최초품목허가일: 2020.02.14

최종변경허가일: 2023.01.31

전문의약품

# 비짐프로®정 15 mg, 30 mg, 45 mg (다코미티닙수화물)

# Vizimpro® Tablets 15 mg, 30 mg, 45 mg (dacomitinib monohydrate)

**[원료약품의 분량]**

**15 mg:** 1 정 (103.00 mg) 중,

- 유효성분: 다코미티닙수화물 (다코미티닙으로서 15 mg) (별규) ……15.576 mg
- 첨가제(타르색소): 청색2호
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스(Avicel PH102), 유당수화물, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II파랑색(85F30716)

**30 mg:** 1 정 (206.00 mg) 중,

- 유효성분: 다코미티닙수화물 (다코미티닙으로서 30 mg) (별규)……31.153 mg
- 첨가제(타르색소): 청색2호
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스(Avicel PH102), 유당수화물, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II파랑색(85F30716)

**45 mg:** 1 정 (309.00 mg) 중,

- 유효성분: 다코미티닙수화물 (다코미티닙으로서 45 mg) (별규) ……46.729 mg
- 첨가제(타르색소): 청색2호
- 기타 첨가제: 미결정셀룰로오스(Avicel PH102), 유당수화물, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이II파랑색(85F30716)

**[성상]**

**15 mg:** 파랑색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

**30 mg:** 파랑색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

**45 mg:** 파랑색의 양면이 볼록한 원형 필름코팅정

**[효능·효과]**

상피세포성장인자수용체(EGFR) 엑손 19 결손 또는 엑손 21 L858R 치환 변이가 있는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암(NSCLC) 환자의 1차 치료

**[용법·용량]**

이 약의 투여는 항암제 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되고 감독되어야 한다.

이 약 투여를 시작하기 전에 EGFR 변이상태가 확인되어야 한다 (사용상의 주의사항 4. 일반적 주의 참조). 충분히 검증된 신뢰성 있는 시험방법을 사용하여 확인하여야 한다.

**1. 용량**

이 약은 병의 진행이나 수용 불가한 독성(unacceptable toxicity)이 발생하기 전까지, 권장용량으로 1일 1회 45 mg을 경구투여한다.

매일 같은 시간에 복용하도록 환자에게 권고해야 한다. 환자가 구토하거나 복용을 건너 뛴 경우에는 추가용량을 투여해서는 안 되며, 다음날 정해진 시간에 처방된 용량을 복용해야 한다.

1) 용량 조절

환자 개개인의 내약성과 안전성에 근거하여 용량조절이 필요할 수 있다. 용량 감소가 필요한 경우, 표 1을 참고로 이 약을 감량한다. 용량조절 및 특정 이상반응의 관리지침이 표 2에 기술되어 있다.

**[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장용량 조절**

| 용법 | 용량 (1일 1회) |
|---|---|
| 권장 시작용량 | 45 mg |
| 1차 용량감소 | 30 mg |
| 2차 용량감소 | 15 mg |

**[표 2] 이상반응에 대한 이 약의 용량조절 및 관리**

| 이상반응 | 용량 조절 |
|---|---|
| 간질성 폐질환 (Interstitial lung disease; ILD)/간질성 폐렴 | • 간질성 폐질환/간질성 폐렴의 진단평가 중에는 이 약 투여를 잠정중단한다.<br>• 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인된 경우에는 이 약 투여를 영구중단한다 |
| 설사 | • 1등급 설사의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 처음 설사가 나타나면 지사제(예. 로페라미드) 투여를 시작한다. 설사 중에는 충분히 경구 수분섭취를 한다.<br>• 2등급 설사의 경우, 지사제(예, 로페라미드)를 투여하고 충분히 경구 수분섭취를 하면서 24시간 이내에 1등급 이하로 개선되지 않으면, 이 약 투여를 잠정 중단한다. 1등급 이하로 회복되면, 동일용량으로 이 약 투여를 재개하거나 한 단계 용량감소를 고려한다.<br>• 3등급 이상 설사의 경우, 이 약 투여를 잠정 중단한다. 지사제(예, 로페라미드)를 투여하고 충분한 경구 수분섭취 또는 필요에 따라 정맥내로 수액 또는 전해질을 공급한다. 1등급 이하로 회복되면, 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 복용을 재개한다. |
| 피부관련 이상반응 | • 1등급 발진 또는 홍반성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작한다(예: 항생제, 국소 스테로이드 및 피부연화제).<br>• 1등급 박탈성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작한다(예: 경구 항생제 및 국소 스테로이드).<br>• 2등급 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부의 경우, 용량조절이 필요치 않다. 이에 대한 치료를 시작하거나, 추가적 처치를 한다(예: 경구 항생제 및 국소 스테로이드).<br>• 치료에도 불구하고 2등급 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부 상태가 72시간 동안 지속되면 이 약 투여를 잠정중단한다. 1등급 이하로 회복되면, 동일 용량으로 이 약 투여를 재개하거나, 한 단계 용량 감소를 고려한다.<br>• 3등급 이상의 발진, 홍반성 또는 박탈성 피부의 경우, 이 약 투여를 잠정중단한다. 이에 대한 치료를 개시 또는 지속 및/또는 추가적 치료를 제공한다(예: 광범위 경구 또는 정맥 항생제 및 국소 스테로이드). 1등급 이하로 회복되면, 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다. |
| 기타 | • 1 또는 2등급 독성의 경우, 용량조절이 필요치 않다. |

| | |
|---|---|
| | • 3등급 이상 독성의 경우, 2등급 이하로 증상이 소실될 때까지 이 약 투여를 잠정 중단한다. 회복되면 용량을 한 단계 감소시켜 이 약 투여를 재개한다. |

2) 투여 방법

이 약은 경구용이다. 정제는 물과 함께 삼켜야 하며, 음식물과 상관없이 투여할 수 있다.

3) 간장애 환자

경증(Child-Pugh 등급 A), 중등도(Child-Pugh 등급 B) 간장애 환자에게 이 약을 투여 시, 시작용량 조절은 필요치 않다.

중증(Child-Pugh 등급 C) 간장애 환자에게 이 약을 투여 시, 시작용량은 1일 1회 30mg으로 조절해야 한다. 최소 4주간의 치료 후 개인의 안전성과 내약성에 근거하여 용량을 1일 1회 45mg으로 증량 할 수 있다.

4) 신장애 환자

경증 또는 중등도 신장애(크레아티닌 청소율[CrCl] ≥30 mL/min)환자에게 이 약을 투여시, 시작용량 조절이 필요치 않다. 중증 신장애(CrCl <30 mL/min) 환자에 대한 자료는 제한적이며, 혈액투석이 필요한 환자를 대상으로한 자료는 없다. 따라서, 두 환자군에 대한 권장용량은 알 수 없다.

**[사용상의 주의사항]**

**1. 경고**

1) 간질성 폐질환(ILD)/간질성 폐렴

이 약 투여 환자에서 치명적일 수 있는 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 보고되었다. 이 약은 간질성폐질환의 병력이 있는 환자들을 대상으로 연구되지 않았다.

간질성 폐질환/간질성 폐렴을 제외시키기 위해, 폐증상(예: 호흡곤란, 기침, 발열)의 급성 발현이나 설명되지 않는 악화가 나타난 모든 환자들을 주의깊게 평가해야한다. 이러한 증상을 검사하는 동안, 이 약 투여를 잠정중단한다. 간질성 폐질환/간질성 폐렴이 확인되면, 이 약 투여를 영구중단하고, 필요에 따라 적절한 처치를 시작한다.

**2. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대한 과민증이 있는 환자

2) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), 총 유당분해효소 결핍증(total lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수 장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

**3. 이상반응**

1) 안전성자료 요약

통합자료에서 이 약 투여기간의 중앙값은 66.7주였다.

이 약을 투여한 환자에서 가장 흔하게(>20%) 나타난 이상반응은 설사(88.6%), 발진(79.2%), 구내염(71.8%), 손발톱 장애(65.5%), 피부건조(33.3%), 식욕감소(31.8%), 결막염(24.7%), 체중감소(24.3%), 탈모(23.1%), 가려움(22.4%), 아미노전이효소 증가 (22.0%), 구역(20.4%)이었다.

중대한 이상반응은 이 약 투여 환자의 6.7%에서 보고되었다. 이 약을 투여한 환자에서 가장 빈번하게(≥1%) 보고된 중대한 이상반응은 설사(2.0%), 간질성 폐질환(1.2%), 발진(1.2%), 식욕감소(1.2%)이었다.

투여용량 감소를 초래한 이상반응은 이 약 투여 환자의 52.2%에서 보고되었다. 이 약 투여 환자에서 용량감소가 필요했던 가장 빈번한(>5%) 이상반응은 발진(32.2%), 손발톱 장애(16.5%), 설사(7.5%)였다.

영구적인 투여중단을 초래한 이상반응은 이 약 투여 환자의 6.7%에서 보고되었다. 이 약 투여 환자에서 영구적인 투여중단이 필요했던 가장 흔한(>0.5%) 이상반응은 발진(2.4%), 간질성 폐질환(2.0%), 설사(0.8%)였다.

2) 이상반응 표

표 3에 이 약의 이상반응이 기관계(SOC)에 따라 분류되어 있다. 각 기관계내에서, 다음의 빈도 범위에 따라 나열하였다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100-<1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000-<1/100), 드물게(≥1/10,000-<1/1,000)

이상반응은 각 빈도내에서 중증도가 감소하는 순으로 기재하였다.

**[표 3] 이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응 (N=255)**

| 기관계 | 매우 흔하게 | 흔하게 |
|---|---|---|
| 대사 및 영양 | 식욕감소,<br>저칼륨혈증[a] | 탈수 |
| 신경계 | | 미각이상 |
| 눈 | 결막염[b] | 각막염 |
| 호흡기, 흉부 및 종격 | | 간질성 폐질환*[c] |
| 위장관 | 설사*,<br>구내염[d],<br>구토,<br>구역 | |
| 피부 및 피하조직 | 발진[e],<br>손/발의 홍반성감각이상증후군,<br>피부 갈라짐,<br>피부 건조[f],<br>가려움[g],<br>손발톱 장애[h],<br>탈모증 | 피부 박탈[i],<br>다모증 |
| 전신 및 투여부위 | 피로,<br>무력증 | |
| 검사 | 아미노전이효소 증가[j]<br>체중 감소 | |

임상시험에서 EGFR-활성 변이가 있는 NSCLC 의 1 차 치료를 위해, 이 약을 시작용량으로 1 일 1 회 45 mg 투여한 255 명 환자의 통합 자료.

* 치명적인 사례가 보고되었다.

[a] 저칼륨혈증은 다음 선호용어(PT)를 포함한다: 혈중 칼륨 감소, 저칼륨혈증.

[b] 결막염은 다음 PT 를 포함한다: 눈꺼풀염, 결막염, 눈건조, 비감염성 결막염.

[c] 간질성 폐질환은 다음 PT 를 포함한다: 간질성 폐질환, 간질성 폐렴.

[d] 구내염은 다음 PT 를 포함한다: 아프타궤양, 입술염, 입안건조, 점막염증, 구강궤양, 구강통증, 입인두통증, 구내염.

[e] 발진(발진 및 홍반성 피부상태)은 다음 PT 를 포함한다: 여드름, 여드름모양 피부염, 홍반, 다형홍반, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반점 발진, 반점구진성 발진, 구진성 발진.

[f] 피부건조는 다음 PT 를 포함한다: 피부건조, 건조증.

[g] 가려움은 다음 PT 를 포함한다: 가려움, 가려움성 발진

| 기관계 | 매우 흔하게 | 흔하게 |
|---|---|---|

[h] 손발톱 장애는 다음 PT 를 포함한다: 내향성 손발톱, 손발톱바닥 출혈, 손발톱바닥 염증, 손발톱 변색, 손발톱 장애, 손발톱 감염, 손발톱 독성, 손발톱 부서짐, 손발톱 박리, 손발톱 탈락, 손발톱 주위염.
[i] 피부박탈(박탈성 피부상태)은 다음 PT를 포함한다: 박탈성 발진, 피부 박탈.
[j] 아미노전이효소 증가는 다음 PT를 포함한다: 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 아미노전이효소 증가.

3) 특정 이상반응에 대한 설명

임상시험 ARCHER 1050 환자의 최소 10%에서 발생한 매우 흔한 이상반응이 미국국립암연구소-일반독성기준(NCI-CTC)의 등급에 따라 표 4에 요약되어 있다.

**[표 4] 제 3상 임상시험 ARCHER 1050에서의 매우 흔한 이상반응 (N=451)**

| | 이 약 (N = 227) | | | 게피티닙 (N = 224) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 이상반응[a] | 모든 등급 % | 3 등급 % | 4 등급 % | 모든 등급 % | 3 등급 % | 4 등급 % |
| **대사 및 영양** | | | | | | |
| 식욕감소 | 30.8 | 3.1 | 0.0 | 25.0 | 0.4 | 0.0 |
| 저칼륨혈증[b] | 10.1 | 4.0 | 0.9 | 5.8 | 1.8 | 0.0 |
| **눈** | | | | | | |
| 결막염[c] | 23.3 | 0.0 | 0.0 | 8.9 | 0.0 | 0.0 |
| **위장관** | | | | | | |
| 설사[d] | 87.2 | 8.4 | 0.0 | 55.8 | 0.9 | 0.0 |
| 구내염[e] | 69.6 | 4.4 | 0.4 | 33.5 | 0.4 | 0.0 |
| 구역 | 18.9 | 1.3 | 0.0 | 21.9 | 0.4 | 0.0 |
| **피부 및 피하조직** | | | | | | |
| 발진[f] | 77.1 | 24.2 | 0.0 | 57.6 | 0.9 | 0.0 |
| 손/발의 홍반성감각이상증후군 | 14.5 | 0.9 | 0.0 | 3.1 | 0.0 | 0.0 |
| 피부건조[g] | 29.5 | 1.8 | 0.0 | 18.8 | 0.4 | 0.0 |
| 가려움[h] | 20.3 | 0.9 | 0.0 | 14.3 | 1.3 | 0.0 |
| 손발톱 장애[i] | 65.6 | 7.9 | 0.0 | 21.4 | 1.3 | 0.0 |
| 탈모증 | 23.3 | 0.4 | 0.0 | 12.5 | 0.0 | 0.0 |
| **전신 및 투여부위** | | | | | | |
| 무력증 | 12.8 | 2.2 | 0.0 | 12.5 | 1.3 | 0.0 |
| **검사** | | | | | | |
| 아미노전이효소 증가[j] | 23.8 | 0.9 | 0.0 | 40.2 | 9.8 | 0.0 |
| 체중감소 | 25.6 | 2.2 | 0.0 | 16.5 | 0.4 | 0.0 |

[a] 이 약 투여군에서 발생률이 ≥10%인 이상반응만을 포함한다.

**[표 4] 제 3상 임상시험 ARCHER 1050에서의 매우 흔한 이상반응 (N=451)**

| | 이 약 (N = 227) | | | 게피티닙 (N = 224) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 이상반응[a] | 모든 등급 % | 3 등급 % | 4 등급 % | 모든 등급 % | 3 등급 % | 4 등급 % |

[b] 저칼륨혈증은 다음 선호용어(PT)를 포함한다: 혈중 칼륨 감소, 저칼륨혈증.
[c] 결막염은 다음 PT 를 포함한다: 눈꺼풀염, 결막염, 눈건조, 각막염, 비감염성 결막염.
[d] 1 건의 치명적 사례가 이 약 투여군에서 보고되었다.
[e] 구내염은 다음 PT 를 포함한다: 아프타궤양, 입술염, 입안건조, 점막염증, 구강궤양, 구강통증, 입인두통증, 구내염.
[f] 발진은 다음 PT를 포함한다: 여드름, 여드름모양 피부염, 홍반, 발진, 홍반성 발진, 전신 발진, 반점 발진, 반점구진성 발진, 구진성 발진.
[g] 피부 건조는 다음 PT 를 포함한다: 피부건조, 건조증.
[h] 소양증은 다음 PT 를 포함한다: 가려움, 가려움성 발진
[i] 손발톱 장애는 다음 PT 를 포함한다: 내향성 손발톱, 손발톱바닥 출혈, 손발톱바닥 염증, 손발톱 변색, 손발톱 장애, 손발톱 감염, 손발톱 독성, 손발톱 부서짐, 손발톱 박리, 손발톱 탈락, 손발톱 주위염.
[j] 아미노전이효소 증가는 다음의 PT 를 포함한다: 알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 아미노전이효소 증가.

(1) 간질성 폐질환(ILD)/간질성 폐렴

간질성 폐질환/간질성 폐렴 이상반응이 이 약 투여 환자의 2.7%에서 보고되었고, 치명적 사례(0.4%)를 포함한 3등급 이상의 간질성 폐질환/간질성 폐렴은 0.8%에서 보고되었다.

이 약 투여 환자에서 모든 등급의 간질성 폐질환/간질성 폐렴의 첫 사례 발생까지 시간의 중앙값은 16주였고, 최악의 간질성 폐질환/간질성 폐렴사례 발생까지 시간의 중앙값은 16주였다. 모든 등급 및 3등급 이상 간질성 폐질환/간질성 폐렴 기간의 중앙값은 각각 13주 및 1.5주였다.

(2) 설사

설사는 이 약 투여 환자에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응(88.6%)이었고, 3등급 이상의 설사가 환자의 9.4%에서 보고되었다. 임상시험에서, 한 명의 환자(0.4%)는 치명적인 결과를 보였다.

이 약 투여에서 어느 등급이든 첫 설사사례가 발생하기까지 시간의 중앙값은 1주였고, 최악의 설사사례가 발생까지 시간의 중앙값은 2주였다. 모든 등급 및 3등급 이상 설사 기간의 중앙값은 각각 20주 및 1주였다.

(3) 피부관련 이상반응

발진, 홍반성 및 박탈성 피부 이상반응이 이 약 투여 환자의 각각 79.2% 및 5.5%에서 보고되었다. 피부관련 이상반응은 1-3등급이었다. 가장 빈번하게 보고된 3등급 이상반응(25.5%)은 발진 및 홍반성 피부였다. 3등급의 박탈성 피부는 환자의 0.8%에서 보고되었다.

이 약 투여군에서 어느 등급이든 발진 및 홍반성 피부의 첫 사례 발생까지의 시간 중앙값은 약 2주였고, 최악의 발진 및 홍반성 피부사례 발생까지의 시간 중앙값은 7주였다. 발진 및 홍반성피부 지속기간의 중앙값은 모든 등급에서 53주, 3등급 이상에서 2주였다. 이 약 투여 환자에서 어느 등급이든 박탈성피부 첫 사례 발생까지 시간의 중앙값은 6주였고, 최악의 박탈성피부 사례 발생까지의 시간 중앙값은 6주였다. 모든 등급 및 3등급 이상 박탈성피부 지속기간의 중앙값은 각각 10주와 약 2주였다.

(4) 아미노전이효소 증가

아미노전이효소 증가(알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 아미노전이효소 증가)는 이 약 투여환자의 22.0%에서 보고되었으며, 1-3등급으로 주로 1등급(18.4%)이었다.

이 약 투여환자 중, 모든 등급에서 아미노전이효소 증가의 첫 사례까지의 시간 중앙값은 약 12주였고, 최악의 사례까지의 시간 중앙값은 12주였다. 모든 등급 및 3등급 이상의 아미노전이효소 증가에서 기간의 중앙값은 각각 11주 및 1주였다.

## 4. 일반적 주의

1) EGFR 변이상태의 평가

환자의 EGFR 변이상태를 평가시, 위음성 또는 위양성결과를 피하기 위해 잘 검증되고 견고한 방법을 선택하는 것이 중요하다.

2) 설사

이 약 투여 중, 중증 설사를 포함한 설사가 매우 흔하게 보고되었다. 설사는 신장애 유무와 상관없이 탈수를 초래할 수 있으며, 이는 적절히 처치되지 않으면 치명적일 수 있다.

이 약 투여 시작 후 2주 내에 설사의 첫 징후가 나타나면 지사제 투여와 적절한 수분보충 등의 방법으로 사전관리를 시작해야 하며, 묽은 배변이 12시간동안 중단될 때까지 지속한다. 지사제(예, 로페라미드)를 투여하고, 필요하면 허가된 최고권장용량까지 증량한다. 이 약의 투여중단 및/또는 용량감소가 필요할 수 있다. 환자들은 적절한 경구 수분공급이 유지되어야 하고, 탈수 환자에게는 정맥내 수액과 전해질 투여가 필요할 수 있다.

3) 피부관련 이상반응

이 약을 투여받은 환자에서 발진, 홍반성 및 박탈성 피부상태가 보고되었다.

피부건조를 예방하기 위해 보습제로 처치를 시작하고, 발진이 나타나면 국소항생제, 피부연화제 및 국소스테로이드 처치를 시작한다. 박탈성피부 환자에게는 경구항생제와 국소스테로이드를 시작한다. 이들 중 어느 것이라도 중증도 2등급 이상으로 악화되면 광범위 경구 또는 정맥투여 항생제의 추가를 고려한다. 햇빛에 노출되는 부위에는 발진, 홍반성 및 박탈성 피부가 나타나거나 악화될 수 있다. 햇빛에 노출 전, 환자에게 보호복과 자외선차단제 사용을 권고한다. 환자들에서 이 약의 투여중단 및/또는 용량감소가 필요할 수 있다.

4) 간독성 및 아미노전이효소 증가

이 약을 투여하는 동안 아미노전이효소 증가(알라닌 아미노전이효소 증가, 아스파르테이트 아미노전이효소 증가, 아미노전이효소 증가)가 보고되었다. 매일 이 약 45 mg을 투여받은 NSCLC환자들 중, 4명의 환자(1.6%)에서 간독성이 보고되었다. 이 약 프로그램 전반에 걸쳐, 1명의 환자에서 치명적 간부전이 있었다. 따라서, 주기적인 간기능검사가 권장된다. 이 약을 투여하는 동안 중증의 아미노전이효소 상승이 나타난 경우, 투여를 중단해야한다.

5) 시토크롬 P450 (CYP) 2D6에 의해 대사되는 약물

이 약은 CYP2D6에 의해 대사되는 다른 약물의 노출을 증가시킬 수 있다(또는 활성 대사체의 노출을 감소시킬 수 있다). 필요한 경우를 제외하고, 주로 CYP2D6에 의해 대사되는 약물과의 병용투여는 피해야 한다.

6) 기타 상호작용

이 약과 프로톤펌프저해제(PPIs)의 병용투여는 피해야 한다.

7) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계사용 능력에 경미한 영향을 미친다. 이 약 투여 중에 피로 또는 안구 이상반응을 경험한 환자들은 운전이나 기계 작동시 주의해야 한다.

**5. 상호작용**

1) 이 약과 위 pH를 증가시키는 약물의 병용투여

이 약의 물에 대한 용해도는 pH 의존적이며, 낮은 pH(산성)에서 용해도가 더 높다. 24명의 건강한 피험자에 대한 자료에 따르면, 이 약 45 mg 단회투여와 7일간 프로톤펌프 억제제 라베프라졸 1일 1회 40 mg의 병용은 이 약 45 mg 단회/단독 투여와 비교하여, 이 약의 $C_{max}$ 및 $AUC_{0\text{-}96h}$(0-96시간까지의 혈중농도곡선하면적), $AUC_{inf}$ (0-∞의 혈중농도곡선하면적)를 각각 약 51% 및 39%, 29% 감소시켰다. 이 약 투여 중에는 프로톤펌프 억제제 투여를 피해야 한다.

임상시험 A7471001의 환자 8명에서 관찰된 자료에 따르면, 국소제산제 투여가 이 약의 $C_{max}$ 및 $AUC_{inf}$에 미치는 뚜렷한 영향은 없었다. 통합자료에 기반하면, H2-수용체 길항제가 이 약의 항정상태 최저농도에 미치는 명백한 영향은 없었다(기하평균비 86%(90% CI: 73; 101). 국소제산제와 H2-수용체 길항제는 필요에 따라 사용될 수 있다. 이 약은 H2-수용체 길항제 투여의 6시간 전 또는 투여의 최소 10시간 후에 투여해야 한다.

2) 이 약과 CYP2D6 기질의 병용투여

이 약 45 mg 단회 경구투여와 병용시, CYP2D6 의 probe 기질인 덱스트로메토르판의 평균노출($AUC_{last}$ 및 $C_{max}$)은 덱스트로메토르판 단독투여시와 비교하여 각각 약 855% 및 874% 증가했다. 이는 이 약이 주로 CYP2D6 에 의해 대사되는 다른 약물의 노출을 증가(또는 활성대사체의 노출을 감소)시킬 수 있음을 나타낸다. 주로 CYP2D6에 의해 대사되는 약물과의 병용투여는 피해야 한다. 만일 이러한 약물과의 병용투여가 필요한 경우, 강력한 CYP2D6 억제제와의 병용투여에 따른 권장용량은 각 약물의 설명서를 따라야 한다.

3) 약물수송체에 대한 이 약의 영향

시험관내*(in vitro)* 자료에 의하면, 이 약은 임상적으로 연관된 농도에서 위장관의 P-

gp, 전신 및 위장관의 유방암내성단백질(BCRP), 및 유기양이온수송체(OCT)1 의 활성을 억제할 가능성이 있다.

**6. 임부, 수유부에 대한 투여**

1) 가임여성/피임

가임여성은 이 약을 투여하는 동안 임신을 피해야 한다. 이 약을 투여 중인 가임여성은 투여 중 및 투여 완료 후 적어도 17일 동안(5회의 반감기) 적절한 피임법을 사용해야 한다.

2) 임부

임부에 대한 이 약의 자료는 없다. 동물시험에서 생식독성에 제한적인 영향을 보였다(랫드와 토끼에서 모체 체중증가량과 음식섭취량 감소, 랫드에서만 태자 체중감소 및 높은 중족골 골화부전 발생률). 이 약의 작용기전에 근거하면, 이 약은 임부에 투여시 태아에게 위해할 수 있다. 임신 중에 이 약을 투여해서는 안 된다. 임신 중 이 약을 복용하거나 이 약 투여 중에 임신이 된 여성환자에게, 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다.

3) 수유부

이 약 및 그 대사체가 모유로 이행되는지는 알려져있지 않다. 많은 약물이 모유로 분비되고, 모유로 이 약에 노출된 영유아에게 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 이 약을 복용하는 동안 모유수유를 하지 않도록 주의시켜야 한다.

**7. 소아에 대한 투여**

소아(만 18세 미만)에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

**8. 고령자에 대한 투여**

고령자(만 65세 이상)에서 이 약의 시작용량 조절은 필요치 않다.

**9. 과량투여시의 처치**

1일 1회 45 mg을 초과하는 용량에서 관찰된 이상반응은 주로 위장관, 피부 및 전신(예: 피로, 권태감, 체중감소)관련이었다.

이 약의 알려진 해독제는 없다. 이 약 과량투여의 처치는 대증요법과 일반적인 보조요법으로 구성되어야 한다.

## 10. 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.

## 11. 전문가를 위한 정보

1) 약력학적 특성

(1) 작용기전

다코미티닙은 사람(pan-human) 상피세포성장인자수용체(EGFR/HER1, HER2, HER4)억제제로 exon 19의 결손 또는 exon 21의 L858R 치환이 있는 변이된 EGFR에 작용한다. 다코미티닙은 HER군 표적에 선택적이고 비가역적으로 결합하여 억제를 연장시킨다.

2) 약동학적 특성

(1) 흡수

다코미티닙 정제 45 mg의 단회투여 후, 다코미티닙의 평균 경구 생체이용률은 정맥투여에 비해 80%(범위: 65%-100%)였으며, $C_{max}$는 경구투여의 5-6시간후에 도달했다. 다코미티닙 1일 1회 45 mg 투여 후, 항정상태는 14일 이내에 도달했다. 음식은 임상적으로 의미있는 정도로 생체이용률을 변화시키지 않는다. 다코미티닙은 막수송단백질인 P-gp와 BCRP의 기질이다. 그러나, 경구생체이용률 80%에 근거하면, 이러한 막수송단백질이 다코미티닙의 흡수에 영향을 미칠 가능성은 낮다.

(2) 분포

다코미티닙은 정맥투여후, 27 L/kg의 평균 항정상태 분포용적(체중 70 kg 환자) [변동계수(CV%): 18%]으로 체내에 광범위하게 분포된다. 건강한 지원자에서 다코미티닙은 혈장의 알부민 및 $\alpha_1$-산 당단백질과 결합하고 비결합 분획은 시험관내*(in vitro)*와 생체외*(ex vivo)*에서 대략 2%이다.

(3) 생체내 변환

다코미티닙은 인체에서, 주대사 경로로 산화작용과 글루타티온 결합을 거친다. [$^{14}$C]다코미티닙 45 mg을 단회경구투여 후, 가장 많은 순환 대사체는 O-desmethyl 다코미티닙이었다. 이 대사체는 *in vitro* 생화학분석에서 다코미티닙과 유사한 *in vitro* 약리학적 활성을 나타냈다. 대변에서 다코미티닙, O-desmethyl 다코미티닙, 시스테인결합 다코미티닙 및 다코미티닙의 mono oxygenated 대사체가 주요 약물관련 성분이었다. *In vitro* 시험에서는 CYP2D6가 O-desmethyl 다코미티닙 형성에 관여하는 주요 CYP 동종효소인 반면, 그 외 소수의 산화대사체 형성에 CYP3A4가 관여한다. O-desmethyl 다코미티닙은 인간 혈장 방사활성체의 16%를 차지하는데, 주로 CYP2D6에 의해 형성되고, 더 적은양이 CYP2C9에 의해 형성된다. CYP2D6억제시 대사체 노출이 약 90% 감소하였고, 다코미티닙 노출이 약 37% 증가하였다.

(4) 약물 상호작용에 관한 기타 정보

<다코미티닙 및 O-desmethyl 다코미티닙이 CYP 효소에 미치는 영향>

*In vitro*에서 다코미티닙과 그 대사체인 O-desmethyl 다코미티닙이 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP3A4/5의 활성을 억제할 가능성은 낮다. *In vitro*에서 다코미티닙은 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, CYP2B6 또는 CYP3A4를 유도할 가능성이 낮다.

<다코미티닙이 약물수송체에 미치는 영향>

*In vitro*에서 다코미티닙이 약물수송체인 P-gp(전신), 유기음이온 수송체(OAT)1 및 OAT3, 유기양이온 수송체(OCT)2, 유기음이온 수송 폴리펩티드(OATP)1B1 및 OATP1B3 활성을 억제할 가능성은 낮지만, 임상적으로 연관된 농도에서 P-gp(위장관), BCRP(전신 및 위장관) 및 OCT1의 활성을 억제할 수 있다.

<다코미티닙이 UGT 효소에 미치는 영향>

*In vitro*에서 다코미티닙이 uridine diphosphate glucuronosyltransferase(UGT)1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, UGT2B15를 억제할 가능성은 낮다.

(5) 배설

다코미티닙의 혈장반감기는 54-80시간이다. 다코미티닙은 32%의 개인간 변동성(CV%)을 가지며, 20.0L/hr의 청소율을 보였다. [$^{14}$C]방사성표지된 다코미티닙을 단회 경구투여한 6명의 건강한 남성 피험자에서, 투여된 총 방사활성의 82%(중앙값)가 552시간내에 회수되었다. 대변이 주요 배설경로였고 (투여량의 79%), 소변에서 3%가 회수되었으며, 미변화 다코미티닙은 투여량의 1%미만이었다.

(6) 특수 모집단

<연령, 인종, 성별, 체중>

모집단 약동학분석에 의하면, 환자연령, 인종(아시아인 및 비아시아인), 성별 및 체중이 다코미티닙의 항정상태 노출에 미치는 임상적영향은 없다. 이 분석에 포함된 환자의 약 90%는 아시아인 혹은 백인이었다.

<간장애>

간장애를 대상으로 한 임상시험에서 다코미티닙 30 mg을 단회 경구투여 후, 다코미티닙 노출($AUC_{inf}$ 및 $C_{max}$)은 경증 간장애(Child-Pugh A, 8명)에서 변화가 없었고, 중등도 간장애(Child-Pugh B, 9명)에서는 정상 간기능환자(8명)에 비해 각각 $AUC_{inf}$는 15% 및 $C_{max}$는 20% 감소했다. 간장애를 대상으로 한 두번째 임상시험에서 이 약 30 mg을 단회 경구투여 후, 중증 간장애환자(Child-Pugh C, 8명)에서 다코미티닙 노출은 정상 간기능환자(8명)에 비해 $AUC_{inf}$의 변화가 없었으며, $C_{max}$는 31% 증가하였다. 또한, 미국국립암연구소(NCI) 기준 경증 간장애[총 빌리루빈≤정상상한치(ULN)이고, 아스파르테이트아미노 전달효소(AST)>ULN, 또는 총 빌리루빈>1.0-1.5×ULN 및 모든 AST, N=158] 158명을 포함한 1,381명의 모집단 약동학분석에 의하면, 경증 간장애가 다코미티닙의 약동학에 미치는 영향은 없었다. 소수의 중등도 환자군[총 빌리루빈>1.5-

3×ULN 및 모든 AST, 5명]에서 다코미티닙 약동학 변화의 증거는 없다.

<신장애>

신장애 환자를 대상으로 수행된 임상시험은 없다. 모집단 약동학분석에 의하면, 경증 신장애(60mL/min≤CrCl<90mL/min, 590명) 및 중등도 신장애(30mL/min ≤CrCl<60mL/min, 218명)는 정상 신기능(CrCl≥90mL/min, 567명)과 비교하여 다코미티닙의 약동학을 변화시키지 않았다. 중증 신장애환자(CrCl<30mL/min, 4명)에 대한 약동학 자료는 제한적이다. 혈액투석이 필요한 환자에대한 약동학시험은 수행되지 않았다.

<노출-반응 관계>

시험된 노출 범위에서, 다코미티닙 노출과 유효성간에 명확하게 연관된 특성은 없었다. 3등급 이상의 발진/여드름양 피부염, 그 외 피부독성, 설사, 1등급 이상의 구내염에 대해서는 유의미한 노출-안전성 관계가 정의되었다.

3) 임상적 유효성

(1) EGFR-활성변이가 있는 NSCLC 환자의 일차치료제(시험 ARCHER 1050)

게피티닙 대비 다코미티닙의 우월성을 입증하기 위해 EGFR 활성변이가 있는 NSCLC 환자(국소 진행성이거나, 완치수술 또는 방사선요법을 할 수 없거나, 또는 전이성)를 대상으로 다코미티닙의 제3상임상시험(ARCHER 1050)이 수행되었다. 다기관, 다국적, 무작위배정, 공개라벨 제3상 임상시험에서 총 452명의 환자가 다코미티닙 또는 게피니팁군에 1:1로 무작위배정 되었다.

질병의 진행, 새로운 항암요법 시작, 수용 불가한 독성, 동의철회, 사망 또는 임상시험계획서 준수에 따른 시험자 결정 중 어느 하나가 먼저 도래하는 시점까지 약물은 매일 경구투여되었다. 무작위배정에서의 층화요인은 인종(환자진술에 기반한 일본인 vs. 본토 중국인 vs. 그외 동아시아인 vs. 비동아시아인) 및 EGFR 변이상태였다(exon 19 결손 vs. exon 21에서의 L858R 변이). EGFR 변이상태는 구입가능한 표준검사키트로 확인하였다.

임상시험의 일차평가변수는 맹검된 독립방사선 센터(Independent Radiology Central; IRC)의 검토로 결정된 무진행생존기간(PFS)이다. 핵심

이차평가변수는 객관적반응률(ORR), 반응기간(DoR), 전체생존율(OS)이었다.

전체모집단의 인구학적 특성은 60%가 여성이었고, 등록시점 연령의 중앙값은 만62세로 10.8%가 만75세 이상이었다. 베이스라인의 30%에서 ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 수행능력(PS)이 0이었고, 70%에서 ECOG PS는 1이었다. 59%는 exon 19 결손이었고, 41%는 exon 21에서 L858R 변이를 보였다. 인종은 백인 23%, 아시아인 77%, 흑인이 1% 미만이었다. 뇌전이, 연수막 질환, 또는 ECOG PS가 2이상인 환자들은 시험에서 제외되었다.

IRC검토결과 무작위배정 게피티닙 환자군 대비 다코미티닙 환자군에서 통계적으로 유의미한 무진행생존기간 향상이 입증되었다(표5 및 그림1).

베이스라인에서의 특성을 바탕으로한 IRC의 하위군 무진행생존기간 분석은 일차분석의 결과와 일치하였다. 특히, IRC검토에 따른 무진행생존기간의 위험비는 아시아인과 비아시아인에서 각각 0.509(95% CI: 0.391, 0.662) 및 0.889(95% CI: 0.568, 1.391)였다. 아시아인에서, 이 약 투여군의 무진행생존기간 중앙값은 16.5개월이었고, 게피티닙군에서는 9.3개월이었다. 비아시아인에서, 이 약 투여군의 무진행생존기간 중앙값은 9.3개월이었고, 게피티닙군에서는 9.2개월이었다.

48.7%의 사건이 발생한 최종분석(2017년 2월 17일 기준)에서 전체생존율 위험비는 0.760 (95% CI: 0.582, 0.993)이며, 전체생존율 중앙값은 7.3개월의 차이를 보였다(이 약 투여군 및 게피티닙 투여군의 전체생존율 중앙값은 각각 34.1개월(95% CI: 29.5, 37.7) 및 26.8개월(95% CI: 23.7, 32.1)). 그러나, 계층적검사 접근에 따라, 객관적 반응률(ORR) 시험의 통계적 유의성 부족으로 인해 분석이 중단되었다. 따라서, 전체생존율 개선의 통계적 유의성은 정식으로 평가될 수 없다.

**[표 5] 이전에 치료받지 않은 EGFR-활성변이가 있는 NSCLC 환자를 대상으로 한 임상시험 ARCHER 1050에서의 유효성 결과 – ITT 모집단***

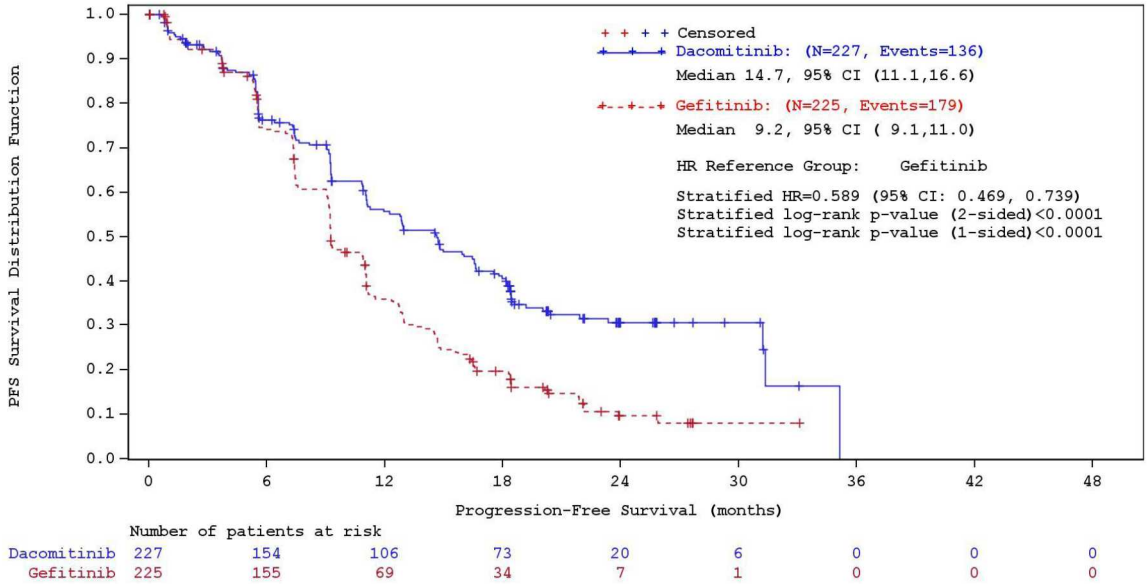
| | 다코미티닙<br>N=227 | 게피티닙<br>N=225 |
|---|---|---|
| **무진행 생존기간 (IRC에의해 결정됨)** | | |
| 발생 환자수, n (%) | 136 (59.9%) | 179 (79.6%) |
| 무진행생존율 중앙값[단위: 개월] (95% CI) | 14.7 (11.1, 16.6) | 9.2 (9.1, 11.0) |

**[표 5] 이전에 치료받지 않은 EGFR-활성변이가 있는 NSCLC 환자를 대상으로 한 임상시험 ARCHER 1050에서의 유효성 결과 – ITT 모집단***

| | 다코미티닙 N=227 | 게피티닙 N=225 |
|---|---|---|
| 위험비(95% CI)[a] | 0.589 (0.469, 0.739) | |
| 양측 p값[b] | <0.0001 | |
| **객관적 반응률 (IRC에의해 결정됨)** | | |
| 객관적 반응률 % (95% CI) | 74.9% (68.7, 80.4) | 71.6% (65.2, 77.4) |
| 양측 p값[c] | 0.3883 | |
| **반응기간 (IRC에의해 결정됨)** | | |
| IRC 검토에 따른 반응자 수, n(%) | 170 (74.9) | 161 (71.6) |
| 반응기간 중앙값[단위: 개월] (95% CI) | 14.8 (12.0, 17.4) | 8.3 (7.4, 9.2) |

*2016 년 7 월 29 일 기준
ITT= Intent-to-treat
a. 층화 Cox 회귀분석(Cox Regression )으로부터 추정됨. 상호웹응답시스템(IWRS: interactive web response system)에 따른 무작위배정시 층화요인은 인종(일본인 vs. 본토 중국인 vs. 그외 동아시아인 vs. 비동아시아인) 및 EGFR 변이상태(엑손 19 결손 vs. 엑손 21 에서의 L858R 변이)였다.
b. 층화 로그-순위 검정(log-rank test)에 기반함. IWRS 에 따른 무작위배정시 층화요인은 인종(일본인 vs. 본토 중국인 vs. 그외 동아시아인 vs. 비동아시아인) 및 EGFR 변이상태(엑손 19 결손 vs. 엑손 21 에서의 L858R 변이)였다.
c. 층화 Cochran-Mantel-Haenszel 검정에 기반함. IWRS 에 따른 무작위배정시 층화요인은 인종(일본인 vs. 본토 중국인 vs. 그외 동아시아인 vs. 비동아시아인) 및 EGFR 변이상태 (엑손 19 결손 vs. 엑손 21 에서의 L858R 변이)였다.

**[그림 1] ARCHER 1050 - IRC 검토에 따른 무진행생존기간(PFS)에 대한 카플란-마이어 곡선(Kaplan-Meier curve) – ITT 모집단**




4) 비임상안전성자료

(1) 반복투여 독성

랫드에 6개월까지 및 개에 9개월까지 경구 반복투여 독성시험에서 일차독성이 피부/털(랫드와 개에서 피부변화, 랫드에서 모낭의 위축/형성이상), 신장(랫드에서 종종 관 퇴행, 재생, 확장 및/또는 위축을 동반한 신유두괴사와 신손상지표인 비뇨기표지자의 변화, 그리고 개에서 신기능장애 지표에 변화가 없는 관련 염증으로 인한 골반 상피의 미란 또는 궤양화), 눈(랫드와 개에서 각막상피 위축, 개에서 적색/종창 결막을 동반한 각막의 괴양/미란, 결막염, 제3안검 상승, 사시증가, 부분적으로 감은 눈, 눈물분비 및/또는 안구분비물) 및 소화기계(랫드와 개에서 장질환, 개에서 적색점막을 동반한 구강 미란/궤양)에서 확인되었고, 랫드의 다른 기관에서 상피세포위축이 확인되었다. 또한, 아미노전이효소 증가를 동반한 간세포괴사와 간세포공포형성이 랫드에서만 관찰되었다. 이는 모낭 및 신장변화를 제외하고 가역적이었다. 모든 영향은 권장용량 1일 1회 45 mg에 대한 인체전신노출보다 낮은 농도의 노출에서 발생했다.

(2) 유전독성

다코미티닙은 박테리아를 이용한 복귀돌연변이시험(Ames)에서 변이성이 없었으며, 수컷 및 암컷 랫드의 생체 내(*in vivo*) 골수 소핵시험에서 염색체이상

또는 염색체수 이상을 유발하지 않았다. *In vitro* 사람 림프구염색체이상분석 결과, 다코미티닙은 세포독성 농도에서 염색체이상을 유발했다. 다코미티닙은 복귀돌연변이시험(Ames)에서 입증되었듯 DNA에 직접 반응하지 않으며, 사람권장용량에서 비결합 AUC 또는 $C_{max}$기준으로 최대 약 60-70배농도까지 골수소핵시험에서 염색체손상이 없었다. 따라서 다코미티닙은 임상적으로 연관된 노출수준에서 유전독성이 예상되지않는다.

(3) 발암성

다코미티닙에 대한 발암성시험은 실시되지 않았다.

(4) 수태능 장애

다코미티닙에 대한 수태능 시험은 실시되지 않았다. 다코미티닙의 반복투여 독성시험에 따르면, 암컷 랫드에 비결합 AUC기준 사람권장용량의 약 0.3배 투여시(6개월간) 생식기관에 미치는 영향이 관찰되었는데, 자궁경부 및 질의 가역적 상피위축이 나타났다. 수컷 랫드에 6개월간 2 mg/kg/day이하 투여(비결합 AUC기준 사람권장용량의 약 1.1배) 또는 개에 9개월간 1 mg/kg/day이하로(비결합 AUC기준 사람권장용량의 약 0.3배) 투여시 생식기관에 미치는 영향은 없었다.

(5) 발생독성

랫드와 토끼를 대상으로한 배·태자발생시험에서 임신한 동물의 기관형성기 동안 비결합 AUC기준 사람권장용량의 최대 약 2.4배 및 0.3배까지 경구투여되었다. 모체체중 증가와 음식물 섭취는 임신한 랫드와 토끼에서 낮았다. 랫드의 모체독성 용량에서 태자독성을 보였으며, 태자의 체중감소 및 높은 중족골 골화부전 발생률을 보였다.

**[포장단위]**

30 정/블리스터

**[저장방법]**

기밀용기, 실온보관 (1~30°C)

최초품목허가일: 2020.02.14

최종변경허가일: 2023.01.31

**[사용기간]**

외부포장을 참조하십시오

**[제조자]**

**제조자:**

**Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH**

Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1 79090 Freiburg, Germany

**수입자:**

**한국화이자제약**

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층