

최초 품목허가일: 2023.01.12

전문의약품

보슬리프®정 100 mg, 400 mg, 500 mg (보수티닙일수화물)

BOSULIF® Tablets 100 mg, 400 mg, 500 mg (Bosutinib monohydrate)

[원료약품의 분량]

100 mg: 1 정 (149.35 mg) 중,

- 유효성분: 보수티닙일수화물 (보수티닙으로서 100 mg) (별규) 103.40 mg
- 첨가제: 미결정 셀룰로오스 101, 크로스카멜로오스나트륨, 폴록사머, 포비돈, 미결정 셀룰로오스 102, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 노란색(85F12390)

400 mg: 1 정 (597.40 mg) 중,

- 유효성분: 보수티닙일수화물 (보수티닙으로서 400 mg) (별규) 413.60 mg
- 첨가제: 미결정 셀룰로오스 101, 크로스카멜로오스나트륨, 폴록사머, 포비돈, 미결정 셀룰로오스 102, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 노란색(85F220103)

500 mg: 1 정 (746.75 mg) 중,

- 유효성분: 보수티닙일수화물 (보수티닙으로서 500 mg) (별규) 516.98 mg
- 첨가제: 미결정 셀룰로오스 101, 크로스카멜로오스나트륨, 폴록사머, 포비돈, 미결정 셀룰로오스 102, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 빨간색(85F15642)

[성상]

100 mg: 노란색의 양면이 불록한 필름코팅정

400 mg: 주황색의 양면이 불록한 타원형 필름코팅정

500 mg: 빨간색의 양면이 불록한 타원형 필름코팅정

[효능·효과]

이 약은 다음과 같은 성인환자의 치료에 사용한다.

1. 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)
2. 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)

[용법·용량]

1. 권장용량

이 약은 1 일 1 회 음식물과 함께 경구 투여한다. 정제는 통째로 삼켜야 하며, 부수거나 잘라서는 안 된다. 질병의 진행 또는 치료에 불내약성이 나타나기 전까지는 이 약 투여를 지속한다.

이 약 투여를 12 시간이상 잊은 경우, 환자는 해당 용량을 건너뛰고 다음 날에 처방된 용량을 투여해야 한다.

- 1) 새로 진단된 만성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(CP Ph+ CML)

이 약의 권장용량은 보수티넵으로서 1일 1회 400 mg으로, 음식물과 함께 경구 투여한다.

- 2) 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기, 또는 급성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(CP, AP, BP Ph+ CML)

이 약의 권장용량은 보수티넵으로서 1일 1회 500 mg으로, 음식물과 함께 경구 투여한다.

2. 용량증가

성인 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML) 환자의 임상시험에서 혈액학적, 세포유전학적 또는 분자적 반응을 얻지 못하거나 유지하지 못했고, 권장 시작용량에서 3 등급이상의 이상반응이 없었던 환자에게는 1 일 1 회 100 mg 씩 증량하여 최대 1 일 1 회 600 mg 까지 허용되었다.

3. 비혈액학적 이상반응에 대한 용량 조절

- 1) 간 아미노전달효소 상승: 정상상한치를 5배 초과하는 간 아미노전달효소 상승이 발생하는 경우, 정상상한치 2.5배 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단하고 이후 1일 1회 400 mg로 투여를 재개한다. 회복이 4주이상 걸릴 경우 투여를 중단한다. 만약 정상상한치 3배이상의 아미노전달효소 상승과 동시에 정상상한치 2배를 초과하는 빌리루빈 상승 및 정상상한치 2배 미만(Hy's law case)의 알칼리성인산분해효소 상승이 발생하는 경우, 투여를 중단한다.
- 2) 설사: NCI CTCAE*기준 3-4등급의 설사의 경우(투여 전/베이스라인에 비해 하루에 7회 이상의 대변횟수 증가), 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 이 약 투여는 1일 1회 400 mg으로 재개할 수 있다.
(* National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
- 3) 임상적으로 유의한, 중등도 또는 중증의 비혈액학적 독성의 경우 독성이 해소될 때까지 투여를 일시중단 후, 100 mg 감소된 용량으로 1일 1회 투여를 재개하는 것을 고려한다. 임상적으로 적절하다면, 시작용량으로 다시 증량하는 것을 고려한다. 환자에게 300 mg/day 미만의 용량이 사용된 적이 있으나, 유효성은 확립되지 않았다.

4. 골수억제에 대한 용량 조절

중증 또는 지속적인 호중구 감소증 및 혈소판 감소증에 대한 용량 조절은 아래 표 1 과 같다.

[표 1] 호중구 감소증 및 혈소판 감소증에 대한 용량 조절

절대호중구수(ANC) 1000×10 ⁶ /L 미만	ANC 가 1,000×10 ⁶ /L 이상 및 혈소판이 50,000×10 ⁶ /L 이상이 될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다.
또는	2 주 이내에 회복되면 동일한 용량으로 투여를 재개한다. 혈구 수가 2 주를 초과하여 낮게 유지되면 회복 시 용량을 100 mg 감량하여 투여를 재개한다.
혈소판 50,000×10 ⁶ /L 미만	혈구감소증이 재발하면, 추가로 100 mg 용량을 감량하고 투여를 재개한다.
	300 mg/day 미만의 용량이 환자에게 사용되었으나, 유효성은 확립되지 않았다.

5. 신장장애에 대한 용량 조절

혈청 크레아티닌 수치가 정상상한치의 1.5 배를 초과하는 환자는 만성골수성백혈병 임상에서 제외되었다. 연구 기간 동안 중등도 및 중증 신장장애 환자에서 노출 (AUC) 증가가 관찰되었다.

1) 새로 진단된 만성기(CP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)

중등도의 신장장애 환자(크레아티닌 청소율[CLCr] 30–50mL/min, Cockcroft-Gault(C-G)로 추정)에서 이 약의 권장용량은 1 일 1 회 300 mg 으로, 음식과 함께 투여한다.

중증의 신장장애 환자(CLCr < 30 mL/min, C-G 로 추정)에서 이 약의 권장용량은 1 일 1 회 200 mg 으로, 음식과 함께 투여한다.

중증 또는 지속적인 중등도 이상반응이 없고 적절한 혈액학적, 세포유전학적 또는 분자적 반응을 달성하지 못한 경우에 중등도 신장장애 환자는 1 일 1 회 400 mg 을 음식과 함께 투여하며, 중증 신장장애 환자는 1 일 1 회 300 mg 으로 증량을 고려할 수 있다.

2) 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기(AP), 또는 급성기(BP)의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(Ph+ CML)

중등도의 신장장애 환자(CLCr 30~50mL/min, C-G 로 추정)에서 이 약의 권장용량은 1 일 400 mg 이다.

중증의 신장장애 환자(CLCr < 30mL/min, C-G 로 추정)에서 이 약의 권장용량은 1 일 1 회 300 mg 이다.

중증 또는 지속적인 중등도 이상반응이 없고 적절한 혈액학적, 세포유전학적 또는 분자적 반응을 달성하지 못한 경우에 중등도의 신장장애 환자는 1 일 1 회 500 mg 으로, 중증의 신장장애 환자는 1 일 1 회 400 mg 으로 증량을 고려할 수 있다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약에 과민증의 병력이 있었던 환자에는 투여하지 않는다. 반응에는 아나필락시스가 포함된다.
- 2) 이 약은 간장애 환자에는 투여하지 않는다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간기능 이상

이 약을 투여받는 환자는 주로 초기에 간 아미노전달효소(알라닌아미노전달효소(ALT) 및 아스파르트산아미노전달효소(AST))의 증가가 관찰되므로 첫 3 개월 동안 매월 간기능 검사를 실시하고 간 손상의 징후를 면밀하게 모니터링하여야 한다.

2) 신기능 이상

이 약의 투여 전 및 투여 도중 신기능에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다. 기존에 신기능이 저하되어 있거나 신부전의 위험요소가 있는 환자, 잠재적인 신독성을 나타내는 다른 약물(예. 이뇨제, 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제, 안지오텐신수용체 차단제, 비스테로이드성소염진통제(NSAIDs) 등)을 복용하고 있는 환자는 특히 주의를 기울여야 한다.

3) B 형간염 바이러스 감염 경험에 있는 환자

BCR-ABL 티로신 키나아제 억제제를 투여 받은 B 형 간염 바이러스의 보균자에서 B 형 간염 재활성화가 나타났다. 일부 사례는 급성 간 부전 또는 간 이식이나 치명적인 결과로 이어지는 전격성 간염을 야기하였다.

환자들은 이 약의 치료를 시작하기 전에 B 형 간염바이러스(HBV) 감염 검사를 받아야 한다. B 형간염 혈청 검사에서 양성인 환자(활성 상태인 환자 포함)는 치료를 시작하기 전에 B 형 간염 치료 전문가와 상담해야 하고 이 약의 치료 중 실시된 HBV 감염 검사에서 양성인 환자 또한 전문가와 상담해야 한다. 이 약의 치료가 요구되는 HBV 보균자는 치료 기간 및 치료 종료 후 수개월 동안 HBV 감염 활성화의 징후 및 증상에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 한다.

4) 출혈 위험이 높은 환자

이 약을 투여받고 있는 환자들이 혈소판 기능을 억제하는 약물 또는 항응고제를 처방받아야 한다면 주의를 기울여야 한다.

5) 심혈관계 질환

이 약은 조절되지 않거나 중대한 심장질환 병력이 있는 환자, 심부전에 대한 위험 요소가 있는 환자에게 투여 시 주의하여야 한다. 여기에는 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증 환자, 선천성 연장 QT 증후군을 가진 환자, 항부정맥약을 복용중인 환자, 또는 QT 연장을

유도할 수 있는 다른 약물을 복용하고 있는 환자, 그리고 축적성 고용량 안트라사이클린 요법을 하고 있는 환자가 포함된다. 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 이 약 투여 전에 교정되어야 한다.

6) 위장관계 질환

이 약의 투여로 인한 설사, 구토가 관찰되므로 최근 중대한 위장관계 장애를 경험하거나 진행중인 환자에 대해서는 신중하게 투여를 결정하여야 한다.

3. 이상반응

1) 임상시험 경험

임상시험은 매우 다양한 조건에서 실시되므로, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 비율은 다른 약물 임상시험에서의 비율과 직접 비교할 수 없으며, 실제 임상에서 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다.

새로 진단된 만성기의 필라델피아염색체 양성 만성골수성백혈병(CP Ph+ CML) 또는 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보이는 만성기, 가속기, 급성기의 필라델피아 염색체 양성 만성골수성백혈병(CP, AP, BP Ph+ CML)환자의(N=814) 20%이상에서 가장 흔한 이상반응은 설사(80%), 발진(44%), 구역(44%), 복통(43%), 구토(33%), 피로(33%), 간 기능장애(33%), 기도감염(25%), 발열(24%) 및 두통(21%)이었다.

20%이상의 환자에서 베이스라인 대비 악화된 가장 흔한 실험실적 검사 이상은 크레아티닌 증가(93%), 헤모글로빈 감소(90%), 림프구수 감소(72%), 혈소판 감소(69%), ALT 증가(58%, 알라닌아미노전달효소), 칼슘감소(53%), 백혈구수 감소(52%), 절대호중구수 감소(50%), AST 증가(50%, 아스파르테이트아미노전달효소), 포도당 증가(46%), 인 감소(44%), 요산염 증가(41%), 알칼리성 인산분해효소 증가(40%), 리파아제 증가(36%), 크레아틴키나아제 증가(29%) 및 아밀라아제 증가(24%)였다.

(1) 새로 진단된 만성기 만성골수성백혈병(CP CML) 환자에서의 이상반응

이 임상시험에서 새로 진단된 CP CML 환자 533 명을 무작위 배정하여 매일 이 약 400mg 또는 이매티닙 400mg 단일제제를 투여했다(새로 진단된 CP CML 임상시험). 안전성 모집단(이 약을 적어도 1 회 투여)에는 다음이 포함된다:

새로 진단된 CP CML 환자 268 명은 이 약 투여기간의 중앙값이 55 개월(범위: 0.3 -

60 개월)이고, 용량 중앙값은 394 mg/day 이었다.

이 약을 투여받은 새로 진단된 CP CML 환자의 22%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 환자의 2%초과에서 보고된 중대한 이상반응은 간기능 장애(4.1%), 폐렴(3.4%), 관상동맥질환(3.4%) 및 위장염(2.2%)이었다. 3 명의 환자(1.1%)에서 치명적인 이상반응이 발생했으며, 이는 관상동맥질환(0.4%), 급성 심부전(0.4%) 및 신부전(0.4%)으로 인한 것이었다.

이 약을 투여받은 새로 진단된 CP CML 환자의 20%가 이상반응으로 인해 이 약 투여를 영구 중단하였다. 환자의 2%초과에서 영구 중단을 초래한 이상반응에는 간기능 장애(9%)가 포함되었다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량 조절(투여의 일시중단 또는 감량)은 새로 진단된 CP CML 환자의 68%에서 발생했다. 환자의 5%초과에서 투여의 일시중단 또는 감량이 필요했던 이상반응에는 간기능장애(27%), 혈소판감소증(16%), 설사(16%), 리파아제 증가(10%), 호중구감소증(7%), 복통(6%), 발진(5%)이 포함되었다.

이 약을 투여받은 새로 진단된 CML 환자(N=268)의 20% 초과에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 설사(75%), 간기능 장애(45%), 발진(40%), 복통(39%), 구역(37%), 피로(33%), 기도 감염(27%), 두통(22%) 및 구토(21%)였다.

20%이상의 환자에서 베이스라인 대비 악화된 가장 흔한 실험실적 검사 이상은 크레아티닌 증가(94%), 헤모글로빈 감소(89%), 림프구수 감소(84%), ALT 증가(68%), 혈소판수 감소(68%), 포도당 증가(57%), AST 증가(56%), 칼슘 감소(55%), 인 감소(54%), 리파아제 증가(53%), 백혈구수 감소(50%), 절대 호중구수 감소(42%), 알칼리성 인산분해효소 증가(41%), 크레아틴키나아제 증가(36%) 및 아밀라아제 증가(32%)였다.

표 2 은 제 3 상 임상시험의 CP CML 안전성 모집단에서 모든 등급의 10% 이상 및 3 또는 4 등급(3/4)의 이상반응이다.

[표 2] 새로 진단된 만성기 CML 환자 대상 임상시험에서의 보수티닙 400mg 투여 시 이상반응(10% 이상)*

기관계	선호용어	보수티닙 400 mg 만성기 CML (N=268)		이매테닙 400 mg 만성기 CML (N=265)	
		모든 등급 %	3/4 등급 %	모든 등급 %	3/4 등급 %

위장관	설사	75	9	40	1
	복통 ^a	39	2	27	1
	구역	37	0	42	0
	구토	21	1	20	0
	변비	13	0	6	0
간담도	간기능 장애 ^f	45	27	15	4
피부 및 피하조직	발진 ^d	40	2	30	2
	가려움	11	<1	4	0
전신 및 투여부위	피로 ^b	33	1	30	<1
	발열	17	1	11	0
	부종 ^g	15	0	46	2
감염	기도 감염 ^e	27	1	25	<1
신경계	두통	22	1	15	1
근골격계 및 결합조직	관절통	18	1	18	<1
	등통증	12	<1	9	<1
호흡기, 흉부, 종격	기침	11	0	10	0
	호흡곤란	11	1	6	1
대사 및 영양	식욕감소	11	<1	6	0
혈관	고혈압 ^c	10	5	11	5

*최소 57 개월 추적관찰에 기반한다.

약물이상반응은 투여 후 발생한 모든 인과관계가 있는 이상반응에 기반한다.

공통성 증화는 전체 열의 '모든 등급'에 기반한다.

'3 등급', '4 등급' 열은 최대독성을 나타낸다.

^a복통은 다음의 선호용어(PT)를 포함한다: 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부압통, 소화 불량, 상복부 불편감 및 위장관 통증.

^b피로는 다음의 PT 를 포함한다: 무력증, 피로, 권태.

^c고혈압*은 다음의 PT 를 포함한다: 수축기혈압 증가, 고혈압, 고혈압위기, 고혈압성 심장질환, 고혈압성 망막병증.

^f간기능장애는 다음의 PT 를 포함한다: 알라닌 아미노전달효소 증가, 아스파르테이트 아미노전달효소 증가, 결합 빌리루빈 증가, 혈액 알칼리성 인산분해효소 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 약물유발 간손상, 감마 글루타밀전이효소 증가, 간효소 증가, 간지방증, 간염, 독성간염, 간세포손상, 간독성, 고빌리루빈혈증, 황달, 간장애, 간기능검사 증가, 안구 황달, 아미노전달효소 증가.

^g부종은 다음의 PT 를 포함한다: 눈부종, 눈꺼풀 부종, 안면부종, 부종, 말초부종, 안와 부종, 안와 주위 부종, 안와 주위 종창, 말초 종창, 종창, 얼굴 종창, 눈꺼풀 종창, 혀 종창.

ㄷ 발진은 다음의 PT 를 포함한다: 여드름, 수포, 피부염, 여드름양 피부염, 물집 피부염, 전신 탈락피부염, 호산구증가 및 전신증상을 동반한 약물반응, 발한이상습진, 습진, 건조습진, 홍반, 결절홍반, 생식기 발진, 편평태선, 혈관주위 피부염, 광민감성 반응, 건선, 발진, 홍반성 발진, 반상발진, 반상-구진발진, 구진발진, 가려움발진, 농포성 발진, 소수포성 발진, 지루각화, 피부 변색, 피부 탈락, 피부 색소침착저하, 피부자극, 피부병변, 율혈피부염.

ㄹ 기도 감염은 다음의 PT 를 포함한다: 비인두염, 기도유행, 기도감염, 바이러스성 기도감염, 상기도 감염.

새로 진단된 CP CML 환자를 대상으로 한 무작위배정 임상시험에서 이 약 투여군의 1 명이 3 등급 QTcF 연장(>500 msec)을 경험했다. QT 간격 연장을 포함하여, 조절되지 않거나 중대한 심혈관계질환 환자는 프로토콜에 의해 제외되었다.

제 3 상의 새로 진단된 CML 안전성 모집단에서 임상적으로 유의미하거나 중증의 3/4 등급 실험실적 검사 이상은 표 3 와 같다.

[표 3] 보수티닙 400 mg 임상시험에서 새로 진단된 CML환자의 베이스라인 대비 악화된 실험실적 검사 이상(>20%) 선택*

	보수티닙 N=268 %		이매티닙 N=265 %	
	모든 등급	3/4 등급	모든 등급	3/4 등급
혈액학적 지표				
혈소판수 감소	68	14	60	6
절대 호중구수 감소	42	9	65	20
헤모글로빈 감소	89	9	90	7
백혈구수 감소	50	6	70	8
림프구수 감소	84	12	82	14
생화학적 지표				
SGPT/ALT 증가	68	26	28	3
SGOT/AST 증가	56	13	29	3.4
리파아제 증가	53	19	35	8
인 감소	54	9	69	21
아밀라아제 증가	32	3.4	18	2.3
알칼리성 인산분해효소 증가	41	0	43	0.4
칼슘 감소	55	1.5	57	1.1

	보수티닙 N=268 %		이매티닙 N=265 %	
	모든 등급	3/4 등급	모든 등급	3/4 등급
혈당 증가	57	3	65	3.4
크레아틴키나아제 증가	36	3	65	5
크레아티닌 증가	94	1.1	98	0.8

*최소 57 개월 추적관찰에 기반한다.

SGPT=혈청 글루탐피루빈산(glutamate-pyruvate) 아미노전달효소, SGOT= 혈청

글루탐옥살아세트산 아미노전달효소, N/n=환자 수

CTCAE v 4.03 에 따른 등급

(2) 이매티닙 내성 또는 불내약성 Ph+ CP, AP 및 BP CML 환자에서의 이상반응

단일군 임상시험에 이전요법에 내성 또는 불내약성을 보인 Ph+ CP, AP, BP CML 환자들이 등록되었다. 안전성 모집단(적어도 보수티닙을 1 회투여)에는 546 명의 CML 환자가 포함되었다:

- 이전에 이매티닙만 투여받은 CP CML 환자 284명은 보수티닙 투여기간의 중앙값이 26개월(범위: 0.2-155 개월)이고 용량 중앙값이 437 mg/day이었다.
- 이전에 이매티닙과 최소 1개의 추가 티로신키나제 억제제(TKI)를 투여받은 CP CML 환자 119명은 보수티닙 투여기간의 중앙값이 9개월(범위: 0.2-148 개월)이고 용량 중앙값이 427 mg/day이었다.
- AP CML 환자 79명과 BP CML 환자 64명을 포함한 진행성(AdvP) CML 환자 모집단 143명. AP CML 및 BP CML 환자에서 보수티닙 투여기간의 중앙값은 각각 10개월(범위: 0.1-140개월)과 3개월(범위: 0.03-71개월)이었다. 용량 중앙값은 AP CML 및 BP CML군에서 각각 406 mg/day 및 456 mg/day이었다.

이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자(N=546)에 대한 단일군 임상시험에서, 안전성 모집단환자 30%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 환자의 2% 초과에서 보고된 중대한 이상반응에는 폐렴(7%), 흉막삼출(6%), 발열(3.7%), 관상동맥질환(3.5%), 호흡곤란(2.6%), 발진(2.2%), 혈소판감소증(2%), 복통(2%) 및 설사(2%)가 포함되었다.

12 명의 환자(2.2%)에서 발생한 치명적인 이상반응은 관상동맥질환(0.9%), 폐렴(0.4%), 호흡부전(0.4%), 위장관 출혈(0.2%), 급성 신장손상(0.2%) 및 급성 폐부종(0.2%)으로 인한 것이었다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 투여중단은 이전 요법에 내성 또는 불내약성이었던 CML 환자의 22%에서 발생했다. 2%초과의 환자에서 영구중단을 초래한 이상반응에는 혈소판감소증(6%), 간기능장애(3.3%) 및 호중구감소증(2%)이 포함되었다.

이상반응으로 인한 이 약의 용량조절(투여 일시중단 또는 감량)은 이전 요법에 내성 또는 불내약성이 있었던 CML 환자의 66%에서 발생했다. 5%초과에서 투여의 일시중단 또는 감량이 필요한 이상반응에는 혈소판감소증(24%), 설사(14%), 발진(13%), 간기능장애(10%), 호중구감소증(9%), 흉막삼출(8%), 구토(7%), 빈혈(6%) 및 복통(6%)이 포함되었다.

이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자(N= 546)에 대한 단일군 임상시험의 안전성 모집단 환자 20% 이상에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 설사(83%), 구역(47%), 발진(46%), 복통(45%), 구토(39%), 피로(33%), 발열(28%), 간기능 장애(27%), 기도 감염(24%), 기침(23%) 및 두통(21%)이었다.

20%이상에서 베이스라인 대비 악화된 가장 흔한 실험실적 검사 이상은 크레아티닌 증가(93%), 헤모글로빈 감소(91%), 림프구 감소(80%), 혈소판 감소(69%), 절대 호중구수 감소(54%), ALT 증가(53%), 칼슘 감소(53%), 백혈구수 감소(52%), 요산염 증가(48%), AST 증가(47%), 인 감소(39%), 알칼리성 인산분해효소 증가(39%), 리파아제 증가(28%), 마그네슘 증가(25%), 칼륨 감소(24%), 칼륨 증가(23%)였다. 3/4 등급 실험실적 검사 이상은 표 6 을 참조한다.

표 4 는 장기추적관찰 기준 임상 1/2 상 CML 안전성 모집단의 모든 등급에서 10% 이상 및 3 또는 4 등급의 이상반응이다.

[표 4] 단일군 시험에서 이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에서의 이상반응(10% 이상)*

기관계	선호용어	만성기 CML (N=403)		진행성 CML (N=143)	
		모든 등급 %	3/4 등급 %	모든 등급 %	3/4 등급 %
위장관	설사	85	10	76	4
	복통 ^a	49	2	36	7
	구역	47	1	48	2
	구토	38	3	43	3

	변비	15	<1	17	1
피부 및 피하조직	발진 ^e	48	9	42	5
	가려움	12	1	7	0
전신 및 투여 부위	피로	35	3	27	6
	발열	25	1	37	3
	부종 ^c	19	<1	17	1
	홍통 ^g	8	1	12	1
간담도	간기능 장애 ^h	29	11	21	10
감염	기도 감염 ^f	27	<1	17	0
	인플루엔자 ⁱ	11	1	3	0
	폐렴 ^d	10	4	18	12
호흡기, 흉부, 종격	기침	24	0	22	0
	흉막삼출	14	4	9	4
	호흡곤란	12	2	20	6
신경계	두통	21	1	18	4
	현기증	11	0	14	1
근골격계 및 결합조직	관절통	19	1	15	0
	등허리 통증	14	1	8	1
대사 및 영양	식욕감소	14	1	14	0
혈관	고혈압 ^b	11	3	8	3

*105 개월의 추적관찰에 기반한다.

약물이상반응은 투여 후 발생한 모든 인과관계가 있는 이상반응에 기반한다.

공통성 증화는 전체 열의 '모든 등급'에 기반한다.

'3 등급', '4 등급' 열은 최대독성을 나타낸다.

^a복통은 다음의 PT를 포함한다: 복부 불편감, 복통, 하복부 통증, 상복부 통증, 복부압통, 소화불량, 상복부 불편감 및 위장관 통증, 간 통증.

^g홍통은 다음의 PT를 포함한다: 가슴 불편감, 홍통.

^h간기능 장애는 다음의 PT를 포함한다: 알라닌 아미노전달효소 증가, 아스파르테이트 아미노전달효소 증가, 결합 빌리루빈 증가, 혈액 알칼리성 인산분해효소 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 혈액 비결합 빌리루빈 증가, 감마 글루타밀전이효소 증가, 간효소 증가, 간기능 이상, 간지방증, 독성간염, 간비대증, 간독성, 고빌리루빈혈증, 간장애, 간기능검사 이상, 간기능검사 증가, 아미노전달효소 증가.

^b고혈압*은 다음의 PT를 포함한다. 혈압 상승, 수축기혈압 상승, 본태성 고혈압, 고혈압, 고혈압위기, 고혈압성 망막병증.

ⁱ인플루엔자는 다음의 PT를 포함한다: H1N1 인플루엔자, 인플루엔자.

^c부종은 다음의 PT를 포함한다: 눈 부종, 눈꺼풀 부종, 안면 부종, 전신 부종, 국소 부종, 부종, 말초 부종, 음경 부종, 안와주위 부종, 안와주위 종창, 말초 종창, 음낭 부종, 음낭 종창, 종창, 얼굴 종창, 눈꺼풀 종창, 고환 부종, 혀 부종.

^d폐렴은 다음의 PT를 포함한다: 비정형폐렴, 하기도 율혈, 하기도 감염, 폐렴, 흡인성 폐렴, 세균성 폐렴, 진균성 폐렴, 괴사성 폐렴, 연쇄상구균 폐렴.

^e발진은 다음의 PT를 포함한다: 진드기피부염, 여드름, 구각 입술염, 수포, 피부염, 여드름양 피부염, 건선양 피부염, 약물 발진, 습진, 건조 습진, 홍반, 고리 홍반, 탈락성 발진, 태선형 각화증, 손바닥 홍반, 광민감성 반응, 색소침착 장애, 건선, 괴저화농피부증, 화농성 육아종, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반상발진, 반상-구진발진, 가려움발진, 구진발진, 지루성 피부염, 지루각화, 피부 탈색소, 피부 변색,

피부 질환, 피부 탈락, 피부 과다색소침착, 피부 색소침착저하, 피부 자극, 피부 병변, 피부 반점(플라크), 피부 독성, 울혈 피부염.

†기도 감염은 다음의 PT 를 포함한다: 비인두염, 기도울혈, 기도감염, 바이러스성 기도감염, 상기도 감염, 바이러스성 상기도감염.

* 시판 후 확인된 ADR.

이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에 대한 단일군 시험에서 2 명의 환자(0.4%)가 500 msec 초과 QTcF 간격을 경험했다. QT 간격 연장을 포함하여 조절되지 않거나 중대한 심혈관계질환이 있는 환자는 프로토콜에 의해 제외되었다.

표 5 은 장기 추적조사를 기반으로 이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자의 안전성 모집단에서 임상적으로 유의미하거나 중증의 3/4 등급 실험실적 검사 이상이다.

[표 5] 이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자의 안전성 모집단에서 임상적으로 유의미한 모든 등급 또는 3/4 등급 실험실적 검사 이상이 있는 환자의 수(%)*

	만성기 CML (N=403) %		진행성 CML (N=143) %	
	모든 등급	3/4 등급	모든 등급	3/4 등급
혈액학적 지표				
혈소판수 감소	66	26	80	57
절대 호중구수 감소	50	16	66	39
헤모글로빈 감소	89	13	97	38
림프구수 감소	79	14	82	21
백혈구수 감소	51	7	57	27
생화학적 지표				
SGPT/ALT 증가	58	11	39	6
SGOT/AST 증가	50	5	37	3.5
리파아제 증가	32	12	19	6
인 감소	41	8	33	7
총 빌리루빈 증가	16	0.7	22	2.8
크레아티닌 증가	95	3	87	1.4
알칼리성 인산분해효소 증가	39	0	39	1.4
혈당 증가	42	2.7	39	6
나트륨 증가	23	0.5	11	0
나트륨 감소	18	2.2	27	6
칼슘 감소	55	4.7	45	3.5
요산염 증가	49	6	43	6
마그네슘 증가	27	7	18	4.9
칼륨 감소	22	1.7	29	4.9
칼륨 증가	25	2.7	19	2.1

*최소 105 개월의 추적관찰에 근거함.

(3) 여러 임상시험에서의 추가 이상반응

이 약의 임상시험에서 다음과 같은 이상반응들이 보고되었다(이 약 투여군의 10% 미만). 이는 이 약 단일제제를 최소 1 회 이상 투여받은 백혈병 환자 1,372 명에 대한 이상반응 평가이다. 이러한 이상반응들은 기관계 및 빈도에 따라 기재하였다. 이러한 이상반응은 임상 관련성을 기준으로 포함되었으며, 각 그룹내에서 중증도가 낮은 순으로 기재되었다.

- 혈액 및 림프계: 0.1% 및 1%미만 - 발열성 호중구감소증
- 심장: 1% 및 10% 미만 – 심장막 삼출; 0.1% 및 1% 미만 - 심장막염
- 귀 및 미로: 1% 및 10% 미만 - 이명
- 내분비계: 1% 및 10% 미만 - 갑상선저하증; 0.1% 및 1% 미만 - 갑상선항진증
- 위장관: 1% 및 10% 미만 – 위염, 궤장염(부종성 궤장염, 궤장 효소 증가, 궤장염, 급성 궤장염, 만성 궤장염 포함), 위장관 출혈(항문 출혈, 위 출혈, 위장관 출혈, 장 출혈, 하부위장관 출혈, 직장 출혈, 상부위장관 출혈 포함)
- 전신 및 투여부위: 1% 및 10% 미만 - 통증
- 면역계: 1% 및 10% 미만 - 약물 과민증; 0.1% 및 1% 미만 - 아나필락시스성 쇼크
- 감염: 1% 및 10% 미만 - 기관지염
- 조사: 1% 및 10% 미만 - 심전도 QT 연장(심전도 QT 연장, QT 연장 증후군 포함)
- 대사 및 영양: 1% 및 10% 미만 - 탈수
- 근골격 및 결합조직: 1% 및 10% 미만 - 근육통
- 신경계: 1% 및 10% 미만 - 미각이상
- 신장 및 비뇨기계: 1% 및 10% 미만 - 급성 신손상, 신기능장애, 신부전
- 호흡기, 흉곽 및 종격: 1% 및 10% 미만 – 폐고혈압(폐고혈압, 폐동맥 고혈압, 폐동맥압증가 포함); 0.1% 및 1% 미만 – 급성 폐부종(급성 폐부종, 폐부종 포함), 호흡부전
- 피부 및 피하조직: 0.1% 및 1% 미만 – 다형성 홍반

2) 시판 후 조사

다음의 이상반응이 이 약의 시판 후 사용 중에 확인되었다. 이들은 불특정 모집단으로부터 자발적으로 보고되므로, 확실한 빈도 추정 또는 약물노출과의 인과관계 확립이 항상 가능하지는 않다.

혈액 및 림프계: 혈전성 미세혈관병증

피부 및 피하조직: 스티븐스-존슨 증후군

4. 일반적 주의

1) 위장관 독성

이 약 투여로 설사, 구역, 구토 및 복통이 발생할 수 있다. 지사제, 항구토제, 수액 대체요법을 비롯한 표준치료로 환자를 모니터링하고 관리한다.

새로 진단된 **Ph+ CML** 환자를 대상으로 한 무작위배정 임상시험에서 설사(모든 등급) 최초 증상 발생기간의 중앙값은 4 일이었고, 사례당 기간의 중앙값은 3 일이었다.

이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 **CML** 환자를 대상으로 한 단일군시험에서 546 명의 환자 중 설사(모든 등급) 시작 시간의 중앙값은 2 일이었고, 사례당 기간의 중앙값은 2 일이었다. 설사를 경험한 환자 중, 이 약 투여 중 환자 당 설사 사례 건수의 중앙값은 3 회(범위: 1-268)였다.

위장관 독성 관리를 위해 필요에 따라 이 약을 일시중단, 용량감소 또는 투여중단한다.

2) 골수억제

이 약 투여 시 혈소판감소증, 빈혈, 호중구감소증이 발생할 수 있다. 투여 첫 달 동안 매주 전체 혈구수를 측정하고, 이후 매달 또는 임상적으로 필요한 경우 측정한다. 골수억제 관리를 위해 필요에 따라 이 약을 일시중단, 용량감소 또는 투여중단한다.

3) 간독성

이 약은 혈청 아미노전달효소(**ALT, AST**) 상승을 초래할 수 있다.

약물유발 간손상(총 빌리루빈 정상상한치 2 배 초과와 알칼리성 인산분해효소가 정상상한치 2 배 미만인 동시에 **ALT** 또는 **AST** 가 정상상한치 3 배 이상 상승으로 정의됨)과 일치하는 2 건의 사례가 대체원인 없이 발생했다. 이 사례는 이 약 임상시험 1,711 명의 환자 중 2 명에 해당했다.

새로 진단된 CML 환자에 대한 무작위배정 임상시험에서 이 약 안전성 모집단 268 명에서의 ALT 상승은 68.3%, AST 상승은 56.0%였다. 어떤 등급으로든 아미노전달효소 상승을 경험한 환자 중 73%는 첫 3 개월내에 첫 번째 사례를 경험했다. ALT 및 AST 증가의 발생까지 걸린 시간 중앙값은 각각 29 일과 56 일이었으며, 기간의 중앙값은 각각 19 일과 15 일이었다.

이전요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에 대한 단일군시험 546 명 중 ALT 상승은 53.3%였고, AST 상승은 46.7%였다. 환자의 60%가 ALT 또는 AST 증가를 경험했다. 이 시험에서 대부분의 아미노전달효소 상승사례는 투여초기에 발생했다. 어떤 등급으로든 아미노전달효소 상승을 경험한 환자의 81%이상이 처음 3 개월내에 첫 번째 사례를 경험했다. ALT 및 AST 증가 발생까지의 시간 중앙값은 각각 22 일 및 29 일이었으며 각 기간의 중앙값은 21 일이었다.

이 약 투여 첫 3 개월 동안 매월 및 임상적으로 필요한 경우 간효소 검사를 수행한다. 아미노전달효소 상승 환자에서 간 효소를 더 빈번하게 모니터링한다. 필요에 따라 이 약을 일시중단, 용량감소 또는 투여중단한다.

4) 심혈관 독성

이 약은 심부전, 좌심실기능장애 및 심장허혈 사례를 포함한 심혈관독성을 유발할 수 있다. 심부전 사례는 새로 진단된 CML 환자보다 이전에 치료받은 환자에서 더 자주 발생했으며 고령 또는 이전 심부전 병력을 포함하여 위험요소를 가진 환자에서 더 빈번하게 발생했다. 심장허혈 사례는 이전에 치료받은 환자와 새로 진단된 CML 환자 모두에서 발생했으며, 당뇨병 병력, 체질량지수 30 초과, 고혈압 및 혈관질환을 포함한 관상동맥질환 위험인자가 있는 환자에서 더 흔했다.

새로 진단된 CML 환자에 대한 무작위시험에서 심부전은 이매티닙 투여군의 0.8% 대비 이 약 투여군의 1.9%에서 발생했다. 심장허혈 사례는 이매티닙 투여군의 0.8% 대비 이 약 투여군의 4.9%에서 발생했다.

이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에 대한 단일군시험에서 이약 투여군의 5.3%에서 심부전이 관찰되었고 4.9%에서 심장허혈 사례가 관찰되었다.

환자에서 심부전 및 심장허혈과 일치하는 징후 및 증상을 모니터링하고, 임상에서 명시된 대로 처치한다. 필요에 따라 이 약을 일시중단, 용량감소 또는 투여중단한다.

5) 체액저류

이 약으로 인해 체액저류가 발생하며, 심장막 삼출, 흉막삼출, 폐부종 및/또는 말초부종으로 나타날 수 있다.

새로 진단된 CML 환자 268 명에 대한 무작위배정 임상시험에서 이 약 투여군 환자 3 명(1.1%)이 3 등급의 중증 체액저류를, 환자 1 명이 3 등급의 심낭삼출을, 환자 2 명이 3 등급 흉막삼출을 경험했다. 이전 요법에 내성 또는 불내약성을 보인 Ph+ CML 환자에 대한 단일군시험에서 546 명의 환자 중 30 명(6%)에서 3 등급 또는 4 등급의 체액저류가 보고되었다. 일부 환자는 1 건이상의 체액저류를 경험했다. 특히 24 명의 환자가 3 등급 또는 4 등급 흉막삼출을 경험했고, 9 명의 환자는 3 등급 또는 4 등급 심장막 삼출을 경험했으며, 6 명의 환자는 3 등급 부종을 경험했다.

표준지침에 따라 환자를 모니터링하고 관리한다. 필요하면 이 약을 일시중단, 용량감소 또는 투여중단한다.

6) 신독성

이 약 투여군에서 투여 중 추정사구체여과율(eGFR) 감소가 발생했다. 표 6 은 사용된 요법의 차수에 관계없이 백혈병 시험에 참가한 환자에서 이 약 투여 중 관찰된 eGFR 의 베이스라인 대비 최저변화이다. 이 시험에 참가한 환자들의 이 약 투여기간 중앙값은 24 개월(범위: 0.03-155)이었다.

[표 6] 임상시험 안전성모집단에서 관찰된 eGFR의 베이스라인 대비 최저변화 (N=1372)*

베이스라인		추적관찰					
신기능 상태	N	정상 n(%)	경증 n(%)	경증-중등도 n(%)	중등도-중증 n(%)	중증 n(%)	신부전 n(%)
정상	527	115(21.8)	330(62.6)	50(9.5)	23(4.4)	3(0.6)	5(0.9)
경증	672	10(1.5)	259(38.5)	271(40.3)	96(14.3)	26(3.9)	6(0.9)
경증-중등도	137	0	6(4.4)	40(29.2)	66(48.2)	24(17.5)	1(0.7)
중등도-중증	33	0	1(3.0)	1(3.0)	8(24.2)	19(57.6)	4(12.1)
중증	1	0	0	0	0	0	1(100)
총합	1370	125(9.1)	596(43.5)	362(26.4)	193(14.1)	72(5.2)	17(1.2)

참고: eGFR 은 Modification in Diet in Renal Disease(MDRD) 공식으로 계산되었다.

참고: 등급은 신장질환(Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO))의 eGFR 분류를 기반으로 한다: 정상: 90 이상, 경증: 60 - 90 미만, 경증 - 중등도: 45 - 60 미만, 중등도- 중증: 30 - 45 미만, 중증: 15 - 30 미만, 신부전: 15 mL/min/1.73m² 미만.

*1,372 명의 환자 중 7 명의 eGFR 이 베이스라인 또는 요법 중 누락되었다. 베이스라인에서 신부전 환자는 없었다.

베이스라인 및 이 약 투여 중 신기능을 모니터링하고, 기존의 신장애 또는 신기능 장애의 위험인자가 있는 환자에 주의를 기울인다.

베이스라인 신장애 및 투여 후 발생한 신장애 환자에서 이 약의 용량조절을 고려한다.

7) 신장애

베이스라인에서 중등도(크레아티닌 청소율[CLcr] 30 - 50mL/min, Cockcroft-Gault(C-G)로 추정) 및 중증(CLcr 30mL/min 미만, C-G 로 추정) 신장애 환자는 이 약의 시작용량을 감소한다. 이 약의 시작용량을 견디지 못하고 신기능이 저하되는 환자의 경우, 독성에 대한 권장 용량조절을 따른다. 이 약은 혈액투석 환자에서 연구되지 않았다.

8) 배태자 독성

동물시험결과와 작용기전에 근거하면, 이 약은 임부에 투여 시 태아에 유해할 수 있다. 약물관련 위험을 알 수 있는 임부를 대상으로 한 자료는 없다. 랫드와 토끼의 동물 생식시험에서 기관형성기간 중 보수티넵의 경구투여시 낮게는 500 mg/day 로 사람노출 기준 1.2 배에 해당하는 모체노출(AUC)에서 구조적 이상, 배태자 사망 및 성장변화를 포함한 이상 발달결과를 초래했다. 임부에게는 태아에게 미칠 수 있는 잠재적 위험성에 대해 알려야 한다. 가임여성은 투여기간 및 마지막투여 후 최소 2주 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

9) 심각한 피부 반응

이 약은 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피 괴사 용해와 같은 심각한 피부 반응을 유발할 수 있다. 치료 중 심각한 피부 반응을 경험한 환자는 이 약을 영구적으로 중단해야 한다.

5. 상호작용

- 1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향: 다음 상호작용은 달리 명시되지 않는 한, 건강한 피험자를 대상으로 한 교차시험에서 평가되었다.

(1) 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제

강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 병용투여시 이 약 단독투여에 비해 이 약의 C_{max} 및 AUC 를 증가시켜 독성위험을 증가시킬 수 있다. 강력한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와 이 약의 병용은 피한다.

경구 단회용량의 이 약 100 mg(최대 승인 권장용량의 0.17 배)을 단독으로 또는 음식물없이 케토코나졸 400 mg(강력한 CYP3A 억제제)을 매일 다회투여 후 투여했다. 케토코나졸은 이 약의 C_{max} 와 AUC 를 각각 5.2 배 및 8.6 배 증가시켰다.

경구 단회용량의 이 약 500 mg 을 단독으로 투여하거나, 음식물과 함께 아프레피탄트 125 mg(중등도 CYP3A 억제제)을 병용투여했다. 아프레피탄트는 이 약의 C_{max} 를 1.5 배, AUC 를 2.0 배 증가시켰다.

(2) 강력한 CYP3A 유도제

강력한 CYP3A 유도제와 병용투여 시, 이 약 단독투여에 비해 이 약의 C_{max} 및 AUC 를 감소시켜 유효성을 감소시킬 수 있다. 강력한 CYP3A 유도제와 이 약의 병용은 피한다.

단회용량의 이 약 500 mg 을 단독으로 또는 음식물과 함께 리팜핀 600 mg 을 매일 다회투여 후 투여했다. 리팜핀은 이 약의 C_{max} 를 86%, AUC 를 94% 감소시켰다.

(3) 양성자펌프 억제제(PPI)

PPI 와의 병용투여시 이 약 단독투여에 비해 이 약의 C_{max} 및 AUC 를 감소시켜 유효성을 감소시킬 수 있다. PPI 대신 속효성 제산제 또는 H2 차단제를 사용하고 이 약 투여와 2 시간이상의 간격을 두고 투여한다.

이 약은 *in vitro* 에서 pH 의존적 수성 용해도를 나타낸다. 경구 단회용량의 이 약 400 mg 을 단독으로 또는 음식물없이 란소프라졸 60 mg 을 다회 경구투여 후 투여했다. 란소프라졸은 이 약의 C_{max} 를 46%, AUC 를 26% 감소시켰다.

(4) P-gp 기질

경구 단회용량의 다비가트란 에텍실레이트 메실산염(P-gp 기질) 150 mg 과 경구 단회용량의 이 약 500mg 을 병용투여했다. 이 약 투여 후 다비가트란의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

2) *In vitro* 시험: 이 약이 수송체에 미치는 영향

- (1) 이 약은 위장관에서 유방암저항성단백질(BCRP)을 억제할 수 있는 가능성이 있지만 임상적으로 연관된 농도에서 BCRP 를 전신적으로 억제하거나, 유기음이온 전달 폴리펩티드(OATP)1B1, OATP1B3, 유기음이온 전달체(OAT)1, OAT3, 유기양이온 전달체(OCT)1, OCT2 를 억제할 가능성이 낮다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

동물시험결과와 이 약의 작용기전에 따르면, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

약물관련 위험을 알 수 있는 임부에 대한 자료는 없다. 랫드와 토끼의 동물생식시험에서 기관형성기간 중 이 약의 경구투여는, 낮게는 500 mg/day 에서의 사람노출 기준으로 1.2 배에 해당하는 모체노출(AUC)에서 구조적이상, 배태자 사망 및 성장변화를 포함한 이상발달 결과가 나타났다. 태아에 대한 잠재적위해성을 임부에게 알려야 한다. 해당집단에 대한 주요 선천적결함 및 유산의 기저위험성은 알려져 있지 않다. 모든 임신에는 선천적 결함, 유산, 또는 다른 이상결과와 같은 기저위험성이 있다.

2) 수유부

이 약 또는 그 대사체의 인체 모유에 존재여부, 수유 중인 유아 또는 모유생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 그러나 이 약은 수유 중인 랫드의 모유에 존재했다. 수유 중인 유아에서 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 최소 2 주동안은 수유가 권장되지 않는다.

3) 가임여성 및 남성

- (1) 피임: 가임여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 투여 후 최소 2 주동안 효과적인 피임법(임신율이 1% 미만인 방법)을 사용하도록 한다.
- (2) 불임: 가임여성 또는 남성에서의 불임 위험성은 사람에서 연구되지 않았다. 동물시험결과에 따르면 이 약은 암컷 및 수컷의 수태능을 감소시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

만 18 세 미만의 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

Ph+ CML 환자에서 이전에 이 약에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에 대한 단일군시험에서 20%는 만 65 세 이상, 4%는 만 75 세 이상이었다. 새로 진단된 CML 에 대한 임상시험에서 이 약을 투여 받은 268 명의 환자 중 20%가 65 세 이상이었고, 5%가 75 세 이상이었다. 이 환자와 젊은 환자들 사이에 안전성 및 유효성에 전반적 차이는 관찰되지 않았고, 다른 보고된 임상경험에서는 고령자와 젊은 환자들간 반응차이는 확인되지 않았으나, 일부 고령자에서 더 큰 민감성은 배제할 수 없다.

9. 과량투여시의 처치

임상시험에서 이 약 과량투여에 대한 경험은 단독사례로 제한되었다. 과량투여와 관련된 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 이 약을 과량투여한 환자는 관찰하고 적절한 지지요법을 받아야한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
- 3) 항암제는 적절한 폐기 절차를 고려해야 한다. 부서지거나 깨진 정제를 만지거나 취급을 피해야 한다. 사용하지 않은 제품이나 폐기물은 국내규정 또는 약물회수프로그램에 따라 폐기해야 한다.

11. 전문가를 위한 정보

1) 작용기전

이 약은 티로신키나제 억제제(TKI)이다. 이 약은 CML 을 촉진하는 BCR-ABL 키나제를 억제하며, 또한 Src, Lyn 및 Hck 를 포함한 Src 계열 키나제의 억제제이다. 이 약은 쥐 유래(murine) 골수 세포주에서 발현된 18 개 이매티닙 내성 형태의 BCR-ABL 키나제의

중 16 개를 억제했다. 이 약은 T315I 및 V299L 돌연변이 세포를 억제하지 않았다.

2) 약력학

유효성의 노출-반응 분석을 기반으로, 약물노출과 더 높은 반응 가능성의 관계가 임상시험에서 관찰되었다. 안전성의 노출-반응 분석을 기반으로, 임상시험에서 약물노출과 더 높은 안전성 사례 발생 가능성 사이의 관계가 관찰되었다.

<심장 전기생리학>

케토코나졸(강력한 CYP3A 억제제)과 함께 이 약 500 mg 을 단회 경구투여 시, 임상적으로 연관된 정도까지 QT 간격을 연장하지 않는다.

3) 약동학

특별히 명시되지 않는 한, 이 약의 경구투여 약동학은 음식물과 함께 평가되었다.

이 약은 경구 용량범위 200-800 mg(최대 승인 권장용량인 600 mg 의 0.33-1.3 배)에서 AUC 및 C_{max} 가 용량 비례적으로 증가했다. CML 환자에서 이 약 400 mg 을 다회 경구투여 후 평균(SD, 표준편차) C_{max} 는 146(20) ng/mL 이었고 평균(SD) AUC 는 2720(442) ng·h/mL 이었다. CML 환자에서 이 약 500 mg 을 다회 경구투여 후 C_{max} 는 200(12) ng/mL, AUC 는 3650(425) ng·h/mL 였다.

(1) 흡수

CML 환자에게 음식물과 함께 이 약 500 mg 을 단회 경구투여 후, t_{max} 의 중앙값(최소, 최대)은 6.0(6.0, 6.0)시간이었다. 건강한 피험자에서 절대 생체이용률은 34%였다.

<음식물의 영향>

건강한 피험자에게 고지방 음식물과 함께 투여 시 이 약 경구 C_{max} 는 1.8 배, AUC 는 1.7 배 증가했다. 고지방 식이(총 800-1000 칼로리)은 약 단백질 150 칼로리, 탄수화물 250 칼로리 및 지방 500-600 칼로리로 구성되었다.

(2) 분포

건강한 피험자에게 이 약 120 mg(최대 승인 권장 경구투여량 600 mg 의 0.2 배)을 1 회 정맥투여 후, 이 약의 평균(SD) 분포용적은 2,441(796)L 였다. CML 환자에게 이 약 500 mg 을 경구투여 후 평균(SD) 겔보기 분포용적은 6,080(1230)L 였다.

이 약의 단백질 결합은 *in vitro* 에서 94% 및 *ex vivo* 에서 96%이며 농도와 무관하다.

(3) 대사

이 약은 주로 CYP3A4 에 의해 대사된다.

(4) 배설

음식물 없이 [^{14}C] 방사성 표지된 이 약을 단회 경구투여 후, 투여량의 91.3%가 대변에서 회수되었고, 투여량의 3.3%가 소변에서 회수되었다.

(5) 제거

이 약 120 mg 의 단회 정맥주사 후(최대 승인 권장 경구투여량 600 mg 의 0.2 배), 평균(SD) 최종소실반감기($t_{1/2}$)는 35.5(8.5)시간이었고 평균(SD) 청소율(CI)은 63.6(14.1) L/h 였다. CML 환자에게 이 약의 단회 경구투여 후 평균(SD) $t_{1/2}$ 는 22.5(1.7)시간이었고 평균(SD) CI 는 189(48) L/h 였다.

(6) 특수집단

<신장장애 환자>

이 약 200 mg(최대 승인 권장용량 600 mg 의 0.33 배)을 단회 경구투여 후, 이 약의 AUC 는 정상신기능 피험자($\text{CL}_{\text{cr}} > 80 \text{ mL/min}$, C-G)에 비해 중등도 신장장애 피험자(CL_{cr} : 30~50 mL/min, Cockcroft-Gault(C-G)에 의해 추정)에서 1.4 배 증가했고, 중증신장장애 피험자(CL_{cr} 30 mL/min 미만)에서 1.6 배 증가했다. 경증 신장장애 피험자(CL_{cr} : 51~80 mL/min, C-G 에 의해 추정)에서 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

<간장장애 환자>

이 약 200 mg(최대 승인 권장용량인 600 mg 의 0.33 배)의 단회 경구투여 후, 이 약의 C_{max} 는 간장장애 Child-Pugh A, B 및 C 에서 각각 2.4 배, 2 배 및 1.5 배 증가했고 AUC 는 각각 2.3 배, 2 배 및 1.9 배 증가했다.

4) 임상시험

(1) 새로 진단된 CP Ph+ CML

새로 진단된 만성기 Ph+ CML 환자에서 이 약의 유효성은 만성골수성백혈병에 대한 이 약 1 차요법시험(BFORE)인 “새로 진단된 만성골수성백혈병 성인 환자에 대한 보수티닙 vs 이매티닙의 다기관, 제 3 상, 공개 임상시험” [NCT02130557]에서 평가되었다.

BFORE 임상시험은 새로 진단된 CP Ph+ CML 성인환자에 이매티닙 400 mg 1 일

1 회 단독투여와 비교하여 이 약 400 mg 1 일 1 회 단독투여의 안전성 및 유효성 조사를 위해 수행된 2 개군, 공개, 무작위배정, 다기관 임상시험이다.

이 시험은 Ph+ 또는 Ph- 새로 진단된 CP CML 환자 536 명을 무작위 배정했다(각 군에 268 명, ITT 모집단, 베이스라인에서 b2a2 및/또는 b3a2 전사체(transcripts)가 있고 베이스라인 BCR-ABL 복제수가 0 을 초과한 Ph+ CML 환자 487 명(mITT 모집단)을 포함). 무작위배정은 Sokal 점수 및 지리적 지역에 따라 계층화되었다. 모든 환자는 최대 5 년 동안(240 주) 투여 중 및/또는 추적관찰을 받고 있다. 유효성은 mITT 집단에서 평가되었다. 주요 유효성 결과값은 중앙검사실에서 평가한 대로 최소 3000 ABL 전사체와 함께 국제규모(표준화된 베이스라인 대비 $\geq 3 \log$ 감소에 해당)에서 $\leq 0.1\%$ BCR-ABL 비율로 정의된 12 개월(48 주)에서의 주요분자학적반응(MMR)이었다. 추가의 유효성결과에는 12 개월까지의 완전 세포유전학적반응(CCyR)이 포함되었으며, 이는 적절한 세포유전학적 평가가 불가능한 경우 골수흡인물 또는 MMR 에서 파생된 20 개 이상의 중기의 염색체 분염(banding)분석에서 Ph+중기가 없는 것으로 정의되었다. 또한 18 개월(72 주)까지의 MMR 도 포함되었다

이 시험의 mITT 모집단에서는 환자의 57%가 남성, 78%가 백인, 19%가 만 65 세 이상이었다. 연령 중앙값은 만 53 세였다. 베이스라인에서 Sokal 위험점수의 분포는 이 약 및 이매티닙 투여 환자에서 유사했다(각각, 저위험: 35% 및 39%, 중간 위험: 44% 및 38%, 고위험: 22% 및 22%). 최소 12 개월의 추적관찰 후, 이 약 투여환자 246 명 중 78%와 이매티닙 투여 환자 239 명 중 72%가 여전히 치료를 받고 있었고, 최소 60 개월 추적관찰 시 이 약 투여 환자 중 60% 및 이매티닙 투여 환자 중 60%가 여전히 치료를 받고 있었다. 투여기간의 중앙값은 이 약에서 55.1 개월, 이매티닙에서 55.0 개월이었다.

BFORE 시험의 유효성 결과가 표 7 에 요약되어 있다.

[표 7] mITT집단에서 투여군별 주요분자학적반응 (MMR) 및 완전 세포유전학적반응(CCyR) 요약

반응	보수티닙 N=248 n(%)	이매티닙 N=241 n(%)	양측 p-value
----	-----------------------	-----------------------	---------------

12 개월차 MMR(제 48 주) MMR(%) (95% CI)	116(47) (41, 53)	89(37) (31, 43)	0.0200*
12개월차 CCyR(제48주) CCyR(%) (95% CI)	190(77) (72, 83)	160(66) (60, 72)	0.0075*
18 개월차 MMR(제 72 주) MMR(%) (95% CI)	150(61) (55, 67)	127(53) (46, 59)	0.0606*

* 무작위배정 시 지리학적 지역 및 Sokal 점수로 계층화된 CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) 검정에서 얻음

모든 무작위 배정된 환자(ITT 모집단)의 12 개월차 MMR 비율은 mITT 모집단과 일치했다(이 약 투여군 47%[95% CI: 41, 53]), 이매티닙 투여군 36%[95% CI: 30, 42], 오즈비 1.57[95% CI: 1.10, 2.22]). mITT 모집단의 60 개월까지의(제 240 주) MMR 은 이 약 투여군에서 74%(95% CI: 69, 80)였고 이매티닙 투여군에서 66%(95% CI: 60, 72)였으며 오즈비는 1.52(95% CI: 1.02, 2.25)였다. ITT 모집단의 60 개월까지의 MMR 도 mITT 모집단과 일치했다(1.57[95% CI: 1.08, 2.28]).

60 개월 추적관찰 후, 반응자의 MMR 까지 시간 중앙값은 이 약 투여군에서 9.0 개월, 이매티닙군에서 11.9 개월이었다.

60 개월까지의 이 약 투여군 및 이매티닙 투여군에 대한 Sokal 위험 그룹의 MMR 비율은 각각 저위험에서 78% 및 72%, 중간 위험에서 74% 및 67%, 고위험에서 68% 및 52%였다.

60 개월 추적관찰 후, 이 약 투여 환자 6 명(2%)과 이매티닙 투여 환자 7 명(3%)이 투여 중에 가속기(AP), 또는 급성기(BP) CML 로 전환되었다.

60 개월 시점에 추정 전체 생존률은 이 약 투여군에서 95%(95% CI: 91, 97)였고 이매티닙군에서 94%(95% CI: 90, 96)였다.

(2) 이매티닙 내성 또는 불내약성 Ph+ CP, AP 및 BP CML

이전요법에 내성 또는 불내약성을 보인 CML 환자에 대한 단일군, 공개라벨, 다기관 시험인 임상시험 200(NCT00261846)에서 이 약 500 mg 1 일 1 회투여의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 대상환자는 이전에 1 개의 사전 TKI(이매티닙) 또는 1 개 이상의 TKI(이매티닙 이후 다사티닙 및/또는 닐로티닙)를 투여받은 CP, AP 및 BP 질환에 대해 별도의 코호트가 있는 이매티닙 내성 또는 불내약성 CML 환자였다.

이매티닙 내성의 정의에는 다음이 포함되었다: (1) 4 주 이내에 혈액학적개선을 달성하거나 유지하지 못함, (2) 3 개월까지 완전 혈액학적 반응(CHR), 6 개월까지 세포유전학적 반응 또는 12 개월까지 주요 세포유전학적반응(MCyR) 달성 실패, (3) 이전의 세포유전학적 또는 혈액학적반응 후 질병진행; 또는 (4) 이매티닙 내성과 관련된 BCR-ABL 유전자에서 유전적돌연변이의 존재.

이매티닙 불내약성은 이매티닙에 대한 독성 또는 질병진행으로 이매티닙을 견딜 수 없거나, 독성으로 더 높은 용량을 투여 받을 수 없는 것으로 정의되었다. 다사티닙 및 닐로티닙 모두에 대한 내성 및 불내약성의 정의는 이매티닙과 유사했다. 396 명의 환자가 시험에 등록된 후, 알려진 T315I 돌연변이 병력이 있는 환자를 제외시키기 위해 임상시험계획서를 수정했다.

이전에 1 개의 사전 TKI(이매티닙)로 투여받은 CP CML 환자에 대한 유효성 평가변수는 제 24 주에 MCyR 을 도달한 비율과 MCyR 기간이었다. 이전에 이매티닙과 1 개 이상의 추가 TKI 로 투여받은 CP CML 환자의 유효성 평가변수는 제 24 주에 MCyR 을 도달한 누적비율과 MCyR 기간이었다. 이전에 치료받은 AP 및 BP CML 환자에 대한 유효성 평가변수는 CHR 및 전체 혈액학적반응(OHR)의 확인이었다.

이 시험에는 CP, AP 또는 BP CML 환자 546 명이 등록되었다. 전체환자 모집단 중 73%는 이매티닙 내성이 있었고 27%는 이매티닙 불내약성이 있었다. 이 시험에서 환자의 53%가 남성, 65%가 백인, 20%가 만 65 세 이상이었다. 투여받은 546 명 환자 중 506 명이 세포유전학적 또는 혈액학적 유효성평가가 가능한 것으로 간주되었다. 환자는 유효한 베이스라인에서의 유효성평가를 받은 경우 및 적어도 1 회용량의 이 약을 투여받은 경우 유효성 평가가 가능했다. 평가가능한 환자 중, 이전에 1 개의 사전 TKI(이매티닙)로 투여받은 CP CML 환자 262 명, 이전에 이매티닙과 최소 1 개의 추가 TKI 로 투여받은 CP CML 환자 112 명, 이전에 최소 1 개의 TKI 로 투여받은 진행성 CML 환자 132 명이 포함되었다.

이 약 투여기간 중앙값은 이전에 1 개 TKI(이매티닙)로 투여받은 CP CML 환자에서 26 개월, 이전에 이매티닙과 최소 1 개의 추가 TKI 로 투여받은 CP CML 환자에서 9 개월, 이전에 최소 이매티닙으로 투여받은 AP CML 환자에서 10 개월, 이전에 최소 이매티닙으로 투여받은 BP CML 환자에서 3 개월이었다.

24 주 유효성 및 언제든 달성된 MCyR 은 표 8 에 요약되어 있다.

[표 8] 이매티닙에 내성 또는 불내약성을 보인 Ph+ CP CML 환자의 유효성 결과 반응

	이전에 이매티닙 단독투여 (N=262 평가 가능) n(%)	이매티닙과 다사티닙 또는 닐로티닙 사전투여 (N=112 평가 가능) n(%)
제24주 MCyR (95% CI)	105(40.1) (34.1, 46.3)	29(25.9) (18.1, 35.0)
언제든 달성된 MCyR	156(59.5) (53.3, 65.5)	45(40.2) (31.0, 49.9)

장기 추적관찰자료 분석은 1 개 사전 TKI(이매티닙)로 투여받은 CP CML 환자에서 최소 60 개월, 이매티닙과 최소 1 개 추가 TKI 로 투여받은 CP CML 환자에서 최소 48 개월을 기반으로 했다. CP CML 환자 중 1 개 사전 TKI(이매티닙)로 투여받고 언제든 MCyR 을 달성한 59.5%환자에서, MCyR 기간중양값에 도달하지 못했다. 이 환자들 중 65.4% 및 42.9%는 각각 최소 18 개월 및 54 개월 동안 MCyR 을 유지했다. 이매티닙과 최소 1 개 추가 TKI 를 투여받고 언제든 MCyR 을 달성한 CP CML 환자 중 40.2%의 경우 MCyR 기간중양값에 도달하지 못했다. 이 환자들 중 64.4% 및 35.6%는 각각 최소 9 개월 및 42 개월 동안 MCyR 을 유지했다. 투여받은 CP CML 환자 403 명 중 20 명이 이 약을 투여받는 동안 AP 또는 BP 로의 질병전환이 확인되었다.

이전에 적어도 이매티닙으로 투여받은 가속기 및 급성기 CML 환자의 48 주 유효성 결과는 표 9 에 요약되어 있다.

[표 9] 이전에 적어도 이매티닙으로 투여받은 가속기(AP) 및 급성기(BP) CML 환자의 유효성 결과 반응

	AP CML (N=72 평가 가능) n(%)	BP CML (N=60 평가 가능) n(%)
제48주까지의 완전 혈액학적반응 CHR ^a (95% CI)	22(30.6) (20.2, 42.5)	10(16.7) (8.3, 28.5)
제48주까지의 전체 혈액학적반응 OHR ^a	41(56.9)	17(28.3)

(95% CI)	(44.7, 68.6)	(17.5, 41.4)
----------	--------------	--------------

^a 전체 혈액학적 반응(OHR) = 주요 혈액학적 반응(완전 혈액학적 반응 + 백혈병의 증거 없음) 또는 만성기로 돌아감(RCP). 모든 반응은 4 주 후에 확인되었다. AP 및 BP CML 에 대한 완전 혈액학적 반응(CHR): WBC 가 IULN 이하, 혈소판이 100,000/mm³ 이상 및 450,000/mm³ 미만, 절대호중구수(ANC)가 1.0×10⁹/L 이상, 말초혈액 내 모세포 또는 림프구세포 없음, 골수 내 5% 미만의 골수세포 + 림프구세포, 말초혈액 내 호염기구 20% 미만 및 골수 외 침범 없음. 백혈병의 증거 없음(NEL): 혈소판 감소증(혈소판 수치가 20,000/mm³ 이상 및 100,000/mm³ 미만) 및/또는 호중구 감소증(ANC 0.5×10⁹/L 이상 및 1.0×10⁹/L 미만)이 있을 수 있는 경우를 제외하고 CHR 에 대한 다른 모든 기준을 충족한다. 만성기로 돌아감(RCP) = 가속기 또는 급성기를 정의하는 특성이 사라졌지만 여전히 만성 단계에 있다.

장기 추적관찰자료 분석은 AP CML 및 BP CML 환자에 대해 최소 48 개월을 기반으로 한다. AP CML 환자 79 명 중 3 명이 이 약 투여 중 BP 로의 질병 전환이 확인되었다.

5) 비임상독성학

(1) 발암성

랫드 또는 형질전환 마우스에서 이 약의 발암성은 없었다. 랫드 수컷에서 최대 25 mg/kg 및 랫드 암컷에서 최대 15 mg/kg 경구투여로 2 년동안 발암성시험이 수행되었다. 이 용량에서 노출은 400 mg 용량 인체노출의 약 1.5 배(수컷) 및 3.1 배(암컷)였고, 500 mg 용량 인체노출의 1.2 배(수컷) 및 2.4 배(암컷)였다. 6 개월 RasH2 형질전환 마우스에서 이 약 60 mg/kg 까지 경구투여 발암성시험이 수행되었다.

(2) 돌연변이성

이 약은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(Ames Test)과 사람 말초혈액 림프구를 이용한 *in vitro* 시험 및 경구투여 한 수컷 마우스 대상 소핵시험을 비롯한 시험에서 돌연변이유발 또는 염색체이상유발이 없었다.

(3) 생식, 발생독성

랫드의 수태능시험에서 약물을 투여한 수컷은 투여하지 않은 암컷과 교미하거나, 투여하지 않은 수컷을 약물을 투여한 암컷과 교미시켰다. 암컷은 교미전부터 초기배아 발생까지 약물을 투여받았다. 이 약 70 mg/kg/day 은 수컷의 수태능을 감소시켰으며, 이는 임신 횟수의 16% 감소로 입증되었다. 이 용량에서 수컷 생식기관의 병변은 없었다. 이 70 mg/kg/day 용량에서는 수컷 랫드의 노출(AUC)이 약 1.5 배로 각각 권장용량인 400 및 500 mg/day 에서의 인체노출과 동일했다. 암컷

랫드에서 이 약 투여 시에는 수태능(임신 횟수)에 영향을 주지 않았다. 그러나 이 약 10 mg/kg/day 이상(각각 권장용량 400 및 500 mg/day 에서의 인체노출의 1.6 배 및 1.2 배)에서 배아흡수의 증가가 있었고, 이 약 30 mg/kg/day(권장용량 400 또는 500 mg/day 에서 인체노출의 3.4 배 및 2.5 배)에서는 착상감소 및 생존가능한 배아수가 감소했다.

토끼의 배태자발달시험에서, 기관형성기간동안 이 약을 임신한 동물에 3, 10 및 30 mg/kg/day 로 경구투여했다. 모체독성 용량인 이 약 30 mg/kg/day 에서 태자기형(흉골 융합, 태자 2 마리는 다양한 내장 관찰소견)이 있었고 태자체중이 약 6% 감소했다. 30 mg/kg/day 용량은 권장용량인 400 및 500 mg/day 에서 인체노출의 각각 약 5.1 및 3.8 배의 노출(AUC)이었다.

임신 중 이 약 유래 방사성에 대한 태아노출이 임신한 랫드를 대상으로 한 태반통과 시험에서 입증되었다. 랫드의 출생전후발달시험에서 기관형성기간 동안 임신한 동물에게 이약을 10, 30 및 70 mg/kg/day 으로 수유 20 일까지 경구투여했다. 이 약 30 mg/kg/day 이상(권장용량인 400 mg/day 또는 500 mg/day 에서 각각 인체노출 기준으로 3.4 배 및 2.5 배)에서 태어난 새끼의 수가 감소했으며, 이 약 70 mg/kg/day(권장용량 400 mg/day 또는 500 mg/day 에서 인체노출의 각각 6.9 배 및 5.1 배)에서 전체 한배 자손 소실 발생을 증가 및 출생 후 자손의 성장감소가 나타났다.

수유중인 랫드에 방사성 표지된 이 약을 단회투여 후, 방사성은 24-48 시간 동안 젖먹이 새끼의 혈장에 존재했다.

[포장단위]

100 mg: 28 정/상자(14 정/블리스터 x2), 112 정/상자(14 정/블리스터 x8)

400 mg: 28 정/상자(14 정/블리스터 x2)

500 mg: 28 정/상자(14 정/블리스터 x2)

[저장방법]

기밀용기, 실온보관 (1-30°C)

최초품목허가일: 2023.01.12

[사용기간]

제조일로부터 48 개월

[제조사]

제조사:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1 79090 Freiburg, Germany

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층