

알레센자[®] 캡슐150밀리그램 (알렉티닙염산염)



전문약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1캡슐(400.00mg) 중
주성분: 알렉티닙염산염(미분화)(별규).....161.33mg
캡슐체: 캡슐체(별규)..... 적량
(타르색소: 청색2호)
부형제: 유당수화물
결합제: 히드록시프로필셀룰로오스
습윤제: 라우릴황산나트륨
붕해제: 카르복시메틸셀룰로오스칼슘
활택제: 스테아르산마그네슘

성상

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

효능·효과

이전에 크리조티닙으로 치료 받은 적이 있는 ALK 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포암 환자의 치료
이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

용법·용량

1. 권장용량
이 약의 권장용량은 600밀리그램(4캡슐)으로 음식과 함께 1일 2회 경구투여한다(1일 용량 1200밀리그램).
이 약은 질병 진행이 있거나 수용 불가능한 독성이 나타날 때까지 투여한다.
이 약은 통째로 삼키야 하며 캡슐을 개봉하거나 녹여 먹어서는 안된다.
계획된 투여 용량을 놓친 경우, 환자는 다음 복용 시간까지 6시간 넘게 남았다면 바로 복용한다. 이 약 투여 후 구토를 한다면 환자는 예정된 다음 투여 시간에 해당 양을 복용한다.

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

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

표2. 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 2배이하로 증가하고 ALT 또는 AST가 3등급 이상 증가(정상치 상한보다 5배 초과)	기저상태 또는 1등급 이하(정상치 상한의 3배 이하)로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 감량된 용량으로 투여를 재개(표1 참조)
담즙유체 또는 용혈없이 총 빌리루빈이 정상치 상한 보다 2배를 초과하여 상승하고 ALT또는 AST가 2등급 이상 증가(정상치 상한보다 3배 초과)	이 약 투여를 영구히 중단
2등급 또는 3등급 서맥*(증상성, 중증이고 의학적으로 유의한, 의학적 중재가 요구되는)	1등급(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, 1등급(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 1등급(무증상) 서맥 또는 심박동수 60bpm 이상으로 회복됐을 시 감량된 용량으로 투여를 재개한다(표 1 참조).
4등급 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, 1등급(무증상) 서맥 이하 또는 심박동수 60bpm이상으로 회복됐을 시 감량된 용량으로 투여를 재개하고(표 1 참조), 임상적 필요에 따라 자주 모니터링 한다. 재발시 영구히 투여를 중지
정상치 상한보다 5배를 초과하는 CPK 상승	기저상태 또는 정상치 상한 보다 2.5배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 이전 용량으로 투여
정상치 상한보다 10배를 초과하여 CPK가 상승하거나 정상치 상한보다 5배를 초과하는 CPK 상승이 두 번째 일어난 경우	기저상태 또는 정상치 상한 보다 2.5배 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투여를 중단하고, 표1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개

*심박동수가 분당 60회(60 bpm)보다 적은 경우

사용상의 주의사항

1. 경고
1) 간질성폐질환(ILD)/폐렴
이 약의 임상시험에서 간질성폐질환/폐렴이 보고되었다. 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 유당분해효소 결핍증(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 임상 2상시험(NP28761, NP28673)에 참여한 권장용량인 600밀리그램을 하루 2번 투여한 253명의 ALK-양성 비소세포암 환자에 대해 평가했다. 이 약의 평균 투여 기간은 11개월(범위 0~35개월)이었다. 가장 흔한 이상반응(20% 이상)은 변비(36%), 부종(말초, 전신, 안검, 눈주위 포함하여 34%)과 근육통(근육통과 근골격통 포함하여 31%), 그리고 구역(22%)이었다.
표1은 주요 임상 2상시험(NP28761, NP28673)에서 이 약을 투여 받은 환자에서 일어난 이상반응을 요약하였다. 빈도 분류는 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)으로 정의된다.

유해사례 (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

*5등급 반응은 없었음

¹말초 부종, 부종, 전신 부종, 안검 부종, 눈주위 부종 포함

²근육통과 근골격통 포함

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

⁴혈중 빌리루빈 증가, 고빌리루빈혈증, 결합빌리루빈 증가 포함

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

⁶호린시력, 시각장애, 유리체 부유물, 시력 저하, 눈피로 포함

⁷서맥과 동서맥포함

⁸Grade 5 포함

⁹빈혈과 헤모글로빈 감소 포함

2) 실험실적 이상

아래의 표 2는 이 약을 투여한 환자에서 일어난 치료 후 발생한 실험실적 이상을 표시하였다.

표2. 치료 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

4. 일반적 주의

1) 간 독성

이 약 투여 주요 임상 2상 시험(NP28761, NP28673)에서 빌리루빈이 정상치상한(ULN) 보다 3배 초과, 알라닌 아미노전이효소(ALT)와 아스파르테이트 아미노전이효소(AST)가 정상치상한(ULN) 보다 5배 초과한 환자가 발생했다. 대부분의 반응(간 아미노전이효소 상승 환자의 76%, 빌리루빈 상승 환자의 60%)은 투여 후 3개월 내에 발생하였다. 주요 임상 2상 시험(NP28761, NP28673)에서, 3-4등급 AST/ALT 상승을 겪은 2명의 환자가 간 생검에 의해 약물-유도 간손상으로 기록되었다. ALT 또는 AST가 정상치 상한보다 3배 이상 증가하고 동시에 총 빌리루빈이 정상치 상한보다 2배 이상 증가하고 알칼리 인산산화효소는 정상인 환자가 이 약 투여 임상시험에서 1명 있었다.

주요 임상 2상시험(NP28761, NP28673)에서, 이 약을 투여한 환자에서 AST와 ALT 증가 이상반응이 보고되었다(각각 16%, 14%). 대부분의 반응은 1등급과 2등급이었고, 3등급 이상의 반응은 각각 2.8%와 3.2%의 환자에서 보고되었다. 이상반응은 보통 이 약 투여 처음 3개월 동안 일어났고 대개 일시적이었으며, 이 약 투여를 일시 중단(각각 1.2%와 3.2%에서 보고)하거나 용량을 감소(각각 1.6%, 0.8%)한 경우 사라졌다. AST와 ALT 상승으로 인하여 이 약 투여를 중단한 환자는 각각 1.2%와 1.6%였다.

주요 임상 2상시험(NP28761, NP28673)에서 빌리루빈이 상승한 이상반응이 이 약을 투여한 환자 17%에서 보고되었다. 대부분의 반응은 1등급과 2등급이었고, 3등급 반응은 3.2% 환자에서 나타났다. 이상반응은 보통 이 약 투여 처음 3개월동안 일어났고 대개 일시적이었으며, 이 약 투여를 일시 중단(4.7%)하거나 용량을 감소(2.8%)한 경우 사라졌다. 4명(1.6%)의 환자는 빌리루빈 상승으로 이 약 투여를 중단하였다.

이 약 투여 시작시점과 투여 시작 후 처음 3개월 동안 매 2주마다, 3개월 이후에 반응이 일어날 수 있으므로 이후 정기적으로, ALT, AST 그리고 총 빌리루빈을 포함한 간 기능을 모니터링 하고 아미노전이효소와 빌리루빈이 상승한 환자는 더 자주 테스트한다. 약물유해반응(ADR)의 중증도에 근거하여 ‘용법용량’항의 표2에 따라 이 약 투여를 보류하고 감량된 용량에서 재개하거나, 영구히 이 약 투여를 중단한다.

2) 중증 근육통과 CPK 상승

이 약 투여 주요 임상 2상시험(NP28761, NP28673)에서 근육통 이상반응(25%)과 근골격계 통증(7.5%)을 포함한 근육통이 이 약을 투여한 환자의 31%에서 보고되었다. 대부분 1등급과 2등급 이상반응이었고 3명의 환자(1.2%)가 3등급 이상반응을 경험하였다. 이러한 이상반응에 의한 용량 조절은 2명(0.8%)의 환자에서만 나타났다.
이 약 투여 주요 임상 2상 시험(NP28761, NP28673)에서 실험실적 CPK 수치 자료가 있는 219명의 환자중 46%에서 CPK 상승이 나타났다. 3등급 CPK 상승 발생률은 5.0%였다. 3등급 CPK 상승의 중간 기간은 14일이었다. CPK 상승으로 인한 용량 조절은 4.0%의 환자에서 발생하였다.

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.

3) 서맥

주요 임상 2상시험(NP28761, NP28673)에서, 서맥이 이 약을 투여한 환자 7.9%에서 보고되었다. 모든 경우는 1등급과 2 등급이었다. 이 약을 투여한 뒤 분당 50박동 이하의 심박동수를 보이는 환자가 221명중 44명이었다(20%). 증상성의 서맥이 이 약 투여로 발생할 수 있다. 임상적 필요에 따라 심박동수와 혈압을 모니터링 한다. 무증상의 서맥은 용량 조절이 필요하지 않다. 만약 환자가 증상성의 서맥 또는 생명을 위협하는 서맥을 경험한다면, 항고혈압제와 서맥을 야기한다고 알려진 병용요법제를 평가하고 ‘용법용량’항의 표2에 따라 이 약 투여를 조절한다.

4) 광민감성

햇빛에 대한 광민감성이 이 약 투여로 보고되었다. 이 약을 투여하는 동안, 이 약 투여 중지 후 적어도 7일 동안 장시간 햇빛

노출을 피하고 잠재적인 일광 화상으로부터 보호하기 위해 광범위 UVA/UVB 자외선 차단제와 입술용 크림을 사용할 것을 알려준다.

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

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 600밀리그램을 경구로 단회 투여하고, 강력한 CYP3A 유도제인 리팜피신을 경구로 1일 1회 600밀리그램을 다회 병용 투여하였을 때 이 약과 M4를 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_{0-∞}: 0.82 [0.74~0.90]). 그러므로 CYP3A 유도제와 이 약을 병용 투여하였을 때, 용량 조절은 필요하지 않다.

CYP3A 억제제

이 약 300밀리그램을 경구로 단회 투여하고, 강력한 CYP3A 억제제인 포사코나졸을 경구로 1일 2회 400밀리그램을 다회 병용 투여하였을 때 이 약과 M4를 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_{0-∞}: 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 1일 1회 40 밀리그램을 투여한 약물-약물 상호작용 임상시험에서 이 약과 M4를 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) 임신 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 3개월 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 위험을 가할 수 있다. 동물시험에서, 인체 투여 용량의 약 2.7배 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. 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

65세 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. 경증의 간장애 환자에서 용량조절은 필요하지 않다. 중등도 또는 중증의 간장애 환자를 대상으로 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

이 약은 신 장애 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 신 장애 환자 또는 말기 신장질환자에서 이 약에 대한 연구는 수행되지 않았다.

11. 과량투여 시의 처치

주요 임상 2상시험(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

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

저장방법

기밀용기, 빛과 습기를 피하여 30℃이하 보관

포장단위

224캡슐(8캡슐/PTP포장 × 28)

제조원

일본공정위탁제조(제조사)

▪ 완제의약품 (포장 제의 전공정)

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

일본공정위탁제조(제조사, 포장)

▪ 완제의약품 (포장)

Roche S.p.A.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
최초 작성 연월일: 2016년10월26일, 최종 개정 연월일: 2017년04월26일
2017-04-26-R-1

제조원

일본공정위탁제조(제조사)

▪ 완제의약품 (포장 제의 전공정)

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

일본공정위탁제조(제조사, 포장)

▪ 완제의약품 (포장)

Roche S.p.A.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.
최초 작성 연월일: 2016년10월26일, 최종 개정 연월일: 2017년04월26일
2017-04-26-R-1

수입 · 판매자

주식 한국로슈

서울시 서초구 서초대로 411

(Tel, 02-3451-3600)