

# 사용상의주의사항

## 1. 경고

- 1) 과민반응: 이 약과 연관된 아나필락시스 등 중대한 과민반응이 보고되었다. 중대한 과민반응은 스티븐스-존슨 증후군, 전신 발진, 홍반 또는 저혈압을 포함할 수 있다. 중대한 과민반응이 나타난 환자는 이 약의 치료를 영구 중단해야 한다.
- 2) 피부반응: 임상시험 중 이 약을 투여 받은 환자에서 드문 종류의 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피괴사용해를 포함하는 중증 피부반응이 보고되었다. 이 약과 관련하여 호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응 [Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms(DRESS)]이 보고되었다. 중증 피부반응이 나타난 환자는 이 약의 치료를 영구 중단해야 한다.

## 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자
- 2) 이 약 치료 시작 전에 BRAF<sup>V600E</sup> 변이-양성 종양 상태를 확인해야 하며, wild type BRAF 악성흑색종 환자에는 이 약을 투여해서는 안된다.

## 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) QT 연장: 이전에 치료 받은 경험이 있는 전이성 흑색종 환자에 대한 2상 임상시험에서 노출-의존적 QT 연장이 관찰되었다. QT 연장은 Torsade de Pointes을 포함하는 심실부정맥의 위험을 증가시킬 수 있다.

치료되지 않는 전해질 이상(마그네슘 포함), QT 연장 증후군(Long QT syndrome) 환자 또는 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 약물을 복용하고 있는 환자는 이 약의 치료가 권장되지 않는다.

모든 환자는 이 약의 투여 전, 치료시작 후 1개월, 용량 조절 후에 심전도(ECG) 및 전해질(마그네슘 포함)을 모니터링 해야 한다. 특히, 중등도-중증 간장애 환자는 추가적인 모니터링이 권장된다; 치료개시 후 첫 3개월 간은 매달, 이후에는 3개월에 한번 씩, 임상적 징후가 있을 경우에는 더 자주 모니터링한다.

QTc >500 ms인 환자는 이 약으로 치료를 시작하는 것이 권장되지 않는다. 치료 중 QTc가 500ms를 초과하는 경우에는, 이 약 치료를 일시 중단하고 전해질 이상(마그네슘 포함)을 보정해야 하며, QT 연장에 대한 심장 위험인자 (울혈성 심부전, 서맥성 부정맥 등)을 조절해야 한다. QTc가 500ms 미만으로 감소하면, 용법·용량<표1>에 따라 감량하여 치료를 재개한다. QTc 증가치 >500ms이고, 치료 전후 변화치 >60ms인 경우에는, 이 약의 치료를 영구 중단해야 한다.

#### 4. 이상반응

##### (1) 임상시험

###### • 안전성 프로파일 요약:

2건의 임상시험(NO25026-치료 받은 적이 없는 BRAF V600 변이-양성 절제 불가능 또는 전이성 흑색종 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(N=675), NP22657- 적어도 하나의 이전 전신요법에 실패한 BRAF V600 변이-양성 전이성 흑색종 환자를 대상으로 한 2상 임상시험(N=132))에서 약물이상반응이 확인되었다.

3상 임상시험(NO25026)에서 환자는 매일 2회 이 약 960mg을 경구투여 받는 군과 매 3주 다카르바진 1000mg/m<sup>2</sup>을 정맥투여하는 군으로 무작위배정되었다. 이 약군의 치료기간 중앙값은 6.6개월, 다카르바진 투여군의 치료기간 중앙값은 0.8개월이었다. 2상 임상시험(NP22657)에서 환자는 매일 2회 이 약 960mg을 투여받았으며, 치료기간 중앙값은 5.7개월이었다.

이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔히 발생한 약물이상반응(ADR ≥30%)은 관절통, 피로, 발진, 광과민성 반응, 탈모, 오심, 설사, 두통, 가려움증, 구토, 피부유두종, 각화과다증 이었다. 가장 흔히 발생한 3등급 약물 이상반응(ADR≥5%)은 피부편평세포암, 각질가시세포종, 발진, 관절통, GGT 증가, 반점구진발진, 기저세포 암이었다. 두 임상시험 모두에서 4등급 약물이상반응의 발생율은 ≤ 4% 이었다. 3상 임상시험(NO25026)에서 약물 투여의 영구적인 중단으로 이어진 이상사례의 발생율은 7% 이었으며, 2상 임상시험(NP22657)에서 약물 투여의 영구중단으로 이어진 이상사례 발생율은 3%이었다.

절제 불가능 또는 전이성 흑색종 환자에서 발생한 약물이상반응을 아래 표에 요약하였다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열하였고, 각 약물이상반응에 대한 빈도 분류는 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)로 구분하였다.

표1. 절제 불가능 또는 전이성 흑색종 환자에서 발생한 약물이상반응\* 요약

약물이상반응	치료받은 적이 없는 환자		최소 하나 이상의 이전 전신요법에 실패한 환자	
	n=336		n=132	
	모든 등급 (%)	3등급 (%)	모든 등급 (%)	3등급 (%)
<b>피부 및 피하조직 이상</b>				
발진	43	9	55	8
광과민성반응	40	4	54	4
탈모	48	<1	40	-
가려움증	26	1	33	2
각화과다증	29	2	31	-
반점구진발진	10	3	21	6

광선각화증	13	-	20	-
피부건조	24	-	21	-
홍반	18	-	11	-
손-발바닥 홍반성감각이상증후군	10	<1	11	2
모공각화증	10	<1	10	-
구진성 발진	5	<1	2	-
지방층염	<1	-	2	-
결절성 홍반	2	<1	3	-
스티븐스-존슨 증후군	<1	<1	-	-
독성 표피괴사용해	<1	<1	-	-
근골격계 및 결합조직 이상				
관절통	56	6	70	9
근육통	15	1	27	2
팔다리 통증	23	<1	11	-
근골격 통증	13	<1	12	-
허리통증	16	<1	13	<1
관절염	4	<1	11	2
듀프트렌 구축증	<1	<1	<1	-
전신 및 투여부위 이상				
피로	47	3	60	4
말초부종	15	<1	27	-
발열	22	<1	20	2
무력증	15	<1	2	-
위장관계 이상				
오심	39	2	45	3
설사	37	2	32	<1
구토	22	2	33	2
변비	16	<1	18	-
신경계 이상				
두통	34	2	31	<1
미각이상	16	-	11	-
말초신경병증	4	-	11	<1
어지러움	12	<1	10	-
7차신경마비	<1	-	3	<1
양성, 악성, 구분되지 않는 신생물 (낭, 폴립 포함)				
피부유두종	29	<1	33	-
피부편평세포암 (SCC) <sup>#</sup>	20	20	26	26
각질가시세포종	11	11	5	5
지루성각화증	14	<1	15	-
기저세포암	3	3	8	8
심장 이상				
심실재분극 간격(QT interval) 연장	4	-	3	-
눈 이상				
망막혈관폐색	-	-	<1	<1

포도막염	3	<1	5	-
홍채섬모체염	<1	-	2	-
조사				
GGT 증가 <sup>§§</sup>	7	4	17	7
ALT 증가	8	2	9	4
알칼리인산분해효소 증가	10	3	11	3
빌리루빈 증가 <sup>§§§</sup>	9	1	8	2
AST 증가	7	<1	8	<1
대사 및 영양 이상				
식욕감퇴	23	1	23	-
체중감소	10	1	11	<1
호흡기, 흉곽 및 종격동 이상				
기침	15	-	17	-
혈관계 이상				
혈관염	1	<1	2	-
상처, 중독 및 처치와 관련된 합병증				
일광화상	17	<1	17	-
감염				
모낭염	8	<1	11	<1

\* 약물이상반응은 MedDRA에 따라 보고하고, 독성평가를 위해 NCI-CTCAE v 4.0 (NCI common toxicity criteria)에 따라 등급을 분류하였다.

# 모든 피부편평세포암이 시험연구자에게 내려진 지시에 따라 3등급으로 보고되었다. 용량조절이나 일시중단은 필요하지 않았다.

§§ BRAF V600 변이-양성 수술 불가능 또는 stage IV 흑색종이 있는 성인 환자에서 4등급 GGT 증가가 보고되었다.(치료받은 적이 없는 환자에서 1% 미만, 최소 하나 이상의 이전 전신요법에 실패한 환자에서 4%)

§§§ 4등급 빌리루빈 증가가 치료받은 적이 없는 환자에서 보고되었다.<1%)

#### • 임상시험에서 확인된 특정 이상반응에 대한 기술

① 피부편평세포암(cuSCC): 이 약을 투여 받은 환자에서 피부편평세포암이 보고되었다. 이 약 투여군에서 cuSCC 발생율은 약 20%였다. 독립적 피부병리학 실험실 검사에서 평가된 병변의 대부분은 SCC-각질가시 세포종 아형 또는 혼합형-각질가시세포종으로 분류되었다(52%). 기타로 분류된 병변(43%)은 양성 피부병변 (보통사마귀, 광선 각화증, 양성 각화증, 낭/양성 낭 등)이었다. cuSCC는 보통 치료 주기 초반에 발생하였다. cuSCC가 발현한 환자에서 발병까지의 기간(중간값)은 7.1-8.1 주였다. cuSCC를 경험한 환자의 약 33%는 1회 이상, 6주(중간값) 간격으로 발생하였다. cuSCC는 대부분 단순 절제로 처치하였으며, 용량 조정 없이 치료를 지속하였다.

② 새로운 원발성 흑색종: 임상시험에서, 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 절제로 처치하였으며, 용량 조정 없이 치료를 지속하였다. 피부 병변에 대한 모니터링이 필요하다.

③ 과민반응: 아나필락시스를 포함하는 중대한 과민반응이 이 약과 연관된 것으로 보고되었다. 중증 과민반응은 스티븐스-존슨 증후군, 전신 발진, 홍반, 저혈압이 포함될 수 있다. 중증 과민반응이 나타난 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

④ 피부반응: 임상시험 중 이 약을 투여 받은 환자에서 중증 피부반응이 보고되었으며, 드문 경우의 스티븐스-존슨 증후군 및 독성 표피괴사용해가 포함되었다. 중증 피부반응이 나타난 경우에는, 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

⑤ QT연장: 이 약을 1회 960mg 1일 2회로 투여 받은 132명 피험자를 대상으로 한 2상 임상시험 (NP22657) QT-하위연구의 심전도 데이터 분석 결과, 노출-의존성 QTc 연장이 나타났다. 치료 시작 후 처음 한 달 이상 평균 QTc 영향이 12-15ms 범위로 안정하였고, 6개월 이내에 90명의 피험자에서 QTc 연장 최고 평균이 15.1ms(95% 상위 신뢰구간: 17.7ms)로 관찰되었다. 피험자 2명(1.5%)은 치료-신생 QTc 절대값이 500ms를 초과하였고 (CTC 3등급), 피험자 1명(0.8%)은 치료시작 시점부터의 QTc 변화치가 60ms를 초과하였다.

⑥ 3상 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 피험자 336명 중 94명 (28%)이 65세 이상이었다. 고령환자(65세 이상)에서는 cuSCC, 식욕감퇴, 심장이상을 포함하는 이상반응 발생이 증가할 수 있다.

⑦ 임상시험 중 남성보다 여성에서 더욱 빈번하게 발생한 3등급 이상반응은 발진, 관절통, 광과민성이었다.

• 실험실 수치 이상:

절제불가능 또는 전이성 흑색종 환자를 대상으로 한 3상 임상시험에서, 기저치에서 3 또는 4 등급 실험실 간 수치 이상까지 변화를 경험한 환자의 비율을 아래 표에 정리하였다.

표2. 기저치로부터 3/4등급 간효소 이상까지 변화

변수	기저치로부터 3/4등급 간효소 이상까지 변화	
	이 약(%)	다카르바진(%)
GGT	11.5	8.6
AST	0.9	0.4
ALT*	2.8	1.9
알칼리인산분해효소*	2.9	0.4
빌리루빈*	1.9	-

\* ALT, 알칼리인산분해효소, 빌리루빈의 경우, 4등급까지 변화된 환자는 없었다

3상 임상시험에서, 기저치에서 크레아티닌 변화를 아래 표에 정리하였다.

표3. 기저치로부터 크레아티닌 변화

	이 약(%)	다카르바진(%)
기저치로부터 1등급 이상 변화 (모든 등급)	27.9	6.1
기저치로부터 3등급 이상 까지 1등급 이상 변화	1.2	1.1
3등급까지	0.3	0.4
4등급까지	0.9	0.8

• 급성 신손상: 임상시험 및 시판 후 조사에서 이 약과 관련하여 크레아티닌 상승에서부터 급성 간질성 신장염 및 급성 세뇨관 괴사 등의 신 독성의 사례가 보고되었으며, 일부는 탈수 상태에서 관찰되었다. 혈청 크레아티닌 상승은 대부분 경증(>1-1.5x ULN) 에서 중등도(>1.5-3x ULN) 였으며, 가역적인 것으로 관찰되었다.

표4. 3상 임상시험에서 보고된 급성 신손상 사례

	이 약(%)	다카르바진(%)
급성 신손상*	10.0	1.4
탈수 증상과 연관 있는 급성 신손상	5.5	1.0
급성 신손상으로 인한 용량 조절	2.1	0

약에 노출된 전체 환자 대비 사례로 백분율이 표시되었다.

\* 급성 신손상, 신장애 및 급성 신손상과 일치하는 실험실적 수치변화를 포함한다.

(2) 시판 후 경험:

자발적 보고 및 문헌에 근거하여 다음과 같은 약물이상반응이 이 약의 시판 후 경험에서 확인되었다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류에 따라 나열하였고, 각 약물이상반응에 대한 빈도 분류는 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( $< 1/10,000$ )로 구분하였다.

표5. 시판 후 보고된 약물이상반응

기관계 분류(SOC)	이 약(%)	빈도
간담도계 이상 간손상	$< 1$	흔하지 않음
혈액 및 림프계 이상 호중구 감소증 혈소판감소증	$< 1$ $< 10$	흔하지 않음 흔하게
양성, 악성, 불특정 신생물 (낭 및 폴립 포함)		

만성 골수성 단구백혈병(CMML) * 췌장선암 <sup>#</sup>		빈도 알려지지 않음 빈도 알려지지 않음
피부 및 피하조직 이상 호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)		빈도 알려지지 않음
상처, 중독 및 처치와 관련된 합병증 방사선손상 <sup>^</sup>		빈도 알려지지 않음
위장관계 이상 췌장염	<1	흔하지 않음
신장 및 비뇨기계 이상 급성 신손상		빈도 알려지지 않음
근골격계 및 결합조직 이상 듀프트렌 구축증 발바닥 근막 섬유종증		빈도 알려지지 않음 빈도 알려지지 않음

\* 이전부터 존재하던 n-ras 변이를 동반한 만성 골수성 단구백혈병의 진행

<sup>#</sup> 이전부터 존재하던 k-ras 변이를 동반한 췌장선암

<sup>^</sup>회상 현상, 방사선피부손상, 방사선폐렴, 방사선식도염, 방사선직장염, 방사선간염, 방사선방광염, 방사선괴사 등을 포함한다.

해외 시판 후 다음과 같은 간수치 이상이 보고되었다: ALT 수치가 ULN(정상치 상한)의 5배 이상 상승, ALP 수치가 ULN의 2배 이상 상승, 빌리루빈 농도가 ULN의 2배 이상 상승 동시에 ALT 수치가 ULN의 3배 이상 상승.

해외 시판 후 크레아티닌 수치 상승이 보고되었다.

## 5. 일반적 주의

1) 안구반응: 포도막염, 홍채염, 망막 혈관 폐색을 포함하는 중대한 안구반응이 보고되었다. 안구반응에 대하여 정기적으로 모니터링해야 한다.

2) 피부편평세포암(cuSCC): 이 약을 투여 받은 환자에서 피부편평세포암 (각질가시세포종 또는 혼합된 아형-각질가시세포종 포함)이 보고되었다.

치료 시작 전에 모든 환자에 대하여 피부과적 평가를 실시하고, 치료 중에는 정기적인 모니터링이 권장된다. 의심스러운 피부 병변을 절제하여, 피부과적 검사/평가를 받아야 하며, 기존 치료법에 따라 처치해야 한다. 치료 기간 및 치료 후 6개월까지 처방의는 cuSCC에 대하여 매달 모니터링해야 한다. cuSCC가 발생한 환자는 이 약의 용량 조정 없이 치료를 지속하는 것이 권장된다. 이 약 치료 중단 후 6개월간 모니터링하거나, 다른 항-종양치료를 시작할 때까지 모니터링해야 한다. 피부 변화가 발생한 즉시 환자는 담당의사에게 알리도록 지도해야 한다.

3) 비-피부편평세포암(non-cuSCC): 흑색종에서 이 약을 투여한 임상시험에서 비-피부편평세포암의 발생이 보고되었다. 환자는 최소한 경구 점막 육안검사, 림프절 촉진 검사를 포함하는 머리/목 검사를 치료 시작 전, 치료 중 3개월 간격으로 받아야 한다.

추가적으로, 환자는 흉부 컴퓨터단층촬영(CT)을 치료 시작 전, 치료 중 6개월 간격으로 수행해야 한다.

항문 검사 및 골반 검사(여성의 경우)는 치료 전/후 또는 임상적 징후로 고려되는 경우에 수행해야 한다.

이 약의 치료 중단 후 6개월간 또는 다른 항-종양치료를 시작할 때까지 비-피부편평세포암에 대해 모니터링 해야 한다. 비정상적 결과가 나타나는 경우에는 임상적 지침에 따라 처치한다.

4) 새로운 원발성 흑색종: 임상시험에서, 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 이러한 경우는 절제하고, 용량 조정 없이 치료를 지속하였다. 피부 병변에 대한 모니터링은 2)항에 기재된 방법에 따라 실시한다.

5) 기타 악성종양: 작용기전에 근거할 때, 이 약은 RAS 변이와 연관된 암의 진행을 유발할 수 있다. RAS 변이와 연관된 암이 있거나, 병력이 있는 환자에는 이 약을 신중히 투여해야 한다.

6) 간손상: 이 약을 투여 받은 환자에서 중증의 증례들을 포함하는 간손상이 보고되었다. 이 약 투여 시 비정상적인 간수치가 나타났다. 간효소 (아미노전이효소 및 알칼리인산분해효소) 및 빌리루빈 수치를 치료 시작 전 측정하고 치료 중 매달, 임상적 징후에 따라 모니터링 해야 한다. 비정상적 검사 수치는 감량, 일시 중단, 영구적 치료중단 등의 방법으로 처치한다. (용법용량 항 표 1을 참고)

7) 간장애: 간장애 환자를 위한 초회 용량 조정은 필요하지 않다. 고빌리루빈혈증을 동반하지는 않지만, 간전 이로 인한 경증 간장애가 있는 환자는 일반적인 권장사항에 따라 모니터링한다. 중등도-중증 간장애 환자에 대한 데이터가 매우 제한적이다. 중등도-중증 간장애 환자는 노출이 증가될 수 있다. 치료가 몇 주간 지속됨에 따라 축적될 수 있으므로, 투여 시작 후 몇 주 후에는 면밀한 모니터링이 필요하다. 추가적으로, 치료 시작 후 3개월간은 매달 심전도(ECG) 모니터링이 권장된다.

8) 신장애: 경증-중등도 신장애 환자는 초회용량 조정이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 데이터는 제한적이다. 중증 신장애 환자에는 이 약을 신중하게 투여해야 하며, 면밀하게 모니터링 해야 한다.

9) 광과민성: 임상시험 중 이 약을 투여받은 환자에서 경증-중증 광과민성이 보고되었다. 모든 환자는 이 약을 복용하는 동안 태양광 노출을 피해야 한다. 이 약 치료 중에는 보호성 의복을 착용하고, 외출 시 일광화상을 막기 위하여 자외선 A/B를 광범위하게 차단하는 자외선차단제와 입술보호제(SPF≥30)를 사용해야 한다.

2등급(참을 수 없는) 이상의 광과민성이 발생한 경우에는, 용량 조정이 권장된다.



10) 이 약은 CYP1A2에 의하여 대부분 대사되는 의약품의 혈장 노출을 증가시킬 수 있으며, CYP3A4에 의해 대부분 대사되는 의약품 (경구 피임제 포함)의 혈장 노출을 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용투여 전, 치료농도범위를 고려하여 CYP1A2 또는 CYP3A4에 의해 대부분 대사되는 약물의 용량 조절을 고려해야 한다.

와파린과 이 약을 병용하는 경우에는 주의하여 투약하고, 추가적인 INR(International Normalized Ratio) 모니터링을 고려한다.

11) P-gp에 영향을 미치거나 억제하는 의약품(베라파밀, 클래리스로마이신, 사이클로스포린, 리토나비르, 퀴니딘, 드로네다론, 아미오다론, 이트라코나졸, 라놀라진 등)은 이 약의 약동학에 영향을 미칠 수 있다.

P-gp, 글로쿠로니화(glucuronidation), CYP3A4의 강력한 유도제(리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 페니토인, 히페리신(St John's Wort) 등)와의 병용은 가능한 피해야 한다. 이 약의 유효성을 유지하기 위해서는, 이 약에 미치는 영향이 적은 다른 약물의 병용을 고려해야 한다.

임상적 징후가 있다면, 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하는 동안 이 약의 감량을 고려할 수 있다.

12) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 이 약은 운전 및 기계 조작 능력에 경미한 영향을 미칠 수 있다. 이 약의 치료 동안 피로, 어지러움 및 안구 문제가 나타날 수 있으므로, 운전이나 기계조작 시 주의를 기울인다.

13) 이필리무맙과 병용투여: 1상 임상시험에서, 이필리무맙(3mg/kg)과 이 약(960mg 1일2회 또는 720mg 1일2회)을 병용하여 투여한 경우 3등급 무증상 아미노전이효소 및 빌리루빈 증가가 보고되었다. 해당 데이터에 근거하여, 이필리무맙과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.

14) 방사선 치료시 독성 강화: 이 약으로 치료받기 전, 치료받는 동안 또는 치료 후 방사선치료를 받는 환자에서 방사선 회상(Radiation recall)과 방사선 감작(Radiation sensitization)이 보고되었다. 대부분은 피부에서 발생했으나 내장기관이 포함된 몇몇 사례는 치명적이었다. 방사선 치료와 병행 시 또는 순차적 치료 시 이 약을 주의 깊게 투여해야 한다.

15) 혈청 크레아티닌 상승에서부터 급성 간질성 신장염 및 급성 세뇨관 괴사 등의 신 독성이 보고되었다. 혈청크레아티닌 수치를 치료 시작 전 측정하고 치료 중 임상적으로 필요 시 주기적으로 모니터링 해야 한다. 권고용량조절은 용법용량 항 표 1을 참고한다.

16) 듀프트렌 구축증 및 발바닥 근막 섬유종증: 이 약에서 듀프트렌 구축증 및 발바닥 근막 섬유종증이 보고되었다. 대부분의 경우 경미하거나 중등도였으나 중증의 장애를 동반하는 듀프트렌 구축증도 보고되었다. 용량 감량, 치료 일시 중단 또는 치료 중단으로 이상반응을 관리하여야 한다. 권고용량조절은 용법용량 항 표 1을 참고한다.

## 6. 상호작용

### 1) 베무라페닙이 CYP 기질에 미치는 영향:

- ① 이 약을 15일간 반복 투여한 후 카페인 1회 용량을 병용 투여한 경우, CYP1A2 억제가 관찰되었다. 이 약 투여 후 카페인의 혈장 노출이 평균 2.5배 (최대 10배까지) 증가하는 것으로 나타났다. 이 약은 CYP1A2에 의하여 대부분 대사되는 약물의 혈장 노출을 증가시킬 수 있으므로, 용량 조정을 고려해야 한다. 다른 임상시험에서 이 약은 CYP1A2 기질인 티자니딘 CYP단회 용량 2mg의 AUC<sub>last</sub>를 약 4.2배, AUC<sub>inf</sub>를 약 4.7배, C<sub>max</sub>를 약 2.2배 증가시켰다.
- ② 이 약을 15일간 반복 투여한 후 미다졸람 1회 용량을 병용 투여한 경우, CYP3A4 유도가 관찰되었다. 이 약 투여 후 미다졸람의 혈장 노출이 평균 32% (최대 80%까지) 감소하는 것으로 나타났다. 이 약은 CYP3A4에 의하여 대부분 대사되는 약물의 혈장 노출을 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용 투여 시, CYP3A4에 의하여 대부분 대사되는 경구 피임제의 효과가 감소될 수 있다. 치료농도범위가 좁은 CYP3A4 기질의 용량 조정을 고려해야 한다.
- ③ 이 약 10μM 농도의 in vitro 시험에서, 이 약에 의한 CYP2B6의 경미한 유도가 나타났다. 항정상상태 (steady state)(약 50μg/ml)의 피험자에서 관찰된 이 약 100μM 농도에서, 부프로피온과 같은 CYP2B6 기질과 병용투여하는 경우 이 약이 혈장 농도를 감소시키는지 여부는 알려지지 않았다.
- ④ 이 약을 15일간 반복 투여한 후 와파린 1회 용량을 병용 투여한 경우, 일부 환자에서 와파린 노출이 평균 20% 증가하였다. 흑색종 환자에 와파린 (CYP2C9)을 병용 투여할 경우 주의해야 한다.
- ⑤ 이 약의 반감기가 길기 때문에, 이 약 투여가 병용약물에 미치는 억제반응이 이 약 투여 후 8일까지는 관찰되지 않을 수 있다. 이후 치료의 상호작용을 피하기 위하여, 이 약의 투여를 중단한 후 8일간의 휴약 (washout)이 필요할 수 있다.
- ⑥ In vitro 시험에서, 이 약은 CYP2C8을 중간정도로 억제하였다. 이러한 결과의 in vivo 연관성은 밝혀지지 않았으나, 병용투여된 CYP2C8 기질에 미치는 임상적으로 유의한 영향에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약이 농도를 증가시킬 수 있으므로, 치료농도범위가 좁은 CYP2C8 기질과의 병용투여는 주의하여야 한다.

2) 베무라페닙과 기질수송시스템의 상호작용: In vitro 시험에서, 이 약은 유출 수송체 (efflux transporter) 인 P-glycoprotein(P-gp)와 Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)의 기질 및 억제제인 것으로 나타났다.

P-gp 기질인 약물(디곡신)을 이용한 임상약물상호작용 연구 GO28394에서 이 약(960mg 1일 2회)을 반복 투여시 디곡신의 AUC<sub>last</sub>를 약 1.8배, C<sub>max</sub>를 1.5배 증가시키는 등 디곡신의 단회용량 노출을 증가시켰다.

이 약이 BCRP의 기질인 약물에 미치는 영향과 이 약의 노출에 P-gp 또는 BCRP 유도제 및 억제제가 미치는 영향은 알려지지 않았다. In vitro 시험에서, 이 약은 bile salt export pump(BSEP)의 억제제인 것으로 나타났다. 이러한 결과의 in vivo 연관성은 밝혀지지 않았다.

### 3) 병용약물이 베무라페닙에 미치는 영향:

① In vitro 시험에서, 베무라페닙은 CYP3A4 및 글로쿠로니화(glucuronidation)에 의하여 대사되는 것으로 나타났으며, 담즙배설은 또 다른 주요 배설경로인 것으로 보인다. 이 약 노출에 영향을 주는 수송단백질 활성의 강력한 유도제 또는 억제제에 대한 임상적 데이터는 없다. 이 약을 글로쿠로니화, 수송단백질, CYP3A4의 강력한 억제제 (예로, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리스로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 네파조돈, 아타자나비르 등)와 병용하는 경우 주의하여 투여해야 한다. 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸과의 병용투여는 정상상태에서 이 약의 AUC를 약 40% 증가시켰다. 임상적 징후가 있다면, 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하는 동안 이 약의 감량을 고려할 수 있다.

② P-gp, 글로쿠로니화, CYP3A4의 강력한 유도제 (리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 페니토인, 히페리신(St John's Wort) 등)와의 병용은 이 약의 노출을 감소시킬 수 있으므로, 병용을 피해야 한다. 강력한 CYP3A4 유도제인 리팜핀과의 병용투여는 이 약 단일용량 960mg을 투여 후 이 약의 혈장 농도(AUC)를 약 40% 유의하게 감소시켰다.

③ In vitro 시험에서, 이 약은 P-gp의 기질인 것으로 나타났다. P-gp 유도제 및 억제제가 이 약의 노출에 미치는 영향은 알려지지 않았다. P-gp에 영향을 미치거나 억제하는 약물 (베라파밀, 클래리스로마이신, 사이클로스포린, 리토나비르, 퀴니딘, 드로네다론, 아미오다론, 이트라코나졸, 라놀라진 등)이 이 약의 약동학에 영향을 미칠 수 있는 가능성을 배제할 수 없다.

④ 이 약이 다른 수송체 단백질의 기질인지 여부는 알려지지 않았다.

## 7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

1) 임신 가능성이 있는 여성 및 남성은 치료기간과 치료 후 6개월 이상 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있다.

2) 이 약이 수태능에 미치는 영향을 평가하기 위한 동물실험은 수행되지 않았다. 랫드, 개에서의 반복투여독성시험에서 생식기관의 병리조직학적인 변화는 관찰되지 않았다.

3) 임부에 대한 유익성이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우를 제외하고, 이 약을 임부에 투여해서는 안 된다. 이 약의 작용기전에 따라 임부에 투여 시 치명적인 위험을 야기할 수 있다. 임부에서 이 약의 사용에 관한 임상연구는 없으나, 이 약이 태반을 통과하는 것으로 보고되었다. 랫드, 토끼에서의 배·태자 발생시험에서 이 약의 최기형성 증거는 없었다. 동물시험에서 이 약은 태반을 통과하는 것으로 나타났다.

4) 이 약의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 영아/신생아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 수유의 유익성과 환자 치료의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 치료 중단을 결정해야 한다.

## 8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 고령자에서는 특별한 용량 조정이 필요하지 않다.

## 10. 과량 투여시의 처치

이 약의 과량 투여에 대한 해독제는 없다. 이상반응이 발생한 환자는 적절한 대증 치료를 받아야 한다. 임상시험에서 이 약을 과량 투여한 적이 없다. 과량투여가 의심되는 경우에는, 이 약의 치료를 보류하고 보조 치료를 시작해야 한다.

## 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.

3) 이 약을 습기로부터 보호하기 위해 원래 포장된 형태로 보관한다.