

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-HT₃ 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-HT₃ 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)
전신/기타		
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
소화기계		
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
눈, 귀, 코, 목		
이명	3.7	3.8
혈액 및 림프계		
호중구감소증	3.1	2.9
대사 및 영양		

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
신경계		
어지러움	2.8	3.4
두통	13.2	14.3
위장관계		
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
피부 및 피하조직		
탈모	12.4	11.9
기타 및 투여부위 이상반응		
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.

표 3.
심한 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자 중
임상검사치 이상반응을 나타낸 환자의 비율 (발현율 $\geq 3\%$) - 1 주기

	이 약 투여군 (N = 544)	표준요법 (N = 550)
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)
감염		
요로감염	2.3	3.2
혈액 및 림프계		
빈혈	3.0	4.3
정신계		
불면증	2.1	3.3
신경계		
두통	5.0	6.5
심장		
서맥	4.4	3.9
혈관계		
저혈압	5.7	4.6
고혈압	2.1	3.2
위장관계		
구역	8.5	8.6
변비	8.5	7.6
고창	4.1	5.8
구토	2.5	3.9
피부 및 피하조직		
가려움	7.6	8.4

기타 및 투여부위 이상반응		
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-HT₃ 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 μ 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 5일까지 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_{0-24hr}=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)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2015 년 03 월 13 일