

사용상의주의사항

1. 경고

1) 에스트로겐은 폐경후 여성에서 자궁내막암의 위험을 증가시킬 수 있다. 자궁절제술을 받지 않은 여성은 에스트로겐 대체요법에 의한 자궁내막암 발생의 위험성을 줄일 수 있도록 의사의 지시에 따라 황체 호르몬을 추가 투여하는 것이 바람직하며 장기 치료시 적어도 6개월에 1번 이상 검사를 받는다.

2) 에스트로겐과 프로게스테론을 심혈관계 질환 예방을 위해 사용해서는 안 된다.

3) 치매 : Women's Health Initiative(WHI)의 보조연구인, Women's Health Initiative Study(WHIMS)는 경구 결합용 에스트로겐/메드록시프로게스테론아세테이트 복합제의 4년간 투여로 65세 이상의 폐경기 여성에서 치매가 발생할 위험이 증가한다고 보고하였다. 에스트로겐 단독 치료를 받는 여성 또는 65세 미만의 폐경기 여성에게도 치매 위험 증가가 적용되는지에 대해서는 알려져 있지 않다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 진단이 되지 않은 생식기 출혈이 있는 환자

2) 에스트로겐 의존성 악성 종양 또는 동 질환 의심(특히 자궁내막암종) 환자

3) 혈소판 색전증 환자

4) 현존 유방암 또는 그 병력 또는 동 질환 의심 환자

5) 자궁내막증식증 환자

6) 정맥혈전색전증 또는 그 병력(특히 심재정맥혈전증, 폐색전증)을 가진 환자

7) 현존 또는 최근에 발병했던 동맥 혈전색전증(특히 협심증, 심근경색)을 가진 환자

8) 급성 간질환 또는 관련 간효소 수치가 정상화되지 않은 경우 최근 간질환 병력 환자

9) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

10) 눈의 혈관질환에 의한 부분적 또는 완전한 시각상실 및 복시 환자

11) 전형적인 편두통 환자

12) 이 약 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자

13) 알려진 혈전성향증을 가진 환자(예, C단백, S단백 또는 항트롬빈결핍증)

14) 포르피린증 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 아래의 항목에 하나라도 해당하거나, 과거에 해당하였고/또는 임신 기간중 악화되었거나 과거 호르몬 치료경험이 있었던 환자는 면밀히 관리한다.

(1) 평활근증 또는 자궁내막증 환자

(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

(14) 유전 혈관부종

2) 우울증 및 병력이 있는 환자(우울증이 나타날 수 있다)

3) 심장 또는 신기능 환자(체액저류가 나타날 수 있다)

4) 정맥류 환자

5) 고칼슘혈증으로 인한 대사성 골질환 및 신부전 환자(칼슘 및 인 대사에 영향을 준다)

6) 골격이 성장 중인 사춘기 이전의 소아

7) 치료를 시작하기 전 위험성이 있는 환자에게 유방조영성을 실시하고 규칙적으로 이를 반복하도록 해야 한다.

8) 간 기능의 악화, 황달, 편두통성 두통, 혈관부종이 새로 발생되거나 유의적인 혈압의 상승, 임신인 경우(이 약의 복용을 중지하고 즉시 의사에게 알려야 한다)

9) 비정상적이거나 불규칙적인 출혈이 발생하는 경우(자궁내막의 부인과 검사를 해야 한다)

10) 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 활동이 가능하면 다시 시작해야 한다)

11) 정맥혈전색전증에 대한 과거력이 없는 환자이더라도, 젊은 나이에 혈전증의 과거력이 있는 1촌 혈족이 있는 경우

12) 만성 항혈전제 치료를 하는 여성(호르몬대체요법의 유익성과 위험성을 주의 깊게 고려하여야 한다)

4. 이상반응

1) 에스트라디올 다량 투여시 일반적인 이상반응은 유방의 압통 유두의 민감증을 동반하는 유방통이다. 또한 부종이 나타날 수 있다. 이들 이상반응은 투여량을 줄임으로써 치유될 수 있다.

2) 혈전증 : 장기연용에 의해 혈전증이 나타났다는 보고가 있으므로 이상이 인정되는 경우 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.

3) 과민반응 : 발진 등의 증상이 나타나는 경우 투여를 중지한다.

4) 정신신경계 : 정신장애의 재발(정신장애의 병력이 있는 환자에 재발이 나타나는 경우 투여를 중지한다)

5) 전해질대사 : 고칼륨혈증, 나트륨 · 체액의 저류

6) 생식기계 및 유방 : 소퇴성 출혈, 비정기적 출혈, 유방통

7) 투여부위 : 통증, 발적, 경결 등

8) 기타 : 두통

5. 일반적 주의

1) 자궁내막증

에스트라디올과 황체호르몬의 10일 이상 주기적인 투여는 자궁내막증식증을 예방하고, 자궁암의 발생 위험도를 낮춘다. 따라서 자궁절제술을 받지 않은 여성은 반드시 황체호르몬과 함께 투여되어야 한다.

2) 유방

에스트로겐과 프로게스틴 병용요법을 받은 환자에서 유방암 위험이 증가하였다. 몇 년간 에스트로겐 단독 치료요법을 받은 환자에서의 유방암 발생 위험성의 증가는 에스트로겐과 프로게스틴의 병용 요법을 받은 환자에서의 위험성 증가보다 대체적으로 적었다. 치료를 중단한 후 사용기간에 따라 위험성이 증가하며 최대 10년 넘게 지속될 수 있다고 보고되었다.

장기간 호르몬 대체요법을 받고 있는 여성은 정기적 유방검사, 조영술검사가 시행되어야 한다. 유방혹 또는 섬유낭 세포성 질병이 있거나, 이런 병력이 있는 여성, 유방암 가족력이 있는 여성은 유방상태를 세심히 관찰하여야 한다.

3) 심혈관계

에스트로겐 대체요법은 혈압상승을 일으키지 않는다.

4) 혈액응고

에스트로겐 대체요법은 혈관 혈전증 또는 폐색전증 발현 증대와 관련이 있다는 보고가 있다. 정맥성 혈소판 색전증의 위험증가는, 이러한 위험성에 처할 수 있는 여성들이 에스트로겐 대체 요법시 주의를 기울여야 한다는 것을 의미한다. 중증의 하지 정맥류, 중증 비만 (체질량지수 $> 30 \text{ kg/m}^2$), 3주 또는 그 이상의 고정화, 침대에서의 장기 요양이 필요한 외상 또는 수술을 받은 여성들은 심각한 혈관 혈전증의 위험이 증가될 수 있으므로, 에스트로겐 대체요법시 위험성과 유익성을 평가해야 한다.

6. 상호작용

1) 간효소의 증가를 일으키는 약물(리팜피신, 바르비탈 등)은 에스트라디올의 효과를 감소시킬 수 있다. 에스트라디올 경구 투여시 성 호르몬, 갑상샘 및 부신피질 호르몬 결합 글로부린의 생성을 자극한다. 이는 갑상샘 호르몬 진단시 고려되어야 한다.

2) 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. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다.

2) 이 약은 수유부에 투여해서는 안 된다. 수유부에게 에스트로겐을 투여할 경우 모유의 양과 질이 감소되는 것으로 보고되었다. 이 약을 투여 중인 수유부의 모유에서 검출 가능한 양의 에스트로겐이 확인되었다.

8. 고령자에 대한 투여

에스트라디올발레레이트의 임상연구에서 65세 이상의 피험자가 젊은 피험자와 다른 반응이 나타난다는 것을 결정할 수 있는 충분한 피험자수가 포함되지 않았다.

WHIMS 연구(Women's Health Initiative Memory Study)의 두 번째 집단군은 65세 이상의 여성 4,532명으로 평균 4년간 진행되었으며, 82 % (n = 3,729)가 65 ~ 74세였고 18 % (n = 803)가 75세 이상으로 구성되었다. 대부분의 여성이(80 %) 이전에 호르몬대체요법을 받지 않았다. 결합형에스트로겐/메드록시프로게스테론아세테이트 복합제로 치료 받은 여성이 치매로 발전할 수 있는 위험성이 2배로 보고되었다. 알츠하이머병은 복합제투여군과 위약투여군 모두에서 치매로 짐작되는 경우 중 가장 빈번한 종류였다. 54 % 여성에서 나타난 치매로 짐작되는 경우의 90 %가 70세 이상의 여성이었다.

이러한 결과를 에스트로겐 단독 치료에 적용할 수 있는지 알려지지 않았다.

9. 임상검사치에의 영향

1) 프로트롬빈 시간, 부분 트롬보플라스틴 시간 및 혈소판응집 시간 가속; 혈소판수 증가; 혈액응고인자 II, VII, VIII 항원 증가, VIII 응집력, IX, X, XII, VII-X complex, II-VII-X complex 및 베타-트롬보글로불린 증가; 항응고인자 Xa 및 항트롬빈 III 감소, 항트롬빈 III 활성 감소; 피브리노겐 레벨 감소 및 피브리노겐 활성 감소; 플라미노겐 항원 및 활성 증가

2) 단백결합형요오드(PBI), 컬럼분석 또는 방사면역분석법에 의한 T4 농도 및 방사면역분석법에 의한 T3 농도 측정에 따르면, 갑상샘결합글로불린(TBG) 증가에 의해 순환하는 총 갑상샘호르몬의 증가(T3 수치 흡수는 감소하는데, 이것은 TBG의 상승을 의미하며 유리 T4 및 T3 농도는 변하지 않는다)

3) 다른 결합단백이 혈청에서 상승될 수 있다(예, 코르코스테로이드결합글로불린(CBG), 성호르몬결합글로불린(SHBG)가 총 순환 코르코스테로이드 및 성스테로이드를 각각 증가시킨다. 유리 호르몬 농도가 감소될 수 있다. 다른 혈장 단백질이 증가될 수 있다(안지오텐신노겐/레닌 기질, 알파-1-안티트립신, 셀룰로플라스민).

4) 혈장 HDL 및 HDL2 콜레스테롤 소분획물 농도 증가, LDL 콜레스테롤 농도 감소, 트리글리세리드 레벨 증가

5) 내당력 장애

6) 메티라폰시험에 대한 반응감소

10. 과량투여시의 처치

1) 증상 : 에스트로겐 및 에스트로겐 함유 제제를 과량 복용할 경우 구역, 구토, 복통, 두통, 어지럼, 유방압통, 피로가 나타날 수 있다. 여성에서 일시적 고에스트로겐 효과는 중증 일시 나트륨 및 체액저류, 소퇴성 출혈, 질출혈이 나타날 수 있다.

2) 치료 : 특별한 해독제는 없으며 필요한 경우 대증요법으로 치료한다.