

[제품명]

클래라정

전문의약품

[원료약품 및 그 분량]

▶ 어두운 노란색 정제 1 정(83.00000 밀리그램) 중

유효성분: 에스트라디올 발레레이트(미분화, EP) 3.000 밀리그램

첨가제: 전호화전분, 폴리에틸렌글라이콜 6000, 산화철(황색)

▶ 분홍색 정제 1 정(83.00000 밀리그램) 중

유효성분: 에스트라디올 발레레이트(미분화, EP) 2.000 밀리그램

디에노게스트(미분화, 별규) 2.000 밀리그램

첨가제: 전호화전분, 폴리에틸렌글라이콜 6000, 산화철(적색)

▶ 밝은 노란색 정제 1 정(83.00000 밀리그램) 중

유효성분: 에스트라디올 발레레이트(미분화, EP) 2.000 밀리그램

디에노게스트(미분화, 별규) 3.000 밀리그램

첨가제: 전호화전분, 폴리에틸렌글라이콜 6000, 산화철(황색)

▶ 갈색 정제 1 정(83.00000 밀리그램) 중

유효성분: 에스트라디올 발레레이트(미분화, EP) 1.000 밀리그램

첨가제: 전호화전분, 폴리에틸렌글라이콜 6000, 산화철(적색)

▶ 흰색 정제 1 정(82.00000 밀리그램) : 유효성분을 함유하고 있지 않은 위약 정제

공통 첨가제: 유당수화물, 옥수수전분, 포비돈 25, 스테아르산마그네슘, 히프로멜로오스 2910, 톨크, 이산화티탄

[성상]

어두운 노란색, 분홍색, 밝은 노란색, 갈색, 흰색의 원형 필름코팅정

[효능효과]

1. 경구피임
2. 피임법으로 경구 피임제를 선택한 여성에 한하여 기질적 원인이 없는 월경과다

[용법용량]

포장에 표시된 순서대로 매일 같은 시간에 약간의 물과 함께 복용한다. 1일 1정씩 28일 연속으로 복용한다. 복용하던 포장의 마지막 정제를 복용한 후 다음날부터 새로운 포장의 정제 복용을 시작한다.

마지막 정제를 복용하는 동안 소퇴성 출혈이 나타나며, 새로운 포장을 시작하기 전에 소퇴성 출혈이 끝나지 않을 수도 있다. 또한, 새로운 포장을 시작하고 나서 소퇴성 출혈이 시작될 수도 있다.

1. 이 약을 처음 복용하는 경우

- 1) 지난달 호르몬 피임법을 사용하지 않은 경우
월경이 시작되는 첫 날부터 정제 복용을 시작한다.
- 2) 다른 복합 경구 피임제, 질링 또는 경피패치제에서 바꾸는 경우
기존 복용하던 복합 경구 피임제의 호르몬을 함유한 마지막 정제를 복용한 다음 날 이 약의 복용을 시작한다. 질링 또는 경피패치제를 사용하던 경우, 마지막 링 또는 한 주기 포장의 패치제를 제거한 날 이 약의 복용을 시작한다. 그러나 모든 경우에 복용 후 첫 9 일간 별도의 피임법(예: 콘돔과 같은 격막피임법)이 병행되어야 한다.
- 3) 프로게스토겐 단일 성분을 함유한 피임제(프로게스토겐 단일 정제, 주사, 임플란트) 또는 프로게스토겐 방출 자궁내장치에서 바꾸는 경우
아무 때나 프로게스테론 단일 정제(임플란트, 자궁내장치는 제거일부터, 주사는 다음 주사 예정일부터)의 사용을 중단하고 이 약을 복용할 수 있다. 그러나 모든 경우에 복용 후 첫 9 일간 별도의 피임법(예: 콘돔과 같은 격막피임법)이 병행되어야 한다.
- 4) 임신 첫 3개월 내에 유산 후
즉시 복용을 시작할 수 있다. 이런 경우, 부가적인 피임법을 병행할 필요는 없다.
- 5) 분만 후 수유중인 여성은 사용상 주의사항의 '임부 및 수유부에 대한 투여'를 참고한다.
- 6) 분만 후 수유하고 있지 않은 여성 또는 임신 4~6개월 사이에 유산한 여성은 혈전이 생길 위험이 있으므로 분만 또는 유산 후 21~28일 사이에 복용을 시작할 수 있다. 더 늦게 시작할 경우 복용 후 첫 9일 동안 별도의 피임법(예: 콘돔과 같은 격막피임법)이 병행되어야 한다. 그러나 성관계가 이미 이루어진 경우에는 임신의 여부를 확인 후 복합 경구 피임제 복용을 시작하거나 정상적인 월경이 시작되기를 기다려야 한다.

2. 복용을 잊은 경우

호르몬이 함유되지 않은 흰색 정제(위약)의 복용을 잊은 경우는 무시할 수 있다. 그러나 활성 정제 복용 간격이 의도하지 않게 연장되는 것을 방지하기 위해 흰색 정제는 폐기한다.

다음의 내용은 복용을 잊은 정제가 호르몬이 함유된 활성 정제(색이 있는 정제)인 경우에 해당한다.

- 1) 활성 정제를 복용해야 하는 시간으로부터 12시간을 경과하지 않은 경우, 피임 효과가 감소되지 않는다. 복용을 잊은 것이 기억난 즉시 정제를 복용하고 평상시대로 정해진 시간에 다음 정제를 복용한다.
- 2) 활성 정제를 복용해야 하는 시간으로부터 12시간을 경과한 경우, 피임 효과가 감소될 수 있다. 복용을 잊은 것이 기억난 즉시 잊은 마지막 정제를 복용하며, 그로 인해 한꺼번에 2정을 복용할 수도 있다. 그리고 평상시대로 정해진 시간에 다음 정제를 복용한다.
복용하던 날짜에 따라 다음의 원칙에 따른 대체 피임법(예: 콘돔과 같은 격막피임법)을 사용해야 한다.

날짜	정제의 색	1정의 복용해야 하는 시간으로부터 12시간을 경과하였을 경우 따라야 하는 원칙
1~2일	어두운 노란색 정제 (EV 3.0mg)	

3~7 일	분홍색 정제 (EV 2.0mg+DNG 2.0mg)	- 즉시 잊은 정제를 복용하고 정해진 시간에 다음 정제를 복용한다(이로 인해 같은 날 2 정을 복용할 수도 있다).
8~17 일	밝은 노란색 정제 (EV 2.0mg + DNG 3.0mg)	- 정상적으로 정제 복용을 계속한다. - 이후 9 일 동안 대체 피임법을 사용한다.
18~24 일	밝은 노란색 정제 (EV 2.0mg + DNG 3.0mg)	- 복용하던 포장을 버리고 즉시 새로운 포장의 정제 복용을 시작한다. - 정상적으로 정제 복용을 계속한다. - 이후 9 일 동안 대체 피임법을 사용한다.
25~26 일	갈색 정제(EV 1.0mg)	- 즉시 잊은 정제를 복용하고 정해진 시간에 다음 정제를 복용한다(이로 인해 같은 날 2 정을 복용할 수도 있다) - 대체 피임법은 필요하지 않다.
27~28 일	흰색 정제(위약)	- 복용을 잊은 정제를 버리고 정상적으로 정제 복용을 계속한다. - 대체 피임법은 필요하지 않다.

1 일 2 정을 초과하여 복용하지 않는다.

새로운 포장으로 복용을 시작하는 것을 잊었거나 포장의 3~9 일에 해당하는 기간에 1 정 이상의 복용을 잊은 경우, 이미 임신 했을 수도 있다(복용을 잊기 전 7 일 이내에 성관계를 한 경우). 복용을 잊은 정제의 수가 많을수록(두 가지 주성분의 복합제인 3~24 일에 해당하는 경우) 그리고 위약 정제 복용 기간에 가까울수록 임신의 위험성은 높아진다.

복용을 잊었으며 포장의 마지막 또는 새로운 포장 정제 복용 시에도 소퇴성 출혈이 없다면, 임신의 가능성을 고려해야 한다.

포장의 1~16 일에 해당하는 기간에 연속으로 2 정의를 복용을 잊은 경우, 인지한 날에 해당하는 정제를 복용하고, 복용 후 첫 9 일 동안 별도의 피임법(예: 콘돔과 같은 격막피임법)이 병행되어야 한다.

포장의 17~24 일에 해당하는 기간에 연속으로 2 정의를 복용을 잊은 경우, 복용하던 포장을 버리고 새로운 포장의 3 일째 정제를 복용하고, 이후 정상적으로 복용을 계속한다. 복용 후 첫 9 일 동안 별도의 피임법(예: 콘돔과 같은 격막피임법)이 병행되어야 한다.

포장의 25~28 일에 해당하는 기간에 연속으로 2 정의를 복용을 잊은 경우, 새로운 포장의 정제로 시작하거나, 평상시 새로운 포장을 복용하는 시기에 맞춰 새로운 포장으로 복용을 시작한다. 별도의 피임법을 병행할 필요는 없다.

3. 위장 장애가 있을 경우

심한 위장 장애가 있을 경우, 이 약의 흡수가 불완전할 수 있으므로 부가적인 피임법을 병용해야 한다.

만약 복용 후 3~4 시간 내에 구토 또는 설사를 한 경우, 가능한 빨리 다음 정제를 복용해야 한다. 가능한 정상적인 복용 시간으로부터 12 시간 이내에 복용을 해야 한다. 12 시간이 경과한 경우,

“복용을 잇은 경우”에 따라 복용한다. 만약 정상적인 복용 일정을 바꾸고 싶지 않다면 새로운 포장에서 해당하는 정제를 복용해야 한다.

4. 특정 집단에 대한 정보

소아 및 청소년

이 약은 초경 이후의 여성을 대상으로 한다.

고령자

이 약은 폐경 이후의 여성은 대상으로 하지 않는다.

간장애 환자

이 약은 중증의 간장애 환자에게는 금기이다.

신장애 환자

이 약은 신장애 환자를 대상으로는 임상 시험이 실시되지 않았다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 흡연은 경구피임제로 인한 심각한 심혈관계 부작용(혈전증 등)의 위험성을 증대시키며 이 위험성은 나이와 흡연량(1 일 15 개비 이상)에 따라 증가되고 특히 35 세 이상의 여성에게 현저하게 나타나므로 경구피임제를 투여하는 여성은 흡연을 삼가 한다. 또한 35 세 이상 흡연자는 이 약을 투여해서는 안된다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 정맥 또는 동맥 혈전성/혈전색전성 질환[예: 심부정맥혈전증(deep venous thrombosis), 폐색전증(pulmonary embolism), 심근경색] 또는 그 병력이 있는 환자
- 2) 뇌혈관 질환 또는 그 병력이 있는 환자
- 3) 관상동맥 질환 또는 그 병력이 있는 환자
- 4) 혈전성 판막 질환 또는 혈전성 심박동이상 질환자 또는 그 병력이 있는 환자(예: 심장판막 질환에 동반된 아급성 세균성 심내막염 또는 심방세동)
- 5) 선천성 혹은 후천성 혈액응고 장애가 있는 환자
- 6) 35 세 이상의 흡연자
- 7) 혈전증의 전조 증상이 있거나 병력이 있는 환자(예: 일과성 허혈 발작, 협심증)
- 8) 다음과 같은 정맥 또는 동맥 혈전증의 심각하거나 복합적인 위험 인자를 지닌 환자
 - 혈관 변성을 수반한 당뇨병
 - 중증의 고혈압 또는 혈관질환을 동반한 고혈압
 - 중증의 지단백이상혈증
- 9) 선천성 혹은 후천성 정맥 또는 동맥 혈전증 경향이 있는 환자(예: 진통해열제 내성, 안티트롬빈 III 결핍, 프로테인 C 결핍, 프로테인 S 결핍, 호모시스테인과다혈증, 항인지질 항체 (항카르디올리핀항체, 루프스항응고제)
- 10) 췌장염이나 중증의 고트리글리세린혈증과 관련된 병력을 가진 환자
- 11) 혈관질환이 동반된 당뇨병환자

- 12) 국소성 신경학적 증상이 있는 두통 또는 편두통의 병력이 있는 환자
- 13) 간기능 수치가 정상으로 회복되지 않는 중증의 간장애 환자
- 14) 간종양 환자(양성 또는 악성) 또는 그 병력이 있는 환자
- 15) 성 스테로이드에 영향을 받는 악성종양 또는 의심이 되는 환자(예: 생식기 또는 유방) 및 그 병력이 있는 환자
- 16) 진단되지 않은 질출혈 환자
- 17) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
- 18) 이 약의 성분에 과민한 환자
- 19) 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) 혈전 색전증 및 혈관질환의 위험이 있는 환자
- 2) 유방암 및 생식기관암의 가족력이 있는 환자
- 3) 간질환 환자. 황달이 나타나면 즉시 투여를 중지한다.
- 4) 고혈압 환자
- 5) 당뇨병 환자
- 6) 당지질 대사 이상자
- 7) 두통 환자
- 8) 우울증

4. 이상반응

- 1) 안전성 요약

이 약의 복용시 가장 자주 보고된 이상반응은 오심, 유방 통증, 예정되지 않은 자궁출혈이었다. 중대한 이상반응은 동맥 및 정맥 혈전색전증이다.

(약물이상반응(ADR) 요약표)

경구 피임(N=2423) 및 경구 피임을 선택하였으며 기질적 원인이 없는 여성에서 월경과다 혹은 연장된 월경 출혈의 치료(N=264)를 위한 임상 2 상 및 3 상 시험에서 보고된 약물이상반응(adverse drug reaction, ADR)의 빈도를 MedDRA system organ classes(MedDRA SOCs)에 따라 아래 표에 요약하였다. 각 빈도군 내에서 부작용은 높은 빈도에서 낮은 빈도 순서로 기재하였다. 빈도는 흔한($\geq 1/100 \sim <1/10$), 때때로($\geq 1/1,000 \sim <1/100$), 드문($\geq 1/10,000 \sim < 1/1,000$)으로 정의하였다.

표 1. 임상 2 상 및 3 상 시험으로부터의 약물이상반응(ADR), N=2687 (100.0%)

기관	흔한	때때로	드문
----	----	-----	----

정신계 장애	우울/우울한 기분(1.6%) 감정적 동요(emotional liability) (1.4%) 리비도 감소 및 상실(1.1%)		
신경계 장애	편두통(1.9%)		
혈관 장애			정맥 및 동맥 혈전색전증(<0.1%)
위장관 장애	오심(3.1%)		
생식기계 및 유방 장애	유방 통증(5.8%) 예정되지 않은 자궁 출혈(4.4%)	비뇨기 출혈(0.4%)	

2) 이상반응(adverse reaction)

경구 피임(N=2,226) 및 경구 피임을 원하며 기질적 원인이 없는 여성에서 월경과다 혹은 연장된 월경 출혈의 치료(N=264)를 위한 5 개의 임상 3 상 시험에서 보고된 이상반응(adverse reaction)을 아래 표에 요약하였다.

표 2. 임상 3 상 시험으로부터의 이상반응, N=2,530 (100.0%)

기관	흔한	때때로	드문
감염 및 기생충감염		진균감염, 외음부진균감염, 질감염	칸디다증, 구강헤르페스, 골반염, (추정)눈히시토플라스마증, 어루러기, 요도감염, 세균성질염
대사 및 영양장애		식욕증가	체액저류, 고중성지방혈증
정신계 장애		우울증/우울한 기분, 감정장애, 불면, 성욕감퇴, 정신병, 감정기복	공격성, 불안, 불쾌감, 성욕증가, 신경과민, 악몽, 안절부절, 수면장애, 스트레스
신경계 장애	두통	어지러움, 편두통	집중력장애, 감각이상, 현훈
안구 장애			콘택트렌즈 불내성, 안구건조, 안구부기
심장장애			심근경색, 두근거림
혈관 장애		안면홍조, 고혈압	출혈성 정맥류, 정맥 및 동맥 혈전색전증, 저혈압, 표면정맥염, 정맥통증
위장관 장애	복부통증, 오심	설사, 구토	변비, 입마름, 소화불량, 위식도역류질환
간담도장애		간효소증가	간의 국소결절성 과다형성, 만성담낭염

피부 및 피하조직 장애	여드름	탈모, 다한증, 가려움증, 발진	피부알레르기반응, 기미(갈색반), 피부염, 다모증, 신경성피부염, 색소침착장애, 지루성 피부, 피부장애
근골격계 및 결합조직 장애		근육경련	등통증, 턱통증, 중압감(몸이 무거움)
신장 및 비뇨기 장애			요도통증
생식기계 및 유방 장애	무월경, 유방불편감, 월경통, 예정되지 않은 자궁 출혈	유방비대, 유방종괴, 자궁경부형성이상, 기능장애자궁의 출혈, 성교통, 섬유낭종유방질환, 월경과다, 월경장애, 난소낭종, 골반통증, 월경전증후군, 자궁근종, 자궁경련, 자궁/질출혈, 질분비물, 외음부 건조증	비정상적 위축출혈, 양성유방신생물, 유방암, 유방낭종, 유방분비물, 자궁경부용종, 자궁경부홍반, 성교시 출혈, 유루증, 생식기분비물, 월경과소, 생리지연, 난소낭종파열, 질 악취, 외음부 작열감, 외음부 불편감
혈액 및 림프계 장애			림프절병증
호흡기, 흉부 및 종격동 장애			천식, 호흡곤란, 코피
전신장애 및 투여부위 증상		피로, 자극감, 부종	가슴통증, 권태, 발열
임상검사치	체중증가	체중감소, 혈압변화	자궁경부도말의 비정상

주의할 이상반응

심근경색, 뇌졸중, 일시적 허혈성 발작, 정맥혈전 및 폐 색전증을 포함한 동맥/정맥 혈전 및 혈전성 색전의 증가가 복합경구피임제를 복용하는 여성에서 관찰되었다. ('4. 일반적 주의' 항 참고)
무월경 및 예정되지 않은 자궁 출혈은 '4. 일반적주의' 항의 '16) 주기 조절'을 참조할 것

복합경구피임제를 복용하는 여성에서 아래와 같은 심각한 이상반응이 보고되었다('4. 일반적 주의' 항 참고):

- 정맥 및 동맥 혈전색전증
- 고혈압
- 간종양
- 복합경구피임제 사용 시 다음 질병의 발생 및 악화는 확실하지 않다: 크론병, 궤양성대장염, 간질, 편두통, 자궁근종, 포르피린증, 전신홍반성낭창, 임신성포진, 시덴함무도병, 용혈성요독증후군, 담즙정체로 인한 황달
- 갈색반

- 간 기능의 급성 또는 만성 장애로 인해 간기능이 정상으로 돌아올 때까지 복합 경구 피임제의 복용 중단이 필요할 수 있다.
- 유전적 혈관부종이 있는 여성에서 외인성 에스트로겐은 혈관 부종의 증상을 유도 또는 악화시킬 수 있다.

복합경구피임제를 복용하는 여성에서 유방암 진단빈도가 약간 증가하였다. 유방암은 40 세 이하의 여성에서는 드물기 때문에 일생에 걸친 유방암의 위험성과 관련하여 볼 때 현재 또는 최근에 복합 경구 피임제를 복용한 여성에게서 유방암으로 진단된 초과 숫자는 작다. 이들 연구에서 인과 관계에 대한 근거는 제시되지 않았다. ('4. 일반적 주의' 항 참고)

에티닐에스트라디올을 포함한 복합경구피임제를 복용하는 여성에서 상기 이외의 이상반응으로는 결절홍반, 다형홍반, 유방분비물, 과민반응이 보고되었다. 비록 이들 증상이 클래라정의 임상시험에서 보고되지는 않았지만 발생 가능성을 배제할 수는 없다.

3) 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

국내에서 재심사를 위하여 6 년 동안 682 명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 인과관계와 상관없는 이상사례의 발현율은 12.17%(83/682 명, 총 126 건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

발현빈도	기관	인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 0.59%(4/682 명, 5 건)	인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응 0.00%(0/682 명, 0 건)
때때로 (0.1~1%미만)	생식기계 및 유방장애	월경과다, 불규칙과다월경, 자궁근종	-
	감염 및 기생충감염	골반염	-
	양성, 악성 및 상세 불명의 신생물(낭종 및 용종 포함)	골종	-

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

발현빈도	기관	인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 3.52%(24/682 명, 31 건)	인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한

			약물이상반응 0.29%(2/682 명, 2 건)
때때로 (0.1~1%미만)	생식기계 및 유방 장애	빈발월경, 생식기가려움증, 외음부가려움증	빈발월경
	감염 및 기생충감염	비인두염, 기관지염, 방광염, 모낭염, 생식기포진, 폐렴	-
	위장관 장애	배변곤란, 위염, 치질	배변곤란
	신경계 장애	몰톤신경증	-
	피부 및 피하조직 장애	피부마름증	-
	근골격계 및 결합 조직 장애	추간판탈출증, 회전근개증후군, 관절통, 윤활낭염, 옆구리통증, 목통증, 사지통증	-
	임상검사치 호흡기, 흉부 및 중격동장애	골밀도감소 성대비후	- -
	손상, 중독 및 시술상 합병증	인대염좌	-
양성, 악성 및 상세불명의 신생물 (낭종 및 용종 포함)	골종	-	

5. 일반적 주의

이 약을 복용하는 환자가 아래에 언급된 상태에 해당하거나 위험 요인을 가지고 있는 경우 개별 여성 마다 복합 경구 피임제의 유익성과 가능한 위험성을 비교해야 하며 복용을 시작하기 전에 논의되어야 한다. 아래의 상태 또는 위험 인자 중 어느 한 가지가 처음으로 발현되었거나, 악화 또는 위독해진 경우 의사에게 알려야 한다. 의사는 복합 경구 피임제 복용을 중단할지 결정해야 한다.

다음 주의사항은 주로 에티닐에스트라디올(EE) 함유 복합 경구 피임제에 대한 임상 및 역학 자료에 기인한 것이다. 주의사항이 이 약에도 적용되는지 여부는 알려지지 않았다.

1) 색전증 및 순환계 장애 환자

VTE의 위험성은 복용 첫 해에 가장 높다. 복합 경구 피임제 복용을 처음 시작하였거나 그 피임제 또는 다른 피임제 복용을 다시 시작한 후(휴약기 4 주 이상) 위험성이 증가한다. 대규모의 전향적 3 투여군 코호트 연구에서 이러한 증가된 위험성은 주로 첫 3 개월 동안 나타나는 것으로 제시되었다.

전체적으로 저용량 에스트로겐(에티닐에스트라디올 50 μ g 미만) 복합 경구 피임제 복용자에서의 VTE의 위험성은 임신하지 않은 비복용자들 보다 2~3 배 높았으며 임신 및 분만과 관련된 위험성 보다 낮게 유지되었다.

VTE는 치명적이거나, 사망하는 경우도 있다(1~2%).

모든 복합 경구 피임제를 복용하는 동안 심정맥 혈전증 또는 폐색전증으로 나타나는 VTE가 발생할 수 있다.

매우 드물게, 복합 경구 피임제 복용자에서 다른 혈관 (예: 간, 복막, 신장, 뇌, 망막 정맥 및 동맥)에서 발생한 혈전증이 보고되었다.

심부정맥혈전증(deep venous thrombosis, DVT)은 다음과 같은 증상을 포함 한다: 한 쪽 다리의 부종 또는 다리의 정맥을 따라 이어진 부종, 서있거나 걸을 때에만 느껴지는 통증 또는 통증에 예민함, 영향을 받는 다리에 열감 증가, 다리의 피부색이 붉거나 변색됨.

폐색전증(pulmonary embolism, PE)은 다음과 같은 증상을 포함한다: 설명할 수 없는 짧은 호흡 또는 빠른 호흡의 갑작스러운 발현, 갑작스러운 기침(출혈이 발생하기도 함), 날카로운 가슴 통증(깊은 호흡 시 증가하기도 함), 불안한 감정(sense of anxiety), 중증의 가벼운 두통 또는 어지러움(dizziness), 빠르거나 불규칙적인 심장 박동. 이러한 증상(예: 짧아진 호흡, 기침)은 비특이적이며 더 흔한 질환 또는 심각성이 덜한 질환(예: 호흡기 감염)으로 잘못 해석될 수 있다.

동맥 혈전색전성 질환은 뇌혈관 질환, 혈관 폐색 또는 심근경색을 포함한다. 뇌혈관 질환은 다음과 같은 증상을 포함 한다: 얼굴, 팔 또는 다리, 특히 신체의 한쪽에서의 갑작스러운 무감각(numbsness) 또는 약해짐(weakness), 말하기 또는 이해의 장애, 한쪽 또는 양쪽 눈의 갑작스런 시각 장애, 갑작스러운 걸음의 어려움, 어지러움(dizziness), 균형 또는 조정(coordination) 장애, 이유를 알 수 없는 갑작스러운 중증의 혹은 지속된 두통, 의식의 상실 또는 실신(fainting)(발작을 수반하기도 함). 혈관 폐색의 다른 징후는 다음과 같을 수 있다: 팔다리의 갑작스러운 통증, 부종 및 약간 청색으로 변함, 급성 복통(acute abdomen)

심근경색의 증상은 다음을 포함 한다: 가슴, 팔 또는 가슴 뼈 아래 부위의 통증, 불편함, 압박감, 무거움(heaviness), 쥐어짜는 느낌 또는 꽉 찬 느낌(sensation of squeezing or fullness); 등, 턱, 목구멍, 팔, 위(□)쪽으로 향하는 불편감; 가득참, 소화불량 또는 숨막히는 느낌; 발한, 구역, 구토 또는 어지러움; 극도의 허약, 불안 또는 짧아진 호흡; 빠르거나 불규칙적인 심장 박동.

동맥 혈전색전성 질환은 치명적이거나 사망에 이를 수도 있다.

복합적 위험인자를 가진 여성 또는 개별 위험 인자에 대해 높은 중증도(severity)를 가진 여성의 경우 혈전증에 대한 상승적 위험(synergistic risk)의 증가 가능성을 고려하여야 한다. 이러한

증가된 위험은 위험인자들의 단순한 누적 위험보다 클 수 있다. 이 약은 위험성이 유익성을 상회할 경우 사용해서는 안 된다.

정맥 또는 동맥 혈전성/혈전색전성 질환 또는 뇌혈관 질환의 위험성은 다음의 경우 증가한다.

- 고령
- 비만(BMI>30kg/m²)
- 양성 가족력(예: 형제, 자매 또는 부모 중 비교적 어린 나이에 정맥 또는 동맥 혈전색전증 병력이 있는 경우). 유전적 소인이 알려져 있거나 의심되는 여성은 복합 경구 피임제를 복용하기 전에 의사의 상담을 받아야 한다.
- 장기적으로 움직일 수 없는 상태(prolonged immobilisation), 대수술, 다리의 수술 또는 큰 외상. 이 경우 복합 경구 피임제의 복용을 중단하고(선택 가능한 수술인 경우 적어도 4 주 전), 완전히 다시 움직이기 시작한 후 2 주까지 사용하지 않는 것이 권장된다.
- 흡연(심한 흡연일수록, 연령이 증가할수록 위험성이 더 증가하며, 특히 35 세 이상의 여성에서 그러하다.)
- 이상지질단백혈증
- 고혈압
- 편두통
- 판막심장질환
- 심방세동

35 세 이상의 여성은 복합경구피임제 투여 시작 전에 심혈관계 또는 정맥혈전색전증의 위험을 증가시킬 수 있는 기저 위험요인(예: 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 비만)을 고려해야 한다.

정맥 혈전색전증에서의 표재성 정맥혈전염과 정맥류의 영향에 대해서는 의견이 일치되어 있지 않다.

산욕기의 혈전색전증의 증가된 위험성을 고려해야 한다.

순환계 질환 이상반응과 관련 있는 의학적 상태는 당뇨, 전신홍반성낭창, 용혈성 요독증후군, 만성 염증성 장질환(크론병, 궤양성대장염), 겸상적혈구병을 포함한다.

복합 경구 피임제를 복용하는 동안 편두통의 빈도나 심각성이 증가하면 즉시 복용을 중단한다(뇌혈관질환의 전조 증상일 수 있다).

정맥 또는 동맥 혈전증의 유전적 또는 후천적 소인의 지표가 될 수 있는 생화학적 인자에는 활성단백 C(APC)내성, 고호모시스테인혈증, 항트롬빈 III 결핍, 단백 C 결핍, 단백 S 결핍, 항인지질항체(항카디오리핀항체, 루푸스항응고인자)가 포함된다.

유익성/위험성을 고려할 때, 의사는 증상에 대한 적절한 치료가 색전증에 관련된 위험성을 낮출 수 있다는 점과 임신과 관련된 위험성이 저용량(에티닐에스트라디올 50µg 미만) 복합 경구 피임제와 관련된 위험성 보다 높다는 점을 고려해야 한다.

2) 암환자

자궁경부암의 가장 큰 위험 인자는 지속적인 인유두종바이러스(Human papilloma virus, HPV)의 감염이다. 일부 역학 연구 결과 복합 경구 피임제의 장기 복용이 증가된 위험성에 추가적으로 기여할 수 있으나 이러한 결과가 격막 피임법의 사용과 같은 성적 행위 및 자궁경부 스크리닝과 같은 혼동 효과로부터 기인하는 정도에 대해서는 논쟁이 계속되고 있다.

54 개의 역학 연구를 분석한 결과 현재 복합 경구 피임약을 복용하는 여성이 복용하지 않는 여성에 비해 유방암을 진단받을 상대적 위험성(RR = 1.24)이 약간 증가한 것으로 보고되었다. 초과된 위험성은 복합 경구 피임제의 복용을 중단한 후 10 년 동안 점차적으로 감소하였다. 유방암은 40 세 이하의 여성에서는 드물기 때문에 일생에 걸친 유방암의 위험성과 관련하여 볼 때 현재 또는 최근에 복합 경구 피임제를 복용한 여성에게서 유방암으로 진단된 초과 숫자는 작다. 이들 연구에서 인과 관계에 대한 근거는 제시되지 않았다. 증가된 위험성의 관찰된 경향은 복합 경구 피임제 복용자들에서 유방암이 조기에 진단된 것이거나 복합 경구 피임제의 영향에 의한 것 혹은 둘 다에 의한 것일 수 있다. 복합 경구 피임제를 복용한 적이 있는 환자에서 진단된 유방암은 복용 경험이 없는 환자에서 진단된 암보다 임상적으로 덜 진행된 경향이 있다.

3) 복합 경구 피임제의 복용자에서 양성 간종양이 드물게, 악성 간종양이 더욱 드물게 보고된 바 있다. 개별 사례에서 이 종양으로 인해 생명을 위협하는 복부내 출혈이 발생하였다. 복합 경구 피임제를 복용하는 여성에게서 심각한 상복부 통증, 간 비대 또는 복부내 출혈의 증상이 나타나는 경우 감별 진단 시 간종양이 고려되어야 한다.

4) 악성 종양은 생명을 위협하거나 사망에 이를 수 있다.

5) 고트리글리세리드혈증 환자 또는 그러한 병력이 있는 여성에서는 복합 경구 피임제 복용 시 췌장염의 위험성이 증가될 수 있다.

6) 복합 경구 피임제를 복용하는 많은 여성에서 혈압이 약간 증가하는 것으로 보고되었으나 임상적으로 관련된 증가는 드물다. 그러나 복합 경구 피임제를 복용하는 동안 지속적으로 임상적으로 유의한 고혈압이 발생한다면 의사는 복합 경구 피임제의 복용을 중지하고 고혈압을 치료한다. 적절하다고 간주된 경우, 항고혈압 요법으로 정상 혈압 수치에 도달하였다면 복합 경구 피임제의 복용을 다시 시작할 수 있다.

7) 임신 또는 복합 경구 피임제 복용 시 다음과 같은 상태가 발생하거나 악화되는 것으로 보고되었다. 그러나 복합 경구 피임제 복용과의 관련성에 대한 근거는 결정적이지 않다: 황달 및/또는 담즙 정체와 관련된 소양증; 담석 형성, 포르피린증, 전신성 홍반성 낭창; 용혈성 요독 증후군; 시덴함 무도병(Sydenham's chorea); 임신성 포진; 이(□)경화증과 관련된 청력 소실

8) 유전적 혈관부종이 있는 여성에서 외인성 에스트로겐은 혈관 부종의 증상을 유도 또는 악화시킬 수 있다.

9) 간 기능의 급성 또는 만성 장애로 인해 간기능이 정상으로 돌아올 때까지 복합 경구 피임제의 복용 중단이 필요할 수 있다. 임신 동안 또는 성호르몬을 이전에 복용하는 동안 발생하였던 담즙성 황달이 재발하였다면 복합 경구 피임제의 중단이 필요할 수 있다.

10) 복합 경구 피임제는 말초 인슐린 저항과 포도당 내성에 영향을 미칠 수 있지만 저용량 복합 경구 피임제(에티닐에스트라디올 50µg 미만 함유)를 복용하는 당뇨병 환자에서 치료 용량 변경이 필요하다는 근거는 없다. 그러나 당뇨병을 가진 여성은 복합 경구 피임제를 복용하는 동안, 특히 복용 초기 단계에 주의 깊게 관찰되어야 한다.

11) 복합 경구 피임제의 복용과 크론씨병 및 궤양성 대장염이 관련되어 있다.

12) 갈색반이 간혹 발생하며 특히 임신성 갈색반의 병력이 있는 여성의 경우 그러하다. 갈색반의 경향이 있는 여성은 이 약을 복용하는 동안 태양광 또는 자외선을 피하도록 한다.

13) 에스트로겐은 체액 저류를 야기하여 심장 또는 신기능 장애가 있는 환자는 주의깊게 관찰되어야 한다. 이 약을 투여한 후 순환 에스트로겐의 수준이 증가할 수 있으므로 말기 신부전 환자는 주의깊게 관찰되어야 한다.

14) 경구 피임제는 HIV 감염(AIDS) 및 성병을 예방하지 않는다.

15) 복합 경구 피임제의 유효성은 다음과 같은 경우 감소될 수 있다. 예: 호르몬 함유 필름코팅정의 복용을 잊음, 호르몬 함유 필름코팅정을 복용하는 동안의 위장관 장애(‘용법용량’의 ‘3. 위장 장애가 있을 경우’) 또는 병용 약물(‘5. 상호작용’)

16) 주기 조절

모든 복합 경구 피임제에서는 불규칙적 출혈(점상 출혈 또는 파탄성 출혈)이 발생할 수 있으며 특히 복용 첫 달 동안 그러하다. 따라서 불규칙적 출혈에 대한 조사는 3 주기의 수용 기간 후에 이루어지는 것이 의미가 있다.

불규칙한 출혈이 지속되거나 이전의 정상 주기 후에 발생한다면, 비호르몬 피임법을 고려해야 하며 약성 종양 또는 임신이 아닌지 확인하기 위한 적절한 진단적 방법이 지시되어야 한다. 이는 소파술을 포함한다.

일부 여성에서는 흰색 위약 정제를 복용하는 동안에도 소퇴성 출혈이 발생하지 않을 수 있다. 복합 경구 피임제를 용법·용량에 따라 복용하면 임신의 가능성은 낮다. 그러나 첫 번째 소퇴성 출혈이 없어지기 전에 앞서 복합 경구 피임제를 지시에 따라 복용하지 않았거나 소퇴성 출혈이 연속 2 주기 동안 없었다면 복합 경구 피임제를 계속 복용하기 전에 임신이 아닌지 확인하여야 한다.

17) 조절되지 않는 이상지질혈증 환자는 대체 피임법을 고려해야 한다. 이 약은 이상 지질 변화를 일으킬 수 있다.

18) 이 약에 포함된 에스트로겐 성분은 갑상선-결합 글로불린(thyroid-binding globulin), 성호르몬-결합 글로불린(sex hormone-binding globulin) 및 코르티솔-결합 글로불린(cortisol-binding globulin)의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 갑상선 호르몬 또는 코르티솔 대체요법 시 용량 증가가 필요할 수 있다.

6. 상호작용

잠재적 상호작용을 확인하기 위해 동반 약물의 처방 정보에 대해 상담을 해야 한다.

상호작용에 대한 시험은 성인을 대상으로만 수행되었다.

1) 이 약에 대한 다른 약물의 영향

① 성호르몬의 제거율을 증가시키고 파탄성 출혈 또는 피임 실패를 발생시킬 수 있는 간 대사효소를 유도하는 약물과 상호작용이 일어날 수 있다. 이러한 약물을 투여받는 여성은 이 약 복용에 추가하여 일시적으로 격막 피임법을 사용하거나 다른 피임법을 사용해야 한다. 병용 약물의 투여 중 혹은 중단 후 28 일 동안 격막피임법을 사용해야 한다.

② 이 약의 제거율을 증가시키는 약물 (효소 유도에 의한 이 약의 효과 감소)로 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카르바마제핀, 리팜피신, 루피나미드, 아프레피탄트, 보센탄, 에파비렌즈 등이 있으며, 옥스카르바제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오폴빈과 세인트존스풀을 함유하는 물질 또한 이러한 영향이 있을 수 있다.

③ HIV 프로테아제 저해제(감소[예: 넬피나비르, 리토나비르, 다루나비르/리토나비르,

(포스)암프레나비르/리토나비르, 로피나비르/리토나비르, 티프라나비르/리토나비르] 또는 증가[예: 인디나비르, 아타자나비르/리토나비르]) 또는 비뉴클레오시드 역전사효소억제제(NNRTI, 감소[예: 네비라핀], 또는 증가[예: 에트라비린]) 또는 C 형 간염 바이러스 프로테아제 저해제(감소[예: 보세프레비르, 텔라프레비르])와 병용 시 이 약의 클리어런스에 영향을 미쳐 에스트로겐 또는 프로게스틴의 혈장농도를 증가 또는 감소시킬 수 있다. 이러한 변화는 일부 경우에 임상적으로 관련이 있을 수 있다.

④ 일부 항생제(예: 암피실린, 테트라사이클린)와 병용 후 피임이 실패한 사례가 보고되었으나, 정확한 기전은 밝혀지지 않았다.

⑤ 복합 경구 피임제의 클리어런스를 감소시키는 성분(효소 억제제)

가. 디에노게스트는 사이토크롬 P450(CYP)3A4 의 기질이다.

나. 아졸계 항진균제(예: 케토코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 플루코나졸), 시메티딘, 베라파밀, 마크로라이드 (예: 클라리스로마이신, 에리스로마이신), 딜티아젬, 항우울제, 자몽주스와 같은 알려진 CYP3A4 저해제는 에스트로겐 또는 프로게스틴 또는 두 가지의 혈장 농도를 모두 증가시킬 수 있다.

다. CYP 3A4 저해제 (케토코나졸, 에리스로마이신)의 영향을 조사하는 시험에서 디에노게스트와 에스트라디올의 정상 상태 혈장 농도가 증가되었다. 강력한 억제제인 케토코나졸과의 병용 투여로 정상 상태의 디에노게스트와 에스트라디올의 AUC(0-24h)가 각각 2.86 배, 1.57 배까지 증가하였다. 중등도 억제제인 에리스로마이신을 병용 투여시 디에노게스트와 에스트라디올의 정상 상태 AUC(0-24h)는 각각 1.62 배, 1.33 배까지 증가하였다. 이러한 상호작용의 임상적 관련성은 알려지지 않았다.

2) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향

① 경구용 피임제는 특정 약물의 대사에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 혈장 및 조직 농도가 증가 또는 감소(예: 라모트리진, 아세트아미노펜, 모르핀, 살리실산, 테마제팜)할 수 있다. 라모트리진 혈중 농도가 유의하게 감소하면 발작 조절이 감소할 수 있으므로 라모트리진 용량 조절이 필요할 수 있다.

② 갑상선 호르몬 또는 코르티코스테로이드 대체요법으로 치료 중인 여성은 복합경구피임제 사용으로 갑상선-결합 글로불린(thyroid-binding globulin) 및 코르티솔-결합 글로불린(cortisol-binding globulin)의 혈중 농도가 증가할 수 있으므로 갑상선 호르몬 또는 코르티솔 용량 증가가 필요할 수 있다.

7. 임부 및 수유부

1) 이 약은 임신 기간 동안 투여되어서는 안 된다.

이 약을 복용하는 동안 임신이 되었다면, 추가 복용을 중단해야 한다. 그러나 에티닐에스트라디올을 함유한 복합 경구 피임제에 대한 광범위한 역학 연구 결과, 임신에 앞서 복합 경구 피임제를 복용한 여성으로부터 태어난 아이에서의 출생 기형의 증가된 위험이나 임신 초기에 부주의로 복합 경구 피임제를 복용했을 때 최기형성 효과는 밝혀지지 않았다.

2) 임신검사로서 위축 출혈을 유도하기 위해 복합경구피임제를 사용해서는 안된다. 임신 중 절박 유산 또는 습관성 유산을 치료하기 위해 복합경구피임제를 사용해서는 안된다.

3) 복합 경구 피임제는 모유의 양을 감소시키고 조성을 변화시킬 수 있기 때문에 수유에 영향을 미칠 수 있다. 따라서 일반적으로 복합 경구 피임제는 수유를 완료하기 전까지 수유하는 여성에게는 권고되지 않는다. 피임 효과가 있는 스테로이드 및/또는 그 대사체 소량이 모유를 통해 배설될 수 있다.

8. 임상검사치에의 영향

피임 효과가 있는 스테로이드의 복용은 간, 갑상선, 부신 및 신장 기능, (수송)단백질의 혈장 수준(예: 코르티코스테로이드 결합 글로불린 및 지질/지단백 분율), 탄수화물 대사 파라미터, 혈액 응고 및 섬유소 용해 파라미터의 생화학적 파라미터를 포함한 일부 실험실 검사 결과에 영향을 미칠 수 있다.

9. 과량투여시의 처치

과량 투여로 인한 중대한 영향은 보고되지 않았다. 호르몬 함유 정제를 과량 투여할 경우 발생할 수 있는 증상은 다음과 같다: 오심, 구토, 어린 소녀에서 약간의 질 출혈. 해독제는 없으며 추가적인 치료는 증상을 치료하는 것이다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고 원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.

[저장방법]

기밀용기, 실온보관(25°C 이하 보관)

[포장단위]

28 정

- ▶ 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과 되었거나 변질, 변패, 오염 또는 손상된 의약품은 약국개설자나 의약품 판매업자를 통하여 교환하여 드립니다.
- ▶ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 www.bayer.co.kr 이나 (02)829-6600 에서 확인할 수 있습니다.
- ▶ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.

첨부문서 개정년월일: 2021.11.24