NOVARTIS

전문의약품

피크레이정™ 50 mg, 150 mg, 200 mg

알펠리십

[제품명]
피크레이정 50mg(알펠리십), 피크레이정 150mg(알펠리십),
피크레이정 200mg(알펠리십)

[원료약품 및 그 분량]
50 mg : 이 약 1정(127.00 mg) 중
• 유효성분 : 알펠리십(별규) .... 50 mg
• 첨가제 : 미결정셀룰로오스(PH101, PH102), 만니톨, 전분글리콜산나트륨, 히프로멜로오스, 스테아르산마그네슘, 흑색코팅조성물, 적색코팅조성물, 흰색코팅조성물, 정제수
150 mg : 이 약 1정(376.00 mg) 중
• 유효성분 : 알펠리십(별규) .... 150 mg
• 첨가제 : 미결정셀룰로오스(PH101, PH102), 만니톨, 전분글리콜산나트륨, 히프로멜로오스, 스테아르산마그네슘, 흑색코팅조성물, 적색코팅조성물, 흰색코팅조성물, 정제수
200 mg : 이 약 1정(500.00 mg) 중
• 유효성분 : 알펠리십(별규) .... 200 mg
• 첨가제 : 미결정셀룰로오스(PH101, PH102), 만니톨, 전분글리콜산나트륨, 히프로멜로오스, 스테아르산마그네슘, 흑색코팅조성물, 적색코팅조성물, 흰색코팅조성물, 정제수

[성상]
피크레이정 50mg (알펠리십) : 밝은 분홍색의 원형 필름코팅정
피크레이정 150mg (알펠리십) : 연한 빨강색의 타원형 필름코팅정
피크레이정 200mg (알펠리십) : 밝은 빨강색의 타원형 필름코팅정

[효능·효과]
호르몬 수용체(HR) 양성, 사람 상피세포성장인자수용체 2 (HER2) 음성 및 PIK3CA 변이가 양성인 폐경 후 여성 및 남성의 진행성 또는 전이성 유방암에 내분비요법 후 질환이 진행된 경우 풀베스트란트와 병용투여

[용법·용량]
1. 환자 선택
호르몬 수용체(HR) 양성, HER2 음성의 진행성 또는 전이성 유방암에서, 유효성이 검증된 시험법으로 종양 혹은 혈장 검체를 이용하여 PIK3CA 변이 여부를 검사 후 이 약의 치료가 결정되어야 한다. PIK3CA 양성 진단 검사는 식품의약품안전처에서 허가 받은 체외 진단용 의료기기를 사용하여 평가한다. 만약 혈장 검체에서 변이가 확인되지 않을 경우, 가능하다면 종양 조직을 이용하여 시험하여야 한다.

2. 권장 용량 및 투여 일정
이 약의 권장 용량으로 300mg (150mg 필름코팅정 2정)을 1일 1회 경구투여 한다. 이 약은 음식 섭취 직후 복용하여야 하며, 질환이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 지속해야 한다. 이 약은 매일 대략 비슷한 시간대에 복용해야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 (정제는 삼키기 전에 씹거나, 부수거나 쪼개지 않는다) 부서지거나, 금이 가거나, 기타 온전하지 않은 상태의 정제는 복용하지 않는다.
복용을 잊었을 경우, 음식 섭취 직후 및 평소 복용하던 시간에서 9시간 이내에 복용 가능하다. 9시간이 지났다면, 해당일은 복용을 건너뛰어야 하며, 다음 날 평상시의 시간대에 복용해야 한다. 환자가 이 약 복용 후 구토를 할 경우, 해당 일에 이 약을 추가 복용해서는 안 되며, 그 다음 날의 평소 복용 시간대에 복용을 재개해야 한다.
이 약과 병용 시, 풀베스트란트의 권장 용량은 1 회 500mg으로 1일, 15일, 29일차 및 그 이후로 한 달에 1번, 근육 내 주사로 투여한다.

3. 용량 조절
1) 이상 반응에 따른 용량 조절
용량 감량이 필요한 경우, 이상반응에 따른 용량 조절은 [표1]을 따른다.
[표1]. 이상반응에 따른 용량 조절[1]

용량 단계	투여 용량 및 일정	정제의 개수
시작 용량	300mg/day 연속 투여	150mg 2정
1차 용량 감소	250mg/day 연속 투여	200mg 1정 및 50mg 1정
2차 용량 감소	200mg/day 연속 투여[2]	200mg 1정

[1] 췌장염의 경우 1차 용량감소 까지만 가능.
[2] 200mg 미만으로 1일 투여 용량을 감량해야 할 경우 이 약의 투여를 중단한다.

특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표2], [표3], [표4], [표5] 를 따른다.
① 중증피부이상반응
[표2]. 용량 조절 및 관리 - 중증피부이상반응 및 발진

CTCAE등급[1,2]	용량 조절[3]
1등급 (체표면적 <10% 미만의 활성 피부 독성)	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 국소 코르티코스테로이드제 치료를 시작한다. 증상을 조절하기 위해 경구 항히스타민제 투여를 고려한다. 만약 병인이 중증피부이상반응으로 확인될 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
2등급 (체표면적 10-30%의 활성 피부 독성)	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 국소 코르티코스테로이드제 및 경구 항히스타민제 치료를 시작 혹은 강화한다. 저용량 전신 코르티코스테로이드제 투여를 고려한다. 만약 병인이 중증피부이상반응으로 확인될 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다.
3등급 (예, 약제에 반응하지 않는 중증의 발진) (체표면적 >30%의 활성 피부 독성)	이 약을 일시 중단한다. 국소/경구 코르티코스테로이드제 및 항히스타민제 치료를 시작 혹은 강화한다. 만약 병인이 중증피부이상반응으로 확인될 경우, 이 약의 투여를 영구 중단한다. 만약 병인이 중증피부이상반응이 아닐 경우, ≤ 1등급까지 이 약을 일시 중단한다. ≤ 1등급까지 발진이 호전될 경우, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
4등급(예, 중증의 천포창, 물집 및 피부 박리 상태) (체표면적과 무관하게 광범위한 균교대 감염 및 IV 항생제 투여; 생명을 위협하는 수준의 결과)	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

[1] CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정
[2] 모든 등급의 발진에서, 피부과 전문의와 상담을 고려한다.
[3] 임상시험(SOLAR-1)에 따르면, 발진이 나타나기 이전에 항히스타민제를 투여하는 것이 발진의 발생 및 심각성을 가라앉힐 수 있다.

중증 피부 이상반응이 확인될 경우 이 약의 투여를 중단한다. 이 약 치료 중 중증 피부 이상반응을 경험한 환자에서는 이 약의 투여를 재개하지 않는다.
② 고혈당
[표3]. 용량 조절 및 관리 - 고혈당[1]

공복 혈당 (Fasting Glucose, FG)[1]	용량조절
공복 혈당(혈장 / 혈액)에 따라 용량 조절 및 관리되어야 한다.	
(> ULN – 160 mg/dL) 또는 (> ULN – 8.9 mmol/L)	이 약의 용량 조절 필요 없음. 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화한다.[2]
(> 160 – 250 mg/dL) 또는 (> 8.9 - 13.9 mmol/L)	이 약의 용량 조절 필요 없음. 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화한다.[2] 만약 적절한 경구용 항당뇨약 치료에도21일 이내에 FG가 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L로 감소하지 않으면, 이 약의 용량을 1단계 감량하며, FG 값 특이적 용량조절을 따른다.
(> 250 – 500 mg/dL) 또는 (>13.9 – 27.8 mmol/L)	이 약의 투여를 일시 중단. 경구용 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화하며[2], 임상적으로 고혈당이 해결될 때까지 1-2일간 추가적인 항당뇨약 사용[3]을 고려한다. 정맥을 통해 수액을 보충하고, 적절한 치료가 고려되어야 한다 (전해질/케토산증/고삼투압성 이상에 대한 중재 등). 만약 적절한 항당뇨 치료를 통해 FG가 3-5일 이내에 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L로 감소한다면, 이 약을 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다. 만약 적절한 항당뇨 치료에도 불구하고 FG가 3-5일 이내에 ≤160 mg/dL or 8.9 mmol/L로 감소하지 않는다면, 고혈당 치료 전문 의사와 상담하는 것이 권고된다. 만약 적절한 항당뇨 치료에도 불구하고 FG가 21일 이내에 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L로 감소하지 않으면[2], 이 약의 투약을 영구 중단한다.
(> 500 mg/dL) 또는 (≥ 27.8 mmol/L)	이 약의 투여를 일시 중단. 적절한 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화하며,[2] [정맥을 통한 수액 보충 및 적절한 치료를 고려(전해질/케토산증/고삼투압성 이상에 대한 중재 등)] 24시간 이내 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 재 검사한다. 만약 FG가 ≤ 500 mg/dL 또는 ≤ 27.8 mmol/L로 감소한다면, <500 mg/dL에 맞는 FG값 특이적 용량 조절을 따른다. 만약 FPG가 > 500 mg/dL 또는 ≥ 27.8 mmol/L인 것으로 확인되면, 이 약의 투약을 영구적으로 중단한다.

[1] FG/혈당 수치는 CTCAE version 4.03 에 따른 고혈당 등급을 따른다. CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준)
[2] 메트포르민, SGLT-2 저해제 및 인슐린 반응 개선제(예. 치아졸리딘디온 또는 DPP-4저해제) 등의 적용 가능한 항당뇨약이 시작되어야 하며, 각각의 처방 정보는 국내 당뇨 치료 지침을 포함한 용량 조절 지침에 따라 검토되어야 한다. 메트포르민은 3상 임상시험에서 아래와 같은 가이드에 따라 사용이 권고되었다:
메트포르민 시작용량은 1일 1회 500mg이다. 내약성에 따라 메트포르민은 1일 2회 500mg으로 증량 가능하며, 그 후 아침 식사 시 500mg, 저녁 식사 시 1000mg, 그 후로는 필요시 1일 2회1000mg로 추가 증량이 가능하다. (사용상의 주의사항 참고)
[3] 3상 임상시험에 따르면, 인슐린은 고혈당이 해결될 때까지 1-2일간 사용 가능하다. 그러나, 이 약의 반감기가 짧고 이 약의 중단 이후 혈당 수치가 정상화될 것으로 기대되는 바, 이 약으로 인한 고혈당의 대부분에서 필수적이지 않을 수 있다.

③ 설사
[표4]. 용량 조절 및 관리 - 설사

CTCAE등급[1]	용량 조절
1등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 적합한 치료를 시작하며, 임상적 필요에 따라 모니터링 한다.
2등급	적합한 치료를 시작 또는 강화하며, 임상적 필요에 따라 모니터링 한다. 1등급 이하로 회복될 때까지 일시 중단하며, 동일한 용량으로 시작한다.
3등급, 4등급	적합한 치료를 시작 또는 강화하며, 임상적 필요에 따라 모니터링 한다. 1등급 이하로 회복될 때까지 일시 중단하며, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.

[1] CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정
[2] 환자들은 표준치료지침 (예, 전해질 모니터링, 항구토제 및 항설사 약물 투여 및/또는 체액 대체 및 전해질 보충 등) 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 추가적으로 관리되어야 한다.

④ 기타 독성
[표5]. 용량 조절 및 관리 - 기타 독성 (고혈당, 발진 및 설사 제외)[1]

CTCAE 등급[1]	용량 조절
1 또는 2등급	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학적 치료를 시작하고 임상적 필요에 따라 모니터링한다.[2,3]
3 등급	1등급 이하로 회복될 때까지 일시 중단한 다음, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.
4등급	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.[3]

[1] CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정
[2] 2 또는 3등급의 췌장염의 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 중단하고 다음 낮은 단계의 용량으로 이 약을 재개한다. 한 단계의 용량 조절만이 허용된다. 독성이 재발할 경우, 이 약을 영구 중단한다.
[3] 2등급의 total bilirubin 상승에서, 14일 이내에 회복될 경우 1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여를 재개한다. 14일 이후 회복될 경우, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.

풀베스트란트의 독성 발생에 따른 용량 조절 가이드 및 기타 관련 안전성 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

[사용상의 주의사항]
1. 경고
1) 과민반응 (아나필락시스성 반응 포함)
아나필락시스성 반응 및 쇼크를 포함한 심각한 과민반응이 이 약을 투약한 환자들에서 보고되었다. 심각한 과민반응은 호흡곤란, 홍조, 발진, 열 또는 빈맥 등을 포함한 증상들로 나타났다. 3, 4등급의 과민반응의 발생률은 0.7% 이다.
환자들에게 심각한 과민반응의 증상에 대해 알려야하며, 심각한 과민반응이 나타날 경우 영구 중단되어야 하며 다시 재개해서는 안된다.

2) 중증 피부 이상반응
스티브 존슨 신드롬(SJS) 및 다형 홍반(EM), 독성 표피 괴사용해(TEN), 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진 증후군(DRESS)을 포함한 중증 피부 이상반응이 이 약을 투약한 환자들에서 보고되었다.
SOLAR-1 임상시험에서, 스티브 존슨 신드롬(SJS) 및 다형 홍반(EM)은 각각 0.4% 및 1.1%에서 보고되었다. 이 약으로의 치료에 따른 호산구 증가와 전신성 증상을 동반한 약물 발진 증후군(DRESS)는 시판 후 조사 환경에서 보고되었다.
만약 중증 피부 이상반응의 징후나 증상이 있을 경우, 이 약은 반응의 병인이 확실해 질 때까지 중단되어야 한다. 피부과 전문의와의 상담이 권고된다.
만약 중증 피부 이상반응이 확진 되었을 경우, 이 약의 투여를 영구적으로 중단한다. 이 약으로의 치료에서 이전에 중증 피부 이상반응을 경험한 환자에서는, 투여를 재개하지 않는다.
만약 중증 피부 이상반응이 확진되지 않았을 경우, 이 약은 용법·용량 항의 [표 2] 용량 조절 및 관리 – 중증 피부 이상반응 및 발진에 따라 일시 중단, 용량 감량 또는 영구 중단되어야 한다.

3) 고혈당
심각한 고혈당증, 일부 환자에서는 고혈당성 고삼투압 비케톤성 증후군 또는 케토산증을 동반한 심각한 고혈당증이 나타났다. 치명적인 결과를 동반한 케토산증 사례는 시판 후 조사에서 보고되었다.
케토산증을 동반한 심각한 고혈당이 이 약을 투여한 환자의 65%에서 보고되었다. 3등급(FPG>250-500 mg/dL) 또는 4등급(FPG >500 mg/dL) 의 고혈당이 각각 33% 및 3.9%의 환자에서 보고되었다. 케토산증은 이 약을 투약한 환자 중 2 명(0.7%)에서 보고되었다.
2등급 (FPG 160-250 mg/dL) 이상의 고혈당이 발생한 환자에서 고혈당의 첫 발생까지의 중앙값은 15일이었다 (범위: 5일 – 517일)
고혈당이 있는 환자들 187명 중 87%(163/187)가 항당뇨약제로 조절되었으며, 76% (142/187)의 환자에서 메트포르민이 단독 사용되거나 혹은 다른 항당뇨약제와 병용되었다 (예, 인슐린, DPP- 저해제 및 설포닐우레아). 최소 2등급의 (FPG 160-250 mg/dL) 의 고혈당을 보이는 환자에서 적어도 1등급으로 호전되기까지 첫 발생부터 걸린 시간의 중앙값은 8일이다 (범위 : 2-65일).
FPG가 상승된 환자들에서 이 약 중단 후 풀베스트란트를 지속하였는데(54명), 96%의 환자들에서 (52명) FPG가 기저치(정상)로 돌아왔다.
이 약의 치료를 시작하기 전에 FPG 그리고/또는 HbA1c검사를 실시한다. 이 약의 투여를 시작한 후 첫 2주 동안은 최소 1주일에 한 번 혈당 그리고/또는 FPG를 모니터링 해야 하며, 그 후에는 매 4주마다 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 모니터링해야 한다. HbA1c는 임상적으로 요구되는 바에 따라 3개월 마다 한 번씩 모니터링 되어야 한다.
만약 이 약 투여 후 고혈당이 나타난 경우 임상적으로 요구되는 바에 따라 혈당 그리고/또는 FPG를 모니터링해야 하며, 혈당 그리고/또는 FPG가 정상 수치로 감소할 때까지 적어도 일주일에 2회 이상 모니터링해야 한다. 항당뇨약을 이용한 치료 중에는 혈당 그리고/또는 FPG를 최소 1주일에 1회 이상, 8주간 모니터링해야 하며, 그 후에는 2주에 한 번 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 모니터링한다. 고혈당 치료 경험이 있는 의사와의 상담이 고려되어야 하며, 환자들에게 생활 습관 변화를 지도해야 한다.
1형 및 조절되지 않는 2형 고혈당 환자들은 임상시험에서 제외되었으며, 따라서 이 환자에서 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 2형 당뇨 병력이 있는 환자들은 포함되었다. 당뇨 병력이 있는 환자들은 강화된 항당뇨약제가 필요할 수 있다. 면밀한 모니터링이 권고된다.
이 약은 용법·용량 항의 [표 3] 용량 조절 및 관리 - 고혈당에 따라 일시 중단, 용량 감량 혹은 영구 중단되어야 한다.
환자들에게 고혈당의 징후와 증상(예, 과도한 갈증, 평소보다 잦은 배뇨 횟수 또는 평소보다 많은 소변량, 체중 감소와 동반된 식욕 증진)에 대해 조언해야 한다.

4) 폐렴(Pneumonitis)
이 약을 투여한 환자에서 급성 간질성 폐렴(pneumonitis) 및 간질성 폐질환을 포함한 심각한 폐렴(pneumonitis)이 발생하였다.
이 약을 투약한 환자군 중 1.8%에서 폐렴이 보고되었다.
새로운 또는 악화된 호흡기 증상 또는 폐렴(pneumonitis)이 발생한 것으로 의심되는 환자에서 이 약의 투약은 즉시 중단되어야 하며, 폐렴(pneumonitis)에 대해 환자를 평가해야 한다. 저산소증, 기침, 호흡곤란, 또는 방사선 검사상으로 보여지는 간질성 침투 등의 비특이적 호흡기 징후 및 증상을 나타내는 환자 및 감염, 종양 및 다른 원인들이 적절한 조사에 따라 배제된 환자들에서 비-감염성 폐렴의 진단이 고려되어야 한다. 이 약은 폐렴(pneumonitis)으로 확진된 모든 환자에서 영구적으로 중단해야 한다.
환자들에게는 새로운 또는 악화된 호흡기 증상에 대해 즉시 보고하도록 조언해야 한다.

5) 설사(Diarrhea)
탈수, 급성 신 손상을 포함한 심각한 설사가 이 약을 투약한 환자군에서 보고되었다. 대부분의 환자(58%) 는 이 약 투약 기간 중 설사를 경험했다. 3등급의 설사는 7%(19명)의 환자에서 발생했다. 2등급 또는 3등급의 설사를 경험한 환자(71명)에서 발현까지의 중앙값은 46일 이었다 (범위: 1-442일).
6%의 환자에서 이 약의 용량 감량이 필요하였으며, 2.8%의 환자는 설사로 인해 이 약을 영구 중단하였다. 설사를 경험한 164명의 환자 중 63%의 환자(104/164) 에서 증상 완화를 위해 지사제 (예. 로페라마이드)를 사용하였다.
설사의 중증도에 따라 이 약은 용법·용량항의 [표 4] 용량 조절 및 관리 - 설사에 따라 일시중단, 용량감량 혹은 영구 중단되어야 한다.

6) 태아독성
동물 시험 자료와 작용 기전에 따르면, 이 약은 임부에 투여 시 태아에 위험을 가할 수 있다. 동물 배태자 발생시험에서, 랫드 및 토끼의 기관 형성기에 이 약을 경구 투여 시 배태자 사망(착상 후 상실), 태자 체중 감소 및 태자 기형 발생 증가가 관찰되었으며, 모체의 전신적인 노출량(AUC)은 사람 최대 권장 용량 300mg에 따른 노출량의 0.8배 이상이었다.
임부 또는 가임 여성에게 태아에 대한 이 약의 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성 및 가임 여성인 파트너가 있는 남성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 일주일 동안 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

7) 턱뼈괴사
이 약과 비스포스포네이트 또는 데노수맙을 동시에 또는 연달아 복용할 경우 주의가 필요하다. 이전 또는 현재의 비스포스포네이트 또는 데노수맙 치료로 인한 턱뼈괴사가 있는 환자에서 이 약의 치료를 시작해서는 안된다. 환자들에게 이 약을 복용하는 동안 새로운 또는 악화된 구강 증상(치아 동요, 통증 또는 붓기, 구내염이 낫지 않거나, 분비물이 있을 경우) 에 대해 즉시 보고하도록 조언해야 한다.
턱뼈괴사가 나타난 환자에서는, 표준 치료 지침에 따라 치료가 시작되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
이 약은 이 약의 주성분 또는 부형제에 과민증이 있는 환자에게 투여하면 안된다.

3. 이상반응
1) 안전성 프로파일의 요약
이 약의 전반적인 안전성 평가는 572 명의 환자를 대상으로 한 3상 임상시험(571명의 폐경 후 여성 및 1명의 남성) 자료를 바탕으로 한다. 이 환자들은 1:1 의 비율로 이 약과 풀베스트란트 병용군 또는 위약과 풀베스트란트 병용군으로 무작위 배정되었고, 이 약을 투여 받는 환자 중 284명은 300 mg의 권장 시작 용량을 풀베스트란트와 병용하였으며, 제시된 치료 요법을 따랐다.
이 약과 풀베스트란트 병용군의 노출 기간의 중앙값은 8.2 개월이었으며, 59.2%의 환자가 6개월 이상 이 약에 노출되었다. 이상사례로 인한 이 약의 용량 감량은, 인과 관계에 상관없이 이 약과 풀베스트란트를 병용하는 환자 중 57.7%에서 발생하였으며, 위약과 풀베스트란트를 병용하는 환자 중 4.5%에서 발생하였다. 이상반응으로 인한 영구적인 중단은 위약 및/또는 풀베스트란트 환자군에서 4.5%였던 반면, 이 약 및/또는 풀베스트란트 환자군에서는 25%에서 보고되었다. 이 약 및/또는 풀베스트란트 모두의 영구적인 투여 중단에 이르게 하는 가장 흔한 이상사례는 고혈당(6.3%), 발진(3.2%), 설사(2.8%) 그리고 피로(2.1%) 였다.
치료 중 사망은 인과관계에 상관없이 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자 중 7명(2.5%) 및 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자 중 12명(4.2%)에서 보고되었다. 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서 질병의 진행(5명, 1.8%)은 사망의 가장 흔한 원인이었으며, 다른 원인으로는 심폐정지 및 2차 원 발암이 각각 1건 있었으나, 둘 다 이 약의 치료와는 연관이 없는 것으로 여겨졌다. 이 약과 풀베스트란트를 병용하는 환자에서 가장 흔하게 나타나는 약물이상반응(ADR)은(이 약과 풀베스트란트 병용 군에서 20%를 초과하는 빈도이며, 위약과 풀베스트란트 병용군보다 더 높은 빈도로 보고됨) 고혈당, 설사, 발진, 오심, 피로 및 무력증, 식욕 감소, 구내염 및 체중 감소였다.
가장 흔한 3/4등급의 약물이상반응은 (이 약과 풀베스트란트 병용 군에서 2% 이상 발생하였으며, 위약과 풀베스트란트 병용군보다 더 높은 빈도로 보고됨) 고혈당, 발진 및 반점구진발진, 피로, 설사, 리파아제 상승, 고혈압, 저칼륨혈증, 빈혈, 체중감소, 감마 글루타밀전이효소 상승, 림프구 감소증, 오심, 구내염, 알라닌 아미노전이효소 상승 및 점막 염증이었다.

2) 임상시험에서의 약물이상반응 요약표
3상 임상시험을 통해 보고된 약물이상반응은 아래 [표 1]에 MedDRA 기관계 분류에 따라 기술되어 있다. 각 기관계 분류 내에서 부작용은 빈도에 따라 나열하였으며, 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 각 빈도군 내에서 약물이상반응은 중증도가 감소하는 순으로 기재되었다. 또한, 각 약물이상반응의 빈도 구분은 CIOMS III 에 따라 다음의 용어를 사용하였다. : 매우 흔하게(≥ 1/10), 흔하게(≥1/100 – <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 – <1/100), 드물게(≥1/10,000 – <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000)

[표1] 3상 임상시험에서 나타난 약물이상반응

이상반응	이 약 + 풀베스트란트 N=284 n(%) 모든등급	위약 + 풀베스트란트 N=287 n(%) 모든등급	이 약 + 풀베스트란트 N=284 n(%) 3/4등급	위약 + 풀베스트란트 N=287 n(%) 3/4	이 약 + 풀베스트란트 빈도구분 모든등급
혈액 및 림프계					
빈혈	29 (10.2)	15 (5.2)	11 (3.9)	3 (1.0)	매우 흔하게
림프구감소증	14 (4.9)	3 (1.0)	7 (2.5)	3 (1.0)	흔하게
혈소판감소증	6 (2.1)	0	2 (0.7)	0	흔하게
눈					
시야흐림	14 (4.9)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	흔하게
안구건조	10 (3.5)	1 (0.3)	0	0	흔하게
소화기계					
설사	164 (57.7)	45 (15.7)	19 (6.7)	1 (0.3)	매우 흔하게
구역	127 (44.7)	64 (22.3)	7 (2.5)	1 (0.3)	매우 흔하게
구내염[1]	85 (29.9)	18 (6.3)	7 (2.5)	0	매우 흔하게
구토	77 (27.1)	28 (9.8)	2 (0.7)	1 (0.3)	매우 흔하게
복통	47 (16.5)	32 (11.1)	4 (1.4)	3 (1.0)	매우 흔하게
소화불량	32 (11.3)	16 (5.6)	0	0	매우 흔하게
치통	12 (4.2)	6 (2.1)	1 (0.4)	0	흔하게
치은염	10 (3.5)	2 (0.7)	1 (0.4)	0	흔하게
입술염	8 (2.8)	0	0	0	흔하게
잇몸통증	8 (2.8)	0	0	0	흔하게
췌장염	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	흔하지 않게
일반적 장애 및 투여부위 상태					
피로[2]	120 (42.3)	83(28.9)	15 (5.3)	3 (1.0)	매우 흔하게
점막염증	54 (19.0)	3 (1.0)	6 (2.1)	0	매우 흔하게
말초부종	43 (15.1)	15 (5.2)	0	1 (0.3)	매우 흔하게
발열	41 (14.4)	14 (4.9)	2 (0.7)	1 (0.3)	매우 흔하게
점막건조[3]	33 (11.6)	12 (4.2)	1 (0.4)	0	매우 흔하게
부종[4]	17 (6.0)	1 (0.3)	0	0	흔하게
면역계					
과민반응[5]	10 (3.5)	0	2 (0.7)	0	흔하게
감염 및 기생충감염					
요로감염증[6]	29 (10.2)	15 (5.2)	2 (0.7)	3 (1.0)	매우 흔하게
검사치					
체중 감소	76 (26.8)	6 (2.1)	11 (3.9)	0	매우 흔하게
혈중 크레아티닌 상승	29 (10.2)	4 (1.4)	5 (1.8)	0	매우 흔하게
감마-글루타밀 전이효소 상승	27 (9.5)	20 (7.0)	11 (3.9)	14 (4.9)	흔하게
ALT상승	23 (8.1)	16 (5.6)	7 (2.5)	6 (2.1)	흔하게
리파아제 상승	18 (6.3)	11 (3.8)	14 (4.9)	10 (3.5)	흔하게
당화헤모글로빈 상승	9 (3.2)	0	0	0	흔하게
대사 및 영양					
고혈당	184 (64.8)	29 (10.1)	105 (37.0)	2 (0.7)	매우 흔하게
식욕저하	101 (35.6)	30 (10.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	매우 흔하게
저칼륨혈증	28 (9.9)	5 (1.7)	12 (4.2)	1 (0.3)	흔하게
저칼슘혈증	12 (4.2)	4 (1.4)	3 (1.1)	1 (0.3)	흔하게
탈수	10 (3.5)	4 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.0)	흔하게
케토산증[7]	2 (0.7)	0	2 (0.7)	0	흔하지 않게
근골격계 및 결합조직					
근육경련	19 (6.7)	11 (3.8)	0	0	흔하게
근육통	19 (6.7)	8 (2.8)	1 (0.4)	0	흔하게
턱뼈괴사	12 (4.2)	4 (1.4)	4 (1.4)	2 (0.7)	흔하게
신경계					
두통	51 (18.0)	38 (13.2)	2 (0.7)	0	매우 흔하게
미각이상[8]	51 (18.0)	10 (3.5)	1 (0.4)	0	매우 흔하게
정신계					
불면증	21 (7.4)	12 (4.2)	0	0	흔하게
신장 및 비뇨계					
급성 신손상	15 (5.3)	2 (0.7)	5 (1.8)	1 (0.3)	흔하게
호흡기, 흉곽 및 종격					
폐렴 (pneumonitis)[9]	5 (1.8)	1 (0.3)	1 (0.4)	1 (0.3)	흔하게
피부 및 피하조직					
발진[10]	147 (51.8)	21 (7.3)	56 (19.7)	1 (0.3)	매우 흔하게
탈모	56 (19.7)	7 (2.4)	0	0	매우 흔하게
소양감	52 (18.3)	17 (5.9)	2 (0.7)	0	매우 흔하게
피부건조[11]	51 (18.0)	11 (3.8)	1 (0.4)	0	매우 흔하게
홍반[12]	17 (6.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0	흔하게
피부염[13]	10 (3.5)	3 (1.0)	2 (0.7)	0	흔하게
손발바닥 홍반성 감각이상	5 (1.8)	1 (0.3)	0	0	흔하게
다형홍반	3 (1.1)	0	2 (0.7)	0	흔하게
스티브 존슨신드롬	1 (0.4)	0	1 (0.4)	0	흔하지 않게
혈관계					
고혈압	24 (8.5)	15 (5.2)	13 (4.6)	9 (3.1)	흔하게
림프부종	15 (5.3)	6 (2.1)	0	0	흔하게

[1] 구내염 : 아프타궤양, 구강 궤양 포함
[2] 피로 : 무기력증 포함
[3] 점막건조 : 구강 건조, 외음질 건조 포함
[4] 부종 : 안면 붓기, 안면 부종, 눈꺼풀 부종 포함
[5] 과민반응 : 알레르기성 피부염 포함
[6] 요로감염증 : 한 건의 요로성패혈증 포함
[7] 케토산증 : 당뇨병성 케토산증 포함
[8] 미각이상 : 미각상실 및 미각감퇴증 포함
[9] 폐렴(pneumonitis) : 간질성 폐질환 포함
[10] 발진 : 반점구진성 발진, 반점성 발진, 전신성 발진, 구진성 발진, 소양증 발진 포함
[11] 피부 건조 : 피부 갈라짐, 건조증, 피부 건조증 포함
[12] 홍반 : 전신성 홍반 포함
[13] 피부염 : 여드름성 피부염 포함

[표2] 3상 임상시험에서 나타난 임상 검사치의 이상

이상반응	이 약 + 풀베스트란트 N=284 n(%) 모든등급	위약 + 풀베스트란트 N=287 n(%) 모든등급	이 약 + 풀베스트란트 N=284 n(%) 3/4등급	위약 + 풀베스트란트 N=287 n(%) 3/4	이 약 + 풀베스트란트 빈도구분 모든등급
혈액학적 수치					
림프구 수 감소	147 (51.8)	116 (40.4)	23 (8.1)	13 (4.5)	매우 흔하게
헤모글로빈 감소	118 (41.5)	83 (28.9)	12 (4.2)	3 (1.0)	매우 흔하게
활성 부분트롬보플라스틴 시간 상승	60 (21.1)	45 (15.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	매우 흔하게
혈소판 수 감소	39 (13.7)	17 (5.9)	3 (1.1)	0	매우 흔하게
생화학적 수치					
혈당 상승	223 (78.5)	99 (34.5)	110 (38.7)	3 (1.0)	매우 흔하게
크레아티닌 상승	190 (66.9)	71 (24.7)	8 (2.8)	2 (0.7)	매우 흔하게
감마-글루타밀 전이효소 상승	148 (52.1)	127 (44.3)	30 (10.6)	29 (10.1)	매우 흔하게
ALT상승	124 (43.7)	99 (34.5)	10 (3.5)	7 (2.4)	매우흔하게
리파아제 상승	119 (41.9)	73 (25.4)	19 (6.7)	17(5.9)	매우 흔하게
교정 칼슘수치 감소	76 (26.8)	57 (19.9)	6 (2.1)	4 (1.4)	매우 흔하게
혈당 감소	73 (25.7)	40 (13.9)	1 (0.4)	0	매우 흔하게
알부민 감소	39 (13.7)	22 (7.7)	0	0	매우 흔하게
칼륨 감소	39 (13.7)	8 (2.8)	16 (5.6)	2 (0.7)	매우 흔하게
마그네슘 감소	31 (10.9)	12 (4.2)	1 (0.4)	0	매우 흔하게

3) 자발적 보고 및 문헌 사례를 통한 약물 이상 반응
이 약의 시판 후 경험에서 자발적 보고 및 문헌 사례를 통해 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다. 이러한 반응은 불확실한 크기의 집단에서 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도수를 신뢰성 있게 추정하는 것이 가능하지 않아 빈도수를 알 수 없음으로 분류하였다.

[표3] 자발적 보고 및 문헌 사례를 통해 확인된 이상반응

이상반응	빈도구분
대사 및 영양	
고혈당성 고삼투압 비케톤성 증후군 (HHNKS)	알 수 없음
피부 및 피하 조직	
호산구 증가와 전신성 증상을 동반하는 약물 반응(DRESS)	알 수 없음

4) 특정 이상반응에 대한 설명 및 치료 권고 사항
① 고혈당
3상 임상시험에서, 184명(68.4%)의 환자에서 고혈당(FPG>160mg/dL)이 보고되었다. 187명 중 166명의 환자(88.8%)에서 1 등급 (FPG <160mg/dL) 이하로 고혈당이 완화되었다. 고혈당으로 인한 투여 일시 중단 및 용량 조절은 이 약과 풀베스트란트를 병용하는 환자군 중 각각 26.8% 및 28.9% 에서 보고되었다. 고혈당의 발생으로 인한 이 약 및/또는 풀베스트란트의 중단은 19명(6.7%)의 환자에서 보고되었다.
② 발진
임상 3상 시험에서 발진(반구진성, 반점성의 발진, 전신 발진, 구진, 소양증의 발진, 피부염, 여드름 형태의 피부염 등을 포함)은 153명(53.9%)의 환자에서 보고되었다. 발진은 일부 사례에서 소양증 및 건조한 피부를 동반하였다. 발진은 대부분 경도와 중등도 였으며 (1등급 혹은 2등급), 치료에 반응을 보였다. 최대 2등급 및 3등급의 발진은 각각 13.7% 및 20.1%의 환자에서 보고되었다. 4등급의 발진은 보고된 바가 없다. 2 혹은 3등급의 발진을 보인 환자들 중에서, 2 혹은 3등급 첫 발생까지 기간의 중앙값은 12일이었다(범위: 2일 ~ 220일). 발진으로 인한 일시 투여 중단 및 용량 조절은 이 약과 풀베스트란트를 병용하는 환자군에서 각각 21.8% 및 9.2%였다. 국소 코르티코스테로이드제 치료는 첫 발진의 징후 시 시작되어야 하며, 중등도 및 중증의 발진에서는 경구 코르티코스테로이드제가 고려되어야 한다. 또한, 항히스타민제는 발진의 증상을 관리하기 위해 권고된다. 3상 임상시험에서 발진이 발생한 환자들 중 73.9%(113/153)에서 최소 1개의 국소 코르티코스테로이드제 사용, 67.3%(103/153)에서 최소 1개의 경구 항히스타민제의 사용을 보고하였다. 전신 코르티코스테로이드제는 23%(66/284) 의 환자에 투여되었다. 전신 코르티코스테로이드제를 투여 받은 환자 중 55%(36/66) 가 발진으로 인해 경구 코르티코스테로이드제를 복용하였다. 대부분의 환자에서 최소한 한 번의 발진이 완화되었으며, 그 수는 153명 중 141명(92%)이다. 이 약 및/또는 풀베스트란트의 중단에 이른 발진은 12명(4.2%)의 환자에서 발생했다. 86명의 하위 그룹의 환자들이 발진이 발생 이전에, 항발진 치료(항히스타민제 포함)를 받았다. 전체 환자군보다 이 환자들에서 모든 등급의 발진 (26.7% vs 53.9%), 3등급 발진(11.6% vs 20.1%) 및 이 약의 중단에 이르게 한 발진(3.5% vs 4.2%)의 발생이 적었다. 따라서 이 약의 치료를 시작하는 시점에서 예방적으로 항히스타민제를 시작할 수 있다. 발진의 중증도에 따라 이 약은 투약 일시 중단, 용량 감량 혹은 중단이 필요 할 수 있으며 용법 용량의 [표2]용량 조절 및 관리 - 중증 피부 이상반응 및 발진에 따른다.
③ 소화관계 독성(구역, 설사, 구토)
3상 임상시험에서 설사, 구역 및 구토는 각각 57.7%, 44.7%, 27.1%의 환자에서 보고되었으며, (이상반응항 [표1] 참조) 각각 8(2.8%), 5(1.8%), 3(1.1%)의 환자에서 이 약 및/또는 풀베스트란트의 치료가 중단되었다.
최대 2등급 및 3등급의 설사가 각각 18.3%, 6.7%의 환자에서 보고되었다. 3상 임상시험에서 4 등급의 설사는 보고된 바 없다. 2등급 이상의 설사가 나타난 환자들 중 발생까지 기간의 중앙값은 46일 이었다(범위: 1~442일).
탈수 및 급성 신손상 등과 같은 중증의 설사 및 그에 따른 임상적인 결과가 이 약의 치료기간 동안 보고되었으며 적절한 중재를 통해 해결되었다. ([표1] 이상반응항 참조) 환자들은 국가별 표준 치료 지침에 따라 관리되어야 하며, 임상적인 필요에 따라 전해질 모니터링, 항구토제 및 지사제 등의 투여 및/ 또는 수액 보충, 전해질 보충 등이 포함된다. 3상 임상시험에서 항구토제(예. 온단세트론) 및 지사제(예. 로페라마이드) 등이 27/149(18.1%), 104/164(63.4%)의 환자에서 증상을 다루기 위해 사용되었다.
④ 턱뼈괴사(Osteonecrosis of the jaw, ONJ)
3상 임상시험에서 이 약과 풀베스트란트 병용군의 환자 중 4.2%(12/284)에서 턱뼈괴사가 보고되었으며, 위약과 풀베스트란트 병용군에서는 1.4%(4/287)의 환자에서 보고되었다. 턱뼈 괴사를 경험한 모든 환자들은, 이전 혹은 동시에 비스포스포네이트 (예. 졸레드론산) 또는 RANK 리간드 저해제(예, 데노수맙)에 노출된 경험이 있었다. 따라서 이 약과 비스포스포네이트 또는 RANK 리간드 저해제를 투여 받는 환자에서는 턱뼈 괴사의 위험성이 증가함을 배제할 수 없다.

4. 일반적 주의
이 약은 PIK3CA 변이 양성 진행성의 유방암 환자에서만 치료 이익을 보였으므로, 이 약의 치료를 받을 환자를 선택하기 위해서는 PIK3CA변이 양성인 유방암의 진단이 필요하다. 임상시험(CBYL2301, SOLAR-1) 에서는 PIK3CA 유전자 변이 양성 유방암을 확인하는데, 퀴아젠사의 Therascreen kit를 사용하였다.

5. 상호작용
1) 이 약의 혈장 농도를 증가시킬 수 있는 약물
① BCRP(Breast cancer resistance protein) 저해제
이 약은 시험관 내에서 BCRP의 기질이다. BCRP는 이 약의 간담도 수송 및 소장에서의 분비에 관여하며, 이 약의 소실 과정 중 간 및 소장의 BCRP 저해는 이 약의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서, BCRP 저해제(예, 엘트롬보팍, 라파티닙, 판토프라졸)와 동시에 투여할 경우 독성에 대한 주의가 필요하다.

2) 이 약의 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 약물
① 산을 감소시키는 약물
H2 수용체 길항제인 라니티딘과 이 약을 300mg 단회 경구 용량으로 병용 투여 시 , 이 약의 생체 이용률이 약간 감소하였으며, 전체적인 노출량이 감소하였다. 저지방 저칼로리 식사(LFLC) 상태에서, 라니티딘과 투여 시 평균적으로 AUCinf 은 21%, Cmax는 36% 감소하였다. 공복 시 더욱 큰 차이를 보였으며 라니티딘을 병용하지 않은 공복상태와 비교하여, 공복 상태에서 라니티딘을 병용한 경우 AUCinf 은 30%, Cmax는 51% 감소하였다. 집단 약동학 분석에서 산을 감소시키는 약물(프로톤 펌프 저해제, H2수용체 길항제, 제산제 등을 포함)이 이 약의 약동학에 유의한 영향을 끼치지 않음을 보였다. 따라서 이 약은 식사 직후 복용시, 산을 감소시키는 약물과 병용이 가능하다.

3) 다른 약에 대한 이 약의 효과
시험관 내 대사 유도 및 저해 시험 결과에 따라, 이 약은 CYP2B6, CYP2C9 및 CYP3A 에 의해 대사되는 병용 약물의 소실을 유도할 수 있으며, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C10 및 CYP3A4(시간 의존적) 에 의해 대사되는 병용 약물의 소실을 저해할 수 있다. (생체 내에서 충분한 농도에 도달하였을 경우)
① CYP3A4 기질
이 약과 CYP3A4 기질(예, 에베로리무스, 미다졸람) 을 병용 투여할 경우, 용량 조절은 필요하지 않다.
약물 상호작용 시험에서 이 약과 민감한 CYP3A4 기질인 에베로리무스를 병용하였으며, 이 약과 CYP3A4 기질 사이에 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용이 (AUC가 11.2% 증가) 없음을 확인하였다. 이 약의 용량 250mg - 300mg 범위에서, 에베로리무스의 노출량에는 변화가 없었다.
CYP3A4 기질 중 CYP3A4에 대한 추가적인 시간 의존적 저해 및 유도 효과로 인해 자체 대사에 영향을 미치는 약물(예, 리팜피신, 리보시클립, 엔코라페닙) 등과 병용 투여 시 주의가 필요하다.
② 치료지수가 좁은 CYP2C9 기질
CYP2C9에 대한 임상 자료가 부족함에 따라, 주의가 필요하다. 시험관 내 평가에서 와파린과 같이 치료지수가 좁은 CYP2C9 기질의 약리학적 활성이 이 약의 CYP2C9에 대한 유도 효과로 인해 감소 할 수 있음을 보였다.
③ CYP2B6에 민감한, 치료지수가 좁은 기질
CYP2B6에 민감하거나(예, 부프로피온) 치료 지수가 좁은 CYP2B6 기질은, 이 약으로 인해 임상적 활성이 감소 할 수 있으므로 주의가 필요하다.
④ 수송체의 기질인 약물
시험관 내 평가에서, 이 약(및/또는 그 대사체 BZG791)의 OAT3 약물 수송체 및 소장 내 BCRP, P-gp 의 활성 저해의 가능성이 나타났다. 이 약이 기질의 전신 노출량을 증가시킬 수 있음에 따라, 이러한 수송체에 대하여 민감하며 좁은 치료 지수를 보이는 기질과 병용 시 주의해야 한다.

6. 임부, 수유부, 가임여성, 남성에 대한 투여
1) 임부
① 위험성 요약
이 약은 풀베스트란트와 병용하여 사용한다. 임부에 대한 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.
동물 시험 자료와 작용 기전에 따르면, 이 약은 임부에 투여 시 태아에 위험을 가할 수 있다. 동물 배태자 발생시험에서, 랫드 및 토끼의 기관 형성기에 이 약을 경구 투여 시 배태자 사망(착상 후 상실), 태자 체중 감소 및 태자 기형 발생 증가가 관찰되었으며, 모체의 전신적인 노출량(AUC)은 사람 최대 권장 용량 300mg에 따른 노출량의 0.8배 이상이어다. 임부 및 가임기의 여성에게 이 약의 태아에 대한 잠재적인 위험성을 알려야 한다.
특정 인구 집단에 대한 선천성 기형 발생에 대한 기저 위험은 알려지지 않았다.
② 자료
동물 자료:
랫드 및 토끼를 대상으로 한 배태자 발생 시험에서, 기관 형성기에 있는 임신한 동물에 이 약을 경구 30mg/kg/day까지 투여하였다.
랫드에서 이 약 30mg/kg/day 의 경구 투여(최대 권장 용량인 300mg에서 사람에게 노출되는 양의 3배(AUC 기준))에서 모체 독성(체중 감소 혹은 정체, 음식 섭취 감소) 및 착상 후 상실 등이 나타났다. 10mg/kg/day(사람 최대 권장 용량의 0.9배)에서 태아 체중 감소, 골격 기형(굽은 견갑골, 두껍거나 굽은 장골) 및 태아 변형(뇌실 크기 증가, 뼈 골화 감소) 등의 독성이 나타났다.
토끼를 대상으로 한 파일럿 배태자 발생 시험에서 30mg/kg/day 투여 시 착상 후 상실 등이 발생 하였다. 15mg/kg/day 이상의 용량에서 배태자 사망률 증가 및 태아 체중 감소, 기형(주로 꼬리 및 머리 관련) 등이 발생하였다. 토끼에서 15mg/kg/day의 용량은 사람 최대 권장 용량에 따른 노출량의 약 5.5배(AUC에 기반)에 상응한다.

2) 수유부
① 위험성 요약
이 약은 풀베스트란트와 병용하여 사용한다. 수유에 대한 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.
이 약의 투여 후 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 모유 생성 및 수유한 유아에 미치는 이 약의 효과에 대한 정보는 없다.
수유중인 유아에서 이 약으로 인해 중대한 이상 반응의 발생 가능성이 있으므로, 이 약의 투여 기간 및 마지막 용량 투여 후 최소 일주일 동안은 수유를 중단하도록 한다.

3) 가임 여성 및 남성
이 약은 풀베스트란트와 병용하여 사용한다. 가임 및 불임에 대한 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다
① 임신 테스트
가임 여성의 임신 여부는 이 약의 치료를 시작하기 이전에 확인되어야 한다.
② 피임
여성
이 약은 임부에 투여 시 태아에 위험을 끼칠 수 있다.
남성
가임 여성인 파트너 있는 남성 환자의 경우 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 일주일 동안 콘돔을 사용하여야 한다.
③ 수태능
동물 시험 자료에 따르면, 이 약은 가임기의 여성 및 남성의 수태능을 손상시킬 수 있다.

7. 소아에 대한 투여
소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여
임상시험 SOLAR-1에서 이 약을 투여받은 284명의 환자 중 65세 이상은 117명, 75세 이상은 34명이었다. 이 약과 풀베스트란트를 투여받은 환자 중 3, 4등급의 고혈당 발생률이 65세 이상에서(44%) 65세 미만에 비해(32%) 높았다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자간 차이는 전반적으로 없었다. 75세 이상의 환자군에서는 안전성 및 유효성의 차이점을 평가하기에 환자수가 적었다.

9. 신장애 환자에 대한 투여
경증에서 중등도의 신장애 환자(CLcr 30 – <90 mL/min)에서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자(CLcr<30mL/min)에서 이 약의 약동학적 정보는 확인되지 않았다.

10. 과량 투여시의 처치
사람에 대한 이 약의 과량투여 경험이 제한적이다. 필요하다면 과량 투여의 모든 경우에 일반적인 증상 및 보조요법들을 시작해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 습기로부터 보호하기 위해 원래의 용기에 보관한다.

12. 전문가를 위한 정보
이 약(알펠리십)은 키나아제 억제제이다.
이 약의 화학적 이름은 다음과 같다: (2S)-N1-[4-Methyl-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethylethyl)-4-pyridinyl]-2-thiazolyl]-1,2-pyrrolidinedicarboxamide. 이 약은 백색의 분말이다.
이 약의 분자식은 $C_{19}H_{22}F_3N_5O_2S$이고 분자량은 441.47 g/mol이다.
이 약은 경구제제이고, 각 용량별로 알펠리십 50mg, 150mg 및 200mg을 함유한다. 정제는 또한 히프로멜로오스, 마그네슘 스테아레이트, 만니톨, 미결정 셀룰로오스 및 전분글리콜산 나트륨을 함유한다. 필름 코팅은 히프로멜로오스, 흑색산화철, 적색 산화철, 마크로골/폴리에틸렌글리콜(PEG) 400, 탤크 및 이산화티타늄을 함유한다.

1) 임상약리
① 작용 기전
알펠리십은 class Ⅰ 포스파티딜 이노시톨 3 키나아제 (PI3Kalpha) 저해제로, 특히 PI3Kα 특이적 저해 활성을 나타낸다. PI3K 촉매 작용의 α subunit(PIK3CA)을 암호화 하는 유전자의 형질 획득 변이는 PI3Kα의 활성화를 일으키고 lipid 키나아제 활성, 성장 인자와 무관한 Akt 활성 - 신호화, 세포 형질 전환 및 종양 발생이 생체 내/외 모델에서 나타났다.
유방암 세포주에서, 알펠리십은 Akt를 포함한 PI3K하류 표적의 인산화를 저해하였으며, PIK3CA 변이를 가지는 세포들에 대해 선택성을 보였다. 생체 내(In vivo)에서 알펠리십은 PI3K/Akt 신호 체계에 대한 저해 효과와 유방암 모델을 포함한 종양 이종이식 모델에서 종양 성장 억제 작용을 보였다.
알펠리십의 PI3K 저해는 유방암 세포에서 에스트로겐 수용체(ER)의 전사 증가를 유도했다. 알펠리십과 풀베스트란트의 병용투여는 ER+, PIK3CA 변이 유방암 세포 라인에서 유래된 이종 이식 모델에 단일 투여 시보다 항종양 효과를 증가 시키는 것으로 나타났다.
② 약력학
심장 전기생리학
진행된 암환자의 QTcF 간격에 대한 알펠리십의 효과를 평가하기 위해 단일 투여 후 및 정상 상태 도달 후의 연속적인 EGC를 수집했다. 분석을 통해 풀베스트란트와 병용 혹은 병용하지 않을 시 권장 용량인 300mg 에서 임상적으로 뚜렷한 QTcF 연장(예 >20ms)이 없었다.
③ 약동학
이 약의 약동학은 건강한 대상자 및 고형암 환자에서 연구되었다. 식후, 정상상태에서 이 알펠리십의 최대 혈중 농도(Cmax) 와 AUC는 30mg 과 450 mg (권장용량의 0.1 에서 1.5배) 사이의 용량에서 비례하게 증가하였다. 이 약은 1.3 에서 1.5배의 평균 축적률을 보이며, 치료 시작 후 3일 이내에 혈장 농도 항정 상태에 도달 하였다. SOLAR-1 임상시험에서 이 약 300 mg을 투약한 성인 환자에서평균 알펠리십 항정 상태 (변동계수(CV%))는 Cmax 2480ng/mL(23%), AUC_{0-24hr} 33224 ng*h/mL (21%) 이다.
(1) 흡수
Cmax(Tmax)에 도달하는 중앙값은 이 약 투여 후 2시간에서 4시간 사이이다.
(2) 음식의 영향
식사 후 이 약을 단회 투여 하였으며, 고지방 고칼로리(HFHC) 식사(985 칼로리, 58.1g 지방)시 AUCinf은 73%, Cmax는 84%가 증가하였으며 저지방 저칼로리(LFLC)식사 (334 칼로리, 8.7g의 지방)시 AUCinf 77%, Cmax 145% 증가하였다. 전체적인 칼로리 섭취량이 흡수에 큰 영향을 끼치지 않는 것을 볼 수 있다.
(3) 분포
정상 상태에서 이 약의 평균 분포 용적은 114L이었다.(CV% 46%) 단백 결합률은 89%이며, 농도와는 무관하였다.
(4) 소실
이 약의 반감기는 8시간에서 9시간 사이로 예상된다. 평균 청소율은 식후 상태에서 9.2L/hr(CV% 21%)이다.
(5) 대사
알펠리십은 주로 화학 및 효소적 가수분해를 통해 대사체인 BZG791로 대사되었으며, 그 보다 적은 정도로 시험관 내(in vitro)에서 CYP3A4를 통해 대사되었다.
(6) 배설
공복 상태에서 방사성 표지한 이 약 400mg을 단회 경구 투여하였을 때, 투여 용량의 81%가 대변에서 (36% 미변화체, 32% BZG791) 확인되었으며, 14%(2% 미변화체, 7.1% BZG791) 이 소변에서 확인되었다. CYP3A4-대사체(12%) 및 글루쿠로니드는 용량의 15%를 차지했다.
(7) 특정 인구집단
나이(21세-87세), 성별, 인종(일본 또는 백인), 체중(31kg - 181kg), 경증에서 중등도(CLcr 30 - < 90mL/min) 및 경증에서 중증의 간장애(Child-Pugh 등급 A, B, C)에 따른 알펠리십의 임상적으로 유의미한 약력학적 차이는 없었다. 중증의 신장애(CLcr <30mL/min)에 대한 이 약의 약동학적 정보는 알려지지 않았다.
(8) 약물상호작용
가. 이 약의 혈장 농도에 영향을 끼치는 약물
– 산을 감소시키는 약물
이 약은 식사 후 복용시, 산을 감소시키는 약물과 병용 가능하다. 위장의 PH 보다, 음식이 이 약의 용해도에 더 큰 영향을 끼쳤다.
H2 수용체 길항제인 라니티딘과 이 약을 300mg 단회 경구 용량으로 병용 투여 시 이 약의 흡수 및 전체 노출량이 감소하였다. 저지방 저칼로리(LFLC) 식사에서 라니티딘과 병용 시 평균적으로 AUCinf은 21%, Cmax는 36% 감소하였다. 공복 상태에서 라니티딘과 병용 시 AUCinf 30%, Cmax 51% 감소하였다.
나. 이 약에 의해 영향을 받는 약물
– CYP3A4 기질
이 약과 CYP3A4에 민감한 기질인 에베로리무스를 병용 투여 하였으며, 이 약과 CYP3A4 기질 사이에서 임상적으로 중요한 약동학적 차이는 없었다.
다. 시험관내 연구
– CYP 효소에 대한 알펠리십의 효과:
알펠리십은 시간 의존적으로 CYP3A4를 저해하며, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A4를 유도한다.
– 알펠리십에 대한 전달체(Transporters)의 효과:
알펠리십은 BCRP의 기질이다.
– 전달체에 대한 알펠리십의 효과:
알펠리십은 P-gp 저해제이다. 임상적으로 관계된 농도에서, 알펠리십은BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, MATE2K 에 대해 약한 저해 가능성이 있다.

2) 비임상 독성학
① 발암성, 돌연변이 유발, 수태능 장애
알펠리십의 발암성 시험은 수행되지 않았다.
알펠리십은 시험관 내 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 변이원성을 보이지 않았으며, 사람 세포 소핵 시험 및 생체 내 염색체 변이 시험에서 수 적 및 염색체 이상을 보이지 않았다. 랫드의 세포 내 소핵 시험에서 유전자 독성을 보이지 않았다.
동물에서 수태능 시험은 수행되지 않았다. 그러나, 13주 동안 반복 독성 시험 에서, 수컷 및 암컷의 생식 기관의 이상 반응이 관찰되었으며 랫드에서 6mg/kg/day 혹은 이상(AUC기준 300mg/day의 최고 권장 용량에서 환자의 임상적 노출량의 약0.6배)으로 투여 시 질 위축, 발정 주기 변화가 나타났다. 개에서 15mg/kg/day 이상 투여 시 전립선 위축(AUC에 기초하여 사람 최대 권장량인 300mg/day에서 사람 노출량의 약 2.6배의 혈장 노출량) 등이 나타났다.

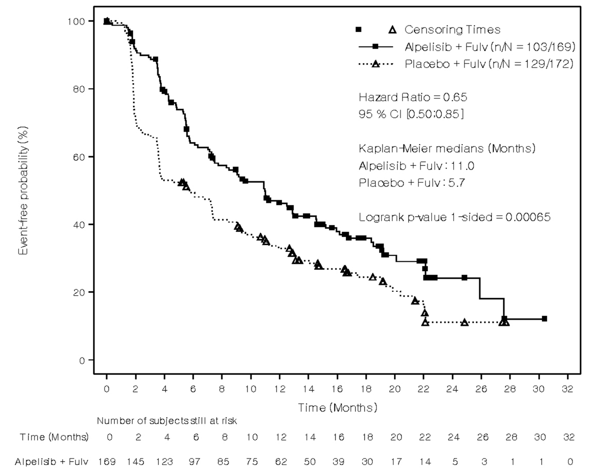
3) 임상시험
이 약은 국소적으로 진행된 유방암 환자 중 아로마타제 저해제를 기반으로 한 치료 후 진행 혹은 재발한 남성 및 HR+, HER2- 폐경 후 여성을 대상으로 이 약 및 풀베스트란트를 병용하는 주요 3상 임상, 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조를 통해 평가되었다(CDK4/6와 병용 혹은 병용하지 않음).
염증성 유방암, 1형 당뇨 및 조절되지 않는 2형 당뇨 또는 폐렴이 있는 환자는 제외 되었다. 무작위 배정은 폐 또는/그리고 간의 전이 유무와 CDK4/6 저해제를 이용한 이전 치료 경험을 통해 층화 되었다. 전체적으로 60%의 등록된 환자가 조직에 한 개 이상의 PIK3CA 변이가 있었으며, 50%는 간/폐 전이가 있었고, 6%는 CDK4/6 저해제를 이용한 이전 치료 경험이 있었다.
341 명의 환자가 암 조직을 통해 PIK3CA 변이가 있는 코호트에 등록되었으며, 231명의 환자가 PIKCA 변이가 없는 코호트에 등록되었다. 등록된 환자들은 이 약 300 mg 또는 위약을 연속적으로 매일 투여 받았으며, 풀베스트란트는 근육내에 첫번째 주기의 1일, 15일 그리고 매 28일 주기의 1일째에 병용 투여받았다. 등록된 환자들 나이의 중앙값은 63세(25세부터 92세)이었으며, 대부분의 환자는 여자(99.8%) 였으며, 백인(66%), 아시아(22%), 기타(10%), 흑인 및 미국계 흑인(1.4%), 인디안 또는 알래스카(0.9%) 순 이었다. ECOG 수행 능력은 0점(68%) 또는 1점(32%) 였다.
이 약 + 풀베스트란트 군의 노출 기간의 중앙값은 8.2 개월로, 59%의 환자들이 6개월 이상 노출되었다.
대부분의 환자(98%)가 이전의 가장 마지막 치료로서 호르몬 치료를 받았다. (48% 변이 단계, 52% 보조 요법 단계) 일차적인 내분비 저항성은, 보조 내분비 요법에서 24개월 이내에 재발하거나, 진행된 질환에서 내분비 요법에서 6개월 이내에 질환의 진행으로 정의되며 13%의 환자에서 관찰되었다. 이차적인 내분비 저항성은 보조 내분비 요법 완료 이후 12개월 이내의 재발 또는 진행된 질환에서 내분비 요법 후 6개월 이후 질환 진행으로 정의되며 72%의 환자에서 관찰되었다.
이 시험의 주요 유효성 결과는 고형암에서 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 버전 1.1 을 이용하여 PIK3CA 변이가 있는, 진행된 유방암 환자를 대상으로 한 시험자 평가 기반의 무진행 생존기간 (PFS)이다. 또 다른 유효성 평가 척도는 PIK3CA 변이가 있는 환자들의 전체 생존율(overall survival, OS), 전체 반응률(overall response rate, ORR)이다.
PIK3CA 변이가 있는 코호트 군의 유효성 결과는 [표 4] 및 [그림 1]에 나타나 있다. PIK3CA 변이가 있는 코호트 군의 맹검 독립 검토 위원회 (blinded independent revicew committee, BIRC)에 근거한 일관된 무진행 생존 기간은 시험자 평가에 따른 평가를 뒷받침하였다. 조직 또는 혈장으로 PIK3CA 변이가 확인된 환자에서 일관된 결과를 보였다. 최종 무진행 생존기간 분석 시점에서 27% (92/341)의 사망이 발생하였으며, 전체 생존률에 대한 정보는 아직 완성되지 않았다.
PIK3CA 변이가 없는 환자에서는 무진행 생존기간의 이익이 확인되지 않았다(HR = 0.85; 95% CI: 0.58, 1.25).

[표4]. SOLAR-1 유효성 결과 (시험자 평가, PIK3CA 변이군)

분석	이 약 + 풀베스트란트	위약 + 풀베스트란트
모든 분석 대상자군 (Full Analysis Set)	N=169	N=172
무진행 생존기간 - n(%)	103(61)	129(75)
무진행생존기간 중간값 (95% CI)	11.0 (7.5-14.5)	5.7 (3.7-7.4)
위험비	0.65 (0.50, 0.85)	
p-value[1]	0.0013	
전체 반응률 (기저치에서 측정 가능한 질환을 가진 환자)	N=126	N=136
전체 반응률 (ORR)[2]	35.7 (27.4, 44.7)	16.2 (10.4, 23.5)

[1] 로그 순위 검정 및 Cox 비례 위험 모형은 이전 CDK4/6 저해제 사용, 간/폐 전이에 따라 층화되었다. p-값은 전-특성화된 Haybittle-Peto stopping boundary 와 비교되었다. (two sided p ≤ 0.0398)
[2] 전체 반응률 (ORR, Overall response rate) = 기저치에서 측정 가능한 질환을 가진 환자 중 완전 관해 또는 부분 관해를 보인 환자의 비율

그림1. SOLAR-1 무진행생존기간 (시험자 평가, PIK3CA 변이군)



[저장방법] 기밀용기, 30℃ 이하보관

[포장단위]
200mg 7정 + 50mg 7정/피티피(X2)
200mg 7정 + 50mg 7정/피티피(X4)
150mg 14정/피티피(X2), 14정/피티피(X4)
200mg 14정/피티피(X1), 14정/피티피(X2)

※ 작성연월일 : 2021년 5월 13일

※ 본 의약품은 철저한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품을 구입하였을 때에는 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.
※ 제품관련 문의사항은 한국노바티스주식회사(Tel: 080-768-0800)로 문의하여 주시기 바랍니다.
※ 최신의 허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr)에서도 확인하실 수 있습니다.
※ 부작용 피해구제 신청: 한국의약품안전관리원(Tel: 1644-6223, www.drugsafe.or.kr)

[제조자]
Novartis Pharma Stein
Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland
(완제제조소)

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57, Ljubljana, 1526, Slovenia
(1차, 2차 포장제조소)

[수입판매자]
한국노바티스 주식회사
서울특별시 영등포구 국제금융로 10, Three IFC 49층
Tel. 080-768-0800