210*930

※ 이 약을 사용하기 전에 반드시 첨부문서를 주의 깊게 읽어야하며, 첨부문서는 항상 약과 함께 보관하시기 바랍니다.
첨부문서 작성일자 : 2025년 2월 20일

렌바닙캡슐 4mg, 10mg, 12mg

[렌바티닙메실산염디메틸설폭시드]

전문의약품

품목기준코드 :
4mg : 202500247
10mg : 202500248
12mg : 202500249

원료 약품 및 그 분량

1캡슐 중

렌바닙캡슐4밀리그램
- **주성분** : 렌바티닙메실산염디메틸설폭시드 ······ 5.632밀리그램 (렌바티닙으로서 4밀리그램)
- **첨가제(타르색소)** : 적색40호,청색1호,황색5호
- **기타첨가제** : 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, D-만니톨, 탤크, 히드록시프로필셀룰로오스, 탄산수소나트륨, 미결정셀룰로오스, 히프로멜로오스캡슐

렌바닙캡슐10밀리그램
- **주성분** : 렌바티닙메실산염디메틸설폭시드 ······ 14.08밀리그램 (렌바티닙으로서 10밀리그램)
- **첨가제(타르색소)** : 적색40호,황색5호,청색1호,황색203호
- **기타첨가제** : 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, D-만니톨, 탤크, 히드록시프로필셀룰로오스, 탄산수소나트륨, 미결정셀룰로오스, 히프로멜로오스캡슐

렌바닙캡슐12밀리그램
- **주성분** : 렌바티닙메실산염디메틸설폭시드 ······ 16.896밀리그램 (렌바티닙으로서 12밀리그램)
- **첨가제(타르색소)** : 황색203호,황색5호,청색1호
- **기타첨가제** : 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, D-만니톨, 탤크, 히드록시프로필셀룰로오스, 탄산수소나트륨, 미결정셀룰로오스, 히프로멜로오스캡슐

성 상

렌바닙캡슐4밀리그램(렌바티닙메실산염디메틸설폭시드) : 흰색 내지 미색의 과립이 충진된 상하부 주황색의 캡슐
렌바닙캡슐10밀리그램(렌바티닙메실산염디메틸설폭시드) : 흰색 내지 미색의 과립이 충진된 상부 주황색, 하부 노란색의 캡슐
렌바닙캡슐12밀리그램(렌바티닙메실산염디메틸설폭시드) : 흰색 내지 미색의 과립이 충진된 상하부 노란색의 캡슐

효능·효과

1. 방사성 요오드에 불응한, 국소 재발성 또는 전이성의 진행성 분화 갑상선암
2. 절제불가능한 간세포성암 환자의 1차 치료
3. 이전에 전신 치료를 받은 경험이 있고 질병이 진행하였으며, 수술적 치료 또는 방사선 치료가 부적합한, MSI-H (microsatellite instability high) 또는 dMMR (mismatch repair deficient) 상태가 아닌 진행성 자궁내막암 환자의 치료로서, 펨브롤리주맙과의 병용요법
4. 진행성 신세포암의 1차 치료로서, 펨브롤리주맙과의 병용요법

용법·용량

이 약은 항암요법에 충분한 지식과 경험이 있는 전문의에 의해 투여가 시작되고 감독 되어야 합니다. 이 약은 환자에게 더 이상 임상적인 유익성이 없거나 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 계속 투여해야 합니다.
이 약은 매일 같은 시간에 식사와 관계없이 경구로 복용합니다.
예정된 투여시간에 복용을 잊은 경우, 다음날 복용시간까지 12시간 미만으로 남았다면 당일 복용을 생략합니다. 다음날 두 배로 복용하지 않습니다.
환자 보호자는 캡슐 안에 든 물질에 반복 노출을 피하기 위해 캡슐을 열지 않아야 합니다.
캡슐은 통째로 삼키거나 작은 컵에 녹일 수 있습니다. 액체에 녹이기 위해 캡슐을 부수거나 분쇄하지 않고 한 큰술의 물에 적어도 10분 동안 넣어두고, 적어도 3분 동안 젓습니다. 그 현탁액을 마신 뒤, 한 큰술의 물을 컵에 넣어 몇 번 흔들어 헹군 뒤 그 액을 마십니다.

1. 권장용량 및 용법
   - ● 분화갑상선암
     성인에서 이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 24mg입니다.
     이상반응 관리를 위하여 1일 투여량은 필요에 따라 조절할 수 있습니다(아래 '2) 용량조절' 항 참조). 이 약은 매일 같은 시간에 식사와 관계없이 경구로 복용합니다.
   - ● 간세포성암
     이 약의 권장 투여용량은 체중을 기준으로 합니다.
     – 60kg 이상인 환자 : 12mg
     – 60kg 미만인 환자 : 8mg
     질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 이 약 1일 1회 투여를 지속합니다. 간세포성암에서 10mg 용량의 사용에 대한 임상적 근거는 없습니다.
   - ● 자궁내막암
     이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 20mg을 경구투여 하는 것으로 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 투여하며, 병용 투여하는 펨브롤리주맙은 3주마다 30분 동안 200mg을 정맥 점적주입합니다. 펨브롤리주맙의 권장 용량 정보는 펨브롤리주맙의 허가사항을 참고합니다.
   - ● 신세포암
     이 약의 권장 투여용량은 1일 1회 20mg을 경구투여 하는 것으로 펨브롤리주맙 200mg을 3주마다 30분동안 정맥 점적주입하여 병용 투여하며, 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 또는 최대 2년까지 병용 투여합니다. 2년의 병용 요법 투여 후, 이 약은 질병이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 단일 약제로서 투여될 수 있습니다. 펨브롤리주맙의 권장 용량 정보는 펨브롤리주맙의 허가사항을 참고합니다.
2. 용량조절
   이상반응 관리를 위하여 이 약의 일시적인 투여중지, 용량조절 또는 투여중단이 필요할 수 있습니다.
   경증에서 중등도의 이상반응 (예 : 1등급 또는 2등급)은 적절한 관리에도 불구하고 환자가 견딜 수 없는 경우를 제외하고, 일반적으로 이 약의 투여중단의 사유가 되지 않습니다.
   중증의 이상반응 (예: 3등급) 또는 견딜 수 없는 이상반응의 경우 증상이 해결 또는 개선될 때 까지 이 약의 투여를 일시적으로 중지하고, 표1 및 표2에 제시된 대로 용량을 감소시킨 뒤 투여를 재개하여야 합니다.
   이 약의 용량감소 또는 일시중지 이전에 오심, 구토 및 설사에 대한 최적의 의학적 치료가 선행되어야 합니다. 신장애 또는 신부전으로 발전할 위험을 감소시키기 위해 위장관계 독성이 적극적으로 관리되어야 합니다 (사용상의주의사항 4. 일반적 주의 4) 신장애 및 신부전 참조).

표1. 이상반응에 따른 이 약의 권장 용량 조절

이상반응	중증도[a]	용량 조절
고혈압	3등급	- 적절한 항고혈압 치료에도 불구하고 지속되는 3등급에 대해 일시 중단 - 고혈압이 2등급 이하로 조절되는 경우 감소된 용량으로 투여 재개
	4등급	- 영구 중단
심장 기능 장애	3등급	- 0-1등급 또는 베이스라인으로 개선될 때까지 일시 중단 - 이상 반응의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단
	4등급	- 영구 중단
동맥 혈전성 사례	모든 등급	- 영구 중단
간독성	3등급 또는 4등급	- 0-1등급 또는 베이스라인으로 개선될 때까지 일시 중단 - 간독성의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단 - 간부전에 대해 영구 중단
신부전 또는 신장애	3등급 또는 4등급	- 0-1등급 또는 베이스라인으로 개선될 때까지 일시 중단 - 신장애의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단
단백뇨	≥2g/24시간	- 2g/24시간 이하로 감소할 때까지 일시 중단 - 감소된 용량으로 투여 재개 - 신장 증후군에 대해 영구 중단
위장관 천공	모든 등급	- 영구 중단
누공 형성	3등급 또는 4등급	- 영구 중단
QT 연장	>500 ms 또는 베이스라인 대비 >60 ms 증가	- ≤480 ms 또는 베이스라인으로 개선될때까지 일시 중단 - 감소된 용량으로 투여 재개
가역적 후백질 뇌병증 증후군(RPLS)	모든 등급	- 완전히 회복될 때까지 일시 중단 - 신경 증상의 중증도 및 지속 여부에 따라 감소된 용량으로 투여 재개 또는 투여 중단
기타 이상 반응	지속되거나 견딜 수 없는 2-3등급 이상 반응 4등급의 실험실 수치 이상	- 0-1등급 또는 베이스라인으로 개선될 때까지 일시 중단 - 감소된 용량으로 투여 재개
	4등급 이상 반응	- 영구 중단

a NCI CTCAE version 4.0

표2. 이상반응 발생 시 이 약의 권장 용량 감량

효능효과	1차 용량 감량	2차 용량 감량	3차 용량 감량
분화갑상선암	20mg 1일1회	14mg 1일1회	10mg 1일1회
간세포성암			
체중 ≥ 60kg	8mg 1일1회	4mg 1일1회	4mg 격일1회
체중 < 60kg	4mg 1일1회	4mg 격일1회	투여 중단
자궁내막암	14mg 1일 1회	10mg 1일 1회	8mg 1일 1회
신세포암	14mg 1일 1회	10mg 1일 1회	8mg 1일 1회

이 약과 펨브롤리주맙을 병용투여 시, 한 가지 또는 두 가지 약물의 용량을 적절히 조절합니다. 이 약을 표 1 및 표 2에 따라 일시중단하거나 용량을 감량하거나 영구 중단합니다. 추가적인 용량 조절 정보에 대해서는 펨브롤리주맙의 허가 사항을 참조합니다.

- ● 투여 중단
  생명에 위협을 주는 이상반응 (예: 4등급)의 경우 투여를 영구 중단하여야 합니다. 이때 생명에 위협을 주지 않는 것으로 판단되는 실험실 수치 이상은 제외하며, 이 경우에는 중증의 이상반응 (예: 3등급)에 준하여 관리되어야 합니다.

3. 특정환자군
   75세 이상 고령자, 아시아인, 동반질환 (고혈압, 간장애, 신장애 환자 등), 체중 60kg 미만 환자에서 이 약에 대한 내약성이 감소하는 경향을 나타내었습니다(사용상의 주의사항 3. 이상반응 3) 개별 이상반응 참조).
   ① 고혈압 환자
   이 약의 투여 전 혈압의 조절이 선행되어야 하며, 이 약의 투여 중에 정기적으로 혈압이 모니터링 되어야 합니다. 필요할 경우 고혈압은 표3과 같이 조절되어야 합니다(사용상의주의사항 중 4. 일반적 주의 1) 고혈압 참조).

표3. 고혈압 관리

혈압	권장되는 조치
140mmHg ≤ 수축기 혈압 <160mmHg 또는 90mmHg ≤ 확장기 혈압 <100mmHg	– 항고혈압제를 투여받고 있지 않은 경우: 이 약을 지속적으로 투여하면서 항고혈압요법을 시작 – 항고혈압제를 투여받고 있는 경우 : 이 약을 지속적으로 투여하면서, 현재 투여 받고 있는 항고혈압제의 용량 증가 또는 추가적인 항고혈압 요법을 시작
적절한 항고혈압 요법에도 불구하고 수축기 혈압≥160mmHg 또는 확장기 혈압≥100mmHg	1. 이 약 투여를 보류 2. 수축기 혈압 ≤150mmHg 및 확장기 혈압 ≤95mmHg이고, 최소 48시간 동안 항고혈압 요법을 안정적으로 투여받고 있는 환자의 경우 한 단계 감소된 용량으로 투여 재개(용법·용량항의 표1 참조)
생명에 위협을 주는 결과 초래 시 (악성고혈압, 신경학적 결손, 고혈압위기)	신속한 중재가 요구됨. 이 약 투여를 중단하고 적절한 의학적 관리 시작

② 간장애 환자
- ● 분화갑상선암
  경증 (Child-Pugh A) 또는 중등증 (Child-Pugh B)의 간장애 환자에서 간기능에 따른 초회 용량조절은 필요하지 않습니다. 중증 (Child-Pugh C) 간장애 환자에게는 일일 14mg의 초회 용량이 권장됩니다. 개개인의 내약성에 따라 추가적인 용량조절이 필요할 수 있습니다.
- ● 간세포성암
  경증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 권장되지 않습니다. 이 약은 중등증 또는 중증의 간장애 환자에서 연구되지 않았습니다.
- ● 자궁내막암
  경증 또는 중등증 (Child-Pugh A 또는 B)의 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않습니다. 중증 (Child-Pugh C) 간장애가 있는 환자에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것입니다.
- ● 신세포암
  경증 또는 중등증 (Child-Pugh A 또는 B)의 간장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않습니다. 중증 (Child-Pugh C) 간장애 환자에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것입니다.

③ 신장애 환자
- ● 분화갑상선암
  경증 또는 중등증의 신장애 환자에서 신기능에 따른 초회 용량조절은 필요하지 않습니다.
  중증의 신장애 환자에게는 1일 14mg 의 초회 용량이 권장됩니다. 개개인의 내약성에 따라 추가적인 용량조절이 필요할 수 있습니다. 말기 신질환 환자는 연구된 바가 없으며, 이 약의 투여가 권장되지 않습니다.
- ● 간세포성암
  중증의 신장애 환자 및 말기 신질환 환자에 대해서는 연구되지 않았습니다.
- ● 자궁내막암
  경증 또는 중등증의 신장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않습니다. 중증의 신장애가 있는 환자에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것입니다.
- ● 신세포암
  경증 또는 중등증의 신장애 환자에서 용량 조절은 권장되지 않습니다. 중증의 신장애 환자 (Cockcroft-Gault식에 의한 크레아티닌 청소율 30mL/min 미만)에서 이 약의 권장 용량은 1일 1회 10mg 경구투여 하는 것입니다.

④ 고령자
나이에 따른 초회 용량조절은 필요하지 않습니다. 75세 이상 환자에서의 이용 가능한 자료는 제한적입니다.

⑤ 소아
이 약은 동물 실험으로부터 밝혀진 안전성 우려로 인해 만2세 미만의 소아에 투여되어서는 안 됩니다 (사용상의주의사항 11. 기타 1) 비임상 안전성시험 결과 참조). 만 2세부터 만18세 미만의 소아에서의 이용 가능한 자료는 없으며, 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

⑥ 인종
인종에 따른 초회 용량의 조절은 요구되지는 않습니다. 백인과 아시아인 외에 다른 인종의 환자에서의 이용 가능한 자료는 제한적입니다.

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약의 주성분 혹은 부형제에 대한 과민증이 있는 환자
2) 모유수유를 하고 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오
1) 고혈압환자
2) 혈전색전증 또는 병력이 있는 환자
3) 뇌전이 환자
4) 외과적 수술 후 상처가 치유되지 않은 환자
5) 경동맥, 경정맥 등에 종양 침윤이 있는 환자
6) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.
7) 이 약은 적색40호(알루라레드 AC, Allura Red AC)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.(4mg 10mg에 한합니다.)
8) 이 약은 황색203호(퀴놀린옐로우 WS, Quinoline Yellow WS)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여합니다.(10mg 12mg에 한합니다.)

3. 이상반응
1) 안전성 프로파일의 요약
표1은 렌바티닙메실산염의 임상시험에서 관찰된 약물이상반응 및 시판 후 보고된 약물이상반응의 발생률을 나타냅니다. 이상반응 빈도 분류는 두 집단으로부터의 추정 빈도 중 가장 보수적인 빈도를 나타냅니다. 발생빈도는 다음과 같은 정의에 따라 분류하였습니다.:
- ● 매우 흔함 (≥1/10)
- ● 흔함 (1/100≤, <1/10)
- ● 흔하지 않음 (1/1000≤, <1/100)
- ● 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로 추정이 불가능함)

각 빈도의 분류군 내에서는 심각성이 감소하는 순서로 이상반응을 나타내었습니다.

표1. 렌바티닙메실산염 투여를 받은 환자에서 관찰된 약물이상반응

기관계 MedDRA 용어*	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	알려지지 않음
감염 및 침습	요로 감염	–	회음부 종기	–
혈액 및 림프이상	혈소판 감소증[a] 백혈구 감소증[a] 호중구 감소증[a]	림프구 감소증[a]	비장경색	–
내분비계 이상	갑상선기능저하증	혈중 갑상선 자극 호르몬 증가	–	–
대사 및 영양 이상	저칼슘혈증† 저칼륨혈증 체중감소 식욕감퇴	탈수 저마그네슘혈증[b] 고콜레스테롤혈증[b]	–	–
정신계 이상	불면증	–	–	–
신경계 이상	어지럼증 두통 미각이상	뇌혈관사고	가역적 후백질 뇌병증 증후군(PRES/RPLS) 단일불완전마비 일과성 뇌허혈 발작	–
심장 이상	–	심근경색[c],† 심부전증 심전도 QT간격 연장 박출율감소	–	–
혈관 이상	출혈[d,†,‡] 고혈압[e,‡] 저혈압	–	–	동맥류 및 동맥박리
호흡계, 흉곽 및 종격이상	발음곤란	폐 색전증†	기흉	–
위장관 이상	설사 위장관 및 복부통증[f] 구토 메스꺼움 구강염증[g] 구강통증[h] 변비 소화불량 구강건조	항문천공 고창 리파아제 증가 아밀라아제 증가	췌장염[i, †]	–
간담도 이상	혈중 빌리루빈 증가[j,‡] 저알부민혈증[j,‡] 알라닌아미노전이효소 증가‡ 아스파르트산아미노전이효소 증가‡	간부전[k, ‡, †] 간뇌병증[l,‡,†] 혈중 알칼리 인산분해효소증가 간기능이상 감마글루타밀전이효소 증가 담낭염	간세포손상/간염[m]	–
피부 및 피하조직 이상	손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군 발진 탈모	각화과다증	–	–
근골격 및 결합조직 이상	등통증 관절통 근육통 사지통증 근육골격 통증	–	턱 골 괴사	–
신장 및 비뇨생식기계	단백뇨‡	신부전사례[n,†] 신장애 혈중크레아티닌농도상승 혈중요소농도상승	신장 증후군	–
일반적 장애 및 투여부위 이상	피로 무력증 말초부종	권태	손상된 상처회복**	비위장관 누공[o]

*: MedDRA 용어 version 16.1.
**: 렌바티닙메실산염의 시판 후 사용에서 확인되었습니다
†: 사망을 초래하는 사례 포함
‡: '3) 개별 이상반응' 항에 더 자세히 기술 되었습니다.
다음의 용어는 통합되었습니다.
a. 혈소판 감소증은 혈소판 감소증 및 혈소판 수 감소를 포함. 호중구 감소증은 호중구 감소증 및 호중구 수 감소를 포함. 백혈구 감소증은 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소를 포함. 림프구 감소증은 림프구 감소증 및 림프구 수 감소를 포함.
b. 저마그네슘혈증은 저마그네슘혈증 및 혈중 마그네슘 농도 감소를 포함. 고콜레스테롤혈증은 고콜레스테롤혈증 및 혈중 콜레스테롤 농도 증가를 포함.
c. 심근경색은 심근경색 및 급성심근경색을 포함.
d. 출혈은 코피, 객혈, 혈뇨, 타박상, 혈변, 잇몸출혈, 점상출혈, 폐출혈, 직장출혈, 혈뇨, 혈종, 질출혈, 결막출혈, 치핵출혈, 두개내 종양출혈, 후두출혈, 반상출혈, 멍(타박상) 증가 경향, 수술후 출혈, 자반증, 피부출혈, 동맥류파열, 동맥출혈, 안구출혈, 위출혈, 위십이지장출혈, 위장출혈, 토혈, 출혈, 출혈성 뇌졸중, 혈변, 자궁출혈, 손발톱출혈, 늑막출혈, 폐경후 출혈, 직장염 출혈, 신장혈종, 비장출혈, 비골출혈, 지주막하출혈, 기관출혈, 종양출혈을 포함. 종양 축소 또는 괴사와 관련된 경동맥 출혈 및 종양 출혈 포함.
e. 고혈압은 고혈압, 고혈압 위기, 확장기 혈압 상승, 기립성 고혈압 및 혈압의 상승을 포함.
f. 위장관 및 복부통증은 복부불편감, 복부통증, 하복부통증, 상복부통증, 복부압통, 상복부의 불편, 위장관 통증을 포함.
g. 구강염증은 아프타성 구내염, 아프타성 궤양, 잇몸 부식, 잇몸 궤양, 경구 점막 물집, 구내염, 설염, 입궤양형성 및 점막염증을 포함.
h. 구강통증은 구강통증, 혀통증, 잇몸 통증, 구강인두 불편감, 입인두통증 및 혀의 불편감을 포함.
i. 췌장염은 췌장염 및 급성 췌장염을 포함.
j. 고빌리루빈혈증은 고빌리루빈혈증, 혈중 빌리루빈 증가, 황달, 포합 빌리루빈 증가를 포함. 저알부민혈증은 저알부민혈증 및 혈중 알부민 감소를 포함.
k. 간부전은 간부전, 급성 간부전 및 만성 간부전을 포함.
l. 간뇌병증은 간뇌병증, 간성 혼수, 대사성 뇌병증 및 뇌병증을 포함.
m. 간세포 손상 및 간염은 약물유도 간손상, 간지방증 및 담즙울체성 간손상을 포함.
n. 신부전은 급성전신성부전, 신부전, 급성신부전 및 신요세관괴사를 포함.
o. 비위장관누공은 기관, 기관식도, 식도, 여성 생식관 누공 및 피부 누공과 같은 위 및 소장 외부에서 발생한 누공의 사례를 포함.

- ● 분화갑상선암
  방사성요오드에 불응인 분화갑상선암환자 452명에서 가장 흔하게 보고된 (30% 이상의 환자에서 발생) 약물이상반응은 고혈압(68.6%), 설사(62.8%), 식욕감퇴(51.5%), 체중감소(49.1%), 피로(45.8%), 메스꺼움(44.5%), 단백뇨(36.9%), 구내염(35.8%), 구토(34.5%), 발음곤란(34.1%), 두통(34.1%), 및 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (PPE) (32.7%)이었습니다. 고혈압 및 단백뇨는 렌바티닙메실산염 투여 초기에 발생하는 경향을 보였습니다. 설사는 치료 내내 발생하였고, 체중감소는 시간이 지날수록 누적되는 경향이 있었지만, 이를 제외한 대부분의 3등급에서 4등급의 약물이상반응은 치료 초기 6개월 동안 발생하였습니다.
  가장 중요한 중대한 약물이상반응은 신부전 및 신장애(2.4%), 심부전(0.7%), 두개골내 종양출혈(0.7%), 가역적 후백질 뇌병증 증후군(PRES/RPLS) (0.2%), 간부전 (0.2%), 동맥 혈전 색전증 (뇌혈관 장애, 1.1%), 일과성 뇌허혈발작 (0.7%), 및 심근경색 (0.9%) 이었습니다.
  방사성요오드에 불응인 분화갑상선암 환자 452명에서 약물이상반응으로 인해 63.1%의 환자에서 용량 감소, 19.5%의 환자에서 영구적 투여중단의 조치를 취하였습니다.
  렌바티닙메실산염의 용량 감소를 야기한 가장 흔한 (환자의 5% 이상) 약물이상반응은 고혈압, 단백뇨, 설사, 피로, 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군, 체중감소, 식욕감퇴였습니다.
  렌바티닙메실산염의 투여중단을 야기한 가장 흔한 약물이상반응은 단백뇨, 무력증, 고혈압, 뇌혈관 사고, 설사, 폐색전증이었습니다.
- ● 간세포성암
  이 약의 안전성은 렌바티닙메실산염 군 (N=476) 또는 소라페닙 군 (N=475)으로 1:1 무작위배정 된 절제불가능한 간세포성암 환자에 대한 3상 (REFLECT) 임상시험에서 평가되었습니다. 렌바티닙메실산염의 용량은 베이스라인 체중이 60kg 이상인 환자에서 1일 1회 12mg 경구 투여 및 60kg 미만인 환자에서 1일 1회 8mg 경구 투여였습니다. 소라페닙의 용량은 400mg 1일 2회였습니다. 투여 지속기간이 6개월 이상인 환자는 렌바티닙메실산염 군과 소라페닙 군에서 각 49% 및 32%였습니다. 3상 (REFLECT) 임상 시험에서 렌바티닙메실산염을 투여 받은 476명의 환자에서 연령의 중앙값은 63세였고, 남성이 85%, 백인이 28%였고 아시아인은 70%였습니다.
  렌바티닙메실산염을 투여 받은 군에서 관찰된 가장 흔한 이상반응 (≥20%)은 빈도가 감소하는 순으로 고혈압, 피로, 설사, 식욕 감소, 관절통/근육통, 체중 감소, 복통, 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군, 단백뇨, 발음곤란, 출혈사례, 갑상선기능저하증 및 메스꺼움이었습니다.
  가장 흔하게 발생한 중대한 이상 반응 (≥2%)은 간뇌병증 (5%), 간부전 (3%), 복수 (3%) 및 식욕 감소 (2%)였습니다.
  이상반응은 렌바티닙메실산염 투여군의 62%에서 용량 감소 및 일시중지로 이어졌다. 렌바티닙메실산염 투여군에서 용량 감소 또는 일시중지로 이어진 가장 흔한 이상 반응 (≥5%)은 피로 (9%), 식욕 감소 (8%), 설사 (8%), 단백뇨 (7%), 고혈압 (6%) 및 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (5%)이었습니다.
  이상반응으로 인한 투여 중단은 렌바티닙메실산염 투여군의 20%에서 발생했습니다. 렌바티닙메실산염 투여군에서 투여 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응 (≥1%)은 피로 (1%), 간뇌병증 (2%), 고빌리루빈혈증 (1%) 및 간부전 (1%)이었습니다.
  표2는 3상 (REFLECT) 임상시험의 렌바티닙메실산염 투여 환자의 10% 이상에서 발생한 이상반응을 나타냅니다. REFLECT 시험은 표2에 기재된 어떠한 이상반응에 대해서도 소라페닙 대비 렌바티닙메실산염의 이상반응 비율의 통계적으로 유의한 감소를 설명하기 위해 설계되지 않았습니다.

표2. 3상 (REFLECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군의 10% 이상에서 발생한 이상반응

이상 반응	렌바티닙메실산염 8mg/12mg N=476		소라페닙 800mg N=475	
	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)	1-4등급 (%)	3-4등급 (%)
내분비				
갑상선 기능 저하증[a]	21	0	3	0
위장관				
설사	39	4	46	4
복통[b]	30	3	28	4
메스꺼움	20	1	14	1
구토	16	1	8	1
변비	16	1	11	0
복수[c]	15	4	11	3
구내염[d]	11	0.4	14	1
일반				
피로[e]	44	7	36	6
발열[f]	15	0	14	0.2
말초 부종	14	1	7	0.2
대사 및 영양				
식욕 감소	34	5	27	1
체중 감소	31	8	22	3
근골격계 및 결합조직				
관절통/근육통[g]	31	1	20	2
신경계				
두통	10	1	8	0
신장 및 비뇨계				
단백뇨[h]	26	6	12	2
호흡, 흉곽 및 종격				
발음 곤란	24	0.2	12	0
피부 및 피하 조직				
손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군	27	3	52	11
발진[i]	14	0	24	2
혈관 이상				
고혈압[j]	45	24	31	15
출혈 사례[k]	23	4	15	4

a 갑상선기능저하증, 혈중 갑상선 자극 호르몬 증가를 포함
b 복부 불편감, 복부 통증, 복부 압통, 상복부 불편감, 위장 통증, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함.
c 복수, 악성 복수를 포함
d 아프타성 궤양, 잇몸 부식, 잇몸 궤양, 설염, 입궤양형성, 구강 점막의 물집 및 구내염을 포함.
e 무력증, 피로, 졸음증 및 권태를 포함.
f 체온 증가, 발열을 포함
g 관절통, 등통증, 사지 통증, 근육골격가슴통증, 근골격계 불편감, 근육골격 통증 및 근육통을 포함.
h 단백뇨, 뇨단백 증가, 단백뇨 발현을 포함.
i 홍반, 홍반성 발진, 박탈성 발진, 생식기 발진, 반점발진, 반구진성 발진, 구진발진, 소양성 발진, 농포성 발진 및 발진을 포함.
j 확장기 혈압 증가, 혈압 증가, 고혈압 및 기립성 고혈압을 포함.
k 모든 출혈 용어를 포함. 두 투여군 중 5명 이상에서 발생한 출혈은 다음을 포함합니다.: 코피, 혈뇨, 잇몸 출혈, 객혈, 식도정맥류 출혈, 치질 출혈, 구강 출혈, 직장 출혈 및 상부 위장관 출혈

표3에서, 3상 (REFLECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군의 2% 이상에서 발생한 3-4등급의 실험실 수치 이상을 제시하고 있습니다.

표3. 3상 (REFLECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군의 2% 이상에서 발생한 3-4등급의 실험실 수치 이상

실험실 수치 이상	렌바티닙메실산염 (%)	소라페닙 (%)
화학		
감마글루타밀전이효소 (GGT) 증가	17	20
저나트륨혈증	15	9
고빌리루빈혈증	13	10
아스파르트산 아미노 전이효소 (AST) 증가	12	18
알라닌 아미노 전이효소 (ALT) 증가	8	9
알칼리인산분해효소 증가	7	5
리파아제 증가	6	17
저칼륨혈증	3	4
고칼륨혈증	3	2
알부민 감소	3	1
크레아티닌 증가	2	2
혈액학		
혈소판 수 감소	10	8
림프구 수 감소	8	9
호중구 수 감소	7	3
빈혈	4	5

a 베이스라인으로부터 적어도 1등급 증가
b 실험실 수치이상 백분율은 각 파라미터에 대해 베이스라인 및 베이스라인 이후 적어도 하나의 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거함 (렌바티닙메실산염 n=278~470, 소라페닙 n=260~473)

- ● 자궁내막암
  렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 병용요법의 안전성은 이전에 수술 전 선행화학요법 및 수술 후 보조요법을 포함한 어떤 요법에서든 최소한 하나의 백금 기반 화학 요법으로 치료받은 진행성 자궁내막암 환자에서 진행된 다기관, 공개 라벨, 1:1 무작위배정, 활성대조군 시험인 시험 309에서 연구되었습니다. MSI-H 또는 dMMR 상태가 아닌 자궁내막암 환자들은 렌바티닙메실산염 20mg을 1일 1회 경구 투여하고 3주 간격으로 펨브롤리주맙 200mg을 정맥으로 병용 투여(n=342)받거나 독소루비신 또는 파클리탁셀을 투여(n=325)받았습니다.
  MSI-H 또는 dMMR 상태가 아닌 자궁내막암 환자에서 시험약의 투여 기간 중앙값은 7.2개월 (범위: 1일-26.8개월)이었고, 렌바티닙메실산염에 대한 노출 기간 중앙값은 6.7개월 (범위: 1일-26.8개월)이었습니다.
  이러한 환자에서 치명적인 이상반응은 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 치료를 받은 환자의 4.7%에서 발생하였고, 2건의 폐렴과 1건의 급성 신손상, 급성 심근경색, 결장염, 식욕감소, 장 천공, 하부 위장관 출혈, 악성 위장관 폐쇄, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 골수 형성 이상 증후군, 폐 색전증, 우심실 기능 장애가 포함되었습니다.
  중대한 이상반응은 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 치료를 받은 이러한 환자의 50%에서 발생했습니다. 빈도 3% 이상의 중대한 이상반응은 고혈압 (4.4%) 및 요로 감염 (3.2%)이었습니다.
  이상반응으로 인한 렌바티닙메실산염의 영구 중단은 이러한 환자의 26%에서 발생했습니다. 렌바티닙메실산염의 영구 중단을 야기한 가장 흔한 이상반응(≥1%)은 고혈압 (2%), 무력증 (1.8%), 설사 (1.2%), 식욕감소 (1.2%), 단백뇨 (1.2%), 구토 (1.2%)였습니다.
  이상반응으로 인한 렌바티닙메실산염의 용량 감소는 이러한 환자의 67%에서 발생했습니다. 렌바티닙메실산염의 용량 감소를 야기한 가장 흔한 이상반응(≥5%)은 고혈압 (18%), 설사 (11%), 손-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 (9%), 단백뇨 (7%), 피로 (7%), 식욕감소 (6%), 무력증 (5%), 체중감소 (5%)였습니다.
  이상반응으로 인한 렌바티닙메실산염의 일시 중단은 이러한 환자의 58%에서 발생했습니다. 렌바티닙메실산염의 일시 중단을 야기한 가장 흔한 이상반응(≥2%)은 고혈압 (11%), 설사 (11%), 단백뇨 (6%), 식욕감소 (5%), 구토 (5%), 알라닌 아미노전이효소 증가 (3.5%), 피로 (3.5%), 오심 (3.5%), 복통 (2.9%), 체중감소 (2.6%), 요로 감염 (2.6%), 아스파르트산 아미노전이효소 증가 (2.3%), 무력증 (2.3%), 손-발바닥 홍반성 감각 이상 (2%)이었습니다.
  표4와 5에서 각각 시험 309에서 렌바티닙메실산염을 투여 받은 환자의 이상반응과 실험실 수치 이상을 요약하였습니다.

표4. 시험 309에서 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 투여 받은 환자의 20% 이상에서 발생한 이상반응

	MSI-H 또는 dMMR 상태가 아닌 자궁내막암			
	렌바티닙메실산염 20mg + 펨브롤리주맙 200mg N=342		독소루비신 또는 파클리탁셀 N=325	
이상반응	모든 등급[a](%)	3-4등급 (%)	모든 등급[a](%)	3-4등급 (%)
내분비				
갑상선 저하증[b]	67	0.9	0.9	0
혈관				
고혈압[c]	67	39	6	2.5
출혈 사례[d]	25	2.6	15	0.9
일반				
피로[e]	58	11	54	6
위장관				
설사[f]	55	8	20	2.8
오심	49	2.9	47	1.5
구토	37	2.3	21	2.2
구내염[g]	35	2.6	26	1.2
복통[h]	34	2.6	21	1.2
변비	27	0	25	0.6
근골격계 및 결합조직				
근골격 장애[i]	53	5	27	0.6
대사				
식욕감소[j]	44	7	21	0
기타 (Investigations)				
체중감소	34	10	6	0.3
신장 및 비뇨계				
단백뇨[k]	29	6	3.4	0.3
감염				
요로 감염[l]	31	5	13	1.2
신경계				
두통	26	0.6	9	0.3
호흡기, 흉곽 및 종격				
발성 장애	22	0	0.6	0
피부 및 피하조직				
손-발바닥 홍반성 감각 이상[m]	23	2.9	0.9	0
발진[n]	20	2.3	4.9	0

a NCI CTCAE v4.03에 따라 등급 지정
b 갑상선 저하증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가, 갑상선염, 원발성 갑상선 저하증 및 이차 갑상선 저하증을 포함
c 고혈압, 혈압 증가, 고혈압 위기, 이차 고혈압, 혈압 이상, 고혈압 뇌 병증 및 혈압 변동을 포함
d 비출혈, 질 출혈, 혈뇨, 치은 출혈, 부정 자궁 출혈, 직장 출혈, 타박상, 혈변 배설, 뇌출혈, 결막 출혈, 위장관 출혈, 객혈, 요로관 출혈, 하부 위장관 출혈, 입 출혈, 점상 출혈, 자궁 출혈, 항문 출혈, 혈액 수포, 눈 출혈, 혈종, 두개 내 출혈, 출혈성 뇌졸중, 주사 부위 출혈, 흑색변, 자색반, 스토마 부위 출혈, 상부 위장관 출혈, 상처 출혈, 혈뇨 존재, 성교 출혈, 반상 출혈, 토혈, 피하 출혈, 간 혈종, 주사 부위 타박상, 장의 출혈, 후두 출혈, 폐출혈, 경막하 혈종, 제대에서의 출혈 및 혈관 천자 부위 타박상을 포함
e 피로, 무력증, 병감(권태) 및 기면을 포함
f 설사 및 위장염을 포함
g 구내염, 점막 염증, 구인두 통증, 아프타성 궤양, 입 궤양 형성, 입술염, 구강 점막 홍반 및 혀 궤양 형성을 포함
h 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 위장관 통증, 복부 압통 및 상복부의 불편감을 포함
i 관절통, 근육통, 등허리 통증, 사지 통증, 골 통증, 경부 통증, 근골격 통증, 관절염, 근골격성 흉부 통증, 근골격 경직, 비-심장성 흉통, 턱 통증을 포함
j 식욕 감소 및 조기 포만감을 포함
k 단백뇨, 요단백 존재, 헤모글로빈뇨를 포함
l 요로 감염, 방광염 및 신우신염을 포함
m 손-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 손바닥 홍반, 발바닥 홍반 및 피부 반응을 포함
n 발진, 반상-구진 발진, 소양성 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 농포성 발진, 구진 발진, 소수포성 발진 및 적용 부위 발진을 포함

표5. 시험 309에서 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 투여 받은 환자의 20% 이상 (모든 등급) 또는 3% 이상 (3-4등급)에서 발생한 베이스라인[a] 대비 악화된 실험실 수치 이상

	MSI-H 또는 dMMR 상태가 아닌 자궁내막암			
	렌바티닙메실산염 20mg + 펨브롤리주맙 200mg N=342		독소루비신 또는 파클리탁셀 N=325	
실험실 수치 이상[b]	모든 등급[c](%)	3-4등급 (%)	모든 등급[c](%)	3-4등급 (%)
화학				
고중성지방혈증	70	6	45	1.7
저알부민혈증	60	2.7	42	1.6
아스파르트산 아미노전이효소 증가	58	9	23	1.6
고혈당증	58	8	45	4.4
저마그네슘혈증	53	6	32	3.8
알라닌 아미노전이효소 증가	55	9	21	1.2
고콜레스테롤혈증	53	3.2	23	0.7
저나트륨혈증	46	15	28	7
알칼리 인산분해효소 증가	43	4.7	18	0.9
저칼슘혈증	40	4.7	21	1.7
리파아제 증가	36	14	13	3.9
크레아티닌 증가	35	4.7	18	1.9
저칼륨혈증	34	10	24	5
저인산혈증	26	8	17	3.2
아밀라아제 증가	25	7	8	1
고칼륨혈증	23	2.4	12	1.2
크레아틴 활성효소 증가	19	3.7	7	0
빌리루빈 증가	18	3.6	6	1.6
혈액학				
림프구 감소증	50	16	65	20
혈소판 감소증	50	8	30	4.7
빈혈	49	8	84	14
백혈구 감소증	43	3.5	83	43
중성구 감소증	31	6	76	58

a 베이스라인으로부터 적어도 1등급 증가
b 실험실 수치 이상 백분율은 각 파라미터에 대해 베이스라인 및 베이스라인 이후 적어도 하나의 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거함 : 렌바티닙메실산염/펨브롤리주맙 (범위: 312-404명 환자) 및 독소루비신 또는 파클리탁셀(280-380명)
c NCI CTCAE v4.03에 따라 등급 지정

- ● 신세포암의 1차 치료로서 펨브롤리주맙과의 병용요법 (CLEAR)
  렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 병용 요법의 안전성은 CLEAR 시험에서 평가되었습니다. 환자들은 1일 1회 경구 투여하는 렌바티닙메실산염 20mg과 3주 간격으로 정맥 투여하는 펨브롤리주맙 200mg의 병용 투여 (n=352), 또는 1일 1회 경구 투여하는 렌바티닙메실산염 18mg과 1일 1회 경구 투여하는 에베로리무스 5mg의 병용 투여 (n=355), 또는 4주간 1일 1회 50mg 경구 투여 후 2주간 휴약하는 수니티닙 (n=340)을 투여 받았습니다. 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 병용 요법에의 노출 기간 중앙값은 17개월이었습니다 (범위: 0.1-39).
  심폐 정지 (0.9%), 패혈증 (0.9%) 및 각 한 건 (0.3%)의 부정맥, 자가 면역성 간염, 호흡 곤란, 고혈압 위기, 혈액 크레아티닌 증가, 다발성 장기 기능 부전 증후군, 근육 무력 증후군, 심근염, 신장염, 폐염증, 동맥류 파열 및 거미막하 출혈을 포함한 치명적인 이상 반응이 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 투여 받은 환자의 4.3%에서 발생했습니다.
  중대한 이상 반응은 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 투여 받은 환자의 51%에서 발생했습니다. 2% 이상의 환자에서 발생한 중대한 이상 반응은 출혈성 사건 (5%), 설사 (4%), 고혈압 (3%), 심근 경색 (3%), 폐염증 (3%), 구토 (3%), 급성 신 손상 (2%), 부신 부전 (2%), 호흡 곤란 (2%) 및 폐렴 (2%)이었습니다.
  이상 반응으로 인한 렌바티닙메실산염, 펨브롤리주맙 또는 두 약의 영구 중단은 37%의 환자에서 발생했습니다; 렌바티닙메실산염 26%, 펨브롤리주맙 29%, 및 두 약 13%. 렌바티닙메실산염, 펨브롤리주맙 또는 두 약 모두의 영구적인 투여 중단을 야기한 가장 흔한 이상 반응 (≥2%)은 폐염증 (3%), 심근 경색 (3%), 간독성 (3%), 급성 신 손상 (3%), 발진 (3%) 및 설사 (2%)였습니다.
  이상반응으로 인한 렌바티닙메실산염, 펨브롤리주맙 및 두 약의 일시 중단은 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 병용 요법을 투여 받은 환자의 78% 에서 발생했으며, 렌바티닙메실산염은 73%의 환자에서, 두 약은 39%의 환자에서 일시 중단 되었습니다. 렌바티닙메실산염의 용량은 69%의 환자에서 감소되었습니다. 렌바티닙메실산염의 용량 감량 또는 일시 중단으로 이어진 가장 흔한 이상 반응 (≥5%)은 설사 (26%), 피로 (18%), 고혈압 (17%), 단백뇨 (13%), 식욕 감소 (12%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군 (11%), 오심 (9%), 구내염 (9%), 근육골격통증 (8%), 발진 (8%), 리파아제 증가 (7%), 복통 (6%), 구토 (6%), 알라닌 아미노 전이효소 증가 (5%) 및 아밀라아제 증가 (5%)였습니다.
  표6과 표7은 CLEAR 시험에서 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙으로 치료 받은 환자의 20% 이상에서 발생한 이상 반응과 실험실 수치이상을 나타냅니다.

표6. CLEAR 시험에서 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 투여 받은 환자의 20% 이상에서 발생한 이상 반응

	렌바티닙메실산염 20mg + 펨브롤리주맙 200mg N=352		수니티닙 50 mg N=340	
이상반응	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)	모든 등급 (%)	3-4등급 (%)
일반				
피로[a]	63	9	56	8
위장관				
설사[b]	62	10	50	6
구내염[c]	43	2	43	2
오심	36	3	33	1
복통[d]	27	2	18	1
구토	26	3	20	1
변비	25	1	19	0
근골격계 및 결합조직				
근골격 통증[e]	58	4	41	3
내분비				
갑상선 저하증[f]	57	1	32	0
혈관				
고혈압[g]	56	29	43	20
출혈성 사건[h]	27	5	26	4
대사				
식욕 감소[i]	41	4	31	1
피부 및 피하조직				
발진[j]	37	5	17	1
손바닥-발바닥 홍반성 감각이상 증후군[k]	29	4	38	4
호흡기, 흉곽 및 종격				
발성장애	30	0	4	0
신장 및 요로				
단백뇨[l]	30	8	13	3
급성 신 손상[m]	21	5	16	2
임상검사 (Investigations)				
체중 감소	30	8	9	0.3
간담도				
간독성[n]	25	9	21	5
신경계				
두통	23	1	16	1

a 무력증, 피로, 기면 및 권태를 포함
b 설사 및 위장염을 포함
c 아프타성 궤양, 잇몸 통증, 설염, 설통, 입 궤양 형성, 점막 염증, 구강 불편감, 구강 점막 물집 형성, 구강 통증, 구인두 통증, 인두 염증 및 구내염을 포함
d 복부 불편감, 복통, 복부 경직, 복부 압통, 상복부의 불편감, 하복부 통증 및 상복부 통증을 포함
e 관절통, 관절염, 등허리 통증, 골 통증, 유방 통증, 근골격성 흉부 통증, 근골격 불편감, 근골격 통증, 근골격 경직, 근육통, 경부 통증, 비-심장성 흉통, 사지 통증 밑 턱 통증을 포함
f 갑상선 저하증, 혈액 갑상선 자극 호르몬 증가 및 이차 갑상선 저하증을 포함
g 본태성 고혈압, 혈압 증가, 확장기 혈압 증가, 고혈압, 고혈압 위기, 고혈압성 망막 병증 및 불안정한 혈압을 포함
h 모든 출혈 용어를 포함. 투여군 중 1명 이상의 시험대상자에서 발생한 출혈 용어는 다음을 포함합니다: 항문 출혈, 동맥류 파열, 혈액 수포, 실혈성 빈혈, 혈뇨 존재, 카테터 부위 혈종, 대뇌 미세 출혈, 결막 출혈, 타박상, 출혈성 설사, 파종 혈관 내 응고, 반상 출혈, 비출혈, 눈 출혈, 위 출혈, 출혈성 위염, 치은 출혈, 요로관 출혈, 혈흉, 토혈, 혈종, 혈변 배설, 혈뇨, 객혈, 치핵성 출혈, 타박상 경향 증가, 주사 부위 혈종, 주사 부위 출혈, 복강-내 출혈, 하부 위장관 출혈, 말로리-바이스 증후군, 흑색변, 점상 출혈, 직장 출혈, 신장 출혈, 후복막 출혈, 소장 출혈, 선상 출혈, 피하 혈종, 경막하 혈종, 거미막하 출혈, 혈전성 혈소판 감소성 자색반, 종양 출혈, 외상성 혈종 및 상부 위장관 출혈
i 식욕 감소 및 조기포만감을 포함
j 생식기 발진, 주입 부위 발진, 음경 발진, 회음 발진, 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진 및 농포성 발진을 포함
k 손바닥 홍반, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군 및 발바닥 홍반을 포함
l 헤모글로빈뇨, 신장 증후군 및 단백뇨를 포함
m 급성 신 손상, 질소 혈증, 혈액 크레아티닌 증가, 신장 크레아티닌 청소율 감소, 고크레아티닌 혈증, 신부전, 신 기능 장애, 소변 감소증, 사구체 여과율 감소 및 독성 신장 병증을 포함
n 알라닌 아미노 전이 효소 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 약물-유발 간 손상, 간 효소 증가, 간부전, 간 기능 이상, 간세포 손상, 간독성, 고빌리루빈혈증, 고아미노 전달 효소 혈증, 면역-매개 간염, 간 기능 시험 증가, 간 손상, 아미노 전이 효소 증가 및 감마-글루타밀 전이 효소 증가

렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 투여 받은 환자에서 발생한 임상적으로 관련된 이상 반응 (<20%)은 심근 경색 (3%) 및 협심증 (1%)이었습니다.

표7. CLEAR 시험에서 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 투여 받은 환자의 20% 이상 (모든 등급)에서 발생한 실험실 수치 이상

	렌바티닙메실산염 20mg + 펨브롤리주맙 200mg N=352		수니티닙 50 mg N=340	
실험실 수치 이상[a]	모든 등급 %[b]	3-4등급 %[b]	모든 등급 %[b]	3-4등급 %[b]
화학				
고중성지방 혈증	80	15	71	15
고콜레스테롤 혈증	64	5	43	1
리파아제 증가	61	34	59	28
크레아티닌 증가	61	5	61	2
아밀라아제 증가	59	17	41	9
아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 증가	58	7	57	3
고혈당증	55	7	48	3
알라닌 아미노 전이 효소 (ALT) 증가	52	7	49	4
고칼륨 혈증	44	9	28	6
저혈당증	44	2	27	1
저나트륨 혈증	41	12	28	9
알부민 감소	34	0.3	22	0
알칼리 인산 분해 효소 증가	32	4	32	1
저칼슘 혈증	30	2	22	1
저인산 혈증	29	7	50	8
저마그네슘 혈증	25	2	15	3
크레아틴 인산 활성 효소 증가	24	6	36	5
고마그네슘 혈증	23	2	22	3

고칼슘 혈증	21	1	11	1
혈액학				
림프구 감소증	54	9	66	15
혈소판 감소증	39	2	73	13
빈혈	38	3	66	8
백혈구 감소증	34	1	77	8
중성구 감소증	31	4	72	16
a 베이스라인으로부터 적어도 1등급 증가 b 실험실 수치 이상 백분율은 각 파라미터에 대해 베이스라인 및 베이스라인 이후 적어도 하나의 실험실 수치가 있는 환자 수에 근거함. 렌바티닙메실산염/펨브롤리주맙 n=343-349 및 수니티닙 n=329-335.				

3등급 및 4등급의 ALT 또는 AST 증가는 9%의 환자에서 관찰되었습니다. 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가는 64명(18%)의 환자에서 보고되었고, 그 중 20명 (31%)은 일일 40mg 이상의 경구용 프레드니손 등가 용량을 투여 받았습니다. 2등급 이상의 ALT 또는 AST 증가의 재발은 렌바티닙메실산염을 재투여한 환자 중 3명, 그리고 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 재투여한 환자 중 10명에서 관찰되었습니다.

2) 개별 이상반응

① 고혈압

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 고혈압 (고혈압, 고혈압 위기, 확장기 혈압상승 및 혈압상승 포함)은 렌바티닙메실산염 투여군의 72.8%, 위약 투여중단군의 16.0%에서 나타났습니다. 렌바티닙메실산염 투여군에서 발현시기의 중앙값은 16일이었습니다. 3등급 또는 그 이상 (4등급의 이상반응 1건 포함)의 이상반응은 렌바티닙메실산염 투여군의 44.4%, 위약군의 3.8%에서 나타났습니다. 13.0%의 환자에서는 투여의 일시중지, 13.4%의 환자에서는 용량의 감소로써 대부분의 이상반응은 회복 또는 해결되었습니다. 1.1%의 환자에서 고혈압으로 인한 투여중단이 야기되었습니다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 고혈압은 렌바티닙메실산염 8mg 또는 12mg을 1일 1회 경구 투여받은 환자의 45%에서 발생했습니다. 새로운 고혈압의 발생 또는 고혈압의 악화가 나타날 때까지 시간의 중앙값은 26일이었습니다. 간세포성암 3상 임상시험에서 3등급 고혈압은 24%에서 발생하였고, 4등급 고혈압은 보고되지 않았습니다.

적절히 조절되지 않는 고혈압의 심각한 합병증이 보고되었습니다.

② 심장 기능 장애

갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서, 박출률 감소/심부전이 렌바티닙메실산염 투여군의 6.5% (3등급 이상 1.5%) 및 위약군의 2.3% (3등급 이상 없음)에서 보고되었습니다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서, 울혈성 심부전, 심장성 쇼크 및 심폐부전을 포함한 심장 기능 장애가 렌바티닙메실산염 투여군의 0.6% (3등급 이상 0.4%)에서 보고되었습니다.

③ 동맥 혈전색전증 사례

렌바티닙메실산염을 투여받은 환자 중, 중증도와 관계없이 동맥 혈전색전증 사례가 간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 2%의 환자 및 분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 5%의 환자에서 발생했습니다. 모든 임상시험에 걸쳐 3~5등급의 동맥 혈전색전증 사례는 2~3%에서 발생했습니다.

CLEAR 임상시험에서 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 투여 받은 환자 중, 중증도와 관계없이 동맥 혈전색전증 사례가 5%의 환자에서 발생했으며 이는 심근경색 (3.4%) 및 뇌혈관 사고 (2.3%)를 포함합니다.

④ 간독성

간세포성암 외의 다른 악성종양에 대해 렌바티닙메실산염을 투여받은 1327명의 환자가 포함된 임상시험에서, 심각한 간 관련 이상반응이 1.4%에서 발생했습니다. 간부전, 급성간염 및 간신 증후군을 포함한 치명적인 사례가 0.5%의 환자에서 보고되었습니다.

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 가장 흔하게 보고된 간 관련 약물이상반응은 저알부민혈증 (렌바티닙메실산염 투여군 9.6% vs. 위약군 1.5%) 및 알라닌아미노전이효소 (렌바티닙메실산염 투여군 7.7% vs. 위약군 0%), 아스파르트산 아미노전이효소 (렌바티닙메실산염 투여군 6.9% vs. 위약군 1.5%) 및 혈중 빌리루빈 (렌바티닙메실산염 투여군 1.9% vs. 위약군 0%)의 증가를 포함한 간효소치 증가입니다. 렌바티닙메실산염 투여군에서 간 관련 사례 발현시기의 중앙값은 12.1주였습니다. 3등급 및 그 이상(5등급의 간부전 1건 포함)의 간 관련 이상반응이 렌바티닙메실산염 투여군의 5.4%, 위약군의 0.8%에서 나타났습니다. 간 관련 약물이상반응은 4.6%의 환자에서 투여의 일시중지, 2.7%의 환자에서 용량의 감소 및 0.4%의 환자에서 투여중단을 야기하였습니다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서, 간뇌병증 (간뇌병증, 뇌병증, 대사성 뇌병증 및 간성혼수를 포함)이 렌바티닙메실산염 투여군의 8% 및 소라페닙 투여군의 3%에서 보고되었습니다. 3~5등급의 간뇌병증은 렌바티닙메실산염 투여군의 5%와 소라페닙 투여군의 2%에서 발생했습니다. 3~5등급의 간부전은 렌바티닙메실산염 투여군의 3% 그리고 소라페닙 투여군의 3%에서 발생했습니다. 렌바티닙메실산염 투여군의 2%의 환자와 소라페닙 투여군의 0.2% 환자가 간뇌병증으로 인해 투여를 중단했고, 1%의 환자가 간부전으로 인해 렌바티닙 또는 소라페닙 투여를 중단했습니다.

⑤ 신부전 및 신장애

렌바티닙메실산염 투여 시 치명적인 신부전 또는 신장애를 포함한 심각한 사례가 발생할 수 있습니다. 신장애는 분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군의 14%에서 발생했고, 간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 이 약 투여군의 7%에서 발생했습니다. 3~5등급의 신부전 또는 신장애는 분화갑상선암과 간세포성암 임상시험에서 각각 1명의 사망을 포함하여 3%와 2%의 환자에서 발생했습니다.

⑥ 단백뇨

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군의 33.7%, 위약군의 3.1%에서 단백뇨가 나타났습니다. 발현시기의 중앙값은 6.7주였습니다. 3등급의 유해사례가 렌바티닙메실산염 투여군 10.7%의 환자에게서 나타났으며 위약군에서는 나타나지 않았습니다. 16.9%의 환자에서는 투여의 일시중지, 10.7%의 환자에서는 용량 감소로 대부분의 이상반응은 회복 또는 해결되었습니다. 0.8%의 환자에서 단백뇨로 인한 투여중단이 야기되었습니다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서, 단백뇨는 렌바티닙메실산염 투여군의 26%에서 발생했고, 3등급 이상의 단백뇨는 6%에서 발생했습니다.

⑦ 설사

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험과 간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염을 투여받은 737명의 환자 중, 3등급의 설사를 나타낸 6%의 환자를 포함하여 49%의 환자에서 설사가 발생했습니다.

⑧ 위장관 천공 및 누공 형성

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 위장관 천공 또는 누공은 렌바티닙메실산염 투여군의 1.9%와 위약군 0.8% 환자에서 보고되었습니다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서, 위장관 천공 또는 누공 사례는 렌바티닙메실산염 투여군의 1.9%에서 보고되었습니다.

⑨ QT 간격 연장

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 QT/QTc 간격 연장이 렌바티닙메실산염 투여군의 9%에서 보고되었고, 500 ms를 초과하는 QT 간격 연장은 2%의 환자에서 발생했습니다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 60 ms를 초과하는 QTc 간격 증가가 렌바티닙메실산염 투여군의 8%에서 보고되었고, 500 ms를 초과하는 QTc 간격은 렌바티닙메실산염 투여군의 2%에서 발생했습니다.

⑩ 저칼슘혈증

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염 투여군 12.6%에서 저칼슘혈증이 보고되었으며 위약군에서는 발생하지 않았습니다. 이 약 투여군에서 발현시기의 중앙값은 11.1주였습니다. 3등급 또는 4등급의 이상반응은 렌바티닙메실산염 투여군의 5.0%에서 발생하였으며, 위약군에서는 발생하지 않았습니다. 대부분의 이상반응은 보조적 치료로서 해결되었지만, 일부 환자에서 일시중지 (1.5%) 또는 용량 감소(1.1%)를 야기하였고, 1명의 환자에게 4등급의 저칼슘혈증이 나타나 투여를 중단하였습니다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 3등급의 저칼슘혈증이 렌바티닙메실산염 투여군의 0.8%에서 발생했습니다.

⑪ 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (Reversible Posterior Leucoencephalopathy Syndrome)

임상 시험에서 렌바티닙메실산염을 단독 투여 받은 1823명의 환자 중 0.3%에서 가역적 후백질 뇌병증 증후군이 발생했습니다.

⑫ 출혈사례

분화갑상선암 3상 (SELECT) 임상시험에서 출혈사례는 렌바티닙메실산염 투여군의 34.9%, 위약군의 18.3%에서 나타났습니다. 위약에서보다 0.75% 이상의 발생률로 나타난 이상반응은 코피(11.9%), 혈뇨(6.5%), 타박상(4.6%), 잇몸출혈(2.3%), 혈변(2.3%), 직장출혈 (1.5%), 혈종(1.1%), 치질출혈 (1.1%), 후두출혈(1.1%), 점상출혈 (1.1%) 및 두개내 종양출혈 (0.8%)이었습니다.

위약군에 비해 렌바티닙메실산염의 노출기간이 4배 더 긴 것을 고려하여 조정하는 경우, 다음의 이상반응은 위약군 보다 렌바티닙메실산염 투여군에서 더 적은 빈도로 나타났습니다: 객혈 (0.05회/렌바티닙메실산염 노출기간(년) vs. 0.21회/위약 노출기간(년)) 및 폐정맥 출혈 (0.02 회/렌바티닙메실산염 노출기간(년) vs. 0.09회/위약 노출기간(년)).

렌바티닙메실산염 투여군에서 발현시기의 중앙값은 10.1주였습니다. 렌바티닙메실산염 투여군과 위약군에서 관찰된 중대한 이상반응 (3.4% vs. 3.8%), 조기 투여중단을 야기한 이상반응 (1.1% vs. 1.5%), 투여의 일시중지를 야기한 이상반응 (3.4% vs. 3.8%) 또는 용량의 감소를 야기한 이상반응(0.4% vs. 0%)의 발생률에는 차이가 없었습니다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 출혈은 24.6%의 환자에서 보고되었고, 5%는 3등급 이상이었습니다. 3등급 이상반응은 3.4%에서, 4등급 이상반응은 0.2%에서 발생했고, 7명 (1.5%)의 환자는 뇌출혈, 상부위장관 출혈, 장출혈 및 종양출혈을 포함하는 5등급의 이상반응을 나타냈습니다. 첫 번째 발생까지 기간의 중앙값은 11.9주였습니다. 출혈 사례는 각 3.2%, 0.8%의 환자에서 일시중지 또는 용량 감소를 야기했고, 1.7%의 환자에서 투여 중단을 야기했습니다.

간세포성암을 제외한 다른 적응증에 대해 렌바티닙메실산염을 단독으로 투여 받은 1327명이 포함된 임상 시험에 걸쳐, 3등급 이상의 출혈은 2%의 환자에서 보고되었고, 3명 (0.2%)은 4등급 출혈을, 8명 (0.6%)은 동맥출혈, 출혈성 뇌졸중, 두개내 출혈, 두개내 종양출혈, 토혈, 혈변, 객혈 및 종양출혈을 포함한 5등급 이상반응을 나타냈습니다.

⑬ 혈중 갑상선 자극 호르몬 (TSH)의 증가

분화갑상선암 3상(SELECT) 임상시험에 참여한 88%의 환자에서 베이스라인 TSH 수치가 0.5mU/L와 동등하거나 이보다 낮았다. 베이스라인에서 정상 TSH 수치를 보였던 환자 중 약물 투여 후 0.5 mU/L를 초과하여 상승한 비율은 렌바티닙메실산염 투여군에서 57%, 위약군에서 14%이었습니다.

간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서, 1등급 또는 2등급의 갑상선 기능 저하증이 렌바티닙메실산염 투여군의 21%에서 발생했습니다. 베이스라인에서 갑상선 자극 호르몬이 정상이거나 낮았던 환자 중 70%의 환자에서 베이스라인 이후 갑상선 자극 호르몬의 증가가 관찰되었습니다.

⑭ 상처 회복의 손상

렌바티닙메실산염을 투여 받은 환자에서 상처 회복의 손상이 보고되었습니다. 예정된 수술 전 최소 1주일간 렌바티닙메실산염 투여를 중단합니다. 대수술 이후 최소 2주동안, 그리고 적절한 상처 회복 전까지 렌바티닙메실산염을 투여해서는 안됩니다. 상처 회복 합병증의 회복 후에 렌바티닙메실산염을 재투여하는 것에 대한 안전성은 확립되지 않았습니다.

⑮ 급성 담낭염

무결석 담낭염을 포함한 급성 담낭염이 발생할 수 있고, 담낭 천공으로 이어진 경우가 보고되었습니다. 환자들은 주의깊게 모니터링 되어야 하고, 이상이 관찰되는 경우 휴약과 같은 적절한 조치를 취해야 합니다.

⑯ 간질성 폐질환

간질성 폐질환이 발생할 수 있으므로 주의 깊게 관찰하고, 이상이 확인된 경우에는 투여를 중지하고 적절한 조치를 취해야 합니다.

3) 특수 집단에서의 이상반응

① 소아에서의 이상반응

소아에서 이용 가능한 자료는 없습니다.

② 고령자에서의 이상반응

- 분화갑상선암
  75세 이상의 고령 갑상선암 환자에서 3등급에서 4등급의 고혈압, 단백뇨, 식욕감소, 탈수가 나타날 가능성이 높다.
- 간세포성암
  간세포성암 3상 (REFLECT) 임상시험에서 렌바티닙메실산염을 투여 받은 476명의 간세포성암 환자 중, 44%는 65세 이상이었고 12%는 75세 이상이었습니다. 65세 이상인 환자와 그 미만인 환자 간에 안전성 및 유효성에 있어서 전반적인 차이가 관찰되지 않았습니다. 75세 이상인 환자는 이 약에 대해 감소된 내약성을 보였습니다.
- 자궁내막암
  시험 309에서 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 병용요법을 투여 받은 406명의 자궁내막암 성인 환자에서 201명 (50%)은 65세 이상이었습니다. 고령 환자와 젊은 환자 간에 안전성 또는 유효성에 있어 전반적인 차이가 관찰되지 않았습니다.
- 신세포암
  CLEAR 시험에서 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙을 투여받은 352명의 신세포암 환자 중, 45%는 65세 이상이었고 13%는 75세 이상이었습니다. 이러한 고령의 환자와 젊은 환자 간에 안전성 또는 유효성에 있어 전반적인 차이가 관찰되지 않았습니다.
  다음의 자료 (③~⑧)는 분화갑상선암과 관련됩니다.

③ 성별에 따른 이상반응

여성에서 고혈압 (3등급 또는 4등급 포함), 단백뇨, 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (PPE)의 발생률이 높았고, 남성의 경우 심박출량 감소 및 위장관 천공 및 누공 형성의 발현율이 높았습니다.

④ 인종에 따른 이상반응

아시아인에서 백인에 비해 말초부종, 고혈압, 피로, 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (PPE), 단백뇨, 혈소판감소증 및 혈중 갑상선 자극호르몬 수치 증가의 발생률이 높았습니다.

3상 임상시험에서 렌바티닙메실산염을 투여 받은 한국인 환자의 20%이상에서 발생한 치료와 연관된 이상반응은 고혈압, 단백뇨 (각각 55.6%), 피로, 무기력, 혈소판 수 감소 (각각 33.3%), 설사, 식욕감소, 체중감소, 구내염, 손-발바닥 홍반성감각이상증후군, 근육통, 혈뇨, 잇몸통증 (각각 22.2%) 이었으며, 렌바티닙메실산염의 치료와 연관된 중대한 이상반응은 청각손실, 괴사성 폐렴 및 돌연사였습니다.

⑤ 렌바티닙메실산염 투여전 이미 고혈압으로 진단된 환자

렌바티닙메실산염 투여전 이미 고혈압이 있었던 환자에서 3등급에서 4등급의 고혈압, 단백뇨, 설사, 탈수의 발생률이 높았으며, 더 심각한 탈수, 저혈압, 폐색전, 악성 흉막 삼출, 심방세동 및 위장관 증상 (복부통증, 설사, 구토)이 나타났습니다.

⑥ 간장애 환자에서의 이상반응

렌바티닙메실산염 투여전 이미 간장애가 있었던 환자에서 고혈압, 손-발바닥 홍반성 감각이상 증후군 (PPE)의 발생률이 높았으며, 간기능이 정상인 환자에 비해 3등급에서 4등급의 고혈압, 무력증, 피로 및 저칼슘혈증의 발생률이 높았습니다.

⑦ 신장애 환자에서의 이상반응

렌바티닙메실산염 투여전 이미 신장애가 있었던 환자에서 신기능이 정상인 환자에 비해 3등급에서 4등급의 고혈압, 단백뇨, 피로, 구내염, 말초 부종, 혈소판감소증, 탈수, QT 간격 연장, 갑상선기능저하증, 혈중 갑상선 자극 호르몬 증가, 폐렴의 발생률이 높았습니다. 또한 이 환자군에서는 신장 반응의 발생률이 높았으며, 간장 반응의 발생률이 높은 경향을 나타내었습니다.

⑧ 체중 60kg 미만의 환자에서의 이상반응

체중 60kg 미만의 환자에서 손-발바닥 홍반성 감각이상증후군 (PPE), 단백뇨, 3등급에서 4등급의 저칼슘혈증, 저나트륨혈증의 발생률이 높았으며 3등급에서 4등급의 식욕 감소의 발생률이 높은 경향을 나타내었습니다.

4) 시판 후 경험

다음은 렌바티닙메실산염의 시판 후 사용 기간동안 확인된 이상반응입니다. 이러한 반응은 분명하지 않은 크기의 모집단으로부터 자발적으로 보고되었기 때문에, 그 빈도를 확실하게 측정하거나 약의 노출과의 인과 관계를 확립하는 것이 항상 가능하지는 않습니다.

- 위장관 : 췌장염, 아밀라아제 증가
- 일반적 장애 : 손상된 상처 회복
- 간담도 장애 : 담낭염
- 근골격 및 결합조직 장애 : 누공
- 혈관 장애 : 동맥류, 동맥 박리 및 동맥 파열 (대동맥 포함)
- 신장 및 비뇨기 장애 : 신장 증후군

5) 재심사에 따른 국내 시판 후 조사결과

- 분화갑상선암 환자에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 분화갑상선암 환자 132명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 93.94%(124/132명, 총 659건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

발현빈도	기관계	중대한 약물이상반응 8.33%(11/132명, 15건)	예상하지 못한 약물이상반응 27.27%(36/132명, 60건)
흔하게 (1~10% 미만)	각종 위장관 장애	설사	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	통증, 부종, 흉통
	임상 검사	-	간 기능 시험 감소
	대사 및 영양 장애	-	섭식 저하
	간담도 장애	-	간의 장애
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	감염 및 기생충 감염	림프절 농양	림프절 농양, 모낭염, 요도염
	각종 신경계 장애	발작	감각 저하, 말초 감각 신경 병증, 발작
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 사망	전신 건강 상태 악화, 사망, 전신 부종, 말초 종창
	혈액 및 림프계 장애	혈소판 감소증	범혈구 감소증
	간담도 장애	급성 담관염, 급성 담낭염	급성 담관염
	각종 혈관 장애	동맥 색전증, 고혈압	불충분한 혈압 조절
	임상 검사	간 효소 이상	갑상선 글로불린 증가, 아스파르트산 아미노 전이 효소 이상, 사구체 여과율 이상, 간 효소 이상, 간 기능 시험 이상
	대사 및 영양 장애	섭식 저하	고지혈증, 다음증
	피부 및 피하 조직 장애	-	피부염, 건성 피부, 입 주위 피부염, 두드러기
	각종 위장관 장애	-	연하 곤란, 위염, 항문 열창, 치은 부종
	근골격 및 결합 조직 장애	-	옆구리 통증
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	무기폐
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함))	-	악성 신생물 진행
	각종 눈 장애	-	눈 분비물, 눈꺼풀 부종, 안와 주위 부종
	각종 정신 장애	-	섬망, 수면 장애
	생식계 및 유방 장애	-	빈발성 월경
	신장 및 요로 장애	-	요관 결석증
	각종 심장 장애	-	두근거림
	각종 내분비 장애	-	갑상선 항진증

- 간세포성암 환자에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 658명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 73.9%(486/658명, 총 1,567건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

발현빈도	기관계	중대한 약물이상반응 7.9%(52/658명, 63건)	예상하지 못한 약물이상반응 13.2%(87/658명, 100건)
흔하게 (1~10% 미만)	각종 위장관 장애	-	위 식도 역류 질환
	피부 및 피하 조작 장애	-	소양증
	근골격 및 결합 조직 장애	-	근육 쇠약
	각종 내분비 장애	-	갑상선 장애
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 위장관 장애	복통, 설사, 복수, 상복부 통증, 복부 팽창, 흑색변, 식도 정맥류 출혈, 십이지장 궤양, 위염, 십이지장 천공, 직장 출혈	복부 팽창, 십이지장 궤양, 위 궤양, 변실금, 위장관 장애, 연하통
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증, 발열, 말초 부종, 사망, 전신 건강 상태 악화	상태 악화, 수행 능력 감소, 흉부 불편감, 인플루엔자 유사 질병, 얼굴 종창
	피부 및 피하 조직 장애	손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 발진	피부 탈락, 여드름, 다한증, 피부 궤양
	각종 혈관 장애	고혈압, 출혈	-
	대사 및 영양 장애	섭식 저하, 대사성 산증	당뇨병, 대사성 산증
	근골격 및 결합 조직 장애	근육 쇠약	-
	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	-	기침, 습성 기침
	각종 신경계 장애	간성 뇌 병증, 가역적 후뇌 병증 증후군	운동 이상
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상	소변 이상
	임상 검사	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가, 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 능력 상태 악화, 국제 표준화 비율 증가	C-반응 단백질 증가, 백혈구 수 증가, 혈액 크레아틴 증가, 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행 능력 상태 악화, 적혈구 용적률 증가, 국제 표준화 비율 증가
	간담도 장애	간 부전, 간신 증후군	-
	감염 및 기생충 감염	폐렴, 자연 세균성 복막염, 간 농양, 클로스트리듐 디피실레 감염	자연 세균성 복막염, 수족구병, 간 농양, 피하 농양, 연조직염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 후두염, 폐 농양
	각종 내분비 장애	갑상선 저하증	-
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함))	-	양성 갑상선 신생물
	각종 정신 장애	섬망	정신적 장애
	손상, 중독 및 시술 합병증	-	피부 찰과상
	혈액 및 림프계 장애	중성구 감소증	-
	귀 및 미로 장애	-	이명, 난청

- 자궁내막암, 신세포암 환자에 대한 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 4년동안 114명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 92.1%(105/114명, 528건)로 보고되었습니다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였습니다.

발현빈도	기관계	중대한 약물이상반응 10.5% (12/114명, 23건)	예상하지 못한 약물이상반응 15.8% (18/114명, 23건)
흔하게 (1~10% 미만)	각종 위장관 장애	장 천공	-
	각종 심장 장애	심부전	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증	-
	감염 및 기생충 감염	-	치주염
	근골격 및 결합 조직 장애	-	서혜부 통증
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	각종 위장관 장애	구내염, 설사, 입 궤양 형성	치아 불편감
	각종 심장 장애	심근염	심장 비대
	간담도 장애	간 독성	-
	감염 및 기생충 감염	요로 감염	칸디다 감염, 국소 감염, 손발톱 진균증, 무좀
	임상 검사	소변 단백질/크레아티닌 비 증가	혈액 부신 피질 자극 호르몬 증가, 단백질 알부민 비 증가, 소변 단백질/크레아티닌 비 증가
	신장 및 요로 장애	급성 신 손상, 혈뇨, 단백뇨	수신증, 비뇨 생식기 증상, 요도 통증
	각종 혈관 장애	고혈압	-
	대사 및 영양 장애	고칼륨 혈증	저혈당 쇼크
	각종 면역계 장애	자가 면역 장애	자가 면역 장애
	각종 신경계 장애	-	진전
	전신 장애 및 투여 부위 병태	-	질병
	피부 및 피하 조직 장애	-	수포성 피부염, 피부 미란
	혈액 및 림프계 장애	-	멜라닌 혈증

4. 일반적 주의

1) 고혈압

고혈압은 렌바티닙메실산염 투여환자에서 주로 치료 초기 단계에 발생하였습니다. 3상 (SELECT) 시험의 렌바티닙메실산염 투여군에서 발현시기의 중앙값은 16일이었습니다. 이 약 투여를 시작하기 전에 혈압이 잘 조절되어야 하며, 만약 환자가 고혈압으로 알려진 경우에는 이 약 투여 최소 1주일 전부터 안정적인 용량의 항고혈압제를 복용하고 있었어야 합니다. 대동맥 박리를 포함한 적절히 조절되지 않는 고혈압의 심각한 합병증이 보고되었습니다.

고혈압의 초기 발견 및 효과적인 관리는 이 약의 투여중단 및 용량 감소의 필요성을 최소화시키는 데 중요합니다.

항고혈압제는 혈압이 상승되는 것이 확인된 후에 되도록 빨리 투여하여야 합니다.

혈압은 이 약 투여 후 1주일 후부터 모니터링 되어야 하며, 치료 처음 두 달간은 2주 간격으로, 그 후부터는 한 달 간격으로 모니터링 되어야 합니다.

항고혈압제의 선택은 환자의 의료환경과 진료지침에 맞추어 개별화되어야 합니다. 이전에 혈압이 정상이었던 환자에서 혈압 상승이 관찰되면 단일요법의 항고혈압제를 투여받아야 합니다. 기존에 항고혈압제를 투여받고 있었던 환자에서 혈압 상승이 관찰되면, 기존에 투여받았던 항고혈압제의 용량을 증량하거나, 적절하다면, 한 가지 또는 그 이상의 다른 계열의 항고혈압제를 추가로 투여받아야 합니다. 고혈압과 단백뇨가 있는 환자의 경우 안지오텐신-전환 효소 저해제 또는 안지오텐신-II 수용체 길항제가 선호됩니다.

2) 임신 가능성이 있는 여성

잠재적으로 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여받는 동안 및 이 약의 치료 중단 후 최소 한 달까지 매우 효율적인 피임방법을 사용하여야 합니다. 아직까지 이 약과 경구용 피임약을 동시에 복용하였을 때 혈전색전증의 위험이 증가하는지에 대해서는 알려진 바 없습니다.

3) 심부전

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 심부전(<1%) 및 좌심실 박출율 감소가 보고되었습니다. 환자의 심장 대상부전의 임상 증상 또는 징후가 나타나는지 관찰되어야 하며, 그에 따른 투여의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있습니다. (‘용법·용량’항 참조)

4) 동맥 혈전색전증 사례

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 동맥 혈전색전증 사례 (뇌혈관 사고, 일시적인 허혈성 발작 및 심근경색)가 보고되었습니다. 이 약은 이전 6개월 동안 동맥 혈전색전증 사례가 있었던 환자에게 연구된 바가 없습니다. 따라서 이러한 환자에서는 신중하게 투여되어야 하며, 환자 개별로 위험/이익의 평가를 통하여 치료가 결정되어야 합니다. 이 약은 동맥 혈전색전증 사례가 나타나는 경우 투여를 중단하여야 합니다.

5) 간독성

분화갑상선암에서, 렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 알라닌아미노전이효소의 증가, 아스파르트산 아미노전이효소의 증가 및 혈중 빌리루빈의 증가를 포함하여 간과 관련된 이상반응이 가장 흔하게 보고되었습니다. 렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 간부전 및 급성간염(<1%)이 보고되었습니다. 간부전은 진행성 간 전이가 있는 환자에게서 일반적으로 보고되었습니다.

간기능 검사는 치료 시작 전에 반드시 실시되어야 하고 치료 시작 후 첫 두 달간은 매 2주마다, 그 후에는 매달 실시되어야 합니다. 이 약으로 치료받는 간세포성암 환자는 간뇌병증을 포함한 간부전의 징후를 면밀히 모니터링 받아야 합니다. 간독성이 발생한 경우 투여의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있습니다. (‘용법·용량’항 참조)

중증 간장애가 있는 분화갑상선암 환자의 경우, 이 약의 초회용량이 조절되어야 합니다. 이 약은 중등증 또는 중증의 간장애가 있는 간세포성암 환자에서 연구되지 않았습니다.

6) 신장애 및 신부전

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 신장애와 신부전이 보고되었습니다. 확인된 일차적인 위험요소는 위장관계 독성에 기인한 탈수 및/또는 체액량 감소입니다. 설사 또는 탈수/저혈량증에 대해 즉각적인 관리를 시작해야 합니다. 투여의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있습니다.

중증 신장애가 있는 분화갑상선암 환자의 경우, 이 약의 초회용량이 조절되어야 합니다. 이 약은 중증의 신장애가 있는 간세포성암 환자 및 말기 신질환 환자에 대해서는 연구되지 않았습니다.

7) 단백뇨

단백뇨는 렌바티닙메실산염의 투여환자에서 주로 치료 초기 단계에 발생하였습니다. 뇨중의 단백농도는 이 약 투여 시작 전 및 투여기간 동안 정기적으로 모니터링 되어야 합니다. 소변 시험지에서 단백뇨가 2+이상으로 측정된 경우, 투여의 일시적인 중지, 용량조절 또는 영구중단이 필요할 수 있습니다 (‘용법·용량’항 참조). 렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 신장증후군 사례가 보고되었습니다. 이 약은 신장증후군이 나타나는 경우 투여가 중단되어야 합니다.

8) 설사

설사 발생 시 즉각적인 관리를 시작해야 합니다. 중증도에 따라 이 약 투여를 일시 중단하고 회복 시에 감소된 용량으로 재투여하거나 이 약 투여를 영구적으로 중단합니다.

9) 위장관 천공 및 누공 형성 (fistula formation)

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 위장관 천공 또는 누공이 보고되었습니다. 위장관 천공 또는 누공이 나타나는 환자들의 대부분은 이전에 수술 또는 방사선요법을 받은 위험요소가 있는 환자였습니다. 위장관 천공 또는 누공이 있는 환자의 경우 투여의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있습니다. (‘용법·용량’항 참조)

10) 비위장관누공 (Non-gastrointestinal fistula)

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 누공 발생의 위험성이 증가할 수 있습니다. 임상 시험 및 시판 후 조사에서 위 또는 장 외의 신체 부위와 연관된 누공 형성 또는 확대 사례가 관찰되었습니다 (예: 기관, 기관식도, 식도, 피부, 여성생식기관 누공). 또한 명확한 기관지흉막루의 근거를 동반하거나 동반하지 않은 기흉이 보고되었습니다. 누공 및 기흉에 관한 일부 보고는 종양 퇴행 또는 괴사와 관련해 발생했습니다. 이전의 수술 경험 및 방사선 치료가 위험 요소를 가중시킬 수 있습니다. 폐전이 또한 기흉의 위험을 증가시킬 수 있습니다. 누공 악화를 방지하기 위해 누공이 있는 환자에게 이 약의 치료를 시작하여서는 안되며, 식도 또는 기관지 기관 침범이 있고, 4등급의 누공이 있는 환자에게는 투여를 영구적으로 중단하여야 합니다. 이 외의 이상반응을 조절하기 위한 용량의 일시 중단 또는 감소에 대한 이용 가능한 자료가 제한적이나, 몇몇의 사례에서 악화가 관찰되어 주의를 요합니다. 이 약은 동일계열의 타 약물들처럼 상처 치유 과정에 부정적인 영향을 줄 수 있습니다.

11) QT 간격 연장

QT/QTc 간격 연장은 위약을 투여받은 환자군에서보다 렌바티닙메실산염을 투여받은 환자군에서 더 높은 발생율로 보고되었습니다. 모든 환자에서 심전도가 모니터링되어야 하며, 특히 선천적 QT 연장 증후군 환자, 울혈성 심부전, 서맥성부정맥, Class Ia 및 III 항부정맥 약을 포함한 QT 간격을 증가시키는 것으로 알려져있는 약물을 복용한 환자들에서는 특별한 주의를 기울입니다. 저칼륨혈증, 저칼슘혈증 또는 저마그네슘혈증 같은 전해질 이상은 QT 연장의 위험성을 증가시키므로 이 약의 치료 시작 전 모든 환자에 대해서 전해질 이상을 모니터링 및 교정하여야 합니다. ECG 및 전해질(마그네슘, 칼륨 및 칼슘)의 주기적인 모니터링이 치료 중에도 고려되어야 합니다.

12) 저칼슘혈증

렌바티닙메실산염을 투여받는 환자군에서 저칼슘혈증이 보고되었습니다. 혈중 칼슘농도를 적어도 한 달 주기로 측정하고 이 약을 투여받는 동안 칼슘을 대체하는 것이 필요합니다. 심각성, ECG의 변화, 저칼슘혈증이 지속되는 정도에 따라 이 약의 중단 또는 조절이 고려되어야 합니다.

13) 가역적 후백질 뇌병증 증후군 (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)/ Reversible Posterior Leucoencephalopathy Syndrome(RPLS))

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 PRES의 발생이 보고되었습니다(<1%). PRES 는 두통, 발작, 무력증, 혼란, 정신기능 이상, 실명 및 기타 시각 또는 신경계의 장애로 나타날 수 있는 신경계의 이상입니다. 경증 내지 중증 고혈압이 나타날 수 있습니다. PRES를 진단하기 위해서는 자기공명영상(MRI)이 필요합니다. 혈압의 조절을 위해서 적절한 조치가 수반되어야 합니다. PRES의 증상 또는 징후가 보이는 환자에서 용량의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있습니다. (‘용법·용량’항 참조)

14) 출혈

렌바티닙메실산염을 투여한 환자에서 중대한 출혈사례가 보고되었습니다. 뇌전이가 있는 몇몇 환자에서 치명적인 두개내출혈이 보고된 바 있습니다. 이 약의 치료에 의한 종양 축소/괴사와 관련된 심각한 출혈의 잠재적인 위험 때문에 주요 혈관 (예: 경동맥)의 종양 침윤/침습 정도가 고려되어야 합니다. 노출된 경동맥 부위 또는 누공 형성 부위로부터 대량 출혈 발생 사례가 보고되었습니다. 기관루 또는 식도루를 지닌 환자들은 객혈 또는 토혈의 위험이 있습니다. 이 약의 투여기간 동안 환자를 유심히 관찰하고 누공 형성 유무를 충분히 확인하여야 합니다. 출혈이 나타나는 경우 투여의 일시적인 중지, 조절 또는 투여중단이 필요할 수 있습니다. (‘용법·용량’항 참조)

15) 갑상선 자극 호르몬 억제의 손상

이 약은 외인성 갑상선 억제기전을 손상시킨다. 이 약 투여 시작 전 및 투여 기간 동안 적어도 한 달 주기로 갑상선 기능을 모니터링 해야합니다. 표준 의료 행위에 따라 갑상선 기능 저하증을 치료해야 합니다. 갑상선 자극 호르몬 (TSH)의 혈중농도는 규칙적으로 모니터링 되어야 하며, 환자의 치료 목표에 따라 적절한 갑상선 자극 호르몬의 농도에 도달할 수 있도록 갑상선호르몬의 투여가 조절되어야 합니다.

16) 동맥류 및 동맥박리

고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및 동맥박리가 나타날 수 있습니다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥박리의 위험을 주의 깊게 고려해야 합니다.

17) 턱 골 괴사

턱 골 괴사는 렌바티닙메실산염을 투여 받은 환자에서 보고되었습니다. 비스포스포네이트, 데노수맙, 치과 질환 또는 침습적 치과 시술과 같은 다른 위험 요인에 함께 노출되는 경우, 턱 골 괴사의 위험이 증가할 수 있습니다. 이 약 치료 전 및 치료 기간 중에 주기적으로 구강 검사를 수행합니다. 환자에게 적절한 구강 위생 방법에 대해 권고합니다. 특히 고위험군의 환자에서는 가능하다면 이 약으로 치료하는 동안 침습적 치과 시술을 피합니다. 가능하다면 예정된 치과 수술 또는 침습적 치과 시술 전 최소 1주간 이 약 투여를 일시 중단합니다. 침습적 치과 시술을 요하는 환자는 비스포스포네이트를 중단하는 경우 턱 골 괴사의 위험을 줄일 수 있습니다. 턱 골 괴사가 발생하는 경우 이 약을 일시 중단하고, 적절한 회복에 대한 임상적 판단을 근거로 재투여 합니다.

18) 특수환자군

백인과 아시아인 이외의 인종 및 75세 이상의 환자에서는 이용 가능한 자료가 제한적입니다. 아시아인과 고령자에서는 이 약에 대한 내약성이 감소하였으므로 치료가 신중하게 이루어져야 합니다.

이 약을 소라페닙 또는 다른 항암제의 치료 후 즉시 투여가 가능한지 여부에 대한 자료는 없으며 양 치료 간 적절한 휴약기간이 없을 경우 추가적인 독성에 의한 잠재적인 위험이 있을 수 있습니다. 임상시험에서 최소 휴약기간은 4주였습니다.

19) 운전 및 기계조작 주의

이 약은 피로감 및 어지럼증 같은 이상반응 때문에 운전능이나 기계조작능에 경미한 영향을 준다. 이러한 증상을 경험한 환자는 운전이나 기계를 조작 시에 주의하여야 합니다.

5. 상호작용

1) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

이 약을 CYP3A, P-glycoprotein (P-gp), 유방암 저항 단백질 (breast cancer resistance protein, BCRP) 억제제 또는 CYP3A, P-gp 유도제의 기질과 병용 시 용량 조절이 요구되지 않습니다.

- CYP3A, P-gp, BCRP 억제제: 케토코나졸 (400mg, 18일간 투여)은 이 약(5mg, 5일째 단회투여)의 AUC 및 Cmax를 각각 15%, 19% 증가시켰다.
- P-gp 저해제: 리팜피신 (600mg, 단회투여)은 이 약 (24mg, 단회투여)의 AUC 및 Cmax를 각각 31%, 33% 증가시켰다.
- CYP3A, P-gp 유도제: 리팜피신 (600mg, 21일간 투여)은 이 약 (24mg, 15일째 투여)의 AUC를 18% 감소시켰으며, Cmax는 변화되지 않았습니다.

집단 약동학 분석은 펨브롤리주맙이 이 약의 약동학에 의미있는 영향을 미치지 않음을 보였습니다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

암 환자에서의 약물 상호작용 임상 시험 결과, 이 약이 미다졸람 (CYP3A 및 Pgp 민감 기질)의 혈장 농도를 변화시키지 않음을 보였습니다. 따라서 이 약과 다른 CYP3A4/Pgp 기질과의 의미 있는 약물 상호작용이 없을 것으로 예상됩니다.

집단 약동학 분석은 렌바티닙이 펨브롤리주맙의 약동학에 의미있는 영향을 미치지 않음을 보였습니다.

3) 기타 항암화학요법 약물

이 약과 카보플라틴 및 파클리탁셀을 병용 시, 이 세 가지 성분에서 약물동태학에 유의적인 영향을 주지 않았습니다.

4) 경구용 피임제

현재까지 이 약이 호르몬성 피임제의 효능을 감소시키는지에 대해 알려진 바가 없습니다. 경구용 호르몬성 피임제를 사용하고 있는 여성에서는 장벽 방식을 추가하여야 합니다.

6. 임부, 수유부 및 수정능력에 대한 영향

1) 임신가능성이 있는 여성

임신가능성이 있는 여성은 임신을 피해야 하며, 이 약을 투여받는 동안 및 이 약의 치료를 중단한 최소 한 달까지 매우 효율적인 피임방법을 사용하여야 합니다. 아직까지 이 약이 호르몬성 피임약의 효능을 감소시키는지는 알려진 바가 없으며, 경구용 호르몬성 피임약을 사용하는 여성은 장벽 방식을 추가하여야 합니다.

2) 임부

임부에서 이 약의 투여에 대한 정보가 불충분합니다. 이 약을 투여한 랫드 및 토끼에서 배아독성 및 최기형성을 보였습니다.

이 약은 태아에 미치는 위험성과 임산부에서의 필요성에 대한 신중한 검토 후 반드시 필요하지 않는 한 임산부에게는 투여하지 않습니다.

3) 수유부

이 약이 모유를 통해 이행되는지 여부는 밝혀지지 않았습니다. 이 약 및 이 약의 대사체가 랫드의 모유를 통해 분비되었습니다. 영유아에 대한 위험성을 배제할 수 없기 때문에, 이 약 투여 중 그리고 마지막 투여 후 최소 1주일 동안 수유를 중단해야 합니다.

4) 수정 능력

사람에 대한 영향은 밝혀지지 않았습니다. 그러나 랫드, 개 및 원숭이에서 고환 및 난소에 대한 독성이 관찰되었습니다.

7. 소아에 대한 투여

만 2세 미만의 소아에 투여하지 않습니다. 만2세부터 만18세 미만의 소아에서의 이용 가능한 자료는 없으며, 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

8. 고령자에 대한 투여

연령에 따른 초회 용량 조절은 필요하지 않습니다. 75세 이상 환자에서의 이용 가능한 자료는 제한적입니다.

9. 과량 투여시의 처치

임상적으로 연구된 렌바티닙메실산염의 가장 높은 용량은 1일 32mg 및 40mg이며, 임상시험 중 투약오류로 인하여 단일 투여로써 40mg에서 48mg까지 발생한 경우가 있습니다. 이러한 용량에서 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 고혈압, 메스꺼움, 설사, 피로, 구내염, 단백뇨, 두통 및 PPE의 악화였습니다.

단일 투여로써 렌바티닙메실산염의 1일 권장용량의 6배에서 10배까지 투여된 것을 포함하여 과량 투여된 사례들이 보고된 바 있습니다. 이 때, 렌바티닙메실산염의 알려진 안전성 프로파일과 일치하는 이상반응(예: 신부전 또는 심장부전)을 보였거나 이상반응을 보이지 않았습니다.

렌바티닙메실산염 120mg을 경구로 단회 투여받은 환자에서 다기관 기능 장애로 인한 사망이 발생했습니다.

<증상 및 치료>

이 약의 과량 투여시 해독제로 알려진 것은 없습니다. 과량투여가 의심되는 경우 이 약의 투여를 보류해야 하며, 적절한 보조요법이 필요합니다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
2) 캡슐을 열어서는 안 됩니다. 환자 보호자는 이 약의 내용물에 반복적으로 노출되는 것을 피해야 합니다.
3) 카톤 상자 및 블리스터 포장에 인쇄된 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않습니다.
4) 미사용 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기하여야 합니다.
5) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의합니다.

11. 기타

1) 비임상시험 안전성 자료

렌바티닙메실산염은 반복투여 독성시험결과 (최대 39주)에서 랫드와 개 및 원숭이에서 신사구체병증, 고환세포감소, 난소여포폐쇄, 위장관 변화, 뼈 변화, 부신 변화(랫드, 개), 동맥 부위 변화 (동맥섬유화괴사, 내측변질 또는 출혈)를 포함한 다양한 기관 및 조직에서 렌바티닙메실산염의 약리학적 효과에 의한 것이라고 예상되는 독성학적인 변화를 일으켰다. 아미노전이효소의 증가는 간독성의 징후와 관련이 있으며, 랫드, 개 및 원숭이에서 또한 관찰되었습니다. 독성학적인 변화는 연구한 모든 시험동물군에서 4주의 회복기간 후에 가역적으로 회복되었습니다.

① 유전독성

렌바티닙메실산염은 유전독성을 나타내지 않았습니다.

렌바티닙메실산염에 대한 발암성시험은 수행되지 않았습니다.

② 생식·발생독성

동물에서 수태능에 대한 이 약의 영향을 평가하기 위한 구체적인 연구가 실시된 바는 없습니다.

그러나, 반복투여 독성시험결과 임상에서 사람의 최대내약용량 투여 시 예상되는 노출 (AUC 기준)의 11배-15배 (랫드) 및 0.6배-7배 (원숭이) 농도에서 고환 (정세관 상피 세포 수 감소) 및 난소의 변화 (여포폐쇄)가 나타났습니다. 이러한 변화는 4주 회복기간 후에 가역적으로 회복되었습니다.

기관발생기간 동안 렌바티닙메실산염의 투여는 사람의 최대내약용량 투여 시 예상되는 노출 (AUC 기준)보다 낮은 용량에 노출된 랫드에서 태자 외표 및 뼈 기형을 야기하였고, 체표면적으로 환산한 사람의 최대내약용량 (mg/m2)에 노출된 토끼에서 태자 외부, 내장 또는 뼈 기형에 해당하는 배·태자 사망 및 최기형성을 야기하였습니다. 이러한 결과는 신생혈관생성을 억제하는 물질로서의 약리학적인 활성과 연관하여, 이 약이 최기형성을 유발할 잠재성이 있다는 것을 의미합니다.

렌바티닙메실산염 및 그 대사산물은 랫드의 모유로 분비되었습니다.

③ 발육기독성

발육기 랫드에서 용량제한독성은 사망이었습니다. 이는 성인기 랫드에서 사망이 관찰된 용량의 각각 125배 및 12배 낮은 용량을 각각 출생 후 7일째 및 출생 후 21일째 랫드에 투여 시 관찰되었습니다. 이 시험결과는 나이가 어릴수록 렌바티닙메실산염의 독성에 더 민감함을 시사하였습니다. 그러므로 사망은 일차성 십이지장 병변 및 미성숙한 대상기관에 미치는 추가적인 독성과 관련된 합병증에 기인할 수 있습니다.

렌바티닙메실산염의 독성은 출생 후 21일째에 투여를 시작한 랫드에 비해 더 어린 랫드 (출생 후 7일째 투여 시작)에서 더 현저하게 나타났습니다. 청소년기 랫드에 10mg/kg의 투여 시 나타나는 사망률 및 몇몇 독성은 성인기 랫드에서 동일 용량으로 투여 시 나타나는 시기보다 더 먼저 나타났습니다.

성장 저해, 신체발달의 2차 지연 및 약리학적인 효과에서 기인한 병변 (전치, 대퇴골(성장판), 신장, 부신, 십이지장)이 청소년기 랫드에서 관찰되었습니다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리학

렌바티닙메실산염은 혈관 내피 성장인자 (VEGF) 수용체인 VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) 및 VEGFR3 (FLT4)의 키나아제 활성을 억제하는 키나아제 억제제입니다. 렌바티닙메실산염은 정상적인 세포 기능과 더불어 병리학적 혈관신생, 종양 성장 및 암의 진행과 연관되는 다른 키나아제를 억제하며, 섬유아세포 성장인자 (FGF) 수용체 FGFR 1, 2, 3 및 4, 혈소판 유래 성장인자 수용체 α (PDGFRα), KIT 및 RET을 포함합니다.

렌바티닙메실산염은 또한 간세포성암 세포주에서 FGF 수용체 기질 2α (FRS2α) 인산화를 동시에 억제하면서 활성화된 FGFR 신호 의존적인 항증식 활성을 나타냈습니다.

동계 마우스 종양 모델에서, 렌바티닙메실산염은 종양 관련 대식세포를 감소시켰고, 활성 세포독성 T세포를 증가시켰으며, 항 PD-1 단일클론항체와 병용 시 각 치료제 단독 대비 큰 항종양 활성을 보였습니다.

2) 약동학

렌바티닙메실산염을 1일 1회 단회 투여 및 반복 투여한 고형암 환자에서, 렌바티닙의 최대 혈장 농도 (Cmax) 및 농도-시간 곡선하 면적 (AUC)는 3.2mg (24mg 권장 임상 용량의 0.1배)~32mg (24mg 권장 임상 용량의 1.33배) 용량 범위에서 비례적으로 증가했고, 축적 지수 (accumulation index)의 중앙값은 0.96 (20mg)~1.54 (6.4mg)였습니다.

정상 상태에서 신세포암, 분화갑상선암 및 간세포성암에 대한 Cmax 및 AUC 값의 기하 평균은 표 8에 요약되어 있습니다.

표 8: 고형암 환자에서 렌바티닙의 C_{max}및 AUC[a]

암종	용량	파라미터	N	기하평균	%CV
신세포암	20 mg	C_{max}(ng/mL)	346	275	32.6
		AUC (ng·h/mL)	346	3135	41.3
분화갑상선암	24 mg	C_{max}(ng/mL)	251	323	33.3
		AUC (ng·h/mL)	251	3483	34.7
간세포성암 (체중 < 60 kg)	8 mg	C_{max}(ng/mL)	150	154	25.4
		AUC (ng·h/mL)	150	1835	34.0
간세포성암 (체중 ≥ 60 kg)	12 mg	C_{max}(ng/mL)	318	172	23.1
		AUC (ng·h/mL)	318	2013	29.3
[a]모델로 예측된 정상 상태의 약동학적 파라미터를 제시함.					

① 흡수

최대 혈장 농도까지의 시간 (Tmax)은 일반적으로 투여 후 1~4시간이었습니다.

고지방식이 (지방 55%, 단백질 15% 및 탄수화물 30%에서 기인한 약 900 칼로리)와 복용하는 것은 흡수량에는 영향을 미치지 않았으나, 흡수율을 감소시켰고 Tmax 중앙값을 2~4시간 지연시켰다.

② 분포

모델로 예측된 정상 상태에서 분포 용적의 기하 평균은 97L (%CV, 30.2%)입니다. 렌바티닙의 단백 결합은 97-99%로, 농도에 비의존적이며 간기능 또는 신기능의 영향을 받지 않습니다. 생체외시험 (in vitro)에서 전혈 (blood) - 혈장 (plasma) 간 약물 농도 비율은 0.1~10 μg/mL 농도에서 0.59~0.61 범위였습니다.

③ 제거

렌바티닙의 최종 소실 반감기는 약 28시간이었습니다.

④ 대사

사람에서 렌바티닙의 주요 대사 경로는 효소적 (CYP3A 및 알데히드 산화효소) 및 비효소적 과정으로 확인되었습니다.

⑤ 배설

방사선 표지된 렌바티닙의 단회 투여 10일 후, 방사선표지의 약 64% 및 25%가 각각 대변 및 소변으로 배설되었습니다.

3) 임상 시험

- 자궁내막암

렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 병용요법의 유효성은 이전에 수술 전 선행화학요법 및 수술 후 보조요법을 포함한 어떤 요법에서든 최소한 하나의 백금 기반 화학 요법으로 치료받은 진행성 자궁내막암 환자 827명에서 진행된 다기관, 공개 라벨, 무작위배정, 활성대조군 시험인 시험 309(NCT03517449)에서 연구되었습니다. 암육종을 포함한 자궁 내막 육종 환자 또는 활성 자가 면역 질환이 있거나 면역 억제가 필요한 상태인 환자는 참여할 수 없었습니다. MSI-H 또는 dMMR이 아닌 자궁내막암 환자는 ECOG 수행능력(Performance status, PS), 지리적 위치 및 골반 방사선 조사 이력에 따라 층화되었습니다. 환자는 다음 치료군 중 하나에 1:1 무작위배정 되었습니다.

- 렌바티닙메실산염 20mg을 1일 1회 경구 투여하고 3주 간격으로 펨브롤리주맙 200mg을 정맥으로 병용 투여
- 연구자 선택 약제로 3주 간격으로 독소루비신 60mg/m2 또는 매주 파클리탁셀 80mg/m2을 투여, 3주 투약/1주 휴약

렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙의 치료는 BICR (맹검된 독립적 중앙평가)에 의해 확인된 RECIST v1.1에서 정의한 질병 진행이나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 계속되거나, 펨브롤리주맙의 경우 최대 24개월까지 계속되었습니다. 연구자에 의해 임상적 유익성이 나타나고 치료의 내약성이 있다고 판단되는 경우 RECIST v1.1에서 정의한 질병 진행 후에도 치료가 허용되었습니다. 종양 상태의 평가는 8주 간격으로 실시하였습니다. 주요 유효성 결과 평가는 전체생존 (OS)과 무진행 생존 (PFS)이었으며, 무진행 생존은 최대 10개의 표적 병변과 기관당 최대 5개의 표적 병변을 추적하도록 수정된 RECIST v1.1에 따라 BICR에 의해 평가되었습니다. 추가적인 유효성 결과 평가는 BICR에 의해 평가된 객관적 반응률 (ORR)과 반응 지속기간 (DOR)을 포함하였습니다.

총 697명의 MSI-H 또는 dMMR이 아닌 환자 중 346명은 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 병용요법으로 351명은 연구자 선택 약제인 독소루비신 (n=254) 또는 파클리탁셀 (n=97)로 무작위배정 되었습니다. 이러한 시험대상자의 특성은 나이 중앙값 65세 (범위: 30-86세), 65세 이상 52%; 백인 62%, 아시아인 22%, 흑인 3%; ECOG PS 0 (60%), ECOG PS 1 (40%)이었습니다. 조직학적 아형은 자궁내막암종 (55%), 장액성 (30%), 투명세포암종 (7%), 혼합 (4%), 기타 (3%)였습니다. 697명의 환자 모두 자궁내막암에 대해 이전의 전신 치료를 받았습니다; 67%는 1개, 30%는 2개, 3%는 3개 이상의 이전 전신 치료를 받았습니다. 환자의 37%는 수술 전 선행화학요법 또는 수술 후 보조요법만을 받았습니다.

이러한 환자의 유효성 결과는 표9에 요약하였습니다.

표9. 시험 309에서 자궁내막암에서의 유효성 결과

	MSI-H 또는 dMMR 상태가 아닌 자궁내막암	
평가변수	렌바티닙메실산염 + 펨브롤리주맙 N=346	독소루비신 또는 파클리탁셀 N=351
전체 생존 (OS)		
사건발생 환자 수 (%)	165 (48%)	203 (58%)
개월 중앙값 (95% CI)	17.4 (14.2, 19.9)	12.0 (10.8, 13.3)
위험비[a](95% CI)	0.68 (0.56, 0.84)	
p-값[b]	0.0001	
무진행 생존 (PFS)		
사건발생 환자 수 (%)	247 (71%)	238 (68%)
개월 중앙값 (95% CI)	6.6 (5.6, 7.4)	3.8 (3.6, 5.0)
위험비[a](95% CI)	0.60 (0.50, 0.72)	
p-값[b]	<0.0001	
객관적 반응률 (ORR)		
객관적 반응률[c](95% CI)	30% (26, 36)	15% (12,19)
완전 반응	5%	3%
부분 반응	25%	13%
p-값[d]	<0.0001	
반응 지속 기간 (DOR)	N=105	N=53
개월 중앙값 (범위)	9.2 (1.6+, 23.7+)	5.7 (0.0+, 24.2+)
a 층화된 Cox 회귀 모형(Cox regression model)에 기반함 b 층화된 로그 순위 테스트(log-rank test)에 기반함 c 독립적인 방사선 검토에 따름 d ECOG 수행능력, 지리적 위치 및 골반 방사선 조사 이력에 따라 층화된 Miettinen and Nurminen method 기반함		

- 신세포암

신세포암 환자의 1차 치료로서 펨브롤리주맙과의 병용 요법 (CLEAR)

1차 요법으로 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 병용 요법의 유효성은 진행성 신세포암 환자 1069명이 등록된 다기관, 공개라벨, 무작위배정 시험인 CLEAR 시험 (NCT02811861)에서 연구되었습니다. 환자들은 PD-L1 종양 표현형 상태와 관계 없이 등록되었습니다. 활성 자가 면역 질환이 있거나 면역 억제를 필요로 하는 상태인 환자는 참여할 수 없었습니다. 무작위배정은 지리학적 지역 (북미 및 서유럽 대 기타 국가), MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 예후 그룹 (양호, 중등도 및 고위험)에 따라 층화되었습니다.

환자들은 다음의 치료 군 중 하나에 무작위배정 (1:1:1) 되었습니다.

- 렌바티닙메실산염 1일 1회 20mg 경구 투여 및 최대 24개월까지 3주 간격 펨브롤리주맙 200mg 정맥 투여의 병용 투여
- 렌바티닙메실산염 1일 1회 18mg 경구 투여 및 1일 1회 에베로리무스 5mg 경구 투여의 병용 투여
- 4주간 1일 1회 50mg 투여 후 2주간 휴약하는 수니티닙 군

치료는 수용할 수 없는 독성이 나타나거나 질병 진행이 나타날 때까지 지속되었습니다.

렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙 투여는 환자가 임상적으로 안정적이고 연구자에 의해 임상적 유용성이 나타난다고 판단되는 경우에는 RECIST 정의에 따른 질병 진행 후에도 허용되었습니다. 펨브롤리주맙 투여는 최대 24개월까지 지속되었으나, 이 약 치료는 24개월 이후에도 지속될 수 있었다. 종양 상태의 평가는 베이스라인 및 8주 간격으로 수행되었습니다.

시험 모집단의 특성은 다음과 같았다: 연령 중앙값 62세 (범위: 29-88세); 65세 이상 42%, 남성 75%; 백인 74%, 아시아인 21%, 흑인 1% 및 기타 인종 2%; 베이스라인 KPS 70-80 및 90-100인 환자가 각 18% 및 82%; MSKCC 위험 카테고리에 따른 분포는 27%가 양호, 64%가 중등도 및 9%가 고위험이었습니다. 환자들에서 흔한 전이 부위는 폐 (68%), 림프절 (45%) 및 뼈 (25%)였습니다.

주요 유효성 결과 평가는 독립적 영상 검토 위원회에 의해 평가된 RECIST 1.1에 따른 무진행 생존 (PFS) 및 전체 생존 (OS)이었습니다. 추가적인 유효성 결과 평가는 독립적 영상 검토 위원회에 의해 평가된 객관적 반응률 (ORR)을 포함하였습니다. 렌바티닙메실산염과 펨브롤리주맙의 병용 요법은 무진행 생존, 전체 생존 및 객관적 반응률에 있어서 수니티닙 대비 통계적으로 유의한 개선을 입증했습니다. 표10은 CLEAR의 유효성 결과를 요약하고 있습니다.

표10. CLEAR 시험에서 독립적 영상 검토 위원회에 따른 신세포암에서의 유효성 결과

	렌바티닙메실산염 20mg+ 펨브롤리주맙 200mg N=355	수니티닙 50mg N=357
무진행 생존(PFS)		
사건 발생 수, n (%)	160 (45%)	205 (57%)
질병 진행	145 (41%)	196 (55%)
사망	15 (4%)	9 (3%)
무진행 생존 개월 중앙값 (95% CI)	23.9 (20.8, 27.7)	9.2 (6.0, 11.0)
위험비 (95% CI)[a]	0.39 (0.32, 0.49)	
p-값[b]	<0.0001	
전체 생존 (OS)		
사망 발생 수, n (%)	80 (23%)	101 (28%)
전체 생존 개월 중앙값 (95% CI)	NR (33.6, NE)	NR (NE, NE)
위험비 (95% CI)[a]	0.66 (0.49, 0.88)	
p-값[b]	0.0049	
(확인된) 객관적 반응률 (ORR)		
객관적 반응률, n (%)	252 (71%)	129 (36%)
(95% CI)	(66, 76)	(31, 41)
완전 반응률	16%	4%
부분 반응률	55%	32%
p-값[c]	<0.0001	
종양 평가는 RECIST 1.1에 근거함; 확인된 반응만 객관적 반응률에 포함됨. 자료 마감일 = 2020년 8월 28일 CI = confidence interval; NE= Not estimable; NR= Not reached a 위험비는 Cox 비례 위험 모델에 근거함. 지리학적 지역 및 MSKCC 예후 군에 따라 층화됨. b 양측 p-값은 층화 로그 순위 검정에 근거함. c 양측 p-값은 CMH 검정에 근거함.		

4) 의약품동등성시험 정보

가. 시험약 렌바닙캡슐10밀리그램(렌바티닙메실산염디메틸설폭시드)[㈜보령]과 대조약 렌비마캡슐10밀리그램(렌바티닙메실산염)[한국에자이㈜]을 2×2 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 54명의 혈중 렌바티닙을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-120hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	렌비마캡슐10밀리그램(렌바티닙메실산염)[한국에자이㈜]	1283 ± 363	122.3 ± 44.5	2.50 (1.00 ~ 6.00)	27.07 ± 8.73
시험약	렌바닙캡슐10밀리그램(렌바티닙메실산염디메틸설폭시드)[㈜보령]	1231 ± 399	125.7 ± 56.7	2.50 (1.00 ~ 6.00)	27.36 ± 8.42
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		88.98 ~ 99.64%	83.73 ~ 109.76%	-	-
(AUC$_t$, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=54) AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적 C_{max} : 최고혈중농도 T_{max} : 최고혈중농도 도달시간 $t_{1/2}$: 말단 소실 반감기					

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 렌바닙캡슐4밀리그램(렌바티닙메실산염디메틸설폭시드) 및 렌바닙캡슐12밀리그램(렌바티닙메실산염디메틸설폭시드)[㈜보령]은 대조약 렌바닙캡슐10밀리그램(렌바티닙메실산염디메틸설폭시드)[㈜보령]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였습니다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였습니다

저장방법 기밀용기, 실온 (1-30℃) 보관

포장단위 30 캡슐/상자(10캡슐/Alu-Alu x 3)

※ 만약 구입 당시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

※ 본 첨부문서 작성일자 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지 www.boryung.co.kr 또는 소비자상담실에서 확인할 수 있습니다.

※ 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품정보는 의약품통합정보시스템(nedrug.mfds.go.kr)을 참조하시기 바랍니다.

※ 본 약제 투약 또는 복용 후 부작용(이상사례)이 발생한 경우 한국의약품안전관리원(1644-6223)으로 문의 및 보고하여 주시기 바랍니다.

※ 사용(유효)기한이 경과한 제품은 사용하지 마시기 바랍니다.

소비자상담실 수신자부담전화 : **080-708-8088**

첨부문서 작성일자 : 2025년 2월 20일

BORYUNG

제조 및 판매자 : **(주)보령** 충청남도 예산군 응봉면 충서로 254