클라이언트	dalim (주)다림바이오텍	
프로젝트	안제노정	
부자재	인서트	
공장공정		
의뢰날짜	2025.06.12	
발주날짜	2025.06.0000	
외주업체	성신문화사	
사이즈	180x297mm	
사양	인쇄 1도, 모조 70g(백상지)	

변경사항

기타 기입사항

ver.00

k

전문의약품 | KGMP | 적격업체 최종개정연월일: 2025.06.26

안제노 정 에스트라디올반수화물(미분화) 드로스피레논(미분화)

[원료약품의 분량] 1정 중
- 유효성분 : 에스트라디올반수화물(미분화)(별규) ················ 1.033mg(에스트라디올로서1.000mg)
  드로스피레논(미분화)(별규) ················ 2.000mg
- 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소의 우유)
- 첨가제(타르색소) : 알루라레드AC알루미늄레이크, 퀴놀린엘로우WS알루미늄레이크, 인디고카르민알루미늄레이크
- 기타 첨가제 : 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 전분글리콜산나트륨, 탤크, 탭쉴드빨간색(59R356), 포비돈, 폴리에틸렌글리콜400

[성상] 적색의 원형 필름코팅정

[효능·효과]
1. 폐경 후 일년이 지난 여성의 에스트로겐 결핍증에 대한 호르몬 대체 요법
2. 골다공증 예방으로 허가 받은 다른 약제에 불내성이거나 금기이고 골절 가능의 위험성이 증가된 폐경 후 여성의 골다공증 예방

[용법·용량]
이 약은 중단 없이 1일 1정씩 경구투여 합니다. 호르몬 대체 요법을 하지 않던 여성 또는 다른 연속 복합 제제로부터 이 약으로 바꾸는 여성의 경우는 언제든지 복용을 시작할 수 있습니다. 주기적, 순차적으로 복용하는 복합 호르몬 대체 요법 치료를 받던 여성은 이전의 치료법이 완전히 끝난 다음 날부터 이 약의 복용을 시작하도록 합니다. 각각의 포장은 28일간 복용할 수 있으며, 한 포장을 다 복용한 후 휴약기 없이 새 포장을 이어서 복용합니다. 음식물 섭취와는 무관하게, 물과 함께 정제를 통째로 삼킵니다. 가급적 매일 같은 시간에 복용하도록 합니다. 복용하는 것을 잊은 경우에는 가능한 빨리 복용하도록 합니다. 복용을 잊은 지 24시간 이상이 지났을 경우, 추가로 이 약을 복용할 필요는 없습니다. 며칠간 복용을 하지 않았을 경우에는 질출혈이 일어날 수 있습니다.
폐경 후의 증상을 치료하기 위해서 최소 유효량을 사용해야 합니다.
폐경 후의 증상 치료를 개시하거나 지속할 경우 최소한의 기간 동안 최소 유효량을 사용해야 합니다.
65세이상 여성에게는 임상경험이 제한적입니다.

소아
이 약은 소아 및 청소년에게 사용되지 않습니다.

고령자
고령자에게 용량조절이 필요하다고 제안하는 연구결과는 없습니다.

간장애 환자
이 약은 간 종양 또는 그 병력이 있는 여성과 중증의 간질환을 가진 여성에게 사용되지 않습니다.(2 다음 환자에는 투여하지 마십시오. 항 참조) 간 기능 장애를 가진 여성의 경우 면밀한 관찰이 필요하며 간기능의 지표가 악화되는 경우에는 호르몬 대체 요법의 사용을 중단해야 합니다.(5. 일반적인 주의 항 참조)

신장애 환자
경증 또는 중등도의 신장애를 가진 여성에서 드로스피레논의 노출이 약간 증가되었으나 임상적으로 유의하지는 않을 것으로 예상됩니다. 이 약은 중증의 신장애 환자에게 사용되지 않습니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고
1) 이 약은 관상동맥 심질환의 예방을 위해서는 쓰이지 않으며 이를 위해 사용해서는 안됩니다. 치료를 지속할 때 나타나는 위험성에 대한 고려를 포함하여, 호르몬 대체요법(HRT)의 유익성 및 위험성을 신중히 고려하도록 합니다. 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 합니다. 폐경후 골다공증의 예방을 위해 단독으로 사용하는 경우에는 대체요법을 주의깊게 고려하도록 합니다.
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 있습니다. 혈전성 질환에 대한 위험인자를 지닌 환자는 주의깊게 관찰하여야 합니다.
   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 나타났습니다.(연간 10,000 명당 30명에서 7명 증가한 37명). 위험성의 증가는 투여 첫해에 나타났으며 지속되었습니다.
   같은 시험군에서 위약을 투여받은 여성에 비하여 에스트로겐/프로게스테론 복합투여를 받은 여성에게 뇌졸중의 위험성이 증가된 것으로 나타났습니다.(연간 10,000명당 21명에서 9명으로 증가한 29명). 위험성의 증가는 투여 첫해에 나타났으며 지속되었습니다.
   WHI연구에서 에스트로겐을 단독투여한 시험군에서 위약을 투여한 여성에 비하여 에스트로겐을 투여받은 여성이 심근경색증 및 뇌졸중의 수가 증가한 것으로 나타났습니다. 이러한 관측은 예비적인것이며 시험은 진행중에 있습니다.
   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 증명되었습니다. 평균 4.1년간의 추적기간동안 관상동맥 심질환을 지닌 폐경후 여성에게 경구용 결합형에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론을 투여할 때 관상동맥 심질환의 총 비율이 감소되지 않았습니다. 첫 해에 위약 투여군에 비해 호르몬 투여군에서 관상동맥 심질환 발생이 증가하였으나 그 이후에는 이러한 결과를 보이지 않았습니다.
   ② 정맥성 혈전색전증
   WHI 연구로부터 위약 투여군에 비해 에스트로겐/프로게스틴 복합투여군에서 심부정맥혈전증 및 폐색전증을 포함하는 정맥성 혈전색전증(VTE)의 비율이 2배 높은 것으로 나타났습니다. 정맥성 혈전색전증의 비율은 위약 투여군에서 연간 여성 10,000명 당 16명인 것에 비해 에스트로겐/프로게스틴 복합투여군에서는 연간 여성 10,000명당 34명이었습니다. 정맥성 혈정색전증 증가의 위험성은 투여 첫 해 동안 나타났으며 지속되었습니다.
   WHI 연구의 에스트로겐을 단독투여한 시험군에서 위약을 투여한 여성에 비하여 에스트로겐을 투여받은 여성에게서 정맥성 혈전색전증의 수가 증가한 것으로 나타났습니다. 이러한 관측은 예비적인것이며 시험은 진행중에 있습니다.
   가능하면 혈전색전증의 위험이 큰 수술전이나 장기간 움직이지 못하는 경우에는 적어도 4~6주동안 에스트로겐의 투여를 중지하여야 합니다.
3) 악성종양
   ① 유방암
   에스트로겐 대체요법(HRT) 및 호르몬 대체요법(HRT)이 장기사용은 유방암의 위험성 증가와 관련되어 있습니다.
   WHI 연구의 HRT 군에서 평균 5.2년의 치료결과, 에스트로겐/프로게스틴을 병용투여한 군은 위약 투여군에 비해 침습성(Invasive) 유방암이 26%증가한 것으로 나타났습니다.(연간 여성 10,000명당 30명에서 8명 증가한 38명). 시험투약 중 4년 후 유방암 위험성의 증가가 나타나기 시작했습니다. 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 높았습니다.
   51개의 역학조사 자료의 재분석에서, 현재 또는 최근 에스트로겐 대체요법(ERT)/호르몬대체요법(HRT)을 받는 여성에게 유방암 진단의 가능성이 약간 증가했음을 보여주었습니다.: 50세에 호르몬 치료를 시작하여 5년, 10년, 15년 동안 지속한 여성 1,000명 중에서 70세에 유방암이 추가로 발생할 예수는 각각 2건, 6건, 12건으로 예측되었습니다. 이는, 같은 기간에 걸쳐, 에스트로겐 대체요법(ERT)/호르몬 대체요법(HRT)을 전혀 받지 않은 여성에서 1,000명당 45건으로 예측되는 누적발생율과 비교한 것 입니다.
   유방암 진단의 가능성은 치료지속기간동안에 증가하였고 에스트로겐 대체요법(ERT)/호르몬대체요법(HRT)을 중단한 후 5년동안에 정상에 근접했습니다. 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 낮았습니다.
   추가의 역학조사 자료에서 프로게스틴의 추가투여는 에스트로겐 단독치료를 받는 여성에 비해 유방암의 위험성이 증가되는 것으로 제시되었습니다.
   따라서 모든 여성은 매년 의료전문가에 의한 유방검사를 받아야 하며 매월 유방암 자가진단을 실시하여야 합니다. 또한 환자 연령 및 위험인자를 바탕으로 유선조영술을 통한 검사를 계획하여야 합니다.
   ② 자궁암
   에스트로겐 단독사용자 중 보고된 자궁암 위험은 치료기간 및 용량에 따라 사용하지 않는 자 보다 2~12배 높았습니다. 대부분의 연구에서 에스트로겐을 1년 이내로 사용한 경우에는 심각한 위험성의 증가를 나타내지 않았습니다. 가장 큰 위험은 지속적인 사용과 관련이 있는데, 5~10년이상 사용한 경우 위험성이 15~24배로 증가했습니다. 이 위험성은 에스트로겐 대체요법을 중단한 후에도 최소 8~15년동안 지속되었습니다.
   천연 에스트로겐을 사용할 경우 동일 용량의 합성 에스트로겐을 사용할 때와는 다른 형태의 자궁내막 위험을 초래할 수 있다는 증거는 없습니다. 에스트로겐 대체요법에 프로게스틴을 첨가하는 것은 자궁암의 전조가 될 수 있는 자궁내막증식증의 위험을 감소시킵니다.
   WHI 연구에서 평균 5.2년간 에스트로겐/프로게스틴을 병용투여한 후의 자궁내막암의 위험성은 위약 투여에 비해 증가되지 않았습니다.
   에스트로겐과 프로게스틴 복합요법을 받는 여성에 대해서는 임상적 감독이 중요합니다. 진단되지 않은 지속적 또는 재발성의 비정상적 질 출혈인 경우, 악성종양을 예방하기 위해 자궁내막 샘플링을 포함한 적절한 진단방법이 필요합니다.
   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 나타났습니다. (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 마십시오.
1) 진단되지 않은 생식기 출혈
2) 유방암이거나, 또는 병력이 있거나 의심이 되는 경우
3) 에스트로겐 의존성 악성 종양이 있거나 의심이 되는 경우(예, 자궁내막암)
4) 치료되지 않은 자궁내막 증식증
5) 이전에 특발성으로 또는 현재 정맥 혈전색전증이 있는 경우(예, 심부 정맥 혈전증, 폐색전증)
6) 활동성 또는 최근의 동맥 혈전색전성 질환(예, 협심증, 심근경색증) 및 급성 동맥 혈전색전증 (예. 심근경색증, 뇌졸중)
7) 급성 간질환, 또는 간질환의 병력이 있고 간기능 검사 결과 정상으로 회복되지 않은 경우 및 중증의 간질환 환자
8) 포르피린증
9) 정상기능으로 돌아오지 못하는 중증의 신기능저하 또는 급성 신부전
10) 중증의 고중성지방혈증
11) 임신 또는 수유
12) 이 약의 주성분 또는 첨가제의 성분에 과민증이 있는 경우
13) 간 종양(양성 또는 악성) 또는 그 병력이 있는 환자
14) 정맥 또는 동맥 혈전증의 고위험군
15) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
다음과 같은 상태에 있거나, 이전에 경험했을 경우 그리고/또는 임신이나 이전의 호르몬 치료시 악화된 적이 있는 환자는 면밀하게 관리하도록 합니다. 다음과 같은 상태는 특히 이 약으로 치료 중, 재발하거나 악화될 수 있음을 고려하도록 합니다:
1) 평활근종(자궁 섬유종) 또는 자궁내막증
2) 혈전색전성 질환의 병력 또는 위험인자
3) 에스트로겐 의존성 종양의 위험인자 (예, 유방암에 대한 직계 유전)
4) 고혈압
5) 간 질환(예, 간 선종)
6) 혈관 침범을 동반한 혹은 동반하지 않은 당뇨병
7) 담석증
8) 편두통 또는 (중증의) 두통
9) 전신성 홍반성 루프스
10) 자궁내막 증식증의 병력
11) 간질
12) 천식
13) 이경화증
14) 양성유방질환
15) 소무도병
16) 포르피린증

4. 이상반응
1) 가장 흔하게 보고된 이 약의 이상반응은 유방통, 여성 생식기 출혈, 위장관 및 복부 통증입니다. 이러한 이상반응은 사용자들의 6% 이상에서 나타납니다.
2) 불규칙적인 출혈은 일반적으로 치료를 지속함에 따라 줄어들고, 출혈의 빈도도 시간이 지남에 따라 감소합니다.
3) 중대한 이상반응은 유방암과 동맥 및 정맥 혈전색전 사례입니다.
4) 다음 표는 이 약의 임상시험에서 보고된 이상반응을 발생 빈도에 따라 나눈 것입니다. 이러한 빈도는 드로스피레논 0.5, 1, 2, 3mg과 에스트라디올 1mg의 복합제에 대한 13개의 2상 및 3상 임상시험(n=2,842)에서 기록되었습니다.
   각각의 빈도 내에서, 이상반응은 중대함이 감소되는 순으로 나타내집니다. 빈도는 매우 흔함 (≥ 1/10), 흔함 (≥ 1/100 to < 1/10), 흔하지 않음 (≥ 1/1,000 to < 1/100), 드묾 (≥ 1/10,000 to < 1/1,000)으로 정의됩니다.

기관계	매우 흔함	흔함	흔하지 않음	드묾
전신		무력증, 국소부종	전신부종, 흉통, 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 정리되었습니다. 같은 의학적현상을 의미하는 다른 MedDRA 용어는 실제적 영향이 흐려지거나 숨겨지는 것을 피하기 위하여 함께 그룹화되었습니다.
* 이 약의 역학조사를 통해 얻어진 관련성의 근거와 추정된 빈도입니다. '정맥 및 동맥 혈전색전 사례'는 다음의 의학적 의미들을 요약합니다.
 ; 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 빈도입니다.
*** 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%)]였습니다.
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 증가합니다.
7) 에스트로겐 단독 호르몬 대체 요법에 대해서는 51개의 역학 시험(사용된 호르몬 대체 요법의 80% 이상이 에스트로겐 단독 요법이었음) 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 비슷합니다.
8) 에스트로겐과 프로게스토겐 복합 호르몬 대체 요법에 대해서는 여러 역학 시험에서 에스트로겐 단독 제제보다 유방암에 대한 전체적인 위험성이 더 높게 보고되었습니다.
9) MWS에서 보고된 바에 의하면, 호르몬 대체 요법을 전혀 사용하지 않은 사람들과 비교했을 때, 다양한 종류의 에스트로겐-프로게스토겐 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 있었습니다.
10) WHI 시험은 모든 사용자들이 에스트로겐-프로게스토겐 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 되었습니다.
11) MWS와 WHI 시험으로부터 계산한 절대적 위험성은 다음과 같습니다.

<유방암>
선진국에서 알려진 유방암의 평균 발생률로부터 MWS는 다음과 같이 추정하였습니다.
- 호르몬 대체 요법을 사용하지 않은 여성에서 50-64세의 환자들 중 1000명 당 약 32명이 유방암으로 진단될 것으로 예상됩니다.
- 현재 또는 최근에 호르몬 대체 요법을 사용한 1000명에 대해서 각 사용기간에 따라 유방암이 추가로 진단된 사례 수는 다음과 같습니다.
- 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 10,000인-년 당 추가 8건이 에스트로겐-프로게스토겐 복합 호르몬 대체 요법(CEE+MPA)으로 인한 것으로 추정됩니다.
시험 데이터를 계산한 결과 다음과 같이 추정됩니다.
- 위약군 1000명의 여성에서 5년 후 약 16건의 침습적인 유방암이 진단될 것으로 추정됩니다.
- 에스트로겐과 프로게스토겐 복합 호르몬 대체 요법(CEE+MPA)을 사용한 1000명의 여성에서 5년의 사용기간 동안 추가적인 사례가 0-9건으로 추정됩니다.
  호르몬 대체 요법을 사용한 여성에서 유방암의 추가적인 사례 수는 시작한 나이에 관계없이 호르몬 대체 요법을 시작한 여성에서 대체로 비슷합니다.

<자궁내막암>
온전한 자궁을 가진 여성에서 자궁내막 증식증 및 자궁내막암의 위험성은 에스트로겐을 단독으로 사용하는 기간이 증가함에 따라 증가합니다. 역학 조사의 데이터에 따르면, 호르몬 대체 요법을 사용하지 않는 여성에서 50-65세에 자궁내막암을 진단받을 위험성의 최적 추정치는 1000명 당 약 5건으로 예상됩니다. 치료 기간과 에스트로겐 용량에 따라 에스트로겐 단독 사용자들 중에서 보고된 자궁내막암 위험도의 증가율은 비사용자들에 비해 2-12배로 다양합니다. 에스트로겐 단독 요법에 프로게스토겐을 첨가하면 증가된 위험성을 매우 감소시킵니다.
12) 매우 낮은 빈도를 나타내거나 호르몬 대체 요법을 위한 지속적 호르몬 복합제 사용과 관련 있는 것으로 여겨지는 지연된 증상 발현을 보이는 이상반응은 다음과 같습니다;

<암>
- 간암 (양성 및 악성)
- 성호르몬의 영향을 받는 악성종양 및 악성종양 전구상태 (이러한 상태에서는 이 약이 사용되어서는 안됩니다.)
- 52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 위험성은 호르몬 대체요법 제품을 한 번도 복용하지 않은 여성에 비하여 복용자에서 경미하게 증가된 것으로 나타났습니다. 이러한 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것입니다. (5. 일반적인 주의 항 참조)

<기타>
- 담낭질환 (에스트로겐은 담즙내 담석 생성을 증가시킨다고 알려져 있습니다.)
- 치매 (임상시험을 통해 65세 이후에 연속적인 CEE와 MPA 복합제제 사용을 시작한 여성에서 치매 가능의 증가된 위험성의 제한된 근거가 있습니다. 다른 시험에서 관찰된 것처럼 폐경 초기에 치료를 시작하면 이러한 위험을 감소시킬 수 있습니다. 이러한 결과를 다른 호르몬 대체요법 제제에 적용가능한지는 알려져 있지 않습니다.)
- 자궁내막암 (연구결과는 적절하게 프로게스토겐을 병용하는 것이 에스트로겐을 단독으로 투여하는 것으로부터 기인하는 위험성의 증가를 감소시킨다고 제안합니다.)
- 고혈압 (이 약은 상승된 혈압을 가진 여성의 혈압을 낮출 가능성이 있습니다.)
- 간기능 장애
- 고중성지질혈증 (호르몬 대체 요법을 사용할 때 췌장염의 위험이 증가됩니다.)
- 당내성 변화 또는 말초 인슐린 저항성에 대한 영향
- 자궁섬유종의 크기 증가
- 자궁내막증의 재활성화
- 프로락틴종 (고프로락틴혈증 악화 또는 종양 성장 유도의 위험)
- 기미
- 황달 및/또는 담즙 정체성 가려움증
- 다음 증상의 발현 또는 악화는 호르몬 대체 요법과의 연관성이 확실하지 않습니다.; 간질, 양성 유방 질환, 천식, 포르피린증, 전신성 홍반성 루프스, 이경화증, 소무도병
- 과민반응 (발진, 두드러기 포함)

13) 고혈압환자들을 대상으로 한 2개의 임상연구에서 이 약의 투여와 연관가능성이 있는 것으로 나타난 이상반응은 다음과 같습니다.
- 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 보고되었습니다.
   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 것이었습니다. 예상하지 못한 이상사례는 0.22%(9/4,078명)[9건]으로서 피로, 목경직, 중심성비만, 비산욕기유즙분비, 근육통, 몸의통증, 유방검사이상, 따뜻한느낌, 부인과관련통증 각 0.02%(1/4,078명)[1건]으로 보고되었습니다.

5. 일반적인 주의
1) 폐경기 이후 증상의 치료시 삶의 질을 떨어뜨리는 증상의 치료를 위한 경우에만 호르몬 대체 요법을 시작하여야 합니다. 모든 경우에 적어도 매년 위험성과 유익성의 주의 깊은 평가가 이루어져야 하고 호르몬 대체 요법은 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 지속해야 합니다.
2) 호르몬 대체 요법을 처음으로 시작하거나 재개하기 전에, 완전한 개인 및 가족 병력에 대해 조사해야 합니다. 이러한 병력 및 경고, 금기와 일반적인 주의사항에 따라 신체(자궁경부 세포학을 포함한 골반 및 유방, 복부 및 혈압 검사 포함) 검사를 실시합니다. 치료 중, 개개의 여성에게 적합한 종류와 빈도로 주기적인 검사를 하는 것이 권장됩니다. 여성들은 자신의 유방에 일어나는 변화를 의사나 간호사에게 보고하도록 합니다. 유방조영술을 포함한 검사는 최근에 인정되는 선별 진료에 따라 개인의 임상적인 필요에 적합하도록 수정되어 실시되어야 합니다.
3) 이 약은 피임제로 사용할 수 없습니다.
4) 다음과 같은 상태 뿐만 아니라 "2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오."항의 질환이 발견되면 즉시 치료를 중단해야 합니다.
- 임신 중 또는 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 처음으로 나타났던 담즙정체성 황달이나 담즙정체성 가려움증이 재발하는 경우
- 혈압의 현저한 상승
- 편두통성 또는 빈번하고 유난히 심한 두통이 처음으로 나타났을 때 또는 뇌혈관폐색의 전구증상일 가능성이 있는 다른 증상이 나타나는 경우
- 임신
- 혈전성 질환이 의심되거나 그 증상이 있는 경우

5) 다음의 증상 또는 위험요인들이 발생하거나 악화된 경우, 개인별 위험성 대비 유익성의 평가는 치료 중단의 필요가능성을 고려하여 다시 이루어져야 합니다. 위험 요인을 복합적으로 가지거나 개별적인 위험 요인이 더욱 심각해진 여성들은 혈전증의 증가된 상승 작용의 위험에 대한 가능성을 고려하여야 합니다. 이러한 증가된 위험은 각 요소들을 단순히 합산한 위험보다 더 높을 수 있습니다. 호르몬 대체요법은 위험성 대비 유익성의 평가가 부정적인 경우 사용되어서는 안 됩니다.
- 자궁내막암
  장기간 에스트로겐을 단독으로 투여할 경우, 자궁내막 증식증 및 암의 위험성이 증가합니다. 자궁절제를 하지 않은 여성의 경우 한 주기 당 적어도 12일 동안 프로게스토겐을 병용하는 것은 이러한 위험성을 크게 감소시킵니다.
  파탄 출혈 및 점상 출혈은 치료 시작 첫 몇 달 동안 일어날 수 있습니다. 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 있습니다.
  드로스피레논의 병용은 에스트로겐으로 인한 자궁내막 증식증의 발병을 억제합니다.
- 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 보고되었습니다. 이는 조기진단 또는 이미 존재하던 종양에 대한 성장촉진 효과, 또는 이 두 가지 모두에 의한 것일 수 있습니다. 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 회복됩니다.
  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 나타났습니다. 다른 호르몬 대체 요법제도 위험을 증가시키는 지는 알려져 있지 않습니다.
  MWS에서, 프로게스토겐의 종류에 관계없이 순차적 또는 연속적으로 프로게스토겐을 병용하였을 때 말의 결합형 에스트로겐(CEE) 또는 E2(Estradiol)군에서 유방암의 상대적인 위험성이 더 컸습니다. 다른 종류의 투여 경로 간의 위험성의 차이에 대한 근거는 없습니다.
  WHI 시험에서, 사용된 연속적인 CEE와 MPA 복합제가 위약에 비해 크기가 약간 더 크고 더 빈번히 국소 림프절 전이를 나타내는 유방암과 관련이 있었습니다.
  50개 이상의 역학조사로부터 유방암 진단의 전반적인 상대적 위험성 수치는 대부분의 연구에서 1과 2 사이에 분포하였습니다.
  상대적인 위험성은 치료기간에 따라 증가하며 에스트로겐 단독 제품의 경우 위험이 감소되거나 상쇄될 수 있습니다.
  자연폐경의 지연, 알코올 섭취, 비만증 등에 의해서도 이와 유사한 유방암 진단의 증가가 관찰되었습니다.
  호르몬대체요법 중단 후 몇 년 내에 유방암의 추가 위험도는 감소합니다.
  호르몬 대체 요법, 특히 에스트로겐-프로게스토겐 복합 제제로 치료시 유방조영상의 밀도를 증가시켜 유방암의 방사선적 진단에 불리한 영향을 미칠 수도 있습니다.
- 정맥 혈전색전증(Venous Thromboembolism:VTE)
  호르몬 대체 요법은 VTE, 즉 심부 정맥 혈전증 또는 폐색전증 발병의 상대적 위험성 증가와 관련이 있습니다. 따라서 VTE의 위험인자가 있는 여성에게 호르몬 대체 요법을 처방할 때에는 상담을 통하여 유익성과 위험성을 신중히 고려해야 합니다. 하나의 무작위 통제 시험 및 여러 역학 연구 결과, 비사용자에 비해 사용자의 경우 2-3배 높은 위험성을 가진다는 것이 나타났습니다. 비사용자의 경우 5년 동안 발생할 VTE의 사례 수는 50-59세의 여성에서는 1000명당 약 3건, 60-69세의 여성에서는 1000명당 약 8건으로 추정됩니다. 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 추정됩니다. 이러한 사례는 호르몬 대체 요법 시작 첫해가 그 후보다 발생 가능성이 더 큽니다.
  일반적으로 인지되는 VTE에 대한 위험 요소는 개인적 병력 또는 가족력(직계가족 중에 상대적으로 어린 나이에 VTE가 발병했었다면 유전적 소인을 나타내는 것일 수도 있습니다.), 심한 비만(BMI>30kg/m^2) 및 전신 홍반성 루푸스를 포함합니다. VTE의 위험성은 나이에 따라 증가합니다. 정맥류가 VTE에 미치는 영향에 대해서는 일치된 의견이 없습니다.
  VTE의 병력이 있거나 알려진 혈전기호성 상태인 환자는 증가된 VTE의 위험성을 가집니다. 호르몬 대체 요법은 이 위험성을 더 증가시킬 수 있습니다. 혈전색전증의 개인 또는 강한 가족력 또는 재발성의 자연 유산은 혈전기호성 경향을 배제하기 위해 조사되어야 합니다. 혈전기호성 인자에 대한 면밀한 평가가 이루어지기 전까지 또는 항응고제 치료가 시작되기 전까지, 이러한 환자에게 호르몬 대체 요법은 금기로 간주되어야 합니다. 이미 항응고제로 치료를 받고 있는 여성들은 호르몬 대체 요법의 사용에 대한 유익성과 위험성의 주의깊은 고려가 필요합니다.
  VTE의 위험성은 장기간 활동하지 않을 때, 큰 외상 또는 대수술로 인해 일시적으로 증가할 수 있습니다. 모든 수술 후 환자에게, 수술 후의 VTE를 예방하기 위한 면밀한 주의가 예방 대책으로써 필요합니다. 선택적인 수술에 의해 장기간 활동하지 않을 경우, 특히 복부 또는 다리 아래쪽의 정형외과적 수술 등의 경우, 가능하다면 4-6주 전부터 일시적으로 호르몬 대체 요법을 중단하는 것을 고려해야 합니다. 이때 여성이 완전히 움직일 수 있을 때까지 치료를 재개하지 않도록 합니다.
  치료 시작 후 VTE가 발병한 경우, 약물을 중단하도록 합니다. 환자는 잠재적인 혈전색전성 증상(예, 다리의 고통스러운 종창, 가슴의 갑작스러운 통증, 호흡 곤란)을 알게 되면 즉시 의사에게 알리도록 합니다. 혈전성 질환 또는 그러한 의심이 가는 증상이 나타나면 즉시 치료를 중단해야 합니다.
- 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 확인되었습니다. CEE 단독으로 투여한 하나의 대규모 임상시험 결과 50-59세의 여성에게 CHD 발생율을 잠재적으로 감소시켰으나 총 연구 집단에서는 전반적으로 유익성이 나타나지 않았습니다. CEE 단독 혹은 MPA와의 복합제로 실시한 2개의 대규모 임상시험에서 얻은 2차 결과로써 뇌졸중의 위험성이 30-40% 증가된 것으로 나타났습니다. 다른 호르몬대체요법 제품 또는 비경구용 투여경로에도 적용시킬 수 있는지는 확실하지 않습니다.
- 뇌졸중
  하나의 대규모 무작위 임상 시험(WHI 시험)에서 건강한 여성에게 연속적인 결합 에스트로겐과 MPA 복합제제를 투여시 이차 결과 변수로서 허혈성 뇌졸중의 증가된 위험성이 발견되었습니다. 호르몬 대체 요법을 사용하지 않는 여성들에서는 5년간 발생할 뇌졸중의 사례 수가 50-59세의 여성에서는 1000명 당 약 3명, 60-69세의 여성에서는 1000명 당 11명으로 추정됩니다. 5년간 결합형 에스트로겐과 MPA를 사용한 여성에서는 추가 사례 수가 50-59세의 여성 1000명 당 0-3명, 60-69세의 여성 1000명 당 1-9명으로 추정됩니다. 증가된 위험성을 다른 호르몬 대체 요법 제제에 확대할 수도 있는지는 불확실합니다.
- 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 나타났습니다(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 증가하였습니다(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 않았습니다. 또한, 노출 기간에 의한 영향이 일관성 있게 나타나지는 않았지만, 위험성은 장기(수년) 사용과 더 연관이 있을 것입니다.
- 간종양
  드물게 양성 간종양, 그리고 더욱 드물게 악성 간종양이 호르몬 대체 요법에 함유된 것과 같은 호르몬 물질의 사용 후에 관찰되었습니다. 개별 사례에서 이러한 종양은 생명을 위협하는 복부내출혈을 일으켰습니다. 상복부 통증, 간 비대, 또는 복부내 출혈의 징후가 발생하면 감별 진단을 통하여 간종양 여부를 밝혀야 합니다.
- 담낭질환
  에스트로겐은 담즙내 담석 생성을 증가시킨다고 알려져 있습니다. 어떤 여성들은 에스트로겐 치료 중 담낭 질환에 처하기 쉽습니다.
- 치매
  인지 기능의 향상에 대한 근거는 명확하지 않습니다. WHI 시험에서 65세 이후에 연속적인 CEE와 MPA 복합제제 사용을 시작한 여성에서 치매 가능의 증가된 위험성의 근거가 있습니다. 다른 시험에서 관찰된 것처럼 폐경 초기에 치료를 시작하면 이러한 위험을 감소시킬 수 있습니다. 이러한 결과를 더 젊은 폐경기이후의 여성 또는 다른 호르몬 대체요법 제제에 적용가능한지는 알려져 있지 않습니다.
- 기타 질환
  - 에스트로겐은 수분 저류를 유발할 수 있고, 따라서 심 또는 신 기능 장애 환자의 경우 주의 깊게 관찰이 필요합니다.
  - 기존에 고중성지방혈증을 가진 여성은 에스트로겐 또는 호르몬 대체 요법을 실시하는 동안 면밀히 관찰하여야 합니다. 이는 이런 증상의 환자에게 에스트로겐 요법시 췌장염에 이르게 하는 혈중 중성지방의 큰 증가가 드물게 보고되었기 때문입니다.
  - 이 약의 프로게스틴 성분은 알도스테론 길항제로써 약한 칼륨 저장성을 가집니다. 대부분의 경우 칼륨 농도의 증가가 예상되지 않습니다. 신장애를 가진 환자들에게 칼륨 배출 능력은 제한적입니다. 임상연구에서 드로스피레논 복용은 경증 또는 중등도의 신장애를 가진 환자의 혈중 칼륨 농도에 영향을 주지 않았습니다. 고칼륨혈증의 이론적 위험은 치료 전 혈중 칼륨 농도가 높고 칼륨 저장성 의약품을 병용하는 환자에서만 나타날 수 있습니다. 그러나, 임상 연구에서 드로스피레논 복용시 경증 또는 중등도의 신장애를 가지는 환자가 칼륨 저장성 의약품을 병용할 경우 혈중 칼륨 농도가 유의적이진 않지만 약간 증가하였습니다. 치료 전 혈중 칼륨 농도가 높은 범위에 속하는 신 기능 부전인 환자가 특히 칼륨 저장성 의약품을 병용시 칼륨 배설이 감소할 수 있습니다. 이러한 환자들에게는 첫 치료 주기 동안에 혈중 칼륨 농도의 후속적인 검사가 권장됩니다.
  - 특히 임신성갈색반의 병력이 있었던 여성에게 때때로 기미가 생길 수 있습니다. 기미의 경향을 가진 여성은 호르몬 대체 요법을 실시하는 동안 일광이나 자외선에의 노출을 피하여야 합니다.
  - 편두통 또는 자주 그리고 매우 중증의 두통이 처음으로 일어나거나 뇌혈관폐색의 전구증상일 가능성이 있는 징후가 나타나는 경우에는 치료를 즉시 중단해야 합니다.
  - 호르몬 대체 요법 사용과 임상적 고혈압 발생 간의 일반적인 관계는 확립되지 않았습니다. 호르몬대체요법을 실시하는 여성에게서 혈압이 약간 상승한다는 것이 보고되어 왔지만, 임상적으로 관련된 증가는 드물었습니다. 그러나 개별 사례에서 지속된 임상적으로 유의적인 고혈압이 호르몬 대체 요법 중에 발생하면, 호르몬 대체 요법의 중단을 고려할 수 있습니다.
  - 드로스피레논 용량에 따라 이 약은 상승된 혈압을 가진 여성의 혈압을 낮출 가능성이 있습니다. 잠재적으로 사용되는 병용 항고혈압약의 용량 조절이 필요할 수 있습니다. 정상혈압의 여성의 경우 혈압에 관련된 변화는 예상되지 않습니다.
  - 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 필요합니다. 간기능의 지표가 악화되는 경우에는 호르몬 대체 요법 사용을 중단하여야 합니다.
  - 임신 중 또는 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 처음으로 발생한 담즙정체성 황달이나 담즙정체성 가려움증이 재발한 환자는 호르몬 대체 요법을 즉시 중단합니다.
  - 호르몬 대체 요법이 말초인슐린저항과 포도당 내성에 영향을 미칠 수도 있으나, 일반적으로 호르몬 대체 요법을 실시하는 당뇨병 환자의 처방을 바꿀 필요는 없습니다. 단, 당뇨병을 가진 여성은 호르몬 대체 요법을 실시하는 동안 주의 깊게 관찰되어야 합니다.
  - 몇몇 환자에게는 호르몬 대체 요법이 비정상적인 자궁 출혈과 같은 에스트로겐 효과 증진의 이상 징후가 나타날 수 있습니다. 치료 중 자주 또는 지속적인 비정상적 자궁 출혈이 나타나면 자궁내막 검사를 해야 합니다.
  - 자궁섬유종은 에스트로겐의 영향 하에 크기가 증가할 수 있습니다. 크기 증가가 관찰되면 치료를 중단하여야 합니다.
  - 치료 중 자궁내막증이 재활성화되는 경우는 치료의 중단이 권장됩니다.
  - 프로락틴종 환자의 경우에는 세밀한 의학적 관리(주기적인 프로락틴 레벨 측정 포함)가 필요합니다.
  - 유전적으로 혈관부종이 있는 여성들에게 외인성 에스트로겐은 혈관부종의 증상을 유발하거나 악화시킬 수 있습니다.

6) 운전이나 기계 사용 능력에 대한 영향은 관찰되지 않았습니다.

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 있습니다. 효소유도는 치료 후 수일 후에 관찰될 수 있으며, 최대효소유도는 일반적으로 수 주 내에 관찰됩니다. 약물 치료 중단 후 효소유도는 약 4주간 지속될 수 있습니다.
   - 리토나비르와 넬피나비르는 강력한 저해제로 알려져 있지만, 반면에 스테로이드 호르몬과 병용될 때에는 유도 경향을 보입니다.
   - 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜피신, 리파부틴, 네비라핀, 에파비렌즈 등이 있으며, 옥스카르바마제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오풀빈과 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 있습니다. 이러한 변화는 일부 경우에 임상적으로 관련이 있을 수 있습니다.
3) 성호르몬의 클리어런스를 감소시키는 성분(효소 억제제):
   - 아졸계 항진균제(예: 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸), 베라파밀, 마크로라이드(예: 클래리스로마이신, 에리스로마이신), 딜티아젬 및 자몽쥬스와 같은 중등도 및 강력한 CYP3A4억제제는 에스트로겐 혹은 프로게스틴 혹은 양쪽 모두의 혈장 농도를 증가시킬 수 있습니다.
   - 호르몬 대체 요법 중에 급성 알코올 섭취는 순환하는 에스트라디올 농도의 증가를 야기할 수 있습니다.

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

- 기타 상호작용

1) 항고혈압약(ACE inhibitors, angiotensin Ⅱ receptor antagonist, hydrochlorothiazide)과 이 약을 병용 투여하는 여성에서 혈압의 추가적인 감소가 나타날 수 있습니다.
2) 이 약과 ACE 효소 저해제/안지오텐신 Ⅱ 수용체 길항제 또는 비스테로이드성항염증약물(NSAIDs)을 각각 병용시 혈중 칼륨 농도가 증가하는 경향은 없었습니다. 그러나 이들 세 가지 유형의 의약품을 함께 병용할 경우 혈중 칼륨 농도의 미약한 증가가 나타날 수 있고, 당뇨병이 있는 여성에게서 더욱 현저하게 나타날 수 있습니다. 이 약을 알도스테론 길항제 또는 칼륨-저장성 이뇨제와 병용하는 것은 연구되지 않았습니다. 이러한 경우에는 첫 번째 치료 주기 동안 혈중 칼륨 농도를 검사하여야 합니다.

7. 임부, 수유부, 간장애 환자에 대한 투여
1) 임부 및 수유부에 대한 투여
   (1) 이 약은 임신 중에는 투여하지 않습니다. 이 약으로 투여 중에 임신을 한 경우, 즉시 치료를 중단하여야 합니다. 임신 중 드로스피레논에의 노출에 관한 임상 데이터는 없습니다. 동물실험 결과 생식 독성이 나타났습니다. 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려지지 않았습니다. 우연히 태아가 에스트로겐과 다른 프로게스토겐의 복합제에 노출된 경우와 관련된 대부분의 역학 연구 결과 최기형성이나 태자독성 효과를 나타내지 않았습니다.
   (2) 이 약은 수유기 동안에는 투여하지 않습니다.
   (3) 소량의 드로스피레논이 모유로 분비됩니다.
2) 간장애 환자에 대한 투여중등도의 간장애를 가진 여성에서 드로스피레논의 노출이 약 3배 증가되었습니다. 간장애 환자에 대한 이 약의 투여는 권장되지 않습니다.

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 증가시킵니다. T3 수지 흡수율(resin uptake)은 감소하고, 이는 상승된 TBG를 반영합니다. 자유 T4와 자유 T3 농도는 변하지 않습니다. 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 있습니다. 자유 또는 생물학적으로 활성인 호르몬 농도는 변하지 않습니다. 다른 혈중 단백질(안지오텐시노겐/레닌 기질, 알파-I-항트립신, 세룰로플라스민) 농도는 증가할 수 있습니다.
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 있습니다. 일반적으로 변화는 기준 범위 내에서 이루어집니다. 포도당 내성은 이 약의 사용에 의해 손상되지 않았습니다.

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

10. 의약품동등성시험 정보
시험약 안제노정[㈜다림바이오텍]과 대조약 안젤릭정[바이엘코리아㈜]을 2×2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 28명의 혈중 드로스피레논 및 총 에스트론(에스트라디올의 대사체)을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 기하평균비율의 90% 신뢰구간이 80.00~125.00% 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였습니다.

<드로스피레논>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}144hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	안젤릭정 [바이엘코리아㈜]	287.9±46.7	24.35±6.19	0.88 (0.75~4.00)	36.71±7.97
시험약	안제노정 [㈜다림바이오텍]	302.6±50.2	24.12±5.40	1.00 (0.75~4.00)	35.81±8.81
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		102.86~ 107.81%	91.31~ 110.06%	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=28)
AUC_t: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

<총 에스트론>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\text{-}144hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	안젤릭정 [바이엘코리아㈜]	259.0±81.4	28.58±8.73	0.75 (0.50~4.00)	23.61±2.99
시험약	안제노정 [㈜다림바이오텍]	286.1±103.3	27.51±8.20	1.50 (0.50~5.00)	23.54±3.58
기하평균비율의 90% 신뢰구간 (기준 : 80.00~125.00%)		102.89~ 114.55%	86.48~ 107.28%	-	-

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max}; 중앙값(범위), n=28)
AUC_t: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max}: 최고혈중농도
T_{max}: 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

[포장단위] 28정/상자(28정/PTPX1)
[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30°C)보관
[최종 개정연월일] 2025.06.26
[제조자] (주)다림바이오텍 강원특별자치도 원주시 지정면 신평로 33 A동 1층~3층, B동1층, S동

※ 본 제품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 의하여 생산된 제품입니다. 구입시 사용기한이 지났거나 유통기한 중 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환해 드립니다.
※ 이 첨부문서의 최종개정연월일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 부작용 발생 시 한국의약품안전관리원에 피해 구제를 신청할 수 있습니다.

dalim (주) 다림바이오텍
강원특별자치도 원주시 지정면 신평로33 A동 1층~3층, B동1층, S동
대표전화: 02) 335-1656 소비자상담실: 080) 333-1656(수신자부담)
공장 및 연구소: 033) 738-4600
한국의약품안전관리원: 1644-6223, 14-3330

ver.00