사용상의주의사항

1. 경고

1) 감염

이 약의 핵심 약력학적 효과는 베이스라인으로부터 20~30%까지의 용량 의존적 말초 림프구 감소이다. 이는 림프구가 림프조직 내에 가역적인 형태로 머물기 때문이다.

이 약 치료 개시 전에 최신의 CBC(일반혈액검사, 예: 6개월 이내 또는 이전 치료를 중단한 후)를 이용해야 한다. 감염 증후가 나타나는 경우와 치료하는 동안에도 정기적인 CBC 평가가 권고된다. 만약 절대 림프구수가 $<0.2x10^9$/L로 확인되면 회복될 때까지 치료를 중지한다.

이 약의 면역체계에 대한 효과는 기회 감염을 포함한 감염의 위험을 증가시킬 수 있다. 치료 중 감염 증상을 가진 환자에 대해 효과적인 진단과 치료 전략이 필요하다.

이 약을 투여 받는 환자는 의사에게 감염의 증상에 대해 알리는 방법을 숙지해야 한다. 심각한 감염이 발생했을 경우 이 약 투여의 중단을 고려해야 하며, 치료를 재개시하기 전에 이익-위험을 고려해야 한다.

투여 중단 후 핀골리모드의 소실은 2개월까지 소요될 수 있기 때문에, 이 기간 동안 감염에 대한 경각심을 가져야 한다.

환자는 투여 중단 후 2개월까지 감염 증상을 보고하도록 교육되어야 한다.

항암제, 면역 조절 치료, 면역 억제제(코르티코스테로이드 포함)는 추가적인 면역계 영향의 위험이 있으므로 병용투여 시 주의해야 한다.('5. 상호작용'항 참조)

① 헤르페스 바이러스 감염

단순 헤르페스 및 수두-대상포진 바이러스로 인한 중대하고 생명을 위협하는 뇌염, 수막염 또는 수막뇌염의 사례(치명적인 사례 포함)가 시판 후 사용에서 보고되었다. 헤르페스 뇌염, 수막염 또는 수막뇌염이 발생할 경우, 이 약의 투여를 중단하고 각 감염에 대한 적절한 치료를 시작해야 한다.

이 약의 투여를 시작하기 전에 수두에 대한 환자의 면역성을 평가해야 한다. 수두의 병력에 대한 의료 전문가의 확인이 없거나 또는 수두-대상포진 바이러스(VZV)에 대한 백신 접종의 전 과정이 기록되어 있지 않은 환자에 대해서는 이 약의 투여를 시작하기 전에 수두-대상포진 바이러스(VZV) 항체 검사를 수행할 것이 권장된다. VZV 항체가 없는 환자는 이 약 치료 개시 전 수두 백신을 접종할 것이 권장되며, 백신 접종 후 효과가 나타날 때까지 1개월간 약물투여 개시를 미뤄야 한다.

② 크립토코쿠스 수막염

시판 후, 이 약의 복용기간과의 정확한 관련성은 확인되지 않았으나, 복용 후 약 2-3년이 지난 뒤 크립토코쿠스수막염(Cryptococcal meningitis)가 보고된 사례가 있다. 크립토코쿠스수막염이 치명적일 수 있으므로 크립토코쿠스수막염에 해당하는 증상과 징후를 보이는 환자는 신속하게 진단평가 되어야 한다. 크립토코쿠스수막염으로 진단되면 적절한 치료를 시작해야 한다.

③ 사람 유두종 바이러스 감염

유두종, 이형성증, 사마귀 및 HPV와 연관된 암을 포함한 사람유두종바이러스(HPV) 감염이 이 약의 시판 후 사용에서 보고되었다. 핀골리모드는 면역억제 작용을 하므로, 이 약 치료 개시 전에 백신 권고사항을 고려하여 HPV 백신 접종을 고려해야 한다. Pap test를 포함한 암 선별이 표준치료법에 따라 권고된다.

2) 진행성 다병소성 백질뇌증(PML; progressive multifocal leukoencephalopathy)

이 약을 복용한 환자에서 진행성 다병소성 백질뇌증(PML: Progressive multifocal leukoencephalopathy) 사례가 시판 후 보고되었다. PML은 JC바이러스에 의한 기회 감염의 일종으로 치명적이거나 심각한 장애를 초래할 수 있다. PML의 사례는 이 약의 복용 후 약 2-3년이 지난 뒤에 발생하였다. 이 약의 예측되는 위해성은 시간에 따른 노출의 누적에 따라 증가되는 것으로 보이나, 복용기간과의 정확한 관련성은 확인되지 않았다. 원인이 밝혀지지는 않았으나 일본인환자에게서 PML 발생율이 높았다. 이미 PML과의 연관성이 알려져있는 나탈리주맙(natalizumab)을 투여받은 경험이 있는 환자에게서 PML이 발생한 사례가 추가로 보고되었다. 정기적인 MRI 검사에서 (국가별 및 지역별 권고사항에 따름) PML을 암시하는 임상적 증상 또는 MRI 소견에 유의해야 한다. PML이 의심될 경우, 이 약의 투여는 PML이 배제되기 전까지 중단되어야 하고 적절한 진단평가를 수행해야 한다. 임상적 증상 전에 MRI 소견이 관찰될 수 있다. PML의 임상적 징후 또는 증상 없이 MRI 소견 및 뇌척수액에서의 JCV DNA 검출에 기반하여 진단된 PML의 사례가 이 약을 포함하여 PML과 관련있는 다발성경화증 제제로 치료받은 환자에서 보고되었다. PML의 전형적인 증상은 신체 한 부분의 진행성 약화 또는 팔다리 둔함, 시각장애, 기억, 사고(thinking) 지남력의 변화로 인한 혼돈, 인격 변화 등으로 다양하고, 수일에서 수주에 걸쳐 진행된다.

sphingosine 1-phosphate(S1P) 수용체 조절제로 치료받고 PML이 발생하여 치료를 중단한 환자에게서 면역 재구성 염증 증후군(IRIS)이 보고되었다. IRIS는 환자 상태가 임상적 저하로 빠르게 나타나고, 중대한 신경계 합병증 또는 사망을 초래할 수 있으며, 빈번하게 MRI상 특징적인 변화로 나타난다. PML 환자에서 S1P 수용체 조절제 투여 중단 후 수 주에서 수 개월에 걸쳐 IRIS가 발생할 수 있다. IRIS 발생 여부를 모니터링하고 관련 염증을 적절히 치료해야 한다.

3) 백신접종

이 약 투여 기간 중과 투여중단 후 약 2개월까지 백신 접종의 효과가 낮아질 수 있다. 생백신의 사용은 감염의 위험을 증가시킬 수 있으므로 이 약 투여 기간 중과 투여중단 후 3개월까지는 피해야 한다.

4) 황반 부종

시력이상 증상이 있거나 없는 황반 부종이 이 약 0.5mg 투여군에서 0.5%의 빈도로 보고되었으며, 치료 개시 첫 3~4개월에 주로 발생하였다. 이 약 투여 개시 전 황반을 포함한 안저의 평가를 실시해야 한다. 치료 개시 후 3~4개월간은 안과적 평가를 실시하는 것을 추천한다. 이 약 치료 기간 동안 환자가 시력 이상을 경험할 경우 황반을 포함한 안저의 평가를 실시해야 한다.

포도막염의 병력이 있는 환자와 당뇨병이 있는 환자는 황반 부종 증가의 위험이 있다. 이 약은 당뇨병이 동반된 다발성 경화증 환자에 대한 연구를 실시하지 않았다. 당뇨병이 있거나 포도막염의 병력이 있는 다발성 경화증 환자는 이 약 투여를 개시하기 전에 안과적 평가를 실시하기를 권고하며 이 약을 투여받는 동안 추적 평가를 실시해야 한다.

황반 부종이 있는 환자에서 이 약의 투여에 대해 평가되지 않았다. 만약 환자에게 황반 부종이 나타난다면 이 약의 투여 중단이 권고된다. 황반 부종의 소실 후 재-개시할지에 대한 결정을 할 때 환자 개개인의 잠재적 이익-위험 평가를 고려해야 한다.

5) 서맥성 부정맥

이 약의 개시에 의해 일시적인 심박수 감소가 나타난다. 첫 번째 투여 후 심박수의 감소는 1시간 이내에 시작되며 첫날 감소는 6시간 이내에 최대를 보인다.

투여가 지속되면 심박수는 1개월간의 지속적 치료기간 안에 베이스라인으로 돌아온다. 맥박수 측정시 이 약 0.5mg을 투여 받은 환자에서 나타나는 심박수의 감소는 평균 약 1분당 8회(bpm)이다. 분당 40회 이하의 심박수가 드물게 보고되었다. 서맥을 경험한 환자들은 일반적으로 무증상이었으나 몇몇 환자는 저혈압, 어지러움, 피로 그리고/또는 두근거림을 포함한 경도 내지 중등도의 증상을 경험하였으며 치료 개시 24시간 이내에 해소되었다.

이 약 치료 개시는 방실 전도의 지연과 관계가 있으며 주로 1도 방실 차단 (심전도에서 연장된 PR 간격)이다. 임상시험에서 2도 방실 차단, 주로 Mobitz type Ⅰ(Wenckebach)는 이 약 0.5mg 투여 환자 중 0.2% 미만에서 관찰되었다. 전도 이상은 전형적으로 일시적, 무증상이었으며 일반적으로 치료를 필요로 하지 않았으며 치료 개시 24시간 이내에 해소되었다. 이 약의 시판 후 사용 중, 일시적이고 저절로 해소된 완전 방실 차단의 단독 사례들이 보고되었다.

따라서 이 약의 치료 개시와 관련하여, 모든 환자를 서맥의 증상 및 증후에 대해 첫 투여 후 6시간 동안 관찰하며, 그동안 1시간 간격으로 맥박과 혈압을 측정하는 것이 권고된다. 모든 환자는 첫 투여 전과 6시간의 관

찰 기간이 끝난 후 심전도를 측정하여야 한다. 투여 후 서맥성 부정맥과 관련된 증상이 발생할 수 있으며 필요시 적절한 관리가 이루어져야 한다. 증상이 해소될 때까지 환자를 관찰해야 한다. 첫 투여 후 관찰 기간 중에 환자가 약리적 중재를 필요로 할 경우, 의료 기관 내에서 하룻밤 동안 관찰이 시작되어야 하며, 이 약의 두 번째 투여 후에도 첫 투여 후 관찰 시와 같은 모니터링이 반복되어야 한다.

아래와 같은 증상이 나타날 경우, 증상이 해소될 때까지 추가적인 관찰이 요구된다.

• 투여 6시간 후 심박수가 45 bpm 미만이거나, 또는 투여 후 가장 낮은 수치를 나타내는 경우 (심장에 대한 최대 약력학적 효과가 아직 발현되지 않았음을 시사함)

• 또는 첫 투여 6시간 후 심전도를 측정한 결과, 2도 이상의 방실 차단이 새로 발생한 경우

첫 투여 6시간 후 심전도 측정 결과 QTc 간격이 500 msec 이상을 보이는 경우, 환자를 하룻밤 동안 관찰하여야 한다.

T-파 역위가 매우 드물게 보고되었다. T-파 역위가 나타난 경우 심근 허혈성 증상 또는 징후와 관련이 있는지 면밀히 관찰하고, 심근 허혈이 의심되는 경우 심장전문의와 상담하여야 한다.

심각한 리듬 장애의 위험 때문에, 이 약은 동심방 차단, 증후성 서맥 또는 재발성 실신 병력이 있는 환자, QT 간격이 유의하게 연장된 환자 (여성의 경우 QTc 〉 470msec, 남성의 경우 QTc 〉450 msec) 에게 사용하지 않아야 한다('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조). 이 약은 QT 연장의 위험 요소를 가진 환자들 (예 : 저칼륨혈증, 저마그네슘혈증, 선천성 QT 연장) 에게는 투여를 피하는 것이 최선이다. 조절되지 않은 고혈압 또는 중증의 치료받지 않은 수면 무호흡 환자 및 심장 정지의 병력이 있는 환자들에게 있어 유의한 서맥은 내성이 적기 때문에, 이 약은 이 환자들에게 투여하지 않아야 한다('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조). 이 약의 투여금기에 해당되지 않는 환자에게 이 약의 투여를 고려하는 경우, 치료를 개시하기에 앞서 가장 적절한 모니터링 방법을 결정하기 위하여 심장전문의로부터 조언을 구해야 하며, 이 때 모니터링은 최소 하룻밤 동안 지속되어야 한다.

이 약은 Class Ⅰa (예. 퀴니딘, 프로카인아미드) 또는 Class Ⅲ 항부정맥 약물(예. 아미오다론, 소탈롤)로 치료가 필요한 부정맥 환자에서는 연구가 실시되지 않았다. Class Ⅰa와 Class Ⅲ 항부정맥 약물들은 서맥이 있는 환자의 Torsades de Pointes 증례와 관련이 있다('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 참조).

환자에게 이 약과 베타 차단제, 심박수를 감소시키는 칼슘 채널 차단제 (예 : 베라파밀, 또는 딜티아젬), 또는 심박수를 감소시킬 수 있는 다른 약물 (예: 이바브라딘 또는 디곡신)을 병용 투여한 경험은 제한적이다. 이 약의 치료 개시는 심박수 감소와 관련이 있기 때문에, 이 약의 투여를 시작할 때 이러한 약물을 병용 투여하는 경우, 이는 중증의 서맥과 심장 차단과 관련이 있을 수 있다. 심박수에 대한 잠재적 부가 효과 때문에, 이러한

약물을 투여하는 환자에게는 일반적으로 이 약의 투여를 시작하지 않아야 한다. 만약 이 약의 투여를 고려하는 경우, 심박수를 감소시키지 않는 약물로 전환하거나 또는 치료를 개시할 때 적절한 모니터링을 하는 것에 대하여 심장전문의로부터 조언을 구해야 한다 (하룻밤 동안 지속되어야 함).

이 약 투여개시에 의해 나타나는 심박수 감소 및 방실전도 지연은 투여가 지속되면 사라지는데, 이 약 투여가 중단되었다가 다시 투여 되는 경우, 이 약 최초 투여 시처럼 심박수 및 방실전도에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 첫 투여로부터 한 달이 지난 후에 이 약 치료를 2주 이상 중단하게 되는 경우, 재투여시 최초 투여 시와 같은 모니터링 절차를 적용해야 한다. 또한 첫 투여 후 2주 이내에 이 약 치료를 중단해서 중단 기간이 1일 이상이거나, 첫 투여 후 3~4주째에 이 약 치료를 중단해서 중단 기간이 7일보다 길어지는 경우도 재투여시 최초 투여시와 같은 모니터링 절차가 권고된다.

6) QT 간격

항정상태의 핀골리모드 1.25mg 또는 2.5mg에 대한 QT 간격 연구에서 핀골리모드의 심박동 감소 효과가 지속되는 경우 핀골리모드 치료 시 QTcI(Individual QT correction) 연장(90% CI 상한 $\leq$ 13.0ms)이 나타났다. 핀골리모드와 QTcI 연장과의 용량 및 노출-반응 상관관계는 없었다. 핀골리모드 치료와 관련하여 절대적 또는 베이스라인으로부터 변화한 QTcI 이상치 발생률의 증가 징후가 일치하지는 않는다.

이 결과의 임상적 연관성은 알려져 있지 않다. 다발성 경화증 연구에서 QTc 간격 연장에 대해 임상적으로 관련된 영향은 관찰되지 않았으나 QT 연장 위험이 있는 환자는 임상시험에 포함되지 않았다. 관련된 위험 요인(예: 저칼륨혈증, 선천성 QT 연장, 선천심장병, class Ia 또는 class III 항부정맥제의 병용 투여)이 있는 환자에게 QTc 간격을 연장시킬 수 있는 약물은 피하는 것이 최선이다.

7) 간기능

간 효소 증가, 대부분의 경우 알라닌 아미노전이효소 (ALT) 증가가 이 약을 투여 받은 다발성 경화증 환자에서 보고되었다.

이 약의 시판 후 사용에서 임상적으로 유의미한 간 손상 및 간 이식이 필요한 급성 간부전이 보고되었다('3. 이상반응' 항 참조). 혈청 간효소 및 총빌리루빈 수치의 현저한 상승 등 간 손상 징후는 첫 투여 후 열흘이 지난 시점부터 발생했으며 장기간 복용한 후에도 보고되었다.

임상시험 동안 이 약 0.5mg을 투여한 환자의 8.0%, 위약을 투여한 환자의 2%에서 ALT가 3 x ULN(정상상한치) 또는 그 이상으로 증가하였으며, 핀골리모드 투여군 2%, 위약군 1%에서 5 x ULN 증가가 나타났다. 5 x ULN을 초과하여 증가했을 경우 약물 투여를 중단하였다. ALT 증가의 재발은 몇몇 환자에서 재 투여 시 발생했으며, 이는 약물과의 연관성을 입증하는 것이다.

이 약은 중증의 간 손상(Child-Pugh C)이 있는 환자에게 연구되지 않았으므로 이 환자에게 투여해서는 안 된다. 핀골리모드의 면역억제 특성 때문에 활성형 바이러스 간염이 있는 환자는 소실될 때까지 치료 개시를 늦춰야 한다.

비록 간 질환이 이미 존재했던 환자들에게 이 약 치료 개시 전 최근 아미노전이효소(예: 6개월 이내)와 빌리루빈 수치가 이용되어야 하며, 임상증상이 없는 경우 간 아미노전이효소 및 혈청 빌리루빈 수치는 이 약 치료 시작 후 1, 3, 6, 9, 12 개월째와 투약 중단 후 2개월까지 주기적인 간기능 검사를 통해 모니터링되어야 한다. 임상증상이 없는 경우에, 만약 간 아미노전이효소가 3XULN을 초과하고 5XULN 미만이면 간기능 장애의 다른 원인을 규명하기 위하여, 혈청 빌리루빈과 ALP(alkaline phosphatase) 측정을 포함한 좀 더 빈번한 모니터링이 실시되어야 한다. 만약 간 아미노전이효소가 X5ULN을 초과하거나 X3ULN을 초과하면서 혈청 빌리루빈 수치가 증가한다면 이 약 치료는 중단해야 한다. 혈청 수치가 정상으로 되었을 경우 환자의 유익성-위해성 평가에 따라 재개할 수 있다.

이 약 치료 중, 간기능 장애를 시사하는 증상이 나타난 환자(설명할 수 없는 구역, 구토, 복통, 우상복부불편감, 피로 혹은 피로의 악화, 식욕부진 또는 황달 그리고/또는 진한 소변)는 간효소 및 빌리루빈 수치를 즉시 검사해야 하며, 심각한 간 손상이 확인되면 이 약을 중단해야한다. 간 손상의 징후 및 증상에 대한 타당한 다른 원인이 밝혀지지 않는 한 이 약의 치료를 재개해서는 안된다. 이 약 투여 시, 증가된 간기능 검사(LFT) 결과가 나타날 위험이 증가한다는 것을 확립하는 자료는 없으나, 유의한 간 질환의 병력이 있는 환자에게 이 약 투여 시 주의가 요구된다.

8) 가역적 후두부 뇌병증 증후군 (PRES; Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)

임상 시험 및 시판 후 조사에서 이 약 0.5 mg 투여 후 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES)이 드물게 보고되었다. 심각한 두통의 갑작스러운 발현, 구역, 구토, 정신 상태의 변화, 시각 장애 및 발작을 포함하는 증상이 보고되었다. PRES의 증상은 대개 가역적이나 허혈성 뇌졸중 또는 대뇌 출혈로 진전될 수 있다. 진단과 치료의 지연은 영구적인 신경학적 후유증을 일으킬 수 있다. PRES가 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

9) 이 약 치료 이전에 면역억제제를 투여받은 경우

다른 질병 완화 치료에서 이 약으로 전환하는 경우, 부가적인 면역 억제 효과를 피하고 질병의 재발 위험을 최소화하기 위해, 기존 치료의 소실 반감기나 작용기전을 고려해야 한다. 기존 치료의 면역 억제 효과(예: 혈구감소)의 지속여부를 확인하기 위해서, 이 약 치료 개시 전에 최신의 CBC 결과를 활용해야 한다.

베타 인터페론, 글라티라머 아세테이트 또는 디메틸 푸마레이트

베타 인터페론, 글라티라머 아세테이트 또는 디메틸 푸마레이트의 중단 후에는 이 약의 투여를 즉시 시작할 수 있다.

나탈리주맙 또는 테리플루노마이드

나탈리주맙 또는 테리플루노마이드는 소실 반감기가 긴 약물이므로 이러한 약물로 치료하던 환자를 이 약으로 전환하는 경우, 잠재적인 동반 면역계 작용에 대한 주의가 필요하다. 이 약 치료를 개시하는 시점에 대해서는 환자별 신중한 평가가 권고된다.

나탈리주맙의 소실은 일반적으로 치료 중단 후 2~3개월이 소요되며, 테리플루노마이드 역시 혈장에서 서서히 소실된다. 소실 과정이 별도로 가속화되지 않는다면 혈장에서 테리플루노마이드가 완전히 소실되는 데에는 수개월에서 최대 2년이 소요된다.

알렘투주맙

알렘투주맙의 면역 억제 효과 및 작용기간을 고려할 때 이 약 치료의 유익성이 위험성을 명백히 상회하지 않는 경우, 알렘투주맙으로 치료하던 환자에서 이 약으로의 전환은 권장되지 않는다.

10) 암

① 피부암

이 약을 포함하여 S1P 수용체 조절제를 투약한 환자에게서 피부 악성 종양(기저 세포암(Basal cell carcinoma, BCC) 및 악성 흑색종, 편평세포암, 카포시육종 및 메르켈세포아종을 포함한 기타 피부종양(other cutaneous neoplasm))의 위험 증가가 보고 되었다. (‘3.이상반응’ 항 참조). 모든 환자, 특히 피부암에 대한 위험 인자가 있는 환자에게 피부 병변에 대한 관찰이 이루어져야 하며 이 약의 치료 시작시, 그리고 이후 6-12개월 마다 임상적 판단을 고려하여 피부에 대한 의학적 평가가 권고된다. 환자에서 병변으로 의심되는 사례가 발생하는 경우 피부과 전문의에게 보내야 한다.

이 약으로 치료받은 환자는 악성 피부 성장의 잠재적 위험 때문에 보호 없이 햇빛에 노출되지 않도록 주의해야 한다. 이러한 환자들은 UV-B를 활용한 광선치료 또는 PUVA-광화학치료를 함께 받으면 안 된다.

② 림프종

임상 시험 및 시판 후 조사에서 림프종의 사례가 보고되었다. 보고된 사례는 사실상 불균질하며, 주로 B-cell 및 T-cell 림프종을 포함한 비호지킨 림프종이었다. 피부 T-cell 림프종(균상식육종)의 사례가 관찰되었다.

11) 치료 중단 이후 질환의 심한 악화 (반동)

시판 후 사용에서 이 약의 중단 이후에 질환이 심하게 악화된 사례들이 보고되었다. 이는 대체로 이 약을 중단한 이후 12주 이내에 관찰되었으나, 24주 및 그 이후까지도 보고되었다.따라서 이 약을 중단할 때는 주의가 필요하다. 이 약의 중단이 필요할 경우, 관련 징후와 증상에 대해 환자를 모니터링해야 하고 필요에 따라 적절한 치료를 시작해야 한다.

12) 종괴양 병변

시판 후 사용에서 다발성경화증 재발과 연관된 종괴양 병변이 드물게 보고되었다. 중증 재발의 경우 종괴양 병변을 배제하기 위해 MRI 검사가 이루어져야 한다. 사례별로 개인의 이익 및 위험을 고려하여 이 약의 중단을 고려해야 한다.

13) 투여 중단

만약 이 약 투여 중단을 결정했을 경우, 의사는 마지막 투여 후 2개월까지는 핀골리모드가 혈액 내에 남아 림프구 감소와 같은 약동학적 효과를 나타낼 수 있음을 알아야 할 필요가 있다. 림프구 수는 전형적으로 투여 중단 후 1~2개월 내에 정상 범위로 돌아온다. 따라서 이 기간동안 다른 치료를 시작할 경우, 이는 곧 핀골리모드와 병용투여를 하게 되는 것이다. 이 약 투여 중단 후 곧바로 면역억제제를 사용할 경우 면역 체계에 추가적인 효과를 나타내므로 주의가 요구된다.

('11) 치료 중단 이후 질환의 심한 악화 (반동)' 항 참조)

진행성 다병소성 백질뇌증(PML) 환자에서 이 약의 투여를 중단한 경우, 이후 면역 재구성 염증 증후군(PML-IRIS) 발생 여부를 모니터링하여야 한다('2) 진행성 다병소성 백질뇌증(PML; progressive multifocal leukoencephalopathy)' 항 참조).

14) 임신, 태아에 대한 위험 및 피임

이 약은 태아에의 심각한 위험에 대한 잠재성이 있으므로, 치료 개시 전 가임기 여성의 임신 상태를 확인하여야 한다. 이 약의 치료와 관련하여 태아에 유해한 영향을 미치는 위험에 대해 의학적인 자문이 이루어져야 한다.

이 약의 치료 중에 여성은 임신하지 않도록 해야 하며, 치료기간 및 치료 중단 이후 2달 동안 효과적인 피임을 실시하여야 한다. 만약 여성이 이 약의 복용 중에 임신할 경우, 산모와 태아 모두의 개별 이익/위험 평가를 고려하여 치료의 중단을 고려해야 한다.

('6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 및 상단의 '11) 치료 중단 이후 질환의 심한 악화 (반동)' 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 면역결핍증후군이 알려진 경우

2) 면역손상 환자(현재 면역억제제 치료를 받고 있거나 이전 치료로 인해 면역손상 된 환자 포함)를 포함하여, 기회감염 위험이 증가된 환자

3) 중증의 활동성 감염, 활동성 만성 감염(간염, 결핵)

4) 활성형 악성종양(피부 기저세포암 제외)

5) 중증의 간장애(Child-Pugh class C)

6) Class Ia와 Class III 항부정맥 치료가 필요한 중증의 심장부정맥 환자

7) 황반 부종 환자

8) 소아 및 청소년(18세 미만)

9) 임부 및 수유부

10) 최근 6개월 동안 심근 경색(MI), 불안정 협심증, 뇌졸중/일과성 허혈발작(TIA), 입원 치료가 필요한 비대상성 심부전 또는 심부전(뉴욕심장학회(NYHA) 분류 Ⅲ/Ⅳ) 병력이 있는 환자

11) 심장박동기를 착용중이지 않은 Mobitz type Ⅱ의 2도 방실 차단 또는 3도 방실 차단, 또는 동기능부전 증후군 환자

12) QTc 간격 기저치가 500msec 이상 환자

13) 주성분 또는 이 약에 포함된 성분에 대하여 과민증이 있는 환자

14) 진행성 다병소성 백질뇌증(PML)

3. 이상반응

이 약의 안전성 집단은 두 개의 3상 위약 대조 임상 시험과 1 개의 3상 활성 대조군 임상 시험에 참여한 재발 이장성 다발성 경화증 환자 총 2,431명으로 구성되었다. 시험 D2301(FREEDOMS)은 2년간의 위약대조 임상시험으로 854명의 다발성 경화증 환자가 핀골리모드로 치료를 받았다(위약: 418명). 시험 D2309 (FREEDOMS II)는 2년간의 위약 대조 임상시험으로 728명의 다발성 경화증 피험자가 핀골리모드를 투여 받았다. (위약: 355) 두 시험의 통합 분석 데이터에서 추천 용량인 0.5mg에서 나타난 가장 심각한 약물 이상반응은 감염, 황반 부종, 치료 초기에 나타난 일시적인 방실 차단이었다. 핀골리모드 0.5mg에서 가장 빈번하

게 나타난 약물 이상반응(발현율 10% 이상)은 두통, 간 효소 증가, 설사, 기침, 인플루엔자, 부비동염과 등통이었다. 이 약 0.5mg에서 치료 중단을 야기한 1% 이상의 발현율을 보인 가장 빈번하게 보고된 약물 이상반응은 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가를 포함한다(2.2%).

시험 D2302(TRANSFORMS), 1년간의 인터페론베타-1a와의 대조 임상시험에서는 849명의 다발성 경화증 환자가 핀골리모드로 치료를 받았으며, 임상시험에서 나타난 이상반응은 시험 기간의 차이를 고려했을 때 전반적으로 위약 대조 임상 시험과 유사하였다.

약물 이상반응의 빈도는 다음과 같이 정의하였다:

매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100, <1/10); 흔하지 않게 (≥1/1000, <1/100); 드물게(≥1/10000, <1/1000); 매우 드물게(<1/10000)

이상반응	핀골리모드 0.5mg N=783 %	위약 N=773 %	핀골리모드 0.5mg 빈도 범위
감염과 기생충감염			
인플루엔자	11.4	8.4	매우 흔하게
부비동염	10.9	8.3	매우 흔하게
기관지염	8.2	4.5	흔하게
대상 포진	2.0	0.9	흔하게
어루러기	1.8	0.4	흔하게
폐렴	0.9	0.1	흔하지 않게
양성, 악성 및 미지의 종양 (낭종 및 용종 포함)			
기저 세포암	1.8	0.6	흔하게
흑색종	0.1	0.3	흔하지 않게**
편평세포암***	0.1	0.0	흔하지 않게
혈액과 림프계 이상			
림프구 감소증	6.8	0.3	흔하게
백혈구 감소증	2.2	0.1	흔하게
혈소판 감소증	0.5	0.0	흔하지 않게
신경계 이상			
두통	24.5	22.6	매우 흔하게
어지러움	8.8	8.4	흔하게
편두통	5.7	3.6	흔하게
발작	0.9	0.3	흔하지 않게
눈 이상			
시력 흐림	4.2	2.5	흔하게
황반 부종	0.5	0.4	흔하지 않게
심장 이상			
서맥	2.6	0.9	흔하게
혈관 이상			
고혈압	8.0	3.6	흔하게

호흡기, 가슴, 종격 이상			
기침	12.3	11.3	매우 흔하게
호흡곤란	9.1	7.0	흔하게
위장관계 이상			
설사	12.6	9.6	매우 흔하게
피부 및 피하조직 이상			
습진	2.7	1.9	흔하게
가려움	2.7	2.2	흔하게
근골격계 및 연결조직 이상			
등통	10.0	8.9	매우 흔하게
전신 이상과 투여부위 상태			
무력(증)	1.9	0.8	흔하게
검사치 이상			
간 효소 증가 (ALT, GGT, AST 증가)	15.2	4.1	매우 흔하게
혈중 중성지방 증가	2.0	0.9	흔하게

** 발현 빈도 및 위험분석은 모든 임상시험에서 핀골리모드0.5mg를 약 24,000명 이상의 환자들에게 투여했을 경우를 근거로 한 것임.

*** 피부 편평세포암 및 보웬병을 포함함.

시판 후 사용

이 약의 시판 후 자발 보고와 문헌 사례에서 나타난 이상반응은 다음과 같다. 이 이상반응들은 불분명한 크기의 인구집단에서 자발적으로 보고된 것으로 빈도를 신뢰성 있게 예측하는 것은 가능하지 않으므로 빈도는 '알려지지 않음'으로 분류하였다.

- 양성, 악성 및 미지의 종양 (낭종 및 용종 포함) : 카포시육종, 편평세포암, 메르켈세포아종

- 혈액과 림프계 이상: 말초 부종, 자가 면역성 용혈성빈혈

- 면역계 이상 : 치료 시작 시 발진, 두드러기, 혈관 부종을 포함한 과민반응, 면역 재구성 염증 증후군(IRIS)

- 신경계 이상 : 가역적 후두부 뇌병증 증후군(PRES), 치료 중단 이후 질환의 심한 악화 ('1. 경고' 항 참조)

- 심장이상: T-파 역위

- 위장관계 이상 : 오심

- 간담도계 이상 : 간 손상

- 근골격계 및 결합조직 이상 : 근육통, 관절통

- 검사치 이상 : 체중 감소

선별된 약물 이상반응에 대한 설명

1) 감염

다발성 경화증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 핀골리모드 0.5mg군의 전반적인 감염의 발현율(65.1%)은 위약과 유사하였다. 그러나 기관지염, 대상 포진, 폐렴은 이 약 투여군에서 더 빈번하게 나타났다. 심각한 감염은 핀골리모드 0.5mg 군에서 1.6%의 비율로 나타난 것에 비해 위약군에서는 1.4% 비율로 나타났다.

다발성 경화증의 재발 치료를 위해 코르티코스테로이드를 장기간(5일 이상) 병용한 경우를 포함하여 치명적인 VZV 감염이 매우 드물게 보고되었다. 3상 임상 시험에서 코르티코스테로이드를 단기간(시험 계획서 당 5일 까지) 핀골리모드와 병용하는 것은 위약과 비교하여 전반적인 감염 발생률을 증가시키지 않았다.

치명적인 결과를 보인 다른 헤르페스 바이러스 감염이 매우 드물게 보고되었다. 그러나 이 약의 투여와의 연관성은 확립되지 않았다.

유두종, 이형성증, 사마귀 및 HPV와 연관된 암을 포함한 사람유두종바이러스(HPV) 감염이 이 약의 시판 후 사용에서 보고되었다 (‘1. 경고’ 항 참조).

바이러스(예. PML을 유발하는 JC 바이러스(JCV), 수막뇌염/수막염/뇌염을 유발하는 수두-대상포진 바이러스(VZV)와 단순포진 바이러스(HSV)), 진균(예. 크립토코쿠스 수막염을 유발하는 크립토코쿠스), 박테리아(예. 비정형마이코박테리아)로 인한 기회감염 사례가 시판 후 보고되었고 그 중 일부는 치명적이었다.

2) 황반 부종

임상시험에서 황반 부종은 이 약 0.5mg 투여군에서 0.5%의 발병율을 보였으며 고용량인 1.25mg에서는 1.1%를 나타냈다.

다발성 경화증 대상 임상시험에서 대부분의 증례는 첫 투여 3~4개월 안에 나타났다. 몇몇 환자는 흐린 시야 또는 시력 저하를 나타냈으나, 다른 환자들은 무증상이고 정기적 안과 검사에서 진단되었다. 황반 부종은 일반적으로 약물 투여 중단 후 자발적으로 해소되고 개선되었다. 재투여 후 재발위험은 평가되지 않았다.

황반 부종의 발병율은 포도막염의 병력이 있는 다발성 경화증 환자에서 증가하였다(포도막염 병력이 있는 환자에서 약 20% 대 병력이 없는 환자에서 0.6%).

황반 부종 위험 증가와 관련된 질환인 당뇨병을 가진 다발성 경화증 환자에서 이 약을 연구하지 않았다. 당뇨병을 가진 신장 이식 환자에서 임상시험을 실시했을 때 이 약 2.5mg 및 5mg을 투여한 환자에서 황반 부종의 발병율이 2배 증가하였다.

3) 서맥성 부정맥

이 약 투여 개시 시 심박동수가 일시적으로 감소하였으며 이는 방실 전도 지연과 관련이 있는 것으로 보인다.

다발성 경화증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 최초 투여 후 심박수의 감소가 평균 최대를 나타내는 시간은 투여 후 4~5 시간째였으며, 평균 심박수의 감소는 맥박으로 측정했을 때 핀골리모드 0.5mg 투여군에서 분당 8회였다. 두 번째 투여 시 약간의 추가 감소가 있을 수 있다. 1분 당 40회 미만의 심박수가 핀골리모드 0.5mg 투여군에서 드물게 관찰되었다. 심박수는 반복적인 투여 1개월 안에 베이스라인으로 돌아왔다.

다발성 경화증 환자를 대상으로 한 임상시험에서 투여 개시 후 1도 방실 차단 (심전도에서 연장된 PR 간격)은 이 약 0.5mg 투여군에서 4.7%, 인터페론베타-1a 투여군에서 2.8%, 위약 투여군에서 1.6%의 발현율을 보였다. 2도의 방실 차단은 이 약 0.5mg 투여군에서 0.2%미만의 발현율을 보였다.

이 약의 시판 후 사용 중, 첫 투여 후 6시간의 관찰 기간 동안 일시적이고 저절로 해소된 완전 방실 차단이 발생한 단독 사례들이 보고되었다. 환자들은 저절로 회복되었다.

임상 시험과 시판 후 사용 중에 관찰된 전도 이상은 전형적으로 일시적이고 무증상적이었으며, 투여 후 24시간 이내에 해소되었다. 비록 많은 환자들이 의학적 치료를 필요로 하지 않았으나, 임상 시험 중에 이 약 0.5 mg 투여 환자 한 명은 무증상적 2도 Mobitz I 방실 차단에 대해 이소프레날린을 투여 받았다.

이 약의 시판 후 사용 중, 일시적인 심장 무수축과 예상하지 못한 사망을 포함하여, 이상반응이 지연 발현된 단독 사례들이 첫 투여 후 24시간 이내에 발생하였다. 이러한 사례는 환자의 병용 투여 약물 및/또는 선재성 질환이 교란 요인으로 작용하였으며, 이 약과의 연관성은 명확하지 않다.

4) 혈압

다발성 경화증 환자 대상 임상시험에서 이 약 0.5mg 투여 시, 치료 시작 약 한 달 후 평균 동맥압이 대체로 약 1 mmHg 상승하였고, 이는 치료기간 동안 유지되었다. 고혈압의 발현율은 이 약 0.5mg 투여군에서 6.5%, 위약군에서 3.3%로 나타났다.

5) 간 기능

간 효소 증가(대부분의 경우 알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승)가 이 약을 투여 받은 다발성 경화증 환자에서 보고되었다. 임상시험에서 이 약 0.5mg 투여 시, 무증상적 간 아미노전이효소의 혈청 수치 상승이 각각 ≥3x ULN과 ≥5x ULN에 대해 8.0% 및 1.8%로 나타났으며, 위약 투여군은 각각 1.9%, 0.9%로 나타났다. 상승의 대부분은 6-9개월 안에 나타났다. ALT 수치는 이 약 투여 중단 후 약 2개월 안에 정상으로 돌아왔다. ALT 상승 ≥5x ULN을 경험하였으나 치료를 지속한 몇몇 환자에서 상승은 약 5개월 안에 정상으로 돌아왔다.

6) 호흡계

1초의 강제호기(FEV1)와 폐 일산화탄소의 확산능(DLCO) 값의 경미한 용량 의존적 감소가 이 약 투여 후 1개월째에 나타났으며 안정적으로 지속되었다. 24개월째 FEV1의 베이스라인으로부터의 감소는 핀골리모드 0.5mg 투여군에서 2.7%, 위약 투여군에서 1.2%로 나타났으며, 치료 중단 후 이 차이는 해소되었다. 24개월 째 DLCO의 감소는 핀골리모드 0.5mg 투여군에서 3.3%, 위약 투여군에서 2.7%로 나타났다.

7) 발작

임상시험 및 시판 후 경험에서 이 약의 사용 시에 뇌전증중첩증을 포함한 발작의 사례들이 보고되었다. 이 사례들이 다발성 경화증에서 자체로 인한 것인지, 이 약이 관련된 것인지, 아니면 두 가지 모두 관련된 것인지는 알려지지 않았다.

8) 혈관 및 신경계

3상 임상시험 중 고용량의 핀골리모드 (1.25 또는 5.0mg)를 투여한 환자에서 허혈성과 출혈성 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 후방 가역적 뇌병증을 포함한 혈관 사례가 드물게 나타났다. 급성 파종성 뇌척수염(ADEM)-유사 사건과 같은 비정형 신경계장애도 보고되었다. 임상시험 및 시판 후 경험에서 0.5mg을 투여한 환자에서 핀골리모드 투여와 관련하여 후방 가역적 뇌병증 사례가 드물게 나타났고, 허혈성과 출혈성 뇌졸중 사례도 0.5mg 투여시 보고되었으나, 인과 관계는 확립되지 않았다.

9) 림프종

임상 시험 및 시판 후 조사에서 림프종의 사례가 보고되었다. 보고된 사례는 사실상 불균질하고, 주로 비호지킨 림프종이며, B-cell 및 T-cell 림프종을 포함한다. 피부 T-cell 림프종(균상식육종)의 사례가 관찰되었다.

치명적인 EBV(Epstein-Barr virus) 양성 B-세포 림프종 1건을 포함하여 3건의 림프종이 다발성 경화증 임상시험에서 권고용량인 0.5mg 또는 그 이상의 용량에 노출된 4,000 patients 이상(약 10,000 patient-year 당)에서 보고되었다.

10,000 patient-year 당 3건의 발병률은 일반 집단에서의 참고 발병률인 10,000 patient-year 당 1.9건과 비교된다.

10) 혈구탐식증후군(HPS; Hemophagocytic Syndrome)

혈구탐식증후군은 감염, 면역억제, 다양한 자가면역질환과 관련된 드문 질환으로서 이 약으로 치료를 받던 중 감염이 발생한 환자에게서 치명적인 결과를 초래한 혈구탐식증후군 사례가 매우 드물게 보고되었다.

11) 시판 후 임상시험 조사결과

국내에서 3년 2개월 동안 등록된 83명을 대상으로 실시한 시판 후 임상시험 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 31.33%(26/83명, 총 51건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 3.61%(3/83명, 3건)
흔하게 (1~10% 미만)	혈액 및 림프계 장애	백혈구 감소증
	생식계 및 유방 장애	발기 기능 장애

또한, 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 4.82%(4/83명, 4건)
흔하게 (1~10% 미만)	각종 위장관 장애	변비
	생식계 및 유방 장애	발기 기능 장애, 전립선염
	혈액 및 림프계 장애	빈혈

4. 일반적 주의

1) 혈청학적 검사 저해:

핀골리모드 투여로 이차 림프기관에 재분포를 통한 혈중 림프구 수가 감소되므로, 말초 혈중 림프구는 이 약 치료 환자의 림프구 소집단 상태를 평가하는데 적용될 수 없다. 순환 단핵세포를 이용하는 실험실적 검사는 순환 림프구 수의 감소 때문에 많은 양의 혈액을 필요로 한다.

2) 혈압에의 영향:

약물치료로 조절되지 않는 고혈압 환자는 시판전 임상시험에서 참여가 제외되었다. 만약 조절되지 않는 고혈압 환자에게 이 약이 투여된다면 특별한 주의를 필요로 한다.

다발성 경화증 임상시험에서 핀골리모드 0.5mg을 투여한 환자는 평균적으로 수축기 혈압이 약 2mmHg, 확장기 혈압은 약 1mmHg 증가하였다. 치료 개시 후 약 2개월째에 처음으로 확인되었으며 치료기간 동안 지속되었다. 2년간 위약대조 시험에서 고혈압은 핀골리모드 0.5mg 투여군에서 6.5%, 위약 투여군에서 3.3% 보고되었다. 그러므로 이 약을 투여하는 동안 혈압을 정기적으로 모니터한다.

3) 호흡에의 영향:

1초의 강제호기(FEV1)와 폐 일산화탄소의 확산능(DLCO) 값의 경미한 용량의존적 감소가 이 약 투여 후 1개월 째 나타났다. 중증의 호흡 질환, 폐 섬유증, 만성폐쇄성폐질환(COPD) 환자에게 이 약은 주의해서 사용되어야 한다.

4) 이전에 면역억제제 치료를 받은 경우:

인터페론이나 글라티라머 아세테이트에서 이 약으로 전환할 때, 기존 치료에서 추정되는 면역 영향(예: 혈구감소증)이 해결된다면 세척기간은 필요하지 않다. 다른 면역억제제 치료에서 이 약으로 전환하여 치료를 개시할 때, 추가적인 면역억제 영향을 피하기 위해 기간이나 작용기전을 고려해야 한다.

5) 운전 및 기계 조작에 대한 영향

이 약의 운전 및 기계사용에 대한 영향은 없거나 무시할만하다. 그러나 이 약 초기 치료 시 어지러움, 졸음이 때때로 나타났다. 이 약 치료 개시 시 6시간 동안 관찰이 권고된다.

5. 상호작용

1) 약력학적 상호작용

항암제, 면역 조절 치료 또는 면역 억제제(코르티코스테로이드 포함)는 면역체계에의 상가 작용의 위험성 때문에 주의해서 병용해야 한다. 코르티코스테로이드의 병용 투여 기간 및 용량에 대한 특정한 결정은 임상적인 판단을 근거로 해야한다. 3상 임상시험에서 재발 치료를 위한 단기간(시험 계획서 당 5일 까지) 코르티코스테로이드 병용 투여는 핀골리모드 투여군에서 위약군과 대비하여 전반적인 감염의 발생률을 증가시키지 않는 것으로 나타났다.

나탈리주맙이나 테리플루노마이드, 미톡산트론 같은 면역계에 영향을 미치는 장기지속 치료를 받는 환자에서 전환하여 투여할 때는 주의가 필요하다 (사용상의 주의사항 1.8)항 참조).

아테놀올과 핀골리모드를 함께 투여했을 때 핀골리모드 최초 투여 시 나타나는 감소에서 추가 15%의 감소가 있었으나, 딜티아젬과의 병용투여에서는 이러한 효과가 없었다. 베타차단제, 심박수를 감소시키는 칼슘 채널 차단제 (예 : 베라파밀 또는 딜티아젬), 또는 심박수를 감소시킬 수 있는 다른 약물 (예: 이바브라딘 또는 디곡신)을 복용하는 환자는 심박수에 대한 잠재적 부가 효과 때문에, 이 약의 투여를 시작하지 않아야 한다. 만약 이 약의 투여를 고려하는 경우, 심박수를 감소시키지 않는 약물로 전환하거나 또는 치료를 개시할 때 적절한 모니터링 (최소 하룻밤 동안 이어야 함)을 하는 것에 대하여 심장전문의로부터 조언을 구해야 한다.

이 약 투여 기간 중과 투여 중단 후 2개월까지는 백신 접종이 덜 효과적일 수 있다. 생백신의 사용은 감염의 위험을 증가시킬 수 있으므로 이 약 투여 기간 중과 투여중단 후 3개월까지는 피해야 한다.

2) 약동학적 상호작용

핀골리모드는 1차적으로 사람 CYP4F2를 통해 유의하게 소실되며, 다른 CYP4F 동종효소에 의해서도 대사된다. 간 세포의 In vitro 연구에서 CYP3A4의 강력한 유도 시 CYP3A4도 핀골리모드의 대사에 기여할 수 있다는 것이 관찰되었다.

2.1) 병용투여 약물의 대사를 저해하는 핀골리모드와 핀골리모드-인산의 잠재성

사람 간 미세소체와 특정 대사체 기질에서 in vitro 저해 시험 결과 핀골리모드와 핀골리모드-인산은 CYP 효소(CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 또는 CYP4A9/11(핀골리모드에만 해당))의 활성을 저해하는 능력이 거의 없는 것으로 확인되었다. 따라서 핀골리모드와 핀골리모드-인산은 주로 주요 CYP 동종효소로 대사, 배설되는 약물들의 배설 감소를 일으키지 않을 것이다.

2.2) 병용투여 약물의 대사를 유도하는 핀골리모드와 핀골리모드-인산의 잠재성

핀골리모드는 1차 사람 간세포에서 사람 CYP3A4, CYP1A2, CYP4F2, ABCB1 (P-gp; P-glycoprotein) mRNA와 CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP4F2의 활성을 유도하는 잠재성이 있는지 평가하였다. 핀골리모드는 매개 대조군과 비교했을 때 mRNA 또는 다른 CYP 효소 그리고 ABCB1의 활성을 유도하지 않았다. 따라서 핀골리모드의 치료 농도에서 실험한 CYP 효소 또는 ABCB1(P-gp)의 유도가 임상적으로 나타날 것으로 예상되지 않는다. In vitro 시험은 핀골리모드-인산에 의한 CYP 유도의 가능성을 보이지 않았다.

2.3) 병용투여 약물의 능동 수송을 저해하는 핀골리모드와 핀골리모드-인산의 잠재성

In-vitro 시험 결과에 의하면, 핀골리모드-인산 뿐 아니라 핀골리모드도 병용 투여 약물 및 OATP1B1, OATP1B3 또는 NTCP에 의해 전달되는 생물제제의 흡수를 저해할 것으로 예상되지 않는다. 유사하게 치료 농도에서 병용 약물 그리고/ 또는 유방암 저해 단백질(BCRP), 담즙산염 배출 펌프(BSEP), 다중 약물 저해 관련 단백질 2(MRP2) 또는 P-gp에 의해 전달되는 생물제제의 배출을 저해할 것으로 예상되지 않는다.

3) 경구 피임제

핀골리모드 1일 0.5mg을 경구 피임제 (에티닐 에스트라디올과 레보노르게스트렐)과 병용 투여했을 때, 경구 피임제의 노출에는 어떠한 변화도 일으키지 못했다. 다른 프로게스타겐을 함유한 경구 피임제와의 상호작용 연구는 수행되지 않았으나, 이러한 약물의 노출에 대한 핀골리모드의 영향은 기대되지 않는다.

4) 사이클로스포린

항정상태에서 사이클로스포린을 병용투여 했을 때 단회 투여 핀골리모드의 약동학은 변화하지 않았으며, 핀골리모드 단회 또는 다회 (28일) 투여에 의해 사이클로스포린의 항정상태 약동학도 변화하지 않았다. 이 자료는 핀골리모드는 CYP3A4에 의해 주로 배설되는 약물의 배설을 감소시키거나 증가시키지 않을 것을 시사하며, CYP3A4의 저해는 핀골리모드의 배설을 감소시키지 않을 것을 보여 준다. 단백질 전달체 PgP, MRP2 그리고 OATP1B1의 강력한 저해는 핀골리모드의 소인에 영향을 주지 않는다는 것을 나타낸다.

5) 케토코나졸

항정상태에서 케토코나졸 200mg을 1일 2회, 핀골리모드 5mg을 1회 병용 투여 했을 때 CYP4F2의 저해에 의해 핀골리모드와 핀골리모드-인산의 AUC가 1.7배 증가하였다.

6) 이소프로테레놀, 아트로핀, 아테놀올, 딜티아젬

핀골리모드와 핀골리모드-인산의 단회투여 시 노출은 병용투여한 이소프로테레놀 또는 아트로핀에 의해 변하지 않았다. 유사하게 핀골리모드와 핀골리모드-인산의 단회투여 약동학과 아테놀올 및 딜티아젬의 항정상태 약동학은 두 약물과 핀골리모드를 병용투여 하는 동안 변하지 않았다.

7) 카르바마제핀

항정상태에서 1일 2회 카르바마제핀 600mg과 이 약 2mg의 병용 투여는 핀골리모드와 핀골리모드-인산의 AUC를 모두 약 40% 감소시키는 약한 효과를 보였다. 이 감소의 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

8) 약물 상호작용의 잠재성에 대한 모집단 약동학 분석

다발성 경화증 환자에서 실시한 모집단 약동학 평가에서 핀골리모드와 핀골리모드-인산의 농도에 대한 플루옥세틴과 파록세틴(강력한 CYP2D6 저해제)의 유의한 영향을 발견하지 못했다. 또한 다음의 주로 병용되는 약물도 핀골리모드 또는 핀골리모드-인산의 농도에 임상적으로 유의한 영향(≤20%)을 주지 않았다: 바클로펜, 가바펜틴, 옥시부티닌, 아만타딘, 모다피닐, 아미트리프틸린, 프레가발린, 코르티코스테로이드, 경구 피임약.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임부에게 투여해서는 안 된다.

만약 임신 또는 임신 계획으로 인해 이 약을 중단할 경우, ‘1. 경고 - 11) 치료 중단 이후 질환의 심한 악화 (반동)’ 항을 참조한다. 임신을 계획하는 여성의 경우 이 약은 임신 두 달 전에 중단되어야 한다.

동물실험은 태아 소실과 장기 결손, 특히 동맥관개존과 심실중격결손을 포함한 생식 독성을 보여준다. 더욱이 핀골리모드에 영향을 받는 수용체(스핑고신-1-인산 수용체)는 배아형성 동안 혈관 생성에 관여하는 것으로 알려져 있다.

① 사람 : 사람에 대한 이용 가능한 자료(시판 후 자료 및 임산부 등록 연구 정보)는 이 약의 사용이 일반 인구집단에 비해 주요 선천성 기형의 유병률 증가와 관련이 있음을 시사한다.

이 약의 치료 중 여성은 임신해서는 안 되며, 효과적인 피임법이 권장된다. 여성이 이 약을 복용하는 동안 임신하게 될 경우, 산모와 태아 모두에 대한 개별 이익-위험 평가를 고려하여 이 약의 중단을 고려해야 한다.

치료와 관련된 태아에의 유해한 영향의 위험에 대한 의학적 조언을 제공하고 의학적 후속 검사를 수행해야 한다 (예 : 초음파 검사). 또한 임신 또는 계획된 임신으로 인해 이 약을 중단하는 여성의 경우 질환의 심한 악화 가능성을 고려해야하며, 환자는 잠재적 대안에 대해 의사와 상담해야 한다.

전향적인 관찰형 Gilenya Pregnancy Registry (GPR) (2011-2024) 연구에서, 임신 초기(첫 삼분기) 동안 이 약을 투여받은 여성에서의 147건의 생존 출생, 사산 또는 태아 기형으로 인한 주요 선천성 기형 비율은 EUROCAT 분류를 사용했을 때 8.2% (95% CI: 4.3 - 13.8)였고, MACDP 분류를 사용했을 때는 10.9% (95% CI: 6.4 - 17.1)이었다. 가장 빈번한 주요 선천성 기형은 선천성 심장 결함, 신장/비뇨기 기형, 사지/근골격계 기형이었다. 이 연구의 한계는 교란 변수에 대한 보정이 없는 것, 자연적 해소의 경우 재조사가 없는 것, 내부 비교 코호트의 부재, 그리고 소규모 표본 크기를 포함한다.

이 약의 전향적 약물감시 데이터에서도 보고된 주요 선천성 기형 유형은 GPR에서 보고된 것과 유사했다.

이 약과 관련된 기형의 패턴은 일반 인구집단에서 관찰된 패턴과 유사하며, 이 약과 특정 주요 선천성 기형의 증거는 없다.

일반 인구집단에서의 주요 선천성 기형의 유병률은 2~4 %이다. 이 약에서 보고된 기형의 패턴은 일반 인구집단에서 관찰된 것과 유사하다.

이 약에 의한 특정 출생 결함의 군집에 대한 증거는 없다.

② 동물 : 랫드를 대상으로 0.1mg/kg이상의 용량에서 핀골리모드는 최기형성을 보였다. 랫드에서 0.1mg/kg용량은 사람에 대한 노출로 환산하였을 때, 권장량 0.5mg기준으로 사람 노출량의 2배에 준한다. 가장 흔한 태아 내장기형은 동맥간관개존과 심실중격결손을 포함한다. 1mg/kg이상의 용량에서 착상 후 유산의 증가가 관찰되었으며, 그리고 3mg/kg에서 생존가능한 태아의 감소가 관찰되었다. 핀골리모드는 토끼

에서 최기형성을 보이지 않았지만, 1.5mg/kg이상에서 배-태자 치사율증가가 관찰되었고 5mg/kg에서 생존가능한 태아의 감소 및 태아발달지연이 관찰되었다. 토끼에서 1.5mg/kg용량은 사람에 대한 노출로 환산하였을 때, 권장량 0.5mg기준으로 사람 노출량과 비슷한 수준이다.

랫드를 대상으로 모체에 독성을 일으키지 않는 용량인 0.05mg/kg에서, F1세대 새끼생존률은 산후초기단계에 감소했다. 그러나 F1의 체중, 발달, 행동, 수태능은 핀골리모드의 영향을 받지 않았다.

2) 수유부

핀골리모드는 수유중인 동물에서 유즙으로 이행(모체혈장보다 2-3배 높은 농도)되었다. 이 약이 수유영아에게 미치는 영향이나 모유생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 하지만 많은 약물이 유즙으로 이행되고, 수유영아에서 핀골리모드의 심각한 약물 이상반응에 대한 잠재성 때문에 이 약물은 수유하는 동안 복용해서는 안된다.

3) 가임기 여성

이 약의 치료를 시작하기 전에 가임기 여성의 임신 상태를 확인하여야 한다. 이 약 개시 전 가임기 여성은 태아에의 심각한 위험에 대한 잠재성에 대해 상담을 받아야 하고 이 약 치료기간 및 치료 중단 이후 두 달 동안 효과적인 피임을 실시하여야 한다. 투여 중단 후에도 체내에서 제거되는 데까지 약 두 달이 소요되므로 이 기간동안 태아에의 위험은 지속되므로 피임을 실시하여야 한다.

4) 수태능

비임상시험 자료로 보아 핀골리모드가 수태능 감소의 위험성 증가와 관련이 있음을 시사하지 않는다.

7. 과량투여 시의 처치

이 약은 추천 용량 (0.5mg)의 80배까지 단회 투여한 건강한 지원자에서 높은 내약성을 보였다. 40mg 투여 시, 6명 중 5명의 지원자가 작은 기도 반응성과 임상적으로 일치하는 경증의 가슴 긴장 또는 불편함을 나타냈다.

핀골리모드는 서맥을 유도할 수 있다. 심박수의 감소는 보통 첫 번째 투여 후 1시간 이내에 시작되며, 6시간 이내에 최대를 보인다. 일시적이고 저절로 해소된 환전 방실 차단의 단독 보고와 함께, 방실 전도가 느려진 사례들이 보고되었다.

만약 과량 투여가 이 약의 첫 번째 투여인 경우, 서맥의 증상과 증후를 관찰하는 것이 중요하며, 이는 필요시 하룻밤 동안의 모니터링을 포함할 수 있다. 맥박과 혈압의 규칙적인 측정이 필요하며, 심전도 검사를 수행해야 한다.

투석이나 혈청 교환은 체내에서 핀골리모드를 유의하게 제거하지 못했다.

8. 기타

비임상 안전성

핀골리모드의 비임상 안전성 프로파일은 마우스, 랫드, 개와 원숭이에서 평가되었다. 주 표적장기는 림프계(림프구감소 및 림프구 위축), 폐(체중증가, 세기관지폐포 접합부에서 평활근 비대), 심장(심박동 감소 효과, 혈압 상승, 혈관주위 변화, 심근변성)이었다.; 랫드의 2년간 시험에서 0.15mg/kg과 그 이상의 용량(1일 용량 0.5mg의 사람 AUC에 근거할 때 약 4배)에서 혈관(혈관병증)이 나타났다.

랫드에 핀골리모드를 최대 내약 용량 2.5mg/kg(0.5mg에서의 사람 AUC에 근거할 때 약 50배)까지 2년간 투여하였을 때 발암성의 증거는 관찰되지 않았다. 그러나 2년간 마우스 시험에서는 0.25mg/kg(1일 용량 0.5mg의 사람 AUC에 근거할 때 약 6배)과 그 이상의 용량에서 악성림프종 발병률이 증가하였다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

3) 습기를 피해 보관한다.