AZA500XKRPL0007V01H03

[전문의약품]

ONUREG

200 mg 300 mg

오뉴렉™ 정
200 mg, 300 mg
(아자시티딘)

[원료약품 및 그 분량]
오뉴렉정200밀리그램 1정 (590.5밀리그램) 중
유효성분 : 아자시티딘(별규) ----------------------------- 200mg
첨가제 : 만니톨, 규화미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨,
스테아르산마그네슘, 오파드라이II분홍색(33G94107)
오뉴렉정300밀리그램 1정 (885.8밀리그램) 중
유효성분 : 아자시티딘(별규) ----------------------------- 300mg
첨가제 : 만니톨, 규화미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨,
스테아르산마그네슘, 오파드라이II갈색(33G165005)

[성상]
오뉴렉정200밀리그램 : 한 면에 200 다른 한 면에 ONU가 음각되어 있는 분홍색 타원형 필름코팅정
오뉴렉정300밀리그램 : 한 면에 300 다른 한 면에 ONU가 음각되어 있는 갈색 타원형 필름코팅정

[효능효과]
공고요법 시행 유무와 관계없이 유도요법 이후 완전 관해(CR) 또는 불완전한 혈액학적 회복을 동반한 완전관해(CRi)를 달성하고, 조혈모세포이식(HSCT)이 적합하지 않은 급성 골수성 백혈병 성인 환자에서의 유지요법

[용법・용량]
이 약의 치료는 항암 화학요법 사용 경험이 있는 의사에 의해 개시되고 모니터링되어야 한다.
노출, 용량 및 투여 일정의 차이로 인해 이 약을 주사용 아자시티딘과 바꿔서 사용해서는 안 된다. 의약품의 제품명, 용량 및 투여 경로를 확인한다.

1. 복용방법
이 약은 매일 거의 동일한 시간에 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 정제를 쪼개거나, 으깨거나, 녹이거나, 씹어서는 안된다. 이 약은 식사와 관계없이 투여할 수 있다('14. 보관 및 취급상의 주의사항' 참조).

2. 권장 용량 및 투여 주기
환자는 첫 2주기 동안 이 약 투여 30분 전에 항구토제를 투여받아야 한다. 첫 2주기 동안 오심 및 구토가 없었던 경우, 이후에는 항구토 예방 요법을 생략할 수 있다('5. 일반적 주의' 참조).
권장 용량은 아자시티딘 300 mg을 1일 1회 경구투여하는 것이다. 각 반복 주기는 14일의 투여 기간과 그 후 14일의 휴약 기간(28일 투여 주기)으로 구성된다.
이 약의 투여는 말초혈액 또는 골수에서 15% 이하의 모세포가 관찰되거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 지속한다.

3. 실험실 검사
치료를 시작하기 전에 전혈구 검사를 시행하여야 한다.
치료 개시 및 용량 조절 후 첫 2주기(56일) 동안은 격주로, 그 이후에는 매달(후속 투여 주기 시작 전) 모니터링을 실시한다('5. 일반적 주의' 참조).
주기의 1일차에 절대중성구수가 0.5×10^9/L 미만인 경우, 이 약을 투여하지 않는다. 절대중성구수가 0.5×10^9/L 이상이 될 때까지 주기의 시작을 연기한다.

4. 급성 골수성 백혈병 재발시 투여 일정 조절
임상적인 평가와 함께 말초혈액 또는 골수 내 5%~15% 모세포가 보이는 질환 재발의 경우, 반복되는 28일 주기 중 투여 일정을 14일에서 21일로 연장하는 것을 고려해야 한다. 투여는 28일 기간 중 21일을 초과해서는 안 된다. 말초혈액 또는 골수에서 15% 이상의 모세포가 관찰되거나 의사가 필요하다고 판단한 경우에는 이 약물을 중단해야 한다.

5. 이상 반응에 대한 용량 조절
임상적 및 실험실적 소견을 근거로 혈액학적 및 비혈액학적 이상 반응에 대한 용량 조절 지침이 권장된다(표 1 참조).

표 1. 혈액학적 및 비혈액학적 이상반응에 대한 용량 조절

기준*	권장 조치
4등급 중성구 감소증 또는 발열을 동반하는 3등급 중성구 감소증	첫 번째 발생 • 이 약을 중단한다. 중성구 감소증이 2등급 이하로 회복되면 같은 용량으로 치료 주기를 재개한다. • 임상적으로 필요하다면 과립구콜로니자극인자(GCSF)와 같은 지지요법을 사용한다('5. 일반적 주의' 참조). 2주기 연속 발생 • 이 약을 중단한다. 중성구 감소증이 2등급 이하로 회복되면 감소된 용량인 200 mg으로 치료 주기를 재개한다. • 용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. • 용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다. • 임상적으로 필요하다면 과립구콜로니자극인자(GCSF)와 같은 지지요법을 사용한다('5. 일반적 주의' 참조).
4등급 혈소판 감소증 또는 출혈을 동반하는 3등급 혈소판 감소증	첫 번째 발생 • 이 약을 중단한다. 혈소판 감소증이 2등급 이하로 회복되면 같은 용량으로 치료 주기를 재개한다. 2주기 연속 발생 • 이 약을 중단한다. 혈소판 감소증이 2등급 이하로 회복되면 감소된 용량인 200 mg으로 치료 주기를 재개한다. • 용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. • 용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다.
3등급 또는 그 이상의 오심, 구토 또는 설사	• 이 약을 중단한다. 독성이 1등급 이하로 회복되면 같은 용량으로 치료 주기를 재개한다. • 증상이 발생하면 항구토제 및 지사제 같은 지지요법을 사용한다('5. 일반적 주의' 참조). • 증상이 재발하면 1등급 이하로 회복될 때 까지 투여를 중단하고 200 mg 용량으로 재개한다. • 용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. • 용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다.
이외의 3등급 또는 그 이상의 비혈액학적 사건	• 이 약을 중단하고 지역별 권고사항에 따라 의료적 지원을 제공한다. 1등급 이하로 독성이 회복되면 동일한 용량으로 치료 주기를 재개한다. • 독성이 재발하면 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약을 중단하고 감소된 용량인 200 mg으로 재개한다. • 용량 감량 후에도 환자가 지속적으로 독성을 경험하면 치료 기간을 7일로 단축한다. • 용량 감량 및 일정 단축 후에도 독성이 지속되거나 재발하면, 이 약을 중단한다.

* 1등급은 경증, 2등급은 중등도, 3등급은 중증, 4등급은 생명을 위협함. 독성 등급은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.3 (NCI-CTCAE v4.3)에 따름

6. 투여 누락 또는 지연
이 약의 투약을 누락하거나 평소 복용 시간에 복용하지 않은 경우, 당일에 가능한 한 빨리 복용해야 한다. 그 후, 다음 예정된 용량은 다음 날의 원래 복용 시간에 복용해야 한다. 같은 날에 2회 용량을 복용해서는 안 된다.
약물을 토한 경우, 같은 날에 이 약을 다시 복용해서는 안 된다. 그 대신 다음 날의 원래 복용 시간에 복용한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
이 약은 임부에게 투여 시 태아에 치명적인 위해를 끼칠 수 있다. 임부 및 임신 가능성이 있는 사람에게 태아에 대한 잠재적 위험에 대해 알려야 한다.
임신 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여 시 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 최소 6개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 조언해야 한다. 임신 가능성이 있는 여성 파트너가 있는 남성에게 이 약을 투여 시 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 최소 3개월까지 효과적인 피임법을 사용하도록 조언해야 한다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조).

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것
1) 이 약의 주성분 또는 구성 성분에 과민반응이 있는 환자
2) 수유부('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조)
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 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 신장애인 경우('8. 신장애 환자에 대한 투여' 항 참조)
2) 간장애인 경우('9. 간장애 환자에 대한 투여' 항 참조)

4. 이상반응
1) 임상시험에서 경험
이 약의 안전성은 QUAZAR 시험에서 평가되었다(12. 전문가를 위한 정보 참조). 환자는 이 약 300 mg(N=236) 또는 위약(N=233)을 각 28일 투여 주기 중 1일부터 14일까지 1일 1회 경구로 투여받았다. 이 약을 투여받은 환자 중 71%는 6개월 이상 이 약에 노출되었고, 49%는 1년 이상 노출되었다. 이 약에 노출된 기간의 중간값은 11.6 개월(범위 : 0.5에서 74.3개월)이었고 투여 주기의 중간값은 12 주기(범위 : 1에서 82주기)이었다.
이 약을 투여받은 환자의 15%에서 중대한 이상반응이 발생하였다. 이 약을 투여받은 환자의 2% 이상에서 발생한 중대한 이상반응은 폐렴(8%)과 발열성 중성구 감소증(7%) 이었다. 1건의 치명적인 이상반응(패혈증)이 이 약을 투여 받은 환자에서 발생하였다.
환자의 8%가 이상반응으로 인해 이 약을 영구 중단하였다. 1% 이상의 환자에서 이 약의 영구 중단을 야기한 이상반응은 오심(2.1%), 설사(1.7%), 구토(1.3%)이었다.
이 약을 투여 받은 환자의 35%가 이상 반응으로 인해 투여를 일시 중단하였다. 5% 이상의 환자에서 이 약의 일시 중단을 야기한 이상반응은 중성구 감소증(20%), 혈소판 감소증(8%), 및 오심(6%)을 포함한다.
이 약을 투여 받은 환자의 14%에서 이상 반응으로 인해 용량 감량이 발생했다. 1% 이상의 환자에서 용량 감량을 야기한 이상반응은 중성구 감소증(6%), 설사(3.4%), 혈소판 감소증(1.7%), 오심(1.7%)을 포함한다.
가장 흔하게(10% 이상) 발생한 이상반응은 오심, 구토, 설사, 피로/무력증, 변비, 폐렴, 복통, 관절통, 식욕 감소, 발열성 중성구 감소증, 어지러움, 사지 통증이었다.
표 1에 QUAZAR에서 발생한 이상반응을 요약하였다.

표 1. QUAZAR에서 이 약을 투여 받은 급성 골수성 백혈병 환자에서 위약과 비교하였을 때 군 간 2% 이상 차이가 있는 이상반응 (5% 이상)

이상반응	이 약 투여군 (N=236)		위약 투여군 (N=233)	
	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3 또는 4 등급 (%)
각종 위장관 장애				
오심	65	3	24	<1
구토	60	3	10	0
설사	50	5	21	1
변비	39	1	24	0
복통[a]	22	2	13	<1
전신 장애 및 투여 부위 병태				
피로/무력증[b]	44	4	25	1
감염				
폐렴[c]	27	9	17	5
근골격 및 결합 조직 장애				
관절통	14	1	10	<1
사지 통증	11	<1	5	0
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	13	1	6	1
혈액 및 림프계 장애				
발열성 중성구 감소증	12	11	8	8
각종 신경계 장애				
어지러움	11	0	9	0

a 그룹화된 용어에는 복통, 상복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증을 포함함
b 그룹화된 용어에는 피로, 무력증을 포함함
c 넓은 범위의 용어에는 인플루엔자, 폐렴, 기도 감염, 바이러스 기도 감염, 기관지폐 아스페르길루스증, 폐 감염, 포도상 구균 감염, 비정형 폐렴, 하기도 감염, 폐 농양, 사람 폐포자충 폐렴, 세균성 폐렴, 진균성 폐렴, 슈도모나스 감염, 객혈, 습성 기침, 흉막 삼출, 무기폐, 흉막 통증, 거품 소리, 엔테로박터 시험 양성, 헤모필루스 시험 양성을 포함함

이 약 투여군에서 표2에 포함되는 기준을 충족하지 못한 임상적으로 연관된 이상반응으로 체중 감소(4%)가 있었다.

모든 등급의 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 및 빈혈이 이 약 투여군의 74%, 65%, 및 25%에서 나타났다. 표 2에 QUAZAR에서 발생한 선택된 3 또는 4 등급의 혈액학적 실험실 검사치 이상을 요약하였다.

표 2. QUAZAR 시험의 이 약 투여군에서 베이스라인 대비 악화된 3 또는 4 등급의 혈액학적 실험실 검사치 이상

실험실 검사 이상	이 약 투여군		위약 투여군	
	베이스라인 0-2 등급 N	베이스라인 이후 3 또는 4 등급 N (%)	베이스라인 0-2 등급 N	베이스라인 이후 3 또는 4 등급 N (%)
중성구 감소증	223	109 (49)	217	50 (23)
혈소판 감소증	222	46 (21)	212	22 (10)
빈혈	229	10 (4)	223	7 (3)

2) 시판 후 경험
(1) 외국에서의 시판 후 경험
정맥 또는 피하로 투여하는 아자시티딘의 시판 후 사용 중 다음의 이상반응이 관찰되었다. 이 이상반응들은 불분명한 인구수에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 신뢰성 있는 빈도 추정 및 이 약과의 인과관계 규명이 항상 가능하지는 않다
- 과민 반응
- 간질성 폐 질환
- 종양 용해 증후군
- 스위트증후군 (급성 발열 호중구성 피부병)
- 괴사성 근막염 (치명적인 케이스 포함)
- 분화 증후군

(2) 아자시티딘 주사제의 국내 시판 후 조사 결과
정맥 또는 피하로 투여하는 아자시티딘의 국내 시판 후 조사 결과(6년, 511례), 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 87.67%(448/511명, 총 2,750건)로 보고되었다.
이 중 중대한 이상반응은 176명(34.44%)에서 313건 보고되었고, 흔하게(≥ 1%, < 10%) 보고된 중대한 이상반응 및 중대한 약물이상반응(*)은 다음과 같다.
- 혈액 및 림프계 장애: 발열성호중구감소증*, 호중구감소증*
- 감염 및 침습: 폐렴(pneumonia)*, 진균성폐렴, 패혈성 쇼크
- 전신장애 및 투여부위 상태: 발열*

또한, 예상하지 못한 이상반응은 251명(49.12%)에서 508건 보고되었고, 흔하게(≥ 1%, < 10%) 보고된 예상하지 못한 이상반응 및 예상하지 못한 약물이상반응(*)은 다음과 같다.
- 조사: ALT 증가*, AST 증가*, CRP 증가, 혈청 페리틴 증가, 혈중빌리루빈 증가
- 감염 및 침습: 폐렴(pneumonia; 사망 초래)*, 대상포진, 패혈성 쇼크(사망 초래)
- 대사 및 영양 장애: 고칼륨혈증, 경구섭취감소
- 귀 및 미로장애: 귀울림
- 전신장애 및 투여부위 상태: 흉부불편감
- 혈관장애: 정맥염

3) 골수 억제
이 약을 투여받은 환자의 49% 및 22%에서 신규 또는 악화된 3 또는 4 등급 중성구 감소증 및 혈소판 감소증이 각각 발생했다. 발열성 중성구 감소증은 12%에서 발생했다. 중성구 감소증 및 혈소판 감소증으로 인해 각각 환자의 7% 및 2%에서 용량 감소가 필요했다. 1% 미만의 환자가 중성구 감소증 또는 혈소판 감소증으로 이 약을 중단했다.

5. 일반적 주의
1) 혈액학적 독성
이 약의 투여는 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 발열성 중성구 감소증과 연관이 있을 수 있다(빈도는 '4. 이상반응' 참조). 혈액학적 독성을 관리하기 위해 이 약물의 일시 중단, 용량 감량 또는 중단이 필요할 수 있다. 환자에게 발열성 에피소드를 즉시 보고하도록 조언해야 한다. 혈소판 수가 낮은 환자에게는 출혈의 조기 징후 또는 증상을 보고하도록 조언해야 한다. 감염/열 관리를 위한 항생제 및/또는 해열제, 중성구 감소증을 위한 GCSF와 같은 지지 요법은 개별 환자 특성, 투여 반응에 기반하여, 현행 임상 지침에 따라 제공해야 한다(용법용량 표 1 참조).

2) 위장관계 독성
위장관계 독성은 이 약으로 치료받은 환자에서 가장 빈번한 이상 반응이었다('4. 이상반응' 참조). 환자는 이 약물 투여 첫 2주기 동안 예방적 항구토 요법을 받아야 한다(용법용량 참조). 설사는 증상 발생 시 즉시 치료해야 한다. 위장관계 독성을 관리하기 위해 이 약물의 일시 중단, 용량 감량 또는 중단이 필요할 수 있다(용법용량 참조).

3) 임신 가능성이 있는 여성/남성 및 여성에서 피임
임신 가능성이 있는 여성은 투여 기간 및 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 투여 기간 및 투여 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조).

6. 상호작용
아자시티딘에 대한 약물 상호 작용 임상 시험은 수행되지 않았다.
다른 항종양제와 병용 투여하는 경우, 길항적, 상가적 또는 상승적 약력학적 영향을 배제할 수 없으므로 주의 및 모니터링이 권장된다. 이러한 영향은 투여 용량, 순서 및 일정에 따라 달라질 수 있다.
프로톤 펌프 억제제(오메프라졸)와 병용 투여 시 이 약의 노출에 대한 영향은 경미하였다. 따라서 이 약을 프로톤 펌프 억제제 또는 다른 pH 조절제와 병용 투여하는 경우, 용량 조절이 필요하지 않다.
사람 간 분획을 이용한 아자시티딘의 시험관내 시험에서 아자시티딘은 cytochrome P450 동종효소(CYPs)에 의해 대사되지 않는 것으로 나타났다. 따라서, CYP 유도제 또는 억제제와의 각종 상호 작용은 가능성이 낮은 것으로 간주된다('15. 전문가를 위한 정보' 참조).
Cytochrome P450 기질 대사에 아자시티딘이 임상적으로 관련 있는 억제 또는 유도 효과를 나타낼 가능성은 거의 없다('15. 전문가를 위한 정보' 참조).
이 약물을 P-당단백질(P-glycoprotein, P-gp), 유방암 내성 단백질(breast cancer resistance protein, BCRP), 유기 음이온 수송체(organic anion transporters, OAT) OAT1 및 OAT3, 유기 음이온 수송 폴리펩티드(organic anion transporting polypeptides, OATP) OATP1B1 및 OATP1B3, 또는 유기 양이온 수송체(organic cation transporter, OCT) OCT2의 기질과 병용 투여할 때 임상적으로 관련 있는 각종 약물-약물 상호 작용은 예상되지 않는다.
아자시티딘은 P-gp의 기질이 아니므로 P-gp 유도제 또는 억제제와 상호작용할 것으로 예상되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신 가능성이 있는 여성/남성 및 여성의 피임
임신 가능성이 있는 여성은 투여 기간 및 투여 후 6개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성은 투여 받는 동안 파트너를 임신시키지 않고 투여 기간 및 투여 후 3개월까지 효과적인 피임법을 사용해야 한다('5. 일반적 주의' 및 '15. 전문가를 위한 정보' 참조).
2) 임산부
임산부에서 이 약의 사용에 관한 적절한 자료는 없다.
마우스와 랫트를 대상으로 한 시험에서 생식 및 발달 독성이 나타났다('15. 전문가를 위한 정보' 참조). 인간에서 잠재적 위험은 알려져 있지 않다.
동물 시험 결과와 그 작용 기전에 근거하여, 이 약물은 임신 중(특히 임신 1 삼분기에는, 명확히 필요한 경우 제외) 그리고 피임법을 사용하지 않는 임신 가능성이 있는 여성에서 권장되지 않는다.
투약의 유익성은 모든 개별 증례에서 태아에 대한 가능한 위험과 비교 검토해야 한다. 환자 또는 파트너가 이 약물을 복용하는 동안 임신하게 되는 경우, 태아에 대한 잠재적 위험을 환자에게 알려야 한다.
3) 수유부
아자시티딘 또는 그 대사물질이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 모유 수유를 받는 소아에서의 잠재적인 중대한 약물 이상 반응으로 인해, 이 약물 요법 동안 모유 수유는 금기이다('2. 다음 환자에게 투여하지 말 것' 참조).
4) 수태능
아자시티딘이 수태능에 미치는 영향에 대한 인체 데이터는 없다.
동물에서 아자시티딘이 수컷 수태능에 영향을 미치는 이상반응이 확인되었다('15. 전문가를 위한 정보' 참조).
아이를 임신하고자 하는 환자에게는 이 약물 투여를 시작하기 전에 난자 또는 정자의 생식능력 상담 및 냉동보존을 모색하도록 조언해야 한다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
중증 신장애 환자(Cockcroft-Gault 식에 따른 크레아티닌 클리어런스 15~29 mL/min)에서는 이상반응에 대한 모니터링을 더 빈번하게 수행한다.
이 약은 초회 용량 조절 없이 경증, 중등증 또는 중증 신장애 환자에게 투여할 수 있다('15. 전문가를 위한 정보' 참조).

9. 간장애 환자에 대한 투여
중등도(BIL 정상 상한치 1.5-3 배) 및 중증 간장애(BIL 정상 상한치 3 배 초과) 환자는 이상반응을 좀 더 자주 모니터링하여야 하며 적절한 용량 조절을 실시해야 한다(표 1 참조).
경증 간장애(총 빌리루빈(BIL) 정상상한치 이하 및 아스파르트산 아미노전이효소(AST) 정상 상한치 초과, 또는 BIL 정상 상한치의 1-1.5 배(AST 값과 무관)) 환자는 용량 조절이 권장되지 않는다(12. 전문가를 위한 정보 참조).

10. 고령자에 대한 투여
65세 이상의 고령자에서의 용량조절은 요구되지 않는다.

11. 소아에 대한 투여
18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

12. 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 경미한 영향을 미친다. 이 약의 사용과 관련하여 피로가 보고되었다. 따라서, 운전 또는 기계 조작 시 주의를 기울이는 것이 권장된다.

13. 과량투여시의 처치
과량 투여가 발생하는 경우, 적절한 혈구수 측정과 함께 환자를 모니터링하여야 하며, 현지 권고사항에 의거하여 필요에 따라 지지요법을 제공해야 한다. 이 약의 과량 투여에 대해 알려진 특정 해독제는 없다.

14. 보관 및 취급상의 주의사항
이 약은 세포 독성이 있는 약물이다.
필름코팅정의 분말이 피부에 닿은 경우, 즉시 그리고 완전하게 비누와 물로 씻어내야 한다. 또한, 분말이 점막에 닿은 경우, 해당 부위를 물로 완전하게 씻어내야 한다.

15. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
아자시티딘은 DNA 메틸전이효소 억제제이자 후성유전 조절제이다. 아자시티딘은 세포에 흡수되어 삼인산뉴클레오티드로 효소 생체내변환 후 DNA 및 RNA에 결합한다. 아자시티딘이 AML 세포의 DNA에 결합하면, DNA 메틸전이효소 억제 및 DNA 메틸화 감소를 통해 후성유전학적 경로를 조절한다. 이는 종양 억제, 면역 경로, 세포 주기, 세포 분화를 조절하는 유전자의 재발현을 포함한 유전자 발현의 변화를 초래한다. 아자시티딘이 AML 세포의 RNA에 결합되면, RNA 메틸전이효소가 억제되고 RNA 메틸화가 감소하여 RNA 안정성이 감소하고 단백질 합성이 저해된다.

2) 약동학적 정보
(1) 흡수
전신 노출 시 노출량은 일반적으로 복용량에 선형적으로 비례하는 양상을 보였으며, 높은 개체간 변동성이 관찰되었다. 300mg 단회 용량 경구 투여 후 기하평균(변동 계수[%CV]) Cmax 및 AUC 값은 각각 145.1(63.7) ng/mL 및 241.6(64.5) ng·h/mL였다. 권장 용량 반복 투여는 약물 축적을 초래하지 않았다. 아자시티딘 흡수는 속도가 빨랐으며 Tmax 중앙값은 투여 후 1시간이었다. 피하(subcutaneous, SC) 투여와 비교한 평균 경구 생체이용률은 약 11%였다.
(2) 음식물에 의한 영향
음식물이 이 약의 노출에 미치는 영향은 적었다. 따라서 이 약은 음식 섭취와 관계없이 투여할 수 있다.
(3) 분포
경구 투여 후, 체중 70 kg인 사람의 기하 평균 겉보기 분포 용적은 12.6 L/kg이었다. 아자시티딘의 혈장 단백질 결합은 6~12%였다.
(4) 생체 내 변화
in vitro 자료에 근거할 때, 아자시티딘 대사는 cytochrome P450 동종효소(CYPs)에 의해 매개되는 것으로 보이지 않는다. 아자시티딘은 cytidine deaminase에 의해 매개되는 자발적 가수분해 및 탈아미노화를 거친다.
(5) 배설
기하평균 겉보기 청소율은 1242 L/hr였고 기하 평균 반감기는 약 0.5시간이었다. 5명의 암 환자에게 14C 아자시티딘을 정맥 내 투여한 후 누적 소변 배설량은 방사선량의 85%였다. 대변 배설은 3일 동안 투여된 방사선량의 <1%를 차지했다. 14C-아자시티딘 피하 투여 후 소변 내 방사선량 평균 배설은 50%였다. 용량과 비교한 소변 내 회수된 미변화 아자시티딘의 양은 피하(SC) 또는 경구 투여 후 <2%였다. 경구 투여 후 대변 배설은 측정되지 않았다.
(6) 약력학적 효과
혈액 내 전반적 DNA 메틸화 감소에 미치는 아자시티딘의 후성유전학적 조절 효과는 제1/2상 시험에서 AML 환자를 포함한 골수암에서 28일 주기 중 14일 또는 21일 동안 투여된 일일 300mg의 장기 노출에 의해 지속되었다. 아자시티딘 혈장 노출과 혈액 내 전반적 DNA 메틸화 감소 효과 간 양의 약력학적 상관관계가 관찰되었다.
(7) 특수집단 환자에서 약동학적 정보
① 고령자
AML 환자 286명의 집단 약동학(pharmacokinetics, PK) 분석에서, 연령(만 46-93세)은 이 약물의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않았다. 따라서, 환자의 연령에 관계없이 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
② 간장애
간장애 환자를 대상으로 한 공식적인 시험은 수행되지 않았다. 아자시티딘은 cytidine deaminase에 의해 매개되는 자발적 가수분해 및 탈아미노화를 거치므로, 간장애가 임상적으로 연관 있는 수준으로 PK에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 모집단 PK 분석에서 AST (8-155 U/L), ALT (5-185 U/L) 및 경증 간장애(BIL ≤ ULN 및 AST > ULN, 또는 BIL 1-1.5 × ULN 및 any AST)는 아자시티딘의 PK에 임상적으로 의미 있는 영향을 미치지 않는 것으로 확인되었다. 아자시티딘의 PK에 미치는 중등도 내지 중증 간장애(BIL > 1.5 × ULN 및 any AST)의 영향은 알려져 있지 않다.
③ 신장애
암 환자에서, 정상 신기능(CLcr >80 mL/min) 환자 6명과 중증 신기능 장애(CLcr <30 mL/min) 환자 6명에서 아자시티딘 75 mg/m²/day를 매일 피하 투여(제1~5일) 후 PK를 비교하였다. 중증 신기능 장애는 단회 피하 투여 후 아자시티딘 노출을 약 70% 증가시켰고 다회 피하 투여 후 아자시티딘 노출을 41% 증가시켰다. 이러한 노출 증가는 이상 사례 증가와 상관관계가 없었다.
이 약 300 mg 용량을 투여한 후 모집단 PK 분석에서 경증(CLcr: ≥60-<90 mL/min), 중등증(CLcr: ≥30-<60 mL/min) 및 중증(CLcr: <30 mL/min) 신기능 장애 환자는 아자시티딘 혈장 AUC가 각각 19%, 25%, 38% 증가한 것으로 확인되었다. 이 약물에 미치는 중증 신기능 장애의 영향은 위에 언급한 주사용 아자시티딘을 사용한 신장애 임상시험(AUC 약 40% 증가)과 유사했다.
아자시티딘의 경구 투여 후 달성된 노출이 피하 투여 후 달성된 노출에 비해 약 75% 더 낮으므로, 경구 투여 후 약 40%의 노출 증가는 여전히 안전하고 내약성이 있는 것으로 간주된다. 따라서 경증, 중등도 또는 중증 신기능 장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 권장되지 않는다.

3) 임상시험 정보
(1) 임상적 유효성 및 안전성
이 약물의 유효성 및 안전성은 AML 환자에서 유지요법으로 이 약물을 위약과 비교하여 평가한 이중 눈가림, 무작위 배정, 평행군 설계의 다기관, 위약 대조, 3상 임상시험인 Quazar AML-001(CC-486-AML-001)에서 연구되었다. 환자는 새로 발생한 AML, 각종 골수 형성 이상 증후군(myelodysplastic syndromes, MDS)의 이전 진단에 이차적인 AML, 또는 만성 골수 단핵구성 백혈병(chronic myelomonocytic leukaemia, CMML) 환자가 등록되었다. 환자들은 공고요법을 병용하거나 병용하지 않은 집중 유도 화학 요법 후 4개월(+/-7일) 내에 만 ≥55세였고 첫 번째 완전 관해(CR) 또는 불완전한 혈구수 회복을 동반한 완전 관해(CRi)를 달성했다. HSCT가 적합하지 않은 환자들을 무작위 배정 하였으며, 여기에는 이식 공여자가 없었거나 HSCT를 진행하지 않기로 선택한 환자들이 포함되었다.
두 투여군의 환자들은 시험자가 필요하다고 판단한 최선의 지지 요법을 받았다. 최선의 지지 요법에는 적혈구(red blood cell, RBC) 수혈, 혈소판 수혈, 적혈구 조혈 자극제 사용, 항생제, 항바이러스 및/또는 항진균 요법, GCSF, 항구토 요법, 영양 지지 요법이 포함되며 이에 국한되지 않았다.
공고요법을 병용하거나 병용하지 않고 집중 유도 요법 완료 후 CR/CRi를 달성한 환자들에게는 각 28일 주기의 제 1-14일에 이 약물 300 mg(N=236) 또는 위약(N=233)을 1일 1회 투여했다. 질환 재발(말초혈액 또는 골수 내 5%-15% 모세포)이 발생한 경우, 의학적 재량에 따라 투여 일정이 반복 28일 투여 주기 중 21일로 연장되었다. 투여는 질환 진행(말초 혈액 또는 골수에서 15%를 초과하는 모세포가 관찰됨) 또는 허용되지 않는 독성이 발생할 때까지 지속되었다.
총 472명의 환자가 이 약물 투여군과 위약 투여군 간 1:1로 무작위 배정되었다. AML 환자 모집단의 베이스라인 인구통계 및 질환 특성은 투여군 간 균형을 이루었다. 투여 기간 중앙값은 이 약물군에서 11.6개월(범위: 0.5-74.3개월)이었고 위약군에서 5.7개월(범위: 0.7-68.5개월)이었다. 이 약을 투여 받은 총 51명(21%)의 환자와 위약을 투여 받은 40명(17%)의 환자가 AML 질환 재발로 인해 21일간 매일 300 mg으로 투여 일정을 연장했다.
제3상 시험에서 투여 받은 469명의 환자 중 61%(285/469)가 만 65세 이상이었고 11%(51/469)가 만 75세 이상이었다. 이 약의 안전성 또는 유효성에 있어 이들 환자와 젊은 환자들 간 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.
대부분의 환자는 이 약물 투여군(78%)과 위약 투여군(82%) 모두에서 유도 요법 후 공고 요법을 받았다. 각 투여군에서 이들 환자의 >90%가 유도 요법 후 1주기 또는 2주기의 공고 요법을 투여 받았다.
성인 AML 환자에서 이 약의 유효성은 전체 생존(overall survival, OS)과 무재발 생존(relapse-free survival, RFS)을 기준으로 확립되었다.
유효성 결과가 표 3에 요약되어 있다.

표 3. CC-486-AML-001 유효성 결과 (ITT population)

유효성평가변수	경구용 아자시티딘 (N=238)	위약군 (N=234)
Overall survival		
OS events, n (%)	158 (66.4)	171 (73.1)
Median OS, 개월 (95% CI)	24.7 (18.7, 30.5)	14.8 (11.7, 17.6)
Hazard ratio (95% CI) p value	0.69 (0.55, 0.86) 0.0009	
Relapse-free survival		
Events, n (%)	164 (68.9)	181 (77.4)
Median RFS, 개월 (95% CI)	10.2 (7.9, 12.9)	4.8 (4.6, 6.4)
Hazard ratio (95% CI) p value	0.65 (0.52, 0.81) 0.0001	
Time to relapse		
Relapsed, n (%)	154 (64.7)	179 (76.5)
Median time to relapse, 개월 (95% CI)	10.2 (8.3, 13.4)	4.9 (4.6, 6.4)
Time to discontinuation from treatment		
Treatment discontinued, n (%)	193 (81.1)	208 (88.9)
Median time to treatment discontinuation, 개월 (95% CI)	11.4 (9.8, 13.6)	6.1 (5.1, 7.4)
Treatment discontinued - disease relapse, n (%)	143 (60.1)	180 (76.9)

CI=신뢰구간

사전에 정의된 OS 및 RFS의 하위군 분석에서 베이스라인 세포유전학적 위험, 투여 받은 이전 공고요법 주기 수, CR/CRi 상태를 포함한 인구통계 및 질환 관련 하위군 전반에서 이 약물에 대해 일관된 투여 효과가 나타났다.
OS(그림 1 참조) 및 RFS(그림 2 참조) 카플란-마이어 곡선은 아래에 표시되어 있다.

그림 1: 전체생존률 카플란-마이어 곡선: 경구용 아자시티딘 대 위약군 (ITT population)

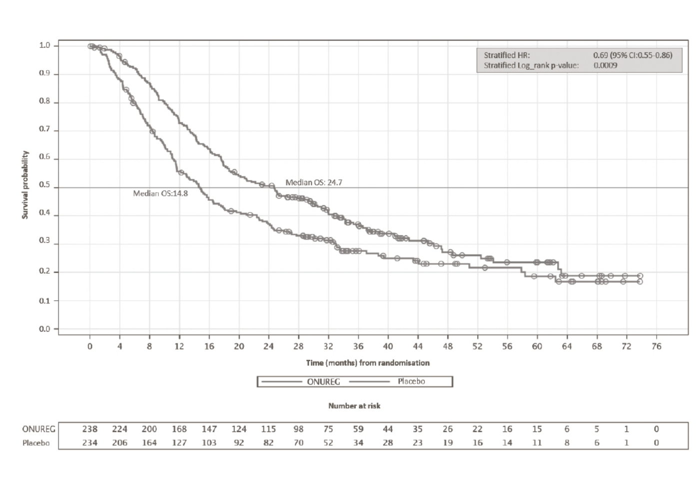
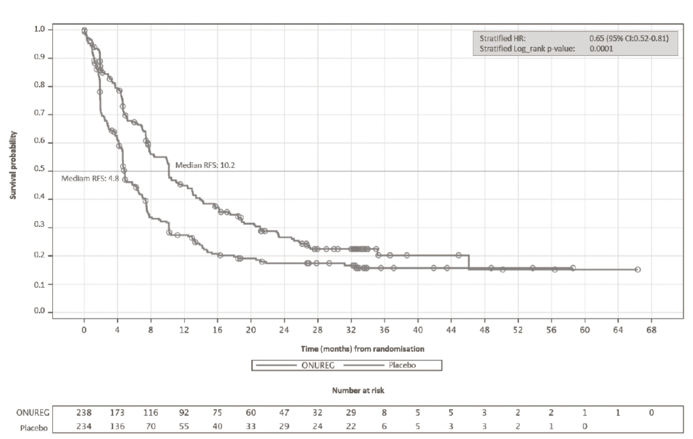


그림 2: 무재발생존률 카플란-마이어 곡선: 경구용 아자시티딘 대 위약군 (ITT population)



질환 재발로 인해 21일간 300 mg으로 투여 일정이 연장된 환자들에서, OS 중앙값(이 약 투여군 22.8개월, 위약 14.6개월) 및 RFS 중앙값(이 약 투여군 7.4 개월, 위약 4.6개월)은 전반적인 시험 결과와 유사했다.
이 약물은 미세 잔존 질환(MRD) 양성 및 MRD 음성 환자 모두에서 위약에 비해 OS에 대한 긍정적인 투여 효과를 보였다. OS에 대한 투여 효과는 MRD 음성 환자 (HR=0.81; 95% CI: 0.59, 1.12)보다 MRD 양성 환자 (HR=0.69; 95% CI: 0.51, 0.93)에서 더 두드러졌다.

4) 독성시험 정보
개를 대상으로 한 14일 경구 독성 시험에서, 8 mg/m²/day 및 16 mg/m²/day 용량 투여 시 사망이 발생했다. 최대 내약 용량(maximum tolerated dose, MTD)은 4 mg/m²/day이었다. 1회 또는 모든 용량에서, 범혈구 감소증은 골수 형성 저하증, 림프구 고갈, 샘/강 확장, 소장 및 대장의 점막움 내 단일세포 괴사 및/또는 중심소엽 간세포 공포형성과 상관관계가 있었다. MTD에서, 이들 소견은 3주 후 부분적으로 또는 완전히 해소되었다. 유사한 용량 범위에서 비경구 아자시티딘 투여 후 설치류, 개, 원숭이에서 사망 및 유사한 표적기관 독성이 관찰되었다. 아자시티딘 반복투여 독성 시험의 비임상 데이터에서 사람에 대한 특별한 위험은 밝혀지지 않았다.
아자시티딘은 체외 세균 및 포유류 세포계에서 유전자 돌연변이와 염색체 이상을 모두 유도한다. 아자시티딘의 잠재적 발암성은 마우스와 랫트에서 평가되었다.
아자시티딘은 52주 동안 주 3회 복강 내 투여 시 암컷 마우스에서 조혈계 종양을 유도했다. 50주 동안 복강 내 투여한 아자시티딘으로 치료받은 마우스에서 림프세망계, 폐, 유선 및 피부의 종양 발생률 증가가 관찰되었다. 랫트를 대상으로 한 종양원성 시험에서는 고환 종양의 발생률이 증가한 것으로 나타났다.
마우스를 대상으로 한 초기 배아독성 시험에서는 기관형성 기간 동안 아자시티딘의 단회 복강 내 주사 후 자궁내 배아 사망(흡수 증가)이 44% 빈도로 발생한 것으로 드러났다. 경구개 폐쇄 시 또는 폐쇄 전에 아자시티딘을 투여받은 마우스에서 뇌의 발달 이상이 발견되었다. 랫트에서 아자시티딘은 착상 전 투여했을 때 이상 반응을 유발하지 않았지만 기관형성 중에 투여했을 때는 명백한 배아 독성이 있었다.
랫트에서 기관형성 중 태아 이상은 중추신경계(Central nervous system, CNS) 이상(뇌탈출증/뇌류), 사지 이상(소지증, 곤봉발, 합지증, 손발가락 결핍증), 기타(소안구증, 소하악증, 복벽 파열, 부종, 늑골 이상)를 포함하였다.
투여하지 않은 암컷 마우스와 교미하기 전에 수컷 마우스에게 아자시티딘을 투여한 결과, 생식력이 감소하고 후속 배아 및 출생 후 발달 중에 출생자가 소실되었다. 수컷 랫트에게 투여한 결과, 고환과 부고환의 무게 감소, 정자 수 감소, 수태율 감소, 교미한 암컷에서의 비정상 배아 증가 및 배아 소실 증가가 나타났다. ('7. 임부 및 수유부에 대한 투여' 참조).

[저장방법] 밀폐용기, 실온(1-30 ℃)보관
[포장단위] 7정/상자(7정/블리스터X1)

수입자	(유)한국비엠에스제약 서울특별시 강남구 테헤란로 504 12층(대치동,해성1빌딩) Tel. 02-3404-1300
제조의뢰자	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 아일랜드 Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867
제조자(포장 외 전공정)	Excella GmbH & Co. KG, 독일 Nuernberger Str. 12, Feucht, Bayern, 90537
제조자(포장)	Celgene International Sarl, 스위스 Route de Perreux 1, 2017 Boudry

개정년월일 : 2022년 3월 23일

※ 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 유효기한 또는 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 병원/약국을 통하여 교환해 드립니다.
※ 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원(https://karp.drugsafe.or.kr)에 의약품 부작용 피해구제 신청을 하실 수 있습니다.
※ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 의약품 안전나라(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약제품에 대한 문의는 02)3404-1300으로 연락하십시오.

Bristol Myers Squibb