

최초품목허가일: 2008.07.24

최종변경허가일: 2017.08.08

전문의약품

## 아로마신<sup>®</sup>정 25mg (엑스메스탄)

### [원료약품의 분량]

1정(약 100 mg) 중,

- 유효성분: 엑스메스탄(별규) ..... 25 mg
- 첨가제(보존제): 파라옥시벤조산메틸 0.003 mg
- 기타 첨가제: 경질탄산마그네슘, 마크로골6000, 만니톨, 미결정셀룰로오스, 백당, 산화티탄, 세틸에스테르왁스, 수화고질실리카, 스테아르산마그네슘, 시메치콘유제, 전분글리콜산나트륨, 카르바우마납, 크로스포비돈, 텔크, 폴리비닐알코올, 폴리소르베이트80, 히프로멜로오스2910

### [성상]

회백색의 양면이 볼록한 원형 당의정

### [효능·효과]

항에스트로겐 치료에도 질병이 진전된 자연적 또는 인공적으로 폐경이 된 여성의 진행성 유방암. 에스트로겐 수용체 음성을 보이는 환자에 대해서는 유효성이 입증되지 않았다.

에스트로겐 수용체 양성인 폐경기 이후 여성의 조기 유방암의 보조 치료. 총 5년간의 보조 호르몬 치료기간 중, 2-3년간의 타목시펜 선행 투여 이후 나머지 기간 동안의 보조 치료에 사용된다.

### [용법·용량]

성인 및 고령자의 권장용량은 1일 1회 25 mg 1정으로 식후에 복용하는 것이 좋다. 종양의 진행이 분명하게 나타날 때까지 투여를 계속한다.

신장애 또는 간장애 환자에서의 장기 투여에 대한 임상연구는 없으나, 최대 200 mg

최초품목허가일: 2008.07.24

최종변경허가일: 2017.08.08

임상시험에서 투여한 결과 중등도의 치명적이지 않은 이상반응이 보고된 것으로 보아 용량을 조절하지 않으나, 신중히 투여한다.

2-3년간의 타목시펜을 투여받았던 폐경기 이후의 조기 유방암 환자는 암 재발 시까지 또는 반대쪽 유방에 암이 발생할 때까지 투여하며, 타목시펜 투여기간을 포함하여 총 5년간 투여한다

## [사용상의 주의사항]

### 1. 경고

- 1) 태아에게 유해할 수 있으므로, 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여해서는 안된다. 임부를 대상으로 하여 이 약을 투여한 임상연구는 없다. 이 약은 폐경기 여성환자에게 투여해야 하며, 임신 중 이 약에 노출되었을 경우, 환자는 유산 및 태아에 미치는 잠재적인 위험성에 대하여 평가받아야 한다.

### 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 또는 성분에 과민성인 환자
- 2) 폐경전 여성
- 3) 임부 및 수유부

### 3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간기능, 신기능 장애 환자
- 2) 골다공증환자: 이 약은 에스트로젠을 저하시킬 수 있는 약물이므로, 골밀도 감소 발생을 예측할 수 있다. 이 약으로 보조치료를 하는 동안, 골다공증이거나, 골다공증 위험이 있는 여성 환자는 치료 시작시, 골밀도 측정기(bone densitometry)를 사용해 정확한 골밀도 검사를 실시해야 한다. 이 약으로 치료받은 환자들을 주의깊게 모니터링하고, 필요 시 적절하게 골다공증 치료를 시작해야 한다
- 3) 아로마타제 저해제 치료를 시작하기 전에, 일상적인 25 히드록시 비타민 D (25

hydroxy vitamin D) 수준 평가가 고려되어야 한다. 이는 조기 유방암 여성에서 더 흔한 중증 결핍 발생이 관련되기 때문이다. 비타민 D 결핍증이 있는 여성은 비타민 D 보충제를 투여받아야 한다.

#### 4. 이상반응

##### 1) 임상시험

임상시험에서 이 약은 전반적으로 내약성이 좋았으며, 이상반응은 대부분 경미하거나 중등도로 나타났다. 조기 유방암으로 초기 타목시펜 투여 이후 이 약을 보조요법으로 투여받은 환자 중, 이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자 비율은 7.4 %이었다. 가장 흔하게 나타난 이상반응은 안면홍조(22%), 관절통(18%), 피로(16%)였다.

진행성 유방암 환자에서 이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자는 2.8%이었다. 가장 흔하게 나타난 이상반응은 안면홍조(14%), 오심(12%)이었다.

대부분의 이상반응은 에스트로겐 결핍 시 정상적으로 나타나는 약리학적 결과를 원인으로 볼 수 있다 (예. 안면 홍조).

빈도 별로 보고된 이상반응은 다음과 같다. 매우 흔하게(very common):  $\geq 1/10$ , 흔하게(common):  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , 흔하지 않게(uncommon):  $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ , 드물게(rare):  $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$

기관	분류빈도	이상반응
대사 및 영양	흔하게	식욕 감퇴
정신 장애	매우 흔하게	우울증, 불면
신경계	매우 흔하게 흔하게	두통, 어지러움 손목터널증후군
혈관계	매우 흔하게	안면 홍조
위장관계	매우 흔하게 흔하게	복통, 오심 구토, 변비, 소화불량, 설사
간담도계	매우 흔하게	간효소 증가, 혈중 빌리루빈 증가, 혈중 알칼리포스파타제(ALP) 증가
피부 및 피하조직	매우 흔하게 흔하게	발한 증가 발진, 탈모
근골격계	매우 흔하게 흔하게	관절 및 근골격계 통증* 골다공증, 골절

일반 및 투여부위	매우 흔하게 흔하게	통증, 피로 말초 부종
-----------	---------------	-----------------

\* 관절통이 포함되며, 이외에 팔다리 통증, 골관절염, 등의 통증, 관절염, 근육통, 관절 경직이 덜 빈번하게 나타났다.

이 약을 투여받은 진행성 유방암 환자의 20%에서 림프구 감소가 가끔 관찰되었으며 이는 특히 림프구감소증을 이미 가지고 있던 환자에서 많이 나타났다. 그러나 이들 환자의 평균 림프구수는 유의적으로 변하지 않았으며 바이러스 감염의 증가도 관찰되지 않았다.

혈소판감소증 및 백혈구감소증이 가끔 보고된 바 있다.

조기 유방암에 대한 임상시험 결과, 허혈성 심장 징후가 엑스메스탄 투여군과 타목시펜 투여군에서 각각 4.5%, 4.2% 보고되었다. 개개의 심혈관 증상에 대해서는 유의적인 차이가 관찰되지는 않았다. 고혈압 (9.9% vs. 8.4%), 심근경색증 (0.6% vs. 0.2%), 심부전 (1.1% vs. 0.7%)

조기 유방암에 대한 임상시험에서, 타목시펜 투여군과 비교 시, 엑스메스탄 투여군에서 위폐양이 약간 더 빈번하게 관찰되었다 (0.7% vs. <0.1%). 위폐양이 관찰되었던 엑스메스탄 투여군 환자들의 대부분은 비스테로이드성 소염제를 병용투여 받는 경우 및/또는 이전 병력이 있던 환자였다.

## 2) 시판 후 조사 경험

### (1) 면역계

흔하지 않게: 과민증

### (2) 신경계

흔하게: 감각이상

### (3) 간담도계

드물게: 간염, 담즙정체성 간염

### (4) 피부 및 피하조직

흔하게: 두드러기, 소양증

드물게: 급성 전신 피진성 고름물집증

※ 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 206명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 25.24%(52/206명, 총 162건)로 보고되었다. 중대한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.97%(2/206명, 총 3건)로 간신생물, 무력증, 상태악화 각 0.49%(1/206명, 1건)등이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물유해반응은 없었다.

예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 16.99%(35/206명, 총 73건)로 보고되었으며, 기침 3.88%(8/206명, 8건), 호흡곤란 2.43%(5/206명, 5건), 림프부종, 인두염 각 1.46%(3/206명, 3건), 가래질환, 고요산혈증, 고콜레스테롤혈증, 발열, 불안, 상기도감염, 손바닥-발바닥홍반감각이상증, 시각이상, 신경병증, 위염, 후두염 각 0.97%(2/206명, 2건), 비염, 빈혈 각 0.49%(1/206명, 2건), C반응단백질증가, 간신생물, 대상포진, 뒤무직, 명시안된위장관신생물, 말초신경병증, 백혈구증가증, 복부비대, 빈뇨, 상세불명의신생물, 상태악화, 소화성궤양, 위식도역류, 잇몸염, 저나트륨혈증, 저단백혈증, 지방간, 질분비물, 질염, 체온감각변화, 치주과괴, 크레아티닌청소율감소, 폐렴, 프로트롬빈감소, 어지럼증, 혈소판증가혈증, 혼미, 황달 각 0.49%(1/206명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물유해반응은 3.88%(8/206명)로 보고되었으며, 손바닥-발바닥홍반감각이상증 0.97%(2/206명, 2건), 림프부종, 신경병증, 지방간, 체온감각변화, 호흡곤란, 혼미 각 0.49%(1/206명, 1건)이 보고되었다.

#### ※ 재심사 유해사례 분석평가 결과

이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품에 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.

- 호흡기계 질환: 기침, 호흡곤란, 흉막삼출, 폐렴

## 5. 일반적 주의

- 1) 이 약의 작용기전 때문에 이 약을 폐경전 내분비 상태의 여성에게 투여해서는 안된다. 그러므로, 임상적으로 적당할때마다 환자의 LH, FSH 및 에스트라디올 수치를 측정하여 폐경 상태를 확인하여야 한다.
- 2) 에스트로겐을 함유하는 약물은 이 약의 약리학적 작용을 없애므로 함께 투여하여서는 안된다.
- 3) 유전적으로 드물게 나타나는 ‘과당 불내성 (fructose intolerance)', 'glucose-galactose 흡수장애’ 또는 ‘sucrase-isomaltase 부족’ 의 문제점을 가지고 있는 환자는 투여하지 않는다.
- 4) 이 약이 함유하고 있는 파라옥시안식향산메틸(methyl p-hydroxybenzoate)는 알러지 반응을 일으킬 수 있으므로 주의한다.

## 6. 신장애 및 간장애 환자에 대한 투여

- 1) 간장애 환자: 중등도 또는 중증 간장애 환자에서는 건강한 지원자에 비해, 엑스메스탄에 대한 전신 노출 정도가 약 2-3배 높게 나타났다. 이 약의 안전성 프로파일에 근거하였을 때, 용량 조절은 불필요할 것으로 보인다.
- 2) 신장애 환자: 중증 신장애 (CLCr <30 mL/min)에서는 건강한 지원자에 비해 엑스메스탄에 대한 전신 노출 정도가 약 2배 높게 나타났다. 이 약의 안전성 프로파일에 근거하였을 때, 용량 조절은 불필요한 것으로 보인다.

## 7. 상호작용

약물의 상호작용을 관찰한 시험은 실시하지 않았다. *In vitro* 시험결과 이 약은 cytochrome P450 (CYP) 3A4 및 aldo-keto reductase 에 의해 대사되며 주요 CYP isoenzyme 을 억제하지 않는다. 임상약동학 시험에서 케토코나졸에 의한 CYP3A4 의 억제는 이 약의 약동학에 유의적인 영향을 나타내지 않았다. CYP3A4 의 유도인자로 알려진 물질에 의해 이 약의 혈장농도가 감소될 수 있다.

## 8. 임부 및 수유부에 대한 투여

### 1) 임부

태아에게 유해할 수 있으므로, 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성에게 이 약을 투여해서는 안된다. 동물시험에서 생식독성이 나타났다. 임부를 대상으로 한 임상자료는 없다.

### 2) 수유부

또한 이 약은 모유로 분비되는지 알려져 있지 않으므로 수유부에게 이 약을 투여하지 말아야 한다. 투여하였을 경우 즉시 수유를 중단하여야 한다.

## 9. 소아에 대한 투여

소아에 대한 투여는 권장되지 않는다.

## 10. 고령자에 대한 투여

엑스메스탄의 전신 노출 정도와 나이는 유의한 상관관계를 나타내지 않았다.

## 11. 과량투여시의 처치

임상시험에서 건강한 여성 지원자에게 이 약을 1 회 800 mg 까지 투여하고, 폐경 후 진행성 유방암 환자에게 1 일 600 mg 까지 투여하였을 때 모두 내약성이 좋았다. 생명을 위협하는 증상을 나타내는 1 회 투여용량은 알려진 바 없다. 랫드와 개에서 관찰된 1 회 경구투여 치사량은 사람의 mg/m<sup>2</sup> 권장용량의 각각 2,000 배, 4,000 배에 해당하는 양이었다. 과량투여에 대한 해독제는 없으며 대증요법을 실시한다. 생명징후를 자주 모니터하고 환자를 자세히 관찰하는 일반적인 보조요법을 실시한다.

## 12. 운전 및 기계조작 능력에 대한 영향

이 약이 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향에 대해 체계적으로 연구된 바 없다. 그러나, 이 약을 사용할 때 졸음, 기면, 무기력, 어지러움이 나타나는 것으로

보고되었다. 이러한 현상이 나타날 경우 운전 및 기계조작에 대한 육체적 또는 정신적 능력이 손상될 수 있다.

### 13. 보관 및 취급상의 주의 사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

### 14. 기타

#### 1) 유전독성

엑스메스탄은 박테리아(Ames test), V79 Chinese hamster cell, 랫드 간세포에 대한 실험 또는 마우스 소핵실험에서는 돌연변이를 유발하지 않았다. 이 약은 림프구에 대한 *in vitro* 시험에서는 염색체 손상을 일으켰으나, 2 건의 *in vivo* 시험에서는 염색체 손상을 일으키지 않는 것으로 관찰되었다.

#### 2) 발암성

마우스에 대한 2년 간의 발암성 실험 결과 (50, 150, 450 mg/kg/day), 암수 모두 중간 및 고용량 투여군(150, 450 mg/kg/day)에서 간의 adenoma 그리고/또는 carcinoma 의 증가가 관찰되었다. 또한, 신세뇨관의 adenoma 발생 증가가 450mg/kg/day 투여군의 수컷에서 관찰되었다. 마우스에서 시험된 용량이 최대내성용량에 도달하지 못했으므로, 간 및 신장 이외의 다른 장기에서의 암신생물 생성 여부는 알 수 없다. 암 발생이 나타나기 시작한 용량은 사람의 치료용량보다 비하여 63 배 고용량이다. 랫드에 대한 2년 간의 발암성 실험 (30, 100, 315 mg/kg/day)에서 고용량 투여한 암컷군에서 암발생이 관찰되지 않았으나, 수컷에서는 만성 신장병증으로 인한 조기 사망으로 92 주째에 시험이 조기 종료되어 발암성 여부를 결론지을 수 없다. 수컷 및 암컷 랫드에 투여한 최고용량은 폐경기 여성환자의 임상 투여시 노출량의 각각 19 배 및 31 배에 해당한다.

#### 3) 생식독성



최초품목허가일: 2008.07.24

최종변경허가일: 2017.08.08

랫드와 토끼의 생식독성시험에서, 이 약은 배태자독성이 있으며 유산을 유발하였다. 랫드에 교미 14 일 전부터 임신 제 15 일 또는 제 20 일까지 이 약을 투여하고, 수유 21 일 동안 투여 재개시, 이 약 4 mg/kg/day(mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람 1 일 권장용량의 약 1.5 배)에서 태반무게 증가를 보였다.

태자 재흡수 증가, 생존태자 수 감소, 태자 체중 감소, 골화 지연, 지연임신, 이상분만 또는 난산이 20 mg/kg/day 이상(mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람 1 일 권장용량의 약 7.5 배)의 용량에서 관찰되었다. 기관형성기의 토끼에 이 약을 매일 90 mg/kg/day (mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람 1 일 권장용량의 약 70 배)로 투여시 태반무게 감소가 발생했고, 매일 270 mg/kg/day(mg/m<sup>2</sup> 기준으로 사람 권장용량의 약 210 배)으로 투여 시 모체독성, 유산, 재흡수 증가, 태자체중 감소가 관찰되었다. 임신중 랫드 또는 토끼의 기관형성기에 이 약을 각각 810 mg/kg/day 과 270 mg/kg/day 까지(mg/m<sup>2</sup> 기준으로 각각 사람 권장용량의 약 320 배와 210 배) 투여 시, 기형 발생은 없었다.

#### [포장단위]

30정

#### [저장방법]

기밀용기, 30°C 이하에서 보관

#### [사용기간]

제조일로부터 36개월

#### [제조사]

제조의뢰자:

**Pharmacia Limited**

Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, UK

최초품목허가일: 2008.07.24  
최종변경허가일: 2017.08.08

**제조사:**

**Pfizer Italia s.r.l.**

Via del Commercio-63100, Marino del Tronto, Ascoli Piceno, Italy

**수입자:**

**한국화이자제약**

서울특별시 중구 퇴계로 110