

전문 의약품, 희귀의약품

## 로비큐아<sup>®</sup>정 25 mg, 100 mg (롤라티닙)

## Lorviqua<sup>®</sup> Tablets 25 mg, 100 mg (lorlatinib)

### [원료약품의 분량]

**25 mg:** 1 정 (257.500 mg) 중,

- 유효성분: 롤라티닙 (별규) ..... 25.000 mg
- 첨가제: 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 황갈색 (33G200010)

**100 mg:** 1 정 (686.670 mg) 중,

- 유효성분: 롤라티닙 (별규) ..... 100.000 mg
- 첨가제: 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전분글리콜산나트륨, 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 라벤더색 (33G200003)

### [성상]

**25 mg:** 밝은 분홍색의 원형 필름코팅정

**100 mg:** 어두운 분홍색의 타원형 필름코팅정

### [효능·효과]

역형성 림프종 인산화효소(ALK)-양성 진행성 비소세포폐암(NSCLC) 성인 환자의 치료에 단독요법으로, 이전에 아래의 요법을 받았으나 진행된 경우에 사용.

- 알렉티닙 또는 세리티닙을 1 차 ALK 저해제로 치료받은 경우; 또는

- 크리조티닙 및 적어도 다른 1 개의 ALK 저해제로 치료받은 경우

이 약의 유효성은 반응을 및 반응기간에 근거하였으며, 생존기간의 개선을 입증한 자료는 없다.

**[용법·용량]**

이 약의 권장용량은 1 일 1 회 100 mg 경구 투여이다.

**(1) 투여 기간**

환자에게 견딜수 없는 독성이 나타나지 않고 임상적 유익성이 지속되는 한, 이 약 투여가 권장된다.

**(2) 복용이 늦거나 잊은 경우**

이 약 복용을 잊은 경우, 다음 복용까지 남은시간이 4 시간 이상이면 기억한 즉시 복용해야 하며, 4 시간 미만이면 복용하지 않는다. 잊은 투여량을 보충하기 위해 2 회 용량을 한꺼번에 복용해서는 안된다.

**(3) 용량 조절**

환자 개개인의 안전 및 내약성에 근거하여 투여중단 또는 용량감소가 필요할 수 있다. 이 약의 용량 감소는 아래와 같이 한다.

- 첫번째 용량 감소: 1 일 1 회 75 mg 경구투여
- 두번째 용량 감소: 1 일 1 회 50 mg 경구투여

환자가 1 일 1 회 50 mg 경구투여에도 내약성이 없는 경우, 이 약 투여를 영구 중단해야 한다.

독성 및 방실(AV) 차단이 발생한 환자에 대한 권장 용량조절은 표 1 과 같다.

**[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량조절**

이상반응 <sup>a</sup>	이 약 투여용량
고콜레스테롤혈증 또는 고중성지방혈증	
경증 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 정상상한치(ULN)와 300 mg/dL 사이 또는 ULN 와 7.75 mmol/L 사이)	각각의 처방정보에 따라 지질저하요법 <sup>b</sup> 을 시작 또는 조절한다. 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다.

**[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량조절**

이상반응 <sup>a</sup>	이 약 투여용량
<p>또는</p> <p>중등도 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 301 mg/dL 과 400 mg/dL 사이 또는 7.76 mmol/L 과 10.34 mmol/L 사이)</p> <p>또는</p> <p>경증 고중성지방혈증 (중성지방이 150 mg/dL 과 300 mg/dL 사이 또는 1.71 mmol/L 과 3.42 mmol/L 사이)</p> <p>또는</p> <p>중등도 고중성지방혈증 (중성지방이 301 mg/dL 과 500 mg/dL 사이 또는 3.43 mmol/L 과 5.7 mmol/L 사이)</p>	
<p>중증 고콜레스테롤혈증 (콜레스테롤이 401 mg/dL 과 500 mg/dL 사이 또는 10.35 mmol/L 과 12.92 mmol/L 사이)</p> <p>또는</p> <p>중증 고중성지방혈증 (중성지방이 501 mg/dL 과 1,000 mg/dL 사이 또는 5.71 mmol/L 과 11.4 mmol/L 사이)</p>	<p>지질저하요법<sup>b</sup>을 시작한다. 현재 저하요법을 진행중인 경우, 각각의 처방정보에 따라 투여<sup>b</sup>용량을 높인다. 또는 새로운 지질저하요법<sup>b</sup>으로 변경한다. 중단 없이 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다.</p>

**[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량조절**

이상반응 <sup>a</sup>	이 약 투여용량
<p>생명을 위협하는 고콜레스테롤혈증 (500 mg/dL 또는 12.92 mmol/L 을 초과하는 콜레스테롤)</p> <p>또는</p> <p>생명을 위협하는 고중성지방혈증 (1,000 mg/dL 또는 11.4 mmol/L 을 초과하는 중성지방)</p>	<p>지질저하요법<sup>b</sup>을 시작하거나 각각의 처방정보에 따라 투여<sup>b</sup>용량을 높인다. 또는 새로운 지질저하 요법<sup>b</sup>으로 변경한다. 고콜레스테롤혈증 및/또는 고중성지방혈증이 중등도 또는 경증의 등급으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단한다.</p> <p>각각의 처방정보에 따라 지질저하요법<sup>b</sup>을 극대화하면서 동일용량으로 이 약 투여를 시도 해본다.</p> <p>각각의 처방정보에 따라 지질저하요법<sup>b</sup>을 극대화했음에도 불구하고 중증 고콜레스테롤혈증 및/또는 고중성지방혈증이 재발하면 이 약 용량을 1 단계 감량한다.</p>
<b>중추신경계 영향(인지, 기분 또는 언어상 변화)</b>	
<p>2 등급: 중등도</p> <p>또는</p> <p>3 등급: 중증</p>	<p>독성이 1 등급 이하가 될 때까지 투여를 중단한다. 이후, 1 단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.</p>
<p>4 등급: 생명을 위협하는/긴급한 중재 필요</p>	<p>이 약 투여를 영구 중단한다.</p>
<b>리파제(지질 분해 효소)/아밀라아제 증가</b>	
<p>3 등급: 중증</p> <p>또는</p> <p>4 등급: 생명을 위협하는/긴급한 중재 필요</p>	<p>리파제 또는 아밀라아제가 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이후, 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.</p>
<b>간질성 폐 질환(ILD)/폐렴</b>	
<p>1 등급: 경증</p> <p>또는</p> <p>2 등급: 중등도</p>	<p>증상이 베이스라인으로 회복될 때까지 이 약 투여를 중단하고, 코르티코스테로이드 투여시작을 고려한다. 1단계 감량한 용량으로 이 약 투여를 재개한다.</p> <p>간질성폐질환/폐렴이 재발하거나, 이 약 투여중단 및 스테로이드 투여의 6주 후까지 회복되지 않으면 이 약 투여를 영구 중단한다.</p>
<p>3 등급: 중증</p> <p>또는</p> <p>4 등급: 생명을 위협하는/시급한 중재 필요</p>	<p>이 약 투여를 영구 중단한다.</p>

**[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량조절**

이상반응 <sup>a</sup>	이 약 투여용량
<b>PR 간격 연장/방실(AV) 차단</b>	
1도 AV 차단: 증상 없음	투여중단 없이 동일용량으로 이 약 투여를 계속한다.  병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 심전도(ECG) 증상을 면밀히 모니터링한다.
1도 AV 차단: 증상 있음	이 약 투여를 일시중단한다.  병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 ECG/증상을 면밀히 모니터링한다. 증상이 해소되면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
2도 AV 차단: 증상 없음	이 약 투여를 일시중단한다.  병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. AV 차단과 관련이 있을 수 있는 ECG/증상을 면밀히 모니터링한다. 이후 ECG에서 2도 AV 차단이 나타나지 않으면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
2도 AV 차단: 증상 있음	이 약 투여를 일시중단한다.  병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. 심장 관찰 및 모니터링을 위해 의뢰한다. 증상이 있는 AV 차단이 지속되면 박동조율기 장착을 고려한다. 증상 및 2도 AV 차단이 해소되거나 무증상성 1도 AV 차단으로 역전되면 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
완전 AV 차단	이 약 투여를 일시중단한다.  병용약물의 영향을 고려하고, PR 간격을 연장시킬 수 있는 전해질 불균형을 평가하여 교정한다. 심장 관찰 및 모니터링을 위해 의뢰한다. AV 차단과 관련된 중증 증상에 대해서는 박동조율기를 장착하여 사용할 수 있다. AV 차단이 해소되지 않을 경우, 박동조율기 영구 장착을 고려할 수 있다.  박동조율기가 장착될 경우, 정상 용량(full does)으로 이 약 투여를 재개한다.

**[표 1] 이상반응에 대한 이 약의 권장 용량조절**

이상반응 <sup>a</sup>	이 약 투여용량
	박동조율기를 장착하지 않은 경우에는, 증상이 해소되고 PR 간격이 200 msec 미만으로 떨어졌을 때 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.
<b>기타 이상반응</b>	
1 등급: 경증 또는 2 등급: 중등도	임상적 상황에 따라 용량조절을 하지 않거나, 용량을 1단계 낮춘다.
3 등급 이상: 중증	증상이 2등급 이하 또는 베이스라인으로 해소될 때까지 이 약 투여를 중단한다. 이후, 1단계 낮춘 용량으로 이 약 투여를 재개한다.

<sup>a</sup> 등급은 NCI CTCAE 분류 기준으로 한다.

<sup>b</sup> 지질저하요법에는 다음이 포함될 수 있다: HMG CoA 환원효소억제제, 니코틴산, 피브릭산 유도체 또는 오메가-3 지방산에틸에스테르.

**(4) 강력한 시토크롬 P-450 (CYP) 3A4/5 억제제**

이 약과 강력한 CYP3A4/5 억제제 및 자몽주스의 병용은 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. CYP3A4/5 를 억제할 가능성이 낮은 대체 병용약물을 고려해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 시작용량(1 일 1 회 100 mg)을 1 일 1 회 75 mg 으로 감량해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제 병용을 중단하는 경우, 이 약은 강력한 CYP3A4/5 억제제 투여 이전의 용량으로, 강력한 CYP3A4/5 억제제의 반감기의 3-5 배에 해당하는 휴약기 이후 투여를 재개해야 한다.

**특수 모집단**

**(1) 신장장애**

집단 약동학 분석에 따르면 신기능이 정상이거나, 경증 또는 중등도(CLcr: ≥30 mL/min) 신장장애환자에서 용량조절이 필요치 않다. 중증(CLcr: <30 mL/min) 신장장애환자에서 이 약 사용에 관한 정보는 매우 제한적이다. 따라서, 중증 신장장애환자에게 이 약은 권장되지 않는다.

## (2) 간장애

경증 간장애 환자에서 용량조절은 권장되지 않는다. 중등도 또는 중증 간장애 환자에 대한 이 약의 정보는 없다. 따라서, 이 약은 중등도-중증 간장애 환자에게 권장되지 않는다.

## 투여 방법

이 약은 경구용이다.

환자가 음식물과 관계없이 매일 같은 시간에 이 약을 복용하도록 독려해야 한다. 정제는 통째로 삼켜야한다(삼키기 전에 씹거나, 으깨거나, 또는 쪼개지 않아야 한다). 부서지거나, 금이 가거나, 온전하지 않은 정제는 복용하면 안 된다.

## [사용상의 주의사항]

### 1. 경고

#### 1) 간질성 폐질환 (ILD)/폐렴

이 약 투여 시 ILD/폐렴과 일치하는 중증 또는 생명을 위협하는 폐 이상반응이 나타났다. ILD/폐렴을 나타내는 호흡기 증상 (예: 호흡곤란, 기침, 발열)의 악화가 나타난 환자는 즉시 ILD/폐렴에 대해 평가해야 한다. 중증도에 근거하여 이 약 투여를 잠정중단 및/또는 영구중단해야 한다.

### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 강력한 CYP3A4/5 유도제와 병용하지 않는다.
- 3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

### 3. 이상반응

#### 1) 안전성자료 요약

가장 빈번하게 보고된 이상반응은 고콜레스테롤혈증(84.4%), 고중성지방혈증(67.1%), 부종(54.6%), 말초신경병증(47.8%), 인지영향(28.8%), 피로(28.1%), 체중증가(26.4%), 관절통(24.7%), 기분영향(22.7%) 및 설사(22.7%)이었다.

이 약 투여 환자들의 23.4%에서 이상반응으로 인해 투여용량을 감소시켰다. 용량감소로 이어진 가장 흔한 이상반응은 부종 및 말초신경병증이었다. 이 약 투여환자들의 3.1%에서 이상반응관련 영구 투여중단이 있었다. 영구 투여중단으로 이어진 가장 빈번한 이상반응은 인지영향이었다.

#### 2) 이상반응 표

표 1 은 시험 A 에서 이 약 1 일 1 회 100 mg 을 투여한 진행성 비소세포폐암 성인환자 295 명에서의 이상반응이다.

표 1 의 이상반응은 기관계(SOC) 및 아래의 빈도구분으로 기재되었다.

매우 흔하게( $\geq 1/10$ ), 흔하게( $\geq 1/100$ - $<1/10$ ), 흔하지 않게( $\geq 1/1,000$ - $<1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000$ - $<1/1,000$ ), 매우 드물게( $<1/10,000$ )

각 빈도내에서, 이상반응은 의학적 중증도가 감소하는 순으로 기재하였다.

**[표 1] 이상반응**

기관계 및 이상반응	빈도분류	모든 등급 %	3 - 4등급 %
혈액 및 림프계 빈혈	매우 흔하게	15.9	5.1
대사 및 영양 고콜레스테롤혈증 <sup>a</sup>	매우 흔하게	84.4	16.6
고중성지방혈증 <sup>b</sup>	매우 흔하게	67.1	16.6
정신계 기분영향 <sup>c</sup>	매우 흔하게	22.7	1.7
환각 <sup>d</sup>	흔하게	7.8	1.0
신경계 인지영향 <sup>e</sup>	매우 흔하게	28.8	2.0
말초신경병증 <sup>f</sup>	매우 흔하게	47.8	2.7
		18.0	0.7

두통 언어영향 <sup>g</sup>	매우 흔하게 흔하게	9.8	0.3
눈 시야장애 <sup>h</sup>	매우 흔하게	15.3	0.3
호흡기, 흉부 및 종격 폐렴 <sup>i</sup>	흔하게	1.4	1.0
위장관 설사 오심 변비	매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게	22.7 18.3 15.9	1.0 0.7 0
피부 및 피하조직 발진	매우 흔하게	14.2	0.3
근골격계 및 결합조직 관절통 근육통 <sup>k</sup>	매우 흔하게 매우 흔하게	24.7 19.3	0.7 0
전신 및 투여부위 부종 <sup>l</sup> 피로 <sup>m</sup>	매우 흔하게 매우 흔하게	54.6 28.1	2.4 0.7
검사 체중 증가 리파제 증가 아밀라제 증가 심전도 PR 연장	매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게 흔하지 않게	26.4 13.9 10.2 0.7	5.4 8.8 3.1 0

동일한 의학적 개념 또는 조건의 이상반응은 그룹화하여 위 표에 하나의 이상반응으로 보고하였다. 임상시험에서 실제 보고된 이상반응 용어는 아래의 괄호안과 같다.

- a 고콜레스테롤혈증(혈중 콜레스테롤증가, 고콜레스테롤혈증 포함).
- b 고중성지방혈증(혈중 중성지방증가, 고중성지방혈증 포함).
- c 기분영향(정동장애, 감정불안정, 공격성, 초조, 불안, 우울감, 우울증, 다행감, 자극과민성, 조증, 기분변화, 기분동요, 인격변화, 스트레스 포함).
- d 환각(환청, 환각, 환시 포함).
- e 인지영향(신경계 SOC에 속하는 기억상실, 인지장애, 치매, 주의력장애, 기억력장애, 정신장애와, 정신계 SOC에 속하는 주의력결핍/과잉행동장애, 혼돈상태, 섬망, 방향감장애, 읽기장애 포함). 이 중 신경계 SOC에 속하는 용어들이 정신계 SOC에 속하는 용어들보다 더 자주 보고되었다.
- f 말초신경병증(작열감, 손목굴증후군, 감각이상, 스멀거림, 보행장애, 지각감퇴, 근육약화, 신경통, 말초 신경병증, 신경독성, 지각이상, 말초감각신경병증, 종아리신경마비, 감각장애 포함).
- g 언어영향(구어장애, 느린언어, 언어장애 포함).
- h 시각장애(복시, 눈부심, 광시증, 흐린시력, 시력감퇴, 시력장애, 유리체부유물 포함).
- i 폐렴(간질성폐질환, 폐렴 포함).

- 
- l 발진(여드름모양피부염, 반구진발진, 소양성발진, 발진 포함).
  - k 근육통(근골격계 통증, 근육통 포함).
  - l 부종(전신부종, 부종, 말초부종, 말초종창, 종창 포함).
  - m 피로(무력증, 피로 포함).

### 3) 특정 이상반응에 대한 설명

#### (1) 고콜레스테롤혈증/고중성지방혈증

혈청 콜레스테롤 또는 중성지방 증가의 이상반응은 각각 환자의 84.4%와 67.1%에서 보고되었다. 이 중 경증 또는 중등도의 고콜레스테롤혈증 또는 고중성지방혈증 이상반응은 각각 환자의 67.8%와 50.5%에서 발생했다. 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증이 발생하기까지 소요된 시간의 중앙값은 15 일(범위: 1-399 일)이었다. 고콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증의 기간 중앙값은 각각 381 일과 405 일이었다.

#### (2) 중추신경계 영향

중추신경계 이상반응은 주로 인지영향(28.8%), 기분영향(22.7%), 언어영향(9.8%)이었고, 일반적으로 경미하고 일시적이며 투여지연 및/또는 용량감소 후 자연적으로 회복되었다. 등급에 상관없이 가장 흔한 인지영향은 기억력장애(11.5%)였고, 가장 흔한 3 등급 또는 4 등급의 이상반응은 인지영향과 혼돈상태(각각 0.7%)였다. 등급에 상관없이 가장 흔한 기분영향은 자극과민성(6.1%)이었고, 이 또한 대부분 3 등급 또는 4 등급 이상반응이었다(1.0%). 등급에 상관없이 가장 흔한 언어영향은 구어장애(4.1%)였고, 가장 흔한 3 등급 또는 4 등급의 이상반응은 느린언어이었다(0.3%). 인지, 기분 및 언어영향이 발생하기까지의 시간 중앙값은 각각 92 일, 44 일, 42 일이었다. 인지, 기분 및 언어영향의 기간 중앙값은 각각 224 일, 83 일, 106 일이었다.

## 4. 일반적 주의

### 1) 고지혈증

이 약 사용은 혈청 콜레스테롤 및 중성지방의 증가와 연관이 있었다. 중증의 혈청

콜레스테롤 및 중성지방 증가 발생까지 걸린 시간의 중앙값은 각각 201 일(범위: 42-518 일) 및 127 일(범위: 15-358 일)이었다. 이 약 투여를 시작하기 전, 이 약 투여 시작 후 2 주, 4 주, 8 주 그리고 이후에 혈청 콜레스테롤 및 중성지방을 정기적으로 모니터링해야 한다. 필요한 경우, 지질저하제의 투여를 시작하거나 용량을 증가시켜야 한다.

## 2) 중추신경계(CNS) 영향

이 약을 투여받은 환자에서 인지기능, 기분 또는 언어 변화를 비롯한 CNS 영향이 관찰되었다. CNS 영향이 발생한 환자에 대해서는 용량조절 또는 투여중단이 필요할 수 있다.

## 3) 방실(AV) 차단

이 약은 2 도 또는 3 도의 AV 차단(paced 되지 않은 경우) 또는 PR 간격이 >220msec 인 AV 차단을 제외한 모집단에서 시험되었다.

이 약을 투여받은 환자에서 PR 간격 연장 및 AV 차단이 보고되었다. 이 약 투여 시작 전, 이후 매일, 특히 임상적으로 유의미한 심장사례가 발생할 소인이 있는 환자에서 심전도(ECG)를 모니터링한다. AV 차단이 발생한 환자의 경우 용량조절이 필요하다.

## 4) 좌심실박출율(LVEF) 감소

베이스라인 및 1 회 이상의 추적 LVEF 평가를 받았으며, 이 약을 투여받은 환자에서 LVEF 감소가 보고되었다. 이용 가능한 임상시험자료에 근거하여, 이 약과 심장수축 변화에 대한 영향과의 인과관계를 결정짓는 것은 불가능하다. 심장 위험인자가 있는 환자와 LVEF 에 영향을 미칠 수 있는 상태의 환자의 경우 베이스라인에서 및 투여 중 LVEF 평가를 포함한 심장 모니터링을 고려해야 한다. 투여 중, 심장 징후/증상이 나타난 환자에서는 LVEF 평가를 포함한 심장 모니터링을 고려해야 한다.

## 5) 리파제 및 아밀라제 증가

이 약을 투여받은 환자에서 리파제 및/또는 아밀라제 상승이 있었다. 혈청 리파제 및 아밀라제 증가의 발생시간 중앙값은 각각 70 일(범위: 7-696 일) 및 41 일(범위: 7-489 일)이었다. 이 약 투여환자에서 고중성지방혈증의 동반 및/또는 잠재적인

내인성 기전에 의한 췌장염 위험성을 고려해야 한다. 임상적으로 필요하다면, 이 약 투여시작 전 및 이후 정기적으로 리파제 및 아밀라제 상승을 모니터링해야 한다.

#### 6) 약물 상호작용

건강한자원자를 대상으로 한 시험에서 이 약과 강력한 CYP3A4/5 유도제 리팜핀의 병용은 총빌리루빈과 알칼리인산분해효소의 증가없이 ALT 및 AST 증가와 연관이 있었다. 강력한 CYP3A4/5 유도제와의 병용은 금기이다.

중등도의 CYP3A4/5 유도제 또한 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 가능한 병용을 피해야 한다.

치료역이 좁은 알펜타닐, 시클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 호르몬계 피임제, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스 및 타크롤리무스 등을 포함한 CYP3A4/5 기질과 롤라티닙의 병용투여는 이들 약물농도가 롤라티닙에 의해 감소될 수 있기 때문에 피해야 한다.

#### 7) 식이 나트륨

이 약은 정제 25 mg 또는 100 mg 당 1mmol(23 mg)미만의 나트륨을 함유한다. 저염식 환자에게 이 약은 기본적으로 “무염”임을 알려야 한다.

#### 8) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계사용 능력에 중등도의 영향이 있다. 환자에게 CNS 영향이 나타날수 있으므로, 운전이나 기계조작시 주의해야 한다.

### 5. 상호작용

#### 1) 약동학적 상호작용

*In vitro* 자료는 이 약이 주로 CYP3A4 와 UGT1A4 로 대사되며, CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5, UGT1A3 도 대사에 미약한 기여를 한다는 것을 보여준다.

(1) 이 약에 영향을 미치는 약물

- CYP3A4/5 유도제

건강한자원자에 강력한 CYP3A4/5 유도제인 경구 리팜핀을 1 일 1 회 600 mg 으로 12 일동안 투여시, 이 약 100 mg 단회 경구투여시와 비교하여 이 약의 AUC<sub>inf</sub> 는 85%, C<sub>max</sub> 는 76% 감소했다. AST 와 ALT 의 증가도 관찰되었다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5 유도제(예: 리팜피신, 카바마제핀, 엔잘루타마이드, 미토탄, 페니토인, 세인트존스워드)와의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5 유도제와의 병용은 금기이다. 중등도의 CYP3A4/5 유도제 또한 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로, 가능하면 병용을 피해야 한다.

- CYP3A4/5 억제제

건강한자원자에 강력한 CYP3A4/5 억제제인 경구 이트라코나졸을 1 일 1 회 200 mg 으로 5 일동안 투여시, 이 약 100 mg 단회 경구투여시와 비교하여 이 약의 AUC<sub>inf</sub> 는 42%, C<sub>max</sub> 는 24% 증가했다. 이 약과 강력한 CYP3A4/5 억제제와의 병용투여는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다(예: 보세프레비르, 코비시스타트, 이트라코나졸, 케토코나졸, 포사코나졸, 트롤레안도마이신, 보리코나졸, 리토나비르; 파리타프레비르와 리토나비르 및 움비타스비르 및/또는 다사부비르의 병용; 리토나비르와 엘비테그라비르, 인디나비르, 로피나비르, 또는 티프라나비르 중 하나와 병용). 자몽함유 제품도 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야한다. CYP3A4/5 를 억제할 가능성이 낮은 대체 병용약물을 고려해야 한다. 강력한 CYP3A4/5 억제제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약 투여용량을 감소시키는 것이 권장된다.

(2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

- CYP3A4/5 기질

*In vitro* 시험에서, 이 약은 CYP3A4/5 의 시간의존적 억제제이자 유도제이다. 이 약 1 일 1 회 150 mg 을 15 일동안 경구투여 시, 단회경구 미다졸람(민감한 CYP3A 기질) 2 mg 의 AUC<sub>inf</sub> 및 C<sub>max</sub> 를 각각 61% 및 50% 감소시켰다. 따라서, 이 약은 중등도의 CYP3A 유도제이다. 그러므로, 이 약과 치료역이 좁은 CYP3A4/5 기질(알펜타닐, 시클로스포린, 디히드로에르고타민, 에르고타민, 펜타닐, 호르몬계 피임제, 피모자이드,

퀴니딘, 시롤리무스 및 타크롤리무스 등)의 병용투여는, 이 약에 의해 이들의 농도가 감소될 수 있으므로 피해야 한다.

- CYP2B6 기질

이 약 1 일 1 회 100 mg 을 15 일동안 투여 시, 100 mg 을 단회 경구투여한 부프로피온(CYP2B6 및 CYP3A4 복합기질)의  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$  를 각각 49.5% 및 53% 감소시켰다. 따라서, 이 약은 약한 CYP2B6 유도제이다. 이 약은 CYP2B6 에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여시 용량조절이 필요하지 않다.

- CYP2C9 기질

이 약 1 일 1 회 100 mg 을 15 일동안 투여 시, 500 mg 을 단회 경구투여한 톨부타마이드(민감한 CYP2C9 기질)의  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$  를 각각 43% 및 15% 감소시켰다. 따라서, 이 약은 약한 CYP2C9 유도제이며, 이 약을 CYP2C9 에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여시 용량조절이 필요하지 않다. 그러나, CYP2C9 으로 대사되는 좁은 치료역을 가진 약물(예, 쿠마린계 항응고제)과 병용투여시, 환자들은 모니터링되어야 한다.

- UGT 기질

이 약 1 일 1 회 100 mg 을 15 일동안 투여 시, 500 mg 을 단회 경구투여한 아세트아미노펜(UGT, SULT, CYP1A2, 2A6, 2D6, 및 3A4 기질)의  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$  를 각각 45% 및 28% 감소시켰다. 따라서, 이 약은 UGT 의 약한 유도제이며, 이 약을 UGT 에 의해 주로 대사되는 약물과 병용투여시 용량조절이 필요하지 않다. 그러나, UGT 로 대사되는 좁은 치료역을 가진 약물과 병용투여시, 환자들은 모니터링되어야 한다.

- P-당단백질 (P-gp) 기질

이 약 1 일 1 회 100 mg 을 15 일동안 투여 시, 60 mg 을 단회 경구투여한 펙소페나딘(민감한 P-gp 기질)의  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$  를 각각 67% 및 63% 감소시켰다. 따라서, 이 약은 P-gp 의 중등도 유도제이다. P-gp 의 기질이고, 좁은 치료역을 가진 약물(예, 디곡신, 다비가트란 에텍실레이트)과 이 약을 병용투여시 이러한 기질의 혈장농도가 감소할 수 있으므로 주의해야 한다.

- 시험관내 다른 CYP 효소의 억제 및 유도 시험

시험관 내에서 이 약은 CYP1A2 유도에 의한 약물-약물 상호작용을 유발할 가능성이 낮다.

- 시험관내 P-gp 이외의 다른 약물 수송체 관련 시험

시험관 내 시험에서, 이 약은 임상적으로 유의미한 농도에서 BCRP(위장관), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1, 및 OAT3 을 억제할 가능성이 있다. 이러한 기질의 혈장노출에서 임상적으로 유의미한 변화를 배제할 수 없으므로, 이 약은 BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1, 및 OAT3 기질과 병용투여시 주의해야 한다.

## 6. 임부, 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

동물시험에서 배태자 독성이 관찰되었다. 이 약을 임부에 사용한 자료는 없다.

이 약은 임부에 투여시 태아에게 유해할 수 있다.

이 약은 임부 및 피임을 하지 않는 가임여성에게 권장되지 않는다.

### 2) 수유부

이 약과 그 대사체가 사람 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 신생아/유아에 대한 위험성은 배제할 수 없다.

이 약은 수유 중에 사용해서는 안 된다. 이 약을 투여하는 동안 및 최종투여 후 7 일 동안은 수유를 중단해야 한다.

### 3) 수태능

비임상안전성 자료에 따르면, 이 약을 투여하는 동안 남성의 수태능이 저하될 수 있다. 이 약이 여성의 수태능에 영향을 미치는지 여부는 알려져있지 않다. 남성은 투여를 시작하기 전에 효과적인 수태능 보존에 대해 조언을 구해야한다.

### 4) 피임

이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

(1) 여성

가임 여성환자는 이 약의 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 6 개월 동안 효과적인 비호르몬피임법을 사용하도록 권고해야 한다. 이 약은 호르몬피임제의 효과를 무효화시킬 수 있으므로, 가임여성은 비호르몬피임법을 사용하도록 권고해야 한다.

(2) 남성

유전독성 결과에 따라, 가임여성의 상대 남성은 이 약의 투여기간 및 마지막 투여 후 최소 3 개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고해야 한다.

**7. 소아에 대한 투여**

18 세 미만의 소아 환자에서 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았으며, 이용가능한 자료가 없다.

**8. 고령자에 대한 투여**

65 세 이상 환자에 대한 권장용량을 제시하기에는 자료가 제한적이다.

**9. 과량투여시의 처치**

과량투여시의 처치는 일반적인 지지요법들로 구성된다. PR 간격에 미치는 용량 의존적 영향을 고려하면, ECG 모니터링이 권장된다. 이 약의 해독제는 없다.

**10. 보관 및 취급상의 주의사항**

어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

의약품은 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

이 약은 ALK 및 c-ros 종양유전자 1(ROS1)티로신키나제의 선택적, ATP(adenosine triphosphate)-경쟁적 억제제이다.

비임상시험의 재조합효소 및 세포기반분석에서 이 약은 비돌연변이 ALK 및 임상적으로 관련된 ALK 돌연변이키나제의 촉매활성을 억제하였다. ALK 돌연변이 L1196M, G1269A, G1202R, I1171T 를 포함하는 ALK 변이 1(v1)과 EML4(echinoderm microtubule-associated protein-like 4) 융합체를 발현하는 종양 이종이식 마우스에서 이 약은 뚜렷한 항종양 활성을 나타냈다. 이 ALK 돌연변이체 중 2 개(G1202R 과 I1171T)는 알렉티닙, 브리가티닙, 세르티닙, 크리조티닙에 대한 내성을 갖는 것으로 알려져 있다. 이 약은 혈액뇌장벽을 통과했다. 이 약은 동소 EML4-ALK 또는 EML4-ALK<sup>L1196M</sup> 뇌종양이식물을 가진 마우스에서 활성이 입증되었다

#### 2) 임상적 유효성

2 세대 ALK TKI 를 1 회이상 투여한 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 치료에 이 약 사용이 단일군, 다기관 1/2 상 임상시험 A 에서 조사되었다. 2 세대 ALK TKI 를 1 회이상 투여받은 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자 139 명이 2 상단계에 등록되었다. 환자는 이 약 권장용량 1 일 1 회 100 mg 을 경구로 계속투여받았다.

제 2 상단계의 일차 유효성평가변수는 고형종양에서 수정된 반응평가기준에 따른 독립심사위원회(ICR)의 두개내-객관적반응율(ORR)을 포함한 ORR 이었다(수정된 RECIST 버전 1.1). 이차 평가변수는 반응지속기간(DOR), IC-DOR, 종양반응시간(TTR), 무진행생존율(PFS)을 포함하였다.

2 세대 ALK TKI 를 1 회이상 투여한, 139 명의 ALK-양성 진행성 비소세포폐암 환자의 인구학정보는 여성 56%, 백인 48%, 아시아인 38%였고, 연령의 중앙값은 53 세(범위: 29-83 세)로 65 세이상의 환자는 16%였다. 베이스라인에서의 ECOG 수행능력은 96%의 환자에서 0 또는 1 이었다.

환자의 67%가 베이스라인에서 뇌 전이가 있었다. 139 명 중 20%는 이전에 1 회의 ALK TKI 투여(크리조티닙 제외), 47%는 이전에 2 회의 ALK TKI 투여, 33%는 3 회이상의 ALK TKI 를 투여 받았다.

시험 A 에서의 주요 유효성결과는 표 3 및 4 와 같다.

**[표 2]** 이전 투여에 따른 시험 A 에서의 전반적인 유효성 결과

유효성 파라미터	이전 화학요법 유무와 상관없이, 하나의 이전 ALK TKI <sup>a</sup> (N = 28)	이전 화학요법 유무와 상관없이, 2 회이상의 이전 ALK TKI (N = 111)
객관적반응율 <sup>b</sup> (95% CI)	42.9% (24.5, 62.8)	39.6% (30.5, 49.4)
완전반응, n	1	2
부분반응, n	11	42
반응기간 중양값, 개월 (95% CI)	5.6 (4.2, NR)	9.9 (5.7, 24.4)
무진행생존율 중양값, 개월 (95% CI)	5.5 (2.9, 8.2)	6.9 (5.4, 9.5)

N/n=number of patients(환자 수); NR=not reached(도달하지 못함)

<sup>a</sup> 알렉티닙, 브리가티닙 또는 세리티닙.

<sup>b</sup> ICR 기준.

**[표 3]** 이전투여에 따른 시험 A 에서의 두개내\* 유효성 결과

유효성 파라미터	이전 화학요법 유무와 상관없이, 하나의 이전 ALK TKI <sup>a</sup> (N = 9)	이전 화학요법 유무와 상관없이, 2 회이상의 이전 ALK TKI (N = 48)
객관적반응율 <sup>b</sup> (95% CI)	66.7% (29.9, 92.5)	52.1% (37.2, 66.7)
완전반응, n	2	10
부분반응, n	4	15

두개내반응기간 중양값, 개월 (95% CI)	NR (4.1, NR)	12.4 (6.0, NR)
--------------------------------	-----------------	-------------------

\* 베이스라인에서 1건이상의 측정 가능한 뇌전이가 있는 환자 중.

<sup>a</sup> 알렉티닙, 브리가티닙 또는 세리티닙.

<sup>b</sup> ICR 기준.

139 명의 전체 유효성모집단에서, 56 명의 환자는 TTR 중양값 1.4 개월(범위: 1.2-16.6 개월)로 ICR 기준 객관적반응이 확인되었다. ORR 은 아시아인의 경우 49.1%(95% CI: 35.1, 63.2), 비아시아인은 31.5%(95% CI: 21.1, 43.4)이었다. 베이스라인에서 ICR 기준 IC 객관적 중양반응 및 적어도 1 개이상의 측정가능한 뇌전이가 있었던 31 명의 환자 중, IC-TTR 중양값은 1.4 개월(범위: 1.2-16.2 개월)이었다. IC ORR 은 아시아인의 경우 54.5%(95% CI: 32.2, 75.6), 비아시아인의 경우 46.4%(95% CI: 27.5, 66.1)이었다.

### 3) 약동학적 특성

#### (1) 흡수

이 약의 혈장 최고 농도는 100 mg 단회투여 후 1.2 시간과 1 일 1 회 100 mg 다회투여 후 2.0 시간으로 중양값  $T_{max}$  에 빠르게 도달한다.

이 약 정제의 경구투여 후, 평균 절대생체이용률은 정맥투여(IV) 대비 80.8%(90% CI: 75.7, 86.2)이다.

고지방 고칼로리 식사와 이 약을 투여하면, 공복조건에 비해 노출이 5% 증가했다. 이 약은 음식물과 관계없이 투여할 수 있다.

1 일 1 회 100 mg 에서 암환자의 기하평균(%변동계수[CV]) 최고혈장농도는 577(42) ng/mL,  $AUC_{24}$  는 5,650(39) ng·h/mL 이었다. 기하평균(% CV) 경구청소율은 17.7(39)L/h 였다.

#### (2) 분포

*In vitro* 에서 이 약의 사람혈장 단백결합은 66%로, 알부민 또는  $\alpha$ 1-acid 당단백질에 중등도로 결합한다.

#### (3) 생체내변환

사람에서 이 약은 주요 대사경로로 산화 및 글루쿠로니화를 거친다. *In vitro* 에서 이 약은 CYP3A4 및 UGT1A4 에 의해 주로 대사되며 CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 및 UGT1A3 에 의해서도 미미한 대사를 거친다.

혈장에서, 이 약의 벤조산 대사체가 주 대사물로(아미드 및 방향족에테르 결합의 산화적절단의 결과) 순환 방사성표지의 21%를 차지한다. 산화적절단 대사체는 약리학적으로 비활성이다.

#### (4) 배설

이 약 100 mg 을 단회투여 후, 혈장 반감기는 23.6 시간이었다. 방사성표지된 이 약 100 mg 을 경구투여 후, 소변에서 평균 47.7%의 방사성표지가 회수되었고, 방사성표지의 40.9%는 대변에서 회수되었으며, 전체 평균 총 회수율은 88.6%이었다.

대사되지 않은 이 약은 사람 혈장 및 대변에서의 주요성분으로, 각각 총 방사성표지물의 44%와 9.1%를 차지했다. 이 약의 1% 미만이 소변에서 미변화체로 검출되었다.

또한, 이 약은 사람 프레그난-X 수용체(PXR) 및 사람 구성 안드로스테인 수용체(CAR)의 유도제이다.

#### (5) 선형성/비선형성

단회투여시 이 약의 전신노출( $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$ )은 10-200 mg 용량범위에서 용량-관련되게 증가했다. 10-200 mg 용량범위에 대한 자료는 거의 없다. 그러나, 단회투여 후  $AUC_{inf}$  및  $C_{max}$  에서 선형성의 이탈은 관찰되지 않았다.

1 일 1 회 용법으로 다회투여 후, 이 약의  $C_{max}$  는 용량 비례적으로 증가하였고,  $AUC_{tau}$  는 1 일 1 회 10-200 mg 용량범위에 걸쳐 비례적 보다 약간 덜 증가했다.

또한, 순 시간-의존적 자가-유도 효과를 나타내는 단회투여 약동학으로부터 예측된것보다 항정상상태에서 이 약의 혈장노출은 낮다.

#### (6) 간장애

이 약은 간에서 대사되므로, 간장애는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다.

수행된 임상시험에서는 AST 또는 ALT 가  $>2.5 \times \text{ULN}$ , 기저질환인 악성종양에 의한 경우,  $>5.0 \times \text{ULN}$  또는 총빌리루빈  $>1.5 \times \text{ULN}$  인 환자는 제외되었다. 집단 약동학분석에 의하면, 경증 간장애환자(n=50)에서 이 약의 노출은 임상적으로 유의미하게 변화되지 않았다. 경증 간장애환자에서 용량조절은 권장되지 않는다. 중등도 또는 중증의 간장애 환자에 대한 정보는 없다.

(7) 신장애

투여된 용량의 1% 미만이 소변에서 이 약의 미변화체로 검출된다. 집단 약동학분석에 따르면 경증(n=103) 또는 중등도 신장애환자(n=41,  $\text{CLcr}>30\text{mL/min}$ )에서 이 약의 노출은 임상적으로 유의미하게 변화되지 않았다. 경증 또는 중등도 신장애환자에서 시작용량의 조절은 권장되지 않는다. 중증 신장애환자( $\text{CLcr}<30\text{mL/min}$ )에서 이 약 사용에 관한 정보는 제한적이다(n=1).

(8) 연령, 성별, 인종, 체중, 표현형

진행된 비소세포폐암환자와 건강한자원자를 대상으로 한 집단약동학분석에서 연령, 성별, 인종, 체중, CYP3A5 및 CYP2C19 표현형의 임상적으로 유의미한 영향은 없다.

(9) 심장 전기생리학

시험 A에서 환자 2명(0.7%)은 절대 QTcF(Fridericia's correction QTc)  $>500$  msec 를 나타냈고, 환자 5명(1.8%)은 베이스라인으로부터의 QTcF 변화가  $>60$  msec 이었다.

또한, 1일 1회 200 mg 의 이트라코나졸 병용여부에 상관없이 이 약 단회 경구투여(50 mg, 75 mg, 100 mg)의 영향을 16명의 건강한자원자에서 2-방향 교차시험으로 평가했다. 이 시험에서 관찰된 이 약의평균 농도에서 평균 QTc 의 증가는 없었다.

시험 A에서 권장용량 1일 1회 100 mg 의 이 약을 투여받고 ECG 측정을 받은 환자 295 명에서, QTc 간격이  $>470$  msec 인 경우를 제외한 환자 모집단을 대상으로 이 약이 연구되었다. 시험모집단에서, 베이스라인으로부터 PR 간격의 최대 평균변화는 16.4 msec(양측 90% 상한 CI 19.4 msec)이었다. 이 중 7 명은 베이스라인 PR 이  $>200$  msec 이었다. PR 간격이 200

msec 미만인 환자 284 명 중 14%는, 이 약 투여시작후 PR 간격 연장이 200 msec 이상이였다. PR 간격의 연장은 농도의존적으로 발생하였다. 방실차단은 환자의 1.0%에서 나타났다.

PR 연장이 발생한 환자의 경우, 용량조절이 필요할 수 있다.

#### 4) 독성시험 정보

##### (1) 반복투여독성

사람 권장용량에서의 임상노출에 상응하는 용량에서 관찰된 주요독성은, 여러조직에서 발생한 염증(랫드의 피부 및 자궁경부, 개의 폐, 기도관, 피부, 림프절 및/또는 아래턱뼈를 포함한 구강; 백혈구수, 피브리노겐 및/또는 글로불린의 증가 및 알부민 감소와 연관된), 췌장의 변화(아밀라제 및 리파제 증가 동반), 간담도계(간효소 증가 동반), 남성 생식기관, 심혈관계, 신장 및 위장관, 말초신경 및 CNS(인지기능장애 가능성)이었다. 급성투여후 동물에서 혈압 및 심박수, QRS 복합체, PR 간격의 변화도 관찰되었다( $C_{max}$  기준, 100 mg 단회투여후 사람 임상노출의 약 2.6 배). 간·담관 증식을 제외한 모든 표적장기소견은 일부에서 전부 가역적이었다.

##### (2) 유전독성

이 약은 변이원성이 아니지만, *in vitro* 및 *in vivo* 에서 이수체유발성(aneugenic)이다. AUC 기준, 100 mg 사람 임상노출의 약 16.5 배에서 이수체유발성(aneugenicity)은 관찰되지 않았다.

##### (3) 발암성

이 약의 발암성시험은 실시되지 않았다.

##### (4) 생식독성

랫드와 개에서 정세관변성 및/또는 고환위축, 부고환변화(염증 및/또는 공포형성)가 관찰되었다. 개의 전립선에서는 사람 권장용량의 임상노출에 상응하는 용량에서 최소 내지 경중의 선 위축이 관찰되었다. 수컷 생식기관에 미치는 영향은 일부 또는 모두 가역적이었다.

랫드와 토끼에서 각각 수행된 배태자독성시험에서 배아치사성, 태자 체중감소

최초품목허가일: 2021.07.29

및 기형이 관찰되었다. 태자의 형태학적 이상에는 사지뒤틀림, 다지증, 위벽파열, 신장(kidney)기형, 반구형머리, 높은 아치형입천장, 뇌실확장이 있었다. 동물에서 배태자에 미치는 최저용량에서의 노출은 AUC 기준 100 mg 사람 임상노출과 동등했다.

**[포장단위]**

25 mg: 90 정/상자 (10 정/블리스터 X 9)

100 mg: 30 정/상자 (10 정/블리스터 X 3)

**[저장방법]**

기밀용기, 실온(1-30°C) 보관

**[사용기간]**

제조일로부터 36 개월

**[제조사]**

제조사:

**Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH**

Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1 79090 Freiburg, Germany

수입자:

한국화이자제약

서울시 중구 퇴계로 110