

# 에멘드® IV 주 150 밀리그램

(포스아프레피탄트 디메글루민염)

## 원료약품 및 분량

### 1 바이알 (714.1 mg) 중

주성분: 포스아프레피탄트 디메글루민염 (별규) ----- 245.3 mg

(포스아프레피탄트로서 ----- 150.0 mg)

기타첨가제: 에데트산나트륨수화물, 폴리소르베이트 80, 무수유당, 수산화나트륨, 염산

## 성상

흰색 내지 거의 흰색의 고체상이 무색 투명한 유리 바이알에 든 주사제

## 효능·효과

### 1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토 (CINV)의 예방

다른 항구토제와 병용하여 다음과 같은 경우에 투여한다.

- 심한 구토유발성 항암화학요법(HEC, Highly Emetogenic Chemotherapy)(예, 고용량의 시스플라틴)의 초기 및 반복치료에 의한 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방
- 중등도 구토유발성 항암화학요법(MEC, Moderately Emetogenic Chemotherapy)의 초기 및 반복치료에 의한 지연형 구역 및 구토의 예방

### 2. 사용 한계

이 약은 이미 발생한 구역과 구토의 치료에 대하여 연구된 바 없다.

## 용법·용량

성인:

심한 또는 중등도의 구토유발성 항암화학요법으로 인한 구역 및 구토를 예방하기 위하여 이 약과 코르티코스테로이드 및 5-HT<sub>3</sub> 길항제의 권장용량은 각각 표 1 과 표 2 와 같다.

이 약은 화학요법 치료 첫째 날에만 화학요법제가 투여되기 30 분 전에 20~30 분에 걸쳐 정맥 주입한다.

표 1. 심한 구토유발성 항암 화학요법으로 인한 구역 및 구토의 예방을 위한 권장 용량

	1 일	2 일	3 일	4 일
이 약	150mg 정맥투여	-	-	-
Dexamethasone**	12mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 씩 1 일 2 회 경구투여	8mg 씩 1 일 2 회 경구투여
Ondansetron <sup>†</sup>	하단 참조	-	-	-

\*\* 1 일에는 화학요법 30 분 전에 투여하고, 2 일에서 4 일까지는 아침에 투여한다. (3 일과 4 일은 저녁에도 투여함)  
투여량은 약물상호작용을 고려하여 조절한다.

<sup>†</sup> 적정 용법용량을 위하여 5-HT<sub>3</sub> 길항제의 허가사항을 참조할 것. 임상시험에서는 ondansetron 을 32mg IV 로 1 일 화학요법 30 분 전에 투여하였다. 그러나 이 용량(32mg)은 더 이상 ondansetron 권장 용량이 아니다.

**표 2. 중등도 구토유발성 항암화학요법으로 인한 구역 및 구토의 예방을 위한 권장 용량**

	1 일
이 약	150mg 정맥투여
Dexamethasone*	12mg 경구투여
Ondansetron <sup>†</sup>	하단 참조

\* 1 일 화학요법 30 분 전에 투여한다. 투여량은 약물상호작용을 고려하여 조절한다.

<sup>†</sup> 적정 용법용량을 위하여 5-HT<sub>3</sub> 길항제의 허가사항을 참조할 것.

**이 약의 조제법**

1. 거품을 방지하기 위해 생리식염수가 바이알 벽을 따라 흐르도록 유의하면서 생리식염수 5mL 을 무균상태로 바이알에 주입한다. 바이알을 가볍게 흔든다. 심하게 흔들거나 생리식염수를 바이알에 급속히 주입하지 않는다.
2. 145mL 의 생리식염수가 든 주입백을 무균상태로 준비한다.
3. 바이알에 있던 전량을 생리식염수로 무균적으로 옮겨 총량이 150mL 가 되도록 한다 (최종 농도 1mg/mL). 가볍게 2~3 회 흔든다.

재현탁된 최종 약물 용액은 실온(25°C 이하)에서 24 시간 동안 안정하다.

주사 용액은 투여 전 이물 및 변색 여부를 육안으로 관찰하여야 한다.

이 약 조제에 하트만액 및 젖산 링거액 등 2 가 양이온(예, Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>)이 함유된 액을 사용할 수 없다. 이 약과의 물리적 화학적 적합성이 확립된 것 외의 용액으로 이 약을 재현탁, 혼합해서는 안 된다.

고령자, 중증의 신장장애 환자(CrCl < 30mL/min), 또는 혈액 투석을 받는 말기의 신장 질환자에게 용량을 조절할 필요가 없다.

경증 내지 중증도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~9)에게 용량을 조절할 필요는 없다.

중증의 간장애 환자(Child-Pugh score > 9)에 대한 임상 자료는 없다.

## 사용상의 주의사항

### 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약, 아프레피탄트, 폴리소르베이트 80 및 기타 이 약 성분에 과민한자
- 2) 아프레피탄트는 CYP3A4 의 중등도의 저해제이다. 이 약은 빠르게 아프레피탄트로 전환되므로 pimozone, terfenadine, astemizole 등과 동시에 투여해서는 안된다. 아프레피탄트가 CYP3A4 를 저해함으로써 이들 약물의 혈중 농도가 상승할 수 있으며 이에 따라 중증 또는 생명을 위협하는 결과를 초래할 수 있다.
- 3) 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.

### 2. 이상반응

임상시험이 매우 다양한 조건에서 진행되었기 때문에 임상시험 중 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물에 대한 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고, 실제 임상환경에서 관찰된 비율을 반영하지 않을 수 있다.

포스아프레피탄트는 체내에서 아프레피탄트로 변환되므로 아프레피탄트로 인한 이상반응이 이 약 투여 시 나타날 수 있다.

포스아프레피탄트의 안전성은 약 1,600 명을 대상으로 평가되었으며, 아프레피탄트의 안전성은 약 6,500 명을 대상으로 평가되었다.

#### 1) 아프레피탄트 (경구투여제형)

##### 심한 구토유발성 항암화학요법 (HEC)

심한 구토유발성 항암화학요법을 투여받는 환자를 대상으로 한 2 건의 대조임상시험에서, 544 명이 화학요법 1 주기 동안 아프레피탄트를 투여받았으며, 413 명이 최대 6 주기까지 아프레피탄트 투여를 계속하였다. Ondansetron 과 dexamethasone 을 병용투여하였을 때 아프레피탄트는 전반적으로 내약성이 우수하였다. 이 임상시험에서 대부분의 이상 반응은 경증 내지 중등도의 것이었다.

1 주기 동안 아프레피탄트 투여군에서 약 17%, 표준요법 투여군에서 약 13%의 환자에게서 약물이상반응이 보고되었다. 아프레피탄트 투여 환자 중 0.6%가 약물이상반응으로 투여를 중단하였고, 표준요법에서는 0.4%에서 투여를 중단하였다. 1% 이상의 빈도로 보고되고 표준요법보다 발생률이 높았던 아프레피탄트의 약물이상반응은 다음 표 1 과 같다.

표 1. 심한 구토유발성 항암화학요법을 투여받은 환자 중 약물이상반응 (발생률 $\geq 1\%$ , 표준요법보다 빈번함) 을 나타낸 환자의 비율		
	아프레피탄트 투여군 (N=544)	표준요법 (N=550)
호흡기계 딸꾹질	4.6	2.9
전신/기타 무력감/피로	2.9	1.6
임상검사치 ALT 상승 AST 상승	2.8 1.1	1.5 0.9
소화기계 변비 소화불량 설사	2.2 1.5 1.1	2.0 0.7 0.9
신경계 두통	2.2	1.8
대사 및 영양 식욕감소	2.0	0.5

이 약 투여시 표준요법보다 빈번히 나타나고 발생률이 1% 미만인 약물이상반응은 아래 **"심한 또는 중등도 구토유발성 항암화학요법"** 을 참고할 것.

1169 명의 심한 구토유발성 항암화학요법을 투여받는 환자에게 아프레피탄트를 투여한 활성 대조약 임상시험에서 전반적인 이상반응 프로파일은 아프레피탄트를 투여한 다른 심한 구토 유발 항암화학요법 임상시험에서의 결과와 전반적으로 유사하였다.

#### **중등도 구토유발성 항암화학요법 (MEC)**

중등도 구토유발성 항암화학요법을 투여받는 환자를 대상으로 한 2 건의 임상시험에서, 868 명이 1 주기 동안 아프레피탄트를 투여받았으며, 이 중 686 명이 최대 4 주기까지 아프레피탄트 투여를 계속하였다. 두 시험에서 모두 ondansetron 과 dexamethasone 을 경구 아프레피탄트와 병용 투여하였다 (아프레피탄트 투여군).

1 주기 동안 표준요법 투여군에서 약 15%, 아프레피탄트 투여군에서는 약 14%의 환자에서 약물이상반응이 보고되었다. 아프레피탄트 투여군 중 0.7%가 약물이상반응으로 투여를 중단하였고 0.2%의 표준요법 투여군 환자가 투여를 중단하였다.

1% 이상의 빈도로 보고되고 표준요법보다 발생률이 높았던 아프레피탄트의 약물이상반응은 다음 표 2와 같다.

표 2. 중등도 구토유발성 항암화학요법을 투여받은 환자 중 약물이상반응 (발생률 $\geq 1\%$ , 표준요법보다 빈번함) 을 나타낸 환자의 비율		
	아프레피탄트 투여군 (N=868)	표준요법 (N=846)
소화기계 트림	1.0	0.1
기타 및 투여부위 이상반응 피로	1.4	0.9

이 약 투여시 표준요법보다 빈번히 나타나고 발생률이 1% 미만인 약물이상반응은 아래 **심한 또는 중등도 구토유발성 항암화학요법** 을 참고할 것.

**심한 또는 중등도 구토유발성 항암화학요법**

심한 또는 중등도 구토유발성 항암화학요법을 투여받는 환자에게 아프레피탄트를 투여했을 때 표준요법보다 빈번히 나타나고 발생률 1% 미만으로 보고된 약물이상반응은 표 3과 같다.

표 3. 심한 또는 중등도 구토유발성 항암화학요법을 투여받는 환자 중 약물이상반응 (발생률 $< 1\%$ , 표준요법보다 빈번함) 을 나타낸 환자의 비율	
감염	칸디다증, 포도상구균 감염
혈액 및 림프계	빈혈, 발열성 호중구감소증
대사 및 영양계	체중증가, 다음증
정신계	지남력장애, 다행감, 불안
신경계	어지러움, 비정상적인 꿈, 인지장애, 졸음, 기면
눈	결막염
귀 및 내이	이명
심장계	서맥, 심혈관질환, 두근거림
혈관계	얼굴홍조, 홍조
호흡기, 흉부 및	인두염, 재채기, 기침, 코뮤티흐름, 인두자극

중격동장애	
소화기계	구역, 산 역류, 미각이상, 명치 불편감, 된변비, 위식도역류질환, 천공성 십이지장궤양, 구토, 복통, 구갈, 복부팽만, 대변 경화, 호중구감소성 창자염, 고창, 구내염
피부 및 피하조직	발진, 여드름, 광과민반응, 땀과다증, 지성 피부, 가려움, 피부병변, 가려움발진
근골격계 및 결합조직	근육경련, 근육통, 근육약화
신장 및 비뇨기계	다뇨증, 배뇨곤란, 빈뇨증
기타 및 투여부위	부종, 흉부불편감, 권태감, 갈증, 오한, 보행장애
임상검사치	혈청알칼린포스파타제 상승, 고혈당, 미세혈뇨, 저나트륨혈증, 체중감소, 호중구 수 감소

HEC 또는 MEC 연구에서 최대 6 주기 동안 화학요법을 실시하였을 때의 이상반응 프로파일은 1 주기에서 관찰된 결과와 전반적으로 유사하였다. 다른 CINV 시험에서 항암요법과 이 약을 투여받은 한 환자에서 심각한 이상반응으로서 스티븐스존슨 증후군이 보고되었다.

## 2) 포스아프레피탄트

### (1) 중등도 구토유발성 항암화학요법 (MEC)

중등도 구토유발성 항암화학요법을 투여받는 환자를 대상으로 하는 활성 대조약 임상시험에서 이 약과 온단세트론 및 덱사메타손을 함께 투여받은 1 일 요법 환자군 504 명의 안전성을 온단세트론과 덱사메타손만을 투여받은 환자군(표준 치료 요법) 497 명과 비교하여 평가하였다. 임상시험에서 이 약을 투여받는 환자군에서 가장 흔하게 보고되었던 이상 반응은 아래 표 4 와 같다.

표 4. 중등도 구토유발성 항암화학요법(MEC)을 투여받는 환자에서 가장 흔하게 나타난 이상반응*		
	이 약과 온단세트론 및 덱사메타손 병용 투여군 <sup>†</sup> (N=504)	온단세트론 및 덱사메타손 투여군 <sup>‡</sup> (N=497)
피로	15 %	13 %
설사	13 %	11 %
호중구 감소증	8 %	7 %
무력증	4 %	3 %
빈혈	3 %	2 %

말초신경병증	3 %	2 %
백혈구 감소증	2 %	1 %
소화불량	2 %	1 %
요로감염	2 %	1 %
사지 통증	2 %	1 %
* 이 약을 투여한 환자에서 2% 이상 보고되고 표준 요법보다 빈번하게 보고됨. † 이 약의 요법 ‡ 표준 요법		

주입부위 반응은 이 약의 요법을 투여한 환자에서 2.2%, 표준요법을 투여한 환자에서 0.6%로 보고되었다. 이 약의 요법을 투여한 환자에서 주입부위 반응은 표준요법과 비교하여 다음과 같이 보고되었다.

	이 약 투여군	표준요법 투여군
주입 부위 통증	1.2%	0.4%
주사 부위 자극	0.2%	0.0%
혈관 주사 부위 통증	0.2%	0.0%
주입 부위 혈전정맥염	0.6%	0.0%

### (2) 심한 구토유발성 항암화학요법 (HEC)

심한 구토유발성 항암화학요법을 투여받는 환자를 대상으로 하는 활성 대조약 임상시험에서 1,143 명의 이 약 1 일 요법 투여군 및 1,169 명의 에멘드 캡슐 (아프레피탄트) 3 일 요법 투여군에서 안전성을 평가하였다. 안전성 프로파일은 이 약을 투여한 MEC 연구 및 기존의 아프레피탄트를 투여한 HEC 연구와 전반적으로 유사하였다. 그러나, 주입 부위 반응은 아프레피탄트 투여군 0.5%에 비해 이 약 투여군이 3.0%로 높은 빈도를 나타내었다.

HEC 연구에서 나타났지만 MEC 연구에서는 나타나지 않은 주입 부위 반응들은 다음과 같다. 이 약의 투여군에서 보고된 발생률은 아프레피탄트 투여군과 각각 비교하였다.

	이 약 투여군	아프레피탄트 투여군
주입 부위 홍반	0.5%	0.1%
주입 부위 가려움증	0.3%	0.0%
주입 부위 경화	0.2%	0.1%

### 3) 다른 임상시험에서 나타난 이상반응

일반적인 마취제를 사용하는 환자에 대한 임상시험에서 564 명의 환자가 40mg 아프레피탄트를 경구로, 538 명의 환자가 4 mg ondansetron 을 정맥으로 투여받았다.

40mg 아프레피탄트를 투여받은 환자의 4% 및 4mg ondansetron 을 투여받은 환자의

6%에서 약물이상반응이 보고되었다.

아프레피탄트를 투여받은 환자군에서 ALT 상승 정도가 ondansetron 투여군보다 높게 나타났다 (1.1% vs 1.0%). 다음의 약물이상반응은 아프레피탄트 투여군에서 ondansetron 투여군보다 높게 나타났으며 발생률이 1% 미만인 이상반응이다.

표 5. 아프레피탄트 40 mg 투여군에서 ondansetron 투여군보다 높게 나타난 약물이상반응 (발생률 <1%)	
정신계	불면증
신경계	구음장애, 감각저하, 감각이상
눈	동공수축, 시력저하
심장계	서맥
호흡기, 흉부 및 종격동장애	호흡곤란, 쌉쌉거림
소화기계	상복부통증, 비정상적 장음, 구갈, 구역, 위장 불편감

이보다 고용량의 아프레피탄트를 투여받은 환자의 PONV(수술 후 구역 및 구토) 임상시험에서 두 건의 이상반응이 보고되었다: 한 건은 변비였고 다른 한 건은 약한 장폐색(sub-ileus)이었다.

CINV 및 PONV 이외의 시험에서 아프레피탄트를 투여받은 환자에서 심각한 이상반응으로서 혈관부종 및 두드러기가 보고되었다.

#### 4) 시판 후 이상반응

이 약 및 아프레피탄트 시판 후 다음의 이상반응들이 보고되었다. 이 이상반응은 불특정 다수에서 자발적으로 보고되었으므로 발생 빈도 또는 이 약과의 상관관계는 판정하기 어렵다.

**피부 및 피하조직:** 가려움증, 발진, 두드러기, 드물게 스티븐스존슨증후군/독성표피괴사용해

**면역계:** 아나필락시스 반응/아나필락시스성 쇼크를 포함하는 과민반응

포스아프레피탄트를 주입하는 동안 다음의 즉각적인 과민반응이 보고되었다: 홍조, 홍반, 호흡곤란 (3. 일반적 주의 참조).

### 3. 일반적 주의

#### 1) CYP3A4 관련 상호작용

CYP3A4 의 약한 저해제인 포스아프레피탄트는 신속하게 아프레피탄트(CYP3A4 의 기질, CYP3A4 중등도 저해제, CYP3A4 유도제)로 변환된다. 이 약과 주로 CYP3A4 에 의해 대사를 받는 약물과 병용투여시 병용 약물의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다. 아프레피탄트를 다른 강한 또는 중등도의 CYP3A4 저해제와 병용 시 아프레피탄트의 혈중 농도가 상승할 수 있다.



아프레피탄트는 CYP3A4 활성을 강하게 유도하는 약물과 병용 시 아프레피탄트의 농도가 감소될 수 있으며, 이는 효능을 감소시킬 수 있다.

이 약은 CYP3A4 기질인 맥각 알칼로이드 유도체와 병용 시 혈중 농도를 증가시킬 수 있으므로 맥각 관련 독성의 잠재적 위험 때문에 주의해야 한다.

이 약과 CYP3A4 활성을 강하게 유도하는 약물(예, rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital 등) 과 병용 투여 시 아프레피탄트의 혈중 농도의 감소를 초래할 수 있으므로 병용하지 않도록 한다 (4. 상호작용 참조). St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) 함유 식물 제제와의 병용은 권장되지 않는다.

CYP3A4 활성을 억제하는 약물 (예, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone, protease inhibitors 등)과 병용 투여 시 아프레피탄트의 혈중 농도의 증가를 초래할 수 있으므로 주의를 기울여야 한다 (4. 상호작용 참조).

## 2) 과민반응

이 약을 주입하는 동안이나 주입한 직후에 홍조, 홍반, 호흡곤란, 아나필락시스/아나필락시스성 쇼크 등의 즉각적인 과민반응이 보고되었다. 이런 반응이 나타날 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 수행한다. 이전에 과민반응이 있었던 환자에게 이 약을 재투여 하는 것은 추천되지 않는다.

## 3) Warfarin (CYP2C9 기질)과 병용 투여

이 약을 warfarin 과 병용 투여할 경우 prothrombin time 의 INR (International Normalized Ratio)이 임상적으로 유의하게 감소할 수 있다. 장기적으로 warfarin 을 투여하는 환자에게는 매 화학요법 주기마다 포스아프레피탄트를 처방한 후 2 주 간격 (특히 7 일~10 일) 으로 INR 을 주의깊게 모니터링 해야 한다 (4. 상호작용 참조).

## 4) 호르몬성 피임제와 병용투여

포스아프레피탄트 투여중 및 마지막 용량 투여 후 28 일 동안 호르몬성 피임제의 효과가 감소될 수 있다. 이 약 투여 중 및 투여 후 1 개월 동안 다른 피임 방법을 사용하여야 한다 (4. 상호작용 참조).

5) 경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~9)에 대한 약동학 양상은 정상 간 기능을 가진 건강한 자원자와 유사하였으므로, 용량을 조절할 필요가 없다. 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh score >9) 에 대한 임상 또는 약동학 자료는 없으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여할 때에는 이상반응에 대한 추가적인 모니터링이 필요할 수 있다.

## 6) 운전 및 기계 조작에의 영향

이 약에 의한 영향 연구는 수행되지 않았으나, 이 약 투여 시 졸음 및 피로 이상반응이 보고되었으므로 주의하도록 한다 (2. 이상반응 참조).

#### 4. 상호작용

이 약은 정맥 투여 시 빠르게 아프레피탄트로 전환된다. 따라서 이 약 투여 후 발생하는 약물 상호작용은 아프레피탄트 경구 투여시 발생하는 약물 상호작용과 같다. 경구 투여 아프레피탄트에 대한 연구 및 이 약과 dexamethasone, 경구 midazolam 및 diltiazem 간의 약물 상호작용에 대한 연구에서 아래와 같은 약물 상호작용 정보를 확인하였다.

아프레피탄트는 CYP3A4 의 기질이며, 중등도의 저해제인 동시에 유도제이다. 아프레피탄트는 또한 CYP2C9 의 유도제이다.

이 약을 단회 투여할 경우 CYP3A4 의 약한 저해제이며 CYP3A4 를 유도하지 않는다. 이 약은 경구 아프레피탄트 투여시 나타나는 CYP2C9, CYP3A4 유도 정도보다 더 약하거나 혹은 동등 이하로 해당 효소를 유도할 것으로 예상된다.

##### (1) 포스아프레피탄트/아프레피탄트에 의한 상호작용

###### 1) CYP3A4 기질

아프레피탄트는 CYP3A4 의 중등도의 저해제이며 이 약은 CYP3A4 의 약한 저해제이므로 CYP3A4 로 대사되는 약물과 병용 투여 시 CYP3A4 로 대사되는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

이 약 150mg 단회 투여 및 CYP3A4 기질 약물을 병용하였을 때 1 일 및 2 일에 CYP3A4 기질 약물의 총 노출이 2 배까지 증가하였다. 이 약은 pimozone, terfenadine, astemizole 과 병용하여 사용할 수 없다. 아프레피탄트의 CYP3A4 저해로 인해 이들 약물의 혈중 농도가 증가할 수 있으며 이 결과로서 생명을 위협하는 심각한 상태가 초래될 수 있다 (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 참조). CYP3A4 에 의해 주로 대사되고 좁은 치료 범위를 가진 약물 (예, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl, quinidine 등) 과 병용투여 시에는 주의하여야 한다 (3. 일반적 주의 참조).

아프레피탄트는 CYP2C9 으로 대사되는 것으로 알려진 S(-) warfarin 과 tolbutamide 의 대사를 유도하는 것으로 밝혀졌다. 이 약을 phenytoin 등 CYP2C9 으로 대사되는 다른 약물과 병용 투여시 이런 약물들의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

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

###### 2) 5-HT<sub>3</sub> 길항제

약물 상호작용 임상 시험에서 아프레피탄트는 ondansetron, granisetron 또는 hydrodolasetron (dolasetron 의 활성대사체)의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다.

### 3) 코르티코스테로이드:

- ① Dexamethasone: 제 1 일에 포스아프레피탄트 150mg 을 단회 정맥 투여하고 경구용 dexamethasone 8 mg/day 를 제 1 일에서 3 일까지 투여하였을 때, CYP3A4 의 기질인 dexamethasone 의  $AUC_{0-24hr}$  가 제 1 일과 2 일에 약 2 배 증가하였다. 포스아프레피탄트 150mg 을 병용투여 할 때에는 병용투여하지 않았을 때와 비슷한 효과를 얻기 위하여 경구 dexamethasone 의 제 1 일 및 제 2 일 용량을 50%로 줄여야 한다. (용법·용량 참조)
- ② Methylprednisolone: 제 1 일에 경구 아프레피탄트 125mg 과 IV 용 methylprednisolone 125mg 을 병용투여하고, 제 2 일과 3 일에 아프레피탄트 80mg/day 과 경구용 methylprednisolone 40mg 을 병용투여 하였을 때, 아프레피탄트는 methylprednisolone 의 AUC 를 제 1 일에는 1.3 배, 제 3 일에는 2.5 배 증가시켰다.

### 4) 화학요법제

CYP3A4 에 의해 대사되는 화학요법제는 docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, ifosfamide, imatinib, vinorelbine, vinblastine, vincristine 등이다. 이 약과 별도의 약물상호작용 시험은 수행되지 않았으나, 아프레피탄트 경구요법에 의하면 docetaxel, vinorelbine 을 정맥 투여 시 임상적으로 유의한 상호작용은 없을 것으로 예상된다. 임상시험에서 경구용 아프레피탄트는 일반적으로 etoposide, vinorelbine, paclitaxel 과 병용투여하였으나, 약물상호작용을 고려하여 이 약물들의 용량을 조절하지는 않았다. 이러한 약물들 또는 주로 CYP3A4 에 의해 대사되는 기타 화학요법제를 투여받는 환자들에게 투여시 주의하여야 한다. 경구용 아프레피탄트와 ifosfamide 병용투여 후, ifosfamide 의 잠재적 이상반응인 신경독성이 시판 후 이상반응으로 보고되었다 (3. 일반적 주의 참조).

Docetaxel: 별도의 약동학 시험에서 경구 투여된 아프레피탄트(CINV 요법)는 docetaxel 의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

Vinorelbine: 별도의 약동학 시험에서 경구 투여된 아프레피탄트(CINV 요법)는 vinorelbine 의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

### 5) Warfarin

Warfarin 장기투여 처방을 한 건강한 자원자에게 제 1 일에 아프레피탄트 125mg, 제 2 일과 3 일에 아프레피탄트 80mg/day 을 투여하였다. 제 3 일에 R(+) 또는 S(-) warfarin 의 혈중 AUC 에 영향을 주지는 않았으나, 아프레피탄트 투여 종료후 5 일에 S(-) warfarin 의 최저혈중농도값이 34% 감소하였고, prothrombin time 은 14% 감소하였다. 장기적으로 warfarin 을 투여하는 환자에게는 매 화학요법 주기마다 이 약 처방한 후 2 주 간격(7 일에서 10 일 경)으로 INR 을 주의깊게 모니터링해야 한다.

#### 6) Tolbutamide

경구용 아프레피탄트를 제 1 일에 125mg, 제 2 일과 3 일에 80mg/day 을 투여하고, 아프레피탄트 3 일 처방을 복용하기 전과 4 일, 8 일 15 일에 tolbutamide 500mg 을 단회 경구투여 하였을 때, 아프레피탄트는 tolbutamide 의 AUC 를 제 4 일에 23%, 8 일에는 28%, 15 일에는 15% 감소시켰다. 아프레피탄트를 제 1 일에 40mg 단회 경구 투여하고 이 약을 복용하기 전과 2 일, 4 일, 8 일, 15 일에 tolbutamide 500mg 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.

#### 7) 경구용 피임제:

경구용 피임제(ethinyl estradiol 35  $\mu$ g + norethindrone 1mg) 와 아프레피탄트 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 아프레피탄트 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 최소 농도가 최대 64% 감소하였다. 아프레피탄트는 제 10 일에 norethindrone 의 AUC 에 영향을 주지는 않았으나, 제 9 일에서 21 일 동안 norethindrone 의 최소 농도가 최대 60% 감소하였다. 다른 연구에서, ethinyl estradiol 과 norgestimate (norelgestromin 으로 전환됨)을 함유한 경구용 피임제를 제 1 일부터 21 일 까지 투여하고 아프레피탄트 40mg 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 최소 농도는 경구용 피임제 단독 투여시의 최소 농도에 비해 낮게 나타났다. 이 약과 병용할 때, 이 약 투여 중 및 투여 후 28 일 동안 호르몬성 피임제의 효과가 감소될 수 있다. 이 약 투여 중 및 투여 후 1 개월 동안 다른 피임방법을 사용하여야 한다.

#### 8) Midazolam:

제 1 일에 포스아프레피탄트 150mg 을 단회 정맥 투여하고 경구용 midazolam 2mg/day 를 제 1 일과 제 4 일에 투여하였을 때, midazolam 의 AUC<sub>0-24hr</sub> 가 제 1 일에 1.8 배 증가하였고 4 일에는 변화가 없었다 (1.0 배). 포스아프레피탄트 150mg 을 제 1 일에 투여할 때 약한 CYP3A4 저해 작용을 하며 제 4 일에는 CYP3A4 를 저해하거나 유도한다는 증거가 없다.

### (2) 다른 약물에 의한 상호작용

아프레피탄트는 CYP3A4 의 기질이므로 CYP3A4 의 작용을 저해하는 약물을 포스아프레피탄트와 병용 투여시 아프레피탄트의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다. 따라서 강력한 CYP3A4 저해제(예, ketoconazole, itraconazole, nefazodone, troleandomycin, clarithromycin, ritonavir, nelfinavir)를 병용 투여할 때는 주의하여야 한다. 중등도의 저해제(예, diltiazem)를 병용투여할 때에는 아프레피탄트의 혈중 농도를 2 배 상승시켰기 때문에 병용투여할 때는 주의하여야 한다.

아프레피탄트는 CYP3A4 의 기질이므로 포스아프레피탄트를 CYP3A4 의 강력한 유도제 (예, rifampin, carbamazepine, phenytoin) 와 병용 투여할 때 아프레피탄트 혈중 농도가 감소하여 효과가 감소할 수 있다.

1) *Ketoconazole*: Ketoconazole 1 일 400mg 으로 10 일 처방 중 제 5 일에 아프레피탄트 125mg 을 단회 투여하였을 때, 아프레피탄트의 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 600mg/day 14 일 처방 중 제 9 일에 아프레피탄트 375mg 을 단회 투여하였을 때, 아프레피탄트의 AUC 가 약 11 배 감소하였고 평균 최종 반감기가 약 3 배 감소하였다. 이 약을 CYP3A4 유도제와 병용투여하면 혈중 농도가 감소하고 효과가 감소될 수 있다.

### (3) 기타 상호작용

1) *Diltiazem*: 경증 내지 중등도의 고혈압 환자 10 명을 대상으로 한 연구에서 diltiazem 120mg 1 일 3 회 투여와 병용하여 이 약 100mg 을 정맥 주입하였을 때 아프레피탄트의 AUC 가 1.5 배 증가하고 diltiazem 의 AUC 가 1.4 배 증가하였다. 포스아프레피탄트를 딜티아젠펜과 병용투여 시 확장기 혈압 감소( $24.3 \pm 10.2$  mmHg)는 딜티아젠펜 단독 투여 시( $15.6 \pm 4.1$  mmHg)보다 크게 나타났고, 수축기 혈압 감소 역시 병용투여 시( $29.5 \pm 7.9$  mmHg)에 딜티아젠펜 단독 투여 시( $23.8 \pm 4.8$  mmHg)에 비해 크게 나타났다. Diltiazem 단독 투여시와 비교했을 때 이 약 병용으로 인한 이러한 변화 이외에 심박수나 PR interval 에는 임상적으로 중요한 변화가 없었다.

2) *Paroxetine*: 아프레피탄트 85mg 또는 170mg 과 paroxetine 20mg 을 1 일 1 회 병용투여 하였을 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 정맥으로 주입시 신속히 아프레피탄트로 변환된다. 이 약 및 아프레피탄트를 대상으로 한 최기형성 시험에서 아프레피탄트 경구 투여시 아프레피탄트의 전신 노출이 최고조에 달하였다. 랫트와 토끼에서 수행한 배태자 발달 시험에서, 아프레피탄트를 기관형성 기간 동안 랫트에 최대 1,000mg/kg 까지 1 일 2 회 경구 투여하였고, 토끼에

최대허용용량(Maximum tolerated dose)인 25mg/kg/day 까지 경구 투여하였으며, 모든 용량에서 배태자에 대한 치사율 및 최기형성은 관찰되지 않았다. 1,000mg/kg 을 1 일 2 회 투여받은 임신한 랫트와 25 mg/kg/day 을 투여받은 임신한 토끼에서의 노출(AUC)은 인체권장용량 150 mg 에 해당하는 노출과 거의 동등하였다. 아프레피탄트는 랫트와 토끼에서 태반을 통과한다. 그러나 임부를 대상으로 한 임상시험은 실시하지 않았으므로 명백히 그 필요성이 인정될 경우에만 투여하여야 한다.

- 2) 수유부: 이 약은 정맥 투여시 신속히 아프레피탄트로 변환된다. 아프레피탄트는 랫트의 유즙으로 분비된다. 이 약이 사람의 유즙으로도 분비되는지는 명확치 않다. 대부분 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: HEC 및 MEC 임상시험에서 이 약을 정맥투여 받은 암환자 1649 명 중 65 세 이상인 환자는 27%였고 75 세 이상인 환자는 5%였다. 에멘드 IV 주 및 에멘드캡슐의 다른 보고된 임상 경험에서 고령의 환자군과 젊은 환자군 간의 유효성의 차이가 밝혀지지 않았다. 그러나 고령자는 간, 신장 및 심장 기능이 저하되어 있을 가능성이 높고, 동반질환 및 병용투여 약물의 가능성이 높기 때문에 고령자에게 투여할 때에는 전반적으로 주의를 기울여야 한다.

## 6. 과량투여

- 1) 이 약 과량투여시 치료법에 대한 구체적인 정보는 없다. 건강한 자원자에게 이 약 200mg 을 IV 로 투여하거나 600mg 아프레피탄트를 경구 투여했을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 이 약 200mg 을 투여받은 33 명 중 3 명에서 경증의 주사부위 정맥혈전증이 나타났다. 한편 아프레피탄트를 CINV 가 아닌 환자에게 최장 42 일간 375mg 을 1 일 1 회 투여했을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 33 명의 암환자에게 제 1 일에 아프레피탄트 375mg 을 단회 투여하고 2 일에서 5 일까지 250mg 을 1 일 1 회 투여했을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다.
- 2) 아프레피탄트 1440mg 을 복용한 한 환자에서 졸음과 두통이 보고되었다.
- 3) 과량투여시에는 이 약의 투여를 중단하며 일반적인 보조 치료를 병행하면서 모니터링 해야 한다. 아프레피탄트는 항구토 작용이 있으므로 약물을 사용한 구토 유도는 효과가 없을 수도 있다.
- 4) 아프레피탄트는 혈액 투석으로 제거되지 않는다.

## 7. 기타: 발암성, 변이원성, 생식독성

1) 발암성: 2 년간 Sprague-Dawley 랫트와 CD-1 마우스를 대상으로 발암성 시험을 수행하였다. 랫트를 사용한 발암성 시험에서 경구 아프레피탄트를 0.05~1000mg/kg 범위의 용량으로 1 일 2 회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체권장용량 150 mg 와 거의 동등하거나(암컷 랫트) 그보다 적은(수컷 랫트) 아프레피탄트 전신 노출을 보였다. 수컷 랫트에 아프레피탄트 5~1000mg/kg 1 일 2 회 투여하였을 때, 갑상선 여포세포 선종과 암이 유발되었다. 암컷 랫트에 아프레피탄트 5~1000mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때 간세포 선종의 발생률이 증가하였고, 125~1000mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때는 간세포 종양과 갑상선 여포세포 선종의 발생률이 증가하였다. 마우스를 사용한 발암성 시험에서, 경구 아프레피탄트를 2.5~2000mg/kg 범위의 용량으로 1 일 2 회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체 권장용량 150 mg 의 약 2 배의 전신 노출을 보였다. 수컷 마우스에 아프레피탄트를 125 및 500mg/kg/day 투여하였을 때 피부섬유육종을 유발하였다. 포스아프레피탄트에 대한 발암성 시험은 수행하지 않았다.

2) 변이원성: 이 약 및 아프레피탄트는 변이원성, DNA strand break, chromosome 의 이상을 평가하는 시험에서 돌연변이를 유발하지 않으며 유전독성이 없었다. 아프레피탄트는 microsome 과 TK6 인체림프구아세포의 변이원성 시험, alkaline elution 및 랫트의 간세포 DNA 손상 시험, CHO 세포 염색체 이상시험 및 마우스 소핵 시험에서 모두 음성이었다.

3) 생식독성: 포스아프레피탄트는 정맥 투여시 신속히 아프레피탄트로 변환된다. 이 약 및 아프레피탄트에 대한 생식능 시험에서 아프레피탄트 경구 투여 후 아프레피탄트 전신 노출이 최대인 것으로 나타났다.

아프레피탄트를 암컷 랫트에게 최대 1000mg/kg 1 일 2 회까지 투여했을 때 (인체에 경구 125mg 용량 투여 후 전신 노출에 따른 성인 용량의 1.6 배) 교배율, 생식능 또는 배태자 생존에 영향이 없었다.

아프레피탄트를 수컷 랫트에게 최대 1000mg/kg 1 일 2 회까지 투여했을 때 (인체에 경구 125mg 용량 투여한 전신 노출보다 낮은 정도임) 교배율, 생식능, 배태자 생존, 정자수 및 활동도, 고환 무게, 고환 및 부고환의 현미경적 양상에 영향이 없었다.

## 8. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하도록 주의한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

## 저장방법

밀봉용기, 2~8°C에서 냉장보관

**수입자**

한국엠에스디(유)  
대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2017년 07월 31일