

타이커브정 (라파티닙 디토실레이트) - 250mg

원료약품의 분량

이 약 1정(927 mg) 중

· 유효성분 : 라파티닙디토실레이트(별규).....405.0 mg
(라파티닙으로서 250 mg)

· 첨 가 제 : 미결정셀룰로오스, 스테아린산마그네슘, 오파드라이 노랑 YS-1-12524-A,
전분글라이콜산소동, 포비돈K30

성상

양면이 볼록한 노랑색의 타원형 필름코팅정제

효능·효과

1. HER2(Human Epidermal growth factor Receptor 2 protein, 이명 : ErbB2)가 과발현 되어 있고, 이전에 안트라사이클린계 약물, 탁산계 약물, 트라스투주맙을 포함하는 치료를 받은 적이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 치료에 카페시타빈과 병용 투여 (유의사항 : 전이성 유방암 환자는 트라스투주맙의 치료 후 진행된 경우에 사용)
2. 호르몬 수용체가 음성이고 HER2 가 과발현 되어 있는 전이성 유방암 환자로, 이전에 트라스투주맙과 화학요법의 병용 투여를 받고 진행된 환자의 치료에 트라스투주맙과 병용 투여
3. 호르몬 수용체 양성이고 HER2 가 과발현 되어 있는 전이성 유방암인 폐경 후 여성 환자로, 현재 화학요법이 계획되지 않은 환자의 치료에 아로마타제 저해제와 병용 투여

용법·용량

1. 권장 용법, 용량

라파티닙은 1 일 용량을 나누어 투여하는 것은 권장되지 않는다. 라파티닙은 최소 식사 1 시간 전 또는 최소 식사 1 시간 후에 복용하여야 한다. 개개 환자에서의 변동성을 최소화시키기 위하여 식사와 관련하여 라파티닙의 투여를 표준화시켜야 한다 (예, 라파티닙을 항상 식사 1 시간 전에 투여한다).

복용을 잊은 경우에 다음날 2 배의 용량을 투여해서는 안 된다. 질환 진행 또는 수용불가한 독성이 발생할 때까지 이 약 투여를 지속한다.

카페시타빈과 병용 투여: 21 일을 주기로 1 일~21 일째에 라파티닙 1,250mg(이 약 5 정)을 1 일 1 회 투여하고, 1 일~14 일째에는 카페시타빈 2,000mg/m²/일(약 12 시간 간격으로 1 일 2 회 경구 투여)을 병용 투여한다. 카페시타빈은 식사 후 30 분 이내에 투여한다.

트라스투주맙과 병용투여: 라파티닙 1,000mg(이 약 4 정)을 1 일 1 회 지속적으로 투여한다.

정맥투여(IV) 부하 용량으로, 트라스투주맙을 4mg/kg 을 투여한 후 매주 2mg/kg 을 정맥투여(IV)한다.

아로마타제 저해제와 병용 투여: 라파티닙 1,500mg(이 약 6 정)을 1 일 1 회 지속적으로 투여한다.

병용 투여하는 아로마타제 저해제의 용법용량은 각 약물의 허가사항을 참고한다.

2. 용량 조절 지침

심장 관련 : 좌심실 박출률 감소가 미국 국립 암학회(National Cancer Institute, NCI)의 이상반응 표준 용어 기준(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 3 등급 이상이거나 좌심실 박출률이 해당 의료 기관에서 정한 정상 하한치 미만으로 떨어진 환자에서는 이 약의 투여를 중단하여야 한다. 좌심실 박출률이 정상으로 회복되고 환자가 관련 증상을 보이지 않는 경우 최소 2 주 후에 감소된 용량(트라스투주맙과 병용 투여 시 750mg/일, 카페시타빈과 병용 투여 시 1,000mg/일, 아로마타제 저해제와 병용 투여 시 1,250mg/일)으로 이 약 투여를 재개할 수 있다.

간장애 : 간 기능 변화가 중증인 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 하며 환자에게 재투여해서는 안 된다. 중등증 또는 중증 간장애 환자에서는 이 약에 대한 노출이 증가될 수 있으므로 주의하여 투여해야 한다. 간장애 환자에서의 용량 조절 지침에 대한 자료는 불충분하다. 중증 간장애 환자에게 750mg/일까지(HER2 과발현 진행성 또는 전이성 유방암의 경우) 또는 1000mg/일까지(호르몬 양성, HER2 과발현 전이성 유방암의 경우) 용량을 감소한 경우 곡선하면적(AUC)이 정상 범위에 들 것으로 예상되므로, 이 용량으로 감소시키는 것을 고려하여야 한다. 그러나 중증 간장애 환자에게 이 용량으로 용량을 조절하여 투여한 임상 자료는 없다.

강력한 CYP3A4 저해제와의 병용 투여 : 이 약을 강력한 CYP3A4 저해제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클래리트로마이신, 아타자나비어, 인디나비어, 네파조돈, 벨피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리트로마이신, 보리코나졸)와 병용 투여하는 것은 피해야 한다. 자몽도 라파티닙의 혈장 농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. 라파티닙에 대한 약동학 연구에 근거하면 강력한 CYP3A4 저해제와 병용 투여해야만 하는 환자의 경우 라파티닙 용량을 500mg/일까지 감소시키면 저해제가 없는 경우에 관찰된 라파티닙의 AUC 범위에 들 것으로 예상되므로 500mg/일까지 용량을 감소시키는 것을 고려하여야 한다. 그러나 강력한 CYP3A4 저해제를 투여 받고 있는 환자에서 라파티닙의 용량을 500mg/일로 조절하여 투여한 임상 자료는 없다. 강력한 CYP3A4 저해제 투여가 중단되면, 약 1 주간의 휴약 기간을 둔 후 이 약을 허가된 용량까지 증량한다.

강력한 CYP3A4 유도제와의 병용 투여 : 이 약을 강력한 CYP3A4 유도제(예, 덱사메타손, 페니토인, 카르바마제핀, 리팜핀, 리파부틴, 리파펜틴, 페노바르비탈, 세인트 존스 워트)와 병용 투여하는 것은 피해야 한다. 라파티닙에 대한 약동학 연구에 근거하면 강력한 CYP3A4 유도제와 병용 투여해야만 하는 환자의 경우, 환자의 내약능에 따라 라파티닙의 용량을 1250mg/일부터

4500mg/일까지(HER2 과발현 진행성 또는 전이성 유방암의 경우) 또는 1500mg/일부터 5500mg/일까지(호르몬 양성, HER2 과발현 전이성 유방암의 경우) 단계적으로 증량하여야 한다. 라파티닙을 이 용량으로 투여할 경우 유도제가 없는 경우에 관찰된 라파티닙의 AUC 범위에 들 것으로 예상되므로 이 용량을 고려해야 한다. 그러나 강력한 CYP3A4 유도제를 투여 받고 있는 환자에서 이 조절된 용량으로 라파티닙을 투여한 임상 자료는 없다. 강력한 CYP3A4 유도제 투여가 중단되면, 라파티닙을 허가된 용량까지 감량한다.

간질성 폐질환/폐렴: NCI CTCAE 3 등급 이상의 폐 증상이 있는 환자에서는 이 약 투여를 중단해야 한다.

기타 독성 : NCI CTCAE 에서 정하는 2 등급 이상의 독성을 나타내는 환자의 경우 이 약 투여의 중단 또는 일시 중단을 고려할 수 있고, 독성이 1 등급 이하로 개선되면 트라스투주맙과 병용 투여 시 1,000mg/일, 카페시타빈과 병용 투여 시 1,250mg/일, 아로마타제 저해제와 병용 투여 시 1,500mg/일 용량으로 투여를 재개할 수 있다. 독성이 재발하면 좀더 낮은 용량(트라스투주맙과 병용 투여 시 750mg/일, 카페시타빈과 병용 투여 시 1,000mg/일, 아로마타제 저해제와 병용 투여 시 1,250mg/일)으로 이 약 투여를 재개한다.

이 약과 병용 투여하는 약물의 용량 조절, 투여 금기 및 안전성 정보를 포함하는 세부 사항에 대해서는 각 약물의 허가 사항을 참고한다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

간독성이 임상시험 및 시판 후 경험에서 관찰되었다. 간독성은 중증일 수 있으며 사망이 보고되었으나 이 약이 사망의 원인인지는 불명확하다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약 또는 이 약 성분에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약 투여시 좌심실 기능 부전이 일어날 수 있는 상태인 환자
- 2) 중증 간장애 환자

4. 이상반응

1) 임상 시험 경험

임상 시험은 광범위하고 다양한 조건 하에서 수행되기 때문에 이들 임상 시험에서 관찰된 이상 반응 발생률이 다른 약물에 대한 임상 시험에서의 이상 반응 발생률과 직접적으로 비교될 수는 없으며, 실제 사용 시 관찰될 이상 반응 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

라파티닙과 카페시타빈을 병용 투여 받은 환자 198 명, 라파티닙과 트라스투주맙을 병용 투여 받은 환자 149 명 및 라파티닙과 레트로졸을 병용 투여 받은 환자 654 명이 포함된 20,000 명 이상의 다양한 암종 환자들에 대하여 단독으로 또는 다른 화학요법제와 병용하여 투여한 라파티닙의 안전성이 평가되었다.

이상 반응 발현 빈도는 다음과 같이 분류된다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$), 알려지지 않음 (이용 가능한 자료로 추정할 수 없음). 각각의 발현 빈도 분류 내에서는 중대성 순서대로 이상 반응을 나타내었다.

단독, 또는 카페시타빈, 레트로졸, 또는 트라스투주맙과 병용하여 투여한 라파티닙과 인과 관계가 있는 것으로 보고된 이상 반응을 표 1 에 나타내었다.

표 1. 단독으로, 또는 카페시타빈, 레트로졸, 또는 트라스투주맙과 병용하여 투여한 라파티닙과 인과 관계가 있는 것으로 보고된 이상 반응

면역계 이상	
드물게	아나필락시스를 포함하는 과민반응
대사 및 영양 이상	
매우 흔하게	식욕부진
정신과 이상	
매우 흔하게	불면증 ¹
신경계 이상	
매우 흔하게	두통 ²
흔하게	두통 ¹
심장 이상	
흔하게	좌심실 박출률 감소
혈관계 이상	
매우 흔하게	안면홍조 ²
호흡기, 흉부 및 종격 부위 이상	
매우 흔하게	비출혈 ² , 기침 ² , 호흡 곤란 ²
흔하지 않게	간질성 폐질환/폐렴
위장관계 이상	
매우 흔하게	탈수를 유발할 수 있는 설사, 구역, 구토, 소화불량 ¹ , 구내염 ¹ , 변비 ¹ , 복통 ¹

흔하게	변비 ²
간담관계 이상	
흔하게	고빌리루빈혈증, 간독성
피부 및 피하 조직 이상	
매우 흔하게	발진(여드름모양 피부염 포함), 피부 건조 ^{1,2} , 수족증후군 ¹ , 탈모 ² , 가려움증 ²
흔하게	손발톱주위염을 포함하는 손발톱 이상
근골격계 및 연결조직 이상	
매우 흔하게	팔다리 통증 ^{1,2} , 요통 ^{1,2} , 관절통 ²
전신 이상 및 투여 부위 상태	
매우 흔하게	피로, 정맥 염증 ¹ , 무력증 ²

¹ 라파티닙 + 카페시타빈 병용 투여군에서 관찰됨

² 라파티닙 + 레트로졸 병용 투여군에서 관찰됨

① 카페시타빈과의 병용 투여 관련(HER2 과발현 진행성 또는 전이성 유방암) 임상 시험을 통해 12,000 명 이상의 환자에게 대하여 이 약의 안전성이 평가되었다. 유방암 환자에 대하여 이 약과 카페시타빈 병용 투여의 안전성 및 유효성은 198 명의 환자가 포함된 무작위배정 3상 임상시험을 통해 평가되었다. 투여군 중 하나에서 환자의 10% 이상에서 발생했으며, 병용 투여군에서 더 높은 비율로 발생한 이상 반응을 표 2.에 나타내었다. 이 약과 카페시타빈을 병용 투여하는 동안 가장 흔하게 발생한(>20%) 이상 반응은 위장관계(설사, 구역, 구토), 피부(수족증후군, 발진), 피로였다. 설사는 이 약 투여를 중단하게 한 가장 흔한 이상 반응이었다. 가장 흔히 발생한 3 등급, 4 등급(NCI CTCAE v3) 이상 반응은 설사와 수족증후군이었다. 또한 매우 흔하게 변비, 복통 (>10%)과 흔하게 두통 (1>%) 이 발생하였다. 선별된 실험실 수치 이상은 표 3.에 나타내었다.

표 2. 10% 이상의 환자에서 발생한 이상 반응

이상 반응	이 약 1,250mg/일 + 카페시타빈 2,000mg/m ² /일 (N=198)			카페시타빈 2,500mg/m ² /일 (N=191)		
	모든등급*	3 등급	4 등급	모든등급*	3 등급	4 등급
	%	%	%	%	%	%
위장관계 이상						
설사	65	13	1	40	10	0
구역	44	2	0	43	2	0
구토	26	2	0	21	2	0
구내염	14	0	0	11	<1	0
소화불량	11	<1	0	3	0	0

피부 및 피하 조직 이상						
수족증후군	53	12	0	51	14	0
발진 [†]	28	2	0	14	1	0
피부 건조	10	0	0	6	0	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
점막 염증	15	0	0	12	2	0
근골격계 및 연결조직 이상						
팔다리 통증	12	1	0	7	<1	0
요통	11	1	0	6	<1	0
호흡기, 흉부 및 종격 부위 이상						
호흡 곤란	12	3	0	8	2	0
정신과 이상						
불면증	10	<1	0	6	0	0

* NCI CTCAE(version 3)에 의함

[†] 3 등급의 여드름모양 피부염이 이 약 + 카페시타빈 병용 투여군 환자의 1% 미만에서 보고되었다.

표 3. 선별된 실험실 수치 이상

실험실 변수	이 약 1,250mg/일 + 카페시타빈 2,000mg/m ² /일			카페시타빈 2,500mg/m ² /일		
	모든등급*	3 등급	4 등급	모든등급*	3 등급	4 등급
	%	%	%	%	%	%
혈액학						
헤모글로빈	56	<1	0	53	1	0
혈소판	18	<1	0	17	<1	<1
호중구	22	3	<1	31	2	1
간						
총빌리루빈	45	4	0	30	3	0
AST	49	2	<1	43	2	0
ALT	37	2	0	33	1	0

* NCI CTCAE(version 3)에 의함

② 레트로졸과의 병용 투여 관련 (호르몬 양성, HER2 과발현 전이성 유방암)

전이성 질환에 대해 화학요법제를 받은 적이 없는 호르몬 수용체 양성인 전이성 유방암 환자 1,286 명이 포함된 무작위배정 임상 시험에서 레트로졸을 단독으로 또는 이 약과 병용하여 투여했다. 이 시험에서 관찰된 이 약의 안전성 프로파일은 진행성 또는 전이성 유방암 환자군에 대해 이전에 보고된 이 약의 임상 시험 결과와 일관되었다. 투여군 중 하나에서

환자의 10% 이상에서 발생했으며, 병용 투여군에서 더 높은 비율로 발생한 이상 반응을 표 4에 나타내었다. 선별된 실험실 수치 이상은 표 5에 나타내었다.

표 4. 10% 이상의 환자에서 발생한 이상 반응

	이 약 1,500mg/일 + 레트로졸 2.5mg/일 (N=654)			레트로졸 2.5mg/일 (N=624)		
	모든등급*	3 등급	4 등급	모든등급*	3 등급	4 등급
이상 반응	%	%	%	%	%	%
위장관계 이상						
설사	64	9	<1	20	<1	0
구역	31	<1	0	21	<1	0
구토	17	1	<1	11	<1	<1
식욕부진	11	<1	0	9	<1	0
피부 및 피하 조직 이상						
발진 ^b	44	1	0	13	0	0
피부 건조	13	<1	0	4	0	0
탈모	13	<1	0	7	0	0
가려움증	12	<1	0	9	<1	0
손발톱 이상	11	<1	0	<1	0	0
전신 이상 및 투여 부위 상태						
피로	20	2	0	17	<1	0
무력증	12	<1	0	11	<1	0
신경계 이상						
두통	14	<1	0	13	<1	0
호흡기, 흉부 및 종격 부위 이상						
비출혈	11	<1	0	2	<1	0

^a NCI CTCAE v3에 의함

^b “피부 및 피하 조직 이상”으로 분류되어 보고된 발진 이외에, 각 투여군의 환자 3명이 “감염”으로 분류된 발진을 경험했다; 3등급 또는 4등급의 이상 반응은 관찰되지 않았다.

표 5. 선별된 실험실 수치 이상

실험실 변수	이 약 1,500mg/일 + 레트로졸 2.5mg/일			레트로졸 2.5mg/일		
	모든등급*	3 등급	4 등급	모든등급*	3 등급	4 등급
간 파라미터	%	%	%	%	%	%

AST	53	6	0	36	2	<1
ALT	46	5	<1	35	1	0
총빌리루빈	22	<1	<1	11	1	<1

^a NCI CTCAE v3 에 의함

③ 이 약과 트라스투주맵과의 병용투여와 연관된 것으로 보고된 추가적인 이상반응은 없었다. 심장 독성의 유병률 증가는 있었으나, 이러한 사건은 사실상 라파티닙 임상 연구에서 보고된 것들과 사실상 비슷한 강도로 나타났다. (5.일반적주의 1)항 참고) 이러한 데이터들은 주요임상시험에서 트라스투주맵과 병용투여를 받은 149 명의 환자에 근거한다.

④ 좌심실 박출률 감소 : HER2(ErbB2) 저해제의 심장 독성 가능성 때문에 임상 시험에서 약 8 주 간격으로 좌심실 박출률을 모니터하였다. 좌심실 박출률 감소는 3 등급(NCI CTCAE) 이상의 좌심실 심장 기능 악화의 증상 또는 징후, 또는 해당 의료 기관에서 정하는 정상 하한치 미만으로 기저치에 비해 좌심실 박출률이 20% 이상 감소하는 것으로 정의되었다. 라파티닙과 카페시타빈을 병용 투여 받은 198 명의 환자 중 3 명이 2 등급의 좌심실 박출률 관련 이상 반응을 경험하였고, 1 명이 3 등급의 좌심실 박출률 관련 이상 반응(NCI CTCAE v3)을 경험하였다. 라파티닙과 레트로졸을 병용 투여 받은 654 명의 환자 중 26 명이 1 등급 또는 2 등급, 6 명이 3 등급 또는 4 등급의 좌심실 박출률 관련 이상 반응을 경험하였다.

⑤ 간독성 : 이 약을 투여시 간독성과 관련이 있었다.

⑥ 간질성 폐질환/폐렴 : 이 약을 단독요법으로 또는 다른 화학요법제와 병용투여시 간질성 폐질환 및 폐렴과 관련이 있었다.

2) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 경험에서 자발적 보고 또는 문헌 사례를 통해 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다. 이러한 약물이상반응은 불명확한 크기의 모집단에서 자발적으로 보고되었기 때문에, 약물이상반응의 발생률을 신뢰성 있게 추정하는 것이 가능하지 않아 빈도를 알 수 없으므로 분류하였다. 약물이상반응은 MedDRA 의 기관계 분류에 따라 작성되었다. 각각의 기관계 분류 내에서는 중대성 순서대로 약물이상반응을 나타내었다.

면역계 이상	
알 수 없음	아나필락시스를 포함하는 과민반응
심장 이상	
알 수 없음	심실부정맥/Torsades de Pointes(TdP) 심전도 QT 연장
피부 및 피하 조직 이상	
알 수 없음	스티븐스 존슨 증후군(SJS) 및 독성표피괴사용해(TEN)를 포함하는 중증 피부 이상반응 손발톱주위염을 포함하는 손발톱 이상

5. 일반적 주의

1) 심장독성

이 약은 좌심실 박출률을 감소시키는 것으로 보고되었다. 무작위 배정 임상 시험에서 좌심실 박출률 감소의 대부분(>57%)은 치료 시작으로부터 12 주 이내에 발생했으나 장기 노출에 대한 자료는 제한적이다. 중후성 심부전 환자에서 이 약은 평가되지 않았다. 좌심실 기능이 손상될 수 있는 환자(심장독성 가능성이 있는 약물을 동시 투여 받고 있는 환자 포함)에게 이 약을 투여할 때는 주의하여야 한다. 이 약 투여 전에 좌심실 박출률 기저치가 해당 의료 기관에서 정한 정상 범위 내에 있는지 확인하기 위하여 좌심실 박출률 평가를 포함한 심기능을 평가하여야 한다. 이 약으로 치료하는 동안 좌심실 박출률이 해당 의료 기관에서 정한 정상 하한치 미만으로 감소하지 않도록 좌심실 박출률을 지속적으로 모니터링하여야 한다. 일부 환자에서 좌심실 박출률 감소는 중증일 수 있으며 심부전을 유발할 수 있다. 치명적인 사례가 보고되었으나 이 약이 사망의 원인인지는 불명확하다.

라파티닙 임상 개발 프로그램에서의 임상시험들에서, 좌심실박출률 감소를 포함한 심장 사건들은 환자의 약 1%에서 보고되었다. 증상이 있는 좌심실 박출률 감소는 라파티닙을 투여받은 환자의 약 0.3%에서 관찰되었다. 그러나, 주요임상시험에서 전이성 질환에서 라파티닙을 트라스투주맵과 병용하여 투여 받은 경우, 좌심실 박출률 감소를 포함한 심장 사건의 발병률(7%)이 라파티닙 단독군(2%)에 비하여 더 높았다. 본 임상시험에서 관찰된 심장 사건은 이전에 라파티닙에서 나타난 사건의 강도와 사실상 비슷하였다.

2) 중증 간장애 환자

중등증(n=8) 또는 중증(n=4)의 간장애를 사전에 동반한 환자(각각 Child-Pugh 지수 7-9 또는 9 초과) 그리고 8명의 건강한 지원자에서 이 약의 약동학을 조사하였다. 라파티닙 100mg 을 경구 단회 투여 후 라파티닙의 전신 노출(AUC)은 중등증 및 중증의 간장애를 사전에 동반한 피험자에서 각각 약 56% 및 85%만큼 증가하였다. 이 약에 대한 노출이 증가될 수 있으므로 중등증 또는 중증 간장애 환자에게는 이 약을 주의하여 투여해야 한다. 중증의 간장애를 사전에 동반한 환자에 대해서는 용량 감소를 고려해야 한다. 투여 기간 동안 중증 간독성이 발현된 환자의 경우 이 약의 투여를 중단해야 하며 환자에게 재투여해서는 안된다.

3) 간독성

간독성(ALT 또는 AST 가 정상 상한치의 3 배 초과 및 총빌리루빈이 정상 상한치의 2 배 초과)이 임상시험(피험자의 1% 미만) 및 시판 후 경험에서 관찰되었다. 간독성은 중증일 수 있으며 드물게 사망이 보고되었으나 이 약이 사망의 원인인지는 불명확하다. 간독성은 투여 시작 후 수 일에서 수 개월 후에 발생할 수 있다. 투여를 시작할 때 간독성의 가능성을 환자에게 알려야 한다. 간기능 검사(트랜스아미나제, 빌리루빈, 알칼리성 포스파타제)가 투여 시작 전에 이루어져야 하며 투여 기간 동안 매월 그리고 임상주의 판단에 따라 모니터링 되어야 한다. 간기능의 변화가 중증인 경우 이 약의 투여를 중단해야 하며 환자에게 재투여해서는 안된다. HLA 대립유전자 DQA1*02:01 및 DRB1*07:01 을 가지고 있는 환자들은 이

약의 투여와 관련된 간독성의 위험을 가진다. 이 약의 단독요법에 대한 대규모, 무작위 배정 임상시험에서 주요적 적합성 복합체(MHC)의 유전형이 확인된 환자 (n=1,194) 중, 중증 간손상(ALT가 정상치상한의 5 배 초과, NCI CTCAE 3 등급)의 전체 위험은 2%이며, DQA1*02:01 및 DRB1*07:01 대립유전자 보인자에서의 위험은 8%(1:12) 이고, 비보인자에서의 위험은 0.5%(1:200)이다. HLA 위험 대립유전자 보유는 백인, 아시아인, 아프리카인, 라틴아메리카인에서 흔하게(15-25%) 나타나며, 일본인에서는 낮게(1%) 나타났다. 기존에 중증 간장애가 있었던 환자에게 이 약을 투여하는 경우, 용량 감량이 권장된다. 치료 중 중증 간독성이 나타난 환자들에서, 이 약의 투여를 중단해야 하며, 환자에게 재투여 해서는 안된다.

4) 설사

이 약으로 치료하는 동안 설사가 보고되었다. 설사는 중증일 수 있으며, 사망이 보고되었다. 설사는 일반적으로 이 약의 투여하는 동안 초기에 발생되고, 이러한 환자들의 거의 절반은 6 일 이내에 첫 번째 설사를 경험한다. 이는 일반적으로 4-5 일간 지속된다. 이 약으로 인한 설사는 일반적으로 낮은 등급으로, 환자의 10% 미만은 NCI CTCAE 3 등급의 중증 설사를 나타내고, 1%미만은 4 등급의 중증 설사를 나타낸다. 초기의 확인 및 중재가 설사의 최적의 관리를 위해 중요하다. 투여를 시작할 때 환자의 배변 형태 및 다른 증상들(예, 발열, 경련통, 구역, 구토, 현기증 및 갈증)을 평가하여, 투여 기간 동안 변화를 확인하고 설사의 위험이 높은 환자를 확인할 수 있도록 한다. 배변 형태의 어떠한 변화라도 즉각 보고하도록 환자에게 알려야 한다. 처음 비정형 변이 나타난 후, 로페라마이드와 같은 지사제로 즉시 설사를 치료하는 것이 권장된다. 중증 설사의 경우 경구 또는 정맥 주입형 전해질 및 수액 투여, 플루오로퀴놀론계와 같은 항생제의 사용(특히 설사가 24 시간 이후에도 지속되고, 열, 또는 3 또는 4 등급의 호중구 감소증이 있는 경우) 및 이 약 치료의 일시 중단 또는 중단이 요구될 수 있다.

5) CYP3A4 저해제 또는 유도제와의 병용투여

CYP3A4 저해제 또는 유도제와의 병용투여는 이 약에 대한 노출을 각각 증가 또는 감소시킬 수 있으므로 주의하여 이루어져야 한다.

6) 간질성 폐질환/폐렴

이 약은 간질성 폐질환 및 폐렴을 포함하는 폐독성 보고와 관련이 있었다. 간질성 폐질환 및 폐렴을 암시하는 폐독성 증상(호흡 곤란, 기침, 발열)에 대하여 환자들을 모니터링 하여야 한다. NCI CTCAE 3 등급 이상의 간질성 폐질환 또는 폐렴을 암시하는 증상이 있는 환자에서는 이 약 투여를 중단해야 한다. 폐독성은 중증일 수 있으며 호흡부전을 유발할 수 있다. 치명적인 사례가 보고되었으나 이 약이 사망의 원인인지는 불명확하다.

7) QT 연장

진행성 암 환자에게 라파티닙을 투여한 비-대조, 용량 증가, 공개 임상 시험에서 QTc 간격이 농도 의존적으로 조금 증가했으며, 라파티닙이 QT 간격에 미치는 영향을 배제할 수 없다. QT

연장에 대한 라파티닙의 영향을 평가하기 위해 진행성 고형암 환자를 대상으로 단일 맹검, 위약 대조, 단일 순서 교차 임상시험(EGF114271)이 수행되었다. 이 임상시험 및 PK/PD 분석에서 QTc 간격의 혈장 농도 의존적인 증가가 나타났다. QTc 연장을 나타낼 수 있는 환자에게는 라파티닙을 주의하여 투여해야 한다. 이러한 상태는 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증 환자, 선천성 QT 연장 증후군 환자, 항부정맥제 또는 QT 연장을 유발하는 다른 약물을 복용하고 있는 환자 및 안트라사이클린계 약물의 누적 용량이 높은 환자들을 포함한다. 저칼륨혈증 또는 저마그네슘혈증은 라파티닙 투여 전에 치료되어야 한다. 이 약을 처방하는 의사는 QT 측정에 대한 기저치 및 치료 중 심전도 검사를 고려해야 한다.

8) 신장애 환자

신장애 환자 또는 혈액 투석 중인 환자에서의 라파티닙의 약동학은 특별히 연구되지 않았다. 이 약을 중증 신장애 환자에 투여한 경험은 없으나 이 약 투여량의 2% 미만(라파티닙 및 대사체들)이 신장을 통해 배설되므로 신장애가 이 약의 약동학에 영향을 미칠 것으로는 생각되지 않는다. 이용 가능한 자료는 경증 또는 중등증 신장애 환자에서 이 약의 용량 조절은 필요하지 않음을 시사한다.

9) 운전 및 기계조작 능력

라파티닙이 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향에 대한 시험은 수행하지 않았다. 라파티닙의 약리학을 고려할 때, 라파티닙이 이러한 활동에 유해한 영향을 줄 것으로 예상되지 않는다. 판단, 운동 또는 인지 능력을 요구하는 업무에 대한 환자의 업무수행능력을 판단할 때에는 환자의 임상 상태 및 라파티닙의 이상 반응 프로파일을 고려해야 한다.

6. 상호작용

1) 다른 약물에 대한 라파티닙의 영향

- ① 라파티닙은 *in vitro* 에서 임상적인 유효 농도에서 CYP3A4 를 저해한다. 이 약을 경구 투여 미다졸람과 병용 투여 시 미다졸람의 AUC 가 약 45% 증가했으며, 정맥 투여 미다졸람과 병용 투여 시에는 AUC 가 임상적으로 의미 있게 증가하지 않았다. CYP3A4 의 기질이고 치료역이 좁은 경구 투여 약물(예, 시사프라이드, 피모지드, 퀴니딘)과 이 약의 병용 투여를 피해야 한다.
- ② 라파티닙은 *in vitro* 에서 임상적인 유효 농도에서 CYP2C8 을 저해한다. CYP2C8 의 기질이고 치료역이 좁은 약물(예, 레파글리니드)과 이 약의 병용 투여를 피해야 한다.
- ③ 이 약을 정맥 투여 파클리탁셀과 병용 투여 시 라파티닙이 CYP2C8 및/또는 Pgp 를 저해하기 때문에 파클리탁셀의 노출이 23% 증가했다. 임상시험에서 이 약을 정맥 투여 파클리탁셀과 병용 투여 시 설사 및 호중구감소증의 발생률 및 중증도가 증가했다. 이 약을 파클리탁셀과 병용 투여 시에는 주의하여야 한다.
- ④ 이 약을 정맥 투여 도세탁셀과 병용 투여 시 각 주성분의 AUC 또는 Cmax 에 유의한

영향을 미치지 않았다. 그러나 도세탁셀 관련 호중구감소증의 발생률은 증가했다.

- ⑤ 이 약을 이리노테칸(FOLFIRI 요법 중 하나로 투여)과 병용 투여 시 이리노테칸의 활성대사체인 SN-38의 AUC가 약 40% 증가했다. 이러한 상호 작용에 대한 정확한 기전은 알려지지 않았지만, 라파티닙이 하나 이상의 수송 단백질을 저해하기 때문인 것으로 추정된다. 이 약을 이리노테칸과 병용 투여 시에는 이상 반응을 주의하여 모니터링 하여야 하며 이리노테칸의 용량 감소를 고려해야 한다.
- ⑥ 라파티닙은 *in vitro* 에서 임상적인 유효 농도에서 수송 단백질인 Pgp를 저해한다. 이 약을 경구 투여 디곡신과 병용 투여 시 디곡신의 AUC가 약 80% 증가했다. Pgp의 기질이고 치료역이 좁은 약물과 이 약을 병용 투여 시에는 주의하여야 하며 Pgp의 기질인 약물의 용량 감소를 고려해야 한다.
- ⑦ 라파티닙은 *in vitro* 에서 수송 단백질인 BCRP 및 OATP1B1을 저해한다. 이러한 작용의 임상적 관련성은 평가되지 않았다. 라파티닙이 BCRP의 기질(예, 토포테칸) 및 OATP1B1의 기질(예, 로수바스타틴)의 약동학에 영향을 미치는 것은 배제할 수 없다.
- ⑧ 이 약과 카페시타빈, 레트로졸 또는 트라스투주맙의 병용 투여는 각 약물들(또는 카페시타빈의 대사체들)의 또는 라파티닙의 약동학을 의미 있게 변화시키지 않았다.

2) 라파티닙에 대한 다른 약물의 영향

- ① 라파티닙은 CYP3A에 의해 주로 대사된다. 이들 효소의 저해제 또는 유도제는 라파티닙의 약동학을 변화시킬 수 있다.
- ② 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸을 200mg 씩 1일 2회, 7일간 투여 받은 건강한 피험자에서 라파티닙(매일 100mg)의 전신 노출이 약 3.6배 증가했고, 반감기는 1.7배 증가했다. 강력한 CYP3A4 저해제(예, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리트로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 네파조돈)와 이 약의 병용 투여를 피해야 한다. 중등도의 CYP3A4 저해제와 이 약의 병용 투여 시에는 주의하여야 하며 임상적 이상 반응을 주의하여 모니터링 하여야 한다.
- ③ CYP3A4 유도제인 카르바마제핀을 100mg 씩 1일 2회, 3일간 그리고 200mg 씩 1일 2회, 17일간 투여 받은 건강한 피험자에서 라파티닙의 전신 노출이 약 72% 감소했다. CYP3A4 유도제(예, 리팜피신, 리파부틴, 카르바마제핀, 페니토인 또는 세인트 존스 워트)와 이 약의 병용 투여는 피해야 한다.
- ④ 라파티닙은 수송 단백질인 Pgp 및 BCRP의 기질이다. 이들 단백질의 저해제(케토코나졸, 이트라코나졸, 퀴니딘, 베라파밀, 사이클로스포린, 에리트로마이신) 및 유도제 (리팜피신, 세인트 존스 워트)는 라파티닙의 노출 및/또는 분포를 변화시킬 수

있다.

⑤ 라파티닙의 용해도는 pH 에 의존적이다. 위 pH 를 증가시키는 물질과 함께 투여할 경우 라파티닙의 용해도 및 흡수가 감소할 수 있으므로 병용 투여를 피해야 한다.

⑥ 양성자 펌프 저해제(에소오메프라졸)로 치료받고 있던 환자에서 라파티닙 노출은 평균 27%(범위:6%~49%) 감소했다. 이러한 영향은 약 40 세에서부터 60 세까지 연령이 증가함에 따라 감소한다. 그러므로, 양성자 펌프 저해제로 치료받고 있던 환자에서 이 약을 사용할 때 주의하여 사용하여야 한다.

3) 음식과의 상호 작용

- ① 라파티닙의 생체이용률은 음식 내 지방 함량에 따라 약 4 배까지 증가한다.
- ② 자몽 주스는 장관벽 내 CYP3A4 를 저해하고 라파티닙의 생체이용률을 증가시킬 수 있으므로, 이 약을 투여 받는 동안 자몽 주스를 마시지 않아야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

- ① 이 약을 임부에게 투여시 태아에 대한 위해를 유발할 수 있다. 임신 랫드에게 기관형성기부터 수유기까지 라파티닙을 120mg/kg/일(AUC 에 근거하였을 때, 사람 임상 노출량의 약 6.4 배) 용량으로 투여한 시험에서 생후 4 일째까지 새끼들의 91%가 사망했고, 60mg/kg/일 용량에서는 새끼들의 34%가 사망했다. 이 시험에서 최고 무영향 용량은 20mg/kg/일(AUC 에 근거하였을 때, 사람 임상 노출량과 대략 동등한 용량)이었다.
- ② 라파티닙을 30, 60, 및 120mg/kg/일 용량으로 임신 랫드와 토끼에게 경구 투여한 배태자 발생 시험에서 최기형성은 없었다. 랫드의 경우 60mg/kg/일(예상되는 사람 임상 노출량의 4 배) 이상의 용량에서 경미한 기형(좌측 편향 제대 동맥, 목갈비뼈 및 조기골화)을 유발하였다. 토끼의 경우 라파티닙은 60 및 120mg/kg/일 용량(각각 예상되는 사람 임상 노출량의 8% 및 23%)에서 모체 독성과 관련이 있었으며 120mg/kg/일 용량에서 유산과 관련이 있었다. 60mg/kg/일 이상의 용량에서 감소된 태자 체중 및 경미한 골격 변화가 관찰되었다. 랫드의 출생전후 발달 시험에서 60mg/kg/일 이상의 용량(예상되는 사람 임상 노출량의 5 배)에서 생후 21 일째까지 새끼 생존율이 감소했다. 이 시험에서 최고 무영향 용량은 20mg/kg/일이었다.
- ③ 이 약을 임부에게 투여한 적절한 대조 임상 시험은 없다. 동물 시험에서 생식독성이 관찰되었다. 사람에게 대한 잠재적 위험은 알려지지 않았다. 분명히 필요한 경우 외에는 임신 기간 동안 이 약을 사용하지 않아야 한다. 이 약을 투여 받는 동안 적절한 피임법을 사용하고 임신하지 않도록 임신 가능성이 있는 여성 환자들에게 조언해야 한다. 임신 기간 동안 이 약을 사용하는 경우, 또는 이 약을 복용하는 동안 환자가

임신하게 된 경우 태아에 대한 잠재적 위험에 대하여 환자에게 알려야 한다.

2) 수유부

수유 기간 동안의 이 약 사용의 안전성은 확립되지 않았다. 라파티닙이 모유로 분비되는지의 여부는 알려지지 않았다. 모유를 통해 라파티닙에 노출된 랫드 새끼에서 성장지연이 관찰되었다. 이 약을 투여 받는 여성은 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서의 이 약의 안전성 및 유효성에 대한 자료가 불충분하기 때문에, 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약과 카페시타빈을 병용 투여한 임상 시험에 참가한 전이성 유방암 환자(198명) 중 65세 이상인 환자는 17%였고, 75세 이상인 환자는 1%였다. 이 약을 카페시타빈과 병용 투여하였을 때의 안전성 및 유효성 면에서 젊은 환자군과 노인 환자군 간에 전반적인 차이는 관찰되지 않았고, 보고된 다른 임상 경험에서도 노인 환자군과 젊은 환자군 간에 차이가 확인되지 않았으나 일부 노인에서 감수성이 더 큰 것은 배제할 수 없다.

또한 이 약과 레트로졸을 병용 투여한 3상 임상 시험에 참가한 호르몬 수용체 양성이고 전이성 유방암인 환자(642명) 중 65세 이상인 환자는 44%였다. 이 약을 레트로졸과 병용 투여하였을 때의 안전성 및 유효성 면에서 65세 이상인 환자군과 65세 미만인 환자군 간에 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 65세 이상의 환자에서의 이 약과 트라스투주맙 병용투여에 대한 자료는 제한적이다.

10. 과량 투여시의 처치

1) 이 약 과량 투여에 대한 해독제는 알려져 있지 않다. 임상 시험에서 투여된 라파티닙의 최대 경구 투여 용량은 1일 1회 1,800mg이다. 보다 빈번한 이 약 투여는 임상 시험에서 관찰된 혈청 농도를 초과할 수 있고 이에 따라 독성이 증가할 수 있다. 따라서 복용하는 것을 잊은 경우엔 대체 복용할 수 없으며 다음 날 정해진 복용 시점에 1일 복용량으로 다시 시작하도록 한다.

2) 한 환자가 이 약 3,000mg을 10일 동안 복용했다는 보고가 있다. 이 환자는 10일째에 3등급의 설사와 구토를 경험했다. 수액을 정맥 주입하고 이 약 및 레트로졸의 투여를 중단하자 증상이 해결되었다.

3) 이 약을 투여 받는 환자에서 과량 투여의 무증상 또는 증후성 사례가 보고되었다. 이 약을 최대 5,000mg 복용한 환자들에서 관찰된 증상은 알려져 있는 라파티닙 연관 증상을 포함하며, 일부에서는 두피 염증 및/또는 점막 염증이 관찰되었다. 이 약 9,000mg을 복용한 한 환자에서 동성 빈맥(그 외에는 정상 ECG)이 관찰되었다.

4) 라파티닙은 신장으로 유의하게 배설되지 않으며 혈장 단백질과의 결합율이 높으므로 혈액투석은 라파티닙의 제거를 촉진하기 위한 효과적인 방법으로는 기대되지 않는다.

5) 임상 증상에 따라 추가적인 조치를 취한다.

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 주의하도록 한다.

12. 기타

1) 비임상 독성(발암성, 유전독성, 수태능력의 손상)

라파티닙에 대한 경구 발암성 시험에서 평가한 최고 용량(사람에서 라파티닙 1,250mg 을 1 일 1 회 투여했을 때에 비해 AUC 에 근거한 노출량이 마우스 및 수컷 랫드에서 최대 2 배, 암컷 랫드에서 최대 15 배)에서 중증의 피부 병변이 관찰되었다. 마우스에서 발암성은 관찰되지 않았다. 랫드의 일부 하위군에서 창자간막림프절의 양성 혈관종의 발생률이 대조군에 비해 더 높았다. 또한 암컷 랫드에게 사람에서 라파티닙 1,250mg 을 1 일 1 회 투여했을 때에 비해 AUC 에 근거한 노출량이 7 배 및 10 배일 때 콩팥경색증 및 콩팥유두괴사의 발생률이 증가했다. 이러한 결과의 사람에서의 연관성은 명확하지 않다. 중국 햄스터의 난소 염색체 이상 분석, 미생물에 대한 돌연변이 유발(Ames) 시험, 사람 림프구 염색체 이상 시험 및 2,000mg/kg 용량까지 단회 투여한 랫드의 in vivo 골수 염색체 이상 시험에서 라파티닙은 염색체 이상 유발성 및 돌연변이원성이 없었다. 그러나 이 약의 한 유연물질(4ppm 또는 8mcg/일까지) 단독에 대하여 in vitro 및 in vivo 시험을 하였을 때 유전독성이 있었다.

이 약을 암컷 랫드의 경우 120mg/kg/일, 수컷 랫드의 경우 180mg/kg/일(각각 예상되는 사람 임상 노출량의 8 배 및 3 배)까지의 용량에서 암컷 및 수컷 랫드의 생식샘 기능, 교미 또는 수태능에 영향이 없었다. 라파티닙이 사람의 수태능에 미치는 영향은 알려지지 않았다. 그러나 암컷 랫드에게 교배 시기부터 임신 후 6 일째까지 라파티닙을 투여했을 때 120mg/kg/일 용량에서 생존 태자 수가 유의하게 감소하였고, 60mg/kg/일 이상의 용량에서 태자 체중이 유의하게 감소하였다(AUC 에 근거하였을 때, 각각 사람 임상 노출량의 약 6.4 배 및 3.3 배로 예상됨).

- 2) HER2 양성 전이성 유방암 환자의 일차요법으로, 동 제제를 포함한 치료가 트라스투주맵에 기반한 치료보다 효과가 낮은 것으로 나타났다. HER2 양성인 전이성 유방암 환자(N=540)를 대상으로 실시한 무작위 공개연구에서 카페시타빈과 동 제제 또는 트라스투주맵과의 병용투여에 대해 안전성 및 유효성을 비교하였다. 이 연구는 미리 계획된 중간 분석 결과에 근거하여 조기종료되었다. 무진행생존(progression-free survival, PFS)(중양값)은 카페시타빈과 동 제제 병용투여군에서 6.6 개월, 카페시타빈과 트라스투주맵 병용투여군에서 8.0 개월로 나타났다[위험비=1.30(95% 신뢰구간 : 1.04, 1.64)]. 카페시타빈과 동 제제 병용투여군에서 26%가 사망하고, 카페시타빈과

트라스투주맙 병용투여군에서 18%가 사망했을 때 전체생존(Overall survival)을 분석하였다. 전체생존에 대한 위험비는 1.58 이었다[95% 신뢰구간 : 1.07, 2.32)].

▶ **저장방법**

기밀용기, 30℃ 이하 보관
제조일로부터 24 개월

▶ **최종개정년월일**

2017-04-21
