

# 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. ASCEMBL 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 <sup>1</sup> N=156 n (%) 모든 등급	보수티닙 500mg QD <sup>2</sup> N=76 n(%) 모든 등급	셈블릭스 40mg BID <sup>1</sup> N=156 n (%) $\geq 3$ 등급	보수티닙 500mg QD <sup>2</sup> N=76 n (%) $\geq 3$ 등급	셈블릭스 안전 성 분석군 <sup>3</sup> N=356 n(%) 모든 등급	빈도 범주 <sup>3</sup> N=356 모든 등급
감염 및 기생충 감염						
상기도 감염 <sup>4</sup>	42 (26.9)	7 (9.2)	1 (0.6)	0	105 (29.5)	매우 흔하 게
하기도 감염 <sup>5</sup>	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 <sup>6</sup>	46 (29.5)	16 (21.1)	35 (22.4)	7 (9.2)	100 (28.1)	매우 흔하 게
호중구감소증 <sup>7</sup>	36 (23.1)	16 (21.1)	29 (18.6)	11 (14.5)	70 (19.7)	매우 흔하 게
빈혈 <sup>8</sup>	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 <sup>9</sup>	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 <sup>10</sup>	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 <sup>11</sup>	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 <sup>12</sup>	20 (12.8)	17 (22.4)	1 (0.6)	2 (2.6)	79 (22.2)	매우 흔하게
췌장염 <sup>13</sup>	0	0	0	0	9 (2.5)	흔하게
간담도 장애						
간 효소 증가 <sup>14</sup>	12 (7.7)	25 (32.9)	3 (1.9)	13 (17.1)	60 (16.9)	매우 흔하게
혈중 빌리루빈 증가 <sup>15</sup>	5 (3.2)	1 (1.3)	0	0	18 (5.1)	흔하게
피부 및 피하조직 장애						
발진 <sup>16</sup>	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 <sup>17</sup>	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 <sup>18</sup>	33 (21.2)	9 (11.8)	3 (1.9)	1 (1.3)	103 (28.9)	매우 흔하게
부종 <sup>19</sup>	13 (8.3)	2 (2.6)	0	0	39 (11)	매우 흔하게
발열 <sup>20</sup>	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
<sup>1</sup> 샘플릭스 노출 기간 중앙값: 156주(범위: 0.1~256.3주) <sup>2</sup> 보수티닙 노출 기간 중앙값: 30.5주(범위: 1~239.3주) <sup>3</sup> 샘플릭스 모든 등급 반응에 대한 안전성 분석군(A2301 및 X2101)에 기초한 빈도(N=356). <sup>4</sup> 상기도 감염에는 상기도 감염, 비인두염, 인두염 및 비염이 포함된다; <sup>5</sup> 하기도 감염에는 폐렴, 기관지염 및 기관기관지염이 포함된다; <sup>6</sup> 혈소판감소증에는 혈소판감소증 및 혈소판 수 감소가 포함된다; <sup>7</sup> 호중구 감소증에는 호중구감소증 및 호중구 수 감소가 포함된다; <sup>8</sup> 빈혈에는 빈혈, 헤모글로빈 감소 및 정상적혈구 빈혈이 포함된다; <sup>9</sup> 이상지질혈증에는 고중성지방혈증, 혈중 콜레스테롤 증가, 고콜레스테롤혈증, 혈중 중성지방 증가, 고지혈증 및 이상지질혈증이 포함된다; <sup>10</sup> 고혈압에는 고혈압 및 혈압 상승이 포함된다; <sup>11</sup> 췌장 효소 증가에는 리파아제 증가, 아밀라아제 증가 및 고리파아제혈증이 포함된다; <sup>12</sup> 복통에는 복통 및 상복부통증이 포함된다, <sup>13</sup> 췌장염에는 췌장염 및 급성 췌장염이 포함된다; <sup>14</sup> 간 효소 증가에는 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르트산 아미노전이효소 증가, 감마-글루타밀 전이효소 증가, 아미노전이효소 증가 및 고아미노전달효소혈증이 포함된다; <sup>15</sup> 혈중 빌리루빈 증가에는 혈중 빌리루빈 증가, 결합 빌리루빈 증가 및 고빌리루빈혈증이 포함된다; <sup>16</sup> 발진에는 발진, 반구진발진 및 소양성 발진이 포함된다; <sup>17</sup> 근골격계 통증에는 사지통증, 요통, 근육통, 골통, 근골격 통증, 경부 통증, 근골격성 흉통, 근골격 불편감이 포함된다; <sup>18</sup> 피로에는 피로 및 무력감이 포함된다; <sup>19</sup> 부종에는 부종 및 말초부종이 포함된다; <sup>20</sup> 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<sub>inf</sub>는 14.9% 감소하였고  $C_{max}$ 는 9% 증가하였다.

PBPK 모델에서 리팜피신과 애시미닙 80mg 1일 1회의 병용투여로 애시미닙 AUC<sub>tau</sub>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<sub>inf</sub>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<sub>inf</sub> 및 C<sub>max</sub>는 각각 28% 및 11% 증가하였다.

PBPK 모델에서 미다졸람과 애시미닙 80mg 1일 1회 병용투여로 미다졸람 AUC<sub>inf</sub>와 C<sub>max</sub>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<sub>inf</sub> 및 C<sub>max</sub>는 각각 41% 및 8% 증가하였다.

PBPK 모델에서 S-와파린과 애시미닙 80mg 1일 1회 병용투여로 S-와파린의 AUC<sub>tau</sub>와 C<sub>max</sub>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<sub>inf</sub>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]  $\geq 90$  mL/min) 시험대상자 6명 및 투석을 요하지 않는 중증 신장애(GFR 15~<30 mL/min) 시험대상자 8명을 포함한 임상시험이 수행되었다.

애시미닙 AUC<sub>inf</sub>와 C<sub>max</sub>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<sub>0-24h</sub> 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.