에비시펜® 정 (라록시펜염산염)

Evixifen® Tablet (Raloxifene HCl)

※ 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 합니다.
※ 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 합니다.
※ 의약품을 사용하는 동안에는 첨부문서를 함께 보관하시기 바랍니다.

【원료약품의 분량】 1정 중

라록시펜염산염(USP) ---------- 60.0mg

【성 상】

흰색의 타원형 필름코팅정

【효능・효과】

폐경 후 여성의 골다공증 치료 및 예방

【용법・용량】

라록시펜염산염으로서 1일 1회 60 mg을 경구투여한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
  1) 이 약 투여시 정맥혈전색전증 발현의 위험성은 현재 사용하고 있는 호르몬대체요법시 보고된 위험성과 유사하게 증가하고 있다. 원인과 상관없이 정맥혈전색전증의 위험성이 있는 환자들에 대해서는 위험성과 이점을 비교해야 한다. 움직일 수 없는 기간을 연장할 수 있는 질환 또는 상태가 발생하는 경우에는 이 약의 투여를 중지해야 한다. 질환이 발생하자마자 신속히 또는 움직일 수 없기 전 3일부터는 약물투여를 중지해야 한다. 초기상태로 회복되고 움직임이 완전해진 후에 치료를 다시 시작할 수 있다.
  2) 이 약은 주로 간에서 대사된다. 간경변과 경증의 간장애(Child-Pugh class A)가 있는 환자에 대하여 이 약을 단회투여 하였을 때 이 약의 혈중 농도는 대조군의 약 2.5배였다. 이러한 증가는 총 빌리루빈 농도와 관련이 있었다. 간기능부전 환자에 대한 안전성과 유효성을 평가하기 전에는 이들 환자군에 대한 이 약의 투여를 권장하지 않는다. 혈청 총 빌리루빈, γ-GTP, ALP, ALT와 AST의 수치 상승이 관찰되면 치료기간 중 자세히 관찰해야 한다.
  3) 이 약은 폐경 전 여성에 대하여 적용증이 확보되지 않았다.
  4) 관상동맥 심장질환)이 보고되었거나 관상동맥 사례 위험이 증가한 폐경기 이후 여성의 연구에서 이 약은 위약 투여군과 비교시 심근경색, 입원을 요하는 급성 관상동맥 증후군, 총 심혈관 사망률을 포함한 총 사망률, 또는 뇌졸중 발현에 영향을 끼치지 않았다. 그러나 이 약을 투여한 여성에게서 뇌졸중으로 인한 사망률의 증가가 있었다. 뇌졸중으로 인한 사망률은 위약 투여군에서 연간 여성 1,000명당 1.5명인데 비해, 라록시펜은 연간 여성 1,000명당 2.2명이었다.
     뇌졸중의 병력이 있거나 일과성 뇌허혈 발작 또는 심방 세동과 같은 기타 유의한 뇌졸중 위험요인이 있는 폐경기 이후 여성에게 이 약을 처방할 경우에는 이러한 소견이 고려되어야 한다.
  5) 이 약은 심혈관계 질환의 1차 또는 2차 예방을 위해 사용해서는 안 된다. 관상 심장 질환이 있거나, 주요 관상 동맥 이상의 위험이 증가된 폐경 후 여성에 대한 시험에서, 5년간 이 약을 투여한 후 심혈관계에 대한 유익성은 입증되지 않았다.
  6) 전신 에스트로겐과 이 약의 병용 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았으므로, 이 약과 전신 에스트로겐의 병용 사용은 권장되지 않는다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
  1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부(임신중에 이 약을 복용하는 경우에는 태아에 대하여 선천적인 결함의 위험성이 증가할 수 있다. 이 약이 모유로 이행하는지 여부는 알려지지 않았고, 많은 약물들이 모유로 이행되므로, 수유부에게 투여하지 않는다.)
  2) 심정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥혈전색전증의 환자 또는 그 병력이 있는 환자(이상반응으로 정맥혈전색전증이 보고되었으므로, 이 환자에 투여시 이 증상이 악화될 수 있다.)
  3) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 및 그 병력이 있는 환자
  4) 담즙울체 등을 포함한 간장애 환자
  5) 원인을 알 수 없는 자궁 출혈 환자
  6) 자궁내막암의 징후 또는 증상이 있는 환자(안전성 연구가 적절히 시행되지 않았다.)
  7) 장기부동상태(수술 후 회복기, 장기안정기 등)에 있는 환자(경고 항 참고)
  8) 항인지질항체증후군 환자(정맥혈전색전증을 일으키기 쉽다는 보고가 있다.)
  9) 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.(유당 함유 제품에 한함)
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
  1) 경구용 에스트로겐 치료에서 현저한 고중성지질혈증(5.6 mmol/L 또는 500 mg/dL)의 병력이 있는 환자(이 약 투여시 혈중 중성지방의 상승이 나타난다는 보고가 있으므로, 이러한 병력이 있는 환자에는 혈중 중성지방 수치를 모니터링한다.)
  2) 중등도 또는 중증 신장애 환자 (유효성과 안전성이 확립되지 않았다.)
4. 이상반응
  1) 임상시험에서의 이상반응
    (1) 13,000명 이상의 폐경기 이후 여성에 대한 골다공증 치료와 예방 임상시험들에서 이상반응이 보고되었다. 이러한 시험들에서 투약기간은 6 ~ 60개월이었다. 대부분의 이상반응은 치료 중단을 필요로 하지 않았다.
    (2) 예방목적의 시험군에서 이상반응으로 인하여 치료를 중단한 환자는 이 약 투여군 581명 중 10.7 %이었고 위약 투여군 584명 중 11.1 %이었다. 치료목적의 시험군에서 임상적 이상반응으로 인하여 약물 투여를 중단한 환자는 이 약 투여군 2,557명 중 12.8 %이었고 위약 투여군 2,576명 중 11.1 %이었다.
    (3) 골다공증 임상시험에서 이 약과 관련된 이상반응은 아래와 같으며, 기관별 발현 빈도에 따라 구분하였다.
       매우 자주(≥ 1/10), 자주(≥ 1/100, < 1/10), 때때로(≥ 1/1,000, < 1/100), 드물게(≥ 1/10,000, < 1/1,000), 매우 드물게(< 1/10,000), 빈도 불명(수집된 자료에서 평가할 수 없음)
       ① 혈관계 : 매우 자주 혈관확장(홍조), 때때로 심정맥 혈전증, 폐색전증, 망막 정맥 혈전증, 표재성 정맥혈전정맥염(Superficial vein thrombophlebitis)을 포함한 정맥혈전색전증
       ② 근골격계 및 결합조직계 : 자주 다리 경련
       ③ 전신 및 투여부위 : 매우 자주 감기증상, 자주 말초 부종
    (4) 위약 투여군과 비교하였을 때 혈관확장(안면홍조)의 발현은 이 약 투여군에서 약간 증가하였다(폐경 후 2 ~ 8년이 경과한 여성에 대한 골다공증 예방을 위한 임상시험에서 이 약 투여시 24.3 %, 위약 투여시 18.2 % ; 평균 연령 66세인 여성에 대한 골다공증 치료를 위한 임상시험에서 이 약 투여시 10.6 %, 위약 투여시 7.1 %). 이러한 이상반응은 치료 초기 6개월 동안 가장 흔하였으며, 이후에는 거의 발생하지 않았다.
    (5) 관상동맥질환이 있었거나 관상동맥질환 위험이 높은 10,101명의 폐경기 이후 여성에 대한 시험(RUTH)에서 혈관확장(안면홍조)의 발현은 이 약 투여군 중 7.8 %이었고, 위약 투여군 중 4.7 %이었다.
    (6) 골다공증에 대한 이 약의 모든 위약 대조 시험에서 심정맥 혈전증, 폐색전증, 그리고 망막 정맥 혈전증을 포함한 정맥혈전색전증이 0.8 % 또는 연간 1,000명당 3.22례의 빈도로 발생하였다. 위약군과 비교하여 이 약 투여군에서 1.60(CI 0.95 , 2.71)의 상대적 위험성을 관찰하였다. 혈전증의 위험성은 치료 초기 4개월 동안 가장 컸다. 표재성 정맥혈전정맥염의 발생 빈도는 1 % 미만이었다.
    (7) RUTH 시험에서 정맥혈전색전증이 이 약 투여군에서 약 2.0 % 또는 연간 1,000명당 3.88례의 빈도로 발생되었고, 위약 치료군에서 약 1.4 % 또는 연간 1,000명 당 2.70례의 빈도로 발생되었다. RUTH 시험에서 모든 정맥혈전색전증에 대한 위험율(HR)은 1.44(1.06 ~ 1.95)이었다. 표재성 정맥혈전정맥염은 이 약 투여군에서 1 %, 위약 투여군에서 0.6 %가 발생되었다.
    (8) 기타 이상반응은 다리경련(예방목적의 환자군에서 이 약 투여시 5.5 %, 위약투여시 1.9 % ; 치료목적의 환자군에서 이 약 투여시 9.2 %, 위약 투여시 6.0 %)이었다. RUTH 시험에서 다리경련은 이 약 투여군에서 12.1 %, 위약 투여군에서 8.3 % 발생하였다.
    (9) 감기 증상(Flu syndrome)은 이 약 투여시 16.2 %, 위약 투여시 14 %에서 보고되었다.
    (10) 통계적으로 유의하지는 않지만($p > 0.05$), 유의한 용량 비례 경향을 나타낸 변화가 있었다. 이는 말초부종으로 예방 환자군에서 이 약 투여시 3.1 %, 위약 투여시 1.9 %이었으며, 치료환자군에서 이 약 투여시 7.1 %, 위약 투여시 6.1 %이었다. RUTH 시험에서 말초부종은 통계적으로 유의하게 이 약 투여군에서 14.1 %, 위약 투여군에서 11.7 %가 발생되었다.
    (11) 골다공증을 위한 위약 대조 시험에서 이 약 투여하는 동안 혈소판 수의 약간 감소(6 ~ 10 %)가 보고된 바 있다.
    (12) AST 및/또는 ALT의 중등도 상승이 드물게 보고되었으며, 이 약과의 관련성을 배제할 수 없다. 위약 투여군에서도 유사한 빈도로 증가하였다.
    (13) 관상동맥질환이 있었거나 관상동맥질환 위험이 높은 폐경기 이후 여성에 대한 시험(RUTH)에서, 담석증의 추가적인 이상반응이 이 약 투여군에서 3.3 %, 위약 투여군에서 2.6 % 발현되었다. 이 약 투여군의 담낭절제율 2.3 %은 위약 투여군의 2.0 %와 통계적으로 유의한 차이가 없었다.
    (14) 몇몇 임상시험에서 복합호르몬제의 지속적인 대체요법(110명) 또는 주기적인 대체요법(205명)과 이 약(317명)을 비교하였다. 유방 증상과 자궁 출혈의 발현은 호르몬대체요법 환자보다 이 약 투여 환자에서 유의하게 낮았다.
  2) 시판 후 사용
    (1) 시판 후 보고된 이상반응은 아래와 같다.
       ① 혈액 및 림프계 : 매우 드물게 혈소판감소증
       ② 소화기계 : 매우 드물게 구역, 구토, 복통, 소화불량과 같은 위장관 증상
       ③ 전신 및 투여 부위 : 드물게 말초 부종
       ④ 검사(investigation) : 매우 드물게 혈압 상승
       ⑤ 정신신경계 : 매우 드물게 편두통을 포함한 두통
       ⑥ 피부 및 피하 조직계 : 매우 드물게 발진
       ⑦ 생식기계 및 유방 : 매우 드물게 통증, 팽대 및 압통과 같은 경증의 유방 증상
       ⑧ 혈관계 : 드물게 정맥혈전색전증, 매우 드물게 동맥혈전색전증, 망막정맥폐쇄(retinal vein occlusion), 뇌졸중, 심정맥혈전색전증(VTE)과 관련된 사망
    (2) 국내 시판 후 조사 결과 : 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 13,703명을 대상으로 실시한 사용성적조사 결과, 이상반응 발현율은 1.89 %(259/13,703명)로 보고되었고 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 0.75 %(103/13,703명)이었다. 안면홍조 0.31 %(43/13,703명), 질출혈 0.04 %(5/13,703명), 얼굴부종, 속쓰림, 변비, 가려움, 발진 각 0.03 %(4/13,703명), 소화불량증, 심계항진 각 0.02 %(3/13,703명) 등의 순으로 나타났다. 이 중 시판 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응은 질출혈 5명, 가려움 4명, 심계항진 3명, 발열, 무력, 발한, 근육통, 불면, 회음통(여성), 체중증가, 관절염, 류마티스양 각 2명, 통증, 피로, 답답함, 흉부명치동통, 피부병변, 불안, 체중감소, 경련, 호흡곤란, 시각이상, 미각이상 각 1명 순이었다.
5. 일반적 주의
  1) 이 약은 자궁내막증식을 유발하지 않는다. 이 약 투여 중 발생한 어떤 자궁출혈도 예기치 않은 것이며, 전문가에 의해 충분히 조사되어야 한다. 이 약 투여 중 발생한 자궁출혈과 관련된 가장 흔한 두 가지 진단은 자궁내막위축과 양성의 자궁내막폴립이다. 4년간 이 약을 복용한 폐경기 여성에서 양성의 자궁내막폴립 발현율은 0.9 %이었으며, 위약을 복용한 여성에서는 0.3 %이었다.
  2) 유방암 환자에 대한 이 약의 안전성은 충분히 연구되지 않았다. 초기 또는 진행된 유방암에 대한 치료약물과 이 약을 병용할 수 있는 지에 대한 자료는 없다. 따라서 골다공증의 치료 및 예방을 위해서는, 유방암 치료를 완료한 후(보조 요법 완료 포함) 이 약을 투여해야 한다. 또한, 복용기간 동안 유방에 이상증상이 있을 경우 적절한 검사를 수행한다.
  3) 침습성 유방암 발생에 미치는 이 약의 영향 : 골다공증이 있는 폐경 후 여성에 대한 위약대조 임상시험에서 유방암의 발생율을 평가한 결과 에스트로겐 수용체 양성 침습성 유방암의 발생율이 감소하였으나, 에스트로겐 음성 침습성 유방암의 발생율은 감소하지 않았다.
     주요 관상동맥 질환의 위험도가 높은 폐경 후 여성에 대한 위약대조 임상시험에서 이 약 60 mg을 1일 1회 투여하였을 때 침습성 유방암의 발생율은 위약에 비하여 에스트로겐 수용체 양성의 침습성 유방암은 55 % 감소하였으나, 에스트로겐 수용체 음성의 침습성 유방암에서는 감소하지 않았다.
  4) 이 약은 남성에게는 사용되지 않는다.
  5) 이 약은 에스트로겐 결핍에 따른 혈관확장(hot flushes) 또는 기타 폐경 증상을 감소시키는 효과는 없다.
  6) 식사를 통한 섭취가 불충분한 경우, 칼슘 및 비타민D를 보충하여 복용하도록 해야 한다.
  7) 흡연 및 음주 등의 습관이 있는 경우는 체중조절 운동과 함께 습관을 고치도록 권한다.
  8) 운전 또는 기계 사용 능력에 대하여 이 약의 영향은 알려진 바 없다.
6. 상호작용
  1) 탄산칼슘 또는 수산화알루미늄, 수산화마그네슘을 포함하고 있는 제산제와 동시투여는 이 약의 전신적 노출에 영향을 주지 않는다.
  2) 이 약과 와르파린의 병용투여는 두 약물의 약물동력학적 양상에 변화를 주지 않는다. 그러나 프로트롬빈 작용시간이 약간 감소하였으며, 이 약을 와르파린 또는 다른 쿠마린 유도체와 병용투여할 때에는 프로트롬빈 작용시간을 관찰해야 한다. 쿠마린 혈액응고저지제를 이미 사용하고 있는 환자에게 이 약 투여를 시작한다면 프로트롬빈 작용시간에 대한 영향은 몇 주동안 나타날 수 있다.
  3) 이 약은 단회투여시 메틸프레드니솔론의 약물동력학적 양상에 영향을 주지 않는다.
  4) 이 약은 디곡신의 항상상태 AUC에 영향을 주지 않는다. 디곡신의 Cmax는 5 % 미만 증가하였다.
  5) 이 약의 혈중 농도에 대한 병용약물의 영향을 예방 및 치료 시험에서 평가하였다. 빈번하게 병용투여하는 약물들로는 아세트아미노펜, 비스테로이드소염진통제(NSAID)(예, 아세틸살리실산, 이부프로펜, 나프록센), 경구용 항생제, H1 길항제, H2 길항제, 그리고 벤조디아제핀 등이 있다. 이와 같은 약물들과의 병용투여는 이 약의 혈중 농도에 대하여 임상적으로 관련 있는 영향은 없었다.
  6) 임상시험에서 위축성 질증상 치료가 필요하다면, 질에 적용하는 에스트로겐은 병용이 가능했다. 위약과 비교하여 이 약 투여 환자에서 사용은 증가하지 않았다.
  7) 디아제팜, 디아족시드, 리도카인과 같은 단백결합력이 높은 약물과의 병용은 주의해서 사용한다. 확인되지는 않았으나, 이 약은 다른 약물의 단백결합에 영향을 미칠 수 있다. 이 약은 혈장 단백질에 95 % 이상 결합한다. In vitro에서 이 약은 와르파린, 페니토인 또는 타목시펜의 결합을 방해하지 않았다.
  8) 콜레스티라민(또는 기타 음이온 교환수지)은 이 약의 흡수와 장간순환을 유의하게 감소시키므로 병용투여해서는 안된다.
  9) 암피실린과 병용투여시 이 약의 최고농도는 감소한다. 그러나 이 약의 전반적인 흡수 범위와 배설률에는 영향을 주지 않으므로, 이 약은 암피실린과 병용투여 할 수 있다.
  10) 이 약으로 치료하는 동안, 다음과 같은 변화가 자주 관찰된다. : 혈청 HDL-2 cholesterol subfraction 및 apolipoprotein A1의 증가, 혈청 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 피브리노겐, apolipoprotein B 및 lipoprotein(a)의 감소.
  11) 이 약은 총 호르몬 농도 증가와 일치하는 호르몬 결합성 글로불린 농도(성호르몬 결합 글로불린(SHBG), 티록신 결합 글로불린(TBG), 코르티코스테로이드 결합 글로불린(CBG))를 약간 증가시킨다. 이와 같은 변화는 유리 호르몬의 농도에 영향을 주지 않는다.
7. 임부 및 수유부에 대한 투여
  1) 이 약은 폐경기 여성에게만 사용한다.
  2) 가임여성은 이 약을 복용해서는 안 된다. 이 약은 임부에게 투여시 태아에 손상을 줄 수 있다. 만약 임신 중 이 약을 잘못 투여하였거나 약물투여 기간에 임신한 경우에는 태아에 미칠 수 있는 잠재적인 위해를 환자에게 알려야 한다.
  3) 이 약이 모유로 이행되는지 확인되지 않았다. 따라서 수유부에 대한 사용은 권장하지 않는다. 이 약은 수유아의 발달에 영향을 줄 수 있다.
8. 소아에 대한 투여
  소아에 대한 유효성과 안전성이 확보되지 않았으므로, 소아에게는 투여하지 않는다.
9. 고령자에 대한 투여
  7,705명의 폐경 후 여성에 대하여 실시한 골다공증 치료 임상에서, 4,621명의 여성이 고령자(65세 이상)로 간주되었다. 이 중 845명의 여성이 75세 이상이었다. 골다공증 치료 임상시험에서 고령 또는 폐경 후 여성에서의 안전성 및 유효성이 동등하였다.
10. 과량투여시의 처치
  1) 임상 연구에서 8주 간의 일일 용량 600 mg과 3년 간의 일일 용량 120 mg은 내약성이 좋았다. 동물실험에서 렛트와 마우스에 5,000 mg/kg(체표면적을 기준으로 각각 사람의 810배, 405배)을, 원숭이에게 1,000 mg/kg(사람 AUC의 80배)을 1회 경구 투여 했을 때, 치사성은 없었다.
  2) 성인에게 단일 용량으로 120 mg 이상 투여한 경우 다리 경련과 어지럼이 보고되었다. 2세 이하 영아에게 사고로 과다 복용된 경우, 보고된 최대 복용량은 180 mg 이었다. 어린이에게 사고로 과다 복용된 경우 증상은 운동실조, 어지럼, 구토, 발진, 설사, 진전, 홍조, ALP의 증가였다.
  3) 최대로 투여된 과다 용량은 약 1.5 g이었다. 과량투여와 관련된 사망은 보고되지 않았다.
  4) 이약에 대한 특정 해독제는 없다.
11. 기타
  발암성, 변이원성, 생식독성
  1) 렛트에 대한 2년간의 발암성 연구에서, 279 mg/kg 암컷군에서 난소암 발현이 증가하였다. 이 실험군에서 이 약의 AUC는 60 mg을 복용한 폐경기 여성의 약 400배였다. 마우스에 대한 21개월 동안의 발암성 연구에서, 41 또는 210 mg/kg 수컷군에서 정소세포암과 전립샘종 및 전립선암이, 210 mg/kg 수컷군에서 전립샘 평활근 섬유종의 발현이 증가하였다. 암컷 마우스에서는, 9 ~ 242 mg/kg(사람 AUC의 0.3 ~ 32배)을 투여받은 동물에서 난소암의 발현이 증가하였다. 이러한 연구에서 암컷은 난소 기능이 활동적이고 호르몬 자극에 대하여 반응이 매우 높은 생식기 동안에 약물을 투여하였다. 이와 같은 설치류 모델에서는 난소의 반응이 매우 높은데 반하여, 폐경 후의 여성의 난소는 상대적으로 생식 호르몬 자극에 대하여 반응이 없다.
  2) 이 약은 종래의 in vivo 또는 in vitro 에서의 일반적인 실험에서 어떠한 유전독성도 나타내지 않았다.
  3) 암수 렛트에 교배전 및 교배중에 이 약 5 mg/kg 이상을 투여하였을 때, 임신이 되지 않았다. 암컷 랫트에서, 이 약은 투여기간 동안 발정주기를 파괴하였고, 비록 한배새끼 크기가 약간 감소하고 임신기간을 증가시키고 태자 발생 시기가 변하기는 하였지만, 투여가 끝난 후에 수정은 지연되지 않았다. 착상전 기간동안 수정한 암컷 랫트에 대한 투여는 배아착상을 지연 그리고/또는 파괴하였고 그 결과 한배 새끼 크기가 감소하였다. 생식에 미치는 이러한 영향은 이 약의 에스트로겐 수용체 활성과 일치한다.
12. 보관 및 취급상의 주의사항
  1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
  2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

【저장방법】

밀폐용기, 15-30℃ 보관

【포장단위】

28 정

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 유통과정에서 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 및 손상된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 즉시 교환하여 드립니다. 작성일 이후 변경된 내용은 '온라인 의약도서관(http://drug.mfds.go.kr)'을 참조하십시오.

작성연월일 : 2015. 04. 22
EJ3491-01

주식회사 휴온스

충청북도 제천시 바이오밸리로 100
소비자 상담실(반품 및 교환처) : 080-447-4700

Huons