

사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 에스트로겐은 폐경 후 여성에서 자궁내막암의 위험을 증가시킬 수 있다. 자궁절제술을 받지 않은 여성은 에스트로겐 대체요법에 의한 자궁내막암 발생의 위험성을 줄일 수 있도록 의사의 지시에 따라 황체호르몬을 추가 투여하는 것이 바람직하며 장기 치료시 정기적인 검사를 받는 것이 권장된다.
- 2) 에스트로겐 대체 요법을 5년 이상 장기간 치료받고 있는 경우에 유방암의 발생 위험이 약간 증가한다는 보고가 있으므로 규칙적으로 유방검사를 하며 자가진단 및 필요한 경우에는 유선조영술이 시행될 수 있다.
- 3) 임신 중에는 에스트로겐 사용이 금지된다. 임신 중 에스트로겐 대체 요법에 의해 남녀 태아의 생식기관의 유전적 결함을 증가시키며 훗날 여성의 경우 질선증, 자궁경부 편평세포 형성 장애, 자궁암의 위험을 증가시킨다. 또한 관련성은 아직 입증되지 않았으나 임신 중 에스트로겐 사용은 유방암의 발생을 증가시킬 수 있으므로 에스트로겐 대체요법을 받는 여성은 정기적으로 유방검사를 실시한다. 임신 중 에스트로겐 대체 요법이 필요한 적응증은 없으며 이 약은 습관성 및 절박 유산의 예방 및 치료에 효과가 없다.
- 4) 유방암 또는 골전이성 질환 환자에게 에스트로겐을 투여하면 중증의 고칼슘혈증을 유발할 수 있다. 이러한 경우 투여를 중지하고, 혈청칼슘치를 감소시키기 위해 적절한 처치를 한다.
- 5) 에스트로겐 대체요법(ERT) 또는 호르몬 대체요법(HRT)은 심혈관계 질환 또는 치매 예방을 위해 치료를 시작하거나 지속해서는 안 된다.

6) 치매

WHI(Women's Health Initiative) 연구의 일부인 WHIMS(Women's Health Initiative Memory Study) 연구에서, 65~79세 여성 4,532명의 한 집단에게 결합형에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론 복합제(1일 0.625mg/2.5mg) 또는 위약을 무작위로 투여했다. WHIMS의 두 번째 집단인 65~79세의 자궁적출 여성 2,947명에게 결합형에스트로겐(1일 0.625mg) 또는 위약을 무작위로 투여했다. 4년간의 평균 추적조사 후, 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여군에서 치매로 짐작되는 경우에 대한 상대적 위험성이 위약투여군과 비교할 때 2.05(95% 신뢰구간 1.21~3.48)로 보고되었다. 5.2년간의 평균 추적조사 후, 에스트로겐 단독투여군에서 치매로 짐작되는 경우에 대한 상대적 위험성이 위약투여군과 비교할 때 1.49(95% 신뢰구간 0.83~2.66)로 보고되었다. WHIMS 프로토콜에서 계획된 대로 두 집단의 자료를 종합하여 볼 때, 치매로 짐작되는 경우에 대한 상대적 총 위험성은 1.76(95% 신뢰구간 1.19~2.60)으로 보고되었다. 이는 65~79세 여성에 대한 연구였으므로, 이러한 결과를 더 젊은 폐경후 여성에 적용할 수 있을 지는 알려지지 않았다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 유방암 환자, 유방암 의심환자 또는 유방암 병력 환자
- 2) 치료되지 않은 자궁내막 과형성 환자
- 3) 초기 특발성 또는 기존의 정맥성 혈전색전증(중증의 정맥성 혈전증 또는 폐색전증)
- 4) 급성 또는 단기적으로 수그러든 동맥혈전색전증(예 : 협심증, 심근경색)
- 5) 간기능 검사결과 정상수치가 아닌 급성 간질환 또는 간질환 병력 환자, 심한 간질환 환자
- 6) 심박질환, 판막질환 등의 정맥·동맥·심장에 질환을 가진 환자
- 7) 뇌혈관 손상, 트롬보혈전질환, 혈관성 안구질환을 가진 환자
- 8) 유즙분비과다, 프롤락틴 분비상승, 유방이나 자궁, 뇌하수체에 종양을 가진 환자
- 9) 진단받지 않은 생식기출혈이나 신부전이 있는 환자

- 10) 임신중인 환자
- 11) 이 약 및 이 약의 성분에 과민반응이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 심각한 고혈압 환자
- 2) 에스트로겐과 관련된 종양에 대한 위험인자(예, 1촌 친적의 유방암 발생)가 있는 환자
- 3) 혈전색전증 병력 또는 상응하는 위험인자가 있는 환자
- 4) 전신홍반루프스(SLE) 환자
- 5) 근종 또는 자궁내막증 환자
- 6) 긴장항진증 환자
- 7) 간질환(예, 선종) 환자
- 8) 혈관과 관련되거나 관련되지 않은 당뇨병 환자
- 9) 담석증 환자
- 10) 편두통 또는 중증의 두통환자
- 11) 자궁내막 과형성 병력 환자
- 12) 간질 환자
- 13) 천식 환자
- 14) 이(耳) 경화증 환자
- 15) 다음과 같은 증상이 나타날 경우에는 치료를 즉각 중단하여야 한다.
 - ① 황달 또는 간기능 악화
 - ② 눈에 띄는 혈압상승
 - ③ 편두통 종류의 두통 발생
- 16) 이 약은 프로필렌글리콜을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

- 1) 시판 전 임상시험에서 다음과 같은 이상반응이 관찰되었다. 모두 발생빈도가 10% 미만에 머물렀다. 다음의 이상반응들은 에스트로겐 대체치료시에 관찰되었다.
 - ① 정신신경계 : 과용량시 간질의 악화가 일어날 수 있다.
 - ② 감각기계 : 콘택트렌즈에 의한 안구자극이 일어날 수 있다.
 - ③ 소화기계 : 가스가 차는 현상이 자주 나타나고, 경우에 따라서는 구토도 발생할 수 있다.
 - ④ 심혈관계 : 혈압이 상승하거나 심혈관 질환, 혈전, 심계항진, 혈전정맥염 및 폐색전증이 일어날 수 있다.
 - ⑤ 생식기계 및 유방 : 자궁출혈 및 유방통이 자주 나타났다. 경우에 따라서는 양성유방종양 및 유방암이 나타났다. 유방의 변형, 자궁의 이상종양, 선종양, 유즙분비과다 등이 일어날 수 있다. 드물게 외음부의 가려움, 때때로 소퇴성 출혈, 대하, 외음부종창감 등이 나타날 수 있다. 때때로 비정기적 출혈(보통 에스트로겐 과용량의 증후임)이 나타날 수 있다.
 - ⑥ 자율신경계 : 지속적인 열감, 일상적 두통, 편두통, 주기내 출혈, 질건조 등의 과소에스트로겐의 징후나 구역, 유방긴장, 흥분, 다리가 무거움, 백대하 등의 과다에스트로겐의 징후가 나타날 수 있다.
 - ⑦ 간장 : 때때로 혈중 빌리루빈 측정에 의한 담즙 울체성 황달이 나타날 수 있으며, 간기능 장애 (AST, ALT 치의 상승 등), 간선종(복강내 출혈발생을 유발할 수 있음)이 나타날 수 있다.

- ⑧ 근육격계 : 경우에 따라서 관절통이 나타날 수 있다.
 - ⑨ 피부 및 부속기계 : 경우에 따라 가려움이 나타날 수 있다.
 - ⑩ 기타 : 경우에 따라 피곤함, 부종, 체중변화가 발생할 수 있다.
- 2) 에스트로겐/프로게스테론을 이용한 치료에서 나타나는 이상반응은 다음과 같다.
- ① 에스트로겐과 관련이 있는 양성 신 생물 및 악성종양(예, 자궁내막암)
 - ② 혈전색전증, 다리신경 내지 골반신경의 혈전 및 폐색전증(VTE)
 - ③ 혈관부종을 포함한 아나필락시스/아나필락시스양 반응
 - ④ 다음 증상들은 호르몬 대체요법으로 치료를 받는 여성 환자들에게서 이런 치료를 받지 않는 환자들보다 더 자주 나타난다. : 심근경색 또는 뇌졸중, 담낭질환, 피부 또는 피하조직 질환, 기미, 다형홍반, 결절성 홍반, 혈관 자반병
- 3) 국내에서 6년 동안 617명을 대상으로 실시한 시판후 조사결과 이상반응의 발현빈도율은 인과관계와 상관없이 11.5%(75건/617명)로 보고되었다. 유방통이 2.43%(15건), 질출혈 2.27%(14건)으로 가장 많았고 그 다음으로 두통 1.62%(10건), 피부자극 0.97%(6건/617명), 가려움증 0.81%(5건/617명)의 순으로 나타났다. 이중 알려지지 않은 새로운 이상반응으로 두드러기가 3건, 어지러움이 2건, 피부반점, 소화불량, 가슴통증, 탈모가 각각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

- 1) 일반적으로 에스트라디올 요법에는 프로게스테론을 병용하는 것이 권장된다.
- 2) 이 약에는 45% 에탄올이 포함되어 있어 사용시 피부자극 및 피부 건조를 유발할 수 있다.
- 3) 호르몬대체요법 시작 전 또는 재사용 전에 본인 및 가족의 병력을 확인하고, 치료하는 동안에도 정기적으로 혈압, 유방, 복부, 골반장기 검사 등을 실시하여 치료의 유익성과 위험성을 주의깊게 관찰하여야 한다. 일반적으로 1년 이상 재검진하지 않고 에스트로겐을 처방하지 않는다.
- 4) 이 약으로 인해 자궁내막 과형성 위험성이 증가하는데 자궁 적출술을 받지 않은 여성의 경우 프로게스테론을 병용투여 함으로써 위험성을 감소시킬 수 있다. 자궁 적출술 이후 자궁내막증이 지속될 경우에도 프로게스테론을 병용투여한다.
- 5) 호르몬대체요법은 유방밀도를 증가시켜 유방암 진단이 어려워질 수 있으므로, 경우에 따라서는 수술 4~6주 전에 호르몬대체요법을 중단하여야 한다.
- 6) 호르몬대체요법으로 정맥 혈전색전증(심재 정맥 혈전증 또는 폐색전증)의 위험성이 증가되는 것으로 보고되었는데 이 위험성은 치료개시 첫해에 높으며 이후로는 점점 감소한다. 정맥 혈전색전증의 위험 요인이 있는 환자에게 호르몬대체요법을 처방하고자 할 경우에는 환자와의 상담을 통해서 위험성과 유익성을 충분히 고려한다. 호르몬대체요법 치료중인 환자는 잠재성 혈전색전증적 증상(예를 들면, 다리의 통증성 종창, 가슴의 갑작스런 통증, 호흡곤란)이 느껴지면 즉시 담당의사에게 알려야 한다.
- 7) 에스트로겐 단독요법을 장기간 이용시 난소암의 위험이 증가할 가능성이 있다.
- 8) 다음과 같은 경우에는 주의깊게 관찰하여야 한다.
 - ① 심장 및 신장기능 장애
 - ② 말단 신부전증
 - ③ 파트리글리세라이드(중성지방)혈증(췌장염 가능성 검진이 필요하다.)
 - ④ 결합단백(TBG, CBG, SHBG)의 플라즈마 농도 및 플라즈마 단백질(안지오텐시노젠/레닌-기질, α1-안티트립신, 코에룰로플라wm민)이 높아질 수 있다.
- 9) 유전적으로 혈관부종이 있는 여성들에게 외인성 에스트로겐은 혈관부종의 증상을 유발하거나 악화시킬 수 있다.

6. 상호작용

다른 약물과의 상호작용을 피하기 위해 의사나 약사에게 다른 약물치료를 알려야 한다. 특히, 바르비탈, 하이단토인, 카르바마제핀, 메프로바메이트, 페닐부타존 또는 리팜피신은 에스트로겐의 작용을 악화시킬 수 있다.

- 1) 사이토크롬-P450계 등 간효소의 유도작용을 하는 경련방지제(페노바비탈, 페니토인, 하이단토인, 카르바마제핀 등), 항감염제(리팜피신, 리파부틴, 네비라핀, 아페비렌즈 등)는 에스트로겐의 신진대사를 증가시켜 에스트로겐의 작용을 악화시킬 수 있다. 그러나 경피 적용한 에스트라디올에 미치는 영향이 어느정도 인지는 밝혀져 있지 않다.
- 2) 리토나비르 및 넬피나비르 : 스테로이드 호르몬과 결합하여 이 약의 효능을 감소시킬 수 있다.
- 3) 에스트로겐의 신진대사 증가는 호르몬의 기능저하로 이어질 수 있으며, 자궁출혈에 영향을 줄 수 있다.
- 4) 난포호르몬(주로 결합형 에스트로겐, 합성 에스트로겐)은 내당력의 변화를 일으켜 혈당상승작용을 나타내므로 혈당강하제와 병용투여시 혈당강하작용이 감소될 수 있다. 그러므로 당뇨병 환자에 이 약 투여시 혈당강하제의 용량을 조절하는 등 주의한다.

7. 임신, 수유부에 대한 투여

임신 중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부에 투여하지 않는다.

8. 고령자에 대한 투여

WHIMS 연구에서, 65~79세 자궁적출 여성 2,947명에게 결합형에스트로겐(1일 0.625mg) 또는 위약을 무작위로 투여했다; 81%(n=2,383)가 65~74세였고, 19%(n=564)가 75세 이상이였다. 대략 50%의 여성이 이전에 에스트로겐 대체요법을 받은 적이 없었다. 5.2년간의 평균 추적조사 결과, 치매 발병의 절대적 위험성은 에스트로겐 단독투여군에서 연간 10,000명당 37건, 위약투여군에서는 연간 10,000명당 25건이였다(상대위험도 1.49, 95% 신뢰구간 0.83~2.66).

WHIMS 연구의 두 번째 집단군은 65세 이상의 여성 4,532명으로 평균 4년간 진행되었으며, 82%(n=3,729)가 65~79세였고 18%(n=803)가 75세 이상으로 구성되었다. 대부분의 여성이(80%) 이전에 호르몬대체요법을 받지 않았다. 4년간의 평균 추적조사 후, 치매로 짐작되는 경우가 나타날 절대 위험성은 위약투여군이 연간 10,000명당 22건이었던 것에 비해 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여군에서는 연간 10,000명당 45건이였다(상대위험도 2.05, 95% 신뢰구간 1.21~3.48). 알츠하이머병은 약물투여군과 위약투여군 모두에서 치매로 짐작되는 경우 중 가장 빈번한 종류였다. 결합형 에스트로겐 단독투여군에서 치매로 짐작되는 경우의 79%가 70세 이상의 여성에서 나타났고, 결합형 에스트로겐과 초산메드록시프로게스테론 복합투여군에서 치매로 짐작되는 경우의 82%가 70세 이상의 여성에서 나타났다.

두 가지 투여군에 대한 자료를 통합해 보면, 치매로 짐작되는 경우가 나타날 절대적인 위험성은, 위약투여군이 연간 10,000명당 23건이고 에스트로겐 대체요법 또는 호르몬 대체요법의 경우 연간 10,000명당 41건이였다(상대 위험도 1.76, 95% 신뢰구간 1.19~2.60).

9. 과량투여시의 처치

- 1) 과량투여시 일반적으로 유방긴장감, 수면 후 부종, 급작스러운 출혈 등이 나타날 수 있다.
- 2) 이러한 증상이 나타날 때에는 의사와 상담하고 사용량의 감소를 고려해야 한다.

10. 적용상의 주의

- 1) 이 약의 성분인 에스트라디올은 자외선에 노출시키면 분해되므로 일광에 노출시키지 않도록 해야 하며, 의복으로 가려지는 부위에 적용한다.
- 2) 적용하기 전에 적용할 부위를 청결히 하고 팔, 어깨, 허벅지 안쪽, 배 등에 바르되, 접막, 유두, 생식기점막에 닿지 않도록 조심한다.
- 3) 어린이와 애완동물 동물에서 에스트라디올 국소 외용제에 간접 노출되었을 경우 “유선발달, 유방 성장, 유두 부종” 등 조발 사춘기(premature puberty) 증상의 부작용 보고 사례가 있었다. 이 약을 바른 후 손을 깨끗이 씻고, 약이 마를 때까지 도포한 부위가 다른 사람 특히 어린이와 남자의 피부에 닿지 않도록 주의하며, 접촉이 불가피하다면 해당 부위를 가릴 수 있는 옷을 입도록 한다.