

알레센자®캡슐 150 밀리그램(알렉티닙염산염)



전문의약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1 캡슐(400.00mg) 중

유효성분: 알렉티닙염산염(미분화)(별규) (알렉티닙 유리염기로서 150.00mg)..... 161.33mg

동물유래성분: 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)

첨가제(타르색소): 캡슐제(청색 2 호)

기타 첨가제: 라우릴황산나트륨, 스테아르산마그네슘, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 히드록시프로필셀룰로오스

성상

이 약은 흰색-연한 노란색 가루 또는 덩어리진 가루가 충전된 흰색-황백색의 경질캡슐제

효능·효과

역형성 림프종 인산화효소(ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자의 치료

용법·용량

1. ALK 검사

이 약을 투여하고자 하는 경우, 치료 시작 전에 ALK 양성 상태를 평가해야 한다. 정확하고 검증된 ALK 검사가 ALK 양성 비소세포폐암 환자의 선택을 위해 사용되어야 한다.

ALK 양성 비소세포폐암의 평가는 활용되는 특정 기술에 대해 숙련도가 입증된 실험실에서 검사가 이루어져야 한다.

2. 권장용량

이 약은 음식과 함께 복용하고 통째로 삼켜야 하며 캡슐을 개봉하거나 녹여 먹어서는 안 된다.

이 약의 권장용량은 600 밀리그램(4 캡슐)으로 1 일 2 회 경구투여한다(1 일 용량 1200 밀리그램).

중증 간장애 환자에서는 450 밀리그램을 1 일 2 회 경구투여한다(1 일 용량 900 밀리그램).

질병 진행이 있거나 관리 불가능한 독성이 나타날 때까지 환자가 이 약으로 치료받는 것을 권장한다.

계획된 투여 용량을 놓친 경우, 환자는 다음 복용 시간까지 6 시간 넘게 남았다면 바로 복용한다. 이 약 투여 후 구토를 한다면 환자는 예정된 다음 투여 시간에 해당 양을 복용한다.

3. 용량조절

이상반응 관리를 위해 이 약 투여 중 일시적 투여 중단, 용량 감소 또는 투여 중지가 필요하다. 이 약의 용량은 내약성에 근거하여 1 일 2 회 150 밀리그램씩 감량할 수 있다. 이 약의 투여는 환자가 1 일 2 회 300 밀리그램에 내약성이 없다면 영구히 투여를 중지한다. 표 1 은 일반적인 이 약 용량 조절에 대한 표이다.

표 1. 용량 조절 일정

용량 조절 일정	용량
용량	1 일 2 회 600 밀리그램
1 차 용량 감량	1 일 2 회 450 밀리그램
2 차 용량 감량	1 일 2 회 300 밀리그램

표 2. 약물 이상 반응에 대한 권장 용량 조절 및 관리 지침

등급	이 약 용량
간질성폐질환/폐렴(모든 등급)	즉시 이 약 투여를 중단하고 간질성폐질환/폐렴의 다른 잠재적인 원인이 밝혀지지 않는다면 영구히 투여를 중단
총 빌리루빈은 정상치 상한(ULN) 보다 2 배 이하로 증가하고 ALT 또는 AST 가 3 등급 이상 증가(정상치 상한보다 5 배 초과)	기저상태 또는 1 등급 이하(정상치 상한의 3 배 이하)로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량으로 투여를 재개(표 1 참조)
담즙울체 또는 용혈없이 총 빌리루빈이 정상치 상한 보다 2 배를 초과하여 상승하고 ALT 또는 AST 가 2 등급 이상 증가(정상치 상한보다 3 배 초과)	이 약 투여를 영구히 중단
3 등급 신장애	혈중 크레아틴이 정상치 상한의 1.5 배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량으로 투여를 재개
4 등급 신장애	이 약 투여를 영구히 중단

2 등급 또는 3 등급 서맥*(증상성, 중증이고 의학적으로 유의한, 의학적 중재가 요구되는)	1 등급(무증상) 서맥 이하 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복될 때까지 일시적으로 중단. 항고혈압제뿐만 아니라 서맥을 초래한다고 알려진 병용약제 투여 여부를 평가함. 원인이 되는 병용약제가 확인되고 중지할 수 있거나 용량을 조절할 수 있다면, 1 등급(무증상) 서맥 이하 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복됐을 시 이전 용량을 재개하여 투여함. 원인이 되는 병용약제를 찾을 수 없거나, 중지할 수 없다면, 또는 용량 조절이 안된다면 1 등급(무증상) 서맥 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복됐을 시 감량된 용량으로 투여를 재개한다(표 1 참조).
4 등급 서맥*(생명을 위협하는 결과, 긴급한 중재가 요구되는)	원인이 되는 병용약제를 찾을 수 없다면 영구히 이 약 투여를 중지한다. 원인이 되는 병용약제가 확인되고 중지할 수 있거나 용량을 조절할 수 있다면, 1 등급(무증상) 서맥 이하 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복됐을 시 감량된 용량으로 투여를 재개하고(표 1 참조), 임상적 필요에 따라 자주 모니터링 한다. 재발시 영구히 투여를 중지
정상치 상한보다 5 배를 초과하는 CPK 상승	기저상태 또는 정상치 상한 보다 2.5 배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 이전 용량으로 투여
정상치 상한보다 10 배를 초과하여 CPK 가 상승하거나 정상치 상한보다 5 배를 초과하는 CPK 상승이 두 번째 일어난 경우	기저상태 또는 정상치 상한 보다 2.5 배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 표 1 에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개
헤모글로빈 수치 10 g/dL 미만 (Grade ≥2)의 용혈성 빈혈	회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량(표 1 참조)으로 투여를 재개하거나 영구히 투여를 중지한다.

* 심박동수가 분당 60 회(60 bpm)보다 적은 경우

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 간질성폐질환(ILD)/폐렴

이 약의 임상시험에서 간질성폐질환/폐렴이 보고되었다. 임상시험(NP28761, NP28673, BO28984)에서, 이 약으로 투여 받은 환자 405 명 중 3 명(0.7%)에서 간질성폐질환/폐렴이 발생하였고, 1 명(0.2%)이 3 등급 간질성폐질환이었다. 이 약물 이상반응으로 이 약의 투여를 중단하였다. 어떤 임상시험에서도 간질성폐질환으로 사망한 사례는 없었다.

폐렴을 나타내는 폐 증상에 대해 모니터링 해야 한다. 간질성폐질환/폐렴으로 진단 받은 환자는 즉시 이 약 투여를 중단하고 간질성폐질환/폐렴의 다른 잠재적인 원인이 발견되지 않는다면 영구히 투여를 중지한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 알려진 과민반응이 있는 환자.

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

3. 이상반응

1) 임상시험

이 약의 안전성은 주요 2 상 임상시험(NP28761, NP28673)에 참여한 권장용량인 600 밀리그램을 하루 2 번 투여한 253 명의 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자에 대해 평가했다. 이 약의 평균 투여 기간은 11 개월(0-35 개월)이었다. 이 약의 안전성은 3 상 임상시험(BO28984)에서 600 밀리그램을 하루 2 번 투여한 152 명의 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자에 대해서 평가되었다. 이 약의 평균 투여 기간은 17.9 개월이었다. 가장 흔한 약물 이상반응(20% 이상)은 변비(35%), 부종(말초, 전신, 안검, 눈주위 포함하여 30%)과 근육통(근육통과 근골격통 포함하여 28%)이었다.

표 1,2 는 임상시험(NP28761, NP28673)과 3 상 임상시험(BO28984)에서 이 약을 투여 받은 환자에서 발생한 약물 이상반응을 나열하였다. 임상시험에서의 약물 이상반응을 MedDRA 기관분류에 의해 나열하였다. 각 약물 이상반응의 빈도 분류는 다음과 같다. 매우 흔하게(1/10 이상), 흔하게(1/100 이상 1/10 미만), 흔하지 않게(1/1,000 이상 1/100 미만), 드물게(1/10,000 이상 1/1,000 미만), 매우 드물게(1/10,000 미만)

표 1. 이전에 크리조티닙 치료를 받은 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 - 주요 2 상 임상시험(NP28761, NP28673)에서 이 약을 투여 받은 환자에서 발생한 약물 이상반응

이상반응 (MedDRA)	알렉티닙 N=253		
신체 기관	모든 등급(%)	3-4 등급*(%)	빈도 (모든 등급)
위장관계 이상			
변비	36	0	매우 흔하게
구역	22	0.4	매우 흔하게
설사	18	1.2	매우 흔하게

구토	13	0.4	매우 흔하게
전신 및 투여부위 이상			
피로	41	1.2	매우 흔하게
부종 ¹	34	0.8	매우 흔하게
두통	17	0.8	매우 흔하게
체중증가	11	0.4	매우 흔하게
근골격계, 결합조직 이상			
근육통 ²	31	1.2	매우 흔하게
등통증	12	0	매우 흔하게
혈중 크레아틴 인산화효소 증가	13	3.6	매우 흔하게
피부, 피하 조직 이상			
발진 ³	20	0.4	매우 흔하게
광민감성 반응	12	0	매우 흔하게
간담도 이상			
AST 증가	16	2.8	매우 흔하게
ALT 증가	14	3.2	매우 흔하게
빌리루빈 증가 ⁴	17	3.2	매우 흔하게
약물-유도 간 손상 ⁵	0.8	0.8	흔하지 않게
혈액 및 림프계 이상			
빈혈 ⁹	16	2.0	매우 흔하게
눈의 이상			
시력 장애 ⁶	12	0	매우 흔하게
심장 이상			
서맥 ⁷	7.9	0	흔하게
신장 및 비뇨기 이상			
혈중 크레아틴 증가	6.7	0.4	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상			
기침	19	0	매우 흔하게
호흡곤란	16	3.6 ⁸	매우 흔하게
간질성폐질환/폐렴	0.4	0.4	흔하지 않게

⁵ 5 등급 반응은 없었음

¹ 말초 부종, 부종, 전신 부종, 안검 부종, 눈주위 부종 포함

² 근육통과 근골격통 포함

³ 발진, 반구진발진, 여드름 모양의 피부염, 홍반, 전신 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 황반 발진 포함

⁴ 혈중 빌리루빈 증가, 고빌리루빈혈증, 결합빌리루빈 증가 포함

⁵ MedDRA 용어, 약물-유도 간 손상으로 보고된 1 명의 환자와 간 생검에 의해 약물-유도 간 손상으로 기록된 4 등급 AST/ALT 증가가 보고된 1 명의 환자 포함

⁶ 흐린시력, 시각장애, 유리체 부유물, 시력 저하, 눈피로 포함

⁷ 서맥과 동서맥 포함

⁸ Grade 5 포함

⁹ 빈혈과 헤모글로빈 감소 포함

표 2. 이전에 치료를 받은 적이 없는 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 – 3 상 임상시험(BO28984)에서 이 약을 투여 받은 환자에서 발생한 약물 이상반응(NCI CTCAE 의 모든 등급에서 10% 이상 또는 3-4 등급에서 2% 이상)

	알렉티닙 N=152		크리조티닙 N=151	
이상반응	모든등급(%)	3-4 등급(%)	모든등급(%)	3-4 등급(%)
위장관계				
변비	34	0	33	0
구역	14	0.7	48	3.3
설사	12	0	45	2.0
구토	7	0	38	3.3
전신				
피로 ^a	26	1.3	23	0.7

부종 ^b	22	0.7	34	0.7
근골격계				
근육통 ^c	23	0	4.0	0
피부				
발진 ^d	15	0.7	13	0
신경계				
미각이상 ^e	3.3	0.7	19	0
눈				
시력 장애 ^f	4.6	0	23	0
심장				
서맥 ^g	11	0	15	0
신장				
신장에 ^h	12	3.9*	0	0

NCI CTCAE = 이상반응을 위한 국립암센터 공통용어기준(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^a 피로와 무력증 포함

^b 말초 부종, 부종, 안검 부종, 국소 부종, 안면 부종 포함

^c 근육통과 근골격통 포함

^d 발진, 반구진발진, 여드름양 피부염, 홍반, 전신 발진, 황반성 발진, 구진성 발진, 박탈성 발진, 소양성 발진 포함

^e 미각이상, 미각저하증 포함

^f 흐린 시력, 시각 장애, 유리체 부유물, 시력 저하, 겹보임 포함

^g 보고된 서맥, 동서맥이 포함되었으나, 이것은 연속 심전도 측정에 근거하지 않았다.

^h 혈중 크레아틴 증가, 크레아틴 신청소를 감소, 사구체여과율 감소, 급성 신장 손상 포함

* 5 등급 사례 2 건 포함

다음은 이 약을 투여한 환자에서 관찰된 임상적으로 유의한 추가적 약물 이상반응이다: 체중 증가(9.9%), 광민감 반응(5.3%), 구내염(3.3%), 간질성 폐질환(1.3%), 약물 유도 간 손상(1.3%)

2) 실험실적 이상

아래의 표 3, 4 는 2 상 임상시험 (NP28761, NP28673)과 3 상 임상시험(BO28984)에서 이 약을 투여한 환자에서 투여 후 발생한 실험실적 이상을 표시하였다

표 3. 이전에 크리조티닙 치료를 받은 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 - 주요 2 상 임상시험(NP28761, NP28673)에서 이 약의 투여 후 발생한 주요 실험실적 이상

Parameter	알렉티닙 N=250*	
	모든 등급(%)	3-4 등급(%)**
혈청화학적 반응		
혈중 크레아티닌 증가**	31	0
AST 증가	53	3.6
ALT 증가	36	4.8
혈중 크레아틴 인산화 효소 증가	46	5.0
빌리루빈(총) 증가	42	3.2
혈액학적 반응		
헤모글로빈 감소	60	2.0

*크레아틴 인산화 효소의 경우 N=219

**정상치 상한 정의(CTC AE 등급)에 근거하여 크레아티닌이 증가한 환자

표 4. 이전에 치료를 받은 적이 없는 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 - 3 상 임상시험(BO28984)에서 이 약을 투여 받은 환자에서 10% 이상 발생한 실험실적 이상

Parameter	알렉티닙 N=152		크리조티닙 N=151	
	모든 등급(%)	3-4등급(%)	모든 등급(%)	3-4등급(%)

혈청학적 반응				
고빌리루빈혈증 ^a	54	5	4.7	0
AST 증가 ^b	50	6	56	11
알칼리성 인산분해효소 ^c	50	0	44	0
ALT 증가 ^c	40	6	62	16
크레아틴 증가 ^{c,d}	38	4.1	23	0.7
크레아틴 인산화 효소 증가 ^e	37	2.8	52	1.4
저칼슘혈증 ^a	29	0	61	1.4
고혈당증 ^f	22	2.2	19	2.3
저나트륨혈증 ^g	18	6	20	4.1
저칼륨혈증 ^c	17	2	12	0.7
저알부민혈증 ^h	14	0	57	3.4
고칼륨혈증 ^c	12	1.4	16	1.4
저인산혈증 ⁱ	9	1.4	25	2.7
감마-글루타밀 전이효소 증가 ^j	7	0.7	39	4.4
혈액학적 반응				
빈혈 ^c	62	7	36	0.7
림프구감소증 ^a	14	1.4	34	4.1
호중구감소증 ^c	14	0	36	7

NCI CTCAE v4.03 에 근거.

투여 시작 이후의 실험실적 평가가 없는 환자는 제외.

^a 147 명의 알렉티닙 환자(이들 중 1 명에게서 투여 시작 시의 수치 분실), 148 명의 크리조티닙 환자

^b 147 명의 알렉티닙 환자(이들 중 2 명에게서 투여 시작 시의 수치 분실), 148 명의 크리조티닙 환자

^c 147 명의 알렉티닙 환자, 148 명의 크리조티닙 환자

^d 정의된 정상치 상한(ULN)에 근거하여 크레아티닌이 상승한 환자

^e 143 명의 알렉티닙 환자(이들 중 14 명에게서 투여시작 시의 수치 분실), 143 명의 크리조티닙 환자(이들 중 13 명에게서 투여시작 시의 수치 분실)

^f 134 명의 알렉티닙 환자(이들 중 18 명에게서 투여시작 시의 수치 분실), 131 명의 크리조티닙 환자(이들 중 8 명에게서 투여시작 시의 수치 분실)

^g 147 명의 알렉티닙 환자, 148 명의 크리조티닙 환자(이들 중 1 명에게서 투여시작 시의 수치 분실)

^h 146 명의 알렉티닙 환자(이들 중 1 명에게서 투여시작 시의 수치 분실), 148 명의 크리조티닙 환자(이들 중 1 명에게서 투여시작 시의 수치 분실)

ⁱ 145 명의 알렉티닙 환자(이들 중 2 명에게서 투여시작 시의 수치 분실), 148 명의 크리조티닙 환자(이들 중 4 명에게서 투여시작 시의 수치 분실)

^j 143 명의 알렉티닙 환자(이들 중 4 명에게서 투여시작 시의 수치 분실), 148 명의 크리조티닙 환자(이들 중 5 명에게서 투여시작 시의 수치 분실)

3) 시판 후 조사

이 약의 시판 후 환경에서 용혈성 빈혈이 약물이상반응으로 보고되었습니다. 또한, 이 사례는 임상시험(BO29554)에서도 보고되었습니다.

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 환자등록 프로그램에 의하여 5 년 동안 345 명을 대상으로 시판 후 조사를 실시한 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 80.29%(277/345 명, 총 1,012 건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 4.64%(16/345 명, 20 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 24.06%(83/345 명, 122 건)
흔하게 (≥1% 이고 <10%)	임상 검사	-	적혈구 용적률 감소, 적혈구 수 감소
	근골격 및 결합 조직 장애	-	관절통, 근육 쇠약
	각종 신경계 장애	-	어지러움
	피부 및 피하 조직 장애	-	소양증
	대사 및 영양 장애	-	식욕 감소
흔하지 않게 (≥0.1% 이고 <1%)	각종 위장관 장애	구내염	소화 불량, 복통, 식도염, 연하 곤란, 복부 불편감, 역류, 치통
	임상 검사	혈액 빌리루빈 증가, 혈액 크레아틴 인산 활성 효소 증가, 혈액 크레아티닌 증가	혈액 젖산 탈수소 효소 증가, 혈액 요소 증가, 단백뇨 수 감소, 혈소판 수 감소, 혈액 미오글로빈 증가, 혈액 콜레스테롤 증가
	전신 장애 및 투여 부위 병태	말초 부종, 발열, 사망	발열, 통증, 사망, 흉통, 보행 장애
	근골격 및 결합 조직 장애	근육 쇠약	근병증, 근육 연축, 근육염
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡 곤란, 객혈, 폐염증	객혈, 구인두 통증, 폐색전증, 발성 장애, 비폐색, 코 막힘
	감염 및 기생충 감염	폐렴	고름 물집, 구강 칸디다증, 족 백선
	각종 신경계 장애	-	지각 이상, 졸림, 진전, 말초 감각 신경 병증
	피부 및 피하 조직 장애	소양증	두드러기, 건성 피부, 탈모증, 색소 침착 장애, 습진, 접촉 피부염, 피부 과다 색소 침착, 피부 번식
	대사 및 영양 장애	저칼륨 혈증	-
	혈액 및 림프계 장애	빈혈	-
	각종 정신 장애	-	불면
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	빈뇨, 단백뇨, 만성 신장병, 배뇨 곤란, 질소 혈증
	간담도 장애	황달	간염, 독성 간염, 황달, 간의 장애, 안구 황달
	각종 심장 장애	-	심방세동, 동결절 기능 장애, 심장 비대
	각종 눈 장애	-	눈 통증
	생식계 및 유방 장애	-	성 기능 장애

4. 일반적 주의

1) ALK 검사

이 약 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 ALK 양성 비소세포폐암의 진단이 필요하다. ALK 양성 비소세포폐암의 평가는 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 수행되어야 한다.

임상시험에서는 ALK 양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit 와 Ventana ALK(D5F3) assay kit(면역조직화학검사)를 이용하였다.

2) 간 독성

이 약 투여 주요 임상시험에서 빌리루빈이 정상치상한(ULN) 보다 3 배 초과, 알라닌 아미노전이효소(ALT)와 아스파르테이트 아미노전이효소(AST)가 정상치상한(ULN) 보다 5 배 초과한 환자가 발생했다. 대부분의 반응은 투여 후 3개월 내에 발생하였다. 이 약의 주요 임상시험에서 3-4 등급 AST/ALT 상승을 겪은 3 명의 환자가 약물-유도 간손상으로 보고되었다. ALT 또는 AST 가 정상치 상한보다 3 배 이상 증가하고 동시에 총 빌리루빈이 정상치 상한보다 2 배 이상 증가하고 알칼리 인산분해효소는 정상인 환자가 이 약 투여 임상시험에서 1 명 있었다. 임상시험(NP28761, NP28673, BO28984)에서, 3-4 등급 AST/ALT 상승을 겪은 2 명의 환자가 간 생검을 통해 약물-유도 간손상으로 보고되었다. 또한 한 명의 환자는 약물-유도 간손상의 4 등급 이상반응을 경험하였다. 이들 중 두 명은 이 약의 투여를 중단하였다. 임상 시험(NP28761, NP28673, BO28984)에서 이 약을 투여 받은 환자에서 AST와 ALT 상승(각각 15%, 14%)의 약물 이상반응이 보고되었다. 이들 중 대부분은 1 등급과 2 등급이었으며, 3 등급 이상은 환자의 3.7%와 3.7%에서 각각 보고되었다. 보통 처음 3 개월 치료 동안에 증상이 나타났으며, 대개 일시적이었으며, 이 약의 투여를 일시 중단하거나 (각각 1.5%, 3.0%), 용량 감소 시 해결되었다 (각각 2.2%, 1.2%). AST 와 ALT 상승으로 이 약의 투여 중단한 환자는 각각 1.2%와 1.5%이었다.

임상시험(NP28761, NP28673, BO28984)에서 빌리루빈 상승의 이상반응은 이 약을 투여 받은 환자 중 18%에서 보고되었다. 이들 중 대부분은 1 등급과 2 등급이었다. 3.2%의 환자에서 3 등급이 보고되었다. 보통 처음 3 개월 치료 동안에 증상이 나타났으며, 대개 일시적이었으며, 대부분 용량 조절 시 해결되었다. 5.2%의 환자는 빌리루빈 상승으로 용량을 조절하였으며, 1.5%의 환자는 빌리루빈 상승으로 이 약의 투여를 중단하였다. 이 약 투여 시작시점과 투여 시작 후 처음 3 개월 동안 매 2 주마다, 3 개월 이후에 반응이 일어날 수 있으므로 이후 정기적으로, ALT, AST 그리고 총 빌리루빈을 포함한 간 기능을 모니터링 하고 아미노전이효소와 빌리루빈이 상승한 환자는 더 자주 테스트한다. 약물 이상반응(ADR)의 중증도에 근거하여 '용법용량'항의 표에 따라 이 약 투여를 보유하고 감량된 용량에서 재개하거나, 영구히 이 약 투여를 중단한다.

3) 중증 근육통과 CPK 상승

3 등급을 포함하는 근육통 또는 근골격계 통증이 이 약 투여 주요 임상시험 환자에서 보고되었다.

근육통(22%)과 근골격계 통증(7.4%)을 포함하는 근육통(28%)이 이 약의 임상시험(NP28761, NP28673, BO28984)에서 보고되었다. 대부분의 경우 1 등급 또는 2 등급이었고, 3 명의 환자들(0.7%)은 3 등급이었다. 이러한 약물 이상반응에 의한 용량조절은 2 명(0.5%)의 환자에서만 있었다. 근육통으로 이 약의 투여를 중단한 사례는 없었다.

이 약의 임상시험(NP28761, NP28673, BO28984)에서의 CPK 실험실적 자료가 있는 362 명의 환자 중 43%에서 CPK 상승이 나타났다. 3 등급 CPK 상승은 3.7%이었다. 임상 시험(NP28761, NP28673, BO28984)에서 3 등급 CPK 상승까지의 중간 기간은 14 일이었다. 환자의 3.2%에서 CPK 상승으로 용량을 조절하였고, CPK 상승으로 이 약의 투여를 중단한 사례는 없었다.

환자에게 이유가 밝혀지지 않은 어떠한 근육 통증, 압통 또는 무력이라도 보고하여야 함을 알려준다. 이 약 투여 시작 후 처음 1개월 동안 매 2주마다 CPK 수치를 평가하고, 환자가 보고하는 증상의 임상적 필요에 의해 평가한다. CPK 상승의 중증도에 따라, 이 약 투여를 중단하고 추후 재개하거나 용량을 감량한다.

4) 서맥

임상시험(NP28761, NP28673, BO28984)에서 이 약을 투여 받은 환자 중에서 1 등급 또는 2 등급의 서맥(8.9%)이 보고되었다. 3 등급 이상의 서맥은 없었다. 이 약을 투여한 뒤 분당 50 박동(bpm) 이하의 심박동수를 보이는 환자가 365명 중 66명(18%)이었다. 중상성의 서맥이 이 약 투여로 발생할 수 있다. 임상적 필요에 따라 심박동수와 혈압을 모니터링 한다. 무증상의 서맥은 용량 조절이 필요하지 않다. 만약 환자가 중상성의 서맥 또는 생명을 위협하는 서맥을 경험한다면, 항고혈압제와 서맥을 야기한다고 알려진 병용요법을 평가하고 '용법용량'항의 표 2에 따라 이 약 투여를 조절한다.

5) 용혈성 빈혈

이 약과 관련하여 용혈성 빈혈이 보고되었다(3.이상반응항의 3)시판 후 조사 참조). 헤모글로빈 수치가 10 g/dL 미만이며 용혈성 빈혈이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 실험실 검사를 진행하도록 한다. 용혈성 빈혈이 확인되면, 회복 후 감량된 용량으로 투여를 재개하거나 영구히 투여를 중지한다('용법용량' 항 참조).

6) 신장애

임상시험(NP28761, NP28673, BO28984)의 환자 중 8%에서 신장애가 나타났다. 3 등급 이상의 신장애 발생률은 1.7%였고, 이 중 0.5%는 치명적인 경우였다. 3.2%의 환자에서 신장애로 인한 용량 조절이 필요하였다. 3 등급 이상의 신장애까지의 중간 기간은 3.7 개월(0.5 - 14.7 개월)이었다.

4 등급 신장애에는 이 약의 투여를 영구히 중단한다. 3 등급 신장애에는 정상치 상한의 1.5 배 이하로 회복될 때까지 투여를 중단하고, 감량된 용량으로 투여를 재개한다.

7) 위장관계 이상반응

변비(35%), 구역(19%), 설사(16%), 구토(11%)가 가장 흔한 위장관계(GI) 약물 이상반응이었다. 대부분의 경우 경증 또는 중등도이었으며, 3 등급의 설사(0.7%), 구역(0.5%), 구토(0.2%)가 보고되었다. 이러한 경우로 이 약의 투여를 중단한 사례는 없었다. 임상 시험(NP28761, NP28673, BO28984)에서 변비, 구역, 설사, 그리고/또는 구토 발생까지의 중간 기간은 21 일 이었다. 치료 첫 달 이후에 이들의 빈도수는 감소하였다.

8) 광민감성

햇빛에 대한 광민감성이 이 약 투여로 보고되었다. 이 약을 투여하는 동안, 이 약 투여 중지 후 적어도 7 일 동안 장시간 햇빛 노출을 피하고 잠재적인 일광 화상으로부터 보호하기 위해 광범위 UVA/UVB 자외선 차단제와 입술용 크림을 사용할 것을 알려준다.

9) 운전이나 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 연구는 실시되지 않았다.

10) 위장관 천공

이 약을 투여 받은 환자 중 위험성이 높은 환자들(게실염 병력, 위장관천위, 위장관 천공의 위험이 알려진 의약품 병용)에서 위장관 천공 사례들이 보고되었다. 위장관 천공이 발생한 환자들은 이 약의 투여를 중단해야 한다. 환자들에게 위장관 천공의 증후와 증상에 대해 알려야 하며, 증상 발생시 즉시 진료를 받도록 조언해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약은 약동학적 상호작용을 유발하지 않으므로 상호작용으로 인한 용량조절이 요구되지 않는다.

2) 이 약에 대한 다른 약의 효과

CYP3A 유도제

이 약 600 밀리그램을 경구로 단회 투여하고, 강력한 CYP3A 유도제인 리팜피신을 경구로 1 일 1 회 600 밀리그램을 다회 병용 투여하였을 때 이 약과 M4 를 합한 노출에 대해 효과는 크지 않았다(리팜피신이 있을 때와 없을 때의 기하학적 평균 비율, 90% 신뢰 구간: C_{max} : 0.96[0.88-1.05], AUC_{inf} : 0.82 [0.74-0.90]). 그러므로 CYP3A 유도제와 이 약을 병용 투여하였을 때, 용량 조절은 필요하지 않다.

CYP3A 억제제

이 약 300 밀리그램을 경구로 단회 투여하고, 강력한 CYP3A 억제제인 포사코나졸을 경구로 1 일 2 회 400 밀리그램을 다회 병용 투여하였을 때 이 약과 M4 를 합한 노출에 대해 효과는 크지 않았다(포사코나졸이 있을 때와 없을 때의 기하학적 평균 비율, 90% 신뢰구간: C_{max} : 0.93[0.81-1.08], AUC_{inf} : 1.36 [1.24-1.49]). 그러므로 CYP3A 억제제와 이 약을 병용 투여하였을 때, 용량 조절은 필요하지 않다.

위내 pH를 증가시키는 약물

생체 외 시험에서 이 약의 물에 대한 용해도는 pH 의존적이었지만, 프로톤 펌프 억제제인 에스오메프라졸을 1 일 1 회 40 밀리그램을 투여한 약물-약물 상호작용 임상시험에서 이 약과 M4 를 합한 노출에 대해 임상적으로 관련 있는 효과는 없음을 입증하였다. 그러므로, 이 약과 프로톤 펌프 억제제 또는 위내 pH를 증가시킬 수 있는 약물(예, H₂ 수용체 길항제 또는 제산제)과 병용 투여하였을 때 용량 조절은 필요하지 않다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 남성 및 여성에서의 피임

임신할 가능성이 있는 여성 환자 또는 이 약을 투여 받는 남성 환자의 배우자가 임신할 가능성이 있는 여성이라면 이 약 투여 동안과 이 약의 마지막 투여 후 적어도 3 개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부

이 약을 복용하는 동안 임신할 가능성이 있는 여성은 임신을 피할 수 있게 알려주어야 한다. 임부에게 수행된 이 약의 임상시험은 없었다. 작용기전에 따르면, 이 약은 임부에게 투여하였을 때 태아에게 위해를 가할 수 있다. 동물시험에서, 인체 투여 용량의 약 2.7 배 용량 투여 시 이 약은 배태자독성 및 모체 태자 흡수를 유발하였다.

이 약은 임부 및 피임을 하지 않고 임신할 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는다.

3) 수유부

이 약이 사람 모유로 배설되는지 여부는 밝혀지지 않았다. 이 약이 모유 생산에 미치는 영향이나 모유로 이행하는지를 평가한 연구는 수행되지 않았다. 많은 약물이 사람 모유로 배설되고 모유 수유하는 신생아 및 영아에게 중대한 약물이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로, 수유모에 대한 이 약의 필요성을 고려하여 모유 수유 중단 또는 이 약 복용 중단 여부를 결정하여야 한다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성·유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

65 세 이상 고령자에서 이 약의 안전성 차이를 판단할 수 있는 충분한 환자들이 이 약의 임상시험에 포함되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

임상시험 자료에 따르면 이 약은 주로 간을 통해 배설된다. 경증 또는 중등도 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 중증 간장애 환자에서는 450 밀리그램을 1 일 2 회 경구투여한다(1 일 용량 900 밀리그램).

10. 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 신장애 환자를 대상으로 연구되지 않았으나, 가용한 자료에 따르면 이 약의 신장 배설은 무시할 만한 수준이다. 따라서 경증 내지 중등도의 신 장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 중증 신장애 환자 또는 말기 신장질환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다.

11. 과량투여 시의 처치

주요 2 상 임상시험(NP28761, NP28673)에서 과량투여 시의 경험은 없다. 과량투여를 겪은 환자는 면밀히 관찰하여야 하고 지지요법을 시작한다. 이 약의 과량 투여에 대해 특정 해독제는 없다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 빛과 습기로부터 제품을 보호하기 위해 용기를 단단히 닫아 놓는다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 4) 제품 포장에 표시된 사용기한이 지난 약을 복용하여서는 안 된다.

저장방법

기밀용기, 빛과 습기를 피하여 30℃이하 보관

포장단위

224 캡슐(8 캡슐/PTP 포장 × 28)

기타

※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.

※ 이 문서 작성일자(2022 년 11 월 10 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www. Roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오

최초 작성 연월일: 2016 년 10 월 26 일, 최종 개정 연월일: 2022 년 11 월 10 일

제조원**일부공정위탁제조(제조사)**

Excella GmbH & Co. KG
Nürnberg Strasse 12, 90537 Feucht, Germany

일부공정위탁제조(제조사, 포장)

Delpharm Milano, S.r.l.
Via Carnevale, 1 20054 Segrate (MI), Italy
F. Hoffmann-La Roche Ltd
Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자

주식회사 한국로슈
서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)