지러움	매우 흔하게	매우 흔하게
두통	매우 흔하게	매우 흔하게
위장관계 이상		
변비	매우 흔하게	매우 흔하게
고창	흔하게	흔하게
피부 및 진피층 이상		
멍	매우 흔하게	매우 흔하게
간담도계 이상		
ALT 증가 ¹		
3등급	흔하게	흔하게
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
AST 증가 ¹		
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
혈관 이상		
고혈압	매우 흔하게	매우 흔하게

¹ 빈도는 기저치와 비교하여 새롭게 발생했거나 악화된 실험실적 결과치를 기반으로 함

² 범혈구 감소증은 헤모글로빈 수치 <100g/L, 혈소판 수 <100 x 10⁹ /L, 호중구 수 <1.5 x 10⁹ /L (또는 호중구 수가 없는 경우 2등급의 백혈구 감소)로 정의하며, 실험실적 평가는 동시에 이루어져야 함

³ CTCAE Version 3.0

이 약의 투여 중단 시 골수섬유화증 환자는 피로, 뼈의 통증, 열, 가려움, 야간 발한, 증상성 비장 비대, 체중 감소와 같은 골수섬유화증의 증상이 다시 나타날 수 있다. 임상 시험에서 골수섬유화증 증상 점수가 투여 중단 후부터 7일 이내에 서서히 기저치까지 되돌아왔다.

〈표-2〉 이식편대숙주질환 임상시험에서 보고된 약물 이상반응의 발생빈도

	급성 이식편대숙주질환 (REACH 1) (N=71)			급성 이식편대숙주질환 (REACH 2) (N=201)			만성 이식편대숙주질환 (REACH 3) (N=226)		
이상반응	빈도	모든 등 급 (%)	CTCAE 3 3/4 등 급 (%)	빈도	모든 등 급 (%)	CTCAE 3 3/4 등 급 (%)	빈도	모든 등 급 (%)	CTCAE 3 3/4 등 급 (%)
감염 및 기생충 감염									
CMV 감염	매우 흔 하게	19.7	8.5 / 0	매우 흔 하게	32.3	10.9 / 0.5	-	-	- / -
패혈증	매우 흔 하게	22.5	4.2 / 16.9 ⁴	매우 흔 하게	25.4	4.0 / 17.9 ⁵	-	-	- / -
요로 감염	매우 흔 하게	14.1	8.5 / 0	매우 흔 하게	17.9	6.0 / 0.5	흔하게	9.3	1.3 / 0
BK 바이러스 감염	-	-	- / -	-	-	- / -	흔하게	4.9	0.4 / 0
혈액 및 림프계 이상									
혈소판 감소증 ¹	매우 흔 하게	84.1	24.0 / 49.2	매우 흔 하게	85.2	31.3 / 47.7	매우 흔 하게	34.4	5.9 / 10.7
빈혈 ¹	매우 흔 하게	87.1	51.6 / NA	매우 흔 하게	75.0	47.7 / NA	매우 흔 하게	68.6	14.8 / NA
호중구 감소증 ¹	매우 흔 하게	65.2	29.2 / 15.9	매우 흔 하게	65.1	17.9 / 20.6	매우 흔 하게	36.2	9.5 / 6.7
범혈구 감소증 ^{1,2}	매우 흔 하게	23.9	NA	매우 흔 하게	32.8	NA	-	-	- / -
대사 및 영양 이상									
고콜레스테롤혈증 ^{1,6}	흔하게	1.4	0 / 1.4	매우 흔 하게	49.2	3.3 / 5.9	매우 흔 하게	52.3	5.5 / 0.5
체중 증가	-	-	-	-	-	-	흔하게	3.5	0 / 0
신경계 이상									
두통	매우 흔 하게	21.1	4.2 / 0	흔하게	8.5	0.5 / 0	매우 흔 하게	10.2	1.3 / 0
혈관 장애									
고혈압	매우 흔 하게	22.5	14.1 / 0	매우 흔 하게	13.4	5.5 / 0	매우 흔 하게	15.0	5.3 / 0

위장관계 이상									
리파아제 상승 ¹	-	-	-	-	-	-	매우 흔하게	35.9	9.5 / 0.4
아밀라제 상승 ¹	-	-	-	-	-	-	매우 흔하게	32.4	4.2 / 2.7
오심	매우 흔하게	32.4	5.6 / 0	매우 흔하게	16.4	0.5 / 0	-	-	- / -
변비	-	-	-	-	-	-	흔하게	6.6	0 / 0
간담도계 이상									
ALT 상승 ¹	매우 흔하게	50.7	9.8 / 0	매우 흔하게	54.9	17.6 / 1.5	매우 흔하게	43.1	4.7 / 0.9
AST 상승 ¹	매우 흔하게	50.7	5.8 / 0	매우 흔하게	52.3	7.8 / 0	매우 흔하게	52.2	3.1 / 0.9
근골격계 및 결합 조직 이상									
혈중 CPK 상승 ¹	-	-	-	-	-	-	매우 흔하게	31.1	1.0 / 1.4
신장 및 비뇨기계 이상									
혈중 크레아티닌 상승 ¹	-	-	-	-	-	-	매우 흔하게	38.4	1.3 / 0
¹ 빈도는 기저치와 비교하여 새롭게 발생했거나 악화된 실험실적 결과치를 기반으로 함 ² 범혈구 감소증은 헤모글로빈 수치 <100 g/L, 혈소판 수 <100 x 10 ⁹ /L, 호중구 수 <1.5 x 10 ⁹ /L (또는 호중구 수가 없는 경우 2등급의 백혈구 감소)로 정의하며, 실험실적 평가는 동시에 이루어져야 함. CTCAE 등급은 정의되지 않음. ³ CTCAE Version 4.03 ⁴ 4등급 사건은 4명(5.6%)의 치명적인 사건을 포함함. ⁵ 4등급 패혈증은 16명(8%)의 4등급 패혈증 및 20명(10%)의 5등급 패혈증을 포함함. ⁶ REACH 1 연구에서 콜레스테롤 실험실 매개변수는 수집되지 않았기 때문에 실험실 값이 아닌 AE 자료를 기반으로 작성됨.									

[특정 약물 이상반응에 대한 설명]

빈혈

3상 골수섬유화증 임상시험에서 CTCAE 2등급 이상의 빈혈이 처음 발생하기까지 걸린 시간 중앙값은 1.5개월이었다. 1명의 피험자(0.3%)가 빈혈 때문에 투약을 중단하였다. 이 약 투여 8-12주 이후 헤모글로빈 수치는 기저치에서 최대 약 15-20 g/L까지 감소하였고, 점차 회복되어 기저치에서 약 10 g/L 감소한 수치인 새로운 정상상태에 도달하였다. 이런 경향은 환자가 치료 도중 수혈을 받았는지의 여부와 관계없이 관찰되었다.

COMFORT-I 연구에서, 이 약 투여군의 59.4%, 위약군의 37.1%가 무작위 투여 이후 적혈구 수혈을 받았다. COMFORT-II 연구에서는 이 약 투여군의 51.4%, 적용 가능한 최적의 치료를 받은 군의 38.4%가 농축 적혈구 수혈을 받았다.

이 약으로 진행된 치료적 확증 임상시험들에서, 빈혈 발생 빈도는 골수섬유화증 환자(82.4%)보다 진성적혈구증가증 환자(40.8%)에서 더 낮았다. CTACE 3-4등급 빈혈은 골수섬유화증 환자에서 42.5%, 진성적혈구증가증 환자에서 1.1%로 보고되었다.

급성 이식편대숙주질환의 임상시험에서 빈혈 CTCAE 등급 3은 환자의 51.6%(REACH 1) 및 47.7%(REACH 2)에서 보고되었다. 만성 이식편대숙주질환의 임상시험에서 빈혈 CTCAE 등급 3은 14.8%(REACH 3)에서 보고되었다.

혈소판감소증

3상 골수섬유화증 임상시험에 참여한 피험자에서 3등급 또는 4등급의 혈소판감소증이 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 약 8주였다. 혈소판감소증은 일반적으로 용량을 감소시키거나 투여를 중단할 경우 가역적이었다. 혈소판 수치가 50,000/mm³ 이상으로 회복되기까지 걸린 시간의 중앙값은 14일이었다. 무작위 배정 시험 기간 동안 이 약 투여군의 4.5%와 대조군의 5.8%가 혈소판 수혈을 받았다. 이 약 투여군의 0.7%, 대조군의 0.9%가 혈소판감소증 때문에 투여를 중단했다. 이 약 투여군 중 기저 혈소판 수치가 100,000/mm³ ~ 200,000/mm³ 사이였던 피험자가 200,000/mm³ 초과였던 피험자보다 3등급 또는 4등급의 혈소판 감소증의 발생빈도가 더 높았다(각각 64.2%, 35.4%).

이 약으로 진행된 치료적 확증 임상시험들에서, 혈소판감소증을 경험한 환자 비율은 골수섬유화증 환자(69.8%)에 비해 진성적혈구증가증 환자(16.8%)에서 더 낮았다. 중증 혈소판 감소증(예: CTCAE 3-4등급)의 발생 빈도는 골수섬유화증 환자(11.6%)보다 진성적혈구증가증 환자(3.3%)에서 더 낮았다.

급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 1)에서 3등급 및 4등급의 혈소판감소증이 각각 환자의 24.0% 및 49.2%에서 보고되었다. 급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 2)에서 3등급 및 4등급의 혈소판감소증이 각각 환자의 31.3% 및 47.7%에서 보고되었다. 만성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 3)에서 3등급 및 4등급의 혈소판감소증의 발생빈도는 급성 이식편대숙주질환보다 낮게 보고되었다(5.9% 및 10.7%).

호중구감소증

3상 골수섬유화증 임상시험의 피험자에서 3등급 또는 4등급의 호중구감소증이 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 12주였다. 무작위 배정 시험 기간 동안 피험자의 1.0%가 호중구감소증으로 인해 투여를 일시적으로 중단하거나 용량을 감소시켰다고 보고되었고, 0.3%는 호중구 감소증 때문에 투여를 중단했다.

RESPONSE와 RESPONSE-2 임상시험의 무작위 배정 기간 동안, 진성적혈구증가증 환자 중 3명에서 호중구감소증이 관찰되었고(1.6%), 이 중 한 명은 CTCAE 4등급으로 발전하였다. 장기 추적관찰 기간 동안, 2명의 환자에서 CTCAE 4등급 호중구감소증이 보고되었다.

급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 1)에서 3등급 및 4등급의 호중구감소증이 각각 환자의 29.2% 및 15.9%에서 보고되었다. 급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 2)에서 3등급 및 4등급의 호중구감소증이 각각 환자의 17.9% 및 20.6%에서 보고되었다. 만성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 3)에서 3등급 및 4등급의 호중구감소증의 발생빈도는 급성 이식편대숙주질환보다 낮게 보고되었다(9.5% 및 6.7%).

감염

3상 골수섬유화증 임상시험의 무작위 배정 시험 기간 동안 참여한 피험자의 1.0%에서 3등급 또는 4등급의 요로감염이 보고되었다. 피험자의 1.0%에서 요로성 패혈증이 보고되었고, 1명의 피험자에게서는 신장감염이 보고되었다. 대상포진의 발생 빈도는 4.0% 였다. 장기 추적 관찰 기간 동안, 모든 등급의 요로감염 및 대상포진은 각각 21.4%, 19.7%의 환자에서 보고되었다.

3상 진성적혈구증가증 임상시험의 무작위 배정 시험 기간 동안 3-4등급의 요로감염 1건(0.5%)이 관찰되었다. 대상포진의 발생 빈도는 4.3%였고, 3-4등급의 대상포진 후 신경통 1건이 보고되었다. 장기 추적 관찰 기간 동안, 모든 등급의 요로감염 및 대상포진은 각각 11.8%, 14.7%의 환자에서 보고되었다.

급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 1)에서 3등급의 거대세포바이러스(CMV) 감염이 환자의 8.5% (4등급 사건 없음)에서 보고되었다. CMV 맥락망막염(3등급)을 보고한 1명의 환자에서 장기 침범을 동반한 CMV 감염이 보고되었다. 모든 등급의 패혈성 쇼크를 포함한 패혈증 사건이 환자의 22.5%에서 보고되었다. 급성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 2)에서 3등급 및 4등급의 CMV 감염이 환자의 10.9% 및 0.5% 환자에서 보고되었다. 장기 침범을 동반한 CMV 감염은 매우 소수의 환자에서 보고되었다. 모든 등급의 CMV 대장염, CMV 장염, CMV 위장관계 감염은 각각 4명, 2명, 1명의 환자에서 보고되었다. 모든 등급의 패혈성 쇼크를 포함한 패혈증 발생은 환자의 25.4%에서 보고되었다. 만성 이식편대숙주질환의 임상시험(REACH 3)에서 3등급 요로감염 및 BK 바이러스 감염은 각각 1.3% 및 0.4%의 환자에서 보고되었다.

[자발적 보고 및 문헌에 의한 이상반응]

이 약을 투여한 진성적혈구증가증 환자의 시판 후 자발적 보고 및 문헌을 통해 결핵이 관찰되었다. 보고된 사례는 불확실한 규모의 환자집단에서 보고되었기 때문에 정확한 빈도를 알 수 없으므로 이상반응 빈도는 ‘알 수 없음’으로 분류된다.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 285명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 78.60%(224/285명, 총 761건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 4.21%(12/285명, 13건)	예상하지 못한 약물이상반응 20.00%(57/285명, 81건)
흔하지 않게 (≥0.1%이고 <1%)	각종 위장관 장애	입 궤양 형성	소화불량, 구토, 상복부 통증, 오심, 상복부의 불편감, 입 궤양 형성, 위장관 장애
	전신 장애 및 투여 부위 병태	발열	발열, 통증, 말초 종창
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	기침, 비출혈
	근골격 및 결합조직 장애	-	등허리 통증, 사지 통증, 관절통, 근육통, 근육 연축
	감염 및 기생충 감염	폐렴, 패혈성 쇼크, 비정형 폐렴, 파종 대상포진	비인두염, 패혈성 쇼크, 모낭염, 파종 대상포진
	대사 및 영양 장애	-	고칼륨 혈증, 고요산 혈증, 혈색소증, 당뇨병
	피부 및 피하조직 장애	-	소양증, 반상 출혈, 탈모, 구진, 여드름, 자색반
	각종 신경계 장애	-	지각이상, 졸림, 간대성 근경련
	임상 검사	-	혈액 젖산 탈수소 효소 증가, 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가
	손상, 중독 및 시술 합병증	-	과량 투여
	간담도 장애	-	간염, 급성 간 부전, 황달
	귀 및 미로 장애	-	멀미
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	백혈구증, 비장 비대
	생식계 및 유방 장애	생식기 궤양	생식기 궤양
흔하게 (≥1%이고 <10%)	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	골수 섬유증 진행	-
	각종 위장관 장애	-	설사, 복부 불편감
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	무력증, 피로
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	호흡곤란
	감염 및 기생충 감염	대상포진	-
	대사 및 영양 장애	-	식욕감소

※ 국내 시판 후 이상사례 분석평가 결과

국내 시판 후 이상사례(재심사 이상사례 포함) 보고자료(1989-2023.3.31.)를 토대로 실마리정보 분석·평가 결과 추가적으로 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애- 비출혈(MedDRA ver.26.0)

4. 일반적 주의

1) 감염

이 약을 투여받은 환자에서 심각한 박테리아성, 미코박테리아성, 진균성, 바이러스성 및 그 외의 기회 감염이 발생하였다. 환자는 심각한 감염의 위험성에 대해 평가 받아야 한다. 의사는 이 약을 투여중인 환자에게서 감염의 징후 또는 증상이 나타나는지를 주의 깊게 관찰하고, 있을 경우 즉시 적절한 치료를 시작해야 한다. 선제하는 심각한 감염이 치료되기 전까지는 이 약의 투여를 시작할 수 없다.

이 약을 투여 받은 환자에서 결핵이 보고되었다. 이 약의 치료를 시작하기 전에, 환자는 지역 권고사항에 따라 활동 또는 비활동(잠복) 결핵에 대해 평가받아야 한다.

알라닌 아미노전이효소(ALT) 및 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 상승과 관련이 있거나 없는 B형 간염 바이러스 역가(HBV-DNA 역가)의 증가는 이 약을 투여하는 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자에서 보고되었다. 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자에서 바이러스 복제에 대한 이 약의 효능은 알려지지 않았다. 만성 B형 간염 바이러스 감염 환자는 임상 지침서에 따라서 치료하고 모니터링 해야 한다.

2) 대상포진

의사는 환자에게 대상 포진의 초기 징후와 증상에 대해 교육하고, 증상이 있을 경우 가능한 한 빨리 치료를 받아야 함을 알려야 한다.

3) 진행성 다초점성 백질뇌병증

진행성 다초점성 백질뇌병증(PML)이 이 약을 투여 받은 환자에서 보고되었다. 의사는 진행성 다초점성 백질뇌병증의 신경 정신 증상에 대하여 주의해야 한다. 만약 진행성 다초점성 백질뇌병증이 의심된다면, 이것이 배제되기 전까지 투여를 연기한다.

4) 투여 중단 후, 골수섬유화증 증상의 재발

이 약의 투여 중단 후, 골수섬유화증 증상이 다시 나타날 수 있다. 급성 병발성 질환이 있는 환자가 이 약의 투여를 중단하였을 때 중대한 부작용이 발생한 사례가 보고되었다. 이 약의 갑작스러운 투여 중단이 이러한 부작용 발생에 기여 했는지 여부는 확립되지 않았다. 갑작스러운 투여 중단이 요구되지 않는 한, 이 약의 용량을 점진적으로 감량하는 것을 고려한다.

5) 비흑색종 피부암

기저세포암, 편평상피세포암 및 머켈세포암을 포함하는 비흑색종 피부암(NMSCs)이 이 약으로 치료를 받은 환자에서 보고되었다. 이러한 골수섬유화증 및 진성적혈구증가증 환자의 대부분은 수산화요소(hydroxyurea)의 연장 치료(extended treatment) 및 이전에 비흑색종 피부암 또는 전암성 피부병변(pre-malignant skin lesions)의 병력이 있었다. 이 약과의 인과관계는 확립되지 않았다. 피부암 위험이 증가한 환자들에게는 주기적인 피부검사를 권장한다.

6) 지질이상/상승

이 약의 투여는 총 콜레스테롤, 고밀도지질단백질(HDL), 저밀도지질단백질(LDL), 중성지방을 포함하는 지질 지표의 증가와 연관되어 있다. 임상진료지침에 따라 지질 수치 모니터링과 이상지질혈증의 치료가 권장된다.

7) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)

류마티스 관절염 환자(동 품목의 대상 적응증 아님)의 다른 JAK 억제제 약물의 투여에서 종양괴사인자(TNF) 차단제 대비 심혈관 사망, 심근경색, 뇌졸중을 포함한 MACE의 위험이 증가하였다. 특히 65세 이상의 고령 환자, 현재 또는 과거 흡연자 및 기타 심혈관 위험요인이 있는 환자의 경우 이 약으로 치료를 시작하거나 계속하기 전에 개별 환자에 대한 유익성 및 위험성을 고려해야 한다. 의사는 환자에게 심각한 심혈관계 사건의 증상에 대해 교육하고, 그러한 사건이 발생했을 때 취해야 할 조치에 대해 알려야 한다.

8) 혈전증

류마티스 관절염 환자(동 품목의 대상 적응증 아님)의 다른 JAK 억제제 약물의 투여에서 TNF 차단제 대비 심부 정맥 혈전증(DVT), 폐색전증(PE) 및 동맥 혈전증을 포함한 혈전증 위험이 증가하였다. 혈전증 증상이 있는 환자는 즉시 평가하고 적절한 치료를 받아야 한다.

9) 이차 악성종양

류마티스 관절염 환자(동 품목의 대상 적응증 아님)의 다른 JAK 억제제 약물의 투여에서 TNF 차단제 대비 비흑색종 피부암(NMSC)을 제외한 림프종 및 기타 악성 종양의 위험이 증가하였다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가로 위험성이 증가한다. 특히 알려진 이차 악성 종양(성공적으로 치료된 NMSC 제외)이 있는 환자,

악성 종양이 발생한 환자, 65세 이상의 고령 환자, 현재 또는 과거 흡연자의 경우 이 약으로 치료를 시작하거나 계속하기 전에 개별 환자에 대한 유익성 및 위험성을 고려해야 한다.

5. 상호작용

[이 약의 혈장농도를 바꿀 수 있는 제제]

1) 강력한 CYP3A4 저해제

강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸을 1일 2회 각 200mg씩 4일간 복용한 건강한 피험자에게 이 약 10mg을 단회 투여시 AUC가 91% 증가하였고 반감기는 3.7 시간에서 6.0 시간으로 증가하였다. pSTAT3 억제 정도로 평가한 약력학 활성 변화는 약동학 결과와 일치하였다.

이 약을 강력한 CYP3A4 저해제와 병용 투여할 때 이 약의 일일 총 투여량을 50%로 감소시켜야 한다. 단, 이식편대숙주질환 환자는 예외이다. 이식편대숙주질환 환자에서 강력한 CYP3A4 저해제는 집단약동학 모델의 어떤 파라미터에 대해서도 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 관찰되었다.

환자의 혈구 감소증을 면밀히 모니터링 하고, 유효성과 안전성에 따라 용량을 조정해야 한다. (‘용법·용량’항 참조)

2) 약한 또는 중등도의 CYP3A4 저해제

중등도의 CYP3A4 저해제인 에리트로마이신을 500mg씩 1일 2회 4일간 투여한 건강한 피험자에게 이 약 10mg을 단회 투여시 AUC가 27% 증가하였다. pSTAT3 억제 정도로 평가한 약력학 활성 변화는 약동학 결과와 일치하였다.

약한 또는 중등도의 CYP3A4 저해제와 이 약의 병용 투여 시 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도의 CYP3A4 저해제 투여를 시작할 때는 환자의 혈구 감소증에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

3) 플루코나졸과 같은 이중 중등도 CYP2C9 및 CYP3A4 저해제

CYP2C9 및 CYP3A4 저해제인 플루코나졸을 400mg 단회 투여 후 200mg씩 1일 1회 7일간 투여한 건강한 피험자에게 이 약 10mg을 단회 투여시 이 약의 AUC가 232% 증가하였다. CYP2C9 및 CYP3A4 효소의 이중 저해제 이용 시 50% 용량 감소를 고려해야 한다. 이 약과 플루코나졸을 병용 투여 시 플루코나졸은 1일 200 mg을 초과해서는 안 된다.

4) CYP3A4 유도제

강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀을 600mg씩 1일 1회 10일간 투여한 건강한 피험자에게 이 약 50mg을 단회 투여시 AUC는 71% 감소하였고, 반감기는 3.3 시간에서 1.7 시간으로 감소하였다. pSTAT3 억제 정도

로 평가한 약력학 활성은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 이는 모화합물에 비해 활성 대사체의 상대적인 양이 증가한 것으로 설명될 수 있다.

CYP3A4 유도제와 병용 투여 시 용량 조절은 권장되지 않는다. 강력한 CYP3A4 유도제 병용 중 이 약의 효과가 감소할 때는 점차적으로 용량을 늘릴 것을 고려해볼 수 있다.

5) p-glycoprotein과 그 외의 수송체들

p-gp와 그 외의 수송체와 상호작용하는 물질과 이 약을 병용시 용량 조절은 권장되지 않는다.

[기타 상호작용]

1) CYP3A4 기질

건강한 시험대상자를 대상으로 한 연구에서 이 약은 미다졸람(CYP3A4 기질)과 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 없음을 나타낸다.

2) 경구피임약

건강한 시험대상자를 대상으로 한 연구에서 이 약은 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐을 포함하는 경구피임약의 약동학에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 이러한 피임약과 이 약과의 병용투여로 인해 피임약의 유효성에 영향을 줄 것으로 예측되지 않는다.

6. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 한 적절하고 잘 설계된 연구는 수행되지 않았다. 랫드와 토끼를 대상으로 한 생식시험에서 록소리티닙은 배자독성과 태자독성을 나타냈다. 랫드와 토끼에서 초기형성은 나타나지 않았으나, 임신 중 이 약이 노출된 경우 토끼에서 착상 후 유산이 증가하였고, 랫드와 토끼에서 태자 체중이 감소하였다. 랫드와 토끼에서의 이러한 영향은 AUC를 기반으로 한 사람에서의 최대 권장 용량인 25mg 1일 2회 투여와 비교하여 각각 2배, 0.07배 노출 시 발생하였다.

임신 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 임신 중 이 약을 투여하거나 이 약을 투여받는 중에 임신을 하였다면 환자에게 태아에 대한 위험을 알려야 한다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 이 약이 모유 수유를 한 소아에 미치는 영향이나 모유 생성에 미치는 영향에 대한 데이터는 없다. 수유중인 랫드에 이 약 30mg/kg 단회 투여 시 록소리티닙

또는 그 대사체가 모체 혈장 농도보다 13배 높은 농도로 모유에서 검출되었다. 이 약으로 인해 모유 수유중인 유아에서 중대한 이상 반응의 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다. 이 약을 투여 받는 중에는 수유를 하지 않는 것이 권고된다.

3) 가임 여성

피임

가임 여성에게 이 약이 태아 발달에 해로울 수 있음을 나타내는 동물 실험 결과를 알려야 한다. 가임 여성은 이 약을 투여받는 중에 효과적인 피임법(임신율 <1%의 방법)을 사용해야 한다.

불임

동물 실험에서 랫드의 암컷 또는 수컷의 수태능 또는 생식능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 랫드의 출생 전후 연구에서 1세대 자손의 수태능 또한 영향을 받지 않았다.

7. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량 투여 시 해독제는 없다. 200mg까지 단회투여되었을 때 수용할 만한 급성 내약성을 나타냈다. 권장량 이상의 용량을 반복적으로 투여하였을 때 백혈구감소증, 빈혈, 혈소판감소증을 포함한 골수억제의 위험성이 증가할 수 있다. 이 경우 적절한 지지요법이 수행되어야 한다.

혈액 투석으로 이 약이 혈중에서 제거될 것을 기대하기는 어렵다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것