

2.1) 아이노-전이효소 활성
UC Study 1 임상 시험에서 정상상한치(ULN) 5 배 이상의 ALT 상승은 이 약 0.92 mg을 투여받은 환자의 0.9%의 위약을 투여받은 환자의 0.5%에서 발생했으며 UC Study 2 임상 시험에서는 환자의 0.9%에서 상상이 발생하였고 위약에서는 없었다. UC Study 1 임상시험에서 정상상한치(ULN) 3 배 이상 상승은 이 약 0.92mg을 투여받은 환자의 2.6% 및 위약을 투여받은 환자의 0.5 %에서 발생하였다. UC Study 2 에서의 상승은 이 약을 투여 받는 환자의 2.3%, 위약을 투여 받는 환자에서는 없었다.

통계적으로 통계제지 않는 케랑상 대장염 연구에서 대다수(96%)는 이 약 2~4 주 이내에 정상상한치의 3 배 미만으로 회복되므로 이 약의 치료를 지속했다. 임상 시험에서, 정상 상한치의 5 배 이상의 ALT 또는 AST 상승이 확인되면 이 약의 투약을 중단했다. 결과적으로, 이 약 0.92mg을 투여받은 환자의 0.4%가 간독소 상승으로 인해 투약을 중단하였고 위약을 투여 받은 환자에서는 없었다. 통계된 케랑상 대장염 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서의 심각한 약으로 인한 간손상으로 보고된 바 없다.

제프시아™ 캡슐 0.43밀리그램 (오자니모드염산염)

제프시아™ 캡슐 0.92밀리그램 (오자니모드염산염)

[원료물질 및 그 분량]
1 캡슐(100밀리그램) 중

유효성분
0.23mg - 오자니모드염산염(별구) 0.25밀리그램 (오자니모드로서 0.23밀리그램)
0.46mg - 오자니모드염산염(별구) 0.5밀리그램 (오자니모드로서 0.46밀리그램)
0.92mg - 오자니모드염산염(별구) 1.00밀리그램 (오자니모드로서 0.92밀리그램)

첨가제: 미결정셀룰로오스, 클로이드스인하인슈코스, 크로스케일로오스나이드름, 스테아리산마그네슘, 캡슐

[상성]
0.23 mg : 흰색 내지 연한 노란색의 가루가 든 상하부 흰색의 불투명한 캡슐
0.46 mg : 흰색 내지 연한 노란색의 가루가 든 상부 오렌지색, 하부 흰색의 불투명한 캡슐
0.92 mg : 흰색 내지 연한 노란색의 가루가 든 상하부 오렌지색의 불투명한 캡슐

[효능효과]
보편적인 치료제(코르티코스테로이드, 면역억제제 등의 치료) 또는 생물학적 제제에 적절히 반응하지 않거나, 반응이 소실되거나 또는 내약성이 없는 성인의 중증증에서 중증의 활동성 케랑상 대장염의 치료

[용법용량]
이 약의 권장용량은 0.92 mg을 1일 1회 경구 투여한다.

이 약 투여 개시 1일부터 7일까지의 용량 증량 용량은 아래 표 1에 제시되어 있다. 7일간 용량 증량 후, 8일 부터 이 약의 권장용량인 0.92 mg을 1일 1회 경구 투여한다.

이 약은 캡슐을 통째로 삼켜야 하며 음식에 상관이없이 투여할 수 있다.

1 - 4 일	1일 1회 0.23 mg
5 - 7 일	1일 1회 0.46 mg
8 일 이후	1일 1회 0.92 mg

치료 중단 후 치료 재개
만약 최초 2주 투여 기간 내 투여 중단하였다면, 용량 증량 요법부터 투약을 다시 시작한다.
만약 15 일에서 28 일 투여 기간 동안 중단하였거나 7 일 이상 또는 28일 투여 이후 연속적으로 14일 이상을 투여 중단하였다면 용량 증량 요법부터 투약을 다시 시작한다.
투여 중단기간이 위 기간보다 짧은 경우, 계획대로 치료를 지속한다.

치료 개시 전
기존에 심장 전도 이상이 있는지 여부를 확인하기 위해서 심전도(ECG)를 확인하여야 한다.
최근(6개월 이내) 이미노-전이효소 및 빌리루빈 수치를 포함한 간 기능 검사를 시행하여야 한다.
최근(6개월 이내) 또는 이전 케랑상대장염 치료 요법(중환 후) 전체 혈구 수(CBC, 림프구 수를 포함)를 확인하여야 한다.

안전성 평가
표도양형 또는 합병 부종의 병력이 있는 환자의 경우 합병을 포함한 안전감사를 시행한다.

예비접종
이 약의 치료를 시작하기 전 수도 대상포진 바이러스(VZV) 항체 여부를 확인한다. 항체 음성인 환자인 경우 이 약으로 치료를 시작하기 전에 대상포진 바이러스 백신 접종이 권장된다.

신장에 환자
신장에 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. 말기 신장애를 가진 환자에서 오자니모드 및 그 대사체의 전신 노출은 건강한 대상자와 비교하여 임상적으로 의미있는 차이는 없었다.

간장애 환자
중증의 간장애 환자에서 이 약의 약동학은 평가되지 않았다. 중증의 간장애 환자에서 (Child-Pugh class O) 이 약의 투여는 권장되지 않는다. 경증에서 중증도의 간장애 환자에서 (Child-Pugh class A 또는 B) 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

소아 환자
만 18 세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

고령자
만 65 세를 넘는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 이 약을 만 65 세를 넘는 성인에게, 특히 장기간 치료 시에는, 이상반응의 위험이 증가할 가능성이 있으므로 주의하여야 한다.

(사용상의 주의사항)

1. 다음 환자에서 투여하지 말 것

- 이 약이나 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자
- 최근 6 개월 이내 신근 경직, 불안정 협심증, 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 일일 치료가 필요한 비대성심 심부전 또는 분류 II/III 심부전 병력이 있는 환자
- Type II의 2도 병실 차단 또는 3도 병실 차단 또는 심장박동기를 착용하지 않은 동기부전증 투후군 환자 또는 이 약이 있는 환자
- 오자니민 산화효소(CYP3A) 억제제를 투여 받은 환자
- 임부 및 효과적인 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성
- 활성 부종의 및 5. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참고)

2. 이상 반응
이 약으로 치료받은 환자에서 관찰된 이상 반응들은 기원별로 빈도에 따라 제시되었다. 각 기관별 및 빈도 내내에서 이상 반응은 중증도가 감소하는 순서대로 표시하였다.
빈도는 다음과 같이 정의 된다: 매우 흔하게 (>1/10); 흔하게 (>1/100에서 <1/10); 때때로: (>1/1,000에서 <1/100); 드물게 (>1/10,000에서 <1/1,000)
이 약의 안전성은 중증도에서 중증의 활동성 케랑상 대장염이 있는 성인을 대상으로 한 2 건의 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 임상연구 (UC Study 1 (TRUE NORTH-M), n=429)와 UC Study 2 (TRUE NORTH-M), n =230)에서 평가되었다. [7. 부작용을 위한 참조 참조]

UC Study 3 (TOUCHSTONE) 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 2 상 연구의 유도 기간에서의 추가 데이터에는 이 약 0.92mg을 투여 받은 67명의 환자가 포함되었다.

표 2. 케랑상 대장염 환자를 대상으로 한 위약대조 임상시험에서 흔하게 발생한 이상반응

기관계	빈도	선호 용량*	유도 기간 (UC Study 1 and 3)		유지 기간 (UC Study 2)	
			이 약 0.92 mg N=496 n(%)	위약 N=281 n(%)	이 약 0.92 mg N=230 n(%)	위약 N=227 n(%)
전신 감염 및 감염증	흔하게	덜중 부종	3 (0.6)	2 (0.7)	6 (2.6)	0
	흔하게	대장 포진	15 (3.0)	3 (1.1)	7 (3.0)	4 (1.8)
	흔하게	구순 포진	2 (0.4)	0	5 (2.2)	1 (0.4)
			1 (0.2)	0	3 (1.3)	0
검사	흔하게	ALT 증가	12 (2.4)	0	11 (4.8)	1 (0.4)
	흔하게	GGT 증가	6 (1.2)	0	7 (3.0)	1 (0.4)
신장계 질환	흔하게	두통	15 (3.0)	7 (2.5)	8 (3.5)	1 (0.4)
혈액 질환	흔하게	고혈압	6 (1.2)	0	4 (1.7)	3 (1.3)

* P 선택 용어는 MedRA (버전 22.1)를 사용하여 코딩되었다.

3) 합병
임상시험에서 이 약과 함께 악성 종양이 보고되었다. 다른 S1P 수용체 조절제에서 피부 악성 종양의 위험 증가가 보고 되었다.

8) 합병부종
심각적 증상이 있거나 없는 합병 부종이 기존 위험 인자가 있거나 동반 질환이 있는 이 약의 환자 환자에서 관찰되었다. (2. 이상반응 참조) 포도양막 또는 당뇨병 병력이 있거나 기저/동반하는 병양 질환의 병력이 있는 환자는 케랑상부종의 위험이 증가한다. (2. 이상반응 참조) 당뇨병, 포도양막 또는 병양 질환의 병력이 있는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 안과적인 평가를 받고 치료를 받는 동안 증상 평가를 받는 것이 권장된다.

합반 부종의 심각한 증상이 있는 환자는 평가를 하여야 하며, 확인되면 이 약의 치료를 중단해야 한다. 증상이 회복된 후 이 약을 다시 시작할지 여부는 개별 환자에 대한 증상적 유익성 및 위험을 고려해야 한다.

9) 가역적 후두 부종/비대칭 종중근 (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome)
PRES는 갑작스러운 신한 두통, 혼란, 발작 및 시력 상실을 특징으로 하는 중증이다. PRES의 증상은 일반적으로 가역적이지만 허혈성 뇌졸중 또는 대뇌 출혈로 진전될 수 있다. 이 약의 대조군 시험에서, 길항배대 중증군 환자에서 1 건의 PRES가 보고되었다. PRES가 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

10) 혈압의 증가
인테르페론-αa 근육주사로 치료받은 환자보다 이 약으로 치료받은 환자 및 이 약과 SSRi 또는 SNRI를 병용 투여한 환자에서 고혈압이 더 자주 보고되었다. (2. 이상반응 참고)
이 약을 투여하는 동안 혈압을 모니터링하고 적절히 관리해야 한다.

11) 태아 위험
임산부에 대한 적절한 항 잘 통제된 연구는 없다. 동물에서 유사한 노출 수준에서 발견된 소견에는 배아/태아 손상, 비정상/이전 골화, 낙태 및 대혈관의 이상등이 있다. 가임여성은 치료 중 및 이 약의 투여 중단 후 3 개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

4. 상호작용
오자니모드는 인건에서 광범위하게 대사되어 2개의 주요 활성 대사산물인 CC112273과 CC1084037 및 RP101933과 RP101075를 포함하는 몇 개의 미량 활성 대사산물을 형성한다.

1) 유발할 내성 단백질(BCRP) 억제제
사이클로스포린 (BCRP 억제제)과 이 약의 병용투여는 오자니모드 또는 수도 활성대사체 CC112273과 CC1084037의 노출에 영향을 주지 않는다.

2) CYP2C8 강력한 저해제
항정장태에서 1일 1회 2제비르빌 정(강력한 CYP2C8 억제제) 600 mg과 이 약 0.46 mg 당회 용량 병용 투여는 주요 활성 대사체 CC112273과 CC1084037의 노출(AUC)을 약 47%에서 69%까지 증가시켰다. 강력한 CYP2C8 저해제 (예. 겐피로부틸, 플로비다그렐)와 이 약을 병용투여할 때 주의해야 한다.

3) 간염
케랑상 대장염 유도 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 전반적인 간염 비율과 심각한 간염의 비율은 위약을 투여받은 환자의 유사했다(각각각 9.9% vs. 10.7% 와 0.8% vs. 0.4%). 진행성 다초점 병변/부종이 이 약에서 보고되었다.

4) 합병 부종
합반 부종은 케랑상 대장염 유도 임상에서 약 1명(0.2%)의 환자에서 보고되었고, UC Study 2 임상에서 이 약을 투여받은 1명 (0.4%)의 환자에서 보고되었으며 위약을 투여 받은 환자에서는 없었다.

7) 대사 포진
구소 포진 바이러스 감염(예: 대상 포진 및 단순 포진) 사례가 이 약의 임상시험에서 나타났다.
케랑상 대장염 유도 임상 시험에서, 대상 포진은 이 약을 투여 받은 환자의 0.4%에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. UC Study 2에서는 이 약을 투여 받은 환자의 2.2%, 위약을 투여받은 환자의 0.4%에서 보고되었다. 심각하거나 전염된 적은 없었다.

8) 호흡기계
1호 강제호기량(FEV1) 및 강제폐활량(FVC)에서 약간의 용량 의존적 감소가 이 약 투여기간에 관찰되었다. 케랑상 대장염 유도 임상 시험에서 위약에 비해 이 약에서 폐는 جنس의 약간의 평균 감소가 관찰되었다(FEV1과 FVC). UC Study 2에서 이 약의 장기간 치료로 더 이상의 감소는 없었다. 이러한 폐기능 جنس의 작은 변화는 제 무작위배정된 환자에서 가역적이었다.

3. 일반적 주의
1) 신박수 감소
이 약으로 치료를 시작하면 신박수(HR)의 일시적인 감소를 초래할 수 있다. (2. 이상반응 참조)
40 bpm이하의 신박수는 관찰되지 않았다.
용량 증량없이 이 약의 치료를 시작할 경우, 신박수가 더 크게 감소할 수 있다. (용량 용량 참조)
다음의 환자에게 이 약의 치료를 고려하는 경우 신장 전문의의 조언을 받아야 한다.

- 유익한 QTc 연장 (QTcf 남성의 경우 > 450 msec, 여성의 경우 >470 msec)
- Class Ia 또는 Class III 항부정맥제로 치료가 필요한 부정맥이 있는 경우

2) 간 아이노-전이효소의 증가
이 약을 투여받은 환자에게 아이노-전이효소의 증가가 나타날 수 있다. 오자니모드의 치료 개시 전 (예: 최근 6개월 이내) 아이노-전이효소 및 빌리루빈 수치가 없거나 최근 확인되었다. (2. 이상반응 참조)
이 약 치료 중, 선행할 수 있는 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 황달 그리고/또는 진한 소변 등 간 기능 장애를 시사하는 증상이 나타난 환자에서는 간 효소를 확인하고 만약 유의한 간 손상이 확인된 경우에는 이 약을 중단하여야 한다.
기존에 간 질환이 이미 존재했던 환자의 경우 오자니모드 투여 시 간 효소 상승의 위험이 증가할 수 있다.

3) 감염
오자니모드는 림프구를 림프조직 내로 가역적으로 유지되게 하기 때문에 바이러스인으로부터 평균 45%의 낮게 림프구 수의 감소를 유발한다. 그러므로 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다.
이 약의 치료에 시작하기 전에, 림프구수를 포함한 최근의 (예, 6개월 이내 또는 이전의 케랑상대장암 치료를 중단한 이후) 일반혈액검사(CBC)를 확인하여야 한다.
활동성 감염이 있는 환자에서 이 약의 투여 개시는 감염이 해결될 때까지 지연되어야 한다.
환자에서 심각한 감염이 발생하여 이 약의 투약 중단이 고려되어야 한다. 이 약의 중단 후 재개시 최대 3 개월이 걸릴 수 있으므로 이 기간 동안 감염에 대한 모니터링을 계속해야 한다.

4) 이 전의 합병제, 면역억제제 또는 면역 조절 치료 또는 병용 치료
케랑상 대장염 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 환자는 항암제, 비코르티코스테로이드성 면역억제제, 또는 케랑상 대장염 치료에 사용되는 면역 조절 치료를 병용하지 않았다. 이 약과 다른 치료의 병용투여는 면역 억제제의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다. 코르티코스테로이드와의 병용은 케랑상 대장염 임상에서 허용되었고 이 약의 안전성 유효성에 영향을 나타내지 않았다. 면역억제제에서 이 약으로 전환할 때, 의도되지 않은 면역 효과 상가 작용을 피하기 위해 작용 기전 및 작용 기간 동안 고려하여야 한다. 이 약은 일반적으로 인테르페론 또는 글라티너마 아세테이트 중증 치료 시작할 수 있다.

5) 진행성 다형성소 색칠뇌증 (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)
PML은 John Cunningham virus (JCV)로 인한 뇌의 기괴적 바이러스 감염으로, 일반적으로 면역력이 약화된 환자에서 발생하여 사망 또는 중증 장애로 이어질 수 있다. PML은 오자니모드를 포함하는 S1P 수용체 조절제 또는 케랑상 대장염 약물로 치료받은 환자에서 관찰되었다. PML을 유발하는 JCV 감염은 일부 위험 인자 (예, 면역 억제제를 사용한 다중 요법, 심한 면역 손상 환자)와 관련이 있다. PML과 관련된 일반적인 증상은 다양하고, 며칠에서 몇 주에 걸쳐 진행되며, 신체 한쪽의 점진적인 약화 또는 팔다리 둔함, 시각 장애, 사고(thinking)의 변화, 기억 및 지남력의 변화로 인한 혼돈 및 성격 변화를 포함한다. 면역억제제, 이 약의 안전성 유효성에 영향을 나타내지 않았다. 면역억제제에서 이 약으로 전환할 때, 의도되지 않은 면역 효과 상가 작용을 피하기 위해 작용 기전 및 작용 기간 동안 고려하여야 한다. 이 약은 일반적으로 인테르페론 또는 글라티라마 아세테이트 중증 치료 시작할 수 있다.

5) 진행성 다형성소 색칠뇌증 (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)

3) 합병
임상시험에서 이 약과 함께 악성 종양이 보고되었다. 다른 S1P 수용체 조절제에서 피부 악성 종양의 위험 증가가 보고 되었다.

8) 합병부종
심각적 증상이 있거나 없는 합병 부종이 기존 위험 인자가 있거나 동반 질환이 있는 이 약의 환자 환자에서 관찰되었다. (2. 이상반응 참조) 포도양막 또는 당뇨병 병력이 있거나 기저/동반하는 병양 질환의 병력이 있는 환자는 케랑상부종의 위험이 증가한다. (2. 이상반응 참조) 당뇨병, 포도양막 또는 병양 질환의 병력이 있는 환자는 이 약으로 치료를 시작하기 전에 안과적인 평가를 받고 치료를 받는 동안 증상 평가를 받는 것이 권장된다.

9) 가역적 후두 부종/비대칭 종중근 (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome)
PRES는 갑작스러운 신한 두통, 혼란, 발작 및 시력 상실을 특징으로 하는 중증이다. PRES의 증상은 일반적으로 가역적이지만 허혈성 뇌졸중 또는 대뇌 출혈로 진전될 수 있다. 이 약의 대조군 시험에서, 길항배대 중증군 환자에서 1 건의 PRES가 보고되었다. PRES가 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

10) 혈압의 증가
인테르페론-αa 근육주사로 치료받은 환자보다 이 약으로 치료받은 환자 및 이 약과 SSRi 또는 SNRI를 병용 투여한 환자에서 고혈압이 더 자주 보고되었다. (2. 이상반응 참고)
이 약을 투여하는 동안 혈압을 모니터링하고 적절히 관리해야 한다.

11) 태아 위험
임산부에 대한 적절한 항 잘 통제된 연구는 없다. 동물에서 유사한 노출 수준에서 발견된 소견에는 배아/태아 손상, 비정상/이전 골화, 낙태 및 대혈관의 이상등이 있다. 가임여성은 치료 중 및 이 약의 투여 중단 후 3 개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

4. 상호작용
오자니모드는 인건에서 광범위하게 대사되어 2개의 주요 활성 대사산물인 CC112273과 CC1084037 및 RP101933과 RP101075를 포함하는 몇 개의 미량 활성 대사산물을 형성한다.

1) 유발할 내성 단백질(BCRP) 억제제
사이클로스포린 (BCRP 억제제)과 이 약의 병용투여는 오자니모드 또는 수도 활성대사체 CC112273과 CC1084037의 노출에 영향을 주지 않는다.

2) CYP2C8 강력한 저해제
항정장태에서 1일 1회 2제비르빌 정(강력한 CYP2C8 억제제) 600 mg과 이 약 0.46 mg 당회 용량 병용 투여는 주요 활성 대사체 CC112273과 CC1084037의 노출(AUC)을 약 47%에서 69%까지 증가시켰다. 강력한 CYP2C8 저해제 (예. 겐피로부틸, 플로비다그렐)와 이 약을 병용투여할 때 주의해야 한다.

3) 간염
케랑상 대장염 유도 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 전반적인 간염 비율과 심각한 간염의 비율은 위약을 투여받은 환자의 유사했다(각각각 9.9% vs. 10.7% 와 0.8% vs. 0.4%). 진행성 다초점 병변/부종이 이 약에서 보고되었다.

4) 합병 부종
합반 부종은 케랑상 대장염 유도 임상에서 약 1명(0.2%)의 환자에서 보고되었고, UC Study 2 임상에서 이 약을 투여받은 1명 (0.4%)의 환자에서 보고되었으며 위약을 투여 받은 환자에서는 없었다.

7) 대사 포진
구소 포진 바이러스 감염(예: 대상 포진 및 단순 포진) 사례가 이 약의 임상시험에서 나타났다.
케랑상 대장염 유도 임상 시험에서, 대상 포진은 이 약을 투여 받은 환자의 0.4%에서 보고되었고 위약을 투여 받은 환자에서는 보고되지 않았다. UC Study 2에서는 이 약을 투여 받은 환자의 2.2%, 위약을 투여받은 환자의 0.4%에서 보고되었다. 심각하거나 전염된 적은 없었다.

8) 호흡기계
1호 강제호기량(FEV1) 및 강제폐활량(FVC)에서 약간의 용량 의존적 감소가 이 약 투여기간에 관찰되었다. 케랑상 대장염 유도 임상 시험에서 위약에 비해 이 약에서 폐는 جنس의 약간의 평균 감소가 관찰되었다(FEV1과 FVC). UC Study 2에서 이 약의 장기간 치료로 더 이상의 감소는 없었다. 이러한 폐기능 جن스의 작은 변화는 제 무작위배정된 환자에서 가역적이었다.

3. 일반적 주의
1) 신박수 감소
이 약으로 치료를 시작하면 신박수(HR)의 일시적인 감소를 초래할 수 있다. (2. 이상반응 참조)
40 bpm이하의 신박수는 관찰되지 않았다.
용량 증량없이 이 약의 치료를 시작할 경우, 신박수가 더 크게 감소할 수 있다. (용량 용량 참조)
다음의 환자에게 이 약의 치료를 고려하는 경우 신장 전문의의 조언을 받아야 한다.

- 유익한 QTc 연장 (QTcf 남성의 경우 > 450 msec, 여성의 경우 >470 msec)
- Class Ia 또는 Class III 항부정맥제로 치료가 필요한 부정맥이 있는 경우

2) 간 아이노-전이효소의 증가
이 약을 투여받은 환자에게 아이노-전이효소의 증가가 나타날 수 있다. 오자니모드의 치료 개시 전 (예: 최근 6개월 이내) 아이노-전이효소 및 빌리루빈 수치가 없거나 최근 확인되었다. (2. 이상반응 참조)
이 약 치료 중, 선행할 수 있는 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 황달 그리고/또는 진한 소변 등 간 기능 장애를 시사하는 증상이 나타난 환자에서는 간 효소를 확인하고 만약 유의한 간 손상이 확인된 경우에는 이 약을 중단하여야 한다.
기존에 간 질환이 이미 존재했던 환자의 경우 오자니모드 투여 시 간 효소 상승의 위험이 증가할 수 있다.

3) 감염
오자니모드는 림프구를 림프조직 내로 가역적으로 유지되게 하기 때문에 바이러스인으로부터 평균 45%의 낮게 림프구 수의 감소를 유발한다. 그러므로 감염에 대한 감수성이 증가할 수 있다.
이 약의 치료에 시작하기 전에, 림프구수를 포함한 최근의 (예, 6개월 이내 또는 이전의 케랑상대장암 치료를 중단한 이후) 일반혈액검사(CBC)를 확인하여야 한다.
활동성 감염이 있는 환자에서 이 약의 투여 개시는 감염이 해결될 때까지 지연되어야 한다.
환자에서 심각한 감염이 발생하여 이 약의 투약 중단이 고려되어야 한다. 이 약의 중단 후 재개시 최대 3 개월이 걸릴 수 있으므로 이 기간 동안 감염에 대한 모니터링을 계속해야 한다.

4) 이 전의 합병제, 면역억제제 또는 면역 조절 치료 또는 병용 치료
케랑상 대장염 임상 시험에서, 이 약을 투여받은 환자는 항암제, 비코르티코스테로이드성 면역억제제, 또는 케랑상 대장염 치료에 사용되는 면역 조절 치료를 병용하지 않았다. 이 약과 다른 치료의 병용투여는 면역 억제제의 위험을 증가시킬 것으로 예상된다. 코르티코스테로이드와의 병용은 케랑상 대장염 임상에서 허용되었고 이 약의 안전성 유효성에 영향을 나타내지 않았다. 면역억제제에서 이 약으로 전환할 때, 의도되지 않은 면역 효과 상가 작용을 피하기 위해 작용 기전 및 작용 기간 동안 고려하여야 한다. 이 약은 일반적으로 인테르페론 또는 글라티라마 아세테이트 중증 치료 시작할 수 있다.

5) 진행성 다형성소 색칠뇌증 (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)
PML은 John Cunningham virus (JCV)로 인한 뇌의 기괴적 바이러스 감염으로, 일반적으로 면역력이 약화된 환자에서 발생하여 사망 또는 중증 장애로 이어질 수 있다. PML은 오자니모드를 포함하는 S1P 수용체 조절제 또는 케랑상 대장염 약물로 치료받은 환자에서 관찰되었다. PML을 유발하는 JCV 감염은 일부 위험 인자 (예, 면역 억제제를 사용한 다중 요법, 심한 면역 손상 환자)와 관련이 있다. PML과 관련된 일반적인 증상은 다양하고, 며칠에서 몇 주에 걸쳐 진행되며, 신체 한쪽의 점진적인 약화 또는 팔다리 둔함, 시각 장애, 사고(thinking)의 변화, 기억 및 지남력의 변화로 인한 혼돈 및 성격 변화를 포함한다. 면역억제제, 이 약의 안전성 유효성에 영향을 나타내지 않았다. 면역억제제에서 이 약으로 전환할 때, 의도되지 않은 면역 효과 상가 작용을 피하기 위해 작용 기전 및 작용 기간 동안 고려하여야 한다. 이 약은 일반적으로 인테르페론 또는 글라티라마 아세테이트 중증 치료 시작할 수 있다.

5) 진행성 다형성소 색칠뇌증 (PML, progressive multifocal leukoencephalopathy)

4) 수용 수용 사용
오유로의 오자니모드의 이행, 모유 수유받은 영아에 대한 영향 또는 모유 수유에 대한 약물의 영향에 대한 데이터는 없다. 오자니모드 및 대사산물은 젖의 유출으로 이행되었다. 수유를 중단하거나 약물을 중단 할지 결정하여야 한다.

6. 고평합어 의한 처리

폐량 투여 시 대용요법 및 지지요법으로 관리해야 한다.

7. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용
(1) 작용 기전
오자니모드는 스프링고신 1-인산 수용체(S1P) 조절제에서, 스프링고신 1-인산 수용체 아형 1 및 50에 선택적으로 결합한다. 오자니모드는 S1P2, S1P3 그리고 S1P4 대한 활성이 거의 없거나 전혀 없다. 시험관 내 시험에서 오자니모드와 그 활성 대사체는 S1P1 및 S1P5에 대해 유사한 활성 및 선택성을 나타내었다. 오자니모드는 케랑상대장염에서 치료 효율을 나타내는 기전은 알려져 있지 않지만 장으로의 림프구 이동을 감소시키는 것과 관련이 있을 것으로 보인다.
말초 순환에서 오자니모드는 유도된 림프구 감소는 면역 반응에 관여하는 세포의 더 큰 감소와 함께 백혈구 하위 집단에 차등적인 영향을 미친다. 오자니모드는 면역 감시에 기여하는 선천적인 면역 반응에 관여하는 세포에 최소한의 영향을 미친다.
오자니모드는 사람에게 광범위하게 대사되어 두 개의 주 대사체를 포함한 여러 순환 활성 대사체를 형성한다. 사람에게 전신 순환하는 총 활성 약물 노출의 약 94%는 오자니모드(6%) 및 두 개로 주요 대사체인 CC112273(73%) 및 CC1084037(15%) 이었다.

(2) 약력학

말초 혈액 림프구의 감소
위약 대조 케랑상대장염 임상 연구에서, 오자니모드로 치료하는 동안 평균 림프구 수는 3개월까지 기저선에서 약 45%로 감소했으며 (약 평균 혈액 림프구 수 0.8x10⁹/L) 안정적으로 유지되었다. 오자니모드 0.92mg 중단 후 말초혈액 림프구 수의 급성 부위로 회복되는 데 걸리는 시간의 중앙값은 약 30일이었고, 환자의 약 80~90%가 3개월 이내에 정상으로 회복되었다.

대변악티프로테인(FCP) 감소
케랑상 대장염 환자에서 오자니모드로 치료 시 유도기에 영중 마커인 대변 악티프로테인이 감소하고 유도기간에 감소가 나타 되었다.

2) 약동학적 정보
이 약은 사람에게서 광범위하게 대사되어 두 개의 주요 활성 대사체인 CC112273 및 CC1084037을 포함한 S1P1 및 S1P5에 대해 모체와 유사한 활성 및 선택성을 가지는 여러 순환 활성 대사체를 형성한다. 오자니모드, CC112273 및 CC1084037의 최대혈농도(C_{max}) 및 혈중총다국산현면적(AUC)은 오자니모드 0.46 mg에 상응하여 0.92 mg (권장용량의 0.5 - 1 배) 용량 범위에 비례하여 증가했다. 반복 투여 후 전신 순환하는 총 활성 약물 노출의 약 94%는 오자니모드(6%) 및 두 개의 주요 대사체인 CC112273(73%) 및 CC1084037(15%) 이었다.
(1) 흡수
오자니모드의 T_{max}는 약 6-8 시간이다. CC112273의 T_{max}는 약 10 시간이다. 이 약을 고지방, 고칼로리 식사와 함께 투여 시 오자니모드의 노출에 (C_{max} 및 AUC)에 영향을 미치지 않았다. 따라서 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있다.
(2) 분포
오자니모드 (Vz/F) 의 평균 겉보기 분포용적(CV%)는 5590 L (27%)로 광범위한 조직 분포를 나타낸다. 오자니모드의 약 98.2%가 인형 혈장 단백질에 결합된다. 인간 혈장 단백질에 대한 CC112273 및 CC1084037의 결합은 각각 약 99.8% 및 99.3%이었다.

(3) 생체 내 변화
오자니모드는 aldehyde dehydrogenase 및 alcohol dehydrogenase (ALDH/ADH), cytochrome P450 (CYP) isoforn 3A4 및 1A1, 장내 세균총을 포함한 여러 생체내 변환 경로를 의해 광범위하게 대사되며 단일 효소계가 전반적인 활성을 지배하지 않는다. 반복 투여 후, 두 개의 주요 활성 대사체인 CC112273 및 CC1084037의 AUC가 오자니모드 AUC에 비해 각각 13 배 및 2.5 배 높게 나타났다. 시험관 내 시험에 따른 모노-아민 산화효소 (BMAO-B)가 CC112273 (주요하지 않은 활성 대사체인 종중근 RP101075를 가져와) 생성을 담당하며, CYP2C8 및 산화환원효소가 CC112273의 대사에 관여한다. CC1084037은 CC112273에서 직접 생성되며 CC112273으로 가역적인 활성을 일으킨다. 2 개의 활성 대사체의 상호 변환은 carbonyl reductases(CBR), aldo- keto reductase(AKR) I/C1/C2, 및/또는 3β- 및 11β- hydroxysteroid dehydrogenase (HSD)에 의해 매개된다.

(4) 배설
오자니모드의 평균 겉보기 경구 청소율 (CV%)은 약 192 L/h (37%) 이었다. 오자니모드의 평균 (CV%) 혈장 반감기 (t_{1/2})는 약 21 시간 (15%) 이었다. 오자니모드는 7일 이내에 항정 상태에 도달하였으며, 1일 1회 0.92 mg 반복 경구 투여에 예상되는 축적 비율은 2 이었다. [C]-오자니모드 0.92 mg 당회 경구 투여 후 방사능의 약 26%와 37%가 각각 소변 및 대변에서 비활성 대사체 형태로 회수되었다. 소변에서 오자니모드, CC112273 및 CC1084037의 농도는 무시할만한 수준이었다. 이는 신장 클리어런스는 오자니모드, CC112273 및 CC1084037의 주요 배설 경로가 아님을 나타낸다.
(5) 특수집단 환자에서 약동학적 정보
O 신장애
신장애를 평가한 시험에서, 이 약 0.23 mg 당회 경구 투여 후 오자니모드 및 CC112273의 노출(AUC_{0-∞})는 말기 신장 질환 환자에서(n=8) 정상적인 신기능을 가진 환자(n=8)와 비교했을 때 각각 약 27% 높고 23% 낮았다. 이 연구에 근거했을 때, 신장애는 이 약 또는 CC112273의 약동학에 임상적으로 중요한 영향을 미치지 않았다. 신장애가 있는 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

O 고령자
만 55 세 이상의 환자에서 이 약 투여 시 약동학 자료는 없다.
O 소아 환자
30 세 미만 유대 효과는 없다.
3) 임상시험 정보
오자니모드의 유효성과 안전성은 중증도에서 중증의 활성을 보이는 성인을 대상으로 한 2개의 다기관, 무작위배정, 이중맹검, 위약 대조 임상 연구(UC Study1(TRUE NORTH-M) 및 UC Study2 (TRUE NORTH-M)) 에서 평가되었다. UC Study 1에는 이 약 0.92mg 또는 위약에 2:1로 무작위 배정된 환자가 포함되었다. 10주의 유도기간에 이어 42주의 증상적 평가, 중단 유지기간(UC Study 2) 중 52주의 치료가 이루어졌다. 환자는 생물학적 제제, 코르티코스테로이드 및/또는 면역조절제에 대해 부적절한 반응, 반응이 소실되거나 내약성이 없었을 수 있다. 환자는 경구 이미노-살리실레이트 및/또는 코르티코스테로이드로 치료를 받아야 한다.
질병 평가는 예에서 12가지의 Mayo 점수를 기준으로 하며 O(정상)에서 3(가장 심함)까지 4개의 하위 점수가 있다. 중증도 내지 중증 활동성 케랑상 대장염은 베이스라인(O)에서 Mayo 내지경상 개선 및 22%를 포함하여 Mayo 점수 6-12로 정의되었다. 2년 내지경상 점수는 현저한 혼란, 혈관 패턴의 부족, 부서짐, 미란으로 정의되었고 3점은 자발적 출혈, 거수학에 정의되었다.

UC Study 1 (TRUE NORTH-I)
UC Study 1(TRUE NORTH-I)에서 환자는 이 약 0.92mg 1일 1회 경구 투여(n=429) 또는 위약(n=216)으로 무작위 배정하여 용량적 방법으로 투여하였다. 환자는 이미노-살리실산염(예: 메살라진 71%, 팔살라진 13%) 및/또는 경구 코르티코스테로이드(33%)를 유도 기간 전과 유도 기간 동안 안정적인 용량으로 투여 받았다.
환자의 30%는 부적절한 반응, 반응이 소실되거나 TNF 차단제에 대한 내약성이 없었다. 이 환자를 중 63%는 TNF 차단제를 포함한 최소 2가지 치료의 생물학적 제제를 투여받았다. 47%는 인데고로 신 수용체 차단제(비발리루마)를 투여받았다. 36%는 적어도 하나 TNF 차단제에