

오바지오[®] 필름코팅정 14밀리그램(테리플루노마이드) Aubagio film-coated tablet 14mg (Teriflunomide)

전문의약품 희귀의약품

젠자임코리아



[원료약품분량]

1 정 (155.0mg) 중

- 유효성분: 테리플루노마이드(별규) 14.0mg
- 첨가제(타르색소): 인디고카르민알루미늄레이크
- 첨가제(동물유래): 유당수화물(소, 젓과 위 내막)
- 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이청색, 옥수수전분, 전분글리콜산나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스

[성상]

연한 청색에서 파스텔 청색을 띤 오각형의 필름코팅정

[효능효과]

재발형 다발성 경화증의 재발 빈도 감소 및 장애 지연

[용법용량]

이 약의 권장 용량은 1일 1회 14mg 경구투여이다. 이 약은 물과 함께 씹지 말고 삼켜야 한다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있다.

경증에서 중등도의 간장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에게는 투여하지 않는다.

투석을 실시하지 않는 경증, 중등도 및 중증의 신장애 환자에게 용량조절은 필요하지 않다. 투석을 실시하는 중증의 신장애 환자에서는 이 약을 평가하지 않았으므로, 이 약을 투여하지 않는다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

- 1) 이 약의 주성분은 반감기가 길기 때문에 투약을 중지한 후에도 이상반응이 나타나거나 지속될 수 있다. 심각한 이상반응이 발생하거나 다른 어떤 이유로 체내에서 이 약을 제거해야 하는 경우, 가속소실과정에 따른다.(‘4. 일반적 주의’항 참고)

2) 모니터링('4. 일반적 주의'항 참고)

치료시작 전 아래 항목에 대한 검사를 실시한다.

- 혈압
- 알라닌 아미노전이효소 (ALT/SGPT)
- 전혈구수, 감별 백혈구 및 혈소판 수 포함

치료 기간 동안 아래 사항에 대해 모니터링한다.

- 혈압
- 알라닌 아미노전이효소 (ALT/SGPT)
- 증상 및 징후(예, 감염)에 따라 전혈구수 측정

2. 다음의 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 주성분 및 부형제에 과민성인 환자
- 2) 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh class C)
- 3) 임신부, 이 약 치료 기간 또는 중단 후에도 혈장 농도가 0.02mg/L 이상일 경우 확실한 피임을 하고 있지 않아 임신의 가능성이 있는 여성. 치료 시작 전 임신한 여성은 반드시 제외시켜야 한다.
- 4) 수유부
- 5) 중증의 면역결핍 상태의 환자 (예, 후천성 면역결핍 증후군)
- 6) 유의하게 골수 기능이 저하된 환자 또는 유의한 빈혈, 백혈구 감소증, 중성구 감소증, 저혈소판증이 있는 환자
- 7) 중증의 활성 감염이 있는 환자
- 8) 투석을 실시하는 중증의 신장애 환자(투여 경험이 없음)
- 9) 중증의 저단백혈증 (예, 신증후군 상태)
- 10) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 드물게 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 이상반응

4개의 위약 대조 임상시험(7mg 투여군 1,045명, 14mg 투여군 1,002명) 및 1개의 활성약 대조 임상시험 (7mg 및 14mg 투여군 110명)에서 총 2,267명의 환자(7mg 투여군 1,155명, 14mg 투여군 1,112명)가 약 672일 간(중간 기간 값) 이 약을 1일 1회 경구투여 받았다.

이 약은 레프루노미드의 주요 대사체이다. 류마티스 관절염 또는 건선 관절염에 사용된 레프루노미드의 안전성 프로파일은 다발성 경화증에서 이 약 투여와 관련이 있을 것으로 예상된다.

위약대조 임상시험의 분석은 이 약을 1일 1회 투여한 환자 2,047명의 자료에 근거하고 있다. 이 안전성 분석 집단에서, 가장 흔하게 보고된 이 약 투여군의 이상반응은 두통, 설사, ALT 상승, 구역, 탈모였다. 일반적으로 두통, 설사, 구역, 탈모는 경증에서 중등도 였으며, 일시적이었고 투약 중단을 야기하는 경우는 드물었다.

위약 대조 임상에서 보고된 이상반응 중, 이 약 7mg 또는 14mg 투여군에서 위약군에 비하여 1% 이상 더 빈번하게 발생한 이상반응은 다음 표와 같다. 빈도는 다음과 같이 정의하였다: 매우 흔하게 (10% 이상), 흔하게 (1% 이상, 10% 미만), 흔하지 않게 (0.1% 이상, 1% 미만), 드물게 (0.01% 이상, 0.1% 미만), 매우 드물게 (0.01% 미만), 알 수 없음(시판 후 경험 자료이므로 추정할 수 없음). 각 빈도군에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순서대로 나열되었다.

a “4. 일반적 주의” 참고

* 시판후경험 자료에 근거함

| 기관 구분 | 매우 흔하게 (≥ 10%) | 흔하게 (< 10%, ≥ 1%) | 흔하지 않게 (< 1%, ≥ 0.1%) | 매우 드물게 (< 0.01%) | 알 수 없음 |
|--------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|---------------------|---|
| 감염 | | 인플루엔자 상기도 감염 요로감염 기관지염 부비동염 인두염 방광염 바이러스성 위장염 구강 헤르페스 치아 감염 후두염 족부백선 | | | 패혈증을 포함하는 중증 감염 ^a |
| 혈액 및 림프 기관 이상 | | 중성구 감소증 빈혈 | 경증의 저혈소판 증 (혈소판 100G/L미만) | | |
| 면역계 이상 | | 경증의 알러지 반응 | | | 아나필락시스 및 혈관부종을 포함 하는 과민반응 (즉각적인 또는 지연된) |
| 정신계 이상 | | 불안 | | | |
| 신경계 이상 | 두통 | 지각이상 좌골신경통 손목굴 증후군 | 지각과민 신경통 말초신경병증 | | |
| 심장계 이상 혈관이상 | | 심계항진 고혈압 | | | |
| 호흡계, 가슴 및 종격 이상 | | | | | 간질성 폐질환 [*] |
| 위장관계 이상 | 설사 구역 | 상복부통증 구토 치통 | | | 체장염, 구내염 |
| 간담도계 이상 | ALT(알라닌-아 미노 전이효소) 상승 | GGT(감마-글루타 밀 전이효소) 증가 AST(아스파라진산 -아미노 전이효소) 증가 | | | 급성 간염 [*] |
| 피부 및 피하 조직 이상 | 탈모 | 발진 여드름 | | | 중증피부반응 ^a 손발톱질환 [*] |
| 근골격계 및 결합조직 이상 | | 근골격계 통증 근육통 관절통 | | | |
| 신장 및 방광 이상 | | 빈뇨 | | | |

| 기관 구분 | 매우 흔하게 (≥ 10%) | 흔하게 (< 10%, ≥ 1%) | 흔하지 않게 (< 1%, ≥ 0.1%) | 매우 드물게 (< 0.01%) | 알 수 없음 |
|-------------------|----------------------|---|--------------------------|---------------------|--------|
| 생식기계 및 유방 이상 | | 월경과다 | | | |
| 일반적 이상 및 투여 부위 이상 | | 통증 | | | 무력증* |
| 조사 | ALT(알라닌-아미노 전이효소) 상승 | GGT(감마-글루타밀 전이효소) 증가 AST(아스파라진산-아미노 전이효소) 증가 체중 감소 중성구 수 감소 백혈구 수 감소 혈중크레아티닌 농도 증가 | | | |
| 상해, 중독 및 합병증 | | | 외상 후 통증 | | |

1) 탈모

탈모는 머리카락 조직 변화와 관련이 있거나 없는 머리카락 가늘어짐, 머리카락 밀도 감소, 머리카락 빠짐으로 보고되었으며, 이 약 14mg 투여군에서 13.9%, 위약 투여군에서 5.1%가 보고되었다. 대부분의 사례는 광범위 하거나 전반적으로 두피에 나타나는 것으로 기록되어 있으며 (완전한 머리카락 빠짐은 보고되지 않음), 이 약 14mg 투여군에서 나타난 139건 중 121건 (87.1%)의 환자는 대부분 첫 투여 6개월 동안 발생했으며 회복되었다. 탈모로 인한 투여 중단은 이 약 14mg 투여군에서 1.3% 나타났으며 위약 투여군에서는 0.1%로 나타났다.

2) 간 영향

위약 대조 임상시험 기간 동안 아래와 같은 내용이 보고되었다.

| ALT 상승 (실험실적 자료에 근거) | | |
|------------------------------|-----------------|-----------------------|
| 기저치 | 위약 (N=997) | 이 약 14mg (N=1,002) |
| >3 ULN (정상치의 상한치) | 66/994 (6.6%) | 80/999 (8.0%) |
| >5 ULN | 37/994 (3.7%) | 31/999 (3.1%) |
| >10 ULN | 16/994 (1.6%) | 9/999 (0.9%) |
| >20 ULN | 4/994 (0.4%) | 3/999 (0.3%) |
| ALT >3 ULN 및 총빌리루빈 >2 ULN | 5/994 (0.5%) | 3/999 (0.3%) |

아미노전이효소의 경도의 증가, ALT의 ULN의 3배 이하 증가는 위약 대비 이 약 투여군에서 더 빈번

하게 나타났다. ULN 3배를 초과하는 증가 빈도는 군간 차이가 없었다. 아미노전이효소의 증가는 대부분 치료 첫 6개월 내에 발생했으며 치료 중단 후 회복되었다. 회복 시간은 몇 개월에서 몇 년까지 다양하였다.

3) 혈압에 대한 영향

위약대조 시험에서 아래와 같은 결과를 보였다.

- 이 약 14mg 투여군의 19.9%, 위약 투여군의 15.5%에서 수축기 혈압이 140mmHg를 초과하였다.
- 이 약 14mg 투여군의 3.8%, 위약 투여군의 2.0%에서 수축기 혈압이 160mmHg를 초과하였다.
- 이 약 14mg 투여군의 21.4%, 위약 투여군의 13.6%에서 이완기 혈압이 90mmHg를 초과하였다.

4) 감염

위약대조 임상시험에서 심각한 감염의 증가(이 약 14mg 투여군 2.7%, 위약 투여군 2.2%)는 발견되지 않았다. 중대한 기회 감염은 각 군에서 0.2%로 나타났다. 시판 후 조사에서 패혈증을 포함한 중증 감염으로 인한 치명적인 사례가 보고되었다.

5) 호흡기계 영향

급성 간질성 폐렴을 포함한 간질성 폐질환이 시판후 경험에서 보고되었다.

6) 혈액학적 영향

백혈구 수의 평균 감소(기저치 수치에서 15% 미만, 주로 중성구, 림프구의 감소)가 위약 대조 임상에서 관찰되었으며, 몇몇 환자에서는 더 큰 감소가 나타났다. 기저치로부터의 평균 백혈구 수 감소는 첫 6주 동안 나타났으며, 시간이 지남에 따라 감소된 수치(기저치로부터 15% 미만 감소)로 안정화되었다. 적혈구 (2% 미만) 및 혈소판 (10% 미만) 수에 대한 영향은 덜 뚜렷하였다.

7) 말초신경병증

위약대조 임상시험에서, 다발신경병증과 단일신경병증 (예, 손목굴 증후군)을 포함한 말초신경병증이 이 약 투여군에서 더 빈번하게 보고되었다. 주요 위약대조 임상시험에서, 신경 전도 시험에 의해 확진된 말초신경병증의 발생률은 이 약 14mg 투여군에서 1.9% (898명 중 17명), 위약 투여군에서 0.4% (898명 중 4명)로 나타났다. 이 약 14mg 투여군 중 말초신경병증 환자 5명이 투여를 중단하였다. 이 중 4명의 환자에서 투여 중단 후 회복이 보고되었다.

8) 양성 및 악성 종양, 기타

임상시험에서 이 약으로 인한 종양 증가의 위험이 나타나지 않았다. 종양 위험, 특히 림프구증식 이상은 일부 면역계에 영향을 미치는 다른 약물의 사용에 의해 증가하였다. (계열 효과)

9) 중증의 피부반응

테리플루노마이드 시판 후 조사 결과, 중증의 피부반응 사례가 보고되었다.(4. 일반적 주의 항 참고)

4. 일반적 주의

1) 테리플루노마이드의 가속소실과정

테리플루노마이드는 혈중에서 느리게 소실된다. 가속소실과정 없이는 0.02 mg/L 미만의 혈중농도에 도달하기 까지 평균적으로 8개월이 소요되며 약물 청소율에 대한 개개인의 차이로 인해 2년까지 소요되기도 한다. 이 약의 투여를 중단한 이후 어느 때나 가속소실과정은 시작할 수 있다. 소실은 아래

의 두 가지 과정 중 어느 것으로도 가속화된다.

·콜레스티라민을 11일간 1일 3회, 1회 8g씩 투여한다. 만약 1일 3회 콜레스티라민 8g 투여시 내약성이 좋지 않을 경우에는 콜레스티라민을 1일 3회, 1회 4g씩 투여할 수 있다.

·활성탄가루를 11일간 매 12시간마다 50g씩 경구투여한다.

2) 간에 대한 영향

간 효소의 증가는 이 약 투여군에서 관찰되었다. 이는 대부분 치료 시작 6개월 이내에 나타났다.

간 효소는 이 약 투여 개시 전 평가되어야 하며, 첫 투여 6개월간은 매 2주마다, 이후에는 8주마다 실시하거나 임상적으로 설명되지 않는 구역, 구토, 복통, 피로, 식욕부진, 또는 황달, 그리고/또는 진한 소변과 같은 증상 및 징후가 나타났을 때 실시한다. ALT(sGPT)가 정상치의 2~3배 증가하였을 때에는 매주 모니터링을 실시하여야 한다. 이 약의 치료는 간 손상이 의심될 경우 중단되어야 하며, 증가된 간 효소 수치가 3배 ULN보다 큰 것으로 확정된 경우 이 약 치료 중단을 고려해야 한다. 간 질환의 기왕력이 있는 환자에서 간 효소 수치 증가의 위험이 증가되며, 이 약 투여 시 간 질환의 신호를 면밀히 모니터링 해야 한다.

상당한 양의 알코올을 섭취하는 환자의 경우 주의를 요한다.

이 약은 단백결합률이 높은 약물이며 결합은 알부민의 양에 의존적인 점을 감안할 때, 비결합 혈장 테리플루노마이드 농도는 저단백혈증 환자의 경우 증가할 것으로 예상된다 (예, 신증후군). 이 약은 중증의 저단백혈증 환자에서 사용해서는 안된다.

3) 혈압

혈압의 증가가 이 약 투여 중 나타났다. 이 약으로 치료를 시작하기 전 혈압을 측정하고 이후에도 주기적으로 측정한다. 상승된 혈압은 이 약으로 치료받기 전 및 치료받는 동안 적절히 관리되어야 한다.

4) 감염

중증의 활성감염이 있는 환자의 경우 회복될 때까지 치료의 시작을 지연시켜야 한다.

이 약에 대한 위약대조시험에서 심각한 감염의 증가가 관찰되지는 않았으나, 중대한 감염이 나타났을 경우 이 약의 면역 조절 영향을 감안하여, 치료의 중단을 고려해야 하며, 치료 재개 시 위험-이익에 대한 재평가를 해야한다. 긴 반감기 때문에, 콜레스티라민이나 활성탄으로 가속소실과정을 진행하는 것을 고려할 수 있다.

이 약을 투여 받는 환자에게 감염의 증상이 나타날 경우 의료진에 보고하도록 안내하여야 한다. 급성 또는 만성 감염의 활성상태에 있는 환자는 감염에서 회복될 때까지 이 약으로 치료를 시작해서는 안된다.

결핵 스크리닝을 임상시험에서 체계적으로 실시하지 않았기 때문에, 잠재된 결핵 감염 환자의 이 약에 대한 안전성에 대해서는 알려진 바가 없다. 결핵 스크리닝에서 양성반응이 나온 환자에게는 이 약으로 치료를 시작하기 이전에 표준의료지침에 따라 치료한다.

5) 호흡기계 반응

시판후경험에서 급성 간질성 폐렴을 포함한 간질성폐질환이 보고되었다. 모약물인 레프루노미드로 치료받는 동안 간질성 폐질환 및 기저 간질성 폐질환의 악화가 보고되었다. 간질성 폐질환은 치명적일 수 있으며 다양한 임상증상에 대한 치료 중 어느 시점에나 급성으로 나타날 수 있다.

기침과 호흡곤란 같은 폐의 증상이 새롭게 나타나거나 악화되면 발열의 유무와 관계없이 투여 중단의 원인이 될 수 있으며 적절한 추가 조사가 필요할 수 있다. 투약 중단이 필요할 경우 가속소실과정의 시작을 고려한다.

6) 혈액학적 영향

백혈구 수치의 기저치 대비 15% 이하의 평균 감소가 관찰되었다. 예방책으로 감별 백혈구 수 및 혈소판 수치를 포함한 전혈구수가 이 약 치료 개시 전 확인되어야 하며, 전혈구수는 치료 중 임상적 증상 및 징후(예, 감염)에 따라 평가해야 한다.

골수기능 저하 또는 골수기능 억제의 위험이 있는 환자 뿐만 아니라 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증의 기왕력이 있었던 환자는 혈액학적 이상의 위험이 증가한다. 혈액학적 이상이 발생했을 경우에는, 혈중 테리플루노마이드 수치를 감소시키는 가속소실과정을 고려해야 한다.

범혈구감소증을 포함한 중증의 혈액학적 반응이 나타났을 경우 이 약 및 병용투여하는 골수억제 약물은 반드시 중단해야 하며 테리플루노마이드 가속소실과정을 고려해야 한다.

7) 피부반응

시판후 조사에서 스티븐-존슨 증후군과 독성표피괴사를 포함하는 중증의 피부반응 사례가 드물게 보고되었다. 레프루노마이드를 투여받는 환자에게서 드레즈증후군이 매우 드물게 보고되었다.

퀘양성 구내염이 나타난다는 경우에는, 이 약을 이용한 치료를 중단해야 한다. 중증의 전신 주요 피부반응(스티븐-존슨 증후군과 독성표피괴사-리엘증후군)의 의심이 되는 피부 그리고/또는 점막 반응이 발견될 경우, 이 약 및 다른 연관 가능성이 있는 치료를 중단하고 가속소실과정을 즉시 시작한다. 이들 사례가 나타난 환자들에게는 이 약을 다시 투여하지 않는다.

8) 말초신경장애

말초신경장애가 이 약을 투여받은 환자에서 보고되었다. 대부분은 투약 중단 후 개선되었으나, 최종 결과는 다양하게 나타났다: 몇몇 환자는 신경장애가 회복되었으나 몇몇 환자에서는 증상이 지속되었다. 이 약 투여 시 확정된 말초신경장애 증상이 나타난 경우 이 약의 투여를 중단하는 것을 고려하고 가속소실과정을 시작한다.

9) 백신

2건의 임상시험에서 이 약이 투여되는 동안 활성화되지 않은 새로운 항원에 대한 백신(1차 백신) 또는 회상 항원(재노출)에 대한 백신 투여시의 안전성 및 유효성이 확인되었다. 하지만 생백신으로 접종할 경우 감염의 위험이 증가하므로 피해야 한다.

10) 면역억제제 또는 면역조절제제와의 병용투여

이 약물의 모약물인 레프루노마이드와의 병용투여는 권장하지 않는다.

다발성경화증을 치료하는데 쓰이는 항악성종양제 또는 면역억제 치료제와의 병용투여에 대해서는 평가된 바 없다. 인터페론 베타, 글라티라머 아세테이트와 이 약과 병용투여 시 1년 동안의 안전성에 대한 연구에서는 어떤 특이적인 사항도 밝혀진 것이 없었으나, 이 약 단독투여에 비해 이상반응의 비율이 높았다. 다발성 경화증을 치료하는데 이들 약물의 조합에 대한 장기간의 안전성은 확립되지 않았다.

11) 이 약의 투여 전환

나탈리주맙의 긴 반감기 때문에 이 약을 즉시 투여 시작했을 경우 나탈리주맙 투여 중단 후에도 2-3개월까지 병용 노출 및 그에 따른 병용 면역 효과가 나타날 수 있다.

핀골리모드의 반감기에 근거했을 때, 혈액으로부터의 소실을 위해 6주간의 투여 공백 기간이 필요하고, 투여 중단 후 림프구가 정상 범위로 돌아오기 위해 1-2개월의 기간이 필요하다. 이 기간 동안 이 약의 투여를 시작하게 되면 핀골리모드와의 병용 노출을 야기하며, 이는 면역계에 상가 작용을

나타내게 되고 주의를 요한다.

다발성 경화증 환자에서, 14mg 반복투여 후 중간 반감기는 약 19일이다. 만약 이 약의 중단을 결정하게 되면, 이 반감기의 5배의 기간 중(약 3.5개월, 몇몇 환자에서는 더 길 수 있다)에 다른 약물 투여 시 병용 노출을 야기하게 된다. 이는 면역계에 상가 작용을 나타내게 되므로 주의를 요한다.

12) 운전 및 기계 사용에 대한 영향

이 약의 운전 및 기계 사용에 대한 영향은 없거나 미미하다.

모약물인 레프루노미드에서 보고된 어지러움 같은 이상반응의 경우, 환자의 집중력이나 적절한 반응에 장애가 될 수 있다. 이러한 경우 운전이나 기계 사용은 삼가야 한다.

5. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 약동학적 상호작용

테리플루노마이드의 대사기전은 일차적으로 가수분해, 부차적으로 산화과정이다.

가. 강력한 cytochrome P450 (CYP)와 전달체 유도제

리팜피신(CYP2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A 유도제, P-당단백질(P-gp) 유출 전달체 및 유방암 저항 단백질(BCRP)의 유도제)의 반복 병용투여 (22일간 600mg 1일 1회)와 테리플루노마이드(70mg 단회 투여)의 병용 시, 테리플루노마이드의 노출이 약 40% 감소하였다. 리팜피신과 다른 강력한 CYP 및 전달체 유도제, 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, St John's Wort는 테리플루노마이드 투여 시 주의해서 투여해야 한다.

나. 콜레스티라민 또는 활성탄

가속 소실을 위한 것이 아니라면 테리플루노마이드를 투여받는 환자에게 콜레스티라민 또는 활성탄을 투여하지 않는 것이 권장된다. 콜레스티라민 또는 활성탄을 투여함에 따라 테리플루노마이드의 빠르고 유의한 감소를 야기하기 때문이다. 이는 테리플루노마이드의 장관 순환 그리고/또는 위장관계 투석 중단에 기인하는 것으로 보인다,

2) 테리플루노마이드가 다른 약물에 미치는 약동학적 상호작용

가. CYP2C8 기질에 대한 이 약의 영향: 레파글리니드

이 약의 반복투여 시, 평균 레파글리니드의 Cmax와 AUC가 약 1.7배, 2.4배 증가하였다. 이는 이 약이 생체 내에서 CYP2C8의 억제제로 작용하고 있음을 시사한다. 따라서 CYP2C8로 대사되는 약물, 예를 들어 레파글리니드, 파클리탁셀, 피오글리타존 또는 로시글리타존과 이 약을 병용투여하는 환자의 경우 주의해야 한다.

나. 경구용 피임제에 대한 이 약의 영향: 0.03mg 에티닐에스트라디올과 0.15mg 레보노르게스트렐
이 약의 반복투여 시 평균 에티닐에스트라디올의 Cmax와 AUC0-24가 1.58배, 1.54배 증가하였으며 레보노르게스트렐의 Cmax와 AUC0-24는 1.33배, 1.41배 증가하였다. 이 약으로 인한 경구용 피임제의 유효성에 대한 부정적인 영향이 예상되지는 않으나, 이 약과 경구용 피임제를 병용투여하는 경우 약의 종류와 용량에 대한 고려가 필요하다.

다. CYP1A2 기질에 대한 이 약의 영향: 카페인

이 약의 반복투여 시 카페인(CYP1A2의 기질)의 평균 Cmax와 AUC가 약 18%와 55% 감소하였다. 이는 이 약이 생체 내에서 CYP1A2의 약한 유도제로 작용함을 시사한다. 그러므로 이 약을 CYP1A2로 대사되는 약물(돌록세틴, 알로세트론, 테오필린, 티자니딘과 같은)과 병용투여할 경우 이들 약물의 유효성이 감소할 수 있으므로, 주의가 요구된다.

라. 와파린에 대한 이 약의 영향

이 약의 반복투여 시 S-와파린의 약동학에 영향은 없었으며, 이는 이 약이 CYP2C9의 유도제 또는 저해제가 아님을 시사한다. 그러나 이 약과 와파린을 병용투여 하였을 때 와파린을 단독 투여했을

때와 비교하여 국제정상화비율(INR: international normalized ratio) 피크가 25% 감소하였다. 그러므로 와파린과 이 약을 병용투여할 경우에는 INR을 면밀히 추적하고 관찰할 것을 추천한다.

마. 유기음이온 전달체 3(OAT3) 기질에 대한 이 약의 영향

이 약의 반복투여 시 세파클러의 평균 Cmax와 AUC가 각각 1.43배, 1.54배 증가하였으며, 이는 이 약이 OAT3의 생체 내 저해제임을 시사한다. 따라서 이 약과 세파클로, 벤질페니실린, 시프로플록사신, 인도메타신, 케토프로펜, 푸로세미드, 시메티딘, 메토티렉세이트, 지도부딘과 같은 OAT3의 기질인 물질과 병용투여 시 주의가 요구된다.

바. BCRP 그리고/또는 유기 음이온 전달체 폴리펩타이드 B1과 B3 (OATP1B1/B3)의 기질에 대한 이 약의 영향

이 약의 반복투여 시 로수바스타틴의 평균 Cmax와 AUC가 각각 2.65배, 2.51배 증가하였다. 그러나 혈장 로수바스타틴의 농도 증가가 HMG-CoA 환원효소 활성에 영향을 주지는 않았다. 로수바스타틴의 경우 이 약과 병용투여할 경우, 50%의 용량 감소를 추천한다. 다른 BCRP(예, 메토티렉세이트, 토포테칸, 설파살라진, 다우노루비신, 독소루비신)과 OAPT 계열 특히 HMG-CoA 환원효소 저해제(예, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 메토티렉세이트, 나테글리니드, 레파글리니드, 리팜피신)와의 병용투여 시 주의를 요한다. 환자의 약물에 대한 과다 노출의 증상 및 징후에 대해 면밀히 모니터링을 해야 하고, 이들 약물의 용량 감소를 고려해야 한다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부

임신한 여성을 대상으로 이 약을 사용한 자료는 제한적이다. 동물시험에서는 생식기계 독성을 보였다. 이 약을 임신한 여성에게 투여할 때에는 심각한 최기형성을 야기할 수 있다. 임신한 여성에게 이 약은 금기이다.

임신의 가능성이 있는 여성은 치료기간 그리고 치료 후 이 약의 혈장 농도가 0.02 mg/L 이상인 한 효과적인 피임을 해야 한다. 이 기간 동안 담당 의사와 피임을 중단하거나 바꾸는 계획에 대해 상의해야 한다.

환자는 월경의 시작이 연기되거나 임신을 의심할 만한 다른 이유가 있을 때에는 의료진에게 임신검사를 즉시 의뢰할 수 있도록 조언을 받아야 한다. 만약 임신검사 결과가 양성인 경우, 환자와 의료진은 태아에 미칠 위험에 대해 논의해야 한다. 월경이 지연된 첫 번째 달에 가속소실과정을 통하여 혈중 테리플루노마이드의 농도가 급속히 감소된다면 이 약으로 인한 태아에 대한 위험도 줄어들 수도 있다.

이 약으로 치료받고 있는 환자가 임신을 원할 경우, 이 약의 투여를 중단하고 농도를 0.02 mg/L 아래로 더 빠르게 낮추기 위해 가속소실과정을 진행할 것을 추천한다.

만약 가속소실과정을 진행하지 않을 경우, 이 약의 혈장 농도는 평균 8개월간 0.02 mg/L 이상을 유지할 것이며, 몇몇 환자의 경우 0.02 mg/L 미만에 이르기까지 2년까지도 소요될 수 있다. 따라서 임신을 시도하기 전에 이 약의 혈장 농도를 반드시 측정해야 하며, 이 약의 혈장 농도가 0.02 mg/L 미만으로 측정되었을 경우 최소한 14일 간격을 두고 다시 한번 확인한다. 두 번의 결과가 모두 0.02 mg/L 미만일 경우 태아에 대한 위험은 없는 것으로 예상된다.

이 약을 투여한 남성을 매개로 한 배태자 독성의 위험은 낮은 것으로 여겨진다.

동물시험에서 수태능에 대한 영향을 미치는 결과는 나타나지 않았다. 비록 사람에서의 자료는 부족하지만, 남성이나 여성의 수태능에 대한 영향이 예상되지 않는다.

2) 수유부

동물시험에서 이 약이 유즙으로 분비되었다. 따라서 수유하는 여성에게 이 약을 투여해서는 안된다.

3) 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자에 대한 투여

이 약을 65세 이상의 고령자에 투여할 경우, 안전성 및 유효성에 대한 자료가 충분하지 않기 때문에 주의를 기울여야 한다.

7. 과량투여 시의 처치

1) 증상

이 약에 대한 과량 투여 또는 해독에 대해 사람에서의 경험은 없다. 건강한 피험자들에게 14일간 이 약을 1일 70mg 투여 하였을 때 안전성 프로파일은 다발성 경화증 환자에서의 이상반응과 일관되었다.

2) 처치

임상적으로 유의한 과량투여 또는 독성이 나타난 경우, 콜레스티라민 또는 활성탄으로 가속소실과정을 시작하는 것을 추천한다. 추천하는 소실 과정은 콜레스티라민을 11일간 1일 3회, 1회 8g씩 투여하는 것이다. 만약 1일 3회 콜레스티라민 8g 투여의 내약성이 좋지 않을 경우에는 1일 3회 콜레스티라민 4g을 투여하는 방법이 사용될 수 있다. 다른 방법으로 콜레스티라민을 사용할 수 없을 때, 활성탄가루를 11일간 1일 2회, 1회 50g씩 경구투여한다. 또한 내약성의 이유가 있을 경우, 콜레스티라민이나 활성탄을 반드시 연속적으로 투여할 필요는 없다.

포장단위: 28 정

저장방법: 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

사용기한: 외부포장참조

제 조 자: Sanofi Winthrop Industrie, France, 56 route de Choisy au Bac 60205 Compiègne

제조의뢰자: Sanofi-aventis US Inc, USA, 55 Corporate Drive, Bridgewater, NJ 08807

수입·판매자: (주) 전자임코리아 서울시 서초구 반포대로 235 10층

대표전화: (02)2136-9000

※ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품이 발견된 경우에는 구입한 약국 등 판매업소에 한하여 본사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.

※ 이 첨부문서의 개정년월일 이후에 변경된 내용은 당사 홈페이지 (www.sanofi.com) 또는 02-2136-9000으로 연락주시면 확인하실 수 있습니다.

※ 자세한 제품정보는 이지드럭(ezdrug.mfds.go.kr) 홈페이지 '정보마당→의약품등 정보'를 참조해 주시기 바랍니다.

최종개정년월일: 2018. 3. 23