

[제품명]

크리멘 28 정

전문의약품

[원료약품 및 그 분량]

백색의 원형당의정 1 정 중

주성분: 에스트라디올발레레이트(EP) 2.000 밀리그램

첨가제: 포비돈

분홍색의 원형당의정 1 정 중

주성분: 에스트라디올발레레이트(EP) 2.000 밀리그램

시프로테론아세테이트(EP) 1.000 밀리그램

첨가제: 포비돈 25000, 포비돈 700000, 글리세롤 85%, 산화티탄, 황색산화철, 적색산화철

공통 첨가제: 탈크, 유당수화물, 옥수수전분, 스테아르산마그네슘, 백당, 폴리에틸렌글리콜 6000,

침강탄산칼슘, 몬탄글리콜왁스

[성상]

백색의 원형당의정 및 분홍색의 원형당의정

[효능효과]

폐경 후(마지막 생리 후 최소 1 년이 경과된 시점) 여성의 에스트로겐 결핍의 증상경감을 위한 호르몬대체요법(HRT)

[용법용량]

이 약을 복용하기 전에 철저한 일반검사 및 산부인과 검사를 받아야 한다.

이 약을 장기간 복용하는 동안에는 6 개월마다 대조검사를 받는다.

포장 안에는 요일이 표시되어 있는 점착성 판이 들어 있다.

판의 스티커를 떼어내어 정제가 들어있는 판에 붙인다.

이때 처음 복용하는 날의 요일이 "시작"이라고 표시되어 있는 부분과 일치되도록 붙인다.

예를 들면, 처음 복용일이 수요일이면 수요일의 표시가 "시작"이라는 표시부분과 일직선상으로 되도록 붙이면 된다. 이제 각 정제에 대한 요일이 표시되어 한눈에 그날 복용해야할 정제의 복용여부를 알 수 있게 된다. 정제의 복용은 언제나 "시작"이라고 표시된 정제부터 시작하여 화살표 방향으로 1 일 1 정씩 28 일간 복용하면 된다.

초반 16 일간 흰색 정제를 복용하고, 다음 12 일간 분홍색 정제를 복용하게 된다.

중단 없이 그 다음날 바로 새 포장의 약을 복용한다.

각 정제는 적당한 물과 함께 복용한다.

폐경후 1 년 이상된 여성은 처방을 받은 즉시 아무 때라도 복용을 시작할 수 있다.

이 약의 하루 중 복용시간은 언제라도 좋다. 그러나 일단 일정시간대를 선택했으면 그 시간대에 계속 복용하는 것이 좋다(예, 아침식사 후).

만약 매일 복용하는 시간에 복용을 하지 않았으면 12 시간 이내에 복용하면 된다.

복용하는 것을 잊은 경우에는 가능한 빨리 복용하도록 한다. 며칠간 복용을 하지 않았을 경우에는 출혈이 일어날 수 있다. 일반적으로 마지막 복용을 앞두고 며칠 내에 또는 다음 포장의 약 복용 첫 주안에 출혈이 일어난다.

1) 소아 및 청소년

이 약은 소아 및 청소년에게 사용되지 않는다.

2) 고령자

고령자에게 용량조절의 필요성을 제안하는 연구결과는 없다. 65 세 이상의 여성은 5. 일반적 주의항을 참고한다.

3) 간장애 환자

이 약은 간장애 환자를 대상으로 특별히 연구되지 않았다. 이 약은 중증의 간질환 환자에게 사용되지 않는다.

4) 신장애 환자

이 약은 신장애 환자를 대상으로 특별히 연구되지 않았다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

다음과 같은 경우 이 약의 투여를 즉시 중지하고 의사와 상의하여야 하며, “2. 다음 환자에는 투여하지 말 것”항의 질환이 발견되면 즉시 치료를 중단해야 한다.

- 1) 편두통성 또는 빈번하고 유난히 심한 두통이 처음으로 나타났을 때 또는 뇌혈관폐색의 전구증상일 가능성이 있는 다른 증상이 나타나는 경우
- 2) 갑작스런 지각장애(시각 또는 청각장애), 혈전성 정맥염 또는 혈전색전증의 초기증상(예: 다리의 이례적인 통증 또는 종창이 나타나거나 적당한 이유 없이 기침을 하거나 호흡을 할 때 찌르는 듯한 통증이 오는 경우)이 있거나 혈전성 질환이 의심되거나 그 증상이 있는 경우
- 3) 가슴에 통증이 있거나 팽팽함이 느껴질 때
- 4) 수술을 예정하고 있을 때(6 주전)
- 5) 사고 등에 의해 움직일 수 없을 때
- 6) 황달 또는 간염의 발현
- 7) 전신의 가려움
- 8) 간질성 발작의 증가
- 9) 혈압의 현저한 상승
- 10) 임신 및 수유
- 11) 이전에 성호르몬을 사용하는 동안 처음으로 나타났던 담즙정체성 황달이나 담즙정체성 가려움증이 재발하는 경우

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자
- 2) 중증 간기능 장애 환자

- 3) 간종양(악성 또는 양성) 또는 그 병력이 있는 환자
- 4) 임신중 황달, 심한 가려움, 임신포진 또는 악화된 이(耳)경화증의 병력이 있는 환자
- 5) 두빈-존슨 증후군(Dubin-Johnson syndrome) 또는 로터 증후군(Rotor syndrome) 환자
- 6) 활동성 심재 정맥 혈전증이나 혈전색전성 질환, 뇌혈관장애 또는 그 병력이 있는 환자
- 7) 현존 유방암 또는 그 병력 또는 동 질환 의심 환자
- 8) 에스트로겐 의존성 악성 종양 또는 동 질환 의심(특히 자궁내막암종) 환자
- 9) 겸상 적혈구성 빈혈 환자
- 10) 자궁내막증식증 환자
- 11) 지질대사장애 환자
- 12) 혈관변성을 수반한 중증 당뇨병 환자
- 13) 진단하지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자
- 14) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 15) 조절하기 어려운 고중성지방혈증 환자
- 16) 현존 또는 최근에 발병했던 동맥 혈전색전증(특히 협심증, 심근경색)을 가진 환자
- 17) 조절되지 않는 심한 고혈압 환자
- 18) 정맥 또는 동맥 혈전증의 고위험군
- 19) 포르피린증 환자
- 20) 급성 간질환 또는 간기능 시험이 정상으로 돌아오지 않은 간질환의 병력이 있는 환자
- 21) 알려진 혈전성향증을 가진 환자(protein C, protein S 또는 antithrombin 결핍)
- 22) 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 된다(유당 함유제제에 한함).

3. 다음 환자(경우)에는 신중히 투여할 것

- 1) 아래의 항목에 하나라도 해당하거나, 과거에 해당하였고/또는 임신 기간중 악화되었거나 과거 호르몬 치료경험이 있었던 환자는 면밀히 관리한다.
 - (1) 평활근종(자궁섬유증), 자궁내막증
 - (2) 혈전색전증 위험인자 보유자
 - (3) 에스트로겐-의존성 종양 위험인자 보유자(예: 부모가 유방암)
 - (4) 고혈압 환자
 - (5) 간질환(예: 간선종)
 - (6) 당뇨병 환자
 - (7) 다발성경화증 환자
 - (8) 담석증 환자
 - (9) 편두통 또는 중증의 두통
 - (10) 전신홍반루푸스 환자
 - (11) 간질 환자
 - (12) 천식 환자
 - (13) 이(耳)경화증 환자
- 2) 우울증 병력이 있는 환자

- 3) 심장 또는 신기능 환자
- 4) 정맥류 환자
- 5) 정맥염 병력이 있는 환자
- 6) 테타니 환자
- 7) 소무도병 환자
- 8) 재발성 담즙울체 환자
- 9) 유방의 섬유낭포성 질환 환자
- 10) 치료를 시작하기 전 위험성이 있는 환자에게 유방조영성을 실시하고 규칙적으로 이를 반복하도록 해야 한다.
- 11) 간 기능의 악화, 황달, 편두통성 두통이 새로 발생되거나 유의적인 혈압의 상승, 임신인 경우(이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사에게 알려야 한다)
- 12) 비정상적이거나 불규칙적인 출혈이 발생하는 경우(자궁내막의 부인과 검사를 해야 한다)
- 13) 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 4~6 주전에 호르몬대체요법을 일시적으로 중지할 것을 고려하여야 한다. 치료는 수술에서 완전히 회복된 후 활동이 가능하면 다시 시작해야 한다)
- 14) 정맥혈전색전증에 대한 과거력이 없는 환자이더라도, 젊은 나이에 혈전증의 과거력이 있는 1촌 혈족이 있는 경우
- 15) 만성 항혈전제 치료를 하는 여성(호르몬대체요법의 유익성과 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다)

4. 이상반응

호르몬대체요법을 받는 환자에 있어서 보고된 이상반응은 아래 표와 같다. 그러나 이 약과의 연관성에 대해서는 확실히 검증된바가 없다.

임상시험의 이상반응은 MedDRA 사전을 사용하여 정리되었다.

기관계	흔하게 (≥1/100, <1/10)	흔하지 않게 (≥1/1,000, <1/100)	드물게 (<1/1,000)
면역계		과민 반응	
대사 및 영양 장애	체중 증가 또는 체중 감소		
정신계		우울한 기분	불안, 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	점상출혈을 포함한 자궁/질 출혈(불규칙한 출혈은 치료가	유방통, 유방압통	월경통, 질분비물, 월경전 유사증후군, 유방크기 증가

	지속됨에 따라 보통 감소한다)		
일반적 장애 및 투여부위		부종	피로

52 개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 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 항 참조)
 상기 표에 기재되지는 않았으나 고려되어야 할 유사 혹은 관련 증상들은 아래와 같다.

- 1) 중추신경계 : 초조, 지속적인 발열
- 2) 위장관계 : 위장장애, 복부경련
- 3) 간장 : 드물게 간기능의 변화, 담즙울체성황달, 간선종(이 경우 복강내출혈이 나타날 수 있다), 무황달성 간염
- 4) 유방 : 유방긴장감, 양성 유선병증, 유루증(이 경우 뇌하수체 선종을 검사한다)
- 5) 생식기계 : 장기간 휴약기 동안의 무출혈, 자궁종양(섬유종의 증가), 지속적인 질 건조, 월경불순
- 6) 순환기계 : 심혈관계 질환, 혈전색전증
- 7) 피부 : 간반, 흑피증,
- 8) 눈 : 콘택트렌즈에 의한 눈의 염증
- 9) 감각기계 : 청각장애
- 10) 기타 : 간질의 악화, 나트륨 및 수분의 저류, 고혈압, 통증, 자반

5. 일반적 주의

- 1) 이 약은 피임제가 아니다.
- 2) 이 약 투여를 시작하거나 재개하기 전에 반드시 완전한 개인 및 가족 병력에 대해 조사해야 한다. 이러한 병력 및 경고, 금기와 일반적인 주의사항에 따라 반드시 일반적인 의학적 검사(혈압, 당뇨검사, 가능하면 특별한 간검사 등을 포함)와 부인과 검사(자궁경부 세포학을 포함한 골반, 유방 및 세포학적 도말검사)를 받아야 한다. 이러한 검사는 치료가 필요한 장애 또는 위험요소 및 임신 여부를 확인하기 위해서이다. 치료 중, 개개의 여성에게 적합한 종류와 빈도로 주기적인 검사(최소 6 개월마다)를 하는 것이 권장된다.
- 3) 불규칙한 출혈이 있는 경우 이 약을 복용하는 여성은 반복되는 도중출혈이 있는지 반드시 관찰한다. 도중출혈이 있으면 더 많은 소퇴성 출혈을 방지하기 위하여 투여를 계속한다. 도중 출혈을 멈추게 하기 위하여 천연 에스트로겐을 4 ~ 5 일간 병용투여할 수 있다. 그러나 이러한 추가적인 치료방법에도 불구하고 도중출혈이 멈추지 않거나 불규칙한 간격으로 나타난다면 정밀한 부인과 검사를 받아야 한다.
- 4) 여러 주기에 걸쳐서 또는 장기간 이 약을 투여 후 처음으로 도중출혈이 나타난다면 이러한 경우의 도중출혈은 이 약에 의한 것이 아니라 거의 다른 질병(점막하근종, 용종 등)에 의한 것이다.
- 5) 이 약의 복용을 중단한 환자는 마지막 정제를 투여한지 2 ~ 4 일 후에 소퇴성 출혈이 있을 수 있다.
- 6) 급성 간염 후에는 6 개월이 지난 후에 이 약을 투여한다.

7) 에스트로겐 대체요법시 혈전성 정맥염 또는 혈전색전증의 발생위험 증가가 보고되었으므로 초기에 발견하도록 주의하고 이러한 질환의 위험성이 있는 환자는 주의 깊게 관찰한다. 이러한 질환이 의심되는 경우에는 투여를 중지한다.

8) 다음의 증상 또는 위험요인들이 발생하거나 악화된 경우, 개인별 위험성 대비 유익성의 평가는 치료 중단이 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 요소들을 단순히 합산한 위험보다 더 높을 수 있다. 호르몬 대체요법은 위험성 대비 유익성의 평가가 부정적인 경우 사용되어서는 안 된다.

(1) 정맥성 혈전 색전증

무작위-대조 임상 및 역학 연구에 의하면 심재 정맥 혈전증 또는 폐색전증과 같은 정맥 혈전색전증을 일으킬 상대적인 위험성이 증가되는 것으로 나타났다. 이러한 정맥성 혈전색전증의 위험인자를 가진 여성에게 호르몬 대체요법을 처방할 경우 사용상의 유익성과 위험성을 신중히 검토하여야 한다.

정맥성 혈전색전증에 대해 일반적으로 규명된 위험인자로는 개인 병력, 가족력(직계 가족중 상대적으로 젊은 나이에 정맥성 혈전색전증이 발생한 경우는 유전적 소인이 있음을 나타낸다)과 증증의 비만이다. 정맥성 혈전색전증의 위험성은 또한 나이가 들면서 증가한다. 정맥류정맥이 정맥성 혈전색전증에 영향을 미치는가에 대해서는 확실히 알려져 있지 않다.

정맥성 혈전색전증의 위험성은 지속적으로 움직이지 않거나, 대수술 또는 외상 후 외과수술 또는 심한 외상으로 인해 일시적으로 증가될 수 있다. 수술이나 외상의 종류 및 움직이지 않은 기간에 따라 이 약의 투여를 일시적으로 중지해야 할지 결정해야 한다.

(2) 동맥혈전색전증

결합형 말 에스트로겐(CEE)과 메드록시프로게스테론아세테이트(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 확인되었다. CEE 단독으로 투여한 하나의 대규모 임상시험 결과 50 ~ 59 세의 여성에게 CHD 발생율을 잠재적으로 감소시켰으나 총 연구 집단에서는 전반적으로 유익성이 나타나지 않았다. CEE 단독 혹은 MPA 와의 복합제로 실시한 2 개의 대규모 임상시험에서 얻은 2 차 결과로써 뇌졸중의 위험성이 30 ~ 40 % 증가된 것으로 나타났다. 다른 호르몬대체요법 제품 또는 비경구용 투여경로에도 이러한 결과를 적용시킬 수 있는지는 확실하지 않다.

(3) 담낭질환

에스트로겐은 담석 생성을 증가시킨다고 알려져 있다. 일부 여성들은 에스트로겐 치료 중 담낭 질환에 걸리기 쉽다.

(4) 치매

65 세 이상의 여성이 호르몬치료를 시작할 경우 치매 가능의 위험성을 증가시킬 수 있음이 CEE 함유 제제를 사용한 임상시험에서 제한적으로 확인되었다. 다른 시험에서 관찰한 바와 같이 폐경 초기에 치료를 시작하면 이러한 위험을 감소시킬 수 있다. 다른 호르몬대체요법 제품에도 이러한 결과를 적용시킬 수 있는지는 알려져 있지 않다.

(5) 유방암

임상 시험 및 관찰 연구에 의하면 여러 해 동안 호르몬 대체요법을 받은 여성이 유방암으로 진단받을 위험성이 증가되었다. 50 개 이상의 역학 조사에서 얻은 유방암으로 진단될 전체적인 상대 위험성에 대한 추정치는 대부분의 연구에서 1 과 2 사이였다. 상대적인 위험성은

치료기간에 따라 증가하며 에스트로겐 단독 제품을 사용하는 경우 위험이 감소하거나 적어도 위험이 더 증가하지 않을 수도 있다.

CEE 단일제 또는 CEE 와 MPA 의 연속 복합제를 이용한 두 개의 대규모 무작위 시험에서 약 6 년간의 호르몬대체요법 후 위험성 추정치는 0.77(95% 신뢰구간: 0.59-1.01) 또는 1.24(95% 신뢰구간: 1.01-1.54)로 평가되었다. 다른 호르몬대체요법 제품도 위험성을 증가시키지는 알려져 있지 않다.

초과된 위험성은 호르몬 대체요법 중단 후 몇 년 이내에 사라진다.

대부분의 연구에서 현재 또는 최근의 호르몬대체요법 사용자들에서 진단된 종양이 비사용자에 비해 더 분화되는 경향이 있음이 보고되었다. 유방 이외의 부분으로의 전이에 관한 데이터는 결론지어지지 않았다.

호르몬대체요법은 유방조영상 이미지의 밀도를 높여 어떤 경우에 있어 유방암의 방사선적 진단에 부정적인 영향을 미칠 수도 있다. 에스트로겐 대체요법을 5 년 이상 장기간 치료받고 있는 경우에 유방암의 발생 위험이 약간 증가한다는 보고가 있다. 따라서 5 년 이상 치료를 지속할 경우 반드시 치료적 유익성과 위험성을 고려해야 한다. 호르몬대체요법을 사용하는 여성 특히 유방결절이나 섬유낭포성 유방질환 및 유방암의 가족력을 가진 환자는 정기적인 유방검사를 받아야 하며 유방 자가진단을 교육 받아야 한다. 치료 시작 전 및 정기적으로 유방조영술을 실시하는 것이 바람직하다

(6) 자궁내막암

장기간 에스트로겐을 단독으로 투여할 경우, 자궁내막 증식증 및 암의 위험성이 증가한다. 그러나 이러한 위험은 프로그스테론을 첨가하여 복용함으로써 감소되며 자궁내막의 변형 및 탈락을 유도하여 월경과 같은 출혈이 발생된다.

(7) 간종양

드물게 양성 간종양, 그리고 더욱 드물게 악성 간종양이 호르몬 대체 요법에 함유된 것과 같은 호르몬 물질의 사용 후에 관찰되었다. 개별 사례에서 이러한 종양은 생명을 위협하는 복부내출혈을 일으켰다. 상복부 통증, 간 비대, 또는 복부내 출혈의 징후가 발생하면 간 종양의 가능성이 있으므로 이 약의 투여를 중지하고 감별 진단을 통하여 간종양 여부를 밝혀야 한다.

(8) 난소암

52 개 역학 연구들에 대한 메타 분석 결과, 전반적으로 난소암으로 진단될 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.

(9) 기타질환

- ① 호르몬대체요법과 임상적 고혈압 발병 간의 일반적인 관계는 확립되지 않았다. 호르몬대체요법을 받는 여성에게서 혈압이 조금 상승한다는 것이 보고되어 왔지만 임상적으로 연관된 증가는 드물었다. 그러나 개개의 경우에 있어 임상적으로 유의한 고혈압이 호르몬대체요법 중에 지속적으로 발생하면 호르몬대체요법의 중단을 고려할 수 있다.

- ② 두빈-존슨 증후군 또는 로터 증후군과 같은 고빌리루빈혈증을 포함하여 심하지 않은 간 기능 장애의 경우 면밀한 주의가 필요하고 주기적으로 간 기능을 검사해야 한다. 간기능의 지표가 악화되는 경우에는 호르몬대체요법을 중단하여야 한다.
- ③ 중성지방의 농도가 중등도로 증가한 여성은 특별한 관찰이 필요하다. 이러한 여성에게 호르몬 대체요법을 사용하는 경우 급성 췌장염의 위험성을 내포하는 중성지방 농도의 증가로 이어질 수도 있다.
- ④ 호르몬 대체요법이 말초 인슐린 저항과 당 내성에 영향을 줄 수도 있으나 호르몬대체요법을 받을 때 당뇨약의 치료 용량을 바꿀 필요는 없다. 단, 당뇨병이 있는 여성의 경우 호르몬대체요법을 실시하는 동안 주의 깊게 관찰해야 한다.
- ⑤ 일부 환자는 호르몬대체요법 하에서 에스트로겐 효과의 증진에 의해서 비정상적인 자궁 출혈과 같은 이상 소견이 나타날 수 있다. 치료 중에 지속적인 혹은 재발성의 비정상적인 자궁 출혈이 자주 일어나면 자궁내막 평가를 해야 한다.
- ⑥ 자궁근종은 에스트로겐의 영향 하에 크기가 증가할 수 있다. 자궁 근종의 크기 증가가 관찰되면 치료를 중단한다.
- ⑦ 치료 중 자궁내막증이 다시 활성화되는 경우 치료의 중단이 권장된다.
- ⑧ 프로락틴분비증양 환자의 경우, 세밀한 의학적 관리(정기적 프로락틴 수치 측정 포함)가 필요하다.
- ⑨ 때때로 특히 임신성 갈색반의 병력이 있는 여성에게서 기미가 일어날 수 있다. 기미의 경향이 있는 여성은 호르몬대체요법 중에 일광이나 자외선에의 노출을 피해야 한다.
- ⑩ 아래와 같은 상태는 호르몬대체요법으로 인해 발생하거나 악화될 수 있다고 보고되었다. 호르몬대체요법과의 연관성에 대한 근거가 확정적이지는 않으나 간질, 양성 유방병증, 천식, 편두통, 포피린증, 이경화증, 전신성 홍반성 루프스, 소무도병 상태인 여성이 호르몬대체요법을 받을 때에는 신중히 관찰하여야 한다.
- ⑪ 유전적으로 혈관부종이 있는 여성들에게 외인성 에스트로겐은 혈관부종의 증상을 유발하거나 악화시킬 수 있다.

9) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향은 관찰되지 않았다.

6. 상호작용

• 다른 약물이 이 약에 미치는 영향

- 1) 성호르몬의 클리어런스를 증가시키는 약물 (효소유도에 의한 이 약의 효과 감소): 마이크로솜 효소 유도로 인한 성호르몬 클리어런스(Clearance)의 증가는 에스트로겐/프로게스틴 또는 양쪽 모두의 낮은 혈장 농도를 나타내 약물의 임상적인 효능을 감소시키고/또는 불규칙적인 출혈을 유발할 수 있다. 효소유도는 치료 후 수일 후에 관찰될 수 있으며, 최대 효소유도는 일반적으로 수 주 내에 관찰된다. 약물 치료 중단 후 효소유도는 약 4 주간 지속될 수 있다.
 - 리토나비르와 넬피나비르는 강력한 저해제로 알려져 있지만, 반면에 스테로이드 호르몬과 병용될 때에는 유도 경향을 보인다.
 - 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜피신, 리파부틴, 네비라핀, 에파비렌즈 등이 있으며, 옥스카르바마제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오풀빈과 세인트존스풀을 함유하는 물질
- 2) 성호르몬의 클리어런스에 가변적인 영향이 있는 약물: 많은 HIV/HCV 단백질 분해효소 저해제와 비핵산역전사효소 저해제(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor)를 성호르몬과 병용 시

에스트로겐 또는 프로게스틴의 혈장 농도를 증가 혹은 감소시킬 수 있다. 이러한 변화는 일부 경우에 임상적으로 관련이 있을 수 있다.

3) 성호르몬의 클리어런스를 감소시키는 성분(효소 억제제) :

- 아즐게 항진균제(예: 플루코나졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸), 베라파밀, 마크로라이드(예: 클래리스로마이신, 에리스로마이신), 딜티아젬 및 자몽주스와 같은 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제는 에스트로겐 혹은 프로게스틴 혹은 양쪽 모두의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.
- 호르몬 대체 요법 중에 급성 알코올 섭취는 순환하는 에스트라디올 농도의 증가를 야기할 수 있다.

4) 축합반응을 하는 물질(예: 아세트아미노펜)은 흡수과정 중 에스트라디올의 축합반응을 경쟁적으로 억제하여 에스트라디올의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

• 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

- 1) 이 약에 의해 항응고제, 혈당강하제, 고지혈증약, 혈압강하제, 항우울약의 효과 감소 및 독성을 증가시킬 수 있다.
- 2) 이 약에 의해 당질코르티코이드류, 테오필린, 디아제팜, 클로르디아제폭시드의 효과가 증가할 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 동물 실험에서 이 약의 성분인 프로게스토겐(시프로테론아세테이트)에 대한 용량 의존적인 여성화가 관찰되었다. 임상연구에 의하면 성별이 결정되는 기간(월경 중단 후 8 주부터 약 17 주까지) 중에 과용량이 투여될 경우 잠재적인 위험이 나타날 수 있다.
- 2) 이 약에 의해 기형아 출산의 위험도가 높아지는 않으나 과량투여시 태아에 대한 손상 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로 임신이 되면 이 약의 투여를 중지한다.
- 3) 호르몬 대체요법은 임신 및 수유기간 동안에는 사용해서는 안된다. 확대된 역학조사에 의하면 임신하기 전에 성호르몬을 사용한 여성에게서 태어난 소아에서 출생결함의 위험 증가나 초기 임신동안에 성호르몬을 부적절하게 투여받았을 때 초기형성에 대한 효과는 나타나지 않았다. 적은 양의 성호르몬이 인간의 유즙에서 검출되었다.
- 4) 동물 실험에서 임신한 암컷에게 고용량의 합성 에스트로겐을 투여했을 때 자손에게 비뇨생식기의 변형이 일어났다. 그러나 이것이 에스트라디올의 의학적 사용과 상관관계가 있는지 확실하지 않다. 이 약에서 사용하고 있는 에스트로겐은 임신 중에 만들어지는 천연 에스트로겐인 17 β -에스트라디올이다.
비록 생식독성연구에서 어떠한 초기형성도 나타나지 않았지만 시프로테론아세테이트를 수컷 태자의 생식기 분화기간에 투여했을 때 수컷 태자의 여성화 징후가 나타났다. 이러한 상관관계가 인간에게도 적용되는지는 밝혀지지 않았다.

8. 임상 검사치에의 영향

성 호르몬의 사용은 간, 갑상선, 부신, 신장기능의 생화학적 파라미터, 코르티코스테로이드 결합 글로불린과 같은 (수송체) 단백질의 혈중 농도, 지질/지단백 비율, 탄수화물 대사의 파라미터, 혈액응고 및 섬유소 용해 인자를 포함한 특정 실험실 수치 결과에 영향을 줄 수도 있다. 결과값은 일반적으로 정상 수치 범위 내에서 변화한다.

9. 과량투여시의 처치

- 1) 에스트로겐 과량투여에 의해 일반적으로 유방긴장감, 복부와 골반부위의 종창, 초조, 불안감 등의 증상이 나타나나 치료를 중단하면 이러한 증상은 없어진다. 과량투여로 인해 구역, 구토가 나타날 수 있으며, 일부여성에서 소퇴성 출혈이 나타날 수 있다.
- 2) 동물에서의 급성독성 시험시 에스트라디올발레레이트와 시프로테론아세테이트를 함유한 제제가 급성 독성을 나타내지 않았다. 실수로 치료용량의 다수배를 투여하였을 경우에도 급성독성의 위험성은 없다. 그러나 지속적인 과량 투여시 유방의 불편함, 도중출혈, 체액저류, 고장증이 발생할 수 있다.

10. 기타

- 1) 호르몬대체요법에 의해 혈전색전증의 위험이 증가할 수 있다는 연구 보고가 있으므로 이 약을 투여하는 동안 환자를 주의 깊게 관찰한다. 이 연구에 의하면 일반 여성의 경우에는 10,000 명당 1 명의 비율로 혈전색전증이 나타나는 데 비해 호르몬 대체 요법을 받고 있는 환자의 경우에는 10,000 명당 2 ~ 3 명의 비율로 나타난다고 한다.
- 2) 조사된 모든 종류의 설치류에서 생리학적 용량 이상의 에스트라디올을 투여했을 때 에스트로겐 의존성 장기에서 종양이 유발되었다. 이러한 상관관계가 사람에게 적용되는지는 확실치 않다.
- 3) 사람의 경우 고용량의 에스트로겐을 단독으로 장기복용 시 자궁내막의 과도한 증식과 자궁내막암의 위험성이 증가될 수 있다. 그러나 이러한 위험은 프로게스테론을 첨가하여 복용함으로써 없앨 수 있다. 그러나 폐경기 후 여성의 전반적인 건강에 대한 영향은 아직 알려지지 않았다.
- 4) 장기간에 걸쳐(5 년 혹은 그 이상) 호르몬대체요법을 실시한 여성에서 유방암이 발생할 위험성이 중등도로 증가함이 보고되었다. 그러나 5 년 미만의 호르몬대체요법을 실시한 여성에게서는 이러한 결과가 나타나지 않았다. 보고된 바는 적지만 에스트로겐과 프로게스테론을 함께 투여했을 때 에스트로겐 단독 투여시보다 유방암의 위험성이 줄어든다.
- 5) 랫트를 사용한 한 실험에서 시프로테론아세테이트를 경구로 50 mg/kg 투여시 종양발생빈도가 증가한다는 것이 보고되었다. 랫트를 사용한 다른 실험에서는 시프로테론아세테이트를 경구로 2.0 mg/kg 투여시 간세포선종이 발견되었다. 마우스를 사용한 실험에서 시프로테론아세테이트를 경구로 2.0 mg/kg 투여시 간의 결절비후가 증가되었다.
- 6) 설치류에서 시프로테론아세테이트가 특별한 발암성이 있는지는 밝혀지지 않았다. 에스트라디올발레레이트와 시프로테론아세테이트의 복합 투여가 암을 유발하는지에 관한 연구는 없다. 그러나 성호르몬제는 호르몬 의존성 조직과 종양의 성장을 촉진시킬 수 있다는 사실을 명심해야 한다.
- 7) 에스트라디올이 고용량에서 약한 유전독성이 있을 수 있다는 제한된 증거가 있다. 박테리아나 포유류 세포에서 유전자 변이율을 증가시킨다는 증거는 없다. 그러나 포유류 세포에서 염색체 이상과 이수성 염색체를 유발시킨다는 증거가 있고 자매염색분체교환과 DNA 손상 확률을 증가시킨다는 보고가 있다. 에스트라디올에 의한 이러한 효과는 사람의 림프구 세포 배양시에는 유발되지 않았다. 잘 조절된 설치류의 골수검정에서 소핵형성에 대한 효과는 없었다.
- 8) 시프로테론아세테이트의 첫 번째 유전독성 실험에서 유전독성은 발견되지 않았다. 그러나 생체내 랫트 및 원숭이의 간세포와 분리된 사람의 간세포에서 DNA의 내전(adduct)을 일으킬 수 있다는 것이 보고되었다. 이런 DNA 내전 형성은 시프로테론아세테이트의 권장량에서 발생했다.

한 연구결과에 따르면 암컷 랫트의 체내에 시프로테론아세테이트를 투여했을 때 세포효소가 변형되는 간병변이 증가했다.

현재로서는 이런 결과들이 임상적으로 상관관계가 있는지 불확실하다. 임상경험과 역학조사에 따르면 사람에게 간종양을 증가시킨다는 것을 뒷받침할만한 근거가 없다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

[포장단위]

1×28 정

[저장방법]

25℃ 이하에서 보관, 기밀용기

- ▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자나 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- ▶ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 www.bayer.co.kr 이나 (02)829-6600 에서 확인할 수 있습니다.
- ▶ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

첨부문서 개정년월일: 2017.10.24