

■ 매큐셀정 (트라메티닙디메틸설펍시드) – 0.5 mg, 2 mg

Meqsel tablet (trametinib)

▶ 원료약품의 분량

0.5 mg : 이 약 1정(149.35 밀리그램) 중

- 유효성분 : 트라메티닙디메틸설펍시드(별규) 0.5635 mg (트라메티닙으로써 0.5 mg)
- 첨가제 : 만니톨, 미결정셀룰로오스, 히프로멜로오스2910, 크로스카멜로오스나트륨, 라우릴황산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이노랑 03B120006

2 mg : 이 약 1정(169.95 밀리그램) 중

- 유효성분 : 트라메티닙디메틸설펍시드(별규) 2.254 mg (트라메티닙으로써 2 mg)
- 첨가제 : 만니톨, 미결정셀룰로오스, 히프로멜로오스2910, 크로스카멜로오스나트륨, 라우릴황산나트륨, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘, 오파드라이핑크 YS-1-14762-A

▶ 성상

0.5mg : 노란색의 양면이 볼록한 변형된 타원형의 필름코팅정

2mg : 분홍색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정

▶ 효능효과

1. 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종
 BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자의 치료에 단독 또는 다브라페닙과 병용투여.
 이전에 BRAF 억제제의 투여 종료 후 재발한 환자에게는 이 약의 유효성이 입증되지 않았다.
2. 흑색종의 보조요법
 BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 III 기 흑색종 환자의 완전 절제 수술 후 보조요법에서 다브라페닙과 병용투여
3. 전이성 비소세포폐암
 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 비소세포폐암환자의 치료에서 다브라페닙과 병용투여

▶ 용법·용량

권장 용량

트라메티닙은 항암제 사용경험이 있는 자격이 있는 의사에 의해 투여되어야 하며, 투여받기 전에 환자들은 검증된 시험법을 통하여 BRAF V600E 또는 V600K 변이를 확인받아야 한다.

이 약의 권장 용량은 다음과 같다:

- 단독요법: 이 약 2mg 을 1 일 1 회 경구투여 한다.

- 병용요법: 다브라페닙 150mg 1 일 2 회 경구투여와 병용하여 이 약 2mg 을 1 일 1 회 경구투여 한다. 질환이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타나지 않는 한 투여를 계속한다. 이 약을 단독 투여하거나 다브라페닙과 병용 투여하되, 식사 최소 1 시간 전 또는 식사 최소 2 시간 후에 복용 한다. 복용하는 것을 잊은 경우, 다음 투약 때까지 12 시간 이내이면 복용해서는 안된다. 다브 라페닙과 병용 투여시에는, 이 약 1 일 1 회 용량을 매일 같은 시간에 복용하며, 다브라페닙의 오전 투여 또는 오후 투여시에 함께 복용한다. 환자가 트리메티닙을 복용 후 구토한 경우, 재 복용하지 말고 다음 투약 시점에 복용한다.

용량 조절

새로운 원발 피부 악성종양: 용량조절이 필요하지 않다.

새로운 원발 비-피부 악성종양: 용량조절이 필요하지 않다. 다브라페닙과 병용 투여하는 경우에는, RAS 변이 양성인 비-피부 악성종양을 일으킨 환자에게는 다브라페닙의 투여를 영구 중단한다.

표 1. 권장 용량 감량

이 약을 단독 투여 또는 다브라페닙과 병용 투여할 때의 이 약의 용량 감량	
1 차 감량	1.5mg 1 일 1 회 경구투여
2 차 감량	1mg 1 일 1 회 경구투여
이후의 용량 조절	이 약 1mg 1 일 1 회 경구투여에 대해 내약성을 나타내지 못하는 경우 투여를 영구 중단한다.
다브라페닙을 이 약과 병용 투여할 때의 다브라페닙 용량 감량	
1 차 감량	100mg 1 일 2 회 경구투여
2 차 감량	75mg 1 일 2 회 경구투여
3 차 감량	50mg 1 일 2 회 경구투여
이후의 용량 조절	다브라페닙 50mg 1 일 2 회 경구투여에 대해 내약성을 나타내지 못하는 경우 투여를 영구 중단한다.

이 약의 단독투여 또는 다브라페닙과 병용 투여시 이 약 1 일 1mg 미만 투여는 권장되지 않는다.

표 2. 이 약을 단독 투여 및 다브라페닙과 병용 투여할 때의 이 약의 용량 조절

이상반응 ^a	이 약 ^b	다브라페닙 (병용투여시) ^{b, c}
열성 약물반응		
<ul style="list-style-type: none"> • 38.5°C~40°C의 발열 	이 약의 용량은 조절하지 않는다.	발열이 해소될 때까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 그 다음 동일하거나 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다.

<ul style="list-style-type: none"> 40°C를 넘는 발열 경직, 저혈압, 탈수 또는 신부전의 합병증을 동반한 발열 	발열이 해소될 때까지 이 약의 투여를 중지한다. 그 다음 동일하거나 더 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.	<ul style="list-style-type: none"> 발열이 해소될 때까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 다브라페닙 투여를 영구 중단한다.
피부		
<ul style="list-style-type: none"> 불내성의 2 등급 피부독성 3 또는 4 등급 피부독성 	이 약의 투여를 3 주까지 중지한다. <ul style="list-style-type: none"> 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다. 	다브라페닙 투여를 3 주까지 중지한다. <ul style="list-style-type: none"> 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
심장		
<ul style="list-style-type: none"> 무증상, 좌심실박출률(LVEF)이 기저치 대비 10% 이상 절대 감소하고 투여 전 대비의료기관의 정상하한치(LLN) 미만 	이 약의 투여를 4 주까지 중지한다. <ul style="list-style-type: none"> LVEF 가 정상치까지 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. LVEF 가 정상치까지 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다. 	다브라페닙의 용량은 조절하지 않는다.
<ul style="list-style-type: none"> 유증상, 울혈성 심부전 LVEF 가 기저치 대비 20% 이상 절대 감소하고 의료기관의 LLN 미만 	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 중지하고, 개선되면 동일 용량으로 투여를 재개한다.
정맥 혈전색전증		
<ul style="list-style-type: none"> 단순(uncomplicated) 심부정맥혈전증 또는 폐색전증 	이 약의 투여를 3 주까지 중지한다. <ul style="list-style-type: none"> 0~1 등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다. 	다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.
<ul style="list-style-type: none"> 생명을 위협하는 폐색전증 	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 영구 중단한다.

눈 독성		
<ul style="list-style-type: none"> 2~3 등급의 망막색소상피박리(RPED) 	<p>이 약의 투여를 3 주까지 중지한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0~1 등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다. 	<p>다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 망막정맥폐쇄 	<p>이 약의 투여를 영구 중단한다.</p>	<p>다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 포도막염 및 홍채염 	<p>이 약의 용량은 조절하지 않는다.</p>	<p>다브라페닙 투여를 6 주까지 중지한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0~1 등급으로 개선되면 동일한 용량으로 투여를 재개한다. 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
폐		
<ul style="list-style-type: none"> 간질성 폐질환/간질성 폐렴 	<p>이 약의 투여를 영구 중단한다.</p>	<p>다브라페닙 용량은 조절하지 않는다.</p>
기타		
<ul style="list-style-type: none"> 불내성의 2 등급 이상반응 어떤 것이든 3 등급의 이상반응 	<p>이 약의 투여를 3 주까지 중지한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0~1 등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다. 	<p>다브라페닙 투여를 중지한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> 0~1 등급으로 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 개선되지 않으면 투여를 영구 중단한다.
<ul style="list-style-type: none"> 4 등급의 이상반응이 처음 발생한 경우 	<ul style="list-style-type: none"> 이상반응이 0~1 등급으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 투여를 영구 중단한다. 	<ul style="list-style-type: none"> 이상반응이 0~1 등급으로 개선될 때까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 그 다음 더 낮은 용량으로 투여를 재개한다. 또는 투여를 영구 중단한다.

• 어떤 것이든 4 등급의 이상반응이 재발한 경우	이 약의 투여를 영구 중단한다.	다브라페닙 투여를 영구 중단한다.
-----------------------------	-------------------	--------------------

a: 이상반응에 대한 공통용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events)에 따름

b: 이 약 및 다브라페닙의 권장 용량 감량은 표 1 을 참조

c: 다브라페닙에 대한 허가사항 전문을 참조

환자의 이상반응이 효과적으로 관리되는 경우, 감량 때와 동일한 용량 단계에 따라 용량을 다시 증가시키는 것을 고려할 수 있다. 이 약은 1 일 2mg 을 초과하여 복용해서는 안된다.

❸ 사용상 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

이 약의 주성분 및 첨가제에 대해 과민반응이 있는 자

2. 이상반응

안전성 프로파일 요약

1) 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

임상시험은 광범위하게 다양한 조건에서 실시되므로, 특정 약의 임상시험에서 관찰되는 이상반응 발생률은 다른 약의 임상시험에서의 이상반응 발생률과 직접 비교될 수는 없으며, 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

‘3. 일반적 주의’ 항 및 아래에 기술된 자료는 이 약을 단독 투여했을 때와 다브라페닙과 병용 투여했을 때의 이 약의 노출을 반영한다.

이 약 단독 투여:

단독 투여 약물로서 이 약에 대해서는 임상시험(MEK114267, MEK113583, MEK111054)에서 329 명의 BRAF V600 변이 양성인 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자를 평가하였는데, 이 중 107 명(33%)은 6 개월 이상 약물에 노출되었고 30 명(9%)는 1 년 이상 노출되었다. 이 중 211 명이 공개 무작위배정 활성-대조시험인 MEK114267 에서 연구되었다. 가장 흔한 이상반응($\geq 20\%$)는 발진, 설사, 피로, 말초부종, 오심, 여드름양 피부염이었다. 임상시험에서, 설사와 발진은 보조요법으로 적절하게 관리되었다.

이 약과 다브라페닙 병용 투여

다브라페닙과 병용 투여했을 때의 이 약의 안전성은, 약 2mg 1 일 1 회 요법을 다브라페닙 150mg 1 일 2 회 요법과 병용하여 투여 받은, BRAF V600 변이 양성인 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자를 대상으로 한 두 3 상 임상시험에서 평가되었다. 이 약과 다브라페닙의 병용 투여에서 가장 흔한 이상반응($\geq 20\%$)은 발열, 피로, 오심, 두통, 오한, 설사, 발진, 관절통, 고혈압, 구토, 말초 부종, 기침이었다. 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에 대한 임상시험에서의 이상반응 요약 표

아래 표 1, 2 각각 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 환자에서 이 약 단독투여 또는 다브라페닙과 병용투여시 임상시험에서 보고된 이상반응이 MedDRA 의 기관 분류별로 제시되어 있다. 각 기관계분류

안에서는 이상반응은 빈도순으로 정렬되어 있다(가장 빈번한 것부터). 빈도의 분류는 다음과 같다(CIOMS III); 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($< 1/10,000$)

표 1. 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 - 이 약 단독투여시의 이상반응

이상반응	빈도 분류 통합 안전성 자료 N=329
감염 및 침습	
모낭염, 손발톱주위염, 봉와직염, 농포성발진	흔하게
혈액 및 림프계 이상	
빈혈	흔하게
면역계 이상	
과민반응 ¹⁾	흔하게
대사 및 영양 이상	
탈수	흔하게
눈 이상	
시야흐림, 안와주위 부종, 시각 장애, 안구건조	흔하게
맥락망막병증, 망막정맥폐색, 유두부종, 망막박리	흔하지 않게
신경계 이상	
어지러움	흔하게
미각이상	흔하지 않게
심장 이상	
좌심실부전, 박출율 감소, 서맥	흔하게
심부전	흔하지 않게
혈관 이상	
고혈압, 출혈 ²⁾	매우 흔하게
림프부종	흔하게
호흡계, 흉부, 종격 이상	
기침, 호흡곤란	매우 흔하게
비출혈, 폐의 염증	흔하게
간질성 폐 질환	흔하지 않게
위장관계 이상	
설사, 오심, 구토, 변비, 복통, 입마름	매우 흔하게
구내염	흔하게
위장관 천공, 대장염	흔하지 않게

피부 및 피하조직 이상	
발진, 여드름양 피부염, 피부 건조, 가려움, 탈모	매우 흔하게
튼 피부, 홍반, 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 피부균열	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상	
횡문근 용해증	흔하지 않게
혈중 크레아틴포스포키나제 상승	흔하게
일반 이상	
피로, 말초 부종, 발열	매우 흔하게
안면 부종, 점막 염증, 무기력	흔하게
검사실 소견	
아스파트산아미노기 전이효소(AST) 상승, 알라닌아미노기 전이효소(ALT) 상승, 혈중 알칼리포스파타제 상승	흔하게
1) 발열, 발진, 간기능검사치 상승, 시각 장애 등의 증상으로 표현될 수 있다. 2) 대부분의 출혈은 경증이었다. 주요부위 또는 장기에 발생한 증상을 동반한 출혈, 그리고 치명적인 두 개내 출혈로 정의된 주요 이벤트가 보고되었다.	

표 2 는 무작위배정 이중눈가림 3 상 임상시험인 MEK115306 (N=209)에서 이 약을 다브라페닙과 병용투여하였을 때의 이상반응과, MEK115306(N=209) 시험 및 무작위배정 공개라벨 3 상 임상시험인 MEK116513(N=350)의 통합안전성 자료에서의 이상반응을 보여준다.

표 2. 수술이 불가능하거나 전이성 흑색종 - 이 약과 다브라페닙과 병용투여시의 이상반응

이상반응	빈도 분류	
	MEK115306(COMBI-d) N=209	MEK115306(COMBI-d)+MEK116513(COMBI-v) 통합 안전성 자료 N=559
감염 및 침습		
요로감염증	매우 흔하게	흔하게
비인두염	매우 흔하게	매우 흔하게
봉와직염, 모낭염, 손발톱주위염, 농포성발진	흔하게	흔하게
양성, 악성 및 분류되지 않은 종양(낭 및 폴립 포함)		
피부의 편평세포암, 상피내 편평세포암(보웬병), 각화극세포종을 포함한 편평세포암, 피부유두종을 포함한 유두종, 지루 각화증	흔하게	흔하게
연성섬유종(쥐젖)	흔하게	흔하지 않게

새로운 원발 흑색종	흔하지 않게	흔하지 않게
혈액 및 림프계 이상		
호중구감소증	매우 흔하게	흔하게
빈혈, 혈소판감소증, 백혈구감소증	흔하게	흔하게
면역계 이상		
과민반응	흔하지 않게	흔하지 않게
대사 및 영양 이상		
식욕감퇴	매우 흔하게	매우 흔하게
탈수, 고혈당증, 저나트륨혈증, 저인산혈증	흔하게	흔하게
신경계 이상		
두통, 어지럼증	매우 흔하게	매우 흔하게
눈 이상		
시야 흐림, 시각 장애	흔하게	흔하게
맥락망막병증, 포도막염, 망막박리, 안와주위 부종	흔하지 않게	흔하지 않게
심장 이상		
박출율 감소, 서맥	흔하게	흔하게
좌심실부전, 심부전	보고되지 않음	흔하지 않게
혈관 이상		
고혈압, 출혈 ¹⁾	매우 흔하게	매우 흔하게
저혈압	흔하게	흔하게
림프부종	흔하지 않게	흔하게
호흡계, 흉부, 종격 이상		
기침	매우 흔하게	매우 흔하게
호흡 곤란	흔하게	흔하게
폐렴	흔하지 않게	흔하지 않게
간질성 폐 질환	보고되지 않음	흔하지 않게
위장관계 이상		
복통, 변비, 설사, 오심, 구토	매우 흔하게	매우 흔하게
입마름, 구내염	흔하게	흔하게
췌장염, 대장염	흔하지 않게	흔하지 않게
위장관 천공	보고되지 않음	흔하지 않게
피부 및 피하조직 이상		
피부건조, 가려움, 발진	매우 흔하게	매우 흔하게
여드름양 피부염	매우 흔하게	흔하게

홍반, 광선각화증, 식은땀, 과다각화증, 탈모, 손발바닥 홍반성 감각이상 증후군, 피부 병변, 다한증, 피부균열, 지방층염, 광과민성 ²⁾	흔하게	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상		
관절통, 근육통, 사지통증	매우 흔하게	매우 흔하게
근경련, 혈중 크레아틴포스포키나제 상승	흔하게	흔하게
횡문근융해	보고되지 않음	흔하지 않게
신장 이상		
신부전	흔하지 않게	흔하게
신염	흔하지 않게	흔하지 않게
급성 신부전	보고되지 않음	흔하지 않게
전신 이상 및 투여부위 상태		
피로, 말초 부종, 발열, 오한, 무기력	매우 흔하게	매우 흔하게
점막 염증, 독감 유사 증후군, 안면 부종	흔하게	흔하게
검사		
알라닌아미노기 전이효소 (ALT) 상승, 아스파트산아미노기 전이효소 (AST) 상승	매우 흔하게	매우 흔하게
혈중 알칼리포스파타제 상승, 감마 글루타밀전달효소 상승	흔하게	흔하게
<p>1) 대부분의 출혈은 경증이었다. 주요부위 또는 장기에 발생한 증상을 동반한 출혈, 그리고 치명적인 두개내 출혈로 정의된 주요 이벤트가 보고되었다.</p> <p>2) 광과민성은 시판후 조사에서도 보고되었다. COMBI-d 및 COMBI-v 임상시험에서 보고된 모든 사례는 1 등급이었고, 용량 조절이 필요하지 않았다.</p>		

2) 흑색종 보조요법

이 약과 다브라페닙 병용 투여

이 약과 다브라페닙을 병용투여 했을 때의 안전성은 BRAF V600E 또는 V600K 변이 양성인 III 기 흑색종의 완전 절제 수술 후 보조요법에서 두가지 위약과 비교한 무작위배정, 이중맹검된 3상 임상연구 자료(COMBI-AD)를 기반으로 하고 있다.

보고된 가장 빈번하게($\geq 20\%$) 발생한 이상반응은 발열, 피로, 구역, 두통, 발진, 오한, 설사, 구토, 관절통, 근육통이었다.

아래 표 3 에 BRF115532(COMBI-AD) 임상시험에서 이 약과 다브라페닙 병용투여시 임상시험에서 10% 이상 빈도로 보고된 전체 등급의 이상반응 또는 2% 이상 빈도로 보고된 3, 4 등급이거나 임상적으로 유의한 이상반응이 제시되어있다.

약물이상반응은 MedDRA 기관계분류에 따라 표시하였다. 각 기관계 분류 내에서, 약물이상반응은 빈도순으로, 즉 가장 빈번한 반응이 제일 먼저 오도록 나열하였다. 빈도의 분류는 다음과 같다(CIOMS III);

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($< 1/10,000$)

표 3. 흑색종 보조 치료 환자에서 이 약과 다브라페닙 병용시의 이상반응 및 위약의 이상반응

이상반응	이 약과 다브라페닙 병용시 N=435		위약 N=432		빈도 분류 (병용군에서 모든 등급)
	모든 등급 %	3/4 등급 %	모든 등급 %	3/4 등급 %	
감염 및 침습					
비인두염 ¹⁾	12	<1	12	NR	매우 흔하게
혈액 및 림프계 이상					
호중구감소증 ²⁾	10	5	<1	NR	매우 흔하게
대사 및 영양 이상					
식욕감퇴	11	<1	6	NR	매우 흔하게
신경계 이상					
두통 ³⁾	39	1	24	NR	매우 흔하게
어지럼증 ⁴⁾	11	<1	10	NR	매우 흔하게
눈 이상					
포도막염	1	<1	<1	NR	흔하게
맥락망막병증 ⁵⁾	1	<1	<1	NR	흔하게
망막박리 ⁶⁾	1	<1	<1	NR	흔하게
혈관 이상					
출혈 ⁷⁾	15	<1	4	<1	매우 흔하게
고혈압 ⁸⁾	11	6	8	2	매우 흔하게
호흡계, 흉부, 종격 이상					
기침 ⁹⁾	17	NR	8	NR	매우 흔하게
위장관계 이상					
구역	40	<1	20	NR	매우 흔하게
설사	33	<1	15	<1	매우 흔하게
구토	28	<1	10	NR	매우 흔하게
복통 ¹⁰⁾	16	<1	11	<1	매우 흔하게
변비	12	NR	6	NR	매우 흔하게
피부 및 피하조직 이상					
발진 ¹¹⁾	37	<1	16	<1	매우 흔하게
피부건조 ¹²⁾	14	NR	9	NR	매우 흔하게
여드름양 피부염	12	<1	2	NR	매우 흔하게

홍반 ¹³⁾	12	NR	3	NR	매우 흔하게
소양감 ¹⁴⁾	11	<1	10	NR	매우 흔하게
손발바닥 홍반성 감각이상 증후군	6	<1	1	<1	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상					
관절통	28	<1	14	NR	매우 흔하게
근육통 ¹⁵⁾	20	<1	14	NR	매우 흔하게
사지통증	14	<1	9	NR	매우 흔하게
근경련 ¹⁶⁾	11	NR	4	NR	매우 흔하게
횡문근융해	<1	<1	NR	NR	흔하지 않게
신장 이상					
신부전	<1	NR	NR	NR	흔하지 않게
전신 이상 및 투여부위 상태					
발열 ¹⁷⁾	63	5	11	<1	매우 흔하게
피로 ¹⁸⁾	59	5	37	<1	매우 흔하게
오한	37	1	4	NR	매우 흔하게
말초 부종 ¹⁹⁾	16	<1	6	NR	매우 흔하게
독감 유사 증후군	15	<1	7	NR	매우 흔하게
검사					
알라닌아미노기 전이효소 (ALT) 상승 ²⁰⁾	17	4	2	<1	매우 흔하게
아스파트산아미노기 전이효소 (AST) 상승 ²¹⁾	16	4	2	<1	매우 흔하게
혈중 알칼리포스파타제 상승	7	<1	<1	<1	흔하게
분출분률 감소	5	NR	2	<1	흔하게

1) 비인두염은 인후염을 포함한다.

2) 호중구감소증은 열성 호중구감소증을 포함하며, 감소된 호중구수는 호중구감소증의 기준을 충족한다.

3) 두통은 긴장성 두통을 포함한다.

4) 어지럼증은 현기증을 포함한다.

5) 맥락망막병증은 맥락망막 장애를 포함한다.

6) 망막 박리는 황반 망막 색소 상피의 박리와 망막 색소 상피의 박리를 포함한다.

7) 출혈은 수백 가지의 출혈 발생 건을 포괄적으로 포함한다.

8) 고혈압은 고혈압성 위기를 포함한다.

9) 기침은 습한 기침을 포함한다.

- 10) 복통은 상복부 및 하복부 통증을 포함한다.
 - 11) 발진은 반구진발진, 전신발진, 홍반발진, 구진발진, 소양성 발진, 결절성 발진, 수포발진과 고름물집 발진을 포함한다.
 - 12) 건조한 피부는 건조증과 건피증을 포함한다.
 - 13) 홍반은 전신성 홍반을 포함한다.
 - 14) 가려움은 전신가려움과 생식기 가려움을 포함한다.
 - 15) 근육통은 근골격계 통증과 근골격계 가슴통증을 포함한다.
 - 16) 근경련은 근골격계 경직을 포함한다.
 - 17) 발열은 초고열을 포함한다.
 - 18) 피로는 무기력 및 권태감을 포함한다.
 - 19) 말초 부종은 말초 부기를 포함한다.
 - 20) 알라닌아미노기 전이효소 증가는 간 효소 증가, 간 기능 증가, 간 기능 이상 및 아미노전이효소혈증을 포함한다.
 - 21) 아스파트산아미노기 전이효소 상승은 간 효소 증가, 간 기능 증가, 간 기능 이상 및 고아미노전이효소혈증을 포함한다.
- NR: 보고되지 않음

3) 전이성 비소세포폐암

이 약과 다브라페닙 병용투여:

이 약과 다브라페닙을 병용투여 했을 때의 안전성은 비무작위배정된 공개라벨 2 상 임상연구 자료를 기초로 하고 있다.

보고된 가장 빈번하게($\geq 20\%$) 발생한 이상반응은 발열, 구역, 구토, 설사, 식욕감퇴, 무력, 피부건조, 말초 부종, 오한, 기침, 피로, 발진, 그리고 호흡 곤란이었다.

아래 표 4 에 비소세포폐암 환자에서 이 약과 다브라페닙 병용투여시 임상시험에서 10% 이상 빈도로 보고된 전체 등급의 이상반응 또는 2% 이상 빈도로 보고된 3, 4 등급이거나 임상적으로 유의한 이상반응이 제시되어 있다.

약물이상반응은 MedDRA 기관계분류에 따라 표시하였다. 각 기관계 분류 내에서, 약물이상반응은 빈도순으로, 즉 가장 빈번한 반응이 제일 먼저 오도록 나열하였다.

빈도의 분류는 다음과 같다(CIOMS III); 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($< 1/10,000$)

표 4. 전이성 비소세포폐암 환자에서 이 약과 다브라페닙 병용시의 이상반응

이상반응	이 약과 다브라페닙 병용시 N=93		
	전체 등급 %	3/4 등급 %	빈도 분류

양성, 악성 및 분류되지 않은 종양(낭 및 폴립 포함)			
피부의 편평세포암	3	2	흔하게
혈액 및 림프계 이상			
호중구감소증 ¹⁾	15	8	매우 흔하게
백혈구감소증	6	2	흔하게
대사 및 영양 이상			
저나트륨혈증	14	9	매우 흔하게
탈수	8	3	흔하게
눈 이상			
망막/망막색소상피 박리	2	NR	흔하게
신경계 이상			
두통	16	NR	매우 흔하게
어지럼증	14	NR	매우 흔하게
심장 장애			
박출율 감소	9	4	흔하게
혈관 이상			
출혈 ²⁾	26	3	매우 흔하게
저혈압	15	2	매우 흔하게
고혈압	8	6	흔하게
폐색전증	4	2	흔하게
위장관계 이상			
구역	46	NR	매우 흔하게
구토	37	3	매우 흔하게
설사	33	2	매우 흔하게
식욕 감퇴	28	NR	매우 흔하게
변비	16	NR	매우 흔하게
급성 췌장염	1	NR	흔하게
피부 및 피하조직 이상			
홍반	10	NR	매우 흔하게
피부건조	32	1	매우 흔하게
발진 ³⁾	31	3	매우 흔하게
가려움 ⁴⁾	15	2	매우 흔하게
과다각화증 ⁵⁾	13	1	매우 흔하게
근골격계 및 결합조직 이상			
근육연축	10	NR	매우 흔하게
관절통	16	NR	매우 흔하게

근육통	13	NR	매우 흔하게
신장 및 비뇨계 이상			
신부전	3	1	흔하게
요세관간질신장염	2	2	흔하게
전신 이상 및 투여부위 상태			
발열	55	5	매우 흔하게
무기력 ⁶⁾	47	6	매우 흔하게
부종 ⁷⁾	35	NR	매우 흔하게
오한	24	1	매우 흔하게
검사			
혈중 알칼리포스파타제 상승	12	NR	매우 흔하게
아스파르트산아미노기 전이효소 (AST) 상승	11	2	매우 흔하게
알라닌아미노기 전이효소 (ALT) 상승	10	4	매우 흔하게
<p>1) 호중구감소증은 호중구 감소증과 호중구수 감소를 포함한다. 호중구수 감소는 호중구감소증 사례에 적합했다.</p> <p>2) 출혈은 객혈, 혈종, 코피, 자반, 혈뇨, 지주막하 출혈, 위장관 출혈, 방광출혈, 타박상, 혈변, 주사부위 출혈, 흑색변, 폐출혈, 후복막출혈을 포함한다.</p> <p>3) 발진은 발진, 전신발진, 구진발진, 황반발진, 반구진발진, 고름물집 발진을 포함한다.</p> <p>4) 가려움은 가려움, 전신가려움, 눈가려움을 포함한다.</p> <p>5) 과다각화증은 과다각화증, 광선각화증, 지루각화증, 모공각화증을 포함한다.</p> <p>6) 무기력은 피로, 권태감도 역시 포함한다.</p> <p>7) 부종은 전신부종, 말초부종을 포함한다.</p> <p>NR: 보고된 바 없음</p>			

통합 안전성 군(흑색종, 비소세포폐암 통합)에서 이 약과 다브라페닙 병용투여시 보고된 이상반응(N=641)

심장 이상: 심근염(빈도: 알 수 없음)

피부 및 피하조직 이상: 광과민성(빈도: 흔하게)

3. 일반적 주의

BRAF 야생형 흑색종 환자 또는 BRAF 야생형 비소세포폐암 환자에 대한 이 약의 유효성 및 안전성이 확립되어 있지 않으므로, BRAF 야생형 흑색종 환자 또는 BRAF 야생형 비소세포폐암 환자들에게 이 약을 사용해서는 안된다(용법용량 참조).

이 약은 BRAF V600E 또는 V600K 변이가 확인된 III 기 흑색종의 완전 절제 수술 후 또는 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 환자 및 BRAF V600E 변이가 확인된 전이성 비소세포폐암 환자에서만

치료이익을 보였으므로, 이 약 치료 시작 전에 BRAF V600E 또는 V600K 변이-양성 종양 상태를 확인해야 한다. 흑색종 임상시험에서는 BRAF V600E 또는 V600K 변이를 확인하기 위해, THxID BRAF kit 를 이용하였다. 비소세포폐암 임상시험에서는 BRAF V600E 변이를 확인하기 위해, 중앙 검사로 Oncomine Universal Dx Test 를 이용하였다.

이 약을 다브라페닙과 병용하여 사용하기 전에 다브라페닙에 대한 처방정보 전문을 검토해야 한다. 다브라페닙을 단일약물로 사용하는 경우의 다음의 중대한 이상반응은 이 약을 다브라페닙과 병용하여 사용할 때에도 나타날 수 있으나, 이 약에 대한 처방정보 전문에는 기술되어 있지 않다:

정상형 BRAF 흑색종 환자에서의 종양 촉진

포도당-6-인산염 탈수소효소(glucose-6-phosphate dehydrogenase) 결핍환자에서의 용혈성 빈혈

BRAF V600E 또는 V600K 변이 양성인 III 기 흑색종의 완전 절제 수술 후 보조요법에서 이 약과 다브라페닙을 병용투여 했을 때의 유의성은 무재발 생존기간(RFS)를 근거로 평가되었으며, 전체 생존(OS)에 대한 임상적 유의성에 대해서는 아직 보고되지 않았다.

1) 새로운 원발 악성종양

이 약을 다브라페닙과 병용 투여할 때와 다브라페닙을 단독 투여할 때, 피부성 및 비-피부성의 새로운 원발 악성종양이 발생할 수 있다.

피부 악성종양

임상시험 COMBI-d 에서 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자에서 기저세포암의 발생률은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서 3.3%(7/209 명)이었으며 다브라페닙을 단독 투여 받은 환자에서는 6%(13/211 명)이었다. 기저세포암이 처음 진단되기까지의 시간의 중앙값은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자에서 153 일, 다브라페닙을 단독 투여 받은 환자에서 132 일이었다.

각화극세포종을 포함한 피부 편평세포암은, 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 3%에서 발생하였고, 다브라페닙을 단독 투여 받은 환자의 10%에서 발생하였다. 피부 편평세포암이 처음 진단되기까지의 시간의 중앙값은 병용 투여군에서 219 일, 다브라페닙 단독 투여군에서 60 일이었다. 흑색종 보조요법에 대한 3 상 임상시험(COMBI-AD)에서, 이 약과 다브라페닙을 병용투여한 환자의 1%(6/435 명)에서, 그리고 위약군의 1%(5/432 명)에서 피부 편평세포암이 보고되었다. 병용군에서 피부편평세포암의 첫 발생 시점의 중앙값은 약 18 주였다.

새로운 원발 흑색종은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 0.5%(1/209 명)에서 발생하였고, 다브라페닙 단독 투여 환자의 1.9%(4/211 명)에서 발생하였다.

흑색종 보조요법에 대한 3 상 임상시험(COMBI-AD)에서, 이 약과 다브레페닙을 병용투여한 환자의 1% 미만(1/435 명)에서, 그리고 위약군의 1%(6/432 명)에서 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 병용군에서 피부 편평세포암의 첫 발생 시점의 중앙값은 약 18 주였다.

비소세포폐암 환자에 대한 임상시험 BR113928 에서, 피부 편평세포암은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 3.2%(3/93 명)에서 발생하였고, 처음 발병하기까지의 초기 시간은 25 일, 3.5 개월, 12.3 개월이었다.

이 약과 다브라페닙의 병용 투여 시에는, 투여를 시작하기 전과 치료 중, 그리고 병용 투여 중단 이후 6 개월까지 치료 중 매 2 개월마다 피부과 평가를 수행해야 한다. 피부 편평세포암 증례는 피부과

절제(excision)로 관리되어야 하며, 환자에게 새로운 병소가 나타나는 경우 즉시 의사에게 알리도록 주지시켜야 한다. 새로운 원발 피부 악성종양을 일으킨 환자에 대해서 이 약의 용량조절은 권장되지 않는다.

비-피부 악성종양

작용기전에 기초할 때, 다브라페닙은 변이나 다른 기전을 통해 RAS 를 활성화시켜 악성종양의 생장과 발생을 촉진시킬 수도 있다. 임상시험 COMBI-d 에서 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자에서 비-피부 악성종양의 발생률은 1.4%(3/209 명)이었으며 다브라페닙을 단독 투여 받은 환자에서는 2.8%(6/211 명)이었다. 흑색종 보조요법에 대한 3 상 임상시험(COMBI-AD)에서, 이 약과 다브라페닙을 병용투여한 환자의 1%(5/435 명)에서, 그리고 위약군의 1%(3/432 명)에서 비-피부 이차 악성종양 또는 재발 악성종양이 보고되었다. 임상시험 BRF113928 에서, 비-피부 악성종양은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 1.1%(1/93 명)에서 발생하였다. 치료 시작 전, 환자들은 구강 점막 및 림프절 촉진 등 최소한의 육안 검사 및 흉부/복부 CT(Computerised Tomography) 스캔으로 두경부 검사를 받아야 한다. 치료 중 환자들은 임상적으로 적절하게 모니터링 되어야 하며, 이는 매 3 개월의 두경부 검사 및 매 6 개월의 흉부/복부 CT 스캔을 포함할 수 있다. 항문 검사 및 골반 검사(여성에게 해당)는 치료 전 및 치료 종료 시 또는 임상적으로 필요하다고 판단되는 경우 권장된다. 일반 혈액검사(complete blood cell counts)는 임상적으로 지시된 대로 수행되어야 한다. 비-피부 이차/재발 악성종양에 대한 모니터링은 이 약 중단 이후 6 개월 동안 또는 다른 항암 치료를 시작할 때까지 지속되어야 한다. 다브라페닙과 병용 투여하는 경우, 비-피부 악성종양을 일으킨 환자에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다. RAS 변이 양성인 비-피부 악성종양을 일으킨 환자에게는 다브라페닙 투여를 영구 중단한다.

2) 출혈

이 약을 다브라페닙과 병용하여 투여하거나 단독 투여할 때 주요 부위나 기관에서의 유증상 출혈로 정의되는 대출혈을 포함한 출혈이 나타날 수 있다.

임상시험 COMBI-d 에서 이 약을 다브라페닙과 병용 투여했을 때 출혈 증례의 발생률과 강도가 증가하였다: 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 19%(40/209 명)이었고, 이에 비해 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 15%(32/211 명)이었다.

위장출혈의 발생률은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 6%(12/209 명)이었고, 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 2.8%(6/211 명)이었다. 치명적 두개내 출혈은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 수술 불가능하거나 전이성 흑색종 환자의 임상시험 COMBI-d 에서 1.4%(3/209 명) 발생하였고, 임상시험 COMBI-v 에서 <1%(3/350 명) 발생하였다. 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 발생하지 않았다. 흑색종 보조요법에 대한 3 상 임상시험에서 발생한 출혈 증례 중 치명적인 증례는 없었다. 출혈 증상이 나타난 환자는 즉시 진료를 받아야한다. 임상시험 BRF113928 에서, 치명적인 출혈은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 2.2%(2/93 명)에서 발생하였다; 이 증례들은 복막후 출혈, 지주막하 출혈이었다.

모든 4 등급의 출혈 증례와 개선되지 않는 3 등급의 출혈 증례에 대해서는, 이 약의 투여를 영구적으로 중단하고 다브라페닙을 병용 투여한 경우 다브라페닙의 투여도 영구 중단해야 한다. 3 등급의 출혈에 대해서는 이 약의 투여를 3 주까지 중지하고, 개선되면 더 낮은 용량으로 투여를

재개한다.

3) 정맥 혈전색전증

이 약을 다브라페닙과 병용 투여시 정맥 혈전색전증이 발생할 수 있다.

임상시험 COMBI-d 에서 이 약을 다브라페닙과 병용 투여했을 때 심부정맥혈전증(DVT)과 폐색전증(PE)의 발생률이 증가하였는데, 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 2.8%(6/209 명)이었던데 비해 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 0.9%(2/211 명)였다. 임상시험 BRF113928 에서, DVT 와 PE 는 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 4.3%(4/93 명)에서 발생하였다.

호흡이 가빠지거나 가슴통증 또는 팔다리 부종과 같은 심부정맥혈전증 또는 폐색전증 증상이 나타나면 즉시 진료를 받도록 환자들에게 조언해야 한다. 생명을 위협하는 폐색전증에 대해서는 이 약과 다브라페닙 투여를 영구 중단한다. 단순 심부정맥혈전증과 폐색전증에 대해서는 이 약의 투여를 3 주까지 중지하고, 개선되면 더 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개할 수 있다. 다브라페닙의 용량은 조절하지 않는다(용법용량 참조).

4) 심근증

이 약을 단독 투여하거나 다브라페닙과 병용 투여시 심부전을 포함한 심근증이 발생할 수 있다.

임상시험 METRIC 에서, 심근증(심부전, 좌심실 기능부전, 또는 좌심실박출률[LVEF] 감소로 정의됨)이 이 약 투여 환자의 7%(14/211 명)에서 발생하였고, 이 임상시험에서 화학요법으로 치료한 환자에서는 심근증이 발생하지 않았다. 이 약 투여 환자에서 심근증이 발병하기까지의 초기 시간 중앙값은 63 일(범위: 16~156 일)이었고, 이 약 투여 1 개월 이내에 심근증이 확인된 환자는 14 명 중 5 명이였다. 심근증의 발생으로 인해 이 약을 용량 감량(7/211 명) 및/또는 투여 중단(4/211 명)하였고, 심근증은 14 명 중 10 명(71%)에서 회복되었다.

이 임상시험에 참여한 환자의 11%에서 심근증(LVEF 가 기저치 대비 10% 이상 절대 감소하고 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소한 경우) 증거가 나타났으며, 5%에서는 LVEF 가 기저치 대비 20% 이상 절대 감소하고 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소하였다.

임상시험 COMBI-d 에서, 심근증은 (LVEF 가 기저치 대비 10% 이상 절대 감소하고 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소한 경우) 이 약과 다브라페닙 병용 투여 환자의 6%(12/206 명)에서 발생하였고 다브라페닙을 단독 투여한 환자의 2.9%(6/207 명)에서 발생하였다. 이 약 투여 환자에서 심근증이 발병하기까지의 초기 시간 중앙값은 246 일 (범위: 28~747 일)이었고, 이 약 투여 1 개월 이내에 심근증이 확인된 환자는 12 명 중 2 명이였다. 심근증의 발생으로 인해 이 약을 용량 감량(2.4%) 및/또는 투여 중지(4.4%)하였고, 심근증은 12 명 중 10 명에서 회복되었다.

임상시험 COMBI-AD 에서 심근증은 (LVEF 가 기저치 대비 10% 이상 감소하고, 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소한 경우) 이 약과 다브라페닙을 병용투여한 환자의 3%에서 발생하였고, 이는 이 약의 투여중지(0.2%), 용량감량(1.6%) 및 일시중단(2.1%)를 초래하였다. 심근증은 이 약과 다브라페닙을 병용투여한 환자 14 명 중 12 명에서 회복되었다.

임상시험 BRF113928 에서, 기저에서 LVEF 를 기록하기 위하여 모든 환자들이 심장초음파검사를 받아야 했고, 6 주차, 15 주차 및 그 이후 매 9 주마다 일련의 심장초음파검사를 받았다. 심근증은 (LVEF 가 기저치 대비 10% 이상 절대 감소하고 의료기관의 정상하한치 미만으로 감소한 경우) 이

약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 9%(8/93 명)에서 발생하였다. 처음 발병하기까지의 초기 시간의 중앙값은 6.7 개월 (1.4 개월~14.1 개월)이었다. 심근증으로 이 약 투여의 일시중단 또는 영구 중단을 초래한 경우는 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 각각 3.2%와 2.2%였다. 심근증이 발생한 환자 8 명 중 4 명이 회복되었다.

이 약을 단독 투여 또는 다브라페닙과 병용 투여를 시작하기 전과 투여시작 1 개월 후, 그리고 이후 치료과정 중 2~3 개월 간격으로 심장초음파 또는 MUGA(multigated acquisition) 스캔으로 LVEF 를 평가해야 한다. 절대 LVEF 값이 치료 전 값으로부터 10% 감소하고 정상하한 미만인 경우에는, 이 약의 투여를 4 주까지 중지한다. 유증상 심근증이 있거나 지속적인 무증상 좌심실 기능부전이 4 주 이내에 회복되지 않는 경우에는 이 약의 투여를 영구 중단하고 다브라페닙 투여는 중지해야 한다. 심장기능이 회복되면 다브라페닙을 동일 용량으로 투여를 재개한다(용법용량 참조).

5) 눈 독성

망막정맥폐쇄(RVO)

이 약으로 수행한 모든 임상시험에서 망막정맥폐쇄 발생률은 0.2%(4/1,749 명)이었다. 망막정맥폐쇄는 황반부종, 시기능 감소, 혈관신생, 및 녹내장으로 이어질 수 있다.

환자가 시력상실이나 다른 시각장애를 보고한 경우에는 바로(24 시간 이내에) 안과적 평가를 수행해야 한다. 망막정맥폐쇄 기록이 있는 환자에게는 이 약의 투여를 영구 중단한다. 이 약을 다브라페닙과 병용하여 투여하는 경우에는 다브라페닙 용량은 조절하지 않는다(용법용량 참조).

망막색소상피박리(RPED)

망막색소상피박리는 이 약을 단독 투여하거나 다브라페닙과 병용 투여할 때 발생할 수 있다. 망막박리는 양측성이고 다초점성으로, 망막의 황반중심부위 또는 망막의 어느 부위에서나 발생할 수 있다. 임상시험 METRIC 및 임상시험 COMBI-d 에서 무증상의 망막색소상피박리를 진단할 수 있는 정기적인 모니터링은 수행되지 않았으므로 이러한 관찰에 대한 구체적인 발병률은 알려지지 않았다. 임상시험 METRIC 에서 치료 전과 치료기간 동안 일정한 간격으로 망막평가를 포함한 안과검사를 수행하였다.

임상시험 METRIC 에서는, 이 약을 투여한 1 명의 피험자(0.5%)가 망막색소상피박리를 일으켰고 화학요법을 투여 받은 환자에서는 망막색소상피박리 증례가 확인되지 않았다. 이 약으로 수행한 모든 임상시험에 걸쳐 망막색소상피박리 발생률은 0.8%(14/1,749 명)이었다. 망막색소상피박리는 시력 감소를 일으켰는데, 이 약 투여를 중지한 후 중앙값인 11.5 일(범위: 3~71 일) 후에 회복되었다. 그러나 시각 간섭 단층촬영(OCT) 상의 이상은 적어도 몇몇 증례에서 한 달 이상 지속되었다.

언제든지 환자가 시력장애를 보고하면 안과적 평가를 하고 가능한 경우 기저치와 비교한다. 망막색소상피박리가 진단되면 이 약의 투여를 중지한다. 3 주 이내에 안과적 평가를 다시 하여 망막색소상피박리가 회복된 것으로 기록된 경우에는 더 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다. 3 주 후에도 개선이 없는 경우에는 이 약의 투여를 중단한다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 경우 다브라페닙의 용량은 조절하지 않는다(용법용량 참조).

포도막염 및 홍채염

포도막염과 홍채염은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여할 때와 다브라페닙을 단독 투여할 때 발생할 수 있다.

포도막염은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자의 2%(9/559 명)에서 발생하였다.

임상시험에서 사용된 대증요법에는 스테로이드와 산동 점안제가 포함되었다. 포도막염의 시각적 징후 및 증상(예: 시력변화, 눈부심, 눈 통증) 여부에 대해 환자를 모니터링한다. 홍채염이 진단된 경우에는 포도막염/홍채염이 0~1 등급으로 개선될 때까지 6 주까지 다브라페닙 투여를 중지한다. 만일 개선되지 않으면 다브라페닙 투여를 영구 중단한다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여하는 경우 이 약의 용량은 조절하지 않는다(용법용량 참조).

6) 간질성 폐질환

이 약을 단독 투여한 임상시험에서(N=329) 환자의 2%에서 간질성 폐질환 또는 폐의 염증이 발생하였다. 임상시험 METRIC 에서는 이 약을 투여한 환자의 2.4%(5/211 명)에서 간질성 폐질환 또는 폐의 염증이 발생하였고, 5 명의 환자 모두 입원을 요하였다. 간질성 폐질환 또는 폐의 염증이 최초 나타나기까지의 시간 중앙값은 160 일이었다(범위: 60~172 일). 임상시험 COMBI-d 에서는, 이 약과 다브라페닙 병용 투여 환자의 1.0%(2/209 명)에서 폐의 염증이 발생하였고 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 발생하지 않았다. 임상시험 BRF113928 에서, 이 약을 다브라페닙과 병용 투여 받은 환자의 2.2%(2/93 명)에서 폐의 염증이 발생하였다.

새로운 또는 진행성 폐증상과 기침, 호흡곤란, 저산소증, 흉막삼출 또는 침윤을 나타내는 환자는 임상 조사를 하는 동안 이 약의 투여를 중지한다. 투약과 관련된 간질성 폐질환 또는 폐의 염증으로 진단된 환자에게는 이 약의 투여를 영구 중단한다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 경우 다브라페닙의 용량은 조절하지 않는다(용법용량 참조).

7) 중대한 열성반응

이 약을 다브라페닙과 병용 투여할 때와 다브라페닙을 단독 투여할 때, 중대한 열성반응 및 저혈압, 강직 또는 오한, 탈수, 또는 신부전을 동반한 모든 강도의 발열이 발생할 수 있다(다브라페닙에 대한 처방정보 전문 참조).

수술 불가능한 전이성 흑색종 환자에게 이 약과 다브라페닙을 병용투여한 임상시험에서, 발열(중대한 것과 중대하지 않은 것)의 발생률이 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 57%(119/209 명)이고 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 33%(69/211 명)이었다.

이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서는 발열이 최초 발생하기까지의 시간 중앙값이 36 일이었던데 비해, 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 20 일이었다. 발열의 지속시간 중앙값은 병용 투여군과 다브라페닙 단독 투여군 모두에서 3 일이었다.

중대한 열성반응 또는 중증강직/오한, 저혈압, 탈수, 신부전 또는 실신을 동반한 모든 강도의 발열반응은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자의 17%(93/559 명)에서 발생하였다. 발열은 합병증으로서 환자의 0.4%(2/559 명)에서 중증 오한/강직을, 1.8%(10/559 명)에서 탈수를, 0.5%(3/559 명)에서 신부전을, 0.7%(4/559 명)에서 실신을 동반하였다.

흑색종 보조요법에 대한 3 상 임상시험(COMBI-AD)에서, 발열의 빈도와 중증도는 병용투여군이 위약군에서보다 더 높았다 (병용투여: 67% (292/435 명), 3,4 등급: 6% 대비 위약군: 15% (66/432 명), 3 등급 <1%).

38.5°C 이상의 발열이 있는 경우에는 다브라페닙 투여를 중지한다. 40°C를 넘는 발열이 있으면 이 약의 투여를 중지한다. 중대한 열성반응이나 저혈압, 강직 또는 오한, 탈수, 또는 신부전을 동반한

발열이 있는 경우에는 다브라페닙과 이 약의 투여를 중지한다. 중대한 발열이 나타나는 동안 및 그 이후에는 혈청 크레아티닌과 다른 신기능을 나타내는 근거들을 모니터링한다. 이상반응에 대한 용량조절 권장사항은 '용법용량' 표 2 를 참조한다. 중증 열성 반응 또는 합병증을 동반한 발열을 경험한 환자에게 이 약 또는 다브라페닙의 투여를 재개할 때는 이차 예방요법으로서 해열제를 투여한다. 이차 발열반응 또는 연속된 발열이 나타난 환자 중 체온이 3 일 이내에 기저상태로 회복되지 않거나 탈수, 저혈압, 심부전 또는 중증 오한/강직을 동반한 발열증상이 있는 경우에는 활동성 감염의 증거가 없을 시 스테로이드를 (예. 프레드니솔론 10mg/일) 최소 5 일간 투여한다.

8) 중대한 피부독성

이 약을 단독 투여할 때나 다브라페닙과 병용 투여할 때 중대한 피부독성이 발생할 수 있다. 중대한 피부독성은 다브라페닙을 단독 투여할 때에도 발생할 수 있다(다브라페닙에 대한 처방정보 전문 참조).

임상시험 METRIC 에서 가장 흔한 피부독성은 발진, 여드름모양 피부염 발진, 손발바닥 홍반성감각장애 증후군, 및 홍반이었으며, 어떠한 피부독성이든 전체적인 발생률은 이 약을 투여한 환자에서 87%이고 화학요법을 투여한 환자에서 13%이었다. 중증의 피부독성은 이 약을 투여한 환자의 12%에서 일어났다. 입원을 요하는 피부독성은 이 약을 투여한 환자의 6%에서 발생하였는데, 가장 흔한 사유는 정맥투여용 항생제 사용을 요하는 피부의 2차 감염이거나 2차 감염이 없는 중증 피부독성이었다. 이에 비해, 화학요법을 받은 환자에서는 중증 피부독성이나 피부감염으로 인해 입원을 요한 경우가 없었다. 이 약을 투여한 환자에서 피부독성이 처음 발현되기까지의 시간 중앙값은 15 일(범위: 1~221 일)이었고 피부독성이 회복되기까지의 시간 중앙값은 48 일(범위: 1~282 일)이었다. 피부독성을 나타낸 피험자의 12%에서는 이 약의 용량 감량이 필요하였고 1%에서는 이 약의 영구 중단을 요하였다.

임상시험 COMBI-d 에서는 어떠한 피부독성이든 발생률이 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자(55%)와 다브라페닙을 단독 투여한 환자(55%)에서 유사하였다. 이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서 처음 피부독성이 발생하기까지의 시간 중앙값은 57 일(범위: 1 일~663 일)이었고 피부독성이 회복되기까지의 시간 중앙값은 36 일(범위: 1 일~732 일)이었다. 이 약과 다브라페닙을 병용 투여한 환자 중에서 중증의 피부 독성이 나타난 환자는 없었다. 피부독성으로 인해 이 약 및 다브라페닙을 병용 투여한 환자의 5%에서 이 약의 용량감량이 필요했으며, 피부독성으로 인하여 이 약의 영구 중단을 요한 환자는 없었다.

이 약을 다브라페닙과 병용 투여한 임상시험들(N=559)에서, 중증의 피부독성은 0.7%(4/559 명)의 환자에게서 발생하였다.

견딜 수 없거나 중증의 피부독성이 나타나면 이 약의 투여를 중지하고 다브라페닙을 병용 투여한 경우에는 다브라페닙의 투여도 중지한다. 3 주 이내에 피부독성이 개선되거나 회복된 환자에게는 더 낮은 용량으로 이 약과 다브라페닙의 투여를 재개할 수도 있다(용법용량 참조).

9) 고혈당증

고혈당증은 이 약을 다브라페닙과 병용 투여할 때와 다브라페닙을 단독 투여할 때 발생할 수 있다. 인슐린 또는 경구용 혈당강하제의 용량증량이나 투여시작을 요한 고혈당증은 다브라페닙을 단독 투여하거나 이 약과 병용 투여할 때 발생하였다(다브라페닙에 대한 처방정보 전문 참조).

임상시험 COMBI-d 에서 당뇨병의 병력이 있던 환자 중 더 집중적인 혈당강하요법을 필요로 한 환자의 비율은 이 약을 다브라페닙과 병용투여한 환자군에서 27%(4/15 명), 다브라페닙을 단독 투여한 환자군에서 13%(2/16 명)였다. 실험실 수치에 기초한 고혈당 발생률은 이 약을 다브라페닙과 병용투여한 환자에서 3 등급 5%(11/208 명), 4 등급 0.5%(1/208 명)였는데 비해, 다브라페닙을 단독 투여한 환자에서는 3 등급은 4.3%(9/209 명)이었고 4 등급은 관찰되지 않았다.

기존에 당뇨병이나 고혈당증이 있는 환자에 대해서는 이 약을 다브라페닙과 병용 투여하는 동안 혈청 포도당 수치가 임상적으로 적절한지 모니터링한다. 중증의 고혈당 증상이 있는 경우에는 보고하도록 환자에게 조언한다.

10) 배태아 독성

작용기전에 기초할 때, 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 해를 입힐 수 있다(임부, 수유부, 가임 여성 및 남성에 대한 투여 참조).

11) 횡문근융해증

트라메티닙을 복용 중인 환자들에서 횡문근융해증이 보고되었다. 일부 증례들에서, 환자들은 트라메티닙을 지속할 수 있었다. 보다 중증인 증례들에서는 입원, 트라메티닙의 일시 중단 또는 영구적 중단이 필요하였다. 횡문근융해증의 증후 및 증상은 지시된대로 적절한 임상적 평가와 치료가 보장되어야 한다.

12) 대장염 및 위장관 천공

이 약을 단독 투여 또는 다브라페닙과 병용 투여한 환자에서 치명적 결과를 포함한 대장염 및 위장관 천공이 보고되었다. 게실염, 위장관으로의 전이, 위장관 천공의 위험이 알려진 약물과의 병용 투여를 포함하여, 위장관 천공의 위험 요소가 있는 환자에게 이 약의 단독 투여시 또는 다브라페닙과 병용 투여시 주의해야 한다.

대장염과 위장관 천공의 증상이 나타난 환자는 즉시 진료를 받아야 한다.

13) 좌심실 박출률 감소 / 좌심실 기능부전

이 약과 다브라페닙을 병용투여한 환자에서 좌심실박출률 (LVEF) 감소가 보고되었다. 추가정보를 위해서 다브라페닙의 제품정보를 참고한다. 다브라페닙과 병용투여할 때 이 약의 용량조절이 필요하지 않다.

14) 간의 이상사례

간의 이상사례는 이 약과 다브라페닙을 병용투여한 임상시험에서 보고되었다. 이 약과 다브라페닙을 병용투여하는 환자에게 치료 개시 이후 6 개월간 매 4 주마다 간기능 검사를 하는 것이 권고된다. 이후 간기능 검사는 임상적 필요에 의해 지속할 수 있다. 추가 정보를 위해서 다브라페닙의 제품정보를 참고한다.

4. 상호작용

이 약으로 사람 P450(CYP) 효소에 의해 매개되는 트라메티닙과의 약물상호작용을 평가한 공식 임상시험은 수행되지 않았다.

1) 다브라페닙

트라메티닙 2mg 1 일 1 회와 다브라페닙 150mg 1 일 2 회를 병용 투여했을 때 다브라페닙의

Cmax 는 16%, AUC 는 23% 증가하였다. 트라메티닙과 다브라페닙이 병용 투여 되었을 때, population PK 분석시 트라메티닙의 AUC 가 12% 감소하였으며 그에 따라 트라메티닙의 생체이용률이 약간 감소하였다. 트라메티닙과 다브라페닙의 Cmax 및 AUC 변화는 임상적 연관성이 없다. 다브라페닙의 약물 상호작용 가능성에 대한 상세 내용은 다브라페닙 허가사항 전문을 참조한다. CYP3A4 또는 CYP2C8 의 강한 저해제나 강한 유도제와 함께 다브라페닙을 동시 투여하는 것을 피해야 한다. CYP3A4 또는 CYP2C8 의 강한 저해제나 강한 유도제와의 동시 투여가 불가피한 경우에는, 강한 저해제를 복용할 때는 이상반응에 대해, 강한 유도제를 복용할 때는 유효성 소실에 대해 환자를 면밀하게 모니터링 해야 한다. CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 또는 CYP2B6 에 감수성이 있는 기질인 약물과 다브라페닙을 동시 투여하면 이들 약물의 유효성이 소실될 수 있다. 이들 약물과의 사용이 불가피한 경우에는 이들 약물을 대체하거나 유효성 소실여부에 대해 환자를 모니터링 해야 한다.

2) 트라메티닙에 대한 다른 의약품의 영향

트라메티닙은 대부분이 가수분해 효소로 매개된 탈아세틸화를 거쳐 대사되므로, 트라메티닙의 약동학이 대사 상호작용을 통해 다른 의약품에 의해 영향을 받을 가능성은 낮다. 이러한 가수분해 효소를 통한 약물-약물간의 상호작용은 배제될 수 없으며 트라메티닙에 대한 노출에 영향을 미칠 수 있다.

3) 다른 의약품에 대한 트라메티닙의 영향

생체 외(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 자료에 기초할 때, 트라메티닙이 CYP 효소나 수송체와의 상호작용을 통해 다른 의약품의 약동학에 유의한 영향을 미칠 가능성은 낮다. 트라메티닙이 장에서 BCRP 기질(예, 피타바스타틴)의 일시적 억제를 야기할 수 있지만, 이는 이러한 약물과 트라메티닙 사이에 시간 간격을 두고 (2 시간 간격) 투여함으로써 최소화될 수 있다.

5. 임부, 수유부, 가임 여성 및 남성에 대한 투여

1) 임부

위험성 요약: 이 약은 임부에게 투여 시 태아에게 위해를 입힐 수 있다. 이 약이 임부에 사용된 적절하고 잘 조절된 연구는 없다. 동물(토끼, 랫트)에서의 생식 독성 연구에서 트라메티닙이 모체 독성 및 발달 독성을 유발함이 입증되었다. 랫트에서, 트라메티닙이 사람에서의 권장량인 1 일 1 회 2mg 의 약 0.3 배 및 1.8 배 농도에 노출된 후 태자 체중 감소와 착상후 소실 증가가 관찰되었다. 토끼에서, 트라메티닙이 사람에서의 최고 권장량인 1 일 1 회 2mg 의 약 0.09 배 및 0.3 배 농도에 노출된 후 태자 체중 감소 및 골형성 변이 발생률, 착상후 소실 증가가 관찰되었다. 임신 중에 이 약을 사용하거나 환자가 이 약을 투여하는 동안 임신하게 된 경우에는 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성에 대해 알려야 한다.

동물자료: 생식독성시험에서, 랫트와 토끼에게 기관형성기 동안 트라메티닙을 각각 0.125mg/kg/일, 0.31mg/kg/일 용량까지 경구투여하였다. 랫트에서 0.031mg/kg/일(사람의 권장용량인 1 일 1 회 2mg 노출량(AUC)의 약 0.3 배) 이상의 용량 투여시 태자 체중 감소의 발달 독성이 있었다. 0.125mg/kg/일(사람의 권장용량인 1 일 1 회 2mg 노출량(AUC)의 약 1.8 배) 용량 투여시 모체 독성이 있었고, 착상후 소실이 증가하였다. 토끼에서 0.039mg/kg/일(사람의 권장용량인 1 일 1 회

2mg 노출량(AUC)의 약 0.09 배) 이상의 용량 투여시 태자 체중 감소의 발달 독성 및 골형성 변이 발생률이 증가하였다. 0.15mg/kg/일(사람의 권장량인 1 일 1 회 2mg 의 약 0.3 배) 용량 투여시 총 임신소실을 포함한 착상 후 소실이 대조군에 비해 증가하였다.

2) 수유부

이 약이 사람의 유즙에 존재하는지와 수유 중인 영아 또는 모유 생성에 대한 영향은 알려져 있지 않다. 많은 약물이 사람의 유즙에 존재하고 수유 중인 영아에서는 이 약으로 인한 이상반응이 나타날 가능성이 있으므로, 수유부에게 영아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 모체에 대한 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 이 약의 투여를 중단할지 결정해야 한다.

3) 가임 여성

이 약은 임신 중에 투여되면 태아에게 위해를 일으킬 수 있다. 가임 여성에게는 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 적어도 16 주 동안 매우 효과적인 피임법(임신률이 1% 미만인 방법)을 사용하도록 조언한다. 다브라페닙은 경구 또는 그 외 전신 호르몬성 피임제의 효과를 감소시킬 수 있으므로 이 약을 다브라페닙과 병용투여할 때는 효과적인 대체 피임법을 사용해야 한다. 이 약을 투여하는 동안 임신하게 되거나 임신이 의심되는 경우에는 의료진에게 연락하도록 환자에게 조언한다.

4) 남성

임부, 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 또는 가임여성인 파트너가 있는 남성 (정관수술 받은 남성 포함)은 이 약의 단독투여 또는 다브라페닙과 병용 투여할 때와 치료중단 후 적어도 16 주 동안은 콘돔을 사용해야 한다.

5) 수태능

여성: 이 약은 여성 환자의 수태능에 손상을 일으킬 수 있다.

남성: 다브라페닙을 투여한 동물에서 정자형성에 대한 영향이 관찰되었다. 남성 환자에게는 정자 생성능 손상(비가역적일 수 있음)의 가능성이 있다고 조언하고, 이 약을 다브라페닙과 병용하여 치료를 시작하기 전에 수태능 및 가족계획에 대한 상담을 받도록 조언한다.

6. 소아에 대한 투여

소아환자에서는 단일 약물로서 또는 다브라페닙과의 병용요법으로서의 이 약의 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

어린 동물을 대상으로 한 비임상 연구에서 성숙 동물에서 관찰되지 않았던 다브라페닙 이상반응이 나타났다.

7. 고령자에 대한 투여

이 약을 단일 약물로서 연구한 임상시험에는 65 세 이상의 피험자가 젊은 피험자와 다르게 반응하는지 판단하기에 충분한 수가 포함되지 않았다. 임상시험 METRIC 에서 65 세 이상의 피험자는 49 명(23%), 75 세 이상은 9 명(4%)이었다

임상시험들 중 다브라페닙과 함께 이 약을 병용 투여받도록 무작위 배정 된 559 명의 환자 중 65 세 이상의 피험자는 24%, 75 세 이상은 6%가 포함되었다. 이 약과 다브라페닙을 병용투여 받은 환자군에서

고령자 및 젊은 환자군 간의 유효성에는 차이가 없었지만, 말초부종(26% vs 12%) 및 식욕저하(21% vs 9%)는 고령자군에서 상대적으로 높게 나타났다.

8. 신장애 환자에 대한 투여

신장애가 이 약의 약물동력학에 미치는 영향을 평가한 공식적인 임상시험은 수행된 바 없다. 모집단 약물동력학 분석에 기초할 때 경증 또는 중등도의 신장애 환자에서는 용량을 조절할 것이 권장되지 않는다. 중증 신장애 환자에서의 이 약의 적정 용량은 확립되지 않았다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

간장애가 이 약의 약물동력학에 미치는 영향을 평가한 공식적인 임상시험은 수행된바 없다. 모집단 약물동력학 분석에 기초할 때 경증 간장애 환자에서는 용량을 조절할 것이 권장되지 않는다.

중등도 또는 중증 간장애 환자에서의 트라메티닙의 적정용량은 확립되지 않았다.

10. 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향

트라메티닙은 운전 또는 기계 조작 능력에 경미한 영향을 미친다. 판단력, 운동 및 인지 기술을 요하는 작업의 수행 능력을 고려할 때는 반드시 해당 환자의 임상적 상태와 이상 반응 프로파일을 염두에 두어야 한다. 환자가 이러한 활동에 영향을 미칠 수 있는 피로, 어지러움 또는 안과적 문제들에 대한 가능성을 알도록 해야 한다.

11. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여는 보고되지 않았다. 임상시험에서 평가된 이 약의 최고용량은 4mg 1 일 1 회 경구투여한 경우와, 10mg 을 연속 이틀간 1 일 1 회 경구한 다음 3mg 을 1 일 1 회 투여한 것이었다. 이들 두 가지 중 하나로 투여 받은 환자 7 명에서, 2 건의 망막색소상피박리가 나타나 28%의 발생률을 나타내었다. 이 약은 혈장단백에 잘 결합하기 때문에, 이 약의 과량투여 처치에 있어 투석은 효과적이지 못할 것이다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 동결하지 않는다. 빛, 습기로부터 보호하기 위해 원래의 포장용기에서 보관한다. 방습제(desiccant)를 제거하지 않는다.

📌 저장방법

기밀용기, 차광하여 보관, 냉장(2-8°C)보관

📌 최종개정년월일

2019-05-14