

사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(임부에 대한 투여 참조)
- 2) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 3) 아나스트로졸 병용투여 환자
- 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.

백혈구 감소 또는 혈소판 감소 환자

3. 이상반응

다음의 빈도 분류는 별도로 명시되어 있지 않는 한 5년 동안 치료를 받은, 수술이 가능한 유방암을 가진 9,366명의 폐경 후 여성환자를 대상으로 실시한 대규모 임상3상 시험에서 보고된 이상반응의 수를 통해 계산하였으며, 별도로 명시되지 않는 한 대조군에서 발생한 빈도나 시험자가 시험약과 관련있다고 판단했는지 여부는 고려되지 않았다.

표 1. 이 약의 복용시 관찰된 이상반응

| 빈도 | 기관계 | 이상반응 |
|------------------|-----------|------------|
| 매우 흔하게 (≥10%) | 위장관계 | 오심 |
| | 대사 및 영양 | 체액잔류 |
| | 생식기계 및 가슴 | 질출혈 |
| | | 질분비물 |
| | 피부 및 피하조직 | 피부 발진 |
| | 혈관 | 홍조 |
| | 전신 및 투여부위 | 피로 |
| | 각종 정신 장애 | 우울증 |
| | 혈액 및 림프계 | 빈혈 |
| | 눈 | 백내장 |
| | | 망막병증 |
| | 면역계 | 과민성 반응 |
| | 임상 수치 | 트리글리세리드 증가 |
| | | 다리경련 |

| | | |
|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|
| 흔하게 (≥1% 및 <10%) | 근골격 및 결합조직 | 근육통 |
| | 양성, 악성, 불특정 신생물 | 자궁섬유종 |
| | 신경계 | 허혈성 뇌혈관 질환 |
| | | 두통 |
| | | 어지러움 |
| | | 감각장애(지각착오 및 이상미각 포함) |
| | 생식기계 및 가슴 | 외음가려움증 |
| | | 자궁내막 변화(자궁내막증식 및 자궁내막폴립 포함) |
| | 피부 및 피하조직 | 탈모 |
| | 위장관계 | 구토 |
| | | 설사 |
| | | 변비 |
| | | 간 효소 수치의 변화 |
| 흔하지 않게 (≥0.1% 및 <1%) | 혈액 및 림프계 | 지방간 |
| | | 혈전색전성 반응(심부정맥혈전증, 미세혈관혈전증, 폐색전증 포함) |
| | 눈 | 저혈소판증 |
| | 위장관계 | 백혈구 감소 |
| | 대사 및 영양 | 시력장애 |
| | 양성, 악성, 불특정 신생물 | 체강염 |
| | 호흡기, 흉곽 및 종격동 | 고칼슘혈증(골전이 환자에서 발생) |
| | 간담도계 | 자궁내막암 |
| 드물게 (≥0.01% 및 <0.1%) | 혈액 및 림프계 | 간질성 폐렴 |
| | | 간경화 |
| | 눈 | 호중구감소증 ^a |
| | | 무과립구증 ^a |
| | | 각막 변화 |
| | 양성, 악성, 불특정 신생물(낭종 및 용종 포함) | 시각신경병증 ^a |
| | | 자궁육종(대부분 악성 혼합형 윌러 종양) ^a |
| | | 종양 플레어(Tumour Flare) ^a |
| | 신경계 | 시신경염 |
| | 간담도계 | 간염 |
| | | 담즙정체 ^a |
| | | 간부전 ^a |
| | | 간세포성 손상 ^a |
| | | 간괴사 ^a |
| | | 혈관부종 |
| | | 스티븐스-존슨 증후군 ^a |

| | | |
|--------------------|-------------------|---|
| | 피부 및 피하조직 | 독성 표피 괴사용해 ^a |
| | | 피부 혈관염 ^a |
| | | 수포성 유사천포창 ^a |
| | | 다형홍반 ^a |
| | 생식기계 및 가슴 | 자궁내막증 ^a |
| | | 낭종성 난소 종창(Cystic ovarian swelling) ^a |
| | | 질용종 |
| 매우 드물게 (<0.01%) | 피부 및 피하조직 | 피부 홍반성 루푸스 ^b |
| | 선천적, 가족성, 유전적 장애 | 만발성 피부포르피린증 ^b |
| 빈도불명 (시판 후 보고) | 손상, 중독 및 시술 후 합병증 | 방사선회상(Radiation recall) |
| | 피부 및 피하조직 | 유전성 혈관 부종 악화 |

^a 이 이상반응은 상기 임상시험의 타목시펜 군(n=3,094)에서는 보고되지 않았으나, 다른 시험 또는 자료에서 보고되었다. 빈도는 점추정치에 대한 95% 신뢰구간의 상한치를 이용하여 계산하였다(3/X를 기반으로 함. X는 총 샘플 크기, 즉 3,094). 이는 3/3,094의 빈도를 ‘드물게’로 계산한다.

^b 이 반응들은 다른 주요한 임상시험에서는 관찰되지 않았다. 빈도는 점추정치에 대한 95% 신뢰구간의 상한치를 이용하여 계산하였다(3/X를 기반으로 함. X는 주요 임상시험의 총 샘플 크기인 13,357명). 이는 3/13,357의 빈도를 ‘매우 드물게’로 계산한다.

이상반응은 이 약의 약리작용에 의한 것(예 : 홍조, 질출혈, 질분비물, 음부 가려움, 종양 플레어) 또는 주로 일반적인 이상반응(예 : 위장관 과민증, 두통, 가벼운 현기증 및 때때로 체액잔류, 탈모) 으로 분류될 수 있다.

이상반응이 중증인 경우, 질병 조절에는 영향이 없는 범위(20mg/day 이상)에서 이 약을 감량함으로써 이상반응을 조절할 수 있다. 이상반응이 감량에 반응하지 않는 경우, 치료 중단이 필요할 수 있다.

1) 피부 발진(다형홍반, 스티븐스-존슨 증후군, 독성표피괴사용해, 피부 혈관염, 물집유사천포창의 드문 사례 포함) 및 흔하게 혈관부종을 포함하는 과민반응이 보고되었다.

2) 이 약을 복용하는 유전성 혈관 부종이 있는 환자에서 혈관 부종의 악화가 보고되었다.

3) 골전이 환자에서 치료 초기에 고칼슘혈증이 흔하지 않게 나타났다.

4) 이 약을 복용하는 환자에서 드문 케이스의 각막변화를 비롯한 시력장애, 그리고 흔하게 망막병증이 관찰되었다. 이 약과 관련하여 백내장이 흔하게 보고되었다.

- 5) 이 약을 복용하는 환자에서 시각신경병증 및 시신경염이 보고되었으며, 소수에서는 실명이 발생하였다.
- 6) 이 약을 복용하는 환자에서 감각장애(지각착오 및 이상미각 포함)가 흔하게 보고되었다.
- 7) 자궁섬유종, 자궁내막증, 그리고 자궁내막증식증과 자궁내막폴립을 비롯한 기타 자궁내막의 변화가 보고되었다.
- 8) 이 약 복용 후 백혈구감소증이 관찰되었으며, 이것은 간혹 빈혈 및/또는 혈소판감소증과 관련이 있었다. 호중구감소증이 드물게 보고되었는데 이는 간혹 중증일 수 있으며 드물게 무과립구증 사례가 보고되었다.
- 9) 이 약을 투여하는 동안 허혈성 뇌혈관 반응 및 심부정맥혈전증, 미세혈관혈전증, 폐색전증을 비롯한 혈전색전성 반응이 흔하게 발생한다는 증거가 있다. 이 약을 세포독성제제와 병용할 경우, 혈전색전성 반응이 발생할 위험이 증가한다.
- 10) 이 약을 복용하는 환자에서 다리경련 및 근육통이 보고되었다.
- 11) 간질성 폐렴 사례가 흔하지 않게 보고되었다.
- 12) 이 약은 간 효소 수치 변화와 일부 치명적일 수 있는 지방간, 담즙정체, 간염, 간부전, 간경화 및 간세포성 손상(간괴사 포함)을 비롯한 중증 간 이상 범주와 관련이 있다.
- 13) 일부 채장염을 수반하는 혈중 트리글리세리드 수치의 증가가 흔하게 관찰되었으며, 이는 이 약의 복용과 관련이 있을 수도 있다.
- 14) 이 약의 사용과 관련하여 우울증이 매우 흔하게 보고되었다.
- 15) 이 약을 복용하는 여성 환자에서 드물게 낭종성 난소 종창(Cystic ovarian swellings)이 관찰되었다. 이 약을 복용하는 여성 환자에서 드물게 질용종이 관찰되었다.
- 16) 이 약 투여와 관련하여 흔하지 않게 자궁내막암과 드물게 자궁육종(대부분 악성 혼합형 윌러 종양)의 발생이 보고되었다.
- 17) 이 약을 복용하는 환자에서 피부 홍반성 루푸스가 매우 드물게 관찰되었다.
- 18) 이 약을 복용하는 환자에서 만발성피부포르피린증이 매우 드물게 관찰되었다.
- 19) 이 약을 복용하는 환자에서 피로가 매우 흔하게 보고되었다.
- 20) 이 약을 복용하는 환자에서 방사선회상(Radiation recall)이 보고되었다.
- 21) 기타 다음의 이상반응이 나타날 수 있다.

발현빈도는 다음과 같이 정의되었다: 때때로(0.1 ~ 5% 미만), 드물게(0.1% 미만)

정신신경계 : 드물게 불면, 우울상태

소화기계 : 때때로 식욕부진, 복통

순환기계 : 때때로 하지정맥혈전증, 뇌혈전증, 하지혈전정맥염 등의 혈전색전증, 정맥염

생식기계 : 때때로 무월경, 월경이상, 드물게 자궁근종, 난소낭종, 난소낭포

피부 : 때때로 발한

눈 : 드물게 망막위축, 시신경위축. 시력저하, 시야흐림 등이 나타나는 경우에는 안과검사를 하고 이상이 있을 경우 투여를 중지한다.

기타 : 때때로 체중증가, 부종, 드물게 골통증, 권태감, 빈뇨, 빈도불명하게 골밀도 감소(폐경 전 여성), QT 연장

4. 일반적 주의

- 1) 이 약을 투여하는 동안 임신해서는 안되며, 가임여성은 피임기구나 비호르몬성 피임제를 사용해야 한다. 폐경 전 여성은 치료를 시작하기 전에 임신 여부를 주의 깊게 검사해야 한다. 이 약 투여 중 또는 투여를 중단한 지 2개월 이내에 임신을 원할 경우 태아에 미칠 위험성을 주의 깊게 평가해야 한다.
- 2) 이 약의 투여에 의해 자궁내막폴립, 암, 자궁내막증식증, 자궁내막증, 자궁체암, 자궁육종 (주로 악성 혼합형 월러 종양)이 보고된 바 있으므로 투여 중 및 투여종료 후의 환자는 정기적으로 검사를 실시하는 것이 바람직하다. 이에 대한 기저 메커니즘은 알려지지 않았으나 이 약의 에스트로겐 유사 효과에 관련된 것으로 보인다. 이 약을 투여 받는 환자 또는 이전에 투여 받았던 환자 중 특히 질출혈 등의 비정상적인 산부인과 증상이 있는 환자 또는 월경불순, 질분비물, 골반통 또는 골반압박의 증상이 있는 환자는 즉시 검사를 실시해야 한다.
- 3) 유방암 치료를 위해 이 약을 복용한 폐경 전 여성의 일부에서 월경이 억제되었다. 폐경 전 여성에서 골밀도 감소가 보고 되었으므로, 뼈 건강 유지 방법에 대하여 조언해야 한다.
- 4) 유전성 혈관 부종이 있는 환자에서 이 약은 혈관부종의 증상을 유발하거나 악화시킬 수 있다.
- 5) 임상시험에서 이 약으로 유방암 치료를 받은 후, 자궁내막과 반대편 유방을 제외한 부위에서 다수의 이차원발종양 발생이 보고되었다. 이 약과의 상관관계는 입증되지 않았으며 이러한 결과의 임상적 유의성도 불확실하다.
- 6) 지연된 미세 유방재건술에서 이 약은 미세혈관 피판 합병증의 위험을 증가시킬 수 있다.

7) 정맥 혈전색전증

- 이 약을 투여 받은 건강한 여성에서 정맥 혈전색전증의 위험이 2-3배 증가하였다.
- 처방자는 정맥 혈전색전증에 대한 환자 및 그 가족의 병력을 확보해야 한다. 프로트롬빈성 위험이 있는 환자들은 혈전증 발생 인자에 대해 검사 받아야 한다. 검사 결과가 양성인 환자들은 혈전의 위험에 대해 상담을 받아야 한다. 이러한 환자들에게 이 약을 투여할 지에 대한 결정은 그 환자의 전반적인 위험을 고려하여 이루어져야 한다. 투여가 결정된 환자의 경우, 이 약과 예방적인 항응고제를 병용 투여하는 것이 적합할 수 있다.
- 정맥 혈전색전증의 위험은 중증의 비만, 연령 증가, 정맥 혈전색전증의 기타 위험 인자들에 의해 추가적으로 증가한다. 이 약 투여 전 모든 환자들에 대해 치료의 이점과 위험을 주의 깊게 고려해야 한다. 또한 화학요법을 병용하는 경우 정맥 혈전색전증의 위험은 증가한다. 다수의 정맥 혈전색전증 위험 인자를 가지고 있는 환자의 경우, 장기간의 항응고제 예방요법이 적절할 수 있다.
- 수술 및 고정: 이 약에 의한 혈전증의 위험이 치료 중단에 의한 위험을 명확하게 상회하는 경우에만 이 약 투여를 중단해야 한다. 모든 환자들은 적절한 혈전증 예방 처치를 받아야 하며 입원기간 동안 점진적인 압박 스타킹, 조기 보행, 그리고 가능하다면 항응고 치료를 받아야 한다.
- 정맥 혈전색전증이 발생하는 경우, 이 약의 투여는 즉시 중단되어야 하며 적절한 항혈전증 처치가 시작되어야 한다. 이 약 재투여에 대한 결정을 내릴 때는 환자의 전반적인 위험에 관하여 고려해야 한다. 재투여가 결정된 환자의 경우, 이 약과 예방적인 항응고제를 병용 투여하는 것이 적합할 수 있다.
- 정맥 혈전색전증의 증상이 나타나는 경우 즉시 의사에게 연락하도록 모든 환자들에게 권고해야 한다.

8) 맥쿤 올브라이트 증후군(McCune Albright Syndrome, MAS)이 있는 2-10세의 소녀 28명을 대상으로 한 비-대조 임상시험에서, 피험자들은 최장 12개월간 이 약 20mg을 1일 1회 투여 받았다. 6개월 후 자궁의 평균 부피가 증가하였으며 1년의 시험기간 완료 후 두배로 증가하였다. 비록 이러한 결과가 이 약의 약역학적인 특성들과 일치하나, 그 인과관계는 확립되지 않았다.

9) CYP2D6 불충분 대사자(poor metaboliser)에서 타목시펜의 가장 중요한 활성 대사체 중 하나인 엔독시펜의 혈장 농도가 더 낮은 것으로 문헌을 통해 보고되었다. 이 약을 CYP2D6를 억제하는 약물과 병용투여하는 경우 활성 대사체인 엔독시펜의 농도가 감소할 수 있다. 따라서 이 약 투여 중에는 CYP2D6의 강력한 저해제 (예, 파록세틴, 플루옥세틴, 퀴니딘, 시나칼세트, 부프로피온)의 투여는 가능한 한 피해야 한다.

10) 타목시펜은 QT 연장 및 심장질환 동반 기저 위험이 있는 환자에서 권장 용량 투여 시에도 심전도상에서 QT 간격을 연장 할 수 있다. 이러한 환자들은 치료 전후로 심전도 및 전해질 수치 모니터링이 권고된다.

11) 이 약이 운전 또는 기계조작 능력에 영향은 없을 것으로 예상된다. 그러나 이 약의 복용과 관련하여 피로가 보고되었으므로, 이러한 증상이 지속되는 동안에는 운전 또는 기계조작 시 주의가 필요하다.

5. 상호작용

- 1) 쿠마린계 항응고제(와파린 등)와 병용 시 이 약이 간대사를 억제하여 항응고작용이 증가될 수 있으므로 항응고제를 감량하는 등 신중히 투여한다.
- 2) 세포독성을 나타내는 약물과 병용 시 혈전색전증의 위험이 증가될 수 있다. 정맥 혈전색전증의 위험이 증가하므로, 이러한 환자들이 화학요법과 이 약을 병용하는 기간 동안에 혈전 예방법이 고려되어야 한다.
- 3) 리팜피신 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(SSRI)와 병용 시 이 약의 혈중농도가 저하된다는 보고가 있으나 상호작용에 기인한 효과의 감소나 이상반응의 보고는 없다.
- 4) 리토나비어와 병용 시 시토크롬 P450에 대한 경쟁적 저해작용에 의해 이 약의 AUC가 상승될 수 있다.
- 5) 보조요법으로서 이 약과 아나스트로졸의 병용 투여는 이 약 단독 투여와 비교하였을 때 효능이 향상되지 않았다.
- 6) CYP3A4 효소가 촉매로 사용되는 탈메틸화는 사람에서의 알려진 타목시펜의 주된 대사 경로이다. 문헌을 통하여 CYP3A4 유도약물인 리팜피신과의 약동학적 상호작용이 타목시펜의 혈장농도를 낮춘다는 것이 보고되었다. 강력한 CYP3A4 유도제(예; 리팜피신)를 이 약과 병용 투여해서는 안된다.
- 7) CYP2D6 저해제와의 약동학적 상호작용에 의한 이 약의 활성 대사체, 4-히드록시-N-데스메틸타목시펜(엔독시펜)의 혈장 농도 감소가 문헌에 보고되었다. 임상적 유의성은 알려지지 않았다. 몇몇의 SSRI 항우울제(예, 파록세틴)와의 병용 투여시 타목시펜의 유효성 감소가 보고되었다. 타목시펜의 효과가 감소할 가능성을 배제할 수 없으므로, 강력한 CYP2D6 저해제(예, 파록세틴, 플루옥세틴, 퀴니딘, 시나칼세트, 부프로피온)와의 병용투여는 가능한 한 피해야 한다.
- 8) 타목시펜은 권장용량 투여 시에도 심전도상 QT 간격을 연장시킬 수 있으며, QT 간격을 연장시키는 다른 약물과 병용투여할 경우 QT 연장을 더욱 악화시킬 수 있다. 따라서 이러한 병용투여의 경우 주의 깊게 고려해야 하며, 이들 환자에 대한 심전도 및 전해질 모니터링이 권장된다.
- 9) 보조요법으로서 이 약과 레트로졸의 병용 투여는 유효성이 확립되지 않았으므로 권장되지 않는다. 병용 투여했을 때 이 약은 레트로졸의 혈중 농도를 38% 감소시켰다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약은 임신기간에 투여되어서는 안된다. 인과관계가 입증되지는 않았으나 여성이 이 약을 복용한 후 자연유산, 출생 결함, 태아사망이 소수 보고되었다. 영장류에게 사람의 최대권장용량의 2배를 투여했을 때 자연유산이 발생하였다. 랫트, 토끼, 원숭이에 대한 생식독성 연구 결과, 잠재적인 기형 발생이 보여지지 않았다.

몇몇의 임신한 마모셋원숭이에게 기관형성기 동안 또는 임신 하반기 동안 $10\text{mg/kg/일}(\text{mg/m}^2)$ 을 기준으로 사람의 1일 최대권장용량의 2배)을 투여했을 때, 이 용량은 일부 동물에서는 임신이 중단될 만큼 높은 용량이었으나 기형은 관찰되지 않았으며 임신을 유지한 동물에서 최기형성의 증거는 나타나지 않았다.

2) 설치류를 이용한 태자 생식기 발육시험에서 이 약은 에스트라디올, 에치닐에스트라디올, 클로미펜 및 디에칠stil베스트롤에 의한 변화와 유사한 관련이 있다. 이들 변화의 임상적 타당성은 알려지지 않았으나 이중 몇몇의 변화 특히, 질의 선증(adenosis)은 디에칠stil베스트롤에 자궁이 노출되어 질이나 자궁경부의 투명세포암 발생 위험이 0.1%인 젊은 여성에게서 보여지는 것과 유사하다. 극소수의 임신 여성만이 타목시펜에 노출되었다. 이러한 노출은 자궁 내부에서 타목시펜에 노출된 젊은 여성에서 결과적으로 질선증 또는 질이나 자궁 경부의 투명세포암종을 발생시키지 않는다고 보고되었다.

3) 이 약을 복용하는 동안 그리고 치료 중단 후 9개월 동안에는 임신을 피하도록 권고되어야 하며 임신 가능한 경우 장벽적 피임법 혹은 기타 비호르몬성 피임법을 사용하여야 한다. 폐경 전 여성은 임신을 피할 수 있도록 치료 전 신중히 관찰되어야만 한다. 여성은 이 약을 복용 중이거나 투약 종료 후 9달 안에 임신을 하게 되면, 태아에 잠재적인 위험이 있다는 것을 알아야 한다.

4) 수유 중 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 수유부에 대한 투여는 피하고, 부득이하게 투여할 경우에는 수유를 중지시킨다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않으므로 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

8. 과량투여시의 처치

1) 증상

이론적으로 이 약의 과량투여는 상기한 항에스트로겐 효과에 기인하는 이상반응의 증가를 야기시킬 수 있다. 동물 관찰 결과 극히 고용량(1일 권장용량의 100~200배)에서 에스트로겐 효과를 일으킬 수 있음이 확인되었다.

이 약의 과량투여는 심전도상에서 QT 간격의 연장과 관련될 수 있음이 보고되었다.

2) 처치

특별한 해독제는 없다. 대증요법을 실시한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

10. 기타

랫트에서 간종양과 마우스에서의 성선종양의 발생이 확인되었다는 보고가 있다.