Blank Space

Glue Point

ART025161P

Product (INN)
엔잘루타® 연질캡슐 40mg
[엔잘루타미드]
ENZALUTA Soft Capsule 40mg
[Enzalutamide]

Product (INN)

엔잘루타® 연질캡슐 **40mg**
[엔잘루타미드]
ENZALUTA Soft Capsule **40mg**
[Enzalutamide]

ART025161P

Glue Point

Blank Space

엔잘루타® 연질캡슐 40mg

[엔잘루타미드]

ENZALUTA Soft Capsule **40mg**(Enzalutamide)

전문의약품
분류번호 421

【원료약품 및 그 분량】 이 약 1캡슐 중,

- · 유효성분 : 엔잘루타미드(별규) ························· 40mg
- · 첨가제(동물유래성분) : 젤라틴(돼지, 돈피)
- · 기타 첨가제 : 글리세롤, 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔, 산화티탄, 소르비톨소르비탄용액, 카프릴로카프로일마크로골글리세리드

【성 상】

무색 내지 미황색의 투명한 액체가 든 흰색 내지 미백색의 불투명한 장방형의 연질캡슐

【효능 · 효과】

1. 무증상 또는 경미한 증상의 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
2. 이전에 도세탁셀로 치료받았던 전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
3. 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 환자의 치료
4. 호르몬 반응성 전이성 전립선암(mHSPC) 환자의 치료에 안드로겐 차단요법(ADT)과 병용
5. 생화학적으로 재발한(BCR) 고위험 호르몬 반응성 비전이성 전립선암(nmHSPC) 환자의 치료

【용법 · 용량】

이 약의 권장량은 1일 1회 160mg (40mg 4캡슐) 이다. 이 약은 식사와 상관없이 복용할 수 있다. 씹거나 녹이거나, 캡슐을 열지 말고 충분한 양의 물과 함께 통째로 삼켜서 복용한다. 이 약은 매일 거의 일정한 시기에 복용하여야 한다.

만일 이 약의 복용을 잊어버렸을 경우, 기억났을 때 최대한 빨리 복용하여야 한다. 이 약의 복용을 하루동안 잊어버렸을 경우엔 다음날 이 약의 일일 투여용량으로 복용을 재개한다. 1일 처방용량보다 많은 양을 복용하지 않도록 한다.

Grade 3 이상의 독성이 나타나거나 견딜 수 없을 정도의 이상반응을 나타낸 환자는 1주일 혹은 증상이 Grade 2 이하로 개선될 때까지 이 약의 복용을 중지하고, 개선이 확인될 경우 동일한 용량 혹은 120mg나 80mg로 감량하여 복용을 재개한다.

이 약을 복용하는 거세저항성 전립선암 및 호르몬 반응성 전이성 전립선암 환자는 안드로겐 차단요법을 병용한다.

생화학적으로 재발한 고위험 호르몬 반응성 비전이성 전립선암 환자는 이 약과 함께 안드로겐 차단요법으로 치료하거나 이 약 단독으로 치료할 수 있다. 이 약 단독 또는 안드로겐 차단요법과 병용하여 치료받는 환자는 36주의 치료 후에 전립선 특이 항원(PSA)이 미검출 수치에 도달했다면(0.2 ng/mL 미만) 치료를 일시 중단할 수 있다. 이전에 근치적 전립선 절제술을 받은 환자에서 PSA가 2.0 ng/mL 이상으로 증가하거나 이전에 근치적 방사선치료를 받은 환자에서 PSA가 5.0 ng/mL 이상으로 증가할 때는 치료를 재개해야 한다.

강력한 CYP2C8 저해제와의 병용투여

강력한 CYP2C8 저해제와의 병용투여는 가능한 피해야 한다. 강력한 CYP2C8 저해제와 반드시 병용해야 한다면 이 약의 1일 용량을 80mg으로 줄인다. 강력한 CYP2C8 저해제와의 병용을 중지하면, 이 약의 투여량을 강력한 CYP2C8 저해제의 투여 이전으로 되돌려야 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고

1) 발작: 이 약의 투여는 발작의 발생과 연관이 있는 것으로 알려져 있다. 이 약 투여 중 발작이 발생한 경우 영구적으로 복용을 중단하여야 한다.
2) 가역적 후뇌 병증 증후군 (PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome): 이 약을 투여 받은 환자들에게서 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)이 드물게 보고되었다. PRES는 가역적인 희귀 신경질환으로서 고혈압의 동반 여부와 관계없이 발작, 두통, 착란, 실명, 기타 시각 및 신경 장애 등 빠르게 진행되는 증상들과 함께 나타날 수 있다. PRES의 진단에는 뇌 영상, 가급적 자기공명 영상(MRI)에 의한 확진이 필요하다. PRES가 진행된 환자들에게는 이 약의 투여 중지가 권장된다.
3) 과민반응: 얼굴 부종, 혀 부종, 입술 부종, 인두 부종, 발진 등을 비롯한 증상들에 의해 발현되는 과민 반응이 이 약을 복용한 환자들에서 관찰되었다. 과민 증상을 보이는 환자들은 이 약의 사용을 중단하고 즉시 병원 치료를 받아야 한다.
4) 제품 크기와 관련된 연하 곤란: 제품 크기로 인한 질식 보고를 포함하여 이 약을 삼키는 데 어려움을 겪는 환자가 보고되었다. 삼키기 어려움은 대부분 캡슐 제형에서 보고되었다. 환자는 충분한 양의 물과 함께 캡슐을 통째로 삼켜야한다.

2. 다음의 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 혹은 이 약에 포함된 첨가제 성분에 대하여 과민 반응을 나타내는 환자
2) 임신 중이거나 임신할 가능성이 있는 여성 혹은 수유부

3. 다음의 환자에는 신중히 투여할 것

1) 이 약은 일부 의약품과의 상호작용이 관찰되었기 때문에, 다음의 환자들에게 투여 시 주의를 기울여야 한다.
   - 강력한 CYP2C8 저해제를 복용하는 환자('용법용량' 참고)
   - P-gp 기질인 의약품을 복용하는 환자('6. 상호작용' 참고)

4. 이상반응

1) 안드로겐 차단요법 (LHRH 요법 또는 양측 고환 절제술)에서 진행된 거세 저항성 전립선 암 환자를 대상으로 6 건의 무작위 배정, 대조 임상시험을 진행했다. 4 건의 연구는 위약 대조 시험이었고, 2건의 연구는 비칼루타마이드를 대조군으로 한 시험이었다. AFFIRM, PREVAIL, Asian PREVAIL 및 PROSPER 연구에서 환자는 이 약 160mg 또는 위약을 1일 1 회 경구 투여받았다. TERRAIN 및 STRIVE 연구에서 환자는 이 약160mg 또는 비칼루타마이드 50mg을 1일 1회 경구 투여받았다. 안드로겐 차단요법 중인 mHSPC 환자를 대상으로 무작위 배정, 대조 임상시험도 수행되었다(ARCHES). ARCHES 연구에 참여한 환자는 이 약 160mg 또는 위약을 1일 1 회 경구 투여받았다. 모든 환자는 안드로겐 차단요법을 지속했다.
   이전에 치료 목적으로 근치적 전립선 절제술이나 방사선치료(근접치료 포함) 또는 두 가지 모두를 결정적 치료로 받은 생화학적으로 재발한 고위험 환자를 대상으로 무작위배정 대조 임상시험이 수행되었다(EMBARK). 이 EMBARK 연구에서 환자는 이 약 160mg의 1일 1회 투여와 안드로겐 차단요법(LHRH 유사체)을 병용하거나, 이 약 160mg을 1일 1회 공개 단독투여 또는 위약과 함께 안드로겐 차단요법(LHRH 유사체)을 투여받았다. 36주에 PSA 수치가 미검출(0.2 ng/mL 미만)된 환자는 37주에 치료를 중단했다. 이전에 전립선 절제술을 받은 환자에서 PSA 수치가 2.0 ng/mL 이상이거나 이전에 전립선 절제술을 받지 않은 환자에서 PSA 수치가 5.0 ng/mL 이상으로 증가했을 때 치료를 재개했다. 36주에 PSA 수치가 검출된(0.2 ng/mL 이상) 환자는 영구치료중단 기준을 충족할 때까지 중단없이 치료를 지속했다.
   임상시험에서 이 약 치료군 환자에게서 나타나는 가장 흔한 이상반응 (≥10 %)은 발생률 순으로 피로, 안면 홍조, 오심, 식욕 감소, 고혈압, 설사, 낙상, 골절 및 무력증이었다. 다른 주요한 이상반응으로는 심근 허혈 및 발작이 있었다.
2) 각 기관계에 대해 발생빈도 별로 나열된 임상시험(이 약 단독요법 및 안드로겐 차단요법과 병용 포함) 및 시판 후 조사에서 나타난 이상반응은 아래와 같다.

<표 1: 이상반응>

	매우 흔하게 (≥ 1/10)	흔하게 (≥ 1/100 이고< 1/10)	흔하지 않게 (≥ 1/1,000 이고 < 1/100)	빈도 불명 (이용 가능한 자료를 통해 평가할 수 없음)[9]
혈액 림프계			중성구감소증	
면역계				얼굴 부종[2] 혀 부종[3] 입술 부종[4] 인두 부종
심혈관계		심근 허혈[1]		
전신	무력증/피로			
대사 및 영양 장애	식욕 감소			
정신신경계		불안	환각	
신경계		두통 인지 장애[6] 미각 이상 하지불안 증후군	발작[7]	가역적 후뇌 병증 증후군 (PRES)
혈관계	안면 홍조 고혈압			
소화기계				연하 곤란[10], 설사, 오심, 구토
피부 및 피하조직		피부 건조증 가려움증		발진 중증 피부 반응[8]
생식기계 및 유방 이상		여성형 유방, 유두 통증[11], 유방 압통[11]		
상해, 중독 및 합병증	낙상 골절[5]			

[1] 좁은 범위의 SMQ에 따라 평가할 때, '심근경색' 과 '기타 허혈성 심장병'은 위약 대조 무작위 배정 3상 연구에서 최소 2명 이상에서 나타났고 다음의 용어를 포함한다: 협심증, 관상동맥 질환, 심근경색증, 급성 심근경색증, 급성 관상동맥증후군, 불안정협심증, 심근 허혈, 관상동맥경화증

[2] 얼굴 부종과 얼굴 종창을 포함한다.

[3] 혀 부종과 혀 종창을 포함한다.

[4] 입술 부종과 입술 종창을 포함한다.

[5] 우선순위용어로서 뼈의 '골절'을 모두 포함한다.

[6] 기억상실증, 기억이상, 인지장애, 주의력 장애를 포함한다.

[7] 좁은 범위의 SMQ에 따라 평가할 때 '발작'은 경련, 대발작, 복합 부분 발작, 부분 발작, 뇌전증 중첩증을 포함한다. 사망을 초래한 합병증에서의 드문 발작을 포함한다.

[8] '중증 피부 이상반응'의 좁은 범위의 SMQ로 평가됨. 시판 후 사례로서, 급성 전신 피진성 농포증, 수포성 피부염, 전신 탈락 피부염, 호산구증 및 전신 증상을 동반 한 약물 반응, 다형 홍반, 탈락성 발진, 스티븐스-존슨 증후군 (SJS), 독성 표피 괴사 용해 (TEN) 및 독성 피부 발진이 보고되었다.

[9] 발생빈도를 알 수 없는 이상반응은 이 약의 시판 후 조사에서 나타났다. 이러한 이상반응은 불확실한 규모의 환자에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 약물 노출과의 관계를 규명하거나 신뢰할 수 있는 빈도를 예측하는 것이 가능하지 않을 수 있다.

[10] 이 약의 제품 크기로 인해 연하 곤란이 보고되었다(1. 경고 항 참조).

[11] 이 약 단독 요법으로 치료받은 임상 연구 환자군의 결과를 기반으로 확인된 이상 반응

3) 발작: 여러 건의 통제된 임상시험 결과, 이 약을 1일 1회160mg 투여받은 환자 중 0.6%, 위약을 투여 받은 환자 중 0.1%, 비칼루타마이드를 투여 받은 환자 중 0.3% 에서 발작을 경험하였다. 이 약을 투여 받고 발작을 경험한 환자 중 한 명은 사망을 초래하는 합병증을 경험하였다. 발작을 이미 경험하였거나 발작에 대한 다른 위험 요인을 지닌 환자는 해당 통제된 임상시험에서 제외되었다.
   발작의 위험 요인이 있는 환자들을 대상으로 발작 발생률을 평가한 단일군 UPWARD 시험에서는 등록된 환자들 중 1.7%가 발작 병력이 있었으며, 이 약 치료를 받은 환자 366명 중 8명(2.2%)이 발작을 경험하였다. 치료기간의 중앙값은 9.3개월이었다.
4) 이 약을 투여받은 환자들에게서 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)이 드물게 보고되었다. PRES가 진행된 환자들에게는 이 약의 투여 중지가 권장된다.
5) 남성의 여성형 유방: EMBARK 연구에 등록된 생화학적으로 재발한 고위험 환자에서 남성의 여성형 유방(모든 등급)은 이 약과 안드로겐 차단요법(ADT; LHRH 유사체로 한정)을 병용하는 환자 353명 중 29명(8.2%)에서 관찰되었고, 단독요법으로 이 약 투여 받은 환자 354명 중 159명(44.9%)에서 관찰되었으며, 위약과 ADT를 병용하는 환자 354명 중 32명(9%)에서 관찰되었다. 3등급 이상의 남성의 여성형 유방은 이 약과 ADT를 병용하거나 위약과 ADT를 병용하는 환자에서 관찰되지 않았으며 단독요법으로 이 약을 투여받는 환자 3명(0.8%)에서 관찰되었다.
6) 유두 통증: EMBARK 연구에 등록된 생화학적으로 재발한 고위험 환자에서 유두 통증(모든 등급)은 이 약을 단독 요법으로 치료한 354명 중 54명(15.3%)에서 관찰되었다(매우 흔하게). 또한 이 약과 ADT를 병용한 353명 중 11명(3.1%)과 위약과 ADT를 병용한 354명 중 4명(1.1%)에서도 관찰되었다. 이 약과 ADT 병용 요법, 이 약 단독 요법, 위약과 ADT를 병용한 환자에서 3등급 이상의 유두 통증은 관찰되지 않았다.
7) 유방 압통: EMBARK 연구에 등록된 생화학적으로 재발한 고위험 환자에서 유방 압통(모든 등급)은 이 약을 단독 요법으로 치료한 354명 중 51명(14.4%)에서 관찰되었다(매우 흔하게). 또한 이 약과 ADT를 병용한 353명 중 5명(1.4%)과 위약과 ADT를 병용한 354명 중 4명(1.1%)에서도 관찰되었다. 이 약과 ADT 병용 요법, 이 약 단독 요법, 위약과 ADT를 병용한 환자에서 3등급 이상의 유방 압통은 관찰되지 않았다.
8) 허혈성 심장병: 6건의 무작위배정, 대조군 임상시험의 통합된 자료에서 허혈성 심장병은 위약군 환자 대비 엔잘루타마이드를 받은 치료군 환자에서 더 흔하게 발생하였다(2% 대 3.5%). 3~4등급의 허혈성 사건은 위약군의 1.1% 발생 대비 엔잘루타마이드 치료군에서는 1.7%의 환자에서 발생하였다. 허혈성 심장병으로 사망에 이른 환자는 위약군의 0.1% 대비 엔잘루타마이드 치료군에서는 0.4%였다.
   EMBARK 연구에서 허혈성 심장병은 엔잘루타마이드+ADT 치료군에서 5.4%, 엔잘루타마이드 단독 투여군에서는 9%의 환자에서 발생하였다.
9) 낙상 및 골절: 6건의 무작위배정, 대조군 임상시험의 통합된 자료에서 낙상은 위약을 투여받은 환자의 5.1%에서 발생 대비 엔잘루타마이드를 투여받은 환자의 11.5%에서 발생하였다. 낙상은 의식상실이나 발작과 관련있지 않았다. 골절은 엔잘루타마이드를 투여받은 환자의 12.3%, 위약 투여 환자의 5.8%에서 발생하였다. 3~4등급의 골절은 엔잘루타마이드를 투여받은 환자의 3.3%, 위약 투여 환자의 1.8%에서 발생하였다.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 779명(무증상 혹은 경증의 전이성 거세저항성 전립선암(N=442), 이전에 도세탁셀로 치료 받았던 전이성 거세저항성 전립선암(N=333), 고위험 비전이성 거세저항성 전립선암 (N=4)) 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 29.65%(231/779명, 470건)로 보고되었다.

이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 2.82%(22/779명, 22 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 13.86%(108/779명, 151건)
흔하게 (≥1%이고 <10%)	대사 및 영양 장애	-	식욕 감소
	각종 위장관계 장애	-	변비
	각종 신경계 장애	-	어지러움
흔하지 않게 (≥0.1% 이고 <1%)	각종 신경계 장애	발작, 말초 신경 병증	지각 이상, 기면, 말초 신경 병증, 미각 소실
	각종 심장 장애	심장막 삼출, 울혈성 심부전	울혈성 심부전, 두근거림, 심장막 삼출
	각종 위장관 장애	오심	소화 불량, 복통, 복부 불편감, 비정상 대변, 상복부 통증, 설통, 위장관 통증, 입 건조, 잇몸 통증
	각종 정신 장애	-	불면, 수면 장애, 정동 장애
	각종 혈관 장애	고혈압	홍조
	귀 및 미로 장애	-	이명
	근골격 및 결합 조직 장애	근육쇠약, 요추 척추관 협착	등허리 통증, 관절통, 근육 쇠약, 사지 통증, 옆구리 통증, 경부 통증, 근골격계 통증, 근육연축, 요추 척추관 협착
	대사 및 영양 장애	고칼륨 혈증	섭식 저하, 고지혈증, 고칼륨 혈증
	생식계 및 유방 장애	-	유방 통증
	손상, 중독 및 시술 합병증	척추 압박 골절	-
	신장 및 요로장애	-	혈뇨, 배뇨 곤란
	양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 용종포함)	악성 신생물 진행	악성 신생물 진행
	임상 검사	혈소판 수 감소	전립선 특이 항원 증가, 간 기능 시험 이상, 알라닌 아미노 전이효소 증가, 혈당 증가, 혈소판 수 감소
	전신 장애 및 투여 부위 병태	사망	말초 부종, 발열, 흉통, 사망, 열감, 이상한 느낌
	피부 및 피하 조직 장애	-	다한증, 두드러기, 손발톱 변색, 손발톱 탈락, 탈모증, 피부염
	혈액 및 림프계 장애	-	빈혈
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	호흡 곤란, 비출혈, 비폐색, 습성 기침

5. 일반적 주의

1) 신장애 환자: 신장애 환자들(30mL/min ≤ 크레아티닌 클리어런스 [CrCL] ≤ 89mL/min)에서 용량의 조절은 필요하지 않다. 임상시험에 등록된 건강한 남성 자원자 59명과 전이성 거세저항성 전립선암 환자 926명의 데이터를 가지고 집단 약동학 분석(기존 신장 기능을 기준으로 한 분석)이 실시되었다. 신장애의 정도에 따라 분류했을 때, 신장 기능이 정상인 환자 512명(CrCL ≥ 90mL/min), 경증의 신장애 환자 332명(CrCL 60 ~ < 90mL/min), 중등도의 신장애 환자 88명(CrCL 30 ~ < 60mL/min), 중증의 신장애 환자는 1명(CrCL < 30mL/min)이었다. 경증 및 중등도의 신장애(CrCL 30 ~ < 90mL/min)가 있는 환자들에서 이 약의 겉보기 청소율은 신장 기능이 정상인 환자 및 자원자들과 비교해 비슷하였다. 중증 신장애 또는 말기 신장 질환이 이 약의 약동학적 특성에 미치는 잠재적 영향은 임상 및 약동학 데이터를 확보할 수 있는 환자가 오직 한 명뿐이기 때문에 확인할 수 없다.
2) 간장애 환자: 경증, 중등도 및 중증의 간장애 환자(Child-Pugh Class A, B 또는 C 각각)들에게 초기 용량 조절은 필요하지 않다. 간장애와 관련한 연구에서 정상적인 간기능을 가진 건강한 피험자를 대조군으로 하여 경증(Child-Pugh Class A), 중등도(Child-Pugh Class B) 또는 중증(Child-Pugh Class C)의 간장애 환자에서 이 약과 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 모든 전신 노출을 비교하였다. 이 약과 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC의 합은 경증, 중등도 및 중증의 간장애 지원자와 정상적인 간기능을 가진 지원자에서 비슷하게 나타났다.
3) 이차 원발성 암: 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 이차 원발성 암 사례가 보고되었다. 3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자에서 가장 빈번하게 보고되고 위약군에 비해 발생 빈도가 높았던 사례는 방광암(0.3%), 대장 선암종 (0.2%), 이행 세포 암종 (0.2%), 악성 흑색종(0.2%)이다. 이 약의 치료기간 동안 위장관 출혈 및 육안 혈뇨의 징후나 배뇨 곤란, 절박뇨와 같은 다른 증상이 나타나면 신속히 진료를 받도록 환자에게 조언해야 한다.
4) 운전 및 기계 조작: 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향을 조사한 연구는 없었다. 그러나 이 약과 연관성이 있는 일부 이상반응들(발작, 기억상실증, 피로, 기억 손상, 인지기능 장애 및 주의력 장애)은 환자들의 운전 또는 기계 조작 능력에 영향을 미칠 수 있다.
5) 인종: 통제된 임상 시험에 참여한 대부분의 환자는 백인(75% 초과) 이었다. 전립선 암을 가지고 있는 일본인 과 중국인 환자를 대상으로 한 약물동력학시험에 따르면, 인종 사이에 임상적으로 유의미한 차이는 없었다. 다른 인종에서 이 약의 잠재적인 약물동력학 차이를 평가할 수 있는 충분한 자료는 없다.

6. 상호작용

1) CYP2C8 저해제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서 이 약의 단회 경구 용량 160mg이 단독으로 투여 되거나 겜피브로질(강력한 CYP2C8 저해제)의 반복 투여 후에 투여 되었다. 겜피브로질의 사용으로 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC0-inf가 2.2배 증가하였으며 Cmax에는 최소한의 영향만 있었다. 가능한 이 약과 강력한 CYP2C8 저해제의 병용투여는 피하여야 한다.
2) CYP3A4 저해제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서 이 약의 단회 경구 용량 160mg이 단독으로 투여 되거나 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 저해제)의 반복 투여 후에 투여되었다. 이트라코나졸의 사용으로 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC0-inf가 1.3배 증가하였으며 Cmax에는 아무런 영향이 없었다. 이 약은 CYP3A4 저해제와 병용 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다.
3) CYP2C8및 CYP3A4 유도제: 건강한 피험자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서, 이 약 160mg을 리팜핀(중등도의 CYP2C8 유도제이자 강력한 CYP3A4 유도제)의 반복 경구투여 이후에 투여하거나, 혹은 단독으로 경구투여 하였다. 리팜핀은 이 약과 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC0-inf를 37% 감소시켰지만 Cmax에는 영향이 없었다. 이 약은 CYP2C8및 CYP3A4 유도제와 병용 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다.
4) 다른 약물들에 대한 이 약의 영향: 이 약은 사람에게 CYP3A4의 강력한 유도제이며 CYP2C9 및 CYP2C19의 중등도 유도제이다. 정상 상태에서 이 약은 미다졸람(CYP3A4의 기질), 와파린(CYP2C9의 기질) 및 오메프라졸(CYP2C19의 기질)의 혈중 노출을 감소시킨다. 이 약은 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물들의 노출을 감소시킬 수 있기 때문에 병용투여는 피해야 한다. CYP2C9에 의해 대사되는 항응고제(와파린 또는 아세노쿠마롤)와의 병용 투여가 불가피하다면, 추가적인 국제표준화비율(International Normalized Ratio) 모니터링을 실시하여야 한다.
   - CYP3A4로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: 알펜타닐, 시클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 피모짓, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크로리무스
   - CYP2C9로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: 페니토인, 와파린
   - CYP2C19로 대사되는 치료 영역이 좁은 약물: S-메페니토인

   전이성 거세저항성 전립선암 환자를 대상으로 한 임상시험에서 이 약은 정맥 주사한 도세탁셀의 PK에 임상적으로 관련된 영향이 없었다(CYP3A4 기질).
   영향을 받을 수 있는 의약품들은 아래 열거한 것들을 포함하되 이에 국한되지 않는다:
   - 진통제 (예: 펜타닐, 트라마돌)
   - 항생제 (예: 클래리트로마이신, 독시사이클린)
   - 항암제 (예: 카바지탁셀)
   - 항전간제 (예: 카르바마제핀, 클로나제팜, 페니토인, 프리미돈, 발프로산)
   - 항정신병약 (예: 할로페리돌)
   - 항혈전제 (예: 아세노쿠마롤, 와파린, 클로피도그렐)
   - 베타 차단제 (예: 비소프롤롤, 프로프라놀롤)
   - 칼슘 채널 차단제 (예: 딜티아젬, 펠로디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 베라파밀)
   - 강심 배당체 (예: 디곡신)
   - 코르티코스테로이드 (예: 덱사메타손, 프레드니솔론)
   - HIV 항바이러스제 (예: 인디나빌, 리토나비르)
   - 수면진정제 (예: 디아제팜, 미다졸람, 졸피뎀)
   - 면역억제제 (예: 타크로리무스)
   - 양성자 펌프 억제제 (예: 오메프라졸)
   - CYP3A4에 의해 대사되는 스타틴 (예: 아토르바스타틴, 심바스타틴)
   - 갑상선제제 (예: 레보티록신)

   몇 가지 유도 효과가 더 일찍 뚜렷하게 나타날 수 있겠지만, 이 약의 완전한 유도 잠재력은 이 약이 항정상태의 혈장 농도에 도달하는 시점인 치료 시작 후 대략 1개월이 경과할 때까지 나타나지 않을 수 있다. CYP2B6, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A4 또는 UGT1A1의 기질인 의약품을 복용하고 있는 환자들에 대해서는 이 약 치료 시작 후 첫 한 달 동안 약리 효과의 손실 가능성(혹은 활성 대사산물이 형성되는 경우 효과의 증가 여부)을 평가해야 하며, 적절하게 투여 용량을 조절하여야 한다. 이 약의 긴 반감기(5.8일, '12. 전문가를 위한 정보' 참조)를 감안하면, 효소에 대한 효과는 이 약 중단 후 1개월 이상 지속될 수 있다. 이 약의 치료를 중단할 때, 병용 약품의 점진적 감량이 필요할 수 있다.
5) CYP1A2 및 CYP2C8의 기질: 이 약은 카페인(CYP1A2의 기질) 및 피오글리타존(CYP2C8의 기질)의 혈중 농도에 임상적으로 의미 있는 변화를 일으키지 않았다. 피오글리타존의 AUC가 20% 증가한 반면, Cmax는 18% 감소하였다. 카페인의 AUC와 Cmax는 각각 11%와 4%만큼 감소하였다. CYP1A2 또는 CYP2C8 기질이 이 약과 병용 투여될 때는 용량 조절이 필요하지 않다.
6) P-gp 기질: In vitro 데이터에 따르면, 이 약은 유출 운반체 P-gp의 억제제일 수도 있다. 전립선암 환자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서, probe P-gp 기질 디곡신이 이 약 투여 전과 이 약과 병용하여(이 약 160mg을 1일 1회 최소 55일 동안 복용 후 병용투여) 각 1회 경구 투여되었다. 항정 상태에서 P-gp에 대한 이 약의 경미한 억제 효과가 관찰되었다. 디곡신의 AUC와 Cmax는 각각 33%와 17% 증가했다. P-gp에 대한 기질로서 치료범위가 좁은 의약품들(예: 콜키신, 다비가트란 에텍실레이트, 디곡신)은 이 약과 병용 투여 시 주의해서 사용해야 하며 최적의 혈장 농도를 유지하기 위해 용량 조절이 필요할 수 있다.
7) BCRP 기질: In vitro 데이터에 따르면 BCRP의 억제를 배제할 수 없다. 전립선암 환자를 대상으로 한 약물상호작용 시험에서, probe BCRP 기질 로수바스타틴이 이 약 투여 전과 이 약과 병용(이 약 160mg을 1일 1회 최소 55일 동안 복용 후 병용투여)하여 각 1회 경구 투여되었다. 항정 상태에서 로수바스타틴에 대한 노출에 임상적으로 의미 있는 변화를 일으키지 않았다. 로수바스타틴의 AUC는 14% 감소한 반면 Cmax는 6% 증가했다. BCRP 기질을 이 약과 병용투여하는 경우 용량 조절이 필요하지 않다.
8) MRP2, OAT3 및 OCT1 기질: in vitro 데이터에 의거하면, (내장에서) MRP2의 억제와 (전신에서) 유기 음이온 운반체 3(OAT3) 및 유기 양이온 운반체 1(OCT1)의 억제는 배제할 수 없다. 이론적으로는 이들 운반체의 유도도 가능하며, 그 실제 효과는 현재 알려진 바 없다.
9) 고지방 식사: 건강한 피험자에게 고지방 식사 후 또는 공복 상태에서 이 약 160mg 용량을 경구로 단회 투여하였을 때 이 약 또는 이 약의 대사체인 N-데스메틸 엔잘루타마이드의 AUC는 고지방 식사 여부와 관련이 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부: 이 약은 복용 시 태아에 유해하거나 유산을 초래할 가능성이 있다. 이 약은 여성에게 투여하지 않는다. 동물 시험에서 기관 형성(organogenesis) 시기 동안 임신 중인 마우스를 대상으로 이 약을 경구 투여했을 때 사람에 대한 투여 용량보다 낮은 용량에서 발달 장애가 발생하였다.
2) 수유부: 이 약은 여성에게 투여하지 않는다. 이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 이 약 및 그 약의 대사체는 랫드의 모유를 통해 배출된다. 수유부에게는 이 약을 사용하지 않는다. 수유 중인 랫드의 모유에는 이 약 및 그 대사산물이 존재하였다.
3) 생식
   ① 남성 피임: 동물 생식 연구의 결과에 따라 가임 여성 파트너가 있는 남성 환자들에게 이 약의 치료기간과 최종 투약 후 3개월 동안 효과적인 피임법을 사용하여 피임해야 한다.
   ② 남성 불임: 동물 연구에 따르면, 이 약은 남성의 수태능을 손상시킬 수 있다

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

고령자에서 용량 조절은 필요하지 않다. 통제된 임상 시험에서 이 약을 투여 받은 5,110명의 환자 중, 3,998명(78%)는 65세 이상이었으며, 1,703명(33%)는 75세 이상이었다. 이러한 환자들과 젊은 환자들 사이에 전반적인 안전성과 유효성의 차이는 확인되지 않았다.

10. 과량 투여시의 처치

과량 투여시, 이 약의 치료를 중단하고 이 약물의 반감기가 5.8일이라는 점을 고려하여 일반적인 지지요법을 시작한다. 환자들은 과량투여 후 발작 위험이 증가될 수 있다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 약은 환자 또는 간병인을 제외한 다른 사람, 임신 중이거나 가임기의 여성은 이 약을 취급해서는 안 된다. 이 약의 약리기전 및 마우스에서 관찰된 배태자 독성시험 결과에 근거할 때 이 약은 태아 발달에 영향을 미칠 수 있다.
2) 연질 캡슐을 녹이거나 개봉하지 말아야 한다.
3) 어린이 손이 닿지 않은 곳에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 의약품동등성시험 정보[주1]
   시험약 아나미드연질캡슐40밀리그램(엔잘루타미드)[알보젠코리아(주)]과 대조약 엑스탄디연질캡슐40mg(엔잘루타마이드)[한국아스텔라스제약(주)]을 2×2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 36명의 혈중 엔잘루타마이드 농도를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-72hr}$ (ug·hr/mL)	C$_{max}$ (ug/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	엑스탄디연질캡슐40mg (엔잘루타마이드) [한국아스텔라스제약㈜]	33.11±7.29	1.736±0.399	0.75 (0.50-3.00)	94.30±45.48
시험약	아나미드연질캡슐40밀리그램(엔잘루타미드) [알보젠코리아㈜]	33.55±7.01	1.715±0.330	0.75 (0.50-2.50)	97.28±42.48
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		99.75 ~103.42 %	93.42~106.01 %	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$; 평균값±표준편차, T$_{max}$; 중앙값(범위), n=36)

AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C$_{max}$: 최고혈중농도
T$_{max}$: 최고혈중농도 도달시간
t$_{1/2}$: 말단 소실 반감기

[주1]. 이 약은 알보젠코리아(주) 아나미드연질캡슐40밀리그램(엔잘루타미드)과 동일한 제조원에서 수입한 품목임.

【저장방법 · 사용기한】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 외부포장에 표시된 사용기한 내에 사용하십시오.

【포장단위】 112캡슐/상자(4캡슐/PTPx28)

【제조자】 Lotus Pharmaceutical Co., Ltd. Nantou Plant / No.30 Chenggong 1st Rd., Sinsing Village, Nantou City, Nantou Country 54066, Taiwan

【수입·판매자】 한올바이오파마㈜

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
※ 최신허가변경사항은 홈페이지(www.hanall.co.kr)에서 확인하시기 바랍니다.
※ 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.
※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)

EZL-I-00
작성연월일 : 2025.08.11

HANALL BIOPHARMA
수입 · 판매자
한올바이오파마 | 주
대전광역시 대덕구 상서당1길 43
고객지원팀 : 1644-5515 www.hanall.co.kr

320mm

Blank Space