

# 테바레트로졸정 2.5 밀리그램

## 한독테바

전문의약품

**【원료약품 및 그 분량】** 1정(108mg) 중  
주성분 : 레트로졸 (EP) ..... 2.5mg  
첨가제(식약처인정타르색소): 황색5호, 청색2호

**【성상】**  
어두운 노란색의 불록한 원형 필름코팅정

- 【효능·효과】**
1. 에스트로겐 또는 프로게스테론 수용체 양성이거나 또는 수용체 상태가 알려지지 않은 폐경후 여성의 국소적으로 진행된 또는 전이성 유방암에서 1차 치료
  2. 항에스트로겐 요법후 재발된 자연적 또는 인공적으로 폐경이 된 여성의 진행된 유방암
  3. 에스트로겐 또는 프로게스테론 수용체 양성이거나 또는 수용체 상태가 알려지지 않은 폐경후 여성의 침습성 조기 유방암에서 5년동안 타목시펜 보조요법 이후 연장 보조요법
  4. 호르몬수용체 양성인 폐경후 여성의 침습성 조기 유방암에서의 보조요법

- 【용법·용량】**
- 성인 및 고령자 : 권장용량은 식사와 상관없이 레트로졸로서 1일 1회 2.5 mg을 경구투여한다. 복용을 잊은 경우, 생각난 즉시 복용한다. 하지만 다음 복용시간에 가까운 경우는 복용을 생략하고 정해진 스케줄대로 복용한다. 권장용량인 2.5 mg를 넘지 않도록 두배용량을 복용해서는 안된다. 전이성 질환 환자인 경우에는 암의 진행이 확인될 때까지 투여를 계속한다. 보조요법 및 타목시펜 보조요법 이후의 연장보조요법의 경우 5년 동안 투여할 수 있으며, 투여 중 암이 재발하면 투약을 중지한다(타목시펜 보조요법 이후의 연장보조요법의 경우, 장기간 투여와 관련한 최적의 치료기간은 확립되어있지 않다).
  - 간장애 환자 : 간경변으로 인한 중증도의 간기능저하를 갖고 있는 환자에서 이 약의 혈액농도가 약간 증가하나 경증 ~ 중증도 간기능저하 환자의 경우 용량조절은 필요하지 않다. 그러나 중증의 간기능장애 환자(Child-Pugh score C)에게 이 약을 사용할 경우 지속적으로 세심한 감독이 이루어져야한다.
  - 신장애 환자 : 크레아티닌청소율 10 mL/min 이상인 신장애 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.

### 【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
  - 1) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 대한 과민반응이 있는 환자
  - 2) 폐경 전 내분비 상태인 여성
  - 3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
  - 4) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.
2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
  - 1) 크레아티닌청소율이 10 mL/min미만인 여성 환자(이러한 환자에 대한 연구는 시행되지 않았으므로 이 약 치료의 잠재적 유익성 및 위험성을 투여 전에 신중히 고려해야 한다.)
  - 2) 중증 간기능장애 환자(Child-Pugh score C)(투여시 전신노출 및 소실반감기가 건강한 사람에 비하여 약 두 배정도 증가하는 것으로 나타났으므로 이러한 환자에서는 치료적 유익성이 위험성을 상회하는 경우에 한하여 용량을 감량하여 세심한 관찰 하에 투여하는 것이 권장된다. 반복투여에 대한 임상경험은 없다.)
  - 3) 골다공증 병력 환자 그리고/또는 골절, 골다공증 위험이 높은 환자(이 약은 강력하게 에스트로겐을 저하시키기 때문에, 골밀도 저하를 일으키는 것이 예측된다. 특히 보조요법(연장 보조요법 포함)으로 장기간 투여 시 골다공증 환자 또는 골다공증 위험이 높은 여성 환자는 정기적으로 골밀도 검사(예, DEXA scanning)를 실시하며, 골다공증에 대한 적절한 예방 및 치료를 시작하고 주의 깊게 관찰한다.)
  - 4) 폐경이 확실하지 않은 환자(이 약을 복용하기 전에 황체형성호르몬(나)와 난포자극호르몬(FSH) 그리고/또는 에스트라디올 수치를 측정해야한다. 폐경 후 내분비 상태인 여성 만 이 약을 복용해야 한다.)
  - 5) 이 약은 황색5호(산셋옐로우 FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.
3. 이상반응

지금까지 진행된 모든 연구들의 결과, 이 약은 조기 유방암의 보조요법 및 이전 표준 타목시펜 요법을 받았던 적이 있는 여성에서의 연장 보조요법으로써 뿐만 아니라 진행성 유방암에 대한 1차 치료제 및 2차 치료제로서 대체로 내약성이 우수한 것으로 나타났다. 연장보조요법을 받은 환자들의 약 80 %, 보조요법을 받은 환자들의 약 75 %, 그리고 전이성 및 수술전 보조 치료로서 이 약을 투여 받은 환자들의 약 1/3 정도가 이상반응을 경험하였다. 일반적으로 관찰된 이상반응은 주로 경증이거나 중증도의 증상이며 대부분 에스트로겐 결핍과 관련된 것이다. 전이성 및 수술전 보조요법에서 매우 자주 보고된 이상반응은 안면홍조, 관절통, 구역, 피로였다. 많은 이상반응들이 에스트로겐 결핍으로 인한 정상적인 약물학적 결과로 나타났다(예, 안면 홍조, 탈모증 및 질 출혈). (표 1)의 이상반응들은 임상시험들 및 시판 후 경험으로부터 보고된 것이었다. (표 1) 임상시험들 및 시판후 경험으로부터 보고된 약물과 관련된 이상반응 이상반응의 빈도수에 따라 열거되었다. 즉 첫 번째로 가장 흔히 나타난 순서대로 나열되어 있는 것으로서, 다음의 규정이 적용되고 있다 : 매우 자주 ≥ 10 %, 자주 ≥ 1 %에서 < 10 %, 때때로 ≥ 0.1 %에서 < 1 %, 드물게 ≥ 0.01 %에서 < 0.1 %, 매우 드물게 < 0.01 %, 빈도불명

| 감염증 및 (기생충 등의) 체내 침입          |                |
|-------------------------------|----------------|
| 때때로                           | 요로 감염          |
| 양성, 악성 및 비특이성 신생물(남종과 림프를 포함) |                |
| 때때로                           | 종괴의 통증(전이상에서만) |
| 혈액 및 림프계                      |                |
| 때때로                           | 백혈구감소증         |
| 면역계                           |                |
| 빈도불명                          | 아나필락시스모양 반응    |
| 대사 및 영양                       |                |
| 매우 자주                         | 고콜레스테롤혈증       |
| 자주                            | 식욕부진, 식욕 증가    |

| 정신계            |                                                               |
|----------------|---------------------------------------------------------------|
| 자주             | 우울증                                                           |
| 때때로            | 불안감(신경과민 포함), 과민성                                             |
| 신경계            |                                                               |
| 자주             | 두통, 어지럼                                                       |
| 때때로            | 졸림, 불면증, 기억력 손상, 감각 이상(지각이상, 지각감퇴 포함), 미각 장애, 뇌혈관 질환, 손목터널증후군 |
| 눈              |                                                               |
| 때때로            | 백내장, 눈의 자극감, 시야흐림                                             |
| 심장             |                                                               |
| 때때로            | 심계 항진, 빈맥, 허혈성심장사건(협심증발생 또는 악화, 수술이 요구되는 협심증, 심근경색증, 심근허혈 포함) |
| 혈관계            |                                                               |
| 매우 자주          | 안면홍조                                                          |
| 자주             | 고혈압                                                           |
| 때때로            | 혈전성 정맥염(표재성 및 심재 혈전성 정맥염포함)                                   |
| 드물게            | 폐색전, 동맥 혈전증, 뇌혈관 경색                                           |
| 호흡기계, 흉곽 및 종격  |                                                               |
| 때때로            | 호흡 곤란, 기침                                                     |
| 위장관계           |                                                               |
| 자주             | 구역, 구토, 소화 불량, 변비, 설사, 복통                                     |
| 때때로            | 구내염, 구강 건조                                                    |
| 간담도계           |                                                               |
| 때때로            | 간효소 증가                                                        |
| 매우 드물게         | 간염                                                            |
| 피부 및 피하 조직     |                                                               |
| 매우 자주          | 발한증가                                                          |
| 자주             | 탈모증, 피부건조, 발진(홍반성, 반점구진성, 간선형 및 수포성 발진 포함)                    |
| 때때로            | 가려움, 두드러기                                                     |
| 빈도불명           | 혈관부종, 독성표피괴사증후(리델증후군), 다형 홍반                                  |
| 근골격계, 결합조직 및 뼈 |                                                               |
| 매우 자주          | 관절통                                                           |
| 자주             | 근육통, 뼈의 통증, 골다공증, 골절                                          |
| 때때로            | 관절염                                                           |
| 빈도불명           | 방아쇠 손가락                                                       |
| 신장 및 비뇨기계      |                                                               |
| 때때로            | 소변 빈도 증가                                                      |
| 생식기계 및 유방      |                                                               |
| 자주             | 질 출혈                                                          |
| 때때로            | 질 분비물, 질 건조, 유방통                                              |
| 전신 및 투약 부위     |                                                               |
| 매우 자주          | 피로(무력감, 권태감 포함)                                               |
| 자주             | 말초 부종                                                         |
| 때때로            | 전신부종, 발열, 점막 건조, 갈증                                           |
| 기타             |                                                               |
| 자주             | 체중 증가                                                         |
| 때때로            | 체중 감소, 야미노전달효소 수치의 증가                                         |

보조요법 임상시험에서 이 약과 타목시펜 두 약물의 안전성 프로파일에 근거하여 전형적으로 기술한 이상반응은 다음과 같다. 이 중 약 3/4는 CTC기준으로 1급 내지 2급이었으며, 치료 중 또는 치료종료 30일 안에 발생한 1 ~ 4급의 이상반응은 아래 표2와 같다. 타목시펜군보다 이 약 투여군에서 유의하게 더 자주 발생한 이상반응은 고콜레스테롤혈증(페마라 투여군 52.3 % vs 타목시펜 투여군 28.6 %), 관절통/관절염(25.2 % vs 20.5 %), 골다공증(5.1 % vs 2.7 %), 질 자극(4.5 % vs. 3.1 %)이었다. 타목시펜군에서는 이 약 투여군보다 안면 홍조/홍조(이 약 투여군 33.5 % vs 타목시펜 투여군 38.0 %), 야간 발한 (14.6 % vs 17.4 %), 질 출혈(5.2 % vs 13.1 %), 변비(2.0 % vs 2.9 %), 자궁내막 증식 장애(0.6 % vs 3.5 %)이 더 유의하게 자주 보고되었다. (표 2) 이 약(레트로졸) 투여군과 타목시펜 투여군 간의 이상반응 발생 환자 수(%) 비교 표

| 이상반응           | 레트로졸 (2,448명) 환자수(%) | 타목시펜 (2,447명) 환자수(%) |
|----------------|----------------------|----------------------|
| 고콜레스테롤혈증       | 1,280 (52.3)         | 700 (28.6)           |
| 안면 홍조/홍조       | 821 (33.5)           | 929 (38.0)           |
| 관절통/관절염        | 618 (25.2)           | 501 (20.5)           |
| 야간 발한          | 357 (14.6)           | 426 (17.4)           |
| 구역             | 283 (11.6)           | 277 (11.3)           |
| 피로(졸음, 권태, 무력) | 235 (9.6)            | 250 (10.2)           |
| 근육통            | 217 (8.9)            | 212 (8.7)            |
| 질 출혈           | 128 (5.2)            | 320 (13.1)           |
| 부종             | 164 (6.7)            | 160 (6.5)            |
| 두통             | 105 (4.3)            | 94 (3.8)             |
| 골다공증           | 124 (5.1)            | 66 (2.7)             |
| 질 자극           | 111 (4.5)            | 77 (3.1)             |
| 골감소증           | 87 (3.6)             | 74 (3.0)             |
| 어지럼            | 84 (3.4)             | 84 (3.4)             |
| 구토             | 80 (3.3)             | 80 (3.3)             |
| 변비             | 49 (2.0)             | 71 (2.9)             |
| 자궁내막 증식 장애     | 14 (0.6)             | 86 (3.5)             |
| 백내장            | 49 (2.0)             | 54 (2.2)             |

Pharma Code

Pharma Code

Pharma Code

Pharma Code

|            |          |          |
|------------|----------|----------|
| 유방 통증      | 37 (1.5) | 43 (1.8) |
| 식욕부진       | 20 (0.8) | 20 (0.8) |
| 난소낭        | 11 (0.4) | 18 (0.7) |
| 다른 자궁내막 장애 | 2 (0.1)  | 3 (0.1)  |

선택적 이상반응 기술

- 심장계 이상반응:

보조요법에서 다음의 이상반응들이 이 약과 타목시펜군에서 각각 보고되었다(평균치료가 간 5년). : 수술이 요구되는 협심증(1.0 % vs 1.0 %): 심부전(1.1 % vs 0.6 %): 고혈압(5.6 % vs 5.7 %): 뇌혈관 질환/일시적인 허혈성 발작(2.1 % vs 1.9 %)

연장보조요법에서 다음의 이상반응들이 이 약(평균치료가 간 5년)과 위약(평균치료가 간 3 년)군에서 각각 보고되었다. : 수술이 요구되는 협심증(0.8 % vs 0.6 %), 협심증 발생 또는 악화(1.4 % vs 1.0 %), 심근경색증(1.0 % vs 0.7 %)- 혈전색전사건\*(0.9 % vs 0.3 %): 뇌졸 중/ 일시적 허혈성 발작\*(1.5 % vs 0.8 %) 이 보고되었다. \* 표시가 된 것은 두 치료 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것이다.

- 골격계 이상반응:

연장요법에서 이 약을 치료받은 환자들은 위약을 투여 받은 환자(골절 5.8 %, 골다공증 6.4 %, 평균치료가 간 3년)보다 유익성 있게 골절 또는 골다공증이 발생했다(골절 10.4 %, 골다공증 12.2 %, 평균치료가 간 5년).

1) 국내 시판 후 조사결과

(1) 국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 764명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 과 이상반응의 발현 증례들은 인과관계와 상관없이 6.68 %(51/764명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 4.32 %(33/764명)이다. 이 약과 인과관계가 있는 것 중 인면홍조가 0.79 %(6/764명)로 가장 많았고, 그 다음으로 근육통, 관절통 각 0.39 %(3/764명), 말초부종, 탈모증, 딸꾹다증, 두통, 체중증가 각 0.26 %(2/764명), 피곤, 발진, 어지럼, 말초신경병증, 구역, 설사, 소화불량, 부정맥, 기침, 과민반응, 식욕부진, 불면증, 혈뇨, 빈뇨, 질출혈 각 0.13 %(1/764명) 순으로 나타났다. 이 중 예상하지 못한 약물이상반응은 말초신경병증, 부정맥, 기침, 혈뇨 각 1명씩 보고되었다.

(2) 다른 질환이 있는 환자군에서 이상반응 발현율이 그렇지 않은 환자군에서 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났다.

2. 중요한 이상반응

- (1) 혈전증, 색전증 : 폐색전증, 뇌경색, 동맥혈전증, 혈전정맥염, 심근경색이 나타날 수 있으므로 관혈을 충분히 하고 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- (2) 심부전, 협심증 : 심부전, 협심증이 나타날 수 있으므로 관혈을 충분히 하고 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- (3) 간기능장애 : AST, ALT의 현저한 상승 등을 동반하는 간기능장애, 황달이 나타날 수 있으므로 관혈을 충분히 하고 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.
- (4) 독성표피괴사증(리엘중후군), 다형홍반 : 독성표피괴사증(리엘중후군), 다형홍반 이 나타날 수 있으므로 관혈을 충분히 하고 이상반응이 나타나는 경우 투여를 중지하는 등 적절한 처치를 한다.

4. 일반적 주의

- (1) 이 약 사용 시 골다공증 및/또는 골절이 보고되었다. 따라서 이 약 투여시 전반적인 골 건강을 모니터링할 것을 권한다. 골다공증에 대한 치료 또는 방지는 적절하고 주의 깊은 모니터링에 따라 시정될 수 있다.
- (2) AST, ALT 및 γ-GTP의 정상상한치의 5배 이상, 빌리루빈의 정상 상한치의 1.5배 이상의 증가가 간 전이성 질환과 관련하여 가장 빈번히 연관되었다. 이 약 투여 환자의 3 %는 전이와 관련 없는 간화학적상치의 이상을 나타냈다. 이것은 약물치료와 연관되어 있을 수 있다. 메게스트롤아세테이트 비교 연구에서 메게스트롤아세테이트 투여 환자의 8 %에서 간기능 과 관련 없는 간 화학치 이상을 나타냈다. 이미노글루타미드 비교 연구에서는 이미노글루 테이트 투여 환자의 10 %에서 간기능과 관련 없는 간 화학치 이상을 나타냈다.
- (3) 보조요법 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자들이 타목시펜을 투여 받은 환자들에 비해 혈청 총콜레스테롤치 상승이 더 많이 나타났다(CTC 1등급 이상 상승 환자가 약 투여 군 31.6 % vs 타목시펜 투여군 16.7 %). 그러나 이러한 경향에도 불구하고 고콜레스테롤을 혈중이 나타난 이 약 투여군 중 0.4 %만이 CTC 3등급 또는 4등급에 해당하였다.
- (4) 혈액학적 또는 임상 화학적 파라메타에 대한 이 약의 용량 관련 효과는 없었다. 임상적 유익성이 불분명한 림프구 수의 중등도 감소가 이 약 2.5 mg 투여환자에서 나타났다. 증 상이 나타난 환자의 절반에서 일시적 이었다. 2명의 환자에서 혈소판감소증이 나타났 으나 이 약과의 연관성은 불분명하다. 연구약물과 관계가 없던, 임상 검사치 이상에 의한 환자탈락은 거의 드물었다.
- (5) 이 약의 사용과 관련하여 피로, 어지럼이 관찰되었고 드물게 졸음이 보고되었으므로 운전이나 기계조작 시에는 주의를 요한다.
- (6) 폐경 상태가 불명확한 환자에서 이 약으로 치료를 시작하기 전 황체형성호르몬(LH), 난포자극호르몬(FSH) 및/또는 에스트라디올 레벨을 측정해야 한다. 폐경 후 내분비 상태의 여성에게만 이 약을 투여해야 한다.

5. 상호작용

이 약은 주로 간에서 대사되고, CYP-P450호산인 CYP3A4와 CYP2A6가 이 약의 대사성 배설을 매개한다. 따라서 이 약의 배설은 CYP3A4와 CYP2A6에 영향을 주는 약물에 영향을 받는다.

이 약은 CYP3A4에 대해서 낮은 친화력을 나타낸다. 이 약은 CYP3A4에 의해 대사되는 약물에는 영향이 없는 것으로 여겨진다.

1) 레트로졸의 혈장농도를 높이는 약물  
CYP3A4와 CYP2A6억제제는 이 약의 대사를 감소시켜서 혈장내 농도를 증가시킬 수 있다. 이들 대사효소를 강력하게 억제하는 약물 즉 강력한 CYP3A4억제제(예, 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 리토나비르, 클레리타르마이신, 텔리트로마이신) 또는 강력한 CYP2A6 억제제(예, 메독살렌)의 병용 투여는 이 약의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 그러므로 강력한 CYP3A4와 CYP2A6 억제제가 처방된 환자들은 주의해야 한다.

2) 레트로졸의 혈장농도를 낮추는 약물  
CYP3A4유도제는 이 약의 대사를 증가시켜서 혈장내 농도를 감소시킨다. CYP3A4를 유도하는 약물(예, 페니토인, 리팜피신, 카르바마제핀, 페노바르비탈, 세인트존스워트)의 병용 투여는 이 약의 혈장농도를 감소시킬 수 있다. 그러므로 강력한 CYP3A4 유도제가 처방된 환자들은 주의가 요구된다. CYP2A6 유도제는 알려지지 않았다. 이 약(2.5 mg)과 타목시펜(20 mg)을 매일 병용 시에는 이약의 혈장농도가 평균적으로 38 % 감소했다. 이 상호작용의 작용기전은 밝혀지지 않았다.

3) 레트로졸에 의해 전신혈장농도가 바뀌는 약물  
In vitro 실험에서 이 약은 CYP2A6를 억제하고, CYP2C19를 중등도 정도 억제하는 것으로 나타났다으나 임상적인 연관성은 밝혀지지 않았다. 그러므로 제내대사가 이들 CYP2C19에 주로 의존되는 치료계수가 작은(narrow therapeutic index) 약물(예, 페니 토인, 클로피도그렐)을 병용 투여하는 경우에는 주의해야 한다. CYP2A6에 대해서는 치료계수가 작은 기질이 밝혀지지 않았다. 이 약과 시메티딘(CYP2C19와 CYP3A4의 비특이적 억제제), 와르파린(CYP2C9 기질)과 의 병용투여시 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 없었다. 임상시험데이터에서 주로 처방되는 다른 약물(벤조디아제핀류, 바르비투레이트류, 디클로페낙나트륨, 이부프로펜과 같은 비스테로이드소염진통제, 아세트아미노펜, 푸로세미드, 오메프라졸)과 임상적으로 관련된 상호작용에 대해서는 밝혀지지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- (1) 이 약은 임부와 수유부에 대해 금기이다. 이 약에 노출된 임부에서 자연유산과 선천성 이상아(음순유착, 모호 생식기)의 출산이 보고되었다.
- (2) 임신한 랫드에 대해 이 약을 경구투여 했을 때, 태자 기형의 발생이 약간 증가되었다. 그러나 이것이 이 약의 약리학적 특성(에스트로겐 생합성 억제)의 간접적 결과에 의한 것인지는

아니면 이 약에 의해 이차적으로 일어나는 직접적 효과인지 결정하는 것은 불가능했다.

- 3) 임부에 대한 연구는 없었다. 이 약은 폐경기 여성에게 적용된다. 만약 임신 중에 이 약에 노출되면 태아에 대한 잠재적인 위험성 및 임신소실에 대한 위험성을 알아야 한다.
- 4) 임신 가능성이 있는 여성(폐경전 여성 또는 최근에 폐경이 된 여성 포함)은 폐경 후 상태가 충분히 확립될 때까지 충분한 피임의 필요성에 대하여 의사와 상담해야 한다.

7. 소아에 대한 투여

이 약의 17세 이하 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.

8. 고령자에 대한 투여

- (1) 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않다.
- (2) 보조요법 임상시험에서 65세 이상이 36 %였으며, 75세 이상은 12 %였다. 투여군에 상관 없이 고령자에서 골절 위험이 더 증가하는 것으로 나타났다.

9. 과량투여시의 처치

- (1) 매우 드물게 몇 예가 보고되었다. 과량투여시 특별한 치료법은 알려져 있지 않고, 대증적 인 보조치료가 행해져야 한다. 이들 중 가장 높은 1회 투여량은 62.5 mg 또는 25정 이었 다. 제한된 데이터만을 얻을 수 있어서, 이들에서 어떤 심각한 이상반응도 보고되지 않았 으므로, 치료에 대한 권고도 없었다. 그러나 환자가 위급한 상황에서는 최도를 유도할 수 있다. 일반적으로 보조치료와 활력징후의 잦은 관찰 등이 적절하다.
- (2) 단회 투여 시험에서의 최대 투여량은 30 mg, 반복 투여 시험에서의 최고 투여량은 10 mg 이었으며 내약성은 좋았다.

단회 투여 후 마우스와 랫드에서 치사는 2,000 mg/kg(mg/m<sup>2</sup>)에 근거한 사람의 1일 최대 투여용량의 4,000 ~ 8,000배)이상에서 관찰 되었다. 운동성 감소, 운동실조, 호흡 곤란과 함께 사망했다. 단회 정맥투여 후 고양이에서의 치사는 10 mg/kg(mg/m<sup>2</sup>)에 근 거한 사람의 1일 최대 투여용량의 50배) 이상에서 관찰되었다. 혈압 감소 및 부정맥 후 사망했다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- (1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- (2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발 생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

11. 기타

- (1) 이 약은 임부에게 투여시 태아독성을 유발할 수 있다. 랫드에 대한 연구에서 0.003 mg/kg(mg/m<sup>2</sup>)에 근거한 임신 최대 1일 투여량의 1/100을 기관형성기에 투여했을 때, 자궁 내 운동성, 재흡수 증가, 착상후 소실증가, 생존 태자 수 감소, 신장유두가 없거나 짧아진 고, 요관 확대, 부종 및 전두골 및 중추골의 불완전한 골화 등을 포함한 태자 기형 등으로 나타나는 배아독성 및 태아독성을 나타낸다.
- (2) 이 약은 랫드에서 기형발생을 나타낸다. 0.03 mg/kg(mg/m<sup>2</sup>)에 근거한 임신 최대 1일 투여량의 1/10을 투여했을 때, 태자의 반구형머리 및 경추/추체 융합 등의 원인이 되었다.
- (3) 이 약은 토끼에게 0.002 mg/kg(mg/m<sup>2</sup>)에 근거한 임신 최대 1일 투여량의 1/100,000)를 투여했을 때, 배자독성을 나타냈고, 0.02 mg/kg(mg/m<sup>2</sup>)에 근거한 임신 최대 1일 투여량 의 1/10,000)에서 태자독성을 나타냈다. 태자 기형으로는 두개골의 불완전한 골화, 흉골 분절, 전각 및 후각 등이 있다.
- (4) 마우스에서 0.6 ~ 60 mg/kg/day (mg/m<sup>2</sup>) 기준으로 임상용량의 1일 최대관장용량의 약 1 ~ 100배) 용량으로 2년 이상 동안 경구로 강제 투여된 일반적인 발암연구에서 용량 의 존적으로 양성 난소암 발생의 증가를 나타내었다. 북한성 간세포표선 선종 및 암종의 발생 은 고용량군이 낮은 생존률로 저지될 때 암컷에서 유익한 경향을 보였다. 또 다른 연구에서 60 mg/kg/day 용량의 마우스 혈장 AUC0-12hr 은 관장용량을 투여한 유방암환자의 AUC0-12hr보다 55배 더 높았다. 0.1 ~ 10 mg/kg/day(mg/m<sup>2</sup>) 기준으로 임상용량 의 1일 최대관장용량의 약 0.4 ~ 40배) 경구용량을 2년 이상 동안 랫드에서 실시한 발암 성 연구결과 또한 양성 난소암 발생의 증가를 나타내었다. 난소조직은 0.1 mg/kg/day 용 량 이상으로 투여한 암컷에서 발견되었다. 10 mg/kg/day 용량에서 랫드의 혈장 AUC0-12hr는 관장용량의 유방암 환자에서보다 80배 더 높았다.
- (5) 이 약은 in vitro 시험(Ames and E. coli 세균시험)에서 변이원성이 나타나지 않았으나 in vitro 시험(CHO K1과 CCL 61 Chinese hamster ovary cells)에서 잠재적 염색체이상이 관찰되었다. 또한 in vivo 시험(랫트의 소화실험)에서 염색체 이상이 나타나지 않았다.
- (6) 수태능력에 대한 이 약의 영향은 나타나지 않았다. 그러나 마우스, 랫드와 개 각각의 0.6, 0.1과 0.03 mg/kg 용량(mg/m<sup>2</sup> 기준으로 각각 임상용량의 1일 최대관장용량의 약 1, 0.4, 0.4배) 반복투여실험에서는 암컷에서 성적 저하와 수컷 및 암컷에서 생식계의 위축 을 야기하였다.

[포장단위] 30정

[저장방법] 기밀용기, 실온보관(1~30℃)

※ 만약 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질 · 변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구 입한 약국 등 판매 업소에 한하여 분사 또는 영업소를 통해 교환하여 드립니다.

이 첨부문서의 개정년월일(2014년 7월 1일) 이후에 변경된 내용은 식품의약품안전처 온라인 약력도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)이나 02-527-5506에서 확인하실 수 있습니다.

첨부문서 개정년월일: 2014년 7월 1일

[제조의뢰자] Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 5 Basel St., PO Box 3190, Petach Tikva 49131, 이스라엘

[제조자(청량-코팅)] Teva Pharmaceutical Industries Ltd., 18 Eli Hurvitz St., Ind. Zone, Kfar Saba 44102, 이스라엘

[제조자(포장)] Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company, Pallagi út 13, 4042, Debrecen, 헝가리

[수입자] (주)한독테바, 서울특별시 강남구 테헤란로 132