전문의약품
분류번호 : 247

천연결합형에스트로겐

프레미나 정 0.3/0.625mg

(결합형에스트로겐)

KGMP
적격업체

프레미나정의 주성분인 천연 결합형에스트로겐(Conjugated Equine Estrogens, CEE)은 임신한 말의 소변을 여러 단계의 추출 과정을 거쳐서 유효성분들을 농축하여 제조한 순수 생약 추출약물입니다. 천연 결합형에스트로겐은 대표적인 10개의 지표물질 외에도 수많은 호르몬류 성분들을 함유하고 있으며 이들 성분의 복합작용으로 골다공증을 비롯한 폐경기 장애에 우수한 치료효과를 나타냅니다. 프레미나정은 성호르몬제 전용 KGMP 공장에서 엄격한 제조 및 품질관리 과정을 거쳐서 생산됩니다.

【원료약품의 분량】 1정 중

결합형에스트로겐(USP)······································0.3mg/0.625mg

[0.3mg] 첨가제(타르색소) : 황색203호알루미늄레이크, 청색1호알루미늄레이크

[0.625mg] 첨가제(타르색소) : 적색40호

** 기원동물 및 사용부위*

• 결합형에스트로겐 : 임신한 건강한 말의 소변에서 유래

• 유당수화물(첨가제) : 건강한 소의 젖에서 유래

【성 상】

녹색의 타원형 필름코팅정 (0.3mg)

자색의 타원형 필름코팅정 (0.625mg)

【효능 • 효과】

1. 성선기능저하증, 난소적출, 난소기능부전으로 인한 저에스트로겐증
2. 위축성 질염, 외음위축증
3. 갱년기장애
4. 기능성 자궁출혈
5. 골다공증
6. 폐경 후의 유방암(경감용)
7. 수술불능의 진행성 전립선암(경감용)

【용법 • 용량】

1. 성선기능저하증, 난소적출, 난소기능부전으로 인한 저에스트로겐증
   - 성선기능저하증 : 결합형에스트로겐으로서 보통 성인 1일 2.5~7.5mg을 3주간 투여하고 1주간 휴약합니다. 증상 정도와 자궁내막의 반응에 따라 환자별로 최적의 반응이 나타날 수 있도록 용량을 조절합니다.
   - 난소적출 및 난소기능부전 : 이 약으로서 1일 1.25mg을 3주간 투여하고 1주간 휴약합니다. 증상 정도와 환자 반응에 따라 용량을 증감합니다. 유지용량으로는 최소유효량을 투여합니다.
2. 위축성 질염, 외음위축증, 갱년기장애
   - 이 약으로서 보통 성인 1일 0.3~1.25mg을 월경주기 제 5일부터 주기적(3주간 투여 후 1주간 휴약) 또는 비주기적으로 투여합니다. 이것을 증상이 호전될 때까지 반복합니다.
3. 기능성 자궁출혈 : 이 약으로서 보통 성인 1일 0.625~3.75mg을 출혈이 멈출 때까지 분할 투여하고, 그 후에도 20일간 동일한 용량을 투여합니다.
4. 골다공증 : 이 약으로서 보통 성인 1일 0.625~1.25mg을 월경주기 제 5일부터 주기적(3주간 투여 후 1주간 휴약) 또는 비주기적으로 투여합니다. 이것을 증상이 호전될 때까지 반복합니다.
5. 폐경 후의 유방암(경감용) : 이 약으로서 보통 성인 1회 10mg을 1일 3회 최소한 3개월간 투여합니다.
6. 수술불능의 진행성 전립선암(경감용) : 이 약으로서 보통 성인 1회 1.25~2.5mg을 1일 3회 투여합니다.

【사용상의 주의사항】

1. **경 고**

1) 에스트로겐 대체요법(ERT) 또는 호르몬 대체요법(HRT)은 특정 암 또는 심혈관계 질환의 위험성 증가와 관련되어 있습니다. 자궁이 있는 여성에 대한 에스트로겐의 단독 사용은 자궁내막암의 위험성 증가와 관련이 있습니다. 에스트로겐 대체요법(ERT) 또는 호르몬 대체요법(HRT)은 심혈관계 질환 또는 치매 예방을 위해 치료를 시작하거나 지속해서는 안됩니다. 치료를 지속할 때 나타나는 위험성에 대한 고려를 포함하여, 에스트로겐 대체요법(ERT) 또는 호르몬 대체요법(HRT)의 유익성 및 위험성을 신중히 고려하도록 합니다. 심혈관계 질환, 유방암 및 정맥성 혈전색전증 질환의 위험 증가 가능성이 있으므로, 이 약의 단독투여 또는 프로게스틴과의 병용투여는 각 여성의 치료목적 및 위험성에 따라 최소유효농도로 최단기간동안 투여하도록 제한되어야 하며, 정기적으로 재평가 받아야 합니다.

2) 심혈관계의 위험성 에스트로겐 대체요법(ERT)은 뇌졸중 및 심부정맥혈전증의 위험성 증가와 관련되어 있습니다. 호르몬 대체요법(HRT)은 뇌졸중, 정맥혈전증, 폐색전증(PE) 뿐만 아니라 심근경색증의 위험성 증가와 관련되어 있습니다. 혈전성 질환에 대한 위험인자를 지닌 환자는 주의깊게 관찰하여야 합니다.

① 뇌졸중

WHI(Women's Health Initiative)연구의 에스트로겐 단독투여 시험군에서, 위약을 투여 받은 여성에 비하여 에스트로겐을 단독투여 받은 여성에게 뇌졸중의 위험성이 통계학적으로 유의하게 증가한 것으로 보고 되었습니다(연간 10,000명당 33명 대 45명). 위험성의 증가는 투여 첫 해에 나타났으며 지속되었습니다. WHI연구의 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여 시험군에서, 위약을 투여 받은 여성에 비하여 에스트로겐/프로게스틴 복합투여를 받은 여성에서 뇌졸중의 위험성이 통계학적으로 유의하게 증가한 것으로 보고 되었습니다(연간 10,000명당 24명 대 31명). 위험성의 증가는 투여 첫 해 이후에 나타났으며 지속되었습니다.

② 관상동맥 심질환

WHI연구의 에스트로겐 단독투여 시험군에서, 위약을 투여 받은 여성과 비교했을 때 에스트로겐을 단독투여 받은 여성에서 관상동맥 심질환(CHD)의 발현(치명적이지 않은 심근경색증, 무증상 심근경색증, 또는 관상동맥 심질환으로 인한 사망으로 정의되는)에 대한 전체적인 영향이 보고 되지 않았습니다. WHI연구의 에스트로겐과 프로게스틴을 복합투여 받은 시험군에서, 위약을 투여 받은 여성에 비하여 에스트로겐/프로게스틴 복합투여를 받은 여성에게 관상동맥 심질환(CHD)이 통계학적으로 유의하지 않게 증가한 것으로 보고 되었습니다(연간 10,000명당 33명 대 39명). 상대적 위험성의 증가는 투여 첫 해에 나타났고 2년~5년에 걸쳐 상대적 위험성이 감소하는 경향이 보고 되었습니다. 심질환을 지닌 폐경 후의 여성(2,763명, 평균연령 66.7세)을 대상으로 경구용 결합형에스트로겐과 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 폐경 후 여성에게 경구용 결합형에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론을 투여 시 관상동맥 심질환의 총 비율이 감소되지 않았습니다. 첫 해에 위약 투여군에 비해 호르몬 투여군에서 관상동맥 심질환 발생이 증가하였으나 그 이후에는 이러한 결과를 보이지 않았습니다. 남성을 대상으로 한 대규모 전향성 임상시험에서 전립선암 및 유방암을 치료하기 위해 사용된 양에 필적하는 에스트로겐 고용량(결합형에스트로겐 1일 5㎎)은 치명적이지 않은 심근경색, 폐색전증, 혈전성 정맥염의 위험성을 증가시킨 것으로 나타났습니다.

③ 정맥성 혈전색전증

WHI연구의 에스트로겐 단독투여 시험군에서 심부정맥혈전증의 위험성 증가만 통계적인 유의성을 나타냈지만(연간 10,000명당 23명 대 15명) 결합형에스트로겐을 투여 받은 여성에게서 심부정맥혈전증 및 폐색전증을 포함하는 정맥성 혈전색전증(VTE)의 위험성 증가가 보고 되었습니다(연간 10,000명당 30명 대 22명). 정맥성 혈전증(VTE)의 위험성 증가는 처음 2년 동안 나타났습니다. WHI연구의 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여 시험군에서, 위약 투여군에 비해 에스트로겐과 프로게스틴 복합 투여군에서 심부정맥혈전증 및 폐색전증을 포함하는 정맥성 혈전색전증(VTE)의 비율이 통계학적으로 유의하게 2배 높은 것으로 보고 되었습니다(연간 10,000명당 17명 대 35명). 심부정맥혈전증 및 폐색전증의 위험성도 통계학적으로 유의하게 증가하는 것으로 나타났습니다(연간 10,000명 당 13명 대 26명 및 8명 대 18명). 정맥성 혈전색전증 증가의 위험성은 투여 첫 해 동안 나타났으며 지속되었습니다. 가능하면, 혈전색전증의 위험이 큰 수술 전이나 장기간 부동화 상태의 경우에는 적어도 4~6주 동안 에스트로겐의 투여를 중지하여야 합니다.

3) 악성종양

① 자궁암

자궁이 있는 여성에 대한 에스트로겐의 단독사용은 자궁내막암의 위험성 증가와 관련이 있습니다. 에스트로겐 단독사용자중 보고된 자궁암 위험은 치료기간 및 용량에 따라 사용하지 않는 자보다 2~12배 높았습니다. 가장 큰 위험은 지속적인 사용과 관련이 있는데, 5~10년 이상 사용한 경우 위험성이 15~24배로 증가했습니다. 이 위험성은 에스트로겐 대체요법을 중단한 후에도 최소 8~15년 동안 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 수있는 자궁내막증식증의 위험을 감소시킵니다. WHI연구에서, 평균 5.6년간 에스트로겐/프로게스틴을 복합투여한 후의 자궁내막암의 위험성은 위약투여에 비해 증가되지 않았습니다. 에스트로겐과 프로게스틴 복합요법을 받는 여성에 대해서는 임상적 감독이 중요합니다. 진단되지 않은 지속적 또는 재발성의 비정상적 질출혈인 경우, 악성종양을 예방하기 위해 자궁내막 샘플링을 포함한 적절한 진단방법이 필요합니다.

② 유방암

몇몇 시험에서, 에스트로겐 대체요법(ERT) 및 호르몬 대체요법(HRT)의 투여는 유방암의 위험성 증가와 관련이 있었습니다. WHI연구의 에스트로겐 단독투여 시험군에서 평균 7.1년의 추적조사 후, 결합형에스트로겐(1일 0.625mg)은 침습성 유방암 위험성의 증가와 관련이 없었습니다(상대위험도 0.80, 95% 신뢰구간 0.62~1.04). WHI연구의 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여 시험군에서 평균 5.6년의 추적조사 후, 침습성 유방암의 위험성 증가가 보고 되었습니다(상대위험도 1.24, 95% 신뢰구간 1.01~1.54). ; 위약 투여군에 비해서 침습성 유방암이 더 확대되고 더 진행된 단계로 진단되었습니다. 위약 투여군과 비교했을 때 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여군의 절대적 위험성은 연간 10,000명당 각각 33명 대 41명이었습니다. 전이성 질병은 드물었으며, 투여군 간에 외면적인 차이점은 없었습니다. 투여군 간에 조직학적 유형, 등급 및 호르몬 수용체 상태와 같은 다른 예후성 인자는 차이가 없었습니다. 역학조사에서, 호르몬 대체요법을 위해 몇 년 동안 에스트로겐 또는 에스트로겐/프로게스틴 복합제제를 투여 받은 여성에게서 유방암 위험성의 증가가 보고 되었습니다. 투여기간동안 초과위험성이 증가하며, 치료를 중단한 후 5년 내에 치료 전 상태로 회복되는 듯 합니다. 또한 이러한 연구들에서, 에스트로겐 단독치료군에 비하여 에스트로겐/프로게스틴 복합투여군에서 유방암의 위험성이 더 높고, 조기에 발현되는 것으로 나타났 습니다. 다양한 호르몬 대체요법을 평가하는 시험에서 유방암의 상대적 위험성에 있어서, 에스트로겐/프로게스틴의 구성성분, 용량, 용법, 투여경로와 상관없이 제형 간에 유의한 차이를 보이지 않았습니다. 역학조사 자료에 따르면, 호르몬 요법을 받은 적이 없는 여성 1,000명 중 32명 정도가 50~60세에 유방암을 진단받을 것으로 예상됩니다. 현재 또는 최근에 에스트로겐 단독제제를 사용한 1,000명 중에서 50세에 호르몬 치료를 시작하여 5년, 10년 동안 지속한 경우 65세에 유방암이 추가로 진단된 예수는 각각 1.5건, 5건으로 추정됩니다. 에스트로겐/프로게스틴 복합제제의 경우는 각각 6건, 19건으로 추정됩니다. 에스트로겐 단독투여 및 에스트로겐과 프로게스틴의 복합투여는, 추가 검사를 요하는 비정상 유방 X선 사진을 증가시키는 것으로 보고 되었습니다.

③ 난소암

몇몇 역학조사 자료에서, 다년간의 에스트로겐 단독제제의 투여는 난소암 위험성 증가와 관련이 있었습니다. 기타 역학조사에서는 이러한 관련성을 보이지 않았습니다. WHI연구 자료 분석 결과, 에스트로겐과 프로게스틴 요법은 난소암의 위험성을 증가시킬 수 있다고 제안하였습니다.

4) 임신 중에는 에스트로겐 사용이 금지됩니다. 임신 중 에스트로겐 대체요법에 의해 남녀 태아의 생식기관의 유전적 결함의 증가 및 선천적 심장결함, 수족감소결함 등이 나타날 수 있고, 훗날 여성의 경우 질선증, 질 및 자궁경부 편평세포형성장애, 질 및 자궁경부암의 위험을 증가시킵니다. 또한 관련성은 아직 입증되지 않았으나 임신 중 에스트로겐 사용은 유방암의 발생을 증가시킬 수 있으므로 에스트로겐 대체요법을 받는 여성은 정기적으로 유방검사를 실시합니다. 임신 중 에스트로겐 대체요법이 필요한 적응증은 없으며 이 약은 습관성 및 절박유산의 예방 및 치료에 효과가 없습니다.

5) 치매

WHI연구의 일부인 WHIMS(Women's Health Initiative Memory Study)연구에서, 65~79세 여성 4,532명의 한 집단에게 결합형에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론 복합제(1일 0.625mg/2.5mg) 또는 위약을 무작위로 투여했습니다. WHIMS의 두 번째 집단인 65~79세의 자궁적출 여성 2,947명에게 결합형에스트로겐(1일 0.625mg) 또는 위약을 무작위로 투여했습니다. 4년간의 평균 추적조사 후, 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여군에서 치매로 짐작되는 경우에 대한 상대적 위험성이 위약 투여군과 비교할 때 2.05(95% 신뢰구간1.21~3.48)로 보고 되었습니다. 5.2년간의 평균 추적조사 후, 에스트로겐 단독투여군에서 치매로 짐작되는 경우에 대한 상대적 위험성이 위약 투여군과 비교할 때 1.49(95% 신뢰구간 0.83~2.66)로 보고 되었습니다. WHIMS 프로토콜에서 계획된 대로 두 집단의 자료를 종합하여 볼 때, 치매로 짐작되는 경우에 대한 상대적 총 위험성은 1.76(95% 신뢰구간 1.19~2.60)으로 보고 되었습니다. 이는 65~79세 여성에 대한 연구였으므로, 이러한 결과를 더 젊은 폐경 후 여성에 적용할 수 있을지는 알려지지 않았습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오

1) 유방암 환자 또는 유방암이 의심되는 환자 및 그 병력이 있는 환자

2) 에스트로겐 의존성 종양(예, 자궁내막암, 자궁내막과형성) 또는 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자(종양을 악화 또는 현성화 시킬 수 있습니다.)

3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인

4) 진단되지 않은 비정상적인 자궁출혈 환자

5) 혈전성 정맥염 또는 혈전색전증, 활동성 정맥성 혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증) 또는 그 병력이 있는 환자 및 활동성 또는 최근의 동맥성 혈전색전증 환자(뇌졸중, 심근경색증) (혈전형성 경향이 증가될 수 있습니다.)

6) 뇌혈관 또는 관상동맥질환 환자

7) 이 약 및 이 약 성분에 과민증 환자

8) 중증 심 또는 신질환 환자

9) 두빈-존슨증후군(Dubin-Johnson syndrome) 또는 로터증후군(Rotor syndrome) 환자

10) 급 · 만성 간질환 환자 및 간기능 검사치가 정상으로 회복되기 힘든 간기능 장애 또는 질환

11) 자궁내막증식증 환자(프로게스토겐 병용없이 단독으로 에스트로겐요법을 사용할 수 없습니다.)

12) 눈의 혈관질환에 의한 부분적 또는 완전한 시각상실 및 복시 환자

13) 전형적인 편두통 환자

14) 뇌하수체 종양 환자

15) 이(耳)경화증 환자

16) 포르피린증 환자

17) 결합조직염 환자

18) 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 됩니다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.

1) 천식, 간질, 편두통(증상 악화), 심 또는 신질환 환자(체액저류가 나타날 수 있습니다.)

2) 우울증 병력이 있는 환자(우울증이 나타날 수 있습니다.)

3) 임신 중 황달 또는 에스트로겐 사용과 관련된 담즙 울체성 황달의 병력이 있는 환자(치료기간에 재발시 투여를 중단합니다.)

4) 간기능 장애 환자(이 약의 대사가 저하되어 작용이 증강될 수 있습니다.)

5) 고칼슘혈증으로 인한 대사성 골질환 및 신부전 환자(칼슘 및 인대사에 영향을 미칠 수 있습니다.) 및 저칼슘환자

6) 골격이 성장 중인 사춘기 이전의 소아

7) 수유부

8) 당뇨병 환자(내당력이 악화될 수 있습니다.)

9) 고지단백혈증 환자

10) 고혈압 환자

11) 담낭질환

에스트로겐 대체요법(ERT)/호르몬 대체요법(HRT)을 받은 여성에게서 수술을 요하는 담낭질환의 위험이 2~4배 증가한 것으로 보고 되었습니다.

12) 시각이상

에스트로겐을 투여 받은 환자에게서 망막혈관성 혈전증이 보고 되었습니다. 만약 갑작스럽게 부분 또는 전체적인 시각상실, 안구돌출, 복시, 편두통이 발생한 경우 검사할 때까지 약물투여를 중단합니다. 검사결과, 시신경유두부종 또는 망막혈관성 병변인 경우 약물투여를 철회해야 합니다.

13) 고칼슘혈증

유방암과 골전이 환자에게 에스트로겐 투여시 중증의 고칼슘혈증이 나타날 수 있습니다. 이러한 질환이 나타나면 투여를 중지하고 혈청 칼슘치를 감소시키기 위해 적절한 처치를 합니다.

4. 이상반응

1) 비뇨생식기계 : 파괴성출혈, 점적출혈, 비정상적인 소퇴성 출혈, 월경량 변화, 월경불순, 월경전양 증후군, 치료기간과 후의 무월경, 자궁근종 크기의 증가, 질칸디다증을 포함하는 질염, 자궁경부진무름(미란) 및 경부 분비량의 변화, 방광염양 증후군, 자궁내막암, 자궁내막증식증, 자궁암, 간혈관종의 확장, 비정상적인 자궁출혈, 질분비물, 골반통증

2) 유방 : 유방통, 유방암, 유방긴만(緊滿)감, 압통, 확대, 유루증, 여성형 유방, 분비물, 섬유낭포성 유선증의 변화

3) 소화기계 : 구역, 구토, 복부경련, 복부팽만감, 담즙 울체성 황달, 췌장염, 복통, 담낭질환, 허혈결장염

4) 피부 : 약물투여 중지시 지속될 수 있는 간반 및 흑피증, 다형성홍반, 결절성 홍반, 출혈성 발진, 머리카락 손실, 조모증, 남성형 다모증, 가려움, 발진

5) 눈 : 각막 만곡의 심화, 콘택트렌즈에 대한 감수성 이상, 망막혈관성 혈전증

6) 중추신경계 : 두통, 편두통, 어지러움, 정신우울증, 무도병, 피로, 초조, 신경과민, 뇌혈관성 질환/뇌졸중, 간질의 악화

7) 혈액 : 트리글리세리드의 증가

8) 순환기계 : 동맥의 혈압상승(고용량 투여시), 표재성 혈전성 정맥염, 폐색전증, 뇌혈전증, 정맥 혈전색전증, 심근경색증

9) 간 : 간기능 장애(AST, ALT의 상승)

10) 기타 : 체중의 증가 또는 감소, 포르피린증의 악화, 부종, 성욕의 변화, 하지경련, 내당력의 감소, 혈당치 상승, 관절통, 기분장애, 과민증, 저칼슘혈증, 천식의 악화

11) 면역계 : 아나필락시스성/아낙필락시스양반응, 담마진, 혈관부종

12) 양성 및 악성 신생물 : 난소암, 양성 수막종의 성장강화

5. 일반적 주의

1) 특정 환자에서 비정상적인 자궁출혈, 유방통과 같은 에스트로겐 자극의 바람직하지 않은 증상이 나타날 수 있습니다. 비정상적인 자궁출혈의 경우 적절한 진단방법으로 종양검사를 합니다. 출혈에 대한 병적요인이 없을 경우 용량 감소 또는 주기적 요법을 실시합니다.

2) 에스트로겐을 지속적으로 투여하는 동안 기존의 자궁근종의 크기가 증가될 수 있습니다.

3) 자궁내막암 위험성을 감소시키기 위한 황체호르몬의 추가투여에 의해 탄수화물과 지질의 대사에 이상반응이 나타날 수 있으므로 황체호르몬의 종류와 용량의 선택이 중요합니다.

4) 이 약은 피임제가 아니며, 불임치료용으로 사용해서도 안됩니다. 임신 가능성이 있는 자궁을 가진 여성에게 프로게스토겐과 병용투여시 비호르몬적인 피임법이 추천됩니다.

5) 다른 에스트로겐 요법제와 마찬가지로 이 약은 자궁내막의 이상 또는 유방암 환자에게 사용할 수 없으므로 철저한 신체검사 및 산부인과 검사를 한 후에 사용합니다.

6) 다른 호르몬 대체요법과 마찬가지로 이 약을 장기투여하는 환자는 철저한 신체검사 및 산부인과 검사를 정기적으로 실시하며, 필요한 경우 자궁내막의 상태를 규칙적으로 검사합니다. 이 약을 투여하기 전에 병력과 가족력을 철저히 조사합니다. 치료 전과 치료기간 동안 특히 혈압, 유방, 복부, 골반장기 검사와 파파니콜로 도말시험을 포함하는 정기적인 검사를 합니다. 일반적으로 1년 이상 재검진하지 않고 에스트로겐을 처방하지 않습니다.

7) 에스트로겐요법은 혈장 트리글리세리드치를 상승시켜 췌장염 또는 다른 합병증을 유발할 수 있으므로 가족적 고지단백혈증 환자에 투여시 주의합니다. 고트리글리세리드혈증을 지닌 여성에게 에스트로겐 대체요법(ERT)/호르몬 대체요법(HRT)을 시행할 경우에는 면밀히 관찰하도록 합니다.

8) 폐경기에 나타날 수 있는 신경증후 또는 우울증에 대한 이 약의 유효성의 적절한 근거가 없으므로 이러한 질환에는 사용하지 않습니다.

9) 일부 사례 보고에서, 에스트로겐 대체요법 중의 혈압상승은 에스트로겐에 대한 특이체질 반응에 기인합니다. 대규모 무작위 위약대조 임상시험으로부터 혈압에 대한 일반적인 에스트로겐 대체요법의 영향은 나타나지 않았습니다. 에스트로겐을 투여 받는 경우에는 정기적으로 혈압을 모니터링 해야 합니다.

10) 에스트로겐/프로게스틴은 어느 정도의 체액저류를 유발할 수 있으므로, 심부전 또는 신부전과 같이 이 요소에 의해 영향을 받는 상태의 환자에게는 에스트로겐을 처방할 경우에 면밀한 관찰이 요구됩니다.

11) 간기능장애 환자의 경우 에스트로겐/프로게스틴의 대사가 저하될 수 있습니다.

12) 이전의 에스트로겐의 사용 또는 임신으로 담즙 울체성 황달의 병력이 있는 환자에게는 주의를 기울여야 하며, 재발할 경우 투여를 중지해야 합니다.

13) 자궁적출하지 않은 여성에게 프로게스틴을 병용할 경우 에스트로겐 주기요법 중 10일 이상 또는 지속요법 중 매일 프로게스틴을 병용하는 연구에서, 자궁내막증식증의 발병률이 에스트로겐만 단독으로 투여하는 경우보다 낮았습니다. 자궁내막증식증은 자궁내막암의 전조가 될 수 있습니다. WHI연구에서, 평균 5.2년간 에스트로겐/프로게스틴을 병용투여한 후의 자궁내막암의 위험성은 위약투여에 비해 증가되지 않았습니다. 그러나, 에스트로겐 대체요법을 받는 환자에게 프로게스테론을 병용하는 경우, 에스트로겐 단독요법에 비해 유방암 위험성의 증가, 지단백대사이상(HDL감소, LDL증가) 및 내당력의 손상 등 이상반응의 위험이 있을 수 있습니다.

14) 에스트로겐 대체요법/호르몬 대체요법은 천식, 간질, 편두통, 당뇨병, 포르피린증, 전신홍반성루푸스(SLE), 간혈관종의 악화를 유발할 수 있으므로 이러한 상태의 환자에게 사용할 경우에는 주의를 기울여야 합니다. 에스트로겐 대체요법(ERT)/호르몬 대체요법(HRT)으로 자궁내막증이 악화될 수 있습니다. 에스트로겐 단독치료 후, 악성 변환 사례가 보고 되었으므로, 자궁적출술을 받았지만 골반 내 내막증이 남아있는 것으로 알려진 여성에게는 프로게스틴의 추가를 고려하도록 합니다.

15) 심한 저칼슘혈증 환자에게 에스트로겐을 사용할 경우에는 주의를 기울여야 합니다.

16) 갑상선호르몬 대체요법을 받는 환자의 경우, 유효 갑상선호르몬의 농도를 유지하려면 가능한 범위에서 그 용량을 증가시켜야 합니다.

17) 폐경 후 골다공증의 예방과 치료를 위해 처방할 경우 골다공증의 심각한 위험에 처한 여성과 비에스트로겐 요법이 적절할 것으로 생각되지 않는 여성에 대해서만 치료를 고려해야 합니다.

6. 상호작용

1) 결합형에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론의 약물상호작용연구에서, 두 약물을 병용투여했을 때 약동학적 분포가 변하지 않는 것으로 보고 되었습니다. 결합형에스트로겐과의 다른 임상 약물 상호작용 연구는 시행되지 않았습니다.

2) In vitro 및 In vivo 시험에서, 결합형에스트로겐은 간효소 P450 3A4(CYP3A4)에 의해 부분적으로 대사 되는 것으로 나타났습니다. 그러므로 CYP3A4의 유도제 또는 억제제는 에스트로겐 약물의 대사에 영향을 미칩니다. 간효소(CYP3A4) 유도 약물 등[항전간제(카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인, 프리미돈), 바르비탈계 약물, 그리세오풀빈, 리팜피신 등]은 에스트로겐의 혈장 농도를 감소시킬 수 있습니다. 이는 효과의 감소 및/또는 질출혈 양상의 변화를 초래할 수 있습니다. 반면, 간효소(CYP3A4) 저해 약물 등[시메티딘, 에리스로마이신, 케토코나졸]과 병용투여시 에스트로겐의 혈장농도를 증가시켜 이상반응을 초래할 수 있습니다.

3) 난포호르몬(주로 결합형에스트로겐, 합성 에스트로겐)은 내당력의 변화를 일으켜 혈당 상승작용을 나타내므로 혈당강하제와 병용투여시 혈당강하작용이 감소될 수 있으므로 당뇨병 환자에 이 약 투여시 혈당강하제의 용량을 조절하는 등 주의합니다.

4) 에스트로겐은 특히 경구투여시 성호르몬, 티록신 및 코르티코이드와 결합하는 글로불린의 형성을 촉진시키므로 갑상선 진단시 이 사실을 유의합니다.

5) 에스트로겐/호르몬 대체요법과 세인트존스풀(St. John's wort, Hypericum perforatum)을 동시 복용한 환자에게 안면홍조 및 질출혈이 보고 되었습니다. 세인트존스풀은 에스트로겐 대체요법의 효과를 감소시킬 수 있습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인은 안전성이 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않습니다.

2) 이 약은 수유부에 투여해서는 안됩니다. 수유부에게 에스트로겐을 투여할 경우 모유의 양과 질이 감소되는 것으로 보고 되었습니다. 이 약을 투여 중인 수유부의 모유에서 검출 가능한 양의 에스트로겐이 확인되었습니다.

8. 소아에 대한 투여

사춘기가 지연되는 청소년의 사춘기유도에 에스트로겐 대체요법을 사용하기는 하지만, 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되지 않았습니다. 사춘기 이전 소녀에 대한 에스트로겐 치료는 조기유방발달, 질각화 및 질출혈 등이 나타날 수 있습니다. 에스트로겐을 오랜 기간에 걸쳐 고용량으로 반복투여 할 경우, 골단의 조기폐쇄, 성적 조열이 나타날 수 있으므로 골격이 성장 중인 사춘기 이전의 소아에 투여시 신중히 투여합니다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰하여 신중히 투여합니다. WHI연구의 에스트로겐 단독투여 시험군의 총 피험자 중, 75세 이상은 7.1%(n=767)인 반면, 65세 이상은 46%(n=4,943)였습니다. 75세 이상의 여성에 비해 75세 미만 여성에서 뇌졸중의 상대 위험도(결합형에스트로겐 대위약)가 높은 것으로 나타났습니다. WHI연구의 결합형에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론 복합투여 시험군의 총피험자 중, 75세 이상은 6.6%(n=1,095)인 반면, 65~74세는 44%(n=7,320)였습니다. 75세 이상의 여성의 경우, 젊은 피험자에 비해 치명적이지 않은 뇌졸중 및 침습성 유방암의 상대적 위험성이 더 높은 것으로 나타났습니다. 75세를 초과하는 여성의 경우, 위약 투여군에 비해 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여군에서 치명적이지 않은 뇌졸중 및 침습성 유방암은 각각 연간 10,000명당 24명 대 75명 및 12명 대 52명으로 위험성이 증가하는 것으로 나타났습니다. WHIMS연구에서, 65~79세 자궁적출 여성 2,947명에게 결합형에스트로겐(1일 0.625mg) 또는 위약을 무작위로 투여했습니다.; 81%(n=2,383)가 65~74세였고, 19%(n=564)가 75세 이상이었습니다. 대략 50%의 여성이 이전에 에스트로겐 대체요법을 받은 적이 없었습니다. 5.2년간의 평균 추적조사 결과, 치매 발병의 절대적 위험성은 에스트로겐 단독투여군에서 연간 10,000명당 37건, 위약 투여군에서는 연간 10,000명당 25건이었습니다(상대위험도 1.49, 95% 신뢰구간 0.83~2.66). WHIMS연구의 두 번째 집단군은 65세 이상의 여성 4,532명으로 평균 4년간 진행되었으며, 82%(n=3,729)가 65~79세였고 18%(n=803)가 75세 이상으로 구성되었습니다. 대부분의 여성이(80%) 이전에 호르몬 대체요법을 받지 않았습니다. 4년간의 평균 추적조사 후, 치매로 짐작되는 경우가 나타날 절대 위험성은 위약 투여군이 연간 10,000명당 22건이었던 것에 비해 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여군에서는 연간 10,000명당 45건이었습니다(상대위험도 2.05, 95% 신뢰구간 1.21~3.48). 알츠하이머병은 약물 투여군과 위약 투여군 모두에서 치매로 짐작되는 경우 중 가장 빈번한 종류였습니다. 결합형에스트로겐 단독투여군에서 치매로 짐작되는 경우의 79%가 70세 이상의 여성에서 나타났고, 결합형에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론 복합투여군에서 치매로 짐작되는 경우의 82%가 70세 이상의 여성에서 나타났습니다. 두 가지 투여군에 대한 자료를 통합해 보면, 치매로 짐작되는 경우가 나타날 절대적인 위험성은, 위약 투여군이 연간 10,000명당 23건이고 에스트로겐 대체요법 또는 호르몬 대체요법의 경우 연간 10,000명당 41건이었습니다(상대위험도 1.76, 95% 신뢰구간 1.19~2.60).

10. 임상검사치에의 영향

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

1) 설포브로모프탈레인 저류증가

2) 프로트롬빈 및 혈액응고인자 Ⅶ, Ⅷ, Ⅸ, Ⅹ의 증가, 항트롬빈 Ⅲ의 감소, 노르에피네프린에 의해 유도된 혈소판응집력 증가, 섬유소용해 감소

3) 단백결합형요오드(PBI), 컬럼분석 또는 방사면역분석법에 의한 T_4 농도 및 방사면역분석법에 의한 T_3 농도 측정에 따르면, 갑상선결합글로불린(TBG) 증가에 의해 순환하는 총 갑상선호르몬의 증가(T_3 수지 흡수는 감소하는데, 이것은 TBG의 상승을 의미하며 유리 T_4 및 T_3 농도는 변하지 않습니다.)

4) 내당력 장애

5) 프레그난디올 배설저하

6) 메티라폰시험에 대한 반응감소

7) 혈청 엽산염 농도 감소

8) 혈청 트리글리세라이드 및 인지질 농도 증가

11. 과량투여시의 처치

성인 및 소아에서 에스트로겐 함유 제제를 과량투여 할 경우 구역, 구토, 유방압통, 어지럼증, 복통, 졸음/피로가 나타날 수 있고 여성에서 소퇴성 출혈이 나타날 수 있습니다. 특별한 해독제는 없으며 필요한 경우 대증요법으로 치료합니다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관합니다.

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

13. 기타

1) 변이원성 및 발암성 : 천연 및 합성 에스트로겐을 장기간 투여시 몇몇 동물에서 유방, 자궁, 경부, 질, 고환 및 간의 암 발생빈도가 증가했습니다.

2) 약력학 및 임상적 유효성

결합형에스트로겐(1일 0.625mg) 단독 또는 결합형에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론의 복합투여(1일 0.625mg/2.5mg)의 유익성 및 위험성을 위약과 비교하여 평가하기 위하여, WHI는 건강한 폐경기 여성 약 27,000명을 두 개의 시험군에 등록하였습니다. 일차 평가변수는 치명적이지 않은 심근경색증(MI), 무증상 심근경색증, 관상동맥사와 같은 관상동맥 심질환(CHD)의 발생이었습니다. 일차 안전성 평가변수는 침습성 유방암의 발생이었습니다. 이 연구는 폐경증상에 대한 호르몬 대체요법의 효과를 평가하지는 않았습니다.

에스트로겐 단독투여 시험군은, 뇌졸중의 위험성 증가가 나타났고 미리 정해진 일차평가변수에서 에스트로겐 단독투여의 위험성 및 유익과 관련하여 더 이상의 정보를 얻을 수 없다고 판단되었기 때문에 초기에 중단되었습니다. 6.8년간의 평균 추적조사 후, 10,739명의 여성(평균연령 63세, 50~79세)을 포함한 에스트로겐 단독투여 시험군의 결과를 아래 표에 나타냈습니다.

WHI연구의 에스트로겐 단독투여 시험군에서, 관상동맥 심질환의 상대적 위험성에 대한 전체적으로 유의한 영향은 없었으나(상대위험도 0.95, 95% 신뢰구간 0.79~1.16), 추적조사기간 초기에 관상동맥 심질환의 위험성이 약간 증가했다가 시간이 지나면서 감소했다고 보고 되었습니다. 침습성 유방암 또는 결장직장암의 상대적 위험성에 대한 전체적으로 유의한 영향은 보고 되지 않았습니다(침습성 유방암 : 상대위험도 0.80, 95% 신뢰구간 0.62~1.04, 결장직장암 : 상대위험도 1.08, 95% 신뢰구간 0.75~1.55). 에스트로겐의 사용은, 뇌졸중 및 심부정맥혈전증에 대해 통계적으로 유의한 위험성의 증가와 관련이 있었습니다(뇌졸중 : 상대위험도 1.37, 95% 신뢰 구간 1.09~1.73, 심부정맥혈전증 : 상대위험도 1.47, 95% 신뢰구간 1.06~2.06). 폐색전증의 상대위험성은 유의하게 증가 하지 않았습니다(상대위험도 1.37, 95% 신뢰구간 0.90~2.07). 에스트로겐의 사용과 관련하여 대퇴골 골절(상대 위험도 0.65, 95% 신뢰구간 0.45~0.94), 척추골절(상대위험도 0.64, 95% 신뢰구간 0.44~0.93) 및 총 골절(상대위험도 0.71, 95% 신뢰구간 0.64~0.80)에 대해 통계학적으로 유의한 위험성의 감소가 각각 나타났습니다. 에스트로겐 단독투여 시험군에서 기타 원인(상대위험도 1.08, 95% 신뢰구간 0.88~1.32) 또는 전체적인 사망률 위험성(상대위험도 1.04, 95% 신뢰구간 0.88~1.22)에 대한 영향에 대한 보고는 없었습니다. 이러한 신뢰구간은 다중관점 및 다중비교로 보정하지 않았습니다.

WHI연구[a]의 에스트로겐 단독투여 시험군에서 나타난 상대적 및 절대적 위험성

사례	ERT와 위약의 상대적 위험성 (95% nCI[a])	ERT (n=5,310)	위약 (n=5,429)
		연간 10,000명당 절대적 위험성	
관상동맥 심질환(CHD)[b]	0.95 (0.79 ~ 1.16)	53	56
치명적이지 않은 심근경색증(MI)[b]	0.91 (0.73 ~ 1.14)	40	43
관상동맥 심질환(CHD) 사망[b]	1.01 (0.71 ~ 1.43)	16	16
뇌졸중[c]	1.37 (1.09 ~ 1.73)	45	33
심부정맥혈전증[b]	1.47 (1.06 ~ 2.06)	23	15
폐색전증[b]	1.37 (0.90 ~ 2.07)	14	10
침습성 유방암[b]	0.80 (0.62 ~ 1.04)	28	34
결장직장암[c]	1.08 (0.75 ~ 1.55)	17	16
대퇴골골절[c]	0.65 (0.45 ~ 0.94)	12	19
척추 골절[c]	0.64 (0.44 ~ 0.93)	11	18
총 골절[c]	0.71 (0.64 ~ 0.80)	144	197
기타 원인으로 인한 사망[c,d]	1.08 (0.88 ~ 1.32)	53	50
총 사망[c]	1.04 (0.88 ~ 1.22)	81	78

a 신뢰구간은 다중관점 및 다중비교로 보정하지 않았습니다.

b 평균 추적조사가 7.1년에 대한 종합적으로 판단된 결과에 근거합니다.

c 7.1년간의 평균 추적조사에 근거합니다.

d 유방암 또는 결장직장암, 확실한/잠재적인 관상동맥 심질환, 폐색전증, 또는 뇌혈관 질환으로 인한 것을 제외한 모든 사망

7.1년간의 평균 추적조사 후 에스트로겐 단독투여 시험군에서 관상동맥 심질환 발현에 대한 최종 판단된 결과들을 위약을 투여 받은 여성과 비교했을 때 결합형에스트로겐을 단독투여 받은 여성에서의 주요 관상동맥 심질환발현(치명적이지 않은 심근경색증, 무증상 심근경색증, 그리고 관상동맥 심질환으로 인한 사망)에 대한 전체적인 차이가 보고 되지 않았습니다. 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여 시험군 또한 초기에 중단되었습니다. 미리 정해진 중단 규정에 따라, 투여 5.2년간의 평균 추적조사 후, 유방암 및 심혈관 질환의 증가된 위험성이 결장직장암 및 대퇴골 골절의 감소와 같은 특정 유익성을 초과하였습니다. 16,608명의 여성(평균연령 63세, 50~79세)을 포함하는 WHI의 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여 시험군에 대한 5.6년간의 평균 추적조사 결과는 아래 표에 나타냈습니다. 이러한 결과는 평균 추적조사 5.6년 후 종합적으로 판단된 자료를 반영합니다.

WHI연구의 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여 후속연구에서, 관상동맥 심질환(CHD)의 위험성 증가가 호르몬 복합요법과 관련이 있었습니다(상대위험도 1.24, 95% 신뢰구간 1.00~1.54). 이는 연구 첫 해에 가장 뚜렷이 나타났습니다(상대위험도 1.81, 95% 신뢰구간 1.09~3.01). 호르몬 복합요법을 받은 여성에게서 침습성 유방암의 상대적 위험성이 증가했습니다(상대위험도 1.24, 95% 신뢰구간 1.01~1.54). 후속연구에서 또한 통계학적으로 유의한 총 뇌졸중(상대위험도 1.31, 95% 신뢰구간 1.02~1.68), 허혈성 뇌졸중(상대위험도 1.44, 95% 신뢰구간 1.09~1.90), 심부정맥혈전증(상대위험도 1.95, 95% 신뢰구간 1.43~2.67) 및 폐색전증(상대위험도 2.13, 95% 신뢰구간 1.45~3.11)의 상대적 위험성 증가가 보고 되었습니다. 위약에 비하여, 3년 후 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여는 골밀도(bone mineral density)를 증가시키는 것으로 나타났습니다(3.7% 대 0.14%, P<0.001). 대퇴골 골절(상대위험도 0.67, 95% 신뢰구간 0.47~0.96), 척추골절(상대위험도 0.65, 95% 신뢰구간 0.46~0.92), 팔/손목 골절(상대위험도 0.71, 95% 신뢰구간 0.59~0.85), 그리고 총 골절(상대위험도 0.76, 95% 신뢰구간 0.69~0.83)의 통계학적으로 유의한 상대적 위험성 감소는 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여와 관련 있었습니다. 호르몬 복합요법 사용자에게서 결장직장암이 진단되었을 때 더 진행된 상태이기는 했으나, 에스트로겐과 프로게스틴의 복합투여는 침습성 결장직장암의 위험성을 통계학적으로 유의하게 감소시키는 것으로 나타났습니다(상대위험도 0.56, 95% 신뢰구간 0.38~0.81). 추가의 분석 자료로부터, 호르몬 복합 대체요법과 위약을 투여 받은 환자에서 자궁내막암(상대위험도 0.81, 95% 신뢰구간 0.48~1.36) 또는 경부암(상대위험도 1.44, 95% 신뢰구간 0.47~4.42)에 대한 상대적인 위험성이 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았습니다. 5.2년간의 평균 추적조사 후, 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여 후속연구에서 기타 원인들에 의한 사망(상대위험도 0.92, 95% 신뢰구간 0.74~1.14)에 통계학적으로 유의한 영향이 보고 되지 않았고, 총 사망 위험(상대위험도 0.98, 95% 신뢰구간 0.82~1.18)에 대해 아무런 영향도 없었습니다. 이러한 신뢰구간은 다중관점 및 다중비교로 보정하지 않았습니다.

WHI연구의 에스트로겐과 프로게스틴 투여 시험군에서 평균 5.6년에 나타난 상대적 및 절대적 위험성[a]

사례	HRT와 위약의 상대적 위험성 (95% nCI[b])	HRT(n=8,506)	위약(n=8,102)
		연간 10,000명당 절대적 위험성	
관상동맥 심질환(CHD)	1.24 (1.00 ~ 1.54)	39	33
치명적이지 않은 심근경색증(MI)	1.28 (1.00 ~ 1.63)	31	25
관상동맥 심질환(CHD) 사망	1.10 (0.70 ~ 1.75)	8	8
총 뇌졸중	1.31 (1.02 ~ 1.68)	31	24
허혈성 뇌졸중	1.44 (1.09 ~ 1.90)	26	18
심부정맥혈전증	1.95 (1.43 ~ 2.67)	26	13
폐색전증	2.13 (1.45 ~ 3.11)	18	8
침습성 유방암[a,c]	1.24 (1.01 ~ 1.54)	41	33
침습성 결장직장암	0.56 (0.38 ~ 0.81)	9	16
자궁내막암	0.81 (0.48 ~ 1.36)	6	7
자궁경부암	1.44 (0.47 ~ 4.42)	2	1
대퇴골골절	0.67 (0.47 ~ 0.96)	11	16
척추골절	0.65 (0.46 ~ 0.92)	11	17
팔/손목 골절	0.71 (0.59 ~ 0.85)	44	62
총 골절	0.76 (0.69 ~ 0.83)	152	199

a 종합적으로 판단된 자료에 근거한 결과입니다. 사망률 자료는 판단된 자료의 일부는 아니었지만 5.2년간 추적조사 자료가 모든 원인의 사망률에 있어서 투여군들 간에 아무런 차이가 없음을 나타냈습니다(상대위험도 0.98, 95% 신뢰구간 0.82~1.18).

b 신뢰구간은 다중관점 및 다중비교로 보정하지 않았습니다.

c 상피내(in-situ) 유방암을 제외한 전이성(metastatic) 및 비전이성(non-metastatic)유방암을 포함

【포장단위】 30정

【저장방법】 밀폐용기, 실온(1~30℃)보관

【최종 개정연월일】 2016. 08. 01

※ 본 제품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 의하여 생산된 제품입니다. 구입시 사용 기한이 지났거나 유통과정 중 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환해 드립니다.

※ 이 첨부문서 작성일자(2016년 8월 1일) 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.dalimpharm.co.kr)에서 확인할 수 있습니다.

제조원
dalim (주)다림바이오텍
경기도 화성시 향남읍 제약공단3길 107
대표전화 : 02) 335-1656
공장 및 연구소 : 031) 353-6091
소비자상담실 : 080) 333-1656 (수신자부담)

PP01