

## 젤보라프®정 240 밀리그램(베무라페닙)



전문의약품

### 원료약품 및 그 분량

이 약 1 정(870.000mg) 중

유효성분: 베무라페닙고체분산체(별규) (베무라페닙으로서 240.000mg).....800.000mg

첨가제: 스테아르산마그네슘, 오파드라이 II 분홍색(85F14411), 콜로이드성무수이산화규소, 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스

### 성상

밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정

### 효능·효과:

BRAF<sup>V600E</sup> 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종

### 용법·용량

이 약은 항암제 사용 경험이 있는 의사의 처방에 따라 복용해야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기 전에, BRAF<sup>V600E</sup> 변이-양성 종양 상태를 확인해야 한다.

이 약은 1 회 960mg 용량으로 1 일 2 회(아침, 저녁), 약 12 시간 간격으로 복용 한다(1 일 총 1,920mg). 아침, 저녁에 동일한 방법으로 복용해야 한다. (2 회 모두 식사와 함께 복용하거나, 2 회 모두 공복 시에 복용한다).

물과 함께 삼켜야 하며, 씹거나 절단하여 복용하지 않는다.

질병의 진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여한다.

투여 순서를 놓친 경우에는, 1 일 2 회 용법을 유지하기 위하여 다음 투여의 4 시간 전까지 투여할 수 있다. 2 회 용량을 한 번에 투여해서는 안 된다.

이 약 투여 후 구토가 발생한 경우에는 약물을 추가투여하지 말고, 치료는 지속하도록 한다.

### ○ 용량 조절

이상반응 또는 QTc 연장 조절을 위하여 감량, 일시 투여중단, 치료중단이 요구될 수 있다 (표 1). 1 회 480mg, 1 일 2 회 이하로 감량하는 것은 권장되지 않는다. 피부편평세포암(cuSCC)이 발생한 환자는 이 약의 용량조정 없이 치료를 지속하는 것이 권장된다.

표 1. 이상반응 등급에 따른 투여용량 조정지침

| 등급 (CTC-AE) <sup>(a)</sup>                           | 용량 조정   |
|--|---|
| 1 등급 또는<br>2 등급 (참을 수 있는)                            | 1 회 960mg, 1 일 2 회로 이 약의 투여를 지속.  |
| 2 등급 (참을 수 없는) 또는 3 등급                               |   |
| 모든 2 등급/3 등급 이상반응의 첫 번째 발현시                          | 0-1 등급으로 약화될 때까지 일시 투여중단.<br>1 회 720mg 1 일 2 회로 투여 재개. (이미 감량한 경우, 1 회 480mg 1 일 2 회)                                 |
| 모든 2 등급/3 등급 이상반응의 두 번째 발현 또는 일시 투여중단 후 지속되는 경우      | 0-1 등급으로 약화될 때까지 일시 투여중단.<br>1 회 480mg, 1 일 2 회로 투여 재개. (1 회 480mg 1 일 2 회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단)                   |
| 모든 2 등급 또는 3 등급 이상반응의 세 번째 발현 또는 2 차 감량 후 지속되는 경우    | 치료를 영구 중단   |
| 4 등급   |   |
| 모든 4 등급 이상반응의 첫 번째 발현                                | 치료를 영구 중단.<br>또는, 0-1 등급으로 약화될 때까지 일시 투여 중단.<br>1 회 480mg 1 일 2 회로 투여 재개. (1 회 480mg 1 일 2 회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단) |
| 모든 4 등급 이상반응의 두 번째 발현 또는 1 차 감량 후 4 등급 이상반응이 지속되는 경우 | 치료를 영구 중단   |

<sup>(a)</sup>임상적 이상반응의 등급은 CTC-AE (Common Terminology Criteria for Adverse Event) v4.0 평가기준에 따른다.

이전에 치료받은 경험이 있는 전이성 흑색종 환자를 대상으로 한 2 상 임상시험에서 노출정도에 따른 QT 연장이 관찰되었으므로, QTc 연장의 조절을 위한 모니터링이 필요하다. (모니터링 방법은 사용상의 주의사항에 따른다.)

표 2. QT 간격 연장에 따른 투여용량 조정 지침

| QTc 수치                           | 용량 조정           |
|----------------------------------|-----------------|
| 기저치 QTc>500 ms                   | 이 약 치료가 권장되지 않음 |
| QTc 증가치 >500ms 이고, 치료전후 변화 >60ms | 치료를 영구 중단       |

|   |   |
|---|---|
| 치료 중 QTc >500 ms 1 차 발현하고,<br>치료 전후 변화 <60 ms | QTc 가 500ms 미만으로 감소될 때까지 일시 투여중단. 1 회 720mg<br>1 일 2 회로 투여 재개.<br>(이미 감량한 경우, 1 회 480mg 1 일 2 회)              |
| 치료 중 QTc >500 ms 2 차 발현하고,<br>치료 전후 변화 <60 ms | QTc 가 500ms 미만으로 감소될 때까지 일시 투여중단. 1 회 480mg<br>1 일 2 회로 투여 재개.<br>(1 회 480mg 1 일 2 회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단) |
| 치료 중 QTc >500 ms 3 차 발현하고,<br>치료 전후 변화 <60 ms | 치료를 영구 중단   |

### ○ 특수 환자군에서의 용법·용량:

#### 신장에 환자

신장에 환자에 대한 데이터가 충분하지 않다. 중증 신장에 환자에서 노출 증가에 따른 위험을 배제할 수 없으므로, 중증 신장에 환자는 면밀히 모니터링 해야 한다.

#### 간장에 환자

간장에 환자에 대한 데이터가 충분하지 않다. 이 약은 간에서 대사되며, 중등도-중증 간장에 환자는 노출이 증가될 수 있으므로, 면밀히 모니터링해야 한다.

#### 고령자

만 65 세 이상의 고령자에서는 특별한 용량 조정이 필요하지 않다.

#### 소아

만 18 세 미만 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

### 사용상의 주의사항

#### 1. 경고

- 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.
- 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.

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

#### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- QT 연장: 이전에 치료 받은 경험이 있는 전이성 흑색종 환자에 대한 2 상 임상시험에서 노출-의존적 QT 연장이 관찰되었다. QT 연장은 Torsade de Pointes 을 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 1 개월, 용량 조절 후에 심전도(ECG) 및 전해질(마그네슘 포함)을 모니터링 해야 한다. 특히, 중등도-중증 간장애 환자는 추가적인 모니터링이 권장된다; 치료개시 후 첫 3 개월간은 매일, 이후에는 3 개월에 한번 씩, 임상적 징후가 있을 경우에는 더 자주 모니터링한다. QTc >500 ms 인 환자는 이 약으로 치료를 시작하는 것이 권장되지 않는다. 치료 중 QTc 가 500ms 를 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. QTc 가 500ms 미만으로 감소하면, 용법·용량<표 1>에 따라 감량하여 치료를 재개한다. QTc 증가치 >500ms 이고, 치료 전후 변화치 >60ms 인 경우에는, 이 약의 치료를 영구 중단해야 한다.

#### 4. 이상반응

##### (1) 임상시험

##### • 안전성 프로파일 요약:

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

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

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 3 등급 약물이상반응(ADR≥5%)은 피부편평세포암, 각질가시세포종, 발진, 관절통, GGT 증가, 반점구진발진, 기저세포암이었다. 두 임상시험 모두에서 4 등급 약물이상반응의 발생율은 ≤ 4% 이었다. 3 상 임상시험(NO25026)에서 약물 투여의 영구적인 중단으로 이어진 이상사례의 발생율은 7% 이었으며, 2 상 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( $\geq 1/10$ ), 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.

표 1. 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<br>(%)  | 3 등급<br>(%) | 모든 등급<br>(%)              | 3 등급<br>(%) |
| <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          | -                         | -           |
| <b>근골격계 및 결합조직 이상</b>                 |               |             |                           |             |
| 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                        | -           |
| <b>전신 및 투여부위 이상</b>                   |               |             |                           |             |
| 피로                                    | 47            | 3           | 60                        | 4           |
| 말초부종                                  | 15            | <1          | 27                        | -           |
| 발열                                    | 22            | <1          | 20                        | 2           |
| 무력증                                   | 15            | <1          | 2                         | -           |
| <b>위장관계 이상</b>                        |               |             |                           |             |
| 오심                                    | 39            | 2           | 45                        | 3           |
| 설사                                    | 37            | 2           | 32                        | <1          |
| 구토                                    | 22            | 2           | 33                        | 2           |
| 변비                                    | 16            | <1          | 18                        | -           |
| <b>신경계 이상</b>                         |               |             |                           |             |
| 두통                                    | 34            | 2           | 31                        | <1          |
| 미각이상                                  | 16            | -           | 11                        | -           |
| 말초신경병증                                | 4             | -           | 11                        | <1          |
| 어지러움                                  | 12            | <1          | 10                        | -           |
| 7 차신경마비                               | <1            | -           | 3                         | <1          |
| <b>양성, 악성, 구분되지 않는 신생물 (낭, 폴립 포함)</b> |               |             |                           |             |
| 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           |
| <b>심장 이상</b>                          |               |             |                           |             |
| 심실재분극 간격(QT interval) 연장              | 4             | -           | 3                         | -           |
| <b>눈 이상</b>                           |               |             |                           |             |
| 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 MedDRA 에 따라 보고하고, 독성평가를 위해 NCI-CTCAE v 4.0 (NCI common toxicity criteria)에 따라 등급을 분류하였다.

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

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

§§§4 등급 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-각질기세포종 아형 또는 혼합형-각질기세포종으로 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. cuSCC 가 발현한 환자에서 발병까지의 기간(중간값)은 7.1-8.1 주 였다. cuSCC 를 경험한 환자의 약 33%는 1 회 이상, 6 주(중간값) 간격으로 발생하였다. cuSCC 는 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 스티븐슨-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 스티븐슨-존슨 증후군 및 독성 표피괴사용해가 포함되었다. 중증 피부반응이 나타난 경우에는, 이 약의 투여를 영구 중단해야 한다.

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

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

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

#### • 실험실 수치 이상:

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

표 2. 기저치로부터 3/4 등급 간효소 이상까지 변화

| 변수         | 기저치로부터 3/4 등급 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, 4 등급까지 변화된 환자는 없었다

3 상 임상시험에서, 기저치에서 크레아티닌 변화를 아래 표에 정리하였다.

표 3. 기저치로부터 크레아티닌 변화

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

|        |     |     |
|--------|-----|-----|
| 4 등급까지 | 0.9 | 0.8 |
|--------|-----|-----|

• 급성 신손상: 임상시험 및 시판 후 조사에서 이 약과 관련하여 크레아티닌 상승에서부터 급성 간질성 신장염 및 급성 세뇨관 괴사 등의 신독성의 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.

표 4. 3 상 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, 신장에 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.

표 5. 시판 후 보고된 약물이상반응

| 기관계 분류(SOC)   | 이 약(%) | 빈도                       |
|---|--------|--------------------------|
| 간담도계 이상<br>간손상  | <1     | 흔하지 않음                   |
| 혈액 및 림프계 이상<br>호중구 감소증                                      | <1     | 흔하지 않음                   |
| 양성, 악성, 불특정 신생물 (낭 및 폴립 포함)<br>만성 골수성 단구백혈병(CMML)*<br>혜장선암# |        | 빈도 알려지지 않음<br>빈도 알려지지 않음 |
| 피부 및 피하조직 이상<br>호산구증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)               |        | 빈도 알려지지 않음               |
| 상처, 종독 및 처치와 관련된 합병증<br>방사선손상^                              |        | 빈도 알려지지 않음               |
| 위장관계 이상<br>혜장염  | <1     | 흔하지 않음                   |
| 신장 및 비뇨기계 이상<br>급성 신손상                                      |        | 빈도 알려지지 않음               |
| 근골격계 및 결합조직 이상<br>듀프트렌 구축증<br>발바닥 근막 섬유증                    |        | 빈도 알려지지 않음<br>빈도 알려지지 않음 |

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

#이전부터 존재하던 k-ras 변이를 동반한 혜장선암

^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 5 배 이상 상승, ALP 수치가 ULN의 2 배 이상 상승, 빌리루빈 농도가 ULN의 2 배 이상 상승 동시에 ALT 수치가 ULN의 3 배 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 6 개월까지 처방되는 cuSCC에 대하여 매달 모니터링해야 한다. cuSCC 가 발생한 환자는 이 약의 용량 조절 없이 치료를 지속하는 것이 권장된다. 이 약 치료 중단 후 6 개월간 모니터링하거나, 다른 항-중양치료를 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 3 개월 간격으로 받아야 한다.

추가적으로, 환자는 흉부 컴퓨터단층촬영(CT)을 치료 시작 전, 치료 중 6 개월 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 6 개월간 또는 다른 항-중양치료를 시작할 때까지 비-피부편평세포암에 대해 모니터링해야 한다. 비정상적 결과가 나타나는 경우에는 임상적 지침에 따라 처치한다.

- 4) 새로운 원발성 흑색종: 임상시험에서, 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 이러한 경우는 절제하고, 용량 조절 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 1 을 참고)
- 7) 간장애: 간장애 환자를 위한 초회 용량 조정은 필요하지 않다. 고빌리루빈혈증을 동반하지는 않지만, 간전이로 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 측정될 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/B 를 광범위하게 차단하는 자외선차단제와 입술보호제(SPF≥30)를 사용해야 한다. 2 등급(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 조정을 고려해야 한다. 와파린과 이 약을 병용하는 경우에는 주의하여 투약하고, 추가적인 INR(International Normalized Ratio) 모니터링을 고려한다.
- 11) P-gp에 영향을 미치거나 억제하는 의약품(베라파밀, 클레리스로마이신, 사이클로스포린, 리토나비르, 퀴닌, 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 기계작업 시 주의를 기울인다.
- 13) 이필리무맙과 병용투여: 1 상 임상시험에서, 이필리무맙(3mg/kg)과 이 약(960mg 1 일 2 회 또는 720mg 1 일 2 회)을 병용하여 투여한 경우 3 등급 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. 권고용량조정은 용법용량 항 표 1 을 참고한다.
- 16) 듀프트렌 구축증 및 발바닥 근막 섬유증증: 이 약에서 듀프트렌 구축증 및 발바닥 근막 섬유증증이 보고되었다. 대부분의 경우 경미하거나 중등도였으나 중증의 장애를 동반하는 듀프트렌 구축증도 보고되었다. 용량 감량, 치료 일시 중단 또는 치료 중단으로 이상반응을 관리하여야 한다. 권고용량조정은 용법용량 항 표 1 을 참고한다.

## 6. 상호작용

1) 베무라페닙이 CYP 기질에 미치는 영향:

- ① 이 약을 15일간 반복 투여한 후 카페인 1 회 용량을 병용 투여한 경우, CYP1A2 억제가 관찰되었다. 이 약 투여 후 카페인의 혈장 노출이 평균 2.5 배 (최대 10 배까지) 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 CYP 단회 용량 2mg의  $AUC_{last}$ 를 약 4.2 배,  $AUC_{inf}$ 를 약 4.7 배,  $C_{max}$ 를 약 2.2 배 증가시켰다.
- ② 이 약을 15일간 반복 투여한 후 미다졸람 1 회 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 10 $\mu$ M 농도의 *in vitro* 시험에서, 이 약에 의한 CYP2B6의 경미한 유도가 나타났다. 항정상태(steady state)(약 50 $\mu$ g/ml)의 피험자에서 관찰된 이 약 100 $\mu$ M 농도에서, 부프로피온과 같은 CYP2B6 기질과 병용투여하는 경우 이 약이 혈장 농도를 감소시키는지 여부는 알려지지 않았다.
- ④ 이 약을 15일간 반복 투여한 후 와파린 1 회 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 GO28394 에서 이 약(960mg 1 일 2 회)을 반복 투여시 디곡신의  $AUC_{last}$ 를 약 1.8 배,  $C_{max}$ 를 1.5 배 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, 텔리소마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 네파조돈, 아타자나비르 등)와 병용하는 경우 주의하여 투여해야 한다. 강력한 CYP3A4 억제제인 이트라코나졸과의 병용투여는

정상상태에서 이 약의 AUC 를 약 40% 증가시켰다. 임상적 징후가 있다면, 이 약을 강력한 CYP3A4 억제제와 병용하는 동안 이 약의 감량을 고려할 수 있다.

② P-gp, 글로쿠로니화, CYP3A4 의 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 리팜피신의 병용투여는 이 약 단일용량 960mg 을 투여 후 이 약의 혈장 농도(AUC)를 약 40% 유의하게 감소시켰다.

③ In vitro 시험에서, 이 약은 P-gp 의 기질인 것으로 나타났다. P-gp 유도제 및 억제제가 이 약의 노출에 미치는 영향은 알려지지 않았다. P-gp 에 영향을 미치거나 억제하는 약물 (베라파밀, 클레리스로마이신, 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 6 개월 이상 효과적인 피임법을 사용해야한다. 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 18 세 미만 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

## 9. 고령자에 대한 투여

만 65 세 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 보유하고 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.

## 저장방법

기밀용기, 실온보관(1-30℃)

## 포장단위

56 정(8 정/PTP 포장 X7)

## 기타

※ 구입 시 사용하기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.

※ 이 문서 작성일자(2022년 05월 30일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트([www.roche.co.kr](http://www.roche.co.kr)) 또는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<https://nedrug.mfds.go.kr>)에서 확인하실 수 있습니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관하십시오.  
유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.

최초 작성 연월일: 2012년 07월 23일, 최종 개정 연월일: 2022년 05월 30일

## 제조원

### 전공정위탁제조(제조의뢰자)

Roche Registration GmbH

Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

### 전공정위탁제조(제조사)

Delpharm Milano S.r.l.

Via Carnevale, 1 20054 Segrate (MI), Italy

## 수입·판매자

주식회사 한국로슈

서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)