설명서작성년월일: 2006.06.19

설명서개정년월일: 2024.10.25

전문의약품

수텐®캡슐 12.5 mg, 25 mg, 50 mg (수니티닙말산염)

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

[원료약품의 분량]

12.5 mg:

1캡슐 (110 mg) 중,

유효성분: 수니티닙말산염 (수니티닙으로서 12.5 mg에 해당) (별규)…… 16.7 mg

25 mg:

1캡슐 (83.5 mg) 중,

유효성분: 수니티닙말산염 (수니티닙으로서 25 mg에 해당) (별규)…… 33.4 mg

50 mg:

1캡슐 (167.0 mg) 중,

유효성분: 수니티닙말산염 (수니티닙으로서 50 mg에 해당) (별규)…… 66.8 mg

첨가제: 만니톨, 스테아르산마그네슘, 캡슐, 크로스카르멜로스나트륨, 포비돈

[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. 신장절제술을 받은 재발성 신세포암 고위험군 성인 환자에서 수술 후 보조요법

- 고위험군 정의는 다음과 같다.

  · 종양병기 T3, N0 또는 NX, M0, Fuhrman's grade≥2, ECOG PS≥1

  · 종양병기 T4, N0 또는 NX, M0, 모든 Fuhrman's grade, 모든 ECOG PS

  · 종양병기 모든 T, N1-2, M0, 모든 Fuhrman's grade, 모든 ECOG PS

4. 절제불가능하고, 고도로 분화된 진행성 및/또는 전이성 췌장내분비종양

[용법·용량]

이 약은 항암제의 사용 경험이 있는 의사의 감독하에서 투여되어야 한다.

1. 위장관 기저종양 및 진행성 신세포암

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

2. 신세포암의 수술 후 보조요법

신세포암 수술 후 보조요법으로 이 약의 권장용량은 50 mg을 1일 1회 경구로 4주간 투여하고, 2주간 휴약한다(4주 투약/2주 휴약). 6주를 1주기로 하여 9주기동안 투여한다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있다.

3. 췌장내분비종양

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

4. 용법 / 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. 신세포암 수술 후 보조요법의 임상시험에서, 투여된 최소용량은 37.5 mg이었다.

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 (췌장내분비종양)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 (췌장내분비종양)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.

4) 개별 환자의 안전성과 내약성에 근거하여 일시적인 투여중단이 필요할 수 있다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

임부에 대한 투여

혈관신생은 배, 태자 발달의 중요한 요소로, 이 약의 투여로 인해 혈관신생이 저해되면 임신시 이상반응을 일으킬 수 있다. (‘6. 임부 및 수유부에 대한 투여’항 참조)

수니티닙은 수태한 랫드(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/day를 투여한 랫드에서 배자치사성 및 구조이상의 유의한 증가가 관찰되었다 (5 mg/kg은 전신노출에 근거하여 사람의 1일 권장용량인 50 mg의 ≥5.5배에 해당하는 용량). 토끼에서 배자치사성의 유의한 증가는 5 mg/kg/day의 용량에서 나타났고, 발달장애의 유의한 증가는 1 mg/kg/day 이상의 용량에서 나타났다 (1 mg/kg은 AUC에 근거하여

사람의 1일 권장용량의 ≥0.3배에 해당하는 용량). 발달에 대한 영향은 랫드에서 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/kg은 AUC에 근거하여 사람의 1일 권장용량의 ≥2.7배에 해당하는 용량). 3 mg/kg/day 이하를 투여한 랫드에서는 태자 감소나 기형이 관찰되지 않았다(3 mg/kg/day는 인체에 대한 1일 권장용량과 비교하여 ≥2.3배에 해당하는 AUC를 나타내는 용량).

수니티닙을 수태한 랫드(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 (AUC에 근거하여 사람 1일 권장용량의 ≥2.3배에 해당하는 용량)까지 나타나지 않았다. 3 mg/kg/day 투여군에서 이유기 전후 동안 출생자 체중 감소가 관찰되었다. 1 mg/kg/day (AUC에 근거하여 사람 1일 권장용량의 약 0.9배에 해당하는 용량)에서 발생독성은 나타나지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

수니티닙말산염 또는 이 약의 구성성분에 과민한 환자

3. 이상반응

아래의 이상반응 빈도는 인과관계 평가와는 관계없이 수니티닙으로 치료받은 환자들에서 발생한 모든 이상반응의 빈도를 나타낸다.

수니티닙으로 치료받은 환자에서 발생한 가장 중요한 약물관련 중증 이상반응은 폐색전, 혈소판 감소증, 종양출혈, 발열성호중구감소증, 고혈압, 간부전, torsade de pointes 이었다.

중증도를 구분하지 않고 집계한 경우, 가장 흔한 약물관련 이상반응은 피로, 설사, 오심, 구내염, 소화불량, 구토, 복통, 변비 등과 같은 위장관질환, 피부 변색, 발진, 손발의 홍반성감각이상증후군 (palmar plantar erythrodysesthesia), 피부건조, 모발변색, 점막염증, 무력증, 미각이상, 식욕부진, 고혈압, 출혈 등이었다. 고형암 환자에서 최대 3등급까지 보고된 이상반응 중 가장 빈번하게 보고된 약물관련 이상반응은 피로와

고혈압, 호중구감소증이었으며, 최대 4등급까지 보고된 이상반응 중 가장 빈번하게 보고된 약물관련 이상반응은 리파제 증가였다.

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 기저종양 임상시험에서 나타난 이상반응

위장관기저종양 임상시험에서 수니티닙 투여 환자로부터 보고된 이상반응은 [표 1]에 정리되어 있다.

[표 1] 위장관 기저종양 환자에서 보고된 이상반응

기관계	빈도	이상반응	모든 등급 명 (%)	3등급 명 (%)	4등급 명 (%)
혈액 및 림프계	매우 흔함	빈혈	53 (20.6)	18 (7.0)	4 (1.6)
	매우 흔함	호중구감소증	26 (10.1)	16 (6.2)	1 (0.4)
	매우 흔함	혈소판감소증	29 (11.3)	8 (3.1)	1 (0.4)
내분비	흔함	갑상선저하증	16 (6.2)	0 (0.0)	1 (0.4)
대사 및 영양	매우 흔함	식욕감소*	105 (40.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
신경계	매우 흔함	미각이상	52 (20.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	두통	56 (21.8)	5 (1.9)	0 (0.0)
혈관계	매우 흔함	고혈압	51 (19.8)	20 (7.8)	0 (0.0)
	흔함	심부정맥 혈전증[a]	7 (2.9)	4 (1.7)	0 (0.0)
호흡기계, 흉부 및 종격	매우 흔함	비출혈	28 (10.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	흉막삼출[a]	6 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
신장 및 비뇨기계	흔함	색뇨증	15 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
위장관	매우 흔함	설사	125 (48.6)	15 (5.8)	0 (0.0)
	매우 흔함	오심	96 (37.4)	3 (1.2)	0 (0.0)
	매우 흔함	구내염	51 (19.8)	2 (0.8)	0 (0.0)
	매우 흔함	구토	72 (28.0)	3 (1.2)	0 (0.0)
	매우 흔함	소화불량	44 (17.1)	2 (0.8)	0 (0.0)
	매우 흔함	복통**	133 (51.7)	24 (9.4)	2 (0.8)
	매우 흔함	방귀	29 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	변비	67 (26.1)	1 (0.4)	0 (0.0)
	흔함	구강 통증	18 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	혀의 통증	19 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	구강 건조	21 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	위식도역류질환	22 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
피부 및 피하조직	매우 흔함	피부 변색	68 (26.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	손/발의 홍반성감각이상증후군	56 (21.8)	14 (5.4)	0 (0.0)
	매우 흔함	발진***	50 (19.5)	2 (0.8)	0 (0.0)
	흔함	모발 변색	23 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	피부건조	18 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
근골격계, 결합조직	매우 흔함	사지통	37 (14.4)	2 (0.8)	0 (0.0)

	매우 흔함	관절통	35 (13.6)	2 (0.8)	0 (0.0)
	흔함	근육통	17 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
전신 및 투여부위	매우 흔함	피로****	184 (71.6)	36 (14.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	점막 염증	36 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	부종*****	53 (20.6)	3 (1.2)	1 (0.4)
검사	흔함	헤모글로빈 감소	17 (6.6)	3 (1.2)	0 (0.0)
	흔함	혈중 크레아틴 포스포키나제 (creatine phosphokinase) 증가	15 (5.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
	흔함	심박출률 감소	13 (5.1)	1 (0.4)	0 (0.0)
	흔함	리파제 증가	14 (5.4)	5 (1.9)	5 (1.9)
	흔함	혈소판 수 감소	13 (5.1)	2 (0.8)	1 (0.4)
전체 이상반응			245 (95.3)	104 (40.5)	36 (14.0)

출처: 수니티닙말산염(SU011248 L-Malate) 임상안전성요약 2005, 표 A-2.1.1 (363페이지)

a 출처:임상시험 A6181004, 표 14.3.2.1.36

* 식욕 감소: 식욕 감소, 식욕 부진 포함

** 복통: 복통, 상복부통, 하복부통 포함

*** 발진: 발진, 홍반성 발진, 반점 발진, 비늘 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 반점구진성 발진 포함

**** 피로: 피로, 무력증 포함

***** 부종: 부종, 말초부종 포함

2) 사이토카인 불응성인 전이성 신세포암의 임상시험에서 나타난 이상반응

아래의 이상반응은 2개의 임상시험에서 수니티닙을 투여받은 전이성 신세포암 환자 169명에서 보고된 것이다. [표 2]에는 사이토카인 불응성인 전이성 신세포암 환자에서 보고된 이상반응이 정리되어 있다.

[표 2] 사이토카인 불응성인 전이성 신세포암 환자에서 보고된 이상반응

기관계	빈도	이상반응	모든 등급 명 (%)	3등급 명 (%)	4등급 명 (%)
혈액 및 림프계	매우 흔함	호중구감소증	18 (10.7)	8 (4.7)	2 (1.2)
	매우 흔함	빈혈	22 (13.0)	8 (4.7)	1 (0.6)
	흔함	혈소판감소증	16 (9.5)	5 (3.0)	2 (1.2)
	흔함	백혈구감소증	14 (8.3)	7 (4.1)	0 (0.0)
눈	흔함	안와 부종	14 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	눈물 증가	10 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
대사 및 영양	매우 흔함	식욕 감소*	68 (40.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
	매우 흔함	탈수	19 (11.2)	5 (3.0)	0 (0.0)
신경계	매우 흔함	미각 이상	72 (42.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	두통	43 (25.4)	2 (1.2)	0 (0.0)
	매우 흔함	현기증	27 (16.0)	3 (1.8)	0 (0.0)
	매우 흔함	감각 이상	17 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

혈관계	매우 흔함	고혈압	47 (27.8)	10 (5.9)	0 (0.0)
	흔하지 않음	심부정맥혈전증[a]	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)
호흡기계, 흉부 및 종격	매우 흔함	비출혈	29 (17.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	호흡곤란	38 (22.5)	9 (5.3)	0 (0.0)
	흔함	흉막삼출[a]	3 (2.8)	2 (1.9)	1 (0.9)
위장관	매우 흔함	설사	93 (55.0)	8 (4.7)	0 (0.0)
	매우 흔함	오심	92 (54.4)	4 (2.4)	0 (0.0)
	매우 흔함	구내염	70 (41.4)	6 (3.6)	0 (0.0)
	매우 흔함	소화불량	78 (46.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
	매우 흔함	구토	63 (37.3)	7 (4.1)	0 (0.0)
	매우 흔함	변비	57 (33.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
	매우 흔함	혀의 통증	25 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	복통**	34 (20.1)	5 (3.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	방귀	24 (14.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	복부 팽만	10 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	구강 건조	10 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
피부 및 피하조직	매우 흔함	피부 변색	55 (32.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	발진***	60 (35.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
	매우 흔함	모발 변색	26 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	피부 건조	29 (17.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	손-발바닥 홍반성 감각이상증후군	21 (12.4)	6 (3.6)	0 (0.0)
	매우 흔함	홍반	26 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	탈모	17 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	박탈성 피부염	10 (5.9)	2 (1.2)	0 (0.0)
	흔함	수포	15 (8.9)	4 (2.4)	0 (0.0)
근골격계, 결합조직	매우 흔함	사지통	39 (23.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
	매우 흔함	근육통	29 (17.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
전신 및 투여부위	매우 흔함	피로****	140 (82.9)	23 (13.6)	0 (0.0)
	매우 흔함	점막 염증	30 (17.8)	1 (0.6)	0 (0.0)
검사	매우 흔함	리파제 증가	20 (11.8)	15 (8.9)	3 (1.8)
	매우 흔함	체중 감소	19 (11.2)	1 (0.6)	0 (0.0)
	흔함	심박출률 이상	16 (9.5)	1 (0.6)	0 (0.0)
	흔함	혈액 아밀라제 증가*****	9 (5.3)	6 (3.6)	0 (0.0)
	흔함	WBC 감소	10 (5.9)	3 (1.8)	0 (0.0)
	흔함	혈소판 수 감소	13 (7.7)	3 (1.8)	2 (1.2)
전체 이상반응			169 (100)	89 (52.7)	26 (15.4)

출처: 수니티닙말산염(SU011248 L-Malate) 임상안전성요약 2005, 표 A-2.1.1 (4311페이지)

a 출처: 임상시험 A6181006, 표 14.3.2.1.37

* 식욕 감소: 식욕 감소, 식욕 부진 포함

** 복통: 복통, 상복부통, 하복부통 포함

*** 발진: 발진, 홍반성 발진, 소포성 발진, 전신성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 반점구진성 발진 포함

**** 피로: 피로, 무력증 포함

***** 혈액 아밀라제 증가: 혈액 아밀라제, 혈액 아밀라제 증가 포함

3) 이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암의 환자에서 나타난 이상반응

이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암 환자에 대한 임상시험에 735명의 환자가 포함되었으며, 이 중 수니티닙 투여군에 무작위 배정된 환자는 375명, 인터페론알파 투여군에 배정된 환자는 360명이었다.

투여기간의 중앙값은 수니티닙 11.1개월(범위 0.4-46.1), 인터페론알파 4.1개월(범위 0.1-45.6)이었다. 투여 중단은 수니티닙 투여군의 202명(54%) 및 인터페론알파 투여군의 141명(39%)에서 발생하였다. 수니티닙을 투여한 환자의 194명(52%) 및 인터페론알파를 투여한 환자의 98명(27%)에서 용량감소가 필요했다. 이상반응으로 인해 치료를 중단한 비율은 수니티닙 투여군 20%, 인터페론알파 투여군 24%였다.

[표 3]에는 이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암 환자에게 수니티닙 또는 인터페론알파 투여시 보고된 이상반응이 정리되어 있다.

[표 3] 이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암 환자에서 수니티닙 또는 인터페론알파 투여시 보고된 이상반응

기관계	빈도	이상반응	수니티닙		인터페론알파	
			모든 등급 명 (%)	3/4 등급 명 (%)	모든 등급 명 (%)	3/4 등급 명 (%)
혈액 및 림프계	매우 흔함	혈소판감소증	72 (19.2)	34 (9.1)	15 (4.2)	2 (0.6)
	매우 흔함	호중구감소증	70 (18.7)	41 (10.9)	33 (9.2)	14 (3.9)
	매우 흔함	빈혈	81 (21.6)	32 (8.5)	58 (16.1)	24 (6.7)
	매우 흔함	백혈구감소증	40 (10.7)	13 (3.5)	16 (4.4)	4 (1.1)
	흔함	림프구감소증	19 (5.1)	11 (2.9)	21 (5.8)	15 (4.2)
내분비	매우 흔함	갑상선저하증	61 (16.3)	6 (1.6)	3 (0.8)	0 (0.0)
눈	흔함	눈물증가	31 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
대사 및 영양	매우 흔함	식욕 감소*	199 (53.1)	11 (2.9)	156 (43.3)	7 (1.9)
	흔함	탈수	37 (9.9)	10 (2.7)	19 (5.3)	3 (0.8)
정신계	매우 흔함	불면증	57 (15.2)	3 (0.8)	37 (10.3)	0 (0.0)
	매우 흔함	우울증	40 (10.7)	0 (0.0)	51 (14.2)	5 (1.4)
신경계	매우 흔함	미각 이상	174 (46.4)	1 (0.3)	53 (14.7)	0 (0.0)
	매우 흔함	두통	86 (22.9)	4 (1.1)	69 (19.2)	0 (0.0)
	매우 흔함	현기증	43 (11.5)	2 (0.5)	50 (13.9)	2 (0.6)
	흔함	감각 이상	35 (9.3)	0 (0.0)	7 (1.9)	1 (0.3)
혈관계	매우 흔함	고혈압	127 (33.9)	50 (13.3)	13 (3.6)	1 (0.3)
	흔함	심부정맥 혈전증[a]	6 (1.6)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)
호흡기계, 흉부 및 종격	매우 흔함	비출혈	80 (21.3)	5 (1.3)	9 (2.5)	1 (0.3)
	매우 흔함	호흡곤란	99 (26.4)	24 (6.4)	71 (19.7)	15 (4.2)
	매우 흔함	인후통**	51 (13.6)	2 (0.5)	9 (2.5)	0 (0.0)
	흔함	흉막삼출[a]	26 (6.9)	10 (2.7)	4 (1.1)	3 (0.8)
위장관	매우 흔함	설사	246 (65.6)	37 (9.9)	76 (21.1)	1 (0.3)

	매우 흔함	오심	216 (57.6)	21 (5.6)	147 (40.8)	6 (1.7)
	매우 흔함	소화불량	128 (34.1)	8 (2.1)	16 (4.4)	0 (0.0)
	매우 흔함	구토	148 (39.5)	19 (5.1)	62 (17.2)	4 (1.1)
	매우 흔함	구내염	114 (30.4)	5 (1.3)	12 (3.3)	1 (0.3)
	매우 흔함	복통***	127 (33.9)	20 (15.3)	44 (12.2)	5 (1.4)
	매우 흔함	구강 통증	54 (14.4)	2 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)
	매우 흔함	구강 건조	50 (13.3)	0 (0.0)	27 (7.5)	1 (0.3)
	매우 흔함	변비	85 (22.7)	4 (1.1)	49 (13.6)	1 (0.3)
	매우 흔함	방귀	52 (13.9)	0 (0.0)	8 (2.2)	0 (0.0)
	매우 흔함	위식도역류질환	47 (12.5)	1 (0.3)	3 (0.8)	0 (0.0)
	매우 흔함	혀의 통증	40 (10.7)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)
	흔함	복부팽만	28 (7.5)	1 (0.3)	6 (1.7)	0 (0.0)
피부 및 피하조직	매우 흔함	발진****	140 (37.5)	6 (1.6)	51 (11.4)	3 (0.9)
	매우 흔함	손/발의 홍반성감각이상 증후군	108 (28.8)	32 (8.5)	3 (0.8)	0 (0.0)
	매우 흔함	피부 변색	94 (25.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	피부 건조	85 (22.7)	1 (0.3)	26 (7.2)	0 (0.0)
	매우 흔함	모발 변색	75 (20.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
	매우 흔함	탈모	51 (13.6)	0 (0.0)	34 (9.4)	0 (0.0)
	매우 흔함	홍반	46 (12.3)	2 (0.5)	5 (1.4)	0 (0.0)
	매우 흔함	소양감	44 (11.7)	1 (0.3)	24 (6.7)	1 (0.3)
	흔함	박탈성 피부염	37 (9.9)	3 (0.8)	5 (1.4)	0 (0.0)
	흔함	피부손상	26 (6.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)
	흔함	피부반응	22 (5.9)	3 (0.8)	1 (0.3)	0 (0.0)
근골격계, 결합조직	매우 흔함	사지통	101 (26.9)	10 (2.7)	31 (8.6)	4 (1.1)
	매우 흔함	관절통	111 (29.6)	10 (2.7)	69 (19.2)	4 (1.1)
	매우 흔함	근육통	46 (12.3)	4 (1.1)	68 (18.9)	3 (0.8)
전신 및 투여부위	매우 흔함	피로	233 (62.1)	55 (14.7)	202 (56.1)	54 (15.0)
	매우 흔함	점막 염증	100 (26.7)	8 (2.1)	7 (1.9)	1 (0.3)
	매우 흔함	무력증	96 (25.6)	42 (11.2)	81 (22.5)	21 (5.8)
	매우 흔함	부종*****	114 (30.4)	7 (1.9)	21 (5.8)	2 (0.6)
	매우 흔함	발열	84 (22.4)	3 (0.8)	134 (37.2)	1 (0.3)
	매우 흔함	오한	53 (14.1)	3 (0.8)	111 (30.8)	0 (0.0)
	흔함	인플루엔자 유사증상	18 (4.8)	0 (0.0)	54 (15.0)	1 (0.3)
검사	매우 흔함	심박출률 감소	61 (16.3)	10 (2.7)	19 (5.3)	6 (1.7)
	매우 흔함	체중 감소	60 (16.0)	1 (0.3)	60 (16.7)	3 (0.8)
	흔함	혈소판 수 감소	32 (8.5)	12 (3.2)	3 (0.8)	0 (0.0)
전체 이상반응			372 (99.2)	290 (77.3)	355 (98.6)	197(54.7)

출처: A6181034-a 임상시험보고서 표 13.6.2.4

a 출처: 임상시험 A6181034, 표 14.3.2.1.38

* 식욕 감소: 식욕 감소, 식욕 부진 포함

** 인후통: 인후통, 입인두 통증 포함

*** 복통: 복통, 상복부통 포함

**** 발진: 발진, 홍반성 발진, 박탈성 발진, 소포성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진, 반점구진성 발진, 반점성 발진, 전신성 발진, 건선 피부염 포함

***** 부종: 부종, 말초부종 포함

4) 췌장내분비종양 제3상 임상시험에서 나타난 이상반응

치료기간의 중앙값은 수니티닙 투여군 139일(범위 13-532일), 위약 투여군 113일(범위 1-614일)이었다. 수니티닙 투여군 19명(23%), 위약 투여군 4명(5%)이 1년 이상 시험에 참여하였다. 투여 중단은 수니티닙 투여군 25명(30%), 위약 투여군 10명(12%)에서 나타났다. 투여량 감량은 수니티닙 투여군 26명(31%), 위약 투여군 9명(11%)에서 발생했다. 이상반응으로 인한 시험중단 비율은 수니티닙 투여군 22%, 위약 투여군 17%였다.

두 군 모두에서 대부분의 이상반응의 중증도는 1 또는 2등급 수준이었다. 3 또는 4등급 이상반응은 수니티닙 투여군에서 54%, 위약 투여군에서 50% 보고되었다. [표 4]에는 수니티닙을 투여받은 위장내분비종양 환자에서 보고된 이상반응이 정리되어 있다.

[표 4] 수니티닙을 투여받은 췌장내분비종양 환자에서 보고된 이상반응

기관계	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)
	매우 흔함	백혈구감소증	9 (10.8)	4 (4.8)	1 (1.2)
내분비	흔함	갑상선저하증	6 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
대사 및 영양	매우 흔함	식욕 감소*	23 (27.7)	2 (2.4)	0 (0.0)
정신계	매우 흔함	불면증	15 (18.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
신경계	매우 흔함	미각이상	17 (20.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	두통	15 (18.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	현기증	5 (6.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
눈	흔함	눈꺼풀부종	6 (7.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
혈관계	매우 흔함	고혈압	22 (26.5)	8 (9.6)	0 (0.0)
호흡기계, 흉부 및 종격	매우 흔함	비출혈	17 (20.5)	1 (1.2)	0 (0.0)
	매우 흔함	호흡곤란	10 (12.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
위장관	매우 흔함	설사	49 (59.0)	4 (4.8)	0 (0.0)
	매우 흔함	오심	37 (44.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
	매우 흔함	구토	28 (33.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	구내염	18 (21.7)	3 (3.6)	0 (0.0)
	매우 흔함	복통**	34 (41.0)	5 (6.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	소화불량	12 (14.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	변비	12 (14.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	구강 건조	7 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	아프타 구내염	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	방귀	5 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	잇몸출혈	7 (8.4)	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***	19 (22.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	매우 흔함	피부 건조	12 (14.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	손톱이상	8 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	홍반	8 (9.6)	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, 결합조직	매우 흔함	관절통	12 (14.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	흔함	사지 통증	8 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
전신 및 투여부위	매우 흔함	피로****	55 (66.2)	7 (8.4)	1 (1.2)
	매우 흔함	점막염증	13 (15.7)	1 (1.2)	0 (0.0)
검사	매우 흔함	체중감소	13 (15.7)	1 (1.2)	0 (0.0)
전체 이상반응			82 (98.8)	30 (36.1)	11 (13.3)

출처: A6181111 임상시험보고서표 13.6.2.4.1

* 식욕 감소: 식욕 감소, 식욕부진 포함

** 복통: 복통, 상복부통 포함

*** 발진: 발진, 반점성 발진, 박탈성 발진, 구진성 발진 포함

**** 피로: 피로, 무력증 포함

5) 신세포암의 수술 후 보조요법

이 약의 안전성은 무작위배정, 이중맹검, 위약대조 임상시험(S-TRAC)에서 신세포암으로 신장절제술을 받은 환자를 대상으로 이 약 50 mg을 1일 1회 투여하거나 (투여일정: 4주 투약/2주 휴약, n=306) 위약을 투여하여(n=304) 평가되었다. 이 약 투여기간의 중앙값은 12.4개월(범위: 0.13-14.9)이었으며, 위약 투여 기간의 중앙값은 12.4개월(범위: 0.03-13.7)이었다. 이상반응으로 인한 영구투여중단은 이 약 투여군의 28%와 위약 투여군의 6%에서 나타났다. 영구투여중단을 야기한 이상반응 중, 환자의 2%초과에서 나타난 이상반응은 손발증후군 및 피로/무력증을 포함한다. 투여중단 또는 투여지연은 이 약 투여군 및 위약 투여군의 각각 166명(54%) 및 84명(28%)에서 나타났다. 이 약 투여군 306명 중 140명(45.8%)과 위약 투여군 304명 중 15명(5%)에서 투여량을 감소시켰다.

표 5는 위약 투여군 대비 이 약 투여군에서 투여후 흔하게(≥10%) 나타난 이상반응의 빈도를 비교한 것이다.

[표 5] S-TRAC 시험에서 위약 및 이 약을 투여받은 신세포암 환자에서 10% 이상 보고된 이상반응

이상반응	신세포암의 수술 후 보조요법			
	이 약 투여군 (N=306)		위약 투여군 (N=304)	
	모든 등급 %	3-4 등급 %	모든 등급 %	3-4 등급 %
전체 이상반응	99	60	88	15
전신				
피로/무력증	57	8	34	2
국소부종[a]	18	<1	<1	0
발열	12	<1	6	0
위장관				
점막염/구내염[b]	61	6	15	0
설사	57	4	22	<1
구역	34	2	15	0
소화불량	27	1	7	0
복통[c]	25	2	9	<1
구토	19	2	7	0
변비	12	0	11	0
심장				
고혈압[d]	39	8	14	1
부종/말초부종	10	<1	7	0
피부				
손발증후군	50	16	10	<1
모발변색	22	0	2	0
발진[e]	24	2	12	0
피부변색/황색피부	18	0	1	0
피부건조	14	0	6	0
신경계				
미각이상[f]	38	<1	6	0
두통	19	<1	12	0
근골격계				
사지 통증	15	<1	7	0
관절통	11	<1	10	0
내분비				
갑상선저하증/TSH 증가	24	<1	4	0
대사 및 영양				
식욕부진/식욕감소	19	<1	5	0
출혈				
출혈(모든 부위)[g]	24	<1	5	<1

* CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) 기준

[a] 국소부종, 안면부종, 눈꺼풀부종, 안와부종, 안면종창, 안구부종 포함

[b] 점막염증, 아프타궤양 구내염, 구강궤양, 혀궤양, 입인두통증 및 구강통증 포함

[c] 복통, 하복부통 및 상복부통 포함

[d] 고혈압, 혈압상승, 수축기혈압상승, 확장기혈압상승 및 고혈압위기 포함

[e] 피부염, 건선피부염, 박탈피부염, 생식기 발진, 발진, 홍반성 발진, 소포성 발진, 전신성 발진, 반점발진, 반점구진성 발진, 구진성 발진, 소양성 발진 포함

[f] 미각상실, 미각저하 및 미각이상 포함

[g] 코피, 잇몸출혈, 직장출혈, 객혈, 항문출혈, 상부위장관출혈 및 혈뇨 포함

이 약 투여군에서 4등급의 이상반응은 손발증후군(1%), 피로(<1%), 복통(<1%), 구내염(<1%) 및 발열(<1%)을 포함한다. 위약투여군에서 4등급의 이상반응은 무력증(<1%) 및 고혈압(<1%)을 포함한다.

이 약 투여군의 2% 이상에서 발생한 3-4등급의 실험실적검사 이상은 호중구감소증(13%), 혈소판감소증(5%), 백혈구감소증(3%), 림프구감소증(3%), 알라닌 아미노전이효소 증가(2%), 아스파르테이트아미노전이효소 증가(2%), 고혈당(2%) 및 고칼륨혈증(2%)을 포함한다.

6) 피부 및 조직

이 약 주성분의 색(노란색)이 원인일 수 있는 피부착색이 임상시험에서 매우 흔하게 나타난 이상반응이었다.

이 약 투여시 모발 혹은 피부 변색이 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 다형홍반의 증상이나 징후(예: 종종 물집이나 점막 병변을 수반하는 진행성 피부 발진)가 나타나면 이 약 투여를 중단해야 한다. 피부점막안증후군 또는 독성표피괴사용해에 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.

7) 출혈

시판 후 조사를 통해, 위장관계, 호흡기계, 종양, 요로, 뇌의 출혈 등이 포함된 출혈이 보고되었으며, 이중 일부는 치명적이었다.

위장관 기저종양, 진행성 신세포암, 신세포암 수술 후 보조요법 및 췌장내분비종양으로 수니티닙을 투여받은 환자(N=7527) 중 30%가 출혈을 경험하였으며, 이 중 4.2%가 3 또는 4등급이었다. 3등급 이상의 사례중 위장관출혈이 가장 흔하게 나타났다.

출혈 이상반응 중 가장 흔하게 보고된 것은 비출혈이었으며, 출혈을 경험한 고형암 환자[†]의 약 절반에서 보고되었다. 임상시험에서 위장관 기저종양 환자의 약 2%에서 종양 출혈이 발생하였다. 이러한 출혈 사건들은 갑자기 발생할 수 있으며, 폐종양의 경우 심각하고 생명을 위협할 만한 객혈 또는 폐출혈로 나타날 수 있다. 임상시험과 시판후 조사에서 전이성 신세포암, 위장관 기저종양, 전이성 비소세포폐암으로 수니티닙을 투여받은 환자에서 폐출혈 사례가 보고되었으며, 일부는 치명적인 결과를 동반하였다. 수니티닙은 비소세포폐암 환자에 사용하도록 허가되지 않았다.

위장관 기저종양 환자를 대상으로 한 이중맹검 임상시험에서 수니티닙 투여군의 18%에서, 위약 투여군은 17%에서 출혈이 발생하였다. 이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암 환자에서, 인터페론알파 투여군의 11%에 비해, 수니티닙 투여군의 39%에서 출혈이 발생하였다. 3등급 이상의 출혈 경험 환자는 인터페론알파 투여 군에서 5명 (1.7%) 였던 것에 비해, 수니티닙 투여군에서는 17명 (4.5%)이었다. 싸이토카인-불응성 전이성 신세포암 환자에서는 수니티닙 투여군의 26%가 출혈을 경험하였다. 췌장내분비종양에 대한 제3상 임상시험에서, 출혈 사건은 비출혈을 제외하면, 수니티닙군의 21.7%, 대조군의 9.85%에서 보고되었다. 출혈에 대한 임상평가는 전혈구수검사(CBC)와 신체진찰소견을 포함하였다.

8) 혈액

임상시험에서 절대 호중구 수의 감소 및 혈소판 수의 감소가 보고되었다. 이상반응은 축적적이지 않았고, 전형적으로 가역적이었으며 일반적으로 치료의 중단이 필요치 않았다. 또한 시판후 조사에서 혈소판감소증과 연관된 치명적인 출혈이 몇 건 보고되었다.

---

† 주로 위장관 기저종양 및 사이토카인 불응성의 전이성 신세포암에 대한 초기 임상시험들에 참여한 환자들

수니티닙을 투여 받는 환자에서 각 치료주기(cycle)의 초기에 전혈구수 (CBC)의 측정이 이루어져야 한다.

9) 심혈관계

시판 후 조사에서 심부전과 심근병증, 심근허혈 및 심근경색증을 포함하는 심혈관계 사건이 보고되었으며, 이중 몇 건은 치명적이었다. 이러한 사건의 위험이 있거나 병력을 가진 환자에게 이 약을 주의하여 사용한다. 임상시험에서, 수니티닙 투여군 위장관 기저종양 환자의 약 2%, 사이토카인 불응성 전이성 신세포암 환자의 4% 및 위약 투여 환자의 2%에서 20% 이상의 좌심실박출률(LVEF) 감소 및 정상수치 하한선 이하의 좌심실박출률이 나타났다. 이러한 좌심실박출률 감소가 지속적이었던 것으로 보이지 않으며, 치료가 계속됨에 따라 종종 개선되었다.

이전 화학요법 치료경험이 없는 전이성 신세포암 환자에 대한 시험에서 수니티닙 투여군 27% 및 인터페론알파 투여군 15%에서 좌심실 박출률이 정상수치의 하한선 이하로 나타났다. 울혈성 심부전은 수니티닙 투여군의 2명(1% 미만)에서 진단되었다.

신세포암 수술후 보조요법 임상시험에서, 각 투여군의 환자11명이 CTCAE 기준 2등급의 심박출률 감소(좌심실박출률 40-50%로 베이스라인으로부터 10-19% 감소)를 경험하였다. 3-4등급의 심박출률 감소를 보인 환자는 없었다. 수니티닙 투여군에서 3명 및 위약 투여군에서 2명이 최종 측정시 심박출률이 50% 이상으로 또는 베이스라인치로 회복되지 않았다. 수니티닙을 투여받은 환자 중 울혈성심부전으로 진단받은 환자는 없었다.

위장관 기저종양, 진행성 신세포암, 신세포암 수술후 보조요법 및 췌장내분비종양으로 수니티닙을 투여받은 환자(N=7527) 중 3%가 심부전을 경험하였으며, 심부전환자의 71%가 회복된 것으로 보고되었다. 치명적 심부전은 환자의 1% 미만에서 보고되었다.

고형암 환자†의 0.8% 및 위약 투여군의 1% 에서 심부전, 울혈성 심부전 또는 좌심실부전이 보고되었다. 췌장내분비종양에 대한 제3상 임상시험에서, 수니티닙 투여군의 환자 1명(1.2%)이 치료와 관련된 심부전으로 사망하였다.

수니티닙 투여 전 12개월 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.

10) QT간격 연장

치료용량의 대략 2배 용량에서 수니티닙은 QTcF (Fridericia's correction) 간격을 연장시키는 것이 관찰되었다. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) 기준으로 2등급 이상의 QT/QTc간격의 연장이 나타난 환자는 없었다. QT 간격 연장은 Torsade de pointes를 포함한 심실 부정맥의 위험성 증가를 가져올 수 있다. Torsade de pointes는 수니티닙 투여 환자의 0.1% 미만에서 관찰되었다. 수니티닙은 QT간격의 연장 병력이 있는 환자들, 심부정맥약물을 복용하는 환자들 또는 관련 심혈관 질환, 서맥, 혹은 전해질 장애의 기저질환을 가지고 있는 환자들은 수니티닙을 주의하여 투여하여야 한다. 강력한 CYP3A4저해제는 수니티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로, 병용시 주의하여야 하며 수니티닙의 용량을 감소시켜야 한다.

11) 고혈압

위장관 기저종양, 진행성 신세포암, 신세포암 수술후 보조요법 및 췌장내분비종양으로 수니티닙을 투여받은 환자(N=7527) 중 29%가 고혈압을 경험하였다. 3등급 고혈압이 7%의 환자에서 보고되었으며 4등급 고혈압은 0.2%의 환자에서 보고되었다.

위장관 기저종양 및 사이토카인 불응성인 신세포암을 포함한 고형암 환자†를 대상으로 한 임상시험에서 고혈압은 매우 흔하게 보고된 이상반응이었다.

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 33.9%, 인터페론알파 투여군의 3.6%에서 보고되었다. 중증의 고혈압 발생률은 수니티닙 투여군 12%과 인터페론알파 투여군에서 <1%였다.

제3상 췌장내분비종양 임상시험에서 수니티닙군의 26.5%, 위약군의 4.9%에서 고혈압이 보고되었다. 중증 고혈압 (수축기 >200mmHg, 확장기 >110mmHg)이 수니티닙 투여군 10%, 위약 투여군 3%에서 발생되었다.

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.

12) 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 갑상선 기능을 실험실적으로 모니터링하고 적절한 표준 치료법으로 치료하여야 한다.

위장관 기저종양 환자에서 수니티닙 투여군의 6.2%, 위약 투여군의 1%에서 갑상선저하증이 나타났다. 이전에 화학요법을 받지 않은 전이성 신세포암 환자에서 수니티닙 투여군의 16%와 인터페론알파 투여군의 3명의 환자(<1%)에서 갑상선저하증이 보고되었으며, 사이토카인 불응성인 전이성 신세포암에 대한 2개의 임상 시험에서는 4%의 환자에서 갑상선저하증이 보고되었다. 추가로, 사이토카인 불응성인 전이성 신세포암 환자의 2%에서 갑상선 자극 호르몬(TSH)의 증가가 보고되었다. 종합하면, 사이토카인 불응성 전이성 신세포암 환자의 총 7%에서 임상 또는 실험실적인 갑상선저하증의 증거가 나타났다. 제3상 췌장내분비종양 임상시험에서 수니티닙을 투여받은 환자의 7.2%, 위약 투여 환자의 1.2%에서 갑상선저하증이 보고되었다.

임상시험과 시판 후 경험에서 갑상선항진증이 보고되었으며, 이중 몇몇 경우는 갑상선저하증 발생 이후에 나타났다.

13) 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.

14) 췌장염

임상시험에서 췌장염이 보고되었다. 신세포암 수술후 보조요법 임상시험에서, 수니티닙을 투여받은 환자 중 1명(1% 미만)이 췌장염을 경험하였으며 위약을 투여받은 환자에서 췌장염을 경험한 환자는 없었다.

혈중 리파제 및 아밀라제의 증가가 수니티닙을 투여받은 다양한 고형 종양 환자들에서 관찰되었다. 리파제 농도의 증가는 일시적이었으며 췌장염의 증상이나 징후를 동반하지 않았다. 췌장염 증상이 나타나면, 수니티닙의 투여를 중단하고 적절한 보조 치료를 받아야 한다.

15) 간독성

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

16) 발작

임상시험에서 발작은 뇌전이의 방사소견을 보인 환자에서 나타났다. 또한 발작과 가역적인 후두부 백질뇌병증 (RPLS: Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome)의 방사소견을 보인 환자가 드물게 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.

17) 부신 기능

부신독성이 랫드와 원숭이에 대한 14일-9개월의 반복독성 시험에서 나타난 바 있으며, 이 때의 혈중 노출량은 임상시험에서 관찰된 AUC의 0.7배로 낮게 나타났다. 부신의 조직학적 변화로 출혈, 괴사, 울혈, 비대, 염증이 관찰되었다. 임상시험에서 수니티닙을 1주기 이상 노출 후 336명에서 얻어진 CT/MRI에서 부신 출혈이나 괴사의 흔적이 나타나지 않았다. 부신피질자극호르몬(ACTH) 자극검사가 다수의 수니티닙 임상시험에 참여한 환자 400명을 대상으로 이루어졌다. ACTH 자극검사에서 기저치가 정상이었던 환자 중 1명이 수니티닙으로 치료 중 비정상적인 검사 결과를 보였으며 설명되지 않았으나, 수니티닙 투여와 관련이 있을 수 있다. 추가로, 기저치에서 정상이었던 11명의 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.

18) 정맥 혈전색전증

위장관 기저종양, 진행성 신세포암, 신세포암 수술후 보조요법 및 췌장내분비종양으로 수니티닙을 투여받은 환자(N=7527) 중 3.5%가 정맥 혈전색전증을 경험하였다 (2.2%가 3-4등급). 위장관 기저종양에 대한 3상 임상시험에서 수니티닙 투여군의 7명 (3%)과 위약 투여군의 0명에서 정맥 혈전색전증이 나타났다. 7명 중 4명은 3등급의 심부 정맥혈전증(DVT)이었고, 다른 3명에서는 1내지 2 등급이었다. 이들 7명 중 4명이 심부정맥혈전증의 첫 관찰 후 치료를 중단하였다. 이전에 화학요법을 받지 않은 전이성 신세포암 환자에서 수니티닙 투여 환자의 13명(3%)과 사이토카인 불응성 전이성 신세포암에 대한 두 건의 임상시험에서 수니티닙 투여환자의 4명(2%)에서 정맥 혈전색전증이 보고되었다. 이들 환자 중 9명은 폐색전으로 한 명에서 2등급이고 다른 8명에서는 4등급이었으며, 8명은 심부정맥혈전증으로 1등급 1명, 2등급 2명, 3등급 4명, 4등급 1명이었다. 사이토카인 불응성 전이성 신세포암 임상시험에서 폐색전 환자 1명이 약물 투여 중단을 경험하였다. 이전에 화학요법 치료를 받지 않은 전이성 신세포암 환자에 인터페론알파를 투여한 6명(2%)에서 정맥 혈전색전증이

보고되었다. 한 명(<1%)이 3 등급의 심부정맥혈전증을 보였고, 5명 (1%)은 폐색전을 나타냈으며, 모두 4등급에 해당하였다.

수니티닙을 투여 받은 고형암 환자†의 대략 2.2%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, 위약을 투여받은 환자 5명 (6%)이 정맥혈전색전증을 보고한데 비해, 수니티닙을 투여받은 환자 1명 (1%)이 2등급 혈전증을 보고하였다. 위약을 투여받은 환자 2명은 심부정맥혈전색전증을 나타내었으며, 이 중 1명은 3등급이었다. 위약을 투여받은 환자 중 다른 2명은 폐색전을 나타내었으며, 각각 3등급, 4등급이었다. 또 다른 1명은 3등급 경정맥혈전이었다.

19) 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.

20) 턱뼈괴사

이 약으로 치료받은 환자에게서 턱뼈괴사가 임상시험에서 흔하지 않게 관찰되었고, 시판 후 경험에서 보고되었다. 턱뼈괴사가 보고된 환자의 대부분이 수니티닙 복용 동시 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 한 침습적 치과치료를 피해야 한다.

21) 종양용해 증후군 (Tumor Lysis Syndrome)

임상시험과 시판후 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.

22) 괴사 근막염

때때로 치명적인, 회음을 포함한 괴사 근막염의 사례가 드물게 보고되었다. 괴사 근막염이 발생한 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 하며, 적절한 치료를 즉시 시작해야 한다.

23) 혈전성 미세혈관병증

때때로 신부전 또는 치명적 결과를 야기하는 혈전성 미세혈관병증(TMA) (혈전성혈소판 감소성자반증(TTP) 및 용혈요독증후군(HUS)을 포함)이 이 약의 단독요법 및 베바시주맙과의 병용요법 임상시험 및 시판후 경험에서 보고되었다. 혈전성 미세혈관병증이 발생한 환자는 이 약 투여를 중단한다.

24) 단백뇨

단백뇨와 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.

25) 저혈당증

수니티닙 치료 중 혈당 감소가 보고되었으며, 일부 사례는 임상적 증상을 나타내었다. 저혈당증 위험을 최소화하기위해 항당뇨병제의 용량 조절이 필요한지 평가하며, 이를 위해 당뇨병 환자에서 혈당 수치를 정기적으로 확인한다. 신세포암 수술후 보조요법 임상시험에서, 수니티닙을 투여받은 환자 중 저혈당증을 경험한 환자는 없었다.

26) 신세포암에 대한 장기 안전성

1차 요법, 베바시주맙-불응성 및 사이토카인-불응성 치료 조건에서 수행된 9건의 완료된 임상시험에서 전이성 신세포암 환자에 대한 수니티닙의 장기 안전성이 분석되었다. 이 분석에는 5,739명의 환자가 포함되었고, 이 중 807명(14%)은 2년 이상에서 최대 6년까지 투여받았다. 장기간 수니티닙 치료를 받은 807명의 환자에서 대부분의 치료 관련 이상반응은 처음 6개월-1년 사이에 발생했으며, 시간이

지남에 따라 갑상선 저하증을 제외하고 빈도가 안정적이거나 감소하였다. 갑상선 저하증은 6년 동안 시간이 지남에 따라 점진적으로 증가하였다. 수니티닙의 장기간 치료는 새로운 유형의 치료 관련 이상반응과 관련이 있는 것으로 보이지 않았다.

27) 동맥류 및 동맥박리

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.

28) 시판 후 추가로 보고된 이상반응

수니티닙의 시판 후 사용 중 모든 가능한 출처(임상시험, 자발 보고 및 기타)로부터 확인된 이상반응들이 아래 나열되어 있다. 이 반응들은 모집단의 크기가 명확하지 않은 환자군에서 자발적으로 보고되었으므로, 발생 빈도를 확실히 평가하거나, 약물 노출과의 인과관계를 평가하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

(1) 혈액 및 림프계: 일부 치명적 사례를 포함한, 혈전성 미세혈관병증 사례가 보고되었다. 이 경우 수니티닙을 일시적으로 중단할 것을 권고하며, 해당 이상반응이 치료된 이후, 처방의의 판단에 따라 수니티닙 치료를 재개할 수도 있다.

(2) 호흡기계, 흉부 및 종격: 폐색전, 흉막삼출이 보고되었으며, 일부 사례는 치명적인 것으로 보고되었다.

(3) 위장관: 췌장염, 위장관 천공, 식도염, 대장염 및 허혈성 대장염이 보고되었다.

(4) 내분비: 갑상선항진증 사례가 임상시험과 시판 후 경험에서 보고되었으며, 이 중 몇몇 경우는 갑상선저하증 발생 이후에 나타났다. 갑상샘염이 보고되었다.

(5) 면역계: 혈관부종을 포함한 과민반응이 보고되었다.

(6) 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 감염들이다. 예: 호흡기감염 (예. 폐렴, 기관지염), 요로감염, 피부감염 (예. 연조직염), 패혈증/패혈성 쇽,

및 농양 (예. 경구, 생식기, 항문직장, 피부, 사지, 내장). 감염은 세균성, 바이러스성 또는 진균성일 수 있다. 회음부를 포함하여 괴사근막염이 드물게 보고되었으며, 일부 사례는 치명적이었다 ('괴사 근막염' 항 참조).

(7) 근골격계, 결합조직: 급성 신부전을 동반하거나 하지않은 근육병증 및/또는 횡문근융해증이 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.
이 약으로 치료받은 환자 중에서 턱뼈괴사 사례가 보고되었다. 대다수 환자는 비스포스포네이트계열 약물의 정맥투여나 침습적 치과 치료 같은 턱뼈괴사의 위험요인을 가지고 있었다 ('턱뼈괴사' 항 참조).

(8) 신경계: 무미각증을 포함한 미각 이상, 빈도불명하게 고암모니아 혈증 뇌 병증이 보고되었다.

(9) 심장: 심부전, 울혈성 심부전, QT 간격 연장, torsade de pointes, 심근병증, 심근허혈, 좌심실 부전 및 심근경색증이 보고되었으며, 일부 사례는 치명적이었다.

(10) 신장 및 비뇨기계: 신장애 및/또는 신부전이 보고되었으며, 일부 사례는 치명적이었다. 단백뇨 및 신장증후군 사례가 보고되었다 ('단백뇨' 항 참조)

(11) 혈관계: 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, 65세 이상인 경우도 포함하여, 고혈압, 당뇨병, 이전 혈전색전성 질환 보유 등이 포함된다. 동맥류 및 동맥박리가 보고되었다.

(12) 대사 및 영양: 수니티닙 치료를 받은 환자에서 종양용해증후군이 보고되었으며, 일부사례는 치명적이었다. 수니티닙으로 치료 중 혈당 감소가 보고되었으며, 일부 사례는 임상적 증상을 나타내었다.

(13) 출혈사건: 수니티닙 치료를 받은 환자에서 폐, 위장관, 종양, 요로 및 뇌 출혈이 보고되었으며, 일부사례는 치명적이었다.

(14) 피부 및 피하조직: 괴저화농피부증, 다형홍반 및 스티븐스-존슨 증후군 사례가 보고되었다.

(15) 간 및 담도: 간부전 및 담낭염, 특히 무결석 담낭염

(16) 검사: 갑상선자극호르몬(TSH) 상승 및 혈중 요산 증가가 보고되었다.

29) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 9년 동안 617명을 대상으로 실시한 시판 후 조사결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 80.55%(497/617명, 총 7,049건)로 보고되었다.

중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.67%(72/617명, 총 177건)로 무력증 2.27%(14/617명, 18건), 혈소판감소증 1.30%(8/617명, 13건), 폐렴 1.30%(8/617명, 8건), 호흡곤란 1.13%(7/617명, 7건), 급성신부전, 상태악화 각 0.81%(5/617명, 5건), 설사 0.65%(4/617명, 11건), 복통 0.65%(4/617명, 5건), 구토, 대장염, 패혈증, 흉막삼출 각 0.49%(3/617명, 3건), 고혈압 0.32%(2/617명, 3건), 객혈, 근위약, 담낭염, 순환기능상실, 심부전, 영양실조, 열, 저혈당증, 정신결함, 흑색변, 사망 각 0.32%(2/617명, 2건), 복부비대, 빌리루빈혈증, 질소혈증, 혈뇨, 황달 각 0.16%(1/617명, 2건), 간콩팥증후군, 감염, 갑상선기능저하증, 경련, 결막염, 고칼륨혈증, 고칼슘혈증, 기흉, 두통, 두개강내출혈, 등통증, 딸국질, 마비, 명시안된출혈, 백혈구증가증, 복수, 빈혈, 섬망, 수술적 중재, 수술후상처감염, 식도암종, 식도염, 식욕부진, 심근경색증, 심장막삼출, 심장비대, 심부혈전정맥염, 악성신생물, 어지러움, 어지럼증, 오심, 용혈성요독증후군, 울혈성심부전, 위암종, 장루, 장폐쇄, 저나트륨혈증, 저혈압, 전신성염증반응증후군, 직장출혈, 찢긴상처, 착란, 충수돌기염, 췌장염, 토혈, 통증, 파종혈관내응고, 패혈성쇼크, 폐암종, 피로, 피부염, 혈전성혈소판감소성자반증, 혈전색전증 각 0.16%(1/617명, 1건)가 보고되었다.

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 7.46%(46/617명, 96건)로 무력증 1.78%(11/617명, 14건), 혈소판감소증 1.30%(8/617명, 13건), 호흡곤란 0.81%(5/617명, 5건), 설사 0.49%(3/617명, 10건), 대장염, 패혈증, 폐렴 각 0.49%(3/617명, 3건), 고혈압, 복통 각 0.32%(2/617명, 3건), 구토, 담낭염, 열, 요로감염, 흉막삼출 각 0.32%(2/617명, 2건), 빌리루빈혈증, 혈뇨, 황달 각 0.16%(1/617명, 2건), 갑상선기능저하증, 객혈, 고칼륨혈증,

급성신부전, 두통, 딸국질, 빈혈, 식욕부진, 심부전, 심부혈전정맥염, 심장막삼출, 심장비대, 어지러움, 영양실조, 오심, 울혈성심부전, 저나트륨혈증, 정신결함, 질소혈증, 패혈성쇼크, 피부염, 피로, 토혈, 혈전색전증, 흑색변 각 0.16%(1/617명, 1건)가 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 44.57%(275/617명, 1,240건)로 황달 11.67%(71/617명, 206명), 등통증 10.86%(67/617명, 103건), 인두염 7.13%(44/617명, 87건), 질소혈증 5.67%(35/617명, 84건), 가슴통증 5.51%(34/617명, 40건), 기침 5.35%(33/617명, 44건), 통증 4.54%(28/617명, 48건), 잇몸염 3.57%(22/617명, 30건), 가래질환 3.24%(20/617명, 25건), 흑색변 2.92%(18/617명, 20건), 저나트륨혈증 2.43%(15/617명, 22건), 알칼리인산분해효소증가 2.11%(13/617명, 25건), 혈뇨 2.11%(13/617명, 24건), 비염 1.94%(12/617명, 13건), 체중증가 1.78%(11/617명, 15건), 고칼슘혈증, 저알부민혈증 각 1.62%(10/617명, 15건), 위염 1.62%(10/617명, 11건), 치통 1.46%(9/617명, 15건), 고칼륨혈증 1.46%(9/617명, 11건), 결막염 1.46%(9/617명, 9건), 배뇨곤란, 자색반 각 1.30%(8/617명, 12건), 골격통 1.30%(8/617명, 11건), 딸꾹질 1.30%(8/617명, 10건), 영양실조 1.13%(7/617명, 12건), 흉막삼출 1.13%(7/617명, 8건), 구강출혈 0.97%(6/617명, 7건), 소변이상, 입술염 각 0.97%(6/617명, 6건), 고혈당증, 근위약 각 0.81%(5/617명, 6건), 귀울림, 발성장애, 상태악화, 시각이상, 신경병증, 악성고열증, 연하곤란 0.81%(5/617명, 5건), 치질 0.65%(4/617명, 7건), 뒤무직, 저인산혈증 각 0.65%(4/617명, 6건), 저혈당증 0.65%(4/617명, 5건), 땀증가, 월경장애, 저단백혈증, 저칼슘혈증, 졸림, 진전 각 0.65%(4/617명, 4건), 대장염, 여드름 각 0.49%(3/617명, 4건), 고콜레스테롤혈증, 두드러기, 명시안된출혈, 배뇨질환, 불안, 색소침착이상, 설염, 손발톱변색, 알부민뇨, 욕창궤양, 입술궤양 각 0.49%(3/617명, 3건), 흉골하가슴통증 0.32%(2/617명, 5건), 착란 0.32%(2/617명, 4건), 대상포진, 섬망, 찢긴상처, 청력감소, 피부염 각 0.32%(2/617명, 3건), 결핵균감염, 마비, 복수, 사망, 상세불명의위창자질환, 서맥, 수술후상처감염, 수술적중재, 순환기능상실, 여성형유방, 요실금, 운동이상증, 위궤양, 장폐쇄, 저칼륨혈증, 저혈압, 정신결함, 젖산탈수소효소증가, 토혈, 항문장애 0.32%(2/617명, 2건), 프로트롬빈감소 0.16%(1/617명, 4건), 고중성지방혈증, 녹내장, 두근거림, 배변횟수증가, 통풍 각 0.16%(1/617명, 2건) 등이 보고되었다.

이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 35.33%(218/617명, 773건)로 황달 11.67%(72/617명, 206건), 인두염 5.83%(36/617명, 57건), 질소혈증 4.70%(29/617명, 72건), 등통증 3.73%(23/617명, 29건), 잇몸염 3.08%(19/617명, 26건), 기침 2.76%(17/617명, 23건), 가슴통증 2.59%(16/617명, 17건), 가래질환 2.27%(14/617명, 18건), 알칼리인산분해효소증가 1.62%(10/617명, 18건), 위염 1.62%(10/617명, 11건), 흑색변 1.62%(10/617명, 10건), 혈뇨 1.46%(9/617명, 16건), 저나트륨혈증, 체중증가 각 1.46%(9/617명, 13건), 통증 1.46%(9/617명, 12건), 치통 1.30%(8/617명, 12건), 비염 1.30%(8/617명, 9건), 딸꾹질 1.13%(7/617명, 8건), 영양실조 0.97%(6/617명, 9건), 구강출혈 0.97%(6/617명, 7건), 결막염, 입술염 각 0.97%(6/617명, 6건), 고칼륨혈증, 귀울림, 발성장애, 흉막삼출 각 0.81%(5/617명, 5건), 자색반 0.65%(4/617명, 5건), 소변이상, 신경병증, 저단백혈증 각 0.65%(4/617명, 4건), 배뇨곤란 0.49%(3/617명, 5건), 대장염, 여드름 각 0.49%(3/617명, 4건), 고혈당증, 고콜레스테롤혈증, 땀증가, 설염, 손발톱변색, 시각이상, 알부민뇨, 월경장애, 입술궤양, 저인산혈증, 진전 각 0.49%(3/617명, 3건), 흉골하가슴통증 0.32%(2/617명, 5건), 저혈당증, 청력감소, 피부염 각 0.32%(2/617명, 3건), 뒤무직, 배뇨질환, 상세불명의위창자질환, 색소침착이상, 여성형유방, 연하곤란, 위궤양, 젖산탈수소효소증가 각 0.32%(2/617명, 2건), 대상포진, 배변횟수증가 각 0.16%(1/617명, 2건), 각화과다증, 갈증, 감각장애, 감각저하, 갑상선기능항진증악화, 결핵균감염, 고칼슘혈증, 고혈압악화, 고환질환, 골격통, 관절염악화, 난청, 농포성발진, 단순헤르페스, 담석증, 당뇨병, 두근거림, 두드러기, 땀샘질환, 림프절병증, 명시안된출혈, 모낭염, 무과립구증, 무월경, 물집발진, 복수, 부비동염, 부스럼, 사마귀, 상세불명의귀질환, 상세불명의백혈구이상, 생식기부종, 서맥, 섬망, 소변량부족, 소화궤양, 심부혈전정맥염, 심장막삼출, 심장비대, 악성고열증, 안구건조증, 안구이상, 요도질환, 욕창궤양, 장폐쇄, 재채기과다, 저알부민혈증, 저칼슘혈증, 정신결함, 졸림, 직장염, 치주파괴, 치질, 토혈, 패혈성쇼크, 피부자극, 핍뇨, 항문장애 각 0.16%(1/617명, 1건)가 보고되었다.

30) 국내 재심사 이상사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해

이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 호흡기계 질환: 흉막삼출
- 위장관계 장애: 딸꾹질, 흑색변, 복막염
- 대사 및 영양 질환: 저나트륨혈증, 고칼륨혈증
- 전신적 질환: 복수

4. 일반적 주의

1) 신세포암 환자에서 4주간 투여 후 2주간 휴약하는 용법에 내약성이 없는 경우, 2주간 투여 후 1주간 휴약하는 용법을 고려할 수 있다. 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 피부변색은 임상시험에서 보고된 매우 흔한 이상반응이다 (25.1%-32.5%). 환자에게 이 약을 투여하는 동안 머리카락이나 피부의 변색이 나타날 수 있음을 알려야 한다. 피부에 대한 다른 영향으로는 피부건조, 피부 두꺼워짐 또는 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 있는 모든 병용약물에 대해 의사에게 보고하도록 해야 한다 (‘5. 약물상호작용’항 참조).

6) 간장애 환자

경증(Child-Pugh Class A) 및 중등도(Child-Pugh Class B)의 간기능 부전 환자에 이 약을 투여시 용량조절이 필요치 않다. 이 약은 중증(Child-Pugh Class C) 간기능 부전 환자에 대해서는 연구되지 않았다.

7) 신장애 환자

신장애 환자(경증-중증) 또는 혈액 투석 중인 말기 신질환(ESRD) 환자에게 이 약을 투여시 용량 조절은 요구되지 않는다. 이후 용량 조절은 개별 안전성 및 내약성을 토대로 한다.

8) 운전 및 기계 사용 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행된 바 없다. 환자들은 이 약의 투여 중 어지러움을 경험할 수 있음을 알아야 한다.

9) 이 약을 투여받은 환자에게서 고암모니아 혈증 뇌 병증이 관찰되었다. 원인불명의 졸음증 또는 정신상태의 변화가 발생한 환자의 경우, 혈중 암모니아 수치를 측정하고 적절한 치료를 받아야 한다.

5. 약물 상호작용

1) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물

(1) 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸을 병용 투여했을 때, 건강한 지원자에게 이 약을 단회 투여 후, 복합체 [수니티닙 + 주요 활성 대사체]의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$는 각각 49% 및 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 CYP3A4의 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 지원자에게 이 약을 단회 투여 후, 복합체 [수니티닙 + 주요 활성 대사체]의 C_{max} 및 $AUC_{0-\infty}$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 CYP3A4의 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 랫드의 유즙으로 이행되었다. 수니티닙 15 mg/kg을 수유 랫드에 투여한 결과 수니티닙 및 그 대사체는 혈장보다 12배까지 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 AUC에 근거하여 사람의 1일 권장용량의 약 0.4배 이상에 해당하는 용량을 3개월 이상 투여한 결과 성장판 형성장애가 관찰되었다(2, 6, 12

mg/kg/day 용량을 3개월 투여, 0.3, 1.5, 6.0 mg/kg/day 용량을 8주기 투여). 성장기 랫드에 1.5, 5.0, 15.0 mg/kg 용량을 3개월 동안 매일 투여하거나, 0.3, 1.5, 6.0 mg/kg/day 용량을 5주기 동안 투여한 결과, 5 mg/kg 이상 용량에서 대퇴골의 골단연골 비후와 경골의 골절 증가와 같은 골격이상이 나타났다(5 mg/kg AUC에 근거하여 10배에 해당하는 용량). 또한 치아우식증이 5 mg/kg 이상의 용량을 투여한 랫드에서 관찰되었다. 성장판 형성장애의 정도와 발현율은 용량에 비례하며 치료를 중단하면 가역적으로 돌아오지만 치아는 그렇지 않았다. 원숭이의 3개월 시험에서 무해용량(no effect level)은 규명되지 않았으나, 8주기 간헐적 투여시험에서의 무해용량은 1.5 mg/kg/day 이었다. 랫드에서 골에 대한 무해용량(NOEL)은 2 mg/kg/day 이하였다.

8. 고령자에 대한 투여

임상시험에서 수니티닙을 투여받은 위장관 기저종양 및 전이성 신세포암 환자 825명중 277명(34%), 췌장내분비종양 환자 22명(27%)이 65세 이상이었다. 젊은이와 고령자간에 안전성이나 유효성의 유의한 차이는 없었다.

신세포암 수술후 보조요법으로 수니티닙 또는 위약을 투여받은 65세 이상의 환자들에서, 3-4등급의 이상반응이 위약투여군 15명(5%)에서 나타난 것에 비해, 수니티닙 투여군에서는 50명(16%)에서 나타났다.

9. 임상검사치에의 영향

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

10. 과량 투여시의 처치

전임상시험에서 랫드에 500 mg/kg (3000 mg/m^2)을 5일 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. 과량투여 사례가 보고되었다. 일부 사례들은 이미 알려져 있는 수니티닙의 안전성 프로파일과

일관되는 이상반응과 관련되어 있었다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 사고를 유발하거나 품질이 유지되지 않을 수 있기 때문에 원래 용기 이외의 용기에는 보관하지 않는 것이 바람직하다.

12. 기타

<전임상 안전성 자료>

1) 랫드와 원숭이를 대상으로 한 최대 9개월 기간의 반복 투여 독성 시험에서, 주요 표적 장기에 대한 영향은 위장관 (원숭이에서의 구토 및 설사), 부신 (랫드와 원숭이에서의 피질 울혈 및/또는 출혈로, 랫드에서는 괴사 후 섬유증을 동반함), 혈액림프구 조혈계 (골수 세포저하성, 그리고 흉선, 비장, 림프절의 림프구 고갈), 외분비 췌장 (단세포 괴사를 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, 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 2-6주 경과 시 가역적이었다.

2) 발암성

RasH2 형질전환 마우스에 약물을 매일 지속 경구투여한 1개월 간의 용량 결정 실험 시 (0, 10, 25, 75, 200 mg/kg/day) 최고용량 (200 mg/kg/day)에서 십이지장 Brunner's gland에서의 암종과 증식이 관찰되었다.

RasH2 형질전환 마우스에 6개월 매일 경구투여 시의 발암성 (0, 8, 25, 75 [50으로 감량] mg/kg/day)을 평가하였다. 위십이지장종양, 기저 혈관육종의 발생증가 및/또는 위점막 증식이 1 또는 6개월의 투여기간 동안 ≥ 25 mg/kg/day 용량군에서 관찰되었다 (1일 권장용량 투여 환자 AUC의 ≥ 7.3배). 2년 간의 랫드 발암성 실험

(0, 0,33, 1, 3 mg/kg/day)에서, 수니티닙을 28일간 투여하고, 이후 7일간 쉬는 주기로 실험하였을 때, 3 mg/kg/day를 1년 초과해 투여받은 수컷 랫드의 부신수질에서 크롬친화성세포종과 과증식 발생이 증가하였다 (1일 권장용량 투여 환자 AUC의 ≥7.8배). ≥1 mg/kg/day 투여 암컷과, 3 mg/kg/day 투여 수컷의 십이지장 Brunner's gland에서의 암종이, 3 mg/kg/day 투여 수컷의 선위 (glandular stomach)에서의 점막세포 과증식이 관찰되었으며, 이는 1일 권장용량 투여 환자 AUC의 각각 ≥ 0.9배, 7.8배, 7.8배에 해당하는 용량이다. 수니티닙 투여 시 rasH2 형질전환 마우스 및 랫드에서 관찰된 발암성과 인체와의 관련성은 명확치 않다.

3) 유전 독성

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

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

4) 생식 및 발생 독성

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

비록 랫드의 수태능에 영향을 미치지 않았으나, 이 약은 인체에서 수정능력을

손상시킬 수 있다. 암컷 랫드에서 5.0 mg/kg/day이하 용량에서 수태능에 대한 영향은 관찰되지 않았다(0.5, 1.5, 5.0 mg/kg/day을 수정 후 7일까지 21일간 투여, 5.0 mg/kg/day는 AUC에 근거하여 사람의 1일 권장용량의 약 5배에 해당하는 용량). 그러나 5.0 mg/kg의 용량에서 유의한 태자치사가 관찰되었다. 약물 투여되지 않은 암컷 랫드와의 교미 전에 수컷 랫드에 58일간 1, 3, 10 mg/kg/day 용량으로 이 약을 투여시 생식 능력에 아무런 영향을 주지 않았다. 약물을 투여받지 않은 수컷 랫드와의 교배 전 14일 동안 환자에서의 전신 노출의 약 5배에 해당하는 전신 노출을 나타내는 용량으로 이 약을 투여받은 암컷 랫드에서 생식에 미치는 영향은 관찰되지 않았다. 그러나 랫드와 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 랫드를 이용한 반복 투여 독성 시험에서는 수컷의 수태능에 미치는 영향이 15mg/kg/day 에서 고환 세관의 위축, 부고환의 정자 감소, 전립선 및 정낭의 콜로이드 고갈의 형태로 관찰되었다. 수컷 랫드에서 관찰된 모든 증상이 회복 기간(6주) 종료 시점에 가역적이지는 않았다. 10 mg/kg/day 이하의 용량에서는 수태능, 교미, 수태지수와 정자평가(형태, 농도, 운동성) 모두에 영향을 미치지 않았다(10 mg/kg은 AUC에 근거하여 사람의 1일 권장용량의 약 25.8배에 해당하는 용량).

랫드에서 치료 관련 배태자 사망은 사람에서의 전신 노출보다 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 8마리에서 전체 한배 자손 소실로 입증되었다.
토끼의 경우, 사람에서의 전신 노출보다 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 6마리 중 4마리에서 발생한 한배 자손의 전체 소실에서 기인되었다.

랫드에서 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. 랫드에서 발달에 미치는 영향은 사람에서의 전신 노출보다 6 배 더 높은 혈장 노출 수준에서 발생했다. 토끼에서 발달에 미치는 영향은 임상에서 관찰되는 것과 대략 동일한 혈장 노출

수준에서의 구순열 발생률 증가 및 사람에서의 전신 노출보다 2.7 배 더 높은 혈장 노출 수준에서의 구순열 및 구개열로 나타났다.

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

[포장단위]

12.5 mg, 25 mg, 50 mg: 28캡슐/병

[저장방법]

기밀용기, 실온(1°C-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: 2006.06.19

설명서개정년월일: 2024.10.25

확인하실 수 있습니다.>

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

[제조자]

제조자:

Pfizer Italia S.R.L.

Località Marino del Tronto, 63100 Ascoli Piceno (AP), Italy

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5층, 6층