

■ 자카비 정 (록소리티닙인산염) - 5, 10, 15, 20mg

▣ 원료약품 및 분량

5 mg : 이 약 1정 (160.00 mg) 중

유효성분 : 록소리티닙인산염(별규) 6.60 mg
(록소리티닙으로서 5 mg)

10 mg : 이 약 1정 (320.00 mg) 중

유효성분 : 록소리티닙인산염 (별규) 13.20 mg
(록소리티닙으로서 10 mg)

15 mg : 이 약 1정 (480.00 mg) 중

유효성분 : 록소리티닙인산염(별규)..... 19.80 mg
(록소리티닙으로서 15 mg)

20 mg : 이 약 1정 (640.00 mg) 중

유효성분 : 록소리티닙인산염(별규) 26.40 mg
(록소리티닙으로서 20 mg)

첨가제 (전 용량) : 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 전분글리콜산나트륨,
콜로이드성이산화규소, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스

▣ 성상

5mg : 흰색 내지 미색을 띠는 원형 정제

10mg: 흰색 내지 미색을 띠는 원형 정제

15mg: 흰색 내지 미색을 띠는 타원형 정제

20mg: 흰색 내지 미색을 띠는 장방형 정제

▣ 효능·효과

• 골수성유화증

중간위험군 또는 고위험군 골수성유화증의 치료 : 일차성 골수성유화증, 진성적혈구증가증 후 골수성유화증,
본태성혈소판증가증 후 골수성유화증

이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다.

• 진성적혈구증가증

히드록시우레아에 내성 또는 불내성을 보이는 진성적혈구증가증의 치료

▣ 용법·용량

이 약은 항암제 투여의 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 한다.

이 약은 경구로, 음식물의 섭취 여부와 관계없이 복용할 수 있다. 복용을 잊었을 경우 환자는 추가적으로 이 약을 복용해서는 안 되고 다음의 처방 용량을 복용하여야 한다.

이 약의 투여는 임상적 유의성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다. 그러나 만약 투여 6 개월 이후에도 비장 크기가 감소하지 않거나 증상이 개선되지 않는 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

1. 모니터링 지침

혈구 수 측정 : 이 약의 투여 시작 전에 전체 혈구 수(CBC)를 반드시 측정해야 한다. 또한, 투여 용량이 안정화 될 때까지 매 2 주 ~ 4 주마다 전체 혈구 수를 모니터링하며, 그 이후에는 임상적으로 필요할 때 실시한다.

2. 권장 초회 용량

골수섬유화증: 이 약의 권장 초회용량은 혈소판 수에 근거한다.

혈소판 수	권장 초회 용량
100,000 ~ 200,000/mm ³	15mg 씩 1 일 2 회
> 200,000/mm ³	20mg 씩 1 일 2 회

진성적혈구증가증: 10mg 씩 1 일 2 회

3. 용량 조정

투여량은 안전성 및 유효성에 근거하여 조절한다. 혈소판 수가 50,000/mm³ 미만 또는 절대 호중구 수가 500/mm³ 미만인 경우 치료를 중단해야 한다. 진성적혈구증가증 치료에 사용할 경우에는 헤모글로빈이 8 g/dL 미만이면 치료를 중단해야 한다. 혈구 수가 이 수치 이상으로 회복되면 5 mg 1 일 2 회로 투여를 재개하고 주의깊게 혈구 수를 모니터링하며 서서히 증량한다.

용량 감량

혈소판 수가 다음 표에 제시된 것과 같이 감소하면 혈소판감소증으로 인한 투여 중단을 방지하기 위해 용량 감소를 고려하여야 한다.

표 1. 골수섬유화증에서 혈소판 감소시의 권장 투여 용량

혈소판 수	혈소판 감소시 투여 용량				
	25 mg 1 일 2 회	20 mg 1 일 2 회	15 mg 1 일 2 회	10 mg 1 일 2 회	5mg 1 일 2 회
	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량
100,000/mm ³ 이상	20 mg	20 mg	15 mg	10 mg	5 mg
125,000/mm ³ 미만	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회
75,000/mm ³ 이상	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	5 mg
100,000/mm ³ 미만	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회

50,000/mm ³ 이상	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
75,000/mm ³ 미만	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회	1 일 2 회
50,000/mm ³ 미만	일시중지	일시중지	일시중지	일시중지	일시중지

진성적혈구증가증 치료에 사용할 경우에는 헤모글로빈이 12 g/dL 미만으로 감소하면 용량 감소를 고려해야 하고, 헤모글로빈이 10 g/dL 미만이면 용량 감량을 권장한다.

표 2. 진성적혈구증가증에서 헤모글로빈과 혈소판 수 감소시의 권장 투여 용량

헤모글로빈 / 혈소판 수	권장 투여 용량
헤모글로빈 12 g/dL 이상 그리고 혈소판 수 100,000/mm ³ 이상	용량 조절 필요 없음
헤모글로빈 10 g/dL 이상, 12 g/dL 미만 그리고 혈소판수 75,000/mm ³ 이상, 100,000/mm ³ 미만	빈혈과 혈소판감소증으로 인한 투여중단 방지를 위해 용량감소 고려
헤모글로빈 8 g/dL 이상, 10 g/dL 미만 또는 혈소판수 50,000/mm ³ 이상, 75,000/mm ³ 미만	5mg, 1 일 2 회로 감량 이미 5mg, 1 일 2 회를 투여받는 환자는 5mg, 1 일 1 회로 감량
헤모글로빈 8 g/dL 미만 또는 혈소판수 50,000/mm ³ 미만	투여 중단

용량 증량

약효가 부족하다고 생각되고 혈구 수가 적절한 경우 최대 5 mg, 1 일 2 회 투여씩 증량할 수 있다.

초회 투여 용량은 치료 시작 후 첫 4 주까지는 유지되어야 하고, 그 이후 2 주 간격보다 더 자주 증량해서는 안된다.

이 약의 최대 용량은 25 mg 씩 1 일 2 회 투여이다.

강력한 CYP3A4 저해제 또는 플루코나졸과 병용 시의 용량 조정

이 약이 강력한 CYP3A4 저해제 또는 플루코나졸과 같은 CYP2C9 및 CYP3A4 효소의 이중 중등도 저해제와 병용될 때, 골수성유화증의 권장 초회 용량은 10 mg 1 일 2 회 투여로 감소시키고, 진성적혈구증가증의 경우 5mg 1 일 2 회 투여로 감소시켜야 한다. 이 약이 플루코나졸과 병용될 때, 플루코나졸은 1 일 200 mg 을 초과하지 말아야 한다.

이 약을 강력한 CYP3A4 저해제 또는 CYP2C9 및 CYP3A4 효소의 이중 중등도 저해제와 병용하는 경우, 혈액학적 파라미터와 이 약에 의한 이상 반응의 임상적인 징후 또는 증상에 대한 모니터링을 더 자주 해야 한다. 이 약을 경도 및 중등도의 CYP3A4 저해제와 병용 투여 시 용량 조정은 필요하지 않다.

신장장애 환자

중등증(크레아티닌 청소율 30 mL/min 이상 50 mL/min 미만) 또는 중증 신장애(크레아티닌 청소율 30 mL/min 미만) 환자에서 골수성유화증의 권장 초회용량은 10 mg 을 1 일 2 회 투여하는 것이다. 중등증 또는 중증 신장애 환자에서 진성적혈구증가증의 권장 초회 용량은 5 mg 씩 1 일 2 회 투여하는 것이다. 이 약을 투여 받는 동안 안전성 및 유효성이 주의깊게 모니터링되어야 하고, 추가적인 용량 조정이 필요할 수 있다.

혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자(ESRD)에서 골수성유화증에 대한 최적의 용량을 결정하기 위한 자료는 제한적이다. 이 환자들에 대한 참고 가능한 결과에 의하면, 권장 초회 용량은 혈소판 수가 100,000-200,000/mm³인 환자에게는 15 mg 을 단회 투여하고, 혈소판 수가 200,000/mm³을 초과하는 환자에게는 20 mg 을 단회 투여하되, 투석을 한 날, 투석 이후에만 투여해야 하며 1 일 1 회를 초과하여 투여해서는 안 된다. 용량 조정은 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다. 복막투석 또는 지속적인 정맥 혈액여과를 하는 환자에게 투약한 자료는 없다.

혈액 투석이 필요한 ESRD 환자에서 진성적혈구증가증에 대한 권장 초회 용량은 10 mg 을 단회 투여하되, 투석을 한 날, 투석 이후에만 투여해야 하며 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

간장애 환자

간장애 환자에서 골수성유화증의 권장 초회용량은 10 mg 을 1 일 2 회 투여하는 것으로 감소시켜야 하고, 진성적혈구증가증의 권장 초회용량은 5mg 을 1 일 2 회 투여하는 것으로 감소시켜야 한다. 이 후의 투여 용량은 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다.

소아 환자

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

고령 환자

고령의 환자에서의 용량 조정은 필요하지 않다.

❖ **사용상 주의사항**

1. 경고

1) 혈구 수 감소

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

혈소판 수가 50,000/mm³미만 또는 절대 호중구 수가 500/mm³미만인 경우 치료를 중단해야 한다.

투여 시작 시, 200,000/mm³미만의 저혈소판 수치의 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/mm³미만)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. 이상

반응' 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

안전성 평가는 임상 2상과 3상에서 이 약을 투여 받은 총 982명의 환자(골수섬유화증 또는 진성적혈구증가증)를 대상으로 수행되었다.

● 골수섬유화증

무작위 배정 시험 기간에서, 2개의 치료적 확증 3상 연구인 COMFORT-I 및 COMFORT-II에 참여한 임상시험대상자의 이 약 투여 기간의 중앙값은 10.8개월(범위: 0.3 ~ 23.5 개월)이었다. 환자 대다수 (68.4%)가 9개월 이상의 치료를 받았다. 301명 환자 중, 111명(36.9%)의 기저 혈소판 수는 100,000/mm³에서 200,000/mm³사이였고, 190명(63.1%)의 기저 혈소판 수는 200,000/mm³초과이었다.

3상 임상시험 중 시험약과의 연관성 유무를 배제하고 이상 반응 때문에 투약을 중단한 경우는 전체 환자의 11.3%이었다.

가장 흔하게 보고된 이상 반응은 혈소판감소증과 빈혈이었다.

혈액학적 이상 반응(모든 등급)은 빈혈(82.4%), 혈소판감소증(69.8%), 호중구감소증(16.6%)을 포함한다.

빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증의 발생은 투여 용량과 관계가 있었다.

가장 흔한 비혈액학적 이상 반응 세 가지는 명(21.6%), 어지러움(15.3%), 두통(14.0%) 이었다.

가장 흔한 비혈액학적 검사치 이상은 알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승(27.2%), 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 상승(19.9%), 고콜레스테롤혈증(16.9%) 이었다.

두 치료적 확증 3상 임상시험에서 약을 투여 받은 457명의 골수섬유화증 환자에 대해 분석된 장기 안전성 데이터에서(이 약에 최초로 무작위배정받은 환자로부터 얻은 데이터 (n=301, 투여 기간: 0.3 ~ 68.1개월, 중앙값: 33.4개월)와 대조군에 포함되었다가 교차(cross-over) 후 이 약을 투여 받은 환자로부터 얻은 데이터 (n=156, 투여 기간: 0.5 ~ 59.8개월, 중앙값 : 25.0개월)를 포함), 이상사례의 누적 빈도는 추적관찰 기간에 비례하여 증가하였다.

이 업데이트된 데이터에 따르면, 이 약을 투여 받은 환자의 27.4%가 이상반응으로 인하여 이 약 투여를 중단하였다.

● 진성적혈구증가증

2개의 공개라벨, 무작위, 대조군 3상 임상(RESPONSE)과 3b임상 (RESPONSE2)에 참여한 진성적혈구증가증 환자 184명에서 이 약의 안전성이 평가되었다. 아래 표에 나열된 이상 반응은 이 약과 적용 가능한 최적의 치료법을 동등하게 적용한 무작위 배정된 임상 기간(RESPONSE에서 최대 32주, RESPONSE2에서 최대

28주)을 반영한다. 무작위 배정된 임상 기간 동안 이 약을 투여 받은 기간의 중앙 값은 7.85개월이었다 (0.03-7.85개월).

인과 관계와 무관하게, 이상반응으로 인하여 이 약 투여를 중단한 환자는 2.2% 이었다.

혈액학적 이상반응(모든 등급)은 빈혈(40.8%), 혈소판감소증(16.8%)을 포함한다. 3-4등급 빈혈은 1.1%, 3-4등급 혈소판감소증 3.3%에서 보고되었다.

가장 흔한 비혈액학적 이상반응 세 가지는 어지러움(9.2%), 변비(8.7%), 고혈압(6.5%) 이었다.

가장 흔한 비혈액학적 검사치 이상(모든 등급)은 아스파테이트 아미노전이효소 (AST) 상승 (26.1%), 알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승 (22.3%), 고콜레스테롤혈증 (20.7%) 이었다. 1건의 ALT 상승(3등급)을 제외하고 이들은 모두 1-2 등급이었다.

두 치료적 확증 3상 임상시험에서 약을 투여 받은 333명의 진성적혈구증가증 환자에 대한 장기 안전성 데이터에서(이 약에 최초로 무작위 배정받은 환자로부터 얻은 데이터 [n=184, 투여 기간: 0.03 ~ 43.5개월, 중앙값: 18.9개월]와 대조군에 포함되었다가 교차[cross-over] 후 이 약을 투여 받은 환자로부터 얻은 데이터 [n=149, 투여 기간: 0.2 ~ 33.5개월, 중앙값 : 12.0개월]를 포함), 투여 기간이 길어지면 이상 반응의 누적 발생 빈도는 증가했으나 새로운 이상 반응이 나타나지 않았다. 투여 기간을 조정했을 때, 이상 반응 발현율은 일반적으로 무작위 배정된 기간 동안 관찰된 것과 비슷하다.

[임상시험에서 보고된 이상 반응 요약]

<표-1>은 임상시험 중 발생한 이상 반응을 MedDRA 장기분류별로, 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 또한, 다음의 방식 (CIOMS III)을 이용한 빈도 카테고리별 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)를 기반으로 평가되었다.

<표-1> 3상 임상(COMFORT- I , COMFORT- II , RESPONSE,RESPONSE-2)에서 보고된 약물 이상반응의 발생빈도

이상반응 CTCAE ³ 등급	골수섬유화증 환자에서의 이상반응 빈도	진성적혈구증가증 환자에서의 이상반응 빈도
감염과 감염증		
요로감염 ¹	매우 흔하게	흔하게
폐렴 ¹	흔하게	-
대상포진 ¹	흔하게	흔하게
결핵*	흔하지 않게	-
혈액 및 림프계 이상		
빈혈 ²		

4등급	매우 흔하게	흔하지 않게
3등급	매우 흔하게	흔하지 않게
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
혈소판 감소증 ²		
4등급	흔하게	흔하지 않게
3등급	흔하게	흔하게
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
호중구 감소증 ²		
4등급	흔하게	-
3등급	흔하게	-
모든 등급	매우 흔하게	-
대사 및 영양 이상		
체중 증가 ¹	매우 흔하게	흔하게
고콜레스테롤혈증 ² 1등급, 2등급	매우 흔하게	매우 흔하게
고중성지방혈증 ³ 1등급	-	매우 흔하게
신경계 이상		
어지러움 ¹	매우 흔하게	매우 흔하게
두통 ¹	매우 흔하게	-
위장관계 이상		
고창 ¹	흔하게	-
변비 ¹	-	흔하게
간담도계 이상		
ALT 증가 ²		
3등급	흔하게	흔하지 않게
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
AST 증가 ²		
모든 등급	매우 흔하게	매우 흔하게
피부 및 진피층 이상		
명 ¹	매우 흔하게	매우 흔하게

혈관 이상		
고혈압 ¹	-	흔하게
¹ 반도는 이상 반응 자료를 기반으로 함 ² 반도는 실험실적 결과치를 기반으로 함 ³ Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0; 1등급=경미한, 2등급=중등도의, 3등급=심각한, 4등급= 생명을 위협하거나 장애를 초래 * 임상시험에서 록소리티닙에 노출된 모든 환자를 기반으로 함 (N=4755)		

빈혈

3상 골수섬유화증 임상 시험에서 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 정상 상태에 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. CTCAE 3-4등급 빈혈은 골수섬유화증 환자에서 42.5%, 진성적혈구증가증 환자에서 1.1%로 보고되었다.

혈소판 감소증

3상 골수섬유화증 임상 시험에 참여한 피험자에서 3등급 또는 4등급의 혈소판 감소증이 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 약 8주였다. 혈소판 감소증은 일반적으로 용량을 감소시키거나 투여를 중단할 경우 가역적이었다. 혈소판 수치가 50,000/mm³이상으로 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 혈소판 감소증 때문에 투여를 중단했다. 이 약 투여군 중 기저 혈소판 수치가 100,000/mm³~200,000/mm³사이였던 피험자가 200,000/mm³초과였던 피험자보다 3등급 또는 4등급의 혈소판 감소증의 발생 빈도가 더 높았다 (각각 64.2%, 35.4%). 이 약으로 진행된 치료적 확증 임상시험들에서, 혈소판 감소증을 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.

호중구 감소증

3상 골수섬유화증 임상 시험의 피험자에서 3등급 또는 4등급의 호중구 감소증이 발생하기 까지 걸린 시간의 중앙값은 12주였다. 무작위 배정 시험 기간 동안 피험자의 1.3%가 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 호중구 감소증이 관찰되었고(1.6%), 이 중 한 명은 CTCAE 4등급으로 발전하였다.

요로감염

3상 골수성유화증 임상 시험에 참여한 피험자의 1.0%에서 3등급 또는 4등급의 요로감염이 보고되었다. 피험자의 1.0%에서 요로성 패혈증이 보고되었고, 1명의 피험자에게서는 신장감염이 보고되었다. RESPONSE와 RESPONSE-2 임상시험의 무작위 배정 기간 동안, 진성적혈구증가증 환자에서 3-4등급의 요로감염 1건(0.5%)이 관찰되었다.

대상포진

대상포진의 비율은 진성적혈구증가증 환자(4.3%)와 골수성유화증 환자(4.0%)에서 유사했다. 진성적혈구증가증 환자에서 3-4등급의 대상포진 후 신경통 1건이 보고되었다.

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 환자에서 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, 골수성유화증 증상의 재발

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

5) 비흑색종 피부암

기저세포암, 편평상피세포암 및 머켈세포암을 포함하는 비흑색종 피부암(NMSCs)이 이 약으로 치료를 받은 환자에서 보고되었다. 이러한 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.

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 때는 이 약의 일일 총 투여량을 50%로 감소시켜야 한다. 환자의 혈구 감소증을 면밀히 모니터링 하고, 유효성과 안전성에 따라 용량을 조정해야한다.('용법·용량' 항 참조)

2) 약한 또는 중등도의 CYP3A4 저해제

중등도의 CYP3A4 저해제인 에리스로마이신을 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

시뮬레이션 (silico modeling) 결과, 록소리티닙과 플루코나졸 200 mg 또는 400 mg을 병용투여한 후 록소리티닙의 AUC는 각각 2.9배 및 4.3배 증가할 것으로 예측되었다. 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 정도로 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-gp과 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 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 한 적절하고 잘 설계된 연구는 수행되지 않았다.

동물 실험에서 록소리티닙은 배자독성과 태자독성을 나타냈다(착상 후 유산의 증가 및 태자 체중 감소). 랫드와 토끼에서 최기형성은 나타나지 않았으나, 최고 임상 용량과 비교하여 노출 마진이 낮기 때문에 사람에서의 의미는 제한적이다.

사람에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험은 알려진 것이 없다. 임신 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 수유중인 랫드에서, 록소리티닙 또는 그 대사체가 모체 혈장 농도보다 13배 높은 농도로 모유에서 검출되었다. 많은 약물이 사람의 모유로 이행되며, 이 약으로 인해 수유아에서 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다. 이 약을 투여 받는 여성은 수유를 중단해야 한다.

3) 가임 여성

가임 여성은 이 약의 투여 중에 임신하지 않도록 적절한 피임법을 사용해야 한다. 만약 환자가 이 약을 투여 받는 중에 임신하였다면, 개개인의 위험/이익 분석이 이루어져야 하고, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

4) 수태능

록소리티닙이 사람의 수태능에 영향을 미치는지에 관한 자료는 없다. 동물 실험에서 랫드의 암컷 또는 수컷의 수태능 또는 생식능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

7. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량 투여시 해독제는 없다. 200mg까지 단회투여되었을 때 수용할 만한 급성 내약성을 나타냈다. 권장량 이상의 용량을 반복적으로 투여하였을 때 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증을 포함한 골수 억제의 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.

❖ **저장방법**

기밀용기, 실온(1~25℃)보관

❖ **최종개정년월일**

2018-09-13