전문의약품 | 수입의약품

경구투여용정제
너링스® 정 40mg
(네라티닙말레산염)

(주) 빅씽크

경구투여용정제

너링스® 정 40mg (네라티닙말레산염)

전문의약품 | 수입의약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1정(119.05밀리그램) 중
■ 유효성분 : 네라티닙말레산염(별규) ······ 48.31mg
(네라티닙으로서 40.00mg)
■ 첨가제(타르색소) : 만니톨, 미결정셀룰로오스, 크로스포비돈, 포비돈, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이Ⅱ빨간색(85F15443), 정제수

성상

빨간색의 타원형 필름코팅정제

효능 · 효과

• 조기 유방암의 연장 보조치료
호르몬 수용체 양성, HER2 수용체 양성인 조기 유방암 환자로, 이전에 수술 후 보조요법으로 트라스투주맙 기반 치료 완료일로부터 1년 이내인 환자에게 연장 보조치료(Extended adjuvant)로서 단독 투여

용법 · 용량

1. 권장 용량 및 용법
1) 조기 유방암의 연장 보조치료
이 약은 질병 재발시까지 최대 1년 동안 지속적으로 음식과 함께 240 mg(6정)을 1일 1회 경구 투여한다.
2. 지사제 예방요법
이 약의 첫 투여 시에 지사제 예방 요법을 개시하여 처음 2주기의 치료 기간 동안 투여한다.
아래 [표 1]에 따라 로페라미드를 복용하도록 환자들을 교육하고 1일당 배변 횟수가 1-2회가 되도록 로페라미드를 적정한다.
표 1: 로페라미드 예방요법

이 약 투여 기간	로페라미드 투여 용량 및 주기
1-2주 (1-14일)	1일 3회 4 mg
3-8주 (15-56일)	1일 2회 4 mg
9-52주 (57-365일)	필요시 4 mg(1일 최대 16mg을 초과하지 않는다. 1일 1-2 배변 용량으로 적정)

예방요법에도 불구하고 설사가 발생하는 경우, 임상적 필요에 따라 추가적인 지사제, 수액, 전해질로 치료한다. 설사를 관리하기 위해 이 약의 투여 중지 및 용량 감량도 요구될 수 있다.
3. 용량 조절
1) 약물이상반응으로 인한 용량 조절
개인별 안전성 및 내약성에 근거해 이 약의 용량 변경이 권장된다. 일부 약물이상반응의 관리 시에는 [표 2] – [표 5]에 따라 투여 중지 및/또는 용량 감량이 요구될 수 있다.
다음의 경우에는 이 약의 투여를 중단한다.
• 0-1 등급 또는 기저치로 회복되지 않는 약물 이상반응이 지속되는 환자
• 3주를 초과하여 투여 지연을 초래하는 독성을 경험하는 환자
• 이 약 120 mg/day에 대해 내약성을 나타내지 않는 환자
임상적 필요에 따라 용량을 조절할 수 있다(예, 수용 불가능한 독성, 지속적인 2 등급 약물이상반응 등).
표 2: 단일 요법시 약물이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

용량 단계	투여 용량
권장 시작 용량	1일 240 mg (40 mg 6정)
1차 용량 감소	1일 200 mg (40 mg 5정)
2차 용량 감소	1일 160 mg (40 mg 4정)
3차 용량 감소	1일 120 mg (40 mg 3정)

표 3: 일반독성*으로 인한 이 약의 용량 조절 및 관리

독성의 심각도†	조치 사항
3 등급	치료 중단 후 3 주 이내에 1 등급 이하 또는 기저치로 회복되는 경우 한 단계 낮은 용량에서 이 약을 재투여
4 등급	이 약의 영구 투여 중단

* 설사, 간독성에 대한 용량 조절은 표5, 표6, 표7 참고
† CTCAE v4.0 에 따름
2) 설사로 인한 용량 조절
설사가 있는 경우의 [표 4]에 따라 이 약의 용량을 조절한다. 설사 관리 시에는 임상적 필요에 따라 지사제 이용, 식이 변화, 수분 및 전해질 보충, 이 약의 적절한 용량 변경이 필요할 수 있다.
표 4: 단일요법시 설사로 인한 용량 조절

설사의 중증도*	조치 사항
• 1 등급 설사[기저치 대비 1일당 4회 미만의 배변 횟수 증가] • 5일 이내 지속되는 2 등급 설사[기저치 대비 1일당 4-6회의 배변 횟수 증가] • 2일 이내 지속되는 3 등급 설사[기저치 대비 1일당 7회 이상의 배변 횟수 증가; 일상적인 자기관리 활동에 제약이 있음]	• 지사제 치료를 조절한다. • 식이 변경 • 탈수를 방지하기 위해 ~2 L의 수분 섭취를 유지해야 한다. • 1 등급 이하 또는 기저치로 회복한 후, 이 약을 투여 시 마다 로페라미드 4mg 투여를 시작한다.
• 합병증 동반 특성이 있는 모든 등급† • 5일을 초과하여 지속된 2 등급 설사‡ • 2일을 초과하여 지속된 3 등급 설사‡	• 이 약의 투여를 중단한다. • 식이 변경 • 탈수를 방지하기 위해 ~2 L의 수분 섭취를 유지해야 한다. • 설사가 1주 이내에 0-1 등급으로 회복되면, 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. • 설사가 1주 초과 후에 0-1 등급으로 회복되면, 감량한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다(표 2 참조). • 1 등급 이하 또는 기저치로 회복한 후, 이 약을 투여 시 마다 로페라미드 4mg 투여를 시작한다.
• 4 등급 설사[생명을 위협하는 결과; 긴급한 중재가 필요함]	• 이 약의 투여를 영구 중단한다.
• 120 mg/day에서 등급 2 이상의 설사가 재발한 경우	• 이 약의 투여를 영구 중단한다.

* CTCAE v4.0에 의거
† 합병증 동반 특성에는 탈수, 발열, 저혈압, 신부전, 3등급 또는 4등급의 호중구 감소증이 포함된다
‡ 최적의 의학적 요법으로 치료했음에도 불구하고 발생한 경우
3) 간장애에서의 용량 조절
중증 간장애(Child Pugh C)가 있는 환자에서는 이 약의 시작 용량을 80 mg으로 감량한다. 경증 내지 중등증 간장애(Child Pugh A 또는 B)가 있는 환자에 대해서는 용량 변경이 권장되지 않는다.
4) 간독성으로 인한 용량 조절
간 독성 발생 시 이 약의 용량 조절이 [표 5]에 제시되어 있다. 정맥 수액 치료를 필요로 하는 3등급 이상 설사를 경험하거나 피로의 악화, 오심, 구토, 우측 상복부 통증 또는 압통, 발열, 발진, 호산구 증가증과 같은 간독성의 징후 또는 증상을 경험하는 환자는 간기능 검사의 변화에 대해 평가를 받아야 한다. 간독성 평가 시에는 빌리루빈 비율(fractionated bilirubin) 및 프로트롬빈 시간도 수집해야 한다.
표 5: 간독성으로 인한 용량 조절

간독성의 중증도*	조치 사항
• 3 등급 ALT 또는 AST (>5-20x ULN) 또는 • 3 등급 빌리루빈 (>3-10x ULN)	• 1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. • 다른 원인을 평가한다. • 3주 내에 1등급 이하로 회복되는 경우, 다음으로 낮은 용량 단계로 이 약의 투여를 재개한다. 1회의 용량 감량에도 불구하고 3 등급 ALT 또는 3등급 빌리루빈이 재발생시 이 약의 투여를 영구 중단한다.
• 4 등급 ALT 또는 AST (>20x ULN) 또는 • 4 등급 빌리루빈 (>10x ULN)	• 이 약의 투여를 영구 중단한다. • 다른 원인을 평가한다.

ALT=알라닌 아미노전이효소; AST=아스파라진산 아미노전이효소; ULN=정상 상한
* CTCAE v4.0에 의거
5) 위산 억제제와의 병용
• 양성자 펌프 억제제(PPI): 이 약과 병용을 피한다.
• H2-수용체 길항제: H2-수용체 길항제의 다음 용량을 투여하기 최소 2시간 전에 또는 H2-수용체 길항제를 투여하고 최소 10시간이 지난 후에 이 약을 투여한다.
• 제산제: 제산제 투여 후 3시간의 간격을 두고 이 약을 투여한다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 설사
이 약을 투여하는 동안 중증 설사와 탈수, 저혈압, 신부전 같은 후유증이 발생하였다. 지사제 예방요법 투여가 요구되지 않은 연장 보조요법 조건의 무작위배정 위약 대조 시험인 ExteNET에서 이 약을 투여한 환자의 95%에 대해 설사가 보고되었다. 이 약을 투여 받은 환자의 경우, 40%의 환자에서 3 등급 설사가 발생하였고 0.1%의 환자에서 4 등급 설사가 발생하였다. 대다수의 환자(93%)가 치료 첫 달에 설사를 경험하였고, 3 등급 이상의 설사가 처음 발생하기까지 걸린 시간의 중앙값은 8일(범위, 1-350)이었으며 3 등급 이상 설사의 누적 지속기간 중앙값은 5일(범위, 1-139일)이었다.
지사제 예방요법은 설사의 발생률 및 중증도를 낮추는 것으로 밝혀졌다. 이 약의 첫 투여와 함께 로페라미드를 이용한 지사제 예방요법을 개시하고 처음 56일의 투여 기간 동안 이를 지속하도록 환자들을 교육하며, 56일째 이후에는 1일당 배변 횟수가 1-2회가 되도록 하되 16 mg/day를 초과하지 않도록 로페라미드 용량을 적정한다. 임상적 필요에 따라 로페라미드에 다른 약물을 추가하는 것을 고려한다.
설사에 대해 환자를 모니터링하고 필요에 따라 추가 지사제로 치료한다. 탈수를 동반한 중증 설사가 발생하는 경우, 필요에 따라 수액과 전해질을 투여하고 이 약의 투여를 중지하고 후속 용량을 감량한다. 3 등급 또는 4 등급의 설사나 합병증 특성(탈수, 발열, 호중구 감소증)이 동반된 모든 등급의 설사에 대해 감염성 원인을 배제하기 위해 임상적 필요에 따라 대변 배양을 실시한다.
2) 간독성
이 약은 간효소 증가를 특징으로 하는 간독성과 관련이 있었다. ExteNET에서, 10%의 환자가 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가 ≥2x ULN를 경험하였고, 5%의 환자가 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 증가 ≥2x ULN를 경험하였고, 1.7%의 환자가 AST 또는 ALT 증가 >5 x ULN (3 등급 이상)을 경험하였다. 간독성 또는 간 아미노전이효소 증가로 인해 이 약 투여 환자의 1.7%가 약물을 중단하게 되었다.
이 약을 투여를 개시하기 전, 처음 3개월의 투여 기간 동안 매월, 이후 투여 기간 동안 3개월마다 그리고 임상적 필요에 따라 총 빌리루빈, AST, ALT, 알칼리성 인산분해효소를 측정해야 한다. 이러한 검사는 3 등급 설사를 경험하거나 피로의 악화, 오심, 구토, 우측 상복부 압통, 발열, 발진, 호산구 증가증 같은 간독성의 징후 또는 증상을 경험하는 환자에서도 이러한 검사를 실시해야 한다.
3) 배태아 독성
동물시험의 결과와 약물의 작용기전에 근거할 때, 임신부에게 이 약을 투여 시 태아에게 해로울 수 있다. 동물 생식시험에서, 장기 형성기 동안 임신한 토끼에게 이 약을 투여했을 때에 권장 용량을 투여 받는 환자에 대한 AUC의 약 0.2배에 해당하는 모체 AUC를 나타낸 토끼에서 유산, 배태자 사망, 태자 이상이 유발되었다. 임신부에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 관하여 조언하도록 한다. 가임 여성에게는 투여 기간 동안과 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 피임법을 이용하도록 권고한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자
경증 내지 중등증 간장애(Child Pugh A 또는 B) 환자에 대한 이 약의 용량 변경은 권장되지 않는다. 기존에 중증 간장애(Child Pugh Class C)가 있는 환자들은 네라티닙의 청소율 감소와 C_{max} 및 AUC 증가를 경험하였다. 중증 간장애가 있는 환자의 경우에는 이 약의 용량을 감량한다.
2) 신장애 환자
경도나 중등도의 신장애 환자에 대한 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다. 투석 환자를 포함하여 중증의 신장애 환자에서 이 약의 투여는 연구된 바가 없다. 신장애를 가진 환자는 설사가 나타났을 때 탈수의 합병증 위험이 높으므로, 이러한 환자는 주의 깊게 모니터링해야 한다.
3) 좌심실 기능장애 환자
좌심실 부전은 HER2 억제와 관련되어 있다. 좌심실 박출률 (LVEF)이 정상 하한치보다 낮거나 유의한 심장 기왕력을 가진 환자를 대상으로 한 이 약에 대한 연구는 없었다. 알려진 심장 위험 인자가 있는 환자에서는 임상적으로 지시된 대로 좌심실 박출률 평가를 포함한 심장 모니터링을 수행하여야 한다.

4. 이상반응

1) 임상시험
임상 시험은 다양한 조건에서 실시되므로 한 약물의 임상 시험들에서 관찰된 이상반응 발생률을 다른 약물의 임상 시험에서의 발생률과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 못할 수도 있다.
① 조기 유방암의 연장 보조 치료
HER2 양성 조기 유방암이 있는 여성에서 트라스투주맙 기반 요법을 이용한 보조 치료를 완료한 후 2년 내에 투여한 이 약에 대한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험인 ExteNET 에서 단일 제제로써 이 약에 대한 안전성을 평가했다. 이 시험에서는 설사를 예방하기 위해 지사제 예방요법을 투여 받는 것이 요구되지 않았다. 환자들은 질병이 재발할 때까지 또는 최대 1년 동안 지속적으로 음식과 함께 이 약 240 mg을 1일 1회 경구 투여하였다. 투여 기간의 중앙값은 이 약에서 11.6개월이었고 위약군에서 11.8개월이었다. 연령 중앙값은 52세였고(60%는 ≥50세, 12%는 ≥65세); 81%가 백인, 3%가 흑인 또는 아프리카계 미국인, 14%가 아시아인, 3%가 기타였다. 총 1408명의 환자가 이 약을 투여 받았다.
모든 등급의 약물이상반응으로 인한 용량 감량은 위약 투여 환자의 2.6%, 이 약의 투여 환자 31%에서 발생하였다. 약물이상반응으로 인한 영구 중단은 이 약의 투여 환자 28%에서 보고되었다. 중단을 초래한 가장 흔한 약물이상반응은 설사로, 이 약 투여 환자의 17%를 차지하였다.
가장 흔한 약물이상반응(≥5%)은 설사, 오심, 복통, 피로, 구토, 발진, 구내염, 식욕 저하, 근경련, 소화불량, AST 또는 ALT 증가, 손발톱 장애, 피부 건조, 복부 팽만, 비출혈, 체중 감소, 요로 감염이었다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 또는 4 등급의 약물이상반응은 설사, 구토, 오심, 복통이었다.
이 약을 투여한 환자군에서 발생한 중대한 약물이상반응에는 설사(1.6%), 구토(0.9%), 탈수(0.6%), 복부팽만(0.4%), 신부전(0.4%), 홍반(0.4%), ALT 증가 (0.3%), AST 증가(0.3%), 오심(0.3%), 피로(0.2%), 복통(0.2%)이 포함되었다.
표 8은 ExteNET에서 발생한 약물이상반응을 요약한 것이다.
표 8: ExteNET의 이 약의 투여 환자 중 2% 이상에서 보고된 약물이상반응

기관계 (대표 용어)	이 약 (n=1408)			위약 (n=1408)		
	모든 등급 (%)	3 등급 (%)	4 등급 (%)	모든등급 (%)	3 등급 (%)	4 등급 (%)
위장관 장애						
설사	95	40	0.1	35	2	0
오심	43	2	0	22	0.1	0
복통*	36	2	0	15	0.4	0
구토	26	3	0	8	0.4	0
구내염†	14	0.6	0	6	0.1	0
소화불량	10	0.4	0	4	0	0
복부팽만	5	0.3	0	3	0	0
입마름	3	0.1	0	2	0	0
일반 장애 및 투여부위상태						
피로	27	2	0	20	0.4	0
간기능 장애						
ALT 증가	9	1	0.2	3	0.2	0
AST 증가	7	0.5	0.2	3	0.3	0
감염 및 기생충 감염						
요로 감염	5	0.1	0	2	0	0
검사						
체중 감소	5	0.1	0	0.5	0	0
대사 및 영양 장애						
식욕 감퇴	12	0.2	0	3	0	0
탈수	4	0.9	0.1	0.4	0.1	0
근골격계 및 결합 조직 장애						
근육 경련	11	0.1	0	3	0.1	0
호흡기, 흉부 및 종격동 장애						
비출혈	5	0	0	1	0.1	0
피부 및 피하 조직 장애						
발진‡	18	0.6	0	9	0	0
건성 피부	6	0	0	2	0	0
손발톱 장애§	8	0.3	0	2	0	0
피부 균열	2	0.1	0	0.1	0	0

* 복통, 상부 복통 및 하부 복통 포함
† 구내염, 아프타성 구내염, 구강 궤양, 구강 점막 물집, 점막 염증, 구인두 통증, 구강 통증, 설통, 설염 및 치염 포함
‡ 발진, 홍반성 발진, 여포성 발진, 전신 발진, 가려움증 발진, 농포 발진, 반구 진 발진, 구진 발진, 피부염, 무색성 피부염 및 독성 피부 발진 포함
§ 손발톱 장애, 손발톱 염, 손발톱 부서짐, 손발톱 변색, 손발톱 독성, 손발톱 성장 이상 및 손발톱 이영양증 포함
③ 지사제 예방요법
CONTROL (NCT02400476) 시험은 추가적인 지사제 치료를 병용하거나 병용하지 않고 로페라미드 예방요법을 투여 받았으며 이 약 240 mg/day를 최대 1년간 투여 받은 조기 HER2 양성 유방암 환자를 평가한 다기관, 공개, 다중 코호트 시험이었다.
모든 환자는 로페라미드 4 mg을 부하 용량으로 투여 받은 후에 제1-14일에 4 mg 1일 3회, 이후 제15-56일에 4 mg 1일 2회로 투여 받았다. 이 후 이 약을 투여하는 1년의 기간 동안 필요에 따라 로페라미드를 투여 받았다. 환자군 하나는 로페라미드에 추가하여 제1주기 제1-28일에 부데소니드 9 mg을 1일 1회로 투여 받았다. 중간 분석 시점에, 모든 등급 설사의 발생률은 부데소니드 및 로페라미드를 투여 받은 환자(n=64)에서 86%였던 것에 비해 로페라미드를 단독으로 투여 받은 환자(n=109)에서 78%였다. 2 등급 설사의 발생률은 각각 33%와 비교하여 25%였다. 3 등급 설사의 발생률은 각각 28%와 비교하여 32%였다. 투여 중단을 초래한 설사는 로페라미드와 부데소니드를 투여 받은 환자의 11%와 비교하여 로페라미드를 단독으로 투여 받은 환자의 18%에서 발생하였다.

5. 일반적주의

1) 이 약의 투여는 항암제 사용 경험이 있는 전문의에 의해 시작되고 감독 하에 실시되어야 한다.
2) 이 약의 운동 능력이나 운전 또는 기계 조작에 대한 영향과 관련된 시험은 실시되지 않았다. 이 약의 투여 시 피로, 어지러움, 탈수 및 실신과 같은 이상반응이 발생할 수 있으므로 운전이나 기계 조작 시 주의가 요구된다.
3) 이 약을 투여 받은 환자에서 피부 및 피하 조직 장애가 보고되었다. 피부 및 피하 조직 장애를 가진 환자는 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

6. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향
표 2에는 이 약의 약동학에 영향을 주는 약물 상호작용이 기재되어 있다.
표 2: 이 약에 영향을 주는 다른 약물과 상호작용

위산 억제제		
임상적 영향	이 약을 양성자 펌프 억제제, H2-수용체 길항제 또는 제산제와 병용하는 경우에는 이 약의 혈장 농도가 감소할 수 있다. 네라티닙의 AUC 감소는 이 약의 활성 감소로 이어질 수 있다. 란소프라졸(PPI)은 네라티닙의 C_{max}를 71% 감소시키고 AUC를 65% 감소시켰다.	
예방 또는 관리	• 양성자 펌프 억제제(PPI)	병용을 피한다.
	• H2-수용체 길항제	H2-수용체 길항제의 다음 용량을 투여하기 최소 2시간 전에 또는 H2-수용체 길항제를 투여하고 최소 10시간이 지난 후에 이 약을 투여한다.
	• 제산제	제산제 투여 후 3시간의 간격을 두고 이 약을 투여한다.
강력한 CYP3A4 억제제		
임상적 영향	• 강력한 CYP3A4 억제제(케토코나졸)를 이 약과 병용한 경우에는 네라티닙의 C_{max}가 221% 증가하고 AUC가 381% 증가하였다. • 이 약을 다른 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하는 경우에는 네라티닙의 농도가 증가할 수 있다. • 네라티닙의 농도 증가로 인해 독성의 위험이 증가할 수 있다.	
예방 또는 관리	이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하는 것은 피한다.	
중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제		
임상적 영향	• 이 약과 중등도 CYP3A4 및 Pgp 이중 억제제(베라파밀)의 병용에 대한 시뮬레이션은 네라티닙의 C_{max} 및 AUC가 각각 203% 및 299% 증가할 수 있음을 보여준다. • 이 약을 다른 중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제와 병용하는 경우에는 네라티닙 농도가 증가할 수 있다. • 네라티닙의 농도 증가로 인해 독성의 위험이 증가할 수 있다.	
예방 또는 관리	이 약을 다른 중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제와 병용하는 것은 피한다.	
강력한 또는 중등도인 CYP3A4 유도제		
임상적 영향	• 강력한 CYP3A4 유도제(리팜핀)를 이 약과 병용한 경우에는 네라티닙의 C_{max}가 76% 감소하고 AUC가 87% 감소하였다. • 이 약을 다른 강력한 또는 중등도인 CYP3A4 유도제와 병용하는 경우에는 이 약의 농도가 감소할 수 있다. • 네라티닙의 AUC 감소는 이 약의 활성 감소로 이어질 수 있다.	
예방 또는 관리	이 약을 강력한 또는 중등도인 CYP3A4 유도제와 병용하는 것은 피한다.	

AUC=곡선하면적; C_{max}=최대 농도
* 이러한 예시는 지침을 제공하는 것이며, 이 범주에 해당할 수 있는 모든 가능성 있는 약물의 포괄적 목록으로 간주되지 않는다. 의료 전문가는 종합적인 정보를 위해 적절한 참고자료를 참고해야 한다.
2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향
P-당단백(P-gp) 기질
이 약과 P-gp 기질인 디곡신의 병용 시에는 디곡신 농도가 증가하였다. 디곡신의 농도가 증가하면 심장 독성을 비롯한 약물이상반응의 위험이 증가할 수 있다. 약물 상호작용으로 인한 용량 조절 권장 사항에 대해서는 디곡신 처방 정보를 참고한다. 이 약은 다른 P-gp 기질(예, 다비가트란, 펙소페나딘)의 수송을 억제할 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부
① 위해성 요약
동물시험의 결과와 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시에 태아에게 해로울 수 있다.
임신한 여성에서의 약물 관련 위해성에 대해 정보를 제공하기 위해 이용할 수 있는 자료는 없다. 동물 생식시험에서, 장기형성기 동안 임신한 토끼에게 네라티닙을 투여했을 때에는 권장 용량을 투여한 환자에 대한 노출의 약 0.2배에 해당하는 모체 노출(AUC)을 나타낸 토끼에서 유산, 배태자 사망, 태자 이상이 초래되었다. 임신한 여성에게는 태아에 대한 잠재적 위험에 관하여 조언하도록 한다.
적응증의 대상이 되는 집단에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 알 수 없다. 하지만 미국의 일반 집단에서 주요 출생 결함의 배경 위험은 2%-4%이고 유산의 배경 위험은 임상적으로 인정된 임신의 15%-20%이다.
동물 자료
암컷 랫드를 대상으로 한 수태능 및 초기 배자 발생 시험에서 교미 전부터 임신 제7일까지 15일 동안 네라티닙을 경구 투여했으며, 최대 12 mg/kg/day 용량의 네라티닙은 모체 독성의 존재 시에 배자 독성을 유발하지 않았다. 랫드에서 12 mg/kg/day의 용량은 환자에 대한 mg/m^2 기반의 최대 권장 용량인 240 mg/day의 약 0.5배에 해당한다.
랫드를 대상으로 한 배태자 발생 시험에서, 임신한 랫드는 장기형성 기간 동안 최대 15 mg/kg/day의 네라티닙 경구 용량을 투여 받았다. 배태자 발생 또는 생존에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 15 mg/kg/day(최대 권장 용량인 240 mg/day를 투여 받은 환자에 대한 AUC의 약 0.6배)에서는 모체 독성이 명백하였다.
토끼를 대상으로 한 배태자 발생 시험에서, 임신한 토끼는 장기형성 기간 동안 최대 9 mg/kg/day의 네라티닙 경구 용량을 투여 받았다. 6 mg/kg/day 이상의 네라티닙 투여 시에는 모체 독성, 유산, 배태자 사망(흡수 증가)이 초래되었다. 3 mg/kg/day 이상의 네라티닙 투여 시에는 태자의 육안상 외양(반구형 머리), 연조직(뇌실 확장 및 뇌실 중격의 결함), 골격(대천문 기형과 전측 및/또는 후측 천문 증대)) 이상의 발생률 증가가 초래되었다. 토끼에서 6 mg/kg/day 및 9 mg/kg/day 각각에 대한 AUC(0-t)는 최대 권장 용량인 240 mg/day를 투여 받은 환자에 대한 AUC의 약 0.5배 및 0.8배였다.
랫드를 대상으로 한 주산기 및 산육기 발생 시험에서, 재태기 제7일부터 수유기 제20일까지 네라티닙을 10 mg/kg/day(mg/m^2 기반으로, 환자에서 최대 권장 용량인 240 mg/day의 약 0.4배)이상으로 경구 투여했을 때에는 체중, 체중 증가량, 사료 섭취의 감소를 포함한 모체 독성이 초래되었다. 모체 용량이 5 mg/kg/day(mg/m^2 를 기반으로, 환자에서 최대 권장 용량인 240 mg/day의 약 0.2배)이상인 경우에는 수컷 자손에서 장기 기억에 대한 영향이 관찰되었다.
2) 수유부
① 위해성 요약
인간 모유 내에서 네라티닙 및 그 대사체의 존재 또는 모유 수유 영아나 모유 생성에 대한 영향에 대하여 이용 가능한 자료는 없다. 모유 수유 영아에서 이 약으로 인한 중대한 약물이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약을 투여하는 동안과 최종 투여 후 최소 1개월 동안은 수유부에게 모유 수유를 하지 않도록 한다.
3) 생식 능력이 있는 여성 및 남성
① 임신
동물 시험에 근거할 때, 이 약은 임신부에게 투여 시 태아에게 해로울 수 있다. 가임 여성은 이 약 투여를 시작하기 전에 임신 검사를 받아야 한다.
② 피임
여성
동물 시험에 근거할 때, 이 약은 임신부에게 투여 시 태아에게 해로울 수 있다. 가임 여성에게는 이 약의 투여 기간 동안과 최종 투여 후 최소 1개월 동안 효과적인 피임법을 이용하도록 권고한다.
남성
동물 생식 시험의 결과에 근거하여, 가임 여성을 배우자로 둔 남성 환자에게는 치료를 받는 동안과 이 약의 최종 투여 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 이용하도록 권고한다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

ExteNET 시험 중 이 약을 투여한 환자군에서 65세 미만 환자는 1236명이었고 65세 이상의 환자는 172명이었으며, 이 중 25명이 75세 이상이었다. 약물이상반응으로 인한 투여 중단의 빈도는 65세 미만 연령군보다 65세 이상 연령군에서 더 높았으며, 그 비율은 이 약을 투여한 환자군에서 각각 25% 대비 45%였고 위약군에서 각각 5% 대비 6%였다. 위약군 대비 이 약의 투여군에서 중대한 약물이상반응의 발생률은 6% 대비 7%(<65세) 및 8% 대비 10%(≥65세)였다. 65세 이상 연령군에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 약물이상반응은 구토(2.3%), 설사(1.7%), 신부전(1.7%), 탈수(1.2%)였다.
NALA 시험의 이 약 및 카페시타빈 병용군에서 65세 미만 환자는 242명이었고 65세 이상의 환자는 61명이었으며, 이 중 12명이 75세 이상이었다. 이 약 및 카페시타빈 병용군에서 중대한 약물이상반응의 발생률은 65세 이상 연령군의 경우에 36%였고 65세 미만 연령군의 경우에 34%였다. 65세 이상 연령군에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 약물이상반응은 설사(16%), 급성 신장 손상(8%), 탈수(7%)였다. 65세 이상 환자와 65세 미만 환자 간에 전반적인 유효성 차이는 관찰되지 않았다.

10. 과량투여시의 처치

특별한 해독제는 없으며, 이 약의 과량 투여의 치료 시 혈액 투석의 유익성은 알 수 없다. 과량 투여 발생 시, 투여를 보류하고 일반적인 지지 조치를 취해야 한다.
임상시험 상황에서, 제한적인 수의 환자가 과량 투여를 보고하였다. 이러한 환자들이 경험한 약물이상반응은 설사, 오심, 구토, 탈수였다. 위장 장애(설사, 복통, 오심, 구토)의 빈도와 중증도는 용량과 관련이 있는 것으로 보인다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.
3) 의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의 깊게 읽고, 의약품과 함께 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 임상약리
① 작용 기전
네라티닙은 상피 성장인자 수용체(EGFR), HER2, HER4에 비가역적으로 결합하는 세포 내 키나제 억제제이다. 시험관 내에서, 네라티닙은 EGFR 및 HER2 자가 인산화, 하류 MAPK 및 AKT 신호전달 경로를 감소시키고 EGFR 및/또는 HER2 발현 암종 세포주에서 항종양 활성을 나타내었다. 네라티닙의 인체 대사체인 M3, M6, M7, M11은 시험관 내에서 EGFR, HER2, HER4의 활성을 억제하였다. 생체 내에서 네라티닙의 경구 투여 시에는 HER2 및 EGFR이 발현된 종양 세포주를 이용한 마우스 이종이식 모델에서 종양의 성장이 억제되었다.
② 약력학
심장 전기생리학
건강한 시험대상자 60명에 대한 무작위배정, 위약 및 양성약 대조, 이중 눈가림, 단회 투여, 교차 시험에서 이 약의 투여가 QTc 간격에 미치는 영향을 평가하였다. 이 약의 치료적 노출 대비 140%에 해당하는 경우에, QTc 간격에 대한 임상적으로 유의한 영향은 없었다.
③ 약동학
40 – 400 mg 범위에서 1일 용량이 증가함에 따라, 네라티닙은 용량에 비례하는 것보다 적은 AUC 증가를 동반한 비선형 약동학 프로파일을 나타낸다.
흡수
경구 투여 후에 네라티닙 및 주요 활성 대사체 M3, M6, M7의 최고 농도에 도달하는 시간의 범위는 2-8시간이다.
식이 영향
식이 영향 평가는 공복 상태 및 고지방 식사(대략 지방 55%, 탄수화물 31%, 단백질 14%) 또는 표준 아침식사(대략 탄수화물 50%, 지방 35%, 단백질 15%) 섭취 상태에서 이 약 240 mg을 투여 받은 건강한 자원자를 대상으로 수행되었다. 고지방 식사 시에는 네라티닙의 C_{max} 및 AUC_{inf} 가 각각 70%(90% CI: 1.1-2.7) 및 120%(90% CI: 1.4-3.5) 증가하였다. 표준 아침식사 시에는 C_{max} 및 AUC_{inf} 가 각각 20%(90% CI: 0.97-1.42) 및 10%(90% CI: 1.02-1.24) 증가하였다.
분포
환자에서 이 약을 반복 투여한 후에, 항정상태에서 평균(%CV) 겉보기 분포용적(Vss/F)은 6433 (19%) L 였다. 시험관 내에서 인간 혈장 내 네라티닙의 단백 결합은 99%를 초과하였으며 농도와 무관하였다. 네라티닙은 주로 인간 혈청 알부민 및 인간 알파-1 산 당단백과 결합하였다.
배설
건강한 시험대상자에서 이 약 240 mg/day를 7일간 경구 투여한 후에, 네라티닙, M3, M6, M7의 평균(%CV) 혈장 반감기는 각각 14.6 (38%), 21.6 (77%), 13.8 (50%), 10.4 (33%) 시간이었다. 환자에서 단회 경구 투여 후 네라티닙의 평균 소실 반감기는 7-17시간 범위였다. 암 환자에서 240 mg 1일 1회로 이 약을 반복 투여한 후에, 첫 투여 후와 항정상태에서의(제21일) 평균(%CV) CL/F는 각각 216 (34%) 및 281 (40%) L/hour였다.
대사
네라티닙은 간에서 주로 CYP3A4에 의해 대사되며, 그보다 적은 범위로 플라빈 함유 모노옥시게나제(FMO)에 의해 대사된다.
이 약의 경구 투여 후에, 네라티닙은 혈장에서 가장 주된 성분에 해당한다. 건강한 시험대상자에 대한 시험(n=25)에서 이 약 240 mg의 1일 경구 투여 후 항정상태에 대해, 활성 대사체인 M3, M6, M, M11의 전신 노출(AUC)은 각각 네라티닙 전신 노출(AUC)의 15%, 33%, 22%, 4%였다.
배설
방사성 표지 네라티닙 경구 제형 200 mg(허가된 권장 용량의 0.83배)을 경구 투여한 후에, 대변 배설은 총 용량의 약 97%를 차지하였고 소변 배설은 1.1%를 차지하였다. 96시간 내에 배설된 방사능의 61%가 회수되었고 10일 후에 98%가 회수되었다.
특수 집단
연령, 성별, 인종, 신기능은 네라티닙의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않는다.
간장애가 있는 환자
네라티닙은 주로 간에서 대사된다. 암 환자가 아닌 만성 간장애 환자(Child Pugh Class A, B, C에서 각각 n=6) 및 간기능이 정상인 건강한 시험 대상자(n=9)에서 이 약 120 mg의 단회 용량을 평가하였다. 경증 장애(Child Pugh Class A) 및 중등증 장애(Child Pugh Class B) 환자에서 네라티닙의 노출은 건강한 정상 자원자의 경우와 비슷하였다. 간기능이 정상인 대조군과 비교하여 중증 간장애(Child Pugh Class C) 환자에서는 네라티닙의 청소율이 36 % 감소하였고, C_{max} 및 AUC가 각각 173% 및 181% 증가하여 건강한 환자군에 비해 노출이 약 3배 증가하였다.
약물 상호작용 시험
위산 억제제: 이 약의 용해도는 위장관의 pH 값이 증가할수록 감소한다. 위장관의 pH 값을 변화시키는 약물은 네라티닙의 용해도를 변화시킬 수 있으며, 따라서 그 흡수 및 전신 노출을 변화시킬 수 있다. 양성자 펌프 억제제인 란소프라졸(30 mg/day)의 반복 용량을 이 약 240 mg 단회 경구 용량과 함께 투여했을 때, 네라티닙의 C_{max} 및 AUC가 각각 71% 및 65% 감소하였다. H2 수용체 길항제인 라니티딘을 300 mg의 1일 용량으로 투여한 지 2시간 후에 이 약 240 mg의 단회 경구 용량을 투여했을 때에는 네라티닙의 C_{max} 및 AUC가 각각 57% 및 48% 감소하였다. 1일 2회로(아침과 저녁에 대략 12시간 간격으로 투여) 라니티딘 150 mg을 투여하기 2시간 전에 이 약 240 mg의 단회 경구 용량을 투여했을 때, 네라티닙의 C_{max} 및 AUC가 44% 및 32% 감소하였다.
강력한 CYP3A4 억제제: 건강한 시험대상자(n=24)에서 강력한 CYP3A4 억제제 및 P-gp 억제제인 케토코나졸(5일간 400 mg 1일 1회)을 이 약 240 mg 단회 경구 용량과 병용했을 때, 네라티닙의 C_{max}는 221% 증가하고 AUC는 381% 증가하였다.
중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제: 생리학 기반 약동학(PBPK) 모델을 이용한 시뮬레이션은 중등도 CYP3A4 및 P-gp 이중 억제제(베라파밀)가 네라티닙의 C_{max} 및 AUC를 각각 203% 및 299% 증가시킬 수 있음을 시사하였다.
중등도 CYP3A4 억제제: PBPK 모델을 이용한 시뮬레이션은 중등도 CYP3A4 억제제(플루코나졸)가 네라티닙의 C_{max} 및 AUC를 각각 30% 및 68% 증가시킬 수 있음을 시사하였다.
강력한 또는 중등도인 CYP3A4 유도제: 건강한 시험대상자(n=24)에서 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀을 이 약 240 mg 단회 경구 용량과 병용했을 때, 네라티닙의 C_{max}가 76% 감소하고 AUC가 87% 감소하였다. 활성 대사체인 M6 및 M7의 AUC 또한 이 약의 단독 투여 시에 비해 37-49% 감소하였다. PBPK 모델을 이용한 시뮬레이션은 중등도 CYP3A4 유도제(에파비렌즈)가 네라티닙의 C_{max} 및 AUC를 각각 36% 및 52% 감소시킬 수 있음을 시사하였다.
P-gp 수송체에 대한 이 약의 영향: 건강한 시험대상자(n=18)에서 P-gp 기질인 디곡신(0.5 mg 단회 경구 용량)을 이 약 240 mg의 반복 경구 용량과 병용했을 때에, 평균 디곡신 C_{max}가 54% 증가하고 AUC가 32% 증가하였다.
2) 비임상 독성
① 발암성, 돌연변이원성, 수태능 손상
랫드에서 네라티닙 1, 3, 10 mg/kg/day의 경구 투여에 대한 2년간의 발암성 시험을 수행하였다. 네라티닙은 최대 권장 용량인 240 mg/day를 투여 받은 환자에 대한 AUC의 25배 이상에 해당하는 노출 수준의 수컷 및 암컷 랫드에서 발암성이 없었다. Tg.rasH2 형질전환 마우스에 대한 26주간의 시험에서 수컷에게 최대 50 mg/kg/day, 암컷에게 최대 125 mg/kg/day 용량을 경구 위관으로 일일 투여했을 때, 네라티닙은 발암성이 없었다.
네라티닙은 시험관 내 박테리아 복귀 돌연변이(AMES) 시험에서 돌연변이원성을 나타내거나 시험관 내 인간 림프구 염색체 이상 시험 또는 생체 내 랫드 골수 소핵시험에서 염색체 이상 유발을 나타내지 않았다.
랫드에 대한 수태능 시험에서, 최대 12 mg/kg/day(mg/m^2 기반으로, 환자에서 최대 권장 용량인 240 mg/day의 약 0.5배)의 네라티닙 투여는 동물의 교미 또는 수태 능력에 영향을 주지 않았다. 최대 39주 동안 네라티닙을 1일 경구 투여한 개에 대한 반복 투여 독성 시험의 경우, 0.5 mg/kg/day 이상에서 고환의 정세관 형성 부전이 관찰되었다. 이러한 결과는 최대 권장 용량인 240 mg을 투여한 환자에 대한 AUC의 약 0.4배에 해당하는 AUC에서 관찰되었다.
3) 임상시험
① 조기 유방암의 연장 보조 치료
이 약의 안전성 및 유효성은 HER2 양성 유방암이 있는 여성에서 트라스투주맙 기반 요법을 이용한 보조 치료 이후 이 약의 투여에 대한 다기관, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 시험인 ExteNET 시험(NCT00878709)에서 연구하였다.
트라스투주맙 보조 치료를 완료한 지 2년 이내의 조기(1-3c기) HER2 양성 유방암 환자 총 2840명이 이 약(n=1420) 또는 위약(n=1420)을 투여 받도록 무작위배정 되었다. 무작위배정은 다음 인자에 따라 층화되었다: 호르몬 수용체 상태, 림프절 상태(0개, 1-3개, 4개 이상의 양성 림프절), 트라스투주맙과 화학요법의 순차 투여 또는 동시 투여. 이 약 240 mg 또는 위약을 1년간 1일 1회로 경구 투여하였다. 주요 유효성 결과 변수는 무작위배정 일자로부터 침윤성 재발(국소/구역, 동측 또는 대측 유방암), 원격 재발 또는 모든 원인에 의한 사망의 첫 번째 발생까지 걸린 시간으로 정의한 무 침윤성 질병 생존(iDFS)이었으며, 2년 및 28일의 추적관찰을 이용하였다.
환자의 인구학적 정보 및 종양 특성은 대체로 투여군 간에 균형을 이루었다. 환자의 연령 중앙값은 52세(23-83세 범위)였고 12%의 환자가 65세 이상이었다. 대다수의 환자가 백인이었고(81%) 대부분의 환자(99.7%)가 ECOG 수행능력 상태 0 또는 1이었다. 57%의 환자가 호르몬 수용체 양성 질병(ER 양성 및/또는 PR 양성으로 정의)이었고 24%는 림프절 음성이었고 47%는 1-3개의 양성 림프절이 있었고 30%는 4개 이상의 양성 림프절이 있었다. 10%의 환자는 1기 질병이었고 41%는 2기 질병이었고 31%는 3기 질병이었다. 대다수(81%)의 환자가 트라스투주맙 치료를 완료한 지 1년 이내에 등록되었다. 트라스투주맙 보조 치료의 최종 투여 후 무작위배정까지 걸린 시간의 중앙값은 이 약을 투여한 군에서 4.4개월이었고 위약군에서 4.6개월이었다. 투여 기간의 중앙값은 이 약을 투여한 군에서 11.6개월이었고 위약군에서 11.8개월이었다.
ExteNET 시험의 유효성 결과를 표 3, 표 4 및 그림 1에 요약하였다.

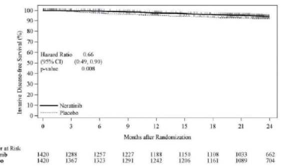
표 3: ITT 집단에 대한 iDFS 유효성 결과

사건 수/전체 N (%)		24개월* iDFS (%, 95% CI)		층화 위험비† (95% CI)	P-값‡
이 약	위약	이 약	위약		
67/1420 (4.7)	106/1420 (7.5)	94.2 (92.6, 95.4)	91.9 (90.2, 93.2)	0.66 (0.49, 0.90)	0.008

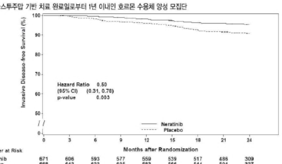
CI= 신뢰 구간; iDFS=침습성 무질환 생존(Invasive Disease Free-Survival); ITT=치료의향(Intent to Treat)
* 카플란-마이어 추정
† 이전 트라스투주맙 치료(동시vs. 순차), 림프절 상태(0-3 양성 노드 vs. 4 이상 양성 노드), ER/PR 상태(양성 vs. 음성)
‡ 층화된 로그순위검정
표 4: 하위군 분석*

집단	사건 수 / 전체 N (%)		24개월 iDFS† (%, 95% CI)		비층화 위험비 (95% CI)
	이 약	위 약	이 약	위 약	
호르몬 수용체 상태					
양성	29/816 (3.6)	63/815 (7.7)	95.6 (93.8, 96.9)	91.5 (89.2, 93.3)	0.49 (0.31, 0.75)
음성	38/604 (6.3)	43/605 (7.1)	92.2 (89.4, 94.3)	92.4 (89.8, 94.3)	0.93 (0.60, 1.43)
림프절 상태					
음성	7/335 (2.1)	11/336 (3.3)	97.2 (94.1, 98.7)	96.5 (93.7, 98.0)	0.72 (0.26, 1.83)
1-3 양성 노드	31/664 (4.7)	47/664 (7.1)	94.4 (92.2, 96.1)	92.4 (90.0, 94.2)	0.68 (0.43, 1.07)
≥4 양성 노드	29/421 (6.9)	48/420 (11.4)	91.4 (87.9, 94.0)	87.3 (83.4, 90.2)	0.62 (0.39, 0.97)
이전 트라스투주맙 치료					
동시	49/884 (5.5)	66/886 (7.4)	93.2 (91.0, 94.8)	92.0 (89.9, 93.7)	0.80 (0.55, 1.16)
순차	18/536 (3.4)	40/534 (7.5)	95.8 (93.4, 97.3)	91.6 (88.7, 93.8)	0.46 (0.26, 0.78)
이전 트라스투주맙 치료 완료					
≤1 년	58/1152 (5.0)	95/1145 (8.3)	93.8	90.9	0.63
			(92.0, 95.2)	(89.0, 92.5)	(0.45, 0.88)
1-2 년	9/262 (3.4)	11/270 (4.1)	95.8 (92.0, 97.8)	95.7 (92.3, 97.6)	0.92 (0.37, 2.22)

CI=신뢰구간(Confidence Interval)
* 다중 비교에 대한 조정 없는 탐색적 분석
†; iDFS=침습성 무질환 생존(Invasive Disease Free-Survival), 카플란-마이어 추정
그림 1: ExteNET 시험에서의 iDFS
1) ITT 집단



2) 트라스투주맙 기반 치료 완료일로부터 1년 이내인 호르몬 수용체 양성 모집단



CI= 신뢰 구간; iDFS=침습성 무질환 생존(Invasive Disease Free-Survival); ITT=치료의향(Intent to Treat)

약 75%의 환자가 24개월을 초과하는 연장 추적 관찰에 대해 재동의하였다. 결측 자료가 존재하는 관찰은 최종 평가 일자에 중도절단으로 처리하였다. 이러한 탐색적 분석은 5년 시점의 iDFS 결과가 ExteNET에서 관찰된 2년 시점의 iDFS 결과와 일관성이 있음을 보여준다. 중앙값 8년 추적 후 이 약과 위약군 간의 전체 생존율에 통계적으로 유의한 차이가 없었다[HR 0.95 (95% CI: 0.75, 1.21)]. 전체 생존율의 5년 추정치는 이 약을 투여한 군에서 94.1%(95% CI, 92.7%, 95.3%), 위약군에서 93.3%(95% CI, 91.8%, 94.5%) 였다.

저장방법

기밀용기, 실온(15~25℃)보관

포장단위

180정x1병

사용기한

제조일부터 36개월 (외부포장의 사용기한 참조)

반품 및 교환

본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 지났거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 의약품은 공정거래위원회가 고시한 "소비자 분쟁해결기준"에 의거, 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 또는 환불받을 수 있습니다.

제조원

• 제조의뢰자
Puma Biotechnology, Inc.
10880 Wilshire Blvd, Suite 2150 Los Angeles, CA 90024, USA
• 제조자
Excella GmbH & Co KG (원료칭량~1차 포장)
Nurnberger Strasse 12 90537 Feucht Germany
AndersonBrecon (UK) Limited (2차 포장)
Unit 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye, Hereford, HR3 5PG, United Kingdom

수입 · 판매자

BIXINK THERAPEUTICS
서울시 강남구 강남대로 292, 6층 (도곡동, 뱅뱅빌딩)
홈페이지: www.bixink.com, 전화: (02)572-2003

※ 이 제품설명서 작성일자(2021년 11월 01일) 이후 변경된 내용은 주식회사 빅씽크 웹사이트(www.bixink.com) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (http://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 소비자 상담 창구
제품문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 전화상담을 이용해 주십시오. TEL:(02)572-2003

설명서 제 · 개정년월일: 2021.11.01
NR(180T)2111001