# 사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 및 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 동반 감염이 있는 환자(골수억제 등으로 감염이 악화될 수 있음)

2) 골수 기능 저하 환자(혈구감소증이 악화될 수 있음)

3) B형 간염 보균자 또는 감염 병력이 있는 환자(HBsAg-음성 및 anti-HBc- 또는 anti-HBs-양성)(간염 바이러스가 재활성화될 수 있음)

4) 간장애 환자(투여 경험이 제한적임)

5) 신장애 환자(투여 경험이 제한적임)

3. 이상반응

1) 임상적으로 유의한 약물이상반응('4. 일반적 주의' 참조)

① 출혈(발생률은 알려지지 않음)

② 감염 : 폐렴(5.9%, 폐포자충 폐렴 포함), 아스페르길루스 감염(5.9%) 등

③ 중증 피부 장애: 독성 표피 용해 괴사(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) (발생률 알려지지 않음), 눈 점막 피부 증후군 (Oculomucocutaneous syndrome, 스티븐스-존슨 증후군) (발생률 알려지지 않음), 다형성 홍반(발생률 알려지지 않음) 및 독성 피부 발진(발생률 알려지지 않음) 등의 중증 피부 장애가 발생할 수 있다.

④ 골수 억제: 발열성 호중구감소증(발생률 알려지지 않음), 호중구감소증(23.5%), 백혈구감소증(17.6%), 림프구감소증(11.8%), 혈소판감소증(5.9%) 및 빈혈(5.9%) 등

⑤ 과민반응: 아나필락시스 등의 과민반응(발생률 알려지지 않음)이 발생할 수 있다.

⑥ 간질성 폐질환: 간질성 폐렴(발생률 알려지지 않음) 및 폐렴(발생률 알려지지 않음) 등의 간질성 폐질환이 발생할 수 있다.

⑦ 간기능 장애: AST(5.9%), ALT(5.9%), γ-GTP(발생률 알려지지 않음), ALP(발생률 알려지지 않음), 빌리루빈(발생률 알려지지 않음) 증가와 관련된 간기능 장애가 발생할 수 있다.

2) 그 외 약물이상반응

| 기관계 분류 | 빈도수 | | |
|---|---|---|---|
| | ≥10% | <10% | 알려지지 않음 |
| 혈액 및 림프계 장애 | | | 면역성 혈소판 감소성 자색반, 골수 부종, 림프구 침윤 |
| 심장 장애 | | | 이상성 심전도 T파 |
| 귀 및 미로 장애 | | | 현훈 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 눈 장애 | | | 눈 분비물, 눈 출혈, 눈 자극, 눈 충혈, 눈 가려움, 결막 출혈 |
| 위장관 장애 | 오심, 구토, 변비 | 설사 | 복통, 십이지장염, 위염, 위식도역류 질환, 말로리-바이스 증후군(Mallory-Weiss 증후군), 입 궤양 형성, 구내염, 상복부의 불편감, 복부 팽만, 설태 |
| 전신 장애 | | | 무력증, 오한, 안면 부종, 부종(말초 포함), 피로, 권태, 발열, 갈증 |
| 감염 및 기생충 감염 | | | 기관지염, 결막염, 방광염, 모낭염, 진균 감염, 인플루엔자, 후두염, 인두염, 비염, 부비동염, 요로 감염, 패혈증, 칸디다증, 복부 농양, 호흡기 감염, 헤르페스 |
| 대사 및 영양 장애 | 고칼륨혈증, 고중성지방혈증 | 리파아제 증가, 저나트륨혈증, 식욕 감소, 아밀라아제 증가 | HDL 감소, 저칼륨혈증, 저인산혈증, 이상지질혈증 |
| 근골격 및 결합조직 장애 | | | 골절, 관절통, 관절염, 관절 경직, 근육 연축, 근육 쇠약, 근육 통증, 건 통증, 근골격 통증 |
| 신경계 장애 | | | 기억상실증, 무반사, 이상감각, 미각이상, 신근 발바닥 반응(extensor plantar response), 감각과민, 기면, 말초 신경병증, 지각이상, 발작, 감각 소실, 실신, 진전, 균형 장애, 하지 불안 증후군, 불면, 어지러움, 두통, 섬망 |
| 신장 및 요로 장애 | | 혈뇨, 단백뇨 | 혈중 크레아티닌 증가 |
| 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | | | 기침, 호흡곤란, 비출혈, 호흡기 염증, 기관지 과민반응, 딸꾹질 |
| 피부 및 피하 조직 장애 | 발진(35.3%), 반점구진성 발진 | 자반증, 약물 발진 | 피부염, 두드러기, 피부 건조, 모발색 변화, 반점, 점상출혈, 광민감성, 건선, 전신 발진, 피부 장애(탈색 및 박탈 등), 얼굴 종창, 홍반, 소양증 |
| 혈관 장애 | | | 혈종, 기립성 저혈압 |
| 기타 | | | 타박상, CRP 증가, INR 증가, 체중 증가, 전립선염 |

4. 일반적 주의

1) 출혈

이 약 투여시 출혈이 발생할 수 있다.

이 약을 단독요법으로 투여받은 B세포성 원발성 중추신경계 림프종 환자에서 두개 내 출혈, 혈뇨 등 출혈 사례가 보고된 바 있다.

시험관내 혈소판 기능연구에서, 티라브루티닙은 임상용량에서 ADP 유도 및 콜라겐 유도 혈소판 응집을 억제하였다.

수술적 중재가 과다 출혈을 야기할 수 있기 때문에 수술이나 침습적 절차를 받는 환자에서 이 약의 투여 중단을 고려한다.

또한, 항응고제, 항혈소판제와 병용투여시 출혈 위험이 높아질 수 있으므로, 이 약과의 병용투여시에는 위험성 및 유익성을 고려하고 출혈에 대한 징후 및 증상에 대한 추가 모니터링을 고려한다(상호작용 항 참조).

2) 감염

이 약 투여시 골수 억제로 인하여 기회 감염을 포함한 감염이 발생하거나 악화될 수 있으며, B형 간염 바이러스 또는 대상포진이 재활성화될 수 있다.

환자는 이 약 투여 전 간염 바이러스 등 감염 여부를 확인하고, 이 약 투여 전에 적절한 조치를 취해야 한다. 이 약 투여 중 감염의 발생, 악화 또는 바이러스 재활성화에 대해 주의 깊게 모니터링하여야 한다.

3) 골수억제

이 약 투여시 골수억제가 발생할 수 있다. 이 약 투여 중 정기적인 혈액 검사를 통해 골수억제 여부를 주의 깊게 모니터링하여야 한다.

4) 간질성 폐질환

이 약을 단독요법으로 투여받은 B세포성 원발성 중추신경계 림프종 환자에서 간질성 폐질환으로 인한 사망이 1례 보고되었다.

이 약 투여시 간질성 폐질환이 발생할 수 있으므로, 환자를 주의 깊게 모니터링 한다. 이 약 투여 중 흉부 엑스레이, 흉부 CT 등의 평가를 실시하고, 호흡곤란, 기침 및 발열 등의 임상 증상을 확인한다.

간질성 폐질환이 의심되는 경우에는 이 약을 중단하고, 부신피질 호르몬 투여 등 적절한 치료 조치를 취해야 한다.

5) 간기능 장애

이 약 투여시 간기능 장애가 발생할 수 있으므로, 이 약 투여 중 정기 간기능 검사를 통해 환자를 주의 깊게 모니터링하여야 한다.

6) 제 2 원발성 암

다른 BTK 저해제 투여시 피부암 및 비피부암을 포함하는 2차 원발성 암의 발생이 보고된 바 있다. 이 약 투여 중 환자를 주의 깊게 모니터링하고, 필요시 햇빛에 노출되지 않도록 한다.

7) 심방세동/조동

이 약 투여시 심방조동이 보고되었고, 다른 BTK 저해제 투여시 심방세동, 심방조동 및 심실성 부정 빈맥이 보고된 바 있다.

이 약 투여 중 환자를 주의 깊게 모니터링하여야 한다.

5. 상호작용

이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다.

1) 이 약의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 물질

중등도 이상의 CYP3A 억제제(이트라코나졸, 클래리트로마이신, 보리코나졸 등)와의 병용투여는 이 약의 노출을 높여 이상반응을 증가시킬 수 있다. CYP3A 억제제와 병용하는 경우 환자 상태를 주의 깊게 관찰하여, 이상반응 발생 여부를 모니터링 한다.

① 이트라코나졸: 식후에 건강한 일본인 성인에게(N=12) 강한 CYP3A 억제제(이트라코나졸 200 mg을 4일간 1일 1회 투여)를 이 약 20 mg과 병용 투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUCinf의 단독 투여 대비 기하 평균비는 각각 1.24 및 1.49이었다.

② 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 딜티아젬: 임상약리시험이 수행되지는 않았으나, 생리적 기반 약동학 모델 시뮬레이션에서 CYP3A 억제 효과를 가진 에리트로마이신, 클래리트로마이신 또는 딜티아젬과 이 약 480 mg을 병용 또는 단독 투여하였을 때, 이 약의 AUC의 단독 투여 대비 기하 평균비는 에리트로마이신, 클라리트로마이신 및 딜티아젬에 대해 각각 1.51, 1.58 및 1.48이었다.

2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 물질

중등도 이상의 CYP3A 유도제(리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인 등)와의 병용투여는 이 약의 노출을 낮추어 유효성을 감소시킬 수 있다. CYP3A 유도제와 이 약을 병용투여하는 것은 바람직하지 않으며, 병용약물을 CYP3A 유도 효과가 없는 다른 약물로 교체한다.

① 리팜피신: 공복시 건강한 성인에게(N=15) 리팜피신(CYP3A 유도제) 600 mg을 7일간 1일 1회 반복투여하고 이 약 100 mg를 투여하거나 이 약을 단독 투여하였을 때, 이 약의 Cmax 및 AUCinf의 단독 투여 대비 기하 평균비는 각각 0.30 및 0.29이었다.

리팜피신은 OATP 1B1/1B3 저해제이기도 하며, 리팜피신과 이 약을 단회 병용 투여하였을 때는 이 약의 Cmax 및 AUC의 단독 투여 대비 기하 평균비가 1.30 및 1.11로 유의한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.

② 카르바마제핀, 에파비렌즈: 임상약리시험이 수행되지는 않았으나, 생리적 기반 약동학 모델 시뮬레이션에서 CYP3A 유도 효과를 가진 카르바마제핀 또는 에파비렌즈과 이 약 480 mg을 병용 또는 단독 투여하였을 때, 이 약의 AUC 기하 평균비는 카르바마제핀 및 에파비렌즈에 대해 각각 0.48 및 0.46이었다.

3) 기타 약물상호작용

① 이 약의 투여시 출혈 위험을 증가시킬 수 있으므로, 항응고제 또는 항혈소판제와 병용투여 시에는 위험성 및 유익성을 고려하고 출혈에 대한 징후 및 증상에 대한 추가 모니터링을 고려한다

② 위산분비 억제제: 공복시 건강한 성인에서(N=12) 위산분비 억제제(오메프라졸 20 mg을 5일간 1일 1회 투여)와 이 약 100 mg을 병용 투여시 이 약의 Cmax 및 AUCinf의 단독 투여 대비 기하 평균비는 각각 0.92 및 1.05로 유의한 약동학적 차이는 관찰되지 않았다.

③ 미다졸람: 건강한 일본인 성인에게(N=12) 이 약 320 mg 반복 투여 후 2 mg 미다졸람(CYP3A4 기질)을 투여하거나 미다졸람을 단독 투여하였을 때, 미다졸람의 Cmax 및 AUCinf의 단독 투여 대비 기하 평균비는 각각 0.74 및 0.79였다.

④ 이 약은 P-당단백(P-gp)의 기질이며, 시험관내(in vitro) 시험에서 P-gp, OATP1B1 및 MATE 1을 억제하였고, 주요 인간 대사체인 M33(하이드록시 대사체의 황산 결합체)은 OATP1B1 및 MATE1을 억제하였다.

6. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성

1) 가임 여성 및 남성

가임 여성은 이 약 투여 중 및 투여 후 30일 동안 적절한 피임법을 사용하여야 하며, 가임 남성은 치료 후 90일 동안 적절한 피임법을 사용하여야 한다.

2) 임신

임산부 또는 임신 가능성이 있는 여성의 경우에는, 예상되는 유익성이 관련될 수 있는 위험을 상회하는 경우에만 이 약을 사용해야 한다.

랫드를 이용한 동물 시험에서 난산 및 모체의 사망은 임상 노출의 10배 용량에서 관찰되었고, 태아 사망률 증가와 기형 발생(흉골 및 갈비 연골 이상)이 임상 노출의 13배 용량에서 관찰되었으며, 낮은 출생 생존율이 임상 노출의 5.9배 용량에서 관찰되었고, 대략 신생자의 절반 정도가 임상 노출의 16배에서 사망하였다.

토끼를 이용한 동물 시험에서도 임상 노출의 7.8배 용량에서 태아 사망률 증가가 관찰되었다.

3) 수유부

이 약은 모유로 분비될 수 있으므로 이 약 투여 시에 모유 수유를 하지 않는 것이 바람직하다. 랫드를 이용한 동물시험에서 이 약이 랫드의 모유에서 확인되었고, 동 연구에서 암컷 랫드에게 이 약을 착상부터 이유까지 경구투여하였으며 신생자에서의 체중 증가의 억제가 임상 노출 용량의 5.9배에서 관찰되었다. 수유 영아에게서 심각한 이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약의 치료기간 동안에는 수유를 중단한다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 적용상의 주의

PTP(press-through package)로 교부되는 약물의 경우, 환자에게 사용 전에 패키지에서 약물을 꺼내도록 지도한다. PTP 시트를 삼키는 경우, 이 시트의 날카롭고 단단한 가장자리가 식도 점막을 통해 천공을 야기하여 종격동염 등의 중대한 합병증을 야기할 수 있다고 보고되었다.

9. 보관 및 취급 상의 주의사항

알루미늄 파우치를 개봉한 후 습기를 피해 보관한다.

10. 기타 주의사항

랫드와 원숭이에서 각각 이 약의 임상 노출량의 5.9배 및 1.3 배에 해당하는 용량에서 중추신경계 영향(비정상적인 운동 기능 등)이 관찰되었다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

티라브루티닙은 BTK(Bruton tyrosine kinase)의 선택적 저해제이다. 티라브루티닙은 BTK 활성 부위의 시스테인 잔기와 공유 결합을 형성하여 BTK의 활성을 비가역적으로 억제한다.

2) 약동학적 정보

① 약동학 평가

재발성 또는 불응성의 B 세포성 원발성 중추신경계 림프종 일본인 환자에게 이 약 480 mg을 공복시 1일 1회 경구투여하였을 때, Cycle 1 D1에서 AUC24hr 및 Cmax는 9,830 ng·hr/mL 및 1,760 ng/mL, Tmax는 2.49 hr였고 Cycle 1 D28에서 AUC24hr 및 Cmax는 13,400 ng·hr/mL 및 2,690 ng/mL, Tmax는 2.87 hr 이었다.

② 음식물의 영향

건강한 성인(일본인 12명)에게 이 약 320 mg을 식후(표준식이) 또는 공복 투여시, 이 약의 Cmax 및 AUCinf의 기하 평균비(식후/공복)는 각각 1.74 및 1.29였다.

③ 분포

이 약의 인간 혈청 단백 결합율은 92%였으며, 혈액/혈장 농도비는 0.71~0.83이었다(시험관내 시험)

④ 대사

이 약의 일차 대사 효소는 CYP3A4였다(시험관내 시험).

공복시 건강한 성인(8명)에게 방사선 표지된 티라브루티닙 75 mg을 단회 투여하였을 때, 투여 후 24시간까지 주로 혈장에서 검출된 물질은 M33(수산화물의 설페이트 융합체), M12(수산화물의 글루쿠로나이드 융합체), 미변화체 순으로 나타났다(각각 총 혈장 방사능의 33.1%, 28.6% 및 17.3%)

⑤ 배설

공복시 건강한 성인(8명)에게 방사선 표지된 티라브루티닙 75 mg을 단회 투여하였을 때, 투여 후 360 시간까지 투여한 방사능의 52.2% 및 42.1%가 각각 변 및 뇨로 배설되었다.

3) 임상시험 정보

재발성 또는 불응성 B세포성 원발성 중추신경계 림프종(PCNSL) 환자를 대상으로 한 1/2상 임상시험에서 총 44명의 환자가 이 약을 투여받았다.

2상 투여용량은 480 mg이었으나 첫 번째 환자에서 간질성 폐렴(1명)이, 이후 4명 중 3명에서 중대한 다형성 홍반이 보고되어, 투여 용량을 320 mg으로 조절하였고 식이영향 평가 후 480 mg 공복투여를 추가하였다.

320 mg, 480 mg 및 480 mg(공복투여) 투여군에서 객관적 반응률(ORR)은 각각 60.0%(95% CI: 36.1, 80.9), 100.0%(95% CI: 59.0, 100.0) 및 52.9%(95% CI: 27.8, 77.0), 무진행 생존(PFS) 기간은 각각 2.07개월(95% CI: 1.77, NA), 11.10개월((95% CI: 1.41, NA), 5.78개월(95% CI: 0.99, 5.78)이었다.