용법용량

1. 권장 용량 및 투여 일정

이 약의 권장 용량은 28일을 전체 주기로 하여, 1일 1회 600 mg을(200mg 필름코팅정 3정)을 21일간 연속하여 경구투여하고, 7일간 휴약한다. 이 약은 음식과 함께 또는 무관하게 복용할 수 있다.

이 약과 아로마타제 억제제를 병용 투여 시, 아로마타제 억제제의 권장용량을 투여한다(허가사항 참조).

이 약과 풀베스트란트를 병용 투여 시, 풀베스트란트의 권장용량은 500mg을 1일, 15일차, 29일차에 투여하며, 그 이후로는 한달에 1번 투여한다(허가사항 참조).

이 약과 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트를 병용하는 폐경 전 및 폐경이행기(perimenopausal) 여성은 황체형성호르몬분비호르몬(LHRH) 효능제를 투여 받아야 한다.

되도록이면 아침에, 매일 대략의 정해진 시간대에 이 약을 복용하는 것이 권장된다.

환자가 이 약 복용 후 구토를 하거나 복용을 잊은 경우, 이 약을 추가로 투여해서는 안 된다. 다음 용량의 투여는 예정된 복용 시간에 이루어져야 한다. 이 약은 삼키기 전 씹거나 부수거나 쪼개지 말고 통째로 삼켜야 한다. 알약이 부서지거나 금이 가는 등 온전하지 않은 경우, 복용해서는 안 된다.

2. 용량 조절

1) 이상 반응에 따른 용량 조절

이상반응에 따른 용량 조절은 [표1]을 따른다.

[표 1] 이상반응에 따른 용량 조절

용량 단계	투여 용량	정제의 개수
시작 용량	600 mg/day	200mg 3정
1차 용량 감소	400 mg/day	200mg 2정
2차 용량 감소	200 mg/day*	200mg 1정
*200 mg/day 이하로 용량 감소가 더 필요한 경우 투여를 중단한다.		

특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표 2], [표3], [표4], [표5], [표6]를 따른다.

[표 2] 용량 조절 및 관리 - 호중구 감소증

이 약 투여를 시작하기 전 전혈구검사(Complete Blood Counts)를 수행한다. 처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4 주기의 각 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 전혈구 수(CBC)를 모니터링 한다.

	CTCAE 등급	용량 조절
호중구 감소증	1또는 2등급 (ANC 1000/mm^3 -< LLN)	용량 조절 필요 없음.
	3등급 (ANC 500 -< 1000/mm^3)	2등급 이하로 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우, 이전과 동일한 용량으로 재개한다. 3등급의 독성이 재발하면, 회복될 때까지 일시 중단한 후, 한 단계 낮은 용량으로 이 약의 투여를 재개한다.
	3등급 열성* 호중구감소증	2등급 이하로 호중구감소증이 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우,한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
	4등급 (ANC<500/mm^3)	2등급 이하로 회복 될 때까지 일시중단한다. 투여를 재개할 경우, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
* 3등급 호중구 감소증 중, 38.3℃를 넘는 단회성발열이 있거나 38℃를 넘는 열이 1시간 이상 지속되는 경우 및/또는 동시감염을 동반하는 경우. CTCAE 4.03에 따라 등급 지정. CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준) ANC= absolute neutrophil count(절대 호중구수) LLN= lower limit of normal(정상 하한치)		

[표3] 용량 조절 및 관리 - 간담도독성

이 약 투여를 시작하기 전, 간 기능 검사를 수행한다. 처음 2주기의 매 2주 동안, 이어지는 4주기의 각 시작 시 및 임상적으로 요구 되는 경우 간 기능 검사를 모니터링 한다. 2등급 이상의 이상수치가 관찰되면 더 잦은 모니터링이 권장된다.		
	CTCAE 등급	용량 조절
AST 및/또는ALT 가 베이스라인보다 증가*하고, 총 빌리루빈이 ULN 2배를 초과하지 않는 경우	1등급 (>ULN ~ 3 ULN)	용량 조절 필요 없음.
	2 등급 (> 3 ~ 5 ULN)	베이스라인*이 2등급 미만인 경우: 베이스라인등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단 한 후, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 2등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 이 약을 투여 재개한다. 베이스라인*이 2등급인 경우: 투여 중단 없음.
	3 등급(> 5 ~ 20 ULN)	베이스라인*등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단 한 후 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 이 약의 투여를 중단한다.
	4등급(> 20 ULN)	이 약의 투여를 중단한다.
담즙 정체가 없는 상태에서 총 빌리루빈 증가를 동반한 AST 및/또는 ALT증가		베이스라인*등급과 관계없이 총 빌리루빈이 >2 ULN이면서 ALT 및/또는 AST이 > 3 ULN이면 이 약의 투여를 중단한다.
* 베이스라인=치료 개시 전 CTCAE 4.03에 따라 등급 지정 ULN = 정상 상한 AST = 아스파르테이트아미노전달효소 ALT = 알라닌아미노전달효소		

[표4] 용량 조절 및 관리 - QT 연장

ECG결과	이 약의 투여를 중단한다.

QTcF* > 480ms	만약 QTcF 연장이 481ms미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다. 만약 QTcF이 481ms 이상으로 재발한다면 QTcF가 481ms 미만으로 개선될 때까지 이 약의 투여를 중단한다. 그 다음 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다.
ECG결과 QTcF >500ms	만약 QTcF이 500ms보다 크다면 이 약의 투여를 중단한다. 만약 QTcF 연장이 481ms미만으로 개선된다면 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 투여를 재개한다. 만약 QTcF 간격 연장이 500ms보다 크거나 베이스라인으로부터 60ms보다 크게 변화하면서 다음과 같은 증상이 나타나는 경우 이 약을 영구적으로 중단한다. Torsades de Pointes, 다형성 심실성 빈맥, 원인 불명의 실신, 또는 중증 부정맥의 증후/증상
심전도(ECG)는 치료 시작 전에 평가 되어야한다. 첫 번째 주기의 약 14 일 째, 두 번째 주기 시작 시점 및 임상적으로 요구되는 경우 ECG를 재실시한다. 치료 중 어느 때라도 (QTcF)연장이 나타나는 경우, 더 잦은 ECG 모니터링을 권고한다. * QTcF = Fridericia의 공식으로 보정한 QT 간격	

[표5] 용량 조절 및 관리 - 간질성폐질환/폐렴

CTCAE 등급	용량 조절
1등급(무증상)	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다.
2등급(증상있음)	1등급 이하로 회복 될 때까지 투약을 일시 중단하고, 한 단계 낮은 용량*수준으로 투여 재개를 고려한다. 2등급으로 재발하면, 이 약의 투여를 중단한다.
3등급(중증) 혹은 4등급(생명을 위협함)	이 약의 투여를 중단한다.
CTCAE 4.03에 따라 등급 지정 *이 약의 투여재개를 고려할 때에는 개별화된 이익-위험분석이 수행되어야 한다.	

[표6] 용량 조절 및 관리 - 기타 독성*

기타 독성	
1 또는 2 등급	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학 치료를 시작하고 임상적필요에 따라 모니터한다.
3등급	1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여 재개한다. 3등급으로 재발하면, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.
4등급	이 약의 투여를 중단한다.
* 호중구 감소증, 간 독성 및 간질성 폐질환/폐렴, QT 간격 연장을 제외. CTCAE 4.03에 따라 등급 지정	

병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트에 관련해서는 해당 약물의 허가사항(독성 발생 시 용량 조절 가이드, 기타 관련된 안전성 정보)을 참조한다.

2) 강력한 CYP3A 저해제와 병용투여 시의 용량 조절

이 약과 강력한 CYP3A 저해제와의 병용을 피하고 CYP3A 저해 가능성이 적은 대체 병용 약물을 고려한다. 환자에게 강력한 CYP3A 저해제와 반드시 병용투여해야 하는 경우, 이 약의 용량을 1일 1회 400 mg으로 감량한다. 강력한 저해제의 투여를 중단하는 경우, 이 약의 용량을 강력한 CYP3A 저해제 시작 이전의 용량으로 변경한다. 강력한 CYP3A 저해제의 반감기의 최소 5배가 지난 이후이어야 한다.

3) 간장애에서의 용량 조절

경증의 간장애 환자(Child-Pugh class A)에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중등도(Child-Pugh class B) 및 중증(Child-Pugh class C)의 간장애 환자에 있어서 이 약의 권장하는 시작 용량은 1일 1회 400mg이다.

병용 투여한 아로마타제 억제제 또는 풀베스트란트의 간장애와 연관된 용량 조절에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.

4) 신장애에서의 용량 조절

경증에서 중등도의 신장애 환자에 있어서 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 신장애 환자에 있어서 권장 시작 용량은 1일 1회 200mg이다.