[성상]
- 알룬브릭정 30밀리그램: 흰색 또는 미색의 원형 필름코팅정
- 알룬브릭정 90밀리그램: 흰색 또는 미색의 타원형 필름코팅정
- 알룬브릭정 180밀리그램: 흰색 또는 미색의 타원형 필름코팅정

[원료약품 및 분량] 1정 중,
- **알룬브릭 30밀리그램**
- 유효성분: 브리가티닙(별칭) ····· 30mg
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
- 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이(흰색[85F18422], 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소

- **알룬브릭 90밀리그램**
- 유효성분: 브리가티닙(별칭) ····· 90mg
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
- 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이(흰색[85F18422], 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소

- **알룬브릭 180밀리그램**
- 유효성분: 브리가티닙(별칭) ····· 180mg
- 첨가제(동물유래성분): 유당수화물 (기원동물: 소, 사용부위: 우유)
- 기타첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이(흰색[85F18422], 전분글리콜산나트륨, 콜로이드성이산화규소

[효능효과]
이전에 크리조티닙으로 치료받은 적이 있는 ALK 양성 진행성 또는 전이성 비소세포성폐암 환자의 치료
이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

[용법용량]

1. 권장용량
이 약에 대해 권장되는 용량 및 용법은 다음과 같다:
- 처음 7일 동안 90 mg 1일 1회 경구투여;
- 처음 7일 동안의 내약성이 좋은 경우, 용량을 180 mg 1일 1회로 증량한다.

질병이 진행되거나 관리 불가능한 독성이 발생될 때까지 이 약의 투여를 지속한다.
이상반응이 아닌 다른 이유로 14일 이상 이 약의 투여를 중단한 경우, 이전의 용량으로 증량하기 전에 90 mg 1일 1회 7일동안 투여로 치료를 재개한다.
이 약은 음식과 함께 또는 공복 상태에서 투여가 가능하다. 정제를 부수거나 씹어서는 안 되고, 그대로 삼켜야 한다.
이 약의 투여를 빠트리거나 복용 후 구토하더라도 추가 용량을 투여해서는 안 되며, 계획된 다음 투여시간에 해당 용량을 복용해야 한다.

2.용량조절
이 약의 용량 변경은 표 1에 요약되어 있다.

표 1: 권장 용량 조절 수준

용량	감량 단계		
	1차 감량	2차 감량	3차 감량
90 mg 1일 1회	60 mg 1일 1회 투여	영구 중지	해당 없음
180 mg 1일 1회	120 mg 1일 1회 투여	90 mg 1일 1회 투여	60 mg 1일 1회 투여

이상반응으로 용량을 감량한 이후, 이 약을 증량하면 안 된다. 환자가 60 mg 1일 1회 용량에 내약성이 없다면 투여를 영구 중단한다. 이상반응 관리를 위한 이 약의 용량조절 관련 권고사항은 표 2에 요약되어 있다.

표 2: 이상반응에 대한 권장 용량 조절에 대한 권고사항

이상반응	중증도*	용량 변경
간질성 폐질환 (ILD, Interstitial Lung Disease) /폐렴	1등급	–새로운 폐 증상이 투여 시작 후 처음 7일 이내에 발생한 경우 이 약의 투여를 보류하고 기저상태로 회복된 후, 동일한 용량으로 투여를 재개한다. ILD/폐렴이 의심되는 경우 용량을 180 mg 으로 증량해서는 안 된다. –새로운 폐 증상이 투여 시작 후 처음 7일 이후에 발생한 경우 이 약의 투여를 보류하고 기저상태로 회복된 후, 동일한 용량으로 투여를 재개한다. –ILD/폐렴이 재발한 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	2등급	–새로운 폐 증상이 투여 시작 후 처음 7일 이내에 발생한 경우 이 약의 투여를 보류하고 기저상태로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. 표 1에 따라 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개하며, ILD/폐렴이 의심되는 경우 용량을 증량해서는 안 된다. –새로운 폐 증상이 투여 시작 후 처음 7일 이후에 발생한 경우 이 약의 투여를 보류하고 기저상태로 회복될 때까지 이 약의 투여를 보류한다. ILD/폐렴이 의심되는 경우 표 1에 따라 다음 단계의 낮은 용량으로 그렇지 않은 경우, 동일한 용량으로 투여를 재개한다. –ILD/폐렴이 재발한 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	3등급 또는 4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
고혈압	3등급 (≥250 mg/dL 또는≥13.9 mmol/L)또는 그 이상	이 약의 투여를 보류하고 고혈압이 적절하게 조절되지 않는 경우 적절히 조절될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 표 1에 따라 다음 단계로 감량을 고려하여 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 영구 중단한다.
	4등급	–이 약의 투여를 보류하고 고혈압이 적절하게 조절되지 않는 경우 적절히 조절될 때까지 이 약의 투여를 보류하고, 표 1에 따라 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개한다. –재발한 경우 이 약의 투여를 보류하고 기저상태로 회복된 후, 동일한 용량으로 투여를 재개하거나 영구 중단한다. –재발한 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 이상반응	3등급	–이 약의 투여를 보류하고 기저상태로 회복된 후, 동일한 용량으로 투여를 재개한다. –재발한 경우 이 약의 투여를 보류하고 기저상태로 회복된 후, 표 1에 따라 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개하거나 영구 중단한다.
	4등급	–1차 발생: 이 약의 투여를 보류하고 기저상태로 회복된 후, 표 1에 따라 다음 단계의 낮은 용량으로 투여를 재개하거나 영구 중단한다. –재발한 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

bpm = 분당 심박수; DBP = 이완기 혈압; HR = 심박수; SBP = 수축기 혈압; ULN = 정상 범위 상한 값

* 미국 국립 암연구소의 이상반응 공통용어기준, 버전 4.0(NCI CTCAE v4)에 의거한 등급 분류 따름

강력한 CYP3A 억제제에 대한 용량변경
이 약의 치료 중 강력한 CYP3A 억제제의 병용투여를 피해야 한다. 강력한 CYP3A 억제제 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 1일 1회 투여용량을 약 50%(180 mg→90 mg 또는 90 mg→60 mg) 감량한다. 강력한 CYP3A 억제제를 중단한 후, 이 약은 강력한 CYP3A 억제제 투여 전 내약성이 있었던 용량으로 재개해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1)간질성폐질환(ILD)/폐렴
이 약을 투여한 환자에서 간질성폐질환(ILD)/폐렴과 같은 이상반응을 포함하여 중증의, 생명을 위협하는, 치명적인 폐 이상반응이 발생하였다.
ALTA 임상시험에서 ILD/폐렴은 90 mg 치료군(90 mg 1일 1회)의 경우 환자의 3.7%에서, 90→180 mg 치료군(7일간 90 mg 1일 1회 투여 후 180 mg 1일 1회로 증량)의 경우 환자의 9.1%에서 발생하였다.
ILD/폐렴으로 의심되는 이상반응은 초기투여 시작 후 9일 이내; 발현시간 중앙값 2일에 환자의 6.4%에서 발생하였고, 3→4등급 반응은 2.7%에서 발생하였다.
연령이 증가할수록 크리조티닙 최종 투여 후 이 약의 최초 투여시이의 기간이 짧을수록(7일 미만) 이러한 폐 이상반응의 발생률이 높았다.
특히, 치료 후 첫 1주 동안 새로 발생하거나 악화된 호흡기 증상(호흡곤란, 기침, 등)이 있는지 모니터링 해야 한다. 이러한 환자는 이 약의 투여를 보류하고, ILD/폐렴 또는 호흡기 증상의 다른 원인(폐 색전증, 종양의 진행, 및 감염성 폐렴)에 대해 즉시 평가를 실시한다. 1등급 또는 2등급 ILD/폐렴의 경우, 기저상태로 회복된 후 용법용량의 권장 용량 조절 수준에 따라 용량을 감량하여 치료를 재개하거나 영구 중단한다. 3등급 또는 4등급 ILD/폐렴 또는 1등급 또는 2등급 ILD/폐렴이 재발한 경우 치료를 영구 중단한다.

2.다음 환자에는 투여하지 말 것
1)이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응의 병력이 있는 환자
2)이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내증(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3.이상반응
1) 임상시험 결과
매우 다양한 조건 하에 임상시험이 실시되므로 관찰된 이상반응 발생률을 다른 약물의 발생률과 직접 비교할 수 없으며, 실제 임상현장에서의 발생률을 반영하지 못할 수 있다.
이 약의 안전성은 ALTA(ALK in Lung cancer Trial of brigAlinib) 임상시험에서, 이전에 크리조티닙으로 치료 후 질병이 진행된 국소 진행성 또는 전이성 ALK 양성 비소세포폐암(NSCLC) 환자 중 이 약을 적어도 1회 투여 받은 275명의 환자를 대상으로 평가하였다. 환자들은 이 약 90 mg을 1일 1회 개속해서 투여 받거나(90 mg 치료군), 7일 동안 90 mg 1일 1회 투여 후 180 mg 1일 1회로 증량하여 투여 받았다(90→180 mg 치료군). 중앙 치료기간은 90 mg 치료군 에서 7.5개월, 90→180 mg 치료군에서 7.8개월이었다. 총 150명(68%)이 6개월 이상, 42명(19%)이 1년 이상 이 약을 투여 받았다.
시험 대상군의 특성은 다음과 같다: 연령 중앙값 54세(범위: 18–82세), 65세 미만(77%), 여성(57%), 백인(67%), 아시아인(31%), 질환 4기(98%), 조직검사상 NSCLC 선암종(97%), 비흡연자 또는 이전 흡연자(95%), ECOG 신체기능 수행상태(PS) 0 또는 1(93%), 기저상태에서 뇌 전이(69%)
중상당 이상반응은 90 mg 치료군의 38%, 90→180 mg 치료군의 40%에서 발생하였다. 가장 흔한 중대한 이상반응은 폐렴(전체 5.5%, 90 mg 치료군 3.7%, 90→180 mg 치료군 7.3%) 및 ILD/폐렴(전체 4.6%, 90 mg 치료군 1.8%, 90→180 mg 치료군 7.3%)이었다.
치명적 이상반응은 환자의 3.7%에서 발생되었고 다음과 같다: 폐렴(2명), 돌연사, 호흡곤란, 호흡부전, 폐 색전증, 세균성 수막염 및 요로패혈증(각각 1명)
ALTA 임상시험에서 90 mg 치료군의 2.8%, 90→180 mg 치료군의 8.2%가 이상반응으로 이 약 투여를 영구 중단하였다. 치료 중단을 발생시킨 가장 빈번하게 발생된 이상반응은 ILD/폐렴(90 mg 치료군 0.9%, 90→180 mg 치료군 1.8%) 및 폐렴(90→180 mg 치료군에서만 1.8%)이었다.
ALTA 임상시험에서 환자의 14%가 이상반응으로 인해 감량을 요하였다(90 mg 치료군 7.3%, 90→180 mg 치료군 20%). 감량을 요하는 가장 흔한 이상반응은 두 치료군 모두에서 크레아틴 인산분해효소 증가였다(90 mg 치료군 1.8%, 90→180 mg 치료군 4.5%).

표 1 및 표 20에는 ALTA임상시험에서 흔하게 발생한 이상반응과 실험실적 검사치 이상 값이 요약되어 있다.

표 1: ALTA(N=219)에서 용량 치료군에 따른 환자의 ≥10%(모든 등급*) 또는 ≥2%(3–4등급)에서 발생한 이상반응

이상반응	90 mg 1일 1회 (N=109)		90→180 mg 1일 1회 (N=110)	
	모든 등급(%)	3–4등급(%)	모든 등급(%)	3–4등급(%)
소화기계 이상				
오심	33	0.9	40	0.9
설사	19	0	38	0
구토	24	1.8	23	0
변비	19	0.9	15	0
복통[1]	17	0	10	0
전신 이상 및 투여부위 상태				
피로[2]	29	1.8	36	0
발열	14	0	6.4	0.9
호흡, 흉부 및 종격동 이상				
기침	18	0	34	0
호흡곤란[3]	27	2.8	21	1.8† †
ILD/폐렴	3.7	1.8	9.1	2.7
저산소증	0.9	0	2.7	2.7
신경계 이상				
두통[4]	28	0	27	0.9
말초 신경병증[5]	13	0.9	13	1.8
피부 및 피하조직 이상				
발진[6]	15	1.8	24	3.6
혈관 이상				
고혈압	11	5.5	21	6.4
근골격 및 결합조직 이상				
근육연축	12	0	17	0
요통	10	1.8	15	1.8
근육통**	9.2	0	15	0.9
관절통	14	0.9	14	0
말초기 통증	11	0	3.6	0.9
대사 및 영양 이상				
식욕감퇴	22	0.9	15	0.9
눈 이상				
시각장애[7]	7.3	0	10	0.9
감염				
폐렴	4.6	2.8† †	10	5.5† †
정신 이상				
불면증	11	0	7.3	0

* 미국 국립암연구소의 이상반응 공통용어기준(CTCAE) 버전 4.0에 따름
[1] 복부팽만, 복통, 및 상복부 불쾌감 포함
[2] 무력증 및 피로 포함
[3] 호흡곤란 및 운동성 호흡곤란 포함
[4] 두통 및 부비동성 두통 포함
[5] 말초 감각 신경병증 및 이상 감각증 포함
[6] 여드름모양 피부염, 박탈성 발진, 발진, 소양성 발진, 및 농포성 발진 포함
** 근골격통과 근육통 포함
† † 복시, 광시증, 시야흐림, 시력감퇴, 시력손상, 유리체부유물, 시야결손, 황반부종, 및 유리체 박리 포함
† † 5등급 반응 1개 포함

표 2: ALTA(N=219)에서 환자의 ≥20%(모든 등급*)에서 발생된 실험실적 검사치 이상 값

실험실적 검사치 이상	90 mg 1일 1회 (N= 109)		90→180 mg 1일 1회 (N= 110)	
	모든 등급(%)	3–4등급(%)	모든 등급(%)	3–4등급(%)
화학검사				
아스파라긴산 아미노전이효소 증가	38	0.9	65	0
고혈당증†	38	3.7	49	3.6
크레아틴 인산분해효소 증가	27	2.8	48	12
리파아제 증가	21	4.6	45	5.5
알라닌 아미노전이효소 증가	34	0	40	2.7
아밀라제 증가	27	3.7	39	2.7
알칼리성 인산가수분해효소 증가	15	0.9	29	0.9
인 감소	15	1.8	23	3.6
활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 연장	22	1.8	20	0.9
혈액검사				
빈혈	23	0.9	40	0.9
림프구감소증	19	2.8	27	4.5

* CTCAE 버전 4.0에 따름
† 혈중 인슐린 상승은 두 치료군 모두에서 관찰되었다

4.일반적 주의
1)고혈압
ALTA에서 고혈압은 이 약을 투여 받은 90 mg 치료군의 11%에서, 90→180 mg 치료군의 21%에서 보고되었다. 3등급 고혈압은 전체 환자의 5.9%에서 발생하였다.
이 약으로 치료를 시작하기 전 혈압을 조절하여야 한다. 치료 시작 2주 후, 이후에는 최소 1개월마다 혈압을 모니터링 한다. 최적의 항고혈압치료에도 불구하고 3등급 고혈압이 있는 경우 이 약 투여를 보류한다. 3등급 고혈압이 소실되거나 중증도가 1등급으로 호전되면, 감량하여 투여를 재개한다. 4등급 고혈압이 발생하거나 3등급 고혈압이 재발된 경우 이 약의 영구 중단을 고려한다.
서맥을 발생시키는 항고혈압제와 함께 이 약을 병용투여할 경우 주의한다

2)서맥
이 약 치료 시 서맥이 발생될 수 있다. ALTA에서 90 mg 치료군의 5.7%, 90→180 mg 치료군의 7.6%에서 심박수<50 bpm가 발생하였다. 2등급 서맥은 90mg 치료군의 1명(0.9%)에서 발생하였다.
치료 중 심박수의 혈압을 모니터링 해야 하며, 서맥을 발생시키는 것으로 알려진 약물의 병용투여가 불가피한 환자의 경우 보다 빈번하게 모니터링 한다.
증상성 서맥이 발생한 경우 이 약의 투여를 보류하고, 서맥을 발생시키는 것으로 알려진 약물의 병용투여를 검토한다. 원인성 병용약물이 확인되었고 해당약물을 중단하거나 용량 조절한 경우, 증상성 서맥이 소실된 후 동일한 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 그렇지 않은 경우, 증상성 서맥이 소실된 후 이 약의 감량한다. 원인 병용약물이 확인되지 않은 경우, 생명을 위협하는 서맥에 대해 이 약의 투여를 중단한다.

3)시각장애
ALTA에서 시야 흐림, 복시, 시력감퇴 등의 시각장애를 발생시키는 이상반응이 90 mg 치료군의 7.3%, 90→180 mg 치료군의 10%에서 보고되었다. 3등급 황반 부종과 백내장은 90→180 mg 치료군에서 각각 1명씩 발생하였다.
환자에게 시각관련 증상을 보고하도록 권고한다. 중증도 2등급 이상의 새로운 시각 증상이 발생하거나 악화된 환자는 안과검진을 실시하고 투여를 보류한다. 2등급 또는 3등급 시각장애가 1등급 또는 기저상태로 회복되면, 용법용량의 권장 용량 조절 수준에 따라 감량하여 이 약의 투여를 재개한다. 4등급 시각장애의 경우 투여를 영구 중단한다.

4)크레아티닌 인산분해효소(CPK) 상승
ALTA에서 90 mg 치료군의 27%, 90→180 mg 치료군의 48%에서 CPK 상승이 발생하였다. 3→4등급 CPK 상승 발생률은 90mg 치료군에서 2.8%, 90→180 mg 치료군에서 12%였다.
CPK 상승에 대한 용량 감량은 90 mg 치료군에서 1.8%, 90→180 mg 치료군에서 4.5%였다.
환자에게 이유가 밝혀지지 않은 근육 동통, 압통 또는 무력이라도 이를 보고하도록 권고해야 한다. 치료 중 CPK 레벨을 모니터링 하고, 3등급 또는 4등급 CPK 상승의 경우 투여를 보류한다. 1등급 이나 기저상태 소실 또는 회복되면, 용법용량의 권장 용량 조절 권고사항에 기술된 대로 동일하거나 감량된 용량으로 투여를 재개한다.

5)췌장효소 상승
ALTA에서 90 mg 치료군의 27%, 90→180 mg 치료군의 39%에서 아밀라제 상승이 발생하였다. 리파아제 상승은 90 mg 치료군의 21%, 90→180 mg 치료군의 45%에서 발생하였다. 3등급 또는 4등급 아밀라제 상승은 90 mg 치료군의 3.7%, 90→180 mg 치료군의 2.7%에서 발생하였고, 3등급 또는 4등급 리파아제 상승은 90 mg 치료군의 4.6%, 90→180 mg 치료군의 5.5%에서 발생하였다.
이 약을 투여하는 동안 리파아제 또는 아밀라제를 모니터링 한다. 3등급 또는 4등급 췌장 효소 상승에 대해서는 이 약 투여를 보류한다. 1등급 또는 기저상태로 소실 또는 회복되면 용법용량의 권장 용량 조절 권고사항에 기술된 대로 동일하거나 감량된 용량으로 투여를 재개한다.

6)고혈당증
ALTA에서 이 약을 투여 받은 환자의 43%는 고혈당증이 새로 발생하거나 악화되었다. 환자의 3.7%에서 혈청 공복혈당치 실험실 검사 결과에 근거한 3등급 고혈당증이 발생하였다. 치료 전에 당뇨병 또는 당 불내성이 있는 환자 20명 중 2명(10%)은 이 약을 투여 받는 동안 인슐린 치료 시작이 필요하였다.
이 약의 투여 시작 전에 공복 혈청 혈당을 평가하고, 이후 주기적으로 모니터링 한다. 필요 시 혈당 저하제로 치료를 시작하거나 최적화한다. 최적의 의학적 관리에도 고혈당증이 적절하게 조절되지 못하는 경우, 적절히 조절될 때까지 이 약의 투여를 보류하고 용법용량의 권장 용량 조절 수준에 기술된 대로 감량을 고려하거나 영구 중단한다.

7)배아-태아 독성
동물시험에서 확인된 결과와 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 발생시킬 수 있다. 임부에 대해 이 약의 투여와 관련된 임상자료는 없다. 기관형성 기간 동안 임신한 랫트에게 이 약을 투여했을 때, 12.5 mg/kg/day(180 mg 1일 1회 용량 투여 시 사람에 대한 AUC 노출량의 약 0.7배)의 낮은 용량에서 용량관련 골격이상이 발생하였고, 25 mg/kg/day(180 mg 1일 1회 용량 투여 시 사람에 대한 노출량의 약 1.26배)에서 이상의 용량에서 착상 후 손실 증가, 기형 및 태자 체중 감소가 발생하였다. 임신 중 이 약을 투여하거나 이 약을 투여하는 동안 환자가 임신한 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험에 대해 알린다.
마우스 경구, 일반인의 임신시험에서 주요 출생결함 및 유산에 대한 배경 위험 추정 값은 각각 2–4%, 15–20%이다.

시험자료
동물 시험자료
기관형성 기간 동안 임신한 랫트에게 이 약을 1일 1회 투여한 배·태자 발생독성시험에서, 12.5 mg/kg/day(180 mg 1일 1회 용량 투여 시 사람에 대한 AUC 노출량의 약 0.7배)의 낮은 용량에서 용량관련 골격이상(불완전한 골화, 작은 앞니) 및 내장이상이 관찰되었다. 25 mg/kg/day(180 mg 1일 1회 용량 투여 시 사람에 대한 노출량의 약 1.26배)에서 관찰된 기형은 다음과 같다: 전신부종(전신성 피하 부종), 안구 결여증(안구 없음), 앞니라고 다반사, 작고 짧거나 굽은 다리, 다수의 늑골 유합, 굽은 어깨뼈, 제대기저부 탈출(장이 제대부로 돌출됨, 외실내측의 중등도 압측확장 내장소견과 함께 복벽미열증(복벽 결손을 통해 장이 돌출됨)

2)수유부에 대한 투여
원해성 요약
이 약의 모유로의 분비, 모유 수유한 유아 또는 모유 생성에 대한 영향과 관련된 자료는 없다. 모유 수유하는 유아에서 이상반응의 잠재적 가능성이 있으므로, 수유부에게 이 약의 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 1주간 모유수유를 하지 않도록 권고한다.

3)가임기 여성 및 남성
피임
이 약은 태아 손상을 발생시킬 수 있다.
여성
가임기 여성에게 이 약의 투여 중과 마지막 투여 후 최소 4개월 동안은 효과적인 비호르몬 피임방법을 사용하도록 조언해야 한다. 이 약이 일부 호르몬 피임제의 유효성을 감소시킬 수 있으므로, 비호르몬 피임방법을 사용하도록 권고한다.
남성
장재적인 유전독성 가능성이 있으므로, 가임기 여성의 남성 파트너에게 이 약의 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 최소 3개월 동안은 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고한다.
불임
수컷동물의 생식기관에서 관찰된 실험 결과에 근거하여, 이 약은 남성의 가임력을 감소시킬 수 있다.

7.소아에 대한 투여
소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
이 약의 임상시험에는 65세 이상의 고령자가 보다 낮은 연령의 환자와 다른 반응을 보이는지의 여부를 결정하기에 충분한 수의 고령자가 포함되지 않았다. ALTA 시험에 참여한 222명의 환자 중 19.4%는 65–74세였고, 4.1%는 75세이상이었다. 65세 이상의 환자와 보다 낮은 연령의 환자 간 임상적으로 유의미한 안전성 또는 유효성 차이는 관찰되지 않았다.

9. 간 장애 환자
경증의 간 장애(총 빌리루빈이 정상상한 범위(ULN) 내에 있고 AST>ULN 또는 총 빌리루빈이 ULN 및 AST를 1–1.5배 초과) 환자군에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중등도 또는 중증의 간 장애 환자에서 이 약의 약동학 및 안전성은 연구되지 않았다.

10. 신 장애 환자
경증 및 중등증 신 장애(Cockcroft–Gault 식으로 추정한 크레아티닌 청소율 30–89 mL/min) 환자에서 용량 조절은 권장되지 않는다. 중증의 신 장애(Cockcroft–Gault 식으로 추정한 크레아티닌 청소율 15–29 mL/min) 환자에서 이 약의 약동학 및 안전성은 연구되지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2)제품 포장에 표시된 사용기한이 지난 약을 복용해서는 안 된다.

12. 전문가용 정보 (알룬브릭)
1)약력학적 정보
이 약 90 mg 및 180 mg 1일 1회 투여 시, 기하평균(CV%) 항정 상태 최대약물농도(C_{max})는 각각 552(65%) ng/mL 및 1452(60%) ng/mL였고, 해당되는 농도–시간 곡선하면적($AUC_{0-\tau,ss}$)은 각각 8165(57%) ng·h/mL 및 202 76(56%) ng·h/mL였다. 단 회 및 반복투여 후 이 약의 전신 노출도는 60 mg(하가된 180 mg 용량의 0.38배)–240 mg(하가된 180mg 용량의 1.3배) 1일 1회 투여 범위에서 용량 비례적이었다. 반복투여 후 평균 축적비는 1.9–2.4였다.
흡수
이 약 30–240 mg 단 회 경구투여 후, 최고농도 도달시간(T_{max})은 1–4시간(중앙값)이었다.
음식의 영향
건강한 피험자의 경우 아간 공복상태에 비해, 고지방식(약 920 칼로리, 탄수화물 58 g, 지방 59 g 및 단백질 40 g) 식사 후 이 약을 투여한 환자에서 최대약물농도(C_{max})는 13% 감소되었고, AUC에는 영향을 미치지 않았다.
분포
이 약은 사람 혈장단백질에 대한 결합율이 66%이며, in vitro에서 결합은 농도 의존적이 아니다. 혈액–혈장 농도비는 0.690이다. 이 약 180 mg 1일 1회 경구 투여 후, 항정 상태에서 이 약의 평균 겉보기 분포용적(Vz/F)은 153 L였다.
제거
이 약 180 mg 1일 1회 경구투여 후, 항정 상태에서 평균 겉보기 경구 청소율(CL/F)은 12.7 L/h었고 평균 혈장 제거 반감기는 25시간이다.
대사
in vitro에서 이 약은 주로 CYP2C8 및 CYP3A4에 의해 대사된다. 건강한 피험자를 대상으로 방사성동위원소로 표지 된 이 약 180 mg을 단 회 경구 투여하였을 때, N–탈메틸화와 시스테인 접합이 두 가지 주요 대사 경로로 나타났다. 이 약의 미변화체(92%)와 그 주요 대사체인 AP26123(3.5%)은 혈액 내에서 주요 방사능 표지 되어 방사능활성을 보인 요소들이었다. 피험자들의 항정 상태에서 AP26123의 AUC는 이 약 노출량 AUC의 10% 미만이었다. in vitro에서 대사체인 AP26123은 이 약에 비해 약 3배 낮은 강도로 ALK를 억제하였다.
배설
건강한 피험자에게 방사성동위원소로 표지 된 이 약 180 mg을 단 회 경구 투여 후, 투여된 용량의 63%는 대변에서 회수되었고 25%는 소변에서 회수되었다. 이 약의 미변화체는 대변과 소변에서 총 방사능 활성의 각각 41% 및 86%를 차지하였다.
특수환자군
연령, 인종, 성별, 체중, 알부민 농도는 이 약의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다.
타트, 인디나비어, 로피나비어, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 매크로라이드계 항생제(예: 클래리스로마이신), 항진균제(예: 이트리코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸), 및 코니답틴. 자몽 또는 자몽주스도 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. 강력한 CYP3A 억제제와의 병용투여가 불가피한 경우, 이 약의 용량을 약 50%로 감소시켜야 한다.

2)이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물
강력한 CYP3A 유도제
강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀 병용투여 시, 이 약의 혈장 농도와 유효성이 감소될 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A 유도제(리팜핀, 카바마제핀, 페니토인, 및 세인트 존스워트가 포함되지만 이로 제한되지 않음)의 병용투여를 피한다.

3)이 약의 혈장 농도가 변할 수 있는 약물
CYP3A 기질
이 약은 in vitro에서 CYP3A를 유도하며, CYP3A 기질 농도를 감소시킬 수 있다. 이 약과 흐르몬 피임제 등 CYP3A 기질의 병용투여 시, CYP3A 기질 농도가 감소하거나 유효성이 손실될 수 있다.

6.임부 및 수유부에 대한 투여
1)임부에 대한 투여
원해성 요약
동물시험에서 확인된 결과와 작용기전에 근거하여, 이 약은 임부에게 투여 시 태아 손상을 발생시킬 수 있다. 임부에 대해 이 약의 투여와 관련된 임상자료는 없다. 기관형성 기간 동안 임신한 랫트에게 이 약을 투여했을 때, 12.5 mg/kg/day(180 mg 1일 1회 용량 투여 시 사람에 대한 AUC 노출량의 약 0.7배)의 낮은 용량에서 용량관련 골격이상이 발생하였고, 25 mg/kg/day(180 mg 1일 1회 용량 투여 시 사람에 대한 노출량의 약 1.26배)에서 이상의 용량에서 착상 후 손실 증가, 기형 및 태자 체중 감소가 발생하였다. 임신 중 이 약을 투여하거나 이 약을 투여하는 동안 환자가 임신한 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험에 대해 알린다. 가임기 여성에게 이 약의 투여 중과 마지막 투여 후 최소 4개월 동안은 효과적인 비호르몬 피임방법을 사용하도록 조언해야 한다.
가임기 여성의 남성 파트너에게 이 약의 투여 기간 중 및 마지막 투여 후 최소 3개월 동안은 효과적인 피임방법을 사용하도록 권고한다.

5.상호작용
1)이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물
강력한 CYP3A 억제제
강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸 병용투여 시, 이 약의 혈장 농도와 이상반응이 증가할 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A 억제제의 병용투여를 피하고, 병용투여가 불가피한 경우 이 약의 용량을 약 50% 감량한다.
강력한 CYP3A 억제제는 다음과 같지만, 이로 제한되지 않는다: 특정 항바이러스제(예: 보세프레비어, 코비니스

간 장애 환자
간을 통한 소실이 주요 배설경로이므로, 간 장애가 있을 경우 이 약의 혈장 농도가 증가될 수 있다. 집단 약동학 분석 결과에 근거하여, 이 약의 노출량은 경증의 간 장애(총 빌리루빈이 정상상한 이내(ULN) 및 AST>ULN 또는 총 빌리루빈이 및 최대 1.5XULN 및 AST) 피험자 49명과 간기능이 정상(총 빌리루빈 및 AST가 ULN 이내)인 피험자 37명 간에 유사하였다. 중등증(총 빌리루빈이 ULN 및 AST의 1.5–3.0배) 내지 중증(총 빌리루빈3.0 XULN 및 AST) 간 장애 환자에서의 약동학은 연구되지 않았다.
신 장애 환자
집단 약동학 분석 결과에 근거하여, 이 약의 노출량은 경증 신 장애(CLcr 60–(90 mL/min) 환자 125명, 중등증 신 장애(CLcr 30–(60 mL/min) 피험자 34명, 신기능 정상(CLcr ≥90 mL/min)인 피험자 27명 간 유사하였다. 이는 경증 내지 중등증 신 장애 환자에서 이 약의 용량 조절이 필요하지 않다는 점을 시사한다. 중증의 신 장애(CLcr<30 mL/min)환자는 임상시험에 포함되지 않았다.
약물 상호작용
이 약에 대한 다른 약물의 영향
강력한 CYP3A 억제제
이트라코나졸(강력한 CYP3A 억제제) 200 mg 1일 2회 투여와 이 약 90 mg 단 회투여를 병용하였을 때 90 mg 단독투여에 비해 이 약의 C_{max}는 21% 증가하였고 $AUC_{0-\infty}$는 10% 증가하였다.
강력한 CYP2C8 억제제
겜피브로질(강력한 CYP2C8 억제제) 600 mg 1일 2회 투여와 이 약 90 mg 단 회투여를 병용하였을 때 90 mg 단독투여에 비해 이 약의 C_{max}는 41% 감소하였고 $AUC_{0-\infty}$는 12% 감소하였다. 이 약의 약동학에 대한 겜피브로질의 영향은 임상적으로 유의미하지 않으며, 노출량 감소에 대한 기저 작용기전은 알려져 있지 않다.
강력한 CYP3A 유도제
리팜피신(강력한 CYP3A 유도제) 600 mg 1일 1회 투여와 이 약 180 mg 단 회 투여를 병용하였을 때 이 약 180 mg 단독투여에 비해 C_{max}는 60% 감소하였고 $AUC_{0-\infty}$는 80% 감소하였다.
P–gp 및 BCRP 억제제
In vitro 시험에서, 이 약은 유출 수송체 P–당단백질(P–gp)과 유방암내성단백질(BCRP)의 기질인 것으로 제시되었다. in vitro에서 이 약의 용해도와 투과성이 높으므로, P–gp 및 BCRP 억제제가 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 가능성은 적다.
기타 수송체
이 약은 유기 음이온 수송 폴리펩타이드(OATP1B1, OATP1B3), 유기 음이온 수송체(OAT1, OAT3), 유기 양이온 수송체(OCT1, OCT2), 다제 및 독소 방출 단백질(MATE1, MATE2K) 또는 담즙산염 배출펌프(BSEP)의 기질이 아니다.
다른 약물에 대한 이 약의 영향
수송체 기질
In vitro에서 이 약은 P–gp, BCRP, OCT1, MATE1, MATE2K의 억제제이므로, 이러한 수송체의 병용 투여된 기질의 농도를 증가시킬 가능성이 있다. 임상적으로 유의미한 농도에서 이 약은 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 또는 BSEP을 억제하지 않았다.
CYP 기질
이 약 및 주요 대사체인 AP26123은 임상적으로 유의미한 농도에서 CYP1A2, 2