

자카비® 정 5,15,20mg

(록소리티닙인산염)



전문 의약품

희귀 의약품

[원료약품 및 분량]

5mg : 이 약 1정 중 록소리티닙인산염(별규) 6,60mg
(록소리티닙으로서 5mg)
15mg : 이 약 1정 중 록소리티닙인산염(별규) 19,80mg
(록소리티닙으로서 15mg)
20mg : 이 약 1정 중 록소리티닙인산염(별규) 26,40mg
(록소리티닙으로서 20mg)

[성상]

5mg : 흰색 내지 미색을 띠는 흰색의 원형 정제
15mg : 흰색 내지 미색을 띠는 흰색의 타원형 정제
20mg : 흰색 내지 미색을 띠는 흰색의 장방형 정제

[효능·효과]

중간위험군 또는 고위험군 골수섬유화증의 치료 : 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증이 약의 유효성은 비장 용적 감소에 근거하였다.

[용법·용량]

이 약은 항암제 투여의 경험에 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 한다.
이 약은 경구로, 음식물의 섭취 여부와 관계없이 복용할 수 있다. 복용을 잊었을 경우 환자는 추가적으로 이 약을 복용해서는 안 되고 다음의 처방 용량을 복용하여야 한다.
이 약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다. 그러나 만약 투여 6개월 이후에도 비장 크기가 감소하지 않거나 증상이 개선되지 않는 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 한다.

1. 모니터링 지침

혈구 수 측정 : 이 약의 투여 시작 전에 전체 혈구 수(CBC)를 반드시 측정해야 한다. 또한, 투여 용량이 안정화 될 때까지 매 2주~4주마다 전체 혈구 수를 모니터링하며, 그 이후에는 임상적으로 필요할 때 실시한다.

2. 권장 초회 용량

이 약의 권장 초회용량은 혈소판 수에 근거한다.

혈소판 수	권장 초회 용량
100,000~200,000/mm ³	15mg 씩 1일 2회
> 200,000/mm ³	20mg 씩 1일 2회

3. 용량 조정 용량 감량

투여량은 안전성 및 유효성에 근거하여 조절한다. 혈소판 수가 50,000/mm³ 미만 또는 절대 호중구 수가 500/mm³ 미만인 경우 치료를 중단해야 한다. 혈소판과 호중구의 수가 이 수치 이상으로 회복되면 5mg 1일 2회로 투여를 재개하고 주의깊게 혈구 수를 모니터링하며 서서히 증량한다.
혈소판 수가 다음 표에 제시된 것과 같이 감소하면 혈소판감소증으로 인한 투여 중단을 방지하기 위해 용량 감소를 고려하여야 한다.
표. 혈소판 감소시의 권장 투여 용량

혈소판 수	혈소판 감소시 투여 용량				
	25mg 1일 2회	20mg 1일 2회	15mg 1일 2회	10mg 1일 2회	5mg 1일 2회
	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량	새로운 용량
100×10 ⁹ /L 이상	20mg	20mg	15mg	10mg	5mg
125×10 ⁹ /L 미만	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
75×10 ⁹ /L 이상	10mg	10mg	10mg	10mg	5mg
100×10 ⁹ /L 미만	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
50×10 ⁹ /L 이상	5mg	5mg	5mg	5mg	5mg
75×10 ⁹ /L 미만	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 2회
50×10 ⁹ /L 미만	일시중지	일시중지	일시중지	일시중지	일시중지

용량 증량

약효가 부족하다고 생각되고 혈소판 수와 호중구 수가 적절한 경우 최대 5mg, 1일 2회 투여씩 증량할 수 있다.
초회 투여 용량은 치료 시작 후 첫 4주까지는 유지되어야 하고, 그 이후 2주 간격보다 더 자주 증량해서는 안된다.
이 약의 최대 용량은 25mg씩 1일 2회 투여이다.

강력한 CYP3A4 저해제와 병용 시의 용량 조정

이 약이 강력한 CYP3A4 저해제와 병용될 때, 권장 초회 용량은 10 mg 1일 2 회 투여로 감소시켜야 한다. 이 약을 강력한 CYP3A4 저해제와 병용하는 경우, 혈액학적 파라미터와 이 약에 의한 이상 반응의 임상적인 징후 또는 증상에 대한 모니터링을 더 자주 해야 한다.
이 약을 경도 및 중증도의 CYP3A4 저해제와 병용 투여 시 용량 조정은 필요하지 않다.

신장에 환자

중등증(크레아티닌 청소율 30mL/min 이상 50mL/min 미만) 또는 중증 신장증(크레아티닌 청소율 30mL/min 미만) 환자의 권장 초회용량은 10mg을 1일 2회 투여하는 것이다. 이 약을 투여 받는 동안 안전성 및 유효성이 주의깊게 모니터링되어야 하고, 추가적인 용량 조정이 필요할 수 있다.
혈액투석이 필요한 말기 신질환 환자에 대한 최적의 용량을 결정하기 위한 자료는 제한적이다. 이 환자들에 대한 참고 가능한 결과에 의하면, 권장 초회 용량은 혈소판 수가 100,000~200,000/mm³ 인 환자에게는

15mg을 단회 투여하고, 혈소판 수가 200,000/mm³ 을 초과하는 환자에게는 20mg을 단회 투여하되, 투석을 한 날, 투석 이후에만 투여해야 하며 1일 1회를 초과하여 투여해서는 안 된다. 용량 조정은 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다. 복막투석 또는 지속적인 정맥 혈액여과를 하는 환자에게 투약 한 자료는 없다.

간장에 환자

간장에 환자의 권장 초회용량은 10mg을 1일 2회 투여하는 것으로 감소시켜야 한다. 이 후의 투여 용량은 안전성과 유효성을 주의 깊게 모니터링하여 조정하여야 한다.

소아 환자

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

고령 환자

고령의 환자에서의 용량 조정은 필요하지 않다.

[사용상 주의사항]

1. 경고

1) 혈구 수 감소
이 약의 투여는 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증을 포함한 혈액학적 이상반응을 일으킬 수 있다. 전체 혈구 수 측정은 이 약 투여 시작 전에 반드시 수행 되어야 한다.
혈소판 수가 50,000/mm³ 미만 또는 절대 호중구 수가 500/mm³ 미만인 경우 치료를 중단해야 한다.
투여 시작 시, 200,000/mm³ 미만의 저혈소판 수치의 환자들에서 치료 중 혈소판감소증이 더 잘 발생하는 것으로 관찰되었다. 혈소판감소증은 일반적으로 가역적이며 용량을 감소시키거나 투약을 일시적으로 중단함으로써 조절할 수 있다. 그러나 임상적으로 필요한 경우 혈소판 수혈을 할 수 있다. (‘용량·용법’ , ‘3. 이상반응’ 항 참조)
빈혈이 발생한 경우 수혈이 필요할 수 있다. 빈혈 발생 시 용량 조정도 고려되어야 한다.
호중구 감소증(절대 호중구 수(ANC) 500/mm³ 미만)은 일반적으로 가역적이며 대개 이 약의 투여를 일시적으로 중단함으로써 조절할 수 있다. (‘용량·용법’ , ‘3. 이상반응’ 항 참조)
임상적으로 필요할 경우 전체 혈구 수를 모니터링 해야 하며 용량 조정도 필요할 수 있다. (‘용량·용법’ , ‘3. 이상반응’ 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 부형제에 과민반응 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.

3. 이상반응

2개의 주요 임상시험인 COMFORT-I(이종맹검, 무작위배정, 위약대조, 제3상 시험)과 COMFORT-II(공개, 무작위배정, 최적의 치료와 비교하는 제3상 시험)에서 중간위험-2 또는 고위험군의 일차성 골수섬유화증, 진성적혈구증가증 후 골수섬유화증, 본태성혈소판증가증 후 골수섬유화증 환자를 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다.

이 2개의 3상 연구에 참여한 피험자 301명의, 이 약 투여 기간의 중앙값은 9.6개월(범위: 2주~17개월)이었다. 환자 대다수 (55.8%)가 9개월 이상의 치료를 받았다. 301명 환자 중, 111명(36.9%)의 기저 혈소판 수는 100,000/mm³에서 200,000/mm³ 사이였고, 190명(63.1%)의 기저 혈소판 수는 200,000/mm³ 초과이었다. 가장 흔하게 보고된 이상 반응은 혈소판감소증과 빈혈이었다.
혈액학적 이상 반응(모든 등급)은 빈혈(81.7%), 혈소판감소증(67.4%), 호중구감소증(15.3%)을 포함한다. 빈혈, 혈소판감소증, 호중구감소증의 발생은 투여 용량과 관계가 있었다.
가장 흔한 비혈액학적 이상 반응 세 가지는 명(18.6%), 어지러움(14.0%), 두통(12.6%) 이었다. 가장 흔한 비혈액학적 검사치 이상은 알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승(26.2%), 아스파테이트 아미노전이효소(AST) 상승(18.6%), 고콜레스테롤혈증(16.6%) 이었다.
3상 임상 시험 중 시험약과의 연관성 유무를 배제하고 이상 반응 때문에 투약을 중단한 경우는 전체 환자의 9.6% 이었다.
<표-1>은 임상시험 중 발생한 이상 반응을 MedDRA 장기분류별로, 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 또한, 다음의 방식 (CIOMS III)을 이용한 빈도 카테고리를 개별 이상 반응에 사용하였다 : 매우 흔하게 (≥1/10); 흔하게 (≥1/100에서 <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1,000에서 <1/100), 드물게 (≥10,000에서 <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000).
<표-1> 임상시험 중 이상 반응을 보인 환자의 백분율

이상반응 CTCAE ³ 등급	COMFORT-I		COMFORT 2		Ruxolitinib 투여군 총합 N=301	빈도
	록소리티닙 N=155 %	위약 N=151 %	록소리티닙 N=146 %	적용 가능한 최적의 치료 N=73 %		
감염과 감염증						
요로감염 ¹	9.0	5.3	14.4	6.8	11.6	매우 흔함
대상포진 ¹	1.9	0.7	4.8	0	3.3	흔함
혈액 및 림프계 이상						
빈혈 ²						
4등급	11.0	2.6	8.2	9.6	9.6	흔함
3등급	31.6	12.6	30.1	11.0	30.9	매우 흔함
모든 등급	81.9	41.7	81.5	49.3	81.7	매우 흔함
혈소판 감소증 ²						
4등급	3.9	0	2.1	2.7	3.0	흔함
3등급	9.0	1.3	6.2	4.1	7.6	흔함
모든 등급	68.4	19.2	66.4	26.0	67.4	매우 흔함
호중구 감소증 ²						
4등급	1.9	1.3	2.7	1.4	2.3	흔함
3등급	4.5	0.7	3.4	0	4.0	흔함

모든 등급	18.1	4.0	12.3	8.2	15.3	매우 흔함
대사 및 영양 이상						
체중 증가 ¹	7.1	1.3	9.6	0	8.3	흔함
고콜레스테롤혈증 ^{2,4}	17.4	0.7	15.8	6.8	16.6	매우 흔함
모든 등급						
신경계 이상						
어지러움 ¹	18.1	7.3	9.6	8.2	14.0	매우 흔함
두통 ¹	14.8	5.3	10.3	4.1	12.6	매우 흔함
위장관계 이상						
고창 ¹	5.2	0.7	1.4	0	3.3	흔함
간담도계 이상						
ALT 증가 ^{2,5}						
3등급	1.3	0	1.4	0	1.3	흔함
모든 등급	27.1	7.9	25.3	6.8	26.2	매우 흔함
AST 증가 ^{2,5}						
모든 등급	18.1	6.6	19.2	2.7	18.6	
피부 및 진피층 이상						
명 ¹	23.2	14.6	13.7	5.5	18.6	매우 흔함

- 빈도는 이상 반응 자료를 기반으로 함
- 빈도는 실험실적 결과치를 기반으로 함
-한 피험자가 같은 이상 반응 카테고리의 이상 반응을 여러 번 경험한 경우, 한 번으로 계산됨
-이상 반응은 시험약 투여 중과 투여 종료 후 28일까지 보고됨
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0;
1등급=경미한, 2등급=중등도의, 3등급=심각한, 4등급=치명적이거나 불구를 유발하는
- 3상 임상시험 중에는 CTCAE 등급 3 또는 4의 고콜레스테롤혈증이 관찰되지 않음
- 3상 임상시험 중 CTCAE 등급 4의 ALT 증가와 CTCAE 등급 3 또는 4의 AST 증가가 관찰되지 않음

빈혈

3상 임상 시험에서 CTCAE 2등급 이상의 빈혈이 처음 발생하기까지 걸린 시간 중앙값은 1.5개월이었다. 1명의 피험자(0.3%)가 빈혈 때문에 투약을 중단하였다. 이 약 투여 8-12주 이후 헤모글로빈 수치는 기저치에서 최대 약 15-20g/L까지 감소하였고, 점차 회복되어 기저치에서 약 10g/L 감소한 수치인 새로운 정상 상태로 도달하였다. 이런 경향은 환자가 치료 도중 수혈을 받았는지의 여부와 관계없이 관찰되었다. COMFORT-I 연구에서, 이 약 투여군의 59.4%, 위약군의 37.1%가 무작위 투여 이후 적혈구 수혈을 받았다. COMFORT-II 연구에서는 이 약 투여군의 51.4%, 적용 가능한 최적의 치료를 받은 군의 38.4%가 농축 적혈구 수혈을 받았다.

혈소판 감소증
3상 임상 시험에 참여한 피험자에서 3등급 또는 4등급의 혈소판 감소증이 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 약 8주였다. 혈소판 감소증은 일반적으로 용량을 감소시키거나 투여를 중단할 경우 가역적이었다. 혈소판 수치가 50,000/mm³ 이상으로 회복되기까지 걸린 시간의 중앙값은 14일이었다. 이 약 투여군의 4.5%와 대조군의 5.8%가 혈소판 수혈을 받았다. 이 약 투여군의 0.7%, 대조군의 0.9%가 혈소판 감소증 때문에 투여를 중단했다. 이 약 투여군 중 기저 혈소판 수치가 100,000/mm³~200,000/mm³ 사이였던 피험자가 200,000/mm³ 초과였던 피험자보다 3등급 또는 4등급의 혈소판 감소증의 발생 빈도가 더 높았다(각각 64.2%, 35.4%).

호중구 감소증
3상 임상 시험의 피험자에서 3등급 또는 4등급의 호중구 감소증이 발생하기 까지 걸린 시간의 중앙값은 12주였다. 피험자의 1.3%가 투여를 일시적으로 중단하거나 용량을 감소시켰다고 보고되었고, 0.3%는 호중구 감소증 때문에 투여를 중단했다.

요로감염
3상 임상 시험에 참여한 피험자의 1.0%에서 3등급 또는 4등급의 요로감염이 보고되었다. 피험자의 1.0%에서 요로성 패혈증이 보고되었고, 1명의 피험자에게서는 신장감염이 보고되었다.

대상포진
3상 임상 시험의 피험자 중 1명에게서 3등급 또는 4등급의 대상포진이 보고되었다.

4. 일반적 주의
1) 감염
환자는 심각한 박테리아성, 미코박테리아성, 진균성, 바이러스성 감염의 위험성에 대해 평가 받아야 한다. 신재하는 심각한 감염이 치료되기 전까지는 이 약의 투여를 시작할 수 없다. 의사는 이 약을 투여 중인 환자에게서 감염의 징후 또는 증상이 나타나는지를 주의 깊게 관찰하고, 있을 경우 즉시 적절한 치료를 시작해야 한다.

2) 대상포진
의사는 환자에게 대상 포진의 초기 징후와 증상에 대해 교육하고, 증상이 있을 경우 가능한 한 빨리 치료를 받아야 함을 알려야 한다.

3) 투여 중단 후, 골수섬유화증 증상의 재발
이 약의 투여 중단 시 환자는 피로, 뼈의 통증, 열, 가려움, 아간 발한, 증상성 비장 비대, 체중 감소와 같은 골수섬유화증의 증상이 다시 나타날 수 있다. 임상 시험에서 골수섬유화증 증상 점수가 투여 중단 후부터 7일 이내에 서서히 기저치까지 되돌아왔다.

5. 상호작용
1) 강력한 CYP3A4 저해제
강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸을 1일 2회 각 200mg씩 4일간 복용한 건강한 피험자에게 이 약 10mg을 단회 투여시 AUC가 91% 증가하였고 반감기는 3.7 시간에서 6.0 시간으로 증가하였다. pSTAT3 억제 정도로 평가한 약력학 활성 변화는 약동학 결과와 일치하였다.
이 약을 강력한 CYP3A4 저해제와 병용 투여할 때는 이 약의 일일 총 투여량을 50%로 감소시켜야 한다. 환자의 혈구 감소증을 면밀히 모니터링 하고, 유효성과 안전성에 따라 용량을 조정해야한다.(‘용량 · 용량’ 항 참조)

2) 약한 또는 중등도의 CYP3A4 저해제
중등도의 CYP3A4 저해제인 에리스로마이신을 500mg씩 1일 2회 4일간 투여한 건강한 피험자에게 이

약 10mg을 단회 투여시 AUC가 27% 증가하였다. pSTAT3 억제 정도로 평가한 약력학 활성 변화는 약동학 결과와 일치하였다.
약한 또는 중등도의 CYP3A4 저해제와 이 약의 병용 투여 시 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도의 CYP3A4 저해제 투여를 시작할 때는 환자의 혈구 감소증에 대해 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

3) CYP3A4 유도제
강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀을 600mg씩 1일 1회 10일간 투여한 건강한 피험자에게 이 약 50mg을 단회 투여시 AUC는 71% 감소하였고, 반감기는 3.3 시간에서 1.7 시간으로 감소하였다. pSTAT3 억제 정도로 평가한 약력학 활성은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 이는 모화합물에 비해 활성 대사체의 상대적인 양이 증가한 것으로 설명될 수 있다.
CYP3A4 유도제와 병용 투여 시 용량 조절은 권장되지 않는다. 강력한 CYP3A4 유도제 병용 중 이 약의 효과가 감소할 때는 점차적으로 용량을 늘릴 것을 고려해볼 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부
임부를 대상으로 한 적절하고 잘 설계된 연구는 수행되지 않았다.
동물 실험에서 록소리티닙은 배자독성과 태자독성을 나타냈다(착상 후 유산의 증가 및 태자 체중 감소). 랫드와 토끼에서 최기형성은 나타나지 않았으나, 최고 임상 용량과 비교하여 노출 마진이 낮기 때문에 사람에서의 의미는 제한적이다.
사람에게 미칠 수 있는 잠재적인 위험은 알려진 것이 없다. 임신 중 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

2) 수유부
이 약이 사람의 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 수유중인 랫드에서, 록소리티닙 또는 그 대사체가 모체 혈장 농도보다 13배 높은 농도로 모유에서 검출되었다. 많은 약물이 사람의 모유로 이행되며, 이 약으로 인해 수유아에서 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다. 이 약을 투여 받는 여성은 수유를 중단해야 한다.

3) 가임 여성
가임 여성은 이 약의 투여 중에 임신하지 않도록 적절한 피임법을 사용해야 한다. 만약 환자가 이 약을 투여받는 중에 임신하였다면, 개개인의 위험/이익 분석이 이루어져야 하고, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

4) 수태능
록소리티닙이 사람의 수태능에 영향을 미치는지에 관한 자료는 없다. 동물 실험에서 랫드의 암컷 또는 수컷의 수태능 또는 생식능에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

7. 과량 투여시의 처치
이 약의 과량 투여시 해독제는 없다. 200mg까지 단회투여되었을 때 수용할 만한 급성 내약성을 나타냈다. 권장량 이상의 용량을 반복적으로 투여하였을 때 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증을 포함한 골수 억제 위험성이 증가할 수 있다. 이 경우 적절한 지지요법이 수행되어야 한다.
혈액 분석으로 이 약이 혈중에서 제거될 것을 기대하기는 어렵다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

[저장방법]
기밀용기, 30℃ 이하 보관

[포장단위]
HDPE병 60정, 블리스터 56정

최종개정년월 : 2013년 01월

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 유통과정 중 변질·변패 또는 오손된 제품을 구입하였을 때에는 약국, 도매상, 병·의원 등을 통하여 즉시 교환하여 드립니다. 기타 자세한 문의사항은 당사 Customer Service Center(고객센터, Tel: 080-768-0800)로 문의하여 주시기 바랍니다.

※ 본 첨부문서 작성일자 2013년 1월 이후 변경된 내용은 한국노바티스 홈페이지 <http://www.novartis.co.kr> 또는 전화 080-768-0800을 통해 확인하실 수 있습니다.
※ 자세한 의약품정보는 이지드럭(<http://ezdrug.kfda.go.kr>) → 「정보마당」 → 「의약품등 정보」를 참조하십시오.
※ 첨부문서에 기재되지 않은 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 식품의약품안전청(이지드럭 → 보고마당 → 안전성보고 → 의약품유해사례보고)에 알려주시기 바랍니다.

제조의뢰자
Novartis Europharm Limited,
Wimblehurst Road, Horsham,
West Sussex, RH12 5AB

제조사
Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse 4332
Stein

수입판매자
한국노바티스주식회사
서울시 중구 통일로 10
연세재단 세브란스빌딩 18층
Tel,080-768-0800