용법용량

1. 환자 선택

호르몬 수용체(HR) 양성, HER2 음성의 진행성 또는 전이성 유방암에서, 유효성이 검증된 시험법으로 종양 혹은 혈장 검체를 이용하여 PIK3CA 변이 여부를 검사 후 이 약의 치료가 결정되어야 한다. PIK3CA 양성 진단 검사는 식품의약품안전처에서 허가 받은 체외 진단용 의료기기를 사용하여 평가한다. 만약 혈장 검체에서 변이가 확인되지 않을 경우, 가능하다면 종양 조직을 이용하여 시험하여야 한다.

2. 권장 용량 및 투여 일정

이 약의 권장 용량으로 300mg (150mg 필름코팅정 2정)을 1일 1회 경구투여 한다. 이 약은 음식 섭취 직후 복용하여야 하며, 질환이 진행되거나 수용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 치료를 지속해야 한다. 이 약은 매일 대략 비슷한 시간대에 복용해야 한다. 이 약은 통째로 삼켜야 하며 (정제는 삼키기 전에 씹거나, 부수거나 쪼개지 않는다) 부서지거나, 금이 가거나, 기타 온전하지 않은 상태의 정제는 복용하지 않는다.

복용을 잊었을 경우, 음식 섭취 직후 및 평소 복용하던 시간에서 9시간 이내에 복용 가능하다. 9시간이 지났다면, 해당일은 복용을 건너뛰어야 하며, 다음 날 평상시의 시간대에 복용해야 한다. 환자가 이 약 복용 후 구토를 할 경우 해당 일에 이 약을 추가 복용해서는 안 되며, 그 다음 날의 평소 복용 시간대에 복용을 재개해야 한다.

이 약과 병용 시 풀베스트란트의 권장 용량은 1 회 500mg으로 1일, 15일, 29일차 및 그 이후로 한 달에 1번, 근육 내 주사로 투여한다.

3. 용량 조절

1) 이상 반응에 따른 용량 조절

용량 감량이 필요한 경우, 이상반응에 따른 용량 조절은 [표 1]을 따른다.

[표 1]. 이상반응에 따른 용량 조절[1]

용량 단계	투여 용량 및 일정	정제의 개수
시작 용량	300mg/day 연속 투여	150mg 2정
1차 용량 감소	250mg/day 연속 투여	200mg 1정 및 50mg 1정
2차 용량 감소	200mg/day 연속 투여	200mg 1정
[1]췌장염의 경우 1차 용량 감소까지만 가능. [2]200mg 미만으로 1일 투여 용량을 감량해야 할 경우 이 약의 투여를 중단한다.		

특정 이상 반응의 관리에 있어 이 약의 용량 일시 중단, 감소, 중단에 대한 권고사항은 [표2], [표3], [표4], [표5] 를 따른다.

① 중증 피부 이상반응

[표 2]. 용량 조절 및 관리 - 중증 피부 이상반응 및 발진

CTCAE등급[1,2]	용량 조절[3]
1등급 (체표면적 <10% 미만의 활성 피부 독성)	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 국소 코르티코스테로이드제 치료를 시작한다. 증상을 조절하기 위해 경구 항히스타민제 투여를 고려한다. 만약 병인이 중증 피부 이상반응으로 확인될 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
2등급 (체표면적10-30%의 활성 피부 독성)	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 국소 코르티코스테로이드제 및 경구 항히스타민제 치료를 시작 혹은 강화한다. 저용량 전신 코르티코스테로이드제 투여를 고려한다. 만약 병인이 중증 피부 이상반응으로 확인될 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다.
3등급 (예, 약제에 반응하지 않는 중증의 발진) (체표면적 >30%의 활성 피부 독성)	이 약을 일시 중단한다. 국소/경구 코르티코스테로이드제 및 항히스타민제 치료를 시작 혹은 강화한다. 만약 병인이 중증 피부 이상반응으로 확인될 경우 이 약의 투여를 영구 중단한다. 만약 병인이 중증 피부 이상반응이 아닐 경우 ≤1등급까지 이 약을 일시 중단한다. ≤ 1등급까지 발진이 호전될 경우 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다.
4등급(예, 중증의 천포창, 물집 및 피부 박리 상태) (체표면적과 무관하게 광범위한 균교대감염 및 IV 항생제 투여; 생명을 위협하는 수준의 결과)	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

[1] CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정

[2] 모든 등급의 발진에서 피부과 전문의와 상담을 고려한다.

[3] 임상시험(SOLAR-1)에 따르면 발진이 나타나기 이전에 항히스타민제를 투여하는 것이 발진의 발생 및 심각성을 가라앉힐 수 있다.

중증 피부 이상반응이 확인될 경우 이 약의 투여를 중단한다. 이 약 치료 중 중증 피부 이상반응을 경험한 환자에서는 이 약의 투여를 재개하지 않는다.

② 고혈당

고혈당의 위험 요소가 있는 환자는, 공복 혈당을 더 자주 그리고 임상적으로 요구되는 바에 따라 모니터링해야 한다.

[표 3]. 용량 조절 및 관리 - 고혈당[1]

공복 혈당 (Fasting Glucose, FG)[1]	용량 조절
공복 혈당(혈장/혈액)에 따라 용량 조절 및 관리되어야 한다.	
(> ULN - 160 mg/dL) 또는 (> ULN - 8.9 mmol/L)	이 약의 용량 조절 필요 없음. 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화한다.[2]
(> 160 - 250 mg/dL) 또는 (> 8.9 - 13.9 mmol/L)	이 약의 용량 조절 필요 없음. 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화한다.[2] 만약 적절한 경구용 항당뇨약 치료에도21일 이내에 FG가 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L로 감소하지 않으면, 이 약의 용량을 1단계 감량하며, FG값 특이적 용량조절을 따른다.
(> 250 - 500 mg/dL) 또는 (>13.9 - 27.8 mmol/L)	이 약의 투여를 일시 중단. 경구용 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화하며[2], 임상적으로 고혈당이 해결될 때까지 1-2일간 추가적인 항당뇨약사용[3]을 고려한다. 정맥을 통해 수액을 보충하고, 적절한 치료가 고려되어야 한다 (전해질/케토산증/고삼투압성 이상에 대한 중재 등). 만약 적절한 항당뇨 치료를 통해 FG가3-5일 이내에 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L로 감소한다면, 이 약을 한 단계 낮은 투여 용량 수준으로 재개한다. 만약 적절한 항당뇨 치료에도 불구하고 FG가3-5일 이내에 ≤160 mg/dL or 8.9 mmol/L 로 감소하지 않는다면 고혈당 치료 전문 의사와 상담하는 것이 권고된다. 만약 적절한 항당뇨 치료에도 불구하고 FG가 21일 이내에 ≤160 mg/dL 또는 8.9 mmol/L 로 감소하지 않으면[2] 이 약의 투약을 영구 중단한다.
(> 500 mg/dL) 또는 (≥ 27.8 mmol/L)	이 약의 투여를 일시 중단. 적절한 항당뇨약으로 치료를 시작 혹은 강화하며,[2] [정맥을 통한 수액 보충 및 적절한 치료를 고려(전해질/케토산증/고삼투압성 이상에 대한 중재 등)] 24시간 이내 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 재검사한다. 만약 FG 가 ≤ 500 mg/dL 또는 ≤ 27.8 mmol/L로 감소한다면, <500 mg/dL에 맞는 FG값 특이적 용량 조절을 따른다. 만약 FPG가 > 500 mg/dL 또는 ≥ 27.8 mmol/L인 것으로 확인되면 이 약의 투약을 영구적으로 중단한다.

[1] FG/혈당 수치는 CTCAE version 4.03 에 따른 고혈당 등급을 따른다.
CTCAE= Common Terminology Criteria for Adverse Events(이상반응 표준 용어 기준)

[2] 메트포르민, SGLT-2 저해제 및 인슐린 반응 개선제(예. 치아졸리딘디온 또는 DPP-4저해제) 등의 적용 가능한 항당뇨약이 시작되어야 하며, 각각의 처방 정보는 국내 당뇨 치료 지침을 포함한 용량 조절 지침에 따라 검토되어야 한다. 메트포르민은 3상 임상시험에서 아래와 같은 가이드에 따라 사용이 권고되었다:
메트포르민 시작용량은 1일 1회 500mg이다. 내약성에 따라 메트포르민은 1일 2회 500mg으로 증량 가능하며, 그 후 아침 식사 시 500mg, 저녁 식사 시 1000mg, 그 후로는 필요시 1일 2회 1000mg로 추가 증량이 가능하다. (사용상의 주의사항 참고)

[3] 3상 임상시험에 따르면, 인슐린은 고혈당이 해결될 때까지 1-2일 간 사용 가능하다. 그러나, 이 약의 반감기가 짧고 이 약의 중단 이후 혈당 수치가 정상화될 것으로 기대되는 바, 이 약으로 인한 고혈당의 대부분에서 필수적이지 않을 수 있다.

③ 설사 또는 대장염

[표 4]. 용량 조절 및 관리 - 설사 또는 대장염[1]

CTCAE 등급[1]	용량 조절
1등급	이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 적합한 치료를 시작하며, 임상적 필요에 따라 모니터링 한다.
2등급	적합한 치료를 시작 또는 강화하며, 임상적 필요에 따라 모니터링 한다. 1등급 이하로 회복될 때까지 일시 중단하며, 동일한 용량으로 시작한다.[2]
3등급	적합한 치료를 시작 또는 강화하며, 임상적 필요에 따라 모니터링 한다. 1등급 이하로 회복될 때까지 일시 중단하며, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.[2,3]
4등급	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.

[1] CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정

[2] 2등급, 3등급의 대장염에서는 스테로이드 등의 추가적인 치료를 고려한다.

[3] 3등급, 4등급의 환자들은 표준치료지침 (예, 전해질 모니터링, 항구토제 및 항설사약물 투여 및/또는 체액 대체 및 전해질 보충 등) 및 임상적으로 요구되는 바에 따라 추가적으로 관리되어야 한다.

④ 기타 독성

[표 5]. 용량 조절 및 관리 - 기타 독성 (고혈당, 발진, 설사 및 대장염 제외)[1]

CTCAE 등급[1]	용량 조절
1 또는 2등급	용량 조절 필요 없음. 적절한 의학적 치료를 시작하고 임상적 필요에 따라 모니터링한다.[2,3]
3 등급	1등급 이하로 회복될 때까지 일시 중단한 다음, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.
4등급	이 약의 투여를 영구적으로 중단한다.[3]

[1] CTCAE version 5.0에 따라 등급 지정

[2] 2 또는 3등급의 췌장염의 경우, 1등급 이하로 회복될 때까지 투여를 중단하고 다음 낮은 단계의 용량으로 이 약을 재개한다. 한 단계의 용량 조절만이 허용된다. 독성이 재발할 경우, 이 약을 영구 중단한다.

[3] 2등급의 total bilirubin 상승에서, 14일 이내에 회복될 경우 1등급 이하로 회복될 때까지 일시중단한 다음, 동일한 용량으로 투여를 재개한다. 14일 이후 회복될 경우, 한 단계 낮은 용량 수준으로 투여를 재개한다.

풀베스트란트의 독성 발생에 따른 용량 조절 가이드 및 기타 관련 안전성 정보에 대해서는 해당 약물의 허가사항을 참조한다.