

안 전 성 유 효 성 검 토 서

(■최초, □변경)

2009년 5월 19일

담당자	연구관	과 장

종류: 안전성유효성심사(허가신청)

① 회 사 명	한국노바티스(주)	② 문서번호	20080270793 20080270802 (2008.11.4.)
③ 제 품 명	아피니토정5밀리그램(에베로리무스) 아피니토정10밀리그램(에베로리무스)	④ 구분	수입, 전문(421)
⑤ 원료약품분량 (주성분)	아피니토정5밀리그램 1정 (250mg) 중 에베로리무스 (별규) 5mg 아피니토정10밀리그램 1정 (500mg) 중 에베로리무스 (별규) 10mg		
⑥ 성 상	흰색 내지 얇은 미황색의 장방형 정제		
⑦ 신청효능·효과	진행성 신장세포암의 치료		
⑧ 신청용법·용량	이 약의 권장용량은 1일 1회 10mg 경구 투여이다. 용량 감량이 필요한 경우, 1일 5mg -중등도 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 B)에서 용량은 1일 5mg으로 감량 -중증 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 C) 군에 대한 사용은 권장되지 않는다.		
⑨ 신청저장방법 및 사용기간	기밀용기, 30℃ 이하에서 습기를 피해 차광 보관, 제조일로부터 30개월		
⑩ 기원 및 개발경위	에베로리무스는 새로운 Rapamycin 유도체로서, 고형 장기 이식 환자에 대한 면역 억제제로서 처음 개발된 약물로 체내에서 단백질 kinase인 mTOR (mammalian target of rapmycin)를 선택적으로 억제, 이 단백질이 체내 세포의 성장, 증식과 생존을 조절하는 데 있어 핵심적인 역할을 한다는 사실에 근거하여 항암제로서 개발		
⑪ 약리작용기전	mTOR (mammalian target of rapmycin)를 선택적으로 억제 mTOR 활성의 저해는 에베로리무스가 세포내 단백질인 FKBP-12에 결합함으로써 일어나며, 에베로리무스와 FKBP-12의 복합체는 연속적으로 mTORC1에 결합하여 단백질 합성의 하위 유효인자인 4E-BP1과 S6의 인산화-의존성 활성화를 저해한다.		
⑫ 국내외 사용현황	미국 : 2009.3.30 ※ 국내 면역억제제 승인 : 씨티칸정 (2006.4.26.)		

	: 경도 내지 중등도의 면역학적 위험을 가진 동종 신장 또는 심장 이식을 받은 성인 환자에서 이식 후 장기 거부반응의 예방
⑬ 관련조항	제2조제8호 및 제5조제2항 [별표1]II.2. 새로운 효능군 의약품
⑭ 검토결과	시정적합
<p>붙임 1. 시정사항</p>	

[붙임] 시정사항

□ 저장방법

보관온도를 1-30℃으로 시정

□ 효능·효과

수니티닙 또는 소라페닙의 치료에 실패한 진행성 신장 세포암

□ 용법·용량

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

이 약은 1일 1회 매일 일정한 시간에 복용하며, 식사와 함께 복용하거나 또는 공복 시에 복용한다. 이 약은 물 한 컵과 함께 통째로 삼켜야 하며, 씹거나 부수지 말아야 한다. 이 약의 투여는 임상적 유의성이 관찰되는 한, 또는 수용할 수 없는 독성이 나타나기 전까지 지속되어야 한다.

성인 환자

이 약의 권장용량은 1일 1회 10mg 경구 투여이다.

중증 그리고/또는 견딜 수 없는 예측 가능한 이상반응이 나타날 경우, 일시적인 용량 감량 그리고/또는 투약 중지가 필요할 수 있다. 용량 감량이 필요한 경우, 1일 5mg이 권장된다.

중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제 : 이 약을 중등도 CYP3A4 저해제 또는 PgP 저해제와 병용 투여시 주의하여야 한다. 환자에게 이 약과 중등도 CYP3A4 또는 PgP 저해제의 병용 투여가 필요한 경우, 이 약의 용량을 1일 5mg으로 감량한다. 이상반응이 나타날 경우 이를 조절하기 위하여 이 약을 5mg을 2일마다 투여하는 것으로 추가적인 감량이 요구될 수 있다 (1. 경고 항 및 4. 상호작용 항 참조).

강력한 CYP3A4 유도제 : 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제와의 병용 투여를 피해야 한다. 환자에게 이 약과 강력한 CYP3A4 유도제의 병용 투여가 필요한 경우, 이 약의 용량을 5mg 단위로 증량하여 1일 10mg에서 20mg으로 증량하는 것을 고려하여야 한다 (약동학 자료에 근거함). 이러한 용량 증량을 통해 이 약의 혈중 농도가 CYP3A4 유도제를 병용 투여하지 않았을 때 관찰되는 AUC 범위로 조정될 것으로 예측된다. 그러나 강력한 CYP3A4 유도제를 투여받은 환자를 대상으로 이러한 용량 조절을 한 임상 자료는 없다. 강력한 CYP3A4 유도제 투여를 중단할 경우, 이 약의 용량은 유도제를 투여하기 전의 용량으로 복구시켜야 한다 (1. 경고 항 및 4. 상호작용 항 참조).

고령 환자 (만 65세 이상)

고령의 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

신장장애 환자

신장장애 환자에게 용량 조절은 필요하지 않다.

간장애 환자

중등도 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 B)에서 용량은 1일 5mg으로 감량하여야 한다. 에베로리무스는 중증 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 C)를 대상으로 평가되지 않았으며, 이러한 환자 군에 대한 사용은 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. 환자에게 새로운 또는 기존보다 악화된 호흡기계 증상이 나타날 경우 즉시 이를 의사에게 보고하도록 조언하여야 한다.

비 감염성 폐렴과 관련된 방사선학적 변화가 나타나도 증상이 없거나 거의 없는 환자는 용량 변경 없이 이 약의 투여를 지속할 수 있으나, 증상이 중등도인 경우, 증상이 개선될 때까지 투약 중단을 고려하여야 한다. 코르티코스테로이드 사용이 요구될 수 있다. 이 약 1일 5mg용량으로 투여를 재개할 수 있다.

비 감염성 폐렴 증상이 중증인 경우, 이 약의 투여는 중단되어야 하며 임상적 증상이 회복될 때까지 코르티코스테로이드 사용이 요구될 수 있다. 개개인의 임상적 환경에 따라 이 약의 투여를 1일 5mg의 감량된 용량으로 재개할 수 있다.

2) 감염 : 이 약은 면역기능을 억제하는 특성이 있어, 환자가 감염, 특히 기회감염 병원체에 의한 감염에 걸리기 쉽다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약을 투여한 환자에서 폐렴, 다른 세균 감염 그리고 아스페르길루스증 또는 칸디다증과 같은 침습적 진균 감염을 포함한 국소 및 전신 감염이 나타났다. 이러한 감염 중 일부는 중증이었으며 (예: 호흡부전을 야기), 때때로 치명적 결과를 나타냈다. 의사와 환자는 이 약이 감염의 위험을 증가시킨다는 사실을 인지하고, 감염 징후와 증상에 주의를 기울이며, 적절한 치료를 신속하게 시작하여야 한다.

이 약으로 치료를 시작하기에 앞서 선재성 침습성 진균 감염을 치료하여야 한다. 이 약 투여 중 침습성 전신 진균 감염이 진단될 경우, 이 약의 투여를 중단하고 적절한 항진균 요법으로 치료받아야 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) 구강 궤양 : 이 약을 투여받은 환자들에서 구강 궤양, 구내염과 구강 점막염이 나타났다 (3. 이상반응 항 참조). 이러한 경우에 국소 치료가 권장되나, 알코올 또는 과산화물 함유 구강세정제는 증세를 악화시킬 수 있으므로 사용을 피해야 한다. 진균 감염으로 진단되지 않은 경우라면 항진균제는 사용

해서는 안된다(4. 상호작용 항 참조).

5) 실험실 검사 및 모니터링

- ① 신기능 : 혈청 크레아티닌 상승 (보통 경증)이 임상시험에서 보고되었다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약의 투여시작 이전, 그리고 투여 후 정기적으로 혈중 요소 질소 (BUN) 또는 혈청 크레아티닌을 포함한 신기능 모니터링이 권장된다.
- ② 혈당 : 고혈당증이 임상시험에서 보고되었다 (3. 이상반응 항 참조). 대부분의 사례는 이 약의 복용 전에 비정상적 공복 혈당치를 보인 환자들에서 나타났다. 이 약의 투여시작 이전 그리고 투여 후 정기적으로 공복 혈청 포도당을 모니터링할 것이 권장된다. 환자는 이 약의 투여를 시작하기 전에 최적 혈당 조절이 이루어져야 한다.
- ③ 혈액학적 지표 : 헤모글로빈, 호중구 및 혈소판 감소가 임상시험에서 보고되었다 (3. 이상반응 항 참조). 이 약의 투여시작 이전, 그리고 투여 후 정기적으로 전혈구 계산치의 모니터링이 권장된다.

- 6) 약물 상호작용 : 강력한 CYP3A4 저해제 또는 P-glycoprotein (PgP) 저해제와의 병용투여를 피해야 한다 (용법용량 및 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 주의 깊게 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).

- 7) 간장애 : 이 약은 중증 간장애 환자 (Child-Pugh 등급 C)에게 권장되지 않는다 (용법 용량 항 참조).
- 8) 예방 접종 : 이 약을 투여받는 중에는 생백신의 사용 및 생백신을 투여받은 사람과의 가까운 접촉을 피해야 한다 (4. 상호작용 항 참조). 생백신의 예는 다음과 같다 : 비강내 인플루엔자 백신, 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 경구용 소아마비 백신, BCG, 황열, 수두, TY21a 장티푸스 백신.

2. 다음 환자에게는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분, 다른 라파마이신 유도체 또는 이 약의 다른 성분들에 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

다음에 기술된 자료는 전이성 신장 세포암에 대한 무작위 III상 시험에서 이 약 (n=274)과 위약 (n=137)에 대한 약물 노출 결과를 반영한 것이다. 전체적으로, 165명의 환자가 이 약 1일 10mg에 4개월 이상의 기간 동안 노출되었다. 환자 연령의 중앙값은 61세 (27-85세)였다.

가장 흔한 이상반응 (발생률 $\geq 10\%$)은 구내염, 발진, 피로, 무력증, 설사, 식욕부진, 구역, 점막 염증, 구토, 기침, 말초 부종, 감염, 피부 건조, 비출혈, 가려움증, 호흡곤란이었다. 가장 흔한 3-4등급 이상반응 (발생률 $\geq 2\%$)은 감염, 구내염, 피로, 폐렴이었다.

맹검 시험 치료 기간의 중앙값은 이 약을 투여받은 환자는 141일 (19-451일), 위약을 투여받은 환자는 60일 (21-295일)이었다. 영구적 투여중단의 결과를 가져오는 치료-응급 이상반응 발생율은 이 약 투여군과 위약 투여군에서 각각 7%와 0%였다. 대부분의 치료-응급 이상반응은 중증도 면에서 1 또는 2 등급이었다. 3 또는 4등급의 치료-응급 이상반응은 이 약 투여군 39%와 위약 투여군 7%에서 각각 보고되었다.

<표-1>은 이 약 10mg/day 또는 위약을 투여받은 환자의 5% 이상에서 보고된 치료-응급 이상반응의 발생률을 비교한 것이다. <표-1>의 이상반응은 장기분류별로, 빈도에 따라 나열되었으며 가장 흔하게 나타난 반응 순으로 먼저 기재되었다. 또한, 다음의 방식 (CIOMS III)을 이용한 빈도 카테고리를 개별 이상반응에 사용하였다 : 매우 흔하게 ($\geq 1/10$); 흔하게 ($\geq 1/100$ 에서 $< 1/10$); 흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$ 에서 $< 1/100$), 드물게 ($\geq 10,000$ 에서 $< 1/1,000$), 매우 드물게 ($< 1/10,000$), 독립된 보고 포함.

1) <표-1> 5% 이상의 환자에서 발생하고 위약 투여군보다 이 약의 투여군에서 높은 비율로 발생한 것으로 보고된 이상반응

	빈도	아피니토정 10mg/day N=274			위약 N=137		
		모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %
전체 이상반응		89.1	35.4	3.3	58.4	6.6	0
감염							
감염 ^a	매우 흔하게	13	2.2	2.2	2.2	0	0
대사 및 영양 장애							
식욕부진	매우 흔하게	18.6	<1	0	5.8	0	0
신경계 장애							
미각장애	매우 흔하게	9.9	0	0	1.5	0	0
두통	흔하게	8.8	0	0	5.1	0	0
호흡기, 흉부 및 중격 장애							
기침	매우 흔하게	14	0	0	4.4	0	0
폐렴 ^b	매우 흔하게	13.5	3.6	0	0	0	0
호흡곤란	매우 흔하게	10	1.8	0	2.9	0	0
	매우						

비출혈	흔하게	12	0	0	0	0	0
위장관 장애							
구내염 ^c	매우 흔하게	43.8	4.0	0	8.0	0	0
설사	매우 흔하게	21.2	1.5	0	3.6	0	0
구역	매우 흔하게	18.2	<1	0	8.0	0	0
구토	매우 흔하게	15	<1	0	3.6	0	0
구내건조	흔하게	6.2	0	0	4.4	0	0
변비	흔하게	6.9	0	0	6.6	0	0
피부 및 피하조직							
장애	매우 흔하게						
발진	매우 흔하게	28.1	1.1	0	5.1	0	0
피부 건조	매우	12	<1	0	4.4	0	0
가려움증	흔하게	11.7	<1	0	2.9	0	0
전신 장애 및 투여							
부위 상태	매우 흔하게	17	1.1	0	1.5	0	0
점막 염증	매우 흔하게	13	<1	0	3.6	0	0
말초 부종	매우 흔하게						
무력증	매우 흔하게	22.3	1.8	0	9.5	<1	0
피로	흔하게						
발열		23	3.3	0	16.8	<1	0
		5.5	0	0	2.2	0	0
조사							
혈중 크레아티닌 증가	흔하게	5.1	0	0	0	0	0
체중 감소	흔하게	5.5	0	0	<1	0	0
치료 기간 중앙값 (일)			141			60	
CTCAE version 3.0							
a 보고된 모든 감염 증상은 폐렴, 아스페르길루스증, 칸디다증, 패혈증을 포함함							
b 폐포염, 간질성 폐질환, 폐 침윤, 폐렴, 폐포 출혈, 폐독성을 포함함							
c 구내염(아프타 구내염 포함)과 구강 및 혀의 궤양							

2) 발생률이 5% 미만인 이상반응이나 위약 투여군보다 이 약 투여군에서 더 빈번하게 나타난 다른 주목할 만한 이상반응은 다음과 같다.

-대사 및 영양 장애

흔하게 : 선재성 당뇨병 악화 (1.1%)

흔하지 않게 : 당뇨병 발병 (<1%)

-신경계 장애

흔하게 : 불면증 (3.3%)

흔하지 않게 : 미각 상실증 (<1%)

-심장 장애

흔하지 않게 : 율혈성 심부전 (<1%)

-혈관 장애

흔하게 : 고혈압 (1.8%)

-호흡기, 흉부, 종격 장애

흔하게 : 객혈 (1.1%)

-위장관 장애

흔하게 : 복통 (3.6%), 삼킴 곤란 (2.6%), 소화 불량 (2.6%)

-피부 및 피하조직 장애

흔하게 : 수족 증후군 (4.7%), 홍반 (3.6%)

-신장 및 비뇨기 장애

흔하게 : 주간 배뇨 증가 (1.8%)

-전신 장애 및 투여부위 증상

흔하게 : 탈수 (1.5%), 가슴 통증 (1.1%)

다양한 부위에서 1등급 출혈의 단일 사례가 관찰되었다.

3) 주요 치료-응급 실험실적 비정상은 아래 <표-2>에 제시되어 있다.

	아피니토정 10mg/day N=274			위약 N=137		
	모든 등급 %	3등급 %	4등급 %	모든 등급 %	3등급 %	4등급%
혈액학 ^a						
헤모글로빈 감소	92.3	12	1.1	78.8	5.1	<1
림프구 감소	50.7	15.7	2.2	28.5	5.1	0
혈소판 감소	23.4	1.1	0	2.2	0	<1
호중구 감소	13.5	0	<1	3.6	0	0
임상화학						
콜레스테롤 증가	77.4	4.4	0	35	0	0
트리글리세리드 증가	73	<1	0	33.6	0	0
포도당 증가	57.3	15	<1	24.8	1.5	0
크레아티닌 증가	50	1.5	0	33.6	0	0
인산염 감소	37.2	6.2	0	8.0	0	0
아스파르테이트아미노전이효소(AST) 증가	24.8	<1	<1	6.6	0	0
알라닌 아미노전이효소(ALT) 증가	21.2	1.1	0	3.6	0	0
빌리루빈 증가	2.9	<1	<1	2.2	0	0

4. 상호작용

에베로리무스는 CYP3A4의 기질이며, 또한 다중약물 유출 펌프인 p-glycoprotein (PgP)의 기질이자 중등도 저해제이다. 따라서 에베로리무스의 흡수와 이후 제거는 CYP3A4 그리고/또는 PgP에 영향을 미치는 약물들에 의해 영향을 받을 수 있다. 생체외 (*In vitro*) 에서, 에베로리무스는 CYP3A4의 경쟁적 저해제이며, CYP2D6의 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, 리토나비어, 클래리스로마이신, 텔리스로마이신 등)와의 병용 투여를 피해야 한다. 건강인에게 에베로리무스와 케토코나졸 (강력한 CYP3A4 저해제이자 PgP 저해제)을 병용 투여하였을 때, 에베로리무스의 노출에 있어 유의한 증가 (C_{max}와 AUC가 각각 3.9배, 15.0배 증가)가 나타났다.
- ④ 이 약과 중등도 CYP3A4 (에리스로마이신, 베라파밀, 사이클로스포린, 플루코나졸, 딜티아젠펜, 암프레나비어, 포삼프레나비어, 또는 아프레피탄트 등) 및 PgP 저해제를 병용 투여시 주의하여야 한다. 중등도 CYP3A4/PgP 저해제와 병용 투여시 이 약의 용량을 감량하여야 한다 (용법용량 및 1. 경고 항목 참조). 건강인에게 에베로리무스와 다음 약물을 병용 투여하였을 때, 에베로리무스의 노출이 증가되었다.
 - 에리스로마이신 (중등도 CYP3A4 저해제이자 PgP 저해제, C_{max}와 AUC가 각각 2.0배 및 4.4배 증가)
 - 베라파밀 (중등도 CYP3A4 저해제이자 PgP 저해제, C_{max}와 AUC가 각각 2.3배 및 3.5배 증가)
 - 사이클로스포린 (CYP3A4의 기질이자 PgP 저해제, C_{max}와 AUC가 각각 1.8배 및 2.7배 증가)
 에베로리무스의 혈중 농도를 증가시킬 수 있는 다른 중등도 CYP3A4 및 PgP 저해제로는 일부 항진균제 (예: 플루코나졸)와 칼슘채널 차단제 (예: 딜티아젠펜)이 있다.
- ⑤ 자몽, 자몽 주스와 cytochrome P450과 PgP 활성화에 영향을 미치는 것으로 알려진 일부 다른 음식물은 이 약의 투여기간 중 피해야 한다.

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 건강인에게 리팜피신 (CYP3A4 및 P-gP 유도제)를 1일 600mg, 8일간 반복 투여로 전처치한 후 에베로리무스를 단회 투여하였을 때, 에베로리무스 경구 용량의 제거율은 약 3배 증가하였으며, C_{max}와 AUC는 각각 58%와 63% 감소하였다.
- ④ 에베로리무스의 대사를 증가시켜 혈중 농도를 감소시킬 수 있는 다른 CYP3A4 유도제로는 St. John's wort (*Hypericum perforatum*), 항전간제 (예: 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인), 항 HIV 제제 (예: 에파비렌즈, 네비라핀)이 있다.
- ⑤ 이 약과 중등도 CYP3A4 또는 P-gP 유도제의 병용 투여시 주의하여야 한다.

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 CYP3A4의 기질인 심바스타틴이 이 약의 제거율에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.
- ② 생체외 (*In vitro*) 에서, 에베로리무스는 CYP3A4 기질인 사이클로스포린의 대사를 경쟁적으로 저해하였으나, 임상시험 결과 CYP3A4와 CYP2D6 기질의 대사에 대한 에베로리무스의 효과는 분명하지 않다.

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.
- 2) 수유부 : 에베로리무스가 모유 중으로 배출되는지 여부는 알려진 바 없다. 그러나 동물시험에서 에베로리무스 그리고/또는 이의 대사체는 수유 랫드의 모유 중으로 쉽게 배출되었다. 따라서 이 약을 복용하는 여성은 수유해서는 안된다.
- 3) 가임여성 : 임신 가능성이 있는 여성은 이 약을 투여받는 동안 그리고 투약 종료 후 8주간 효과적인 피임법을 사용하도록 조언하여야 한다.
- 4) 생식능력 : 비임상 결과에 근거할 때, 수컷의 수태능은 이 약 투여로 인해 영향을 받았다.

랫드의 수컷 수태능에서, 고환 형태는 0.5mg/kg 및 그 이상에서 영향을 받았으며, 정자의 운동성, 정자 수, 혈청 테스토스테론 수치는 치료적 노출 범위 내인 5mg/kg에서 감소하였으며, 이것은 수컷의 수태능 감소를 유발하였다. 이는 가역성을 보였다. 암컷의 수태능은 영향을 받지 않았으나, 에베로리무스는 태반을 통과하여 수태물에 독성을 나타냈다. 랫드에서, 에베로리무스는 치료적 수치 이하의 전신 노출에서 배아/태아 독성을 유발했다. 이는 사망률과 태아 체중 감소로 입증되었다. 골격근 변화와 기형 (예: 흉골열)의 발생률은 0.3mg/kg과 0.9mg/kg에서 증가하였다. 토끼에서, 배아독성은 후기 흡수에서의 증가가 명백하였다.

6. 소아에 대한 투여

소아 환자에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

7. 과량투여시의 처치

- 1) 동물시험에서, 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, 70mg까지 단회투여되었을 때 수용할 만한 급성 내약성을 나타낸 바가 있다.
- 3) 과량 투여시 모든 경우에 일반적인 지지요법이 적용되어야 한다.

8. 보관 및 취급상의 주의사항

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

9. 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 제외

하면, 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 각각 예상되는 임상 노출도의 4.3배와 0.2배에 해당하는 최고 용량에서 어떠한 발암 잠재력도 나타내지 않았다. 끝.