

설명서작성년월일: 2011.12.29

설명서개정년월일: 2024.09.26

전문의약품, 희귀의약품

젤코리®캡슐 200 mg, 250 mg (크리조티닙)

Xalkori® Capsules 200 mg, 250 mg (crizotinib)

[원료약품의 분량]

▪ 유효성분:

200 mg: 1 캡슐 (476.0 mg) 중,

크리조티닙 (별규) 200 mg

250 mg: 1 캡슐 (596.0 mg) 중,

크리조티닙 (별규) 250 mg

- 첨가제: 경질무수구산, 글리콜산전분나트륨, 무수인산수소칼슘, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 경질캡슐

[성상]

200 mg: 흰색 또는 연한 노란색의 분말이 든 상부분홍색, 하부흰색의 경질캡슐

250 mg: 흰색 또는 연한 노란색의 분말이 든 상하부 분홍색의 경질캡슐

[효능·효과]

1. 역형성 림프종 인산화효소 (ALK) 양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 치료
2. ROS1-양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암의 치료

[용법·용량]

1. ALK 검사

이 약을 투여하고자 하는 경우, 치료 시작 전에 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 이용하여 ALK 변이 상태를 평가해야 한다.

평가 시 위음성 또는 위양성 판정을 피하기 위해서는 활용되는 특정 기술에 대해 숙련도가 입증된 실험실에서 검사가 이루어져야 한다.

2. ROS1 검사

이 약을 ROS1-양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포 폐암 환자에게 투여시, ROS1-양성 진단검사는 식품의약품안전처에서 동 의약품의 사용에 적합하게 허가된 체외진단용 의료기기를 사용하여 평가한다.

3. 권장용량

이 약은 성인에게 250 mg 을 1 일 2 회 경구투여한다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있으며, 캡슐제를 그대로 삼켜 복용하여야 한다. 치료로 인한 임상적 이익이 지속되는 한 투여를 계속한다. 복용을 잊은 경우, 다음 복용까지 남은 시간이 6 시간 이상이면 환자가 기억한 즉시 복용해야 하며, 6 시간 미만이면 복용하지 않는다. 잊은 투여량을 보충하기 위해 2 회 용량을 한꺼번에 복용해서는 안된다. 이 약 1 회 용량 복용 후 토한 경우, 원래 정해진 복용 시간에 다음 1 회 용량을 복용한다.

중등도 간장애 환자[모든 AST 및 총빌리루빈이 정상상한치(ULN) 1.5 배 초과에서 3 배이하]에서 이 약의 권장용량은 200 mg 1 일 2 회 경구투여이다. 중증 간장애 환자[모든 AST 및 총빌리루빈이 ULN 3 배 초과]에서 이 약은 250 mg 을 1 일 1 회 경구투여한다.

4. 용량조절

투여용량 감소는 다음과 같다.

- 첫 번째 투여용량 감소: 200 mg 을 1 일 2 회 경구투여

설명서작성년월일: 2011.12.29

설명서개정년월일: 2024.09.26

- 두 번째 투여용량 감소: 250 mg 을 1 일 1 회 경구투여
- 250 mg 1 일 1 회 경구투여에도 내약성이 없는 경우, 영구 중단

이 약의 이상반응으로 인한 용량 조절은 아래 표 1, 표 2 와 같다.

[표1] 크리조티닙 용량 조절- 혈액학적 독성^a

CTCAE 기준 이상반응 등급 ^b	크리조티닙 투여 용량
3 등급	이상반응이 2 등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한 후, 이전과 동일한 용법으로 투여 재개
4 등급	이상반응이 2 등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한 후, 다음으로 낮은 용량으로 투여 재개

^a 림프구감소증 제외 (기회감염 등의 임상적 사건과 관련되지 않는 한)

^b 미국국립암연구소(NCI)의 이상반응 표준용어 기준(CTCAE) 버전 4.0에 따른 등급.

감별 백혈구 수를 포함한 전혈구수치를 매달 및 임상적으로 필요한 경우 모니터링 해야 하고, 만약 3 등급 또는 4 등급 이상이 관찰되거나, 발열 또는 감염이 발생하면 더 자주 검사해야 한다.

[표2] 크리조티닙 용량 조절- 비혈액학적 독성

CTCAE 기준 이상반응 등급 ^a	크리조티닙 투여 용량
3 또는 4 등급의 ALT 또는 AST 증가 - 1 등급 이하의 총 빌리루빈 증가를 동반한 경우	이상반응이 1 등급 이하 또는 베이스라인으로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한 후, 다음 낮은 용량으로 투여 재개 ^b
2, 3 또는 4 등급의 ALT 또는 AST 증가 - 2, 3 또는 4 등급의 총 빌리루빈 증가 (담즙정체 또는 용혈이 없는 경우)를 동반한 경우	투여를 영구 중단
모든 등급의 간질성 폐질환/간질성 폐렴 ^c	투여를 영구 중단
3 등급 QTc 연장	이상반응이 1 등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한 후, 다음 낮은 용량으로 투여 재개 ^b

4 등급 QTc 연장	투여를 영구 중단
서맥 ^d (증상성, 중증이며 의학적으로 유의할 수 있음, 의료적 중재 필요)	무증상성 서맥으로 회복되거나 심박수가 60 bpm 이상으로 회복될 때까지 투여를 일시 중단 혈압강하제 뿐만 아니라 서맥을 유발한다고 알려진 병용약물 투여 평가 서맥을 유발하는 병용약물이 식별되어 해당 병용약물 투여를 중단하거나 그 용량을 조절한 경우, 무증상성 서맥으로 회복되거나 심박수가 60 bpm 이상으로 회복되면 이전 투여용량으로 투여 재개 서맥을 유발하는 병용약물이 식별되지 않거나, 병용약물의 투여 중단 또는 용량 조절이 이루어 지지 않은 경우, 무증상성 서맥으로 회복되거나 심박수가 60 bpm 이상으로 회복되면 감소된 투여용량으로 투여 재개
서맥 ^{d, e} (생명을 위협하는, 응급 중재 필요)	서맥을 유발하는 병용약물이 식별되지 않으면 투여 영구 중단 서맥을 유발하는 병용약물이 식별되어 해당 병용약물 투여가 중단되거나 그 용량이 조절된 경우, 무증상 서맥으로 회복되거나 심박수가 60 bpm 이상으로 회복되면 자주 모니터링을 수행하면서 250 mg 을 1 일 1 회 투여하는 용법으로 투여 재개
4 등급 눈 장애 (시력 소실)	중증 시력소실의 경우, 이 약 투여를 중단할 것

a. 미국국립암연구소(NCI)의 이상반응 표준용어 기준(CTCAE) 버전 4.0에 따른 등급

b. 재발하는 경우, 이상반응이 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 일시 중단한 후, 250 mg 1일 1회
용법으로 투여 재개. 3 또는 4등급 이상반응이 다시 재발하는 경우 투여를 영구중단.

c. 비소세포폐암의 진행, 다른 폐질환, 감염 또는 방사선 영향 때문이 아닌 경우

d. 분당 심박수(bpm, beats per minute)가 60 미만

e. 재발 방지를 위하여 투여를 영구 중단

간 기능을 처음 2 달 동안은 2 주 마다 모니터링 해야 하며, 이후에는 매달 및
임상적으로 필요한 경우 모니터링해야 하고, 만약 2, 3 또는 4 등급 이상이 관찰되면
더 자주 검사해야 한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 간독성

약물로 인한 간독성으로써 사망을 동반한 사례가, 임상시험에서 크리조티닙을 투여한 1,719명의 환자 중 2명(0.1%)에서 발생하였다. 유의한 알칼린포스파타제 상승을 동반하지 않은 총 빌리루빈 증가 (정상상한치의 2배 이상)와 ALT 또는 AST 증가(정상상한치의 3배 이상)를 동시에 보인 경우가 이 약을 투여한 환자 중 10명(1% 미만)에서 관찰되었다. 정상상한치의 5배를 초과하는 ALT 또는 AST 증가는 각각 187명(11.2%)과 95명(5.7%)의 환자에서 나타났다.

트랜스아미나제 증가와 관련하여 17명(1%)의 환자에서 이 약의 영구적인 투여중단이 필요하였으나, 이는 표2에 명시된 용량 조절을 통해 일반적으로 관리될 수 있었다(용법·용량 참조).

트랜스아미나제 상승은 주로 이 약 치료를 시작한 지 2개월 이내에 발생하였다. ALT, AST 및 총 빌리루빈을 포함한 간기능을 처음 2달 동안은 2주마다 모니터링해야 하며, 이후에는 매달 및 임상적으로 필요한 경우 모니터링해야 하고, 2, 3 또는 4등급으로의 트랜스아미나제 증가가 관찰되면, 간 트랜스아미나제, 알칼린 포스파타제, 또는 총빌리루빈을 더 자주 검사해야 한다. 트랜스아미나제 증가가 나타난 환자는 '용법·용량' 항을 참조한다.

진료의는 환자에게 허약감, 피로, 식욕부진, 구역, 구토, 복통 (특히 우측 상부 사분역 (RUQ)의 상복부통증), 황달, 흑색뇨, 전신 가려움증, 출혈 체질 (특히 발열과 발진 동반) 등이 나타나는 경우 즉시 보고하도록 해야 한다.

2) 간질성 폐질환 (폐렴)

임상시험에서 이 약은 중증의 생명을 위협하거나 사망에 이르게 한 간질성 폐질환/폐렴과 연관되었다. 전체 임상시험 중(1,719명) 이 약 투여군 50명(2.9%)에서 등급에 상관없이 간질성 폐질환이 나타났고, 3 또는 4등급의 간질성 폐질환은 18명(1.0%), 사망에 이르게 한 간질성 폐질환은 8명(0.5%)에서 발생했다. 이 사례들은 일반적으로 치료를 시작한 지 3개월 이내에 발생하였다. 간질성 폐질환/폐렴을 의미하는 폐증상이 나타나는지

모니터링해야 한다. 간질성 폐질환/폐렴의 다른 잠재적인 원인들은 제외되어야 한다. 치료 관련 간질성 폐질환/폐렴으로 진단된 환자는 이 약 투여를 영구중단해야 한다 ('용법·용량' 및 '4. 이상반응' 항 참조).

3) 심장 전기생리학

ALK-양성 또는 ROS1-양성 비소세포폐암환자에서, 이 약 250 mg 을 1일 2회 투여받은 환자에 대해 이 약의 QT 간격 연장 가능성을 평가하였다. 단회투여 후 및 항정상태에서 세 차례의 연속 ECG가 수집되어, 이 약이 QT 간격에 미치는 영향이 평가되었다.

전체 임상시험에서 ECG의 자동기계판독 평가시 QTcF (Fridericia 방법으로 심박수에 대해 보정한 QT)는, 1,616명 중 34명(2.1%)의 환자에서 500 msec 이상, 1,582명 중 79명(5.0%)의 환자에서 베이스라인 대비 60 msec 이상 증가한 것으로 보고되었다.

이 약 250 mg을 1일 2회 투여받은 52명의 ALK-양성 비소세포폐암 환자를 대상으로, 맹검 수동 ECG측정을 사용한 ECG 하위시험이 수행되었다. 1주기 1일 및 2주기 1일 (한 주기: 21일)의 0 (투여 전)-8시간에서 ECG가 측정되었다. 집중경향분석 결과, 베이스라인 대비 QTcF 증가의 90% 신뢰구간의 상한값은 20 msec 미만이었다. 약동학/약력학 분석에서 크리조티닙 혈장농도와 QTc간의 관계가 제시되었다. 또한, 이 약의 혈장농도 증가와 관련하여 심박수의 감소가 나타났다.

4) QT 간격 연장

QTc 연장이 관찰되었으므로, 이 약은 선천성 QT연장증후군 환자에게는 투여를 피해야 한다. 율혈성 심부전, 서맥성 부정맥, 전해질 이상 환자 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용 중인 환자에게는 심전도 및 전해질에 대한 주기적인 모니터링을 고려해야 한다. 4등급 QTc 연장이 나타난 환자는 이 약 투여를 영구 중단해야 한다. 3등급 QTc 연장이 나타난 환자는 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한 후, 200 mg 1일 2회 용법으로 투여를 재개한다. 3등급 QTc 연장이 재발한 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한 후, 250 mg 1일 1회 용법으로 투여를 재개한다. 3등급 QTc 연장이 다시 재발하면 이 약 투여를 영구 중단한다.

(‘용법·용량’항 참조).

5) 심부전

심부전이 나타날 수 있으니 잘 관찰하고 체액저류 (폐부종, 흉막삼출, 심장막삼출 등), 급격한 체중 증가, 심부전 증상 (숨참, 호흡곤란, 부종 등)이 관찰되는 경우에는 휴약, 감량, 투여 중지와 같은 적절한 조치를 취해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 중증의 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 선천성 QT 연장증후군 환자, 율혈성 심부전, 서맥성 부정맥, 전해질 이상 환자 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용 중인 환자 (‘1. 경고’항 참조)

2) 간장애 환자

3) 중증 신장애 환자 (CLcr 30 mL/min 미만) 또는 말기 신질환 환자, 복막 투석 또는 혈액 투석이 요구되지 않는 중증 신장애 환자의 경우에는 이 약 용량을 조절해야 한다.

4) 서맥

임상시험에서 서맥이 보고되었는데 보통 증상이 없었다. 치료 개시 수주일 후까지 이 약이 맥박에 미치는 최대 영향이 나타나지 않을 수 있다. 증상성 서맥(실신, 어지러움, 저혈압) 위험이 증가되므로, 이 약을 다른 서맥 작용제 (예: 베타-차단제, 베라파밀과 딜티아젠프와 같은 비-디히드록시피리딘계 칼슘채널 차단제, 클로니딘, 디곡신)와 병용투여하는 것을 피해야 한다. 매달 맥박과 혈압을 모니터링하는 것이 권장된다. 무증상성 서맥의 경우에는 용량 변경이 요구되지 않는다. 증상성 서맥의 경우, 이 약의 투여를 중지하고 병용약물의 사용을 재평가해야 한다. 증상성 서맥이 발생한 환자의 관리는 ‘4. 이상반응’항을 참조한다.

4. 이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

아래 기술된 내용은 무작위배정 제3상 임상시험 (임상시험 1007 및 1014), 또는 단일군 임상시험(임상시험 1001 및 1005)에 참여한 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자 1,669명과 단일군 임상시험 1001에 참여한 ROS1-양성 진행성 비소세포폐암 환자 50명을 포함한 총 1,719명의 환자에서 수집된 이 약의 노출에 관한 데이터이다. 이들 환자는 1일 2회 250 mg의 개시 용량을 지속적으로 투여 받았다.

ALK-양성 또는 ROS1-양성 진행성 비소세포폐암 환자에서 발생한 가장 중대한 이상반응은 간독성, 간질성 폐질환/폐렴 및 QT 간격 연장이었다. ALK-양성 또는 ROS1-양성 비소세포폐암 환자에서 발생한 가장 흔한 이상반응($\geq 25\%$)은 시각장애, 구역, 설사, 구토, 부종, 변비, 트랜스아미나제 상승, 식욕감소, 피로, 어지러움 및 신경병증이었다.

(1) 이전에 치료를 받은 적이 없는 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 – 무작위 배정 제 3 상 임상시험 1014

표 3은 이전에 치료를 받은 적이 없는 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자 340명을 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 공개, 활성약 대조 임상시험에서 비롯되었다. 이 약 투여군 171명은 이 약 250 mg 1일 2회를 문서로 기록된 진행을 보이거나, 치료를 견디지 못하거나, 연구자가 더 이상 임상적 유의성이 없다고 판단할 때까지 경구투여하였다. 다른 화학요법 투여군 169명은 페메트렉시드 500 mg/m²과 시스플라틴 75 mg/m²을 병용하였거나(n=91), 카보플라틴의 AUC값이 5 또는 6 mg·min/mL 이 되도록 계산된 용량을 투여받았다(n=78). 화학요법은 용량 제한적 화학요법관련 독성이 없는 경우 정맥 내 주입으로 매 3주마다 최대 6 사이클 투여하였다. 6 사이클 투여 후, 환자들에서 추가의 항암 치료는 없었고, 문서로 기록된 진행을 보일 때까지 중앙평가를 계속하였다.

이 약 치료기간의 중앙값은 10.9개월 이었고, 화학요법 치료기간의 중앙값은 4.1개월 이었다. 화학요법을 받은 후 이 약을 투여받은 환자의 치료기간 중앙값은 5.2개월 이었다. 이 임상시험에 참여한 340명의 환자 연령의

중앙값은 53세였다; 16%의 환자는 65세 이상이었고, 전체의 62% 환자가 여성이었으며 46%는 아시아인이었다.

이 약을 투여한 환자중 58명(34%)의 환자에게서 중대한 이상 반응이 나타났다. 가장 빈번하게 나타난 중대한 이상 반응은 호흡곤란(4.1%)과 폐색전증(2.9%)이었다. 이 약을 투여한 환자 중 2.3%에게 사망에 이르게 한 패혈쇼크, 급성 호흡부전, 당뇨병케톤산증의 이상반응이 나타났다.

투여용량 감소와 연관된 이상반응은 이 약을 투여한 환자의 6.4%에서 나타났다. 투여용량 감소를 일으킨 가장 빈번한 이상반응은 구역(1.8%)과 트랜스아미나제 증가(1.8%)였다.

영구적 투여중단과 관련된 이상반응은 이 약을 투여한 환자의 8.2%에서 나타났다. 영구적 투여중단을 일으킨 가장 빈번한 이상반응은 트랜스아미나제 증가(1.2%), 간독성(1.2%) 그리고 간질성 폐질환(1.2%)이었다.

표 3,4는 이 약 투여 환자의 공통적 이상반응과 실험실 검사 이상을 요약하였다.

[표 3] 무작위배정 제3상 임상시험 1014에서 다른 화학요법보다 이 약을 투여 받은 환자에서 높은 발생률(모든 등급에서 5%이상 또는 3/4등급에서 2%이상)로 보고된 이상 반응

이상반응	이 약 (N=171)		화학요법 (N=169)	
	모든등급 (%)	3/4 등급 (%)	모든등급 (%)	3/4등급 (%)
심장 심전도 QT 연장 서맥 ^a	6 14	2 1	2 1	0 0
눈 시각장애 ^b	71	1	10	0
위장관계 구토 설사 변비 소화불량 삼킴곤란 복통 ^c 식도염 ^d	46 61 43 14 10 26 6	2 2 2 0 1 0 2	36 13 30 2 2 12 1	3 1 0 0 1 0 0
전신 및 투여부위 부종 ^e 발열	49 19	1 0	12 11	1 1
감염				

이상반응	이 약 (N=171)		화학요법 (N=169)	
	모든등급 (%)	3/4 등급 (%)	모든등급 (%)	3/4등급 (%)
상기도감염 ^f	32	0	12	1
검사				
체중증가	8	1	2	0
근골격계 및 결합조직				
팔다리 통증	16	0	7	0
근육 연축	8	0	2	1
신경계				
어지러움 ^g	18	0	10	1
미각이상	26	0	5	0
두통	22	1	15	0

관련 이상반응에 기여한 용어들은 다음 괄호안의 이상반응 사례들을 포함한다.

- a. 서맥(서맥, 동성 서맥)
- b. 시각 장애(복시, 눈부심, 광시증, 시력감소, 시야 흐림, 시력손상, 유리체내 부유물)
- c. 복통 (복부 불편감, 복통, 하부 복통, 상부 복통, 복부 압통)
- d. 식도염 (식도염, 식도 궤양)
- e. 부종(부종, 말초부종, 안면부종, 전신부종, 국소종창, 눈주위부종)
- f. 상기도 감염(코인두염, 인두염, 비염, 상기도 감염)
- g. 어지러움(균형이상, 어지러움, 체위성 어지러움, 실신직전상태)

이 약을 투여받은 환자 중 전체 발생률이 1-60%으로 나타난 추가 이상반응으로는 구역(56%), 식욕감소(30%), 피로(29%), 신경병증(21%, 보행장애, 감각저하, 근육 약화, 신경통, 말초신경병증, 감각이상, 말초감각신경병증, 다발신경병증, 감각장애 포함), 발진(11%), 신낭종(5%), 간질성 폐질환(1%; 간질성 폐질환, 폐렴 포함), 실신(1%), 혈중테스토스테론 감소(1%; 혈중 테스토스테론 감소, 생식샘저하증, 속발 생식샘저하증 포함)가 있다.

[표 4] 무작위배정 제3상 임상시험 1014에서 이 약을 투여 받은 환자에서 3/4등급에서 4%이상으로 보고된 치료 유발 실험실 검사 이상의 요약

실험실 검사 이상	이 약		화학요법	
	모든등급 (%)	3/4 등급 (%)	모든등급 (%)	3/4등급 (%)
혈액학적 검사				
호중구감소증	52	11	59	16
림프구감소증	48	7	53	13
화학적 검사				
ALT 상승	79	15	33	2
AST 상승	66	8	28	1
저인산혈증	32	10	21	6

(2) 이전에 치료를 받은 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 - 무작위배정 제 3 상
임상시험 1007

표5는 이전에 치료를 받은 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자 343명을 대상으로 한 무작위배정, 다기관, 공개, 활성약 대조 임상시험에서 비롯되었다. 이 약 투여군 172명은 이 약 250 mg 1일 2회를 문서로 기록된 진행을 보이거나, 치료를 견디지 못하거나, 연구자가 더 이상 임상적 유익성이 없다고 판단할 때까지 경구투여하였다. 다른 화학요법 투여군 171명은 페메트렉시드 500 mg/m² (n=99) 또는 도세탁셀 75 mg/m² (n=72)을 문서로 기록된 진행을 보이거나, 치료를 견디지 못하거나, 연구자가 더 이상 임상적 유익성이 없다고 판단할 때까지 매 3주마다 정맥 내 주입하였다. 화학요법 투여군에서 1차 치료 또는 유지요법으로 페메트렉시드를 투여하지 않은 환자는 페메트렉시드를 투여하였다.

이 약 치료기간의 중앙값은 7.1개월이었고, 화학요법 치료기간의 중앙값은 2.8개월이었다. 이 임상시험에 참여한 347명의 환자(343명이 적어도 한 용량을 투여받았다)의 연령 중앙값은 50세였다; 14%의 환자는 65세 이상이었고, 전체의 56% 환자가 여성이었으며 45%는 아시아인이었다.

중대한 이상반응이 이 약을 투여한 환자중 64명(37.2%), 화학요법 투여군 중 40명(23.4%)에게서 나타났다. 이 약을 투여한 환자에서 가장 빈번하게 나타난 중대한 이상 반응은 폐렴(4.1%), 폐색전증(3.5%), 호흡곤란(2.3%), 간질성 폐질환(2.9%)이었다. 이 약을 투여한 환자 중 9명(5%)에게 사망에 이르게 한 급성 호흡곤란증후군, 부정맥, 호흡곤란, 폐렴, 폐색전증, 간질성 폐질환, 호흡부전 및 패혈증의 이상반응이 나타났다.

투여용량 감소와 연관된 이상반응은 이 약을 투여한 환자의 16%에서 나타났다. 투여용량 감소를 일으킨 가장 빈번한 이상반응은 ALT 상승(7.6%) 이었고, 그 중 일부 환자는 AST 상승, QT 연장(2.9%), 호중구감소증(2.3%)을 동반하였다.

영구적 투여중단과 관련된 이상반응은 이 약을 투여한 환자의 15%에서 나타났다. 영구적 투여중단을 일으킨 가장 빈번한 이상반응은 간질성 폐질환(1.7%), ALT 및 AST 상승(1.2%), 호흡곤란(1.2%) 그리고 폐색전증(1.2%) 이었다.

표 5,6는 이 약 투여 환자의 공통적 이상반응와 실험실 검사 이상을 요약하였다.

[표 5] 무작위배정 제3상 임상시험 1007에서 다른 화학요법보다 이 약을 투여받은 환자에서 높은 발생률(모든 등급에서 5%이상 또는 3/4등급에서 2%이상)로 보고된 이상 반응

이상반응	이 약 (N=172)		화학요법 (N=171)	
	모든등급 (%)	3/4 등급 (%)	모든등급 (%)	3/4등급 (%)
신경계				
어지러움 ^a	22	1	8	0
미각이상	26	0	9	0
실신	3	3	0	0
눈				
시각장애 ^b	60	0	9	0
심장				
심전도 QT 연장	5	3	0	0
서맥 ^c	5	0	0	0
검사				
체중감소	10	1	4	0
위장관계				
구토	47	1	18	0
구역	55	1	37	1
설사	60	0	19	1
변비	42	2	23	0
소화불량	8	0	3	0
감염				
상기도감염 ^d	26	0	13	1
호흡기계, 흉부 및 종격				
폐색전증 ^e	6	5	2	2
전신 및 투여부위				
부종 ^f	31	0	16	0

관련 이상반응에 기여한 용어들은 다음 괄호안의 이상반응 사례들을 포함한다.

- a. 어지러움(균형이상, 어지러움, 체위성 어지러움)
- b. 시각 장애(복시, 눈부심, 광시증, 시력감소, 시야 흐림, 시력손상, 유리체내 부유물)
- c. 서맥(서맥, 동성 서맥)
- d. 상기도 감염(후두염, 코인두염, 인두염, 비염, 상기도 감염)
- e. 폐색전증(폐동맥 혈전증, 폐색전증)
- f. 부종(안면부종, 전신부종, 국소종창, 국소부종, 부종, 말초부종, 눈주위부종)

이 약을 투여받은 환자 중 전체 발생률이 1-30%으로 나타난 추가 이상반응으로는 식욕감소(27%), 피로(27%), 신경병증(19%; 이상감각, 보행장애, 감각저하, 근육 약화, 신경통, 말초신경병증, 감각이상, 말초감각신경병증, 다발신경병증, 피부 작열감 포함), 발진(9%), 간질성 폐질환(4%; 급성 호흡곤란 증후군, 간질성 폐질환, 폐렴 포함), 신낭종(4%), 식도염(2%; 식도염, 식도 궤양 포함), 간부전(1%), 혈중테스토스테론 감소(1%;

혈중 테스토스테론 감소, 생식샘저하증, 속발 생식샘저하증 포함)가 있다.

[표 6] 무작위배정 제3상 임상시험 1007에서 이 약 또는 다른 화학요법을 투여 받은 환자에서 3/4등급에서 4%이상으로 보고된 치료 유발 실험실 검사 이상의 요약

실험실 검사 이상	이 약		화학요법	
	모든등급 (%)	3/4 등급 (%)	모든등급 (%)	3/4등급 (%)
혈액학적 검사				
호중구감소증	49	12	28	12
림프구감소증	51	9	60	25
화학적 검사				
ALT 상승	76	17	38	4
AST 상승	61	9	33	0
저칼륨혈증	18	4	10	1
저인산혈증	28	5	25	6

(3) ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자를 대상으로 한 단일군 임상시험

임상시험 1005의 안전성 분석군에는 이약을 투여 받은 1,063명의 환자가 포함되었다. 치료기간 중앙값은 45주였다. 임상시험 1005에서 이 약과의 인과관계와 상관없이 투여중단과 연관된 이상반응은 476명(45%), 투여용량 감소와 연관된 이상반응은 192명(18%)에서 각각 발생하였다. 이 시험에서, 이 약과의 인과관계와 상관없이, 영구적인 투여 중단과 연관된 이상반응은 202명(19%)의 환자에서 발생하였다. 가장 흔한 이상반응 ($\geq 25\%$)에는 시각장애, 구역, 구토, 설사, 부종, 변비 트랜스아미나제 증가, 식욕감소, 피로 및 신경병증이 포함되었다. 임상시험 1005에서 가장 흔한 3등급 또는 4등급의 이상반응($\geq 3\%$)은 호중구감소증, 트랜스아미나제 상승, 피로 및 백혈구 감소증이었다.

임상시험 1001의 안전성 분석군에는 이 약을 투여 받은 154명의 환자가 포함되었다. 치료기간 중앙값은 57주였다. 임상시험 1001에서 이 약과의 인과관계와 상관없이 투여 중단과 연관된 이상반응은 73명(47%), 투여용량 감소와 연관된 이상반응은 18명(12%)에서 발생하였다. 임상시험 1001에서 이 약과의 인과관계와 상관없이, 영구적인 투여 중단과 연관된 이상반응은 24명(16%)의 환자에서 발생하였다. 임상시험 1001에서 보고된 가장 흔한 이상반응($\geq 25\%$)은 무작위배정 제3상 임상시험 1007과 단일군 임상시험 1005에서 보고된 이상반응과 일치하였으며, 시각장애, 구역, 설사, 부종, 구토, 변비, 어지러움, 피로, 신경병증, 식욕감소 및 발진이 포함되었다.

임상시험 1001에서 가장 흔한 3등급 또는 4등급의 이상반응($\geq 3\%$)은 트랜스아미나제 증가, 호중구감소증, 실신, 구역, 구토, 부종, 피로 및 신경병증이었다.

(4) ROS1-양성 진행성 비소세포폐암 - 임상시험 1001

ROS1-양성 진행성 비소세포폐암 환자 50명을 대상으로 한 임상시험 1001의 안전성 정보는 대체로 ALK-양성 진행성 비소세포폐암(1,669명) 환자의 안전성 정보와 일치하였다. 임상시험 1001에 참여한 환자의 92%에서 시각장애가 발생하였으며, 이 중 90%는 1등급, 2%는 2등급이었다. 이 약 치료기간의 중앙값은 34.4개월이었다.

2) 일부 이상반응에 대한 추가 기술

<시각 영향>

가장 흔하게 시력 손상, 광시증, 시야 흐림 및 유리체내 부유물로 나타나는 시각장애가 1,719명의 환자 중 1,084명(63.1%)에서 발생했다. 이들 환자 중 대다수는(95%) 1등급 시각 이상반응을 나타냈다. 3등급 이상반응을 나타낸 환자는 13명 (0.8%) 이었으며, 4등급 시각 장애를 나타낸 환자는 4명 (0.2%) 이었다.

환자가 광시증을 경험하거나, 유리체내 부유물이 새로 발생 또는 증가하는 경우, 특히 안과적 평가가 고려되어야 한다. 중증 또는 심해진 유리체내 부유물 및/또는 광시증은 망막 원공 또는 망막박리 지연의 징후일 수 있다. 시각 장애가 나타난 환자는 운전이나 기계조작 시 주의해야 한다. ('5. 일반적 주의' 항 참조)

시각장애와 관련하여 7명(0.4%)이 일시적으로 약물투여를 중단했고, 2명(0.1%)이 용량을 감량하였다. 이 약을 투여받은 환자 중에서 시각장애와 관련하여 영구적으로 투여 중단한 사례는 없었다.

시각 징후 평가 문답(Visual Symptom Assessment Questionnaire; VSAQ-ALK)에 근거하여, 임상시험 1007 및 1014에서, 이 약 투여군에서 화학요법군에 비해 시각 장애의 높은 발현율이 보고되었다. 시각장애의 발현은 일반적으로 약물투여의 첫 주동안 발생하였다. 임상시험 1007 및 1014 의 이 약 투여군 다수 (>50%)가 시각장애를 보고하였으며, VSAQ-ALK 문답에서 관찰된 바로, 매주 4일 - 7일의 빈도로 발생하였고, 최대 1분까지 지속되었으며, 경증이거나

일상생활에 영향이 없었다(최고 10점 중 0에서 3점).

<위장관계 영향>

이 약과의 인과관계와 상관없이 가장 흔하게 발생한 위장관계 이상반응은 구역(57%), 설사(54%), 구토(51%) 및 변비(43%)였다. 대부분의 사례에서 중증도는 경증에서 중등도였다. 구역과 구토에 대한 발현까지의 시간 중앙값은 3일이었으며, 치료 3주 후 그 빈도는 감소하였다. 보조요법에는 항구토제 사용이 포함되어야 한다. 임상시험에서 가장 흔하게 사용된 항구토제는 온단세트론과 프로클로페라진이었다. 설사와 변비에 대한 발현까지의 시간 중앙값은 각각 13일과 17일이었다. 설사와 변비에 대한 보조요법으로 각각 표준 지사제 또는 완하제의 사용을 포함해야 한다.

<신경계 영향>

가장 흔하게 감각기관에 나타나는 신경병증이 1,719 명의 환자 중 435명(25%)에서 발생했다. 그 중 대다수는(95%) 중증도가 1등급 또는 2등급이었다. 어지러움과 미각이상도 매우 흔하게 보고되었으나, 주로 1등급이었다.

<서맥>

이 약을 투여받는 환자에서 증상성 서맥이 나타날 수 있다. 전체 임상시험에서, 서맥은 이 약을 투여받은 1,719명의 환자 중 219명(12.7%)에서 발생했다. 3등급의 실신이 이 약 투여군의 2.4%, 화학요법군의 0.6%에서 발생하였다.

대부분의 사례에서 중증도는 경증이었다. 259명(16%)의 환자가 50회 미만의 맥박수를 나타냈다. 서맥과 관련된 병용약물의 사용은 신중하게 평가되어야 한다. 증상성 서맥이 발생한 환자는 '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항에서 권장된 대로 관리되어야 한다.

<신낭종>

1,719명중 52명(3%)의 환자가 신낭종을 경험하였다. 일부 환자에서 신장 이외의 장기에서 국소 낭종 침습이 관찰되었지만, 임상적으로 유의한 비정상적인 뇨검사 결과나 신장애에 대한 보고는 없었다. 신낭종이 발생한 환자에 대해서는 영상검사와 뇨검사를 통한 주기적인 모니터링이 고려되어야 한다.

<실험실 검사 이상>

혈액학적 실험실 검사 이상

ALK-양성 또는 ROS1-양성 진행성 비소세포폐암 환자에 대한 이 약의 임상시험에서, 백혈구와 호중구가 3등급 또는 4등급으로 감소하는 경우가 각각 64명(4%) 및 226명(13%)에서 관찰되었다. 임상적으로 필요한 경우, 감별 백혈구수를 포함한 전혈구수 검사가 수행되어야 하고 3등급 또는 4등급의 비정상치가 확인되거나 발열 또는 감염이 발생하는 경우에는 더 자주 반복 검사를 수행해야 한다. 혈액학적 실험실 검사 이상이 나타난 환자의 경우, '용량 조절' 항을 참조한다.

실험실 간 검사 이상

ALK-양성 또는 ROS1-양성 진행성 비소세포폐암 환자에 대한 이 약의 임상시험에서, ALT, AST 및 알칼린포스파타제가 3등급 또는 4등급으로 증가하는 경우가 각각 187명(11%), 95명(6%), 및 33명(2%)에서 관찰되었다. 간독성이 나타나는지 환자를 모니터링해야 하고 '경고' 항에 권장된 대로 관리해야 한다 ('1. 경고' 항 참조).

실험실 신장 검사 이상

ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자에 대한 이 약의 임상시험에서, 추정사구체여과율(eGFR)은 치료 2주차에 베이스라인 중앙값 96.42 mL/min/1.73m²(1,681명)에서 중앙값 80.23mL/min/1.73m²(1,499명)로 감소하였다. 중앙값 eGFR은 12주에서 104주 까지는 임상적으로 연관된 변화가 없었으며, 이 약의 마지막 투여일로부터 4주 후에 83.02mL/min/1.73m²으로 약간 상승하였다. 전체적으로 eGFR <90mL/min/1.73m²의 감소는 76%의 환자에서, eGFR <60mL/min/1.73m²의 감소는 38%의 환자에서, eGFR <30mL/min/1.73m²의 감소는 3.6%의 환자에서 관찰되었다.

3) 국내 자발적 이상사례 보고

국내 자발적 이상사례 보고자료(1989-2014년)를 분석한 결과, 이상사례가 보고된 다른 의약품에서 발생한 이상사례에 비해 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례는 다음과 같이 나타났다. 다만, 이로서 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

□□소화기계: 위식도역류

4) 국외 시판 후 사용 경험

이 약의 시판 후 사용 중 다음의 추가 이상반응이 확인되었다. 이 반응은 불특정 크기의 모집단에서 자발적으로 보고되었으므로, 신뢰성 있는 빈도추정 또는 약물노출과의 인과관계 확립이 어렵다.

□□임상검사: 혈액 크레아틴 인산 활성효소 증가

5. 일반적 주의

1) ALK 및 ROS1 검사

이 약은 ALK-양성 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 및 ROS1-양성 진행성 비소세포폐암 환자에서만 치료이익을 보였으므로, 이 약 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 ALK-양성 또는 ROS1-양성 비소세포폐암의 진단이 필요하다.

ALK-양성 또는 ROS1-양성 비소세포폐암의 평가는 이러한 기술의 사용이 능숙한 실험실에서 수행되어야 한다.

임상시험에서는 ALK-양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 주로 Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit를 이용하였다.

Ventana ALK(D5F3) CDx assay kit(면역조직화학검사)는 임상시험에서 얻은 환자 시료를 이용하여 Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit와의 동등성을 입증하였다.

임상시험에서는 ROS1-양성 비소세포폐암을 진단하기 위해, 주로 Break-Apart ROS1 FISH assay(임상시험 1001)와 Amoy Dx ROS1 fusion gene detection kit(임상시험 OO12-01)를 이용하였다.

2) 시각 영향

모든 임상시험에서 4등급의 시력소실의 시력장애는 0.2%(4/1,719)에서 발생하였다. 시력소실의 잠재적 원인으로 시각신경위축, 시신경장애가 보고되었다.

중증 시력소실(한 쪽 또는 양쪽 눈의 최대교정시력이 20/200 미만)이 발병한 환자에서, 이 약의 투여는 중단되어야 한다. ('용법·용량' 참조)

중증의 시력소실의 발병에 대하여, 최대교정시력, 망막 촬영, 시야, 안구광학단층촬영(OCT) 및 그 외 적절한 평가로 구성된 안과적 평가가 수행되어야 한다. 중증 시력소실 환자에서, 이 약 투여 재개의 위험성을 특정하기 위한 정보는 충분하지 않다. 이 약의 투여 재개 결정은 환자에 대한 잠재적 유익성을 고려해야만 한다.

시각장애가 지속되거나 악화되는 경우 안과적 평가가 권장된다.

환자에게 빛의 섬광(flashes)이 인지됨, 시야 흐려짐, 빛에 과민해짐, 부유물(floaters)이 보이는 등의 시각 변화가 이상반응으로 흔하게 발생할 수 있음을 알려야한다. 이 사건들은 약물 투여 시작 첫 2주 이내에 가장 흔하게 나타났다. 환자는 섬광이나 부유물이 보이는 경우 진료의에게 알리도록 해야한다. (‘4. 이상반응’ 항 참조)

3) 복합성 신낭종

1,719명의 환자 중 52명(3%)이 신낭종을 경험하였다. 이 약으로 치료받은 환자들에서 발생한 신낭종의 대다수는 복합성이었다. 이 신낭종은 주로 이 약 치료를 시작한 이후 2-8개월 이내에 보고되었다. 종양 재평가 시 및 옆구리 통증이 나타나는 경우에 신낭종에 대한 방사선 촬영 모니터링 (예. CT, MRI 등)을 수행해야한다. 신낭종으로 진단된 환자는 신기능 검사와 영상검사를 사용한 모니터링을 고려해야한다.

4) 간장애 환자

이 약은 주로 간에서 대사된다. 간장애 환자에게 이 약을 투여하는 경우 주의해야한다.

간장애가 이 약의 약동학 및 안전성에 미치는 영향을 평가하기 위해 다양한 간기능을 가진(NCI 분류에 따름) 진행성 암 환자를 대상으로 이 약을 다회투여한 임상시험이 수행되었다.

경증 간장애 환자($AST > ULN$ 이고 총빌리루빈 $\leq ULN$ 이거나, 모든 AST 와 총빌리루빈이 ULN 초과에서 ULN 의 1.5배 이하)에서 이 약 250 mg 1일 2회 투여 시 이 약의 전신노출은 동일 용량을 투여한 정상 간기능 환자와 유사하였으므로, 이 약의 시작용량 조절은 권장되지 않는다.

중등도 간장애 환자(모든 AST 와 총빌리루빈이 ULN 1.5배 초과에서 ULN 3배 이하)에서 이 약 200 mg 1일 2회 투여 시, 이 약의 전신노출은 동일 용량을

투여한 정상 간기능환자 대비 증가하였으나, 이 약 250 mg 1일 2회 투여한 정상 간기능 환자와 유사하였으므로 중등도 간장애 환자에서 이 약의 시작용량은 200 mg 1일 2회로 권장된다.

중증 간장애 환자(모든 AST와 총빌리루빈이 ULN 3배 초과)에서 이 약의 권장 시작용량은 250 mg 1일 1회이다. 중증의 간장애 환자에서 250 mg 1일 1회를 초과하는 용량에 대해서는 연구되지 않았으며, 이 약의 전신노출이 치료 농도 이상으로 증가할 수 있다.

간장애 환자에서의 약동학

이 약은 간에서 광범위하게 대사된다. NCI 분류에 따른 경증, 중등도, 중증의 간장애 및 정상 간기능 환자(대조군의 경증 또는 중등도 간장애 환자와 대응되며 AST 및 총빌리루빈이 ULN 이하)가 공개, 비무작위 임상시험(임상시험 1012)에 등록되었다.

경증의 간장애 환자(N=10)에게 이 약을 250 mg 1일 2회로 투여 시, 총 크리조티닙 노출 AUC_{daily} (항정상상태에서의 AUC) 및 C_{max} 의 기하평균 비율이 각각 91.1% 및 91.2%로 항정상상태에서 이 약의 전신노출은 정상 간기능 환자(N=8)에서와 유사하였다(비결합 크리조티닙 노출은 각각 108% 및 109%). 경증의 간장애 환자에 대한 시작용량 조절은 권장되지 않는다.

이 약 200 mg 1일 2회를 투여한 중등도 간장애 환자(N=8)는 동일용량을 투여한 정상 간기능 환자(N=9)와 비교 시 크리조티닙의 전신노출이 더 높았으며, 총 크리조티닙 노출 AUC_{daily} 및 C_{max} 의 기하평균 비율이 각각 150% 및 144%(비결합 크리조티닙 노출은 각각 203% 및 195%)이었다. 그러나, 200 mg 1일 2회를 투여한 중등도 간장애 환자의 이 약 전신노출은 250 mg 1일 2회 투여한 정상 간기능 환자에서 관찰된 것과 유사했으며, AUC_{daily} 및 C_{max} 의 기하평균 비율은 각각 114% 및 109%였다(비결합 크리조티닙 노출은 각각 131% 및 124%).

중증의 간장애 환자(N=6)에게 250 mg 1일 1회 투여 시 총 크리조티닙 노출의 AUC_{daily} 및 C_{max} 는 각각 정상 간기능을 가진환자에게 250 mg을 1일 2회 투여한 것에서의 64.7% 및 72.6% 였다(비결합 크리조티닙 노출 각각 63% 및 71%).

중등도 및 중증의 간장애 환자에게 이 약을 투여 시 이 약의 용량조절이 권장된다.

5) 신장애 환자

약물동태 분석 결과, 경증 (크레아티닌 클리어런스 [CLCr] 60-89 mL/min) 또는 중등증(CLCr 30-59 mL/min) 신장에 환자에서 이 약의 항정상태 노출에서 임상적으로 유의한 변화가 확인되지 않았으므로, 이들 환자에 대한 시각 용량의 조절은 필요하지 않다. 경증 및 중등증 신장에 환자의 항정상태 최저 농도는 신기능이 정상 (CLCr 90 mL/min 초과)인 환자와 유사했다. 중증(CLCr < 30 mL/min) 신장에 환자에서 이 약의 혈장 농도가 증가할 수 있다. 복막투석 또는 혈액투석이 요구되지 않는 중증 신장에 환자에서는 이 약 투여량을 1일 1회 250 mg 경구투여로 조절해야 한다.

6) 인종

250 mg을 1일 2회 투여한 후 항정상태에 도달한 크리조티닙의 C_{max} 및 AUC_{τ} 는 비아시아인에 비해 아시아인에서 각각 1.57 배 및 1.50 배로 보고되었다.

7) 운전 및 기계 조작에 미치는 영향

이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 그러나, 이 약을 복용하는 동안 시각 장애, 어지러움, 피로를 경험한 환자들은 운전 및 기계 조작에 주의해야한다.

6. 상호작용

1) 크리조티닙은 CYP3A4/5의 기질이며, CYP3A의 중등도 저해제이다. 사람의 간 마이크로솜을 이용한 *in vitro* 시험에서 크리조티닙이 CYP3A의 시간 의존적 저해제임이 입증되었다.

2) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물 (이 약과 CYP3A 억제제의 병용투여)

강력한 CYP3A 억제제와 이 약의 병용투여는 크리조티닙의 혈장농도를 증가시킨다 아타자나비르, 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조돈, 네피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신, 트리아세틸올레안도마이신, 보리코나졸을 포함한 강력한 CYP3A 억제제는 병용투여를 피해야한다.

이 약 단독투여(1일 1회 250mg)대비 강력한 CYP3A 억제제인 이트라코나졸(1일 1회 200mg)의 병용투여에서 크리조티닙의 항정상태 AUC_{tau} 및 C_{max} 가 각각 57%, 33% 증가하였다.

자몽 또는 자몽주스 역시 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. 중등도 CYP3A 억제제와의 병용 시에도 주의해야 한다.

- 3) 이 약의 혈장 농도를 감소시킬 수 있는 약물: 강력한 CYP3A 유도제와 이 약의 병용투여는 크리조티닙의 혈장농도를 감소시킨다. 카바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 리파부틴, 리팜핀, 세인트 존스워트를 포함한 강력한 CYP3A 유도제는 병용투여를 피해야 한다.

크리조티닙 단독투여시와 비교했을 때, 이 약(1일 2회 250 mg)과 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀(1일 1회 600 mg)의 병용투여에서 크리조티닙의 항정상태 AUC_{tau} 및 C_{max} 가 각각 84%, 79% 감소하였다.

- 4) 이 약에 의해 혈장농도가 변화될 수 있는 약물: 크리조티닙은 *in vivo* 및 *in vitro* 실험 모두에서 CYP3A의 억제제로 확인되었다. 이 약을 CYP3A에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여할 때에는 병용투여하는 약물의 용량 감량이 필요할 수도 있다. 알펜타닐, 사이클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크로리무스를 포함한 치료역이 좁고 생명을 위협하는 심부정맥과 관련이 있는 CYP3A 기질과 이 약의 병용은 피해야 한다. *in vitro* 실험에서 크리조티닙은 CYP2B6 억제제였다. 따라서, 크리조티닙은 CYP2B6에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여 시, 이 병용약물들의 혈장 농도를 증가시킬 수도 있다.

모든 국가에서 시판되는 것은 아니지만, CYP3A 기질인 아스테미졸, 시사프라이드 및 테르페나딘 또한 치료역이 좁고 생명을 위협하는 심부정맥과 관련이 있으므로 이들 약물과의 병용을 피해야 한다.

- 5) 제산제와의 병용투여: 크리조티닙의 물에 대한 용해도는 pH 에 따라 변하며, 높은 pH 조건에서 용해도가 더 낮아진다. 위의 pH 를 높일 수 있는 약물 (프로톤 펌프 억제제, H_2 -수용체 길항제 또는 제산제 등)은 크리조티닙의 용해도를 감소시킬 수 있고, 이에 따라 생체이용률이 감소할 수 있다. 그러나 공식적인 연구는 아직 수행되지 않았다.
- 6) 이인산우리딘글루쿠론산전이효소 (UGT) 기질과의 병용투여: *In vitro* 실험에 따르면, UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7의 기질이 되는 약물 대사의 크리조티닙-매개 억제로 인한 임상적 약물-약물 상호작용은 일어나기 어렵다.
- 7) 약물 수송체 기질과의 병용투여: *In vitro* 실험에서 크리조티닙은 p-당단백질(P-

gp)의 억제제였다. 따라서, 이 약을 P-당단백질의 기질인 약과 병용투여 하는 경우, 해당 기질 약물의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. *In vitro* 실험에서 크리조티닙은 임상적 치료용량에서 사람의 간 흡수 수송단백질인 유기 음이온 수송 폴리펩티드(OATP)1B1, OATP1B3 또는 신장의 흡수 수송단백질 유기 음이온 수송체(OAT1), OAT3를 억제하지 않았다. 따라서, 이들 수송체 기질인 약물의 간 흡수가 크리조티닙 매개로 억제됨으로 인한 임상적 약물-약물 상호작용이 발생할 것으로는 보이지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

크리조티닙은 작용기전에 의해, 임신한 여성에게 투여했을 때 태아 손상을 유발할 수 있다. 크리조티닙은 임신한 랫드와 토끼에서 최기형성을 나타내지 않았다. 랫드와 토끼에게 각각 200 및 60 mg/kg/day (AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 2.7배 및 1.6배)을 투여시 태자체중 감소가 이상반응으로 고려되었다.

임부를 대상으로 크리조티닙을 적절하게 평가한 대조 임상시험은 없다. 이 약을 투여받는 동안 임신하지 않도록 가임기 여성들에게 조언해야한다. 이약으로 치료받는 가임기 여성 또는 그 배우자는 치료기간과 치료 종료 후 최소 90일 동안 적절한 피임방법을 사용해야한다.

임신 기간 동안 이 약을 사용하게 되는 경우, 또는 이 약을 투여하는 동안 환자나 환자의 배우자가 임신하게 된 경우, 태아에 대한 잠재적인 위험에 대해 환자에게 알려야한다.

2) 수유부

크리조티닙과 그 대사체가 모유로 분비되는 지의 여부는 알려지지 않았다. 그러나 많은 약물들이 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 결정해야한다.

3) 수태능

비임상시험자료에 근거할 때, 남성 및 여성의 수태능은 이 약의 투여시 저하될 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서의 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

시작용량의 조절은 필요치 않다.

무작위배정 제 3 상 임상시험 1014 에서 이 약을 투약받은 171 명의 환자중 22 명(13%)이 만 65 세 이상이였다. 화학요법투여군에서 이 약으로 전환한 109 명의 환자 중 26 명(24%)의 환자가 65 세 이상이였다. 무작위배정 3 상 임상시험 1007 에서 이 약으로 치료받은 172 명의 환자 중 27 명(16%)이 65 세 이상이였다. 1001 시험의 154 명 중, 22 명 (14%)이 65 세 이상이였으며, 1005 시험의 1,063 명 중 173 명 (16%)이 65 세 이상이였다. 65 세 미만과 65 세 이상 환자에서의 이상반응 빈도는 부종 및 변비를 제외하고는 일반적으로 유사하였다. 부종 및 변비는 임상시험 1014 에서 이 약을 투여받은 65 세 이상의 환자에서 더 높은 빈도로 보고되었다. 유효성 면에서 젊은 환자군과 노인 환자군 간에 전반적인 차이는 나타나지 않았다.

ROS1-양성 진행성 비소세포폐암에 대한 이 약의 임상시험에서 만 65 세 이상 환자 수는 젊은 환자군과 차이가 있는지 여부를 판단하기에 불충분하였다.

10. 과량투여 시의 처치

이 약의 과량투여가 보고된 예는 없다. 이 약의 과량투여 시의 치료는 일반적인 보조 요법들로 구성되어야한다. 이 약의 해독제는 알려져 있지 않다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

12. 기타

1) 발암성

발암성 실험은 수행되지 않았다.

2) 유전독성

In vitro 복귀돌연변이(Ames) 시험에서는 변이원성이 없었다.

In vitro 중국 햄스터의 난소 배양세포의 소핵시험, *in vitro* 사람 림프구 염색체 이상시험 각 1건에서 크리조티닙은 유전독성을 나타냈다. 세포독성 농도에서 염색체 구조적 이상의 작은 증가가 사람 림프구에서 나타났다. *In vivo* 랫드 골수에서의 소핵증가는 사람에서의 노출을 크게 초과하는 용량에서만 나타났다. 랫드에서 소핵증가는 250 mg/kg/day의 용량(AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 5.6배)에서 관찰되었다.

3) 배태자 독성

랫드를 대상으로 한 비임상 실험에서, 임상 권장용량인 250 mg 1일 2회 투여 시 사람에서 관찰된 것과 유사하거나 더 높은 노출 정도에서 배태자 독성이 관찰되었다.

크리조티닙을 임신한 랫드 및 토끼에게 투여하여, 기관형성기 동안 배태자 발달에 미치는 영향을 시험하였다. 랫드에서 착상후 손실이 50 mg/kg/day 이상의 용량 (AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 0.6배)에서 증가하였다. 랫드에서 모체 독성 용량인 200 mg/kg/day (AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 2.7배)까지, 토끼에서는 60 mg/kg/day (AUC에 근거한 사람 권장용량의 약 1.6배)까지 투여했을 때, 기형발생은 관찰되지 않았으며, 태자 체중 감소가 이 용량들에서 보고되었다.

4) 수태능

동물에서 수태능을 평가한 별도의 실험은 없으나, 랫드에서의 반복투여 독성 실험 결과에 따르면, 크리조티닙은 사람에서 생식기능과 수태능에 손상을 줄 가능성이 있다. 랫드에 28일간 50 mg/kg/day 이상 용량 (AUC에 근거한 사람 권장용

설명서작성년월일: 2011.12.29

설명서개정년월일: 2024.09.26

량의 약 1.7배)을 투여 시, 수컷 생식기관에 영향이 관찰되었다(고환 후사기 정 모세포 퇴화 포함). 3일간 500 mg/kg/day 투여 (mg/m² 에 근거한 사람 일일 권장 용량의 약 10배) 시, 암컷 생식기관에 영향이 관찰되었다. (난포의 단일세포 피사 포함)

[포장단위]

200 mg, 250 mg: 60 캡슐/블리스터

[저장방법]

기밀용기, 실온(15 - 30°C)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. 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
3. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

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

설명서작성년월일: 2011.12.29
설명서개정년월일: 2024.09.26

확인하실 수 있습니다.>

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

[제조사]

제조사:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Mooswaldallee 1, 79108 Freiburg Im Breisgau, Germany

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층