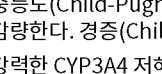


비트락비캡슐25밀리그램, 100밀리그램 (라로트렉티넵항산염)



전문약품 희귀의약품

[원료약품 및 그 분량]

- ▶ 비트락비캡슐25밀리그램 1캡슐(95.7 밀리그램) 중
 - ▶ 유효성분: 라로트렉티넵항산염(염기) 30.7 밀리그램 (라로트렉티넵으로서 25 밀리그램)
 - ▶ 첨가제(동물유래): 캡슐(건강한 소· 돼 및/또는 건강한 돼지· 피부/뱀)
- ▶ 비트락비캡슐100밀리그램 1캡슐(224.9 밀리그램) 중
 - ▶ 유효성분: 라로트렉티넵항산염(염기) 122.9 밀리그램 (라로트렉티넵으로서 100 밀리그램)
 - ▶ 첨가제(동물유래): 캡슐(건강한 소· 돼 및/또는 건강한 돼지· 피부/뱀)

[성상]

마비드-란색·분홍색을 띤 도관색 고체가 흰 흔적의 불투명한 경질캡슐

[효능효과]

이 약은 알려진 특정 핵산 돌연변이 없이 NTRK 유전자 융합을 보유한 다음 성인과 소아의 고형암 치료에 사용한다.

- 국소진행성, 전이성 또는 수술적 절제 시 중증 이환의 가능성이 없으며 기존 치료제(흑은 치료 요법) 이후 진행되었거나 현재 이를 가장 적합한 치료제가 없는 고형암 이 약의 효능 효과는 전체 병ణ들을 근거로 평가되었으며, 생존 기간의 증가와 같은 임상적 유익성을 입증하는 임상시험결과는 없다.

[용법용량]

이 약을 치료에 시작하기 전에 검증된 검사를 통해 중앙 표본에서 NTRK 유전자 융합의 존재를 확인해야 한다.

1. 투여 방법

이 약은 캡슐 또는 액제로 경구 투여하며 두 제형의 경우 생물학적이용률은 동등하다. 두 제형은 바아어 사용될 수 있다. 이 약은 음식 섭취와 관계없이 복용 가능하다. 이 약을 복용 후 구토하면 구, 구토현상을 보충하기 위해 추가 용량을 복용해서는 안 된다. 복용하는 것을 잊은 경우, 빠른 다음 용량을 보충하기 위해 도제에 2회 용량을 복용해서는 안 된다. 다음 용량은 다음 예정 시간에 복용한다.

(캡슐)

물 한 잔과 함께 캡슐 전체를 삼켜서 복용할 것을 권장한다. 캡슐을 열거나 쪼개거나 부서어서는 안 된다.

(액제)

액제는 냉장 보관한다. 투여용 주사기를 이용하여 경구 투여하거나 코· 또는 위·공급 튜브로 장내 투여한다.

2. 투여 용량

이 약의 성인 권장 용량(경구)는 1회 100 mg, 1일 2회 투여하며 더 이상 임상적으로 치료의 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여한다.

(소아)
소아 환자의 용량은 체표면적(BSA)에 따른다. 이 약의 소아(1개월~18세) 권장 용량은 100 mg/m² (경구) 1일 2회 투여하며 1회 최대 용량은 100 mg이다. 더 이상 임상적으로 치료의 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 투여한다.

3. 용량 조절

이상반응에 대해 권장되는 용량 조절은 표 1과 같다.

표 1. 약물이상반응에 대해 권장되는 용량 조절

용량 조절	성인 및 체표면적 1.0 m ² 이상의 소아	체표면적 1.0 m ² 미만의 소아
1차 용량 조절	1회 75mg 1일 2회 투여	1회 75mg/m ² 1일 2회 투여
2차 용량 조절	1회 50 mg 1일 2회 투여	1회 50 mg/m ² 1일 2회 투여
3차 용량 조절	100 mg 1일 1회 투여	1회 25mg/m ² 1일 2회 투여 ^a

^a 1일 2회 25mg/m²를 투여 받은 소아는 치료 중 체표면적이 1.0 m² 보다 커지더라도 이 용량을 유지해야 한다.
3차 용량 조절 시 최대 용량은 1회 25mg/m², 1일 2회 투여여야 한다.
3차 용량 조절 후에도 내약성이 없으면 투여를 영구 중단한다.

모든 Grade 2 약물이상반응의 경우, 복용을 계속하는 것이 적절하다. 다만, 독성이 악화되지 않도록 면밀한 모니터링이 필요하다.

Grade 2 ALT 및/또는 AST 증가가 발생한 환자는 투여 중단 또는 용량 강량이 필요하지 결정하기 위해 Grade 2 독성 발달 후 1-2 주마다 연속으로 실험실 수치 평가를 수행하여야 한다(사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조).

Grade 3 또는 4 약물이상반응의 경우:

- 이상반응이 사라지거나 베이스라인 또는 Grade 1으로 호전될 때까지 이 약 투여를 보류해야 한다. 4주 내에 이상반응이 해소되는 경우 다음 용량 조절 수준으로 투여를 재개한다.

- 4주 이내에 이상반응이 사라지지 않는 경우 이 약 투여를 영구 중단해야 한다.

간 장애 환자
중증도(Child-Pugh B)~중증도(Child-Pugh C) 간 장애 환자에서는 이 약 시작 용량을 50% 감량한다. 경증(Child-Pugh A) 간 장애 환자는 용량 조절이 필요하지 않다.

강력한 CYP3A4 저해제와의 병용:

이 약과 강력한 CYP3A4 저해제의 병용을 피한다. 만약 강력한 CYP3A4 저해제의 병용이 불가피하다면 이 약의 용량을 50% 감량한다. 저해제 배설 반감기가 3~5배의 기간 동안 저해제 투여를 중단한 후, CYP3A4 저해제 병용 전의 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

강력한 CYP3A4 유도제와의 병용:

이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용을 피한다. 만약 강력한 CYP3A4 유도제의 병용이 불가피하다면 이 약의 용량을 두 배로 증량한다. 유약 배설 반감기가 3~5배의 기간 동안 유도제 투여를 중단한 후, CYP3A4 유도제 병용 전의 용량으로 이 약 투여를 재개한다(사용상의 주의사항 5. 상호작용 참조).

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 신경독성
이 약을 투여 받은 환자에서 어지러움, 보형장애 및 지각이상을 포함한 신경학적 반응이 보고되었다(3, 이상반응 참조). 대부분의 신경학적 반응은 치료 첫 3개월 이내에 발생하였다. 이러한 증상의 중증도와 지속 정도에 따라 이 약 투여의 보류, 강량 또는 중단을 고려해야 한다(이 용법용량 참조).

2) 간독성

이 약을 투여 받은 환자들에서 ALT 및 AST 증가가 보고되었다(3, 이상반응 참조). 대부분의 ALT 및 AST 증가는 투여 첫 3개월 동안 발생했다.

투여 전, 투여 후 첫 3개월 동안 매달, 그리고 치료 기간 중 정기적으로 ALT와 AST 평가를 포함한 간기능을 모니터링하고 트래스아미나아제 활성이 나타난 환자는 더 자주 검사한다. 이 약 투여의 보류 또는 일시적 중단은 중증도에 따라 결정한다. 만약 투여를 보류할 경우, 치료를 재개할 때 이 약의 용량을 조정해야 한다(용법용량 참조).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 알려진 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

1) 안전성 프로파일
이 약의 가장 흔한 약물 이상반응 (20% 이상)은 빈도가 높은 것부터 나열했을 때 ALT 증가(31%), AST 증가(29%), 구토(29%), 변비(28%), 피로(26%), 오심(25%), 빈혈(24%), 어지러움(23%) 그리고 근육통(20%)이었다.
대부분의 약물 이상반응은 Grade 1 또는 Grade 2였다. 중성구 수 감소(2%)와 ALT 증가(1%) 그리고 AST 증가, 백혈구 수 감소와 혈색소 감소 증가(1% 이상)를 제외한 환자는 더 자주 검사한다. 이 약 투여의 보류 또는 일시적 중단은 중증도에 따라 결정한다. 만약 투여를 보류할 경우, 치료를 재개할 때 다음 예정 시간에 복용한다.

2) 이상반응
이 약의 안전성은 진행중인 임상 시험인 3 개의 연구 1, 2 (“NAVIGATE”) 및 3 (“SCOUT”) 중 하나에 참여한 TRK 융합 양성인 암 환자 248 명을 대상으로 평가되었다. 안전성 집단 특성은 연령 중앙값 32.5 세 (범위: 0.1, 84)의 환자로 구성되어있으며 환자의 39%가 소아 환자였다. 전체 임상성 집단(n = 248)의 치료 기간 중앙값은 12.5 개월 (범위: 0.03, 57.5)이었다.

이 약을 투여 받은 환자들(n=248)에서 보고된 약물이상반응은 표 2 및 표 3과 같다. 약물이상반응은 기제제 분류에 따라 분류되었다.

빈도는 다음 기준에 의해 정의하였다:
매우 흔하게(≥ 1/10),
흔하게(≥ 1/100 ~ < 1/10),
흔하지 않게(≥ 1/1,000 ~ < 1/100),
드물게(≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000),
매우 드물게(≥ 1/10,000),
알 수 없음(가능한 자료로부터 추정할 수 없음).
표 1. 약물이상반응에 대해 권장되는 용량 조절
알 수 없음(가능한 자료로부터 추정할 수 없음)
각 빈도 그룹에서 이상 반응의 발생이 심한 것부터 순서대로 나열하였다.

표 2: 이 약의 권장 용량으로 치료 받은 TRK 융합 양성 암 환자에서 보고된 약물이상반응(전체 안전성 집단, n=248)	빈도	모든 Grade	Grade 3 및 4
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	빈혈 중성구 수 감소(중성구 감소증) 백혈구 수 감소(백혈구감소증)	빈혈 중성구 수 감소(중성구 감소증) 백혈구 수 감소(백혈구감소증)
신경계 장애	매우 흔하게	어지러움	어지러움
근골격계 및 결합 조직 장애	흔하게	근육통 근육 쇠약	근육통 근육 쇠약
일반적 장애 및 투여 부위 상태	매우 흔하게	피로	피로
감사	매우 흔하게	ALT 증가 AST 증가 체중 증가(체중 증가 이상) 혈액 알칼리 인산분해효소 증가	ALT 증가 AST 증가 체중 증가(체중 증가 이상) 혈액 알칼리 인산분해효소 증가
신경계 장애	흔하게	어지러움	어지러움

^a 열아(생후 28일~23개월): Grade 4 중성구 수 감소(중성구 감소증) 4건과 혈액 알칼리 인산분해효소 증가 1건이 보고되었다. Grade 3 중성구 수 감소(중성구 감소증) 10, 간과 빈혈 3건, 체중 증가(체중 증가 이상) 3건, 그리고 ALT 증가와 구토가 각 1건씩 포함되었다.
^b 어머(2세~11세): Grade 4 백혈구 수 감소 1건이 보고되었다. Grade 3 사체로 중성구 수 감소(중성구 감소증) 6건, 빈혈 2건, ALT 증가, AST 증가, 보형 장애, 구토, 지각이상과 근육통이 각 1건씩 보고되었다.
^c 청소년(12세~18세 미만): Grade 3 및 Grade 4 반응은 보고되지 않았다.

표 2: 이 약의 권장 용량으로 치료 받은 TRK 융합 양성 암 환자에서 보고된 약물이상반응(전체 안전성 집단, n=248)	빈도	모든 Grade	Grade 3 및 4
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	빈혈 중성구 수 감소(중성구 감소증) 백혈구 수 감소(백혈구감소증)	빈혈 중성구 수 감소(중성구 감소증) 백혈구 수 감소(백혈구감소증)
신경계 장애	매우 흔하게	어지러움	어지러움

표 2: 이 약의 권장 용량으로 치료 받은 TRK 융합 양성 암 환자에서 보고된 약물이상반응(전체 안전성 집단, n=248)

빈도

모든 Grade

Grade 3 및 4

위장관 장애

매우 흔하게

오심

변비

흔하게

미각 이상^a

구토

오심

근골격계 및 결합 조직 장애

매우 흔하게

근육통

흔하게

근육 쇠약

흔하게

혈액 알칼리 인산분해효소 증가

ALT 증가^a

AST 증가^a

체중 증가(체중 증가 이상)

혈액 알칼리 인산분해효소 증가

^a Grade 4 반응들이 보고되었음

^b 약물이상반응인 미각 이상은 대표 용어(preferred term) “미각 이상”과 “미각 장애”를 포함한다.

표 3: 이 약의 권장 용량으로 치료받은 TRK 융합 양성 소아암 환자에서 보고된 약물이상반응 (n=63); 모든 Grade

빈도

영아 (n=35)^a

어린이 (n=43)^b

청소년 (n=18)^c

소아 환자 (n=98)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

빈혈

중성구 수 감소(중성구감소증)

백혈구 수 감소(백혈구감소증)

였다. 용량 조절의 원인이 된 신경학적 반응은 어지러움(1%) 및 지각이상(1%)을 포함했다. 1명의 환자가 Grade 3 보형 장애 때문에 치료를 영구 중단했다.

1건을 제외하고는, 중증도(Child-Pugh A)의 환자에서 증세가 있음에도 용량 강소가 필요했던 환자는 감소된 용량 및/또는 일정으로 계속 투여 받았다(4, 일반적 주의 참조).

② 트래스아미나아제 활성

전체 안전성 데이터베이스(n=248)에서 관찰된 트래스아미나아제 활성 수준 가장 높은 Grade 는 각각 3형(1%)의 환자아 2형(1%)의 환자에서 관찰된 Grade 4와 ALT 증가 및 AST 증가였다.

Grade 3 ALT 증가가 치료 첫11개월(4%) 및 10개월(4%)의 환자에서 발생하였다.

Grade 3 상승의 대부분은 치료 첫3개월 시점에 측정된 것으로 발생했으며 3~4개월 경과 시점에 Grade 19로 악화되었다.

Grade 2 ALT 증가 및 AST 증가는 각각 18형(7%)과 20형(8%)의 환자에서 관찰되었다.

Grade 3 ALT 증가 및 AST 증가는 각각 122형(49%)과 115형(46%)의 환자에서 관찰되었다.

용량 조절의 원인이 된 ALT 증가는 각각 13형(5%)과 12형(5%)의 환자에서 발생하였다(4, 일반적 주의 참조). Grade 3~4 ALT 및 AST 증가로 인해 치료를 영구 중단한 환자는 없었다.

4. 일반적 주의

1) 중앙 유효성 전면에 걸친 유효성

이 약의 유익성은 비교적 적은 소의 NTRK 유전자 융합암 환자들이 포함된 단일군 시험에서 확립되었다. 이 약의 긍정적 인 효과는 제한된 중앙 유효성에서의 객관적 반응률(overall response rate)과 반응 기간에 기반하여 증명되었다. 이 효과는 중앙 유효 그리고 동반된 유전적 변이에 따라 상당적으로 다를 수 있다(12, 전문가용 사용상의 주의사항 참조). 이러한 이유로 이 약은 임상적 유익성이 확립된 치료용선이 없거나, 이러한 치료용선이 소진된 경우에만 사용해야 한다 (예, 만속소용, 치료용선 없음에 있는 경우).

5. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

이 약은 사이토크린 P450 (CYP) 3A와 P-glycoprotein (P-gp) 및 유방암 저항 단백질 (breast cancer resistance protein, BCRP)의 기질이다. 이 약을 강력한 CYP 3A 저해제, P-gp 및 BCRP 저해제와 병용 이 약의 혈장 농도가 증가하여 이상 반응의 발생이 증가할 수 있다. 그러므로, 이 약과 강력한 CYP 3A 저해제 (예, 아타자나비르, 클레르티라마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조드, 벨리나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 델타리라마이신, 돌루테라마이신 또는 로리코나졸)의 병용을 피하여 해야 환자의 이상반응을 모니터링한다. 자용이나 자용수소 한 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 함께 섭취하는 것을 피한다.

이 약과 강력한 CYP 3A 유도제 및 P-gp유도제를 함께 사용하면 이 약의 혈장 농도가 감소하여 유효성감이 감소할 수 있다. 강력한 CYP 3A 유도제 및 P-gp유도제 (예: 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부텐, 또는 세틴트 소스위트)의 병용을 피한다.

2) 이 약에 대한 CYP3A, P-gp 및 BCRP 억제제의 영향

강한 성인을 대상으로 한 임상 자료에 따르면, 이 약 100 mg 단위 투여와 이트라코나졸 200 mg (강력한 CYP3A 저해제이지만 P-gp와 BCRP 억제제)를 7일 동안 1일 1회 병용 시 이 약의 C_{max}와 AUC가 각각 2.8 배, 4.3 배 증가했다.

강한 성인 대상의 임상 자료에 따르면, 이 약 100 mg과 리람핀 600 mg (P-gp 및 BCRP 억제제)를 단위 병용 투여했을 때 이 약의 C_{max}와 AUC가 각각 1.8 배, 1.7 배 증가했다.

3) 이 약에 대한 CYP3A 및 P-gp 유도제의 영향

강한 성인을 대상으로 한 임상 자료에 따르면, 이 약 100 mg 단위 투여와 리람핀 600mg (강력한 CYP3A 및 P-gp 유도제)를 11일 동안 1 일 1회 병용 투여했을 때 이 약의 C_{max}와 AUC가 각각 71 %, 81 % 감소했다. 중증도 유도제의 영향에 대한 임상 자료는 없지만, 이 약의 노출이 감소할 것으로 예상된다.

4) 다른 약제와 이 약의 효과

미친한 CYP3A4 기질

이 약과 미친한 CYP3A4 기질을 병용하면 혈장 농도가 증가하여 이상반응의 발생률 또는 중증도가 증가할 수 있다.

강한 성인 대상의 임상 자료에 따르면, 이 약(최소 100 mg 1일 2회, 10일 동안 투여)과 미다졸람 경구 병용 투여했을 경우, 미다졸람은 단독 투여 했을 때보다 미다졸람의 C_{max}와 AUC 가 1.7배 증가했으며, 이것은 이 약이 CYP3A의 약한 저해제임을 시사한다.

이 약을 투여 중인 환자가 치료량(therapeutic range)이 좁은 CYP3A 기질(예: 알렌다닐, 타이로솔로산, 디하이드로에르메인, 에르고타민, 펜타닐, 피로자민, 퀴니딘, 실리루마소 또는 디클로피라수)을 복용하는 것에 주의해야 한다. 만약 이 약을 투여 중인 환자가 이처릴 치료목이 좁은 CYP3A 기질을 병용해야 하는 경우, 약물이상반응으로 인해 CYP3A 기질의 용량을 감량해야 할 수도 있다.

PXR 조절 효소 기질에 대한 이 약의 영향

시험관 내 연구에 따르면 이 약은 PXR 조절 효소 (예: CYP2C 계열 및 UGT)의 약한 유도제이다. 이 약을 CYP2C8, CYP2C9 또는 CYP2C13 기질(예: 페파글리드), 오파린, 툴 부타마이드 또는 오프르파이드)와 함께 투여하면 노출이 감소할 수 있다.

6. 임부, 수유부, 가임 여성에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에게 투여한 자료는 없다. 동물 연구는 생식독성과 관련된 직접적 또는 간접적인 유해 효과를 나타내지 않았다(12, 전문가용 사용상의 주의사항 참조). 예방적 조치로 임신 중 이 약의 사용을 피해야 한다(바람직하다).

2) 수유부

이 약(사태산물)이 모유로 분비되는 지 여부는 알려지지 있지 않다. 신생아/영아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 이 약으로 치료하는 기간과 마지막 투여 이후 3일 간은 모유 수유를 중단해야 한다.

3) 수정 능력

이 약이 수정 능력에 미치는 영향에 대한 임상 자료는 없다. 반복투여 독성연구에서 수정능에 영향을 미치는 영향은 관찰되지 않았다(12, 전문가용 사용상의 주의사항 참조).

4) 가임 여성에 대한 투여/남성과 여성의 피임법

① 신경학적 효과

전체 안전성 데이터베이스(n=248)에서 관찰된 신경학적 이상반응 중 가장 높은 Grade는 Grade 3 이었으며, 5형(3%)의 환자에서 관찰되었고 어지러움(2형, 1%), 지각이상(3형, 1%) 및 보형 장애(1형, <1%)를 포함하였다. 전체 발생률은 어지러움 23%, 지각이상 7%, 보형 장애 4%

② 근육통

전체 안전성 데이터베이스(n=248)에서 관찰된 근육통 이상반응은 Grade 3 이었으며, 5형(3%)의 환자에서 관찰되었고 어지러움(2형, 1%), 지각이상(3형, 1%) 및 보형 장애(1형, <1%)를 포함하였다. 전체 발생률은 어지러움 23%, 지각이상 7%, 보형 장애 4%

③ 지각이상

전체 안전성 데이터베이스(n=248)에서 관찰된 지각이상 이상반응은 Grade 3 이었으며, 5형(3%)의 환자에서 관찰되었고 어지러움(2형, 1%), 지각이상(3형, 1%) 및 보형 장애(1형, <1%)를 포함하였다. 전체 발생률은 어지러움 23%, 지각이상 7%, 보형 장애 4%

④ 보형 장애

전체 안전성 데이터베이스(n=248)에서 관찰된 보형 장애 이상반응은 Grade 3 이었으며, 5형(3%)의 환자에서 관찰되었고 어지러움(2형, 1%), 지각이상(3형, 1%) 및 보형 장애(1형, <1%)를 포함하였다. 전체 발생률은 어지러움 23%, 지각이상 7%, 보형 장애 4%

⑤ 구토

전체 안전성 데이터베이스(n=248)에서 관찰된 구토 이상반응은 Grade 3 이었으며, 5형(3%)의 환자에서 관찰되었고 어지러움(2형, 1%), 지각이상(3형, 1%) 및 보형 장애(1형, <1%)를 포함하였다.