자이카디아® 캡슐 150mg

세리티닙

NOVARTIS

전문의약품

희귀의약품

[원료약품 및 그 분량]

이 약 1캡슐 (493.00 mg) 중

· **유효성분 :** 세리티닙 (별규) ······················ 150.00 mg

· **첨 가 제 :** 인디고카르민 (타르색소), 젤라틴, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 이산화티탄E171, 저치환히드록시프로필셀룰로오스, 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소

[성상]

흰색 내지 거의 흰색의 가루를 함유한 상부 파랑색 하부 흰색의 불투명 경질 캡슐

[효능 · 효과]

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

[용법 · 용량]

1. ALK검사

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

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

2. 권장용량

이 약의 1일 권장 투여 용량은 세리티닙으로서 1일 1회 450 mg (이 약 150 mg 캡슐제 3캡슐에 해당)으로, 음식물과 함께 매일 같은 시간대에 경구 복용한다. 이 약의 1일 최대 투여 용량은 450 mg을 음식물과 함께 복용하는 것이다. 환자가 이 약 치료로 인하여 임상적 혜택을 받는 한 투여를 지속한다.

이 약은 음식물과 함께 매일 같은 시간대에 1일 1회 경구 복용한다. 음식은 가벼운 간식부터 한 끼의 식사를 모두 의미한다. 이 약 캡슐을 물과 함께 통째로 삼켜야 하며, 캡슐을 씹거나 부수어서는 안 된다.

복용을 잊은 경우, 다음 복용 시점이 12시간 이내가 아니라면, 놓친 투여량을 복용한다. 만일, 치료 중에 구토가 발생했다면, 추가 용량을 복용하지 않고, 다음 복용 시점에 처방된 용량을 복용한다.

3. 용량조절

환자 개개인의 안전성 및 내약성에 따라 일시 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 아래 표에 명시된 이상 반응 외의 이유로 용량 감소가 필요할 경우, 1일 1캡슐 (150 mg) 단위로 감량하여야 한다. 만약 150 mg 을 음식물과 함께 복용할 수 없을 경우, 이 약 투여를 중단한다. 약물 이상 반응을 초기에 감지하고 표준 보조 요법으로 관리하는 방안을 고려하여야 한다.

특정 약물 이상 반응 발생 시의 일시 투여 중단, 용량 감소, 또는 영구 투여 중단은 다음 표의 지침을 따른다.

표. 약물 이상 반응에 대한 권장 용량 조절 및 관리 지침

기 준	용 법
ALT 또는 AST가 정상 상한치 (ULN)의 5배를 초과하여 상승하고, 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배 이하	이 약 투여를 일시 중단하고, 수치가 베이스라인 또는 ULN의 3배 이하로 회복되면 용량을 150 mg 낮추어 투여를 다시 시작한다.
ALT 또는 AST가 ULN의 3배를 초과하여 상승하고, 동시에 총 빌리루빈이 ULN의 2배를 초과하여 상승 (담즙 정체나 용혈은 없음)	이 약 투여를 영구 중단한다.
등급과 무관한 모든 치료 관련 간질성 폐질환/간질성 폐렴	
최소 2회 이상의 개별 심전도 (ECG) 측정시에 QTc가 500 msec을 초과하는 경우	
QTc가 500 msec을 초과하거나, 베이스라인 대비 60 msec 이상 증가하고 Torsade de Pointes 또는 다형성 심실빈맥이나 중대한 부정맥의 징후/증상이 나타남	
서맥[a] (증상이 동반된 경우, 생명을 위협하지 않는 경우)	
서맥[a] (저혈압이나 서맥을 일으키는 것으로 알려진 병용약제를 투여하는 환자에서 의학적 중재를 요하거나 생명을 위협하는 임상적으로 유의한 서맥)	

이 약 투여를 영구 중단한다.
이 약 투여를 일시 중단하고, QTc가 베이스라인으로 회복되거나 481 msec 미만이 되면 용량을 150 mg 낮추어 투여를 다시 시작한다.
이 약 투여를 영구 중단한다.
서맥의 동반 증상이 해소되거나 또는 심장 박동수가 60 bpm 이상으로 회복될 때 까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 서맥을 일으키는 것으로 알려진 병용 약제 투여 여부를 확인하고 이 약 용량을 조절한다.
서맥의 동반 증상이 해소되거나 또는 심장 박동수가 60 bpm 이상으로 회복될 때 까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 서맥을 일으키는 것으로 알려진 병용 약제의 용량을 조절하거나 투여를 영구 중단할 수 있는 경우, 이 약 용량을 150 mg 낮추어 투여를 다시 시작하고 모니터링을 자주 실시한다.

2238571

서맥[a] (저혈압이나 서맥을 일으키는 것으로 알려진 병용 약제를 투여하지 않는 환자에서 생명을 위협하는 서맥)	이 약 투여를 영구 중단한다.
대증치료에 반응하지 않는 중증의 설사, 오심, 구토	이 약 투여를 일시중단하고 증상이 개선되면 이 약 용량을 150 mg 낮추어 투여한다.
대증치료에 반응하지 않는 고혈당증(혈당 250 mg/dL 이상)	이 약 투여를 일시중단하고 증상이 개선되면 이 약 용량을 150 mg 낮추어 투여한다. 최적 치료에도 불구하고 혈당이 조절되지 않는 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.
리파아제 또는 아밀라아제 상승 (3등급 이상)	이 약 투여를 일시중단하고, 수치가 1등급 이하로 회복되면 용량을 150 mg 낮추어 투여를 다시 시작한다.

[a] 심장 박동수가 60 bpm 미만

- 강력한 CYP3A 저해제에 대한 용량 조절
  이 약과 강력한 CYP3A 저해제의 병용 투여는 피해야 한다. 병용투여가 꼭 필요한 경우, 이 약 용량을 삼분의 일 감량하되, 150 mg 캡슐을 이용하여 투여 가능한 가장 유사한 용량 수준으로 맞춘다. 강력한 CYP3A 저해제를 투여 중단한 경우, 이 약 용량을 병용투여 이전으로 다시 올린다.
- 간장애 환자에 대한 투여
  임상시험 자료에 따르면 세리티닙은 주로 간을 통해 배설된다. 중증 간장애 환자에서 이 약의 용량을 대략 삼분의 일 감량하되, 150 mg 캡슐을 이용하여 투여 가능한 가장 유사한 용량 수준으로 맞춘다. 경증 또는 중등도의 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 간질성 폐질환/간질성 폐렴
이 약을 투여 받은 환자에서 중증의, 생명을 위협하는 또는 치명적인 간질성 폐질환 (ILD)/간질성 폐렴이 관찰되었다. 중증의, 생명을 위협하는 경우의 대부분은 일시 투여 중단 후 개선되거나 해소되었다. 간질성 폐렴을 암시하는 폐 증상에 대한 모니터링이 실시되어야 한다. 이 약 투여로 인한 간질성 폐렴으로 진단된 환자는 간질성 폐렴의 다른 잠재 원인을 제거하고, 이 약 투여를 영구 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

역형성 림프종 인산화효소 (ALK)의 유전적 이상이 있는 것으로 확인된 925명의 ALK 양성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 7건의 임상시험에서 이 약의 1일 권장 투여 용량인 750 mg을 공복 투여받은 환자에 대한 약물이상반응 정보를 분석하였다.

이 약 750mg 공복 투여의 노출 기간 중앙값 (median duration of exposure)은 44.9주 (0.1~200.1주)였다. 62.2%의 환자가 용량을 감소하였고, 74.8%의 환자가 투여를 일시 중단하였다. 이상반응으로 인하여 투여를 영구 중단한 비율은 12.1%였다. 투여 중단을 초래한 0.5%초과 발생한 흔한 이상반응은 폐렴 (0.6%)과 호흡 부전(0.6%)이었다.

이 약의 750mg 공복 투여시, 10% 이상에서 발생한 약물이상반응은 설사, 오심, 구토, 피로, 실험실적 간기능 검사 이상, 복통, 식욕감퇴, 체중감소, 변비, 발진, 혈중 크레아티닌 상승, 식도 장애 및 빈혈이었다.

이 약의 750mg 공복 투여시, 5% 이상에서 발생한 3등급 및 4등급 약물이상반응은 실험실적 간기능 검사 이상, 피로, 구토, 설사, 오심 및 고혈당증이었다.

이전에 치료받았거나, 치료받지 않은, ALK 양성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 용량 최적화 임상시험에서, 이 약의 권고 용량

2238571

인 450mg를 음식과 함께 투여한 군 (N=108)의 전체적인 안전성 프로파일은, 유사한 정상상태 노출을 달성하였지만 위장관 이상반응에서의 감소를 보인 것을 제외하고서는, 이 약 750mg를 공복투여한 군 (N=110)과 일치하였다. 위장관계 약물이상반응의 발생률과 심각도는 이 약 750mg 을 공복투여한 경우(설사 80.0%, 오심 60.0%, 구토 65.5%; 17.3%는 3, 4등급으로 보고됨)에 비해 이 약 450mg를 음식과 함께 복용한 경우(설사 59.3%, 오심 42.6%, 구토 38.0%; 1.9%는 3, 4 등급으로 보고됨)에 감소되었다. 이 약 450mg를 음식과 함께 복용한 환자에서, 24.1%의 환자가 최소 한번의 용량 감소를 요하는 이상반응을 보였고, 55.6%의 환자가 최소 한번의 약물의 일시 중단을 요하는 이상반응을 보였다.

다음 표에 이 약 750mg을 공복 투여한 (N=925) 7건의 임상시험에서 이 약에 대해 보고된 약물이상반응을 나타내었다. 선택된 위장관계 약물이상반응 (설사, 오심, 구토)의 빈도는 이 약 450mg을 음식과 함께 투여한 환자들(N=108)로부터 보고된 것이다.

약물이상반응은 체내 기관별로 분류하여 빈도별로 정리하였다. 빈도가 높은 이상반응부터 나열하였다. 빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다: 매우 흔하게 (10% 이상), 흔하게 (1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게 (0.1% 이상 1% 미만), 드물게 (0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게 (0.01% 미만), 빈도 불명 (가용한 데이터로부터 추정 불가능함)

기관	모든 등급 환자수 (%)	빈도	3/4 등급 환자 수 (%)	빈도
혈액 및 림프계				
빈혈	141 (15.2)	매우 흔하게	28 (3.0)	흔하게
대사 및 영양계				
식욕감퇴	365 (39.5)	매우 흔하게	20 (2.2)	흔하게
고혈당증	87 (9.4)	흔하게	50 (5.4)	흔하게
저인산혈증	49 (5.3)	흔하게	21 (2.3)	흔하게
눈				
시력 장애[m]	65 (7.0)	흔하게	0	–
심장계				
심낭염[h]	54 (5.8)	흔하게	24 (2.6)	흔하게
서맥[e]	21 (2.3)	흔하게	0	
호흡기, 흉부, 종격동 장애				
간질성 폐렴[i]	19 (2.1)	흔하게	11 (1.2)	흔하게
위장관계				
설사[n]	64 (59.3)	매우 흔하게	1 (0.9)	흔하지 않게
오심[n]	46 (42.6)	매우 흔하게	0	
구토[n]	41 (38.0)	매우 흔하게	1 (0.9)	흔하지 않게
복통[a]	426 (46.1)	매우 흔하게	23 (2.5)	흔하게
변비	222 (24.0)	매우 흔하게	3 (0.3)	흔하지 않게
식도 장애[f]	130 (14.1)	매우 흔하게	4 (0.4)	흔하지 않게
췌장염	5 (0.5)	흔하지 않게	5 (0.5)	흔하지 않게
간담도계				
간기능 검사 이상[c]	20 (2.2)	흔하게	9 (1.0)	흔하게
간독성[d]	10 (1.1)	흔하게	4 (0.4)	흔하지 않게
피부 및 피하조직				
발진[j]	181 (19.6)	매우 흔하게	4 (0.4)	흔하지 않게
신장 및 비뇨기계				
신 부전[k]	17 (1.8)	흔하게	2 (0.2)	흔하지 않게
신 장애[l]	9 (1.0)	흔하게	1 (0.1)	흔하지 않게
전신장애 및 투여부위 상태				
피로[g]	448 (48.4)	매우 흔하게	71 (7.7)	흔하게
검사수치 이상				
실험실적 간검사 이상[b]	560 (60.5)	매우 흔하게		
체중 감소	255 (27.6)	매우 흔하게		
혈중 크레아티닌 상승	204 (22.1)	매우 흔하게		
심전도 QT 간격 연장	90 (9.7)	흔하게		
리파아제 상승	44 (4.8)	흔하게		
아밀라아제 상승	65 (7.0)	흔하게		

〈집합 용어에 포함된 이상반응〉

[a] 복통 (복통, 상복부 통증, 복부 불편감,
[b] 실험실적 간검사 이상 (ALT 상승, AS빌리루빈 상승, 트랜스마이나제 상승, 사 이상, 간기능 검사 증가, ALP 상승)
[c] 간기능 검사 이상 (간기능 이상, 고빌
[d] 간독성 (약물유발 간손상, 담즙 울체성 독성)
[e] 서맥 (서맥, 동성 서맥)
[f] 식도장애 (소화불량, 위식도 역류질환,
[g] 피로 (피로, 무력증)
[h] 심낭염 (심낭삼출액, 심낭염)
[i] 간질성 폐렴(간질성 폐 질환(ILD), 간질
[j] 발진 (발진, 여드름양 피부염, Maculo
[k] 신부전 (급성 신부전, 신부전)
[l] 신장애 (질소혈증, 신장애)
[m] 시력 장애 (시력장애, 시야 혼탁, 광시 감퇴, 조절 장애, 노안)
[n] 선택된 위장관계 약물이상반응 (설사, 상시험 A2112 (ASCEND-8)에서 이 약

347 (37.5)	매우 흔하게
26 (2.8)	흔하게
5 (0.5)	흔하지 않게
19 (2.1)	흔하게
32 (3.5)	흔하게
29 (3.1)	흔하게

명치 불편감)

T 상승, GGT 상승, 혈중
간효소 상승, 간기능 검

루빈혈증)
간염, 간세포성 손상, 간

연하곤란)

성 폐렴)
-Papular 발진)

증, 유리체 부유물, 시력

오심, 구토)의 빈도는 임
의 권장용량인 450mg를

음식과 함께 복용한 환자들로부터(n=108) 근거한 것이다.

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 ALK양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit와 Ventana ALK (D5F3) assay kit (면역조직화학검사)을 이용하였다.

2) 간 독성

임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 1.1% 에서 간독성이 관찰되었다. CTCAE 3~4등급 ALT 상승은 이 약을 투여 받은 환자의 25%에서 관찰되었다.

임상 시험에서 이 약을 투여 받은 환자의 1% 미만에서, 알칼라인 포스파타제는 정상이면서 ALT는 정상 상한치의 3배 초과인 동시에 총 빌리루빈은 정상 상한치의 2배 초과가 보고되었다. 대부분의 경우 일시 투여 중단 및/또는 용량 감소를 통해 관리 가능하였고, 영구 투여 중단을 요하는 경우는 극소수였다.

이 약 투여 시작 전과 시작 후 매달 실험실적 간 기능 검사(ALT, AST 및 총 빌리루빈 포함)를 통해 간 기능을 모니터링 하여야 하며, 아미노전이효소 상승이 발생하는 환자는 임상적인 증상이 나타나는 경우 더 빈번한 모니터링이 실시되어야 한다.

3) QT 간격 연장

임상시험에서 QTc 연장이 관찰되었다. 이는 심실성 부정맥 (예. Torsade de pointes) 또는 돌연사의 위험을 증가시킬 수 있는 것이었다. ECG 자료 범주형 이상치 분석 결과, 환자 12명 (1.3%)에서 QTc가 500 msec을 초과하였고, 그 중 6명은 기저치에서 QTc가 450 msec을 초과하였다. QTc가 베이스라인 대비 60 msec 넘게 증가한 환자는 58명 (6.3%)이었다. 약동학/약력학 분석에서 세리티닙이 농도 의존적으로 QTc를 연장시키는 것으로 나타났다. 선천성 QT 연장 증후군 환자는 이 약을 복용해서는 안 된다. 선천성 심부전, 서맥 부정맥, 전해질 이상이 있거나 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약제를 투여 받는 환자는 정기적인 ECG 및 전해질 (예. 칼륨) 모니터링이 권장된다. 구토, 설사, 탈수 또는 신기능 저하의 경우 임상적 지시에 따라 전해질을 교정한다. QTc가 500 msec을 초과하거나 베이스라인 대비 60 msec 이상 증가하고 Torsade de pointes 또는 다형성 심실빈맥이나 중대한 부정맥의 징후/증상이 나타난 환자는 이 약 투여를 영구 중단한다. 적어도 2회 이상의 개별적 ECG 측정시에 QTc가 500 msec을 초과한 환자는 이 약 투여를 일시 중단하고 QTc가 베이스라인으로 회복되거나 481 msec 미만이 되면 용량을 150mg 낮추어 투여를 다시 시작한다.

4) 서맥

임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 증상을 동반하지 않는 서맥 증례가 관찰되었다.

가능하면 이 약과 서맥을 일으키는 것으로 알려진 다른 약제 (예. 베타차단제, 비-디하이드로피리딘 계열 칼슘채널 길항제, 클로니딘, 디곡신)의 병용 투여를 피해야 한다. 심장 박동수와 혈압을 정기적으로 모니터링 한다. 생명을 위협하지 않는, 증상이 동반된 서맥이 발생한 경우, 서맥의 동반 증상이 해소되거나 심장 박동수가 60 bpm 이상으로 회복될 때 까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 서맥 발생에 기여한 병용약제가 확인된 경우, 필요시 이 약의 용량을 조절한다. 생명을 위협하는 서맥이 발생하였을 때 서맥 발생에 기여한 병용약제가 확인되지 않으면 이 약 투여를 영구 중단한다; 그러나 서맥 또는 저혈압을 일으키는 것으로 알려진 병용약제가 있는 경우에는 서맥의 동반 증상이 해소되거나 심장 박동수가 60 bpm 이상으로 회복될 때 까지 이 약 투여를 일시 중단하고, 해당 병용약제의 용량 조절이나 영구 투여 중단이 가능한 경우에는 서맥의 동반 증상이 해소되거나 심장 박동수가 60 bpm 이상으로 회복되면 이 약 용량을 150 mg 낮추어 투여를 다시 시작하고 모니터링을 자주 실시한다.

5) 위장관 이상반응

용량최적화 임상시험에서 권고된 용량인 음식물과 함께 이

5.

약 450mg으로 치료된 108명의 환자의 76.9%에서 설사, 오심, 구토가 발생하였고 주로 CTCAE 1등급(52.8%)과 2등급(22.2%)이었다. 2명의 환자 (1.9%)가 각각 1번씩의 CTCAE 3등급의 이상사례를(설사, 구토) 경험하였다. 9명의 환자 (8.3%)는 설사 또는 오심, 구토로 인해 약물을 일시 중단해야 했다. 1명의 환자는 (0.9%) 구토로 인해 용량 조절이 필요했다. 설사, 오심, 구토로 인해 이 약의 영구 중단을 필요로 하는 환자는 없었다.

환자를 잘 관찰하고 지사제, 항구토제 또는 수액 치료(fluid replacement) 등의 표준 요법으로 조절하여야 한다. 치료 도중 구토가 발생하는 경우, 이 약 투여를 일시 중단하였다가 용법용량 항의 용량조절 표의 지시에 따라 감소된 용량 수준으로 투여를 다시 시작한다.

6) 고혈당증

임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자 중 10% 미만에서 고혈당증이 보고되었으며, CTCAE 3∼4 등급 고혈당증이 이 약을 투여 받은 환자 중 5.4%에서 발생하였다. 당뇨병이 있거나 코르티코스테로이드를 복용하는 환자에서 이러한 고혈당증의 위험이 더 높았다.

혈청 혈당 수치를 임상적 지시에 따라 모니터링하여야 하며, 항 당뇨 요법을 시작 또는 최적화하여야 한다. 약물이상반응의 심각도에 기초하여, 고혈당증이 적절히 조절될 때 까지 이 약 투여를 일시 중단하고 용법용량 항의 용량조절표의 지시에 따라 감소된 용량 수준으로 투여를 다시 시작한다. 최적 치료에도 불구하고 혈당이 조절되지 않는 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.

7) 리파아제 및 아밀라아제 상승

임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자에서 리파아제 및 아밀라아제 상승이 관찰되었다. 리파아제 및 아밀라아제를 임상적 지시에 따라 모니터링 하여야 한다.

상호작용

1) 이 약의 혈장 농도를 상승시킬 수 있는 약제

강력한 CYP3A저해제

건강한 피험자에게 세리티닙 450 mg을 단회 공복 투여하고 강력한 CYP3A/P-gp 저해제인 케토코나졸 (14일 동안 200 mg씩 1일 2회)을 병용 투여 하였을 때, 세리티닙을 단독 투여한 경우에 비해 세리티닙의 AUC_{inf}와 C_{max}가 각각 2.9배와 1.2배 상승하였다. 자이카디아(세리티닙)로 치료하는 동안 강력한 CYP3A 저해제의 병용 투여를 피한다. 세리티닙을 강력한 CYP3A/P-gp 저해제와 병용 투여 하는 경우, 세리티닙의 혈장 농도가 상승한다. 강력한 CYP3A 저해제 (리토나비어, 사퀴나비어, 텔리스로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 네파조돈 등)와의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 이 약 용량을 삼분의 일 감량하되, 150 mg 캡슐을 이용하여 투여 가능한 가장 유사한 용량 수준으로 맞춘다. 강력한 CYP3A 저해제를 투여 중단한 경우, 이 약 용량을 병용 투여 이전으로 다시 올린다.

P-gp 저해제

생체 외 시험 자료에 따르면, 세리티닙은 유출 수송체 (efflux transporter)인 p-glycoprotein (P-gp)의 기질이다. 세리티닙을 P-gp를 저해하는 약제와 함께 투여시 세리티닙 농도가 상승할 가능성이 있다. P-gp 저해제를 병용 투여할 때는 특별히 주의하고 약물이상반응 발생 여부를 면밀히 모니터링 하여야 한다.

2) 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약제

강력한 CYP3A/P-gp 유도제

건강한 피험자에게 세리티닙 750 mg을 단회 공복 투여하고 강력한 CYP3A/P-gp 유도제인 리팜핀 (14일 동안 600 mg 1일 1회)을 병용 투여 하였을 때 세리티닙을 단독 투여한 경우에 비해 세리티닙의 AUC_{inf}와 C_{max}가 각각 70%와 44% 감소했다. 세리티닙을 강력한 CYP3A/P-gp 유도제와 병용 투여하면 세리티닙의 혈장 농도가 감소한다. 강력한 CYP3A 유도제 (카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부틴, 리팜핀, 제절초 (Hypericum perforatum) 등)와의 병용 투여를 피해야 한다. P-gp 유도제와 병용 투여할 때는 특별히 주의하여야 한다.

3) 이 약에 의해 혈장 농도가 변화할 수 있는 약제

CYP3A와 CYP2C9의 기질

생체 외 시험 자료에 따르면, 세리티닙은 CYP3A
졸람과 CYP2C9 기질인 디클로페낙의 대사를 경
해한다. CYP3A의 시간 의존적 저해도 관찰되었
3주간 세리티닙(공복시 1일 750mg)을 투여 후
한 CYP3A 기질)을 단회 병용 투여하였을 때,
독 투여한 경우에 비해 미다졸람 AUC_{inf}(90% CI)
6.3) 증가했다.

CYP3A에 의해 주로 대사 되는 기질이나 치료
CYP3A 기질 약제 (예. 사이클로스포린, 디하이
민, 에르고타민, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘,
알펜타닐, 시롤리무스)와의 병용 투여는 피해야
료가 꼭 필요한 경우, 좁은 치료 영역의 CYP3A
약물에 대한 용량 감소를 고려해야 한다.

3주간 세리티닙(공복시 1일 750mg)을 투여 후
2C9 기질)을 단회 병용 투여하였을 때, 와파린을
경우에 비해 S-와파린 AUC_{inf}(90% CI)이 54%(3
가했다.

CYP2C9에 의해 주로 대사 되는 기질이나 치료
CYP2C9 기질 약물 (예, 페니토인, 와파린)와의
피해야 한다. 병용 치료가 꼭 필요한 경우, 좁은
CYP2C9 기질인 병용 약물의 용량 감소를 고려
파린과의 병용 투여가 꼭 필요한 경우, 와파린
과가 증가될 수 있기 때문에 국제 정상화 비율
normalized ratio, INR)의 모니터링 빈도를 높인

CYP2A6과 CYP2E1의 기질

생체 외 시험 자료에 따르면, 세리티닙은 임상적
농도에서 CYP2A6과 CYP2E1 또한 저해한다. 따
닙은 주로 이들 효소에 의해 대사되는 병용약제
를 상승시킬 가능성이 있다. CYP2A6 기질 약제
질 약제를 병용 투여할 때에는 특별히 주의하고
응 발생 여부를 면밀히 모니터링 하여야 한다.

4) 수송체 (transporter) 기질인 약제

생체 외 시험에서 세리티닙은 임상적으로 유의한

기질인 미다
쟁적으로 저
다.
다졸람(민감
다졸람을 단
이 5.4배(4.6,

영역이 좁은
드로에르고타
크로리무스,
한다. 병용 치
기질인 병용

와파린(CYP
단독 투여한
6%, 75%) 증

영역이 좁은
병용 투여는
치료 영역의
해야 한다. 와
의 항응고 효
nternational
ㅏ.

으로 유의한
라서, 세리티
의 혈장 농도
ㅏ CYP2E1 기
, 약물이상반

농도에서 첨

단부 유출 수용체 (apical efflux transporter)인 BCRP, P-gp, MRP2 그리고 간 흡수 수송체 (hepatic uptake transporter)인 OATP1B1과 OATP1B3, 신장 유기 음이온 흡수 수송체 (renal organic anion uptake transporter)인 OAT1과 OAT2, 유기 양이온 흡수 수송체 (organic cation uptake transporter)인 OCT1과 OCT2를 저해하지 않았다. 따라서 이들 수송체에서 세리티닙에 의한 기질 억제의 결과로 임상적 약물상호작용이 일어날 가능성은 희박하다.

5) 위 pH에 영향을 미치는 약제

세리티닙은 생체 외 시험에서 pH 의존적 용해도를 보였고 pH가 높아지면 용해도가 낮아졌기 때문에, 위산 감소 약제(예. 양성자 펌프 저해제, H2-수용체 길항제, 제산제)는 세리티닙의 용해도를 변화시킬 수 있고, 이것의 생체 이용률을 감소시킬 수 있다. 건강한 피험자(N=22)를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서 세리티닙 750mg 단일 용량 공복투여와 6일간 1일 1회 에스오메프라졸(양성자 펌프 저해제) 40mg을 병용 투여했을 때, 세리티닙 노출이 감소하였다.(AUC_{inf}와 C_{max}가 각각 76%, 79% 감소하였다.) 그러나, ALK 양성 비소세포폐암 환자에게 세리티닙 750mg 단일 용량 공복투여와 6일간 양성자 펌프 저해제를 병용투여한 연구의 소집단 분석결과, 건강한 피험자에서 관찰되었던 세리티닙 노출에의 영향 보다는 적은 영향(AUC(90% CI)의 30%(0%, 52%)감소와 C_{max}(90% CI)의 25%(5%, 41%)감소)이 나타났고, 세리티닙 1일 1회 투여 이후에 정상 상태 노출을 보이며 세리티닙 노출에의 임상적으로 의미 있는 영향이 없음을 보였다.

이러한 결과는 세 개의 임상 시험(N>400)의 소집단분석에서는 양성자 펌프 저해제를 병용한 환자와 병용하지 않은 환자에서 유사한 정상 상태 노출을 보였고 안전성·유효성 측면에서 임상적으로 의미 있는 차이를 나타내지 않음으로 다시 한번 확인되었다.

6) 약물-음식 상호작용

이 약은 음식과 복용해야 한다. 세리티닙의 생체이용율은 음식에 의해 증가한다. 자몽이나 자몽 주스는 장관벽에서 CYP3A를 억제하여 세리티닙의 생체이용율을 증가시킬 수 있으므로 피한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 복용하는 동안 및 투여 중단 후 최대 3개월 동안 매우 효과적인 피임법을 실시하는 것이 권장된다.

이 약을 임신한 여성에게 투여한 자료는 없다. 임신한 랫트와 토끼를 대상으로 한 생식독성 연구 (배태자 발달 연구)에서, 장기 형성 기간 동안 세리티닙을 투여했을 때 권장용량보다 낮은 용량에서 태자 골격형성장애를 유발하였다. 사람에서의 잠재적 위험성은 규명되지 않았다. 임신부에 대한 잠재적 유익성이 태아에 미치는 잠재적 위험성을 상회하는 경우를 제외하고는 이 약을 임신부에게 투여해서는 안 된다.

2) 수유부

이 약이 사람 모유로 배설되는지 여부는 밝혀지지 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.

3) 수태능

이 약이 남녀 환자의 불임을 초래할 가능성이 있는지에 대해서는 알려지지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

소아 환자에서의 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

7건의 임상시험에서 이 약을 복용한 환자 925명 중 168명(18.2%)이 65세 이상 환자였다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자의 안전성 프로파일은 유사하였다. 고령자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다. 85세를 초과하는 환자에서의 안전성 데이터는 없다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

임상시험 자료에 따르면 세리티닙은 주로 간을 통해 배설된다. 중증 간장애 환자에서 이 약의 용량을 대략 삼분의 일 감량하되,

150 mg 캡슐을 이용하여 투여 가능한
로 맞춘다. 경증 또는 중등도의 간장애
요하지 않다.

10.신장애 환자에 대한 투여

이 약은 신 장애 환자를 대상으로 연구
료에 따르면 세리티닙의 신장 배설은
라서 경증 내지 중등도의 신 장애 환자
하지 않다. 중증 신 장애 환자에게 이
므로, 이러한 환자군에게 이 약을 투여
한다.

11.보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이 손이 닿지 않는 곳에 보관한
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고
면에서 바람직하지 않으므로 이를

[저장방법] 기밀용기, 실온 (1-30℃) 보관

[포장단위] 150캡슐((10캡슐/PTP포장X5)

가장 유사한 용량 수준으
환자에서 용량조절은 필

되지 않았으나, 가용한 자
무시할 만한 수준이다. 따
에 대한 용량 조절은 필요
약을 투여한 경험이 없으
할 때는 주의를 기울여야

다.
원인이 되거나 품질 유지
주의한다.

.

)X3)

※ 최종개정년월일 : 2021년 6월 1일

※ 본 의약품은 철저한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품을 구입하였을 때에는 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
※ 제품관련 문의사항은 한국노바티스주식회사(Tel: 080-768-0800)로 문의하여 주시기 바랍니다.
※ 최신의 허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https: //nedrug.mfds.go.kr)에서도 확인하실 수 있습니다.
※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(Tel: 1644-6223, www. drugsafe.or.kr)

[제조자]
Novartis Pharma Stein AG
Schaffhauserstrasse 4332 Stein, Switzerland

[수입판매자]
한국노바티스주식회사
서울특별시 영등포구 국제금융로 10, Three IFC 49층
Tel. 080-768-0800