

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 구성 성분에 과민증이 있는 환자
- 2) 임부 (6. 임부 및 수유부에 대한 투여 항 참조)
- 3) 과당 불내성(fructose intolerance), 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 또는 백당분해효소결핍증(sucrase-isomaltase insufficiency) 등의 유전적인 문제가 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 다른 선택적인 5-HT₃ 수용체 길항제에 과민반응을 나타낸 환자(이 약에도 과민반응을 나타낼 수 있다.)
- 2) 변비 병력이 있거나, 아급성 장 폐색의 징후가 있는 환자(4. 일반적 주의 항 참조)
- 3) 다른 세로토닌성 약물(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)와 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제(serotonin noradrenaline reuptake inhibitors, SNRIs) 등)을 투여받고 있는 환자(4. 일반적 주의 항 참조)
- 4) QT 간격을 연장시킬 수 있는 약물과 병용투여하거나, QT 간격이 연장되어 있거나 연장될 수 있는 가능성이 있는 환자(4. 일반적 주의 항 참조)
- 5) 중증의 간장애 환자(Child Pugh 점수 ≥ 9)(이러한 환자에서 자료가 제한적이다.)
- 6) CYP3A4에 의해 주로 대사되고 치료 영역이 좁은 약물(시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 이베롤리무스, 알펜타닐, 디에르고타민, 에르고타민, 펜타닐 그리고 퀴니딘 등)을 투여하는 환자(5. 상호작용 항 참조)
- 7) CYP3A4의 기질인 화학요법제(도세탁셀, 이리노테칸 등)을 투여하는 환자
- 8) 중증 신장애 환자 및 혈액 투석이 필요한 말기 신질환 환자(임상 자료가 없다.)
- 9) 75세 이상 고령자(이 약의 반감기가 길고, 투여경험이 제한적이므로 신중히 투여하여야 한다.)
- 10) 땅콩이나 콩에 과민반응이 있는 환자(이 약은 콩에서 유래된 레시틴을 미량 함유하고 있다. 과민반응의 징후를 면밀하게 모니터링하여야 한다.)

3. 이상반응

1) 이 약을 투여한 환자에서 흔하게 발생한 이상약물반응은 두통(3.6%), 변비(3.0%), 피로(1.2%)였다. 중대한 이상약물반응은 없었다.

2) 이 약의 이상약물반응은 다음의 표와 같다. 빈도는 매우 흔하게($\geq 1/10$), 흔하게($\geq 1/100$, $<1/10$), 흔하지 않게($\geq 1/1,000$, $<1/100$), 드물게($\geq 1/10,000$, $<1/1,000$), 단독보고를 포함하여 매우 드물게($<1/10,000$)로 분류하였다.

발현 빈도	흔하게	흔하지 않게	드물게
기관계			
감염 및 침습			방광염
혈액 및 림프계		호중구 감소증, 백혈구 증가증	백혈구 감소증, 림프구 증가증
대사 및 영양계		식욕 감퇴	저칼륨혈증
정신계		불면증	급성 정신병, 기분 변화, 수면장애
신경계	두통	어지럼증	감각 저하 졸림
안과계			결막염, 시야 흐림
귀 및 미로장애		현기증	이명
심장계		1도 방실차단, 심근증, 전도 장애, 빈맥	부정맥, 2도 방실차단, 각차단(Bundle branch block), 승모판 기능부전, 심근 허혈, 심실 기외수축
혈관계		고혈압	저혈압 홍조
호흡기, 흉부, 종격부		딸꾹질	
소화계	변비	복부 통증, 설사, 소화 불량, 고창, 구역, 복부 팽창	연하곤란, 설태, 구강 건조증, 트림, 치질, 구토
피부 및 피하 조직		탈모증, 두드러기	홍반, 가려움증, 발진
근골격 및 연결 조직			요통, 사지통증
일반 장애 및 투여 부위	피로	무기력증	열감, 비 심장성 흉통, 미각 이상
검사치		간 트랜스아미나제 증가, 혈청 ALP 증가, 혈청 크레아티닌 증가, 심전도 QT 연장	혈청 빌리루빈 증가, 혈청 크레아틴인산화활성효소 증가, 혈중 요소 증가, 혈중 미오글로빈 증가, 호중구수 증가, 심전도 ST 부분 억제, 심전도 ST-T 구간 이상, 트로포닌 증가

3) 특정 이상반응에 대한 설명

네투피탄트:

네투피탄트 또는 이 약의 새로운 구성성분에 기인하여 흔하게 보고된 이상약물반응은 없었다.

팔로노세트론:

팔로노세트론 0.75mg을 투여했을 때 분변 막힘이 있는 변비로 인하여 입원이 필요한 사례들이 보고되었다.

눈 부종, 호흡곤란 및 근육통은 이 약에서 보고되지 않았으나, 경구 팔로노세트론에서 이상약물반응으로 보고되었다. 다른 이상약물반응은 흔하지 않게 보고되었다.

팔로노세트론 주사제의 시판후 보고에서 아나필락시스, 아나필락시스(양)반응이 매우 드물게 보고되었다.

4. 일반적 주의

1) 변비 : 팔로노세트론은 대장 통과 시간을 지연시킬 수 있으므로, 변비 이력이 있거나, 아급성의 장 폐색 징후가 있는 환자는 투여 후 모니터링되어야 한다. 팔로노세트론 0.75mg을 투여했을 때 분변 막힘이 있는 변비로 인하여 입원이 필요한 사례들이 있었다.

2) 세로토닌증후군 : 5-HT₃ 길항제를 단독 또는 다른 세로토닌성 약물(선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRIs)와 세로토닌 노르아드레날린 재흡수 억제제(SNRIs) 포함)과 병용투여시 세로토닌증후군이 발생했다는 보고가 있었다. 세로토닌증후군양 증상에 대하여 적절한 관찰이 권장된다.

3) QT 연장 : 건강한 성인 남녀를 대상으로 한 임상시험에서 네투피탄트 200mg 또는 600mg을 팔로노세트론 0.5mg 또는 1.5mg과 각각 병용으로 경구투여한 경우 심전도에 임상적으로 중요한 영향은 없었다. 위약과 기저치를 보정한 QTc 간격의 최대 점추정치는 7.0ms였고(95% 신뢰구간의 단측 8.8ms), 치료용량보다 높은 용량(네투피탄트 600mg 및 팔로노세트론 1.5mg)을 투여 16시간 후 관찰되었다. 위약과 기저치를 보정한 QTc 간격의 점추정치의 95%신뢰구간의 상한은 시험약 투여 2일에 걸쳐 지속적으로 모두 10ms 이내였다.

그러나, 이 약이 5-HT₃ 길항제를 함유하므로 QT 간격을 연장시키는 약물과의 병용 시 주의하여야 하며, QT 간격이 연장되어 있거나 연장될 가능성을 가진 환자에게 투여시 주의하여야 한다.: QT 간격 연장, 전해질 이상, 울혈성 심부전, 서맥, 흥분전도 이상의 이력 또는 가족력이 있는 환자, 항 부정맥 약물 복용 환자, 기타 QT 간격 연장이나 전해질 이상을 초래하는 약물을 복용하는 환자 등

저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증은 이 약 투여 전 미리 치료해야 한다.

4) 이미 화학요법제를 투여한 후 구역·구토의 예방이나 치료에 이 약을 투여하지 않는다.

5) CYP3A4에 의해 주로 대사되고 치료 영역이 좁은 경구 약물(시클로스포린, 타크롤리무스, 시롤리무스, 이베롤리무스, 알펜타닐, 디에르고타민, 에르고타민, 펜타닐 그리고 퀴니딘 등)과 이 약을 병용 투여 시 주의해야 한다. (5. 상호작용 항 참조)

또한 네투피탄트는 중등도의 CYP3A4 저해제이므로 CYP3A4의 기질인 화학요법제(도세탁셀 등)의 노출도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 이리노테칸 등의 CYP3A4의 기질인 화학요법제의 독성을 모니터링해야 한다. 그리고 네투피탄트는 CYP3A4 대사에 의해 활성화되는 화학요법제의 효과에 영향을 미칠 수도 있다.

6) 이 약은 운전 및 기계 조작에 중등도의 영향이 있다. 이 약을 복용 시 어지러움, 졸림, 피로가 나타날 수 있으므로, 이러한 증상이 나타날 경우 자동차 운전 또는 위험이 수반되는 기계를 조작하지 않도록 주의해야 한다.

5. 상호작용

1) 이 약을 CYP3A4 억제제와 병용투여 시 네투피탄트 혈중 농도가 상승할 수 있고, CYP3A4 유도제와 병용투여 시 네투피탄트 혈중 농도가 감소하여 약효가 감소할 수 있다. 이 약은 CYP3A4에 의하여 대사되는 약물과 병용 투여 시 해당 약물의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.

네투피탄트는 사람에서 주로 CYP3A4를 매개로 한 간 대사를 통해 제거되며, 신장으로 미미한 양이 배설된다. 사람에서 300mg의 용량으로 투여시 네투피탄트는 CYP3A4의 기질이며, 중등도의 억제제이다. 팔로노세트론은 신장 및 다양한 CYP 효소를 매개로 한 대사경로를 통해 체외로 제거된다. 팔로노세트론은 주로 CYP2D6로 대사되며, CYP3A4, CYP1A2 동종효소도 일부 기여한다. In vitro 실험결과에 근거하여 팔로노세트론은 임상적으로 관련있는 농도에서 cytochrome P 450 동종효소를 억제하거나 유도하지 않는다.

2) 경구 네투피탄트 및 경구 팔로노세트론 병용시 임상적으로 관련있는 약동학적 상호작용이 나타나지 않았다.

3) CYP3A4 기질과의 상호작용

① 덱사메타손

네투피탄트 300mg을 덱사메타손 요법(1일 20mg, 2-4일 8mg 1일 2회)과 병용투여시 덱사메타손의 노출도가 시간 및 용량의존적으로 유의하게 증가하였다. 네투피탄트 300mg과 병용투여시 덱사메타손의 AUC₀₋₂₄ (Day 1), AUC₂₄₋₃₆ (Day 2), AUC₈₄₋₁₀₈ 및 AUC_{84-∞} (Day 4)이 2.4배로 증가하였다. 덱사메타손과 병용투여시 네투피탄트의 약동학적 특성은 변하지 않았다. 따라서 경구 덱사메타손을 이 약과 병용 투여시 덱사메타손 용량을 약 50%로 감량할 것을 권장한다.

② 화학요법제 (도세탁셀, 에토포시드, 사이클로포스파미드)

이 약과 병용 투여 시, 도세탁셀 및 에토포시드의 노출이 각각 37%, 21% 증가하였다. 이러한 효과는 사이클로포스파미드를 네투피탄트와 병용 투여 시 일관성있게 나타나지 않았다.

③ 경구피임약

이 약을 에티닐에스트라디올 60 μ g 및 레보노르게스트렐 300 μ g과 병용 투여시, 에티닐에스트라디올의 AUC에는 유의한 영향이 없었으며, 레보노르게스트렐은 AUC가 1.4배 증가하였다. 따라서 임상적으로 호르몬 피임약의 효과에 영향을 미칠 가능성은 낮다. 네투피탄트 및 팔로노세트론의 약동학 특성에도 유의한 변화는 나타나지 않았다.

④ 에리스로마이신 및 미다졸람

네투피탄트와 병용 투여시 에리스로마이신 및 미다졸람의 노출도는 각각 약 1.3배 및 2.4배 증가하였다. 네투피탄트의 약동학 특성에는 에리스로마이신 및 미다졸람 병용 투여로 인한 영향이 없었다. 이 약과 병용 투여시, CYP3A4에 의해 대사되는 미다졸람 또는 기타 벤조디아제핀 계열 약물(알프라졸람, 트라졸람) 등의 혈중 농도가 증가될 수 있으므로 주의해야 한다.

4) 다른 약물들이 이 약의 약동학에 미치는 영향: 네투피탄트는 주로 CYP3A4에 의해 대사되기 때문에 CYP3A4 활성을 억제하거나 유도하는 약물을 병용투여하는 경우 네투피탄트의 혈중농도가 영향을 받을 수 있다. 따라서 강력한 CYP3A4 억제제(예, 케토코나졸)와의 병용투여시 주의하여야 하며, 강력한 CYP3A4 유도제(예, 리팜피신)와의 병용투여는 피해야 한다.

① 케토코나졸 : 이 약을 케토코나졸과 병용 투여시 이 약의 단독투여와 비교하여 네투피탄트의 AUC가 1.8배, Cmax는 1.3배가 증가하였고, 팔로노세트론의 약동학 특성에는 영향을 미치지 않았다.

② 리팜피신 : 이 약을 리팜피신과 병용 투여시, 네투피탄트의 AUC는 5.2배, Cmax는 2.6배 감소하였고, 팔로노세트론의 약동학 특성에는 영향을 없었다.

5) 이 약은 P-gp 기질인 약물과 상호작용 가능성은 낮을 것으로 예측된다. 네투피탄트는 P-gp의 기질이 아니다. 디곡신을 12일 투여하는 요법에서 8일째 네투피탄트를 투여시 디곡신의 약동학에 영향이 없었다.

그러나 in vitro에서 네투피탄트는 P-gp 억제효과를 보였다. 건강한 자원자에서 수행된 임상시험에서 네투피탄트가 P-gp 기질인 디곡신에 영향을 미치지 않았지만, Cmax가 1.09배[90%CI 0.9-1.31] 증가하였다. 이러한 영향은 암환자, 특히 신기능 이상이 있는 환자에서 좀 더 현저하게 나타나 임상적으로 관련이 있을 가능성을 배제할 수 없다. 그러므로 네투피탄트는 디곡신 또는 다른 P-gp 기질(다비가트란, 콜키신 등)과 병용 투여시 주의해야 한다.

6) 네투피탄트에 의한 글루쿠로닐화 동종효소(UGT-2B7) 억제효과가 in vitro에서 나타났으나, 임상 자료는 없다. 따라서 해당 효소의 기질(지도부딘, 발프로산, 모르핀 등)과 병용 투여시 주의한다.

7) 네투피탄트가 in vitro에서 BCRP 수용체의 유출을 억제하였으나 이러한 영향의 임상적 관련성이 확립되지 않았다.

8) 5-HT₃ 길항제와 다른 세로토닌성 약물(SSRIs 및 SNRIs 포함)을 병용투여시 세로토닌 증후군 보고가 있었다. (2. 신중투여 항 참고)

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임신할 가능성이 있는 여성

임신할 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여하는 동안 임신을 피해야 한다. 폐경 전의 모든 여성은 치료 전 임신 검사를 실시해야 하며, 임신할 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여 받는 동안과 이 약 투여종료시점으로부터 1개월 동안 효과적인 피임을 해야 한다.

2) 임부

이 약은 임부에게 투여해서는 안된다.

네투피탄트

임부에서 네투피탄트를 투여한 자료는 없다. 그러나, 토끼에서 최기형성을 포함한 생식독성이 나타났으며, 안전역이 없었다.

팔로노세트론

임부에서 팔로노세트론을 투여한 자료는 없다. 동물실험에서 직접적 또는 간접적으로 생식독성과 관련하여 유해한 영향은 없었다.

3) 수유부

네투피탄트 또는 팔로노세트론이 사람 모유 중으로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 수유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 이 약을 투여하거나 투여 종료 시점으로부터 1개월이 경과할 때까지 수유를 중단해야 한다.

4) 생식능

네투피탄트

동물실험에서 수태능에 대한 영향이 관찰되지 않았다.

팔로노세트론

랫드에서 정세관 상피의 변성(퇴행)이 관찰되었다.

7. 소아에 대한 투여

이 약은 만 18세 미만 소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

고령자에게 용량을 조절할 필요는 없다. 75세 이상 고령자에서의 투여 경험이 제한적이고, 이 약의 반감기가 길기 때문에 환자의 상태를 관찰하여 신중히 투여하여야 한다.

9. 과량투여시의 처치

네투피탄트 600mg과 팔로노세트론 1.50mg 병용 투여에 노출된 건강한 대상자에서의 경험에 근거하면 과량투여 시 나타날 수 있는 급성증상으로는 두통, 현기증, 변비, 불안, 심계항진, 행복감 및 다리 통증이 있다. 과량투여가 발생한 경우 이 약의 투여를 중지하고, 일반적인 보조적인 치료 후 모니터링을 실시한다.

이 약의 구토 방지 효과로 인해 의약품을 통한 구토 유도가 효과적이지 않을 수 있으며, 이 약이 혈액투석으로 제거되는지는 알려져 있지 않다. 그러나 팔로노세트론 및 네투피탄트의 분포용적이 크기 때문에 투석은 과량투여시 효과적인 치료가 아니다.