

드로스피레논·에스트라디올헤미하이드레이트 복합제 (경구제) (Drospirenone·Estradiol Hemihydrate)

사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 관상동맥 심질환의 예방을 위해서는 쓰이지 않으며 이를 위해 사용해서는 안된다. 치료를 지속할 때 나타나는 위험성에 대한 고려를 포함하여, 호르몬 대체요법(HRT)의 유익성 및 위험성을 신중히 고려하도록 한다. 심혈관계 질환, 유방암 및 정맥성 혈전색전증 질환의 위험성 증가 가능성이 있으므로, 이 약은 각 여성의 치료목적 및 위험성을 고려하여 최단기간으로 제한되어야 하며, 정기적으로 재평가 받아야 한다. 폐경후 골다공증의 예방을 위해 단독으로 사용하는 경우에는 대체요법을 주의깊게 고려하도록 한다.

2) 심혈관계의 위험성

에스트로겐 대체요법(ERT) 또는 호르몬 대체요법(HRT)은 정맥혈전증, 폐색전증(정맥성 혈전색전증 또는 VTE) 뿐만 아니라 심근경색증, 뇌졸중과 같은 심혈관계 질환의 위험성 증가와 관련되어 있다. 혈전성 질환에 대한 위험인자를 지닌 환자는 주의깊게 관찰하여야 한다.

① 관상동맥 심질환 및 뇌졸중

WHI(Women's Health Initiative) 연구의 시험군에서 위약을 투여받는 여성에 비하여 에스트로겐/프로게스테론 복합투여를 받은 여성에게 치명적이지 않은 심근경색증 및 관상동맥 심질환 사망으로 정의되는 관상동맥 심질환(CHD)의 위험성이 증가된 것으로 나타났다.(연간 10,000 명당 30명에서 7명 증가한 37명). 위험성의 증가는 투여 첫해에 나타났으며 지속되었다.

같은 시험군에서 위약을 투여받은 여성에 비하여 에스트로겐/프로게스테론 복합투여를 받은 여성에게 뇌졸중의 위험성이 증가된 것으로 나타났다.(연간 10,000명당 21명에서 9명으로 증가한 29명). 위험성의 증가는 투여 첫해에 나타났으며 지속되었다.

WHI연구에서 에스트로겐을 단독투여한 시험군에서 위약을 투여한 여성에 비하여 에스트로겐을 투여받은 여성이 심근경색증 및 뇌졸중의 수가 증가한 것으로 나타났다. 이러한 관측은 예비적인것이며 시험은 진행중에 있다.

심질환을 지닌 폐경 후의 여성(2,763명, 평균연령 66.7세)을 대상으로 경구용 결합형 에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론을 투여하는 심혈관계 질환의 이차적 예방에 관한 조절된 임상시험(Heart and Estrogen/progestin Replacement Study: HERS)으로부터, 심혈관계에 대한 유익성이 없는 것으로 증명되었다. 평균 4.1년간의 추적기간동안 관상동맥 심질환을 지

닌 폐경후 여성에게 경구용 결합형에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론을 투여할 때 관상동맥 심질환의 총 비율이 감소되지 않았다. 첫 해에 위약 투여군에 비해 호르몬 투여군에서 관상동맥 심질환 발생이 증가하였으나 그 이후에는 이러한 결과를 보이지 않았다.

② 정맥성 혈전색전증

WHI 연구로부터 위약 투여군에 비해 에스트로겐/프로게스틴 복합투여군에서 심부정맥혈전증 및 폐색전증을 포함하는 정맥성 혈전색전증(VTE)의 비율이 2배 높은 것으로 나타났다. 정맥성 혈전색전증의 비율은 위약 투여군에서 연간 여성 10,000명 당 16명인 것에 비해 에스트로겐/프로게스틴 복합투여군에서는 연간 여성 10,000명당 34명이었다. 정맥성 혈정색전증 증가의 위험성은 투여 첫 해 동안 나타났으며 지속되었다.

WHI 연구의 에스트로겐을 단독투여한 시험군에서 위약을 투여한 여성에 비하여 에스트로겐을 투여받은 여성에게서 정맥성 혈전색전증의 수가 증가한 것으로 나타났다. 이러한 관측은 예비적인것이며 시험은 진행중에 있다.

가능하면 혈전색전증의 위험이 큰 수술전이나 장기간 움직이지 못하는 경우에는 적어도 4~6 주동안 에스트로겐의 투여를 중지하여야 한다.

3) 악성종양

① 유방암

에스트로겐 대체요법(HRT) 및 호르몬 대체요법(HRT)이 장기사용은 유방암의 위험성 증가와 관련되어 있다.

WHI 연구의 HRT 군에서 평균 5.2년의 치료결과, 에스트로겐/프로게스틴을 병용투여한 군은 위약 투여군에 비해 침습성(Invasive) 유방암이 26%증가한 것으로 나타났다.(연간 여성 10,000명당 30명에서 8명 증가한 38명). 시험투약 중 4년 후 유방암 위험성의 증가가 나타나기 시작했다. 이전부터 폐경 후 호르몬을 사용한 것으로 보고된 여성의 경우에는 호르몬 대체요법(HRT)과 관련된 유방암의 상대적인 위험성이 이전에 폐경 후 호르몬을 사용하지 않은 여성에 비해 더 높았다.

51개의 역학조사 자료의 재분석에서, 현재 또는 최근 에스트로겐 대체요법(ERT)/호르몬대체요법(HRT)을 받는 여성에게 유방암 진단의 가능성이 약간 증가했음을 보여주었다. : 50세에 호르몬 치료를 시작하여 5년, 10년, 15년 동안 지속한 여성 1,000명 중에서 70세에 유방암이 추가로 발생할 예수는 각각 2건, 6건, 12건으로 예측되었다. 이는, 같은 기간에 걸쳐, 에스트로겐 대체요법(ERT)/호르몬 대체요법(HRT)을 전혀 받지 않은 여성에서 1,000명당 45건으로 예측되는 누적발생율과 비교한 것이다.

유방암 진단의 가능성은 치료지속기간동안에 증가하였고 에스트로겐 대체요법(ERT)/호르몬 대체요법(HRT)을 중단한 후 5년동안에 정상에 근접했다. 이 재분석에 따르면, 현재 또는 최근 에스트로겐 대체요법(ERT)/호르몬 대체요법(HRT)을 받은 자 중에서 유방암 진단을 받은 환자는, 호르몬 대체요법을 받지 않은 자보다 유방으로부터의 암 전이율이 낮았다.

추가 역학조사 자료에서 프로게스틴의 추가투여는 에스트로겐 단독치료를 받는 여성에 비해 유방암의 위험성이 증가되는 것으로 제시되었다.

따라서 모든 여성은 매년 의료전문가에 의한 유방검사를 받아야 하며 매월 유방암 자가진단을 실시하여야 한다. 또한 환자 연령 및 위험인자를 바탕으로 유선조영술을 통한 검사를 계획하여야 한다.

② 자궁암

에스트로겐 단독사용자 중 보고된 자궁암 위험은 치료기간 및 용량에 따라 사용하지 않는 자보다 2~12배 높았다. 대부분의 연구에서 에스트로겐을 1년 이내로 사용한 경우에는 심각한 위험성의 증가를 나타내지 않았다. 가장 큰 위험은 지속적인 사용과 관련이 있는데, 5~10년이상 사용한 경우 위험성이 15~24배로 증가했다. 이 위험성은 에스트로겐 대체요법을 중단한 후에도 최소 8~15년동안 지속되었다.

천연 에스트로겐을 사용할 경우 동일 용량의 합성 에스트로겐을 사용할 때와는 다른 형태의 자궁내막 위험을 초래할 수 있다는 증거는 없다. 에스트로겐 대체요법에 프로게스틴을 첨가하는 것은 자궁암의 전조가 될 수 있는 자궁내막증식증의 위험을 감소시킨다.

WHI 연구에서 평균 5.2년간 에스트로겐/프로게스틴을 병용투여한 후의 자궁내막암의 위험성은 위약 투여에 비해 증가되지 않았다.

에스트로겐과 프로게스틴 복합요법을 받는 여성에 대해서는 임상적 감독이 중요하다. 진단되지 않은 지속적 또는 재발성의 비정상적 질 출혈인 경우, 악성종양을 예방하기 위해 자궁내막 샘플링을 포함한 적절한 진단방법이 필요하다.

③ 난소암

에스트로겐 대체요법(ERT)과 난소암의 관련성은 몇몇 사례대조, 코호트 연구에서 평가되었다. 2개의 거대 코호트 연구는 에스트로겐 단독 대체요법의 장기치료, 특히 10년 이상의 치료와 관련하여 난소암의 위험성이 증가했음을 제시했다. 이 중 1개의 연구결과 에스트로겐 대체요법(ERT)을 받은 여성이 연간 여성 10,000명당 6.5건의 발병율을 나타낸 것에 비해서 치료를 받지 않은 폐경후 여성은 연간 여성 10,000명당 4.4건의 발병율을 나타냈다. 에스트로겐 대체요법(ERT)과 난소암에 대한 다른 역학연구에서는 유의한 관련성을 보이지 않았다. 호르몬대체요법(HRT)에 따른 위험성의 증가 여부에 대하여 결론짓기에는 자료가 불충분하다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 진단되지 않은 생식기 출혈
- 2) 유방암이거나, 또는 병력이 있거나 의심이 되는 경우
- 3) 에스트로겐 의존성 악성 종양이 있거나 의심이 되는 경우(예, 자궁내막암)
- 4) 치료되지 않은 자궁내막 증식증
- 5) 이전에 특발성으로 또는 현재 정맥 혈전색전증이 있는 경우(예, 심부 정맥 혈전증, 폐색전증)

- 6) 활동성 또는 최근의 동맥 혈전색전성 질환(예, 협심증, 심근경색증) 및 급성 동맥 혈전색전증 (예, 심근경색증, 뇌졸중)
- 7) 급성 간질환, 또는 간질환의 병력이 있고 간기능 검사 결과 정상으로 회복되지 않은 경우 및 중증의 간질환 환자
- 8) 포르피린증
- 9) 정상기능으로 돌아오지 못하는 중증의 신기능저하 또는 급성 신부전
- 10) 중증의 고중성지방혈증
- 11) 임신 또는 수유
- 12) 이 약의 주성분 또는 첨가제의 성분에 과민증이 있는 경우
- 13) 간 종양(양성 또는 악성) 또는 그 병력이 있는 환자
- 14) 정맥 또는 동맥 혈전증의 고위험군
- 15) 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 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

다음과 같은 상태에 있거나, 이전에 경험했을 경우 그리고/또는 임신이나 이전의 호르몬 치료 시 악화된 적이 있는 환자는 면밀하게 관리하도록 한다. 다음과 같은 상태는 특히 이 약으로 치료 중, 재발하거나 악화될 수 있음을 고려하도록 한다:

- 1) 평활근종(자궁 섬유종) 또는 자궁내막증
- 2) 혈전색전성 질환의 병력 또는 위험인자
- 3) 에스트로겐 의존성 종양의 위험인자 (예, 유방암에 대한 직계 유전)
- 4) 고혈압
- 5) 간 질환(예, 간 선종)
- 6) 혈관 침범을 동반한 혹은 동반하지 않은 당뇨병
- 7) 담석증
- 8) 편두통 또는 (중증의) 두통
- 9) 전신성 홍반성 루프스
- 10) 자궁내막 증식증의 병력
- 11) 간질
- 12) 천식
- 13) 이경화증
- 14) 양성유방질환
- 15) 소무도병
- 16) 포르피린증

4. 이상반응

- 1) 가장 흔하게 보고된 이 약의 이상반응은 유방통, 여성 생식기 출혈, 위장관 및 복부 통증이다. 이러한 이상반응은 사용자들의 6% 이상에서 나타난다.
- 2) 불규칙적인 출혈은 일반적으로 치료를 지속함에 따라 줄어들고, 출혈의 빈도도 시간이 지남에 따라 감소한다.
- 3) 중대한 이상반응은 유방암과 동맥 및 정맥 혈전색전 사례이다.
- 4) 다음 표는 이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응을 발생 빈도에 따라 나눈 것이다. 이러한 빈도는 드로스피레논 0.5, 1, 2, 3mg과 에스트라디올 1mg의 복합제에 대한 13개의 2상 및 3상 임상시험(n=2,842)에서 기록되었다.
각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중대함이 감소되는 순으로 나타내진다. 빈도는 매우 흔함 ($\geq 1/10$), 흔함 ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), 흔하지 않음 ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), 드물 ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)으로 정의된다.

기관계	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	드물
전신		무력증, 국소부종	전신부종, 홍통, 권태감, 비정상적 실험실적 검사 결과, 발한 증가	오한
정신계		우울, 기분변동, 신경과민, 정서적 불안정성	수면장애, 성욕감퇴	
신경계		편두통, 홍조	어지럼증, 집중력 장애, 감각이상	현기증
혈액 및 림프계		-	-	빈혈
심혈관계		-	고혈압, 심계항진, 정맥류성 정맥, 정맥성 혈전증, 표재 혈전정맥염, 혈관확장, 정맥 및 동맥 혈전색전 사례*	
호흡기계			호흡곤란	
위장관계		오심, 위장관 및 복부 통증, 복부팽만	위장관 이상, 식욕증가, 간기능 수치 이상, 설사, 변비, 구토, 구강건조, 위고창, 미각장애	담석증
대사와 영양계			체중증가 또는 감소, 고지혈증, 식욕증진 및 감퇴	
근골격계			사지통, 등통증, 근경련, 관절통	
피부와 피하조직계			탈모증, 피부 또는 머리카락 이상, 다모증, 여드름, 가려움증, 발진	

감각기계			시각장애, 눈의 이상	이명
생식기계, 유방 및 부속기계	유방통*** 여성 생식기 출혈	자궁섬유종 확대, 양성 자궁경부 종양, 월경이상, 백대하, 파란출혈, 양성유방종양, 유방확대, 자궁경부폴립	외음부질염, 자궁내막 또는 경부이상, 월경통, 출혈, 난소낭포, 요도감염 또는 요실금, 요로이상, 유방암**, 양성자궁종양, 유방섬유낭병, 자궁이상, 골반통, 외음질이상, 질칸디다증, 질염, 질건조	자궁관염

임상시험의 이상반응은 MedDRA 사전을 사용하여 정리되었다. 같은 의학적현상을 의미하는 다른 MedDRA 용어는 실제적 영향이 흐려지거나 숨겨지는 것을 피하기 위하여 함께 그룹화되었다.

* 이 약의 역학조사를 통해 얻어진 관련성의 근거와 추정된 빈도임.

‘정맥 및 동맥 혈전색전 사례’는 다음의 의학적 의미들을 요약한다; 말초 심부정맥 폐색 및 혈전색전증 / 폐혈관폐색, 혈전색전증, 경색증 / 심근경색증 / 뇌경색증 및 출혈성이 아닌 뇌졸중

** 이 약의 시판후조사를 통해 얻어진 관련성의 근거와 임상시험을 통해 얻어진 추정된 빈도임.

*** 유방 불편감 포함

- 5) 국내에서 수행한 임상시험에서 나타난 주된 이상반응은 유방통증[4명(8.9%)], 오심[1명(2.2%)], 변비[1명(2.2%)], 소양증[1명(2.2%)], 월경통[1명(2.2%)]였다.
- 6) 다수의 역학 시험 및 한 개의 무작위 위약 통제된 시험인 WHI(Women’s Health Initiative) 결과에 따르면 현재 또는 최근의 호르몬 대체 요법 사용자들에서 유방암의 전체적인 위험성은 호르몬 대체 요법 사용기간이 증가함에 따라 증가한다.
- 7) 에스트로젠 단독 호르몬 대체 요법에 대해서는 51개의 역학 시험(사용된 호르몬 대체 요법의 80% 이상이 에스트로젠 단독 요법이었음) 및 MWS(Million Women Study)의 최초 데이터를 재분석한 결과 상대적 위험성 수치는 각각 1.35(95% 신뢰구간 1.21-1.49) 및 1.30(95% 신뢰구간 1.21-1.40)으로 비슷하다.
- 8) 에스트로젠과 프로게스테젠 복합 호르몬 대체 요법에 대해서는 여러 역학 시험에서 에스트로젠 단독 제제보다 유방암에 대한 전체적인 위험성이 더 높게 보고되었다.
- 9) MWS에서 보고된 바에 의하면, 호르몬 대체 요법을 전혀 사용하지 않은 사람들과 비교했을 때, 다양한 종류의 에스트로젠-프로게스테젠 복합 호르몬 대체 요법을 사용한 경우(상대적 위험성=2.00, 95% 신뢰구간 1.88-2.12) 에스트로젠 단독 사용(상대적 위험성=1.30, 95% 신뢰구간 1.21-1.40) 또는 티볼론의 사용시(상대적 위험성=1.45, 95% 신뢰구간 1.25-1.68)보다 유방암의 증가된 위험성과 관련이 있었다.
- 10) WHI 시험은 모든 사용자들이 에스트로젠-프로게스테젠 복합 제제[Conjugated Equine Estrogens(CEE)+MedroxyProgesterone Acetate(MPA)]를 5.6년 사용한 후 위험성 수치가

위약 군에 비해 1.24(95% 신뢰구간 1.01-1.54)로 보고 되었다.

11) MWS와 WHI 시험으로부터 계산한 절대적 위험성은 다음과 같다.

<유방암>

선진국에서 알려진 유방암의 평균 발생률로부터 MWS는 다음과 같이 추정하였다.

- 호르몬 대체 요법을 사용하지 않은 여성에서 50-64세의 환자들 중 1000명 당 약 32명이 유방암으로 진단될 것으로 예상된다.
- 현재 또는 최근에 호르몬 대체 요법을 사용한 1000명에 대해서 각 사용기간에 따라 유방암이 추가로 진단된 사례 수는 다음과 같다.
- 에스트로겐 단독 대체 요법 사용자
 - 5년 동안 사용 시 0-3(최적 추정치 1.5)
 - 10년 동안 사용 시 3-7(최적 추정치 5)
- 에스트로겐과 프로게스테겐 복합 호르몬 대체 요법 사용자
 - 5년 동안 사용시 5-7(최적 추정치 6)
 - 10년 동안 사용시 18-20(최적 추정치 19)

WHI 시험에서 50-79세의 여성들을 5.6년 동안 추적 조사한 결과, 침습적인 유방암에 대해 여성 10,000인-년 당 추가 8건이 에스트로겐-프로게스테겐 복합 호르몬 대체 요법(CEE+MPA)으로 인한 것으로 추정된다.

시험 데이터를 계산한 결과 다음과 같이 추정된다.

- 위약군 1000명의 여성에서 5년 후 약 16건의 침습적인 유방암이 진단될 것으로 추정된다.
- 에스트로겐과 프로게스테겐 복합 호르몬 대체 요법(CEE+MPA)을 사용한 1000명의 여성에서 5년의 사용기간 동안 추가적인 사례가 0-9건으로 추정된다.

호르몬 대체 요법을 사용한 여성에서 유방암의 추가적인 사례 수는 시작한 나이에 관계 없이 호르몬 대체 요법을 시작한 여성에서 대체로 비슷하다.

<자궁내막암>

온전한 자궁을 가진 여성에서 자궁내막 증식증 및 자궁내막암의 위험성은 에스트로겐을 단독으로 사용하는 기간이 증가함에 따라 증가한다. 역학 조사의 데이터에 따르면, 호르몬 대체 요법을 사용하지 않는 여성에서 50-65세에 자궁내막암을 진단받을 위험성의 최적 추정치는 1000명 당 약 5건으로 예상된다. 치료 기간과 에스트로겐 용량에 따라 에스트로겐 단독 사용자들 중에서 보고된 자궁내막암 위험도의 증가율은 비사용자들에 비해 2-12배로 다양하다. 에스트로겐 단독 요법에 프로게스테겐을 첨가하면 증가된 위험성을 매우 감소시킨다.

12) 매우 낮은 빈도를 나타내거나 호르몬 대체 요법을 위한 지속적 호르몬 복합제 사용과 관련 있는 것으로 여겨지는 지연된 증상 발현을 보이는 이상반응은 다음과 같다;

<암>

- 간암 (양성 및 악성)
- 성호르몬의 영향을 받는 악성종양 및 악성종양 전구상태 (이러한 상태에서는 이 약이 사용되어서는 안된다.)

<기타>

- 담낭질환 (에스트로겐은 담즙내 담석 생성을 증가시킨다고 알려져 있다.)
 - 치매 (임상시험을 통해 65세 이후에 연속적인 CEE와 MPA 복합제제 사용을 시작한 여성에서 치매 가능의 증가된 위험성의 제한된 근거가 있다. 다른 시험에서 관찰된 것처럼 폐경 초기에 치료를 시작하면 이러한 위험을 감소시킬 수 있다. 이러한 결과를 다른 호르몬 대체요법 제제에 적용가능한지는 알려져 있지 않다.)
 - 자궁내막암 (연구결과는 적절하게 프로게스테론을 병용하는 것이 에스트로겐을 단독으로 투여하는 것으로부터 기인하는 위험성의 증가를 감소시킨다고 제안한다.)
 - 고혈압 (이 약은 상승된 혈압을 가진 여성의 혈압을 낮출 가능성이 있다.)
 - 간기능 장애
 - 고중성지질혈증 (호르몬 대체 요법을 사용할 때 췌장염의 위험이 증가된다.)
 - 당내성 변화 또는 말초 인슐린 저항성에 대한 영향
 - 자궁섬유종의 크기 증가
 - 자궁내막증의 재활성화
 - 프로락틴종 (고프로락틴혈증 악화 또는 종양 성장 유도 위험)
 - 기미
 - 황달 및/또는 담즙 정체성 가려움증
 - 다음 증상의 발현 또는 악화는 호르몬 대체 요법과의 연관성이 확실하지 않다; 간질, 양성 유방 질환, 천식, 포르피린증, 전신성 홍반성 루프스, 이경화증, 소무도병
 - 과민반응 (발진, 두드러기 포함)
- 13) 고혈압환자들을 대상으로 한 2개의 임상연구에서 이 약의 투여와 연관가능성이 있는 것으로 나타난 이상반응은 다음과 같다.
- 대사 이상 : 고칼륨혈증
 - 심혈관계 이상; 심부전, 심방조동, QT간격 연장, 심장비대
 - 기타 : 혈중 알도스테론 증가

14) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,078명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.97%(529/4,078명)[634건]으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 11.92%(486/4,078명)[575건]으로 질출혈 8.07%(329/4,078명)[337건], 유방통 4.00%(163/4,078명)[164건], 복통 0.25%(10/4,078명)[10건], 오심 0.20%(8/4,078명)[8건], 체중증가, 얼굴홍조 각 0.15%(6/4,078명)[6건], 질건조, 소양증 각 0.10%(4/4,078명)[4건] 등의 순으로 보고되었다.

중대한 유해사례는 0.44%(18/4,078명)[22건]으로 질출혈 0.32%(13/4,078명)[13건], 유방통 0.15%(6/4,078명)[6건], 얼굴홍조, 복통, 유방암 각 0.02%(1/4,078명)[1건]으로 모두 시판 전 임상시험에서 보고된 것이었다. 예상하지 못한 유해사례는 0.22%(9/4,078명)[9건]으로서 피로, 목경직, 중심성비만, 비산욕기유즙분비, 근육통, 몸의통증, 유방검사이상, 따뜻한느낌, 부인과관련통증 각 0.02%(1/4,078명)[1건]으로 보고되었다.

5. 일반적인 주의

- 1) 폐경기 이후 증상의 치료시 삶의 질을 떨어뜨리는 증상의 치료를 위한 경우에만 호르몬 대체 요법을 시작하여야 한다. 모든 경우에 적어도 매년 위험성과 유익성의 주의 깊은 평가가 이루어져야 하고 호르몬 대체 요법은 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 지속해야 한다.
- 2) 호르몬 대체 요법을 처음으로 시작하거나 재개하기 전에, 완전한 개인 및 가족 병력에 대해 조사해야 한다. 이러한 병력 및 경고, 금기와 일반적인 주의사항에 따라 신체(자궁경부 세포학을 포함한 골반 및 유방, 복부 및 혈압 검사 포함) 검사를 실시한다. 치료 중, 개개의 여성에게 적합한 종류와 빈도로 주기적인 검사를 하는 것이 권장된다. 여성들은 자신의 유방에 일어나는 변화를 의사나 간호사에게 보고하도록 한다. 유방조영술을 포함한 검사는 최근에 인정되는 선별 진료에 따라 개인의 임상적인 필요에 적합하도록 수정되어 실시되어야 한다.
- 3) 이 약은 피임제로 사용할 수 없다.
- 4) 다음과 같은 상태 뿐만 아니라 “2. 다음 환자에는 투여하지 말 것”항의 질환이 발견되면 즉시 치료를 중단해야 한다.
 - 임신 중 또는 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 처음으로 나타났던 담즙정체성 황달이나 담즙정체성 가려움증이 재발하는 경우
 - 혈압의 현저한 상승
 - 편두통성 또는 빈번하고 유난히 심한 두통이 처음으로 나타났을 때 또는 뇌혈관폐색의 전구증상일 가능성이 있는 다른 증상이 나타나는 경우
 - 임신
 - 혈전성 질환이 의심되거나 그 증상이 있는 경우
- 5) 다음의 증상 또는 위험요인들이 발생하거나 악화된 경우, 개인별 위험성 대비 유익성의 평가는 치료 중단의 필요가능성을 고려하여 다시 이루어져야 한다. 위험 요인을 복합적으로 가지거나 개별적인 위험 요인이 더욱 심각해진 여성들은 혈전증의 증가된 상승 작용의 위험에 대한 가능성을 고려하여야 한다. 이러한 증가된 위험은 각 요소들을 단순히 합산한 위험보다 더 높을 수 있다. 호르몬 대체요법은 위험성 대비 유익성의 평가가 부정적인 경우 사용되어서는 안 된다.
 - 자궁내막암
장기간 에스트로겐을 단독으로 투여할 경우, 자궁내막 증식증 및 암의 위험성이 증가한다. 자궁절제를 하지 않은 여성의 경우 한 주기 당 적어도 12일 동안 프로게스토겐을 병용하는 것은 이러한 위험성을 크게 감소시킨다.
파탄 출혈 및 점상 출혈은 치료 시작 첫 몇 달 동안 일어날 수 있다. 파탄 출혈 또는 점상 출혈이 치료시 얼마 후에 나타난 경우 또는 치료가 끝난 후에도 계속되는 경우, 그 원인을 조사하여야 하고, 이때 자궁내막 악성 종양 여부를 밝히기 위해 자궁내막 생검을 실시할 수도 있다. 드로스피레논의 병용은 에스트로겐으로 인한 자궁내막 증식증의 발병을 억제한다.
 - 유방암

무작위 위약 대조된 시험인 WHI 시험 및 MWS를 포함하는 역학 연구 결과, 에스트로겐, 에스트로겐-프로게스토겐 복합제, 또는 티볼론으로 몇 년간 호르몬 대체 요법을 받은 여성에게서 유방암의 증가된 위험성이 보고되었다. 이는 조기진단 또는 이미 존재하던 종양에 대한 성장촉진 효과, 또는 이 두 가지 모두에 의한 것일 수 있다. 모든 호르몬 대체 요법에서 과잉 위험성은 사용한지 몇 년 안에 나타나고 복용 기간에 따라 증가하지만 치료를 중지한 후 몇 년(최대 5년) 안에 복용 전 수준으로 회복된다.

CEE 단독 또는 이것과 MPA의 연속 복합 제제를 이용한 2개의 대규모 무작위 시험에서, 약 6년간의 호르몬 대체 요법 사용 후 위험성 수치가 0.77(95% CI: 0.59-1.01) 또는 1.24(95% CI: 1.01-1.54)로 나타났다. 다른 호르몬 대체 요법제도 위험을 증가시키는 지는 알려져 있지 않다.

MWS에서, 프로게스토겐의 종류에 관계없이 순차적 또는 연속적으로 프로게스토겐을 병용하였을 때 말의 결합형 에스트로겐(CEE) 또는 E2(Estradiol)군에서 유방암의 상대적인 위험성이 더 컸다. 다른 종류의 투여 경로 간의 위험성의 차이에 대한 근거는 없다.

WHI 시험에서, 사용된 연속적인 CEE와 MPA 복합제가 위약에 비해 크기가 약간 더 크고 더 빈번히 국소 림프절 전이를 나타내는 유방암과 관련이 있었다.

50개 이상의 역학조사로부터 유방암 진단의 전반적인 상대적 위험성 수치는 대부분의 연구에서 1과 2 사이에 분포하였다.

상대적인 위험성은 치료기간에 따라 증가하며 에스트로겐 단독 제품의 경우 위험이 감소되거나 상쇄될 수 있다.

자연폐경의 지연, 알코올 섭취, 비만증 등에 의해서도 이와 유사한 유방암 진단의 증가가 관찰되었다.

호르몬대체요법 중단 후 몇 년 내에 유방암의 추가 위험도는 사라진다.

호르몬 대체 요법, 특히 에스트로겐-프로게스토겐 복합 제제로 치료시 유방조영상의 밀도를 증가시켜 유방암의 방사선적 진단에 불리한 영향을 미칠 수도 있다.

- 정맥 혈전색전증(Venous Thromboembolism:VTE)

호르몬 대체 요법은 VTE, 즉 심부 정맥 혈전증 또는 폐색전증 발병의 상대적 위험성 증가와 관련이 있다. 따라서 VTE의 위험인자가 있는 여성에게 호르몬 대체 요법을 처방할 때에는 상담을 통하여 유익성과 위험성을 신중히 고려해야 한다. 하나의 무작위 통제 시험 및 여러 역학 연구 결과, 비사용자에 비해 사용자의 경우 2-3배 높은 위험성을 가진다는 것이 나타났다. 비사용자의 경우 5년 동안 발생할 VTE의 사례 수는 50-59세의 여성에서는 1000명당 약 3건, 60-69세의 여성에서는 1000명당 약 8건으로 추정된다. 호르몬 대체 요법을 5년 동안 사용한 건강한 여성에서 5년 간 VTE의 추가 사례 수는 50-59세의 여성 1000명당 2-6건(최적 추정치 4), 60-69세의 여성에서는 1000명당 5-15건(최적 추정치 9)으로 추정된다. 이러한 사례는 호르몬 대체 요법 시작 첫해가 그 후보다 발생 가능성이 더 크다.

일반적으로 인지되는 VTE에 대한 위험 요소는 개인적 병력 또는 가족력(직계가족 중에 상대적으로 어린 나이에 VTE가 발병했었다면 유전적 소인을 나타내는 것일 수도 있다.), 심한 비만(BMI>30kg/m²) 및 전신 홍반성 루푸스를 포함한다. VTE의 위험성은 나이에 따라 증가한다. 정맥류가 VTE에 미치는 영향에 대해서는 일치된 의견이 없다.

VTE의 병력이 있거나 알려진 혈전기호성 상태인 환자는 증가된 VTE의 위험성을 가진다. 호르몬 대체 요법은 이 위험성을 더 증가시킬 수 있다. 혈전색전증의 개인 또는 강한 가족력 또는 재발성의 자연 유산은 혈전기호성 경향을 배제하기 위해 조사되어야 한다. 혈전기호성 인자에 대한 면밀한 평가가 이루어지기 전까지 또는 항응고제 치료가 시작되기 전까지, 이러한 환자에게 호르몬 대체 요법은 금기로 간주되어야 한다. 이미 항응고제로 치료를 받고 있는 여성들은 호르몬 대체 요법의 사용에 대한 유익성과 위험성의 주의깊은 고려가 필요하다.

VTE의 위험성은 장기간 활동하지 않을 때, 큰 외상 또는 대수술로 인해 일시적으로 증가할 수 있다. 모든 수술 후 환자에게, 수술 후의 VTE를 예방하기 위한 면밀한 주의가 예방대책으로써 필요하다. 선택적인 수술에 의해 장기간 활동하지 않을 경우, 특히 복부 또는 다리 아래쪽의 정형 외과적 수술 등의 경우, 가능하다면 4-6주 전부터 일시적으로 호르몬 대체 요법을 중단하는 것을 고려해야 한다. 이때 여성이 완전히 움직일 수 있을 때까지 치료를 재개하지 않도록 한다.

치료 시작 후 VTE가 발병한 경우, 약물을 중단하도록 한다. 환자는 잠재적인 혈전색전성 증상(예, 다리의 고통스러운 종창, 가슴의 갑작스러운 통증, 호흡 곤란)을 알게 되면 즉시 의사에게 알리도록 한다. 혈전성 질환 또는 그러한 의심이 가는 증상이 나타나면 즉시 치료를 중단해야 한다.

- 동맥혈전색전증 (Arterial thromboembolism)

CEE와 MPA 연속 복합제를 투여한 두 개의 대규모 임상시험 결과 투여 첫 해에는 관상동맥심질환(Coronary Heart Disease : CHD)의 위험이 증가될 가능성이 있으며 그 이후에는 유익성이 없는 것으로 확인되었다. CEE 단독으로 투여한 하나의 대규모 임상시험 결과 50-59세의 여성에게 CHD 발생율을 잠재적으로 감소시켰으나 총 연구 집단에서는 전반적으로 유익성이 나타나지 않았다. CEE 단독 혹은 MPA와의 복합제로 실시한 2개의 대규모 임상시험에서 얻은 2차 결과로써 뇌졸중의 위험성이 30-40% 증가된 것으로 나타났다. 다른 호르몬대체요법 제품 또는 비경구용 투여경로에도 적용시킬 수 있는지는 확실하지 않다.

- 뇌졸중

하나의 대규모 무작위 임상 시험(WHI 시험)에서 건강한 여성에게 연속적인 결합 에스트로겐과 MPA 복합제제를 투여시 이차 결과 변수로서 허혈성 뇌졸중의 증가된 위험성이 발견되었다. 호르몬 대체 요법을 사용하지 않는 여성들에서는 5년간 발생할 뇌졸중의 사례 수가 50-59세의 여성에서는 1000명 당 약 3명, 60-69세의 여성에서는 1000명 당 11명으로 추정된다. 5년간 결합형 에스트로겐과 MPA를 사용한 여성에서는 추가 사례 수가 50-59세의 여성 1000명 당 0-3명, 60-69세의 여성 1000명 당 1-9명으로 추정된다. 증가된 위험성을 다른 호르몬 대체 요법 제제에 확대할 수도 있는지는 불확실하다.

- 난소암

자궁 절제한 여성에게 에스트로겐 단독의 호르몬 대체 요법의 장기 사용(최소 5-10년)은 몇몇 역학 연구에서 난소암의 증가된 위험성과 관련되었다. 복합 호르몬 대체 요법의 장기 사용이 에스트로겐 단독 제품에 비해 다른 위험성을 가지는 지는 불확실하다.

- 간종양

드물게 양성 간종양, 그리고 더욱 드물게 악성 간종양이 호르몬 대체 요법에 함유된 것과 같은 호르몬 물질의 사용 후에 관찰되었다. 개별 사례에서 이러한 종양은 생명을 위협하는 복부내출혈을 일으켰다. 상복부 통증, 간 비대, 또는 복부내 출혈의 징후가 발생하면 감별 진단을 통하여 간종양 여부를 밝혀야 한다.

- 담낭질환

에스트로젠은 담즙내 담석 생성을 증가시킨다고 알려져 있다. 어떤 여성들은 에스트로젠 치료 중 담낭 질환에 처하기 쉽다.

- 치매

인지 기능의 향상에 대한 근거는 명확하지 않다. WHI 시험에서 65세 이후에 연속적인 CEE와 MPA 복합제제 사용을 시작한 여성에서 치매 가능의 증가된 위험성의 근거가 있다. 다른 시험에서 관찰된 것처럼 폐경 초기에 치료를 시작하면 이러한 위험을 감소시킬 수 있다. 이러한 결과를 더 젊은 폐경기이후의 여성 또는 다른 호르몬 대체요법 제제에 적용가능한지는 알려져 있지 않다.

- 기타 질환

- 에스트로젠은 수분 저류를 유발할 수 있고, 따라서 심 또는 신 기능 장애 환자의 경우 주의 깊게 관찰이 필요하다.

- 기존에 고중성지방혈증을 가진 여성은 에스트로젠 또는 호르몬 대체 요법을 실시하는 동안 면밀히 관찰하여야 한다. 이는 이런 증상의 환자에게 에스트로젠 요법시 췌장염에 이르게 하는 혈중 중성지방의 큰 증가가 드물게 보고되었기 때문이다.

- 이 약의 프로게스틴 성분은 알도스테론 길항제로써 약한 칼륨 저장성을 가진다. 대부분의 경우 칼륨 농도의 증가가 예상되지 않는다. 신장장애를 가진 환자들에게 칼륨 배출 능력은 제한적이다. 임상연구에서 드로스피레논 복용은 경증 또는 중등도의 신장장애를 가진 환자의 혈중 칼륨 농도에 영향을 주지 않았다. 고칼륨혈증의 이론적 위험은 치료 전 혈중 칼륨 농도가 높고 칼륨 저장성 의약품을 병용하는 환자에서만 나타날 수 있다. 그러나, 임상연구에서 드로스피레논 복용시 경증 또는 중등도의 신장장애를 가지는 환자가 칼륨 저장성 의약품을 병용할 경우 혈중 칼륨 농도가 유의적이진 않지만 약간 증가하였다. 치료 전 혈중 칼륨 농도가 높은 범위에 속하는 신 기능 부전인 환자가 특히 칼륨 저장성 의약품을 병용시 칼륨 배설이 감소할 수 있다. 이러한 환자들에게는 첫 치료 주기 동안에 혈중 칼륨 농도의 후속적인 검사가 권장된다.

- 특히 임신성갈색반의 병력이 있었던 여성에게 때때로 기미가 생길 수 있다. 기미의 경향을 가진 여성은 호르몬 대체 요법을 실시하는 동안 일 광이나 자외선에의 노출을 피하여야 한다.

- 편두통 또는 자주 그리고 매우 중증의 두통이 처음으로 일어나거나 뇌혈관폐색의 전구 증상일 가능성이 있는 징후가 나타나는 경우에는 치료를 즉시 중단해야 한다.

- 호르몬 대체 요법 사용과 임상적 고혈압 발생 간의 일반적인 관계는 확립되지 않았다. 호르몬대체요법을 실시하는 여성에게서 혈압이 약간 상승한다는 것이 보고되어 왔지만, 임상적으로 관련된 증가는 드물었다. 그러나 개별 사례에서 지속된 임상적으로 유의적인 고

혈압이 호르몬 대체 요법 중에 발생하면, 호르몬 대체 요법의 중단을 고려할 수 있다.

- 드로스피레논 용량에 따라 이 약은 상승된 혈압을 가진 여성의 혈압을 낮출 가능성이 있다. 잠재적으로 사용되는 병용 항고혈압약의 용량 조절이 필요할 수 있다. 정상혈압의 여성의 경우 혈압에 관련된 변화는 예상되지 않는다.

- 두빈-존슨 증후군(Dubin-Johnson syndrome) 또는 로터 증후군(Rotor syndrome)과 같은 고빌리루빈혈증을 포함하여, 심하지 않은 간 기능 장애의 경우 면밀한 관찰과 주기적인 간 기능 검사가 필요하다. 간기능의 지표가 악화되는 경우에는 호르몬 대체 요법 사용을 중단하여야 한다.

- 임신 중 또는 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 처음으로 발생한 담즙정체성 황달이나 담즙정체성 가려움증이 재발한 환자는 호르몬 대체 요법을 즉시 중단한다.

- 호르몬 대체 요법이 말초인슐린저항과 포도당 내성에 영향을 미칠 수도 있으나, 일반적으로 호르몬 대체 요법을 실시하는 당뇨병 환자의 처방을 바꿀 필요는 없다. 단, 당뇨병을 가진 여성은 호르몬 대체 요법을 실시하는 동안 주의 깊게 관찰되어야 한다.

- 몇몇 환자에게는 호르몬 대체 요법이 비정상적인 자궁 출혈과 같은 에스트로겐 효과 증진의 이상 징후가 나타날 수 있다. 치료 중 자주 또는 지속적인 비정상적 자궁 출혈이 나타나면 자궁내막 검사를 해야 한다.

- 자궁섬유종은 에스트로겐의 영향 하에 크기가 증가할 수 있다. 크기 증가가 관찰되면 치료를 중단하여야 한다.

- 치료 중 자궁내막증이 재활성화되는 경우는 치료의 중단이 권장된다.

- 프로락틴종 환자의 경우에는 세밀한 의학적 관리(주기적인 프로락틴 레벨 측정 포함)가 필요하다.

- 유전적으로 혈관부종이 있는 여성들에게 외인성 에스트로겐은 혈관부종의 증상을 유발하거나 악화시킬 수 있다.

6) 운전이나 기계 사용 능력에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

6. 상호작용

• 이 약에 미치는 다른 의약품의 영향

1) 에스트로겐(과 프로게스토겐)의 대사는 약물대사 효소, 특히 cytochrome P450을 유도하는 것으로 알려진 항전간제(예, 페노바르비탈, 페니토인, 카르바마제핀) 그리고 항감염제(예, 리팜피신, 리파부틴, 네비라핀, 에파비렌즈)와 같은 물질과의 병용시 증가할 수 있다.

간 효소 유도로 인한 성 호르몬 소실의 증가는 약물의 임상적인 효능을 감소시키고 결국 불규칙적인 출혈을 유발할 수 있다. 히단토인류, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜피신이 간 효소 유도 약물로 알려져 있고 옥스카바제핀, 토피라메이트, 펠바메이트 및 그리세오폴빈도 그러한 약물로 추정된다. 이 상호작용의 기전은 이들 약물의 간 효소 유도 특성에 근거하는 것으로 볼 수 있다. 최대 효소 유도는 일반적으로 2-3주 동안은 나타나지 않으나 약물 치료 중단 후 최소 4주 간 지속될 수 있다.

2) 리토나비르와 넬피나비르는 강력한 저해제로 알려져 있지만, 반면에 스테로이드 호르몬과 병용될 때에는 유도 경향을 보인다. 세인트존스풀(St. John's wort, Hypericum Perforatum)

을 함유한 생약제제는 에스트로겐(과 프로게스토겐)의 대사를 유도할 수 있다.

- 3) 임상적으로 에스트로겐과 프로게스토겐의 대사 증가는 효과를 감소시키고 자궁 출혈 경향의 변화를 초래할 수 있다.
- 4) 드물게 특정 항생제(예, 페니실린, 테트라사이클린)를 병용하는 경우 에스트라디올 농도 감소가 관찰되었다.
- 5) 드로스피레논의 주요한 대사체는 cytochrome P450계와 관계없이 생성된다. 따라서 이 효소계의 저해제는 드로스피레논의 대사에 영향을 주지 않을 것으로 보인다. 그러나 시메티딘, 케토코나졸 그리고 기타 CYP3A4의 저해제는 에스트라디올의 대사를 억제할 수 있다.
 - 알코올과의 상호작용
- 6) 호르몬 대체 요법 중에 급성 알코올 섭취는 순환하는 에스트라디올 농도의 증가를 야기할 수 있다.
 - 이 약과 다른 의약품과의 상호작용
- 7) In vitro 상의 효소 저해 시험과 지표 물질로 오메프라졸, 심바스타틴 또는 미다졸람을 사용하여 매일 드로스피레논 3mg을 여성 피험자를 대상으로 투여한 *in vivo* 약물간 상호작용 시험에 근거하였을 때, 드로스피레논과 cytochrome P450 효소로 유도된 대사체들과의 임상적으로 유의한 상호작용은 없었다. 드로스피레논은 병용 투여된 약물의 혈중 농도를 증가시킬 가능성을 나타내지 않았다.
 - 기타 상호작용
- 8) 항고혈압약(ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonist, hydrochlorothiazide)과 이 약을 병용 투여하는 여성은 혈압의 추가적인 감소를 경험할 수 있다.
- 9) 신 기능 저하가 없는 환자에서는 드로스피레논과 안지오텐신전환효소(ACE) 저해제 또는 비스테로이드성항염증약물(NSAIDs)의 병용이 혈중 칼륨 농도에 유의적인 영향을 나타내지 않았다. 이 약을 알도스테론 길항제 또는 칼륨-저장성 이뇨제와 병용하는 것은 연구되지 않았다. 이러한 경우에는 첫 번째 치료 주기 동안 혈중 칼륨 농도를 검사하여야 한다.

이 약과 NSAIDs 또는 항고혈압, 이들 세 가지 유형의 의약품 병용은 혈중 칼륨 농도의 미약한 증가를 유발할 수 있고, 당뇨병이 있는 여성에게서 더욱 현저하게 나타날 수 있다.

7. 임상검사치에의 영향

- 1) 에스트로겐은 갑상선 결합 글로불린(thyroid binding globulin: TBG)을 증가시켜, 단백 결합 요오드(protein-bound iodine: PBI), T4 농도(칼럼 또는 방사선면역측정법을 통한) 또는 T3 농도(방사선면역측정법을 통한)로 측정할 수 있는, 순환하는 총 갑상선호르몬을 증가시킨다. T3 수지 흡수율(resin uptake)은 감소하고, 이는 상승된 TBG를 반영한다. 자유 T4와 자유 T3 농도는 변하지 않는다. 코르티코이드 결합 글로불린(CBG), 성 호르몬 결합 글로불린(SHBG)등과 같은 다른 결합 단백질의 혈중 농도가 증가될 수 있으며, 이는 각각 순환하는 코르티코스테로이드와 성호르몬의 농도를 증가시킬 수 있다. 자유 또는 생물학적으로 활성인 호르몬 농도는 변하지 않는다. 다른 혈중 단백질(안지오텐시노젠/레닌 기질, 알파-I-항트립신, 세룰로플라스민) 농도는 증가할 수 있다.
- 2) 성 호르몬의 사용은 간, 갑상선, 부신 및 신장기능, 성호르몬 결합 글로불린과 같은 (수송

체) 단백질의 혈중 농도, 지질/지단백 분율의 생화학적 요인, 그리고 응고와 섬유소용해 변수를 포함하는 특정 실험실적 검사 결과에 영향을 줄 수 있다. 일반적으로 변화는 기준 범위 내에서 이루어진다. 포도당 내성은 이 약의 사용에 의해 손상되지 않았다.

8. 임부, 수유부, 간장애 환자에 대한 투여

1) 임부 및 수유부에 대한 투여

(1) 이 약은 임신 중에는 투여하지 않는다. 이 약으로 투여 중에 임신을 한 경우, 즉시 치료를 중단하여야 한다. 임신 중 드로스피레논에의 노출에 관한 임상 데이터는 없다. 동물실험 결과 생식 독성이 나타났다. 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려지지 않았다. 우연히 태아가 에스트로젠과 다른 프로게스테로의 복합제에 노출된 경우와 관련된 대부분의 역학 연구 결과 최기형성이나 태자독성 효과를 나타내지 않았다.

(2) 이 약은 수유기 동안에는 투여하지 않는다.

(3) 소량의 드로스피레논이 모유로 분비된다.

2) 간장애 환자에 대한 투여

중등도의 간장애를 가진 여성에서 드로스피레논의 노출이 약 3배 증가되었다. 간장애 환자에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

급성 독성 연구 결과, 치료 용량의 다수 배를 유연히 복용한 경우에도 급성 독성의 위험성은 예상되지 않는 것으로 나타났다. 남성 자원자를 대상으로 하여 최대 100mg의 드로스피레논과 4mg의 에스트라디올을 포함하는 에스트로젠/프로게스테론 제제를 투여한 결과 좋은 내약성을 가졌다. 복합 경구용 피임약의 일반적인 경험에 근거하였을 때, 구역, 구토가 일어날 수 있고 어린 소녀 및 몇몇 여성에게서 생식기 출혈이 있을 수 있다. 따라서, 특별한 해독제는 없으며, 대증적으로 치료하여야 한다.

변경 대비표

드로스피레논·에스트라디올헤미하이드레이트 복합제 (경구제) (Drospirenone·Estradiol Hemihydrate)

기허가사항	변경사항	비고
1.~3. <생략> 4. 이상반응 1)~13) <생략> <u><신설></u>	1.~3. <기허가사항과 동일> 4. 이상반응 1)~13) <기허가사항과 동일> <u>14) 국내 시판 후 조사결과</u> <u>국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 4,078명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.97%(529/4,078명)[634건]으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 11.92%(486/4,078명)[575건]으로 질출혈 8.07%(329/4,078명)[337건], 유방통 4.00%(163/4,078명)[164건], 복통 0.25%(10/4,078명)[10건], 오심 0.20%(8/4,078명)[8건], 체중증가, 얼굴홍조 각 0.15%(6/4,078명)[6건], 질건조, 소양증 각 0.10%(4/4,078명)[4건] 등의 순으로 보고되었다. 중대한 유해사례는 0.44%(18/4,078명)[22건]으로 질출혈 0.32%(13/4,078명)[13건], 유방통 0.15%(6/4,078</u>	<신설> 국내 시판 후 조사결과 반영

	명)[6건], 얼굴홍조, 복통, 유방암 각 0.02%(1/4,078명)[1건]으로 모두 시판 전 임상시험에서 보고된 것이었다. 예상하지 못한 유해사례는 0.22%(9/4,078명)[9건]으로서 피로, 목경직, 중심성 비만, 비산욕기유즙분비, 근육통, 몸의통증, 유방검사이상, 따뜻한느낌, 부인과관련통증 각 0.02%(1/4,078명)[1건]으로 보고되었다.	
5.~9. <생략>	5.~9. <기허가사항과 동일>	