최초품목허가일: 2016.08.29

최종변경허가일: 2024.03.26

전문의약품

입랜스® 캡슐 75 mg, 100 mg, 125 mg (팔보시클립)

Ibrance® Capsules 75 mg, 100 mg, 125 mg (palbociclib)

[원료약품 및 그 분량]

75 mg:

1 캡슐 (270.00 mg) 중,

유효성분: 팔보시클립 (별규)……75.000 mg

100 mg:

1 캡슐 (360.00 mg) 중,

유효성분: 팔보시클립 (별규)……..100.000 mg

125 mg:

1 캡슐 (450.00 mg) 중,

유효성분: 팔보시클립 (별규)……..125.000 mg

첨가제: 미결정셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 유당수화물, 전분글리콜산나트륨, 캡슐,

콜로이드성이산화규소

[성상]

75 mg: 미백색 - 노란색의 가루가 든 상하부 밝은 주황색의 불투명한 캡슐제

100 mg: 미백색 - 노란색의 가루가 든 상부 캐러멜색, 하부 밝은 주황색의 불투명한 캡슐제

125 mg: 미백색 - 노란색의 가루가 든 상하부 캐러멜색의 불투명한 캡슐제

[효능·효과]

이 약은 호르몬 수용체(HR)-양성 및 사람상피세포성장인자수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 치료에 아래와 같이 병용한다:

- 여성에서 일차 내분비 요법으로서 아로마타제 억제제와 병용 또는
- 내분비요법 후 질환이 진행된 여성에서 풀베스트란트와 병용

[용법·용량]

1. 권장용량 및 투여일정

이 약의 권장용량은 28 일을 전체 주기로 하여, 1 일 1 회 125 mg 캡슐을 21 일간 연속하여 경구투여하고, 7 일간 휴약한다. 이 약은 음식물과 함께 복용해야 한다.

이 약을 아로마타제 억제제와 투여할 경우, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다(투여할 아로마타제 억제제의 허가사항 참조).

이 약과 풀베스트란트를 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 1 일 1 회 500 mg 을 1 일, 15 일차, 29 일차에 투여하며, 그 이후로는 한 달에 1 번 투여한다(풀베스트란트 허가사항 참조)

환자가 매일 같은 시간에 이 약을 복용하도록 독려해야 한다.

환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약 추가용량을 투여해서는 안된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용시간에 이루어져야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 한다(씹거나 으깨지 말 것, 삼키기 전 캡슐을 열지 말 것). 캡슐이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안된다.

이 약과 내분비 요법을 병용하는 폐경 전 및 폐경이행기(perimenoposal) 여성은 임상진료지침(local clinical practice)에 따라 황체형성호르몬분비호르몬 (LHRH) 작용제를 투여 받아야 한다.

2. 용량 조절

이상반응에 따른 권장 투여용량 조절은 아래의 표 1, 표 2, 표 3 과 같다.

[표 1] 이상반응에 따른 권장 투여용량 조절

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

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

[표 2] 용량 조절 및 관리 - 혈액학적 독성 [a]

이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 15 일차, 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수를 모니터링 한다. 처음 6 주기에서 최대 1 등급 또는 2 등급의 호중구감소증을 경험한 환자는 이 후의 주기에서 임상적으로 필요한 경우, 투여주기의 시작 전 및 매 3 개월 마다 전혈구 수를 모니터링 한다.	
CTCAE 등급	**용량 조절**
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음
3 등급	주기의 1 일차: • 이 약 투여를 일시 중단하고, 1 주일 동안 전혈구 수 모니터링을 반복한다. • 2 등급 이하로 회복되는 경우, 동일한 용량으로 다음 주기를 시작한다. 처음 두 주기의 각 15 일차: • 15 일차에 3 등급인 경우, 현재의 투여 용량으로 주기가 끝날 때까지 이 약 투여를 계속하고, 22 일차에 전혈구 수 측정을 반복한다. • 22 일차에 4 등급인 경우, 아래의 4 등급 용량조절을 참고한다. 다음 주기의 1 일차에 3 등급 호중구감소증의 회복이 지연(>1 주)된 경우 또는 3 등급호중구감소증이 재발된 경우 투여용량의 감소를 고려한다.
38.5 °C 이상의 발열을 동반한 3 등급의 호중구감소증 [b] 및/또는 감염	전체 기간: 2 등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시 중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.
4 등급	전체 기간: 2 등급 이하로 회복될 때까지 이 약 투여를 일시중단한다. 한 단계 낮은 투여용량으로 투여를 다시 시작한다.

CTCAE 4.0 에 따라 등급 지정
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준), LLN= lower limit of normal (정상 하한치).

[a] 위의 표는 림프구감소증을 제외한 모든 혈액학적 이상반응에 적용된다(단, 기회감염과 같은 임상적 사건과 관련되지 않은 경우).

[b] ANC= absolute neutrophil count (절대호중구수): 1 등급: ANC <LLN - 1500/mm^3, 2 등급: ANC 1000-<1500/mm^3, 3 등급:ANC 500-<1000/mm^3, 4 등급: ANC<500/mm^3

[표 3] 용량 조절 및 관리 - 비혈액학적 독성

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

CTCAE 4.0 에 따른 등급
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events (이상반응 표준용어 기준)

병용 투여한 내분비 요법의 약물 관련해서는, 해당약물의 처방 정보(독성발생시 용량조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보 또는 금기)를 참고한다.

3. 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절

강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 효과가 없거나 최소인 대체 병용약물을 고려한다.

환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약은 1 일 1 회 75 mg 으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 저해제의 3-5 반감기 이후에 이 약을 강력한 CYP3A 저해제를 시작하기 이전의 용량으로 증가시킨다.

4. 간장애 환자에게 투여 시의 용량 조절

경증 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh A 및 B)에 대한 투여용량 조절은 필요치 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에서, 이 약의 권장용량은 1 일 1 회 75 mg 으로 3 주투약/1 주휴약 한다(11. 기타, (3) 약동학 참조).

5. 중증 간질성 폐질환 또는 폐렴 환자의 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 호중구감소증

이 약의 임상시험에서 호중구 수 감소가 관찰되었다. 이 약과 레트로졸(임상시험 1(PALOMA-1) 및 임상시험 2(PALOMA-2)) 또는 이 약과 풀베스트란트(임상시험 3(PALOMA-3))를 병용투여한 환자에서, 3 등급 및 4 등급의 호중구 수 감소가 각각 56.1% 및 10.6%로 보고되었다.

3 건의 무작위 임상시험에서 등급에 상관없이 호중구감소증의 첫 사례가 나타나기까지의 중앙값은 15 일(12 일-700 일)이었고, 3 등급 이상의 호중구감소증이 나타난 기간의 중앙값은 7 일이었다.

이 약 투여를 시작하기 전, 각 투여주기의 시작 시, 처음 두 주기의 각 15 일차 및 임상적으로 필요한 경우 전혈구 수를 모니터링 한다.

처음 6 주기에서 최대 1 등급 또는 2 등급의 호중구감소증을 경험한 환자는 이 후의 주기에서 임상적으로 필요한 경우, 투여주기의 시작 전 및 매 3 개월 마다 전혈구 수를 모니터링 한다.

각 투여 주기의 시작단계에서 투여 중단, 용량감소 또는 투여 지연은 3 등급 또는 4 등급의 호중구감소증이 나타난 환자에서 권장된다.

임상시험 3 에서 호중구감소성 패혈증으로 인한 1 건의 사망사례가 있었다. 의사는 환자가 모든 발열 증상을 즉시 보고하도록 교육해야 한다.

2) 배아-태아 독성

동물시험 및 이 약의 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다. 동물의 생식독성시험에서, 임신한 랫드 및 토끼에 이 약을 투여시(기관형성기에 AUC 근거 사람 임상노출의 4 배이상 수준의 모체노출농도), 배태자 독성이 나타났다. 태아에 대한 잠재적 위험성을 임부에게 알린다. 가임 여성에게 이 약의 투여기간 및 마지막 용량 투여 후 최소 3 주동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 권고한다.

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

이 약을 비롯한 사이클린-의존성 키나아제 4/6(CDK 4/6) 억제제와 내분비요법을 병용할 경우, 중증의 생명을 위협하거나 치명적인 간질성 폐질환 및/또는 폐렴이 나타날 수 있다.

임상시험(PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3, n=872) 통합 분석에서, 이 약을 투여받은 환자의 1.4%가 간질성 폐질환/폐렴을 경험하였으며, 이 중 3 등급은 0.1%이었고, 4 등급이상이거나 치명적인 경우는 보고되지 않았다. 시판 후 조사에서 간질성 폐질환/폐렴이 추가로 관찰되었으며, 사망사례가 보고되었다. 간질성 폐질환/폐렴의 증상(저산소증, 기침, 호흡곤란 등)이 있는지 환자를 모니터링한다. 새로운 또는 악화된 호흡기 증상이 있는 경우와 간질성 폐질환/폐렴의 발생이 의심되는 환자에서, 즉시 이 약 투여를 중단하고 검사를 실시한다. 중증 간질성 폐질환 또는 폐렴환자의 경우, 이 약 투여를 영구 중단한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

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) 임상시험에서의 경험

임상시험은 다양한 조건에서 수행되므로, 관찰된 이상반응 비율은 다른 임상시험들에서의 비율과 직접적으로 비교될 수 없고 실제 임상에서 관찰되는 비율을 반영하지 않을 수 있다.

(1) 임상시험 2: 이 약과 레트로졸과의 병용투여

에스트로겐 수용체(ER)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체 2 (HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자에서의 일차 내분비 요법.

이 약(125 mg/day)과 레트로졸(2.5 mg/day) 병용투여군 대비 위약과 레트로졸 병용투여군의 안전성이 임상시험 2(PALOMA-2)에서 평가되었다. 아래에 기술된 자료는 임상시험 2 의 ER-양성, HER2-음성 진행성 유방암 환자 666 명 중 한번 이상 이 약과 레트로졸 병용투여를 받은 적 있는 444 명의 이 약 노출 결과를 반영한 것이다. 이 약과 레트로졸 병용투여 기간의 중앙값은 19.8 개월이었고 위약과 레트로졸 병용투여 기간의 중앙값은 13.8 개월이었다.

등급에 관계없이 이상반응으로 인한 투여용량 감소는 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자의 36%에서 발생하였다. 임상시험 2 에서는 레트로졸의 투여용량 감소가 허용되지 않았다.

이상반응으로 인한 영구 투여중단은 이 약과 레트로졸을 병용투여한 444 명의 환자 중 43 명(9.7%)에서 발생하였고, 위약과 레트로졸을 병용투여한 222 명의 환자 중 13 명(5.9%)에서 발생하였다. 이 약과 레트로졸 병용투여군에서 영구 투여중단으로 이어진 이상반응에는 호중구감소증(1.1%), 알라닌 아미노전달효소 증가(0.7%)가 포함되었다.

등급에 관계없이 이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 보고된 가장 흔한 이상반응(≥10%)에는 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증, 감염, 백혈구감소증, 피로, 구역, 탈모증, 구내염, 설사, 빈혈, 발진, 무력증, 혈소판감소증, 구토, 식욕감소, 피부 건조, 발열 및 미각 이상이 있었다.

이 약과 레트로졸을 병용투여한 환자에서 가장 빈번하게 보고된 3 등급 이상의 이상반응(≥5%)은 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증, 백혈구감소증, 감염 및 빈혈이 있었다.

임상시험 2 에서 이 약과 레트로졸 병용투여 또는 위약과 레트로졸 병용투여 환자에서 보고된 이상반응(≥10%)을 표 4 에 나열하였다.

[표 4] 임상시험 2 에서 이 약과 레트로졸 병용 또는 위약과 레트로졸 병용투여 환자에서 보고된 이상반응(≥10%)-중증도 등급 및 대조군 자료 추가 (2016 년 2 월 26 일 기준)

	이 약과 레트로졸 병용투여 (N=444)			위약과 레트로졸 병용투여 (N=222)		
	모든 등급	3등급	4등급	모든 등급	3등급	4등급
이상반응	%	%	%	%	%	%
감염						
감염 [a]	60[b]	6	1	42	3	0
혈액 및 림프계						
호중구감소증 [c]	80	56	10	6	1	1
백혈구감소증 [d]	39	24	1	2	0	0
빈혈 [e]	24	5	<1	9	2	0
혈소판감소증 [f]	16	1	<1	1	0	0
대사 및 영양						
식욕감소	15	1	0	9	0	0
신경계						
미각이상	10	0	0	5	0	0
위장관						
구내염 [g]	30	1	0	14	0	0
구역	35	<1	0	26	2	0
설사	26	1	0	19	1	0
구토	16	1	0	17	1	0
피부 및 피하조직						
탈모	33[h]	N/A	N/A	16[i]	N/A	N/A
발진 [j]	18	1	0	12	1	0
피부 건조	12	0	0	6	0	0
전신 및 투여부위						
피로	37	2	0	28	1	0
무력증	17	2	0	12	0	0
발열	12	0	0	9	0	0

MedDRA에 따른 선호용어(PTs)로 기재됨.

CTCAE 4.0에 따른 등급.

CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준), N=환자 수, N/A=해당사항 없음

[a] 감염은 감염 및 감염증 SOC 의 PTs 로 보고된 모든 사례를 포함한다.

[b] 가장 흔한 감염(≥1%)은 다음을 포함: 코인두염, 상기도감염, 요로감염, 구강헤르페스, 부비동염, 비염, 기관지염, 인플루엔자, 폐렴, 위장염, 결막염, 대상포진, 인두염, 연조직염, 방광염, 하기도감염, 치아감염, 치은염, 피부 감염, 바이러스성 위장염, 기도감염, 바이러스성 기도감염 및 모낭염.

[c] 호중구감소증은 다음의 PTs 를 포함: 호중구감소증, 호중구 수 감소

[d] 백혈구감소증은 다음의 PTs 를 포함: 백혈구감소증, 백혈구 수 감소

[e] 빈혈은 다음의 PTs 를 포함: 빈혈, 헤모글로빈 감소, 적혈구용적률 감소

[f] 혈소판감소증은 다음의 PTs 를 포함: 혈소판감소증, 혈소판 수 감소

[g] 구내염은 다음을 포함: 아프타성 궤양, 입술염, 설염, 혀통증, 구강궤양, 점막염증, 구강통증, 입인두 불편감, 입인두 통증, 구내염.

[h] 1 등급 사례 – 30%, 2 등급 사례 – 3%.
[i] 1 등급 사례 – 15%, 2 등급 사례 – 1%.
[j] 발진은 다음의 PTs 를 포함: 발진, 반점구진발진, 가려움성발진, 홍반성발진, 구진성발진, 피부염, 여드름모양 피부염, 독성피부발진

임상시험 2 의 이 약과 레트로졸 병용 투여군에서 전체 발생률이 10.0% 미만인 추가의 이상반응에는 알라닌 아미노전달효소 증가(9.9%), 아스파르테이트 아미노전달효소 증가(9.7%), 코출혈(9.2%), 눈물흘림 증가(5.6%), 눈건조(4.1%), 시야흐림(3.6%), 및 발열성 호중구감소증(2.5%)이 포함되었다.

[표 5] 임상시험 2에서의 실험실적 검사 이상

실험실적검사 이상	이 약과 레트로졸 병용투여 (N=444)			위약과 레트로졸 병용투여 (N=222)		
	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
백혈구 감소	97	35	1	25	1	0
호중구 감소	95	56	12	20	1	1
빈혈	78	6	0	42	2	0
혈소판 감소	63	1	1	14	0	0
아스파르테이트 아미노전달효소 증가	52	3	0	34	1	0
알라닌 아미노전달효소 증가	43	2	<1	30	0	0

N=환자 수.

(2) 임상시험 3: 이 약과 풀베스트란트와의 병용투여

호르몬수용체(HR)-양성 및 사람상피세포 성장인자수용체 2(HER2)-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 환자 중 이전의 보조요법 또는 전이성 내분비요법을 받은 이후에 질환이 진행된 환자

이 약(125 mg/day)과 풀베스트란트(500 mg) 병용투여군과 위약과 풀베스트란트 병용투여 군의 안전성이 임상시험 3(PALOMA-3)에서 평가되었다. 아래에 기술된 자료는 임상시험 3 의 HR-양성, HER2-음성 진행성 또는 전이성 유방암 환자 517 명 중 한 번 이상 이 약과 풀베스트란트 병용투여를 받은 적 있는 345 명의 이 약 노출 결과를 반영한 것이다. 이 약과 풀베스트란트 병용투여 기간의 중앙값은 10.8 개월,

위약과 풀베스트란트 병용 투여기간의 중앙값은 4.8 개월이었다.

등급에 관계없이 이상반응으로 인한 용량감소는 임상시험 3 에서 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자의 36%에서 발생했다.

임상시험 3 에서 풀베스트란트의 투여용량 감소는 허용되지 않았다.

임상시험 3 에서 이상반응으로 인한 투여의 영구중단은 이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 345 명 중 19 명(6%)에서 발생했고 위약과 풀베스트란트를 병용투여한 172 명의 환자 중 6 명(3%)에서 발생했다.

이 약과 풀베스트란트를 병용 투여한 환자에서 투여중단의 원인이 된 이상반응은 피로(0.6%), 감염(6%), 혈소판감소증(0.6%)이었다.

등급에 관계없이, 이 약과 풀베스트란트 병용투여군에서 가장 흔하게(≥10%) 보고된 이상반응은 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증, 백혈구감소증, 감염, 피로, 구역, 빈혈, 구내염, 설사, 혈소판감소증, 구토, 탈모, 발진, 식욕감소 및 발열이었다.

이 약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자에서 가장 빈번하게(≥5%) 보고된 3 등급 이상의 이상반응은 빈도가 감소하는 순으로 호중구감소증 및 백혈구감소증이었다.

임상시험 3 에서 이 약과 풀베스트란트 병용 또는 위약과 풀베스트란트를 병용투여한 환자에서 보고된 이상반응(≥10%)을 표 6 에 나열하였다.

[표 6] 임상시험 3 에서 이 약과 풀베스트란트 병용 또는 위약과 풀베스트란트 병용투여 환자에서 보고된 이상반응(≥10%)-중증도 등급 및 대조군 자료 추가 (2015 년 7 월 31 일 기준)

이상반응	이 약과 풀베스트란트 병용투여 (N=345)			위약과 풀베스트란트 병용투여 (N=172)		
	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %	모든 등급 %	3 등급 %	4 등급 %
감염						
감염 [a]	47[b]	3	1	31	3	0
혈액 및 림프계						
호중구감소증	83	55	11	4	1	0
백혈구감소증	53	30	1	5	1	1
빈혈	30	4	0	13	2	0
혈소판감소증	23	2	1	0	0	0

대사 및 영양						
식욕 감소	16	1	0	8	1	0
위장관						
구역	34	0	0	28	1	0
구내염 [c]	28	1	0	13	0	0
설사	24	0	0	19	1	0
구토	19	1	0	15	1	0
피부 및 피하조직						
탈모	18[d]	N/A	N/A	6[e]	N/A	N/A
발진 [f]	17	1	0	6	0	0
전신 및 투여 부위						
피로	41	2	0	29	1	0
발열	13	<1	0	5	0	0

CTCAE 4.0에 따라 등급 지정.
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준), N=환자 수, N/A=해당사항 없음.
[a] 감염은 감염 및 감염증 SOC 의 PTs 로 보고된 모든 사례를 포함한다.
[b] 가장 흔한 감염(≥1%)은 다음을 포함: 코인두염, 상기도감염, 요로감염, 기관지염, 비염, 인플루엔자, 결막염, 부비동염, 폐렴, 방광염, 구강헤르페스, 기도감염, 위장염, 치아감염, 인두염, 눈감염, 단순포진, 손발톱주위염
[c] 구내염은 다음을 포함: 아프타성 궤양, 입술염, 설염, 혀통증, 구강궤양, 점막염증, 구강통증, 입인두 불편감, 입인두 통증, 구내염.
[d] 1 등급 사례 – 17%, 2 등급 사례 – 1%.
[e] 1 등급 사례 – 6%.
[f] 발진은 다음을 포함: 발진, 반점구진발진, 가려움성발진, 홍반성발진, 구진성발진, 피부염, 여드름모양 피부염, 독성피부발진

임상시험 3 의 이 약과 풀베스트란트 병용투여군에서 전체 발생률이 10.0% 미만인 추가의 이상반응에는 무력증 (7.5%), 아스파르테이트 아미노전달효소 증가 (7.5%), 미각이상 (6.7%), 코출혈 (6.7%), 눈물흘림 증가 (6.4%), 피부건조 (6.1%), 알라닌 아미노전달효소 증가 (5.8%), 시야흐림 (5.8%), 눈건조 (3.8%), 및 발열성 호중구감소증(0.9%)이 포함된다.

[표 7] 임상시험 3에서 실험실적 검사 이상

실험실적 검사 이상	이 약과 풀베스트란트 병용투여 (N=345)			위약과 풀베스트란트 병용투여 (N=172)		
	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
백혈구 감소	99	45	1	26	0	1
호중구 감소	96	56	11	14	0	1
빈혈	78	3	0	40	2	0
혈소판 감소	62	2	1	10	0	0
아스파르테이트 아미노전달효소 증가	43	4	0	48	4	0
알라닌 아미노전달효소 증가	36	2	0	34	0	0

N=환자 수

2) 시판 후 경험

이 약의 시판 후 사용에서 다음과 같은 약물이상반응이 확인되었다. 이러한 약물이상반응은 불특정 크기 모집단에서 보고되었으므로, 신뢰성 있는 빈도추정이나 약물노출과의 인과관계 확립이 항상 가능한 것은 아니다.

- 호흡기, 흉부 및 종격: 간질성폐질환(ILD)/폐렴(pneumonitis)
- 피부 및 피하조직: 손-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 피부 홍반성 루푸스
- 혈관장애: 정맥 혈전색전증 (다음 우선순위용어 포함: 폐색전증, 색전증, 심부정맥혈전증, 말초색전증, 혈전증)

<HR-양성, HER2-음성인 진행성 또는 전이성 유방암 남성 환자>

미국의 시판 후 보고 및 전자의무기록(electronic health records)의 제한된 데이터 중 이 약을 투여받은 남성 유방암 환자의 안전성 프로파일은 여성 유방암 환자의 안전성 프로파일과 유사한 것으로 관찰되었다.

※ 재심사에 따른 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 293 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 86.01%(252/293 명, 642 건)로 보고되었다. 이

중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 및 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

		중대한 약물이상반응 2.73% (8/293 명, 11 건)	예상하지 못한 약물이상반응 13.65% (40/293 명, 49 건)
흔하게 (1~10% 미만)	각종 위장관 장애	-	상복부 통증, 변비, 소화 불량
	근골격 및 결합 조직 장애	-	관절통
	각종 정신 장애	-	불면
	피부 및 피하 조직 장애	-	소양증
흔하지 않게 (0.1~1% 미만)	호흡기, 흉곽 및 종격 장애	폐염증	기침, 폐 색전증
	혈액 및 림프계 장애	발열성 중성구 감소증, 중성구 감소증, 범혈구 감소증	-
	감염 및 기생충 감염	폐렴	-
	전신 장애 및 투여 부위 병태	무력증	-
	각종 위장관 장애	오심	복통, 위 식도 역류 질환, 위궤양, 치은 종창
	간담도 장애	간염	간염
	대사 및 영양 장애	식욕 감소	-
	근골격 및 결합 조직 장애	-	근육통, 등허리 통증, 옆구리 통증, 발바닥 근막염
	각종 신경계 장애		두통, 어지러움, 감각 저하, 말초 신경 병증, 말초 감각 신경 병증
	피부 및 피하조직 장애		다한증

	임상 검사		C-반응 단백질 증가, 혈액 칼슘 이상
	각종 혈관 장애		혈관염
	귀 및 미로 장애		이명

5. 일반적 주의

1) 간장애 환자

경증 또는 중등도 간장애 환자(Child-Pugh A 및 B)에 대한 투여용량 조절은 필요치 않다. 중증 간장애 환자(Child-Pugh C)에서, 이 약의 권장용량은 1 일 1 회 75 mg 으로 3 주투약/1 주휴약 한다(11. 기타, (3) 약동학 참조).

2) 신장애 환자

경증, 중등도 또는 중증의 신장애 환자(크레아티닌 청소율 [CrCl]≥15 mL/min)에 대한 투여용량 조절은 필요치 않다. 혈액투석 환자에 대한 권장용량을 설정하기에는 이 환자군에 대한 자료가 충분치 않다(11. 기타, (3) 약동학 참조).

3) 감염

이 약의 골수억제 특성으로 인해, 감염에 취약할 수 있다.

모든 등급에서 감염은 각각의 대조군(36.9%)에 비해 이 약과 레트로졸 또는 이 약과 풀베스트란트 병용투여군(54.7%)에서 더 높게 보고되었다. 3 등급 및 4 등급 감염은 각 대조군(각각 2.5% 및 0%)에 비해 이 약과의 병용투여군에서 각각 4.4% 및 0.7% 발생하였다.
환자에게 감염의 증상이나 징후가 있는지 모니터링하고 의학적으로 적절하게 치료한다. 의사는 환자에게 어떤 발열증상도 즉시 보고하도록 알려야 한다.

4) 간질성 폐질환

간질성 폐질환이 나타날 수 있으므로 이 약 투여 시 초기증상(호흡곤란, 기침, 발열 등) 확인, 흉부 X 선 검사 실시 등을 통해 환자 상태를 잘 관찰한다. 또한 환자에게 이상사례에 대해 알리고 간질성 폐질환의 초기증상이 나타나는 경우, 즉시 의료기관의 검진을 받도록 안내한다.

5) 정맥 혈전색전증

팔보시클립 투여 환자에게서 정맥 혈전색전증 사례가 보고되었다. 환자의 심부정맥혈전증 및 폐색전증 증상 및 징후를 모니터링하고 필요한 경우 치료를 실시해야 한다.

6. 상호작용

이 약은 주로 CYP3A 와 황산기전이효소(sulfotransferase: SULT)인 SULT2A1 효소에 의해 대사된다. 생체 내(*in vivo*)에서 이 약은 CYP3A 의 시간 의존성 저해제다.

1) 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있는 약물 - CYP3A 저해제의 영향

강력한 CYP3A 저해제(이트라코나졸)과의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장노출을 87%까지 증가시켰다. 강력한 CYP3A 저해제(예: 클래리트로마이신, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로피나비르/리토나비르, 네파조돈, 넬피나비르, 포사코나졸, 리토나비르, 사퀴나비르, 텔라프레비르, 텔리스로마이신 및 보리코나졸)와의 병용투여를 피한다. 이 약 투여 기간에는 자몽 또는 자몽 주스를 피한다. 이 약과 강력한 CYP3A 저해제를 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약 투여용량을 줄인다.

2) 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있는 약물 - CYP3A 유도제의 영향

강력한 CYP3A 유도제(리팜핀)와의 병용투여는 건강한 시험대상자에서 이 약의 혈장노출을 85%까지 감소시켰다. 강력한 CYP3A 유도제(예: 페니토인, 리팜핀, 카바마제핀, 엔잘루타마이드 및 세인트존스워트(St John’s Wort))와의 병용투여를 피한다.

3) 이 약에 의해 혈장 농도가 변동될 수 있는 약물

건강한 시험대상자에서 미다졸람과 이 약 다회용량의 병용투여는 미다졸람 단독투여에 비해 미다졸람의 혈장 노출을 61%까지 증가시켰다. 이 약에 의해 노출이 증가될 수 있으므로, 치료역이 좁은 민감한 CYP3A 기질(예: 알펜타닐, 시클로스포린, 디하이드로에르고타민, 에르고타민, 에베로리무스, 펜타닐, 피모자이드, 퀴니딘, 시롤리무스, 타크롤리무스)의 투여 용량감소가 필요할 수 있다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

(1) 동물시험 및 이 약의 작용기전에 근거할 때, 이 약은 임부에 투여 시 태아에게 유해할 수 있다.

임부 및 피임을 하지 않는 가임여성에서 이 약 투여는 권장되지 않는다.

임부에서의 약물관련 위험성에 대한 자료는 없다. 동물의 생식독성시험에서, 임신한 랫드 및 토끼의 기관형성기에 AUC 근거, 사람 임상노출의 4 배농도의 모체노출정도로 이 약을 투여 시, 배태자 독성이 나타났다.

태아에 대한 잠재적 위험성을 임부에게 알린다.

해당 군(indicated population)에서 주요 선천성기형과 유산의 배경 위험성(background risk)에 대해서는 알려져 있지 않다. 그러나 미국 일반 모집단에서 주요 선천성기형의 배경 위험성 및 유산의 배경 위험성은 임상적으로 인지된 임부의 2%-4% 및 15%-20%이다.

(2) 동물 자료: 발달 독성

암컷 랫드를 대상으로한 수태능 및 조기 배아 발달 시험에서, 교미 전부터 임신 7 일차까지 15 일간 이 약을 경구 투여했다. 권장 투여용량에서의 사람 노출(AUC)기준으로 약 4 배에 해당하는 노출인 최대 300 mg/kg/day 까지의 용량으로 모체가 전신 노출되었을 때, 배아독성을 일으키지 않았다.

랫드 및 토끼에 대한 배아-태아 발달 시험에서 임신한 동물에게 기관형성 기간 동안 각각 이 약 최대 300 mg/kg/day 및 20 mg/kg/day 을 경구 투여했다. 랫드의 모체독성 용량인 300 mg/kg/day 에서 태자독성이 나타났으며, 태자의 체중감소를 가져왔다. 랫드에 ≥100 mg/kg/day 의 용량 투여 시, 골격 변형 발생빈도가 증가했다(제 7 경추의 늑골에서 발생률 증가).

토끼의 모체 독성 용량인 20 mg/kg/day 에서 골격변형(앞다리에서의 작은 발가락뼈 등)의 발생률이 증가했다. 랫드에서 300 mg/kg/day, 토끼에서 20 mg/kg/day 의 모체 전신노출은 권장투여 용량에서 사람노출(AUC) 수준의 각각 약 4 배 및 9 배였다.

실제 태아에서의 노출 및 태반통과에 대해서는 평가되지 않았다.

CDK4/6 더블 녹아웃(double knockout) 마우스가 태아 발달 후기(임신

14.5 일차부터 출산까지)에 중증의 빈혈로 인해 사망했다고 보고되었다. 그러나 표적억제 정도의 차이로 인해 녹아웃 마우스 자료로는 사람에게 미치는 영향을 예측할 수 없다.

2) 수유부

사람 모유에서의 이 약의 존재 여부, 이 약이 모유생성 또는 수유한 유아에 미치는 영향에 대한 자료는 없다. 이 약으로 인해 수유중인 유아에서 중대한 이상반응의 가능성이 있으므로, 수유부에서 이 약의 투여기간 및 마지막 용량 투여 후 3 주동안은 수유를 중단하도록 한다.

3) 가임 여성 및 남성

(1) 피임(여성)

이 약은 임부에 투여 시 태아에 유해한 영향을 미칠 수 있다.

가임 여성에게 이 약을 투여하는 동안과 마지막 용량 투여 후 최소 3 주 (21 일) 동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

(2) 피임(남성)

유전독성의 잠재적 가능성 때문에, 가임여성과 관계하는 남성의 경우, 이 약을 투여하는 동안 및 마지막 용량 투여 후 3 개월 (97 일)동안은 효과적인 피임법을 사용하도록 한다.

(3) 수태능(남성)

수컷 생식기조직에 대한 비임상 안전성자료에 근거하면, 이 약의 투여가 남성의 수태능을 약화시킬 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

소아 환자에서 이 약의 안전성 및 유효성은 연구되지 않았다.

9. 고령자에 대한 투여

임상시험 2 에서 이 약을 투여받은 444 명의 환자 중 181 명의 환자(41%)가 만 65 세 이상, 48 명의 환자(11%)가 만 75 세 이상이었다. 임상시험 3 에서 이 약을 투여받은 347 명의

환자 중 86 명의 환자(25%)가 만 65 세 이상, 27 명의 환자(8%)가 만 75 세 이상이었다. 이 약의 안전성 및 유효성에서 고령자와 젊은 환자 간 차이는 전반적으로 없었다.

10. 과량투여시의 처치

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

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.

12. 기타

1) 임상 약리

(1) 작용 기전

이 약은 사이클린 의존성 키나아제(CDK) 4 및 6 의 저해제이다. 사이클린 D1 및 CDK4/6 은 세포증식을 일으키는 신호전달체계의 하위경로이다. 시험관 내에서 이 약은 세포가 세포주기의 G1 에서 S 단계로 진행되는 것을 차단하여 ER-양성 유방암세포주의 세포증식을 감소시킨다. 이 약과 항에스트로겐을 병용하여 유방암 세포주를 치료하면 각 약물을 단독 투여했을 때와 비교하여 망막모세포종(Rb) 단백질인산화 감소를 유도하여 E2F 발현 및 신호전달이 줄어들고 성장지연을 증가시킨다. 시험관내에서 이 약과 항에스트로겐을 병용하여 ER-양성 유방암 세포주를 치료시 세포노화가 증가하며 이는 약물제거 후 최대 6 일 동안 지속되었다. 환자에서 유래된 ER-양성 유방암 이종이식 모델을 사용한 생체 내(*in vivo*) 시험에서 이 약과 레트로졸을 병용투여시 각 약물을 단독투여 했을 때에 비해 Rb 인산화, 하위 신호전달 및 종양성장의 억제 증가가 입증되었다.

항에스트로겐 병용여부와 상관없이, 이 약으로 처치된 골수세포는 노화되지

않았고, 이 약 중단 후 증식을 재개하였다(약리학적 휴지기와 일관됨). 반대로, 시험관 내 유방암세포는 이 약 처치시 또는 항에스트로겐과 병용(상가효과)처치시 노화되었고, 항에스트로겐 존재 하에서 정지된 상태로 남아있었다.

(2) 약력학

<심장 전기생리학>

이 약이 QTc 간격에 미치는 영향은, 유방암환자 77 명을 대상으로 베이스라인으로부터의 변화와 대응되는 약동학 자료를 시간대별 심전도(ECG)를 이용하여 평가되었다.

이 약 권장용량 1 일 125 mg(투여일정: 3 주투약/1 주휴약)은 임상적으로 유의미한 정도로 QTc 를 연장시키지는 않았다.

(3) 약동학

이 약의 약동학(PK)은 진행성 유방암을 포함하는 고형 종양이 있는 환자와 건강한 시험대상자에서 평가되었다.

<흡수>

이 약의 평균 C_{max}는 일반적으로 경구 투여 후 6-12 시간(최고혈중농도 도달 시간, T_{max}) 사이에 관찰되었다. 125 mg 을 경구투여 후 이 약의 평균 절대 생체이용률은 46%이다. 25 mg-225 mg 의 용량범위에서 AUC 및 C_{max}는 일반적으로 투여용량에 비례하여 증가했다. 항정상태는 1 일 1 회 반복투여 후 8 일내에 도달하였다. 1 일 1 회 반복투여 시 이 약은 축적률 중앙값 2.4(범위: 1.5-4.2)로 축적되었다.

-음식물의 영향: 금식조건에서 이 약의 흡수 및 노출은 모집단의 약 13%로 매우 낮았다. 이 소규모의 하위집단에서 음식물 섭취가 이 약의 노출을 증가시켰지만, 나머지 모집단에서는 임상적으로 관련 있는 정도로 이 약의 노출을 변화시키지 않았다. 따라서, 음식물 섭취가 이 약 노출에 대한 피험자간 변동성을 감소시키며, 이는 이 약을 음식물과 함께 복용할 것을 뒷받침한다. 하룻밤 금식 조건에서 이 약을 복용 했을때, 이 약의 모집단 평균 AUC_{inf} 및 C_{max} 는 고지방, 고칼로리 음식물(약 800-1000 칼로리 - 단백질: 150, 탄수화물: 250, 지방: 500-600 칼로리로 구성)과 함께 복용시 각각 21% 및 38% 증가했고, 저지방, 저칼로리 음식물(약 400-500 칼로리 - 단백질: 120, 탄수화물: 250, 지방: 28-35 칼로리로 구성)과 함께 복용시 각각 12% 및 27% 증가했으며, 이 약 투여 1 시간 전 및 투여 2 시간 후에

중등도의 지방, 표준 칼로리 음식물(약 500-700 칼로리 - 단백질: 75-105, 탄수화물: 250-350, 지방: 175-245 칼로리로 구성)과 함께 복용했을 때 각각 13% 및 24% 증가했다.

<분포>

시험관 내에서 이 약의 사람 혈장단백질 결합은 500 ng/mL-5000 ng/mL 의 농도범위에서 농도 의존성 없이 약 85%였다. 생체 내 사람 혈장에서 팔보시클립의 평균 비결합 분획(fu)은 간기능이 악화됨에 따라 점진적으로 증가하였다. 신기능 악화에 따라 생체 내 사람 혈장의 팔보시클립 평균 fu 에서 보여지는 뚜렷한 경향은 없었다. 기하평균 겉보기 분포용적(Vz/F)은 2583 L(변동계수 (CV) 26%)였다.

<대사>

시험관 내 및 생체 내 시험은 이 약이 사람에서 간 대사경로를 거치는 것으로 나타났다. 사람에게 [^{14}C]팔보시클립 125 mg 을 단회 경구 투여한 후 이 약의 주 대사경로에 산화 및 설폰화가 관여되었고, 부 대사경로로 아실화 및 글루크론산화가 기여하였다. 약물에서 유래된 혈장 내 주요 순환체는 팔보시클립이었다(23%). 비록 대변에서 투여용량의 1.5%밖에 나타나지 않았지만, 주요 순환대사체는 팔보시클립의 글루쿠로니드 결합체 (glucuronide conjugate) 였다. 팔보시클립은 대변과 소변에서 각각 2.3%와 6.9%의 방사능 활성(radioactivity)을 나타내며, 미변화체로 광범위하게 대사되었다. 대변에서는 팔보시클립의 설파민산 결합체(sulfamic acid conjugate)가 주요 약물 관련 성분으로, 투여된 용량의 26%를 차지했다. 사람 간세포, 간 세포질 및 S9 분획, 재조합 SULT 효소를 이용한 시험관 내 시험에 따르면, CYP3A 및 SULT2A1 이 주로 이 약의 대사에 관여한다.

<배설>

진행성 유방암 환자에서 팔보시클립의 겉보기 경구 청소율(CL/F)의 기하평균은 63.1L/hr(29% CV)였고, 평균(±표준편차) 혈장 제거 반감기는 29(±5)시간이었다. [^{14}C]팔보시클립을 단회 경구투여한 6 명의 건강한 남성 피험자에서 총 투여된 방사능 용량의 91.6%(중앙값)가 15 일만에 회수되었다. 대변(용량의 74.1%)이 주요 배설경로였고, 소변에서는 용량의 17.5%가 회수되었다. 대부분이 대사산물(metabolites)로서 배설되었다.

<연령, 성별 및 체중>

183 명의 암 환자(남성 50 명 및 여성 133 명, 연령 만 22-89 세, 체중 37.9 kg-123 kg)를 대상으로한 집단약동학 분석에 의하면, 성별은 이 약의 노출에 영향을 주지 않았고 연령 및 체중은 이 약의 노출에 임상적으로 중요한 영향을 주지 않았다.

<소아>

만 18 세 미만의 환자를 대상으로 이 약의 약동학은 평가되지 않았다.

<아시아 인종>

건강한 지원자들을 대상으로 한 약동학 시험에서, 비아시아인 피험자들과 비교하여, 일본인 피험자들에서 단회 경구투여 후 이 약의 AUC_{inf} 및 C_{max} 치가 각각 30%, 35% 더 높았다. 그러나 일본인 또는 아시아인 유방암 환자를 대상으로 다회투여한 후속연구에서 결과가 일관성있게 재현되지 않았다. 아시아인 및 비아시아인 모집단에 대한 누적된 약동학, 안전성 및 유효성 자료분석을 근거로, 아시아 인종에 대한 용량 조절은 필요치 않은 것으로 여겨진다.

<간장애>

다양한 간기능을 가진 피험자들을 대상으로 한 약동학 시험에서, 정상 간기능을 가진 피험자들에 비해 경증의 간장애(Child-Pugh A)군에서 팔보시클립의 비결합 노출(비결합 AUC_{inf})이 17% 감소하였고, 중등도(Child-Pugh B) 및 중증의 간장애(Child-Pugh C)군에서 각각 34% 및 77% 증가하였다. 팔보시클립 비결합 노출의 최대값(비결합 C_{max})은 정상 간기능군에 비해 경증, 중등도 및 중증 간장애군에서 각각 7%, 38% 및 72% 증가하였다. 또한, 진행성 암 환자 183 명(이 중, 경증 간장애 환자 40 명을 포함; 미국국립암연구소(NCI) 분류에 따라 총빌리루빈≤정상 상한치(ULN)과 AST>ULN 또는 총빌리루빈>1.0-1.5×ULN 및 모든 AST)에 대한 집단 약동학분석에 의하면, 경증 간장애는 팔보시클립의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

<신장애>

다양한 신기능을 가진 피험자들을 대상으로 한 약동학 시험에서, 정상 신기능(CrCl ≥90 mL/min)의 피험자들에 비해 경증(60 mL/min≤CrCl<90 mL/min), 중등도(30 mL/min≤CrCl<60 mL/min) 및 중증(CrCl<30 mL/min) 신장애를 가진 피험자들에서 총 팔보시클립 노출(AUC_{inf})은 각각 39%, 42% 및 31% 증가하였다. 팔보시클립 노출의 최대값(C_{max})은 정상 신기능군에 비해 경증, 중등도 및 중증 신장애군에서

각각 17%, 12% 및 15% 증가하였다. 또한 진행성 암 환자 183 명(이 중, 경증 신장애 환자 73 명과 중등도 신장애 환자 29 명)을 포함하는 집단 약동학분석에 의하면, 경증 및 중등도의 신장애는 팔보시클립의 약동학에 영향을 미치지 않았다. 혈액투석 환자에 대한 이 약의 약동학은 연구되지 않았다.

<약물 상호작용>

시험관 내 자료에 따르면 CYP3A 및 SULT 효소 SULT2A1 이 주로 팔보시클립의 대사에 관여하는 것으로 나타났다. 팔보시클립은 1 일 125 mg 을 투여한 후 사람 항정 상태에서 CYP3A 의 약한 시간-의존성 저해제다. 시험관 내에서 팔보시클립은 임상적으로 연관된 농도에서 CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 및 2D6 의 저해제가 아니고, CYP1A2, 2B6, 2C8 및 3A4 의 유도제가 아니다.

- CYP3A 저해제: 건강한 피험자(N=12)에 대한 약물 상호작용 시험의 자료에 따르면, 이트라코나졸 1 일 200 mg 다회 투여와 이 약 125 mg 단회 투여의 병용시, 이 약 단독 125 mg 단회 투여에 비해, 팔보시클립의 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 각각 대략 87% 및 34% 상승하였다.

- CYP3A 유도제: 건강한 피험자(N=15)에 대한 약물 상호작용 시험자료에 따르면, 강력한 CYP3A 유도제인 리팜핀 1 일 600 mg 의 다회투여와 이 약 125 mg 단회투여를 병용 시, 이 약 단독 125 mg 의 단회투여에 비해, 팔보시클립의 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 각각 85% 및 70% 감소하였다. 건강한 피험자(N=14)에 대한 약물상호작용 시험자료에 따르면, 중등도의 CYP3A 유도제인 모다나필의 1 일 400 mg 다회투여와 이 약 125 mg 의 단회투여를 병용 시, 이 약 단독 125 mg 의 단회투여에 비해, 팔보시클립의 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 각각 32% 및 11% 감소했다.

- CYP3A 기질: 팔보시클립은 항정상태의 사람에게 1 일 125 mg 을 투여한 후 CYP3A 의 약한 시간의존성 저해제다. 건강한 피험자(N=26)에 대한 약물 상호작용 시험에서, 미다졸람과 이 약 다회투여 병용시 미다졸람 단독투여에 비해 미다졸람의 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 각각 61% 및 37% 상승했다.

- 위 pH 상승 약물: 건강한 피험자에 대한 약물상호작용 시험에서, 섭식조건에서 이 약 125 mg 의 단회 투여와 프로톤펌프억제제(PPI)인 라베프라졸 다회투여를 병용할 경우, 이 약 125 mg 단독 단회투여에 비해, 팔보시클립의 C_{max} 는 41% 감소했지만, AUC_{inf} 에 미치는 영향은 제한적이었다(13% 감소).

PPI 에 비해 H2-수용체 길항제 및 국소 제산제가 위 pH 에 미치는 영향이 적다는 점을 감안하면, 섭식조건에서 이러한 제산제(acid-reducing agent) 계열들이 팔보시클립 노출에 미치는 영향은 미미할 것으로 예측된다. 섭식조건에서, PPI, H2-수용체 길항제 또는 국소 제산제는 팔보시클립 노출에 임상적으로 연관된 영향을 주지 않는다. 건강한 피험자를 대상으로 한 다른 시험에서는, 금식조건에서 이 약 125 mg 단회 투여와 PPI 라베프라졸 다회 투여를 병용시, 이 약 단독 단회투여에 비해 팔보시클립의 AUC_{inf} 및 C_{max} 가 각각 62% 및 80% 감소했다.

- 레트로졸: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 레트로졸을 병용투여시 두 약물 간 약물 상호작용은 없었다.

- 풀베스트란트: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 풀베스트란트를 병용투여시 두 약물 간 임상적으로 연관된 약물 상호작용은 없었다.

- 고세렐린: 유방암환자에 대한 임상시험자료에 따르면 팔보시클립과 고세렐린을 병용투여시 두 약물 간에 임상적으로 연관된 약물 상호작용은 없었다.

- 전달체(Transporters)에 대한 팔보시클립의 효과: 시험관 내 평가에 따르면, 임상적으로 연관된 농도에서 팔보시클립이 약물 수송체인 P 당단백질(P-gp, 전신적으로), 유방암 저항성 단백질(BCRP, 전신적으로), 유기 음이온 수송체(OAT)1, OAT3, 유기 양이온 전달체(OCT)2 및 유기 음이온 전달 폴리펩티드(OATP)1B1, OATP1B3 의 활성을 저해할 가능성이 낮은 것으로 나타났다. 시험관 내에서, 팔보시클립은 제안된 임상용량에서 위장관내 P-gp 또는 BCRP 를 억제할 가능성뿐만 아니라, 임상적으로 유의미한 농도에서 OCT1 을 저해할 가능성이 있다.

- 팔보시클립에 대한 전달체의 효과: 시험관 내 자료에 따르면, P-gp 및 BCRP 매개 전달은 치료용량에서의 팔보시클립 경구 흡수정도에 영향을 미칠 가능성이 낮다.

2) 비임상 안전성 자료

최장 39 주간 반복 투여한 비임상시험에서 단회투여 및 반복투여 후 주요 표적기관에 대한 결과는 랫드와 개에서 조혈 및 수컷 생식기관에 대한 영향, 랫드에서 뼈 및 활발히 성장하는 앞니에 대한 영향을 포함한다. 이러한 전신독성은 인체 노출 AUC 와 유사한

수준의 노출에서 관찰되었다. 12 주의 휴약기간 후, 뼈에 대한 영향은 회복되지 않은 반면, 조혈, 수컷 생식기관, 앞니에 대한 영향은 일부 및 완전히 회복되었다.

또한, C_{max} 기준 사람 임상노출의 4 배 이상 투여된 개에서 심혈관계 영향(QTc 연장, 심박수 감소, RR 간격 및 수축기혈압 증가)이 원격측정으로 확인되었다.

(1) 발암성

이 약의 발암성은 형질전환 마우스에서 6 개월, 랫드에서 2 년 동안 평가되었다.

형질전환 마우스에서 1 일 1 회 최대 60 mg/kg/day(무해용량(NOEL), AUC 기준 사람 임상노출의 약 11 배) 용량까지 경구로 투여하였고 발암성은 음성이었다.

수컷 랫드에서 경구로 30 mg/kg/day(1 일 1 회 3 주 투여 후 1 주 비투여)에서 중추신경계 미세아교세포 종양발생률이 증가하였다. 암컷 랫드에서는 200 mg/kg/day(1 일 1 회 3 주 투여 후 1 주 비투여)까지 종양소견이 없었다. 수컷에서 10 mg/kg/day(무해용량(NOEL), AUC 기준 사람 임상노출의 약 2 배), 암컷에서 200 mg/kg/day(무해용량(NOEL), AUC 기준 사람 임상노출의 약 4 배)까지 발암성은 음성이였다.

(2) 유전독성

이 약은 3 주 동안 ≥100 mg/kg/day 을 투여한 시험관 내 차이니즈햄스터 난소세포 및 수컷 랫드의 골수에서 염색체수 이상을 유발했다. 이 약은 시험관 내(*in vitro*) 박테리아를 이용한 복귀돌연변이(Ames) 시험에서 돌연변이를 유발하지 않았고, 시험관 내 사람 림프구 염색체이상 시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.

(3) 수태능 장애

암컷 랫드의 수태능시험에서 이 약은 최대 300 mg/kg/day(AUC 기준 사람 임상노출의 대략 4 배)까지의 어떤 용량에서도 교미 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다. 랫드를 대상으로 최대 300 mg/kg/day 까지 및 개를 대상으로 최대 3 mg/kg/day 까지 투여(권장투여 용량에서 사람 노출(AUC)의 각 약 6 배 및 유사용량)한 반복투여독성 시험에서 암컷 생식기 조직에 대한 이상반응은 관찰되지 않았다.

랫드 및 개에 대한 반복투여 독성시험 및 랫드 수컷에서의 수태능 시험에서 수컷의 생식기능과 수태능에 대한 이 약의 영향이 관찰되었다. 반복투여 독성시험 중, 랫드에서는 30 mg/kg/day 이상, 개에서는 0.2 mg/kg/day 이상의 용량에서 고환,

부고환, 전립선 및 정낭에서의 이 약 관련 소견에는 기관 무게 감소, 위축 또는 변성, 정액저하증, 관내 세포 조직파편, 정자 운동성 및 농도 감소, 분비 감소 등이 있었다.

랫드 및 개에서 수컷 생식기관에 미친 영향의 부분적인 가역성이 각각 4 주 및 12 주의 휴약기간 이후에 관찰되었다. 랫드와 개에서의 용량은 각 각 사람 권장용량에서 노출(AUC)의 약 10 배이상, 약 0.1 배였다. 수컷 랫드의 수태능 및 초기 배발생시험에서, 이 약은 교미에는 영향이 없었지만, 사람 권장용량 노출의 20 배에 해당하는 예상 노출수준(AUC)인 100 mg/kg/day 에서 정자 운동성 및 밀도감소와 관련되어 약간의 수태능 감소가 있었다.

이러한 수컷 생식기관에 대한 결과에도 불구하고, AUC 기준 사람 임상노출의 13 배에 해당하는 노출수준에서 수컷 랫드의 교미 또는 수태능에 영향을 미치지 않았다.

[포장단위]

블리스터: 21 캡슐

[저장방법]

기밀용기, 실온보관(1-30°C 이하)

[사용기간]

외부포장을 참조하십시오

[제조자]

제조자:

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1 79090 Freiburg, Germany

Viatris Pharmaceuticals LLC

최초품목허가일: 2016.08.29

최종변경허가일: 2024.03.26

Road 689 Km 1.9, Vega Baja, Puerto Rico (PR) 00693, United States (USA)

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층