이토베비®정 3, 9 밀리그램(이나볼리십)

Roche

전문의약품

원료약품 및 그 분량
이토베비정 3 밀리그램:1 정(104.00 mg) 중
유효성분: 이나볼리십(별규)……3.00mg
첨가제(동물유래성분): 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 빨간색(85F250110), 전분글리콜산나트륨

이토베비정 9 밀리그램:1 정(312.00 mg) 중
유효성분: 이나볼리십(별규)……9.00mg
첨가제(동물유래성분): 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 분홍색(85F240025), 전분글리콜산나트륨

성상
이토베비정 3 밀리그램: 갈적색 내지 적갈색의 원형 필름코팅정
이토베비정 9 밀리그램: 갈분홍색 내지 회분홍색의 타원형 필름코팅정

효능·효과
수술 후 보조내분비요법 중 또는 완료 후 12 개월 이내 재발한 호르몬 수용체(HR)-양성, 사람상피세포성장인자수용체 2(HER2)-음성 및 PIK3CA 변이가 확인된 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에서 팔보시클립 및 풀베스트란트와의 병용투여

보조요법으로 CDK4/6 억제제 치료 경험이 있는 경우 CDK4/6 억제제 치료 종료 후 12 개월을 초과하여야 한다.

용법·용량
1. 환자 선택
호르몬 수용체(HR)-양성, 사람상피세포성장인자수용체 2(HER2)-음성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 이 약의 투여를 시작하기 전에 충분히 검증된 시험방법으로 PIK3CA 변이 양성임을 확인하여야 한다. 임상시험 시 사용한 진단방법은 '사용상의 주의사항 항 3. 일반적 주의'를 참고한다.

2. 이 약을 투여하기 전에 권장되는 검사
이 약의 투여를 시작하기 전, 모든 환자에서 공복 혈장 포도당(Fasting Plasma Glucose, FPG)/공복 혈중 포도당(Fasting Blood Glucose, FBG) 및 HbA_{1C} 수치를 검사해야 하고, 혈장/혈중 포도당 수치가 최적화되어야 한다. 이 약을 투여하는 동안, 환자의 공복 혈당(FPG 또는 FBG) 수치는 정기적으로 모니터링하여야 한다(사용상의 주의사항 3. 일반적 주의 항 참고).

3. 권장용량
이 약의 권장용량으로 식사와 관계없이 1 일 1 회 9 mg 을 경구 투여한다. 이 약은 가능하면 매일 동일한 시간에 복용한다. 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여하는 것이 권장된다.

이 약은 물과 함께 통째로 삼켜야 하며, 씹거나 부수거나 분할해서는 안 된다.
만약 이 약의 복용을 잊은 경우, 평소 복용하는 시간으로부터 9 시간 이내에 복용할 수 있다. 9 시간을 초과한 후에는 해당 일에 복용을 건너뛰고 그 다음 날 이 약을 평소 복용하는 시간에 복용해야 한다.
만약 환자가 이 약을 복용한 후 구토를 한 경우, 해당 일에 추가 용량을 복용해서는 안되고, 그 다음 날 평소 복용하는 시간에 복용을 재개해야 한다.
이 약은 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여해야 한다. 팔보시클립의 권장용량은 28 일을 전체 주기로 하여, 1 일 1 회 125 mg 을 21 일간 연속하여 경구 투여하고, 7 일간 휴약한다. 팔보시클립 및 풀베스트란트의 투여용량은 허가사항을 참조한다.

폐경 전/폐경이행기 여성의 경우, 임상진료지침(local clinical practice)에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제도 함께 투여하여야 한다.
남성의 경우, 임상진료지침에 따라 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 작용제의 투여를 고려한다.

4. 이상반응에 대한 용량 조절
이상반응의 관리를 위해 이 약의 일시 중단, 용량 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다. 환자가 1 일 3 mg 용량에 내약성이 없다면, 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다(표 1 참고).
이상반응에 대해 권장되는 용량 감량 지침은 표 1 에 제시되어 있다.

표 1. 이상반응에 대한 용량 감량 지침

용량 감량 일정	용량 조절
시작 용량	1 일 9 mg
첫 번째 용량 감량	1 일 6 mg
두 번째 용량 감량	1 일 3 mg

고혈당증
이 약의 투여를 시작한 후, 환자의 공복 혈당(FPG 또는 FBG) 수치는 권장 일정에 따라 모니터링 하거나 자가 모니터링 해야 한다(사용상의 주의사항 3. 일반적 주의 항 참고).

표 2. 고혈당증에 대한 용량 조절 및 관리

공복 혈당 수치 [a]	권장사항
>ULN-160mg/dL	• 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

(8.9 mmol/L)	• 식단 조절을 고려하고 충분한 수분을 공급해야 한다. • 고혈당증에 대한 위험인자가 있는 환자[b]는 경구 혈당강하제 치료를 시작하거나 강화하는 것을 고려한다.
>160–250 mg/dL (>8.9–13.9 mmol/L)	• 공복 혈당 수치가 ≤160 mg/dL(≤8.9 mmol/L)로 감소할 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 혈당강하제 치료를 시작하거나 강화한다. • 동일한 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다. • 만약 적절한 혈당강하제 치료에도 불구하고 공복 혈당 수치가 7 일 동안 계속해서 >200–250 mg/dL(>11.1–13.9 mmol/L)이면, 고혈당증 치료 경험이 있는 의사와 상담한다.
>250–500 mg/dL (>13.9–27.8 mmol/L)	• 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 혈당강하제 치료를 시작하거나 강화한다. • 필요한 경우, 적절한 수분 공급을 해야 한다. • 만약 공복 혈당 수치가 7 일 이내에 ≤160 mg/dL(≤8.9 mmol/L)로 감소한다면, 동일한 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다. • 만약 공복 혈당 수치가 8 일 이후에 ≤160 mg/dL(≤8.9 mmol/L)로 감소한다면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고). • 만약 공복 혈당 수치가 30 일 이내에 다시 >250–500 mg/dL(>13.9–27.8 mmol/L)가 된다면, 공복 혈당 수치가 ≤160 mg/dL(≤8.9 mmol/L)로 감소할 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고).
>500 mg/dL (>27.8 mmol/L)	• 이 약의 투여를 일시 중단한다. • 혈당강하제 치료를 시작하거나 강화한다. • 체액용적고갈 및 케톤증을 평가하고 적절한 수분 공급을 해야 한다. • 만약 공복 혈당 수치가 ≤160 mg/dL(≤8.9 mmol/L)로 감소한다면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고). • 만약 공복 혈당 수치가 30 일 이내에 다시> 500 mg/dL(>27.8 mmol/L)가 된다면, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
ULN = Upper Limit of Normal(정상 상한치) [a] 투여 전 공복 혈당(FPG 또는 FBG) 수치를 확인해야 한다. 이 표의 공복 혈당 수치는 이상사례 공통용어기준(CTCAE) 버전 4.03 에 따른 고혈당증 등급을 반영한다. [b] 고혈당증에 대한 위험 인자는 당뇨(전단계), 5.7%≤HbA_{1C}<6.5%,BMI≥30 kg/m^2, 연령≥45 세, 임신성 당뇨의 이력 및 당뇨병 가족력을 포함하지만 이에 국한되지는 않는다(사용상의 주의사항 3. 일반적 주의 항 참고).	

구내염

표 3. 구내염에 대한 용량 조절 및 관리

등급[a]	권장사항
1 등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 임상적 필요에 따라 적절한 치료(예, 코르티코스테로이드 함유 구강청결제)를 시작하거나 강화한다.
2 등급	1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 적절한 치료를 시작하거나 강화한다. 동일한 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다. 2 등급 구내염이 재발한 경우, 1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단하고, 이후 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고).
3 등급	1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 적절한 치료를 시작하거나 강화한다. 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고).
4 등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
[a]CTCAE 버전 5.0 기준.	

설사

표 4. 설사에 대한 용량 조절 및 관리

등급[a]	권장사항
1 등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 임상적 필요에 따라 적절한 치료와 모니터링을 시작한다.
2 등급	1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단하고, 이후 동일한 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다. 임상적 필요에 따라 적절한 치료와 모니터링을 시작하거나 강화한다. 2 등급 설사가 재발한 경우, 1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단하고, 이후 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고).
3 등급	1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단하고, 이후 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고). 임상적 필요에 따라 적절한 치료와 모니터링을 시작하거나 강화한다.
4 등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
[a]CTCAE 버전 5.0 기준.	

혈액학적 이상

표 5. 혈액학적 이상에 대한 용량 조절 및 관리

등급[a]	권장사항
1, 2 또는 3 등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 임상적 필요에 따라 전혈구 수와 혈액학적 이상의 징후 또는 증상을 모니터링 한다.
4 등급	2 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 임상적 필요에 따라 동일한 용량 수준 또는 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고).
[a]CTCAE 버전 5.0 기준.	

기타 이상반응

표 6. 기타 이상반응에 대한 용량 조절 및 관리

등급[a]	권장사항
1 등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

2 등급	임상적으로 필요한 경우, 1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여 일시 중단을 고려한다. 동일한 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다.
3 등급, 첫 번째 사례	1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 임상적 판단에 따라 동일한 용량 수준 또는 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고).
3 등급, 재발	1 등급 이하로 회복될 때까지 이 약의 투여를 일시 중단한다. 한 단계 낮은 용량 수준으로 이 약의 투여를 재개한다(표 1 참고).
4 등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
[a]CTCAE 버전 5.0 기준.	

사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 또는 이 약의 구성 성분에 과민성이 있는 환자

2) 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. 이상반응

임상시험

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 전반적인 안전성 프로파일은 HR-양성, HER2-음성 및 PIK3CA 변이 양성인 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자 324 명을 대상으로 한 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 제 3 상 임상시험(INAVO120)에 대한 자료를 바탕으로 한다. 이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여한 환자는 162 명이었으며, 이 약 투여 기간의 중앙값은 9.2 개월(범위: 0-38.8 개월)이었다.

이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여한 환자의 24.1%에서 중대한 이상반응이 발생하였으며, 1% 이상에서 발생한 중대한 이상반응에는 빈혈 (1.9%), 설사(1.2%), 요로 감염(1.2%) 등이 포함되었다.

이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여한 환자의 3.7%에서 치명적인 이상반응이 발생했으며, 급성 관상동맥 증후군, 뇌출혈, 뇌혈관 사고, COVID-19 감염 및 위장관 출혈 등이 포함되었다(각각 0.6%).

이상반응으로 인해 이 약을 영구 중단환 환자는 6.2%였다. 이 약을 영구 중단하게 된 이상반응에는 고혈당증 (1.2%), 구내염, 위궤양, 장 천공, 항문 농양, ALT 증가, 체중 감소, 골 통증, 근골격 통증, 이행 세포 암종, 급성 신 손상 (각각 0.6%)이 포함되었다.

이상반응으로 인해 이 약을 일시 중단한 환자는 69.1%였다. 환자의 2% 이상에서 일시 중단해야 했던 이상반응으로 고혈당증 (28%), 중성구 감소증 (23%), COVID-19 감염 (16%), 구내염 (10%), 설사 (7%), 혈소판 감소증 (4.9%), 빈혈 (4.3%), 상기도 감염 (4.3%), 백혈구 수 감소 (3.7%), 발열 (3.1%), 구역 (2.5%), 피로 (2.5%)가 있었다.

이상반응으로 인해 이 약의 용량을 감량한 환자는 14%였다. 환자의 2% 이상에서 이 약의 용량을 감량해야 했던 이상반응은 구내염 (3.7%), 고혈당증 (2.5%)이 있었다.

가장 흔한(≥20%) 이상반응은 실험실적 검사 이상을 포함하여 중성구 감소, 헤모글로빈 감소, 공복 혈당 증가, 혈소판 감소, 림프구 감소, 구내염, 설사, 칼슘 감소, 피로, 칼륨 감소, 크레아티닌 증가, ALT 증가, 구역, 나트륨 감소, 마그네슘 감소, 발진, 식욕 감소, COVID-19 감염 및 두통이 있었다.

임상시험(INAVO120)에서 발생한 약물이상반응은 표 7 에 MedDRA 기관계 대분류에 따라 나열하였다. 각 약물이상반응의 빈도 분류는 다음 기준에 따른다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000).

표 7. 임상시험(INAVO120)에서 발생률이 이 약 투여군에서 ≥5%(모든 등급) 또는 ≥2%(3-4 등급) 더 높은 약물이상반응

기관계 대분류 이상반응	이 약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 N=162			위약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 N=162	
	빈도 분류 (모든 등급)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4 등급 (%)
감염 및 기생충 감염					
요로 감염	매우 흔하게	13	1.2*	7.4	0
혈액 및 림프계 장애					
혈소판 감소증 [a]	매우 흔하게	48.1	14.2	45.1	4.3
빈혈 [b]	매우 흔하게	37	6.2*	36.4	1.9*
대사 및 영양 장애					
고혈당증 [c]	매우 흔하게	59.9	5.6*	9.9	0
식욕 감소	매우 흔하게	23.5	0	8.6	0
저칼륨 혈증	매우 흔하게	16	2.5	6.2	0
저칼슘 혈증	흔하게	8.6	1.2*	2.5	0.6*
각종 신경계 장애					
두통	매우 흔하게	21	0	13.6	0
각종 눈 장애					
눈 건조	흔하게	8.6	0	3.1	0
각종 위장관 장애					
구내염 [d]	매우 흔하게	51.2	5.6*	26.5	0
설사	매우 흔하게	48.1	3.7*	16	0
오심	매우 흔하게	27.8	0.6*	16.7	0
구토	매우 흔하게	14.8	0.6*	4.9	1.2*
소화불량	흔하게	8	0	2.5	0
피부 및 피하 조직 장애					
발진 [e]	매우 흔하게	25.3	0	17.3	0

탈모	매우 흔하게	18.5	0	5.6	0
건성 피부 [f]	매우 흔하게	13	0	4.3	0
전신 장애 및 투여 부위 병태					
피로	매우 흔하게	37.7	1.9*	25.3	1.2*
임상 검사					
알라닌 아미노 전이 효소 증가	매우 흔하게	17.3	3.7*	13	1.2*
체중 감소	매우 흔하게	17.3	3.7*	0.6	0
혈액 인슐린 증가	흔하게	6.2	0	0.6	0

CTCAE 버전 5.0 에 따라 등급 지정.
* 4 등급 사례는 관찰되지 않음.
[a] 혈소판 수 감소 및 혈소판 감소증 포함.
[b] 빈혈 및 헤모글로빈 감소 포함.
[c] 고혈당증, 혈당 증가, 고혈당성 위기, 당화 혈청 단백질 증가, 당부하 장애, 당뇨병, 2 형 당뇨병 및 당화 혈색소 증가 포함.
[d] 아프타성 궤양, 설염, 설통, 입술 궤양 형성, 입 궤양 형성, 점막 염증 및 구내염 포함.
[e] 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 홍반, 모낭염, 발진, 홍반성 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진 및 농포성 발진 포함.
[f] 건성 피부, 피부 열창, 건조증 및 피부 건조 포함.

위약군보다 이 약 투여군의 환자에서 <5%(모든 등급) 또는 <2%(3-4 등급) 더 높은 발생률로 보고된 기타 이상반응은 다음과 같다.
각종 위장관 장애: 복통, 상복부 통증, 하복부 통증을 포함한 복통(모든 등급: 15.4%; 3 등급: 0.6%; 4 등급 사례 없음); 미각 이상, 미각 소실 및 미각 저하를 포함한 미각 이상(모든 등급: 8.6%; 3-4 등급: 0%)
2) 고혈당증
임상시험(INAVO120)에서, 등급에 관계없이 고혈당증은 이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자의 59.9%에서 보고되었다. 2 등급 및 3 등급 사례는 각각 환자의 38.3% 및 5.6%에서 보고되었고, 4 등급 사례는 보고되지 않았다(CTCAE 버전 5.0 기준). 고혈당증을 경험한 환자에서 고혈당증의 발현율은 치료 초기 2 개월 동안에 가장 높았고(범위: 1-32 개월) 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 7 일(범위: 2-955 일)이었다.
이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자 중 43.8%가 메트포르민 단독요법 또는 다른 혈당강하제(즉, 인슐린, DPP-4 억제제 및 술포닐우레아)와의 병용 요법, SGLT2 억제제, 치아졸리딘디온 및 DPP-4 억제제와 같은 혈당강하제로 관리되었다. 공복 혈당 수치가 >160 mg/dL(> 8.9 mmol/L)인데 최소 한 단계 이상(표 2 참조)의 공복 혈당 수치 개선을 보인 환자(n=52)에서, 첫 번째 사례로부터 개선까지 걸린 시간의 중앙값은 8 일이었다(범위: 2-43 일).
고혈당증은 환자의 27.8%에서 이 약의 일시 중단, 환자의 2.5%에서 이 약의 용량 감량, 환자의 1.2%에서 이 약의 투여 중단으로 이어졌다.
3) 실험실적 검사 이상
임상시험(INAVO120)에서 투여 이후 발생한 실험실적 검사 이상의 베이스라인으로부터의 변화를 표 8 에 요약하였다.

표 8. 임상시험(INAVO120)에서 발생률이 이 약 투여군에서 ≥2%(모든 등급 또는 3-4 등급) 더 높은 실험실적 검사 이상

실험실적 검사 이상	**이 약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 [a]**		**위약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 [b]**	
	모든 등급(%)	**3-4 등급(%)**	**모든 등급(%)**	**3-4 등급(%)**
혈액학적 수치				
(총, 절대) 중성구 수 감소	95.1	82	97	78.8
헤모글로빈 감소	87.5	7.5*	85.1	2.5*
혈소판 감소	83.8	15.6	71.4	3.7
(절대) 림프구 감소	72.1	9	68.2	14.4
생화학적 수치				
(공복) 혈당 증가 [c]	85.4	12.1	42.9	0
칼슘 감소	41.9	3.1	31.7	3.7
칼륨 감소	37.5	6.2	20.5	0.6*
크레아티닌 증가	37.5	1.9*	29.8	1.2*
ALT 증가	34.4	3.1*	28.6	1.2*
나트륨 감소	27.5	2.5*	18.6	2.5
마그네슘 감소	26.9	0.6	20.5	0
알부민 감소	25	0.6*	18.1	0
(공복) 리파아제 증가	16	1.4*	6.9	0
(공복) 혈당 감소 [c]	6.4	0	3.2	0

ALT = 알라닌 아미노 전이 효소
* 4 등급 사례는 관찰되지 않음.
[a] 비율을 계산하는데 사용된 분모는 베이스라인 값과 최소 하나 이상의 치료 후 값이 있는 환자 수를 기준으로 122 에서 160 까지 다양했음.
[b] 비율을 계산하는데 사용된 분모는 베이스라인 값과 최소 하나 이상의 치료 후 값이 있는 환자의 수를 기준으로 131 에서 161 까지 다양했음.
[c] CTCAE 버전 4.03 에 따라 등급 지정.

3. 일반적 주의
1) 이 약은 PIK3CA 변이가 있는 환자에서만 치료적 이익을 보였으므로, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 PIK3CA 변이 양성인 유방암의 진단이 필요하다. 임상시험(INAVO120)에서는 PIK3CA 변이 양성 유방암을 진단하기 위해, 대부분의 환자가 중앙 실험실에서 혈장 유래 순환 종양 DNA(ctDNA)에 대해 Foundation Medicine, Inc.(FMI) 사의 FoundationOne® Liquid CDx(F1LCDx, 차세대염기서열분석(NGS))을 이용하였다.
2) 고혈당증

이 약을 투여받은 환자에서 고혈당증 사례가 보고되었다.
고혈당증은 혈당강하제 치료로 관리되었다(2. 이상반응 2) 고혈당증 항 참고).
이 약의 투여를 시작하기 전, 모든 환자에서 공복 혈당(FPG 또는 FBG) 및 HbA_{1C} 수치를 검사해야 하고, 공복 혈당 수치가 최적화되어야 한다. 또한 환자들에게 고혈당증의 징후 및 증상(예, 과도한 갈증, 잦은 배뇨, 시야 흐림, 정신 혼돈, 호흡 곤란, 체중 감소를 동반한 식욕 증가)에 대해 알리고, 이러한 증상이 발생할 경우 즉시 의사에게 연락하도록 권고해야 한다. 투여 전 및 투여 기간 동안 최적의 수분 공급을 유지해야 한다.
이 약의 투여를 시작한 후, 첫 번째 주(1–7 일차)에는 3 일에 한 번, 그 다음 3 주(8–28 일차)동안은 매주 한 번, 그 다음 8 주 동안은 2 주에 한 번, 그 이후에는 4 주에 한 번, 그리고 임상적 필요에 따라 공복 혈당 수치를 모니터링 하거나 자가 모니터링 해야 해야 한다. HbA_{1C}는 의사의 지시에 따라 3 개월마다, 그리고 임상적 필요에 따라 모니터링 해야 한다.
당뇨(전단계), $5.7\% \leq HbA_{1C} < 6.5\%$, BMI≥30 kg/m^2, 연령≥45 세, 임신성 당뇨의 이력 및 당뇨병 가족력을 포함하지만 이에 국한되지는 않는 고혈당증에 대한 위험 인자가 있는 환자의 경우, 임상적 필요에 따라 매일 공복 혈당 수치를 모니터링 하거나 자가 모니터링 해야 한다. 필요에 따라 혈당강하제 치료를 시작하거나 조절해야 한다(용법·용량 항 참고). 임상시험(INAVO120) 에서 고혈당증에 대한 위험 인자가 있는 환자에 대해 메트포르민 예방요법이 권장되었다.
조절이 잘 되는 2 형 당뇨병의 이력이 있는 환자는 임상적 필요에 따라 혈당강하제 치료를 강화하고 공복 혈당 수치의 면밀한 모니터링이 필요할 수 있다. 제 1 형 당뇨병 환자 또는 지속적인 전신 요법이 필요한 제 2 형 당뇨병 환자에서 이 약의 안전성은 연구되지 않았다.
환자가 이 약의 투여를 시작한 후 고혈당증을 경험하는 경우, 임상적 필요에 따라 공복 혈당 수치를 더 면밀하게 모니터링 해야 한다. 혈당강하제 투여 기간 동안 공복 혈당 수치를 첫 번째 주(1–7 일차)에는 3 일에 한 번, 8 주 동안 최소 매주 한 번 이상, 그 이후에는 2 주에 한 번, 그리고 임상적 필요에 따라 모니터링을 지속해야 한다.
고혈당증에 대한 위험 인자가 있거나 고혈당증을 경험한 환자는 고혈당증 치료 경험이 있는 의사와의 상담과 가정에서 공복 혈당 모니터링을 시작하는 것을 고려해야 한다.
고혈당증의 중증도에 따라 표 2 에 기술된 바와 같이 이 약의 투여 일시 중단, 용량 감량 또는 투여 중단이 필요할 수 있다(용법·용량 항 참고). 모든 환자에게 생활양식 변경(예, 식이 조절, 신체 활동)에 대한 지침을 제공해야 한다.
3) 구내염
구내염은 이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자의 51.2%에서 보고되었다. 1 등급 사례는 환자의 32.1%, 2 등급 사례는 환자의 13.6%, 3 등급 사례는 환자의 5.6%에서 보고되었다. 4 등급 구내염 사례는 보고되지 않았다. 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 13 일이었다(범위: 1–610 일).
구내염은 환자의 9.9%에서 이 약의 일시 중단, 환자의 3.7%에서 이 약의 용량 감량, 환자의 0.6%에서 이 약의 투여 중단으로 이어졌다.
이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자 중 24.1%가 구내염 관리를 위해 덱사메타손이 포함된 구강청결제를 사용했다.
코르티코스테로이드 구강청결제가 임상시험(INAVO120) 에서 구내염 예방을 위해 권장되었다. 이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자 중, 덱사메타손 또는 트리암시놀론을 포함한 예방요법이 각각 환자의 19.1% 및 1.2%에서 사용되었다.
환자에게 구내염 징후 및 증상이 있는지 모니터링 한다. 구내염의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중단, 용량 감량 또는 영구 중단한다(용법·용량 항 참고).
4) 설사
설사는 이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자의 48.1%에서 보고되었다. 1 등급 사례는 환자의 27.8%, 2 등급 사례는 환자의 16.7%, 3 등급 사례는 환자의 3.7%에서 보고되었다. 4 등급 설사 사례는 보고되지 않았다. 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 15 일이었다(범위: 2–602 일).
설사는 환자의 6.8%에서 이 약의 일시 중단, 환자의 1.2%에서 이 약의 용량 감량으로 이어졌으나, 이 약의 투여 중단으로 이어진 환자는 없었다.
이 약을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용 투여받은 환자의 28.4%가 증상을 관리하기 위해 지사제(예, 로페라미드)를 사용했다.
환자에게 설사 징후 및 증상이 있는지 모니터링 한다. 이 약을 복용하는 동안 설사의 첫 징후가 나타나면 환자에게 수분 섭취를 늘리고 지사제를 시작하도록 권장한다. 설사의 중증도에 따라 이 약의 투여를 일시 중단, 용량 감량 또는 영구 중단한다(용법·용량 항 참고).
5) 배태자 독성
이 약의 동물시험 및 약리학적 활성에 따르면, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 위해를 유발할 수 있다(12. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보 (3) 생식발생 독성 항 참고).
임부에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성, 남성 및 그 파트너에게 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 이후 2 주 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고해야 한다(5. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성에 대한 투여 3) 가임 여성 및 남성 항 참고).
6) 약물 남용 및 의존성
이 약이 약물 남용 및 의존 가능성이 있다는 근거는 없다.
7) 운전 및 기계조작
이 약은 운전이나 기계조작 능력에 영향을 미치지 않거나 무시할 만한 영향을 미친다.

4. 상호작용
1) CYP450
시험관 내(In vitro) 시험에 따르면, 이 약은 CYP3A 및 CYP2B6 을 유도한다. 이 약은 CYP3A4 의 시간 의존적 억제제이다. 이 약은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6 을 억제하지 않는다.
2) 수송체
시험관 내 시험에서 이 약은 OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT2, MATE1 또는 MATE2K 의 기질은 아니지만, P-gp 및 BCRP 의 기질인 것으로 나타났다.
시험관 내 시험에서 이 약은 임상적으로 관련된 농도에서 수송체(P-당단백질[P-gp], 유방암 저항성 단백질[BCRP], OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE2K, OAT1 또는 OAT3)를 억제할 가능성이 없는 것으로 나타났다.
3) 제산제
임상시험에서 프로톤 펌프 억제제(란소프라졸, 오메프라졸, 에스오메프라졸, 판토프라졸 또는 라베프라졸)와의 병용 투여는 이 약의 항정상태에서의 노출에 임상적으로 의미 있는 영향을 주지 않았다.

5. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성에 대한 투여
1) 임부
이 약은 임신 중 권장되지 않는다.
임부에 대한 임상시험은 수행되지 않았다. 이 약의 동물시험 및 약리학적 활성에 따르면, 이 약은 임부에게 투여 시 기형 유발성 및 유산을 포함하여 태아에게 위해를 유발할 수 있다(12. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보 (3) 생식발생 독성 항 참고).
출산 및 분만을 하는 동안 이 약의 사용은 확립되지 않았다.
2) 수유부
이 약이 사람의 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다.
이 약이 모유 생산에 미치는 영향 또는 모유에서의 존재 여부를 평가하는 시험은 수행되지 않았다. 수유하는 영아에서의 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 이후 1 주일 동안 여성에게 수유를 하지 않도록 권고해야 한다.
3) 가임 여성 및 남성
(1) 수태능

이 약의 생식능력에 대한 영향을 평가하기 위해 수행된 임상시험은 없다. 동물시험에 따르면, 이 약은 가임 여성 및 남성의 생식능력에 영향을 줄 수 있다(12. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 정보 (3) 생식발생 독성 항 참고).
(2) 임신검사
가임 여성의 임신 여부는 이 약의 투여를 시작하기 전에 확인해야 한다. 임부에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 명확히 알려야 한다.
(3) 피임
① 여성
환자에게 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 이후 2 주 동안 효과적인 비호르몬성 피임법을 사용하도록 권고해야 한다(3. 일반적 주의 항 참고).
② 남성
이 약이 정액에 존재하는지 여부는 알려져 있지 않다. 임신 중 태아 노출 가능성을 피하기 위해, 가임 여성 파트너 또는 임신한 여성 파트너가 있는 남성 환자는 이 약의 투여 기간 및 마지막 투여 이후 2 주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다(3. 일반적 주의 항 참고).

6. 소아에 대한 투여
18 세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여
임상시험(INAVO120)에서 이 약을 투여받은 162 명의 환자 중, 14.8%가 65 세 이상이었고 3%가 75 세 이상이었다.
65 세 이상의 환자에서 이 약의 유효성에 대한 이용 가능한 자료는 더 낮은 연령의 환자와 비교했을 때 전반적으로 차이를 나타내지 않았다. 65 세 이상의 환자에서 이 약의 안전성을 더 낮은 연령의 환자와 비교 분석한 결과, 이 약의 용량 조절/일시 중단 발생률이 더 높은 것으로 나타났다(79.2% vs 68.1%). 65 세 이상의 환자 수는 안전성 또는 유효성 차이를 평가하기에 충분하지 않았다.
65 세 이상의 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 신장애 환자에 대한 투여
집단 약동학 분석에 따르면, 경증 신장애 환자(60≤CrCl<90 mL/min)에서 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도에서 중증의 신장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 (5) 특수 집단에서의 약동학 항 참고).
이 약은 신장을 통해 배설되는 것으로 알려져 있으며, 신기능이 손상된 환자에서 이상반응의 위험성이 더 클 수 있다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 간장애 환자(ULN < 총 빌리루빈 ≤ 1.5x ULN, 또는 AST > ULN 및 총 빌리루빈 ≤ ULN)에서 용량 조절이 필요하지 않다. 중등도에서 중증의 간장애 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다(12. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 정보 (5) 특수 집단에서의 약동학 항 참고).

10. 과량 투여 시의 처치
임상시험에서 이 약의 과량 투여에 대한 경험은 제한적이다.
과량 투여를 경험한 환자는 면밀히 감독하고 지지 요법을 실시해야 한다. 이 약에 대해 알려진 해독제는 없다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용
이나볼리십은 포스파티딜이노시톨-4,5-비스포스포네이트 3-키나아제(PI3K) 촉매 아단위 알파 동형 단백질(p110α; PIK3CA 유전자에 의해 암호화됨)에 대한 매우 강력하고 선택적인 억제제이다. 또한, 시험관 내에서 이나볼리십은 돌연변이 p110α 의 분해를 촉진한다(돌연변이 분해제). PI3K 신호전달 경로는 일반적으로 HR 양성 유방암에서 조절되지 않는데, 이는 흔히 PIK3CA 변이 활성화로 인해 발생한다. 이중 작용 기전으로 이나볼리십은 AKT 를 포함한 하류 PI3K 경로 표적의 활성을 억제하여 PIK3CA 변이 유방암 세포주에서 세포 증식을 감소시키고 세포 자멸사를 유도한다. PIK3CA 변이가 있는 에스트로겐 수용체 양성, 유방암 이종이식 모델에서 이나볼리십은 종양 성장을 감소시켰는데, 이는 팔보시클립 및 풀베스트란트와의 병용 투여 시 종양 성장 억제 정도가 증가하였다.
2) 약동학적 정보
이나볼리십의 항정상태에서의 AUC 는 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 6-12 mg 의 용량 범위에서 용량 비례성을 나타냈다.
이나볼리십의 유효성에 대한 노출-반응 상관관계는 관찰되지 않았다. 노출-반응 관련성은 3-12 mg 의 용량에서 고혈당증(CTCAE 2 등급 이상)에 대해, 그리고 9 mg 의 권장용량에서 빈혈(CTCAE 2 등급 이상)에 대해 관찰되었다.
(1) 흡수
이나볼리십을 공복 상태에서 1 일 1 회 9 mg 투여한 후 항정상태에서 최고혈중농도 도달시간(T_{max})의 중앙값은 3 시간(범위: 0.5-4 시간)이었다.
1 일 1 회 9 mg 투여 시 기하평균 축적 비율은 2.04 였다.
이나볼리십의 절대 생체이용률은 76%였다.
음식이 이나볼리십의 노출에 미치는 임상적으로 유의한 영향은 관찰되지 않았다. 고지방(50% 지방 함유, 약 1,000 칼로리) 식후 상태를 공복 상태와 비교한 AUC_{0-24} 의 기하평균비(GMR)(90% CI)는 단회 투여 후 0.895(0.737-1.09)였고 항정상태에서 0.876(0.701-1.09) 이었다. 식후 상태를 공복 상태와 비교한 C_{max} 의 GMR(90% CI)은 단회 투여 후 0.925(0.748-1.14)였고 항정상태에서 0.910(0.712-1.16)이었다.
(2) 분포
이나볼리십의 혈장 단백 결합은 27%-75%(마우스 75%, 랫드 40%, 토끼 47%, 개 31%, 원숭이 27%, 사람 37%)였고, 시험한 농도 범위(0.1-10 mM)에서 농도 의존성이 없는 것으로 나타났다. 사람에서 항정상태에서의 추정된 경구 분포용적은 155 L 이고 혈액 대 혈장 비는 약 0.794 이다.
(3) 대사
이나볼리십은 주로 가수분해에 의해 대사된다. 시험관 내 시험에서 이나볼리십은 CYP3A 에 의해 최소한으로 대사되었다.
건강한 성인에게 방사선으로 표지된 이나볼리십 9 mg 을 단회 경구 투여했을 때, 혈장과 소변에서 가장 두드러진 약물 관련 화합물은 모약물(parent drug)이었다. 배설물에서 총 대사체는 투여량의 42%(대변에서 35% 및 소변에서 7%)를 차지했다.
(4) 배설
건강한 성인에게 방사선으로 표지된 이나볼리십 9 mg 을 단회 경구 투여했을 때, 투여한 용량의 48.5%가 소변(40.4% 미변화체)에서, 48%가 대변(10.8% 미변화체)에서 배설되었다.
임상시험에서, 9 mg 단회 투여한 후 이나볼리십에 대한 추정된 개별 소실 반감기의 기하평균은 16.4 시간이었다. 이나볼리십의 추정된 총 청소율은 8.83 L/hr 이다.
(5) 특수 집단에서의 약동학
① 소아
소아 환자에서 이나볼리십의 약동학에 대한 시험은 수행되지 않았다.
② 고령자
집단 약동학 분석에 따르면, 65 세 이상인 환자와 65 세 미만인 환자 간에 이나볼리십 약동학에서 차이가 없는 것으로 나타났다.
③ 신장애

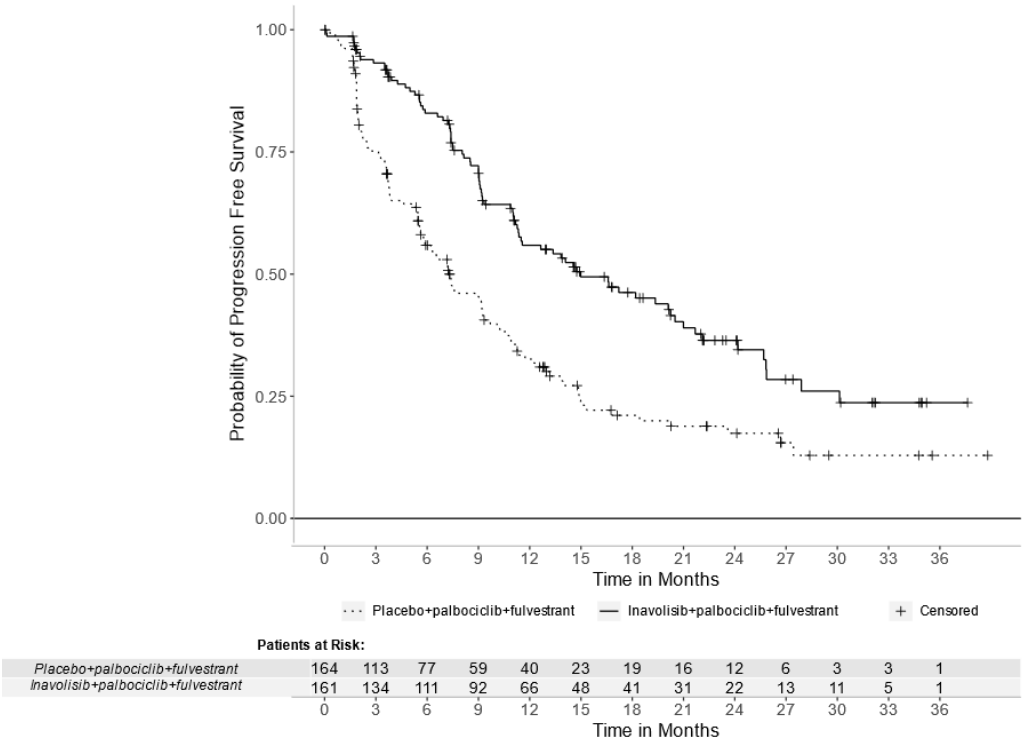
집단 약동학 분석은 경증 신장애가 이 약 노출에 대해 유의한 공변량이 아님을 나타냈다. 경증 신장애(60≤CrCl<90 mL/min) 환자에서 이나볼리십 약동학은 신기능이 정상인 환자와 유사했다. 중등도에서 중증의 신장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 확립되지 않았다.
④ 간장애
집단 약동학 분석은 경증 간장애가 이 약 노출에 대해 유의한 공변량이 아님을 나타냈다. 경증 간장애(ULN<총 빌리루빈≤1.5xULN, 또는 AST>ULN 및 총 빌리루빈≤ULN)가 있는 환자에서 이나볼리십 약동학은 간 기능이 정상인 환자와 유사했다. 중등도에서 중증의 간장애가 이 약의 약동학에 미치는 영향은 연구되지 않았다.
3) 임상시험 정보
국소 진행성 또는 전이성 유방암
INAVO120
이 약과 팔보시클립 및 풀베스트란트의 병용 투여에 대한 유효성은 보조 내분비요법 중 또는 완료 후 12 개월 이내에 질병이 진행되었고 이전에 국소 진행성 또는 전이성 유방암에 대한 전신 요법을 받은 적이 없는 PIK3CA 변이 양성, HR 양성, HER2 음성(IHC 0, 1+, 또는 IHC 2+/ISH−), 국소 진행성 또는 전이성 유방암 성인 환자에 대한 제 3 상, 무작위배정, 이중 눈가림, 위약 대조 임상시험에서 평가되었다. 수술 전 또는 수술 후 보조요법의 일부로 CDK4/6 억제제가 포함된 경우, CDK4/6 억제제 완료 후 12 개월이 경과된 이후에 질병의 진행이 나타났어야 했다. 시험대상자는 HbA1C < 6% 및 공복 혈당 < 126 mg/dL 이 확인되었어야 하며, 제 1 형 당뇨병 또는 시험 치료 시작 시점에 지속적인 전신 요법을 받아야 하는 제 2 형 당뇨병 환자는 시험에서 제외되었다.
PIK3CA 변이 양성 유방암을 진단하기 위해, 대부분의 환자가 중앙 실험실에서 혈장 유래 순환 종양 DNA(ctDNA)에 대해 Foundation Medicine, Inc.(FMI) 사의 FoundationOne® Liquid CDx(F1LCDx, 차세대염기서열분석(NGS))을 이용하였다. 일부 환자는 현지 실험실에서 종양 조직 또는 혈장에 대해 검증된 다양한 중합효소연쇄반응(PCR) 또는 차세대염기서열분석(NGS)이 허용되었다.
총 325 명의 환자가 1:1 의 비율로 무작위 배정되어 질환이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 9 mg(n=161) 또는 위약(n=164)을 팔보시클립 및 풀베스트란트와 병용하여 1 일 1 회 경구 투여하였다. 팔보시클립은 각 28 일 주기의 제 1~21 일에 125mg 1 일 1 회 투여하였으며, 풀베스트란트는 제 1 주기의 제 1 일 및 제 15 일과 각 후속 28 일 주기의 제 1 일에 500mg 을 근육내 투여하였다.
또한, 폐경 전/폐경이행기 여성 및 남성은 치료 전반에 걸쳐 LHRH 작용제를 투여 받았다. 무작위 배정은 내장 질환 존재(유 또는 무), 내분비 저항성(일차 또는 이차) 및 지리적 지역(북미/서유럽, 아시아, 기타)에 따라 층화되었다.
일차 내분비요법 저항성은 보조 내분비요법 시작 첫 2 년 중 재발로 정의한다. 이차 내분비요법 저항성은 보조 내분비요법 시작 첫 2 년 후 보조 내분비요법 중 재발 또는 보조 내분비요법 완료 후 12 개월 이내 재발로 정의한다.
인구학적 및 베이스라인 질환 특성으로 연령의 중앙값은 54 세(범위: 27–79 세), 98.2%는 여성, 그 중 38.2%는 폐경 전/폐경이행기, 58.8%는 백인, 38.2%는 아시아인, 2.5%는 알려지지 않음, 0.6%는 흑인 또는 아프리카계 미국인, 6.2% 히스패닉계 또는 라틴아메리카계, 동부종양학협력그룹(ECOG) 수행 능력 상태는 0(63.4%) 또는 1(36.3%)이었다. 타목시펜(56.9%) 및 아로마타제 억제제(50.2%)가 가장 흔하게 사용된 보조 내분비 요법이었다. 인구학적 및 베이스라인 질환 특성은 시험군 간에 유사하였다.
일차 유효성 평가변수는 고형종양 반응 평가 기준(RECIST) 버전 1.1 에 따른 시험자(INV) 평가 기반 무진행 생존기간(PFS)이었다. 이차 유효성 평가변수는 전체 생존율(OS), 객관적 반응률(ORR), 최적 반응률(BOR), 반응지속기간(DOR) 등이었다.
유효성 결과를 표 9, 그림 1 및 그림 2 에 요약하였다. INV 평가 기반 PFS 결과는 눈가림된 독립적 중앙 평가(BICR)의 일관된 결과에 의해 뒷받침되었다.

표 9. INAVO120 에서 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 유효성 결과

유효성 평가변수	**이 약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 N=161**	**위약 + 팔보시클립 + 풀베스트란트 N=164**
일차 평가변수		
INV 평가 기반 무진행 생존기간 [a]		
사건이 발생한 환자, n (%)	82 (50.9)	113 (68.9)
중앙값, 개월 (95% CI)	15 (11.3, 20.5)	7.3 (5.6, 9.3)
위험비 (95% CI)	0.43 (0.32, 0.59)	
p-값	< 0.0001	
이차 평가변수		
전체 생존율 [b]		
사건이 발생한 환자, n (%)	42 (26.1)	55 (33.5)
중앙값, 개월 (95% CI)	NE (27.3, NE)	31.1 (22.3, NE)
위험비 (95% CI)	0.64 (0.43, 0.97)	
p-값	0.0338	
객관적 반응률 [a,c]		
CR 또는 PR 인 환자, n (%)	94 (58.4)	41 (25)
95% CI	(50.4, 66.1)	(18.6, 32.3)
최적 반응률 [a,d]		
CR 또는 PR 인 환자, n (%)	103 (64)	49 (29.9)
95% CI	(56, 71.4)	(23, 37.5)
반응지속기간		
중앙값 DOR, 개월 (95% CI)	18.4 (10.4, 22.2)	9.6 (7.4, 16.6)

CI = 신뢰구간; CR = 완전 반응; NE = 평가 불가; PR = 부분 반응
[a] RECIST 버전 1.1 에 따름.
[b] 중간 분석을 기준으로 함. 중간 분석의 중단 경계(p≤0.0098) 하에서는 통계적 유의성에 도달하지 못함.
[c] ORR 은 시험자가 최소 4 주 이상 간격으로 두 번 연속 CR 또는 PR 로 평가한 환자의 비율로 정의됨.
[d] BOR 은 시험자가 CR 또는 PR 로 평가한 환자의 비율로 정의됨.

그림 1. INAVO120 의 국소 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서 INV 가 평가한 무진행 생존



사전에 명시된 시험자 평가에 따른 PFS 분석에서 연령, 성별, 민족성, 인종, ECOG 수행 능력 상태, 폐경 상태, 내장 질환 존재(유 또는 무), 간 전이 존재(유 또는 무), 전이성 장기 부위 수 및 내분비 저항성(일차 또는 이차)을 포함한 환자 하위군에서 대체로 이 약 투여군에 유리한 일관된 치료 효과를 보였다.

4) 독성시험 정보

(1) 유전독성 및 변이원성

이나볼리십은 박테리아를 이용한 변이원성 시험에서 변이원성이 없었다.

이나볼리십은 시험관 내에서 염색체 이상유발성(clastogenicity)을 보였으나, 랫드의 소핵 및 간 코멧(comet) 시험에서 이나볼리십에 의한 생체 내(in vivo) 유전독성에 대한 증거는 없었다.

(2) 발암성

이나볼리십에 대한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

(3) 생식발생 독성

Sprague-Dawley 랫드를 대상으로 한 배태자 발생시험에서 태자 체중 및 태반 무게 감소, 착상 후 소실, 태자 생존율 감소 및 최기형성(태자의 외형, 내장 및 골격 기형)을 포함한 배태자 발생에 대한 이나볼리십 관련 용량 의존적 영향(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 0.8 배 이상에서)이 확인되었다.

이나볼리십으로 생식능에 대한 별도 시험이 수행되지 않았다.

수컷 랫드에서, 전립선 및 정낭 용량 의존적인 위축과 전립선, 정낭, 부고환 및 고환에서의 중량 감소(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 0.4 배 이상에서)가 관찰되었다. 개를 대상으로 한 1 개월 독성시험에서, 정세관 내용물의 국소 농축, 고환 내 다핵 정세포 및 부고환의 상피 변성/괴사(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 2 배 이상에서)가 관찰되었다.

개를 대상으로 한 3 개월 독성시험에서 정자 수의 감소(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 1.2 배 이상에서)를 보였으나, 회복기 이후에는 관찰되지 않았다.

암컷 랫드에서, 자궁 및 질 위축과 난소의 난포 감소, 발정 주기의 중단/변화를 나타내는 결과(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 1.2 배 이상에서)가 최대 3 개월까지 투여 후 관찰되었다. 4 주 독성시험에서 관찰된 자궁, 질, 발정 주기에 대한 소견은 회복기 이후 관찰되지 않았다. 3 개월 독성시험에서 회복성은 평가되지 않았다.

(4) 기타

랫드에서 수정체섬유 팽윤, 수정체섬유 분리 및/또는 피막하 단백질 물질 축적을 특징으로 하는 수정체 변성(임상 용량인 9mg 에서의 노출의 6.3 배)에서 관찰되었다. 개에서 수정체섬유 팽윤(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 0.5 배 이상에서)과 수정체 피질 공포화(임상 용량인 9 mg 에서의 노출의 1.2 배 이상에서)가 각각 관찰되었다. 수정체 변성은 4 주 회복기간 후 랫드에서 관찰되었지만, 12 주 회복기간 후 개에서는 관찰되지 않았다.

저장방법

기밀용기, 실온(1 ~ 30℃) 보관

포장단위

이토베비정 3 밀리그램: 28 정/상자(7 정/PTPx4)

이토베비정 9 밀리그램: 28 정/상자(7 정/PTPx4)

기타

※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.

※ 이 문서 작성일자(2025 년 07 월 29 일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(www.roche.co.kr) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오. 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2025 년 07 월 29 일, 최종 개정 연월일: 2025 년 07 월 29 일

제조원
전공정위탁제조(제조의뢰자)
F. Hoffmann-La Roche Ltd
Grenzacherstrasse 124, CH-4058 Basel, Switzerland
전공정위탁제조(제조자)
F. Hoffmann-La Roche Ltd
Wurmisweg, CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자
주식회사 한국로슈
서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)