

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 첨가제 성분에 과민증이 있는 환자

2. 이상반응

1) 다음의 주요 이상반응이 ‘2) 치료적 확증 임상시험에서의 경험’ 중 “(4) 주요 이상반응” 항에 자세히 설명되어 있다(‘3. 일반적 주의’항 참조)

- 혈소판 감소증
- 소화기계
- 말초신경병증
- 말초부종
- 피부계
- 간독성

2) 치료적 확증 임상 시험에서의 경험

임상 시험들은 다양한 조건에 따라 실시되므로, 한 가지 약물의 임상 시험들에서 관찰된 이상반응 발생률을 다른 약물의 임상 시험에서의 발생률과 직접적으로 비교할 수는 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 못할 수도 있다.

(1) 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 다발골수종 환자의 치료에 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용 요법 (TOURMALINE-MM1)

이 약의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 시험의 안전성 모집단은 재발성 및/또는 불응성 다발골수종 환자 720명으로, 이들은 익사조립을 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용하여 투여하거나 (익사조립요법군 361명), 위약을 레날리도마이드 및 덱사메타손과 병용하여 투여하였다 (위약요법군 359명).

익사조립요법군에서 가장 흔하게 보고된(위약요법군에 비해 5% 이상 차이를 나타내는 20%이상) 이상반응은 혈소판 감소증, 호중구 감소증, 설사, 변비, 말초 신경병증, 오심, 말초 부종, 발진, 구토, 기관지염이었다. 익사조립요법군에서 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 혈소판 감소증 (2%), 설사 (3%) 및 기관지염 (2%) 이었다. 말초신경병증이 보고된 환자의 4%, 설사가 보고된 환자의 3%, 혈소판 감소증이 보고

된 환자의 2%에서 3가지 약물 중 한 가지 이상을 영구적으로 중단하였다. 이상반응으로 인한 이 약을 영구적으로 중단한 환자는 10%였다.

표 1은 환자의 5% 이상에서 발생하고, 익사조립요법군과 위약요법군 간에 5% 이상 차이가 있는 비혈액학적 이상 반응을 요약한 것이다.

표1. 환자의 5% 이상에서 발생하고, 익사조립요법군과 위약요법군 간에 5% 이상의 차이를 나타내는 비혈액학적 이상반응(전체, 3등급 및 4등급)-TOURMALINE-MM1

	익사조립 + 레날리도마이드+덱사메타손 (361명)			위약 + 레날리도마이드+덱사메타손 (359명)		
기관계	%			%		
	전체등급	3등급	4등급	전체등급	3등급	4등급
소화기계						
설사	52	10	0	43	3	0
변비	35	< 1	0	28	< 1	0
오심	32	2	0	23	0	0
구토	26	1	0	13	< 1	0
신경계						
말초신경병증 ⁺	32	2	0	24	2	0
근골격계 및 결합조직						
등허리 통증*	27	< 1	0	24	3	0
감염 및 전염						
상기도 감염*	27	1	0	23	1	0
기관지염	22	2	0	17	2	< 1
피부 및 피하조직						
발진 ⁺	27	3	0	16	2	0
전신 및 투여부위 이상						
말초부종	27	2	0	21	1	0

*최종 분석 시점에, 해당 이상반응은 두 군 간에 5% 이상의 차이를 나타내는 기준을 충족하지 않았다.

⁺ preferred terms으로 나타냄

아래의 표 2는 이상반응 및 실험실 검사 자료로부터 통합된 이상반응 정보이다.

표2. 혈소판 감소증 및 호중구 감소증- TOURMALINE-MM1

	익사조립 +	위약 +
--	--------	------

	레날리도마이드+덱사메타손 (361명)		레날리도마이드+덱사메타손 (359명)	
	%		%	
	전체 등급	3-4등급	전체 등급	3-4 등급
혈소판 감소증	85	30	67	14
호중구 감소증	74	34	70	37

대상포진

대상포진은 익사조립요법군 환자에서 6%, 위약요법 환자에서 3%로 보고되었다. 의사 재량에 따라 항바이러스 백신 예방이 허용되었다. 항바이러스 백신 예방을 받은 익사조립요법군 환자에서 대상포진 감염 발생률(1%)은 받지 않은 환자군(10%)에 비해 더 낮았다.

눈의 이상

눈의 이상은 많은 다양한 이상반응 용어로 보고되었으나, 통합하였을 때 그 빈도는 익사조립요법군 환자에서 38% 이었다. 가장 흔한 이상반응은 백내장(15%), 결막염(9%), 흐릿한 시야 (7%) 및 안구건조(6%) 이었다.

(2) 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

이 약의 무작위 배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상 시험의 안전성 모집단은 자가조혈모세포 이식 이후의 다발골수종 환자 653명으로, 이들은 익사조립을 투여하거나(익사조립군 394명), 위약을 투여하였다(위약군 259명).

유지요법에서 익사조립군과 위약군에서 가장 흔하게 보고된(20% 이상) 이상반응은 오심(익사조립군 39%, 위약군 15%), 설사(익사조립군 35%, 위약군 24%), 구토(익사조립군 27%, 위약군 11%), 상기도 감염(익사조립군 26%, 위약군 21%), 관절통 (익사조립군 22%, 위약군 12%)과 발진(익사조립군 21%, 위약군 14%)이었다. 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 폐렴 (6%) 이었다. 이상반응으로 인해 익사조립을 중단한 환자는 1% 미만이었다.

표 3 에는 보고된 이상반응이 신체기관 및 빈도 별로 요약되어 있으며, 빈도는 다음과 같이 정의되었다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$), 알려지지 않음(활용가능한 자료로부터 추정이 불가능함)으로 구분하였다.

표 3. 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법의 익사조립군 환자에서 발생한 이상반응(전체, 3등급 및 4등급)- TOURMALINE-MM3

기관계	전체등급	3등급	4등급
감염 및 전염			

상기도감염	매우 흔하게	흔하지 않게	
폐렴	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
대상포진	매우 흔하게	흔하지 않게	
혈액 및 림프계			
혈소판 감소증 ¹	매우 흔하게	흔하게	흔하게
신경계			
말초신경병증 ²	매우 흔하게	흔하지 않게	
소화기계			
설사	매우 흔하게	흔하게	
오심	매우 흔하게	흔하지 않게	
구토	매우 흔하게	흔하게	
피부 및 피하조직			
발진 ³	매우 흔하게	흔하게	
근골격계 및 결합조직			
관절통	매우 흔하게	흔하지 않게	
전신 및 투여부위 이상			
말초부종	흔하게	흔하지 않게	

* 이 표는 시험군의 5% 이상에서 발생하고 위약군과 5% 이상 발생률의 차이가 있는 이상반응과, 시험군의 발생빈도와 관계없이 중대한 이상반응 또는 3등급 이상의 이상반응이 보고되었고 위약군과 2% 이상 발생률의 차이가 있는 이상반응을 요약한 것이다.

1 PT term 중 혈소판감소증(thrombocytopenia), 혈소판수 감소(platelet count decreased) 포함

2 PT term 중 말초 신경병증(peripheral neuropathy), 말초감각신경병증(peripheral sensory neuropathy), 말초운동신경병증(peripheral motor neuropathy), 말초감각운동신경병증(peripheral sensorimotor neuropathy) 포함

3 기타 분류되지 않는 발진 (HLT rashes, eruptions and exanthems)

(3) 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자를 대상으로 실시한 임상시험(TOURMALINE-MM4)의 안전성 모집단은 702명으로, 이들은 익사조립을 투여하거나(익사조립군 426명), 위약을 투여하였다(위약군 276명)

유지요법에서 익사조립군과 위약군에서 가장 흔하게 보고된(20% 이상) 이상반응은 오심(익사조립군 27%, 위약군 8%), 구토(익사조립군 24%, 위약군 4%), 설사(익사조립군 23%, 위약군 12%) 였다. 환자의 2% 이상에서 보고된 중대한 이상반응은 폐렴 (4%)이었다. 이상반응으로 인해 익사조립을 중단한 환자는 1% 미만이었다.

표 4. 자가 조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법의 익사조립군 환자에서 발생한 이상반응(전체, 3등급 및 4등급)- TOURMALINE-MM4

기관계	전체등급	3등급	4등급
감염 및 전염			
상기도감염	매우 흔하게	흔하게 않게	
폐렴	흔하게	흔하게	
대상포진	흔하게	흔하게 않게	
혈액 및 림프계			...
혈소판 감소증 ¹	흔하게	흔하게	
신경계			
말초신경병증 ²	매우 흔하게	흔하게	
소화기계			
설사	매우 흔하게	흔하게	
오심	매우 흔하게	흔하게 않게	
구토	매우 흔하게	흔하게	
피부 및 피하조직			
발진 ³	매우 흔하게	흔하게	
근골격계 및 결합조직			
관절통	매우 흔하게	흔하게 않게	
전신 및 투여부위 이상			
말초부종	흔하게		

* 이 표는 시험군의 5% 이상에서 발생하고 위약군과 5% 이상 발생률의 차이가 있는 이상반응과, 시험군의 발생빈도와 관계없이 중대한 이상반응 또는 3등급 이상의 이상반응이 보고되었고 위약군과 2% 이상 발생률의 차이가 있는 이상반응을 요약한 것이다.

1 PT term 중 혈소판감소증(thrombocytopenia), 혈소판수 감소(platelet count decreased) 포함

2 PT term 중 말초 신경병증(neuropathy peripheral), 말초감각신경병증(peripheral sensory neuropathy), 말초감각운동신경병증(Peripheral sensorimotor neuropathy) 포함

3 기타 분류되지 않는 발진(HLT rashes, eruptions and exanthems)

(4) 주요 이상반응

① 혈소판 감소증

- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

익사조립요법을 받은 환자의 17%에서 3등급의 혈소판 감소증이 보고되었고, 익사조립요법을 받은 환자의 13%에서 4등급의 혈소판 감소증이 보고되었다. 혈소판 수혈을 받은 비율은 익사조립요법군에서 10%, 위약요법군에서 7%였다.

- 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

3등급의 혈소판 감소증은 익사조립군 환자의 4%에서 보고된 반면, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 4등급의 혈소판 감소증은 익사조립군 환자의 1%, 위약군 환자에서 1%미만으로 나타났다. 혈소판 감소증의 중대한 이상반응은 익사조립군 및 위약군 환자의 1%미만에서 보고되었다.

- 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

3등급의 혈소판 감소증은 익사조립군 환자의 2%에서 보고된 반면, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 익사조립군과 위약군 모두 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

② 소화기계

- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

설사가 익사조립요법군 환자의 52%에서 보고되었고, 위약요법군 환자의 43%에서 보고되었으며, 변비는 각각 35%와 28%, 오심은 32%와 23%, 구토는 26%와 13%에서 각각 보고되었다. 설사로 인해 세 가지 약물 중 한 가지 이상을 중단한 비율은 익사조립요법군의 3%, 위약요법군의 2% 이었다.

③ 말초신경병증

- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

말초 신경병증 이상반응의 대부분은 1등급(익사조립요법군에서 18%, 위약요법군에서 16%) 및 2등급 (익사조립요법군에서 11%, 위약요법군에서 6%)이었다. 3등급의 말초 신경병증 이상반응은 두 요법 모두 2%에서 보고되었고, 4등급 또는 중대한 이상반응은 없었다.

가장 흔하게 보고된 이상반응은 말초 감각 신경병증으로(익사조립요법군 및 위약요법군에서 각각 24%와 17%), 말초 운동 신경병증은 어떤 요법에서도 흔하게 보고되지 않았다(<1%). 말초 신경병증으로 세 가지 약물 중 한 가지 이상을 중단한 비율은 익사조립요법군의 4%, 위약요법군의 1% 미만이었다.

- 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

3등급의 말초 신경병증 이상반응은 익사조립군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 익사조립군 및 위약군 모두 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 상세 불명의 말초 신경병증(익사조립군 및 위약군에서 각각 10%와 8%)이었다. 말초 운동 신경병증은 익사조립군 환자에서는 보고되지 않았고, 위약군 환자의 1%미만에서 보고되었다.

- 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

3등급의 말초 신경병증 이상반응은 익사조립군 환자의 2%에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 익사조립군 및 위약군 모두 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 말초 감각 신경병증으로(익사조립군 및 위약군에서 각각 15%와 9%)이었다. 말초 운동 신경병증은 익사조립군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다.

④ 말초부종

- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

말초 부종은 익사조립투여군 및 위약요법군 환자의 27% 및 21%에서 각각 보고되었다. 말초 부종 이상반응의 대부분은 1등급(익사조립요법군 17%, 위약요법군 14%) 및 2등급(익사조립요법군 7%, 위약요법군 6%)이었다.

3등급의 말초 부종은 익사조립요법군 및 위약요법군 환자의 2%와 1%에서 각각 보고되었다. 말초부종으로 세가지 약물 중 한 가지 이상을 중단한 비율은 두 요법 모두에서 1% 미만이었다.

- 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

3등급의 말초 부종은 익사조립군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 익사조립군 및 위약군 모두 중대한 이상반응을 보고되지 않았다.

- 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

익사조립군 및 위약군 모두 말초 부종의 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

⑤ 피부계

- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

발진은 익사조립요법군의 27%, 위약요법군의 16%에서 보고되었다. 발진 이상반응의 대부분은 1등급(익사조립요법군에서 15%, 위약요법군에서 9%) 또는 2등급(익사조립요법군에서 9%, 위약요법군에서 4%)이었다. 3등급의 발진은 익사조립요법군 환자의 3%, 위약요법군 환자의 2%에서 보고되었다. 중대한 이상반응으로 보고된 발진은 익사조립요법군에서 1%미만으로 보고되었다. 두 군에서 보고된 가장 흔한 형태의

발진은 반구진 발진 및 반점성 발진이었다. 발진으로 인해 세 가지 약물 중 한 가지 이상을 중단한 비율은 두 군 모두에서 1% 미만이었다.

- 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

익사조립군 및 위약군에서 보고된 가장 흔한 형태의 발진은 반구진 발진 및 반점성 발진이었다. 3등급의 발진은 익사조립군 환자의 1%에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 중대한 이상반응은 익사조립군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다.

- 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

익사조립군 및 위약군에서 보고된 가장 흔한 형태의 발진은 반구진 발진 및 반점성 발진이었다. 3등급의 발진은 익사조립군 환자의 2%에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다. 중대한 이상반응은 익사조립군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군 환자에서는 보고되지 않았다.

⑥ 간독성

- 레날리도마이드 및 덱사메타손과의 병용요법 (TOURMALINE-MM1)

약물로 유도된 간손상, 간세포 손상, 지방간, 간 담즙울체 및 간 독성은 익사조립요법군에서 각각 1%미만으로 보고되었다. 간독성은 익사조립요법군의 10%, 위약요법군의 9%에서 보고되었다.

⑦ 폐렴

- 자가조혈모세포 이식을 받은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM3)

3등급의 폐렴은 익사조립군 환자의 6%, 위약군 환자의 4%에서 보고되었다. 4등급의 폐렴은 익사조립군 환자의 1%미만에서 보고되었고, 위약군에서는 보고되지 않았다. 중대한 이상반응은 익사조립군 환자의 6%, 위약군 환자의 4%에서 보고되었다. 익사조립군에서 치명적인 폐렴 한 건이 발생하였다. 폐렴을 포함한 감염과 연관되어 흔하게 발생하는 발열은 익사조립군 및 위약군 환자의 각각 21%와 15%에서 보고되었다.

- 자가조혈모세포 이식을 받지 않은 다발골수종 환자의 유지요법 (TOURMALINE-MM4)

3등급의 폐렴은 익사조립군 환자의 4%, 위약군 환자의 1%에서 보고되었다. 중대한 이상반응은 익사조립군 환자의 4%, 위약군 환자의 1%미만에서 보고되었다. 폐렴을 포함한 감염과 연관되어 흔하게 발생하는 발열은 익사조립군 및 위약군 환자의 각각 11%와 5%에서 보고되었다.

3) 무작위 배정 대조 시험 외에서 보고된 이상반응

다음의 중대한 이상반응은 이 약을 투여한 환자에서 각각 1%미만의 빈도로 보고되었다: 급성 열성 호중구성 피부질환(Sweet증후군), 스티븐스존슨 신드롬, 횡단성 척수염, 가역적 후두부 뇌병증 증후군, 종양 용해 증후군, 혈전성 혈소판 감소성 자반증

4) 시판 후 경험에서 보고된 이상반응

시판 후 경험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다. 해당 이상반응은 불특정 연구에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 신뢰성 있게 빈도를 예측하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것은 일반적으로 가능하지 않다.

- 혈액 및 림프계 장애: 혈전성 미세 혈관 병증

- 피부 및 피하 조직 장애 : 스티븐스존슨 신드롬, 독성 표피 괴사 용해

- 면역계 장애: 아나필락시스 반응, 혈관 부종

5) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 6년 11개월 동안 186명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 80.11%(149/186명, 총 418건)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 7.53%(14/186명, 17건)	예상하지 못한 약물이상반응 29.57%(55/186명, 75건)
흔하게 (1~10% 미만)	각종 위장관 장애	설사	상복부의 불편감
	혈액 및 림프계 장애	발열성 중성구 감소증	빈혈, 발열성 중성구 감소증
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	무력증, 피로, 부종
	피부 및 피하조직 장애	-	소양증
	각종 신경계 장애	-	지각 이상
	대사 및 영양 장애	-	식욕 감소, 섭식 저하
	각종 정신 장애	-	불면
	각종 혈관 장애	-	안면의 홍조
	감염 및 기생충 감염	폐렴, COVID-19 폐렴, 위장염, 패혈증	위장염, 패혈증
	각종 위장관 장애	구토	소화 불량, 복부 불편감, 구내염, 상복부 통증, 치핵
	혈액 및 림프계 장애	혈소판 감소증	-
	인상 검사	혈소판 수 감소	-

흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	만성 신장병, 급성 신 손상
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증	효과 없는 약물, 통증
	손상, 중독 및 시술 합병증	척추 골절	척추 골절
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	폐염증	기침, 폐염증
	피부 및 피하조직 장애	발진	혈관 부종, 다형성 홍반, 자색반, 두드러기
	근골격 및 결합 조직 장애	관절통	근육 쇠약
	각종 신경계 장애	-	어지러움, 감각 저하, 기면
	대사 및 영양 장애	-	고칼륨 혈증
	각종 혈관 장애	-	심부 정맥 혈전증, 혈전증
	귀 및 미로 장애	-	현훈

3. 일반적 주의

1) 혈소판 감소증

이 약의 투여 시 혈소판 감소증이 보고되었다. 혈소판 수치의 최저 수준은 매 28일 주기의 14-21일 사이에 전형적으로 나타나며, 다음 주기 시작 시까지 기저 수준으로 회복된다.

이 약의 투여 기간 중에는 적어도 매월 혈소판 수치를 모니터링한다. 처음 3 주기 동안은 더 자주 모니터링하는 것을 고려한다. 혈소판 감소증이 발생하는 경우, 용량 조절[용법용량 참조] 및 표준의료지침에 따른 혈소판 수혈로 관리한다.

2) 소화기계

이 약의 투여 시 설사, 변비, 오심, 구토가 보고되었으며, 때때로 지사제, 항구토제의 사용 및 지지 요법이 필요하였다. 3 또는 4 등급의 이상반응이 발생하는 경우, 용량을 조절한다.[용법용량 참조]

3) 말초 신경병증

말초 신경병증은 말초 감각 신경병증, 말초 감각 운동 신경병증, 말초 운동 신경병증 및 상세 불명의 말초 신경병증에 대한 보고가 포함되었다.

이 약을 투여받는 환자들의 신경병증 증상에 대해 모니터링을 해야하며, 말초신경병증이 새롭게 나타나거나 악화되는 경우 용량조절이 필요할 수 있다. [용법용량 참조]

4) 말초 부종

이 약의 투여시 말초 부종이 보고되었다. 필요에 따라 근본 원인을 평가하고, 대증 치료를 제공한다. 3 또는 4 등급 증상이 발생하는 경우, 덱사메타손의 허가사항에 따라 덱사메타손 용량을 조절하거나, 이 약의 용법용량을 참조하여 용량을 조절한다. [용법용량 참조]

5) 피부계

이 약의 투여시 발진이 보고되었다. 2등급 이상의 발진이 발생하는 경우, 지지 치료 또는 용량 조절로 관리한다. 치명적인 경우를 포함하여 스티븐스존슨 신드롬과 독성 표피 괴사 용해가 보고되었다. 스티븐스존슨 신드롬 또는 독성 표피 괴사 용해가 발생하면, 이 약의 투여를 중단하고, 임상적으로 권고하는 대로 관리해야 한다. [용법용량 참조]

6) 간독성

이 약 투여시 약물로 유도된 간손상, 간세포 손상, 지방간, 간 담즙울체, 간장애 및 간 독성이 보고되었다. 3 또는 4 등급의 증상에 대해서는 간 효소를 정기적으로 모니터링하고, 용량을 조절한다.[용법용량 참조]

7) 배태자 독성

이 약은 작용 기전 및 동물시험에서의 결과에 근거할 때, 임신한 여성에게 투여하였을 때 태아에게 유해할 수 있다. 이 약을 사용한 임신한 여성에 대한 적절한 대조 임상 시험은 없다. 이 약은 임신한 랫트 및 토끼에게 권장 용량을 투여한 환자에서 관찰되는 노출보다 약간 더 높은 용량으로 투여하였을 때 배태자 독성을 일으켰다.

이 약을 임신 중에 투여하였거나 투여 중에 임신이 되는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 환자에게 통지해야 한다. 임신 가능성이 있는 남성 및 여성 환자들은 치료 기간 및 치료 후 90일 간은 반드시 효과적인 피임법을 실시해야 한다.

4. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 유도제

이 약은 강력한 CYP3A4유도제(리팜핀, 페니토인, 카바마제핀, St. John's Wort)와의 병용투여를 피한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

여성들의 경우, 이 약을 투여하는 동안 피임을 실시해야한다.

위해성 요약

이 약은 작용 기전 및 동물시험에서의 결과에 근거할 때, 임신한 여성에게 투여하였을 때 태아에게 유해할 수 있다. 이 약을 사용한 임신한 여성에 대한 적절한 대조 임상 시험은 없다. 이 약은 임신한 랫트 및 토끼에게 권장 용량을 투여한 환자에게서 관찰되는 노출보다 약간 더 높은 용량으로 투여하였을 때 배태자 독성을 일으켰다.

이 약을 임신 중에 투여하였거나 투여 중에 임신이 되는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 환자에게 통지해야한다.

동물시험 결과

임신한 토끼에 대한 배태자 발달 시험에서, 모체에도 독성을 나타내는 용량에서 (≥ 0.3 mg/kg) 태자 골격 변화 및 비정상(꼬리 척추뼈 융합, 요추 개수, 완전한 과잉 늑골)이 증가하였다. 0.3 mg/kg에 해당하는 토끼에서의 노출은 권장 용량인 4mg에서의 임상적 시간 평균 노출의 1.9배였다. 랫트 용량 범위 결정 배태자 발달 시험에서, 모체 독성을 나타내는 용량에서 태자 체중이 감소하였고, 태자 생존 감소의 경향 및 0.6mg/kg에서 착상 후 소실 증가를 나타내었다. 0.6mg/kg 용량에 해당하는 랫트의 노출은 권장 용량인 4mg에서의 임상 시간 평균 노출의 2.5배였다.

2) 수유부에 대한 투여

이 약 또는 이 약의 대사체가 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않다. 많은 약물들이 유즙으로 이행하므로, 결과적으로 수유를 받는 영아에서 이상반응의 가능성이 있을 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 여성들에게 수유를 중단하도록 지도해야한다.

3) 가임 여성 및 남성

피임: 임신 가능성이 있는 남성 및 여성 환자들은 치료 기간 및 치료 후 90일 간은 반드시 효과적인 피임법을 실시해야 한다. 덱사메타손은 CYP3A4 및 다른 효소와 수송체의 약한 또는 중등도 유도제로 알려져 있다. 이 약과 덱사메타손을 함께 투여하는 경우, 피임효과가 감소할 수 있는 위험을 고려해야 한다. 호르몬 피임법을 사용하는 여성은 차단 피임법도 사용하도록 권고해야한다.

불임: 이 약으로 수태능 시험은 실시되지 않았다. 그러나 랫트와 개에 대한 비임상시험에서 수컷 또는 암컷의 생식기관에 대한 영향은 없었다.

6. 소아에 대한 투여

이 약의 소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상 시험에 포함된 총 환자들 중, 55%는 65세 이상이었으며, 17%는 75세 이상이었다. 이들 고령의 시험대상자와 연령이 낮은 시험 대상자 간에 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 관찰되지 않았으며, 기타 보고된 임상 경험은 고령자와 연령이 낮은 환자 간에 반응의 차이를 확인하지 못하였으나, 일부 고령자에서 더 큰 민감성을 배제할 수 없다.

8. 간장애 환자에 대한 투여

중등증(총 빌리루빈 수치 1.5 ~ 3배 정상상한치) 또는 중증(총 빌리루빈 수치 3배 정상상한치 이상)의 간장애 환자들에서, 평균 곡선 하 면적(AUC)는 정상 간 기능을 가진 환자들에 비해 20% 증가하였다. 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서는 이 약의 시작용량을 3mg로 낮추어야 한다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만) 또는 투석을 요하는 말기 신장애(ESRD) 환자에서, 평균 곡선 하 면적(AUC)는 정상 신기능을 가진 환자에 비해 39% 증가하였다. 따라서 중증의 신장애 환자 또는 투석을 요하는 말기 신장애 환자에서는 이 약의 시작 용량을 3mg로 낮추어야 한다. 이 약은 투석으로 제거되지 않으므로, 투석 시점과 관계없이 투여할 수 있다.

10. 과량 투여 시의 처치

이 약을 복용하는 환자에서 과량 투여가 보고되었다. 과량투여의 증상은 이 약의 알려진 위험과 일반적으로 일치한다. 우발적 과량 투여는 심한 오심, 흡인성 폐렴, 다발성장기부전, 사망과 같은 중대한 이상반응과 관련이 있다고 보고되었다.

이 약의 과량 투여에 대한 알려진 특이적 해독제는 없다. 과량투여가 발생하는 경우, 이상반응을 면밀히 관찰하고 적절한 대증치료를 실시한다.

의료진은 환자와 보호자에게 이 약 복용 시 한번에 한 용량을 처방받은 간격 (즉, 한번에 1캡슐, 28일 주기의 제 1, 8, 15일에 주 1회 경구 투여)에 따라 투여하도록 설명해야 한다. 모든 복용방법 지침을 주의 깊게 따르는 것의 중요성을 치료를 시작하는 환자와 논의하여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 세포독성이 있으므로 캡슐을 열거나 부수어서는 안된다. 캡슐의 내용물에 직접 접촉하는 것을 피해야 하며, 캡슐이 손상된 경우 내용물이 피부나 눈에 직접 닿는 것을 피한다. 만약 피부에 접촉하였을 경우에는 비누와 물을 이용하여 완전히 씻어내고, 눈에 접촉하였을 경우에는 흐르는 물로 완전히 씻어낸다.

