의약품 분류번호	247
	난포호르몬제 및 황체호르몬제

전문의약품

페모스톤® 콘티 정

femoston® conti tab.

폐경기 이후의 여성에게 있어 호르몬 대체요법(HRT)은 Estrogen의 결핍에 의한 안면홍조 등의 급성 증상들을 치료하고, 비뇨생식기의 위축을 예방함으로써 삶의 질을 높이는데 크게 기여하고 있습니다. 또한, 호르몬 대체요법 등은 골다공증에 의한 골절과 심혈관계 질환을 예방하므로 이에 대한 필요성이 증가하고 있습니다.
이와같이 중요한 호르몬 대체요법이지만, Estrogen의 경우 자궁내막증식증 또는 자궁 내막암의 발병과의 인과관계가 보고되고 있어 이러한 자궁내막의 증식을 억제하기 위해서는 Progesterone의 투여가 중요하게 되었습니다.
페모스톤정은 Estradiol과 Dydrogesterone을 함께 함유하고 있는 제품으로서 Estrogen의 심각한 문제로 지적되고 있는 부작용 발생을 감소시킨 1일 1정 복용의 Single-tablet제제입니다.

【원료약품의 분량】

1정 중
에스트라디올 헤미하이드레이트(EP)······························1.03mg (에스트라디올로서 1.0mg)
디드로게스테론(별규)···5mg

【성 상】

살색 원형의 양면이 볼록한 필름코팅정.

【약리작용】

1. Estradiol은 폐경 여성에서 주로 순환되는 가장 생리적인 Estrogen성분으로서, 인체 난소 호르몬 중 가장 활성을 띠는 물질입니다.
2. Dydrogesterone은 Progesterone 수용체와 친화력이 커 비경구용제제에 비할 만큼 활성을 가진 경구용 Progesterone 성분으로서, Anti-Estrogen활성이 있으나Androgen 활성은 없습니다.
   따라서, Dydrogesterone은 Androgen성 부작용 없이 자궁내막의 과다증식, 발암 위험성을 예방할 수 있습니다.
3. 페모스톤정은 Estradiol과 Dydrogesterone의 복합제 형태의 Single-tablet제품으로, 휴약기간을 갖는 기존제품에 비해 환자의 순응도를 높였습니다.

【효능 · 효과】

1. 자궁을 가진 여성의 에스트로겐 결핍의 증상경감을 위한 호르몬대체요법 (이 약은 폐경 후 12개월 이상 경과된 여성에게만 사용하십시오.)
2. 골절의 위험이 있는, 자궁을 가진 폐경 후 여성의 골다공증 예방

【용법 · 용량】

1. 성인 (노인 포함).
   - 1일 1회 1정을 복용하십시오. 복용주기 전후에 휴약하지 않고 연속해 복용하십시오.
     식사와 관계없이 복용할 수 있습니다.
2. 처음 복용시.
   - 자연적인 폐경의 경우 마지막 생리 후 12개월 후에 이 약으로의 치료를 시작하십시오.
     외과적으로 유도된 폐경에는 즉시 치료를 시작할 수 있습니다.
   - 이 약은 폐경 후 여성의 자궁내막 증식을 억제하는 경향이 있어 무월경을 일으킵니다.
   - 치료 시작 전에 임부는 반드시 제외하십시오.
3. 골다공증의 예방.
   - 폐경 후 골다공증의 예방을 위한 호르몬대체요법에서는 투여량과 관련되는 골밀도에 대하여 예상되는 영향과 치료에 대한 개개인의 내약성을 고려하십시오.
   - 역학조사에 따르면 빠른 폐경, 골다공증의 가족력, 최근의 부신피질호르몬의 지속적 사용, 작은 골격, 얇은 골격, 흡연을 포함하는 수많은 위험요인이 폐경 후 골다공증에 영향을 준다고 보고되었습니다. 환자에게 이러한 위험요인이 있다면 주의하십시오.
   - 최대의 예방 효과를 위해서는 폐경 후 가능한 신속히 호르몬대체요법을 시작하십시오.
   - 예방 효과는 치료를 지속할수록 커지지만, 10년 이상의 에스트로겐요법에 관한 자료는 제한적입니다. 5~10년 이상 장기적인 치료를 하기 전에, 위험과 유익성을 세심히 비교검토하십시오.
4. 다른 호르몬대체요법으로부터의 변경.
   - 다른 호르몬대체요법제에서 이 약으로 변경하는 경우, 에스트로겐 및 프로게스토겐 복용주기의 마지막에 휴지기 없이 시작하십시오.
   - 이 약은 폐경 후 12개월 이상 지난 폐경 여성에게만 사용하십시오. 만약 폐경시기를 모른다면 (예를 들어 일련의 호르몬대체요법제 또는 경구 피임제 병용으로 인하여), 내인성 에스트로겐이 계속 높게 나타날 수 있으며, 이로 인하여 예상치 못한 출혈이 특히 첫 번째 복용주기에 나타날 수 있습니다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에게는 투여하지 마십시오.
   1) 18세 이하의 어린이
   2) 임신 및 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부
   3) 유방암 또는 유방암이 의심되거나 유방암의 병력이 있는 환자
   4) 에스트로겐에 반응하는 종양으로 진단받았거나 의심되는 환자(예, 자궁내막암)
   5) 프로게스토겐에 반응하는 종양으로 진단받았거나 의심되는 환자(예, 수막종)
   6) 원인불명의 질내 출혈
   7) 치료를 시작하기 전 비정상적인 자궁 내막의 두꺼워짐(자궁내막증식증)
   8) 명백한 원인 없이 다리나 폐에 혈전이 있는 환자(정맥혈전색전증, 예를 들면, 심정맥 혈전증이나 폐색전증)
   9) 협심증 또는 심장발작(심근경색) 같은 동맥 혈전질환(동맥혈전색전증)이 있거나 최근 발생된 경험이 있는 환자
   10) 간 질환의 병력이 있는 환자 및 간기능 검사수치가 정상으로 회복되지 않은 환자
   11) 선천적이거나 후천적인 포르피린증
   12) 에스트라디올, 디드로게스테론을 포함하는 이 약의 성분에 알러지(과민성)가 있는 환자
   13) 뇌혈관 발작
   14) 혈전발현성 장애(thrombophilic disorder)가 있는 환자(예, C단백, S단백 또는 항트롬빈결핍증)
   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.
2. 다음 환자에는 신중히 투여하십시오.
   1) 간 기능의 악화, 피부 그리고/또는 눈의 흰자위가 노랗게 변색하는 경우(황달) 및 편두통성 두통이 새로 발생되거나, 갑작스런 시각장애, 유의적인 혈압의 상승, 임신인 경우 이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사에게 알려야 합니다.
   2) 정맥혈전색전증의 병력 또는 항혈전제 치료 중 혈전성 양상(thrombophilic state)을 나타냈던 환자에서 정맥혈전색전증의 발현위험이 높아지므로 호르몬대체요법은 유익성과 위험을 면밀히 비교검토 하여야 합니다.
   3) 정맥혈전색전증에 대한 과거력이 없는 환자이더라도, 젊은 나이에 혈전증의 과거력이 있는 1촌 혈족이 있는 경우 의사는 유사한 질병이 영향을 미치는지 발견하기 위한 스크리닝을 할 것을 권고할 것입니다. 그러나, 이러한 스크리닝으로 혈전발현성 결함을 확인하는 것에는 제한이 있습니다. 가족 중 혈전발현성 결함이 확인되거나, 결함이 '심각'(예:항트롬빈, S단백, C단백 결핍 또는 복합결핍)한 경우에는 호르몬대체요법을 금지합니다. 이미 만성적으로 항혈전제를 복용하고 있다면 의사는 호르몬대체요법에 대한 위험성과 유익성을 주의 깊게고려하여야 합니다.
   4) 수술을 받은 경우에는 수술 후 기간 동안의 정맥혈전색전증 발생을 예방하기 위한 대책이 필요합니다. 만약 예정된 수술(elective surgery)로 인해 장기적으로 움직일 수 없는 상태(prolonged immobilisation)가 예상된다면, 의사는 4~6주전에 호르몬 대체요법을 일시적으로 중지할 것을 고려하여야 합니다. 치료는 수술에서 완전히 회복된 후 활동이 가능하면 다시 시작해야 합니다.
   5) 정맥혈전색전증이 치료 시작 후 발생한다면 투약을 중지하여야하며, 환자는 혈전증의 가능성이 높은 증상(예를 들어 고통스러운 다리 부종, 갑작스러운 흉통, 호흡곤란)을 인지하는 즉시 의사에게 말해야 합니다.
   6) 심정맥혈전증, 혈전 색전증 이상, 뇌혈관 질환의 병력이 있는 환자는 주의 깊게 관찰하여야 합니다.
   7) 이 약은 인슐린 감수성과 분비를 상승시킬 수 있으므로 당뇨병 환자의 경우 치료 후 1달 동안 탄수화물대사에 대해 주의 깊게 모니터 해야 합니다.
   8) 다음 증상이 있거나 병력이 있는 환자, 임신 중 또는 과거 호르몬 치료를 받는 동안 그 증상이 악화된 적이 있는 환자는 이 약 복용 중에 드물게 재발되거나 악화될 수 있으므로 주의 깊게 관찰하여야 합니다.
      - 자궁내벽의 비정상적인 성장(평활근종), 자궁 조직의 자궁 외부로의 비정상적인 성장(자궁내막증)
      - 혈전 또는 기타 장애로 혈관을 막는 병력 또는 위험인자가 있는 경우(혈전색전질환)
      - 에스트로겐 의존성 종양, 예를 들면 유방암에 걸린 1촌 혈족(어머니, 자매)이 있는 경우, 유방암 발생 위험 증가
      - 높은 혈압(고혈압)
      - 혈색소병
      - 간질환(예를 들어, 양성 종양인 간선종)
      - 혈관합병증이 동반되거나 동반되지 않는 당뇨
      - 담석(담석증)
      - 편두통 또는 중증의 두통
      - 인체의 많은 장기에 영향을 미치는 면역계질환(전신성홍반성루프스)
      - 비정상적인 자궁내막증식증 병력(자궁내막이상증식)
      - 발작(간질)
      - 천식
      - 내이(內耳)질환(이경화증), 다발성경화증
   9) 비정상적이거나 불규칙적인 출혈이 발생하는 경우(자궁내막의) 부인과 검사를 해야 합니다.
   10) 1촌~2촌 이내의 혈족 중 유방에 결절성 또는 낭양변성 섬유종의 기형성의 병력이 있는 경우 규칙적으로 관찰하는 것이 바람직합니다.
   11) 치료를 시작하기 전 위험성이 있는 환자에게 유방조영성을 실시하고 규칙적으로 이를 반복하도록 해야 합니다.
   12) 에스트로겐은 체내 수분 저류를 일으키므로 심장 또는 신장 기능 부전의 환자는 주의 깊게 관찰하여야 합니다. 말기 신부전 환자에서는 이 약 활성성분의 혈중 농도가 증가될 수 있으므로 면밀히 관찰하여야 합니다.
   13) 고지혈증이 있는 환자에서 에스트로겐 대체 요법을 사용하는 동안 드물게 혈중 중성 지방치가 크게 증가하고, 췌장염을 유발할 수도 있으므로 면밀히 관찰되어야 합니다.
3. 이상반응
   1) 임상시험 및 시판 후 사용경험에서 나타난 이상반응은 다음과 같습니다. 이상반응 발현율은 흔하게(1%이상 10%미만), 흔하지 않게(0.1%이상 1%미만), 드물게(0.01%이상 0.1%미만), 매우 드물게(0.01%미만)로 구분하였습니다.
      (1) 소화기계 : 흔하게 구역, 복부경련, 복부팽만, 흔하지 않게 소화불량, 매우 드물게 구토
      (2) 중추신경계 : 흔하게 두통, 편두통, 흔하지 않게 현기증, 우울증, 성욕변화, 신경과민증, 매우 드물게 비자발적인 근육수축(무도병)
      (3) 간장 : 흔하지 않게 담낭질환, 드물게 간기능 수치의 변화 (흔하지 않게 무력증 또는 불쾌감 수반), 황달 및 복부경련
      (4) 유방 : 흔하게 유방 압통/확대
      (5) 피부 : 흔하지 않게 피부알러지반응, 발진, 두드러기, 소양증, 매우 드물게 투약을 중단했을 때, 호흡곤란을 유발할 수 있는 팔, 얼굴 또는 목의 종창(맥관부종)과 피부의 홍반 또는 갈색반(다형홍반, 결절성홍반), 피부의 자반(자반증), 피부변색(갈색반 또는 흑피종)이 지속될 수 있습니다.
      (6) 비뇨기계 : 흔하게 간헐적 출혈, 점적출혈, 비 월경 시의 자궁출혈 또는 점상출혈(자궁출혈), 폐경기 후 출혈, 골반통증, 흔하지 않게 자궁경부 미란과 분비물 변화, 생리통(월경곤란증), 월경과다, 방광염 유사증상, 질칸디다증, 자궁평활근종의 크기 증가, 드물게 월경전증후군 유사증상, 빈도를 알 수 없는 생리중 출혈량 변화, 무월경, 뇨실금
      (7) 눈 : 드물게 각막 만곡의 심화(steepening of corneal curvature), 콘택트렌즈 불내성
      (8) 순환기계 : 흔하지 않게 고혈압, 말초혈관질환, 정맥류, 다리나 폐에 혈전 발생(정맥 혈전색전증), 매우 드물게 뇌졸중, 심장발작(심근경색)
      (9) 기타 : 흔하게 체중변화, 하지 경련, 근력의 약화(무력증), 흔하지 않게 허리통증, 팔다리의 부종(말초부종), 매우 드물게 용혈성 빈혈(적혈구 파괴로 인한 피부가 창백해지는 증상, 무기력증, 호흡곤란 포함), 포르피린증 (혈색소장애)악화, 빈도를 알 수 없는 탄수화물대사의 변화, 알러지 반응(과민증)
   2) 유방암 위험성
      5년 이상 에스트로겐-프로게스토겐 복합치료요법을 받은 여성에서 유방암 발생 위험은 2배까지 증가했습니다. 에스트로겐 단독 치료요법을 받은 환자에서 유방암 발생 위험성의 증가는 에스트로겐-프로게스토겐의 복합치료를 받은 환자에서의 위험성 증가 보다 대체적으로 적었습니다. 위험성은 사용기간에 의존적입니다. 대규모의 역학조사(MWS)와 무작위 위약-대조군 시험인 WHI(Women's Health Initiative study) 결과는 아래와 같습니다.

[1,000,000명의 여성연구 – 5년 치료 후 예측되는 유방암의 추가 위험성]

연령범위(세)	5년 이상 호르몬대체요법을 받지 않은 1000명당 발병사례건수[1]	위험비율, 95% 신뢰구간[#]	5년 이상 호르몬대체요법을 받은 1000명당 추가발병사례건수 (95% 신뢰구간)
		에스트로겐 단독 요법	
50-65	9-12	1.2	1-2(0-3)
		에스트로겐-프로게스토겐 병용요법	
50-65	9-12	1.7	6(5-7)

[1] 선진국의 기준발병률을 기초로 함
[#] 전체 위험비율. 위험비율은 지속적이지 않지만 사용기간에 따라 증가합니다.
주의 : 유방암 발생에 대한 배경은 유럽국가 마다 다르므로, 추가증례수는 비례적으로 바뀔 수 있습니다.

[미국 WHI 연구 – 5년 치료 후의 유방암에 대한 추가 위험성]

연령범위(세)	5년 이상 위약을 사용한 군에서 1000명당 발병사례건수[2]	위험비율, 95% 신뢰구간	5년 이상 호르몬대체요법을 사용한 1000명당 추가발병사례건수 (95%신뢰구간)
		에스트로겐(CEE) 단독 요법	
50-79	21	0.8(0.7-1.0)	-4(-6-0)2)
		에스트로겐&프로게스토겐 병용요법(CEE+MPA)*	
50-79	14	1.2(1.0-1.5)	+4(0-9)

[2] 자궁이 없는 여성에서의 WHI연구는 유방암 위험성이 증가하지 않음
* 연구 이전에 호르몬대체요법을 사용하지 않은 환자로 분석을 제한하였을 때, 치료 후 최초 5년간의 위험성은 증가하지 않음 : 미사용 환자 보다 5년 후 위험성은 높음.

   3) 자궁내막암 위험성
      호르몬대체요법을 사용하지 않는 자궁을 가진 폐경 여성이 자궁내막암을 진단받을 위험성은 1000명당 약 5명이다. 자궁을 가진 여성이 에스트로겐 단독 호르몬대체요법을 사용하는 경우, 자궁내막암의 위험성이 증가될 수 있으므로 추천되지 않습니다. 에스트로겐 단독 요법의 사용기간 및 용량에 따른 자궁내막암 위험성에 관한 역학적 연구에서, 50~65세 여성 1000명당 5~ 55례의 추가적인 자궁내막암 위험성의 증가가 관찰되었습니다. 에스트로겐 단독 요법을 사용하는 여성의 주기적 요법 시 프로게스토겐을 적어도 한주기당 12일 간 병용투여하면 자궁내막암의 위험성 증가를 예방할 수 있습니다. 복합 호르몬대체요법을 5년 동안 사용한 여성에서의 역학조사에서, 자궁내막암을은 증가하지 않았습니다(상대위험도 1.0(0.8-1.2)).
   4) 에스트로겐/프로게스토겐 투여와 관련하여 다음 이상반응이 나타날 수 있습니다.
      - 에스트로겐 의존성의 양성 및 악성 종양 (예, 자궁내막암, 난소암)
      - 프로게스토겐 의존적 종양의 크기증가 (예, 수막종)
      - 면역체계장애 : 전신홍반성루푸스
      - 대사 및 영양장애 : 고중성지방혈증
      - 신경계 장애 : 치매 가능성, 간질증상 악화
      - 생식계 및 유방 이상 : 유방 섬유화
      - 혈관계이상 : 동맥혈전색전증
      - 소화기계 이상 : 췌장염(고중성지방혈증이 있는 여성에서)
      - 총 갑상선 호르몬 증가
      - 신장 및 비뇨기 이상. 방광조절의 어려움(요실금)
      - 하지정맥혈전증, 골반정맥혈전증 또는 폐색전증과 같은 정맥혈전색전증
      - 심근경색, 뇌졸중
      - 담낭질환
      - 피부 및 피하조직 질환 : 갈색반, 다형홍반, 결절성홍반, 출혈성발진
   5) 국내 시판후 조사 결과
      국내에서 시판 후 6년 동안 667명을 대상으로 실시한 에스트라디올 · 디드로게스테론 복합제에 대한 시판후 조사결과 14.69%(98례/667례)에서 유방긴장감(58건), 출혈량변화(13건), 점상출혈(7건), 경미한 출혈(5건), 월경(3건), 체중증가(4건), 부종(3건)과 분비물 증가, 복부팽만감, 졸음, 소양증 각 2건, 구역, 구토, 위장장애, 각질, 하복부통증, 열감 각 1건 등의 이상반응이 보고되었습니다. 이 약을 복용한 71명중에서는 5.6%(4례/71례)에서 점상출혈 3건, 졸음 1건의 이상반응이 보고되었습니다.
4. 일반적 주의
   1) 예기치 않은 출혈(부정출혈)과 점상출혈이 치료 첫 달에 나타날 수 있습니다. 치료기간 동안 또는 치료를 멈춘 후에도 부정출혈이 지속된다면 신속하게 의사에게 알리고 조직검사를 통하여 자궁내막증식증과 자궁내막암 등 출혈의 원인을 조사하여야 합니다. 의사는 출혈의 원인을 밝히고 자궁내막암을 배제하기 위해 테스트를 할 것입니다.
   2) 자궁내막증식증 및 자궁내막암
      자궁을 가진 여성이 장기간 에스트로겐 단독요법으로 치료받는 경우, 자궁내벽의 비정상적인 증식(자궁내막증식증)과 암(자궁내막암)의 위험은 증가합니다. 보고된 자궁내막암의 위험은 투약기간과 투여량에 따라 호르몬대체요법 비사용자에 비해 2-12배 높은 것으로 확인되었습니다. 치료 중단 후에도 위험성은 적어도 10년간은 유지될 것입니다. 자궁 적출술을 실시하지 않은 여성에서 1주기(28일)당 최소12일 이상 주기적으로 프로게스토겐을 추가 투여하거나, 지속적으로 에스트로겐-프로게스토겐 요법을 병용하면 에스트로겐 단독 호르몬대체용법과 관련된 과잉위험(excess risk)을 예방할 수 있습니다.
   3) 호르몬 대체요법을 실시하기 전, 혈압, 유방 촉진, 복부와 생식기 검사를 참고로 신체검사와 약물 복용, 가족력을 검사합니다.
   4) 에스트로겐-프로게스토겐 투여는 피임성이 아니므로 폐경기 이전의 환자는 비호르몬성 피임요법을 해야 합니다.
   5) 치료기간 중에는 정기적인 유방암선별검사(유방조영술)를 포함한 정기검진을 받아야 합니다. 검사 빈도는 환자의 상황과 의사의 추천에 따라 달라지지만 적어도 1년에 1회 이상 검사하여야 합니다. 정기적인 자가 유방검진을 실시하여야 하며 유방에 변화가 생겼을 경우 즉시 의사에게 알려야 한다. 만약 자가 유방검진 방법이나 어떤 변화를 관찰해야 하는지 모른다면 의사에게 문의해야 합니다.
   6) 유방암 : 에스트로겐-프로게스토겐 복합제 또는 에스트로겐 단독 호르몬 대체요법을 사용하는 여성에서의 유방암 발생 위험성은 치료기간에 따라 증가합니다.

      [에스트로겐-프로게스토겐 복합 치료요법]
      무작위 위약대조 시험 WHI(Women's Health Initiative study) 및 역학조사에서 에스트로겐-프로게스토겐 복합제를 복용한 여성에서 약 3년 이후에 유방암 발생 위험이 증가됨이 보고되었습니다.

      [에스트로겐 단독 치료요법]
      WHI(Women's Health Initiative study)연구에 따르면, 에스트로겐 단독요법을 행하는 자궁적출술을 한 환자에서 유방암 발생위험성은 증가하지 않았습니다. 대부분의 관찰연구에서 에스트로겐-프로게스토겐의 복합치료보다 에스트로겐 단독치료시 유방암 발생에 대한 위험성이 대체적으로 적은 것으로 보고되었습니다. 에스트로겐 단독 치료시 수년 이내에 과잉 위험(excess risk) 단계에 이르나, 치료 중단 후 수년 내에(최대 5년) 치료를 받기 전과 같은 수준으로 회복됩니다. 호르몬대체요법, 특히 에스트로겐-프로게스토겐 병용투여는 유방조영술 이미지의 음영을 진하게 하여 방사선적 방법에 의한 유방암 진단에 악영향을 미칠 수 있습니다.
   7) 폐경기 여성에서 에스트로겐 결핍 증상에 대한 치료를 목적으로 호르몬 대체요법을 실시할 때에는 그 증상이 삶의 질에 유해한 영향을 미치는 경우에만 시작하도록 합니다. 이러한 경우, 일 년에 한번 이상 정기적으로 유익성/위험성에 대하여 신중히 평가하고, 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 치료를 지속하도록 합니다.
   8) 조기폐경환자(예상보다 빠른 나이)에서 호르몬대체치료요법의 위험성에 대한 근거는 제한적입니다. 그러나, 젊은 여성에서의 절대위험도(absolute risk)는 낮은 수준이었으므로, 조기폐경환자에서 위험성 대비 유익성은 나이든 여성에 비해 더 긍정적일 것입니다.
   9) 에스트로겐이 담석증의 위험성을 증가시킨다고 보고되고 있습니다.
   10) 정맥혈전색전증 : 호르몬대체요법은 정맥혈전색전증(VTE)(예, 심부정맥혈전증 또는 폐색전증)의 발생 위험을 1.3-3배 증가시킬 수 있습니다. 정맥혈전색전증의 발현율은 호르몬대체요법을 시작한 첫해 동안이 이후보다 높습니다. 무작위 위약-대조군 시험인 WHI(Women's Health Initiative study) 결과는 아래와 같습니다.

[WHI 연구 – 5년 이상 치료시 정맥혈전색전증(VTE)에 대한 추가 위험성]

연령범위(세)	5년 이상 위약을 사용한 군에서 1000명당 발병사례건수	위험비율, 95% 신뢰구간	5년 이상 호르몬 대체요법을 사용한 군에서 1000명당 추가발병사례건수 (95% 신뢰구간)
에스트로겐 –단독요법 경구투여 (자궁적출여성)			
50-59	7	1.2 (0.6-2.4)	1 (-3 - 10)
에스트로겐-프로게스토겐 복합요법 경구투여			
50-59	4	2.3 (1.2 - 4.3)	5 (1 - 13)

      혈전발현성 장애(thrombophilic disorder)를 가진 경우 정맥혈전색전증(VTE)의 발생 위험성이 증가되며, 호르몬대체요법을 할 경우 더욱 증가될 것입니다. 정맥혈전색전증(VTE)의 일반적으로 알려진 위험요소는 에스트로겐 사용력, 고령자, 대수술, 장기적으로 움직이기 어려운 경우(prolonged immobilisation), 심각한 비만증(BMI 〉 30 kg/m²), 임신 중 또는 산후기간, 전신성홍반성루푸스(SLE), 암 등이 있습니다. 정맥혈전색전증 환자에서 하지 정맥류의 발현 가능성에 대해 일치된 의견은 없습니다. 하지 정맥류 환자는 호르몬대체요법을 시작하기 전에 이 사실을 의사에게 알려야 합니다. 호르몬대체요법은 정맥혈전색전증의 위험을 증가시키기 때문에 정맥혈전색전증 또는 혈전을 유발하는 다른 질환의 병력 또는 가족력이 있는 경우에는 정맥혈전색전증(VTE)이 악화될 수 있습니다.
   11) 허혈성 뇌졸중 : 에스트로겐 단독 및 에스트로겐-프로게스토겐의 복합 치료를 포함한 호르몬대체요법은 허혈성 뇌졸중과 관련된 위험성을 1.5배까지 증가시킵니다. 이러한 위험성은 폐경의 나이와 시기에 의존적이지 않으나, 뇌졸중 위험의 기저치는 나이에 상당히 의존적이며, 호르몬대체요법을 사용하는 여성에서 뇌졸중의 발생 위험은 나이에 따라 증가합니다.

[WHI 연구 – 5년 이상 병용호르몬 요법시 허혈성뇌졸중*의 추가 위험성]

연령범위(세)	5년 이상 위약을 사용한 여성군에서 1000명당 발병사례건수	위험비율, 95% 신뢰구간	5년 이상 호르몬 대체요법을 사용한 군에서 1000명당 추가발병사례건수 (95% 신뢰구간)
50-59	8	1.3 (1.1 - 1.6)	3 (1-5)

* 허혈성뇌졸중과 출혈성 뇌졸중 간의 구별 없음

   12) 난소암 : 난소암은 유방암보다 매우 드물게 나타납니다. 장기간(적어도 5-10년)동안 에스트로겐 단독 호르몬요법을 행한 경우 난소암의 위험성이 약간 증가했습니다. WHI 연구를 포함한 몇몇 연구에서, 복합 호르몬대체요법을 장기간 사용 시에는 난소암의 위험성이 비슷하거나 아주 약간 덜 위험했습니다. 백만 명의 여성에서 호르몬대체요법을 5년간 행한 연구결과에 따르면, 2500명당 1명이 추가적으로 난소암으로 보고되었습니다.
   13) 에스트로겐은 갑상선 호르몬의 혈중농도를 증가시키는 성분인 TBG (thyroxin binding globulin)를 증가시킵니다. 에스트로겐은 갑상선샘의 기능에 영향을 미칠 수 있습니다. 호르몬대체요법을 시작하기 전 갑상선샘 질환 또는 문제가 있다면 의사에게 알려야 합니다.
   14) WHI 시험에서 65세 이후에 지속적인 복합 호르몬 치료를 시작한 여성에서 치매 발생 위험이 증가할 수 있다는 약간의 근거가 확인되었습니다. 이러한 사실이 낮은 연령대의 폐경기 이후 여성이나 다른 호르몬 대체요법 제제에 적용 할 수 있을지의 여부는 알 수 없습니다.
   15) 유전적으로 갈락토오스 불내성, Lapp lactase 결핍 또는 포도당/갈락토오스 흡수부전 환자에게 이 약을 투약하지 않도록 합니다.
   16) 관상동맥질환(CAD) : 무작위 위약-대조군 시험 결과, 에스트로겐단독 또는 에스트로겐-프로게스토겐의 복합 호르몬치료요법을 받는 여성에서 관상동맥질환(CAD)의 유무에 관계없이, 호르몬치료요법이 심장발작(심근경색)에 대해 보호작용을 한다는 근거는 없습니다.

      [에스트로겐-프로게스토겐 복합치료]
      에스트로겐-프로게스토겐 복합 호르몬대체요법을 사용하는 동안 관상동맥질환(CAD)과 연관된 위험성은 약간 증가합니다. 관상동맥질환(CAD)의 절대위험도(absolute risk)의 기저치는 나이에 상당히 의존적이기 때문에, 폐경기에 가까운 건강한 여성에서 에스트로겐-프로게스토겐복합 호르몬대체요법에 의한 추가적인 관상동맥질환의 발생건수는 매우 낮았지만, 나이에 따라 증가될 것입니다.(60세 이상).

      [에스트로겐 단독 치료]
      무작위 위약-대조군 연구에 따르면, 에스트로겐 단독 투여요법을 사용하는 자궁적출술을 받은 여성 환자에서 관상동맥질환(CAD)의 위험성은 증가하지 않았습니다.
5. 약물상호작용
   1) 처방 없이 복용중인 의약품 또는 생약제제를 포함한 다른 의약품을 복용중이거나 최근에 복용하였다면 그 사실을 의사나 약사에게 알려야 합니다. 이 약과 동시에 복용중인 의약품의 설명서도 반드시 읽어야 합니다.
   2) 다음 의약품은 이 약의 효과를 감소시키거나 출혈 또는 점상출혈을 발생시킬 수 있습니다.
      - 항간질약(페노바르비탈, 카바마제핀, 페니토인)
      - HIV 감염 치료제(리토나비르, 넬피나비르)
      - St. John's Wort (Hypericum perforatum)를 포함하는 생약제제
   3) 에스트로겐은 다른 의약품의 분해를 느리게 하여 혈중 약물 농도를 위험할 정도로 상승시킬 수 있습니다. 그러므로 약물모니터링을 주의깊게 해야 하며 특히, 타크로리무스, 펜타닐, 시클로스포린A, 테오필린 등의 의약품은 복용량을 감소시켜야 합니다.
   4) 항간질약(옥스카바제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 바르비탈류, 페니토인, 카바마제핀)과 항생제/항바이러스제(리팜피신, 리파부틴, 네비라핀, 에파비렌즈) 같은 CYP450 2B6, 3A4, 3A5, 3A7의 약물대사효소를 유도하는 약물은 에스트로겐과 프로게스토겐의 대사를 증가시켜, 에스트로겐의 효과를 저하시킬 수 있습니다.
   5) 디드로게스테론은 다른 약물과의 상호작용에 대해 알려진 바가 없습니다.
   6) 디드로게스테론은 에스트라디올에 의해 유도된 SHBG(성호르몬 결합 단백질)치의 증가에 영향을 끼치지 않습니다.
   7) 이 약은 음식물 섭취와 상관없이 복용할 수 있습니다.
   8) 리토나비르와 넬피나비르는 CYP450 3A4, 3A5, 3A7의 강력한 효소저해제로 알려져 있지만, 스테로이드 호르몬류와 병용했을 때에는 대조적으로 효소유도 효능을 나타냅니다.
   9) St. John's Wart (Hypericum perforatum)를 포함하는 생약제제는 에스트로겐과 프로게스토겐의 CYP450 3A4를 통한 대사를 유도시킬 수 있습니다.
   10) 임상적으로, 에스트로겐과 프로게스토겐의 대사 증가는 약효를 감소시키고 출혈 양상의 변화를 가져올 수 있습니다.
   11) 에스트로겐은 다른 의약품의 대사를 저해할 수도 있습니다. 에스트로겐은 경쟁 작용으로 CYP450 약물대사효소를 저해합니다. 이것은 타크로리무스와 시클로스포린A(CYP450 3A4, 3A3), 펜타닐(CYP450 3A4), 테오필린(CYP450 1A2)과 같은 좁은 치료영역의 기질약물 병용 시, 특히, 고려해야 합니다. 이것은 임상적으로 독성을 나타내는 단계까지 혈장의 상승을 야기합니다. 따라서 약물모니터링을 주의깊게 실시해야 하며 특히 타크로리무스, 펜타닐, 시클로스포린A, 테오필린 등의 의약품은 복용량을 감소시켜야 합니다.
6. 임부, 수유부에 대한 투여
   이 약은 임부 또는 수유부에게 사용하지 않습니다. 이 약은 폐경 후에만 복용해야 합니다. 이 약의 복용 중 임신을 하게 되는 경우, 즉시 투약을 중지하고 의사에게 알려야 합니다. 역학조사 결과, 에스트로겐과 프로게스토겐 복합제의 우발적인 노출이 태아의 발달에 부정적 영향(최기형성, 태아독성)을 미치지 않는 것으로 나타났습니다. 임신한 여성에 대한 에스트라디올/디드로게스테론의 사용에 대한 적절한 자료는 없습니다. 동물시험에서 생식독성이 나타났으나, 사람에서의 위험성은 알려진바 없습니다.
7. 과량투여시의 처치
   에스트라디올과 디드로게스테론은 독성이 낮습니다. 이 약을 과량투여할 경우에도 특별한 위해를 미치지 않을 수 있습니다. 그러나 과량투여의 증상으로 구역, 구토, 졸음, 현기증이 나타날 수 있습니다. 특별한 또는 대증요법이 요구되지 않는 것으로 보이나 과량투여시에는 즉시 의사에게 알려야 합니다.
   어린이가 과량을 복용한 경우에도 역시 동일합니다.
8. 기타
   이 약은 운전 또는 기계의 조작에 영향을 주지 않거나 아주 경미합니다.

【포장단위】 제조원포장단위

【저장방법】 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

【교환 및 제품문의】

이 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만일 구입시 사용기한이 경과 되었거나, 변질 · 부패 또는 파손된 제품등은 약국 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다. 또한 제품에 관한 문의사항이 있으시면 연락주십시오.
연락처 : 고객보호팀 1588-2675

첨부문서 작성년월일 : 2012. 6. 1 이후 변경된 내용은 당사 홈페이지(www.jw-pharma.co.kr)에서 확인할 수 있습니다.

수입판매원
중외제약
제이더블유중외제약(주)
서울특별시 서초구 남부순환로 2477

제조자(네덜란드)
Abbott Biologicals B.V.
Veerweg 12,
8121 AA Olst,
The Netherlands

제조의뢰자(네덜란드)
Abbott Healthcare Products B.V.
C.J. van Houtenlaan 36,
NL-1381 CP Weesp,
The Netherlands

Abbott