



[허가사항 변경명령에 따른 공고]

크리멘정

크리멘 28 정

프로기노바 28 정 1 밀리그램(에스트라디올발레레이트)

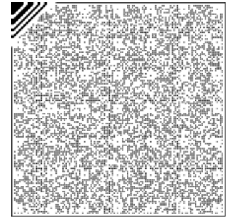
프로기노바 28 정 2 밀리그램(에스트라디올발레레이트)

안젤릭정

호르몬대체요법 성분 제제에 대한 식약처 변경명령(의약품안전평가과-4927, 2025.07.07)으로 아래와 같이 의약품 허가사항이 변경되며, 이에 따라 해당 제품의 제품설명서가 2024.10.10.자로 변경됨을 알려드리고자 합니다.

- 해당제품:
 - 크리멘정
 - 크리멘 28 정
 - 프로기노바 28 정 1 밀리그램(에스트라디올발레레이트)
 - 프로기노바 28 정 2 밀리그램(에스트라디올발레레이트)
 - 안젤릭정
- 허가변경일: 2025.10.10 (식약처 변경명령일로부터 3 개월 후)
- 변경내용: 사용상의 주의사항 '6. 상호작용' 중 라모트리진 관련 내용 업데이트
- 첨부자료: 식약처 허가사항 변경지시 공문, 변경사항, 변경대비표

식품의약품안전처



수신 바이엘코리아(주) 등 12개사 대표이사 귀하
(경유)

제목 의약품 허가사항 변경명령(호르몬 대체 요법 성분 제제)

1. 관련: 의약품안전평가과-4383호('25.6.19.)
2. 우리 처(의약품안전평가과)에서는 유럽 의약품청(EMA)의 "호르몬 대체 요법" 성분 제제의 사용상의 주의사항에 '라모트리진과의 상호작용' 등에 대한 내용을 추가한 국외 안전성 정보와 관련하여,
3. 국내·외 현황 등을 토대로 마련한 허가사항 변경명령(안)에 대하여 의견조회 및 사전예고를 실시한 결과, "호르몬 대체 요법" 성분 제제에 대해 붙임과 같이 변경명령하니,
4. 귀 업체에서는 해당 품목에 대하여 변경명령 일자로부터 3개월 이내에 다음 방법에 따라 품목 허가사항 변경 등 필요한 조치를 취하여 주시기 바랍니다.

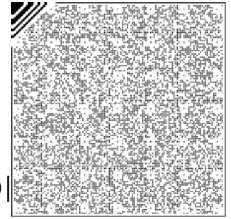
가. 품목허가(신고)증 원본 이면(변경 및 처분사항 등)에 다음과 같이 기재할 것

변경 및 처분사항 등		
연 월 일	내 용	
2025.10.10. ↑ 변경일자	사용상의 주의사항 ↑ 변경명령 항목 기재	(의약품안전평가과- , 2025.7.7.) ↑ 변경(행정)명령 문서번호 및 시행일자

※ 별도로 사용상의 주의사항이 설정된 첨가제를 함유한 품목에 대하여는 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제17조제1항에 따라 최신의 안전성 관련 사항이 모두 기재될 수 있도록 자체적으로 관리할 것

나. 품목허가(신고)증 원본에 변경명령한 내용을 첨부한 후 자체 보관·관리할 것
(다만, 전자허가증의 경우 변경반영일 이후 허가사항을 확인할 것)

다. 기타 품목허가증의 관리 등에 대하여는 「의약품 등의 안전에
[별표 4의3] 제13호에 따른 것



5. 본 행정처분에 이의가 있을 경우 「행정심판법」에 따라 처분이
날로부터 90일 이내 또는 처분이 있었던 날로부터 180일 이내에 우리 처
또는 중앙행정심판위원회에 행정 심판을 청구하거나, 「행정소송법」에 따라
처분이 있음을 안 날로부터 90일 이내 또는 처분이 있었던 날로부터 1년
이내에 관할 행정 법원에 행정소송을 제기할 수 있습니다.
6. 참고로, 동 기간 내에 상기 명령 사항을 이행하지 아니할 경우에는 관련 법령에
따라 행정 조치됨을 알려드리니 이점 양지하여 주시기 바랍니다.

붙임 1. 허가사항 변경명령(안) 및 변경대비표 1부

2. 품목 및 업체 현황 1부

※ 붙임의 자료는 의약품안전나라 누리집(<http://nedrug.mfds.go.kr>)의 상단메뉴 '고시/공고/알림
→ 의약품 허가·승인 → 변경명령'에서 내려 받으실 수 있습니다. 끝.

식품의약품안전처장



주무관

김민희

사무관

박선임

의약품안전평 전결 2025. 7. 7.

가과장

최희정

협조자

시행 의약품안전평가과-4927

(2025. 7. 7.)

접수

우 28159 충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

/ www.mfds.go.kr

전화번호 043-719-2713

팩스번호 043-719-2700

/ kmhs0424@korea.kr

/ 비공개(5)

호르몬 대체 요법 제제 허가사항 변경(안)

<에스트라디올발레레이트>

□ 정제

‘6. 상호작용’ 항

- 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

<생략>

- 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

1)~2) <생략>

3) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

에스트라디올발레레이트 성분 제제 허가사항 변경대비표(정제)

항목	기허가 사항	변경(안)
6. 상호 작용	• 다른 약물이 이 약에 미치는 영향 <생략> • 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 1)~2) <생략> <u><신설></u>	• 다른 약물이 이 약에 미치는 영향 <생략> • 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 1)~2) <생략> <u>3) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임</u> <u>약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유</u> <u>도로 인해 병용 투여 시 라모트리진</u> <u>농도를 유의하게 감소시키는 것으로</u> <u>나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소</u> <u>될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트</u> <u>리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연</u> <u>구되지 않았지만 유사한 상호작용이</u> <u>존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우</u> <u>발작 조절이 감소할 수 있을 것으로</u> <u>예상된다.</u>

□ 주사제

‘6. 상호작용’ 항

1)~2) <생략>

3) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

에스트라디올발레레이트 성분 제제 허가사항 변경대비표(주사제)

항목	기허가 사항	변경(안)
6. 상호 작용	1)~2) <생략> <u><신설></u>	1)~2) <생략> <u>3) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임</u> <u>약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유</u> <u>도로 인해 병용 투여 시 라모트리진</u> <u>농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나</u> <u>타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소</u> <u>될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모</u> <u>트리진 사이의 잠재적인 상호작용은</u> <u>연구되지 않았지만 유사한 상호작용</u> <u>이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는</u> <u>경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으</u> <u>로 예상된다.</u>

<에스트라디올·드로스피레논>

‘6. 상호작용’ 항

- 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

<생략>

- 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

1) <생략>

2) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

<이하생략>

에스트라디올·드로스피레논 성분 제제 허가사항 변경대비표

항목	기허가 사항	변경(안)
6. 상호 작용	• 다른 약물이 이 약에 미치는 영향 <생략> • 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 1) <생략> <신설> <이하생략>	• 다른 약물이 이 약에 미치는 영향 <생략> • 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 1) <생략> 2) <u>에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도</u>로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다. <이하생략>

<에스트라디올·시프로테론>

‘6. 상호작용’ 항

- 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

<생략>

- 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

1)~2) <생략>

3) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

에스트라디올·시프로테론 성분 제제 허가사항 변경대비표

항목	기허가 사항	변경(안)
6. 상호 작용	• 다른 약물이 이 약에 미치는 영향 <생략> • 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 1)~2) <생략> <u><신설></u>	• 다른 약물이 이 약에 미치는 영향 <생략> • 이 약이 다른 약물에 미치는 영향 1)~2) <생략> <u>3) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도</u>로 인해 병용 투여 시 <u>라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다.</u> 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

<티볼론>

○ 1안

'5. 상호작용' 항

<생략>

에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

티볼론 성분 제제 허가사항 변경대비표(1안)

항목	기허가 사항	변경(안)
5. 상호 작용	<생략> 하이페리쿰 퍼프라툼(St. John's wort, Hypericum Perforatum)을 함유하는 약용 식물은 CYP3A4를 통한 에스트로겐과 프로게스토겐의 대사를 유도할 수 있다. 임상적으로, 에스트로겐과 프로게스토겐의 대사 증가는 효과의 감소 및 자궁 출혈 양상의 변화를 가져올 수 있다. <신설>	<생략> <u>에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도</u>로 인해 병용 투여 시 <u>라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.</u>

○ 2안

‘5. 상호작용’ 항

1)~3) <생략>

4) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

티볼론 성분 제제 허가사항 변경대비표(2안)

항목	기허가 사항	변경(안)
5. 상호 작용	1)~3) <생략> <u><신설></u>	1)~3) <생략> 4) <u>에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도</u> 로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

사용상의주의사항

1. 경고

다음과 같은 경우 이 약의 투여를 즉시 중지하고 의사와 상의하여야 하며, “2. 다음 환자에는 투여하지 말 것” 항의 질환이 발견되면 즉시 치료를 중단해야 한다.

1) 편두통성 또는 빈번하고 유난히 심한 두통이 처음으로 나타났을 때 또는 뇌혈관폐색의 전구증상일 가능성이 있는 다른 증상이 나타나는 경우

2) 갑작스런 지각장애(시각 또는 청각장애), 혈전성 정맥염 또는 혈전색전증의 초기증상(예: 다리의 이례적인 통증 또는 종창이 나타나거나 적당한 이유 없이 기침을 하거나 호흡을 할 때 찌르는 듯한 통증이 오는 경우)이 있거나 혈전성 질환이 의심되거나 그 증상이 있는 경우

3) 가슴에 통증이 있거나 팽팽함이 느껴질 때

4) 수술을 예정하고 있을 때(6주전)

5) 사고 등에 의해 움직일 수 없을 때

6) 황달 또는 간염의 발현

7) 전신의 가려움

8) 뇌전증 발작의 증가

9) 혈압의 현저한 상승

10) 임신 및 수유

11) 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 처음으로 나타났던 담즙정체성 황달이나 담즙정체성 가려움증이 재발하는 경우

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 중증 간기능 장애 환자

3) 간종양(악성 또는 양성) 또는 그 병력이 있는 환자

4) 임신중 황달, 심한 가려움, 임신포진 또는 악화된 이(耳)경화증의 병력이 있는 환자

- 5) 두빈-존슨 증후군(Dubin-Johnson syndrome) 또는 로터 증후군(Rotor syndrome) 환자
- 6) 활동성 심재 정맥 혈전증이나 혈전색전성 질환, 뇌혈관장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 7) 현존 유방암 또는 그 병력 또는 동 질환 의심 환자
- 8) 에스트로겐 의존성 악성 종양 또는 동 질환 의심(특히 자궁내막암) 환자
- 9) 겸상 적혈구성 빈혈 환자
- 10) 자궁내막증식증 환자
- 11) 지질대사장애 환자
- 12) 혈관변성을 수반한 중증 당뇨병 환자
- 13) 진단하지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자
- 14) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부 및 소아
- 15) 조절하기 어려운 고중성지방혈증 환자
- 16) 현존 또는 최근에 발병했던 동맥 혈전색전증(특히 협심증, 심근경색)을 가진 환자
- 17) 조절되지 않는 심한 고혈압 환자
- 18) 정맥 또는 동맥 혈전증의 고위험군
- 19) 포르피린증 환자
- 20) 급성 간질환 또는 간기능이 정상으로 돌아오지 않은 간질환의 병력이 있는 환자
- 21) 알려진 혈전성향증을 가진 환자(protein C, protein S 또는 antithrombin 결핍)
- 22) 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 함유제제에 한함).
- 23) 수막종 또는 수막종 병력을 가진 환자

3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것.

1) 아래의 항목에 하나라도 해당하거나, 과거에 해당하였고/또는 임신 기간중 악화되었거나 과거 호르몬 치료경험이 있었던 환자는 면밀히 관리한다.

(1) 평활근종(자궁섬유증), 자궁내막증

(2) 혈전색전증 위험인자 보유자

(3) 에스트로겐-의존성 종양 위험인자 보유자(유방암 가족력이 있는 환자)

(4) 고혈압 환자

(5) 간질환(예: 간선종)

(6) 당뇨병 환자

(7) 다발성경화증 환자

(8) 담석증 환자

(9) 편두통 또는 중증의 두통

(10) 전신홍반루푸스 환자

(11) 뇌전증 환자

(12) 천식 환자

(13) 이(耳)경화증 환자

2) 우울증 병력이 있는 환자

3) 심장 또는 신기능 환자

4) 정맥류 환자

5) 정맥염 병력이 있는 환자

6) 테타니 환자

7) 소무도병 환자

8) 재발성 담즙울체 환자

9) 유방의 섬유낭포성 질환 환자

10) 간 기능의 악화, 황달, 편두통성 두통이 새로 발생되거나 유의적인 혈압의 상승, 임신인 경우에는 이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사에게 알려야 한다.

11) 비정상적이거나 불규칙적인 출혈이 발생하는 경우에는 자궁내막의 산부인과 검사를 해야 한다.

12) 수술을 받은 경우, 치료는 수술에서 완전히 회복된 후 활동이 가능하면 다시 시작해야 한다. 수술 후 기간 동안의 정맥혈전색전증 발생을 예방하기 위한 대책이 필요하다. 만약 예정된 수술(elective surgery)로 인해 장기적으로 움직일 수 없는 상태(prolonged immobilization)가 예상된다면, 의사는 4~6주전에 호르몬 대체요법을 일시적으로 중지할 것을 고려하여야 한다.

13) 정맥혈전색전증에 대한 과거력이 없는 환자이더라도, 젊은 나이에 혈전증의 과거력이 있는 1촌 혈족이 있는 경우에는 호르몬대체요법의 유익성과 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다.

14) 만성 항혈전제 치료를 하는 여성은 호르몬대체요법의 유익성과 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다.

4. 이상반응

호르몬대체요법을 받는 환자에 있어서 보고된 이상반응은 아래 표와 같다. 그러나 이 약과의 연관성에 대해서는 확실히 검증된바가 없다.

임상시험의 이상반응은 MedDRA 사전을 사용하여 정리되었다.

기관계	흔하게 (≥1/100, <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100)	드물게 (<1/1,000)
면역계		과민반응	
대사 및 영양	체중 증가 또는 체중 감소		
정신계		우울한 기분	불안, 성욕 감소 또는 성욕 증가
신경계	두통	어지럼	편두통
눈		시각장애	콘택트렌즈 불내성
심장		심계항진	
위장관계	복통, 구역	소화불량	복부팽만, 구토
피부 및 피하조직	발진, 가려움	결절성 홍반, 두드러기	다모증, 여드름
근육계 및 결합조직			근경련
생식기 및 유방	점상출혈을 포함한 자궁/질 출혈(불규칙한 출혈은 치료가 지속됨에 따라 보통 감소한다)	유방통, 유방압통	월경통, 질분비물, 월경전 유사증후군, 유방크기 증가
일반적 장애 및 투여부위		부종	피로

52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다. 이러한 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것이다. (5. 일반적 주의 항 참조)

상기 표에 기재되지는 않았으나 고려되어야 할 유사 혹은 관련 증상들은 아래와 같다.

- 1) 중추신경계 : 초조, 지속적인 발열
- 2) 위장관계 : 위장장애, 복부경련
- 3) 간장 : 드물게 간기능의 변화, 담즙울체성황달, 간선종 (이 경우 복강내출혈이 나타날 수 있다), 무황달성 간염
- 4) 유방 : 유방긴장감, 양성 유선병증, 유루증 (이 경우 뇌하수체 선종을 검사한다)
- 5) 생식기계 : 장기간 휴약기 동안의 무출혈, 자궁종양(섬유종의 증가), 지속적인 질건조, 월경불순
- 6) 순환기계 : 심혈관계 질환, 혈전색전증
- 7) 피부 : 간반, 흑피증
- 8) 눈 : 콘택트렌즈에 의한 눈의 염증
- 9) 감각기계 : 청각장애
- 10) 기타 : 뇌전증의 악화, 나트륨 및 수분의 저류, 고혈압, 통증, 자반

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 피임제가 아니다.
- 2) 이 약 투여를 시작하거나 재개하기 전에 반드시 완전한 개인 및 가족 병력에 대해 조사해야 한다. 이러한 병력 및 경고, 금기와 일반적인 주의사항에 따라 반드시 일반적인 의학적 검사(혈압, 당뇨검사, 가능하면 특별한 간검사 등을 포함)와 부인과 검사(자궁경부 세포학을 포함한 골반, 유방 및 세포학적 도말검사)를 받아야 한다. 이러한 검사는 치료가 필요한 장애 또는 위험요소 및 임신 여부를 확인하기 위해서이다. 치료 중, 개개의 여성에게 적합한 종류와 빈도로 주기적인 검사(최소 6개월마다)를 하는 것이 권장된다.

3) 불규칙한 출혈이 있는 경우 이 약을 복용하는 여성은 반복되는 부정출혈이 있는지 반드시 관찰한다. 부정출혈이 있으면 더 많은 소퇴성 출혈을 방지하기 위하여 투여를 계속한다. 부정출혈을 멈추게 하기 위하여 17 β -에스트라디올을 4~5일간 병용투여할 수 있다. 그러나 이러한 추가적인 치료방법에도 불구하고 부정출혈이 멈추지 않거나 불규칙한 간격으로 나타난다면 정밀한 부인과 검사를 받아야 한다.

4) 여러 주기에 걸쳐서 또는 장기간 이 약을 투여 후 처음으로 부정출혈이 나타난다면 이러한 경우의 부정출혈은 이 약에 의한 것이 아니라 거의 다른 질병(점막하근종, 용종 등)에 의한 것이다.

5) 이 약의 복용을 중단한 환자는 마지막 정제를 투여한지 2~4일 후에 소퇴성 출혈이 있을 수 있다.

6) 급성 간염 후에는 6개월이 지난 후에 이 약을 투여한다.

7) 에스트로겐 대체요법시 혈전성 정맥염 또는 혈전색전증의 발생위험 증가가 보고되었으므로 초기에 발견하도록 주의하고 이러한 질환의 위험성이 있는 환자는 주의 깊게 관찰한다. 이러한 질환이 의심되는 경우에는 투여를 중지한다.

8) 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.

(1) 정맥성 혈전 색전증

무작위-대조 임상 및 역학 연구에 의하면 심재 정맥 혈전증 또는 폐색전증과 같은 정맥 혈전색전증을 일으킬 상대적인 위험성이 증가되는 것으로 나타났다. 이러한 정맥성 혈전색전증의 위험인자를 가진 여성에게 호르몬 대체요법을 처방할 경우 사용상의 유익성과 위험성을 신중히 검토하여야 한다.

정맥성 혈전색전증에 대해 일반적으로 규명된 위험인자로는 개인 병력, 가족력(직계 가족중 상대적으로 젊은 나이에 정맥성 혈전색전증이 발생한 경우는 유전적 소인이 있음을 나타낸다)과 중증의 비만이다. 정맥성 혈전색전증의 위험성은 또한 나이가 들면서 증가한다. 정맥류정맥이 정맥성 혈전색전증에 영향을 미치는가에 대해서는 확실히 알려져 있지 않다.

정맥성 혈전색전증의 위험성은 지속적으로 움직이지 않거나, 대수술 또는 외상 후 외과수술 또는 심한 외상으로 인해 일시적으로 증가될 수 있다. 수술이나 외상의 종류 및 움직이지 않은 기간에 따라 이 약의 투여를 일시적으로 중지해야 할지 결정해야 한다.

(2) 동맥혈전색전증

결합형 에스트로겐(CEE)과 메드록시프로게스테론아세테이트(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 이러한 결과를 적용시킬 수 있는지는 확실하지 않다.

(3) 담낭질환

에스트로겐은 담석 생성을 증가시킨다고 알려져 있다. 일부 여성들은 에스트로겐 치료 중 담낭 질환에 걸리기 쉽다.

(4) 치매

65세 이상의 여성이 호르몬치료를 시작할 경우 치매 가능의 위험성을 증가시킬 수 있음이 CEE 함유 제제를 사용한 임상시험에서 제한적으로 확인되었다. 다른 시험에서 관찰한 바와 같이 폐경 초기에 치료를 시작하면 이러한 위험을 감소시킬 수 있다.

(5) 유방암

임상 시험 및 관찰 연구에 의하면 여러 해 동안 호르몬 대체요법을 받은 여성이 유방암으로 진단받을 위험성이 증가되었다. 50개 이상의 역학 조사에서 얻은 유방암으로 진단될 전체적인 상대 위험성에 대한 추정치는 대부분의 연구에서 1과 2 사이였다. 상대적인 위험성은 치료기간에 따라 증가하며 에스트로겐 단독 제제를 사용하는 경우 위험이 감소하거나 적어도 위험이 더 증가하지 않을 수도 있다.

CEE 단일제 또는 CEE와 MPA의 연속 복합제를 이용한 두 개의 대규모 무작위 시험에서 약 6년간의 호르몬 대체요법 후 위험성 추정치는 0.77(95% 신뢰구간: 0.59~1.01) 및 1.24(95% 신뢰구간: 1.01~1.54)로 평가되었다.

초과된 위험성은 호르몬 대체요법 중단 후 몇 년 이내에 감소한다.

대부분의 연구에서 현재 또는 최근의 호르몬대체요법 사용자들에서 진단된 종양이 비사용자에 비해 더 분화되는 경향이 있음이 보고되었다. 유방 이외의 부분으로의 전이에 관한 데이터는 결론지어지지 않았다.

호르몬대체요법은 유방조영상 이미지의 밀도를 높여 어떤 경우에 있어 유방암의 방사선적 진단에 부정적인 영향을 미칠 수도 있다. 에스트로겐과 프로게스틴 병용 요법을 받거나 또는 에스트로겐 대체요법을 5년 이상 장기간 치료받고 있는 경우에 유방암의 발생 위험이 증가한다. 치료를 중단한 후 사용기간에 따라 위험성이 증가하며 최대 10년 넘게 지속될 수 있다고 보고되었다. 따라서 5년 이상 치료를 지속할 경우 반드시 치료적

유익성과 위험성을 고려해야 한다. 호르몬대체요법을 사용하는 여성 특히 유방결절이나 섬유낭포성 유방질환 및 유방암의 가족력을 가진 환자는 정기적인 유방검사를 받아야 하며 유방 자가진단을 교육 받아야 한다. 치료 시작 전 및 정기적으로 유방조영술을 실시하는 것이 바람직하다

(6) 자궁내막암

장기간 에스트로겐을 단독으로 투여할 경우, 자궁내막 증식증 및 암의 위험성이 증가한다. 그러나 이러한 위험은 프로게스테론을 첨가하여 복용함으로써 감소되며 자궁내막의 변형 및 탈락을 유도하여 월경과 같은 출혈이 발생된다.

(7) 간종양

드물게 양성 간종양, 매우 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 간 종양의 가능성이 있으므로 이 약의 투여를 중지하고 감별 진단을 통하여 간종양 여부를 밝혀야 한다.

(8) 난소암

52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다(전향적 연구들에 대한 메타 분석 시: 상대위험도 1.20, 95% 신뢰구간 1.15-1.26; 모든 연구들에 대한 통합 메타 분석 시: 상대위험도 1.14, 95% 신뢰구간 1.10-1.19). 현재 호르몬 대체요법 제품을 복용하는 여성에서 난소암의 위험성은 더 증가하였다(상대위험도 1.43, 95% 신뢰구간 1.31-1.56). 이 연관성은 무작위배정 대조 시험(예: the Women's Health Initiative [WHI])을 포함한 모든 시험에서 관찰되지는 않았다. 또한, 노출 기간에 의한 영향이 일관성 있게 나타나지는 않았지만, 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것이다.

(9) 기타질환

① 호르몬대체요법과 임상적 고혈압 발병 간의 일반적인 관계는 확립되지 않았다. 호르몬대체요법을 받는 여성에게서 혈압이 조금 상승한다는 것이 보고되어 왔지만 임상적으로 연관된 증가는 드물었다. 그러나 개개의 경우에 있어 임상적으로 유의한 고혈압이 호르몬대체요법 중에 지속적으로 발생하면 호르몬대체요법의 중단을 고려할 수 있다.

② 심하지 않은 간 기능 장애의 경우 면밀한 주의가 필요하고 주기적으로 간 기능을 검사해야 한다. 간기능의 지표가 악화되는 경우에는 호르몬대체요법을 중단하여야 한다.

③ 중성지방의 농도가 중등도로 증가한 여성은 특별한 관찰이 필요하다. 이러한 여성에게 호르몬 대체요법을 사용하는 경우 급성 췌장염의 위험성을 내포하는 중성지방 농도의 증가로 이어질 수도 있다.

④ 호르몬 대체요법이 말초 인슐린 저항과 당 내성에 영향을 줄 수도 있으나 호르몬대체요법을 받을 때 당뇨병의 치료 용량을 바꿀 필요는 없다. 단, 당뇨병이 있는 여성의 경우 호르몬대체요법을 실시하는 동안 주의 깊게 관찰해야 한다.

⑤ 일부 환자는 호르몬대체요법 하에서 에스트로겐 효과의 증진에 의해서 비정상적인 자궁 출혈과 같은 이상 소견이 나타날 수 있다. 치료 중에 지속적인 혹은 재발성의 비정상적인 자궁 출혈이 자주 일어나면 자궁내막 검사를 한다.

⑥ 자궁근종은 에스트로겐의 영향 하에 크기가 증가할 수 있다. 자궁근종의 크기 증가가 관찰되면 치료를 중단한다.

⑦ 치료 중 자궁내막증이 다시 활성화되는 경우 치료의 중단이 권장된다.

⑧ 프로락틴분비종양 환자의 경우, 세밀한 의학적 관리(정기적 프로락틴 수치 측정 포함)가 필요하다.

⑨ 때때로 특히 임신성 갈색반의 병력이 있는 여성에게서 기미가 일어날 수 있다. 기미의 경향이 있는 여성은 호르몬대체요법 중에 일광이나 자외선에의 노출을 피해야 한다.

⑩ 뇌전증, 양성 유방병증, 천식, 편두통, 포르피린증, 이경화증, 전신성 홍반성 루프스, 소무도병의 여성은 호르몬대체요법으로 인해 발생하거나 악화될 수 있다고 보고되었다. 호르몬대체요법과의 연관성에 대한 근거가 확정적이지는 않으나 호르몬대체요법을 받을 때에는 신중히 관찰하여야 한다.

⑪ 유전적으로 혈관부종이 있는 여성들에게 외인성 에스트로겐은 혈관부종의 증상을 유발하거나 악화시킬 수 있다.

9) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

10) 주로 시프로테론 아세테이트 25mg의 고용량 및 장기간(수년간) 사용한 것과 관련하여 단발성 및 다발성 수막종의 발생이 보고되었다. 이 약으로 치료받는 환자가 수막종으로 진단되면 예방 조치로 이 약을 포함하여 시프로테론 함유제제의 치료를 영구적으로 중지해야 한다.

6. 상호작용

- 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

1) 성호르몬의 클리어런스를 증가시키는 약물 (효소유도에 의한 이 약의 효과 감소):

마이크로솜 효소 유도로 인한 성호르몬 클리어런스(Clearance)의 증가는 에스트로겐/프로게스틴 또는 양쪽 모두의 낮은 혈장 농도를 나타내 약물의 임상적인 효능을 감소시키고/또는 불규칙적인 출혈을 유발할 수 있다. 효소유도는 치료 후 수일 후에 관찰될 수 있으며, 최대 효소유도는 일반적으로 수 주 내에 관찰된다. 약물 치료 중단 후 효소유도는 약 4주간 지속될 수 있다.

- 리토나비르와 네피나비르는 강력한 저해제로 알려져 있지만, 반면에 스테로이드 호르몬과 병용될 때에는 유도 경향을 보인다.

- 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜피신, 리파부틴, 네비라핀, 에파비렌즈 등이 있으며, 옥스카르바마제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오폴빈과 세인트존스풀을 함유하는 물질

2) 성호르몬의 클리어런스에 가변적인 영향이 있는 약물:

많은 HIV/HCV 단백질 분해효소 저해제와 비핵산역전사효소 저해제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)를 성호르몬과 병용 시 에스트로겐 또는 프로게스틴의 혈장 농도를 증가 혹은 감소시킬 수 있다. 이러한 변화는 일부 경우에 임상적으로 관련이 있을 수 있다.

3) 성호르몬의 클리어런스를 감소시키는 성분(효소 억제제) :

- 아졸계 항진균제(예: 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸), 베라파밀, 마크로라이드(예: 클라리스로마이신, 에리스로마이신), 딜티아젬 및 자몽주스와 같은 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제는 에스트로겐 혹은 프로게스틴 혹은 양쪽 모두의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

- 호르몬 대체 요법 중에 급성 알코올 섭취는 순환하는 에스트라디올 농도의 증가를 야기할 수 있다.

4) 접합반응(conjugation)을 하는 물질(예: 아세트아미노펜)은 에스트라디올의 접합반응을 경쟁적으로 억제하여 접합 형태가 아닌 에스트라디올로 흡수되어 에스트라디올의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

• 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

1) 이 약에 의해 항응고제, 혈당강하제, 고지혈증약, 혈압강하제, 항우울약의 효과 감소 및 독성을 증가시킬 수 있다.

2) 이 약에 의해 당질코르티코이드류, 테오필린, 디아제팜, 클로르디아제폭시드의 효과가 증가할 수 있다.

3) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 이 약에 의해 기형아 출산의 위험도가 높아지지는 않으나 과량투여시 태아에 대한 손상 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 임신이 되면 이 약의 투여를 중지한다.
- 2) 호르몬 대체요법은 임신 및 수유기간 동안에는 사용해서는 안된다. 확대된 역학조사에 의하면 임신하기 전에 성호르몬을 사용한 여성에게서 태어난 소아에서 출생결함의 위험 증가나 초기 임신동안에 성호르몬을 부적절하게 투여받았을 때 최기형성에 대한 효과는 나타나지 않았다. 적은 양의 성호르몬이 사람의 유즙에서 검출되었다.

8. 임상 검사치에의 영향

성 호르몬의 사용은 간, 갑상선, 부신, 신장기능의 생화학적 파라미터, 코르티코스테로이드 결합 글로불린과 같은 (수송체) 단백질의 혈중 농도, 지질/지단백 비율, 탄수화물 대사의 파라미터, 혈액응고 및 섬유소 용해 인자를 포함한 특정 실험실 수치 결과에 영향을 줄 수도 있다. 결과값은 일반적으로 정상 수치 범위 내에서 변화한다.

9. 과량투여시의 처리

- 1) 에스트로겐 과량투여에 의해 일반적으로 유방긴장감, 복부와 골반부위의 종창, 초조, 불안감 등의 증상이 나타나나 치료를 중단하면 이러한 증상은 없어진다. 과량투여로 인해 구역, 구토가 나타날 수 있으며, 일부여성에서 소퇴성 출혈이 나타날 수 있다. 특별한 해독제는 없으며 대증적으로 치료해야 한다.
- 2) 동물에서의 급성독성 시험시 에스트라디올발레레이트와 시프로테론아세테이트를 함유한 제제가 급성 독성을 나타내지 않았다. 1일 치료용량의 다수배를 투여하였을 경우에도 급성독성의 위험성은 없다. 그러나 지속적인 과량 투여시 유방의 불편함, 부정출혈, 체액저류, 고장증이 발생할 수 있다.

10. 적용상의 주의

포장 안에는 요일이 표시되어 있는 점착성 판이 들어 있다. 판의 스티커를 떼어내어 정제가 들어있는 판에 붙인다. 이때 처음 복용하는 날의 요일이 "시작"이라고 표시되어 있는 부분과 일치되도록 붙인다. 예를 들면, 처음 복용일이 수요일이면 수요일의 표시가 "시작"이라는 표시부분과 일직선상으로 되도록 붙이면 된다. 이제 각 정제에 대한 요일이 표시되어 한눈에 그날 복용해야할 정제의 복용여부를 알 수 있게 된다. 정제의 복용은 언제나 "시작"이라고 표시된 정제부터 시작하여 화살표 방향으로 1일 1정씩 21일간 복용하면 된다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

사용상의주의사항

1. 경고

다음과 같은 경우 이 약의 투여를 즉시 중지하고 의사와 상의하여야 하며, “2. 다음 환자에는 투여하지 말 것” 항의 질환이 발견되면 즉시 치료를 중단해야 한다.

1) 편두통성 또는 빈번하고 유난히 심한 두통이 처음으로 나타났을 때 또는 뇌혈관폐색의 전구증상일 가능성이 있는 다른 증상이 나타나는 경우

2) 갑작스런 지각장애(시각 또는 청각장애), 혈전성 정맥염 또는 혈전색전증의 초기증상(예: 다리의 이례적인 통증 또는 종창이 나타나거나 적당한 이유 없이 기침을 하거나 호흡을 할 때 찌르는 듯한 통증이 오는 경우)이 있거나 혈전성 질환이 의심되거나 그 증상이 있는 경우

3) 가슴에 통증이 있거나 팽팽함이 느껴질 때

4) 수술을 예정하고 있을 때(6주전)

5) 사고 등에 의해 움직일 수 없을 때

6) 황달 또는 간염의 발현

7) 전신의 가려움

8) 간질성 발작의 증가

9) 혈압의 현저한 상승

10) 임신 및 수유

11) 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 처음으로 나타났던 담즙정체성 황달이나 담즙정체성 가려움증이 재발하는 경우

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

2) 중증 간기능 장애 환자

3) 간종양(악성 또는 양성) 또는 그 병력이 있는 환자

4) 임신중 황달, 심한 가려움, 임신포진 또는 악화된 이(耳)경화증의 병력이 있는 환자

- 5) 두빈-존슨 증후군(Dubin-Johnson syndrome) 또는 로터 증후군(Rotor syndrome) 환자
- 6) 활동성 심재 정맥 혈전증이나 혈전색전성 질환, 뇌혈관장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 7) 현존 유방암 또는 그 병력 또는 동 질환 의심 환자
- 8) 에스트로겐 의존성 악성 종양 또는 동 질환 의심(특히 자궁내막암종) 환자
- 9) 겸상 적혈구성 빈혈 환자
- 10) 자궁내막증식증 환자
- 11) 지질대사장애 환자
- 12) 혈관변성을 수반한 중증 당뇨병 환자
- 13) 진단하지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자
- 14) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 15) 조절하기 어려운 고중성지방혈증 환자
- 16) 현존 또는 최근에 발병했던 동맥 혈전색전증(특히 협심증, 심근경색)을 가진 환자
- 17) 조절되지 않는 심한 고혈압 환자
- 18) 정맥 또는 동맥 혈전증의 고위험군
- 19) 포르피린증 환자
- 20) 급성 간질환 또는 간기능 시험이 정상으로 돌아오지 않은 간질환의 병력이 있는 환자
- 21) 알려진 혈전성향증을 가진 환자(protein C, protein S 또는 antithrombin 결핍)
- 22) 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 함유제제에 한함).
- 23) 수막종 또는 수막종 병력을 가진 환자

3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것.

1) 아래의 항목에 하나라도 해당하거나, 과거에 해당하였고/또는 임신 기간중 악화되었거나 과거 호르몬 치료경험이 있었던 환자는 면밀히 관리한다.

(1) 평활근종(자궁섬유증), 자궁내막증

(2) 혈전색전증 위험인자 보유자

(3) 에스트로겐-의존성 종양 위험인자 보유자(예: 부모가 유방암)

(4) 고혈압 환자

(5) 간질환(예: 간선종)

(6) 당뇨병 환자

(7) 다발성경화증 환자

(8) 담석증 환자

(9) 편두통 또는 중증의 두통

(10) 전신홍반루푸스 환자

(11) 간질 환자

(12) 천식 환자

(13) 이(耳)경화증 환자

2) 우울증 병력이 있는 환자

3) 심장 또는 신기능 환자

4) 정맥류 환자

5) 정맥염 병력이 있는 환자

6) 테타니 환자

7) 소무도병 환자

8) 재발성 담즙울체 환자

9) 유방의 섬유낭포성 질환 환자

10) 치료를 시작하기 전 위험성이 있는 환자에게 유방조영성을 실시하고 규칙적으로 이를 반복하도록 해야 한다.

11) 간 기능의 악화, 황달, 편두통성 두통이 새로 발생되거나 유의적인 혈압의 상승, 임신인 경우 (이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사에게 알려야 한다)

12) 비정상적이거나 불규칙적인 출혈이 발생하는 경우 (자궁내막의 부인과 검사를 해야 한다)

13) 수술을 받은 경우 (수술 후 기간 동안의 정맥혈전색전증 발생을 예방하기 위한 대책이 필요하다. 만약 예정된 수술(elective surgery)로 인해 장기적으로 움직일 수 없는 상태(prolonged immobilization)가 예상된다면, 의사는 4~6주전에 호르몬대체요법을 일시적으로 중지할 것을 고려하여야 한다. 치료는 수술에서 완전히 회복된 후 활동이 가능하면 다시 시작해야 한다)

14) 정맥혈전색전증에 대한 과거력이 없는 환자이더라도, 젊은 나이에 혈전증의 과거력이 있는 1촌 혈족이 있는 경우

15) 만성 항혈전제 치료를 하는 여성 (호르몬대체요법의 유익성과 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다)

4. 이상반응

호르몬대체요법을 받는 환자에 있어서 보고된 이상반응은 아래 표와 같다. 그러나 이 약과의 연관성에 대해서는 확실히 검증된바가 없다.

임상시험의 이상반응은 MedDRA 사전을 사용하여 정리되었다.

기관계	흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	드물게 ($< 1/1,000$)
면역계		과민 반응	
대사 및 영양	체중 증가 또는 체중 감소		
정신계		우울한 기분	불안, 성욕 감소 또는 성욕 증가
신경계	두통	어지럼	편두통
눈		시각장애	콘택트렌즈 불내성
심장		심계항진	
위장관계	복통, 구역	소화불량	복부팽만, 구토
피부 및 피하조직	발진, 가려움	결절성 홍반, 두드러기	다모증, 여드름
근육계 및 결합조직			근경련
생식기 및 유방	점상출혈을 포함한 자궁/질 출혈(불규칙한 출혈은 치료가 지속됨에 따라 보통 감소한다)	유방통, 유방압통	월경통, 질분비물, 월경전 유사증후군, 유방크기 증가

일반적 장애 및 투여부위	부종	피로
------------------	----	----

52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다. 이러한 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것이다. (5. 일반적 주의 항 참조)

상기 표에 기재되지는 않았으나 고려되어야 할 유사 혹은 관련 증상들은 아래와 같다.

- 1) 중추신경계 : 초조, 지속적인 발열
- 2) 위장관계 : 위장장애, 복부경련
- 3) 간장 : 드물게 간기능의 변화, 담즙울체성황달, 간선종 (이 경우 복강내출혈이 나타날 수 있다), 무황달성 간염
- 4) 유방 : 유방긴장감, 양성 유선병증, 유루증 (이 경우 뇌하수체 선종을 검사한다)
- 5) 생식기계 : 장기간 휴약기 동안의 무출혈, 자궁종양(섬유종의 증가), 지속적인 질 건조, 월경불순
- 6) 순환기계 : 심혈관계 질환, 혈전색전증
- 7) 피부 : 간반, 흑피증
- 8) 눈 : 콘택트렌즈에 의한 눈의 염증
- 9) 감각기계 : 청각장애
- 10) 기타 : 간질의 악화, 나트륨 및 수분의 저류, 고혈압, 통증, 자반

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 피임제가 아니다.
- 2) 이 약 투여를 시작하거나 재개하기 전에 반드시 완전한 개인 및 가족 병력에 대해 조사해야 한다. 이러한 병력 및 경고, 금기와 일반적인 주의사항에 따라 반드시 일반적인 의학적 검사(혈압, 당뇨검사, 가능하면 특별한 간검사 등을 포함)와 부인과 검사(자궁경부 세포학을 포함한 골반, 유방 및 세포학적 도말검사)를 받아야 한다. 이러한 검사는 치료가 필요한 장애 또는 위험요소 및 임신 여부를 확인하기 위해서이다. 치료 중, 개개의 여성에게 적합한 종류와 빈도로 주기적인 검사(최소 6개월마다)를 하는 것이 권장된다.
- 3) 불규칙한 출혈이 있는 경우 이 약을 복용하는 여성은 반복되는 도중출혈이 있는지 반드시 관찰한다. 도중출혈이 있으면 더 많은 소퇴성 출혈을 방지하기 위하여 투여를 계속한다. 도중 출혈을 멈추게 하기 위하여 천

연 에스트로겐을 4~5일간 병용투여할 수 있다. 그러나 이러한 추가적인 치료방법에도 불구하고 도중출혈이 멈추지 않거나 불규칙한 간격으로 나타난다면 정밀한 부인과 검사를 받아야 한다.

4) 여러 주기에 걸쳐서 또는 장기간 이 약을 투여 후 처음으로 도중출혈이 나타난다면 이러한 경우의 도중출혈은 이 약에 의한 것이 아니라 거의 다른 질병(점막하근종, 용종 등)에 의한 것이다.

5) 이 약의 복용을 중단한 환자는 마지막 정제를 투여한지 2~4일 후에 소퇴성 출혈이 있을 수 있다.

6) 급성 간염 후에는 6개월이 지난 후에 이 약을 투여한다.

7) 에스트로겐 대체요법시 혈전성 정맥염 또는 혈전색전증의 발생위험 증가가 보고되었으므로 초기에 발견하도록 주의하고 이러한 질환의 위험성이 있는 환자는 주의 깊게 관찰한다. 이러한 질환이 의심되는 경우에는 투여를 중지한다.

8) 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.

(1) 정맥성 혈전 색전증

무작위-대조 임상 및 역학 연구에 의하면 심재 정맥 혈전증 또는 폐색전증과 같은 정맥 혈전색전증을 일으킬 상대적인 위험성이 증가되는 것으로 나타났다. 이러한 정맥성 혈전색전증의 위험인자를 가진 여성에게 호르몬 대체요법을 처방할 경우 사용상의 유익성과 위험성을 신중히 검토하여야 한다.

정맥성 혈전색전증에 대해 일반적으로 규명된 위험인자로는 개인 병력, 가족력(직계 가족중 상대적으로 젊은 나이에 정맥성 혈전색전증이 발생한 경우는 유전적 소인이 있음을 나타낸다)과 중증의 비만이다. 정맥성 혈전색전증의 위험성은 또한 나이가 들면서 증가한다. 정맥류정맥이 정맥성 혈전색전증에 영향을 미치는가에 대해서는 확실히 알려져 있지 않다.

정맥성 혈전색전증의 위험성은 지속적으로 움직이지 않거나, 대수술 또는 외상 후 외과수술 또는 심한 외상으로 인해 일시적으로 증가될 수 있다. 수술이나 외상의 종류 및 움직이지 않은 기간에 따라 이 약의 투여를 일시적으로 중지해야 할지 결정해야 한다.

(2) 동맥혈전색전증

결합형 말 에스트로겐(CEE)과 메드록시프로게스테론아세테이트(MPA) 연속 복합제를 투여한 두 개의 대규모 임상시험 결과 투여 첫 해에는 관상동맥심질환(Coronary heart disease: CHD)의 위험이 증가될 가

능성이 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 이러한 결과를 적용시킬 수 있는지는 확실하지 않다.

(3) 당뇨병

에스트로겐은 당색 생성을 증가시킨다고 알려져 있다. 일부 여성들은 에스트로겐 치료 중 당뇨병에 걸리기 쉽다.

(4) 치매

65세 이상의 여성이 호르몬치료를 시작할 경우 치매 가능의 위험성을 증가시킬 수 있음이 CEE 함유 제제를 사용한 임상시험에서 제한적으로 확인되었다. 다른 시험에서 관찰한 바와 같이 폐경 초기에 치료를 시작하면 이러한 위험을 감소시킬 수 있다. 다른 호르몬대체요법 제품에도 이러한 결과를 적용시킬 수 있는지는 알려져 있지 않다.

(5) 유방암

임상 시험 및 관찰 연구에 의하면 여러 해 동안 호르몬 대체요법을 받은 여성이 유방암으로 진단받을 위험성이 증가되었다. 50개 이상의 역학 조사에서 얻은 유방암으로 진단될 전체적인 상대 위험성에 대한 추정치는 대부분의 연구에서 1과 2 사이였다. 상대적인 위험성은 치료기간에 따라 증가하며 에스트로겐 단독 제품을 사용하는 경우 위험이 감소하거나 적어도 위험이 더 증가하지 않을 수도 있다.

CEE 단일제 또는 CEE와 MPA의 연속 복합제를 이용한 두 개의 대규모 무작위 시험에서 약 6년간의 호르몬대체요법 후 위험성 추정치는 0.77(95% 신뢰구간: 0.59~1.01) 또는 1.24(95% 신뢰구간: 1.01~1.54)로 평가되었다. 다른 호르몬대체요법 제품도 위험성을 증가시키는지는 알려져 있지 않다.

초과된 위험성은 호르몬 대체요법 중단 후 몇 년 이내에 감소한다.

대부분의 연구에서 현재 또는 최근의 호르몬대체요법 사용자들에서 진단된 종양이 비사용자에 비해 더 분화되는 경향이 있음이 보고되었다. 유방 이외의 부분으로의 전이에 관한 데이터는 결론지어지지 않았다.

호르몬대체요법은 유방조영상 이미지의 밀도를 높여 어떤 경우에 있어 유방암의 방사선적 진단에 부정적인 영향을 미칠 수도 있다. 에스트로겐과 프로게스틴 병용 요법을 받거나 또는 에스트로겐 대체요법을 5년 이상 장기간 치료받고 있는 경우에 유방암의 발생 위험이 증가한다. 치료를 중단한 후 사용기간에 따라 위험성이 증가하며 최대 10년 넘게 지속될 수 있다고 보고되었다. 따라서 5년 이상 치료를 지속할 경우 반드시 치료적 유익성과 위험성을 고려해야 한다. 호르몬대체요법을 사용하는 여성 특히 유방결절이나 섬유낭

포성 유방질환 및 유방암의 가족력을 가진 환자는 정기적인 유방검사를 받아야 하며 유방 자가진단을 교육 받아야 한다. 치료 시작 전 및 정기적으로 유방조영술을 실시하는 것이 바람직하다

(6) 자궁내막암

장기간 에스트로겐을 단독으로 투여할 경우, 자궁내막 증식증 및 암의 위험성이 증가한다. 그러나 이러한 위험은 프로게스테론을 첨가하여 복용함으로써 감소되며 자궁내막의 변형 및 탈락을 유도하여 월경과 같은 출혈이 발생된다.

(7) 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 간 종양의 가능성이 있으므로 이 약의 투여를 중지하고 감별 진단을 통하여 간종양 여부를 밝혀야 한다.

(8) 난소암

52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다(전향적 연구들에 대한 메타 분석 시: 상대위험도 1.20, 95% 신뢰구간 1.15-1.26; 모든 연구들에 대한 통합 메타 분석 시: 상대위험도 1.14, 95% 신뢰구간 1.10-1.19). 현재 호르몬 대체요법 제품을 복용하는 여성에서 난소암의 위험성은 더 증가하였다(상대위험도 1.43, 95% 신뢰구간 1.31-1.56). 이 연관성은 무작위배정 대조 시험(예: the Women's Health Initiative [WHI])을 포함한 모든 시험에서 관찰되지는 않았다. 또한, 노출 기간에 의한 영향이 일관성 있게 나타나지는 않았지만, 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것이다.

(9) 기타질환

① 호르몬대체요법과 임상적 고혈압 발병 간의 일반적인 관계는 확립되지 않았다. 호르몬대체요법을 받는 여성에게서 혈압이 조금 상승한다는 것이 보고되어 왔지만 임상적으로 연관된 증가는 드물었다. 그러나 개개의 경우에 있어 임상적으로 유의한 고혈압이 호르몬대체요법 중에 지속적으로 발생하면 호르몬 대체요법의 중단을 고려할 수 있다.

② 두빈-존슨 증후군 또는 로터 증후군과 같은 고빌리루빈혈증을 포함하여 심하지 않은 간 기능 장애의 경우 면밀한 주의가 필요하고 주기적으로 간 기능을 검사해야 한다. 간기능의 지표가 악화되는 경우에는 호르몬대체요법을 중단하여야 한다.

- ③ 중성지방의 농도가 중등도로 증가한 여성은 특별한 관찰이 필요하다. 이러한 여성에게 호르몬 대체요법을 사용하는 경우 급성 췌장염의 위험성을 내포하는 중성지방 농도의 증가로 이어질 수도 있다.
- ④ 호르몬 대체요법이 말초 인슐린 저항과 당 내성에 영향을 줄 수도 있으나 호르몬대체요법을 받을 때 당뇨약의 치료 용량을 바꿀 필요는 없다. 단, 당뇨병이 있는 여성의 경우 호르몬대체요법을 실시하는 동안 주의 깊게 관찰해야 한다.
- ⑤ 일부 환자는 호르몬대체요법 하에서 에스트로겐 효과의 증진에 의해서 비정상적인 자궁 출혈과 같은 이상 소견이 나타날 수 있다. 치료 중에 지속적인 혹은 재발성의 비정상적인 자궁 출혈이 자주 일어나면 자궁내막 평가를 해야 한다.
- ⑥ 자궁근종은 에스트로겐의 영향 하에 크기가 증가할 수 있다. 자궁근종의 크기 증가가 관찰되면 치료를 중단한다.
- ⑦ 치료 중 자궁내막증이 다시 활성화되는 경우 치료의 중단이 권장된다.
- ⑧ 프로락틴분비증양 환자의 경우, 세밀한 의학적 관리(정기적 프로락틴 수치 측정 포함)가 필요하다.
- ⑨ 때때로 특히 임신성 갈색반의 병력이 있는 여성에게서 기미가 일어날 수 있다. 기미의 경향이 있는 여성은 호르몬대체요법 중에 일광이나 자외선에의 노출을 피해야 한다.
- ⑩ 아래와 같은 상태는 호르몬대체요법으로 인해 발생하거나 악화될 수 있다고 보고되었다. 호르몬대체요법과의 연관성에 대한 근거가 확정적이지는 않으나 간질, 양성 유방병증, 천식, 편두통, 포르피린증, 이경화증, 전신성 홍반성 루프스, 소무도병 상태인 여성이 호르몬대체요법을 받을 때에는 신중히 관찰하여야 한다.
- ⑪ 유전적으로 혈관부종이 있는 여성들에게 외인성 에스트로겐은 혈관부종의 증상을 유발하거나 악화시킬 수 있다.

9) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

10) 주로 시프로테론 아세테이트 25mg의 고용량 및 장기간(수년간) 사용한 것과 관련하여 단발성 및 다발성 수막종의 발생이 보고되었다. 이 약으로 치료받는 환자가 수막종으로 진단되면 예방 조치로 이 약을 포함하여 시프로테론 함유제제의 치료를 영구적으로 중지해야 한다.

6. 상호작용

- 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

1) 성호르몬의 클리어런스를 증가시키는 약물 (효소유도에 의한 이 약의 효과 감소):

마이크로솜 효소 유도로 인한 성호르몬 클리어런스(Clearance)의 증가는 에스트로겐/프로게스틴 또는 양쪽 모두의 낮은 혈장 농도를 나타내 약물의 임상적인 효능을 감소시키고/또는 불규칙적인 출혈을 유발할 수 있다. 효소유도는 치료 후 수일 후에 관찰될 수 있으며, 최대 효소유도는 일반적으로 수 주 내에 관찰된다. 약물 치료 중단 후 효소유도는 약 4주간 지속될 수 있다.

- 리토나비르와 넬피나비르는 강력한 저해제로 알려져 있지만, 반면에 스테로이드 호르몬과 병용될 때에는 유도 경향을 보인다.

- 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜피신, 리파부틴, 네비라핀, 에파비렌즈 등이 있으며, 옥скар바마제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오풀빈과 세인트존스풀을 함유하는 물질

2) 성호르몬의 클리어런스에 가변적인 영향이 있는 약물:

많은 HIV/HCV 단백질 분해효소 저해제와 비핵산역전사효소 저해제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)를 성호르몬과 병용 시 에스트로겐 또는 프로게스틴의 혈장 농도를 증가 혹은 감소시킬 수 있다. 이러한 변화는 일부 경우에 임상적으로 관련이 있을 수 있다.

3) 성호르몬의 클리어런스를 감소시키는 성분(효소 억제제) :

- 아졸계 항진균제(예: 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸), 베라파밀, 마크로라이드(예: 클래리스로마이신, 에리스로마이신), 딜티아젬 및 자몽주스와 같은 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제는 에스트로겐 혹은 프로게스틴 혹은 양쪽 모두의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

- 호르몬 대체 요법 중에 급성 알코올 섭취는 순환하는 에스트라디올 농도의 증가를 야기할 수 있다.

4) 축합반응을 하는 물질(예: 아세트아미노펜)은 흡수과정 중 에스트라디올의 축합반응을 경쟁적으로 억제하여 에스트라디올의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

• 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

1) 이 약에 의해 항응고제, 혈당강하제, 고지혈증약, 혈압강하제, 항우울약의 효과 감소 및 독성을 증가시킬 수 있다.

2) 이 약에 의해 당질코르티코이드류, 테오필린, 디아제팜, 클로르디아제폭시드의 효과가 증가할 수 있다.

3) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물 실험에서 이 약의 성분인 프로게스토겐(시프로테론아세테이트)에 대한 용량 의존적인 여성화가 관찰되었다. 임상연구에 의하면 성별이 결정되는 기간(월경 중단 후 8주부터 약 17주까지) 중에 과용량이 투여될 경우 잠재적인 위험이 나타날 수 있다.

2) 이 약에 의해 기형아 출산의 위험도가 높아지지는 않으나 과량투여시 태아에 대한 손상 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 임신이 되면 이 약의 투여를 중지한다.

3) 호르몬 대체요법은 임신 및 수유기간 동안에는 사용해서는 안된다. 확대된 역학조사에 의하면 임신하기 전에 성호르몬을 사용한 여성에게서 태어난 소아에서 출생결함의 위험 증가나 초기 임신동안에 성호르몬을 부적절하게 투여받았을 때 최기형성에 대한 효과는 나타나지 않았다. 적은 양의 성호르몬이 인간의 유즙에서 검출되었다.

4) 동물 실험에서 임신한 암컷에게 고용량의 합성 에스트로겐을 투여했을 때 자손에게 비노생식기의 변형이 일어났다. 그러나 이것이 에스트라디올의 의학적 사용과 상관관계가 있는지 확실하지 않다. 이 약에서 사용하고 있는 에스트로겐은 임신 중에 만들어지는 천연 에스트로겐인 17 β -에스트라디올이다.

비록 생식독성연구에서 어떠한 최기형성도 나타나지 않았지만 시프로테론아세테이트를 수컷 태자의 생식기 분화기간에 투여했을 때 수컷 태자의 여성화 징후가 나타났다. 이러한 상관관계가 인간에게도 적용되는 지는 밝혀지지 않았다.

8. 임상 검사치에의 영향

성 호르몬의 사용은 간, 갑상선, 부신, 신장기능의 생화학적 파라미터, 코르티코스테로이드 결합 글로불린과 같은 (수송체) 단백질의 혈중 농도, 지질/지단백 비율, 탄수화물 대사의 파라미터, 혈액응고 및 섬유소 용해 인자를 포함한 특정 실험실 수치 결과에 영향을 줄 수도 있다. 결과값은 일반적으로 정상 수치 범위 내에서 변화한다.

9. 과량투여시의 처치

1) 에스트로겐 과량투여에 의해 일반적으로 유방긴장감, 복부와 골반부위의 종창, 초조, 불안감 등의 증상이 나타나나 치료를 중단하면 이러한 증상은 없어진다. 과량투여로 인해 구역, 구토가 나타날 수 있으며, 일부여성에서 소퇴성 출혈이 나타날 수 있다. 특별한 해독제는 없으며 대증적으로 치료해야 한다.

2) 동물에서의 급성독성 시험시 에스트라디올발레레이트와 시프로테론아세테이트를 함유한 제제가 급성 독성을 나타내지 않았다. 실수로 1일 치료용량의 다수배를 투여하였을 경우에도 급성독성의 위험성은 없다. 그러나 지속적인 과량 투여시 유방의 불편함, 도중출혈, 체액저류, 고장증이 발생할 수 있다.

10. 기타

1) 호르몬대체요법에 의해 혈전색전증의 위험이 증가할 수 있다는 연구 보고가 있으므로 이 약을 투여하는 동안 환자를 주의 깊게 관찰한다. 이 연구에 의하면 일반 여성의 경우에는 10,000명 당 1명의 비율로 혈전색전증이 나타나는 데 비해 호르몬 대체 요법을 받고 있는 환자의 경우에는 10,000명 당 2~3명의 비율로 나타난다고 한다.

2) 조사된 모든 종류의 설치류에서 생리학적 용량 이상의 에스트라디올을 투여했을 때 에스트로겐 의존성 장기에서 종양이 유발되었다. 이러한 상관관계가 사람에게 적용되는지는 확실치 않다.

3) 사람의 경우 고용량의 에스트로겐을 단독으로 장기복용 시 자궁내막의 과도한 증식과 자궁내막암의 위험성이 증가될 수 있다. 그러나 이러한 위험은 프로게스테론을 첨가하여 복용함으로써 없앨 수 있다. 그러나 폐경기 후 여성의 전반적인 건강에 대한 영향은 아직 알려지지 않았다.

4) 장기간에 걸쳐(5년 혹은 그 이상) 호르몬대체요법을 실시한 여성에서 유방암이 발생할 위험성이 중등도로 증가함이 보고되었다. 그러나 5년 미만의 호르몬대체요법을 실시한 여성에게서는 이러한 결과가 나타나지 않았다. 보고된 바는 적지만 에스트로겐과 프로게스테론을 함께 투여했을 때 에스트로겐 단독 투여시보다 유방암의 위험성이 줄어든다.

5) 랫트를 사용한 한 실험에서 시프로테론아세테이트를 경구로 50 mg/kg 투여시 종양발생빈도가 증가한다는 것이 보고되었다. 랫트를 사용한 다른 실험에서는 시프로테론아세테이트를 경구로 2.0 mg/kg 투여시 간세포선종이 발견되었다. 마우스를 사용한 실험에서 시프로테론아세테이트를 경구로 2.0 mg/kg 투여시 간의 결절비후가 증가되었다.

6) 설치류에서 시프로테론아세테이트가 특별한 발암성이 있는지는 밝혀지지 않았다. 에스트라디올발레레이트와 시프로테론아세테이트의 복합 투여가 암을 유발하는지에 관한 연구는 없다. 그러나 성호르몬제는 호르몬 의존성 조직과 종양의 성장을 촉진시킬 수 있다는 사실을 명심해야 한다.

7) 에스트라디올이 고용량에서 약한 유전독성이 있을 수 있다는 제한된 증거가 있다. 박테리아나 포유류 세포에서 유전자 변이율을 증가시킨다는 증거는 없다. 그러나 포유류 세포에서 염색체 이상과 이수성 염색체를 유

발시킨다는 증거가 있고 자매염색분체교환과 DNA 손상 확률을 증가시킨다는 보고가 있다. 에스트라디올에 의한 이러한 효과는 사람의 림프구 세포 배양시에는 유발되지 않았다. 잘 조절된 설치류의 골수검정에서 소핵 형성에 대한 효과는 없었다.

8) 시프로테론아세테이트의 첫 번째 유전독성 실험에서 유전독성은 발견되지 않았다. 그러나 생체내 랫트 및 원숭이의 간세포와 분리된 사람의 간세포에서 DNA의 내전(adduct)을 일으킬 수 있다는 것이 보고되었다. 이런 DNA 내전 형성은 시프로테론아세테이트의 권장량에서 발생했다. 한 연구결과에 따르면 암컷 랫트의 체 내에 시프로테론아세테이트를 투여했을 때 세포효소가 변형되는 간병변이 증가했다.

현재로서는 이런 결과들이 임상적으로 상관관계가 있는지 불확실하다. 임상경험과 역학조사에 따르면 사람에게 간종양을 증가시킨다는 것을 뒷받침할만한 근거가 없다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

사용상의주의사항

1. 경고

1) 에스트로겐은 폐경 후 여성에서 자궁내막암의 위험을 증가시킬 수 있다. 자궁절제술을 받지 않은 여성은 에스트로겐 대체요법(estrogen replacement therapy)에 의한 자궁내막암 발생의 위험성을 줄일 수 있도록 의사의 지시에 따라 황체호르몬(프로게스테론 제제)을 추가 투여하는 것이 바람직하며 장기 치료시 정기적인 검사를 받는 것이 권장된다.

2) 무작위 배정 임상시험 및 역학연구에서 호르몬대체요법에 의해 심재정맥혈전증 또는 폐색전증과 같은 정맥 혈전색전증의 위험성이 증가되는 것으로 확인되었다. 정맥 혈전색전증의 위험요인이 있는 환자에게 호르몬 대체요법을 처방하고자 할 경우에는 환자와의 상담을 통해서 위험성과 유익성을 충분히 고려해야 한다. 이 약을 투여하는 동안 주의 깊게 관찰해야 하며, 이러한 질환이 의심되는 경우에는 투여를 중지한다.

3) 이전에는 없었던 편두통 또는 두통이 아주 심하거나 자주 발생할 경우 일단 치료를 중지한다.

4) 혈관폐색의 전구증상(갑작스런 시력장애)이 발생하거나 또는 혈전성 질환이 의심되거나 그 증상이 있는 경우 치료를 즉시 중지한다.

5) 황달, 담정체, 간염, 임신, 혈압의 현저한 상승이 있을 경우 또는 간질성 발작이 증가하였을 경우 치료를 즉시 중지해야 한다.

6) 임신 중 또는 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 처음으로 나타났던 담즙정체성 황달이나 담즙정체성 가려움증이 재발하는 경우는 치료를 즉시 중지해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 에스트로겐 의존성 질환 또는 종양(예: 자궁내막암)이 있거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자(종양을 악화 또는 현성화시킬 수 있다)

2) 뇌혈관 또는 관상동맥 질환 환자

3) 급성 동맥 혈전색전증(예: 심근경색, 뇌졸중) 환자

4) 활동성 심재정맥혈전증이나 혈전색전증, 혈전성 정맥염, 색전성 심장병 등 혈전색전성 질환 또는 그 병력이 있는 환자

5) 에스트로겐의 사용으로 인한 혈전색전증 또는 혈전성 정맥염의 병력(특히 심재정맥혈전증, 폐색전증)이 있는 환자

- 6) 진단되지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자
- 7) 자궁내막증식증 환자
- 8) 유방병증(mastopathy) 환자
- 9) 간종양 또는 그 병력이 있는 환자
- 10) 중증의 간질환 환자
- 11) 중증의 신질환 또는 심질환 환자
- 12) 두빈-존슨 증후군(Dubin-Johnson syndrome) 또는 로터 증후군(Rotor syndrome) 환자
- 13) 겸상적혈구성 빈혈 환자
- 14) 선천성 지질 대사 장애 환자
- 15) 중증의 고중성지방혈증 환자
- 16) 혈관 변성을 수반하는 중증 당뇨병 환자
- 17) 임신 중 황달 또는 가려움의 병력이 있는 환자
- 18) 과거 임신 중에 악화된 이(耳)경화증 환자
- 19) 임신포진의 병력이 있는 환자
- 20) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 21) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
- 22) 성 스테로이드의 영향을 받는 전암상태 또는 암이 있거나 의심되는 환자
- 23) 정맥 또는 동맥 혈전증의 고위험군 환자
- 24) 현존 유방암 또는 그 병력 또는 동 질환 의심 환자
- 25) 알려진 혈전성향증을 가진 환자(예: C단백, S단백 또는 항트롬빈결핍증)
- 26) 급성 간질환 또는 관련 간효소 수치가 정상화되지 않은 경우 최근 간질환 병력 환자
- 27) 포르피린증 환자

28) 현존 또는 최근에 발병했던 동맥 혈전색전증(특히 협심증, 심근경색)을 가진 환자

29) 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(유당함유 제제에 한함).

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 아래의 항목에 하나라도 해당하거나, 과거에 해당하였고/또는 임신 기간중 악화되었거나 과거 호르몬 치료경험이 있었던 환자는 면밀히 관리한다.

(1) 평활근종 또는 자궁내막증 환자

(2) 혈전색전증 위험인자 보유자

(3) 에스트로겐-의존성 종양 위험인자 보유자(예: 부모가 유방암)

(4) 고혈압 환자(에스트로겐 요법은 혈압에 거의 영향을 미치지 않는다. 일부 연구에서는 혈압을 강하시킨다는 보고가 있다. 복합제제에서 프로게스테겐의 첨가가 혈압에 거의 영향을 미치지 않는다고 보고되었다. 드물게 본태성 고혈압이 발생할 수 있다. 에스트로겐을 고혈압 환자에게 투여하였을 경우 신중히 관찰하고 정기적으로 혈압을 관찰한다)

(5) 간질환(예: 간선종)

(6) 당뇨병 환자(호르몬대체요법에 의해 말초 인슐린 저항과 포도당 내성이 악화될 수 있으므로 신중히 관찰한다)

(7) 다발성경화증 환자

(8) 담석증 환자

(9) 편두통 또는 중증의 두통

(10) 전신홍반루푸스 및 흑색종 환자

(11) 간질 환자

(12) 천식 환자

(13) 이(耳)경화증 환자

(14) 테타니

(15) 유전 혈관부종

- 2) 우울증 및 병력이 있는 환자(우울증이 나타날 수 있다)
- 3) 심장 또는 신기능 환자(체액저류가 나타날 수 있다)
- 4) 정맥류 환자
- 5) 유방결절이나 섬유성 낭포질환의 병력이 있는 여성
- 6) 고칼슘혈증으로 인한 대사성 골질환 및 신부전 환자(칼슘 및 인 대사에 영향을 준다)
- 7) 치료를 시작하기 전 위험성이 있는 환자에게 유방조영성을 실시하고 규칙적으로 이를 반복하도록 해야 한다.
- 8) 간 기능의 악화, 황달, 편두통성 두통, 혈관부종이 새로 발생되거나 유의적인 혈압의 상승, 임신인 경우(이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사에게 알려야 한다)
- 9) 비정상적이거나 불규칙적인 출혈이 발생하는 경우(자궁내막의 부인과 검사를 해야 한다)
- 10) 수술을 받은 경우(수술 후 기간 동안의 정맥혈전색전증 발생을 예방하기 위한 대책이 필요하다. 만약 예정된 수술(elective surgery)로 인해 장기적으로 움직일 수 없는 상태(prolonged immobilization)가 예상된다면, 의사는 4~6주전에 호르몬대체요법을 일시적으로 중지할 것을 고려하여야 한다. 치료는 수술에서 완전히 회복된 후 활동이 가능하면 다시 시작해야 한다)
- 11) 정맥혈전색전증에 대한 과거력이 없는 환자이더라도, 젊은 나이에 혈전증의 과거력이 있는 1촌 혈족이 있는 경우
- 12) 만성 항혈전제 치료를 하는 여성(호르몬대체요법의 유익성과 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다)

4. 이상반응

- 1) 호르몬 대체 요법 사용자들에게서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

기관계	흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	드물게 ($< 1/1,000$)
면역계		과민 반응	
대사 및 영양	체중 증가 또는 체중 감소		
정신계		우울한 기분	초조, 성욕 감소 또는 성욕 증가
신경계	두통	어지럼	편두통
눈		시각장애	콘택트렌즈 불내성
심장		심계항진	

위장관계	복통, 구역	소화불량	복부팽만, 구토
피부 및 피하조직	발진, 가려움	결절성 홍반, 두드러기	다모증, 여드름
근육계 및 결합조직			근경련
생식기 및 유방	점상출혈을 포함한 자궁/질 출혈 (불규칙한 출혈은 치료가 지속됨 에 따라 보통 감소한다)	유방통, 유방압통	월경통, 질분비물, 월경전 유사증후군, 유방크기 증가
일반적 장애 및 투여부위		부종	피로

가장 적합한 MedDRA용어를 사용하여 특정 이상반응과 유사어 또는 관련 증상들을 기술하였다.

52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다. 이러한 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것이다. (5. 일반적 주의 항 참조)

그 외 빈도를 확인할 수 없는 기관 및 기관계에 대한 이상반응은 다음과 같다.

(1) 비뇨생식기계 : 파괴성 출혈, 점적출혈, 월경량 변화, 월경불순, 월경전양 증후군, 치료기간 동안 및 치료 후의 무월경, 자궁근종 크기의 증가, 질칸디다증, 자궁경부미란 및 경부 분비 정도의 변화, 방광염모양 증후군, 자궁내막암, 자궁내막증식증

(2) 유방 : 유방암, 유방긴장감, 양성 유선병증

(3) 소화기계 : 복부경련, 담즙울체성 황달, 식욕증가

(4) 피부 : 약물 투여 중지 시 지속될 수 있는 간반 및 흑피증, 다형성 홍반, 출혈성 발진, 두피손실, 조모증, 발적

(5) 눈 : 각막 만곡의 심화

(6) 중추신경계 : 무도병, 불안감

(7) 심혈관계 : 혈전성 정맥염, 고혈압

(8) 간 : 드물게 양성 또는 악성 간종양

(9) 기타 : 내당력의 감소, 포르피린증의 악화, 하지 경련, 비출혈, 근경련

(10) 치료하는 동안 비정상적인 심한 두통이 자주 나타나거나 편두통, 혈관 폐색의 전구증상, 혈전증, 혈전 색전증, 황달, 간질발작의 증가, 혈압의 갑작스러운 상승, 감각기관 이상(시력, 청력장애), 전신적인 가려움이 나타날 때에는 즉시 투여를 중지한다.

5. 일반적 주의

1) 호르몬 대체요법을 처음으로 시작하거나 다시 시작하기 전에 금기 및 주의사항을 참고하여 환자의 병력 및 가족력을 조사해야 하며, 철저한 신체검사 및 산부인과 검사(특히 체중, 복부, 혈압, 심장, 유방, 자궁, 동맥, 골반 조직 검사 등)를 실시한 후 사용한다. 또한 이를 정기적으로 반복하여야 한다. 이들 검사의 빈도와 종류는 확립된 가이드라인에 근거하여야 하며, 개별 환자에게 적합하게 적용되어야 한다. 치료를 시작하기 전, 치료에 대한 환자의 개인별 위험성 대비 유익성을 평가할 때 아래 언급된 모든 증상 및 위험요소가 고려되어야 한다. 아래의 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.

2) 다른 호르몬 대체요법과 마찬가지로 특히 이 약을 장기 투여하는 환자는 철저한 신체검사 및 산부인과 검사를 정기적으로 실시하며, 필요한 경우 자궁내막의 상태를 규칙적으로 검사한다.

3) 에스트로겐과 프로게스틴 병용 요법을 받거나 또는 에스트로겐 요법을 5년 이상 장기간 치료받고 있는 경우에 유방암의 발생 위험이 증가한다. 치료를 중단한 후 사용기간에 따라 위험성이 증가하며 최대 10년 넘게 지속될 수 있다고 보고되었다. 그러므로 규칙적으로 유방검사를 하며 자가진단 및 필요한 경우에는 유선조영술을 시행한다.

4) 경증의 만성 간질환 환자는 매 8~12주마다 간기능을 검사한다.

5) 간종양 : 이 약에 포함된 것과 같은 호르몬 성분을 사용한 후에 드물게 양성 간종양이 더욱 드물게 악성 간종양이 보고되었다. 개별 사례에서 이러한 종양은 생명을 위협하는 복부내 출혈을 일으킬 수 있다. 상복부 통증, 간비대 또는 복부내출혈이 나타날 경우에는 감별진단을 하여 간종양에 대해 고려한다.

6) 이 약으로 치료하는 동안 다음 증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 신중히 투여한다.

(1) 암을 유발할 수 있다.

(2) 당뇨병을 일으킬 수 있다.

(3) 에스트로겐-프로게스틴 복합경구피임제에 의한 이상반응과 유사한 증상이 나타날 수 있다. : 혈전색전증, 간선 선종, 혈압상승, 내당력 장애

(4) 고칼슘현상이 나타날 수 있다.

7) 정맥혈전색전증 : 무작위-대조 임상시험과 역학적 연구들에서 호르몬 대체 요법은, VTE, 즉 심부 정맥 혈전증 또는 폐색전증 발병의 상대 위험도를 증가시키는 것으로 제시되고 있다. 따라서 VTE의 위험인자가 있는 여성에게 호르몬 대체 요법을 처방할 때에는 상담을 통하여 유익성과 위험성을 신중히 고려해야 한다. 일반적으로 정맥혈전색전증의 위험인자로는 개인병력, 가족병력(직계가족 중 젊은 나이에 정맥혈전색전증이 발병한 경우에는 유전적 경향이 있음을 암시한다), 중증의 비만증 등이 있으며, 정맥혈전색전증의 위험성은 나이에 따라 증가한다. 정맥혈전색전증에 있어서 정맥류의 역할은 명백하게 밝혀지지 않았다.

정맥 혈전색전증의 위험성은 장기간 부동 상태로 있거나 심한 외상, 수술 또는 외상으로 인한 수술 등에 의해 일시적으로 증가될 수 있다. 증상의 정도나 부동상태의 지속 기간에 따라 호르몬 대체요법의 일시적 중지도 고려해야 한다.

혈전으로 인한 증상 혹은 그러한 의심이 가는 증상이 나타나면 즉시 치료를 중단해야 한다.

8) 장기간의 부동 상태 또는 혈전색전증의 위험이 큰 수술시에는 적어도 4주전에 이 약의 투여를 중단한다.

9) 동맥혈전색전증 : 결합형 에스트로겐 · 메드록시프로게스테론아세테이트 복합제제를 지속적으로 투여한 2개의 대규모 임상시험 결과, 동 제제를 투여한 첫해에는 관상동맥질환의 위험이 증가될 가능성이 있으며, 그 이후에는 유익성이 없는 것으로 확인되었다. 결합형 에스트로겐을 단독으로 사용한 1개의 대규모 임상시험 결과, 50~59세의 여성에게 관상동맥질환을 잠재적으로 감소시켰으나, 총연구집단에서 전반적으로 유익성이 나타나지 않았다. 결합형 에스트로겐 단독 또는 메드록시프로게스테론아세테이트와의 복합제제로 실시한 2개의 대규모 임상시험에서 얻은 2차 결과로써, 뇌졸중 위험이 30~40 % 증가될 수 있음을 알 수 있었다. 이러한 결과가 다른 호르몬 대체요법제나 비경구 제제에도 적용되는지는 명확하지 않다.

10) 치매 : 65세 이상의 여성이 호르몬 치료를 시작할 경우 치매 가능의 위험성을 증가시킬 수 있음이 결합형 에스트로겐 함유 제제를 사용한 임상시험에서 제한적으로 확인되었다.

다른 시험에서 관찰한 바와 같이 폐경 후 일찍 치료를 시작하면 이러한 위험을 감소시킬 수 있다. 다른 호르몬 대체요법제에도 이러한 사실이 적용되는지는 알려져 있지 않다.

11) 유방암 : 몇 년간 호르몬 대체요법을 받은 여성의 경우 유방암 위험성이 증가한다는 임상시험 및 관찰연구가 있었다. 이는 조기진단이나 이미 존재하던 종양에 대한 성장촉진 효과 또는 이 두 가지 모두에 기인한 것일 수 있다.

50개 이상의 역학조사에서 판단된 유방암의 전반적인 상대적 예상 위험도는 과반수의 연구에서 1과 2사이였다. 상대적인 위험도는 치료기간이 지속됨에 따라 증가하며 에스트로겐 단독 제품을 사용하는 경우 위험이 감소하거나 적어도 위험이 더 이상 증가하지 않을 수도 있다.

결합형 에스트로겐 단일제 또는 결합형 에스트로겐과 메드록시프로게스테론아세테이트의 복합제를 이용한 2개의 대규모 무작위 시험에서, 약 6년간의 호르몬 대체요법 후 예상 위험률이 0.77(95 % 신뢰구간 0.59-1.01) 또는 1.24(95 % 신뢰구간 1.01-1.54)로 평가되었다. 다른 호르몬 대체요법제도 위험을 증가시키지는 알려져 있지 않다.

초과된 위험성은 호르몬 대체요법 중단 후 몇 년 이내에 감소한다.

호르몬 대체요법은 유방조영술 이미지의 밀도를 높여 어떤 경우에 있어 유방암의 방사선적 진단에 부정적인 영향을 미칠 수도 있다.

12) 난소암 : 52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다(전향적 연구들에 대한 메타 분석 시: 상대위험도 1.20, 95% 신뢰구간 1.15-1.26; 모든 연구들에 대한 통합 메타 분석 시: 상대위험도 1.14, 95% 신뢰구간 1.10-1.19). 현재 호르몬 대체요법 제품을 복용하는 여성에서 난소암의 위험성은 더 증가하였다(상대위험도 1.43, 95% 신뢰구간 1.31-1.56) 이 연관성은 무작위배정 대조 시험(예: the Women's Health Initiative [WHI])을 포함한 모든 시험에서 관찰되지는 않았다. 또한, 노출 기간에 의한 영향이 일관성 있게 나타나지는 않았지만, 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것이다.

13) 자궁내막암 : 에스트로겐을 장기간(1년 이상) 단독투여시 자궁내막과다증식 또는 악성종양의 발생 위험이 증가한다. 프로게스테론을 동시에 투여하면 통계적으로 이러한 위험성을 감소시킨다.

14) 일부 환자에서는 호르몬 대체요법의 사용으로 비정상적인 자궁 출혈, 유방통과 같은 에스트로겐 효과의 증진에 따른 바람직하지 않은 증상이 나타날 수 있다. 비정상적인 자궁출혈의 경우 자궁내막검사 등 적절한 진단방법으로 종양 검사를 실시한다. 출혈에 대한 병적 요인이 없을 경우 용량 감소 또는 주기적 요법을 실시한다. 호르몬대체요법 중에 지속적인 혹은 재발성의 비정상적인 자궁출혈이 자주 일어나면 자궁내막 평가를 해야 한다.

15) 이 약의 치료 중에 자궁내막증이 재발될 수 있으며 이러한 경우 치료를 중단한다.

16) 자궁근종은 에스트로겐의 영향 하에 크기가 증가할 수 있다. 자궁 근종의 크기 증가가 관찰되면 치료를 중단한다.

17) 담낭질환 : 에스트로겐은 담석 생성을 증가시킨다고 알려져 있다. 일부 여성들은 에스트로겐 치료 중 담낭질환에 걸리기 쉽다.

18) 임신 중이나 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 담즙성 황달이나 담즙성 가려움이 나타났던 환자에서 이러한 증상들이 재발하는 경우 호르몬 대체요법을 즉시 중단한다.

- 19) 중성지방의 농도가 중등도로 증가한 여성도 특별한 관찰이 필요하다. 이러한 여성에게 호르몬 대체요법을 사용하는 경우 급성 췌장염의 위험성을 내포하는 중성지방 농도의 증가로 이어질 수도 있다.
- 20) 폐경후 에스트로겐을 투여 받은 여성에서 방광 질환의 위험성이 증가되었다.
- 21) 프로락틴분비종양 환자의 경우, 세밀한 의학적 관리(정기적 프로락틴 수치 측정 포함)가 필요하다.
- 22) 때때로, 특히 임신성 흑피증이 있었던 여성에서 기미가 일어날 수 있다. 기미가 생기는 경향이 있는 여성은 호르몬 대체요법제 복용 중 태양이나 자외선에의 노출을 피하도록 한다.
- 23) 다음과 같은 질환은 호르몬 대체요법으로 인해 발생하거나 악화될 수 있다. 호르몬 대체요법과의 연관성에 대한 증거가 명확하지는 않으나, 다음과 같은 상태의 여성이 호르몬 대체요법을 받을 경우 신중히 모니터링하여야 한다. : 간질, 양성 유방병증, 천식, 편두통, 포르피린증, 이경화증, 전신홍반루푸스, 소무도병
- 24) 호르몬 대체요법을 시작하는 경우 호르몬성 피임제의 투여를 중단해야 하며, 필요시 비호르몬성 피임법을 사용하도록 한다.
- 25) 병리학자는 관련제품을 접할 때 에스트로겐 요법에 관하여 충분한 설명을 들어야 한다.
- 26) 역학조사에 의하면, 아래의 인자들이 폐경 후 골다공증의 위험인자로 알려져 있다.
- (1) 조기폐경(자연적 또는 외과적 수술에 의한)
 - (2) 골다공증의 가족력
 - (3) 최근의 부신피질호르몬제 치료
 - (4) 작은 체구
 - (5) 마른 사람
 - (6) 흡연
- 27) 호르몬대체요법과 임상적 고혈압 발병 간의 일반적인 관계는 확립되지 않았다. 호르몬대체요법을 받는 여성에게서 혈압이 조금 상승한다는 것이 보고되어 왔지만 임상적으로 연관된 증가는 드물었다. 그러나 개개의 경우에 있어 임상적으로 유의한 고혈압이 호르몬대체요법 중에 지속적으로 발생하면 호르몬대체요법의 중단을 고려 할 수 있다.
- 28) 두반-존슨 증후군 또는 로터 증후군과 같은 고빌리루빈혈증을 포함하여 심하지 않은 간 기능 장애의 경우 면밀한 주의가 필요하고 주기적으로 간기능을 검사해야 한다. 간기능의 지표가 악화되는 경우에는 호르몬 대체요법을 중단하여야 한다.

29) 호르몬대체요법이 말초 인슐린 저항과 당내성에 영향을 줄 수도 있으나 호르몬대체요법을 받을 때 일반적으로 당뇨약의 치료 용량을 바꿀 필요는 없다. 단, 당뇨병이 있는 여성의 경우 호르몬대체요법을 실시하는 동안 주의 깊게 관찰해야 한다.

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

31) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

6. 상호작용

• 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

1) 성호르몬의 클리어런스를 증가시키는 약물 (효소유도에 의한 이 약의 효과 감소):

마이크로솜 효소유도로 인한 성호르몬 클리어런스(Clearance)의 증가는 약물의 임상적인 효능을 감소시키고/또는 불규칙적인 출혈을 유발할 수 있다. 효소유도는 치료 후 수일 후에 관찰될 수 있으며, 최대효소유도는 일반적으로 수 주 내에 관찰된다. 약물 치료 중단 후 효소유도는 약 4주간 지속될 수 있다.

- 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜피신, 옥스카르바마제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오폴빈과 세인트존스풀을 함유하는 물질

2) 성호르몬의 클리어런스에 가변적인 영향이 있는 약물:

많은 HIV/HCV 단백질 분해효소 저해제와 비핵산역전사효소 저해제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)를 성호르몬과 병용 시 에스트로겐의 혈장 농도를 증가 혹은 감소시킬 수 있다. 이러한 변화는 일부 경우에 임상적으로 관련이 있을 수 있다.

3) 성호르몬의 클리어런스를 감소시키는 성분(효소 억제제) :

- 아졸계 항진균제(예: 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸), 베라파밀, 마크로라이드(예: 클래리스로마이신, 에리스로마이신), 딜티아젬 및 자몽주스와 같은 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제는 에스트로겐의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

- 호르몬 대체 요법 중에 급성 알코올 섭취는 순환하는 에스트라디올 농도의 증가를 야기할 수 있다.

4) 암피실린, 테트라사이클린, 그리세오폴빈 등 항생제의 병용은 장내세균총의 변화를 가져와 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다.

5) 축합반응을 하는 물질(예: 아세트아미노펜)은 흡수과정 중 에스트라디올의 축합반응을 경쟁적으로 억제하여 에스트라디올의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

• 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

1) 난포호르몬(주로 결합형에스트로겐, 합성에스트로겐)은 내당력의 변화를 일으켜 혈당상승작용을 나타내므로 혈당강하제와 병용투여시 혈당강하작용이 감소될 수 있다. 그러므로 당뇨병 환자에게 이 약 투여시 주의한다.

2) 사이클로스포린과 병용시 사이클로스포린의 간 배출 감소에 의해 순환하는 사이클로스포린의 농도, 크레아티닌혈중 및 트랜스아미나제의 증가가 나타날 수 있다.

3) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도으로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 이 약을 투여하지 않는다.

2) 수유시 에스트로겐이 인간의 모유로 이행되므로 수유부에게는 이 약을 투여하지 않는다.

3) 이 약을 복용하는 중에 임신했을 경우에는 즉시 이 약의 투여를 중지한다.

8. 소아에 대한 투여

골단의 조기폐쇄, 성적조열이 나타날 수 있으므로 소아 및 청소년에게 사용하지 않는다.

9. 임상검사치의 영향

1) 에스트로겐-프로게스토겐 병용투여시 내분비 및 간기능 시험에 영향을 줄 수 있으므로 다음의 검사 결과가 변화될 수 있다.

(1) 설포브로모프탈레인 저류 증가

(2) 프로트롬빈 및 혈액응고인자 VII, VIII, IX, X의 증가, 항트롬빈 III의 감소, 노르에피네프린에 의해 유도된 혈소판 응집력 증가, 섬유소 용해 감소

(3) 단백결합형 요오드(PBI), 컬럼 분석 또는 방사면역분석법에 의한 T₄ 농도 및 방사면역분석법에 의한 T₃ 농도 측정에 따르면, 갑상샘 결합 글로불린(TBG) 증가에 의해 순환하는 총 갑상샘 호르몬의 증가(T₃ 수치 흡수는 감소하는데, 이것은 TBG의 상승을 의미하며 유리 T₄ 및 T₃ 농도는 변하지 않는다)

(4) 내당력 장애

(5) 프레그난디올 배설 저하

(6) 메티라폰 시험에 대한 반응 감소

(7) 혈청 엽산염 농도 감소

(8) 혈청 트리글리세리드 및 인지질 농도 증가

2) 성 호르몬 제제의 사용은 간, 갑상선, 부신 및 신장 기능, 코르티코스테로이드결합글로불린과 같은 (수송 체) 단백질의 혈중농도, 지질/지단백 비율, 탄수화물 대사 관련 파라미터, 혈액응고 및 섬유소용해 관련 파라미터 등과 같은 생화학적 파라미터에 영향을 줄 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 과량투여로 인해 유방 긴장감, 복부 팽만감, 불안감, 초조, 구역, 구토 등이 나타나는 것으로 알려져 있다. 자궁이 있는 여성은 퇴거성 출혈이 일어날 수 있다.

2) 처치 : 이러한 증상들은 용량을 줄이면 사라지며 일반적으로 치료가 필요하지 않다. 특별한 해독제는 없으며 필요시 대증요법으로 치료한다.

3) 급성독성시험에서 1일 치료용량의 다수배가 의도되지 않게 투여된 경우 급성 이상반응의 위험은 나타나지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관할 것

사용상의주의사항

1. 경고

1) 에스트로겐은 폐경 후 여성에서 자궁내막암의 위험을 증가시킬 수 있다. 자궁절제술을 받지 않은 여성은 에스트로겐 대체요법(estrogen replacement therapy)에 의한 자궁내막암 발생의 위험성을 줄일 수 있도록 의사의 지시에 따라 황체호르몬(프로게스테론 제제)을 추가 투여하는 것이 바람직하며 장기 치료시 정기적인 검사를 받는 것이 권장된다.

2) 무작위 배정 임상시험 및 역학연구에서 호르몬대체요법에 의해 심재정맥혈전증 또는 폐색전증과 같은 정맥 혈전색전증의 위험성이 증가되는 것으로 확인되었다. 정맥 혈전색전증의 위험요인이 있는 환자에게 호르몬 대체요법을 처방하고자 할 경우에는 환자와의 상담을 통해서 위험성과 유익성을 충분히 고려해야 한다. 이 약을 투여하는 동안 주의 깊게 관찰해야 하며, 이러한 질환이 의심되는 경우에는 투여를 중지한다.

3) 이전에는 없었던 편두통 또는 두통이 아주 심하거나 자주 발생할 경우 일단 치료를 중지한다.

4) 혈관폐색의 전구증상(갑작스런 시력장애)이 발생하거나 또는 혈전성 질환이 의심되거나 그 증상이 있는 경우 치료를 즉시 중지한다.

5) 황달, 담정체, 간염, 임신, 혈압의 현저한 상승이 있을 경우 또는 간질성 발작이 증가하였을 경우 치료를 즉시 중지해야 한다.

6) 임신 중 또는 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 처음으로 나타났던 담즙정체성 황달이나 담즙정체성 가려움증이 재발하는 경우는 치료를 즉시 중지해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 에스트로겐 의존성 질환 또는 종양(예: 자궁내막암)이 있거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자(종양을 악화 또는 현성화시킬 수 있다)

2) 뇌혈관 또는 관상동맥 질환 환자

3) 급성 동맥 혈전색전증(예: 심근경색, 뇌졸중) 환자

4) 활동성 심재정맥혈전증이나 혈전색전증, 혈전성 정맥염, 색전성 심장병 등 혈전색전성 질환 또는 그 병력이 있는 환자

5) 에스트로겐의 사용으로 인한 혈전색전증 또는 혈전성 정맥염의 병력(특히 심재정맥혈전증, 폐색전증)이 있는 환자

- 6) 진단되지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자
- 7) 자궁내막증식증 환자
- 8) 유방병증(mastopathy) 환자
- 9) 간종양 또는 그 병력이 있는 환자
- 10) 중증의 간질환 환자
- 11) 중증의 신질환 또는 심질환 환자
- 12) 두빈-존슨 증후군(Dubin-Johnson syndrome) 또는 로터 증후군(Rotor syndrome) 환자
- 13) 겸상적혈구성 빈혈 환자
- 14) 선천성 지질 대사 장애 환자
- 15) 중증의 고중성지방혈증 환자
- 16) 혈관 변성을 수반하는 중증 당뇨병 환자
- 17) 임신 중 황달 또는 가려움의 병력이 있는 환자
- 18) 과거 임신 중에 악화된 이(耳)경화증 환자
- 19) 임신포진의 병력이 있는 환자
- 20) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 21) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
- 22) 성 스테로이드의 영향을 받는 전암상태 또는 암이 있거나 의심되는 환자
- 23) 정맥 또는 동맥 혈전증의 고위험군 환자
- 24) 현존 유방암 또는 그 병력 또는 동 질환 의심 환자
- 25) 알려진 혈전성향증을 가진 환자(예: C단백, S단백 또는 항트롬빈결핍증)
- 26) 급성 간질환 또는 관련 간효소 수치가 정상화되지 않은 경우 최근 간질환 병력 환자
- 27) 포르피린증 환자

28) 현존 또는 최근에 발병했던 동맥 혈전색전증(특히 협심증, 심근경색)을 가진 환자

29) 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(유당함유 제제에 한함).

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 아래의 항목에 하나라도 해당하거나, 과거에 해당하였고/또는 임신 기간중 악화되었거나 과거 호르몬 치료경험이 있었던 환자는 면밀히 관리한다.

(1) 평활근증 또는 자궁내막증 환자

(2) 혈전색전증 위험인자 보유자

(3) 에스트로겐-의존성 종양 위험인자 보유자(예: 부모가 유방암)

(4) 고혈압 환자(에스트로겐 요법은 혈압에 거의 영향을 미치지 않는다. 일부 연구에서는 혈압을 강하시킨다는 보고가 있다. 복합제제에서 프로게스테겐의 첨가가 혈압에 거의 영향을 미치지 않는다고 보고되었다. 드물게 본태성 고혈압이 발생할 수 있다. 에스트로겐을 고혈압 환자에게 투여하였을 경우 신중히 관찰하고 정기적으로 혈압을 관찰한다)

(5) 간질환(예: 간선종)

(6) 당뇨병 환자(호르몬대체요법에 의해 말초 인슐린 저항과 포도당 내성이 악화될 수 있으므로 신중히 관찰한다)

(7) 다발성경화증 환자

(8) 담석증 환자

(9) 편두통 또는 중증의 두통

(10) 전신홍반루푸스 및 흑색종 환자

(11) 간질 환자

(12) 천식 환자

(13) 이(耳)경화증 환자

(14) 테타니

(15) 유전 혈관부종

- 2) 우울증 및 병력이 있는 환자(우울증이 나타날 수 있다)
- 3) 심장 또는 신기능 환자(체액저류가 나타날 수 있다)
- 4) 정맥류 환자
- 5) 유방결절이나 섬유성 낭포질환의 병력이 있는 여성
- 6) 고칼슘혈증으로 인한 대사성 골질환 및 신부전 환자(칼슘 및 인 대사에 영향을 준다)
- 7) 치료를 시작하기 전 위험성이 있는 환자에게 유방조영성을 실시하고 규칙적으로 이를 반복하도록 해야 한다.
- 8) 간 기능의 악화, 황달, 편두통성 두통, 혈관부종이 새로 발생되거나 유의적인 혈압의 상승, 임신인 경우(이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사에게 알려야 한다)
- 9) 비정상적이거나 불규칙적인 출혈이 발생하는 경우(자궁내막의 부인과 검사를 해야 한다)
- 10) 수술을 받은 경우(수술 후 기간 동안의 정맥혈전색전증 발생을 예방하기 위한 대책이 필요하다. 만약 예정된 수술(elective surgery)로 인해 장기적으로 움직일 수 없는 상태(prolonged immobilization)가 예상된다면, 의사는 4~6주전에 호르몬대체요법을 일시적으로 중지할 것을 고려하여야 한다. 치료는 수술에서 완전히 회복된 후 활동이 가능하면 다시 시작해야 한다)
- 11) 정맥혈전색전증에 대한 과거력이 없는 환자이더라도, 젊은 나이에 혈전증의 과거력이 있는 1촌 혈족이 있는 경우
- 12) 만성 항혈전제 치료를 하는 여성(호르몬대체요법의 유익성과 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다)

4. 이상반응

- 1) 호르몬 대체 요법 사용자들에게서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

기관계	흔하게 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	드물게 ($< 1/1,000$)
면역계		과민 반응	
대사 및 영양	체중 증가 또는 체중 감소		
정신계		우울한 기분	초조, 성욕 감소 또는 성욕 증가
신경계	두통	어지럼	편두통
눈		시각장애	콘택트렌즈 불내성
심장		심계항진	

위장관계	복통, 구역	소화불량	복부팽만, 구토
피부 및 피하조직	발진, 가려움	결절성 홍반, 두드러기	다모증, 여드름
근육계 및 결합조직			근경련
생식기 및 유방	점상출혈을 포함한 자궁/질 출혈 (불규칙한 출혈은 치료가 지속됨 에 따라 보통 감소한다)	유방통, 유방압통	월경통, 질분비물, 월경전 유사증후군, 유방크기 증가
일반적 장애 및 투여부위		부종	피로

가장 적합한 MedDRA용어를 사용하여 특정 이상반응과 유사어 또는 관련 증상들을 기술하였다.

52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다. 이러한 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것이다. (5. 일반적 주의 항 참조)

그 외 빈도를 확인할 수 없는 기관 및 기관계에 대한 이상반응은 다음과 같다.

(1) 비뇨생식기계 : 파괴성 출혈, 점적출혈, 월경량 변화, 월경불순, 월경전양 증후군, 치료기간 동안 및 치료 후의 무월경, 자궁근종 크기의 증가, 질칸디다증, 자궁경부미란 및 경부 분비 정도의 변화, 방광염모양 증후군, 자궁내막암, 자궁내막증식증

(2) 유방 : 유방암, 유방긴장감, 양성 유선병증

(3) 소화기계 : 복부경련, 담즙울체성 황달, 식욕증가

(4) 피부 : 약물 투여 중지 시 지속될 수 있는 간반 및 흑피증, 다형성 홍반, 출혈성 발진, 두피손실, 조모증, 발적

(5) 눈 : 각막 만곡의 심화

(6) 중추신경계 : 무도병, 불안감

(7) 심혈관계 : 혈전성 정맥염, 고혈압

(8) 간 : 드물게 양성 또는 악성 간종양

(9) 기타 : 내당력의 감소, 포르피린증의 악화, 하지 경련, 비출혈, 근경련

(10) 치료하는 동안 비정상적인 심한 두통이 자주 나타나거나 편두통, 혈관 폐색의 전구증상, 혈전증, 혈전 색전증, 황달, 간질발작의 증가, 혈압의 갑작스러운 상승, 감각기관 이상(시력, 청력장애), 전신적인 가려움이 나타날 때에는 즉시 투여를 중지한다.

5. 일반적 주의

1) 호르몬 대체요법을 처음으로 시작하거나 다시 시작하기 전에 금기 및 주의사항을 참고하여 환자의 병력 및 가족력을 조사해야 하며, 철저한 신체검사 및 산부인과 검사(특히 체중, 복부, 혈압, 심장, 유방, 자궁, 동맥, 골반 조직 검사 등)를 실시한 후 사용한다. 또한 이를 정기적으로 반복하여야 한다. 이들 검사의 빈도와 종류는 확립된 가이드라인에 근거하여야 하며, 개별 환자에게 적합하게 적용되어야 한다. 치료를 시작하기 전, 치료에 대한 환자의 개인별 위험성 대비 유익성을 평가할 때 아래 언급된 모든 증상 및 위험요소가 고려되어야 한다. 아래의 증상 또는 위험요인들이 발생하거나 악화된 경우, 개인별 위험성 대비 유익성의 평가는 치료 중단이 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.

2) 다른 호르몬 대체요법과 마찬가지로 특히 이 약을 장기 투여하는 환자는 철저한 신체검사 및 산부인과 검사를 정기적으로 실시하며, 필요한 경우 자궁내막의 상태를 규칙적으로 검사한다.

3) 에스트로겐과 프로게스틴 병용 요법을 받거나 또는 에스트로겐 요법을 5년 이상 장기간 치료받고 있는 경우에 유방암의 발생 위험이 증가한다. 치료를 중단한 후 사용기간에 따라 위험성이 증가하며 최대 10년 넘게 지속될 수 있다고 보고되었다. 그러므로 규칙적으로 유방검사를 하며 자가진단 및 필요한 경우에는 유선조영술을 시행한다.

4) 경증의 만성 간질환 환자는 매 8~12주마다 간기능을 검사한다.

5) 간종양 : 이 약에 포함된 것과 같은 호르몬 성분을 사용한 후에 드물게 양성 간종양이 더욱 드물게 악성 간종양이 보고되었다. 개별 사례에서 이러한 종양은 생명을 위협하는 복부내 출혈을 일으킬 수 있다. 상복부 통증, 간비대 또는 복부내출혈이 나타날 경우에는 감별진단을 하여 간종양에 대해 고려한다.

6) 이 약으로 치료하는 동안 다음 증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 신중히 투여한다.

(1) 암을 유발할 수 있다.

(2) 당뇨병을 일으킬 수 있다.

(3) 에스트로겐-프로게스틴 복합경구피임제에 의한 이상반응과 유사한 증상이 나타날 수 있다. : 혈전색전증, 간선 선종, 혈압상승, 내당력 장애

(4) 고칼슘현상이 나타날 수 있다.

7) 정맥혈전색전증 : 무작위-대조 임상시험과 역학적 연구들에서 호르몬 대체 요법은, VTE, 즉 심부 정맥 혈전증 또는 폐색전증 발병의 상대 위험도를 증가시키는 것으로 제시되고 있다. 따라서 VTE의 위험인자가 있는 여성에게 호르몬 대체 요법을 처방할 때에는 상담을 통하여 유익성과 위험성을 신중히 고려해야 한다. 일반적으로 정맥혈전색전증의 위험인자로는 개인병력, 가족병력(직계가족 중 젊은 나이에 정맥혈전색전증이 발병한 경우에는 유전적 경향이 있음을 암시한다), 중증의 비만증 등이 있으며, 정맥혈전색전증의 위험성은 나이에 따라 증가한다. 정맥혈전색전증에 있어서 정맥류의 역할은 명백하게 밝혀지지 않았다.

정맥 혈전색전증의 위험성은 장기간 부동 상태로 있거나 심한 외상, 수술 또는 외상으로 인한 수술 등에 의해 일시적으로 증가될 수 있다. 증상의 정도나 부동상태의 지속 기간에 따라 호르몬 대체요법의 일시적 중지도 고려해야 한다.

혈전으로 인한 증상 혹은 그러한 의심이 가는 증상이 나타나면 즉시 치료를 중단해야 한다.

8) 장기간의 부동 상태 또는 혈전색전증의 위험이 큰 수술시에는 적어도 4주전에 이 약의 투여를 중단한다.

9) 동맥혈전색전증 : 결합형 에스트로겐 · 메드록시프로게스테론아세테이트 복합제제를 지속적으로 투여한 2개의 대규모 임상시험 결과, 동 제제를 투여한 첫해에는 관상동맥질환의 위험이 증가될 가능성이 있으며, 그 이후에는 유익성이 없는 것으로 확인되었다. 결합형 에스트로겐을 단독으로 사용한 1개의 대규모 임상시험 결과, 50~59세의 여성에게 관상동맥질환을 잠재적으로 감소시켰으나, 총연구집단에서 전반적으로 유익성이 나타나지 않았다. 결합형 에스트로겐 단독 또는 메드록시프로게스테론아세테이트와의 복합제제로 실시한 2개의 대규모 임상시험에서 얻은 2차 결과로써, 뇌졸중 위험이 30~40 % 증가될 수 있음을 알 수 있었다. 이러한 결과가 다른 호르몬 대체요법제나 비경구 제제에도 적용되는지는 명확하지 않다.

10) 치매 : 65세 이상의 여성이 호르몬 치료를 시작할 경우 치매 가능의 위험성을 증가시킬 수 있음이 결합형 에스트로겐 함유 제제를 사용한 임상시험에서 제한적으로 확인되었다.

다른 시험에서 관찰한 바와 같이 폐경 후 일찍 치료를 시작하면 이러한 위험을 감소시킬 수 있다. 다른 호르몬 대체요법제에도 이러한 사실이 적용되는지는 알려져 있지 않다.

11) 유방암 : 몇 년간 호르몬 대체요법을 받은 여성의 경우 유방암 위험성이 증가한다는 임상시험 및 관찰연구가 있었다. 이는 조기진단이나 이미 존재하던 종양에 대한 성장촉진 효과 또는 이 두 가지 모두에 기인한 것일 수 있다.

50개 이상의 역학조사에서 판단된 유방암의 전반적인 상대적 예상 위험도는 과반수의 연구에서 1과 2사이였다. 상대적인 위험도는 치료기간이 지속됨에 따라 증가하며 에스트로겐 단독 제품을 사용하는 경우 위험이 감소하거나 적어도 위험이 더 이상 증가하지 않을 수도 있다.

결합형 에스트로겐 단일제 또는 결합형 에스트로겐과 메드록시프로게스테론아세테이트의 복합제를 이용한 2개의 대규모 무작위 시험에서, 약 6년간의 호르몬 대체요법 후 예상 위험률이 0.77(95 % 신뢰구간 0.59-1.01) 또는 1.24(95 % 신뢰구간 1.01-1.54)로 평가되었다. 다른 호르몬 대체요법제도 위험을 증가시키지는 알려져 있지 않다.

초과된 위험성은 호르몬 대체요법 중단 후 몇 년 이내에 감소한다.

호르몬 대체요법은 유방조영술 이미지의 밀도를 높여 어떤 경우에 있어 유방암의 방사선적 진단에 부정적인 영향을 미칠 수도 있다.

12) 난소암 : 52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다(전향적 연구들에 대한 메타 분석 시: 상대위험도 1.20, 95% 신뢰구간 1.15-1.26; 모든 연구들에 대한 통합 메타 분석 시: 상대위험도 1.14, 95% 신뢰구간 1.10-1.19). 현재 호르몬 대체요법 제품을 복용하는 여성에서 난소암의 위험성은 더 증가하였다(상대위험도 1.43, 95% 신뢰구간 1.31-1.56) 이 연관성은 무작위배정 대조 시험(예: the Women's Health Initiative [WHI])을 포함한 모든 시험에서 관찰되지는 않았다. 또한, 노출 기간에 의한 영향이 일관성 있게 나타나지는 않았지만, 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것이다.

13) 자궁내막암 : 에스트로겐을 장기간(1년 이상) 단독투여시 자궁내막과다증식 또는 악성종양의 발생 위험이 증가한다. 프로게스토겐을 동시에 투여하면 통계적으로 이러한 위험성을 감소시킨다.

14) 일부 환자에서는 호르몬 대체요법의 사용으로 비정상적인 자궁 출혈, 유방통과 같은 에스트로겐 효과의 증진에 따른 바람직하지 않은 증상이 나타날 수 있다. 비정상적인 자궁출혈의 경우 자궁내막검사 등 적절한 진단방법으로 종양 검사를 실시한다. 출혈에 대한 병적 요인이 없을 경우 용량 감소 또는 주기적 요법을 실시한다. 호르몬대체요법 중에 지속적인 혹은 재발성의 비정상적인 자궁출혈이 자주 일어나면 자궁내막 평가를 해야 한다.

15) 이 약의 치료 중에 자궁내막증이 재발될 수 있으며 이러한 경우 치료를 중단한다.

16) 자궁근종은 에스트로겐의 영향 하에 크기가 증가할 수 있다. 자궁 근종의 크기 증가가 관찰되면 치료를 중단한다.

17) 담낭질환 : 에스트로겐은 담석 생성을 증가시킨다고 알려져 있다. 일부 여성들은 에스트로겐 치료 중 담낭질환에 걸리기 쉽다.

18) 임신 중이나 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 담즙성 황달이나 담즙성 가려움이 나타났던 환자에서 이러한 증상들이 재발하는 경우 호르몬 대체요법을 즉시 중단한다.

- 19) 중성지방의 농도가 중등도로 증가한 여성도 특별한 관찰이 필요하다. 이러한 여성에게 호르몬 대체요법을 사용하는 경우 급성 췌장염의 위험성을 내포하는 중성지방 농도의 증가로 이어질 수도 있다.
- 20) 폐경후 에스트로겐을 투여 받은 여성에서 방광 질환의 위험성이 증가되었다.
- 21) 프로락틴분비종양 환자의 경우, 세밀한 의학적 관리(정기적 프로락틴 수치 측정 포함)가 필요하다.
- 22) 때때로, 특히 임신성 흑피증이 있었던 여성에서 기미가 일어날 수 있다. 기미가 생기는 경향이 있는 여성은 호르몬 대체요법제 복용 중 태양이나 자외선에의 노출을 피하도록 한다.
- 23) 다음과 같은 질환은 호르몬 대체요법으로 인해 발생하거나 악화될 수 있다. 호르몬 대체요법과의 연관성에 대한 증거가 명확하지는 않으나, 다음과 같은 상태의 여성이 호르몬 대체요법을 받을 경우 신중히 모니터링하여야 한다. : 간질, 양성 유방병증, 천식, 편두통, 포르피린증, 이경화증, 전신홍반루푸스, 소무도병
- 24) 호르몬 대체요법을 시작하는 경우 호르몬성 피임제의 투여를 중단해야 하며, 필요시 비호르몬성 피임법을 사용하도록 한다.
- 25) 병리학자는 관련제품을 접할 때 에스트로겐 요법에 관하여 충분한 설명을 들어야 한다.
- 26) 역학조사에 의하면, 아래의 인자들이 폐경 후 골다공증의 위험인자로 알려져 있다.
- (1) 조기폐경(자연적 또는 외과적 수술에 의한)
 - (2) 골다공증의 가족력
 - (3) 최근의 부신피질호르몬제 치료
 - (4) 작은 체구
 - (5) 마른 사람
 - (6) 흡연
- 27) 호르몬대체요법과 임상적 고혈압 발병 간의 일반적인 관계는 확립되지 않았다. 호르몬대체요법을 받는 여성에게서 혈압이 조금 상승한다는 것이 보고되어 왔지만 임상적으로 연관된 증가는 드물었다. 그러나 개개의 경우에 있어 임상적으로 유의한 고혈압이 호르몬대체요법 중에 지속적으로 발생하면 호르몬대체요법의 중단을 고려 할 수 있다.
- 28) 두반-존슨 증후군 또는 로터 증후군과 같은 고빌리루빈혈증을 포함하여 심하지 않은 간 기능 장애의 경우 면밀한 주의가 필요하고 주기적으로 간기능을 검사해야 한다. 간기능의 지표가 악화되는 경우에는 호르몬 대체요법을 중단하여야 한다.

29) 호르몬대체요법이 말초 인슐린 저항과 당내성에 영향을 줄 수도 있으나 호르몬대체요법을 받을 때 일반적으로 당뇨약의 치료 용량을 바꿀 필요는 없다. 단, 당뇨병이 있는 여성의 경우 호르몬대체요법을 실시하는 동안 주의 깊게 관찰해야 한다.

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

31) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

6. 상호작용

• 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

1) 성호르몬의 클리어런스를 증가시키는 약물 (효소유도에 의한 이 약의 효과 감소):

마이크로솜 효소유도로 인한 성호르몬 클리어런스(Clearance)의 증가는 약물의 임상적인 효능을 감소시키고/또는 불규칙적인 출혈을 유발할 수 있다. 효소유도는 치료 후 수일 후에 관찰될 수 있으며, 최대효소유도는 일반적으로 수 주 내에 관찰된다. 약물 치료 중단 후 효소유도는 약 4주간 지속될 수 있다.

- 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜피신, 옥스카르바마제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오폴빈과 세인트존스풀을 함유하는 물질

2) 성호르몬의 클리어런스에 가변적인 영향이 있는 약물:

많은 HIV/HCV 단백질 분해효소 저해제와 비핵산역전사효소 저해제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors)를 성호르몬과 병용 시 에스트로겐의 혈장 농도를 증가 혹은 감소시킬 수 있다. 이러한 변화는 일부 경우에 임상적으로 관련이 있을 수 있다.

3) 성호르몬의 클리어런스를 감소시키는 성분(효소 억제제) :

- 아졸계 항진균제(예: 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸), 베라파밀, 마크로라이드(예: 클래리스로마이신, 에리스로마이신), 딜티아젬 및 자몽주스와 같은 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제는 에스트로겐의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

- 호르몬 대체 요법 중에 급성 알코올 섭취는 순환하는 에스트라디올 농도의 증가를 야기할 수 있다.

4) 암피실린, 테트라사이클린, 그리세오폴빈 등 항생제의 병용은 장내세균총의 변화를 가져와 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다.

5) 축합반응을 하는 물질(예: 아세트아미노펜)은 흡수과정 중 에스트라디올의 축합반응을 경쟁적으로 억제하여 에스트라디올의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

• 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

1) 난포호르몬(주로 결합형에스트로겐, 합성에스트로겐)은 내당력의 변화를 일으켜 혈당상승작용을 나타내므로 혈당강하제와 병용투여시 혈당강하작용이 감소될 수 있다. 그러므로 당뇨병 환자에게 이 약 투여시 주의한다.

2) 사이클로스포린과 병용시 사이클로스포린의 간 배출 감소에 의해 순환하는 사이클로스포린의 농도, 크레아티닌혈중 및 트랜스아미나제의 증가가 나타날 수 있다.

3) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도으로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 이 약을 투여하지 않는다.
- 2) 수유시 에스트로겐이 인간의 모유로 이행되므로 수유부에게는 이 약을 투여하지 않는다.
- 3) 이 약을 복용하는 중에 임신했을 경우에는 즉시 이 약의 투여를 중지한다.

8. 소아에 대한 투여

골단의 조기폐쇄, 성적조열이 나타날 수 있으므로 소아 및 청소년에게 사용하지 않는다.

9. 임상검사치의 영향

1) 에스트로겐-프로게스토겐 병용투여시 내분비 및 간기능 시험에 영향을 줄 수 있으므로 다음의 검사 결과가 변화될 수 있다.

(1) 설포브로모프탈레인 저류 증가

(2) 프로트롬빈 및 혈액응고인자 VII, VIII, IX, X의 증가, 항트롬빈 III의 감소, 노르에피네프린에 의해 유도된 혈소판 응집력 증가, 섬유소 용해 감소

(3) 단백결합형 요오드(PBI), 컬럼 분석 또는 방사면역분석법에 의한 T₄ 농도 및 방사면역분석법에 의한 T₃ 농도 측정에 따르면, 갑상샘 결합 글로불린(TBG) 증가에 의해 순환하는 총 갑상샘 호르몬의 증가(T₃ 수치 흡수는 감소하는데, 이것은 TBG의 상승을 의미하며 유리 T₄ 및 T₃ 농도는 변하지 않는다)

(4) 내당력 장애

(5) 프레그난디올 배설 저하

(6) 메티라폰 시험에 대한 반응 감소

(7) 혈청 엽산염 농도 감소

(8) 혈청 트리글리세리드 및 인지질 농도 증가

2) 성 호르몬 제제의 사용은 간, 갑상선, 부신 및 신장 기능, 코르티코스테로이드결합글로불린과 같은 (수송 체) 단백질의 혈중농도, 지질/지단백 비율, 탄수화물 대사 관련 파라미터, 혈액응고 및 섬유소용해 관련 파라미터 등과 같은 생화학적 파라미터에 영향을 줄 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 과량투여로 인해 유방 긴장감, 복부 팽만감, 불안감, 초조, 구역, 구토 등이 나타나는 것으로 알려져 있다. 자궁이 있는 여성은 퇴거성 출혈이 일어날 수 있다.

2) 처치 : 이러한 증상들은 용량을 줄이면 사라지며 일반적으로 치료가 필요하지 않다. 특별한 해독제는 없으며 필요시 대증요법으로 치료한다.

3) 급성독성시험에서 1일 치료용량의 다수배가 의도되지 않게 투여된 경우 급성 이상반응의 위험은 나타나지 않았다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 의약품은 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관할 것

사용상의주의사항

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. 폐경 후 골다공증의 예방을 위해 단독으로 사용하는 경우에는 대체요법을 주의깊게 고려하도록 한다.

2) 심혈관계의 위험성에스트로겐 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 투여받는 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 지닌 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 혈전색전증 증가의 위험성은 투여 첫 해 동안 나타났으며 지속되었다.

WHI 연구의 에스트로겐을 단독투여한 시험군에서 위약을 투여한 여성에 비하여 에스트로겐을 투여 받은 여성에게서 정맥성 혈전색전증의 수가 증가한 것으로 나타났다. 이러한 관측은 예비적인 것이며 시험은 진행중에 있다.

가능하면 혈전색전증의 위험이 큰 수술전이나 장기간 움직이지 못하는 경우에는 적어도 4~6주동안 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)/호르몬대체요법(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

52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다. (전향적 연구들에 대한 메타 분석 시: 상대위험도 1.20, 95% 신뢰구간 1.15-1.26; 모든 연구들에 대한 통합 메타 분석 시: 상대위험도 1.14, 95% 신뢰구간 1.10-1.19) (5. 일반적인 주의 항 참조)

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 등)의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

다음과 같은 상태에 있거나, 이전에 경험했을 경우 그리고/또는 임신이나 이전의 호르몬 치료시 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

--	--	--	--	--

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, 파탄출혈, 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) 에스트로겐 단독 호르몬 대체 요법에 대해서는 51개의 역학 시험(사용된 호르몬 대체 요법의 80% 이상이 에스트로겐 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) 에스트로겐과 프로게스테온 복합 호르몬 대체 요법에 대해서는 여러 역학 시험에서 에스트로겐 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 에스트로겐-프로게스테온 복합 호르몬 대체 요법을 사용한 경우(상대적 위험성=2.00, 95% 신뢰구간 1.88-2.12) 에스트로겐 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 에스트로겐-프로게스테온 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 프로게스토겐 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 10,000 인-년 당 추가 8건이 에스트로겐-프로게스토겐 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 프로게스토겐 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 관계없이 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 프로게스토겐을 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 안 된다.)

- 52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다. 이러한 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것이다. (5. 일반적인 주의 항 참조)

<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 프로게스토겐을 병용하는 것이 에스트로겐을 단독으로 투여하는 것 으로부터 기인하는 위험성의 증가를 감소시킨다고 제안한다.)
- 고혈압 (이 약은 상승된 혈압을 가진 여성의 혈압을 낮출 가능성이 있다.)
- 간기능 장애
- 고중성지방혈증 (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 의 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 이상 반응은 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 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 12.97%(529/4,078명)[634건]으로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물이상반응 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 이상사례는 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 이상사례는 0.22%(9/4,078명)[9건]으로서 피로, 목경직, 중심성비만, 비산욕 기유증분비, 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 중단 의 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% 신뢰구간: 0.59-1.01) 또는 1.24(95% 신뢰구간: 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 감소한다.

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 예방 대책으로써 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

52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났다(전향적 연구들에 대한 메타 분석 시: 상대위험도 1.20, 95% 신뢰구간 1.15-1.26; 모든 연구들에 대한 통합 메타 분석 시: 상대위험도 1.14, 95% 신뢰구간 1.10-1.19). 현재 호르몬 대체요법 제품을 복용하는 여성에서 난소암의 위험성은 더 증가하였다(상대위험도 1.43, 95% 신뢰구간 1.31-1.56). 이 연관성은 무작위배정 대조 시험(예, the Women's Health Initiative [WHI])을 포함한 모든 시험에서 관찰되지는 않았다. 또한, 노출 기간에 의한 영향이 일관성 있게 나타나지는 않았지만, 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것이다.

- 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

에스트로겐은 담즙내 담석 생성을 증가시킨다고 알려져 있다. 어떤 여성들은 에스트로겐 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

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

- 기존에 고중성지방혈증을 가진 여성은 에스트로겐 또는 호르몬 대체 요법을 실시하는 동안 면밀히 관찰하여야 한다. 이는 이런 증상의 환자에게 에스트로겐 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, 임상 연구에서 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 전구증상일 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 고혈압이 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

• 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

1) 성호르몬의 클리어런스를 증가시키는 약물 (효소유도에 의한 이 약의 효과 감소):마이크로솜 효소유도로 인한 성호르몬 클리어런스(Clearance)의 증가는 에스트로겐/프로게스틴 또는 양쪽 모두의 낮은 혈장 농도를 나타내 약물의 임상적인 효능을 감소시키고/또는 불규칙적인 출혈을 유발할 수 있다. 효소유도는 치료 후 수일 후에 관찰될 수 있으며, 최대효소유도는 일반적으로 수 주 내에 관찰된다. 약물 치료 중단 후 효소유도는 약 4주간 지속될 수 있다.

- 리토나비르와 넬피나비르는 강력한 저해제로 알려져 있지만, 반면에 스테로이드 호르몬과 병용될 때에는 유도 경향을 보인다.

- 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜피신, 리파부틴, 네비라핀, 에파비렌즈 등이 있으며, 옥스카르바마제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오폴빈과 세인트존스풀을 함유하는 물질

2) 성호르몬의 클리어런스에 가변적인 영향이 있는 약물:성호르몬과 에이즈 및 C형 간염 단백질 분해효소 억제제(HIV/HCV protease inhibitor)와 비핵산역전사효소 저해제(non nucleoside reverse transcriptase inhibitor)와 병용 시 에스트로겐 또는 프로게스틴의 혈장 농도를 증가 혹은 감소시킬 수 있다. 이러한 변화는 일부 경우에 임상적으로 관련이 있을 수 있다.

3) 성호르몬의 클리어런스를 감소시키는 성분(효소 억제제):

- 아졸계 항진균제(예: 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸), 베라파밀, 마크로라이드 (예: 클래리스로마이신, 에리스로마이신), 딜티아젬 및 자몽주스와 같은 중등도 및 강력한 CYP3A4억제제는 에스트로겐 혹은 프로게스틴 혹은 양쪽 모두의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.

- 호르몬 대체 요법 중에 급성 알코올 섭취는 순환하는 에스트라디올 농도의 증가를 야기할 수 있다.

• 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

1) 표지 기질로써 미다졸람, 심바스타틴 혹은 오메프라졸을 사용한 여성을 대상으로 수행된 생체내 상호작용 시험에 근거하였을 때, 사이토크롬 P450으로 대사되는 다른 약물과 드로스피레논 3mg 병용투여시 임상적으로 의미 있는 상호작용은 일어나지 않을 것으로 보인다.

2) 에스트로겐을 함유한 호르몬 피임약은 라모트리진 글루쿠로니드화 유도로 인해 병용 투여 시 라모트리진 농도를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 이로 인해 발작 조절이 감소될 수 있다. 호르몬 대체 요법과 라모트리진 사이의 잠재적인 상호작용은 연구되지 않았지만 유사한 상호작용이 존재하여 두 약물을 함께 복용하는 경우 발작 조절이 감소할 수 있을 것으로 예상된다.

• 기타 상호작용

1) 항고혈압약(ACE inhibitors, angiotensin II receptor antagonist, hydrochlorothiazide)과 이 약을 병용 투여하는 여성에서 혈압의 추가적인 감소가 나타날 수 있다.

2) 이 약과 ACE 효소 저해제/안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 비스테로이드성항염증약물(NSAIDs)을 각각 병용시 혈중 칼륨 농도가 증가하는 경향은 없었다. 그러나 이들 세 가지 유형의 의약품을 함께 병용할 경우 혈중 칼륨 농도의 미약한 증가가 나타날 수 있고, 당뇨병이 있는 여성에게서 더욱 현저하게 나타날 수 있다. 이 약을 알도스테론 길항제 또는 칼륨-저장성 이뇨제와 병용하는 것은 연구되지 않았다. 이러한 경우에는 첫 번째 치료 주기 동안 혈중 칼륨 농도를 검사하여야 한다.

7. 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 드로spi레논에의 노출에 관한 임상 데이터는 없다. 동물실험 결과 생식 독성이 나타났다. 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려지지 않았다. 우연히 태아가 에스트로겐과 다른 프로게스테겐의 복합체에 노출된 경우와 관련된 대부분의 역학 연구 결과 최기형성이나 태자독성 효과를 나타내지 않았다.

(2) 이 약은 수유기 동안에는 투여하지 않는다.

(3) 소량의 드로spi레논이 모유로 분비된다.

2) 간장애 환자에 대한 투여중등도의 간장애를 가진 여성에서 드로spi레논의 노출이 약 3배 증가되었다. 간장애 환자에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않는다.

8. 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(안지오텐시노겐/레닌 기질, 알파-1-항트립신, 세룰로플라스민) 농도는 증가할 수 있다.

2) 성 호르몬의 사용은 간, 갑상선, 부신 및 신장기능, 성호르몬 결합 글로불린과 같은 (수송체) 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.

9. 과량투여시의 처치

급성 독성 연구 결과, 1일 치료 용량의 다수 배를 우연히 복용한 경우에도 급성 이상반응의 위험성은 나타나지 않았다. 남성 자원자를 대상으로 하여 최대 100mg의 드로spi레논과 4mg의 에스트라디올을 포함하는 에스트로겐/프로게스테론 제제를 투여한 결과 좋은 내약성을 가졌다. 복합 경구용 피임약의 일반적인 경험에 근거하였을 때, 과량 투여로 인해 구역, 구토가 일어날 수 있고 어린 소녀 및 몇몇 여성에게서 생식기 출혈이 있을 수 있다. 따라서, 특별한 해독제는 없으며, 대증적으로 치료하여야 한다.