EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성
또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료제

제피티닙 정

(게피티니브)

전문의약품

의 약 품 분류번호	421
	항악성종양제

【원료약품의 분량】 이 약 1정 중
유효성분 : 게피티니브 (별규) ····· 250.00mg
첨가제(동물유래성분) : 유당수화물 (소, 우유)
기타 첨가제 : 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이Ⅱ노란색(85F12347), 적색산화철, 크로스포비돈, 포비돈, 황색산화철, 흑색산화철

【성 상】 갈색의 원형 필름코팅정제

【효능 · 효과】
· EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료
· 기존의 화학요법에 실패한 비소세포폐암(수술 불가능 또는 재발한 경우)

【용법 · 용량】
성인 1일 1회 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 식수 반컵에 넣고, 정제가 분산될 때까지 (최대 20분) 때때로 저어준 후, 분산이 완료되면 즉시 마시도록 한다. 컵을 물 반컵으로 헹구어 마신다. 분산액은 비–위장관 또는 위루관(gastrostomy tube)을 통해서도 투여할 수 있다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 이 약으로 치료를 시작하기 전, 환자에게 이 약의 유효성과 안전성, 호흡곤란 등 이상반응의 초기증상, 간질성 폐질환 및 사망 등의 치명적인 증례, 비소세포폐암의 치료법, 대체 치료의 존재여부 및 대체 치료의 이익/위험 등에 대해 충분히 설명한 후 투여한다.
2) 간질성 폐질환(ILD): 간질성 폐질환이 이 약을 투여 받은 환자의 1.3%에서 관찰되었으며, 이 약 투여 초기에 발생하는 경우가 많았고, 일부는 치명적이었다. 따라서 이 약 투여시, 환자에게 이 약의 이상반응에 대해 충분히 설명을 하고, 임상 증상(숨참, 호흡곤란, 기침 및 발열 등)에 대해 유의하여 관찰한다. 이러한 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 이러한 증상에 대해 신속히 조사한다. 만약 ILD가 확진되는 경우, 이 약 투여를 중단하고 적절한 치료를 실시하여야 한다(4. 이상반응 2) 항 및 5. 일반적 주의 4) 항 참조).
3) 이 약으로 치료 중에 급성폐장애나 간질성 폐렴이 발생한 후 특발성 폐섬유증, 간질성 폐렴, 진폐증, 방사선유도성 폐렴 또는 약물유도성 폐렴이 동반될 경우 이는 환자의 사망을 초래하는 중요한 위험인자이므로 이 약으로 치료를 시작하기 전에 환자에게 이들 질환이 있는지 주의깊게 검사하고 이들 질환이 있는 경우 이 약을 초기투여할 때는 각별히 주의한다(3. 신중투여 1) 항 참조).
4) 급성폐장애 또는 간질성 폐렴을 앓고 있는 환자에게 건강상태와 무관하게 치명적인 증례가 보고되었다. 특히 건강상태가 더 악화된 환자일수록 급성폐장애와 간질성폐렴의 발생률과 사망률이 높아지므로 이 약으로 치료를 하는 동안은 환자의 건강상태를 주의깊게 관찰한다(3. 신중투여 2) 항 참조).
5) 이 약은 항암요법에 충분한 경험이 있는 의사가 사용함과 아울러 투여시 긴급상황에 충분히 대처할 수 있는 의료기관에서 투여한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 성분에 과민증의 병력이 있는 환자
2) 수유부
3) 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) 간질성 폐질환의 발병 위험인자를 가지고 있는 환자나 급성폐장애, 특발성 폐섬유증, 간질성폐렴, 진폐증, 방사선유도성 폐렴, 약물유도성 폐렴 환자 또는 이들 질환의 병력이 있는 환자(간질성 폐렴이 악화되고 치명적인 증례가 보고되고 있으므로 치료로 인한 유익성이 위험성을 상회한다고 판단되는 경우에만 투여한다.)
2) 건강상태가 좋지 못한 환자(환자의 건강상태가 악화되면 급성폐장애와 간질성폐렴의 발생률과 사망률이 높아질 수 있다.)
3) 간장애 환자
① 이 약 투여 중 간기능 검사 이상(ALT, AST, 빌리루빈 등의 증가 포함)이 관찰되었으며 간염이 흔하지 않게 나타났다(표1. 이상반응 참고). 또한 몇몇 건에서 치명적인 결과를 초래한 간부전이 보고되었다. 따라서 치료기간 중 매 1~2개월 또는 환자의 상태에 따라 적절한 주기로 간기능 검사가 권장된다. 이 약은 경증~중등증의 간기능 변화가 있는 환자에서 주의하여 투여해야 한다. 간기능의 변화가 중증인 경우, 투약 중단을 고려해야 한다.
② 이 약은 주로 간에서 제거되므로, 간장애 환자에서 이 약의 노출이 증가할 수 있다. 간경화로 인한 중등증~중증의 간장애(Child Pugh B or C) 환자에서 이 약의 혈장 중 농도가 증가하였다. 이 환자들은 이상반응에 대해 면밀히 모니터링 해야 한다. 간전이에 의해 AST, 알칼리인산분해효소 또는 빌리루빈이 상승된 환자에서는 이 약의 혈중 농도가 증가하지 않았다.
4) 중증 신장애 환자: 크레아티닌 클리어런스가 20ml/min 이하인 환자에 대한 자료는 충분하지 않으므로, 이런 환자들에게는 주의하여 투여해야 한다.

4. 이상반응
3건의 무작위 3상 임상시험들(이 약 치료 환자 2,462명)에서, 환자의 20% 이상에서 발생한 가장 빈번하게 보고된 약물이상반응은 설사 및 피부 반응(발진, 여드름, 피부 건조 및 소양증 포함)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(ILD)은 환자의 약 1.3%에서 발생하였으며, 종종 중증(CTC 등급 3)이었다. 치명적인 사례도 보고되었다.
1) 표 1.에 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), 미지(현재 자료로 추정할 수 없음)

표1. 이상 반응

기관계	발생빈도	이상반응
대사 및 영양	매우 흔하게	식욕부진, 경증 또는 중등증(CTC 등급 1 또는 2)
안과	흔하게	결막염, 안건염, 및 안구건조*, 주로 경증 (CTC 등급 1)
	흔하지 않게	각막염(0.12%), 각막 미란, 가역적이며 때때로 비정상적 속눈썹 성장과 관련됨
혈관계	흔하게	비출혈 및 혈뇨 등의 출혈
호흡기, 흉부 및 종격동	흔하게	간질성 폐질환(1.3%), 종종 중증(CTC 등급 3–4), 치명적 사례가 보고된 바 있음
소화기계	매우 흔하게	설사, 주로 경증 또는 중등증(CTC 등급 1 또는 2)
		구토, 주로 경증 또는 중등증(CTC 등급 1 또는 2)
		구역, 주로 경증(CTC 등급 1).
		구내염, 대부분 경증(CTC 등급 1).
		탈수(설사, 구역, 구토 또는 식욕부진에 의한 2차적 증상)
		구강건조*, 대부분 경증(CTC 등급 1).
	흔하지 않게	췌장염, 위장관 천공
간담도계	매우 흔하게	ALT 증가, 주로 경증에서 중등증
	흔하게	AST 증가, 주로 경증에서 중등증
		총 빌리루빈 증가, 주로 경증에서 중등증
	흔하지 않게	간염***
피부 및 피하조직	매우 흔하게	피부 반응, 주로 경증 또는 중등증(CTC 등급 1 또는 2). 농포성 발진, 여드름, 때때로 홍반을 기저로 피부 균열을 포함한 피부 건조와 소양증
	흔하게	손발톱 이상
		탈모
	흔하지 않게	혈관부종 및 두드러기를 포함하는 알레르기 반응**
	드물게	물집 등을 포함한 독성 표피 괴사, 스티븐스존슨증후군 및 다형성 홍반, 피부 혈관염****
신장 및 비뇨기계	흔하게	혈중 크레아티닌의 무증상성 증가
		단백뇨, 방광염
	흔하지 않게	출혈성 방광염*****
전신	매우 흔하게	무력증, 대부분 경증 (CTC 등급 1)
	흔하게	발열

비정상적 실험실 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.
** 3건의 무작위 3상 임상시험에서 보고된 알레르기 반응의 이상반응은 총 발생률이 1.5%(36명)이다. 36명 중 14명은 해당 이상반응보고서에 알레르기 병인이 없거나 다른 의약품 투여에 의한 알레르기 반응으로 빈도에서 제외되었다.
*** 몇몇 건의 치명적인 결과를 초래한 간부전 증례를 포함한다.
**** 3상 임상 시험에서 이러한 반응의 보고가 없었으므로 피부 혈관염의 빈도를 판단하기는 불가능하였다. 따라서 European Commission Guidance(2009년 9월)에 근거하여 빈도수를 판단하였으며 단독 요법 연구에서 약 3건이 보고된 것으로 추정된다.
***** 3상 임상 시험에서 이러한 반응의 보고가 없었으므로 출혈성 방광염의 빈도를 판단하기는 불가능하였다. 따라서 일본 PMS의 시판후 조사 경험에 근거하여 빈도수가 판단되었다.

2) 간질성 폐질환(ILD)
① 이전에 백금–기초 화학요법을 투여 받은 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 하는 무작위 3상 임상시험(1,466명)에서, ILD 형태 사례의 발생률은 게피티니브군에서 1.4%(10명), 도세탁셀군에서 1.1%(8명)이었다. 1건의 ILD 형태 사례는 치명적이었으며, 이 약 투여군에서 발생하였다.
② 이전에 1~2종류의 항암요법을 받았고, 가장 최근의 요법에 불응성이거나 내약성이 없는 진행성 비소세포폐암 환자에서 이 약과 best supportive care(BSC) 병합요법을 위약과 BSC 병합요법에 비교한 무작위 3상 이중 맹검 임상시험(1,692명)에서 전체 환자군에 대한 ILD–형태 사례의 발생률은 유사하였으며, 두 치료군에서 모두 약 1% 였다. 보고된 ILD–형태 사례의 대부분은 아시아인 환자에서 보고되었으며, 이 약 및 위약을 투여받은 아시아인 환자에서 ILD 발생률은 각각 3% 및 4%였다. 1건의 ILD–형태 사례는 치명적이었으며, 위약 투여군에서 발생하였다.
③ 기존에 가벼운 흡연력이 있거나 또는 비흡연자이며, 선암 조직의 아시아인 진행성 비소세포폐암환자 1,217명에서 1차 치료로 이 약과 카보플라틴/파클리탁셀을 비교한 3상 공개 임상시험에서, ILD–형태 사례의 발생률은 이 약 치료군에서 2.6%, 카보플라틴/파클리탁셀 치료군에서 1.4%였다.
④ 일본의 시판후조사(3,350명)에서 ILD–형태 사례의 보고율은 이 약 투여 환자에서 5.8%였다. 치명적 결과로 이어진 ILD–형태 사례의 비율은 38.6%였다.
3) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 3,017명의 환자를 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 32.28%(974명/3,017명, 총 1,444건)로 나타났으며, 이 약과의 인과관계가 있는 것으로 조사된 이상반응을 기관계별로 구분하면 다음과 같다.
– 피부 : 발진, 가려움, 손발톱 질환, 여드름, 피부 건성, 모낭염, 색소침착이상, 두드러기, 피부진무름, 피부박리
– 소화기계 : 설사, 식욕부진, 오심, 구토, 구내염, 변비, 복통, 소화불량, 입안궤양, 복부불쾌, 연하곤란, 가슴쓰림, 위장장애, 점막염, 명치 불편, 위염(미란)
– 호흡기계 : 호흡곤란, 폐렴, 기침, 간질성 폐질환, 가래증가, 인두염, 상기도 감염, 코피, 흉막 삼출
– 전신 : 무력증, 통증, 발열, 쇠약, 피로, 실신, 인플루엔자유사증후군
– 간 및 담도계 : 간기능이상, AST증가, ALT증가, 간염, 간독성
– 중추 신경계 : 감각이상, 두통, 어지러움, 신경병증, 경련, 인지장애
– 골근격계 : 허리통증, 관절통
– 혈관 : 객혈, 잇몸 출혈, 점출혈, 뇌경색
– 대사 및 영양 : 말초 부종, 전신 부종
– 정신신경계 : 불면증
– 비뇨기계 : 고름뇨
– 혈액계 : 빈혈, 호중성구감소
– 기타 : 가슴통증, 대상포진, 결막염, 시력장애, 구강건조, 귀울음
중대한 유해사례는 폐렴 0.89%(27명), 호흡곤란 0.83%(25명), 간질성 폐질환 0.43%(13명), 호흡기능상실, 병의 악화, 객혈이 각 0.23%(7명), 무력증 0.20%(6명), 설사 0.17%(5명), 기침, 발열, 간염이 각 0.10%(3명)씩 보고되었으며, 이 중 간질성 폐질환 0.43%(13명), 폐렴 0.30%(9명), 설사 0.13%(4명), 호흡곤란, 무력증, 간염 각 0.10%(3건), 객혈 0.07%(2건) 등은 이 약과의 인과관계를 배제할 수 없는 약물 유해반응으로 조사되었다. 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 총 9.21%(278명/3,017명, 350건)이었다. 주 유해사례는 호흡곤란 1.59%(48명), 폐렴 1.29%(39명), 기침 0.73%(22명), 두통, 객혈 각 0.53%(16명), 가래증가 0.36%(11명), 복통 0.33%(10명), 변비 0.30%(9명), 통증, 가슴통증, 허리통증 0.27%(8명) 등이었으며, 이 중 폐렴 0.50%(15명), 호흡곤란 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, 비흡연자, 아시아인, EGFR 유전자 돌연변이가 있는 환자군이 포함된다.
이 약의 임상시험에서 평가된 환자군을 제외하고 임상시험에서 포함되지 않은 환자군에 대한 이 약의 투여는 안전성이 평가되지 않았으므로 피해야 한다.
이 약의 처방시에는 이 약의 사용과 관련된 최신정보를 참조하도록 한다.
2) 다른 항종양제나 방사선 요법과의 병용시 유효성과 안전성이 확립되지 않았으므로 단독으로 사용하여야 한다.
3) 이 약의 치료효과는 투여 시작 후 초기단계에서 종종 나타난다. 치료 시작 한달 후에 폐암과 관련된 주관적인 증상개선이나 종양 축소가 없다면 환자의 전신상태, 선호도, 간질성 폐질환에 대한 위험요소 존재 유무 등을 전반적으로 평가한 후 치료 지속 여부를 신중하게 결정해야 한다.
4) 급성폐장애, 간질성 폐렴 등의 중대한 이상반응이 일어나 치명적 경과에 이르는 경우가 있으므로 이 약 투여시 임상증상(숨참, 호흡곤란, 기침 및 발열 등의 유무)을 충분히 관찰하고 정기적으로 흉부 X선 검사, 필요시 흉부 CT 검사, 동맥혈산소분압(PaO_2), 폐포기동맥혈산소분압교차(A–aDO2), 폐확산능력(DIco) 등의 검사를 행한다. 검사 결과 급성폐장애, 간질성 폐렴 등이 의심되는 경우에는 즉시 이 약 투여를 중지하고 스테로이드 치료 등의 적절한 처치를 실시한다. 치료 이전의 데이터와의 비교가 차별적인 진단에 중요하므로 이 약 투여 전에도 이러한 검사들을 수행하는 것이 권장된다.
5) 설사 또는 피부 이상 반응으로 인해 내약성이 좋지 않은 환자들은 일단 투여를 중지(최대 14일까지)하고, 그 후에 이 약 250mg을 재투여한다. 투여 중지 후에도 이상 반응이 개선되지 않는 환자의 경우, 이 약을 중단하고 대체 치료를 고려하도록 한다.
6) 눈 통증, 비정상적 속눈썹 성장과 같은 안구 이상이 발생한 경우, 이 약 투여를 중지하고 적절하게 관리해야 한다. 안구 증상이 해소된 후, 이 약 250mg 재투여에 대하여 결정을 내려야 한다.
7) 무산증과 같이 위내 산도가 현저히 증가된 경우 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있으므로 효능이 떨어질 수 있다.
8) 임상 연구시 무력증이 보고된 바 있으므로 운전 또는 기계조작시 주의를 요한다.
9) 비임상 연구 결과, QT 간격을 연장시킬 우려가 있으므로 필요한 환자의 경우 ECG를 시행해야 한다.
10) 이 약은 수술 후 보조요법에 대해서는 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.
11) CYP2D6 poor metaboliser 환자에서 용량 조절은 필요하지 않으나, 이러한 환자들은 이상반응에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.
12) EGFR 변이 상태의 평가: 환자의 EGFR 변이 상태를 평가시, 위음성 또는 위양성 판정을 피하기 위하여 잘 검증되고 확고한 방법을 선택하는 것이 중요하다.
13) 이 약 또는 화학요법을 투여 받은 비소세포폐암 환자(3,159명)에서 간질성 폐질환의 상대적 위험도와 위험 인자를 결정하기 위한 일본의 약물역학 연구에서, 12 주간 추적관찰하여 ILD 발현(이 약 또는 화학요법 투약 여부에 무관하게)의 위험 인자를 다음과 같이 확인하였다: 흡연, 활동도저하(PS ≥ 2), CT 검사 결과 폐 크기 감소(≤ 50%), 최근 진단된 비소세포폐암(〈6개월), ILD 병력, 고령(55세 이상), 심장질환 병존.
12주간 추적관찰 후, 환자 특성의 불균형에 대해 보정하지 않은 ILD의 발생율은 게피티니브군에서 4.0%, 화학요법군에서 2.1%였다. 보정된 화학요법 대비 게피티니브의 간질성 폐질환의 상대적 위험도는 3.23 이었다(95% CI 1.94–5.40). 게피티니브군에서 ILD 위험의 증가는 투여 첫 4주간 현저히 나타났으며(보정된 OR 3.8; 95% CI 1.9–7.7), 이후 상대적 위험은 낮았다(보정된 OR 2.5; 95% CI 1.1–5.8).
이 약 또는 화학요법에서 ILD가 발현된 환자들 중 사망의 위험은 다음 위험 인자가 있는 환자에서 높았다: 흡연, CT 검사 결과 폐 크기 감소(≤ 50%), ILD 병력, 고령(65세 이상), 광범위한 흉막 유착(≥ 50%).
14) 뇌졸기 신경아교종으로 새로이 진단된 또는 불완전 절제된 천막위 악성 신경교종이 있는 소아 환자에서 이 약과 방사선의 사용에 대해 연구한 1/2상 임상시험에서, 등록된 45명의 환자로부터 4건(치명적 사례 1건)의 CNS 출혈이 보고되었다. 이 약만을 투여한 임상시험에서 뇌실막세포종이 있는 소아에서 추가적 CNS 출혈이 보고되었다. 이 약을 투여 받는 비소세포폐암 성인 환자에서 뇌출혈의 위험 증가는 확립되지 않았다.
15) 이 약의 임상시험에서 뇌혈관 증상이 보고되었다. 이 약과의 상관성은 확립되지 않았다.
16) 다음의 증상이 발생한다면, 환자는 즉시 의사에게 알려야 한다.
– 안과계 증상
– 간접적으로 탈수를 유발할 수 있는 중증 또는 지속적인 설사, 구역, 구토 및 식욕부진
– 숨참 또는 기침 등의 폐증상 발생 또는 악화
이 증상들은 임상적으로 적절히 관리되어야 한다.
급성 혹은 악화되는 각막염과 유사한 증상 혹은 징후(눈감염, 눈물흘림, 광과민, 시야흐림, 안구통증 및/혹은 충혈)를 갖고 있는 환자들은 신속히 안과의사와 상의해야만 한다.
궤양성 각막염의 진단이 확인된다면, 이 약의 치료는 중단되어야만 하고 증상이 개선되지 않거나 이 약을 재 투여 후 재발된다면, 지속적인 중단이 고려되어야만 한다.
17) 이 약 복용을 잊은 경우, 생각나는 즉시 복용하도록 한다. 다음 복용 시간이 12시간 이내로 남아 있는 경우는, 환자가 잊은 용량을 복용하지 않도록 한다. 환자가 잊은 용량을 만회하기 위해 두 배(1회에 2회 용량)로 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 저해제(이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 보리코나졸 등 아졸계 진균제, 에리스로마이신, 텔리스로마이신 등 마크로라이드 항생제, 리토나비어, 인디나비르 등 단백분해효소억제제, 딜티아젬 및 베라파밀 등, 자몽 쥬스)와의 병용 투여에 의해 게피티니브의 혈중 농도가 증가되어 약물이상반응의 빈도와 중증도가 증가할 수 있다. CYP2D6 poor metaboliser 환자에서 이 약의 혈중농도가 더 많이 증가할 수 있다. 이트라코나졸(강력한 CYP3A4 저해제)을 병용 투여한 건강한 자원자에서 이 약의 평균 AUC가 80% 증가하였다. 강력한 CYP3A4 저해제와 병용 투여시, 이상반응에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.
4) 이 약을 CYP3A4 유도제(페니토인, 카바마제핀, 리팜피신, 바르비튜레이트 및 St. John's Wort(*Hypericum perforatum*) 등)와 병용투여시 게피티니브의 혈중 농도가 감소되어 이 약의 효과가 감소할 수 있다. 따라서 이 약은 CYP3A4 유도제와 병용하지 않도록 한다. 건강한 자원자에서 리팜피신(강력한 CYP3A4 유도제)과 병용 투여시 이 약의 평균 AUC가 83% 감소하였다.
5) CYP2D6 저해제와의 병용 투여에 대한 자료는 없으나, 이 효소의 강력한 저해제는 CYP2D6 extensive metaboliser 환자에서 이 약의 혈장 중 농도를 약 2배까지 증가시킬 수 있다. 강력한 CYP2D6 저해제와 병용투여를 시작하는 경우, 이상반응에 대해 면밀히 모니터링 하여야 한다.
6) 생체외 실험 결과, 이 약은 CYP2D6를 저해할 가능성이 있음이 확인되었다. 임상시험에서, 이 약을 메토프롤롤(CYP2D6 기질)과 병용 투여시 메토프롤롤의 노출을 35% 증가시켰다. 이러한 증가는 치료지수가 좁은 CYP2D6 기질에 유의할 수 있다. 이 약과 CYP2D6 기질의 병용투여시, 특히 치료지수가 좁은 약물에 대하여 CYP2D6 기질의 용량 조절이 고려되어야 한다.
7) 프로톤 펌프 저해제(오메프라졸 등) 및 H2 차단제(라니티딘 등)와 병용: 이 약의 용해성이 pH에 의존적이므로 위내 pH를 지속적으로 상승시킬 경우 이 약의 혈중 농도가 감소될 수 있다. 고용량의 단기작용 제산제를 이 약 투여 시간과 근접하게 정기적으로 복용시 유사한 영향이 있을 수 있다. 건강한 자원자에서 이 약과 위내 pH를 5 이상으로 지속적으로 높이는 용량의 라니티딘을 병용투여시 이 약의 평균 AUC가 47%만큼 감소되었다.
8) 와파린과의 병용 투여시 INR 증가 및 출혈 보고가 있었다(기전 불명). 이 약을 와파린과 병용 투여시 프로트롬빈 시간이나 INR을 규칙적으로 모니터링 하여야 한다.
9) 이 약과 비노렐빈을 병용 투여한 2상 임상시험에서, 이 약은 비노렐빈의 호중구감소 영향을 악화시킬 수 있는 것으로 나타났다. 이 약과 비노렐빈 병용 투여와 관련된 중증의 호중구감소증, 백혈구감소증, 혈소판감소증 발생이 일본에서 보고되었다.
10) 생체외에서 이 약은 운반 단백 BCRP를 저해하나, 그 임상적 유의성은 알려지지 않았다.
11) 이 약을 복용하는 환자들에게서 위장관 천공이 보고되었다. 대부분의 경우에서 연령 증가, 스테로이드 혹은 NSAID의 병용 투여, 위장관 궤양의 과거력, 흡연 혹은 천공 부위의 장으로의 전이를 포함한 기타 알려진 위험인자와 관련되어 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임부 또는 임신이 의심되는 여성의 경우 이 약 투여로 인한 이익이 위험성을 상회할 경우에만 사용되어야 한다. 이 경우, 이 약 투여를 시작하기 전 환자에게 충분히 위험성에 대해 설명해야 한다. (임부 또는 수유부에 이 약을 투여한 임상 경험은 없다. 동물실험 결과, 태자 체중 감소(토끼에서), 생존 태자 수 감소(랫드에서), 출생자의 조기 사망(랫드에서) 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 이행된다.(랫드))
3) 여성의 경우 이 약 투여 중 임신을 피해야 한다.

8. 소아에 대한 투여
소아 및 청소년에서 이 약의 적응증은 없다.

9. 고령자에 대한 투여
1) 임상 연구 결과, 65세 이상 환자와 65세 미만 환자 간에 이 약으로 인한 이상반응의 발생률 및 중증도에 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 빈도와 중증도가 증가하였다. 과량투여와 관련된 이상반응은 대증적 치료를 해야 하며, 특히 중증 설사는 임상적으로 지시되는 대로 적절하게 관리되어야 한다. 한 연구에서 제한적인 수의 환자가 주간용량 1500mg – 3500mg을 투여받았다. 이 연구에서 용량이 증가함에 따라 이 약물의 노출이 증가하지 않았으며 대부분의 이상반응은 경증에서 중등도였고, 이 약물의 알려진 안전성 프로파일과 일치하였다.

11. 적용상의 주의
PTP포장을 벗겨 정제만을 복용토록 지도할 것(PTP 포장 채로 약물을 복용하여 식도 점막에 천공을 일으키고 이로 인해 종격동염 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 '이레사정에 관한 전향적 연구(Prospective study on Iressa tablet 250)'의 특별조사를 다변수적으로 분석한 결과, 화학요법의 이력 및 이 약으로 치료 중의 흡연 내력, 좋지 못한 건강상태, 간질성 폐렴 합병증은 급성폐장애와 간질성 폐렴의 발생 위험요소였으며, 더욱이 좋지 못한 건강상태와 남성 환자는 예후 관련 위험요소였음이 보고되었다.(결과 사망)
2) 일반약리시험 결과, ECG상에서 QT간격을 연장시킬 위험이 있다. 개의 Purkinje 섬유를 이용한 in vitro, Purkinje fiber conduction study에서 게피티니브는 농도 의존적으로 재분극 시간 증가를 연장시켰다. hERG(사람 전위의존성 칼륨 채널 –subunit를 coding한 유전자)를 발현시킨 사람 배 신세포를 사용한 in vitro 연구에서, 이 약은 지연 정류성 칼슘 전류를 농도의존적으로 저해하여 심근의 재분극을 저해하는 결과를 얻었다. Dog telemetry study에서는 5 내지 50mg/kg 용량에서 통계적으로 유의한 변화는 없었으나 개별적으로 QTc 간격의 투여전치와 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 심전도 검사시, 소수의 동물에서 P–R 간격의 가역적 연장 및 Grade Ⅱ 심실 차단이 드물게 관찰되었다.
4) 투여 용량 및 투여기간과 관련이 있는 것으로 보이는 각막 이상(translucency, opacity, 각막 상피 위축)이 랫드와 개를 대상으로 한 반복투여 시험 시 관찰되었다. 각막 혼탁은 오로지 개에서만 관찰되었는데 dose withdrawal 기간 종료 시까지 회복되지 않았다. 이 약은 랫드 각막 상처 모델에서 상처 치유를 방해하지 않았으나 상처 치유 시간을 연장하였다.(대조군의 경우 상처 유발 후로부터 상처 치유가 완료되는 시간이 84시간이었던 데 반해 게피티니브군의 경우 (40 및 89mg/kg/day) 108 내지 136시간으로 관찰되었다. 84시간 이후 각막 상피 상처 부위에서 게피니티브군과 대조군간, 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
5) 랫드와 개를 대상으로 한 반복투여 독성 시험에서 피부(딱지 형성과 그 외), 신장(papillary necrosis 등), 난소(황체 수 감소 등)에서 중독성 징후가 관찰되었다 이들은 게피티니브의 EGFR tyrosine kinase 저해 작용과 관련되는 것으로 생각된다.
6) 랫드를 대상으로 한 2년간의 발암성 시험 결과, 암컷과 수컷 모두에서 간세포 선암의 빈도가 통계적으로 유의하게 증가하였으며, 최고용량(10mg/kg/day)을 투여받은 암컷에서만 장간막 림프절 혈관육종이 증가하였다. 또한 마우스를 대상으로 한 2년간의 발암성 시험 결과 최고용량인 90mg/kg/day를 투여받은 암컷에서 간세포 선암이 통계적으로 유의하게 증가하였다(22주째부터 125mg/kg/day에서 용량 감소함). 끝.

【저장방법】
기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【포장단위】
14정(7정/PTPX2)/카톤, 28정(7정/PTPX4)/카톤

【제품문의처】
한미약품(주) 소비자상담실 : 080–916–9000 (수신자요금부담)

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질 • 변패 • 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

제피티닙 정
(게피티니브)
EGFR 활성 변이가 있는 국소 진행성
또는 전이성 비소세포폐암의 1차 치료제

2743

Ver.02097002

※ 주의
1. 충분한 양의 물과 함께 복용할 것.
2. 직사광선 (또는 열)에 약하므로 햇빛 노출이나 고온 보관은 삼갈 것.
3. 포장을 개봉하여 복용 시 가끔 정제에 포장물이 같이 따라오는 경우가 있으니 복용 시 정제에 포장물이 있는지 꼭 확인하고 복용할 것.

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포자재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

설명서 개정연월일 : 2017. 08. 21

Hanmi 한미약품(주)
(본사)서울특별시 송파구 위례성대로 14
(공장)경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

※ 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는 설명서를 주의깊게 읽으시고, 설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 **변경된 내용**은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하실 수 있습니다.