NOVARTIS

전문의약품

희귀의약품

타브렉타® 정

150 mg, 200 mg

(카프마티닙염산염일수화물)

[원료약품 및 그 분량]

150mg : 이 약 1정 (770밀리그램) 중

유효성분 : 카프마티닙염산염일수화물 (별규) ··············· 183.000 mg (카프마티닙으로서 150mg)

첨가제 : 포비돈, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성무수이산화규소, 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 만니톨, 크로스포비돈, 코팅프리믹스 흰색, 코팅프리믹스 노란색, 코팅프리믹스 검은색, 코팅프리믹스 빨간색

200mg : 이 약 1정 (1026밀리그램) 중

유효성분 : 카프마티닙염산염일수화물 (별규) ··············· 244.000 mg (카프마티닙으로서 200mg)

첨가제 : 포비돈, 스테아르산마그네슘, 콜로이드성무수이산화규소, 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 만니톨, 크로스포비돈, 코팅프리믹스 흰색, 코팅프리믹스 노란색

[성상]

150mg : 연한 주황갈색의 타원형 필름코팅정

200mg : 노란색의 타원형 필름코팅정

[효능・효과]

MET 엑손 14 결손(skipping)이 확인된 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자의 치료

이 약의 유효성은 반응률 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

[용법・용량]

이 약을 투여 받기 전에 환자들은 검증된 시험법을 통하여 MET 엑손 14 결손(skipping)을 확인 받아야 한다.

권장 용량 : 이 약의 권장 용량은 식사와 함께 또는 따로 1 일 2 회, 1회 400mg 이다.

이 약의 치료는 임상적 이익을 얻는 한 개인별 안전성 및 내약성에 근거하여 지속되어야 한다.

약물이상반응에 대한 용량 변경: 개인별 안전성 및 내약성에 근거한 약물이상반응 관리에 대해 권장되는 용량 감량 일정이 표 1에 제시되어 있다.

표 1. 이 약의 용량 감량 일정

용량 수준	용량 및 일정
시작 용량	1 일 2 회, 1회 400 mg
1차 감량	1 일 2 회, 1회 300 mg
2차 감량	1 일 2 회, 1회 200 mg

이 약 1 일 2 회, 1회 200 mg 투여에 내약성을 나타내지 못하는 경우 투여를 중단한다.

약물이상반응에 대한 이 약의 용량 조절 권고사항이 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 약물이상반응의 관리를 위한 이 약 용량 조절

약물이상반응	용량 조절
ILD/간질성 폐렴	
모든 등급의 치료 관련 ILD/간질성 폐렴	영구 중단
간에 대한 영향	
치료 시작 시점 대비, 총 빌리루빈 증가를 동반하지 않는, ALT 및/또는 AST 단독 상승	**3등급 (ULN의 5.0 배 초과, 20.0배 이하):** ALT/AST가 치료 시작 시점 등급으로 회복될 때까지 이 약을 일시중지한다. 7 일 이내에 치료 시작 시점 수준으로 회복된 경우, 동일한 용량으로 이 약을 재개하고, 그렇지 않으면 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	4등급 (ULN의 20.0배 초과): 영구 중단
담즙정체 또는 용혈이 일어나지 않은, 총 빌리루빈 증가를 동반하는, ALT 및/또는 AST 복합 상승	환자의 치료 시작 시점 등급에 관계 없이, 총 빌리루빈이 ULN의 2.0배 초과이며 ALT 및/또는 AST가 ULN의 3.0배 초과하는 경우, 이 약을 영구 중단한다.
ALT 및/또는 AST 상승을 동반하지 않는, 치료 시작 시점 대비 총 빌리루빈 단독 상승	**2등급 (ULN의 1.5배 초과, 3.0배 이하):** 빌리루빈이 치료 시작 시점 등급으로 회복될 때까지 이 약을 일시중지한다. 7 일 이내에 치료 시작 시점 수준으로 회복된 경우, 동일한 용량으로 이 약을 재개하고, 그렇지 않으면 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	3등급 (ULN의 3.0 배 초과, 10.0배 이하): 빌리루빈이 치료 시작 시점 등급으로 회복될 때까지 이 약을 일시중단한다. 7 일 이내에 치료 시작 시점 수준으로 회복된 경우, 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개하고, 그렇지 않으면 이 약을 영구 중단한다.
	4등급 (ULN의 10.0 배 초과): 영구 중단
그 밖의 약물이상반응	
	2등급: 현재 용량 수준을 유지한다. 견딜 수 없는 경우, 해결될 때까지 이 약의 일시중지를 고려하고, 이어 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	3등급: 해결될 때까지 이 약을 일시중지하고, 이어 표 1에 따라 감량된 용량으로 이 약을 재개한다.
	4등급: 영구 중단

약어: ALT, 알라닌 아미노전이효소; AST, 아스파라진산 아미노전이효소; ILD, 간질성 폐 질환; ULN, 정상 상한.
등급 결정은 CTCAE 버전 4.03 (CTCAE = 이상반응에 대한 일반 용어 기준)에 따른다.

투여 방법

이 약은 식사와 함께 또는 따로 1 일 2 회 경구로 투여되어야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하고 부수거나, 씹거나, 또는 으깰 수 없다.

이 약의 투여를 잊거나 구토가 발생하는 경우, 환자는 해당 투여분을 보충투여하지 않도록 하고, 예정된 시간에 다음 투여분을 복용한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

(1) 간질성 폐 질환 (ILD)/간질성 폐렴

치명적일 수 있는 ILD/간질성 폐렴이 이 약으로 치료 받은 환자에서 발생했다 (3. 이상반응항 참조). ILD/간질성 폐렴을 나타내는 폐 증상의 악화를 보이는 모든 환자를 즉시 조사한다 (예를 들어, 호흡곤란, 기침, 발열). 이 약은 ILD/간질성 폐렴이 의심되는 환자에서 즉시 보류되어야 하고 ILD/간질성 폐렴의 다른 잠재적 원인이 확인되지 않는 경우 영구 중단되어야 한다 (용법 용량항 참조).

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 다른 성분에 대해 과민반응이 있는 환자

3. 이상반응

안전성 프로파일 요약

이 약의 안전성이 이전 치료 여부 또는 MET 조절장애 (돌연변이 및/또는 증폭)에 관계 없이, 전 코호트에 걸쳐 (N = 334) 중추적, 다국가, 전향적, 다중코호트, 비무작위배정, 공개 제 II 상 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자를 대상으로 평가되었다. 전 코호트에 걸쳐 이 약에 대한 노출 기간의 중앙값은 14.9 주였다 (범위: 0.4에서 177.0 주). 인과관계에 상관 없이 이상사례로 인한 용량 감량이 102 명의 환자 (30.5 %)에서 발생했고, 인과관계에 상관 없이 이상사례에 기인한 투여 일시중지는 163 명의 환자 (48.8 %)에서 발생했다. 인과관계에 상관 없이 이상사례에 기인한 이 약의 영구 중단이 54 명의 환자 (16.2 %)에서 보고되었다. 이 약의 영구 중단으로 이어진 가장 빈번한 이상사례 (≥ 0.5 %)는 말초 부종 (1.8 %), 간질성 폐렴 (1.8 %), 피로 (1.5 %), ALT 증가 (0.9 %), AST 증가 (0.9 %), 오심 (0.9 %), 구토 (0.9 %), 혈중 빌리루빈 증가 (0.6 %), 혈중 크레아티닌 증가 (0.6 %), 일반 신체 건강 악화 (0.6 %), ILD (0.6 %), 기질화 폐렴 (0.6 %), 및 폐렴 (0.6 %)이었다.

의심되는 중대한 이상사례가 이 약으로 치료 받은 43 명의 환자 (12.9 %)에서 보고되었다. 이 약으로 치료 받은 환자에서 보고된 가장 빈번한 의심되는 중대한 이상사례 (≥ 1.0 %)는 오심과 구토였다 (각 1.5 %).

10 명의 환자 (3.0 %)가 이 약으로 치료 받는 동안 기저 악성종양을 제외한 원인으로 사망했다. 이들 사망 중 1 건(간질성 폐렴)은 치료와 관련된 것으로 확인되었다.

이 약으로 치료 받은 환자에서 20 % 이상의 발생률로 보고된 가장 흔한 약물이상반응(모든 등급)은 말초 부종, 오심, 피로, 구토, 혈중 크레아티닌 증가, 호흡곤란 및 식욕 감소였다. 이 약으로 치료 받은 환자에서 5.0 % 이상의 발생률로 보고된 가장 흔한 3등급의 약물이상반응은 말초 부종, 피로, 호흡곤란, 및 알라닌 아미노전이효소 증가였다.

임상시험의 약물이상반응 (표 1)이 MedDRA 기관계 분류에 따라 제시되어 있다. 각 기관계 분류 내에서, 약물이상반응은 가장 빈번한 반응이 먼저 오도록, 빈도에 따라 순위가 매겨진다. 또한, 각 약물이상반응에 상응하는 빈도 범주는 다음과 같은 기준에 근거한다 (CIOMS III): 매우 흔하게 (≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100에서 < 1/10); 흔하지 않게 (≥ 1/1,000에서 < 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000에서 < 1/1,000); 매우 드물게 (< 1/10,000).

표 1. 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 이 약으로 치료 받은 환자 (N = 334)의 약물이상반응

약물이상반응	모든 등급 n (%)	빈도 범주	3/4등급 n (%)	빈도 범주
감염				
연조직염	9 (2.7)	흔하게	3 (0.9)*	흔하지 않게
대사 및 영양 이상				
식욕 감소	69 (20.7)	매우 흔하게	3 (0.9)*	흔하지 않게
저인산혈증	21 (6.3)	흔하게	8 (2.4)	흔하게
저나트륨혈증	18 (5.4)	흔하게	11 (3.3)	흔하게
호흡기, 흉부, 및 종격동 이상				
호흡곤란	81 (24.3)	매우 흔하게	23 (6.9)	흔하게
기침	54 (16.2)	매우 흔하게	2 (0.6)*	흔하지 않게
ILD/간질성 폐렴	15 (4.5)	흔하게	6 (1.8)*	흔하게
위장관 이상				
오심	147 (44.0)	매우 흔하게	9 (2.7)*	흔하게
구토	94 (28.1)	매우 흔하게	8 (2.4)*	흔하게
설사	61 (18.3)	매우 흔하게	1 (0.3)*	흔하지 않게
변비	60 (18.0)	매우 흔하게	3 (0.9)*	흔하지 않게
아밀라아제 증가	29 (8.7)	흔하게	12 (3.6)	흔하게
리파아제 증가	26 (7.8)	흔하게	18 (5.4)	흔하게
급성 췌장염	1 (0.3)	흔하지 않게	1 (0.3)*	흔하지 않게
간담도 이상				
알라닌 아미노전이효소 증가	42 (12.6)	매우 흔하게	19 (5.7)	흔하게
저알부민혈증	38 (11.4)	매우 흔하게	4 (1.2)*	흔하게
아스파라진산 아미노전이효소 증가	29 (8.7)	흔하게	10 (3.0)*	흔하게
혈중 빌리루빈 증가	11 (3.3)	흔하게	2 (0.6)*	흔하지 않게
피부 및 피하 조직 이상				
소양증[1]	33 (9.9)	흔하게	1 (0.3)*	흔하지 않게
두드러기	4 (1.2)	흔하게	2 (0.6)*	흔하지 않게
신장 및 요로 이상				
혈중 크레아티닌 증가	85 (25.4)	매우 흔하게	0	
급성 신장 손상[2]	5 (1.5)	흔하게	1 (0.3)*	흔하지 않게
전신 이상 및 투여-부위 상태				
말초 부종[3]	173 (51.8)	매우 흔하게	29 (8.7)*	흔하게
피로[4]	108 (32.3)	매우 흔하게	28 (8.4)*	흔하게
비-심장 흉통[5]	50 (15.0)	매우 흔하게	7 (2.1)*	흔하게
발열[6]	48 (14.4)	매우 흔하게	2 (0.6)*	흔하지 않게
요통	47 (14.1)	매우 흔하게	3 (0.9)*	흔하지 않게
체중 감소	34 (10.2)	매우 흔하게	2 (0.6)*	흔하지 않게

[1] 소양증은 소양증, 알레르기성 소양증, 및 전신 소양증을 포함한다.
[2] 급성 신장 손상은 급성 신장 손상 및 신부전을 포함한다.
[3] 말초 부종은 말초 종창(swelling), 말초 부종, 및 체액 과부하를 포함한다.
[4] 피로는 피로 및 무력증을 포함한다.
[5] 비-심장 흉통은 가슴 불편감, 근골격 흉통, 비-심장 흉통, 및 흉통을 포함한다.
[6] 발열은 발열 및 체온 증가를 포함한다.
* 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 4등급의 약물이상반응은 보고된 바 없다.

선택된 약물이상반응에 대한 설명

- 간질성 폐질환 (ILD)/간질성 폐렴

시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 이 약으로 치료 받은 334 명의 환자 중 15 명 (4.5 %)에서 모든 등급의 ILD/간질성 폐렴이 보고되었다. 3등급의 ILD/간질성 폐렴이 6 명의 환자 (1.8 %)에서 보고되었고, 간질성 폐렴의 치명적 사건이 1 명의 환자 (0.3 %)에서 보고되었다. ILD/간질성 폐렴이 이전의 방사선요법 이력이 있는 161 명의 환자 중 8 명 (5.0 %) 그리고 이전에 방사선요법을 받지 않은 173 명의 환자 중 7 명 (4.0 %)에서 발생했다. 8 명의 환자 (2.4 %)가 ILD/간질성 폐렴에 기인해 이 약을 중단했다. ILD/간질성 폐렴은 대부분 대략 치료의 첫 3 개월 이내에 발생했다. 3등급 이상의 ILD/간질성 폐렴 발생까지의 시간의 중앙값은 6.0 주였다 (범위: 0.7에서 64.4 주).

- 간에 대한 영향

시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 이 약으로 치료 받은 334 명의 환자 중 43 명 (12.9 %)에서 모든 등급의 ALT/AST 상승이 보고되었다. 3/4등급의 ALT/AST 상승이 이 약으로 치료 받은 334 명의 환자 중 19 명 (5.7 %)에서 관찰되었다. 3 명의 환자 (0.9 %)가 ALT/AST 상승에 기인해 이 약을 중단했다. ALT/AST 상승은 대부분 대략 치료의 첫 3 개월 이내에 발생했다. 3등급 이상의 ALT/AST 상승 발생까지의 시간의 중앙값은 6.1 주였다 (범위: 2.1에서 17.9 주).

4. 일반적 주의

(1) 간에 대한 영향

아미노전이효소 상승이 이 약으로 치료 받은 환자에서 발생했다 (3. 이상반응항 참조). 치료 시작 이전, 치료의 첫 3 개월 동안 2 주마다, 이후 매달 1 회 또는 임상적 지시에 따라, 간 기능 검사 (ALT, AST, 및 총 빌리루빈 포함)가 모니터링되어야 하고, 아미노전이효소 또는 빌리루빈 상승이 발생한 환자에서 더 빈번한 검사가 이루어진다. 약물이상반응의 중증도에 근거하여, 용법용량 항 표 2에 기술된 바와 같이 이 약을 일시중지, 감량, 또는 영구 중단한다 (용법 용량항 참조).

(2) 배아-태아 독성

동물 시험에서 확인 된 사항 및 그 작용 기전에 근거하여, 이 약은 임신한 여성에게 투여되었을 때 태아에 해를 끼칠 수 있다. 기관형성 기간 동안 임신한 랫드 및 토끼에 대한 카프마티닙 경구 투여는 태아 독성 및 최기형성을 야기했다. 임신한 여성 및 가임 여성은 이 약이 임신 기간 동안 사용되는 경우 또는 환자가 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 조언을 받아야 한다. 성생활을 하는 가임 여성은 이 약 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 7 일 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 임신 상태이거나, 임신 가능성이 있거나, 또는 가임기의 배우자가 있는 남성 환자는 이 약 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 7 일 동안 콘돔을 사용해야 한다.

(3) 광감수성

동물 시험 결과에 근거하여, 이 약에서 광감수성 반응의 잠재적 위험성이 존재한다. 이 약을 투여하는 동안 일광 및 인공 자외선 (UV) 노출을 최소화하도록 조언을 받아야 한다.

5. 상호작용

(1) 카프마티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

- 강력한 CYP3A 억제제

건강한 시험대상자에서, 카프마티닙 200 mg 단회 투여와 강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸 (10 일 동안 1 일 1 회 200 mg)의 병용투여는 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 카프마티닙의 AUC_{inf}를 42 %까지 증가시켰고 카프마티닙의 C_{max} 증가는 동반되지 않았다. 이 약을 클래리스로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비어/리토나비어, 네파조, 넬피나비어, 포사코나졸, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔라프레비어, 텔리스로마이신, 베라파밀, 및 보리코나졸을 포함하는 강력한 CYP3A 억제제와 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.

(2) 카프마티닙의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물

- 강력한 CYP3A 유도제

건강한 시험대상자에서, 카프마티닙 400 mg 단회 투여와 강력한 CYP3A 유도제인 리팜피신 (9 일 동안 1 일 1 회 600 mg)의 병용투여는 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 카프마티닙의 AUC_{inf}를 67 %까지 그리고 C_{max}를 56%까지 감소시켰다. 이 약을 카바마제핀, 페노바비탈, 페니토인, 리팜피신 및 세인트 존스 워트 (St. John's wort; Hypericum perforatum)를 포함하는 강력한 CYP3A 유도제와 병용하는 것은 피해야 한다. CYP3A를 유도할 가능성이 없거나 아주 적은 대체 병용 약물이 고려되어야 한다.

- 중등도 CYP3A 유도제

생리학-기반 약동학 (PBPK) 모델을 사용한 시뮬레이션은 카프마티닙 400 mg 투여와 중등도 CYP3A 유도제인 에파비렌즈(20 일 동안 1 일 1 회 600 mg)의 병용투여가 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 항정상태에서 카프마티닙의 AUC_{0-12h} 44 % 감소 그리고 C_{max} 34 %의 감소를 야기할 것이라고 예측했다. 이 약과 중등도 CYP3A 유도제를 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.

- 위 pH를 증가시키는 약물

카프마티닙은 pH-의존적 용해도를 보여주고 시험관내에서 pH가 상승함에 따라 잘 녹지 않게 된다. 위산 감소 제제 (예를 들어, 프로톤 펌프 억제제, H_2-수용체 길항제, 제산제)는 카프마티닙의 용해도를 변화시켜 그 생체이용률을 감소시킬 수 있다. 건강한 시험대상자에서, 카프마티닙 600 mg 단회 투여와 프로톤 펌프 억제제인 라베프라졸 (4 일 동안 1 일 1 회 20 mg)의 병용투여는 카프마티닙 단독 투여와 비교하여 카프마티닙의 AUC_{inf}를 25 %까지 그리고 C_{max}를 38 %까지 감소시켰다. 이 약을 프로톤 펌프 억제제와 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다. 대안으로, H_2-수용체 길항제 또는 제산제가 투여될 수 있다. 이 약은 H_2-수용체 길항제 이전 최소 3 시간 또는 이후 6 시간에 투여되어야 한다. 이 약은 최소 제산제 투여 2 시간 전 또는 2시간 후에 투여되어야 한다.

(3) 카프마티닙에 의해 혈장 농도가 변화될 수 있는 약물

- CYP 효소의 기질

암 환자에서, 카페인 (CYP1A 탐색 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 카페인 단독 투여와 비교하여 카페인의 AUC_{inf}를 134 %까지 증가시켰고 카페인의 C_{max}는 증가되지 않았다. 이 약을 테오필린 및 티자니딘을 포함하는 치료역이 좁은 CYP1A2의 기질과 병용하는 동안 주의를 기울여야 한다.

암 환자에서, 미다졸람 (CYP3A 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 미다졸람 단독 투여와 비교하여 미다졸람 노출의 임상적으로 유의한 증가를 유발하지 않았다 (AUC_{inf} 9 % 증가 그리고 C_{max} 22 % 증가). 그러므로, 카프마티닙과 CYP3A 기질 간 임상적으로 관련 있는 약물 간 상호작용은 발생할 것으로 보이지 않는다.

- 수송체의 기질

암 환자에서, 디곡신 (P-gp 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 디곡신 단독 투여와 비교하여 디곡신의 AUC_{inf}를 47 %까지 그리고 C_{max}를 74 %까지 증가시켰다. 암 환자에서, 로수바스타틴 (BCRP 기질)과 카프마티닙 반복 투여 (1 일 2 회 400 mg)의 병용투여는 로수바스타틴 단독 투여와 비교하여 로수바스타틴의 AUC_{inf}를 108 %까지 그리고 C_{max}를 204 %까지 증가시켰다. 이 약을 P-gp 및 BCRP의 기질과 병용하는 동안 주의하여야 한다.

- 음식/음료와의 상호작용

이 약은 음식물과 함께 또는 따로 투여될 수 있다.

6. 신장애 환자에 대한 투여

이 약이 신장애 환자를 대상으로 연구된 바 없기 때문에 중증 신장애 환자에게 투여시 주의를 기울여야 한다. 경증 또는 중등증 신장애 환자에서 용량 조정은 필요치 않다.

7. 간장애 환자에 대한 투여

경증, 중등증, 또는 중증 간장애 환자에서 용량 조정은 필요치 않다.

8. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여

(1) 임부

위험 요약 : 동물 시험의 결과와 그 작용 기전에 근거하여, 이 약은 임신한 여성에게 투여되었을 때 태아에 해를 끼칠 수 있다. 이 약 관련 위험성을 알리는 적합하고 잘 관리된 임신한 여성 대상 시험은 없다. 임신한 랫드 및 토끼에게 기관형성 기간 동안 카프마티닙 경구 투여한 경우 태아 독성 및 최기형성을 야기했다. 곡선 하 면적 (AUC)에 근거한 1 일 2 회 400 mg의 인간에서 권장되는 최대 용량(MRHD)에서의 인간 노출 이하의 카프마티닙에 출생 전 노출된 랫드와 토끼에서 감소된 태아 체중과 증가된 태아 기형 발생률이 관찰되었다. 임신한 여성 및 가임 여성은 이 약이 임신 기간 동안 사용되는 경우 또는 환자가 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되는 경우 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 조언을 받아야 한다.

동물 자료: 랫드와 토끼를 대상으로 한 배아-태아 발달 시험에서, 임신한 동물은 기관이 형성되는 기간 동안 각각 카프마티닙 30 mg/kg/day 및 60 mg/kg/day를 경구 투여 받았다. 랫드의 경우 30 mg/kg/day 그리고 토끼의 경우 60 mg/kg/day에서, 모체 전신 노출 (AUC)은 1 일 2 회 400 mg의 MRHD에서의 인간 노출의 각각 약 1.4 및 1.5 배였다 랫드에서, 모체 독성 (체중 증가 둔화 및 사료 섭취 감소)이 30 mg/kg/day 용량에서 관찰되었다 태자에 대한 영향은 ≥ 10 mg/kg/day의 용량에서 (1일 2 회 400 mg의 MRHD에서의 인간 노출의 0.56 배에서 모체 전신 노출) 감소된 태아 체중, 불규칙/불완전한 골화, 및 증가된 태자 기형 (예를 들어, 뒷발/앞발의 비정상 만곡/내향적 회전이상, 얇은 앞다리, 상완골/척골 관절에서 부재/감소된 굽힘) 발생률을 포함했다. 토끼에서, 모체에 대한 영향은 60 mg/kg/day에 이르는 용량에서 발견되지 않았다. 태자에 대한 영향은 ≥ 5 mg/kg/day에서 (1일 2 회 400 mg의 MRHD에서의 인간 노출의 0.016 배에서 전신 노출) 작은 폐엽을 포함했고 60 mg/kg/day 용량에서 (1일 2 회 400 mg의 MRHD에서의 인간 노출의 1.5 배에서 전신 노출) 감소된 태자 체중, 불규칙/불완전한 골화, 및 증가된 태자 기형 (예를 들어, 뒷발/앞발의 비정상 만곡/회전이상, 얇은 앞다리/뒷다리, 상완골/척골 관절에서 부재/감소된 굽힘, 작은 폐엽, 좁거나 및/또는 작은 혀) 발생률을 포함했다.

(2) 수유부

카프마티닙이 이 약 투여 이후 인간의 모유로 전달되는지 여부는 알려

46299284 KR

진 바 없다. 카프마티닙이 모유 수유 아동 또는 모유 생산에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유 아동에서 중대한 약물이상반응이 발생할 가능성이 있어, 이 약 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 7 일 동안 모유 수유는 권장되지 않는다.

(3) 가임여성 및 남성

- 임신 검사 : 이 약 치료를 시작하기 전에 가임 여성의 임신 여부가 확인되어야 한다.
- 피임법:
  - 여성 : 성생활을 하는 가임 여성은 이 약 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 7 일 동안 효과적인 피임법 (1 % 미만의 피임 실패율)을 사용해야 한다.
  - 남성 : 임신 상태이거나, 임신 가능성이 있거나, 또는 가임기의 배우자가 있는 남성 환자는 이 약 치료 기간 및 마지막 투여 이후 최소 7 일 동안 콘돔을 사용해야 한다.
- 불임 : 카프마티닙이 인간의 생식능력에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 카프마티닙을 통한 생식력 시험은 동물에서 수행되지 않았다.

9. 소아에 대한 투여

18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

10. 고령자에 대한 투여

65 세 이상인 환자에서 용량 조정은 필요치 않다.

11. 과량투여시의 처치

이 약을 통한 임상시험에서 과량투여의 제한적인 경험만이 존재한다. 환자의 약물이상반응의 징후나 증상은 면밀하게 모니터링되어야 하고, 과량투여가 의심되는 경우 일반 보조 조치와 대증치료가 시작되어야 한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

(1) 원래의 포장 상태로 보관한다. 습기를 피한다.
(2) 이 약은 어린이의 시야를 피해 손이 닿지 않는 곳에 보관해야 한다.

13. 전문가를 위한 정보

(1) 약력학적 정보

1) 작용기전

카프마티닙은 MET 수용체 티로신 키나아제의 매우 강력한 선택적 억제제이다. 카프마티닙의 높은 MET 선택성은 2 가지의 스크리닝 패널에서 입증되었고, 이는 400 가지를 초과하는 다른 키나아제 또는 돌연변이 키나아제 변종과 비교하였을 때 약 1000 배 이상의 선택성 인자를 나타냈다. 내약성이 있는 용량으로 카프마티닙 치료할 때, 특히 MET 엑손 14 결손 또는 MET 증폭을 보이는 폐암에서 유래된 종양 이종이식 모델의 퇴행을 야기한다. 카프마티닙은 MET-의존성 암세포의 증식 및 생존과 더불어, MET 인산화 (자가인산화 및 리간드 간세포 성장 인자 [HGF]에 의해 촉발된 인산화 모두), 후속 신호전달 단백질의 MET-매개 인산화를 억제한다.

2) 약력학적 특성

카프마티닙은 엑손 14가 결손된 돌연변이 MET 변종이 발현된 폐암 이종이식 모델을 포함하는 다양한 암 이종이식 모델에서 퇴행을 유도했다. 약력학 및 유효성 사이의 관련성이 S114 마우스 종양 모델에서 연구되었는데, 여기에서 깊은 퇴행은 대부분의 투여 간격 동안 90 %를 초과하는 MET 인산화 억제와 관련되어 있었다.

3) 심장 전기생리학

카프마티닙은 임상적으로 관련 있는 정도까지 QT 간격을 연장하지 않았다. 임상시험에서 1 일 2 회 400 mg 투여 이후, 500 msec을 초과하는 새로운 베이스라인 이후 QTcF 간격 수치를 보인 환자는 없었다. 농도-QT 분석은 베이스라인 대비 추정된 평균 QTcF 증가가 1일 2 회 400 mg 투여 이후 평균 항정상태 C_{max}에서 1.33 msec이었고 90 % 신뢰 구간 (CI) 상한이 2.58 msec이었음을 보여주었다.

(2) 약동학적 정보

1) 흡수・분포・대사・배설

- 흡수

인간에서, 카프마티닙 경구 투여 이후 흡수는 빠르다. 암 환자에서 이 약 정제 400 mg의 경구 투여 이후 약 1에서 2 시간에 (T_{max}) 카프마티닙의 최고 혈장 수준에 도달한다. 카프마티닙 정제의 경구 흡수는 70 %를 초과하는 것으로 추정된다. 카프마티닙은 시험된 용량 범위 전반에 걸친 (1 일 2 회 200에서 400 mg) 전신 노출에서 (AUC_{inf} 및 C_{max}) 용량-비례적 증가를 나타냈다.

음식물의 영향 : 음식은 카프마티닙의 생체이용률을 임상적으로 유의미한 수준으로 변화시키지 않는다. 이 약은 음식물과 함께 또는 따로 투여될 수 있다 (용법용량항 참조).

건강한 시험대상자에서 카프마티닙이 음식물과 함께 투여되었을 때, 고지방 식사를 동반하는 600 mg 단회 경구 투여는 카프마티닙이 공복 상태에 투여되었을 때와 비교하여 카프마티닙의 AUC_{inf}를 46 %까지 그리고 C_{max}를 15 %까지 증가시켰다. 저지방 식사는 AUC_{inf}를 20 %까지 그리고 C_{max}를 11 %까지 증가시켰다.

카프마티닙이 1 일 2 회 400 mg으로 투여되었을 때 노출 (AUC_{0-12h})은 음식물과 함께 또는 공복 상태에서 유사했다.

- 분포

카프마티닙은 농도에 관계 없이, 인간 혈장 단백질에 96 % 결합한다. 항정상태의 겉보기 평균 분포 용적 (V_{ss}/F)은 암 환자에서 164 L 이다.

혈액-혈장 비율은 1.5 (10에서 1000 ng/mL의 농도 범위)였으나 더 높은 농도에서 0.9까지 감소되었고 (농도 10000 ng/mL), 이는 적혈구로의 분포가 포화되었음을 시사한다.

카프마티닙은 랫드에서 혈액-뇌 장벽을 통과했고 뇌-혈액 노출 (AUC_{inf}) 비율은 약 9 %였다.

- 대사

시험관 내 및 생체 내 시험에서 카프마티닙이 사이토크롬 P450 (CYP) 3A4 및 알데히드 산화효소 (aldehyde oxidase)로 주도되는 대사를 통해 주로 제거됨을 보여주었다. 카프마티닙의 생체 내 변환은 본질적으로 C-히드록실화 (hydroxylation), 락탐 (lactam) 형성, N-산화, N-탈알킬화, 카복실산 형성, 및 이들의 조합을 포함하는 제 I 상 대사 반응을 통해 이루어진다. 제 II 상 반응은 산화 대사물의 글루쿠론산화를 포함한다. 혈장에 가장 풍부한 방사능 성분은 미변화 카프마티닙이다 (방사능 AUC_{0-12h}의 42.9 %). 주요 순환 대사물인 M16 (CMN288)은 약리학적으로 비활성이고 혈장 AUC_{0-12h}에서 방사능의 21.5 %를 차지한다.

- 배설/제거

암 환자에서 카프마티닙의 기하 평균 겉보기 혈장 최종 반감기 ($T_{1/2}$)는 3.5에서 6.3 시간에 이르는 범위였다. 항정상태는 카프마티닙 1 일 2 회 400 mg 경구 투여 이후 대략 3 일경에 달성될 것으로 예상되고, 기하 평균 축적비는 1.39였다 (변동 계수 [CV]: 42.9 %). 카프마티닙의 유효 반감기 (기하 평균 축적비에 근거하여 계산됨)는 6.54 시간이다. 카프마티닙의 기하 평균 항정상태 겉보기 경구 청소율 (CL_{ss}/F)은 19.8 L/hr였다.

카프마티닙은 주로 대사, 그리고 이후 대변 배설을 통해 제거된다. 건강한 시험대상자에 대한 [^{14}C]-카프마티닙 단회 경구 투여 이후, 총 방사능의 78 %가 대변에서 회수되었고 소변에서 22 %가 회수되었다. 소변 내 미변화 카프마티닙의 배설은 무시해도 될 정도이다.

2) 약물 상호작용 가능성에 대한 시험관 내 평가

- 효소 약물간 상호작용

시험관 내 시험은 카프마티닙이 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP2C19의 억제제임을 보여주었다. 카프마티닙은 배양된 인간 간세포에서 CYP2C9의 약한 유도도 나타냈다. PBPK 모델을 사용한 시뮬레이션은 1 일 2 회 400 mg의 용량으로 제공된 카프마티닙이 CYP2C8, CYP2C9, 및 CYP2C19의 임상적으로 관련 있는 억제를 야기할 것 같지 않다고 예측했다.

- 수송체 약물간 상호작용

시험관 내 자료에 근거하여, 카프마티닙은 간 흡수 수송체 OATP1B1, OATP1B3, 및 OCT1의 가역적인 억제를 나타냈다. 그러나, 카프마티닙은 치료 용량에서 달성된 농도에 근거하여 OATP1B1, OATP1B3, 및 OCT1 흡수 수송체의 임상적으로 관련 있는 억제를 유발할 것으로 예상되지 않는다. 카프마티닙은 시험관 내에서 다약제 저항성-관련 단백질 (MRP2)의 억제제가 아니다.

시험관 내 자료에 근거하여, 카프마티닙은 신장 수송체 OAT1 또는 OAT3의 억제제가 아니나, 카프마티닙과 그 주요 대사물인 CMN288은 신장 수송체인 MATE1 및 MATE2K의 가역적인 억제를 나타냈다. 카프마티닙은 임상적으로 관련 있는 농도에서 MATE1 및 MATE2K를 억제할 수 있다.

시험관 내 자료에 근거하여, 카프마티닙은 P-gp의 기질이고 BCRP 및 MRP2의 기질이 아니다. 카프마티닙은 일차 인간 간세포에서 활성 간 흡수에 포함된 수송체의 기질이 아니다.

3) 특별 환자군

- 고령자 : 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서, 334 명의 환자 중 57 %가 65 세 이상이었고, 16 %는 75 세 이상이었다. 이들과 더 젊은 환자 사이에 안전성 또는 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다.

연령/성별/인종/체중: 집단 약동학 분석은 연령/성별/인종/체중이 카프마티닙의 전신 노출에 임상적으로 관련 있는 영향을 미치지 않음을 보여주었다.

- 신장애 : 정상 신기능 (크레아티닌 청소율 [CL_{cr}] ≥ 90 mL/min)을 보이는 207 명의 환자, 경증 신장애 (CL_{cr} 60에서 89 mL/min)를 보이는 200 명의 환자, 그리고 중등증 신장애 (CL_{cr} 30에서 59 mL/min)를 보이는 94 명의 환자를 포함하는 집단 약동학 분석에 근거하여, 경증 또는 중등증 신장애는 카프마티닙의 노출에 임상적으로 유의한 영향을 보이지 않았다. 이 약은 중증 신장애를 보이는 환자에서 연구된 바 없다 (용법 용량항 참조).
- 간장애 : 카프마티닙 200 mg 단회-투여를 사용하여 Child-Pugh 분류에 근거한 다양한 정도의 간장애를 보이는 암이 아닌 시험대상자를 대상으로 시험이 수행되었다. 카프마티닙의 기하 평균 전신 노출 (AUC_{inf})은 정상 (N = 9) 간 기능을 보이는 시험대상자와 비교하여 경증 (N = 6) 및 중등증 (N = 8) 간장애 시험대상자에서 각각 약 23% 및 9 %까지 감소되었고 중증 (N = 6) 간장애 시험대상자에서 약 24 %까지 증가되었다. C_{max}는 정상 간 기능 시험대상자와 비교하여 경증 및 중등증 간장애 시험대상자에서 각각 약 28 % 및 17 %까지 감소되었던 반면, C_{max}는 정상 간 기능 시험대상자와 비교하여 중증 간장애 시험대상자에서 유사했다 (2 % 차이) (용법 용량항 참조).

(3) 임상시험 정보

- MET 엑손 14 결손을 보이는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC (치료 경험이 없는 경우 및 이전에 치료 받은 경우)

MET 엑손 14 결손을 보이는 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC 환자의 치료에 대한 이 약의 유효성이 중추적, 다국가, 전향적, 다중코호트, 비무작위배정, 공개 제 II 상 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 입증되었다. 환자 (N = 334)는 자신의 이전 치료 및 MET 조절장애 (돌연변이 및/또는 증폭) 상태에 근거하여 시험 코호트에 등록되었다. MET 돌연변이를 보이는 환자 (N = 97)는 MET 증폭에 관계 없이 MET-돌연변이 코호트에 등록되었다. MET 돌연변이를 보이지 않는 환자는 이들의 MET 증폭 수준에 근거하여 MET-증폭 코호트에 등록되었다.

MET-돌연변이 코호트에서, 환자는 미국 동부 종양학 협력 그룹 (ECOG) 수행도 (PS) 0 또는 1과 함께, 고형 종양에 대한 반응 평가 기준 (RECIST) 버전 1.1에 규정된 바에 따라 적어도 1 개의 측정 가능한 병변이 있는, 표피 성장 인자 수용체 (EGFR) 야생형 상태 (엑손 19 결손 및 엑손 21 L858R 치환 돌연변이에 대해), 역형성 림프종 키나아제 (ALK)-음성 재배열, 및 MET-돌연변이를 보여야 했다. 신경학적으로 불안정하거나 중추신경계(CNS) 증상 관리를 위해 지난 2 주 이내에 스테로이드 용량 증량을 필요로 했던 증상성 CNS 전이를 보이는 환자, 임상적으로 유의한 조절되지 않는 심장 질환이 있는 환자, 그리고 MET 또는 HGF 억제제 전처치를 받은 환자는 시험에 적합하지 않았다.

이 임상시험에서는 중앙실험실에서 RNA-기반 RT-PCR 분석으로 MET 엑손 14 결손 또는 MET 증폭의 존재를 전향적으로 확인하였다. RT-PCR 방법을 통한 분석과 차세대 염기분석(NGS, Foundation Medicine, F1CDx)과의 가교 시험이 후향적으로 이루어졌으며 진단 결과가 일관됨을 확인하였다.

MET-돌연변이 코호트에서 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC가 있는 총 97 명의 성인 환자가 등록되었고 이 약으로 치료를 받았다. 치료 경험이 없는 코호트는 28 명의 환자를 등록했다. 이전에 치료 받은 코호트는 진행성 질병에 대해 이전의 1 또는 2 차 전신 요법을 받은 69 명의 환자를 등록했다.

해당 시험의 일차 평가변수는 RECIST 1.1에 따라 눈가림된 독립적 검토 위원회 (BIRC)가 결정한 전체 반응률 (ORR)이었다. 주요 이차 평가변수는 BIRC에 따른 반응 기간 (DOR)이었다. 추가적인 이차 평가변수는 반응까지의 시간 (TTR), 무진행 생존 (PFS), 전체 생존 (OS) 및 질병 통제율 (DCO)이었다. 치료 경험이 없는 환자 및 이전에 치료 받은 환자의 유효성 자료는 독립적으로 분석되었다.

환자는 문서화된 질병 진행, 요법에 대한 불내성, 또는 시험자가 환자가 더 이상 임상적 이익을 경험하지 못한다고 결정할 때까지 치료를 지속했다.

MET-돌연변이 시험 집단의 인구학적 특성은 60 %의 여성, 71 세의 연령 중앙값 (범위: 49에서 90 세), 82 %의 연령 65 세 이상, 75 %의 백인, 24 %의 아시아인, 0 %의 흑인, 60 %의 흡연 경험이 없는 사람이었고, 80 %가 샘암종을 보였으며, 99 %가 ECOG 수행도 0 또는 1 이었고, 12 %가 CNS 전이를 보였다. 이전에 치료 받은 코호트에서 (N = 69), 94 %가 이전의 화학요법을 받았고, 28 %가 이전의 면역요법을 받았으며, 23 %가 2 회의 이전 전신 요법을 받았다.

치료 경험이 없고 이전에 치료 받은 MET-돌연변이 NSCLC 환자에 대한 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)의 유효성 결과가 표 1 및 2에 제시되어 있다. BIRC에 의해 평가된 ORR의 일차 평가변수는 치료 차수에 관계 없이 만족되었기 때문에 이 약이 치료 경험이 없는 MET-돌연변이 NSCLC 환자 및 이전에 치료 받은 MET-돌연변이 NSCLC 환자 모두에서 효과적임을 입증했다. 치료 경험이 없는 MET-돌연변이 NSCLC 환자에서 반응은 오래 지속되었는데 BIRC의 평가에 의해 환자의 68.4 %가 6 개월 이상의 반응을 보였고 환자의 36.8 %는 12 개월 이상의 반응을 보였다 [11.14 개월의 DOR 중앙값 (95 % CI: 5.55, 추정 불가 [NE])]. 이전에 치료 받은 MET-돌연변이 NSCLC 환자에서도 반응은 오래 지속되었는데 BIRC의 평가에 의해 환자의 64.3 %가 6 개월 이상의 반응을 보였고 환자의 21.4 %가 12 개월 이상의 반응을 보였다 [9.72 개월의 DOR 중앙값 (95 % CI: 5.55, 12.98)]. 두 MET-돌연변이 코호트 모두에서, BIRC에 의한 평가에 따라 반응의 발생은 대부분의 환자에서 치료 7 주 이내에 발생했다 (치료 경험이 없는 환자의 68.4 % 그리고 이전에 치료 받은 환자의 82.1 %). BIRC 평가에 의한 분석은 시험자 평가에 의한 분석과 유사했다.

표 2. 치료 경험이 없는 MET-돌연변이 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC - 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 이 약으로 치료 받은 환자의 유효성 결과

유효성 파라미터	BIRC의 평가 N = 28	시험자의 평가 N = 28
전체 반응률[a], % (95% CI)[b]	67.9 (47.6, 84.1)	60.7 (40.6, 78.5)
완전 반응 (CR), n (%)	1 (3.6)	0 (0.0)
부분 반응 (PR), n (%)	18 (64.3)	17 (60.7)
반응 기간[a]		
반응자 수, n	19	17
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	11.14 (5.55, NE)	13.96 (4.27, NE)
DOR ≥ 6 개월을 보이는 % 반응자	68.4	76.5
DOR ≥ 12 개월을 보이는 % 반응자	36.8	47.1
질병 통제율[a], % (95% CI)[b]	96.4 (81.7, 99.9)	96.4 (81.7, 99.9)
무진행 생존[a]		
사건 수, n (%)	17 (60.7)	17 (60.7)
질병 진행 (PD), n (%)	14 (50.0)	16 (57.1)
사망, n (%)	3 (10.7)	1 (3.6)
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	9.69 (5.52, 13.86)	11.14 (5.52, 15.24)
전체 생존		
사건 수, n (%)	13 (46.4)	
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	15.24 (12.22, NE)	

약어: BIRC, 눈가림된 독립적 검토 위원회; CI, 신뢰 구간; CR, 완전 반응; DCR, 질병 통제율; MET, 중간엽-상피 전이; NE, 추정 불가; NSCLC, 비소세포 폐암; PR, 부분 반응; RECIST, 고형 종양 대상 반응 평가 기준; SD, 안정 병변.
ORR: CR+PR.
DCR: CR+PR+SD.
[a] RECIST v1.1에 따라 결정됨.
[b] 클로퍼 (Clopper) 및 피어슨 (Pearson)정확 이항 95 % CI.
[c] 카플란-마이어 (Kaplan-Meier) 추정치에 근거함.

표 3. 이전에 치료 받은 MET-돌연변이 국소 진행성 또는 전이성 NSCLC - 시험 A2201 (GEOMETRY-mono 1)에서 이 약으로 치료 받은 환자의 유효성 결과

유효성 파라미터	BIRC의 평가 N = 69	시험자의 평가 N = 69
전체 반응률[a], % (95% CI)[b]	40.6 (28.9, 53.1)	42.0 (30.2, 54.5)
완전 반응 (CR), n (%)	0 (0.0)	1 (1.4)
부분 반응 (PR), n (%)	28 (40.6)	28 (40.6)
반응 기간[a]		
반응자 수, n	28	29
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	9.72 (5.55, 12.98)	8.31 (4.34, 12.06)
DOR ≥ 6 개월을 보이는 % 반응자	64.3	58.6
DOR ≥ 12 개월을 보이는 % 반응자	21.4	27.6
질병 통제율[a], % (95% CI)[b]	78.3 (66.7, 87.3)	76.8 (65.1, 86.1)
무진행 생존[a]		
사건 수, n (%)	55 (79.7)	57 (82.6)
질병 진행 (PD), n (%)	49 (71.0)	49 (71.0)
사망, n (%)	6 (8.7)	8 (11.6)
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	5.42 (4.17, 6.97)	4.80 (4.11, 7.75)
전체 생존		
사건 수, n (%)	44 (63.8)	
중앙값, 개월 (95% CI)[c]	13.57 (8.61, 21.19)	

약어: BIRC, 눈가림된 독립적 검토 위원회; CI, 신뢰 구간; CR, 완전 반응; DCR, 질병 통제율; MET, 중간엽-상피 전이; NSCLC, 비소세포 폐암; PD, 질병 진행; PR, 부분 반응; RECIST, 고형 종양 대상 반응 평가 기준; SD, 안정 병변.
ORR: CR+PR.
DCR: CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD.
[a] RECIST v1.1에 따라 결정됨.
[b] 클로퍼 및 피어슨 정확 이항 95 % CI.
[c] 카플란-마이어 추정치에 근거함.

(4) 비임상시험 정보

1) 반복 투여 독성

랫드와 사이노몰거스 원숭이를 대상으로 수행된 반복 투여 독성시험을 통해 췌장, 뇌/중추 신경계 (CNS), 간, 및 잠재적으로 신장과 같은 표적 기관 또는 계(system)을 밝혀 냈다.

때때로 아밀라아제 또는 리파아제 증가를 동반하는, 췌장 세엽 세포 공포형성 및/또는 염증을 동반하지 않는 세포자멸사를 포함하는 췌장의 가역적인 소견이 28일 및 13주 시험의 랫드와 원숭이에서 관찰되었다. 랫드에서, 수컷의 경우 60 mg/kg/day 이상 그리고 암컷의 경우 30 mg/kg/day 이상의 용량은 28일 및/또는 13주 시험에서 가역적인 낮은 등급의 췌장 변화를 나타냈다. 원숭이에서, 췌장 소견은 모든 그룹에서 가역적인 낮은 등급의 세엽 세포 세포자멸사를 포함했고 28일 시험의 150 mg/kg/day의 높은 용량에서 더 높은 혈청 아밀라아제 그리고 13주 시험의 75 mg/kg/day에서 소수의 동물을 대상으로 아밀라아제와 리파아제 증가를 보였다.

28일 독성시험에서 암컷의 경우 60 mg/kg/day 그리고 수컷의 경우 120 mg/kg/day의 용량에서 랫드를 대상으로 떨림 및/또는 경련과 같은 CNS 독성을 나타내는 징후와 시상에서 백색질 공포형성의 조직병리학적 소견이 관찰되었다. 추가적으로, 13주 랫드 독성시험의 결과는 뇌에서 CNS에 대한 영향과 조직병리학적 소견을 재현했고, CNS에 대한 영향과 뇌 병변이 가역적이었음도 입증했다. 사이노몰거스 원숭이 시험에서 CNS 독성이나 뇌 이상의 징후는 관찰되지 않았다.

랫드 및 원숭이를 대상으로 하는 일련의 상이한 시험에서 혈청 간 효소 (ALT, AST, 및/또는 SDH)의 경미한 변화가 관찰되었다. 이러한 변화는 분명한 용량 반응이 부재한 매우 가변적으로 최소한도 내지 경도의 상승에 국한되었다. 이러한 간 효소 상승은 75 mg/kg/day의 수컷에서 단일 세포 괴사와 관련된 가역적이고 최소한도 내지 경도의 피막 하 호중구 침윤을 보인 13주 원숭이 시험을 제외하고, 대부분 간의 조직학적 상관관계 없이 관찰되었다.

28일 원숭이 시험의 신장에서 조직병리학적 변화가 관찰되었는데, 여기에서 신장 간질 및/또는 세뇨관 내강의 다핵 거대 세포로 둘러싸인 경도 내지 중등도의 양염색성 결정 유사 물질 침착물이 75 mg/kg/day 이상의 용량에서 존재했다. 그러나, 13주 원숭이 시험에서, 시험된 어느 용량에서도 신장 침전물 또는 신장 독성은 관찰되지 않았다 (75 mg/kg/day까지). 결정 유사 물질의 정체에 대한 추적조사 연구는 해당 물질이 카프마티닙이나 그 대사물이 아니라 칼슘 인산염 침전물임을 보여주었다.

2) 안전성약리

카프마티닙을 통한 안전성 약리시험은 랫드에서 CNS 및 호흡기 기능에 대한 유의한 영향이 없고, 원숭이에서 심혈관 기능에 대한 영향이 없음을 보여주었다. 카프마티닙은 18.7 microM에서 hERG 칼륨 전류를 50 %까지 억제했다.

3) 발암성 및 돌연변이 유발성

카프마티닙에서 발암성 시험은 수행되지 않았다.

카프마티닙은 시험관 내 세균 복귀 돌연변이 분석 (에임스 [Ames] 검사)에서 돌연변이를 유발하지 않았고 인간 말초 혈액 림프구를 대상으로 하는 시험관 내 염색체 이상 분석에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. 카프마티닙은 랫드를 대상으로 하는 생체 내 골수 소핵 검사에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

4) 광감수성

카프마티닙을 통한 시험관 내 및 생체 내 광감작 분석은 카프마티닙이 광감작 가능성이 있다고 제시했다. 생체 내 광감작에 대한 NOAEL은 30 mg/kg/day으로 (14000 ng/mL의 C_{max}), 1 일 2 회 400 mg에서 인간 C_{max}의 약 2.9 배이다.

5) 생식 독성

생식 독성에 대한 정보의 경우, 7. 임부, 수유부, 가임여성 및 남성에 대한 투여항을 참조한다.

[저장방법] 밀폐용기, 25℃ 이하에서 습기를 피해 보관

[포장단위] 12정/PTP 포장 x 10

최종 개정년월일 : 2021년 11월 23일

※ 본 의약품은 철저한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품을 구입하였을 때에는 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 제품관련 문의사항은 한국노바티스주식회사(Tel: 080-768-0800)로 문의하여 주시기 바랍니다.

※ 최신의 허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서도 확인하실 수 있습니다.

※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(Tel: 1644-6223, www.drugsafe.or.kr)

[제조자]

Novartis Pharma Produktions GmbH,
Oeflinger Str. 44, 79664 Wehr, Germany

Lek Pharmaceuticals d.d.,
Trimlini 2D SI 9220 Lendava, Slovenia (포장)

[수입판매자]

한국노바티스주식회사
서울특별시 영등포구 국제금융로 10, Three IFC 49층
Tel. 080-768-0800

46299284 KR