

■ **아피니토정** (에베로리무스) - 2.5mg, 5mg, 10mg

Afinitor tablets (*Everolimus*)

▶ **원료 약품 및 그 분량**

아피니토정 2.5mg : 1 정 중

주성분 : 에베로리무스 (별규) 2.50mg

아피니토정 5mg : 1 정 중

주성분 : 에베로리무스 (별규) 5.00mg

아피니토정 10mg : 1 정 중

주성분 : 에베로리무스 (별규) 10.00mg

▶ **성상**

아피니토정 2.5mg : 흰색 내지 옅은 미황색의 장방형 정제

아피니토정 5mg : 흰색 내지 옅은 미황색의 장방형 정제

아피니토정 10mg : 흰색 내지 옅은 미황색의 장방형 정제

▶ **효능·효과**

1. 비스테로이드성 아로마타제 저해제에 불응성인, 에스트로겐 수용체 양성, HER-2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성에서 엑스메스탄과 병용투여
2. 뇌종양에서 기원한 진행성 신경내분비종양 (pNET)
3. 위장관 또는 폐 기원의 진행성(절제불가능한 국소 진행성 또는 전이성)의 고도로 분화된 비기능적 신경내분비종양 (GI/Lung NET)
4. VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법 (수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암
5. 치료적 중재가 필요하지만 근치적인 외과적 절제술을 받을 수 없는 결절성 경화증(TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종 (SEGA)
이 약의 유효성은 SEGA 부피의 변화에 근거하였다.
6. 즉각적인 수술이 요구되지 않는, 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종
이 약의 유효성은 반응률에 근거하였다.

▶ **용법·용량**

이 약은 1 일 1 회 매일 일정한 시간에 복용하며, 계속해서 식사와 함께 복용하거나 또는 계속해서 공복 시에 복용한다. 이 약은 물 한 컵과 함께 통째로 삼켜야 하며, 씹거나 부수지 말아야 한다.

약을 삼키기 어려운 경우, 이 약을 물(약 30 mL)에 넣고 잘 저어 완전히 분산시킨 후(약 7 분), 즉시 마신다. 마신 후, 컵에 같은 양의 물을 넣어 행구고, 그 물을 다 마셔 약을 완전히 복용해야 한다.

이 약의 투여는 항암 요법에 대한 사용경험이 있는 의사에 의해 시작되어야 한다.

약의 투여는 임상적 유의성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.

1. 유방암, 신경내분비종양, 신장세포암 및 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종

권장용량

성인 환자

이 약의 권장용량은 1 일 1 회 10mg 경구 투여이다.

2. 결절성 경화증(TSC)과 관련된 뇌실막일 거대세포 성상세포종(SEGA)

용량은 Dubois 계산식을 이용, 체표면적(Body Surface Area; BSA, m^2)에 근거하여 개인화된다. (W; 체중(kg), H; 신장(cm))

$$BSA = (W^{0.425} \times H^{0.725}) \times 0.007184$$

시작용량 및 최저 혈중 농도

TSC 와 관련된 SEGA 환자 치료시 이 약의 권장 시작 용량은 $4.5 \text{ mg}/m^2$ 이다.(가장 근접한 용량(n)정을 투여한다) 약은 이 약의 다른 용량과 혼합하여 총 투여 용량을 맞출 수 있다. 최저 혈중 농도 $5\text{-}15 \text{ ng}/mL$ 에 도달하기 위해 용량은 적정되어야 한다.

최적의 임상적 반응을 위한 최저 혈중 농도에 도달하도록 2.5 mg 씩 증량함으로써 용량을 적정해야 한다. 용량을 적정할 때에는 유효성, 안전성, 병용 약물, 그리고 현재 최저 혈중 농도를 고려하여야 한다. 용량 적정은 간단한 비례식으로 계산될 수 있다;

$$\text{새로운 에베로리무스 용량} = \text{현재 용량} \times (\text{목표 농도}/\text{현재 농도})$$

예를 들어, 현재 BSA 를 바탕으로 항정상태농도(steady status concentration)가 $4 \text{ ng}/mL$ 인 환자의 용량이 2.5 mg 인 경우, 최저 농도를 $5 \text{ ng}/mL$ 이상(예. $8 \text{ ng}/mL$)으로 도달하기 위한 새로운 에베로리무스 용량은 5 mg 이 된다(현재 일일 용량에서 2.5 mg 증량). 용량 변경 이후 1-2 주 내에 최저 혈중 농도가 평가되어야 한다. 변경된 용량이 2.5 mg 의 배수가 되지 않을 경우, 가장 근접한 용량을 투여한다.

용량 모니터링

치료 시작 또는 용량 변경 후 약 1-2 주 내에 에베로리무스의 전체 혈중 농도가 평가되어야 한다.

SEGA 부피를 이 약의 투여 시작 약 3 개월 후에 평가하고, SEGA 부피의 변화, 상응하는 최저 혈중 농도 및 내약성을 고려하여 용량을 조정한다.

일단 안정된 용량이 얻어지면, 체표면적이 바뀐 환자는 매 3-6 개월마다, 체표면적이 안정적인 환자는 매 6-12 개월마다 최저혈중농도를 모니터링 해야 한다.

3. 용량 조정

(1)이상반응: 중증 또는 견딜 수 없는 약물 이상반응이 나타날 경우, 일시적 용량 감소나 투약 중단이 필요할 수 있다. 용량 감량이 필요한 경우, 기존에 투여하던 용량의 약 50%의 용량이 권장된다. 이 약 한 정외 최저 용량보다 낮은 용량으로 감량시, 2 일마다 투여하는 것을 고려한다. 다음 표에는 약물이상반응 관리시 권장되는 이 약의 용량 감량 및 투약 중단에 대해 요약되어 있다. 일반적인 관리에 대한 권장도 제시하고 있다. 개인에 대한 유익성/위험성 평가에 근거하여 의사의 임상적인 판단에 의해 관리 계획이 세워져야 한다.

[표] 약물이상반응시 용량 조정 및 권장되는 관리

약물이상반응	중증도 ^a	용량조정 ^b 및 권장되는 관리
비감염성 폐렴	1 등급 무증상, 중재가 필요하지 않은 임상적 또는 진단적 소견만 보이는 경우	용량조정이 필요하지 않음 적절한 모니터링을 시작함
	2 등급 일상생활(ADL ^c)에 영향을 미치지 않을 정도의 증상	투약 중단을 고려, 감염을 배제하고 증상이 1 등급 이하로 개선될 때까지 코르티코스테로이드 투약 고려 저용량에서 투약 재시작 4 주 이내에 회복되지 않으면 투약 중단
	3 등급 일상생활(ADL ^c)에 영향을 미칠 정도의 중증의 증상 및 산소처방	증상이 1 등급 미만으로 해결될 때까지 투약 중단, 감염을 배제하고 증상이 1 등급 미만으로 해결될 때까지 코르티코스테로이드 투약 고려 저용량에서 투약 재시작 비감염성 폐렴이 3 등급으로 재발하면 투약중단 고려
	4 등급 긴급한 중재가 필요한(예. 기관절개 또는 삽관) 생명을	투약 중단, 감염을 배제하고, 코르티코스테로이드 투약 고려

	위협하는 호흡기계 증상	
구내염	1 등급 무증상, 또는 중재가 필요하지 않은 경증의 증상	용량조정이 필요하지 않음 비알콜성물 또는 소금물(0.9%)로 하루에 여러 번 입안을 행군다.
	2 등급 경구 섭취를 방해하지 않으며 조절식단 처방이 필요한 중증도의 통증	1 등급 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 같은 용량에서 투약 재시작 구내염이 2 등급으로 재발한다면 1 등급 이하로 회복될 때까지 투약을 중단. 저용량에서 투약 재시작 국소 코르티코스테로이드(트리암시놀론 구강 연고)와 병용하거나 병용하지 않고, 국소 진통 입안 치료제(예, 벤조카인, 부틸아미노벤조에이트, 테트라카인 염산염, 멘톨 또는 페놀)로 치료 ^d
	3 등급 경구 섭취를 방해하는 중증의 통증	1 등급 이하로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 저용량에서 투약 재시작 국소 코르티코스테로이드(트리암시놀론 구강 연고)와 병용하거나 병용하지 않고, 국소 진통 입안 치료제(예, 벤조카인, 부틸아미노벤조에이트, 테트라카인 염산염, 멘톨 또는 페놀)로 치료 ^d
	4 등급 긴급한 중재가 필요한 생명을 위협하는 결과	투약 중단하고 적절한 의학적 치료법으로 치료
기타 비혈액학적 독성(대사적 반응 제외)	1 등급	독성이 내약되었다면 용량조정은 필요하지 않음 적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함
	2 등급	독성이 내약되었다면 용량조정은 필요하지 않음 적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함 독성이 내약되지 않는다면 1 등급 이하로 회복될 때까지 투약 중단, 같은 용량에서 투약 재시작 독성이 2 등급으로 재발한다면 1 등급 이하로 회복될 때까지 투약 중단. 저용량에서 투약 재시작
	3 등급	1 등급 이하로 회복 될 때까지 일시적으로 투약 중단, 적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함

		저용량에서 투약 재시작 고려 기타 비혈액학적 독성이 3 등급으로 재발한다면 투약을 중단.
	4 등급	투약을 중단하고 적절한 의학적 치료법으로 치료함
대사적 반응(예, 고혈당증, 이상지질혈증)	1 등급	용량조정이 필요하지 않음 적절한 의학적 치료를 시작하고 모니터링함
	2 등급	용량조정이 필요하지 않음 적절한 의학적 치료법으로 치료하고 모니터링함
	3 등급	일시적으로 투약 중단 저용량에서 투약 재시작 적절한 의학적 치료법으로 치료하고 모니터링함
	4 등급	투약 중단하고 적절한 의학적 치료법으로 치료함
저혈소판증(혈소판수 감소)	1 등급 ($<$ 정상하한 ^e - 75,000/mm ³ ; $<$ 정상하한 ^e - 75.0 x 10 ⁹ /L)	용량조정이 필요하지 않음
	2 등급 ($<$ 75,000- 50,000/mm ³ ; $<$ 75.0 - 50.0 x 10 ⁹ /L)	1 등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 같은 용량에서 투약 재시작
	3 등급 ($<$ 50,000- 25,000/mm ³ ; $<$ 50.0 - 25.0 x 10 ⁹ /L) 또는 4 등급 ($<$ 25,000/mm ³ ; $<$ 25.0 x 10 ⁹ /L)	1 등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 저용량에서 투약 재시작
호중구감소증(중성구수 감소)	1 등급 ($<$ 정상하한 ^e - 1,500/mm ³ ; $<$ 정상하한 ^e - 1.5 x 10 ⁹ /L) 또는	용량조정이 필요하지 않음

	2 등급 ($< 1,500-1,000/\text{mm}^3$; $< 1.5 - 1.0 \times 10^9/\text{L}$)	
	3 등급 ($< 1,000-500/\text{mm}^3$; $< 1.0 - 0.5 \times 10^9/\text{L}$)	2 등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 같은 용량에서 투약 재시작
	4 등급 ($< 500/\text{mm}^3$; $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$)	2 등급으로 회복될 때까지 일시적으로 투약 중단 저용량에서 투약 재시작
열성 호중구감소증	3 등급 단 회 체온 $> 38.3^\circ\text{C}$ 또는 1 시간 이상의 지속적 체온 $\geq 38^\circ\text{C}$ 를 동반한 절대호중구수 $f < 1,000/\text{mm}^3$	2 등급으로 회복되고 열이 사라질 때까지 일시적으로 투약 중단 저용량에서 투약 재시작
	4 등급 긴급한 중재가 필요한 생명을 위협하는 결과	투약 중단

^a 중증도 등급 기술: 1=경증의 증상; 2=중증도의 증상; 3= 중증의 증상; 4=생명을 위협하는 증상
NCI-CTCAE 에 따른 등급

^b 용량 감량이 필요하면 권장 용량은 기존 투약 용량의 약 50% 용량이다.

^c Activities of daily living(ADL)

^d 구내염 치료시 입안 궤양을 악화시킬 수 있으므로 알코올, 과산화수소, 요오드, 타임 유도체를 포함하는 제제의 사용은 피해야 한다.

^e 정상하한(Lower limit of normal, LLN)

^f 절대호중구수(Absolute Neutrophil Count, ANC)

소아 환자

- 유방암, 신경내분비종양, 신장세포암 및 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방증 :
만 18 세 미만의 소아환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.
- 결절성 경화증(TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종(SEGA): 1 세 이상의 소아

환자에서 이 약의 권장 용량은 성인 환자에서와 일치한다. 이 약은 1 세 미만의 TSC 와 관련된 SEGA 환자와 간장애가 있는 18 세 미만의 TSC 와 관련된 SEGA 환자에서 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

고령 환자 (만 65 세 이상)

고령의 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

신장애 환자

신장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

간장애 환자

- **유방암, 신경내분비종양, 신장세포암 및 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종**

- 경증 간장애(Child-Pugh A): 권장 용량은 1 일 7.5mg 이다. 내약하지 못하는 경우, 5mg 까지 감량할 수 있다.
- 중등도 간장애(Child-Pugh B): 권장 용량은 1 일 5mg 이다. 내약하지 못하는 경우, 2.5mg 까지 감량할 수 있다.
- 중증 간장애(Child-Pugh C): 투여가 권장되지 않는다. 치료상의 이익이 위험성을 상회할 경우에만 투여하되, 1 일 2.5mg 을 넘지 않도록 한다.

환자의 간 상태(Child-Pugh)가 치료 도중 변화하였을 경우 용량을 조절해야한다.

- **결절성 경화증(TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종(SEGA)**

(1) 18 세 이상 환자

- 경증 간장애(Child-Pugh A): 권장 용량은 BSA 에 근거해 계산된 용량의 75% 이다.(가장 근접한 용량(1 정)을 투여한다.)
- 중등도 간장애(Child-Pugh B): 권장 용량은 BSA 에 근거해 계산된 용량의 50% 이다.(가장 근접한 용량(1 정)을 투여한다.)
- 중증 간장애(Child-Pugh C): 투여가 권장되지 않는다.

에베로리무스의 전체 혈중 최저 농도가 투약 시작 1 - 2 주 후 또는 간상태(Child-Pugh)의 변화 후에 측정되어야 한다. 용량은 최저 농도 5-15ng/mL 도달을 위해 적정되어야 한다. 치료기간동안 환자의 간상태(Child-Pugh)가 변하면 용량을 조정해야한다.

(2) 18 세 미만 환자

이 약은 간장애를 보유한 18 세 미만의 TSC 와 관련된 SEGA 환자에게 권장되지 않는다.

☞ 사용상의 주의사항

1.경고

- 1) 비 감염성 폐렴 : 비 감염성 폐렴은 라파마이신 유도체 계열의 약물에서 나타날 수 있는 반응이다. 또한 이 약을 복용한 환자들 중 간질성 폐질환을 포함하여 비 감염성 폐렴의 사례가

기술되었다 (3. 이상반응 항 참조). 이 중 일부는 중증이었으며, 드물게 치사 결과가 보고되었다.

저산소증, 흉막삼출, 기침 또는 호흡곤란과 같은 비 특이적 호흡기계 징후 및 증상이 나타나는 경우, 비 감염성 폐렴으로 진단하며, 이때 감염성, 종양성 그리고 다른 비 의학적 원인에 의한 징후 및 증상은 진단시 제외한다. 주폐포자충폐렴(PJP)과 같은 기회감염은 감별진단을 통해 비감염성 폐렴과 구분해야 한다. 환자에게 새로운 또는 기존보다 악화된 호흡기계 증상이 나타날 경우 즉시 이를 의사에게 보고하도록 조언하여야 한다.

비 감염성 폐렴을 암시하는 방사선학적 변화가 나타나도 증상이 없거나 거의 없는 환자는 용량 변경 없이 이 약의 투여를 지속할 수 있다.

증상이 중등도(2 등급)인 경우, 증상이 개선될 때까지 투약 중단을 고려하여야 한다.

코르티코스테로이드 사용이 요구될 수 있다. 이전 투여 용량보다 약 50% 낮은 용량으로 재개한다.

3 등급의 비감염성 폐렴인 경우, 1 등급 또는 그보다 낮은 정도가 될 때까지 이 약을 중단한다.

개개인의 임상적 환경에 따라 이전 투여 용량보다 약 50% 낮은 용량으로 재개할 수 있다.

비감염성 폐렴이 3 등급으로 재발하면 투약중단을 고려한다. 4 등급의 비감염성 폐렴인 경우, 투약을 중단한다. 임상증상이 개선될 때까지 코르티코스테로이드 사용이 요구될 수 있다. 비 감염성 폐렴의 치료를 위해 코르티코스테로이드 사용이 필요한 경우, 주폐포자충폐렴(PJP)의 예방이 고려될 수 있다. 용량감소 시에도 폐렴의 발생이 보고되었다.

- 2) 감염 : 이 약은 면역기능을 억제하는 특성이 있어, 환자가 기회감염 병원체에 의한 감염을 포함하여 세균, 진균, 바이러스 또는 원충 감염에 걸리기 쉽다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약을 투여한 환자에서 폐렴, 다른 세균 감염, 아스페르길루스증, 칸디다증 또는 주폐포자충폐렴(PJP)과 같은 침습적 진균 감염, 그리고 B형 간염 바이러스의 재활성화를 포함하는 바이러스 감염과 같은 국소 및 전신 감염이 나타났다. 이러한 감염 중 일부는 중증이었으며 (예: 패혈 쇼크를 포함한 패혈증, 호흡부전 또는 간부전을 야기), 때때로 성인과 소아에서 치명적 결과를 나타냈다. (3. 이상반응 항 참조) 의사와 환자는 이 약이 감염의 위험을 증가시킨다는 사실을 인지하여야 한다. 이 약으로 치료를 시작하기에 앞서, 선천성 감염을 치료하여야 한다. 이 약 투여 중 감염 징후와 증상에 주의를 기울이며, 감염이 진단될 경우 적절한 치료를 신속하게 시작하고, 이 약의 중지 또는 투약 중단을 고려하여야 한다. 이 약 투여 중 침습성 전신 진균 감염이 진단될 경우, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 항진균 요법으로 치료받아야 한다. 에베로리무스를 투여한 환자들에서 몇몇은 치명적 결과를 보이는 주폐포자충폐렴(PJP)이 보고되었다. 이는 코르티코스테로이드 또는 다른 면역억제제의 병용과 관계가 있을 것이다. 코르티코스테로이드 또는 다른 면역억제제의 병용이 필요할 때에는 주폐포자충폐렴의 예방이 고려되어야 한다.
- 3) 과민 반응 : 에베로리무스 투여시 과민반응이 관찰되었으며, 이는 아나필락시스, 호흡곤란, 흉조, 가슴 통증 또는 맥관부종 (예: 호흡기 장애를 동반하거나 동반하지 않는 기도 또는 혀의 부기) 등의 증상으로 나타났다.
- 4) 구내염: 구강 궤양과 구강 점막염을 포함하는 구내염은 이 약을 투여받은 환자들에서 가장 흔하게 보고되는 이상반응이다. (3. 이상반응 항 참조) 구내염은 대개 이 약의 투여 후 8 주

이내에 발생한다. 구내염이 발생한 경우에 국소 치료가 권장되나, 알코올 또는 과산화수소, 요오드, 타임 함유 제품은 증세를 악화시킬 수 있으므로 사용을 피해야 한다(용법용량 3. 용량조정 항 참조). 진균 감염으로 진단되지 않은 경우라면 항진균제는 사용해서는 안 된다.(4. 상호작용 항 참조)

- 5) 신부전 : 급성 신부전을 포함한 신부전이 이 약을 투여받은 환자들에서 관찰되었고, 일부는 치명적이었다. 특히 신장기능에 손상을 일으킬 수 있는 추가적인 위험요소가 있는 환자들은 신기능을 모니터링 해야한다. (3. 이상반응 항 참조)
- 6) 실험실 검사 및 모니터링
- ① 신기능 : 혈청 크레아티닌 상승 (보통 경증) 및 단백뇨가 이 약을 복용한 환자들에서 보고되었다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약의 투여시작 이전, 그리고 투여 후 정기적으로 혈중 요소 질소 (BUN), 요단백 또는 혈청 크레아티닌을 포함한 신기능 모니터링이 권장된다.
 - ② 혈당 : 고혈당증이 이 약을 복용한 환자들에서 보고되었다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약의 투여시작 이전 그리고 투여 후 정기적으로 공복 혈청 포도당 모니터링이 권장된다. 혈당을 높이는 다른 약과 병용시에 더 잦은 모니터링이 요구된다. 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전에 최적 혈당 조절이 이루어져야 한다.
 - ③ 혈액지질 : 이 약을 복용하는 환자들에서 고콜레스테롤혈증과 고중성지질혈증을 포함한 이상지질혈증이 보고되었다. 치료 시작 전과 치료 후 정기적으로 혈중 콜레스테롤과 중성지방을 모니터링해야하고, 적절한 치료가 권장된다.
 - ④ 혈액학적 지표 : 헤모글로빈, 림프구, 호중구 및 혈소판 감소가 이 약을 복용한 환자들에서 보고되었다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약의 투여시작 이전, 그리고 투여 후 정기적으로 전혈구 수치의 모니터링이 권장된다.
- 7) 약물 상호작용 : 강력한 CYP3A4 저해제 또는 P-glycoprotein (PgP) 저해제와의 병용투여를 피해야 한다 (4. 상호작용 항 참조). 이 약을 중등도 CYP3A4 저해제 또는 PgP 저해제와 병용 투여시 주의하여야 한다. 이 약이 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제와 병용 투여되어야 하는 경우에는, 환자에게 원하지 않는 효과가 나타날 가능성에 대하여 주의깊게 모니터링하여야 한다 (용법용량 및 4. 상호작용 항 참조).
- 강력한 CYP3A4 유도제 또는 PgP 유도제와의 병용투여를 피해야 한다 (4. 상호작용 항 참조). 이 약이 강력한 CYP3A4 또는 PgP 유도제와 병용 투여되어야 하는 경우에는, 환자의 임상적 반응을 주의깊게 모니터링하여야 한다. 대체 치료가 가능하지 않다면, 강력한 CYP3A4 유도제 또는 PgP 유도제와 병용 투여시 이 약의 용량 증량을 고려하여야 한다 (용법용량 및 4. 상호작용 항 참조).
- 약물 상호작용의 가능성이 있기 때문에, 이 약과 치료역이 좁은 CYP3A4 의 기질을 경구로 병용 투여 할 때는 적절한 주의가 필요하다. 이 약이 좁은 치료역을 가진 CYP3A4 기질 약물과 병용 투여되는 경우에는, CYP3A4 기질 약물의 제품 설명서에 명시된 이상반응에 대하여 주의 깊게 모니터링하여야 한다.
- 8) 간장애 : 경증 (Child-Pugh A), 중등도 (Child-Pugh B), 중증 (Child-Pugh C) 의 간장애를 가진 환자에서 에베로리무스의 생체 내 노출량이 증가된다.

유방암, 신경내분비종양, 신장세포암 및 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종 환자가 중증의 간장애(Child-Pugh C)를 동반한 경우, 치료상의 이익이 위험성을 상회하지 않는 한 이 약의 투여를 권장하지 않는다(용법 용량 항 참조).

만 18 세 미만의 간장애(Child-Pugh 등급 A, B 또는 C)를 동반하는 TSC 와 관련된 SEGA 환자 또는 18 세 이상의 중증의 간장애(Child-Pugh 등급 C)를 동반하는 TSC 와 관련된 SEGA 환자의 경우, 이 약의 투여를 권장하지 않는다(용법 용량 항 참조).

9) 예방 접종 : 이 약을 투여받는 중에는 생백신의 사용 및 생백신을 투여받은 사람과의 가까운 접촉을 피해야 한다. SEGA 소아환자에게 정기 예방접종의 시기는 이 약 치료 시작 전에 고려되어야 한다(4. 상호작용 항 참조).

10) 안지오텐진전환효소(ACE)저해제의 병용으로 인한 혈관부종:

안지오텐진전환효소(ACE)저해제를 병용하는 환자들은 혈관부종의 위험이 높아질 수 있다(예: 호흡기 장애를 동반 또는 동반하지 않은 기도 또는 혀의 부종)

11) 상처 치료 합병증 : 상처 치료 부전은 에베로리무스를 포함한 라파마이신 유도체 계열의 약물에서 나타날 수 있는 반응이다. 수술 전후 기간에 이 약의 사용에 대하여 주의가 필요하다.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분, 다른 라파마이신 유도체 또는 이 약의 다른 성분들에 과민증이 있는 환자
- 2) 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 안 된다.

3. 이상반응

1) 유방암, 신경내분비종양 및 신장세포암

약물이상반응(연구자에 의해 시험약과 관련있는 것으로 의심된)에 대한 정보는 이 약을 투여받은 환자에서 허가된 적응증에 관련된 무작위, 이중맹검, 위약 또는 활성 대조, 3 상 임상시험과 2 상 임상시험들을 포함한 임상시험들(N=2672)의 안전성 자료에 근거한다.

가장 흔한 약물이상반응(발생률 1/10 이상이며 연구자에 의해 시험약과 관련있는 것으로 의심된)은 다음과 같고, 발생률 순서대로 나열되었다. : 구내염, 발진, 피로. 설사, 감염, 구역, 식욕감소, 빈혈, 미각장애, 폐렴, 말초 부종, 고혈당, 무력증, 가려움증, 체중감소, 고콜레스테롤혈증, 비출혈, 기침, 두통이었다. 가장 흔한 3-4 등급 약물이상반응 (발생률이 $\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$ 이고, 연구자에 의해 시험약과 관련이 있다고 의심된)은 구내염, 빈혈, 고혈당증, 피로, 감염, 폐렴, 설사, 무력증, 저혈소판증, 호흡곤란, 림프구감소, 단백뇨, 출혈, 저인산혈증, 발진, 고혈압, 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 증가, 알라닌 아미노전이효소(ALT)증가, 폐렴, 당뇨병이었다.

<표-1>은 안전성 분석에서 보고된 약물이상반응을 빈도별로 나타내었다. 약물이상반응은 MedDRA 장기분류별로, 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저

기재되었다. 또한, 다음의 방식(CIOMS III)을 이용한 빈도 카테고리를 개별 약물이상반응에 사용하였다 : 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$)

<표-1>

감염	
매우 흔하게	감염 ^a
혈액 및 림프계 장애	
매우 흔하게	빈혈
흔하게	혈소판감소, 호중구감소, 백혈구감소, 림프구감소
흔하지 않게	범혈구감소
드물게	순수 적혈구 무형성증
면역계 장애	
흔하지 않게	과민
대사 및 영양 장애	
매우 흔하게	식욕감소, 고혈당, 고콜레스테롤혈증
흔하게	고중성지질혈증, 저인산혈증, 당뇨, 고지질혈증, 저칼륨혈증, 탈수
정신 장애	
흔하게	불면증
신경계 장애	
매우 흔하게	미각이상, 두통
흔하지 않게	미각소실
심장 장애	
흔하지 않게	울혈성 심부전
혈관장애	
흔하게	출혈 ^b , 고혈압
흔하지 않게	심부정맥혈전증
호흡기, 흉부 및 종격장애	
매우 흔하게	폐렴 ^c , 비출혈, 기침
흔하게	호흡곤란
흔하지 않게	객혈, 폐색전증
드물게	급성호흡곤란증후군
위장관 장애	
매우 흔하게	구내염 ^d , 설사, 구역
흔하게	구토, 구내건조, 복통, 구강통증, 소화불량, 연하곤란

피부 및 피하조직 장애	
매우 흔하게	발진, 가려움증
흔하게	피부 건조, 손(발)톱장애, 여드름, 홍반, 손발증후군 ^e
드물게	혈관부종
근골격계 및 결합조직장애	
흔하게	관절통
신장 및 비뇨기계장애	
흔하게	단백뇨, 신부전
흔하지 않게	주간배뇨증가, 급성신부전
생식기계 및 유방 장애	
흔하게	월경이상 ^f
흔하지 않게	무월경 ^f
전신 장애 및 투여부위 상태	
매우 흔하게	피로, 무력증, 말초부종
흔하게	발열, 점막염증
흔하지 않게	비심인성흉통, 상처치유부전
임상검사치	
매우 흔하게	체중감소
흔하게	아스파라진산 아미노전이효소(AST)증가, 알라닌아미노전이효소(ALT)증가, 혈중크레아티닌증가
<p>^a 감염계 장기분류에 속하는 모든 증상을 포함한다. 흔하게 폐렴, 요로감염, 흔하지 않게: 기관지염, 대상포진, 패혈증, 농양, 단일 사례의 기회감염(예:아스페르길루스증, 칸디다증, B형간염), 드물게: 바이러스성 심근염</p> <p>^b 개별적으로 나열되지 않은 다른 부위에서의 다른 출혈증상 포함.</p> <p>^c 흔하게 폐렴, 간질성폐질환, 폐침윤, 드물게 폐포염, 폐포출혈, 폐독성 포함</p> <p>^d 매우 흔하게 구내염, 흔하게 아프타구내염, 입과 혀 궤양, 흔하지 않게 설염, 설통포함</p> <p>^e palmer-plantar erythrodysesthesia syndrome</p> <p>^f 이 빈도는 10 세에서 55 세 여성의 수를 근거로 함</p>	

임상적으로 유의한 실험실적 이상

이중맹검 3상 임상시험 안전성 데이터에서, 새로운 또는 악화되는 다음의 실험실적 이상은 1/10(매우 흔하게) 이상의 발생률로 보고되었고, 아래와 같이 발생률 순서대로 나열하였다.

- 혈액학: 헤모글로빈감소, 림프구감소, 백혈구 감소, 혈소판감소, 호중구감소(또는 총괄하여 범혈구감소증)
- 임상화학: 포도당(공복)증가, 콜레스테롤증가, 중성지방증가, 아스파라진산 아미노전이효소(AST)증가, 인산염감소, 알라닌 아미노전이효소(ALT)증가, 크레아티닌증가, 칼륨감소, 알부민감소

관찰된 이상의 대부분(1/100 이상)이 경증 (1 등급) 또는 중등도 (2 등급)이었다. 3/4 등급의 혈액학적 임상화학적 이상으로는 다음과 같다.

- 혈액학: 림프구 감소, 헤모글로빈 감소,(매우 흔하게) 호중구 감소, 혈소판수 감소, 백혈구 감소(모두 흔하게)
- 임상화학: 포도당(공복)증가(매우 흔하게), 인산염 감소, 칼륨감소, 아스파라진산 아미노전이효소(AST)증가, 알라닌 아미노전이효소(ALT)증가, 크레아티닌 증가, (총)콜레스테롤 증가, 중성지방증가, 알부민감소(흔하게)

2) 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종 및 뇌실막밑 거대세포 성상세포종(SEGA)

약물이상반응(연구자에 의해 시험약과 관련있는 것으로 의심된) 정보는 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종 또는 뇌실막밑 거대세포 성상세포종(SEGA)이 있는 환자에게 이 약을 투여(N=612, 18 세 미만 환자 409 명 포함)한 3 개의 무작위배정, 이중맹검, 위약대조, 맹검과 공개라벨 치료기간을 포함한 3 상 임상시험과 하나의 비무작위배정, 공개라벨, 단일기관 임상 2 상 임상시험을 기초로 하였다.

안전성 데이터로부터 가장 빈도수가 높은 약물이상반응(발생률: $\geq 1/10$)(빈도수가 감소하는 순서로 나열): 구내염, 코인두염, 발열, 설사, 상기도 감염, 구토, 기침, 두통, 발진, 무월경, 여드름, 월경이상, 폐렴, 부비동염, 요로감염, 인두염, 식욕감소, 피로, 고콜레스테롤혈증이였다. 3/4 등급의 가장 빈도수가 높은 약물이상반응(발생률: $\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$)은 폐렴, 구내염, 무월경, 호중구감소, 발열, 월경이상, 봉와직염, 저인산혈증이다.

다음의 <표-2>는 TSC 임상시험(이중맹검, 공개라벨연구, 기간연장 포함)에서 에베로리무스를 투여받은 환자들의 데이터를 기초로한 약물이상반응의 발생률을 보여준다. 약물이상반응은 MedDRA 장기분류별로 나열되었다. 빈도는 다음을 따른다.: 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물게 ($\geq 1/10,000$ 에서 $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$), 빈도불명(데이터로부터 추정하기 어려움). 약물이상반응은 빈도수가 감소하는 순서로 나열되었다.

<표-2>

감염	
매우 흔하게	비인두염, 상기도 감염, 폐렴, 부비동염, 요로감염, 인두염
흔하게	중이염, 봉와직염, 연쇄구균 인두염, 바이러스성위장염, 잇몸염
흔하지 않게	대상포진, 패혈증, 바이러스성기관지염
혈액 및 림프계 장애	
흔하게	빈혈, 호중구감소, 백혈구감소, 혈소판감소, 림프구감소
면역계 장애	
흔하지 않게	과민
대사 및 영양 장애	

매우 흔하게	식욕감소, 고콜레스테롤혈증
흔하게	고중성지질혈증, 고지질혈증, 저인산혈증, 고혈당증
정신 장애	
흔하게	불면증, 공격성, 과민성
신경계 장애	
매우 흔하게	두통
흔하지 않게	미각이상
혈관장애	
흔하게	고혈압, 림프부종
호흡기, 흉부 및 종격장애	
매우 흔하게	기침
흔하게	비출혈, 폐렴
위장관 장애	
매우 흔하게	구내염 ^a , 설사, 구토
흔하게	변비, 구역, 복통, 복부팽만증, 구강통증, 위염
피부 및 피하조직 장애	
매우 흔하게	발진 ^b , 여드름
흔하게	피부건조, 여드름모양피부염, 가려움증, 탈모
흔하지 않게	혈관부종
근골격계 및 결합조직장애	
흔하지 않게	황문근용해증
신장 및 비뇨기계장애	
흔하게	단백뇨
생식기계 및 유방 장애	
매우 흔하게	무월경 ^c , 월경이상 ^c
흔하게	월경과다, 난소낭종, 질출혈
흔하지 않게	월경지연 ^c
전신 장애 및 투여부위 상태	
매우 흔하게	발열, 피로
임상검사치	
흔하게	혈중젖산탈수소효소증가, 혈중황체 호르몬증가, 체중감소
흔하지 않게	혈중난포자극호르몬증가
^a 매우 흔하게 구내염, 입안궤양, 아프타궤양, 흔하게 혀궤양, 입술궤양, 흔하지 않게 잇몸통증, 설염 포함 ^b 매우 흔하게 발진, 흔하게 홍반성발진, 흔하지 않게 전신성 발진, 홍반, 반구진 발진, 반점발진 포함 ^c 이 빈도는 치료받는 동안의 10 세에서 55 세 여성의 수를 근거로 함	

임상적으로 유의한 실험실적 이상

TSC 안전성 데이터에서, 새로운 또는 악화되는 다음의 실험실적 이상은 1/10(매우 흔하게) 이상의 발생률로 보고되었고, 아래와 같이 발생률 순서대로 나열하였다.

- 혈액학: 부분트롬보플라스틴시간 증가, 호중구 감소, 헤모글로빈 감소, 백혈구 감소, 혈소판수 감소, 림프구 감소
- 임상화학: 콜레스테롤 증가, 중성지방 증가, 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 증가, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가, 인산염 감소, 알칼리 인산분해효소(ALP) 증가, 포도당(공복) 증가, 칼륨 감소

대부분의 실험실적 이상은 경증(1 등급) 또는 중등증(2 등급)이었다. 대부분의 3/4 등급의 혈액학적, 임상화학적 이상은 다음과 같다.

- 혈액학: 호중구 감소, 부분트롬보플라스틴시간 증가, 헤모글로빈 감소(흔하게), 림프구 감소, 혈소판 감소, 백혈구 감소(흔하지 않게)
- 임상화학: 인산염 감소, 중성지방 증가, 알칼리 인산분해효소(ALP) 증가, 아스파라진산 아미노전이효소(AST) 증가, 알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가(흔하게), 콜레스테롤 증가, 포도당(공복) 증가(흔하지 않게)

특정 이상반응에 대한 기술

임상 시험과 시판 후 자발적 보고에서, 에베로리무스는 B 형 간염 바이러스 재활성화의 중증 사례와 관련이 있는 것으로 나타났다(치명적 결과 포함). 감염의 재활성화는 면역이 억제되는 동안 발생할 수 있는 것으로 예측되는 사례이다.

임상시험 및 시판 후 자발보고에서, 에베로리무스가 신부전(치명적 경우 포함) 및 단백뇨와 관련이 있었으며, 신기능 모니터링이 권장된다.

임상시험 및 시판 후 자발적보고에서 에베로리무스는 무월경증(이차적 무월경증 포함)과 관련이 있었다.

임상시험과 시판후 자발조사보고에서 에베로리무스는 몇몇은 치명적인 결과를 초래하는 주폐포자충폐렴(PJP)과 관련이 있었다. 임상시험과 시판후 자발조사보고에서 ACE 저해제와 병용투여 여부와 상관없이, 혈관부종이 보고되었다.

※ 국내 시판 후 조사결과

① VEGF(Vascular endothelial growth factor) 표적요법(수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암

국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 VEGF (Vascular endothelial growth factor) 표적요법(수니티닙 또는 소라페닙)의 치료에 실패한 진행성 신장세포암 환자 266 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 79.70%(212/266 명, 849 건)로 보고되었다.

중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 22.93%(61/266 명, 129 건)로 무력증 3.76%(10/266 명, 10 건), 폐렴(pneumonia), 호흡곤란 각 3.38%(9/266 명, 9 건), 발열, 복통 각 1.88%(5/266 명, 5 건), 흉막삼출 1.50%(4/266 명, 4 건), 착란상태 1.13%(3/266 명,

4 건), 간질성폐질환, 객혈, 악성신생물, 폐렴(pneumonitis), 혈중크레아티닌증가 각 1.13%(3/266 명, 3 건) 등이 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 9.02%(24/266 명, 37 건)로, 간질성폐질환 1.13%(3/266 명, 3 건), 고혈당증, 무력증, 입개양형성, 폐렴(pneumonitis), 혈액요소증가, 혈중크레아티닌증가, 호흡곤란, 착란상태 각 0.75%(2/266 명, 2 건), 비정형폐렴, 폐독성 각 0.38%(1/266 명, 2 건), 감각이상, 객혈, 발열, 복통, 빈혈, 식욕감소, 운동성호흡곤란, 질소혈증, 체중감소, 편도주위농양, 폐결핵, 폐렴(pneumonia), 폐부종, 혈소판감소증 각 0.38%(1/266 명, 1 건)이 보고되었다. 예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 38.72%(103/266 명, 191 건)로 보고되었으며, 등통증 4.14%(11/266 명, 11 건), 사지통증 3.38%(9/266 명, 9 건), 인후통 3.01%(8/266 명, 8 건), 근육골격통증, 옆구리통증, 질소혈증 각 2.26%(6/266 명, 6 건), 근육통, 입술염 각 1.88%(5/266 명, 5 건), 고칼슘혈증, 콧물, 피부병변 각 1.50%(4/266 명, 4 건), 착란상태 1.13%(3/266 명, 4 건), 당화혈색소증가, 두드러기, 악성신생물, 지나트륨혈증 각 1.13%(3/266 명, 3 건) 등이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 16.92%(45/266 명, 57 건)로 인후통 1.88%(5/266 명, 5 건), 입술염, 질소혈증, 피부병변 각 1.50%(4/266 명, 4 건), 감각이상, 감각저하, 당화혈색소증가, 두드러기, 어지러움, 피부과다색소침착, 피부독성, 착란상태, 혈액요소증가 각 0.75%(2/266 명, 2 건), 감상선기능저하증, 건강악화, 경련, 고요산혈증, 근육통, 눈꺼풀부종, 마비, 말초신경병증, 명치불편, 사구체여과율감소, 시야흐림, 심부전, 얼굴부종, 외이염, 의사소통장애, 전신부종, 코염증, 튕입술, 폐부종, 혈중나트륨감소, 혈중알부민감소, 혈중크레아티닌증가 각 0.38%(1/266 명, 1 건)이 보고되었다.

② 비스테로이드성 아로마타제 저해제에 불응성인, 에스트로겐 수용체 양성, HER-2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성에서 엑스메스탄과 병용투여

국내에서 재심사를 위하여 비스테로이드성 아로마타제 저해제에 불응성인, 에스트로겐 수용체 양성, HER-2 음성 국소 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성에서 엑스메스탄과 병용투여한 환자 26 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 65.38%(17/26 명, 총 55 건)로 보고되었다.

중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 19.23%(5/26 명, 7 건)로 발열 3.85%(1/26 명, 2 건), 기관지폐렴, 비정형폐렴, 수신증, 심장막삼출, 폐렴 각 3.85%(1/26 명, 1 건)가 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 발현율은 11.54%(3/26 명, 3 건)로, 기관지폐렴, 비정형폐렴, 폐렴 각 3.85%(1/26 명, 1 건)가 보고되었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 42.31%(11/26 명, 15 건)로 유효성 없음 15.38%(4/26 명, 4 건), 당뇨병성신경병증, 수신증, 심장막삼출, 안구충혈, 적혈구수감소, 적혈구용적률감소, 적혈구크기분포폭감소, 총단백감소, 혈중요산감소, 혈중젖산탈수소효소증가, 혈중칼슘감소 각 3.85%(1/26 명, 1 건)가 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 23.08%(6/26 명, 10 건)로, 유효성 없음

11.54%(3/26 명, 3 건), 적혈구수감소, 적혈구용적률감소, 적혈구크기분포폭감소, 총단백감소, 혈중요소산감소, 혈중젖산탈수소효소증가, 혈중칼슘감소 각 3.85%(1/26 명, 1 건)가 보고되었다.

③ 체장에서 기원한 진행성 신경내분비종양 (pNET)

국내에서 재심사를 위하여 체장에서 기원한 진행성 신경내분비종양 (pNET) 환자 14 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 78.57%(11/14 명, 총 20 건)로 보고되었다.

중대한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 7.14%(1/14 명, 1 건)로 심이지장궤양출혈이 보고되었고, 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 없었다.

예상하지 못한 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 28.57%(4/14 명, 5 건)로 간담도 질환, 심이지장궤양출혈, 피부궤양, 혈뇨, 유효성 없음 각 7.14%(1/14 명)가 보고되었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 발현율은 21.43%(3/14 명, 4 건)로, 간담도 질환, 피부궤양, 혈뇨, 유효성 없음 각 7.14%(1/14 명)로 보고되었다.

④ 치료적 중재가 필요하지만 근치적인 외과적 절제술을 받을 수 없는 결절성 경화증(TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종(SEGA) 및 신장 혈관근육지방종]

국내에서 재심사를 위하여 치료적 중재가 필요하지만 근치적인 외과적 절제술을 받을 수 없는 결절성 경화증(TSC)과 관련된 뇌실막밑 거대세포 성상세포종(SEGA) 및 신장 혈관근육지방종 환자 3 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 33.33%(1/3 명, 총 1 건)로 구내염이 보고되었다. 중대한 이상사례 및 예상하지 못한 이상사례는 없었다.

※ 이 약에 대한 국내 재심사 이상사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 이상사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 이상사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 이상사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 이상사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- . 호흡기계 질환: 가래질환
- . 전신적 질환: 다리통증
- . 대사 및 영양 질환: 고칼슘혈증, 저나트륨혈증
- . 백혈구, 세망내피계 장애: 백혈구증가증
- . 내분비 질환: 갑상선기능저하증
- . 위장관계 장애: 흑색변
- . 혈관질환: 안구출혈.

4. 상호작용

에베로리무스는 CYP3A4 의 기질이며, 또한 다중약물 유출 펌프인 p-glycoprotein (PgP)의

기질이자 중등도 저해제이다. 따라서 에베로리무스의 흡수와 이후 제거는 CYP3A4 그리고/또는 PgP 에 영향을 미치는 약물들에 의해 영향을 받을 수 있다.

생체외 (In vitro) 에서, 에베로리무스는 CYP3A4 의 경쟁적 저해제이며, CYP2D6 의 혼합 저해제이다.

1) 에베로리무스의 혈중 농도를 증가시키는 약물

- ① 에베로리무스의 혈중 농도는 CYP3A4 활성을 저해함으로써 에베로리무스의 대사를 감소시키는 물질에 의해 증가할 수 있다.
- ② 에베로리무스의 혈중 농도는 장 세포로부터 에베로리무스의 유출을 감소시키는 PgP 저해제에 의해 증가할 수 있다.
- ③ 이 약과 강력한 CYP3A4 또는 PgP 저해제 (케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 리토나비르, 클라리트로마이신, 텔리스로마이신 등) 와의 병용 투여를 피해야 한다.
- ④ 건강인에게 에베로리무스와 케토코나졸 (강력한 CYP3A4 저해제이자 PgP 저해제)을 병용 투여하였을 때, 에베로리무스의 노출에 있어 유의한 증가 (Cmax 와 AUC 가 각각 3.9 배, 15.0 배 증가)가 나타났다.
- ⑤ 이 약과 중등도 CYP3A4 (에리트로마이신, 베라파밀, 사이클로스포린, 플루코나졸, 딜티아젠클, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 또는 아프레피탄트 등) 및 PgP 저해제를 병용 투여시 주의하여야 한다. 중등도 CYP3A4/PgP 저해제와 병용 투여시 이 약의 용량을 기존에 투여하던 용량의 약 50%로 감량하여야 한다. 약물이상반응을 조절하기 위해 추가적인 감량이 요구될 수 있으며, 가용한 이 약의 함량(2.5mg)보다 낮은 용량으로 감량시 이틀에 한번 투여하는 것을 고려한다 (1. 경고 항 참조).
 - 유방암, 신경내분비종양, 신장세포암 및 결절성 경화증(TSC)과 관련된 신장 혈관근육지방종 : 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제를 중단하면 병용투여 이전 용량으로 되돌리기 전에 적어도 2 일에서 3 일 동안은 wash out 시간을 고려해야 한다.
 - 결절성 경화증 (TSC)과 관련된 뇌실막질 거대세포 성상세포종 (SEGA) : 에베로리무스 최저 농도는 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제의 투여 약 1-2 주 후에 평가한다. 중등도 저해제를 중단하면, 이 약의 용량은 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제 투여 이전 용량으로 되돌려야하며, 에베로리무스 최저농도는 그 후로 약 2 주 후에 다시 평가한다.
- ⑥ 건강인에게 에베로리무스와 다음 약물을 병용 투여하였을 때, 에베로리무스의 노출이 증가되었다.
 - 에리스로마이신 (중등도 CYP3A4 저해제이자 PgP 저해제, Cmax 와 AUC 가 각각 2.0 배 및 4.4 배 증가)
 - 베라파밀 (중등도 CYP3A4 저해제이자 PgP 저해제, Cmax 와 AUC 가 각각 2.3 배 및 3.5 배 증가)
 - 사이클로스포린 (CYP3A4 의 기질이자 PgP 저해제, Cmax 와 AUC 가 각각 1.8 배 및 2.7 배 증가)
- ⑦ 에베로리무스의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 다른 중등도 CYP3A4 및 PgP 저해제로는 일부 항진균제 (예: 플루코나졸)와 칼슘채널 차단제(예: 딜티아젠클)가 있다.

- ⑧ 자몽, 자몽 주스, 스타프루트, 세빌오렌지 및 cytochrome P450 과 Pgp 활성화에 영향을 미치는 것으로 알려진 일부 다른 음식물은 이 약의 투여기간 중 피해야 한다.
- ⑨ 에베로리무스 1 일 10mg 또는 5mg 투여 후, CYP3A4 및/또는 Pgp 기질의 존재 또는 존재하지 않을 때의 에베로리무스 Cmin 의 차이는 나타나지 않았다.
- ⑩ 에베로리무스 1 일 10mg 또는 5mg 투여 후, Pgp 저해제와 또는 Pgp 저해제 투여 없이 CYP3A4 약한 저해제와의 병용투여는 에베로리무스 Cmin 에 명백한 영향을 미치지 않는다.

2) 에베로리무스의 혈중 농도를 감소시키는 약물

- ① CYP3A4 또는 Pgp 유도제인 물질은 장 세포로부터 에베로리무스의 유출 또는 대사를 증가시킴으로써 에베로리무스의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다.
- ② 이 약과 강력한 CYP3A4 또는 Pgp 유도제의 병용 투여를 피해야 한다. 강력한 CYP3A4 또는 Pgp 유도제 (리팜피신, 리파부틴)를 병용 투여해야만 하는 경우, 이 약의 용량 조절이 필요할 수 있다 (용법용량 및 1. 경고 항 참조).
- ③ 건강한에게 리팜피신 (CYP3A4 및 Pgp 유도제)를 1 일 600mg, 8 일간 반복 투여로 전처치한 후 에베로리무스를 단회 투여하였을 때, 에베로리무스 경구 용량의 제거율은 약 3 배 증가하였으며, Cmax 와 AUC 는 각각 58%와 63% 감소하였다.
- ④ 에베로리무스의 대사를 증가시켜 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 다른 강력한 CYP3A4 유도제로는 St. John's wort (*Hypericum perforatum*), 항전간제 (예: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인), 항 HIV 제제 (예: 에파비렌즈, 네비라핀)이 있다.

3) 에베로리무스에 의해 혈중 농도가 변화될 수 있는 약물

- ① 건강인을 대상으로 한 시험에서 이 약과 HMG-CoA 환원효소 저해제 (CYP3A4 기질인 아토르바스타틴, 비-CYP3A4 기질인 프라바스타틴) 간에 임상적으로 유의한 약동학적 상호작용은 없는 것으로 나타났으며, 집단약물동태 분석 역시 CYP3A4 의 기질인 심바스타틴이 이 약의 제거율에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.
- ② 생체외 (In vitro) 에서, 에베로리무스는 CYP3A4 기질인 사이클로스포린의 대사를 경쟁적으로 저해하였고, CYP2D6 기질 덱스로메톨판의 혼합 저해제였다. 그러나, 임상시험 결과 CYP3A4 와 CYP2D6 기질의 대사에 대한 에베로리무스의 효과는 분명하지 않다.
- ③ 건강한 피험자를 대상으로 에베로리무스와 미다졸람(CYP3A4 기질)을 병용 투여한 연구에서, 두 약물의 병용 투여는 미다졸람의 Cmax 를 25% 증가시키고 AUC_(0-inf)는 30% 증가시킨 반면, 대사체와의 AUC 비(1-hydroxy-midazolam/midazolam)와 미다졸람의 소실 반감기(t_{1/2})에는 영향을 미치지 않았다.
- ④ 에베로리무스와 옥트레오타이드 데포와의 병용투여는 옥트레오타이드 기하평균비율 (에베로리무스/위약) 1.47%로 Cmin 를 증가시켰다. 이는 진행성 신경내분비성 종양 환자의 에베로리무스에 대한 유효성 반응에 임상적으로 유의한 영향을 미친다고 볼 수 없다.
- ⑤ 에베로리무스와 엑스메스탄의 병용투여는 엑스메스탄 Cmin 과 C2h 을 각각 45% 및 71% 까지 증가시켰다. 그러나 항정상태 (4 주)에서 상응하는 에스트라디올 수치는 두 투여군

간에 차이가 없었다. 호르몬 수용체 양성인 진행성 유방암 환자에서 병용 투여시 엑스메스탄과 관련된 이상반응의 증가는 관찰되지 않았다.

4) 예방 접종

면역억제제는 백신에 대한 반응에 영향을 줄 수 있으며, 이 약으로 치료하는 기간 중에 투여된 백신의 효과는 평소보다 낮아질 수 있다. 이 약을 투여하는 중에는 생백신의 사용을 피해야 한다 (1. 경고항 참조). 생백신의 예는 다음과 같다 : 비강내 인플루엔자 백신, 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 경구용 소아마비 백신, BCG, 황열, 수두, TY21a 장티푸스 백신.

5.임부 및 수유부, 가임여성에 대한 투여

- 1) 임부 : 임신 여성에서 이 약 사용에 대한 적절한 자료는 없다. 동물시험에서 배아독성과 태아독성을 포함한 생식독성이 나타났으나, 사람에게 대한 잠재적 위험은 알려진 바 없다. 이 약의 투여시 잠재적 유익성이 태아에 대한 잠재적 위험성을 상회하지 않는다면 이 약은 임신여성에게 투여되어서는 안된다.
에베로리무스는 태반을 통과하여 수태물에 독성을 나타냈다. 랫드에서, 에베로리무스는 치료적 수치 이하의 전신 노출에서 배자/태자 독성을 유발했다. 이는 사망률과 태자 체중 감소로 입증되었다. 골격근 변화와 기형 (예: 흉골열)의 발생률은 0.3 mg/kg 과 0.9 mg/kg 에서 증가하였다. 토끼에서, 배자독성은 후기 흡수에서의 증가가 명백하였다.
- 2) 수유부 : 에베로리무스가 사람의 모유 중으로 배출되는지 여부는 알려진 바 없다. 수유 중인 사람에서 에베로리무스에 노출된 것으로 보고된 사례는 없었다.
그러나 동물시험에서 에베로리무스 그리고/또는 이의 대사체는 수유 랫드의 모유 중으로 쉽게 배출 되었으며 약물의 농도가 혈장보다 3.5 배 높게 나타났다.
따라서 이 약을 복용하는 여성은 치료 기간 및 마지막 투여 후 2 주간 수유해서는 안 된다.
- 3) 피임 : 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여받는 동안 그리고 투약 종료 후 8 주간 매우 효과적인 피임법(올바르게 사용하였을 때에 연 임신율 <1%인 방법)을 사용하도록 조언하여야 한다.
- 4) 생식능력 : 남성 및 여성의 수태능은 에베로리무스 투여로 인해 영향을 받을 수 있다. 비임상 결과에 근거할 때, 수컷과 암컷의 수태능은 이 약 투여로 인해 영향을 받았다. 에베로리무스를 투여받는 여성환자에서 월경이상(이차성 무월경증)과 황체형성호르몬(LH)/난포자극호르몬(FSH)의 불균형이 관찰되었다. 에베로리무스를 투여받는 남성환자에서 혈중 FSH, LH 의 증가 및 혈중 테스토스테론의 감소 그리고 무정자증이 관찰되었다.
수컷 랫드에서, 고환 형태는 0.5mg/kg 및 그 이상에서 영향을 받았으며, 정자의 운동성, 정자 수, 혈청 테스토스테론 수치는 치료적 노출 범위 내인 5mg/kg 에서 감소하였으며, 이것은 수컷의 수태능 감소를 유발하였다. 이는 가역성을 보였다. 랫드의 암컷 수태능에서, 0.1mg/kg 이상(환자에서 1 일 10mg 복용시 노출량의 약 4%) 경구 투여시 착상전 소실이 증가하였다.

6.과량투여시의 처치

- 1) 동물실험에서, 에베로리무스는 낮은 급성 독성 가능성을 보였다. 마우스 또는 랫드에서 2,000 mg/kg (한계시험)을 단회경구투여한 후 어떠한 치사율 또는 중증의 독성이 관찰되지 않았다.
- 2) 사람에서 과용량에 대해 보고된 경험은 매우 제한적이지만, 70mg 까지 단회투여되었을 때 수용할 만한 급성 내약성을 나타낸 바가 있다.
- 3) 과량 투여시 모든 경우에 일반적인 지지요법이 적용되어야 한다.

7.보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.
- 2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

8.기타

- 1) 에베로리무스의 전임상 안전성 프로파일은 마우스, 랫드, 미니피그, 원숭이와 토끼에서 평가되었다. 주요 대상 장기는 여러 종에서 수컷과 암컷의 생식 기관 (고환 관의 변성, 부고환 내 정자량 감소, 자궁 위축), 랫드와 마우스에서 폐 (폐포 대식세포 증가), 토끼에서 눈 (수정체 앞 융합선 혼탁)이었다. 랫드 (관상상피 내 지방갈색소의 연령관련 악화, 수신증(水腎症)의 증가)와 마우스 (배후 병변의 악화)에서 경증의 신장 변화가 나타났다. 원숭이 또는 미니피그에서 신장 독성의 징조는 없었다.
- 2) 에베로리무스는 자연적으로 배후 질환 (랫드에서 만성 심근염, 원숭이 혈장 및 심장에서 콕사키 바이러스 감염, 미니피그 위장관에서 구포자충 감염, 마우스와 원숭이에서 피부 병변)을 악화시키는 것으로 보였다. 이러한 발견은 높은 조직 분포로 인해 치료적 노출 이하에서 발생한 랫드의 경우를 제외하면, 전반적으로 치료적 노출 또는 그 이상의 범위내의 전신적 노출에서 관찰되었다.
- 3) 적절한 유전독성 종말점을 포함한 유전독성 시험 결과, 염색체 이상 또는 변이원성의 증거는 나타나지 않았다. 에베로리무스를 2년까지 투여했을 때, 마우스와 랫드는 1일 10 mg 복용시 예상되는 임상 노출도의 각각 3.9 배와 0.2 배에 해당하는 최고 용량에서 어떠한 발암 잠재력도 나타내지 않았다.

저장방법

기밀용기, 1-30℃에서 습기를 피해 차광 보관

최종개정년월일

2018-03-09