

자베스카[®] 캡슐 100mg

미글루스타트

【원료약품 및 그 분량】
이 약 1 캡슐(148.8mg) 중 미글루스타트(별규) 100mg

【성상】
백색-미백색의 분말을 함유하는 상, 하부 백색의 경질캡슐

【효능·효과】
· 효소대체요법에 적합하지 않은 경증~중등도의 제1형 고셔병 질환의 치료
· C형, 니만-피크 질환을 가진 환자의 치료

【용법·용량】
이 약은 식사에 상관없이 투여한다.

제1형 고셔병의 치료
성인 환자의 권장 초기용량으로 1 캡슐(100mg) 을 경구로 1일 3회 투여한다. 설사가 나타나는 환자의 경우, 필요에 따라 1캡슐씩 1일 1회 또는 2회로 일시적으로 투여 회수를 줄인다. 이 약은 18세 미만 환자와 70세 초과 환자에 대한 연구 결과가 없다. 소아 또는 청소년에 대한 투여는 권장되지 않는다.

C형, 니만-피크병의 치료
성인과 청소년 환자의 권장 용량은 1회 2캡슐(200mg)씩 1일 3회 경구 투여한다. 12세 이하 환자의 경우에는 체표면적을 기준으로 아래 표에 해당하는 용량을 권장용량으로 한다.

체표면적(m ²)	권장용량
〉 1.25	200mg씩 1일 3회
〉 0.88-1.25	200mg씩 1일 2회
〉 0.73-0.88	100mg씩 1일 3회
〉 0.47-0.73	100mg씩 1일 2회
≤ 0.47	100mg씩 1일 1회

설사가 있는 경우 일시적인 용량 감량은 있을 수 있다. 4세 이하 환자에 대한 연구결과가 적다.

신장에 환자 :
약물 동력학 자료에서 신장에 환자에 투여시, 전신적으로 이 약에 대한 노출이 증가하였다.

보정된 크레아티닌청소율이 50~70 ml/min/1.73 m²인 경우, 제1형 고셔병 환자에게는 100mg씩 1일 2회 투여하고, C형 니만-피크병 환자에게는 200mg(12세 이하의 경우 체표면적에 따라 보정된 용량)씩 1일 2회 투여한다. 보정된 크레아티닌청소율이 30~50 ml/min/1.73 m²인 경우, 제1형 고셔병 환자에게는 100mg씩 1일 1회 투여하고, C형 니만-피크병 환자에게는 100mg(12세 이하의 경우 체표면적에 따라 보정된 용량)씩 1일 2회 투여한다. 크레아티닌청소율이 30 ml/min/1.73 m²미만인 중증 신장에 환자의 경우 투여가 권장되지 않는다.

간장에 환자 :
간장에 환자에 대한 연구는 이루어지지 않았다.

【사용상 주의사항】
1. 경고
비타민 B12 결핍이나 단클론성 감마글로불린병증 동반여부와 상관없이 이 약을 투여한 환자에서 말초신경병증이 보고된 바 있다. 말초신경병증은 일반인들에 비해 제1형 고셔병 환자들에게 더 흔히 발생하는 것으로 보인다. 모든 환자들은 투여 초기와 이후 약 6개월 간격으로 반복적으로 신경학적 검사를 받아야 한다. 무감각, 저림 같은 증상을 보이는 환자는 위험성 대비 유익성을 주의깊게 재평가해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분이나 기타 첨가제에 과민증이 있는 환자

3. 이상반응
제1형 고셔병
제1형 고셔병에 대한 4개의 임상시험에서 90명의 환자에게 이 약 50~100mg을 1일 3회, 최대 54개월동안 투여하였다. 이상반응은 대체로 경증~중등도였으며, 적응증과 용량에 관계없이 유사한 빈도로 발생했다. 가장 흔한 이상반응은 설사 및 기타 복부 관련 호소 증상을 포함한 위장관 장애와 체중감소였다. 아래 이상약물반응은 연구자가 치료와 관련이 있다고 보고하였고, 환자의 2%이상(2명 이상) 에서 발생한 것이다. 이상반응은 신체 기관계별, 및 빈도별(아주 흔하게 10% 이상, 흔하게 2%이상 10% 미만)로 분류하였으며 각 빈도군내에서는 높은 빈도 순으로 기재하였다.

기관계별	아주 흔하게: 10%이상	흔하게: 2%이상 10%미만
혈액과 림프계		혈소판감소증(2%), 혈소판감소증의 악화(2%)
대사 및 영양	체중감소(66%), 식욕감소(11%)	
신경계	떨림(21%), 두통(13%), 감각이상(11%)	어지러움(8%), 떨림의 악화(6%) 말초신경병증(3%)
위장관계	설사(87%), 위창자 내 공기 참(50%), 복통(41%), 구역(12%)	변비(8%), 복부팽만(7%), 위장관 통증(6%), 복부불쾌감(4%), 상복부 통증(4%), 소화불량(4%), 구토(3%), 묽은 변(2%), 입안건조(2%), 위염(2%)
근골격계와 결합조직	근육경련(10%)	사지통증(2%)
청각 및 전정이상		현기증(2%)
전신이상		피로(9%), 쇠약(7%)

신경학적인 징후/증상, 혈소판 감소증과 같은 이상약물반응이 보고되었으나, 이러한 이상반응은 기저질환에 의해 또한 나타날 수 있다. 제1형 고셔병 환자에 대한 이 약의 임상시험 동안에 인지기능 장애가 매우 드물게 보고되었다. 이 약과의 인과관계는 성립되지 않았다.

C형, 니만-피크병
C형, 니만-피크병에 대한 1개의 임상시험에서 40명의 소아, 청소년 및 성인 환자에게 이 약 200mg을 1일 3회, 최대 24개월 동안 투여하였다. 성인 및 청소년의 경우 이상반응의 정도에 따라 감량하였으며, 소아의 경우 체표면적을 기준으로 보정된 용량을 투여하였다. 아래 약물 이상반응은 환자의 20%이상에서 발생한 것이다. 이상반응은 기관계별, 연령별로 분류하였으며 각 기관계별내에서는 높은 빈도 순으로 기재하였다.

기관계별	성인/청소년 (N=28명)	소아(4~11세) (N=12명)
신경계	진전(43%), 두통(39%), 감각이상(25%), 악화된 진전(21%)	핵상마비(42%), 진전(33%), 보행이상(33%), 두통, 말더듬증, 근육긴장 이상, 과다반사, 경련성 보행, 보행이상, 운동실조, 추상체의 장애 (각각25%)
위장관계	설사(89%), 복부팽만 (64%), 복통(54%), 오심(29%), 구토(29%), 연하곤란(21%)	설사(67%), 구토(42%), 복부팽만(33%), 연하곤란(33%)
검사결과	체중감소(68%), 신경전도이상(25%)	체중감소(25%)
전신이상과 투약부위 반응	피로(39%)	피로(42%), 졸음증(25%)
감염	비강인두염(43%)	비강인두염(42%)
정신계	불면(25%), 혼미(21%)	
호흡기계	인두염(21%)	기침(50%)
대사 및 영양계	식욕감소(25%)	기도감염(25%), 부비동염(25%)

일반적으로, 이상반응은 소아, 청소년 및 성인 환자에서 유사하였다. 그러나, 소아 환자는 청소년 및 성인 환자보다 두통, 진전, 설사, 복부팽만, 체중감소 및 식욕감소에서 빈도가 더 낮았다. 핵상마비, 보행이상 및 기침의 경우 소아환자에서 더 높은 발생빈도를 나타냈다.

4. 일반적 주의

1) 치료경험이 없는 제1형 고셔병 환자를 대상으로 이 약과 효소대체요법의 직접적인 비교는 이루어지지 않았으나, 이 약이 효과를 나타내는 것이 효소대체요법에 비해 더 오랜 시간이 걸리는 것으로 보인다. 그리고 이 약이 효소대체요법에 비해 안전성, 유효성 측면에서 우수하다는 근거는 없다. 효소대체요법은 제1형 고셔병 환자에서 기본이 되는 치료법이다. 이 약의 안전성, 유효성은 중증의 고셔병 환자(헤모글로빈 농도가 9 g/dl 미만이거나 혈소판 수가 50 x 10⁹/l 미만, 혹은 활동성 골격계 질환)를 대상으로 특별히 연구된 바 없다.

2) 임상시험에서 제1형 고셔병 질환의 약 30%의 환자에서, C형, 니만-피크 질환의 약 58%의 환자에서 치료 중 떨림증상이 생기거나 떨림증상의 악화를 나타낸 것으로 보고되었다. 이는 심한 손떨림으로 나타났다. 이런 증상은 보통 투여 후 1개월 이내에 시작되어 많은 환자의 경우 1개월에서 3개월 이내에 소실되었다. 보통은 이 약의 용량 감소로 수일 내 떨림이 개선될 수 있으나, 치료의 중단을 요하기도 한다.

3) 제1형 고셔병 환자에는 비타민 B12 결핍이 빈번히 발생하므로 정기적인 비타민 B12 혈중농도 모니터링이 권장된다.

4) 치료 초기나 치료 중 간헐적으로 주로 설사와 같은 위장장애가 87%의 환자에서, 체중감소는 약 66%의 환자에서 관찰되었다. 이는 위장관에서 이당류 분해효소 억제 기전에 기인하는 것으로 보인다. 체중감소는 설사, 위장관계 불편감, 식욕감퇴로 인한 것인지는 명확하지 않다. 체중감소는 치료 초기 12개월에서 가장 많았다. 대부분의 경우는 증상이 가법고, 치료 중 자연 해소되는 것으로 보인다. 임상진료시 설사가 나타난 경우, 식사를 조절(유당과 기타 탄수화물 섭취 감소)하거나, 이 약을 공복에 투여하거나, 혹은 로페라미드 같은 지사제를 투여시 반응을 보였다. 일부 환자에서는 일시적 용량 감소가 필요하다. 만성 설사 환자나 기타 지속적인 위장관 이상반응이 있는 환자에서 이러한 치료에 반응하지 않는 경우 임상지침에 따라 면밀한 조사가 필요하다. 이 약은 염증성 장질환을 포함한 중요한 위장관 질환을 가진 환자에게는 연구가 이루어지지 않았으므로 위험성 및 유익성을 고려한 후 투여하여야 한다.

5) 남성환자는 이 약을 복용하는 동안 신뢰성 있는 피임을 해야 한다. 랫트를 이용한 연구에서 정자 형성과 정자 평가항목에 대한 이상반응 및 생식능 저하가 나타났다. 추가적인 안전성 정보가 나올 때까지 남성 환자는 치료를 종료하고, 이 후 3개월까지 피임을 해야 한다.

6) 제한된 임상경험으로 인해 이 약은 신장애이나 간장애 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 신장 기능과 이 약의 제거는 밀접한 연관성이 있고, 중증 신장애 환자에게 이 약 투여 시, 이 약에 대한 노출이 주목할 만큼 증가 하였다. 현재 권장 용량을 정할 만큼 충분한 임상자료는 없다. 이 약을 중증 신부전 환자(크레아티닌청소율< 30 ml/min/1.73 m²) 에게 투여하는 것은 권장되지 않는다.

7) C형, 니만-피크병을 가진 환자에 대한 자베스카 치료의 유효성을 정기적 으로(예를 들어 6개월마다) 평가해야 한다. 치료를 지속하려면 자베스카를 투여한지 최소한 1년 후에 재평가해야 한다.

8) 미글루스타트 투여 초기에 C형, 니만-피크병의 몇몇 소아환자에서 성장 감소가 보고된 바 있다. 초기 체중증가의 감소는 키 성장의 감소를 동반 할 수 있다. 소아 및 청소년 환자에게 자베스카를 투여하는 동안 성장을 모니터링해야 한다. 위험성 대비 유익성은 치료의 지속을 위해 개별적으로 재분석되어야 한다.

9) 출혈과 상관성이 보이지 않는 혈소판 수치의 경미한 감소는 자베스카를 투여받은 몇몇의 C형 니만-피크병 환자에서 관찰되었다. 임상시험에 포함된 환자 중에서 40~50%는 정상 기준치의 하한 치보다 낮은 혈소판 수치를 보였다. 이러한 환자에서 혈소판 수치의 모니터링은 실시되어야 한다.

10) 이 약의 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 없다. 그러나 어지러움이 매우 흔한 이상반응으로 보고되었으므로 어지러움이 나타나는 환자는 운전이나 기계조작을 하지 말아야 한다.

5. 상호작용
제한된 자료에서 이 약과 세레자임을 병용 투여할 시, 이 약에 대한 노출이 감소되었다. (소규모 평행 연구에서 C_{max} 약 22% 감소, AUC 14% 감소가 나타남). 또한 이 연구에서 이 약은 세레자임의 약동학에 영향을 주지 않았다.

6. 임부 및 수유부 등에 대한 투여
1) 이 약의 임신부 투여에 대한 충분한 자료는 없다. 동물실험에서 난산과 같은 생식독성을 나타내었다. 사람에게 대한 잠재적 위험성은 알려지지 않았다. 이 약은 태반을 통과하므로 임신 중에는 사용되어서는 안된다. 임신가능성이 있는 여성은 피임을 해야 한다.

2) 이 약이 모유로 이행되는 지는 알려지지 않았다. 이 약은 모유수유 중에는 사용되어서는 안 된다.

3) 남성 환자는 이 약의 복용 기간 및 치료 완료 후 3개월까지 신뢰성 있는 피임을 해야 한다.

7. 소아에 대한 투여
제1형 고셔병 치료에 있어 소아 또는 청소년에 대한 투여는 권장되지 않는다. C형, 니만-피크병 치료에 있어, 12세 이하 환자의 경우에는 체표면적을 기준으로 용법용량에 따라 투여한다. 다만, 4세 이하 환자에 대한 연구결과가 없으므로 투여는 권장되지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약은 70세 초과 환자에 대한 연구 결과는 없다. 다른 보고된 임상경험은 고령자와 젊은 환자 사이의 반응에 대한 차이는 알려진 바가 없다. 일반적으로 고령자는 신장 기능, 간기능, 심기능이 감소하는 등의 생리적인 장애와 다른 질환 및 치료법을 동반하므로 고령자에게 이 약을 투여하는 경우 용량 설정시 주의하여야 한다.

9. 과량투여
과량투여에 의한 급성 증상은 확인되지 않았다. 이 약은 임상시험에서 양성 HIV 환자에게 1일 3000mg을 6개월까지 투여된 바 있다. 과립백혈구 감소증, 어지러움, 감각이상을 포함한 이상반응이 관찰되었다. 1일 800mg 또는 그 이상 용량을 투여 받은 유사한 환자군에서 백혈구감소증 및 호중성 백혈구감소증이 관찰되었다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 30℃ 이상에서 보관하지 말 것

【포장단위】 84캡슐

【저장방법】 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 구입시 유효기간 또는 사용기한이 경과 되었거나, 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

이 첨부문서의 작성년월일(2009년 8월 5일)이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(http://www.handok.co.kr) 제품소개에서 제품명을 클릭하시거나 전화번호 02-527-5114으로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다.

설명서 문안작성년월일: 2009. 08. 05

제조원 제조의뢰자 Actelion Registration Ltd, BSI Building 13th Floor, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, UK	
제 조 자 Almac Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Craigavon, Co. Armagh BT63 5UA, UK	
수입원  ACTELION	악텔리온 파마슈티컬즈 코리아(주) 서울시 강남구 역삼 1동 737 강남파이낸스센터 6층 대표전화：02)2112-2833
판매원  HANDOK	주식회사 한 독 약 품 서울시 강남구 역삼 1동 735 대표전화：02)527-5114

Item	Insert - ZAVESCA 100mg 84caps.
Date	090901
Design Co.	DESIGN BQ
Insert Size	420(W)X297(H)
Minimum point size of Font	7pt (KSA 0201)
Colors	Pantone Black