Fruzaqla® capsules 1mg, 5mg
fruquintinib

전문의약품

프루자클라캡슐 1밀리그램
프루자클라캡슐 5밀리그램
(프루퀸티닙)

[원료약품 및 그 분량] 이 약 1캡슐 중,

■ 프루자클라캡슐1밀리그램
- 유효성분: 프루퀸티닙(별규) ………………………………… 1mg
- 첨가제(타르색소) : 황색 5호, 황색 4호
- 동물유래성분 : 젤라틴(소의 뼈)
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 옥수수전분, 젤라틴캡슐3호, 탤크

■ 프루자클라캡슐5밀리그램
- 유효성분: 프루퀸티닙(별규) ………………………………… 5mg
- 첨가제(타르색소) : 적색 40호
- 동물유래성분 : 젤라틴(소의 뼈)
- 기타첨가제 : 미결정셀룰로오스, 옥수수전분, 젤라틴캡슐1호, 탤크

[성상]
■ 프루자클라캡슐1밀리그램 : 백색 내지 미백색 분말이 든 상부 노란색, 하부 백색의 경질캡슐
■ 프루자클라캡슐5밀리그램 : 백색 내지 미백색 분말이 든 상부 적색, 하부 백색의 경질캡슐

[효능효과]
이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로 하는 항암화학요법과 항 VEGF 치료제 또는 항 EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료받은 적이 있고, 트리플루리딘/티피라실 및/또는 레고라페닙으로 치료시 질환이 진행되었거나 내약성이 없는 전이성 결장직장암 성인 환자의 치료

[용법용량]
1. 권장 용법용량
이 약은 28일 주기로 진행하며, 1일 1회 5mg으로 21일 동안 연속으로 경구투여하고, 이후 7일 동안 휴약한다. 이 약은 질병이 진행하거나 환자에게 수용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 복용한다.
이 약은 식사와 관계없이 매일 일정한 시간에 물과 함께 복용한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 씹거나 녹이거나 캡슐을 열어서 복용해서는 안된다.
이 약의 복용을 놓친 후 12시간 미만인 경우, 즉시 해당 용량을 복용하고, 계획된 다음 투여 시각에 정해진 용량을 복용한다. 12시간 이상이 경과한 경우, 복용하지 말고 다음 투여 시각에 정해진 용량을 복용해야 한다. 복용 후 구토했을 경우에는 추가 용량을 복용하지 말고 다음 날 정해진 용량을 복용해야 한다.

2. 용량조절
개별적인 안전성 및 내약성에 따라 이 약을 중지하거나, 용량을 감량하거나, 영구적으로 투여 중단할 수 있다.
이상반응이 나타날 경우 이 약의 투여를 해당 이상반응이 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 중지 및 표 1과 같이 단계적으로 용량 조절하며, 1일 1회 3mg의 용량에도 이상반응이 지속적으로 나타나는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.

표 1 권장 용량 조절 단계

감량 단계	용법용량
1차 감량	1일 1회 4mg (1mg 캡슐 4개 해당)
2차 감량	1일 1회 3mg (1mg 캡슐 3개 해당)

이상반응에 따른 권장 용량 조절은 표 2와 같다.

표 2 이상반응으로 인한 이 약의 용량조절

이상반응	중증도[1]	용량 조절
고혈압	3등급	• 항고혈압 치료를 시작하거나 조절하였으나 3등급 고혈압이 지속되는 경우, 투여를 중지한다. • 고혈압이 1등급 또는 베이스라인으로 회복된 경우, 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 3등급 고혈압이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	4등급	이 약의 투여를 영구 중단한다.
출혈	2등급	• 출혈이 완전히 해결되거나 1등급으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 2등급 출혈이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	3등급 이상	이 약의 투여를 영구 중단한다.
단백뇨	≥2g/24시간	• 단백뇨가 완전히 회복되거나 1g/24시간(1등급) 미만이 될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 2g/24시간 초과일 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다. 신장 증후군이 있는 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
간 기능 검사 이상	2등급 또는 3등급 간 기능 검사 이상	• 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 2등급 또는 3등급 간 기능 검사 이상이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	알라닌 아미노 전이 효소(ALT) 또는 아스파르트산 아미노 전이 효소(AST) 수치가 2등급 이상 (> 3 x ULN) 상승하고, 담즙 정체가 없으면서 동시에 총 빌리루빈 수치가 > 2 x ULN 상승; 4등급 간 기능 검사 이상	이 약의 투여를 영구 중단한다.
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)	2등급	• 지지요법을 실시한다. • PPES가 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 동일한 용량으로 투여를 재개한다.
	3등급	• 지지요법을 실시한다. • PPES가 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 3등급 PPES가 나타나는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
기타 이상반응	3등급	• 1등급 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 중지한다. • 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개한다. 1일 1회 3mg의 용량에도 계속해서 3등급 기타 이상반응을 나타내는 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
	4등급	이 약의 투여를 중단한다. 독성이 1등급 또는 베이스라인으로 회복되고 치료의 잠재적인 유익성이 위험성을 상회하는 경우 표 1에 따라 감량된 용량으로 투여를 재개하는 것을 고려한다.

[1]미국 국립암연구소의 이상반응 표준용어기준. 버전 5.0(NCI CTCAE v5)에 따름

FRUZAQLA®
fruquintinib

[사용상의 주의사항]
1. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약의 주성분 및 첨가제 성분에 과민증이 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 고혈압 환자
2) 출혈 위험이 있는 환자(항응고제 또는 출혈 위험이 증가하는 약물을 투여 중인 환자)
3) 중증 간장애 환자
4) 말기 신장애 환자(CLcr < 15 mL/min 또는 투석이 필요한 환자)
5) 감염 위험이 높은 환자
6) 혈전색전증 병력이 있거나 발생 위험이 있는 환자
7) 위장관 천공 위험이 있는 환자
8) 임부 및 가임 여성 환자
9) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다('프루자클라캡슐1mg'에만 해당).
10) 이 약은 황색4호(타르트라진)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다('프루자클라캡슐1mg'에만 해당).
11) 이 약은 알루라레드를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다('프루자클라캡슐5mg'에만 해당).

3. 이상반응
1) 안전성 프로파일 요약
안전성 데이터는 이전에 치료를 받은 전이성 결장직장암(mCRC) 환자를 대상으로 이 약 단독요법(3주 동안 5mg 1일 1회 투여 후 1주 휴약)의 최소 1회 투여 용량(5mg)을 치료받은 모든 환자(N=911)에 근거한다. 통합된 임상시험은 다음과 같다: 3개의 무작위 위약 대조 연구(FRESCO-2, FRESCO 및 2012-013-00CH1)(N=781); 3개의 공개 연구(2009-013-00CH1, 2012-013-00CH3 및 2015-013-00US1)(N=124); 및 FRESCO-2의 일본인 안전성 공개 코호트(N=6).
안전성 분석군에서 이 약의 투여기간 중앙값은 3.68개월이었다.
가장 흔하게 보고된 이상반응은 고혈압(49.3%), 식욕 부진(35.6%), 단백뇨(35.5%), 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)(34.6%), 갑상선 저하증(32.4%), 발성 장애(28.6%), 설사(26.3%), 무력증(24.5%)이었다. 가장 흔하게 보고된 3등급 이상의 이상반응은 고혈압(19.1%) 및 PPES(8.3%)이었다. 가장 흔하게 보고된 중대한 이상반응은 위장관 출혈(1.5%), 폐렴(1.5%), 고혈압(1.5%), 위장관 천공(1.3%)이었다. 이상반응으로 인한 치료 중단의 빈도는 7.6%이었다. 가장 흔하게 보고된 치료 중단을 초래한 이상반응은 단백뇨(1.6%)이었다. 이상반응으로 인한 용량 감량의 빈도는 20.5%이었다. 가장 흔하게 보고된 용량 감량을 초래한 이상반응은 PPES(6.4%), 고혈압(3.7%) 및 단백뇨(3.4%)이었다.
이 약의 임상시험 또는 시판 후 사용에서 보고된 이상반응은 MedDRA의 기관계 대분류(SOC)와 빈도에 따라 표 3에 제시되어 있다. 각 기관계 대분류에서, 이상반응은 빈도에 따라 제시되어 있으며 가장 빈번하게 보고된 반응이 먼저 표시되어 있다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥ 1/10); 흔하게 (≥ 1/100 ~ < 1/10); 흔하지 않게 (≥ 1/1,000 ~ < 1/100); 드물게 (≥ 1/10,000 ~ < 1/1,000); 매우 드물게 (< 1/10,000); 및 알려지지 않음(이용 가능한 시판 후 데이터에 근거하여 추정할 수 없음). 각각의 빈도 그룹 내에서, 이상반응은 중대성이 감소되는 순서로 제시되어 있다.

표 3 이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응 (N=911)

기관계 대분류(SOC)	빈도 분류	이상반응 (모든 등급)
감염 및 기생충 감염	흔하게	폐렴 상기도 감염[1] 세균 감염[2]
혈액 및 림프계 장애	매우 흔하게	혈소판 감소증[3]
	흔하게	백혈구 감소증[4] 호중구 감소증[5]
내분비 장애	매우 흔하게	갑상선 저하증[6]
대사 및 영양 장애	매우 흔하게	식욕 부진[7]
	흔하게	저칼륨 혈증
신경계 장애	흔하지 않게	가역적 후뇌 병증 증후군
혈관 장애	매우 흔하게	고혈압[8]
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	매우 흔하게	발성 장애[9]
	흔하게	비출혈 인후 통증[10]
위장관 장애	매우 흔하게	설사 구내염[11]
	흔하게	위장관 출혈[12] 위장관 천공[13] 췌장 효소 증가[14] 구강 통증[15]
	흔하지 않게	췌장염[16]
간담도 장애	매우 흔하게	아스파르트산 아미노 전이 효소 증가 총 빌리루빈 증가[17] 알라닌 아미노 전이 효소 증가
	흔하지 않게	담낭염[18]
피부 및 피하 조직 장애	매우 흔하게	손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군
	흔하게	발진[19]
근골격 및 결합 조직 장애	매우 흔하게	근골격 불편감[20] 관절통
신장 및 요로 장애	매우 흔하게	단백뇨[21]
전신 장애 및 투여 부위 병태	매우 흔하게	무력증 피로
	흔하게	점막 염증
	흔하지 않게	상처 치유 장애[22]

다음 용어는 단일 사례라기보다는 의학적 상태를 기술하는 관련된 사례들의 그룹을 나타낸다:
[1]상기도 감염은 비인두염, 인두염, 상기도 감염 포함
[2]세균 감염은 무증상 세균뇨, 세균 감염, 세균뇨, 연조직염, 클로스트리듐 디피실레 결장염, 클로스트리듐 디피실레 감염, 엔테로박터 패혈증, 대장균 요로 감염, 모낭염, 종기, 손발톱 주위염, 연쇄상구균 인두염, 연쇄상구균 균혈증, 세균 요로 감염, 포도상구균 요로 감염 포함
[3]혈소판 감소증은 혈소판 수 감소와 혈소판 감소증을 포함
[4]백혈구 감소증은 백혈구 감소증과 백혈구 수 감소를 포함
[5]호중구 감소증은 호중구 감소증과 호중구 수 감소를 포함
[6]갑상선 저하증은 혈청 갑상선 자극 호르몬 증가와 갑상선 저하증을 포함
[7]식욕 부진은 식욕 감소와 체중 감소를 포함
[8]고혈압은 확장기 혈압 증가, 혈압 증가, 확장기 고혈압, 고혈압, 고혈압 위기를 포함
[9]발성 장애는 발성 불능 및 발성 장애를 포함
[10]인후 통증은 후두 불편감, 후두 통증, 구인두 불편감, 구인두 통증을 포함
[11]구내염은 아프타성 궤양, 치은 궤양, 입 궤양, 구내염, 혀 궤양을 포함
[12]위장관 출혈은 항문 출혈, 문합부 출혈, 위 출혈, 위장관 출혈, 혈변 배설, 치핵성 출혈, 장 출혈, 하부 위장관 출혈, 직장 출혈, 상부 위장관 출혈을 포함
[13]위장관 천공은 위 천공, 위 궤양 천공, 위장관 천공, 장 천공, 대장 천공, 직장 천공, 소장 천공을 포함
[14]췌장 효소 증가는 아밀라아제 증가, 고아밀라아제 혈증, 고리파아제 혈증, 리파아제 증가를 포함
[15]구강 통증은 치은 통증, 구강 통증, 치통을 포함
[16]췌장염은 췌장염, 급성 췌장염을 포함
[17]총 빌리루빈 증가는 결합 빌리루빈 증가, 혈액 빌리루빈 증가, 혈액 비결합 빌리루빈 증가, 고빌리루빈 혈증, 황달, 담즙 정체성 황달을 포함
[18]담낭염은 담낭염, 급성 담낭염, 감염성 담낭염을 포함
[19]발진은 발진, 홍반성 발진, 반상 발진, 반상-구진 발진, 구진 발진, 소양성 발진을 포함
[20]근골격 불편감은 골 통증, 근육 연축, 근골격 흉통, 근골격 통증, 경부 통증, 사지 통증을 포함
[21]단백뇨는 알부민뇨, 요단백 존재, 단백뇨를 포함
[22]상처 치유 장애는 치유 장애, 상처 벌어짐을 포함

2) 해외 시판 후 안전성 자료
해외 시판 후 수집된 안전성 자료에서 다음의 이상사례가 보고되었다.
혈관 장애: 대동맥 박리

3) 특정 이상반응
다음의 특정 이상반응에 대한 데이터는 3개의 무작위 위약 대조 연구(FRESCO-2, FRESCO 및 2012-013-00CH1)(N=781)에서 이 약 투여(3주 동안 5mg 1일 1회 투여 후 1주 휴약)를 최소 1회(5mg) 받은 환자를 기반으로 한다. 이러한 이상반응에 대한 관리 지침은 4. 일반적 주의 항에 기술되어 있다.

<u>고혈압</u>
고혈압은 이 약 투여군 환자의 47.4%에서 보고되었다. 이상반응 사례의 거의 절반은 이 약 치료 시작 후 처음 2주 동안 발생하였다. 3등급 이상 고혈압은 이 약 투여군의 경우, 18.4%에서 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 15일(범위: 1일 - 7.6개월)이었다. 이 약으로 치료받은 환자 중 3명(0.4%)에서 고혈압 위기가 관찰되었다. 이상반응은 대부분 투여 중단 또는 용량 감량 후 회복되었거나 해결되었으며, 투여 중단 또는 용량 감량은 각각 환자의 3.1% 및 3.7%에서 발생하였다. 환자의 0.5%에서, 고혈압으로 인해 영구적 치료 중단이 발생하였다.

<u>출혈</u>
출혈은 이 약 투여군 환자의 26.5%와 위약 투여군 환자의 14.6%에서 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 출혈은 대부분 중증도가 경증 내지 중등도였다(3등급 이상 출혈 발생률은 이 약 투여군에서 2.0%였다). 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 23일(범위: 1일 - 9.8개월)이었다. 치명적인 출혈은 이 약 투여군 환자의 0.5%에서 보고되었다. 투여 중단을 초래한 출혈 발생률은 1.2%였다. 가장 흔하게 보고된 출혈은 위장관 출혈(7%) 및 비출혈(5.6%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 출혈은 위장관 출혈이었고, 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 1.5%와 0.5%의 비율로 보고되었다.

<u>위장관 천공</u>
위장관 천공은 이 약 투여군 환자의 1.5%에서 보고되었다. 치명적인 위장관 천공은 이 약으로 치료받은 환자의 0.1%에서 보고되었다. 가장 흔하게 보고된 위장관 천공은 장 천공 (0.8%)이었다. 투여 중단을 초래한 위장관 천공 발생률은 1.0%였다.

<u>단백뇨</u>
단백뇨는 이 약 투여군 환자의 32.9%에서 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 단백뇨는 중증도가 대부분 경증 내지 중등도였다(3등급 이상의 단백뇨는 이 약 투여군 환자의 2.8%에서 보고되었다). 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 28일(범위: 6일 - 1.3년)이었다. 이상반응은 대부분 투여 중단 또는 용량 감량 후 회복되거나 해결되었다. 이 약으로 치료받은 환자의 1.8%에서, 단백뇨로 인해 영구적 치료 중단이 발생하였다.

<u>손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)</u>
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군은 이 약 투여군 환자의 32.7%에서 보고되었다. 이 약 투여군에서 3등급 이상 PPES의 발생률은 8.5%였다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 20일(범위: 1일 - 7.4개월)이었다. 이상반응은 대부분 투여 중단 또는 용량 감량 후 회복되거나 해결되었고, 각각 6.4%와 6.3%에서 발생하였다. 이 약으로 치료받은 환자의 0.5%에서, PPES으로 인해 영구적 치료 중단이 발생하였다.

<u>가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)</u>
임상시험에서 이 약의 단독요법으로 투여받은 환자에서 1건(0.1%)의 PRES(4등급) 사례가 보고되었다. PRES는 또한 시판 후에서도 보고되었다. 모든 PRES 사례는 치료 및 투여 중단 후 해결되었다.

<u>갑상선 저하증</u>
갑상선 저하증은 이 약 투여군 환자의 31.5%에서 보고되었다. 이 약 투여군에서 3등급 이상 갑상선 기능 장애의 발생률은 낮았다 (0.3%). 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 56일(범위: 18일 - 1.4년)이었다. 용량 감량 또는 투여 중단을 초래한 사례는 없었다.

<u>감염</u>
감염은 이 약 투여군 환자의 23.4%와 위약 투여군 환자의 13.3%에서 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생한 감염은 대부분 중증도가 경증 내지 중등도였다(3등급 이상 감염의 발생률은 이 약 투여군에서 6%였다). 중대한 감염은 이 약 투여군 환자의 4.1%에서 보고되었고 치명적인 감염은 이 약 투여군 환자의 1.0%에서 보고되었다. 투여 중단을 초래한 감염의 발생률은 0.9%였다. 가장 흔하게 보고된 감염은 상기도 감염(5.0%)이었다. 가장 빈번하게 보고된 중대한 감염은 폐렴(1.4%)이었다.

<u>간 기능 검사 이상</u>
간 기능 검사 이상은 이 약 투여군 환자의 36.4%와 위약 투여군 환자의 23.5%에서 보고되었다. 이 약으로 치료받은 환자에서 간담도 장애는 대부분 중증도가 경증 내지 중등도였다(3등급 이상 간 기능 검사 이상의 발생률은 이약 투여군 환자의 8.8%였다). 가장 흔하게 보고된 간 기능 검사 이상은 AST 증가(18.1%), 총 빌리루빈 증가(18.3%), ALT 증가(15.5%)였다. 이 약으로 치료받은 환자에서 발생시간의 중앙값은 28일(범위 4일 - 12개월)이었다. 중대한 간 기능 검사 이상은 환자의 2.3%에서 보고되었고 치명적인 간 기능 검사 이상은 이 약 투여군 환자의 0.3%에서 보고되었다. 간 기능 검사 이상은 각각 4.6% 및 2.0%의 환자에서 투여 중단 및 용량 감량을 초래하였고, 1.5%에서 영구적 치료 중단을 초래하였다.

4. 일반적 주의
1) 고혈압
고혈압 위기를 포함한 고혈압이 이 약으로 치료받은 환자에서 보고되었다(3. 이상반응 참조). 기존의 고혈압은 이 약 치료를 시작하기 전에 표준 의료 지침에 따라 모니터링해야 하고 적절하게 조절되어야 한다.
고혈압은 항고혈압제를 사용하거나 필요한 경우 이 약 용량을 조절하여 의학적으로 관리해야 한다(용법용량 참조). 항고혈압제 투여에도 불구하고 고혈압이 조절되지 않거나 고혈압 위기가 발생한 환자에 대해서는 이 약 치료를 영구 중단해야 한다.

2) 출혈
이 약으로 치료받은 환자에서 위장관 출혈을 포함한 출혈 사례가 보고되었다(3. 이상반응 참조). 이 약 치료 후 중대하고 때때로 치명적인 출혈 사례가 보고되었다.
항응고제 및 기타 출혈 위험을 증가시킬 수 있는 병용 약물을 투여한 환자를 포함하여 출혈 발생 위험이 있는 환자의 경우 표준 의료 지침에 따라 혈액학적 및 응고 프로파일을 모니터링해야 한다. 즉각적인 의학적 중재가 필요한 중증 출혈이 발생한 경우, 이 약 치료를 영구 중단해야 한다(용법용량 참조).

3) 위장관 천공
이 약으로 치료받은 환자에서 치명적인 사례를 포함한 위장관 천공 사례가 보고되었다(3. 이상반응 참조).
이 약 치료 중 위장관 천공의 증상을 주기적으로 모니터링해야 한다. 위장관 천공이 발생한 환자는 이 약 치료를 영구 중단해야 한다.

4) 단백뇨
이 약으로 치료받은 환자에서 단백뇨가 발생하였다.
단백뇨는 이 약 치료를 시작하기 전과 치료하는 동안 표준 의료 지침에 따라 모니터링해야 한다. 소변 시험지 검사에서 단백뇨 ≥2g/24시간이 확인된 경우, 투여 중단, 용량 조절 또는 치료 영구 중단이 필요할 수 있다. 신장 증후군이 발생한 환자는 이 약 치료를 영구 중단해야 한다(용법용량 참조).

5) 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)
손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군(PPES)이 가장 빈번하게 보고된 피부 이상반응이다(3. 이상반응 참조).
2등급 이상 피부 이상반응이 확인되면, 투여 중단, 용량 조절 또는 치료 영구 중단이 필요할 수 있다 (용법용량 참조).

6) 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)
임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자 1명(0.1%)이 가역적 후뇌 병증 증후군(PRES)으로 보고되었다(3. 이상반응 참조). PRES는 드문 신경학적 장애로, 관련 고혈압 발생 여부와 관계없이 두통, 발작, 기면, 혼돈, 의식 상태 변화, 실명, 기타 시각 또는 신경학적 장애를 동반할 수 있다. PRES 진단은 뇌 영상, 특히 자기공명영상(MRI)을 통해 확인해야 한다. PRES가 발생한 환자에서는 이 약의 치료를 중단하고, 고혈압 조절 및 기타 증상에 대한 지지요법을 병행하는 것이 권장된다.

7) 상처 치유 장애
임상시험에서 이 약으로 치료받은 환자 1명(0.1%)이 상처 치유 장애로 보고되었다.
환자들은 수술 전 최소 2주 동안 이 약을 중단하는 것이 권장된다. 이 약 치료는 수술 후 최소 2주 동안 이 약을 재개해서는 안 되며, 상처 치유가 적절하게 이루어진 경우 재개되어야 한다.

8) 동맥 및 정맥 혈전 색전증
지난 6개월 이내에 혈전 색전증(심부 정맥 혈전증 및 폐 색전증 포함) 병력이 있거나 지난 12개월 이내에 뇌졸중 및/또는 일과성 허혈 발작 병력이 있는 환자는 이 약 치료를 시작하지 않는 것이 권장된다. 동맥 혈전증이 의심되는 경우, 즉시 이 약을 중단해야 한다.

5. 상호작용
1) 다른 의약품이 이 약의 약동학에 미치는 영향
<u>CYP3A 유도제</u>
이 약과 리팜피신(강한 CYP3A 유도제) 600mg 1일 1회 투여를 병용하였을 때, 이 약의 혈중 약물 농도-시간 곡선하면적(AUC)가 65% 감소되었고 C_{max}가 12% 감소되었다. 이 약과 강한 CYP3A 유도제 및 이 약과 중간 강도 CYP3A 유도제의 병용 투여는 피해야 한다.

<u>CYP3A 억제제</u>
이 약과 이트라코나졸(강한 CYP3A 억제제) 200mg 1일 2회 투여를 병용하였을 때, 이 약의 AUC 및 C_{max}에서 임상적으로 유의미한 변화는 없었다. CYP3A 억제제와 병용 투여 시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.
<u>위산 분비 억제제</u>
이 약과 라베프라졸(양성자 펌프 억제제) 40mg 1일 1회 투여를 병용하였을 때, 이 약의 AUC 상 임상적으로 유의미한 변화는 없었다. 위산 분비 억제제와 병용 투여 시 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다.

2) 이 약이 다른 의약품의 약동학에 미치는 영향
<u>P-당단백질(P-gp)의 기질인 의약품</u>
다비가트란 에텍실레이트(P-gp 기질) 150mg 단회 투여와 이 약 5mg 단회 투여를 병용하였을 때, 다비가트란의 AUC가 9% 감소되었고, C_{max}가 10% 감소되었다. 이 약과 병용 투여 시 P-gp기질의 용량 조절은 권장되지 않는다.
<u>유방암 내성 단백질(BCRP)의 기질인 의약품</u>
로수바스타틴(BCRP 기질) 10mg 단회 투여를 이 약 5mg 단회 투여와 병용하였을 때, 로수바스타틴의 AUC가 19% 감소되었고, C_{max}가 16% 감소되었다. 이 약과 병용 투여 시 BCRP 기질의 용량 조절은 권장되지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 가임 여성에서 피임
가임 여성은 이 약으로 치료받는 기간 및 이 약 마지막 투여 후 최소 2 주 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부에 대한 투여
임신한 여성에서 이 약 사용에 대한 자료는 없다.
작용기전을 고려하였을 때, 이 약은 태아 손상을 유발할 수 있는 가능성이 있다. 임신한 랫드 동물시험 결과, 태자 기형을 포함한 생식독성이 관찰되었다 (13. 전문가를 위한 정보 - 4) 독성시험 정보 참조). 이 약의 동물시험 결과에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에 독성을 나타낼 수 있다.
임상적 판단에 따라 이 약의 치료가 필요하지 않다면 임신 중에는 이 약을 사용해서는 안된다.
이 약을 임신 중 사용하는 경우 또는 환자가 치료를 받는 동안 임신한 경우, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알려야 한다.

3) 수유부에 대한 투여
이 약 또는 대사체가 투여 후 모유 중으로 전달되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유 수유아 또는 모유 생성에 이 약이 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 모유 수유아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로, 이 약 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 2 주 동안은 모유 수유를 중단해야 한다.

4) 수태능
이 약이 사람의 수태능에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 동물시험 결과, 프루퀸티닙은 수컷과 암컷의 수태능을 손상시킬 수 있다 (13. 전문가를 위한 정보 - 4) 독성시험 정보 참조).

7. 소아에 대한 투여
18세 미만 소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
65세 이상 환자에서 용량 조절은 요구되지 않는다.

9. 간장애 환자에 대한 투여
경증 또는 중등도 간장애 환자에게 용량 조절은 요구되지 않는다(13. 전문가를 위한 정보 - 2) 약동학적 정보 참조).
중증 간장애 환자에 대해서는 연구되지 않았다. 중증 간장애 환자의 중대한 약물이상반응 가능성으로 인해, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

10. 신장애 환자에 대한 투여
경증, 중등도 또는 중증 신장애 환자에 대해 용량 조절은 요구되지 않는다(13. 전문가를 위한 정보 - 2) 약동학적 정보 참조).
말기 신장애 환자(CLcr < 15 mL/min 또는 투석이 필요한 환자)에 대해서는 연구되지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.
이 의약품은 특별한 온도 보관 조건이 요구되지 않는다. 습기로부터 보호하기 위해 원래 용기에 보관한다. 병을 단단히 닫아 보관한다. 병에서 습기 제거제를 제거해서는 안 된다. 습기 제거제를 삼키면 안 된다.

12. 운전 및 기계조작에 미치는 영향
이 약은 운전 및 기계조작에 미미한 영향을 미칠 수 있다. 이 약의 투여 후 피로가 발생할 수 있다(3. 이상반응 참조).

13. 전문가를 위한 정보
1) 약력학적 정보
<u>작용기전 및 약력학적 효과</u>
이 약은 종양 혈관 생성을 억제하여 항종양 효과를 나타내는 혈관 내피 성장인자 수용체(VEGFR)-1, -2, -3의 선택적인 티로신 키나아제 억제제이다.
<u>심장 전기생리학</u>
이 약의 권장 용량 투여 시 심박수 보정 QT(QTc) 간격 연장(>10msec)은 관찰되지 않았다. 이 약의 혈장 농도와 기저 수준에서의 QTc 간격 변화 사이에 연관성은 정립되지 않았다.

2) 약동학적 정보
<u>흡수</u>
이 약의 경구투여 후, 최고혈중농도 도달시간(T_{max}) 중앙값은 약 2시간이다. 1일 1회 반복 투여 후, 프루퀸티닙의 노출(C_{max} 및 AUC_{0-24h})은 1 - 6mg(권장용량의 0.2 - 1.2배) 용량 범위에서 용량 비례적으로 증가했다. 진행성 고형암 환자에서 28일 치료 주기에서 21일 동안 치료를 받은 후 7일 동안 휴약하는 방식으로 이 약 5mg을 1일 1회 투여한 결과, 14일 후에 항정상태에 도달하였고, 이 때 기하평균 (%CV) C_{max} 및 AUC는 각각 300ng/mL(28%) 및 5,880ng*h/mL(29%)이었다. AUC_{0-24h}에 근거한 평균 축적은 단회투여에 비해 4배였다.
식이영향
공복 상태와 비교하여, 고지방 식사는 건강한 시험대상자에서 이 약의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 이 약은 음식과 함께 또는 공복 상태에서 투여가 가능하다.

<u>분포</u>
이 약의 겉보기 분포용적은 약 48.5 L이다. 시험관내(in vitro) 혈장단백결합률은 약 95%이다.

<u>대사</u>
이 약은 주로 CYP450(CYP3A 및 CYP2C 아형) 및 비-CYP450 효소 시스템으로 대사되며, 주로 인간 혈장에서 미변화체로 존재한다.
시험관내(in vitro) 시험
CYP 450 효소: 이 약은 CYP3A4에 의해 주로 대사되었고, CYP2C8, CYP2C9 및 CYP2C19의 영향은 미미하였다. 이 약은 치료적으로 유의미한 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 및 CYP3A의 억제제 또는 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A의 유도제가 아니다.
수송체 시스템: 이 약은 P-gp, OATP1B1, 또는 OATP1B3의 기질이 아니다. 이 약은 치료적으로 유의미한 농도에서 OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, 또는 MATE2-K의 억제제가 아니다.

<u>배설</u>
이 약의 평균 소실 반감기는 약 42시간이고 겉보기 청소율(CL/F)은 진행성 고형암 환자에서 항정상태에서 14.8mL/min이다.
건강한 시험대상자에서 방사성 동위원소로 표지된 이 약 5mg을 단회투여한 후, 투여용량의 약 60%는 소변(미변화 0.5%)에서, 30%는 대변(미변화 5%)에서 회수되었다.

<u>특수 집단</u>
연령, 체중, 성별 또는 인종
집단 약동학 분석에 따르면, 연령(18-82세), 체중(48-108 kg), 성별 또는 인종에 따른 이 약의 임상적으로 유의한 약동학적 차이는 없었다.
신장애 환자
집단 약동학 분석에 따르면, 경증 내지 중등도 신기능 장애 (크레아티닌 청소율[CrCL]30 ~ 89mL/min)는 이 약의 약동학에 임상적으로 유의한 차이가 없었다. 약동학 시험에서, 정상 신기능(CrCL ≥ 90 mL/min, N=8) 시험대상자와 비교하여 중등도 신기능(CrCL 30-59 mL/min, N=8) 또는 중증 신기능(CrCL 15-29 mL/min, N=8) 시험대상자의 비결합 AUC_{0-inf} 및 C_{max}는 비슷하였다.
간장애 환자
집단 약동학 분석에 따르면, 정상 간기능 환자와 경증 간 장애(총 빌리루빈 ≤ ULN 및 AST > ULN 또는 총 빌리루빈 > 1 ~ 1.5X ULN 및 모든 수치의 AST) 환자 간에 이 약의 약동학에서 임상적으로 유의한 차이가 없었다.
약동학 시험에서, 이 약 2mg을 단회투여 시 정상 간기능 시험대상자 대비 중등도 간장애(Child PughB) 시험대상자의 dose-normalized AUC는 임상적으로 유의미한 차이는 없었다.

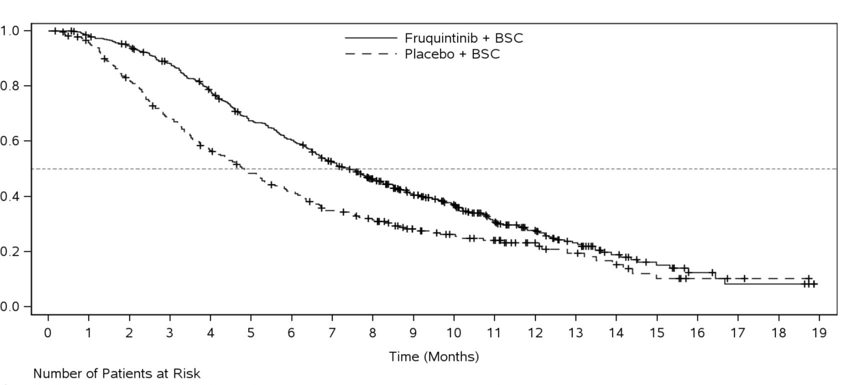
3) 임상시험 정보
이 약의 임상적 유효성과 안전성은 이전에 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸을 기본으로 하는 항암화학요법과 항 VEGF 치료제 또는 항 EGFR 치료제(RAS 정상형(wild type)의 경우)로 치료받은 적이 있고, 트리플루리딘/티피라실 및/또는 레고라페닙으로 치료시 질환이 진행되었거나 내약성이 없는 mCRC 환자 691명을 대상으로 수행된 글로벌, 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조, 다기관, 제3상 시험(FRESCO-2, 2019-013-GLOB1)에서 평가되었다.
최적지지요법(BSC)과 함께 이 약 5mg 투여군(N=461) 또는 위약 투여군(N=230)으로 무작위 배정(2:1)하고, 28일을 치료 주기로 하여 21일간 치료한 후 7일간 휴약하는 방식으로 1일 1회 경구투여하였다(이하 각각 이 약+BSC, 위약+BSC).
환자는 트리플루리딘/티피라실 또는 레고라페닙 중 최소 1가지를 투여받았고, 질병 진행이 아닌 다른 이유로 치료를 중단한 경우 이 치료제로 치료할 수 없는 것으로 간주되었다. MSI-H 또는 dMMR 종양을 가진 환자는 이전에 면역관문억제제로 치료를 받았고, BRAF V600E 변이 종양을 가진 환자는 해당 국가 또는 지역에서 허가되고 사용 가능한 경우 이전에 BRAF 억제제로 치료를 받았다. 무작위 배정은 이전의 치료(트리플루리딘/티피라실 vs. 레고라페닙 vs. 트리플루리딘/티피라실 및 레고라페닙), RAS 상태(정상형 vs. 변이형), 전이성 질병의 유병기간(18개월 이하 vs. 18개월 초과)에 따라 층화되었다.
미국 동부 종양학 협력 그룹(ECOG) 수행능력(PS) 점수 ≥ 2점, 좌심실 박출률 ≤ 50%, 수축기 혈압 > 140mmHg 또는 확장기 혈압 > 90mmHg, 요단백 ≥ 1g/24h 또는 체중 40kg 미만인 환자는 제외되었다.
무작위 배정된 환자 691명에서, 연령 중앙값은 64세(범위: 25-86세)였고, 47%가 65세 이상이었다. 환자의 55.7%는 남성이었고, 80.9%가 백인이었으며, ECOG PS가 0(43.1%) 및 1(56.9%)이었다. 종양 RAS 정상형은 시험 등록 시 환자의 36.9%에서 보고되었다. 전이성 질병의 유병기간 중앙값은 39개월(범위: 6개월 - 16.1년) 이었다. 전이성 질병에 대한 이전의 치료 차수의 중앙값은 4(범위: 2-16)였다. 플루오로피리미딘, 옥살리플라틴, 이리노테칸 기반 항암화학요법 치료 외에도, 환자의 96.4%가 이전에 항-VEGF 치료를 받았고, 38.8%는 이전에 항-EGFR 치료를 받았다. 또한, 52.2%는 트리플루리딘/티피라실을 투여받았고, 8.4%는 레고라페닙을 투여받았고, 39.4%는 트리플루리딘/티피라실 및 레고라페닙을 모두 투여받았으며, 4.6%는 면역관문억제제를, 2.3%는 BRAF 억제제를 투여받았다.
이 약의 1차 유효성 평가변수는 전체 생존기간(OS)이었고, 이 약+BSC 치료는 위약+BSC에 비해 통계적으로 유의한 개선을 나타냈다 (표 4, 그림 1 참조).
주요 2차 평가변수는 시험자 평가 무진행 생존기간(PFS)이었다.

표 4 FRESCO-2 시험에서 확인된 유효성 결과

평가변수	이 약+BSC (N=461)	위약+BSC (N=230)
OS		
중앙값, 개월 (95% CI)	7.4 (6.7, 8.2)	4.8 (4.0, 5.8)
위험비[1] (95% CI)	0.66 (0.55, 0.80)	
p-값[2]	< 0.001	
PFS[3]		
중앙값, 개월 (95% CI)	3.7 (3.5, 3.8)	1.8 (1.8, 1.9)
위험비[1] (95% CI)	0.32 (0.27, 0.39)	
p-값[2]	< 0.001	

약어: CI=신뢰구간; HR=위험비; N=환자 수; OS=전체 생존기간; PFS=무진행 생존기간; BSC=최적지지요법
OS 및 PFS 중앙값은 카플란-마이어 방법을 사용하여 계산하였다.
[1]HR 및 95% CI는 층화 요인을 고려한 층화된 콕스 비례 위험 모델을 사용하여 추정되었고, 이 모델에서 치료군은 유일한 공변량이었다.
[2]p-값(양측)은 층화 요인을 고려하기 위해 층화된 로그 순위법을 사용하여 계산되었다.
[3]RECIST, 버전 1.1을 이용하여 시험자가 평가하였다.

그림 1 FRESCO-2 시험에서 전체 생존기간에 대한 카플란-마이어 곡선



4) 비임상 정보
반복투여 생식발생독성 시험에서, 사람에서 예측되는 치료 농도보다 낮은 프루퀸티닙의 평균 혈장 농도에서 독성이 관찰되었다.
<u>반복투여독성</u>
반복투여독성시험에서, 위장관, 간담도계, 면역계, 골격계(대퇴골 및 치아), 신장, 조혈계 및 부신에서 주요 표적 장기 효과가 확인되었고, VEGFR 억제 및/또는 VEGF 신호전달 경로의 방해와 관련 있는 것으로 보인다. 랫드에서 확인된 골격계(치아 파절/결손), 부신(피질 세포의 국소 괴사) 및 신장(신세관의 유리질 원주)에서의 소견을 제외하고, 발생한 대부분의 독성은 치료 없이 4주 후 가역적으로 소실되는 경향을 보였거나 완전히 소실되었다.
<u>수태능 손상</u>
랫드에 대한 수태능 및 초기배 발생 시험에서 3mg/kg(수컷) 및 0.5mg/kg(암컷)의 용량으로 이 약을 매일 경구 투여한 결과, 각각 인체노출도(AUC) 대비 약 3.2배 및 0.8배 노출에서 생식 지수가 감소하였고, 용량 의존적으로 착상 전/후 손실이 증가하는 것과 생존 가능한 태자의 수와 비율의 감소가 관찰되었다.
<u>생식독성</u>
랫드에 대한 배태자 발생 시험에서 이 약을 0.1mg/kg 용량(체표면적 기준으로 임상 권장 용량인 5mg의 약 0.2배) 이상으로 매일 경구 투여한 결과, 배자 독성과 기형 유발 효과가 관찰되었으며, 과도한 모체 독성 없이 태자 외형, 내장 및 골격 기형으로 나타났다. 기형은 주로 머리, 꼬리, 혀, 혈관, 심장, 흉선 및 발달 중인 골격(특히, 척추)에 영향을 미쳤다.
<u>유전독성</u>
시험관내(in vitro) 및 생체내(in vivo) 시험에서 유전독성의 근거는 관찰되지 않았다.
<u>발암성</u>
이 약에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

[포장단위]
■ 프루자클라캡슐1밀리그램 : 21캡슐/병
■ 프루자클라캡슐5밀리그램 : 21캡슐/병

[저장방법] 기밀용기, 실온(1-30℃)보관
[제조자]
전공정위탁제조
- STA Pharmaceutical Switzerland SA
  Rue du Pré-Jorat 14, 2108 Couvet 스위스

일부공정위탁제조
- STA Pharmaceutical Switzerland SA
  Rue du Pré-Jorat 14, 2108 Couvet 스위스(원료칭량~캡슐충전 및 1차 포장)
- Takeda Ireland Limited
  Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, A98 CD36, Ireland 아일랜드(2차 포장)
- HUTCHMED (Suzhou) Limited
  Building C32, No. 188 Dongping Street, Suzhou Industrial Park, Suzhou, Jiangsu 215123, 중국(원료칭량~캡슐충전 및 2차 포장)
- Wuxi STA Pharmaceutical Co., Ltd.
  No. 8 Xinrui Road, Xinwu District, Wuxi, 214028, China 중국(1차 포장)

[수입자] 한국다케다제약(주)
서울특별시 송파구 올림픽로 300 37층(신천동, 롯데월드타워)
제품문의 080-908-0971, 대표전화 02-3484-0800

- 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 하십시오.
- 구입 시 사용기한이 지났거나, 변질, 부패, 오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.

- 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여 주시기 바랍니다.
- 본 설명서의 개정일 이후의 최신허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr) 또는 한국다케다제약 홈페이지(http://www.takeda.co.kr)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.
- 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원 (전화 : 1644-6223 또는 14-3330)
- 첨부문서 작성일자: 2025년 3월 10일

6520475/1

TAKEDA IRELAND LIMITED
BRAY BUSINESS PARK
KILRUDDERY
CO. WICKLOW
IRELAND

EsmarkFinch
Print & Packaging

OWNER TAKEDA IRELAND LTD
ITEM 6520475
DESCRIPTION LFT: FRUZAQLA KOR
REVISION REV 1
VERSION VERSION 5
DIMENSIONS FLAT: 980mm x 400mm (FOLD: 70mm x 40mm)
OPERATOR BARTOSZ DZIADOS
SOFTWARE IN DESIGN CC
TECHNICAL
DRAWING REF NO. n/a
PHARMA CODE n/a
WINDING DIRECTION n/a
PAGE 1 of 1

COLOURS USED
BLACK

THIS PROOF SHOULD BE VIEWED WITH OVERPRINT PREVIEW Preferences > Page Display > Page and Content Information > Overprint Preview ON (Always)