

사용상의주의사항

1. 경고

1) 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병

장기간 생존 추적조사를 포함하여 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료한 환자의 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병 발생률은 1.5% 미만이었으며 최소 2차 이상의 이전 백금 화학요법을 투여받고 5년 동안 추적 관찰된 BRCA 변이 백금 민감성 재발성 난소암 환자에서 더 높은 발생율을 보였다. 대부분의 사례는 치명적 결과를 가져왔다. 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병이 발생한 환자에서 이 약의 치료 기간은 6개월 미만에서 4년 초과까지 다양했다. 모든 환자는 이전에 백금기반 항암화학요법을 투여 받아 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병 발생에 대한 잠재적 기여 인자를 가지고 있었다. 또한 많은 환자가 DNA를 손상시킬 수 있는 다른 치료를 받았다. 대부분의 보고는 gBRCA 변이(germline BRCA mutation)를 동반한 환자들에게서 나타났고, 일부 환자들은 하나 이상의 원발성 암 또는 골수 이형성 병력이 있었다. 이 약 투여 중 골수 형성 이상 증후군 또는 급성 골수성 백혈병이 확인된 경우, 이 약을 중단하고 환자를 적절히 치료해야 한다. 추가적인 항암 요법이 권장되는 경우 이 약을 중단해야 한다.

2) 정맥 혈전 색전성 사례

폐 색전증을 포함하는 정맥 혈전 색전성 사례는 림파자를 투여받은 환자들에게서 나타났으며, 일관된 임상적 패턴이 없었다. 다른 허가된 적응증에 비해 안드로겐 차단요법을 받은 전이성 거세저항성 전립선암 환자에서 더 높은 발생률을 보였다(2. 이상반응 항 참조). 정맥 혈전증 및 폐 색전증의 임상 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고 의학적으로 적절히 치료해야 한다.

3) 폐염증

폐염증 사례는 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료받은 환자들에게서 나타났다(사용상의 주의사항 2. 이상반응 참조). 임상 시험에서 이 약을 다른 요법과 병용하였을 때, 치명적 결과를 나타낸 사례가 있었다. 환자에게 호흡곤란, 기침 및 열과 같은 호흡기 증상이 새로이 나타나거나 악화된 경우, 또는 비정상적인 흉부 방사선 소견이 관찰된 경우, 이 약의 투여를 중단하고 즉시 검사를 시작하여야 한다. 폐염증이 확인된 경우, 이 약 치료를 중단하고 적절하게 환자를 치료해야 한다.

4) 배태자 독성

이 약의 약물 기전(PARP 저해)에 의해, 이 약을 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 랫드를 대상으로 수행한 비임상시험에서 올라파립은 인체 권장용량에서 예상되는 노출량 1일 2회 300mg 이하 용량 투여 시 배태자 생존에 유해한 효과를 보이고 주요한 태자 기형을 유발하였다. 이 약은 임신 중 사용해서는 안 된다. 만약 환자가 이 약을 투여 받는 동안 임신을 하면, 환자에게 이 약이 태아에 미칠 수 있는 잠재적

위험을 알려야 한다. 가임여성은 이 약의 투여기간 및 투여 완료 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다. 남성 환자와 가임여성 파트너는 이 약 투여 기간 및 투여 완료 후 3개월간 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

2. 이상반응

1) 약물이상반응에 대한 전반적 요약

올라파립 중증도가 대체로 경증 또는 중등증(CTCAE 1 또는 2)이고 치료 중단을 요하지 않는 실험실 수치 및 /또는 임상 진단과 관련되었다.

2) 임상시험에서의 약물이상반응

안전성 프로파일은 임상시험에서 권장용량으로 이 약 단독요법을 받은 고형암 환자 4499명의 통합 자료에 근거한다.

이 약 단독요법을 투여받은 임상시험 대상자에서 10% 이상 빈번하게 관찰된 이상반응은 오심, 피로/무력, 빈혈, 구토, 설사, 식욕부진, 두통, 중성구 감소증, 미각이상, 기침, 백혈구감소증, 어지러움, 호흡곤란 및 소화 불량이었으며, 2% 이상 관찰된 3등급 이상의 이상반응은 빈혈(14%), 중성구 감소증(5%), 피로/무력(4%), 백혈구감소증(2%) 및 혈소판감소증(2%)이었다. 이 약 단독요법의 일시 중단 또는 용량 감량을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(16%), 오심(7%), 피로/무력(6%), 중성구 감소증(6%), 구토(6%)였고 영구 중단을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(1.7%), 오심(0.9%), 피로/무력(0.8%), 혈소판 감소증(0.7%), 중성구 감소증(0.6%) 및 구토(0.5%)였다.

베바시주맙과의 병용요법에서 이상반응으로 인한 이 약의 일시 중단 또는 용량 감량을 경험한 비율은 57%였고, 치료 영구 중단 비율은 각각 올라파립/베바시주맙 투여군의 20%, 위약/베바시주맙 투여군의 6%였다. 이 약의 일시 중단 또는 용량 감량을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(22%), 오심(10%) 및 피로/무력(5%)이었고 영구 중단을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(3.6%), 오심(3.4%) 및 피로/무력(1.5%)이었다.

아비라테론과의 병용요법에서 이상반응으로 인한 이 약의 일시 중단 또는 용량 감량을 경험한 비율은 46.9%였고, 치료 영구 중단 비율은 각각 올라파립/아비라테론 투여군의 16.2%, 위약/아비라테론 투여군의 8.1%였다. 이 약의 일시 중단 또는 용량 감량을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(15.6%), 오심(3%), 피로/무력(2.6%) 및 중성구 감소증(2.1%)이었고 영구 중단을 초래한 주요 이상반응은 빈혈(4.1%)이었다.

다음 이상반응이 이 약 단독요법 투여 환자를 대상으로 한 환자 노출이 알려진 완료된 임상시험에서 확인되었다. 약물이상반응은 MedDRA 기관계 분류 및 선호용어에 따라 '표1'에 정리하였다. 각 기관계 분류 내에서

선호 용어는 빈도가 높은 순, 중대함 순으로 정리하였다. 이상반응 발생 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100 \sim < 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000 \sim < 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$), 그리고 매우 드물게($< 1/10,000$ 및 단일 보고 포함).

표1. 단독 요법 임상 시험에서 보고된 약물이상반응

MedDRA 기관계 분류	MedDRA 이상반응	CIOMS 기술/ 전반적 빈 도 (모든 CTCAE 등급)	CTCAE grade 3 이상의 빈 도
양성, 악성 및 상세 불 명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	골수 형성 이상 증후군/ 급성 골수성 백혈병 ^a	흔하지 않게	흔하지 않게
혈액 및 림프계	빈혈 ^a	매우 흔하게	매우 흔하게
	중성구 감소증 ^a	매우 흔하게	흔하게
	백혈구 감소증 ^a	매우 흔하게	흔하게
	혈소판 감소증 ^a	흔하게	흔하게
	림프구 감소증 ^a	흔하게	흔하게
면역계	과민증 ^a	흔하지 않게	드물게
	혈관 부종*	드물게	-
대사 및 영양	식욕부진	매우 흔하게	흔하지 않게
신경계	어지러움	매우 흔하게	흔하지 않게
	두통	매우 흔하게	흔하지 않게
	미각 이상 ^a	매우 흔하게	-
호흡, 흉부 및 종격	기침 ^a	매우 흔하게	흔하지 않게
	호흡곤란 ^a	매우 흔하게	흔하게
	폐염증 ^a	흔하지 않게	흔하지 않게
위장관계	구토	매우 흔하게	흔하게
	설사	매우 흔하게	흔하지 않게
	오심	매우 흔하게	흔하게
	소화불량	매우 흔하게	드물게
	구내염 ^a	흔하게	흔하지 않게
	상복부 통증	흔하게	드물게
피부 및 피하 조직	발진 ^a	흔하게	흔하지 않게
	피부염 ^a	흔하지 않게	드물게
	결절 홍반	드물게	-
전신	피로(무력증 포함)	매우 흔하게	흔하게
	약물-유발 간 손상*	드물게	-

간담도 장애	아미노전이효소 수치 증가	흔하게	
실험실적 수치	혈중 크레아티닌 증가	흔하게	드물게
	평균 적혈구 용적 증가	흔하지 않게	-
혈관 장애	정맥 혈전 색전증 ^a	흔하게	흔하게

a 골수 형성 이상 증후군 급성 골수성 백혈병은 선호 용어 (preferred term)로 급성 골수성 백혈병, 골수 형성 이상 증후군 및 골수성 백혈병을 포함한다.

빈혈은 선호 용어로 빈혈, 대적혈구성 빈혈, 적혈구 감소증, 헤마토크릿 감소, 헤모글로빈 감소, 정적혈구성 빈혈 및 적혈구 수 감소를 포함한다.

중성구 감소증은 선호 용어로 열성 중성구 감소증, 중성구 감소증, 중성구 감소성 감염, 중성구 감소성 패혈증 및 중성구 수 감소를 포함한다.

백혈구 감소증은 선호 용어로 백혈구 감소증 및 백혈구 수 감소를 포함한다.

혈소판 감소증은 선호 용어로 혈소판 수 감소 및 혈소판 감소증을 포함한다.

림프구 감소증은 선호 용어로 림프구 수 감소, 림프구 감소증을 포함한다.

과민증은 선호 용어로 약물 과민증 및 과민증을 포함한다.

미각 이상은 선호 용어로 미각 이상 및 미각 장애를 포함한다.

기침은 선호 용어로 기침 및 객담성 기침을 포함한다.

호흡 곤란은 선호 용어로 호흡 곤란 및 노작성 호흡 곤란을 포함한다.

폐염증은 폐염증, 간질성 폐 질환, 급성 간질성 폐염증, 호산구성 폐렴, 급성 호산구성 폐렴 및 과민성 폐염증을 포함한다.

구내염은 선호 용어로 아프타성 궤양, 구강 궤양 및 구내염을 포함한다.

발진은 선호 용어로 홍반, 박탈성 발진, 발진, 반점성 발진, 반점 구진성 발진, 구진성 발진 및 소양성 발진을 포함한다.

피부염은 선호 용어로 피부염, 알러지성 피부염을 포함한다.

정맥 혈전 색전증은 색전증, 폐 색전증, 혈전증, 심부 정맥 혈전증, 대정맥 혈전증 및 정맥 혈전증을 포함한다.

* 시판 후 설정에서 관찰

이 약을 난소암에 대한 베바시주맵(n=535), 전립선암에 대한 아비라테론 및 프레드니손 또는 프레드니솔론과 병용(n=469), 또는 백금 기반 화학요법과 더발루맵을 병용하여 치료한 후 더발루맵과 병용하는 자궁내막암에 대한 화학요법(N=238)의 경우, 임상시험에서 권장 용량으로 사용했을 때 안전성 프로파일은 전반적으로 개별 치료법의 프로파일과 일치하였다.

이 약과 더발루맵을 병용투여한 환자를 대상으로 한 임상시험에서 다음과 같은 추가적인 이상반응이 확인되었다.

표 2. 이 약과 더발루맵의 병용요법 임상시험에서 보고된 추가적인 이상반응

MedDRA 기관계 분류	MedDRA 이상반응	CIOMS 기술/ 전반적 빈도 (모든 CTCAE 등급)	CTCAE grade 3 이상의 빈도
혈액 및 림프계	순수 적혈구 무형성증	흔하게	흔하게

3) 일부 이상반응에 대한 설명

골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병

모든 적응증과 제형에 대한 임상시험에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병은 치료 중 및 30 일의 안전성 추적 관찰 도중 흔하지 않게 발생했으며, 전체 생존을 위한 장기 추적 관찰 동안의 적극적인 수집 사례를 포함하여 올라파립 시작 이후 시점에 1.5% 미만으로 발생했다. 이전에 최소 2 차 이상의 백금 기반 항암 화학요법을 받고 시험약을 질병 진행 시까지 투여받은 (SOLO2 시험, 정제, 45%의 환자에서 올라파립 치료 2 년 이상) BRCA 변이 백금 민감성 재발성 난소암 환자에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 발생률은 5 년 추적 관찰에서 올라파립을 투여받은 환자는 8% 이고 위약을 받은 환자는 4% 였다. 올라파립군에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병 사례 16 건 중 9 건은 생존 추적 관찰 중 올라파립의 중단 후 발생했다. 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 발생률은 올라파립 군의 전체 생존 기간이 연장되고 골수 형성 이상 증후군 급성 골수성 백혈병이 늦게 발병하는 상황에서 관찰되었다. 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 위험은 2 년 동안의 한 차례의 백금 기반 항암화학요법 후 1 차 세팅으로 올라파립의 유지요법을 받았을 때 5 년 추적관찰에서 1.5% 미만이다.

혈액학적 독성

빈혈 및 다른 혈액학적 독성은 대체로 낮은 등급(CTCAE grade 1 또는 2)이었으나 CTCAE grade 3 이상의 보고가 있었다. 빈혈이 임상시험에서 보고된 가장 흔한 CTCAE grade 3 이상의 이상반응이었고 첫 번째 발현은 일반적으로 치료 첫 3개월 내에 보고되었다. 올라파립과 헤모글로빈 감소 사이의 노출-반응 관계가 입증되었다. 이 약의 임상시험에서 베이스라인 대비 CTCAE grade 2 이상의 변화(감소) 발생률은 헤모글로빈이 21%, 절대 중성구가 17%, 혈소판이 5%, 림프구가 26%, 백혈구가 19%이었다 (모두 근사치 %).

낮거나 정상인 베이스라인에서 정상의 상한을 초과하는 평균 적혈구 용적 증가의 발생률은 약 51%이었다. 치료 중단 이후 정상 수준으로 되돌아가고 임상적 결과가 나타나지 않았다.

투여 기간 동안 투여 중단 또는 감량 및/또는 추가 투여를 필요로 할 수 있는 임상적으로 유의한 지표의 변화를 관찰하기 위해 전혈구검사를 베이스라인과 치료 첫 12개월 동안 매월 진행하고, 이후 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.

기타 실험실적 소견

이 약의 단독요법 임상시험에서, 혈중 크레아티닌의 베이스라인 대비 CTCAE grade 2 이상의 변화(상승)를 나타낸 비율은 약 11%였다. 이중맹검 위약대조 시험에서 얻어진 자료는 베이스라인에서 최대 23%의 중간 값 증가를 보였고, 이는 시간 경과에 따라 일정하게 유지되고, 치료 중단 후 임상적 후유증 없이 베이스라인으로 되돌아갔다. 베이스라인에서 크레아티닌 수치는 90%의 환자에서 CTCAE grade 0이었고, 10%에서 CTCAE grade 1이었다.

구역 및 구토

구역은 매우 초기에 일반적으로 보고되어 대부분의 환자에서 이 약 치료 첫 달에 최초 발현되었다. 구토는 초기에 보고되어, 대부분의 환자에서 이 약 투여 첫 2개월 내에 최초 발현되었다. 구역과 구토는 대부분의 환자에서 간헐적으로 보고되었다.

정맥 혈전 색전성 사례

다음 3건의 임상시험에서 군 간 정맥 혈전 색전성 사례의 발생률 및 발생속도 불균형이 관찰되었다.

전이성 거세저항성 전립선암 환자 대상 아비라테론과의 병용요법 임상시험에서 정맥 혈전 색전성 사례가 올라파립/아비라테론 투여군의 8.5%, 위약/아비라테론 투여군의 4.0%에서 관찰되었고, 모든 군에서 가장 흔한 사건은 폐색전증이었음. 모든 폐색전증 사건은 3등급 이상이었고 9명이 이 약의 투여를 일시 중단하였으며 영구 중단에 이른 사건은 없었다.

이전 치료에 실패한 전이성 거세저항성 전립선암 환자 대상 임상시험에서 정맥 혈전 색전성 사례는 올라파립 투여군의 7.8%, 위약 투여군의 3.1%에서 관찰되었고 올라파립 투여군에서 가장 흔한 사건은 폐색전증/색전증이었으며 최초 발생까지 걸린 기간의 범위는 6~337일이었다.

난소암, 난관암, 복막암 환자 대상 베바시주맙과의 병용요법 임상시험에서 정맥 혈전 색전성 사례는 올라파립/베바시주맙 투여군의 4.7%, 위약/베바시주맙 투여군의 1.9%에서 관찰되었고 올라파립/베바시주맙 투여군에서 가장 흔한 사건은 폐색전증/색전증이었으며 최초 발생까지 걸린 기간의 범위는 141~505일이었으며 중양값은 212일이었다.

3. 일반적 주의

1) 진행성 유방암으로 백금계 항암화학요법을 받던 중 질병이 진행한 환자에서 이 약의 임상적 경험은 없다.

2) 이 약의 투여는 항암제 사용 경험이 있는 전문의에 의해 시작되고 감독 하에 실시되어야 한다.

3) 혈액학적 독성

올라파립 투여 환자에 대하여 대체로 경증 또는 중등증(CTCAE grade 1 또는 2)의 빈혈, 중성구 감소증, 혈소판 감소증, 림프구 감소증에 대한 임상 진단 및/또는 검사 결과를 포함한 혈액학적 독성이 보고되었다. 이 약과 더발루맵을 병용투여 시 순수 적혈구 무형성증(PRCA)(2. 이상반응 참조) 및/또는 자가 면역성 용혈성 빈혈(AIHA)이 보고되었다.

환자는 이전 항암 요법으로 유발된 혈액학적 독성에서 회복될 때까지 이 약 치료를 시작하지 말아야 한다(헤모글로빈, 혈소판, 중성구 수치가 CTCAE grade 1 이하가 되어야 함). 치료 중 지표의 임상적으로 유의한 변화를 관찰하기 위하여 전혈구검사를 베이스라인과 치료 첫 12개월 동안 매월 진행하고 이후 주기적으로 실시하는 것이 권장된다.

환자에서 중증의 혈액학적 독성 또는 수혈 의존성이 나타난 경우, 이 약 치료는 중단되어야 하며, 적절한 혈액학적 검사가 시작되어야 한다. 이 약 투여 중단 4주 후에도 혈액 지표가 임상적으로 비정상적으로 유지되는 경우, 골수 분석 및/또는 혈액 세포학적 분석이 권장된다. 순수 적혈구 무형성증(PRCA) 또는 자가 면역성 용혈성 빈혈(AIHA)이 확인되는 경우, 이 약과 더발루맵의 병용치료는 중단되어야 한다.

4) 간독성 및 약인성 간손상

시판 후 조사에서 올라파립 투여 환자에서 약인성 간손상 사례가 드물게 보고되었다(2. 이상반응 참조). 간독성을 나타내는 임상적 증상 또는 징후 발현 시 환자에 대한 신속한 임상적 평가 및 간기능 검사가 실시되어야 한다. 만약 약인성 간손상(DILI)이 의심될 경우, 투여를 일시 중단해야 한다. DILI가 확인되는 경우 투여를 중단해야 한다.

5) 운전 및 기계 조작 능력에 대한 영향

운전 및 기계 조작 능력에 대한 올라파립의 영향을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 그러나 이 약 투여 중 무력증, 피로, 어지러움이 보고되었으며, 이러한 증상을 경험한 환자는 운전 또는 기계 조작 시 주의하여야 한다.

6) MMR 변이 상태 검사

불일치 복구 결함이 없는 (pMMR, mismatch repair proficient) 진행성 또는 재발성 자궁내막암 치료제로서 이 약의 사용을 고려할 때, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 pMMR인 자궁내막암의 진단

이 필요하다. 불일치 복구 결함이 없는(pMMR) 자궁내막암을 진단하기 위해, DUO-E 임상시험에서는 Ventana MMR IHC 패널(MLH1,MSH2,MSH6,PMS2)을 사용하여 FFPE 종양 조직 샘플의 종양 세포에서 MMR 상태를 평가하여 무작위 배정 전에 결정되었다.

4. 상호작용

1) DNA 손상 약물을 비롯한 다른 항암제와 병용한 올라파립에 대한 임상 시험은 골수억제 독성의 상승 및 연장을 보여준다. 이 약 단독 요법의 권장 용량은 골수억제성 항암제와 병용하는 경우에는 적합하지 않다.

2) 다른 약이 올라파립에 미치는 영향

강한~중등도의 CYP3A 억제제

CYP3A4/5는 올라파립의 대사적 제거를 주로 담당하는 동종효소이다. 올라파립과 강한 CYP3A 억제제(이트라코나졸)와의 병용투여는 올라파립 C_{max} 를 42% 증가시키고, AUC를 170% 증가시켰다. 따라서 이트라코나졸, 텔리스로마이신, 클래리스로마이신 또는 프로테아제 저해제와 병용하는 리토나비어나 코비시스타트, 인디나비어, 사퀴나비어, 넬피나비어, 보세프레비어, 텔라프레비어와 같은 강한 CYP3A 억제제와의 병용투여는 권장되지 않는다.

생리학 기반 약동학적 모델(Physiologically-based pharmacokinetic modelling)에 의하면, 중등도의 억제제가 올라파립의 청소율을 변화시키므로, 시프로프록사신, 에리스로마이신, 딜티아젬, 플루코나졸, 베라파밀과 같은 중등도의 CYP3A 억제제와 올라파립의 병용투여는 권장되지 않는다.

만약 강한~중등도의 CYP3A 억제제가 병용투여되어야 한다면, 이 약은 감량되어야 한다.

자몽주스는 CYP3A 억제제이므로 올라파립 치료 중 자몽주스는 권장되지 않는다.

강한~중등도의 CYP3A 유도제

올라파립과 강한 CYP3A 유도제(리팜피신)와의 병용 투여는 올라파립의 C_{max} 를 71% 감소시키고, AUC를 87% 감소시킨다. 따라서, CYP3A 유도제는 올라파립의 임상적 효과를 크게 감소시킬 수 있으므로, 페니토인, 리파부틴, 리팜핀(리팜피신), 리파펜틴, 카바마제핀, 네비라핀, 페노바르비탈, 세인트존스워트(Hypericum perforatum) 등과 같은 강한 유도제와 올라파립의 병용 투여는 권장되지 않는다.

생리학 기반 약동학적 모델에 따르면, 중등도의 CYP3A 유도제는 올라파립의 AUC를 약 60% 감소시키므로, 보센탄, 에파비렌즈, 에트라비린, 모다피닐 및 나프실린과 같은 중등도 CYP3A 유도제와 올라파립의 병용투여는 권장되지 않는다. 만약 중등도 CYP3A 유도제가 병용투여 되어야 한다면, 의사는 이 약의 효능 감소 가능성을 인지하고 있어야 한다.

3) 올라파립이 다른 약에 미치는 영향

CYP 상호작용

CYP3A4의 유도와 억제제는 모두 in vitro에서 확인되었다. 하지만, 생리학 기반 약동학적 모델 시뮬레이션 및 임상 자료는 in vivo에서 올라파립의 순 영향이 CYP3A의 약한 억제임을 시사한다. 따라서, 민감한 CYP3A 기질 또는 좁은 치료적 마진을 가지는 기질(예. 심바스타틴, 시사프라이드, 사이클로스포린, 맥각 알칼로이드류, 펜타닐, 피모짓, 시롤리무스, 타크롤리무스, 쿠에티아핀)과 올라파립이 병용투여 될 때는 주의를 기울여야 한다. 좁은 치료적 마진을 가지는 CYP3A 기질과 올라파립이 동시에 투여될 때에는 적절한 임상적 모니터링이 권장된다.

In vitro에서 CYP1A2 및 2B6이 유도된다고 알려져 있고, 그 중 CYP2B6이 가장 임상적으로 명백한 수준으로 유도되는 것으로 나타났다. 따라서, 올라파립과의 병용투여는 이러한 대사적 효소의 기질들에 대한 노출을 감소시킬 수 있다.

약물수송체 상호작용

올라파립은 또한 OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 및 MATE2K의 in vitro 억제제이다. 이것의 임상적 연관성은 밝혀지지 않았으나, 올라파립이 OATP1B1의 기질 (예. 보센탄, 글리벤클라미드, 레파글리니드, 스타틴계열, 발사르탄), OCT1의 기질 (예. 메트포르민), OCT2의 기질 (예. 혈청 크레아티닌), OAT3의 기질 (예. 푸로세마이드, 메토틱세이트), MATE1의 기질 (예. 메트포르민 및 시스플라틴), 및 MATE2K의 기질 (예. 메트포르민)에 대한 노출을 증가시킬 수 있는 가능성을 배제할 수 없다. 특히, 올라파립은 스타틴 약물과 병용투여 시 주의를 기울여야 한다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

올라파립의 최기형성 및 유전독성 가능성으로 인해 임신 중에 올라파립을 사용해서는 안 된다. 이약을 투여하는 남성 환자의 여성 파트너도 피임을 해야 한다.

임신한 여성을 대상으로 수행한 연구는 없다.

이 약을 투여 받는 여성 환자 또는 남성 환자의 여성 파트너가 임신한 경우, 태아에 대한 잠재적 위해성 또는 유산의 위험에 대해 알려야 한다.

1) 피임 및 임신 검사

가임 여성은 이 약의 투여기간 및 투여 완료 후 6개월 동안 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 치료에 앞서 모든 가임여성을 대상으로 임신 검사가 수행되어야 하며, 이 약 투여 중 주기적으로 그리고 마지막 투여 1개월 후에 임신검사를 수행해야 한다.

올라파립 또는 그 대사체가 정액에서 확인되는지 여부는 알려지지 않았다. 남성 환자는 투여 기간 및 이 약 투여 완료 후 3개월간 임신한 여성 또는 가임 여성과 성교를 할 때 콘돔을 사용해야 한다. 남성 환자의 여성 파트너도 가임 여성인 경우 효과적인 피임법을 사용해야 한다. 남성 환자는 이 약 투여 기간 및 투여 완료 후 3개월간 정자를 기증해서는 안 된다.

2) 수유

수유부에서 이 약의 사용에 대한 자료는 없다. 동물 또는 수유부에서 올라파립이 모유로 분비되는지는 연구되지 않았다. 수유를 받는 신생아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 수유부는 이 약 투여 기간 및 투여 기간 완료 후 1개월간 수유하지 않는 것이 권장된다.

6. 소아에 대한 투여

소아에서 이 약의 안전성 · 유효성은 확립되지 않았다.

7. 고령자에 대한 투여

65세 이상 고령자에서 이 약 투여 시 나타난 안전성 프로파일은 65세 이하에서 나타난 것과 유사하였으며 시작 용량의 조절은 필요하지 않다. 만 75세 이상의 환자에 대한 임상 자료는 제한적이다.

8. 신장장애 환자에 대한 투여

중등증의 신장장애 환자(크레아티닌 청소율 31 ? 50 ml/min)에서, 이 약의 권장 용량은 1일 2회 200mg (100mg 정제 2정) (1일 총 400mg)이다. 이 약은 중증 또는 말기의 신장장애 환자(크레아티닌 청소율 \leq 30 ml/min)에서 안전성 및 약동학이 연구되지 않았으므로, 이 환자들에게 권장되지 않는다. 경증의 신장장애 환자(크레아티닌 청소율 51 ? 80 ml/min)에서 이 약의 용량조절은 필요하지 않다.

9. 간장애 환자에 대한 투여

이 약은 경증 또는 중등증의 간장애 (Child-Pugh classification A 또는 B) 환자에게 용량 조절 없이 투여될 수 있다. 중증의 간장애 (Child-Pugh classification C) 환자에서 안전성 및 약동학이 연구되지 않았으므로, 이 환자들에게 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

10. 과량투여시의 처치

과량투여의 증상은 확립되지 않았고, 이 약의 과량투여에 대한 특정한 치료는 존재하지 않는다. 과량투여 시, 전문의는 일반적인 지지요법을 따라야 하며 대증적으로 치료하여야 한다.

11. 보관 및 취급상 주의 사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 제품의 품질을 손상시키거나 사고를 일으킬 수 있으므로, 용기를 변경하는 것은 바람직하지 않다. 습기로부터의 보호를 위해 원래의 용기에 보관하도록 한다.