



[허가사항 변경명령에 따른 공고]

비트락비액(라로트렉티닙항산염)

비트락비캡슐 25 밀리그램(라로트렉티닙항산염)

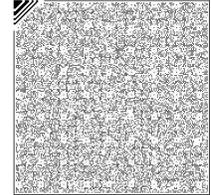
비트락비캡슐 100 밀리그램(라로트렉티닙항산염)

라로트렉티닙 성분제제에 대한 식약처 변경명령(의약품안전평가과-3275, 2023.05.11)으로 아래와 같이 의약품 허가사항이 변경되었으며, 이에 따라 해당 제품의 제품설명서가 2023.06.12.자로 변경되었음을 알려드리고자 합니다.

- 해당제품:
 - 비트락비액(라로트렉티닙항산염)
 - 비트락비캡슐 25 밀리그램(라로트렉티닙항산염)
 - 비트락비캡슐 100 밀리그램(라로트렉티닙항산염)
- 허가변경일: 2023.06.12 (식약처 변경명령일로부터 1 개월 후)
- 변경내용:
 - 용법용량 ‘용량조절’ 및 사용상의 주의사항 ‘5. 상호작용 1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향’ 항 업데이트
 - 사용상의 주의사항 ‘7. 소아에 대한 투여’ 항 업데이트
- 첨부자료: 식약처 허가사항 변경지시 공문, 변경사항



식품의약품안전처



수신 바이엘코리아(주) 대표이사 귀하

(경유)

제목 의약품 허가사항 변경명령 (라로트렉티닙 성분 제제)

1. 관련 : 의약품안전평가과-2857호('23.4.25.)
2. 우리 처(의약품안전평가과)에서는 유럽 의약품청(EMA) 및 미국 식품의약품청(FDA)의 "라로트렉티닙" 성분 제제에 대한 안전성 정보와 관련하여, 국내·외 현황 등을 토대로 허가사항 변경(안)을 마련하고 의견조회 및 사전예고를 실시한 바 있습니다.
3. 이에 「약사법」 제31조제15항, 제76조제1항, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 제8조제3항제5호, 제12조, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제53조에 따라 "라로트렉티닙" 성분 제제에 대한 사용상의 주의사항을 붙임과 같이 변경명령하니,
4. 귀 업체에서는 해당 품목에 대하여 변경명령 일자로부터 1개월 이내에 다음 방법에 따라 품목 허가사항 변경 등 필요한 조치를 취하여 주시기 바랍니다.

- 다 음 -

가. 품목허가(신고)증 원본 이면(변경 및 처분사항 등)에 다음과 같이 기재할 것

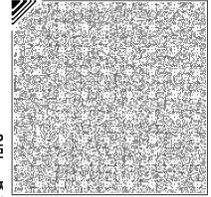
변경 및 처분사항 등		
연 월 일	내 용	
2023.6.12. ↑ 변경일자	용법용량 사용상의 주의사항 ↑ 변경명령 항목 기재	(의약품안전평가과- , 2023.5.11.) ↑ 변경(행정)명령 문서번호 및 시행일자

※ 별도로 사용상의 주의사항이 설정된 첨가제를 함유한 품목에 대하여는 「의약품의 품목 허가·신고·심사 규정」 제17조제1항에 따라 최신의 안전성 관련 사항이 모두 기재될 수 있도록 자체적으로 관리할 것

나. 품목허가(신고)증 원본에 변경명령한 내용을 첨부한 후 자체 보관·관리할 것(다만, 전자허가증의 경우 변경반영일 이후 허가사항을 확인할 것)

다. 기타 품목허가증의 관리 등에 대하여는 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」 [별표 4의3]

제13호에 따른 것



- 5. 본 행정처분에 이의가 있을 경우 「행정심판법」에 따라 처분이 있음을 안 날로부터 90일 이내 또는 처분이 있었던 날로부터 180일 이내에 우리 처 또는 중앙행정청에 행정 심판을 청구하거나, 「행정소송법」에 따라 처분이 있음을 안 날로부터 90일 이내 또는 처분이 있었던 날로부터 1년 이내에 관할 행정 법원에 행정소송을 제기할 수 있습니다.
- 6. 참고로, 동 기간 내에 상기 명령 사항을 이행하지 아니할 경우에는 관련 법령에 의거 행정 조치됨을 알려드리니 이점 양지하여 주시기 바랍니다.

- 붙임 1. 허가사항 변경명령(안) 및 변경대비표 1부
- 2. 품목 및 업체 현황 1부

※ 붙임의 자료는 의약품안전나라 누리집(<http://nedrug.mfds.go.kr>)의 상단메뉴 '고시/공고/알림' → '의약품 허가·승인' → '변경명령'에서 내려 받으실 수 있습니다. 끝.

식품의약품안전처장



심사원 김민지 사무관 박선임 의약품안전평가전결 2023. 5. 11.
과장 직무대리 이인선

협조자

시행 의약품안전평가과-3275 (2023. 5. 11.) 접수

우 28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 / www.mfds.go.kr

전화번호 043-719-2709 팩스번호 043-719-2700 / 828iii@korea.kr / 비공개(5)

힘내라 대한민국!

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 2회 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 1회 100 mg, 1일 2회 투여이며 더 이상 임상적으로 치료의 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여한다.

(소아)

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

3. 용량 조절

이상반응에 대해 권장되는 용량 조절은 표 1과 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

1차 용량 조절	1회 75mg 1일 2회 투여	1회 75 mg/m ² 1일 2회 투여
2차 용량 조절	1회 50 mg 1일 2회 투여	1회 50 mg/m ² 1일 2회 투여
3차 용량 조절	100 mg 1일 1회 투여	1회 25 mg/m ² 1일 2회 투여 ^a

^a 1일 2회 25 mg/m²를 투여 받는 소아는 치료 중 체표면적이 1.0 m²보다 커지더라도 이 용량을 유지해야 한다. 3차 용량 조절 시 최대 용량은 1회 25 mg/m², 1일 2회 투여이어야 한다.

3차 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 1-2주 마다 연속으로 실험실 수치 평가를 수행하여야 한다(사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조).

Grade 3 또는 4 약물이상반응의 경우:

- 이상반응이 사라지거나 베이스라인 또는 Grade 1으로 호전될 때까지 이 약 투여를 보류해야 한다. 4주 내에 이상반응이 해소되는 경우 다음 용량 조절 수준으로 투여를 재개한다.
- 4주 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 3~5배의 기간 동안 저해제 투여를 중단한 후, CYP3A4 저해제 병용 전의 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제와의 병용:

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

사용상의주의사항

1. 경고

1) 신경독성

이 약을 투여 받은 환자에서 어지러움, 보행장애 및 지각이상을 포함한 신경학적 반응이 보고되었다(3. 이상 반응 참조). 대부분의 신경학적 반응은 치료 첫 3개월 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(3. 이상반응 참조). 대부분의 ALT 및 AST 증가는 투여 첫 3개월 동안 발생했다.

투여 전, 투여 후 첫 3개월 동안 매달, 그리고 치료 기간 중 정기적으로 ALT와 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(31%), AST 증가(29%), 구토(29%), 변비(28%), 피로(26%), 오심(25%), 빈혈(24%), 어지러움(23%) 그리고 근육통(20%)이었다.

대부분의 약물 이상반응은 Grade 1 또는 Grade 2 였다. 중성구 수 감소(2%)와 ALT 증가(1%) 그리고 AST 증가, 백혈구 수 감소와 혈액 알칼리 인산분해효소 증가(각각 1% 미만)에 대해 보고된 가장 높은 등급은 Grade 4 였다. 빈혈, 체중 증가, 피로, 어지러움, 지각 이상, 근육 쇠약, 오심, 근육통, 보행 장애, 구토에 대해 가장 높게 보고된 등급은 Grade 3 였다. 빈혈(7%)을 제외하고 보고된 모든 Grade 3 이상반응은 환자의 5% 미만에서 발생하였다.

원인과 관계없이 치료 후 발생한 이상반응으로 인해 이 약을 영구 투여 중단한 환자는 2% 였다(ALT 증가, AST 증가, 보행 장애, 및 중성구 수 감소 각 1건). 용량 감량을 야기한 대부분의 이상반응은 치료 첫 3개월 동안 발생하였다.

2) 이상반응 표

이 약의 안전성은 진행중인 임상 시험인 3 개의 연구 1, 2 ("NAVIGATE") 및 3 ("SCOUT") 중 하나에 참여한 TRK 융합-양성 암 환자 248 명을 대상으로 평가되었다. 안전성 집단 특성은 연령 중앙값 32.5 세 (범위: 0.1, 84)의 환자로 구성되었으며 환자의 39 %가 소아 환자였다. 전체 안전성 집단 (n = 248)의 치료 기간 중앙값은 12.5 개월 (범위: 0.03, 57.5)이었다.

이 약을 투여 받은 환자들(n=248)에서 보고된 약물이상반응은 표 2 및 표 3과 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=248)			
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 보행 장애
위장관 장애	매우 흔하게	오심 변비 구토	
	흔하게	미각 이상 ^b	구토
	흔하지 않게		오심
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 인산분해효소 증가	ALT 증가 ^a AST 증가 ^a 체중 증가(체중 증가 이상)
	흔하지 않게		혈액 알칼리 인산분해효소 증가

^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=98); 모든 Grade

기관	빈도	영아 (n=35) ^a	어린이 (n=45) ^b	청소년 (n=18) ^c	소아 환자 (n=98)
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	빈혈 중성구 수 감소(중성구감소증) 백혈구 수 감소(백혈구감소증)	빈혈 중성구 수 감소(중성구감소증) 백혈구 수 감소(백혈구감소증)	중성구 수 감소(중성구감소증) 백혈구 수 감소(백혈구감소증)	빈혈 중성구 수 감소(중성구감소증) 백혈구 수 감소(백혈구감소증)
	흔하게			빈혈	
신경계 장애	매우 흔하게			어지러움	
	흔하게	어지러움	어지러움 지각이상 보행 장애	지각이상	어지러움 지각이상 보행 장애
위장관 장애	매우 흔하게	오심 변비 구토	오심 변비 구토	오심 구토	오심 변비 구토
	흔하게		미각 이상	변비	미각 이상

근골격계 및 결합 조직 장애	흔하게		근육통 근육 쇠약	근육통 근육 쇠약	근육통 근육 쇠약
일반적 장애 및 투여 부위 상태	매우 흔하게	피로	피로	피로	피로
검사	매우 흔하게	ALT 증가 AST 증가 체중 증가(체중 증가 이상) 혈액 알칼리 인산 분해효소 증가	ALT 증가 AST 증가 체중 증가(체중 증가 이상)	ALT 증가 AST 증가 혈액 알칼리 인산 분해효소 증가 체중 증가(체중 증가 이상)	ALT 증가 AST 증가 체중 증가(체중 증가 이상) 혈액 알칼리 인산 분해효소 증가
	흔하게		혈액 알칼리 인산 분해효소 증가		
<p>^a 영아(생후 28일~23개월): Grade 4 중성구 수 감소(중성구 감소증) 4건과 혈액 알칼리 인산분해효소 증가 1건이 보고되었다. Grade 3 반응에는 중성구 수 감소(중성구 감소증) 10건과 빈혈 3건, 체중 증가(체중 증가 이상) 3건, 그리고 ALT 증가와 구토가 각 1건씩 포함되었다.</p> <p>^b 어린이(2세~11세): Grade 4 백혈구 수 감소 1건이 보고되었다. Grade 3 사례로서 중성구 수 감소(중성구 감소증) 6건, 빈혈 2건, ALT 증가, AST 증가, 보행 장애, 구토, 지각이상과 근육통이 각 1건씩 보고되었다.</p> <p>^c 청소년(12세~18세 미만): Grade 3 및 Grade 4 반응은 보고되지 않았다.</p>					

3) 특정 약물이상반응에 대한 설명

① 신경학적 반응

전체 안전성 데이터베이스(n=248)에서 관찰된 신경학적 이상반응 중 가장 높은 Grade는 Grade 3이었으며, 5명(3%)의 환자에서 관찰되었고 어지러움(2명, 1%), 지각이상(3명, 1%) 및 보행 장애(1명, <1%)를 포함하였다. 전체 발생률은 어지러움 23%, 지각이상 7%, 보행 장애 4%였다. 용량 조절의 원인이 된 신경학적 반응은 어지러움(1%) 및 지각이상(1%)을 포함했다. 1명의 환자가 Grade 3 보행 장애 때문에 치료를 영구 중단했다.

1건을 제외하고 모든 사례에 대해, 항종양 활성의 증거가 있음에도 용량 감소가 필요했던 환자는 감소된 용량 및/또는 일정으로 계속 투여 받았다(4. 일반적 주의 참조).

② 트랜스아미나아제 상승

전체 안전성 데이터베이스(n=248)에서 관찰된 트랜스아미나아제 상승 중 가장 높은 Grade는 각각 3명(1%)의 환자와 2명(1%)의 환자에서 관찰된 Grade 4의 ALT 증가 및 AST 증가였다. Grade 3 ALT 증가 및 AST 증가는 각각 11명(4%) 및 10명(4%)의 환자에서 발생하였다.

Grade 3 상승의 대부분은 치료 첫 3개월 시점에 일시적으로 발생했으며 3-4개월 경과 시점에 Grade 1으로 완화되었다. Grade 2 ALT 및 AST 증가는 각각 18명(7%)과 20명(8%)의 환자에서 관찰되었고, Grade 1 ALT 및 AST 증가는 각각 122명(49%)과 115명(46%)의 환자에서 관찰되었다.

용량 조절의 원인이 된 ALT 및 AST 증가는 각각 13명(5%)과 12명(5%) 환자에서 발생하였다(4. 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 (12. 전문가용 사용상의 주의사항 참조). 이러한 이유로 이 약은 임상적 유효성이 확립된 치료옵션이 없거나, 이러한 치료 옵션이 소진된 경우에만 사용해야 한다 (예. 만족스러운 치료옵션이 없는 경우).

5. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

이 약은 사이토크롬 P450 (CYP) 3A와 P-glycoprotein (P-gp) 및 유방암 저항 단백질 (breast cancer resistance protein, BCRP)의 기질이다. 이 약을 강력한 또는 중등도의 CYP3A 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 중등도의 CYP3A4 억제제를 병용한 환자의 경우 이상 반응 모니터링을 더 자주 실시하고, 발생한 이상 반응의 중증도에 따라서 이 약의 용량을 감량한다.

이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제, 및 P-gp 유도제를 병용하면 이 약의 혈장 농도가 감소하여 유효성이 감소할 수 있다. 강력한 CYP 3A 유도제 및 P-gp유도제 (예: 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부틴, 또는 세인트 존스워트)의 병용을 피한다. 중등도의 CYP3A4 유도제와 병용하기 위하여 권고된대로 이 약의 용량을 조정한다.

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 7일 동안 1일 1회 병용 시 이 약의 Cmax 와 AUC가 각각 2.8 배, 4.3 배 증가했다.

건강한 성인 대상의 임상 자료에 따르면, 이 약 100 mg과 리팜핀 600 mg (P-gp 및 BCRP 억제제)을 단회 병용 투여했을 때 이 약의 Cmax 와 AUC가 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 600 mg (강력한 CYP3A 및 P-gp 유도제)을 11일 동안 1 일 1회 병용 투여했을 때 이 약의 Cmax 와 AUC가 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(1회 100 mg 1일 2회, 10일 동안 투여)과 미다졸람을 경구 병용 투여했을 경우, 미다졸람을 단독 투여 했을 때보다 미다졸람의 Cmax 와 AUC가 1.7배 증가했으며, 이것은 이 약이 CYP3A의 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 (12. 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 3일 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 (12. 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 1개월 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 1개월 동안 매우 효과적인 피임법을 사용할 것을 권장한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약을 투여 받은 환자 248명 중, 98명(40%)은 생후 28일~18세였다. 98명의 환자 중, 36%는 생후 28일~2세 미만이었으며(n=35), 46%는 2세~12세 미만이었으며(n=45), 18%는 12세~18세 미만이었다(n=18). 소아 집단(<18세 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. 중증도가 Grade 3 또는 Grade 4 인 이상반응은 일반적으로 출생부터 3개월 미만의 환자의 67%, 3개월 이상부터 6세 미만의 환자의 44%에서 보고되었다. 또한, 호중구수치 감소로 시험약물 중단, 용량 조정 및 투약 일시중지 결과로 이어졌다. 이상반응 중 구토(소아 48%, 성인 16%), 백혈구 수 감소(소아 17%, 성인 9%), 중성구 수 감소(소아 31%, 성인 6%), 및 혈액 알칼리 인산분해효소 증가(소아 13%, 성인 5%)는 성인에 비하여 소아에서 더 자주 발생했다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약을 투여 받은 전체 안전성 집단에서 248명의 환자 중 65세 이상은 40명(16%), 75세 이상은 11명(4%)이었다. 고령자(65세 이상)에서의 안전성 프로파일은 젊은 환자에서 관찰된 것과 일관적이다. 이상반응

중 어지럼증(고령자 48%, 모든 성인 35%), 빈혈(고령자 38%, 모든 성인 24%), 근육 쇠약(고령자 23%, 모든 성인 12%) 및 보행 장애(고령자 10%, 모든 성인 5%)는 65세 이상의 환자에서 더 빈번하게 발생했다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

약물 동태학 연구의 임상 자료에 따르면 말기 신장애 환자에서 이 약의 노출은 1.46배 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 3개월 동안 이 약을 투여 받은 환자들에게서 어지러움과 피로가 보고되었으며 대부분 Grade 1 및 Grade 2였다. 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(4. 일반적 주의 참조).

라로트렉티닙 성분 제제 허가사항 변경(안)

용법 용량

‘용량조절’ 항

<생략> 강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제와의 병용:

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용을 피한다. 만약 강력한 CYP3A4 유도제의 병용이 불가피하다면 이 약의 용량을 두 배로 증량한다. 또한, 중등도 CYP3A4 유도제와의 병용시 이 약의 용량을 두 배로 증량한다.<생략>

사용상의 주의사항

‘상호작용’ 항

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 또는 중등도의 CYP3A 저해제, P-gp 및 BCRP 저해제와 병용 시 이 약의 혈장 농도가 증가하여 이상 반응의 발생이 증가할 수 있다.

<생략>

자몽이나 자몽주스 또한 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 함께 섭취하는 것을 피한다. 이 약과 중등도의 CYP3A4 억제제를 병용한 환자의 경우 이상 반응 모니터링을 더 자주 실시하고, 발생한 이상 반응의 중증도에 따라서 이 약의 용량을 감량한다.

이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제, 및 P-gp 유도제를 병용하면 이 약의 혈장 농도가 감소하여 유효성이 감소할 수 있다. 강력한 CYP3A 유도제 및 P-gp 유도제 (예: 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부틴, 또는 세인트 존스워트)의 병용을 피한다. 중등도의 CYP3A4 유도제와 병용하기 위하여 권고된대로 이 약의 용량을 조정한다

‘소아에 대한 투여’ 항

<생략> 대부분 이상반응의 중증도는 Grade 1 또는 Grade 2(표 3 참조)로, 이 약의 용량을 조절하거나 투약을 중단하지 않고 해결되었다. 중증도가 Grade 3 또는 Grade 4인 이상반응은 일반적으로 출생부터 3개월 미만의 환자의 67%, 3개월 이상부터 6세 미만의 환자의 44%에서 보고 되었다. 또한, 호중구수치 감소로 시험약물 중단, 용량 조정 및 투약 일시중지 결과로 이어졌다. <생략>

라로트렉티닙 성분 제제 허가사항 변경대비표

항목	기허가 사항	변경(안)
용법용량	<p>3. 용량조절 <생략> 강력한 CYP3A4 유도제의 병용: 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용을 피한다. 만약 강력한 CYP3A4 유도제의 병용이 불가피하다면 이 약의 용량을 두 배로 증량한다. <신설> <생략></p>	<p>3. 용량조절 <좌동> 강력한 또는 중등도 CYP3A4 유도제와의 병용: 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용을 피한다. 만약 강력한 CYP3A4 유도제의 병용이 불가피하다면 이 약의 용량을 두 배로 증량한다. 또한, 중등도 CYP3A4 유도제와의 병용시 이 약의 용량을 두 배로 증량한다. <좌동></p>
사용상의 주의사항	<p>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 CYP3A 억제제, P-gp 및 BCRP 억제제와 병용 시 이 약의 혈장 농도가 증가하여 이상 반응의 발생이 증가할 수 있다. <생략> 자몽이나 자몽주스 또한 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 함께 섭취하는 것을 피한다. <신설></p> <p>이 약과 강력한 CYP3A 유도제, 및 P-gp 유도제를 병용하면 이 약의 혈장 농도가 감소하여 유효성이 감소할 수 있다. 강력한 CYP3A 유도제 및 P-gp 유도제 (예: 키마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부틴, 또는 세인트 존스워트)의 병용을 피한다. <신설></p>	<p>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 또는 중등도의 CYP3A 억제제, P-gp 및 BCRP 억제제와 병용 시 이 약의 혈장 농도가 증가하여 이상 반응의 발생이 증가할 수 있다. <생략> 자몽이나 자몽주스 또한 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 함께 섭취하는 것을 피한다. 이 약과 중등도의 CYP3A4 억제제를 병용한 환자의 경우 이상 반응 모니터링을 더 자주 실시하고, 발생한 이상 반응의 중증도에 따라서 이 약의 용량을 감량한다.</p> <p>이 약과 강력한 또는 중등도의 CYP3A 유도제, 및 P-gp 유도제를 병용하면 이 약의 혈장 농도가 감소하여 유효성이 감소할 수 있다. 강력한 CYP3A 유도제 및 P-gp 유도제 (예: 키마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부틴, 또는 세인트 존스워트)의 병용을 피한다. 중등도의 CYP3A4 유도제와 병용하기 위하여 권고된대로 이 약의 용량을 조정한다</p>

<p>사용상의 주의사항</p>	<p>7. 소아에 대한 투여 <생략> 대부분 이상반응의 중증도는 Grade 1 또는 Grade 2(표 3 참조)로, 이 약의 용량을 조절하거나 투약을 중단하지 않고 해결되었다. <신설> <생략></p>	<p>7. 소아에 대한 투여 <좌동> 대부분 이상반응의 중증도는 Grade 1 또는 Grade 2(표 3 참조)로, 이 약의 용량을 조절하거나 투약을 중단하지 않고 해결되었다. <u>중증도가 Grade 3 또는 Grade 4인 이상반응은 일반적으로 출생부터 3개월 미만의 환자의 67%, 3개월 이상부터 6세 미만의 환자의 44%에서 보고 되었다. 또한, 호중구수치 감소로 시험 약물 중단, 용량 조정 및 투약 일시중지 결과로 이어졌다.</u> <좌동></p>
----------------------	---	--