

* 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.

* 첨부문서 작성일자 : 2020년 9월 23일

엘티닙정100mg, 150mg

[엘로티닙염산염]

전문약품

품목기준코드: 100mg : 201406136
150mg : 201401303

원료약품 및 그 분량1정 중

100mg 유효성분: 엘로티닙염산염(별구) 109.29mg
(엘로티닙으로서 100mg)
첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유)
기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 전분글리클린나트륨, 라우릴황산나트륨, 콜로이드성산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 흰색 (OY-S-38960)

150mg 유효성분: 엘로티닙염산염(별구) 163.93mg
(엘로티닙으로서 150mg)
첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유)
기타 첨가제: 미결정셀룰로오스, 전분글리클린나트륨, 라우릴황산나트륨, 콜로이드성산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 흰색 (OY-S-38960)

성상

흰색 내지 미황색의 원형 필름코팅형

효능·효과

1. 비소세포폐암
- 이전 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암
- EGFR 활성 변화가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료
2. 폐암양
- 젠티타빈과 병용하여 국소 진행성, 수술불가 또는 전이성 폐암양 of 1차 치료

용법·용량

1. 비소세포폐암
국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 합니다. 이 약은 1일 1회 150mg을 식전 최소 1시간이나 식후 최소 2시간에 복용합니다. 질병의 진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있습니다. 질병형 후 투여 시 유약성에 대한 자료는 없습니다.
2. 폐암양
젠티타빈과 병용하여 이 약은 1일 1회 100mg을 식전 최소 1시간이나 식후 최소 2시간에 복용합니다. 질병형이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있습니다.
3. 용량조절
호흡곤란, 기침 또는 발열과 같은 새로운 또는 진행성 폐증상의 급성 발현이 나타난 환자는 진단 평가가 끝날 때까지 이 약 투여를 중단하여야 합니다. 만약 간질성 폐질환이 진단된다면, 이 약 투여를 중단하고 필요시 적절한 치료를 실시하여야 합니다. 간부전 환자 또는 위장관/천공이 발생한 환자는 이 약을 중단합니다. 신부전 위험이 있는 탈수 환자, 중증의 수포성 또는 박탈성 피부 장애 환자, 급성/악화된 구강 이상 환자는 이 약 투여를 중단하거나 휴약하여야 합니다. 설사는 대개 로페라미드로서 처리될 수 있습니다. 로페라미드제에 반응하지 않거나 탈수가 된 중증 설사 환자는 용량을 감소하거나 일시적으로 투여를 중단하여야 합니다. 중증 피부이상반응 환자도 용량을 감소하거나 일시적으로 투여를 중단하여야 합니다. 용량감소가 필요할 때는 50mg씩 감소하여야 합니다. 아타리나비신, 클레라스토마신, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조드, 넬리나비어, 리토나비어, 사쿠나비어, 텔라스토마신, 트로레안도마이신(TAO), 보리코나졸 또는 자롱주스 등과 같은 강력한 CYP3A4 저해제를 병용하여 받는 환자에서 중증 이상반응이 발생한다면 용량감소를 고려하여야 합니다. 이 약 투여 전에 CYP3A4 유도제인 리라피라신을 투여한 경우 이 약의 AUC가 2/3 정도 감소될 수 있습니다. 따라서, CYP3A4 유도효과가 없는 대체약품의 사용을 고려하여 합니다. 만약 대체약품이 유용하지 않다면, 비소세포폐암의 경우 150mg 이상, 폐암양의 경우 100mg 이상 투여를 고려하여야 하며, 이 때 환자의 안전성을 모니터링하여 내역상이 확인되어야 합니다. 만약 이 약의 용량을 중량하였으면, 리라피피신이나 기타 유도제에 중대한 시점에서, 이 약 용량을 감소시켜야 합니다. 기타 CYP3A4 유도제로는 리라피핀, 리라피핀, 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈 및 St.John's Wort가 있습니다. 가늠해줄 수 이러한 약물은 피하여야 합니다. 이 약은 간대사와 담즙배설로 제거됩니다. 따라서, 간장애 환자에 투여시 주의가 필요합니다. 만약 중증 이상반응이 발생한다면, 이 약 용량 감소를 중단할 것을 고려하여야 합니다. 흡연은 이 약의 노출을 50~60% 정도 감소시키는 것으로 보입니다. 현재 흡연하는 비소세포폐암환자에서 이 약의 최대 내역 용량은 300mg/일입니다. 흡연을 지속하는 환자에서 화학요법 치료 후 2차 요법에 있어 300mg 용량 투여는 이 약의 권고용량 150mg과 비교할 때 유효성을 향상시키지 않습니다.

사용상의 주의사항

1. 경고
1) 폐독성
① 비소세포폐암 환자, 폐암양환자 또는 기타 진행성 고정 종양 환자에서 드물게 사망을 포함한 중대한 간질성 폐질환 유사증상(Interstitial Lung Disease-like events, ILD-like events)에 대한 보고가 있었습니다. 비소세포폐암 환자에 단독으로 투여한 무작위 시험에서, 이 약 투여군과 위약 투여군의 ILD 유사증상 발생률은 유지요법으로 투여한 경우 각각 0.7% 및 0%이었고, 2/3차 요법에서 투여한 경우 각각 0.8%로 두 군에서 동일하게 나타났습니다. 폐암양 환자에 젠티타빈과 병용투여한 시험에서, ILD 유사증상의 발생률은 이 약과 젠티타빈 병용투여한 군에서 2.5%, 위약 투여한 군의 ILD 유사증상 전체 발생률은 약 1.1%이었습니다. ILD 유사증상 의심 환자에서는 폐렴, 방사선 폐렴, 과민성 폐렴, 간질성 폐렴, 간질성 폐질환, 폐색성 폐기관지염, 폐성용증, 급성 호흡 곤란 증후군 및 폐정맥염이 관찰되었습니다. 이러한 증상들은 이 약 투여 시작 후 5일~9개월 이상(중간값 39일)에서 시작되어 나타났기 시작되었습니다. 폐렴 임상시험에서, 이들 중 대부분은 병용하는 또는 이전의 화학요법, 이전의 방사선요법, 신생하는 실질성 폐질환, 전이성 폐질환 또는 폐암양과 같은 요인과 관련이 있었습니다.
② 호흡곤란, 기침 및 발열과 같은 새로운 또는 악화된 진통성인 또는 설명이 되지 않는 폐증상이 급성으로 발전할 경우에는 진단 평가가 완료될 때까지 이 약 투여를 중단하여야 합니다. 만약 ILD가 진단되면, 이 약은 중단되어야 하며 필요시 적절한 치료를 실시합니다.
2) 심근경색/허혈: 폐암양 임상시험에서, 이 약과 젠티타빈 병용 투여한 6명의 환자(2.3%)에서 심근경색/허혈이 나타났습니다. 이 환자 중 1명은 심근경색으로 사망하였습니다. 이에 비해, 젠티타빈 단독투여군에서는 3명의 환자(1.2%)에서 심근경색이 나타났으며 한 명이 심근경색으로 사망하였습니다.
3) 뇌혈관사고(CVA, Cerebrovascular accident): 폐암양 임상시험에서, 이 약과 젠티타빈 병용한 환자중 6명에서 뇌혈관사고(2.3%)가 발생했습니다. 이중 1건은 출혈성으로 유입하게 치명적이었습니다. 이와 상대적으로, 젠티타빈 단독군에서는 어떤 뇌혈관사고도 없었습니다.
4) 혈소판감소증을 동반한 미세혈관병성 용혈성 빈혈: 폐암양 임상시험에서, 이 약과 젠티타빈 병용한 2명(0.8%)의 환자에 혈소판감소증을 동반한 미세혈관병성 용혈성 빈혈이 나타났습니다. 두 환자 모두 이 약과 젠티타빈 병용 투여에 의해 유발되었습니다. 상대적으로, 젠티타빈 단독투여군에서는 혈소판감소증을 가진 미세혈관병성 용혈성 빈혈이 한 건도 없었습니다.
5) 설사, 탈수증, 전해질불균형 및 신부전: 이 약을 투여한 환자에서 설사가 발생하였으며 중증중이나 중증 설사의 경우 로페라미드로서 치료되어야 합니다. 일부는 용량감소가 필요할 수 있습니다. 탈수증과 연관된 중증 또는 지속적인 설사, 구역, 식욕부진 또는 구토의 경우, 이 약 투여를 중단하고 탈수증 치료를 위한 적절한 조치를 취하여야 합니다. 드물게 저칼륨혈증 및 신부전(치명적인 것도 포함)이 보고되었습니다. 일부 신부전의 경우, 설사, 구토 및/또는 식욕부진에 의한 중증 탈수증의 이차적인 합병증이었으나 나머지는 병용 투여한 화학요법에 의해 생각된 것이었습니다. 특히, 악화 위험인자(기존의 신장 질환이나 중증, 신장 질환을 유발할 수 있는 병용요법 또는 고령의 나이와 같은 기타 선제요인)을 가진 환자에서 탈수를 조려하는 이상반응이나 더욱 중증되거나 치명적인 설사가 발생할 경우, 이 약 투여를 중단하여 환자에 집중 수분공급(정맥요로)을 하는 등 적절한 조치를 취하여야 합니다. 또한 탈수 위험이 있는 환자의 경우 신기능 및 칼륨 농도 철저한 전해질 모니터링을 받아야 합니다.
6) 간염, 간부전: 드물게 간부전(치명적인 것도 포함)이 이 약 투여 중에 보고되었습니다. 악화인자로는 기존의 간질환이나 병용한 간독성 약물이 있을 수 있습니다. 따라서 이러한 환자에서 주기적인 간기능검사를 고려하여야 합니다. 만약 간기능의 변화가 심각하다면 이 약 투여를 중단하여야 합니다(5. 일반적 주의 1) 항 참조).
7) 위장관계 전염: 흔하지는 않지만 일부는 치명적인 결과를 초래함). 이 약을 복용한 환자에서 위장관계 전염이 발생할 위험이 있습니다. 헬리코박테리제, 코리코스테로이드, NSAIDs, 탁산제 약물을 기본으로 하는 화학요법과 이 약을 병용한 환자, 소화기 감염 또는 게실 질환의 병변이 있는 환자에서 발생 위험이 있습니다. 위장관계 전염이 발생한 환자는 이 약의 복용을 영구적으로 중단해야 합니다.
8) 수포성 및 박탈성 피부 장애: 매우 드물게 스티븐스-존슨 증후군/독성 표피 괴사증 등을 일으키는 수포성 및 박탈성 피부 증상이 보고되었으며, 일부는 치명적이었습니다. 중증 수포성 또는 박탈성 증상이 발생한 경우에는 이 약의 복용을 중단하거나 휴약하여야 합니다.
9) 안구 이상: 이 약의 복용 중 각막 천공 또는 궤양이 매우 드물게 보고되었습니다. 이 약의 투여 시 각막 천공 또는 궤양을 일으키는 위험 요인 비정상적인 속눈썹 발육, 간성각막염 또는 각막염을 포함하는 다른 안구 이상도 나타났습니다. 급성 또는 악화된 각막염의 증상 및 징후(안구 염증, 눈물분비, 광과민성, 시야흐림, 안구 통증 및/또는 충혈)가 발생한 파립자는 즉시 안과전문의를 찾아야 합니다. 궤양성 각막염이 확인된 경우에는 이 약을 휴약하거나 투여를 중단해야 합니다. 각막염이 진단된 경우에는 이 약의 지속적 치료사의 지침 및 위험에 대하여 면담하고 고려해야 합니다. 각막염, 궤양성 각막염 또는 중증 안구건조증 병력이 있는 환자는 이 약을 신중하게 투여해야 하며, 콘택트렌즈 사용은 각막염 및 궤양의 위험 요인이 될 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오
1) 이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자
2) 이 약을 유효성을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 파코즈-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 됩니다.
3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오
1) 간장애 환자: 이 약은 간대사와 담즙배설로 제거됩니다. 따라서, 간장애 환자에 투여시 주의가 필요합니다(5. 일반적 주의 1) 항 참조).
2) 신장애 환자: 이러한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구된 바 없습니다.
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-CTC 등급별로 요약하였습니다. 비소세포폐암 또는 기타 진행성 종양에 대해 이 약을 투여 받은 환자에서 치명적인 것을 포함한 중대한 간질성 폐질환이 보고되었습니다.
이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔히 발생한 이상반응은 발진 및 설사였습니다. 이 약 투여군에서 3/4등급 발진 및 설사는 각 9% 및 6%로 발생하였습니다. 이 약 투여군의 1%가 발진 및 설사로 인해 시험을 중단하였습니다. 환자의 6%는 발진으로 인해, 환자의 1%는 설사로 인해 용량을 감소하였습니다. 발진 발현 시간(중간값)은 8일이었으며 설사 발현 시간(중간값)은 12일이었습니다.
표 1. 이 약 투여군의 10% 이상에서 발생하고 위약군보다 최소 3% 이상 더 발생한 이상반응

NCI-CTC등급	이 약 150mg (N=485)			위약 (N=242)		
	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 관찰되었습니다. 이러한 상승은 주로 일시적이거나 간헐적 연관된 것이었습니다. 2등급(>2.5~5.0×ULN) ALT상승이 이 약 투여군의 4%와 위약군의 1% 미만에서 발생하였습니다. 이 약 투여군에서 3등급의 상승(>5.0~>20.0×ULN)은 관찰되지 않았습니다. 만약 중증 간기능의 변화가 중증이라면 이 약의 용량감소 또는 투여 중단을 고려하여야 합니다.

② 백색구 적혈구를 기본으로 하는 1차 화학요법의 4주기 후 진행성인 없는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 유지요법 백색구 적혈구를 기본으로 하는 1차 화학요법 후 진행성, 폐암양 또는 전이성 비소세포폐암 환자 1532명을 대상으로 이중맹검, 무작위, 위약대조, 3상 임상시험(BO18192, BO25460)에서 새로운 안전성 징후는 확인되지 않았습니다. BO18192 및 BO25460 연구에서 이 약을 투여한 환자에서 가장 흔한 약물이상반응은 발진과 설사였습니다. (표 2) 이 연구에서 4등급의 발진 또는 설사는 관찰되지 않았으며, BO18192 연구에서 이 약 투여군의 1%가 발진으로 인해, 1% 미만은 설사로 인해 시험을 중단한 반면, BO25460 연구에서는 발진 또는 설사로 인한 중단은 BO18192 연구에서 각각 8.3%, 3%의 환자에서 발진과 설사로 인한 용량 조절(휴약 및 감량)을 경험했으며, BO25460 연구에서는 각각 5.6%, 2.8%의 환자에서 용량조절이 있었습니다.

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

MedDRA PreferredTerm	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	이 약 n=433	위약 n=445	이 약 n=322	위약 n=319
발진, 모든 등급	49.2	5.8	39.4	10.6
설사, 모든 등급	20.3	4.5	24.2	4.4
3등급	1.8	0	2.5	0.3

* 안전성 분석군(Safety analysis population)

③ EGFR 활성 분석이 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료
- 154명의 피험자를 대상으로 한 3주기, 무작위대조 3상 연구에서, EGFR 활성 변화가 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료에 대한 이 약의 안전성을 75명의 피험자에서 평가하였으며, 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았습니다. 이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔히 발생한 이상반응은 발진 및 설사였으며(모든 등급 각각 80%, 57%), 대부분 1/2등급이었고 발진과 설사 없이도 조절되었습니다. 3등급 발진 및 설사는 각각 9%, 4%의 피험자에서 발생하였으며, 4등급 발진 또는 설사는 없었습니다. 이 약의 치료 중단은 초래한 발진 및 설사는 1% 피험자에서 발생하였으며, 발진 및 설사로 인한 용량 조절(휴약 및 감량)은 각각 11%, 7%의 피험자에서 필요하였습니다.

2) 폐암양
① 폐암양 환자를 대상으로 한 무작위 임상시험에서 인과성에 상관없이 젠티타빈과 이 약을 병용 투여한 환자의 최소 10%에서 발생한 이상반응을 표 3에 NCI-CTC 등급별로 요약하였습니다. 병용투여한 폐암양 가장 흔한 이상반응은 피부 발진, 구역, 식욕부진 및 설사였습니다. 이 약과 젠티타빈 병용한 연구에서 3 및 4등급 발진 및 설사의 발생률은 각각 5%이었습니다. 발진 및 설사의 발현시간은 각 10일 및 15일이었습니다(중간값). 발진과 설사는 각각 병용한 환자의 최소 2%에서 용량감소와 1% 정도에서 시험 중단을 초래하였습니다. 150mg 용량 코호트에서는 발진 등의 개별 약물 불내성인 이상반응이 더 늦게 나타났으며 이로 인한 용량감소나 중단도 더 빈번하였습니다.

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

NCI-CTC등급	이 약+젠티타빈 1,000mg/m ² IV N=259(%)			위약+젠티타빈 1,000mg/m ² IV N=256(%)		
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급	4등급
피로	73	14	2	70	13	2
설사	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
폐렴감염	39	2	0	29	<1	0
감염	39	13	3	30	9	2
부종	37	3	0	36	2	<1
발열	36	3	0	30	4	0
변비	31	3	1	34	5	1
빠른중	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
신경통	13	1	<1	10	<1	0
고강도	13	0	0	9	<1	0
경직	12	0	0	9	0	0

② 이 약과 젠티타빈 병용 투여한 10명의 환자에서 심부 정맥혈전증이 나타났습니다. (3.9%). 이와 비교하여, 젠티타빈 단독투여군에서는 3명의 환자가 심부정맥 혈전증을 경험하였습니다(1.2%). 심부정맥 혈전증을 포함한 3 또는 4등급 혈전성 이상반응의 전체 발생률은 두 군에서 유사하였습니다. 이 약과 젠티타빈 병용군 11% 및 젠티타빈 단독군 9%.

③ 4 또는 4등급 혈액학적 실험적치 이상의 경우 이 약과 젠티타빈 병용한 환자에서 젠티타빈 단독투여군에 어떤 차이도 없었습니다.

④ 이 약과 젠티타빈 병용한 연구에서 5% 미만으로 발생한 중증 이상반응(NCI CTC 3등급 이상)으로는 설신, 부종, 장폐색, 폐렴, 혈소판감소증, 폐렴, 미세혈관병성 용혈성 빈혈을 포함한 용혈성 빈혈, 심근경색/허혈, 뇌졸중 및 신부전 등이 있었습니다.

⑤ 폐암양 환자에 이 약과 젠티타빈 병용투여한 환자 간 기능 이상(ALT, AST 및 빌리루빈치 상승)이 관찰되었습니다. 4. 예는 발생한 가장 중증 NCI-CTC등급 2등급 이상이 나타나 있습니다. 만약 간기능의 변화가 중증이라면 이 약의 용량감소 또는 투여 중단을 고려하여야 합니다.

표 4. 폐암양환자에서 간기능 이상(가장 중증 NCI-CTC등급) : 100mg 용량 코호트

NCI-CTC등급	이 약+젠티타빈 1,000mg/m ² IV N=259(%)			위약+젠티타빈 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) 비소세포폐암 및 폐암양 임상시험에서 보고된 기타 이상반응
① 위장관계 장애: 이 약 투여한 환자에서 위장관계 전염이 드물게 보고되었으며(1% 미만), 일부는 치명적이었습니다. 비소세포폐암 및 폐암양 임상시험에서 위장관계 출혈이 드물게 보고되었으며(일부 치명적인 포함) 일부는 병용 투여한 파립 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)와 연관이 있었습니다. 이들 이상반응은 주로 소아 폐렴성 출혈(위염, 위십이지장궤양), 토혈, 혈변배설, 가능한 대장염에 의한 출혈성 및 출혈로 보고되었습니다.
② 안구 이상: 이 약을 복용한 환자에서 각막 궤양 또는 천공이 매우 드물게 보고되었으며, 각막염 및 결막염이 흔하게 발생하였습니다. 속눈썹의 감염, 파열을 포함한 또는 파열을 포함하는 속눈썹의 비정상적인 발육이 NCI-CTC 3등급의 이상반응 및 결막염에 드물게 보고되었습니다.
③ 간장 이상: 간부전이 보고되었습니다. 또한 간기능 검사치의 이상(ALT, AST, 빌리루빈치 상승)이 이 약을 투여한 환자에서 흔하게 관찰되었습니다. 임상시험 P3에서 많은 환자가 발생하였습니다. 이 강도는 주로 경미하거나 중증이었으며 일시적이거나 간헐적이거나 연관된 것이었습니다. 악화인자로는 기존 간질환이나 병용 한 독성 약물이 있었습니다.
④ 신장 이상: 저칼륨혈증을 동반하거나 동반하지 않은 급성 신부전(치명적인 경우 포함)이 보고되었습니다.
⑤ 호흡기 장애: 비소세포폐암 및 기타 진행성 고정종양으로 이 약을 투여한 환자에서 중대한 간질성 폐질환 유사증상(치명적인 것도 포함)이 흔하지 않았으며, 또한 비출혈이 비소세포폐암 및 폐암양 임상시험 모두에서 흔하게 보고되었습니다. NCI-CTC 3등급 비출혈도 보고되었습니다.
⑥ 피부 및 피하조직 장애: 이 약을 투여 받은 환자에서 발진이 매우 흔하게 보고되었으며, 대개 경미하거나 중증도의 홍반성 및 구진성 발진으로 나타났습니다. 약물에 노출된 환자에서 발생하거나 스테로이드 사용에 노출되는 환자들에게는 사마귀성 의복 및/또는 자외선 차단제(마미알 포함) 사용이 권장됩니다. 관련된 증상으로는 가려움증, 압통 및 작열감 등이 있습니다. 여드름, 여드름양 발진, 모낭염, 모낭염이 관찰되었습니다. 이 중 대부분은 중대한 것이었고 중증 또는 중증도 중대한 것이었습니다. 대부분 중대한 것이었습니다. 피부 증상(skin fissures)가 흔히 보고되었으며, 다수는 발진 및 피부건조와 연관되었습니다. 드물게 색소과다침과 같은 경미한 피부 반응이 보고되었습니다. (모 이아). 매우 드물게 스티븐스-존슨 증후군/독성 표피 괴사증 등을 일으키는 수포성 및 박탈성 피부 장애가 있었으며, 일부는 치명적이었습니다. 임상시험에서 보고된 기타 포함 및 조직의 변화는 대부분 중대하지 않았습니다. 매우 중증부종, 탈모증은 흔하게 보고되었으며, 다모증, 속눈썹/눈썹 변화와 손발톱 부러짐 및 혼돈거림의 보고는 흔하지 않았습니다.

4) 대변, 남근 및 월경 환자 65세 이하 환자간에 안전성은 유의한 차이도 없었습니다. 이 약의 안전성은 백인과 동양인간에 유사하게 나타났습니다.

5) 국내 시험 후 조사결과
① 비소세포폐암
국내에서 재조사를 위하여 6년 동안 3,369명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 60.20%(2,028/3,369명)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계에 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 53.34%(1,797/3,369명)로 발생하여 33.75%로 가장 많았고, 그 다음으로 가려움증 9.85%, 구역 9.68%, 가려움증 5.39%, 구토 3.75%, 변비 3.75%, 여드름 3.49%, 피로 2.69%, 호중구감소증 2.22%, 식욕부진 2.11%, 복통 1.99%, 점막염, 전신쇠약 각각 1.76%, 소화불량 1.64%, 혈소판감소증 1.64%, 설사 1.52%, 변비 1.29% 등의 순으로 나타났습니다. 또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.06%(238/3,369명)로 발생하여 1.84%, 폐렴 1.48%, 호흡곤란 1.37%, 호중구감소증 0.33%, 전신쇠약 0.30%, 식욕부진, 객혈 각각 0.27%, 설사 0.24%, 탈모 0.23%, 위장장애, 폐색전증 각각 0.15%등의 순으로 나타났습니다. 예상하지 못한 유해사례의 발현율과 인과관계와 상관없이 20.96%(706/3,369명)로 전신쇠약 2.05%, 점막염 1.90%, 병의 악화 1.54%, 각열 1.34%, 통증 1.22%, 가래 1.10% 등의 순으로 보고되었습니다.

② 폐암양
국내에서 재조사를 위하여 5년 동안 854명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 58.67%(501/854명)로 보고되었습니다. 이 중 이 약과 인과관계에 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 52.81%(451/854명)로 발진이 34.94%로 가장 많았고, 그 다음으로 설사 11.24%, 식욕부진 8.78%, 구역 7.38%, 가려움증 5.39%, 구토 3.75%, 변비 3.75%, 여드름 3.49%, 피로 2.69%, 호중구감소증 2.22%, 식욕부진 2.11%, 복통 1.99%, 점막염, 전신쇠약 각각 1.76%, 소화불량 1.64%, 혈소판감소증 1.64%, 설사 1.52%, 변비 1.29% 등의 순으로 나타났습니다. 또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.06%(238/3,369명)로 발생하여 1.84%, 폐렴 1.48%, 호흡곤란 1.37%, 호중구감소증 0.33%, 전신쇠약 0.30%, 식욕부진, 객혈 각각 0.27%, 설사 0.24%, 탈모 0.23%, 위장장애, 폐색전증 각각 0.15%등의 순으로 나타났습니다. 예상하지 못한 유해사례의 발현율과 인과관계와 상관없이 20.96%(706/3,369명)로 전신쇠약 2.05%, 점막염 1.90%, 병의 악화 1.54%, 각열 1.34%, 통증 1.22%, 가래 1.10% 등의 순으로 보고되었습니다.

6) 일반적 주의
① 안전성 주위
1) 간독성 및 간장애 환자: 이 약을 투여한 환자에서 간독성/아미나제의 무증상성 증가가 관찰되었습니다. 특히 기저 간장애가 있는 환자에서 간부전 및 간종양증후군(치명적인 경우 포함)이 보고되었습니다. 따라서, 주기적인 모니터링(트랜스아미나제, 빌리루빈 및 alkaline phosphatase)을 고려하여야 합니다. 만약 이 약을 투여한 환자에서 간독성/아미나제의 무증상성 증가가 관찰되면, 이 약 투여를 중단하거나 휴약하여야 합니다. 만약 약제 및 생성수치에서 빌리루빈이 3×ULN 초과 또는 트랜스아미나제가 5×ULN 초과라면 이 약 투여를 중단하거나 휴약하여야 합니다. 치료에 실패한 시험에서 빌리루빈은 주로 간에서 제거되는 것으로 나타났습니다. 따라서 간장애 환자에 투여시 젠티타빈 노출이 가해질 수 있으므로, 이러한 환자에서는 주의하여 투여해야 합니다(일반, 약용, 1. 경고 6) 항 및 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 항 참조).
2) INR(International Normalized Ratio) 상승 및 출혈이 약을 투여한 환자에서 보고되었으며(치명적인 경우 포함). 이 약 일부는 병용투여한 파립 또는 쿠마린-유도체 항응고제와 관련이 있었습니다. 파립 또는 기타 쿠마린-유도체 항응고제를 복용중인 환자에서 대해서는 프로트롬빈시간 또는 INR 변화에 대해 규칙적으로 모니터링해야 합니다.
3) 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자에 1차 요법으로 투여한 2개의 다기관, 위약대조, 무작위 3상 임상시험에서 백색구 적혈구를 기본으로 하는 화학요법(카보플라틴+파클리탁셀 또는 젠티타빈+시스플라틴)과 이 약의 병용요법은 임상적 이점이 있는 것으로 나타났으며 이러한 용량은 권장되지 않습니다.
4) 환자를 위한 정보
① 만약 다음 경우 또는 증상이 발생한다면, 환자는 즉시 의사에게 알려야 합니다.
- 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 합니다.
5) EGFR 변이상태의 평가: 환자의 EGFR 변이 상태를 평가서, 유양성 또는 위양성 판정을 피하기 위하여 잘 검증되고 확고한 방법을 선택하는 것이 중요합니다.

6) 상호작용
상호작용 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 병용투여시 이 약의 AUC가 2/3 정도 증가되었습니다. 따라서 케토코나졸, 아타리나비어, 클레라스토마신, 자롱주스 등과 같은 기타 강력한 CYP3A4 저해제와 함께 이 약을 복용할 경우 주의가 필요하며, 젠티타빈 병용 투여를 고려하여야 합니다. 만약 이 약 투여를 중단한다면, 리라피핀 또는 기타 유도제의 중단 시에는 이 약의 용량을 감소시켜야 합니다. 기타 CYP3A4 유도제로는 리라피핀, 리라피핀, 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈 및 St. John's Wort 등이 있습니다(용법-용량 참조).
3) 이 약과 젠티타빈 병용투여에 의한 영향을 미치지 않았으며 젠티타빈 및 이 약의 약물동태에 의한 영향을 미치지 않았습니다.
4) 흡연은 이 약의 노출을 50~60% 정도 감소시킬 수 있습니다. 따라서 이 약 복용 중에는 금연을 권고하여야 합니다. CYP3A4 유도제인 디아졸람 및 에스테로마이신과 함께 매우 전에 이 약 투여시 디아졸람 및 에스테로마이신의 클리어런스는 현저히 감소되었습니다. 따라서 다른 CYP3A4 기질의 클리어런스에 대해서도 유의한 영향을 없을 것 같습니다. 디아졸람 경우 투여시 생체이용률은 최대 24%까지 감소되는 것으로 나타났으나 이는 CYP3A4의 활성에 대한 영향과는 관련이 없었습니다.

6) 혈도내 pH 감소는 pH에 의존적입니다. 즉 pH가 증가함에 따라 혈도내 pH는 감소되었습니다. 따라서 상부 위장관의 pH를 변화시키는 약물은 엘로티닙의 용해도에 영향을 미칠 수 있으며 인체의 생체이용률에 변화시킬 수 있습니다. 이 약과 프로토나졸(제제(Proton Pump Inhibitor)인 오메프라졸의 동시 투여시 엘로티닙 노출(AUC)이 C_{max}가 각각 46% 및 61% 정도 감소되었습니다. T_{max} 및 반감기는 변하지 않았습니다. H₂ 수용체 길항제인 라니티딘 300mg과 이 약 병용 투여에도 엘로티닙 노출(AUC)이 C_{max}가 각각 33% 및 54% 정도 감소되었습니다. 따라서 가능한 위산 생성을 감소시키는 약물과 이 약 병용 투여는 피하여야 합니다. 이 약과 병용 투여시 이 약의 용량을 증가시키는 것으로 약물 노출 감소를 보충할 수는 없습니다. 그러나, 이 약을 투여한 환자에서 150mg(1일 2회 투여) 투여 2시간이나 투여 8시간이나 10시간 후에 이 약을 휴약하여 필요할 경우, 시간차를 두고 투여하여야 합니다. C_{max}는 각각 15% 및 17% 정도만 감소되었습니다. 만약 환자에 라니티딘과 같은 H₂ 수용체 길항제와 병용투여가 필요할 경우, 시간차를 두고 투여하여야 합니다. 적어도 H₂-수용체 길항제 투여 전 2시간이나 투여 후 10시간 후에 이 약을 복용하여야 합니다.