

사용상의주의사항

1. 경고

1) 감염

다른 JAK 억제제를 투여 중인 환자에서 중증의, 때때로 치명적인 감염이 보고되었다.

이 약은 위약과 비교하여 상기도 감염과 같은 감염률 증가와 관련이 있다. 류마티스 관절염 임상시험에서, 치료 경험이 없는 환자에서, 이 약 단독 요법에 비해 메토트렉세이트와 병용 시 감염 빈도가 증가하였다.

활동성, 만성, 또는 재발성 감염이 있는 환자에 대해서는 이 약의 치료를 시작하기 전에 치료의 위험성 및 유익성을 신중히 고려해야 한다. 감염이 나타난 경우, 환자를 주의 깊게 모니터링 해야 하며, 환자가 표준 요법에 반응하지 않으면 이 약을 일시 중단해야 한다. 감염이 해소될 때까지 이 약의 투여를 재개해서는 안 된다.

통상적으로 고령자 및 당뇨병 환자에서 감염이 더 빈번하게 발생하므로, 고령자 및 당뇨병 환자에 주의해서 사용하여야 한다. 65세 이상의 환자에서 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

2) 사망률

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 대상으로 다른 JAK 억제제(토파시티닙)를 대상으로 진행된 대규모 무작위 시판 후 안전성 연구에서, TNF 억제제 대비 다른 JAK 억제제(토파시티닙)로 치료 받은 환자에서 갑작스러운 심혈관계 사망 등 모든 원인으로 인한 사망률이 더 높게 관찰되었다.

3) 악성 종양

이 약과 다른 JAK 억제제를 투여받은 환자에서 림프종 및 기타 악성종양이 발생하였다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 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, 특히 폐암, 림프종, 비흑색종 피부암(NMSC)이 더 높은 비율로 관찰되었다.

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

65세 이상 환자, 현재 또는 과거의 장기 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.

4) 주요 심혈관계 이상반응(MACE)

류마티스 관절염 환자를 대상으로 한 이 약의 후향적 관찰 연구에서 TNF 억제제 대비 이 약으로 치료받은 환자에서 주요 심혈관계 이상반응(MACE)이 더 높은 비율로 관찰되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 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.

65세 이상의 환자, 현재 또는 과거의 장기 흡연자, 죽상경화성 심혈관 질환 병력 또는 다른 심혈관 위험 요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

5) 혈전증

류마티즘 관절염 환자를 대상으로 한 이 약의 후향적 관찰 연구에서 TNF 억제제 대비 이 약으로 치료받은 환자에서 정맥 혈전 색전증(VTE)이 더 높은 비율로 관찰되었다.

최소 한가지 이상의 심혈관계 위험요인이 있는 50세 이상의 류마티스 관절염 환자 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, 심부정맥 혈전증, 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.

6) 결핵

이 약 투여를 시작하기 전에 결핵을 스크리닝 해야 한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 앞서 치료되지 않은 잠복성 결핵이 있는 환자는 이 약 투여를 시작하기 전에 항결핵 치료를 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

- 2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자
- 3) 활동성 결핵이 있는 환자
- 4) 중증 신장애 환자(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만)
- 5) 절대 호중구수(ANC) 1000 cells/mm³ 미만인 환자
- 6) 절대 림프구수(ALC) 500 cells/mm³ 미만인 환자
- 7) 헤모글로빈 수치 8 g/dL 미만인 환자
- 8) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 감염이 의심되는 환자
- 2) 결핵 병력이 있는 환자
- 3) 면역력이 약화된 환자
- 4) 고령자
- 5) 위장관 계질환자(위장관 천공가능성이 있다.)
- 6) 호중구수 또는 림프구수 감소 환자, 헤모글로빈 수치감소 환자
- 7) 경증 및 중등도 신장애 환자
- 8) 중증 간장애 환자
- 9) 간질성폐렴 병력이 있는 환자
- 10) 정맥 혈전 색전증의 위험이 있는 환자
- 11) 당뇨병 환자

4. 이상반응

- 1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 가장 흔히 보고된 약물이상반응은 LDL 콜레스테롤 증가(26.0%), 상기도 감염(16.9%) 및 두통(5.2%), 단순 포진(3.2%), 요로 감염(2.9%)이었다. 류마티스 관절염 환자들에서 중대한 폐렴 및 중대한 대상 포진은 흔하지 않게 발생하였다.

2) 약물이상반응 목록

빈도: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ - $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$ - $1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$). 표 1의 빈도는 별도의 명시가 없는 한 류마티스 관절염, 아토피 피부염 및 원형 탈모증 적응증을 대상으로 한 성인에서의 임상 시험 및/또는 시판 후 환경에서의 전체 통합 자료에 근거한다. 적응증 간에 현저한 빈도 차이가 관찰되는 경우, 이들은 표 아래 각주에 제시하였다.

표 1. 약물 이상 반응

| 기관계 분류 | 매우 흔하게 | 흔하게 | 흔하지 않게 |
|-----------------|-----------------------|--|---|
| 감염 | 상기도 감염 | 대상 포진 ^b 단순 포진 위장염 요로 감염 폐렴 ^d 모낭염 ^g | |
| 혈액 및 림프계 장애 | | 혈소판 증가증(600×10^9 cells/L ^{a,d} 초과) | 호중구 감소증(1×10^9 cells/L ^a 미만) |
| 면역계 이상 | | | 얼굴 부종, 두드러기 |
| 대사 및 영양 장애 | 고콜레스테롤혈증 ^a | | 고중성지방혈증 ^a |
| 신경계 장애 | | 두통 | |
| 혈관 장애 | | | 심부정맥혈전증 ^b |
| 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | | | 폐색전증 ^f |
| 위장 장애 | | 오심 ^d 복통 ^d | 게실염 |
| 간담도 장애 | | ALT 증가($3 \times \text{ULN}^{\text{a,d}}$ 이상) | AST 증가($3 \times \text{ULN}^{\text{a,e}}$ 이상) |
| 피부 및 피하 조직 장애 | | 발진 여드름 ^c | |
| 검사치 이상 | | 크레아틴 인산활성효소 증가($5 \times \text{ULN}^{\text{a,c}}$ 초과) | 체중 증가 |

^a 임상실험실적 검사에서 확인된 변화 포함(아래 본문 참조)

^b 대상 포진 및 심부정맥혈전증의 빈도는 류마티스 관절염 임상시험에 근거함.

^c 류마티스 관절염 임상시험에서 여드름 및 크레아틴 인산활성효소 증가($5 \times \text{ULN}$ 초과)의 빈도는 흔하지 않았음.

^d 아토피 피부염 임상시험에서, 오심 및 ALT 증가($3 \times \text{ULN}$ 이상)에 대한 빈도는 흔하지 않았음. 원형 탈모증 임상 시험에서, 복통의 빈도는 흔하지 않았음. 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상 시험에서, 폐렴, 혈소판 증가증($600 \times 10^9 \text{ cells/L}$ 초과)의 빈도는 흔하지 않았음.

^e 원형 탈모증 임상시험에서, $\text{AST} \geq 3 \times \text{ULN}$ 의 빈도는 흔함.

^f 폐 색전증에 대한 빈도는 류마티스 관절염 및 아토피 피부염 임상시험에 근거함.

^g 모낭염이 원형 탈모증 임상시험에서 관찰됨. 이는 일반적으로 모발 재생장과 관련된 두피 부위에 위치함.

3) 특정 약물 이상 반응에 대한 설명

① 위장관 장애

류마티스 관절염 임상시험에서, 치료 경험이 없는 환자에서, 52주까지 오심 빈도는 메토트렉세이트 단독 요법 (6.2%) 또는 이 약 단독 요법 (4.4%)에 비해 메토트렉세이트 + 이 약 병용 요법 (9.3%)에서 더 높았다. 류마티스 관절염, 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상 시험으로부터의 통합 자료에서, 오심은 치료 첫 2주 중에 가장 빈번하였다.

복통의 증례들은 대체로 경증이었으며, 일시적이었으며, 감염성 또는 염증성 위장관 장애와 관련이 없었고, 치료 중단으로 이어지지 않았다.

② 감염

류마티스 관절염, 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상시험으로부터의 통합 자료에서, 대부분의 감염은 경도 내지 중등도였다. 두 용량을 모두 사용한 시험에서, 감염은 4mg, 2mg 및 위약군 환자에서 각각 31.0%, 25.7% 및 26.7% 보고되었다. 류마티스 관절염 임상 시험에서, 메토트렉세이트와 병용 투여한 결과, 이 약 단독 투여에 비해 감염 빈도가 증가하였다. 대상 포진의 빈도는 류마티스 관절염에서 흔하였고, 아토피 피부염에서는 매우 드물었으며, 원형 탈모증에서는 흔하지 않았다. 아토피 피부염 임상 시험에서 이 약 투여군에서 위약군에 비해 항생제 치료가 요구되는 피부 감염이 더 적게 발생하였다.

이 약 투여 시 중대한 감염의 발생률은 위약과 유사하였다. 중대한 감염의 발생률은 장기간 노출 시 안정적으로 유지되었다. 임상 시험 프로그램에서 이 약 사용시 중대한 감염의 전체 발생률은 100 환자-년당 류마티스 관절염에서 3.2, 아토피 피부염에서 2.1, 원형 탈모증에서 0.8이었다. 중대한 폐렴 및 중대한 대상포진은 류마티스 관절염 환자들에서 흔하지 않게 발생하였다.

③ 간 아미노전이효소 상승

16주 동안 연장된 시험들에서 혈중 ALT 및 AST 활성의 용량 의존적 증가가 보고되었다. 평균 ALT/AST 상승은 시간의 경과에 따라 안정적으로 유지되었다. 간 트랜스아미나제 상승 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 을 나타낸 증례 대부분은 증상이 없었고, 일시적이었다.

류마티스 관절염 환자들에서 이 약을 메토트렉세이트와 같은 잠재적으로 간독성이 있는 약물과 병용 투여했을 때, 이러한 상승의 빈도가 증가하였다.

④ 지질 상승

류마티스 관절염, 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상시험으로부터의 통합 자료에서, 이 약 투여는 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤 및 고밀도 지단백(HDL) 콜레스테롤을 비롯한 지질 파라미터의 용량 의존적 증가와 관련되어 있었다. LDL/HDL 비율에는 변화가 없었다. 상승은 12주에 관찰되었고, 그 이후 류마티스 관절염에 대한 장기 연장 시험을 포함하여 베이스라인보다 높은 수치에서 안정적으로 유지되었다. 아토피 피부염 및 원형 탈모증 환자들에서 제52주까지 평균 총 및 LDL 콜레스테롤이 증가하였다. 류마티스 관절염 임상 시험에서, 이 약 투여로 중성지방이 용량 의존적으로 증가하였다. 아토피 피부염 및 원형 탈모증 임상 시험에서 중성 지방 수준은 증가하지 않았다.

LDL 콜레스테롤 상승은 스타틴 요법에 대한 반응으로, 치료 전 수준으로 감소하였다.

⑤ 크레아틴 인산활성효소(Creatine Phosphokinase, CPK)

이 약 투여로 CPK가 용량 의존적으로 증가하였다. 평균 CPK는 제4주에 증가하였고, 이후 베이스라인보다 더 높은 수치를 유지하였다. 적응증들간에, $5 \times \text{ULN}$ 를 초과한 CPK 상승을 나타낸 대부분의 증례들은 일시적이었으며, 치료 중단이 요구되지 않았다.

임상시험들에서, 횡문근융해증 확인 증례는 없었다.

⑥ 호중구 감소증

평균 호중구 수는 제4주에 감소하였으며, 시간의 경과에 따라 베이스라인에 비해 더 낮은 수치를 안정적으로 유지하였다. 호중구 감소증과 중대한 감염 발생 사이에 뚜렷한 상관성은 없었다. 그러나, 임상시험에서 $ANC < 1 \times 10^9$ cells/L인 경우 치료가 중지되었다.

⑦ 혈소판 증가증

평균 혈소판 수의 용량 의존적 증가가 관찰되었으며, 시간이 지남에 따라 베이스라인보다 높은 수치로 안정적으로 유지되었다.

4) 소아

① 소아 특발성 관절염

소아 특발성 관절염 환자 대상으로 수행된 위약 대조, 이중 눈가림 임상 시험에서 2세 이상에서 18세 미만의 환자 중 총 220명이 이 약에 노출되었고, 이는 약 326 환자-년의 노출을 의미한다.

이 약의 권장용량을 투여받은 소아 환자(n=82)에서, 두통이 매우 흔했으며(11%, 9/82명), 호중구 감소증($1,000\text{cells}/\text{mm}^3$ 미만)(2.4%, 1/42명), 폐 색전증(1.2%, 1/82명)이 흔했다.

② 소아 아토피 피부염

소아 아토피 피부염 환자 대상으로 수행된 위약 대조, 이중 눈가림 임상 시험에서 2세 이상에서 18세 미만의 환자 중 총 466명이 이 약에 노출되었고, 이는 약 534 환자-년의 노출을 의미한다.

이 약의 권장용량을 투여받은 소아 환자(n=120)에서, 성인과 비교하여 호중구감소증($1,000\text{cells}/\text{mm}^3$ 미만)이 흔하게(1.7%, 2/120명) 발생하였다.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

류마티스관절염 환자에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 1,181명을 대상으로 실시한 류마티스 관절염에 대한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 37.09%(438/1,181명, 총 663건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

| 발현빈도 | 기관계 | 중대한 약물이상반응 2.03%(24/1,181명, 30건) | 예상하지 못한 약물이상반응 8.89%(105/1,181명, 128건) |
|------|-------------|-------------------------------------|---|
| | 감염 및 기생충 감염 | 폐렴, 요로 감염 | 질 감염 |
| | | | |

| | | | |
|--------------------|-----------------|---|--|
| 흔하지 않게(0.1~1% 미만) | 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | 폐 색전증 | 노작성 호흡 곤란 |
| | 전신장애 및 투여부위 병태 | - | 안면 부종, 무력증, 발열, 흉통 |
| | 각종 위장관 장애 | - | 소화불량, 설사, 변비, 구내염, 구토 |
| | 각종 신경계 장애 | - | 어지러움 |
| | 피부 및 피부 조직 장애 | - | 탈모, 소양증, 습진, 피부 미란 |
| | 대사 및 영양 장애 | - | 이상 지질 혈증 |
| | 혈액 및 림프계 장애 | - | 빈혈, 백혈구 감소증 |
| | 임상 검사 | - | 적혈구 수 감소 |
| | 근골격 및 결합조직 장애 | - | 근육통 |
| | 각종 심장 장애 | | 두근거림 |
| 드물게(0.01%~0.1% 미만) | 감염 및 기생충 감염 | 세균성 관절염, 연조직염, 패혈증, 위장염 | 연조직염, 사지 농양, 세균성 관절염, 맥락 망막염, 패혈증, 백선 감염, 무좀 |
| | 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | 노작성 호흡 곤란, 간질성 폐 질환, 기질성 폐렴, 폐경색, 호흡 부전 | 알레르기성 기관지염, 만성 기관지염, 기침, 간질성 폐 질환, 기질성 폐렴, 구인두 통증, 폐 경색, 폐 종괴, 호흡 부전 |
| | 전신 장애 및 투여부위 병태 | 무력증, 만성 질환 | 만성 질환, 피로, 전신 부종, 국소 부종, 병감(권태), 말초 부종, 말초 종창 |
| | 각종 신경계 장애 | 뇌경색 | 뇌경색, 미각 이상, 졸림 |
| | 혈액 및 림프계 장애 | 호중구 감소증, 혈소판 감소증 | 림프구 감소증, 혈소판 감소증 |
| | 각종 위장관 장애 | 오심 | 복부 불편감 |
| | 간담도 장애 | 간염 | - |
| | 임상 검사 | 혈액 삼투압 농도 감소 | 혈액 삼투압 농도 감소, C-반응 단백질 증가, 헤모글로빈 감소 |
| | 대사 및 영양 장애 | 전해질 불균형 | 식욕 감소, 전해질 불균형 |
| | 근골격 및 결합조직 장애 | 근육통 | 근육 연축, 근골격 경직, 활액막염 |
| | 피부 및 피부 조직 장애 | - | 혈관 부종, 수포, 피부 병변, 두드러기성 피부염 |
| | 각종 심장 장애 | - | 심방세동, 심부전, 심실 기외수축 |
| | 간담도 장애 | - | 간염, 간의 장애, 지방간염 |
| | 각종 정신 장애 | - | 불안, 우울한 기분, 우울증 |
| | 신장 및 요로 장애 | - | 무뇨증, 만성 신장병, 배뇨 곤란 |
| | 각종 눈 장애 | - | 시야 흐림 |
| | 각종 혈관 장애 | - | 림프 부종 |

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 266명의 아토피피부염 환자를 대상으로 실시한 시판후 조사 결과, 이상 사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 21.80% (58/266명, 총 73건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

| | | 중대한 약물이상반응 (0.38% (1/266명, 1건)) | 예상하지 못한 약물이상반응 (5.64% (15/266명, 16건)) |
|-----------------------|------------------|------------------------------------|--|
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 각종 위장관 장애 | - | 복부불편감 |
| | 피부 및 피하 조직 장애 | - | 안드로겐 유전성 탈모, 아토피 피부염, 다형성 홍반, 반동성 아토피 피부염, 피부 탈락 |
| | 전신 장애 및 투여 부위 병태 | - | 홍통, 상태악화 |
| | 감염 및 기생충 감염 | - | 연조직염, 헤르페스 습진, 잠복결핵, 전풍 |
| | 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | - | 호흡곤란 |
| | 각종 신경계 장애 | 경동맥 폐색 | 경동맥 폐색 |
| | 간담도 장애 | - | 비-알코올성 지방간 |

5. 일반적 주의

1) 혈액학적 이상

임상시험에서는 1% 미만의 환자에서 절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC) 1×10^9 cells/L 미만, 절대 림프구 수(Absolute Lymphocyte Count, ALC) 0.5×10^9 cells/L 미만 및 헤모글로빈 8g/dL 미만이 보고되었다.

일상적인 환자 관리 동안에 ANC 1×10^9 cells/L 미만, ALC 0.5×10^9 cells/L 미만 또는 헤모글로빈 8g/dL 미만이 관찰된 환자에서는 치료를 시작해서는 안 되며, 치료를 일시 중단해야 한다.

류마티스 관절염이 있는 고령 환자에서 림프구 증가증 위험이 증가하였다. 드물게 림프구증식성 장애의 증례가 보고되었다.

2) 바이러스 재활성화

임상시험에서, 헤르페스 바이러스 재활성화(예, 대상 포진, 단순 포진) 증례를 포함하는 바이러스 재활성화가 보고되었다. 류마티스 관절염 임상시험에서 대상 포진은 과거에 전통적 합성 및 생물학적 DMARDs 치료를 받은 이력이 있는 만 65세 이상의 환자에게서 더 흔하게 보고되었다. 대상 포진이 발생하는 경우, 해소될 때까지 이 약 투여를 일시 중단해야 한다.

이 약 투여를 시작하기 전에 임상 가이드라인에 따라 바이러스성 간염에 대한 스크리닝을 실시해야 한다. 활동성 B형 또는 C형 간염의 증거가 있는 환자는 임상시험에서 제외되었다. C형 간염 항체에 양성이지만 C형 간염 바이러스 RNA에 음성인 환자는 참여가 허용되었다. B형 간염 표면 항원의 검출 없이 B형 간염 표면 항체 및 B형 간염 핵 항체가 있는 환자 또한 참여가 허용되었으며, 이들은 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV) DNA 발현에 대하여 모니터링 되어야 한다. HBV DNA가 검출되는 경우, 치료 중지가 필요한지 결정하기 위하여 간 분야 전문의와 상의해야 한다.

3) 예방접종

이 약 투여 환자에서 생백신의 접종 반응에 대하여 이용 가능한 자료는 없다. 이 약 투여 기간 중 또는 이 약 투여 직전 생백신, 약독화 백신을 투여하는 것은 권장되지 않는다. 이 약을 시작하기 전, 모든 환자들, 특히 소아 환자의 경우, 현재 예방접종 가이드라인에 따라 모든 예방접종을 완료하는 것이 권고된다.

4) 지질

이 약을 투여한 소아 및 성인 환자에서 혈액 지질 파라미터의 용량 의존적 증가가 보고되었다. 성인에서는 스타틴 요법을 통해, LDL 콜레스테롤 상승이 치료 전 수준으로 감소하였다. 이 약 투여 시작 후 약 12주 시점에 소아 및 성인 환자 모두에서 지질 파라미터를 평가해야 하며, 그 이후 고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다.

5) 간 아미노전이효소 상승

이 약을 투여한 환자들에서 혈중 ALT(alanine transaminase) 및 AST(aspartate transaminase)의 용량 의존적 상승이 보고되었다.

임상시험에서, 정상 상한(upper limit of normal, ULN) 5배 이상 및 10배 이상의 ALT(alanine transaminase) 및 AST(aspartate transaminase) 상승이 보고되었다. 류마티스 관절염 임상시험에서, 이 약 단독 요법에 비해 메토트렉세이트와 병용 시 간 아미노전이효소 상승 빈도가 증가하였다.

일상적인 환자 관리 동안에 ALT 또는 AST 증가가 관찰되고 약인성 간 손상이 의심되는 경우, 이러한 진단이 배제될 때까지 이 약 투여를 일시 중단해야 한다.

6) 정맥 혈전색전증

심부정맥혈전증과 폐색전증의 발생이 이 약을 투여중인 환자에게서 보고되었다.

심혈관계 또는 악성종양 위험요인이 있는 환자는 기존 치료제에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 경우에 한하여 이 약을 사용하여야 한다.

이 약은 심혈관계 또는 악성종양 위험요인 외의 알려진 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험요인이 있는 환자에게 주의하여 투여되어야 한다. 심혈관계 또는 악성종양 위험요인 외의 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험요인에는 정맥 혈전 색전증(VTE) 병력, 대수술 진행 중인 환자, 거동 불가, 복합 호르몬 피임약 또는 호르몬 대체 요법의 사용, 그리고 선천적 혈액응고 장애 등이 포함된다.

이 약을 투여받는 환자들은 정맥 혈전 색전증(VTE) 위험의 변화를 평가하기 위해 주기적으로 재평가되어야 한다.

정맥 혈전 색전증(VTE)의 징후와 증상이 있는 환자를 즉시 평가하고, 용량이나 적응증에 관계없이 정맥 혈전 색전증(VTE)이 의심되는 환자는 이 약의 투여를 중단한다.

7) 임상실험실적 검사

표 2. 실험실 검사치 및 모니터링 지침

| 실험실 검사치 | 조치 | 모니터링 지침 |
|----------------|---|---|
| 지질 파라미터 | 고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따라 환자를 관리해야 한다. | 치료 시작 후 12주, 이후 고지질혈증에 대한 국제 임상 가이드라인에 따름 |
| 절대 호중구 수 (ANC) | $ANC < 1 \times 10^9$ cells/L인 경우에는 치료를 중단해야 하며, 이 수치를 상회하여 ANC가 회복되면 치료를 재개할 수 있다. | 치료 시작 전후의 일상적 환자 관리에 따름 |
| 절대 림프구 수 (ALC) | $ALC < 0.5 \times 10^9$ cells/L인 경우에는 치료를 중단해야 하며, 이 수치를 상회하여 ALC가 회복되면 치료를 재개할 수 있다. | |
| 헤모글로빈(Hb) | $Hb < 8g/dL$ 인 경우에는 치료를 중단해야 하며, 이 수치를 상회하여 Hb가 회복되면 치료를 재개할 수 있다. | |
| 간 아미노전이효소 | 약인성 간 손상이 의심되면 치료를 일시 중단해야 한다. | |

8) 면역억제제

상가적 면역억제 위험을 배제할 수 없으므로, 생물학적 항류마티스제제(DMARDs), 생물학적 면역조절제 또는 다른 야누스 키나제(JAK) 억제제를 병용하지 않는다.

류마티스 관절염 및 소아 특발성 관절염에서 메토트렉세이트를 제외한 강력한 면역억제제(예, 아자티오프린, 타크로리무스, 사이클로스포린)와 병용 관련된 자료는 제한적이며, 이러한 병용 요법을 사용할 때에는 주의를 기울여야 한다.

아토피 피부염 및 원형 탈모증에서 사이클로스포린 또는 다른 강력한 면역억제제와의 병용은 연구되지 않았으며, 권장되지 않는다.

9) 악성종양

면역조절제는 림프종을 포함하여 악성종양의 위험을 증가시킬 수 있다.

이 약을 포함한 JAK 억제제를 투여 중인 환자에서 림프종과 기타 악성종양이 보고되었다.

모든 환자, 특히 피부암의 위험인자가 있는 환자들은 주기적인 피부 검진이 권고된다.

10) 과민반응

시판 후 경험에서, 이 약 투여와 관련 있는 과민반응이 보고되었다. 중대한 알레르기 반응 또는 아나필락시스 반응이 나타나면 이 약의 투여를 즉시 중단한다.

11) 게실염

임상 시험 및 시판 후 출처로부터 게실염 및 위장관 천공의 증례가 보고되었다. 이 약은 게실 질환이 있는 환자 및 특히 게실염의 위험 증가와 관련된 병용 약물(비스테로이드성 소염제, 코르티코스테로이드 및 아편 유사제)을 만성적으로 투여 받고 있는 환자들에게 주의하여 사용해야 한다. 새로운 복부 징후 및 증상이 발현된 환자들은 게실염 또는 위장관 천공의 조기확인을 위해 즉시 평가되어야 한다.

12) 운전 및 기계조작에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계조작에 대한 영향이 없거나 미미하다.

13) 당뇨 치료 환자에 대한 투여

당뇨약 투여 환자에서 이 약 등 JAK 억제제 투여 시작 후 저혈당증 사례가 보고되었다. 저혈당증 사례 발생 시 당뇨약 용량 조절이 필요할 수 있다.

6. 상호작용

1) 약력학적 상호작용

① 면역억제제: 생물학적 항류마티스제제(DMARDs), 생물학적 면역조절제 또는 다른 야누스 키나제(JAK) 억제제와의 병용은 연구되지 않았다. 류마티스 관절염 및 소아 특발성 관절염에서, 이 약 임상시험에서는 아지티오프린, 타크로리무스 또는 사이클로스포린과 같은 강력한 면역억제제와 이 약의 병용이 제한적이었으며, 상가적 면역억제 위험을 배제할 수 없다. 아토피 피부염 및 원형 탈모증에서, 사이클로스포린 또는 다른 강력한 면역억제제와 병용은 연구되지 않았으며, 권장되지 않는다.

2) 다른 의약품이 이 약의 약동학에 영향을 미칠 가능성

① 수송체(Transporters)

시험관 내(in vitro)에서, 이 약은 유기 음이온 수송체(organic anionic transporter, OAT)3, P-당단백질(P-glycoprotein, Pgp), 유방암 저항성 단백질(breast cancer resistance protein, BCRP), 그리고 다제 및 독성 물질 배출 단백질(multidrug and toxic extrusion protein, MATE)2-K의 기질이다. 임상 약리 시험에서, 프로베네시드(저해 가능성이 강한 OAT3 저해제) 투여 시 이 약의 t_{max} 또는 C_{max} 변화 없이 $AUC_{(0-\infty)}$ 가 약 2배 증가하였다. 따라서, 프로베네시드와 같이 강한 저해 가능성이 있는 OAT3 저해제를 투여 중인 환자에서 이 약의 권장 용량은 절반으로 줄여져야 한다. 저해 가능성이 더 적은 OAT3 저해제를 이용한 OAT3의 임상 약리 시험은 수행되지 않았다. 전구체인 레플루노미드는 약한 OAT3 저해제인 테리플루노미드로 빠르게 전환되므로 이 약의 노출을 증가시킬 수 있다. 이에 대한 상호작용 연구가 수행되지 않았기 때문에, 레플루노미드 또는 테리플루노미드가 이 약과 병용될 때 주의가 요구된다. OAT3 저해제인 이부프로펜 및 디클로페낙의 병용사용은 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으나, 이들의 OAT3 저해 능력은 프로베네시드에 비해 작으므로 임상적으로 관련된 상호작용은 기대되지 않는다. 이 약을 사이클로스포린(Pgp/BCRP 저해제) 또는 메토틱렉세이트(OATP1B1, OAT1, OAT3, BCRP, MRP2, MRP3, 및 MRP4를 비롯한 여러 수송체의 기질)와 병용 투여 시, 이 약 노출에 임상적으로 의미 있는 영향은 없었다.

② 사이토크롬 P450 효소

시험관 내(in vitro)에서, 이 약은 사이토크롬 P450 효소(CYP)3A4의 기질이지만, 10% 미만의 용량이 산화를 통해 대사된다. 임상 약리 시험에서, 이 약을 케토코나졸(강한 CYP3A 저해제)과 병용 투여 시 임상적으로 의미 있는 상호작용은 없었다. 이 약을 플루코나졸(중등도 CYP3A/CYP2C19/CYP2C9 저해제) 또는 리팜피신(강한 CYP3A 유도제)과 병용 투여 시 이 약 노출에 임상적으로 의미 있는 변화는 없었다.

③ 위 pH 조절제

오메프라졸을 이용한 위 pH 증가는 이 약 노출에 임상적으로 유의한 영향이 없었다.

3) 이 약이 다른 의약품의 약동학에 영향을 미칠 가능성

① 수송체(Transporters)

시험관 내(in vitro)에서, 이 약은 OAT1, OAT2, OAT3, 유기 양이온 수송체(organic cationic transporter, OCT) 2, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, MATE1 및 MATE2-K를 임상적으로 관련있는 농도에서의 저해제가 아니다. 이 약이 임상적으로 관련성이 있는 OCT1 저해제일 수 있으나, 현재는 임상적으로 유의한 상호작용이 예상될 수 있는 특정 OCT1기질은 알려져 있지 않다. 임상 약리 시험에서, 이 약을 디곡신(Pgp 기질) 또는 메토틱렉세이트(몇몇 수송체의 기질)와 병용 투여 시 노출에 대한 임상적으로 의미 있는 영향은 없었다.

② 사이토크롬 P450 효소

임상 약리 시험에서, 이 약을 CYP3A 기질인 심바스타틴, 에치닐 에스트라디올, 또는 레보노르게스트렐과 병용 투여 시 이들 약물의 약동학(PK)에 임상적으로 의미 있는 변화는 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

JAK/STAT 경로는 세포 부착 및 세포 극성에 관여하는 것으로 나타났으며, 이는 초기 배아 발생에 영향을 미칠 수 있다. 임부에서 이 약 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물 시험에서는 생식 독성이 나타났다(13. 전문가를 위한 정보 4) 비임상 안전성 자료 항 참조). 이 약은 랫드 및 토끼에서 기형을 유발하였다. 이 약이 임부에 더 높은 용량으로 투여될 경우 자궁 내 태아의 골격 발생에 유해한 영향을 미칠 수 있음을 암시한다.

이 약을 임신 중에 사용해서는 안 된다. 가임 여성은 이 약 투여 중에, 그리고 치료 후 적어도 1주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약 투여 중에 환자가 임신하는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 부모에게 알려야 한다.

2) 수유부

바리시티닙/대사물이 사람의 모유로 이행하는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 이용 가능한 동물 약력학/독성학 자료는 이 약이 유즙으로 분비되는 것을 보여주었다. 신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없으며, 수유 중에 이 약을 사용해서는 안 된다. 소아에서 모유 수유의 유익성 및 여성에서 치료의 유익성을 고려하여, 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지에 대한 여부를 반드시 결정해야 한다.

3) 생식능

동물 시험에 의하면, 이 약의 투여는 치료 중 여성의 생식능을 감소시킬 가능성이 있지만, 수컷 정자형성에 대한 영향은 없었다.

8. 소아에 대한 투여

2세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료는 없다.

18세 미만의 소아 원형 탈모 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 이용 가능한 자료는 없다.

9. 고령자에 대한 투여

65세 또는 75세 이상의 연령은 이 약의 노출(C_{max} 및 AUC)에 영향이 없으나, 75세 이상의 고령자에서는 이 약에 대한 안전성 및 유효성 정보는 제한적이다.

10. 과량투여 시의 처치

임상시험에서, 성인 환자에 최대 40mg의 단회 용량 및 10일간 일일 최대 20mg의 다회 용량이 용량 제한 독성 없이 투여되었다. 특정 독성은 발견되지 않았다. 건강한 지원자에서 40mg 단회 투여의 약동학 자료에 의하면, 투여 용량의 90% 이상이 24시간 이내에 소실될 것으로 예상된다. 과량투여 시, 약물 이상 반응의 징후 및 증상에 대하여 환자를 모니터링 하는 것이 권장된다. 약물 이상 반응이 발생한 환자는 적절한 치료를 받아야 한다.

11. 적용상의 주의

정제를 삼킬 수 없는 소아 환자의 경우, 이 약을 물에 분산시켜 투여할 수 있다. 이 약은 물에만 분산시켜야 한다. 복용에 필요한 갯수의 정제만 분산시킨다.

- 온전한 정제를 상온의 물 5~10mL와 함께 용기에 넣고 부드럽게 저어 분산시킨다. 정제가 분산되어 흐린 연분홍 현탁액이 될 때까지 최대 10분이 소요된다. 일부 침전물이 발생할 수 있다.

- 정제가 분산되면, 다시 한번 부드럽게 저어서 전체 현탁액을 즉시 복용한다.

- 용기를 상온의 물 5~10mL로 헹구고 전체 헹굼액을 즉시 복용한다.

이 약을 물에 분산시켰을 때 상온에서 최대 4시간까지 안정하다.

어떤 이유로든 전체 현탁액을 복용하지 않은 경우, 추가로 복용하지 않고 다음 투여 일정까지 기다린다.

12. 보관 및 취급상의 주의

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.