



식품의약품안전처

식품의약품안전처



수신 수신자 참조
(경유)

제목 의약품 품목허가사항 변경지시 알림(VEGF 억제제)

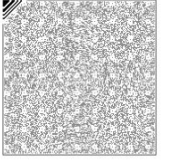
1. 관련 : 의약품안전평가과-112(2020.1.6.)
2. 우리 처(의약품안전평가과)에서는 "VEGF" 억제제의 안전성 정보와 관련하여, 국내·외 현황 등을 토대로 허가사항 변경(안)을 마련하고 의견조회 및 사전예고를 실시한 바 있습니다.
3. 이에 따라 「약사법」 제31조제12항, 제76조제1항, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제8조제3항제5호, 제12조, 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제53조에 따라, 붙임과 같이 "VEGF" 억제제에 대한 용법용량 및 사용상의 주의사항을 변경지시 하였음을 알려드리니 관련 업무에 참고하시기 바랍니다.

○ 허가사항 변경 반영일자 : 2020.2.22.

4. 아울러, 관련 단체(협회) 등에서는 동 내용을 주지하시는 한편, 소속 회원사 및 비회원사 등에 널리 전파여 주시고, 의약품 사전·사후 관련 기관(부서) 등에서는 향후 의약품 품목허가(신고수리) 등 민원서류의 검토 및 표시기재 사항의 사후관리 등 약사감시 관련 업무에 동 변경지시 사항을 활용하여 주시기 바랍니다.

- 붙임 1. 허가사항 변경지시 내용
2. 품목 및 업체 현황

※ 붙임의 자료는 의약품안전나라 홈페이지(<http://nedrug.mfds.go.kr>)의 상단메뉴 '고시/공고/알림' → '의약품 허가·승인' → '변경지시'에서 내려 받으실 수 있습니다. 끝.



식품의약품안전처장

수신자 소비자위해예방정책과장, 위해정보과장, 의약품정책과장, 의약품관리과장, 식품의약품안전평가원장, 식품의약품안전평가원장(의약품심사조정과장), 식품의약품안전평가원장(순환계약품과장), 식품의약품안전평가원장(종양약품과장), 서울지방식품의약품안전청장, 부산지방식품의약품안전청장, 경인지방식품의약품안전청장, 대구지방식품의약품안전청장, 광주지방식품의약품안전청장, 대전지방식품의약품안전청장, 한국의약품안전관리원장, 보건복지부장관(약무정책과장), 보건복지부장관(보험약제과장), 국방부장관(보건정책과장), 법무부장관(의료과장), 법무부장관(치료처우과장), 치료감호소장, 건강보험심사평가원장, 국민건강보험공단 이사장, 한국소비자원장, 약학정보원장, 대한의사협회장, 대한병원협회장, 대한약사회장, 한국병원약사회장, 한국글로벌의약품산업협회장, 한국의약품유통협회장, 한국의약품수출입협회장, 한국제약바이오협회장, 한국제약협동조합장, 한국바이오회의약품협회장, 녹색소비자연대장, 소비자시민모임장, 한국부인회총본부장, 소비자공익네트워크, 한국소비자교육원장, 한국소비자단체협의회장, 한국소비자연맹장, 한국여성단체협의회장, 한국여성소비자연합회장, 한국YMCA전국연맹장, 한국YWCA연합회장, 소비자교육중앙회장 귀하

심사관 **김대승** 연구관 **조창희** 의약품안전평가과장 **문은희** (전결 2020. 1. 22.)

협조자

시행 의약품안전평가과-511 (2020. 1. 22.) 접수

우 28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187 / www.mfds.go.kr

전화번호 043-719-2708 팩스번호 043-719-2700 / murry1239@korea.kr / 대국민 공개

일자리가 성장이고 복지입니다.

※ 허가사항 변경대비표

- 수니티닙 성분제제

기허가사항	변경지시(안)
<p>3. 이상반응</p> <p>1) ~ 24) (생략)</p> <p>25) 저혈당증 (생략)</p> <p><u>(추가)</u></p> <p><u>27)</u> 시판 후 추가로 보고된 이상반응 (생략)</p> <p><u>28)</u> 국내 시판 후 조사결과 (생략)</p>	<p>3. 이상반응</p> <p>1) ~ 24) (생략)</p> <p>25) 저혈당증 (생략)</p> <p><u>26) 동맥류 및 동맥박리</u> <u>고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및/또는 동맥박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥박리의 위험을 주의 깊게 고려해야한다.</u></p> <p><u>27)</u> 시판 후 추가로 보고된 이상반응 ...(중략)... (1) 혈액 및 림프계: 일부 치명적 사례를 포함한, 혈전성 미세혈관병증 사례가 보고되었다. 이 경우 수니티닙 을 일시적으로 중단할 것을 권고하며, 해당 이상반응이 치료된 이후, 처방의의 판단에 따라 수니티닙 치료를 재개할 수도 있다. (2) 호흡기계, 흉부 및 종격: 폐색전이 보고되었으며, 일부 사례는 치명적인 것으로 보고되었다. (3) 위장관: <u>췌장염, 위장관 천공, 식도염, 대장염 및 허혈성 대장염</u>이 보고되었다. (4) 내분비: 갑상선항진증 사례가 임상시험과 시판 후 경험에서 보고되었으며, 이 중 몇몇 경우는 갑상선저하증 발생 이후에 나타났다. 갑상샘염이 보고되었다. (5) ~ (10) (11) 혈관계: 수니티닙 치료를 받은 환자에서 동맥 혈전색전 사건이 보고되었으며, 일부 사례는 치명적이었다. 가장 빈번한 사건으로는 뇌혈관 사고, 일과성 허혈발작 및 뇌경색증이 포함되었다. 동맥 혈전색전증과 관련된 위험인자로는, 기저 악성질환 보유와, 65세 이상인 경우도 포함하여, 고혈압, 당뇨병, 이전 혈전색전성 질환 보유 등이 포함된다. <u>동맥류 및 동맥박리가 보고되었다.</u> (12) ~ (16) (생략)</p> <p><u>28)</u> 국내 시판 후 조사결과 (생략)</p> <p><u>29)</u> 국내 재심사 이상사례 분석평가 결과 (생략)</p>

-엑시티닙 성분제제

기 허가사항	변경지시(안)
<p>3. 이상반응 아래 기술된 자료 및 표1, 표2 내용은 소라페닙 대조 무작위배정 임상시험에 참여한 진행성 신세포암 환자 중 엑시티닙에 노출된 359명의 자료를 반영한 것이다. ...(중략)...</p> <p>다음의 위험과 적절한 조치사항에 대한 더 상세한 설명은 '일반적 주의' 항에 나열되어 있다: 심부전사건, 고혈압, 동맥 혈전색전 사건, 정맥 혈전색전 사건, 헤모글로빈 또는 헤마토크릿 상승, 출혈, 위장관 천공 및 누공 생성, 갑상선 기능이상, 상처 회복, RPLS, 단백뇨 및 간효소 증가('4. 일반적 주의' 항 참조)</p> <p><u>(추가)</u></p> <p>※ 국내 시판 후 조사 결과 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 2명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 인과관계와 상관없는 이상사례가 2명에서 5건 보고되었다. 보고된 이상사례는 고지혈증, 딸꾹질, 복통, 설사, 식욕부진이 각 1건씩 보고되었으며 모두 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응이었다. 이 중 중대한 이상사례는 없었으며, 예상하지 못한 이상사례는 고지혈증과 딸꾹질이었다.</p>	<p>3. 이상반응 아래 기술된 자료 및 표1, 표2 내용은 소라페닙 대조 무작위배정 임상시험에 참여한 진행성 신세포암 환자 중 엑시티닙에 노출된 359명의 자료를 반영한 것이다. ...(중략)...</p> <p>다음의 위험과 적절한 조치사항에 대한 더 상세한 설명은 '일반적 주의' 항에 나열되어 있다: 심부전사건, 고혈압, 동맥 혈전색전 사건, 정맥 혈전색전 사건, 헤모글로빈 또는 헤마토크릿 상승, 출혈, 위장관 천공 및 누공 생성, 갑상선 기능이상, 상처 회복, RPLS, 단백뇨 및 간효소 증가('4. 일반적 주의' 항 참조)</p> <p>※ <u>시판 후 추가로 보고된 이상반응</u> · <u>혈관 장애 : 빈도불명의 동맥류 및 동맥 박리</u> · <u>간담도 장애 : 담낭염(흔하게)</u></p> <p>※ 국내 시판 후 조사 결과 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 2명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 인과관계와 상관없는 이상사례가 2명에서 5건 보고되었다. 보고된 이상사례는 고지혈증, 딸꾹질, 복통, 설사, 식욕부진이 각 1건씩 보고되었으며 모두 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응이었다. 이 중 중대한 이상사례는 없었으며, 예상하지 못한 이상사례는 고지혈증과 딸꾹질이었다.</p>
<p>4. 일반적 주의 6) 출혈 ...(중략) 엑시티닙은 치료되지 않은 뇌전이 또는 최근 활동성 위장관 출혈의 증거가 있는 환자에 대해서는 평가된 바 없으며, 이런 환자들에게 사용해서는 안 된다. 의학적 중재가 필요한 출혈이 있는 경우, 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 한다.</p> <p><u>(추가)</u></p> <p>(이하 생략)</p>	<p>4. 일반적 주의 6) 출혈 ...(중략) 엑시티닙은 치료되지 않은 뇌전이 또는 최근 활동성 위장관 출혈의 증거가 있는 환자에 대해서는 평가된 바 없으며, 이런 환자들에게 사용해서는 안 된다. 의학적 중재가 필요한 출혈이 있는 경우, 이 약 투여를 일시적으로 중지해야 한다.</p> <p><u>7) 동맥류 및 대동맥박리</u> <u>고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및/또는 동맥박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥박리의 위험을 주의 깊게 고려해야 한다.</u></p> <p>(이하 번호 변경)</p>
<p>6. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 임부(임부 카테고리 D) 임부를 대상으로 엑시티닙을 적절하게 평가한 임상시험은 없다. 이 약은 작용 기전 상, 임부에 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다. 엑시티닙은 임상 권장용량 투여시의 사람에서의 노출 수준보다 낮게 마우스에 노출되었을 때 최기형성, 배자독성, 태자독성을 나타냈다. 만약 임신 중에 이 약물이 사용되었거나, 이 약</p>	<p>6. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 임부(임부 카테고리 D) 임부를 대상으로 엑시티닙을 적절하게 평가한 임상시험은 없다. 이 약은 작용 기전 상, 임부에 투여 시 태아 손상을 일으킬 수 있다. 엑시티닙은 임상 권장용량 투여시의 사람에서의 노출 수준보다 낮게 마우스에 노출되었을 때 최기형성, 배자독성, 태자독성을 나타냈다. 만약 임신 중에 이 약물이 사용되었거나, 이 약</p>

을 투여하는 동안 환자가 임신하게 된 경우, 환자에게 태아에 잠재적인 위험이 있음을 알려야 한다('1. 경고' 항 참조). [\(추가\)](#)

2) 수유부 (생략)

을 투여하는 동안 환자가 임신하게 된 경우, 환자에게 태아에 잠재적인 위험이 있음을 알려야 한다('1. 경고' 항 참조). [가임여성에게 이 약 투여 중 그리고 마지막 투여 후 1주일까지 효과적인 피임법을 사용하도록 권고해야 한다.](#)

2) 수유부 (생략)

- 다테다닙 성분제제

기 허가사항	변경지시(안)
<p>3. 이상반응 이 약은 특발성폐섬유증 환자 1,529명을 대상으로 임상시험이 실시되었다. ...(중략)...</p> <p>이 약의 시판 후 경험으로부터 보고된 이상반응은 다음과 같다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 피부 및 피하조직 이상: 발진, 가려움증 · 신장 및 비뇨기계 이상: 신부전 <p><u>(추가)</u></p>	<p>3. 이상반응 이 약은 특발성폐섬유증 환자 1,529명을 대상으로 임상시험이 실시되었다. ...(중략)...</p> <p>이 약의 시판 후 경험으로부터 보고된 이상반응은 다음과 같다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 피부 및 피하조직 이상: 발진, 가려움증 · 신장 및 비뇨기계 이상: 신부전 · <u>혈관계 이상 : 빈도불명의 동맥류 및 동맥 박리</u>
<p>4. 일반적 주의</p> <p>1) ~ 4) (생략)</p> <p>5) VEGFR 차단에 의하여 출혈의 위험성이 증가될 수 있다. ...(중략)...</p> <p><u>(추가)</u></p> <p>6) ~ 12) (생략)</p> <p>13) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다. (생략)</p>	<p>4. 일반적 주의</p> <p>1) ~ 4) (생략)</p> <p>5) VEGFR 차단에 의하여 출혈의 위험성이 증가될 수 있다. ...(중략)...</p> <p>6) <u>동맥류 및 동맥박리</u> <u>고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및 동맥박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥박리의 위험을 주의 깊게 고려해야 한다.</u></p> <p><u>(이하 번호 변경)</u></p> <p><u>7) ~ 13) (생략)</u></p> <p><u>14) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다. (생략)</u></p>

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분, 락톤 또는 콩류, 또는 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 임부 및 수유부
- 3) 중등도(Child Pugh B) 및 중증(Child Pugh C)의 간장애 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 설사, 구역, 구토 등의 위장장애 환자(용법#용량 참조)
- 2) 출혈의 유전적 소인이 있는 환자나 항응고제를 최고 용량으로 투여 받고 있는 환자
- 3) 동맥혈전색전증 환자(일반적주의 참조)
- 4) 정맥혈전색전증 환자
- 5) 위장천공 환자 및 최근 복부 수술을 한 경험이 있는 환자
- 6) 수술 전후(이 약 투여 시 상처회복장애를 가져올 수 있다.)
- 7) 고혈압 환자(이 약 투여 시 혈압이 상승할 수 있다.)
- 8) QT 간격 지연 환자

3. 이상반응

이 약은 특발성폐섬유증 환자 1,529명을 대상으로 임상시험이 실시되었다. 아래 표에 기술된 안전성 정보는 이 약 150mg을 1일 2회 투여군과 위약 투여군을 52주간 관찰한 2개의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조 임상3상 시험(INPULSIS-1과 INPULSIS-2)에서의 피험자 1061명에 대하여 조사된 정보이다.

이 약 투여와 관련하여 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 설사, 구역 및 구토, 복통, 식욕감소, 체중감소 및 간 효소 상승이었다. 이 약을 투여 받은 638명의 환자에서 보고된 이상반응은 다음과 같다. 이상반응의 발현 빈도는 다음과 같이 정의된다. 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($< 1/10,000$), 알려지지 않음(현재 입수가 가능한 자료로서는 분석 불가)

--	--

기관계 분류 및 이상반응	발생빈도
위장관계 이상	
설사	매우 흔하게
구토	흔하게
구역	매우 흔하게
복통	매우 흔하게
취장염	흔하지 않게
간담도 이상	
약물에 의한 간 손상	흔하지 않게
간효소 상승	매우 흔하게
알라닌아미노기전이효소(ALT) 상승	흔하게
아스파르트산아미노기전이효소(AST) 상승	흔하게
알칼리성인산분해효소(ALKP) 상승	흔하지 않게
감마글루타밀전이효소(GGT) 상승	흔하게
고빌리루빈혈증	흔하지 않게
혈관 이상	
고혈압	흔하지 않게
출혈	흔하게
혈액과 림프계통 이상	
혈소판감소증	흔하지 않게
대사 및 영양 이상	
식욕 감소	흔하게
체중 감소	흔하게

이 약의 시판 후 경험으로부터 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- 피부 및 피하조직 이상: 발진, 가려움증
- 신장 및 비뇨기계 이상: 신부전
- 혈관계 이상 : 빈도불명의 동맥류 및 동맥 박리

4. 일반적 주의

INPULSIS 임상시험에서 가장 빈번하게 보고된 위장관계 이상반응은 설사로서 이 약 및 위약 투여군에서 각각 62.4%와 18.4%로 보고되었다. 대부분 경증에서 중등도의 증상이었고 투여 개시 후 첫 3개월 이내에 나타났다. 설사로 인하여 환자 10.7%가 투여용량을 감량하였고 4.4%가 투여를 중단하였다. 탈수 및 전해질 장애로 이어지는 중대한 설사 사례가 시판 후에 보고되었다. 설사가 처음 나타났을 때 수분 보충과 함께 로페라마이드와 같은 적절한 지사제를 투여해야 하고 또한 이 약 투여의 일시중단이 필요할 수도 있다. 이 약의 치료는 감소된 용량(1회 100mg, 1일 2회) 또는 권장용량(1회 150mg, 1일 2회)으로 재개될 수 있다. 대증치료에도 불구하고 중증의 설사가 지속될 경우 이 약의 투여를 중지하여야 한다.

2) 빈번하게 보고된 이상반응은 구역 및 구토이며, 대부분 경증에서 중등도의 증상을 나타냈다. 이 약 투여군의 2.0%가 구역으로 인하여 투여를 중단하였고 구토의 경우 0.8%가 투여를 중단하였다. 적절한 보조요법(supportive care, 항구토제 포함)에도 불구하고 증상이 지속될 경우, 감량 투여 또는 투여 일시중단이 필요할 수 있다. 이 약의 투여는 감소된 용량(1회 100mg, 1일 2회) 또는 권장용량(1회 150mg, 1일 2회)으로 재개될 수 있다. 중증 증상이 지속될 경우 이 약의 투여를 중지하여야 한다.

3) 시판 후 경험에서, 치명적인 결과를 수반하는 중증의 간손상을 포함하여, 중대하지 않거나, 중대한 약물에 의한 간손상 사례가 보고되었다. 대부분의 간손상 사례는 치료 시작 첫 3개월 이내에 발생하였다. 따라서 이 약으로 치료를 시작하기 전과 치료 시작 후 첫 3개월 동안은 일정한 간격으로 간 아미노기전이효소 및 빌리루빈 수치를 검사하여야 하고, 이후에는 주기적으로(환자의 매 방문시 등) 또는 임상적으로 필요시 검사하여야 한다. 간효소(ALT, AST, ALKP, GGT)와 빌리루빈의 증가는 대부분의 경우에 이 약의 감량이나 일시 중단시 가역적이었다. 아미노기전이효소(AST 또는 ALT)가 정상상한기준치(upper limit of normal; ULN) 3배를 초과하여 측정되었을 경우, 이 약의 감량이나 치료를 일시 중단할 것이 권장되며 환자의 예후를 면밀히 지켜보아야 한다. 아미노기전이효소가 기저치로 회복되었을 경우, 감량한 환자는 이 약의 투여를 권장용량(1회 150mg, 1일 2회)으로 재개하거나, 치료를 일시 중단한 환자는 감소된 용량(1회 100mg, 1일 2회)으로 재개하고 이후 권장용량으로 증량할 수 있다. 간수치의 증가가 임상적 징후나 황달과 같은 간손상의 증상을 수반하는 경우에는 이 약의 투여를 영구적으로 중단하여야 한다. 간효소의 증가에 다른 원인이 있는지도 조사하여야 한다.

체중이 65Kg 미만인 환자, 동양인 환자, 여성 환자의 경우 간효소 증가에 있어서 더 높은 위험성을 나타내었다. 다테다닙의 노출은 환자의 연령에 따라 선형적으로 증가하였으며, 이는 간효소 증가 위험성을 높일 수 있다. 이러한 위험요소가 있는 환자들에 대한 면밀한 모니터링이 요구된다.

4) 신장애/신부전의 사례가 이 약의 사용 시 보고되었는데 이 중 몇몇은 치명적이었다. 이 약의 투여 기간 동안 환자는 주의 깊게 모니터링되어야 하며, 신장애/신부전의 위험 요소를 나타내는 경우 용량을 감량하거나 일시적으로 투여를 중단하는 것이 고려되어야 한다(‘용법·용량의 <용량조절>’ 참조).

5) VEGFR 차단에 의하여 출혈의 위험성이 증가될 수 있다. INPULSIS 임상시험에서 이 약 투여군(10.3%) 이 위약 투여군(7.8%)보다 약간 높았다. 가장 빈번한 출혈 사례는 중대하지 않은 비출혈(코피)이었다. 두 투여군 모두 중대한 출혈 반응의 빈도는 적었고 유사하였다(위약: 1.4%, 다테다닙:1.3%). 출혈의 유전적 소인이 있는 환자나 항응고제를 최고 용량으로 투여받고 있는 환자는 INPULSIS 임상시험에 포함되지 않았다. 중대하지 않거나 중대한 출혈 사례가 시판 후(항응고제 요법이나 출혈을 일으킬 수 있는 다른 약물을 복용하거나 복용하지 않은 환자 포함)에 보고되었으며, 이 중 몇몇은 치명적이었다. 그러므로 이러한 환자들에 대해서는 이 약의 투여가 잠재적인 위험성을 상회할 경우에만 투여되어야 한다.

6) 동맥류 및 동맥박리

고혈압 유무와 상관없이 VEGF 경로 억제제를 사용하는 환자에게 동맥류 및 동맥박리가 나타날 수 있다. 고혈압 또는 동맥류 병력이 있는 환자에게 이 약으로 치료를 시작하기 전에, 동맥류 및 동맥박리의 위험을 주의 깊게 고려해야 한다.

7) 최근에 심근 경색이나 뇌졸중의 이력이 있는 환자는 INPULSIS 임상시험에서 제외되었다. 동맥성혈전색전증은 위약 투여군에서 0.7% 및 이 약 투여군에서 2.5%로 빈번하지 않게 보고되었다. 허혈성 심장 질환과 관련된 이상반응은 이 약 및 위약 투여군에서 균형을 이룬 반면 위약 투여군(0.5%)에 대비하여 이 약 투여군(1.6%)에서 심근경색이 높은 비율로 나타났다. 확진된 관상동맥질환을 포함한 심혈관 질환의 위험성이 높은 환자에게 이 약을 투여할 때 주의가 필요하다. 급성 심근허혈증의 징후나 증상이 나타났을 경우 일시적 치료 중단을 고려하여야 한다.

8) INPULSIS 임상시험에서 이 약을 투여한 환자군에서 정맥성혈전색전증의 위험성 증가가 관찰되지 않았다. 이 약의 작용기전을 고려하였을 때 혈전색전증 발생 위험성이 증가할 수 있다.

9) INPULSIS 임상시험에서 이 약을 투여한 환자군에서 위장관천공의 위험성 증가가 관찰되지 않았다. 이 약의 작용기전을 고려하였을 때 위장관천공 위험성이 증가할 수 있다. 시판 후에 위장관 천공 사례들이 보고되었으며, 이 중 몇몇은 치명적이었다. 과거 복부 수술, 과거 소화성 궤양 이력, 게실 질환이 있는 환자 또는 코르티코스테로이드 혹은 NSAIDs를 병용하는 환자에게 투여시 특별한 주의를 기울여야 한다. 이 약은 최소 복부 수술 4주 이상 경과한 이후에 투여를 시작할 수 있다. 위장관천공이 나타날 경우 이 약의 투약을 영구히 중단하여야 한다.

10) INPULSIS 임상시험에서 상처회복장애에 대한 보고가 증가되지 않았다. 이 약의 작용기전을 고려하였을 때 이 약은 상처회복에 장애를 가져올 수 있다. 상처회복에 대한 이 약의 영향을 평가하는 별도의 임상시험은 수행되지 않았다. 그러므로 상처회복에 대한 적절한 임상적 판단에 근거해서만 이 약의 투여를 개시하거나 재개(수술 전후 일시적으로 투여를 중단하였을 경우) 하여야 한다.

11) 이 약을 투여하였을 때 혈압이 상승할 수 있으므로, 주기적으로 혈압을 측정하고, 임상적인 소견이 있을 때에도 측정해야 한다.

12) 이 약과 관련한 임상시험에서 이 약이 QT 간격을 지연시키는 증거는 관찰되지 않았다. 일부 다른 티로신 인산화 효소는 QT에 영향을 준다고 알려져 있으므로, 이 약을 투여하는 환자가 QTc 지연을 나타낼 경우 주의하여야 한다.

13) 콩류에 대한 알러지가 있는 사람이 콩류를 섭취하였을 때 중증의 아낙필라시 반응을 포함한 알러지 반응을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 땅콩 단백질에 대한 알러지가 있는 것으로 알려진 환자는 콩류 제품에 대한 중증 반응을 증가시킬 위험이 있다.

14) 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향은 연구되지 않았다. 이 약을 투여하고 있는 환자는 운전이나 기계 조작 시 주의하도록 하여야 한다.

5. 상호작용

1) P-glycoprotein(P-gp)

이 약은 P-gp의 기질이다. 별도의 약물상호작용 시험에서 강력한 P-gp 억제제인 케토코나졸과 병용투여 하였을 경우 이 약의 AUC는 1.61배, C_{max} 는 1.83배 증가하였다.

강력한 P-gp 유도제인 리팜피신에 대한 약물상호작용 시험에서 이 약을 단독투여 하였을 때에 비하여 AUC는 50.3%, C_{max} 는 60.3% 감소하였다.

이 약을 강력한 P-gp 억제제들(케토코나졸, 에리스로마이신, 사이클로스포린 등)과 병용투여하였을 경우 이 약의 노출도를 증가시킬 수 있다. 이러한 경우 이 약에 대한 환자들의 내약성을 면밀히 관찰하여야 한다. 이상반응 관리를 위해 투여의 일시중단, 감량 투여 또는 투여 중단이 필요할 수도 있다.

이 약을 강력한 P-gp 유도체들(리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인 및 St. John's Wort 등)과 병용투여하였을 경우 이 약의 노출도를 감소시킬 수 있다. P-gp를 유도하지 않거나 최소한으로 유도하는 다른 약물과의 병용투여를 고려하여야 한다.

2) Cytochrome 효소

투여된 이 약의 매우 적은 부분만이 CYP경로로 생체전환된다. 비임상시험에서 이 약 및 그 대사체인 유리 산 형태의 BIBF 1202와 BIBF 1202 글루쿠로니드는 CYP효소를 억제하거나 유도하지 않았다. 그러므로 CYP 대사에 의한 이 약의 약물상호작용 가능성은 매우 낮을 것으로 고려된다.

3) 기타 약물과의 병용투여

호르몬 피임제와의 잠재적 상호작용은 연구되지 않았다.

4) 음식

이 약은 식사 후 즉시 투여가 권장된다. 이 약은 식이 형태와 상관없이 식사 후 투여 시 공복 보다 노출도(약 동학 결과)가 20% 증가(90% 신뢰구간: 95.3~152.5%)했고, 흡수는 약 2시간 지연(t_{max} 중앙값: 공복 2시간, 식후 3.98시간)되었다.

5) 흡연은 이 약의 효과를 변화시킬 수 있는 노출도 감소와 관련이 있다. 집단 약동학 분석 결과에서 흡연자는 금연자 및 비흡연자와 비교하였을 때 닌테다닙 노출도는 21% 더 낮았다. 흡연으로 인해 이 약의 용량 조절은 필요하지 않으나, 이 약의 치료 전에 금연하도록 안내하고, 이 약의 투여 시에는 흡연을 피하도록 한다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 수태능

비임상시험을 바탕으로 남성의 수태능 장애에 대한 증거는 없다. 아만성 및 만성독성 연구에서 사람 최대 권장용량(MRHD)인 150mg을 1일 2회 투여하였을 때와 동일한 전신 노출도에서 암컷 랫드의 수태능에 이상을 나타내지 않았다.

2) 피임

이 약의 비임상시험 및 작용기전에 근거하여 임부에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 이 약은 랫드, 토끼 모체에 각각 2.5, 15mg/kg/일(AUC 기준으로 성인 최대 권장용량 보다 랫드는 적게, 토끼는 약 5배 용량)을 경구투여했을 때, 배태자 사망과 기형발생이 나타났다. 가임기의 여성은 이 약을 투여하는 기간 중에 피임을 하도록 주의를 주어야 한다. 가임기의 여성에게 이 약을 투여할 경우 투여기간 및 마지막 투여 이후 최소한 3개월 이상 적절한 피임제를 투여하도록 하여야 한다. 이 약이 호르몬 피임제의 대사 및 유효성에 미치는 영향이 연구되지 않았으므로 임신을 피하기 위하여 차단피임법을 2차적인 피임형태로 사용해야 한다.

3) 임부

이 약을 임부에게 투여한 경험은 없으나 동물에 대한 비임상시험에서 생식독성이 나타났다. 이 약은 인간에 대해서도 태아에 유해성을 나타낼 수 있으므로 임부에게 투여되지 않아야 하며 이 약을 투여하기 전에 임신검사를 실시하여야 한다. 여성 환자들은 투여기간 중 임신하였을 경우 의사나 약사에게 알리도록 한다. 이 약 투여기간 중 임신이 되었을 경우 태아에 대한 잠재적 위험성을 환자에게 알려주어야 하며 투여의 중단을 고려하여야 한다.

4) 수유부

이 약이나 그 대사체들이 모유로 이행된다는 정보는 없다. 비임상시험에서 수유기의 랫드에서 소량의 이 약 및 그 대사체들(투여용량의 0.5% 이하)이 모유를 통해 분비되었다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없으므로 이 약의 투여 시에는 수유를 중단하여야 한다.

7. 과량투여시의 처치

이 약 과량투여시 특별한 해독제나 치료법은 없다. 항암제 임상시험에서 2명의 환자에게 최고 600mg을 1일 2회, 최대 8일간 과량투여된 경우가 있었다. 관찰된 이상반응은 증가된 간효소나 위장관계 증상과 같이 이미 알려진 안전성 특징과 일치하였다. 두 환자 모두 이러한 이상반응으로부터 회복되었다. INPULSIS 임상시험에서 1명의 대상자가 부주의로 1일 600mg씩 총 21일 동안 노출되었었다. 중대하지 않은 이상반응(비인두염)이 잘못 투여하고 있던 기간 중에 발생하였다가 소실되었으며 다른 보고된 이상반응은 없었다. 과량투여시 투여를 일시중단하고 적절한 조치를 취해야 한다.

8. 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.