

아킵타정 10 밀리그램 (아토제판트일수화물)

전문의약품

Aquipta 10mg tablets (Atogepant)

[성상]

한 면에 "A"와 "10"이 새겨진 흰색 내지 미색의 양면이 불록한 원형 정제

[원료약품 및 분량]

1 정(109.0 밀리그램) 중

유효성분(주성분): 아토제판트일수화물(별규) 10.3 mg
(아토제판트로서 10.0mg)

첨가제: 만니톨, 미결정셀룰로오스, 비타민 E 폴리에틸렌글리콜숙시네이트, 스테아릴푸마르산나트륨, 염화나트륨, 코포비돈, 콜로이드성이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨

[효능효과]

성인에서의 편두통의 예방

[용법용량]

○ 성인

이 약의 권장 용량은 아토제판트로서 60 mg 으로, 1 일 1 회 경구로 복용한다. 이 약은 식사와 관계없이 복용할 수 있으며, 정제는 통째로 삼켜야 하며, 부수거나 잘라서는 안 된다.

이 약의 복용을 잊은 경우 가능한 한 빨리 투여한다. 다만, 다음의 용량을 복용할 시간과 가까운 경우에는 누락한 용량을 건너뛰고, 다음 날의 정해진 복용 시점에 처방된 용량을 복용해야 한다.

이 약의 편두통의 급성 치료에 대한 유효성은 확립되어 있지 않다.

○ 용량 조절

1) 이 약을 다른 약물과 병용투여하는 경우, 아래와 같이 이 약의 용량을 조절하여야 한다(사용상의주의사항 '5. 상호작용' 참조)

병용 약물 계열	이 약(아토제판트)의 1 일 1 회 권장용량
강력한 CYP3A4 억제제	10mg
OATP 억제제	10mg

2) 신장장애 환자

중증 신장장애(크레아티닌 청소율[CLcr] 15-29 mL/min) 및 말기신질환(ESRD) 환자(CLcr<15mL/min)에서 이 약의 권장용량은 1 일 1 회 10mg 이다. 간헐적 투석을 받는 말기신질환(ESRD) 환자는 가급적 투석 후 이 약을 복용해야 한다. 경증 또는 중등증 신장장애 환자에서는 용량 조절이 권장되지 않는다.

3) 간장애 환자

중증 간장애(Child-Pugh C 등급) 환자에게는 이 약을 투여하지 않는다. 경증(Child-Pugh A 등급) 또는 중등증의 간장애(Child-Pugh B 등급) 환자에서는 용량 조절이 권장되지 않는다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민성이 있는 환자
- 2) 중증 간장애 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약에 대해 과민반응(아나필락시스, 호흡곤란, 발진, 가려움증, 두드러기 및 안면 부종 등)이 나타날 경우, 이 약에 대한 투여를 중지하고 적절한 치료를 시작한다. ('3. 이상반응 - 2) 시판 후 사용에서 나타난 이상반응' 참조)
- 2) 중증 신장애 환자 및 말기신질환(ESRD) 환자

3. 이상반응

1) 임상 시험 경험

이 약의 안전성은 임상시험에서 최소 1 회 이상 이 약을 투여한 편두통 환자 2,657 명을 대상으로 평가되었다. 이 환자들 중 최소 6 개월 동안 매일 이 약을 투여한 환자는 1,225 명이었고, 12 개월 동안 투여한 환자는 826 명이었다.

12 주 위약 대조 임상시험에서 최소 1 회 이상 투여 환자 중, 이 약을 1 일 1 회 10 mg 을 투여한 환자는 314 명이었고, 1 일 1 회 60 mg 을 투여한 환자는 678 명이었으며, 위약은 663 명이 투여받았다.

이 약의 투여군에서 가장 흔하게 보고되는 이상반응은 구역(7.8%), 변비(7.1%), 피로/졸림(4.8%)이었고 대부분은 경증 또는 중등도였다. 투여중단을 초래한 가장 흔한 이상반응은 구역(0.4%), 변비(0.3%)이다.

위약 대조 임상시험(2 상 1 건, 3 상 2 건)에서 이 약을 투여한 환자 중 2% 이상 발생하고 위약 대비 더 빈번하게 발생하는 이상반응은 아래의 [표 1]과 같이 나타났다.

표 1. 임상시험에서 이 약의 투여환자 중 2% 이상 보고된 이상반응

기관	이 약 1 일 1 회 10mg (N = 314) %	이 약 1 일 1 회 60 mg (N = 678) %	위약 (N = 663) %
위장관계			
구역	5.1	9.0	3.3
변비	6.1	7.5	2.0
설사	1.0	2.1	1.8

전신 및 투여 부위 상태			
피로	1.3	3.2	2.6
신경계			
졸림	2.9	1.9	1.1
어지럼증	1.6	2.7	1.5
대사 및 영양			
식욕감소	1.6	2.8	0.2
감염			
상기도 감염	4.8	3.1	4.7
비인두염	2.2	4.9	3.5
요로감염	1.6	2.9	2.3
부비동염	2.5	1.6	1.4
실험실적 검사수치			
혈중 크레아티닌 인산 활성 효소 증가	2.9	1.6	0.8

임상 시험에서 이 약에 대하여 보고된 약물이상반응을 체내 기관별로 분류하여 다음의 기준에 의해 빈도별로 [표 2]에 나타내었다: 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 ($< 1/10,000$), 빈도불명(가용한 자료로 추정할 수 없음).

[표 2] 임상시험에서 이 약의 투여환자에서 보고된 약물 이상 반응

기관	빈도	이상 반응
대사 및 영양	흔하게	식욕 감소
위장 관계	흔하게	구역, 변비
전신 및 투여 부위 상태	흔하게	피로/졸림
실험실적 검사수치	흔하게	체중 감소*

	흔하지 않게	ALT/AST 증가**
--	--------	--------------

*임의의 시점에서 최소 7% 이상의 체중 감소가 나타난 환자의 비율은 위약군 2.5%, 이 약의 10 mg 투여군 3.8% 및 60 mg 투여군에서 5.3%으로 나타났다. 반면에, 최소 7% 이상의 체중 증가가 나타난 환자의 비율은 위약군 2.3%, 이 약의 10mg 투여군 2.2% 및 60mg 투여군 1.5%로 나타났다. 위약 대조 임상시험의 기저치 평균 체중은 79.3kg 이고, 평균 BMI 는 28.86kg/m² 이었다.

**정상 상한치의 3 배를 초과하는 아미노전이효소 상승 비율은 이 약의 투여군(0.9%)과 위약 투여군(1.2%) 간에 유사하였다. 다만, 이 약의 투여와 일시적인 연관성이 있는 아미노전이효소의 정상 상한치 3 배 초과 상승한 사례가 있었으며, 해당 사례는 무증상이었고 투여중단 후 8 주 이내에 회복되었다. 중증의 간 손상 또는 황달이 보고된 바는 없었다.

2) 시판 후 사용에서 나타난 이상반응

이 약의 국외 시판 후 사용 중에 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다. 이는 불확실한 규모의 집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 빈도를 확실하게 추정하거나 이 약 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

- 면역계 장애 – 과민반응 (예: 아나필락시스, 호흡곤란, 발진, 가려움증, 두드러기, 안면 부종)(‘2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것’ 항 참조)

4. 일반적 주의

- 1) 이 약은 편두통으로 진단된 환자에게만 투여하며, 정해진 용량을 초과하여 투여하지 않도록 한다.
- 2) 약물흡수, 대사 또는 배설기능이 비정상적일 가능성이 있는 간장애 또는 신장애 환자에게는 주의해서 투여한다.
- 3) 졸음, 피로 등을 일으킬 수 있으므로 이 약을 처음 복용하는 경우에는 환자에게 이상반응을 미치는 지의 여부에 대해 판단할 수 있을 때까지 자동차 운전이나 복잡한 기계의 작동을 하지 않도록 주의한다.

- 4) 이 약의 복시 또는 의식 수준 저하를 동반하는 편두통, 망막 편두통, 지속성 편두통, 삼차자율신경 두통(예: 군발성 두통) 및 통증성 두개골 신경병증 관련 진단 이력이 있는 환자에 대한 알려진 데이터는 없다.

5. 상호작용

- 1) CYP3A4 억제제: 건강한 지원자에서 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸의 병용 투여는 이 약의 노출을 유의하게 증가시켰다(Cmax 2.15 배, AUC 5.5 배). 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리스로마이신 등)의 병용 시 이 약의 권장 용량은 1 일 1 회 10 mg 이다. 이 약의 노출도는 중등도 또는 약한 CYP3A4 억제제와 병용투여에 의해 임상적으로 유의한 변화는 없을 것으로 예상된다.
- 2) OATP 억제제: 건강한 지원자에서 이 약과 OATP 억제제인 리팜피신 단회 용량의 병용 투여는 이 약의 노출을 유의하게 증가시켰다. 이 약과 OATP 억제제(예: 리팜피신, 시클로스포린)의 병용 시 이 약의 권장용량은 1 일 1 회 10 mg 이다.
- 3) CYP3A4 유도제 : 건강한 지원자에서 리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제)을 600 mg 용량으로 다회 투여와 이 약을 병용투여 시 이 약의 노출을 유의하게 감소시켰다. 토피라메이트(약한 CYP3A4 유도제)의 항정 상태는 이 약의 노출을 감소시킨다.
- 4) 이 약과 통증 완화에 쓰이는 주성분(예: 아세트아미노펜, 나프록센, 수마트립탄)의 병용투여는 이 약이나 병용 투여 약물에 대해 약동학적으로 유의한 상호작용을 일으키지 않았다.
- 5) 이 약은 경구피임약 주성분인 에티닐에스트라디올과 레보노르게스트렐에 대해 약동학적으로 유의한 상호작용을 일으키지 않았다.
- 6) 파모티딘 또는 에소메프라졸은 이 약의 노출에 대해 임상적으로 유의한 영향을 일으키지 않았다.

6. 임부, 수유부, 소아 및 고령자에 대한 투여

1) 임부 및 가임여성

임부를 대상으로 한 이 약의 임상시험 경험은 없다. 랫드 및 토끼를 대상으로 한 동물시험에서 발생독성이 관찰되었으므로, 이 약은 임신 기간 동안 권장되지 않는다. (상세사항 '전문가 사용상주의사항_비임상 정보' 참조)

2) 수유부

이 약이 사람의 모유로 이행되는지는 알려진 바 없다. 수유기 랫드를 대상으로 한 동물시험에서 이 약은 유즙으로 분비되었다.(상세사항 '전문가 사용상주의사항_비임상 정보' 참조)

모유 수유의 발달 및 건강상 이점은 이 약에 대한 수유부의 임상적 필요와 이 약 또는 수유부 기저질환 상태로 인한 모유 수유 중인 유아에 대한 잠재적 이상반응과 함께 고려되어야 한다.

3) 소아

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

4) 고령자

집단 약동학 자료에서 고령자와 젊은 지원자 간에 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없는 것으로 나타나 용량 조절은 필요하지 않다. 다만, 고령자에서 간, 신장 또는 심장 기능의 감소 빈도가 더 높고, 동반 질환이나 다른 약물 치료의 빈도가 더 높은 것을 고려하여, 투여 시 주의해야 한다.

7. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여 시 치료를 위한 알려진 해독제는 없다. 과량투여 시에는 환자의 활력 징후 모니터링 및 임상 상태 관찰 등 일반적인 지지요법을 따른다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 이 약은 원래의 용기에 담아 실온 보관한다.
- 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

9. 전문가를 위한 정보

1) **약리작용**

- (1) 작용기전

이 약은 칼시토닌 유전자 관련 펩타이드(calcitonin gene-related peptide, CGRP) 수용체에 대한 선택적 길항제로서 CGRP의 수용체 결합을 차단하는 경구투여 제제이다.

(2) 약력학

이 약은 일일 최대 권장용량의 5 배 용량(300mg)을 단회 투여 시, 임상적으로 유의미한 QT 간격 연장을 나타내지 않는다.

2) **약동학적 정보**

(1) 흡수

이 약은 경구 투여 후, 최대 혈중 농도 에 도달하기까지 걸린 시간은 약 1~2 시간이었다. 1 일 1 회 투여하는 경우, 170 mg 까지 용량 비례적인 약동학을 나타내었고, 축적되지 않았다.

(2) 식사의 영향

건강한 성인에서 고지방 식사 후에 이 약 60mg 을 단회 경구투여한 경우, AUC 및 Cmax 는 각각 약 18% 및 22% 감소했으며, 이 약의 최대 혈장 농도 도달 시간 중앙값에 미치는 영향이 없었다. 이 약은 유효성 평가 임상시험에서 식사와 관계없이 투여되었다.

(3) 분포

아토제판트의 혈장 단백질 결합은 0.1~10 μM 범위에서 농도 의존적이지 않았으며, 사람 혈장에서의 아토제판트 비결합 분율은 약 4.7%였다. 경구투여 후 평균 겉보기 분포용적(Vz/F)은 약 292 L 이다.

(4) 대사

이 약은 대부분 대사를 통해 제거되며, 주로 CYP3A4 에 의해 대사된다. 사람 혈장에서 이 약의 미변화체 및 글루쿠로니드 포함체(M23)가 가장 흔하게 검출되었다.

(5) 배설

이 약의 제거 반감기는 대략 11 시간이다. 이 약의 평균 겉보기 경구 청소율(CL/F)은 대략 19 L/hr 이다. 건강한 남성 지원자에게 ¹⁴C-atogepant 50 mg 을 단회 경구투여 시, ¹⁴C-atogepant 의 방사능량의 약 81% 및 8%가 각각 대변 및 소변에서 회수 되었으며, 이 약의 미변화체로 대변 및 소변에서 각각 해당 용량의 42% 및 5%가 회수되었다.

(6) 약물 상호 작용

- 이 약은 P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 및 OAT1 의 기질이다. OATP 억제제를 이용한 약물상호작용 임상시험의 결과에 근거할 때 이 약을 OATP 억제제와 병용 시에는 용량 조절이 권장된다(‘용법·용량’ 참조). 건강한 지원자에서 이 약과 OATP

억제제인 리팜피신 단위 용량의 병용 투여 시, 이 약의 AUC 는 2.85 배, Cmax 는 2.23 배 증가하였다.

- 건강한 지원자에서 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸의 병용 투여는 이 약의 노출을 임상적으로 유의하게 증가시켰다(AUC 5.5 배 및 Cmax 2.15 배).
- 건강한 지원자에서 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신의 병용 투여는 이 약의 AUC 를 60%, Cmax 를 30% 감소시켰다. 중등도 CYP3A4 유도제와의 병용을 평가하기 위한 약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 중등도 CYP3A4 유도제는 이 약의 노출을 감소시킬 수 있다. 약한 CYP3A4 유도제인 토피라메이트와 이 약의 병용 투여 시에는 임상적으로 유의한 상호작용이 관찰되지 않았다.
- 건강한 지원자에서 이 약과 P-gp 억제제인 퀴니딘의 병용 투여는 아토제판트의 AUC 를 26%, Cmax 를 4% 증가시켰다. P-gp 억제제와의 병용 투여 시 이 약의 노출 변화는 임상적으로 유의할 것으로 예상되지 않는다.
- 생리학 기반 약물동태(PBPK) 모델링이 시사하는 바에 따르면 이 약과 BCRP 억제제의 병용 투여는 이 약의 노출을 1.2 배 증가시키는 것으로 나타났다. 이 증가는 임상적으로 유의할 것으로 예상되지 않는다.

(7) 신장애 환자에서의 약동학

이 약의 청소율과 관련하여 신장을 통한 제거는 미미하다. 집단 약동학 분석에 따르면, 이 약의 경증 또는 중등증 신장애 환자(CLcr 30-89 mL/min)에서의 약동학적 특성은 정상 신기능 환자(CLcr \geq 90 mL/min) 대비 유의한 차이를 보이지 않았다. 중증의 신장애 또는 말기 신질환(ESRD; CLcr <30 mL/min) 환자를 대상으로 이 약에 대한 임상시험이 실시된 바 없다.

(8) 간장애 환자에서의 약동학

경증(Child-Pugh A 등급), 중등증(Child-Pugh B 등급) 또는 중증(Child-Pugh C 등급) 간장애 환자에서 이 약의 총 노출은 각각 24%, 15%, 38% 증가하였다. 그러나 중증 간장애 환자의 경우 비결합 약물의 노출이 약 3 배 더 높았다. 중증 간장애 환자에게는 이 약의 사용을 피해야 한다.

(9) 성별, 인종 및 체중

성별, 인종 및 체중은 이 약의 약동학 특성(Cmax 및 AUC)에 유의한 영향을 미치지 않았다. 따라서, 이러한 요인에 근거한 용량 조절은 필요하지 않다.

3) 임상시험 정보

2 건의 삽화성 편두통 또는 만성 편두통에 대한 다기관, 무작위배정, 3 개월, 이중눈가림, 위약 대조 시험(임상시험 1 및 2)에서 이 약의 성인의 편두통 예방에 대한 유효성을 평가하였다. 삽화성 편두통 예방 시험(임상시험 1)에서는 국제두통질환분류(ICHD-3) 진단 기준에 따라 조짐이 있거나 없는 편두통 병력이 최소 1 년 이상 있는 환자들이 등록되었다. 만성 편두통 예방 시험(임상시험 2; NCT03855137)에서는 ICHD-3 진단 기준에 따라 만성편두통 병력이 최소 1 년 이상인 환자들이 등록되었다. 두 시험 모두 스크리닝 전 6 개월 이내에 심근경색, 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작을 경험한 환자는 시험에서 제외되었다.

(1) 삽화성편두통

임상시험 1(NCT03777059)은 삽화성 편두통(1 개월당 편두통 일수 4-14 일)의 과거력이 있는 성인을 포함하였고, 12 주 동안 이 약 60 mg (n = 235) 또는 위약 (n = 223)을 1 일 1 회 투여받도록 무작위 배정되었다. 임상시험 기간 동안 환자들이 필요 시 급성 두통 치료제(예: 트립탄 계열, 맥각 유도체, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 아세트아미노펜 및 아편유사제)를 사용하는 것이 허용되었다. 편두통 예방약물을 복용하고 있던 환자들도 연구에 포함되었고, CGRP 경로에 작용하는 제제에 노출 이력이 있는 환자는 노출 기간 기준에 따라 제외되었다. CGRP 경로 작용 약물을 포함한 기존 편두통 예방약물의 병용투여는 허용되지 않았다.

임상시험 1 에서 평균 연령은 42 세(18 세~73 세)이며, 89%가 여성이며, 83%가 백인, 14%가 흑인, 9%가 히스패닉계 또는 라틴계였다. 기저치의 평균 편두통 빈도로서 월 편두통 일수가 약 8 일이었으며 투여군별로 유사하였다.

일차 유효성 평가변수는 12 주 투여 기간 동안 기저치 대비 월 편두통 일수(monthly migraine days, MMD)의 평균 변화였다. 이차 평가변수는 12 주 투여 기간 동안 기저치 대비 월 두통 일수의 평균 변화, 기저치 대비 월 급성 치료 약물 사용일수 평균 변화, 기저치 대비 평균 MMD(3 개월 평균)가 최소 50% 이상 감소한 환자 비율을 포함하였다. 그 외에도 환자-보고 결과 측정 방법으로 수행되는 기능평가가 포함되었다.

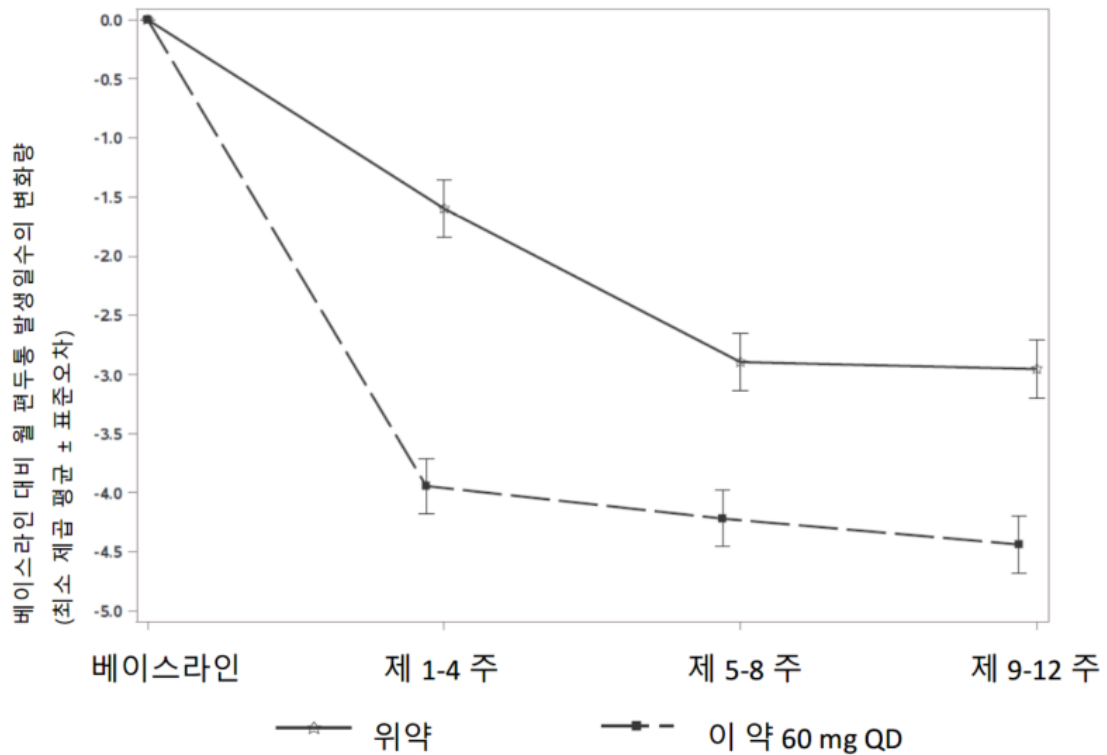
아래의 표 3 에 요약한 바와 같이, 임상시험 1 에서 이 약은 위약 대비 주요 일차 및 이차 유효성 평가변수에 대하여 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다.

표 3. 임상시험 1의 유효성 평가 변수

평가변수	이 약 60 mg (N=222)	위약 (N=214)
12 주 동안 월 편두통 일수(MMD)		
기저치	7.8	7.5
기저치 대비 평균 변화	-4.2	-2.5
위약 대비 차이	-1.7	
<i>p</i> 값	<0.001	
12 주 동안 월 두통 발생일수		
기저치	9.0	8.4
기저치 대비 평균 변화	-4.2	-2.5
위약 대비 차이	-1.7	
<i>p</i> 값	<0.001	
12 주 동안 월 급성 두통 약물 사용일수		
기저치	6.9	6.5
기저치 대비 평균 변화	-3.9	-2.4
위약 대비 차이	-1.5	
<i>p</i> 값	<0.001	
12 주 동안 ≥ 50% MMD 반응자		
반응자 %	61	29
오즈비(95% CI)	3.82 (2.56, 5.71)	
<i>p</i> 값	<0.001	

[그림 1]은 임상시험 1에서의 기저치 대비 월 편두통 일수의 변화를 나타내었다. 이 약 60mg 을 1 일 1 회 투여받은 환자는 위약군 환자에 비해 12 주 투여 기간 동안 기저치 대비 MMD의 평균이 더 크게 감소하였다.

그림 1: 임상시험 1 에서 기저치 대비 월 편두통 일수의 변화



(2) 만성편두통

임상시험 2(NCT03855137)에서 만성 편두통 병력(월 두통 일수가 15 일 이상이고, 편두통 일수가 최소 8 일 이상)이 최소 1 년 이상인 성인 환자 521 명이 무작위 배정되어 12 주 동안 이 약 60 mg (n = 262) 또는 위약(n = 259)을 1 일 1 회 투여받았다. 일부 환자(11%)는 편두통 예방을 위한 약물을 1 가지 병용하는 것이 허용되었다. 필요에 따라 급성 두통 치료제(예: 트립탄 계열, 맥각 유도체, 비스테로이드성 소염제(NSAIDs), 아세트아미노펜 및 아편유사제)사용이 허용되었다. 급성 두통약 남용 및 약물 남용성 두통에 해당하는 환자들도 등록되었다. 이 약과 CGRP 경로에 작용하는 약물의 병용투여는 허용되지 않았다. 총 463 명(89%)의 환자가 12 주 이중눈가림 시험 기간을 완료하였다. 임상시험 2 에서 평균 연령은 42 세(범위: 18~74 세)였고, 87%가 여성이며, 59%가 백인이었다. 기저치의 평균 편두통 빈도는 한 달에 약 19 일이었으며 투여군별로 유사하였다.

일차 유효성 평가변수는 12 주 투여 기간 동안 기저치 대비 월 편두통 일수(MMD)의 평균 변화였다. 이차 평가변수는 12 주 투여 기간 동안 기저치 대비 월 두통 일수의 평균 변화, 기저치 대비 월 급성 치료 약물 사용일수 평균 변화, 기저치 대비 평균 MMD(3 개월

평균)가 최소 50% 이상 감소한 환자 비율을 포함하였다. 그 외에도 환자-보고 결과 측정 방법으로 수행되는 기능 평가가 포함되었다.

아래의 표 4 에 요약한 바와 같이, 임상시험 2 에서 이 약은 위약 대비 주요 일차 및 이차 유효성 평가변수에 대하여 통계적으로 유의한 개선을 나타내었다.

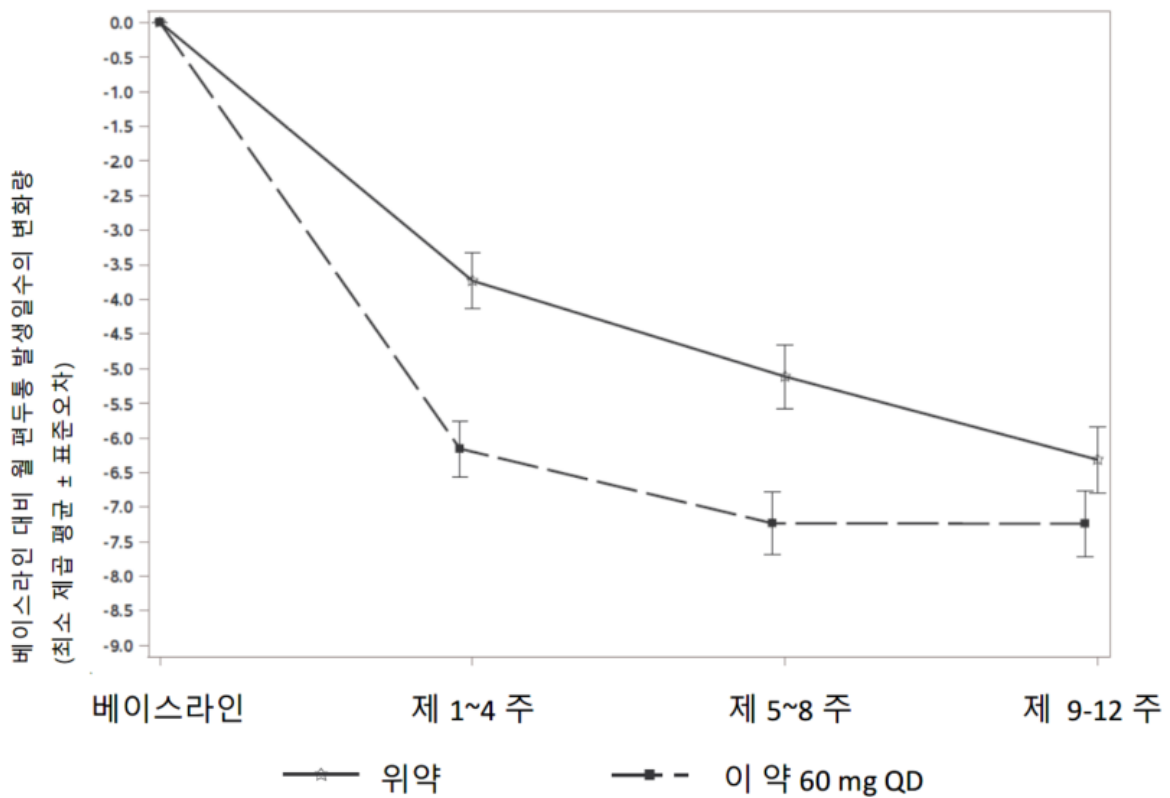
표 4: 임상시험 2 의 유효성 평가변수

	이 약 60 mg n=256	위약 n=246
12 주 동안 월 편두통 일수(MMD)		
기저치	19.2	19.0
기저치 대비 평균 변화	-6.9	-5.1
위약 대비 차이	-1.8	
<i>p</i> 값	< 0.001	
12 주 동안 월 두통 일수		
기저치	21.5	21.4
기저치 대비 평균 변화	-7.0	-5.1
위약 대비 차이	-1.9	
<i>p</i> 값	< 0.001	
12 주 동안 월 급성 두통 약물 사용일수		
기저치	15.5	15.4
기저치 대비 평균 변화	-6.2	-4.1
위약 대비 차이	-2.1	
<i>p</i> 값	< 0.001	

12 주 동안 $\geq 50\%$ MMD 반응자		
반응자 %	41	26
오즈비(95% CI)	2.04 (1.38, 3.00)	
p 값	< 0.001	

[그림 2]는 임상시험 2에서의 기저치 대비 MMD의 평균 변화를 나타내었다. 이 약 60mg 을 1 일 1 회 투여받은 환자는 위약군 환자에 비해 12 주 투여 기간 동안 기저치 대비 MMD의 평균이 더 크게 감소하였다.

그림 2. 임상시험 2에서의 기저치 대비 월 편두통 일수의 변화



4) 독성시험 정보

(1) 유전독성시험

이 약은 박테리아를 이용한 복귀 돌연변이시험, CHO 세포를 이용한 염색체이상시험 및 랫드 소핵시험에서 음성으로 관찰되었다.

(2) 발암성시험

이 약의 발암성시험은 랫드(수컷 0, 10, 20, 100 mg/kg/day, 암컷 0, 25, 65, 200 mg/kg/day) 및 마우스(수컷 0, 5, 20, 75 mg/kg/day, 암컷 0, 5, 30, 160 mg/kg/day)를 대상으로 최대 2년 동안 실시되었다. 어느 종에서도 약물 관련 종양의 증거는 없었다. 마우스 및 랫드를 대상으로 시험한 최고 용량에서의 혈장 노출은 각각 사람의 최대 권장용량(maximum recommended human dose, MRHD)인 60 mg/day 투여 시 관찰된 노출의 약 8 배 및 21 - 33 배이었다.

(3) 수태능

교미 전 및 교미 중 수컷 및 암컷 랫드에 이 약(0, 5, 20, 125 mg/kg/day)을 경구투여하고 임신 제 7 일차까지 암컷 랫드에 투여를 지속한 결과, 수태능 또는 생식 능력에 미치는 유해한 영향은 없는 것으로 관찰되었다. 시험한 최고 용량에서의 혈장 노출(AUC)은 사람에게 MRHD 투여 시 관찰된 노출의 약 15 배에 해당한다.

(4) 생식발생독성

기관형성 기간 동안 임신한 랫드에 이 약(0, 5, 15, 125, 750 mg/kg/day)을 경구투여한 결과 시험 용량 중 가장 높은 두 용량(125 및 750 mg/kg)에서 태자의 체중 감소 및 골격 변이 발생률 증가가 관찰되었으며 해당 용량은 모체 독성과 관련이 없었다. 배태자 발달 독성에 대한 무영향량(15 mg/kg/day)에서의 혈장 노출(AUC)은 사람의 최대 권장용량(MRHD)인 60 mg/day 투여 시 관찰된 노출의 약 4 배였다.

임신한 토끼를 대상으로 한 배태자 발생시험에서 기관형성 기간 동안 이 약(0, 30, 90, 130 mg/kg/day)을 경구 투여한 결과, 130 mg/kg/day 로 투여한 태자에서 내부장기 및 골격의 변이 발생률 증가가 관찰되었다. 무영향량(90 mg/kg/day)에서의 노출(AUC)은 사람에게 MRHD 투여 시 관찰된 혈장 노출의 약 3 배에 해당된다.

랫드를 대상으로 한 출생 전후 발생 및 모체기능시험에서 임신 및 수유 기간 동안 이 약(0, 15, 45, 125 mg/kg/day)을 경구투여한 결과 125 mg/kg/day 에서 태자 체중 감소가 관찰되었으며 이는 이유 후에도 지속되었다. 무영향량(45 mg/kg/day)에서의 혈장 노출(AUC)은 사람에게 MRHD 투여 시 관찰된 노출의 약 5 배에 해당한다.

수유 중인 랫드에 이 약을 경구투여하였을 때 모체 혈장 농도보다 약 2 배 더 높은 농도의 이 약이 유즙에서 확인되었다.

[포장단위] 28 정/상자 (7 정/PTP X 4)

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C) 보관

[사용기한] 제조일로부터 36 개월

[수입자] 한국애브비(주), 서울특별시 강남구 영동대로 421, 6 층
02-3429-9300, www.abbvie.co.kr

본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나, 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 경로를 통하여 교환하여 드립니다.

이 설명서 작성일자 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품안전나라 (<http://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(1644-6223 또는 14-3330)

작성일자: 2023. 11. 15