

중성구감소증	
중성구 감소증	- 절대 중성구 수가 감소($1.0\times 10^9/L$ 미만)하고 감소상태로 72시간 유지될 경우 중성구 수가 회복($1.5\times 10^9/L$ 초과)할 때까지 이 약을 일시 중단한다. - 중성구 수가 회복($1.5\times 10^9/L$ 초과)되었다면 [표1]을 참조하여 1일 투여량을 1단계 낮추어 이 약의 투여를 재개한다.
^{a)} Grade는 CTCAE ver 5.0을 기준으로 한다. ALT = 알라닌 아미노 전이 효소; AST = 아스파르트산 아미노 전이 효소; ULN = 정상 범위의 상한치; UGT = UDP-글루쿠론산전이효소	

4. 투여 중단

이 약을 12주간 투여에도 불구하고, 임상적으로 유의한 출혈을 막을 수 있을 정도로 혈소판 수가 증가하지 않는다면 이 약의 투여를 중단합니다.

5. 신장에 환자에 대한 투여

신장에 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않습니다.

6. 간 장애 환자에 대한 투여

- 중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C)에서는 이 약의 주요 활성 대사체인 비결합형 R406의 혈장 농도가 상승할 우려가 있으므로 이 약의 투여 여부를 신중하게 판단합니다. 투여가 필요한 경우에는 초회 투여량을 줄이는 것을 고려함과 동시에 환자의 상태를 주의 깊게 관찰하면서 신중하게 투여합니다. 경중 및 중등증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 A 및 B)에서는 이 약의 치료 기간 동안 간 기능을 모니터링합니다. 혈소판 수 및 내약성에 따라 투여 조절이 필요할 수 있습니다 (표1 및 표2 참조).
- B형 간염 바이러스 보균자 또는 기감염자(HBs항원 음성이며 동시에 HBc 항체 또는 HBs 항체 양성) 환자의 임상 증상과 임상 검사 수치를 주의 깊게 관찰하고 B형 간염 재발의 징후에 주의해야 합니다.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 이 약의 투여로 고혈압이 나타날 수 있습니다. 임상시험에서 중대한 이상반응으로 고혈압 위기가 투여 환자 중 1%에서 발생하였습니다. 기존 고혈압 환자에서 이 약의 혈압 상승 영향이 더 민감하게 나타날 수 있습니다. 이 약의 투여 후 혈압이 안정될 때까지는 2주마다 혈압을 측정하고 안정된 후에는 정기적으로 측정합니다. 이 약을 투여받는 동안 혈압 조절을 위하여 혈압강화제 투여를 시작하거나 투여 용량을 증량합니다. 적극적인 치료에도 불구하고 상승한 혈압이 유지된다면 이 약의 중단 또는 감량이 필요할 수 있습니다 [용법-용량항의 “3. 이상반응 관리를 위한 투여 조절”항 참조].
- 이 약의 투여로 설사가 나타날 수 있습니다. 설사는 임상시험에서 가장 흔하게 발생한 이상 반응이었으며, 이 약 투여 후 중대한 이상반응으로 설사가 일본인 대상 임상시험에서는 5%, 다국가 임상시험에서는 1%에서 발생하였습니다. 환자에서 설사가 발생하는지 모니터링하고, 증상이 발생하면 식이 변화, 수분 공급, 지사제를 포함한 대증 요법을 즉시 시행하여야 합니다. 설사 증상이 중증(3등급 이상)인 경우 이 약의 중단 또는 감량이 필요할 수 있습니다 [용법-용량항의 “3. 이상반응 관리를 위한 투여 조절”항 참조].
- 비임상시험 결과 및 이 약의 작용기전에 근거하여, 임부에게 이 약을 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있습니다. 임상시험 중에 임신한 환자에서 사산 및 유산이 보고된 바 있으며, 동물(랫드 및 토끼)에서의 비임상 자료에서 임상적 권장 용량 노출시 배아-태아 사망률 증가, 태아의 저체중과 골격 및 내장 이상(돌연변이 및 기형)이 관찰되었습니다. 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대하여 설명하여야 하며, 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여하는 동안 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 방법으로 철저히 피임 하도록 합니다 [“7. 가임 여성, 임부 및 수유부에 대한 투여”항 참조].

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오

- 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 임산부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오

- 혈전증, 혈전 색전증 기왕력 환자
혈전증 또는 혈전 색전증의 병력이 있는 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았 습니다.
- 중증 간장애 환자(Child-Pugh 분류 C)
이 약의 주요 활성 대사체인 R406의 혈장 농도가 상승할 우려가 있습니다.
- 고령자
환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여합니다.

4. 이상반응

이 약의 안전성은 실험설계가 동일한 2개의 무작위, 이중맹검, 위약대조 제3상 임상시험(C788-047, C788-048)에서 이전에 1개 이상의 면역 혈소판 감소증(ITP) 치료를 받았던 만성 면역 혈소판 감소증(ITP) 환자 102명에서 평가되었습니다. 투여군은 비장 절제술 및 혈소판 감소증 중증도에 따라 층화하였습니다. 이 약 투여군에 배정된 환자는 100mg 1일 2회 경구 투여 받았으며, 이 약 투여 1개월 후에 혈소판 수가 $50\times 10^9/L$ 이상 증가하지 않으면 혈소판 수 및 내약성에 따라 이 약을 150mg 1일 2회로 증량할 수 있었습니다. 임상시험에서 이 약의 노출 기간 중앙값은 86일(범위 8~183일)이었습니다.

이 약 투여군에서 중대한 이상반응으로 발열성 중성구 감소증, 설사, 폐렴 및 고혈압 위기가 각 1%씩 보고되었습니다. 또한 중증 이상반응으로 호흡 곤란(2%), 혈압 증가(1%), 중성구 감소증(1%), 관절통(1%), 흉통(1%), 설사(1%), 어지러움(1%), 신경쇠증(1%), 사지통증(1%), 치통(1%), 실신(1%), 저산소증(1%)가 보고되었습니다. [“1. 경고” 및 “5. 일반적 주의”항 참조]

이 약 투여군에서 흔하게 발생한 이상반응은 [표3]과 같습니다.

[표3] 2개의 위약대조 제3상 임상시험(C788-047, C788-048) 중 이 약 투여군에서 5% 이상 보고된 이상반응

SOC/PT	이 약 투여군(N=102) n(%)	위약군 (N=48) n(%)
각종 위장관 장애	49 (48.0%)	16 (33.3%)
설사	30 (29.4%)	7 (14.6%)
오심	19 (18.6%)	4 (8.3%)
각종 신경계 장애	26 (25.5%)	13 (27.1%)
어지러움	11 (10.8%)	4 (8.3%)
감염 및 기생충 감염	27 (26.5%)	10 (20.8%)
상기도 감염	6 (5.9%)	2 (4.2%)
임상 검사	28 (27.5%)	5 (10.4%)
ALT증가	11 (10.8%)	0 (0.0%)
AST증가	9 (8.8%)	0 (0.0%)
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	23 (22.5%)	10 (20.8%)
비출혈	16 (15.7%)	5 (10.4%)
각종 혈관 장애	24 (23.5%)	9 (18.8%)
고혈압	20 (19.6%)	4 (8.3%)
피부 및 피하 조직 장애	18 (17.6%)	5 (10.4%)
발진	8 (7.8%)	1 (2.1%)
전신 장애 및 투여 부위 병태	17 (16.7%)	5 (10.4%)
흉통	6 (5.9%)	1 (2.1%)
피로	6 (5.9%)	1 (2.1%)
손상, 종독 및 시술 합병증	6 (5.9%)	2 (4.2%)
타박상	6 (5.9%)	0 (0.0%)

C788-047 및 C788-048 시험을 종료한 환자를 대상으로 이 약의 장기 안전성을 평가한 제3상 임상시험(C788-049)에서 10% 이상 확인된 이상반응은 설사 29.3%(36/123명), 고혈압 17.9%(22/123명), 비출혈 15.4%(19/123명), 점상 출혈 15.4%(19/123명), 두통 12.2%(15/123명), 상기도감염 11.4%(14/123명), 어지러움 10.6%(13/123명) 이었습니다.

일본에서 실시한 제3상 임상시험(R788-1301)에서 이 약 또는 위약을 24주간 투여받은 ITP 환자를 대상으로 이상반응 발생률을 비교한 결과, 이 약 투여 후 10% 이상 확인된 이상반응은 설사 40.9%(9/22명), 고혈압 31.8%(7/22명), 중성구 수 감소 13.6%(3/22명) 였으며, 위약 투여 후 설사 0.0%(0/12명), 고혈압 8.3%(1/12명), 중성구 수 감소 0% (0/12명)로, 위약 투여군 대비 이 약 투여군에서 높은 발생률을 나타냈습니다.

5. 일반적 주의

- 이 약의 투여로 간기능 검사주로 ALT 및 AST) 수치 상승이 나타날 수 있습니다. 다국가 위약 대조 임상시험(C788-047과 C788-048 통합)에서 이 약을 투여받은 환자의 9% 가 ALT 및 AST의 최대값이 정상범위 상한치의 3배를 초과하여 증가하였습니다. 임상 시험 중 나타난 ALT 증가, AST 증가 등을 포함한 간 장애 관련 이상사례는 대부분 휴약 또는 감량 후 회복되었습니다. 이 약을 투여하는 동안 정기적으로 간기능 검사를 실시 하고, ALT 또는 AST가 정상범위 상한치의 3배 이상으로 증가할 경우, 이 약의 중단 또는 감량을 고려합니다.
- 이 약 투여시 중성구 감소증이 나타날 수 있습니다. 다국가 위약 대조 임상시험(C788-047과 C788-048 통합)에서 이 약을 투여받은 환자의 6%에서 중성구 감소증이 나타 났으며, 열성 중성구 감소증은 1%에서 발생하였습니다. 임상시험 중 나타난 중성구 감소증 은 대부분 휴약 또는 감량 후 회복되었습니다. 절대 중성구 수(Absolute Neutrophil counts, ANC) 확인 및 이 약을 투여하는 동안의 감염 예방을 위하여 일반 혈액검사를 정기적으로 실시합니다. 절대 중성구 수가 감소할 경우 이 약의 중단 또는 감량을 고려 합니다(용법-용량항의 [표2] 참조).

- 이 약 투여시 출혈 관련 이상반응이 나타날 수 있습니다. 다국가 임상시험(C788-047, C788-048 및 C788-049 통합) 중 이 약의 투여로 점상 출혈 및 타박상 등의 중증의 출혈 관련 이상반응이 4.8%(7/146명)로 나타난 바 있습니다. 이 약 투여 후 출혈 관련 이상반응이 나타날 경우 이 약의 중단 또는 감량을 고려합니다.

6. 상호작용

이 약은 P-당단백질(P-gp) 및 유방암 내성 단백질(BCRP)에 대해 억제 작용을 합니다. 또한 이 약의 활성체 R406은 주로 CYP3A에 의해 대사되어 BCRP에 대한 억제 작용을 하고 CYP3A에 대해서는 약한 억제 작용을 합니다.

1) 이 약에 대한 다른 의약품의 영향

- 강한 CYP3A4 억제제
강한 CYP3A4 억제제(이트라코나졸, 클래리트로마이신, 리토나비르 등)와 병용 투여시 이 약의 주요 활성 대사체인 R406의 혈장 농도가 상승하여 이 약의 이상반응 이 증가할 가능성이 있습니다. 강한 CYP3A4 억제제와 병용 투여시에는 환자의 상태 를 주의 깊게 관찰하여 이상반응 발현에 충분히 주의를 기울이고, 필요에 따라 이 약 의 감량을 고려합니다.(용법용량항의 [표1] 참조)
- 강한 CYP3A4 유도제
강한 CYP3A4 유도제(카르바마제핀, 페니토인, 리팜피신 등)와 병용 투여시 R406 의 혈장 농도가 낮아져, 이 약의 효과가 감소할 가능성이 있습니다. 이 약 투여시에는 강한 CYP3A4 유도제와의 병용이 권장되지 않습니다.

2) 다른 의약품에 대한 이 약의 영향

- CYP3A4 기질
CYP3A4 기질(심바스타틴)과 병용 투여 시에 혈장 내 CYP3A4 농도가 상승하여 이상반응이 증가할 가능성이 있습니다. CYP3A4 기질과 병용 시에는 환자의 상태를 주의 깊게 관찰하여 이상반응 발현에 충분히 주의를 기울이고, 필요에 따라 CYP3A4 기질의 용량 감량을 고려합니다.
- BCRP 기질
BCRP 기질(로수바스타틴)과 병용 투여 시에 혈장 내 BCRP 기질 농도가 상승하여 이상반응이 증가할 가능성이 있습니다. BCRP 기질과 병용 시에는 환자 상태를 주의 깊게 관찰하여 이상반응 발현에 충분히 주의를 기울이고, 필요에 따라 BCRP 기질의 용량 감량을 고려합니다.
- P-당단백질 (P-gp) 기질
P-당단백질 기질(디곡신)과 병용 투여 시에 혈장 내 P-당 단백질 기질 농도가 상승 하여 이상반응이 증가할 가능성이 있습니다. P-당단백질 기질과 병용 시에는 환자 상태를 주의 깊게 관찰하여 이상반응 발현에 충분히 주의를 기울이고, 필요에 따라 P-당단백질 기질의 용량 감량을 고려합니다.

7. 가임 여성, 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임 여성

임부에게 이 약 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있습니다. 임신 가능성이 있는 여성은 치료를 시작하기 전에 임신 검사를 실시해야 합니다. 가임 여성은 이 약을 투여하는 동안 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 방법으로 철저히 피임하도록 합니다.

2) 임부

이 약은 임신 중이거나 피임법을 사용하지 않는 가임 여성에게 사용해서는 안됩니다. 또한 투여 중에 임신이 확인된 경우에는 즉각적으로 투여를 중단해야 합니다. 임상시험 중에 임신한 환자에서 사산, 자연적 유산과 유산이 보고된 바 있습니다. 동물 (랫드 및 토끼) 대상 비임상 자료에서 임상적 권장량 이하로 노출시 배아-태아 사망률 증가, 태아의 저체중과 골격 및 내장 이상(돌연변이 및 기형)이 관찰되었습니다. 이 약은 임신 동안은 금기입니다.

3) 수유부

이 약 또는 그 대사체가 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았습니 다. 동물(랫드) 대상 비임상 자료에서 유즙으로의 이 약의 대사체 이행이 보고되었습니다. 또한 유즙을 통한 노출에 기인하는 것으로 여겨지는 젖먹이 새끼의 사망률 증가 및 저체중 이 관찰되었습니다. 이 약의 영유아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로 이 약을 투여하는 동안 및 최종 투여 후 최소 1개월 동안은 수유를 하지 않습니다.

4) 수태능

사람에서의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없습니다. 동물(암컷 랫드) 대상 비임상 자료에서 수태를 저하가 보고된 바 있으므로 이 약은 여성의 수태능에 영향을 미칠 가능성 이 있습니다.

8. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년 환자에서의 임상시험은 실시하지 않았습니다. 동물실험에서 성장하는 뼈에 대하여 대퇴골두 연골 형성 장애, 대퇴골 근위 및 대퇴골관절 성장판 형성 이상, 그리고 대퇴골 및 흉골의 골수세포 밀도 감소가 관찰되었으므로 소아에서 투여해서는 안됩니다.

9. 고령자에 대한 투여

환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여합니다. 2개의 다국가 위약 대조 제3상 임상시험(C788-047, C788-048) 통합 결과에서 이 약을 투여받은 102명의 ITP 환자 중 28명(27%)이 65세 이상이었습니다. 65세 이상 환자 중 21.4%(6명/28명)에서 중대한 이상반응이 나타났고 21.4%(6명/28명)가 치료 중단하였 습니다. 반면 65세 미만 환자의 경우 9.5%(7명/74명)에서 중대한 이상반응이 나타났고 6.8%(5명/74명)가 치료 중단하였습니다. 이 약을 투여받은 65세 이상 환자 중 고혈압 이상반응은 21.4%(6명/28명), 65세 미만 환자 중에서는 18.9%(14명/74명)으로 유의한 차이는 확인되지 않았습니다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여 시 해독제는 없으며, 감량, 휴약 등의 지지 요법을 실시하여 환자의 상태 를 면밀히 관찰해야 합니다. 투석에 의해 R406이 효과적으로 제거되지 않습니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 이 약은 흡습성으로 인해 용출에 영향을 미치는 경우가 있으므로 알루미늄 포장을 개봉 한 후에는 PTP 상태로 보존합니다.
- 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의합니다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용 정보

- 이 약은 생체 내에서 활성체인 R406으로 대사되어 비장 티로신 키나아제를 억제 합니다. 비장 티로신 키나아제의 억제는 대식세포에 발현한 Fcγ수용체를 매개로 하는 신호 전달을 억제하여 항혈소판 자가항체가 결합된 대식세포에 의한 혈소판 파괴를 저하시킵니다. 또한 B세포에서 비장 티로신 키나아제 신호의 활성화를 저해함으로써 R406은 B세포의 항혈소판 자가항체 생성을 억제합니다.
- 대식세포에 대한 작용 : 체외(in vitro) 시험에서 R406은 사람의 1차 배양 대식세포(primary human macrophage)에서 항IgG항체에 의하여 유도되는 Fcγ수용체 신호 활성화를 억제하였습니다.
- B세포에 대한 작용 : 체외(in vitro) 시험에서 R406은 사람의 1차 배양 B세포에서 항IgG항체 또는 항IgM항체에 의해 유도되는 B세포 수용체 신호 활성화를 억제 하였습니다.
- 면역 혈소판 감소증(ITP) 동물 모델에 대한 작용 : 마우스에 항혈소판 항체를 투여 하여 만든 면역 혈소판 감소증(ITP) 동물 모델에서 이 약은 용량 의존적으로 혈소판 수 감소를 억제하였습니다.
- 정상 혈소판 기능에 대한 영향 : 혈소판 수가 정상인 마우스에서 R406은 출혈시간에 영향을 주지 않았습니다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

- 흡수 : 전구약물(prodrug)인 포스타마티닙은 경구 투여 후에 장에서 신속하게 주요 활성 대사체인 R406으로 대사되어 빠르게 흡수됩니다. 10명의 건강한 시험대상자에게 이 약 150mg을 공복시에 단회 경구투여했을 때 R406의 절대 생체이용률은 54.6%였으며, R406의 T_{max}는 1.5시간(범위: 1~4 시간), C_{max}는 550 (± 270)ng/mL, AUC는 7080 (± 2670) ng/mL이었습니다. 혈장에서의 포스타마티닙 농도는 극히 낮았습니다. R406의 노출은 이 약 200mg 1일 2회 (150mg 투여 용량의 1.3배) 투여까지 용량 비례적으로 증가했습니다. R406의 축적률은 100~160mg 1일 2회 투여 에서 약 2~3배였습니다(150mg 투여 용량의 0.67~1.06배).
- 식이 영향 : 건강한 시험대상자 28명에게 이 약 150mg을 고지방/고열량 식이 후 에 단회 경구투여했을 때, R406의 AUC_{0-∞} 및 C_{max}는 공복 시보다 각각 1.23배 및 1.15배 증가하였습니다.
- 분포 : 체외(in vitro) 시험에서 R406의 사람 혈장 단백질 결합율은 98.3%였으며, 정제된 사람 혈청 알부민 및 정제 α1-산성 당단백질에 대한 결합율은 각각 96.3% 및 75.5%였습니다. R406은 적혈구에 분포하고, 혈액/혈장에서의 농도비는 2.60이었 습니다. 건강한 시험대상자를 대상으로 [¹⁴C]R406 100μg을 단회 정맥투여 하였을 때, 정상 상태에서의 분포 용적(Vss)은 256L였습니다.
- 대사 : 체외(in vitro) 시험에서 이 약은 사람의 장 마이크로솜 및 알카리성 인산 가수 분해효소에 의하여 활성 대사체인 R406으로 대사되었습니다. R406은 주로 CYP3A4 및 UDP-글루쿠론산전이효소(UGT1A9)에 의해 대사됩니다. 건강한 시험대상자 6명 을 대상으로 [¹⁴C]포스타마티닙 150mg을 공복 단회 경구투여했을 때, 혈장 내에서는 주로 R406으로 존재하며, R406의 대사산물은 미미했습니다.
- 배출 : R406의 제거 반감기의 평균(± SD)은 약 15 (± 4.3) 시간이었습니다.