

보트리엔트정 (파조파닙염산염) - 200mg, 400mg

Votrient (*Pazopanib hydrochloride*)

원료약품의 분량

보트리엔트정 200 mg : 이 약 1정 (330 mg) 중

· 유효성분 : 파조파닙염산염(별규) 216.7 mg
(파조파닙으로서 200 mg)

· 첨가제 : 글리콜산전분나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이핑크 YS-1-14762-A, 포비돈

보트리엔트정 400 mg : 이 약 1정 (659 mg) 중

· 유효성분 : 파조파닙염산염(별규) 433.4 mg
(파조파닙으로서 400 mg)

· 첨가제 : 글리콜산전분나트륨, 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 오파드라이핑크 YS-1-7706-G, 포비돈

성상

200mg : 분홍색의 장방형 필름코팅정

400mg : 흰색의 장방형 필름코팅정

효능·효과

진행성 신세포암

이전에 화학요법을 투여 받은 진행성 연조직육종

(지방 육종 또는 위장관기질 종양 환자에서 이 약의 유효성 및 안전성은 입증되지 않았다.)

용법·용량

1. 권장용량

이 약은 성인에게 1 일 1 회 800mg 을 경구투여한다.

이 약은 공복상태(최소 식전 1 시간 또는 식후 2 시간)에서 복용하며, 복용 시 잘게 부수거나 자르지 않고 그대로 삼켜 복용하여야 한다.

2. 용량조절

1) 신세포암: 최초의 용량감소는 400mg 으로 하며, 추가적인 감량 또는 증량은 개개인에서의 내약성에 근거하여 200mg 의 용량단위로 한다. 이 약의 복용량은 800mg 을 초과해서는 안된다.

연조직육종: 감량 또는 증량은 개개인에서의 내약성에 근거하여 200mg의 용량단위로 한다.
이 약의 복용량은 800mg을 초과해서는 안된다.

- 2) 간장애 환자: 간장애 환자에 대한 권장용량은 다양한 정도의 간기능 장애를 가진 환자들을 대상으로 한 이 약의 약물동태학 연구를 근거로 한다. 경증 또는 중등증 간장애 환자들에 대한 이 약의 투여는 주의깊게 이루어져야 하며, 면밀하게 모니터링 되어야 한다. 경증의 간장애 환자(정상 빌리루빈 수치 및 모든 등급의 ALT 상승 또는 ALT 수치와 관계없는 정상치상한의 1.5 배까지의 빌리루빈 상승(직접빌리루빈 35% 초과 상승)으로 정의)는 이 약을 1일 1회 800mg 초기 투여할 것이 권장된다. 중등증의 간장애 환자 (ALT 수치와 관계없는 정상치상한의 1.5 배 초과에서 3 배까지의 빌리루빈 상승으로 정의)에서 이 약은 1일 1회 200mg의 감량된 용량이 권장된다. 중증간장애 환자 (ALT 수치에 관계없이, 총 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 3 배를 초과하여 상승으로 정의) 를 대상으로 한 임상 자료는 없다. 따라서 이러한 환자들에게 이 약은 권장되지 않는다(사용상의 주의사항 '1. 경고', '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 일반적 주의 1) 간독성' 항 참조).

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약은 임부에 투여했을 때 태아에게 해를 끼칠 수 있다. 혈관신생은 배태자 발달의 중요한 요소로, 이 약의 투여로 인해 혈관신생이 저해되면 생식기계 이상반응을 유발할 것으로 예측된다. 랫드 및 토끼를 대상으로 한 비임상 시험에서, 이 약은 기형, 배태자 독성 및 유산을 유발하는 것으로 나타났다. 임신한 랫드에 기관형성기 동안 파조파립 ≥ 3 mg/kg/day(AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.1 배) 용량을 투여시, 심혈관 기형, 뼈형성 지연을 포함한 최기형 작용, 태자 체중 감소, 착상 전/후 배자치사가 관찰되었다. 토끼에서는 ≥ 30 mg/kg/day (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.007 배) 용량에서 모체 독성(체중 감소, 먹이 섭취량 감소, 유산)이 관찰되었으며, ≥ 100 mg/kg/day (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.02 배) 용량에서 심각한 모체 체중 감소, 100%의 한배 새끼 소실이 관찰되었고, ≥ 3 mg/kg/day 용량에서 태자 무게가 감소하였다.

임부를 대상으로 한 충분하고 적절하게 평가된 임상시험은 없다. 만약 이 약을 임신 중에 투여하거나 환자가 이 약을 복용하는 중에 임신하였다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성은 이 약 투여 중에는 적절한 피임법을 사용하고 임신을 피하도록 한다.

- 2) 이 약의 임상시험에서 중증의 치명적인 간독성이 보고되었다. 따라서 간기능을 모니터링하고, 필요시 이 약의 일시적인 투여중지, 감량, 중단이 권장된다. ALT 수치에 관계없이, 총 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 3 배를 초과하여 상승한 중증의 간장애 환자에서 이 약의 안전성은 확립되지 않았다. 따라서 중증의 간장애 환자들에게 이 약의 치료는 권장되지 않는다('용법용량', '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 및 '5. 일반적 주의 1) 간독성' 항 참조).

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

이 약의 주성분이나 부형제에 대해 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것

1) 간장애 환자:

간장애 환자에서 파조파닙의 안전성과 약동학은 충분히 확립되지 않았다. 이 약의 임상시험에는 총 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 1.5 배 이하이고, AST 및 ALT 가 정상치상한의 2 배 이하인 환자가 포함되었다. 간장애 환자를 대상으로 진행중인 임상약리시험의 중간분석 결과, 중등증의 간장애 환자에서의 최대내약용량은 1 일 200mg 이었다. 중증의 간장애 환자를 대상으로 한 임상 자료는 없다.

2) QT 간격 연장경험이 있거나 가능성이 있는 환자

4. 이상반응

1) 신세포암

이 약의 안전성이 단일요법 임상시험에서의 977 명 환자(신세포암 환자 586 명 포함)를 대상으로 평가되었다. 신세포암 환자에서 가장 빈번하게 보고된 이상반응(환자들 중 20%이상에서 발생)은 설사, 고혈압, 모발 변색, 오심, 식욕부진 및 구토였다.

이 약의 잠재적인 중대한 이상반응에는 간독성, QT 연장과 Torsade de pointes, 출혈, 동맥 혈전증, 위장관 천공 및 위장관루, 고혈압, 갑상선기능 저하증 등이 포함된다.

무작위 배정, 이중맹검, 위약대조 다기관 임상시험에서 신세포암 환자들을 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 국소 진행 및/또는 전이성 신세포암 환자들은 이 약 800mg 1 일 1 회 투약군(n=290)과 위약군(n=145) 에 무작위 배정되었다. 이 약을 투여 받은 환자들의 투여기간 중앙값은 7.4 개월(범위 0 - 23 개월), 위약군의 투여기간 중앙값은 3.8 개월(범위 0 - 22 개월)이었다. 이 약을 투여받은 환자들의 42%가 투여의 일시중지를 필요로 했으며, 36%가 용량을 감량하였다.

표 1 은 이 약을 투여 받은 환자들의 10% 이상에서 나타난 가장 흔한 이상반응을 보여준다.

표 1. 이 약을 투여 받은 환자들의 10% 이상에서 나타난 이상반응

이상반응 NCI-CTCAE v3	시험약			위약		
	(N=290)			(N=145)		
	모든 등급	3 등급	4 등급	모든 등급	3 등급	4 등급
	%	%	%	%	%	%
설사	52	3	<1	9	<1	0
고혈압	40	4	0	10	<1	0
모발 변색	38	<1	0	3	0	0
오심	26	<1	0	9	0	0
식욕부진	22	2	0	10	<1	0

구토	21	2	<1	8	2	0
피로	19	2	0	8	1	1
무력증	14	3	0	8	0	0
복통	11	2	0	1	0	0
두통	10	0	0	5	0	0

위약군에 비해 이 약 투여군에서 더 흔하게 관찰되었으며 환자의 10% 미만에서 나타난 다른 이상반응은 다음과 같다. : 탈모(8%), 흉통(5%), 미각이상(8%), 소화불량(5%), 안면부종(1%), 수족 증후군(6%), 단백뇨(9%), 발진(8%), 피부 탈색(3%), 체중감소(9%), 발성장애(4%).

또한 심기능장애(예, 박출률 감소, 울혈성 심부전), 허혈성 뇌졸중, 위장관 천공 및 위장관루가 흔하지 않게 관찰되었으며, 위장관 출혈, 정맥혈전색전증, 간 기능 이상, 고빌리루빈혈증 및 흉통이 흔하게 관찰되었고, 서맥(무증상, 이상반응 보고가 아닌 심박수 측정[분당 60 회 미만]을 근거로 한 빈도. 파조파님 안전성 데이터베이스 평가를 근거로 할 때, 증상이 있는 서맥은 드물게 확인되었다.), ALT 상승 및 AST 상승이 매우 흔하게 관찰되었다(5. 일반적 주의 참조).

호중구감소증, 혈소판감소증, 수족증후군(손-발바닥 홍반성감각이상증후군)은 동아시아계에서 더 빈번하게 관찰되었다.

표 2 는 신세포암 임상시험(VEG105192)에서 위약군에 비해 더 흔하게 나타났으며 이 약을 투여 받은 환자의 15% 이상에서 나타난 가장 흔한 임상검사치 이상을 보여준다.

표 2. 위약군에 비해 더 흔하게 나타났으며 이 약을 투여 받은 환자의 15% 이상에서 나타난 가장 흔한 임상검사치 이상(VEG105192)

파라미터 NCI-CTCAE v3	시험약			위약		
	(N=290)			(N=145)		
	모든 등급	3 등급	4 등급	모든 등급	3 등급	4 등급
	%	%	%	%	%	%
혈액학						
백혈구 감소증	37	0	0	6	0	0
호중구 감소증	34	1	<1	6	0	0
혈소판 감소증	32	<1	<1	5	0	<1
림프구 감소증	31	4	<1	24	1	0
혈액화학						
ALT 증가	53	10	2	22	1	0

AST 증가	53	7	<1	19	<1	0
Glucose 증가	41	<1	0	33	1	0
총 빌리루빈 증가	36	3	<1	10	1	<1
인 감소	34	4	0	11	0	0
칼슘감소	33	1	1	26	1	<1
나트륨 감소	31	4	1	24	4	1
칼륨증가	27	4	<1	23	5	0
크레아티닌증가	26	0	<1	25	<1	0
마그네슘 감소	26	<1	1	14	0	0
Glucose 감소	17	0	<1	3	0	0

간독성 : 신세포암 치료에 대한 이 약의 조절된 임상시험에서, ALT가 정상치상한(ULN)의 3 배를 초과한 경우는 이 약 투여군에서 18%, 위약군에서 3%로 보고되었다. ALT가 정상치상한(ULN)의 10 배를 초과한 경우는 이 약 투여군에서 4%, 위약군에서 1% 미만으로 보고되었다. 알칼리인포스파타아제의 유의한 상승 없이, ALT가 정상치상한(ULN)의 3 배를 초과하여 상승하고 동시에 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 2 배를 초과하여 상승하는 경우는 이 약을 투여받은 환자의 2%(5/290 명), 위약을 투여받은 환자의 1%(2/145 명)에서 나타났다(5. 일반적 주의 1) 간독성 참조).

고혈압 : 신세포암 치료에 대한 이 약의 조절된 임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 40%(115/290 명), 위약을 투여받은 환자의 10%(15/145 명)가 고혈압을 경험하였다. 3 등급의 고혈압은 이 약 투여군의 4%(13/290 명), 위약 투여군의 1% 미만(1/145 명)에서 보고되었다. 고혈압의 대부분의 경우는 항고혈압 치료제나 용량감량으로 조절되었으며, 290 명의 환자 중 2명(<1%)은 이 약을 영구히 중단하였다. 신세포암 환자에 대한 전체 안전성 집단(N=586)에서 1 명이 이 약에 대해 고혈압 위기를 보였다(5. 일반적 주의 6) 고혈압 참조).

QT 연장과 Torsade de pointes : 신세포암 치료에 대한 이 약의 조절된 임상시험에서, 이 약 투여군의 1%(3/290 명)에서 일상적인 심전도 모니터링시 QT 연장($\geq 500\text{msec}$)이 보고되었고, 위약 투여군에서는 보고되지 않았다. Torsade de pointes 는 이 약을 투여 받은 환자의 1% 미만(2/586 명)에서 보고되었다(5. 일반적 주의 2) QT 연장 및 Torsade de pointes 참조).

출혈 : 이 약의 조절된 임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자의 13%(37/290 명)와 위약을 투여받은 환자의 5%(7/145 명)이 적어도 1 회 이상의 출혈을 경험하였다. 이 약을 투여한 환자의 가장 흔한 출혈은 혈뇨(4%), 비출혈(2%), 객혈(2%), 직장출혈(1%)이었다. 이 약을 투여받고 출혈이 나타난 37 명 중 9 명은 폐 출혈, 위장관 출혈, 비뇨생식기계 출혈을 포함한 중대한 이상반응을 경험하였다. 이 약 투여군 290 명 중 4 명(1%)이 출혈로 인해

사망하였다(위약군은 145 명 중 0 명에서 발생). 신세포암 환자에 대한 전체 안전성 집단(N=586)에서, 이 약을 투여한 환자 586 명 중 2 명(<1%)에서 뇌출혈이 관찰되었다(5. 일반적 주의 3) 출혈 참조).

갑상선기능 저하증 : 이 약의 조절된 임상시험에서, 투여 시작 시점에 정상범위 내에 있었던 갑상선자극호르몬이 투여 후 방문시 정상범위보다 높게 변동된 환자는 이 약을 투여한 환자의 27%로, 위약군(5%) 보다 더 많았다. 갑상선기능 저하증은 이 약을 투여한 환자 중 19 명(7%)에서 이상반응으로서 보고되었으며, 위약군에서는 보고되지 않았다(0%)(5. 일반적 주의 7) 갑상선기능저하증 참조).

설사 : 설사는 자주 발생하였으며 주로 경증~중등증 이었다. 그 영향을 최소화하기 위한 적절한 처치가 이루어질 수 있도록 경증 설사를 관리하는 방법과 중등증~중증 설사가 나타나면 의료진에게 보고하는 방법을 환자에게 알려야 한다.

단백뇨 : 이 약의 조절된 임상시험에서, 이 약을 투여한 환자 중 27 명(9%)에서 단백뇨가 이상반응으로서 보고되었다. 2 명의 환자는 이 약의 투여 중단을 초래하였다(5. 일반적 주의 9) 단백뇨 참조).

리파아제 상승 : 단일군 임상시험에서, 리파아제 수치의 증가가 181 명 중 48 명(27%)에서 관찰되었다. 이상반응으로서 리파아제 상승은 10 명(4%)에서 보고되었으며, 6 명은 3 등급이고 1 명은 4 등급 이었다. 이 약의 신세포암 환자에 대한 임상시험에서, 임상적 체장염은 586 명의 환자 중 4 명(<1%)에서 관찰되었다.

2) 연조직육종

무작위 배정, 이중맹검, 위약대조, 다기관 임상시험에서 연조직육종 환자들을 대상으로 이 약의 안전성 및 유효성이 평가되었다. 이전에 안트라사이클린을 포함한 화학요법을 투여받았거나 이러한 치료에 적합하지 않은 진행성 연조직육종환자(n=369)들은 이 약 800mg 1 일 1 회 투약군(n=246) 또는 위약군(n=123) 에 무작위 배정되었다. 이 약을 투여받은 환자들의 투여기간 중앙값은 4.5 개월, 위약군의 투여기간 중앙값은 1.9 개월이었다.

임상시험에 확인된 이상반응(아래 표 3)은 MedDRA 기관분류에 따라 나타내었다. 이상반응 빈도는 다음과 같이 분류된다: 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), 매우 드물게($< 1/10,000$) 분류는 임상시험자료에서의 절대적인 빈도를 바탕으로 이루어졌다.

표 3. 연조직육종 임상시험(VEG 110727)에서 보고된 기관별, 빈도별 이상반응

* 추가적인 사항은 5. 일반적 주의항 참조

	빈도
기관	시험약 (n=240)
양성, 악성, 상세불명의 신생물 (남종 및 용종포함)	
암 통증	매우 흔하게
내분비계	
갑상선기능저하증*	흔하게
대사 및 영양	
식욕저하	매우 흔하게
체중감소	매우 흔하게
신경계	
어지러움	매우 흔하게
미각이상	매우 흔하게
두통	매우 흔하게
불면증	흔하게
허혈성 뇌졸중*	흔하지 않게
심장	
심기능장애 (예: 박출률 감소 및 울혈성 심부전)*	흔하게
서맥(무증상)	매우 흔하게 †
심근경색*	흔하게
QT 연장*	흔하게
혈관	
뇌출혈*	흔하지 않게
비출혈	흔하게
위장관출혈*	흔하게
혈뇨	흔하지 않게
고혈압*	흔하지 않게
폐출혈*	흔하게
정맥혈전색전증*	흔하게
호흡기계, 흉부, 종격동	
기침	매우 흔하게
발성장애	흔하게
호흡곤란	매우 흔하게
기흉	흔하게
위장관	
복통	매우 흔하게

설사	매우 흔하게
소화불량	흔하게
위장관루*	흔하지 않게
구역	매우 흔하게
구내염	매우 흔하게
구토	매우 흔하게
간담계	
ALT 증가*	흔하게
AST 증가*	흔하게
고빌리루빈혈증*	흔하지 않게
피부 및 피하조직	
탈모	매우 흔하게
피부건조	흔하게
박탈발진	매우 흔하게
모발탈색	매우 흔하게
손톱이상	흔하게
손-발바닥 홍반성감각이상증후군	매우 흔하게
발진	흔하지 않게
피부탈색	매우 흔하게
근골격계 및 결합조직	
근골격성통증	매우 흔하게
근육통	매우 흔하게
신장 및 비뇨기계	
단백뇨*	흔하지 않게
전신 및 투여부위	
무력증	흔하지 않게
홍통*	매우 흔하게
오한	흔하게
피로	매우 흔하게
말초부종	매우 흔하게
시아흐림	흔하게

주의: CTC-AE 기준에 부합한 실험실 결과들은 연구자의 판단에 따라 이상반응으로 기록되었다.

† 이상반응 보고가 아닌 심박수 측정(분당 60회 미만)을 근거로 한 빈도. 파조파닙 안전성 데이터베이스 평가를 근거로 할 때, 증상이 있는 서맥은 드물게 확인되었다.

호중구감소증, 혈소판감소증, 수족증후군(손-발바닥 홍반성감각이상증후군)은

동아시아계에서 더 빈번하게 관찰되었다.

표 4는 연조직육종 임상시험(VEG110727)에서 위약군에 비해 더 흔하게 나타났으며 이 약을 투여 받은 환자의 15% 이상에서 나타난 가장 흔한 임상검사치 이상을 보여준다.

표 4. 위약군에 비해 더 흔하게 나타났으며 이 약을 투여 받은 환자의 15% 이상에서 나타난 가장 흔한 임상검사치 이상(VEG110727)

파라미터 NCI-CTCAE v3	시험약			위약		
	(N=240)			(N=123)		
	모든 등급	3 등급	4 등급	모든 등급	3 등급	4 등급
	%	%	%	%	%	%
혈액학						
백혈구 감소증	44	1	0	15	0	0
호중구 감소증	33	4	0	7	0	0
혈소판 감소증	36	3	<1	6	0	0
림프구 감소증	43	10	0	36	9	2
빈혈	27	5	2	23	<1	<1
혈액화학						
ALKP 증가	32	3	0	23	<1	0
ALT 증가	46	8	2	18	2	<1
AST 증가	51	5	3	22	2	0
알부민 감소	34	<1	0	21	0	0
Glucose 증가	45	<1	0	35	2	0
총 빌리루빈 증가	29	1	0	7	2	0
나트륨 감소	31	4	0	20	3	0
칼륨증가	16	1	0	11	0	0

3) 시판후 조사

다음의 이상반응들은 이 약이 허가 이후 사용되는 동안 확인되었다. 승인받지 않은 적응증에 대해 진행되고 있는 연구, 임상 약리학 연구, 탐색연구로부터 발생한 중대한 이상반응 뿐만 아니라 자발적 보고를 포함한다.

표 5. 시판후 확인된 약물 이상반응

감염 및 감염증	
감염 (호중구 감소증을 동반한 또는 동반하지 않은 ; 5. 일반적 주의 참조)	흔하게
혈액 및 림프계 이상	

적혈구 증가증, 혈전미세혈관병증 (혈전성 혈소판감소성 자반증 및 용혈성 -요독성 증후군 포함; 5. 일반적 주의 참조)	흔하지 않게
신경계 이상	
가역성 후두부 뇌병증 증후군 (5. 일반적 주의 참조)	드물게
눈 이상	
망막 박리/열공	흔하지 않게
호흡기계, 흉부 및 종격동 이상	
간질성 폐 질환 (ILD)/폐렴 (5. 일반적 주의 참조)	드물게
위장관계 이상	
복부팽만	흔하게
체장염	흔하지 않게
간담계 이상	
감마-글루타미트 트랜스펩티다제 증가	흔하게
근골격계 및 결합조직 이상	
관절통	매우 흔하게
근경련	흔하게

※ 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 597명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 82.4%(492/597명, 총 2,373건)이 보고되었다. 이 중 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 이상사례 20.4%(122/597명, 총 206명)	중대한 약물이상반응 6.5%(39/597명, 총 63건)
흔하게	위장관계 장애	복통	-
≥1% 이고	전신장애 및 투여부위 상태	무력증, 질병진행	-
<10%	호흡기, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란, 흉막삼출	-
	근골격계 및 결합조직 장애	등통증	-
	감염 및 침습	폐렴	-

흔하지 않게 ≥0.1% 이고 <1%	위장관계 장애	설사, 오심, 구토, 복수, 복부팽만, 서혜부탈장, 십이지장궤양, 위식도역류병, 직장통, 회장천공	복통, 설사, 오심, 구토, 복수, 위식도역류병, 회장천공
	전신장애 및 투여부위 상태	홍통, 발열, 부종, 오한, 종괴	무력증, 오한, 질병진행, 홍통
	임상검사치 이상	AST 증가, ALT 증가, 혈중빌리루빈증가, 혈중크레아티닌증가, 요배설량감소, 총단백감소, 혈중 ALKP 증가, 혈압증가	AST 증가, ALT 증가, 혈중빌리루빈증가, 혈중크레아티닌증가, 혈압증가, 혈중 ALKP 증가
	대사 및 영양 장애	식욕부진, 저혈당증, 고칼륨혈증, 고혈당증, 저알부민혈증, 저칼슘혈증, 탈수	식욕부진, 저칼슘혈증, 저혈당증, 탈수
	피부 및 피하조직 장애	다한증, 발진	다한증, 발진
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	객혈, 기흉, 흡인성폐렴	호흡곤란, 객혈, 흉막삼출
	근골격계 및 결합조직 장애	골통증, 근위약, 사지통증, 목통증, 병적골절, 옆구리통증	등통증
	신경계 장애	뇌졸중, 두통, 실신, 치매	두통
	감염 및 침습	요로감염, 패혈증, 기관지염, 동정맥루부위감염, 복막염, 상기도감염, 상처감염, 세균폐렴, 자궁주위조직염	폐렴, 복막염, 패혈증
	혈관 장애	고혈압, 쇼크, 저혈압, 출혈, 혈중	고혈압, 쇼크, 저혈압
	신장 및 비뇨기 장애	급성신손상, 팍뇨, 혈뇨, 신부전, 신장애, 신정맥혈전증, 질소혈증	급성신손상, 신장애
	혈액 및 림프계 장애	범혈구감소증, 혈소판감소증, 호중구감소증	범혈구감소증
	손상, 중독 및 시술상 합병증	척추압박골절, 공기머리증, 대퇴골절, 상지골절, 열상, 열화상	-

	신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	중추신경계전이, 폐전이, 골육종, 복막전이, 육종, 종양침입, 후복막강전이	골육종, 복막전이, 후복막강전이
	간담도 장애	고빌리루빈혈증, 담관결석	고빌리루빈혈증
	귀 및 미로 장애	전정장애	-
	심장 장애	서맥, 심부전	서맥, 심부전

또한, 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

		예상하지 못한 이상사례 42.7%(255/597 명, 총 502 명)	예상하지 못한 약물이상반응 24.0%(143/597 명, 총 207 건)
흔하게 ≥1% 이고 <10%	위장관계 장애	변비	변비
	전신장애 및 투여부위 상태	점막염, 통증, 부종, 발열	점막염, 부종
	임상검사치 이상	C 반응단백질증가, 혈중요소증가, 혈중요소증가, 혈중젖산탈수소효소증가, 혈중콜레스테롤증가	C 반응단백질증가
	피부 및 피하조직 장애	가려움증	가려움증
	호흡기, 흉부 및 종격 장애	입인두통증, 콧물, 흉막삼출	-
	신장 및 비뇨기 장애	배뇨장애	-
	정신 장애	불면증	불면증
흔하지 않게 ≥0.1% 이고 <1%	위장관계 장애	소화성궤양, 복수, 연하곤란, 입마름, 직장통, 치통, 항문염증, 구순염, 대변변색, 복막뒤부종, 빈번한장운동, 서혜부탈장, 십이지장궤양, 위식도역류병, 잇몸통증, 치아흔들림, 항문염증, 혀낭종, 혀통증	연하곤란, 입마름, 구순염, 복막뒤부종, 복수, 위식도역류병, 잇몸통증, 직장통, 치아흔들림, 항문염증, 혀통증

전신장애 및 투여부위 상태	전신부종, 종괴, 거드랑이통증, 국소부종, 보행장애, 임플란트부위염증, 점막소수포	발열, 통증, 임플란트부위염증, 전신부종
영상검사치 이상	백혈구수증가, 적혈구수감소, 헤마토크리트감소, 혈중트리글리세라이드증가, 요배설량감소, 혈소판수증가, 혈중 TSH 감소, 고밀도지질단백감소, 저밀도지질단백증가, 호중구수증가, 요단백/크레아티닌비증가, 갑상선호르몬증가, 림프구수증가, 요중백혈구양성, 적혈구분포폭증가, 체중증가, 총단백감소, 총단백증가, 프로트롬빈시간지연, 혈중 ALKP 감소, 혈중염소감소, 혈중요산감소, 혈중인증가, 혈중칼슘증가, 호산구수증가, 활성부분트롬보플라스틴시간지연	혈중요소증가, 혈중젖산탈수소효소증가, 혈중요산증가, 혈중트리글리세라이드증가, 혈중콜레스테롤증가, 저밀도지질단백증가, 요단백/크레아티닌비증가 고밀도지질단백감소, 요배설량감소, 체중증가, 혈소판수증가, 혈중 ALKP 감소, 혈중 TSH 감소, 혈중요산감소, 호중구수증가
대사 및 영양 장애	고칼슘혈증, 저단백혈증, 고인산혈증, 고콜레스테롤혈증, 저칼륨혈증, 고요산혈증, 고지혈증, 당뇨병, 대사산증, 탈수, 통풍, 후천성혼합형고지혈증	고콜레스테롤혈증, 저단백혈증, 당뇨병, 대사산증, 탈수, 후천성혼합형고지혈증
피부 및 피하조직 장애	다한증, 욕창, 피부염, 피부미란, 두드러기, 수포, 각화과다증, 건선, 박탈피부염, 반점, 지루성피부염, 피부병변, 흉반	피부미란, 두드러기, 수포, 각화과다증, 건선, 다한증, 반점, 욕창, 지루성피부염, 피부병변, 피부염, 흉반
호흡기, 흉부 및 종격 장애	딸꾹질, 입인두불편감, 폐낭종, 흉막통증	흉막삼출, 입인두통증, 입인두불편감, 콧물
근골격계 및 결합조직 장애	근위약, 골다공증, 병적골절, 근위축, 사지불편감, 연골병증	골다공증, 근위축

신경계 장애	감각이상, 말초신경병증, 감각장애, 감각저하, 발작, 실신, 노인성치매, 뇌부종, 뇌졸중, 말초감각신경병증, 미각상실, 부분발작, 신경근병증, 실어증, 얼굴연축, 운동장애, 졸림, 주관절터널증후군, 진전, 집중력장애, 치매, 하반신불완전마비	감각이상, 말초신경병증, 뇌부종, 미각상실, 진전, 집중력장애
혈관 장애	저혈압, 대동맥박리, 동맥경화증, 쇼크, 안면홍조, 창백, 혈중, 홍조	동맥경화증, 쇼크, 저혈압, 창백
신장 및 비뇨기 장애	빈뇨증, 야간뇨, 질소혈증, 요실금, 핏뇨, 과민성방광, 독성신장병증, 요저류, 절박뇨	배뇨장애, 빈뇨증, 독성신장병증, 질소혈증
정신 장애	성망, 불안, 우울증, 수면장애	성망, 우울증, 수면장애
혈액 및 림프계 장애	단핵구증가증, 범혈구감소증, 혈소판증가증	단핵구증가증, 범혈구감소증
손상, 중독 및 시술상 합병증	척추압박골절, 시술적통증, 공기머리증, 대퇴골절, 상지골절, 상처결손, 열상, 열화상, 입술손상, 타박상	입술손상, 타박상
생식계 및 유방 장애	골반통, 발기장애, 양성전립선비대증, 여성형유방, 음경통증, 음낭계양, 음낭통증, 전립샘증	골반통, 발기장애
신생물 양성, 악성 및 상세불명(낭종 및 용종 포함)	중추신경계전이, 폐전이, 골육종, 복막전이, 뼈전이, 육종, 중앙침입, 척추전이, 피부전이, 후복막강전이	골육종, 복막전이, 후복막강전이
간담도 장애	황달, 담관결석	-
시각 장애	건성안, 눈물분비증가	건성안
내분비 장애	부신기능부전, 갑상샘기능항진증	-
귀 및 미로 장애	귀불편감, 이명, 귀장애, 전정장애, 현훈	귀장애
심장 장애	심장비대	-
면역계 장애	조영제알레르기	-

	제품 문제	장치고장	-
--	-------	------	---

5. 일반적 주의

1) 간독성

이 약을 투여하는 동안 간부전(사망 포함)이 보고되었다. 이 약의 임상시험에서 혈청아미노전이효소(ALT, AST)와 빌리루빈의 증가를 포함한 간독성이 관찰되었다. 대부분의 경우는 알칼린포스파타아제 또는 빌리루빈의 상승 없이 ALT 및 AST의 단독 상승이 보고되었다. 60 세 이상 환자들에서, ALT 정상치상한(ULN) 3 배 초과 상승 발생 위험이 높다. 일부는 중증이고 치명적이었으며, 등급에 관계없이 모든 아미노전이효소의 상승은 대부분 투여 초기에 나타났다(92.5%가 첫 18 주에 나타남). 등급은 National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3 (NCI CTCAE)을 따른다. 이 약의 신세포암 단일요법 임상시험에서, ALT 가 정상치상한(ULN)의 3 배를 초과한 경우는 이 약을 투여 받은 환자의 14%(138/977 명)에서, ALT 가 정상치상한(ULN)의 8 배를 초과한 경우는 4%(40/977 명)에서 보고되었다. 알칼린포스파타아제에 관계없이 ALT 가 정상치상한(ULN)의 3 배를 초과하고 동시에 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 2 배를 초과한 경우는 1%(13/977 명)에서 일어났다. 0.2%(2/977 명)의 환자가 질병 진행과 간부전으로 사망하였다.

이 약의 연조직육종 임상시험에서, ALT 가 정상치상한(ULN)의 3 배를 초과한 경우는 이 약을 투여 받은 환자의 18%(42/240 명)에서, ALT 가 정상치상한(ULN)의 8 배를 초과한 경우는 이 약을 투여 받은 환자의 5%(13/240 명)에서 보고되었다. 알칼린포스파타아제가 정상치상한(ULN)의 3 배 초과 없이 ALT 가 정상치상한(ULN)의 3 배를 초과하고 동시에 빌리루빈이 정상치상한(ULN)의 2 배를 초과한 경우는 이 약을 투여 받은 환자의 2%(4/240 명)에서 보고되었다.

- ① 이 약의 투여를 시작하기 전, 그리고 투여 3,5,7,9 주에 혈청 간수치를 모니터링 한다. 그 후 3 개월과 4 개월 시점, 그리고 임상적 필요에 따라 혈청 간수치를 모니터링 해야 하며, 4 개월 이후에도 정기적인 모니터링은 계속되어야 한다. 다음의 ②~④는 총 빌리루빈 기저치가 정상치 상한의 1.5 배 이하이고 AST 및 ALT 의 기저치가 정상치 상한의 2 배 이하인 환자를 대상으로 한다.
- ② ALT 가 단독으로 정상치상한의 3 배에서 8 배까지 상승된 환자는 ALT 가 1 등급 (NCI CTCAE) 또는 기저치로 되돌아 갈 때까지 간기능을 매주 모니터링하면서 이 약의 투여를 계속할 수 있다.
- ③ ALT 가 단독으로 정상치상한의 8 배를 초과하여 상승된 환자는 ALT 가 1 등급 (NCI CTCAE) 또는 기저치로 되돌아 갈 때까지 이 약의 복용을 중지해야 한다. 만일 이 약의 재투여에 대한 잠재적 유익성이 간독성에 대한 위험성을 상회하는 것으로 고려된다면, 400mg 이하의 감량된 용량으로 이 약을 재투여하고 8 주간 매주 혈청 간수치를 측정한다. 이 약을 재투여한 이후에 ALT 가 정상치상한의 3 배를 초과하여 상승한다면, 이 약의 투여를 영구히 중단해야 한다.

④ ALT 가 정상치상한의 3 배를 초과하여 상승하고 동시에 빌리루빈이 정상치상한의 2 배를 초과하여 상승한다면, 이 약의 투여를 영구히 중단하고, 1 등급 (NCI CTCAE) 또는 기저치로 되돌아 갈 때까지 환자를 모니터링 해야 한다(‘용법용량’ 및 ‘1. 경고’ 항 참조). 파조파닙은 UGT1A1(Uridinediphosphate Glucuronosyl Transferase 1A1)의 저해제이다. 질베르 증후군(Gilbert’s syndrome) 환자에서는 경증의 간접(비포함형) 고빌리루빈혈증이 관찰될 수 있다. 경증의 간접 고빌리루빈혈증이 있고, 질베르 증후군이 있는 것으로 알려져 있거나 의심되고, ALT 가 정상치상한의 3 배를 초과하여 상승한 환자는 ALT 단독 상승 환자에 대한 권장사항에 따라 관리되어야 한다.

이 약과 심바스타틴과의 병용투여는 ALT 상승 위험을 증가시키므로 주의하여 이루어져야 하고, 면밀히 모니터링 되어야 한다.

경증 간장애 환자에게 이 약을 1 일 1 회 800mg 투여할 것을 권고하는 것과 중등증의 간장애 환자에서 최초 시작 용량을 1 일 200mg 으로 감량하는 것 이외에, 간장애를 사전에 동반한 환자에 대하여 치료 중의 혈청 간 검사 결과를 기초로 한 이 약의 용량조절 지침은 확립되지 않았다.

2) QT 연장 및 Torsade de pointes

이 약의 신세포암 임상시험에서 환자의 2% 미만(11/586 명)에서 일상적인 심전도 모니터링시 QT 연장(≥ 500 msec)이 확인되었다. 이 약의 단일요법 임상시험에서는 이 약을 투여 받은 환자의 1% 미만(2/977 명)에서 Torsade de pointes 가 나타났다.

QT 간격 연장의 병력이 있는 환자들, 심부정맥 약물이나 QT 간격을 연장시킬 수 있는 다른 약물을 복용하는 환자들, 그리고 관련된 선제성 심장질환이 있는 환자들은 이 약을 주의하여 사용해야 한다. 이 약을 사용할 때에는 투여시작 전 및 주기적인 심전도 모니터링 시행과 정상범위 내의 전해질(예, 칼슘, 마그네슘, 칼륨) 유지가 권장된다.

3) 출혈

이 약의 신세포암 임상시험에서 출혈이 보고되었다(모든 등급 16%, 3~5 등급 2%).

치명적인 출혈은 0.9%(5/586 명)에서 보고되었다. 연조직육종 임상시험에서, 이 약을 투여 받은 환자의 22%(53/240 명)에서 출혈이 보고되었으며, 치명적인 출혈은 없었다.

이 약은 지난 6 개월간 객혈, 뇌출혈 혹은 임상적으로 유의한 위장관 출혈의 병력이 있는 환자들에게 권장되지 않는다. 이 약은 출혈의 유의한 위험이 있는 환자들에게 신중히 투여되어야 한다.

4) 동맥 혈전증

이 약의 신세포암 임상시험에서 심근경색, 협심증, 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈발작이 관찰되었다(모든 등급 3%, 3~5 등급 2%). 치명적인 동맥혈전증이 0.3%(2/586 명)에서 보고되었다. 이 약의 연조직육종 임상시험에서, 이 약을 투여받은 환자의

2%(4/240 명)에서 심근경색 또는 심근허혈이, 0.4%(1/240 명)에서 뇌혈관사고가 보고되었으며, 일과성 허혈발작 및 치명적인 동맥혈전증은 보고되지 않았다. 무작위배정 임상시험에서 이러한 이상반응은 위약군보다 이 약 투여군에서 더 빈번히 관찰되었다. 이

약은 이러한 이상반응에 대한 위험율이 높거나 병력이 있는 환자들에게는 주의하여 사용해야 한다. 투여 결정은 환자 개개인의 유익성/위험성에 대한 분석을 바탕으로 이루어져야 한다. 지난 6개월간 이러한 사건을 경험한 환자들은 이 임상연구에서 제외되었으며, 이 약은 이러한 환자들에게 권장되지 않는다.

5) 위장관 천공 및 위장관루

이 약의 신세포암 임상시험에서 0.9%(5/586 명), 연조직육종 임상시험에서 1%(4/382 명)의 환자에게서 위장관 천공 또는 위장관루가 보고되었다. 치명적인 천공이 신세포암 임상시험의 0.3%(2/586 명), 연조직육종 임상시험의 0.3%(1/382 명)에서 보고되었다. 따라서 이 약 투여시 위장관 천공 또는 위장관루의 증상에 대해 모니터링 해야 하고, 위장관 천공 또는 위장관루의 위험이 있는 환자들에게는 신중히 투여해야 한다.

6) 고혈압

이 약의 임상시험에서, 고혈압 위기를 포함한 고혈압이 발생하였다. 이 약의 투여를 시작하기 전 혈압은 잘 조절되어야 한다. 치료를 시작한 이후 초기(이 약의 치료시작 이후 일주일 이내)에 혈압을 모니터링하고, 그 이후로 혈압 조절을 확인하기 위해 자주 모니터링 한다. 혈압은 표준 항고혈압제의 병용 투여 및 임상적으로 근거된 이 약의 용량감소 또는 중단으로 즉시 조절되어야 한다. 이 약을 투여받은 신세포암 환자의 47%에서 고혈압(수축기 혈압이 150mmHg 이상 또는 확장기 혈압이 100mmHg 이상)이 관찰되었다. 고혈압은 투여 초기에 나타난다(약 40%가 첫 9일 이내에 나타났고, 약 90%가 첫 18주내에 나타났음). 항고혈압제 투여와 이 약의 용량 감량에도 불구하고 고혈압 위기가 관찰되거나 고혈압이 중증이고 지속적인 경우에는 이 약의 투여를 중단해야 한다.

7) 갑상선기능 저하증

이 약의 신세포암 임상시험에서 환자의 4%(26/586), 연조직육종 임상시험에서 환자의 5%(20/382)에서 이상반응으로 갑상선기능 저하증이 보고되었다. 갑상선 기능 검사에 대한 사전 모니터링이 권장된다.

8) 상처회복

이 약이 상처회복에 어떤 영향을 미치는지에 대한 별도의 연구는 실시되지 않았다. 이 약과 같은 VEGFR(혈관내피성장인자 수용체) 저해제는 상처회복을 방해할 수 있으므로, 계획된 수술을 받기 전 최소 7일 동안은 이 약 투여를 중지한다. 수술 후 이 약의 재투여에 대한 결정은 적절한 상처회복에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다. 벌어진 상처를 가진 환자는 이 약의 투여를 중단한다.

9) 단백뇨

이 약의 신세포암 임상시험에서 단백뇨가 보고되었다(3 등급 <1%, 4 등급 <1%). 연조직육종 임상시험에서 이 약을 투여받은 환자의 1%(2/240 명)에서 단백뇨가

보고되었다. 이 약을 사용할 때에는 투여시작 전 및 주기적인 요검사가 권장되며, 단백뇨 악화를 모니터링 해야 한다. 4 등급의 단백뇨가 발생하거나 신증후군이 발생한 환자는 이 약의 투여를 중단한다.

10) 신장애 환자

방사선동위원소로 표지하여 경구 투여한 용량의 4% 미만이 뇨에서 회수되었다. 중증 신장애(CrCL < 30 ml/min)환자 또는 투석환자에서 이 약에 대한 투여 경험은 없으므로, 이런 환자에게는 주의하여 투여해야 한다. 이 약 및 대사체의 낮은 신장 배설을 고려할 때, 신장애가 파조파닙의 약물동력학에 미치는 임상적으로 관련된 영향은 없을 것으로 예측되며, 크레아틴 클리어런스가 30ml/min 이상인 환자에서 용량 조절은 필요하지 않다.

11) 심기능 장애

이 약의 임상시험에서, 울혈성 심부전, 감소된 좌심실박출률(LVEF)과 같은 심기능 장애가 발생되었다. 수니티닙과 이 약을 비교한 무작위배정 신세포암 임상시험에서, 좌심실박출률(LVEF)의 기저 측정치 및 추적 검사치가 있는 환자들 중, 심근 기능장애는 수니티닙을 투여 받은 환자 11%(42/369 명)에서 관찰된 데 비하여, 이 약을 투여 받은 환자는 13%(47/362 명)에서 관찰되었다. 각 치료군에서 울혈성 심부전은 0.5%의 환자에서 관찰되었다. 연조직육종 3상 임상시험에서는 울혈성 심부전은 이 약을 투여한 환자의 1%(3/240 명)에서 보고되었다. 이 임상시험에서 투여 후 좌심실박출률을 측정 한 환자에서 좌심실박출률의 감소는 위약을 투여 받은 환자의 5%(2/40 명)에서 나타난 데 비하여, 이 약을 투여받은 환자는 11%(16/142 명)에서 나타났다. 이 약을 투여받은 환자 16 명 중 14 명은 심장의 후부하를 증가시킴으로써 위험군의 환자들(예: 이전에 안트라사이클린 치료를 받았던 환자)에서 심기능 장애를 악화시킬 수 있는 고혈압을 동반하고 있었다. 혈압을 모니터링하고, 항고혈압제의 병용 및 이 약의 용량 조절(임상적 판단에 근거한 중단 및 감소된 용량에서의 재투여)로 즉시 조절하여야 한다. 울혈성 심부전의 임상적 징후 또는 증상에 대해 환자들을 신중히 모니터링 하여야 한다. 심기능 장애 위험이 있는 환자에서 좌심실박출률(LVEF)의 투여시작 전 및 주기적인 평가가 권장된다.

12) 정맥혈전색전증

이 약의 임상시험에서 정맥 혈전 및 치명적인 폐색전을 포함한 정맥 혈전색전증이 발생하였다. 정맥혈전색전증은 신세포암 및 연조직육종 임상시험 모두에서 관찰되었으며 발생률은 신세포암 환자군(2%)에 비하여 연조직 육종 환자군(5%)에서 더 높았다.

13) 혈전미세혈관병증(TMA: Thrombotic microangiopathy)

혈전미세혈관병증은 이 약의 단독요법, 베바시주맙과의 병용요법, 토포테칸과의 병용요법에 대한 임상시험들에서 보고되었다. TMA 가 발생된 환자에서는 이 약의 투여를 영구적으로

중단하여야 한다. 치료 중단 후 TMA 영향의 역전이 관찰되었다. 이 약은 기타 치료제들과의 병용투여에는 사용되지 않는다.

14)감염

치명적인 결과가 나타난 일부 경우에서, 중증 감염(호중구 감소증을 동반한 또는 동반하지 않은) 건들이 보고되어 왔다.

15)다른 전신성 항암제와의 병용

이 약을 페메트렉시드와 병용투여(비소세포폐암) 및 라파티닙과 병용투여한(자궁경부암) 임상시험들은 증가된 독성 및/또는 사망률에 대한 우려로 인하여 조기 종료되었으며, 이러한 치료법으로 안전하고 효과적인 병용 용량은 확립되지 않았다. 이 약은 기타 제제들과의 병용 투여에는 사용되지 않는다.

16)가역성 후두부 뇌병증 증후군(PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome)/가역성 후백질 뇌병증 증후군. (Reversible Posterior Leukoencephalopathy. Syndrome, RPLS)

PRES/RPLS 가 이 약과 연관되어 보고되었다. PRES/RPLS 는 두통, 고혈압, 발작, 기면, 혼동, 실명, 시력 및 신경계 장애와 함께 나타날 수 있으며 치명적일 수 있다. PRES/RPLS 가 발생한 환자에서는 이 약의 투여를 영구적으로 중단하여야 한다.

17)간질성 폐 질환(ILD: Interstitial Lung Disease)/폐렴

ILD 는 치명적일 수 있으며, 이 약과 연관되어 보고되었다 (4. 이상 반응 참조).
ILD/폐렴을 나타내는 폐 증상에 대하여 환자를 모니터링하고 ILD 나 폐렴이 발생한 환자는 이 약을 중단하여야 한다.

18)상호작용

CYP3A4 나, P-gp(P-glycoprotein), 또는 BCRP(Breast Cancer Resistance Protein)에 대한 강력한 저해제와의 병용은 파조파닙의 노출을 증가시킬 수 있는 위험이 있으므로 피해야 한다(6. 상호작용 참조). CYP3A4 나 P-gp, 또는 BCRP 를 저해할 가능성이 없거나 적은 대체 병용약물을 선택하는 것이 고려되어야 한다.

6. 상호작용

1)CYP450 3A4 저해제 또는 유도제

In vitro 시험에서 사람 간 마이크로솜에서 파조파닙의 산화적 대사가 주로 CYP3A4 에 의해 매개되며, CYP1A2 와 CYP2C8 도 일부 관여하는 것으로 나타났다. 그러므로, CYP3A4 의 저해제와 유도제는 파조파닙의 대사를 변화시킬 수 있다.

- ① CYP3A4, P-gp 및 BCRP 저해제 : 파조파닙은 CYP3A4, P-gp 및 BCRP 의 기질이다. 이 약과 CYP3A4 에 대한 강력한 저해제 계열 약물(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클라이트로마이신, 아타자나비어, 인디나비어, 네파조돈, 넬피나비어, 리토나비어, 사퀴나비어, 텔리트로마이신, 보리코나졸)의 병용투여는 파조파닙의 혈장농도를 증가시킬

수 있다. 자몽주스는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있으므로 피해야 한다. 강력한 CYP3A4 저해제와의 병용투여는 피하여야 한다. 의학적으로 강력한 CYP3A4 저해제를 대체할 수 있는 약물이 없는 경우에는, 병용하는 동안 이 약의 용량은 1일 400mg으로 감량되어야 한다(5. 일반적 주의 18) 상호작용 참조). 약물-관련 이상 반응이 관찰될 경우에는 추가적인 용량 감량이 고려될 수도 있다. 강력한 P-gp 또는 BCRP 저해제와의 병용투여는 피하거나, P-gp 또는 BCRP를 저해할 가능성이 없거나 적은 대체 병용약물을 선택하는 것이 권장된다. 이 약(400mg 1일 1회)과 강력한 CYP3A4, P-gp의 저해제인 케토코나졸 (400mg 1일 1회)을 5일간 연이어 병용한 결과, 이 약을(400mg 1일 1회 7일간) 단독투여한 것에 비해 파조파닙의 평균 AUC(0-24) 및 Cmax가 각각 66%, 45% 증가하였다. 강력한 CYP3A4 억제제가 있을 경우, 이 약을 400mg 1일 1회로 용량 감량하였을 때 대부분의 환자에서 이 약을 단독으로 800mg 1일 1회 투여한 후 관찰된 것과 유사한 정도의 전신 노출이 나타날 것으로 예측된다. 그러나 일부 환자들은 파조파닙을 800mg 단독투여한 후 관찰된 것보다 더 높은 파조파닙의 전신 노출이 나타날 수 있다.

CYP3A4, P-gp 및 BCRP의 기질이자 약한 저해제인 라파티닙 1500mg과 이 약 800mg의 병용투여는 이 약 800mg의 단독투여에 비해 파조파닙의 평균 AUC(0-24) 및 Cmax를 약 50% - 60% 증가시켰다. 이 약과 CYP3A4, P-gp 및 BCRP의 저해제(예, 라파티닙)의 병용투여는 파조파닙의 혈장농도를 증가시킬 것이다.

- ② CYP3A4 유도제 : 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜핀)의 병용투여는 파조파닙의 혈장농도를 감소시킬 수 있으므로 피해야 한다. CYP3A4 유도 가능성이 없거나 적은 대체 병용약물을 선택하는 것이 권장된다. 이 약은 강력한 CYP3A4 유도제의 만성적인 사용을 피할 수 없는 환자들에게 투여되어서는 안 된다.

2) CYP 기질에 대한 파조파닙의 영향

사람 간 마이크로솜으로 진행한 *in vitro* 시험에서 파조파닙은 CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2E1을 억제했다. *In vitro* 사람 PXR 분석에서 사람 CYP3A4의 유도 가능성이 관찰되었다.

암환자를 대상으로 수행된 약물 상호작용시험 결과, 파조파닙은 CYP3A4, CYP2C8 및 CYP2D6의 약한 저해제이나, CYP1A2, CYP2C9 또는 CYP2C19에는 영향이 없었다.

암환자를 대상으로 이 약 800mg을 1일 1회 투여한 임상 약리학 시험에서 이 약은 카페인(CYP1A2의 probe 기질), 와르파린(CYP2C9의 probe 기질), 또는 오메프라졸(CYP2C19의 probe 기질)의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않음이 관찰되었다. 이 약은 미다졸람(CYP3A4의 probe 기질)의 평균 AUC 및 Cmax를 약 30% 증가시켰고, 덱스트로메토르판(CYP2D6의 probe 기질)의 경구 투여 후 요중 덱스트로메토르판/덱스트로판의 농도비를 33% - 64% 증가시켰다. 이 약 800mg 1일 1회와 파클리탁셀(CYP3A4 및 CYP2C8의 기질) 80mg/m² 1주 1회의 병용 투여는 파클리탁셀의 AUC 및 Cmax를 각각 평균 26% 및 31% 증가시켰다.

CYP3A4, CYP2D6 또는 CYP2C8에 의해 대사되는 좁은 치료영역의 약물과 이 약의

병용투여는 권장되지 않는다. 이러한 약물들과 이 약을 병용 투여시 이러한 약물들의 대사를 억제할 수 있으며, 중대한 이상반응을 유발할 수 있다.

3) 기타 효소 및 수송체에 대한 파조파닙의 영향

In vitro 시험에서 파조파닙이 UGT1A1(Uridinediphosphate Glucuronosyl Transferase 1A1) 및 OATP1B1(Organic Anion Transporting Polypeptide 1B1)의 강력한 저해제임이 관찰되었으며, IC50 은 각각 1.2 및 0.79 μM 이었다. 파조파닙은 UGT1A1 및 OATP1B1 에 의해 주로 제거되는 약물의 농도를 증가시킬 수 있다.

4) 파조파닙에 대한 음식의 영향

이 약은 고지방 또는 저지방 식사와 함께 투여 시 AUC 및 Cmax 가 약 2 배 증가한다. 따라서 이 약은 식사 최소 1 시간 전 또는 식사 최소 2 시간 후에 투여해야 한다.

5) 파조파닙과 심바스타틴과의 병용투여의 영향

이 약과 심바스타틴과의 병용투여는 ALT 상승 발생률을 증가시킨다. 이 약의 단일요법 임상시험들에서, ALT 가 정상치상한의 3 배를 초과한 경우가 심바스타틴을 병용투여 받은 환자 41 명 중 11 명(27%)에서 보고된 것에 비하여, 스타틴을 병용투여 받지 않은 환자 895 명 중에서는 126 명(14%)에서 보고되었다($p=0.038$). 심바스타틴을 병용투여받은 환자에서 ALT 상승이 나타나면, 이 약의 용량 가이드라인을 따르고, 심바스타틴의 투여를 중단한다. 다른 스타틴과 이 약과의 병용투여의 위험을 분석한 자료는 충분하지 않다.

6) 위 pH 를 증가시키는 약물

에소메프라졸과 이 약의 병용투여는 파조파닙의 생체이용률을 약 40%(AUC 및 Cmax) 감소시킨다. 위 pH 를 증가시키는 약물과 이 약을 병용투여 하는 것은 피해야 한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 수태능

이 약은 사람 남성 및 여성에서 수태능을 손상시킬 수 있다. 랫드를 대상으로 한 암컷 생식독성 시험에서 암컷 수태능이 감소했다.

2) 임부

임부를 대상으로 한 충분하고 적절하게 평가된 임상시험은 이루어지지 않았다. 동물 시험에서 생식독성이 관찰되었다. 사람에게 대한 잠재적 위험성은 알려지지 않았다. 임부의 임상적 상태가 이 약의 투여를 필요로 하는 경우 외에는 임신 기간 동안 이 약을 사용하지 않는다. 만약 이 약을 임신 중에 투여하거나 환자가 이 약을 복용하는 중에 임신하였다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적 위험성을 알려야 한다. 가임 여성은 이 약의 투여 기간 중 및 투여 중단 후 2 주 동안 적절한 피임법을 사용하고 이 약의 투여를 받는 동안 임신이 되는 것을 피하도록 한다.(‘경고’ 항 참조)

임신 중이거나, 임신 가능성이 있는, 혹은 임신할 수 있는 여성과 성관계를 하는 남성 환자(정관수술 받은 환자 포함)는 파조파닙의 투여 기간 및 마지막 복용 후 최소 2 주 동안 성관계 시 콘돔을 사용해야 한다.

3) 수유부

수유 기간 동안의 이 약 사용의 안전성은 확립되지 않았다. 파조파닙이 모유로 이행되는지 여부는 알려지지 않았다. 많은 약물이 인체모유로 이행되며, 이 약으로 인해 수유아에서 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에 대한 이 약 투여의 중요성을 고려하여 수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지를 결정해야 한다. 이 약을 투여 받는 여성은 수유를 중단해야 한다.

8. 소아에 대한 투여

소아환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

이 약의 작용기전은 생후 초기 발달 동안 기관 성장 및 성숙에 중대한 영향을 미치므로, 이 약은 2 세 미만의 소아 환자에게 투여되어서는 안 된다('11. 기타 6)' 항 참조).

9. 고령자에 대한 투여

신세포암 치료에 대한 이 약의 임상시험에서, 196 명의 피험자(33%)가 65 세 이상이였으며, 34 명의 피험자(6%)는 75 세를 초과하였다. 고령 피험자와 젊은 피험자 간에 이 약의 안전성이나 유효성의 전반적인 차이는 관찰되지 않았다. 그 외 보고된 임상 경험에서 고령 환자 및 젊은 환자 간에 반응률의 차이는 확인되지 않았으나, 일부 고령자에서 감수성이 더 크게 나타났다.

10. 과량 투여

2,000mg 까지의 파조파닙 투여가 임상시험에서 평가되었다. 용량제한독성(3 등급의 피로) 및 3 등급의 고혈압이 1 일 2000mg 및 1000mg 을 투여한 환자 3 명 중 1 명에서 각각 관찰되었다.

1) 증상 및 징후

이 약의 과량투여에 대한 경험은 현재 제한적이다.

2) 처치

이 약의 과량투여시 처치는 일반적인 지지요법을 실시한다. 이 약의 과량투여시 특정 해독제는 없다. 임상 증상에 따라 추가적인 조치를 취한다. 파조파닙은 신장으로 유의하게 배설되지 않고 혈장 단백질 결합이 높기 때문에, 혈액투석이 이 약의 제거를 촉진시킬 것으로 기대되지 않는다.

11. 기타

1) 파조파닙으로 수행된 2 년간의 발암성 시험에서, 마우스에서 간 샘종의 증가, 랫드에서 십이지장 선암의 증가가 나타났다. 이러한 결과에 대해 설치류 특이 병태생리 및 기전을

고려할 때, 이 약을 투여하는 환자들에게 발암 위험 증가를 나타내는 것으로 고려되지 않는다.

- 2) 파조파닙은 유전독성 시험(in vitro Ames assay, 인간 말초 림프구 염색체 이상 분석, in vivo 랫드 소핵 분석)에서 유전적 손상을 유발하지 않았다.
- 3) 파조파닙은 사람의 수태능을 손상시킬 수 있다. $\geq 10\text{mg/kg/day}$ (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.2 배) 용량을 투여한 암컷 랫드에서 배자 치사, 태자 체중 감소, 조기 재흡수, 착상 전 및 착상 후 소실 증가를 포함한 수태능 감소가 보고되었다. 13 주간 $\geq 100\text{mg/kg/day}$ (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 1.4 배) 용량을 투여한 마우스에서 황체 감소와 낭종 증가가 관찰되었고, 26 주간 $\geq 300\text{mg/kg/day}$ (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.9 배) 용량을 투여한 랫드에서 난소 위축이 관찰되었다. 또한, 최대 34 주간 500mg/kg/day (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.6 배) 용량을 투여한 원숭이에서 황체 감소가 관찰되었다.
파조파닙은 수컷 랫드에서 교배나 수태능에 영향을 주지 않았다. 그러나, $\geq 3\text{mg/kg/day}$ 용량을 투여한지 15 주 후, 정자 생성율 감소 및 고환 정자 농도 감소가, $\geq 30\text{mg/kg/day}$ 용량을 투여한지 15 주 후, 부고환 정자 농도 감소가, $\geq 100\text{mg/kg/day}$ 용량을 투여한지 15 주 후, 정자 운동성 감소가 관찰되었다. $\geq 30\text{mg/kg/day}$ (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.4 배) 용량을 투여한지 15 및 26 주 후 고환 및 부고환 무게 감소가 관찰되었으며, 26 주 후 고환 위축 및 퇴행이 무정액증, 정액 감소증 및 부고환의 체모양 변화와 함께 관찰되었다.
- 4) 랫드를 대상으로 한 독성 시험에서, 여러 조직 (뼈, 치아, 골수, 손발톱바닥, 생식기관, 혈액조직, 신장, 부신, 림프절, 뇌하수체, 및 췌장)에서 영향이 관찰되었고, 이는 VEGFR 저해 및/또는 VEGF 신호전달경로의 파괴와 일관되었으며, 3mg/kg/day (AUC 에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.1 배) 용량을 투여시 몇몇 영향이 관찰되었다.
- 5) 간에 미치는 영향은 설치류에서의 간 아미노전이효소의 경도의 상승과 원숭이에서의 빌리루빈의 상승을 포함했으며, 연관된 조직병리학적 영향은 관찰되지 않았으며, 각각 사람 임상 노출의 약 0.1 배와 0.6 배에 해당하는 전신 노출을 유발하는 용량이었다.
- 6) 발육기 동물을 이용한 독성 시험 : 어린 랫드에게 사람 성인 AUC 에 근거한 임상 노출의 약 0.1 배의 용량으로, 분만 후 9 일째부터 분만후 14 일째까지(2 세 미만의 사람 연령 범위에 해당) 이 약을 투여하였을 때, 이 약은 사망 및 신장, 폐, 간 및 심장에서 비정상 기관 성장/성숙을 일으켰다. 어린 랫드에게 분만후 21 일째부터 분만후 62 일째까지 투여하였을 때(2 세 초과와 사람 연령 범위에 해당), 독성학적 결과는 비슷한 노출에서의 성인 랫드와 비슷하였으며, 뼈, 기관, 치아, 부신, 췌장, 위, 십이지장, 림프절, 수컷 유선 및 생식기관의 변화를 나타냈다. 짧아진 사지를 포함한 이러한 변화들은 어린 랫드의 $\geq 10\text{mg/kg/day}$ (사람

성인 AUC 에 근거한 임상노출의 약 0.1-0.2 배와 동등) 용량에서 나타났으므로, 사람 소아 환자들은 성인에 비하여 뼈 및 치아 작용에 대한 위험이 증가한다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손에 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것.

❖ 저장방법

기밀용기, 실온(1~30℃)보관
제조일로부터 24 개월

❖ 최종개정년월일

2018-04-28
