

사용상의주의사항

1. 경고

1) 골밀도 손실

이 약의 사용은 혈청 중 에스트로겐 농도를 감소시키며, 통계적으로 유의한 골밀도의 손실과 관계가 있다. 이 약 투약 기간이 증가할수록 골손실은 커질 수 있으며, 일부 여성(특히 골밀도 손실이 큰 여성)에서 이 약 투여 전 골밀도로 회복되지 않을 수 있다. 이 약을 골축적(bone accretion)의 중요한 시기인 청소년기와 초기 성인기에서 특히 우려된다. 어린 여성이 이 약을 사용 할 경우 최대골량(peak bone mass) 감소여부 및 노년기에 골다공증성 골절 위험성 증가여부에 대한 것은 알려져 있지 않다.

청소년기에서 골밀도 손실 가역성에 대한 평가를 위해 근육주사용 메드록시프로게스테론 아세테이트 150mg을 가지고 임상시험을 수행하였다. 청소년에서 근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트 150mg 투여를 중단한 이후, 평균 골밀도가 베이스라인(baseline)으로 회복되는데, 요추는 1년, 전체 엉덩이는 4.6년이 소요된 반면, 넓다리뼈목은 60개월(240주)후에도 베이스라인 값으로 회복되지 않았다. 성인에서 골밀도가 근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트를 중단한 후 2년간 관찰되었으며, 전체엉덩이, 넓다리뼈목, 요추에서의 평균 골밀도는 치료 중단 후 24개월까지 관찰하였을 때, 골밀도가 증가하였지만 베이스라인(baseline)으로 회복되지 않았다.

피임약을 사용한 여성을 대상으로 한 대규모 관찰연구에 따르면, 이 약의 사용 전과 후의 골절의 위험성은 증가하지 않았다(relative risk 1.08, 95% CI 0.92-1.26). 중요한 것은 이 연구를 통해 폐경전 이 약물의 투여가 노년기 골절을 증가시키는지 여부를 평가할 수 없는 점이다.

산아제한(birth control)을 위한 다른 적절한 방법이 고려될 경우, 산아제한의 방법으로서 이 약을 장기간(예: 2년 이상) 사용하지 않는다. 이 약을 장기간 지속적으로 사용할 필요가 있을 때에는 골밀도에 대한 평가가 이루어져야 한다. 청소년기에서 골밀도 결과 해석 시 환자의 나이와 골격의 성숙도를 고려해야 한다.

골다공증 위험요소가 있는 여성의 경우 이 약 투여에 대한 위험/유익성 분석 시 다른 산아제한 방법들을 고려해야 한다. 골다공증에 대한 위험요소를 가지고 있는 환자(예: 대사성 골 질환, 만성적 음주 및/또는 흡연, 신경성 식욕부진, 골다공증에 대한 강력한 가족력이 있는 경우 또는 항경련제, 코르티코스테로이드와 같이 골량 감소를 일으킬 수 있는 약물의 만성적 복용)에서 이 약은 추가적인 위험이 될 수 있다. 칼슘과 비타민D가 이 약을 투여 받는 여성에서 골밀도 감소를 완화시키는지 여부에 대한 연구는 없지만, 이 약을 투여 받는 모든 환자들은 칼슘과 비타민D를 충분히 섭취해야 한다.

2) 불규칙성 출혈

이 약을 투여 받은 대부분의 여성들은 무월경, 불규칙한 점상출혈/출혈, 지속적 점상출혈/출혈, 대량 출혈과 같이 월경의 패턴변화를 경험하였다. 이 약을 지속적으로 사용했을 경우에는, 더 소수의 여성이 불규칙한 출혈을 경험하였고 더 많은 수의 여성이 무월경을 경험했다. 만약 비정상적 출혈이 지속되거나 심각해질 경우, 적절한 검사와 치료를 실시해야 한다.

피임을 평가하기 위한 세 건의 임상시험에서는, 6개월째에서 여성의 39.0%가 12개월째에서 여성의 56.5%가 무월경을 경험하였다.

3) 암 위험성

근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트150mg를 투여 받은 환자들에 대한 장기간 환자-대조군 조사 연구에서 전반적인 유방암의 위험성은 경미하게 증가 또는 거의 증가하지 않는 것으로 나타났으며, 난소암, 간암, 자궁경부암의 위험성은 전반적으로 증가하지 않았으며 자궁내막암의 위험성을 감소시키는 지속적 보호효과가 나타났다.

2개의 환자-대조군 연구에서 얻어진 분석에 따르면 근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트150mg를 투여 받았던 여성에서의 유방암의 상대위험도는 1.1(95% 신뢰구간 0.97-1.4)이었다. 전반적으로, 근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트150mg 투여기간 증가에 따른 위험도 증가는 없었다. 과거 5년 이내에 근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트150mg 투여를 시작한 모든 연령의 여성에서 유방암의 상대 위험도는 2.0(95% 신뢰구간 1.5-2.8)으로 예측되었다. 위에서 기술되었던 연구 분석은 연령이 35세 미만인 여성에서 근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트150mg 사용과 관련하여 유방암의 증가된 상대위험도는 2.19(95% 신뢰구간 1.23-3.89)이었으나, 이 약의 전체 사용자에 대한 전반적인 상대위험도는 단지 1.21(95% 신뢰구간 0.96-1.52)였음을 보여주었다.

근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트150mg를 투여 받은 여성에서 침습성 편평세포 자궁경부암의 상대적 비율은 1.11(95% 신뢰구간 0.96-1.29)로 예측 되었다. 최초투여/혹은 가장 최근의 약물노출이 관찰된 이후로 약물 투여 기간 및 시간에 따른 위험성에서는 대해서는 어떠한 경향성도 관찰되지 않았다.

4) 혈전색전성 장애

메드록시프로게스테론아세테이트가 혈전성 또는 혈전색전성 장애 유도과 대개 관련이 없음에도 불구하고, 근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트150mg를 투여 받은 여성에서 심각한 혈전성 발병(thrombotic event)이 드물게 보고되었다. 피하주사용인 이 약으로 투여 중 혈전증이 발생했을 경우, 산아제한을 위한 다른 적절한 방법이 있을 시 이 약의 투여를 중단해야 한다.

5) 안구질환

갑자기 시력이 부분적 또는 전체적으로 상실되거나 안구돌출, 복시, 편두통이 나타났을 경우 검사를 할 때까지 투약을 중지해야 한다. 검사 결과 시각신경유두부종 또는 망막혈관병변으로 밝혀졌을 경우 투약을 중단해야 한다.

6) 자궁외임신

의료진은 이 약을 투여 받는 여성이 임신을 하였거나 심한 복통을 호소하는 경우 자궁외임신가능성을 고려하여야 한다..

7) 아나필락시스 및 유사아나필락시스반응

근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트150mg을 투여한 여성에게서 심각한 아나필락시스반응이 드물게 보고되었다. 아나필락시스반응이 발생한 경우 적절한 응급처치를 실시해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 임신이거나 임신으로 의심되는 경우
- 2) 진단되지 않은 질출혈 환자
- 3) 유방의 악성종양이 있거나 의심되는 환자
- 4) 활동성 혈전정맥염, 현재 또는 과거에 혈전색전성질환의 기왕력, 뇌혈관질환 환자
- 5) 중대한 간질환 환자
- 6) 이 약의 주성분 또는 다른 구성성분에 과민증이 있는 환자

3. 이상반응

1) 피임

아래 표 1은 피임을 목적으로 이 약을 투여 받은 2,053명이 등록한 임상시험에서의 약물이상반응을 빈도와 함께 나열하였다. 가장 높은 빈도(>5%)로 보고된 약물이상반응은 두통(8.9%), 자궁출혈(7.1%), 체중증가(6.9%), 무월경(6.3%), 투여부위반응(모든 유형, 6.1%)이었다.

[표1]

기관 계	흔하게 ($\geq 1/100 - < 1/10$)	흔하지 않게 ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	드물게 ($\geq 1/10,000 -$	빈도불명
---------	----------------------------------	---------------------------------------	----------------------------	------

			<1 /1000)	(기존의 자료로 평가할 수 없음)
면역계		약물과민증*		아나필락시스반응*, 유사아나필락시스반응*, 혈관부종*
대사 및 영양		체액저류, 식욕증가, 식욕감소		
정신계	우울증, 불면증, 불안, 정동장애, 자극과민성, 성욕감소	정서장애, 성감이상증		
신경계	어지러움, 두통	편두통		
귀 및 미로		현기증		
혈관		고혈압, 정맥류, 안면홍조		
위장관	복통, 구역	복부팽만		
피부 및 피하조직	여드름	탈모증, 다모증, 피부염, 반상출혈, 기미, 발진	후천성 지방영양장애*	
근골격계 및 결합조직	등통증, 사지통증	근육연축		
생식기계 및 유방	월경장애(불규칙과다월경, 자궁출혈, 월경과다, 월경통, 무월경), 질염, 유방통	난소낭종, 질분비물, 성교통, 골반통증, 외음부질환, 월경전증후군, 유방압통, 유방비대		
전신 및 투여부위	피로, 주사부위반응*, 주사부위 지속적 위축/함입/오목형성*, 주사부위 결절/소괴(덩어리)*, 주사부위통증/압통*			
검사	체중증가, 자궁경부도말검사(Smear cervix)이상	간효소이상	체중감소	

*시판 후 보고된 약물이상반응

2) 부인과-자궁내막증으로 인한 통증

아래 표 2는 자궁내막증에 대한 이 약의 안전성 및 유효성을 평가한 제3상 임상시험에서의 약물이상반응을 빈도와 함께 나열하였다.

가장 높은 빈도(>5%)로 보고된 약물이상반응은 기능장애 자궁출혈(19%), 두통(12%), 자궁출혈(10%), 구역(10%), 관절통(6%)이었다.

[표 2]

	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게	빈도불명
--	--------	-----	--------	------

기관계	(≥1/10)	(≥1/100- $<1/10$)	(≥1/1000- $<1/100$)	(기존의 자료로 평가할 수 없음)
면역계		약물과민증*		아나필락시스반응*, 유사아나필락시스반응*, 혈관부종*
정신계		우울증, 불면증, 불안, 정동장애, 자극과민성, 성욕감소		
정신계	두통	편두통, 어지러움, 개미가 기어가는 느낌,, 과다수면	지각이상	
심장			두근거림	
혈관계		안면홍조		
위장관	구역	복부팽만		
피부 및 피하조직		탈모증, 여드름, 피부염		후천성 지방영양장애*
근골격 및 결합조직		관절통, 사지통증		
생식기계 및 유방	기능장애자궁출혈(불규칙, 증가, 감소, 점상출혈), 자궁출혈	월경과다, 질염, 골반통증, 외음부질건조, 유방통, 유방압통	난소낭종, 적분비과다	
전신 및 투여부위		주사부위반응*, 주사부위 지속적 위축/함입/오목형성*, 피로	주사부위 통증/압통*, 주사부위 결절/소괴(덩어리)*	
검사		체중증가		체중감소

*시판후 보고된 약물이상반응

3) 다른 제형(근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트)에서 보고된 시판 후 경험

메드록시프로게스테론아세테이트 피임주사(150mg/mL, 근육주사)를 사용한 환자에서 골다공증성 골절을 포함한 골다공증 사례가 드물게 보고되었다. 또한, 근육주사용 메드록시프로게스테론아세테이트150mg 사용과 관련하여 드물게 아나필락시스 및 유사아나필락시스 반응의 자발적 보고가 있었다.

메드록시프로게스테론아세테이트 피임주사 관련하여 아래와 같은 추가적인 반응들이 보고되었고, 이것은 피하주사용인 이 약의 사용에서도 발생할 수 있다.:

일반질환: 무력증, 거드랑이 증창, 오한, 홍통, 열, 과도한 갈증

혈액 및 림프계: 빈혈, 혈액병

심장: 빈맥

위장관계: 위장장애, 직장출혈

간담도: 황달

면역계: 알러지반응

감염: 비뇨생식계 감염

검사: 당부하 감소

근골격계, 결합조직, 뼈: 골밀도 손실, 피부경화증

종양: 유방암, 자궁경부암

신경계: 경련, 안면마비, 실신, 마비, 지각이상, 기면

정신계: 성욕증가, 신경과민

생식기계통 및 유방: 유방종괴, 젖분비과다, 유두의 분비물 및 출혈, 희발월경, 젖분비 방지, 지속 무배란, 예
기치 않은 임신, 자궁증식증, 질낭종

호흡: 천식, 호흡곤란, 쉼소리

피부: 혈관부종, 피부건조, 체취증가, 기미, 가려움, 두드러기

혈관: 깊은정맥혈전증, 폐색전, 혈전정맥염

4) 국내 시판 후 조사 결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 234명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과
관계와 상관없이 16.67%(39/234명, 44건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및
인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.43%(1/234명, 1건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0%(0/234명, 0건)
흔하지 않게 (≥0.1% 이고 < 1%)	생식기능 장애 (여성)	질출혈	-

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물 이상반
응은 다음의 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 0.43%(1/234명, 1건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 0.43%(1/234명, 1건)
흔하지 않게 (≥0.1% 이고 < 1%)	중추 및 말초신 경계 장애	진전	진전

4. 일반적 주의

1) 신체검진

이 약을 투여 받는 여성을 포함한 모든 여성에 대하여 연간 병력을 가지고 신체검진을 하는 것이 좋다. 그러나 여성의 요청이 있고 임상이가 적절하다고 판단할 경우, 신체검진은 이 약의 투여시작 이후까지도 연기될 수 있다. 신체검진에는 자궁경부세포 및 관련 실험실적 검사를 포함하여 혈압, 유방, 복부, 골반장기에 대한 특별한 기준(reference)이 포함되어야 한다. 진단되지 않거나 지속적 또는 반복적인 비정상적 질 출혈일 경우에는 암을 배제하기 위해서 적절한 조치가 수행되어야 한다. 유방암의 강력한 가족력이 있거나 유방 결절이 있는 여성의 경우 특수한 관리와 함께 모니터링 해야 한다.

2) 체액저류

황체호르몬성 약물은 체액저류를 다소 유발할 수 있기 때문에, 이러한 요인에 의하여 영향을 받을 수 있는 간질, 편두통, 천식, 심장 또는 신장 기능장애의 경우는 면밀한 관찰이 요구된다.

3) 체중증가

이 약을 투여 받는 여성에서 체중증가가 흔히 발생했다. 이 약을 사용한 3개의 대규모 임상시험에서 투여 첫 1년의 평균체중증가는 3.5lb (약 1.59 kg)였다.

소규모의 2년간 수행되었던 이 약과 근육주사용 메드록시프로게스테론150mg을 비교한 임상시험에서 이 약을 투여 받은 여성에서 관찰된 평균체중증가(7.5lb: 약 3.40kg) 는 근육주사용 메드록시프로게스테론 150mg을 투여 받은 여성의 평균체중 증가(7.6lb: 약 3.44kg)와 비슷했다.

이 약 2년 이상 투여 시의 체중증가와 관련된 자료는 없지만, 근육주사용 메드록시프로게스테론150mg의 데이터가 이와 관련이 있을 수 있다. 임상시험에서, 5년 후에, 근육주사용 메드록시프로게스테론150mg을 투여한 41명의 여성의 평균체중증가는 11.2lb(약 5.08kg)였음에 비해 비호르몬적 피임을 한 114명의 여성의 경우 평균체중증가는 6.4lb(약 2.90kg)였다.

4) 배란 및 생식능력의 회복

치료를 중단한 이후에 배란 회복은 지연되기 쉽다. 이 약을 다회투여 받은 15명의 여성 중:

- 마지막 투여 후 배란까지의 걸렸던 평균시간: 10개월
- 마지막 투여 후 가장 빠르게 배란 회복되었던 경우: 6개월
- 마지막 투여 후 1년 안에 배란이 되었던 여성은 12명(80%)이었다.

그러나 이 약의 단회투여 후 빠르면 14주부터 배란이 일어났고, 따라서 권장된 투여 시기를 따르는 것이 중요하다.

치료를 중단한 이후 생식능력의 회복 또한 지연되기 쉽다. 피임을 위해 이 약을 사용했다가 임신을 위해 치료를 중단한 28명의 여성들 중 1명이 마지막 투여 후 1년 이내에 임신이 되었다. 두번째 여성은 마지막 투여 후 443일째 임신이 되었다. 7명의 여성은 추적조사에 실패했다.

5) 우울증

이 약을 투여하는 동안, 임상적으로 우울증 기왕력이 있는 환자는 주의 깊게 모니터링 해야 한다.

6) 주사부위 반응

2,325명(282명은 6개월, 1,780명은 1년, 263명은 2년까지 치료)의 여성이 참여한 5개의 임상시험에서, 5%의 여성에서 주사부위 반응이 보고 되었고, 1%에서는 일반적으로 좁은 면적에서의 경화 또는 위축으로 알려진 지속적 피부 변화가 있었다.

7) 탄수화물/대사

프로게스틴을 투여 받은 몇몇 환자에서 당내성 감소가 나타난 바 있다. 이런 치료를 하는 동안에는 당뇨병환자를 주의 깊게 관찰해야 한다.

8) 간기능

이 약을 투여 받고 있는 여성에서 황달 또는 다른 간 이상이 발생되었다면, 그 원인이 밝혀질 때까지 치료를 중단해야 한다. 간 기능이 적합하고 이 약이 간기능 이상의 원인이 아니라고 밝혀졌을 경우에 치료를 다시 시작할 수 있다.

이 약이 간질환 환자에서 평가된 임상시험은 없다. 그러나 스테로이드호르몬은 종종 간부전 환자에서 잘 대사되지 않을 수 있다.

9) 성매개감염

이 약의 사용 자체가 HIV 감염(AIDS)을 포함한 성매개감염(STIs)으로부터 보호해주는 것은 아니고, 이 약은 무균주사제이므로 지시대로 사용하면 이 약 사용 때문에 성매개감염원에 노출되지는 않는다는 점을 알려주어야 한다. 성관계를 통해 HIV에 노출된 여성들을 대상으로한 일부 관찰연구에서, 이 약이 HIV 감염의 위험성을 증가시킨다는 보고가 있으나, 인과 관계는 명확하지 않다.

프로게스테론 단일 성분 피임 주사제의 사용을 고려중인 여성에게는 HIV 감염의 위험성 및 이 약과 인과관계의 불명확성에 대해 알려야 한다.

5. 상호작용

- 1) 이 약과 관련하여 약물상호작용 시험은 수행된 바 없다. 아미노글루테치미드와 병용 투여 시 혈청 메드록시프로게스테론아세테이트 농도가 상당히 감소될 수 있다.
- 2) 이 약은 in vitro에서 주로 CYP3A4에 의한 수산화과정을 통해 대사된다. CYP3A4 유도제 또는 저해제가 이 약의 대사에 미치는 임상적 영향을 평가하기 위한 특정 약물-약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 따라서, CYP3A4 유도제 및 저해제의 임상적 영향은 알려져 있지 않다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

- 1) 임부 : 임신 중 이 약을 투여하지 말아야 함에도 불구하고, 임신 초기에 메드록시프로게스테론아세테이트 주사에 의도치 않게 노출되었던 임부에서 기형(birth defects)에 대한 위험성은 없거나 거의 없음으로 보여졌다. 자궁 내에서 메드록시프로게스테론아세테이트에 노출되었던 신생아를 청소년기까지 추적해 본 결과, 그들에게서 신체적, 지능적, 성적(sexual) 또는 사회성 발달을 포함한 건강에 대한 이상반응의 근거가 없음을 보였다.
- 2) 수유부 : 이 약을 투여 받은 여성의 모유에서 약물이 감지 될 수 있으나, 모유의 조성, 질, 양은 유해한 영향을 받지 않는다. 모유의 메드록시프로게스테론아세테이트에 노출되었던 신생아와 영아는 사춘기 동안의 발달 및 행동 영향에 대하여 연구 된 바 있으며, 어떠한 이상반응도 관찰되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

- 1) 이 약은 초경 전에 사용하지 않는다.
- 2) 이 약의 사용은 상당한 골밀도 손실과 연관이 있다. 이러한 골밀도 손실은 골축적(bone accretion)의 중요한 시기인 청소년기와 초기 성인기에서 특히 우려된다. 청소년기에서 골밀도 결과를 해석할 때는 환자의 나이와 골 성숙도를 고려해야 한다. 어린 여성이 이 약을 사용했을 경우 최대골량감소 여부와 노년기에 골다공증골절에 대한 위험성증가여부에 대한 것은 알려져있지 않다. 이에 청소년에 대해 다른 피임방법이 부적절하거나 부적합할 경우에만 이 약을 사용할 수 있다. 골밀도 감소에 대한 우려 외에, 초경 이후의 청소년기 여성과 성인 여성에 대한 안전성 및 유효성은 동일할 것으로 예상된다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약은 가임 여성에게 사용된다. 노인여성에 대한 연구는 수행된 바 없다.

9. 임상검사치에의 영향

관련 검체 제출 시 병리학자에게 프로게스틴 요법 중임을 알려야 한다. 프로게스틴 요법에 의하여 특정 내분비 및 간 기능 그리고 혈액 성분이 영향 받을 수 있음을 의사에게 알려야 한다.

1) 혈장 및 뇨중 스테로이드 농도 감소 (예: 프로게스테론, 에스트라디올, 프레그난디올, 테스토스테론, 코르티솔)

2) 혈장 및 뇨중 성선자극호르몬 농도 감소 (예: LH, FSH)

3) SHBG 농도 감소

4) T_3 흡수치가 감소할 수 있음

5) 응고인자에 약간의 변화가 있을 수 있음

6) Sulfobromophthalein 및 기타 간기능 검사 수치가 약간 증가 할 수 있음

7) 지질 프로파일에 약간의 변화가 있을 수 있음

10. 적용상의 주의

1) 이약은 피하주사로만 투약해야 한다.

2) 이약을 사용하기 전에 이물 여부 및 변색을 육안으로 검사한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 냉장시키거나, 얼리지 않는다.