



[허가사항 변경명령에 따른 공고]

프로기노바 28 정 2 밀리그램(에스트라디올발레레이트)

프로기노바 28 정 1 밀리그램(에스트라디올발레레이트)

크리멘 28 정

크리멘정

에스트라디올발레레이트 성분 제제에 대한 식약처 변경명령(의약품안전평가과-4491, 2024.06.27)으로 아래와 같이 의약품 허가사항이 변경되었으며, 이에 따라 해당 제품의 제품설명서가 2024.09.27.자로 변경되었음을 알려드리고자 합니다.

- 해당제품:
 - 프로기노바 28 정 2 밀리그램(에스트라디올발레레이트)
 - 프로기노바 28 정 1 밀리그램(에스트라디올발레레이트)
 - 크리멘 28 정
 - 크리멘정
- 허가변경일: 2024.09.27 (식약처 변경명령일로부터 3 개월 후)
- 변경내용: 사용상의 주의사항 '5. 일반적 주의' 중 유방암 관련 내용 업데이트
- 첨부자료: 식약처 허가사항 변경지시 공문, 변경사항



식품의약품안전처

수신 제이텍바이오젠 등 2개사 대표이사 귀하
(경유)

제목 의약품 허가사항 변경명령(에스트라디올발레레이트 성분 제제)

1. 관련: 의약품안전평가과-4061호('24.5.27.)
2. 우리 처(의약품안전평가과)에서는 미국 식품의약품청(FDA)의 "에스트라디올발레레이트" 성분 제제의 사용상의 주의사항에 '유방암 위험 증가' 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, "에스트라디올발레레이트" 성분 제제에 대한 사용상의 주의사항을 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	
2024.9.27. ↑ 변경일자	사용상의 주의사항 ↑ 변경명령 항목 기재	(의약품안전평가과- , 2024.6.27.) ↑ 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 관한 규칙」
[별표 4의3] 제13호에 따를 것

- 본 행정처분에 이의가 있을 경우 「행정심판법」에 따라 처분이 있음을 안 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.
- 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



심사원

김민지

사무관

박선임

의약품안전평 전결 2024. 6. 27.

가과장 최희정

협조자

시행 의약품안전평가과-4491

(2024. 6. 27.)

접수

우 28159

충청북도 청주시 흥덕구 오송읍 오송생명2로 187

/ www.mfds.go.kr

전화번호 043-719-2709

팩스번호 043-719-2700

/ 828iii@korea.kr

/ 비공개(5)

힘내라 대한민국!

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 프로그게스토겐의 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 중단 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) 담낭질환을 일으킬 수 있다.

(3) 에스트로겐-프로게스토겐 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) 두빈-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 트란스아미나제의 증가가 나타날 수 있다.

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-프로게스테온 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 (수송체) 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) 의약품을 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) 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 프로게스토겐의 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 중단 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) 담낭질환을 일으킬 수 있다.

(3) 에스트로겐-프로게스토겐 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) 두빈-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 트란스아미나제의 증가가 나타날 수 있다.

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-프로게스테온 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 (수송체) 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) 의약품을 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

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 자궁내막암증) 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 (≥1/100, <1/10)	흔하지 않게 (≥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 기재되지 않는 않으나 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 : 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 프로그에스틴 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 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 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, 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: 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.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 동물 실험에서 이 약의 성분인 프로그게스토겐(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, 일부 여성에서 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 유발시킨다는 증거가 있고 자매염색분체교환과 DNA 손상 확률을 증가시킨다는 보고가 있다. 에스트라디올에 의한 이러한 효과는 사람의 림프구 세포 배양시에는 유발되지 않았다. 잘 조절된 설치류의 골수검정에서 소핵형성에 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 체내에 시프로테론아세테이트를 투여했을 때 세포효소가 변형되는 간병변이 증가했다.

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

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) 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 17β-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 결과로서 뇌졸중의 위험성이 30~40 % 증가된 것으로 나타났다. 다른 호르몬대체요법 제품 또는 비경구용 투여경로에도 이러한 결과를 적용시킬 수 있는지는 확실하지 않다.

(3) 당뇨병

에스트로겐은 당성 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.

(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 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:

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.

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 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, 일부 여성에서 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.

<에스트라디올발레레이트 성분 제제 허가사항 변경(안)>

<경구제>

‘5. 일반적주의’ 항

1)~2) <생략>

3) 에스트로겐과 프로게스틴 병용 요법을 받거나 또는 에스트로겐 요법을 5년 이상 장기간 치료받고 있는 경우에 유방암의 발생 위험이 약간<삭제> 증가하였다. 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)~11) <생략>

<주사제>

‘5. 일반적주의’ 항

1)<생략>

2) 유방

에스트로겐과 프로게스틴 병용요법을 받은 환자에서 유방암 위험이 증가하였다. 몇 년간 에스트로겐 단독 치료요법을 받은 환자에서의 유방암 발생 위험성의 증가는 에스트로겐과 프로게스틴의 병용 요법을 받은 환자에서의 위험성 증가보다 대체적으로 적었다. 치료를 중단한 후 사용기간에 따라 위험성이 증가하며 최대 10년 넘게 지속될 수 있다고 보고되었다. 장기간 호르몬 대체요법을 받고 있는 여성은 정기적 유방검사, 조영술검사가 시행되어야 한다. <생략>

<에스트라디올발레레이트 성분 제제 허가사항 변경대비표>

<경구제>

항목	기허가 사항	변경(안)
5. 일반적 주의	1)~2) <생략> 3) <신설>에스트로겐 요법을 5년 이상 장기간 치료받고 있는 경우에 유방암의 발생 위험이 약간 증가한다는 보고가 있으므로 <신설> 규칙적으로 유방검사를 하며 자가진단 및 필요한 경우에는 유선조영술을 시행한다. 4)~11) <생략>	1)~2) <생략> 3) <u>에스트로겐과 프로게스틴 병용 요법을 받거나 또는 에스트로겐 요법을 5년 이상 장기간 치료받고 있는 경우에 유방암의 발생 위험이 약간<삭제> 증가하였다. 치료를 중단한 후 사용기간에 따라 위험성이 증가하며 최대 10년 넘게 지속될 수 있다고 보고되었다. 그러므로</u> 규칙적으로 유방검사를 하며 자가진단 및 필요한 경우에는 유선조영술을 시행한다. 4)~11) <생략>

<주사제>

항목	기허가 사항	변경(안)
5. 일반적 주의	1)<생략> 2) 유방 <신설> 장기간 호르몬 대체요법을 받고 있는 여성은 정기적 유방검사, 조영술검사가 시행되어야 한다. <생략> 3)~4) <생략>	1)<생략> 2) 유방 <u>에스트로겐과 프로게스틴 병용요법을 받은 환자에서 유방암 위험이 증가하였다. 몇 년간 에스트로겐 단독 치료요법을 받은 환자에서의 유방암 발생 위험성의 증가는 에스트로겐과 프로게스틴의 병용 요법을 받은 환자에서의 위험성 증가보다 대체적으로 적었다. 치료를 중단한 후 사용기간에 따라 위험성이 증가하며 최대 10년 넘게 지속될 수 있다고 보고되었다. 장기간 호르몬 대체요법을 받고 있는 여성은 정기적 유방검사, 조영술검사가 시행되어야 한다. <생략></u> 3)~4) <생략>