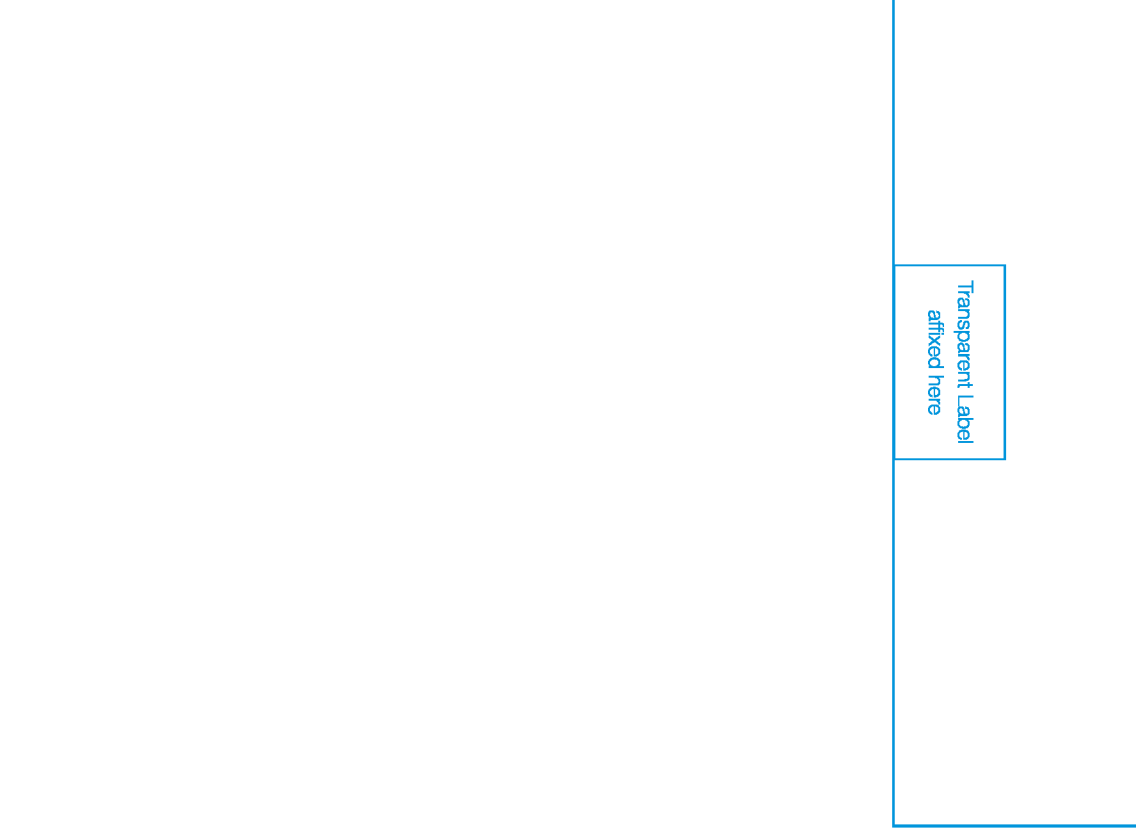




전문의약품

린파자캡슐50밀리그램 (올라파립)

- 【성분·함량】**
- 이 약 1캡슐(595mg) 중
 - 유효성분: 올라파립 (별규) 50mg
 - 첨가제: 라우로일마크로골-32글리세리드, 캡슐(기제)

- 【성 상】**
- 흰색 내지 연한 노란색의 분말이 든, 하 흰색의 경질캡슐

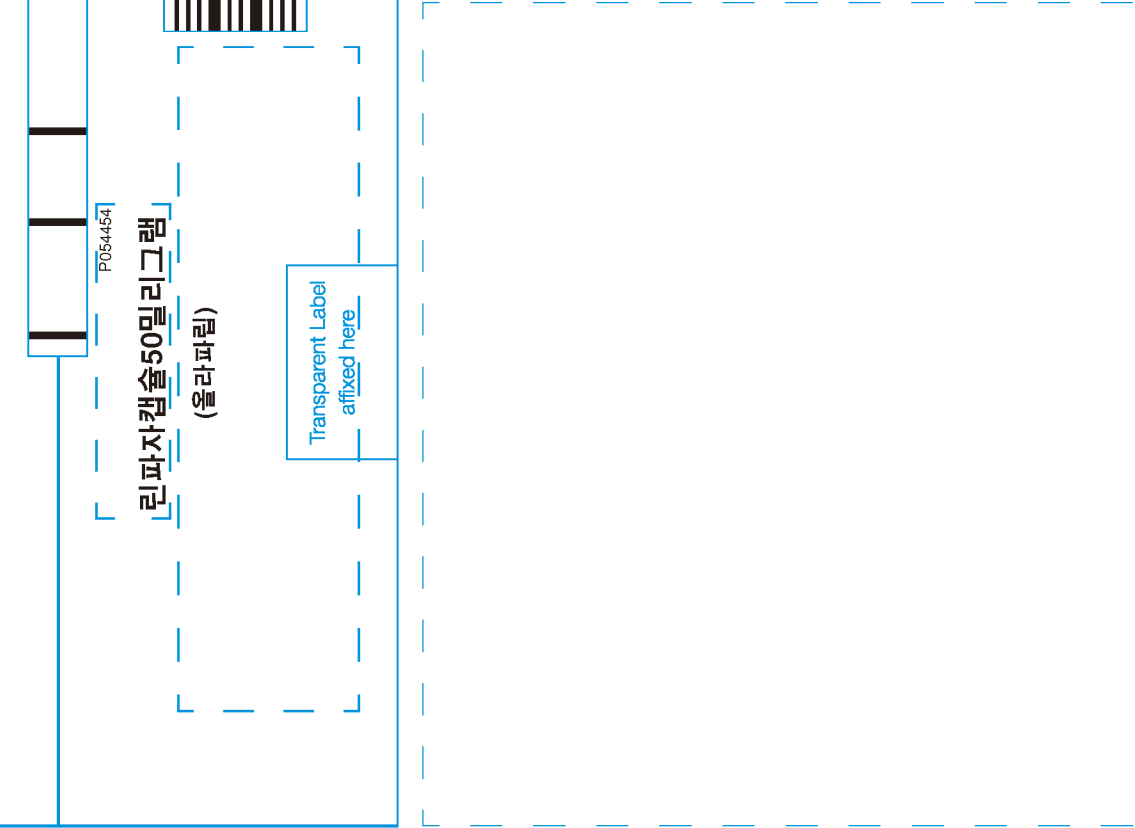
- 【효능·효과】**
- 2차 이상의 백금기반요법에 반응 (부분 또는 완전반응)한 백금민감성 재발성 BRCA 변이 고도 장액성 난소암 (난관암 또는 일차 복막암 포함) 성인 환자의 단독 유지요법

- 【용법·용량】**
- 이 약은 400mg(캡슐 8개)씩 1일 2회 경구투여한다. 질환이 진행되기 전까지 치료를 지속하는 것이 권장된다. 린파자 캡슐 (50 mg)과 린파자 정제 (100 mg 및 150 mg)는 각 제형의 용량 및 생체 이용률에 차이가 있으므로 밀리그램 대 밀리그램 기준으로 린파자 정제 (100 mg 및 150 mg)를 린파자 캡슐 (50 mg)과 대체하여 사용해서는 안 된다.

- 투여 능력**
- 만약 환자가 이 약의 투여를 능력한 경우, 환자는 예정된 시간에 다음 정상 용량을 복용해야 한다.
- 용량 조절**
- 이상반응이 발현되는 경우: 이상반응을 관리하기 위하여 투약이 중지될 수 있으며, 감량이 고려될 수 있다. 권장되는 감량 용법은 200 mg씩 1일 2회(총 일일 용량 400 mg에 해당)이다. 추가적인 감량이 필요한 경우, 100mg씩 1일 2회(총 일일 용량 200 mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다.

- CYP3A 억제제와 병용하는 경우:**
- 강한 또는 중등도의 CYP3A 억제제와의 병용 투여는 권장되지 않으며, 대체 치료법을 고려한다. 만약 강한 CYP3A 억제제의 병용투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 150 mg씩 1일 2회 (총 일일 용량 300 mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다. 만약 중등도 CYP3A 억제제의 병용투여가 꼭 필요한 경우, 이 약의 용량은 200 mg씩 1일 2회 (총 일일 용량 400 mg에 해당)로 감량하는 것이 권장된다.
- (4. 상호작용 함 참고)

- 【사용상의 주의사항】**
- 1. 경고**
- 1)골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병장기간 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 발생률을 보였다(2. 이상반응 참조). 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.
- 2. 폐렴**
- 폐렴은 임상시험에서 이 약 단독요법으로 치료받은 환자의 1.0% 미만에서 나타났다. 폐렴에 대한 보고는 일관된 임상 양상을 나타내지 않았고, 다수의 선행요인(폐의 암 및/또는 전이, 기저 폐질환, 흡연 이력, 및/또는 이전의 화학요법 및 방사선요법)에 의해 고관되었다. 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. 폐렴이 확인된 경우, 이 약 치료를 중단하고 적절하게 환자를 치료해야 한다.
- 3. 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 400mg 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 1개월 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다 (5. 임부 및 수유부에 대한 투여* 참조).



- 2. 이상반응**
- 1)악물이상반응에 대한 전반적 요약올라파립 단독요법은 중증도가 대체로 경증 또는 중등증(CTCAE 1 또는 2)이고 치료 중단을 요하지 않는 실험실 수치 및/또는 임상 진단과 관련되었다.
- 2)임상시험에서의 악물이상반응안전성 프로파일은 임상시험에서 권장용량으로 이 약 단독요법을 받은 고형암 환자 3077명으로부터의 통합 자료에 근거한다. 다음 이상반응이 이 약 단독요법 투여 환자를 대상으로 한 환자 노출이 알려진 완료된 임상시험에서 확인되었다. 악물이상반응은 MedDRA 기간계 분류 및 선호용어에 따라 '표 1'에 정리하였다. 각 기간계 분류 내에서 선호용어는 빈도가 높은 순, 중대함 순으로 정리하였다. 이상반응 발생 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1000), 그리고 매우 드물게 (<1/10,000 및 단일보고 포함).

표 1. 임상 시험에서 보고된 악물이상반응			
MedDRA 기간계 분류	MedDRA 이상반응	CIOMS 기술/전반적 빈도 (모든 CTCAE 등급)	CTCAE grade 3 이상의 빈도
양성, 악성 및 상세 불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병*	흔하지 않게	흔하지 않게
혈액 및 림프계	빈혈* 호중구 감소증* 백혈구 감소증* 혈소판 감소증*	매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게	매우 흔하게 흔하게 흔하게 흔하지 않게
면역계	과민증*	흔하지 않게	드물게
	혈관 부종*	흔하지 않게	-
대사 및 영양 신장계	식욕부진 어지러움 두통 미각 이상*	매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게	흔하지 않게 흔하지 않게 흔하지 않게 -
호흡, 흉부 및 종격	기침* 호흡곤란*	매우 흔하게 매우 흔하게	흔하지 않게 흔하게
위장관계	구토 설사 구역 소화불량 구내염*	매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게 매우 흔하게 흔하게	흔하게 흔하게 흔하게 드물게 흔하지 않게
	상복부 통증	흔하게	흔하지 않게
피부 및 피하 조직	발진* 피부염* 결절 홍반	흔하게 흔하지 않게 드물게	흔하지 않게 - -
전신	피로(무력증 포함)	매우 흔하게	흔하게
실험실 수치	혈중 크레아티닌 증가 평균 적혈구 용적 증가	흔하게 흔하지 않게	드물게 -

* 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, 적적혈구성 빈혈 및 적혈구 수 감소를 포함한다. 호중구 감소증은 선호 용어로 열성 호중구 감소증, 호중구 감소증, 호중구 감소성 감염, 호중구 감소성 폐렴증 및 호중구 수 감소 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 및 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. 호흡곤란은 선호 용어로 호흡곤란 및 호흡성 호흡곤란을 포함한다. 구내염은 선호 용어로 아프타성 궤양, 구강 궤양 및 구내염을 포함한다. 발진은 선호 용어로 홍반, 발발성 발진, 발진, 홍반성 발진, 반점성 발진, 반점 구진성 발진, 구진성 발진 및 소양성 발진을 포함한다. 피부염은 선호 용어로 피부염 및 알러지성 피부염을 포함한다.

* 시판 후 설정에서 관찰

- 3)일부 이상반응에 대한 설명
- 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병모든 적응증과 제형에 대한 임상시험에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병은 치료 중 및 30일의 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 2차 이상의 백금 기반 항암화학요법을 받고 시험약을 질병 진행 시까지 투여 받은 (SOLO2 시험, 정제, 45%의 환자에서 올라파립 치료 2년 이상) BRCA 변이 백금 민감성 재발성 난소암 환자에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 발생률은 5년 추적 관찰에서 올라파립을 투여받은 환자는 8%이고 위약을 받은 환자는 4%였다. 올라파립군에서 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병 사례 16건 중 9건은 생존 추적 관찰 중 올라파립의 중단 후 발생했다. 골수 형성 이상 증후군/급성 골수성 백혈병의 발생율은 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 2년 동안의 한 차례의 백금 기반 항암화학요법 후 1차 세팅으로 올라파립의 유지요법을 받았을 때 5년 추적관찰에서 1.5% 미만이다(SOLO1 시험, 정제).
- 혈액학적 독성빈혈 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 대비CTCAE grade 2 이상의 변화(감소) 발생률은 헤모글로빈이 23%, 절대 호중구가 19%, 혈소판이 8%, 림프구가 29%, 백혈구가 20%이었다 (모두 근사치 %). 낮거나 정상인 베이스라인에서 정상의 상한을 초과하는 평균 적혈구 용적 증가의 발생률은 약 58%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 소견이 약의 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 중간값 증가를 보였고, 이는 시간 경과에 따라 일정한게 유지되고, 치료 중단 후 임상적 영향 없음 베이스라인으로 되돌아갔다. 베이스라인에서 크레아티닌 수치는 90%의 환자에서 CTCAE grade 0이었고, 10%에서 CTCAE grade 1이었다.
- 구역 및 구토구역은 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.

- 3. 일반적 주의**
- 1)이 약의 투여는 항암제 사용 경험이 있는 전문의에 의해 시작되고 감독 하에 실시되어야 한다.
- 2)환자는 이 약 치료 시작 전에 유방암 감수성 유전자(BRCA)의 변이(배선 또는 체성)가 확인되어야 한다. BRCA 변이 상태는 숙련된 실험실에서 검증된 시험 방법을 사용하여 확인되어야 한다.
- 3)혈액학적 독성올라파립 투여 환자에 대하여 대체로 경증 또는 중등증(CTCAE grade 1 또는 2)의 빈혈, 호중구 감소증, 혈소판 감소증, 림프구 감소증에 대한 임상 진단 및/또는 검사 결과를 포함한 혈액학적 독성이 보고되었다. 환자는 이전 항암 요법으로 유발된 혈액학적 독성에서 회복될 때까지 이 약 치료를 시작하지 말아야 한다(헤모글로빈, 혈소판, 호중구 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 비정상으로 유지되는 경우, 골수 분석 및/또는 혈액 세포학적 분석이 권장된다.
- 4)운전 및 기계조작 능력에 대한 올라파립의 영향을 확립하기 위한 시험은 수행되지 않았다. 그러나 이 약 투여 중 구역증, 피로, 어지러움이 보고되었으며, 이러한 증상을 경험한 환자는 운전 또는 기계 조작 시 주의하여야 한다.
- 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 적절하지 않다.
- 2)다른 약이 올라파립에 미치는 영향올라파립의 제거는 제형과 관련 없으므로, 올라파립 정제의 상호작용과 기관 장애에 대한 정보는 올라파립 캡슐 용량 조절 정보를 위해 외삽될 수 있다(‘용법용량’ 참조).

- 강한~중등도의 CYP3A 억제제**
- CYP3A4/5는 올라파립의 대사적 제거를 주로 담당하는 동종효소이다. 올라파립[정제]과 강한 CYP3A 억제제(이트라코나졸)와의 병용투여는 올라파립 Cmax를 42% 증가시키고 AUC를 170% 증가시켰다. 따라서 이트라코나졸, 텔리스로마isin, 클레리스로마isin 또는 프로테아제 저해제와 병용하는 리토나비어나 코비시스타트, 인디나비어, 사퀴나비어, 넬피나비어, 보세프레비어, 델라프레비어와 같은 강한 CYP3A 억제제와의 병용투여는 권장되지 않는다. 생리학 기반 약동학적 모델(Physiologically-based pharmacokinetic modelling)에 의하면, 중등도의 억제제가 올라파립의 청소율을 변화시키므로, 시프로플록사신, 에리스로마isin, 딜티아젠클, 플루코나졸, 베라파밀과 같은 중등도의 CYP3A 억제제와 올라파립의 병용투여는 권장되지 않는다. 만약 강한~중등도의 CYP3A 억제제가 병용투여되어야 한다면, 이 약은 감량되어야 한다(‘용법용량’ 참조).
- 자몽주스는 CYP3A 억제제이므로 올라파립 치료 중 자몽주스는 권장되지 않는다.

- 강한~중등도의 CYP3A 유도제**
- 올라파립[정제]과 강한 CYP3A 유도제(리팜피신)와의 병용 투여는 올라파립의 Cmax를 71% 감소시키고, AUC를 87% 감소시킨다. 따라서, CYP3A 유도제는 올라파립의 임상적 효과를 크게 감소시킬 수 있으므로, 페니토인, 리파부틴, 리팜핀(리팜피신), 리파펜틴, 카바마제핀, 네비라핀, 페노바르비탈, 세인트존스워드(Hypericum perforatum) 등과 같은 강한 유도제와 올라파립의 병용 투여는 권장되지 않는다. 생리학 기반 약동학적 모델에 따르면, 중등도의 CYP3A 유도제는 올라파립의 AUC를 약 50% 감소시키므로, 보센탄, 에파비렌트, 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 억제는 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, 피오질, 시롤리무스, 타크롤리무스, 쿠파티아린)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.

- 악물수송체 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, 메토트렉세이트), 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.
- 음식과의 상호작용:** 올라파립에 대한 음식의 영향이 시험되었다. 음식과 병용 시 흡수 속도가 낮아졌고(Tmax가 2시간 지연), 올라파립의 흡수 정도가 증가하였다(AUC가 약 20% 증가).
- 5. 임부 및 수유부에 대한 투여**
- 올라파립의 초기형성 및 유전독성 가능성으로 인해 임신 중에 올라파립을 사용해서는 안 된다. 임신한 여성을 대상으로 수행한 연구는 없다. 이 약을 투여 받는 환자가 임신한 경우, 태아에 대한 잠재적 위해성 또는 유산의 위험에 대해 알려야 한다.
- 1)피임 및 임신 검사가임여성은 이 약의 투여기간 및 투여 완료 후 1개월 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.
- 2)수유수유부에서 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. 신장에 환자에 대한 투여**
- 중등증의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 31 – 50 ml/min)에서, 이 약의 권장 용량은 1일 2회 300mg(1일 총 600mg)이다. 이 약은 중증 또는 말기의 신장애 환자 (크레아티닌 청소율 ≤30 ml/min)에서 안전성 및 약동학이 연구되지 않았으므로, 이 환자들에게 권장되지 않는다. 경증의 신장애 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 취급상의 주의사항**
- 개봉 후 1~30°C에서 최대 3개월 간 보관이 가능하며, 이 기간을 지난 후 남아 있는 약은 사용하지 않도록 한다.

- 12. 기타**
- 1)비임상 안전성 자료
- ①돌연변이성올라파립은 돌연변이 유발 가능성은 나타나지 않았지만, 생체 외 포유류 세포에서 염색체 이상 유발 (clastogenic)이 나타났다. 랫드에게 경구 투여하였을 때, 올라파립은 골수에서 소핵을 유도하였다. 이러한 염색체 변이원성은 올라파립의 일차 약리학과 일치하며, 인간에서 유전독성 가능성을 시사했다.
- ②반복 투여 독성랫드와 개를 대상으로 한 최대 6개월 동안의 반복 독성 시험에서, 올라파립을 매일 경구 투여하였을 때 내약성이 우수하였다. 두 종 모두에서 독성에 대한 주요 일차 표적 기관은 골수였고, 이와 관련하여 말초 혈액학적 지표들의 변화를 동반하였다. 이러한 결과는 임상에서 나타난 것보다 낮은 노출에서 발생하였고 투여 중단 4주 이내에 거의 회복되었다. 인간 골수 세포를 사용하는 시험에서도 올라파립에 대한 직접적인 노출로 체외(ex vivo) 시험에서 골수 세포에 독성을 나타낼 수 있음을 보여주었다.
- ③생식독성올라파립은 수컷 랫드의 수태력에 영향이 없었다. 랫드 암컷 수태력 시험에서, 교미능력과 수태력에는 영향이 없었으나, 일부 동물에서 연장된 발정기가 관찰되었다. 이 시험에서 배태자 생존은 감소하였다. 랫드 배태자 발달 시험에서, 올라파립은 유의한 모체 독성을 유도하지 않는 용량 수준에서 배태자 생존 감소, 태자 체중 감소, 및 태자 발달 이상을 나타내었다(내장 및 골격 이상, 및 주요 안구 및 척추/늑골 기형 포함).
- ④발암성올라파립에 대한 발암성 시험은 실시되지 않았다.

- 【저장방법】** 밀폐용기, 냉장(2~8°C)보관, 얼리지 말 것, 최대 3개월까지 1~30°C에서 보관 가능
- 【포장단위】** 448캡슐(12캡슐/병 X4)
- ※ 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변태 또는 오손된 제품인 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드리며, 공정거래위원회 고시 “소비자분쟁해결기준”에 의거 소비자의 정당한 피해는 보상되어 드립니다. 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해구제를 신청하실 수 있습니다(피해구제 상담 번호 14-3330, 의약품 부작용 신고/피해구제 상담 번호 1644-6223).
- 문헌개정연월일: 2022년 1월 7일

- 이 첨부문서의 개정연월일 이후 변경된 내용은 폐사의 홈페이지 (<http://www.astrazeneca.co.kr>)를 방문하시거나 전화번호 02-2188-0800으로 문의하셔서 확인하실 수 있습니다. 의약품 용어설명 및 기타 자세한 의약품정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (<https://nedrug.mfds.go.kr>)을 참조하시기 바랍니다.
- 수입(수입자): 한국아스트라제네카서울시 강남구 영동대로 517 아셈타워 21층전화: (02) 2188-0800
- 제조외지자: AstraZeneca AB, SE-151 85 Sodertalje, Sweden
주조자: Patheon Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio, 45237-1625, USA
포장제조자: AstraZeneca UK Limited, Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, United Kingdom
- LYN2020.117945