

	프로기노바® 28정 2밀리그램 (에스트라디올발레레이트)
	전문의약품

원료약품 및 그 분량

이 약 1정(140.000밀리그램) 중 유효성분: 에스트라디올 발레레이트(EP) --- 2.000밀리그램 첨가제(동물유래): 유당수화물(건강한 소, 우유) 기타 첨가제: 모탄글리콜락스, 백당, 스테아르산마그네슘, 옥수수전분, 탄산칼슘, 텔크, 포비돈25, 포비돈90, 폴리에틸렌글리콜6000

성상

양면이 불록한 흰색의 원형 당의정

효능효과

폐경여성에서

- 갱년기 증상경감을 위한 호르몬대체요법
- 골질을 일으키기 쉬운 여성에서 골다공증의 예방
- 자궁이 있는 여성은 매월 12일간 프로게스테온제제를 동시에 복용해야 한다.

용법용량

에스트라디올발레레이트로서 1일 1mg 또는 2mg을 식후에 경구투여한다.

지속적으로 치료하고 투여 중지 없이 즉시 다음 새포장을 복용한다.

치료경과에 따라 적절히 증가한다. 자궁이 있는 여성은 매월 12일간 프로게스테온 제제를 동시에 복용해야 한다. 주기적, 순차적으로 복용하는 복합 호르몬 대체 요법 치료를 받던 여성은 이전의 치료법이 완전히 끝난 다음 날부터 이 약의 복용을 시작하도록 한다. 적당한 음로와 함께 정제를 통째로 삼키고, 가급적 매일 같은 시간에 복용하도록 한다.

복용하는 것을 잊은 경우에는 가능한 빨리 복용하도록 한다. 복용을 잊은 지 24시간 이상이 지났을 경우, 추가로 이 약을 복용할 필요는 없다. 며칠간 복용을 하지 않았을 경우에는 출혈이 일어날 수 있다.

소아

이 약은 소아 및 청소년에게 사용되지 않는다.

고령자

고령자에게 용량조절의 필요성을 제한하는 연구결과는 없다.

간장애 환자

이 약은 간장애 환자를 대상으로 특별히 연구되지 않았다. 이 약은 간 장애 또는 그 병력이 있는 여성과 중증의 간질환을 가진 여성에게 사용되지 않는다. (2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 함 참조)
간 기능 장애를 가진 여성의 경우 면밀한 관찰이 필요하며 간기능의 지표가 악화되는 경우에는 호르몬 대체 요법의 사용을 중단해야 한다. (5. 일반적 주의 함 참조)

신장애 환자

이 약은 신장애 환자를 대상으로 특별히 연구되지 않았다.

사용상의 주의사항

1. 경고

- 에스트로겐은 폐경 후 여성에서 자궁내막암의 위험을 증가시킬 수 있다. 자궁절제술을 받지 않은 여성은 에스트로겐 대체요법(estrogen replacement therapy)에 의한 자궁내막 발생의 위험성을 줄일 수 있도록 의사의 지시에 따라 황체호르몬(프로게스테론 제제)을 추가 투여하는 것이 바람직하며 장기 치료시 정기적인 검사를 받는 것이 권장된다.**
- 무작위 배정 임상시험 및 역학연구에서 호르몬대체요법에 의해 심재정맥혈전증 또는 폐색전증과 같은 정맥 혈전색전증의 위험성이 증가되는 것으로 확인되었다. 정맥 혈전색전증의 위험요인이 있는 환자에서 호르몬 대체요법을 처방하고자 할 경우에는 환자의 상담을 통해서 위험성과 유익성을 충분히 고려해야 한다. 이 약을 투여하는 동안 주의 깊게 관찰해야 하며, 이러한 질환이 의심되는 경우에는 투여를 중지한다.**
- 이전에는 없었던 편두통 또는 두통이 자주 심하거나 자주 발생할 경우 일단 치료를 중지한다.**
- 혈관폐색의 전구증상(갑작스런 시력장애)이 발생하거나 또는 혈전성 질환이 의심되거나 그 증상이 있는 경우 치료를 즉시 중지한다.**
- 혈당, 담배증, 간염, 임신, 혈압의 현저한 상승이 있을 경우 또는 간질환 발작이 증가하였을 경우 치료를 즉시 중지해야 한다.**
- 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

- 에스트로겐 의존성 질환 또는 종양(예: 자궁내막암)이 있거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자 (종양을 악화 또는 현상화시킬 수 있다)
- 뇌혈관 또는 관상동맥 질환 환자
- 급성 동맥 혈전색전증(예: 심근경색, 뇌졸중) 환자
- 활동성 심재정맥혈전증이나 혈전색전증, 혈전성 정맥염, 색전성 심장병 등 혈전색전성 질환 또는 그 병력이 있는 환자
- 에스트로겐의 사용으로 인한 혈전색전증 또는 혈전성 정맥염의 병력 (특히 심재정맥혈전증, 폐색전증) 이 있는 환자
- 진단되지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자
- 자궁내막증식증 환자
- 유방병증(mastopathy) 환자
- 간종양 또는 그 병력이 있는 환자
- 중증의 간질환 환자
- 중증의 신질환 또는 심질환 환자
- 두반-존슨 증후군(Dubin-Johnson syndrome) 또는 로터 증후군(Rotor syndrome) 환자
- 경상적혈구성 빈혈 환자
- 선천성 지질 대사 장애 환자
- 중증의 고중성지방혈증 환자
- 혈관 병상을 수반하는 중증 당뇨병 환자
- 임신 중 황달 또는 가려움의 병력이 있는 환자
- 과거 임신 중에 악화된 이(II)경화증 환자
- 임신포진의 병력이 있는 환자
- 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부
- 성 스테로이드의 영향을 받는 전염상태 또는 알이 있거나 의심되는 환자
- 정맥 또는 동맥 혈전증의 고위험군 환자
- 현존 유방암 또는 그 병력 또는 동 질환 의심 환자
- 알러진 혈전성항응을 가진 환자(예: C단백, S단백 또는 항트롬빈결핍증)
- 급성 간질환 또는 관련 간효소 수치가 정상화되지 않은 경우 최근 간질환 병력 환자
- 포르피린증 환자
- 현존 또는 최근에 발병했던 동맥 혈전색전증(특히 협심증, 심근경색)을 가진 환자
- 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption 등)의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다(유당함유 제제에 한함).

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 이래의 항목에 하나라도 해당하거나, 과거에 해당하였고/또는 임신 기간중 악화되었거나 과거 호르몬 치료경험이 있었던 환자는 면밀히 관리한다.
 - 폐활근증 또는 자궁내막증 환자
 - 혈전색전증 위험인자 보유자
 - 에스트로겐- 의존성 종양 위험인자 보유자(예: 부모가 유방암)
 - 고혈압 환자(에스트로겐 요법은 혈압에 거의 영향을 미치지 않는다. 일부 연구에서는 혈압을 강하시킨다는 보고가 있다. 복합제제에서 프로게스테온의 첨가가 혈압에 거의 영향을 미치지 않는다고 보고되었다. 드물게 반대성 고혈압이 발생할 수 있다. 에스트로겐을 고혈압 환자에게 투여하였을 경우 신중히 관찰하고 정기적으로 혈압을 관찰한다.)
 - 간질환(예: 간선종)
 - 당뇨병 환자(호르몬대체요법에 의해 말초 인슐린 저항과 포도당 내성이 악화될 수 있으므로 신중히 관찰한다)
 - 다발성 경화증 환자
 - 담석증 환자
 - 편두통 또는 중증의 두통
 - 전신홍반루푸스 및 흑색증 환자
 - 간질환 환자
 - 전신 환자
 - (이)(耳)경화증 환자
 - 테타니
 - 유전 혈관부종
- 우울증 및 병력이 있는 환자(우울증이 나타날 수 있다)

- 심장 또는 신기능 환자(체액저류가 나타날 수 있다)
- 장액류 환자
- 유방결절이나 섬유성 낭포질환의 병력이 있는 여성
- 고칼슘혈증으로 인한 대사성 골질환 및 신부전 환자 (칼슘 및 인 대사에 영향을 준다)
- 치료를 시작하기 전 위험성이 있는 환자에게 유방조영성을 실시하고 규칙적으로 이를 반복하도록 해야 한다.
- 간 기능의 악화, 황달, 편두통성 두통, 혈관부종이 새로 발생되거나 유익적인 혈압의 상승, 임신인 경우(이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사에게 알려야 한다)
- 비정상적이거나 불규칙적인 출혈이 발생하는 경우 (자궁내막의 부인과 검사를 해야 한다)
- 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 월동이 가능하면 다시 시작해야 한다)
- 정맥혈전색전증에 대한 과거력이 없는 환자이더라도, 젊은 나이에 혈전증의 과거력이 있는 1층 혈육이 있는 경우
- 만성 항혈전제 치료를 하는 여성(호르몬대체요법의 유익성과 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다)

4. 이상반응

- 호르몬 대체 요법 사용자들에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다.

기관계	흔하게 (≥1/100, <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100)	드물게 (≥1/1,000, <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	정상출혈을 포함한 자궁/질 출혈 (불규칙한 출혈은 치료가 지속됨에 따라 보통 감소한다)	유방통, 유방압통	월경통, 질분비물, 월경전 유사자궁군, 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 진단된 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 함 참조)

그 외 빈도를 확인할 수 없는 기관 및 기관계에 대한 이상반응은 다음과 같다.

- 비노성식기제: 파과성 출혈, 점적출혈, 월경량 변화, 월경불순, 월경전양 증후군, 치료기간 동안 및 치료 후의 무월경, 자궁근종 크기의 증가, 질칸디다증, 자궁경부비만 및 경부 분비물의 증가, 방광염모양 증후군, 자궁내막암, 자궁내막증식증
- 유방: 유방암, 유방기장감, 양성 유선병증
- 소화기계: 복부경련, 담즙출체성 황달, 식욕증가
- 피부: 약물 투여 중지 시 지속될 수 있는 간반 및 흑피증, 다형성 홍반, 출혈성 발진, 두피손실, 조모증, 발적
- 눈: 각막 반光的 심화
- 중추신경계: 무도병, 불안감
- 심혈관계: 혈전성 정맥염, 고혈압
- 간 : 드물게 양성 또는 악성 간종양
- 기타 : 내당력의 감소, 포르피린증의 악화, 하지 경련, 비출혈, 근경련
- 치료하는 동안 비정상적인 심한 두통이 자주 나타나거나 편두통, 혈관 폐색의 전구증상, 혈전증, 혈전색전증, 황달, 간질발작의 증가, 혈압의 간작스러운 상승, 감각기관 이상(시력, 청력장애), 전신적인 가려움이 나타날 때에는 즉시 투여를 중지한다.

5. 일반적 주의

- 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 요인들을 단순히 합산한 위험보다 더 높을 수 있다. 호르몬 대체요법은 위험성 대비 유익성의 평가가 부정적인 경우 사용되어서는 안 된다.
- 다른 호르몬 대체요법과 마찬가지로 특히 이 약을 장기 투여하는 환자는 철저한 신체검사 및 산부인과 검사를 정기적으로 실시하며, 필요한 경우 자궁내막의 상태를 규칙적으로 검사한다.
- 에스트로겐 요법을 5년 이상 장기간 치료받고 있는 경우에 유방암의 발생 위험이 약간 증가한다고 보고 있으므로 규칙적으로 유방검사를 하며 자가진단 및 필요한 경우에는 유선조영술을 시행한다.
- 경증의 만성 간질환 환자는 매 8 ~ 12주마다 간기능을 검사한다.
- 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.
- 이 약으로 치료하는 동안 다음 증상이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 신중히 투여한다.
 - 암을 유발할 수 있다.
 - 담낭질환을 일으킬 수 있다.
 - 에스트로겐-프로게스테온 복합경구피임제에 의한 이상반응과 유사한 증상이 나타날 수 있다. : 혈전색전증, 간선 선종, 혈압상승, 내당력 장애
 - 고칼슘혈증이 나타날 수 있다.
- 정맥혈전색전증 : 무작위-대조 임상시험과 역학적 연구들에서 호르몬 대체 요법은 VTE, 즉 심부 정맥 혈전증 또는 폐색전증 발병의 상대 위험도를 증가시키는 것으로 제시되고 있다. 따라서 VTE 의 위험인자가 있는 여성에게 호르몬 대체 요법을 처방할 때에는 심담을 통하여 유익성과 위험성을 신중히 고려해야 한다. 일반적으로 정맥혈전색전증의 위험인자로는 개인병력, 가족병력(경계가족 중 젊은 나이에 정맥혈전색전증이 발생한 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 중에 의해 일시적으로 증가할 수 있다. 중증의 정도나 부동상태의 지속 기간에 따라 호르몬 대체요법의 일시적 중지도 고려해야 한다.

혈전으로 인한 증상 혹은 그러한 의심이 가는 증상이 나타나면 즉시 치료를 중단해야 한다.

- 장기간의 부동 상태 또는 혈전색전증의 위험이 큰 수술시에는 적어도 4주전에 이 약의 투여를 중단한다.
- 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

 	
 	

 	
 	

 	
 	

 	
 	

 	
 	

 	
 	

 	
 	

 	
 	

 	
 	

메드록시프로게스테론아세테이트와 의 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.

- 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.

- 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 과민성의 연구에서 1과 2 사이였다. 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, 각 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 위험도를 증가시키는 지는 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.

- 난소암 : 52개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단된 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.

- 자궁내막암 : 에스트로겐을 장기간(1년 이상) 단독투여시 자궁내막다증식 또는 악성종양의 발생 위험이 증가한다. 프로게스테온을 동시에 투여하면 통계적으로 이러한 위험성을 감소시킨다.

- 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 중앙 검사를 실시한다. 출혈에 대한 병적 요인이 없을 경우 용량 감소 또는 주기적 용량을 실시한다. 호르몬대체요법 중에 지속적인 혹은 재발성의 비정상적인 자궁출혈이 자주 일어나면 자궁내막 평가를 해야 한다.

- 이 약의 치료 중에 자궁내막증이 재발할 수 있으며 이러한 경우 치료를 중단한다.

- 자궁 근종은 에스트로겐의 영향 하에 크기가 증가할 수 있다. 자궁 근종의 크기 증가가 관찰되면 치료를 중단한다.

- 담낭질환 : 에스트로겐은 담석 생성을 증가시킨다고 알려져 있다. 일부 여성들은 에스트로겐 치료 중 담낭질환에 걸릴 위험이 쉽다.

- 임신 중이나 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 담즙성 황달이나 담즙성 가려움이 나타났던 환자에서 이러한 증상들이 재발하는 경우 호르몬 대체요법을 즉시 중단한다.

- 중성지방의 농도가 중등도로 증가한 여성도 특별한 관찰이 필요하다. 이러한 여성에게 호르몬 대체요법을 사용하는 경우 급성 췌장염의 위험성을 내포하는 중성지방 농도의 증가로 이어질 수도 있다.

- 폐경후 에스트로겐을 투여 받은 여성에서 방광 질환의 위험성이 증가되었다.

- 프로락틴분비종양 환자의 경우, 세밀한 의학적 관리 (정기적 프로락틴 수치 측정 포함)가 필요하다.

- 때때로, 특히 임신성 황피증이 있었던 여성에서 기미가 일어날 수 있다. 기미가 생기는 경향이 있는 여성은 호르몬 대체요법제 복용 중 태양이나 자외선의 노출을 피하도록 한다.

- 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, 전신홍반루프스, 소두모병

- 호르몬 대체요법을 시작하는 경우 호르몬성 피임제의 투여를 중단해야 하며, 필요시 비호르몬성 피임법을 사용하도록 한다.