

■ **보트리엔트정** (파조파닙염산염) - 200mg, 400mg

Votrient (*Pazopanib hydrochloride*)

▶ **원료약품의 분량**

**- 200mg**

이 약 1 정(330 밀리그램) 중

주성분 : 파조파닙염산염(별규) ..... 216.7mg

(파조파닙으로써 200 밀리그램)

**- 400mg**

이 약 1 정(659 밀리그램) 중

주성분 : 파조파닙염삼염(별규) ..... 433.4mg

(파조파닙으로써 400 밀리그램)

▶ **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.

연조작용증: 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 환자에게 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  $\geq 3$  mg/kg/day(AUC에 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  $\geq 30$  mg/kg/day (AUC에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.007 배) 용량에서 모체 독성(체중 감소, 먹이 섭취량 감소, 유산)이 관찰되었으며,  $\geq 100$  mg/kg/day (AUC에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.02 배) 용량에서 심각한 모체 체중 감소, 100%의 한배 새끼 소실이 관찰되었고,  $\geq 3$  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(U<sub>LN</sub>)의 1.5 배 이하이고, AST 및 ALT가 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, 위장관루 및 정맥혈전색전증이 흔하지 않게 관찰되었으며, 간 기능 이상, 고빌리루빈혈증 및 흉통이 흔하게 관찰되었고, 서맥(무증상, 이상반응 보고가 아닌 심박수 측정[분당 60 회 미만])을 근거로 한 빈도. 파조파납 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
	%	%	%	%	%	%
<b>혈액학</b>						
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
<b>혈액화학</b>						
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( $\geq 500$ 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.

이상반응은 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( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) 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)
<b>내분비계</b>	
갑상선기능저하증*	흔하게
<b>대사 및 영양</b>	
식욕저하	매우 흔하게
체중감소	매우 흔하게
<b>신경계</b>	
어지러움	매우 흔하게
미각이상	매우 흔하게
두통	매우 흔하게
허혈성 뇌졸중*	흔하지 않게
<b>심장</b>	
심기능장애 (예: 박출률 감소 및 울혈성 심부전)*	흔하게
서맥(무증상)	매우 흔하게†
심근경색*	흔하게
QT 연장*	흔하게
<b>혈관</b>	
뇌출혈*	흔하지 않게
비출혈	흔하게
위장관출혈*	흔하지 않게
혈뇨	흔하지 않게
고혈압*	흔하지 않게
폐출혈*	흔하게
정맥혈전색전증*	흔하게
<b>호흡기계, 흉부, 종격동</b>	
기침	매우 흔하게
발성장애	흔하게
호흡곤란	매우 흔하게
기흉	흔하게
<b>위장관</b>	
복통	매우 흔하게
설사	매우 흔하게
소화불량	흔하게

위장관루*	흔하지 않게
구역	매우 흔하게
구내염	매우 흔하게
구토	매우 흔하게
<b>간담계</b>	
ALT 증가*	흔하게
AST 증가*	흔하게
고빌리루빈혈증*	흔하지 않게
<b>피부 및 피하조직</b>	
탈모	매우 흔하게
피부건조	흔하게
박탈발진	매우 흔하게
모발탈색	매우 흔하게
손톱이상	흔하게
손-발바닥 홍반성감각이상증후군	매우 흔하게
발진	흔하지 않게
피부탈색	매우 흔하게
<b>근골격계 및 결합조직</b>	
근골격성통증	매우 흔하게
근육통	매우 흔하게
<b>신장 및 비뇨기계</b>	
단백뇨*	흔하지 않게
<b>전신 및 투여부위</b>	
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 60 회 미만)을 근거로 한 빈도. 파조파립 안전성 데이터베이스 평가를 근거로 할 때, 증상이 있는 서맥은 드물게 확인되었다.

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



표 4 는 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
	%	%	%	%	%	%
<b>혈액학</b>						
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
<b>혈액화학</b>						
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.

감염 및 감염증	
감염 (호중구 감소증을 동반한 또는 동반하지 않은 (5. 일반적 주의 14) 감염 참조)	흔하지 않게
혈액 및 림프계 이상	
적혈구 증가증	흔하지 않게
혈전미세혈관병증	드물게

(혈전성 혈소판감소성 자반증 및 용혈성 -요독성 증후군 포함 (5. 일반적 주의 13) 혈전미세혈관병증 참조)	
<b>신경계 이상</b>	
가역성 후두부 뇌병증 증후군 (5. 일반적 주의 16) 가역성 후두부 뇌병증 증후군/ 가역성 후백질 뇌병증 증후군 참조)	흔하지 않게
<b>위장관계 이상</b>	
복부팽만	흔하게
체장염	흔하지 않게
<b>간담계 이상</b>	
감마-글루타미트랜스펩티다제 증가	흔하게
<b>근골격계 및 결합조직</b>	
관절통	매우 흔하게
근경련	흔하게
<b>눈 이상</b>	
망막 박리/열공	흔하지 않게
<b>호흡기계, 흉부 및 종격동 이상</b>	
간질성 폐 질환/폐렴 (5. 일반적 주의 17) 간질성 폐 질환(ILD: Interstitial Lung Disease) /폐렴 참조)	드물게

## 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, ALT가 정상치상한(ULN)의 3 배를 초과한 경우는 이 약을 투여 받은 환자의 18%(42/240 명)에서, ALT가 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 ALT가 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 ALT의 기저치가 정상치 상한의 2 배 이하인 환자를 대상으로 한다.

② ALT가 단독으로 정상치상한의 3 배에서 8 배까지 상승된 환자는 ALT가 1 등급 (NCI CTCAE) 또는 기저치로 되돌아 갈 때까지 간기능을 매주 모니터링하면서 이 약의 투여를 계속할 수 있다.

③ ALT가 단독으로 정상치상한의 8 배를 초과하여 상승된 환자는 ALT가 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 ALT가 정상치상한의 3 배를 초과하여 상승한다면, 이 약의 투여를 영구히 중단해야 한다.

④ ALT가 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, ALT가 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( $\geq 500$  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 선재성 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 뇌혈관사고와 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 6 개월간 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%(2/240명)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%(42/369명)에서 관찰된 데 비하여, 이 약을 투여 받은 환자는 13%(47/362명)에서 관찰되었다. 각 치료군에서 울혈성 심부전은 0.5%의

환자에서 관찰되었다. 연조직육종 3 상 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 평가 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

ILD는 치명적일 수 있으며, 이 약과 연관되어 보고되었다 (4. 이상 반응 참조).

ILD/폐렴을 나타내는 폐 증상에 대하여 환자를 모니터링하고 ILD나 폐렴이 발생한 환자는 이 약을 중단하여야 한다.

### 18)상호작용

CYP3A4나, 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). CYP3A4나 P-gp, 또는 BCRP를 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 CYP3A4에 의해 매개되며, CYP1A2와 CYP2C8도 일부 관여하는 것으로 나타났다. 그러므로, CYP3A4의 저해제와 유도제는 파조파닙의 대사를 변화시킬 수 있다.

① CYP3A4, P-gp 및 BCRP 저해제 : 파조파닙은 CYP3A4, P-gp 및 BCRP의 기질이다. 이 약과 CYP3A4에 대한 강력한 저해제 계열 약물(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 클라리트로마이신, 아타자나비어, 인디나비어, 네파조돈, 벨피나비어, 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 진행된 *in vitro* 시험에서 파조파닙은 CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP2E1 을 억제했다. *In vitro* 사람 PXR 분석에서 사람 CYP3A4 의 유도 가능성이 관찰되었다.

암환자를 대상으로 수행된 약물 상호작용시험 결과, 파조파닙은 CYP3A4, CYP2C8 및 CYP2D6 의 약한 저해제이나, CYP1A2, CYP2C9 또는 CYP2C19 에는 영향이 없었다.

암환자를 대상으로 이 약 800mg 을 1 일 1 회 투여한 임상 약리학 시험에서 이 약은 카페인(CYP1A2 의 probe 기질), 와르파린(CYP2C9 의 probe 기질), 또는 오메프라졸(CYP2C19 의 probe 기질)의 약동학에 임상적으로 관련된 영향을 미치지 않음이 관찰되었다. 이 약은 미다졸람(CYP3A4 의 probe 기질)의 평균 AUC 및 Cmax 를 약 30% 증가시켰고, 덱스트로메토르판(CYP2D6 의 probe 기질)의 경구 투여 후 요중 덱스트로메토르판/덱스트로판의 농도비를 33% - 64% 증가시켰다. 이 약 800mg 1 일 1 회와 파클리탁셀(CYP3A4 및 CYP2C8 의 기질) 80mg/m<sup>2</sup> 1 주 1 회의 병용 투여는 파클리탁셀의 AUC 및 Cmax 를 각각 평균 26% 및 31% 증가시켰다.

CYP3A4, CYP2D6 또는 CYP2C8 에 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, IC<sub>50</sub> 은 각각 1.2 및 0.79  $\mu$ M 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 pH를 증가시키는 약물

에스오메프라졸과 이 약의 병용투여는 파조파닙의 생체이용률을 약 40%(AUC 및 Cmax) 감소시킨다. 위 pH를 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

2,000mg까지의 파조파닙 투여가 임상시험에서 평가되었다. 용량제한독성(3등급의 피로) 및 3등급의 고혈압이 1일 2000mg 및 1000mg을 투여한 환자 3명 중 1명에서 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 2년간의 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.  $\geq 10\text{mg/kg/day}$ (AUC에 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. 13주간  $\geq 100\text{mg/kg/day}$ (AUC에 근거하여 사람 임상 노출의 약 1.4 배) 용량을 투여한 마우스에서 황체 감소와 낭종 증가가 관찰되었고, 26주간  $\geq 300\text{mg/kg/day}$  (AUC에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.9 배) 용량을 투여한 랫드에서 난소 위축이 관찰되었다. 또한, 최대 34주간  $500\text{mg/kg/day}$ (AUC에 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 15주 후, 정자 생성을 감소 및 고환 정자 농도 감소가,  $\geq 30\text{mg/kg/day}$  용량을 투여한지 15주 후, 부고환 정자 농도 감소가,  $\geq 100\text{mg/kg/day}$  용량을 투여한지 15주 후, 정자 운동성 감소가 관찰되었다.  $\geq 30\text{mg/kg/day}$ (AUC에 근거하여 사람 임상 노출의 약 0.4 배) 용량을 투여한지 15 및 26주 후 고환 및 부고환 무게 감소가 관찰되었으며, 26주 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

2016-12-16