

린버크™ 서방정 15 밀리그램(유파다시티닙반수화물)

RINVOQ™ 15mg Extended-release tablets (Upadacitinib Hemihydrate)

[성상]

한 면에 "a15"가 새겨진 보라색의 양면이 불록한 장방형 서방성 필름코팅정

[원료약품 및 분량]

1 정(494.5 밀리그램) 중

유효성분(주성분): 유파다시티닙반수화물(별규) 15.4 밀리그램
(유파다시티닙으로서 15 밀리그램)

기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 히프로멜로오스 2208, 만니톨, 타르타르산,
콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 보라 (85F100091)

[효능효과]

하나 이상의 항류마티스제제(DMARDs)에 적절히 반응하지 않거나 내약성이 없는 성인의 중등증에서 중증의 활동성 류마티스 관절염의 치료

이 약은 단독투여 또는 메토틀렉세이트나 다른 비생물학적 항류마티스제제(DMARDs)와 병용투여할 수 있다. 이 약은 생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스키나제(JAK) 억제제와는 병용투여하지 않는다.

[용법용량]

1. 권장 용량

이 약의 권장 용량은 식사와 관계없이 15 mg 을 1 일 1 회 경구 투여하는 것이다.

이 약은 통째로 삼켜야 한다. 이 약을 분할하거나, 부수거나, 씹어서는 안된다.

2. 약물 복용을 놓친 경우

이 약의 복용을 누락한 경우, 가능한 빨리 복용해야 한다. 이후 용량은 예정된 시간에 규칙적으로 복용한다.

3. 복용 중지

절대 림프구 수(Absolute Lymphocyte Count, ALC)가 500 cells/mm³ 미만이거나, 절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC)가 1000 cells/mm³ 미만이거나, 또는 헤모글로빈 수치가 8 g/dL 미만인 환자에 대해서는 투여를 시작하지 않는다(경고, 이상반응 항 참조).

환자에게 중대한 감염이 발생한 경우에는 감염이 조절될 때까지 이 약 치료를 중지해야 한다(경고 항 참조).

표 1. 실험실 수치 이상이 있는 경우 투여 중지 권장 사항

실험실 수치	조치
절대 호중구 수(ANC)	ANC 가 <1000 cells/mm ³ 인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ANC 가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.
절대 림프구 수(ALC)	ALC 가 <500 cells/mm ³ 인 경우에는 치료를 중지해야 하며 ALC 가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.
헤모글로빈(Hb)	Hb 가 <8 g/dL 인 경우에는 치료를 중지해야 하며 Hb 가 이 수치 이상으로 회복되면 치료를 재개할 수 있다.
간 트랜스아미나제	약인성 간 손상이 의심되는 경우에는 치료를 일시적으로 중지해야 한다.

4 특수 집단에서의 투여

1) 소아

만 18 세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

2) 고령자

다섯 건의 3 상 임상시험에서 치료 받은 4381 명의 환자 중, 총 906 명의 류마티스 관절염 환자가 만 65 세 이상이었다. 이러한 환자들과 젊은 환자들 간 효과 면에서의 차이는 관찰되지 않았다; 그러나, 고령 환자에서 전체적인 이상반응의 발생률이 더 높았다.

3) 신장장애

경증, 중등증 또는 중증 신장장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 말기 신질환 시험대상자에 대한 이 약의 투여는 연구되지 않았다. 이 약은 주로 신장 이외의 경로로 배설되기 때문에, 혈액투석이 이 약의 혈장 노출에 임상적으로 유의한 영향을 미칠 것으로 예상되지는 않는다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조).

4) 간장애

경증 (Child Pugh A) 또는 중등증 (Child Pugh B) 간장애 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조).

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 중대한 감염

이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 감염과 드물게 치명적인 감염이 보고된 바 있다. 이 약 투여 시 가장 흔하게 보고된 중대한 감염에는 폐렴과 연조직염이 포함되었다 (이상반응 항 참조). 이 약 투여 시 기회 감염 중 결핵, 다발피부절 (multidermatomal) 대상포진, 구강/식도 칸디다증 및 크립토코쿠스증이 보고되었다.

국소 감염을 포함한 중대한 활동성 감염이 있는 환자에서는 이 약 사용을 피한다. 다음과 같은 환자에서는 이 약 투여를 시작하기 전에 치료의 위험성과 유익성을 고려한다:

- 만성 또는 재발성 감염 환자.
- 결핵에 노출된 적이 있는 환자.
- 중대한 감염 또는 기회 감염의 병력이 있는 환자.

- 결핵이나 진균증이 풍토병인 지역에 거주했거나 여행한 적이 있는 환자; 또는
- 감염되기 쉬운 기저질환이 있는 환자.

이 약으로 치료하는 동안과 치료 후에도 감염의 증상 및 징후 발생에 대하여 환자를 면밀히 모니터링한다. 환자에게 중대한 감염이나 기회 감염이 발생한 경우에는 이 약을 중지한다. 이 약으로 치료하는 동안 새로운 감염이 발생한 환자는 면역저하 환자에 대해 적합한 신속하고 완전한 진단 검사를 받아야 한다; 적절한 항생제 치료를 시작해야 하며, 환자를 면밀히 모니터링해야 하고, 환자가 항생제 치료에 반응하지 않으면 이 약을 중지해야 한다. 감염이 조절되면 이 약을 재투여할 수 있다.

2) 결핵

이 약 치료를 시작하기 전에 환자들은 결핵(tuberculosis, TB)에 대하여 스크리닝 되어야 한다. 활동성 결핵 환자에게 이 약을 투여해서는 안 된다. 이전에 치료받지 않은 잠복 결핵이 있는 환자에서는 이 약을 시작하기 전에 항-결핵 치료를 고려해야 한다.

개별 환자에 항-결핵 치료를 시작하는 것이 적합할지 결정을 내리는 데에 도움이 되도록 결핵 치료 전문의와 상의하는 것이 권고된다.

치료를 시작하기 전에 잠복 결핵 감염 결과가 음성이었던 환자들도 포함하여 결핵의 증상 및 징후 발생에 대하여 환자를 면밀히 모니터링 한다.

3) 바이러스 재활성화

임상시험에서 헤르페스 바이러스 재활성화(예, 대상포진) 사례를 포함한 바이러스 재활성화가 보고되었다(이상반응 항 참조). 환자에게 대상포진이 발생하면, 대상포진이 나올 때까지 이 약을 일시적으로 중지하는 것을 고려한다.

이 약 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 임상 지침에 따라 바이러스성 간염에 대한 선별검사와 바이러스 재활성화에 대한 모니터링을 실시해야 한다. C 형 간염 항체 및 C 형 간염 바이러스 RNA 양성인 환자는 임상시험에서 제외되었다. B 형 간염 표면 항원이나 B 형 간염 바이러스 DNA 양성인 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이 약을 투여 받는 동안 B 형 간염 바이러스 DNA 가 검출되면, 간 분야 전문의와 상의해야 한다.

4) 예방 접종

이 약을 투여 받는 환자에서의 생백신이나 불활화 백신 접종에 대한 반응에 관한 자료는 없다.

이 약으로 치료하는 동안 또는 치료 직전에 약독화 생백신을 접종하는 것은 권장되지 않는다. 이 약을 시작하기 전에, 환자가 최신 예방접종 지침에 따라 대상포진 예방 접종을 포함한 모든 예방 접종을 완료하는 것이 권장된다.

5) 악성종양

류마티스 관절염 환자에서는 림프종을 비롯한 악성종양 위험이 증가되어 있다. 면역조절 약물은 림프종을 비롯한 악성종양 위험을 증가시킬 수 있다. 악성종양에 대한 이 약 치료의 영향은 알려져 있지 않다.

이 약에 관한 임상시험에서 악성종양이 관찰되었다(이상반응 항 참조). 성공적으로 치료된 비-흑색종 피부암(non-melanoma skin cancer, NMSC) 이외에 알려진 악성종양이 있는 환자에서 치료를 시작하기 전에, 또는 악성종양이 발생한 환자에서 이 약을 계속 투여할 것을 고려할 때는 이 약 치료의 위험성과 유익성을 고려한다.

비-흑색종 피부암(NMSC)

이 약으로 치료받은 환자에서 NMSC 가 보고된 바 있다. 피부암에 대한 위험이 높은 환자의 경우, 정기적인 피부 검사가 권장된다.

6) 정맥 혈전색전증

이 약을 포함한 JAK 억제제를 투여 받은 환자에서 심부정맥 혈전증(Deep venous thrombosis, DVT) 및 폐 색전증(Pulmonary embolism, PE) 사례가 보고되었다. 환자가 DVT/PE 의 임상적 특징을 나타내면, 즉시 평가하여 적절한 치료를 받도록 한다.

7) 심혈관계 위험성

류마티스 관절염 환자에서 심혈관계 질환의 위험성이 증가할 수 있다. 이 약을 치료받은 환자는 심혈관계의 위험인자(고혈압, 고지혈증, 당뇨, 비만 등)에 대한 표준 관리를 실시해야 한다.

8) 실험실 수치

① 혈액학적 이상

임상시험에서는 1% 미만의 환자에서 절대 호중구 수(Absolute Neutrophil Count, ANC) 1×10^9 cells/L 미만, 절대 림프구 수(Absolute Lymphocyte Count, ALC) 0.5×10^9 cells/L 미만 및 헤모글로빈 8 g/dL 미만이 보고되었다. 일상적인 환자 관리 동안에 ANC 1×10^9 cells/L 미만, ALC 0.5×10^9 cells/L 미만 또는 헤모글로빈 8 g/dL 미만이 관찰된 환자에서는 치료를

시작해서는 안 되며, 치료를 일시 중단해야 한다(용법 • 용량 항 참조).

② 지질

이 약 치료는 총 콜레스테롤, 저밀도 지단백(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤, 고밀도 지단백(high-density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤을 비롯한 지질 변수 상승과 관련이 있었다(이상반응 항 참조). LDL 콜레스테롤 상승은 스타틴 치료에 반응하여 치료-전 수치로 감소되었다. 이러한 지질 수치 상승이 심혈관계 이환률 및 사망률에 미치는 영향은 아직 밝혀지지 않았다.

치료 시작 후 12 주째 및 그 이후에 고지질혈증에 대한 국제 임상 지침에 따라 환자를 모니터링해야 한다.

③ 간효소 상승

이 약 치료는 위약군에 비해 간효소 상승 발생률이 증가한 것과 관련이 있었다.

베이스라인에서, 그리고 그 후에 일상적인 환자 관리에 따라 평가한다. 잠재적인 약인성 간손상 사례를 확인하기 위해서 간효소 상승에 대한 신속한 원인 조사가 권장된다.

일상적인 환자 관리 중 ALT 나 AST 상승이 관찰되었고 약인성 간손상이 의심되는 경우에는, 이러한 진단이 배제될 때까지 이 약을 중지해야 한다.

9) 면역억제제

생물학적 항류마티스제제(DMARDs) 또는 다른 야누스 키나제(JAK) 억제제를 병용하지 않는다. 강력한 면역억제제(예, 아자티오프린, 타크로리무스, 사이클로스포린)와의 병용은 임상시험에서 평가되지 않았으며, 추가적인 면역억제 위험을 배제할 수 없으므로 이는 권장되지 않는다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 중대한 감염(예, 패혈증) 또는 국소 감염을 포함한 활성 감염이 있는 환자
- 3) 활동성 결핵이 있는 환자
- 4) 중증 간장애 환자

- 5) 절대 호중구수(ANC) 1000 cells/mm³ 미만인 환자
- 6) 절대 림프구수(ALC) 500 cells/mm³ 미만인 환자
- 7) 헤모글로빈 수치 8g/dL 미만인 환자
- 8) 임부 또는 임신가능성이 있는 여성, 수유부

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 감염이 의심되는 환자
- 2) 결핵 병력이 있는 환자
- 3) 면역력이 약화된 환자
- 4) 고령자
- 5) 위장관 계실환자(위장관 천공가능성이 있다.)
- 6) 호중구수 또는 림프구수 감소 환자, 헤모글로빈 수치감소 환자
- 7) 중등도 간장애 환자
- 8) 간질성폐렴 병력이 있는 환자
- 9) 정맥 혈전색전증의 위험이 있는 환자

4. 이상반응

- 1) 임상시험 경험

이상반응 요약표

총 4,443 명의 류마티스 관절염 환자가 임상시험에서 이 약으로 치료를 받았고, 이는 5,263.5 환자-년 노출을 나타냈으며, 이 중 2,972 명이 48 주 이상 노출되었다. 다섯 건의 3 상 임상시험에서, 2,630 명의 환자가 이 약 15 mg 을 1 회 이상 투여 받았고, 이 중 1,607 명은 48 주 이상 노출되었다.

세 건의 위약-대조 임상시험을 통합하여(이 약 15 mg 1 일 1 회 투여 환자 1,035 명과 위약 환자 1,042 명) 이 약 15 mg 의 안전성을 치료 시작 후 최대 12-14 주 동안 위약과 비교하여 평가했다.

아래에 나열된 이상반응의 빈도는 다음 기준을 이용하여 정의되었다:

매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100 \sim <1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim <1/100$). 각 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 제시되어 있다.

표 2. 약물이상반응

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
감염 및 기생충 감염	상기도 감염*		폐렴 대상포진 단순포진** 구강 칸디다증
혈액 및 림프계 이상		호중구감소증	
대사 및 영양 이상		고콜레스테롤혈증	고중성지질혈증
호흡기, 흉부 및 종격 이상		기침	
위장관 이상		오심	
전신 이상 및 투여 부위 상태		발열	

실험실 수치		혈중 크레아틴 인산활성효소(CPK) 상승 ALT 상승 AST 상승 체중 증가	
*상기도 감염에는 급성 부비동염, 후두염, 코인두염, 입인두 통증, 인두염, 인두편도염, 비염, 부비동염, 편도염, 바이러스성 상기도 감염이 포함된다. **단순포진에는 구순 포진이 포함된다.			

특정 약물이상반응

① 감염

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 감염의 빈도는 이 약 15 mg 투여군에서 27.4%였던 것에 비해, 위약군에서는 20.9%였다. MTX(메토트렉세이트)-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 감염의 빈도는 이 약 15 mg 단독요법군에서 19.5%였던 것에 비해, MTX 군에서는 24.0%였다. 다섯 건의 3 상 임상시험 모두에 걸쳐(환자 2630 명) 이 약 15 mg 투여군에 대한 전체적인 장기간 감염의 발생률은 100 환자-년 당 93.7 건이었다.

② 중대한 감염

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 중대한 감염의 빈도는 이 약 15 mg 투여군에서 1.2%였던 것에 비해, 위약군에서는 0.6%였다. MTX-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 중대한 감염의 빈도는 이 약 15 mg 단독요법군에서 0.6%였던 것에 비해, MTX 군에서는 0.4%였다. 다섯 건의 3 상 임상시험 모두에 걸쳐 이 약 15 mg 투여군에 대한 전체적인 장기간 중대한 감염의 발생률은 100 환자-년 당 3.8 건이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 감염은 폐렴과 연조직염이었다. 중대한 감염의 발생률은 장기간 노출 시 안정적으로 유지되었다.

③ 결핵

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 어느 치료군에서도 활동성 결핵 사례는 보고되지 않았다. MTX-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 이 약 15 mg 단독요법군이나 MTX 군에서 어떠한 사례도 보고되지 않았다. 다섯 건의 3 상 임상시험 모두에 걸쳐 이 약 15 mg 투여군에 대한 전체적인 장기간 활동성 결핵의 발생률은 100 환자-년 당 0.1 건이었다.

④ 기회 감염(결핵 제외)

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 기회 감염의 빈도는 이 약 15 mg 투여군에서 0.5%였던 것에 비해, 위약군에서는 0.3%였다. MTX-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 이 약 15 mg 단독요법군에서는 보고된 기회 감염 사례가 없었고 MTX 군에서는 0.2%였다. 다섯 건의 3 상 임상시험 모두에 걸쳐 이 약 15 mg 투여군에 대한 전체적인 장기간 기회 감염의 발생률은 100 환자-년 당 0.6 건이었다.

⑤ 악성종양

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 NMSC(비-흑색종 피부암)를 제외한 악성종양의 빈도는 이 약 15 mg 투여군에서 <0.1%였던 것에 비해, 위약군에서는 <0.1%였다. MTX-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 NMSC 를 제외한 악성종양의 빈도는 이 약 15 mg 단독요법군에서 0.6%였던 것에 비해, MTX 군에서는 0.2%였다. 임상시험 프로그램에서 이 약 15 mg 투여군에 대하여 NMSC 를 제외한 악성종양의 전체적인 장기간 발생률은 100 환자-년 당 0.8 건이었다.

⑥ 위장관 천공

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 위장관 천공 빈도는 이 약 15 mg 투여군에서 0.2%였던 것에 비해, 위약군에서는 0%였다. MTX-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 이 약 15 mg 단독요법군이나 MTX 군에서 위장관 천공 사례는 보고되지 않았다. 다섯 건의 3 상 임상시험 모두에 걸쳐 이 약 15 mg 투여군에 대한 전체적인 장기간 위장관 천공의 발생률은 100 환자-년 당 0.08 건이었다.

⑦ 혈전증

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 이 약 15 mg 투여군에서 두 건(0.2%)의 정맥 혈전증 사례(폐색전증 또는 심부정맥 혈전증)가 발생한 것에 비해, 위약군에서는 한 건(0.1%)이 발생했다. MTX-대조 임상시험에서, 12/14 주 동안 이 약 15 mg 단독요법군에서 VTE(정맥혈전색전증) 사례는 한

건(0.2%)이 발생했고 MTX 군에서는 사례가 발생하지 않았다. 다섯 건의 3 상 임상시험 모두에 걸쳐 이 약 15 mg 투여군에 대한 전체적인 장기간 VTE 의 발생률은 100 환자-년 당 0.6 건이었다.

⑧ 간 아미노전이효소 상승

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 최대 12/14 주 동안, 측정치 중 한 번 이상에서 알려진 아미노전이효소 (alanine transaminase, ALT)와 아스파르테이트 아미노전이효소 (aspartate transaminase, AST)가 정상상한치(ULN)의 3 배 이상 상승한 사례는 이 약 15 mg 으로 치료받은 환자의 2.1%와 1.5%, 위약으로 치료받은 환자의 1.5%와 0.7%에서 관찰되었다. 대부분의 간 아미노전이효소 상승 사례는 무증상성이고 일과성이었다. MTX-대조 임상시험에서, 최대 12/14 주 동안, ALT 및 AST 측정치가 한 건 이상 $\geq 3 \times \text{ULN}$ 으로 상승한 사례는 이 약 15 mg 으로 치료받은 환자의 0.8%와 0.4%, MTX 로 치료받은 환자의 1.9%와 0.9%에서 관찰되었다. ALT/AST 상승 양상과 발생률은 장기 연장 시험을 포함하여 시간이 지남에 따라 안정적으로 유지되었다.

⑨ 지질 상승

이 약 15 mg 치료는 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL 콜레스테롤 및 HDL 콜레스테롤을 포함한 지질 수치 상승과 관련이 있었다. LDL 및 HDL 콜레스테롤 상승은 8 주차까지 최고조에 이르렀고 이후에는 안정적으로 유지되었다. 대조 임상시험들에서, 최대 12/14 주 동안, 이 약 15 mg 으로 치료받은 환자에서 베이스라인으로부터의 지질 수치 변화가 아래에 요약되어 있다:

- 평균 LDL 콜레스테롤은 0.38 mmol/L 증가했다.
- 평균 HDL 콜레스테롤은 0.21 mmol/L 증가했다.
- 평균 LDL/HDL 비는 안정적으로 유지되었다.
- 평균 중성지방은 0.15mmol/L 증가했다.

⑩ 크레아틴 인산활성효소 상승

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 최대 12/14 주 동안, 크레아틴 인산활성효소(creatinine phosphokinase, CPK) 수치 상승이 관찰되었다. 12/14 주 동안 이 약 15 mg 군과 위약군에서 각각

환자의 1.0%와 0.3%에서 >5 x ULN 의 CPK 상승이 보고되었다. 대부분의 >5 x ULN 수치 상승은 일과성이었고 치료 중단이 필요하지 않았다. 평균 CPK 수치는 4 주차까지 상승했고, 이후에는 연장 치료 후를 포함하여 증가된 수치로 안정적으로 유지되었다.

⑪ 호중구감소증

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 최대 12/14 주 동안, 이 약 15 mg 군과 위약군에서 각각 환자의 1.1%와 <0.1%에서 측정치 중 한 번 이상이 1000 cells/mm³ 미만인 호중구 수 감소가 발생했다. 임상시험에서는 ANC(절대 호중구 수) <1000 cells/mm³ 인 경우에 치료를 중지했다. 호중구 수 감소 양상과 발생률은 연장 치료를 포함하여 시간이 지남에 따라 베이스라인보다 낮은 수치로 안정적으로 유지되었다.

⑫ 림프구감소증

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 최대 12/14 주 동안, 이 약 15 mg 군과 위약군에서 각각 환자의 0.9%와 0.7%에서 측정치 중 한 번 이상이 500 cells/mm³ 미만인 림프구 수 감소가 발생했다.

⑬ 빈혈

세 건의 위약-대조 임상시험에서, 최대 12/14 주 동안, 이 약 15 mg 군과 위약군 모두에서 환자의 <0.1%에서 측정치 중 한 번 이상이 8 g/dL 미만인 헤모글로빈 감소가 발생했다.

5. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 저해제

강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸)와 병용투여 시 이 약의 노출이 증가된다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조). 강력한 CYP3A4 저해제로 장기간 치료받고 있는 환자에서는 이 약을 주의해서 사용해야 한다.

2) 강력한 CYP3A4 유도제

강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜핀)와 병용투여 시 이 약의 노출이 감소되며, 이로 인해 이 약의 치료 효과가 감소할 수 있다(10. 전문가 정보 중 2) 약동학적 정보 항 참조). 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제와 병용투여 하는 경우에는 질병 활성도 변화에 대하여 환자를 모니터링해야 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부에서의 이 약에 관한 임상자료는 제한적이기 때문에 약물과 관련된 주요 선천성 기형 및 유산 위험에 관한 정보를 제공하기에 충분하지 않다.

동물 시험에 의하면, 이 약은 발달 중인 태아에게 영향을 미칠 잠재성이 있다.

이 약을 임신 중에 사용해서는 안 된다. 가임 여성은 이 약으로 치료받는 동안과 이 약을 마지막으로 투여 받은 후 4 주 동안 효과적인 피임을 하여야 한다. 이 약 투여 중 환자가 임신하는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 부모에게 알려야 한다.

2) 수유부

이 약/대사체가 사람의 모유로 배설되는지는 알려져 있지 않다. 동물에 대하여 이용가능한 약력학/독성학 자료는 이 약이 유즙으로 배설됨을 나타냈다.

신생아/영아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 수유하는 동안에는 이 약을 사용해서는 안 된다.

7. 과량 투여 시의 처치

임상시험에서 투여된 이 약의 최고용량은 속방형제제를 이용해 단회 투여한 48mg 이었다(C_{max} 는 120mg 서방형제제와 유사하고 AUC 는 60 mg 서방형제제와 유사). 이상반응은 더 낮은 용량들에서 관찰된 것과 유사했고 특이적인 독성은 확인되지 않았다. 체순환 중 이 약의 약 90%가 투여 후 24 시간 이내에 배설된다(임상시험에서 평가된 용량 범위 이내). 과량 투여 시, 이상반응의 증상 및 징후에 대하여 환자를 모니터링하는 것이 권장된다. 이상반응이 발생한 환자는 적절한 치료를 받아야 한다.

8. 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약은 운전이나 기계 조작 능력에 아무런 영향을 미치지 않거나 무시할 정도의 영향을 미친다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 이 약은 습기에 노출되지 않도록 원래의 포장이나 용기에 담아 25°C 이하에서 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

10. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 JAK1 에 대한 선택적이고 가역적인 억제제이다. 이 약은 JAK2 와 JAK3 에 비해 JAK1 을 더 강력하게 저해한다. 생체 내 약력학 반응과 상관관계가 있는 세포 역가 분석에서, 이 약은 JAK2 에 비해 JAK1 에 대한 선택성이 50-70 배, JAK3 에 비해 JAK1 에 대한 선택성이 >100 배 더 높은 것으로 나타났다.

(2) 약력학

① IL-6 유도 STAT3 및 IL-7 유도 STAT5 인산화의 억제

건강한 지원자에서 이 약(속방성 제형) 투여 시, 전혈 중 IL-6(JAK1/JAK2)-유도 STAT3 및 IL-7(JAK1/JAK3)-유도 STAT5 의 인산화가 투여량 및 농도 의존적으로 저해되었다. 투여 후 1 시간째에 최대 저해가 관찰되었으며 투여 간격 종료 시까지 베이스라인에 가깝게 회복되었다.

② 림프구

이 약 치료는 최대 36 주차까지 베이스라인으로부터 평균 ALC(절대 림프구 수)의 일시적인 소폭 증가와 관련이 있었으며, 치료를 계속함에 따라 베이스라인 수치로 또는 그와 유사한 수치로 점차 회복되었다.

③ 면역글로불린

대조 기간에서, 이 약 치료 시 평균 IgG 및 IgM 수치가 베이스라인으로부터 소폭 감소한 것이 관찰되었다; 그러나, 베이스라인과 모든 방문 시점에서의 평균 수치는 정상 참고 범위 이내였다.

④ hsCRP

이 약 치료는 빠르면 1 주차에 베이스라인으로부터 평균 hsCRP 수치가 유의하게 감소한 것과 관련이 있었으며, 이 수치는 치료를 계속함에 따라 유지되었다.

⑤ 심장 전기생리학

이 약을 단회 및 다회 투여 받은 시험대상자들에서 QTc 간격에 대한 이 약의 영향을 평가했다. 이 약은 치료 혈장 농도 또는 치료-초과 혈장 농도에서 QTc 간격을 연장시키지 않는다.

2) 약동학적 정보

(1) 흡수

이 약은 서방형제제로 경구 투여 후, Tmax(중간값) 2-4 시간으로 흡수된다. 이 약을 고지방 식사와 함께 투여할 시, 이 약물의 노출에 임상적으로 관련 있는 영향은 없었다 (AUC 29% 증가, C_{max} 39% 증가). 임상시험에서 이 약물은 식사와 상관없이 투여되었다.

(2) 분포

이 약물은 52%가 혈장 단백질에 결합된다. 이 약물은 혈액-대-혈장 비가 1.0 로 나타나, 혈장과 혈액 세포 성분 사이에서 유사하게 분배된다.

(3) 대사

이 약물 대사는 CYP3A4 에 의해 일어나며, CYP2D6 도 잠재적으로 비주요 대사를 매개한다. 이 약에 대한 활성 대사체는 확인되지 않았다.

(4) 배설

[¹⁴C]-이 약 속방 액제의 단회 용량 투여 후, 이 약은 소변(24%) 및 대변(38%)에서 미변화 모 약물로서 주로 제거되었다. 이 약 용량의 약 34%가 대사체로서 배설되었다. 이 약의 평균 최종 반감기는 9-14 시간이었다.

(5) 특수 집단에서의 약동학

① 신장애

신장애는 이 약의 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않는다. 이 약의 AUC 는 신기능이 정상인 시험대상자와 비교했을 때 경증, 중등증 및 중증 신장애 시험대상자에서 각각 18%, 33%, 및 44% 더 높았다. 이 약의 C_{max} 는 정상 신기능 시험대상자와 신장애 시험대상자들에서 유사했다.

② 간장애

경증 (Child-Pugh A) 및 중등증 (Child-Pugh B) 간장애는 이 약의 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않는다. 이 약의 AUC 는 간기능이 정상인 시험대상자와 비교했을 때 경증 및 중등증 간장애 시험대상자에서 각각 28% 및 24% 더 높았다. 이 약의 C_{max} 는 간기능이 정상인 시험대상자와 비교했을 때 경증 간장애 시험대상자에서 변화가 없었고 중등증 간장애 시험대상자에서는 43% 더 높았다. 이 약은 중증 간장애 (Child-Pugh C) 시험대상자에서 연구되지 않았다.

③ 내인적 요인

연령, 성별, 체중, 인종, 및 민족은 이 약의 노출에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.

(6) 약물상호작용

① 다른 약물이 이 약의 약동학에 영향을 미칠 가능성

이 약은 생체 외에서 CYP3A4 에 의해 대사되며, CYP2D6 에 의해서도 약간 대사된다. 이 약의 혈장 노출에 대한 병용투여 약물의 영향이 표 3 에 제공되어 있다.

표 3. 병용투여 약물 존재 시 이 약의 약동학 변화

병용투여 약물	병용투여 약물의 용법	이 약의 용법	N (명)	비율 (90% CI) ^a		임상적 영향
				C _{max}	AUC	
강력한 CYP3A4 억제제: 케토코나졸	400 mg 1 일 1 회 x 6 일	3 mg 단회 투여 ^b	11	1.70 (1.55-1.89)	1.75 (1.62-1.88)	장기간 사용 시 주의할 것.
강력한 CYP3A4 유도제: 리팜핀	600 mg 1 일 1 회 x 9 일	12 mg 단회 투여 ^b	12	0.49 (0.44-0.55)	0.39 (0.37-0.42)	유효성이 감소할 수 있음

CI: 신뢰구간 (Confidence interval)

^a 이 약을 단독 투여한 경우와 이 약을 다른 약과 병용투여한 경우를 비교한 C_{max} 및 AUC 비율.

^b 이 약을 속방 제형으로 투여함.

OATP1B 수송체 저해제인 메토틀렉세이트, 및 pH 조절제(예, 제산제 또는 수소 펌프 저해제)는 이 약 혈장 노출에 아무런 영향을 미치지 않는다. CYP2D6 대사 표현형은 이 약 약동학에 영향을 미치지 않았으며, 이는 CYP2D6 저해제가 이 약 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않음을 나타낸다.

② 이 약이 다른 약물의 약동학에 영향을 미칠 가능성

다른 약물의 혈장 노출에 대한 이 약의 영향이 표 4 에 제공되어 있다.

표 4. 이 약 존재 시 병용투여 약물의 약동학 변화

병용투여 약물	병용투여 약물의	이 약의 용법	N	비율 (90% CI) ^a	임상적 영향
---------	----------	---------	---	-----------------------------	--------

	용법		(명)	C _{max}	AUC	
미다졸람	5 mg 단회 투여	30 mg 1 일 1 회 x 10 일	20	0.74 (0.68- 0.80)	0.74 (0.68- 0.80)	용량 조절이 필요하지 않음
로수바스타틴	5 mg 단회 투여	30 mg 1 일 1 회 x 10 일	12	0.77 (0.63- 0.94)	0.67 (0.56- 0.82)	용량 조절이 필요하지 않음
아토르바스타틴	10 mg 단회 투여	30 mg 1 일 1 회 x 10 일	24	0.88 (0.79- 0.97)	0.77 (0.70- 0.85)	용량 조절이 필요하지 않음

CI: 신뢰구간 (Confidence interval)

^a 다른 약을 단독 투여한 경우와 이 약과 다른 약을 병용투여한 경우를 비교한 C_{max} 및 AUC 비율.

이 약은 에티닐에스트라디올, 레보노르게스트렐, 메토티렉세이트 또는 CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C19, 또는 CYP2C9 에 의한 대사 기질인 약물들(카페인, 부프로피온, 덱스트로메트로판, 오메프라졸, 와파린)의 혈장 노출에 관련 있는 영향을 미치지 않았다.

3) 임상시험 정보

이 약 15 mg 1 일 1 회 투여의 유효성과 안전성은 중등도에서 중증의 활동성 류마티스 관절염이 있고 ACR/EULAR 2010 분류 기준에 해당하는 환자들을 대상으로 한 다섯 건의 3 상, 무작위 배정, 이중-눈가림, 다기관 임상시험에서 평가되었다. 만 18 세 이상의 환자가 참여할 수 있었다. 베이스라인에서 최소 6 개의 압통 관절 및 6 개의 종창 관절이 있으며, hsCRP 상승에 근거한 전신성 염증에 대한 증거가 있어야 했다. 모든 시험에 최대 5 년 동안의 장기 연장 기간이 포함되었다.

(1) 임상 반응

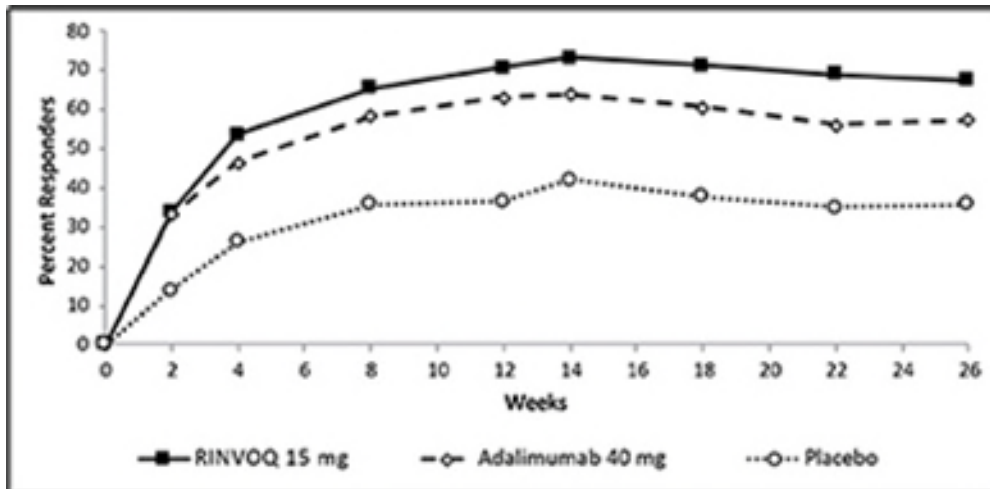
① ACR 반응

SELECT-BEYOND 시험에서의 ACR70 을 제외하고, 모든 임상시험에서, 위약 또는 MTX 에 비해 이 약 15 mg 으로 치료받은 환자에서 유의하게 더 많은 환자들이 12 주차에 ACR20, ACR50, 및 ACR70 반응을 달성했다(표 5, 그림 1). 유효성 발생 시점은 모든 척도들에 걸쳐 빨랐고 ACR20 의 경우 빠르면 1 주차에 유의하게 더 큰 반응이 나타났다. 지속적인 반응률이 관찰되었으며(MTX 를 병용하거나 병용하지 않음), ACR20/50/70 반응은 1 년 이상 동안 유지되었다.

이 약 15 mg 을 단독으로 또는 csDMARDs 와 병용하여 치료한 경우, 위약 또는 MTX 단독요법에 비해 압통 관절 수 및 종창 관절 수, 환자 및 의사의 전반적 평가, HAQ-DI, 통증 평가, 및 hsCRP 를 포함한 개별 ACR 구성 요소 면에서 유의하게 개선되었다.

SELECT-COMPARE 에서, 아달리무맙에 비해 이 약 15 mg 으로 치료받은 환자 중 유의하게 더 높은 비율이 12 주차부터 48 주차까지 ACR20/50/70 을 달성했다. 또한, 개별 ACR 구성 요소들에 대하여 더 큰 개선이 관찰되었다.

그림 1. SELECT-COMPARE 에서 ACR20 을 달성한 환자의 비율



② 관해 및 낮은 질병 활성

모든 임상시험에서, 위약, MTX, 또는 아달리무맙에 비해 이 약 15 mg 으로 치료받은 환자 중 유의하게 더 높은 비율이 낮은 질병 활성(DAS28-CRP ≤ 3.2) 및 임상적 관해(DAS28-CRP < 2.6) 모두를 달성했다(표 5). 아달리무맙과 비교했을 때, 빠르면 8 주차에 유의하게 더 높은 반응을 달성했으며 이는 48 주차까지 유지되었다(그림 2). CDAI ≤ 2.8 , SDAI ≤ 3.3 , 및 Boolean 관해를 포함한 다른 질병 활성 결과에 대해서도 유의하게 더 높은 반응이 관찰되었다. 전반적으로, 낮은 질병 활성과 임상적 관해율 모두 MTX 를 병용하거나 병용하지 않은 환자 집단에 걸쳐 일관적이었다.

그림 2. SELECT-COMPARE 에서 시간에 따른 임상적 관해 (DAS28-CRP)

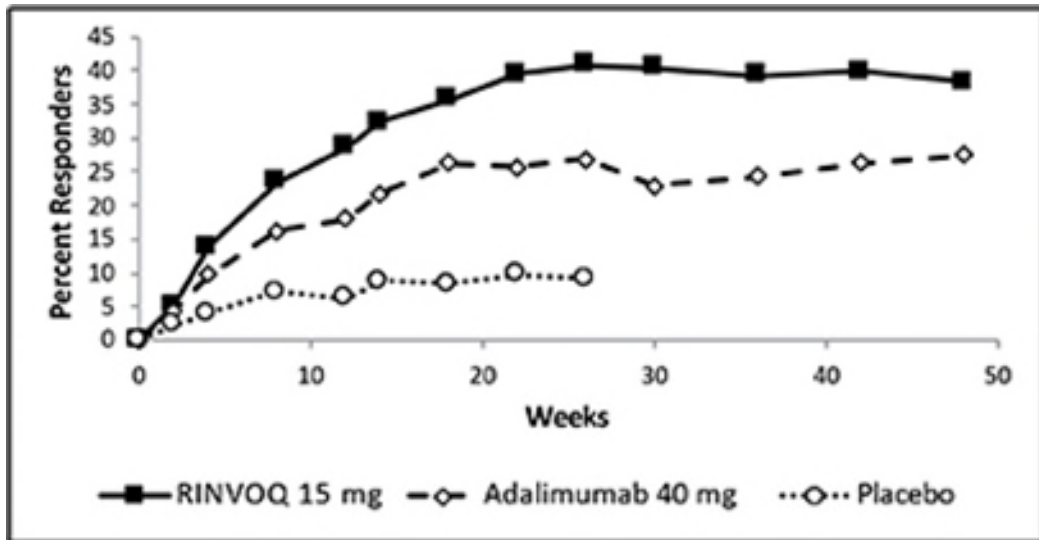


표 5. 반응 및 관해

임상시험	SELECT EARLY MTX-Naive		SELECT MONO MTX-IR		SELECT NEXT csDMARD-IR		SELECT COMPARE MTX-IR			SELECT BEYOND bDMARD-IR	
	MTX	UPA 15mg	MTX	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	PBO	UPA 15mg	ADA 40mg	PBO	UPA 15mg
N	314	317	216	217	221	221	651	651	327	169	164
주차											
ACR20 (환자 중 %)											
12 ^a /14 ^b	54	76 ^e	41	68 ^e	36	64 ^e	36	71 ^{e,j}	63	28	65 ^e
24 ^c /26 ^d	59	79 ^e					36	67 ^{e,i}	57		
48	57	74 ^e						65 ⁱ	54		
ACR50 (환자 중 %)											
12 ^a /14 ^b	28	52 ^e	15	42 ^e	15	38 ^e	15	45 ^{e,h}	29	12	34 ^e
24 ^c /26 ^d	33	60 ^e					21	54 ^{e,h}	42		

48	43	63 ^e						49 ⁱ	40		
ACR70 (환자 중 %)											
12 ^a /14 ^b	14	32 ^e	3	23 ^e	6	21 ^e	5	25 ^{e,h}	13	7	12
24 ^c /26 ^d	18	44 ^e					10	35 ^{e,h}	23		
48	29	51 ^e						36 ^h	23		
LDA DAS28-CRP ≤3.2 (환자 중 %)											
12 ^a /14 ^b	28	53 ^e	19	45 ^e	17	48 ^e	14	45 ^{e,h}	29	14	43 ^e
24 ^c /26 ^d	32	60 ^e					18	55 ^{e,h}	39		
48	39	59 ^e						50 ^h	35		
CR DAS28-CRP <2.6 (환자 중 %)											
12 ^a /14 ^b	14	36 ^e	8	28 ^e	10	31 ^e	6	29 ^{e,h}	18	9	29 ^e
24 ^c /26 ^d	18	48 ^e					9	41 ^{e,h}	27		
48	29	49 ^e						38 ⁱ	28		
<p>약어: ACR20 (또는 50 또는 70) = 미국 류마티스 학회(American College of Rheumatology) ≥20% (또는 ≥50% 또는 ≥70%) 개선; ADA = 아달리무맙(adalimumab); CR = 임상적 관해(Clinical Remission); CRP = c-반응성 단백질(c-reactive protein), DAS28 = 28 개 관절에 대한 질병 활성 점수(Disease Activity Score 28 joints); LDA = 낮은 질병 활성(Low Disease Activity); MTX = 메토트렉세이트(methotrexate); PBO = 위약(placeholder); UPA= 이 약(upadacitinib)</p> <p>^a SELECT-NEXT, SELECT-EARLY, SELECT-COMPARE, SELECT-BEYOND</p> <p>^b SELECT-MONOTHERAPY</p> <p>^c SELECT-EARLY</p> <p>^d SELECT-COMPARE</p> <p>^e p≤0.001, 이 약 vs 위약 또는 MTX 비교</p> <p>^f p≤0.01, 이 약 vs 위약 또는 MTX 비교</p> <p>^g p<0.05, 이 약 vs 위약 또는 MTX 비교</p> <p>^h p≤0.001, 이 약 vs 아달리무맙 비교</p>											

i $p \leq 0.01$, 이 약 vs 아달리무맙 비교
 j $p < 0.05$, 이 약 vs 아달리무맙 비교

(2) 방사선학적 반응

26 주 및 48 주차(SELECT-COMPARE)와 24 주차 (SELECT-EARLY)에서, 수정된 전체 샤프 점수(Total Sharp Score; mTSS) 및 그 구성 요소, 골 미란 점수 및 관절강 협착 점수를 이용하여 구조적 관절 손상 진행 억제를 평가했다.

이 약 15 mg 치료는 SELECT-COMPARE 에서는 26 주 및 48 주차에 위약에 비해, SELECT-EARLY 에서는 24 주차에 이 약 단독요법이 MTX 에 비해, 구조적 관절 손상 진행을 유의하게 더 크게 억제했다 (표 6). 방사선학적 진행이 없는(mTSS 변화 ≤ 0) 환자의 비율은 26 주 및 48 주차에 위약에 비해 (SELECT-COMPARE), 그리고 24 주차에 MTX 에 비해 (SELECT-EARLY) 이 약 15 mg 으로 치료한 경우에 유의하게 더 높았다.

표 6. 방사선학적 변화

임상시험	SELECT EARLY MTX-Naive		SELECT COMPARE MTX-IR		
	MTX	UPA 15 mg	PBO ^a	UPA 15 mg	ADA 40 mg
수정된 전체 샤프 점수, 베이스라인으로부터의 평균 변화					
24 ^b /26 ^c 주차	0.7	0.1 ^f	0.9	0.2 ^e	0.1
48 주차	1.0	0.03 ^e	1.7	0.3 ^e	0.4
방사선학적 진행이 없는 환자의 비율 ^d					

24 ^b /26 ^c 주차	77.7	87.5 ^f	76.0	83.5 ^f	86.8
48 주차	74.3	89.9 ^e	74.1	86.4 ^e	87.9
<p>약어: ADA = 아달리무맙(adalimumab); IR = 부적절한 반응자(inadequate responder); MTX = 메토트렉세이트(methotrexate); PBO = 위약(placebo); UPA= 이 약(upadacitinib)</p> <p>a 48 주차에서의 모든 위약 자료는 선형 외삽을 이용하여 도출됨</p> <p>b SELECT-EARLY</p> <p>c SELECT-COMPARE</p> <p>d 진행 없음은 mTSS 변화가 ≤ 0 인 경우로 정의됨</p> <p>e $p \leq 0.001$, 이 약 vs 위약 또는 MTX 비교</p> <p>f $p \leq 0.01$, 이 약 vs 위약 또는 MTX 비교</p> <p>g $p < 0.05$, 이 약 vs 위약 또는 MTX 비교</p>					

(3) 신체 기능 반응 및 건강-관련 결과

이 약 15 mg 을 단독으로 또는 csDMARDs 와 병용 투여한 경우, HAQ-DI 로 측정했을 때 모든 대조약(위약, MTX, 아달리무맙)에 비해 신체 기능이 유의하게 개선되었다. SELECT-NEXT 및 SELECT-BEYOND 에서 위약과 비교했을 때 개선은 빠르면 1 주차에 관찰되었고, 최대 60 주 동안 유지되었다. SELECT-COMPARE 에서, 이 약 15 mg 으로 치료받은 환자들은 빠르면 8 주차에 아달리무맙에 비해 유의하게 더 큰 신체 기능 개선을 나타냈고 이는 48 주에 걸쳐 유지되었다.

모든 임상시험에서, 이 약 15 mg 을 단독으로 또는 csDMARDs 와 병용 투여한 경우, 0-100 시각 아날로그 척도로 측정했을 때 12/14 주차에 모든 대조약에 비해 통증이 유의하게 더 크게 개선되었고, 이는 최대 48-60 주 동안 유지되었다. 위약과 비교한 경우 빠르면 1 주차에, 아달리무맙과 비교한 경우 빠르면 4 주차에 유의하게 더 큰 통증 감소가 관찰되었다.

모든 임상시험에서, 이 약 15 mg 치료는 위약 또는 MTX 에 비해 아침 관절 강직의 평균 지속 시간과 중증도를 유의하게 더 크게 개선시켰다. SELECT-COMPARE 에서, 이 약 15mg 으로 치료받은 환자들은 아달리무맙에 비해 아침 관절 강직 중증도가 유의하게 더 크게 개선되었다.

모든 임상시험에 걸쳐, 이 약 15 mg 을 투여 받은 환자들은 간략형 건강 조사(SF-36) 중 신체적 구성 요소 요약(physical component summary; PCS) 점수 면에서 위약, 아달리무맙, 또는 MTX 에 비해 베이스라인으로부터 유의하게 더 큰 개선을 경험했다. SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY, 및 SELECT-COMPARE 에서 이 약 15 mg 을 투여 받은 환자들은 위약 또는 MTX 에 비해 정신적 구성 요소 요약 (mental component summary; MCS) 점수와 SF-36 의 8 개 영역 모두에서 베이스라인으로부터 유의하게 더 큰 개선을 경험했다.

SELECT-EARLY, SELECT-NEXT, 및 SELECT-COMPARE 시험들에서 만성 질환 치료의 기능적 평가-피로 점수(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue score; FACIT-F)를 이용하여 피로를 평가했다. 이 약 15 mg 치료는 위약, MTX, 또는 아달리무맙에 비해 피로를 유의하게 개선시켰다.

SELECT-NEXT 와 SELECT-COMPARE 에서 고용 상태의 환자들에서 류마티스 관절염-고용 불안정성 척도(Rheumatoid Arthritis-Work Instability Scale; RA-WIS)를 이용하여 류마티스 관절염-관련 고용 불안정성을 평가했다. 이 약 15mg 치료는 위약에 비해 고용 불안정성을 유의하게 더 크게 감소시켰다.

4) 독성시험 자료

(1) 반복투여독성

동물을 대상으로 한 비임상 시험들에서, 랫드와 개에서 임상적으로 관련 있는 용량들에서 적혈구생성 억제뿐 아니라 순환 림프구와 림프 조직의 세포충실성(cellularity) 감소가 관찰되었다. 임상 용량인 15 mg 에서 예상되는 노출(AUC)의 약 2 배에 해당하는 노출들에 대하여 개에서의 모낭충증(음)과 같은 기회 감염 관련 이차적 영향이 관찰되었다.

(2) 유전독성

이 약은 유전자 돌연변이 및 염색체 이상에 대한 생체 외 및 생체 내 시험 결과에 근거할 때 변이원성이나 유전독성이 없었다.

(3) 생식독성

수태능 시험 및 초기 배아 발달 시험에서, 수컷 랫드에게 50 mg/kg/day 까지, 암컷 랫드에게 75 mg/kg/day 까지의 용량을 투여했을 때, 이 약은 수컷이나 암컷 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았다. 하지만, 25 및 75 mg/kg/day 용량에서 착상-후 손실과 관련이 있었던 용량-관련 태자 재흡수 증가가 관찰되었다.

이 약을 랫드와 토끼에 임상 용량인 15 mg 의 1.6 배 및 15 배에 해당하는 노출(각각 4 mg/kg/day 및 25 mg/kg/day 의 모체 경구 용량에서의 AUC 에 근거함)로 투여했을 때 최기형성이 있는 것으로 나타났다.

두 건의 랫드 배태자 발달 시험에서, 임신한 동물들에게 임신일(gestation day, GD) 6 일차부터 17 일차까지의 기관형성기 동안 시험약을 투여했다. 이 약은 최저 용량인 1.5 mg/kg/day 을 제외한 시험된 모든 용량 수준에서 최기형성이 있었다. 4, 5, 25, 및 75 mg/kg/day 용량에서 이 약-관련 영향에는 두 건의 특정 골격 기형(즉, 상완골 기형 및 견갑골 구부러짐)이 포함되었고, 75 mg/kg/day 용량에서는 앞다리뼈와 뒷다리뼈가 구부러진 비율이 증가했다. 추가적으로, 25 및 75 mg/kg/day 용량에서, 구부러진 갈비뼈, 골격 변형이 증가했으며, 이 역시 이 약과 관련된 것으로 고려되었다.

토끼 배태자 발달 시험에서, 임신한 동물들에게 임신일 7 일차부터 19 일차까지의 기관형성기 동안 시험약을 투여했다. 이 약은 25 mg/kg/day 용량에서 최기형성이 있었다. 토끼에 대하여 25 mg/kg/day 용량에서 관찰된 발달 영향에는 착상-후 손실 증가, 총 재흡수 및 초기 재흡수 증가, 태자 체중 저하, 및 심장 기형 발생률 증가가 포함되었다. 또한, 25 mg/kg/day 용량군 내에서 체중 감소, 사료 섭취량 감소, 및 유산 발생률 증가와 같은 모체 독성이 명백했다.

랫드에 대한 출생 전/후 발달 시험에서, 착상 시부터 수유기를 거쳐 젖을 땔 때까지 모체의 시험약 노출에 따른 새끼의 발달을 시험했다. 이 기간 동안에 유도된 효과의 징후가 지연될 수 있으므로, 새끼가 성적으로 성숙할 때까지 지속적으로 관찰했다. 모체는 임신일 6 일차부터 수유일(lactation day, LD) 20 일차까지 시험약을 투여 받았다. 이 약은 어느 용량 수준에서도 행동 또는 생식 결과변수 면에서 모체나 새끼에게 아무런 영향을 미치지 않았다.

(4) 발암성

Sprague-Dawley 랫드와 Tg.rasH2 마우스에서 이 약의 발암 잠재성을 평가했다. 이 약을 각각 최대 15 또는 20 mg/kg/day 의 경구 용량(수컷과 암컷에 대한 AUC 에 근거할 때 각각 임상 용량인 15 mg 의

약 4 배 및 10 배)으로 최대 101 주 동안 투여 받은 수컷 또는 암컷 랫드에서 종양 유발성의 근거는 관찰되지 않았다. 이 약을 최대 20 mg/kg/day 의 경구 용량으로 26 주간 투여 받은 수컷 또는 암컷 Tg.rasH2 마우스에서 종양 유발성의 근거는 관찰되지 않았다.

[포장단위] 28 정/상자(7 정/피티피*4)

[저장방법] 기밀용기, 1~25°C 보관

[사용기한] 제조일로부터 24 개월

[수입·판매원] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421 삼탄빌딩 6 층

전화: (02)3429-9300, www.abbvie.co.kr

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다.

이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처

의약품통합정보시스템(<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국 의약품안전관리원(1644-6223)

작성일자: 2020 년 06 월 04 일