

비트락비액 (라로트렉티닙황산염) **전문의약품** **희귀의약품**

[원료약품 및 그 분량]

이 약 1병 (100 밀리리터) 중

- 유효성분: 라로트렉티닙황산염(별규) 2.46 그램 (라로트렉티닙으로서 2 그램)
- 첨가제: 시트르산나트륨, 231a12 Natural Masking Type Flavor, Bitterness Masking Flavor, FONATECH® Taste Modifier Flavor, 231a39 Natural Bitterness Masking Type Flavor, 정제수, ORA-SWEET®, 히드록시프로필베타덱스

[성상]

맑고 노란색 - 오렌지색을 띤 이물이 없는 용액이 갈색 유리병에 든 경구용액제

[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 1 일 2 회 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 선암종, 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 용합 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 융합 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 | 매우 흔하 게 | 피로 | 피로 | 피로 | 피로 |

| | | | | | |
|---|---------------|--|--|--|--|
| 부위 상태 | | | | | |
| 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(중성구 감소증) 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 유의성은 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 유의성이 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, 클래리트로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 넬피나비어, 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 중등도의 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 중앙 환자가 환자 164 명이 포함되었고 이 환자들은 RECIST v1.1 에 따라 평가했을 때 병변 측정이 가능했다. 이 환자들은 이전에 각자의 중앙 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 |
| <p>연구 1</p> <p>NCT02122913</p> <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>1 일 1 회 또는 1 일 2 회 투여, 최대 용량 200mg</p> <p>(25mg, 100mg 캡슐 또는 20mg/mL 액제)</p> | <p>갑상선(n=4)</p> <p>침샘(n=3)</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> | 13 |
| <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> | 105 |

| | | | |
|--|--|---|-----|
| | | 유방, 비-분비(n=3) 유방, 분비(n=2) GIST(n=2) ^a 담관(n=2) 췌장(n=2) SCLC(n=1) ^{b,d} 충수(n=1) 골육종(n=1) 간 ^e (n=1) 전립선(n=1) | |
| 연구 3 "SCOUT" NCT02637687 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 진행성 암 또는 원발성 CNS 종양이 있는 생후 1개월이상- 21 세까지의 소아 환자 | 1 일 2 회 투여, 최대 용량 100mg/m ² (25mg, 100mg 캡슐 또는 20mg/mL 경구 액제) | 영아 섬유육종(n=32) 연조직 육종(n=18) 원발성 CNS (n=17) 골육종(n=1) 선천성 중배엽성 신종(n=1) 흑색종(n=1) | 70 |
| 총 환자 수(n)* | | | 188 |
| * 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 ^a GIST: 위장관 기질 종양 | | | |

- ^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
- ^c NSCLC: 비소세포 폐암
- ^d SCLC: 소세포 폐암
- ^e 간세포암종

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 제외된 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% |
| <p>NR: 미도달</p> <p>+ 표시는 진행중임을 나타냄</p> <p>^a 원발성 CNS 종양을 제외한 고형 종양에 대해 RECIST v1.1 에 의한 독립 검토위원회의 분석 (164 명).</p> <p>^b 원발성 CNS 종양에 대해 RANO 또는 RECIST v1.1 기준 중 하나를 활용한 연구자의 평가(24 명).</p> <p>^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.</p> <p>^d 추가로 1% (2 명의 원발성 CNS 종양 환자)가 부분 반응을 보였고 확인을 기다리고 있다</p> | | |

표 6: 종양 유형별 객관적 반응을 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 $914 \pm 445\text{ng/mL}$ 및 $5410 \pm 3813\text{ng}\cdot\text{h/mL}$ 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.

신장장애 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 신장장애가 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: 차광 기밀용기, 냉장 보관 (2-8°C)

포장단위: 1 병) 100밀리리터/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 : 2021.07.07