

타세바®정 25,100,150 밀리그램(엘로티닙염산염)



전문의약품

원료약품 및 그 분량

타세바정 25 밀리그램 1 정(103.00mg) 중
 유효성분: 엘로티닙염산염(별규) (엘로티닙으로서 25mg).....27.32mg
 동물유래성분: 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
 기타 첨가제: 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이화이트 Y-5-7068, 전분글리콜산나트륨

타세바정 100 밀리그램 1 정 (309.00mg) 중
 유효성분: 엘로티닙염산염(별규) (엘로티닙으로서 100mg).....109.29mg
 동물유래성분: 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
 기타 첨가제: 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이화이트 Y-5-7068, 전분글리콜산나트륨

타세바정 150 밀리그램 1 정 (463.50mg) 중
 유효성분: 엘로티닙염산염(별규) (엘로티닙으로서 150mg).....163.93mg
 동물유래성분: 유당수화물(기원동물: 소, 사용부위: 우유)
 기타 첨가제: 라우릴황산나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이화이트 Y-5-7068, 전분글리콜산나트륨

성상

백색 내지 미황색의 원형 필름코팅정

효능·효과

- 비소세포폐암
 - 이전 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암
 - EGFR 활성 변이가 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1 차 치료
- 췌장암
 - 췌스타빈과 병용하여 국소 진행성, 수술불가능 또는 전이성 췌장암의 1 차 치료

용법·용량

1. 비소세포폐암
 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1 차 치료로 이 약을 투여하는 경우, 치료 시작 전에 EGFR 변이 상태를 평가해야 한다.
 이 약은 1 일 1 회 150mg 을 식전 최소 1 시간이나 식후 최소 2 시간에 복용한다. 질병의 진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있다. 질병진행 후 투여 시 유익성에 대한 자료는 없다.

2. 췌장암
 췌스타빈과 병용하여 이 약은 1 일 1 회 100mg 을 식전 최소 1 시간이나 식후 최소 2 시간에 복용한다. 질병진행이나 허용할 수 없는 독성이 발생할 때까지 이 약을 계속 투여할 수 있다.

3. 용량조정
 호흡곤란, 기침 또는 발열과 같은 새로운 또는 진행성 폐증상의 급성 발현이 나타난 환자는 진단 평가가 끝날 때까지 이 약 투여를 중단하여야 한다. 만약 간질성 폐질환이 진단된다면, 이 약 투여를 중단하고 필요시 적절한 치료를 실시하여야 한다.
 간부전 환자 또는 위장관계 천공이 발생한 환자는 이 약을 중단한다. 신부전 위험이 있는 탈수 환자, 중증의 수포성 또는 박탈성 피부 장애 환자, 급성/악화된 안구 이상 환자는 이 약 투여를 중단하거나 휴약하여야 한다.
 설사는 대개 로페라마이드로 처치될 수 있다. 로페라마이드에 반응하지 않거나 탈수가 된 중증 설사 환자는 용량을 감소하거나 일시적으로 투여를 중단한다. 중증 피부이상반응 환자도 용량을 감소하거나 일시적으로 투여를 중단하여야 한다.

용량감소가 필요할 때는 50mg 씩 감소하여야 한다.

아타자나비어, 클레리스로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 케토코나졸, 네파조론, 네피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리스로마이신, 트로레안도마이신(TAO), 보리코나졸 또는 자몽주스 등과 같은 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 받는 환자에서 중증 이상반응이 발생한다면 용량감소를 고려하여야 한다.

이 약 투여 전에 CYP3A4 유도제인 리팜피신을 투여한 경우 이 약의 AUC 가 2/3 정도 감소될 수 있다. 따라서, CYP3A4 유도효과가 없는 대체약물의 사용을 고려하여야 한다. 만약 대체약물이 유용하지 않다면, 비소세포폐암의 경우 150mg 이상, 췌장암의 경우 100mg 이상 투여를 고려하여야 하며, 이 때 환자의 안전성을 모니터링하여 내약성이 확인되어야 한다. 만약 이 약의 용량을 증량하였다면, 리팜피신이나 기타 유도제의 중단시에는 이 약 용량을 감소시켜야 한다. 기타 CYP3A4 유도제로는 리파부틴, 리파펜틴, 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈 및 St.John's Wort 가 있다. 가능하다면 이러한 약물은 피하여야 한다.

이 약은 간대사와 담즙배설로 제거된다. 따라서, 간장애 환자에 투여시 주의가 필요하다. 만약 중증 이상반응이 발생한다면, 이 약 용량 감소나 중단을 고려하여야 한다.

흡연은 이 약의 노출을 50~60% 정도 감소시키는 것으로 보인다. 현재 흡연하는 비소세포폐암환자에서 이 약의 최대 내약 용량은 300mg 이다. 흡연을 지속하는 환자에서 화학요법 치료 후 2 차 요법에서 300mg 용량 투여는 이 약의 권고용량 150mg 과 비교할 때 유효성을 향상시키지 않았다.

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 폐독성

- 비소세포폐암 환자, 췌장암환자 또는 기타 진행성 고형 종양 환자에서 드물게 사망을 포함한 중대한 간질성 폐질환 유사증상(Interstitial

Lung Disease-like events, ILD-like events)에 대한 보고가 있었다. 비소세포폐암 환자에 단독으로 투여한 무작위 시험에서, 이 약 투여군과 위약 투여군의 ILD 유사증상 발생율은 유지요법으로 투여한 경우 각각 0.7% 및 0%이었고, 2/3 차 요법으로서 투여한 경우 각각 0.8%로 두 군에서 동일하게 나타났다. 폐장암 환자에 젠시타빈과 병용투여한 시험에서, ILD 유사증상의 발생율은 이 약과 젠시타빈을 병용투여한 군에서 2.5%, 위약과 젠시타빈을 투여한 군에서 0.4%로 나타났다. 전체 임상시험(비대조시험 및 화학요법제와 병용한 시험 포함)에서, 이 약을 투여한 군의 ILD 유사증상 전체 발생율은 약 1.1%이었다. ILD 유사증상 의심 환자에서는 폐렴, 방사선 폐렴, 과민성 폐렴, 간질성 폐렴, 간질성 폐질환, 폐색성 세기관지염, 폐섬유증, 급성 호흡 곤란 증후군, 폐천윤 및 폐포염이 진단되었다. 이러한 증상들은 이 약 투여 시작 후 5일~9개월 이상(중간값 39 일)에서 나타나기 시작했다. 폐암 임상시험에서, 이들 중 대부분은 병용하는 또는 이전의 화학요법, 이전의 방사선요법, 선제하는 실질성 폐질환, 전이성 폐질환 또는 폐강염증과 같은 요인과 관련이 있었다.

② 호흡곤란, 기침 및 발열과 같은 새롭거나 진행성인 또는 설명이 되지 않는 폐증상이 급성으로 발현할 경우에는 진단 평가가 완료될 때까지 이 약 투여를 중단하여야 한다. 만약 ILD 가 진단되면, 이 약은 중단되어야 하며 필요시 적절한 치료를 실시한다.

2) 심근경색/허혈 : 폐장암 임상시험에서, 이 약과 젠시타빈을 병용 투여한 6 명의 환자(2.3%)에서 심근경색/허혈이 나타났다. 이 환자들 중 1 명은 심근경색으로 사망하였다. 이에 비해, 젠시타빈 단독투여군에서는 3 명의 환자(1.2%)에서 심근경색이 나타났으며 한 명이 심근경색으로 사망하였다.

3) 뇌혈관사고(CVA, Cerebrovascular accident) : 폐장암 임상시험에서, 이 약과 젠시타빈을 병용한 환자들 중 6 명에서 뇌혈관사고(2.3%)가 발생했다. 이중 1 건은 출혈성으로 유일하게 치명적이었다. 이와 상대적으로, 젠시타빈 단독군에서는 어떤 뇌혈관사고도 없었다.

4) 혈소판감소증을 동반한 미세혈관병성 용혈성 빈혈 : 폐장암 임상시험에서, 이 약과 젠시타빈을 병용한 2 명(0.8%)의 환자에서 혈소판감소증을 동반한 미세혈관병성 용혈성 빈혈이 나타났다. 두 환자 모두 이 약과 젠시타빈을 동시에 투여받았다. 상대적으로, 젠시타빈 단독투여군에서는 혈소판감소증을 가진 미세혈관병성 용혈성 빈혈 한 건도 없었다.

5) 설사, 탈수증, 전해질불균형 및 신부전 : 이 약을 투여한 환자에서 설사가 발생하였으며 중증증이나 중증 설사의 경우 로페라마이드로 치료되어야 한다. 일부는 용량조사가 필요할 수 있다. 탈수증과 연관된 중증 또는 지속적인 설사, 구역, 식욕부진 또는 구토의 경우, 이 약 투여를 중단하고 탈수증 치료를 위한 적절한 조치를 취하여야 한다. 드물게 저칼륨혈증 및 신부전(치명적인 것도 포함)이 보고되었다. 일부 신부전의 경우, 설사, 구토 및/또는 식욕부진에 의한 중증 탈수증의 이차적인 합병증이었으나 나머지는 병용 투여한 화학요법에 의해 심각해진 것이었다. 특히, 악화 위험인자(기존의 신장 질환이나 증상, 신장 질환을 유발할 수 있는 병용약물 또는 고령의 나이와 같은 기타 신재요인)을 지닌 환자군에서 탈수를 초래하는 이상반응이나 더욱 중증이거나 지속적인 설사가 발생할 경우, 이 약 투여를 중단하고 환자에 집중 수분공급(정맥으로)을 하는 등 적절한 조치를 취하여야 한다. 또한 탈수 위험이 있는 환자의 경우 신기능 및 칼륨 등 혈청 전해질을 모니터링하여야 한다.

6) 간독성 : 드물게 간부전(치명적인 것도 포함)이 이 약 투여 중에 보고되었다. 악화인자로는 기존의 간질환이나 병용한 간독성 약물 등이 있었다. 따라서 이러한 환자에서 주기적인 간기능검사를 고려하여야 한다. 기저질환으로 간장염이나 담도 폐쇄를 앓는 환자의 경우, 간 기능에 대한 관찰 빈도는 증가하여야 한다. 간손상을 나타낼 수 있는 증상을 호소하는 환자에게 신속한 임상적평가와 간기능검사가 이루어져야 한다. 만약 간기능의 변화가 심각하다면 이 약 투여를 중단하여야 한다(5. 일반적 주의 1) 항 참조). 중증의 간기능 장애 환자에서는 이 약의 투여가 권장되지 않는다.

7) 위장관계 천공 : 흔하지는 않았으나(일부는 치명적인 결과를 초래함), 이 약을 복용한 환자에서 위장관계 천공이 발생할 위험이 있다. 혈관신생억제제, 코르티코스테로이드, NSAIDs, 탁산계 약물을 기본으로 하는 화학요법과 이 약을 병용한 환자, 소화기 궤양 또는 게실 질환의 병력이 있는 환자에서 발생 위험이 높다. 위장관계 천공이 발생한 환자는 이 약의 복용을 영구적으로 중단해야 한다.

8) 수포성 및 박탈성 피부 장애 : 매우 드물게 스티븐스-존슨 증후군/독성 표피 괴사증 등을 암시하는 수포성 및 박탈성 피부 증상이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 중증 수포성 또는 박탈성 증상이 발생한 경우에는 이 약의 복용을 중단하거나 휴약하여야 한다.

9) 안구 이상 : 이 약의 복용 중 각막 천공 또는 궤양이 매우 드물게 보고되었다. 이 약의 투여 시 각막 천공 또는 궤양을 일으키는 위험 요소인 비정상적 속눈썹 발육, 건성각결막염 또는 각막염을 포함하는 다른 안구 이상도 나타났다. 급성 또는 악화된 각막염의 증상 및 징후(안구 염증, 눈물분비, 광과민성, 시야흐림, 안구 통증 및/또는 충혈)가 발생한 시험자는 즉시 안과전문의에게 알려야 한다. 궤양성 각막염이 확인된 경우에는 이 약을 휴약하거나 투여를 중단해야 한다. 각막염이 진단된 경우에는 이 약의 지속적 치료시의 이점 및 위험에 대하여 면밀하게 고려해야 한다. 각막염, 궤양성 각막염 또는 중증 안구건조증 병력이 있는 환자에서는 이 약을 신중하게 투여해야 하며, 콘택트렌즈 사용은 각막염 및 궤양의 위험 요인이 될 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자
- 2) 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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간장애 환자 : 이 약은 간대사와 담즙배설로 제거된다. 따라서, 간장애 환자에 투여시 주의가 필요하다(5. 일반적 주의 1) 항 참조).
- 2) 신장애 환자 : 이러한 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구된 바 없다.

4. 이상반응

1) 비소세포폐암

① 이전 화학요법에 실패한 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암

- 무작위 3 상 임상시험에서 인과성에 상관없이, 이 약 투여군의 최소 10% 이상에서 발생하고 위약군보다 최소 3% 이상 더 발생한 이상반응을 표 1 에 NCI-CTC 등급별로 요약하였다. 비소세포폐암 또는 기타 진행성 종양에 대해 이 약을 투여 받은 환자에서 치명적인 것을 포함한 중대한 간질성 폐질환이 보고되었다.

이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔히 발생한 이상반응은 발진 및 설사였다. 이 약 투여군에서 3/4 등급 발진 및 설사는 각 9% 및 6%로 발생하였다. 이 약 투여군의 1%가 발진 및 설사로 인해 시험을 중단하였다. 환자의 6%는 발진으로 인해, 환자의 1%는 설사로 인해 용량을 감소하였다. 발진 발현 시간(중간값)은 8 일이었으며 설사 발현 시간(중간값)은 12 일이었다.

표 1. 이 약 투여군의 10% 이상에서 발생하고 위약군보다 최소 3% 이상 더 발생한 이상반응

NCI-CTC 등급	이 약 150mg (N=485)			위약 (N=242)		
	모든 등급	3 등급	4 등급	모든 등급	3 등급	4 등급
	%	%	%	%	%	%
발진	75	8	<1	17	0	0
설사	54	6	<1	18	<1	0

식욕부진	52	8	1	38	5	<1
피로	52	14	4	45	16	4
호흡곤란	41	17	11	35	15	11
기침	33	4	0	29	2	0
구역	33	3	0	24	2	0
감염	24	4	0	15	2	0
구토	23	2	<1	19	2	0
구내염	17	<1	0	3	0	0
가려움증	13	<1	0	5	0	0
피부건조	12	0	0	4	0	0
결막염	12	<1	0	2	<1	0
건성각결막염	12	0	0	3	0	0
복통	11	2	<1	7	1	<1

- 간기능 검사 결과에서 ALT, AST 및 빌리루빈치 상승이 관찰되었다. 이러한 상승은 주로 일시적이거나 간전이와 연관된 것이었다. 2 등급(>2.5~5.0×ULN) ALT 상승이 이 약 투여군의 4%와 위약군의 1% 미만에서 발생하였다. 이 약 투여군에서 3 등급의 상승(>5.0~20.0×ULN)은 관찰되지 않았다. 만약 중증 간기능의 변화가 발생한다면 이 약의 용량감소나 투여중단을 고려하여야 한다.

- ② 백금계 약물을 기본으로 하는 1 차 화학요법의 4 주기 후 질병진행이 없는 국소 진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 유지요법
백금계 약물을 기본으로 하는 1 차 화학요법 후 진행성, 재발성 또는 전이성 비소세포폐암 환자 1532 명을 대상으로 이중맹검, 무작위, 위약통제, 3 상 임상시험(BO18192, BO25460)에서 새로운 안전성 징후는 확인되지 않았다. BO18192 및 BO25460 연구에서 이 약을 투여한 환자에서 가장 흔한 약물이상반응은 발진과 설사였다. (표 2) 이 연구에서 4 등급의 발진 또는 설사는 관찰되지 않았다. BO18192 연구에서 이 약 투여군의 1% 가 발진으로 인해, 1% 미만이 설사로 인해 시험을 중단한 반면, BO25460 연구에서는 발진 또는 설사로 인한 중단은 없었다. BO18192 연구에서 각각 8.3%, 3%의 환자가 발진과 설사로 인한 용량 조절(휴약 및 감량)을 경험했고, BO25460 연구에서는 각각 5.6%, 2.8%의 환자에서 용량조절이 있었다.

표 2. BO18192(SATURN) 및 BO25460(IUNO)임상에서 가장 흔하게 발생한 약물이상반응

MedDRA PreferredTerm	BO18192 (SATURN)*		BO25460 (IUNO)*	
	이 약 n=433	위약 n=445	이 약 n=322	위약 n=319
	%	%	%	%
발진, 모든 등급	49.2	5.8	39.4	10.0
3 등급	6.0	0	5.0	1.6
설사, 모든 등급	20.3	4.5	24.2	4.4
3 등급	1.8	0	2.5	0.3

* 안전성 분석군(Safety analysis population)

- ③ EGFR 활성 변이가 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1 차 치료
- 154 명의 피험자를 대상으로 한 공개, 무작위배정 3 상 연구에서, EGFR 활성 변이가 있는 국소진행성 또는 전이성 비소세포폐암의 1 차 치료에 대한 이 약의 안전성을 75 명의 피험자에서 평가하였으며, 새로운 안전성 문제는 관찰되지 않았다. 이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔히 발생한 이상반응은 발진 및 설사였으며(모든 등급 각각 80%, 57%), 대부분 1/2 등급이었고 별다른 의학적 처치 없이 조절되었다. 3 등급 발진 및 설사는 각각 9%, 4%의 피험자에서 발생하였으며, 4 등급 발진 또는 설사는 없었다. 이 약의 치료 중단을 초래한 발진 및 설사는 1% 피험자에서 발생하였으며, 발진 및 설사로 인한 용량 조절 (휴약 및 감량)은 각각 11%, 7%의 피험자에서 필요하였다.

2) 체장암

- ① 체장암 환자를 대상으로 한 무작위 임상시험에서 인과성에 상관없이 젬시타빈과 이 약을 병용 투여한 환자의 최소 10%에서 발생한 이상반응을 표 3에 NCI-CTC 등급별로 요약하였다.
병용군에서 발생한 가장 흔한 이상반응은 피로, 발진, 구역, 식욕부진 및 설사이었다. 이 약과 젬시타빈을 병용한 군에서 3 및 4 등급 발진 및 설사의 발생율은 각각 5%이었다. 발진 및 설사의 발현시간은 각 10 일 및 15 일이었다(중간값). 발진과 설사는 각각 병용군 환자의 2%에서 용량감소와 1% 정도에서 시험 중단을 초래하였다. 150mg 용량 코호트에서는 발진 등의 계열 약물 특이적인 이상반응의 발생율이 더 높게 나타났으며 이로 인한 용량감소나 중단도 더 빈번하였다.

표 3. 이약을 투여한 환자의 10% 이상에서 발생한 이상반응 : 100mg 용량 코호트

	이 약+젬시타빈 1,000mg/m ² IV N=259(%)			위약+젬시타빈 1,000mg/m ² IV N=256(%)		
NCI-CTC 등급	모든 등급	3 등급	4 등급	모든 등급	3 등급	4 등급
피로	73	14	2	70	13	2
발진	69	5	0	30	1	0
구역	60	7	0	58	7	0
식욕부진	52	6	<1	52	5	<1
설사	48	5	<1	36	2	0
복통	46	9	<1	45	12	<1
구토	42	7	<1	41	4	<1
체중감소	39	2	0	29	<1	0
감염	39	13	3	30	9	2
부종	37	3	<1	36	2	<1
발열	36	3	0	30	4	0
변비	31	3	1	34	5	1
빠통증	25	4	<1	23	2	0
호흡곤란	24	5	<1	23	5	0
구내염	22	<1	0	12	0	0
근육통	21	1	0	20	<1	0
우울증	19	2	0	14	<1	0
소화불량	17	<1	0	13	<1	0
기침	16	0	0	11	0	0
현기증	15	<1	0	13	0	<1
두통	15	<1	0	10	0	0
불면증	15	<1	0	16	<1	0
탈모증	14	0	0	11	0	0
불안	13	1	0	11	<1	0
신경병증	13	1	<1	10	<1	0
고창	13	0	0	9	<1	0
경직	12	0	0	9	0	0

② 이 약과 젬시타빈을 투여받은 10 명의 환자에서 심부 정맥 혈전증이 나타났다(3.9%). 이와 비교해서, 젬시타빈 단독투여군에서는 3 명의 환자가 심부정맥 혈전증을 경험하였다(1.2%). 심부정맥 혈전증을 포함한 3 또는 4 등급 혈전성 이상반응의 전체 발생율은 두 군간에 유사하였다 : 이 약과 젬시타빈 병용군 11% 및 젬시타빈 단독군 9%.

③ 3 또는 4 등급 혈액학적 실험실적 이상의 경우 이 약과 젬시타빈을 병용한 군과 젬시타빈 단독투여군간에 어떤 차이도 없었다.

④ 이 약과 젬시타빈을 투여한 군에서 5% 미만으로 발생한 중증 이상반응(NCI CTC 3 등급 이상)으로는 실신, 부정맥, 장색폐증, 체장염, 혈소판감소증이 동반된 미세혈관병성 용혈성 빈혈을 포함한 용혈성 빈혈, 심근경색/허혈, 뇌출혈 등의 뇌혈관사고 및 신부전이 있다.

⑤ 체장암 환자에 이 약과 젬시타빈을 병용투여한 후에 간기능 이상(ALT, AST 및 빌리루빈치 상승)이 관찰되었다. 표 4 에는 발생한 가장 중증 NCI-CTC 등급 간기능 이상이 나타나 있다. 만약 간기능의 변화가 중증이라면 이 약의 용량감소 또는 투여 중단을 고려하여야 한다.

표 4. 해당암환자에서 간기능 이상(가장 중증 NCI-CTC 등급) : 100mg 용량 코호트

NCI-CTC 등급	이 약+젬시타빈 1,000mg/m ² IV N=259(%)			위약+젬시타빈 1,000mg/m ² IV N=256(%)		
	2등급	3등급	4등급	2등급	3등급	4등급
빌리루빈	17%	10%	<1%	11%	10%	3%
ALT	31%	13%	<1%	22%	9%	0%
AST	24%	10%	<1%	19%	9%	0%

3) 비소세포암 및 해당암 임상시험에서 보고된 기타 이상반응

- ① 위장관계 장애 : 이 약 치료에서 위장관계 천공이 드물게 보고되었으며(1% 미만), 일부는 치명적이었다. 비소세포암 및 해당암 임상시험에서 위장관계 출혈이 드물게 보고되었으며(일부 치명적인 반응 포함) 일부는 병용 투여한 와파린 및 비스테로이드성 소염진통제(NSAID)와 연관이 있었다. 이들 이상반응은 주로 소화 궤양성 출혈(위염, 위십이지장궤양), 토혈, 혈변배설, 가능한 대장염에 의한 흑색변 및 출혈로 보고되었다.
- ② 안구 이상 : 이 약을 복용한 환자에서 각막 궤양 또는 천공이 매우 드물게 보고되었으며, 각막염 및 결막염이 흔하게 발생하였다. 속눈썹의 감입, 과도한 성장 및 비후를 포함하는 속눈썹의 비정상적인 발육이 보고되었다. NCI-CTC 3 등급의 각막염 및 결막염도 드물게 보고되었다.
- ③ 간장 이상 : 간부전이 보고되었다. 또한 간기능 검사치의 이상(ALT, AST, 빌리루빈 상승)이 이 약을 투여한 임상시험에서 흔하게 관찰되었다. 임상시험 PA3에서는 매우 흔하게 발생하였다. 그 정도는 주로 경미하거나 중증증이었으며 일시적이거나 간전지와 연관된 것이었다. 악화된자로 기존 간질환이나 병용 간 독성 약물이 있었다.
- ④ 신장 이상 : 저칼륨혈증을 동반하거나 동반하지 않은 급성 신부전(치명적인 경우 포함)이 보고되었다.
- ⑤ 호흡기계 장애 : 비소세포암 및 기타 진행성 고형종양으로 이 약을 투여 받은 환자에서 중대한 간질성 폐질환 유사증상(치명적인 것도 포함) 보고는 흔하지 않았다. 또한 비출혈이 비소세포암 및 해당암 임상시험 모두에서 흔하게 보고되었다. NCI-CTC 1 등급 비출혈도 보고되었다.
- ⑥ 피부 및 피하조직 장애 : 이 약을 투여 받은 환자에서 발진이 매우 흔하게 보고되었으며, 대개 경미하거나 중증도의 홍반성 및 구진농포성 발진으로 나타났다. 햇빛에 노출된 환경에서 발생하거나 상태가 악화되므로, 햇빛에 노출되는 환자들에게는 보호성 의복 및/또는 자외선 차단제(미네랄 포함) 사용이 권장된다. 관련된 증상으로는 가려움증, 압통 및 작열감 등이 있다. 여드름, 여드름모양 피부염, 모낭염이 흔하게 관찰되었으며, 이 중 대부분은 중대하지 않았고 경증 또는 중등도였다. 대부분 중대하지 않은 피부부스레(skin fissures)가 흔히 보고되었으며, 다수는 발진 및 피부건조와 연관되었다. 드물게 색소과다침착과 같은 경미한 피부 반응이 보고되었다(1% 이하). 매우 드물게 스티븐스-존슨 증후군/독성 표피 괴사증 등을 암시하는 수포성 및 박탈성 피부 증상이 보고되었으며, 일부는 치명적이었다. 임상시험에서 보고된 기타 모발 및 조갑의 변화는 대부분 중대하지 않았다. 예로 손발톱주위염, 탈모증은 흔하게 보고되었으며 다모증, 속눈썹/눈썹 변화와 손발톱 부서짐 및 흔들거림의 보고는 흔하지 않았다.
- 4) 대체로, 남녀간 및 젊은 환자와 65 세 이상 환자간에 안전성에는 유의한 차이가 없었다. 이 약의 안전성은 백인과 동양인간에 유사하게 나타났다.
- 5) 국내 시판 후 조사결과
 - ① 비소세포암
국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 3,369 명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 60.20%(2,028/3,369 명)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 53.34%(1,797/3,369 명)로 발진이 33.75%로 가장 많았고, 그 다음은 가려움증 9.85%, 설사 9.68%, 식욕부진 5.19%, 구역 2.20%, 피부건조 1.99%, 점막염 1.84%, 여드름 1.75%, 호흡곤란 1.69%, 구토 1.51%, 홍반성발진 1.48%, 구내염 1.48%, 전신쇠약 1.45%, 피로 1.40%, 손발톱주위염 1.34%, 폐렴 1.04% 등의 순으로 나타났다.
또한 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.06%(238/3,369 명)로 폐렴 1.84%, 병의 악화 1.48%, 호흡곤란 1.37%, 호흡기능부전 0.33%, 전신쇠약 0.30%, 식욕부진, 객혈 각각 0.27%, 설사 0.24%, 발열 0.21%, 패혈증, 폐색전증 각각 0.15%등의 순으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 20.96%(706/3,369 명)로 전신쇠약 2.05%, 점막염 1.90%, 병의 악화 1.54%, 객혈 1.34%, 통증 1.22%, 가래 1.10% 등의 순으로 보고되었다.
 - ② 해당암
국내에서 재심사를 위하여 5 년 동안 854 명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 58.67%(501/854 명)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 52.81%(451/854 명)로 발진이 24.94%로 가장 많았고, 그 다음은 설사 11.24%, 식욕부진 8.78%, 구역 7.38%, 가려움증 5.39%, 구토 3.75%, 변비 3.75%, 여드름 3.04%, 피로 2.69%, 호중구감소증 2.22%, 발열 2.11%, 복통 1.99%, 점막염, 전신쇠약 각각 1.76%, 소화불량 1.64%, 혈소판감소증, 무력증 각각 1.52%, 빈혈 1.29% 등의 순으로 나타났다.
또한 중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 6.32%(54/854 명)로 빌리루빈증가, 복통, 설사, 발열 각각 0.59%, 발진, 폐렴, 전신쇠약 각각 0.35%, 간농양, 구역, 구토, 흑색변, 병의악화, 식욕부진, 폐색전증, 간질성폐질환, 호흡곤란 각각 0.23% 등의 순으로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 18.97%(162/854 명)로 호중구감소증 5.39%, 혈소판감소증 4.10%, 여드름 3.04%, 빈혈 2.81%, 통증 2.58%, 전신쇠약 2.46% 등의 순으로 보고되었다.
 - 6) 해외 시판후 조사에서 포도막염, 드물게 장 기종이 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 간독성 및 간장애 환자 : 이 약을 투여한 환자에서 간트랜스아미나제의 무증상성 증가가 관찰되었다. 특히 기저 간장애가 있는 환자에서 간부전 및 간공팔중후군(치명적인 경우 포함)이 보고되었다. 따라서, 주기적인 간기능검사(트랜스아미나제, 빌리루빈 및 alkaline phosphatase)를 고려하여야 한다. 만약 간기능이 악화되는 경우, 자주 간기능을 모니터링하며 휴약이나 용량감소를 고려하여야 한다. 만약 치료전 정상수치에서 빌리루빈이 3×ULN 초과 또는 트랜스아미나제가 5×ULN 초과라면 이 약 투여를 중단하거나 휴약하여야 한다. 생체내 및 생체의 시험에서 엘로티닙은 주로 간에서 제거되는 것으로 나타났다. 따라서 간장애 환자에서 엘로티닙 노출이 증가될 수 있으므로, 이러한 환자에게는 주의하여 투여해야 한다(용법·용량 항, 1. 경고 6) 항 및 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것 1) 항 참조).
- 2) INR(International Normalized Ratio) 상승 및 출혈이 이 약을 투여한 환자에서 보고되었으며(치명적인 경우 포함), 이 중 일부는 병용투여한 와파린 또는 쿠마린-유도체 항응고제와 관련이 있었다. 와파린 또는 기타 쿠마린-유도체 항응고제를 복용중인 환자에 대해서는 프로트롬빈시간 또는 INR 변화에 대해 규칙적으로 모니터링하여야 한다.
- 3) 국소진행성 또는 전이성 비소세포암 환자에 1 차 요법으로 투여한 2 개의 다기관, 위약대조, 무작위 3 상 임상시험에서 백금계 약물을 기본으로 하는 화학요법(카보플라틴+파클리탁셀 또는 젬시타빈+시스플라틴)과 이 약의 병용요법은 임상적 이점이 없는 것으로 나타났으며 이러한 사용은 권장되지 않는다.
- 4) 환자를 위한 정보

① 만약 다음 징후 또는 증상이 발생한다면, 환자는 즉시 의사에게 알려야 한다.

- 중증 또는 지속적인 설사, 구역, 식욕부진 또는 구토
- 이유없는 숨가쁨이나 기침의 발생 또는 악화
- 눈의 염증

② 임신 가능성이 있는 여성은 이 약 복용 중에 피임을 하여야 한다.

5) EGFR 변이상태의 평가 : 환자의 EGFR 변이 상태를 평가시, 위음성 또는 위양성 판정을 피하기 위하여 잘 검증되고 확고한 방법을 선택하는 것이 중요하다.

6. 상호작용

- 1) 강력한 CYP3A4 저해제인 케토코나졸과 병용투여시 이 약의 AUC가 2/3 정도 증가되었다. 따라서 케토코나졸, 아타자나비어, 클레리스로마이신, 인디나비어, 이트라코나졸, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리스로마이신, 트로레안도마이신(TAO), 보리코나졸 또는 자몽주스 등과 같은 기타 강력한 CYP3A4 저해제 등과 함께 이 약을 복용할 경우 주의를 기울여야 한다(용법·용량 항 참조).
- 2) 이 약 투여전에 CYP3A4 유도제인 리팜피신의 투여는 이 약의 AUC를 약 2/3 정도 감소시켰다. CYP3A4 유도 효과가 없는 대체 약물을 고려하여야 한다. 만약 대체 약물이 없다면 비소세포폐암의 경우 150mg 이상, 폐장암의 경우 100mg 이상 투여를 고려하여야 한다. 만약 이 약 투여량을 증가시켰다면, 리팜피신 또는 기타 유도제의 중단 시에는 그 용량을 감소시켜야 한다. 기타 CYP3A4 유도제로는 리파부틴, 리파펜틴, 페니토인, 카르바마제핀, 페노바르비탈 및 St. John's Wort 등이 있다(용법·용량 항 참조).
- 3) 이 약은 젠스타빈의 약물동태에 유의한 영향을 미치지 않았으며 젠스타빈 또한 이 약의 약물동태에 유의한 영향을 미치지 않았다.
- 4) 흡연은 이 약의 클리어런스를 증가시켜(24%) 혈장 농도를 감소시킬 수 있다. 따라서 이 약 복용 중에는 금연을 권고하여야 한다.
- 5) CYP3A4 기질인 미다졸람 및 에리스로마이신과 함께 또는 투여 전에 이 약 투여시 미다졸람 및 에리스로마이신의 클리어런스는 변하지 않았다. 따라서 다른 CYP3A4 기질의 클리어런스에 대해서도 유의한 영향은 없을 것 같다. 미다졸람 경우 투여시 생체이용율은 최대 24%까지 감소되는 것으로 나타났으나 이는 CYP3A4의 활성화에 대한 영향과는 연관이 없었다.
- 6) 엘로티닙의 용해도는 pH에 의존적이다. 즉 pH가 증가함에 따라 엘로티닙의 용해도는 감소한다. 따라서 상부 위장관의 pH를 변화시키는 약물은 엘로티닙의 용해도를 변화시키고 이로 인해 이의 생체이용율도 변화시킬 수 있다. 이 약과 프로톤펌프저해제(Proton Pump Inhibitor)인 오메프라졸의 동시 투여시 엘로티닙 노출(AUC) 및 Cmax가 각각 46% 및 61% 정도 감소되었다. Tmax 및 반감기는 변하지 않았다.
H₂ 수용체 길항제인 라니티딘 300mg과 이 약 병용 투여시에도 엘로티닙 노출(AUC) 및 Cmax가 각각 33% 및 54% 정도 감소되었다. 따라서 가능하면 위산 생성을 감소시키는 약물과 이 약의 병용투여는 피하여야 한다.
이러한 약물과 병용투여시 이 약의 용량을 증가시키는 것으로 약물 노출 감소를 보충할 수는 없다.
그러나, 이 약을 라니티딘 150mg(1일 2회 투여) 투여 전 2시간이나 투여 후 10시간 등 시간차를 두고 투여할 경우 엘로티닙 노출(AUC) 및 Cmax는 각각 15% 및 17% 정도만 감소되었다. 만약 환자에 라니티딘과 같은 H₂ 수용체 길항제와의 병용투여가 필요할 경우, 시간차를 두고 투여하여야 한다. 적어도 H₂-수용체 길항제 투여 전 2시간이나 투여 후 10시간 후에 이 약을 복용하여야 한다.
- 7) 드물게 관찰되었으나, 이 약과 스타틴계 약물을 병용 투여하는 경우 횡문근융해를 포함하는 스타틴계-유도 근육병증의 유발 가능성을 증가시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임부를 대상으로 적절하고 잘 통제된 임상시험은 없다. 임신할 가능성이 있는 여성은 이 약 복용 중에는 임신을 피하여야 한다. 치료 중 및 이 약 투여 후 최소 2주 동안은 적절한 피임을 실시하여야 한다. 태아에 대한 위험성이 모체에 대한 유익성을 상회할 경우에만 임신부에 투여를 계속할 수 있다. 만약 이 약을 임신 중에 사용한다면, 임부에 유산의 위험과 태아에서 발생할 수 있는 위험성에 대해 알려야 한다.
이 약을 사람 혈장 농도(1일 1회 150mg 투여시 AUC)의 약 3배 정도의 혈장 농도를 초래하는 용량으로 토끼에 투여시 유산 및 배/태자 사망 등의 모체 독성이 나타났다. 기관 형성 기간 중에 AUC를 근거로 사람 혈장 농도와 유사한 혈장 농도가 되도록 토끼나 랫트에 투여시 배/태자 처사를 및 유산 발생율은 증가되지 않았다. 그러나, 교배 이전부터 임신 첫주까지 이 약 30mg/m²/day 또는 60mg/m²/day(mg/m²으로 산정한 임상 용량의 0.3배 또는 0.7배)을 투여한 암컷 랫트에서 생존 태자의 수를 감소시키는 조기 흡수의 증가가 관찰되었다. 토끼나 랫트에 이 약 600mg/m²/day 또는 60mg/m²/day(임상 용량의 3배 또는 0.7배)를 투여하였을 때, 어떠한 최기형성도 관찰되지 않았다.

2) 수유부

이 약이 사람 모유로 분비되거나 신생아·영아 또는 모유 생성에 영향을 미치는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 신생아·영아에서 간질성폐질환, 간독성, 수포성 및 박탈성 피부 장애, 혈소판감소증을 동반한 미세혈관병성 용혈성 빈혈, 안구 이상 및 설사를 포함하는 이 약의 중대한 이상반응의 잠재성이 있으므로, 이 약 투여 중 그리고 마지막 투여 후 최소 2주 동안에는 수유를 피하여야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

2/3 차 요법으로서의 비소세포폐암 무작위 임상시험에 참가한 환자의 총 62%가 65세 미만이었으며 38%가 65세 이상이었다. 두 연령별 그룹 모두에서 생존이점이 유지되었다. 폐장암 임상시험에서는 환자의 53%가 65세 미만이었으며 47%는 65세 이상이었다. 젊은 환자와 고령 환자 간 안전성 및 약물동태에 어떠한 유의한 차이도 관찰되지 않았다. 따라서, 고령환자에서 어떠한 용량조절도 권장되지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

이 약은 경구로 단회 투여 시 건강한 피험자에서 최대 1,000mg까지 및 암환자에서는 최대 1,600mg까지 감내되었다. 건강한 피험자에 1일 1회 200mg을 몇 일간 반복 투여 시 내약성이 나쁜 것으로 나타났다. 이러한 시험 결과를 고려할 때, 1일 권장 용량이상 투여 시 설사, 발진 및 간트랜스아미나제 상승과 같은 허용할 수 없는 중증 이상반응들이 발생할 수 있다. 과량투여가 의심될 경우, 이 약 투여를 중단하고 대증요법을 실시하여야 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.

12. 기타

1) 발암성, 돌연변이원성, 생식능 장애 : 이 약은 발암성에 대해 시험된 바 없다. 일련의 생체외 시험(박테리아돌연변이, 사람 림프구 염색체 이상 및 포유류세포 돌연변이)과 생체내 마우스 골수 소핵시험으로 유전독성을 시험한 결과 이 약은 어떤 유전적 손상도 유발하지 않았다. 또한, 이 약은 수컷 또는 암컷 랫트의 수태능도 손상시키지 않았다.

저장방법

기밀용기, 실온보관(1~30℃)

포장단위

타세바정 25 밀리그램 - 30 정(10 정/PTP 포장 x3)
타세바정 100 밀리그램 - 30 정(10 정/PTP 포장 x3)
타세바정 150 밀리그램 - 30 정(10 정/PTP 포장 x3)

기타

- ※ 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염되거나 손상된 제품은 약국 개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
- ※ 피해보상기준은 소비자분쟁해결기준(공정거래위원회고시)을 적용합니다.
- ※ 이 문서 작성일자(2023년 02월 06일) 이후 변경된 내용은 한국로슈 웹사이트(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: 2005년 07월 29일, 최종 개정 연월일: 2023년 02월 06일

제조원**전공정위탁제조(제조사)**

Delpharm Milano S.r.l.
Via Carnevale, 1 20054 Segrate (MI), Italy

일부공정위탁제조(제조사)

F.Hoffmann-La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse, 124, 4070 Basel, Switzerland

일부공정위탁제조(제조사, 포장)

F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

수입·판매자

주식회사 한국로슈
서울특별시 서초구 서초대로 411(Tel. 02-3451-3600)