설명서작성년월일: 2012.08.22
설명서개정년월일: 2025.12.17

**전문의약품**

# 인라이타®정 **1 mg, 5 mg** (엑시티닙)

# **Inlyta® Tablets 1 mg, 5 mg (axitinib)**

**[원료약품의 분량]**

**1 mg:**

1 정 (104.00 mg) 중,

유효성분: 엑시티닙 (별규) ..... 1 mg

**5 mg:**

1 정 (182.00 mg) 중,

유효성분: 엑시티닙 (별규) ..... 5 mg

첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이Ⅱ빨간색(32K15441), 유당일수화물, 크로스카르멜로오스나트륨

**[성상]**

1 mg: 빨간색 타원형 모양의 필름코팅정제

5 mg: 빨간색 삼각형 모양의 필름코팅정제

**[효능·효과]**

1.진행성 신세포암의 1차 요법

이 약은 펨브롤리주맙과 병용하여 진행성 신세포암의 1차 치료에 사용

2. 진행성 신세포암의 2차 요법

단독요법으로 이전의 한 가지 전신요법에 실패한 진행성 신세포암 치료에 사용

**[용법·용량]**

**1. 진행성 신세포암의 1차 요법:**

이 약의 권장용량은 음식물과 관계없이 5 mg 1일 2회(12시간 간격) 투여로, 매 3주마다 펨브롤리주맙 200 mg을 30분에 걸쳐 정맥점적으로 병용하며, 질환의 진행 또는 허용불가 독성이 발생하기 전까지 투여한다.

이 약과 펨브롤리주맙 병용시, 이 약의 개시용량 5 mg에서의 증량은 6주 이상의 간격으로 고려될 수 있다. 펨브롤리주맙의 권장용량은 펨브롤리주맙의 허가사항을 참고한다.

**2. 진행성 신세포암의 2차 요법:**

이 약을 단독요법으로 사용하는 경우, 권장 개시용량은 5 mg 1일 2회 경구 투여이다. 이 약은 음식과 관계없이, 약 12시간 간격으로 복용한다.

**3. 투여 시 주의사항:**

이 약은 물과 함께 통째로 삼켜야 한다. 환자가 이 약 복용 후 구토하였거나, 복용을 잊은 경우, 추가 용량을 복용해서는 안 된다. 다음 처방 용량은 기존 복용시간에 그대로 복용해야 한다.

**4. 용량 조절:**

환자 개개인에서의 안전성과 내약성에 근거하여 투여용량의 증량 또는 감량이 권장된다.

치료기간 동안, 적어도 연속 2주간 2등급을 초과하는 이상반응 (이상반응 표준 용어 기준 Common Toxicity Criteria for Adverse Events [CTCAE]에 따름)이 없고, 정상 혈압을 유지하고 있으며, 고혈압 치료제를 복용하지 않는 환자는 용량을 증량할 수 있다. 5 mg 1일 2회 투여에서 증량이 권장되면, 7 mg 1일 2회 투여로 증량 가능하며, 동일한 기준에 따라, 최대 10 mg 1일 2회 투여까지 추가 증량할 수 있다.

치료기간 동안 일부 이상반응의 조절을 위해 이 약 치료의 일시적 또는 영구 중단 및/또는 용량 감량이 필요할 수 있다. 일반적으로, CTCAE 3등급의 이상반응 발생 시,

이 약을 한 단계 낮은 용량으로 감량하며, 4등급 이상반응 발생 시는 이상반응이 2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 치료를 일시 중단한 후, 한 단계 낮은 용량에서 재시작한다. 만약 5 mg 1일 2회 투여에서 감량이 필요할 경우, 3 mg 1일 2회 투여로 감량이 권장된다. 만약 추가 감량이 필요할 경우, 2 mg 1일 2회 투여까지 감량할 수 있다.

**5. 강력한 CYP3A4/5 저해제와의 병용 투여**:

강력한 CYP3A4/5 저해제 (예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 아타자나비르, 인디나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신 및 보리코나졸)와의 병용투여는 피해야 한다. CYP3A4/5 억제 가능성이 없거나, 최소화된 대체 병용 약물의 선택이 권장된다. 강력한 CYP3A4/5 저해제를 투여받는 환자에서 이 약의 용량 조절이 연구된 바는 없으나, 만약 강력한 CYP3A4/5 저해제가 병용 투여 되어야만 하는 경우, 이 약의 용량을 약 절반까지 감량하는 것이 권장된다. 이 감량은 엑시티닙의 AUC (시간-혈장농도 곡선하면적)가 저해제를 병용하지 않았을 때의 범위로 조절될 것으로 예측되는 수준이다. 이후 용량은 환자 개개인의 안전성과 내약성에 근거해 증량하거나 감량할 수 있다. 강력한 CYP3A4/5 저해제의 병용투여가 중지되면, 이 약 투여 용량을 저해제 병용투여 이전으로 변경하여야 한다 (저해제 반감기의 3-5배 시간이 지난 이후). [사용상주의사항 중 ‘ 5. 상호작용’ 참조].

**6. 간장애:**

경증 간장애 (Child-Pugh class A) 환자에 대해 이 약의 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 약동학 자료에 따라, 베이스라인에서 중등도의 간장애 (Child-Pugh class B) 환자에게는, 이 약의 시작용량을 약 절반으로 감량할 것이 권장된다. 이후 용량은 환자 개개인의 안전성과 내약성에 근거해 증량하거나 감량할 수 있다. 이 약은 중증 간장애 (Child-Pugh class C) 환자에 대해 평가된 바 없다 [사용상주의사항 중 ‘4. 일반적 주의 11) 항’ 참조].

**7. 간독성:**

이 약과 펨브롤리주맙을 병용투여하는 환자에서,

• 총 빌리루빈의 정상상한치 2배이상 상승이 없으면서, ALT 또는 AST가 정상상한치의 3배이상에서 10배미만 상승이 있는 경우, 이러한 이상반응이 0 - 1등급으로 회복될 때까지 이 약과 펨브롤리주맙의 투여를 모두 보류한다. 코르티코스테로이드 요법을 고려한다. 회복 후에는 한 가지 약물의 재투여나, 두 가지 약물의 순차적 재투여를 고려한다. 이 약을 재투여하는 경우, 권장용량조절 지침에 따른 용량감소를 고려한다.

• ALT 또는 AST가 정상상한치의 10배이상이거나, 정상상한치의 3배초과이면서 동시에 총 빌리루빈이 정상상한치의 2배이상으로 상승하는 경우, 이 약과 펨브롤리주맙을 모두 영구중단하고, 코르티코스테로이드 요법을 고려한다.

펨브롤리주맙의 추가 용량조절은 펨브롤리주맙 허가사항을 참조한다.

**[사용상의 주의사항]**

**1. 경고**

1) 임신

이 약은 작용기전 상, 임부에 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다.

임부를 대상으로 엑시티닙을 적절하게 평가한 임상시험은 없다. 마우스 발생독성 실험에서, 엑시티닙은 임상 권장용량 투여시의 사람에서의 노출 수준보다 낮게 모체 동물에 노출되었을 때 최기형성, 배자독성, 태자독성이 나타났다.

가임기 여성은 엑시티닙 투여 중 임신을 피해야 한다. 임신 중에 이 약이 사용되었거나, 이 약을 투여하는 동안 환자가 임신하게 된 경우, 환자에게 태아에 잠재적인 위험이 있음을 알려야 한다.

암컷 마우스에게 교미 전 및 임신 첫 주 동안 엑시티닙을 1일 2회 경구투여했을 때 모든 용량 투여군에서 착상후 배자손실이 나타났다 (≥ 15 mg/kg/dose, 환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 10배). 배태자 발생독성 실험에서, 임신한 마우스에 기관형성기 동안 0.15, 0.5, 1.5 mg/kg/dose 용량을 1일 2회 투여했다. 1.5 mg/kg/dose (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 0.5배) 투여 시, 모체독성은 없는 상태에서 기형(구개열)을 포함한 배태자 독성이 관찰되었고, 0.5 mg/kg/dose (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약

0.15배) 이상 용량에서 골형성 변형이 나타났다.

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

## 3. 이상반응

1) 진행성 신세포암의 1차 요법

<이 약과 펨브롤리주맙의 병용요법>

이 약의 안전성은 진행성 신세포암환자의 1차요법 임상시험(KEYNOTE-426)에서 이 약과 펨브롤리주맙을 병용투여한 429명에 대하여 평가되었다. 전신 코르티코스테로이드 또는 기타 면역억제제가 필요하거나, 제1형 당뇨병, 백반증, 쇼그렌증후군, 호르몬대체요법에 안정한 갑상선기능저하증 이외의 중증자가면역질환의 병력이 있는 환자는 제외되었다. 환자들은 이 약 5 mg을 1일 2회 경구투여하고, 매 3주마다 펨브롤리주맙 200 mg을 정맥투여 하거나, 수니티닙 50 mg 1일 1회를 4주 동안 투여 후 2주 휴약하였다.

이 약과 펨브롤리주맙 병용요법 노출기간의 중앙값은 10.4개월(범위: 1일 - 21.2개월)이었다.

연구모집단의 특징은 다음과 같다: 연령 중앙값 만 62세(범위: 만30 - 89세), 만 65세 이상 40%, 남성 71%, 백인 80%, 90-100의 Karnofsky Performance Status (KPS) 80% 및 70-80의 KPS 20 %.

이 약과 펨브롤리주맙 병용투여 환자 중 3.3%에서 치명적인 이상반응이 발생했다. 여기에는 3건의 심정지, 2건의 폐색전증 및 심부전, 원인불명의 사망, 중증 근무력증, 심근염, 푸르니에괴사, 형질세포성골수종, 흉막삼출, 폐렴, 호흡부전 사례가 각각 1개씩 발생하였다.

이 약과 펨브롤리주맙 병용투여 환자 중 40%에서 중대한 이상반응이 발생했다. 이 약과 펨브롤리주맙 병용투여 환자 중 1% 이상에서 발생한 중대한 이상반응은 간독성(7%), 설사(4.2%), 급성 신손상(2.3%), 탈수(1%) 및 폐렴(1%)이었다.

이 약 또는 펨브롤리주맙의 이상반응으로 인한 영구 투여중단은 31%에서

발생하였다(펨브롤리주맙 단독투여 13%, 이 약 단독투여 13%, 이 약과 펨브롤리주맙 병용투여 8%). 이 약, 펨브롤리주맙 또는 두 약물의 병용투여로 인해 영구중단을 초래한 가장흔한 이상반응(>1%)은 간독성(13%), 설사/결장염(1.9%), 급성신손상(1.6%) 및 뇌혈관사고(1.2%)였다.

주입관련반응으로 인한 일시적인 펨브롤리주맙 투여중단을 제외하고, 이 약과 펨브롤리주맙을 병용투여한 환자 중 76%에서 이상반응으로 인한 투여중단 또는 용량감소가 발생했다. 여기에는 환자 중 50%에서의 펨브롤리주맙 투여중단이 포함된다. 환자 중 64%에서 이 약 투여중단이 있었고, 22%에서 이 약의 용량감소가 있었다. 이 약 투여중단 또는 용량감소를 초래한 가장 흔한 이상반응(> 10%)은 간독성(21%), 설사(19%), 고혈압(18%)이었다. 펨브롤리주맙 중단을 초래하는 가장 흔한 이상반응(> 10%)은 간독성(14 %)과 설사(11 %)였다.

이 약과 펨브롤리주맙 병용투여 환자 중 20% 이상에서 보고된 가장흔한 이상반응은 설사, 피로/무력증, 고혈압, 갑상선기능저하증, 식욕감소, 간독성, 손-발바닥 홍반 감각이상증, 오심, 구내염/점막염증, 발성장애, 발진, 기침, 변비였다.

이 약과 펨브롤리주맙의 병용투여 환자 중 27%는 면역매개 이상반응으로 인하여 매일 등가용량으로서 40mg 이상의 경구 프레드니손을 투여하였다.

표 1 및 2는 임상시험 KEYNOTE-426에서 이 약과 펨브롤리주맙 병용투여 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상반응 및 임상검사치 이상이다.

표 1: 이 약과 펨브롤리주맙 병용투여 환자 중 20% 이상에서 발생한 이상반응(임상시험 KEYNOTE-426)

| **이상반응** | **이 약 + 펨브롤리주맙 N=429** | | **수니티닙 N=425** | |
|---|---|---|---|---|
| | **모든 등급* %** | **3-4등급 %** | **모든 등급 %** | **3-4등급 %** |
| **위장관** | | | | |
| 설사† | 56 | 11 | 45 | 5 |
| 오심 | 28 | 0.9 | 32 | 0.9 |
| 변비 | 21 | 0 | 15 | 0.2 |
| **전신** | | | | |
| 피로/무력증 | 52 | 5 | 51 | 10 |
| **혈관** | | | | |

| 이상반응 | 이 약 + 펨브롤리주맙 N=429 | | 수니티닙 N=425 | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급* % | 3-4등급 % | 모든 등급 % | 3-4등급 % |
| 고혈압‡ | 48 | 24 | 48 | 20 |
| **간·담도** | | | | |
| 간독성§ | 39 | 20 | 25 | 4.9 |
| **내분비** | | | | |
| 갑상선기능저하증 | 35 | 0.2 | 32 | 0.2 |
| **대사 및 영양** | | | | |
| 식욕 감소 | 30 | 2.8 | 29 | 0.7 |
| **피부 및 피하조직** | | | | |
| 손바닥-발바닥 홍반 감각이상증 | 28 | 5 | 40 | 3.8 |
| 구내염/점막 염증 | 27 | 1.6 | 41 | 4 |
| 발진¶ | 25 | 1.4 | 21 | 0.7 |
| **호흡기, 흉부 및 종격** | | | | |
| 발성 장애 | 25 | 0.2 | 3.3 | 0 |
| 기침 | 21 | 0.2 | 14 | 0.5 |

* NCI CTCAE v4.03에 따라 등급을 매겼다.

† 설사, 결장염, 소장결장염, 위장염, 소장염, 출혈성 소장결장염을 포함한다.

‡ 고혈압, 혈압상승, 고혈압 위기, 불안정 고혈압을 포함한다.

§ ALT증가, AST 증가, 자가면역 간염, 혈액 빌리루빈 증가, 약물유발 간손상, 간효소 증가, 간기능 이상, 간염, 전격성 간염, 간세포 손상, 간독성, 고빌리루빈 혈증, 면역-매개 간염, 간기능검사치 증가, 간손상, 아미노전이효소 증가를 포함한다.

¶ 발진, 나비모양 발진, 피부염, 여드름피부염, 아토피피부염, 수포피부염, 접촉피부염, 박리성 발진, 생식기발진, 홍반발진, 전신발진, 황반발진, 반구진발진, 구진발진, 가려움발진, 지루성 피부염, 피부변색, 피부박리, 회음부 발진을 포함한다.

표 2: 이 약과 펨브롤리주맙 병용투여 환자 중 20% 이상에서 발생한 베이스라인에서

보다 악화된 임상검사치 이상 (임상시험 KEYNOTE-426)

| 임상검사* | 이 약 + 펨브롤리주맙 | | 수니티닙 | |
|---|---|---|---|---|
| | 모든 등급† % | 3-4 등급 % | 모든 등급 % | 3-4 등급 % |
| **화학적 검사** | | | | |
| 고혈당증 | 62 | 9 | 54 | 3.2 |
| ALT 증가 | 60 | 20 | 44 | 5 |
| AST 증가 | 57 | 13 | 56 | 5 |
| 크레아티닌 증가 | 43 | 4.3 | 40 | 2.4 |
| 저나트륨혈증 | 35 | 8 | 29 | 8 |
| 고칼륨혈증 | 34 | 6 | 22 | 1.7 |
| 저알부민혈증 | 32 | 0.5 | 34 | 1.7 |
| 고칼슘혈증 | 27 | 0.7 | 15 | 1.9 |
| 저인산혈증 | 26 | 6 | 49 | 17 |
| ALP 증가 | 26 | 1.7 | 30 | 2.7 |
| 저칼슘혈증‡ | 22 | 0.2 | 29 | 0.7 |
| 혈중 빌리루빈 증가 | 22 | 2.1 | 21 | 1.9 |
| 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 연장§ | 22 | 1.2 | 14 | 0 |
| **혈액학적 검사** | | | | |
| 림프구 감소증 | 33 | 11 | 46 | 8 |
| 빈혈 | 29 | 2.1 | 65 | 8 |
| 혈소판 감소증 | 27 | 1.4 | 78 | 14 |

* 각 검사 발생률은 베이스라인에서와 최소 1회 이상 임상검사치 측정치가 있었던 환자수에 기반하였다: 이 약+펨브롤리주맙(342-425명) 및 수니티닙(345-422명).

† NCI CTCAE v4.03에 따른 등급

‡ 알부민 보정

§ 3등급 상승된 활성화 부분트롬보플라스틴시간(aPTT) 연장이 있는 2명의 환자에서 간독성 이상반응이 같이 보고되었다.

2) 진행성 신세포암의 2차 요법

아래 기술된 자료 및 표3, 표4 내용은 소라페닙 대조 무작위배정 임상시험에 참여한 진행성 신세포암 환자 중 엑시티닙에 노출된 359 명의 자료를 반영한 것이다.

엑시티닙 투여군의 치료기간 중앙값은 6.4 개월 (0.03-22.0 개월)이었으며, 소라페닙 투여군은 5.0개월 (0.03-20.1 개월)이었다. 이상 반응으로 인한 용량 조절 또는 치료의 일시적 지연은 엑시티닙 투여군 199/359 명 (55%) 및 소라페닙 투여군

220/355 명 (62%)에서 나타났다. 이상 반응으로 인한 영구적인 치료 중단은 엑시티닙 투여군 34/359 명 (9%) 및 소라페닙 투여군 46/355 명 (13%)에서 나타났다.

엑시티닙 치료에서 관찰된 가장 흔한 (≥ 20%) 이상 반응은 설사, 고혈압, 피로, 식욕저하, 오심, 발성 장애, 손-발의 홍반성 감각이상 증후군 (수족증후군. palmar plantar erythrodysesthesia syndrome), 체중 감소, 구토, 무력증 및 변비였다.

표 3은 엑시티닙 또는 소라페닙을 투여받은 환자에서 보고된 이상반응을 나타냈다.

이상반응은 신체기관, 빈도 및 증상의 정도에 따라 분류하였다. 빈도는 매우 흔하게 (1/10 이상), 흔하게(1/100 이상에서 1/10 미만), 흔하지 않게(1/1,000 이상에서 1/100 미만), 드물게 (1/10,000 이상에서 1/1,000 미만), 매우 드물게(1/10,000 미만), 빈도불명(기존의 자료로 평가할 수 없음) 등으로 정의하였다.

**표 3. 엑시티닙 또는 소라페닙을 투여받은 신세포암 환자의 임상시험에서 보고된 이상반응**

| 기관 분류 | 빈도 | 이상 반응 [a] | 엑시티닙 (N= 359) | | 소라페닙 (N=355) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 모든 등급 [b] | 3 등급 이상 | 모든 등급 [b] | 3 등급 이상 |
| | | | % | % | % | % |
| 혈액 및 림프계 | 흔하게 | 빈혈 | 3.6 | 0.6 | 11.5 | 3.9 |
| | 흔하지 않게 | 적혈구 증가증 | 0.8 | 0.3 | 0 | 0 |
| 심장 | 흔하게 | 심부전 사건 [c] | 1.7 | 1.1 | 0.8 | 0.6 |
| 내분비계 | 매우 흔하게 | 갑상선 기능저하 | 19.2 | 0.3 | 8.2 | 0 |
| | 흔하게 | 갑상선 항진증 | 1.1 | 0 | 1.1 | 0.3 |
| 대사/영양 | 매우 흔하게 | 식욕저하 | 34.0 | 5.0 | 28.5 | 3.7 |
| | 흔하게 | 탈수 | 6.4 | 3.6 | 2.5 | 1.1 |
| | | 고칼륨혈증 | 3.1 | 1.4 | 2.3 | 0.8 |
| | | 고칼슘혈증 | 2.8 | 0.3 | 1.7 | 0.6 |
| 신경계 | 매우 흔하게 | 두통 | 13.6 | 0.6 | 11.3 | 0 |
| | | 미각이상 | 10.6 | 0 | 8.2 | 0 |
| | 흔하게 | 어지러움 | 9.2 | 0.6 | 4.2 | 0 |
| | 흔하지 않게 | 가역적 후두부 백질뇌병증 증후군(RPLS) | 0.3 | 0.3 | 0 | 0 |
| 귀 및 미로 | 흔하게 | 이명 | 3.1 | 0 | 0.8 | 0 |
| 혈관계 | 매우 흔하게 | 고혈압 | 40.4 | 15.6 | 29.0 | 11.0 |
| | | 출혈 [d] | 16.2 | 1.7 | 18.0 | 3.9 |
| | 흔하게 | 정맥 혈전색전 사건 [e] | 3.1 | 2.8 | 0.6 | 0.6 |

| 기관 분류 | 빈도 | 이상 반응 [a] | 엑시티닙 (N= 359) | | 소라페닙 (N=355) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 모든 등급 [b] | 3 등급 이상 | 모든 등급 [b] | 3 등급 이상 |
| | | | % | % | % | % |
| | | 동맥 혈전색전 사건 [f] | 1.4 | 1.4 | 1.1 | 1.1 |
| | 흔하지 않게 | 고혈압성 위기 | 0.6 | 0.6 | 0 | 0 |
| 호흡기계, 흉부 및 종격 | 매우 흔하게 | 호흡곤란 | 14.8 | 2.5 | 12.1 | 2.8 |
| | | 기침 | 15.3 | 0.8 | 16.6 | 0.6 |
| | | 발성 장애 | 30.9 | 0 | 13.5 | 0 |
| 위장관계 | 매우 흔하게 | 설사 | 54.9 | 10.6 | 53.2 | 7.3 |
| | | 구토 | 23.7 | 3.3 | 17.2 | 0.8 |
| | | 오심 | 32.3 | 2.5 | 21.7 | 1.1 |
| | | 복부 통증 | 14.2 | 2.2 | 10.7 | 0.8 |
| | | 구내염 | 15.0 | 1.4 | 12.4 | 0.3 |
| | | 변비 | 20.3 | 1.1 | 20.3 | 0.8 |
| | | 소화 불량 | 10.0 | 0 | 2.3 | 0 |
| | 흔하게 | 상복부 통증 | 8.1 | 0.8 | 3.9 | 0.3 |
| | | 치핵 | 4.2 | 0 | 1.4 | 0.3 |
| | | 혀통증 | 3.1 | 0 | 1.1 | 0 |
| | 흔하지 않게 | 위장관 천공 및 누공 [g] | 0.8 | 0 | 0.3 | 0 |
| 간 담도계 | 흔하지 않게 | 고빌리루빈혈증 | 0.8 | 0.3 | 0.8 | 0.6 |
| 피부 및 피하조직 | 매우 흔하게 | 손-발의 홍반성 감각이상 증후군(수족 증후군) | 27.3 | 5.0 | 51.0 | 16.1 |
| | | 발진 | 12.5 | 0.3 | 31.5 | 3.9 |
| | | 피부건조 | 10.0 | 0 | 10.7 | 0 |
| | 흔하게 | 홍반 | 2.2 | 0 | 10.1 | 0.3 |
| | | 소양감 | 6.7 | 0 | 12.4 | 0 |
| | | 탈모 | 3.9 | 0 | 32.4 | 0 |
| 근골격계 및 결합조직 | 매우 흔하게 | 관절통 | 15.0 | 1.9 | 11.0 | 1.4 |
| | | 사지통증 | 12.5 | 0.6 | 13.5 | 0.6 |
| | 흔하게 | 근육통 | 7.0 | 0.8 | 2.8 | 0 |
| 신장 및 비뇨기계 | 매우 흔하게 | 단백뇨 | 10.9 | 3.1 | 7.3 | 1.7 |
| 전신이상 및 투여부위 증상 | 매우 흔하게 | 피로 | 39.0 | 11.4 | 31.5 | 5.1 |
| | | 무력증 | 20.6 | 5.3 | 14.1 | 2.5 |
| | | 점막 염증 | 15.3 | 1.4 | 12.4 | 0.6 |
| 검사 | 매우 흔하게 | 체중감소 | 24.8 | 2.2 | 20.8 | 1.4 |

[a]. 치료 후 발생한 모든 원인에 의한 이상반응 (treatment-emergent, all-causality events)의 비율
[b]. 미국 국립 암연구소 이상반응 표준 용어 기준, v3.0
[c]. 심부전 사건에는 다음의 이상반응이 포함됨(괄호 안의 수치는 모든 등급의 발생 빈도를 나타냄): 심부전 (0.6%), 심폐부전 (0.6%), 좌심실 기능부전 (0.3%), 우심실 부전 (0.3%)

[d]. 출혈에는 다음의 이상반응이 포함됨(괄호 안의 수치는 모든 등급의 발생 빈도를 나타냄): 코피 (6.1%), 혈뇨 (3.3%), 객혈 (2.2%), 직장 출혈 (2.2%), 대뇌 출혈 (0.3%), 위 출혈 (0.3%), 하부 위장관 출혈 (0.3%)

[e]. 정맥 혈전색전 사건에는 다음의 이상반응이 포함됨(괄호 안의 수치는 모든 등급의 발생 빈도를 나타냄): 폐색전증 (1.9%), 망막-정맥 폐쇄/혈전증 (0.6%), 심부정맥 혈전증 (0.6%)

[f]. 동맥 혈전색전 사건에는 다음의 이상반응이 포함됨(괄호 안의 수치는 모든 등급의 발생 빈도를 나타냄): 일과성 허혈성 발작 (0.8%), 뇌혈관 사건 (0.3%). 엑시티닙에 대한 단일요법 연구에서는 심근경색 (0.1%)도 보고되었음.

[g]. 위장관 천공 및 누공에는 다음의 이상반응이 포함됨(괄호 안의 수치는 모든 등급의 발생 빈도를 나타냄): 누공 (0.3%), 치루 (0.3%), 위장관 천공 (0.3%).

표 4는 엑시티닙 또는 소라페닙을 투여받은 환자에서 10% 이상 보고된 가장 흔한 실험실 검사수치 이상을 나타냈다.

**표 4. 엑시티닙 또는 소라페닙 투여 환자에서 10% 이상 보고된 실험실 검사수치 이상**

| 실험실 검사수치 이상 | 명 | 엑시티닙 | | 명 | 소라페닙 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 모든 등급[a] | 3/4등급 | | 모든 등급[a] | 3/4등급 |
| | | % | % | | % | % |
| **혈액학적 검사** | | | | | | |
| 헤모글로빈 감소 | 320 | 35 | < 1 | 316 | 52 | 4 |
| (절대) 림프구 감소 | 317 | 33 | 3 | 309 | 36 | 4 |
| 혈소판 감소 | 312 | 15 | < 1 | 310 | 14 | 0 |
| 백혈구 감소 | 320 | 11 | 0 | 315 | 16 | < 1 |
| **일반화학 검사** | | | | | | |
| 크레아티닌 증가 | 336 | 55 | 0 | 318 | 41 | < 1 |
| 중탄산염 감소 | 314 | 44 | < 1 | 291 | 43 | 0 |
| 저칼슘혈증 | 336 | 39 | 1 | 319 | 59 | 2 |
| ALP 증가 | 336 | 30 | 1 | 319 | 34 | 1 |
| 고혈당증 | 336 | 28 | 2 | 319 | 23 | 2 |
| 리파제 증가 | 338 | 27 | 5 | 319 | 46 | 15 |
| 아밀라제 증가 | 338 | 25 | 2 | 319 | 33 | 2 |
| ALT 증가 | 331 | 22 | < 1 | 313 | 22 | 2 |
| AST 증가 | 331 | 20 | < 1 | 311 | 25 | 1 |
| 고나트륨혈증 | 338 | 17 | 1 | 319 | 13 | 1 |
| 저알부민혈증 | 337 | 15 | < 1 | 319 | 18 | 1 |
| 고칼륨혈증 | 333 | 15 | 3 | 314 | 10 | 3 |
| 저혈당증 | 336 | 11 | < 1 | 319 | 8 | < 1 |
| 저나트륨혈증 | 338 | 13 | 4 | 319 | 11 | 2 |
| 저인산혈증 | 336 | 13 | 2 | 318 | 49 | 16 |

[a]. 미국 국립 암연구소 이상반응 표준 용어 기준, v3.0

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase

엑시티닙 투여군의 10% 미만에서 보고된 일반화학검사 이상 (모든 등급)에는 헤모글로빈 증가 (정상 상한치 이상) (엑시티닙 투여군 9% 대비 소라페닙 투여군 1%) 및 고칼슘혈증 (엑시티닙 투여군 6% 대비 소라페닙 투여군 2%)가 포함된다.

신세포암을 포함한 고형암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독 투여 임상시험들 (환자 수 715명) 및 핵심 무작위배정 임상시험 또는 4개의 엑시티닙 단독투여 시험에 참여한 진행성 신세포암 환자 672명에서 이 약 단독요법의 안전성이 평가되었다.

다음의 위험과 적절한 조치사항에 대한 더 상세한 설명은 '일반적 주의' 항에 나열되어 있다: 심부전 사건, 고혈압, 동맥 혈전색전 사건, 정맥 혈전색전 사건, 헤모글로빈 또는 헤마토크릿 상승, 출혈, 위장관 천공 및 누공 생성, 갑상선 기능이상, 상처 회복, RPLS, 단백뇨 및 간 독성('4. 일반적 주의' 항 참조)

※ 시판 후 추가로 보고된 이상반응

· 혈관 장애: 빈도불명의 동맥류 및 동맥 박리

· 간담도 장애: 담낭염(흔하게)

· 위장관계: 빈도 불명의 췌장염
(췌장염에는 다음의 이상반응이 포함됨: 췌장염 및 급성 췌장염)

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 9년 동안 111명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 82.88%(92/111명, 총 338건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

| | | 중대한 약물이상반응 6.31%(7/111 명, 8 건) | 예상하지 못한 약물이상반응 14.41%(16/111 명, 23 건) |
|---|---|---|---|
| 흔하지 않게(≥0.1% to <1%) | 감염 및 기생충 감염 | | 비염, 치은염, 폐렴 |
| | 전신 장애 및 투여 부위 병태 | | 부종, 흉부 불편감, 흉통, 말초 부종 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | 피부 및 피하조직 장애 | | 여드름, 수포, 욕창 궤양, 손 피부염, 수족 각질 피부증, 손발바닥 농포증 |
| | 신장 및 요로 장애 | | 배뇨 곤란, 만성 신장병 |
| | 각종 위장관 장애 | | 연하 곤란, 직장 통증, 치통 |
| | 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | 폐동맥 혈전증 | |
| | 각종 신경계 장애 | 뇌경색 | 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증 |
| | 생식계 및 유방 장애 | | 회음 통증 |
| | 대사 및 영양 장애 | | 통풍 |
| | 혈액 및 림프계 장애 | 빈혈 | |
| 흔하게(≥1% to <10%) | 전신 장애 및 투여 부위 병태 | 무력증 | |
| | 각종 위장관 장애 | 설사 | |

## 4. 일반적 주의

1) 심부전 사건

(1) 신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서, 엑시티닙 투여군 6/359명(1.7%) 및 대조군인 소라페닙 투여군 3/355명(0.8%)에서 심부전 사건(심부전, 심폐부전, 좌심실 기능부전 및 우심실 부전 포함)이 보고되었다. 3/4등급 심부전 사건은 엑시티닙 투여군 2/359명(0.6%) 및 소라페닙 투여군 1/355명(0.3%)에서 관찰되었다. 치명적인 심부전은 엑시티닙 투여군 2/359명(0.6%) 및 소라페닙 투여군 1/355명(0.3%)에서 보고되었다.

(2) 신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 임상시험들에서, 엑시티닙 투여군 12/672명(1.8%)에서 심부전 사건(심부전, 울혈성 심부전, 심폐부전, 좌심실 기능부전, 심박출률 감소 및 우심실 부전 포함)이 보고되었다. 엑시티닙 투여군 7/672명 (1.0%)에서 3/4 등급의 심부전 사건이 보고되었으며, 치명적인 심부전은 엑시티닙 투여군 2/672명 (0.3%)에서 보고되었다.

(3) 엑시티닙을 투여하는 동안 심부전 징후 또는 증상에 대해 주기적으로 모니터링해야 한다. 심부전 사건에 대한 관리에 있어서 엑시티닙 투여의 일시적

중단 또는 영구적 중단 및/또는 용량 감소가 요구될 수 있다.

2) 고혈압 및 고혈압성 위기

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서, 고혈압이 엑시티닙 투여군 145/359 명 (40%) 및 대조군인 소라페닙 투여군 103/355 명 (29%)에서 보고되었다. 3/4등급 고혈압은 엑시티닙 투여군 56/359 명 (16%) 및 소라페닙 투여군 39/355 명 (11%)에서 관찰되었다. 고혈압성 위기 (hypertensive crisis) 는 엑시티닙 투여군 2/359 명 (< 1%)에서 보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다. 고혈압 (수축기 혈압 > 150 mmHg 또는 이완기 혈압 > 100 mmHg) 발현 시점 중앙값은 엑시티닙 치료 시작 후 첫 1개월 이내에 나타났고, 혈압상승은 엑시티닙 치료 시작 후 4일 정도로 조기에 나타났다. 고혈압은 표준 항고혈압 치료제로 조절되었다. 고혈압으로 인한 치료 중단은 엑시티닙 투여군 1/359명 (< 1%) 에서 보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다.

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 임상시험들에서, 고혈압이 엑시티닙 투여군 344/672 명(51%)에서 보고되었다. 3등급 고혈압이 엑시티닙 투여군 148/672 명(22%)에서 보고되었으며, 4등급 고혈압은 엑시티닙 투여군 7/672명 (1%)에서 보고되었다.

혈압은 엑시티닙 치료를 시작하기 전에 잘 조절되어야 한다. 고혈압을 모니터링해야 하며, 필요한 경우, 표준 항고혈압 치료제로 치료받아야 한다. 항고혈압 치료제 사용에도 불구하고 고혈압이 지속되는 경우, 엑시티닙 투여용량을 감량해야 한다. 항고혈압 치료제 사용 및 엑시티닙 용량 감량에도 불구하고 고혈압이 중증이거나 지속되면, 엑시티닙 치료를 중단해야 하며, 고혈압성 위기의 증거가 있는 경우 엑시티닙 치료 중단이 고려되어야 한다. 엑시티닙 투여가 중단되면, 항고혈압 치료제를 투여받는 환자들은 저혈압 발생 여부를 모니터링해야 한다.

3) 동맥 혈전색전 사건

임상시험에서 사망을 포함한 동맥 혈전사건이 보고되었다. 신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서, 3/4 등급의 동맥 혈전색전 사건이 엑시티닙 투여군 4/359 명 (1%) 및 소라페닙 투여군 4/355 명(1%)에서 보고되었다. 치명적인 뇌혈관 사건은 엑시티닙 투여군 1/359명 (< 1%)에서

보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다.

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 임상시험들에서, 동맥 혈전색전 사건이 엑시티닙 투여군 19/672 명(3%)에서 보고되었다. 3등급 동맥 혈전색전 사건이 8/672 명(1%)에서 보고되었고, 4등급 동맥 혈전색전 사건은 9/672 명(1%)에서 보고되었다. 치명적인 동맥 혈전색전 사건은 엑시티닙 투여군 2 명(<1%)에서 보고되었다.

신세포암을 포함한 고형암 환자에 대한 엑시티닙 임상시험들에서, 동맥 혈전색전 사건 (일과성 허혈 발작, 뇌혈관 사건, 심근 경색증 및 망막동맥 폐쇄 포함)은 17/715명 (2%)에서 보고되었고, 뇌혈관 사건으로 인한 이차적 사망 2건이 포함되었다.

이러한 사건 발생의 위험이나, 병력이 있는 환자에게 엑시티닙 투여 시에는 주의해야 한다. 엑시티닙은 최근 12개월 이내에 동맥 혈전색전 사건이 있었던 환자에 대해 평가된 바 없다.

4) 정맥 혈전색전 사건

임상시험에서, 사망을 포함한 정맥 혈전색전 사건이 보고되었다. 신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서, 정맥 혈전색전 사건이 엑시티닙 투여군 11/359 명 (3%) 및 소라페닙 투여군 2/355 명 (1%)에서 보고되었다. 3/4등급의 정맥 혈전색전 사건 (폐색전증, 심부 정맥 혈전증, 망막정맥 폐쇄 및 망막정맥 혈전증 포함)은 엑시티닙 투여군 9/359 명 (3%) 및 소라페닙 투여군 2/355 명 (1%)에서 보고되었다. 치명적인 폐색전증이 엑시티닙 투여군 1/359 명 (< 1%)에서 보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다. 신세포암을 포함한 고형암 환자에 대한 엑시티닙 임상시험들에서 정맥 혈전색전 사건은 22/715명 (3%)에서 보고되었고, 폐색전증으로 인한 이차적 사망 2건이 포함되었다.

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 임상시험들에서, 정맥 혈전색전 사건이 엑시티닙 투여군 19/672 명 (3%)에서 보고되었다. 3등급 정맥 혈전색전 사건은 6/672 명 (1%)에서 보고되었고, 4등급 정맥 혈전색전 사건은 8/672 명 (1%)에서 보고되었다. 치명적인 정맥 혈전색전 사건은 엑시티닙 투여군 1/672 명 (<1%)에서 보고되었다.

이러한 사건 발생의 위험이나, 병력이 있는 환자에게 엑시티닙 투여 시에는

주의해야 한다. 엑시티닙은 최근 6개월 이내에 정맥 혈전색전 사건이 있었던 환자에 대해 평가된 바 없다.

5) 헤모글로빈 또는 헤마토크릿 상승

엑시티닙 치료 중에 적혈구 세포 용적 증가를 의미하는 헤모글로빈 또는 헤마토크릿의 증가가 나타날 수 있다. 적혈구 용적의 증가는 혈전색전 사건의 위험을 증가시킬 수 있다.

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서 정상상한치(ULN)를 초과하는 헤모글로빈 상승은 엑시티닙 투여군 31/320명 (10%) 및 소라페닙 투여군 3/316명(1%)에서 관찰되었다.

엑시티닙 치료 시작 전, 그리고 치료기간 중 주기적으로 헤모글로빈이나 헤마토크릿을 모니터링해야 한다. 헤모글로빈이나 헤마토크릿이 정상치를 초과하게 되면, 이들 수치를 허용 가능한 수준으로 낮추는 표준 치료법이 적용되어야 한다.

6) 출혈

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서, 출혈 사건은 엑시티닙 투여군 58/359 명(16%) 및 소라페닙 투여군 64/355 명(18%)에서 보고되었다. 엑시티닙을 투여받은 환자에서 가장 흔한 출혈 사건은 코피(6%), 혈뇨(3%), 객혈 (2%), 직장출혈(2%)이었다. 3/4 등급의 출혈 사건은 엑시티닙 투여군 5/359 명(1%)(뇌출혈, 혈뇨, 객혈, 위장관 하부 출혈 및 혈변 포함) 및 소라페닙 투여군 11/355명(3%)에서 보고되었다. 치명적 출혈은 엑시티닙 투여군 1/359 명(< 1%) (위출혈) 및 소라페닙 투여군 3/355명(1%)에서 보고되었다.

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 임상시험들에서, 출혈 사건이 엑시티닙 투여군 173/672 명(26%)에서 보고되었다. 3등급 출혈 사건은 20/672 명(3%)에서 보고되었다. 4등급 출혈 사건은 7/672 명(1%)에서 보고되었으며, 치명적인 출혈 사건은 엑시티닙 투여군 3/672 명(<1%)에서 보고되었다.

엑시티닙은 치료되지 않은 뇌전이 또는 최근 활동성 위장관 출혈의 증거가 있는 환자에 대해서는 평가된 바 없으며, 이런 환자들에게 사용해서는 안 된다. 의학적 중재가 필요한 출혈이 있는 경우, 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 한다.

7) 동맥류 및 대동맥박리

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

8) 위장관 천공 및 누공 생성

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서, 위장관 천공이 엑시티닙 투여군 1/359 명 (<1%)에서 보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다. 위장관 천공 사례 외에도, 누공이 엑시티닙 투여군 2/359명 (1%) 및 소라페닙 투여군 1/355명(<1%)에서 보고되었다. 신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 임상시험들에서, 위장관 천공 및 누공은 엑시티닙 투여군 13/672 명 (2%)에서 보고되었다. 신세포암을 포함한 고형암 환자에 대한 엑시티닙 단독요법 임상시험들에서, 위장관 천공은 5/715 명 (1%)에서 보고되었고, 사망 1건이 포함되었다. 위장관 천공에 누공 발생이 추가된 경우가 4/715명 (1%)에서 관찰되었다. 엑시티닙 치료기간 동안 주기적으로 위장관 천공 또는 누공의 증상을 모니터링해야 한다.

9) 갑상선 기능이상

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서, 갑상선 기능 저하증이 엑시티닙 투여군 69/359 명 (19%) 및 소라페닙 투여군 29/355 명 (8%)에서 보고되었다. 갑상선 기능 항진증은 엑시티닙 투여군 4/359 명 (1%) 및 소라페닙 투여군 4/355 명 (1%)에서 보고되었다. 약물 치료 이전에 갑상선 자극 호르몬 (TSH)을 5 μU/mL 미만 용량으로 투여받은 환자로, TSH가 10 μU/mL이상으로 증가한 경우는 엑시티닙 투여군 79/245 명 (32%) 및 소라페닙 투여군 25/232명 (11%)에서 나타났다.

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 임상시험들에서, 갑상선 기능 저하증이 엑시티닙 투여군 165/672 명(25%)에서 보고되었고, 갑상선 기능 항진증은 엑시티닙 투여군 11/672 명(2%)에서 보고되었다.

엑시티닙 치료 시작 이전 및 치료기간 내내 주기적으로 갑상선 기능을 모니터링 해야 한다. 갑상선 기능 저하증 및 갑상선 기능 항진증은 갑상선 기능 정상상태를 유지할 수 있는 표준 치료법에 따라 치료되어야 한다.

10) 상처 회복

엑시티닙이 상처 회복에 미치는 영향은 정식으로 평가한 바 없다.

수술이 예정된 경우, 최소 2일 전부터 엑시티닙 치료를 중지해야 한다. 수술 후 엑시티닙의 치료 재개에 대한 결정은 적절한 상처회복에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다.

11) 가역적 후두부 백질뇌병증 증후군 (RPLS)

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서, 가역적 후두부 백질뇌병증 증후군 (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))이 엑시티닙 투여군 1/359 명 (<1%)에서 보고되었고, 소라페닙 투여군에서는 보고되지 않았다. 신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험들에서, RPLS가 엑시티닙 투여군 2/672 명(<1%)에서 보고되었다.

엑시티닙에 대한 다른 임상시험들에서 RPLS 2건이 더 보고되었다.

RPLS 는 두통, 발작, 기면, 혼돈, 시각상실과 기타 시각 및 신경 장애가 나타날 수 있는 신경 질환이다. 경증-중증 고혈압이 나타날 수도 있다. RPLS 확진을 위해서는 자기공명영상 (MRI) 검사가 필요하다. RPLS가 진행되는 환자는 엑시티닙 치료를 중단해야 한다. 이전 RPLS병력이 있는 환자에 대한 엑시티닙 치료 재개에 대한 안전성은 알려져 있지 않다.

12) 단백뇨

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서, 단백뇨는 엑시티닙 투여군 39/359 명 (11%) 및 소라페닙 투여군 26/355 명 (7%)에서 보고되었다. 3등급의 단백뇨는 엑시티닙 투여군 11/359 명 (3%) 및 소라페닙 투여군 6/355 명 (2%)에서 보고되었다.

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 임상시험들에서, 단백뇨는 엑시티닙 투여군 142/672 명(21%)에서 보고되었다. 3등급 단백뇨는 32/672 명(5%)에서 보고되었으며, 4등급 단백뇨는 엑시티닙 투여군 1/672 명(<1%)에서 보고되었다.

엑시티닙 치료 시작 이전 및 치료기간 내내, 주기적인 단백뇨 모니터링이 권장된다. 중등증–중증 단백뇨가 발생한 환자에서는 엑시티닙 용량을 감량하거나 투여를 일시적으로 중단해야 한다.

13) 간독성

(1) 이 약의 단독투여

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 대조 임상시험에서, 모든 등급의 ALT 증가는 두 군 모두 환자 22%에서 발생하였고, 3/4등급 사건은 이 약을 단독으로 사용한 엑시티닙 투여군 1% 미만에서 관찰되었다.

엑시티닙 치료 시작 이전 및 치료기간 내내, 주기적으로 ALT, AST 및 빌리루빈을 모니터링해야 한다.

(2) 펨브롤리주맙과의 병용

이 약과 펨브롤리주맙의 병용 시 예상보다 더 높은 빈도의 3등급 및 4등급 ALT 및 AST 상승과 같은 간독성이 발생할 수 있다. 단독요법으로 사용할 때 보다 간 효소를 더 자주 모니터링하는 것을 고려한다.

이 약과 펨브롤리주맙의 병용 시 3등급 및 4등급의 ALT 증가(20%) 및 AST 증가(13%)가 나타났다. ALT증가 발병시간의 중앙값은 2.3개월(범위: 7일 - 19.8개월)이었다. ALT가 증가한 환자들의 59%는 전신 코르티코스테로이드를 투여받았다. ALT가 정상상한치의 3배 이상인 환자들(2-4등급, n=116) 중 94%는 ALT가 0-1등급으로 회복되고(n=109), 이 중 펨브롤리주맙(3%) 또는 이 약(31%)의 단독요법, 또는 이 두 약물의 병용요법(50%)으로 재투여한 92명 중 55%는 정상상한치 3배초과의 ALT재발이 없었다.

간효소 상승시 이 약 및 펨브롤리주맙을 중단하고, 필요에 따라 코르티코스테로이드 투여를 고려한다(펨브롤리주맙 허가사항 참고).

14) 간장애 환자

이 약에 대한 간장애의 영향을 평가하기 위한 임상시험에서, 엑시티닙 단회 투여 후 전신 노출 정도는 간기능이 정상인 환자와 비교했을 때, 경증 간장애 (Child-Pugh class A) 환자에서는 유사했고, 중등증 간장애 (Child-Pugh class B) 환자에서는 더 높았다 (AUC 약 2배, Cmax 약1.3배).

경증 간장애 (Child-Pugh class A) 환자에게 투여 시 이 약의 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 중등증 간장애 (Child-Pugh class B) 환자에게는 이 약의 시작 용량 감량이 권장된다. 엑시티닙은 중증 간장애 (Child-Pugh class C) 환자에 대해 평가된 바 없다. (‘용법·용량’ 항 참조).

15) 신장애 환자

이 약에 대한 신장애의 영향을 평가하기 위한 임상시험은 수행되지 않았다. 집단 약동학 분석에서, 기저 신장애 정도가 경증~중증 신장애 (15 mL/min ≤ 크레아티닌 청소율 [CLcr] < 89 mL/min)였던 환자의 엑시티닙 청소율에는 유의적인 차이가 없었다.

경증~중증 신장애 환자에서 이 약의 시작 용량 조절은 필요하지 않다. 말기 신질환 (CLcr < 15 mL/min) 환자에게 사용 시에는 주의하여야 한다.

16) 운전 및 기계 사용능력에 미치는 영향

이 약이 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향에 대해 연구된 바가 없다.

이 약 투여시 어지러움 및/또는 피로와 같은 이상반응이 나타날 수 있다는 것을 환자에게 알려야 한다.

## 5. 상호작용

In vitro 실험 결과, 엑시티닙은 주로 CYP3A4/5에 의해 대사되며, 더 낮은 정도지만 CYP1A2, CYP2C19, UGT1A1(uridine diphosphate-glucuronosyltransferase)에 의해서도 대사된다.

1) CYP3A4/5저해제

건강한 피험자에게 이 약(5 mg 단회 경구투여)과 강력한 CYP3A4/5 저해제인 케토코나졸(1일 400 mg씩 7일간)을 병용투여 시, 엑시티닙의 혈장 노출이 증가되었다 (AUC 약 2배, $C_{max}$ 약 1.5배). 강력한 CYP3A4/5 저해제와 이 약의 병용투여는 피해야 한다. 자몽 또는 자몽주스도 엑시티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. CYP3A4/5 저해 가능성이 없거나, 최소화된 대체 병용 약물의 선택이 권장된다. 만약, 강력한 CYP3A4/5 저해제가 병용투여 되어야만 하는 경우, 이 약의 용량을 감량해야 한다 [‘용법용량 ‘항 참조].

2) CYP3A4/5유도제

건강한 피험자에게 이 약과 강력한 CYP3A4/5 유도제인 리팜핀을 병용투여 시, 엑시티닙의 혈장노출이 감소되었다 (AUC 약 0.2배, $C_{max}$ 약 0.3배). 강력한 CYP3A4/5 유도제 (예, 리팜핀, 덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈 및 세인트 존스워트)와 이 약의 병용투여는 피해야

한다. CYP3A4/5 유도 가능성이 없거나, 최소화된 대체 병용 약물의 선택이 권장된다. 중등도의 CYP3A5유도제 (예. 보센탄, 에파비렌즈, 이트라비린, 모다피닐 및 나프실린) 역시 엑시티닙의 혈장 노출을 감소시킬 수 있으므로, 가능하면 피해야 한다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 엑시티닙을 적절하게 평가한 임상시험은 없다. 이 약은 작용기전 상, 임부에 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다. 엑시티닙은 임상권장용량 투여시의 사람에서의 노출수준보다 낮게 마우스에 노출되었을 때 최기형성, 배자독성, 태자독성을 나타냈다. 만약 임신 중에 이 약물이 사용되었거나, 이 약을 투여하는 동안 환자가 임신하게 된 경우, 환자에게 태아에 잠재적인 위험이 있음을 알려야 한다 ('1. 경고' 항 참조). 가임여성 및 파트너가 가임여성인 남성에게 이 약 투여 중 그리고 마지막 투여 후 1주일까지 효과적인 피임법을 사용하도록 권고해야 한다. 이 약과 펨브롤리주맙을 병용투여 시, 임부관련 사항은 펨브롤리주맙 허가사항을 참조한다.

2) 수유부

엑시티닙이 모유로 분비되는지 여부는 알려지지 않았다. 많은 약물이 흔하게 모유로 분비되고, 모유를 수유받은 유아에서 이 약으로 인한 중대한 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 모체에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다. 이 약과 펨브롤리주맙을 병용투여 시, 수유부관련 사항은 펨브롤리주맙 허가사항을 참조한다.

## 7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성·유효성 시험은 이루어지지 않았다. 엑시티닙을 1개월 또는 그 이상 1일 2회 경구투여한 미성숙 마우스와 개에게서 뼈와 치아에 독성이 관찰되었다. 마우스 및 개에서 15 mg/kg/dose (각각 환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 6배 및 15배) 이상 투여 시 뼈에 대한 영향은 성장판 비후였다. 5

mg/kg/dose (사람의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 1.5배) 이상 투여한 마우스에서, 앞니 성장 이상 (치아우식증, 형성이상, 치아골절 및 손실)이 관찰되었다. 미성숙동물에서 소아 환자에 대해 잠재적으로 우려할만한 다른 독성은 평가되지 않았다.

## 8. 고령자에 대한 투여

신세포암 환자를 대상으로 한 엑시티닙 단독요법 임상시험에서, 엑시티닙 치료군 중 만 65세 이상 환자는 123/359 명 (34%)이었다. 비록, 일부 고령 환자에서 더 높은 민감도를 배제할 수 없으나, 만 65세 이상 고령 환자군과 젊은 환자군 간에 전반적인 안전성이나 유효성의 차이는 관찰되지 않았다.

이 약 5 mg 1일 2회와 펨브롤리주맙 200 mg을 병용투여한 KEYNOTE-426 임상시험에서, 무작위배정된 432명의 환자 중 40%가 만 65세 이상이었다. 고령자 및 젊은 환자간 안전성 및 유효성의 전반적인 차이는 보고되지 않았다.

고령 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

## 9. 과량투여

엑시티닙 과량 투여에 대한 특별한 치료법은 없다. 신세포암 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 1명의 환자가 의도하지 않게 20 mg 1일 2회 용량을 4일간 복용했고, 어지러움(1등급)을 경험했다. 엑시티닙의 용량 탐색 임상시험에서, 개시용량으로 10 mg 1일 2회 또는 20 mg 1일 2회를 투여받은 환자들은 고혈압, 고혈압과 관련된 발작 및 치명적 객혈 등을 포함한 이상 반응을 경험했다.

과량 복용이 의심되는 경우, 이 약 투여는 보류되어야 하며, 지지 요법 (supportive care)이 수행되어야 한다.

## 10. 기타

1) 엑시티닙의 발암성 실험은 수행되지 않았다.

2) *In vitro* 복귀 돌연변이 실험(Ames)에서 돌연변이를 유발하지 않았고, *in vitro* 사람 림프구 염색체이상 실험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다. *in vivo* 마우스

골수 소핵 실험에서는 유전독성을 나타냈다.

3) 엑시티닙은 사람에게서 생식기능 및 수정능력을 손상시킬 수 있다. 반복투여 독성 실험에서, 수컷 생식기관에서 고환/부고환의 이상 (장기 무게 감소, 위축 또는 퇴화, 생식세포 수 감소, 정자 수 감소 또는 정자 형태 이상, 정자밀도 및 수 감소)이 마우스 15 mg/kg/dose 이상 용량 1일 2회 투여 (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 7배) 및 개 1.5 mg/kg/dose 이상 용량 1일 2회 투여 (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 0.1배)에서 관찰되었다. 마우스 및 개의 암컷 생식기관에서 성적 성숙 지연, 황체 감소 또는 부재, 자궁 무게 감소 및 자궁 위축이 5 mg/kg/dose 이상 용량 (각각 환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 1.5배 및 0.3배)에서 발견되었다.

마우스 수태능 실험에서, 엑시티닙은 50 mg/kg/dose 용량까지 1일 2회 경구 투여했을 때, 최소 70일간 투여한 후에도 수컷 마우스의 교미나 수태능에 영향을 미치지 않았다 (환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 57배). 암컷 마우스에서 수태능 및 배자생존 감소가 모든 시험 용량 (15 mg/kg/dose 이상 1일 2회 경구투여)(환자의 권장 개시용량 투여 시 AUC의 약 10배)에서 엑시티닙을 최소 15일 투여한 후에 관찰되었다.

## 11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

**[포장단위]**

1 mg, 5mg: 28정, 56정/블리스터

**[저장방법]**

기밀용기, 실온(15~30℃)보관

**[사용기한]**

외부포장을 참조하십시오

**[교환]**

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

**[기타]**

1. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
2. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

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

* 제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

**[제조자]**

**제조자:**

**Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH**

Mooswaldallee 1 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

**수입자:**

**한국화이자제약**

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층