

사용상의주의사항

1. 경고

1) 폐독성

① 비소세포폐암 환자, 폐장암환자 또는 기타 진행성 고형 종양 환자에서 드물게 사망을 포함한 중대한 간질성 폐질환 유사증상(Interstitial Lung Disease-like events, ILD-like events)에 대한 보고가 있었다. 비소세포폐암 환자에 단독으로 투여한 무작위 시험에서, 이 약 투여군과 위약 투여군의 ILD 유사증상 발생율은 유지요법으로 투여한 경우 각각 0.7% 및 0%이었고, 2/3차 요법으로서 투여한 경우 각각 0.8%로 두 군에서 동일하게 나타났다. 폐장암 환자에 젬시타빈과 병용투여한 시험에서, ILD 유사증상의 발생율은 이 약과 젬시타빈을 병용투여한 군에서 2.5%, 위약과 젬시타빈을 투여한 군에서 0.4%로 나타났다. 전체 임상시험(비대조 시험 및 화학요법제와 병용한 시험 포함)에서, 이 약을 투여한 군의 ILD 유사증상 전체 발생율은 약 1.1%이었다. ILD 유사증상 의심 환자에서는 폐렴, 방사선 폐렴, 과민성 폐렴, 간질성 폐렴, 간질성 폐질환, 폐색성 세기관지염, 폐섬유증, 급성 호흡 곤란 증후군 및 폐침윤이 진단되었다. 이러한 증상들은 이 약 투여 시작 후 5일~9개월 이상(중간값 39일)에서 나타나기 시작했다. 폐암 임상시험에서, 이들 중 대부분은 병용하는 또는 이전의 화학요법, 이전의 방사선요법, 선제하는 실질성 폐질환, 전이성 폐질환 또는 폐감염증과 같은 요인과 관련이 있었다.

② 호흡곤란, 기침 및 발열과 같은 새롭거나 진행성인 또는 설명이 되지 않는 폐증상이 급성으로 발현할 경우에는 진단 평가가 완료될 때까지 이 약 투여를 중단하여야 한다. 만약 ILD가 진단되면, 이 약은 중단되어야 하며 필요시 적절한 치료를 실시한다.

2) 심근경색/허혈 : 폐장암 임상시험에서, 이 약과 젬시타빈을 병용 투여한 6명의 환자(2.3%)에서 심근경색/허혈이 나타났다. 이 환자들 중 1명은 심근경색으로 사망하였다. 이에 비해, 젬시타빈 단독투여군에서는 3명의 환자(1.2%)에서 심근경색이 나타났으며 한 명이 심근경색으로 사망하였다.

3) 뇌혈관사고(CVA, Cerebrovascular accident) : 폐장암 임상시험에서, 이 약과 젬시타빈을 병용한 환자 중 6명에서 뇌혈관사고(2.3%)가 발생했다. 이중 1건은 출혈성으로 유일하게 치명적이었다. 이와 상대적으로, 젬시타빈 단독군에서는 어떤 뇌혈관사고도 없었다.

4) 혈소판감소증을 동반한 미세혈관병성 용혈성 빈혈 : 폐장암 임상시험에서, 이 약과 젬시타빈을 병용한 2명(0.8%)의 환자에서 혈소판감소증을 동반한 미세혈관병성 용혈성 빈혈이 나타났다. 두 환자 모두 이 약과 젬시타빈을 동시에 투여받았다. 상대적으로, 젬시타빈 단독투여군에서는 혈소판감소증을 가진 미세혈관병성 용혈성 빈혈이 한 건도 없었다.

5) 설사, 탈수증, 전해질불균형 및 신부전 : 이 약을 투여한 환자에서 설사가 발생하였으며 중등증이나 중증 설사의 경우 로페라마이드로 치료되어야 한다. 일부는 용량감소가 필요할 수 있다. 탈수증과 연관된 중증 또

는 지속적인 설사, 구역, 식욕부진 또는 구토의 경우, 이 약 투여를 중단하고 탈수증 치료를 위한 적절한 조치를 취하여야 한다. 드물게 저칼륨혈증 및 신부전(치명적인 것도 포함)이 보고되었다. 일부 신부전의 경우, 설사, 구토 및/또는 식욕부진에 의한 중증 탈수증의 이차적인 합병증이었으나 나머지는 병용 투여한 화학요법에 의해 심각해진 것이었다. 특히, 악화 위험인자(기존의 신장 질환이나 증상, 신장 질환을 유발할 수 있는 병용약물 또는 고령의 나이와 같은 기타 선재요인)을 지닌 환자군에서 탈수를 초래하는 이상반응이나 더욱 중증이거나 지속적인 설사가 발생할 경우, 이 약 투여를 중단하고 환자에 집중 수분공급(정맥으로)을 하는 등 적절한 조치를 취하여야 한다. 또한 탈수 위험이 있는 환자의 경우 신기능 및 칼륨 등 혈청 전해질을 모니터링하여야 한다.

6) 간독성: 간염, 급성 간염, 간부전(치명적인 것도 포함)이 이 약 투여 중에 보고되었다. 악화인자로는 기존의 간질환이나 병용한 간독성 약물 등이 있었다. 따라서 이러한 환자에서 주기적인 간기능검사를 고려하여야 한다. 기저질환으로 간장애나 담도 폐쇄를 앓는 환자의 경우, 간 기능에 대한 관찰 빈도는 증가하여야 한다. 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 호소하는 환자에게 신속한 임상적평가와 간기능검사가 이루어져야 한다. 만약 약 간기능의 변화가 심각하다면 이 약 투여를 중단하여야 한다(5. 일반적 주의 1) 항 참조). 중증의 간기능 장애 환자에서는 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

7) 위장관계 천공 : 흔하지는 않았으나(일부는 치명적인 결과를 초래함), 이 약을 복용한 환자에서 위장관계 천공이 발생할 위험이 있다. 혈관신생억제제, 코르티코스테로이드, NSAIDs, 탄산계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 이 약을 병용한 환자, 소화기 궤양 또는 게실 질환의 병력이 있는 환자에서 발생 위험이 높다. 위장관계 천공이 발생한 환자는 이 약의 복용을 영구적으로 중단해야 한다.

8) 수포성 및 박탈성 피부 장애 : 매우 드물게 스티븐스-존슨 증후군/독성 표피 괴사증 등을 암시하는 수포성 및 박탈성 피부 증상이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 중증 수포성 또는 박탈성 증상이 발생한 경우에는 이 약의 복용을 중단하거나 휴약하여야 한다.

9) 안구 이상 : 이 약의 복용 중 각막 천공 또는 궤양이 매우 드물게 보고되었다. 이 약의 투여 시 각막 천공 또는 궤양을 일으키는 위험 요소인 비정상적 속눈썹 발육, 건성각결막염 또는 각막염을 포함하는 다른 안구 이상도 나타났다. 급성 또는 악화된 각막염의 증상 및 징후(안구 염증, 눈물분비, 광과민성, 시야흐림, 안구 통증 및/또는 충혈)가 발생한 시험자는 즉시 안과전문의에게 알려야 한다. 궤양성 각막염이 확진된 경우에는 이 약을 휴약하거나 투여를 중단해야 한다. 각막염이 진단된 경우에는 이 약의 지속적 치료시의 이점 및 위험에 대하여 면밀하게 고려해야 한다. 각막염, 궤양성 각막염 또는 중증 안구건조증 병력이 있는 환자에는 이 약을 신중하게 투여해야 하며, 콘택트렌즈 사용은 각막염 및 궤양의 위험 요인이 될 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자 : 이 약은 간대사와 담즙배설로 제거된다. 따라서, 간장애 환자에 투여시 주의가 필요하다(5. 일반적 주의 1) 항 참조).

2) 신장애 환자 : 이러한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구된 바 없다.

4. 이상반응

1) 비소세포폐암

① 이전 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암

- 무작위 3상 임상시험에서 인과성에 상관없이, 이 약 투여군의 최소 10% 이상에서 발생하고 위약군보다 최소 3% 이상 더 발생한 이상반응을 표 1에 NCI-CTC등급별로 요약하였다. 비소세포폐암 또는 기타 진행성 종양에 대해 이 약을 투여 받은 환자에서 치명적인 것을 포함한 중대한 간질성 폐질환이 보고되었다.

이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔히 발생한 이상반응은 발진 및 설사였다. 이 약 투여군에서 3/4등급 발진 및 설사는 각 9% 및 6%로 발생하였다. 이 약 투여군의 1%가 발진 및 설사로 인해 시험을 중단하였다. 환자의 6%는 발진으로 인해, 환자의 1%는 설사로 인해 용량을 감소하였다. 발진 발현 시간(중간값)은 8일이었으며 설사 발현 시간(중간값)은 12일이었다.

표 1. 이 약 투여군의 10% 이상에서 발생하고 위약군보다 최소 3% 이상 더 발생한 이상반응

| | 이 약 150mg (N=485) | | | 위약 (N=242) | | |
|-----------|----------------------|-----|-----|---------------|-----|-----|
| NCI-CTC등급 | 모든 등급 | 3등급 | 4등급 | 모든 등급 | 3등급 | 4등급 |
| | % | % | % | % | % | % |
| 발진 | 75 | 8 | <1 | 17 | 0 | 0 |
| 설사 | 54 | 6 | <1 | 18 | <1 | 0 |
| 식욕부진 | 52 | 8 | 1 | 38 | 5 | <1 |
| 피로 | 52 | 14 | 4 | 45 | 16 | 4 |
| 호흡곤란 | 41 | 17 | 11 | 35 | 15 | 11 |
| 기침 | 33 | 4 | 0 | 29 | 2 | 0 |
| 구역 | 33 | 3 | 0 | 24 | 2 | 0 |
| 감염 | 24 | 4 | 0 | 15 | 2 | 0 |
| 구토 | 23 | 2 | <1 | 19 | 2 | 0 |
| 구내염 | 17 | <1 | 0 | 3 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|--------|----|----|----|---|----|----|
| 가려움증 | 13 | <1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| 피부건조 | 12 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 |
| 결막염 | 12 | <1 | 0 | 2 | <1 | 0 |
| 건성각결막염 | 12 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| 복통 | 11 | 2 | <1 | 7 | 1 | <1 |

- 간기능 검사 결과에서 ALT, AST 및 빌리루빈치 상승이 관찰되었다. 이러한 상승은 주로 일시적이거나 간 전이와 연관된 것이었다. 2등급(>2.5~5.0×ULN) ALT상승이 이 약 투여군의 4%와 위약군의 1% 미만에서 발생하였다. 이 약 투여군에서 3등급의 상승(>5.0~20.0×ULN)은 관찰되지 않았다. 만약 중증 간기능의 변화가 발생한다면 이 약의 용량감소나 투여중단을 고려하여야 한다.

② 백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 후 질병진행이 없는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 유지요법

백금계 약물을 기본으로 하는 1차 화학요법 후 진행성, 재발성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 1532명을 대상으로 이중맹검, 무작위, 위약통제, 3상 임상시험(BO18192, BO25460)에서 새로운 안전성 징후는 확인되지 않았다. BO18192 및 BO25460 연구에서 이 약을 투여한 환자에서 가장 흔한 약물이상반응은 발진과 설사였다. (표2) 이 연구에서 4등급의 발진 또는 설사는 관찰되지 않았다. BO18192 연구에서 이 약 투여군의 1%가 발진으로 인해, 1% 미만이 설사로 인해 시험을 중단한 반면, BO25460 연구에서는 발진 또는 설사로 인한 중단은 없었다. BO18192 연구에서 각각 8.3%, 3%의 환자가 발진과 설사로 인한 용량 조절(휴약 및 감량)을 경험했고, BO25460 연구에서는 각각 5.6%, 2.8%의 환자에서 용량조절이 있었다.

표 2. BO18192(SATURN) 및 BO25460(IUNO)임상에서 가장 흔하게 발생한 약물이상반응

| | BO18192 (SATURN) * | | BO25460 (IUNO) * | |
|----------------------|--------------------|-------------|------------------|-------------|
| MedDRA PreferredTerm | 이 약 n=433 | 위약 n=445 | 이 약 n=322 | 위약 n=319 |
| | % | % | % | % |
| 발진, 모든 등급 | 49.2 | 5.8 | 39.4 | 10.0 |
| 3등급 | 6.0 | 0 | 5.0 | 1.6 |
| 설사, 모든 등급 | 20.3 | 4.5 | 24.2 | 4.4 |
| 3등급 | 1.8 | 0 | 2.5 | 0.3 |

* 안전성 분석군(Safety analysis popultion)

③ EGFR 활성 변이가 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료

- 154명의 피험자를 대상으로 한 공개, 무작위배정 3상 연구에서, EGFR 활성 변이가 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료에 대한 이 약의 안전성을 75명의 피험자에서 평가하였으며, 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았다. 이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔히 발생한 이상반응은 발진 및 설사였으며(모든 등급 각각 80%, 57%), 대부분 1/2등급이었고 별다른 의학적 처치 없이 조절되었다. 3등급 발진 및 설사는

각각 9%, 4%의 피험자에서 발생하였으며, 4등급 발진 또는 설사는 없었다. 이 약의 치료 중단을 초래한 발진 및 설사는 1% 피험자에서 발생하였으며, 발진 및 설사로 인한 용량 조절 (휴약 및 감량)은 각각 11%, 7%의 피험자에서 필요하였다.

2) 체장암

① 체장암 환자를 대상으로 한 무작위 임상시험에서 인과성에 상관없이 젬시타빈과 이 약을 병용 투여한 환자의 최소 10%에서 발생한 이상반응을 표 3에 NCI-CTC등급별로 요약하였다.

병용군에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 피로, 발진, 구역, 식욕부진 및 설사이었다. 이 약과 젬시타빈을 병용한 군에서 3 및 4등급 발진 및 설사의 발생율은 각각 5%이었다. 발진 및 설사의 발현시간은 각 10일 및 15일이었다(중간값). 발진과 설사는 각각 병용군 환자의 2%에서 용량감소와 1% 정도에서 시험 중단을 초래하였다. 150mg 용량 코호트에서는 발진 등의 계열 약물 특이적인 이상반응의 발생율이 더 높게 나타났으며 이로 인한 용량감소나 중단도 더 빈번하였다.

표 3. 이약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상반응 : 100mg 용량 코호트

| | 이 약+젬시타빈 1,000mg/m ² IV N=259(%) | | | 위약+젬시타빈 1,000mg/m ² IV N=256(%) | | |
|-----------|--|-----|-----|---|-----|-----|
| NCI-CTC등급 | 모든 등급 | 3등급 | 4등급 | 모든 등급 | 3등급 | 4등급 |
| 피로 | 73 | 14 | 2 | 70 | 13 | 2 |
| 발진 | 69 | 5 | 0 | 30 | 1 | 0 |
| 구역 | 60 | 7 | 0 | 58 | 7 | 0 |
| 식욕부진 | 52 | 6 | <1 | 52 | 5 | <1 |
| 설사 | 48 | 5 | <1 | 36 | 2 | 0 |
| 복통 | 46 | 9 | <1 | 45 | 12 | <1 |
| 구토 | 42 | 7 | <1 | 41 | 4 | <1 |
| 체중감소 | 39 | 2 | 0 | 29 | <1 | 0 |
| 감염 | 39 | 13 | 3 | 30 | 9 | 2 |
| 부종 | 37 | 3 | <1 | 36 | 2 | <1 |
| 발열 | 36 | 3 | 0 | 30 | 4 | 0 |
| 변비 | 31 | 3 | 1 | 34 | 5 | 1 |
| 빠통증 | 25 | 4 | <1 | 23 | 2 | 0 |
| 호흡곤란 | 24 | 5 | <1 | 23 | 5 | 0 |
| 구내염 | 22 | <1 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| 근육통 | 21 | 1 | 0 | 20 | <1 | 0 |
| 우울증 | 19 | 2 | 0 | 14 | <1 | 0 |
| 소화불량 | 17 | <1 | 0 | 13 | <1 | 0 |
| 기침 | 16 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |
| 현기증 | 15 | <1 | 0 | 13 | 0 | <1 |
| 두통 | 15 | <1 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| 불면증 | 15 | <1 | 0 | 16 | <1 | 0 |
| 탈모증 | 14 | 0 | 0 | 11 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|------|----|---|----|----|----|---|
| 불안 | 13 | 1 | 0 | 11 | <1 | 0 |
| 신경병증 | 13 | 1 | <1 | 10 | <1 | 0 |
| 고창 | 13 | 0 | 0 | 9 | <1 | 0 |
| 경직 | 12 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |

② 이 약과 젬시타빈을 투여받은 10명의 환자에서 심부 정맥 혈전증이 나타났다(3.9%). 이와 비교해서, 젬시타빈 단독투여군에서는 3명의 환자가 심부정맥 혈전증을 경험하였다(1.2%). 심부정맥 혈전증을 포함한 3 또는 4등급 혈전성 이상반응의 전체 발생율은 두 군간에 유사하였다 : 이 약과 젬시타빈 병용군 11% 및 젬시타빈 단독군 9%.

③ 3 또는 4등급 혈액학적 실험실적 이상의 경우 이 약과 젬시타빈을 병용한 군과 젬시타빈 단독투여군간에 어떤 차이도 없었다.

④ 이 약과 젬시타빈을 투여한 군에서 5% 미만으로 발생한 중증 이상반응(NCI CTC 3등급 이상)으로는 심신, 부정맥, 장색폐증, 췌장염, 혈소판감소증이 동반된 미세혈관병성 용혈성 빈혈을 포함한 용혈성 빈혈, 심근경색/허혈, 뇌출혈 등의 뇌혈관사고 및 신부전이 있다.

⑤ 췌장암 환자에 이 약과 젬시타빈을 병용투여한 후에 간기능 이상(ALT, AST 및 빌리루빈치 상승)이 관찰되었다. 표 4에는 발생한 가장 중증 NCI-CTC등급 간기능 이상이 나타나 있다. 만약 간기능의 변화가 중증이라면 이 약의 용량감소 또는 투여 중단을 고려하여야 한다.

표 4. 췌장암환자에서 간기능 이상(가장 중증 NCI-CTC등급) : 100mg용량 코호트

| NCI-CTC등급 | 이 약+젬시타빈 1,000mg/m ² IV N=259(%) | | | 위약+젬시타빈 1,000mg/m ² IV N=256(%) | | |
|-----------|--|-----|-----|---|-----|-----|
| | 2등급 | 3등급 | 4등급 | 2등급 | 3등급 | 4등급 |
| 빌리루빈 | 17% | 10% | <1% | 11% | 10% | 3% |
| ALT | 31% | 13% | <1% | 22% | 9% | 0% |
| AST | 24% | 10% | <1% | 19% | 9% | 0% |

3) 비소세포페암 및 췌장암 임상시험에서 보고된 기타 이상반응

① 위장관계 장애 : 이 약 치료에서 위장관계 천공이 드물게 보고되었으며(1% 미만), 일부는 치명적이었다. 비소세포페암 및 췌장암 임상시험에서 위장관계 출혈이 드물게 보고되었으며(일부 치명적인 반응 포함) 일부는 병용 투여한 와파린 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)와 연관이 있었다. 이들 이상반응은 주로 소화궤양성 출혈(위염, 위십이지장궤양), 토혈, 혈변배설, 가능한 대장염에 의한 흑색변 및 출혈로 보고되었다.

② 안구 이상 : 이 약을 복용한 환자에서 각막 궤양 또는 천공이 매우 드물게 보고되었으며, 각막염 및 결막염이 흔하게 발생하였다. 속눈썹의 감입, 과도한 성장 및 비후를 포함하는 속눈썹의 비정상적인 발육이 보고되었다. NCI-CTC 3등급의 각막염 및 결막염도 드물게 보고되었다.

③ 간장 이상 : 간염과 간부전이 드물게, 급성 간염이 빈도 불명으로 보고되었다. 또한 간기능 검사치의 이상 (ALT, AST, 빌리루빈 상승)이 이 약을 투여한 임상시험에서 흔하게 관찰되었다. 임상시험 PA3에서는 매우 흔하게 발생하였다. 그 정도는 주로 경미하거나 중등증이었으며 일시적이거나 간전이와 연관된 것이었다. 약 화인자로 기존 간질환이나 병용 간 독성 약물이 있었다.

④ 신장 이상 : 저칼륨혈증을 동반하거나 동반하지 않은 급성 신부전(치명적인 경우 포함)이 보고되었다.

⑤ 호흡기계 장애 : 비소세포폐암 및 기타 진행성 고형종양으로 이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 간질성 폐 질환 유사증상(치명적인 것도 포함) 보고는 흔하지 않았다. 또한 비출혈이 비소세포폐암 및 췌장암 임상시험 모두에서 흔하게 보고되었다. NCI-CTC 1등급 비출혈도 보고되었다.

⑥ 피부 및 피하조직 장애 : 이 약을 투여 받은 환자에서 발진이 매우 흔하게 보고되었으며, 대개 경미하거나 중등도의 홍반성 및 구진농포성 발진으로 나타났다. 햇빛에 노출된 환경에서 발생하거나 상태가 악화되므로, 햇빛에 노출되는 환자들에게는 보호성 의복 및/또는 자외선 차단제(미네랄 포함) 사용이 권장된다. 관련된 증상으로는 가려움증, 압통 및 작열감 등이 있다. 여드름, 여드름모양 피부염, 모낭염이 흔하게 관찰되었으며, 이 중 대부분은 중대하지 않았고 경증 또는 중등도였다. 대부분 중대하지 않은 피부틈새(skin fissures)가 흔히 보고되었으며, 다수는 발진 및 피부건조와 연관되었다. 드물게 색소과다침착과 같은 경미한 피부 반응이 보고되었다(1% 이하).

매우 드물게 스티븐스-존슨 증후군/독성 표피 괴사증 등을 암시하는 수포성 및 박탈성 피부 증상이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다.

임상시험에서 보고된 기타 모발 및 조갑의 변화는 대부분 중대하지 않았다. 예로 손발톱주위염, 탈모증은 흔하게 보고되었으며 다모증, 속눈썹/눈썹 변화와 손발톱 부서짐 및 흔들거림의 보고는 흔하지 않았다.

4) 대체로, 남녀간 및 젊은 환자와 65세 이상 환자간에 안전성에는 유의한 차이가 없었다. 이 약의 안전성은 백인과 동양인간에 유사하게 나타났다.

5) 국내 시판 후 조사결과

① 비소세포폐암

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,369명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과 관계와 상관없이 60.20%(2,028/3,369명)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 53.34%(1,797/3,369명)로 발진이 33.75%로 가장 많았고, 그 다음은 가려움증 9.85%, 설사 9.68%, 식욕부진 5.19%, 구역 2.20%, 피부건조 1.99% 점막염 1.84%, 여드름 1.75%, 호흡곤란 1.69%, 구토 1.51%, 홍반성발진 1.48%, 구내염 1.48%, 전신쇠약 1.45%, 피로 1.40%, 손발톱주위염 1.34%, 폐렴 1.04% 등의 순으로 나타났다.

또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.06%(238/3,369명)로 폐렴 1.84%, 병의 악화 1.48%, 호흡곤란 1.37%, 호흡기능부전 0.33%, 전신쇠약 0.30%, 식욕부진, 객혈 각각 0.27%, 설사 0.24%, 발열 0.21%, 패혈증, 폐색전증 각각 0.15% 등의 순으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 20.96%(706/3,369명)로 전신쇠약 2.05%, 점막염 1.90%, 병의 악화 1.54%, 객혈 1.34%, 통증 1.22%, 가래 1.10% 등의 순으로 보고되었다.

② 췌장암

국내에서 재심사를 위하여 5년 동안 854명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 58.67%(501/854명)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 52.81%(451/854명)로 발진이 24.94%로 가장 많았고, 그 다음은 설사 11.24%, 식욕부진 8.78%, 구역 7.38%, 가려움증 5.39%, 구토 3.75%, 변비 3.75%, 여드름 3.04%, 피로 2.69%, 호중구 감소증 2.22%, 발열 2.11%, 복통 1.99%, 점막염, 전신쇠약 각각 1.76%, 소화불량 1.64%, 혈소판감소증, 무력증 각각 1.52%, 빈혈 1.29% 등의 순으로 나타났다.

또한 중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 6.32%(54/854명)로 빌리루빈증가, 복통, 설사, 발열 각각 0.59%, 발진, 폐렴, 전신쇠약 각각 0.35%, 간농양, 구역, 구토, 흑색변, 병의악화, 식욕부진, 폐색전증, 간질성폐질환, 호흡곤란 각각 0.23% 등의 순으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 18.97%(162/854명)로 호중구감소증 5.39%, 혈소판감소증 4.10%, 여드름 3.04%, 빈혈 2.81%, 통증 2.58%, 전신쇠약 2.46% 등의 순으로 보고되었다.

6) 해외 시판후 조사에서 포도막염, 드물게 장 기종이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 간독성 및 간장애 환자 : 이 약을 투여한 환자에서 간트랜스아미나제의 무증상성 증가가 관찰되었다. 특히 기저 간장애가 있는 환자에서 간부전 및 간콩팥증후군(치명적인 경우 포함)이 보고되었다. 따라서, 주기적인 간기능검사(트랜스아미나제, 빌리루빈 및 alkaline phosphatase)를 고려하여야 한다. 만약 간기능이 악화되는 경우, 자주 간기능을 모니터링하며 휴약이나 용량감소를 고려하여야 한다. 만약 치료전 정상수치에서 빌리루빈이 3×ULN 초과 또는 트랜스아미나제가 5×ULN 초과라면 이 약 투여를 중단하거나 휴약하여야 한다. 생체내 및 생체외 시험에서 엘로티닙은 주로 간에서 제거되는 것으로 나타났다. 따라서 간장애 환자에서 엘로티닙 노출이 증가될 수 있으므로, 이러한 환자에게는 주의하여 투여해야 한다(용법 · 용량 항, 1. 경고 6) 항 및 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 항 참조).

2) INR(International Normalized Ratio) 상승 및 출혈이 이 약을 투여한 환자에서 보고되었으며(치명적인 경우 포함), 이 중 일부는 병용투여한 와파린 또는 쿠마린-유도체 항응고제와 관련이 있었다. 와파린 또는 기타 쿠마린-유도체 항응혈제를 복용중인 환자에 대해서는 프로트롬빈시간 또는 INR 변화에 대해 규칙적으로 모니터하여야 한다.

3) 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에 1차 요법으로 투여한 2개의 다기관, 위약대조, 무작위 3상 임상시험에서 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법(카보플라틴+파클리탁셀 또는 젬시타빈+시스플라틴)과 이 약의 병용요법은 임상적 이점이 없는 것으로 나타났으며 이러한 사용은 권장되지 않는다.

4) 환자를 위한 정보

① 만약 다음 징후 또는 증상이 발생한다면, 환자는 즉시 의사에게 알려야 한다.

- 중증 또는 지속적인 설사, 구역, 식욕부진 또는 구토

- 이유없는 숨가쁨이나 기침의 발생 또는 악화

- 눈의 염증

② 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 복용 중에 피임을 하여야 한다.

5) EGFR 변이상태의 평가 : 환자의 EGFR 변이 상태를 평가시, 위음성 또는 위양성 판정을 피하기 위하여 잘 검증되고 확고한 방법을 선택하는 것이 중요하다.

6. 상호작용

1) 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 병용투여시 이 약의 AUC가 2/3정도 증가되었다. 따라서 케토코나졸, 아타자나비어, 클래리스로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리스로마이신, 트로레안도마이신(TAO), 보리코나졸 또는 자몽주스 등과 같은 기타 강력한 CYP3A4 저해제등과 함께 이 약을 복용할 경우 주의를 기울여야 한다(용법 · 용량 항 참조).

2) 이 약 투여전에 CYP3A4 유도제인 리팜피신의 투여는 이 약의 AUC를 약 2/3 정도 감소시켰다. CYP3A4 유도 효과가 없는 대체 약물을 고려하여야 한다. 만약 대체 약물이 없다면 비소세포폐암의 경우 150mg 이상, 췌장암의 경우 100mg 이상 투여를 고려하여야 한다. 만약 이 약 투여량을 증가시켰다면, 리팜피신 또는 기타 유도제의 중단 시에는 그 용량을 감소시켜야 한다. 기타 CYP3A4 유도제로는 리파부틴, 리파펜틴, 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈 및 St. John's Wort 등이 있다(용법 · 용량 항 참조).

3) 이 약은 젬시타빈의 약물동태에 유의한 영향을 미치지 않았으며 젬시타빈 또한 이 약의 약물동태에 유의한 영향을 미치지 않았다.

4) 흡연은 이 약의 클리어런스를 증가시켜(24%) 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약 복용 중에는 금연을 권고하여야 한다.

5) CYP3A4 기질인 미다졸람 및 에리스로마이신과 함께 또는 투여 전에 이 약 투여시 미다졸람 및 에리스로마이신의 클리어런스는 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP3A4 기질의 클리어런스에 대해서도 유의한 영향은 없을 것 같다. 미다졸람 경구 투여시 생체이용율은 최대 24%까지 감소되는 것으로 나타났으나 이는 CYP3A4의 활성에 대한 영향과는 연관이 없었다.

6) 엘로티닙의 용해도는 pH에 의존적이다. 즉 pH가 증가함에 따라 엘로티닙의 용해도는 감소한다. 따라서 상부 위장관의 pH를 변화시키는 약물은 엘로티닙의 용해도를 변화시키고 이로 인해 이의 생체이용율도 변화시킬 수 있다. 이 약과 프로톤펌프억제제(Proton Pump Inhibitor)인 오메프라졸의 동시 투여시 엘로티닙 노출(AUC) 및 C_{max} 가 각각 46% 및 61% 정도 감소되었다. T_{max} 및 반감기는 변하지 않았다.

H₂ 수용체 길항제인 라니티딘 300mg과 이 약 병용 투여시에도 엘로티닙 노출(AUC) 및 C_{max} 가 각각 33% 및 54% 정도 감소되었다. 따라서 가능하면 위산 생성을 감소시키는 약물과 이 약의 병용투여는 피하여야 한다.

이러한 약물과 병용투여시 이 약의 용량을 증가시키는 것으로 약물 노출 감소를 보충 할 수는 없다.

그러나, 이 약을 라니티딘 150mg(1일 2회 투여) 투여 전 2시간이나 투여 후 10시간 등 시간차를 두고 투여할 경우 엘로티닙 노출(AUC) 및 C_{max} 는 각각 15% 및 17% 정도만 감소되었다. 만약 환자에 라니티딘과 같은 H₂ 수용체 길항제와의 병용투여가 필요할 경우, 시간차를 두고 투여하여야 한다. 적어도 H₂-수용체 길항제 투여 전 2시간이나 투여 후 10시간 후에 이 약을 복용하여야 한다.

7) 드물게 관찰되었으나, 이 약과 스타틴계 약물을 병용 투여하는 경우 횡문근융해를 포함하는 스타틴계-유도 근육병증의 유발 가능성을 증가시킬 수 있다.

7. 임신부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신부를 대상으로 적절하고 잘-통제된 임상시험은 없다. 임신할 가능성이 있는 여성은 이 약 복용 중에는 임신을 피하여야 한다. 치료 중 및 이 약 투여 후 최소 2주 동안은 적절한 피임을 실시하여야 한다. 태아에 대한 위험성이 모체에 대한 유익성을 상회할 경우에만 임신부에 투여를 계속할 수 있다. 만약 이 약을 임신 중에 사용한다면, 임신부에 유산의 위험과 태아에서 발생할 수 있는 위험성에 대해 알려야 한다.

이 약을 사람 혈장 농도(1일 1회 150mg 투여시 AUC)의 약 3배 정도의 혈장 농도를 초래하는 용량으로 토끼에 투여시 유산 및 배/태자 사망등의 모체 독성이 나타났다. 기관 형성 기간 중에 AUC를 근거로 사람 혈장 농도와 유사한 혈장 농도가 되도록 토끼나 랫트에 투여시 배/태자 치사율 및 유산 발생율은 증가되지 않았다. 그러나, 교배 이전부터 임신 첫주까지 이 약 $30\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 또는 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}(\text{mg}/\text{m}^2)$ 으로 산정한 임상

용량의 0.3배 또는 0.7배)을 투여한 암컷 랫트에서 생존 태자의 수를 감소시키는 조기 흡수의 증가가 관찰되었다. 토끼나 랫트에 이 약 $600\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 또는 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ (임상 용량의 3배 또는 0.7배)을 투여하였을 때, 어떠한 최기형성도 관찰되지 않았다.

2) 이 약이 사람 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 그러나 많은 약물들이 모유로 분비되고 유아에 대한 이 약의 영향도 연구된 바 없기 때문에 이 약 투여 중에는 수유를 피하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

2/3차 요법으로서의 비소세포암 무작위 임상시험에 참가한 환자의 총 62%가 65세 미만이었으며 38%가 65세 이상이었다. 두 연령별 그룹 모두에서 생존이점이 유지되었다. 췌장암 임상시험에서는 환자의 53%가 65세 미만이었으며 47%는 65세 이상이었다. 젊은 환자와 고령 환자 간 안전성 및 약물동태에 어떠한 유의한 차이도 관찰되지 않았다. 따라서, 고령환자에서 어떠한 용량조절도 권장되지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

이 약은 경구로 단회 투여 시 건강한 피험자에서 최대 $1,000\text{mg}$ 까지 및 암환자에서는 최대 $1,600\text{mg}$ 까지 감내되었다. 건강한 피험자에 1일 1회 200mg 을 몇일간 반복 투여 시 내약성이 나쁜 것으로 나타났다. 이러한 시험 결과를 고려할 때, 1일 권장 용량이상 투여 시 설사, 발진 및 간트랜스아미나제 상승과 같은 허용할 수 없는 중증 이상반응들이 발생할 수 있다. 과량투여가 의심될 경우, 이 약 투여를 중단하고 대증요법을 실시하여야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

1) 발암성, 돌연변이원성, 생식능 장애 : 이 약은 발암성에 대해 시험된 바 없다. 일련의 생체외 시험(박테리아 돌연변이, 사람 림프구 염색체 이상 및 포유류세포 돌연변이)과 생체내 마우스 골수 소핵시험으로 유전독성을 시험한 결과 이 약은 어떤 유전적 손상도 유발하지 않았다. 또한, 이 약은 수컷 또는 암컷 랫트의 수태능도 손상시키지 않았다.

