

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 총 유당분해효소결핍증(total lactase deficiency), 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)와 같은 유전적 문제가 있는 환자에게는 투여해서는 안 된다.

2. 이상반응

1) 단독요법

(1) 안전성 프로파일의 요약

이 약의 안전성 프로파일은 409명의 진행성 신장세포암(renal cell carcinoma, RCC), 467 명의 진행성 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 및 295 명의 국소진행성 또는 전이성 분화갑상선암(differentiated thyroid cancer, DTC) 환자를 포함하는 1171 명의 임상시험 환자의 결과를 근거로 한다.

진행성 신장세포암 및 진행성 간세포암환자에서, 이 약과 관련된 일반적인 중대한 약물이상반응은 위장관 천공, 누공, 출혈, 혈전색전증 등이며, 국소진행성 또는 전이성 분화갑상선암환자에서, 이 약과 관련된 일반적인 중대한 약물이상반응은 설사, 폐색전증, 호흡곤란, 심부정맥혈전증, 고혈압 및 저칼슘 혈증 등이다.

진행성 신장세포암, 진행성 간세포암, 국소진행성 또는 전이성 분화갑상선암환자에서, 이 약과 관련된 가장 빈번한(25% 이상) 약물이상반응은 설사, 피로, 식욕감소, 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPEs), 오심, 고혈압, 구토 등이다.

(2) 약물이상반응 표

약물이상반응은 MedDRA 시스템의 장기 분류 및 빈도 카테고리에 따라 [표 1]에 나열되었다. 빈도는 모든 등급을 기준으로 하여 다음과 같이 정의된다. 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1000 \sim < 1/100$), 알 수 없음(추정할 수 없음(Not known)). 빈도군 내에서 심각성이 감소하는 순서로 약물 이상반응들이 제시되어 있다.

[표 1] 단독요법에서 보고된 약물이상반응

| MedDRA 시스템 장기 등급 | 매우 흔함 | 흔함 | 흔하지 않음 | 알 수 없음 ²) |
|------------------------|-------|----|--------|--------------------------|
| | | | | |

| | | | | |
|------------------|--------------------------------|--|---------------|-------------------|
| 감염 및 감염증 | | 농양 | | |
| 혈액 및 림프계 이상 | 빈혈 | 저혈소판증 호중구감소증 | 림프구감소증 | |
| 내분비 이상 | 갑상선 기능 저하증 | | | |
| 대사 및 영양 장애 | 식욕 감소, 저마그네슘혈증, 저칼륨혈증, | 탈수, 저알부민혈증 저인산혈증, 저나트륨 혈증, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증, 고빌리루빈혈증, 고혈당증, 저혈당증 | | |
| 신경계 이상 | 미각장애, 두통, 현기증 | 말초신경병증 ³⁾ | 경련, 뇌 혈관 사고 | 가역적 후뇌병증 증후군 |
| 청각과 미로 이상 | | 이명 | | |
| 심장 장애 | | | | 심근경색 |
| 혈관 질환 | 고혈압 출혈 ¹⁾ | 동맥혈전색전증 ⁴⁾ 정맥혈전색전증 | 고혈압 위기 | 동맥류 및 동맥 박리, 동맥파열 |
| 호흡기, 흉부 및 종격동 이상 | 발성장애, 호흡 곤란, 기침 | 폐색전증 | 기흉 | |
| 위장 장애 | 설사, 오심, 구토, 구내염, 변비, 복통, 소화 불량 | 위장관 천공, 궤양, 항문누공, 위식도역류질환, 치질, 구강통증, 연하곤란, 구강 건조증 | 허통증 | |
| 간담도계 이상 | | 간성뇌증 | 담즙정체성 간염 | |
| 피부 및 피하 조직 이상 | 손-발바닥 홍반성감각 이상증후군, 발진 | 소양증, 탈모, 건성피부, 여드름양 피부염, 모발변색, 과다각화증 | | 피부 혈관염 |
| 근 골격계 이상 | 말단 통증, 등통 | 근육 경련, 관절통 | 턱뼈괴사 | |
| 신장 및 비뇨기 이상 | | 단백뇨 | | |
| 일반 장애 및 투여 부위 장애 | 피로, 점막 염증, 무력증, 말초부종, 발열 | | 상처 합병증 | |
| 검사 | 체중감소, 혈청 ALT, AST 증가 | 혈액 ALP 증가, GGT 증가, 크레아티닌 증가, 아밀라아제 증가, 리파아제 증가, 혈액 콜레스테롤 증가, 백혈구수 감소 | 혈액 트리글리세리드 증가 | |

1 출혈에는 코피, 직장 출혈, 잇몸 출혈, 대뇌 출혈, 위 출혈, 궤양 출혈, 출혈성 관절증, 출혈성 빈혈 등의 이상 반응이 포함됨

2 뇌혈관사고, 심근경색의 경우 임상시험이 아닌 시판 후 사례에서 보고됨

3 다발신경병증포함;말초신경병증은 주로 감각임.

4 심부 정맥 혈전증을 포함한 모든 정맥 혈전증

2) 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 요법

(1) 안전성 프로파일의 요약

카보잔티닙과 니볼루맙을 병용투여하는 경우, 치료 시작 전에 니볼루맙 SmPC를 의 국내 허가사항에서 안전성 프로파일에 관한 상세 정보를 참조한다.

신장세포암 환자에서 2주 마다 투여된 니볼루맙 240mg과 1일 1회로 투여된 카보잔티닙 40mg을 병용한 데이터 세트에서(n=320), 최소 추적 기간이 16개월인 경우 가장 흔한 중대한 약물이상반응(발생률 $\geq 1\%$)은 설사, 폐염증, 폐색전증, 폐렴, 저나트륨혈증, 발열, 부신부전, 구토, 탈수였다.

가장 빈번한 이상반응($\geq 25\%$)은 설사, 피로, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 구내염, 근골격 통증, 고혈압, 발진, 갑상선 저하증, 식욕감소, 오심, 복통이었다. 대부분의 이상반응은 경증에서 중등증(1등급 또는 2등급)이었다.

(2) 약물이상반응 표

니볼루맙과 병용한 카보잔티닙의 임상시험에서 확인된 이상반응은 MedDRA 시스템 장기 분류 및 빈도 카테고리 따라 [표 2]에 나열되었다. 빈도는 모든 등급을 기준으로 하여 다음과 같이 정의된다: 매우 흔함($\geq 1/10$), 흔함($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않음($\geq 1/1000 \sim < 1/100$), 알 수 없음(추정할 수 없음(Not known)). 빈도군 내에서 심각성이 감소하는 순서로 약물이상반응들이 제시되어 있다.

[표 2] 카보잔티닙과 니볼루맙의 병용요법에서 보고된 약물이상반응

| MedDRA 시스템 장기 등급 | 매우 흔함 | 흔함 | 흔하지 않음 | 알 수 없음 |
|------------------|------------------|--------------------|-------------|--------|
| 감염 및 감염증 | 상기도감염 | 폐렴 | | |
| 혈액 및 림프계 이상 | | 호산구증 | | |
| 면역계 이상 | | 과민성 (아나필락시스 반응 포함) | 주입 관련 과민반응 | |
| 내분비 이상 | 갑상선 저하증, 갑상선 항진증 | 부신 부전 | 뇌하수체염, 갑상선염 | |
| 대사 및 영양 장애 | 식욕 감소 | 탈수 | | |
| | | | | |

| | | | | |
|------------------|--|-------------------------|------------------------------|--------|
| 신경계 이상 | 미각 이상, 어지러움, 두통 | 말초신경병증 | 자가면역뇌염, 길랭-바레 증후군, 근육 무력 증후군 | |
| 청각과 미로 이상 | | 이명 | | |
| 안구 이상 | | 눈 건조, 둔화된 시야 | 포도막염 | |
| 심장 장애 | | 심박세동, 빈맥 | 심근염 | |
| 혈관 질환 | 고혈압 | 혈전증 ^a | | |
| 호흡기, 흉부 및 종격동 이상 | 발성장애, 호흡 곤란, 기침 | 폐염증, 폐 색전증, 비출혈, 흉막 삼출 | | |
| 위장 장애 | 설사, 구토, 오심, 변비, 구내염, 복통, 소화 불량 | 결장염, 위염, 구강통증, 입 건조, 치핵 | 췌장염, 소장 천공 ^b , 설통 | |
| 간담도계 이상 | | 간염 | | |
| 피부 및 피하 조직 이상 | 손바닥-발바닥 홍반성감각이상 증후군, 발진 ^c , 소양증 | 탈모증, 건성피부, 홍반, 모발색 변화 | 건선, 두드러기 | 피부 혈관염 |
| 근 골격계 이상 | 근골격 통증 ^d , 관절통, 근육 연축 | 관절염 | 근병증, 턱 골 괴사, 루 | |
| 신장 및 비뇨기 이상 | 단백뇨 | 신부전, 급성 신 손상 | 신장염 | |
| 일반 장애 및 투여 부위 장애 | 피로, 발열, 부종 | 통증, 홍통 | | |
| 검사 ^e | ALT 증가, AST 증가, 저인산혈증, 저칼슘 혈증, 저마그네슘 혈증, 저나트륨 혈증, 고혈당증, 림프구 감소증, 알칼리인산 분해 효소 증가, 리파아제 증가, 아밀라아제 증가, 혈소판 감소증, 크레아티닌 증가, 빈혈, 백혈구 감소증, 고칼륨 혈증, 중성구 감소증, 고칼슘 혈증, 저혈당증, 저칼륨 혈 | 혈액 콜레스테롤 증가, 고중성지방 혈증 | | |

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | 증, 총 빌리루빈 증가, 고마그네슘 혈증, 고나트륨 혈증, 체중 감소 | | | |
|--|--|--|--|--|

위의 이상반응 빈도는 카보잔티닙 단독 기여가 아닐 수 있으며 기저질환 또는 병용으로 사용된 니볼루맙의 기여로 인한 것일 수 있다.

^a 혈전증은 간문맥 혈전증, 폐정맥 혈전증, 폐 혈전증, 대동맥 혈전증, 동맥 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 골반 정맥 혈전증, 대정맥 혈전증, 정맥 혈전증, 사지 정맥 혈전증을 포함하는 용어임

^b 치명적인 사례가 보고됨

^c 발진은 피부염, 여드름양 피부염, 수포성 피부염, 탈락성 발진, 홍반성 발진, 모낭성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진, 약물 발진을 포함하는 용어임

^d 근골격 통증은 등허리 통증, 골 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근육통, 경부 통증, 사지 통증, 척추 통증을 포함하는 용어임

^e 검사실 용어의 빈도는 체중 감소, 혈액 콜레스테롤 증가, 고중성지방 혈증을 제외하고, 측정 시 기저치에서 악화된 환자의 비율을 반영함

3) 선별된 약물이상반응에 대한 기술

다음 반응에 대한 자료는 VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암(Renal cell carcinoma; RCC) 환자, 전신요법 치료를 받은 적이 있는 간세포암(hepatocellular carcinoma, HCC) 환자 및 이전에 전신 요법 치료를 받는 동안 또는 이후에 진행된 방사성 요오드 요법(RAI)에 적합하지 않거나 불응한, 분화갑상선암(DTC) 환자에 대한 치료적 확증 임상시험에서 이 약 60mg을 1 일 1회 단독요법으로 경구투여 받은 환자를 기준으로 하거나 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료요법으로 이 약 40mg을 1일 1회 경구투여받은 환자를 기준으로 한다(10. 전문가를 위한 정보에서 1) 약력학적 특성 절 참조).

(1) 위장관(GI) 천공

위장관(GI) 천공은 이 약을 투여 받은 신장세포암(RCC) 환자의 0.9% (3/331) 에서 보고되었다. 약물이상반응은 2등급 또는 3등급이었다. 발병시기의 중간값(median time)은 10.0주였다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 위장관(GI) 천공은 이 약을 투여 받은 환자의 0.9%(4/467)에서 보고되었다. 약물이상반응은 3등급 또는 4등급이었다. 발병시기의 중간값은 5.9주였다. DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서 이 약을 투여받은 환자 중 1명(0.8%)에서 4등급 위장관 천공이 보고되었으며 투여 14주 후에 발

생하였다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 위장관(GI) 천공 발생률은 치료 환자의 1.3%(4/320)에서 보고되었다. 약물이상반응은 3등급 1회, 4등급 2회, 5등급(치명적) 1회로 보고되었다. 이 약의 임상에서 치명적인 천공이 발생하였다.

(2) 누공

VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 누공은 이 약을 투여 받은 환자의 1.2%(4/331)에서 보고되었으며, 0.6%(2/331)의 항문 누공도 포함되었다. 하나의 약물이상반응은 3등급이었고, 나머지는 2등급의 약물이상반응이었다. 발병시기의 중간값은 30.3주였다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 누공은 이 약을 투여 받은 HCC 환자의 1.5%(7/467)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 14주였다. DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서, 누공은 이 약을 투여받은 환자에서 보고되지 않았다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 누공 발생률은 치료 환자의 0.9%(3/320)에서 보고되었으며, 중등도는 1등급이었다. 이 약의 임상에서 치명적인 누공이 발생하였다.

(3) 출혈

VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 이 약을 투여 받은 신장세포암(RCC) 환자에서 2.1%(7/331)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 20.9주였다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 이 약을 투여 받은 간세포암(HCC) 환자에서 7.3%(34/467)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 9.1주였다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 3등급 이상의 출혈은 치료 환자의 1.9%(6/320)에서 보고되었다. DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서, 중증 출혈성 약물이상반응(3등급 이상) 발병률은 이 약을 투여 받은 분화갑상선암(DTC) 환자에서 2.4%(3/125)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 14주였다. 이 약의 임상에서 치명적인 출혈이 발생하였다.

(4) 가역적 후백질 뇌병증 증후군(Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome ; RPLS)

RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR) 또는 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 임상시험(CA2099ER) 또는 HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서 RPLS의 사례는 보고되지 않았지만, DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서 한명의 환자가 보고되었으며, 이 약의 다른 임상시험에서 보고되었다.

(5) 설사

VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서, 설사는 치료 환자의 74%(245/331)에서 보고되었다. 3~4등급 설사는 11%에서 보고되었으며, 발병시기의 중간값은 4.9주였다.

간세포암 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 설사는 치료 환자의 54%(251/467)에서 보고되었다. 3~4등급 설사는 9.9%에서 보고되었으며, 발병시기의 중간값은 4.1주였다. 설사로 인해 시험대상자의 84/467(18%), 69/467(15%), 5/467(1%)가 각각 투여용량 조절, 일시 중단, 영구중단으로 이어졌다.

DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서, 설사는 치료 환자의 51%(64/125)에서 보고되었다. 3~4등급 설사는 7.2%에서 보고되었으며, 설사로 인해 시험대상자의 13/125(10%), 20/125(16%)가 각각 투여용량 감소, 일시 중단으로 이어졌다.

진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맵과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 설사는 치료 환자의 64.7% (207/320)에서 보고되었으며, 3~4등급 설사는 8.4% (27/320)에서 보고되었다. 발병시기의 중간값은 12.9주였다. 설사 환자에서 투여 지연 또는 용량 감소는 26.3% (84/320), 용량 중단은 2.2% (7/320)에서 각각 발생하였다.

(6) 턱뼈괴사

턱뼈괴사(osteonecrosis of the jaw, ONJ)는 이 약으로 치료받은 환자의 1% 미만에서 발생하였다. 턱뼈 괴사는 턱 통증, 골수염, 골염, 뼈 침식, 치아 또는 치주 감염, 치통, 잇몸 궤양 또는 침식, 영구적인 턱 통증 또는 치과 수술 후 입이나 턱의 느린 치유 등으로 나타날 수 있다. 이 약을 투여하기 전과 이 약의 투여 기간 중 정기적으로 구강 검사를 실시하도록 한다. 구강 위생 관리에 관하여 환자에게 권고한다. 가능한 예정된 치과 수술 또는 침습적 치과 치료에 앞서 적어도 28일 동안 이 약의 투여를 보류하도록 한다. 완전히 해결될 때까지 턱뼈 괴사의 개선을 위하여 이 약의 투여를 보류하도록 한다. (용법·용량 참조)

(7) 농양

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 농양은 위약을 투여한 환자의 0.8%, 이 약을 투여한 환자의 3.9%에서 보고되었다. 이 약을 복용한 환자의 1.1%에서 복강 내 및 골반 농양이 보고되었으며, 위약을 복용한 환자는 0명이었다. 환자에서 농양의 징후 및 증상에 대하여 모니터링 하도록 한다.

(8) 간성뇌증

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 간성뇌증(간성뇌증, 뇌증, 고암모니아 뇌증)이 이 약으로 치료된 환자의 5.6%(26/467)에서 보고되었다; 3-4 등급 2.8%, 그리고 5 등급 1 건(0.2%). 발병시기의 중간값은 5.9주였다. RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR, CABOSUN, CA2099ER) 및 DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서 간성뇌증은 보고되지 않았다.

(9) 진행성 신장세포암 환자에서 카보잔티닙이 니볼루맙과 병용될 때 간 효소 상승

이전에 치료받지 않은 신장세포암 환자를 대상으로 니볼루맙과 카보잔티닙을 병용한 임상시험(CA2099ER)에서 3-4등급의 ALT 증가(10.1%) 및 AST 증가(8.2%)가 진행성 신장세포암 환자의 카보잔티닙 단독요법에 비해 높은 비율로 관찰되었다. VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 RCC 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서 ALT는 3.6%, AST는 3.3%가 증가했다. 2등급을 초과하는 ALT 또는 AST 증가가 관찰되기까지 걸린 기간의 중간값은 10.1주 (2주 ~ 106.6주 범위, n=85)였다. 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가 환자의 91%가 0등급~1등급으로 개선되었으며, 개선 기간의 중간값은 2.29주 (0.4주 ~ 108.1주 범위)였다.

2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가가 관찰되어 투약을 중단하고 재개한 환자 45명(카보잔티닙 단독투여(n=10), 니볼루맙 단독투여(n=10), 카보잔티닙 및 니볼루맙 병용투여(n=25)) 중 카보잔티닙 단독투여 4명, 니볼루맙 단독투여 3명, 카보잔티닙 및 니볼루맙 병용투여 8명에서 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가가 재발하였다.

(10) 갑상선 저하증

VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에 대한 임상시험(METEOR)에서 갑상선 저하증의 발병률은 21%(68/331)로 보고되었다. 간세포암 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서 갑상선 저하증의 발병률은 이 약을 투여받은 환자 8.1%(38/467)에서 보고되었고, 3등급 이상반응은 0.4%(2/647)에서 보고되었다. DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서 갑상선 저하증의 발병률은 2.4%(3/125)이며, 이상반응은 모두 1-2 등급으로 보고되었고, 치료의 조절이 요구되지 않았다. 진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료(CA2099ER)에서 갑상선 저하증의 발병률은 이 약을 투여받은 환자 35.6%(114/320)에서 보고되었다.

4) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

● 단독요법에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 228명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 75.4%(172/228명, 총 689건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

| 발현빈도 | 기관계 | 중대한 약물이상반응 10.5%(24/228명, 26건) | 예상하지 못한 약물이상반응 27.2%(62/228명, 89건) |
|-------------------|------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| 흔하게 (1~10% 미만) | 각종 위장관 장애 | 설사 | 상복부 통증 |
| | 전신 장애 및 투여 부위 병태 | - | 부종, 전신 부종 |
| | | | |

| | | | |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|--|
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 임상 검사 | - | 중성구 수 감소 |
| | 각종 위장관 장애 | 위염, 장폐색증, 흑색변 | 위염, 복부 불편감, 입 궤양 형성, 항문 염증, 결장염, 상복부의 불편감, 잇몸 통증, 혈변 배설, 장폐색증, 흑색변 |
| | 감염 및 기생충 감염 | 폐렴, 복막염, 충수염, 위장염, 농포성 발진 | 폐렴, 위장염, 대상 포진, 복막염, 방광염, 충수염, 비인두염, 손발톱 주위염, 농포성 발진 |
| | 전신 장애 및 투여 부위 병태 | 무력증, 발열 | 안면 부종 |
| | 각종 신경계 장애 | 뇌경색, 색전성 뇌경색 | 뇌경색, 지각 이상, 간성 혼수, 색전성 뇌경색 |
| | 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | 폐 색전증, 객혈 | 구인두 통증, 객혈, 딸꾹질 |
| | 근골격 및 결합 조직 장애 | - | 사지 통증, 서혜부 통증, 근육통, 골 통증, 옆구리 통증 |
| | 피부 및 피하 조직 장애 | - | 수포, 습진, 홍반, 다한증, 피부 미란, 피부 탈락 |
| | 임상 검사 | - | 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, C-반응 단백질 증가 |
| | 혈액 및 림프계 장애 | 혈소판 감소증 | - |
| | 각종 심장 장애 | 심근 경색 | 좌심실 기능 이상 |
| | 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함) | - | 양성 갑상선 신생물 |
| | 각종 정신 장애 | - | 우울증 |
| | 대사 및 영양 장애 | - | 당뇨병, 섭식 저하 |
| | 각종 내분비 장애 | - | 갑상선 항진증, 갑상선 장애 |
| | 생식계 및 유방 장애 | - | 양성 전립선 과형성 |
| | 각종 눈 장애 | - | 눈 부종 |
| | 손상, 중독 및 시술 합병증 | 고관절 골절 | 고관절 골절 |
| | 신장 및 요로 장애 | 급성 신 손상 | 혈뇨, 급성 신 손상, 만성 신장병 |
| | 혈액 및 림프계 장애 | - | 중성구 감소증 |

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

3. 일반적 주의

이 약에 대한 대부분의 약물이상반응은 치료의 과정에서 조기 발생할 수 있기 때문에, 전문가는 용량 조정의 필요를 결정하기 위해 치료의 첫 8주 동안 환자를 면밀히 평가해야 한다. 일반적으로 조기 발병하는 증상에는 저칼슘혈증, 저칼륨혈증, 혈소판 감소증, 고혈압, 손·발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES), 단백뇨, 위장관 (GI)증상(복통, 점막 염증, 변비, 설사, 구토)이 포함된다.

의심되는 이상반응의 관리를 위해 카보잔티닙의 일시적 투약 중단 또는 투여량 감량이 필요할 수 있다

VEGF 표적요법 치료를 받은 적이 있는 신장세포암 환자에서, 이상반응으로 인한 투여량 감량과 투약 중단은 치료적 확증 임상시험(METEOR)에서 이 약의 치료 환자 중 각각 59.8% 및 70%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 19.3%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중간값은 55일, 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중간값은 38일 이었다.

진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료에서, 이상반응으로 인한 카보잔티닙의 투여량 감량과 투약 중단은 임상시험(CA2099ER)에서 이 약의 치료 환자 중 각각 54.1% 및 73.4%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 9.4%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중간값은 106일, 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중간값은 68일 이었다.

전신요법을 받은 적이 있는 간세포암 환자에서, 이상반응으로 인한 투여량 감량과 투약 중단은 임상시험(CELESTIAL)에서 이 약의 치료 환자들의 각각 62% 및 84%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 33%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중간값은 38일, 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중간값은 28일이었다.

분화갑성선암 환자에서, 이상반응으로 인한 투여량 감량과 투약 중단은 임상시험(COSMIC-311)에서 이 약의 치료 환자 중 각각 61% 및 71%에서 발생되었다. 2회 투여량 감량은 환자의 33%에서 요구되었고, 첫 번째 투여량 감량까지 시간의 중앙값은 57일이었고 첫 번째 투약 중단까지 시간의 중앙값은 38.5일 이었다.

1) 간독성

간 기능 시험에서 이상(알라닌아미노전이효소[ALT], 아스파테이트아미노전이효소[AST] 및 빌리루빈 증가는 이 약으로 치료받은 환자에서 흔하게 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전 간 기능 시험(ALT, AST 및 빌리루빈)을 진행하고 치료 중 밀접하게 모니터링하는 것이 권고된다. 이 약의 치료와 관련되어 간 기능 시험에서 악화로 여겨지는 환자의 경우(즉, 다른 명백한 이유가 없는 경우), 용법·용량의 표의 용량조절 권장을 따라야 한다(용법·용량 참조).

진행성 신장세포암 환자에서 카보잔티닙과 니볼루맙을 병용 투여하였을 때 카보잔티닙 단독요법에 비해 3등급과 4등급 ALT 및 AST 상승의 빈도가 더 높았다(2. 이상반응 참조). 간 효소는 치료 시작 전과 치료 중 주기적으로 모니터링해야 하며, 두 가지 의약품에 대한 의료 관리 가이드라인을 따라야 한다(용법·용량, 니볼루맙 허가사항 참조).

이 약은 주로 간 경로를 통해 제거된다. 경증 또는 중등증의 간장애 환자의 경우 전반적인 안전성을 면밀히 모니터링하는 것이 권고된다(용법·용량 및 10. 전문가를 위한 정보 2) 약동학적 특성 참조). 이 약의 치료로 중등증 간장애(Child-Pugh B) 환자에서 상대적으로 높은 비율의 간성뇌증이 발생하였다. 이 약은 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자에게 권장되지 않는다. 이 약은 중증 간장애 환자에서 연구되지 않았으며 이러한 환자들에게서 이 약의 노출이 증가할 수 있다(용법·용량 참조).

2) 간성뇌증

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 간성뇌증은 위약과 대비하여 이 약에서 더 빈번하게 보고되었다. 이 약은 설사, 구토, 식욕감소 및 전해질 이상과 관련이 있다. 간이 손상된 HCC 환자에서, 이러한 비-간질 영향은 간성뇌증의 발병 요인이 될 수 있다. 환자는 간성뇌증의 징후와 증상을 모니터링하여야 한다.

3) 천공 및 누공

치명적이고 심각한 위장관(GI) 천공 및 누공이 이 약의 치료에서 관찰되었다. 염증성 장 질환이 있거나(예: 크론병, 궤양성대장염, 복막염, 게실염 또는 충수염), 위장관에서 종양침윤 또는 위장수술에 의한 합병증(지연 또는 불완전한 치유)을 가진 환자들은 이 약의 투약을 시작하기 전, 환자 상태를 확인해야 하며, 농양을 포함한 천공 및 누공 증상에 대해 모니터링 되어야 한다. 치료하는 동안 지속적이고 반복적인 설사는 항문 누공 발생의 요인이 될 수 있다. 위장관 천공 또는 적절히 관리될 수 없는 누공을 겪은 환자는 이 약의 치료를 중단해야 한다.

4) 위장관(GI) 장애

가장 흔하게 보고된 위장관 이상반응 중 일부는 설사, 오심/구토, 식욕감소, 및 구내염/구강통증이다. 탈수, 전해질 불균형 및 체중 감소를 방지하기 위하여 항구토제, 지사제, 또는 제산제의 보조 치료를 포함한 신속한 의학적 관리가 마련되어야 한다. 지속적 또는 반복적인 중대한 위장관 이상반응의 경우, 이 약의 투여 중단 또는 용량 감소, 또는 영구 중단이 고려되어야 한다.

5) 혈전색전증

폐색전증을 포함한 정맥 혈전색전증과 동맥 혈전색전증의 약물이상반응이 이 약의 치료에서 관찰되었다. 이 약은 위 증상의 약물이상반응의 위험이 있거나 병력이 있는 환자의 경우에 주의하여 투여되어야 한다. 이 약은 급성심근경색증이 나타난 환자 또는 다른 임상적으로 유의한 동맥혈전색전증 합병증이 나타난 환자의 경우 투여를 중단해야 한다.

6) 출혈

이 약의 치료에서 중증의 출혈이 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전에 중증 출혈의 병력이 있는 환자는 상태를 주의 깊게 확인해야 한다. 중증 출혈을 보이거나 발생할 위험이 있는 환자에게 이 약을 투여해서는 안된다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서, 치명적인 출혈이 이 약의 투여군에서 위약보다 높은 빈도로 보고되었다. 진행성 간세포암 집단에서 심각한 출혈에 대하여 예측되는 위험인자는 식도 정맥류, 문맥고혈압 및 혈소판 감소증을 야기하는 주요 혈관의 종양 침습과 근원적으로 존재하는 간경화증을 포함한다. HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL)에서는 항응고 치료 또는 항혈소판제를 병용한 환자는 제외되었다. 또한, 치료되지 않았거나 불완전한 치료, 정맥류 출혈 또는 출혈 위험이 높은 환자도 이 임상시험에서 제외되었다.

진행성 신장세포암 환자에서 니볼루맙과 병용한 1차 치료 임상시험(CA2099ER)에서 항응고제를 투여받은 환자는 제외되었다.

7) 동맥류 및 동맥박리

고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및 동맥박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥박리의 위험을 주의 깊게 고려해야 한다.

8) 혈소판감소증

HCC 환자에 대한 임상시험(CELESTIAL) 및 DTC 환자에 대한 임상시험(COSMIC-311)에서, 혈소판감소증과 혈소판 감소가 보고되었다. 혈소판 수치는 이 약의 치료 중에 모니터링되어야 하고 혈소판감소증의 중증도에 따라 용량이 조정되어야 한다(용법·용량 참조).

9) 상처 합병증

이 약의 치료에서 상처 합병증이 관찰되었다. 이 약의 치료는 치과 수술을 포함하여, 예정된 수술의 최소 28일 전에 중단해야 한다. 수술 후 이 약의 치료 재개의 결정은 적절한 상처 치유에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다. 의료적 치료를 필요로 하는 상처 치료 합병증을 가진 환자에게는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

10) 고혈압

이 약의 치료에서 고혈압(고혈압 위기 포함)이 관찰되었다. 이 약의 치료 시작 전에 혈압이 관리되어야 한다. 이 약의 치료 시작 후, 혈압은 조기에 정기적으로 모니터링 되어야 하고, 필요에 따라 적절한 항고혈압 요법으로 치료해야 한다. 항고혈압제를 사용하였음에도 불구하고 고혈압이 지속되는 경우, 이 약의 투여는 혈압이 조절될 때까지 중단되어야 하며, 그 후 감소된 용량으로 이 약의 투여를 재시작 할 수 있다. 항고혈압 치료와 이 약의 투여량 감소에도 불구하고 고혈압이 중증으로 지속되는 경우, 투여를 중단해야 한다. 고혈압 위기의 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다.

11) 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(Palmar-plantar Erythrodysesthesia Syndrome; PPES)

이 약의 치료에서 손-발바닥 홍반성감각이상증후군(PPES)이 관찰되었다. PPES이 중증이라면, 이 약의 치료 중단을 고려해야 한다. PPES가 1등급 수준으로 낮아지면, 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재 시작해야 한다.

12) 단백뇨

이 약의 치료에서 단백뇨가 관찰되었다. 이 약으로 치료 중에는 요단백을 정기적으로 모니터링 해야 한다. 신증후군이 있는 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

13) 가역적 후백질 뇌병증 증후군(Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS)

이 약의 치료에서 가역적 후두부 뇌병증 증후군(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome; PRES)으로도 알려져 있는 가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)이 관찰되었다. 발작, 두통, 시각장애, 혼란 또는 정신기능의 변화를 포함하여 여러 증상을 보이는 모든 환자에서는 고려되어야 한다. RPLS 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 한다.

14) QT 간격의 연장

이 약은 QT 간격 연장의 병력이 있는 환자, 항부정맥제를 복용하는 환자, 심장질환, 서맥 및 전해질장애가 있는 환자에게 주의하여 투여해야 한다. 이 약을 투여하는 경우, 치료 중 ECG 및 전해질(칼슘 혈청, 칼륨 및 마그네슘)의 정기적인 모니터링이 고려되어야 한다.

15) 갑상선 기능 장애

모든 환자에게 갑상선 기능의 검사실 측정을 권장한다. 기존의 갑상선 저하증 또는 갑상선 항진증이 있는 환자는 카보잔티닙 치료를 시작하기 전에 표준 의료 지침에 따라 치료하여야 한다. 모든 환자에서 카보잔티닙 치료 중 갑상선 기능 장애의 징후와 증상을 면밀히 관찰해야 한다. 카보잔티닙으로 치료하는 동안 갑상선 기능을 주기적으로 모니터링 하여야 한다. 갑상선 기능 장애가 있는 환자는 표준 의료 지침에 따라 치료하여야 한다.

16) 생화학적 검사실 시험 이상

이 약은 전해질 이상(저칼륨 및 고칼륨 혈증, 저마그네슘 혈증, 저칼슘 혈증 및 저나트륨 혈증)의 발병률 증가와 관련이 있다. 저칼슘 혈증은 다른 암 환자에 비해 분화 갑상선암 환자에서 더 높은 빈도 및/또는 중증도 증가(3등급 및 4등급 포함)로 이 약에서 관찰 된다. 이 약의 치료 중 생화학적 매개변수를 모니터링하고 필요한 경우 적절한 대체 요법을 시행하는 것을 권장한다. HCC 환자에서 간성 뇌 병증의 경우 전해질 장애의 발병에 기인할 수 있다. 지속적이거나 반복적으로 중대한 이상이 있는 경우에는 이 약의 투여 중단 또는 감소, 또는 영구 중단이 고려되어야 한다. (용법·용량 참조).

17) CYP3A4 유도제 및 저해제

강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 이 약의 동시 투여는 이 약의 혈장 노출을 증가시켰다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해 약물을 동시에 투여하는 경우 주의가 필요하다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜피신을 동시에 투여하는 것은 이 약의 혈장 노출을 감소시키는 결과를 보였다. 따라서 강력한 CYP3A4 유도제와 함께 이 약의 장기 투여는 피해야 한다.(용법용량 및 4. 상호작용 항 참조)

18) P-당단백(P-glycoprotein) 기질

이 약은 MDCK-MDR1 세포를 사용하는 양방향 분석시스템에서 P-당단백(P-gp) 저해물질(IC₅₀ = 7.0μM)이었으나, 기질은 아니었다. 따라서 이 약은 P-당단백(P-gp)의 병용 투여된 기질의 혈장농도를 증가시킬 수 있는 잠재력을 가질 수 있다. 이 약을 투여 하는 동안 환자는 P-당단백(P-gp)(예: 펙소페나딘, 알리스키렌, 암브리센탄, 다비가트란에덱실레이트, 디곡신, 콜키신, 마라비록, 포사코나졸, 라놀라진, 삭사글립틴, 시타글립틴, 탈리놀롤, 톨바탄)의 투여에 대하여 주의해야 한다(4. 상호작용 항 참조).

19) MRP2 저해제

MRP2 저해제를 투여하면 이 약의 치료에서 혈장농도가 증가할 수 있다. MRP2 저해제(예: 사이클로스포린, 에파비렌즈, 엠트리시타빈)의 병용 투여는 주의해야 한다.(4. 상호작용 항 참조)

20) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향

이 약은 기계의 운전 및 사용 능력에 미미한 영향을 미친다. 피로 및 무력감과 같은 약물이상반응은 이 약과 관련이 있다. 그러므로 기기를 운전하거나 조작할 때 주의를 해야 한다.

4. 상호작용

1) 카보잔티닙에 대한 다른 의약품의 영향

(1) CYP3A4 저해제 및 유도제

건강인에게 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸(400mg/일, 27일간) 투여로 이 약의 청소율이 감소(29%)하고, 단일 용량의 혈장노출(AUC)이 38% 증가했다. 그러므로 강력한 CYP3A4 저해제(예: 리토나비어, 이트라코나졸, 에리스로마이신, 클래리스로마이신, 자몽주스)와 이 약의 병용 투여는 주의를 기울여야 한다.

강력한 CYP3A4 효소유도제인 리팜피신(600mg/일, 31일간)의 병용 투여로 이 약의 청소율이 4.3배 증가하고, 단일 용량의 이 약의 혈장노출(AUC)이 77% 감소했다. 그러므로 강력한 CYP3A4 유도제(예: 페니토인, 카르바마제핀, 리팜피신, 페노바르비탈 또는 St. John's wort (*Hypericum perforatum*))와 이 약의 병용 투여는 피해야 한다.

(2) 위 pH 조절제(Gastric pH modifying agents)

건강인에게 양성자 펌프 억제제(Proton Pump Inhibitor)인 에스오메프라졸(40mg/일, 6일간)과 이 약 100mg을 병용 투여한 결과, 혈장 카보잔티닙 노출(AUC)에 임상적으로 유의한 영향을 미치지 않았다. 위 pH 조절제(즉, PPIs, H₂ 수용체 길항제 및 제산제)를 이 약과 병용 투여 시 투여량 조절은 필요하지 않다.

(3) MRP2(Multidrug resistance-associate protein 2) 억제제

생체 외에서 이 약이 MRP2의 기질이라는 것이 입증되었다. 따라서 MRP2 억제제의 투여는 이 약의 혈장농도를 증가시키는 결과가 나타날 수 있다.

(4) 담즙산 격리제(봉쇄제)(Bile salt-sequestering agents)

콜레스티라민과 콜레스타겔(cholestagel)과 같은 담즙산 격리제는 이 약과 상호작용할 수 있으며, 잠재적으로 노출량이 감소하는 결과를 가져오고 흡수(또는 재흡수)에 영향을 줄 수 있다(10. 전문가를 위한 정보 중 2) 약동학적 특성 항 참조). 이러한 잠재적인 상호작용의 임상적 유의성은 알려져 있지 않다.

2) 카보잔티닙이 다른 의약품에 미치는 영향

경구 피임제의 약동학에 대한 이 약의 효과는 조사되지 않았다. 따라서 피임 효과를 보장할 수 없으므로, 차단 피임법과 같은 추가적인 피임법을 권장한다. 와파린의 약동학에 대한 카보잔티닙의 효과는 조사되지 않았다. 와파린과 상호작용이 있을 수 있다. 이 약과 와파린의 병용투여 시 INR 값을 모니터링하여야 한다. (10. 전문가를 위한 정보 중 2 참조)

(1) P-당단백 (P-glycoprotein) 기질

이 약은 MDCK-MDR1 세포를 사용하는 양방향 분석시스템에서 P-당단백(P-gp) 수송활동의 저해제 (IC₅₀ = 7.0μM)이나, 기질은 아니었다. 따라서 이 약은 P-당단백(P-gp)의 병용 투여된 기질의 혈장농도를 증가시킬 가능성이 있다. 이 약의 치료를 받는 동안 시험대상자는 P-당단백(P-gp) 기질(예: 펙소페나딘, 알리스키

렌, 암브리센탄, 다비가트란 에텍실레이트, 디곡신, 콜키신, 마라비록, 포사코나졸, 라놀라진, 삭사글립틴, 시타글립틴, 탈리놀롤, 톨파탄)의 투여에 대하여 주의해야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 가임기 여성/남성과 여성의 피임

임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여 받는 동안 임신을 피해야 하고, 이 약을 투여 중인 남성 환자의 여성 파트너 또한 임신을 피해야 한다. 효과적인 피임법은 남성 및 여성 환자와 파트너는 투여 중 또는 투약 종료 후 적어도 4개월 동안 사용하도록 조언하여야 한다. 경구 피임약은 “효과적인 피임법”으로 간주되지 않을 수 있기 때문에, 차단 피임법과 같은 다른 방법과 함께 사용되어야 한다(4. 상호작용 항 참조).

2) 임부

임신 여성에서 이 약의 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물 실험에서 배아독성, 태아독성 및 기형유발 영향이 나타났다(10. 전문가를 위한 정보 중 3) 특수 환자군에서의 약동학 항 참조). 사람에게 대한 잠재적 위험은 알려진 바가 없다. 임신 여성의 임상적 상태가 이 약의 치료를 필요로 하지 않는 한, 이 약은 임신 여성에게 투여되어서는 안 된다.

3) 수유부

카보잔티닙 또는 그 대사체가 모유로 배출되는지 여부는 알려진 바 없으며, 모유 수유에 대한 잠재적인 위험을 배제할 수 없다. 따라서 이 약을 투여하는 여성은 이 약의 투여 중 또는 완전히 투약을 종료한 후 적어도 4개월 동안은 모유 수유를 해서는 안 된다.

4) 생식능력

사람을 대상으로 한 생식능력에 관한 자료는 없다. 비임상 안전성 결과에 근거하여, 남성과 여성의 생식능력은 이 약의 투여로 인해 부정적인 영향을 받을 수 있다(10. 전문가를 위한 정보 중 3) 특수 환자군에서의 약동학 항 참조). 남성과 여성 모두 치료 전 생식능력 보전을 고려하고 조언을 구할 것이 권고되어진다.

6. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다. 현재 이용 가능한 자료가 사용상의 주의사항 ‘10. 전문가를 위한 정보’ 참조에 설명되어 있지만, 제안 가능한 구체적인 권장용량은 없다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에서 이 약의 사용을 위한 구체적인 용량 조절은 필요하지 않다.

8. 과량 투여 시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없으며, 과량 투여로 발생할 수 있는 증상은 입증되지 않았다.

과량 투여 시, 이 약의 투약을 보류하고 보조적 치료를 실시해야 한다. 신진대사 임상실험 변수는 적어도 매주 또는 가능한 변화 추세를 평가하기 위해, 임상적으로 적절하다고 판단되는 경우 모니터링 해야 한다. 과량 투여 시, 약물이상반응은 증상에 따라 치료를 실시해야 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 이 의약품은 특별한 보관 조건을 필요로 하지 않는다.

2) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.