

레피사정

게피티니브 250mg

전문의약품

분류번호 : 421 항악성종양제

【원료약품 및 그 분량】 1정 중 게피티니브(활량).....250mg	
항기체(활량/유효성분)·유당수(활량(소·유유).....	
【성상】 갈색의 원형 필름코팅형 【효능·효과】 - EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포암(의 1차 치료 - 기존의 화학요법에 실패한 비소세포암(수술 불가능 또는 재발한 경우)	
【용법·용량】 - 성인(일) 1정을 경구투여한다. - 복용 방법 - 이 약은 매일 거의 같은 시간에 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다. - 이 약은 물과 함께 전체를 삼키거나, 전체 정제를 삼킬 수 없는 경우에는 물(비탄산수)에 분산시켜 투여할 수 있다. 다른 음료는 사용하지 않도록 한다. 정제를 부수지 않고 착수 빈법에 넣고, 정제가 분산될 때까지최대 20분) 때때로 저어준 후, 분산이 완료되면 즉시 마시도록 한다. 캡슐 풀 방법으로 항구가 마신다. 분산액은 바-유강관 또는 위루관(gastrostomy tube)을 통해서도 투여할 수 있다.	
【사용상의 주의사항】 경고 - 이 약으로 치료를 시작하기 전, 환자에게 이 약의 유효성과 안전성, 호출곤란 등 이상반응의 초기증상, 간질성 폐질환 및 사망 등의 치명적인 증례, 비소세포암의 치료법, 대체 치료의 존재 여부 및 대체 치료의 이익/위험 등에 대해 충분히 설명한 후 투여한다. - 간질성 폐질환(LD) 간질성 폐질환이 이 약을 투여 받은 환자의 13%에서 관찰되었으며, 이 약 투여 초기에 발생하는 경우가 많고, 일부는 치명적이었다. 따라서 이 약 투여시, 환자에게 이 약의 이상반응에 대해 충분히 설명을 하고, 임상 증상(숨쉬, 호출곤란, 기침 및 발열 등)에 대해 주의하여 관찰한다. 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 이러한 증상이 대해 신속히 조치한다. 만약 LD가 확인되는 경우, 이 약 투여를 중단하고 적절한 치료를 실시하여야 한다. (이상반응 2) 항 제 5, 일반적 주의(4 항 참조). - 이 약으로 치료 중에 급성폐렴이나 간질성 폐렴이 발생한 후 특별한 배양양성, 간질성 폐렴, 진폐증, 방사선유도성 폐렴 또는 악성유도성 폐렴이 동반될 경우 이는 환자의 사망을 초래하는 중요한 위험因子 이므로 이 약으로 치료를 시작하기 전에 환자에게 이를 설명이 있는지 주의하게 삼키고 이를 설명이 없는 경우는 이 약을 초기투여 할 때는 각별히 주의한다. (3. 신중투여 1) 항 참조). - 급성폐렴 또는 간질성 폐렴을 겪고 있는 환자에게 간질성폐와 무관하게 치명적인 증례가 보고되었다. 특히 간질성폐가 더 악화된 환자일수록 급성폐렴에와 간질성폐렴의 발생률과 사망률이 높아지므로 이 약으로 치료를 하는 동안은 환자의 간질성폐를 주의하게 관찰한다.(3. 신중투여 2) 항 참조). - 이 약은 항암요법에 충분한 quantity 있는 의사가 사용함과 아울러 투여시 건강상태에 충분히 대처할 수 있는 의료기관에서 투여한다.	

2. 다음 환자에게 투여하지 말 것. - 이 약 성분에 과민증의 병력이 있는 환자 - 수유부 - 이 약은 유당을 함유하고 있으므로 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(app lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.	
3. 간질성 폐질환의 발생 위험인자를 가지고 있는 환자 - 간질성 폐질환의 발생 위험인자를 가지고 있는 환자나 급성폐렴에, 특발성 폐염증, 간질성폐렴, 진폐증, 방사선유도성 폐렴, 악성유도성 폐렴, 폐렴 또는 기타를 질환의 병력이 있는 환자(간질성 폐렴)이 악화되고 치명적인 증례가 보고되고 있으므로 치료로 인한 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.) - 간질성폐가 좋지 못한 환자(환자의 건강상태가 악화되면 급성폐렴에와 간질성폐렴의 발생률과 사망률이 높아질 수 있다.)	
3. 간질에 환자 - 이 약 투여 중 21일 간상(AST, ALT, 빌리루빈 등의 증가 포함)이 관찰되었으며 간질이 악화지 않게 나타났다면, 이상반응 없고 또한 또한 겹쳐서 치명적인 결과를 초래한 간부전이 보고되었다. 따라서 치료기간 중 제 1~2개월에는 환자의 상태에 대해 적절한 주기(보통 21일) 검사에 관찰된다. 이 약은 종종-중증증의 간기능 변화가 있는 환자에서 주의하여 투여해야 한다. 간기능의 변화가 중증인 경우, 투약 중단을 고려해야 한다. - 이 약은 주로 간에서 제거되므로, 간장애 환자에서 이 약의 노출이 증가할 수 있다. 간장애에 의한 중증증-중증의 간장애(Child Pugh B or C) 환자에서 이 약의 혈장 중 농도가 증가하였다. 이 환자에서는 이상반응에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다. 간장애에 의해 AST, 알칼리인산분해효소 또는 빌리루빈이 상승된 환자에서는 이 약의 혈중 농도가 증가하지 않았다. - 중증 신장애 환자: 크레아티닌 클리어런스가 20ml/min 이하인 환자에 대한 제한 사항은 충분히 많으므로, 이런 환자들에게는 주의하여 투여해야 한다.	

4. 이상반응 32일 무투여 3일 임상시험(환자) 이 약 치료 환자 2,462명에서, 환자의 20% 이상에서 사망한 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 심사 및 피부 반응(발진, 어드름, 피부 건조 및/또는 소양증)이었다. 약물이상반응은 보통 치료 첫 1개월 내에 발생하며 일반적으로 가역적이다. 환자의 약 10%에서 중증의 약물이상반응(CTC 등급 3 또는 4)이 나타났다. 환자의 약 3%가 약물이상반응으로 인하여 투약을 중단하였다. 간질성 폐질환(LD)은 환자의 약 13%에서 발생하였으며, 종종 중증(CTC 등급 3)이었다. 치명적인 사례도 보고되었다. 1에 제시된 안전성 프로파일은 이 약의 임상 개발 프로그램 및 시판후 경험에 근거한다. - 이상반응 발생 빈도: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 to <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 to <1/100), 드물게 (≥1/10,000 to <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 미지한재 자료로 추정할 수 없음)	
--	--

기관계	발생빈도	이상반응
대사 및 영양	매우 흔하게	식욕부진, 권중 또는 중증증(CTC 등급 1 또는 2)
인과	흔하게	결막염, 안건염, 및 안구건조*, 주로 권중 (CTC 등급 1)
	흔하지 않게	각막염(0.12%), 각막 미란, 기억적이며 때때로 비정상적 속눈썹 성장과 관련됨
혈관계	흔하게	비출혈 및 혈소 응혈
호흡기·흉부 및 중증증	흔하게	간질성 폐질환(13%), 종종 중증(CTC 등급 3-4). 치명적 사례가 보고된 바 있음
소화기계	매우 흔하게	설사, 주로 권중 또는 중증증(CTC 등급 1 또는 2) 구토, 주로 권중 또는 중증증(CTC 등급 1 또는 2) 구역, 주로 중증(CTC 등급 1) 구내염, 대부분 권중(CTC 등급 1) 탈수(설사, 구역, 구토 또는 식욕부진에 의한 2차적 증상) 구강건조*, 대부분 권중(CTC 등급 1).
간장도계	흔하지 않게	혈장염, 위양성 간염
	매우 흔하게	ALT 증가, 주로 권중에서 중증증
	흔하게	AST 증가, 주로 권중에서 중증증
	흔하지 않게	총 빌리루빈 증가, 주로 권중에서 중증증
피부 및 피하조직	매우 흔하게	간염*** 피부 반응, 주로 권중 또는 중증증(CTC 등급 1 또는 2). 농포성 발진, 어드름, 때때로 흉반을 기저로 피부 균열을 포함한 피부 건조와 소양증 손발톱 이상 탈모 혈관부종 및 두드러기를 포함한 알레르기 반응**
	흔하게	물집, 등을 포함한 독성 표피 괴사, 스티븐스존슨증후군 및 다형성 홍반, 피부 혈관염****
신장 및 비뇨기계	흔하게	혈중 크레아티닌의 무증상성 증가
	흔하지 않게	단백뇨, 발광염
	흔하지 않게	출혈성 방광염****
전신	매우 흔하게	무력증, 대부분 권중 (CTC 등급 1)
	흔하게	발열

비정상적 살혈설 수치와 관련된 이상반응의 빈도는 관련된 실험실적 파라미터들에 대해 기저치에서 CTC 등급 2 이상 변화된 환자들에 근거한다.

* 이 약에서 보이는 다른 건조 증상(주로 피부 반응들)과 관련하여 나타날 수 있다.
** 32일의 무투여 3일 임상시험에서 보고된 알레르기 반응의 이상반응은 총 발생률이 1.5%(3/201)이다. 3명중 14명은 해당 이상반응보고서에 알레르기 병인이 없거나 다른 약물의 투여에 의한 알레르기 반응으로 빈도에서 제외되었다.
*** 몇몇 다른 치명적 위험성 결과에 초래한 간장염 증례를 포함한다.
**** 3상 임상 시험에서 이러한 반응의 보고가 없었으므로 피부 혈관염의 빈도를 판단하기는 불가능하였다. 따라서 European Commission Guidancce(2009년 9월에 근거하여 빈도를 판단하였으며) 단독 요법 연구에서 이 32일이 보고된 것으로 추정된다.
***** 3상 임상 시험에서 이러한 반응의 보고가 없었으므로 출혈성 방광염의 빈도를 판단하기는 불가능하였다. 따라서 일본 PMS의 시판후 조사 경험에 근거하여 빈도가 판단되었다.

2) 간질성 폐질환(LD)
1) 이전에 폐결-기호 화학요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포암 환자를 대상으로 하는 무작위 3상 임상시험(1,462명에서), LD-형대 사례의 발생률은 게피티니브군에서 1.4%(107명), 도세팩셀군에서 1.7%(162명)이었다. 12일의 LD-형태 사례는 치명적이었으며, 이 약 투여기간에서 발생하였다.
2) 이전에 1~2중증의 항암요법을 받았고 가장 최근의 요법에 불응성(기타 내약성이 없는 진행성 비소세포암 환자에게 이 약과 best supportive care(BSC)) 병합요법을 위한과 BSC 병합요법에 비교한 무작위 3상 이중 맹검 임상시험(1,692명에서 전체 환자군에 대한 LD-형태 사례의 발생률은 유사하였으며, 두 치료군에서 모두 약 1%였다. 보고된 LD-형태 사례의 대부분은 아시아인 환자에서 보고되었으며, 이 약 및 약물을 투여받은 아시아인 환자에서 LD 발생률은 각각 3% 및 4%였다. 12일의 LD-형태 사례는 치명적이었으며, 위약 투여군에서 발생하였다.
3) 기존의 가용한 문헌에서 얻어지거나 또는 비출혈성(자이)인, 선암 조직의 아시아인 진행성 비소세포암환자 1,27명에서 1차 치료 이 약과 카보플라틴/파클리탁셀을 비교한 3상 3군 임상시험에서, LD-형태 사례의 발생률은 이 약 치료군에서 2.6%, 카보플라틴 /파클리탁셀 치료군에서 1.4%였다.
4) 일본의 시판후조사(3,360명에서 LD-형태 사례의 보고율은 이 약 투여 환자에서 5.6%였다. 치명적 결과로 이어진 LD-형태 사례의 비율은 38.6%였다.
5) 일본의 재사용을 위하여 6년 동안 3,07명의 환자를 대상으로 실시한 2차와 3차암환자 임상시험의 발현증례들은 인과관계와 상관없이 32.2%(1074명/3,360명), 총 1,444건으로 나타났다. 이 약과의 인과관계가 있는 것으로 조사된 이상반응을 기관계별로 구분한 다음과 같다.
- 피부 : 발진, 가려움, 손발톱 질환, 어드름, 피부 건조, 노반형, 색소침착성상, 두드러기, 피부진전물, 피부박리
- 소화기계 : 설사, 식욕부진, 오심, 구토, 구내염, 변비, 복통, 소화불량, 입안개열, 복부불쾌, 연하곤란, 가슴쓰림, 위양성제, 점막염, 명치 불편, 위염(미란)
- 호흡기계 : 호흡곤란, 폐렴, 기침, 간질성 폐질환, 기관염, 기두염, 삼기도 감염, 기침, 흉막 삼출
- 전신 : 무력증, 통증, 발열, 쇠약, 피로, 실신, 인플루엔자(사상충후군
- 간 및 담도계 : 21(농아염, AST증가, ALT증가, 간염, 간독성
- 순환기 신장계 : 감기(이상, 두통, 어지러움, 신장병증, 증전, 인자장애
- 골근계 : 허리통증, 관절염
- 혈관 : 객혈, 잇몸 출혈, 정맥혈, 뇌경색
- 대사 및 영양 : 알조 부종, 전신 부종
- 정신신경계 : 불면증
- 비뇨기계 : 고혈압
- 혈액계 : 빈혈, 호중성구감소
- 기타 : 가슴통증, 대상포진, 결막염, 시력장애, 구강건조, 귀울음
중대한 유해사례는 폐렴 (0.8%(27명), 호출곤란 (0.83%(25명), 간질성 폐질환 0.43%(13명), 호흡기기능상실, 병의 악화, 객혈(각 0.23%(7명), 무력증 0.20%(6명), 설사 0.17%(5명), 기침, 발열, 권중(각 0.10%(3명)씩 보고되었으며, 이 중 간질성 폐질환 0.36%(11명), 폐렴 0.30%(9명), 설사 0.19%(4명), 호출곤란 0.19%(4명), 호흡기 기능 상실 0.21%(7명) 및 객혈 0.10%(3명)만 보고되었다. 가장 흔한 부작용은 권중(1.5%(47명/3,017명, 35%)이었다. 주 유해사례는 호출곤란(1.59%(48명), 기침 1.29%(39명), 기침 0.73%(22명), 두통, 객혈 각 0.53%(16명), 가래증(0.36%(11명), 변비 0.30%(9명), 통증, 가슴통증, 허리통증 0.27%(8명) 등이었으며, 이 중 폐렴(0.50%(15명), 호출곤란 0.40%(12명), 복통, 기침 각 0.27%(8명), 변비 0.23%(7명), 두통, 피로, 객혈 각 0.17%(5명) 등은 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응으로 조사되었다.

5. 일반적 주의

1) 이 약을 치료제로 선택하는 경우, 환자가 이 약의 투여로 이익(생존기간 연장, 증상 호전, 종양 축소)을 얻을 가능성이 있는 환자군인가의 여부를 우선 고려하여야 한다. 현재까지 알려진 것으로 이러한 환자군에는 선암, 여성환자, 비출혈성, 아시아인, EGFR 유전자 돌연변이가 있는 환자군이 포함된다. 이 약의 임상시험에 참가한 환자군에 제외하고 임상시험에서 포함되지 않은 환자군에 대한 이 약의 투여는 안전성이 평가되지 않았으므로 피해야 한다. 이 약의 처방시에는 이 약의 사용과 관련된 최신 정보를 참조하도록 한다.
2) 다음 항응응제나 방사선 요법과의 병용시 유효성과 안전성이 확인되지 않았으므로 단독으로 사용하여야 한다.
3) 이 약의 치료효과는 투여 시작 후 초21일째서 종종 나타난다. 치료 시작 1한 후 폐암과 관련된 주관적인 증상(가슴이나 종양 축소)가 없다면 환자의 전신상태, 선포도, 간질성 폐질환에 대한 위험요소 중재 유무 등을 전반적으로 평가한 후 치료 여하 여부를 신중하게 결정해야 한다.
4) 급성폐렴, 간질성 폐렴 등의 중대한 이상반응이 일어나 치명적 결과에 이르는 경우가 있으므로 이 약 투여시 임상증상(숨쉬, 호출곤란, 기침 및 발열 등의 유무)를 충분히 관찰하고 정기적으로 흉부 X선 검사, 필요시 흉부 CT 검사, 동맥혈가스분압(PaO2), 폐기체(활량/유효성분)·pO2, 폐기체(활량/유효성분)·pO2, 폐기체(활량/유효성분)·pO2)를 감시해 본다. 3차 및 4차 급성폐증에, 간질성 폐렴 등이 의심되는 경우에는 즉시 이 약 투여를 중지하고 스테로이드 치료 등의 적절한 처치를 실시한다. 치료 및 대퇴와의 비교가 차별가능한 증례에 대해서도 이 약 투여 전에 이러한 감시들을 수행하는 것이 권장된다.
5) 설사 또는 피부 이상 반응으로 인해 내약성이 좋지 않은 환자들은 일단 투여를 중지하거나 14일가까이하고, 그 후에 이 약 250mg을 재투여한다. 투여 중지 후에도 이상 반응이 개선되지 않는 환자의 경우, 이 약을 중단하기 전에 치료를 고려하도록 한다.
6)는 통증, 비정상적 속눈썹 성장과 같은 연구 이상)이 발생한 경우, 이 약 투여를 중지하고 적절하게 관리해야 한다. 연구 증상이 해소된 후, 이 약 250mg 재투여에 대하여 결정을 내려야 한다.
7) 유산과 임신 중의 나사나 신체가 증가된 경우 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있으므로 효능이 떨어질 수 있다.
8) 임상 연구시 무력증이 보고된 바 있으므로 임신 또는 가임주기에 유익을 볼 수 없다.
9) 비정상 연구 결과, QT 간격을 연장시킬 우려가 있으므로 필요한 환자의 경우 ECG를 시행해야 한다.
10) 이 약은 수술 후 보조요법에 대해서는 안전성이 안전성이 확립되지 않았다.
11) CYP2D6 poor metaboliser 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 이러한 환자들은 이상반응에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.
12) EGFR 변이 상태의 평가: 현재까지 EGFR 변이 상태를 평가시, 유전형 또는 유전형 분석을 평가기 위하여 잘 검증되고 확립된 방법을 선택하는 것이 중요하다.
13) 이 약 또는 화학요법을 투여 받은 비소세포암 환자(32명에서) 간질성 폐질환에 대한 위험 인자를 결정하기 위한 일본의 약물학적 연구에서, 12 주간 추적관찰하여 LD 발현이 약 또는 화학요법 투약 여부에 무관하게)의 위험 인자를 다음과 같이 확인하였다: 흡연, 활동도지해(PS ≥ 2), CT 검사 결과 폐 크기 감소(≤ 50%), 최근 진단된 비소세포암(6개월), LD 병력, 고령(65세 이상), 심장질환 병력, 12주간 추적관찰 후, 환자 복수의 불응성에 대해 보정하지 않은 LD의 발생률은 게피티니브군에서 4.0%, 화학요법군에서 2.1%였다. 보정된 화학요법 대비 게피티니브의 간질성 폐질환의 상대적 위험도는 2.33(1.024-5.40), 게피티니브군에서 LD 위험의 증가가 투여 첫 4주간 한하지 나타났다(비교한 OR 3.8, 95% CI 1.9-7.7). 이후 상대적 위험은 낮았다(보정된 OR 2.5, 95% CI 1.1-5.8). 이 약은 화학요법에서 LD가 발현한 환자들 중 사망의 위험은 다음 위험 인자가 있는 환자에서 높았다: 흡연, CT 검사 결과 폐 크기 감소(≤ 50%), LD 병력, 고령(65세 이상), 관용(미란, 흉막 유착 ≤ 50%).
14) 비종기 신장기공증으로 새로이 진단된 또는 불완전 절제된 전립선 양성 신장결석이 있는 소아 환자에서 이 약과 방사선의 사용에 대해 연구한 1/2상 임상시험에서, 등록된 45명의 환자로부터 42건(치명적 사례 1건)의 OS 출혈이 보고되었다. 이 약만을 투여한 임상시험에서 뇌실막세종증이 있는 소아에서 추가적 OS 출혈이 보고되었다. 이 약을 투여 받은 비소세포암환 환자에게 뇌출혈의 위험 증가는 확립되지 않았다.
15) 이 약의 임상시험에서 뇌출혈 증상이 보고되었다. 이 약과의 상관성이는 확립되지 않았다.
16) 다음의 증상이 발생한다면, 환자는 즉시 의사에게 알려야 한다.
- 인과계 증상
- 간접적으로 탈수를 유발할 수 있는 중증 또는 지속적인 설사, 구역, 구토 및 식욕부진
- 순혈 또는 기침 등의 폐출상 발생 또는 악화
- 이 증상들은 임상적으로 적절히 관리되어야 한다. 급성 증은 악화되는 각각의와 유사한 증상 증후(눈꺼풀, 눈물흘림, 광민, 사야흐림, 안구통증 및/또는 출혈)을 갖고 있는 환자들은 신속히 인과와의 상의 해야만 한다. 해당성 각각의의 진단이 확인된다면, 이 약의 치료는 중단되어야 한다. 증상이 계속되면 중단이나 치료를 재개할지 의사에게 문의하여 결정해야 한다.
17) 이 약 복용을 받은 경우, 성약에는 즉시 복용하도록 한다. 다음 복용 시간이 12시간 이하로 남아 있는 경우는, 환자가 받은 용량을 복용하지 않도록 한다. 환자가 받은 용량을 완화하기 위해 두 배(최대 2배) 용량으로 복용하지 않도록 한다.

6. 상호작용

1) 이 약은 주로 CYP3A4에 의해 대사된다. 따라서 이 약을 CYP3A4의 활성에 영향을 미치는 약제와의 병용투여시 주의를 요한다.
2) 생체외 실험 결과, 이 약은 P-glycoprotein(P-gp)의 기질이다. 현재 자료로는 이러한 생체외 실험 결과에 임상적 유의성은 없다.
3) CYP3A4 억제제(에리트로마이신, 케토코나졸, 보소코나졸, 테트라히졸 등)이중 케토코나졸, 테트라히졸 등 케토코나졸, 에리스로마이신, 테라스로마이신 등 마크로라이드 항생제, 리토비라미, 인디나비르 등 단백분해효소억제제, 딜티아제 및 베라파밀 등, 작용 속효와의 병용 투여에 의해 게피티니브의 혈중 농도가 증가되거나 감소될 수 있다. CYP3A4 억제제와 중첩되는 5 이상으로 높은 용량의 비노비르를 병용투여시 이 약의 혈중농도가 더 많이 증가될 수 있다. 에티로과(강력한 CYP3A4 억제제)를 병용 투여한 건강한 자원에서 이 약의 평균 AUC가 약 87% 증가되었다. 강력한 CYP3A4 억제제(아미달) 병용 투여시, 이상반응에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.
4) 이 약을 CYP3A4 유도제(테르핀, 카바마제핀, 리파라핀, 비버리루테인 및 소. John's Wort(hypericum perforum)) 등과 병용투여시 게피티니브의 혈중 농도가 감소되어 이 약의 효과가 감소할 수 있다. 따라서 이 약은 CYP3A4 유도제와 병용하지 않도록 한다. 건강한 자원에서 리파라핀(강력한 CYP3A4 유도제)과 병용 투여시 이 약의 평균 AUC가 83% 감소하였다.
5) CYP2D6 억제제와의 병용 투여에 대한 자료는 없으나, 이 효소의 강력한 억제제인 CYP2D6 selective metaboliser 환자에서 이 약의 혈장 중 농도를 약 2배까지 증가시킬 수 있다. 강력한 CYP2D6 억제제와 병용투여를 시작하는 경우, 이상반응에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.
6) 생체외 실험 결과, 이 약은 CYP2D6을 저해할 가능성이 있음이 확인되었다. 임상시험에서, 이 약을 메토프롤롤(CYP2D6 기질)과 병용 투여시 메토프롤롤의 노출을 36% 증가시켰다. 이러한 증가는 치료자가 좁은 CYP2D6 기질에 유익할 수 있다. 이 약과 CYP2D6 기질의 병용투여시, 특히 치료자가 좁은 약물에 대하여 CYP2D6 기질의 용량 조절이 고려되어야 한다.
7) 프로브 필로 저해제(오메프라졸 등) 및 H2 차단제(레니틴 등)와 병용시 이 약의 용해성이 pH에 의존적으로 워나 pH를 지속적으로 상승시킬 경우 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있다. 고품량의 단가작용 저산제를 이 약 투여 시간과 근접하게 정기적으로 복용시 유익한 영향이 있을 수 있다. 건강한 자원에서 이 약과 레니틴을 5 이상으로 높은 용량의 비노비르를 병용투여시 이 약의 평균 AUC가 47%만큼 감소되었다.
8) 에리트로과 병용 투여시 N/A 증가 및 순혈 보고가 있었지만(1만 병용) 이 약을 에리트로과 병용 투여시 프로브필로 시간이나 비노비르를 투여하여 유익이 나타날 수 있다.
9) 이 약과 비노비르를 병용 투여한 2상 임상시험에서, 이 약은 비노비르의 호중구감소 영향을 약화시킬 수 있는 것으로 나타났다. 이 약과 비노비르 병용 투여와 관련된 중증의 호중구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증 현상이 일에서 보고되었다.
10) 생체외에서 이 약은 모반 단백 BCRF를 저해한다. 그 임상적 유의성은 확인되지 않았다.
11) 이 약을 복용하는 환자들에게서 위양성 전진이 보고되었다. 대부분의 경우에서 연한 증가, 스테로이드 혹은 NSAID의 병용 투여, 위양성 폐양의 과거력, 흡연 혹은 전신 부위의 종양의 전이를 포함한 기타 알려진 위험인자와 관련되어 있다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

1) 일부 또는 임신이 의심되는 여성의 경우 이 약 투여로 인한 이익이 위험성을 상회할 경우에만 사용되어야 한다. 이 경우, 이 약 투여를 시작하기 전 현재까지 충분히 위험성에 대해 설명해야 한다. (문부 또는 수유부에 이 약을 투여한 임상 경험은 없다. 동물실험 결과, 태아 재증 감소토카에서, 생중 태자 수 감소(태드에서), 출생자의 초기 사망(태드에서) 보고가 있다.)
2) 수유 중 이 약 사용은 피해야 한다. 다른 치료방법이 없어 이 약을 투여해야 할 경우 수유를 중단해야 한다. (동물실험 결과 이 약은 모유로 이행한다.)(태드)
3) 여성의 경우 이 약 투여 중 임신을 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아 및 청소년에서 이 약의 적응성은 없다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 임상 연구 결과, 65세 이상 환자와 65세 미만 환자 간에 이 약으로 인한 이상반응의 발생률 및 중증도는 차이는 없었다. 고령자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 이 약을 생리 기능이 빈번히 저하되는 고령자에게 투여 시 신중한 관찰이 요구된다.
2) 다수의 일본인 고령자에서 무산증이 보고된 바 있으므로, 식후에 이 약을 투여하는 것이 바람직하다.

10. 과량투여

이 약의 과량투여에 대한 특이적 치료는 없으며, 과량투여에 의한 증상은 확립되지 않았다. 그러나 1상 임상시험에서 일부 환자들에게 1일 최대 1000mg까지 투여한 결과, 주로 설사 및 피부 발진과 같은 일부 이상반응의 빈도의 증증도가 증가하였다. 과량투여와 관련된 이상반응은 대증적 치료를 해야 하며, 특히 중증 설사는 임상적으로 지시하는 대로 적절하게 관리하여야 한다. 한 연구에서 제한적인 수의 환자가 주간용량 1500mg ~ 3500mg을 투여받았다. 이 연구에서 용량이 증가함에 따라 이 약물의 노출이 증가하지 않았으며 대부분의 이상반응은 경증에서 중증되었고, 이 약물의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다.

11. 작용상의 주의

P7P모질을 벗겨 제제만을 복용하도록 지도할 것!P7P 포장 제로 약물을 복용하여 식도 점막에 천공을 일으키고 이로 인해 중격동염 등 심각한 합병증을 일으켰다는 보고가 있음)

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

13. 기타

1) 일본의 미래사에게 관한 전향적 연구(Prospective study on tressa tablet 220)의 특발조사를 다변수적으로 분석한 결과, 화학요법의 이익 및 이 약으로 치료 증의 흡연 내역, 좋지 못한 건강상태, 간질성 폐렴 합병증은 급성폐증에와 간질성 폐렴의 발생 위험요소였으며, 더욱이 좋지 못한 건강상태와 흡연 내역는 예후 관련 위험요소였음이 보고되었다. (결과 사용)
2) 일반인(비시험)결과, ECOAS에서 QT간격을 연장시킬 위험이 있다. 개의 Purkinie 섬유를 이용한 in vitro Purkinie fiber conduction study에서 게피티니브는 농도 의존적으로 재분극 시간 증가를 연장시켰다. hERG(사람 전의존성 칼륨 채널 –saurin를 coding한 유전자)를 발현시킨 QT간격 간격의 발현한 in vitro 연구에서, 이 약은 시간 의존성 칼슘 전류를 농도존속적으로 저해하여 심근의 재분극을 저해하는 결과를 얻었다. Dog telemetry study에서는 5 내지 50mg/kg 용량에서 통계적으로 유의한 변화는 없었으나 개별적으로 QTc 간격의 투여전자와 투여후 2시간 수치를 검토한 결과, 5mg/kg 투여군 6마리중 1마리, 50mg/kg 투여군 6마리중 2마리에서 기준에 비해 10%를 넘는 QTc 연장이 관찰되었다.
3) 개를 대상으로 한 반복 투여 독성시험의 상단도 감시시, 소수의 동물에서 P-r 간격의 가역적 연장 및 Grade 1 심장 저단위 도를겨 관찰되었다.
4) 투여 용량 및 투여기간과 관련이 있는 것으로 보이는 2가지 이상(myelosuppression, opacity, 각막 삼피 부위)이 영도와 개를 대상으로 한 반복투여 시험시 관찰되었다. 각각 흔함은 오로지 개에서만 관찰되었는데 dose withdrawal 기간 종료 시까지 회복되지 않았다. 이 약은 넷트 각각 삼피 모질에서 삼차 치유를 방해하지 않았으나 삼차 치유 시간을 연장하였다.(대조군인 경우 삼차 치유할 후부터 삼차 치유가 완료되는 시간이 84일이었던 데 반해 게피티니브군의 경우(40 및 83mg/kg/day) 106 내지 136시간으로 관찰되었다. 84시간 이후 각 삼피 삼차 부위에서 게피티니브군과 대조군간, 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
5) 멧돼지 개를 대상으로 한 반복투여 독성 시험에서 피부(막지 함상과 그 외), 신장(capillary necrosis 등), 난소(황체 수 감소 등에서 중독성 징후가 관찰되었다. 이들은 게피티니브의 EGFR tyrosine kinase 저해 작용과 관련되는 것으로 생각된다.
6) 개드를 대상으로 한 전신적인 발양성 시험 결과, 암컷과 수컷 모두에서 간세포 변형의 빈도가 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 표지용량(10mg/kg/day)을 투여받은 암컷에서만 전신적 림프관 혈관염증이 증가하였다. 또한 마우스를 대상으로 한 2차적인 발양성 시험 결과 표지용량(190mg/kg/day를 투여받은 암컷에서 간세포 선암이 통계적으로 유의하게 증가하였다(22주부터 123mg/kg/day에서 용량 감소함). 끝.

【포장 단위】 30정

【저장 방법】 기밀용기, 실온(15~30℃)보관

* 본 약의약품은 약해진 품질기준을 일괄 적용됩니다. 만약 구입시 사용기간이 경과되었거나, 변질, 변색 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
* 본 제품은 공정거래위원회의 고시에 의거 소비자의 피해를 보상해드립니다.
* 본 제품을 보관할 때 영, 유의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

* 처방이후 변경 된 내용은 식품의약품안전처 온라인 의약품안전(htp://drug.mfds.go.kr) 또는 콜센터번호(080-024-0030)에서 확인하실 수 있습니다.
* **【처방처】**삼정(주) 080-024-0030 (4층·수지약품 콜센터비치)
* **【제조업체】**삼정(주)약(주) 경기도 평택시 신도보 114

* **【제조자】**일동제약(주) 경기도 안성시 공단로 25

* **【적용상지】** 2016.08.31

광동제약(주)

경기도 평택시 신도보 114

www.ekdp.com