전문의약품

듀아비브® 정 0.45 mg/20 mg

결합형에스트로겐/바제독시펜

DUAVIVE® tablets 0.45 mg/20 mg

conjugated estrogens/bazedoxifene

[원료약품의 분량] 1정 (930 mg) 중

결합형에스트로겐 0.625 (캡티) ····· 10.1895 mg

(결합형에스트로겐으로서 0.45 mg)

바제독시펜 (바제독시펜메탄설폰산염) ····· 22.56 mg

(바제독시펜으로서 20.0 mg)

[성상]

원색연에 "0.45/20"이 새겨진 타원형의 양면이 볼록한 필름코팅 정제

[효능 · 효과]

1. 폐경과 연관된 중등도에서 중증의 혈관운동 증상의 치료

관련 용량으로 1일 1회 1정 복용한다.

2. 폐경 후 골다공증의 예방

관련 용량으로 1일 1회 1정 복용한다.

3. 일반적인 투여 정보

음식물과 무관하게 이 약을 1일 1회 1정 복용한다. 정제는 씹거나 부수지 않고, 통째로 삼키야 한다.

4. 칼슘 및 비타민 D 보충요법에 대한 권장 사항

폐경 후 골다공증 예방을 위해 이 약을 복용하는 여성은 음식으로부터 칼슘 및/또는 비타민 D의 일일 섭취량이 불충분한 경우 식이요법으로 보충제를 추가 복용한다.

5. 복용을 놓친 경우의 투여 지침

이 약의 복용을 놓친 경우, 다음 투여 예정 시간에 2정이 도달되지 않는 한 기억난 즉시 복용하도록 환자를 주지시킨다. 2회 투여량을 동시에 복용하지는 안 된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

① 자궁내막암, 난소암과 정맥 혈전 치료 가능성

(1) 이 약을 복용하는 여성은 주기로 에스트로겐을 투여해야는 안 된다.

(2) 자궁을 제거하지 않은 여성에 에스트로겐 단일제 사용(unopposed estrogen)시 자궁내막암의 위험이 증가한다. 이 약은 자궁내막암의 잔존가 될 수 있는 자궁내막 증식의 위험을 감소시키는 것으로 나타났다. 폐경 후 여성에서 간헐되지 않은 자궁출혈 또는 반복적인 생식기 이상출혈이 있는 경우 암의 가능성을 배제하기 위해야 필요 시 자궁내막 생검 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되야 한다.

(3) 에스트로겐과 요법은 심혈관 질환 또는 정맥 혈전의 위험이 있는 여성에게는 안 된다.

(4) 에스트로겐 투여의 안전성을 평가하기 위한 WHI (Women's Health Initiative) 연구의 하위 시험에서 에스트로겐 단독 투여와 위약을 비교하였을 때, 매일 경구 결합형에스트로겐(0.625 mg)을 단독으로 7년간 투여한 폐경 후 여성은 50~79세에서 뇌졸중 및 심부정맥 혈전증의 위험 증가가 보고되었다.

(5) 자궁적출술 보조 시험인 WHIMS (Will Memory Study)에서 위약과 비교하여, 매일 결합형에스트로겐(0.625 mg)을 단독으로 5년 동안 투여한 만 65세 이상의 폐경 후 여성에 뇌졸중의 위험 증가가 보고되었다. 이 결과가 총괄 자료 폐경 후 여성에게도 적용되는지는 알려져 있지 않다. 비교 가능한 자료가 없으므로, 다른 용량의 결합형에스트로겐 및 다른 제형의 에스트로겐에서도 이러한 위험이 유사하다고 가정하여야 한다.

(7) 에스트로겐은 뇌졸중 및 폐색전증의 발생 및 위험성에 일관되도록 최저 유효 용량으로 최단기간 처방되야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 선천성이거나 알려진 주요 이상증후 여성

2) 악성신생물 이상의 위험 있는 여성

3) 알려진 또는 의심되는 에스트로겐-의존성 종양이 있는 여성

4) 활성 심부정맥혈전증, 폐색전증, 또는 이들 질환의 기왕력이 있는 여성

5) 활성 동맥 혈전색전성 질환(예: 뇌졸증, 심근경색)증 또는 이들 질환의 기왕력이 있는 여성

6) 프로게스틴, 에스트로겐 또는 에스트로겐 직용제/길항제에 불용하고 있는 여성

7) 에스트로겐 비의존성 비전 또는 기타 이약 성분에 대한 과민증에, 아니필랙시스, 혈관부종이 있는 여성

8) 알려진 간 장애 또는 질환이 있는 여성

9) 알려진 C 간염, B 간염, 또는 급성 활발 간염 및 기타 알려진 혈전증 장애가 있는 여성

10) 알려, 기왕 이상, 및 수유부

이 약은 경미에 투여 시 태아에 유해를 수 있다. 만약 이 약을 임신 중에 사용하거나, 환자가 이 약의 복용 중 임신된다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험을 알려주어야 한다.

11) 이 약은 장애 있는 유전자 Lactose intolerance), Lapp 유전불내증스 결핍증 (Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

1) 고혈압 환자

2) 고중성지질혈증 환자

3) 갑상선 질환, 시신경 유두부종 또는 말초혈관 질환 등의 인과 질환이 있는 여성

4) 결합조직 질환의 기왕력이 있는 환자

5) 지질대사 장애 환자

6) 다음 환자는 이 약이 유발한 에스트로겐에 의해 질환을 악화시킬수 있다.

(1) 천식, 당뇨병, 유전성 혈관부종, 간질 발작증, 포르피리증, 전신홍반루푸스, 간질환증

7) 신장애 환자

8) 신체질량지수(BMI)>27 kg/m² 인 여성에게의 사용

4. 이상 반응

1) 임상시험 경험

① 임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되었기 때문에, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 발생률과 직접 비교할 수 없고, 임상 현장에서 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

② 결합형에스트로겐/바제독시펜에 대한 안전성 평가는 만 40~75세 범위 연령 만 65세 해당 후 여성 6210명을 대상으로 약 2~24개월 기간동안 실시된 4건의 3상 임상시험에서 평가되었다. 총 1222명의 환자가 이 약을 복용하고, 1009명이 위약을 투여받았다. 시험 1 및 2에 등록된 여성은 칼슘(600~1200 mg) 및 비타민 D(400~800 IU)을 매일 복용한다에, 시험 3 및 4의 여성은 시험기획일에 매일 칼슘과 비타민 D 보충제를 투여받지 않았다.

(3) 이 약에 의한 한번에 심각같이 시험대상 중 이 약 투여군에서 0.0%, 위약 군에서 0.2%였다. 중대한 이상반응 발생률은 이 약 투여군에서 3.5%, 위약 투여군에서 4.4%였다. 이상반응으로 인해 시험약 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군에서 7.9%, 및 위약 군에서 10.0%였다. 투여중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 현기증, 상부 복통 및 오심이었다.

(4) 이 약 투여 여성에서 위약군 보다 더 빈번하게 보고되었고, 가장 흔하게 관찰된 이상반응(≥5%)들을 표 [표 1] 에 나타내었다.

[표 1] 위약 대조 시험에 이 약 투여군에서 더 흔하게 나타난 이상반응 (발생률 ≥ 5%)

	듀아비브 (N=1224) n (%)	위약 (N=1069) n (%)
위장관계		
오심	100 (8)	58 (5)
설사	96 (8)	57 (5)
소화불량	84 (7)	59 (6)
상부 복통	81 (7)	58 (5)
근골격계 및 결합조직		
근육 연축	110 (9)	63 (6)
목 통증	62 (5)	46 (4)
신경계		
어지러움	65 (5)	37 (3)
호흡, 흉부 및 종격		
입인두 통증	80 (7)	61 (6)

(5) 정맥 혈전 색전증: 이 약의 임상시험에서 정맥 혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥 혈전증)에 대한 발생률은 모든 치료 군에서 낮았다. 정맥 혈전색전증에 대한 이상반응은 이 약 투여 환자에서 0.0%, 및 위약에 환자에서 0.7% 로 보고되었다. 두 군에서의 발생률이 낮았기 때문에, 이 약의 정맥 혈전색전증 위험이 다른 에스트로겐 요법에서 나타난 것과 다르다고 결론 내릴 수 없다.

5. 일반적 주의

① 프로게스틴 에스트로겐 또는 에스트로겐 직용제/길항제를 포함하는 약물

이 약은 결합형에스트로겐 및 에스트로겐 직용제/길항제인 바제독시펜을 함유한다. 이 약을 복용하는 여성은 추가로 프로게스틴 에스트로겐 또는 에스트로겐 직용제/길항제를 투여해야는 안 된다.

② 심혈관 질환

에스트로겐 직용제/길항제이 이의 성분인 바제독시펜은 포함 및 에스트로겐은 각각 정맥 혈전색전증의 위험을 증가시키는 것으로 밝혀져 있다.

뇌졸증 및 심부정맥혈전증에 대한 위험의 증가가 에스트로겐 단독 요법에서 보고되었다. 이 중 어떤 것이라도 발생하거나 악화되는 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다.

동맥 혈관질환이 위험한지에, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 고콜레스테롤혈증, 비만 및/또는 정맥 혈전색전증의 위험인자에, 정맥 혈전색전증에 대한 개인력 또는 가족력, 비만, 전신홍반루푸스가 복합되기 관련되어야 한다.

① 뇌졸증

WHI의 에스트로겐단독 하위시험에서, 매일 결합형에스트로겐 0.625 mg을 단독으로 투여 받은 만 50~79세 여성에서 뇌졸증 위험이 위약을 투여받은 동일 연령의 여성보다 통계적으로 유의하게 증가되었다(10,000 여성-년(women-years) 당 45 vs 33). 위험의 증가는 투여 후 1개월에 발견되었고 지속되었다.

만 50~59세 여성에 대한 소규모 분석결과, 결합형에스트로겐 0.625 mg을 단독 투여 받은 여성은 위약을 투여받은 여성의 비교하였을 때 뇌졸증 위험의 증가가 관찰되지 않았다(10,000 여성-년(women-years) 당 19 vs 21, 95% 신뢰구간 0.4~4.7).

② 정맥 혈전색전증(Venous Thromboembolism, VTE)

WHI의 에스트로겐단독 하위시험에서, 매일 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독요법을 투여받는 여성이 위약에 비해 정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증 및 폐색전증)의 위험이 증가하는 것으로 보였다. (10,000 여성-년(women-years) 당 30 vs 22). 심부정맥혈전증에 대한 위험 증가반이 통계적으로 유의하였다(10,000 여성-년(women-years) 당 23 vs 15). 정맥 혈전색전증에 대한 위험 증가는 투여 후 2년째 발견되었다.

심부정맥혈전 위험 증가를 알아 갈 수 있는 수술 시에는 적어도 4~6주 전에, 또는 장기간 움직이지 못한 경우의 해당기간 동안 이 약을 중단해야 하며, 움직이지 못하는 경우 치료가 종료되게 정맥혈전색전 발생의 위험이 증가하기 때문에, 장기간 움직이지 못하는 경우 재개기간 이전 또는 기간 중에, 수술 후 회복 장기간 침상신경에, 이 약은 중단해야 한다. 그리고, 환자가 운전이 부분이게 전신이어야 이 치료을 재개하야 한다. 또한, 이 약을 복용하는 여성이 어떤 사유로 장기간 움직이지 못하는 경우 주기적으로 검사해야 한다.

③ 뇌졸증

WHI의 에스트로겐단독 하위시험에서, 에스트로겐단독 투여 받은 여성과 위약 투여받은 여성의 비교해보았을 때, 관상동맥 심질환(MI, 치명적 심질환 및 비치명적 심근경색증, 두 결과 모두 CHD 사망으로 정의)에 대한 전반적 위험성이 없는 것으로 보고 되었다.

만 50~59세 여성을 대상으로 한 소규모 분석결과는 해당 후 10년이 지나지 않은 여성에서 관상동맥 심질환 발생이(2명 대비 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독투여) 통계적 유의성은 없으나 감소한 것으로 나타났다(10,000 여성-년(women-years) 당 8 vs 16).

③ 정맥 혈전색전증(Venous Thromboembolism, VTE)

WHI의 에스트로겐단독 하위시험에서 매일 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독요법을 투여받는 여성이 위약에 비해 정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증 및 폐색전증)의 위험이 증가하는 것으로 보였다. (10,000 여성-년(women-years) 당 30 vs 22). 심부정맥혈전증에 대한 위험 증가반이 통계적으로 유의하였다(10,000 여성-년(women-years) 당 23 vs 15). 정맥 혈전색전증에 대한 위험 증가는 투여 후 2년째 발견되었다.

④ 전신홍반루푸스

WHI의 에스트로겐단독 하위시험에서, 에스트로겐단독 투여 받은 여성과 위약 투여받은 여성의 비교해보았을 때, 관상동맥 심질환(CHD 사망으로 정의)에 대한 전반적 위험성이 없는 것으로 보고 되었다.

만 50~59세 여성을 대상으로 한 소규모 분석결과는 해당 후 10년이 지나지 않은 여성에서 관상동맥 심질환 발생이(2명 대비 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독투여) 통계적 유의성은 없으나 감소한 것으로 나타났다(10,000 여성-년(women-years) 당 8 vs 16).

⑤ 정맥 혈전색전증(Venous Thromboembolism, VTE)

WHI의 에스트로겐단독 하위시험에서 매일 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독요법을 투여받는 여성이 위약에 비해 정맥 혈전색전증 (심부정맥혈전증 및 폐색전증)의 위험이 증가하는 것으로 보였다. (10,000 여성-년(women-years) 당 30 vs 22). 심부정맥혈전증에 대한 위험 증가반이 통계적으로 유의하였다(10,000 여성-년(women-years) 당 23 vs 15). 정맥 혈전색전증에 대한 위험 증가는 투여 후 2년째 발견되었다.

⑥ 유방암

에스트로겐 단독 요법을 지속하기 위해 이 정보는 제공되는 가장 중요한 무작위 임상시험은 결합형에스트로겐 0.625 mg을 단독으로 매일 투여한 WHI 하위 시험이다. WHI의 에스트로겐 단독요법의 하위시험에서 평균 7.1년의 추적 조사 결과 매일 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독요법은 침습성 유방암에 대한 위험 증가와 관련이 없었다(비교위험 1.01, 95% 신뢰구간 0.79~1.29).

에스트로겐단독 단독 투여는 추가적인 증거를 필요로 하는 비정상적인 유방암영상시 결과를 증가시키는 것으로 보고되었다. 이 약은 투여가 유방암 위험에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

모든 여성은 매년 유방진찰에 유방검진을 받고, 매일 유방 자가 검진을 수행해야 한다. 또한, 유방촬영 검사는 환자와 연령, 위험 인자 및 이전의 유방촬영시진 결과에 근거하여 일정이 계획되어야 한다.

⑦ 난소암

일부 역학시험에서 에스트로겐 단독 투여력의 또는 이상은 난소암 위험의 증가와 관련되어 있었다. 그러나, 위험 증가와 연관된 노출기간이 모든 역학시험에 걸쳐 일관되지 않으며, 일부 보고에서는 연관이 없었다. 이 약이 난소암 위험에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

⑧ 자궁 기능성

WHI의 WHIMS 에스트로겐 단독 투여 보조 시험에서는 만 65세~79세의 자궁적출 여성 2,947명이 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독 매일 투여군 또는 위약 투여군에 무작위 배정되었다.

평균 5.7년의 추적조사 후, 에스트로겐 단독 투여군 (여성 76명 및 위약 투여군 여성 10명)의 치매의 가능성을 진단 받았다. 결합형에스트로겐 단독투여 vs 위약투여에서 치매의 가능성에 대한 상대 위험도는 1.49(95 % CI, 0.83-2.66) 였다. 결합형에스트로겐 단독 투여 vs 위약투여에서 치매의 가능성에 대한 절대 위험은 10,000 여성-년(women-years) 당 37 vs 25 건 이었다.

⑨ 담낭 질환

에스트로겐은 보유하는 폐경 후 여성에서 수술을 요하는 담낭질환 위험이 2~4배 증가시 보고되었다.

⑩ 시력저 이상

망막혈관 폐색에서 에스트로겐 복용 환자에서 보고되었다. 갑작스런 부분 또는 완전 시력상실이 있거나, 갑작스런 안구돌출, 복시 또는 편두통 발생이 있는 경우, 즉시 중지하고 원인을 조단한다. 검사에서 시신경유두부종 또는 정맥혈관 변색이 나타나면, 이 약은 영구적으로 중단해야 한다.

⑪ 혈압 상승

에스트로겐은 폐경 전 여성에 대해 소수의 사례보고에서 심각한 혈압 증가는 에스트로겐에 대한 투여반응에 기인한 것으로 평가되었다. 따라서, 투여 중에 혈압 상승시 검사에서 연결에 미치는 에스트로겐의 전반적 영향은 나타나지 않았다.

⑫ 고중성지질혈증

기존에 고중성지질혈증이 있는 여성에서 에스트로겐 치료는 혈장 중성지방의 증가에 연관될 수 있다. 치료받아 나타나면, 이 약의 중단을 고려한다.

⑬ 간질성 및 담즙정체 질환의 기왕력

이 약은 간기능 손상이나 담즙정체 질환의 기왕력이 있는 여성에게 사용되지 않았다.

간 기능 장애가 있는 여성에서 에스트로겐 대사가 저하되는 수 있다. 따라서 이 약은 경증 및 중등증 정상 범위로 유지시킨다. 간질성 호르몬 대체요법에 의존하는 에스트로겐을 투여 받는 여성은 갑작스 대체요법이 원인 증후이 발생할 수도 있다. 이는 어떤 유리 간질성 호르몬 수치를 적절하게 유지하기 위해 간질성 기능을 모니터링해야 한다.

⑭ 체액저류

에스트로겐은 체액저류를 야기하는 위험할 수 있다. 심장 기능이상 또는 신장에와 같이 이 요인으로 영향 받을 수 있는 상태에 한자는 에스트로겐을 처방 받는 경우 주의 깊은 관찰이 필요하다. 신장에 문제에서 이 약이 사용은 권장되지 않는다.

⑮ 저장과잉

에스트로겐 유도 저장과잉증이 나타날 수 있으므로, 부갑상선저하증이 있는 여성에서 에스트로겐 유법은 주의하여 사용되어야 한다.

⑯ 유전성 혈관부종

일반적 에스트로겐은 유전성 혈관부종이 있는 여성에서 혈관부종의 증상을 악화시킬 수 있다.

⑰ 기타 신체의 악화

에스트로겐은 천식, 당뇨병, 간질 발작증 또는 포르피리증, 전신 홍반루푸스, 간 혈관증을 악화 시킬 수 있으므로, 이들 질환이 있는 여성에 주의하여 사용해야 한다.

⑱ 자궁암

이 약은 간질에 한자에서 금기이다.

간질에 여성에서 이 약의 작용의 안전성 및 유용성은 한가지의 없었다. 바제독시펜 20 mg 단독 투여 약동학 시험에서, 간기능 이상의 비교하여 경증 간질에(Child Pugh Class A) 여성에서 바제독시펜의 Cmax 및 AUC가 각각 67% 및 143% 증가했다. 중등도 간질에 (Child Pugh Class B) 여성에서는 바제독시펜의 Cmax 및 AUC가 각각 92% 및 109% 증가했다. 중증 간질에(Child Pugh Class C) 여성에서는 바제독시펜의 Cmax 및 AUC가 각각 200% 및 298% 증가했다.

간질에 여성에서 결합형에스트로겐에 대한 약동학 시험은 수행되지 않았다.

⑲ 신체질량지수(BMI)>27 kg/m² 인 여성에게의 시험

4건의 제한 시험 치료된 시험한 전반 약동학 모형에 근거, 이 약 투여 후 바제독시펜 노출이 BMI < 27 kg/m² (N=83) 여성 대비 BMI>27 kg/m² (N=44) 여성에서 6% 감소한 것으로 예상되었다. 바제독시펜 노출 감소는 임상환증상은 위험 증가의 연관되지 않았다. BMI가 전체 21에 전체의 일부 지속적 또는 반복적 생식기 이상출혈이 있는 폐경 후 여성에게 임상 가능성을 배제하기 위해에, 필요 시 지시에 의해가나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되야 한다.

⑳ 바제독시펜은 시토크롬 P-450 (CYP)에 의해 대사되는 대사물 가능의 또는 전혀 가지지 않는다. 바제독시펜은 주요 CYP 동종효소의 활성을 억제하지 않는다. In vitro 자료에 의하면, 바제독시펜이 CYP에 의해 대사되는 다른 약물 대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

6. 상호 작용

이 약에 대한 이들 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 이 약의 성분인 결합형에스트로겐 또는 바제독시펜으로 수행한 상세 (in vitro) 및 생체 내(in vivo) 시험 및 임상시험 결과는 아래와 같다.

① 시트로틴 P450 (CYP)

(1) In vitro 및 in vivo 시험에서 가스트로겐의 시토크롬 P450 계 효소(CYP3A4)에 의해 부분적으로 대사되어 활성화된다. 따라서, CYP3A4의 유도제 또는 저해제가 에스트로겐의 약동학 대사에 영향을 미칠 수 있다. 세인트존스위트(St. John's Wort (Hypericum perforatum)) 제제, 리팜피신(Rifampin), 카르바마제핀 및 리팜핀과 같은 CYP3A4 유도제는 에스트로겐의 혈장농도를 감소시킬 수 있고, 이는 치료효과 감소 및 또는 시간 출혈양상의 변화를 초래할 가능성이 있다.

(2) 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 케토코나졸, 리토나비르 및 지방주사제 같은 CYP3A4 저해제는 결합형에스트로겐 노출을 증가 시킬 수 있으며, 이는 자궁내막 증식 위험을 증가시킨다. 바라서, 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여가 안전성 30 일이로 적는 경우, 전자도지지 않은 지속적 또는 반복적 생식기 이상출혈이 있는 폐경 후 여성에서 암이 가능성을 배제하기 위하여 필요 시 지시에 의해가나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되야 한다.

(3) 바제독시펜은 시토크롬 P-450 (CYP)에 의해 대사되는 대사물 가능의 또는 전혀 가지지 않는다. 바제독시펜은 주요 CYP 동종효소의 활성을 억제하지 않는다. In vitro 자료에 의하면, 바제독시펜이 CYP에 의해 대사되는 다른 약물 대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

② UDP-UDP-Glucuronosyltransferase (Glucuronosyltransferase)

바제독시펜은 간질 및 간에 있는 UGT효소에 의해 대사된다. 바제독시펜의 대사는 리팜핀 에나바린핀, 카르바마제핀 및 페니토인과 같이 UGT를 유도하는 것으로 알려진 물질에의 반응에 의해 증가될 수 있다. 바제독시펜 노출 감소는 자궁내막 증식 위험의 증가와 연관될 수 있다. 전반적 지속성의 또는 반복적 생식기 이상출혈이 있는 폐경 후 여성에서 암이 가능성을 배제하기 위하여 필요 시 지시에 의해가나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되야 한다.

③ 아르테미시닌

간질성 폐렴 이질 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 이 약의 성분인 결합형에스트로겐 또는 바제독시펜으로 수행한 상세 (in vitro) 및 생체 내(in vivo) 시험 및 임상시험 결과는 아래와 같다.

(1) 시트로틴 P450 (CYP)

(1) In vitro 및 in vivo 시험에서 가스트로겐의 시토크롬 P450 계 효소(CYP3A4)에 의해 부분적으로 대사되어 활성화된다. 따라서, CYP3A4의 유도제 또는 저해제가 에스트로겐의 약동학 대사에 영향을 미칠 수 있다. 세인트존스위트(St. John's Wort (Hypericum perforatum)) 제제, 리팜피신(Rifampin), 카르바마제핀 및 리팜핀과 같은 CYP3A4 유도제는 에스트로겐의 혈장농도를 감소시킬 수 있고, 이는 치료효과 감소 및 또는 시간 출혈양상의 변화를 초래할 가능성이 있다.

(2) 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 케토코나졸, 리토나비르 및 지방주사제 같은 CYP3A4 저해제는 결합형에스트로겐 노출을 증가 시킬 수 있으며, 이는 자궁내막 증식 위험을 증가시킨다. 바라서, 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여가 안전성 30 일이로 적는 경우, 전자도지지 않은 지속적 또는 반복적 생식기 이상출혈이 있는 폐경 후 여성에서 암이 가능성을 배제하기 위하여 필요 시 지시에 의해가나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되야 한다.

(3) 바제독시펜은 시토크롬 P-450 (CYP)에 의해 대사되는 대사물 가능의 또는 전혀 가지지 않는다. 바제독시펜은 주요 CYP 동종효소의 활성을 억제하지 않는다. In vitro 자료에 의하면, 바제독시펜이 CYP에 의해 대사되는 다른 약물 대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

② UDP-UDP-Glucuronosyltransferase (Glucuronosyltransferase)

바제독시펜은 간질 및 간에 있는 UGT효소에 의해 대사된다. 바제독시펜의 대사는 리팜핀 에나바린핀, 카르바마제핀 및 페니토인과 같이 UGT를 유도하는 것으로 알려진 물질에의 반응에 의해 증가될 수 있다. 바제독시펜 노출 감소는 자궁내막 증식 위험의 증가와 연관될 수 있다. 전반적 지속성의 또는 반복적 생식기 이상출혈이 있는 폐경 후 여성에서 암이 가능성을 배제하기 위하여 필요 시 지시에 의해가나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되야 한다.

③ 아르테미시닌

간질성 폐렴 후 여성에서 바제독시펜 (30 mg 대약)과 아토로바스타틴(20 mg, 단지의 변용)이 는 바제독시펜 아토로바스타틴 또는 그 활성 대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

① 임부

(1) 이 약은 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성의 투여해서는 안 된다.

결합형에스트로겐과 바제독시펜의 상세에 대해는 약물을 투여하기 전에 동물시험은 수행되지 않았다.

(2) 임신한 랫트에 바제독시펜을 경구 투여 (최대 용량 20 mg 용량 및 체중 1 kg당 100배의 용량)하여 태아 발조수 감소 및 태아 체중 감소가 나타났다. 태아에 발생 이상은 관찰되지 않았다. 임신한 토끼에 바제독시펜을 모체 독성 용량인 0.5 mg/kg/일(용량 20 mg 용량 노출량의 1.5배) 대입 투여 시 유산, 태자에 신장 심장 중격결손 및 근골격계(골화 지연, 기형 또는 이례는 뼈 조로 척추 및 두개골)의 발생률의 증가가 나타났다.

② 수유부

이 약은 수유부에 투여하지 않는다.

이 약의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 결합형에스트로겐을 투여한 여성의 모유에서 검출 가능한 양의 에스트로겐이 확인되었다. 수유부에 에스트로겐 투여시 모유의 양과 질을 감소시키는 것으로 나타났다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

① 이 약은 만 75세가 넘는 여성에 대한 사용이 권장되지 않는다.

② 제3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 전체 여성 중 4,067명(~82%) 가 만 65세 이상이었다. 이 약을 만 75세 이상의 여성에서 시험되지 않았다. 만 65~74세 및 이보다 젊은 여성 간에 안전성 또는 효과의 전반적인 차이는 관찰되지 않았고, 다른 보고된 결과 경험에서도 고령이상과 젊은 여성 간에 반응의 차이는 확인되지 않았다. 그러나, 일부 고령의 여성에서 감수성이 더 높을 것은 배제할 수 없다.

③ WHI의 WHIMS 보조 시험에서 매일 결합형에스트로겐 0.625 mg을 투여시 만 65세 이상의 여성에서 치매 가능성의 위험 증가가 보고되었다.

10. 임상경시치에의 영향

① 응고도에서 측정의 응고인자는 간에서 합성되는 것이다. 결합 나트륨에호스콘(Ca 및 에스테라다)을 수치를 모니터링하는 것은 유용하지 않은 것으로 나타났다.

② 다른과 같은 독립-결합 단백질 (글로불린)의 농도 및 지질 성분 및 탄수화물 대사 및 항응고 및 섬유소 용해 시험의 지표가 증가, 혈청 단백 수준이 증가 (T 호르몬 결합 글로불린, TBG), 지질 및 지질단백 분획 증가 (T 및 HDL 콜레스테롤), 글루코스 내성 장애, 혈당 저하 및 혈소판 응집 및 섬유소 용해 시험의 변화 등이 관찰되었다. 이들 변화는 유리 갑상선 호르몬 수치를 적절하게 유지하기 위해 갑상선 기능을 모니터링해야 한다.

Pharmacode (pcd) Registration
PAA050553

듀아비브® 정

결합형에스트로겐/바제독시펜

Pfizer

③ 체액저류

에스트로겐은 체액저류를 야기하는 위험할 수 있다. 심장 기능이상 또는 신장에와 같이 이 요인으로 영향 받을 수 있는 상태에 한자는 에스트로겐을 처방 받는 경우 주의 깊은 관찰이 필요하다. 신장에 문제에서 이 약이 사용은 권장되지 않는다.

⑤ 저장과잉

에스트로겐 유도 저장과잉증이 나타날 수 있으므로, 부갑상선저하증이 있는 여성에서 에스트로겐 유법은 주의하여 사용되어야 한다.

⑥ 유전성 혈관부종

일반적 에스트로겐은 유전성 혈관부종이 있는 여성에서 혈관부종의 증상을 악화시킬 수 있다.

⑦ 기타 신체의 악화

에스트로겐은 천식, 당뇨병, 간질 발작증 또는 포르피리증, 전신 홍반루푸스, 간 혈관증을 악화 시킬 수 있으므로, 이들 질환이 있는 여성에 주의하여 사용해야 한다.

⑧ 자궁암

이 약은 간질에 한자에서 금기이다.

간질에 여성에서 이 약의 작용의 안전성 및 유용성은 한가지의 없었다. 바제독시펜 20 mg 단독 투여 약동학 시험에서, 간기능 이상의 비교하여 경증 간질에(Child Pugh Class A) 여성에서 바제독시펜의 Cmax 및 AUC가 각각 67% 및 143% 증가했다. 중등도 간질에 (Child Pugh Class B) 여성에서는 바제독시펜의 Cmax 및 AUC가 각각 92% 및 109% 증가했다. 중증 간질에(Child Pugh Class C) 여성에서는 바제독시펜의 Cmax 및 AUC가 각각 200% 및 298% 증가했다.

간질에 여성에서 결합형에스트로겐에 대한 약동학 시험은 수행되지 않았다.

⑨ 신체질량지수(BMI)>27 kg/m² 인 여성에게의 시험

4건의 제한 시험 치료된 시험한 전반 약동학 모형에 근거, 이 약 투여 후 바제독시펜 노출이 BMI < 27 kg/m² (N=83) 여성 대비 BMI>27 kg/m² (N=44) 여성에서 6% 감소한 것으로 예상되었다. 바제독시펜 노출 감소는 임상환증상은 위험 증가의 연관되지 않았다. BMI가 전체 21에 전체의 일부 지속적 또는 반복적 생식기 이상출혈이 있는 폐경 후 여성에서 암이 가능성을 배제하기 위하여 필요 시 지시에 의해가나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되야 한다.

5. 상호 작용

이 약에 대한 이들 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 이 약의 성분인 결합형에스트로겐 또는 바제독시펜으로 수행한 상세 (in vitro) 및 생체 내(in vivo) 시험 및 임상시험 결과는 아래와 같다.

① 시트로틴 P450 (CYP)

(1) In vitro 및 in vivo 시험에서 가스트로겐의 시토크롬 P450 계 효소(CYP3A4)에 의해 부분적으로 대사되어 활성화된다. 따라서, CYP3A4의 유도제 또는 저해제가 에스트로겐의 약동학 대사에 영향을 미칠 수 있다. 세인트존스위트(St. John's Wort (Hypericum perforatum)) 제제, 리팜피신(Rifampin), 카르바마제핀 및 리팜핀과 같은 CYP3A4 유도제는 에스트로겐의 혈장농도를 감소시킬 수 있고, 이는 치료효과 감소 및 또는 시간 출혈양상의 변화를 초래할 가능성이 있다.

(2) 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 케토코나졸, 리토나비르 및 지방주사제 같은 CYP3A4 저해제는 결합형에스트로겐 노출을 증가 시킬 수 있으며, 이는 자궁내막 증식 위험을 증가시킨다. 바라서, 이 약과 CYP3A4 저해제의 병용투여가 안전성 30 일이로 적는 경우, 전자도지지 않은 지속적 또는 반복적 생식기 이상출혈이 있는 폐경 후 여성에서 암이 가능성을 배제하기 위하여 필요 시 지시에 의해가나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되야 한다.

(3) 바제독시펜은 시토크롬 P-450 (CYP)에 의해 대사되는 대사물 가능의 또는 전혀 가지지 않는다. 바제독시펜은 주요 CYP 동종효소의 활성을 억제하지 않는다. In vitro 자료에 의하면, 바제독시펜이 CYP에 의해 대사되는 다른 약물 대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

② UDP-UDP-Glucuronosyltransferase (Glucuronosyltransferase)

바제독시펜은 간질 및 간에 있는 UGT효소에 의해 대사된다. 바제독시펜의 대사는 리팜핀 에나바린핀, 카르바마제핀 및 페니토인과 같이 UGT를 유도하는 것으로 알려진 물질에의 반응에 의해 증가될 수 있다. 바제독시펜 노출 감소는 자궁내막 증식 위험의 증가와 연관될 수 있다. 전반적 지속성의 또는 반복적 생식기 이상출혈이 있는 폐경 후 여성에서 암이 가능성을 배제하기 위하여 필요 시 지시에 의해가나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되야 한다.

③ 아르테미시닌

간질성 폐렴 후 여성에서 바제독시펜 (30 mg 대약)과 아토로바스타틴(20 mg, 단지의 변용)이 는 바제독시펜 아토로바스타틴 또는 그 활성 대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

① 임부

(1) 이 약은 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성의 투여해서는 안 된다.

결합형에스트로겐과 바제독시펜의 상세에 대해는 약물을 투여하기 전에 동물시험은 수행되지 않았다.

(2) 임신한 랫트에 바제독시펜을 경구 투여 (최대 용량 20 mg 용량 및 체중 1 kg당 100배의 용량)하여 태아 발조수 감소 및 태아 체중 감소가 나타났다. 태아에 발생 이상은 관찰되지 않았다. 임신한 토끼에 바제독시펜을 모체 독성 용량인 0.5 mg/kg/일(용량 20 mg 용량 노출량의 1.5배) 대입 투여 시 유산, 태자에 신장 심장 중격결손 및 근골격계(골화 지연, 기형 또는 이례는 뼈 조로 척추 및 두개골)의 발생률의 증가가 나타났다.

② 수유부

이 약은 수유부에 투여하지 않는다.

이 약의 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 결합형에스트로겐을 투여한 여성의 모유에서 검출 가능한 양의 에스트로겐이 확인되었다. 수유부에 에스트로겐 투여시 모유의 양과 질을 감소시키는 것으로 나타났다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

① 이 약은 만 75세가 넘는 여성에 대한 사용이 권장되지 않는다.

② 제3상 임상시험에서 이 약을 투여받은 전체 여성 중 4,067명(~82%) 가