의약품 품목허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2022-09-01</td><td>접수번호</td><td>20220163386</td></tr>
<tr><td colspan="2">신청구분</td><td colspan="3">의약품-희귀</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">(주)한국얀센</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">업트라비정600마이크로그램(셀렉시팍)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록 번호)</td><td colspan="3">셀렉시팍(미분화) [DMF 등록번호 : 해당사항 없음]</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">1정(140.0mg) 중
셀렉시팍(미분화) 0.6mg</td></tr>
<tr><td rowspan="7">최종
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2023.10.20.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>저장방법 및
사용기간</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>제조원</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">-</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>허가총괄담당관</td><td>허가담당자</td><td>강다정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>순환신경계약품과
약효동등성과
의약품안전평가과
첨단의약품품질심사과
의약품정책과(의약지식재산정책T/F)</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 조순옥 심사원, 서현옥 연구관, 오호정 과장
김숙진 주무관, 안충열 연구관, 김소희 과장
(위해성관리계획) 김보라 심사원, 박선임 사무관, 최희정 과장
(기시) 홍상미 주무관, 권오석 연구관, 강나루 연구관
(특허관계) 김해진 심사원, 한은경 사무관, 강영아 팀장</td></tr>
</table>

GMP* 평가부서	의약품품질과	GMP 담당자	이혜민 심사원, 정수경 주무관, 김춘래 과장

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ **효능·효과**

WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자의 장기 치료.

이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.

○ **용법·용량**

이 약은 폐동맥 고혈압 환자에 대한 치료경험이 있는 의사에 의해 치료를 시작하고 모니터링해야 한다.

이 약은 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 및/또는 포스포디에스테라제-5(PDE-5) 억제제와의 병용요법 또는 단독요법으로 투여할 수 있다.

이 약의 초기 용량은 1회 200μg씩 1일 2회, 12시간 간격으로 투여한다.

이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다. 식사와 함께 복용 시 내약성이 개선될 수 있다.

보통 최대 내약용량(1회 1600μg씩 1일 2회 투여)에 도달할 때까지 1주 간격으로 증량(1회 200μg씩, 1일 2회 투여)한다. 만약 환자가 내약할 수 없는 용량에 도달할 경우, 이전 내약 용량으로 감량한다.

이 약은 나누거나, 으깨거나, 씹지 않아야 하며, 일정량의 물과 함께 삼킨다.

- 투여를 놓친 경우

다음 용량을 6시간 이내에 복용해야 하는 경우를 제외하고 투여를 놓친 경우, 가능한 빨리 복용한다.

3일 이상 투여를 놓친 경우, 저용량으로 투여를 다시 시작하여 재적정한다.

- 간장애 환자

경증의 간장애(Child-Pugh 분류 A) 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

중등증의 간장애(Child-Pugh 분류 B) 환자의 초기용량은 1일1회 200μg이다. 200μg씩 1주 간격으로 환자의 내약성에 따라 증량한다.

중증의 간장애(Child-Pugh 분류 C) 환자에 대한 투여는 피한다.

중등도의 CYP2C8 억제제와 병용투여

중등도의 CYP2C8억제제(예, 클로피도그렐, 데페라시록스, 테리플루노마이드)와 병용투여 할 경우, 이약의 투여횟수를 1일 1회로 줄인다. 중등도 CYP2C8 억제제와의 병용을 중지하면, 이약의 투여횟수를 1일 2회로 되돌린다.

○ **사용상의 주의사항**

첨부 참조

○ **저장방법 및 사용기간**

기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 36개월

○ **제조원**

- 전공정위탁제조(제조의뢰자): Janssen-Cilag International N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340, Beerse, Belgium
- 일부공정위탁제조(제조자): [redacted]

  일부공정위탁제조(제조자): [redacted]
- 수입(수입자): (주)한국얀센, 서울특별시 용산구 한강대로 92 , 25층 (한강로2가, 엘에스용산타워)

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 해당사항 없음

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ (재심사) 해당사항 없음

○ (특허관계) 3번

○ (시판 후 임상시험) 해당사항 없음

○ (위해성 관리계획) 위해성관리계획을 승인받은 대로 실시하고 그 결과를 관련 규정에 따라 정기적으로 보고할 것 <붙임 2 참조>

○ 만일 정당한 사유 없이 상기 조건을 이행하지 아니할 경우에는 본 품목허가를 취소할 수 있음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료	원료의약품등록 관련 자료
신청일자	2022.09.01.	-	-	2022.09.01.	기 등록된 원료의약품 사용
보완요청 일자		2022.11.29.	2022.11.29.	2022.12.07.	
보완접수 일자		2023.06.05.	2023.10.06.	2023.07.10.	
최종처리 일자	2023.10.20.				

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[첨 부] 사용상의 주의사항

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가・신고・심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

Ⅱ. 자료제출의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 <u>함량만의 증감</u>(단일제→ 단일제)

구분 \ 제출자료	자 료 번 호 주1)																																		
	1	2															3				4						5			6		7	8	비고
		가								나							가		나		가	나	다	라	마	바	가	나	다	가	나			
		1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)	2)														
제출자료	○	×	×	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	△	○	×	×	○	×	○	○	주3,4
제출여부	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유																																		

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)
3. 안정성에 관한 자료
6. 임상시험성적에 관한 자료
7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료
8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목은 폐동맥고혈압 치료제로 200, 400, 800마이크로그램 3가지 함량제제가 허가되어 있음
- 신청품목(600마이크로그램)은 국내 기허가된 함량제제인 200, 400, 800마이크로그램의 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우로 의약품동등성시험기준(식약처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 동규정 4, 5, 6의 자료를 갈음할 수 있음
  - 의약품동등성시험자료 : 약효동등성과 검토 (적합)
  - 품질에 관한 자료 : 첨단의약품품질심사과 검토 (적합)
- 신청품목의 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 국내 기허가된 고함량제제(업트라비정800마이크로그램) 와 동일하게 신청함
- 위해성 관리계획을 기허가된 함량제제와 공동으로 관리하는 계획을 제출함

• 위해성 관리계획

1) 제출 자료의 종류

연번	구성항목	제출자료요건	제출여부
1	안전성 중점 검토항목	○	○
2	유효성 중점 검토항목	△	×
3	의약품 감시계획		
	1) 일반적인 의약품 감시 활동	○	○
	2) 능동적 감시 또는 비교관찰 연구	○	×
	3) 그 외 의약품 감시계획	△	○
4	위해성 완화 조치방법		
	1) 첨부문서(안)	○	○
	2) 환자용 사용설명서	△	○
	3) 의·약사등 전문가용 설명자료	△	×
	4) 안전사용보장조치(교육, 안전관리체계 확보)	○	×
5	의약품 감시 방법		

2) 추가적인 평가가 필요한 안전성 검토항목

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 저혈압 · 빈혈 · 갑상선항진증	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 약물감시활동	첨부문서
· 강력한 CYP2C8 억제제 병용	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 폐정맥-폐색질환과 관련된 폐부종 · 신기능 장애/급성 신부전 · 출혈사례 · 망막 혈관계와 관련된 안과적 영향 · 장중첩을 나타내는 위장관 장애 (장폐색 또는 폐색으로 나타남)	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 약물감시활동	첨부문서
· 주요 심혈관 이상 증상 (MACE) · 광의존성 비흑색종 피부악성종양	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 약물감시활동	없음
· 투약오류	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 환자적정가이드

3. 중요한 부족정보		
· 75세 이상의 고령환자에의 사용에서의 부족정보	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 약물감시활동	첨부문서
· 소아 환자에서의 사용에 대한 부족정보 · 임신 및 수유 중 사용에서의 부족정보 · UGT1A3 및 UGT2B7의 강력한 억제제와의 병용에 대한 부족정보	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 업트라비정600마이크로그램
- 약리작용 기전: 프로스타노이드 수용체 작용제 [Prostacycline(PGI_2) receptor(IP receptor) agonist]

1.2. 기원 및 개발경위

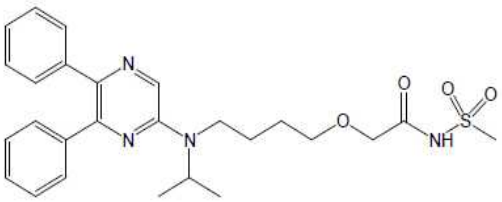
- 기허가된 자사 고함량제제의 저함량제제 개발

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명칭: 셀렉시팍(Selexipag)
- 일반명(화학명): 2-{4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)(isopropyl)amino]butoxy}-N-(methylsulfonyl) acetamide
  2-[4-[N-(5,6-diphenylpyrazin-2-yl)-N-isopropylamino]butyloxy]-N-(methylsulfonyl) acetamide
- 분자식: $C_{26}H_{32}N_4O_4S$, 496.62g/mol
- 구조식



2.1.2 원료의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비선광도 □ 굴절률 □ 융점 □ 기타)
순도시험 (■ 유연물질 □ 잔류용매시험) □ 중금속 □ 기타)
■ 건조감량/강열감량/수분 ■ 강열잔분/회분/산불용성회분
□ 특수시험 ■ 기타시험(미생물한도) ■ 정량법 □ 표준품/시약・시액
**시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다*

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

■ 성상 ■ 확인시험 시성치 (□ pH □ 비중 □ 기타) 순도시험 (■ 유연물질 □ 기타) ■ 건조감량/수분 □ 특수시험 □ 기타시험 ■ 함량시험 □ 표준품/시약·시액 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*
제제시험 ■ 붕해/용출시험 ■ 질량(용량)편차/제제균일성시험 □ 입도시험/입자도시험 □ 금속성이물시험 □ 단위분무량시험/단위분무당함량시험 □ 무균시험 □ 미생물한도시험 □ 불용성미립자시험 □ 불용성이물시험 □ 알코올수시험 □ 엔도톡신/발열성물질시험 □ 점착력시험 □ 형상시험 □ 기타시험 **시험항목이 설정된 경우 ■로 기재한다.*

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

- 안정성시험에 사용된 배치가 신청품목과 원료약품 및 그분량이 동일한 지를 기재한다. 안정성시험이 안정성배치와 시판배치를 구분하여 실시한 경우 이를 기재한다.

시험 종류	시험 조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃ ±2℃/60%±5%RH	블리스터포장	48개월에서 기준 내 적합
가속시험	40℃ ±2℃/75%±5%RH		6개월에서 기준 내 적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 신청사항 : 기밀용기, 실온(1-30℃)보관, 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 장기 48개월 및 가속 6개월 안정성 시험자료 제출하였고, 장기보존시험 및 가속시험의 모든 항목은 기준내 적합하여 신청한 사용기간 ‘제조일로부터 36개월’ 신청은 인정 가능

4. 독성에 관한 자료

- 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료

- 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수) : 해당사항 없음

6.2. 임상시험자료집 개요

- 비교용출시험자료 제출

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 신청품목은 폐동맥고혈압 치료제로 200, 400, 800마이크로그램 3가지 함량제제가 허가되어 있음
- 신청품목(600마이크로그램)은 국내 기허가된 함량제제인 200, 400, 800마이크로그램의 주성분과 첨가제의 원료약품의 분량이 비율적으로 유사한 경우로 의약품동등성시험기준(식약처 고시)에 따른 비교용출시험자료로 동규정 4, 5, 6의 자료를 갈음할 수 있음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 해당사항 없음

8. 국내유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

	기허가 품목	신청 품목
성분	셀렉시팍	셀렉시팍
품목	업트라비정 200, 400, 800마이크로그램	업트라비정 600마이크로그램
효능효과	WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자의 장기 치료. 이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.	(좌동)

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

□ 품목 개요

회사명	㈜한국얀센	**허가일**	2023.10.20.
제품명	업트라비정600마이크로그램	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	(Ver 7.0, 2022.08.31.)
주성분 및 함량	1정 중, 셀렉시팍 600마이크로그램		
효능·효과	WHO 기능분류 II-III 단계에 해당하는 폐동맥고혈압(WHO Group I) 성인 환자의 장기 치료. 이 약은 특발성 폐동맥고혈압, 유전성 폐동맥고혈압, 결합조직질환과 연관된 폐동맥고혈압, 선천성 심장질환과 연관된 폐동맥고혈압 환자에서 유효성이 입증되었다.		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

안전성 검토항목	의약품 감시계획	위해성 완화 조치방법
1. 중요한 규명된 위해성		
· 저혈압 · 빈혈 · 갑상선항진증	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 약물감시활동	첨부문서
· 강력한 CYP2C8 억제제 병용	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서
2. 중요한 잠재적 위해성		
· 폐정맥-폐색질환과 관련된 폐부종 · 신기능 장애/급성 신부전 · 출혈사례 · 망막 혈관계와 관련된 안과적 영향 · 장중첩을 나타내는 위장관 장애 (장폐색 또는 폐색으로 나타남)	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 약물감시활동	첨부문서
· 주요 심혈관 이상 증상 (MACE) · 광의존성 비흑색종 피부악성종양	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 약물감시활동	없음
· 투약오류	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서 환자적정가이드
3. 중요한 부족정보		
· 75세 이상의 고령환자에의 사용에서의 부족정보	일반적인 의약품 감시활동 추가적인 약물감시활동	첨부문서
· 소아 환자에서의 사용에 대한 부족정보 · 임신 및 수유 중 사용에서의 부족정보 · UGT1A3 및 UGT2B7의 강력한 억제제와의 병용에 대한 부족정보	일반적인 의약품 감시활동	첨부문서

*** 첨부문서, 환자용 사용설명서, 의·약사 등 전문가용 설명자료, 안전사용보장조치 (해당 의약품을 사용하는 환자에 대한 교육자료, 해당의약품을 진단·처방하는 의사 및 조제·복약지도 하는 약사에 대한 교육자료 등)**

[첨부] 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
2) 중증의 관상동맥 심장 질환 또는 불안정형 협심증 환자
3) 지난 6개월 이내 심근경색증의 병력이 있는 환자
4) 면밀한 의학적 관찰 하에 있지 않은 대상부전 심부전환자
5) 중증의 부정맥 환자
6) 지난 3개월 이내 뇌혈관 질환(예, 일과성 허혈성 발작, 뇌졸중)의 병력이 있는 환자
7) 폐고혈압과는 상관없이 임상적으로 심근기능장애를 지닌 선천성 또는 후천성 판막결함환자
8) CYP2C8의 강력한 억제제(예, 겜피브로질)를 투여중인 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 신장애 환자

추정 사구체여과율 > 15 mL/min/1.73 m2인 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

추정 사구체여과율 < 15 mL/min/1.73 m2인 환자 또는 투석중인 환자에게 이 약을 투여한 경험은 없다.

2) 간장애 환자

경증의 간장애(Child-Pugh 분류 A) 환자에서 용량 조절이 필요하지 않다.

셀렉시팍 및 그 활성 대사체 노출이 중등증의 간장애(Child-Pugh 분류 B) 환자에서 증가하므로 중등증의 간장애 환자에서는 1일1회 용법이 권장된다. 중증의 간장애(Child-Pugh 분류 C) 환자에서 이 약의 임상경험이 없으므로 투여를 피한다.

3. 이상반응

1) 이 약의 안전성은 증상이 있는 폐동맥고혈압 환자 1156명이 참여한 장기간 3상 위약대조 시험(GRIPHON 연구)에서 평가하였다. 동 시험에서 이 약에 대한 노출은 최대 4.2년(중앙값 1.4년)이었다. 아래 표에 위약 투여군 보다 이 약 투여군에서 3%이상 보고된 이상반응을 나타내었다.

이상반응	이 약 투여군 N=575	위약 투여군 N=577
두통	65%	32%
설사	42%	18%
턱통증	26%	6%
구역	33%	18%
근육통	16%	6%
구토	18%	9%
사지통증	17%	8%
홍조	12%	5%
관절통	11%	8%
빈혈	8%	5%
식욕저하	6%	3%
발진	11%	8%

이러한 이상반응은 용량 적정단계에서 더 빈번하였다.

갑상선기능항진증은 위약 투여군에서는 관찰되지 않았으나 이 약 투여군 1%(8명)에서 관찰되었다.

소화불량은 위약 투여군에서 2%(14명), 이 약 투여군 4%(25명)에서 관찰되었다.

2) 시판 후 자료

다음의 이상 반응이 시판 후 경험에서 보고되었다.

- 면역계 장애: 과민반응 (두드러기, 혈관 부종 포함)

4. 일반적 주의

1) 갑상선기능항진증

갑상선기능항진증이 이 약 및 다른 프로스타사이클린 수용체 작용제에서 확인되었다. 임상 증상에 따라 갑상선기능검사가 권장된다.

2) 폐정맥 폐쇄성 질환(PVOD)

폐부종 징후가 나타나면, 폐정맥 폐쇄성 질환의 가능성을 고려해야 한다. 폐정맥 폐쇄성 질환으로 확인될 경우, 이 약의 투여를 중단한다.

3) 저혈압

이 약은 혈관을 확장시켜 혈압을 낮출 수 있다. 이 약을 처방하기 전에, 의사는 특정 기저질환을 가진 환자가 이러한 혈관확장 효과 때문에 악영향을 받을 가능성이 있는지 신중하게 고려한다.(예, 고혈압 치료를 받는 환자, 또는 휴식기 저혈압, 저혈량증, 중증 좌심실 유출로 폐쇄 또는 자율신경 실조증)

5. 상호작용

1) 생체외 시험

① 셀렉시팍은 carboxylesterases에 의해 활성 대사체로 가수분해된다. 셀렉시팍 및 그 활성 대사체 모두 CYP2C8에 의해서 주로 산화 대사되며 일부는 CYP3A4에 의해서 산화 대사된다. 활성 대사체의 글루쿠로닐화는 UGT1A3 및 UGT2B7을 통해 촉매된다. 셀렉시팍 및 그 활성 대사체는 OATP1B1 및 OATP1B3의 기질이다. 셀렉시팍은 P-gp의 기질이며, 활성 대사체는 유방암내성단백(BCRP) 운송체의 기질이다.

② 셀렉시팍 및 그 활성 대사체는 임상관련 농도에서 시토크롬 P450 효소와 운송단백질을 억제 또는 유도하지 않는다.

2) 생체내 시험

① 폐동맥고혈압 특이적 치료제: 폐동맥고혈압 환자에서의 3상 위약대조 시험에서, 엔도텔린 수용체 길항제(ERA) 및/또는 포스포디에스테라제-5(PDE-5) 억제제와 병용투여한 경우, 셀렉시팍 및 그 활성 대사체의 유의한 노출(투여간격 동안의 혈장농도-시간 곡선하면적) 변화가 확인되지 않았다.

② 항응고제 또는 혈소판응집 억제제: 셀렉시팍은 체외 혈소판 응집 억제제이다. 폐동맥고혈압 환자에서의 3상 위약대조시험에서, 셀렉시팍을 항응고제(헤파린, 쿠마린 종류 등과 같은 항응고제) 또는 혈소판 응집 억제제와 병용투여한 경우를 포함하여도, 셀렉시팍 투여군에서 위약 투여군에 비해 출혈의 위험이 증가하지 않았다. 건강한 시험대상자 시험에서, 20mg 와파린 단회투여 후 S-와파린(CYP2C9 기질) 또는 R-와파린(CYP3A4 기질)의 노출은 셀렉시팍(1일 2회 400μg)에 의해 변하지 않았다. 셀렉시팍은 국제정상화비율(INR)에 대한 와파린의 약력학적 효과에 영향이 없었다. 와파린은 셀렉시팍 및 그 활성 대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

③ 로피나비어/리토나비어: 강력한 CYP3A4, OATP (OATP1B1 및 OATP1B3) 및 P-gp 억제제인 로피나비어/리토나비어 400/100 mg을 1일2회 투여시, 셀렉시팍의 노출은 약 2배 증가하였으나, 셀렉시팍의 활성 대사체 노출은 변하지 않았다.

④ 겜피브로질 : 강력한 CYP2C8 억제제인 겜피브로질600mg을 1일 2회 투여시, 셀렉시팍의 노출은 약 2배 증가하였으나 셀렉시팍의 활성 대사체 노출은 약 11배 증가하였다. 강력한 CYP2C8저해제(예, 겜피브로질)와 이 약을 병용투여 하지 말아야 한다.

⑤ 클로피도그렐 : 중등도의 CYP2C8억제제인 클로피도그렐(부하용량으로써 300mg 또는 유지용량으로

써 75mg)과 이약을 병용 투여시, 셀렉시팍의 노출은 변하지 않았으나, 셀렉시팍의 활성 대사체 노출은 부하용량 투여시 2.2배, 유지용량 투여시 2.7배로 각각 증가하였다. 중등도의 CYP2C8억제제(예, 클로피도그렐, 데페라시록스, 테리플루노마이드)와 병용투여 할 경우, 이약의 투여횟수를 1일 1회로 줄인다. 중등도 CYP2C8 억제제와의 병용을 중지하면, 이약의 투여횟수를 1일 2회로 되돌린다.

⑥ 리팜피신 : UGT 효소 및 CYP2C8 유도제인 리팜피신 600mg을 1일 1회 투여시, 셀렉시팍의 노출은 변하지 않았으나, 셀렉시팍의 활성 대사체 노출은 절반으로 감소하였다. CYP2C8 유도제(리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인)와 병용 투여시 이약의 용량 조절이 필요할 수 있다.

⑦ 미다졸람 : 셀렉시팍으로 1 일 2 회 1,600 μg까지 증량 한 후 정상상태에서 관찰하였을 때, 장 또는 간 CYP3A4의 민감한기질인 미다졸람 또는 그 대사체인 1-hydroxymidazolam의 노출에 임상적으로 유의한 변화가 없었다. 셀렉시팍과 CYP3A4 기질을 병용투여 할 경우 용량조절이 필요하지 않다.

⑧ UGT1A3 및 UGT2B7 억제제: 강력한 UGT1A3 및 UGT2B7 억제제의 셀렉시팍 또는 그 활성 대사체 노출에 대한 영향은 연구되지 않았다. 이러한 약물을 셀렉시팍과 병용하는 경우 주의한다. 강력한 UGT1A3 및 UGT2B7 억제제와 이 약과의 잠재적인 약동학적 상호작용은 배제할 수 없다.

⑨ 호르몬성 피임약: 호르몬성 피임약과의 별도의 약물-약물 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 셀렉시팍은 CYP3A4의 기질인 미다졸람과 R-와파린이나 CYP2C9의 기질인 S-와파린의 노출에 영향이 없었으므로, 호르몬성 피임약의 효과 감소는 예상되지 않는다.

3) 약력학적 상호작용: 이뇨제, 항고혈압제 또는 다른 혈관이완제와 이 약을 병용 투여할 경우, 혈압 저하가 일어날 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

동물시험에서 생식독성에 관해 직간접적 유해한 영향이 확인되지 않았으나, 임부에서 이 약의 투여에 관한 자료가 제한적이므로 명백하게 필요하지 않는 한, 임신 동안 이 약을 사용하지 않는 것이 좋다.

2) 수유부

사람에서 셀렉시팍 또는 그 대사체가 모유로 이행 되는지는 알려지지 않았으나, 랫드에서 셀렉시팍 또는 그 대사체는 모유로 이행되었다. 많은 약들이 모유로 이행되고 수유중인 유아에게 중대한 이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로, 이 약 투여기간 동안 수유는 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아(18세 미만)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약 임상시험에 참여한 1368명 중 65세 이상은 248명이었고, 75세 이상은 19명이었다. 전반적으로 고령자와 젊은 시험 대상자 간 차이는 관찰되지 않았고, 임상 반응에 대한 차이는 확인되지 않았으나, 고령자에서 보다 민감할 수 있음을 배제할 수 없다. 75세 이상의 고령자에 대한 임상 경험이 제한적이므로 이러한 환자에서 이 약의 투여시 주의한다.

9. 임상검사치에의 영향

1) 헤모글로빈

폐동맥고혈압 환자에서의 3상 위약대조 시험에서, 정기 방문시 기준치 대비 헤모글로빈의 평균 절대치 변화가 위약 투여군은 -0.05~0.25 g/dL인 것에 비해 셀렉시팍 투여군은 -0.34~-0.02 g/dL 범위였

다. 기준치로부터 10 g/dL 이하까지 헤모글로빈 농도의 감소는 위약 투여군에서 5.0% 및 셀렉시팍 투여군에서 8.6%로 보고되었다.

2) 갑상선 기능 검사

폐동맥고혈압 환자에서의 3상 위약대조 시험에서, 갑상선자극호르몬(TSH) 중앙값의 감소(기준치 중앙값 2.5MU/L로부터 -0.3MU/L까지)가 셀렉시팍 투여군의 대부분 방문에서 확인되었다. 위약 투여군에서, 중앙값의 변화는 뚜렷하지 않았다. 두 집단에서 트리요오드티로닌 또는 티록신 평균은 변하지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

최대 3200 μg까지 과량투여한 몇몇 사례가 보고되었다. 경증의 일시적 구역이 유일하게 보고되었다. 과량투여시, 필요에 따라 보조요법을 실시해야 한다.

셀렉시팍 및 그 활성 대사체는 단백결합율이 높으므로 투석이 효과적일 가능성이 낮다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

12. 기타

1) 비임상시험

① 생식발생독성

비임상 생식독성시험에서 배태자 발생과 생존에 대해 임상적으로 관련있는 영향은 나타나지 않았다. 임신한 랫드에게 기관형성기 동안 사람 최대 권고용량(1600μg씩 1일2회) 약 47배 용량의 셀렉시팍 노출 시 모체와 태자 체중에 있어 경미한 감소가 관찰되었다. 임신한 토끼에서는 사람 최대 권고용량의 50배 노출 시 발생에 미치는 해로운 영향은 관찰되지 않았다.

② 광독성

생체외 시험에서 셀렉시팍과 그 활성 대사체가 광독성이 있었다. 임상시험에서는 셀렉시팍의 잠재적인 광독성이 나타나지 않았다.

2) 임상시험

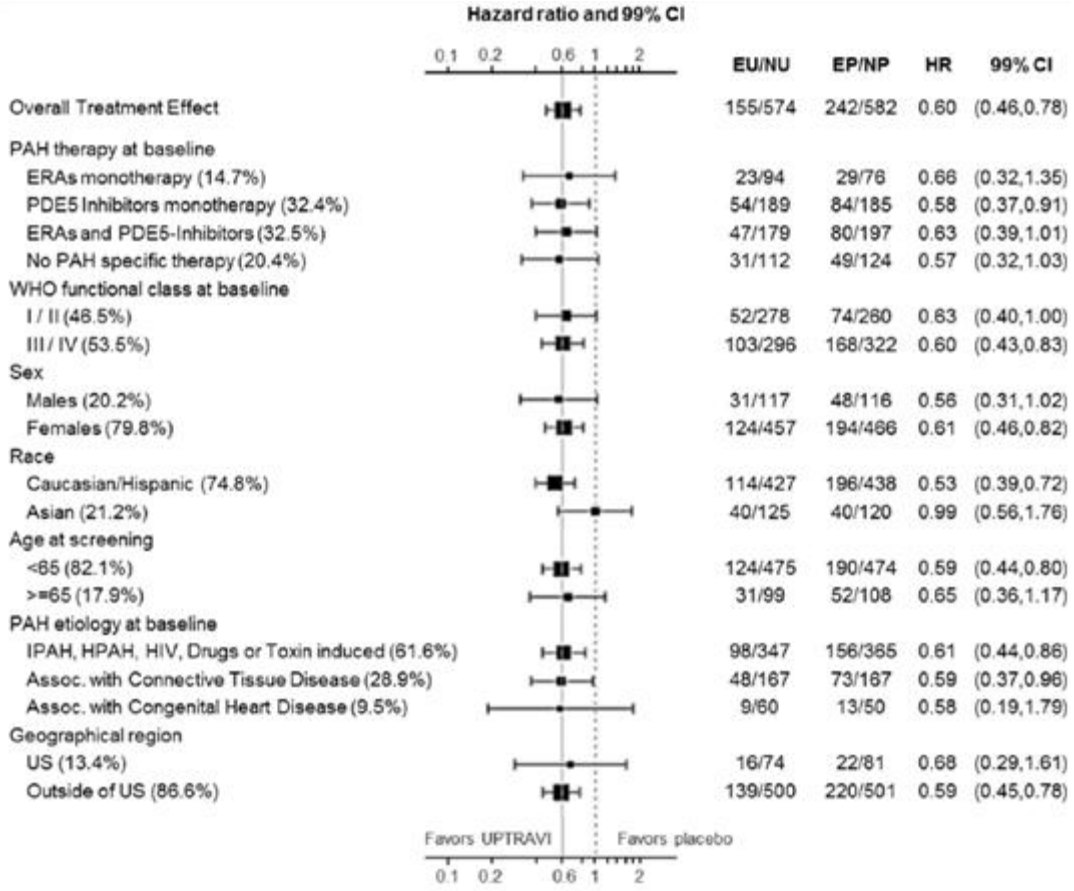
폐동맥고혈압 진행에 대한 이 약의 효과를 폐동맥고혈압 환자 1156명(위약=582명, 이 약=574명)이 참여한 장기간 3상 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상시험(GRIPHON 시험)에서 평가하였다. 최대 내약 용량인 1회 1600μg씩 1일2회에 도달할 때까지 1회 200μg씩 1일2회, 1주 간격으로 증량하였다. 1차 유효성 평가변수는 다음 사건이 처음 발생하기까지의 시간이다; 가) 사망 나) 폐동맥고혈압으로 인한 입원 다) 폐이식 또는 풍선심방중격절개술이 필요한 폐동맥고혈압의 악화 라) 비경구적 프로스타노이드 투여 또는 만성 산소요법의 시작 마) 그 외의 질병의 진행(기능분류가 악화되거나 추가 폐동맥고혈압 치료제가 필요한 것이 동반된 6분보행거리[6MWD]가 15% 이상 감소).

시험결과, 이 약 치료 시 1차 유효성 평가변수(이환율-사망률 사건)의 발생을 위약 대비 40% 감소(99% CI: 22~54%; two-sided log-rank p-value <0.0001) 하였다.

	이 약(574명)		위약(582명)		Hazard ratio (99% CI)	p 값
	n	%	n	%		
모든 1차 유효성 평가 변수 사건	155	27.0	242	41.6	0.60[0.46, 0.78]	<0.0001
폐동맥고혈압으로 인한 입원	78	13.6	109	18.7		
그 외 질병의 진행(6분 보행거리 감소+기능분류 악화 또는 추가 폐동맥고혈압치료제 필요)	38	6.6	100	17.2		

사망	28	4.9	18	3.1		
프로스타노이드 비경구 투여 또는 만성 산소 요법	10	1.7	13	2.2		
폐이식 또는 풍선심방중격절개술이 필요한 폐동맥 고혈압의 악화	1	0.2	2	0.3		

1차 유효성 평가변수에 대해 연령, 성별, 인종, 병인, 지리학적 구분, WHO 기능 분류 그리고 배경 폐동맥고혈압 치료제(단독요법, ERA 또는 PDE-5 억제제와의 병용요법, ERA 및 PDE-5 억제제와의 삼제 병용요법)의 하위분석을 수행한 결과는 다음과 같다.



Note: Race group "Other" is not displayed in analysis, as the population is less than 30. EU = Number of UPTRAVI patients with events, NU = Number of patients randomized to UPTRAVI, EP = Number of Placebo patients with events, NP = Number of patients randomized to Placebo, HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, the size of the squares represent the number of patients in the subgroup.