

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약, 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자

2. 이상반응

1) 임상시험

A4250-005 임상시험은 두 가지 용량(40 mcg/kg 및 120 mcg/kg)의 1일 1회 투여에 대한 무작위, 이중맹검, 위약대조, 24주 시험이다. 26명의 환자가 다음 중 한 가지 용량을 투여받을 수 있도록 무작위 배정되었다.

이 약 40 mcg/kg/일 (n=23)

이 약 120 mcg/kg/일 (n=19)

위약 (n=20)

표1은 A4250-005 임상시험에서 2% 이상으로 보고된 이상반응 중 위약을 투여받은 환자보다 높은 빈도로 보고된 이상반응이 요약되어 있다. 가장 흔하게 보고된 이상반응은 설사, 간 기능 검사 이상, 구토, 복통 및 지용성 비타민 부족이었다.

[표 1] 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자에서 발생한 이상반응

이상반응	위약 N=20 n (%)	이 약 40 mcg/kg/day N=23 n (%)	이 약 120 mcg/kg/day N=19 n (%)
모든 이상반응	17 (85%)	19 (23%)	16 (84%)
설사	2 (10%)	9 (39%)	4 (21%)
아미노산 전이효소 증가 (ALT, AST)	1 (5%)	3 (13%)	4 (21%)
구토	0	4 (17%)	3 (16%)
복통	0	3 (13%)	3 (16%)
혈중 빌리루빈 증가	2 (10%)	3 (13%)	2 (11%)
지용성 비타민 부족(A, D, E)	1 (5%)	0	3 (16%)
비장 비대	0	0	2 (11%)
담석증	0	0	1 (5%)
탈수	0	0	1 (5%)
골절	0	1 (4%)	0

A4250-008 임상시험은 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 1형, 2형 및 3형 환자에서의 라벨 공개, 단일군, 72주 시험이다. 생후 4개월에서 25세 사이(중앙값 3년 7개월)의 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자를 대상으로 이 약을 1일 1회 120 mcg/kg 용량으로 투여하였다. 모두 79명의 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 환자가 등록되었으며, A4250-005 임상시험에서 56명이 재등록하였으며, 23명의 환자가 새로

등록하였다. 이상반응은 A4250-005 임상시험과 유사하였다. 이 약의 치료 일시 중지로 이어진 가장 흔하게 발생한 이상반응은 한 가장 흔한 간 기능 검사 이상(ALT, AST, 직접 및 총 빌리루빈 증가)이었다. A4250-008 임상시험에서 이 약의 치료를 중단한 12명의 환자 중 1명이 담도 우회술을 받았으며, 다른 환자가 간 이식을 받았다. 두 환자 모두 이 약의 치료에 반응하지 않아 소양증을 견딜수 없어 외과적 중재를 수행하였다.

2) 선별된 이상반응에 대한 기술

위장관 이상반응 (약물관련 이상반응)

두 임상시험(A4250-005, A4250-008)에서 설사는 가장 흔한 위장관 약물이상반응이었다. 설사, 출혈성 설사 및 부드러운 대변의 이상반응은 대부분의 사례가 5일 이하로 짧게 지속되었다. 대부분의 설사 약물이상반응의 중증도는 경증에서 중등도였으며 심각하지 않았다. 설사로 인한 용량 감량, 치료 일시중단, 치료 중단이 보고되었으며, 일부 환자에서는 설사로 인해 정맥 또는 경구 수액 치료가 필요했다.

기타 흔히 보고된 위장관 이상반응으로는 구토와 복통(상복부 통증, 하복부 통증 포함)이 있었으며, 모두 중대하지 않았고, 중증도는 경증에서 중등증이었으며, 일반적으로 용량 제한적이지 않았다.

간담도 장애

가장 흔한 간 관련 이상반응은 혈액 빌리루빈 증가, AST 증가, ALT 증가였다. 대부분의 이상반응 중증도는 경증~중등증이었다. 간기능 검사 수치 증가로 인한 치료 일시중단 사례가 PFIC 환자에서 이 약으로 치료 중 관찰되었다. 또한 대부분의 ALT, AST 및 빌리루빈 수치 변동은 환자 연령대에서 흔한 기저질환 및 간헐적인 동반 바이러스성 또는 감염성 질환으로 인해 발생했으므로 간기능 검사 모니터링이 권장된다.

대사 및 영양 장애

장 내로의 담즙산 분비 감소와 흡수 장애로 인해, PFIC 환자는 지용성 비타민 결핍 위험이 있다. 이 약의 장기 치료 동안 비타민 수치 감소가 관찰되었으며, 대부분의 환자는 적절한 비타민 보충요법에 반응했다. 이러한 사례들은 중증도에서 경증이었으며 이 약의 투여 중단으로 이어지지 않았다.

3. 일반적 주의

1) 장간순환: 이 약의 작용 기전은 담즙산의 장간 순환과 담도관으로의 담즙염 수송을 유지하는 것이다. 담도관으로의 담즙염 수송을 포함하여, 위장관 운동 또는 담즙산의 장간 순환을 손상시키는 상태, 투약 또는 외과적 시술은 이 약의 효능을 감소시킬 가능성이 있다. 이러한 이유로, 예를 들어 담즙염 배출 펌프(BSEP) 단백질의 기능이 완전 결여 또는 부족한 진행성 가족성 간내 담즙 정체(PFIC) 2형 중 BSEP3 하위 유형을 가진 환자는 이 약에 반응하지 않을 것이다.

2) 설사: 이 약을 복용할 때 흔한 약물이상반응으로 설사가 보고되었다. 설사는 탈수로 이어질 수 있기에, 설사 에피소드 동안 수분을 적절히 공급할 수 있도록 환자를 정기적으로 모니터링 하여야 한다 ('2. 이상반응'항 참조). 지속적인 설사가 발생하는 경우, 치료 일시중단 또는 치료 중단이 필요할 수 있다.

3) 간기능검사: 이 약을 투여 받은 환자에서 간효소(ALT, AST) 및 혈중 빌리루빈 수치의 상승이 관찰되었다. 이 약 치료 시작 전 모든 환자에서 간 기능 검사를 하고, 표준 임상 지침에 따라 모니터링하는 것을 권장한다. 간 기능 검사 수치 증가 환자와 중증 간 장애 환자(Child-Pugh C)의 경우 모니터링을 더 자주하는 것을 고려한다. 비대상성 간경화 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다. 보상성 간경화 또는 문맥 고혈압 환자의 경우 더 자주 모니터링하고 간 기능 저하가 발생하면 이 약의 투여를 중단한다.

4) 지용성 비타민 흡수: 이 약의 치료를 시작하기 전, 모든 환자는 표준 임상 진료 지침에 따른 모니터링 및 지용성 비타민 수치(비타민 A, D 및 E)와 국제 표준화 비율(INR)의 평가가 권장된다. 지용성 비타민 결핍으로 진단된 경우, 비타민 보충요법을 처방해야 한다. 지용성 비타민 보충에도 지용성 비타민 결핍이 지속되거나 악화되는 경우 유익성과 위해성을 고려하여 이 약의 영구적 투여 중단을 고려해야 한다.

5) 지용성 의약품: 이 약의 치료는 지용성 의약품의 흡수에 영향을 미칠 수 있다('4. 약물상호작용' 및 '5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여' 항 참조).

4. 약물상호작용

1) 수송체 매개 상호작용

이 약은 배출 수송체 P-당단백질(P-gp)의 기질이다. 건강한 성인 시험대상자에서 강력한 P-당단백질(P-gp) 억제제인 이트라코나졸의 병용 투여는, 이 약 7,200 mcg 단위 용량의 혈장 노출을 약 50~60% 증가시켰다. 이 증가는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주된다. 잠재적으로 관련성이 있는 다른 수송체 매개 상호작용은 생체 외에서 확인되지 않았다('9. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 특성' 항 참조).

2) 시토크롬 P450 매개 상호작용

생체 외 시험에서 이 약은 CYP 효소를 유도하지 않았으나, CYP3A4/5의 억제제인 것으로 나타났다('9. 전문가를 위한 정보' 중 '2) 약동학적 특성' 항 참조).

건강한 성인 임상시험대상자에서 이 약의 병용 사용은 경구 미다졸람 (CYP3A4 기질)의 곡선하 면적(AUC)을 30% 감소시켰으며, 1-OH-미다졸람 노출을 20% 미만으로 감소시켰으나, 이는 임상적으로 관련이 없는 것으로 간주된다.

우르소데옥시콜산(UDCA) 및 리팜피신과의 상호작용 연구는 수행하지 않았다.

건강한 성인 여성을 대상으로 수행된 에티닐 에스트라디올(EE)(0.03 mg) 및 레보노르게스트렐(LVN)(0.15 mg)이 포함된 친유성 복합 경구 피임약과의 상호작용 시험에서, 이 약과 병용투여는 레보노르게스트렐(LVN)의 곡선하면적(AUC)에 영향을 미치지 않았고 에티닐 에스트라디올(EE)의 곡선하면적(AUC)을 17% 감소시켰으나, 이는 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 판단된다. 기타 친유성 제품과의 상호작용연구는 수행되지 않았다,

임상 시험에서 이 약을 투여받은 일부 환자에서 지용성 비타민 수치 감소가 관찰되었다. 지용성 비타민 수치를 모니터링 하여야 한다(‘3. 일반적 주의’ 항 참조).

3) 담즙산 결합 수치

이 약을 복용하기 4시간 전 또는 후에 담즙산 결합 수치(예, 콜레스티라민, 콜레세벨람, 또는 콜레스티폴)를 복용한다. 담즙산 결합 수치는 장관 내에서 이 오데빅시바트와 결합하여 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다.

4) 소아 집단

소아 환자에 대한 상호작용 연구는 수행되지 않았다. 성인과 소아 집단 사이의 차이는 예상되지 않는다.

5. 임부, 수유부 및 가임여성에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 한 이 약의 사용에 대한 자료는 제한적이거나 없다. 동물 시험에서 생식 독성이 나타났다(‘9. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘3) 비임상 안전성 자료’ 항 참조). 이 약은 임부 및 피임을 하지 않는 가임여성에게 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사체가 모유로 분비되는지의 여부는 알려져 있지 않다. 이 약이 동물의 유즙으로 분비되는지는 정보가 충분하지 않다(‘9. 전문가를 위한 정보’ 중 ‘3) 비임상 안전성 자료’ 항 참조).

신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 소아에 대한 모유 수유의 유익성과 수유부에 대한 치료의 유익성을 고려하여, 모유 수유를 중단할 것인지 또는 이 약의 치료를 중단/중지할 것인지 결정하여야 한다.

3) 가임여성

가임여성은 이 약으로 치료받는 동안 효과적인 피임법을 사용하여야 한다. <삭제>

4) 생식능력

사람을 대상으로 한 생식능력 자료는 없다. 동물 시험에서는 수태능 또는 생식에 대하여 직접적 또는 간접적인 어떠한 영향을 나타내지 않았다('9. 전문가를 위한 정보' 중 '3) 비임상 안전성 자료'항 참조).

6. 소아에 대한 투여

생후 3개월 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 과량 투여 시의 처치

과량 투여는 이 약의 알려진 약력학적 효과의 과잉으로 주로 설사 및 위장관 영향과 같은 증상이 나타날 수 있다.

임상 시험에서 건강한 시험대상자에게 투여한 이 약의 최대 용량은 단회 투여로 10,000 mcg이었으며, 유해한 결과는 없었다.

과량투여한 경우, 환자는 증상에 따라 치료받아야 하고, 필요에 따라 지지 요법을 시작하여야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 시야와 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 차광을 위해 원래의 용기에 보관하며, 30 °C 이상에서 보관하지 않는다.
- 3) 유효기간이 지난 약은 사용하지 않는다.
- 4) 이 약을 폐수 또는 생활 폐기물을 통해 버리지 않아야 한다. 더 이상 사용하지 않는 약의 폐기 방법은 약사에게 문의한다. 이러한 조치는 환경을 보호하는 데 도움이 된다.