

전문의약품



수텐®캡슐 12.5, 25, 50 mg (수니티닙말산염)

Sutene® capsules 12.5 mg, 25 mg, 50 mg (sunitinib malate)

[원료약품의 분량]

12.5 mg: 1 캡슐당 수니티닙말산염 (별규) 16.7 mg (수니티닙으로서 12.5 mg) 함유

25 mg: 1 캡슐당 수니티닙말산염 (별규) 33.4 mg (수니티닙으로서 25 mg) 함유

50 mg: 1 캡슐당 수니티닙말산염 (별규) 66.8 mg (수니티닙으로서 50 mg) 함유

[성상]

12.5 mg: 노란색내지 주황색의 과립이 든 상·하부 주황색의 경질캡슐제

25 mg: 노란색내지 주황색의 과립이 든 상부 갈색, 하부 주황색의 경질캡슐제

50 mg: 노란색내지 주황색의 과립이 든 상·하부 갈색의 경질캡슐제

[효능·효과]

1. 저항성 및 불내약성으로 인해 메실산 이매티닙 요법에 실패한 위장관 기저종양
2. 진행성 신세포암
3. 절제불가능하고, 고도로 분화된 진행성 및/또는 전이성 췌장내분비종양

[용법·용량]

위장관 기저종양 및 진행성 신세포암

이 약의 권장량은 50 mg 을 1 일 1 회 경구로 4 주간 투여하고, 2 주간 휴약한다.
6 주를 1 주기로 하여 반복투여한다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있다.

체장내분비종양

37.5 mg 을 1 일 1 회 휴약기간 없이 투여한다. 음식물과 관계없이 투여할 수 있다.

용량 조절

- 1) 이 약은 개개인에서의 안전성과 내약성에 근거하여 12.5 mg의 용량단위로 증량 또는 감량하는 것을 권장한다. 위장관 기저종양 및 신세포암의 경우 최대 87.5 mg까지 증량 또는 최저 25 mg까지 감량하는 것을 권장한다.
- 2) 케토코나졸과 같은 강력한 CYP3A4 억제제는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 다른 병용약물로 대체하는 경우에는 효소 저해작용 가능성이 없거나 최소화할 수 있는 다른 병용약물로의 대체를 고려해야 한다. 이 약과 강력한 CYP3A4 억제제를 병용투여해야 하는 경우 이 약은 1일 최소 37.5 mg (위장관 기저종양 및 진행성 신세포암) 또는 25 mg (체장내분비종양)까지 용량을 감소시키는 것을 고려하여야 한다.
- 3) 리팜핀과 같은 강력한 CYP3A4 유도제는 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 다른 병용약물로 대체하는 경우에는 효소 유도작용 가능성이 없거나 최소화할 수 있는 다른 병용약물로의 대체를 고려해야 한다. 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제를 병용투여해야 하는 경우 이 약은 1일 최대 87.5 mg (위장관 기저종양 및 진행성 신세포암) 또는 62.5 mg (체장내분비종양)까지 용량을 증가시키는 것을 고려하여야 한다. 용량을 증가시킨 경우 환자에서 나타날 수 있는 그 독성에 대해 주의깊게 모니터링하여야 한다. 세인트 존스워트는 이 약의 혈장농도를 예측 불가능한 정도로 감소시킬 수 있다. 이 약을 투여 받는 환자는 세인트 존스워트를 병용투여해서는 안 된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

임부에 대한 투여(임부 카테고리 D):

혈관신생은 배, 태자 발달의 중요한 요소로, 이 약의 투여로 인해 혈관신생이 저해되면 임신시 이상반응을 일으킬 수 있다. (임부에 대한 투여량을 참조한다)

수니티닙을 수태한 랫트(0.3, 1.5, 3.0, 5.0 mg/kg/day)와 토끼(0.5, 1, 5, 20 mg/kg/day)에서 배자에 대한 영향이 평가되었다. 5 mg/kg/day 를 투여한 랫트에서 배자치사성 및 구조 이상의 유의한 증가가 관찰되었다 (5 mg/kg 은 전신노출에 근거하여 사람의 1 일 권장용량인 50 mg 의 ≥ 5.5 배에 해당하는 용량). 토끼에서 배자치사성의 유의한 증가는 5 mg/kg/day 의 용량에서 나타났고, 발달장애의 유의한 증가는 1 mg/kg/day 이상의 용량에서 나타났다(1 mg/kg 은 AUC 에 근거하여 사람의 1 일 권장용량의 ≥ 0.3 배에 해당하는 용량). 발달에 대한 영향은 랫트에서 늑골 및 척추의 근골격 이상을 들 수 있다. 토끼에서 1 mg/kg/day 용량에서 구순열이 발생하였고, 5 mg/kg/day 용량에서 구순열과 구개열이 발생하였다(5 mg/kg 은 AUC 에 근거하여 사람의 1 일 권장용량의 ≥ 2.7 배에 해당하는 용량). 3 mg/kg/day 이하를 투여한 랫트에서는 태자 감소나 기형이 관찰되지 않았다(3 mg/kg/day 는 인체에 대한 1 일 권장용량과 비교하여 ≥ 2.3 배에 해당하는 AUC 를 나타내는 용량).

수니티닙을 수태한 랫트(0.3, 1.0, 3.0 mg/kg/day)에 투여해, 출생전후 발생 독성을 평가하였다. 1 mg/kg/day 이상 투여군에서 모체의 체중증가정도가 착상 및 수유기간 동안 감소하였으나, 모체의 생식독성은 3 mg/kg/day (AUC 에 근거하여 사람 1 일 권장용량의 ≥ 2.3 배에 해당하는 용량)까지 나타나지 않았다, 3 mg/kg/day 투여군에서 이유기 전후 동안 출생자 체중 감소가 관찰되었다. 1 mg/kg/day (AUC 에 근거하여 사람 1 일 권장용량의 약 0.9 배에 해당하는 용량)에서 발생독성은 나타나지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

수니티닙말산염 또는 이 약의 구성성분에 과민한 환자

3. 이상반응

아래에 기술된 전이성 신세포암에 대한 이상반응은 3 개의 임상시험에서 보고된 것이다. 위장관 기저종양에 대한 이상반응은 1 개의 맹검, 위약대조 임상시험에서 보고된 것이다. 췌장내분비종양에 대한 이상반응은 1 개의 맹검, 위약대조 임상시험에서 보고된 것이다.

이 중, 위장관 기저종양에 대한 위약 대조 시험 (202 명) 또는 전이성 신세포암에 대한 활성약물 대조 시험 (375 명), 췌장내분비종양에 대한 위약 대조 시험 (83 명)에 참여한 660 명의 환자가 수니티닙을 투여받았다. 위장관 기저종양 및 신세포암 환자들은 4/2 주기에 따라, 시작용량으로 매일 50 mg 을, 췌장내분비종양 환자들은 휴약기 없이 시작용량으로 매일 37.5mg 을 경구투여받았다.

수니티닙으로 치료받은 환자에서 발생한 가장 중요한 약물관련 중증 이상반응은 폐색전 (1%), 혈소판 감소증(1%), 종양출혈(0.9%), 발열성호중구감소증(0.4%), 고혈압(0.4%), 간부전(<1%), torsade de pointes(<0.1%) 이었다.

중증도를 구분하지 않고 집계한 경우, 가장 흔한 약물관련 이상반응 (환자의 20%이상 경험)은 피로, 설사, 오심, 구내염, 소화불량, 구토, 복통, 변비 등과 같은 위장관질환, 피부탈색, 발진, 손발의 홍반성감각이상증후군 (palmar plantar erythrodysesthesia), 피부건조, 모발변색, 점막염증, 무력증, 미각이상, 식욕부진, 고혈압, 출혈 등이었다. 고혈압 환자에서 최대 3 등급까지 보고된 이상반응 중 가장 빈번하게 보고된 약물관련 이상반응은 피로와 고혈압, 호중구감소증이었으며, 최대 4 등급까지 보고된 약물관련 이상반응 중 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 리파제 증가였다.

좌심실 박출률(LVEF) 이상, QT 간격 연장, 출혈, 고혈압, 갑상선 기능이상, 부신 기능에 대한 잠재적으로 중대한 이상반응은 아래 별도의 항목으로 기재되어 있다.

이외 위장관 기저 종양 및 전이성 신세포암, 췌장내분비종양 시험에서 발생한 이상반응들은 아래에 기재하였다.

빈도는 ‘매우 흔함 (1/10 이상), 흔함 (1/100 이상에서 1/10 미만), 흔하지 않음 (1/1,000 이상에서 1/100 미만), 드묾 (1/10,000 이상에서 1/1,000 미만), 매우 드묾 (1/10,000 미만)’으로 정의하였다.

1) 위장관 기저종양의 임상시험에서 나타난 이상반응

맹검시험에서 수니티닙 투여기간의 중앙값은 2 주였고(평균 3.0, 범위 1-9), 위약 투여기간의 중앙값은 1 주(평균 1.8, 범위 1-6)였다. 수니티닙을 투여한 23 명(11%)의 환자에서 용량감소가 필요했고 위약 투여군에서는 용량감소가 필요치 않았다. 수니티닙 투여환자의 59 명(29%) 및 위약 투여환자의 31 명(30%)에서 일시적인 약물투여 중단이 있었다. 수니티닙 투여군 및 위약 투여군에서 각각 7%, 6%가 비치명적인 이상반응으로 약물투여를 중단하였다.

두 군에서 이상반응은 대부분 1 또는 2 등급이었다. 수니티닙 투여군 및 위약 투여군에서 3 또는 4 등급의 이상반응은 각각 56% 및 51%로 나타났다. [표 1]에서는 위장관기저종양에 대한 이중맹검 임상시험에서 5%이상 보고된 약물관련 이상반응을 나타내었다.

아래 표에서, 빈도는 ‘매우 흔함 (1/10 이상), 흔함 (1/100 이상에서 1/10 미만), 흔하지 않음 (1/1,000 이상에서 1/100 미만), 드묾 (1/10,000 이상에서 1/1,000 미만), 매우 드묾 (1/10,000 미만)’으로 정의하였다.

[표 1] 위장관 기저종양에 대한 이중 맹검 임상시험 환자에서 5% 이상 보고된 약물관련 이상반응

기관계 분류	빈도	위장관 기저종양			
		이상반응	모든 등급 명 (%)	3등급 명 (%)	4등급 명 (%)
혈액 및 림프계	매우 흔함	빈혈	33 (12.8%)	13 (5.1%)	1 (0.4%)
	흔함	호중구감소증	24 (9.3%)	15 (5.8%)	1 (0.4%)
	흔함	혈소판감소증	23 (8.9%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)
내분비계	흔함	갑상선저하증	15 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
대사/영양	매우 흔함	식욕부진	44 (17.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
신경계	매우 흔함	미각이상	48 (18.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	두통	27 (10.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
혈액계	매우 흔함	고혈압	43 (16.7%)	18 (7.0%)	0 (0.0%)
호흡기계, 흉부 및 종격	흔함	비출혈	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
신장 및 비뇨기계	흔함	색뇨증	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
위장관계	매우 흔함	설사	90 (35.0%)	13 (5.1%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	오심	69 (26.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	구내염	49 (19.1%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	구토	46 (17.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	소화불량	32 (12.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	복통*	30 (11.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
	흔함	혀의 통증	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	변비	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	흔함	구강 통증	16 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	방귀	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	구강 건조	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	위식도역류질환	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
피부 및 부속기계	매우 흔함	피부탈색	65 (25.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	손/발의 홍반성 감각이상증후군	55 (21.4%)	14 (5.4%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	발진**	39 (15.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	흔함	모발 변색	22 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	피부건조	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
근골격계,	흔함	사지통	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)

결합조직	흔함	관절통	15 (5.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	흔함	근육통	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
전신이상 및 투여부위 증상	매우 흔함	피로/무력증	135 (52.5%)	25 (9.7%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	점막 염증	30 (11.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	부종***	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
검사	흔함	헤모글로빈 감소	16 (6.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	흔함	혈중 크레아틴 포스포키나제 (creatin phosphokinase) 증가	14 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	심박출률 감소	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	흔함	리파제 증가	13 (5.1%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)
	흔함	혈소판 수 감소	13 (5.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
		전체 이상반응	222 (86.4%)	88 (34.2%)	24 (9.3%)

*복통, 상복부통, 하복부통을 포함

**발진, 홍반성 발진, 반점 발진, 비늘 발진 포함

***부종, 말초부종 포함

2) 사이토카인 불응성인 전이성 신세포암의 임상시험에서 나타난 이상반응

전이성 신세포암에 대한 2 개의 임상시험에서 모집된 환자 169 명에 대한 이상반응을 아래에 나타내었다. [표 2]는 사이토카인 불응성인 전이성 신세포암 환자에서 5%이상 보고된 약물관련 이상반응을 요약하였다.

[표 2] 사이토카인 불응성인 전이성 신세포암 환자에서 5%이상 보고된 약물관련 이상반응

			사이토카인 불응성 전이성 신세포암		
기관계 분류	빈도	이상반응	모든 등급 명 (%)	3등급 명 (%)	4등급 명 (%)
혈액계	매우 흔함	호중구감소증	17 (10.1%)	8 (4.7%)	1 (0.6%)
	흔함	빈혈	16 (9.5%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
		혈소판감소증	15 (8.9%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)
		백혈구감소증	14 (8.3%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)

눈	혼합	눈물 증가	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
대사/영양	매우 혼합	식욕 부진	47 (27.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	혼합	탈수	12 (7.1%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)
		식욕 감소	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
신경계	매우 혼합	미각 이상	71 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		두통	25 (14.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	혼합	현기증	13 (7.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
		감각 이상	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
혈액계	매우 혼합	고혈압	28 (16.6%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
호흡기계	혼합	비출혈	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		호흡곤란	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
위장관계	매우 혼합	설사	83 (49.1%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)
		오심	84 (49.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
		구내염	70 (41.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
		소화불량	69 (40.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
		구토	52 (30.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
		변비	34 (20.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		혀의 통증	25 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		복통*	17 (10.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	혼합	방귀	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		복부 팽만	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		구강 건조	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
피부기계	매우 혼합	피부 탈색	54 (32.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		발진**	46 (27.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		모발 변색	24 (14.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		피부 건조	22 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		손-발바닥 홍반성감각 이상증후군	21 (12.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
		홍반	20 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	혼합	탈모	13 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		박탈성 피부염	10 (5.9%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
		안와부종	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
근골격계	매우 혼합	사지통	21 (12.4%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)

	흔함	근육통	15 (8.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
전신이상 및 투여부위 증상	매우 흔함	피로/무력증	108 (63.9%)	19 (11.2%)	0 (0.0%)
		점막 염증	30 (17.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
부상, 중독 및 처치상의 합병증	매우 흔함	수포	13 (7.7%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)
검사	매우 흔함	리파제 증가	17 (10.1%)	12 (7.1%)	3 (1.8%)
	흔함	심박출률 이상	16 (9.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
		혈액 아밀라제 증가***	9 (5.3%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
		체중 감소	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		WBC 감소	10 (5.9%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)
		혈소판 수 감소	9 (5.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)
		전체 이상 반응	166 (98.2%)	77 (45.6%)	14 (8.3%)

* 복통과 상복부통, 하복부통을 포함.

** 발진, 홍반성 발진, 소포성 발진, 전신성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진 포함.

*** 혈액 아밀라제 및 혈액 아밀라제 증가 포함

3) 이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암의 임상시험에서 나타난 이상반응

이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암 환자에 대한 임상시험에 750 명의 환자가 포함되었으며, 이 중 수니티닙 투여군에 무작위 배정된 환자는 375 명, 인터페론알파 투여군에 배정된 환자는 375 명이었다.

투여기간의 중앙값은 수니티닙 11.1 개월(범위 0.4-46.1), 인터페론알파 4.1 개월 (범위 0.1-45.6)이었다. 투여 중단은 수니티닙 투여군의 202 명(54%) 및 인터페론알파 투여군의 141 명(39%)에서 발생하였다. 수니티닙을 투여한 환자의 194 명(52%) 및 인터페론알파를 투여한 환자의 98 명(27%)에서 용량감소가 필요했다. 이상반응으로 인해 치료를 중단한 비율은 수니티닙 투여군 20%, 인터페론알파 투여군 23%였다 아래 [표 3]에서 이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암 환자에게

수니티닙과 인터페론알파를 투여 시 5% 이상 보고된 약물관련 이상반응을 요약하였다.

[표 3] 이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암 환자에서 수니티닙과 인터페론알파 투여시 5% 이상 보고된 약물관련 이상반응

			이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암			
			수니티닙 (375명)		인터페론알파 (360명)	
기관계 분류	빈도	이상반응	모든 등급 명 (%)	3/4 등급 명 (%)	모든 등급 명 (%)	3/4 등급 명 (%)
혈액계	매우 흔함	혈소판감소증	69 (18.4%)	33 (8.8%)	13 (1.4%)	2 (0.6%)
	매우 흔함	호중구감소증	70 (18.7%)	40 (10.7%)	31 (6.9%)	12 (3.3%)
	매우 흔함	빈혈	51 (13.6%)	19 (5.1%)	31 (7.8%)	7 (1.9%)
	매우 흔함	백혈구감소증	40 (10.7%)	12 (3.2%)	14 (3.9%)	3 (0.8%)
	흔함	림프구감소증	16 (4.3%)	9 (2.4%)	21 (5.8%)	15 (4.1%)
내분비계	매우 흔함	갑상선저하증	55 (14.7%)	6 (1.6%)	2 (0.6%)	0 (0%)
눈	흔함	눈물증가	25 (6.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
대사/영양	매우 흔함	식욕 부진	129 (34.4%)	7 (1.9%)	101 (28.1%)	6 (1.7%)
	흔함	식욕 감소	37 (9.9%)	1 (0.3%)	38 (10.6%)	0 (0%)
	흔함	탈수	21 (5.6%)	5 (1.3%)	11 (3.1%)	1 (0.3%)
정신계	흔함	불면증	18 (4.8%)	0 (0%)	21 (5.8%)	0 (0%)
	흔함	우울증	12 (3.2%)	0 (0%)	34 (9.4%)	5 (1.4%)
신경계	매우 흔함	미각 이상	172 (45.9%)	1 (0.3%)	52 (14.4%)	0 (0%)
	매우 흔함	두통	53 (14.1%)	2 (0.5%)	55 (15.3%)	0 (0%)
	흔함	현기증	28 (7.5%)	0 (0%)	33 (9.2%)	2 (0.6%)
	흔함	감각 이상	23 (6.1%)	0 (0%)	4 (1.1%)	0 (0%)
혈액계	매우 흔함	고혈압	113 (30.1%)	46 (12.3%)	22 (6.1%)	1 (0.3%)
호흡기계	매우 흔함	비출혈	67 (17.9%)	3 (0.8%)	5 (1.4%)	0 (0%)
	매우 흔함	호흡곤란	39 (10.4%)	6 (1.6%)	30 (8.3%)	5 (1.4%)
	흔함	인후통	26 (6.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	0 (0%)
위장관계	매우 흔함	설사	229 (61.1%)	33 (8.8%)	49 (13.6%)	1 (0.3%)
	매우 흔함	오심	195 (52.0%)	17 (4.5%)	124 (34.4%)	4 (1.1%)
	매우 흔함	소화불량	118 (31.5%)	7 (1.9%)	13 (3.6%)	0 (0%)
	매우 흔함	구토	117 (31.2%)	14 (3.7%)	41 (11.4%)	2 (0.6%)
	매우 흔함	구내염	110 (29.3%)	5 (1.3%)	10 (2.8%)	1 (0.3%)
	매우 흔함	복통*	70 (18.7%)	7 (1.9%)	15 (4.2%)	0 (0%)
	매우 흔함	구강 통증	50 (13.3%)	2 (0.5%)	1 (0.3%)	0 (0%)
	매우 흔함	구강 건조	45 (12.0%)	0 (0%)	24 (6.7%)	1 (0.3%)
	매우 흔함	변비	44 (11.7%)	1 (0.3%)	14 (3.9%)	0 (0%)
	매우 흔함	방귀	43 (11.5%)	0 (0%)	6 (1.7%)	0 (0%)
	매우 흔함	위식도역류질환	39 (10.4%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0 (0%)
	흔함	혀의 통증	37 (9.9%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)
	흔함	복부팽만	25 (6.7%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)	0 (0%)

피부기계	매우 흔함	발진**	110 (29.3%)	4 (1.1%)	30 (8.3%)	2 (0.6%)
	매우 흔함	손/발의 홍반성감각이상 증후군	108 (28.8%)	32 (8.5%)	2 (0.6%)	0 (0%)
	매우 흔함	피부 탈색	89 (23.7%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)
	매우 흔함	피부 건조	79 (21.1%)	1 (0.3%)	19 (5.3%)	0 (0%)
	매우 흔함	모발 변색	75 (20.0%)	0 (0%)	1 (0.3%)	0 (0%)
	매우 흔함	탈모	46 (12.3%)	0 (0%)	31 (8.6%)	0 (0%)
	매우 흔함	홍반	39 (10.4%)	2 (0.5%)	3 (0.8%)	0 (0%)
	흔함	소양감	35 (9.3%)	1 (0.3%)	17 (4.7%)	0 (0%)
	흔함	박탈성 피부염	35 (9.3%)	3 (0.8%)	4 (1.1%)	0 (0%)
	흔함	피부손상	23 (6.1%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0%)
	흔함	피부반응	21 (5.6%)	3 (0.8%)	1 (0.3%)	0 (0%)
근골격계	매우 흔함	사지통	66 (17.6%)	5 (1.3%)	11 (3.1%)	0 (0%)
	매우 흔함	관절통	43 (11.5%)	1 (0.3%)	49 (13.6%)	0 (0%)
	흔함	근육통	32 (8.5%)	1 (0.3%)	60 (16.7%)	2 (0.6%)
전신이상 및 투여부위 증상	매우 흔함	피로	206 (54.9%)	43 (11.5%)	186 (51.7%)	48 (13.3%)
	매우 흔함	점막 염증	98 (26.1%)	7 (1.9%)	6 (1.7%)	1 (0.3%)
	매우 흔함	무력증	76 (20.3%)	28 (7.5%)	67 (18.6%)	14 (3.9%)
	매우 흔함	부종 ***	66 (17.6%)	3 (0.8%)	5 (1.4%)	0 (0%)
	흔함	발열	31 (8.3%)	3 (0.8%)	125(34.7%)	1 (0.3%)
	흔함	오한	28 (7.5%)	2 (0.5%)	105 (29.2%)	0 (0%)
검사	흔하지 않음	인플루엔자 유사증상	9 (2.4%)	0 (0%)	54 (15.0%)	1 (0.3%)
	매우 흔함	심박출률 감소	51 (13.6%)	10 (2.7%)	11 (3.1%)	3 (0.8%)
	매우 흔함	체중 감소	46 (12.3%)	1 (0.3%)	50 (13.9%)	1 (0.3%)
	흔함	혈소판 수 감소	29 (7.7%)	11 (2.9%)	3 (0.8%)	0 (0%)
		전체 이상 반응	358 (95.5%)	257 (68.5%)	331(91.9%)	137 (38.1%)

* 복통과 상복부통을 포함.

** 발진, 홍반성 발진, 박탈성 발진, 소포성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 반점구진성 발진 및 건선 피부염 포함.

*** 부종 및 말초부종 포함.

4) 체장내분비종양 제3상 임상시험에서 나타난 이상반응

치료기간의 중앙값은 수니티닙 투여군 139 일 (범위 13-532 일), 위약 투여군 113 일 (범위 1-614 일)이었다. 수니티닙 투여군 19 명(23%), 위약 투여군 3 명 (4%)이 1 년 이상 시험에 참여하였다. 투여 중단은 수니티닙 투여군 25 명(30%), 위약 투여군 10 명(12%)에서 나타났다. 투여량 감량은 수니티닙 투여군 26 명(31%), 위약 투여군 9 명(11%)에서 발생했다.

이상반응으로 인한 시험중단 비율은 수니티닙 투여군 22%, 위약 투여군 17%였다.

두 군 모두에서 대부분의 이상반응의 중증도는 1 또는 2 등급 수준이었다. 3 또는 4 등급 이상반응은 수니티닙 투여군에서 54%, 위약 투여군에서 50% 보고되었다. [표 4]에서 수니티닙을 투여받은 위장내분비종양 환자의 5% 이상에서 보고된 약물관련 이상반응을 나열하였다.

[표4] 수니티닙을 투여받은 위장내분비종양 환자의 5% 이상에서 보고된 약물관련 이상반응

기관계 분류	빈도	이상반응	모든 등급 명 (%)	3등급 명 (%)	4등급 명 (%)
혈액 및 림프계	매우 흔함	호중구감소증	24 (28.9%)	6 (7.2%)	4 (4.8%)
	매우 흔함	혈소판감소증	14 (16.9%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)
	흔함	백혈구감소증	8 (9.6%)	4 (4.8%)	1 (1.2%)
내분비계	흔함	갑상선저하증	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
대사/영양	매우 흔함	식욕 부진	17 (20.5%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)
	흔함	식욕 감소	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
정신계	흔함	불면증	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
신경계	매우 흔함	미각이상	16 (19.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	두통	10 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	현기증	5 (6.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
눈	흔함	눈꺼풀부종	5 (6.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
혈액계	매우 흔함	고혈압	19 (22.9%)	8 (9.6%)	0 (0.0%)
호흡기, 흉부 및 종격	매우 흔함	비출혈	16 (19.3%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
	흔함	호흡곤란	6 (7.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
위장관계	매우 흔함	설사	44 (53.0%)	4 (4.8%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	오심	32 (38.6%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	구토	21 (25.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	구내염	18 (21.7%)	3 (3.6%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	복통	12 (14.5%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	소화불량	12 (14.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	변비	8 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	구강 건조	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

	흔함	복통-상부	6 (7.2%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
	흔함	아프타 구내염	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	고창	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	잇몸출혈	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
피부 및 피하조직	매우 흔함	모발 변색	24 (28.9%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	손/발의 홍반성감각이상증후군	19 (22.9%)	5 (6.0%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	발진	13 (15.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	매우 흔함	피부 건조	11 (13.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	손톱이상	8 (9.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	홍반	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	황색피부	6 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	탈모	5 (6.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
근골격계	흔함	심한 통증	7 (8.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	흔함	관절통	6 (7.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
전신 이상 및 투여부위 증상	매우 흔함	피로/무력증	46 (55.4%)	5 (6.0%)	1 (1.2%)
	매우 흔함	점막염증	13 (15.7%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
검사	매우 흔함	체중감소	11 (13.3%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)
		전체이상반응	81 (97.6%)	29 (34.9%)	7 (8.4%)

5) 피부 및 조직

이 약 주성분의 색(노란색)이 원인일 수 있는 피부착색이 약물과 연관된 흔하게 나타난 이상반응으로 대략 30%의 환자에서 나타났다. 이 약 투여시 모발 혹은 피부 탈색이 나타날 수 있다는 것을 환자에게 알려야 한다. 피부와 관련하여 일어날 수 있는 다른 증상들은 피부건조, 피부의 두꺼워짐 혹은 갈라짐, 손바닥 및 발바닥의 수포 혹은 간헐성 발진이다. 이 이상반응들은 축적적이지 않았으며, 전형적으로 가역적이고, 일반적으로 약물투여의 중단이 필요치 않았다.

일부 치명적이었던 다형홍반, 피부점막안증후군(Stevens-Johnson 증후군), 독성표피괴사용해(toxic epidermal necrolysis, TEN)를 시사하는 사례 등 중증 피부 이상반응이 드물게 보고되었다. 피부점막안증후군, 독성표피괴사용해 또는 다형 홍반의 증상이나 징후(예: 종종 물집이나 점막 병변을 수반하는

진행성 피부 발진)가 나타나면 이 약 투여를 중단해야 한다. 피부점막안증후군 또는 독성표피괴사증후군에 대한 진단이 확정되는 경우에는 이 약 투여를 재개해서는 안된다. 다형홍반이 의심되는 증례 중 일부는 이상반응이 소실된 후에 더 낮은 용량으로 이 약을 재투여했을 때 내약성이 있었으며, 이들 환자 중 일부는 코르티코스테로이드제나 항히스타민제를 병용 투여했다.

6) 출혈

시판 후 조사를 통해, 위장관계, 호흡기계, 중앙, 요로, 뇌의 출혈 등이 포함된 출혈이 보고되었으며, 이중 일부는 치명적이었다. 위장관 기저종양 및 신세포암 임상시험에서는, 이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암 환자에서, 인터페론알파 투여군의 11%에 비해, 수니티닙 투여군의 39%에서 출혈이 발생하였다. 3 등급 이상의 약물과 관련된 출혈 경험 환자는 인터페론알파 투여 군에서 1 명 (0.3%) 였던 것에 비해, 수니티닙 투여군에서는 11 명 (3.1%)이었다. 싸이토카인-불응성 전이성 신세포암 환자에서는 수니티닙 투여군의 26%가 출혈을 경험하였다. 출혈에 대한 임상평가는 전혈구수검사(CBC)와 신체진찰소견을 포함하였다.

위장관 기저종양 환자에서는 수니티닙 투여군의 37 명/202 명(18%)에서, 위약 투여군은 17 명/102 명(17%)에서 출혈이 발생하였다. 출혈 이상반응 중 가장 흔하게 보고된 것은 비출혈이었다. 위장관 기저종양과 전이성 신세포암 환자에서 덜 흔한 다른 출혈 이상반응으로는 직장, 잇몸, 상부 위장관, 생식기 및 상처부위 출혈이 보고되었다. 위장관 기저종양 환자의 임상시험에서 수니티닙 투여군 14 명/202 명(7%)가, 위약 투여군은 9 명/102 명(9%)가 3, 4 등급의 출혈 이상반응을 보였다. 또한 위약 투여군 환자 1 명은 2 주기에서 치명적인 위장관 출혈이 발생하였다. 전이성 신세포암 환자에서 대부분의 이상반응은 1 또는 2 등급이었다; 이전 화학요법 치료경험이 없는 환자에서 1 건의 5 등급 위출혈이 발생하였다.

췌장내분비종양 임상시험에서, 출혈 사건은 비출혈을 제외하면, 수니티닙군 18/83 명 (22%), 대조군 8/82 명 (10%)에서 보고되었다. 비출혈은 수니티닙군 17/83 명(21%), 위약군 4 명 (5%) 이었다. 수니티닙군 중

1/83 명 (1%)는 3 등급 비출혈이었으며, 이외 다른 3, 4 등급 출혈 사건은 없었다. 위약군 중 3/82 명(4%)에서 3 또는 4 등급 출혈 사건이 보고되었다. 투여와 관련된 종양출혈이 수니티닙 투여군에서 발생하였다. 이는 갑자기 발생하며 폐종양의 경우 심각하고 생명을 위협할 만한 객혈 또는 폐출혈로 나타날 수 있다. 임상시험과 시판후 조사를 통해 전이성 신세포암, 위장관 기저종양, 전이성 비소세포폐암으로 수니티닙을 투여받은 환자에서 폐출혈 사례가 보고되었으며, 일부는 치명적인 결과를 동반하였다. 수니티닙은 비소세포폐암 환자에 사용하도록 허가되지 않았다.

3, 4 등급의 종양출혈이 위장관 기저종양 환자에 대한 임상시험에서 수니티닙 투여군 5 명/202 명(3%)에서 나타났다. 종양출혈은 빠르게 1 주기, 늦게는 6 주기에서도 발생하였다. 이들 5 명중 1 명은 종양출혈로 인해 약물투여를 중단하였으나, 나머지 4 명은 종양출혈로 인해 약물투여를 중단하거나 연기하지 않았다. 위장관 기저종양 환자를 대상으로 한 임상시험의 위약 투여군에서는 종양내 출혈이 발생하지 않았다. 전이성 신세포암 환자에서는 종양출혈이 나타나지 않았다. 종양출혈에 대한 임상평가는 전혈구수검사(CBC)와 신체진찰소견을 포함하였다.

7) 혈액

3, 4 등급의 절대 호중구 수의 감소가 각각 13.1% 및 0.9%의 환자에서 보고되었다. 3 내지 4 등급의 혈소판 수의 감소는 각각 4% 및 0.5%의 환자에서 나타났다. 이 이상반응은 축적적이지 않았고, 전형적으로 가역적이었으며 일반적으로 치료의 중단이 필요치 않았다. 또한 시판후 조사에서 혈소판감소증과 연관된 치명적인 출혈이 몇 건 보고되었다. 수니티닙을 투여 받는 환자에서 각 치료주기(cycle)의 초기에 전혈구수(CBC)의 측정이 이루어져야 한다.

8) 심혈관계

시판 후 조사에서 심부전과 심근병증, 심근이상을 포함하는 심혈관계 사건이 보고되었으며, 이중 몇 건은 치명적이었다. 위장관 기저종양 및 신세포암 임상시험에서는, 위약이나, 인터페론알파를 투여받은 환자에 비해 수니티닙을 투여받은 경우, 더 많은 환자가 좌심실박출률(LVEF) 감소를

경험하였다. 위장관 기저종양 환자에 대한 임상시험에서는 수니티닙 투여군 22 명/209 명(11%)과 위약 투여군 3 명/102 명(3%)에서 좌심실 박출물이 정상수치의 하한선 이하로 나타났다. 좌심실 박출물의 변화를 보인 위장관 기저종양 환자 22 명 중 9 명은 별도의 치료 없이 회복되었고, 5 명은 투여용량 감소(1 명), 항고혈압약 또는 이뇨약 추가투여(4 명) 후 회복되었다. 6 명은 회복되었다는 기록은 없는 상태에서 임상시험을 중단하였다. 또한, 3 명은 좌심실 박출물이 40%미만으로, 3 등급에 해당하는 좌심실 수축기능 감소를 보였으며, 이중 2 명은 시험약을 더 투여받지 않고 사망하였다. 위약투여군에서 3 등급의 좌심실박출물 감소를 보인 환자는 없었다. 위장관 기저종양 환자에 대한 임상시험에서 수니티닙 투여군 1 명과 위약투여군 1 명은 심부전으로 사망하였다. 수니티닙 투여군 2 명과 위약투여군 2 명은 치료관련 심장마비로 사망하였다.

이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암 환자에 대한 시험에서 수니티닙 투여군 27% 및 인터페론알파 투여군 15%에서 좌심실 박출물이 정상수치의 하한선 이하로 나타났다. 수니티닙 투여군의 13 명(4%)과 인터페론알파 투여군의 4 명(1%)에서는 좌심실박출물이 기저치로부터 20%을 초과하여 감소하였고, 최대 50% 이하에 달했다. 좌심실 기능 부전은 수니티닙 투여군의 3 명(1%), 울혈성 심부전은 2 명에서 보고되었다. ‘심부전’, ‘울혈성 심부전’ 또는 ‘좌심실부전’ 등의 약물관련 이상반응이 고형암 환자에 대한 수니티닙 투여군에서 0.7%, 위약 투여군에서 1% 보고되었다.

췌장내분비종양에 대한 제 3 상 임상시험에서, 수니티닙 투여군의 환자 1 명(1%)이 치료와 관련된 심부전으로 사망하였다.

수니티닙 투여 전 12 개월 내에 심근경색증(중증/비안정형 협심증), 관상/말초동맥 우회술, 증상성 울혈성 심부전, 뇌혈관 사건 또는 일과성허혈성발작, 폐색전과 같은 심장사건의 발병을 보인 환자는 임상시험에서 제외되었다. 이들 동반질환이 약물관련 좌심실 기능 부전의 위험을 높이는지는 알려져 있지 않다. 의사들은 이러한 위험성과 약물의 잠재적 유익성에 대해 고려하여야 한다. 이러한 질환을 가진 환자들은

수니티닙을 투여 받는 동안 울혈성 심부전의 증상 및 징후에 대하여 주의깊게 모니터링되어야 한다. 수니티닙을 투여하는 동안 기저치 및 주기적인 좌심실 박출률을 평가하여야 한다. 심질환 위험요소가 없는 환자는 기저치에서 박출률의 평가가 고려되어야 한다.

울혈성 심부전의 임상증상이 나타나면 수니티닙 투여를 중단하도록 권장한다. 울혈성 심부전의 임상증상을 보이지는 않지만 박출률이 50% 미만이고, 기저치에서 20% 이상의 감소를 보이는 경우 수니티닙 투여를 중단하거나 투여용량을 감량하여야 한다.

9) QT간격 연장

치료용량의 대략 2 배 용량에서 수니티닙은 QTcF (Fridericia's correction) 간격을 연장시키는 것이 관찰되었다. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) 기준으로 2 등급 이상의 QT/QTc 간격의 연장이 나타난 환자는 없었다. QT 간격 연장은 Torsade de pointes 를 포함한 심실 부정맥의 위험성 증가를 가져올 수 있다. Torsade de pointes 는 수니티닙 투여 환자의 0.1% 미만에서 관찰되었다. 수니티닙은 QT 간격의 연장 병력이 있는 환자들, 심부정맥약물을 복용하는 환자들 또는 관련 심혈관 질환, 서맥, 혹은 전해질 장애의 기저질환을 가지고 있는 환자들은 수니티닙을 주의하여 투여하여야 한다. 강력한 CYP3A4 저해제는 수니티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여야 하며 수니티닙의 용량을 감소시켜야 한다.

10) 고혈압

위장관 기저종양 및 신세포암 임상시험에서, 대략 16%의 고혈압환자에서 약물과 관련된 고혈압이 보고되었다. 이 환자의 대략 2.7%에서 수니티닙의 투여용량을 감량하거나 일시적으로 투여를 연기 하였으나, 수니티닙 투여 중단이 필요한 경우는 없었다. 중증 고혈압(수축기 혈압이 200 mmHg 초과 또는 이완기 혈압이 110 mmHg 초과)이 4.7%의 환자군에서 나타났다. 이전에 화학요법 치료를 받지 않은 전이성 신세포암(MRCC) 환자에서 약물 투여 관련 고혈압이 수니티닙 투여군의 30%, 인터페론알파 투여군의

6%에서 보고되었다. 중증의 고혈압 발생률은 수니티닙 투여군 12%과 인터페론알파 투여군에서 <1%였다.

제 3 상 췌장내분비종양 임상시험에서 수니티닙군의 22/83 명 (27%), 위약군의 4/82 명(5%)이 고혈압을 경험하였다. 3 등급 고혈압은 수니티닙군 8/83 명 (10%), 위약군 1/82 명 (1%)에서 보고되었고, 4 등급 고혈압은 보고되지 않았다. 고혈압으로 인한 수니티닙 감량 또는 일시적인 투여연기가 췌장내분비종양 시험의 수니티닙 투여군 중 7/83 명 (8%)에서 나타났다. 1 명의 환자가 고혈압으로 인해 시험을 중단하였다. 중증 고혈압 (수축기 >200mmHg, 확장기 >110mmHg)이 수니티닙 투여군 8/80 명(10%), 위약 투여군 2/76 명 (3%)에서 보고되었다.

환자들은 고혈압이 있는지 모니터링하고 필요시 항고혈압약으로 치료하여야 한다. 내과적 치료로 조절되지 않는 중증 고혈압의 경우 혈압이 조절될 때까지 일시적으로 수니티닙 투여를 중단할 것을 권장한다. 혈압이 적절히 조절되면 치료를 다시 시작한다.

11) 갑상선기능 이상

기저치에서 갑상선 기능에 대한 실험실 검사 실시를 권장하며, 갑상선저하증 또는 갑상선항진증 환자는 수니티닙 치료를 시작하기 전에 표준 치료법으로 치료 받아야 한다. 수니티닙 치료 동안 모든 환자에 대해 갑상선기능이상의 증상과 징후를 주의깊게 관찰해야 한다. 갑상선기능이상을 암시하는 증상 및/또는 징후를 보이는 환자는 갑상선기능을 실험실적으로 모니터링하고 적절한 표준 치료법으로 치료하여야 한다.

위장관 기저종양 환자에서 수니티닙 투여군의 4%, 위약 투여군의 1%에서 갑상선저하증이 나타났다. 이전에 화학요법을 받지 않은 전이성 신세포암 환자에서 수니티닙 투여군의 16%와 인터페론알파 투여군의 3 명의 환자(< 1%) 에서 □갑상선□기능저하증이 보고되었으며, 사이토카인 불응성인 전이성 신세포암에 대한 두개의 임상 시험에서는 4%의 환자에서 갑상선저하증이 보고되었다. 추가로, 사이토카인 불응성인 전이성 신세포암 환자의 2%에서 TSH의 증가가 보고되었다.

종합하면, 사이토카인 불응성 전이성 신세포암 환자의 총 7%에서 임상 또는 실험실적인 갑상선저하증의 증거가 나타났다. 췌장내분비종양 임상시험에서는 갑상선저하증이 수니티닙 투여군 6/83 명 (7%), 위약 투여군 1/82 명 (1%)에서 보고되었다. 임상시험과 시판 후 경험에서 갑상선항진증이 드물게 보고되었으며, 이중 몇몇 경우는 갑상선저하증 발생 이후에 나타났다.

12) 위장관계 이상반응

가장 흔하게 나타나는 약물투여와 관련된 위장관 이상반응으로 오심, 설사, 구내염, 소화불량 및 구토가 보고되었다. 처치가 필요한 위장관 질환인 경우 진토제 또는 지사제와 같은 보조 요법을 사용하도록 한다. 이 약을 투여한 복강내 종양환자에서 위장관 천공을 포함한 중대한 때때로 치명적인 위장관계 합병증이 나타났다.

13) 췌장염

혈중 리파제 및 아밀라제의 증가가 수니티닙을 투여받은 다양한 고형 종양 환자들에서 관찰되었다. 리파제 농도의 증가는 일시적이었으며 췌장염의 증상이나 징후를 동반하지 않았다. 췌장염은 고형암 환자의 0.4%에서 나타났으며, 췌장내분비종양 임상시험에서 수니티닙 투여군 1 명(1%), 위약 투여군 1 명(1%)에서 췌장염이 보고되었다. 췌장염 증상이 나타나면, 수니티닙의 투여를 중단하고 적절한 치료를 받아야 한다.

14) 간독성

간독성이 수니티닙 투여 환자에게서 관찰되었다. 간기능 부전이 수니티닙을 투여받은 고형암 환자의 1% 미만에서 발생하였으며, 일부 사례는 치명적인 것으로 보고되었다. 담낭염, 특히 무결석담낭염도 흔하지 않게 보고되었다. 간기능 검사 수치(ALT, AST, 빌리루빈 수치) 모니터링을 약물 치료 전, 각각의 치료주기 동안, 그리고 임상적 징후가 나타날 때 실시한다. 3 또는 4 등급의 간 관련 이상반응이 나타나면 수니티닙 투여를 일시 중단해야 하며, 이상반응이 소실되지 않으면 투여를 중단해야 한다.

15) 발작

임상시험에서 발작은 뇌전이의 방사소견을 보인 환자에서 나타났다. 또한 발작과 가역적인 후두부 백질뇌병증 (RPLS: Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome)의 방사소견을 보인 환자가 드물게(<1%) 보고되었고, 일부 사례는 치명적이었다. 발작 및 가역적 후두부 백질뇌병증의 증상(고혈압, 두통, 각성도 감소, 정신기능 변화, 피질성 시각소실을 포함하는 시각상실 등)을 보인 환자는 고혈압조절을 포함한 치료 등을 통해 잘 관리되어야 한다. 일시적인 약물 투여의 중단을 권고하며, 증상이 호전되면 의사의 판단에 따라 투여를 계속할 수 있다.

16) 부신 기능

부신독성이 랫트와 원숭이에 대한 14 일~9 개월의 반복독성 시험에서 나타난 바 있으며, 이 때의 혈중 노출량은 임상시험에서 관찰된 AUC 의 0.7 배로 낮게 나타났다. 부신의 조직학적 변화로 출혈, 괴사, 울혈, 비대, 염증이 관찰되었다. 임상시험에서 수니티닙을 1 주기 이상 노출 후 336 명에서 얻어진 CT/MRI 에서 부신 출혈이나 괴사의 흔적이 나타나지 않았다. 부신피질자극호르몬(ACTH) 자극검사가 다수의 수니티닙 임상시험에 참여한 환자 400 명을 대상으로 이루어졌다. ACTH 자극검사서 기저치가 정상이었던 환자 중 1 명이 수니티닙으로 치료 중 비정상적인 검사 결과를 보였으며 설명되지 않았으나, 수니티닙 투여와 관련이 있을 수 있다. 추가로, 기저치에서 정상이었던 11 명의 추가 환자들은 마지막 검사에서 비정상적인 수치를 보였으며 자극 후 코티졸 농도는 12~16.4 mcg/dL(정상수치 > 18 mcg/dL)이었다. 이들 중 부신기능 부전의 임상소견을 보인 환자는 아무도 없었다. 의사는 수술, 외상 또는 중증의 감염과 같은 스트레스를 겪는 환자에서 부신기능 부전을 모니터링하여야 한다.

17) 정맥 혈전색전증

위장관 기저종양에 대한 3 상 시험에서 수니티닙 투여군의 7 명 (3%)과 위약 투여군의 0 명에서 정맥 혈전색전증이 나타났다. 7 명 중 5 명은

3 등급의 심부 정맥혈전증 (DVT)이었고, 다른 2 명에서는 1 내지 2 등급이었으며, 이들 7 명 중 4 명이 심부정맥혈전증의 첫 관찰 후 치료를 중단하였다. 이전에 화학요법을 받지 않은 전이성 신세포암 환자에서 수니티닙 투여 환자의 13 명 (3%)과 사이토카인 불응성 전이성 신세포암에 대한 두 건의 임상시험에서 수니티닙 투여환자의 4 명(2%)에서 정맥 혈전색전증이 보고되었다. 이들 환자 중 9 명은 폐색전으로 한 명에서 2 등급이고 다른 8 명에서는 4 등급이었으며, 8 명은 심부정맥혈전증으로 1 등급 1 명, 2 등급 2 명, 3 등급 4 명, 4 등급 1 명이었다. 이들 중 한 명에서 약물의 투여를 중단하였다.□이전에 화학요법 치료를 받지 않은 전이성 신세포암 환자에 인터페론알파를□ 투여한 6 명 (2%)에서 정맥 혈전색전증이 보고되었다. 한 명이 (<1%) 3 등급의 심부정맥혈전증을 보였고, 5 명은 (1%)에서는 폐색전으로 나타났으며, 모두 4 등급에 해당하였다.

수니티닙을 투여 받은 고형암 환자의 대략 1.1%에서 약물과 연관된 폐색전증이 보고되었다. 이 환자들 중 수니티닙의 투여중단이 필요한 환자는 없었으나, 몇몇의 환자에서 투여 용량을 감소하거나 치료를 일시적으로 연기하였다. 약물 투여를 다시 시작한 후에는 폐색전의 재발은 일어나지 않았다.

췌장내분비종양 임상시험에서, 위약 투여군 5 명 (6%)에 비해, 수니티닙 투여군 1 명 (1%)에서 정맥 혈전색전증이 보고되었고, 2 등급 혈전증이였다. 위약 투여군 환자 중 2 명은 정맥혈전색전증으로 1 명은 3 등급이었으며, 다른 2 명은 폐색전으로 각각 3 등급, 4 등급이었다. 또 다른 1 명은 3 등급 경정맥혈전이였다.

18) 수술

수니티닙 치료 중 상처치유에 이상이 발생한 경우가 보고되었다. 주요 수술(major surgery)을 받는 환자는 주의하기 위해 수니티닙 치료를 일시적으로 중지할 것을 권고한다. 주요 외과수술 이후의 치료재개 시점에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 그러므로, 주요 외과수술 이후 수니티닙

치료 재개에 대한 결정은 수술 후 회복여부에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다.

19) 턱뼈괴사

이약으로 치료받은 환자 중에서 턱뼈괴사 사례가 보고되었다. 대다수의 환자는 비스포스포네이트계열 약물의 정맥투여나 침습적 치과 치료 같은 턱뼈괴사의 위험요인을 가지고 있었다. (일반적 주의 참조)

20) 종양용해 증후군 (Tumor Lysis Syndrome)

임상시험과 시판 후 사용에서 수니티닙을 투여받은 환자에서 종양용해증후군이 보고되었으며, 일부 사례는 치명적이었다. 종양용해증후군의 위험이 있었던 환자는 일반적으로 치료 이전에 적하중량(tumor burden)이 컸던 경우였다. 이런 환자들은 주의깊게 모니터링하고 적절하게 치료해야 한다

21) 갑상수치

갑상선자극호르몬 (TSH) 상승과 혈중 요산 증가가 흔하게 보고되었다.

22) 시판 후 추가로 보고된 이상반응

아래의 이상반응이 수니티닙의 시판 후 사용 중에 확인되었다. 이 반응들은 모집단의 크기가 명확하지 않은 환자군에서 자발적으로 보고되었으므로, 발생 빈도를 확실히 평가하거나, 약물 노출과의 인과관계를 평가하는 것은 불가능하였다.

- 혈액 및 림프계 이상: 미세혈관병증 사례가 드물게 보고되었다. 이 경우 수니티닙을 일시적으로 중단할 것을 권고하며, 해당 이상반응이 치료된 이후, 처방의의 판단에 따라 수니티닙 치료를 재개할 수도 있다.
- 호흡기계 이상: 폐색전이 보고되었으며, 일부 사례는 치명적인 것으로 보고되었다.
- 위장관계 이상: 식도염이 흔하게 보고되었다.

- 내분비 이상: 갑상선항진증 사례가 임상시험과 시판 후 경험에서 드물게 보고되었으며, 이중 몇몇 경우는 갑상선저하증 발생 이후에 나타났다. 갑상샘염이 흔하지 않게 보고되었다.
- 면역계 이상: 혈관부종을 포함한 과민반응이 보고되었다.
- 감염: 중증 감염(호중구감소증 동반 또는 미동반) 사례가 보고되었으며, 일부 사례는 치명적인 것으로 보고되었다. 수니티닙 치료 시 가장 흔하게 관찰되는 감염들은 종양 환자에서 전형적으로 나타나는 감염들이었다: 예. 호흡기감염 (예. 폐렴, 기관지염)-혼합, 요로감염-혼합, 피부감염 (예. 연조직염)-혼합, 패혈증/패혈성 속-흔하지 않음, 및 농양 (예. 경구, 생식기, 항문직장, 피부, 사지, 내장)-혼합. 감염은 세균성 (예. 복강내, 골수염)-혼합, 바이러스성 (예. 코인두염, 구강 헤르페스)-혼합, 또는 진균성 (예. 칸디다증: 구강, 식도)-혼합, 일 수 있다. 회음부를 포함하여, 괴사근막염이 드물게 보고되었으며, 일부 사례는 치명적이었다.
- 근골격계 및 결합조직: 급성 신부전을 동반하거나 하지않은 근육병증 및/또는 횡문근융해증이 드물게 보고되었으며, 일부 사례는 치명적이었다. 이런 환자들 중 대부분은 약물 복용 이전에 이미 위험 인자를 가지고 있었거나, 이러한 이상반응과 연관된 것으로 알려져 있는 약물을 병용투여받고 있었다. 근육 독성의 증상이나 징후가 나타난 환자는 표준 치료요법으로 치료받아야 한다. 누공 생성 사례가 보고되었으며, 이는 때때로 종양 괴사 및/또는 퇴행과 관련되었고, 일부 사례는 치명적인 것으로 보고되었다.
- 신경계 이상: 무미각증을 포함한 미각 이상이 보고되었다.
- 심장 이상: 심근병증이 보고되었으며, 일부 사례는 치명적이었다.
- 신장 및 비뇨기계 이상: 신장에 및/또는 신부전이 보고되었으며, 일부 사례는 치명적이었다. 단백뇨 사례가 보고되었으며, 신장증후군 사례가 드물게 보고되었다. 기저치 뇨분석이 권장되며, 환자에게서 단백뇨가 발생되거나 악화되는지 모니터링해야 한다. 중등증-중증 단백뇨 환자에 대한 지속적인 수니티닙 치료 시의 안전성은 체계적으로 평가되지

않았다. 신장증후군 환자에 대해서는 수니티닙 치료를 중단한다. (4. 일반적 주의 참조)

- 혈관 이상: 수니티닙 치료를 받은 환자에서 동맥 혈전색전 사건이 보고되었으며, 일부사례는 치명적이었다. 가장 빈번한 사건으로는 뇌혈관 사고, 일과성 허혈발작 및 뇌경색증이 포함되었다. 동맥 혈전색전증과 관련된 위험인자로는, 기저 악성질환 보유와, 65 세 이상인 경우도 포함하여, 고혈압, 당뇨병, 이전 혈전색전성 질환 보유 등이 포함된다.
- 대사 및 영양질환: 수니티닙 치료를 받은 환자에서 중양용해증후군이 보고되었으며, 일부사례는 치명적이었다.
- 출혈사건: 수니티닙 치료를 받은 환자에서 폐, 위장관, 종양, 요로 및 뇌 출혈이 보고되었으며, 일부사례는 치명적이었다.
- 피부 및 피하조직 이상: 괴저화농피부증, 다형홍반이 드물게 보고되었다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약을 투여 받는 환자는 비슷한 약물을 사용한 경험이 있는 의사가 모니터링해야 한다. 대부분의 이상반응은 가역적이며, 이로 인해 치료를 중단할 필요는 없다.
- 2) 이 약을 투여 받은 고형암 환자에서 설사, 오심, 구내염, 소화불량, 구토와 같은 위장관계 이상반응이 가장 흔하게 나타났으며, 이들에 대한 보조요법으로 진토제 혹은 지사제를 투여할 수 있다.
- 3) 이 약의 색상(노랑)으로 인한 피부변색이 약 1/3의 환자에서 나타났다. 환자에게 이 약을 투여하는 동안 머리카락이나 피부의 탈색이 나타날 수 있음을 알려야 한다. 피부에 대한 다른 영향으로는 피부건조, 피부 두꺼워짐 또

는 피부갈라짐, 손·발바닥의 물집 또는 발진이 나타날 가능성이 있다.

- 4) 다른 이상반응은 피로, 고혈압, 출혈, 부종, 구강통증/자극 및 미각변화 등이 보고되었다.
- 5) 환자는 일반의약품 및 건강보조식품을 포함한 현재 복용하고 모든 병용약물에 대해 의사에게 보고하도록 해야 한다(약물상호작용 참조).
- 6) 이 약으로 치료받은 환자에서 턱뼈괴사가 임상시험에서 흔하지 않게 관찰되었고, 시판 후 경험에서 보고되었다. 턱뼈괴사가 보고된 환자의 대부분이 수니티닙 복용 당시 또는 이전에, 턱뼈괴사의 위험요인으로 알려져 있는 의약품인 비스포스포네이트계열 약물을 정맥주사로 투여받았다. 따라서 수니티닙과 비스포스포네이트계열 약물 정맥 주사를 병용하거나 순차적으로 사용할 경우 주의가 필요하다. 침습적 치과 치료 또한 위험 요인이다. 수니티닙 치료 전에, 치과적 검사와 적절한 예방적 치료가 고려되어야 한다. 비스포스포네이트계열 약물의 정맥투여를 받았거나 받고 있는 환자는 가능한 침습적 치과치료를 피해야 한다.
- 7) 때때로 치명적인, 회음을 포함한 괴사 근막염의 사례가 드물게 보고되었다. 괴사 근막염이 발생한 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 하며, 적절한 치료를 즉시 시작해야 한다.
- 8) 단백뇨와 드물게 신증후군이 보고되었다. 기저치 요분석이 권장되며, 환자의 단백뇨 발생 또는 악화에 대해 주시하여야 한다. 중등증에서 중증의 단백뇨 환자에서 이 약의 지속적인 투여에 대한 안전성은 체계적으로 평가되지 않았다. 신증후군 환자는 이 약의 투여를 중단한다.
- 9) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행된 바 없다. 환자들은 이 약의 투여 중 어지러움을 경험할 수 있음을 알아야 한다.

5. 약물 상호작용

1) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

- (1) 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸을 병용투여했을 때, 건강한 지원자에 이 약을 단회 투여 후, 복합제 [수니티닙 + 주요 활성 대사체]의 Cmax 및 AUC0-∞는 각각 49%, 51% 증가하였다
- (2) 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제(케토코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신, 클래리트로마이신, 자몽주스, 아타자나비르, 인디나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신, 보리코나졸 등)의 병용투여는 수니티닙의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 따라서 저해제와의 병용 투여를 피하거나, 또는 CYP3A4 의 저해 가능성이 없거나 최소인 다른 병용 약물의 선택을 고려해야 한다. 이것이 가능하지 않은 경우, 수니티닙의 용량 감소가 필요할 수 있다.

2) 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물

- (1) 이 약과 CYP3A4 유도제인 리팜핀을 병용 투여했을 때, 건강한 지원자에 이 약을 단회 투여 후, 복합제 [수니티닙 + 주요 활성 대사체]의 Cmax 및 AUC0-∞는 각각 23% 및 46% 감소하였다.
- (2) 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제(덱사메타손, 페니토인, 카바마제핀, 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈, 세인트 존스워트로도 알려져 있는 *Hypericum perforatum* 등)의 병용투여는 수니티닙의 혈중농도를 예측 불가능한 범위로 감소시킬 수 있다. 따라서 유도제와의 병용 투여를 피하거나, 또는 CYP3A4 의 유도 가능성이 없거나 최소인 다른 병용 약물의 선택을 고려해야 한다. 이것이 가능하지 않은 경우, 수니티닙의 용량을 증량해야 할 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 사용하는 임부를 대상으로 한 충분하고 적절하게 평가된 임상시험은 이루어지지 않았다. 동물 시험에서는 태아 기형을 포함하는 생식 독성이 관찰되었다. 이 약은 임신기간 동안 또는 적절한 피임을 하고 있지 않은 가임 여성에게는 치료상의 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회한다고 판단되는 경우가 아니면 투여해서는 안 된다. 이 약을 임신 중 투여하거나, 이 약을 투여하는 동안 임신이 된 환자에는 태아에 대한 위험성을 알려야 한다. 가임 여성은 이 약 복용 중에는 임신을 피하도록 한다.

2) 수유부

수니티닙과 그 대사체는 랫트의 유즙으로 이행되었다. 수니티닙 15 mg/kg 을 수유랫트에 투여한 결과 수니티닙 및 그 대사체는 혈장보다 12 배까지 높은 농도로 광범위하게 유즙으로 분비되었다. 수니티닙과 활성대사체가 사람에서도 유즙으로 이행되는 여부는 알려지지 않았다. 이 약의 모유 이행 가능성과 수유아에 대한 중대한 이상반응 가능성으로 인해 이 약을 투여하는 동안에는 수유를 중단하여야 한다.

3) 수태능

비임상 결과에 근거할 때, 이 약의 투여 시 남성 및 여성의 수태능이 저하될 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

1) 이 약의 소아에 대한 안전성·유효성 시험은 이루어지지 않았다.

2) 원숭이에서 AUC 에 근거하여 사람의 1 일 권장용량의 약 0.4 배 이상에 해당하는 용량을 3 개월 이상 투여한 결과 성장판 형성장애가 관찰되었다(2, 6, 12 mg/kg/day 용량을 3 개월 투여, 0.3, 1.5, 6.0mg/kg/day 용량을 8 주 투여). 성장기 랫트에 1.5, 5.0, 15.0 mg/kg 용량을 3 개월 동안 매일

투여하거나, 0.3, 1.5, 6.0 mg/kg/day 용량을 5 주기 동안 투여한 결과, 5 mg/kg 이상 용량에서 대퇴골의 골단연골 비후와 경골의 골절 증가와 같은 골격이상이 나타났다(5 mg/kg AUC 에 근거하여 10 배에 해당하는 용량). 또한 치아우식증이 5 mg/kg 이상의 용량을 투여한 랫트에서 관찰되었다. 성장판 형성장애의 정도와 발현율은 용량에 비례하며 치료를 중단하면 가역적으로 돌아오지만 치아는 그렇지 않았다. 원숭이의 3 개월 시험에서 무해용량(no effect level)은 규명되지 않았으나, 8 주기 간헐적 투여시험에서의 무해용량은 1.5 mg/kg/day 이었다. 랫트에서 골에 대한 무해용량(NOEL)은 2 mg/kg/day 이하였다.

8. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 수니티닙을 투여받은 위장관 기저종양 및 전이성 신세포암 환자 825 명중 227 명(34%), 췌장내분비종양 환자 22 명(27%)이 65 세 이상이었다. 젊은이와 고령자간에 안전성이나 유효성의 차이는 없었다.

9. 실험실 이상검사

- 1) 임상 검사: 이 약을 투여 받는 환자에 대하여 매 투약 주기의 초기에 전혈구수검사(CBC)에 대한 평가가 이루어져야 한다.

10. 과량 투여

전임상시험에서 랫트에 500 mg/kg (3000 mg/m²)을 5 일 투여후 사망예가 보고되었다. 이 용량에서 나타나는 독성증상으로 근육협조능 손상, 머리 흔들림, 운동저하증, 안구 돌출, 입모, 위장관계 통증이 있다. 저용량을 장기간 투여시 사망과 독성증상이 나타났다. 과량 투여시 치료는 일반적인 지지요법으로 한다. 특정 해독제는 없으며 필요시 구토나 위세척을 통해 흡수되지 않은 약물을 제거한다. 몇 건의 과량투여 사례가 보고되었다; 이 사례들은 이미 알려져 있는 수니티닙의 안전성 프로파일과 일관되는 이상반응과 관련되거나, 이상반응과는 관련되지 않은 경우도 있었다.

11. 기타

전임상 안전성 자료

1) 랫트와 원숭이를 대상으로 한 최대 9 개월 기간의 반복 투여 독성 시험에서, 주요 표적 장기에 대한 영향은 위장관 (원숭이에서의 구토 및 설사), 부신 (랫트와 원숭이에서의 피질 울혈 및/또는 출혈로, 랫트에서는 피사 후 섬유증을 동반함), 혈액림프구 조혈계 (골수 세포저하성, 그리고 흉선, 비장, 림프절의 림프구 고갈), 외분비 췌장 (단세포 피사를 동반하는 세엽 세포 탈과립), 침샘 (세엽 비대), 골 관절 (성장판 비후), 자궁 (위축), 난소 (난포 발달 감소)에서 확인되었다. 모든 소견은 임상적으로 관련성 있는 수니티닙 혈장 노출 수준에서 발생했다. 다른 시험들에서 관찰된 추가적인 영향에는 QTc 간격 연장, LVEF 감소, 뇌하수체 비대 및 고환 세관 위축, 신장의 혈관사이 바탕질의 증가, 위장관 및 구강점막 출혈, 뇌하수체 전엽 세포의 비후가 있었다. 자궁 (자궁 내막 위축) 및 골 성장판 (성장판 비후 또는 연골 형성이상) 변화는 수니티닙의 약물학적 작용과 연관이 있는 것으로 사료된다. 대부분의 이러한 증상은 치료 중단 후 2-6 주 경과 시 가역적이었다.

2) 발암성

rasH2 형질전환 마우스에 약물을 매일 지속 경구투여한 1 개월 간의 용량 결정 실험 시 (0, 10, 25, 75, 200 mg/kg/day) 최고용량 (200 mg/kg/day)에서 십이지장 Brunner's gland 에서의 암종과 증식이 관찰되었다.

rasH2 형질전환 마우스에 6 개월 매일 경구투여 시의 발암성 (0, 8, 25, 75 [50 으로 감량] mg/kg/day)을 평가하였다. 위십이지장종양, 기저 혈관육종의 발생증가 및/또는 위점막 증식이 1 또는 6 개월의 투여기간 동안 ≥ 25 mg/kg/day 용량군에서 관찰되었다 (1 일 권장용량 투여 환자 AUC 의 ≥ 7.3 배). 2 년 간의 랫트 발암성 실험 (0, 0.33, 1, 3 mg/kg/day)에서, 수니티닙을 28 일간 투여하고, 이후 7 일간 쉬는 주기로 실험하였을 때, 3 mg/kg/day 를 1 년 초과해 투여받은 수컷 랫트의 부신수질에서 크롬친화성세포종과 과증식 발생이 증가하였다 (1 일 권장용량 투여 환자

AUC 의 ≥ 7.8 배). ≥ 1 mg/kg/day 투여 암컷과, 3 mg/kg/day 투여 수컷의 십이지장 Brunner's gland 에서의 암종이, 3 mg/kg/day 투여 수컷의 선위 (glandular stomach)에서의 점막세포 과증식이 관찰되었으며, 이는 1 일 권장용량 투여 환자 AUC 의 각각 ≥ 0.9 배, 7.8 배, 7.8 배에 해당하는 용량이다. 수니티닙 투여 시 rash2 형질전환 마우스 및 랫트에서 관찰된 발암성과 인체와의 관련성은 명확치 않다.

3) 유전독성

이 약은 in vitro 분석 (세균변이(AMES assay), 인간 림프구 염색체 이상)과 in vivo 랫트 골수 소핵시험에서 유전독성을 나타내지 않았다.

수니티닙의 잠재적 유전 독성은 in vitro 및 in vivo 에서 평가되었다. 수니티닙은 랫트의 간으로 주어진 대사 활성화를 이용한 세균시험에서 돌연변이성이 없었다. 수니티닙은 in vitro 사람 말초 혈액 림프구 세포에서 구조적 염색체 이상을 유도하지 않았다. In vitro 사람 말초 혈액 림프구에서 대사 활성화의 존재 및 부재 시 모두 다배수(수치적 염색체 이상)가 관찰되었다. 수니티닙은 in vivo 랫트의 골수에서 염색체이상(clastogenic)을 일으키지 않았다. 주요 활성 대사체에서 잠재적 유전 독성은 평가되지 않았다.

4) 생식 및 발생독성

암컷 생식기에 대한 영향이 원숭이에 대한 3 개월의 반복독성시험(2, 6, 12 mg/kg/day)에서 확인되었는데, 12 mg/kg/day 용량(AUC 에 근거하여 사람의 1 일 권장용량의 약 5.1 배에 해당하는 용량)에서 난소변화(여포 발달 감소)가 나타났다. 반면 자궁변화(자궁내막 위축)는 2 mg/kg/day (AUC 에 근거하여 사람의 1 일 권장용량의 약 0.4 배에 해당하는 용량) 이상의 용량에서 나타났다. 질위축과 함께 자궁 및 난소에 대한 영향이 6 mg/kg/day 용량으로 원숭이에 대한 9 개월의 시험에서 보고되었다(0.3, 1.5, 6 mg/kg/day 를 28 일간 매일 투여 후 14 일 동안 휴지기를 가짐; 6 mg/kg 은 AUC 에 근거하여 사람의 1 일 권장용량의 약 0.8 배에 해당하는 용량). 3 개월 시험에서 무해용량(NOEL)은 규명되지 않았으나, 원숭이에서 9 개월 시험에서 무해용량은 1.5 mg/kg/day 이었다.

비록 랫트의 수태능에 영향을 미치지 않았으나, 이 약은 인체에서 수정능력을 손상시킬 수 있다. 암컷 랫트에서 5.0 mg/kg/day 이하 용량에서 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다(0.5, 1.5, 5.0 mg/kg/day 을 수정 후 7 일까지 21 일간 투여, 5.0 mg/kg/day 는 AUC 에 근거하여 사람의 1 일 권장용량의 약 5 배에 해당하는 용량). 그러나 5.0 mg/kg 의 용량에서 유의한 태자치사가 관찰되었다. 약물 투여되지 않은 암컷 랫트와의 교미 전에 수컷 랫트에 58 일간 1, 3, 10 mg/kg/day 용량으로 이 약을 투여시 생식 능력에 아무런 영향을 주지 않았다. 약물을 투여받지 않은 수컷 랫트와의 교배 전 14 일 동안 환자에서의 전신 노출의 약 5 배에 해당하는 전신 노출을 나타내는 용량으로 이 약을 투여받은 암컷 랫트에서 생식에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 그러나 랫트와 원숭이에 대한 반복 투여 독성 시험들에서는 암컷 수태능에 미치는 영향이 임상적으로 관련성 있는 전신 노출 수준에서 난포 폐쇄, 황체 변성, 자궁 내막 변화, 자궁 및 난소 중량 감소의 형태로 관찰되었다. 또한 랫트를 이용한 반복 투여 독성 시험에서는 수컷의 수태능에 미치는 영향이 15 mg/kg/day 에서 고환 세관의 위축, 부고환의 정자 감소, 전립선 및 정낭의 콜로이드 고갈의 형태로 관찰되었다. 수컷 랫트에서 관찰된 모든 증상이 회복 기간(6 주) 종료 시점에 가역적이지는 않았다. 10 mg/kg/day 이하의 용량에서는 수태능, 교미, 수태지수와 정자평가(형태, 농도, 운동성) 모두에 영향을 미치지 않았다(10 mg/kg 은 AUC 에 근거하여 사람의 1 일 권장용량의 약 25.8 배에 해당하는 용량).

랫트에서 치료 관련 배태자 사망은 임상에서 관찰되는 것보다 5.5 배 더 높은 혈장 노출 수준에서 살아있는 태자 수의 유의한 감소, 흡수 수 증가(초기 및 전체) 및 이에 상응하는 착상 후 소실의 증가, 임신한 암컷 28 마리 중 8 마리에서 전체 한배 자손 소실로 입증되었다.

토끼에서의 임상에서 관찰되는 것보다 3 배 더 높은 혈장 노출 수준에서 임신 자궁 중량 및 살아있는 태자 수의 감소는 흡수 수 증가 (초기 및 전체), 착상 후 소실의 증가, 임신한 암컷 6 마리 중 4 마리에서 발생한 한배 자손의 전체 소실에서 기인되었다.

랫트에서 기관 발생기 동안 수니티닙을 투여한 결과, 5 mg/kg/day 이상의 용량에서 주로 흉추/요추골의 골화 지연을 주된 특징으로 하는 태자 골격 기형 발생률 증가 등 발달에 미치는 영향이 나타났다. 랫트에서 발달에 미치는 영향은 임상에서 관찰되는 것보다 6 배 더 높은 혈장 노출 수준에서 발생했다. 토끼에서 발달에 미치는 영향은 임상에서 관찰되는 것과 대략 동일한 혈장 노출 수준에서의 구순열 발생률 증가 및 임상에서 관찰되는 것보다 2.7 배 더 높은 혈장 노출 수준에서의 구순열 및 구개열로 나타났다.

배태자에 대한 영향은 랫트에서 명확히 입증되었고 토끼에서 수행된 예비 시험에서 보고되었기 때문에 토끼에서의 명확한 배태자 발달 독성 시험은 실시되지 않았다.

[포장단위]

12.5 mg: 28캡슐/병

25 mg: 28캡슐/병

50 mg: 28캡슐/병

[저장방법]

기밀용기, 실온(1 ~ 30°C)보관

[사용기한]

외부포장 참조

[제 조 자]

제조의뢰자: Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, 10017, USA

제조사: Pfizer Italia S.R.L., 63046 Marino del Tronto, Ascoli Piceno (AP), Italy

[수입판매자]

한국화이자제약

서울시 중구 퇴계로 110

설명서작성년월일: 2006.06.19

설명서개정년월일: 2014.02.12

가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.

※구입시 사용기간이 경과하였거나 변질 또는 오손된 제품은 약국, 병원, 의원, 도매상 개설자에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다.

전화번호 (대표) 02-317-2114

(수신자부담) 080-022-1400