

최초품목허가일: 2014.07.25

최종변경허가일: 2021.08.12

전문의약품

듀아비브®정 0.45 mg/20 mg (결합형에스트로겐/ 바제독시펜)

DUAVIVE® Tablets 0.45 mg/20 mg (conjugated estrogens/ bazedoxifene)

[원료약품의 분량]

1 정 (330 mg) 중,

유효성분: 결합형에스트로겐 4.29% (결합형에스트로겐으로서 0.45 mg) (별규).... 10.4895 mg

바제독시펜아세테이트 (바제독시펜으로서 20 mg) (별규) 22.56 mg

첨가제: 미결정셀룰로오스, 백당, 백당팔미트산에스테르, 스테아르산마그네슘, 아스코르빈산, 오파그로스 2 투명, 오파드라이분홍색, 유당수화물, 폴리에틸렌글리콜 400, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스 2208, 히프로멜로오스 2910

[성상]

한쪽면에 “0.45/20”이 새겨진 타원형의 양면이 불록한 분홍색 필름코팅 서방정

[효능·효과]

1. 이 약은 자궁을 적출하지 않은 여성에 있어서 다음 질환 치료시 사용한다.

- 1) 폐경과 연관된 중등도에서 중증의 혈관운동 증상의 치료
- 2) 폐경 후 골다공증 예방

2. 중요한 사용상의 제한

- 1) 이 약은 여성 개개인에서 치료의 목표 및 위험성과 일관되게 최단 기간 동안 사용한다.
폐경 후 여성은 지속적 치료의 필요여부를 결정하기 위하여 임상적으로 적절하게

최초품목허가일: 2014.07.25

최종변경허가일: 2021.08.12

주기적으로 재평가되어야 한다.

- 2) 폐경 후 골다공증의 예방을 위해서만 처방하는 경우, 치료는 골다공증의 위험이 심각한 여성에서만 고려해야만 하며, 비-에스트로겐 약물을 신중하게 고려해야 한다.

[용법·용량]

1. 폐경과 연관된 중등도에서 중증 혈관운동 증상의 치료

권장 용량으로 1 일 1 회 1 정 복용한다.

2. 폐경 후 골다공증의 예방

권장 용량으로 1 일 1 회 1 정 복용한다.

3. 일반적인 투여 정보

음식물과 무관하게, 이 약을 1 일 1 회 1 정 복용한다. 정제는 씹거나 부수지 않고, 통째로 삼켜야 한다.

4. 칼슘 및 비타민 D 보충요법에 대한 권장 사항

폐경 후 골다공증 예방을 위해 이 약을 복용하는 여성은, 음식으로부터 칼슘 및/또는 비타민 D의 1 일 섭취량이 불충분한 경우 식이요법으로 보충제를 추가 복용한다.

5. 복용을 놓친 경우의 투여 지침

이 약의 복용을 놓친 경우, 다음 투여 예정 시간에 거의 도달하지 않는 한 기억난 즉시 복용하도록 환자를 주지 시킨다. 2 회 투여량을 동시에 복용해서는 안 된다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 자궁내막암, 심혈관 장애, 치매 가능성

(1) 이 약을 복용하는 여성은 추가로 에스트로젠을 복용해서는 안 된다.

(2) 자궁을 적출하지 않은 여성에 에스트로젠 단일제 사용시 자궁내막암의 위험이 증가한다. 이 약은 자궁내막암의 전조가 될 수 있는 자궁내막 증식의 위험을 감소시키는 것으로 나타났다. 폐경 후 여성에서 진단되지 않은 지속적 또는 반복적인 생식기 이상출혈이 있는 경우 암의 가능성을 배제하기 위하여, 필요 시 지시에 의하거나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되어야 한다.

(3) 에스트로젠 요법은 심혈관 질환 또는 치매 예방의 목적으로 사용되어서는 안 된다.

(4) 에스트로젠 투여의 안전성을 평가하기 위한 WHI (Women's Health Initiative) 연구의 하위 시험에서 에스트로젠 단독 투여와 위약을 비교하였을때, 매일 경구 결합형에스트로젠(0.625 mg)을 단독으로 7.1 년 동안 투여한 폐경 후 여성(만 50 ~ 79 세)에서 뇌졸중 및 심부정맥 혈전증의 위험 증가가 보고되었다.

(5) WHI 연구의 보조 시험인 WHIMS (WHI Memory Study)에서 위약과 비교하여, 매일 결합형에스트로젠(0.625 mg)을 단독으로 5.2 년 동안 투여한 만 65 세 이상의 폐경 후 여성에서 치매가능성의 위험 증가가 보고되었다. 이 결과가 좀더 젊은 폐경 후 여성에게도 적용되는지는 알려져 있지 않다.

비교 가능한 자료가 없으므로, 다른 용량의 결합형에스트로젠 및 다른 제형의 에스트로젠에서도 이러한 위험이 유사하다고 가정되어야 한다.

2) 에스트로젠은 여성 개개인에서 치료의 목표 및 위험성에 일관되도록 최저 유효 용량으로 최단기간 처방되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 진단되지 않은 자궁 이상출혈 여성

2) 알려진, 의심되는 유방암, 또는 과거 유방암의 기왕력이 있는 여성

3) 알려진 또는 의심되는 에스트로젠-의존성 종양이 있는 여성

최초품목허가일: 2014.07.25

최종변경허가일: 2021.08.12

- 4) 활성 심부정맥혈전증, 폐색전증, 또는 이들 질환의 기왕력이 있는 여성
- 5) 활성 동맥 혈전색전성 질환(예, 뇌졸중, 심근경색증) 또는 이들 질환의 기왕력이 있는 여성
- 6) 프로게스틴, 에스트로겐 또는 에스트로겐 작용제/길항제를 복용하고 있는 여성
- 7) 에스트로겐, 바제독시펜 또는 기타 이 약 성분에 대한 과민증(예, 아나필락시스, 혈관부종) 이 있는 여성
- 8) 알려진 간 장애 또는 질환이 있는 여성
- 9) 알려진 C 단백, S 단백, 또는 항트롬빈 결핍 및 기타 알려진 혈전유발 장애가 있는 여성
- 10) 임부, 가임 여성, 및 수유부

이 약은 임부에 투여 시 태아에 유해할 수 있다. 만약 이 약을 임신 중에 사용하거나, 환자가 이 약의 복용 중 임신한다면, 환자에게 태아에 대한 잠재적인 위험을 알려주어야만 한다.

- 11) 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.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 고혈압 환자
- 2) 고중성지질혈증 환자
- 3) 망막혈관 혈전증, 시신경 유두부종 또는 망막혈관 병변 등의 안과 질환이 있는 여성
- 4) 담즙정체 황달의 기왕력이 있는 환자
- 5) 저칼슘혈증 환자
- 6) 다음 환자는 이 약에 포함된 에스트로겐에 의해 질환을 악화시킬수 있다.

(1) 천식, 당뇨병, 유전성 혈관부종, 간질, 편두통, 포르피린증, 전신홍반루푸스, 간혈관종

7) 신장애 환자

8) 신체질량지수(BMI) >27kg/m² 인 여성에서의 사용

4. 이상 반응

1) 임상시험 경험

(1) 임상시험은 매우 다양한 조건에서 수행되었기 때문에, 한 약물의 임상시험에서 관찰된 이상반응 발생률은 다른 약물의 임상시험에서의 발생률과 직접 비교될 수 없고, 임상 현장에서 관찰되는 발생률을 반영하지 않을 수 있다.

(2) 결합형에스트로겐/바제독시펜에 대한 안전성 평가는 만 40-75 세(평균 연령 만 55 세) 폐경 후 여성 6,210 명을 대상으로 12 주-24 개월 기간동안 실시한 4 건의 3 상 임상시험에서 평가되었다. 총 1,224 명의 환자가 이 약을 복용하고, 1,069 명이 위약을 투여받았다. 시험 1 및 2 에 등록된 여성은 칼슘(600-1200 mg) 및 비타민 D(200-400 IU)를 매일 복용했으며, 시험 3 및 4 의 여성은 시험계획서에 따라 칼슘과 비타민 D 보충제를 투여하지 않았다.

(3) 이 약에 의한 원인에 상관없이 사망률은 이 약 투여군에서 0.0%, 위약 군에서 0.2%였다. 중대한 이상반응 발생률은 이 약 투여군에서 3.5%, 위약 투여군에서 4.8%였다. 이상반응으로 인해 치료를 중단한 환자의 비율은 이 약 투여군에서 7.5% 및 위약 군에서 10.0%였다. 투여중단으로 이어진 가장 흔한 이상반응은 안면 홍조, 상부 복통 및 오심이었다.

(4) 이 약 투여 여성에서 위약군 보다 더욱 빈번하게 보고되고, 가장 흔하게 관찰된 이상반응(발생율 ≥ 5%)들을 표 1 에 나타내었다.

[표 1] 위약 대조 시험의 이 약 투여군에서 더 흔하게 나타난 이상반응 (발생률 ≥ 5%)		
	시험약 (N=1224) n (%)	위약 (N=1069) n (%)
위장관계		
오심	100 (8)	58 (5)
설사	96 (8)	57 (5)

소화불량	84 (7)	59 (6)
상부 복통	81 (7)	58 (5)
근골격계 및 결합조직		
근육 연축	110 (9)	63 (6)
목 통증	62 (5)	46 (4)
신경계		
어지러움	65 (5)	37 (3)
호흡, 흉부 및 종격		
입인두 통증	80 (7)	61 (6)

(5) 정맥 혈전색전증: 이 약의 임상시험에서, 정맥 혈전색전증(심부정맥혈전증, 폐색전증, 망막정맥 혈전증)에 대한 발생율은 모든 치료 군에서 낮았다. 정맥 혈전색전증에 대한 이상반응은 이 약 투여 환자에서 0.0% 및 위약투여 환자에서 0.1% 로 보고되었다. 두 군에서의 발생률이 낮았기 때문에, 이 약의 정맥 혈전색전증 위험이 다른 에스트로겐 요법에서 나타난 것과 다르다고 결론 내릴 수 없다.

2) 결합형 에스트로겐 및/또는 바제독시펜 단독요법에서 보고된 이상반응

아래의 이상반응은 이 약에 의한 것은 아니나, 결합형 에스트로겐(표 2) 및/또는 바제독시펜(표 3) 단독요법에서 관찰된 이상반응으로, 이 약에서 발생할 가능성이 있다.

[표 2] 결합형 에스트로겐 단독요법에서의 이상반응

기관계	흔하게 (≥1/100 - <1/10)	흔하지 않게 (≥ 1/1,000 - <1/100)	드물게 (≥ 1/10,000 - <1/1,000)	매우 드물게 (< 1/10,000)
감염		질염		
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 폴립 포함)			양성수막종 성장 증강, 유방 섬유낭병	간혈관종 비대
면역계		과민반응	혈관부종, 아나필락시스/ 유사아나필락시스반응, 두드러기	
대사 및 영양			포도당불내성	포르피린증 악화, 저칼슘혈증(중증 저칼슘혈증을

최초품목허가일: 2014.07.25

최종변경허가일: 2021.08.12

기관계	혼하게 ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	혼하지 않게 ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$)	드물게 ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$)	매우 드물게 ($< 1/10,000$)
				유발할 수 있는 질환이 있는 환자에서)
정신계		치매, 우울증, 기분변화, 성욕변화	자극과민성	
신경계		편두통, 두통, 어지러움, 신경질	간질 악화	무도병 악화
눈		콘택트렌즈 불내성		
심장			심근경색증	
호흡기계, 흉부 및 종격			천식 악화	
위장관		구역	췌장염, 허혈결장염, 구토	
피부 및 피하조직	탈모	남성형다모증, 발진, 가려움, 기미		다형홍반, 결절홍반
근골격계 및 결합조직	관절통, 다리 경련			
생식기계 및 유방	가슴의 통증, 압통, 팽대, 분비물, 질분비물	자궁경부 외반 및 분비물의 변화	골반 통증	
임상검사치	체중변화(증가 또는 감소)			혈압 증가

[표 3] 바제독시펜 단독요법에서의 이상반응

기관계	매우 혼하게 ($\geq 1/10$)	혼하게 ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	혼하지 않게 ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$)
면역계		과민반응	
신경계		졸음	
눈			망막정맥혈전증

기관계	매우 혼하게 (≥1/10)	혼하게 (≥1/100 - <1/10)	혼하지 않게 (≥1/1,000 - <1/100)
혈관	안면홍조		심부정맥혈전증, 표재성 혈전정맥염
호흡기계, 흉부 및 종격			폐색전증
위장관		구강건조	
피부 및 피하조직		두드러기, 발진**, 가려움	
근골격계 및 결합조직	근육 경련*		
전신 및 투여부위	말초 부종		
임상검사치		혈중 중성지방상승, 알라닌 아미노 전이효소(ALT)상승, 아스파라긴산 아미노 전이효소(AST)상승	

*다리 경련 포함

**발진은 다음을 포함; 반구진발진, 점상발진, 가려움성발진, 자색반발진, 농포발진, 발진, 수포성발진.

시판후 이상반응: 바제독시펜 단독요법 투여 환자들에서, 망막정맥혈전증 이외의 눈에 대한 사례가 시판 후에 보고되었으며 시력저하, 흐린시력, 광시증, 시야결손, 시각장애, 안구건조, 눈꺼풀부종, 눈꺼풀연축, 눈통증 및 안구 팽창을 포함한다. 이러한 사례의 본질적 이유는 명확하지 않다. 만약 눈에 대한 증상이 나타나면, 의사의 진료를 받아야 한다.

3) 국내 시판 후 조사 결과

- (1) 국내에서 ‘결합형에스트로겐/바제독시펜(복합제, 경구제)’제제 재심사를 위하여 6년 동안 639 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 11.42%(73/639 명, 총 85 건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.31%(2/639 명, 2 건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.00%(0/639 명, 0 건)
흔하지 않게 (0.1% ~ 1% 미만)	귀 및 미로 장애	메니에르병	-
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	유방암	-

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

	기관계	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 2.35%(15/639 명, 16 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 1.10%(7/639 명, 8 건)
흔하지 않게 (0.1% ~ 1% 미만)	전신 장애 및 투여 부위 병태	홍통, 통증	통증
	각종 위장관 장애	위장관 장애(상세불명의 장 장애), 복부 팽창, 위 식도 역류 질환	복부 팽창, 위 식도 역류 질환
	피부 및 피하 조직 장애	건성 피부, 피부 위축	건성 피부, 피부 위축
	각종 신경계 장애	지각 이상, 하지 불안 증후군	지각 이상
	손상, 중독 및 시술 합병증	타박상(명), 인대 염좌	타박상(명)
	생식계 및 유방 장애	외음질 건조	외음질 건조
	귀 및 미로 장애	메니에르병	-
	근골격 및 결합 조직 장애	연골 연화	-

	감염 및 기생충 감염	생식기 헤르페스	-
--	-------------	----------	---

(2) 국내에서 ‘바제독시펜아세테이트(단일제, 경구제)’제제 재심사를 위하여 6 년 동안 3,423 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 6.11%(209/3,423 명, 총 261 건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관 없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	중대한 이상사례 0.50%(17/3,423 명, 19 건)	중대한 약물이상반응 0.09%(3/3,423 명, 3 건)
드물게 (0.01%~0.1%미만)	위장관계 장애	복통	
	전신 질환	사망, 발열, 전신부종, 피로	사망
	근육-골격계 장애	골절, 근육통, 어깨회전근증후군	골절
	중추 및 말초신경계 장애	척추관협착	
	혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈	뇌경색
	방어기전 장애	신우신염	
	심장 박동 장애	서맥	
	호흡기계 질환	호흡부전	
	간 및 담도계 질환	담관결석	

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

발현빈도	기관계	예상하지 못한 이상사례 4.82%(165/3,423 명, 204 건)	예상하지 못한 약물이상반응 2.72%(93/3,423 명, 112 건)
드물게 (0.01%~0.1%미만)	위장관계 장애	구토, 위염, 대장용종, 트립	구토, 위염, 트립
	전신 질환	사망, 알레르기반응,	사망, 알레르기반응,

		가슴불편함, 다리통증, 발열, 전신부종, 부종, 얼굴부종, 체온감각변화, 권태, 무력증, 피로, 효과부족	가슴불편함, 다리통증, 전신부종, 부종, 얼굴부종, 체온감각변화, 권태, 무력증, 효과부족
	피부와 부속기관 장애	피부염, 국소피부반응, 땀증가, 습진, 탈모	피부염, 땀증가, 탈모
	근육-골격계 장애	허리통증, 관절통, 근육쇠약, 어깨회전근증후군	근육통, 골절, 관절통, 근육쇠약
	중추 및 말초신경계 장애	척추관협착, 체위어지러움	어지러움
	혈관 질환	뇌경색, 뇌출혈	뇌경색
	방어기전 장애	기관지염, 방광염, 상기도감염, 폐렴	상기도감염
	시각 장애	망막출혈	
	심장 박동 장애	서맥	
	호흡기계 질환	가래질환, 기침, 천식, 호흡곤란, 호흡부진, 후두염, 흉막삼출	가래질환, 기침, 호흡곤란, 후두염
	간 및 담도계 질환	알칼리인산분해효소증가, 간낭종, 간세포손상, 담관결석	
	대사 및 영양 질환	체중증가, 고지혈증, 중심성비만	
	비뇨기계 질환	배뇨곤란, 소변이상, 신낭종, 요실금	소변이상
	생식기능 장애(여성)	질출혈, 유방울혈	질출혈, 유방울혈
	정신질환	불면증	불면증
	백혈구, RES 장애	백혈구증가증	
	기타 용어	열상, 타박상	
혼하지 않게 (0.1% ~ 1% 미만)	위장관계 장애	오심, 복통, 변비, 설사	소화불량, 오심, 복통, 변비, 설사
	근육-골격계 장애	근육통, 골절	
	중추 및 말초신경계 장애	두통, 어지러움	두통

	방어기전 장애	인두염, 신우신염	
	심장 박동 장애	두근거림	두근거림
흔하게 (1% ~ 10% 미만)	위장관계 장애	소화불량	

5. 일반적 주의

1) 프로게스틴, 에스트로겐, 또는 에스트로겐 작용제/길항제를 포함하는 약물

이 약은 결합형에스트로겐 및 에스트로겐 작용제/길항제인 바제독시펜을 함유한다. 이 약을 복용하는 여성은 추가로 프로게스틴, 에스트로겐 또는 에스트로겐 작용제/길항제를 투여해서는 안 된다.

2) 심혈관 장애

에스트로겐 작용제/길항제(이 약의 성분인 바제독시펜 포함) 및 에스트로겐은 각각 정맥 혈전색전증의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

뇌졸중 및 심부정맥혈전증에 대한 위험의 증가가 에스트로겐 단독 요법에서 보고되었다. 이 중 어떤 것이라도 발생하거나 의심되는 경우, 이 약의 투여를 즉시 중단해야 한다.

동맥 혈관질환의 위험인자(예, 고혈압, 당뇨병, 흡연, 고콜레스테롤혈증, 비만) 및/또는 정맥 혈전색전증의 위험인자(예, 정맥 혈전색전증에 대한 개인력 또는 가족력, 비만, 전신홍반루푸스)가 적절하게 관리되어야 한다.

(1) 뇌졸중

WHI 의 에스트로겐 단독 하위시험에서, 매일 결합형에스트로겐 0.625 mg 을 단독으로 투여 받은 만 50-79 세 여성에서 뇌졸중 위험이 위약을 투여받은 동일 연령의 여성보다 통계적으로 유의하게 증가되었다(10,000 여성-년[women-years] 당 45 vs 33). 위험의 증가는 투여 1 년째에 밝혀졌고 지속되었다.

만 50-59 세 여성에 대한 소집단 분석결과 결합형에스트로겐 0.625 mg 을 단독 투여 받은 여성은 위약을 투여받은 여성과 비교하였을 때 뇌졸중 위험의 증가가 관찰되지 않았다(10,000 여성-년[women-years] 당 18 vs 21). 뇌졸중이 나타나거나 의심된다면, 이 약 투여를 즉시 중단해야 한다.

(2) 관상동맥 심질환

WHI 의 에스트로겐 단독 하위시험에서, 에스트로겐을 단독 투여 받은 여성과 위약 투여받은 여성과 비교하였을 때, 관상동맥 심질환(CHD) 발생(비치명적 심근경색증, 무증상 심근경색증, 또는 CHD 사망으로 정의)에 대한 전반적 영향이 없는 것으로 보고 되었다.

만 50-59 세 여성을 대상으로 한 소집단 분석결과는 폐경 후 10년이 지나지 않은 여성에서 관상동맥 심질환 발생이 (위약 대비 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독투여) 통계적 유의성은 없으나 감소한 것으로 나타났다(10,000 여성-년[women-years] 당 8 vs 16).

(3) 정맥 혈전색전증(Venous Thromboembolism, VTE)

WHI 의 에스트로겐 단독 하위시험에서, 매일 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독요법을 투여받는 여성이 위약에 비해 정맥 혈전색전증 [심부정맥혈전증 및 폐색전증]의 위험이 증가되는 경향을 보였으나 (10,000 여성-년[women-years] 당 30 vs 22), 심부정맥혈전증에 대한 위험 증가만이 통계적으로 유의하였다(10,000 여성-년[women-years] 당 23 vs 15). 정맥 혈전색전증에 대한 위험 증가는 투여 후 2년째 밝혀졌다.

혈전색전증 위험 증가를 일으킬 수 있는 수술 시에는 적어도 4-6 주전에, 또는 장기간 움직이지 못할 경우의 해당기간 동안 이 약을 중단해야 한다. 움직이지 못하는 경우 치료와 무관하게 정맥혈전색전 발생의 위험이 증가하기 때문에, 장기간 움직이지 못하는 경우 해당기간 이전 또는 기간 중(예, 수술 후 회복, 장기간 침상안정), 이 약은 중단해야 한다. 그리고, 환자가 완전히 보행하게 된 이후에만 이 약 치료를 재개해야 한다. 또한, 이 약을 복용하는 여성이 여행하는 동안 장기간 움직이지 못할 경우 주기적으로 움직일 것을 권고해야 한다.

3) 악성 종양

(1) 자궁내막암

자궁이 있는 여성에 에스트로겐 단일제 요법을 사용한 경우 자궁내막암의 위험 증가가 보고되었다. 에스트로겐 단일제 요법사용자에서 보고된 자궁내막암의

위험은 비-사용자보다 2-12 배 정도 더 높으며, 치료 기간 및 에스트로겐 용량에 의존적인 것으로 보인다. 대부분의 시험에서 1 년 미만의 에스트로겐 복용으로 유의한 위험성의 증가는 없는 것으로 나타났다. 5-10 년 또는 그 이상의 치료에서 15-24 배의 위험 증가를 나타내며, 최대 위험은 장기간 사용과 관련 있는 것으로 보인다. 이 위험은 에스트로겐 치료 중단 후 적어도 8-15 년까지 지속되는 것으로 나타났다.

이 약은 에스트로겐 작용제/길항제를 포함한다. 이 성분은 결합형에스트로겐 성분에서 나타날 수 있는 자궁내막 증식의 위험을 감소시킨다. 자궁내막 증식은 자궁내막암의 전조가 될 수 있다. 자궁내막 증식의 위험을 증가시킬 수 있으므로, 이 약을 복용하는 여성은 추가로 에스트로겐을 투여해서는 안 된다.

이 약을 복용하는 모든 여성에 대해 지속적인 모니터링이 중요하다. 폐경 후 여성에서 진단되지 않은 지속적 또는 반복적인 생식기 이상출혈이 있는 경우 암의 가능성을 배제하기 위하여, 필요 시 지시에 의하거나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되어야 한다.

(2) 유방암

에스트로겐 단독 사용자에서의 유방암에 대한 정보를 제공하는 가장 중요한 무작위 임상시험은 결합형에스트로겐 0.625 mg 을 단독으로 매일 투여한 WHI 의 하위 시험이다. WHI 의 에스트로겐 단독요법의 하위시험에서, 평균 7.1 년의 추적 조사 결과 매일 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독요법은 침습성 유방암에 대한 위험 증가와 관련이 없었다(상대 위험도[RR] 0.80).

에스트로겐의 단독 투여는 추가적인 평가를 필요로 하는 비정상적인 유방촬영사진 결과를 증가시키는 것으로 보고되었다. 이 약의 투여가 유방암 위험에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

모든 여성은 매년 의료진에게 유방검진을 받고, 매달 유방 자가 검진을 수행해야 한다. 또한, 유방촬영 검사는 환자의 연령, 위험 인자 및 이전의 유방촬영사진 결과에 근거하여 일정이 계획되어야 한다.

(3) 난소암

일부 역학시험에서, 에스트로겐 단독 투여(특히 5년 이상)는 난소암 위험의 증가와 관련이 있었다. 그러나, 위험 증가와 연관된 노출기간이 모든 역학시험에 걸쳐 일관적이지 않으며, 일부 보고에서는 연관이 없었다. 이 약이 난소암 위험에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

4) 치매 가능성

WHI의 WHIMS 에스트로겐 단독 투여 보조 시험에서, 만 65세-79세의 자궁적출 여성 2,947 명이 결합형에스트로겐 0.625 mg 단독 매일 투여군 또는 위약 투여군에 무작위 배정되었다.

평균 5.2년의 추적 조사 후, 에스트로겐 단독 투여군 여성 28명 및 위약 투여군 여성 19명이 치매의 가능성을 진단 받았다. 결합형에스트로겐 단독투여 vs 위약투여에서 치매의 가능성에 대한 상대 위험도는 1.49(95% CI, 0.83-2.66) 였다. 결합형에스트로겐 단독 투여 vs 위약투여에서 치매의 가능성에 대한 절대 위험은 10,000 여성-년(women-years) 당 37 vs 25 건 이었다.

5) 당뇨병

에스트로겐을 복용하는 폐경 후 여성에서 수술을 요하는 당뇨병 위험이 2-4 배 증가가 보고되었다.

6) 시각적 이상

망막혈관 혈전증이 에스트로겐 복용 환자에서 보고되었다. 갑작스런 부분 또는 완전 시력상실이 있거나, 급작스런 안구돌출, 복시 또는 편두통 발현이 있는 경우, 검사를 기다리는 동안 약물을 중단한다. 검사에서 시신경유두부종 또는 망막혈관 병변이 나타난다면, 이 약을 영구적으로 중단해야 한다.

7) 혈압 상승

에스트로겐을 복용한 여성에 대한 소수의 사례보고에서, 상당한 혈압 증가는 에스트로겐에 대한 특이반응에 기인한 것으로 평가되었다. 대규모, 무작위배정, 위약대조 임상시험에서, 혈압에 미치는 에스트로겐의 전반적 영향은 나타나지 않았다.

8) 고중성지질혈증

기존에 고중성지질혈증이 있는 여성에서, 에스트로겐 치료는 췌장염을 유발하는 혈장 중성지방의 증가와 연관될 수 있다. 췌장염이 나타나면, 이 약의 중단을 고려한다.

9) 간장애 및 담즙정체 황달의 기왕력

이 약은 간기능 손상이나, 담즙정체 황달의 기왕력이 있는 여성에서 시험되지 않았다.

간 기능 장애가 있는 여성에서 에스트로겐 대사가 저하될 수 있다.

평균적으로, 바제독시펜을 단독 투여 받은 간장애 여성은 대조군에 비해 전체 노출에 대해 4.3 배 증가를 보였다.

과거 에스트로겐 사용 또는 임신과 관련된 담즙정체 황달의 기왕력이 있는 여성은 주의해야 하며, 재발 시, 이 약을 중단해야 한다. 간장애 환자에서 이 약의 사용은 금기이다.

10) 갑상선저하증

에스트로겐 투여는 갑상선결합 글로불린(TBG)치를 증가시킨다. 갑상선 기능이 정상인 여성은 보상기전에 의해 갑상선 호르몬을 더 많이 생산하여 유리 T4 및 T3 혈청 농도를 정상 범위로 유지시킨다. 갑상선 호르몬 대체요법에 의존하면서 에스트로겐을 투여 받는 여성은 갑상선 대체요법의 용량 증량이 필요할 수도 있다. 이들 여성은 유리 갑상선 호르몬 수치를 허용범위로 유지하기 위해 갑상선 기능을 모니터링해야 한다.

11) 체액저류

에스트로겐은 체액저류를 어느 정도 유발할 수 있다. 심장 기능이상 또는 신장애와 같이 이 요인으로 영향 받을 수 있는 상태의 환자는 에스트로겐을 처방 받는 경우 주의 깊은 관찰이 필요하다. 신장애 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

12) 저칼슘혈증

에스트로겐 유도 저칼슘혈증이 나타날 수 있으므로, 부갑상선저하증이 있는 여성에서 에스트로겐 요법은 주의하여 사용되어야 한다.

13) 유전성 혈관부종

외인성 에스트로겐은 유전성 혈관부종이 있는 여성에서 혈관부종의 증상을 악화시킬 수 있다.

14) 기타 질환의 악화

에스트로겐은 천식, 당뇨병, 간질, 편두통 또는 포르피린증, 전신 홍반루푸스, 간 혈관종을 악화 시킬 수 있으므로, 이들 질환이 있는 여성에 주의하여 사용해야 한다.

15) 폐경 전 여성

이 약은 폐경 전 사용에 대한 적응증을 가지고 있지 않다. 폐경 전 여성에서 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

16) 신장장애

신장장애 환자에서 이 약의 사용은 권장되지 않는다. 신장장애 여성에서 이 약의 약동학, 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

17) 간장애

이 약은 간장애 환자에서 금기이다.

간장애 여성에서 이 약의 약동학, 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 바제독시펜 20 mg 단독 투여 약동학 시험에서, 건강한 여성과 비교하여, 경증 간장애(Child Pugh Class A) 여성에서 바제독시펜의 C_{max} 및 AUC 가 각각, 67% 및 143% 증가했다. 중등도 간장애 (Child Pugh Class B) 여성에서는 바제독시펜의 C_{max} 및 AUC 가 각각, 32% 및 109% 증가했다. 중증 간장애(Child Pugh Class C) 여성에서는 바제독시펜의 C_{max} 및 AUC 가 각각, 20% 및 268% 증가했다.

간장애 여성에서 결합형에스트로겐에 대한 약동학 시험은 수행되지 않았다.

18) 신체질량지수(BMI) >27 kg/m²인 여성에서의 사용

4 건의 제 1 상 시험 자료를 사용한 집단 약동학 모델에 근거, 이 약 투여 후 바제독시펜 노출이 BMI ≤27 kg/m² (N=93) 여성 대비 BMI >27 kg/m² (N=144) 여성에서 17% 감소할 것으로 예상되었다. 바제독시펜 노출 감소는 자궁내막증식증 위험 증가와 연관될 수 있다. BMI 와 관계 없이, 진단되지 않은 지속적 또는 반복적 생식기 이상출혈이 있는 폐경 후 여성에서 암의 가능성을 배제하기 위하여, 필요 시 지시에 의하거나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되어야 한다.

6. 상호 작용

이 약의 성분인 결합형에스트로겐 또는 바제독시펜으로 수행한 생체 외 (*in vitro*) 및 생체 내 (*in vivo*) 시험 및 임상시험 결과는 아래와 같다.

1) 시토크롬 P450 (CYP)

(1) *in vitro* 및 *in vivo* 시험에서, 에스트로겐이 시토크롬 P450 3A4 (CYP3A4)에 의해 부분적으로 대사됨이 밝혀졌다. 임상시험에서, 이약과 CYP3A4의 강력한 저해제인 이트라코나졸 200 mg 을 병용투여시 결합형 에스트로겐의 노출이 약간 증가되었고(에스트론으로 9% 및 에컬린으로 5%), 바제독시펜의 노출은 40% 증가되었다. 세인트존스워드(St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]) 제제, 페노바르비탈, 카르바마제핀 및 리팜핀과 같은 CYP3A4 유도제는 에스트로겐의 혈장농도를 감소시킬 수 있고, 이는 치료효과 감소 및/또는 자궁 출혈양상의 변화를 초래할 가능성이 있다

(2) 바제독시펜은 시토크롬 P450 (CYP)에 의해 거의 또는 전혀 대사되지 않는다. 바제독시펜은 주요 CYP 동종효소의 활성을 유도하거나 저해하지 않는다. *In vitro* 자료에 의하면, 바제독시펜이 병용투여 약물과 CYP 를 매개로 한 대사에 의해 상호작용을 일으킬 개연성은 낮다.

2) UGT(Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase)

바제독시펜은 장관 및 간에 있는 UGT 효소에 의해 대사된다. 바제독시펜의 대사는 리팜핀, 페노바르비탈, 카르바마제핀 및 페니토인과 같이 UGT 를 유도하는 것으로 알려진 물질과의 병용에 의해 증가될 수 있다. 바제독시펜 노출 감소는 자궁내막 증식 위험의 증가와 연관될 수 있다. 진단되지 않은 지속적 또는 반복적 생식기 이상출혈이 있는 폐경 후 여성에서 암의 가능성을 배제하기 위하여, 필요 시 지시에 의하거나 무작위를 통한 자궁내막 검체 채취 등을 포함하는 적절한 진단법이 시행되어야 한다.

3) 아토르바스타틴

건강한 폐경 후 여성에서, 바제독시펜 (40 mg 매일)과 아토르바스타틴(20 mg, 단회)의 병용투여는 바제독시펜, 아토르바스타틴 또는 그 활성 대사체의 약동학에 영향을 미치지 않았다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 임부 또는 임신 가능성이 있는 여성에 투여하지 않는다.

결합형에스트로겐/바제독시펜이 생식에 미치는 영향을 평가하기 위한 동물시험은 수행되지 않았다.

임신한 랫드에 바제독시펜을 모체 독성 용량인 1 mg/kg/일 (임상 20 mg 용량 노출량의 0.3 배) 이상 투여 시, 태아 생존수 감소 및 태아 몸무게 감소가 나타났다. 태아의 발달 이상은 관찰되지 않았다. 임신한 토끼에 바제독시펜을 모체 독성 용량인 0.5 mg/kg/일(임상 20 mg 용량 노출량의 1.5 배) 이상 투여 시 유산, 태자의 심장(심실중격결손) 및 근골격계(골화 지연, 기형 또는 어긋난 뼈, 주로 척추 및 두개골) 이상 발생율의 증가가 나타났다.

2) 수유부

이 약은 수유부에 투여하지 않는다.

이 약이 모유로 분비되는지는 알려져 있지 않다. 결합형에스트로겐을 투여한 여성의 모유에서 검출 가능한 양의 에스트로겐이 확인되었다. 수유부에 에스트로겐 투여시 모유의 양과 질을 감소시키는 것으로 나타났다.

8. 소아에 대한 투여

이 약은 소아에 투여하지 않는다.

9. 고령자에 대한 투여

1) 이 약은 만 75 세가 넘는 여성에 대한 사용이 권장되지 않는다.

2) 제 3 상 임상시험에서 이 약을 투여받은 전체 여성 중 4.60%(n=224) 가 만 65 세 이상이었다. 이 약은 만 75 세 이상의 여성에서 시험되지 않았다. 만 65-74 세 및 이보다 젊은 여성 간에 안전성 또는 효과의 전반적인 차이는 관찰되지 않았고, 다른 보고된 임상경험에서도 고령여성과 젊은 여성 간에 반응의 차이는 확인되지 않았다. 그러나,

일부 고령의 여성에서 감수성이 더 높은 것은 배제할 수 없다.

- 3) WHI 의 WHIMS 보조 시험에서 매일 결합형에스트로겐 0.625 mg 을 투여시, 만 65 세 이상의 여성에서 치매 가능성의 위험 증가가 보고되었다.

10. 임상검사치에의 영향

- 1) 중등도에서 중증의 혈관운동 증상을 관리하기 위하여, 혈청 난포자극호르몬(FSH) 및 에스트라디올 수치를 모니터링하는 것은 유용하지 않은 것으로 나타났다.
- 2) 다음과 같은 약물-임상 검사치 상호작용이 관찰되었다.

(1) 프로트롬빈 시간(PT), 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT) 및 혈소판 응집 시간의 가속화, 혈소판 수의 증가, II 인자, VII 인자 항원, VIII 인자 항원, VIII 인자 응고 활성, IX, X, XII 인자, VII-X 인자 복합체, II-VII-X 인자 복합체 및 베타-트롬보글로불린의 증가, 항 Xa 인자 및 항트롬빈 III 치의 감소, 항트롬빈 III 활성의 감소, 피브리노겐 농도 및 피브리노겐 활성의 증가, 플라스미노겐 항원 및 활성의 증가.

(2) 단백-결합 요오드(protein-bound iodine, PBI), T4 치 (컬림 또는 방사면역측정법), 또는 T3 치(방사면역측정법)로 측정되는 총 순환 갑상선 호르몬을 증가시키는 갑상선-결합 글로불린(TBG)의 증가.

TBG 상승을 나타내는 T3 수치 흡수가 감소된다. 유리 T4 및 유리 T3 농도는 변하지 않는다. 갑상선 대체 요법을 받는 여성은 보다 고용량의 갑상선 호르몬이 필요할 수 있다.

(3) 총 순환 코르티코스테로이드 및 성 스테로이드를 각각 증가 시키는 코르티코스테로이드 결합 글로불린(CBG), 성호르몬-결합 글로불린 (SHBG) 같은 기타 결합 단백질이 혈청에서 증가할 수 있다. 테스토스테론 및 에스트라디올과 같은 유리 호르몬의 농도가 감소할 수 있다. 기타 혈장 단백질이 증가할 수 있다(안지오텐시노젠/레닌 기질, 알파-1-항트립신, 세룰로플라스민)

(4) 혈장 고밀도지질단백질(high-density lipoprotein, HDL) 및 HDL2 콜레스테롤 소분획(subfraction) 농도의 증가, 저밀도지질단백질(LDL) 콜레스테롤 농도의 감소, 중성 지방치의 증가

(5) 포도당 내성 장애

11. 과량투여시의 처치

- 1) 과량 투여시, 특별한 해독제가 없으므로, 치료는 대증적으로 시행해야 한다.
- 2) 성인 및 소아에서 에스트로겐-함유 제제의 과량투여 증상에는 오심, 구토, 유방 압통, 어지럼, 복통, 졸음/피로가 포함될 수 있고, 쇠퇴성 출혈이 나타날 수 있다.

12. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것
- 3) 습기를 피하여 보관할 것

13. 기타

1) 발암성

결합형에스트로겐/바제독시펜에 대한 발암성 시험은 수행되지 않았다.

특정 동물 종에서 천연 및 합성 에스트로겐의 장기적 연속 투여는 유방, 자궁, 자궁경부, 질, 고환 및 간의 암종 빈도를 증가시킨다.

형질전환 Tg.RasH2 마우스로 시행된 바제독시펜의 6개월 경구 투여 발암성 시험에서, 약물관련 양성, 난소 과립막세포종양 발생율의 증가가 150 또는 500 mg/kg/day 을 투여받은 암컷 마우스에서 나타났다. 랫드에 바제독시펜을 2년동안 사료에 섞어 투여한 발암성 시험에서(0.003%, 0.01%, 0.03%, 또는 0.1% 투여), 약물 관련 양성, 난소 과립막세포종양 발생율의 현저한 증가가 0.03% 및 0.1% 농도를 투여한 암컷 랫드에서 관찰되었다. 이들 군에서 바제독시펜의 전신노출(AUC)은 20 mg/day 를 투여받은 폐경 후 여성에서 관찰된 것의 3 배 및 8 배였다. 수컷 랫드에서, 신장 독성 존재 하에, 약물관련 신장종양(선종 및 암종)이 모든 시험용량에서 관찰되었으며, 이는 20 mg 용량에서

최초품목허가일: 2014.07.25

최종변경허가일: 2021.08.12

보여지는 임상 AUC 의 0.06 - 5 배 노출 비율에 해당한다.

2) 돌연변이유발성

결합형에스트로겐/바제독시펜의 돌연변이유발성 시험은 수행되지 않았다.

바제독시펜은 *in vitro* 박테리아 복귀 돌연변이 시험, L5178Y 마우스 림프종 세포의 티미딘 키나아제[TK+/-] 유전자 자리에서 *in vitro* 포유류 배양세포 전향 돌연변이 시험, 차이니즈 햄스터 난소 [Chinese hamster ovary, CHO] 세포에서 *in vitro* 염색체 이상 시험, 그리고 *in vivo* 마우스 소핵 시험을 포함하는 일련의 시험들에서 유전독성 또는 돌연변이유발성이 없었다.

3) 수태능 장애

결합형에스트로겐/바제독시펜에 대한 수태능 장애 시험은 수행되지 않았다.

비투여 수컷과의 교배 전 및 교배 동안 1 일 0.3 - 30 mg/kg 의 바제독시펜(20 mg 용량에서 사람 AUC 의 0.03-10 배)이 암컷 랫드에 투여되었다. 모든 바제독시펜-투여 암컷 군에서 발정주기 및 수태능에 유해한 영향이 나타났다.

4) 동물 독성학 및/또는 약리학

난소적출 랫드에 대한 12 개월 시험에서, 결합형에스트로겐(2.5 mg/kg/day) 및 바제독시펜 (0.1, 0.3, 또는 1 mg/kg/day)의 병용 투여는 생물역학적 체력 지표의 유지와 더불어 척추, 대퇴골 및 경골의 골질량 소실을 예방했다.

[포장단위]

30 정/블리스터

[저장방법]

기밀용기, 실온(15-30°C)보관

[사용기간]

최초품목허가일: 2014.07.25

최종변경허가일: 2021.08.12

제조일로부터 36 개월

[제조사]

제조사:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Little Connell, Newbridge, Co. Kildare, Ireland

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 110