

사용상의주의사항

1. 경고

1) 호중구감소증

이 약의 임상시험에서 호중구 수 감소가 관찰되었다. 이 약과 레트로졸(임상시험 1 (PALOMA-1) 및 임상시험 2(PALOMA-2)) 또는 이 약과 플베스트란트(임상시험 3 (PALOMA-3))를 병용투여한 환자에서, 3 등급 및 4 등급의 호중구 수 감소가 각각 56.1% 및 10.6%로 보고되었다.

3건의 무작위 임상시험에서 등급에 상관없이 호중구감소증의 첫 사례가 나타나기까지의 중앙값은 15일(12일-700일)이었고, 3 등급 이상의 호중구감소증이 나타난 기간의 중앙값은 7일이었다.

이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 15일차 및 임상적으로 필요한 경우 전혈구 수를 모니터링 한다.

처음 6 주기에서 최대 1 등급 또는 2 등급의 호중구감소증을 경험한 환자는 이 후의 주기에서 임상적으로 필요한 경우, 투여주기의 시작전 및 매 3개월 마다 전혈구 수를 모니터링 한다.

각 투여 주기의 시작단계에서 투여 중단, 용량감소 또는 투여 지연은 3 등급 또는 4 등급의 호중구감소증이 나타난 환자에서 권장된다.

임상시험 3에서 호중구감소성 패혈증으로 인한 1건의 사망사례가 있었다. 의사는 환자가 모든 발열 증상을 즉시 보고하도록 교육해야 한다.

2) 배아-태아 독성

동물시험 및 이 약의 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 동물의 생식독성시험에서, 임신한 랫드 및 토끼에 이 약을 투여시(기관형성기에 AUC근거 사람 임상노출의 4배이상 수준의 모체노출농도), 배태자 독성이 나타났다. 태아에 대한 잠재적 위험성을 임부에게 알린다. 가임 여성에게 이 약의 투여기간 및 마지막 용량 투여 후 최소 3주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

3) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/폐렴(pneumonitis)

이 약을 비롯한 사이클린-의존성 키나아제4/6(CDK4/6) 억제제와 내분비요법을 병용할 경우, 중증의 생명을 위협하거나 치명적인 간질성 폐질환 및/또는 폐렴이 나타날 수 있다.

임상시험(PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3, n=872) 통합 분석에서, 이 약을 투여받은 환자의 1.4%가 간질성 폐질환/폐렴(pneumonitis)을 경험하였으며, 이 중 3등급은 0.1%이었고, 4등급 이상이거나 치명적인 경우는 보고되지 않았다.

시판 후 조사에서 간질성 폐질환/폐렴이 추가로 관찰되었으며, 사망사례가 보고되었다. 간질성 폐질환/폐렴의 증상(저산소증, 기침, 호흡곤란 등)이 있는지 환자를 모니터링한다.

새로운 또는 악화된 호흡기 증상이 있는 경우와 간질성 폐질환/폐렴의 발생이 의심되는 환자에서, 즉시 이 약 투여를 중단하고 검사를 실시한다. 중증 간질성 폐질환 또는 폐렴환자의 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 간질성 폐질환이 있는 환자 또는 간질성 폐질환 기왕력이 있는 환자(간질성 폐질환이 악화될 가능성이 있음)

2) 이 약은 황색5호(선셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

1) 임상시험에서의 경험

임상시험은 다양한 조건에서 수행되므로, 관찰된 이상반응 비율은 다른 임상시험들에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

(1) 임상시험 2: 이 약과 레트로졸과의 병용투여

에스트로겐 수용체(ER)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2 (HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서의 일차 내분비 요법.

이 약(125 mg/day)과 레트로졸(2.5 mg/day) 병용투여군 대비 위약과 레트로졸 병용투여군의 안전성이 임상시험 2(PALOMA-2)에서 평가되었다. 아래에 기술된 자료는 임상시험 2의 ER-양성, HER2-음성 진행성 유방암 환자 666명 중 한번 이상 이 약과 레트로졸 병용투여를 받은 적 있는 444명의 이 약 노출 결과를 반영한 것이다. 이 약과 레트로졸 병용투여 기간의 중앙값은 19.8개월이었고 위약과 레트로졸 병용투여 기간의 중앙값은 13.8개월이었다.

등급에 관계없이 이상반응으로 인한 투여용량 감소는 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자의 36%에서 발생하였다. 임상시험 2에서는 레트로졸의 투여용량 감소가 허용되지 않았다.

이상반응으로 인한 영구 투여중단은 이 약과 레트로졸을 병용투여한 444명의 환자 중 43명(9.7%)에서 발생하였고, 위약과 레트로졸을 병용투여한 222명의 환자 중 13명(5.9%)에서 발생하였다. 이 약과 레트로졸 병용투여군에서 영구 투여중단으로 이어진 이상반응에는 호중구감소증(1.1%), 알라닌 아미노전달효소 증가(0.7%)가 포함되었다.

등급에 관계없이 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 보고된 가장 흔한 이상반응($\geq 10\%$)에는 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증, 감염, 백혈구감소증, 피로, 구역, 탈모증, 구내염, 설사, 빈혈, 발진, 무력증, 혈소판감소증, 구토, 식욕감소, 피부 건조, 발열 및 미각 이상이 있었다.

이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 가장 빈번하게 보고된 3 등급 이상의 이상반응($\geq 5\%$)은 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증, 백혈구감소증, 감염 및 빈혈이 있었다.

임상시험 2에서 이 약과 레트로졸 병용 또는 위약과 레트로졸 병용투여 환자에서 보고된 이상반응($\geq 10\%$)을 표 4에 나열하였다.

[표 4] 임상시험 2에서 이 약과 레트로졸 병용 또는 위약과 레트로졸 병용투여 환자에서 보고된 이상반응($\geq 10\%$)-중증도 등급 및 대조군 자료 추가 (2016년 2월 26일 기준)

| | 이 약과 레트로졸 병용투여 (N=444) | | | 위약과 레트로졸 병용투여 (N=222) | | |
|---------------------|---------------------------|-----|-----|--------------------------|-----|-----|
| | 모든 등급 | 3등급 | 4등급 | 모든 등급 | 3등급 | 4등급 |
| 이상반응 | % | % | % | % | % | % |
| 감염 | | | | | | |
| 감염 ^a | 60 ^b | 6 | 1 | 42 | 3 | 0 |
| 혈액 및 림프계 | | | | | | |
| 호중구감소증 ^c | 80 | 56 | 10 | 6 | 1 | 1 |
| 백혈구감소증 ^d | 39 | 24 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| 빈혈 ^e | 24 | 5 | <1 | 9 | 2 | 0 |
| 혈소판감소증 ^f | 16 | 1 | <1 | 1 | 0 | 0 |
| 대사 및 영양 | | | | | | |

| | | | | | | |
|------------------|-----------------|-----|-----|-----------------|-----|-----|
| 식욕감소 | 15 | 1 | 0 | 9 | 0 | 0 |
| 신경계 | | | | | | |
| 미각이상 | 10 | 0 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| 위장관 | | | | | | |
| 구내염 ^g | 30 | 1 | 0 | 14 | 0 | 0 |
| 구역 | 35 | <1 | 0 | 26 | 2 | 0 |
| 설사 | 26 | 1 | 0 | 19 | 1 | 0 |
| 구토 | 16 | 1 | 0 | 17 | 1 | 0 |
| 피부 및 피하조직 | | | | | | |
| 탈모 | 33 ^h | N/A | N/A | 16 ⁱ | N/A | N/A |
| 발진 ^j | 18 | 1 | 0 | 12 | 1 | 0 |
| 피부 건조 | 12 | 0 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| 전신 및 투여부위 | | | | | | |
| 피로 | 37 | 2 | 0 | 28 | 1 | 0 |
| 무력증 | 17 | 2 | 0 | 12 | 0 | 0 |
| 발열 | 12 | 0 | 0 | 9 | 0 | 0 |

MedDRA에 따른 선호용어(PTs)로 기재됨.
CTCAE 4.0에 따른 등급.
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준), N=환자 수, N/A=해당사항 없음

^a 감염은 감염및감염증 SOC의 PTs로 보고된 모든사례를 포함한다.

^b 가장 흔한 감염(>1%)은 다음을 포함: 코인두염, 상기도감염, 요로감염, 구강헤르페스, 부비동염, 비염, 기관지염, 인플루엔자, 폐렴, 위장염, 결막염, 대상포진, 인두염, 연조직염, 방광염, 하기도감염, 치아 감염, 치은염, 피부 감염, 바이러스성 위장염, 기도감염, 바이러스성 기도감염 및 모낭염.

^c 호중구감소증은 다음의 PTs를 포함: 호중구감소증, 호중구 수 감소

^d 백혈구감소증은 다음의 PTs를 포함: 백혈구감소증, 백혈구 수 감소

^e 빈혈은 다음의 PTs를 포함: 빈혈, 헤모글로빈 감소, 적혈구용적률 감소

^f 혈소판감소증은 다음의 PTs를 포함: 혈소판감소증, 혈소판 수 감소

^g 구내염은 다음을 포함: 아프타성 궤양, 입술염, 설염, 혀통증, 구강궤양, 점막염증, 구강통증, 입인두 불편감, 입인두 통증, 구내염.

^h 1등급 사례 - 30%, 2등급 사례 - 3%.

ⁱ 1등급 사례 - 15%, 2등급 사례 - 1%.

^j 발진은 다음의 PTs를 포함: 발진, 반점구진발진, 가려움성발진, 홍반성발진, 구진성발진, 피부염, 여드름모양 피부염, 독성피부발진

임상시험2의 이 약과 레트로졸 병용 투여군에서 전체 발생률이 10.0% 미만인 추가의 이상반응에는 알라닌 아미노전달효소 증가(9.9%), 아스파르테이트 아미노전달효소 증가(9.7%), 코출혈(9.2%), 눈물흘림 증가(5.6%), 눈건조(4.1%), 시야흐림(3.6%), 및 발열성 호중구감소증(2.5%)이 포함되었다.

[표 5] 임상시험 2에서의 실험실적 검사 이상

| 실험실적검사 이상 | 이 약과 레트로졸 병용투여 (N=444) | | | 위약과 레트로졸 병용투여 (N=222) | | |
|------------------------|---------------------------|----------|----------|--------------------------|----------|----------|
| | 모든 등급 % | 3등급 % | 4등급 % | 모든 등급 % | 3등급 % | 4등급 % |
| 백혈구 감소 | 97 | 35 | 1 | 25 | 1 | 0 |
| 호중구 감소 | 95 | 56 | 12 | 20 | 1 | 1 |
| 빈혈 | 78 | 6 | 0 | 42 | 2 | 0 |
| 혈소판 감소 | 63 | 1 | 1 | 14 | 0 | 0 |
| 아스파르테이트 아미노 전달효소 증가 | 52 | 3 | 0 | 34 | 1 | 0 |
| 알라닌 아미노전달효소 증가 | 43 | 2 | <1 | 30 | 0 | 0 |
| N=환자 수. | | | | | | |

(2) 임상시험 3: 이 약과 풀베스트란트와의 병용투여

호르몬수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자 중 이전의 보조요법 또는 전이성 내분비요법을 받은 이후에 질환이 진행된 환자

이 약(125 mg/day)과 풀베스트란트(500 mg) 병용투여군과 위약과 풀베스트란트 병용투여 군의 안전성이 임상시험 3(PALOMA-3)에서 평가되었다. 아래에 기술된 자료는 임상시험 3의 HR-양성, HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암 환자 517명 중 한 번 이상 이 약과 풀베스트란트 병용투여를 받은 적 있는 345명의 이 약 노출 결과를 반영한 것이다. 이 약과 풀베스트란트 병용투여 기간의 중앙값은 10.8개월, 위약과 풀베스트란트 병용 투여기간의 중앙값은 4.8개월이었다.

등급에 관계없이 이상반응으로 인한 용량감소는 임상시험 3에서 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자의 36%에서 발생했다.

임상시험 3에서 풀베스트란트의 투여용량 감소는 허용되지 않았다.

임상시험 3에서 이상반응으로 인한 투여의 영구중단은 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 345명 중 19명 (6%)에서 발생했고 위약과 풀베스트란트를 병용투여한 172명의 환자 중 6명(3%)에서 발생했다.

이 약과 풀베스트란트를 병용 투여한 환자에서 투여중단의 원인이 된 이상반응은 피로(0.6%), 감염(6%), 혈소판감소증(0.6%)이었다.

등급에 관계없이, 이 약과 풀베스트란트 병용투여군에서 가장 흔하게($\geq 10\%$) 보고된 이상반응은 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증, 백혈구감소증, 감염, 피로, 구역, 빈혈, 구내염, 설사, 혈소판감소증, 구토, 탈모, 발진, 식욕감소 및 발열이었다.

이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자에서 가장 빈번하게($\geq 5\%$) 보고된 3 등급 이상의 이상반응은 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증 및 백혈구감소증 이었다.

임상시험 3에서 이 약과 풀베스트란트 병용 또는 위약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응($\geq 10\%$)을 표 6에 나열하였다.

[표 6] 임상시험 3에서 이 약과 풀베스트란트 병용 또는 위약과 풀베스트란트 병용투여 환자에서 보고된 이상반응($\geq 10\%$)-중증도 등급 및 대조군 자료 추가 (2015년 7월 31일 기준)

| 이상반응 | 이 약과 풀베스트란트 병용투여 (N=345) | | | 위약과 풀베스트란트 병용투여 (N=172) | | |
|-----------------|-----------------------------|-----|-----|----------------------------|-----|-----|
| | 모든 등급 | 3등급 | 4등급 | 모든 등급 | 3등급 | 4등급 |
| | % | % | % | % | % | % |
| 감염 | | | | | | |
| 감염 ^a | 47 ^b | 3 | 1 | 31 | 3 | 0 |
| 혈액 및 림프계 | | | | | | |
| 호중구감소증 | 83 | 55 | 11 | 4 | 1 | 0 |
| 백혈구감소증 | 53 | 30 | 1 | 5 | 1 | 1 |
| 빈혈 | 30 | 4 | 0 | 13 | 2 | 0 |
| 혈소판감소증 | 23 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 대사 및 영양 | | | | | | |
| | | | | | | |

| | | | | | | |
|---|-----------------|-----|-----|----------------|-----|-----|
| 식욕 감소 | 16 | 1 | 0 | 8 | 1 | 0 |
| 위장관 | | | | | | |
| 구역 | 34 | 0 | 0 | 28 | 1 | 0 |
| 구내염 ^c | 28 | 1 | 0 | 13 | 0 | 0 |
| 설사 | 24 | 0 | 0 | 19 | 1 | 0 |
| 구토 | 19 | 1 | 0 | 15 | 1 | 0 |
| 피부 및 피하조직 | | | | | | |
| 탈모 | 18 ^d | N/A | N/A | 6 ^e | N/A | N/A |
| 발진 ^f | 17 | 1 | 0 | 6 | 0 | 0 |
| 전신 및 투여 부위 | | | | | | |
| 피로 | 41 | 2 | 0 | 29 | 1 | 0 |
| 발열 | 13 | <1 | 0 | 5 | 0 | 0 |
| <p>CTCAE 4.0에 따라 등급 지정. CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준), N=환자 수, N/A=해당사항 없음.</p> <p>^a 감염은 감염 및 감염증 SOC의 PTs로 보고된 모든 사례를 포함한다.</p> <p>^b 가장 흔한 감염($\geq 1\%$)은 다음을 포함: 코인두염, 상기도감염, 요로감염, 기관지염, 비염, 인플루엔자, 결막염, 부비동염, 폐렴, 방광염, 구강헤르페스, 기도감염, 위장염, 치아감염, 인두염, 눈감염, 단순포진, 손발톱주위염</p> <p>^c 구내염은 다음을 포함: 아프타성 궤양, 입술염, 설염, 혀통증, 구강궤양, 점막염증, 구강통증, 입인두 불편감, 입인두 통증, 구내염.</p> <p>^d 1등급 사례 - 17%, 2등급 사례 - 1%.</p> <p>^e 1등급 사례 - 6%.</p> <p>^f 발진은 다음을 포함: 발진, 반점구진발진, 가려움성발진, 홍반성발진, 구진성발진, 피부염, 여드름모양 피부염, 독성피부발진</p> | | | | | | |

임상시험 3의 이 약과 플베스트란트 병용투여군에서 전체 발생률이 10.0% 미만인 추가의 이상반응에는 무력증 (7.5%), 아스파르테이트 아미노전달효소 증가 (7.5%), 미각이상 (6.7%), 코출혈 (6.7%), 눈물흘림 증가 (6.4%), 피부건조 (6.1%), 알라닌 아미노전달효소 증가 (5.8%), 시야흐림 (5.8%), 눈건조 (3.8%), 및 발열성 호중구감소증(0.9%)이 포함된다.

[표 7] 임상시험 3에서 실험실적 검사 이상

| | 이 약과 플베스트란트 병용투여 (N=345) | | | 위약과 플베스트란트 병용투여 (N=172) | | |
|------------|-----------------------------|----------|----------|----------------------------|----------|----------|
| 실험실적 검사 이상 | 모든 등급 % | 3등급 % | 4등급 % | 모든 등급 % | 3등급 % | 4등급 % |

| | | | | | | |
|--------------------|----|----|----|----|---|---|
| 백혈구 감소 | 99 | 45 | 1 | 26 | 0 | 1 |
| 호중구 감소 | 96 | 56 | 11 | 14 | 0 | 1 |
| 빈혈 | 78 | 3 | 0 | 40 | 2 | 0 |
| 혈소판 감소 | 62 | 2 | 1 | 10 | 0 | 0 |
| 아스파르테이트 아미노전달효소 증가 | 43 | 4 | 0 | 48 | 4 | 0 |
| 알라닌 아미노전달효소 증가 | 36 | 2 | 0 | 34 | 0 | 0 |
| N=환자 수 | | | | | | |

2) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 사용에서 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다. 이러한 약물이상반응은 불특정 크기 모집단에서 보고되었으므로, 신뢰성 있는 빈도추정이나 약물노출과의 인과관계 확립이 항상 가능한 것은 아니다.

- 호흡기, 흉부 및 종격: 간질성폐질환(ILD)/폐렴(pneumonitis)
- 피부 및 피하조직: 손-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 피부 홍반성 루푸스
- 혈관장애: 정맥 혈전색전증 (다음 우선순위용어 포함: 폐색전증, 색전증, 심부정맥혈전증, 말초색전증, 혈전증)
- 혈중 크레아티닌 증가(빈도:흔하게)

〈HR-양성, HER2-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 남성 환자〉

미국의 시판 후 보고 및 전자의무기록(electronic health records)의 제한된 데이터 중 이 약을 투여받은 남성 유방암 환자의 안전성 프로파일은 여성 유방암 환자의 안전성 프로파일과 유사한 것으로 관찰되었다.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 293명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 86.01%(252/293명, 642건)로 보고되었다. 이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물 이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

| | | 중대한 약물이상반응 2.73% (8/293명, 11건) | 예상하지 못한 약물이상반응 13.65% (40/293명, 49건) |
|--|-----------|-----------------------------------|---|
| | 각종 위장관 장애 | - | 상복부 통증, 변비, 소화 불량 |

| | | | |
|-----------------------|------------------|-------------------------------|--|
| 흔하게 (1~10% 미만) | 근골격 및 결합 조직 장애 | - | 관절통 |
| | 각종 정신 장애 | - | 불면 |
| | 피부 및 피하 조직 장애 | - | 소양증 |
| 흔하지 않게 (0.1~1% 미만) | 호흡기, 흉곽 및 종격 장애 | 폐염증 | 기침, 폐 색전증 |
| | 혈액 및 림프계 장애 | 발열성 중성구 감소증, 중성구 감소증, 범혈구 감소증 | - |
| | 감염 및 기생충 감염 | 폐렴 | - |
| | 전신 장애 및 투여 부위 병태 | 무력증 | - |
| | 각종 위장관 장애 | 오심 | 복통, 위 식도 역류 질환, 위궤양, 치은 종창 |
| | 간담도 장애 | 간염 | 간염 |
| | 대사 및 영양 장애 | 식욕 감소 | - |
| | 근골격 및 결합 조직 장애 | - | 근육통, 등허리 통증, 옆구리 통증, 발바닥 근막염 |
| | 각종 신경계 장애 | | 두통, 어지러움, 감각 저하, 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증 |
| | 피부 및 피하조직 장애 | | 다한증 |
| | 임상 검사 | | C-반응 단백질 증가, 혈액 칼슘 이상 |
| | 각종 혈관 장애 | | 혈관염 |
| | 귀 및 미로 장애 | | 이명 |

5. 일반적 주의

1) 간장애 환자

경증 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh A 및 B)에 대한 투여용량 조절은 필요치 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에서, 이 약의 권장용량은 1일 1회 75 mg으로 3주투약/1주휴약 한다(11. 기타, (3) 약동학 참조).

2) 신장애 환자

경증, 중등도 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 $[CrCl] \geq 15$ mL/min)에 대한 투여용량 조절은 필요치 않다. 혈액투석 환자에 대한 권장용량을 설정하기에는 이 환자군에 대한 자료가 충분치 않다(11. 기타, (3) 약동학 참조).

3) 감염

이 약의 골수억제 특성으로 인해, 감염에 취약할 수 있다.

모든 등급에서 감염은 각각의 대조군(36.9%)에 비해 이 약과 레트로졸 또는 이 약과 플베스트란트 병용투여군(54.7%)에서 더 높게 보고되었다. 3 등급 및 4 등급 감염은 각 대조군(각각 2.5% 및 0%)에 비해 이 약과의 병용투여군에서 각각 4.4% 및 0.7% 발생하였다.

환자에게 감염의 증상이나 징후가 있는지 모니터링하고 의학적으로 적절하게 치료한다.

의사는 환자에게 어떤 발열증상도 즉시 보고하도록 알려야 한다.

4) 간질성 폐질환

간질성 폐질환이 나타날 수 있으므로 이 약 투여 시 초기증상(호흡곤란, 기침, 발열 등) 확인, 흉부 X선 검사 실시 등을 통해 환자 상태를 잘 관찰한다. 또한 환자에게 이상사례에 대해 알리고 간질성 폐질환의 초기증상이 나타나는 경우, 즉시 의료기관의 검진을 받도록 안내한다.

5) 정맥 혈전색전증

팔보시클립 투여 환자에서 정맥 혈전색전증 사례가 보고되었다. 환자의 심부정맥혈전증 및 폐색전증 증상 및 징후를 모니터링하고 필요한 경우 치료를 실시해야 한다.

6. 상호작용

이 약은 주로 CYP3A와 황산기전이효소(sulfotransferase: SULT)인 SULT2A1 효소에 의해 대사된다. 생체 내(in vivo)에서 이 약은 CYP3A의 시간 의존성 저해제다.

1) 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있는 약물 - CYP3A 저해제의 영향

강력한 CYP3A 저해제(이트라코나졸)과의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장노출을 87%까지 증가시켰다. 강력한 CYP3A 저해제(예: 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리스로마이신 및 보리코나졸)와의 병용투여를 피한다. 이 약 투여 기간에는 자몽 또는 자몽 주스를 피한다. 이 약과 강력한 CYP3A 저해제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약 투여용량을 줄인다.

2) 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있는 약물 - CYP3A 유도제의 영향

강력한 CYP3A 유도제(리팜핀)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장노출을 85%까지 감소시켰다. 강력한 CYP3A 유도제(예: 페니토인, 리팜핀, 카바마제핀, 엔잘루타마이드 및 세인트존스워트(St John's Wort))와의 병용투여를 피한다.

3) 이 약에 의해 혈장 농도가 변동될 수 있는 약물

건강한 시험대상자에서 미다졸람과 이 약 다회용량의 병용투여는 미다졸람 단독투여에 비해 미다졸람의 혈장 노출을 61%까지 증가시켰다. 이 약에 의해 노출이 증가될 수 있으므로, 치료역이 좁은 민감한 CYP3A 기질(예: 알펜타닐, 시클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 에베로리무스, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크롤리무스)의 투여 용량감소가 필요할 수 있다.

4) 팔보시클립과 스타틴 간 약물 상호작용

CYP3A4 및/또는 BCRP의 기질인 스타틴과 팔보시클립의 병용투여는 스타틴 혈장 농도 증가로 인한 횡문근 용해 발생 위험을 증가시킬 수 있다. 치명적인 사례를 포함한 횡문근용해 사례가 팔보시클립과 심바스타틴 또는 아토르바스타틴의 병용투여 후 보고되었다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 동물시험 및 이 약의 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

임부 및 피임을 하지 않는 가임여성에서 이 약 투여는 권장되지 않는다.

임부에서의 약물관련 위험성에 대한 자료는 없다. 동물의 생식독성시험에서, 임신한 랫드 및 토끼의 기관형성기에 AUC근거, 사람 임상노출의 4배농도의 모체노출정도로 이 약을 투여 시, 배태자 독성이 나타났다.

태아에 대한 잠재적 위험성을 임부에게 알린다.

해당 군(indicated population)에서 주요 선천성기형과 유산의 배경 위험성(background risk)에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나 미국 일반 모집단에서 주요 선천성기형의 배경 위험성 및 유산의 배경 위험성은 임상적으로 인지된 임부의 2%-4% 및 15%-20%이다.

(2) 동물 자료: 발달 독성

암컷 랫드를 대상으로한 수태능 및 조기 배아 발달 시험에서, 교미 전부터 임신 7일차까지 15일간 이 약을 경구 투여했다. 권장 투여용량에서의 사람 노출(AUC)기준으로 약 4배에 해당하는 노출인 최대 300 mg/kg/day까지의 용량으로 모체가 전신 노출되었을 때, 배아독성을 일으키지 않았다.

랫드 및 토끼에 대한 배아-태아 발달 시험에서 임신한 동물에게 기관형성 기간 동안 각각 이 약 최대 300 mg/kg/day 및 20 mg/kg/day을 경구 투여했다. 랫드의 모체독성 용량인 300 mg/kg/day에서 태아독성이 나타났으며, 태아의 체중감소를 가져왔다. 랫드에 ≥ 100 mg/kg/day의 용량 투여시, 골격 변형 발생빈도가 증가했다(제7 경추의 늑골에서 발생률 증가).

토끼의 모체 독성 용량인 20 mg/kg/day에서 골격변형(앞다리에서의 작은 발가락뼈 등)의 발생률이 증가했다. 랫드에서 300 mg/kg/day, 토끼에서 20 mg/kg/day의 모체 전신노출은 권장투여 용량에서 사람노출(AUC) 수준의 각각 약 4배 및 9배였다. 실제 태아에서의 노출 및 태반통과에 대해서는 평가되지 않았다.

CDK4/6 더블 녹아웃(double knockout) 마우스가 태아 발달 후기(임신 14.5일차부터 출산까지)에 중증의 빈혈로 인해 사망했다고 보고되었다. 그러나 표적억제 정도의 차이로 인해 녹아웃 마우스 자료로는 사람에게 미치는 영향을 예측할 수 없다.

2) 수유부

사람 모유에서의 이 약의 존재 여부, 이 약이 모유생성 또는 수유한 유아에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약으로 인해 수유중인 유아에서 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에서 이 약의 투여기간 및 마지막 용량 투여 후 3주동안은 수유를 중단하도록 한다.

3) 가임 여성 및 남성

(1) 피임(여성)

이 약은 임부에 투여 시 태아에 유해한 영향을 미칠 수 있다.

가임 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 3주 (21 일) 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

(2) 피임(남성)

유전독성의 잠재적 가능성 때문에, 가임여성과 관계하는 남성의 경우, 이 약을 투여하는 동안 및 마지막 용량 투여 후 3개월 (97 일)동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

(3) 수태능(남성)

수컷 생식기조직에 대한 비임상 안전성자료에 근거하면, 이 약의 투여가 남성의 수태능을 악화시킬 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

임상시험 2에서 이 약을 투여받은 444명의 환자 중 181명의 환자(41%)가 만 65세 이상, 48명의 환자(11%)가 만 75세 이상이었다. 임상시험 3에서 이 약을 투여받은 347명의 환자 중 86명의 환자(25%)가 만 65세 이상, 27명의 환자(8%)가 만 75세 이상이었다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자 간 차이는 전반적으로 없었다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 해독제로 알려진 것은 없다. 이 약 과량투여시의 처치는 일반적인 보조 요법들로 이루어져야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.