



항악성종양제

브레트라® 정

레트로졸

Bretra® Tab.

Letrozole

전문의약품

421 : 항악성종양제

브레트라정(레트로졸)은 트리아졸계 비스테로이드성 아로마타제 억제제로서 매우 선택적으로 안드로젠에서 에스트로젠으로의 최종 전환 단계에만 관여하므로 체내 스테로이드생합성에 유의한 영향을 미치지 않습니다. 1일 1회 2.5mg의 정제를 경구투약하므로 투약방법이 간편하며 폐경기 이후의 진행성 유방암 환자에서 본제를 1일 0.1mg에서 5mg로 투여한 결과 치료반응은 모든 환자에서 처음보다 75~95%까지 에스트로겐의 농도가 감소하였습니다. 브레트라정의 평균생체이용률은 99.9%이며 혈장단백결합률은 약 60%(알부민 55%)입니다.

【성분·함량】이 약 1정(103.0밀리그램)중 레트로졸(USP)..... 2.5mg

【성상】어두운 황색의 원형 필름코팅정

【효능·효과】

- 1.에스트로젠 또는 프로게스테론 수용체 양성이거나 또는 수용체 상태가 알려지지 않은 폐경후 여성의 국소적으로 진행된 또는 전이성 유방암에서 1차 치료
- 2.항에스트로젠 요법용 재발된 자연적 또는 인공적으로 폐경이 된 여성의 진전된 유방암
- 3.에스트로젠 또는 프로게스테론 수용체 양성이거나 또는 수용체 상태가 알려지지 않은 폐경후 여성의 초기 유방암에서 5년동안 타목시펜 보조요법 이후 연장 보조 요법
- 4.호르몬수요제 양성인 폐경후 여성의 초기 유방암에서의 보조요법

【용법·용량】

성인 및 고령자 : 권장용량은 식사와 상관없이 1일 1회 2.5mg 경구 투여합니다.
보조요법 및 타목시펜 보조요법 이후의 연장보조요법으로, 암의 재발시까지 또는 암이 재발하지 않는 한 5년동안 투여를 계속합니다. 현재 장기간 투여와 관련한 자료가 부족하여 최적의 치료기간은 아직 확립되어 있지 않습니다. 전이성 질환 환자인 경우에는 암의 진행이 확인될 때까지 투여를 계속해야 합니다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 사용하지 않습니다.
(1)이 제제의 주성분에 대해 부형제에 대한 과민증이 알려진 환자
(2)폐경전 내분비 상태인 여성
(3)임부, 수유부
(4)이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하지 않아야 합니다.

2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
(1)크레아티닌 클리어런스가 10mL/min미만인 여성환자에 대한 연구는 시행되지 않았습니다. 그러므로 이러한 환자에 대한 이 약 치료의 잠재적 유익성 및 위험성을 투여 전에 신중히 고려해야 합니다.

- 2)심한 간부전환자(Child-Pugh score C)에서 전신노출 및 소실반감기는 건강한 사람의 약 두 배입니다. 그러므로 이러한 환자에서는 세심한 관찰하에 투여되어야 합니다. 반복투여에 대한 임상 경험은 없습니다.

3. 이상반응
지금까지 진행된 모든 연구들의 결과, 레트로졸은 초기 유방암의 보조요법 및 이전 표준 타목시펜 요법을 받았던 적이 있는 여성에서의 연장 보조요법으로서 뿐만 아니라 진행성 유방암에 대한 1차 치료제 및 2차 치료제로서 대체로 내약성이 우수한 것으로 나타났습니다. 연장보조요법(레트로졸과 위약 투여군 모두)을 받은 환자들의 약 40%, 보조요법(레트로졸과 타목시펜 투여군 모두)을 받은 환자들의 약 70%~75%, 그리고 전이성 및 수술전 보조 치료로서 레트로졸을 투여받은 환자들의 약 1/3 정도가 이상반응을 경험하였습니다. 일반적으로, 관찰된 이상반응은 주로 경증이거나 중증도의 증상이며 대부분 에스트로겐결핍과 관련된 것입니다. 전이성 및 수술전 보조요법에서 가장 흔히 보고된 이상반응은 안면홍조, 관절통, 구역, 피로였다. 많은 이상반응들이 에스트로겐 결핍으로 인한 정상적인 악물학적 결과로 나타났습니다(예를 들어, 안면 홍조, 탈모증 및 질 출혈). 다음의 이상반응들은 진전된 또는 전이성 임상시험에서 보고된 것이 아니라, 레트로졸의 연장보조요법에서 발생한 것들입니다: 관절통/관절염, 골다공증, 골절

표1의 이상반응들은 임상시험 및 시판후 경험으로부터 보고된 것이었습니다.

<표 1>

관절통 및 (기생충 등의) 체내 침입 흔하지 않게 : 요로 감염	위장관 장애 흔하지 않게 : 구역, 구토, 소화 불량, 변비, 설사 흔하지 않게 : 복통, 구내염, 구강 건조
안면, 안선 및 비특이성 신생물 (낭종과 돌출을 포함) 흔하지 않게 : 종괴의 통증 (전이성/수술전 보조요법에서만)	간담도계 장애 흔하지 않게 : 간효소 증가
혈액 및 림프계 장애 흔하지 않게 : 백혈구 감소증	피부 및 피하 조직 장애 흔하지 않게 : 발모증, 발한 증가, 발진(4) 흔하지 않게 : 기어늘음, 피부 건조증, 두드러기 매우 드물게 : 백반증, 아나필락시스성 반응
대사 및 영양 장애 흔하지 않게 : 식욕부진, 식욕 증가, 고콜레스테롤혈증 흔하지 않게 : 전신 부종	질신 장애 흔하지 않게 : 유출증 흔하지 않게 : 불안감(1)

호흡기, 흉곽 및 종격 장애
흔하지 않게 : 호흡 곤란, 기침

신경계 장애
흔하지 않게 : 두통, 어지러움
흔하지 않게 : 졸음, 불면증, 기억력 손상, 감각 이상 (2), 미각 장애, 뇌혈관 질환

눈 장애
흔하지 않게 : 백내장, 눈의 자극감, 시야흐림

심장 장애
흔하지 않게 : 심계항진, 빈맥

혈관 장애
흔하지 않게 : 혈전성 정맥염 (3), 고혈압, 허혈성 심장질환 (ischemic cardiopathy)(6)
드물게 : 폐색전, 동맥 혈전증, 뇌혈관 경색

이상반응의 빈도수에 따라 열거되었습니다. 즉 첫 번째로 가장 흔히 나타난 순서대로 나열되어 있는 것으로서, 다음의 규정이 적용되고 있습니다 : 매우 흔하게(≥1/100; 흔하게(≥1/1,000; 흔하지 않게(≥1/1,000, <1/100); 드물게(≥1/10,000, <1/1,000); 매우 드물게(<1/10,000)

* 다음의 증상 포함:

- (1)신경 과민, 과민성
- (2)지각 이상, 지각 감퇴
- (3)표재성 및 심재 혈전성 정맥염
- (4)홍반성, 반점구진성, 건선형 및 수포성 발진
- (5)무력감, 권태감
- (6)보조요법에서 인과관계에 관계없이 다음의 이상반응들이 레트로졸과 타목시펜 투여군에서 각각 발...했다; 혈전색전사건(1.2%, 2.8%), 협심증(0.7%, 0.6%), 심근경색증(0.6% vs. 0.4%), 심부전(0.9%, 0.4%)

보조요법 임상시험에서 레트로졸과 타목시펜 두 약물의 안전성 프로파일은 근거하여 전향적으로 기술한 이상반응은 다음과 같습니다. 대부분의 이상반응은 82%로 CTC기준으로 1급 내지 2급이었으며, 치료중 또는 치료종료 30일안에 발생한 1-4급의 이상반응은 아래 표2와 같습니다. 타목시펜군보다 레트로졸군에서 더 자주 발생한 이상반응은 골절(5.7% vs 4%), 심근경색(0.6% vs 0.4%), 관절통(21.2% vs 13.5%)이었습니다. 레트로졸보다 타목시펜군에서는 혈전색전질환(1.2% vs 2.8%), 자궁내막암(0.2% vs 0.4%), 자궁내막증식(0.3% vs 1.8%)이 더 자주 보고되었습니다.

<표2> 치료중 또는 치료종료 30일안에 발생한 1-4급 이상반응

이상반응	레트로졸(3,975명) 환자수(%)	타목시펜(3,988명) 환자수(%)
홍조	1,338 (33.7)	1,515 (38.0)
관절통/관절염	840 (21.1)	535 (13.4)
아간발한	561 (14.1)	654 (16.4)
체중증가	425 (10.7)	515 (12.9)
구역	378 (9.5)	416 (10.4)
무력감	333 (8.4)	345 (8.7)
부종	286 (7.2)	287 (7.2)
근육통	255 (6.4)	243 (6.1)
골절	223 (5.6)	158 (4.0)
질출혈	177 (4.5)	411 (10.3)
두통	141 (3.5)	126 (3.2)
질자극	139 (3.5)	122 (3.1)
구토	109 (2.7)	106 (2.7)
어지러움	96 (2.4)	110 (2.8)
골다공증	79 (2.0)	44 (1.1)
변비	59 (1.5)	96 (2.4)
자궁내막증식	10 (0.3)	71 (1.8)
자궁내막암	7/3,089 (0.2)	12/3,157 (0.4)
기타 자궁내막관련장애	3 (<0.1)	4 (0.1)
심근경색	17 (0.4)	14 (0.4)
뇌혈관/TIA	44 (1.1)	41 (1.0)
협심증	27 (0.7)	24 (0.6)
혈전색전질환	44 (1.1)	109 (2.7)
기타 심혈관 장애	261 (6.6)	248 (6.2)
이차 증양	76/4,003 (1.9)	96/4,007 (2.4)

※ 국내 시판 후 조사결과

- 1) 국내에서 제1차 투여를 위하여 6년 동안 764명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현특성들은 인과관계와 상관없이 6.68%(51/764명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 4.32%(33/764명)입니다. 이 약과 인과관계가 있는 것으로 '근육통' 각 0.79%(6/764명)로 가장 많았고, 그 다음으로 '근골격계 이상' 각 0.39%(3/764명), '말초부종', '탈모증', '발진', '두통', '체중증가' 각 0.26%(2/764명), '피로', '발진', '어지러움', '발진/심장경변증', '구역', '설사', '소화불량', '부정맥', '기침', '관민반응', '신로부진', '불면증', '혈소판 감소', '질투'와 0.13%(1/764명)의 순으로 나타났습니다. 이 중 예상하지 못한 약물이상반응은 말초신경병증, 부정맥, 기침, 혈소판 감소, 1명씩 보고되었습니다.
- 2) 타질환이 있는 환자군에서 이상반응 발현율이 그렇지 않은 환자군에서 보다 통계적으로 유의하게 높게 나타났습니다.

4. 일반적 주의

- 1) 이 약 사용시 골다공증 및/또는 골밀도가 감소되었습니다. 따라서 이 약 투여시 전신적인 골 건강을 모니터링할 것을 권고합니다. 타목시펜 보조요법 이후 연장보조요법으로서 이 약을 사용하는 경우, 골다공증 환자 또는 골다공증 위험이 높은 여성 환자는 치료시작과 그 이후 정기적으로 골밀도(예 DEXA scanning)를 측정합니다. 골다공증에 대한 예방과 치료를 적절하게 시작하고 주의 깊게 관찰합니다.
- 2) 이 약의 사용과 관련하여 피로, 현기증상이 관찰되었고 드물게 졸음이 보고되었으므로 운전이나 기계작업 시에는 주의를 요합니다.
- 3) 이 약의 보조요법 임상시험결과 24개월(중양값)의 투여기간 및 26개월(중양값)의 추적 관찰기간에 대해서는 타목시펜과 비교하여 통계적으로 유의성을 보여주지 못하였습니다. 장기 안전성·유효성은 지속적인 추적분석결과에 따라 결정될 것입니다.

5. 상호작용

- 1) 이 약은 간의 사이토크롬 P450 동종효소의 30%에 해당하는 CYP 3A4에 대해서는 낮은 친화력을 나타냅니다. 이 약은 CYP 3A4에 의해 대사는 약물에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져, 이러한 약물은 CYP 3A4에 의한 이 약의 생체내 변환에는 영향을 줄 수 없습니다.
- 2) in vitro 에서 이 약은 사이토크롬 동종효소인 CYP 2A6를 억제하고, CYP 2C19에 대해서는 더 약한지 확인하지 않았습니다. 그러므로, 체내대사가 이들 동종효소에 주로 의존되는 치료제수가 작은(narrow therapeutic index) 약물을 병용투여하는 경우에는 주의해야 합니다.
- 3) CYP 2A6는 약물대사에서 중요한 역할을 하지는 않습니다. In vitro 실험에서 이 약은 항상상태(steady state)일 때 혈장에서 관찰된 농도보다 100배 고농도에서도 실질적으로 다제제(CYP 2C19의 기질)의 대사를 저해하지 않았습니다. 그러므로 CYP 2C19의 임상적으로 관련되는 상호작용은 일어나지 않을 것으로 여겨집니다.
- 4) 이 약과 시메티딘, 와파린과의 병용투여 임상 상호작용 연구에서 임상적으로 유의한 약물 상호작용은 없었습니다.
- 5) 이 약과 타목시펜(20mg/일)의 병용투여시 이 약의 혈장농도는 평균 38% 감소합니다. 이 약은 타목시펜의 혈장농도에 영향을 주지 않습니다.
- 6) 임상시험 데이터베이스 분석결과, 일반적으로 처방되는 약물(벤조디아제핀류, 바르비투레이트, 디클로페낙, 나트륨, 이부프로펜과 같은 비스테로이드성 소염진통제, 파라세타몰, 푸로세미드, 오프로라졸)과 유의할 만한 상호작용은 없었습니다.
- 7) 이 약과 다른 항암제와의 병용 사용 경험은 없습니다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약은 임산부와 수유부에 대해 금기입니다.
- 2) 임신한 랫드에 대해 이 약을 경구투여 했을 때, 태자 기형의 발생이 약간 증가되었습니다. 그러나, 이것이 이 약의 약리학적 특성(에스트로겐 생합성 억제)의 간접적 결과에 의한 것인지 아니면 이 약에 의해 이차적으로 일어나는 직접적 효과인지 결정하는 것은 불가능했습니다.
- 3) 임신부에 대한 연구는 없었습니다. 이 약은 폐경기 여성에게 적용됩니다. 만약 임신중에 이 약에 노출되면 태아에 대한 잠재적인 위험성 및 임신소실에 대한 위험성을 알려야 합니다.
- 4) 임신 가능성이 있는 여성(폐경기 여성 또는 최근에 폐경이 된 여성 포함)은 폐경 후 상태가 충분히 확립된 때까지 충분한 피임의 필요성에 대하여 의사와 상담해야 합니다.

7. 소아에 대한 투여

- 이 약의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않습니다.

8. 고령자에 대한 투여

- 1) 고령자에 대한 용량조절은 필요하지 않습니다.
- 2) 보조요법 임상시험에서 65세 이상이 36%였으며, 75세 이상은 12%였습니다. 투여에 상관없이 일반적으로 고령자에서 보다 많은 이상반응이 보고되었습니다. 그러나 타목시펜과 비교해서 고령자와 성인간의 안전성·유효성과 관련된 전반적 차이는 없었습니다.

9. 신기능 및 간기능 장애 환자에 대한 투여

- 1) 신부전(크리에티닌 클리어런스 10ml/min 이상) 환자에 대한 용량조절은 필요하지 않습니다.
- 2) 간기능으로 인한 중증도의 간기능저하를 갖고 있는 환자에서 이 약의 혈청농도는 약간 증가하나, 경증도 간기능 저하 환자 및 경우 용량조절은 필요하지 않습니다. 심한 간기능장애에 대한 연구는 없었습니다. 그러나, 이 약의 거의 대부분이 간대사에 의해 배설되므로 용량에 주의해야 합니다.

10. 임상검사에 대한 영향

- 1) 혈액학적 또는 임상화학적 파라미터에 대한 이 약의 용량 관련 효과는 없었습니다.
- 2) 임상적 유의성이 불분명한 림프구 수의 중등도 감소가 이 약 2.5mg 투여환자에서 나타났습니다. 증상이 나타나 환자의 절반에서 일시적이었습니다. 2명의 환자에서 림프구와 골수에서 나타났으나 이 약과의 연관성은 불분명합니다. 연구결과와 관계가 있진 않진, 임상검사에 검사에 의한 환자탈락은 거의 드물었습니다.
- 3) SGOT, SGPT 및 gamma GT의 정상상한치의 5배 이상, 빌리루빈의 정상 상한치의 1.5배 이상의 증가가 간 전이성 질환과 관련하여 가장 빈번히 연관되었습니다. 이 약 투여 환자의 3%는 전

이와 관련 없는 간 화학 검사치의 이상을 나타냈습니다. 이것은 약물치료와 연관되어 있을 수 있습니다. 초산 메게스트를 비교 연구에서 초산메게스트를 투여 환자의 8%에서 간전이와 관련 없는 간 화학치 이상을 나타냈습니다. 아마노글루테미드 비교 연구에서는 아마노글루테미드 투여 환자의 10%에서 간전이와 관련 없는 간 화학치 이상을 나타냈습니다.

4) 보조요법 임상시험에서 레토모졸을 투여받은 환자들에서 타목시펜을 투여받은 환자들에 비해 혈청 총콜레스테롤치 상승이 더 많이 나타났습니다. (정상 상한치의 1.5배 이상인 환자 5.4% vs 1.2%). 지질저하제(lipid lowering medication)를 더 많이 투여받았습니다(레토모졸 18% vs 타목시펜 12%)

11. 과량투여시의 처치

- 1) 매우 드물었으나 몇 예가 보고되었습니다. 과량투여시 특별한 치료법은 알려져 있지 않고, 대증적인 보조치료가 행해져야 합니다. 이 경우 중 가장 높은 1회 투여량은 62.5mg 또는 25정이었습니다. 제한된 데이터만을 얻을 수 있어서, 이들에서 어떤 심각한 이상반응도 보고되지 않았으므로, 치료에 대한 권고도 없었습니다. 그러나, 환자가 급격한 상황에서 최후를 유도할 수 있습니다. 일반적으로 보조치료와 활력징후의 잦은 관찰은 적절합니다.
- 2) 단회 투여 시험에서의 최고 투여량은 30mg, 반복 투여 시험에서의 최고 투여량은 10mg이었으며 내약성은 좋았습니다. 단회 투여 후 마우스와 랫드에서 치사는 2,000mg/kg (mg/m²)에 근거한 인간 1일 최고투여용량의 4,000-8,000배 이상에서 관찰되었습니다. 운동성 감소, 운동실조, 호흡곤란과 함께 사망했습니다. 단회 정맥투여 후 고양이에서의 치사는 10mg/kg(mg/m²)에 근거한 인간 1일 최고투여용량의 50배) 이상에서 관찰되었습니다. 혈압 감소 및 부종 후 사망했습니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.
- 2) 의약품 용량을 원래 용기에 넣어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관합니다.

13. 기타

- 1) 이 약은 임부에게 투여시 태아독성을 유발할 수 있습니다. 랫트 에 대한 연구에서 0.033mg/kg(mg/m²)에 근거한 임상 최대 1일 투여량(1/100)을 기관형성기에 투여했을 때, 자궁내 운동성, 재출수 증가, 착상후 소실증상, 산조 태자 수 감소, 신장유두가 단단해지고, 노란 골대, 부종 및 전두골 및 종족골의 불완전한 골화 등을 포함한 태자 기형 등으로 나타나는 배아독성 및 태아독성을 나타냈습니다.
- 2) 이 약은 랫드에서 기형발생을 나타냈습니다. 0.03mg/kg (mg/m²)에 근거한 임상 최대 1일 투여량(1/10)을 투여했을 때, 태자의 반구형태와 및 경추/추체 융합 등의 원인이 되었습니다.
- 3) 이 약은 토끼에게 0.002mg/kg (mg/m²)에 근거한 임상 최대 1일 투여량(1/10,000)을 투여했을 때, 배아독성을 나타냈고, 0.02mg/kg(mg/m²)에 근거한 임상 최대 1일 투여량(1/10,000)에서 태자독성을 나타냈습니다.태자 기형으로 는 두개골의 불완전한 골화, 골공골성, 전각 및 후각 등이었습니다.
- 4) 마우스에서 0.6-60mg/kg/day (mg/m²) 기준으로 임상용량의 1일 최대관정용량의 약 1-100배 용량으로 2년 이상 동안 경구로 강제 투여된 일반적 발암연구에서 용량 의존적으로 양성 난소암 발생의 증가를 나타내었습니다. 복합성 간세포성 신종 및 난소암 발생은 고용량군이 낮은 산출률로 제외될 때 암컷에서 유의한 경향을 보였습니다. 또, 다른 연구에서 60mg/kg/day 용량의 마우스 혈장 AUC_{0-12h}은 권장용량을 투여한 유방암환자의 AUC_{0-12h}보다 55배 더 높았습니다. 0.1-10mg/kg/day(mg/m²) 기준으로 임상용량의 1일 최대관정용량의 약 0.4-40배 경구용량을 2년 이상 동안 랫드에서 실시한 발암성 연구결과 또한 양성 난소암 발생의 증가를 나타내었습니다. 난소종양은 0.1mg/kg/day 용량 이상으로 투여한 암컷에서 발견되었습니다. 10mg/kg/day 용량에서 랫드의 혈장 AUC_{0-12h}는 권장용량의 유방암 환자에서보다 80배 더 높았습니다.
- 5) 이 약은 in vitro 시험(Ames and E. coli 세균시험)에서 변이원성이 나타나지 않았으나 in vitro 시험(CHO K1 and CCL 61 Chinese hamster ovary cells)에서 잠재적 염색체상이 관찰되었습니다. 또한 in vivo 시험(랫드의 소핵시험)에서 염색체 이상이 나타나지 않았습니다.
- 6) 소태능력에 대한 이 약의 영향은 나타나지 않았습니다. 그러나 마우스, 랫트와 개 각각의 0.6, 0.1과 0.03mg/kg 용량(mg/m²) 기준으로 각각 임상용량의 1일 최대관정용량의 약 1, 0.4, 0.4배) 난포투여시험에서는 암컷에서 성적 저하와 수컷 및 암컷에서 생식계의 위축을 야기하였습니다.

【저장방법】 기밀용기, 30°C이하 습기를 피하여 보관

【포장단위】 30정

제조의회사 : 신동제약(주)
경기도 안산시 단원구 독대동 434-4

제조사 : 광동제약(주)
경기도 평택시 모곡동 440-2

- ※ 반드시 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
- ※ 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의하십시오.
- ※ 올바른 사용법을 모르거나 의문사항이 있는 경우 반드시 의사, 약사 또는 상담 수를 사용하십시오.
- ※ 사용(유용)기간이 경과되었거나 변질·변색 또는 소손된 제품은 구급처를 통하여 교환해 드립니다.
- ※ 본사는 고해상도 전자현미경(080-200-0101)을 운영하고 있습니다.
- ※ 첨부문서의 개정일자 이후 변경된 최신의 의약품안전성 정보는 신동제약(주) 홈페이지(www.shindongco.co.kr)에서 확인하실 수 있습니다.