

사용상의주의사항

1. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 부형제에 과민한 환자
- 2) 강한 혹은 중간 CYP2D6 저해제와 강한 혹은 중간 CYP3A 저해제를 함께 복용하고 있는 CYP2D6 중간(IM) 혹은 빠른(EM) 대사자인 환자
- 3) 강한 CYP3A 저해제를 복용하고 있는 CYP2D6 중간(IM) 또는 느린 대사자(PM)인 환자
- 4) CYP2D6 초고속 대사자(ultra-rapid metaboliser, URM) 혹은 불확정 대사자(indeterminate metaboliser)인 환자
- 5) CYP2D6 중간(IM) 혹은 느린 대사자(PM)인 모든 중증도의 간 장애 환자
- 6) CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 중등도(Child-Pugh Class B) 또는 중증(Child-Pugh Class C)의 간 장애 환자
- 7) CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 경증의 간 장애 환자(Child-Pugh Class A)가 강한 또는 중간 CYP2D6 저해제를 복용하는 경우
- 8) 갈락토오스 불내인성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 글루코오스-갈락토오스 흡수장애와 같은 드문 유전적 문제가 있는 환자

2. 이상반응

1) 임상시험에서 보고된 이상반응

이 약으로 인해 나타나는 대부분의 이상반응은 가볍고 일시적이며, 가장 빈번하게 나타나는 이상반응은 소화 불량(환자의 약 6%)이다. 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자는 약 2% 이다.

임상시험에서 가장 빈번하게 보고된(0.76%) 중대한 이상반응은 실신이었다. 모든 이상반응은 소인성 위험요인과 관련이 있었고, 혈관미주신경성인 것으로 나타났다. 이러한 증상들로 인해 시험이 중단된 경우는 없었다.

전반적인 약물이상반응 프로파일은 연간 1400명의 치료 노출 자료, 두 건의 pivotal 3상 임상시험의 주요 분석 기간 및 연장 기간, 8년간의 2상 임상시험(Study 304), 그리고 한 건의 3b상 임상시험(EDGE)의 통합된 결과를 기반으로 한다. 위 네 건의 임상시험에서 총 393명의 16-75세 사이의 환자가 이 약을 3.5년 (중간 값, 최대 9.3년) 동안 투여 받았다.

이상반응은 기관분류(System Organ Class)와 빈도에 따라 나열되었다. [매우 흔하게($\geq 1/10$); 흔하게($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$); 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$); 매우 드물게($< 1/10,000$)]. 환자의 2% 이상에서 보고된 모든 이상반응을 표 1.에 나타내었다. 빈도의 구분과 더불어 이상반응을 중증도가 높은 순부터 나열하였다.

표 1. 이상반응 (환자의 2% 이상에서 보고된 이상반응)

각종 신경계 장애	
흔하게	두통*, 어지러움*
각종 심장 장애	
흔하게	심계항진
각종 위장관 장애	
흔하게	소화불량, 상복부 통증*, 설사*, 오심, 변비, 복통*, 위식도 역류 질환, 복부 팽창*, 위염
근골격 및 결합 조직 장애	
흔하게	관절통
전신 장애 및 투여 부위 병태	
흔하게	피로

* 위약대조임상시험 시, 이상반응의 발생률이 이 약 투여군보다 위약 대조군에서 같거나 더 높은 경우

2) 국외 시판 후 조사

이 약의 허가 후 사용 중에 다음과 같은 이상반응이 추가적으로 보고되었다. 이상반응은 자발적으로 보고되었으므로 발현 빈도는 ‘알 수 없음’이다 (이용 가능한 자료로부터 추정할 수 없음).

- 호흡기, 흉곽 및 종격 장애: 기침

3) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 10명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 40.00%(4/10명, 총 10건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 보고되지 않았으며, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	예상하지 못한 약물이상반응 10.00%(1/10명 1건)
--	-----	------------------------------------

매우 흔하게 (10% 이상)	신장 및 요로장애	야간뇨
--------------------	-----------	-----

3. 일반적 주의

1) 치료 시작: CYP2D6 유전형검사

이 약 투여 전, 환자들은 CYP2D6 유전형을 검사하여야 한다.

2) 약물-약물 상호작용

이 약은 강한(예. 파록세틴, 플루옥세틴, 퀴니딘) 혹은 중간(예. 듀록세틴, 테르비나핀) CYP2D6 저해제와 강한(예. 클래리스로마이신, 이트라코나졸) 혹은 중간(예. 에리스로마이신, 플루코나졸) CYP3A 저해제를 함께 복용하고 있는 CYP2D6 중간(IM) 혹은 빠른(EM) 대사자인 환자들, 그리고 강한 CYP3A 저해제를 복용하고 있는 CYP2D6 중간(IM) 또는 느린(PM) 대사자인 환자들에게 투여되어서는 안 된다. 이럴 경우 이 약의 두 가지 주요 대사 과정이 모두 손상되어 이 약의 혈중 농도가 높아질 수 있다. 건강한 피험자들을 대상으로 한 이 약의 Thorough QT(TQT) 시험에서 유의한 QTc 연장은 관찰되지 않았지만, PK/PD 모델링에 근거하였을 때, 예상되는 인체 최고 혈중농도의 11배에서 PR, QRS, QTc 간격의 경미한 증가를 유발할 수 있다고 예측된다.

강한 CYP3A 유도제와 함께 복용할 경우 이 약의 노출이 감소되어 치료 효과가 감소할 수 있으므로 병용투여가 권장되지 않는다.

3) 기존의 심장 병증이 있는 환자

임상시험에서 기존에 심장 병증이 있는 환자에 대한 이 약의 연구는 이루어지지 않았다. 이 약의 혈중 농도가 상당히 높아졌을 때 ECG 간격이 약하게 증가할 것이라 예상되기 때문에, 이 약은 심장질환(울혈성 심부전, 최근의 급성 심근경색증, 서맥, 심차단, 심실부정맥), QT연장증후군이 있는 환자에게는 투여가 권장되지 않으며, 1A형(예. 퀴니딘) 및 3형(예. 아미오다론, 소타롤) 항부정맥약물과의 병용투여를 피해야 한다.

4) 임상반응 모니터링

이전에 치료를 받지 않았던 몇몇 환자들에서 9개월의 치료 후 비장용적 반응과 관련하여 최적의 치료 수준에 못 미치는 결과 (sub-optimal results)가 보고되었다. 이러한 환자들에서는 개선을 위한 모니터링 또는 다른 치료 방법이 고려될 수 있다.

효소대체치료에서 이 약으로 전환한 안정된 상태의 환자들에서는 질병의 안정성을 평가하기 위해 모든 질병 영역에 대해 질병의 경과를 모니터링 (예. 치료 6개월 후 정기적인 모니터링)해야 한다. suboptimal response를 나타내는 환자들은 효소대체치료의 재전환 혹은 다른 치료 방법의 사용이 고려될 수 있다.

5) 이 약이 운전 능력과 기계사용 능력에 미치는 영향은 없거나 무시할 수 있을 정도이다.

4. 상호작용

이 약은 주로 CYP2D6에 의해, 그 다음으로는 CYP3A4에 의해 대사된다. CYP2D6 또는 CYP3A4에 영향을 미치는 성분과 병용투여 하는 경우 이 약의 혈중 농도를 변화시킬 수 있다. 이 약은 in vitro상에서 P-gp와 CYP2D6의 저해활성을 나타내었으므로 P-gp 또는 CYP2D6 기질 성분과 함께 투여 시 그 성분들의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

아래의 성분들이 모든 병용금기 성분을 포함하지는 않으므로, 이 약을 처방할 시에는 이 약과의 약물-약물 상호작용 가능성이 있는 다른 처방 약물들의 설명서를 참고할 것을 권한다.

1) 이 약의 노출을 증가시키는 물질들

이 약은 강한 혹은 중간 CYP2D6 저해제와 강한 혹은 중간 CYP3A 저해제를 함께 복용하고 있는 CYP2D6 중간(IM) 혹은 빠른(EM) 대사자인 환자들, 그리고 강한 CYP3A 저해제를 복용하고 있는 CYP2D6 중간(IM) 또는 느린(PM) 대사자인 환자들에게 투여하면 안 된다. 투여 시 이 약의 혈중 농도가 높아질 수 있다.

① CYP2D6 저해제

중간(IM) 혹은 빠른(EM) 대사자:

느린 대사자가 아닌 환자(non-PM)가 이 약 84 mg을 1일 2회, 강한 CYP2D6 저해제인 파록세틴 30 mg을 1일 1회 함께 반복 복용하였을 때, 이 약의 C_{max} 가 7.3배, AUC_{0-12} 가 8.9배 증가함이 관찰되었다. 중간(IM) 혹은 빠른(EM) 대사자가 강한 CYP2D6 저해제 (예. 파록세틴, 플루옥세틴, 퀴니딘, 부프로피온)를 함께 복용하고 있는 경우, 이 약 84 mg 1일 1회 복용이 고려되어야 한다.

느린 대사자가 아닌 환자(non-PM)가 중간 CYP2D6 저해제 (예. 듀록세틴, 테르비나핀, 모클로베미드, 미라베그론, 시나칼세트, 드로네다론)와 함께 이 약 84 mg을 1일 2회 복용하였을 때, 이 약의 노출이 약 4배 이상 증가될 수 있다. 중간(IM) 혹은 빠른(EM) 대사자에게 중간 CYP2D6 저해제를 함께 투여하는 경우 주의해야 한다.

빠른(EM) 대사자인 경증의 간 장애 환자:

CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 경증의 간 장애 환자가 강한 또는 중간 CYP2D6 저해제를 복용하는 경우 이 약을 복용해서는 안 되고, 약한 CYP2D6 저해제를 복용하는 경우에는 이 약 84 mg 1일 1회 복용을 고려한다.

빠른(EM) 대사자인 중등도 또는 중증의 간 장애 환자:

CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 중등도 또는 중증의 간 장애 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다.

② CYP3A 저해제

중간(IM) 혹은 빠른(EM) 대사자:

느린 대사자가 아닌 환자(non-PM)가 이 약 84 mg을 1일 2회, 강한 CYP3A 저해제인 케토코나졸 400 mg을 1일 1회 함께 반복 복용하였을 때, 이 약의 C_{max} 가 3.8배, AUC_{0-12} 가 4.3배 증가함이 관찰되었다. 다른 강한 CYP3A 저해제 (예. 클래리스로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 코비시스타트, 인디나비어, 로피나비르, 리토나비어, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 티프라나비어, 포사코나졸, 보리코나졸, 텔리스로마이신, 코니밥탄, 보세프레비르)에서도 이와 유사한 결과가 나타날 것이다. 빠른(EM) 대사자에게 강한 CYP3A 저해제를 함께 투여하는 경우 주의해야 한다. 단, 중간 대사자(IM)에게 강한 CYP3A 저해제를 투여해서는 안 된다.

느린 대사자가 아닌 대사자(non-PM)가 중간 CYP3A 저해제(예. 에리스로마이신, 시프로플록사신, 플루코나졸, 딜티아젬, 베라파밀, 아프리피탄트, 아타자나비어, 다루나비어, 포삼프레나비어, 이매티닙, 시메티딘)와 함께 이 약 84 mg을 1일 2회 복용하였을 때, 이 약의 노출이 약 3배 이상 증가될 수 있다. 중간(IM) 혹은 빠른(EM) 대사자에게 중간 CYP3A 저해제를 함께 투여하는 경우 주의해야 한다.

빠른(EM) 대사자인 경증의 간 장애 환자:

CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 경증의 간 장애 환자가 약한, 중간 또는 강한 CYP3A4 저해제를 복용하는 경우에는 이 약 84 mg 1일 1회 복용을 고려한다.

빠른(EM) 대사자인 중등도 또는 중증의 간 장애 환자:

CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 중등도 또는 중증의 간 장애 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다.

느린 대사자(PM):

느린 대사자(PM)가 이 약 84mg을 1일 1회 복용하며 강한 CYP3A 저해제 (예. 케토코나졸, 클래리스로마이신, 이트라코나졸, 코비시스타트, 인디나비어, 로피나비르, 리토나비어, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 티프라나비어, 포사코나졸, 보리코나졸, 텔리스로마이신, 코니밥탄, 보세프레비르)를 함께 복용하였을 때, 이 약의 C_{max} 가 4.3배, AUC_{0-24} 가 6.2배 증가될 수 있다. 느린 대사자(PM)에게 강한 CYP3A 저해제를 투여해서는 안 된다.

느린 대사자(PM)가 이 약 84 mg을 1일 1회 복용하며 중간 CYP3A 저해제 (예. 에리스로마이신, 시프로플록사신, 플루코나졸, 딜티아젬, 베라파밀, 아프리피탄트, 아타자나비어, 다루나비어, 포삼프레나비어, 이매티닙, 시메티딘)를 함께 복용하였을 때, 이 약의 C_{max} 가 2.4배, AUC_{0-24} 가 3.0배 증가될 수 있다. 느린 대사자(PM)에게 이 약과 중간 CYP3A 저해제를 함께 투여하는 것은 권고되지 않는다.

느린 대사자(PM)에게 약한 CYP3A 저해제 (예. 암로디핀, 실로스타졸, 플루복사민, 골든실, 이소니아지드, 라니티딘, 라놀라진)를 함께 투여하는 경우 주의해야 한다.

③ CYP2D6 저해제와 CYP3A 저해제를 동시에 투여하는 경우

중간(IM) 혹은 빠른(EM) 대사자:

느린 대사자가 아닌 환자(non-PM)가 이 약 84mg을 1일 2회 복용하며 강한 혹은 중간 CYP2D6 저해제와 강한 혹은 중간 CYP3A 저해제를 함께 복용하였을 때, 이 약의 C_{max} 가 17배, AUC_{0-12} 가 25배 이상 증가될 수 있다. 중간(IM) 혹은 빠른(EM) 대사자에게 강한 혹은 중간 CYP2D6 저해제와 강한 혹은 중간 CYP3A 저해제를 함께 투여해서는 안 된다.

자몽 제품은 CYP3A를 저해하는 성분을 하나 이상 함유하였으며, 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 자몽이나 자몽 주스의 섭취는 피해야 한다.

2) 이 약의 노출을 감소시키는 물질들

① 강한 CYP3A 유도제

느린 대사자가 아닌 환자(non-PM)가 이 약 127 mg을 1일 2회, 리팜피신 (강한 CYP3A 유도제 및 P-gp 유출운반자) 600 mg을 1일 1회 함께 반복 복용하였을 때, 이 약의 노출이 약 85% 감소되었다. 느린 대사자 (PM)가 이 약 84 mg을 1일 2회, 리팜피신 600 mg을 1일 1회 함께 반복 복용하였을 때, 이 약의 노출이 약 95% 감소되었다. 중간(IM), 빠른(EM), 느린(PM) 대사자에게 강한 CYP3A 유도제 (예. 리팜피신, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부틴, 세인트존스워트)와 이 약을 함께 투여하는 것은 권고되지 않는다.

3) 이 약에 의해 노출이 증가되는 물질들

① P-gp 기질

P-gp 기질인 디곡신 0.25 mg을 1회 투여하며 이 약 127 mg을 1일 2회 함께 투여하였을 때 디곡신의 C_{max} 가 1.7배, AUC_{last} 가 1.5배 증가되었다. P-gp 기질 (예. 디곡신, 콜키신, 다비가트란, 페니토인, 프라바스타틴)인 약물의 용량을 낮추는 것이 필요하다.

② CYP2D6기질

CYP2D6 기질인 메토프로롤 50 mg을 1회 투여하며 이 약 127 mg을 1일 2회 함께 반복 투여하였을 때 메토프로롤의 C_{max} 가 1.5배, AUC가 2.1배 증가되었다. CYP2D6 기질인 약물의 용량을 낮추는 것이 필요하다. 이러한 약물로는 특정 항우울제(삼환계 항우울제(예. 노르트리프틸린, 아미트리프틸린, 이미프라민, 데시프라민)), 페노티아진, 덱스트로메토르판, 아토목세틴이 포함된다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성에게 이 약을 사용한 자료는 매우 제한적이다. 동물 시험에서는 생식독성과 관련된 직접적 혹은 간접적 영향이 관찰되지 않았다. 예방차원에서 임신 동안 이 약을 투여하지 않는 것이 권고된다.

2) 수유부

이 약 혹은 이 약의 대사체가 사람의 유즙으로 분비되는지는 알 수 없다. 동물에서의 약동학/독성학 시험에서 이 약이 유즙으로 분비되었다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 아이에 대한 수유의 유익성과 수유부에 대한 약물의 유익성을 고려하여 수유를 중단할지 투약을 중단할지 판단해야 한다.

3) 생식능력

랫드에서 실험하였을 때 고환에 대한 영향과 정자발생에 대한 가역적인 억제 현상이 발견되었다. 사람에서의 영향에 관해서는 알려져 있지 않다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 피험자는 임상시험에 제한적으로 모집되었다. 고령자와 더 젊은 피험자 간의 안전성, 유효성 프로파일에 유의한 차이점은 발견되지 않았다.

8. 간 장애 환자에 대한 투여

CYP2D6 중간(IM) 혹은 느린 대사자(PM)인 모든 중증도의 간 장애 환자 및 CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 중등도 간 장애 환자 또는 중증의 간 장애 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다.

CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 경증의 간 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으며, 이 약 84 mg을 1일 2회 투여한다.

CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 경증의 간 장애 환자가 CYP2D6 또는 CYP3A4 저해제와 이 약을 병용 투여하는 경우, 효소 억제와 해당 저해제의 효능에 의한 효과의 정도에 따라 이 약의 혈장 농도가 보다 높아질 수 있다.

CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 경증의 간 장애 환자가 강한 또는 중간 CYP2D6 저해제를 복용하는 경우 이 약을 복용해서는 안 된다. CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 경증의 간 장애 환자가 약한 CYP2D6 저해제 또는 강한, 중간 또는 약한 CYP3A4 저해제를 복용하는 경우에는 이 약 84 mg 1일 1회 복용을 고려한다.

9. 신 장애 환자에 대한 투여

CYP2D6 빠른(EM), 중간(IM) 혹은 느린 대사자(PM)인 말기 신 장애 환자 및 CYP2D6 중간(IM) 혹은 느린 대사자(PM)인 경증, 중등도 또는 중증의 신 장애 환자에서의 자료가 제한되어 있으므로 이 약의 투여를 권고하지 않는다.

CYP2D6 빠른 대사자(EM)인 경증, 중등도, 중증의 신 장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으며, 이 약 84 mg을 1일 2회 투여한다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 최고 혈중 농도는 건강한 피험자를 대상으로 한 임상 1상 용량 증가 시험에서 1형 고셔병(GD1) 환자의 권장 용량보다 약 21배 높은 용량으로 투여하였을 때 관찰되었다. 최고 혈중 농도(정상 치료 상태의 59배)에서 피험자는 평형장애, 저혈압, 서맥, 오심, 구토를 동반한 어지럼증을 경험하였다.

급성 과량투여 시, 환자를 주의 깊게 관찰하고 대증요법과 보조치료를 실시해야 한다.