

전문의약품, 희귀의약품

도브프렐라™정 200 mg (프레토마니드)

Dovprela™ Tablets 200mg (Pretomanid)

[원료약품의 분량]

1 정 (800.0 mg) 중,

- 유효성분: 프레토마니드(별규) 200.0 mg
- 첨가제: 유당수화물, 미결정 셀룰로오스, 포비돈, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성 이산화규소, 라우릴황산나트륨

[성상]

흰색 또는 약간의 미백색을 띠고 한쪽 면에 'M', 다른쪽 면에 'P200'이 새겨져 있는 타원형 정제

[효능·효과]

○ 유효균종

결핵균 (Mycobacterium tuberculosis)

○ 적응증

다음의 치료에 대한 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법

- 이소니아지드, 리팜피신, 플루오로퀴놀론, 2 차 주사용 항균 약물에 내성이 있는 결핵균에 의한 성인의 폐결핵
- 표준 요법에 불내약성 또는 비반응성을 보이고 이소니아지드, 리팜피신 둘 다에 내성이 있는 결핵균에 의한 성인의 폐결핵

제한적 사용

결핵균으로 인한 잠복감염 치료, 약제 감수성 결핵치료, 폐외 결핵 치료, 표준 요법에 반응하고 불내약성이 아닌 이소니아지드 및 리팜피신에 내성이 있는 결핵 치료, 베다퀼린과 리네졸리드에 내성이 있는 결핵 치료, 베다퀼린과 리네졸리드 외의 약물과의 병용 투여에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

[용법·용량]

이 약은 베다퀼린과 리네졸리드와의 병용요법의 일부로만 투여해야 한다. 직접 복약 확인 치료(Directly Observed Therapy, DOT)로 투여하는 것을 권장한다.

다음과 같이 베다퀼린과 리네졸리드와 함께 이 약을 투여한다:

- 이 약 1정(200mg)을 26주 동안 1일 1회 경구 투여한다. 이 약은 물과 함께 정제 그대로 복용해야 한다.
- 베다퀼린 400mg을 2주간 1일 1회 경구 투여 후, 투여 간격 최소 48시간으로 24주간 200mg을 주 3회 투여한다(총 26주).
- 리네졸리드 600mg을 최대 26주 동안 매일 경구 투여한다. 리네졸리드의 알려진 독성에 의한 이상반응(골수억제, 말초 및 눈의 신경병증)이 발생하는 경우 300mg으로 용량을 감량하거나 투여를 중단한다.

병용요법은 음식과 함께 복용한다.

안전성의 이유로 의사의 판단하에 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용투여를 일시 중단한 경우에는 복용하지 않은 약물은 치료의 마지막에 투여하지 않은 용량을 투여한다; 리네졸리드의 이상반응으로 인해 리네졸리드만 투여되지 않은 경우에는 치료의 마지막에 투여되지 않은 리네졸리드 용량을 추가 투여하지 않는다.

필요한 경우, 병용요법 투여를 26 주 이후 연장하여 투여할 수 있다(‘사용상의 주의사항 중 12. 전문가를 위한 정보, 3) 임상시험 정보’ 참조).

투여 중단

이 약 또는 베다퀼린 투여를 중단하는 경우 전체 병용요법도 중단한다.

리네졸리드를 병용요법의 첫 연속 4 주 이내에 영구적으로 중단하는 경우, 이 약 및 베다퀼린 투여도 중단한다.

리네졸리드를 병용요법의 첫 연속 4 주 이후에 중단하는 경우, 이 약 및 베다퀼린은 계속 투여한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 이 약은 베다퀼린과 리네졸리드와 함께 병용요법의 일부로 사용되므로, 베다퀼린과 리네졸리드 관련 경고는 병용요법에서도 동일하게 적용된다.

2) 간독성: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법에서 간에 대한 이상반응이 보고되었다. 특히 간장애가 있는 환자는 이 약 복용중에 베다퀼린과 리네졸리드를 제외한 생약 등을 포함한 간독성이 있는 약물이나 알코올의 복용을 피한다. 치료 중 필요에 따라 간독성의 증상 및 징후(예: 피로, 식욕부진, 오심, 황달, 검은 소변, 간통증, 간비대)와 진단검사(ALT, AST, 알칼리성 인산화효소, 빌리루빈)를 실시하며, 최소한 투여 시작, 2 주 후, 그 이후에는 매월 검사를 실시한다. 간장애가 발생하거나 악화될 경우 바이러스성 간염 검사를 실시하고 다른 간독성 약물을 중단한다. 다음과 같은 경우 전체 병용요법 치료를 중단한다:

- 총 빌리루빈 상승이 정상 범위의 상한치의 2 배 이상이면서 아미노전이효소 상승을 동반한 경우.
- 아미노전이효소 상승이 정상 범위의 상한치의 8 배 이상인 경우
- 아미노전이효소 상승이 정상 범위의 상한치의 5 배 이상이면서 2 주 이상 지속될 경우

3) 골수억제: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법에서 골수억제(빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증, 범혈구감소증 포함)가 보고되었다. 골수억제는 리네졸리드의 알려진 이상반응이다. 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법의 일부로 리네졸리드를 투여받은 환자에서 최소한 투여 시작 전, 투여 2 주 후, 그 이후에는 매월 일반혈액검사를 실시해야 한다. 골수억제가 발생하거나 악화된 환자 및 다음과 같은 경우에는 리네졸리드를 300mg 으로 감량 또는 투여 중단을 고려하여야 한다.

빈혈 - 헤모글로빈 수치가 80 g/l 이하로 감소하거나 투여 시작 전과 비교하여 25% 이상 감소하는 경우

백혈구 감소증 - 절대호중구수가 $0.75 \times 10^9/l$ 이하로 감소하거나 투여 시작 전에 비해 유의미하게 감소하는 경우. 반복 검사하여 판단한다.

혈소판 감소증 - 혈소판이 $50 \times 10^9/l$ 이하로 감소하거나 투여 시작 전에 비해 유의미하게 감소하는 경우. 반복검사하여 판단한다.

증상 개선시 리네졸리드를 초기용량 또는 절반용량으로 투여 재개하는 것을 고려한다.

4) 말초 및 눈의 신경병증: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법에서 말초 및 눈의 신경병증이 보고되었다. 신경병증은 리네졸리드의 장기간 사용과 관련하여 알려진 이상반응이다. 리네졸리드로 인한 신경병증은 일반적으로 가역적이거나, 적절한 모니터링, 리네졸리드 투여용량 감량, 중단을 통해 개선될 수 있다. 말초신경병증이 호전되면 리네졸리드를 300mg(초기용량의 절반)으로 재개하는 것을 고려한다. 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법으로 치료받는 모든 환자는 시력기능을 모니터링해야 한다. 환자가 시각 장애 증상을 보이는 경우에는 리네졸리드 투여를 중지하고 즉시 안과 검진을 받도록 한다.

5) QT 연장: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법에서 QT 연장이 보고되었다. QT 연장은 베다퀼린의 알려진 이상반응이다. 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법 치료 시작 전 및 치료 시작 후 최소한 매월 심전도를 측정해야 한다. 치료 시작 전에 혈청 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 수치를 측정하고, 만약 측정된 수치가 비정상이라면 보정하여야 한다. 만약, QT 연장이 발견되면 전해질 수치를 모니터링 해야 한다.

이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법의 일부로 베다퀼린을 투여받는 환자에서 다음과 같은 경우에 QT 연장 위험이 증가할 수 있다:

Torsade de Pointes 병력, 선천성 QT 연장 증후군 병력 및 가족력, 과거 또는 현재 갑상선기능저하증 병력, 현재 서맥성부정맥 병력, 비대상성 심부전, QTcF 간격이 450ms 를 초과하는 경우(반복 심전도 측정으로 확인), 혈청 칼슘, 마그네슘 또는 칼륨 수치가 정상치 하한보다 낮은 경우.

필요 시, 이러한 환자에서 유익성이 위험성을 상회하는 경우 반복적인 ECG 모니터링을 통해 이 약 투여를 고려할 수 있다.

환자가 임상적으로 유의미한 심실부정맥을 나타내거나 QTcF 간격이 500ms 이상인 경우(반복 심전도 측정으로 확인) 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법을 중단하여야 한다. 만약 환자가 실신하면 QT 연장을 확인하기 위하여 심전도를 측정한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 이 약은 베다퀼린 및 리네졸리드와 함께 병용 요법으로 사용되므로, 베다퀼린 및/또는 리네졸리드 사용 금기 환자에게는 투여하면 안된다.
- 3) 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

이 약은 베다퀼린 및 리네졸리드와 함께 병용요법의 일부로 사용되므로, 베다퀼린과 리네졸리드를 신중히 투여해야하는 환자는 병용요법에서도 동일하게 적용된다.

4. 이상반응

베다퀼린과 리네졸리드와 함께 프레토마니드를 병용투여할 때 가장 흔한 약물이상반응은 오심(36%), 구토(28%)와 아미노전이효소 증가(21%)이다. 81%와 37%의 환자가 각각 말초신경병증과 빈혈을 경험하였으며, 이는 리네졸리드의 알려진 이상반응이다. 오심, 구토와 아미노전이효소 증가는 병용치료요법의 세 가지 약물 모두에서 발생 가능한 이상반응이다. 베다퀼린과 리네졸리드에 의한 이상반응에 대한 추가 정보는 해당 약물의

허가사항을 참고한다.

이상반응 목록 표

베다퀼린과 리네졸리드(1 일 1200mg)와 함께 프레토마니드를 26 주 동안 투여한 109 명의 환자에 대한 통제되지 않은 3 상 임상 시험(Nix-TB 임상시험)에서 보고된 약물이상반응을 베다퀼린과 리네졸리드(1 일 1200mg)와 함께 프레토마니드를 26 주 동안 투여한 45 명의 환자 및 베다퀼린과 리네졸리드(1 일 600mg)와 프레토마니드를 26 주 동안 투여한 45 명의 환자에 대한 또 다른 3 상 임상 시험(ZeNix 임상시험)에서 보고된 약물이상반응과 함께 기관계 대분류(System Organ Class)와 빈도에 따라 아래 표에 요약하였다. 아래 약물 이상반응 목록은 한 약물의 인과성을 다른 약물과 분리하기 어렵기 때문에 BPaL 연구 요법의 안전성 프로파일을 부분적으로 반영한다.

매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1000$ 이고 $< 1/100$)

리네졸리드로 인한 것으로 간주되는 약물이상반응은 Δ로 표시하였다.

기관계 대분류	매우 흔하게 ($\geq 1/10$)	흔하게 ($\geq 1/100$ 이고 $< 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 이고 $< 1/100$)
감염 및 기생충 감염		구강 칸디다증*	
혈액 및 림프계 장애	빈혈*Δ	백혈구 감소증 Δ, 중성구 감소증*Δ, 혈소판 감소증*Δ	림프구 감소증 Δ, 범혈구 감소증 Δ
대사 및 영양 장애	식욕 감소	저혈당증, 저마그네슘혈증, 젖산산증*Δ	탈수, 저칼슘혈증, 혈량 저하
각종 정신 장애		불면증	불안, 우울증
각종 신경계 장애	말초신경병증*Δ	미각이상, 어지러움, 두통	
각종 눈 장애		시각장애*, 눈 자극, 눈 통증, 눈 건조, 시신경 병증*Δ	수정체 장애, 눈 소양증, 눈 종창, 시신경 유두부종, 노안

귀 및 미로 장애			난청
각종 심장 장애			두근거림, 동성 빈맥
각종 혈관 장애			저혈압
호흡기, 흉곽 및 충격 장애			기침, 비출혈
각종 위장관 장애	오심, 구토, 소화불량	위염*, 설사, 변비, 위식도역류질환, 췌장염*, 복통*	복부팽창, 설통, 토혈
간담도 장애	아미노전이효소 증가*	고빌리루빈혈증*	간 비대증, 황달
피부 및 피하 조직 장애	여드름*	건성 피부, 탈모증, 소양증*, 발진*	알레르기성 피부염, 피부 과다색소침착
근골격 및 결합 조직 장애		근골격 통증*, 근육 연축*	
생식계 및 유방 장애			발기 기능 장애, 부정 자궁 출혈
전신 장애 및 투여 부위 병태		피로*	병감(권태)
임상 검사		감마-글루타밀 전이 효소 증가, 심전도 QT 연장, 혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 혈액 요소 증가, 리파아제 증가*, 아밀라아제 증가*, 혈액 크레아티닌 증가	소변 알부민 존재, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 MB 증가, 혈액 요산 증가, 신장 크레아티닌 청소율 감소

*표시된 이상반응 용어는 다음을 포함한다: 말초신경병증(작열감, 감각저하, 반사저하, 말초신경병증, 지각이상, 운동말초신경병증, 감각운동말초신경병증, 말초감각신경병증, 다발 신경증); 위염(위염, 만성위염); 여드름(여드름, 여드름양 피부염); 근골격통증(관절통, 등허리 통증,

늑연골염, 근육통, 사지 통증, 근골격 통증); 아미노전이효소 증가(ALT 증가, AST 증가, 약물-유발 간 손상, 간효소 증가, 간기능 이상, 간기능 시험 증가, 아미노전이효소 증가); 발진(발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소수포성 발진, 결절성 발진); 소양증(소양증, 전신 소양증, 소양성 발진); 복통(복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부 압통); 시각장애(시야 흐림, 시력저하, 시각장애); 아밀라아제 증가(아밀라아제 증가, 고아밀리아제 혈증); 리파아제 증가(고리피아제 혈증, 리파아제 증가); 시신경병증(시신경병증, 시신경염); 췌장염(췌장염, 출혈성 췌장염); 빈혈(빈혈, 헤모글로빈 감소); 혈소판 감소증(혈소판 감소증, 혈소판 수 감소); 중성구 감소증(중성구 감소증, 중성구 수 감소); 고빌리루빈혈증(고빌리루빈혈증, 혈액 빌리루빈 증가); 젖산 산증(젖산 산증, 산증); 근육 연축(근육 연축, 근골격 경직); 피로(피로, 무력증); 구강 칸디다증(구강 칸디다증, 진균성 구강 감염, 구각 입술염).

이상반응에 대한 설명

아미노전이효소 증가

Nix-TB 임상시험에서 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드를 병용 투여한 109 명의 환자와 ZeNix 임상시험에서 리네졸리드를 26 주 동안 투여한 환자를 통합하여, 19%(매우 흔하게)의 환자가 아미노전이효소 증가에 대한 약물이상반응을 경험하였다. 폐렴과 패혈증으로 인해 사망한 1 명의 환자를 제외하고, 아미노전이효소 증가를 경험한 모든 환자는 치료를 계속하거나 중단 후 재개할 수 있었고, 전체 치료 과정을 완료할 수 있었다.

심전도 QT 간격 연장

QT 연장은 베다퀼린의 알려진 이상반응이다. 프레토마니드와 베다퀼린을 함께 투여하였을 때 베다퀼린을 단독 투여했을 때보다 더 높은 QT 연장을 초래하였다. 하지만, 프레토마니드의 영향은 완전히 밝혀지지 않았다. Nix-TB 임상시험에서 6 명(5.5%, 흔하게)의 환자가 QT 연장을 경험하였다. 전체 Nix-TB 임상시험에서 치료로 인해 480ms 를 초과하는 QTcF 가 보고된 대상자는 없었다. 한 명의 대상자에서 베이스라인으로부터 60ms 를 초과하는 QTcF 의 변화가 보고되었다.

ZeNix 임상시험의 26 주 치료군 환자에서 심전도 QT 연장은 관찰되지 않았다.

콜수억제

골수억제는 리네졸리드의 알려진 이상반응이다. Nix-TB 임상시험에서 37%(매우 흔하게)의 환자가 리네졸리드로 인한 혈액학적 혈구 감소의 가장 흔한 약물이상반응인 빈혈을 경험하였다. 혈구 감소는 대부분 치료 시작 2 주 후에 시작되었다. 중대한 것으로 간주된 혈구감소증을 경험한 환자는 3 명이었다: 호중구 감소증 1 명, 빈혈 2 명. 모든 3 건의 중대한 이상반응은 리네졸리드 투여 일시중지 또는 전체 병용요법의 투여 일시중지를 초래하였고, 모두 회복되었다.

ZeNix 임상시험에서는 리네졸리드 26 주 1,200mg 투여군에서 600mg 투여군에 비해 골수억제 발생률이 28.9%(매우 흔하게) 대 13.3%(매우 흔하게)로 더 높았다. 대부분의 골수억제 TEAE(Treatment-Emergent Adverse Events, 치료 후 발생 이상반응)는 중증도가 1 등급 또는 2 등급이었다. 전반적으로, 첫 번째 골수억제 TEAE의 대부분은 치료 첫 9 주 이내에 발생했다. 단, 1,200mg 26 주 투여군에서는 9 주차 이후에 약 절반이 나타났다.

통합 연구 데이터에서 리네졸리드 1,200mg 투여군 중 2 명의 환자에서 심각한 빈혈 사례가 보고되었고, 600mg 투여군에서는 한 건도 보고되지 않았다.

말초신경병증

말초신경병증은 리네졸리드의 알려진 약물이상반응이다. Nix-TB 임상시험에서 81%(매우 흔하게)의 환자가 말초신경병증을 경험하였고 리네졸리드의 투여 일시중지, 용량 감량, 중단을 초래하였다. 말초신경병증과 관련된 이상반응으로 인해 전체 병용요법을 중단한 경우는 없었다. ZeNix 임상 시험에서 리네졸리드 1,200mg 26 주 투여군 중 17 명(37.8%, 매우 흔하게)의 환자가 치료 후 발생 이상반응으로 말초신경병증을 보고했다. 이 중 1 명은 치료 중단으로 이어졌다. 리네졸리드 600mg 26 주 투여군에서는 말초신경병증을 보고한 환자 수가 11 명(24.4%, 매우 흔하게)으로 더 적었고, 리네졸리드 치료 중이나 치료 중단이 필요한 환자는 없었다.

이 이상반응의 대부분은 중증도 1 등급이었고, 치료 8 주 후에 발생하였다.

시신경병증

시신경병증은 리네졸리드의 알려진 이상반응이다. Nix-TB 임상시험에서 2 명(2%, 흔하게)의 환자가 치료 16 주 후 시신경병증을 보였다. 모두 중대한 이상사례였으며, 망막 검사에서 시신경병증/시신경염으로 확인되었다. 이로 인해 리네졸리드를 중단하였으며 두 명 모두 회복되었다.

ZeNix 임상 시험에서 전체적으로 4 명(2.2%, 흔하게)의 환자가 치료 후 발생 이상반응으로 시신경병증을 보고했다. 환자 4 명 모두 리네졸리드 1,200mg 26 주 치료군에

속했다(8.9%, 흔하게). 최대 중증도는 1 등급(경증) 1 명, 2 등급(중등도) 2 명, 3 등급(중증) 1 명이었다. 사건 발생 당시 이미 치료를 완료한 1 명을 제외하고 모든 환자는 리네졸리드를 영구적으로 중단했다. 이상반응은 치료 3 개월 후에 발생했고, 모두 해결되었다. ZeNix 임상시험에서 리네졸리드를 600mg 투여했을 때 시신경병증의 사례는 보고되지 않았다.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 4 년 동안 5 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 100.00%(5/5 명, 총 17 건)으로 보고되었다. 이중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 보고되지 않았다.

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 베다퀼린 및 리네졸리드와 함께 병용요법의 일부로 사용되므로, 베다퀼린과 리네졸리드 관련 일반적 주의는 병용요법에서도 동일하게 적용된다.
- 2) 투여 전 검사: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법 시작전에 다음의 검사를 실시한다.
 - 간 질환(피로, 식욕부진, 오심, 황달, 검은 소변, 간통증, 간비대)의 증상 및 징후를 평가하고 진단검사(ALT, AST, 알칼리인산분해효소, 빌리루빈)를 실시한다.
 - 일반혈액검사를 실시한다.
 - 혈청 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 수치를 측정하고 정상수치가 아닐 경우, 회복 후 병용요법 치료를 시작한다. 치료 전 심전도 검사를 실시한다.
- 3) 약물상호작용: 이 약은 CYP3A4 에 의해 부분적으로 대사될 수 있다. 이 약의 투여기간 동안 리팜피신 또는 에파비렌즈와 같이 강하거나 중등도의 CYP3A4 유도제와 병용 투여를 피하여야 한다.
- 4) 생식독성: 이 약은 수컷 랫드에서 고환 위축과 불임을 유발했다. 현재까지 남성 환자에 대한 이 약의 잠재적인 생식독성은 평가된 바 없다.
- 5) 젖산산증: 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 병용요법에서 젖산산증이 보고되었다. 젖산산증은 리네졸리드의 알려진 이상반응이다. 반복적인 구역 또는 구토를 보이는 경우

즉시 중탄산염과 젖산 수치 평가와 같은 의학적 평가를 실시하며, 리네졸리드 또는 전체 병용요법 중단을 고려하여야 한다.

6. 상호작용

1) CYP3A4 유도제

이 약과 리팜피신 및 에파비렌즈의 병용투여시 혈장 프레토마니드 농도가 감소하였다. 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법과 리팜피신, 에파비렌즈 또는 기타 강하거나 중등도의 CYP3A4 유도제와 병용투여는 피해야 한다. CYP3A4 와 상호작용에 관한 추가적인 정보는 베다퀼린의 사용상의 주의사항을 참고한다.

2) 로피나비어/리토나비르

로피나비어/리토나비르와 이 약을 병용투여한 경우 프레토마니드의 혈장 농도에 영향을 미치지 않았다. 로피나비어/리토나비르는 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법과 함께 투여할 수 있다.

3) 미다졸람

CYP3A4 기질인 미다졸람과 이 약을 병용 투여한 경우 미다졸람 및 주요 대사체인 1-hydroxy-midazolam 의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 이 약 및 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법을 CYP3A4 기질 약물과 함께 투여할 수 있다.

4) 유기음이온 수송체 3(Organic Anion Transporter-3, OAT3), OATP1B3, P-gp 및 BCRP 기질
이 약이 사람에서 OAT3 기질의 약동학에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 하지만, 생체외 시험에서 이 약이 OAT3 약물 운반체를 유의미하게 억제한다는 것이 확인되었다. 이는 임상적으로 OAT3 기질 약물의 농도의 증가를 초래할 수 있으며 해당 약물의 이상반응 위험을 증가시킬 수 있다.

이 약과 OAT3 기질 약물(예: 메토틱세이트, 벤질페니실린, 인도메타신, 시프로플록사신)을 병용 투여시 OAT3 기질 약물 관련 이상반응을 모니터링하고 필요한 경우 OAT3 기질 약물의 용량 감량을 고려한다. 용량 감량 정보는 병용 약물의 허가사항을 참고한다.

생체외 시험에서 프레토마니드가 BCRP, OATP1B3 및 P-gp 의 억제제인 것으로 나타났다. 이러한 상호 작용을 조사하기 위한 임상 연구는 수행되지 않았다. 따라서, 프레토마니드와 민감한 OATP1B3 기질(예: 발사르탄, 스타틴), BCRP 기질(예: 로수바스타틴, 프라조신, 글리부라이드, 설파살라진) 및 P-gp 기질(예: 디곡신, 다비가트란

에텍실레이트, 베라파밀)의 병용은 약물의 생체 노출을 증가시킬 가능성이 있다. 프레토마니드를 OATP1B3, BCRP 또는 P-gp의 기질과 병용 투여하는 경우, 병용 투여된 의약품에 대한 약물 관련 이상반응을 모니터링해야 한다.

5) 기타

이 약은 생체외에서 시간 의존적으로 CYP2C8와 CYP2C19를 억제함을 보였다. 이 약에 의한 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 유도는 연구되지 않았으며, CYP2C8 및/또는 CYP2C19 기질에 대한 영향은 알려지지 않았다. 따라서, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 기질 약물과 병용시 주의 깊게 모니터링 해야한다.

프레토마니드가 생체 내에서 OCT2를 억제할 가능성은 알려지지 않았다. 프레토마니드와 좁은 치료역을 가진 수송체 기질과 병용 치료시 주의하여야 한다.

7. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 한 적절하고 잘 통제된 연구는 없다. 동물시험에서 모체독성(체중과 사료 섭취량 감소)이 나타났으며 이러한 모체에서 착상 후 유산이 증가하였다. 배태자 발생과 관련한 직접적 또는 간접적인 유해한 영향은 나타나지 않았다(‘12.전문가를 위한 정보, 4)독성시험 정보’ 참조).

2) 수유부

이 약 또는 대사체가 사람의 유즙으로 분비되는지에 대해서는 알려지지 않았다. 이 약은 랫드의 유즙에서 검출되었으며 사람의 유즙에도 약물이 존재할 가능성이 있으므로 산모의 약물치료 이익과 영아에 대한 위험성을 고려하여 이 약의 투여 여부 또는 수유 중단에 대하여 결정하여야 한다(‘12.전문가를 위한 정보, 4)독성시험 정보’ 참조).

3) 수태능

사람의 수태능에 관한 자료는 없다. 이 약을 투여받은 수컷 랫드와 마우스에서 불임 및/또는 고환 독성이 관찰되었다. 남성에서 감소된 수태능과 고환 독성이 나타날 수 있는 가능성을 배제할 수 없다(‘12.전문가를 위한 정보, 4)독성시험 정보’ 참조).

4) 소아

소아에서 이 약의 안전성 유효성은 확립되지 않았다.

5) 고령자

65 세 이상 고령자에게 이 약의 사용에 대한 임상자료는 제한적이다.

8. 간장애 및 신장애 환자에 대한 투여

1) 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약의 안전성, 유효성 및 약동학에 미치는 영향은 확립되지 않았다.

2) 신장애 환자에 대한 투여

신장애 환자에서 이 약의 안전성, 유효성 및 약동학에 미치는 영향은 확립되지 않았다.

9. 운전 및 기계 사용시 주의사항

이 약을 복용한 몇몇 환자에서 어지러움과 시각장애가 보고되었다. 이 약 복용 중 어지러움이나 시각장애를 경험한 경우 운전 및 기계 사용시 이러한 이상반응을 고려하도록 한다.

10. 과량투여

이 약의 급성 과량투여에 대한 치료 경험은 없다. 의도적 또는 우발적 과량투여의 경우 활력징후와 심전도(QT 간격) 모니터링을 포함하여 기본 생체기능을 유지하기 위한 조치를 취해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 한다.

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

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

① 작용 기전

이 약은 nitroimidazooxazine 계 항진균제이다. 이 약은 마이콜산 생체 합성을 억제해 세포벽 생성을 막아 활발히 복제하는 결핵균을 사멸시킨다. 혐기성 상태에서, 이 약은 비복제 세균에 대해 산화 질소를 방출하여 호흡독으로 작용한다. 이러한 작용은 보조인자 F420의 환원형에 의존적인 데아자플라빈 의존성 질소환원효소(deazaflavin-dependent nitroreductase, Ddn)에 의한 마이코박테리아 세포 내 프레토마니드의 질소 환원(nitro-reduction)에 의해 이루어진다. F420 환원은 F420-의존성 포도당-6-인산탈수소효소(F420-dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase, Fgd1)에 의해 발생한다.

② 내성

결핵균의 5가지 유전자(ddn, fgd1, fbiA, fbiB, fbiC) 돌연변이가 이 약의 내성과 관련되어 있다. 이 유전자의 산물은 박테리아 세포 내 프레토마니드의 생체 환원 활성화에 관여한다. 최소 억제 농도(minimum inhibitory concentrations, MICs)증가가 나타난 모든 분리체에서 이 유전자 돌연변이가 나타난 것은 아니므로 이는 최소 1개 이상의 다른 내성 기전이 있음을 제시한다. 이 약의 생체 외 내성 발생 빈도는 이 약 MIC의 2~6 배에서 10^{-7} ~ 10^{-5} 이었다. 동일 계열의 다른 화합물과 이 약의 교차내성이 관찰되었다.

③ 항균 효과

이 약은 결핵균 복합체에 대해 생체 외 활성 및 결핵 동물 모델에서 항결핵균 활성을 나타내었다.

설치류 결핵 모델에서 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드의 3가지 약물의 병용은 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드 중 어떠한 2가지 약물의 조합에 비해 폐에서 세균 수 감소 효과가 더 컸으며 치료 후 2개월과 3개월 시점에 재발이 더 적었다.

임상 시험에서 마이코박테리아 성장 지표 튜브(Mycobacterial Growth Indicator Tube, MGIT)를 사용하여 측정된 결핵균에 대한 이 약의 MIC 는 0.06-1mcg/mL 이었다.

④ 감수성 시험

이 약의 임계 농도는 제한된 정보에 근거하여 MGIT 법을 이용한 시험에서 1ug/ml 로 설정되었다. 임상에서 얻은 분리체의 99% 이상이 1ug/ml 이하의 MIC 를 보였으며, 이 약에 알려진 내성 기전을 갖는 모든 결핵균 분리체는 이 농도 이상의 MIC 를 나타냈다.

2) 약동학적 정보

이 약의 AUC 와 Cmax 는 50mg~200mg 을 단회 경구 투여했을 때 용량에 비례하여 증가하였다. 200mg 이상의 단회 투여시, 최대 1,000mg 용량 범위에서 AUC 와 Cmax 가 용량 비례 이하 양상으로 증가하였다. 정상상태에서 이 약의 혈장 농도는 200mg 반복 투여 후 약 4~6 일에 도달했으며 축적비는 약 2 였다.

흡수

경구 투여시 최고혈중농도 도달 시간(tmax)은 약 4~5 시간이었다.

고지방, 고칼로리 음식과 함께 이 약을 경구 투여한 경우 공복 상태에 비해 평균 Cmax 가 76%, 평균 AUC 가 88% 증가하였다.

분포

프레토마니드의 혈장 단백 결합율은 약 86.4%이다.

대사

이 약은 다수의 산화·환원 경로를 통해 대사되며, 특정한 단일 경로가 주요 경로로 간주되지 않는다. 생체 외 시험에서 CYP3A4 가 이 약 대사의 최대 약 20%와 관련이 있었다.

배설

14C 방사능 표지된 이 약 1,100mg 을 경구로 투여받은 건강한 성인 남성에서 주로 대사체로 방사성 표지된 투여용량의 평균(SD) 53%(3.4%)가 소변으로 배설되었고

38%(2.7%)가 대변으로 배설되었다; 약 1%의 투여용량이 미변환체로 소변에서 배설되었다.

특수 환자 집단

성별, 체중, 인종(흑인, 백인, 기타), 폐결핵 상태(이소니아지드, 리팜피신, 플루오로퀴놀론, 2차 주사용 항균 약물에 내성이 있는 상태, 혹은 표준 요법에 불내약성 또는 비반응성을 보이고 이소니아지드, 리팜피신 둘 다에 내성이 있는 상태) 또는 HIV 상태에 따라 이 약의 약동학에 임상적으로 유의미한 차이는 관찰되지 않았다. 신기능 장애나 간기능 장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향에 대해서는 확립되지 않았다.

약물 상호작용

임상 시험

에파비렌즈: 7일간의 이 약 200 mg 1일 1회와 에파비렌즈 600 mg 1일 1회 병용 투여는 이 약의 평균 AUC 35%, C_{max} 28% 감소를 초래하였다. 에파비렌즈의 평균 AUC 및 C_{max}는 영향을 받지 않았다.

로피나비어/리토나비르: 7일간의 이 약 200 mg 1일 1회와 로피나비어/리토나비르 400/100 mg 1일 2회 병용투여는 이 약의 평균 AUC 17%, C_{max} 13% 감소를 초래하였다.

로피나비어의 평균 AUC와 C_{max}는 각각 14%, 17% 감소하였다.

리팜피신: 7일간의 이 약 200 mg 1일 1회와 리팜피신 600 mg 1일 1회 병용투여는 이 약의 평균 AUC 66%, C_{max} 53% 감소를 초래하였다.

미다졸람: 14일간의 이 약 400 mg 1일 1회와 미다졸람 단회 경구 용량의 2mg 병용투여는 미다졸람 평균 AUC 15%, C_{max} 16% 감소와 1-hydroxy midazolam의 평균 AUC 14%, C_{max} 5% 증가를 초래하였다.

생체 외 시험(약물 상호작용 가능성이 임상적으로 평가되지 않은 경우)

사이토크롬 P450(CYP)효소: CYP3A4는 이 약의 대사에 최대 20% 관련된다. 이 약은 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6의 기질이 아니다. 이 약은 생체 외 시험에 따라 임상 관련

농도에서 CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 의 억제제가 아니다. 이 약은 CYP2C9 또는 CYP3A4 의 유도제가 아니다.

수송 시스템: 이 약이 유의미하게 OAT3 약물 수송체를 억제해 이 약의 임상 관련 농도에서 OAT3 기질 약물의 농도 증가를 초래할 수 있다. OAT3 기질에 대한 임상적 약물 상호작용 시험은 실시되지 않았다.

이 약의 임상 관련 농도에서 사람의 OAT1, OCT1, OCT2, OAT1B1, OATP1B3, BCRP, BSEP, P-gp, MATE1, 및/또는 MATE2-K 매개 수송을 억제하지 않는다. 이 약은 OAT1, OAT3, OCT2, OAT1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, 및/또는 P-gp 수송체의 기질이 아니다.

3) 임상시험 정보

Nix-TB 임상시험

프레토마니드는 다기관에서 다음의 환자에게 실시한 공개 임상시험을 통해 평가되었다.

- 이소니아지드, 리팜피신, 플루오로퀴놀론, 2 차 주사용 항균 약물에 내성이 있는 결핵균에 의한 폐결핵 환자 (광범위 약제내성 결핵 (XDR-TB), 2021 년 이전 세계보건기구 정의)
- 표준 요법에 불내약성 또는 비반응성을 보이고 이소니아지드, 리팜피신에 내성이 있는 결핵균에 의한 폐결핵 환자 (TI/NR MDR-TB)

환자들은 6 개월 동안(2 명의 환자는 9 개월 까지 연장 투여) 이 약과 베다퀼린, 리네졸리드 병용요법을 투여받았으며 24 개월간 추적연구를 진행하였다. 리네졸리드 시작 용량은 600mg 1 일 2 회 또는 1200mg 1 일 1 회였다. 총 109 명의 환자가 임상시험에서 치료 받았다.

1 차 평가변수의 치료 실패는 치료 완료 6 개월 후까지의 추적 조사에서 세균학적 실패, 세균학적 재발(치료기간 동안 음성으로 전환되었으나, 동일한 결핵균 균주에 의한 양성 상태로 배양 전환) 또는 임상적 실패의 발생을 의미한다.

환자의 평균 연령은 35.6 세이었으며 여성이 48%, 남성이 52% 이었다. 최초 결핵 진단 이후 평균 치료 기간은 24 개월이었다. 환자의 47%/38%가 편측성/양측성 흉막강을 가지고 있었고 환자의 51%가 HIV-양성이었다(평균 CD4 세포수는 396 cells/ μ l). 일차 유효성 분석의 결과는 아래 표에 나타났다.

	합계	광범위 약제내성 결핵	불내약성 또는 비반응성 다제내성 결핵
N	109	71 (65%)	38 (35%)
평가 불가	2	1	1
총 평가자 수	107	70	37
성공	98 (92%)	63 (90%)	35 (95%)
실패	9 (8%)	7 (10%)	2 (5%)

XDR (2021 년 이전 세계보건기구 정의): 광범위 약제 내성 (이소니아지드, 리팜피신, 플루오로퀴놀론, 2 차 주사용 항균 약물에 내성)

TI/NR MDR: 불내약성 또는 비반응성 다제내성 (표준 요법에 불내약성 또는 비반응성을 보이고 이소니아지드, 리팜피신 둘 다에 내성)

결과는 HIV-음성 및 HIV-양성인 대상자 모두에서 유사하였다. 9 건의 실패 결과 중 6 건은 치료를 받는 동안 사망하였다. 2 명의 대상자가 치료 종료 후 추적 조사에서 재발하였고, 그 중 한 명은 나중에 사망하였다.

ZeNix 임상시험

프레토마니드는 다음의 환자를 대상으로 리네졸리드, 베다퀼린과 프레토마니드(BPaL)의 다양한 용량 및 치료 기간의 안전성과 효능을 평가하는 제3 상 부분 맹검, 무작위 배정 시험을 통해 평가되었다.

- 이소니아지드, 리팜피신, 플루오로퀴놀론, 2 차 주사용 항균 약물에 내성이 있는 결핵균에 의한 폐결핵 환자 (광범위 약제내성 결핵 (XDR-TB), 2021 년 이전 세계보건기구 정의)
- 리팜피신 및 플루오로퀴놀론 또는 2 차 주사용 항균 약물에 내성이 있는 결핵균에 의한 폐결핵 환자 (광범위 약제내성 전단계 결핵 (pre-XDR-TB), 2021 년 이전 세계보건기구 정의)

- 표준 요법에 불내약성 또는 비반응성을 보이고 이소니아지드, 리팜피신 둘 다에 내성이 있는 결핵균에 의한 폐결핵 환자 (TI/NR MDR-TB)

총 181 명의 환자가 무작위로 4 개의 치료군으로 배정되었다. 그 중 45 명씩은 26 주 동안 BPaL 요법으로 각각 1200mg 또는 600mg 의 리네졸리드를 투여받았고, 46 명과 45 명은 9 주 동안 BPaL 요법으로 각각 1200mg 또는 600mg 의 리네졸리드를 투여받았다. 환자의 평균 연령은 37.1 세였으며, 67.4%가 남성이었다. 참가자의 대다수는 백인(63.5%)이었고 나머지 참가자는 흑인(36.5%)이었다. 대부분의 참가자는 현재 리팜피신 및 플루오로퀴놀론 또는 2 차 항균 주사제에 내성인 결핵균에 의한 폐결핵(47.0%) 혹은 이소니아지드, 리팜피신, 플루오로퀴놀론 및 2 차 항균 주사제에 내성인 결핵균에 의한 폐결핵(41.4%)이라는 진단(계층화 인자)을 갖고 있었다. 나머지는 표준 요법에 불내약성 또는 비반응성을 보이고 이소니아지드, 리팜피신에 내성이 있는 결핵균에 의한 폐결핵 환자였다(각각 6.6%와 5.0%).

1 차 유효성 평가변수는 치료 종료 후 6 개월(26 주)에 세균학적 실패, 재발 또는 임상적 실패로 정의된 치료 실패의 발생률이었다. 참가자들은 치료 종료 후 6 개월(26 주)에 성공, 실패, 평가 불가 상태로 분류되었다.

1 차 유효성 분석 결과는 아래 표와 같다.

	리네졸리드 1200 mg 26 주 (N = 45) n (%)	리네졸리드 1200 mg 9 주 (N = 46) n (%)	리네졸리드 600 mg 26 주 (N = 45) n (%)	리네졸리드 600 mg 9 주 (N = 45) n (%)	합계 (N = 181) n (%)
평가 불가	1	1	0	1	3
총 평가자 수	44	45	45	44	178
성공	41 (93.2%)	40 (88.9%)	41 (91.1%)	37 (84.1%)	159 (89.3%)
실패	3 (6.8%)	5 (11.1%)	4 (8.9%)	7 (15.9%)	19 (10.7%)
성공 결과에 대한 95% 신뢰구간	81.3% ~ 98.6%	75.9% ~ 96.3%	78.8% ~ 97.5%	69.9% ~ 93.4%	83.8% ~ 93.4%

4) 독성시험 정보

① 일반독성 및 안전성 약리

13 주 동안 300mg/kg 또는 26 주간 100mg/kg 를 투여한 랫드에서 백내장이 관찰되었다.

26 주간 30mg/kg 용량(사람에서의 노출의 약 2 배)을 경구 투여 한 랫드에서는 백내장이 관찰되지 않았다. 4 주간 450mg/kg 투여 후 12 주 이상 300mg/kg 를 경구 투여한

원숭이에서 투여기간 동안 백내장이 나타나지 않았으나 13 주의 회복기 동안 백내장이 나타났다. 후속 연구에서 13 주간 최대 300mg/kg 을 경구 투여한 원숭이에서 투여기간 및 20 주의 회복기 동안에 백내장은 관찰되지 않았다. 또한 39 주간 100mg/kg 용량(사람에서의 노출의 약 2 배)을 경구 투여 후 12 주간의 치료 후 회복기를 가진 원숭이에서 백내장은 관찰되지 않았다.

이 약은 hERG 칼륨 채널 차단을 통해 심장의 재분극에 영향을 미칠 가능성이 있다.

② 발암성

복귀돌연변이시험에서 유전성 변이가 나타난 이 약의 대사체가 생성되는 형질전환 마우스를 대상으로 한 6 개월 간의 연구에서 발암 가능성은 나타나지 않았다.

랫드에서 2 년 간의 발암성시험 결과, 10mg/kg/day 용량(사람에서의 노출의 약 0.5 배)으로 투여 시 수컷 랫드에서 고환의 라이디히 세포 선종(Leydig cell adenomas) 발생률 증가가 관찰되었으나, 사람과의 연관성은 적을 것으로 예상된다.

③ 유전독성

체외 복귀돌연변이시험과 체외 포유류 배양세포를 이용한 염색체이상시험에서 유전독성이나 염색체이상유발독성은 관찰되지 않았다. 이 약은 마우스 소핵 시험에서 음성반응을 보였다. 이 약의 대사체는 복귀돌연변이시험에서 유전성 변이를 유발하며, 이 대사체는 임상용량에서 이 약에 대한 사람에서의 노출(AUC)의 약 6%에 해당하였다.

④ 수태능 및 생식발달독성시험

수태능 및 일반 생식발달독성시험에서 수컷 랫드에 13-14 주간 30mg/kg 과 100mg/kg(사람에서의 노출의 1 배 및 2 배)를 투여시 수태능 감소와 불임이 나타났다. 또한 100mg/kg 를 투여시 고환 위축이 나타났고 비가역적이었다. 20 mg/kg(사람에서의 노출과 유사)를 13 주간 경구 투여한 수컷 마우스에서 고환 독성이 나타났다.

이 부작용은 혈청 여포자극호르몬 상승과 혈청 인히빈 B 농도 감소와 관련이 있다. 이 약 100mg/kg(사람에서의 노출의 약 2 배)을 2 주간 경구투여한 암컷 랫드의 짝짓기 행동에 영향을 미치지 않았다.

3 개월간의 연구에서 ≥ 150 mg/kg(사람에서의 노출의 약 3 배)을 투여한 성적으로 성숙한 원숭이에서 정자 운동력과 총 정자 수가 감소했고 비정상적인 정자 비율이 증가하였다. 생식발달독성시험에서 기관 형성중인 랫드에게 사람의 권장용량의 4 배를 경구 투여시 모체독성(체중과 사료 섭취량 감소)이 나타났으며 이러한 모체에서 착상 후 유산이 증가하였다. 사람 노출량의 2 배 용량을 기관 형성중인 랫드 또는 토끼에게 경구 투여시 배태자에 대한 독성은 나타나지 않았다.

최종변경명령일: 2026.06.16

임신한 랫드에서 임신 7 일째부터 수유기 20 일 동안 사람 용량의 0.5 배와 2 배를 투여시, 수유기 14 일에 측정된 유즙에서 모체의 혈장 농도의 각각 1.4 배와 1.6 배가 검출되었다. 랫드의 유즙에서의 농도가 사람의 유즙에서의 농도를 의미하는 것은 아니다.

[포장단위]

26 정/병, 182 정/병, 14 정/피티피

[저장방법]

기밀용기, 30°C 이하 보관

[사용기간]

제조일로부터 48 개월

[제조사]

제조사:

Mylan Laboratories Limited

Plot No. H-12 & H-13, MIDC, Waluj, Chhatrapati Sambhajanagar 431136 Maharashtra State, India

수입자:

비아트리스코리아㈜

서울특별시 중구 세종대로 14 비동 15 층