

사용상의주의사항

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 호중구감소증이 이 약 치료 중 보고되었다. 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 억제제의 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, 5명(1.4%)은 약물이상반응으로 인해 이 약 투여를 일시 중단하였다. 이 약을 투여받은 환자 356명 중 82명(23%)에서 혈청 리파아제와 아밀라아제의 무증상 상승이 발생했으며, 3등급 및 4등급 반응은 각각 37명(10.4%)과 9명(2.5%)에서 발생했다. 췌장 효소 상승 환자 82명 중 8명(2.2%)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 4명(1.1%)에서 심전도 상의 심실재분극 간격(QT interval)이 연장되었다. ASCSEMBL 임상시험에서 환자 1명에게 베이스라인 대비 60ms가 넘는 QTcF 상승과 함께 500ms를 초과하는 QTcF 연장이 발생했고, 환자 1명에게 베이스라인 대비 60ms가 넘는 QTcF연장이 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 유발할 위험이 있는 것으로 알려지는 의약품과 이 약을 병용하는 경우 주의를 기울여야 한다.

4) 고혈압

이 약을 투여받은 환자 356명 중 74명(20.8%)에서 고혈압이 발생했으며, 3등급 및 4등급 반응은 각각 39명(11%)과 1명(0.3%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 고혈압 환자들에서, 반응의 최초 발생까지의 중앙값은 29.21주 (범위: 0.14~365주)였다. 고혈압 환자 74명 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 35명(9.8%)과 14명(3.9%)에서 발생했다.

심각한 이상사례는 심혈관계 사건 및 심부전으로 인해 각각 19명(5.3%) 및 10명(2.8%)에서 발생했다. 심혈관계 사건으로 인한 사망은 3명 (0.8%)의 환자에서 발생했고 그 원인은 뇌혈관 사고, 허혈성 뇌졸중, 장간막 동맥 혈전증 및 심근 경색이었으며, 심부전으로 인한 사망은 1명(0.3%)에서 발생했다.

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) 과민성

이 약을 투여받은 환자 356명 중 119명(33.4%)에서 과민성이 발생했으며, 환자 6명(1.7%)에서 3등급 이상의 사례가 보고되었다. 과민성의 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

1) 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+ CMP-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 167주(범위: 0.1~439주)였다.

이 약을 투여받은 환자에서 모든 등급의 가장 흔한 약물이상반응(빈도 $\geq 20\%$)은 근골격계 통증(38.8%), 상기도 감염(29.5%), 피로(28.9%), 혈소판감소증(28.1%), 두통(26.4%), 관절통(24.4%), 체장 효소 증가(23%), 설사(22.5%), 복통(22.2%), 발진(21.6%), 고혈압(20.8%) 및 오심(20.8%)이었다. 또한 이 약을 투여받은 환자에서 가장 흔한 3등급 이상의 약물이상반응(빈도 $\geq 5\%$)은 혈소판감소증(18.5%), 호중구감소증(15.7%), 체장 효소 증가(12.9%), 고혈압(11.2%) 및 빈혈(5.3%) 이었다.

이 약 투여 환자의 13.2%에서 중대한 약물이상반응이 발생했다. 가장 빈번한 중대한 약물이상반응(빈도 $\geq 1\%$)은 흉막 삼출(2.5%), 하기도 감염 (2.2%), 혈소판감소증(1.7%), 발열(1.4%), 체장염(1.1%), 복통 (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 (표1)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($\geq 1/10$); 흔하게($\geq 1/100 \sim < 1/10$); 흔하지 않게($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$); 드물게($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$); 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 (%) ≥ 3 등급	보수티닙 500mg QD ² N=76 n (%) ≥ 3 등급	셈블릭스 안전 성 분석군 ³ N=356 n(%) 모든 등급	빈도 범주 ³ N=356 모든 등급
감염 및 기생충 감염						
상기도 감염 ⁴	42 (26.9)	7 (9.2)	1 (0.6)	0	105 (29.5)	매우 흔하 게
하기도 감염 ⁵	6 (3.8)	3 (3.9)	1 (0.6)	0	28 (7.9)	흔하게
인플루엔자	5 (3.2)	2 (2.6)	0	0	17 (4.8)	흔하게
혈액 및 림프계 장애						
혈소판감소증 ⁶	46 (29.5)	16 (21.1)	35 (22.4)	7 (9.2)	100 (28.1)	매우 흔하 게
호중구감소증 ⁷	36 (23.1)	16 (21.1)	29 (18.6)	11 (14.5)	70 (19.7)	매우 흔하 게
빈혈 ⁸	16 (10.3)	7 (9.2)	2 (1.3)	3 (3.9)	47 (13.2)	매우 흔하 게
열성 호중구감소 증	1 (0.6)	0	1 (0.6)	0	3 (0.8)	흔하지 않 게
면역계 장애						
과민성	0	1 (1.3)	0	0	1 (0.3)	흔하지 않 게
대사 및 영양 장애						
이상지질혈증 ⁹	9 (5.8)	2 (2.6)	4 (2.6)	0	41 (11.5)	매우 흔하 게
식욕 감퇴	8 (5.1)	6 (7.9)	0	0	26 (7.3)	흔하게
신경계 장애						
두통	30 (19.2)	12 (15.8)	3 (1.9)	0	94 (26.4)	매우 흔하 게
어지러움	14 (9.0)	2 (2.6)	0	0	53 (14.9)	매우 흔하 게
눈 장애						
시야 흐림	4 (2.6)	0	0	0	18 (5.1)	흔하게
안구 건조	3 (1.9)	2 (2.6)	0	0	21 (5.9)	흔하게
심장 장애						
두근거림	4 (2.6)	0	0	0	17 (4.8)	흔하게
혈관 장애						

고혈압 ¹⁰	23 (14.7)	4 (5.3)	12 (7.7)	3 (3.9)	74 (20.8)	매우 흔하게
호흡기, 흉부 및 종격 장애						
호흡곤란	8 (5.1)	4 (5.3)	0	0	36 (10.1)	매우 흔하게
기침	14 (9)	5 (6.6)	0	0	55 (15.4)	매우 흔하게
흉막 삼출	2 (1.3)	4 (5.3)	0	3 (3.9)	20 (5.6)	흔하게
비심장성 흉통	9 (5.8)	1 (1.3)	2 (1.3)	0	32 (9)	흔하게
위장관 장애						
췌장 효소 증가 ¹¹	13 (8.3)	7 (9.2)	6 (3.8)	4 (5.3)	82 (23)	매우 흔하게
구토	12 (7.7)	20 (26.3)	2 (1.3)	0	64 (18)	매우 흔하게
설사	20 (12.8)	55 (72.4)	0	8 (10.5)	80 (22.5)	매우 흔하게
오심	18 (11.5)	35 (46.1)	1 (0.6)	0	74 (20.8)	매우 흔하게
복통 ¹²	20 (12.8)	17 (22.4)	1 (0.6)	2 (2.6)	79 (22.2)	매우 흔하게
췌장염 ¹³	0	0	0	0	9 (2.5)	흔하게
간담도 장애						
간 효소 증가 ¹⁴	12 (7.7)	25 (32.9)	3 (1.9)	13 (17.1)	60 (16.9)	매우 흔하게
혈중 빌리루빈 증가 ¹⁵	5 (3.2)	1 (1.3)	0	0	18 (5.1)	흔하게
피부 및 피하조직 장애						
발진 ¹⁶	24 (15.4)	19 (25)	0	4 (5.3)	77 (21.6)	매우 흔하게
소양증	8 (5.1)	5 (6.6)	0	1 (1.3)	45 (12.6)	매우 흔하게
두드러기	2 (1.3)	2 (2.6)	0	0	13 (3.7)	흔하게
근골격 및 결합조직 장애						
근골격 통증 ¹⁷	33 (21.2)	13 (17.1)	2 (1.3)	1 (1.3)	138 (38.8)	매우 흔하게
관절통	23 (14.7)	2 (2.6)	1 (0.6)	0	87 (24.4)	매우 흔하게
전신 장애 및 투여 부위 상태						
피로 ¹⁸	33 (21.2)	9 (11.8)	3 (1.9)	1 (1.3)	103 (28.9)	매우 흔하게
부종 ¹⁹	13 (8.3)	2 (2.6)	0	0	39 (11)	매우 흔하게
발열 ²⁰	6 (3.8)	7 (9.2)	2 (1.3)	1 (1.3)	38 (10.7)	매우 흔하게
검사						
심전도상 QT 연장	2 (1.3)	0	1 (0.6)	0	4 (1.1)	흔하게
혈중 크레아틴 인산활성효소 증가	4 (2.6)	3 (3.9)	3 (1.9)	1 (1.3)	13 (3.7)	흔하게

심전도상 T파 이상	0	0	0	0	1 (0.3)	흔하지 않게
¹ 샘플릭스 노출 기간 중앙값: 156주(범위: 0.1~256.3주) ² 보수티닙 노출 기간 중앙값: 30.5주(범위: 1~239.3주) ³ 샘플릭스 모든 등급 반응에 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 호중구 감소증에는 호중구감소증 및 호중구 수 감소가 포함된다; ⁸ 빈혈에는 빈혈, 헤모글로빈 감소 및 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 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 감마-글루타밀 전이효소 증가, 아미노전이효소 증가 및 고아미노전달효소혈증이 포함된다; ¹⁵ 혈중 빌리루빈 증가에는 혈중 빌리루빈 증가, 결합 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증이 포함된다; ¹⁶ 발진에는 발진, 반구진발진 및 소양성 발진이 포함된다; ¹⁷ 근골격계 통증에는 사지통증, 요통, 근육통, 골통, 근골격 통증, 경부 통증, 근골격성 흉통, 근골격 불편감이 포함된다; ¹⁸ 피로에는 피로 및 무력감이 포함된다; ¹⁹ 부종에는 부종 및 말초부종이 포함된다; ²⁰ 발열에는 발열 및 체온 상승이 포함된다.						

이 약을 40mg 1일 2회로 투여받은 환자 156명 중 17.9%(모든 등급)와 7.1%(3/4등급)에서 인산염(phosphate) 수치 감소가 실험실 검사치 이상으로 발생했다.

• 골수 억제

이 약을 투여받은 환자 356명 중 100명(28.1%)에서 혈소판감소증이 발생했으며, 3등급 및 4등급 반응은 각각 24명(6.7%), 42명(11.8%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 혈소판감소증 환자 중, 반응 최초 발생까지 기간의 중앙값은 6.14주(범위: 0.14~64.14주)였으며 발생한 모든 반응에 대한 기간의 중앙값은 2주(95% CI, 범위: 1.43~2주)였다. 혈소판감소증이 발생한 환자 100명 중, 9명(2.5%)은 이 약의 투여를 영구 중단한 반면, 44명(12.4%)은 약물이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 보류했다.

이 약을 투여받은 환자 356명 중 70명(19.7%)에서 호중구감소증이 발생했으며, 3등급 및 4등급 반응은 각각 26명(7.3%)과 30명(8.4%)에서 보고되었다. 3등급 이상의 호중구감소증 환자 중, 반응의 최초 발생까지 기간의 중앙값은 6.14주(범위: 0.14~180.1주)였으며 발생한 모든 반응에 대한 기간의 중앙값은 2주(95% CI, 범위: 1.43~2.14주)였다. 호중구감소증이 발생한 환자 70명 중, 6명(1.7%)은 이 약의 투여를 영구 중단한 반면, 33명(9.3%)은 약물이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 보류했다.

이 약을 투여받은 환자 356명 중 47명(13.2%)에서 빈혈이 발생했으며, 3등급 반응은 19명(5.3%)에게 발생했다. 3등급 이상의 빈혈 환자 중, 반응의 최초 발생까지 기간의 중앙값은 30.43주(범위: 0.43~207주)였으며 발생한 모든 반응에 대한 기간의 중앙값은 0.86주(95% CI, 범위: 0.29~1.71주)였다. 빈혈 환자 47명 중 약물이상반응으로 인해 이 약의 투여를 일시적으로 중단한 환자는 2명(0.6%)이었다.

2) 추가적으로 다음의 이상반응이 나타날 수 있다.

(1) 혈액 및 림프계 장애 : 범혈구감소증이 흔하지 않게 발생할 수 있다.

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.

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_{tau} 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

[치료영역이 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 치료영역이 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_{tau}와 C_{max}가 각각 52%, 4% 증가했다.

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

[OATP1B, BCRP 또는 두 수송체의 기질]

PBPK모델에서 이 약은 OATP1B, BCRP 또는 두 수송체의 기질의 노출을 증가시킬 것으로 예측되었다.

설파살라진, 메토트렉세이트, 프라바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴을 포함하지만 이에 국한되지 않는 OATP1B, BCRP 또는 두 수송체의 기질과 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다. OATP1B 및 BCRP 기질의 처방 정보에서 권장되는 용량 조절 기준을 참조하도록 한다.

임상 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다.

[P-gp 기질]

PBPK모델에서 이 약은 P-gp기질의 노출을 증가시킬 것으로 예측되었다. 디곡신, 다비가트란, 콜키신을 포함하지만 이에 국한되지 않는 P-gp 기질과 이 약을 병용투여하는 경우 주의를 기울여야 한다.

임상 약물상호작용 연구는 수행되지 않았다.

4) QT 연장 약물

이 약과 베프리딜, 클로로퀸, 클래리트로마이신, 할로판트린, 할로페리돌, 메타돈, 목시플록사신, 피모짓 등 Torsades de Pointes를 유발할 위험이 있는 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 초기형성을 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(임신을 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 1일1회 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 만 75세 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 환자 수가 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] ≥ 90 mL/min) 시험대상자 6명 및 투석을 요하지 않는 중증 신장애(GFR 15~<30 mL/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 항정상상태 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.