

**젤보라프정 240밀리그램(베무라페닙)**

전문의약품

**[원료약품 및 그 분량]**

이 약 1정 중

주성분: 베무라페닙혼합물(별규).....800.000mg  
(베무라페닙으로서 240.000mg)

**[성상]**

밝은 분홍색의 타원형 필름코팅정

**[효능효과]**BRAF<sup>V600E</sup> 변이가 확인된 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종**[용법용량]**

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

물과 함께 삼겨야 하며, 씹거나 절단하여 복용하지 않는다.

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

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

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

**○ 용량 조절**

이상반응 또는 QTc 연장의 조절을 위하여 감량, 일시 투여중단, 치료중단이 요구될 수 있다 (표1). 1회 480mg, 1일 2회 이하로 감량하는 것은 권장되지 않는다. 피부편평세포암(cuSCC) 이 발생한 환자는 이 약의 용량조정 없이 치료를 지속하는 것이 권장된다.

표1. 이상반응 등급에 따른 투여용량 조정지침

| 등급 (CTC-AE) <sup>(a)</sup> | 용량 조정                        |
|----------------------------|------------------------------|
| 1등급 또는<br>2등급 (참을 수 있는)    | 1회 960mg, 1일2회로 이 약의 투여를 지속. |

## 젤보라프정 240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



|   |  |
|---|--|
| 2등급 (참을 수 없는) 또는 3등급                              |  |
| 모든 2등급/3등급 이상반응의 첫 번째 발현시                         | 0-1등급으로 약화될 때까지 일시 투여중단.<br>1회 720mg 1일2회로 투여 재개. (이미 감량한 경우, 1회 480mg 1일2회)                                 |
| 모든 2등급/3등급 이상반응의 두 번째 발현 또는 일시 투여중단 후 지속되는 경우     | 0-1등급으로 약화될 때까지 일시 투여중단.<br>1회 480mg, 1일2회로 투여 재개. (1회 480mg 1일2회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단)                   |
| 모든 2등급 또는 3등급 이상반응의 세 번째 발현 또는 2차 감량 후 지속되는 경우    | 치료를 영구 중단  |
| 4등급   |  |
| 모든 4등급 이상반응의 첫 번째 발현                              | 치료를 영구 중단.<br>또는, 0-1등급으로 약화될 때까지 일시 투여 중단.<br>1회 480mg 1일2회로 투여 재개. (1회 480mg 1일2회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단) |
| 모든 4등급 이상반응의 두 번째 발현 또는 1차 감량 후 4등급 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 2상 임상시험에서 노출 정도에 따른 QT연장이 관찰되었으므로, QTc 연장의 조절을 위한 모니터링이 필요하다. (모니터링 방법은 사용상의 주의사항에 따른다.)

표2. 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 1차 발현하고, 치료 전후 변화 < 60 ms | QTc가 500ms 미만으로 감소될 때까지 일시 투여중단. 1회 720mg 1일2회로 투여 재개.<br>(이미 감량한 경우, 1회 480mg 1일2회) |
| 치료 중 QTc > 500 ms 2차 발현하고,                  | QTc가 500ms 미만으로 감소될 때까지  |

## 젤보라프정 240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



|   |   |
|---|---|
| 치료 전후 변화 <60 ms                           | 일시 투여중단. 1회 480mg 1일2회로 투여 재개.<br>(1회 480mg 1일2회로 이미 감량한 경우에는, 치료를 영구 중단) |
| 치료 중 QTc >500 ms 3차 발현하고, 치료 전후 변화 <60 ms | 치료를 영구 중단   |

### ○ 특수 환자군에서의 용법·용량:

#### 신장장애 환자

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

#### 간장장애 환자

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

#### 고령자

만 65세 이상의 고령자에서는 특별한 용량 조정이 필요하지 않다.

#### 소아

만 18세 미만 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

## [사용상주의사항]

### 1. 경고

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

### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 그 구성 성분에 과민증인 환자

## 젤보라프정 240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



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

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

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

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

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

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

4. 이상반응

1) 이 약을 투여 받은 환자에서 가장 흔히 발생한 이상반응(ADR >30%)은 관절통, 피로, 발진, 광과민성 반응, 구역, 탈모, 가려움증이었다. 피부편평세포암(cuSCC)이 매우 흔하게 보고 되었으나, 대부분 국소절제로 치료하였다.

흑색종 환자에서 보고된 이상반응을 신체기관, 빈도, 등급에 따라 나열하였다(표1). 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.

BRAF V600 변이-양성 수술 불가능 또는 stage IV 흑색종이 있는 성인 환자를 대상으로 한 무작위배정 3상 임상시험, 최소 하나 이상의 이전 전신요법에 실패한 BRAF V600 변이-양성 stage IV 흑색종 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서 피험자 468명의 안전성 결과를 바탕으로 이상반응을 나열하였다(표1). 2상 및 3상 임상시험에서 높은 비율로 관찰된 이상반응으로, 독성 평가는 NCI-CTCAE v4.0에 따라 보고된 것이다.

표1. 2상 및 3상 임상시험의 이 약 투여군에서 발생한 이상반응

| 신체기관 | 매우 흔함 | 흔함 | 흔하지않음 |
|------|-------|----|-------|
|------|-------|----|-------|

## 젤보라프정240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



| 감염                             |   | 모낭염  |   |
|--------------------------------|---|--|---|
| 양성, 악성, 구분되지 않는 신생물 (낭, 폴립 포함) | 피부 편평세포암 (SCC) <sup>(c)</sup> ,<br>지루성각화증,<br>피부유두종                 | 기저세포암  |   |
| 대사 및 영양이상                      | 식욕감퇴  |  |   |
| 신경계 이상                         | 두통, 미각이상  | 7차신경마비   | 말초신경병증  |
| 안구 이상                          |   | 포도막염   | 망막혈관폐색  |
| 혈관 이상                          |   |  | 혈관염   |
| 호흡기계, 흉부, 종격 이상                | 기침  |  |   |
| 위장관계 이상                        | 설사, 구역, 구토, 변비  |  |   |
| 피부 및 피하조직 이상                   | 광과민성반응,광선각화증, 발진, 반점구진성 발진, 구진성 발진, 가려움증, 각화과다증, 홍반, 탈모, 피부건조, 일광화상 | 손-발바닥 홍반성감각이상증후군, 결절성 홍반, 위축성 각화증, 지방층염  | 독성 표피괴사용해 <sup>(d)</sup> , 스티븐슨-존슨 증후군 <sup>(e)</sup> |
| 근골격계 및 결합조직 이상                 | 관절통, 근육통, 팔다리 통증, 근골격통증, 허리통증                                       | 관절염  |   |
| 전신 이상 및 투여부위 상태                | 피로, 발열, 말초부종, 무력증   |  |   |
| 조사                             | GGT 증가 <sup>(b)</sup>   | ALT 증가 <sup>(b)</sup> ,<br>알칼리인산분해효소 증가 <sup>(b)</sup> ,<br>빌리루빈 증가 <sup>(b)</sup> ,<br>체중감소 | AST 증가 <sup>(b)</sup>                                 |

(1) 간효소 증가<sup>(b)</sup>: 3상 임상시험에서 간효소 이상이 보고되었으며, 치료시작 시점부터 3/4 등급 간효소 이상이 발생한 피험자의 비율을 나열하였다.

- 매우 흔함 : GGT
- 흔함 : ALT, 알칼리인산분해효소, 빌리루빈
- 흔하지 않음 : AST

4등급 ALT, 알칼리인산분해효소, 빌리루빈의 증가는 없었다.

(2) 피부편평세포암(cuSCC)<sup>(c)</sup>: 이 약을 투여 받은 환자에서 피부편평세포암이 보고되었다.

## 젤보라프정 240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



이 약 투여군에서 cuSCC 발생율은 약 20%였다. 독립적 피부병리학 실험실 검사에서 평가된 병변의 대부분은 SCC-각질가시세포종 아형 또는 혼합형-각질가시세포종으로 분류되었다(52%). 기타로 분류된 병변(43%)은 양성 피부병변 (보통사마귀, 광선 각화증, 양성 각화증, 낭/양성 낭 등)이었다. cuSCC는 보통 치료 주기 초반에 발생하였으며, 1차 발현까지 기간(중간값)은 7-8주였다. cuSCC를 경험한 환자의 약 33%는 1회 이상, 6주(중간값) 간격으로 발생하였다. cuSCC는 대부분 단순 절제술로 치료되었으며, 용량 조정 없이 치료를 지속하였다.

- (3) 새로운 원발성 흑색종: 임상시험에서, 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 절제술로 치료하였으며, 용량 조정 없이 치료를 지속하였다. 피부 병변에 대한 모니터링이 필요하다.
- (4) 과민반응<sup>(d)</sup>: 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.
- (5) 피부반응<sup>(e)</sup>: 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.
- 2) QT연장: 이 약을 1회 960mg 1일 2회로 투여 받은 132명 피험자를 대상으로 한 2상 임상시험 (NP22657) QT-하위연구의 심전도 데이터 분석 결과, 노출-의존성 QTc 연장이 나타났다. 치료 시작 후 처음 한 달 이상 평균 QTc 영향이 12-15ms 범위로 안정하였고, 6개월 이내에 90명의 피험자에서 QTc 연장 최고평균이 15.1ms(95% 상위 신뢰구간: 17.7ms)로 관찰되었다. 피험자 2명(1.5%)은 치료-신생 QTc 절대값이 500ms를 초과하였고 (CTC 3등급), 피험자 1명(0.8%)은 치료시작 시점부터의 QTc 변화치가 60ms를 초과하였다.
- 3) 3상 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 수술이 불가능하거나 전이성인 흑색종 피험자 336명 중 94명(28%)이 65세 이상이었다. 고령환자(65세 이상)에서는 cuSCC, 식욕감퇴, 심장 이상을 포함하는 이상반응 발생이 증가할 수 있다.
- 4) 임상시험 중 남정보다 여성에서 더욱 빈번하게 발생한 3등급 이상반응은 발진, 관절통, 광과민성이었다.
- 5) 실험실 수치 이상: 3상 임상시험에서, 기저치에서 3 또는 4 등급 실험실 간수치 이상까지 변화를 경험한 환자의 비율을 아래 표에 정리하였다.

표2. 기저치로부터 3/4등급 간효소 이상까지 변화

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

## 젤보라프정240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



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

3상 임상시험에서, 기저치에서 크레아티닌 변화를 아래 표에 정리하였다.

표3. 기저치로부터 크레아티닌 변화

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

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

표4. 3상 임상시험에서 보고된 급성 신손상 사례

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

약에 노출된 전체 환자 대비 사례로 백분율이 표시되었다.

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

- 7) 해외 시판 후 보고된 이상반응을 아래 표에 나열하였다.

표5. 시판 후 보고된 이상반응

| 기관별 분류(SOC)                    | 이상반응                                  | 빈도         |
|--------------------------------|---------------------------------------|------------|
| 간담도계 이상                        | 간손상                                   | 흔하지 않음     |
| 혈액 및 림프계 이상                    | 호중구 감소증                               | 흔하지 않음     |
| 양성, 악성, 불특정 신생물 (낭 및<br>폴립 포함) | 만성 골수성 단구백혈<br>병(CMML)*, 췌장선암#        | 빈도 알려지지 않음 |
| 피부 및 피하조직 이상                   | 호산구증가증과 전신증<br>상을 동반한 약물반응<br>(DRESS) | 빈도 알려지지 않음 |
| 상처, 증독 및 처치와 관련된 합병증           | 방사선손상^                                | 빈도 알려지지 않음 |

## 젤보라프정 240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



|              |        |            |
|--------------|--------|------------|
| 위장관계 이상      | 췌장염    | 흔하지 않음     |
| 신장 및 비뇨기계 이상 | 급성 신손상 | 빈도 알려지지 않음 |

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

#이전부터 존재하던 k-ras 변이를 동반한 췌장선암

^회상 현상, 방사선피부손상, 방사선폐렴, 방사선식도염, 방사선직장염, 방사선간염, 방사선방광염, 방사선괴사 등을 포함한다.

- 8) 해외 시판 후 다음과 같은 간 수치 이상이 보고되었다: ALT 수치가 ULN(정상치 상한)의 5배 이상 상승, ALP 수치가 ULN의 2배 이상 상승, 빌리루빈 농도가 ULN의 2배 이상 상승 동시에 ALT 수치가 ULN의 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 6개월까지 처방의는 cuSCC에 대하여 매달 모니터링해야 한다. cuSCC가 발생한 환자는 이 약의 용량 조정 없이 치료를 지속하는 것이 권장된다. 이 약 치료 중단 후 6개월간 모니터링하거나, 다른 항-종양치료를 시작할 때까지 모니터링해야 한다. 피부 변화가 발생한 즉시 환자는 담당 의사에게 알리도록 지도해야 한다.

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

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

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

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



## 젤보라프정 240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



- 4) 새로운 원발성 흑색종: 임상시험에서, 새로운 원발성 흑색종이 보고되었다. 이러한 경우는 절제하고, 용량 조정 없이 치료를 지속하였다. 피부 병변에 대한 모니터링은 2)항에 기재된 방법에 따라 실시한다.
- 5) 기타 악성종양: 작용기전에 근거할 때, 이 약은 RAS 변이와 연관된 암의 진행을 유발할 수 있다. RAS 변이와 연관된 암이 있거나, 병력이 있는 환자에는 이 약을 신중히 투여해야 한다.
- 6) 간손상: 이 약을 투여 받은 환자에서 중증의 증례들을 포함하는 간손상이 보고되었다. 이 약 투여 시 비정상적인 간수치가 나타났다. 간효소 (아미노전이효소 및 알칼리인산분해효소) 및 빌리루빈 수치를 치료 시작 전 측정하고 치료 중 매달, 임상적 징후에 따라 모니터링 해야 한다. 비정상적 검사 수치는 감량, 일시 중단, 영구적 치료중단 등의 방법으로 처치한다. (용법용량 항 표 1을 참고)
- 7) 간장애: 간장애 환자를 위한 초회 용량 조정은 필요하지 않다. 고빌리루빈혈증을 동반하지는 않지만, 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 축적될 수 있으므로, 투여 시작 후 몇 주 후에는 면밀한 모니터링이 필요하다. 추가적으로, 치료 시작 후 3개월간은 매달 심전도(ECG) 모니터링이 권장된다.
- 8) 신장애: 경증-중등도 신장애 환자는 초회용량 조정이 필요하지 않다. 중증 신장애 환자에 대한 데이터는 제한적이다. 중증 신장애 환자에는 이 약을 신중하게 투여해야 하며, 면밀하게 모니터링 해야 한다.
- 9) 광과민성: 임상시험 중 이 약을 투여받은 환자에서 경증-중증 광과민성이 보고되었다. 모든 환자는 이 약을 복용하는 동안 태양광 노출을 피해야 한다. 이 약 치료 중에는 보호성 의복을 착용하고, 외출 시 일광화상을 막기 위하여 자외선 A/B를 광범위하게 차단하는 자외선차단제와 입술보호제(SPF≥30)를 사용해야 한다.  
2등급(참을 수 없는) 이상의 광과민성이 발생한 경우에는, 용량 조정이 권장된다.
- 10) 이 약은 CYP1A2에 의하여 대부분 대사되는 의약품의 혈장 노출을 증가시킬 수 있으며, CYP3A4에 의해 대부분 대사되는 의약품 (경구 피임제 포함)의 혈장 노출을 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용투여 전, 치료농도범위를 고려하여 CYP1A2 또는 CYP3A4에 의해 대부분 대사되는 약물의 용량 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, 퀴니딘, 드로네다론, 아미오다론, 이트라코나졸, 라놀라진 등)은 이 약의 약동학에 영향을 미칠 수 있다.  
P-gp, 글로쿠로니화(glucuronidation), CYP3A4의 강력한 유도제(리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 페니토인, 히페리신(St John's Wort) 등)와의 병용은 가능한 피해야 한다. 이

## 젤보라프정 240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



약의 유효성을 유지하기 위해서는, 이 약에 미치는 영향이 적은 다른 약물의 병용을 고려해야 한다.

- 12) 이 약이 운전 및 기계 조작에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 이 약을 복용하는 환자는 운전에 방해가 될 수 있는 피로감 또는 안구 문제 등을 염두해야 한다.
- 13) 이필리무맙과 병용투여: 1상 임상시험에서, 이필리무맙(3mg/kg)과 이 약(960mg 1일2회 또는 720mg 1일2회)을 병용하여 투여한 경우 3등급 무증상 아미노전이효소 및 빌리루빈 증가가 보고되었다. 해당 데이터에 근거하여, 이필리무맙과 이 약의 병용투여는 권장되지 않는다.
- 14) 방사선 치료시 독성 강화: 이 약으로 치료받기 전, 치료받는 동안 또는 치료 후 방사선 치료를 받는 환자에서 방사선 회상(Radiation recall)과 방사선 감작(Radiation sensitization)이 보고되었다. 대부분은 피부에서 발생했으나 내장기관이 포함된 몇몇 사례는 치명적이었다. 방사선 치료와 병행 시 또는 순차적 치료 시 이 약을 주의 깊게 투여해야 한다.
- 15) 혈청 크레아티닌 상승에서부터 급성 간질성 신장염 및 급성 세뇨관 괴사 등의 신 독성이 보고되었다. 혈청크레아티닌 수치를 치료 시작 전 측정하고 치료 중 임상적으로 필요 시 주기적으로 모니터링 해야 한다. 권고용량조절은 용법용량 항 표 1을 참고한다.

### 6. 상호작용

#### 1) 베무라페닙이 CYP 기질에 미치는 영향:

- ① 이 약을 15일간 반복 투여한 후 카페인 1회 용량을 병용 투여한 경우, CYP1A2 억제가 관찰되었다. 이 약 투여 후 카페인의 혈장 노출이 평균 2.5배 (최대 10배까지) 증가하는 것으로 나타났다. 이 약은 CYP1A2에 의하여 대부분 대사되는 약물의 혈장 노출을 증가시킬 수 있으므로, 용량 조정을 고려해야 한다. 다른 임상시험에서 이 약은 CYP1A2 기질인 티자니딘 단위 용량 2mg의  $AUC_{last}$ 를 약 4.2배,  $AUC_{inf}$ 를 약 4.7배,  $C_{max}$ 를 약 2.2배 증가시켰다.
- ② 이 약을 15일간 반복 투여한 후 미다졸람 1회 용량을 병용 투여한 경우, CYP3A4 유도가 관찰되었다. 이 약 투여 후 미다졸람의 혈장 노출이 평균 32% (최대 80%까지) 감소하는 것으로 나타났다. 이 약은 CYP3A4에 의하여 대부분 대사되는 약물의 혈장 노출을 감소시킬 수 있다. 이 약과 병용 투여 시, CYP3A4에 의하여 대부분 대사되는 경구 피임제의 효과가 감소될 수 있다. 치료농도범위가 좁은 CYP3A4 기질의 용량 조정을 고려해야 한다.
- ③ 이 약 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 1회 용량을 병용 투여한 경우, 일부 환자에서 와

## 젤보라프정 240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



파린 노출이 평균 20% 증가하였다. 흑색종 환자에 와파린 (CYP2C9)을 병용 투여할 경우 주의해야 한다.

- ⑤ 이 약의 반감기가 길기 때문에, 이 약 투여가 병용약물에 미치는 억제반응이 이 약 투여 후 8일까지는 관찰되지 않을 수 있다. 이후 치료의 상호작용을 피하기 위하여, 이 약의 투여를 중단한 후 8일간의 휴약(washout)이 필요할 수 있다.

- ⑥ In vitro 시험에서, 이 약은 CYP2C8을 중간정도로 억제하였다. 이러한 결과의 in vivo 연관성은 밝혀지지 않았으나, 병용투여된 CYP2C8 기질에 미치는 임상적으로 유의한 영향에 대한 위험을 배제할 수 없다. 이 약이 농도를 증가시킬 수 있으므로, 치료농도범위가 좁은 CYP2C8 기질과의 병용투여는 주의하여야 한다.

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

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

이 약이 BCRP의 기질인 약물에 미치는 영향과 이 약의 노출에 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) 베무라페닙이 병용약물에 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 CYP3A4 및/또는 수송단백질 활성의 강력한 유도제 또는 억제제에 대한 임상적 데이터는 없다. 이 약을 글로쿠로니화, 수송단백질, 강력한 CYP3A4 억제제(예로, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔리트로마이신, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸, 네파조돈, 아타자나비르 등)와 병용하는 경우 주의하여 투여해야 한다.

- ② P-gp, 글로쿠로니화, CYP3A4의 강력한 유도제 (리팜피신, 리파부틴, 카바마제핀, 페니토인, 히페리신(St John's Wort) 등)와의 병용은 이 약의 노출을 증가시킬 수 있으므로, 병용을 피해야 한다.

- ③ In vitro 시험에서, 이 약은 P-gp의 기질인 것으로 나타났다. P-gp 유도제 및 억제제가 이 약의 노출에 미치는 영향은 알려지지 않았다. P-gp에 영향을 미치거나 억제하는 약물(베라파밀, 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.

## 젤보라프정240밀리그램(베무라페닙)

전문의약품



### 7. 임부, 수유부, 가임여성에 대한 투여

- 1) 임신 가능성이 있는 여성은 치료기간과 치료 후 6개월 이상 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 이 약은 호르몬 피임제의 효과를 감소시킬 수 있다.
- 2) 임부에서 이 약의 사용에 관한 데이터는 없다. 랫트, 토끼 배/태자시험에서 이 약의 초기 형성 증거는 없었다. 동물시험에서, 이 약은 태반을 투과하는 것으로 나타났다. 임부의 유익성이 태아의 위험 가능성보다 상회하는 경우를 제외하고, 이 약을 임부에 투여해서는 안된다.
- 3) 이 약의 유즙 분비 여부는 알려지지 않았으나, 영아/신생아에 대한 위험을 배제할 수 없다. 수유의 유익성과 환자 치료의 유익성을 고려하여 수유 중단 또는 치료 중단을 결정해야 한다.

### 8. 소아에 대한 투여

만 18세 미만 환자에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

### 9. 고령자에 대한 투여

만 65세 이상의 고령자에서는 특별한 용량 조정이 필요하지 않다.

### 10. 과량 투여시의 처치

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

### 11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
- 3) 이 약을 습기로부터 보호하기 위해 원래 포장된 형태로 보관한다.

## [저장방법]

기밀용기, 실온보관(1-30℃)

최초품목허가일: 2012년07월23일

변경허가일: 2016년06월16일