

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 유효성분 또는 이 약의 다른 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 65세 이상의 환자에 대한 안정성과 유효성은 확립되어 있지 않다.
- 2) 이 약의 임부 사용에 대한 자료는 제한적이다.
- 3) 이 약과 레보도파의 병용투여는 경련의 발생 또는 악화, 흥분성 및 과민성의 증가를 야기할 수 있으므로, 레보도파를 투여하고있는 환자에 이 약을 처방하는 경우 주의를 기울여야한다.
- 4) 신장애 및 간기능환자에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립 되어있지 않다.

3. 이상반응

1) 임상시험

임상시험에서 이 약(5-20 mg/kg/day)을 투여 받은 환자 579명 중 약 35%가 약물이상반응을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 두통과 콧물이다.

이후 수행된 소아임상시험에서 이 약(10-20 mg/kg/day)을 투여 받은 만 4세 미만 소아 27명 중 약 30%가 약물이상반응을 경험하였다. 가장 흔하게 보고된 약물이상반응은 아미노산 수치 감소(저페닐알라닌혈증), 구토, 비염이다. 이 약의 주요 임상시험에서 다음과 같은 약물이상반응이 보고되었다.

표 5: 주요 임상시험에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 신체기관계(SOC)	MedDRA 권장 용어(PT)	빈도※
신경계 장애	두통	매우 흔함
호흡기, 흉부 및 종격장애	콧물	매우 흔함
	인후통, 비출혈, 기침	흔함
위장관 장애	설사, 구토, 복통	흔함
대사 및 영양 장애	저페닐알라닌혈증	흔함

※ 빈도는 다음과 같이 정의 된다: 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물($< 1/10,000$)

2) 시판 후 조사

다음 이상반응이 시판 후 상황에서 관찰되었다.

- 과민 반응(중대한 알레르기 반응 및 발진 등)

- 소화불량

- 위염

- 메스꺼움

- 식도 통증

- 구강인두 통증

- 인후염

- 식도염

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 58명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.90%(4/58명, 총 5건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

4. 일반적 주의

1) 이 약을 투여하는 환자는 페닐알라닌 제한 식이를 지속하고 정기적으로 임상 평가(혈중 페닐알라닌 및 티로신 수치, 영양 섭취, 정신운동 발달 모니터링 등)를 받아야한다.

2) 이 약의 투여는 혈중 페닐알라닌 수치를 정상 이하로 낮출 수 있다. 영아기 중 혈중 페닐알라닌 수치가 지속적으로 낮게 유지될 경우 발달 장애가 나타날 가능성이 있다. 투여 시 혈중 페닐알라닌 수치를 모니터링한다. 혈중 페닐알라닌 수치를 적절하게 관리하고, 영양균형을 맞추기 위해, 이 약 투여 중에는 음식으로 섭취되는 페닐알라닌 및 전체 단백질량을 적극적으로 관리해야 한다.

3) 발작 소인이 있는 환자에게 이 약을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다. 이런 환자에서 발작 발생과 발작 악화가 보고된 바 있다.

4) 이 약의 투여 후 상부위장점막염증을 시사하는 위장관 이상반응이 보고되었다. 중대한 이상반응으로 위염 및 식도염이 포함되었다. 치료하지 않은 상태로 방치하면 식도협착, 식도궤양, 위궤양 및 출혈을 포함한 심각한 후유증이 발생할 수 있으며 이와 같은 합병증이 이 약을 투여 받은 환자에게서 보고되었다. 상부위장점막염증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링 한다.

5. 상호작용

1) 디히드로엽산환원효소 억제제(예: 메토틱렉세이트[methotrexate], 트리메토프림[trimethoprim]) 병용 투여는 시험된 바 없지만 이들 의약품은 테트라하이드로비옵테린(BH4) 대사를 저해할 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 이런 약물을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다.

2) 테트라하이드로비옵테린(BH4)은 산화질소합성효소의 보조인자이다. 전형적인 NO 공여체(예: 글리세릴 트리니트레이트(GTN), 이소소르비드질산염(ISDN), 니트로프루시드 나트륨(SNP), molsidomin), 포스포디에스테라제-5 (PDE-5) 억제제, 미녹시딜(minoxidil) 등 산화질소(NO) 대사나 작용에 영향을 미쳐 혈관확장을 야기하는 모든 약물과 이 약을 병용하는 동안에는 주의를 기울여야 한다.

3) 레보도파 치료를 받는 환자에게 이 약을 처방할 때에는 주의를 기울여야 한다. 테트라하이드로비옵테린(BH4) 결핍 환자에게 레보도파와 이 약을 동시 투여하였을 때 발작, 발작 악화, 흥분 증가 및 과민이 관찰되었다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약의 임부사용에 대한 자료는 제한적이다. 동물 시험에서는 임신, 배태아 발생, 출산 또는 출생 후 발달에서의 직접 또는 간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다.

페닐케톤뇨증 여성의 임신 576건 및 정상 출산 414건에 대해 실시한 모체 페닐 케톤뇨증 협력 시험에서 얻은 질병 관련 모체 및/또는 배태아 위험 자료에 따르면 600 $\mu\text{mol/l}$ 가 넘는 조절되지 않는 페닐알라닌 수치가 신경, 심장, 얼굴 이형 증, 성장 이상의 높은 발생과 관련되는 것으로 입증되었다.

따라서 임신 전 및 임신 동안에 모체 및 태아를 위한 모체의 혈중 페닐알라닌 수치가 엄격하게 조절되어야 한다. 임신 전과 임신 기간 동안 모체의 페닐알라닌 수치가 확실하게 조절되지 않는다면 모체와 태아에게 해로울 수 있다. 임신 전과 임신 기간 동안 의사의 감독하에 식이 페닐알라닌 섭취를 제한하는 것이 이런 환자군에서의 일차 치료법이다. 엄격한 식이요법 관리에도 혈중 페닐알라닌 수치가 적절히 감소되지 않는 경우에만 이 약의 사용을 고려해야한다. 임부에게 처방할 때에는 주의를 기울여야한다.

2) 수유부

사프롭테린 또는 대사체가 사람 모유로 배설되는지 알려져 있지 않다. 이 약을 수유부에게 투여할 때는 주의를 기울여야 한다.

3) 수태능

전임상 시험에서 이 약이 수컷 및 암컷의 수태능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

7. 과량투여시의 처치

사프롭테린이염산염을 권장 최대 용량인 1일 20 mg/kg을 초과하여 투여한 뒤에 어지러움이 보고되었다. 과량투여에 대한 치료는 증상에 따라 이루어져야 한다. 치료 용량 이상의 단회 용량 100 mg/kg(최대 권장 용량의 5배) 투여에서 QT 간격 단축(-8.32 msec)이 관찰되었다. 기존에 QT 간격 단축이 있는 환자(예: 가족성 QT 단축 증후군이 있는 환자) 관리에서 이 점을 고려해야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직 하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 환자가 약병 안에 들어있는 제습제 캡슐을 삼키지 않도록 주의를 주어야 한다. 사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 현지 요건에 따라 폐기해야 한다.

9. 기타 [약리학 및 비임상/임상 자료]

1) 임상시험

쿠발라(사프롭테린이염산염)의 제3상 임상 개발 프로그램에는 페닐케톤뇨증 환자를 대상으로 실시한 무작위 배정, 위약 대조 시험 2개가 포함되었다. 이들 시험 결과에서 혈중 페닐알라닌 수치를 낮추고 식이 페닐알라닌의 내성을 증가시킬 수 있는 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 유효성이 입증되었다.

시험 1은 쿠발라 (사프롭테린이염산염)에 반응하는 페닐케톤뇨증 환자 88명에서 실시한 다기관, 이중눈가림, 위약 대조 시험이었다. 휴약기 이후, 환자들을 쿠발라(사프롭테린이염산염) 10 mg/kg/day투여군(N=41) 또는 위약군(N=47)에 동등하게 무작위배정하고 6주간 투여하였다.

유효성은 제6주에 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌(수치 평균 변화로 평가하였으며 이를 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 투여군과 위약군 간 비교하였다(표 6 참조). 그 결과에서, 베이스라인 평균(\pm SD) 혈중 페닐알라닌 수치는 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 투여군의 경우 843 (\pm 300) μ mol/L 위약군의 경우 888 (\pm 323)

μmol/L로 나타났다. 제6주 시점에서의 평균(±SD) 혈중 페닐알라닌 수치는 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 투여군에서 607 (±377) μmol/L, 위약군에서 891 (±348) μmol/L이었다. 제6주에 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 투여군과 위약군의 혈중페닐알라닌 수치 평균 변화는 각각 -239 및 6 μmol/L이었다(평균 백분율 변화는 각각 -29% (±32) 및 3% (±33)). 이 군간 차이는 통계적으로 유의했다($p < 0.001$).

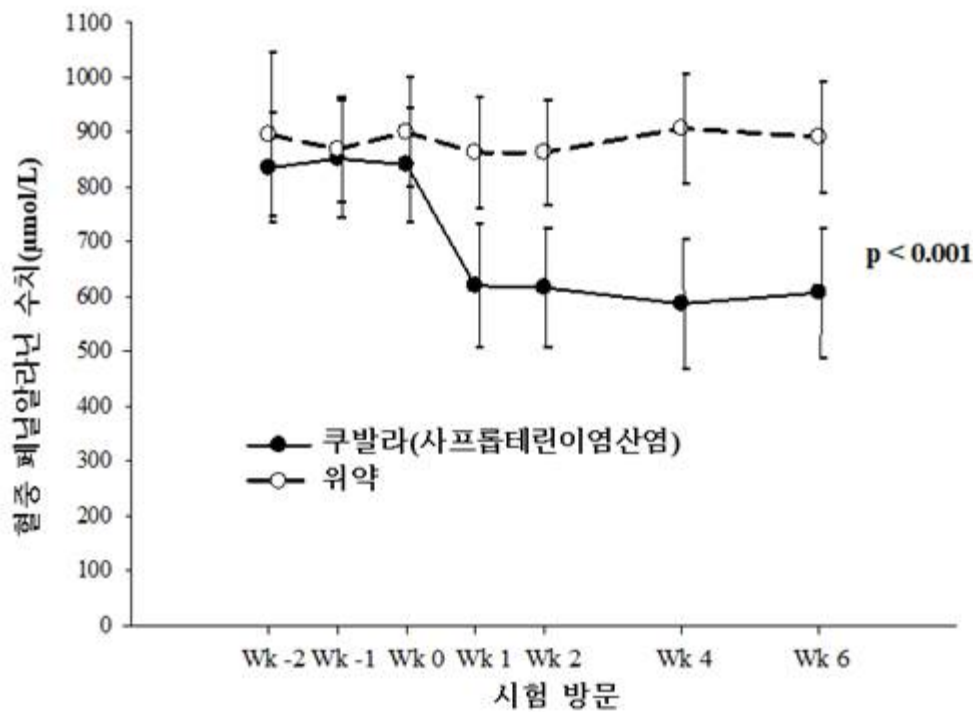
표 6: 시험 1의 혈중 페닐알라닌 결과		
	쿠발라(N=41)	위약(N=47)
베이스라인 혈중 페닐알라닌 수치* (μmol/L)		
평균(±SD)	843 (±300)	888 (±323)
백분위수(25th, 75th)	620, 990	618, 1141
제6주 혈중 페닐알라닌 수치* (μmol/L)		
평균(±SD)	607 (±377)	891 (±348)
백분위수(25th, 75th)	307, 812	619, 1143
제6주에서의 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 평균 변화(μmol/L)		
보정 평균(±SE) +	-239 (±38)	6 (±36)
백분위수(25th, 75th)	-397, -92	-96, 93
제6주에서의 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 평균 백분율 변화(μmol/L)		
평균(±SD)	-29 (±32)	3 (±33)
백분위수(25th, 75th)	-61, -11	-13, 12

*이 표에 제시된 평균 베이스라인 수치는 투여 전 수치 3개(Wk -2, Wk -1, Wk 0)의 평균이다. 쿠발라 (사프롭테린이염산염)또는 위약 투여는 Wk 0에 시작했다.

+p-값 < 0.001, 제6주에서 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 수치 변화를 응답 변수로 하고 두 투여군과 베이스라인 혈중 페닐알라닌 수치를 공변량으로 하는 ANCOVA 모델에서 보정된 평균 및 표준 오차.

쿠발라(사프롭테린이염산염) 투여군에서 혈중 페닐알라닌 변화는 제1주부터 나타났으며 제6주까지 유지되었다(그림 1).

그림 1: 시험 1에서 시간 경과에 따른 평균 혈중 페닐알라닌 수치*



*오차막대는 95% 신뢰구간을 나타낸다.

시험 2는 10주 위약 대조 시험으로 안정적인 페닐알라닌 제한 식이로 혈중 페닐알라닌 수치가 조절되는 페닐 케톤뇨증 환자(등록 시 혈중 페닐알라닌 $\leq 480 \mu\text{mol/l}$)가 쿠발라(사프롭테린이염산염) 20 mg/kg/day ($n=33$) 요법 또는 위약($n=12$)에 3:1 비율로 무작위배정되었다. 쿠발라(사프롭테린이염산염) 20 mg/kg/day 투여 3주 후, 혈중 페닐알라닌 수치가 유의하게 감소되었다. 이 군에서 베이스라인 대비 혈중 페닐알라닌 수치의 평균 \pm SD 감소는 $149 \pm 134 \mu\text{mol/l}$ 이었다($p < 0.001$). 3주 후 쿠발라(사프롭테린이염산염) 및 위약 투여군 시험대상자는 페닐알라닌 제한 식이를 지속하였고 혈중 페닐알라닌 수치를 $< 360 \mu\text{mol/l}$ 로 유지하려는 목표로 표준 페닐알라닌 보충제를 사용해 식이 페닐알라닌 섭취를 늘리거나 줄였다. 쿠발라(사프롭테린이염산염) 투여군과 위약군 간 식이 페닐알라닌 내성에 유의한 차이가 있었다. 식이 페닐알라닌 내성의 평균 \pm SD 증가는 쿠발라(사프롭테린이염산염) 20 mg/kg/day 투여군에서 $17.5 \pm 13.3 \text{ mg/kg/day}$, 위약군에서 $3.3 \pm 5.3 \text{ mg/kg/day}$ 이었다($p=0.006$). 쿠발라(사프롭테린이염산염) 투여군에서 평균 \pm SD 총 식이 페닐알라닌 내성은 투여 전 $15.7 \pm 7.2 \text{ mg/kg/day}$ 이었으며, 쿠발라(사프롭테린이염산염) 20 mg/kg/day 투여 중에는 $38.4 \pm 21.6 \text{ mg/kg/day}$ 이었다.

용량 반응

용량-반응은 쿠발라(사프롭테린이염산염) 투여에 반응하고 시험 1을 완료한 환자 80명이 6주간 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 3가지 다른 용량으로 집중 용량 적정을 진행한 다기관, 공개, 연장 시험(시험 3)에서 평가하였다. 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 세 가지 용량(5, 20, 10 mg/kg/day)을 순서대로 연속 2주 과정으로 투여하였다. 각 용량 수준으로 2주간 투여한 후 혈중 페닐알라닌 수치를 모니터링하였다. 베이스라인에서 평균(\pm SD) 혈중 페닐알라닌은 $844 (\pm 398) \mu\text{mol/L}$ 이었다. 각 5, 10, 20 mg/kg/day 용량 투여 종료 시, 평

균(\pm SD) 혈중 페닐알라닌 수치는 각각 744 (\pm 384) μ mol/L, 640 (\pm 382) μ mol/L, 581 (\pm 399) μ mol/L이었다(표 7).

표 7: 시험 3 집중 용량 적정 혈중 페닐알라닌 결과

쿠발라 용량 수준 (mg/kg/day)	환자 수	평균(\pm SD) 혈중 페닐알라닌 수치(μ mol/L)	제0주 대비 혈중 페닐알라닌 수치 평균 변화(\pm SD)(μ mol/L)
베이스라인 (투여 전)	80	844 (\pm 398)	—
5	80	744 (\pm 384)	-100 (\pm 295)
10	80	640 (\pm 382)	-204 (\pm 303)
20	80	581 (\pm 399)	-263 (\pm 318)

소아

페닐케톤뇨증 확진을 받은 만 4세 미만 소아에서 실시한 다기관, 공개, 무작위배정, 대조시험(시험 4) 에서 쿠발라(사프롭테린이염산염)의 안전성, 유효성, 집단 약동학을 시험하였다.

만 4세 미만 소아 페닐케톤뇨증 환자 56명이 26주 시험기간 동안 10 mg/kg/day 쿠발라(사프롭테린이염산염)과 페닐알라닌 제한 식이를 병용하는 군(n=27) 또는 페닐알라닌 제한 식이만 실시하는 군(n=29)에 1:1로 무작위배정되었다.

26주 시험 기간 동안 식이 섭취를 모니터링하며 모든 환자가 혈중 페닐알라닌 수치를 120 - 360 μ mol/L 범위(120 μ mol/L 이상 360 μ mol/L 미만으로 정의)로 유지하는 것을 목표로 하였다. 약 4주 후, 환자의 페닐알라닌 내성이 베이스라인 대비 20% 이상 증가하지 않았다면 쿠발라(사프롭테린이염산염)을 20 mg/kg/day로 한 단계 증량하였다.

시험 4의 결과에 따르면 10 또는 20 mg/kg/day 용량의 쿠발라(사프롭테린이염산염)매일 투여와 페닐알라닌제한 식이를 병용하였을 때 식이 페닐알라닌 제한만 실시하였을 때보다 식이 페닐알라닌 내성이 통계적으로 유의하게 개선되었으며 혈중 페닐알라닌 수치가 목표 범위(120 - 360 μ mol/L)로 유지되었다. 쿠발라(사프롭테린이염산염)과 페닐알라닌제한군의 보정 평균 식이 페닐알라닌 내성은 80.6 mg/kg/day로 식이 페닐알라닌 요법만 사용한 군의 보정 평균 식이 페닐알라닌 내성(50.1 mg/kg/day) 보다 유의하게 높았다($p < 0.001$).

연장기간을 포함한 임상시험 기간(3.5년)동안 이 약의 투여와 페닐알라닌 제한 식이요법의 병행으로 환자의 식이 페닐알라닌 내성에 대한 유익성이 지속되었다.

동일한 활성 성분을 가진 다른 제형이나 허가되지 않은 테트라하이드로비옵테린(BH4) 제제를 사용하여 테트라하이드로비옵테린(BH4) 결핍이 있는 만4세 미만 환자에서 수행된 시험은 제한적이다.

2) 약동학

흡수

사프롭테린은 정제를 물에 녹인 상태로 의 경구 투여 후 흡수되며 공복 투여 후 3-4시간에 최대 혈중 농도 (Cmax)에 도달되었다. 사프롭테린의 흡수율과 흡수 정도는 음식의 영향을 받는다. 사프롭테린의 흡수는 고지방, 고칼로리 식사 후의 경우가 공복 시보다 높아 평균적으로 투여 후 4-5시간에 40-85% 높은 최대 혈중 농도에 도달하였다.

경구 투여 후 절대 생체이용률 또는 사람의 생체이용률은 알려져 있지 않다.

분포

비임상시험에서 총 및 환원 비옵테린 농도 수준으로 평가했을 때 사프롭테린은 신장, 부신, 간에 주로 분포되었다. 랫트에서 정맥 방사선표지 사프롭테린 투여 후, 방사성물질이 태아에 분포한 것으로 나타났다.

대사

사프롭테린이염산염은 주로 간에서 디하이드로비옵테린과 비옵테린으로 대사된다. 사프롭테린이염산염은 자연적으로 발생하는 6R-테트라하이드로비옵테린(6R-BH4)의 합성형이기 때문에 6R-테트라하이드로비옵테린(6R-BH4) 재생을 포함해 동일한 대사과정이 이루어지는 것으로 합리적으로 예상할 수 있다.

배설

랫트에서 정맥 투여 후, 사프롭테린 이염산염은 주로 소변으로 제거된다. 경구 투여 후에는 주로 대변으로 제거되며 일부만 소변으로 제거된다.

집단 약동학

출생 후부터 만 49세까지의 환자를 포함하는 사프롭테린 집단 약동학 분석에서 체중이 제거율이나 분포 용적에 크게 영향을 미치는 유일한 공변량인 것으로 나타났다.

약물 상호작용

생체 외 시험에 근거하면 사프롭테린이염산염은 치료 용량에서 내장 내 p-당단백(P-gp) 및 유방암 저항성 단백질(BCRP)을 억제할 가능성이 있으며, 장내 BCRP(IC50=267 μ M) 억제 능력이 P-gp(IC50=158 μ M)

억제 능력보다 낮다. 건강한 지원자의 경우, 최대 치료 용량 20 mg/kg 으로 쿠발라를 단회 용량 투여했을 때 병용 투여한 디곡신(P-gp 기질) 단회 용량 약동학에 영향을 미치지 않았다. 생체 외 및 생체 내 시험 결과에 따르면 쿠발라 병용 투여는 BCRP 기질 약물에 대한 전신약물노출을 증가시킬 가능성이 낮다.

3) 전임상 안전성

안전성 약리학(CNS, 호흡계, 심혈관계, 비노생식계) 및 생식 독성에 대한 기존 시험에 기초하여 비임상 자료는 사람에게 대한 특별한 유해성을 보이지 않았다.

마모셋 원숭이에게 체표면적을 기준으로 사람에서 관찰된 최대 용량의 약 2.6배인 최대 320 mg/kg의 경구 용량을 만성적으로 투여한 후 신장 변화는 관찰되지 않았다.

랫트와 토끼에서 체표면적을 기준으로 사람에서 권장되는 최고 용량의 약 3-10배 수준에서 기형유발 활성의 명확한 증거는 관찰되지 않았다.

정맥 투여 시 랫트에서 총 비옵테린이 모유 분비가 나타났다. 랫트에서 10 mg/kg 사프롭테린 이염산염 경구 투여 후 태아나 모유에서 총 비옵테린 농도 증가가 관찰되지 않았다.