

인레빅™캡슐 (페드라티닙염산염수화물)

원료약품 및 그 분량

1캡슐 (298.75 mg) 중,

유효성분: 페드라티닙염산염수화물(미분화) (별규)..... 117.3 mg (페드라티닙으로서 100 mg)

기타 첨가제: 규화미결정셀룰로오스, 스테아릴푸마르산나트륨, 캡슐

성상

흰색의 과립이 들어있는 상하부 적갈색의 경질 캡슐

효능 · 효과

이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 성인환자의 다음 질병과 관련된 비장비대 또는 증상의 치료

- 일차성 골수섬유증
- 진성적혈구증가증 후 골수섬유증
- 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증

이 약의 유효성을 치료적확증시험에서 입증한 자료는 없다.

용법 · 용량

이 약의 권장 용량은 1일 1회 페드라티닙으로서 400mg이다.

항암제 사용에 숙달된 의사의 감독 하에 이 약의 치료를 시작하고 모니터링 해야한다.

룩소리티닙 치료를 받고 있는 환자는 이 약의 치료를 시작하기 이전에 룩소리티닙의 허가사항에 따라 용량을 서서히 줄여 투여를 중단해야한다.

이 약의 치료를 시작하기 이전과 치료기간 중 주기적으로 베이스라인 티아민(비타민 B1) 검사, 전혈구수, 간 패널, 아밀라아제/리파아제, 혈중 요소 질소 (BUN, blood urea nitrogen) 및 크레아티닌 수치를 확인해야한다. 티아민 결핍증이 있는 환자는 티아민 수치가 정상으로 회복될 때까지 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 또한 베이스라인 혈소판 수치 $50 \times 10^9/L$ 미만, 절대호중구수 $1.0 \times 10^9/L$ 미만인 환자들은 이 약의 치료를 시작하는 것을 권장하지 않는다.

캡슐을 열거나, 부수거나 씹어서 복용해서는 안된다. 가급적 물과 함께 캡슐을 그대로 삼키도록 한다. 음식물 섭취와 관계없이 복용할 수 있으나, 이 약을 고지방식과 함께 투여할 경우 오심과 구토의 발생을 감소시킬 수 있으므로 식후 복용할 것을 권장한다. 치료 첫 8주 동안 예방적으로 항구토제의 사용을 권장하며, 항구토제 치료를 계속할 수 있다.

복용을 놓친 경우에는 다음 날 계획된 정상 용량을 복용해야 한다. 놓친 용량을 보충하기 위해 추가적으로 용량을 복용해서는 안된다.

이 약의 치료는 환자에게 임상적 유의성이 있는 한 계속할 수 있다. 혈액학적 또는 비혈액학적 독성에 대해서 용량조절을 고려해야한다 (표1). 1일 1회 200mg의 용량에 내약성을 보이지 않는 경우에는 이 약의 치료를 중지한다.

용량 조절

혈액학적 독성, 비혈액학적 독성 및 베르니케 뇌병증 관리를 위한 용량 조절이 아래 표1에 나와있다.

1) 티아민 수치에 따른 용량 관리

이 약의 치료를 시작하기 전에 티아민 수치가 낮을 경우 보충해야한다. 치료 중에는 티아민 수치를 정기적으로 평가해야한다 (첫3개월 간은 매 달, 이후 매 3개월 마다).

2) 강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여 시 용량 조절

강력한 CYP3A4저해제의 사용이 불가피한 경우, 이 약의 용량을 200mg으로 조절해야한다. 안전을 위해 환자의 상태를 최소한 1주일 간격으로 주의깊게 모니터링 해야한다.

강력한 CYP3A4저해제와의 병용 투여를 중단한 경우에는 이 약의 용량을 첫 2주 동안은 1일 1회 300mg으로 증량하고, 이후에 내약성을 보이면 1일 1회 400mg으로 증량한다. 이 약과 관련한 안전성 및 유효성 모니터링 결과에 따라 추가적인 용량 조절이 필요하다.

3) 용량 재증량

용량 감량을 야기한 이 약의 약물이상반응이 효과적인 관리를 통해 제어되고 28일 이내에 독성이 해소된 경우에는 용량을 1개월에 1단계씩 최초 용량 수준까지 증량할 수 있다.

4등급의 비혈액학적 독성, 3등급 이상의 ALT(alanine aminotransferase), AST(aspartate aminotransferase) 또는 총 빌리루빈 수치의 상승, 4등급 혈액학적 독성의 재발로 인한 용량 감량의 경우에는 용량의 재증량을 권장하지 않는다.

표 1. 치료로 인한 혈액학적, 비혈액학적 독성 및 베르니케 뇌병증 관리를 위한 용량 감량

혈액학적 독성	용량 감량
활동성 출혈을 동반한 3 등급의 혈소판 감소증 (혈소판 수치 < $50 \times 10^9/L$ (< $50 \times 10^3/mm^3$)) 또는 4 등급의 혈소판 감소증 (혈소판 수치 < $25 \times 10^9/L$ (< $25 \times 10^3/mm^3$))	2 등급 이하 (혈소판 수치 < $75 \times 10^9/L$ (< $75 \times 10^3/mm^3$)) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
4 등급 호중구 감소증 (절대 호중구수 < $0.5 \times 10^9/L$ (< $500/\mu L$))	2 등급 이하 (절대 호중구수 < $1.5 \times 10^9/L$ (< $1500/\mu L$)) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
수혈이 적용되는 3 등급 이상의 빈혈 (헤모글로빈 수치 < $8.0 g/dL$)	2 등급 이하 (헤모글로빈 < $10.0 g/dL$) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
4 등급 혈액학적 독성의 재발	의사의 판단에 따라 투여를 중단한다.

비혈액학적 독성	용량 감량
지지 요법에 48 시간 이내에 반응 하지 않는 3 등급 이상의 오심, 구토 또는 설사	1 등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
3 등급 이상의 ALT, AST 수치 상승 (정상 상한치의 5 배초과-20 배이하) 또는 빌리루빈 수치 상승 (정상 상한치의 3 배초과-10 배이하)	1 등급 이하 (AST/ALT: 정상 상한치 1 배 초과-3 배 미만, 빌리루빈 정상 상한치의 1 배 초과-1.5 배 미만) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 용량 감량 이후에는 ALT, AST 및 빌리루빈 (총빌리루빈 및 직접 빌리루빈) 수치를 최소 3 개월간 매 2 주마다 모니터링한다. 3 등급 이상이 재발할 경우 투여를 중단한다.
3 등급 이상의 아밀라아제, 리파아제 수치 상승 (정상 상한치의 2 배초과-5 배이하)	1 등급 이하 (정상 상한치 1 배초과-1.5 배 미만) 또는 베이스라인 수치로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 용량 감량 이후에는 아밀라아제 및 리파아제 수치를 최소 3 개월간 매 2 주마다 모니터링한다. 3 등급 이상이 재발할 경우 투여를 중단한다
기타 3 등급 이상의 비혈액학적 독성	1 등급 이하 또는 베이스라인 수준으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. 마지막 투여 용량보다 100mg/일 낮은 용량으로 투여를 재개한다.
티아민 수치 및 베르니케 뇌병증의 관리	용량 감량
티아민 수치가 정상 수치 74-222 nmol/L 미만이나, 30 nmol/L (1 µg/dL) 이상이고 베르니케 뇌병증의 징후나 증상이 없는 경우	이 약의 투여를 중지한다. 티아민 수치가 정상으로 회복될 때까지 경구 티아민을 100 mg/일의 용량으로 투여한다. 티아민 수치가 정상범위* 내에 있을 경우 이 약의 치료재개를 고려한다.
티아민 수치가 30 nmol/L 미만이고 베르니케 뇌병증의 징후나 증상이 없는 경우	이 약의 투여를 중지한다. 티아민 수치가 정상으로 회복될 때까지 비경구 티아민을 치료용량으로 투여한다. 티아민 수치가 정상범위* 내에 있을 경우 이 약의 치료재개를 고려한다.

티아민 수치와 관계없이 베르니케 뇌병증의 징후나 증상이 있는 경우	이 약의 투여를 중단하고 즉시 비경구 티아민을 치료용량으로 투여한다.
--------------------------------------	--

* 티아민 수치의 정상 범위는 실험실에서 사용하는 검사방법에 따라 다를 수 있다.

4) 신장장애 환자에 대한 투여

중증의 신장장애 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 15-29 mL/min) 환자의 경우, 1일 200mg으로 감량한다. 경증 또는 중등증 신장장애 환자 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 30-89mL/min)에 대한 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 잠재적인 노출 증가의 가능성 때문에, 기존에 중등증의 신장장애를 가진 환자들은 최소 주 1회의 안전성 모니터링을 실시해야 하며, 이상반응에 근거하여 용량 조절을 실시한다.

5) 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약의 약동학 평가는 이루어지지 않았다. 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh C등급, 또는 AST 상승을 동반한 총빌리루빈 수치가 정상 상한치의 3배 초과)에게 이 약을 투여하는 것은 피해야한다. 경증 또는 중등증 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

사용상의 주의사항

<p>1. 경고</p> <p>1) 베르니케 뇌병증을 포함한 뇌병증</p> <p>이 약을 투여한 환자에서 베르니케 뇌병증을 포함한 중대하고 치명적인 뇌병증 사례가 보고되었다. 베르니케 뇌병증은 티아민 (비타민 B1) 결핍으로 인한 신경학적 응급상황이다. 베르니케 뇌병증의 징후와 증상에는 운동실조, 정신상태 변화, 눈근육 마비 (예: 안진, 복시)가 포함될 수 있다. 정신 상태 변화, 혼동 또는 기억 장애가 발생한 경우 베르니케 뇌병증을 포함한 잠재적인 뇌병증의 가능성을 의심해야 하며 신경학적 검사, 티아민 수치 검사 및 영상검사를 포함한 신속하고 전체적인 평가를 실시해야한다.</p> <p>이 약의 치료를 시작하기 전과 치료를 시작한 후 주기적으로 환자의 티아민 수치와 영양학적 상태를 평가해야한다 (예, 치료 첫 3개월 동안은 매월, 이후 매 3개월마다). 티아민 결핍증이 있는 환자에서는 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 치료 전과 치료 중에 티아민 수치가 낮은 경우 티아민 보충을 실시해야한다. 뇌병증이 의심되는 경우, 이 약의 치료를 즉시 중지하고 모든 가능한 원인을 평가하는 동시에 비경구 티아민 치료를 시작해야한다. 증상이 해소되거나 개선되고, 티아민 수치가 정상화되기까지 환자들을 모니터링 해야한다.</p>
--

2. 다음 환자에는 이 약을 투여하지 말 것

1) 이 약의 유효성분 또는 첨가제에 과민반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 빈혈, 혈소판감소증 및 호중구 감소증

이 약은 빈혈, 혈소판 감소증 및 호중구 감소증을 유발할 수 있다. 베이스라인과 치료 기간 중에 주기적으로 전혈구검사(complete blood count)를 실시한다. 혈소판 수치 $50 \times 10^9/L$ ($50 \times 10^3/mm^3$) 미만 및 절대 호중구수 $1.0 \times 10^9/L$ ($1,000/\mu L$) 미만인 환자에 대한 연구는 없다.

- 빈혈

빈혈은 일반적으로 치료 첫 3개월 이내에 발생한다. 치료 시작 시 헤모글로빈 수치가 10.0 g/dL 미만인 환자는 치료 중에 3 등급 이상의 빈혈이 발생할 가능성이 더 높으므로 주의 깊게 모니터링해야 한다 (예: 헤모글로빈 수치가 개선될 때까지 첫 달 동안 매주 1회). 빈혈이 발생하는 환자는 수혈이 필요할 수 있으며, 특히 적혈구 수혈 의존성이 있는 환자에서 빈혈이 발생할 경우 용량 감소를 고려해야 한다.

- 혈소판감소증

혈소판감소증은 일반적으로 치료 첫 3개월 이내에 발생한다. 치료 시작 시 혈소판 수치가 낮은 환자 ($<100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^3/mm^3$))는 치료 중에 3 등급 이상의 혈소판 감소증이 발생할 가능성이 더 높으므로 주의 깊게 모니터링해야 한다 (예: 혈소판 수치가 개선될 때까지 첫 달 동안 매주 1회). 혈소판 감소증은 일반적으로 가역적이며 필요한 경우 투여 중지, 용량 감소 및/또는 혈소판 수혈과 같은 지지 치료에 의해 통상적으로 관리할 수 있다. 환자들은 혈소판 감소증과 관련된 출혈 위험 증가에 대해 알고 있어야 한다.

- 호중구 감소증

호중구 감소증은 일반적으로 가역적이며, 일시적인 투여 중지를 통해 관리할 수 있다.

2) 위장관 약물이상사례

이 약으로 치료받은 환자에서 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 오심, 구토 및 설사이다. 대부분의 약물이상반응은 1등급 또는 2등급이었고 전형적으로 치료 첫 2주 내에 발생하였다. 적절한 예방적 항구토 치료 (5-HT-3 수용제 길항제)를 고려해야 한다. 설사 증상이 첫번째로 발현하면 지사제로 신속하게 치료해야 한다. 48시간 내에 지지 요법에 반응하지 않는 3등급 이상의 오심, 구토, 설사의 경우에는 1등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지해야 한다. 투여 재개 시에는 마지막 투여 용량보다 100 mg/일 낮은 용량을 투여한다. 티아민 수치를 모니터링하고 필요할 경우 티아민 보충을 실시한다.

3) 간독성

이 약으로 치료받은 환자에서 ALT와 AST수치의 상승 및 1건의 간부전 사례가 보고되었다. 베이스라인, 치료 첫 3개월 간 적어도 매월, 그 이후에는 주기적으로 환자들의 간기능을 모니터링해야 한다. 독성이 관찰되면, 해소될 때까지 적어도 2주마다 모니터링한다. ALT와 AST수치의 상승은 일반적으로 용량 조절에 따라 가역적이었거나, 영구적으로 치료를 중단하였다.

4) 아밀라아제, 리파아제 수치 상승

아밀라아제 및/또는 리파아제 수치의 상승 및 1건의 췌장염 사례가 보고되었다. 베이스라인, 치료 첫 3개월 간 적어도 매월, 그 이후에는 주기적으로 환자들의 아밀라아제 및 리파아제 수치를 모니터링해야 한다. 독성이 관찰되면, 해소될 때까지 적어도 2주마다 모니터링한다. 3등급 이상의 아밀라아제 및/또는 리파아제 수치 상승 시 용량조절을 권장한다.

5) 크레아티닌 수치 상승

크레아티닌 수치 상승이 보고되었다. 베이스라인, 치료 첫 3개월 간 적어도 매월, 그 이후에는 주기적으로 환자들의 크레아티닌 수치를 모니터링해야 한다. 중증의 신장애 환자 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 15-29 mL/min)의 경우, 용량 조절을 권장한다.

4. 약물이상반응

이전에 룩소리티닙 치료를 받은 환자(97명, JAKARTA2연구)를 포함하여, 일차성 골수섬유증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증 환자를 대상으로 한 이 약의 임상시험들(203명)에서 노출 기간의 중앙값은 35.6주 (범위 0.7 – 114.6주) 였으며 투여 주기 (1주기 28일)의 중앙값은 9주기였다. 203명의 환자 중 63%가 6개월 이상 투여를 받았으며 38%가 12개월 이상 노출되었다.

임상시험에서 이 약 400mg 용량으로 치료받은 203명의 환자들 중에서 가장 흔한 비혈액학적 약물이상반응은 설사 (67.5%), 오심 (61.6%), 및 구토 (44.8%) 였다. 가장 흔한 혈액학적 약물이상반응은 실험실적 검사치에 근거한 빈혈 (99.0%) 및 혈소판감소증 (68.5%)이었다 (표2). 이 약 400mg 용량으로 치료받은 환자들 중에서 가장 흔한 중대한 약물이상반응은 빈혈 (2.5%, 보고된 약물이상사례에 근거함) 및 설사(1.5%)였다. 이 약과의 인과관계와 상관없이 약물이상사례로 인해 영구적으로 투여를 중단한 비율은 이 약 400mg 용량을 투여받은 환자에서 24% 였다.

• 약물이상반응 목록

임상시험의 전체 치료 기간 동안 보고된 MedDRA (Medical dictionary of regulatory activities) 기관계에 따라 정리한 약물이상반응을 표2에 제시하였다. 같은 기관계 내에서는 빈도가 높은 순에서 낮은 순으로 나열하였다. 빈도는 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 ($< 1/10,000$) 및 알려지지 않음 (활용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음)으로 분류한다.

표 2. 기관계 및 우선순위 용어에 따른 모든 약물이상반응

기관계	약물이상반응	모든 등급의 빈도
감염	요로 감염	매우 흔함

기관계	약물이상반응	모든 등급의 빈도
혈액 및 림프계 이상	빈혈 ^a	매우 흔함
	혈소판감소증 ^a	매우 흔함
	호중구감소증 ^a	매우 흔함
	출혈 ^b	매우 흔함
대사 및 영양 이상	리파아제 증가 ^a	매우 흔함
	아밀라아제 증가 ^a	매우 흔함
신경계 이상	두통	매우 흔함
	베르니케 뇌병증	흔함
	어지러움	흔함
혈관 이상	고혈압	흔함
위장관 이상	설사	매우 흔함
	구토	매우 흔함
	오심	매우 흔함
	변비	매우 흔함
	소화불량	흔함
간담도 이상	ALT 증가 ^a	매우 흔함
	AST 증가 ^a	매우 흔함
근골격계 및 결합조직 이상	뼈 통증	흔함
	근육경련	매우 흔함
	말초 통증	흔함
신장 및 비뇨기 이상	혈중 크레아티닌 상승 ^a	매우 흔함
	배뇨곤란	흔함
전신 및 투여부위 이상	피로/무력증	매우 흔함
임상 검사	체중 증가	흔함

^a 빈도는 실험실적 검사 수치에 기반함.

^b 혈소판 감소증과 관련한 모든 종류의 출혈을 포함함. 출혈은 MedDRA SMQ (Standardized MedDRA Query) 출혈 용어를 사용함 (넓은 범위).

- 주요 약물이상반응

- 1) 베르니케뇌병증을 포함한 뇌병증

베르니케뇌병증으로 확인된 1건의 사례를 포함하여 중대한 뇌병증 사례가 이 약의 임상시험에 참여한 환자의 1.3% (8/608명)에서 보고되었다. 7명의 환자는 신경학적 증상이 발현되었을 때 1일 500mg의 용량을 투여받고 있었으며, 티아민 결핍을 유발할 수 있는 영양실조, 위장관계 약물이상사례 및 다른

위험인자들을 가지고 있었다. 1명의 환자는 1일 400mg의 용량을 투여받았으며 간성 뇌병증으로 확인되었다. 1건의 치명적인 사례(0.16%, 1/608명)를 제외하고 대부분의 이상사례는 기억 소실, 인지 장애 및 어지러움과 같은 신경학적 잔여 증상과 함께 회복되었다. 1건의 치명적인 사례는 골수섬유증이 아닌 다른 효능효과를 위한 임상시험에서 1일 500mg을 투여받은 환자로 두경부암, 뇌전이, 섭식 장애 및 체중감소를 가지고 있었다.

2) 위장관계 독성

오심, 구토, 설사는 이 약으로 치료받은 환자에서 가장 흔한 약물이상반응이다. 1일 400mg을 투여받은 골수섬유증 환자에서 설사 68%, 오심 62% 및 구토45%의 빈도로 발생하였다. 3등급의 설사, 오심 및 구토는 각각 5%, 0.5% 및 2%에서 발생하였다. 모든 등급의 오심, 구토 및 설사 발현까지 기간의 중앙값은 2일이었고, 75%가 치료 시작 3주 이내에 발생하였다. 위장관계 이상반응으로 인한 투여 중지 및 용량 감량은 11% 및 9%에서 보고되었다. 1일 400mg 용량을 투여받은 환자에서 위장관계 독성으로 인한 영구적인 투여 중단은 4%에서 발생하였다.

3) 빈혈

1일 400mg 용량으로 치료받은 일차성 또는 이차성 골수섬유증 환자의 52%에서 3등급의 빈혈이 발생하였다. 3등급 빈혈이 처음으로 발현하기까지 기간의 중앙값은 약 60일 이었으며, 75%가 치료 시작 후 4개월 이내 발생하였다. 1일 400mg을 투여한 환자의 58%가 적혈구 수혈을 받았고, 빈혈로 인해 영구적으로 투여를 중단한 환자는 1.5% 였다.

4) 혈소판감소증

1일 400mg 용량으로 치료받은 일차성 또는 이차성 골수섬유증 환자에서 3등급 혈소판 감소증은 14%, 4등급 혈소판 감소증은 9%에서 발생하였다. 3등급 또는 4등급의 호중구 감소증이 처음으로 발현까지 기간의 중앙값은 약 70일이었으며, 75%가 치료 시작 후 7개월 이내 발생하였다. 1일 400mg을 투여한 환자의 9%가 혈소판 수혈을 받았다. 임상적 처치가 필요한 혈소판 감소증과 관련한 출혈은 11%의 환자에서 발생하였으며, 혈소판 감소증으로 인해 영구적으로 투여를 중단한 환자는 3% 였다.

5) 호중구감소증

4등급의 호중구감소증이 3.5%의 환자에서 발생하였고, 호중구 감소증으로 인해 투여를 중지한 비율은 0.5% 였다.

6) 간독성

모든 등급의 ALT 수치 상승은 52%에서 AST 수치 상승은 59%에서 발생하였다. 1일 400mg 용량을 투여받은 환자에서 3등급은 3%, 4등급은 2% 빈도로 발생하였다. 모든 등급의 ALT 및 AST 수치 상승까지 기간의 중앙값은 약 1개월이었으며, 75%가 치료 시작 후 3개월 이내 발생하였다.

7) 아밀라아제/리파아제 수치 상승

이 약으로 치료받은 골수섬유증 환자에서 모든 등급의 아밀라아제 및/또는 리파아제 수치 상승은 각각 24% 및 40%에서 발생하였다. 대부분의 약물이상사례는 1또는 2등급이었으며, 3등급은 2.5%, 4등급은 12%에서 발생하였다. 모든 등급의 아밀라아제 또는 리파아제 상승이 처음 발생하기까지 기간의 중앙값은 16일이었으며, 75%가 치료 시작 후 3개월 이내 발생하였다. 1일 400mg을 투여받은 환자에서 아밀라아제 및/또는 리파아제 수치 상승으로 인해 영구적으로 투여를 중단한 비율은 1.0% 였다.

8) 크레아티닌 수치 상승

1일 400mg을 투여받은 골수섬유증 환자에서 모든 등급의 크레아티닌 수치 상승은 74%에서 발생하였다. 일반적으로 무증상의 1등급 또는 2등급 사례였으며, 3등급은 3%의 환자에서 발생하였다. 모든 등급의 크레아티닌 수치 상승이 처음 발생하기까지 기간의 중앙값은 27일이었으며, 75%가 치료 시작 후 3개월 이내 발생하였다. 크레아티닌 수치 상승으로 인해 투여 중지 또는 감량을 실시한 비율은 각각 1.0% 및 0.5% 였다. 1일 400mg을 투여받은 환자에서 크레아티닌 수치 상승으로 인해 영구적으로 투여를 중단한 비율은 1.5% 였다.

5. 일반적 주의사항

1) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계조작 능력에 경미한 영향을 준다. 투여 후 어지러움을 경험한 환자는 운전 및 기계 조작을 삼가야 한다.

6. 약물상호작용

1) 강력한 CYP3A4 저해제

강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여는 이 약의 노출을 증가시킨다. 이 약 300mg 단회 투여 시, 케토코나졸과의 병용투여 (강력한 CYP 3A4저해제: 200mg 1일 2회)는 이 약의 혈장 농도-시간 곡선 하 면적 (AUC_{inf})을 약 3배 증가시켰다. 노출의 증가는 약물이상반응의 위험을 증가시킬 수 있다. 강력한 CYP3A4 저해제 대신 CYP3A4의 활성을 강하게 억제하지 않는 약물의 사용을 고려해야한다. 만약 강력한 CYP3A4 저해제(예: 케토코나졸, 리토나비르)를 다른 약제로 대체할 수 없다면, 병용 투여 시 이 약의 용량을 감량해야한다. 안전을 위해 환자의 상태를 주의깊게 모니터링해야한다.

2) 중등도 CYP3A4 저해제

생리학적 약동학 시뮬레이션에 근거하여 중등도 CYP3A4 저해제인 에리트로마이신 (500mg 1일 3회) 또는 딜티아젠프(120mg 1일 2회)과 병용투여 시에 정상 상태에서 이 약의 곡선 하 면적을 각각 1.2배 및 1.1배 증가시키는 것으로 예측되었다. 중등도 CYP3A4저해제와의 장기간 병용투여에 따른 약물이상반응 발생의 가능성을 배제할 수 없다.

중등도의 CYP3A4와 장기간 병용투여 시에는 면밀한 모니터링이 필요할 수 있으며, 필요할 경우에 약물이상반응에 근거하여 용량 조절을 실시한다.

3) CYP3A4와 CYP2C19의 동시 억제

CYP3A4와 CYP2C19을 동시에 억제하는 저해제나, CYP3A4저해제와 CYP2C19저해제를 함께 투여했을 경우에 대한 연구는 실시되지 않았다. 생리학적 약동학 시뮬레이션에서는 CYP3A4저해제 및 CYP2C19저해제와의 병용투여는 이 약의 곡선 하 면적 (AUC_{inf})을 약 4배 증가시켰으며, CYP효소들의 자가 저해와 자가 유도와 같은 복잡한 작용으로 인해 이 약을 반복 투여할 경우 상황이 변할 수 있다. 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 병용투여를 피해야한다.

CYP3A4와 CYP2C19을 동시에 억제하는 저해제(예: 플루코나졸, 플루복사민)나, CYP3A4저해제와 CYP2C19저해제를 함께 투여할 경우, 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로 병용투여를 피해야한다.

4) 강력한 또는 중등도의 CYP3A4유도제

이 약 500mg 단회 투여 시, 강력한 CYP3A4유도제인 리팜핀(600mg 1일 1회) 또는 중등도의 CYP3A4유도제인 에파비렌즈 (600mg 1일 1회) 와의 병용투여는 이 약의 곡선 하 면적 (AUC_{inf})을 각각 약 80% 및 50%씩 감소시켰다.

강력한 또는 중등도의 CYP3A4유도제 (예: 페니토인, 리팜핀, 에파비렌즈)는 이 약의 노출을 감소시킬 수 있으므로 병용투여를 피해야한다.

5) 프로톤펌프 억제제

이 약 500mg 단회 투여 시, 프로톤펌프 억제제인 판토프라졸 (1일 40mg)과의 병용투여는 이 약의 곡선 하 면적 (AUC_{inf})을 유의하지 않게 증가시켰다 (1.15배). 따라서 위 pH의 증가는 이 약의 노출에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않을 것으로 예상되며, 위의 pH을 증가시키는 약제들과의 병용투여 시 용량조절은 필요하지 않다.

6) 효소에 대한 영향: CYP3A4의 기질, CYP2C19의 기질 또는 CYP2D6의 기질

이 약과 CYP3A4의 기질인 미다졸람 (2mg), CYP2C19의 기질인 오메프라졸(20mg) 및 CYP2D6의 기질인 메토프롤롤(100mg)과 병용투여했을 때 각각의 곡선 하 면적 (AUC_{inf})은 3.8배, 2.8배, 1.8배씩 증가하였고, 각각의 최대 농도(C_{max})는 1.8배, 1.1배 및 1.6배씩 증가하였다.

따라서 CYP3A4의 기질 (예: 미다졸람, 심바스타틴), CYP2C19의 기질(예: 오메프라졸, S-메페니토인) 또는 CYP2D6의 기질(예: 메토프롤롤, 텍스트로메토르판)과 이 약을 병용투여할 경우 안전성 및 유효성을 면밀하게 모니터링하고 필요에 따라 병용투여하는 약물들의 용량 조절을 실시해야한다.

7) 수송체에 대한 영향

in vitro 연구에서 이 약은 P-당단백질 (P-glycoprotein), 유방암 저항 단백질 (BCRP, Breast Cancer Resistance Protein), 다약제 및 독소 배출 수송체 1 (MATE1, multidrug and toxin extrusion 1), 다약제 및 독소 배출 수송체 2-K (MATE2-K), 유기 음이온 수송 단백질1B1(OATP1B1, organic anion transporting polypeptide1B1), 유기 음이온 수송 단백질1B3(OATP1B3) 및 유기 양이온 수송체 2 (OCT2, organic cation transporter2)를 억제했다. 이 약의 수송체 기질에 대한 in vivo에서의 영향은 연구되지 않았다. 좁은 치료역을 가진 이들 수송체의 민감한 기질에 대해서 주의를 기울여야한다.

8) 조혈 성장인자

이 약과 조혈성장인자와의 병용투여는 연구되지 않았다. 이 약에 의한 JAK 억제제가 조혈 성장인자의 유효성을 감소시키는지와 조혈성장인자가 이 약의 유효성에 영향을 주는지는 알려져 있지 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임 여성 및 피임

가임 여성은 이 약으로 치료받는 동안 임신을 피해야하며, 치료를 받은 동안과 마지막 투약 이후 적어도 1개월 동안은 효과적인 피임법을 사용해야한다.

2) 임부에 대한 투여

임신한 여성에게 이 약을 사용한 데이터는 없다. 동물을 대상으로 한 연구에서 사람의 권장용량보다 낮은 용량에서 생식 독성을 보였다. 작용기전에 근거하여 이 약은 태아 손상을 유발할 수 있다. 이 약은 임상적으로 관련이 있는 노출 수준에서 임신한 랫트와 토끼에서 배태자 사망과 초기형성을 유발한 JAK 저해제군에 속한다. 임신한 여성에게 이 약을 사용해서는 안된다. 만약 임신 중에 투여하였거나, 투여 중에 환자가 임신했을 경우 환자에게 발생할 수 있는 잠재적인 위험에 대해 조언해야한다.

3) 수유부에 대한 투여

이 약과 이 약의 대사체가 모유로 분비되는 지에 대해서는 알려져있지 않다. 모유 수유를 하는 아이에 대한 위해성을 배제할 수 없다. 이 약으로 치료받는 동안과 마지막 투약 이후 적어도 1개월까지는 수유를 해서는 안된다.

4) 수태능

사람의 수태능에 대한 영향과 관련한 데이터는 없다. 이 약의 임상적 노출 수준에서 동물의 수태능에 대한 영향과 관련한 데이터는 없다.

8. 소아에 대한 투여

18세 이하에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자 (65세 초과)에 대한 추가적인 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 과량 투여 시의 처치

이 약의 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 골수섬유증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 용량을 1일 600mg까지 증량하였고, 실수로 인해 800mg까지 투여한 1건의 사례가 있었다. 400mg을 초과하는 용량에서 위장관계 독성, 피로, 어지러움, 빈혈 및 혈소판 감소증이 더 흔하게 발생하였다. 임상시험의 통합분석 데이터에서 베르니케 뇌병증을 포함한 뇌병증은 1일 500mg 용량과 관련이 있었다. 과량 투여 시, 추가적으로 이 약을 투여해서는 안되며, 환자를 임상적으로 모니터링하고 지지 요법을 실시해야한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

12.1 약력학적 특성

1) 작용기전

이 약은 인산화효소 저해제로 야생형 및 돌연변이로 인해 활성화된 JAK2 (Janus Associated Kinase 2) 및 FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3)를 억제한다. JAK2 선택적 저해제로 동일 효소군에 속한 JAK1, JAK3 및 TYK2보다 JAK2에 대해 높은 억제활성을 가진다. 이 약은 JAK2에 의해 매개되는 세포 신호전달 인자 및 전사 활성인자 (STAT3/5) 단백질의 인산화를 감소시켜 in vitro와 in vivo에서 악성 종양세포의 증식을 억제한다.

2) 약력학적 효과

이 약은 골수섬유증환자의 혈액에서 사이토카인에 의해 유도되는 세포 신호전달인자 및 전사 활성 인자 (STAT3)의 인산화를 억제한다. 300, 400 및 500mg의 단회 투여 시에 투여 후 대략 2시간 이후에 STAT3 인산화를 최대로 억제하였고, 24시간 이후에 베이스라인 수준으로 돌아왔다. 1일 300, 400 및 500mg의 용량으로 투여했을 때 제1주기의 제15일에 유사한 수준의 약동학적 정상 상태에 도달하였다.

12.2 임상적 안전성 및 유효성

이전에 룩소리티닙으로 치료를 받은 골수섬유증 환자를 대상으로 한 임상시험

룩소리티닙으로 치료를 받은 증상이 있는 중간위험-1, 중간위험-2 및 고위험의 일차성 골수섬유증, 진성적혈구 증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증과 관련된 비장비대 가 있고 혈소판 수가 $50 \times 10^9/L$ ($50 \times 10^3/mm^3$) 이상인 환자를 대상으로 다기관, 라벨 공개, 단일 군 임상시험을 실시하였다. 이전에 여러 치료를 받은 총 97명의 환자 (2가지 이상의 치료를 받은 비율 79%, 4가지 이상의 치료를 받은 비율 13%)가 등록되었고, 이 약을 1일 400mg 용량으로 시작하여 최대 1일 600mg까지 증량을 허용하였다. 55%의 환자가 남성이었고, 65-74세가 46%, 75세 이상이 17%였으며, 연령의 중앙값은 67세였다 (범위 38-83세).

증상을 가진 중간위험-1 환자가 16%, 중간위험-2 환자가 49%, 고위험환자가 35%였다. 베이스라인에서 헤모글로빈 수치의 중앙값은 9.8 g/dL (범위 6.8 - 15.3 g/dL)였고, 혈소판 수치의 중앙값은 $147.0 \times 10^9/L$ ($147 \times 10^3/mm^3$) (범위 $48.0 - 929.0 \times 10^9/L$ ($48 - 929 \times 10^3/mm^3$))였다. 혈소판 수치 $100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^3/mm^3$) 미만인 환자가 34%였고, $100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^3/mm^3$) 이상인 환자는 66%였다. 베이스라인에서 감지할 수 있는 비장 길이의 중앙값은 18 cm (범위 5-36 cm)였고 자기공명영상 및 컴퓨터 단층 촬영에 의해 베이스라인에서 측정된 비장의 용적은 2893.5 mL (범위 737-7815 mL).

이전에 룩소리티닙에 노출된 기간의 중앙값은 10.7개월 (범위 0.1 - 62.4개월)이었다. 71%의 환자가 임상시험에 등록되기 이전에 1일 30mg 또는 40mg의 용량으로 룩소리티닙을 투여받았다.

1차 유효성 평가변수는 6주기 종료 시에 자기공명영상 및 컴퓨터 단층 촬영으로 측정된 베이스라인 대비 35% 이상의 비장용적 감소를 달성한 환자의 비율이었다. 1일 400mg의 용량을 투여한 환자에서 1차 평가변수를 달성한 비율은 22.7% (22/97명, 95%CI: 14.8%, 32.3%)이었다.

12.3 약동학적 특성

1) 흡수

이 약을 1일 300-500mg 용량으로 투여했을 때 (권장 용량의 0.75-1.25배), C_{max} 의 기하평균과 투여간격 동안의 혈장 중 농도-시간 곡선 하 면적 (AUC_{tau})은 용량에 비례하여 증가하였다. 평균 정상상태 수치는 투여 후 15일 내에 달성하였다. 평균 축적률은 일차성 골수섬유증, 진성적혈구 증가증 후 골수섬유증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유증 환자에서 3-4배로 유사하였다.

골수섬유증 환자에게 1일 400mg 용량을 투여했을 때, $C_{max,ss}$ 의 기하평균은 1804 ng/mL (변동계수49%)이었고, $AUC_{tau,ss}$ 는 26870 ng.hr/mL (변동계수43%)로 나타났다.

1일 400mg 용량을 투여 후, 이 약은 빠르게 흡수되어 정상상태 에서의 C_{max} 에 3시간 후 도달하였다 (범위 2-4시간). 인체 대상 질량-균형시험에서 이 약의 경구 흡수율은 대략 63- 77%로 평가되었다.

이 약 500mg을 단회 투여하였을 때, 저지방/저칼로리 (총 162칼로리, 지방 6%, 탄수화물78%, 단백질 16%) 식이 또는 고지방/고칼로리 (총815칼로리, 지방 52%, 탄수화물 33%, 단백질 15%) 식이는 AUC_{inf} 를 최대 24%, C_{max} 를 최대 14%까지 증가시켰다. 식이에 의한 임상적으로 유의미한 약동학적 효과가 관찰되지 않았으므로 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다. 고지방 식이와 함께 복용할 경우 오심과 구토의 발생을 감소시킬 수 있으므로 음식과 함께 복용할 것을 권장한다.

2) 분포

이 약을 1일 400mg 용량으로 투여받은 골수섬유증 환자의 정상상태에서 평균 겉보기 분포용적은 1770L로 광범위한 조직 분포를 암시한다. 인간 혈장 단백질과의 결합율은 95%이며 대부분 알파1산당단백질(α 1-acid glycoprotein)과 결합한다.

3) 생체변환

이 약은 in vitro에서 다양한 CYP 효소에 의해 대사되는데, 주로 CYP3A4가 관여하며 CYP2C19 및 플라빈 함유 모노옥시게나제 (Flavin-containing monooxygenase, FMO)도 관여한다. 방사능으로 표지한 이 약을 경구 투여한 후 전신 순환혈에 주로 분포한다 (혈장 방사능의 약 80%). 혈장에서 모성분과 관련한 총 노출의 10% 이상을 차지하는 대사체는 없었다.

4) 제거

방사능으로 표지된 약의 단회 투여 후, 일차적으로 대사를 통해 제거되며, 방사능의 약 77%가 대변으로 배설되고, 약 5% 만이 소변으로 배설된다. 대사되지 않은 모성분은 주로 배설물에 포함되어 있으며, 평균적으로 투여용량의 23%가 대변에, 3% 가 소변에 존재한다.

이 약은 골수섬유증환자에서 유효반감기 41시간, 최종반감기 114시간, 겉보기 청소율 13 L/hr (변동계수51%)을 보이며, 2상 배치라는 약동학적 특징을 가지고 있다.

5) 특정 집단에 대한 투여

연령, 체중, 성별 및 인종

452명의 환자로부터 축적된 데이터의 인구 약동학적 분석에서 연령 (65-74세 170명, 75-84세 54명, 85세 이상 4명), 체중 (40-135kg), 성별 (남성 249명, 여성 203명) 및 인종 (백인 399명, 흑인 7명, 아시아인 44명 및 기타 2명)은 이 약의 약동학에 유의미한 임상적 영향을 미치지 않았다.

신장장애 환자

이 약을 300mg의 용량으로 단회 투여했을 때, 중등증의 신장장애 환자 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 30-89mL/min)에서 AUC_{inf} 가 정상 신기능을 가진 환자 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 90mL/min이상)에 대비 1.5배 증가하였고 중증의 신장장애 (Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 15-29 mL/min) 환자에서는 1.9배 증가하였다.

452명의 환자로부터 축적된 데이터의 인구 약동학적 분석에서 경증의 신장장애(Cockcroft-Gault 크레아티닌 청소율 60 mL/min이상, 90 mL/min미만)는 이 약의 약동학에 유의미한 임상적 효과를 보이지 않았다.

간장애 환자

정상 간 기능을 가진 환자과 경증의 간 장애 (Child-Pugh 등급A)를 가진 환자에서 이 약 300mg용량 단회 투여의 안전성과 약동학을 평가하였다. 정상 간 기능을 가진 환자와 비교하였을 때, 경증의 간 장애는 이 약의 약동학에 유의미한 임상적 효과를 보이지 않았다.

452명의 환자로부터 축적된 데이터의 인구 약동학적 분석에서 경증의 간장애 (115명, 총 빌리루빈 \leq ULN 및 AST $>$ ULN, 또는 총빌리루빈이 ULN의 1-1.5배 및 모든 AST 증가) 또는 중등증의 간장애 (17명, 총빌리루빈이 ULN의 1.5-3배 초과 및 모든 AST 증가)는 이 약의 약동학에 유의미한 임상적 효과를 보이지 않았다.

중증의 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 C)에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.

12.4 비임상 안전성 데이터

안전성 약리시험, 반복투여독성시험, 유전독성시험, 생식발생독성시험 및 발암성 시험을 실시하였다. 이 약은 유전독성을 나타내지 않았으며 형질전환 마우스 모델(Tg.rasH2 transgenic mouse model)을 대상으로 한 6개월 간의 시험에서 발암성을 나타내지 않았다. 임상적 투여와 관련된 용량에서 이 약은 위장관 및 뇌의 티아민 수송체를 억제하지 않는 것이 비임상시험에서 입증되었다.

마우스, 랫트 및 비글견을 대상으로 한 9개월 간의 반복투여 독성 시험에서 골수 형성 부전, 담관 비대, 괴사 및 증식, 림프 위축/고갈, 신세뇨관 퇴화/괴사, 위장관염, 골격근 및 심근의 퇴화/괴사, 폐의 조직구성 침윤, 폐렴 및/또는 농양을 포함한 면역억제의 증가와 같은 주요 독성이 관찰되었다.

반복투여 독성시험에서 달성한 최대 혈장 노출은 사망을 포함한 유의한 독성과 관련이 있었으며, 최대 권장용량인 400mg을 투여한 환자에서의 내성 혈장 노출보다 낮았는데, 이는 인간이 이 약의 독성에 비임상 시험에 사용한 종들보다 덜 민감하다는 것을 의미한다.

독성학 연구에 사용된 종에서 임상적으로 관련이 있는 노출이 이루어지지 않았으므로 이러한 시험들은 임상 관련 안전성 데이터를 생성하는 데 있어 제한적이다.

1) 수태능 및 초기 배아 발달

이 약은 수컷 또는 암컷 랫트의 발정주기 매개 변수, 교배능, 수태능, 임신률 또는 생식 매개 변수에 영향을 미치지 않았다. 노출 (AUC)은 1 일 400mg의 권장용량 기준 임상 노출의 약 0.10 - 0.13 배였다. 반복 투여 독성 연구에서, 인간 임상적 노출과 거의 동일한 노출 수준에서 이 약은 수컷 개에서 무정자증, 정자감소증 및 정관 변형을 일으켰다.

2) 배태자 발달

기관 형성 기간 (임신 6-17 일) 동안 임신한 랫트에게 투여했을 때, 이 약은 착상 후 손실, 태아 체중 감소, 골격 변이를 포함한 배태자의 독성과 관련이 있었다. 이러한 영향은 인간의 권장 복용량인 1 일 400mg에서 임상 노출의 약 0.1 배에서 발생하였다. 토끼에서 이 약은 평가된 최고 용량 수준에서 발생 독성을 일으키지 않았다 (인간 1일 권장 용량 기준 임상 노출의 약 0.08 배).

사용기한: 제조일로부터 24개월

저장방법: 기밀용기, 실온보관(1-30°C)

포장단위: 120캡슐/병

수입자 (유)한국비엠에스제약
서울특별시 강남구 테헤란로 504 12층(대치동, 해성1빌딩)
Tel. 02-3404-1300

제조의뢰자 Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 아일랜드
Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867

제조사 Celgene International Sarl, 스위스
Route de Perreux 1, 2017 Boudry

개정연월일: 2022년 4월 27일

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 병원/약국을 통하여 교환해 드립니다.

※ 부작용 발생 시 [한국약품안전관리원\(https://karp.drugsafe.or.kr, 1644-6223\)](https://karp.drugsafe.or.kr)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.

※ 이 첨부문서의 개정연월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품 안전나라(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 문의는 02)3404-1300으로 연락하십시오.