

사용상의주의사항

1. 경고

1) 호중구 감소증

이 약을 투여받은 환자에서 발열성 호중구 감소증 및 치명적인 호중구 감소성 패혈증을 포함하는 호중구 감소증이 발생하였다.

3,691명의 유방암 환자를 대상으로 한 4건의 임상시험(MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3 및 MONARCH E 포함)에서 이 약을 투여받은 환자의 37~46%에서 호중구 감소증이 발생하였다. 3등급 이상의 호중구 수 감소(실험실 검사 결과에 근거)는 이 약을 투여받은 환자의 19~32%에서 발생하였다. 여러 시험에서 3등급 이상 호중구 감소증의 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 29일에서 33일 사이였으며, 3등급 이상의 호중구 감소증 기간의 중앙값은 11일에서 16일 사이였다.

호중구 감소증은 MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 받은 환자의 41%, MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 환자의 46%에서 발생하였다. 3 이상 등급의 호중구 수 감소(실험실 결과에 근거)는 MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 받은 환자의 22%, MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 환자의 32%에서 발생하였다. MONARCH 3에서 3이상 등급의 호중구 감소증의 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 33일이었고, MONARCH 2에서는 29일이었다. MONARCH 3에서 3 이상 등급의 호중구 감소증 기간의 중앙값은 11일 이었고, MONARCH 2의 경우 15일이었다.

이 약 투여를 시작하기 전 처음 2개월간 2주마다, 다음 2개월간 매달, 그리고 임상적으로 필요할 때마다 전혈구 수를 모니터링한다. 3 또는 4 등급의 호중구 감소증을 나타내는 환자에 대해서는 투여의 일시 중단, 용량 감소 또는 치료 주기 시작의 연기가 권장된다.

발열성 호중구 감소증은 MONARCH 시험들에서 이 약에 노출된 환자의 1% 미만에서 보고되었다.

MONARCH 2에서 호중구 감소성 패혈증으로 인한 사망이 2건 관찰되었다. 환자가 발열이 나타나는 경우 담당 의료인에게 즉시 보고하도록 지도한다.

2) 배태자 독성

동물 시험으로부터의 결과 및 작용 기전에 근거할 때 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 동물 생식 독성 시험에서 기관 형성 기간에 임신한 랫드에게 아베마시클립을 투여한 결과 인체 최대 권장 용량에서의 곡선하 면적(AUC)에 근거한 인체 임상 노출과 유사한 모체 노출에서 초기 형성 및 태자 체중 감소를 나타내었다.

임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알린다. 생식능력이 있는 여성에게 이 약을 투여하는 동안 그리고 마지막 투여 후 최소 3주 이상 효과적인 피임법을 사용하도록 지도한다.

3) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis)

이 약 또는 다른 CDK4/6 억제제로 치료받은 환자들에게 중증이거나, 생명을 위협하거나 치명적인 간질성 폐질환(ILD) 및/또는 간질성 폐렴(pneumonitis)이 발생할 수 있다. 조기 유방암 환자(MONARCH E, N=2,791)에서 이 약으로 치료받은 환자들 중 3%의 환자가 모든 등급의 ILD 또는 폐렴을 경험하였고, 0.4%가 3 또는 4등급이었으며, 사망자는 1명(1.0%)이었다.

진행성 또는 전이성 유방암 환자임상시험(MONARCH 1, MONARCH 2 및 MONARCH 3, N=900)에서, 이 약으로 치료받은 환자들 중 3.3%가 모든 등급의 간질성 폐질환 및 간질성 폐렴을 경험하였고, 0.6%가 3 또는 4등급, 그리고 0.4%가 치명적인 결과를 나타내었다. 시판 후 조사에서 간질성 폐질환 및 간질성 폐렴의 추가 사례들이 관찰되었고, 사망 사례들이 보고되었다.

간질성 폐질환 및 간질성 폐렴을 나타내는 폐 증상이 있는지 관찰하여야 한다. 증상은 저산소증, 기침, 호흡곤란, 방사선 검사상 간질성 침윤물 등을 포함할 수 있다. 이러한 증상들에 있어서 감염성, 종양성, 그리고 그 밖의 원인들은 적절한 조사에 의하여 제외되어야만 한다.

지속적 또는 재발성 2등급의 간질성 폐질환 및 간질성 폐렴을 나타내는 환자들에 대해서는 투여의 중단 또는 용량 감소가 권장된다. 3등급 또는 4등급의 간질성 폐질환 또는 간질성 폐렴을 나타내는 모든 환자들은 영구적으로 이 약의 투여를 중단하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

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. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 간질성 폐질환이 있는 환자 또는 간질성 폐질환 기왕력이 있는 환자(간질성 폐질환이 악화될 가능성이 있음)

4. 이상반응

1) 임상시험

임상 시험들은 다양한 조건에서 실시되므로 한 약물의 임상 시험들에서 관찰된 이상반응 발생률을 다른 약물의 임상 시험에서의 발생률과 직접적으로 비교할 수 없으며, 실제 관찰되는 발생률을 반영하지 못할 수도 있다.

조기 유방암(MONARCH E) : 재발 위험이 높은 HR-양성, HER2-음성, 결절 양성 조기 유방암 성인 환자에게서 보조 치료로 내분비 요법을 이 약과 병용

MONARCH E는 이 약과 내분비 요법(타목시펜 또는 아로마타제 억제제)의 병용 또는 내분비 요법 단독을 투여받은 5,591명의 성인 환자를 대상으로 수행하였다. 환자들은 무작위로 2년 또는 중단 기준이 충족될 때까지 이 약 150mg을 1일 2회 경구 투여하고 타목시펜 또는 아로마타제 억제제를 투여받았다. 이 약의 치료기간 중앙값은 24개월이었다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 44%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소로 이어진 이상반응은 설사, 호중구 감소증 및 피로였다.

이상반응으로 인한 이 약의 투여 중단은 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 62%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 이 약의 투여 중단으로 이어진 이상반응은 설사, 호중구 감소증, 백혈구 감소증 및 피로였다.

이상반응으로 인한 이 약의 영구 투여 중단은 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 19%에서 보고된 반면, 내분비 요법 단독을 투여받은 환자에서는 1%에서 보고되었다. 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자에서 영구 중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 설사, 피로 및 호중구 감소증이었다.

이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 0.8%에서 심부전, 심정지, 심근경색, 심실세동, 뇌출혈, 뇌혈관 사고, 폐렴, 저산소증, 설사 및 장간막 동맥 혈전증을 포함한 치명적인 이상반응이 발생하였다.

이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자군에서 내분비 요법 단독을 투여받은 환자군 대비 2% 이상 더 많이 보고된 가장 흔한 이상반응(20% 이상)은 설사, 감염, 호중구 감소증, 피로, 백혈구 감소증, 오심, 빈혈, 두통이었다.

표 1: MONARCH E에서 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 10% 이상 발생하고 내분비 요법 단독을 투여받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 이상반응

	이 약과 내분비요법 병용 N=2791			내분비요법 단독 N=2800		
	모든 등급 ^a %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 ^b %	3 등급 %	4 등급 %
위장관 이상						
설사	84	8	0	9	0.2	0
오심	30	0.5	0	9	<0.1	0

구토	18	0.5	0	4.6	0.1	0
구내염 ^c	14	0.1	0	5	0	0
감염 및 기생충 감염						
감염 ^d	51	4.9	0.6	39	2.7	0.1
전신 이상 및 투여 부위 이상						
피로 ^e	41	2.9	0	18	0.1	0
신경계 이상						
두통	20	0.3	0	15	0.2	0
어지러움	11	0.1	0	7	<0.1	0
대사 및 영양 이상						
식욕 감소	12	0.6	0	2.4	<0.1	0
피부 및 피하조직 이상						
발진 ^f	11	0.4	0	4.5	0	0
탈모	11	0	0	2.7	0	0

a 설사(n=1), 감염(n=4)과 같은 치명적인 이상반응 포함

b 감염(n=5)과 같은 치명적인 이상반응 포함

c 구강 궤양, 점막 염증, 구강 인두 통증, 구내염 포함

d 감염은 기관계 대분류 감염 및 기생충 감염의 일부인 모든 보고된 대표용어를 포함함. 가장 흔한 감염(>5%)은 상기도 감염, 요로 감염, 그리고 비인두염을 포함함

e 무기력증, 피로 포함

f 박리성 발진, 피부 점막 발진, 발진, 홍반성 발진, 여포성 발진, 전신성 발진, 황반 발진, 반점-구진성 발진, 반구진성 발진, 병상 발진, 구진성 발진, 구진성 편평 발진, 소양성 발진, 질성 반진 포함

이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 10% 미만에서 발생한 임상적으로 관련된 이상반응은 가려움증(9%), 소화불량(8%), 손발톱 장애(6%), 눈물 분비 증가(6%), 미각이상(5%), 간질성 폐질환(ILD)/폐렴(3%), 정맥 혈전색전증(VTE)(3%) 이었다.

표2 : MONARCH E에서 이 약과 내분비 요법을 병용하여 투여받은 환자의 10% 이상 발생하고 내분비 요법 단독을 투여받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 실험실적 검사 이상

	이 약과 내분비요법 병용 N=2791			내분비 요법 단독 N=2800		
실험실적 검사 이상	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
크레아티닌 상승	99	0.5	0	91	<0.1	0

백혈구 감소	89	19	<0.1	28	1.1	0
호중구 수 감소	84	18	0.7	23	1.6	0.3
빈혈	68	1.0	0	17	0.1	0
림프구 수 감소	59	13	0.2	24	2.4	0.1
혈소판 수 감소	37	0.7	0.2	10	0.1	0.1
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	37	2.5	<0.1	24	1.2	0
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	31	1.5	<0.1	18	0.9	0
저칼륨혈증	11	1.2	0.1	3.8	0.1	0.1

MONARCH 3: 일차 내분비 기반 요법으로서 이 약과 아로마타제 억제제(아나스트로졸 또는 레트로졸)의 병용 사용

이 질병 조건에서 이전의 전신 요법을 받은 경험이 없는, HR-양성, HER2-음성 국소 재발성 또는 전이성 유방암이 있는 폐경 후 여성

MONARCH 3은 488명의 여성이 이 약과 아로마타제 억제제 또는 위약과 아로마타제 억제제 병용 요법을 받은 시험이었다. 환자들은 150 mg의 이 약 또는 위약을 1일 2회 경구 투여하고, 의사가 선택한 아나스트로졸 또는 레트로졸을 1일 1회 투여하도록 무작위 배정되었다. 투여 기간 중앙값은 이 약 군에서 15.1 개월 그리고 위약군에서 13.9개월이었다. 투여 순응도 중앙값은 이 약 군에서 98%, 위약군에서 99%였다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약과 병용으로 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자의 43%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소로 이어진 이상반응은 설사 및 호중구 감소증이었다. 등급에 관계없이 설사로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자의 13%에서 발생한 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서는 2%에서 발생하였다. 등급에 관계없이 호중구 감소증으로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자의 11%에서 발생한 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서는 0.6%에서 발생하였다.

이상반응으로 인한 영구 투여 중단은 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자의 13%에서 보고된 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서는 3%에서 보고되었다. 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서 영구 중단으로 이어진 이상반응은 설사(2%), ALT 상승(2%), 감염(1%), 정맥혈전색전 사례(1%), 호중구 감소증(0.9%), 신 장애(0.9%), AST 상승(0.6%), 호흡곤란(0.6%), 폐 섬유증(0.6%) 및 빈혈, 발진, 체중 감소 및 혈소판 감소증(각 0.3%)이었다.

투여 기간 중 또는 30일의 추적관찰 기간 중 사망은 원인에 관계없이 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자 중 11명(3%)에서 보고된 반면, 위약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서는 3명(2%)에서 보고되었다. 이 약과 아로마타제 억제제를 병용한 환자에서 사망의 원인은 다음을 포함하였다: 기저 질병으로 인한 3명(0.9%), 폐 감염으로 인한 3명(0.9%), 정맥혈전색전 사례로 인한 3명(0.9%), 간질성 폐렴(pneumonitis)으로 인한 1명(0.3%), 및 뇌경색증으로 인한 1명(0.3%)의 사망.

이 약 군에서 보고되고 위약군에 비해 2% 이상 더 많이 보고된 가장 흔한 이상반응(20% 이상)은 설사, 호중구 감소증, 피로, 감염, 오심, 복통, 빈혈, 구토, 탈모, 식욕 감소, 및 백혈구 감소증이었다(표 3). 가장 빈번하게 보고된($\geq 5\%$) 3 또는 4 등급의 이상반응은 호중구 감소증, 설사, 백혈구 감소증, ALT 상승, 및 빈혈이었다. 설사 발생률은 이 약 투여 시작 후 첫 달에 가장 높았다.

최초 설사 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 8일이었고, 2 및 3 등급에 대한 설사 지속 기간의 중앙값은 각각 11일과 8일이었다. 대부분의 설사는 지지 치료 및/또는 용량 감소로 회복 또는 소실되었다(88%).

설사를 나타낸 환자의 19%가 투여 생략을 필요로 하였고, 13%는 용량 감소를 필요로 하였다. 설사로 인한 최초 용량감소까지 걸린 시간의 중앙값은 38일이었다.

표 3: MONARCH 3에서 이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생하고, 위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 이상반응

	이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=327			위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=161		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
위장관 이상						
설사	81	9	0	30	1	0
오심	39	<1	0	20	1	0
복통	29	1	0	12	1	0
구토	28	1	0	12	2	0
변비	16	<1	0	12	0	0
감염 및 기생충 감염						
감염 ^a	39	4	<1	29	2	<1
혈액 및 림프계 이상						
호중구 감소증	41	20	2	2	<1	<1
빈혈	28	6	0	5	1	0
백혈구 감소증	21	7	<1	2	0	<1
혈소판 감소증	10	2	<1	2	<1	0
전신 이상 및 투여 부위 이상						
피로	40	2	0	32	0	0
인플루엔자 유사 질병	10	0	0	8	0	0
피부 및 피하 조직 이상						
탈모	27	0	0	11	0	0
발진	14	<1	0	5	0	0
가려움증	13	0	0	9	0	0

대사 및 영양 이상						
식욕 감소	24	1	0	9	<1	0
검사						
혈중 크레아티닌 상승	19	2	0	4	0	0
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	16	6	<1	7	2	0
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	15	3	0	7	1	0
체중 감소	10	<1	0	3	<1	0
호흡, 흉부 및 종격 이상						
기침	13	0	0	9	0	0
호흡곤란	12	<1	<1	6	<1	0
신경계 이상						
현기증	11	<1	0	9	0	0

a 감염 및 기생충 감염 신체 계통기관의 일부인 보고된 모든 선호 용어들을 포함한다. 가장 흔한 감염은 (>1%) 상기도 감염, 폐 감염, 인두염을 포함한다.

MONARCH 3에서 추가 이상반응은 정맥 혈전색전 사례(심재성 정맥 혈전증, 폐 색전증, 및 골반 정맥 혈전증)를 포함하며, 이는 이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자의 5%에서 보고되었고, 이에 비해 아나스트로졸 또는 레트로졸을 위약과 함께 투여 받은 환자에서는 0.6%에서 보고되었다.

표 4: MONARCH 3에서 이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생하고, 위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸을 투여 받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 실험실적 검사 이상

	이 약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=327			위약과 아나스트로졸 또는 레트로졸 병용 N=161		
실험실적 검사 이상	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
크레아티닌 상승	98	2	0	84	0	0
백혈구 감소	82	13	0	27	<1	0
빈혈	82	2	0	28	0	0
호중구 수 감소	80	19	3	21	3	0
림프구 감소	53	7	<1	26	2	0
혈소판 수 감소	36	1	<1	12	<1	0
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	48	6	<1	25	2	0
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	37	4	0	23	<1	0

크레아티닌 상승

아베마시클립은 사구체 기능에는 영향을 미치지 않으면서 신세노관 분비 수송체의 억제에 의해 혈청 크레아티닌을 증가시키는 것으로 확인되었다. 임상시험들에서 혈청 크레아티닌 상승(평균 증가, 0.2-0.3 mg/dL)은 이 약 투여 첫 28일 주기 이내에 발생하였으며, 투여 기간 동안 상승된 수준을 유지하였으나 안정적이었고, 투여 중단 시 회복되었다. 크레아티닌에 근거하지 않는 BUN, 시스타틴 C, 또는 계산된 GFR과 같은 대체 마커들은 신 기능이 손상되었는지 여부를 알아내기 위해 고려될 수 있다.

MONARCH 2: 이 약과 풀베스트란트 병용 요법

이전의 보조 요법 또는 전이성 내분비 요법 중 또는 후에 질병이 진행된 HR-양성, HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암이 있는 여성

이 약(150 mg 1일 2회)과 풀베스트란트(500 mg) 병용 요법 대 위약과 풀베스트란트 병용 요법의 안전성이 MONARCH 2에서 평가되었다. 아래에 기술된 자료들은 MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 최소 1회 이상 투여 받은 HR-양성, HER2-음성 진행성 유방암 환자 441명에서 이 약에 대한 노출을 반영한다.

이 약과 풀베스트란트 병용 투여를 받은 환자에서 투여 기간 중앙값은 12개월이었고, 위약과 풀베스트란트 병용 투여를 받은 환자에서 8개월이었다.

이상반응으로 인한 용량 감소는 이 약과 풀베스트란트를 투여 받은 환자의 43%에서 발생하였다. 환자의 5% 이상에서 용량 감소로 이어진 이상반응은 설사 및 호중구 감소증이었다. 등급에 관계없이 설사로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자의 19%에서 발생한 반면, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 0.4%에서 발생하였다. 등급에 관계없이 호중구 감소증으로 인한 이 약 용량 감소는 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자의 10%에서 발생한 반면, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 발생하지 않았다.

이상반응으로 인한 영구 투여 중단은 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자의 9%에서 보고되었고, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 3%에서 보고되었다. 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서 영구 중단으로 이어진 이상반응은 감염(2%), 설사(1%), 간독성(1%), 피로(0.7%), 오심(0.2%), 복통(0.2%) 급성 신장 손상(0.2%), 뇌경색(0.2%)이었다.

투여 기간 중 또는 30일의 추적관찰 기간 중 사망은 원인에 관계없이 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자 중 18명(4%)에서 보고된 반면, 위약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서는 10명(5%)에서 보고되었다. 이 약과 풀베스트란트를 병용한 환자에서 사망의 원인으로는 다음을 포함하였다: 기저 질병으로 인한 7명(2%), 패혈증으로 인한 4명(0.9%), 간질성 폐렴(pneumonitis)으로 인한 2명(0.5%), 간독성으로 인한 2명(0.5%), 뇌경색으로 인한 1명(0.2%).

이 약 군에서 보고된 가장 흔한 이상반응은($\geq 20\%$) 설사, 피로, 호중구 감소증, 오심, 감염, 복통, 빈혈, 백혈구 감소증, 식욕 감소, 구토, 및 두통이었다 (표 5). 가장 빈번하게 보고된($\geq 5\%$) 3 또는 4 등급의 이상반응은 호중구 감소증, 설사, 백혈구 감소증, 빈혈, 및 감염이었다.

표 5: MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생하고, 위약과 풀베스트란트를 투여 받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 이상반응

	이 약과 풀베스트란트 병용 N=441			위약과 풀베스트란트 병용 N=223		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
위장관 이상						
설사	86	13	0	25	<1	0
오심	45	3	0	23	1	0
복통 ^a	35	2	0	16	1	0
구토	26	<1	0	10	2	0
구내염	15	<1	0	10	0	0
감염 및 기생충 감염						
감염 ^b	43	5	<1	25	3	<1
혈액 및 림프계 이상						
호중구 감소증 ^c	46	24	3	4	1	<1
빈혈 ^d	29	7	<1	4	1	0
백혈구 감소증 ^e	28	9	<1	2	0	0
혈소판 감소증 ^f	16	2	1	3	0	<1
전신 이상 및 투여 부위 이상						
피로 ^g	46	3	0	32	<1	0
말초 부종	12	0	0	7	0	0
발열	11	<1	<1	6	<1	0
대사 및 영양 이상						
식욕 감소	27	1	0	12	<1	0
호흡, 흉부 및 종격 이상						
기침	13	0	0	11	0	0
피부 및 피하 조직 이상						
탈모	16	0	0	2	0	0
가려움증	13	0	0	6	0	0
발진	11	1	0	4	0	0

신경계 이상						
두통	20	1	0	15	<1	0
미각 이상	18	0	0	3	0	0
현기증	12	1	0	6	0	0
검사						
알라닌 아미노전이효소(ALT) 상승	13	4	<1	5	2	0
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 상승	12	2	0	7	3	0
크레아티닌 상승	12	<1	0	<1	0	0
체중 감소	10	<1	0	2	<1	0

a 복통, 상복부 통증, 하복부 통증, 복부 불편감, 복부 긴장감 포함.

b 상기도 감염, 요로 감염, 폐 감염, 인두염, 결막염, 부비동염, 질염, 패혈증 포함.

c 호중구 감소증, 호중구 수 감소 포함.

d 빈혈, 헤마토크릿 감소, 헤모글로빈 감소, 적혈구 수 감소 포함.

e 백혈구 감소증, 백혈구 수 감소 포함.

f 혈소판 수 감소, 혈소판 감소증 포함.

g 무기력증, 피로 포함.

MONARCH 2에서 추가 이상반응은 정맥 혈전색전 사례(심재성 정맥 혈전증, 폐 색전증, 뇌 정맥동 혈전증, 쇄골하 정맥 혈전증, 액와 정맥 혈전증, DVT 하대정맥)를 포함하며, 이는 이 약과 풀베스트란트를 투여 받은 환자의 5%에서 보고되었고, 이에 비해 풀베스트란트를 위약과 함께 투여 받은 환자에서는 0.9%에서 보고되었다.

표6: MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 투여 받은 환자의 10% 이상에서 발생하고, 위약과 풀베스트란트를 투여 받은 환자에 비해 2% 이상 더 높은 발생률을 나타낸 실험실적 검사 이상

	이 약과 풀베스트란트 병용 N=441			위약과 풀베스트란트 병용 N=223		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
크레아티닌 상승	98	1	0	74	0	0
백혈구 감소	90	23	<1	33	<1	0
호중구 수 감소	87	29	4	30	4	<1
빈혈	84	3	0	33	<1	0
림프구 감소	63	12	<1	32	2	0
혈소판 수 감소	53	<1	1	15	0	0

알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	41	4	<1	32	1	0
아스파르테이트 아미노전이효소(AST) 증가	37	4	0	25	4	<1

크레아티닌 상승

아베마시클립은 사구체 기능에는 영향을 미치지 않으면서 신세뇨관 분비 수송체의 억제에 의해 혈청 크레아티닌을 증가시키는 것으로 확인되었다. 임상시험들에서 혈청 크레아티닌 상승(평균 증가, 0.2-0.3 mg/dL)은 이 약 투여 첫 28일 주기 이내에 발생하였으며, 투여 기간 동안 상승된 수준을 유지하였으나 안정적이었고, 투여 중단 시 회복되었다. 크레아티닌에 근거하지 않는 BUN, 시스타틴 C, 또는 계산된 GFR과 같은 대체 마커들은 신 기능이 손상되었는지 여부를 알아보기 위해 고려될 수 있다.

2) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 사용시 다음과 같은 이상반응들이 확인되었다. 이러한 반응들은 불확실한 크기의 집단으로부터 자발적으로 보고된 것이기 때문에, 그 빈도를 신뢰성있게 추정하거나 약물 노출과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

호흡기 질환: 간질성 폐질환(ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis).

피부 및 피하조직 이상: 다형성 홍반

5. 일반적 주의

1) 설사

이 약을 투여받은 환자에서 탈수 및 감염과 관련된 중증의 설사가 발생하였다.

3,691명의 유방암 환자를 대상으로 한 4건의 임상시험(MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3 및 MONARCH E 포함)에서 이 약을 투여받은 환자의 81~90%에서 설사가 발생하였다. 3등급의 설사는 이 약을 투여받은 환자의 8~20%에서 발생하였다.

대부분의 환자는 이 약의 치료 첫 달에 설사를 경험하였으며, 설사의 첫 번째 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 6일에서 8일 사이였다. 2등급 및 3등급 설사 기간의 중앙값은 각각 6~11일 및 5~8일 사이였다. 설사 환자의 19~26%는 이 약의 용량 중단이 필요했으며, 13~23%는 이 약의 용량 감량이 필요했다.

설사는 MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 받은 환자의 81%, MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 환자의 86%에서 발생하였다. 3 등급의 설사는 MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 받은 환자의 9%, MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 받은 환자의 13%에서 발생하였다. 설사 에피소드는 탈수 및 감염과 관련이 있었다.

설사 발생률은 이 약 투여를 시작한 첫 달에 가장 높았다. MONARCH 3에서 최초 설사 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 8일이었고, 2와 3 등급에 대한 설사 기간의 중앙값은 각각 11일과 8일이었다. MONARCH 2에서 최초 설사 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 6일이었고, 2와 3 등급에 대한 설사 기간의 중앙값은 각각 9일과 6일이었다. MONARCH 3에서 설사를 나타낸 환자의 19%는 투여 생략을, 13%는 용량 감소를 필요로 하였다. MONARCH 2에서 설사를 나타낸 환자의 22%는 투여 생략을, 22%는 용량 감소를 필요로 하였다. 설사 발현부터 소실까지 걸린 시간은 MONARCH 3, MONARCH 2간에 유사하였다.

무른 변의 징후가 처음 나타날 때 로페라마이드와 같은 지사제 치료를 시작하고, 음료 섭취를 늘려야 하며, 추가 지침 및 적절한 추적관찰을 위해 담당 의료인에게 알리도록 환자를 지도한다. 3 또는 4 등급의 설사 또는 입원을 요하는 설사가 발생하는 경우 독성이 1 등급 이하로 소실될 때까지 이 약의 투여를 중단하고, 이후 그 다음 낮은 용량으로 이 약의 투여를 다시 시작해야 한다.

2) 간 독성

이 약을 투여받은 환자에서 3등급 이상의 ALT(2~6%) 및 AST(2~3%) 상승이 보고되었다.

3,559명의 유방암 환자를 대상으로 한 3건의 임상시험(MONARCH 2, MONARCH 3 및 MONARCH E 포함)에서 3등급 이상의 ALT 상승의 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 57일에서 87일 사이였으며 3등급 미만으로의 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 13일에서 14일이었다. 3등급 이상의 AST 상승의 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 71일에서 185일 사이였으며 3등급 미만으로의 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 11일에서 15일이었다.

MONARCH 3의 이 약군과 위약군에서 3 등급 이상의 ALT 상승 (6% 대 2%) 및 AST 상승이(3% 대 1%) 보고되었다. MONARCH 2 의 이 약군과 위약군 각각에서, 3 등급 이상의 ALT 상승(4% 대 2%) 및 AST 상승 (2% 대 3%)이 보고되었다.

MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여한 환자 중 3 등급 이상의 ALT 상승을 나타낸 환자들에서 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 61일이었고, 3 등급 미만으로의 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 14일이었다. MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여한 환자 중 3 등급 이상의 ALT 상승을 나타낸 환자들에서 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 57일이었고, 3 등급 미만으로의 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 14일이었다. MONARCH 3에서 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여한 환자 중 3 등급 이상의 AST 상승을 나타낸 환자들에서 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 71일이었고, 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 15일이었다. MONARCH 2에서 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여한 환자 중 3 등급 이상의 AST 상승을 나타낸 환자들에서 발현까지 걸린 시간의 중앙값은 185일이었고, 소실까지 걸린 시간의 중앙값은 13일이었다.

이 약 요법을 시작하기 전, 처음 2개월간 2주마다, 다음 2개월간 매달, 그리고 임상적으로 필요할 때마다 간 기능 검사 (LFTs)를 모니터링한다. 지속적 또는 재발성 2 등급을 나타내거나, 3 또는 4 등급, 간 트랜스아미나제 상승을 나타내는 환자들에서 투여의 일시 중단, 용량 감소 또는 치료 주기 시작의 연기가 권장된다.

3) 정맥혈전색전증

3,559명의 유방암 환자를 대상으로 한 3건의 임상시험(MONARCH 2, MONARCH 3 및 MONARCH E 포함)에서 이 약을 투여받은 환자의 2~5%에서 정맥 혈전색전증이 보고되었다.

MONARCH 3에서 정맥혈전색전 사건은 이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여한 환자의 5%에서 보고된 반면, 아로마타제 억제제와 위약을 병용 투여한 환자에서는 0.6%에서 보고되었다. MONARCH 2에서 정맥 혈전색전 사건은 이 약과 풀베스트란트를 병용 투여한 환자의 5%에서 보고된 반면, 풀베스트란트와 위약을 병용 투여한 환자에서는 0.9%에서 보고되었다. 정맥 혈전색전 사건은 심부 정맥 혈전증, 폐 색전증, 골반 정맥 혈전증, 뇌 정맥동 혈전증, 쇄골하 및 액와 정맥 혈전증 및 하대정맥 혈전증을 포함하였다. 임상 개발 프로그램에서 정맥 혈전색전증으로 인한 사망이 보고되었다.

이 약은 정맥 혈전색전증 병력이 있는 조기 유방암 환자에서 연구되지 않았다.

정맥 혈전증 및 폐 색전증의 징후 및 증상에 대해 환자를 모니터링하고, 의학적으로 적절히 치료한다. 모든 등급의 정맥 혈전색전증이 있는 조기 유방암 환자와 등급 3 이상의 정맥 혈전색전증이 있는 진행성 또는 전이성 유방암 환자의 경우 이 약의 투여를 중단한다.

4) 동맥 혈전 색전증

전이성 유방암 연구에서 아베마시클립과 내분비요법제 병용 투여 시 아베마시클립 투여 군에서 심각한 동맥 혈전 색전증(arterial thromboembolic events, ATEs)(허혈성 뇌졸중 및 심근경색증 포함) 이 더 자주 보고되었다. 심각한 ATE 발생 환자에 대한 아베마시클립 지속 투여의 유익성 및 위해성을 고려해야 한다.

5) 간질성 폐질환(Interstitial Lung Disease, ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis)

간질성 폐질환(ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis)에 대한 중증 및 치명적인 사례들이 보고되었다. 간질성폐질환(ILD)/간질성 폐렴(pneumonitis)을 나타내는 임상적인 증상 또는 방사선적인 변화의 발현을 관찰한다.

6. 상호작용

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

CYP3A 억제제

강력한 및 보통의 CYP3A4 억제제는 아베마시클립 및 그 활성 대사체의 노출을 임상적으로 의미 있는 수준까지 증가시켰으며, 이로 인해 독성이 증가할 수 있다.

케토코나졸

케토코나졸과의 병용 사용을 피한다. 케토코나졸은 아베마시클립의 AUC를 최대 16배 증가시키는 것으로 예측된다.

기타 강력한 CYP3A 억제제

권장 시작 용량이 150 mg 1일 2회 인 환자들에서 케토코나졸 이외의 강력한 CYP3A 억제제와 병용 사용 시 이 약의 용량을 100mg 1일 2회까지 감소시킨다. 이상반응으로 인해 용량을 100 mg 1일 2회로 줄인 환자들에서, 강력한 CYP3A 억제제와 병용 사용 시 이 약의 용량을 50mg 1일 2회까지 추가로 감소시킨다. 이 약을 투여하고 있는 환자가 강력한 CYP3A 억제제 투여를 중단하는 경우 이 약의 용량을(억제제의 3-5반감기 경과 후) 억제제를 시작하기 전에 사용한 용량까지 증량한다.

환자들은 자몽 제품들을 피해야 한다.

보통의 CYP3A 억제제

보통의 CYP3A 억제제를 병용 사용할 경우, 이상 반응에 대하여 모니터링하고 필요한 경우, 용법용량의 표 1에 제시된 바와 같이 이 약의 용량을 50mg씩 감소시킬 것을 고려한다.

강력한 및 보통의 CYP3A 유도제

강력한 또는 보통의 CYP3A 유도제들을 병용 투여 하였을 때 아베마시클립 및 이것의 활성 대사체 혈장 농도를 감소시켰으며, 이는 활성 감소로 이어질 수 있다. 강력한 또는 보통의 CYP3A 유도제와의 병용 사용은 피해야 하며 대체 약제를 고려한다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

위험 요약

동물 시험으로부터의 결과 및 작용 기전에 근거할 때, 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 이 약과 관련된 위험 정보를 제공하는 인체 자료는 없다. 임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알린다. 동물 생식 독성 시험에서, 기관 형성 기간에 아베마시클립을 투여한 결과, 인체 최대 권장 용량에서의 AUC에 근거한 인체 임상 노출과 유사한 모체 노출에서 최기 형성 및 태자 체중 감소를 나타내었다. 임신한 여성에게 태아에 대한 잠재적 위험을 알린다.

대상 집단에서 주요 출생 결함 및 유산의 배경 위험은 알려지지 않았다. 하지만 미국 일반인에서 주요 출생 결함의 배경 위험은 2-4%이며, 유산의 배경 위험은 임상적으로 확인된 임신의 15-20%이다.

자료

동물 자료

배-태자 발달 시험에서, 임신한 랫드의 기관 형성 기간에 아베마시클립 최대 15mg/kg/day를 경구 투여하였다. 4 mg/kg/day 이상의 용량은 태자 체중을 감소시켰고, 심혈관계 및 골격 기형 및 변화의 발생률을 증가시켰다. 이러한 결과들은 무명동맥 및 대동맥궁의 부재, 변위 된 쇄골하 동맥, 비 골화 된 복장뼈 분절, 흉추 중심의 양측성 골화 및 흔적 상태 또는 결절화 된 늑골을 포함하였다. 랫드에서 4mg/kg/day 투여 시 모체 전신 노출은 권장 용량에서의 인체 노출(AUC)과 거의 동등하였다.

2) 수유부

인체 유즙에서의 아베마시클립 존재 또는 수유를 받는 영아 또는 유즙 생성에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 수유를 받는 영아에서 이 약으로 인한 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유 중인 여성에게 이 약을 투여하는 동안 및 마지막 투여 후 최소 3주간 수유하지 않도록 지도한다.

3) 가임 여성 및 남성

임신 검사

동물 시험에 근거할 때 이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 이 약 투여를 시작하기 전 생식 능력이 있는 여성에 대한 임신 검사가 권장된다.

피임

이 약은 임신한 여성에게 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 생식 능력이 있는 여성에게 이 약 투여하는 동안 및 마지막 투여 후 최소 3주간 효과적인 피임법을 사용하도록 지도한다.

수태능(남성)

동물에서의 결과에 근거할 때 이 약은 생식능력이 있는 남성에서 수태력을 손상시킬 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

MONARCH 1, MONARCH 2 및 MONARCH 3에서 이 약을 투여 받은 900명 중 38%가 65세 이상이었으며, 10%가 75세 이상이었다. MONARCH 1, 2, 3에서 65세 이상의 환자들에서 3 또는 4 등급의 가장 흔한 이상반응 ($\geq 5\%$)은 호중구 감소증, 설사, 피로, 오심, 탈수, 백혈구 감소증, 빈혈, 감염 및 ALT 상승이었다. 이 환자들과 연령이 더 낮은 환자들 간에 이 약의 안전성 또는 유효성에서 전반적인 차이는 없었다.

10. 신장애 환자에 대한 투여

경도 또는 중등도 신 장애($\text{CLcr} \geq 30\text{-}89 \text{ mL/min}$, Cockcroft-Gault [C-G]에 의해 추정) 환자들에 대한 용량 조절이 요구되지 않는다. 중증 신 장애($\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$, C-G), 말기 신장병 또는 투석을 받는 환자에서 아베마시클립의 약동학은 알려지지 않았다.

11. 간장애 환자에 대한 투여

경도 또는 중등도 간 장애 (Child-Pugh A 또는 B) 환자들에 대한 용량 조절은 필요하지 않다.

중증의 간 장애 (Child-Pugh C) 환자들에게 이 약을 투여할 때는 투여 빈도를 줄인다.

12. 과량투여시의 처치

이 약에 대한 알려진 해독제는 없다. 이 약의 과량 투여에 대한 치료는 일반적인 지지 치료로 구성되어야 한다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의하여야 한다.