

전문의약품

리트폴로® 캡슐 50 mg (리틀레시티닙토실산염)

Litfulo® Capsules 50 mg (ritlecinib tosylate)

[원료약품의 분량]

1 캡슐(180.333 mg) 중,

- 유효성분: 리틀레시티닙토실산염(별규) 80.128 mg
(리틀레시티닙으로서 50 mg)
- 첨가제(타르색소): 청색 1 호
- 기타 첨가제: 미결정 셀룰로오스, 유당수화물, 크로스포비돈, 글리세릴디베헤네이트, 캡슐

[성상]

흰색, 회백색 또는 연한 분홍색의 가루가 든 상부 노란색, 하부 파란색의 불투명한 캡슐제

[효능·효과]

성인 및 12 세 이상의 청소년에서 중증 원형탈모증 치료

[용법·용량]

1. 투여시작 전 권장평가 및 예방접종

이 약 투여를 시작 전에 다음 평가를 수행한다:

- 결핵(TB) 감염 평가: 활동성 결핵환자에게는 이 약이 권장되지 않는다. 잠복결핵 환자 또는 잠복결핵 검사결과 음성이고 결핵 고위험군 환자의 경우, 이 약의 시작 전에 잠복결핵에 대한 예방요법을 시작한다.
- 임상 지침에 따른 바이러스성 간염 선별검사: B 형 간염 또는 C 형 간염 환자에게 이 약은 권장되지 않는다.
- 절대림프구수(ALC)가 $500/\text{mm}^3$ 미만이거나 혈소판 수가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만인 환자에게 이 약을 투여하지 않는다.
- 현행 예방접종 지침에 따라 예방접종을 실시한다.

2. 권장용량

이 약의 권장용량은 음식물 섭취와 상관없이 1 일 1 회 50 mg 경구 투여이다.

캡슐을 통째로 삼킨다. 이 약 캡슐을 으깨거나 쪼개거나 씹지 않는다.

복용을 잊은 경우, 다음 투여까지 남은 시간이 8 시간 이상이면 가능한 빨리 복용하고, 8 시간 미만이면 놓친 복용량을 건너뛰다. 이후에는 정기적으로 예정된 시간에 투여를 재개한다.

3. 간장애 환자

이 약은 경증(Child Pugh A) 또는 중등증(Child Pugh B) 간장애 환자에게 용량조절이 필요하지 않다. 중증(Child Pugh C) 간장애 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

4. 신장애 환자

이 약은 경증($\text{eGFR } 60 - 90\text{mL/min}$ 미만), 중등증($\text{eGFR } 30 - 60\text{mL/min}$ 미만), 중증($\text{eGFR } 30\text{mL/min}$ 미만) 신장애 환자에게 용량조절이 필요하지 않다. 말기신장병(ESRD) 환자 또는 신장이식 환자에게 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

5. 투여 일시중단 또는 중단

투여의 일시중단이 필요한 경우, 6 주 미만의 일시적인 투여중단은 다시 자란 두피 모발의 유의한 손실을 초래하지 않을 것으로 예상된다.

1) 혈액학적 이상

혈액학적 이상에 따른 이 약 투여 일시중단 또는 중단에 대한 권장사항은 표 1에 요약되어 있다.

표 1. 실험실검사 모니터링 지침

실험실검사	권장사항
혈소판 수	혈소판 수가 50,000/mm ³ 미만이면 투여를 중단한다.
림프구	ALC(절대 림프구 수)가 500/mm ³ 미만이면 투여를 일시중단해야 하며, ALC가 이 수치 이상으로 회복되면 재개할 수 있다.

ALC 및 혈소판 수는 투여시작 전, 투여시작 4 주 후, 그 이후에는 일상적인 환자관리에 따라 측정하는 것을 권장한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여하는 환자들은 입원이나 사망으로 이어질 수 있는 중대한 감염이 발생할 위험이 증가할 수 있다.

염증성 질환의 치료에 사용되는 야누스키나제(JAK) 억제제에서 보고된 감염:

- 폐 또는 폐외 질환을 동반할 수 있는 활동성 결핵. 투여 전 및 투여 중에 잠복 결핵검사를 한다. 투여전에 잠복결핵 치료를 시작한다. 초기 잠복결핵 검사가 음성인 환자를 포함하여, 투여 중 활동성 결핵에 대해 모든 환자를 모니터링한다.
- 크립토콕쿠스증 및 폐포자충증을 포함한 침습성 진균 감염. 침습성 진균감염 환자는 국소보다는 전신 파종성질환으로 나타날 수 있다.
- 세균성, 대상포진을 포함한 바이러스성 및 기회감염성 병원체에 의한 기타감염.

활동성, 만성 또는 재발성 감염환자에게 이 약 투여를 시작하기 전에, 이 약 투여의 위험성 및 유익성을 신중히 고려해야한다. 투여 중 중대한감염이나 기회감염이 발생하면, 감염이 통제될 때까지 이 약 투여를 일시중단한다.

이 약을 투여하는 동안과 투여 후에 환자들에서 감염의 징후 및 증상발현을 주의 깊게 모니터링한다.

65 세 이상의 환자에서 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 더 높게 관찰되었다. 이 약 투여를 시작하거나 지속하기 전에 개별환자에서 유익성 및 위험성을 고려해야 한다.

3) 악성종양

이 약을 투여받은 환자에서 비흑색종 피부암을 포함한 악성종양이 보고되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 악성종양(비흑색종 피부암 제외)의 발생률이 더 높았다.

류마티스 관절염 환자에서 림프종 및 폐암의 발생률이 TNF 억제제에 비해 다른 JAK 억제제(토파시티닙) 투여 환자에서 높았다. 현재 또는 과거 흡연자의 경우 추가적인 위험성이 증가한다.

65 세 이상 환자, 현재 또는 과거 흡연자, 다른 악성종양 위험요인(예: 성공적으로 치료된 비흑색종 피부암을 제외하고 악성종양이 현재 있거나 병력이 있는 경우)이 있는 환자들의 경우 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

피부암 위험이 높은 환자에게는 주기적인 피부검사가 권장된다.

4) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(심혈관계 사망, 심근경색 및 뇌졸중으로 정의됨)의 발생률이 높았다.

65 세 이상의 환자, 현재 또는 과거 흡연자와, 다른 심혈관계 위험요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

중대한 심혈관계 사례의 증상과 이러한 증상이 발생할 경우 취해야 할 조치에 대해 환자에게 알려야 한다. 심근경색 또는 뇌졸중을 경험한 환자에서는 이 약 투여를 중단한다.

5) 혈전증

이 약을 투여받은 1 명 환자에서 폐 색전증(PE)이 보고되었다. 리틀레시티닙 고용량 투여군 환자 1 명에서 망막동맥 폐색이 보고되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 만 50 세 이상의 류마티스 관절염 환자를 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료받은 환자에서 폐색전증, 심부정맥혈전증, 동맥 혈전증 등 발생률이 높았다.

이러한 위험이 있는 환자에서 이 약의 사용을 피해야 한다. 환자가 혈전증 증상이 있는 경우 이 약의 사용을 중단하고 신속하게 환자의 상태를 평가해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

- 2) 결핵을 포함한 중대한 활동성 감염이 있는 환자
- 3) 절대림프구수(ALC)가 $500/\text{mm}^3$ 미만이거나 혈소판 수가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만인 환자
- 4) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성, 수유부
- 5) 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 만성 또는 재발성 감염 환자
- 2) 결핵에 노출된 적이 있는 환자
- 3) 중대한 감염이나 기회감염의 병력이 있는 환자
- 4) 풍토성 결핵 또는 진균증이 있는 지역에 거주하거나 여행한 적이 있는 경우
- 5) 감염에 취약할 수 있는 기저질환이 있는 환자
- 6) 중증(Child Pugh C) 간장애 환자
- 7) 말기신장병(ESRD) 환자 또는 신장이식 환자
- 8) 고령자

4. 이상반응

1) 임상시험 경험

임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되기 때문에, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율을 다른 약물의 임상시험에서 관찰된 비율과 직접 비교할 수 없으며, 실제 임상 현장에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

이 약의 안전성은 만 12 세 이상의 전두 탈모 및 전신 탈모를 포함한 원형탈모증 피험자를 대상으로 한 3 건의 무작위배정, 위약대조 임상시험과 1 건의 장기간 임상시험에서 평가되었다. 2085 피험자-년 노출에 해당하는 총 1628 명의 피험자가 이 약을 투여받았다. 이 약에 최소 1 년 동안 노출된 피험자는 1011 명이었다. 원형탈모증 임상시험의 위약대조 기간동안 총 668 명의 피험자가 이 약에 노출되었으며, 130 명은 최대 24 주까지 1 일 1 회 50 mg 으로 투여받았다. 피험자 연령의 중앙값은 만 33 세였고, 피험자 105 명(11.9%)은 만 12 세에서 만 18 세 미만이었으며, 피험자 22 명(2.5%)은 만 65 세 이상이었다. 대부분의 피험자는 백인(70.7%)과 여성(63.6%)이었다.

투여군의 1% 이상에서 발생하고 위약 보다 더 높은 비율로 발생한 이상반응이 표 2 에 제시되어있다. 이 약 50 mg 을 투여한 총 2 명(1.5%)의 피험자가 이상반응으로 인해 임상시험을 중단했다.

표 2. 원형탈모증 치료에 대한 이 약 임상시험에서의 이상반응^a

	이 약 50 mg N=130 n (%)	위약 N=213 n (%)
두통 ^b	14 (10.8)	18 (8.5)
설사 ^c	13 (10.0)	8 (3.8)
여드름 ^d	8 (6.2)	10 (4.7)
발진 ^e	7 (5.4)	2 (0.9)
두드러기	6 (4.6)	3 (1.4)
모낭염	4 (3.1)	4 (1.9)
발열	4 (3.1)	0
아토피 피부염	3 (2.3)	1 (0.5)
어지러움	3 (2.3)	3 (1.4)
혈중 크레아틴인산활성효소 증가	2 (1.5)	0
대상포진	2 (1.5)	0
적혈구수 감소	2 (1.5)	0
구내염	2 (1.5)	0

a. 피험자의 1% 이상에서 보고되었으며, 최대 24 주까지 위약보다 높은 비율로 보고되었다.

-
- b. 두통에는 두통과 편두통이 포함된다.
 - c. 설사에는 설사와 잦은 배변이 포함된다.
 - d. 여드름에는 여드름과 농포성 여드름이 포함된다.
 - e. 발진에는 발진과 알레르기성 피부염이 포함된다.

2) 특정 이상반응

아래에 보고된 모든 이상반응에 대한 노출 보정 발생률은 임상시험 규모에 따라 보정되었다.

(1) 전반적인 감염

위약대조 시험의 최대 24주 동안 위약 투여군 66명의 피험자(100피험자-년당 80.35)와 이 약 50 mg 투여군 43명의 피험자(100피험자-년당 74.53)에서 전반적인 감염이 보고되었다. 장기 임상시험을 포함한 임상시험에서 이 약 50 mg 이상을 투여한 645명의 피험자(100피험자-년당 50.71)에서 전반적인 감염이 보고되었다.

(2) 중대한 감염

위약대조 시험의 최대 24 주 동안 시험된 모든 리틀레시티닙 용량에서 3 명의 피험자가 중대한 감염을 보고하였다. 장기 시험을 포함한 임상시험 전반에 걸쳐 이 약 50 mg 이상을 투여한 12 명의 피험자(100 피험자-년당 0.66)에서 중대한 감염이 보고되었다. 가장 흔한 중대한 감염은 충수염, 코로나 19 감염(폐렴 포함) 및 패혈증과 관련이 있었다.

(3) 대상 포진

위약대조 시험의 최대 24주 동안 시험된 모든 리틀레시티닙 용량에 걸쳐 4명의 피험자 및 위약투여 피험자 0명에서 대상포진을 보고했다. 장기 시험을 포함한 임상시험에서 이 약 50 mg 이상을 투여한 피험자 21명(100피험자-년당 1.17)에서 대상포진이 보고되었다. 위약대조 시험의 리틀레시티닙 고용량을 투여한 피험자 1명(100피험자-년당 0.50)과 이 약 50 mg 이상을 투여한 피험자 2명(100피험자-년당 0.1)에서 다중피부절 대상포진의 기회감염이 보고되었다.

(4) 악성종양

위약대조 시험의 최대 24 주 동안 리틀레시티닙 고용량을 투여받은 피험자 1명(100 피험자-년당 1.33)에서 1건의 악성종양(유방암)이 보고되었고, 위약을 투여받은 피험자에서는 악성종양이 보고되지 않았다. 장기 시험을 포함한 임상시험에서 이 약 50 mg 이상으로 투여받은 7 명의 피험자(100 피험자-년당 0.37)에서 비흑색종피부암(NMSC)을 제외한 악성종양이 보고되었다.

(5) 혈전색전증

장기 시험을 포함한 임상시험 전반에 걸쳐 이 약을 투여한 1명의 피험자(100피험자-년당 0.06)에서 폐색전증이 보고되었다. 1건의 망막동맥폐색과 1건의 급성 심근경색이 보고되었다.

(6) 두드러기

위약대조 시험에서 최대 24주 동안 시험된 모든 리틀레시티닙 용량을 투여받은 피험자 28명과 위약을 투여받은 피험자 3명에서 두드러기가 보고되었다. 두드러기 발생률은 리틀레시티닙 50 mg을 투여받은 피험자에서 100피험자-년당 8.23이었고, 위약을 투여받은 피험자에서 100피험자-년당 4.03이었다. 장기 시험을 포함한 임상시험 전반에 걸쳐 이 약 50 mg 이상을 투여한 피험자 76명에서 두드러기가 보고되었다. 통합 안전성 분석에서 리틀레시티닙 50 mg 이상으로 투여한 모든 피험자 중 두드러기 발생률은 100피험자-년당 4.10이었다. 최초 사례 발생까지 시간의 중앙값은 8주였고, 두드러기 지속기간의 중앙값은 7일이었다. 대부분의 사례의 중증도는 경증에서 중등증이었다.

(7) 림프구 수 감소

장기 시험을 포함한 임상시험의 이 약 50 mg 을 투여한 피험자 1명(0.1% 미만)에서 ALC가 $500/\text{mm}^3$ 미만으로 확인되었다. 만 65 세 이상의 피험자에서 연령은 낮은 ALC의 위험인자로 나타났다.

(8) 혈소판 수 감소

위약대조 시험에서 최대 24주 동안 이 약 투여는 혈소판 수 감소와 관련이 있었다. 혈소판에 대한 최대 영향은 4주 이내에 관찰되었으며, 그 후 지속적인

투여로 혈소판 수치는 낮은 수준에서 안정하게 유지되었다. 장기 시험을 포함한 임상시험의 피험자 1명(0.1% 미만)에서 혈소판 수가 $100,000/\text{mm}^3$ 미만인 것으로 확인되었다. 혈소판 수가 $75,000/\text{mm}^3$ 미만으로 확인된 피험자는 없었다.

(9) 크레아틴인산활성효소(CPK) 상승

위약대조 시험의 최대 24 주 동안 이 약 50 mg 을 투여받은 피험자 2 명(1.5%) 및 위약투여군 0 명에서 혈액 크레아틴인산활성효소 증가가 보고되었다.

(10) 간 효소 상승

위약대조 시험의 최대 24 주 동안 이 약을 투여받은 피험자에서 간 효소가 정상상한치(ULN)의 3 배 이상 상승하는 사례가 관찰되었다.

5. 일반적 주의

1) 중대한 감염

이 약 투여 환자에서 중대한 감염이 보고되었다. 가장 빈번한 중대한 감염은 충수염, 코로나 19 감염(폐렴 포함) 및 패혈증이었다. 기회감염 중, 이 약 투여군에서 다중피부절 대상포진이 보고되었다.

활동성, 중대한 감염 환자에서 이 약의 사용을 피한다. 다음의 환자에서 이 약 투여를 시작하기 전에 치료의 위험성 및 유익성을 고려한다.

- 만성 또는 재발성 감염
- 결핵에 노출된 적이 있는 경우
- 중대한 감염이나 기회감염의 병력이 있는 경우
- 풍토성 결핵 또는 진균증이 있는 지역에 거주하거나 여행한 적이 있는 경우
- 감염에 취약할 수 있는 기저질환이 있는 경우

이 약을 투여하는 동안 및 투여 후, 감염의 징후와 증상이 발현하는 지 환자를 주의깊게 모니터링한다. 환자에게 중대한 감염이나 기회감염이 발생하면 이 약 투여를 일시중단한다. 이 약 투여 중 새로운 감염이 발생한 환자는 면역저하

환자에게 적절한, 신속하고 완전한 진단검사를 실시해야 하고, 적절한 항균요법을 시작해야하며, 환자를 주의깊게 모니터링해야 한다. 감염이 통제되면 이 약을 재개할 수 있다.

(1) 결핵

투여를 시작하기 전에 결핵환자를 선별한다. 활동성 결핵환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 잠복성 결핵으로 새로 진단 받았거나 이전에 치료되지 않은 잠복성 결핵환자의 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 항결핵 요법을 시작해야 한다. 잠복성 결핵 검사결과가 음성인 환자의 경우, 이 약 투여를 시작하기 전에 고위험 환자에게 항결핵 요법을 고려하고, 이 약을 투여하는 동안 결핵 고위험 환자를 선별하는 것을 고려한다.

(2) 바이러스 재활성화

헤르페스 바이러스 재활성(예: 대상포진)을 포함한 바이러스 재활성이 임상시험에서 보고되었다. 환자에게 대상포진이 발생하면, 해소될 때까지 일시적 투여중단을 고려해야 한다.

임상지침에 따라 이 약 투여를 시작하기 전에 바이러스성간염 선별검사를 수행해야 한다. HIV 감염, B 형 또는 C 형 간염 감염의 증거가 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다.

2) 과민성

임상시험 중 이 약 투여군에서 아나필락시스 반응, 두드러기 및 발진을 포함하는 중대한 반응이 관찰되었다. 임상적으로 유의미한 과민반응이 발생하는 경우, 이 약을 중단하고 적절히 치료한다.

3) 예방접종

이 약을 투여받은 환자의 백신접종 반응에 대한 자료는 없다. 약독화 생백신의 사용은 투여 중 또는 투여시작 직전에는 피해야 한다. 이 약 투여를 시작하기 전에 현재 예방접종지침에 따라, 환자에게 대상포진 예방접종을 포함한 모든 예방접종을 실시하는 것을 권장한다.

4) 면역억제제

다른 JAK 억제제, 생물학적 면역조절제, 사이클로스포린 또는 다른 강력한 면역억제제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

5) 신경학적 사건

비글견 만성독성시험에서 이 약과 관련된 신경 축삭 이상증이 관찰되었다. 원인불명의 신경학적 증상이 발생하는 경우 이 약의 투여를 중단한다.

6. 상호작용

1) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

표 3은 다른 약물에 영향을 미치는 임상적으로 유의한 약물 상호작용을 포함한다.

표 3. 다른 약물에 영향을 미치는 임상적으로 유의한 상호작용

작은 농도 변화가 중대한 이상반응을 야기할 수 있는 CYP3A 기질	
임상적 영향	리틀레시티닙은 CYP3A 억제제이다. 이 약과 CYP3A 기질의 약물을 병용투여시 CYP3A 기질의 AUC 및 C_{max} 가 증가하여, 이들 기질 약물의 이상반응 위험이 증가할 수 있다.
중재	이 약과 CYP3A 기질의 약물을 병용투여 시 작은 농도 변화도 중대한 이상반응을 야기할 수 있으므로, CYP3A 기질 약물의 허가사항에 따라 추가적인 모니터링 및 용량조절을 고려한다.
작은 농도 변화가 중대한 이상반응을 야기할 수 있는 CYP1A2 기질	
임상적 영향	리틀레시티닙은 CYP1A2 억제제이다. 이 약과 CYP1A2 기질의 약물을 병용투여시 CYP1A2 기질의 AUC 및 C_{max} 가 증가하여, 이들 기질 약물의 이상반응 위험이 증가할 수 있다.
중재	이 약과 CYP1A2 기질의 약물을 병용투여 시 작은 농도 변화도 중대한 이상반응을 야기할 수 있으므로, CYP1A2 기질 약물의 허가사항에 따라 추가적인 모니터링 및 용량조절을 고려한다.

2) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

표 4는 이 약에 영향을 미치는 임상적으로 유의한 약물 상호작용을 포함한다.

표 4. 이 약에 영향을 미치는 임상적으로 유의한 상호작용

CYP3A 유도제	
임상적 영향	강력한 CYP3A 유도제(예: 리팜피신)와 병용투여는 이 약의 AUC 및 C_{max} 가 감소하여, 임상반응의 손실 또는 감소를 초래할 수 있다.
중재	강력한 CYP3A 유도제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부에서의 약물과 관련된 주요 선천적 결함, 유산, 산모 또는 태아에 대한 다른 이상반응의 위험성을 확인할 수 있는 자료는 충분치 않다. 동물 생식시험에서 기관형성 동안 임신한 랫드와 토끼에 리틀레시티닙 경구투여는 AUC 비교를 기준으로 사람 최대 권장용량(MRHD)의 각각 49 배 및 55 배에 해당하는 노출에서 태아독성 및 태아기형을 야기했다.

이 약의 신청 적응증에 대하여 주요 선천적결함 및 유산의 기저위험(background risk)은 알려져 있지 않다. 모든 임신에는 선천적결함, 유산, 또는 기타 이상 결과의 위험이 있다.

2) 수유부

리틀레시티닙의 모유 내 존재, 모유수유한 영아에 미치는 영향 또는 모유생성에 대한 영향에 대한 자료는 없다. 리틀레시티닙은 수유 중인 랫드의 모유에 존재한다. 약물이 동물 모유에 존재할 경우, 사람 모유에도 존재할 가능성이 크다. 중대한 감염 및 악성종양의 위험과 같은 성인에서 중대한 이상반응이 있으므로, 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 약 14 시간동안(소실 반감기의 약 6 배)에는 모유수유를 하지 않도록 권고한다.

수유 중인 랫드에 리틀레시티닙 30 mg/kg 을 단회 경구투여한 후, 시간 경과에 따른 모유 중 리틀레시티닙의 농도는 혈장 내 농도보다 높았다. 평균 모유 대 혈장 AUC 비율은 2.2 였다.

3) 가임 여성에서의 피임

이 약은 피임을 하지 않는 가임 여성에게 권고되지 않는다. 가임 여성은 이 약 투여 중 및 최종투여 후 1 개월동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

만 12 세 이상의 소아환자에서 원형탈모증 치료에 대한 이 약의 안전성과 유효성이 확립되었다. 만 12 세 이상에서 만 18 세 미만 총 181 명의 소아환자가 원형탈모증 임상시험에 등록되었으며, 원형탈모증이 있는 만 12 세 이상에서 만 18 세 미만 105 명의 소아환자가 핵심(pivotal), 이중맹검, 위약대조시험(시험 AA-I)에 무작위배정되었다. 유효성은 소아와 성인환자 간에 일치했다. 소아환자의 이상반응 프로파일은 성인과 유사하였다.

만 12 세 미만의 소아환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

만 65 세 이상의 환자에서 용량조절은 필요치 않다.

원형탈모증 임상시험에 등록된 총 28 명의 환자는 만 65 세 이상이었고, 만 75 세 이상은 없었다. 만 65 세 이상의 환자가 젊은 성인환자와 다르게 반응하는지 여부를 판단하기에 이 약 임상시험의 환자수가 충분치 않았다.

일반적으로 고령자에서 감염 발생률이 높기 때문에 고령자에 투여시 주의해야 한다.

10. 임상검사치에의 영향

1) 이 약 투여는 림프구 및 혈소판 감소와 관련되었다.

이 약을 시작 전에 ALC 및 혈소판 수치를 측정한다. 이 약 투여시작 후, ALC 및 혈소판 수 이상에 따라 투여의 일시중단 또는 영구중단이 권장된다.

2) 간 효소 상승

이 약 투여는 위약에 비해 간 효소 상승 발생률 증가와 관련되었다. 이 약 임상시험에서 ALT 가 정상상한치(ULN)의 5 배 이상 증가 및 AST 가 ULN 대비 5 배 이상 증가한 환자가 관찰되었다. 베이스라인에서 평가후 일상적인 환자 관리에

따라 평가한다. 약물로 인한 간 손상의 잠재적 사례를 확인하기 위해 간 효소 상승의 원인을 즉시 조사하는 것이 권장된다. ALT 또는 AST의 증가가 관찰되고 약물로 인한 간손상이 의심되는 경우, 이러한 진단이 배제될 때까지 이 약을 일시중단한다.

3) 크레아틴인산활성효소(CPK) 상승

이 약의 투여는 위약에 비해 크레아틴인산활성효소 상승의 발생률 증가와 관련이 있었다.

11. 과량투여시의 처치

이 약은 임상시험에서 최대 800 mg 까지 단회경구용량으로 투여되었다. 이상반응은 저용량에서 관찰된 것과 유사했으며 특정 독성은 확인되지 않았다. 건강한 성인 자원자에게 최대 800 mg 단회 경구용량 투여를 포함한 약동학(PK) 자료에 따르면 투여량의 90% 이상이 48 시간내에 소실될 것으로 예상된다.

이 약 과량투여에 대한 특정 해독제는 없다. 치료는 대증적이고 보조적이어야 하며, 이상반응의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

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

13. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 키나제 억제제이다.

리틀레시티닙은 아데노신삼인산(ATP) 결합부위를 차단하여 간세포암종(TEC) 키나제 계열에서 발현되는 야누스키나제 3(JAK3) 및 티로신키나제를 비가역적으로 억제한다. 세포 환경에서, 리틀레시티닙은 JAK3 의존적 수용체에 의해 매개되는 사이토카인 유도 STAT 인산화를 억제한다. 또한 리틀레시티닙은 TEC 키나제 계열 구성원에 의존적인 면역 수용체의 신호전달을 억제한다. 투여 효과와 특정 JAK 또는 TEC 계열 효소의 억제 관련성은 현재 알려져 있지 않다.

(2) 약력학

<림프구 아형>

원형탈모증 환자에서 이 약 투여는 절대림프구수, T 림프구(CD3) 및 T 림프구 아형(CD4 및 CD8)의 용량 의존적인 초기 감소와 연관되었다. 또한 NK 세포(CD16/56)의 용량 의존적 초기 감소가 있었고, 이는 48 주차까지 더 낮은 수준에서 안정적으로 유지되었다.

50 mg 1 일 1 회 용량에서, 림프구 수치 중앙값의 초기 감소가 있었고 이는 48 주까지 일관되게 유지되었다. 어떤 투여군에서도 B 림프구(CD19) 변화는 관찰되지 않았다.

<심장 전기생리학>

원형탈모증 환자에서 1 일 1 회 50mg의 평균 최대 노출의 12 배에서, QTc 간격의 임상적으로 관련된 영향은 없었다.

2) 약동학

리틀레시티닙 $AUC_{0-\tau}$ 및 C_{max} 는 200 mg까지 대략 용량 비례 방식으로 증가한다. 항정상태는 약 4일째에 도달했다.

(1) 흡수

리틀레시티닙의 절대 경구 생체이용률은 약 64%이다. 리틀레시티닙의 최고 혈장농도는 경구 투여 후 1시간 이내에 도달했다.

<음식물의 영향>

음식물은 리틀레시티닙의 전신 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미치지

않는다. 고지방 식이와 리틀레시티닙 100 mg 캡슐의 병용은 리틀레시티닙 C_{max} 을 ~32% 감소시켰고, AUC_{inf} 를 11%까지 증가시켰다. 임상시험에서 리틀레시티닙은 음식에 상관없이 투여되었다.

(2) 분포

순환하는 리틀레시티닙의 약 14%가 혈장 단백질에 결합한다.

(3) 소실

리틀레시티닙의 평균 최종 반감기 범위는 1.3-2.3 시간이다.

<대사>

리틀레시티닙의 대사는 총 대사의 25% 이상 기여하는 단일경로 없이, 여러 경로에 의해 매개된다. 이러한 경로에는 다음이 포함된다:

- 글루타티온 S-트랜스페라제(GST): 세포질 GST A1/3, M1/3/5, P1, S1, T2, Z1 및 마이크로솜 GST 1/2/3
- CYP 효소(CYP3A, CYP2C8, CYP1A2, CYP2C9)

(4) 배설

방사성표지 리틀레시티닙 투여량의 약 66%가 소변으로, 20%가 대변으로 배설된다. 리틀레시티닙 투여량의 약 4%가 미변화체로 소변으로 배설된다.

(5) 특수 모집단

연령(만 12-73 세), 체중, 성별, GST 유전자형 및 인종에 따라 리틀레시티닙의 약동학에서 임상적으로 관련된 차이는 관찰되지 않았다.

<신장장애 환자>

매칭된 정상 신기능 참가자의 AUC_{24} 와 비교하여 중증 신장장애 환자(추정 사구체 여과율(eGFR) 30mL/min 미만)에서 관찰된 AUC_{24} 는 55.2% 더 높았다. 이 차이는 임상적으로 관련된 것으로 간주되지 않는다. 경증(eGFR 60 - 90mL/min 미만) 또는 중등증(eGFR 30 - 60mL/min 미만) 신장장애 환자에서 임상적으로 유의한 리틀레시티닙 노출 증가가 예상되지 않으므로 연구되지 않았다. 환자의

eGFR 및 신장기능 상태는 신장질환에서의 식이변경(MDRD) 공식을 사용하여 분류했다. 리틀레시티닙은 말기신장병(ESRD) 환자 또는 신장이식 환자에 대해 연구되지 않았다.

<간장애 환자>

정상 간기능 환자에 비해 중등증(Child Pugh B) 간장애 환자에서 리틀레시티닙 AUC₂₄ 가 18.5% 증가했다. 리틀레시티닙은 경증(Child Pugh A) 간장애 환자에서 임상적으로 관련된 노출증가가 예상되지 않으므로 연구되지 않았다.

리틀레시티닙은 중증(Child Pugh C) 간장애 환자에 대해 연구되지 않았으며, 사용이 권장되지 않는다.

(6) 약물 상호작용 시험

<임상시험>

- 다른 약물이 리틀레시티닙에 미치는 영향

병용투여 약물이 리틀레시티닙의 약동학에 미치는 영향은 표 5에 제시되어 있다.

표 5. 병용투여 약물이 있는 상태에서 리틀레시티닙의 약동학 변화

병용투여 약물	병용투여 약물 요법	리틀레시티닙 용량	비율 ^a (90% 신뢰 구간)	
			C _{max}	AUC _{inf}
강력한 CYP3A 억제제: 이트라코나졸 ^b	200 mg 1 일 1 회 × 5 일	30 mg	1.03 (0.83, 1.27)	1.15 (1.05, 1.27)
강력한 CYP 효소 유도제: 리팜피신	600 mg 1 일 1 회 × 8 일	50 mg	0.75 (0.63, 0.89)	0.56 (0.52, 0.60)

a C_{max} 및 AUC_{inf} 비율은 리틀레시티닙과 해당 약물의 병용투여 대비 리틀레시티닙 단독 투여를 비교한다.

b CYP3A 억제제와의 약물 상호작용은 임상적으로 유의하지 않다.

- 리틀레시티닙이 다른 약물에 미치는 영향

리틀레시티닙이 병용투여 약물의 약동학에 미치는 영향은 표 6에 제시되어 있다.

표 6. 리틀레시티닙이 있는 상태에서 병용투여 약물의 약동학 변화

병용투여 약물	병용투여 약물 요법	비율 ^a (90% 신뢰 구간)	
		C _{max}	AUC _{inf}
경구 피임제: 에티닐에스트라디올 및 레보노르게스트렐 ^b	50 mg 1 일 1 회 × 11 일	에티닐에스트라디올: 0.92 (0.84, 1.01) 레보노르게스트렐: 0.80 (0.73, 0.88),	에티닐에스트라디올: 0.98 (0.91, 1.06) 레보노르게스트렐 ^e : 0.88 (0.83, 0.93)
민감한 CYP3A 기질: 미다졸람	200 mg 1 일 1 회 × 11 일 ^c	1.81 (1.48, 2.21)	2.69 (2.16, 3.36)
민감한 CYP1A2 기질: 카페인	200 mg 1 일 1 회 × 9 일 ^c	1.10 (1.04, 1.16)	2.65 (2.34, 3.00)
민감한 CYP2B6 기질: 에파비렌즈 ^b	200 mg 1 일 1 회 × 11 일 ^c	0.88 (0.77, 1.01)	1.00 ^f (0.95, 1.04)
민감한 CYP2C 기질: 톨부타미드 ^b	200 mg 1 일 1 회 × 10 일 ^c	1.03 (0.97, 1.10)	0.99 (0.92, 1.07)
민감한 OATP1B1, BCRP 및 OAT3 기질: 로수바스타틴 ^b	200 mg 1 일 1 회 × 10 일 ^c	0.73 (0.63, 0.83)	0.87 (0.75, 1.01)
민감한 OCT1 기질: 수마트립탄 ^b	400 mg 단회 용량 병용투여 ^d	0.87 (0.73, 1.03)	1.30 (1.17, 1.44)
	수마트립탄 투여 8 시간 전 400 mg 단회 용량 ^d	1.50 (1.26, 1.78)	1.50 (1.35, 1.66)

a C_{max} 및 AUC_{inf} 비율은 리틀레시티닙과 해당 약물의 병용투여 대비 해당 약물의 단독 투여를 비교한다.

b 경구 피임제, CYP2B6 기질, CYP2C 기질, OATP1B1, BCRP, OAT3 및 OCT1 수송체의 기질에 대한 리틀레시티닙과의 약물 상호작용은 임상적으로 유의하지 않다.

c 허가된 권장용량의 4 배에 해당하는 리틀레시티닙 용량.

d 허가된 권장용량의 8 배에 해당하는 리틀레시티닙 용량.

e 레보노르게스트렐의 소실단계가 잘 특징되지 않았기 때문에 레보노르게스트렐의 AUC_{inf} 대신 AUC_{last}가 보고되었다.

f 에파비렌즈의 AUC₀₋₇₂가 보고되었다.

• In vitro 시험

CYP 관련 경로: 리틀레시티닙은 CYP2D6의 억제제가 아니다.

다른 대사 경로: 리틀레시티닙은 UGT(uridine 5' diphosphoglucuronosyltransferase; UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 및 UGT2B7),

GST 또는 설포트랜스페라제(SULT)의 억제제가 아니다.

운반체 시스템: 리틀레시티닙은 P-당단백질(P-gp) 또는 담즙산염 배출 펌프(BSEP)의 억제제가 아니다.

3) 임상시험

이 약의 안전성 및 유효성은 전두 탈모(AT) 및 전신 탈모(AU)를 포함한 두피 모발손실이 50% 이상인 만 12세 이상 원형탈모증 피험자를 대상으로 1개의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 시험(시험 AA-I)에서 평가되었다.

시험 AA-I은 48주동안 다음 투여요법 중 하나에 무작위배정된 총 718명의 피험자를 평가했다:

가. 4주 동안 1일 1회 200 mg 투여 후, 44주 동안 1일 1회 50 mg

나. 4주 동안 1일 1회 200 mg 투여 후, 44주 동안 1일 1회 30 mg

다. 48주 동안 1일 1회 50 mg

라. 48주 동안 1일 1회 30 mg

마. 48주 동안 1일 1회 10 mg

바. 24주 동안 위약투여 후, 4주 동안 200 mg 1일 1회 그리고 20주 동안 50 mg 1일 1회

사. 24주 동안 위약투여 후, 24주 동안 50 mg 1일 1회.

이 약의 권장용량은 1일 1회 50 mg이며, 이 용량에 대한 결과는 아래를 참고한다.

모든 투여군에서 피험자의 62.1%는 여성, 68%는 백인, 26%는 아시아인, 4%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 대부분의 피험자(85%)의 평균 연령은 만 33.7세 성인(만18세 이상)이었다. 만 12세에서 만 18세 미만 피험자 총 105명(15%)과 만 65세 이상 피험자 20명(3%)이 등록되었다. 평균 베이스라인 탈모중증도 평가도구(SALT) 점수는 투여군에서 88.3-93.0이었다. 베이스라인에서 전두 탈모(AT)/전신 탈모(AU)가 없는 피험자의 평균 SALT 점수는 78.3-87.0이었다. 대부분의 피험자는 투여군 전반에 걸쳐 베이스라인에서 눈썹(83%) 및 속눈썹(75%) 이상을 보였다. 원형탈모증 진단 후 기간의 중앙값은 6.9년이었고, 현재

원형탈모증의 기간 중앙값은 2.5년이였다. 무작위배정은 베이스라인 SALT 점수 100을 기준으로 AT/AU 상태에 따라 계층화되었고, 피험자의 46%가 AT/AU로 분류되었다.

(1) 임상반응

두피 탈모의 평가는 SALT 점수를 기반으로 했다. 제24주차에 이 약은 위약에 비해 SALT 20이하 반응(두피 탈모가 20%이하) 및 SALT 10 이하 반응(두피 탈모가 10% 이하)을 보인 피험자의 비율이 높았다(표 7). 방문시점별 SALT 20 이하 반응을 달성한 피험자의 비율은 그림1과 같다.

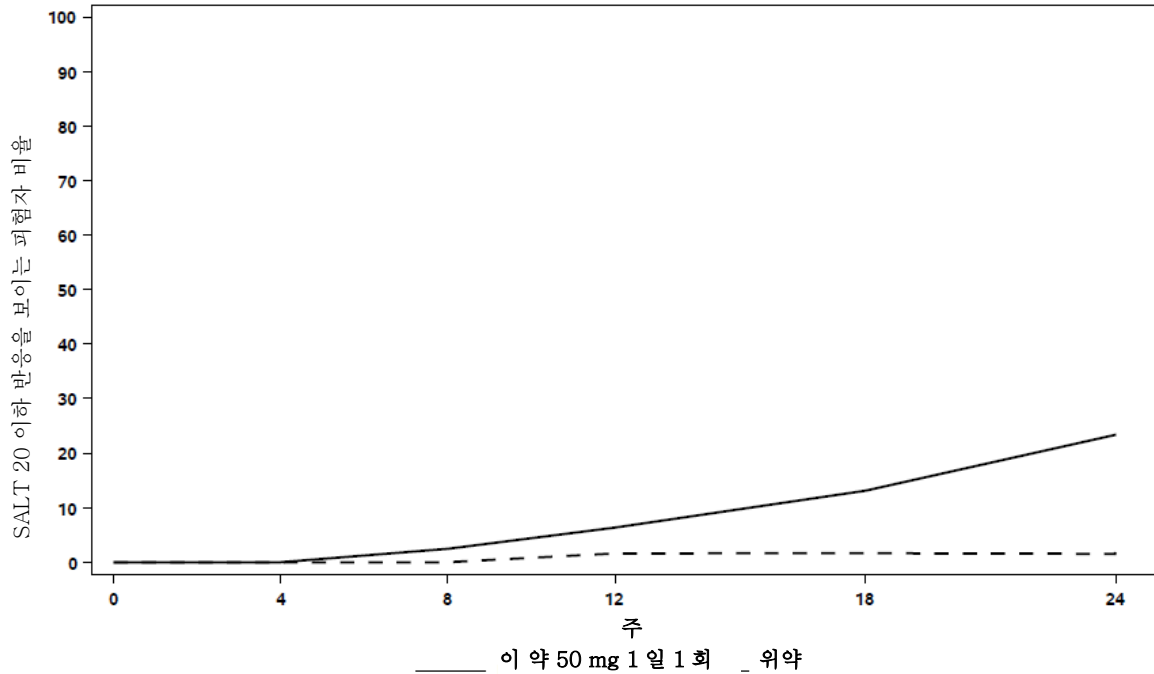
표 7. 제24주차에 SALT 척도에 반응을 보인 피험자의 비율

	이 약 50 mg 1일 1회 (QD) (N=130) 반응자 %	위약 (N=131) 반응자 %	위약 대비 차이 (95% CI)
SALT 20 이하 반응 ^a	23.0	1.6	21.4 (13.4, 29.5)
SALT 10 이하 반응 ^b	13.4	1.5	11.9 (5.4, 18.3)

CI = 신뢰 구간, N = 총 피험자 수, SALT = 탈모 중증도 평가도구.

- SALT 20 이하 반응자는 두피 탈모가 20% 이하인 피험자였다. SALT 점수의 범위는 0-100이며, 0 = 두피 탈모 없음, 100 = 전체 두피 탈모이다.
- SALT 10 이하 반응자는 두피 탈모가 10% 이하인 피험자였다.

그림 1. 제24주까지 SALT 20 이하 반응자



SALT = 탈모 중증도 평가도구.

4) 비임상 독성

(1) 발암성 시험

2년 간의 랫드 발암성시험에서 리틀레스티닙 100 mg/kg/day(AUC 기준 MRHD의 29배) 투여는 암컷 랫드 통합 양성 및 악성 흉선종 및 수컷 랫드 갑상선 여포선종과 통합 여포선종 및 암종의 발생률을 증가시켰다. 리틀레스티닙 관련 종양은 최대 30 mg/kg/day(AUC 기준 MRHD의 6.3배) 용량에서 발견되지 않았다. 6개월간의 Tg.rasH2 마우스 발암성 시험에서 최대 300 mg/kg/day 용량까지 리틀레스티닙 관련 종양은 발견되지 않았다.

(2) 돌연변이성

리틀레스티닙은 박테리아 복귀돌연변이 시험(Ames 분석)에서 변이원성이 아니었다. 리틀레스티닙은 TK6 세포의 체외(in vitro) 소핵 분석에서 양성이었다. 그러나 기전적 시험(mechanistic studies)에서 리틀레스티닙은 수적이상(aneugenic)으로 판단되었고 임상적으로 관련된 유전독성 우려를 보이지 않는다. 또한 *In vivo* 랫드의 골수 소핵분석 결과에 따르면, 리틀레스티닙은 최대 400 mg/kg/day 용량에서 염색체의

수적이상(aneugenic)이나 구조적이상(clastogenic)을 유발하지 않았다.

(3) 수태능 장애

리틀레시티넵은 최대 200 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 55배)용량까지 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 200 mg/kg/day(AUC 기준 MRHD의 55배)에서 수컷 랫드의 수태능 영향이 나타났다(리틀레시티넵을 투여한 수컷과 교미한 비투여 암컷에서 착상전 소실이 증가하여 착상부위 감소와 이에 따른 자손 감소). 최대 60 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD의 14배) 용량에서 수컷 수태능 대한 영향은 없었다. 모든 용량에서 정자형성(정자수, 생산율, 운동성 또는 형태)에 대한 영향은 나타나지 않았다.

임신한 랫드의 배태자 발달시험에서, 임신 제 6 일부터 17 일까지 리틀레시티넵을 경구투여한 결과 175 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD 의 49 배)이상 용량에서 태자 체중감소와 태자 골격기형(척추 및 갈비뼈 기형) 및 변형(골화 지연)이 발생했다. 325 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD 의 102 배)에서 모체독성(체중 감소)도 나타났다. 75 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD 의 16 배)에서는 발달독성이 없었다.

임신한 토끼의 배태자 발달시험에서 임신 제 7일부터 19일까지 리틀레시티넵을 경구투여한 결과 75 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD 의 55 배)에서 평균 태자 체중감소와 내장기형(신장 위치이상), 골격기형(과잉 흉골분절, 흉곽궁 손실 및/또는 흉추 융합증), 골격변이(골화 지연)의 증가가 발생했다. 최대 25 mg/kg/day(AUC 기준 MRHD 의 12 배) 용량에서는 발달독성이 없었다.

랫드의 출생전후 발달시험에서 임신 제 6 일부터 수유 제 20 일까지 리틀레시티넵을 경구투여한 결과 최대 75 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD 의 14 배) 용량에서 출생전후 발달에 영향을 미치지 않았다. 175 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD 의 41 배)에서 리틀레시티넵은 출생후 생존율 감소와 새끼 체중감소를 유발했으며, 이는 두 성별 모두에서 성적 성숙지연과 상관관계가 있었다. F1 세대의 사육된 암컷도 175 mg/kg/day 에서 낮은 평균 황체수를 보였다.

(4) 동물 독성학 및 약리학

개를 대상으로 한 2 건의 9 개월 경구 반복투여 독성시험에서 용량과 관련된 가역적 축삭 이상증이 20 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD 의 14 배)이상 용량에서 뇌간, 척수, 좌골신경, 미주신경의 신경가지 및 위장관의 근육신경총/점막밑 신경총에서 나타났다. 뇌간 청각 유발 전위(BAEP) 시험에서 40 mg/kg/day(AUC 비교 기준 MRHD 의 33 배)일 때 리틀레시티닙 관련 축삭 이상증은 이상 가역적 난청 및 파형 결손을 유발했다. 뇌간 청각 유발 전위(BAEP) 결손은 투여 7 개월에 처음 나타났고 투여 종료까지 지속되었다. 투여 종료 후 6 개월째에 청각 역치 결손은 나타나지 않았다. 뇌간 청각 유발 전위(BAEP) 결손은 20 mg/kg/day 이하의 용량에서 나타나지 않았다. 추가적인 기전에 대한 시험에서 리틀레시티닙 관련 난청이 JAK3 또는 TEC 계열 키나제 억제에 의해 직접적으로 발생하지 않는다는 예비적 증거가 제시되었으나, 개의 축삭 이상증에 대한 기저 기전은 확인되지 않았다.

[포장단위]

28 캡슐/병

[저장방법]

기밀용기, 실온(1-25°C) 보관

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오

[제조사]

제조사:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

최초품목허가일: 2024.09.24

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층