

전문의약품, 희귀의약품

 **젤코리™캡슐 200 mg, 250 mg (크리조티닙)**

Xalkori™ capsules 200 mg, 250 mg (crizotinib)

[원료약품의 분량]

200 mg: 1 캡슐 (400.0 mg)당 크리조티닙 (별규) 200 mg 함유

250 mg: 1 캡슐 (500.0 mg)당 크리조티닙 (별규) 250 mg 함유

[성상]

200mg: 흰색 또는 연한 노란색의 분말이 든 상부분홍색, 하부흰색의 경질캡슐

250mg: 흰색 또는 연한 노란색의 분말이 든 상하부 분홍색의 경질캡슐

[효능·효과]

역형성 림프종 인산화효소 (ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료

이 약의 유효성은 반응률에 근거하였으며, 환자보고 결과 또는 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

[용법·용량]

이 약을 투여하고자 하는 경우, 치료 시작 전에 충분히 검증된 FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)법을 이용하여 ALK 변이 상태를 평가해야 한다 ('사용상 주의사항 5. 일반적 주의'항 참조).

1. 권장용량

이 약은 성인에게 250 mg 을 1 일 2 회 경구투여한다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있으며, 캡슐제를 그대로 삼켜 복용하여야 한다. 치료로 인한 임상적 이익이 지속되는 한 투여를 계속한다. 복용을 잊은 경우, 다음 복용까지 남은 시간이 6 시간 이상이면 환자가 기억한 즉시 복용해야 하며, 6 시간 미만이면 복용하지 않는다. 잊은 투여량을 보충하기 위해 2 회 용량을 한꺼번에 복용해서는 안된다.

2. 용량조절

환자 개개인에서의 안전성과 내약성에 근거하여 투여 중단 및/또는 용량 감소가 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 200 mg 을 1 일 2 회 투여까지 감량할 수 있다. 추가 용량 감소가 필요한 경우, 개개인의 안전성과 내약성에 따라 250 mg 을 1 일 1 회 투여까지 감량할 수 있다. 혈액학 및 비-혈액학적 독성에 따른 용량 감소 기준은 아래 표와 같다.

표1. 크리조티닙 용량 조절- 혈액학적 독성^a

CTCAE ^b 기준 이상반응 등급	크리조티닙 투여 용량
3 등급	이상반응이 2 등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한 후, 이전과 동일한 용법으로 투여 재개
4 등급	이상반응이 2 등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 200 mg 을 1 일 2 회 투여하는 용법으로 투여 재개 ^c

^a. 림프구감소증 제외 (기회감염 등의 임상적 사건과 관련되지 않는 한)

^b. 미국 국립암연구소 이상반응 표준 용어 기준 (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)

^c. 재발 시, 이상반응이 2 등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 250 mg 1 일 1 회 용법으로 투여 재개. 4 등급 이상반응이 다시 재발하는 경우 투여를 영구 중단.

표2. 크리조티닙 용량 조절- 비혈액학적 독성

CTCAE 기준 이상반응 등급	크리조티닙 투여 용량
3 또는 4 등급의 ALT 또는 AST 증가 -	이상반응이 1 등급 이하 또는 베이스라인으로

1 등급 이하의 총 빌리루빈 증가를 동반한 경우	회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 200 mg 을 1 일 2 회 투여하는 용법으로 투여 재개 ^a
2,3 또는 4 등급의 ALT 또는 AST 증가 - 2,3 또는 4 등급의 총 빌리루빈 증가 (담즙정체 또는 용혈이 없는 경우)를 동반한 경우	투여를 영구 중단
모든 등급의 간질성 폐렴 ^b	투여를 영구 중단
3 등급 QTc 연장	이상반응이 1 등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 200 mg 을 1 일 2 회 투여하는 용법으로 투여 재개 ^a
4 등급 QTc 연장	투여를 영구 중단

^a. 재발하는 경우, 이상반응이 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 한 후, 250 mg 1일 1회 용법으로 투여 재개. 3 또는 4등급 이상반응이 다시 재발하는 경우 투여를 영구 중단.

^b. 비소세포폐암의 진행, 다른 폐질환, 감염 또는 방사선 영향 때문이 아닌 경우

감별 백혈구 수를 포함한 전혈구수치를 매달 및 임상적으로 필요한 경우 모니터링 해야 하고, 만약 3 등급 또는 4 등급 이상이 관찰되거나, 발열 또는 감염이 발생하면 더 자주 검사해야 한다. 간 기능을 처음 2 달 동안은 2 주마다 모니터링 해야 하며, 이후에는 매달 및 임상적으로 필요한 경우 모니터링해야 하고, 만약 2, 3 또는 4 등급 이상이 관찰되면 더 자주 검사해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 간독성

약물로 인한 간독성으로써 사망을 동반한 사례가 보고되었고, 임상시험에서 크리조티닙 치료 중 1% 미만의 환자에서 발생하였다. 알칼린포스파타제 상승을 동반하지 않은 총 빌리루빈 증가 (정상상한치(ULN)의 2배 초과)

와 ALT 동반상승(정상상한치의 3배 초과)을 동시에 보인 경우가 임상시험에 참여한 환자의 1% 미만에서 관찰되었다. 3등급 또는 4등급으로의 ALT 증가가 무작위배정 제3상 임상시험 1007 환자의 17%, 임상시험 1001 환자의 4%, 임상시험 1005 환자의 8%에서 관찰되었다. 3등급 또는 4등급으로의 ALT 증가는 일반적으로 증상이 없었고, 약물 일시 중단 후 회복되었다. 환자는 주로 더 낮은 용량으로 투여를 재개하였으며, 재발하지 않았다. 그러나, 무작위배정 제3상 시험 1007에서 2명(1%), 임상시험 1001에서 1명 (1% 미만) 및 임상시험 1005 에서 6명 (1% 미만)의 환자는 영구 투여 중단하였다. 트랜스아미나제 상승은 주로 이 약 치료를 시작한 지 2개월 이내에 발생하였다. ALT 및 총 빌리루빈을 포함한 간기능을 처음 2달 동안은 2주마다 모니터링해야 하며, 이후에는 매달 및 임상적으로 필요한 경우 모니터링해야 하고, 2, 3 또는 4등급으로의 트랜스아미나제 증가가 관찰되면, 간 트랜스아미나제, 알칼린 포스파타제, 또는 총빌리루빈을 더 자주 검사해야 한다. 트랜스아미나제 증가가 나타난 환자는 '용법·용량' 항을 참조한다.

진료의는 환자에게 허약감, 피로, 식욕부진, 오심, 구토, 복통 (특히 우측 상부 사분역 (RUQ)의 상복부통증), 황달, 흑색뇨, 전신 가려움증, 출혈 체질 (특히 발열과 발진 동반) 등이 나타나는 경우 즉시 보고하도록 해야 한다.

2) 간질성 폐질환 (폐렴)

무작위배정 제3상 임상시험 1007, 임상시험 1001 및 임상시험 1005에서, 중증의 생명을 위협하거나 사망에 이르게 한 간질성 폐질환/폐렴이 1.4%(17/1225명)의 빈도로 발생하였다. 이 사례들은 일반적으로 치료를 시작한 지 2개월 이내에 발생하였다. 간질성 폐질환/폐렴을 의미하는 폐증상

이 나타나는지 모니터링 해야 한다. 간질성 폐질환/폐렴의 다른 잠재적인 원인들은 제외되어야 한다. 치료 관련 간질성 폐질환/폐렴으로 진단된 환자는 이 약 투여를 영구 중단해야 한다. ('용법·용량' 및 '4. 이상반응' 항 참조)

3) QT간격 연장

이 약 250 mg 을 1일 2회 투여받은 모든 환자에 대해 이 약의 QT 간격 연장 가능성을 평가한 결과, 베이스라인 대비 QTcF (Fridericia 방법으로 보정한 QT)는, 1.3% (4/308명)의 환자에서 500 msec 이상, 3.5% (10/289명)의 환자에서 60 msec 이상 증가한 것으로 보고되었다. 약동/약력학 분석에서 크리조티닙 농도에 의존적인 QTcF 증가가 시사되었다.

QTc 연장이 관찰되었으므로, 이 약은 선천성 QT연장증후군 환자에게는 투여를 피해야 한다. 율혈성 심부전, 서맥성 부정맥, 전해질 이상 환자 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용 중인 환자에게는 심전도 및 전해질에 대한 주기적인 모니터링을 고려해야 한다. 4등급 QTc 연장이 나타난 환자는 이 약 투여를 영구 중단해야 한다. 3등급 QTc 연장이 나타난 환자는 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한 후, 200 mg 1일 2회 용법으로 투여를 재개한다. 3등급 QTc 연장이 재발한 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한 후, 250 mg 1일 1회 용법으로 투여를 재개한다. 3등급 QTc 연장이 다시 재발하면 이 약 투여를 영구 중단한다. ('용법·용량' 항 참조)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 선천성 QT 연장증후군 환자, 율혈성 심부전, 서맥성 부정맥, 전해질 이상 환자 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용 중인 환자 ('1. 경고' 항 참조)

2) 간장애 환자

3) 중증 신장애 환자 (CLcr 30 mL/min 미만) 또는 말기 신질환 환자, 복막 투석 또는 혈액 투석이 요구되지 않는 중증 신장애 환자의 경우에는 이 약 용량을 조절해야 한다.

4) 서맥

임상시험에서 서맥이 보고되었는데 보통 증상이 없었다. 치료 개시 수주일 후까지 이 약이 맥박에 미치는 최대 영향이 나타나지 않을 수 있다. 증상성 서맥(실신, 어지러움, 저혈압) 위험이 증가되므로, 이 약을 다른 서맥 작용제 (예: 베타-차단제, 베라파밀과 딜티아젬과 같은 비-디히드록시피리딘계 칼슘채널 차단제, 클로니딘, 디곡신)와 병용투여하는 것을 피해야 한다. 매달 맥박과 혈압을 모니터링하는 것이 권장된다. 무증상성 서맥의 경우에는 용량 변경이 요구되지 않는다. 증상성 서맥의 경우, 이 약의 투여를 중지하고 병용약물의 사용을 재평가해야 한다. 증상성 서맥이 발생한 환자의 관리 는 '4. 이상반응' 항을 참조한다.

4. 이상반응

안전성 프로파일 요약

아래 기술된 내용은 무작위배정 제3상 임상시험 1007에 참여한, ALK-양성 진행

성 비소세포폐암 환자 172명과 2건의 단일군 임상시험(임상시험 1001 및 1005)에 참여한 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자 1,053명에서 수집된 이 약의 노출에 관한 데이터이다. 이들 환자는 1일 2회 250mg의 개시 용량을 지속적으로 투여 받았다.

임상시험 1007에서 치료기간 중앙값은 31주였고, 임상시험 1001에서의 치료기간 중앙값은 32주였으며, 임상시험 1005에서의 치료기간 중앙값은 23주였다.

임상시험 경험

ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자에서 발생한 가장 중대한 이상반응은 간독성, 간질성 폐질환/폐렴 및 QT 간격 연장이다. ALK-양성 비소세포폐암 환자에서 발생한 가장 흔한 이상반응 ($\geq 25\%$)은 시각장애, 오심, 설사, 구토, 변비, 부종, 트랜스아미나제 상승 및 피로이다.

무작위배정 제3상 임상시험 1007

무작위배정 제3상 임상시험 1007의 안전성 분석군에는 이 약을 투여 받은 환자 172명과 다른 항암화학치료를 받은 환자 171명(페메트레시드 99명, 도세탁셀 72명)이 포함되었다. 이 약의 치료기간 중앙값은 31주였고, 화학요법의 치료기간 중앙값은 12주였다.

치료 관련 이상반응으로 인한 투여 중단은 이 약 투여 환자에서 54명(31%), 화학요법환자에서 14명(8%) 발생하였다. 치료 관련 이상반응으로 인해 용량을 감량한 환자는 이 약 투여 환자에서 26명(15%), 화학요법 환자에서 24명(14%) 발생하였다. 영구적인 치료 중단을 초래한 치료 관련 이상반응은 이 약 투여

환자군에서 11명(6%), 화학요법 투여 환자군에서 17명(10%) 발생하였다.

표 3은 무작위배정 제3상 임상시험 1007에서 이 약 및 화학요법 투여군 환자들이 경험한 이상반응을 비교한 것이다.

이상반응은 신체기관계, 빈도 및 중증도 별로 기재되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게(10% 이상), 흔하게(1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만), 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게(0.01% 미만).

표 3. 무작위배정 제3상 임상시험 1007에서 이 약 또는 화학요법을 투여 받은 환자에서 보고된 이상반응

이상반응	빈도	이약 (N=172)		화학요법 (N=171)	
		모든 등급 n (%)	3/4 등급 n (%)	모든 등급 n (%)	3/4 등급 n (%)
혈액 및 림프계 이상 호중구감소증 ^a 백혈구감소증	매우 흔하게 흔하게	47(27) 15(9)	23(13) 3(2)	39(23) 9(5)	33(19) 4(2)
대사 및 영양 이상 식욕저하	매우 흔하게	47(27)	4(2)	45(26)	3(2)
신경계 이상 신경병증 ^b 어지러움 ^c 미각이상	매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게	33(19) 37(22) 44(26)	1(1) 1(1) 0(0)	29(17) 14(8) 16(9)	2(1) 0(0) 0(0)
눈 이상 시각장애 ^d	매우 흔하게	103(60)	0 (0)	16(9)	0(0)
심장계 심전도 QT 연장 서맥 ^e	흔하게 흔하게	8(5) 8(5)	6(3) 0(0)	0(0) 0(0)	0(0) 0(0)
호흡기계, 흉부 및 종격 간질성 폐 질환 ^f	흔하게	7(4)	1(1)	1(1)	0(0)

위장관계 이상					
구토	매우 흔하게	80(47)	2(1)	30(18)	0(0)
오심	매우 흔하게	94(55)	1(1)	64(37)	1(1)
설사	매우 흔하게	103(60)	0(0)	33(19)	1(1)
변비	매우 흔하게	73(42)	4(2)	39(23)	0(0)
소화불량	흔하게	14(8)	0(0)	6(3)	0(0)
간담도계 이상					
트랜스아미나제 상승 ^g	매우 흔하게	66(38)	27(16)	25(15)	4(2)
혈중 알칼린포스파타제 증가	흔하게	13(8)	1(1)	6(4)	0(0)
간부전	흔하지 않게	1(1)	1(1)	0(0)	0(0)
피부 및 피하조직 이상					
발진	흔하게	15(9)	0(0)	29(17)	0(0)
신장 및 비뇨기계 이상					
신낭종 ^h	흔하게	7(4)	0(0)	1(1)	0(0)
전신이상 및 투여부위 증상					
피로	매우 흔하게	46(27)	4(2)	57(33)	7(4)
부종 ⁱ	매우 흔하게	54(31)	0(0)	27(16)	0(0)

다음의 보고된 이상반응 사례들을 포함한다:

- ^a 호중구감소증(열성 호중구감소증, 호중구감소증, 호중구 수 감소)
- ^b 신경병증(감각이상, 보행장애, 감각저하, 근육허약, 신경통, 말초신경병증, 지각착오, 말초감각 신경장애, 다발성 신경병증, 피부 작열감)
- ^c 어지러움(균형이상, 어지러움, 체위성 어지러움)
- ^d 시각 장애(복시, 눈부심, 광시증, 시야 흐림, 시력감퇴, 시력손상, 유리체내 부유물)
- ^e 서맥(서맥, 동성 서맥)
- ^f 간질성 폐질환(급성 호흡곤란 증후군, 간질성 폐질환, 폐렴)
- ^g 트랜스아미나제 상승(알라닌아미노전달효소 증가, 아스파르테이트아미노전달효소 증가, 감마-글루타밀전이효소 증가, 간기능 이상, 트랜스아미나제 증가)
- ^h 신낭종(신낭종)
- ⁱ 부종(안면부종, 전신부종, 국소종창, 국소부종, 부종, 말초부종, 눈주위부종)

ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 단일군 임상시험

임상시험 1005의 안전성 분석군에는 이약을 투여 받은 934명의 환자가 포함되었다. 치료기간 중앙값은 23주였다. 임상시험 1005에서 치료 관련 이상반응으로 인해 투여를 중단한 환자 및 용량을 감량한 환자는 각각 212명(23%)과 116명(12%)이었다. 영구적인 투여 중단을 초래한 치료 관련 이상반응은 45명(5%)

의 환자에서 발생하였다. 가장 흔한 치료 관련 이상반응 ($\geq 25\%$)에는 시각장애, 오심, 구토, 설사, 부종, 변비 및 피로가 포함되었다. 가장 흔한 3등급 또는 4등급의 치료 관련 이상반응($\geq 3\%$)은 호중구감소증, 트랜스아미나제 상승 및 변비였다.

임상시험 1001의 안전성 분석군에는 이약을 투여 받은 119명의 환자가 포함되었다. 치료기간 중앙값은 32주였다. 임상시험 1001에서 치료 관련 이상반응으로 인해 투여를 중단한 환자 및 용량을 감량한 환자는 각각 14명(12%)과 6명(5%)이었다. 영구적인 투여 중단을 초래한 치료 관련 이상반응은 3명(3%)의 환자에서 발생하였다. 임상시험 1001에서 보고된 가장 흔한 치료 관련 이상반응($\geq 25\%$)은 무작위배정 제3상 임상시험 1007과 단일군 임상시험 1005에서 보고된 이상반응과 일치하였으며, 시각장애, 오심, 설사, 구토, 변비, 부종, 피로 및 어지러움이 포함되었다.

일부 이상약물반응에 대한 추가 기술

시각 영향

치료 후 발생한 모든 인과관계의 시각장애 중, 가장 흔하게 시력 손상, 광시증, 시야 흐림 및, 유리체내 부유물이 무작위배정 제3상 임상시험 1007의 103명(60%), 임상시험 1001의 75명(64%) 및 임상시험 1005의 513명(55%)의 환자에서 보고되었다. 연구자가 치료와 관련이 있다고 평가한 시각장애는 임상시험 1007에서 101명(59%), 임상시험 1001에서 74명(62%) 및 임상시험 1005에서 496명(53%)이었다. 이들 환자 중 96% 이상이 경증의 이상반응을 경험하였으며, 발현까지의 시간 중앙값은 임상시험 1007, 임상시험 1001 및 임상시험 1005에서 각각 5일, 13일 및 7일이었다. 환자가 광시증을 경험하거나, 유리

체내 부유물이 새로 발생 또는 증가하는 경우, 특히 안과적 평가가 고려되어야 한다. 중증 또는 심해진 유리체내 부유물 및/또는 광시증은 망막 원공 또는 망막박리 지연의 징후일 수 있다. 시각 장애가 나타난 환자는 운전이나 기계조작 시 주의해야 한다. (‘5. 일반적 주의’ 항 참조)

임상시험 1005의 환자 중, 4명이 시각장애로 인해 일시적으로 약물투여를 중단했고, 1명이 용량을 감량하였다. 임상시험 1007, 1001 및 1005에 참여한 환자 중에서 시각장애로 인해 이 약 영구적으로 투여 중단한 사례는 없었다.

위장관계 영향

이 약 투여 환자에게 가장 흔하게 발생한 위장관계 이상반응은 오심, 설사, 구토 및 변비였다. 오심과 구토에 대한 발현까지의 시간 중앙값은 2일에서 3일이었다. 대부분의 이상반응 중증도는 경증이거나 중등증이었으며, 치료 3~4 주 후 그 빈도는 감소하였다. 보조요법에는 항구토제 사용이 포함되어야 한다. 임상시험에서 가장 흔하게 사용된 항구토제는 프로클로페라진이었다. 설사와 변비의 증상은 주로 경증에서 중등증이었다. 설사와 변비에 대한 보조요법으로 각각 표준 지사제 또는 완하제의 사용을 포함해야 한다.

신경계 영향

표 3에 정의된 치료 후 발생한 모든 인과관계의 신경병증은 무작위배정 제3상 임상시험 1007의 33명(19%), 임상시험 1001의 24명(20%) 및 임상시험 1005의 178명(19%)의 환자에서 보고되었다. 연구자가 치료와 관련이 있다고 평가한 신경병증은 무작위배정 제3상 임상시험 1007의 14명(8%), 임상시험 1001의 13명(11%) 및 임상시험 1005의 95명(10%)에서 보고되었으며, 중증도는 대부분 1등

급이었다. 어지러움과 미각이상도 임상시험에서 매우 흔하게 보고되었으나, 주로 1 또는 2등급이었다.

서맥

치료 후 발생한 모든 인과관계의 서맥은 무작위배정 제3상 임상시험 1007의 8명(5%), 임상시험 1001의 8명(7%) 및 임상시험 1005의 57명(6%)의 환자에서 보고되었다. 연구자가 치료와 관련이 있다고 평가한 서맥은 무작위배정 제3상 임상시험 1007의 7명(4%), 임상시험 1001의 6명(5%) 및 임상시험 1005의 49명(5%)의 환자에서 보고되었다. 이들 사례 대부분이 1 또는 2등급이었다. 임상시험 1007, 1001 및 1005에서 각각 170명 중 19명(11%), 114명 중 16명(14%) 및 890명 중 90명(10%)이 50회 미만의 맥박수를 나타냈다. 서맥과 관련된 병용약물의 사용은 신중하게 평가되어야 한다. 증상성 서맥이 발생한 환자는 '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항에서 권장된 대로 관리되어야 한다.

신낭종

치료 후 발생한 모든 인과관계의 복합성 신낭종은 무작위배정 제3상 임상시험 1007의 7명(4%), 임상시험 1001의 0명, 및 임상시험 1005의 12명(1%)에서 보고되었다. 연구자가 치료와 관련이 있다고 평가한 복합성 신낭종은 무작위배정 제3상 임상시험 1007의 7명(4%)과 임상시험 1005의 11명(1%)에서 보고되었다. 일부 환자에서 신장 이외의 장기에서 국소 낭종 침습이 관찰되었지만, 임상적으로 유의한 비정상적인 뇨검사 결과나 신장장애에 대한 보고는 없었다. 신낭종이 발생한 환자에 대해서는 영상검사와 뇨검사를 통한 주기적인 모니터링이 고려되어야 한다.

실험실 검사 이상

혈액학적 실험실 검사 이상

무작위배정 제3상 임상시험 1007에서 백혈구와 호중구가 3등급 또는 4등급으로 감소하는 경우가 각각 5% 및 13%의 빈도로 관찰되었다. 임상시험 1001에서는 백혈구와 호중구가 3등급 또는 4등급으로 감소하는 경우가 각각 4% 미만의 빈도로 관찰되었다. 임상시험 1005에서는 백혈구와 호중구가 3등급 또는 4등급으로 감소하는 경우가 각각 3% 미만 및 8%의 빈도로 관찰되었다. 임상적으로 필요한 경우, 감별 백혈구수를 포함한 전혈구수 검사가 수행되어야 하고 3등급 또는 4등급의 비정상치가 확인되거나 발열 또는 감염이 발생하는 경우에는 더 자주 반복 검사를 수행해야 한다. 혈액학적 실험실 검사 이상이 나타난 환자의 경우, '용량 조절' 항목을 참조한다.

실험실 간 검사 이상

무작위배정 제3상 임상시험 1007에서 ALT, AST 및 알칼린포스파타제가 3등급 또는 4등급으로 증가하는 경우가 각각 17%, 9%, 및 2%의 빈도로 관찰되었다. 임상시험 1001에서 ALT, AST 및 알칼린포스파타제에 대한 3등급 또는 4등급으로의 증가가 각각 5%, 3%, 및 0%의 빈도로 관찰되었다. 임상시험 1005에서 ALT, AST 및 알칼린포스파타제에 대한 3등급 또는 4등급으로의 증가가 각각 8%, 4%, 및 2%의 빈도로 관찰되었다. 간독성이 나타나는지 환자를 모니터링해야 하고 '경고' 항목에 권장된 대로 관리해야 한다('1. 경고' 항목 참조).

5. 일반적 주의

1) ALK 검사

이 약은 ALK-양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에서만 치료 이익을 보였으므로, 이 약 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 ALK-양성 비소세포폐암의 진단이 필요하다.

ALK-양성 비소세포폐암의 평가는 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 수행되어야 한다. 임상시험에서는 ALK-양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 주로 Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit를 이용하였다.

2) 시각 영향:

환자에게 빛의 섬광(flashes)이 인지됨, 시야 흐려짐, 빛에 과민해짐, 부유물(floaters)이 보이는 등의 시각 변화가 이상반응으로 흔하게 발생할 수 있음을 알려야 한다. 이 사건들은 약물 투여 시작 첫 2주 이내에 가장 흔하게 나타났다. 환자는 섬광이나 부유물이 보이는 경우 진료의에게 알리도록 해야 한다. ('4. 이상반응' 항 참조)

3) 복합성 신낭종

이 약으로 치료받은 환자 중 8명 (1% 미만)에서 복합성 신낭종이 보고되었다 (아시아인 환자 6명 (2%미만)). 이 신낭종은 주로 이 약 치료를 시작한 이후 2-8개월 이내에 보고되었다. 8명 중 2명의 환자에서 진단 당시 옆구리 통증이 있었으나, 어떤 환자에서도 뇨분석 이상이나, 신장애가 보고되지는 않았다. 종양 재평가 시 및 옆구리 통증이 나타나는 경우에 신낭종에 대한 방사선 촬영 모니터링 (예. CT, MRI 등)을 수행해야 한다. 신낭종으로 진단된 환자는 신기능 검사와 영상 검사를 사용한 모니터링을 고려해야 한다.

4) 간장애 환자

이 약은 간장애 환자에서 평가된 바 없다. 크리조티닙은 주로 간에서 대사

되므로, 간장애는 크리조티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 임상시험에서는 AST 또는 ALT가 2.5 x ULN (정상상한치) 초과인 환자, 중양의 간전이 원인인 경우에는 5.0 x ULN 초과이거나, 총 빌리루빈 수치 1.5 x ULN 초과가 동반된 환자는 제외되었다. 간장애 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

5) 신장애 환자

약물동태 분석결과, 경증 (크레아티닌 클리어런스 [CLCr] 60-90 mL/min) 또는 중등증(CLCr 30-60 mL/min) 신장애 환자에서 이 약의 항정상태 노출에서 임상적으로 유의한 변화가 확인되지 않았으므로, 이들 환자에 대한 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 경증 및 중등증 신장애 환자의 항정상태 최저 농도는 신기능이 정상 (CLCr 90 mL/min 초과)인 환자와 유사했다. 환자 1명에서의 임상적 및 약동학적 자료만 확인되었으므로, 중증 신장애 환자에서 시작 용량의 조절 필요성은 아직 결정할 수 없으며, 말기 신질환 환자에 대해서는 평가된 바 없다. 따라서, 중증 신장애 환자 (CLCr 30 mL/min 미만) 또는 말기 신질환 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야 한다.

6) 250 mg을 1일 2회 투여한 후 항정상태에 도달한 크리조티닙의 C_{max} 및 AUC_{τ} 는 비아시아인에 비해 아시아인에서 각각 1.57 배 및 1.50 배로 보고되었다.

7) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 그러나, 이 약을 복용하는 동안 시각 장애, 어지러움, 피로를 경험한 환자들은 운전 및 기계 조작에 주의해야 한다.

6. 상호작용

- 1) 크리조티닙은 CYP3A4/5의 기질이며, CYP3A의 중등도 저해제이다. 사람의 간 마이크로솜을 이용한 *in vitro* 시험에서 크리조티닙이 CYP3A의 시간 의존적 저해제임이 입증되었다.
- 2) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물: 강력한 CYP3A 억제제와 이 약의 병용투여는 크리조티닙의 혈장농도를 증가시킨다. 아타자나비르, 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신, 트리아세틸올레안도마이신, 보리코나졸을 포함한 강력한 CYP3A 억제제는 병용투여를 피해야 한다. 자몽 또는 자몽주스 역시 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. 중등도 CYP3A 억제제와의 병용 시에도 주의해야 한다.
- 3) 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물: 강력한 CYP3A 유도제와 이 약의 병용투여는 크리조티닙의 혈장농도를 감소시킨다. 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부틴, 리팜핀, 세인트 존스워트를 포함한 강력한 CYP3A 유도제는 병용투여를 피해야 한다.
- 4) 이 약에 의해 혈장농도가 변화될 수 있는 약물: 크리조티닙은 *in vivo* 및 *in vitro* 실험 모두에서 CYP3A를 억제시켰다. 이 약을 CYP3A에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여할 때에는 병용투여하는 약물의 용량 감량이 필요할 수도 있다. 알펜타닐, 사이클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크로리무스를 포함한 치료역이 좁은 CYP3A 기질과 이 약의 병용은 피해야 한다. *In vitro* 실험에서 크리조티닙은 CYP2B6 억제제였다. 따라서, 크리조티닙은 CYP2B6에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여 시, 이 병용약물들의 혈장 농도를 증가시킬 수도 있다.

- 5) 제산제와의 병용투여: 크리조티닙의 물에 대한 용해도는 pH 에 따라 변하며, 높은 pH 조건에서 용해도가 더 낮아진다. 위의 pH 를 높일 수 있는 약물 (프로톤 펌프 억제제, H₂-수용체 길항제 또는 제산제 등)은 크리조티닙의 용해도를 감소시킬 수 있고, 이에 따라 생체이용률이 감소할 수 있다. 그러나 공식적인 연구는 아직 수행되지 않았다
- 6) 약물 수송체 기질과의 병용투여: *in vitro* 실험에서 크리조티닙은 p-당단백질 (P-gp)의 억제제였다. 따라서, 이 약을 P-당단백질의 기질인 약과 병용투여하는 경우, 해당 기질 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. *In vitro* 실험에서 크리조티닙은 치료용량에서 사람의 간 흡수 수송단백질인 OATP1B1 또는 OATP1B3를 억제하지 않았다. 따라서, 이들 수송체 기질인 약물의 간 흡수가 크리조티닙 매개로 억제됨으로 인한 임상적 약물-약물 상호작용이 발생할 것으로는 보이지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

크리조티닙은 작용기전에 의해, 임신한 여성에게 투여했을 때 태아 손상을 유발할 수 있다. 크리조티닙은 임신한 랫드와 토끼에서 최기형성을 나타내지 않았다. 랫드와 토끼에게 각각 200 및 60 mg/kg/day (AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 2.7배 및 1.6배)을 투여시 태자 체중 감소가 이상반응으로 고려되었다.

임부를 대상으로 크리조티닙을 적절하게 평가한 대조 임상시험은 없다. 이 약을 투여받는 동안 임신하지 않도록 가임기 여성들에게 조언해야 한다. 이 약으로 치료받는 가임기 여성 또는 그 배우자는 치료기간과 치료 종료 후

최소 90일 동안 적절한 피임방법을 사용해야 한다.

임신 기간 동안 이 약을 사용하게 되는 경우, 또는 이 약을 투여하는 동안 환자나 환자의 배우자가 임신하게 된 경우, 태아에 대한 잠재적인 위험에 대해 환자에게 알려야 한다.

2) 수유부

크리조티닙과 그 대사체가 모유로 분비되는 지의 여부는 알려지지 않았다. 그러나 많은 약물들이 모유로 분비되고, 모유를 수유받은 유아에서 이 약으로 인한 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 모체에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다.

3) 수태능

비임상시험자료에 근거할 때, 남성 및 여성의 수태능은 이 약의 투여시 저하될 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서의 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

무작위배정 3상 임상시험 1007에서 이 약으로 치료받은 172명의 환자 중에서, 27명(16%)가 65세 이상이었다. 1001 시험의 119명 중, 16명 (13%)이 65세 이상이었으며 1005시험의 934명 중 152명 (15%)가 65세 이상이었다. 안전성 및 유효성 면에서 젊은 환자군과 노인 환자군 간에 전반적인 차이는 나타나지 않았다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량투여가 보고된 예는 없다. 이 약의 과량투여 시의 치료는 일반적인 보조 요법들로 구성되어야 한다. 이 약의 해독제는 알려져 있지 않다.

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

발암성 실험은 수행되지 않았다.

2) 유전독성

In vitro 복귀돌연변이(Ames) 시험에서는 변이원성이 없었다.

in vitro 중국 햄스터의 난소 배양세포의 소핵시험, *in vitro* 사람 림프구 염색체이상시험 각 1건에서 크리조티닙은 유전독성을 나타냈다. 세포독성 농도에서 염색체 구조적 이상의 작은 증가가 사람 림프구에서 나타났다. *In vivo* 랫드 골수에서의 소핵증가는 사람에서의 노출을 크게 초과하는 용량에서만 나타났다. 랫드에서 소핵증가는 250mg/kg/day의 용량(AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 5.6배)에서 관찰되었다.

3) 배태자 독성

랫드를 대상으로 한 비임상 실험에서, 임상 권장용량인 250 mg 1일 2회 투여 시 사람에서 관찰된 것과 유사하거나 더 높은 노출 정도에서 배태자 독성이 관찰되었다.

크리조티닙을 임신한 랫드 및 토끼에게 투여하여, 기관형성기 동안 배태자 발달에 미치는 영향을 시험하였다. 랫드에서 착상후 손실이 50 mg/kg/day 이상의 용량 (AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 0.6배)에서 증가하였다. 랫드에서 모체 독성 용량인 200 mg/kg/day (AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 2.7배)까지, 토끼에서는 60 mg/kg/day (AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 1.6배)까지 투여했을 때, 기형발생은 관찰되지 않았으며, 태자 체중 감소가 이 용량들에서 보고되었다.

4) 수태능

동물에서 수태능을 평가한 별도의 실험은 없으나, 랫드에서의 반복투여 독성 실험 결과에 따르면, 크리조티닙은 사람에서 생식기능과 수태능에 손상을 줄 가능성이 있다. 랫드에 28일간 50 mg/kg/day 이상 용량 (AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 1.7배)을 투여 시, 수컷 생식기관에 영향이 관찰되었다 (고환 후사기 정모세포 퇴화 포함). 3일간 500 mg/kg/day 투여 (mg/m²에 근거한 사람 일일 권장용량의 약 10배) 시, 암컷 생식기관에 영향이 관찰되었다. (난포의 단일세포 괴사 포함)

[포장단위]

젤코리캡슐 200 mg: 60캡슐/블리스터

젤코리캡슐 250 mg: 60캡슐/블리스터

[저장방법]

기밀용기, 실온(15 ~ 30°C)보관

[사용기한]

외부포장 참조

[제조사]

제조의뢰자: **Pfizer Inc.**, 235 East 42nd Street, New York, 10017, USA

제조사: **Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH**, Betriebsstätte Freiburg,
Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany

[수입판매자]

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 110

설명서 작성년월일: 2011.12.29

설명서 개정년월일: 2014.02.06

KI1402

※구입시 사용기한이 경과하였거나 변질, 변패 또는 오염, 손상된 제품은 약국, 병원, 의원, 도매상 개설자에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입□유통경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지 (www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.

본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다.

전화번호 (대표)02-317-2114
(수신자부담)080-022-1400