# 사용상의주의사항
## (정제)

1. 경고

1) 에스트로겐은 폐경 후 여성에서 자궁내막증식 및 자궁내막암의 위험을 증가시킬 수 있다. 자궁절제술을 받지 않은 여성은 에스트로겐 대체 요법(estrogen replacement therapy)에 의한 자궁내막암 발생의 위험성을 줄일 수 있도록 의사의 지시에 따라 황체호르몬(progestogen제제)을 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) 유방암 또는 골전이성 질환 환자에게 에스트로겐을 투여하면 중증의 고칼슘혈증을 유발할 수 있다. 이러한 경우 투여를 중지하고, 혈청칼슘치를 감소시키기 위해 적절한 처치를 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 유방암이 발견되었거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자

2) 에스트로겐 의존성 종양(예, 자궁내막암)이 발견되었거나 의심이 되는 환자

3) 급 · 만성간질환 또는 간기능시험이 정상으로 돌아오지 않는 간질환의 병력이 있는 환자

4) 중증 간기능 장애 및 간종양 환자

5) 포르피린증 환자

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

7) 정맥혈전색전증(예, 심재정맥혈전증, 폐색전증), 혈전성 정맥염 또는 그 병력이 있는 환자

8) 에스트로겐 사용에 의한 심혈관계 질환 또는 그 병력이 있는 환자

9) 뇌혈관 또는 관상동맥 질환 환자

10) 겸상 적혈구성 빈혈 환자

11) 선천성 지질대사 장애 환자

12) 혈관변성을 수반한 당뇨병 환자

13) 임신 중 황달, 재발성 담즙울체, 심한 가려움, 임신포진, 임신 중에 악화된 이(耳)경화증의 병력이 있는 환자

14) 진단되지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자

15) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부

16) 자궁내막증식증 환자 또는 자궁절제술을 하지 않은 환자(프로게스토겐 병용 없이 단독으로 에스트로겐 요법을 사용할 수 없다)

17) 뇌하수체 종양 환자

18) 중증 신질환 또는 심질환 환자

19) 혈관성 안질환 환자

20) 이 약 또는 이 약 구성성분에 과민반응이 있는 환자

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

22) 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍(Lapp Lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption)의 희귀한 유전적인 문제가 있는 환자(유당 함유제제에 한함)

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) 평활근종이나 섬유종 환자, 자궁내막증 환자

(2) 혈전색전증 위험인자 보유자

(3) 에스트로겐-의존성 종양 위험인자 보유자(예, 부모가 유방암)

(4) 고혈압 환자

(5) 간질환(예, 간선종)

(6) 당뇨병

(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 및 병력이 있는 환자

3) 심장 또는 신기능 환자

4) 정맥류 환자

5) 유선병증 환자

6) 소무도병 환자

7) 파상풍 환자

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

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

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

11) 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)

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

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

4. 이상반응

임상시험에서 10 % 미만의 피험자가 이상약물반응을 경험하였다. 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 유방민감/유방통, 복통, 부종, 두통 이었다.

1) 이 약으로 치료 시 발생한 이상반응은 아래와 같다.

| | 매우 흔하게 (>1/10) | 흔하게 (>1/100, <1/10) | 흔하지 않게 (>1/1,000, <1/100) | 드물게 (>1/10,000, <1/1,000) |
|---|---|---|---|---|
| 정신계 | | 우울증 | | |
| 신경계 | | 두통 | | |
| 눈 | | | 시력이상 | |
| 혈관계 | | | 정맥혈전증 | |
| 소화기계 | | 복통, 구역 | 소화불량, 구토, 헛배부름, 복부팽만 | |
| 간담도계 | | | 담석 | |
| 피부 및 피하조직 | | | 발진, 두드러기 | |
| 근골격계 및 결합조직 | | 하지경련 | | |
| 생식기계 및 유방 | | 유방민감, 유방크기증가, 유방통 | 유방암, 자궁내막암 | |
| 전신 및 투여부위 | | 부종 | | |
| 검사결과 | | 체중증가 | | |

2) 시판 후 조사

이 약의 개발국의 시판 후 조사결과, 위에 언급된 이상반응에 더하여 이 약과의 연관성이 있다고 추정되는 아래의 이상반응이 매우 드물게 자발적으로 보고되었다(<1/10,000). 시판 후 조사는 사소하고 잘 알려진 이상반응에 대해 특히 불충분하게 보고되기 쉬우므로 발현율은 이러한 사항을 감안해서 해석해야 한다.

- 생식기계와 유방 : 불규칙한 질 출혈

- 신경계 : 편두통 악화, 뇌졸중, 어지럼, 우울증

- 소화기계 : 설사

- 피부 피하조직 : 탈모증

- 검사결과 : 혈압증가

3) 다른 에스트로겐 투여 시 다음과 같은 이상반응이 보고되었다:

- 심근경색, 울혈성 심장질환

- 정맥 혈전색전증(예, 심재 하지 또는 골반 정맥 혈전증과 폐색전증)

- 담낭질환

- 피부 피하조직 : 기미, 다형 홍반, 결절성 홍반, 혈관자색반, 가려움

- 질칸디다증

- 에스트로겐 의존성 양성 종양 또는 악성종양(예, 자궁내막암과 자궁내막증식증의 위험증가 또는 자궁적출술을 받지 않은 여성의 자궁 유섬유종의 크기 증가)

- 불면증

- 간질

- 성욕 감퇴

- 천식 악화

- 치매징후

5. 일반적 주의

1) 폐경기증후군의 치료를 위한 호르몬대체요법은 삶의 질을 떨어뜨리는 증상이 나타난 경우의 폐경기 증상 치료를 위해서만 시작해야 한다. 모든 경우에 적어도 최소 매년 단위로 신중히 위험성과 유익성을 평가해야 하고 호르몬대체요법은 유익성이 위험성을 상회할 경우에만 유지하여야 한다.

2) 호르몬대체요법을 시작하기 전 및 재개하기 전에 병력과 가족력을 검사해야 한다. 금기와 주의사항에 따라 유방, 자궁을 포함한 신체검사를 시행해야 한다. 치료 중에는 개인별로 일정한 주기를 가지고 검사(혈압, 유방, 복부, 골반장기, 경부도말 포함)를 하는 것이 권장된다. 유방에 변화가 생기면 즉시 담당 의사나 간호사에게 알리도록 환자에게 알려주어야 한다(5) 유방암 항 참조). 유방X선 촬영을 포함한 검사는 개인의 임상적 필요와 적절한 선별과정을 거쳐 수행되어야 한다.

3) 아래와 같은 증상이나 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것' 항의 질환이 발견되면 즉시 치료를 중단해야 한다.

- 황달 또는 간 기능 저하

- 혈압의 유의한 증가

- 편두통성의 두통이 처음 나타났을 때

- 임신

- 갑작스런 시각장애

4) 자궁내막증식증 : 지속적으로 에스트로겐 단독 투여시 자궁내막 과다증식과 악성종양의 발생 위험이 증가한다. 자궁적출술을 하지 않은 여성의 주기적 요법 시 프로게스토겐을 적어도 한주기당 12일 간 병용투여 하는 것이 이 위험을 크게 감소시킬 수 있다. 2 mg을 초과하는 에스트라디올에 대해서는 프로게스토겐 병용투여의 자궁내막에 대한 안전성은 연구된 바 없다. 비생리기자궁출혈과 점상출혈이 자궁적출술을 하지 않은 여성의 치료 시 첫 한달 동안 나타날 수 있다. 만약 비생리기자궁출혈과 점적출혈이 치료 시작 얼마 후에 나타나거나 치료 중단 후에도 계속되는 경우, 그 원인을 조사하여야 하고, 이 때 자궁내막 악성종양을 배제하기 위한 자궁내막 생검을 포함한 검사를 해야 한다. 비경쟁적 에스트로겐 증가는 자궁내막증 잔류병소의 악성종양으로의 전환이나 그 전 단계를 야기할 수 있다. 그러므로 자궁내막증식으로 인해 자궁적출술을 한 여성 중 자궁내막증식의 잔류병소가 있는 경우에 에스트로겐에 프로게스토겐을 병용하는 치료요법이 고려되어야 한다.

자궁적출술을 하지 않은 여성에서 자궁내막증식증과 자궁내막암의 위험은 에스트로겐 사용 기간의 증가에 따라 증가한다. 역학연구들에 따르면, 호르몬대체요법을 받지 않는 여성에서 50 ~ 65세에 자궁내막암을 진단받을 위험성 최적 추정치는 1,000명당 약 5명으로 예상된다. 치료기간과 에스트로겐 용량에 따라, 자궁내막암의 위험은 비 사용자에 비하여 2배에서 12배로 다양하게 증가하였다. 에스트로겐 단독요법에 프로게스토겐을 병용하는 것은 이러한 위험증가를 크게 감소시킨다.

5) 유방암 : 다수의 역학연구와 하나의 무작위 위약대조시험(WHI, Woman's Health Initiative study)에 따르면, 총 유방암발생 위험은 현재 호르몬대체요법을 받고 있거나 최근에 호르몬대체요법을 받았던 여성의 호르몬대체요법 기간이 증가함에 따라 증가하였다. 에스트로겐 단독 호르몬대체요법의 경우 51개의 역학연구와 MWS(Million Women Study) 역학연구에서 얻은 원본데이터 재분석 결과, 상대위험도 (RR, relative risk)는 1.35(95 % 신뢰구간: 1.21 ~ 1.49)와 1.30(95 % 신뢰구간: 1.21 ~ 1.40)으로 유사하였다. 에스트로겐과 프로게스토겐 병용 호르몬대체요법에 대해서는 여러 역학연구에서 유방암의 위험이 에스트로겐 단독 사용 시 보다 전반적으로 높게 보고되었다.

무작위배정 위약-대조군 시험인 WHI 와 MWS를 포함한 역학연구들에서 에스트로겐, 에스트로겐-프로게스토겐 병용 또는 티볼론으로 여러 해 동안 호르몬 대체요법을 받은 여성이 유방암의 위험이 증가하는 것으로 나타났다. MWS 시험에서 결합형 말 에스트로겐(CEE) 또는 에스트라디올(E2)을 프로게스토겐과 주기적 또는 지속적으로 병용투여시 프로게스토겐의 종류에 상관없이 유방암의 위험이 더 크게 나타났다. 투여경로에 따른 위험의 차이는 없었다. MWS 시험결과, 호르몬대체요법을 전혀 받지 않은 사람과 비교하여 다양한 유형의 에스트로겐-프로게스토겐 병용 호르몬대체요법에서 유방암의 위험이 더 높았고(상대위험도= 2.00, 95 % 신뢰구간 : 1.88 ~ 2.12) 에스트로겐 단독요법(상대위험도=1.30, 95 % 신뢰구간 : 1.21 ~ 1.40)이나

티볼론 사용시(상대위험도= 1.45 ; 95 % 신뢰구간 : 1.25 ~ 1.68) 보다도 높았다. WHI 시험에서 5.6년간 에스트로겐-프로게스토겐 병용 호르몬대체요법(CEE+MPA)를 사용한 경우, 위약과 비교시 위험성추정치 (risk estimate)는 1.24(95 % 신뢰구간: 1.01 ~ 1.54)로 평가되었다.

MWS 와 WHI 연구에서 계산된 절대위험도(absolute risk)는 아래와 같다 :

MWS는 선진국에서 이미 알려진 평균 유방암 발병률로부터 다음과 같이 추산하였다 ;

- 호르몬대체요법을 받지 않는 50 ~ 64세의 여성의 경우 1,000명당 약 32명이 유방암으로 진단될 것으로 예상된다.

- 현재 혹은 최근 호르몬대체요법을 받는 환자 1,000명 당 추가 발병 사례 건수는 아래와 같을 것으로 예상된다.

· 에스트로겐 단독 호르몬대체요법을 받는 환자의 경우, 5년 투약시 0 ~ 3(최적추정치 1.5), 10년 투약시 3 ~ 7(최적추정치 5)

· 에스트로겐-프로게스테론 복합 호르몬대체요법을 받는 환자의 경우, 5년 투약시 5 ~ 7(최적추정치 6), 10년 투약시 18 ~ 20(최적추정치 19)

WHI 연구는 50 ~ 79세의 여성들에 대한 5.6년의 추적관찰 이후 침습적 유방암이 8건이 추가된 것은 여성 10,000명/년당 에스트로겐-프로게스토겐 복합 호르몬대체요법 (CEE + MPA)로 인한 것으로 보고 있다. 이 연구 데이터에서 추산한 바에 따르면 다음과 같이 예상된다 ;

- 위약군에서 1,000명 여성의 경우, 5년 내에 약 16건의 침습적 유방암이 진단될 것으로 예상된다.

- 에스트로겐-프로게스테론 복합 호르몬대체요법(CEE + MPA)을 받는 1,000명의 여성의 경우 추가 발생 건수는 5년 투약시 0 ~ 9(최적추정치 4)로 예상된다.

호르몬대체요법을 받는 여성에서의 유방암 추가 발생 사례 건수는 호르몬대체요법을 시작한 여성에서 처방 시작 나이에 상관없이(45 ~ 65세) 유사하였다.

모든 호르몬대체요법제제가 복용시작 몇 년 동안 위험이 나타나게 되고 복용기간 동안 위험이 증가하게 되지만 치료 중지 후 몇 년(대부분 5년)이 지나면 치료 시작 전으로 돌아간다.

WHI 시험에서 결합형 말 에스트로겐(CEE)와 메드록시프로게스테론아세테이트(MPA)의 지속적인 복합제 사용은 위약에 비하여 크기가 약간 더 크고 좀 더 빈번하게 발생되는 임파선 암세포 전이를 보이는 유방암과 관련이 더 높았다. 호르몬대체요법, 특히 에스트로겐-프로게스토겐 병용요법은 유방조영상 이미지의 밀도를 높여 어떤 경우에 있어 유방암의 방사선적 진단에 부정적인 영향을 미칠 수 있다.

6) 정맥혈전색전증 : 전신적인 호르몬대체요법은 정맥혈전색전증(예, 심재정맥혈전증이나 폐색전증)을 유발할 위험이 상대적으로 높다. 한 무작위 통제 임상시험과 역학연구들에서 호르몬대체요법을 받는 사람이 그렇지 않은 사람보다 2 ~ 3배 더 위험성이 높았다. 호르몬대체요법을 받지 않는 사람에서 5년간 정맥혈전색전증은 50 ~ 59세 여성 1,000명당 3명, 60 ~ 69세 여성 1,000명당 8명의 빈도로 발생하였다. 5년간 호르몬대체요법을 받은 건강한 여성에서 50 ~ 59세 여성 1,000명당 2 ~ 6명(최적추정치 4)이, 60 ~ 69세 여성 1,000명당 5 ~ 15명(최적추정치 9)이 추가적으로 정맥혈전색전증이 발생하였다. 이것은 호르몬대체요법 시행 첫 해에서 더 많이 발생하였다.

일반적으로 알려진 정맥혈전색전증의 위험인자는 병력 또는 가족력, 중증의 비만 (BMI > 30 kg/㎡)과 전신성홍반성루푸스(SLE)를 포함한다. 하지정맥류가 정맥혈전색전증에 미치는 영향은 확실히 알려져 있지 않다.

정맥혈전색전증의 병력이 있거나 알려진 혈전유발상태의 환자는 정맥혈전색전증의 위험이 증가한다. 호르몬대체요법은 이 위험을 높일 수 있다. 혈전색전증 또는 습관성 유산의 병력이나 강력한 가족력은 혈전유발경향을 배제하기 위해 조사해야 한다. 혈전유발인자의 철저한 평가가 이루어지거나 항응고제 치료를 시작하기 전까지는 이러한 환자에서 호르몬대체요법은 금기이다. 이미 항응고제 치료를 하고 있는경우 호르몬대체요법의 위험성과 유익성을 신중히 검토해야 한다.

정맥혈전색전증의 위험성은 지속적으로 움직이지 않거나, 대수술 또는 심한 외상으로 인해 일시적으로 증가될 수 있다. 모든 수술 후 환자에서 수술 후 정맥혈전색전증의 예방을 위한 예방측정에 세심한 주의가 필요하다. 선택적 수술 특히 복부수술이나 하지 정형외과적 수술 후에 지속적으로 움직이지 않게 될 경우, 가능하면 4 ~ 6주 전에 호르몬대체요법을 일시적으로 중단하는 것을 고려해야 한다. 완전히 움직일 수 있을 때까지 치료를 다시 시작하지 않아야 한다. 만약 투여 시작 후 정맥혈전색전증이 발생하면, 투여를 중단하여야 한다. 환자는 잠재적인 혈전색전증의 증상(다리의 통증성 부종, 급작스런 가슴통증, 호흡곤란)을 알게 되는 즉시 의사에게 알려야 한다.

7) 관상동맥질환 : 무작위배정 임상시험에서 결합형 말 에스트로겐 (CEE)와 메드록시프로게스테론아세테이트(MPA)의 연속복합제의 사용은 심혈관계에 대한 이점이 없었다. 두 개의 대규모 임상시험 WHI와 HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)) 결과, 투여 첫 해에는 관상동맥질환의 위험이 증가될 가능성이 있으며 전반적인 이익이 없음을 보였다. 다른 호르몬대체요법제제에 대해서는 심혈관 질환 발생률 또는 사망률에 대한 영향 평가를 위한 무작위배정 대조임상시험으로부터 제한적인 자료만이 존재하므로, 이 결과를 다른 호르몬대체요법제제로 확대하여 적용할 수 있는지는 확실하지 않다.

8) 뇌졸중 : WHI 시험에서 이차적 결과로 CEE와 MPA의 지속적 병용투여에 의해 건강한 여성에서 허혈성 뇌졸중의 위험이 증가함을 보였다. 호르몬대체요법을 받지 않은 여성에서 뇌졸중은 5년간 50 ~ 59세의 여성 1,000명당 3명, 60 ~ 69세의 여성 1,000명당 11명의 빈도로 발생하였고, 5년간 CEE와 MPA를 투여

한 여성에서는 50 ~ 59세의 여성 1,000명당 0 ~ 3명이, 60 ~ 69세의 여성 1,000명당 1 ~ 9명이 추가적으로 뇌졸중이 발생하였다. 다른 호르몬대체요법제의 사용시에도 뇌졸중의 위험이 증가하는지는 확실하지 않다.

9) 난소암 : 여러 역학연구에서 에스트로겐 단독 호르몬대체요법을 장기간(적어도 5 ~ 10년) 받은 자궁적출술을 받은 여성은 난소암의 위험이 증가하였다. 장기간 병용 호르몬대체요법이 에스트로겐 단독 요법에 비해 다른 위험성을 가지는지 여부는 불확실하다.

10) 에스트로겐은 체액 저류를 야기할 수 있으므로 천식, 간질, 편두통 및 심장 또는 신장 기능 장애와 같이 체액저류에 의해 악화될 수 있는 상태를 가진 환자는 주의 깊게 관찰한다.

11) 기존에 고중성지방혈증을 가진 여성은 에스트로겐대체요법이나 호르몬대체요법시 드물게 혈장 중성지방이 크게 증가하여 췌장염을 유발한 경우가 있었으므로 에스트로겐 대체요법 또는 호르몬대체요법 시에 좀 더 주의 깊게 관찰해야 한다.

12) 인지기능의 개선에 대한 결정적인 증거는 없다. WHI 시험에서 65세 이후에 결합형에스트로겐과 메드록시프로게스테론아세테이트을 지속적으로 병용투여하기 시작한 여성의 치매가능징후의 위험증가에 대한 몇 가지 증거가 나타났다. 다른 시험에서 관찰된 것처럼 폐경초기에 치료를 시작하면 이러한 위험을 감소시킬 수 있다. 이것을 보다 젊은 폐경후의 여성이나 다른 호르몬 대체요법제제에도 적용 가능한지는 알려져 있지 않다.

13) 폐경 후 에스트로겐을 투여 받은 여성에서 방광 질환의 위험성이 증가되었다.

14) 호르몬대체요법 제품에 함유된 것과 같은 호르몬 성분을 사용한 후에 드물게 양성 간종양이 더욱 드물게 악성 간종양이 보고되었다. 개별 사례에서 이러한 종양은 생명을 위협하는 복부내 출혈을 일으킬 수 있다.

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

16) 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.

17) 자궁근종은 에스트로겐의 영향 하에 크기가 증가할 수 있다. 자궁근종의 크기 증가가 관찰되면 치료를 중단한다.

18) 치료 중 자궁내막증이 다시 활성화되는 경우 치료의 중단이 권장된다.

19) 프로락틴분비종양이 의심되는 경우 치료를 시작하기 전에 프로락틴분비종양이 아님을 확인해야 한다.

20) 때때로 특히 임신성 갈색반의 병력이 있는 여성에게서 기미가 일어날 수 있다. 기미의 경향이 있는 여성은 호르몬대체요법 중에 일광이나 자외선에의 노출을 피해야 한다.

21) 혈전증의 위험을 증가시키는 선택적 수술전 4주와 수술후 2주 및 장기부동화 기간에는 정맥혈전증의 위험이 있으므로 이 약의 투여를 중단한다.

22) 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 발행하면 호르몬대체요법의 중단을 고려할 수 있다.

23) 호르몬대체요법이 말초인슐린 저항과 당내성에 영향을 줄 수도 있으나 호르몬대체요법을 받을 때 일반적으로 당뇨약의 치료용량을 바꿀 필요는 없다. 단, 당뇨병이 있는 여성의 경우 호르몬대체요법을 실시하는 동안 주의깊게 관찰해야 한다.

24) 이 약은 피임제가 아니다.

25) 일반적으로 호르몬 대체요법은 증상 경감을 위한 최소의 양이 처방되어야 한다.

26) 운전 및 기계사용 능력에 대한 영향은 알려진 바 없다.

6. 상호작용

1) 약물 대사효소 특히 CYP450 효소의 작용을 증강시킬 수 있는 항전간제(예, 페노바르비탈, 페니토인, 카르바마제핀) 및 항감염제(예, 리팜피신, 리파부틴, 네비라핀, 에파비렌즈)과 함께 투여 시 에스트로겐의 대사가 증가될 수 있다:

간 효소 유도 약물(예, 여러 항전간제, 항생제)의 장기간 사용은 성호르몬의 소실을 증가시킬 수도 있으며 임상적 효과를 감소시킬 수 있다. 히단토인류, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀 및 리팜피신 등이 간 효소 유도 약물로 알려져 있고 옥스카바제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오풀빈도 그러한 특성을 가지는 것으로 의심되는 약물들이다. 최대 효소 유도는 일반적으로 2 ~ 3주까지는 관찰되지 않으나 약물 치료 중단 후 최소 4주간 지속될 수 있다.

2) 리토나비어와 넬피나비어 또한 강력한 억제제로 알려져 있지만 스테로이드와 병용 시 반대로 증강작용을 나타낸다. 세인트존스워트(요한초)를 함유하고 있는 생약제제도 에스트로겐의 대사를 증강시킬 수 있다.

3) 임상적으로 에스트로겐의 대사가 증가되면 효력이 감소되고, 자궁 출혈 양상의 변화를 유발할 수 있다.

4) 실질 결합을 하는 물질(예, 아세트아미노펜)은 흡수 과정 중 결합계의 경쟁적 억제로 인해 에스트라디올의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

5) 포도당 내성에 미치는 영향에 따라 경구용 항당뇨약 혹은 인슐린의 투여요구량이 개인에 따라 달라질 수 있다.

6) 호르몬대체요법 중에 급성 알코올 섭취는 혈중에 순환하는 에스트라디올 농도를 증가시킬 수 있다.

7) 드물게 특정 항생제(예, 페니실린, 테트라사이클린)를 병용하는 경우 에스트라디올 농도가 감소됨이 관찰되었다.

8) 케토코나졸 등 간미세소체 약물대사 효소의 활성을 억제하는 약물은 이 약의 순환 약물농도를 증가시킬 수 있다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게 투여하지 않는다. 기형의 위험성을 높이지는 않으나 과량투여 시 태아에 미칠 수 있는 손상 가능성을 배제할 수 없다. 그러므로 이 약으로 치료하는 동안 임신을 해서는 안 되며, 투여 중 임신이 된 경우에는 즉시 투여를 중지한다.

2) 적은 양의 성호르몬이 인간의 모유에서 검출되었으므로 이 약은 수유부에 투여하지 않는다.

3) 에스트로겐과 프로게스테론 병용투여에 부주의하게 노출된 태아와 관련된 역학조사 결과, 기형발생이나 태아독성을 나타내지 않았다.

8. 임상 검사치에의 영향

1) 에스트로겐은 프로트롬빈 시간(Prothrombin time, PT), 부분 트롬보플라스틴 시간(Partial thromboplastin time, PTT) 및 혈소판 응집 시간을 단축시킨다. 즉, 혈소판수, 혈액응고인자 II, 혈액응고인자 VII 항원, VIII 항원, VIII 응고력, IX, X, XII, VII-X 복합체, II-VII-X 복합체 및 베타 트롬보글로불린을 증가시키고, 항응고인자 Xa과 항트롬빈 III 및 항트롬빈 III 활성을 감소, 피브린 및 피브리노겐활성을 증가, 플라스미노겐 항원 및 활성을 증가시킨다.

2) 에스트로겐은 갑상샘결합글로불린(TBG)을 증가시켜 단백결합형요오드(PBI), T4(컬럼분석 또는 방사면역측정법), 및 T3(방사면역측정법)농도를 통해 측정되는 순환하는 총 갑상샘호르몬의 증가를 유도한다. T3 resin의 흡수가 감소하나 이것은 증가된 TBG를 의미하며, 유리 T4와 유리 T3의 농도는 변하지 않는다.

3) 순환하는 코르티코이드와 성호르몬의 증가를 야기하는 코르티코이드결합단백(CBG)과 성호르몬결합글로불린(SHBG) 등 다른 결합단백들의 혈청 농도가 상대적으로 증가될 수 있다. 유리 또는 생물학적 활성 호르몬

의 농도는 변하지 않는다. 다른 혈장단백(안지오텐신/레닌 기질, 알파-1-안티트립신, 세룰로플라스민)이 혈장에서 증가될 수 있다.

4) 혈장 HDL과 HDL2 분획농도 및 트리글리세라이드 농도 증가, LDL 콜레스테롤 농도 감소

5) 내당력 장애

6) 메티라폰 시험에 대한 반응감소

7) 혈청 엽산염 농도 감소

9. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 의해 구역, 구토, 유방긴장감이 나타날 수 있으며, 해독제는 없으며 대증요법으로 치료한다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

3) 25 °C 이하 실온에서 보관하며 냉장 보관하지 않는다.

## (겔제)

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 증가시

킨다. 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 메드록시프로게스테론아세테이트 복합제(1일 0.625 mg/2.5 mg) 또는 위약을 무작위로 투여했다. WHIMS의 두 번째 집단인 65 ~ 79세의 자궁적출 여성 2,947명에게 결합형에스트로겐(1일 0.625 mg) 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 평균추적조사 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) 유방암이 발견되었거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자

2) 자궁내막증식증 환자

3) 초기 특발성 또는 기존의 정맥성 혈전색전증(중증의 정맥성 혈전증 또는 폐색전증)

4) 급성 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) 진단되지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자

10) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

11) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

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

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

14) 포르피린증 환자

15) 신부전 환자

16) 현존 또는 최근에 발병했던 동맥 혈전색전증(특히 협심증, 심근경색)을 가진 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) 평활근종이나 섬유종 환자, 자궁내막증 환자

(2) 혈전색전증 위험인자 보유자

(3) 에스트로겐-의존성 종양 위험인자 보유자(예, 부모가 유방암)

(4) 고혈압 환자

(5) 간질환(예, 간선종)

(6) 혈관과 관련되거나 관련되지 않은 당뇨병

(7) 다발성경화증 환자

(8) 담석증 환자

(9) 편두통 또는 중증의 두통

(10) 전신홍반루푸스(SLE) 환자

(11) 간질 환자

(12) 천식 환자

(13) 이(耳)경화증 환자

(14) 유전적 혈관부종

2) 긴장항진증 환자

3) 심장 또는 신기능 환자

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

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

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

7) 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)

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

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

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 : 콘텍트렌즈에 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, 흔하지 않게 소퇴성 출혈, 대하, 외음부종창감, 비정기적 출혈(보통 에스트로겐 과용량의 증후임) 등이 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 : 흔하지 않게 혈중 빌리루빈 축적에 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) 근골격계 : 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 신생물 및 악성종양(예, 자궁내막암)

(2) 혈전색전증, 다리신경 내지 골반신경의 혈전 및 폐색전증(VTE)

(3) 혈관부종을 포함한 아낙필락시스/아낙필락시스모양 반응

(4) 다음 증상들은 호르몬대체요법으로 치료를 받는 여성 환자들에게서 이런 치료를 받지 않는 환자들보다 더 자주 나타난다. : 심근경색 또는 뇌졸중, 담낭질환, 피부 또는 피하조직 질환, 기미, 다형 홍반, 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 주의 깊게 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(심재정맥혈전증 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(예, 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 주의 깊게 관찰하여야 한다.

(1) 심장 및 신장기능 장애

(2) 말단 신부전증

(3) 과트리글리세라이드(중성지방)혈증(췌장염 가능성 검진이 필요하다.)

(4) 결합단백(TBG, CBG, SHBG)의 플라즈마 농도 및 플라즈마 단백(안지오텐시노겐/레닌-기질, α1-안티트립신, 코에룰로플라즈민)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, 히단토인, 카르바마제핀, 메프로바메이트, 페닐부타존 또는 리팜피신은 에스트로겐의 작용을 악화시킬 수 있다.

1) CYP-P450계 등 간효소의 유도작용을 하는 경련방지제(페노바비탈, 페니토인, 히단토인, 카르바마제핀 등), 항감염제(리팜피신, 리파부틴, 네비라핀, 아페비렌즈 등)는 에스트로겐의 신진대사를 증가시켜 에스트로겐의 작용을 약화시킬 수 있다. 그러나 경피 적용한 에스트라디올에 미치는 영향이 어느 정도인지는 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. 임부 및 수유부에 대한 투여

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

8. 고령자에 대한 투여

WHIMS 연구에서, 65 ~ 79세 자궁적출 여성 2,947명에게 결합형에스트로겐(1일 0.625 mg) 또는 위약을 무작위로 투여했다; 81 %(n = 2,383)가 65 ~ 74세였고, 19 %(n = 564)가 75세 이상이었다. 대략 50 %의 여성이 이전에 에스트로겐 대체요법을 받은 적이 없었다. 5.2년간의 평균 추적조사 결과, 치매 발병의 절대적 위험성은 에스트로겐 단독투여군에서 년간 10,000명당 37건, 위약투여군에서는 연간 10,000명당 25건이었다(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 년간 10,000명당 22건이었던 것에 비해 에스트로겐과 프로게스틴 복합투여군에서는 년간 10,000명당 45건이었다(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 메드록시프로게스테론아세테이트 복합투여군에서 치매로 짐작되는 경우의 82 %가 70세 이상의 여성에서 나타났다.

두 가지 투여군에 대한 자료를 통합해 보면, 치매로 짐작되는 경우가 나타날 절대적인 위험성은, 위약투여군이 년간 10,000명당 23건이고 에스트로겐 대체요법 또는 호르몬 대체요법의 경우 년간 10,000명당 41건이었다(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, 점막, 유두, 생식기점막에 닿지 않도록 조심한다.

3) 어린이와 애완용 동물에서 에스트라디올 국소 외용제에 간접 노출되었을 경우 "유선발달, 유방 성장, 유두 부종" 등 조발 사춘기(premature puberty) 증상의 이상반응 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.

## (경피흡수제)

1. 경고

1) 자궁내막을 보호하기 위한 제제인 프로게스틴을 일정기간 보충하여 투여하지 않고 에스트로겐만을 장기간 사용하면 폐경후 여성에서 자궁내막의 과다증식이나 악성 종양의 위험성이 증가하게 된다.

2) 모든 피부적용제제는 접촉성 감작반응이 일어날 수 있다. 극히 드물기는 하지만 이 약의 어떤 성분에 접촉성 감작반응이 일어나면, 그 원인이 되는 성분에 계속 노출되는 경우, 심각한 과민반응이 일어날 수 있다.

3) 역학조사자료에 의하면 호르몬 대체요법으로 정맥 혈전색전증(심재 정맥 혈전증 또는 폐색전증)의 위험성이 증가될 수 있는 것으로 보고되었다. 정맥 혈전색전증의 위험 요인 이 있는 환자에게 호르몬 대체요법을 처방하고자 할 경우에는 환자와의 상담을 통해서 위험성과 유익성을 충분히 고려해야 한다.

4) 일반적으로 정맥 혈전색전증의 위험인자로는 개인병력, 가족력(직계가족중 젊은 연령에서 정맥 혈전색전증이 발병한 경우에는 유전적 경향이 있음을 암시한다), 심한 비만증 등이 있으며 정맥 혈전색전증의 위험성은 연령에 따라 증가한다. 정맥 혈전색전증에 대한 정맥류성 정맥의 역할은 아직 명백하게 밝혀지지 않았다.

5) 정맥 혈전색전증의 위험성은 장기간 부동의 상태로 있거나 심한 외상 또는 외상이후 수술 등에 의해 일시적으로 증가될 수 있다. 증상의 정도나 부동상태로 있는 기간에 따라 호르몬 대체요법의 일시적 중지도 고려해야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 유방암이 발견되었거나 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자

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

3) 자궁내막증식증 환자

4) 진단되지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자

5) 심한 간장애 환자

6) 포르피린증 환자

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

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

9) 이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응이 있는 환자

10) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부

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

12) 급성 간질환 또는 관련 간효소 수치가 정상화되지 않은 경우 최근 간질환 병력 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) 평활근종이나 섬유종 환자, 자궁내막증 환자

(2) 혈전색전증 위험인자 보유자

(3) 에스트로겐-의존성 종양 위험인자 보유자(예, 부모가 유방암)

(4) 고혈압 환자

(5) 간질환(예, 간선종)

(6) 혈관과 관련되거나 관련되지 않은 당뇨병

(7) 다발성경화증 환자

(8) 담석증 환자

(9) 편두통 또는 중증의 두통

(10) 전신홍반루푸스(SLE) 환자

(11) 간질 환자

(12) 천식 환자

(13) 이(耳)경화증 환자

2) 심장 또는 신기능 환자

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

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

5) 가족성 고트라이글리세라이드혈증 환자(호르몬 대체요법을 실시하기 전에 지질양을 낮추어 주는 것이 좋다)

6) 당뇨병 환자(경피적용 제제를 포함하여 지금까지 에스트로겐이 탄수화물 대사를 방해한다는 보고는 없었으나 더 많은 자료가 축적될 때까지 이 약의 투여초기에 주의 깊게 관찰하여야 한다)

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

8) 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 예상된다

면, 의사는 4 ~ 6주전에 호르몬대체요법을 일시적으로 중지할 것을 고려하여야 한다. 치료는 수술에서 완전히 회복된 후 활동이 가능하면 다시 시작해야 한다)

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

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

4. 이상반응

1) 중추신경계 : 흔하지 않게 두통, 편두통, 드물게 현기증이 나타날 수 있다.

2) 심혈관계 : 드물게 혈전색전증, 정맥류성 정맥의 악화, 혈압상승이 나타날 수 있다.

3) 위장관계 : 흔하지 않게 구역, 복부경련, 복부팽만감, 드물게 무증후성 간기능 이상, 담즙울체성 황달이 나타날 수 있다.

4) 피부 : 흔하지 않게 적용부위에 가려움증을 수반하거나 하지 않는 일시적인 홍반 및 자극, 드물게 알레르기성 접촉피부염, 가역적인 염증후성 착색반응, 전신적인 가려움증과 피부발진이 나타날 수 있다.

5) 내분비계 : 흔하지 않게 유방불쾌감(에스트로겐 효과 또는 과용량의 증후임)이 나타날 수 있다.

6) 비뇨기계 : 흔하지 않게 비정기적 출혈(보통 에스트로겐 과용량의 증후임)이 나타날 수 있으며 에스트로겐을 프로게스틴과 적절하게 병용하여 사용하면 정상 생리주기에서와 같은 정기적인 출혈이 재개된다. 또한, 다른 에스트로겐 요법과 마찬가지로 에스트로겐 경피요법시 적정용량의 프로게스틴을 병용하지 않으면 자궁내막의 과다증식을 유발될수 있다.

7) 기타 : 드물게 부종, 체중변화, 혈전색전증과 무관한 하지의 통증이 일시적으로 발생하여 3 ~ 6주간 지속된다. 증상이 그 이상 계속되면 에스트로겐의 용량을 감소시켜야 한다. 알레르기나 알레르기성 질환의 병력이 있는 환자에서 매우 드물게 아나필락시스모양 반응이 나타날 수 있다.

5. 일반적 주의

1) 다른 성호르몬요법제와 마찬가지로 이 약은 자궁이상이나 유방암 환자에게 사용할 수 없으므로 일반검진 및 산부인과 검진을 받은 후에 사용하여야 한다.

2) 다른 호르몬 대체요법과 마찬가지로 이 약을 장기 투여하는 환자는 일반 검진 및 산부인과 검진을 정기적으로 받아야 하며 필요한 경우 자궁내막의 상태도 확인하여야 한다.

3) 원인불명의 지속적인 또는 불규칙적인 질출혈이 있는 경우에는 자궁내막 채취 등 적절한 진단법으로 이상을 확인하고 치료법을 재평가 해야 한다.

4) 대부분의 연구에서 상용량의 에스트로겐 대체요법과 유방암의 발현위험성과의 관련여부는 확인되지 않았다. 어떤 연구에서는 장기간(5년이상) 에스트로겐 대체요법을 받은 여성의 유방암의 발현 위험성이 약간 증가했다는 보고가 있었다.

에스트로겐-프로게스틴 병용요법의 효과는 잘 밝혀져 있지 않지만 프로게스틴이 에스트로겐 장기 사용자에게서 유방암의 발현위험성에 유의한 영향을 미치지 않는다는 것을 밝혀주는 증례가 있다. 따라서 이 약의 장기적인 사용은 잠재적 유익성이 각 환자에 있어서의 유방암 발현 위험성을 상회하는 경우에만 실시하는 것이 좋다.

5) 운전이나 기계조작시에 미치는 영향에 대해서는 밝혀져 있지 않다.

6. 상호작용

간 마이크로좀 효소를 유도하는 제제, 예를 들면 바르비탈류, 히단토인류, 카르바마제핀, 메프로바메이트, 페닐부타존, 리팜피신 등은 에스트로겐과 프로게스틴의 활성을 저해할 수 있다.

그러나 경피적용한 에스트라디올에 미치는 영향이 어느 정도인지는 밝혀져 있지 않다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성, 수유부에게 이 약을 투여하지 않는다.

8. 과량투여시의 처치

1) 과량투여시의 일반적 증후는 유방 긴장감, 급작스러운 출혈 등이 있다.

2) 투여방법의 특성상 이 약의 과량투여는 일어나기 어려우나 필요한 경우에는 패취를 제거함으로써 즉시 원상태로 회복될 수 있다.

9. 적용상의 주의

이 패취를 자외선에 노출시키면 이 약의 성분이 분해되므로 패취는 일광에 노출시키지 않도록 해야 하며 포장으로부터 꺼낸 후 즉시 의복으로 가려지는 부위에 적용해야 한다.