전문의약품

Pfizer 입랜스® 캡슐 75 mg, 100 mg, 125 mg (팔보시클립)

[원료약품 및 그 분량]
75 mg: 1 캡슐 (270.00mg) 중 팔보시클립 (별규)·········75.000 mg 함유
100 mg: 1 캡슐 (360.00mg) 중 팔보시클립 (별규)······100.000 mg 함유
125 mg: 1 캡슐 (450.00mg) 중 팔보시클립 (별규)······125.000 mg 함유

[성상]
75 mg: 미백색 ~ 노란색의 가루가 든 상하부 밝은 주황색의 불투명한 캡슐제
100 mg: 미백색 ~ 노란색의 가루가 든 상부 캐러멜색, 하부 밝은 주황색의 불투명한 캡슐제
125 mg: 미백색 ~ 노란색의 가루가 든 상하부 캐러멜색의 불투명한 캡슐제

[효능·효과]
이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 아래와 같이 병용한다:
- 폐경 후 여성에서 일차 내분비 요법으로서 레트로졸과 병용 또는
- 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용

레트로졸 병용요법에서 이 약의 무진행생존기간(progression-free survival: PFS) 연장은 탐색적으로 평가되었다.

[용법·용량]
1. 권장용량 및 투여일정
이 약의 권장용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 125 mg 캡슐을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식물과 함께 복용해야 한다.
이 약을 레트로졸과 병용투여할 경우, 레트로졸의 권장용량은 1일 1회 2.5 mg을 28일을 주기로 하여 휴약기 없이 투여한다(레트로졸 허가사항 참조).
이 약과 풀베스트란트를 병용투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 1일 1회 500 mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다(풀베스트란트 허가사항 참조).
환자가 매일 같은 시간에 이 약을 복용하도록 독려해야 한다.
환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약 추가용량을 투여해서는 안된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용시간에 이루어져야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 한다(씹거나 으깨지 말 것, 삼키기 전 캡슐을 열지 말 것). 캡슐이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안된다.
이 약과 내분비 요법을 병용하는 폐경전 및 폐경이행기(perimenopausal) 여성은 임상진료지침(local clinical practice)에 따라 황체형성호르몬분비호르몬 (LHRH) 작용제를 투여 받아야 한다.

2. 용량 조절
이상반응에 따른 권장 투여용량 조절은 아래의 표1, 표2, 표3과 같다.

[표 1] 이상반응에 따른 권장 투여용량 조절

용량 단계	투여 용량
권장 시작용량	125 mg/day
1차 용량 감소	100 mg/day
2차 용량 감소	75 mg/day*

* 75 mg/day 이하로 용량감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.

[표 2] 용량 조절 및 관리 – 혈액학적 특성ᵃ

이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 14일차, 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수를 모니터링 한다.

CTCAE 등급	용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음
3 등급	주기의 1일차: • 이 약 투여를 일시 중단하고, 1주일 동안 전혈구 수 모니터링을 반복한다. • 2등급 이하로 회복되는 경우, 동일한 용량으로 다음 주기를 시작한다. 처음 두 주기의 각 14일차: • 현재의 투여 용량으로 주기가 끝날 때까지 이 약 투여를 계속한다. 21일차에 전혈구 수 측정을 반복한다. • 다음 주기에 3등급 호중구감소증의 회복이 지연(>1주)된 경우 또는 3 등급호중구감소증이 재발된 경우 투여 용량의 감소를 고려한다.
38.5 ℃ 이상의 발열을 동반한 3등급의 호중구 감소증ᵇ 및/또는 감염	2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.
4 등급	2등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.

• CTCAE 4.0에 따라 등급 지정
• CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준). LLN= lower limit of normal (정상 하한치).
• ᵃ 위의 표는 림프구감소증을 제외한 모든 혈액학적 이상반응에 적용된다(단, 기회감염과 같은 임상적 사건과 관련되지 않은 경우).
• ᵇ ANC= absolute neutrophil count (절대호중구수): 1등급: ANC <LLN - 1500/mm³, 2등급: ANC 1000-<1500/mm³, 3등급:ANC 500-<1000/mm³, 4등급: ANC<500/mm³

[표 3] 용량 조절 및 관리 – 비혈액학적 특성

CTCAE 등급	용량 조절
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음
3등급 이상의 비혈액학적 독성(의학적 치료에도 불구하고 지속되는 경우)	증상이 다음과 같이 회복될 때까지 투여를 일시 중단한다. • 1등급 이하 • 2등급 이하 (환자 안전성에 위험이 있다고 판단되지 않는 경우) 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.

CTCAE 4.0에 따른 등급
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준)
병용 투여한 내분비 요법의 약물 관련해서는, 해당약물의 처방 정보(독성발생시 용량조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보 또는 금기)를 참고한다.

3. 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절
강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 효과가 없거나 최소인 대체 병용약물을 고려한다.
환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약은 1일 1회 75 mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 저해제의 3-5 반감기 이후에 이 약을 강력한 CYP3A 저해제를 시작하기 이전의 용량으로 증가시킨다.

[사용상의 주의사항]
1. 경고
1) 호중구감소증
호중구감소증은 임상시험1(75%) 및 임상시험2(83%) 모두에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응이다. 3등급 이상의 호중구수 감소는 임상시험1에서 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자 중 62%, 임상시험2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자 중 66%에서 보고되었다.
임상시험 1 및 2에서, 모든 등급의 호중구감소증의 첫 사례가 나타나기까지의 중앙값은 15일이었고 3등급이상의 호중구감소증이 나타난 기간의 중앙값은 7일이었다.
이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 14일차 및 임상적으로 필요한 경우 전혈구 수를 모니터링 한다. 각 투여 주기의 시작단계에서 투여 중단, 용량감소 또는 투여 지연은 3 등급 또는 4 등급의 호중구감소증이 나타난 환자에서 권장된다.
이 약에 노출된 환자의 약 1%에서 발열성 호중구감소증이 보고되었고, 임상시험 2에서 호중구감소성 패혈증으로 인한 1건의 사망사례가 있었다. 의사는 환자가 모든 발열 증상을 즉시 보고하도록 교육해야 한다.
2) 폐색전증
임상시험 1에서 이 약과 레트로졸 병용투여군(5%) 및 임상시험 2에서 이 약과 풀베스트란트 병용투여군(1%)에서 폐색전증이 레트로졸 단독투여군 또는 풀베스트란트와 위약투여군 (폐색전증 사례가 없었음) 대비 더 높은 비율로 보고되었다. 환자에게 폐색전증의 증상이나 징후가 있는지 모니터링하고 의학적으로 적절하게 치료한다.
3) 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.

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 안된다.

3. 이상반응
1) 임상시험에서의 경험
임상시험은 다양한 조건에서 수행되므로, 관찰된 이상반응 비율은 다른 임상시험들에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고 실제임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.
(1) 임상시험 1: 이 약과 레트로졸과의 병용투여
에스트로겐 수용체(ER)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체2 (HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서의 일차 내분비 요법.
레트로졸 단독요법 대비 이 약(125 mg/day)과 레트로졸(2.5 mg/day) 병용투여의 안전성이 임상시험 1에서 평가되었다. 아래에 기술된 자료는 임상시험 1에서 치료제를 적어도 한번 이상 투여 받은 ER(에스트로젠 수용체) 양성, HER2-음성 진행성 유방암 환자 160명 중 이 약에 노출된 83명의 자료를 반영한 것이다. 이 약 투여기간의 중앙값은 13.8개월이었고 레트로졸 단독투여군 투여기간의 중앙값은 7.6개월이었다.
등급에 관계없이 이상반응으로 인한 투여용량 감소는 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자의 36%에서 발생하였다. 임상시험 1에서는 레트로졸의 투여용량 감소가 허용되지 않았다.
이상반응으로 인한 영구 투여중단은 이 약과 레트로졸을 병용투여한 83명의 환자 중 7명(8%)에서 발생하였고, 레트로졸을 단독투여한 77명의 환자 중 2명(3%)에서 발생하였다. 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 투여중단으로 이어진 이상반응에는 호중구감소증(6%), 무력증(1%) 및 피로(1%)가 포함되었다.
등급에 관계없이 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 보고된 가장 흔한 이상반응(≥10%)에는 호중구감소증, 백혈구감소증, 피로, 빈혈, 상기도감염, 구역, 구내염, 탈모증, 설사, 혈소판감소증, 식욕감소, 구토, 무력증, 말초신경병증 및 코출혈이 있었다.
이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 폐색전증(83명 중 3명, 4%)과 설사(83명 중 2명, 2%)였다.
감염의 발생률 증가는 레트로졸 단독투여군(34%)에 비해 이 약과 레트로졸 병용투여군(55%)에서 더 증가된 빈도로 관찰되었다. 발열성 호중구감소증은 임상시험 1에서는 사례가 없었지만, 이 약의 임상 프로그램에서 보고되었다. 3등급 이상의 호중구감소증은 투여용량 감소 및/또는 투여 지연 또는 일시적 투여중단(호중구감소증으로 인한 영구 투여중단 비율 6%와 일치)으로 관리되었다.
임상시험 1에서 이 약과 레트로졸 병용투여 또는 레트로졸 단독투여 환자에서 보고된 이상반응(≥10%)을 표 4에 나열하였다.

[표 4] 시험 1에서 발생된 이상반응(≥10%)

이상반응	이 약과 레트로졸 병용투여 (N=83) 모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	레트로졸 단독투여 (N=77) 모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
감염						
상기도감염ᵃ	31	1	0	18	0	0
혈액 및 림프계						
호중구감소증	75	48	6	5	1	0
백혈구감소증	43	19	0	3	0	0
빈혈	35	5	1	7	1	0
혈소판감소증	17	2	0	1	0	0
대사 및 영양						
식욕 감소	16	1	0	7	0	0
신경계						
말초신경병증ᵇ	13	0	0	5	0	0
호흡기, 흉부 및 종격						
코출혈	11	0	0	1	0	0
위장관						
구내염ᶜ	25	0	0	7	1	0
구역	25	2	0	13	1	0
설사	21	4	0	10	0	0
구토	15	0	0	4	1	0
피부 및 피하조직						
탈모증	22ᵈ	N/A	N/A	3ᵉ	N/A	N/A
전신 및 투여부위						
피로	41	2	2	23	1	0
무력증	13	2	0	4	0	0

CTCAE 3.0에 따른 등급.
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준). N=환자 수, N/A=해당사항 없음
ᵃ 상기도감염에는 인플루엔자, 인플루엔자유사질환, 후두염, 코인두염, 인두염, 비염, 부비동염, 상기도 감염 포함.
ᵇ 말초신경병증에는 말초신경병증, 말초 감각 신경병증 포함.
ᶜ 구내염에는 아프타성 구내염, 입술염, 설염, 혀통증, 구강궤양, 점막염증, 구강통증, 구강 불편감, 입인두 통증, 구내염 포함.
ᵈ 1등급 사례 – 21%, 2등급 사례 – 1%.
ᵉ 1등급 사례 – 3%.

[표 5] 임상시험 1에서의 실험실적 검사 이상

실험실적검사 이상	이 약과 레트로졸 병용투여 (N=83) 모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	레트로졸 단독투여 (N=77) 모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
백혈구 감소	95	44	0	26	0	0
호중구 감소	94	57	5	17	3	0
림프구 감소	81	17	1	35	3	0
헤모글로빈 감소	83	5	1	40	3	0
혈소판 감소	61	3	0	16	3	0

N=환자 수.

(2) 임상시험 2: 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 2에서 평가되었다. 아래 기술된 자료는 임상시험 2에서 치료제를 적어도 한 번 이상 투여 받은 HR 양성, HER2 음성 진행성 또는 전이성 유방암 환자 517명 중 이 약에 노출된 345명을 반영한 것이다.
등급에 관계없이 이상반응으로 인한 용량감소는 임상시험 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자의 36%에서 발생했다.
임상시험 2에서 풀베스트란트의 투여용량 감소는 허용되지 않았다.
임상시험 2에서 이상반응으로 인한 투여의 영구중단은 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 345명 중 19명(6%)에서 발생했고 풀베스트란트와 위약을 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(≥10%) 보고된 이상반응은 호중구감소증, 백혈구감소증, 감염, 피로, 구역, 빈혈, 구내염, 두통, 설사, 혈소판감소증, 변비, 구토, 탈모, 발진, 식욕감소, 발열이었다.
이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자에서 가장 빈번하게 보고된 중대한 이상반응은 감염(3%), 발열(1%), 호중구감소증(1%), 폐색전증(1%)이었다.
임상시험 2에서 이 약과 풀베스트란트 병용투여 또는 위약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응을 표 6에 나열하였다.

[표 6] 임상시험 2에서의 이상반응

이상반응	이 약과 풀베스트란트 병용투여 (N=345) 모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	위약과 풀베스트란트 병용투여 (N=172) 모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
감염						
감염ᵃ	47	3	1	31	3	0
혈액 및 림프계						
발열성 호중구감소증	1	1	0	1	0	1
호중구감소증	83	55	11	4	1	0
백혈구감소증	53	30	1	5	1	1
빈혈	30	3	0	13	2	0
혈소판감소증	23	2	1	0	0	0
눈						
시야흐림	6	0	0	2	0	0
눈물흘림증가	6	0	0	1	0	0
안구건조	4	0	0	2	0	0
대사 및 영양						
식욕 감소	16	1	0	8	1	0
신경계						
두통	26	1	0	20	0	0
미각 이상	7	0	0	3	0	0
호흡기, 흉부 및 종격						
코출혈	7	0	0	2	0	0
위장관						
구역	34	0	0	28	1	0
구내염ᵇ	28	1	0	13	0	0
설사	24	0	0	19	1	0
변비	20	0	0	16	0	0
구토	19	1	0	15	1	0
피부 및 피하조직						
탈모	18ᶜ	N/A	N/A	6ᵈ	N/A	N/A
발진ᵉ	17	1	0	6	0	0
피부 건조	6	0	0	1	0	0
전신 및 투여 부위						
피로	41	2	0	29	1	0
무력증	8	0	0	5	1	0
발열	13	<1	0	5	0	0

CTCAE 4.0에 따라 등급 지정.
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준). N=환자 수, N/A=해당사항 없음.
ᵃ 가장 흔한 감염(>1%)은 다음을 포함: 코인두염, 상기도감염, 요로감염, 인플루엔자, 기관지염, 비염, 결막염, 폐렴, 부비동염, 방광염, 구강헤르페스, 기도감염
ᵇ 구내염은 다음을 포함: 아프타성 구내염, 입술염, 설염, 혀통증, 구강궤양, 점막염증, 구강통증, 입인두 불편감, 입인두 통증, 구내염.
ᶜ 1등급 이상반응 – 17%, 2등급 이상반응 – 1%.
ᵈ 1등급 이상반응 – 6%.
ᵉ 발진은 다음을 포함: 발진, 반점구진발진, 가려움성발진, 홍반성발진, 구진성발진, 피부염, 여드름모양 피부염, 독성피부발진

[표 7] 임상시험 2에서 실험실적 검사 이상

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

N=환자 수

4. 일반적 주의
1) 간장애 환자
경증의 간장애(총 빌리루빈이 정상상한치 이하이고 AST(1~3ULN 범위), 또는 총 빌리루빈이 정상상한치의 1.0-1.5배이고 AST ≤ 3ULN) 환자(N=40)가 포함된 집단 약동학 분석자료(N=183)에 근거하면, 경증의 간장애는 이 약의 노출에 영향을 주지 않았다. 중등도 또는 중증의 간장애(총 빌리루빈이 정상상한치의 1.5배 초과)환자에서 이 약의 안전성.유효성은 확립되지 않았다.
2) 신장애 환자
경증의 신장애(60 mL/min≤CrCl< 90 mL/min)의 환자(N=73)와 중등도의 신장애(30 mL/min≤CrCl<60 mL/min) 환자(N=29)가 포함된 집단 약동학 분석자료(N=183명)에 근거하면, 경증 및 중등도의 신장애는 이 약의 노출에 영향을 주지 않았다. 중증의 신장애 환자에서 이 약의 안전성.유효성은 확립되지 않았다.

5. 상호작용
이 약은 주로 CYP3A와 황산기전이효소(sulfotransferase: SULT)인 SULT2A1효소에 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, 사이클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 에베로리무스, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크롤리무스)의 투여 용량감소가 필요할 수 있다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임부
(1) 동물시험 및 이 약의 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.
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
암컷 랫드를 대상으로한 수태능 및 조기 배아 발달 시험에서, 교미 전부터 임신 7일 차까지 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 태자독성이 나타났으며, 태자의 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 약 4배 및 9배였다.
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 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 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.
(3) 수태능(남성)
동물시험을 토대로, 이 약의 투여가 가임 남성의 수태능을 악화시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여
소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
임상시험 1에서 이 약을 투여받은 84명의 환자 중 37명의 환자(44%)가 만 65세 이상, 8명의 환자(10%)가 만 75세 이상이었다. 임상시험 2에서 이 약을 투여받은 347명의 환자 중 86명의 환자(25%)가 만 65세 이상이었다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자 간 차이는 전반적으로 없었다.

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

10. 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.

11. 기타
1) 임상 약리
(1) 작용 기전
이 약은 사이클린 의존성 키나아제(CDK) 4 및 6의 저해제이다. 사이클린 D1 및 CDK4/6은 세포증식을 일으키는 신호전달체계의 하위경로이다. 시험관 내에서 이 약은 세포가 세포주기의 G1에서 S 단계로 진행되는 것을 차단하여 ER-양성 유방암세포주의 세포증식을 감소시킨다. 이 약과 항에스트로젠을 병용하여 유방암 세포주를 치료하면 각 약물을 단독 투여했을 때와 비교하여 망막모세포종 단백질(Rb) 인산화 감소를 유도하여 E2F 발현 및 신호전달이 줄어들고 성장지연을 증가시킨다. 시험관내에서 이 약과 항에스트로겐을 병용하여 ER-양성 유방암 세포주를 치료시 세포노화가 증가하며 이는 약물제거 후 최대 6일 동안 지속되었다. 환자에서 유래된 ER-양성 유방암 이종이식 모델을 사용한 생체 내(in vivo) 시험에서 이 약과 레트로졸을 병용투여시 각 약물을 단독투여 했을 때에 비해 Rb 인산화, 하위 신호전달 및 종양성장의 억제 증가가 입증되었다.
(2) 약력학
심장 전기생리학
이 약이 QTc 간격에 미치는 영향이 진행성암 환자 184명에서 평가되었다. 치료 일정(예: 28일을 전체 주기로 1일 125 mg을 21일간 연속투여 후 7일간 휴약) 이후 관찰된 이 약 최고 항정상태 농도의 평균에서 QTc 간격에 큰 변화(즉, >20ms) 는 없었다.
(3) 약동학
이 약의 약동학(PK)은 진행성 유방암을 포함하는 고형 종양이 있는 환자와 건강한 시험대상자에서 평가되었다..
흡수
이 약의 평균 C_{max}는 일반적으로 경구 투여 후 6-12시간(최고혈중농도 도달 시간, T_{max}) 사이에 관찰되었다. 125 mg을 경구투여 후 이 약의 평균 절대 생체이용률은 46%이다. 25 mg-225 mg의 용량범위에서 AUC 및 C_{max}는 일반적으로 투여용량에 비례하여 증가했다. 항정상태는 1일 1회 반복투여 후 8일내에 도달하였다. 1일 1회 반복투여 시 이 약은 축적률 중앙값 2.4(범위: 1.5-4.2)로 축적되었다.
[음식물의 영향]: 금식조건에서 이 약의 흡수 및 노출은 모집단의 약 13%로 매우 낮았다. 이 소규모의 하위집단에서 음식물 섭취가 이 약의 노출을 증가시켰지만, 나머지 모집단에서는 임상적으로 관련 있는 정도로 이 약의 노출을 변화시키지 않았다. 따라서, 음식물 섭취가 이 약 노출에 대한 피험자간 변동성을 감소시키며, 이는 이 약을 음식물과 함께 복용할 것을 뒷받침한다. 하룻밤 금식 조건에서 이 약을 복용 했을때, 이 약의 모집단 평균 AUC_{inf} 및 C_{max}는 고지방, 고칼로리 음식물(약 800-1000 칼로리 - 단백질: 150, 탄수화물: 250, 지방: 500-600 칼로리로 구성)과 함께 복용시 각각 21% 및 38% 증가했고, 저지방, 저칼로리 음식물(약 400-500 칼로리 - 단백질: 120, 탄수화물: 250, 지방: 28-35 칼로리로 구성)과 함께 복용시 각각 12% 및 27% 증가했으며, 이 약 투여 1시간 전 및 투여 2시간 후에 중등도의 지방, 표준 칼로리 음식물(약 500-700 칼로리 - 단백질: 75-105, 탄수화물: 250-350, 지방: 175-245 칼로리로 구성)과 함께 복용했을 때 각각 13% 및 24% 증가했다.
분포
시험관 내에서 이 약의 사람 혈장단백질 결합은 500 ng/mL-5000ng/mL의 농도범위에서 농도 의존성 없이 약 85%였다. 기하평균 겉보기 분포용적(Vz/F)은 2583 L(26% CV)였다.
대사
시험관 내 및 생체 내 시험은 이 약이 사람에서 간 대사경로를 거치는 것으로 나타났다. 사람에게 [^{14}C]팔보시클립125 mg을 단회경구 투여한 후 이 약의 주 대사경로에 산화 및 설폰화가 관여되었고, 부 대사경로로 아실화 및 글루쿠론산화가 기여하였다. 약물에서 유래된 혈장 내 주요 순환체는 팔보시클립이었다(23%). 배뇨 대변에서 투여용량의 1.5% 밖에 나타나지 않았지만, 주요 순환대사체는 팔보시클립의 글루쿠로니드 결합체(glucuronide conjugate) 였다. 팔보시클립은 대변과 소변에서 각각 2.3%와 6.9%의 방사능 활성(radioactivity)을 나타내며, 미변화체로 광범위하게 대사되었다. 대변에서는 팔보시클립의 설파민산 결합체(sulfamic acid conjugate)가 주요 약물 관련 성분으로, 투여된 용량의 26%를 차지했다. 사람 간세포, 간 세포질 및 S9 분획, 재조합 SULT 효소를 이용한 시험관 내 시험에 따르면, CYP3A 및 SULT2A1이 주로 이 약의 대사에 관여한다.
배설
진행성 유방암 환자에서 팔보시클립의 겉보기 경구 청소율(CL/F)의 기하평균은 63.1L/hr(29% CV)였고, 평균(±표준편차) 혈장 제거 반감기는 29(±5)시간이었다. [^{14}C]팔보시클립을 단회 경구투여한 6명의 건강한 남성 피험자에서 총 투여된 방사능 용량의 91.6%(중앙값)가 15일만에 회수되었다. 대변(용량의 74.1%)이 주요 배설경로였고, 소변에서는 용량의 17.5%가 회수되었다. 대부분이 대사산물(metabolites) 로서 배설되었다.
연령, 성별 및 체중
183명의 암 환자(남성 50명 및 여성 133명, 연령 만 22-89세, 체중 37.9-123 kg)를 대상으로한 집단약동학 분석에 의하면, 성별은 이 약의 노출에 영향을 주지 않았고 연령 및 체중은 이 약의 노출에 임상적으로 중요한 영향을 주지 않았다.
소아
만 18세 미만의 환자를 대상으로 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.
약물 상호작용
시험관 내 자료에 따르면 CYP3A 및 SULT 효소 SULT2A1이 주로 팔보시클립의 대사에 관여하는 것으로 나타났다. 팔보시클립은 1일 125 mg을 투여한 후 사람 항정 상태에서 CYP3A의 약한 시간-의존성 저해제다. 시험관 내에서 팔보시클립은 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 및 2D6의 저해제가 아니고, CYP1A2, 2B6, 2C8 및 3A4의 유도제가 아니다.
- CYP3A 저해제: 건강한 피험자(N=12)에 대한 약물 상호작용 시험의 자료에 따르면, 이트라코나졸 1일 200 mg 다회 투여와 이 약 125 mg 단회 투여의 병용시, 이 약 단독 125 mg 단회 투여에 비해, 팔보시클립의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 대략 87% 및 34% 상승하였다.
- CYP3A 유도제: 건강한 피험자(N=15)에 대한 약물 상호작용 시험자료에 따르면, 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀 1일 600 mg의 다회투여와 이 약 125 mg 단회투여를 병용시, 이 약 단독125 mg의 단회투여에 비해, 팔보시클립의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 85% 및 70% 감소하였다. 건강한 피험자(N=14)에 대한 약물상호작용 시험자료에 따르면, 중등도의 CYP3A 유도제인 모다나핀의 1일400 mg 다회투여와 이 약 125 mg의 단회투여를 병용시, 이 약 단독125 mg의 단회투여에 비해, 팔보시클립의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 32% 및 11% 감소했다.
- CYP3A 기질: 팔보시클립은 항정상태의 사람에게 1일 125 mg을 투여한 후 CYP3A의 약한 시간의존성 저해제다. 건강한 피험자(N=26)에 대한 약물 상호작용 시험에서, 미다졸람과 이 약 다회투여 병용시 미다졸람 단독투여에 비해 미다졸람의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 61% 및 37% 상승했다.
- 위 pH 상승 약물: 건강한 피험자에 대한 약물상호작용 시험에서, 섭식조건에서 이 약 125 mg의 단회 투여와 프로톤펌프억제제(PPI)인 라베프라졸 다회투여를 병용할 경우, 이 약 단독 단회투여에 비해, 팔보시클립의 C_{max}는 41% 감소했지만, AUC_{inf} 에 미치는 영향은 제한적이었다(13% 감소). PPI에 비해 H2-수용체 길항제 및 국소 제산제가 위 pH에 미치는 영향이 적다는 점을 감안하면, 섭식조건에서 이러한 제산제(acid-reducing agent) 계열들이 팔보시클립 노출에 미치는 영향은 미미할 것으로 예측된다. 섭식조건에서, PPI, H2-수용체 길항제 또는 국소 제산제는 팔보시클립 노출에 임상적으로 연관된 영향을 주지 않는다. 건강한 피험자를 대상으로 한 다른 시험에서는, 금식조건에서 이 약 단회 투여와 PPI 라베프라졸 다회 투여를 병용시, 이 약 단독 단회투여에 비해 팔보시클립의 AUC_{inf} 및 C_{max}가 각각 62% 및 80% 감소했다.
- 레트로졸: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 레트로졸을 병용투여시 두 약물 간 약물 상호작용은 없었다.
- 풀베스트란트: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 풀베스트란트를 병용투여시 두 약물 간 임상적으로 연관된 약물 상호작용은 없었다.
- 고세렐린: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 고세렐린을 병용투여시 두 약물 간에 임상적으로 연관된 약물 상호작용은 없었다.
- 전달체(Transporters)에 대한 팔보시클립의 효과: 시험관 내 평가에 따르면, 임상적으로 연관된 농도에서 팔보시클립이 약물 수송체인 P 당단백질(P-gp), 유방암 저항성 단백질(BCRP), 유기 음이온 수송체(OAT)1, OAT3, 유기 양이온 전달체(OCT)2 및 유기 음이온 전달 폴리펩티드(OATP)1B1, OATP1B3의 활성을 저해할 가능성이 낮은 것으로 나타났다.
- 팔보시클립에 대한 전달체의 효과: 시험관 내 자료에 따르면, P-gp 및 BCRP 매개 전달은 치료용량에서의 팔보시클립 경구 흡수정도에 영향을 미칠 가능성이 낮다.
2) 비임상 독성
(1) 발암성, 돌연변이 유발성, 수태능 장애
이 약의 발암성 시험은 수행되지 않았다.
이 약은 3주 동안 ≥100 mg/kg/day을 투여한 시험관 내 차이니즈햄스터 난소세포 및 수컷 랫드의 골수에서 염색체수 이상을 유발했다.이 약은 시험관 내(in vitro) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았고, 시험관 내 사람 림프구 염색체이상 시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.
암컷 랫드의 수태능시험에서 이 약은 최대 300 mg/kg/day(AUC기준 사람 임상노출의 대략 4배)까지의 어떤 용량에서도 교미 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 랫드를 대상으로 최대 300 mg/kg/day까지 및 개를 대상으로 최대 3 mg/kg/day까지 투여(권장투여 용량에서 사람 노출(AUC)의 각 약 6배 및 유사용량)한 반복투여독성 시험에서 암컷 생식기 조직에 대한 이상반응은 관찰되지 않았다.
랫드 및 개에 대한 반복투여 독성시험 및 랫드 수컷에서의 수태능 시험에서 수컷의 생식기능과 수태능에 대한 이 약의 영향이 관찰되었다. 반복투여 독성시험 중, 랫드에서는 30 mg/kg/day이상, 개에서는 0.2 mg/kg/day이상의 용량에서 고환, 부고환, 전립선 및 정낭에서의 이 약 관련 소견에는 기관 무게감소, 위축 또는 변성, 정액저하증, 관내 세포 조직파편, 정자 운동성 및 농도 감소, 분비 감소 등이 있었다.
랫드 및 개에서 수컷 생식기관에 미친 영향의 부분적인 가역성이 각각 4주 및 12주의 휴약기간 이후에 관찰되었다. 랫드와 개에서의 용량은 각 각 사람 권장용량에서 노출(AUC)의 약 10배이상, 약 0.1배였다. 수컷 랫드의 수태능 및 초기 배발생시험에서, 이 약은 교미에는 영향이 없었지만, 사람 권장용량 노출의 20배에 해당하는 예상 노출수준(AUC)인 100 mg/kg/day에서 약간의 수태능 감소가 있었다.
(2) 동물 독성학 및/또는 약리학
췌장(섬세포 공포형성), 눈(백내장, 수정체 변성), 치아(활발하게 성장하는 치아에서 에나멜 모세포의 변성/괴사), 신장(세관 공포형성, 만성진행성 신장병증) 및 지방조직(위축)에서의 변화와 연관된 포도당대사 변화(당뇨, 고혈당증, 인슐린 감소)가 랫드의 27주 반복투여독성 시험에서 확인되었고, ≥30 mg/kg/day의 용량(권장투여 용량에서 사람노출(AUC)의 약 11배)에서는 수컷에서 우세하게 발생했다. 일부 소견(당뇨/고혈당증, 췌장 섬세포 공포형성, 신장 세관 공포형성)은 랫드의 15주 반복투여독성 시험에서 나타났으나 발생률 및 중증도가 더 낮았다. 이 시험들에는 시험 시작 시 생후 약 7주 정도의 랫드가 사용되었다. 개에 대한 최대 39주의 반복투여 독성시험에서 포도당대사 변화 또는 췌장, 눈, 치아, 신장 및 지방 조직에서의 관련변화는 확인되지 않았다.

[저장방법]
기밀용기, 실온보관(1-30℃ 이하)

[포장단위]
-블리스터: 21캡슐
-병: 21캡슐

[사용기한]
외부 포장을 참조하십시오.

[교환]
구입시 사용기간이 경과하였거나 변질 또는 오손된 제품은 약국, 병원, 의원, 도매상 개설자에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

※ 본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해 보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다.
전화번호: (대표)02-317-2114, (수신자부담)080-022-1400

설명서작성년월일 2016.08.29
KI1608

[제조원]
제조의뢰자
Pfizer Inc
235 East 42nd Street New York, NY 10017, 미국

제조자
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1 79090 Freiburg, 독일

수입자:
한국화이자제약
서울특별시 중구 퇴계로 110

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지 (www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>