

# 에멘드 캡슐 80 밀리그램(아프레피탄트) 125 밀리그램(아프레피탄트)

## 원료약품 및 분량

### <80 mg 캡슐>

#### 1 캡슐 (273.9 mg) 중

주성분: 아프레피탄트 (별규) -----80.00mg

### <125 mg 캡슐>

#### 1 캡슐 (413.4 mg) 중

주성분: 아프레피탄트 (별규) -----125.00 mg

## 성상

80 mg: 하부에 검은색으로 "461" 과 "80 mg" 이 새겨진 상하 흰색의 불투명한 경질 젤라틴 캡슐

125 mg: 하부에 검은색으로 "462" 와 "125 mg" 이 새겨진 상부 분홍색, 하부 흰색의 불투명한 경질 젤라틴 캡슐

## 효능·효과

### 1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토(CINV)의 예방

다른 항구토제와 병용투여하여 다음과 같은 경우에 투여한다.

- 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법(HEC) (예, 고용량의 시스플라틴) 의 초기 및 반복 치료에 의한 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방
- 중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법(MEC)의 초기 및 반복 치료에 의한 구역 및 구토의 예방

### 2. 사용 한계

이 약은 만성 구역과 구토의 치료에 대하여 연구된 바 없다. 이 약의 장기 사용은 권장되지 않는다 (사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 참조).

## 용법·용량

### 1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토(CINV)의 예방

이 약은 코르티코스테로이드 및 5-HT<sub>3</sub> 길항제와 병용하여 3일간 투여한다.

**권장량:** 첫째 날 화학요법 치료 1 시간 전에 이 약 125mg 을 경구투여하고, 둘째 날과 셋째 날에는 이 약 80mg 을 1 일 1 회 아침에 경구 투여한다. 이 약은 음식의 섭취와 무관하게 투여할 수 있다.

심한 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 이 약을 다음과 같이 투여하였다.

	1 일	2 일	3 일	4 일
이 약*	125mg 경구투여	80mg 경구투여	80mg 경구투여	해당없음
Dexamethasone**	12mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여
Ondansetron†	하단 참조†	해당없음	해당없음	해당없음

\* 1 일에는 화학요법 1 시간 전에 경구투여하였고, 2 일과 3 일에는 아침에 투여하였다.  
 \*\* 1 일에는 화학요법 30 분전에 투여하였고 2 일에서 4 일까지는 아침에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다.  
 † 적정 용법용량을 위하여 5-HT<sub>3</sub> 길항제의 허가사항을 참조한다. 임상시험에서는 ondansetron 을 32 mg IV 로 1 일에 화학요법 30 분 전에 투여하였다. 그러나 이 용량(32 mg)은 더 이상 ondansetron 의 권장용량이 아니다.

중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 이 약을 다음과 같이 투여하였다.

	1 일	2 일	3 일
이 약*	125mg 경구투여	80mg 경구투여	80mg 경구투여
Dexamethasone**	12mg 경구투여	해당없음	해당없음
Ondansetron†	2 x 8mg 경구투여	해당없음	해당없음

\* 1 일에는 화학요법 1 시간 전에 경구투여하였고, 2 일과 3 일에는 아침에 투여하였다.  
 \*\* 1 일에는 화학요법 30 분전에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다.  
 † 1 일 화학요법 30 분에서 60 분 전에 첫 번째 용량을 투여하고, 8 시간 후 두 번째 용량을 투여하였다.

이 약과 병용투여할 때 코르티코스테로이드의 용량을 조절하는 것은 약물 상호작용을 고려한다(사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).

이 약과 병용하는 항구토제의 설명서를 숙지하여야 한다.

고령자, 신장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환자(ESRD)에게 용량을 조절할 필요는 없다.

경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~9)에게 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score >9)에 대한 임상 자료는 없다.

### 사용상의 주의사항

#### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약은 용량 의존적인 cytochrome P450 동위효소 3A4 (CYP3A4) 저해제이다. Pimozide, terfenadine, astemizole, cisapride 등과 동시에 투여해서는 안된다. 이 약이 CYP3A4 를 저해함으로써 이런 약물들의 혈중 농도가 상승할 수 있고 중증 또는 생명을 위협하는 결과를 초래할 수 있다 (4. 상호작용 참조).
- 2) 이 약의 성분에 과민한 자

## 2. 이상반응

이 약의 안전성은 약 5,300 명을 대상으로 평가되었다.

임상시험은 매우 다양한 조건에서 진행되기 때문에 임상시험 중 관찰된 이상반응 발현율은 다른 약물에 대한 임상시험에서의 발현율과 직접적으로 비교될 수 없고, 임상에서 관찰된 비율을 반영하지 않는다.

1) 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법: 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자를 대상으로 한 2 건의 대조임상시험에서, 544 명이 화학요법 1 주기 동안 이 약을 투여받았으며, 413 명이 최대 6 주기까지 이 약의 투여를 계속하였다. Ondansetron 과 dexamethasone 을 병용투여하였을 때 이 약은 전반적으로 내약성이 우수하였다. 이 임상시험에서 대부분의 이상반응은 경증 내지 중등도의 것이었다.

1 주기 동안 표준요법 투여군에서 약 68%, 이 약 투여군에서는 약 69%의 환자에게서 임상적인 이상반응이 보고되었다. 2 건의 3 상 임상 시험에서 1 주기에서 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상반응은 다음 표 1 과 같다.

표 1. 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자 중 임상적 이상반응을 나타낸 환자의 비율(발현율 ≥3%) - 1 주기		
	이 약 투여군 (N=544)	표준요법 (N=550)
<b>전신/기타</b>		
복통	4.6	3.3
무력감/피로	17.8	11.8
탈수	5.9	5.1
어지러움	6.6	4.4
발열	2.9	3.5
점막이상	2.6	3.1
<b>소화기계</b>		
변비	10.3	12.2
설사	10.3	7.5
상복부불쾌감	4.0	3.1
위염	4.2	3.1
속쓰림	5.3	4.9
구역	12.7	11.8
구토	7.5	7.6
<b>눈, 귀, 코, 목</b>		
이명	3.7	3.8
<b>혈액 및 림프계</b>		
호중구감소증	3.1	2.9
<b>대사 및 영양</b>		

식욕부진	10.1	9.5
신경계		
두통	8.5	8.7
불면	2.9	3.1
호흡기계		
딸꾹질	10.8	5.6

심한 구토를 유발하는 항암 화학요법 임상시험 처방군:

	1 일	2 일~4 일
이 약 투여군	아프레피탄트 125mg 경구투여 Dexamethasone 12mg 경구투여 Ondansetron 32mg IV 투여	아프레피탄트 80mg 경구투여(2 일과 3 일만) Dexamethasone 8mg 경구투여(아침)
표준요법	Dexamethasone 20mg 경구투여 Ondansetron 32mg IV 투여	Dexamethasone 8mg 경구투여(아침) Dexamethasone 8mg 경구투여(저녁)
맹검을 유지하기 위해 이 약의 위약과 dexamethasone 위약을 사용하였다.		

또한, 약물과의 관련성은 알 수 없으나, 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 CINV(Chemotherapy induced nausea and vomiting, 화학요법에 의한 구역 및 구토) 임상시험에서 서맥, 지남력상실, 천공성 십이지장궤양 등의 중대한 이상반응이 드물게 보고된 바 있다.

- 2) 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법: 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자를 대상으로 한 두 가지의 임상시험에서, 868 명이 1 주기 동안 이 약을 투여받았으며, 이 중 686 명이 최대 4 주기까지 이 약의 투여를 계속하였다. 두 임상시험의 분석결과를 종합해 보면, 1 주기 동안 표준요법 투여군에서 약 72%, 이 약 투여군에서는 약 69%의 환자에게서 임상적인 이상반응이 보고되었다. 두 임상시험의 분석결과를 종합해 보면, 1 주기 동안 보고된 이상반응 양상은 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법 임상시험과 전반적으로 유사하였으며, 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상반응은 다음 표 2와 같다.

	이 약 투여군 (N=868)	표준요법 (N=846)
혈액 및 림프계 호중구감소증	5.8	5.6
대사 및 영양계 식욕부진	6.2	7.2
정신계		

불면증	2.6	3.7
<b>신경계</b>		
어지러움	2.8	3.4
두통	13.2	14.3
<b>위장관계</b>		
변비	10.3	15.5
설사	7.6	8.7
소화불량	5.8	3.8
구역	5.8	5.1
위염	3.1	2.7
<b>피부 및 피하조직</b>		
탈모	12.4	11.9
<b>기타 및 투여부위 이상반응</b>		
무기력	4.7	4.6
피로	15.4	15.6

중증도의 구토를 유발하는 항암 화학요법 임상시험 처방군:

	1 일	2 일 ~ 3 일
이 약 투여군	아프레피탄트 125mg 경구투여 (화학요법 1 시간 전) Dexamethasone 12mg 경구투여 (화학요법 30 분전) Ondansetron 8mg, 1 일 2 회 경구투여 (화학요법 30 분에서 60 분 전 첫 용량 투여 후 8 시간 후에 두 번째 용량 투여)	아프레피탄트 80mg 경구투여
표준요법	Dexamethasone 20mg 경구 Ondansetron 8mg, 1 일 2 회 경구투여 (화학요법 30 분에서 60 분 전 첫 번째 용량 투여, 8 시간 후 두 번째 용량 투여)	Ondansetron 8mg, 1 일 2 회 경구투여(12 시간 간격)
맹검을 유지하기 위해 이 약의 위약과 dexamethasone 위약을 사용하였다.		

두 임상시험을 통합하여 분석했을 때 두 치료군에서 보고된 중대한 이상반응의 양상은 유사하였다.

- 3) 심한 구토 및 중증도 구토를 유발하는 항암 화학요법: 심한 구토 및 중증도 구토를 유발하는 항암 화학요법의 어느 것이든 이 약과의 관련성은 명확하지 않으나, 다음과 같은 이상반응이 이 약 투여군에서 추가로 보고되었다 (발현율 >0.5%, 표준요법보다 많이 발생한 것):

- **감염:** 칸디다증, 단순헤르페스, 하기도감염, 구강칸디다증, 인두염, 패혈성 속, 상기도 감염, 요로 감염
- **양성, 악성 및 비특이적 종양 (낭 및 폴립 포함):** 악성 종양, 비소세포성 폐암
- **혈액 및 림프계:** 빈혈, 발열성 호중구 감소증, 혈소판감소증
- **대사 및 영양계:** 식욕감소, 당뇨, 저칼륨혈증
- **정신계:** 불안장애, 혼돈, 우울증
- **신경계:** 말초신경병증, 감각신경병증, 미각장애, 진전
- **눈:** 결막염
- **심장계:** 심근경색, 심계항진, 부정맥
- **혈관계:** 심부정맥혈전증, 홍조, 안면홍조, 고혈압, 저혈압
- **호흡기, 흉부 및 종격동장애:** 기침, 호흡곤란, 코 분비물, 인후통, 폐렴, 폐색전증, 호흡부전, 음성 장애
- **위장관계:** 상복부 복통, 산역류, 연하장애, 구강건조, 미각이상, 연하곤란, 트림, 방귀, 심한 변비, 타액증가
- **피부 및 피하조직:** 여드름, 발한, 가려움, 발진
- **근골격계 및 결합조직:** 관절통, 요통, 근육약화, 근골격계 통증, 근육통
- **비뇨기계:** 배뇨곤란, 신장애
- **생식기 및 유방:** 골반통
- **기타 및 투여부위 이상반응:** 부종, 권태감, 통증, 경직
- **임상검사치:** 체중감소

4) 다른 CINV 시험에서 항암요법과 이 약을 투여받은 한 환자에서 중대한 이상반응으로 Stevens-Johnson 증후군이 보고되었다.

5) 임상검사치 이상

(1) 심한 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자에서 1 주기에서 3% 이상의 빈도로 임상검사치 이상을 보고한 환자의 비율은 다음 표 3 과 같다.

<b>표 3.</b>		
<b>심한 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자 중 임상검사치 이상반응을 나타낸 환자의 비율 (발현율 ≥3%) - 1 주기</b>		
	<b>이 약 투여군 (N = 544)</b>	<b>표준요법 (N = 550)</b>
ALT 상승	6.0	4.3
AST 상승	3.0	1.3
Blood Urea Nitrogen 상승	4.7	3.5
Serum Creatinine 상승	3.7	4.3

단백뇨	6.8	5.3
-----	-----	-----

(2) 약물과의 관련성과 무관하게, 이 약 투여군에서 발현율 >0.5%이며 표준요법군보다 많이 보고된 기타 임상검사치 이상은 다음과 같다: alkaline phosphatase 상승, 과혈당, 저나트륨혈증, 백혈구 증가, 적혈구뇨증, 백혈구뇨증, ALT/AST 상승은 전반적으로 경미하고 일시적이었다.

(3) 최대 6 주기 동안 심한 구토 및 중등도 구토를 유발하는 항암 화학요법을 실시하였을 때의 이상반응 프로파일은 1 주기에서 관찰된 결과와 전반적으로 유사하였다.

6) 수술 후의 구역과 구토: 전신마취 환자를 대상으로 하는 대조임상시험에서 564 명에게는 이 약 40mg 을 경구 투여했고, 538 명에게는 ondansetron 4mg 을 정맥으로 투여했다. 임상적 이상반응들은 40mg 의 이 약으로 치료받은 환자들에 대해 약 60%, 4mg 의 ondansetron 을 정맥 투여 받은 환자들에게서 64%로 보고되었다. 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상반응은 다음 표 4 와 같다.

표 4. 전신마취를 받은 환자 중 임상적 이상반응을 나타낸 환자의 비율(발현율 ≥3%)		
	이 약 투여군 (N=564)	Ondansetron 투여군 (N=538)
<b>감염</b>		
요로감염	2.3	3.2
<b>혈액 및 림프계</b>		
빈혈	3.0	4.3
<b>정신계</b>		
불면증	2.1	3.3
<b>신경계</b>		
두통	5.0	6.5
<b>심장</b>		
서맥	4.4	3.9
<b>혈관계</b>		
저혈압	5.7	4.6
고혈압	2.1	3.2
<b>위장관계</b>		
구역	8.5	8.6
변비	8.5	7.6
고창	4.1	5.8
구토	2.5	3.9
<b>피부 및 피하조직</b>		
가려움	7.6	8.4

<b>기타 및 투여부위 이상반응</b>		
발열	5.9	10.6

약물과의 관련성은 알 수 없으나, 이 약으로 치료받은 환자들에게서 다음의 추가적인 임상 이상반응 (발현율이 0.5%를 초과하고, ondansetron 보다 발현율이 높다) 이 보고되었다.

- 감염 및 체내 침입: 수술 후 감염
- 대사 및 영양 장애: 저칼륨혈증, 혈량저하증
- 신경계 장애: 어지러움, 감각 저하, 실신
- 혈관 장애: 혈종
- 호흡기, 흉부 및 종격동 장애: 호흡곤란, 저산소증, 호흡저하
- 위장관 장애: 복통, 상복부 복통, 구강건조, 소화불량
- 피부 및 피하조직 장애: 두드러기
- 기타 및 투여부위 이상반응: 저체온증, 통증
- 임상 검사치: 혈압 감소
- 상해, 중독 및 수술 후 합병증: 수술적 출혈, 창상열개

수술 후 구역과 구토에 대해 이 약 40mg 으로 치료시 보고된 (발현율 0.5% 이하) 다른 이상반응:

- 신경계 장애: 구음 장애, 감각 장애
- 안구 장애: 축동, 시력 감퇴
- 호흡기, 흉부 및 종격동 장애: 썩썩거림
- 위장관 장애: 장음이상, 위 불쾌감

이 약 40mg 으로 수술 후 구역과 구토에 대해 치료시 보고된 중대한 이상반응은 없었다.

#### 임상검사치 이상

전신마취를 받은 환자들 중 발현율 3% 이상인 임상 검사치 이상은 다음과 같다: 헤모글로빈 감소(이 약 40 mg: 3.8%, ondansetron: 4.2%). 약물과의 관련성은 알 수 없으나 이 약 40 mg 으로 치료받은 환자에서 나타난 추가적인 임상 검사 이상(발현율 0.5% 초과, ondansetron 보다 발현율 높다)은 다음과 같다: 혈청 알부민 감소, 혈청 빌리루빈 증가, 혈중 글루코스 상승, 혈중 칼륨농도 감소, 혈중 요당 양성. 이 약 40 mg 으로 치료받은 환자(1.1%)와 ondansetron 4 mg 으로 치료받은 환자(1.0%)에서 ALT 상승 이상 반응은 유사한 발현율을 나타내었다.

#### 7) 다른 연구들:

그밖에, 수술 후 구역과 구토에 대한 임상시험에서 이 약을 고용량 복용한 환자들로부터 두 가지 중대한 이상반응이 보고되었다: 변비, 장폐색.

항암 화학요법에 의한 구역과 구토가 아닌 / 수술 후 구역과 구토가 아닌 연구에서 이



약을 투여 받은 환자들에게서 중대한 이상반응으로 혈관부종과 두드러기가 보고되었다.

8) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 3,139 명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 33.35% (1,047/3,139 명) [2,054 건]으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 3.12% (98/3,139 명) [137 건]이었다.

- 보고된 약물유해반응은 구역 1.12% (35/3,139 명) [36 건], 딸꾹질 0.64% (20/3,139 명) [22 건], 식욕감소 0.51% (16/3,139 명) [16 건], 두통 0.45% (14/3,139 명) [14 건], 설사 0.35% (11/3,139 명) [11 건], 변비 0.32% (10/3,139 명) [10 건], 구토 0.25% (8/3,139 명) [8 건], 어지러움 0.19% (6/3,139 명) [6 건], 무력감 0.13% (4/3,139 명) [4 건], 점막염 0.06% (2/3,139 명) [2 건], 소화불량, 식도염, 얼굴부종, 저칼륨혈증, 감각저하, 알라닌아미노전이효소증가, 요통, 다한증 각 0.03% (1/3,139 명) [1 건]으로 보고되었다. 이 중 중대한 약물유해반응은 무력감 0.03% (1/3,139 명) [1 건]으로 보고되었으며, 예상하지 못한 약물유해반응은 0.06% (2/3,139 명) [2 건]으로 식도염, 다한증 각 0.03% (1/3,139 명) [1 건]으로 보고되었다.

9) 시판 후 보고된 이상반응

이 약 시판 후 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 이 이상반응은 불특정 다수에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생빈도 또는 이 약과의 상관관계는 판정하기 어렵다.

- 피부 및 피하조직: 가려움증, 발진, 두드러기, 드물게 스티븐스존슨증후군/독성표피괴사 용해
- 면역계: 아나필락시스 반응을 포함하는 과민반응

### 3. 일반적 주의

- 1) 용량 의존적 CYP3A4 저해제인 이 약과 CYP3A4 에 의해 대사되는 화학요법제를 비롯한 기타 의약품과 병용투여시 주의하여야 한다.

이 약 125mg/80mg 요법은 CYP3A4 를 중등도로 저해함으로써 이런 병용 약물들의 혈중 농도가 상승할 수 있다. 이 약 40mg 단독 투여에 의한 CYP3A4 의 약한 억제효과는 CYP3A4 에 의해 일차적으로 대사되는 병용 약물의 혈장 농도에 임상적으로 유의한 정도까지 영향을 미치지 않을 것으로 보인다. 이 약을 다른 CYP3A4 저해제와 병용투여시 이 약의 혈장농도가 상승할 것이다. 이 약을 CYP3A4 활성을 유도하는 다른 약물과 병용투여시, 이 약의 혈장 농도가 감소되어 활성이 저하될 것이다(4. 상호작용 참조).

- 2) CYP3A4 에 의해 대사되는 것으로 알려진 화학요법제는 docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, ifosfamide, imatinib, vinorelbine, vinblastine 및 vincristine 등이다. 임상시험에서 이 약(125mg/80mg)은 etoposide, vinorelbine 또는 paclitaxel 과 병용투여하였으나, 약물 상호작용을 고려하여 이 약물들의 용량을 조절하지는 않았다.
- 3) CYP3A4 에 의해 대사되는 것으로 알려진 docetaxel 또는 vinorelbine 을 투여받는

환자를 대상으로 한 별도의 약동학 시험에서, 이 약(125mg/80mg)과 병용투여시 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다.

- 4) 임상시험에서 vinblastine, vincristine 또는 ifosfamide 와 같은 CYP3A4 기질을 투여받은 환자는 소수에 그쳤으므로, 이런 약물을 투여하거나 임상시험에 사용되지 않은 약물이나 기타 CYP3A4 기질인 약물을 투여할 때에는 특히 주의하여 모니터링 하여야 한다 (4. 상호작용 참조).
- 5) 구역과 구토를 예방하기 위해 이 약을 장기적으로 투여하는 것은 권장하지 않는다. 임상자료가 충분하지 않으며 장기투여 중에 약물 상호작용 양상이 달라질 수 있기 때문이다.
- 6) 이 약과 warfarin 을 병용투여 할 때 prothrombin time 의 INR (International Normalized Ratio)이 임상적으로 유의하게 감소할 수 있다. 장기적으로 warfarin 을 투여하는 환자에게는 매 화학요법 주기마다 이 약을 3 일 처방한 후 2 주 간격(7 일에서 10 일경)으로 INR 을 주의깊게 모니터링해야 한다 (4. 상호작용 참조).
- 7) 이 약과 병용할 때, 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여후 28 일 동안 호르몬성 피임제의 효과가 감소될 수 있다. 이 약 투여중 및 이 약 마지막 용량 투여후 1 개월 동안 다른 피임방법을 사용하여야 한다 (4. 상호작용 참조).
- 8) 중증의 간장애 환자(Child Pugh>9)에 대한 임상 또는 약동학 자료는 없으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의하여야 한다(용법·용량 참조).

#### 4. 상호작용

이 약은 CYP3A4 의 기질이며, 약한-중등도의 (용량 의존적인) 저해제이며 유도제이다. 이 약은 또한 CYP2C9 의 유도제이다.

##### (1) 이 약에 의한 상호작용

CYP3A4 의 기질: 이 약 40mg 단위 투여에 의한 CYP3A4 의 약한 억제효과는 CYP3A4 를 통해 일차적으로 대사되는 병용 약물의 혈장 농도에 임상적으로 유의한 정도까지 영향을 미치지 않을 것으로 보인다. 하지만 이 약을 고용량 복용하거나 반복해서 복용하면 임상적으로 중요한 영향을 미칠 수 있다.

이 약은 중등도의 CYP3A4 저해제이므로, 이 약 125mg/80mg 과 병용투여시, CYP3A4 로 대사되는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다 (1. 다음환자에는 투여하지 말 것 참조).

- 1) 5-HT<sub>3</sub> 길항제: 약물상호작용 임상 시험에서 이 약은 ondansetron, granisetron 또는 hydrodolasetron (dolasetron 의 활성대사체)의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다.
- 2) Corticosteroids:
  - ① Dexamethasone: 제 1 일에 이 약 125mg 과 경구용 dexamethasone 20mg 을 병용투여하고, 제 2 일에서 5 일까지 이 약 80mg/day 과 경구용 dexamethasone 8mg 을 병용투여 하였을 때, 이 약은 제 1 일과 5 일에 dexamethasone 의 AUC 를 2.2 배 증가시켰다. 이 약(125mg/80mg 요법)과 병용투여시에는 경구 dexamethasone 투여량은 대략 50% 감소시켜야 한다. 항암 화학요법으로 인한 구역과 구토에 대한

임상시험에서는 50% 감소한 용량을 투여하였다(용법용량 참조). 이 약 (40mg) 단회 용량을 경구용 dexamethasone 20mg 과 병용투여 했을 때 dexamethasone 의 AUC 가 1.45 배 증가했다. 따라서 용량 조절이 필요하지 않다.

- ② Methylprednisolone: 제 1 일에 이 약 125mg 과 IV 용 methylprednisolone 125mg 을 병용투여하고, 제 2 일과 3 일에 이 약 80mg/day 과 경구용 methylprednisolone 40mg 을 병용투여 하였을 때, 이 약은 methylprednisolone 의 AUC 를 제 1 일에는 1.34 배, 제 3 일에는 2.5 배 증가시켰다. 단독투여시와 유사한 효과를 얻기 위해서는 이 약(125mg/80mg)과 병용투여시 IV methylprednisolone 는 약 25%, 경구제는 대략 50% 감소시켜야 한다. 비록 이 약 40mg 단회 용량과 methylprednisolone 을 병용투여한 연구가 수행되지 않았지만, 이 약 (40mg) 단회 용량은 CYP3A4 의 약한 저지 활성을 유도하고 (midazolam 상호작용 연구에 근거한다), methylprednisolone 의 혈장 농도를 임상적으로 유의한 정도까지 바꿀 것으로 기대되지 않는다. 따라서 용량 조절이 필요하지 않다.

3) 화학요법제: 3. 일반적 주의 참조.

- ① Docetaxel: 약동학 시험에서, 이 약(125mg/80mg 요법)은 docetaxel 의 약동학에 영향을 주지 않았다.
- ② Vinorelbine: 약동학 시험에서, 이 약(125mg/80mg 요법)은 vinorelbine 의 약동학에 임상적으로 유의한 정도까지 영향을 주지 않았다.
- ③ 기타 화학요법제: 이 약은 CYP3A4 에 의해 주로 대사되는 기타 화학요법제를 투여받는 환자들에게 투여시 주의하여야 한다(3. 일반적 주의 참조). 이 약과 ifosfamide 병용투여 후, ifosfamide 의 잠재적 이상반응인 신경독성이 시판 후 이상반응으로 보고되었다.

4) CYP2C9 기질 (Warfarin, Tolbutamide): 이 약은 CYP2C9 로 대사되는 것으로 알려진 S(-) warfarin 과 tolbutamide 의 대사를 유도하는 것으로 밝혀졌다. 이 약과 phenytoin 등 CYP2C9 로 대사되는 다른 약물들과 병용투여시 이런 약물들의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

- ① Warfarin: 장기투여 처방을 한 건강한 자원자에게 제 1 일에 이 약 125mg, 제 2 일과 3 일에 이 약 80mg/day 을 투여하였다. 제 3 일에 R(+) 또는 S(-) warfarin 의 혈중 AUC 에 영향을 주지는 않았으나, 이 약 투여 종료 후 5 일에 S(-) warfarin 의 최저혈중농도값이 34% 감소하였고, prothrombin time 은 14% 감소하였다. 장기적으로 warfarin 을 투여하는 환자에게는 매 화학요법 주기마다 이 약을 3 일 처방한 후 2 주 간격(7 일에서 10 일 경)으로 INR 을 주의깊게 모니터링해야 한다.
- ② Tolbutamide: 이 약을 제 1 일에 125mg, 제 2 일과 3 일에 80mg/day 을 투여하고, 이 약 3 일 처방을 복용하기 전과 4 일, 8 일 15 일에 tolbutamide 500mg 을 단회 경구투여 하였을 때, 이 약은 tolbutamide 의 AUC 를 제 4 일에 23%, 8 일에는 28%, 15 일에는 15% 감소시켰다.

이 약을 제 1 일에 40 mg 단회 경구투여하고, 이 약을 복용하기 전과 2 일, 4 일, 8 일, 15 일에 tolbutamide 500 mg 을 단회 경구 투여 하였을 때, 이 약은 tolbutamide 의

AUC 를 제 2 일에 8%, 4 일에는 16%, 8 일에는 15%, 15 일에는 10% 감소시켰다.

5) 경구용피임제: 경구용피임제(ethinyl estradiol 35  $\mu$ g + norethindrone 1mg)와 이 약 100mg 을 1 일 1 회 14 일간 투여하였을 때, ethinyl estradiol 의 AUC 가 43%, norethindrone 의 AUC 가 8% 감소하였다. 다른 시험에서 경구용 피임제(ethinyl estradiol + norethindrone)의 1 일 용량을 제 1 일부터 21 일까지 투여하고 이 약 3 일 처방(이 약 125mg 을 제 8 일에, 80mg 을 제 9 일과 10 일에, ondansetron 32mg IV 와 dexamethasone 12mg 경구제를 제 8 일, 제 9 일에서 11 일까지 dexamethasone 8mg/day 을 함께 투여)을 함께 투여하였다. 이 결과, 제 10 일에 ethinyl estradiol 의 AUC 가 19% 감소하였고 제 9 일에서 21 일 동안 ethinyl estradiol 의 trough 농도가 최대 64% 감소하였다. 이 약은 제 10 일에 norethindrone 의 AUC 에 영향을 주지는 않았으나, 제 9 일에서 21 일 동안 norethindrone 의 trough 농도가 최대 60% 감소하였다. 다른 연구에서, ethinyl estradiol 과 norgestimate (norelgestromin 으로 전환됨)을 함유한 경구용 피임제를 제 1 일부터 21 일까지 투여하고 이 약 40 mg 을 제 8 일에 투여하였을 때, ethinyl estradiol 의 AUC 는 제 8 일에 4%, 12 일에 29% 감소하였고, norelgestromin 의 AUC 는 제 8 일에 18%, 12 일에 10% 증가하였다. 또한 제 8 일에 이 약 40mg 을 병용시 제 8 일부터 21 일까지 경구용 피임제의 ethinyl estradiol 과 norelgestromin 의 trough 농도는 경구용 피임제 단독 투여시의 trough 농도에 비해 낮게 나타났다. 이 약과 병용할 때, 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여후 28 일 동안 호르몬성 피임제(경구용 피임제, 패치제, 이식제 및 특정 자궁내 피임기구를 포함한다)의 효과가 감소될 수 있다. 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여후 1 개월 동안 다른 피임방법을 사용하여야 한다.

6) Midazolam: 제 1 일에 이 약 125 mg 과 경구용 midazolam 2 mg 을 병용투여하고, 제 2 일에서 5 일까지 이 약 80 mg/day 과 경구용 midazolam 2 mg 을 병용투여 하였을 때, 이 약은 midazolam 의 AUC 를 제 1 일에 2.3 배, 5 일에 3.3 배 증가시켰다. 이 약(125mg/80mg 요법)과 CYP3A4 로 대사되는 midazolam 이나 기타 benzodiazepine 류(alprazolam, triazolam)를 병용투여할 때는 혈중농도가 상승됨으로써 나타나는 영향을 고려하여야 한다. 이 약 40mg 과 경구용 midazolam 2mg 을 단회 병용투여하고, 이 약 40mg 을 단회 투여시 제 1 일에 midazolam 의 AUC 를 1.2 배 상승시켰다. 이 효과는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 생각되었다.

Midazolam 을 정맥 투여한 다른 임상시험에서는 제 1 일에 이 약 125 mg, 제 2 일에서 3 일까지 이 약 80 mg/day 을 투여하고, 이 약 3 일 처방 투여전과 4 일, 8 일, 15 일에 midazolam IV 2 mg 을 투여하였다. 이 약은 midazolam 의 AUC 를 4 일에 25% 증가시켰고 8 일에는 19% 감소시켰으나, 임상적으로 유의하지 않은 것으로 생각되었다. 15 일째에 측정된 midazolam 의 AUC 는 기저치와 유사하였다. 이 약과 midazolam 을 정맥 투여한 추가 임상시험이 완료되었다. 이 약 125 mg 를 경구 투여하고 1 시간 후 midazolam 2 mg 을 정맥 투여하였다. Midazolam 의 혈중 AUC 는 1.5 배 상승하였다. 항암 화학요법에 의해 유발된 구역과 구토 치료에 이 약(제 1 일에 이 약 125 mg 을 투여하고, 제 2, 3 일에 80 mg 을 투여한다)과 midazolam 을 병용투여할 때 임상적

상황(예: 고령 환자)과 가능한 모니터링 정도에 따라 정맥 투여하는 midazolam 의 용량 조절이 필요할 수 있다.

## **(2) 다른 약물에 의한 상호작용**

이 약은 CYP3A4 의 기질이므로, CYP3A4 의 작용을 저해하는 약물은 이 약의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다. 중등도의 저해제(예, diltiazem)를 병용투여할 때에도 이 약의 혈중 농도를 2 배 상승시켰기 때문에, 강력한 CYP3A4 저해제(예, ketoconazole, itraconazole, nefazodone, troleandomycin, clarithromycin, ritonavir, nelfinavir)를 병용투여할 때는 주의하여야 한다.

CYP3A4 의 강력한 유도제(예, rifampin, carbamazepine, phenytoin)와 병용투여할 때, 이 약의 혈중 농도가 감소하여 효과가 감소할 수 있다.

- 1) Ketoconazole: Ketoconazole 10 일 처방중 제 5 일에 이 약 125 mg 을 단회 투여하였을 때, 이 약의 AUC 가 약 5 배 증가하였고 평균 최종 반감기가 약 3 배 증가하였다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여할 때에는 주의하여야 한다.
- 2) Rifampin: Rifampin 600 mg/day 14 일 처방중 제 9 일에 이 약 375mg 을 단회 투여하였을 때, 이 약의 AUC 가 약 11 배 감소하였고 평균 최종 반감기가 약 3 배 감소하였다. 이 약과 CYP3A4 유도제와 병용투여하면 이 약의 혈중 농도가 감소하고 효과가 감소될 수 있다.

## **(3) 기타 상호작용:**

Digoxin 과의 약물 상호작용 시험의 결과로 판단할 때 이 약은 P-glycoprotein transporter 의 기질 약물과는 상호작용이 없다.

- 1) Diltiazem: 경증 내지 중등도의 고혈압 환자에게 5 일간 이 약 230 mg 을 1 일 1 회 투여하고 diltiazem 120 mg 을 1 일 3 회 병용 투여하였을 때, 이 약의 AUC 가 2 배 증가하였고 diltiazem AUC 가 1.7 배 증가하였다. 이러한 약동학적 변화는 diltiazem 단독 투여하였을 때보다 심전도, 심박수 또는 혈압에 임상적으로 유의한 변화를 주지 않았다.
- 2) Paroxetine: 이 약 85 mg 또는 170 mg 과 paroxetine 20 mg 을 1 일 1 회 병용투여하였을 때, 두 약물 모두의 AUC 가 약 25% 감소하였고  $C_{max}$  는 약 20% 감소하였다.

## **5. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여**

- 1) **임부:** 이 약을 랫트에 1000 mg/kg 1 일 2 회 경구 투여(혈장  $AUC_{0-24hr}=31.3mcg \cdot hr/mL$ , 인체권장용량의 약 1.6 배)하고, 토끼에 25 mg/kg/day 경구 투여(혈장  $AUC_{0-24hr}=26.9 mcg \cdot hr/mL$ , 인체권장용량의 약 1.4 배)한 최기형성 시험에서 이 약에 의한 생식능이나 태자에 영향은 관찰되지 않았다. 그러나, 임부를 대상으로 한 임상시험은 실시하지 않았으므로 명백히 그 필요성이 인정될 경우에만 투여하여야 한다.
- 2) **수유부:** 이 약은 랫트의 유즙으로 분비된다. 이 약이 인체의 유즙에도 분비되는지는 명확하지 않다. 대부분의 약물이 유즙으로 분비되고 영아에 중대한 이상반응이 나타날 수 있으며, 설치류 발암성 시험에서 발암 가능성이 나타났으므로 수유부에 이 약을 투여할 필요가 있을 때에는 이 약 복용 중에는 수유를 중단하여야 한다.
- 3) **소아:** 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.
- 4) **고령자:** 2 건의 항암 화학요법에 의한 구역과 구토에 대한 대조임상시험에서 이 약을

투여받은 전체환자(N=544)중 65 세 이상인 환자는 31%였고 75 세 이상인 환자는 5%였다. 수술 후 구역과 구토에 대한 대조임상시험에서 이 약을 투여받은 전체 환자(N=1120) 중 65 세 이상인 환자는 7%였고, 75 세 이상인 환자는 2%였다. 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 안전성이나 유효성에 차이가 없었으나 노인에게서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다. 고령자에게 용량을 조절할 필요는 없다.

## 6. 과량투여

- 1) 이 약 과량투여시 치료법에 대한 구체적인 정보는 없다. 건강한 자원자에게 이 약 600 mg 까지 투여하였을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 이 약은 CINV 가 아닌 환자에게 최장 42 일간 375 mg 을 1 일 1 회 투여하였을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 33 명의 암환자에게 제 1 일에 이 약 375 mg 을 단회 투여하고 2 일에서 5 일까지 250 mg 을 1 일 1 회 투여하였을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다.
- 2) 이 약 1440 mg 을 복용한 한 환자에게서 졸음과 두통이 보고되었다.
- 3) 과량투여시에는 이 약의 복용을 중단하며 일반적인 보조 치료를 병행하면서 모니터링해야 한다. 이 약은 항구토작용이 있으므로 약물을 사용한 구토는 효과가 없을 수도 있다.
- 4) 이 약은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

## 7. 기타: 발암성, 변이원성, 생식독성

- 1) Sprague-Dawley 랫트, CD-1 마우스로 2 년간 발암성 연구를 하였다. 랫트를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구투여량으로 0.05 에서 1000 mg/kg 범위의 용량을 1 일 2 회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체의 125 mg/day 권장용량 노출량(혈장 AUC<sub>0-24hr</sub>=19.6mcg·hr/mL)의 0.7 내지 1.6 배 노출량이었다. 수컷 랫트에 이 약 5 에서 1000 mg/kg 1 일 2 회 투여하였을 때, 갑상선 여포세포 선종과 암이 유발되었다. 암컷 랫트에 이 약 5 에서 1000 mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때, 간세포선종의 발현율이 증가하였고, 125 에서 1000 mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때는 간세포 종양과 갑상선 여포세포 선종의 발현율이 증가하였다. 마우스를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구 투여량 2.5 에서 2000 mg/kg 범위의 용량을 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체 권장용량의 2.8 내지 3.6 배 노출량이었다. 수컷 마우스에 이 약을 125 및 500 mg/kg/day 투여하였을 때 피부섬유육종을 유발하였다.
- 2) 이 약은 Ames 시험, 인체림프구아세포(TK6)의 변이원성시험, 랫트 간세포 DNA 손상시험, CHO 세포 염색체이상시험 및 마우스 소핵시험에서 유전독성이 없었다.
- 3) 이 약은 수컷 및 암컷 랫트에 최대 1000 mg/kg 1 일 2 회까지 투여하였을 때(수컷 랫트에 투여한 양은 인체 권장 용량 이하, 암컷 랫트에 투여한 양은 인체 권장용량의 1.6 배) 생식능에 영향을 주지 않았다.

## 저장방법

기밀용기, 실온보관

## 수입자

**한국엠에스디(유)**

서울특별시 마포구 마포대로 163 (공덕동)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2015 년 03 월 13 일