

에멘드[®] IV 주 150밀리그램

(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

- 항암 화학요법에 의한 구역과 구토 (CINV)의 예방
 다른 항구토제와 병용하여 다음과 같은 경우에 투여한다.
 - 다른 항구토제와 병용투여시, 심한 구토를 유발하는 항암화학요법(HEC)(예, 고용량의 시스플라틴) 의 초기 및 반복치료에 의한 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방
 - 중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법(MEC)의 초기 및 반복치료에 의한 지연형 구역 및 구토의 예방

2. 사용 한계

이 약은 확립된 구역과 구토의 치료에 대하여 연구된 바 없다.

용법·용량

성인:

심한 또는 중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법으로 인한 구역 및 구토를 예방하기 위하여 이 약과 코르티코스테로이드 및 5-HT₃ 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 구토를 유발하는 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 [†]	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.

[†] 적정 용법용량을 위하여 5-HT₃ 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. 중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법으로 인한 구역 및 구토의 예방을 위한 권장 용량

	1 일
이 약	150mg 정맥투여
Dexamethasone*	12mg 경구투여
Ondansetron†	하단 참조

* 1 일 화학요법 30 분 전에 투여한다. 투여량은 약물상호작용을 고려하여 조절한다.
 † 적정 용법용량을 위하여 5-HT₃ 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℃ 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, Ca²⁺, Mg²⁺)이 함유된 액을 사용할 수 없다. 이 약과의 물리적 화학적 적합성이 확립된 것 외의 용액으로 이 약을 재현탁, 혼합해서는 안된다.

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

경증 내지 중등도의 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 이상반응률은 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 구토를 유발하는 항암 화학요법 (HEC)

심한 구토를 유발하는 항암 화학요법을 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 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받은 환자 중 약물이상반응 (발현율 ≥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 발현율이 1% 미만인 약물이상반응은 아래 "**심한 구토 및 중등도 구토를 유발하는 항암 화학요법**" 을 참고할 것.

1169 명의 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자에게 아프레피탄트를 투여한 활성 대조약 임상시험에서 전반적인 이상반응 프로파일은 아프레피탄트를 투여한 다른 심한 구토 유발 항암화학요법 임상시험에서의 결과와 전반적으로 유사하였다.

중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법 (MEC)

중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법을 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 환자에게서 약물이상반응이 보고되었다. 아프레피탄트 투여군 중 0.7%가 약물이상반응으로 투여를 중단하였고 0.2%의 표준요법 투여군 환자가 투여를 중단하였다.

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

표 2. 중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받은 환자 중 약물이상반응 (발현율 $\geq 1\%$, 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 발현율이 1% 미만인 약물이상반응은 아래 **"심한 구토 및 중등도 구토를 유발하는 항암화학요법"** 을 참고할 것.

심한 구토 및 중등도 구토를 유발하는 항암화학요법

심한 구토 및 중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자에게 아프레피탄트를 투여했을 때 표준요법보다 빈번히 나타나고 발현율 1% 미만으로 보고된 약물이상반응은 표 3 과 같다.

표 3. 심한 구토 또는 중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자 중 약물이상반응 (발현율 $< 1\%$, 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 종격동장애	인두염, 재채기, 기침, 코뒤흐름, 인두자극
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) 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법 (MEC)

중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법을 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. 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법(MEC)을 투여받는 환자에서 가장 흔하게 나타난 이상반응*		
	이 약과 온단세트론 및 덱사메타손 병용 투여군 [†] (N=504)	온단세트론 및 덱사메타손 투여군 [‡] (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 구토를 유발하는 항암 화학요법 (HEC)

심한 구토를 유발하는 항암 화학요법을 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 발현율은 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 발현율이 1% 미만인 이상반응이다.

표 5. 아프레피탄트 40 mg 투여군에서 ondansetron 투여군보다 높게 나타난 약물이상반응 (발현율 <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/독성표피괴사사용해
면역계: 아나필락시스 반응을 포함하는 과민반응

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

3. 일반적 주의

1) CYP3A4 상호작용

포스아프레피탄트는 신속하게 아프레피탄트 (CYP3A4 의 중등도 저해제)로 변환되므로 CYP3A4 에 의해 일차적으로 대사를 받는 약물들과 병용 투여시 주의해야 한다. 이 약의 CYP3A4 에 대한 약한 저해는 이들 병용 약물의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다. 아프레피탄트를 다른 CYP3A4 저해제와 병용 시 아프레피탄트의 혈중 농도가 상승할 수 있다. 아프레피탄트는 CYP3A4 활성을 유도하는 약물과 병용 시 아프레피탄트의 농도가 감소될 수 있으며, 이는 효능을 감소시킬 수 있다.

임상시험에서 vinblastine, vincristine, ifosfamide 와 같은 CYP3A4 기질을 투여받은 환자는 소수에 그쳤으므로, CYP3A4 에 의해 대사되는 제제 또는 화학요법제를 투여받는 환자에서는 특히 주의하여 모니터링하여야 한다 (4. 상호작용 참조).

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 동안 홍조, 흥반, 호흡곤란, 아나필락시스 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) 장기간 연속적인 사용

이 약은 장기간 연속 사용에 대한 시험자료가 없고 약물상호작용 양상이 달라질 수

있으므로 장기간 연속적인 사용은 권장되지 않는다.

6) 중증의 간장애 환자 (Child-Pugh score >9) 에 대한 임상 또는 약동학 자료는 없으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의하여야 한다.

7) 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, 중증도의 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 중증도의 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-HT₃ 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)은 docetaxel 의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

Vinorelbine: 별도의 약동학 시험에서 경구 투여된 아프레피탄트(CINV 요법)은 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 모니터링 해야 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 µg + 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_{0-24hr} 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. 이 약동학적 지표에 의해 작지만 유의한 확장기 혈압 변화 (이 약 병용시 24.3 (±10.2) mmHg, 단독 투여시 15.6 (±4.1) mmHg 감소) 및 수축기 혈압 변화 (이 약 병용시 29.5 (±7.9) mmHg, 단독 투여시 23.8 (±4.8) mmHg 감소)가 있었다. Diltiazem 단독 투여시와 비교했을 때 이 약 병용으로 인하여 심박수, PR interval 에는 유의한 변화가 없었다. 같은 시험에서 경증

내지 중등도의 고혈압환자에게 5일간 아프레피탄트 230mg 을 1일 1회 투여하고 diltiazem 120mg 을 1일 3회 병용 투여하였을 때, 아프레피탄트의 AUC 가 2배 증가하였고 diltiazem AUC 가 1.7배 증가하였다. 이러한 약동학적 변화는 diltiazem 단독 투여하였을 때보다 심전도, 심박수 또는 혈압에 임상적으로 유의한 변화를 주지 않았다.

- 2) *Paroxetine*: 아프레피탄트 85mg 또는 170mg 과 paroxetine 20mg 을 1일 1회 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. 이 약을 랫트에 1,000mg/kg 1일 2회 경구 투여(혈장 $AUC_{0-24hr} = 31.3mcg \cdot hr/mL$, 인체권장용량의 약 1.6배)하고, 토끼에 25mg/kg/day 경구 투여(혈장 $AUC_{0-24hr} = 26.9mcg \cdot hr/mL$, 인체권장용량의 약 1.4배)한 최기형성 시험에서 이 약에 의한 생식능이나 태자에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 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: 항암 화학요법으로 인한 구역 및 구토에 대한 2건의 대조임상시험에서 경구 아프레피탄트를 투여받은 전체 환자(N=544) 중 65세 이상인 환자는 31%였고 75세 이상인 환자는 5%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 지원자에게 이 약 200mg 을 IV 로 투여하거나 600mg 아프레피탄트를 경구 투여했을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 이 약 200mg 을 투여받은 33명 중 3명에서 경증의 주사부위 정맥혈전증이 나타났다. 한편 아프레피탄트를 CINV 가 아닌 환자에게 최장 42일간 375mg 을 1일 1회 투여했을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 33명의 암환자에게 제 1일에 아프레피탄트 375mg 을 단회 투여하고 2일에서 5일까지 250mg 을 1일 1회 투여했을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다.
- 2) 아프레피탄트 1440mg 을 복용한 한 환자에게서 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 경구 아프레피탄트의 발암성 시험을 수행하였다. 랫트를 사용한 발암성 시험에서 경구 아프레피탄트를 0.05~1000mg/kg 범위의 용량으로 1 일 2 회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체의 125mg/day 권장용량 노출량 (혈장 $AUC_{0-24hr} = 19.6 \text{ mcg}\cdot\text{hr/mL}$) 의 0.7~1.6 배 노출량이었다. 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 발현율이 증가하였고, 125~1000mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때는 간세포 종양과 갑상선 여포세포 선종의 발현율이 증가하였다. 마우스를 사용한 발암성 시험에서, 경구 아프레피탄트를 2.5~2000mg/kg 범위의 용량으로 1 일 2 회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체 권장용량의 2.8~3.6 배 노출량이었다. 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℃에서 냉장보관

수입자

한국엠에스디(유)

서울특별시 마포구 마포대로 163 (공덕동)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2016 년 05 월 09 일