

비트락비캡슐25밀리그램, 100밀리그램

(라로트렉티닙황산염) **전문의약품** **희귀의약품**

[원료약품 및 그 분량]

▶ 비트락비캡슐25밀리그램 1캡슐(95.7 밀리그램) 중

- 유효성분: 라로트렉티닙황산염(별규) 30.7 밀리그램 (라로트렉티닙으로서 25 밀리그램)
- 첨가제(동물유래): 캡슐(건강한 소 - 뼈 및/또는 건강한 돼지 - 피부/뼈)

▶ 비트락비캡슐100밀리그램 1 캡슐(224.9 밀리그램) 중

- 유효성분: 라로트렉티닙황산염(별규) 122.9 밀리그램 (라로트렉티닙으로서 100 밀리그램)
- 첨가제(동물유래): 캡슐(건강한 소 - 뼈 및/또는 건강한 돼지 - 피부/뼈)

[성상]

미색-노란색-분홍색을 띤 노란색 고체가 든 흰색의 불투명한 경질캡슐

[효능효과]

이 약은 알려진 획득 내성 돌연변이 없이 NTRK 유전자 융합을 보유한 다음 성인 및 소아의 고형암 치료에 사용한다.

- 국소진행성, 전이성 또는 수술적 절제 시 중증 이환의 가능성이 높으며 기존 치료제(혹은 치료 요법) 이후 진행되었거나 현재 이용 가능한 적합한 치료제가 없는 고형암

이 약의 효능·효과는 전체 반응률을 근거로 허가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유의성을 입증하는 임상시험결과는 없다.

[용법용량]

이 약 치료를 시작하기 전에 검증된 검사를 통해 종양 표본에서 NTRK 유전자 융합의 존재를 확인해야 한다.

1. 투여 방법

이 약은 캡슐 또는 액제로 경구 투여하며 두 제형의 경구 생물학적이용율은 동등하다. 두 제형은 바꾸어 사용할 수 있다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이 복용 가능하다.

이 약을 복용 후 구토한 경우, 구토한 것을 보충하기 위해 추가 용량을 복용해서는 안 된다. 복용하는 것을 잊은 경우, 빠뜨린 용량을 보충하기 위해 동시에 2 회 용량을 복용해서는 안 된다. 다음 용량은 다음 예정 시간에 복용한다.

(캡슐)

물 한 잔과 함께 캡슐 전체를 삼켜서 복용할 것을 권장한다. 캡슐을 열거나 씹거나 부수어서는 안 된다.

(액제)

액제는 냉장 보관한다. 투여용 주사기를 이용하여 경구 투여하거나 코-또는 위-공급 튜브로 장내 투여한다.

2. 투여 용량

(성인)

이 약의 성인 권장 용량(경구)은 1 회 100 mg, 1 일 2 회 투여이며 더 이상 임상적으로 치료의 유의성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여한다.

(소아)

소아 환자의 용량은 체표면적 (BSA)에 따른다. 이 약의 소아(1 개월-18 세) 권장 용량은 100 mg/m² (경구) 1 일 2 회 투여이며 1 회 최대 용량은 100mg 이다. 더 이상 임상적으로 치료의 유의성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여한다.

3. 용량 조절

이상반응에 대해 권장되는 용량 조절은 표 1 과 같다.

표 1. 약물이상반응에 대해 권장되는 용량 조절

용량 조절	성인 및 체표면적 1.0 m ² 이상의 소아	체표면적 1.0 m ² 미만의 소아
1 차 용량 조절	1 회 75mg 1 일 2 회 투여	1 회 75 mg/m ² 1 일 2 회 투여
2 차 용량 조절	1 회 50 mg 1 일 2 회 투여	1 회 50 mg/m ² 1 일 2 회 투여
3 차 용량 조절	100 mg 1 일 1 회 투여	1 회 25 mg/m ² 1 일 2 회 투여 ^a

a 1일 2회 25mg/m²를 투여 받는 소아는 치료 중 체표면적이 1.0m²보다 커지더라도 이 용량을 유지해야 한다. 3 차 용량 조절 시 최대 용량은 1 회 25mg, 1 일 2 회 투여이어야 한다.

3 차 용량 조절 후에도 내약성이 없으면 투여를 영구 중단한다.

모든 Grade 2 약물이상반응의 경우, 복용을 계속하는 것이 적절하다. 다만, 독성이 악화되지 않도록 면밀한 모니터링이 권고된다.

Grade 2 ALT 및/또는 AST 증가가 발생한 환자는 투여 중단 또는 용량 감량이 필요한지 결정하기 위해 Grade 2 독성 발생 후 1-2 주 마다 연속으로 실험실 수치 평가를 수행하여야 한다(사용상의 주의사항 2. 일반적 주의 참조).

Grade 3 또는 4 약물이상반응의 경우:

- 이상반응이 사라지거나 베이스라인 또는 Grade 1 으로 호전될 때까지 이 약 투여를 보류해야 한다. 4 주 내에 이상반응이 해소되는 경우 다음 용량 조절 수준으로 투여를 재개한다.

- 4 주 내에 이상반응이 사라지지 않는 경우 이 약 투여를 영구 중단해야 한다.

간 장애 환자

중등도(Child-Pugh B)~중증(Child-Pugh C) 간 장애 환자에서는 이 약 시작 용량을 50% 감량한다. 경증(Child-Pugh A) 간 장애 환자는 용량 조절이 필요하지 않다.

강력한 CYP3A4 저해제와의 병용:

이 약과 강력한 CYP3A4 저해제의 병용을 피한다. 만약 강력한 CYP3A4 저해제의 병용이 불가피하다면 이 약의 용량을 50% 감량한다. 저해제 배설 반감기의 3~5 배의 기간 동안 저해제 투여를 중단한 후, CYP3A4 저해제 병용 전의 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

강력한 CYP3A4 유도제와의 병용:

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용을 피한다. 만약 강력한 CYP3A4 유도제의 병용이 불가피하다면 이 약의 용량을 두 배로 증량한다. 유도제 배설 반감기의 3~5 배의 기간 동안 유도제 투여를 중단한 후, CYP3A4 유도제 병용 전의 용량으로 이 약 투여를 재개한다 (“3. 약물 상호작용” 참조).

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 신경독성

이 약을 투여 받은 환자에서 어지러움, 보행장애 및 지각이상을 포함한 신경학적 반응이 보고되었다 (1. 약물이상반응 참조). 대부분의 신경학적 반응은 치료 첫 3 개월 이내에 발생하였다. 이러한 증상의 중증도와 지속 정도에 따라 이 약 투여의 보류, 감량 또는 중단을 고려해야 한다 (용법용량 참조).

2) 간독성

이 약을 투여 받은 환자들에서 ALT 및 AST 증가가 보고되었다 (1. 약물이상반응 참조). 대부분의 ALT 및 AST 증가는 투여 첫 3 개월 동안 발생했다.

투여 전, 투여 후 첫 3 개월 동안 매달, 그리고 치료 기간 중 정기적으로 ALT 와 AST 평가를 포함한 간기능을 모니터링하고 트라스아미나아제 상승이 나타난 환자는 더 자주 검사한다.

이 약 투여의 보류 또는 일시적 중단은 중증도에 따라 결정한다. 만약 투여를 보류할 경우, 치료를 재개할 때 이 약의 용량을 조절해야 한다 (용법용량 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약의 가장 흔한 약물 이상반응 (20% 이상)은 빈도가 높은 것부터 나열했을 때 ALT 증가 (32%), 피로 (30%), 변비 (29%), AST 증가 (27%), 어지러움 (26%), 구토 (23%), 빈혈 (23%), 오심 (22%) 이었다.

대부분의 약물 이상반응은 Grade 1 또는 Grade 2 였다. 중성구 수 감소 (1%)와 ALT 증가 (1%) 그리고 AST 증가(1% 미만)에 대해 보고된 가장 높은 등급은 Grade 4 였다. 빈혈, 체중 증가, 피로, 어지러움, 지각 이상, 근육 쇠약, 오심, 근육통, 보행 장애, 구토, 백혈구 수 감소에 대해 가장 높게 보고된 등급은 Grade 3 였다. 빈혈(8%)을 제외하고 보고된 모든 Grade 3 이상반응은 환자의 5% 미만에서 발생하였다.

원인과 관계없이 치료 후 발생한 이상반응으로 인해 이 약을 영구 투여 중단한 환자는 5% 였다(ALT 증가, AST 증가, 담관 선암증, 보행 장애, 장 천공, 황달, 악성 신생물 진행, 중성구 수 감소, 소장 폐쇄, 척수 압박, 및 바이러스 감염 각 1 건). 용량 감량을 야기한 대부분의 이상반응은 치료 첫 3 개월 동안 발생하였다.

2) 이상반응 표

이 약의 안전성은 진행중인 임상 시험인 3 개의 연구 1, 2 ("NAVIGATE") 및 3 ("SCOUT")중 하나에 참여한 TRK 용합-양성 암 환자 196 명을 대상으로 평가되었다. 안전성 집단 특성은 연령 중앙값 37.5 세 (범위: 0.1, 84)의 환자로 구성되었으며 환자의 37 %가 소아 환자였다. 전체 안전성 집단 (n = 196)의 치료 기간 중앙값은 9.3 개월 (범위: 0.10, 51.6)이었다.

이 약을 투여 받은 환자들(n=196)에서 보고된 약물이상반응은 표 2 및 표 3 과 같다. 약물이상반응은 기관계 분류에 따라 분류되었다.

빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다:

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),

알 수 없음(가용한 자료로부터 추정할 수 없음).

각 빈도 그룹에서 이상 반응의 정도가 심한 것부터 순서대로 나열하였다.

표 2: 이 약의 권장 용량으로 치료 받은 TRK 융합 양성 암 환자에서 보고된 약물이상반응(전체 안전성 집단, n=196)			
기관	빈도	모든 Grade	Grade 3 및 4
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	빈혈 중성구 수 감소(중성구 감소증) 백혈구 수 감소(백혈구감소증)	
	흔하게		빈혈 중성구 수 감소(중성구 감소증) ^a
	흔하지 않게		백혈구 수 감소(백혈구감소증)
신경계 장애	매우 흔하게	어지러움	
	흔하게	보행 장애 지각이상	어지러움 지각이상
	흔하지 않게		보행 장애
위장관 장애	매우 흔하게	오심 변비 구토	
	흔하게	미각 이상 ^b	

	흔하지 않게		오심 구토
근골격계 및 결합 조직 장애	매우 흔하게	근육통	
	흔하게	근육 쇠약	근육통 근육 쇠약
일반적 장애 및 투여 부위 상태	매우 흔하게	피로	
	흔하게		피로
검사	매우 흔하게	ALT 증가 AST 증가 체중 증가 체중 증가 이상	
	흔하게	혈액 알칼리 인산 분해 효소 증가	ALT 증가 ^a AST 증가 ^a 체중 증가(체중 증가 이상)
^a Grade 4 반응들이 보고되었음 ^b 약물이상반응인 미각 이상은 대표 용어(preferred term) "미각 이상"과 "미각 장애"를 포함한다.			

표 3: 이 약의 권장 용량으로 치료받은 TRK 용합 양성 소아암 환자에서 보고된 약물이상반응(n=73); 모든 Grade					
기관	빈도	영아 (n=29) ^a	어린이 (n=30) ^b	청소년 (n=14) ^c	소아 환자 (n=73)

혈액 및 림프 계 장애	매우 흔하 게	빈혈 중성구 수 감소(중성구감 소증) 백혈구 수 감소(백혈구감 소증)	빈혈 중성구 수 감소(중성구감 소증) 백혈구 수 감소(백혈구감 소증)	중성구 수 감소(중성구감 소증) 백혈구 수 감소 (백혈구감소증)	빈혈 중성구 수 감소(중성구감 소증) 백혈구 수 감소(백혈구감 소증)
신경계 장애	매우 흔하 게			어지러움	
	흔하 게		어지러움 지각이상 보행 장애	지각이상	어지러움 지각이상 보행 장애
위장관 장애	매우 흔하 게	오심 변비 구토	오심 변비 구토	오심 구토	오심 변비 구토
	흔하 게		미각 이상	변비	미각 이상
근골격 계 및 결합 조직 장애	흔하 게		근육통 근육 쇠약	근육통 근육 쇠약	근육통 근육 쇠약
일반적 장애 및 투여 부위 상태	매우 흔하 게	피로	피로	피로	피로

검사	매우 흔하 게	ALT 증가 AST 증가 체중 증가(체중 증가 이상) 혈액 알칼리 인산분해효소 증가	ALT 증가 AST 증가 혈액 알칼리 인산분해효소 증가	ALT 증가 AST 증가 혈액 알칼리 인산분해효소 증가	ALT 증가 AST 증가 체중 증가(체중 증가 이상) 혈액 알칼리 인산분해효소 증가
	흔하 게		체중 증가(체중 증가 이상)	체중 증가(체중 증가 이상)	
<p>a 영아(생후 28 일~23 개월): Grade 4 중성구 수 감소(중성구 감소증) 2 건이 보고되었다. Grade 3 반응에는 중성구 수 감소(중성구 감소증) 7 건과 빈혈 3 건, 체중 증가(체중 증가 이상) 3 건, 그리고 ALT 증가와 구토가 각 1 건씩 포함되었다.</p> <p>b 어린이(2 세~11 세): Grade 4 반응은 보고되지 않았다. Grade 3 사례로서 중성구 수 감소(중성구감소증) 3 건, 지각이상과 근육통이 각 1 건씩 보고되었다.</p> <p>c 청소년(12 세~18 세 미만): Grade 3 및 Grade 4 반응은 보고되지 않았다.</p>					

3) 특정 약물이상반응에 대한 설명

① 신경학적 반응

전체 안전성 데이터베이스(n=196)에서 관찰된 신경학적 반응 중 가장 높은 Grade 는 Grade3 이었으며, 5 명(3%)의 환자에서 관찰되었고 어지러움(2 명, 1%), 지각이상(2 명, 1%), 및 보행 장애 (1 명, <1%)을 포함하였다. 전체 발생률은 어지러움 26%, 지각이상 8%, 보행 장애 4%였다. 용량 조절의 원인이 된 신경학적 반응은 어지러움(2%), 지각이상(1%), 및 보행 장애(<1%)를 포함했다. 1 명의 환자가 Grade 3 보행 장애 때문에 치료를 영구 중단했다.

1 건을 제외하고 모든 사례에 대해, 항종양 활성의 증거가 있음에도 용량 감소가 필요했던 환자는 감소된 용량 및/또는 일정으로 계속 투여 받았다(2. 일반적 주의 참조).

② 트랜스아미나아제 상승

전체 안전성 데이터베이스(n=196)에서 관찰된 트랜스아미나아제 상승 중 가장 높은 Grade 는 각각 2 명(1%)의 환자와 1 명(<1%)의 환자에서 관찰된 Grade 4 의 ALT 증가 및 AST 증가였다. Grade 3 ALT 증가 및 AST 증가는 각각 4 명(2%) 및 2 명(1%)의 환자에서 발생하였다.

Grade 3 상승의 대부분은 치료 1 개월 또는 2 개월 시점에 일시적으로 발생했으며 3-4 개월 경과 시점에 Grade 1 으로 완화되었다. Grade 2 ALT 및 AST 증가는 각각 10 명(5%)과 8 명(4%)의 환자에서 관찰되었고, Grade 1 ALT 및 AST 증가는 각각 47 명(24%)과 41 명(21%)의 환자에서 관찰되었다.

용량 조절의 원인이 된 ALT 및 AST 증가는 각각 10 명(5%)과 8 명(4%) 환자에서 발생하였다(2. 일반적 주의 참조). Grade 3-4 ALT 및 AST 증가로 인해 치료를 영구 중단한 환자는 없었다.

4. 일반적 주의

1) 종양 유형 전반에 걸친 유효성

이 약의 유효성은 비교적 적은 수의 NTRK 유전자 융합암 환자들이 포함된 단일군 시험에서 확립되었다. 이 약의 긍정적인 효과는 제한된 종양 유형에서의 객관적 반응률(overall response rate)과 반응 기간에 기반하여 증명되었다. 이 효과는 종양 유형 그리고 동반된 유전적 변이에 따라 정량적으로 다를 수 있다 (10. 전문가용 사용상의 주의사항 참조). 이러한 이유로 이 약은 임상적 유효성이 확립된 치료옵션이 없거나, 이러한 치료옵션이 소진된 경우에만 사용해야 한다 (예. 만족스러운 치료옵션이 없는 경우).

5. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

이 약은 사이토크롬 P450 (CYP) 3A 와 P-glycoprotein (P-gp) 및 유방암 저항 단백질 (breast cancer resistance protein, BCRP)의 기질이다. 이 약을 강력한 CYP 3A 저해제, P-gp 및 BCRP 저해제와 병용 시 이 약의 혈장 농도가 증가하여 이상 반응의 발생이 증가할 수 있다. 그러므로, 이 약과 강력한 CYP 3A 저해제 (예. 아타자나비어, 클레리트로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 네피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리트로마이신, 트롤린도마이신 또는 보리코나졸)의 병용을 피해야 하며 환자의 이상반응을 모니터한다. 자몽이나 자몽주스 또한 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 함께 섭취하는 것을 피한다.

이 약과 강력한 CYP 3A 유도제 및 P-gp 유도제를 병용하면 이 약의 혈장 농도가 감소하여 유효성이 감소할 수 있다. 강력한 CYP 3A 유도제 및 P-gp 유도제 (예: 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부틴, 또는 세인트 존스워트)의 병용을 피한다.

2) 이 약에 대한 CYP3A, P-gp 및 BCRP 억제제의 영향

건강한 성인을 대상으로 한 임상 자료에 따르면, 이 약 100 mg 단회 투여와 이트라코나졸 200 mg (강력한 CYP3A 저해제이면서 P-gp 와 BCRP 억제제)을 7 일 동안 1 일 1 회 병용 시 이 약의 Cmax 와 AUC 가 각각 2.8 배, 4.3 배 증가했다.

건강한 성인 대상의 임상 자료에 따르면, 이 약 100 mg 과 리팜핀 600 mg (P-gp 및 BCRP 억제제)을 단회 병용 투여했을 때 이 약의 Cmax 와 AUC 가 각각 1.8 배, 1.7 배 증가했다.

3) 이 약에 대한 CYP3A 및 P-gp 유도제의 영향

건강한 성인을 대상으로 한 임상 자료에 따르면, 이 약 100 mg 단회 투여와 리팜핀 (강력한 CYP3A 및 P-gp 유도제)을 11 일 동안 1 일 2 회 병용 투여했을 때 이 약의 C max 와 AUC 가 각각 71 %, 81 % 감소했다. 중등도 유도제의 영향에 대한 임상 자료는 없지만, 이 약의 노출이 감소할 것으로 예상된다.

4) 다른 약에 대한 이 약의 효과

민감한 CYP3A4 기질

이 약과 민감한 CYP3A4 기질을 병용하면 혈장 농도가 증가하여 이상반응의 발생률 또는 중증도가 증가할 수 있다.

건강한 성인 대상의 임상 자료에 따르면, 이 약 (1 회 100 mg 1 일 2 회, 10 일 동안 투여)과 미다졸람을 경구 병용 투여했을 경우, 미다졸람을 단독 투여 했을 때보다 미다졸람의 C max 와 AUC 가 1.7 배 증가했으며, 이것은 이 약이 CYP3A 의 약한 저해제임을 시사한다.

이 약을 투여 중인 환자가 치료역(therapeutic range)이 좁은 CYP3A 기질(예: 알펜타닐, 사이클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스 또는 타크롤리무스)을 병용하는 것에 주의해야 한다. 만약 이 약을 투여 중인 환자가 이처럼 치료역이 좁은 CYP3A 기질을 병용해야 하는 경우, 약물이상반응으로 인해 CYP3A 기질의 용량을 감량해야 할 수도 있다.

PXR 조절 효소 기질에 대한 이 약의 영향

시험관 내 연구에 따르면 이 약은 PXR 조절 효소 (예 : CYP2C 계열 및 UGT)의 약한 유도제이다. 이 약을 CYP2C8, CYP2C9 또는 CYP2C19 기질 (예 : 레파글리니드, 와파린, 톨부타마이드 또는 오메프라졸)과 함께 투여하면 노출이 감소할 수 있다.

6. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에게 투여한 자료는 없다. 동물 연구는 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적인 유해 효과를 나타내지 않았다 (10. 전문가용 사용상의 주의사항 참조). 예방적 조치로 임신 중 이 약의 사용을 피하는 것이 바람직하다.

2) 수유부

이 약/대사산물이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 이 약으로 치료하는 기간과 마지막 투여 이후 3 일 간은 모유 수유를 중단해야 한다.

3) 수정 능력

이 약이 수정 능력에 미치는 영향에 대한 임상 자료는 없다. 반복투여 독성연구에서 수정능력과 관련된 영향은 관찰되지 않았다 (10. 전문가용 사용상의 주의사항 참조).

4) 가임 여성에 대한 투여/남성과 여성의 피임법

이 약의 작용 기전에 따르면, 임부에게 이 약을 투여했을 때 태아에 해를 끼칠 위험성을 배제할 수 없다. 임신 가능성이 있는 여성은 이 약의 치료를 시작하기 전에 임신 검사를 해야 한다.

임신 가능성이 있는 여성에게는 이 약을 투여하는 동안 및 마지막 투여 후 적어도 1 개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용할 것을 권장한다.

이 약이 전신 작용 호르몬 피임제의 유효성을 감소시킬 수 있는지는 현재 알려져 있지 않기 때문에 전신 작용 호르몬 피임제를 사용하는 여성에게 차단 피임법을 추가적으로 사용할 것을 권장해야 한다. 임신하지 않은 가임 여성 파트너가 있고, 생식능력이 있는 남성에게는 이 약을 투여하는 동안 그리고 마지막 투여 후 적어도 1 개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용할 것을 권장한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약을 투여 받은 환자 196 명 중, 73 명(37%)은 생후 28 일-18 세였다. 73 명의 환자 중, 40%는 생후 28 일~2 세 미만이었으며(n=29), 41%는 2 세~12 세 미만이었으며(n=30), 19%는 12 세~ 18 세 미만이었다(n=14). 소아 집단(<18 세 미만)에서의 안전성 프로파일은 성인 집단에서 관찰되어 보고된 이상반응의 유형과 일관되었다. 대부분 이상반응의 중증도는 Grade 1 또는 Grade 2(표 3 참조)로, 이 약의 용량을 조절하거나 투약을 중단하지 않고 해결되었다. 이상반응 중 구토(소아 38%, 성인 15%), 백혈구 수 감소(소아 16%, 성인 11%), 중성구 수 감소(소아 27%, 성인 7%), 및 혈액 알칼리 인산분해효소 증가(소아 12%, 성인 4%)는 성인에 비하여 소아에서 더 자주 발생했다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약을 투여 받은 전체 안전성 집단에서 196 명의 환자 중 65 세 이상은 35 명(18%), 75 세 이상은 10 명(5%)이었다. 고령자(65 세 이상)에서의 안전성 프로파일은 젊은 환자에서 관찰된 것과 일관적이다. 이상반응 중 보행 장애(고령자 11%, 모든 성인 5%)는 65 세 이상의 환자에서 더 빈번하게 발생했다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

약물 동태학 연구의 임상 자료에 따르면 말기 신장애 환자에서 이 약의 노출은 1.46 배 증가했다. 신장애 환자에서의 용량 조절은 필요하지 않다.

10. 과량 투여시의 처치

이 약에 대해 알려진 해독제는 없다. 이 약으로 인한 과다 투여의 처치는 일반적인 보조 요법을 따른다.

11. 운전 및 기계 사용 능력에 대한 영향

이 약은 운전 및 기계 사용 능력에 중증도의 영향을 준다. 치료 첫 3 개월 동안 이 약을 투여 받는 환자들에게서 어지러움과 피로가 보고되었으며 대부분 Grade 1 및 Grade 2 였다. 이는 이 기간 동안 운전 또는 기계를 사용하는 능력에 영향을 줄 수 있다. 환자들이 이 약의 투여가 부정적인 영향이 없다는 것을 상당히 확신할 때까지 환자들에게 운전 및 기계 사용을 하지 않도록 권고해야 한다 (2. 일반적 주의 참조).

12. 전문가용 사용상의주의사항

1) 약력학적 성질

작용 기전

이 약은 표적 외 (off-target) 키나제와의 활성을 피하기 위하여 합리적으로 설계된 ATP-경쟁적인 선택적 트로포미오신 수용체 키나제(TRK) 저해제이다. 이 약은 NTRK1, NTRK2 및 NTRK3 을 통해 각각 발현되는 TRKA, TRKB 및 TRKC 를 포함하는 TRK 단백질 계열에 작용한다. 광범위한 정제 효소 패널 분석에서, 이 약은 TRKA, TRKB 및 TRKC 를 저해했으며 IC50 값은 5~11nM 였다. 다른 키나제에 대한 활성은 100 배 더 높은 농도에서 유일하게 발생했다. 이 약은 체외 및 체내 종양 모델에서, 유전자 융합으로 인해 TRK 단백질이 지속적으로 활성화된 세포, 단백질 조절 도메인이 결손된 세포, 또는 TRK 단백질이 과잉 발현된 세포에서 항-종양 활성을 보였다.

사람 유전자 NTRK1, NTRK2 및 NTRK3 의 염색체 재배열에 의한 프레임 내(in-frame) 유전자 융합은 발암성 TRK 융합 단백질의 형성을 일으킨다. 그 결과 새로운 키메라 발암성 단백질들이 이상 발현되며, 키나제의 지속적인 활성을 유도함에 따라 후속적으로 세포 증식 및 생존에 관여하는 하위 세포 신호 경로를 활성화하여 TRK 융합 양성 암으로 이어진다.

질병 진행 이후 TRK 저해제에 대한 획득 내성 돌연변이가 관찰된 바 있다. 이 약은 임상적으로 확인된 획득 내성 돌연변이인 G595R 을 포함한 TRKA 키나제 도메인의 점 돌연변이가 있는 세포주에서 최저의 활성을 나타낸다. 이 약에 대한 획득 내성이 임상적으로 확인된 TRKC 키나제 도메인의 점 돌연변이에는 G623R, G696A 및 F617L 등이 있다.

이 약에 대한 일차 내성을 유발하는 분자적 원인은 알려져 있지 않다. 따라서, NTRK 유전자 융합 이외 발암성 유발인자의 동시 존재가 TRK 저해의 유효성에 영향을 미치는지 여부는 알 수 없다. 임의의 동시 유전체 변이가 이 약의 유효성에 미치는 영향을 측정한 결과는 아래와 같다(임상적 유효성 참조).

약력학적 효과

심장 전기생리학

36 명의 건강한 성인 시험대상자에게 이 약 100mg~900mg 용량을 단회 투여했을 때, QT 간격은 임상적 관련성이 있는 수준으로 연장되지 않았다.

200mg 용량은 이 약 100mg BID 투여 시 정상 상태에서 관찰된 것과 유사한 피크 노출(Cmax)에 해당한다. 이 약 투여 시 QTcF 의 단축이 관찰되었으며, Cmax 이후 3~24 시간

사이에 최대 평균 효과가 관찰되었고, 베이스라인 대비 QTcF 감소의 기하평균 값은 -13.2msec 였다(범위: -10 ~ -15.6msec). 이 관찰 결과의 임상적 관련성은 규명된 바 없다.

임상적 유효성

시험 개요

이 약의 유효성 및 안전성은 성인과 소아 암 환자를 대상으로 한 3 건의 다기관, 공개, 단일군 임상시험에서 연구되었다(표 4). 해당 시험들은 여전히 진행 중이다.

NTRK 유전자 융합 기록 유무와 관계없이 환자들은 연구 1 및 연구 3("SCOUT")의 참여가 허용되었다. 연구 2("NAVIGATE")에는 TRK 융합 양성 암 환자만 등록할 수 있었다. 통합 일차 유효성 분석군에는 3 개 연구 전반에 걸쳐 등록된, 2019 년 7 월 자료 이 약을 최소 1 회 투여 받은 TRK 융합 양성 비-CNS 원발성 종양 환자가 환자 164 명이 포함되었고 이 환자들은 RECIST v1.1 에 따라 평가했을 때 병변 측정이 가능했다. 이 환자들은 이전에 각자의 종양 유형 및 병기에 적합한 표준 요법을 받았거나, 연구자의 소견상 근치 수술(예: 사지 절단술, 안면 절제술 또는 마비 유발 시술)을 받았거나, 내약성을 나타낼 가능성이 거의 없거나, 진행성 질병 상태에서 가용한 표준 치료를 통해 임상적으로 의미 있는 유익성이 도출될 수 없는 환자여야 했다. 주요 유효성 결과 척도는 맹검독립검토위원회(BIRC)를 통해 확인된 객관적 반응률(ORR) 및 반응지속기간(DOR)이었다. 또한, 베이스라인 시점에 측정 가능한 병변이 있었던 원발성 CNS 종양 환자 24 명이 연구 2("NAVIGATE") 및 연구 3("SCOUT")에서 이 약을 투여 받았다. 모든 원발성 CNS 종양 환자들은 이전에 항암 요법을 받았다(수술, 방사선요법 및/또는 이전의 전신 요법). 종양 반응은 연구자가 RANO 또는 RECIST v1.1 기준을 활용하여 평가하였다.

NTRK 유전자 융합은 다음과 같은 분자적 검사로 확인하였다: 166 명의 환자에서 차세대 염기서열분석(NGS), 9 명의 환자에서 역전사 중합효소연쇄반응(RT-PCR), 12 명의 환자에서 형광동소보합법(FISH), 그리고 1 명의 환자에서 나노스트링(Nanostring)을 사용했다. 이들 검사는 인증된 실험실에서 통상의 방법으로 수행되었다.

표 4: 고형암 및 원발성 CNS 종양의 유효성 분석에 포함된 임상시험들			
연구 명칭, 설계 및 환자군	용량 및 제형	유효성 분석에 포함된 종양 유형	n
연구 1 NCT02122913	1 일 1 회 또는 1 일 2 회 투여, 최대 용량 200mg	갑상선(n=4) 침샘(n=3)	13

<p>제 1 상, 공개, 용량 증량 및 확장 시험: 확장 단계 요건-NTRK 유전자 융합암</p> <p>성인 NTRK 유전자 융합 진행성 고형암 환자(18 세 이상)</p>	<p>(25mg, 100mg 캡슐 또는 20mg/mL 액제)</p>	<p>GIST(n=2)^a</p> <p>연조직 육종(n=2)</p> <p>NSCLC(n=1)^{b,c}</p> <p>원발 부위 미상의 암(n=1)</p>	
<p>연구 2 "NAVIGATE"</p> <p>NCT02576431</p> <p>제 2 상, 다국가, 공개, 종양 "바구니(basket)" 시험</p> <p>성인 및 12 세 이상의 소아 NTRK 유전자 융합 진행성 고형암 환자</p>	<p>1 회 100mg 1 일 2 회(25mg, 100mg 캡슐 또는 20mg/mL 액제) 투여</p>	<p>갑상선(n=23)^b</p> <p>침샘(n=18)</p> <p>연조직 육종(n=16)</p> <p>NSCLC(n=11)^{b,c}</p> <p>직장결장(n=8)</p> <p>원발성 CNS(n=7)</p> <p>흑색종(n=6)</p> <p>유방, 비-분비(n=3)</p> <p>유방, 분비(n=2)</p> <p>GIST(n=2)^a</p> <p>담관(n=2)</p> <p>췌장(n=2)</p> <p>SCLC(n=1)^{b,d}</p> <p>충수(n=1)</p> <p>골육종(n=1)</p>	<p>105</p>

		간 ^e (n=1)	
		전립선(n=1)	
<p>연구 3 "SCOUT"</p> <p>NCT02637687</p> <p>제 1/2 상, 다국가, 공개, 용량 증량 및 확장 시험: 제 2 상 확장 코호트 요건-국소 진행성 영아 섬유육종을 포함한 NTRK 유전자 융합 진행성 고형암</p> <p>진행성 암 또는 원발성 CNS 종양이 있는 생후 1개월이상- 21세까지의 소아 환자</p>	<p>1 일 2 회 투여, 최대 용량 100mg/m²</p> <p>(25mg, 100mg 캡슐 또는 20mg/mL 경구 액제)</p>	<p>영아 섬유육종(n=32)</p> <p>연조직 육종(n=18)</p> <p>원발성 CNS (n=17)</p> <p>골육종(n=1)</p> <p>선천성 증배염성 신종(n=1)</p> <p>흑색종(n=1)</p>	70
총 환자 수(n)*			188
<p>* IRC 종양 반응 평가에 따른 164 명의 환자와 연구자의 종양 반응 평가에 따른 24 명의 원발성 CNS 종양(별 아교 세포종, 아교 모세포종, 신경아교종, 신경 교종, 신경 및 혼합 신경교세포종, 그리고 원시신경-외배엽 종양 포함)환자로 구성</p> <p>^a GIST: 위장관 기질 종양</p> <p>^b NSCLC 환자 6 명, 갑상선암 환자 4 명, 흑색종 환자 2 명, SCLC 환자 1 명 및 유방암(비-분비) 환자 1 명에서 뇌 전이가 관찰되었음</p> <p>^c NSCLC: 비소세포 폐암</p> <p>^d SCLC: 소세포 폐암</p> <p>^e 간세포암종</p>			

NTRK 유전자 융합 고형암 환자 총 164 명의 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 42 세(범위: 0.1~84 세); 18 세 미만 34%; 18 세 이상 66%; 백인 77% 및 남성 49%; ECOG PS 0-1(86%), 2(12%), 또는 3(2%). 환자 중 94%는 이전에 수술, 방사선요법 또는 전신 요법으로 정의된 항암 치료를 받았다. 이들 중 77%는 이전에 전신 요법을 받았으며, 이전 전신 요법 횟수의 중앙값은 1 회였다. 전체 환자 중 22%는 이전에 전신 요법을 받지 않았다. 164 명의 환자 중, 가장 흔한 종양 유형은 연조직 육종(22%), 영아 섬유육종(20%), 갑상선암(16%), 침샘암(13%), 폐암(8%)이었다.

연구자의 평가에 따른 NTRK 유전자 융합 원발성 CNS 종양 환자 24 명에 대한 베이스라인 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 8 세(범위: 만 1.3-79 세); 18 세 미만 20 명, 18 세 이상 4 명, 백인 19 명, 남성 11 명; 그리고 ECOG PS 0-1(22 명) 또는 2(1 명). 모든 환자들은 이전에 수술, 방사선요법 또는 전신 요법으로 정의된 항암치료를 받았다. 이전 전신 요법 횟수의 중앙값은 1 회였다.

유효성 결과

일차 분석군(n=164) 및 원발성 CNS 종양(n=24)환자가 추가된 통합 집단(n=188)에서의 객관적 반응률, 반응기간 및 최초 반응까지의 시간에 대한 통합 유효성 결과는 표 5 및 표 6 과 같다.

표 5: 원발성 CNS 종양을 포함 및 제외한 고형암 통합 유효성 결과		
유효성 매개변수	원발성 CNS 종양을 제외한 고형암(n=164)에 대한 분석 ^a	원발성 CNS 종양을 포함한 고형암(n=188)에 대한 분석 ^{a,b}
객관적 반응률(ORR) %(n)	73% (119)	66% (124)
[95% CI]	[65, 79]	[59, 73]
완전 반응(CR)	19% (31)	18% (33)
병리학적 완전 반응 ^c	5% (8)	4% (8)
부분 반응(PR)	49% (80)	44% (83) ^d
최초 반응까지의 시간(중앙값, 개월)	1.84	1.84
[범위]	[0.92, 14.55]	[0.92, 14.55]
반응기간(중앙값, 개월)	NR	NR
[범위]	[0.0+, 50.6+]	[0.0+, 50.6+]
12 개월 이상 %	76%	74%
24 개월 이상 %	67%	65%

NR: 미도달

+ 표시는 진행중임을 나타냄

^a 원발성 CNS 종양을 제외한 고형 종양에 대해 RECIST v1.1 에 의한 독립 검토위원회의 분석 (164 명).

^b 원발성 CNS 종양에 대해 RANO 또는 RECIST v1.1 기준 중 하나를 활용한 연구자의 평가(24 명).

^c 병리학적 완전 반응은 이 약으로 치료하고 수술한 후 병리학 평가에서 생존 종양 세포가 없고, 절제면이 음성인 환자에서 도달한 완전 반응이었다. 이 환자들에 대한 수술 전 최상의 반응은 RECIST v.1.1 에 따라 수술 후 병리학적 완전 반응으로 재 분류되었다.

^d 추가로 1% (2 명의 원발성 CNS 종양 환자)가 부분 반응을 보였고 확인을 기다리고 있다

표 6: 종양 유형별 객관적 반응률 및 반응기간

종양 유형	환자 (n=188)	ORR		DOR		
		%	95% CI	개월		범위 (개월)
				≥ 12	≥ 24	
연조직 육종 ^a	36	81%	64%, 92%	69%	69%	0.0+, 50.6+
영아 섬유육 종 ^a	32	97%	84%, 100%	72%	63%	1.6+, 28.6+
갑상선 ^a	27	56%	35%, 75%	93%	58%	3.7+, 32.9
원발성 CNS ^b	24	21%	7%, 42%	NR	NR	1.7+, 10.1+
침샘 ^a	21	86%	64%, 97%	94%	87%	1.9+, 44.7+
폐 ^a	13	77%	46%, 95%	62%	62%	3.7, 36.8+
대장 ^a	8	38%	9%, 76%	50%	NR	5.4+, 20.7+
흑색종 ^a	7	43%	10%, 82%	50%	NR	1.9+, 23.2+
유방 ^{a,c}	5	60%	15%, 95%	NR	NR	5.6+, 9.2+

위장관 기질 종양 ^a	4	100%	40%, 100%	75%	38%	9.5, 31.1+
골육종 ^a	2	50%	1%, 99%	0%	0%	9.5
담관암 ^a	2	SD, NE	NA	NA	NA	NA
췌장 ^a	2	SD, SD	NA	NA	NA	NA
선천성 중배엽성 신종 ^a	1	100%	3%, 100%	100%	NR	20.8+
원발 부위 미상의 암	1	100%	3%, 100%	0%	0%	7.4
충수 ^a	1	SD	NA	NA	NA	NA
간	1	NE	NA	NA	NA	NA
전립선	1	PD	NA	NA	NA	NA
<p>DOR: 반응기간</p> <p>NA: 적은 수 또는 반응 부족으로 인해 해당 없음</p> <p>NE: 평가 불가</p> <p>NR: 미도달</p> <p>PD: 질병 진행</p> <p>SD: 안정 병변</p> <p>+ 표시는 진행 중인 반응을 나타냄</p> <p>^a RECIST v1.1 을 통한 독립 검토위원회의 분석</p> <p>^b 원발성 CNS 종양 환자들은 RANO 또는 RECIST v1.1 기준 중 하나를 활용한 시험자의 평가에 따라 평가되었음</p> <p>^c 비-분비성 유방암 환자 3 명 (완전 반응 1 명, 부분 반응 1 명 및 질병 진행 1 명) 과 분비성 유방암 환자 2 명(부분 반응 1 명, 안정 병변 1 명)</p>						

TRK 융합 양성 암의 희귀성으로 인해, 환자들은 여러 종양 유형 전반에 걸쳐 연구되었으며, 일부 종양 유형의 경우에는 환자 수가 제한적이었으므로 종양 유형별 ORR 추정치의 불확실성을 가져왔다. 전체 집단에서의 ORR 은 특정 종양 유형에서 예상된 반응을 반영하지 않을 수도 있다.

성인 하위 집단(n=109)에서, ORR 은 63%였다. 소아 하위 집단(n=55)에서, ORR 은 91%였다.

이 약 투여 전에 넓은 범위의 분자적 특성이 규명된 환자 165 명에서, NTRK 유전자 융합 이외 다른 유전적 변이가 있는 환자 79 명에서의 ORR 은 58%였고, 다른 유전적 변이가 없는 환자 86 명에서의 ORR 은 74%였다.

통합 일차 분석군

통합 일차 분석군은 164 명의 환자로 구성되었으며, 원발성 CNS 종양 환자는 포함되지 않았다. 질병 진행 전 치료 기간의 중앙값은 14.7 개월(범위: 0.10~51.6 개월)이었다(2019 년 7 월의 자료 마감(data cut-off) 기준). 12 개월 이상 이 약을 투여 받은 환자는 44%, 24 개월 이상 이 약을 투여 받은 환자는 21%이며 분석 시점에 추적관찰 중이다.

분석 시점에, 반응기간의 중앙값에는 도달하지 않았으며, 76%[95% CI: 67, 85]에서 반응이 12 개월 이상 지속된 것으로 추정되었으며, 67%[95% CI: 55, 78]에서 24 개월 이상 반응이 지속된 것으로 추정되었다. 치료를 받은 환자 중 90%[95% CI: 85, 95]는 치료 시작 후 1 년 경과 시점에 생존한 상태였고 2 년 후에 82%[95% CI: 75, 90] 가 생존했으며 전체 생존기간의 중앙값에는 도달하지 않았다. 분석 시점에 무진행 생존 기간의 중앙값은 33.4 개월이었고, 무진행 생존율은 1 년 후 66%[95% CI: 58, 74]였고 2 년 후 58%[95% CI: 48, 67]였다.

통합 일차 분석군에서 종양 크기 변화의 중앙값은 68% 감소였다.

원발성 CNS 종양 환자

자료 마감(data cut-off)일 시점에, 원발성 CNS 종양 환자 24 명 중 확인된 반응이 5 명(21%)에서 관찰되었으며 24 명 중 2 명(8%)이 완전 반응이었고 3 명(12.5%)이 부분 반응이었다. 2 명(8%)의 추가 환자에서 아직 확인되지 않은 부분 반응이 관찰되었다. 추가로 15 명(63%)의 환자가 안정 병변을 가지고 있었다. 2 명(8%)의 환자는 진행성 질병 상태였다. 자료 마감일 기준으로, 치료 기간의 범위는 1.2~21.4 개월이었으며 환자 24 명 중 15 명은 계속 치료를 받고 있었고 이 중 1 명은 진행 후 치료를 받았다.

2) 약동학적 성질

이 약 캡슐을 투여 받은 암 환자에서, 투여 후 약 1 시간 경과 시점에 피크 혈장 농도(C_{max})에 도달했다. 반감기(t_{1/2})는 약 3 시간이며, 정상 상태는 8 일 이내에 도달하고, 전신 축적은 1.6 배이다. 권장 용량 100mg 을 1 일 2 회 투여 시, 성인의 정상 상태 C_{max} 기하 평균(± 표준편차)값 및 일일 AUC 는 각각 914 ± 445ng/mL 및 5410 ± 3813ng*h/mL 였다. 체외 시험결과는 이 약이 OATP1B1 또는 OATP1B3 의 기질이 아님을 보여주었다.

체외 시험 결과는 이 약이 임상적 관련성이 있는 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2D6 를 억제하지 않으며, 이들 CYP 기질의 청소율에 영향을 미칠 가능성이 거의 없음을 보여준다.

체외 시험 결과는 이 약이 임상적 관련성이 있는 농도에서 전달체인 BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, BSEP, MATE1 및 MATE2-K 를 억제하지 않으며, 이들 운반체의 청소율에 영향을 미칠 가능성이 거의 없음을 보여준다.

흡수

이 약은 캡슐 및 경구용 액제 제형으로 사용 가능하다.

경구로 100mg 을 단회 투여 후 이 약의 평균 절대 생체이용률은 34%였다(범위: 32%~37%). 건강한 성인 시험대상자에서 액제의 AUC 는 캡슐과 비슷했으며 액제의 C_{max} 가 36% 더 높았다.

밤새 금식한 이후 C_{max} 및 AUC 를 비교했을 때, 이 약을 투여 받은 건강한 시험대상자에서 고지방 고칼로리 식사 이후 C_{max} 는 약 35% 감소했으며 AUC 에 대한 영향은 없었다.

위장 pH 상승제가 이 약에 미치는 효과

이 약의 용해도는 pH 의존적이다. 체외 시험 결과는 이 약이 위장관(GI)에 해당하는 액체 용적에서 위장관 pH 전 범위에 걸쳐 완전히 용해된다는 것을 보여준다. 따라서, 이 약이 pH 조절제의 영향을 받을 가능성은 거의 없다.

분포

건강한 성인 시험대상자에서 IV 마이크로 추적자와 100mg 경구 용량을 정맥내 투여 후, 이 약의 평균 분포 용적은 48L 이었다. 체외 시험에서 이 약의 사람 혈장 단백질 결합은 약 70%였고 약물 농도와는 독립적이었다. 혈액 대 혈장 농도 비는 약 0.9 였다.

생체내 변환

이 약은 체외 시험에서 대부분 CYP3A4/5 를 통해 대사되었다. 건강한 성인 시험대상자에게 방사성 표지된 이 약 100mg 을 단회 경구 투여한 후 주요한 혈액 순환 방사성 약물 성분(circulating radioactive drug component)은 미변화 라로트렉티닙(19%) 및 히드록시피롤리딘-요소 부분이 상실된 후 형성되는 O-글루쿠로나이드(26%) 였다.

제거

이 약 100mg 을 1 일 2 회 투여 받은 암 환자의 혈장 내 반감기는 약 3 시간이었다. 이 약 100mg 을 경구 투여하고 IV 마이크로 추적자를 정맥 주입한 후 이 약의 평균 청소율(CL)은 약 34L/h 였다.

배설

건강한 성인 시험대상자에서 방사성 표지된 이 약 100mg 을 경구 투여한 후 투여한 방사능의 58%는 대변에서 회수되었고, 39%는 소변에서 회수되었다. 이 약 경구 용량 100mg 과 IV 마이크로 추적자를 함께 투여했을 때에는 투여한 방사능 중 35%가 대변을 통해 회수되었고 53%가 소변을 통해 회수되었다. IV 마이크로 추적자 투여 이후 소변 내 미변화 약물로서 배설된 비율은 29%였으므로, 총 청소율 중 직접적인 신장 배설이 29%를 차지한다는 것을 보여주었다.

선형성/비-선형성

건강한 성인 시험대상자에서 이 약 단회 투여 후 혈장 농도-시간 곡선하 면적(AUC)과 최대 혈장 농도(Cmax)는 400mg 까지 용량에 비례했으며, 600~900mg 용량에서는 용량 비례성을 약간 초과하였다.

특정 집단

소아 환자

집단 약동학 분석에 따르면권장 용량인 100mg/m²에서(최대 100mg BID) 소아 환자(생후 1 개월 ~ 3 개월 미만)에서의 노출(Cmax 및 AUC)은 100mg BID 용량을 투여 받은 성인(만 18 세 이상)보다 3 배 더 높았다. 권장 용량에서, 소아 환자(3 개월이상 ~ 12 세 미만)의 Cmax 는 성인보다 높았으나 AUC 는 성인과 비슷했다. 만 12 세가 넘는 소아 환자의 경우 권장 용량에서 성인에서 관찰된 것과 비슷한 Cmax 및 AUC 를 나타낼 가능성이 높다.

권장 용량 수준에서 소아(1 개월 ~ 6 세 미만)에서의 노출을 정의하는 자료는 제한적이다(n=33).

고령자

고령자에서의 자료는 제한적이다. 65 세를 넘은 환자 2 명에 대한 PK 자료만이 이용 가능하다.

간장애 환자

경증(Child-Pugh A), 중등도(Child-Pugh B) 및 중증(Child-Pugh C) 간 장애가 있는 시험대상자와, 연령, 체질량 지수 및 성별에 적합한 정상 간 기능을 가진 건강한 성인 시험대상자 대조군에서 약동학 시험이 수행되었다. 모든 시험대상자는 이 약 100mg 을 단회 투여 받았다. 경증, 중등도 및 중증 간 장애가 있는 시험대상자에서 정상 간 기능 대비 각각 1.3 배, 2 배 및 3.2 배의 $AUC_{0-\infty}$ 증가가 관찰되었다. C_{max} 는 각각 1.1 배, 1.1 배 및 1.5 배로 약간 증가한 것이 관찰되었다.

신장애 환자

투석을 요하는 말기 신장 질환을 앓고 있는 시험대상자와, 연령, 체질량지수 및 성별에 적합한 정상 신장 기능을 가진 건강한 성인 시험대상자 대조군에서 약동학 시험이 수행되었다. 모든 시험대상자는 이 약 100mg 을 단회 투여 받았다. 정상 신장 기능을 가진 시험대상자 대비 신장애가 있는 시험대상자에서 각각 1.25 배 및 1.46 배의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$ 증가가 관찰되었다.

기타 특정 집단

성별은 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 수준의 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 인종이 이 약의 전신 노출에 미치는 잠재적인 영향을 연구하기에는 자료가 충분하지 않았다.

3) 비임상 정보

전신 독성

랫트 및 원숭이에게 최대 3 개월 동안 매일 경구 투여한 시험에서 전신 독성을 평가하였다. 용량 제한(dose-limiting) 피부 병변은 랫트에서만 관찰되었고, 이 병변은 치사율과 이환률의 주요 원인이었다. 피부 병변은 원숭이에서는 관찰되지 않았다.

원숭이에서 위장관 독성의 임상 징후는 용량을 제한토록 하는 독성 반응이었다. 랫트에서는 사람 권장 임상 용량에서 AUC 의 1~2 배에 해당하는 용량에서 중증 독성(STD10)이 관찰되었다. 원숭이에서는 권장 임상 용량에서의 사람 AUC 의 10 배를 초과하는 해당 용량에서 관련성 있는 전신 독성이 관찰되지 않았다.

태아 독성/최기형성

수태한 랫트 및 토끼에게 기관형성기 동안 모체 독성 용량, 즉 사람 권장 임상 용량에서 AUC 의 32 배(랫트) 및 16 배(토끼)에 해당하는 용량의 라로트렉티닙을 매일 투여했을 때, 최기형성과 태아 독성이 나타나지 않았다. 이 약은 두 종 모두에서 태반을 투과한다.

생식 독성

이 약에 대한 수태능 시험은 수행된 적이 없다. 이 약은 3 개월 독성 시험에서 사람 권장 임상 용량에서 AUC 의 약 7 배(수컷 랫트) 및 10 배(수컷 원숭이)에 해당하는 최고 시험 용량에서 랫트 및 원숭이 수컷의 생식 기관에 조직학적 영향을 미치지 않았다. 또한, 이 약은 랫트의 정자발생에 영향을 미치지 않았다.

랫트 대상 1 개월 반복 투여 시험에서, 보다 적은 황체, 비발정기 발생의 증가 및 자궁 위축을 동반한 자궁 중량의 감소가 관찰되었고, 이러한 효과는 가역적이었다. 랫트 및 원숭이 대상 3 개월 독성 시험에서, 사람 권장 임상 용량에서 AUC 의 약 3 배(암컷 랫트) 및 17 배(암컷 원숭이)의 용량에서 암컷 생식 기관에 미치는 영향은 관찰되지 않았다.

이 약을 생후(PND) 7 일부터 70 일까지 발육기 랫트에 투여하였다. 권장 용량에서의 AUC 의 2.5 배~4 배에 해당하는 최고 용량 수준에서 이유-전(Pre-weaning) 사망(PND 21 이전)이 관찰되었다. 성장과 신경계에 대한 효과는 권장 용량 AUC 의 0.5 배~4 배에서 관찰되었다. 이유-전의 수컷 및 암컷 새끼들에서 체중 증량은 감소하였고, 암컷에서는 노출 종료 시점에 이유-후 체중 증량이 증가한 반면, 수컷에서는 이유-후 체중 증량이 감소되었고 회복되지 않았다. 수컷의 성장 감소는 사춘기 지연과 관련성이 있었다. 신경계 영향(즉, 뒷다리 기능 변화 및 가능성이 높은 안검 폐색 증가)은 부분 회복을 나타냈다. 고용량에서는 정상적인 교미가 이루어졌음에도 불구하고 수태율의 감소 또한 보고되었다.

유전독성 및 발암성

이 약에 대한 발암성 시험은 수행된 바가 없다.

이 약은 박테리아 복귀 돌연변이(Ames) 시험 및 체외 포유류 돌연변이 유발 시험 결과 돌연변이 유발성이 없었다. 이 약은 최대 내약 용량인 500mg/kg 에서 체내 마우스 소핵 시험 결과 음성이었다.

안전성 약리학

이 약에 대한 안전성 약리학은 다양한 생물종의 심혈관계, 중추신경계, 호흡계 및 위장관계에 대한 영향을 평가한 여러 체외 및 체내 연구들에서 평가되었다. 이 약은 원격 측정된 원숭이에서 사람 치료 노출의 약 6 배 수준일 때(Cmax) 혈류역학 매개변수 및 ECG 간격에 대해 유해한 효과를 미치지 않았다. 이 약은 성체 동물에서 사람 노출의 7 배 이상의 노출 수준(Cmax)일 때 (랫트, 마우스, 사이노몰거스 원숭이) 신경행동학적 소견을 나타내지 않았다. 이 약은 랫트에서 사람 치료 노출의 8 배 이상의 노출(Cmax)일 때 호흡 기능에 영향을 미치지 않았다. 랫트에서 이 약은 장 통과 속도를 높였으며 위 분비 및 산도를 증가시켰다.

저장방법: 기밀용기, 실온보관 (1-30°C)

포장단위: 1병) 56정/병

- ▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자나 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- ▶ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 www.bayer.co.kr 나 (02) 829-6600에서 확인할 수 있습니다.
- ▶ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상받을 수 있습니다.
- ▶ 의약품 사용 후 부작용 발생 시 한국약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제 신청을 할 수 있습니다.

첨부문서 개정년월일: 2021.06.21