

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2011년 12월 08일

담당자	연구관	과 장

종류1): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국엠에스디(유), 도날드 현	② 문서번호	20110120729(2011.10.19)
③ 제 품 명	에멘드캡슐125밀리그램(아프레피탄트)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 최토제, 진토제(235)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1캡슐(413.4mg) 중 아프레피탄트(별규) 125.00mg		
⑥ 성 상	(기허가사항과 동일)		
⑦ 신청효능·효과	(기허가사항과 동일) 1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토 (CINV) 의 예방 다른 항구토제와 병용하여 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).		
⑧ 신청용법·용량	(기허가사항과 동일) 1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토(CINV)의 예방 이 약은 코르티코스테로이드 및 5-HT ₃ 길항제와 병용하여 3일간 투여한다. 권장량: 첫째 날 화학요법 치료 1시간 전에 이 약 125mg을 경구투여하고, 둘째 날과 셋째 날에는 이 약 80mg을 1일 1회 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) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성 심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1일</th> <th>2일</th> <th>3일</th> <th>4일</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>이 약*</td> <td>125mg 경구투여</td> <td>80mg 경구투여</td> <td>80mg 경구투여</td> <td>해당없음</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone**</td> <td>12mg 경구투여</td> <td>8mg 경구투여</td> <td>8mg 경구투여</td> <td>8mg 경구투여</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron+</td> <td>32mg IV</td> <td>해당없음</td> <td>해당없음</td> <td>해당없음</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 1일에는 화학요법 1시간 전에 경구투여하였고, 2일과 3일에는 아침에 투여하였다. ** 1일에는 화학요법 30분전에 투여하였고 2일에서 4일까지는 아침에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다. + 1일에 화학요법 30분 전에 투여하였다.</p> <p>중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 이 약을 다음과 같이 투여하였다:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1일</th> <th>2일</th> <th>3일</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>이 약*</td> <td>125mg 경구투여</td> <td>80mg 경구투여</td> <td>80mg 경구투여</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone**</td> <td>12mg 경구투여</td> <td>해당없음</td> <td>해당없음</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron+</td> <td>2×8mg 경구투여</td> <td>해당없음</td> <td>해당없음</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 1일에는 화학요법 1시간 전에 경구투여하고, 2일과 3일에는 아침에 투여하였다. ** 1일에는 화학요법 30분전에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다. + 1일 화학요법 30분에서 60분 전에 첫 번째 용량을 투여하고, 8시간 후 두 번째 용량을 투여하였다.</p> <p>이 약과 병용투여할 때 코르티코스테로이드의 용량을 조절하는 것은 약물 상호작용을 고려한다 (<i>사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조</i>). 이 약과 병용하는 항구토제의 설명서를 숙지하여야 한다. 고령자, 신장장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환자(ESRD)에게 용량을 조절할 필요는 없다. 경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~7)에게 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score >9)에 대한 임상 자료는 없다.</p>		1일	2일	3일	4일	이 약*	125mg 경구투여	80mg 경구투여	80mg 경구투여	해당없음	Dexamethasone**	12mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	Ondansetron+	32mg IV	해당없음	해당없음	해당없음		1일	2일	3일	이 약*	125mg 경구투여	80mg 경구투여	80mg 경구투여	Dexamethasone**	12mg 경구투여	해당없음	해당없음	Ondansetron+	2×8mg 경구투여	해당없음	해당없음
	1일	2일	3일	4일																																	
이 약*	125mg 경구투여	80mg 경구투여	80mg 경구투여	해당없음																																	
Dexamethasone**	12mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여																																	
Ondansetron+	32mg IV	해당없음	해당없음	해당없음																																	
	1일	2일	3일																																		
이 약*	125mg 경구투여	80mg 경구투여	80mg 경구투여																																		
Dexamethasone**	12mg 경구투여	해당없음	해당없음																																		
Ondansetron+	2×8mg 경구투여	해당없음	해당없음																																		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기허가사항과 동일																																				
⑩ 기원 및 개발경위	미국에서 실시된 발암성시험자료 결과와 미국 허가사항에 근거하여 사용상의 주의사항 중 안전성 정보 정정요청																																				
⑪ 약리작용기전	Substance P/Neurokinin 1(NK1) receptor를 선택적으로 저해																																				
⑫ 국내외 사용현황	미국 : EMEND capsule, IV																																				
⑬ 관련조항	의약품의품목허가신고심사규정 제25조제2항7호, 사용상의주의사항 변경																																				
⑭ 검토결과	적합																																				
<p><참고사항></p> <p>1) 관련문서 : 안전성유효성심사결과통지서(소화계약품과-1113, 2011.8.26) 붙임 1. 신청사항 변경대비표</p>																																					

[붙임1] 신청사항 변경대비표

항목	기동지사항(125mg)	정정 요청사항	변경사유
4. 약물상호작용 (1) 이약에 의한 상호작용 5) 경구용피임제	<p>---<생략>---</p> <p>이 약과 병용할 때, 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여 후 28 일 동안 호르몬성 피임제 (경구용 피임제, 패치제, 이식제 및 특정 자궁내 피임기구를 포함한다) 의 효과가 감소될 수 있다.</p>	<p>---<생략>---</p> <p>이 약과 병용할 때, 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여 후 28 일 동안 호르몬성 피임제 (경구용 피임제, 패치제, 이식제 및 특정 자궁내 피임기구를 포함한다) 의 효과가 감소될 수 있다. <u>이 약 투여 중 및 마지막 용량 투여 후 1 개월 동안 다른 피임방법을 사용하여야 한다.</u></p>	<p>마지막 문장이 안유심 신청당시 누락되어 있어 이를 정정하고자 함</p>
7. 기타: 발암성, 변이원성, 생식독성 1) 발암성	<p>Sprague-Dawley 랫트, CD-1 마우스로 2 년간 발암성 연구를 하였다. 시험에 사용된 용량은 두 종의 흡수포화도에 근거하였다.</p> <p>---<생략>---</p> <p>수컷 랫트에 이 약 5 에서 1000 mg/kg 1 일 2 회 투여하였을 때, 간세포암종과 갑상선 여포세포 선종과 암이 유발되었다. 암컷 랫트에 이 약 25 및 125 mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때, 간세포선종의 발현율이 증가하였고, 125 mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때는 갑상선 여포세포선종의 발현율이 증가하였다. ---<생략>---</p>	<p>Sprague-Dawley 랫트, CD-1 마우스로 2 년간 발암성 연구를 하였다. 시험에 사용된 용량은 두 종의 흡수포화도에 근거하였다.</p> <p>---<생략>---</p> <p>수컷 랫트에 이 약 5 에서 1000 mg/kg 1 일 2 회 투여하였을 때, 간세포암종과 갑상선 여포세포 선종과 암이 유발되었다. 암컷 랫트에 이 약 5 에서 1000 mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때, 간세포선종의 발현율이 증가하였고, 125~1000 mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때는 간세포종양과 갑상선 여포세포선종의 발현율이 증가하였다. ---<생략>---</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 미 FDA 의 추가 발암성 시험 요청에 따라 발암성 시험에 사용된 용량이 늘어나면서 기존 용량선정 근거에 관한 문장 삭제 2. 간세포종양 발생이 암컷 랫트에서 발생한 내용인데 수컷 랫트 내용 중에 잘못 들어가 있었음 3. 암컷 랫트에서의 투여용량 정보에 누락이 있어 이를 정정하고자 함.

[별첨]

기허가사항과의 변경대비표

항목	에멘드캡슐 정정 요청사항	기 안유통지사항(125mg 캡슐) (2011.8.26 변경승인)	기허가 품목	
			에멘드캡슐 80mg, 125mg (2009.5.28 변경지시)	에멘드주 (2011.7.14 허가)
4. 약물상호작용 (1) 이약에 의한 상호작용 5) 경구용 피임제	<p>----<기동지사항과 동일>----</p> <p>이 약과 병용할 때, 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여 후 28 일 동안 호르몬성 피임제 (경구용 피임제, 패치제, 이식제 및 특정 자궁 내 피임기구를 포함한다)의 효과가 감소될 수 있다. 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여 후 1 개월 동안 다른 피임방법을 사용하여야 한다.</p>	<p>----<생략>----</p> <p>이 약과 병용할 때, 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여 후 28 일 동안 호르몬성 피임제(경구용 피임제, 패치제, 이식제 및 특정 자궁 내 피임기구를 포함한다)의 효과가 감소될 수 있다.</p>	7) 경구용피임제	7) 경구용 피임제:
7. 기타: 발암성, 변이원성, 생식독성 1) 발암성	<p>Sprague-Dawley 랫트, CD-1 마우스로 2 년간 발암성 연구를 하였다. 시험에 사용된 용량은 두 종의 흡수포화도에 근거하였다.</p> <p>----<생략>----</p> <p>수컷 랫트에 이 약 5 에서 1000 mg/kg 1 일 2 회 투여하였을 때, 간세포암종과 감상선 여포세포 선종과 양이 유발되었다. 암컷 랫트에 이 약 5 에서 1000 mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때, 간세포선종의 발현율이 증가하였고, 125~1000 mg/kg 을 1 일 2 회 투여하였을 때는 간세포암종과 감상선 여포세포 선종의 발현율이 증가하였다.</p> <p>----<생략>----</p>	<p>Sprague-Dawley 랫트, CD-1 마우스로 2년간 발암성 연구를 하였다. 시험에 사용된 용량은 두 종의 흡수포화도에 근거하였다.</p> <p>랫트를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구투여량으로 0.05에서 1000 mg/kg 범위의 용량을 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체의 125mg/day 권장용량 노출량(혈장 AUC_{0-24hr}=19.6 mcg·hr/mL)의 0.7내지 1.6배 노출량이었다. 수컷 랫트에 이 약 5에서 1000 mg/kg 1일 2회 투여하였을 때, 간세포암종과 감상선 여포세포 선종과 양이 유발되었다. 암컷 랫트에 이 약 25 및 125mg/kg을 1일 2회 투여하였을 때, 간세포선종의 발현율이 증가하였고, 125mg/kg을 1일 2회 투여하였을 때는 감상선 여포세포 선종의 발현율이 증가하였다. 마우스를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구 투여량 2.5에서 2000 mg/kg 범위의 용량을 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체 권장용량의</p>	<p>이 약을 사용하여 2년간 3건의 발암성 연구를 하였다(Sprague-Dawley 랫트에서 2건, CD-1 마우스에서 1건). 시험에 사용된 용량은 두 종의 흡수포화도에 근거하였다. 랫트를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구투여량 0.05, 0.25, 1, 5, 25, 125 mg/kg 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체의 125mg/day 권장용량 노출량(혈장 AUC_{0-24hr}=19.6mcg·hr/mL)의 0.4내지 1.4배 노출량이었다. 수컷 랫트에 이 약 5 내지 125mg/kg 1일 2회 투여하였을 때, 감상선 여포세포 선종과 양이 유발되었다. 암컷 랫트에 이 약 25 및 125mg/kg을 1일 2회 투여하였을 때, 간세포선종의 발현율이 증가하였고, 125mg/kg을 1일 2회 투여하였을 때는 감상선 여포세포 선종의 발현율이 증가하였다. 마우스를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구 투여량 2.5, 25, 125, 500 mg/kg 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체 권장용량의 2.2내지</p>	<p>2년간 Sprague-Dawley 랫트와 CD-1 마우스를 대상으로 경구 아프레피탄트의 발암성 시험을 수행하였다. 랫트를 사용한 발암성 시험에서 경구 아프레피탄트를 0.05~1000 mg/kg 범위의 용량으로 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체의 125 mg/day 권장용량 노출량 (혈장 AUC_{0-24hr} = 19.6 mcg·hr/mL) 의 0.7~1.6배 노출량이었다. 수컷 랫트에 아프레피탄트 5~1000 mg/kg 1일 2회 투여하였을 때, 감상선 여포세포 선종과 양이 유발되었다. 암컷 랫트에 아프레피탄트 5~1000 mg/kg 을 1일 2회 투여하였을 때 간세포 선종의 발현율이 증가하였고, 125~1000 mg/kg 을 1일 2회 투여하였을 때는 간세포 종양과 감상선 여포세포 선종의 발현율이 증가하였다. 마우스를 사용한 발암성 시험에서, 경구 아프레피탄트를 2.5~2000 mg/kg 범위의 용량으로 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체 권장용량의 2.8~3.6배 노출량이었다. 수컷</p>

항목	에멘드캡슐 정정 요청사항	기 안유통지사항(125mg 캡슐) (2011.8.26 변경승인)	기허가 품목	
			에멘드캡슐 80mg, 125mg (2009.5.28 변경지시)	에멘드주 (2011.7.14 허가)
		2.8내지 3.6배 노출량이었다. 수컷 마우스에 이 약을 125 및 500 mg/kg/day 투여하였을 때 피부섬유육종을 유발하였다.	2.7배 노출량이었다. 수컷 마우스에 이 약을 125 및 500mg/kg/day투여하였을 때 피부섬유육종을 유발하였다.	마우스에 아프레피탄트를 125 및 500 mg/kg/day 투여하였을 때 피부섬유육종을 유발하였다. 포스아프레피탄트에 대한 발암성 시험은 수행하지 않았다.

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(□최초, ■변경)

2011년 8월 26일

담당자	연구관	과 장
정주연	안미령	신원

종류2): 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국엠에스디(유), 도날드 현	② 문서번호	20110061077(2011.5.30)
③ 제 품 명	에멘드캡슐125밀리그램(아프레피탄트)	④ 구분	의약품, 수입, 전문, 최토제, 진토제(235)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	1캡슐(413.4mg) 중 아프레피탄트(별규) 125.00mg		
⑥ 성 상	기허가사항과 동일		
⑦ 신청효능·효과	<p><u>1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토(CINV)의 예방</u> <u>이 약을</u> 다른 항구토제와 병용투여시 <u>효능·효과</u>: -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 (<u>용법·용량 참조</u>)</p> <p><u>2. 사용 한계</u> <u>이 약은</u> 만성 구역과 구토의 치료에 대하여 연구된 바 없다. <u>이 약의 장기 사용은 권장되지 않는다.</u> (<u>사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 참조</u>)</p>		
⑧ 신청용법·용량	<p><u>1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토(CINV)의 예방</u> 이 약은 코르티코스테로이드 및 5-HT₃길항제와 병용하여 3일간 투여한다. <u>권장량</u>: 첫째 날 화학요법 치료 1시간 전에 이 약 125mg을 경구투여하고, 둘째 날과 셋째 날에는 이 약 80mg을 1일 1회 아침에 <u>경구</u> 투여한다. <u>이 약은 음식의 섭취와 무관하게 투여할 수 있다.</u> 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 <u>이 약을</u> 다음과 같이 투여하였다.</p>		

2) 신청서류를 구분하여 작성한다. ① “안전성유효성(허가신청)” 허가신청서중 안유심사시, ② “안전성유효성 심사제외(허가신청)” 허가신청서중 안전성유효성제외여부 심사시, ③ “안전성유효성(단독심사)” 안전성유효성심사의뢰서만 접수시

		1일	2일	3일	4일
EMEND*		125mg <u>경구투여</u>	80mg <u>경구투여</u>	80mg <u>경구투여</u>	<u>해당없음</u>
Dexamethasone**		12mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여
Ondansetron+		32mg IV	<u>해당없음</u>	<u>해당없음</u>	<u>해당없음</u>
<p>* 1일에는 화학요법 1시간 전에 경구투여하였고, 2일과 3일에는 아침에 투여하였다.</p> <p>** 1일에는 화학요법 30분전에 투여하였고 2일에서 4일까지는 아침에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다.</p> <p>+ 1일에 화학요법 30분 전에 투여하였다.</p>					
<p>중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 <u>이 약물</u> 다음과 같이 투여하였다:</p>					
		1일	2일	3일	
EMEND*		125mg <u>경구투여</u>	80mg <u>경구투여</u>	80mg <u>경구투여</u>	
Dexamethasone**		12mg 경구투여	<u>해당없음</u>	<u>해당없음</u>	
Ondansetron+		2×8mg 경구투여	<u>해당없음</u>	<u>해당없음</u>	
<p>* 1일에는 화학요법 1시간 전에 경구투여하고, 2일과 3일에는 아침에 투여하였다.</p> <p>** 1일에는 화학요법 30분전에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다.</p> <p>+ 1일 화학요법 30분에서 60분 전에 첫 번째 용량을 투여하고, 8시간 후 두 번째 용량을 투여하였다.</p>					
<p>이 약과 병용투여할 때 코르티코스테로이드의 용량을 조절하는 것은 약물 상호작용을 고려한다(사용상의 주의사항, 4.약물상호작용 참조).</p> <p><u>이 약물</u> 병용하는 항구토제의 설명서를 숙지하여야 한다.</p> <p>이 약은 음식의 섭취와 무관하게 투여할 수 있다.</p> <p>고령자, 신장장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환자(ESRD)에게 용량을 조절할 필요는 없다.</p> <p>경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~7)에게 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score >9)에 대한 임상 자료는 없다.</p>					
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기허가사항과 동일				
⑩ 기원 및 개발경위	<ul style="list-style-type: none"> - 효능효과 변경: MEC 항암 화학요법제에 의한 구역 및 구토에 대한 추가임상시험 - 용법용량 변경 : 음식물의 섭취여부에 상관없이 복용할 수 있도록 추가함. - 사용상의 주의사항 변경: 수술 후 구역과 구토에 대한 안전성정보 추가(임상시험자료제출), vinorelbine 병용투여 임상시험 정보에 대한 안전성 정보 추가 - 발암성시험자료 및 임상시험자료, 시판 후 이상반응 자료 제출 - 미국 허가사항 근거 				
⑪ 약리작용기전	Substance P/Neurokinin 1(NK1) receptor를 선택적으로 저해				
⑫ 국내외 사용현황	미국				
⑬ 관련조항	의약품의품목허가신고심사규정 제25조제2항7호에 따른 효능효과, 용법용량, 사용상의주의사항 변경신청				
⑭ 검토결과	시정적합				

<참고사항>

1) 미국에서 실시된 임상시험자료에 따라 안전성 정보 업데이트

붙임 1. 시정사항

2. 신청사항 변경대비표

<붙임 1> 시정사항 - 에 멘드캡슐125밀리그램, 한국엠에스디(유)

□ 효능·효과

1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토(CINV)의 예방

~~이 약을~~ 다른 항구토제와 병용투여시 ~~효능·효과:~~ 하여 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 ~~(용법·용량 참조)~~

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-HT₃길항제와 병용하여 3일간 투여한다.

권장량: 첫째 날 화학요법 치료 1시간 전에 이 약 125mg을 경구투여하고, 둘째 날과 셋째 날에는 이 약 80mg을 1일 1회 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.

	1일	2일	3일	4일
EMEND <u>이 약</u> *	125mg 경구투여	80mg 경구투여	80mg 경구투여	해당없음
Dexamethasone**	12mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여
Ondansetron ⁺	32mg IV	해당없음	해당없음	해당없음
* 1일에는 화학요법 1시간 전에 경구투여하였고, 2일과 3일에는 아침에 투여하였다.				
** 1일에는 화학요법 30분전에 투여하였고 2일에서 4일까지는 아침에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다.				
+ 1일에 화학요법 30분 전에 투여하였다.				

중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 이 약을 다음과 같이 투여하였다:

	1일	2일	3일
EMEND이 약*	125mg 경구투여	80mg 경구투여	80mg 경구투여
Dexamethasone**	12mg 경구투여	해당없음	해당없음
Ondansetron ⁺	2×8mg 경구투여	해당없음	해당없음

* 1일에는 화학요법 1시간 전에 경구투여하고, 2일과 3일에는 아침에 투여하였다.
** 1일에는 화학요법 30분전에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다.
+ 1일 화학요법 30분에서 60분 전에 첫 번째 용량을 투여하고, 8시간 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.

이 약은 음식의 섭취와 무관하게 투여할 수 있다.

고령자, 신장에 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환자(ESRD)에게 용량을 조절할 필요는 없다. 경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~7)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 CYP3A4를 저해함으로써 이런 약물들의 혈중 농도가 상승할 수 있고 중증 또는 생명을 위협하는 결과를 초래할 수 있다.(사용상의 주의사항 4. 약물 상호작용 참조)
- 2) 이 약의 성분에 과민한 자

2. 이상반응

이 약의 안전성은 약 5,300 명을 대상으로 평가되었다.

임상시험은 매우 다양한 조건에서 진행되었기 때문에 임상시험 중 관찰된 이상반응 발현율은 다른 약물에 대한 임상시험에서의 **비발현율**과 직접적으로 비교될 수 없고, 임상시험에서 관찰된 비율을 반영하지 않는다.

1) 심한 구토를 유발하는 항암화학요법: 심한 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자를 대상으로 한 2 건의 대조임상시험에서, 544 명이 화학요법 1주기 동안 이 약을 투여받았으며, 413 명이 최대 6주기까지 이 약의 투여를 계속하였다. Ondansetron 과 dexamethasone 을 병용투여 하였을 때 이 약은 전반적으로 내약성이 우수하였다. 이 임상 시험에서 대부분의 이상 반응은 경증 내지 중등도의 것이었다. 1주기 동안 표준요법 투여군에서 약 68%, 이 약 투여군에서는 약 69% 의 환자에게서 임상적인 이상반응이 보고되었다. 2 건의 3상 임상 시험에서 1 주기에서 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상반응은 다음 표 1과 같다.

표 1. 심한 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자 중 임상적 이상반응을 나타낸 환자의 비율 (발현율 ≥3%) - 1주기	
이 약 투여군	표준요법

	(N = 544)	(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 임파계		
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 항암화학요법 임상시험 처방군:

	1일	2일 ~ 4일
이 약 투여군	EMEND아프레피탄트 125 mg 경구투여 Dexamethasone 12 mg 경구투여 Ondansetron 32 mg IV 투여	EMEND아프레피탄트 80 mg 경구투여 (2일과 3일만) Dexamethasone 8 mg 경구투여 (아침)
표준요법	Dexamethasone 20 mg 경구투여 Ondansetron 32 mg IV 투여	Dexamethasone 8 mg 경구투여 (아침) Dexamethasone 8 mg 경구투여 (저녁)
맹검을 유지하기 위해 EMEND이 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, 868명이 1주기 동안 이 약을 투여받았으며, 이 중 686명이 최대 4주기까지 이 약의 투여를 계속하였다. **두 임상시험의 분석결과를 종합해 보면**, 1주기 동안 표준요법 투여군에서 약 72%, 이 약 투여군에서는 약 69%의 환자에게서 임상적인 이상 반응이 보고되었다. **두 임상시험의 분석결과를 종합해 보면**, 1주기 동안 보고된 이상 반응 양상은 심한 구토를 유발하는 항암화학요법 임상시험과 전반적으로 유사하였으며, 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상 반응은 다음 표 2와 같다.

표 2.
중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자 중 임상적 이상반응을 나타낸 환자의 비율 (발현율 ≥3%) - 1주기

	이 약 투여군 (N = 868)	표준요법 (N = 846)
혈액 및 임파계 호중구감소증	5.8	5.6
대사 및 영양계 식욕부진	6.2	7.2
정신계 불면증	2.6	3.7
신경계 어지러움 두통	2.8 13.2	3.4 14.3
위장관계 변비 설사 소화불량 구역 위염	10.3 7.6 5.8 5.8 3.1	15.5 8.7 3.8 5.1 2.7
피부 및 피하조직 탈모	12.4	11.9
기타 및 투여부위 이상반응 무기력 피로	4.7 15.4	4.6 15.6

중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법 임상시험 처방군:

	1일	2일 ~ 3일
이 약 투여군	EMEND 아프레피탄트 125 mg 경구 투여 (화학요법 1시간 전) Dexamethasone 12 mg 경구투여 (화학요법 30분 전) Ondansetron 8 mg, 1일 2회 경구투여 (화학요법 30분에서 60분 전 첫 용량 투여 후 8시간 후에 두 번째 용량 투여)	EMEND 아프레피탄트 80 mg 경구투여
표준요법	Dexamethasone 20 mg 경구 Ondansetron 8 mg 1일 2회 경구투여 (화학요법 30분에서 60분 전 첫 번째 용량 투여, 8시간 후 두 번째 용량 투여)	Ondansetron 8 mg, 1일 2회 경구투여 (12시간 간격)
맹검을 유지하기 위해 EMEND 이 약의 위약과 dexamethasone 위약을 사용하였다.		

두 임상시험의 **을 통합분석을 통해하여 분석했을때** 두 치료군에서 보고된 중대한 이상반응의 양상은 **비슷 유사**하였다.

3) 심한 구토 및 중등도 구토를 유발하는 항암 화학요법: **심한 구토 및 중등도 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 임파계:** 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, 흉조, **안면홍조**, 고혈압, 저혈압
 - **호흡기, 흉부 및 종격장애**: 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 CINV시험에서 항암요법과 이 약을 투여받은 한 환자에서 **중대한 이상반응으로 Stevens-Johnson 증후군**이 보고되었다.
- 5) 수술 후의 구역과 구토: **전신마취 환자를 대상으로 하는** 대조 임상시험에서 환자들에게 전신마취 후, 564명에게는 이 약 40 mg을 경구 투여했고, 538명에게는 ondansetron 4 mg을 정맥으로 투여했다. 임상적 이상반응들은 40 mg의 이 약으로 치료받은 환자에게 대해 약 60%, 4 mg의 ondansetron을 정맥 투여 받은 환자에게서 64%로 보고되었다. 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상반응은 다음 표 4와 같다.

표 4.
전신마취를 받은 환자 중
임상적 이상반응을 나타낸 환자의 비율(발현율 ≥3%)

	이 약 투여군 (N=564)	Ondansetron 투여군 (N=538)
감염 및 체내 침입		
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 이상 반응 (발현율이 0.5%를 초과하고, ondansetron보다 발현율이 높다)이 보고 되었다.

감염 및 체내 침입: 수술 후 감염

대사 및 영양 장애: 저칼륨혈증, 혈량저하증

신경계 장애: 어지러움, 감각 저하, 실신

혈관 장애: 혈증

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 40 mg으로 치료 시 보고된(발현율 0.5% 이하)다른 이상 반응:

신경계 장애: 구음 장애, 감각 장애

안구 장애: 축동, 시력 감퇴

호흡기, 흉부 및 종격동 장애: 썩썩거림

위장관 장애: 장음이상, 위 불쾌감

이 약 40 mg으로 수술 후 구역과 구토에 대해 치료 시 보고된 중대한 이상 반응은 없었다.

6) 다른 연구들:

그밖에, 수술 후 구역과 구토에 대한 임상 시험에서 이 약을 고용량 복용한 환자들로부터 두 가지 중대한 이상 반응이 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.

7) 시판후 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/독성표피괴사용해
- 면역계: 아나필락시스 반응을 포함하는 과민반응

3. 일반적 주의

1) 용량 의존적 CYP 3A4 저해제인 이 약과 CYP3A4에 의해 대사되는 화학요법제를 비롯한 기타 의약품과 병용투여시 주의하여야 한다.

이 약 125mg/80mg 처방요법은 CYP3A4를 중등도로 저해함으로써 이런 병용 약물들의 혈중 농도가 상승할 수 있다. 이 약 40 mg 단독회 투여에 의한 CYP3A4의 약한 저차-활성은 억제효과는 CYP3A4

에 의해 최초로 일차적으로 대사되어는 임상적으로 중요한 단계가 되는 병용 약물의 혈장 농도에 임상적으로 중요한 단계가 되는 유의한 정도까지 영향을 미치지 않을 것으로 보인다. 이 약을 다른 CYP3A4 저해제와 병용투여 시 이 약의 혈장 농도가 상승할 것이다. 이 약을 CYP3A4 활성을 유도하는 다른 약물과 병용투여 시, 이 약의 혈장 농도가 감소되어 활성이 저하될 것이다 (사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).

- 2) CYP3A4 에 의해 대사되는 것으로 알려진 화학요법제는 docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, ifosfamide, imatinib, vinorelbine, vinblastine 및 vincristine 등이다. 임상시험에서 이 약 (125 mg/80 mg 처방요법)은 etoposide, vinorelbine 또는 paclitaxel 과 병용투여 하였으나, 약물 상호작용을 고려하여 이 약물들의 용량을 조절하지는 않았다.
- 3) CYP3A4에 의해 대사되는 것으로 알려진 docetaxel 또는 vinorelbine을 투여받는 환자를 대상으로 한 별도의 약동학 시험에서, 이 약(125 mg/80 mg 처방요법)과 병용투여 시 임상적으로 중요한 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 (사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).
- 5) 구역과 구토를 예방하기 위해 이 약을 장기적으로 투여하는 것은 권장하지 않는다. 임상자료가 충분하지 않으며 장기투여 중에 약물상호작용 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 3일 처방한 후 2주 간격 (7일에서 10일 경) 으로 INR 을 주의깊게 모니터링해야 한다 (사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).
- 7) 이 약과 병용할 때, 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여 후 28일 동안 호르몬성 피임제의 효과가 감소될 수 있다. 이 약 투여중 및 이 약 마지막 용량 투여 후 1개월 동안 다른 피임방법을 사용하여야 한다 (사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).
- 8) 중증의 간장애 환자 (Child Pugh > 9) 에 대한 임상 또는 약동학 자료는 없으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의하여야 한다 (용법 및 용량 참조).

4. 약물상호작용

이 약은 CYP3A4의 기질이며, 약한-중등도의 (용량 의존적인) 저해제이며 유도제이다. 이 약은 또한 CYP2C9의 유도제이다.

(1) 이 약에 의한 상호작용

CYP3A4의 기질: 이 약 40 mg 단회 투여에 의한 CYP3A4의 약한 저차-활성은억제효과는 CYP3A4를 통해 최초로-대사되어 일차적으로 대사되는 임상적으로 중요한 단계가 되는 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 CYP3A4저해제이므로, 이 약 125 mg / 80 mg과 병용투여시, CYP3A4로 대사되는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다 (사용상의 주의사항, 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: 제1일에 이 약 125 mg 과 경구용 dexamethasone 20 mg 을 병용투여하고, 제2일에서 5일까지 이 약 80 mg/day 과 경구용 dexamethasone 8 mg 을 병용투여 하였을 때, 이 약은 제1일과 5일에 dexamethasone 의 AUC 를 2.2배 증가시켰다. 이 약(125 mg/80 mg **요법**) 과 병용투여시에는 경구 dexamethasone 투여량은 대략 50% 감소시켜야 한다. **항암 화학요법으로 인한 구역과 구토에 대한** 임상시험에서는 50% 감소한 용량을 투여하였다(**용법 및 용량 참조**). 이 약 (40 mg) 단회 용량을 경구용 dexamethasone 20 mg과 병용투여 했을 때 dexamethasone의 AUC가 1.45배 증가했다. 따라서 용량 조절이 필요하지 않다.
- ② Methylprednisolone: 제1일에 이 약 125 mg 과 IV 용 methylprednisolone 125 mg 을 병용투여 하고, 제2일과 3일에 이 약 80 mg/day 과 경구용 methylprednisolone 40 mg 을 병용투여 하였을 때, 이 약은 methylprednisolone 의 AUC 를 제1일에는 1.34배, 제3일에는 2.5배 증가시켰다. 단독투여시와 유사한 효과를 얻기 위해서는 이 약(125mg/80mg)과 병용투여시 IV methylprednisolone는 약 25%, 경구제는 대략 50% 감소시켜야 한다. **비록 이 약 40 mg 단회 용량과 methylprednisolone을 병용투여한 연구가 수행되지 않았지만, 이 약 (40 mg) 단회 용량은 CYP3A4의 약한 저지 활성을 유도하고(midazolam 상호작용 연구에 근거한다), methylprednisolone의 혈장 농도를 임상적으로 중요한 단계로유의한 정도까지 바꿀 것으로 기대되지 않는다.** 따라서 용량 조절이 필요하지 않다.

3) 화학요법제: 사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 참조.

- ① Docetaxel: 약동학 시험에서, 이 약(125 mg / 80 mg **처방요법**)은 docetaxel의 약동학에 영향을 주지 않았다.
 - ② Vinorelbine: 약동학 시험에서, 이 약(125 mg / 80 mg **처방요법**)은 vinorelbine의 약동학에 임상적으로 중요한 단계까지유의한 정도까지 영향을 주지 않았다.
- 4) CYP2C9 기질(Warfarin, Tolbutamide): 이 약은 CYP2C9로 대사되는 것으로 알려진 S(-) warfarin과 tolbutamide의 대사를 유도하는 것으로 밝혀졌다. 이 약과 phenytoin등 CYP2C9로 대사되는 다른 약물들과 병용투여시 이런 약물들의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.

- ① Warfarin: 장기투여 처방을 한 건강한 자원자에게 제1일에 이 약 125 mg, 제2일과 3일에 이 약 80 mg/day 을 투여하였다. 제3일에 R(+) 또는 S(-) warfarin 의 혈중 AUC 에 영향을 주지는 않았으나, 이 약 투여 종료 후 5일에 S(-) warfarin 의 최저혈중농도값이 34% 감소하였고, prothrombin time 은 14% 감소하였다. 장기적으로 warfarin 을 투여하는 환자에게는 매 화학요법 주기마다 이 약을 3일 처방한 후 2주 간격 (7일에서 10일 경) 으로 INR 을 주의깊게 모니터링해야 한다.
- ② Tolbutamide: 이 약을 제1일에 125 mg, 제2일과 3일에 80 mg/day 을 투여하고, 이 약 3일 처방을 복용하기 전과 4일, 8일, 15일에 tolbutamide 500 mg 을 단회 경구투여 하였을 때, 이 약은 tolbutamide 의 AUC 를 제4일에 23%, 8일에는 28%, 15일에는 15% 감소시켰다. 이 약을 제1일에 40 mg 단회 경구투여하고, 이 약을 복용하기 전과 2일, 4일, 8일, 15일에 tolbutamide 500 mg 을 단회 경구투여 하였을 때, 이 약은 tolbutamide 의 AUC 를 제2일에 8%, 4일에는 16%, 8일에는 15%, 15일에는 10% 감소시켰다.

5) 경구용피임제: 경구용피임제 (ethinyl estradiol 35 µg + norethindrone 1 mg) 와 이 약 100 mg 을 1일 1회 14일간 투여하였을 때, ethinyl estradiol 의 AUC 가 43%, norethindrone 의 AUC 가 8% 감소하였다. 다른 시험에서 경구용피임제 (ethinyl estradiol + norethindrone) 의 1일 용량을 제1일부터 21일까지 투여하고 이 약 3일 처방 (이 약 125 mg 을 제8일에, 80 mg 을 제9일과 10일에, ondansetron 32 mg IV 와 dexamethasone 12 mg 경구제를 제8일, 제9일에서 11일까지 dexamethasone 8 mg/day 을 함께 투여) 을 함께 투여하였다. 이 결과, 제10일에 ethinyl estradiol

의 AUC 가 19% 감소하였고 제9일에서 21일 동안 ethinyl estradiol 의 trough 농도가 최대 64% 감소하였다. 이 약은 제10일에 norethindrone 의 AUC 에 영향을 주지는 않았으나, 제9일에서 21일 동안 norethindrone 의 trough 농도가 최대 60% 감소하였다. 다른 연구에서, ethinyl estradiol 과 norgestimate (norelgestromin 으로 전환됨) 을 함유한 경구용 피임제를 제1일부터 21일까지 투여하고 이 약 40 mg 을 제8일에 투여하였을 때, ethinyl estradiol 의 AUC 는 제8일에 4%, 12일에 29% 감소하였고, norelgestromin 의 AUC 는 제8일에 18%, 12일에 10% 증가하였다. 또한 제8일에 이 약 40 mg 을 병용시 제8일부터 21일까지 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 투여 후 28일 동안 호르몬성 피임제(경구용 피임제, 패치제, 이식제 및 특정 자궁 내 피임기구를 포함한다)의 효과가 감소될 수 있다.

6) Midazolam: 제1일에 이 약 125 mg 과 경구용 midazolam 2 mg 을 병용투여하고, 제2일에서 5일까지 이 약 80 mg/day 과 경구용 midazolam 2 mg 을 병용투여 하였을 때, 이 약은 midazolam 의 AUC 를 제1일에 2.3배, 5일에 3.3배 증가시켰다. 이 약(125 mg / 80 mg 처방요법)과 CYP3A4로 대사되는 midazolam이나 기타 benzodiazepine류(alprazolam, triazolam)를 병용투여할 때는 혈중농도가 상승됨으로써 나타나는 영향을 고려하여야 한다. 이 약 40 mg과 경구용 midazolam 2 mg을 단회 병용투여 하고, 이 약 40 mg을 단회 투여 시 제1일에 midazolam의 AUC를 1.2배 상승시켰다. 이 효과는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 생각되었다. Midazolam 을 정맥 투여한 다른 임상시험에서는 제1일에 이 약 125 mg, 제2일에서 3일까지 이 약 80 mg/day 을 투여하고, 이 약 3일 처방 투여전과 4일, 8일, 15일에 midazolam IV 2 mg 을 투여하였다. 이 약은 midazolam 의 AUC 를 4일에 25% 증가시켰고 8일에는 19% 감소시켰으나, 임상적으로 유의하지 않은 것으로 생각되었다. 15일째에 측정된 midazolam 의 AUC 는 기저치와 유사하였다. 이 약과 midazolam을 정맥 투여한 추가 임상시험이 완료되었다. 이 약 125 mg를 경구 투여하고 1시간 후 midazolam 2 mg을 정맥 투여하였다. Midazolam의 혈중 AUC 는 1.5배 상승하였다.

항암 화학요법에 의해 유발된 구역과 구토 치료에 이 약(제 1일에 이 약 125 mg을 투여하고, 제 2, 3일에 80 mg을 투여한다)과 midazolam을 병용투여 할 때 임상적 상황(예: 고령 환자)과 가능한 모니터링 정도에 따라 정맥 투여하는 midazolam의 용량 조절이 필요할 수 있다.

(2) 다른 약물에 의한 상호작용

이 약은 CYP3A4 의 기질이므로, CYP3A4의 작용을 저해하는 약물은 이 약의 혈중농도를 상승시킬 수 있다. 중등도의 저해제 (예, diltiazem) 를 병용투여 할 때에도 이 약의 혈중농도를 2배 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 10일 처방 중 제5일에 이 약 125 mg 을 단회 투여하였을 때, 이 약의 AUC 가 약 5배 증가하였고 평균 최종 반감기가 약 3배 증가하였다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 할 때에는 주의하여야 한다.

2) Rifampin: Rifampin 600 mg/day 14일 처방 중 제9일에 이 약 375 mg 을 단회 투여하였을 때, 이 약의 AUC 가 약 11배 감소하였고 평균 최종 반감기가 약 3배 감소하였다. 이 약과 CYP3A4 유도제 와 병용투여하면 이 약의 혈중농도가 감소하고 효과가 감소될 수 있다.

(3) 기타 상호작용:

Digoxin과의 약물 상호작용 시험의 결과로 판단할 때 이 약은 P-glycoprotein transporter의 기질 약물과는 상호작용이 없다.

- 1) Diltiazem: 경증 내지 중등도의 고혈압 환자에게 5일간 이 약 230 mg 을 1일 1회 투여하고 diltiazem 120 mg 을 1일 3회 병용 투여하였을 때, 이 약의 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: 이 약 85 mg 또는 170 mg 과 paroxetine 20 mg 을 1일 1회 병용투여 하였을 때, 두 약물 모두의 AUC 가 약 25% 감소하였고 Cmax 는 약 20% 감소하였다.

5. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여

- 1) **임부:** 이 약을 랫트에 1000 mg/kg 1일 2회 경구 투여 (혈장 AUC_{0-24hr} = 31.3 mcg·hr/mL, 인체권장 용량의 약 1.6배) 하고, 토끼에 25 mg/kg/day 경구 투여 (혈장 AUC_{0-24hr} = 26.9 mcg·hr/mL, 인체권장 용량의 약 1.4배) 한 최기형성 시험에서 이 약에 의한 생식능이나 태자에 영향은 관찰되지 않았다. 그러나, 임부를 대상으로 한 임상 시험은 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:** 2건의 **항암 화학요법에 의한 구역과 구토에 대한** 대조임상시험에서 이 약을 투여받은 전체 환자(N=544) 중 65세 이상인 환자는 31%였고 75세 이상인 환자는 5%였다. **수술 후 구역과 구토에 대한 대조임상시험에서 이 약을 투여 받은 전체 환자(N=1120) 중 65세 이상인 환자는 7%였고, 75세 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. 임상검사치에의 영향

- 1) 심한 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자에서 1주기에서 3% 이상의 빈도로 임상검사치 이상을 보고한 환자의 비율은 다음 표 3와 같다.

표 3. 심한 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자 중 임상검사치 이상반응을 나타낸 환자의 비율 (발현율 ≥3%) - 1주기		
	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 6주기 동안 심한 구토 및 중증도 구토를 유발하는 항암 화학요법을 실시하였을 때의 이상반응 프로파일은 1주기에서 관찰된 결과와 전반적으로 유사하였다.
- 4) 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 mg으로 치료받은 환자에서 나타난 추가적인 임상 검사 이상(발현율 0.5% 초과, ondansetron보다 발현율 높다)은 다음과 같다: 혈청 알부민 감소, 혈청 빌리루빈 증가, 혈중 글루코스 상승, 혈중 칼륨농도 감소, 혈중 요당 양성. 이 약 40 mg으로 치료받은 환자(1.1%)와 ondansetron 4 mg으로 치료받은 환자(1.0%)에서 ALT 상승 이상 반응은 **비슷한 유사한 양상 발현율**을 나타내었다.

7. 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 42일간 375 mg 을 1일 1회 투여하였을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 33명의 암환자에게 제1일에 이 약 375 mg 을 단회 투여하고 2일에서 5일까지 250 mg 을 1일 1회 투여하였을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다.
- 2) 이 약 1440 mg 을 복용한 한 환자에게서 졸음과 두통이 보고되었다.
- 3) 과량투여시에는 이 약의 복용을 중단하며 일반적인 보조치료를 병행하면서 모니터링해야 한다. 이 약은 항구토작용이 있으므로 약물을 사용한 구토는 효과가 없을 수도 있다.
- 4) 이 약은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

8. 기타: 발암성, 변이원성, 생식독성

- 1) Sprague-Dawley 랫트, CD-1 마우스로 2년간 발암성 연구를 하였다. 시험에 사용된 용량은 두 종의 흡수포화도에 근거하였다. 랫트를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구투여량으로 0.05에서 1000 mg/kg 범위의 용량을 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체의 125mg/day 권장용량 노출량(혈장 $AUC_{0-24hr}=19.6$ mcg·hr/mL)의 0.7내지 1.6배 노출량이었다. 수컷 랫트에 이 약 5에서 1000 mg/kg 1일 2회 투여하였을 때, 간세포암종과 갑상선 여포세포 선종과 암이 유발되었다. 암컷 랫트에 이 약 25 및 125mg/kg을 1일 2회 투여하였을 때, 간세포선종의 발현율이 증가하였고, 125mg/kg을 1일 2회 투여하였을 때는 갑상선 여포세포 선종의 발현율이 증가하였다. 마우스를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구 투여량 2.5에서 2000 mg/kg 범위의 용량을 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체 권장용량의 2.8내지 3.6배 노출량이었다. 수컷 마우스에 이 약을 125 및 500 mg/kg/day 투여하였을 때 피부섬유육종을 유발하였다.
- 2) 이 약은 Ames 시험, 인체임파구아세포 (TK6)의 변이원성시험, 랫트 간세포 DNA 손상시험, CHO 세포 염색체이상시험 및 마우스 소핵 시험에서 유전독성이 없었다.
- 3) 이 약은 수컷 및 암컷 랫트에 최대 1000 mg/kg 1일 2회까지 투여하였을 때 (수컷 랫트에 투여한 양은 인체 권장 용량 이하, 암컷 랫트에 투여한 양은 인체 권장 용량의 1.6배) 생식능에 영향을 주지 않았다.

끝.

<붙임 2> 신청사항 변경대비표

구분	기허가사항	변경신청사항	비고																																																								
효능 효과	<p>다른 항구토제와 병용투여시, -심한 구토를 유발하는 항암 화학요법(예, 고용량의 시스플라틴)의 초기 및 반복 치료에 의한 급성 및 지연형 구역 및 구토의 예방 -중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법의 초기 및 반복 치료에 의한 구역 및 구토의 예방</p>	<p><u>1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토(CINV)의 예방</u> <u>이 약을</u> 다른 항구토제와 병용투여시 <u>효능·효과</u>: -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 (<u>용법·용량 참조</u>)</p> <p><u>2. 사용 한계</u> <u>이 약은 만성 구역과 구토의 치료에 대하여 연구된 바 없다. 이 약의 장기 사용은 권장되지 않는다.(사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 참조)</u></p>	미국 허가사항에 따름																																																								
용법 용량	<p>이 약은 코르티코스테로이드 및 5-HT₃길항제와 병용하여 3일간 투여한다. <u>권장량</u>: 첫째 날 화학요법 치료 1시간 전에 이 약 125mg을 경구투여하고, 둘째 날과 셋째 날에는 이 약 80mg을 1일 1회 아침에 투여한다. 이 약은 만성 구역과 구토의 치료에 대하여 연구된 바 없다. 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 다음과 같이 투여하였다.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1일</th> <th>2일</th> <th>3일</th> <th>4일</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMEND*</td> <td>125mg</td> <td>80mg</td> <td>80mg</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone**</td> <td>12mg 경구투여</td> <td>8mg 경구투여</td> <td>8mg 경구투여</td> <td>8mg 경구투여</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron†</td> <td>32mg IV</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 1일에는 화학요법 1시간 전에 경구투여하였고, 2일과 3일에는 아침에 투여하였다. ** 1일에는 화학요법 30분전에 투여하였고 2일에서 4일까지는 아침에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다. † 1일 화학요법 30분 전에 투여하였다.</p> <p>중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 다음과 같이 투여하였다:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1일</th> <th>2일</th> <th>3일</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMEND*</td> <td>125mg</td> <td>80mg</td> <td>80mg</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone**</td> <td>12mg 경구투여</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron†</td> <td>2x8mg 경</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		1일	2일	3일	4일	EMEND*	125mg	80mg	80mg	-	Dexamethasone**	12mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	Ondansetron†	32mg IV	-	-	-		1일	2일	3일	EMEND*	125mg	80mg	80mg	Dexamethasone**	12mg 경구투여	-	-	Ondansetron†	2x8mg 경	-	-	<p><u>1. 항암 화학요법에 의한 구역과 구토(CINV)의 예방</u> 이 약은 코르티코스테로이드 및 5-HT₃길항제와 병용하여 3일간 투여한다. <u>권장량</u>: 첫째 날 화학요법 치료 1시간 전에 이 약 125mg을 경구투여하고, 둘째 날과 셋째 날에는 이 약 80mg을 1일 1회 아침에 <u>경구</u> 투여한다. <u>이 약은 음식의 섭취와 무관하게 투여할 수 있다.</u> 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 <u>이 약을</u> 다음과 같이 투여하였다.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1일</th> <th>2일</th> <th>3일</th> <th>4일</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMEND*</td> <td>125mg <u>경구투여</u></td> <td>80mg <u>경구투여</u></td> <td>80mg <u>경구투여</u></td> <td><u>해당없음</u></td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone**</td> <td>12mg 경구투여</td> <td>8mg 경구투여</td> <td>8mg 경구투여</td> <td>8mg 경구투여</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron†</td> <td>32mg IV</td> <td><u>해당없음</u></td> <td><u>해당없음</u></td> <td><u>해당없음</u></td> </tr> </tbody> </table> <p>* 1일에는 화학요법 1시간 전에 경구투여하였고, 2일과 3일에는 아침에 투여하였다. ** 1일에는 화학요법 30분전에 투여하였고 2일에서 4일까지는 아침에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다. † 1일에 화학요법 30분 전에 투여하였다.</p> <p>중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법에 의한 구역 및 구토 예방 임상시험에서는 <u>이 약을</u> 다음과 같이 투여하였다:</p>		1일	2일	3일	4일	EMEND*	125mg <u>경구투여</u>	80mg <u>경구투여</u>	80mg <u>경구투여</u>	<u>해당없음</u>	Dexamethasone**	12mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	Ondansetron†	32mg IV	<u>해당없음</u>	<u>해당없음</u>	<u>해당없음</u>	미국 허가사항에 따름
	1일	2일	3일	4일																																																							
EMEND*	125mg	80mg	80mg	-																																																							
Dexamethasone**	12mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여																																																							
Ondansetron†	32mg IV	-	-	-																																																							
	1일	2일	3일																																																								
EMEND*	125mg	80mg	80mg																																																								
Dexamethasone**	12mg 경구투여	-	-																																																								
Ondansetron†	2x8mg 경	-	-																																																								
	1일	2일	3일	4일																																																							
EMEND*	125mg <u>경구투여</u>	80mg <u>경구투여</u>	80mg <u>경구투여</u>	<u>해당없음</u>																																																							
Dexamethasone**	12mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여	8mg 경구투여																																																							
Ondansetron†	32mg IV	<u>해당없음</u>	<u>해당없음</u>	<u>해당없음</u>																																																							

	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">ont</td> <td style="width: 25%;">구투여</td> <td style="width: 25%;"></td> <td style="width: 25%;"></td> </tr> </table> <p>*1일에는 화학요법 1시간 전에 경구투여하고, 2일과 3일에는 아침에 투여하였다.</p> <p>**1일 화학요법 30분전에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다.</p> <p>†1일 화학요법 30분에서 60분 전에 첫 번째 용량을 투여하고, 8 시간 후 두 번째 용량을 투여하였다.</p> <p>이 약과 병용투여할 때 코르티코스테로이드의 용량을 조절하는 것은 약물 상호작용을 고려한다(사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).</p> <p>이 약의 장기 사용은 권장되지 않으며(사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 참조), 병용하는 항구토제의 설명서를 숙지하여야 한다.</p> <p>이 약은 음식의 섭취와 무관하게 투여할 수 있다.</p> <p>고령자, 신장장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환자에게 용량을 조절할 필요는 없다.</p> <p>경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~7)에게 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score >9)에 대한 임상 자료는 없다.</p>	ont	구투여			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>1일</th> <th>2일</th> <th>3일</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EMEND*</td> <td>125mg 경구투여</td> <td>80mg 경구투여</td> <td>80mg 경구투여</td> </tr> <tr> <td>Dexamethasone**</td> <td>12mg 경구투여</td> <td>해당없음</td> <td>해당없음</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron+</td> <td>2×8mg 경구투여</td> <td>해당없음</td> <td>해당없음</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 1일에는 화학요법 1시간 전에 경구투여하고, 2일과 3일에는 아침에 투여하였다.</p> <p>** 1일에는 화학요법 30분전에 투여하였다. 투여량은 약물 상호작용을 고려하여 조절하였다.</p> <p>+ 1일 화학요법 30분에서 60분 전에 첫 번째 용량을 투여하고, 8시간 후 두 번째 용량을 투여하였다.</p> <p>이 약과 병용투여할 때 코르티코스테로이드의 용량을 조절하는 것은 약물 상호작용을 고려한다(사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).</p> <p><u>이 약과</u> 병용하는 항구토제의 설명서를 숙지하여야 한다.</p> <p>이 약은 음식의 섭취와 무관하게 투여할 수 있다.</p> <p>고령자, 신장장애 환자 또는 혈액투석이 필요한 말기 신장 질환자(ESRD)에게 용량을 조절할 필요는 없다.</p> <p>경증 내지 중등도의 간장애 환자(Child-Pugh score 5~7)에게 용량을 조절할 필요는 없다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh score >9)에 대한 임상 자료는 없다.</p>		1일	2일	3일	EMEND*	125mg 경구투여	80mg 경구투여	80mg 경구투여	Dexamethasone**	12mg 경구투여	해당없음	해당없음	Ondansetron+	2×8mg 경구투여	해당없음	해당없음	
ont	구투여																						
	1일	2일	3일																				
EMEND*	125mg 경구투여	80mg 경구투여	80mg 경구투여																				
Dexamethasone**	12mg 경구투여	해당없음	해당없음																				
Ondansetron+	2×8mg 경구투여	해당없음	해당없음																				
<p>사용상의 주의사항</p>	<p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 이 약은 CYP3A4의 중등도의 저해제이다. Pimozide, terfenadine, astemizole, cisapride등과 동시에 투여해서는 안된다. 이 약이 CYP3A4를 저해함으로써 이런 약물들의 혈중 농도가 상승할 수 있고 중증 또는 생명을 위협하는 결과를 초래할 수 있다.</p> <p>2) 이 약의 성분에 과민한 자</p> <p>2. 이상반응</p> <p>이 약의 안전성은 약 3,800명을 대상으로 평가되었다.</p> <p>1) 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법: 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자를 대상으로 한 2건의 대조임상시험에서, 544명이 화학요법 1주기 동안 이 약을 투여받았으며, 413명이 최대 6주기까지 이 약의 투여를 계속하였다. Ondansetron과 dexamethasone을 병용투여하였을 때 이 약은 전반적으로 내약성이 우수하였다. 이 임상시험에서 대부분의 이상 반응은 경증 내지 중등도의 것이었다. 1주기 동안 표준요법 투여군에서 약 68%, 이 약 투여군에서는 약 69%의 환자에게서 임상적인 이상 반응이 보고되었다. 2건의 3상 임상 시험에서 1주기에서 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상 반응은 다음</p>	<p>1. 다음 환자에는 투여하지 말 것</p> <p>1) 이 약은 <u>용량 의존적인 cytochrome P450 동위효소(CYP3A4)</u> 저해제이다. <생략> 중증 또는 생명을 위협하는 결과를 초래할 수 있다.(<u>사용상의 주의사항 4. 약물 상호작용 참조</u>)</p> <p>2) 이 약의 성분에 과민한 자</p> <p>2. 이상반응</p> <p>이 약의 안전성은 약 <u>5,300</u> 명을 대상으로 평가되었다.</p> <p><u>임상시험이 매우 다양한 조건에서 진행되었기 때문에 임상시험 중 관찰된 이상반응율은 다른 약물에 대한 임상시험에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고, 임상시험에서 관찰된 비율을 반영하지 않는다.</u></p> <p>1) 심한 구토를 유발하는 항암화학요법: 심한 구토를 유발하는 항암화학요법을 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 병용투여 하였을 때 이 약은 전반적으로 내약성이 우수하였다. 이 임상 시험에서 대부분의 이상 반응은 경증 내지 중등도의 것이었다. 1주기 동안 표준요법 투여군에서 약 68%, 이 약 투여군에서는 약 69% 의 환자에게서 임상적인 이상반응이 보고되었다. 2 건의 3상 임상 시험에서 1 주기에서 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상반응은 다음 표 1과 같다.</p>	<p>미국 허가 사항에 따름</p>																				

표 1과 같다.

표 1. 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자 중 임상적 이상 반응을 나타낸 환자의 비율 (발현율 ≥ 3%) - 1주기		
	이 약 투여군 (N=544)	표준요법 (N=550)
전신/기타		
복통		
무력감/피로	4.6	3.3
탈수	17.8	11.8
어지러움	5.9	5.1
발열	6.6	4.4
점막이상	2.9	3.5
	2.6	3.1
소화기계		
변비		
설사	10.3	12.2
상복부불쾌감	10.3	7.5
위염	4.0	3.1
속쓰림	4.2	3.1
구역	5.3	4.9
구토	12.7	11.8
	7.5	7.6
눈, 귀, 코, 목		
이명	3.7	3.8
혈액 및 임파계		
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		
말꼭질	10.8	5.6

심한 구토를 유발하는 항암 화학요법 임상시험 처방군:

	1일	2일~4일
이 약 투여군	EMEND 125mg 경구투여 Dexamethasone 12mg 경구투여 Ondansetron 32mg IV투여	EMEND 80mg 경구투여 (2일과 3일만) Dexamethasone 8mg 경구투여(아침)
표준요법	Dexamethasone 20mg 경구투여 Ondansetron 32mg IV투여	Dexamethasone 8mg 경구투여(아침) Dexamethasone 8mg 경구투여(저녁)

맹검을 유지하기 위해 EMEND 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 심이지장궤양 등의 중대한 이상반응이 드물게 보고된 바 있다

2) 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법: 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자를 대상으로 한 임상시험

표 1.
심한 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자 중 임상적 이상 반응을 나타낸 환자의 비율 (발현율 ≥ 3%) - 1주기

	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 임파계		
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		
말꼭질	10.8	5.6

심한 구토를 유발하는 항암 화학요법 임상시험 처방군:

	1일	2일 ~ 4일
이 약 투여군	EMEND 125 mg 경구투여 Dexamethasone 12 mg 경구투여 Ondansetron 32 mg IV 투여	EMEND 80 mg 경구투여 (2일과 3일만) Dexamethasone 8 mg 경구투여 (아침)
표준요법	Dexamethasone 20 mg 경구투여 Ondansetron 32 mg IV 투여	Dexamethasone 8 mg 경구투여 (아침) Dexamethasone 8 mg 경구투여 (저녁)

맹검을 유지하기 위해 EMEND 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 심이지장궤양 등의 중대한 이상반응이 드물게 보고된 바 있다.

2) 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법: 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자를 대상으로 한 임상시험에서, 868명이 1주기 동

에서, 438명이 1주기 동안 이 약을 투여받았으며, 이 중 383명이 최대 4주기까지 이 약의 투여를 계속하였다. 1주기 동안 표준요법 투여군에서 약 75%, 이 약 투여군에서는 약 73%의 환자에서 임상적인 이상반응이 보고되었다. 이 임상시험에서 보고된 이상 반응 양상은 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법 임상시험과 전반적으로 유사하였으며, 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상반응은 다음 표 2와 같다.

표 2.
중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자중 임상적 이상반응을 나타낸 환자의 비율 (발현율 ≥3%) - 1주기

	이 약 투여군 (N=438)	표준요법 (N=428)
혈액 및 임파계		
호중구감소증	8.9	8.4
대사 및 영양계		
식욕부진	4.3	5.8
정신계		
불면증	4.1	5.6
신경계		
어지러움	3.4	4.2
두통	16.4	16.4
혈관계		
안면홍조	3.0	1.4
호흡기, 흉부 및 종격 장애		
인후두통	3.0	2.3
위장관계		
변비	12.3	18.0
설사	5.5	6.3
소화불량	8.4	4.9
구역	7.1	7.5
위염	5.3	4.4
피부 및 피하조직		
탈모	24.0	22.2
기타 및 투여부위 이상반응		
무기력	3.4	3.7
피로	21.9	21.5
점막 염증	2.5	3.5

중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법 임상시험 처방군 :

	1일	2일 ~ 3일
이 약 투여군	EMEND 125mg 경구투여 (화학요법 1시간 전) Dexamethasone 12mg 경구투여 (화학요법 30분전) Ondansetron 8mg, 1일 2회 경구투여 (화학요법 30분에서 60분 전 첫 용량 투여 후 8시간 후에 두 번째 용량 투여)	EMEND 80mg 경구투여
표준요법	Dexamethasone 20mg 경구	Ondansetron 8mg,

안 이 약을 투여받았으며, 이 중 686명이 최대 4주기까지 이 약의 투여를 계속하였다. 두 임상시험의 분석결과를 종합해 보면, 1주기 동안 표준요법 투여군에서 약 72%, 이 약 투여군에서는 약 69%의 환자에서 임상적인 이상 반응이 보고되었다. 두 임상시험의 분석결과를 종합해 보면, 1주기 동안 보고된 이상 반응 양상은 심한 구토를 유발하는 항암화학요법 임상시험과 전반적으로 유사하였으며, 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상반응은 다음 표 2와 같다.

표 2.
중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자 중 임상적 이상반응을 나타낸 환자의 비율 (발현율 ≥3%) - 1주기

	이 약 투여군 (N = 868)	표준요법 (N = 846)
혈액 및 임파계		
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

	1일	2일 ~ 3일
이 약 투여군	EMEND 125 mg 경구투여 (화학요법 1시간 전) Dexamethasone 12 mg 경구투여 (화학요법 30분 전) Ondansetron 8 mg, 1일 2회 경구투여 (화학요법 30분에서 60분 전 첫 용량 투여 후 8시간 후에 두 번째 용량 투여)	EMEND 80 mg 경구투여
표준요법	Dexamethasone 20 mg 경구 Ondansetron 8 mg 1일 2회 경구투여 (화학요법 30분에서 60분 전 첫 번째 용량 투여, 8시간 후 두 번째 용량 투여)	Ondansetron 8 mg, 1일 2회 경구투여 (12시간 간격)
맹검을 유지하기 위해 EMEND 위약과 dexamethasone 위약을 사용하였다.		

중등도의 구토를 유발하는 항암화학요법 임상시험

	Ondansetron 8mg, 1일 2회 경구투여 (화학요법 30분에서 60분 전 첫 번째 용량 투여, 8시간 후 두 번째 용량 투여)	1일 2회 경구투여 (12시간 간격)
맹검을 유지하기 위해	EMEND 위약과 dexamethasone 위약을 사용하였다.	

약물과의 관련성은 알 수 없으나, 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법 임상시험에서 탈수, 소장결장염, 발열성 호중구 감소증, 고혈압, 감각저하, 호중구감소성 패혈증, 폐렴 및 동성빈맥 등의 중대한 이상반응이 드물게 보고된 바 있다.

- 3) 심한 구토 및 중등도 구토를 유발하는 항암 화학요법 : 이 약과의 관련성은 명확하지 않으나, 다음과 같은 이상반응이 이 약 투여군에서 추가로 보고되었다(발현율>0.5%, 표준요법보다 많이 발생한 것). :
- 감염 : 칸디다증, 단순헤르페스, 하기도감염, 인두염, 패혈성 속, 상기도 감염, 요로 감염.
 - 양성, 악성 및 비특이적 종양(낭 및 폴립 포함) : 악성 종양, 비-소세포성 폐암
 - 혈액 및 임파계 : 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, 흉조, 고혈압, 저혈압
 - 호흡기, 흉부 및 종격장애 : 기침, 호흡곤란, 코 분비물, 폐렴, 폐색전증, 호흡부전, 음성 장애
 - 위장관계 : 산역류, 연하장애, 구강건조, 미각이상, 연하곤란, 트림, 방귀, 심한 변비, 타액증가
 - 피부 및 피하조직 : 여드름, 발한, 발진
 - 근골격계 및 결합조직 : 관절통, 요통, 근육약화, 근골격계 통증, 근육통
 - 비뇨기계 : 배뇨곤란, 신장애
 - 생식기 및 유방 : 골반통
 - 기타 및 투여부위 이상반응 : 부종, 권태감, 경직, 체중감소
- 4) 최대 6주기 동안 화학요법을 실시하였을 때의 이상반응 프로파일은 1주기에서 관찰된 결과와 전반적으로 유사하였다. 다른 CINV 시험에서 항암요법과 이 약을 투여받은 한

처방군:

두 임상시험의 통합분석을 통해 두 치료군에서 보고된 중대한 이상반응의 양상은 비슷하였다.

3) 심한 구토 및 중등도 구토를 유발하는 항암 화학요법: 심한 구토 및 중등도 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, **구강 칸디다증**, 인두염, 패혈성 속, 상기도 감염, 요로 감염
 - **양성, 악성 및 비특이적 종양 (낭 및 폴립 포함):** 악성 종양, 비소세포성 폐암.
 - **혈액 및 임파계:** 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, 흉조, **안면홍조**, 고혈압, 저혈압
 - **호흡기, 흉부 및 종격장애:** 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
- 임상감사치: 체중감소
- 4) 다른 CINV 시험에서 항암요법과 이 약을 투여받은 한 환자에서 중대한 이상반응으로 Stevens-Johnson 증후군이 보고되었다.
- 5) 수술 후의 구역과 구토: 대조 임상시험에서 환자들에게 전신마취 후, 564명에게는 이 약 40 mg을 경구 투여했고, 538명에게는 ondansetron 4 mg을 정맥으로 투여했다. 임상적 이상반응들은 40 mg의 이 약으로 치료받은 환자들에 대해 약 60%, 4 mg의 ondansetron을 정맥 투여 받은 환자들에게서 64%로 보고되었다. 3% 이상의 빈도로 보고된 임상적 이상반응은 다음 표 4와 같다.

환자에서 Stevens-Johnson 증후군이 보고되었다. CINV이외의 시험에서 이 약을 투여받은 한 환자에서 혈관부종과 두드러기가 보고되었다.

표 4.
전신마취를 받은 환자 중
임상적 이상반응을 나타낸 환자의 비율(발현율 ≥3%)

	이 약 투여군 (N=564)	Ondansetron 투여군 (N=538)
감염 및 체내 침입		
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 이상 반응(발현율이 0.5%를 초과하고, ondansetron보다 발현율이 높다)이 보고 되었다.

감염 및 체내 침입: 수술 후 감염
대사 및 영양 장애: 저칼륨혈증, 혈량저하증
신경계 장애: 어지러움, 감각 저하, 실신
혈관 장애: 혈중
호흡기, 흉부 및 중격동 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 40 mg으로 치료시 보고된(발현율 0.5% 이하)다른 이상 반응:
신경계 장애: 구음 장애, 감각 장애
안구 장애: 축동, 시력 감퇴
호흡기, 흉부 및 중격동 장애: 뽀뽀거림
위장관 장애: 장음이상, 위 불쾌감

이 약 40 mg으로 수술 후 구역과 구토에 대해 치료

	<p><u>5) 시판 후 보고된 이상반응</u> <u>이 약 시판 후 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 이 이상반응은 불특정 다수에서 자발적으로 보고되었기 때문에 발생빈도 또는 이 약과의 상관관계는 판정하기 어렵다.</u> - 피부 및 피하조직 : 가려움증, 발진, 두드러기 - 면역계 : 아나필락시스 반응을 포함하는 과민반응</p> <p>3. 일반적 주의</p> <p>1) 이 약과 CYP3A4에 의해 대사되는 화학요법제를 비롯한 기타 의약품과 병용투여시 주의하여야 한다. 이 약이 CYP3A4를 저해함으로써 이런 병용 약물들의 혈중 농도가 상승할 수 있다. CYP3A4기질 약물을 정맥투여할 때보다 경구투여할 때 이 약과의 약동학적 상호작용이 더 클 것으로 예상된다(사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).</p> <p>2) CYP3A4에 의해 대사되는 것으로 알려진 화학요법제는 docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, ifosfamide, imatinib, vinorelbine, vinblastine 및 vincristine 등이다. 임상시험에서 이 약은 etoposide, vinorelbine 또는 paclitaxel과 병용투여하였으나, 약물 상호작용을 고려하여 이 약물들의 용량을 조절하지는 않았다.</p> <p>3) CYP3A4에 의해 대사되는 것으로 알려진 docetaxel을 투여받는 환자를 대상으로 한 별도의 약동학 시험에서, 이 약은 docetaxel의 약동학에 영향을 주지 않았다.</p> <p>4) 임상시험에서 vinblastine, vincristine 또는 ifosfamide와 같은 CYP3A4기질을 투여받은 환자는 소수에 그쳤으므로, 이런 약물을 투여하거나 임상시험에 사용되지 않은 약물을 투여하거나 임상시험에 사용되지 않은 약</p>	<p><u>시 보고된 중대한 이상 반응은 없었다.</u> <u>6) 다른 연구들:</u> <u>그밖에, 수술 후 구역과 구토에 대한 임상 시험에서 이 약을 고용량 복용한 환자들로부터 두 가지 중대한 이상 반응이 보고되었다: 변비, 장폐색.</u> <u>항암 화학요법에 의한 구역과 구토가 아닌 / 수술 후 구역과 구토가 아닌 연구에서 이 약을 투여 받은 환자들에게서 중대한 이상반응으로 혈관부종과 두드러기가 보고되었다.</u> 7) 시판후 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/독성피괴사사용해. - 면역계: 아나필락시스 반응을 포함하는 과민반응.</p> <p>3. 일반적 주의</p> <p>1) <u>용량 의존적 CYP 3A4 저해제인</u> 이 약과 CYP3A4에 의해 대사되는 화학요법제를 비롯한 기타 의약품과 병용투여시 주의하여야 한다. 이 약 <u>125mg / 80mg 처방</u>은 CYP3A4를 <u>중등도로</u> 저해함으로써 이런 병용 약물들의 혈중 농도가 상승할 수 있다. <u>이 약 40 mg 단독 투여에 의한 CYP3A4의 약한 저지 활성은 CYP3A4에 의해 최초로 대사되어 임상적으로 중요한 단계가 되는 병용 약물의 혈장 농도에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다. 이 약을 다른 CYP3A4 저해제와 병용투여 시 이 약의 혈장 농도가 상승할 것이다. 이 약을 CYP3A4 활성을 유도하는 다른 약물과 병용투여 시, 이 약의 혈장 농도가 감소되어 활성이 저하될 것이다(사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).</u> 2) CYP3A4 에 의해 대사되는 것으로 알려진 화학요법제는 docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan, ifosfamide, imatinib, vinorelbine, vinblastine 및 vincristine 등이다. 임상시험에서 이 약(<u>125 mg/80 mg 처방</u>)은 etoposide, vinorelbine 또는 paclitaxel 과 병용투여 하였으나, 약물 상호작용을 고려하여 이 약물들의 용량을 조절하지는 않았다. 3) CYP3A4에 의해 대사되는 것으로 알려진 docetaxel <u>또는 vinorelbine</u>을 투여받는 환자를 대상으로 한 별도의 약동학 시험에서, 이 약(<u>125 mg / 80 mg 처방</u>)과 병용투여 시 <u>임상적으로 중요한 영향을 주지 않았다.</u> 4) 임상시험에서 vinblastine, vincristine 또는 ifosfamide 와 같은 CYP3A4 기질을 투여받은 환자는 소수에 그쳤으므로, 이런 약물을 투여하거나 임상 시험에 사용되지 않은 약물이나 기타 CYP3A4 기질인 약물을 투여할 때에는 특히 주의하여 모니터링</p>	
--	--	--	--

<p>물이나 기타 CYP3A4기질인 약물을 투여할 때에는 특히 주의하여 모니터링하여야 한다(사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).</p> <p>5) 구역과 구토를 예방하기 위해 이 약을 장기적으로 투여하는 것은 권장하지 않는다. 임상자료가 충분하지 않으며 장기투여 중에 약물 상호작용 양상이 달라질 수 있기 때문이다.</p> <p>6) 이 약과 warfarin을 병용투여 할 때 prothrombin time의 INR(International Normalized Ratio)이 임상적으로 유의하게 감소할 수 있다. 장기적으로 warfarin을 투여하는 환자에게는 매 화학요법 주기마다 이 약을 3일 처방한 후 2주 간격(7일에서 10일 경)으로 INR을 주의깊게 모니터링해야 한다 (사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).</p> <p>7) 이 약과 병용할 때, 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여후 28일 동안 호르몬성 피임제의 효과가 감소될 수 있다. 이 약 투여중 및 이 약 마지막 용량 투여후 1 개월 동안 다른 피임방법을 사용하여야 한다(사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).</p> <p>8) 중증의 간장애 환자(Child Pugh>9)에 대한 임상 또는 약동학 자료는 없으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의하여야 한다(용법 및 용량 참조).</p> <p>4. 약물상호작용</p> <p>이 약은 CYP3A4의 기질이며, 중등도의 저해제이며 유도제이다. 이 약은 또한 CYP2C9의 유도제이다.</p> <p>(1) 이 약에 의한 상호작용</p> <p>이 약은 CYP3A4저해제이므로, 이 약과 병용투여시, CYP3A4로 대사되는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다(사용상의 주의사항, 1. 다음환자에는 투여하지 말 것 참조). 이 약은 CYP2C9로 대사되는 것으로 알려진 S(-) warfarin과 tolbutamide의 대사를 유도하는 것으로 밝혀졌다. 이 약과 phenytoin등 CYP2C9로 대사되는 다른 약물과 병용투여시 이런 약물들의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다. Digoxin과의 약물 상호작용 시험의 결과로 판단할 때, 이 약은 P-glycoprotein transporter의 기질 약물과는 상호작용이 없다.</p> <p>1) 5-HT₃ 길항제 : 약물상호작용 임상 시험에서 이 약은 ondansetron, granisetron 또는 hydrodolasetron(dolasetron의 활성 대사체)의 약동학에 임상적으로 유의한 영</p>	<p>하여야 한다 (사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).</p> <p>5) 구역과 구토를 예방하기 위해 이 약을 장기적으로 투여하는 것은 권장하지 않는다. 임상자료가 충분하지 않으며 장기투여 중에 약물상호작용 양상이 달라질 수 있기 때문이다.</p> <p>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 3일 처방한 후 2주 간격 (7일에서 10일 경) 으로 INR 을 주의깊게 모니터링해야 한다 (사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).</p> <p>7) 이 약과 병용할 때, 이 약 투여중 및 마지막 용량 투여 후 28일 동안 호르몬성 피임제의 효과가 감소될 수 있다. 이 약 투여중 및 이 약 마지막 용량 투여 후 1개월 동안 다른 피임방법을 사용하여야 한다 (사용상의 주의사항, 4. 약물상호작용 참조).</p> <p>8) 중증의 간장애 환자 (Child Pugh > 9) 에 대한 임상 또는 약동학 자료는 없으므로 이러한 환자에게 이 약을 투여할 때에는 주의하여야 한다 (용법 및 용량 참조).</p> <p>4. 약물상호작용</p> <p>이 약은 CYP3A4의 기질이며, <u>약한-중등도의 (용량의존적인)</u> 저해제이며 유도제이다. 이 약은 또한 CYP2C9의 유도제이다.</p> <p>(1) 이 약에 의한 상호작용</p> <p><u>CYP3A4의 기질: 이 약 40 mg 단위 투여에 의한 CYP3A4의 약한 저지 활성은 CYP3A4를 통해 최초로 대사되어 임상적으로 중요한 단계가 되는 병용 약물의 혈장 농도에 영향을 미치지 않을 것으로 보인다. 하지만 이 약을 고용량 복용하거나 반복해서 복용하면 임상적으로 중요한 영향을 미칠 수 있다.</u></p> <p>이 약은 CYP3A4저해제이므로, 이 약 <u>125 mg / 80 mg</u>과 병용투여시, CYP3A4로 대사되는 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다 (사용상의 주의사항, 1. 다음환자에는 투여하지 말 것 참조).</p> <p>1) 5-HT₃ 길항제: 약물상호작용 임상 시험에서 이 약은 ondansetron, granisetron 또는 hydrodolasetron (dolasetron 의 활성대사체) 의 약동학에 임상적으로 유의한 영향을 주지 않았다.</p> <p>2) Corticosteroids:</p> <p>① Dexamethasone: 제1일에 이 약 125 mg 과</p>
--	--

<p>향을 주지 않았다.</p> <p>2) Corticosteroids :</p> <p>① Dexamethasone : 제 1일에 이 약 125mg과 경구용 dexamethasone 20mg을 병용투여하고, 제 2일에서 5일까지 이 약 80mg/day 과 경구용 dexamethasone 8mg을 병용투여 하였을 때, 이 약은 제 1일과 5일에 dexamethasone의 AUC를 2.2배 증가시켰다. 이 약과 병용투여시에는 경구 dexamethasone 투여량은 대략 50% 감소시켜야 한다. 임상시험에서는 50%감소한 용량을 투여하였다(용법 및 용량 참조).</p> <p>② Methylprednisolone : 제 1일에 이 약 125mg과 IV용 methylprednisolone 125mg을 병용투여하고, 제 2일과 3일에 이 약 80mg/day과 경구용 methylprednisolone 40mg을 병용투여 하였을 때, 이 약은 methylprednisolone의 AUC를 제 1일에는 1.34배, 제 3일에는 2.5배 증가시켰다. 단독투여시와 유사한 효과를 얻기 위해서는 이 약과 병용투여시 IV methylprednisolone는 약 25%, 경구제는 대략 50% 감소시켜야 한다.</p> <p>3) 화학요법제 : 사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 참조.</p> <p>4) Docetaxel : 약동학 시험에서, 이 약은 docetaxel의 약동학에 영향을 주지 않았다.</p> <p>5) Warfarin : warfarin 장기투여 처방을 한 건강한 자원자에게 제 1일에 이 약 125mg, 제 2일과 3일에 이 약 80mg/day을 투여하였다. 제3일에 R(+)또는 S(-) warfarin의 혈중 AUC에 영향을 주지는 않았으나, 이 약 투여 종료후 5일에 S(-) warfarin의 최저혈중농도값이 34% 감소하였고, prothrombin time은 14% 감소하였다. 장기적으로 warfarin을 투여하는 환자에게는 매 화학요법 주기마다 이 약을 3일 처방한 후 2주 간격(7일에서 10일 경)으로 INR을 주의깊게 모니터링해야 한다.</p> <p>6) Tolbutamide : 이 약을 제 1일에 125mg, 제2일과 3일에 80mg/day을 투여하고, 이 약 3일 처방을 복용하기 전과 4일, 8일 15일에 tolbutamide 500mg을 단회 경구 투여 하였을 때, 이 약은 tolbutamide의 AUC를 제 4일에 23%, 8일에는 28%, 15일에는 15% 감소시켰다. <u>이 약을 제 1일</u></p>	<p>경구용 dexamethasone 20 mg 을 병용투여하고, 제2일에서 5일까지 이 약 80 mg/day 과 경구용 dexamethasone 8 mg 을 병용투여 하였을 때, 이 약은 제1일과 5일에 dexamethasone 의 AUC 를 2.2배 증가시켰다. 이 약(<u>125 mg / 80 mg</u>) 과 병용투여시에는 경구 dexamethasone 투여량은 대략 50% 감소시켜야 한다. <u>항암 화학요법으로 인한 구역과 구토에 대한</u> 임상시험에서는 50%감소한 용량을 투여하였다(용법 및 용량 참조). <u>이 약 (40 mg) 단 회 용량을 경구용 dexamethasone 20 mg과 병용투여 했을 때 dexamethasone의 AUC가 1.45배 증가했다. 따라서 용량 조절이 필요하지 않다.</u></p> <p>② Methylprednisolone: 제1일에 이 약 125 mg 과 IV 용 methylprednisolone 125 mg 을 병용투여하고, 제2일과 3일에 이 약 80 mg/day 과 경구용 methylprednisolone 40 mg 을 병용투여 하였을 때, 이 약은 methylprednisolone 의 AUC 를 제1일에는 1.34배, 제3일에는 2.5배 증가시켰다. 단독투여시와 유사한 효과를 얻기 위해서는 이 약(<u>125 mg / 80 mg</u>)과 병용투여시 IV methylprednisolone는 약 25%, 경구제는 대략 50% 감소시켜야 한다. <u>비록 이 약 40 mg 단회 용량과 methylprednisolone을 병용투여한 연구가 수행되지 않았지만, 이 약 (40 mg) 단회 용량은 CYP3A4의 약한 저지 활성을 유도하고 (midazolam 상호작용 연구에 근거한다), methylprednisolone의 혈장 농도를 임상적으로 중요한 단계로 바꿀 것으로 기대되지 않는다. 따라서 용량 조절이 필요하지 않다.</u></p> <p>3) 화학요법제: 사용상의 주의사항, 3. 일반적 주의 참조.</p> <p>① Docetaxel: 약동학 시험에서, 이 약(<u>125 mg / 80 mg 처방</u>)은 docetaxel의 약동학에 영향을 주지 않았다.</p> <p>② Vinorelbine: 약동학 시험에서, 이 약(<u>125 mg / 80 mg 처방</u>)은 vinorelbine의 약동학에 임상적으로 중요한 단계까지 영향을 주지 않았다.</p> <p>4) CYP2C9 기질(Warfarin, Tolbutamide): 이 약은 CYP2C9로 대사되는 것으로 알려진 S(-) warfarin과 tolbutamide의 대사를 유도하는 것으로 밝혀졌다. 이 약과 phenytoin등 CYP2C9로 대사되는 다른 약물들과 병용투여시 이런 약물들의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.</p> <p>① Warfarin: 장기투여 처방을 한 건강한 자원자에게 제1일에 이 약 125 mg, 제2일과 3일에 이 약 80 mg/day 을 투여하였다. 제3일에 R(+) 또는 S(-) warfarin 의 혈중 AUC 에 영향을 주지는 않았으나, 이 약 투여 종료 후 5일에 S(-) warfarin 의 최저혈중농도값이 34% 감소하였고, prothrombin time 은 14% 감소하였다. 장기적으로 warfarin 을 투여하는</p>
---	--

	<p>에 40mg 단회 경구 투여하고 이 약을 복용하기 전과 2일, 4일, 8일, 15일에 tolbutamide 500mg을 단회 경구 투여 하였을 때 이 약은 tolbutamide의 AUC를 제 2일에 8%, 4일에는 16%, 8일에는 15%, 15일에는 10% 감소시켰다.</p> <p>7) 경구용피임제 : 경구용피임제(ethinyl estradiol 35μg + norethindrone 1mg)와 이 약 100mg을 1일 1회 14일간 투여하였을 때, ethinyl estradiol의 AUC가 43%, norethindrone의 AUC가 8% 감소하였다. 다른 시험에서 경구용 피임제 (ethinyl estradiol + norethindrone)의 1 일 용량을 제 1일부터 21일까지 투여하고 이 약 3일 처방(이 약 125mg을 제 8일에, 80mg을 제 9일과 10일에, ondansetron 32mg IV와 dexamethasone 12mg 경구제를 제 8일, 제 9일에서 11일까지 dexamethasone 8mg/day을 함께 투여)을 함께 투여하였다. 이 결과, 제 10일에 ethinyl estradiol의 AUC가 19% 감소하였고 제 9일에서 21일 동안 ethinyl estradiol의 trough 농도가 최대 64% 감소하였다. 이 약은 제 10일에 norethindrone의 AUC에 영향을 주지는 않았으나, 제 9일에서 21일 동안 norethindrone의 trough농도가 최대 60% 감소하였다. 다른 연구에서, ethinyl estradiol과 noregestimate(norelgestromin으로 전환됨)을 함유한 경구용 피임제를 제 1일부터 21일 까지 투여하고 이 약 40mg을 제 8일에 투여하였을 때, ethinyl estradiol의 AUC는 제 8일에 4%, 12일에 29% 감소하였고, norelgestromin의 AUC는 제 8일에 18%, 12일에 10% 증가하였다. 또한 제 8일에 이 약 40mg을 병용시 제 8일부터 21일까지 경구용 피임제의 ethinyl estradiol과 norelgestromin의 trough 농도는 경구용 피임제 단독 투여시의 trough농도에 비해 낮게 나타났다. 이 약과 병용할 때, 이 약 투여 중 및 마지막 용량 투여 후 28일 동안 호르몬성 피임제의 효과가 감소될 수 있다. 이 약 투여 중 및 이 약 마지막 용량 투여 후 1 개월 동안 다른 피임방법을 사용하여야 한다.</p> <p>8) Midazolam : 제 1일에 이 약 125mg과 경구용 midazolam 2mg을 병용투여하고, 제 2일에서 5일까지 이 약 80mg/day 과 경구용 midazolam 2mg을 병용투여 하였을 때, 이 약은 midazolam의 AUC를 제</p>	<p>환자에게는 매 화학요법 주기마다 이 약을 3일 처방한 후 2주 간격 (7일에서 10일 경) 으로 INR 을 주의깊게 모니터링해야 한다.</p> <p>② Tolbutamide: 이 약을 제1일에 125 mg, 제2일과 3일에 80 mg/day 을 투여하고, 이 약 3일 처방을 복용하기 전과 4일, 8일, 15일에 tolbutamide 500 mg 을 단회 경구투여 하였을 때, 이 약은 tolbutamide 의 AUC 를 제4일에 23%, 8일에는 28%, 15일에는 15% 감소시켰다. 이 약을 제1일에 40 mg 단회 경구투여하고, 이 약을 복용하기 전과 2일, 4일, 8일, 15일에 tolbutamide 500 mg 을 단회 경구투여 하였을 때, 이 약은 tolbutamide 의 AUC 를 제2일에 8%, 4일에는 16%, 8일에는 15%, 15일에는 10% 감소시켰다.</p> <p>5) 경구용피임제: 경구용피임제 (ethinyl estradiol 35 μg + norethindrone 1 mg) 와 이 약 100 mg 을 1 일 1회 14일간 투여하였을 때, ethinyl estradiol 의 AUC 가 43%, norethindrone 의 AUC 가 8% 감소하였다. 다른 시험에서 경구용피임제 (ethinyl estradiol + norethindrone) 의 1일 용량을 제1일부터 21일까지 투여하고 이 약 3일 처방 (이 약 125 mg 을 제8일에, 80 mg 을 제9일과 10일에, ondansetron 32 mg IV 와 dexamethasone 12 mg 경구제를 제8일, 제9일에서 11일까지 dexamethasone 8 mg/day 을 함께 투여) 을 함께 투여하였다. 이 결과, 제10일에 ethinyl estradiol 의 AUC 가 19% 감소하였고 제9일에서 21일 동안 ethinyl estradiol 의 trough 농도가 최대 64% 감소하였다. 이 약은 제10일에 norethindrone 의 AUC 에 영향을 주지는 않았으나, 제9일에서 21일동안 norethindrone 의 trough 농도가 최대 60% 감소하였다. 다른 연구에서, ethinyl estradiol 과 norgestimate (norelgestromin 으로 전환됨) 을 함유한 경구용 피임제를 제1일부터 21일까지 투여하고 이 약 40 mg 을 제8일에 투여하였을 때, ethinyl estradiol 의 AUC 는 제8일에 4%, 12일에 29% 감소하였고, norelgestromin 의 AUC 는 제8일에 18%, 12일에 10% 증가하였다. 또한 제8일에 이 약 40 mg 을 병용시 제8일부터 21일까지 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 투여 후 28일 동안 호르몬성 피임제 (경구용 피임제, 패치제, 이식제 및 특정 자궁 내 피임기구를 포함한다)의 효과가 감소될 수 있다.</p> <p>6) Midazolam: 제1일에 이 약 125 mg 과 경구용 midazolam 2 mg 을 병용투여하고, 제2일에서 5일까지 이 약 80 mg/day 과 경구용 midazolam 2 mg 을 병용투여 하였을 때, 이 약은 midazolam 의 AUC 를 제1일에 2.3배, 5일에 3.3배 증가시켰다. 이</p>
--	--	--

	<p>1일에 2.3배, 5일에 3.3배 증가시켰다. 이 약과 CYP3A4로 대사되는 midazolam이나 기타 benzodiazepine류(alprazolam, triazolam)를 병용투여할 때는 혈중농도가 상승됨으로써 나타나는 영향을 고려하여야 한다.</p> <p>Midazolam을 정맥 투여한 다른 임상시험에서는 제 1일에 이 약 125mg, 제 2일에서 3일까지 이 약 80mg/day을 투여하고, 이 약 3일 처방 투여전과 4일, 8일, 15일에 midazolam IV 2mg을 투여하였다. 이 약은 midazolam의 AUC를 4일에 25% 증가시켰고 8일에는 19% 감소시켰으나, 임상적으로 유의하지 않은 것으로 생각되었다. 15일째에 측정된 midazolam의 AUC는 기저치와 유사하였다.</p> <p>(2) 다른 약물에 의한 상호작용</p> <p>이 약은 CYP3A4의 기질이므로, CYP3A4의 작용을 저해하는 약물은 이 약의 혈중 농도를 상승시킬 수 있다. 중등도의 저해제(예, diltiazem)를 병용투여할 때에도 이 약의 혈중 농도를 2배 상승시켰기 때문에, 강력한 CYP3A4저해제(예, ketoconazole, itraconazole, nefazodone, troleandomycin, clarithromycin, ritonavir, nelfinavir)를 병용투여할 때는 주의하여야 한다.</p> <p>CYP3A4의 강력한 유도제(예, rifampin, carbamazepine, phenytoin)와 병용투여할 때, 이 약의 혈중 농도가 감소하여 효과가 감소할 수 있다.</p> <p>1) Ketoconazole : Ketoconazole 10일 처방 중 제 5일에 이 약 125mg을 단회 투여하였을 때, 이 약의 AUC가 약 5배 증가하였고 평균 최종 반감기가 약 3배 증가하였다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여할 때에는 주의하여야 한다.</p> <p>2) Rifampin : Rifampin 600mg/day 14일 처방 중 제9일에 이 약 375mg을 단회 투여하였을 때, 이 약의 AUC가 약 11배 감소</p>	<p>약(125 mg / 80 mg 처방)과 CYP3A4로 대사되는 midazolam이나 기타 benzodiazepine류(alprazolam, triazolam)를 병용투여할 때는 혈중농도가 상승됨으로써 나타나는 영향을 고려하여야 한다. <u>이 약 40 mg과 경구용 midazolam 2 mg을 단회 병용투여 하고, 이 약 40 mg을 단회 투여 시 제1일에 midazolam의 AUC를 1.2배 상승시켰다. 이 효과는 임상적으로 유의하지 않은 것으로 생각되었다.</u></p> <p>Midazolam 을 정맥 투여한 다른 임상시험에서는 제 1일에 이 약 125 mg, 제2일에서 3일까지 이 약 80 mg/day 을 투여하고, 이 약 3일 처방 투여전과 4일, 8일, 15일에 midazolam IV 2 mg 을 투여하였다. 이 약은 midazolam 의 AUC 를 4일에 25% 증가시켰고 8일에는 19% 감소시켰으나, 임상적으로 유의하지 않은 것으로 생각되었다. 15일째에 측정된 midazolam 의 AUC 는 기저치와 유사하였다. <u>이 약 과 midazolam을 정맥 투여한 추가 임상시험이 완료 되었다. 이 약 125 mg를 경구 투여하고 1시간 후 midazolam 2 mg을 정맥 투여하였다. Midazolam의 혈중 AUC는 1.5배 상승하였다.</u></p> <p><u>항암 화학요법에 의해 유발된 구역과 구토 치료에 이 약(제 1일에 이 약 125 mg을 투여하고, 제 2, 3일에 80 mg을 투여한다)과 midazolam을 병용투여 할 때 임상적 상황(예: 고령 환자)과 가능한 모니터링 정도에 따라 정맥 투여하는 midazolam의 용량 조절이 필요할 수 있다.</u></p> <p>(2) 다른 약물에 의한 상호작용</p> <p>이 약은 CYP3A4 의 기질이므로, CYP 3A4 의 작용을 저해하는 약물은 이 약의 혈중농도를 상승시킬 수 있다. 중등도의 저해제 (예, diltiazem) 를 병용투여 할 때에도 이 약의 혈중농도를 2배 상승시켰기 때문에, 강력한 CYP3A4 저해제 (예, ketoconazole, itraconazole, nefazodone, troleandomycin, clarithromycin, ritonavir, nelfinavir) 를 병용투여할 때는 주의하여야 한다.</p> <p>CYP3A4 의 강력한 유도제 (예, rifampin, carbamazepine, phenytoin) 와 병용투여할 때, 이 약의 혈중농도가 감소하여 효과가 감소할 수 있다.</p> <p>1) Ketoconazole: Ketoconazole 10일 처방 중 제5일에 이 약 125 mg 을 단회 투여하였을 때, 이 약의 AUC 가 약 5배 증가하였고 평균 최종 반감기가 약 3배 증가하였다. 이 약과 강력한 CYP3A4 저해제를 병용투여 할 때에는 주의하여야 한다.</p> <p>2) Rifampin: Rifampin 600 mg/day 14일 처방 중 제9일에 이 약 375 mg 을 단회 투여하였을 때, 이 약의 AUC 가 약 11배 감소하였고 평균 최종 반감기가 약 3배 감소하였다. 이 약과 CYP3A4 유도제와 병용투여하면 이 약의 혈중농도가 감소하고 효과가 감소될 수 있다.</p>
--	---	---

<p>하였고 평균 최종 반감기가 약 3배 감소하였다. 이 약과 CYP3A4유도제와 병용투여하면 이 약의 혈중 농도가 감소하고 효과가 감소될 수 있다.</p> <p>(3) 기타 상호작용 :</p> <p>1) Diltiazem : 경증 내지 중등도의 고혈압환자에게 5일간 이 약 230mg을 1일 1회 투여하고 diltiazem 120mg을 1일 3회 병용 투여하였을 때, 이 약의 AUC가 2배 증가하였고 diltiazem AUC가 1.7배 증가하였다. 이러한 약동학적 변화는 diltiazem 단독 투여하였을 때보다 심전도, 심박수 또는 혈압에 임상적으로 유의한 변화를 주지 않았다.</p> <p>2) Paroxetine : 이 약 85mg 또는 170mg과 paroxetine 20mg을 1일 1회 병용투여 하였을 때, 두 약물 모두의 AUC가 약 25% 감소하였고 C_{max}는 약 20% 감소하였다.</p> <p>5. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여</p> <p>1) 임부 : 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.</p> <p>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.</p> <p>3) 소아 : 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>4) 고령자 : 2건의 대조임상시험에서 이 약을 투여받은 전체환자(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.</p>	<p>(3) 기타 상호작용:</p> <p><u>Digoxin과의 약물 상호작용 시험의 결과로 판단할 때 이 약은 P-glycoprotein transporter의 기질 약물과는 상호작용이 없다.</u></p> <p>1) Diltiazem: 경증 내지 중등도의 고혈압 환자에게 5일간 이 약 230 mg 을 1일 1회 투여하고 diltiazem 120 mg 을 1일 3회 병용 투여하였을 때, 이 약의 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.</p> <p>2) Paroxetine: 이 약 85 mg 또는 170 mg 과 paroxetine 20 mg 을 1일 1회 병용투여 하였을 때, 두 약물 모두의 AUC 가 약 25% 감소하였고 C_{max}는 약 20% 감소하였다.</p> <p>5. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 투여</p> <p>1) <i>임부</i>: 이 약을 랫트에 1000 mg/kg 1일 2회 경구 투여 (혈장 $AUC_{0-24hr} = 31.3 mcg\cdot hr/mL$, 인체권장용량의 약 1.6배) 하고, 토끼에 25 mg/kg/day 경구 투여 (혈장 $AUC_{0-24hr} = 26.9 mcg\cdot hr/mL$, 인체권장용량의 약 1.4배) 한 최기형성 시험에서 이 약에 의한 생식능이나 태자에 영향은 관찰되지 않았다. 그러나, 임부를 대상으로 한 임상 시험은 실시하지 않았으므로 명백히 그 필요성이 인정될 경우에만 투여하여야 한다.</p> <p>2) <i>수유부</i>: 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.</p> <p>3) <i>소아</i>: 소아에 대한 이 약의 안전성과 유효성은 확립되지 않았다.</p> <p>4) <i>고령자</i>: 2건의 <u>항암 화학요법에 의한 구역과 구토에 대한</u> 대조임상시험에서 이 약을 투여받은 전체환자(N=544)중 65세 이상인 환자는 31%였고 75세 이상인 환자는 5%였다. <u>수술 후 구역과 구토에 대한 대조임상시험에서 이 약을 투여 받은 전체 환자(N=1120) 중 65세 이상인 환자는 7%였고, 75세 이상인 환자는 2%였다.</u> 이 환자군과 젊은 환자군 사이에 안전성이나 유효성에 차이가 없었으나 노인에게서 감수성이 증가할 수 있음을 배제할 수는 없다. 고령자에게 용량을 조절할 필요는 없다.</p>	
--	---	--

6. 임상검사치에의 영향

- 1) 심한 구토를 유발하는 항암 화학요법을 투여받는 환자에서 1주기에서 3% 이상의 빈도로 임상검사치 이상을 보고한 환자의 비율은 다음 표 3과 같다.

	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/AST상승은 전반적으로 경미하고 일시적이었다.
- 3) 중등도의 구토를 유발하는 항암 화학요법 임상시험의 1주기에서, 이 약 투여군 또는 표준요법군에서 발현율 3%이상인 임상 검사치 이상은 각각 다음과 같다 : 헤모글로빈 감소(2.3%, 4.7%) 및 백혈구수 감소 (9.3%, 9.0%).

7. 과량투여

- 1) 이 약 과량투여시 치료법에 대한 구체적인 정보는 없다. 건강한 자원자에게 이 약 600mg까지 투여하였을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 이 약은 CINV가 아닌 환자에게 최장 42일간 375mg을 1일 1회 투여하였을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 33명의 암환자에게 제1일에 이 약 375mg을 단회 투여하고 2일에서 5일까지 250mg을 1일 1회 투여하였을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다.
- 2) 이 약 1440mg을 복용한 한 환자에게서 졸음과 두통이 보고되었다.
- 3) 과량투여시에는 이 약의 복용을 중단하며 일반적인 보조 치료를 병행하면서 모니터링해야 한다. 이 약은 항구토 작용이 있으므로 약물을 사용한 구토는 효과가 없을 수도 있다.
- 4) 이 약은 혈액투석으로 제거되지 않는다.

8. 기타 : 발암성, 변이원성, 생식독성

6. 임상검사치에의 영향

- 1) 심한 구토를 유발하는 항암화학요법을 투여받는 환자에서 1주기에서 3% 이상의 빈도로 임상검사치

	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

이상을 보고한 환자의 비율은 다음 표 3과 같다.

- 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 6주기 동안 심한 구토 및 중등도 구토를 유발하는 항암 화학요법을 실시하였을 때의 이상 반응 프로파일은 1주기에서 관찰된 결과와 전반적으로 유사하였다.

4) 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 mg으로 치료받은 환자에서 나타난 추가적인 임상 검사 이상(발현율 0.5% 초과, ondansetron보다 발현율 높다)은 다음과 같다: 혈청 알부민 감소, 혈청 빌리루빈 증가, 혈중 글루코스 상승, 혈중 칼륨농도 감소, 혈중 요당 양성. 이 약 40 mg으로 치료받은 환자(1.1%)와 ondansetron 4 mg으로 치료받은 환자(1.0%)에서 ALT 상승 이상 반응은 비슷한 양상을 나타내었다.

7. 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 42일간 375 mg 을 1일 1회 투여하였을 때 전반적으로 내약성이 우수하였다. 33명의 암환자에게 제1일에 이 약 375 mg 을 단회 투여하고 2일에서 5일까지 250 mg 을 1일 1회 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 효

<p>1) 이 약을 사용하여 2년간 3건의 발암성 연구를 하였다(Sprague-Dawley랫트에서 2건, CD-1 마우스에서 1건). 시험에 사용된 용량은 두 종의 흡수포화도에 근거하였다. 랫트를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구 투여량 0.05, 0.25, 1, 5, 25, 125 mg/kg 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대 용량은 인체의 125mg/day 권장용량 노출량(혈장 AUC_{0-24hr}=19.6mcg·hr/mL)의 0.4내지 1.4배 노출량이었다. 수컷 랫트에 이 약 5내지 125mg/kg 1일 2회 투여하였을 때, 갑상선 여포세포 선종과 암이 유발되었다. 암컷 랫트에 이 약 25 및 125mg/kg을 1일 2회 투여하였을 때, 간세포선종의 발현율이 증가하였고, 125mg/kg을 1일 2회 투여하였을 때는 갑상선 여포세포 선종의 발현율이 증가하였다. 마우스를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구 투여량 2.5, 25, 125, 500 mg/kg 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체 권장용량의 2.2내지 2.7배 노출량이었다. 수컷 마우스에 이 약을 125 및 500mg/kg/day투여하였을 때 피부성유육종을 유발하였다.</p> <p>2) 이 약은 Ames 시험, 인체임파구아세포(TK6)의 변이원성시험, 랫트 간세포 DNA 손상시험, CHO세포 염색체이상시험 및 마우스 소핵시험에서 유전독성이 없었다.</p> <p>3) 이 약은 수컷 및 암컷 랫트에 최대 1,000mg/kg 1일 2회까지 투여하였을 때 (수컷 랫트에 투여한 양은 인체 권장 용량 이하, 암컷 랫트에 투여한 양은 인체 권장 용량의 1.6배) 생식능에 영향을 주지 않았다.</p>	<p>과가 없을 수도 있다.</p> <p>4) 이 약은 혈액투석으로 제거되지 않는다.</p> <p>8. 기타: 발암성, 변이원성, 생식독성</p> <p>1) <u>Sprague-Dawley랫트, CD-1 마우스</u>로 2년간 발암성 연구를 하였다. 시험에 사용된 용량은 두 종의 흡수포화도에 근거하였다. 랫트를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구투여량으로 0.05에서 1000 mg/kg 범위의 용량을 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체의 125mg/day 권장용량 노출량(혈장 AUC_{0-24hr}=19.6mcg·hr/mL)의 0.7내지 1.6배 노출량이었다. 수컷 랫트에 이 약 5에서 1000 mg/kg 1일 2회 투여하였을 때, 간세포암종과 갑상선 여포세포 선종과 암이 유발되었다. ----<좌 동물> 마우스를 사용한 발암성 시험에서, 이 약 경구 투여량 2.5에서 2000 mg/kg 범위의 용량을 1일 2회 투여하였다. 시험에 사용한 최대용량은 인체 권장용량의 2.8내지 3.6배 노출량이었다. 수컷 마우스에 이 약을 125 및 500 mg/kg/day 투여하였을 때 피부성 유육종을 유발하였다.</p> <p>2) 이 약은 Ames 시험, 인체임파구아세포 (TK6)의 변이원성시험, 랫트 간세포 DNA 손상시험, CHO 세포 염색체이상시험 및 마우스 소핵 시험에서 유전독성이 없었다.</p> <p>3) 이 약은 수컷 및 암컷 랫트에 최대 1000 mg/kg 1일 2회까지 투여하였을 때 (수컷 랫트에 투여한 양은 인체 권장 용량 이하, 암컷 랫트에 투여한 양은 인체 권장 용량의 1.6배) 생식능에 영향을 주지 않았다.</p>	
---	--	--