NOVARTIS

셈블릭스™ 정 20 mg, 40 mg

(애시미닙염산염)

전문의약품

희귀의약품

[원료약품 및 그 분량]

20mg : 1정(105.000 밀리그램) 중

· 유효성분 : 애시미닙염산염 (별규) ········· 21.620 mg (애시미닙으로서 20.000 mg)

· 첨가제 : 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성이산화규소, 유당일수화물(건강한 소의 우유), 미결정셀룰로오스, 코팅프리믹스화이트(OY-B-28920), 코팅프리믹스옐로우(80W220006), 코팅프리믹스레드(80W250002)

40mg : 1정(208.000 밀리그램) 중

· 유효성분 : 애시미닙염산염 (별규) ········· 43.240 mg (애시미닙으로서 40.000 mg)

· 첨가제 : 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성이산화규소, 유당일수화물(건강한 소의 우유), 미결정셀룰로오스, 코팅프리믹스화이트(OY-B-28920), 코팅프리믹스블랙(80W277000), 코팅프리믹스레드(80W250002)

[성상]

20mg : 옅은 노란색의 모서리가 있는 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정

40mg : 연보라색의 모서리가 있는 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정

[효능 · 효과]

이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 성인 환자의 치료

이 약의 유효성은 주요 분자학적 반응률과 세포유전학적 반응률을 근거로 하고 있다.

[용법 · 용량]

권장 용량

이 약의 일일 권장 용량은 80mg이다. 이 약은 매일 같은 시간에 투여해야 하고, 80mg 1일 1회 또는 약 12 시간 간격으로 40mg 1일 2회 경구투여해야 한다.

40mg 1일 2회 투여에서 80mg 1일 1회 투여로 용법을 변경하고자 하는 환자는 마지막 1일 2회 용량 투여 약 12시간 후 1일 1회 용량 투여를 시작해야 하며, 이후 80mg 1일 1회 투여를 유지한다.

80mg 1일 1회 투여에서 40mg 1일 2회 투여로 용법을 변경하고자 하는 환자는 마지막 1일 1회 용량 투여 약 24시간 후 1일 2회 용량 투여를 시작해야 하며, 이후 약 12시간 간격으로 40mg 1일 2회 투여를 유지한다.

용법 용량의 변경은 환자 관리를 위한 필요성에 의한 의사 재량에 따른다.

이 약의 투여는 임상적 유익성이 관찰되는 한 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.

투여방법

이 약은 공복에 복용해야 한다. 이 약 복용 최소 2시간 전과 복용 후 1시간까지는 음식 섭취를 피해야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다.

투여 누락

1일 1회 용법용량: 약 12시간을 초과하여 이 약의 투여를 누락한 경우 이 용량은 건너뛰고 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.

1일 2회 용법용량: 약 6시간을 초과하여 이 약의 투여를 누락한 경우 이 용량은 건너뛰고 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.

용량 조절

표 1 및 표 2에 제시된 바와 같이, 개별적인 안전성 및 내약성에 기반하여 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다. 약물이상반응이 효과적으로 관리되는 경우, 이 약을 표 1 및 표 2에 제시된 대로 재개할 수 있다.

일일 총 투여용량 40mg에 내약성을 나타내지 못하는 경우 영구적으로 이 약의 투여를 중단한다.

표 1. 용량 조절

초회 용량	용량 감량	재개 용량
80mg 1일 1회	40mg 1일 1회	80mg 1일 1회
40mg 1일 2회	20mg 1일 2회	40mg 1일 2회

선택된 약물이상반응 관리를 위한 이 약의 용량 조절은 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 선택된 약물이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절

약물이상반응	이 약의 권장 용량 조절
혈소판감소증 및/또는 호중구감소증	
$ANC^1 < 1 \times 10^9/L$ 및/또는 $PLT^2 < 50 \times 10^9/L$	$ANC \geq 1 \times 10^9/L$ 및/또는 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$ 로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. 회복되는 경우: · 2주 이내: 초회 용량으로 이 약 투여를 재개한다. · 2주 초과: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 재발성 중증 혈소판감소증 및/또는 호중구감소증의 경우, $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ 및 $PLT \geq 50 \times 10^9/L$로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류하고, 이후 감량된 용량으로 투여를 재개한다.
무증상 아밀라아제 및/또는 리파아제 상승	
$> 2 \times ULN^3$ 상승	$< 1.5 \times ULN$로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. · 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. 감량된 용량에서 사례가 재발하는 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다. · 회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다. 췌장염을 배제하기 위한 진단 검사를 실시한다.
비혈액학적 약물이상반응	
3등급 이상[4]의 이상반응	1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 보류한다. · 회복되는 경우: 감량된 용량으로 이 약 투여를 재개한다. · 회복되지 않는 경우: 이 약 투여를 영구 중단한다.

[1] ANC: absolute neutrophil count(절대 호중구 수); [2] PLT: platelets(혈소판); [3] ULN: upper limit of normal(정상치 상한).

[4] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) v 4.03을 기반으로 함.

간장애 환자

이 약을 투여받는 경증, 중등도 또는 중증 간장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

신장애 환자

이 약을 투여받는 경증, 중등도 또는 중증 신장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 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.

2. 다음 환자에서는 신중히 투여할 것

1) 골수억제

이 약을 투여받은 환자에서 혈소판감소증, 호중구감소증 및 빈혈이 발생했다. 중증 (NCI CTCAE 3 또는 4등급) 혈소판감소증 및 호중구감소증 반응이 이 약 치료 중 보고되었다.

2244228

골수억제는 일반적으로 가역적이었으며 이 약의 일시 중단으로 관리되었다. 일반혈액검사(CBC)는 투여 첫 3개월 동안은 2주마다, 그 이후에는 매월 또는 임상적 필요에 따라 실시해야 한다. 환자들을 골수 억제의 징후 및 증상에 대해 모니터링 해야 한다.

혈소판감소증 및/또는 호중구감소증의 중증도에 기초하여, 용법용량 항에 기술된 대로 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다. (용법 용량항 참조)

2) 췌장 독성

이 약을 투여받은 환자 356명 중 9명(2.5%) 에서 췌장염이 발생했으며, 환자4명(1.1%)에서 3등급 반응이 발생했다. 이러한 모든 반응은 제1상 임상시험(X2101)에서 발생했다. 췌장염이 발생한 환자 9명 중, 2명(0.6%) 이 이 약을 영구적으로 중단한 반면, 4명(1.1%)은 약물이상반응으로 인해 이 약 투여를 일시 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자 356명 중 76명(21.3%)에서 혈청 리파아제와 아밀라아제의 무증상 상승이 발생했으며, 3등급 및 4등급 사례는 각각 36명(10.1%)과 8명(2.2%)에서 발생했다. 췌장 효소 상승 환자 76명 중 7명(2%) 이 약물이상반응으로 인해 이 약 투여를 영구 중단했다.

혈청 리파아제 및 아밀라아제 수치는 치료 중 매월 또는 임상적 필요에 따라 평가해야 하며, 환자들의 췌장 독성의 징후 및 증상을 모니터링해야 한다. 췌장염 병력이 있는 환자의 경우 더 빈번한 모니터링을 실시하도록 한다. 혈청 리파아제 및 아밀라아제 상승에 복부 증상이 동반되는 경우, 치료를 일시 중단하고 췌장염 배제를 위한 적절한 진단 검사를 고려해야 한다.

혈청 리파아제 및 아밀라아제 상승의 중증도에 따라 용법용량 항에 기술된 대로 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다. (용법 용량항 참조)

3) QT 간격 연장

이 약을 투여받은 환자 356명 중 3명(0.8%)에서 심전도 상의 심실재분극 간격(QT interval)이 연장되었다. ASCEMBL 임상시험에서 환자 1명에게 베이스라인 대비 60ms가 넘는 QTcF 상승과 함께 500ms을 초과하는 QTcF 연장이 발생했다.

이 약을 사용한 치료를 시작하기 전 심전도 검사를 실시하고 임상적 필요에 따라 치료 중 모니터링을 실시할 것이 권장된다. 이 약의 투여를 시작하기 전에 저칼륨혈증과 저마그네슘혈증을 치료하여야 하며, 임상적 필요에 따라 치료 중 모니터링해야 한다.

Torsades de Pointes를 유발하는 것으로 알려지는 의약품과 이 약을 병용하는 경우 주의를 기울여야 한다.

4) 고혈압

이 약을 투여받은 환자 356명 중 64명(18%)에서 고혈압이 발생했으며, 3등급 및 4등급 반응은 각각 29명 (8.1%)과 1명(0.3%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 고혈압 환자들에서, 반응의 최초 발생까지의 중앙값은 14주 (범위: 0.1~156주)였다. 고혈압 환자 64명 중 3명(0.8%)이 약물이상반응으로 인해 투여를 일시적으로 중단했다.

이 약 투여 중 고혈압을 모니터링하고 임상적 필요에 따라 표준 항고혈압 요법을 사용하여 관리해야 한다.

5) 심혈관계 사건

기저 심혈관 질환 또는 위험인자가 있는 환자 및/또는 이전에 여러 티로신 키나아제 억제제(TKI)에 대한 노출이 있는 환자에서 심혈관계 사건이 발생했다. 심혈관계 사건 (허혈성 심장질환 및 CNS 질환, 동맥 혈전 및 색전 질환) 및 심부전은 이 약을 투여한 환자 356명 중 각각 28명(7.9%)과 10명(2.8%)에서 발생했다.

심각한 이상사례는 심혈관계 사건 및 심부전으로 인해 각각 16명 (4.5%) 및 7명 (2.0%) 발생했다. 심혈관계 질환으로 인한 사망은 2명 (0.6%)의 환자에서 발생했고 그 원인은 허혈성 뇌졸중 및 장간막 동맥 혈전증이었다.

심혈관 징후 및 증상에 대한 심혈관 위험인자 병력이 있는 환자에 대해 모니터링을 실시한다. 임상적 필요에 따라 적절한 치료를 시작한다. 3등급 이상 심혈관 독성의 경우 심혈관 독성의 지속성에 따라 이 약을 일시적으로 중지하거나, 용량을 감량하거나 영구적으로 중단한다. (용법 용량항 참조)

6) 과민증

이 약을 투여받은 환자 356명 중 109명(30.6%)에서 과민증이 발생했으며, 환자 6명(1.7%)에서 3등급 이상의 사례가 보고되었다. 과민증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링해야 하고 임상적 필요에 따라 적절한 치료를 시작해야 한다.

7) B형 간염 재활성화

다른 BCR ABL1 티로신 키나아제 억제제(TKI) 투여 후 B형 간염 바이러스(HBV)의 재활성화가 이 바이러스의 만성 보균자 환자들에게 발생했다. 환자들에게 이 약으로 치료를 시작하기 전 HBV 감염 여부에 대한 검사를 실시해야 한다.

이 약을 이용한 치료가 필요한 HBV 보균자는 치료를 받는 기간 동안, 그리고 치료 종료 후 수개월 동안 활성 HBV 감염의 징후 및 증상을 면밀하게 모니터링해야 한다.

3. 이상반응

단독요법으로 이 약을 투여받은 만성기(chronic phase, CP) 및 가속기(accelerated phase, AP)의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML) 환자 356명에서 이 약의 전체적인 안전성 프로파일을 평가하였다. 이는 핵심 제3상 임상시험 A2301 (ASCEMBL) (Ph+ CML CP 환자 N=156) 및 다음의 환자를 포함한 제 1상 임상시험 X2101의 안전성 분석군(safety pool)을 기반으로 한다.

· 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML CP) (N=115)

· T315I 돌연변이를 보유한 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML CP) (N=70)

· 가속기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML AP) (N=15)

안전성 분석군(N=356)에는 이 약 10~200mg 1일 2회 및 80~200mg 1일 1회로 투여받은 환자가 포함되었으며, 안전성 분석에서 이 약에 대한 노출 기간 중앙값은 89주(범위: 0.1~342주)였다.

이 약을 투여받은 환자에서 모든 등급의 가장 흔한 약물이상반응(빈도 ≥ 20%)은 근골격계 통증(36.2%), 상기도 감염(28.1%), 혈소판감소증(27.5%), 피로(25.8%), 두통(23.6%), 췌장 효소 증가(21.3%), 관절통(21.3%) 및 오심(20.2%)이었다. 또한 이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한 3등급 이상의 약물이상반응(빈도 ≥ 5%)은 혈소판감소증(18.5%), 호중구감소증(15.7%), 췌장 효소 증가(12.4%), 고혈압(8.4%) 및 빈혈(5.3%) 이었다.

이 약 투여 환자의 12.4%에서 중대한 약물이상반응이 발생했다. 가장 빈번한 중대한 약물이상반응(빈도 ≥ 1%)은 흉막 삼출(2.5%), 하기도 감염 (2.2%), 혈소판감소증(1.7%), 발열(1.4%), 췌장염(1.1%), 비심장성 흉통(1.1%) 및 구토(1.1%)였다.

이 약 80mg 1일 1회 투여 용량에 대해 예측된 안전성 프로파일은 노출에 따른 안전성 분석(exposure safety analysis) 시 40mg 1일 2회 투여 용량의 경우와 유사하였다.

[임상시험에 따른 약물이상반응 요약]

임상시험에서 관찰된 약물이상반응 (표 1)은 MedDRA 신체기관계 분류에 따라 열거되어 있다. 각 신체기관계 분류 내에서는 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 약물이상반응 순으로 먼저 기재되었다. 각 빈도 군 내에서 약물이상반응은 중대성 순으로 기재되었다. 또한, 각 약물이상반응에 대한 빈도 범주는 다음의 방식(CIOMS III)에 근거하였다: 매우 흔하게(≥1/10); 흔하게(≥1/100 ~ <1/10); 흔하지 않게(≥1/1,000 ~ <1/100); 드물게(≥1/10,000 ~ <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000).

표 1. 임상시험에서 관찰된 약물이상반응

약물이상반응	셈블릭스 40mg BID[1] N=156 n(%) 모든 등급	보수티닙 500mg QD[2] N=76 n(%) 모든 등급	셈블릭스 40mg BID[1] N=156 n(%) ≥3등급	보수티닙 500mg QD[2] N=76 n(%) ≥3등급	셈블릭스 안전성 분석군[3] N=356 n(%) 모든 등급	빈도 범주[3] N=356 모든 등급
감염 및 기생충 감염						
상기도 감염[4]	38 (24.4)	7 (9.2)	1 (0.6)	0	100 (28.1)	매우 흔하게
하기도 감염[5]	6 (3.8)	2 (2.6)	1 (0.6)	0	26 (7.3)	흔하게
인플루엔자	5 (3.2)	2 (2.6)	0	0	15 (4.2)	흔하게
혈액 및 림프계 장애						
혈소판감소증[6]	46 (29.5)	15 (19.7)	35 (22.4)	7 (9.2)	98 (27.5)	매우 흔하게
호중구감소증[7]	36 (23.1)	16 (21.1)	29 (18.6)	11 (14.5)	69 (19.4)	매우 흔하게
빈혈[8]	15 (9.6)	7 (9.2)	2 (1.3)	3 (3.9)	45 (12.6)	매우 흔하게
열성 호중구감소증	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	3 (0.8)	흔하지 않게
대사 및 영양 장애						
이상지질혈증[9]	9 (5.8)	2 (2.6)	4 (2.6)	0	37 (10.4)	매우 흔하게
식욕 감퇴	7 (4.5)	6 (7.9)	0	0	24 (6.7)	흔하게
신경계 장애						
두통	29 (18.6)	11 (14.5)	3 (1.9)	0	84 (23.6)	매우 흔하게
어지러움	11 (7.1)	2 (2.6)	0	0	40 (11.2)	매우 흔하게
눈 장애						
시야 흐림	4 (2.6)	0	0	0	17 (4.8)	흔하게
안구 건조	3 (1.9)	2 (2.6)	0	0	19 (5.3)	흔하게
심장 장애						
두근거림	4 (2.6)	0	0	0	15 (4.2)	흔하게
혈관 장애						
고혈압[10]	19 (12.2)	4 (5.3)	9 (5.8)	3 (3.9)	64 (18)	매우 흔하게
호흡기, 흉부 및 종격 장애						
기침	12 (7.7)	5 (6.6)	0	0	44 (12.4)	매우 흔하게
흉막 삼출	2 (1.3)	3 (3.9)	0	2 (2.6)	16 (4.5)	흔하게
호흡곤란	8 (5.1)	4 (5.3)	0	0	33 (9.3)	흔하게
비심장성 흉통	8 (5.1)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	26 (7.3)	흔하게
위장관 장애						
췌장 효소 증가[11]	13 (8.3)	7 (9.2)	6 (3.8)	4 (5.3)	76 (21.3)	매우 흔하게
구토	11 (7.1)	20 (26.3)	2 (1.3)	0	55 (15.4)	매우 흔하게
설사	18 (11.5)	54 (71.1)	0	8 (10.5)	71 (19.9)	매우 흔하게
오심	18 (11.5)	35 (46.1)	1 (0.6)	0	72 (20.2)	매우 흔하게
복통[12]	15 (9.6)	17 (22.4)	0	2 (2.6)	71 (19.9)	매우 흔하게
췌장염[13]	0	0	0	0	9 (2.5)	흔하게
간담도 장애						
간 효소 증가[14]	10 (6.4)	24 (31.6)	3 (1.9)	13 (17.1)	51 (14.3)	매우 흔하게
혈중 빌리루빈 증가[15]	3 (1.9)	1 (1.3)	0	0	13 (3.7)	흔하게
피부 및 피하조직 장애						
발진[16]	20 (12.8)	19 (25)	0	4 (5.3)	68 (19.1)	매우 흔하게
두드러기	2 (1.3)	2 (2.6)	0	0	12 (3.4)	흔하게
근골격 및 결합조직 장애						
근골격 통증[17]	29 (18.6)	11 (14.5)	2 (1.3)	1 (1.3)	129 (36.2)	매우 흔하게
관절통	19 (12.2)	3 (3.9)	0	0	76 (21.3)	매우 흔하게
전신 장애 및 투여 부위 상태						
피로[18]	26 (16.7)	8 (10.5)	1 (0.6)	1 (1.3)	92 (25.8)	매우 흔하게
소양증	8 (5.1)	5 (6.6)	0	1 (1.3)	44 (12.4)	매우 흔하게
발열[19]	6 (3.8)	7 (9.2)	2 (1.3)	1 (1.3)	33 (9.3)	흔하게
부종[20]	10 (6.4)	2 (2.6)	0	0	33 (9.3)	흔하게
검사						
혈중 크레아틴 인산 활성효소 증가	3 (1.9)	3 (3.9)	3 (1.9)	1 (1.3)	12 (3.4)	흔하게
심전도상 QT 연장	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	3 (0.8)	흔하지 않게
심전도상 T파 이상	0	0	0	0	1 (0.3)	흔하지 않게

[1] 셈블릭스 노출 기간 중앙값: 투여 진행중인 환자의 56.7%로 67주(범위: 0.1~162주)

[2] 보수티닙 노출 기간 중앙값: 투여 진행중인 환자의 22.4%로 30주(범위: 1~149주)

[3] 셈블릭스 모든 등급 이상 사례에 대한 안전성 분석군(A2301 및 X2101)에 기초한 빈도 (N=356).

[4] 상기도 감염에는 상기도 감염, 비인두염, 인두염 및 비염이 포함된다;

[5] 하기도 감염에는 폐렴, 기관지염 및 기관기관지염이 포함된다;

[6] 혈소판감소증에는 혈소판감소증 및 혈소판 수 감소가 포함된다;

[7] 호중구감소증에는 호중구감소증 및 호중구 수 감소가 포함된다;

[8] 빈혈에는 빈혈, 헤모글로빈 감소, 정상적혈구 빈혈이 포함된다;

[9] 이상지질혈증에는 고중성지방혈증, 혈중 콜레스테롤 증가, 고콜레스테롤혈증, 혈중 중성지방 증가, 고지혈증 및 이상지질혈증이 포함된다;

[10] 고혈압에는 고혈압 및 혈압 상승이 포함된다;

[11] 췌장 효소 증가에는 리파아제 증가, 아밀라아제 증가 및 고리파아제혈증이 포함된다;

[12] 복통에는 복통 및 상복부통증이 포함된다;

[13] 췌장염에는 췌장염 및 급성 췌장염이 포함된다;

[14] 간 효소 증가에는 알라닌아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 감마-글루타밀 전이효소 증가 및 아미노전이효소 증가가 포함된다;

[15] 혈중 빌리루빈 증가에는 혈중 빌리루빈 증가, 결합 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증이 포함된다;

[16] 발진에는 발진 및 반구진발진이 포함된다;

[17] 근골격계 통증에는 사지통증, 요통, 근육통, 골통, 근골격 통증, 경부 통증, 근골격성 흉통, 근골격 불편감이 포함된다;

[18] 피로에는 피로 및 무력감이 포함된다;

[19] 발열에는 발열 및 체온 상승이 포함된다;

[20] 부종에는 부종 및 말초부종이 포함된다.

이 약을 40mg 1일 2회로 투여받은 환자 156명 중 16.7%(모든 등급)와 6.4%(3/4등급)에서 인산염(phosphate) 수치 감소가 실험실 검사치 이상으로 발생했다.

· 골수 억제

이 약을 투여받은 환자 356명 중 98명(27.5%)에서 혈소판감소증이 발생했으며, 3등급 및 4등급 사례는 각각 24명(6.7%), 42명(11.8%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 혈소판감소증 환자 중, 사례 최초 발생까지 기간의 중앙값은 6주(범위: 0.1~64주)였으며 발생한 모든 사례에 대한 기간의 중앙값은 1.71주(95% CI, 범위: 1.43~2주)였다. 혈소판감소증이 발생한 환자 98명 중, 7명(2%)은 이 약의 투여를 영구 중단한 반면, 45명(12.6%)은 약물이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 보류했다.

이 약을 투여받은 환자 356명 중 69명(19.4%)에서 호중구감소증이 발생했으며, 3등급 및 4등급 사례는 각각 27명(7.6%)과 29명(8.1%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 호중구감소증 환자 중, 사례의 최초 발생까지 기간의 중앙값은 6주(범위: 0.1~180주)였으며 발생한 모든 사례에 대한 기간의 중앙값은 1.7주(95% CI, 범위: 1.29~2주)였다. 호중구감소증이 발생한 환자 69명 중, 4명(1.1%)은 이 약의 투여를 영구 중단한 반면, 34명(9.6%)은 약물이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 보류했다.

이 약을 투여받은 환자 356명 중 45명(12.6%)에서 빈혈이 발생했으며, 3등급 사례는 19명(5.3%)에게 발생했다. 3등급 빈혈 환자 중, 사례의 최초 발생까지 기간의 중앙값은 30주(범위: 0.4~207주)였으며 발생한 모든 사례에 대한 기간의 중앙값은 0.9주(95% CI, 범위: 0.4~2.1주)였다. 빈혈 환자 45명 중 약물이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 중단한 환자는 2명(0.6%)이었다.

4. 일반적 주의

1) 이 약은 항암제 투여 경험이 있는 의사에 의해 투여가 시작되어야 한다.

2) 배태아 독성

동물시험 결과에 근거하였을 때, 이 약은 임부에 투여하는 경우 태아에게 위해를 유발할 수 있다. 임부 및 가임여성에게 임신 중 이 약을 사용하거나 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신을 하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위해성에 대해 조언해야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임여성의 임신 상태를 확인해야 한다. 성생활을 하는 가임여성은 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

5. 상호작용

1) 애시미닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

[강력한 CYP3A4 저해제]

애시미닙은 CYP3A4 기질이다. 건강한 성인에서 이 약 40mg을 단회 용량으로 강력한 CYP3A4 억제제인 클래리트로마이신과 병용투여시 애시미닙의 AUC 및 C_{max}는 각각 36% 및 19% 증가하였다.

2244228 KR

2244228_KR_p2_LFT_X-4.indd 1

7/14/22 11:11 AM

2) 애시미닙의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물

[강력한 CYP3A4유도제]

건강한 성인에서 이 약 40mg을 단회 용량으로 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신과 병용투여시 애시미닙의 AUC_{inf}는 14.9% 감소하였고 C_{max}는 9% 증가하였다.

PBPK 모델에서 리팜피신과 애시미닙 80mg 1일 1회의 병용투여로 애시미닙 AUC_{inf}와 C_{max}가 각각 52% 및 23% 감소할 것으로 예측되었다.

카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 또는 성요한초(St. John's wort; Hypericum perforatum) 등 강력한 CYP3A4유도제와 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

[히드록시프로필 β 사이클로덱스트린이 포함된 의약품]

애시미닙은 히드록시프로필 β 사이클로덱스트린이 첨가제로 포함된 의약품과 병용투여 시 생체이용률이 감소될 수 있다. 애시미닙 40mg 용량 당 총 8g의 히드록시프로필 β 사이클로덱스트린을 포함하는 이트라코나졸을 병용투여 후 건강한 시험대상자에서 애시미닙의 AUC_{inf}는 40.2% 감소하였다.

3) 애시미닙으로 인해 혈장 농도가 변할 수 있는 약물

[치료역이 좁은 CYP3A4 기질]

건강한 성인에서 이 약 40mg을 1일 2회로 CYP3A4 기질인 미다졸람과 병용투여시 미다졸람의 AUC_{inf} 및 C_{max}는 각각 28% 및 11% 증가하였다.

PBPK 모델에서 미다졸람과 애시미닙 80mg 1일 1회 병용투여로 미다졸람 AUC_{inf}와 C_{max}가 각각 24%, 17% 증가할 것으로 예측되었다.

펜타닐, 알펜타닐, 디히드로에르고타민, 에르고타민 등 치료역이 좁은 것으로 알려진 CYP3A4 기질과 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

[CYP2C9 기질]

건강한 성인에서 이 약 40mg을 1일 2회로 CYP2C9 기질인 와파린과 병용투여시 S 와파린의 AUC_{inf} 및 C_{max}는 각각 41% 및 8% 증가하였다.

PBPK 모델에서 S 와파린과 애시미닙 80mg 1일 1회 병용투여로 S 와파린의 AUC_{inf}와 C_{max}가 각각 52%, 4% 증가했다.

페니토인 또는 와파린 등 치료역이 좁은 것으로 알려진 CYP2C9 기질과 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. 이 약의 용량 조절은 요구되지 않는다.

4) QT 연장 약물

이 약과 베프리딜, 클로로퀸, 클래리트로마이신, 할로판트린, 할로페리돌, 메타돈, 목시플록사신, 피모짓 등 Torsades de Pointes를 유발하는 것으로 알려진 의약품을 병용투여하는 동안 주의를 기울여야 한다.

5) 음식과의 상호작용

애시미닙의 생체이용률은 음식 섭취 시 감소한다.

6. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임부

동물시험 결과에 근거하였을 때, 이 약은 임부에 투여하는 경우 태아에게 위해를 유발할 수 있다. 이 약에 대해 임부를 대상으로 수행한 적절하고 잘 통제된 시험은 없다.

임신한 랫드 및 토끼를 대상으로 한 동물 생식독성시험에서 기관형성기 동안 애시미닙을 경구투여한 결과 배자독성, 태자독성 및 최기형성을 유발하였다.

임부 및 가임여성에게 임신 중 이 약을 사용하거나 환자가 이 약을 복용하는 동안 임신을 하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위해성이 있음을 조언해야 한다.

2) 수유부

이 약 투여 후 애시미닙이 모유로 전달되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유 수유아 또는 모유 생성에 애시미닙이 미치는 영향에 대한 자료는 없다.

모유 수유아에서 중대한 약물이상반응 가능성으로 인해, 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안은 모유 수유를 권장하지 않는다.

3) 가임여성

(1) 임신검사: 이 약으로 치료를 시작하기 전에 가임여성의 임신 상태를 확인해야 한다.

(2) 피임: 성생활을 하는 가임여성은 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 1주 동안은 효과적인 피임법(임신율 1% 미만을 초래하는 방법)을 사용해야 한다.

(3) 수태능: 이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 랫드 수태능시험에서 애시미닙은 200mg/kg/day 용량에서 수컷의 정자 활동성과 정자 수에 대한 영향과 배자 치사에 대한 영향이 관찰되었으며, AUC 노출은 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 투여 환자에서 도달된 노출보다 각각 19배, 13배 높았다.

7. 소아 환자에 대한 투여

만18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령 환자에 대한 투여

ASCEMBL 임상시험에서 233명의 환자 중 44명(18.9%)이 만65세 이상의 환자였고, 6명(2.6%)은 만75세 이상의 환자였다. 만65세 이상 환자와 젊은 환자에서 이 약의 안전성 또는 유효성에 대한 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 만75세 이상의 환자에서 이 약의 안전성 또는 유효성에서의 차이를 평가하기에는 환자수가 불충분하였다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

Child Pugh 분류에 근거한 다양한 정도의 간장애를 보이는 암이 아닌 시험대상자를 대상으로 임상시험이 수행되었다. 애시미닙의 AUC_{inf}는 이 약 40mg 단회 경구투여 시 정상 간기능 시험대상자에 비해 경증, 중등증 및 중증 간장애 시험대상자에서 각각 22%, 3%, 66% 증가하였다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

정상 신기능(절대 사구체여과율(aGFR) ≥90mL/min) 시험대상자 6명 및 투석을 요하지 않는 중증 신장애 (GFR 15~<30mL/min) 시험대상자 8명을 포함한 임상시험이 수행되었다.

애시미닙 AUC_{inf}와 C_{max}는 이 약 40mg 단회 경구투여 시 정상 신기능을 가진 대상자에 비해 중증 신장애 환자에서 각각 56%, 8% 증가하였다.

집단 약동학 모델에서 애시미닙의 항정상태 AUC_{0-24h} 중앙값은 정상 신기능 시험대상자에 비해 경증~중등증 신장애 시험대상자에서 11.5% 증가한 것으로 나타났다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 경험은 제한적이다. 임상시험에서 이 약은 최대 280mg 1일 2회 용량으로 투여 되었으며 독성 증가에 대한 증거는 없었다. 과량 투여가 의심되는 경우 일반 지지 조치 및 대증 치료를 시작해야 한다.

12. 적용상의 주의

이 약은 통째로 삼켜야 하며 부수거나 으깨거나 씹지 않아야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 25℃ 이하 실온에서 보관한다.

2) 습기로부터 보호하기 위해 원래의 포장에 보관한다.

3) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

14. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

애시미닙은 경구용의 강력한 ABL/BCR ABL1 티로신 키나아제 억제제이다. 애시미닙은 ABL 미리스토일 포켓을 표적으로 하여 BCR ABL1 융합 단백질의 ABL1 키나아제 활성을 억제한다.

(2) 약력학(PD)

In vitro에서 애시미닙은 3 nM 미만의 평균 IC_{50} 값으로 ABL1의 티로신 키나아제 활성을 억제한다. 환자 유래 암세포에서 애시미닙은 BCR ABL1을 보유하는 세포의 증식을 특이적으로 억제하며 IC_{50} 값은 1~25 nM이다. 야생형의 BCR ABL1을 발현하는 세포에서 애시미닙의 평균 IC_{50}값은 0.61 ± 0.21 nM로 세포 성장을 억제한다.

만성 골수성 백혈병(CML)의 마우스 이종 이식 모델에서, 애시미닙은 야생형의 BCR ABL1을 포함하는 종양의 성장을 용량 의존적으로 억제했으며, 7.5mg/kg 1일 2회를 초과하는 용량에서 종양 퇴행이 관찰되었다.

[심장 전기생리학]

이 약의 투여는 노출 관련 QT간격 연장과 관련이 있다. 애시미닙 농도와 Fridericia 보정을 이용한 QT 간격의 베이스라인 대비 추정 최대 평균 변화(ΔQTcF) 사이의 상관관계를 10~280mg 1일 2회 및 80~200mg 1일 1회 범위 용량의 이 약을 투여받은 Ph+CML 또는 Ph+ALL 환자 239명을 대상으로 평가하였다. 이 약 40mg 1일 2회 용량의 경우 추정 평균 ΔQTcF는 3.35ms(90% CI 상한: 4.43ms) 였으며 80mg 1일 1회 용량의 경우는 3.64ms(90% CI 상한: 4.68ms)였다.

2) 약동학적 정보(PK)

(1) 흡수

애시미닙은 흡수가 빠르고, 용량과 상관없이 경구투여 후 2~3시간에 최고혈중농도에 도달한다. 이 약 80mg 1일 1회 및 40mg 1일 2회 투여 후 항정상태에서 C_{max}의 기하평균(geoCV%)은 각각 1781ng/ml(23%), 793ng/ml(49%)였다. AUC_{tau}의 기하평균(geoCV%)은 이 약 80mg 1일 1회 및 40mg 1일 2회 투여 후 각각 15112 ng*h/ml(28%), 5262 ng*h/ml(48%) 였다.

PBPK 모델에서 애시미닙의 흡수는 약 100%인 반면, 생체이용률은 약 73%인 것으로 예측되었다.

[음식의 영향]

음식 섭취는 애시미닙의 생체이용률을 감소시키며, 고지방식은 저지방식보다 애시미닙의 약동학에 더 큰 영향을 미친다. 애시미닙 AUC는 용량과 상관없이 공복 상태 대비 고지방식에서 62.3%, 저지방식에서 30% 감소한다.

(2) 분포

항정상태 애시미닙의 겉보기 분포용적은 집단 약동학 분석에 기초하여 111L 이다. 애시미닙은 주로 혈장에 분포하며, 용량과 상관없이 평균 혈액 대 혈장 비는 0.58이다. 애시미닙은 용량과 상관없이 97.3%가 사람 혈장 단백질에 결합한다.

(3) 대사

애시미닙은 주로 CYP3A4 매개 산화(36%), UGT2B7 및 UGT2B17 매개 글루쿠론화(각각 13.3%, 7.8%)를 통해 대사된다. PBPK 모델에서 유방암 내성 단백질(BCRP)을 통한 애시미닙 담즙분비가 총 전신 청소율의 31.1%를 차지하는 것으로 예측되었다. 애시미닙은 혈장 내 주요 순환 성분(투여 용량의 92.7%)이다.

(4) 배설

애시미닙은 주로 대변 배설을 통해 제거되며 신장 경로는 부 대사경로이다. ([14]C) 애시미닙의 80mg 단회 경구투여 후 건강한 시험대상자의 대변과 소변에서 애시미닙 투여량의 각각 80%, 11%가 회수되었다. 미변화 애시미닙의 대변 제거는 투여 용량의 56.7%를 차지한다.

집단 약동학 분석에 기초한 애시미닙의 경구 총 청소율(CL/F)은 6.31L/h이다. 애시미닙의 최종 제거 반감기(T1/2)는 7~15시간이다.

(5) 선형성/비선형성

항정상태에서 애시미닙의 노출(AUC 및 C_{max})은 1일 1회 또는 1일 2회로 투여한 10~200mg 용량 범위에서 용량 비례적 증가보다 약간 넘는 증가량을 보였다.

기하평균 축적비는 용량과 상관없이 약 2배였고, 40mg 1일 2회 용량에서 3일 이내에 항정상태에 도달하였다.

3) 임상시험 정보

다기관, 무작위 배정, 활성 대조 및 공개 제 3상 임상시험(ASCEMBL)에서 이전에 2가지 이상의 티로신 키나아제 억제제(TKI)로 치료를 받은 만성기의 필라델피아 염색체 양성 만성 골수성 백혈병(Ph+ CML CP) 성인 환자 치료에 대한 이 약의 임상적 유효성 및 안전성을 평가하였다.

이 시험에서 총 233명의 환자가 이 약 또는 보수티닙 투여군에 2:1 무작위배정되었으며 베이스라인의 주요 세포유전학적 반응(major cytogenetic response, MCyR) 상태에 따라 층화되어 이 약 40mg 1일 2회(N=157) 또는 보수티닙 500mg 1일 1회(N=76)를 투여 받았다. 환자들은 수용할 수 없는 독성 또는 치료 실패가 발생할 때까지 치료를 지속했다.

환자들의 연령 중앙값은 52세(범위: 19~83세)였고, 이 중 65세 이상은 18.9%, 75세 이상은 2.6%였다. 환자들은 백인(74.7%), 아시아인(14.2%) 및 흑인(4.3%) 이었다. 233명의 환자 중 80.7%와 18%가 각각 ECOG 전신 수행 상태 0 또는 1이었다. 이전에 2,3,4,5차 이상의 이전 TKI를 투여받았던 환자들은 각각 48.1%, 31.3%, 14.6% 및 6%였다. 치료 기간의 중앙값은 이 약 투여 환자는 67주(범위: 0.1~162주)였으며 보수티닙 투여 환자는 30주(범위: 1~149주)였다.

시험의 일차 평가변수는 국제 척도(Internationale Scale, IS)에 따른 BCR ABL1 비 ≤0.1%로 정의된 24주 시점에서의 주요 분자학적 반응(major molecular response rate, MMR) 비율이었다. 이차 평가변수는 24주 시점의 세포유전학적 반응(complete cytogenetic response, CCyR) 비율이며 이는 골수의 최소 20개 중기를 시험한 결과 필라델피아 양성 중기가 없는 것으로 정의한다.

ASCEMBL의 주요 유효성 결과는 표 2에 요약되어 있다.

표 2. 이전에 두 가지 이상의 티로신 키나아제 억제제를 투여받은 만성기 Ph+CML 환자에서의 유효성 결과

	셈블릭스 40mg 1일 2회	보수티닙 500mg 1일 1회	차이 (95% CI)	p 값
24주 MMR 비율(%) (95% CI)	N=157 25.5 (18.9, 33.0)	N=76 13.2 (6.5, 22.9)	12.2[1] (2.2, 22.3)	0.029[2]
24주 CCyR 비율(%) (95% CI)	N=103[3] 40.8 (31.2, 50.9)	N=62[3] 24.2 (14.2, 36.7)	17.3 (3.6, 31.0)	

[1] 베이스라인 주요 세포유전학적 반응률에 대해 보정 시

[2] 베이스라인 주요 세포유전학적 반응 상태로 층화한 Cochran Mantel Haenszel 양측 검정

[3] 베이스라인에서 CCyR을 보이지 않은 환자에 기초한 CCyR 분석

노출 반응 분석에 근거하여, 이 약 80mg 1일 1회 투여에 대한 24주에서 예측된 MMR 비율은 이 약 40mg 1일 2회 투여로 ASCEMBL에서 관찰된 24주 시점 MMR 비율과 유사하였다.

48주 시점의 MMR 비율은 이 약을 투여 받은 환자에서 29.3%(95% CI: 22.32, 37.08), 보수티닙을 투여 받은 환자에서 13.2%(95% CI: 6.49, 22.87)였다. 이 약을 투여 받았고 48주 시점에서 MMR을 유지하는 환자의 Kaplan Meier 추정 비율은 96.1%(95% CI: 85.4, 99) 였다.

ASCEMBL에서는 이 약을 투여받은 환자 12.7%와 보수티닙을 투여받은 환자의 13.2%에서 베이스라인 시점에 한 가지 이상의 BCR ABL1 돌연변이가 검출되었다. 이 약을 투여받은 환자의 24주 째 MMR은 베이스라인에서 BCR ABL1 돌연변이가 있는 환자의 35.3%, 돌연변이가 없는 환자의 24.8%에서 각각 관찰되었다. 보수티닙을 투여받은 환자의 24주 째 MMR은 베이스라인에서 BCR ABL1 돌연변이가 있는 환자의 25%, 돌연변이가 없는 환자의 11.1%에서 각각 관찰되었다. 3차, 4차, 5차 이상의 TKI 치료 차수의 치료에 무작위 배정된 환자에서 24주 째 MMR 비율은 이 약을 투여받은 환자에서 각각 29.3%, 25%, 16.1% 였고, 보수티닙을 투여받은 환자에서 20%, 13.8%, 0% 였다.

4) 비임상시험 정보

(1) 안전성약리

안전성약리시험에서 애시미닙은 최대 600mg/kg/day 용량에서 랫드의 중추신경계 및 호흡기계에 영향을 미치지 않았다. 생체외시험에서 hERG 채널 억제에 대한 애시미닙의 IC_{50}는 11.4 μM(임상권장용량40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 용량 투여 시 애시미닙 C_{max} 대비 각각 최소 200배, 100배에 해당)이었다. 개를 대상으로 한 생체내 심장 안전성 시험에서 중등도의 심혈관 영향(심박수 증가, 수축기압 감소, 평균 동맥압 감소, 동맥 맥박압 감소)이 관찰되었다. 개에서 애시미닙을 6.3 μM(임상권장용량 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 용량 투여 시 애시미닙 C_{max} 대비 각각 100배, 60배에 해당)까지 노출 시 QTc 연장은 관찰되지 않았다.

(2) 반복투여독성

반복투여독성시험에서 애시미닙의 표적 기관은 췌장, 간, 조혈계, 부신 및 위장관이었다.

개에서 췌장 영향(혈청 아밀라아제 및 리파아제 증가, 선방세포 병변)이 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 투여 환자에서 도달된 수치 미만의 AUC 노출에서 발생했고, 나타난 증상은 회복되는 경향이 관찰되었다.

간 효소 및/또는 빌리루빈의 상승이 랫드, 개 및 원숭이에서 관찰되었다. 조직병리학적 간 변화(중심소엽 간세포 비대, 약간의 담도 증식, 개별 간세포 괴사 증가 및 광범위 간세포 비대)가 랫드 및 원숭이에서 관찰되었다. 이러한 변화가 발생한 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도와 같거나(랫드) 그보다 8~18배(개 및 원숭이) 더 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이었다.

조혈계에 대한 영향(적혈구 질량 감소, 비장 또는 골수 색소 증가, 망상적혈구 증가)은 모든 종에서 경미한 재생성 혈관 외 용혈성 빈혈으로 일치했다. 이러한 변화가 발생한 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도와 같거나(랫드) 그보다 8~14배(개 및 원숭이) 더 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이었다.

랫드의 십이지장에서는 600mg/kg/day 용량에서 점막 비대/증식(잦은 융모 연장과 함께 점막 두께의 증가)의 미세한 변화가 나타났는데, 이러한 변화가 발생된 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도보다 각각 30배 또는 22배 이상 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이었다.

최소한의 또는 약간의 부신 비대 및 경증~중등도의 다발층에서의 공포형성 감소가 나타났고, 이러한 변화가 발생된 AUC 노출값은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 투여 환자에서의 노출도와 같거나(원숭이) 그보다 13~19배(랫드) 높았다. 이러한 변화는 완전히 가역적이었다.

(3) 발암성 및 유전독성

애시미닙은 박테리아 복귀돌연변이 시험, 사람 말초혈액 림프구를 이용한 염색체 이상 시험 및 생체 내 설치류 소핵 시험에서 유전독성이 없었다. 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(4) 생식발생독성

배태자 발생시험에서 임신한 동물의 기관형성기 동안 랫드와 토끼에 경구투여하였다.

랫드에서 애시미닙 600mg/kg/day는 모체 동물에게 내약성이 없어 조기 종료되었다. 150mg/kg/day 이하 용량에서는 애시미닙과 관련된 배태자 사망은 없었다. 25mg/kg/day 및 150mg/kg/day에서 태자 체중은 용량에 따라 증가되었다. 주로 150mg/kg/day에서 발생 정도를 나타내는 태자의 요로 및 골격(두개골, 척추, 늑골)에서의 변화가 관찰되었고, 기형률(전신부종 및 심장 기형) 증가 및 일부 내장 변이도 관찰되었다. 모체와 태자의 무독성량(NOAEL)은 각각 150mg/kg/day, 25mg/kg/day였다. 태자 무독성량에서의 AUC는 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 용량에서 각 환자에게서의 노출도와 같거나 그 이하였다.

토끼의 경우, 300mg/kg/day는 모체 동물의 이화을 유발하여 조기 종료되었다. 배태자 사망을 나타내는 재흡수 발생률 증가 및 최기형성을 나타내는 심장기형의 낮은 발생률이 50mg/kg/day에서 관찰되었다. 태자의 성장에는 영향이 없었다. 모체 무독성량은 50mg/kg/day였으며 태자 무독성량은 15mg/kg/day였다. 태자 무독성량 15mg/kg/day에서 AUC 노출은 40mg 1일 2회 또는 80mg 1일 1회 용량에서 각 환자에게서의 노출도와 같거나 그 이하였다.

(5) 광독성

마우스에서 애시미닙은 200mg/kg/day부터 용량 의존적인 광독성을 보였다. 무독성량인 60mg/kg/day에서 혈장 내 C_{max}은 40mg 1일 2회, 80mg 1일 1회 투여 환자보다 각각 15배, 6배 더 높았다.

[저장방법] 기밀용기, 습기를 피하여 25℃ 이하 보관

[포장단위] 60 정/상자(10정/PTPX6)

※ 최종개정년월일 : 2022년 6월 9일

※ 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

2244228 KR