에스리시정

전문의약품

M.I.220613-001.GL

[제품명] 에스리시정

[원료약품 및 그 분량]

- **분홍색 활성 정제 1정 중**
  - 유효성분: 드로스피레논(별규) ---------- 3mg
  - 에티닐에스트라디올(별규) ---------- 0.02mg
  - 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(소, 우유)
  - 기타 첨가제: 경질무수규산, 비타민E폴리에틸렌글리콜숙시네이트, 스테아르산마그네슘, 오파드라이분홍색03A640010, 전호화전분
- **흰색 또는 미백색 위약 정제 1정 중**
  - 첨가제(동물유래성분): 유당수화물(소, 우유)
  - 기타첨가제: 경질무수규산, 미결정셀룰로오스, 산화티탄, 스테아르산마그네슘, 전호화전분, 폴리에틸렌글리콜 6000, 히프로멜로오스 2910, 탈크

[성상] 활성정제: 분홍색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정

위약정제: 흰색 또는 미백색의 양면이 볼록한 원형의 필름코팅정

[효능효과]

- 여성에서의 피임
- 피임법으로서 경구피임약을 사용하고자 하는 여성에서 월경전불쾌장애 증상의 치료
- 피임을 위해 경구피임약을 사용하려는 피임에 금기가 아닌 14세 이상의 초경후 여성의 중등도 여드름(acne vulgaris) 치료
- 피임법으로서 경구피임약을 사용하고자 하는 여성에서 월경곤란증의 치료

[용법용량]

이 약은 24시간을 초과하지 않는 간격으로 지시에 따라 정확히 복용해야 한다.

이 약은 1주기당 분홍색 활성정제 24정과 흰색 또는 미백색 위약정제 4정으로 구성되어 있다. 매 월경주기 마다 분홍색 정제를 1일 1회 24일간 복용한 후 흰색 또는 미백색 정제를 4일간 복용한다. 이 약은 월경주기 1일째(1일 시작) 또는 월경주기 시작 이후 첫 일요일(일요일 시작)에 시작할 수 있다. 분홍색 정제의 마지막 복용 후 3일 이내에 소퇴성 출혈이 일어난다. 새로운 포장을 시작하기 전에 월경이 끝나지 않을 수도 있다. 이 약을 계속 복용할 경우에는 위약정제를 포함하여 한 포장을 다 복용한 뒤 휴약기 없이 바로 새 포장을 이어서 복용한다.

가능하면 저녁식사 후 또는 잠들기 전과 같이 매일 같은 시간대에 복용하는 것이 바람직하다.

이 약은 식사와 상관없이 복용할 수 있다.

1. 이 약을 처음 복용하는 경우
   1) 지난달 호르몬적 피임약을 사용 안한 경우
      (1) 제1일 시작 : 월경이 시작되는 1일째부터 분홍색 정제를 1정씩 24일간 복용하며 25일부터 28일까지는 흰색 또는 미백색 정제를 1정씩 복용한다. 이 약을 월경주기 1일 이후에 복용한 경우, 7일간 연속 복용하기 전까지는 피임 효과가 유효하지 않으므로 첫 7일간은 반드시 별도의 비호르몬적 피임방법이 병행되어야 한다. 복용을 시작하기 전에 배란 및 임신의 가능성이 고려되어야 한다.
      (2) 일요일 시작 : 월경 시작 후 첫 번째 일요일에 분홍색 정제를 24일간 복용하고 이어서 흰색 또는 미백색 정제를 4일 동안 복용한다. 7일간 연속 복용한 이후에 피임효과가 유효하므로 첫 7일 간은 반드시 별도의 비호르몬적 피임방법이 병행되어야 한다. 복용을 시작하기 전에 배란 및 임신의 가능성이 고려되어야 한다.
   2) 다른 경구피임약에서 바꾸는 경우
      기존 복용하던 피임제의 마지막 활성 정제를 복용한 다음날 이 약의 복용을 시작하는 것이 바람직하며 늦어도 휴약 기간이 끝난 다음 날 또는 위약 정제를 모두 복용한 다음 날 이 약의 복용을 시작한다.
2. 복용을 잊었을 경우
   복용하는 주에 따라 다음과 같이 복용한다.
   1) 분홍색 정제 1정의 복용을 잊은 경우 생각난 즉시 1정을 복용한다. 이로 인해 하루에 2정을 복용하게 될 수도 있다. 다른 피임법을 사용하지 않아도 된다.
   2) 첫 번째 주 또는 두 번째 주에 분홍색 정제 2정의 복용을 잊은 경우 생각난 즉시 2정을 복용하고 그 다음날 2정을 복용한다. 그 이후에는 평상시대로 정해진 시간에 다음 정제를 복용한다. 다시 복용을 시작한지 7일 이전에 성관계가 이루어졌을 경우 임신의 가능성이 있다. 복용 후 첫 7일 동안 콘돔, 살정제와 같은 피임법을 병행해야 한다.
   3) 셋째주 또는 넷째주에 분홍색 정제 2정의 복용을 잊은 경우
      ① 제 1일부터 시작한 경우 : 복용중인 약을 버리고 새로운 포장으로 그날부터 복용을 시작한다. ② 일요일부터 시작한 경우 : 일요일이 될 때까지 1일 1정을 복용한다. 일요일에 복용하던 약을 버리고 새로운 포장으로 그날부터 복용을 시작한다. 다시 복용을 시작한지 7일 이전에 성관계가 이루어졌을 경우 임신의 가능성이 있다. 복용 후 첫 7일 동안 콘돔, 살정제와 같은 피임법을 병행해야 한다. 이 달 월경이 없을 수도 있다. 그러나 두 달 연속으로 월경이 없을 경우 임신의 가능성이 있으므로 의사와 상담한다.
   4) 분홍색 정제 3정 이상 복용을 잊은 경우
      ① 제1일부터 시작한 경우 : 복용중인 약을 버리고 새로운 포장으로 그날부터 복용을 시작한다. ② 일요일부터 시작한 경우 : 일요일이 될 때까지 1일 1정을 복용한다. 일요일에 복용하던 약을 버리고 새로운 포장으로 그날부터 복용을 시작한다. 다시 복용을 시작한지 7일 이전에 성관계가 이루어졌을 경우 임신의 가능성이 있다. 복용 후 첫 7일 동안 콘돔, 살정제와 같은 피임법을 병행해야 한다. 이 달 월경이 없을 수도 있다. 그러나 두 달 연속으로 월경이 없을 경우 임신의 가능성이 있으므로 의사와 상담한다.
   5) 넷째주에 흰색 또는 미백색 정제 4정 중 1정 이상 복용을 잊은 경우
      복용을 잊은 약은 건너뛰고 약을 계속 복용한다. 추가적 피임법을 사용할 필요는 없다.
3. 구토나 위장장애가 있을 경우
   심한 위장 장애가 있는 경우 이 약의 흡수가 불완전하므로 부가적인 피임법을 병용해야 한다. 만약 분홍색 정제를 복용한 후 3-4시간 내에 구토 또는 설사를 할 경우, 복용하지 않은 것으로 간주하여 "2. 복용을 잊었을 경우" 항에 따라 복용한다.
4. 분만 후 복용
   비수유모에서 이 약은 분만 4~6주 후 복용을 시작한다. 분만 후에 복용할 때에는 분만과 관련된 혈전색전성 질환의 위험성이 증가된다는 점을 고려해야 한다.
   - 여드름
     여드름이 있는 여성에서 이 약의 복용 시작 및 시기는 경구피임약의 용법용량을 따른다. 얼굴의 여드름을 치료하기 위한 이 약의 용법은 24일간 분홍색 정제를 1일 1정 복용하고 이어 4일간 흰색 또는 미백색 정제를 1일 1정 복용하는 것이다. 28일 후에는 다음날부터 새로운 포장을 복용 한다.

[사용상의주의사항]

1. 경고
   1) 흡연은 경구피임제로 인한 심각한 심혈관계 부작용(혈전증 등)의 위험성을 증대시키며 이 위험성은 나이와 흡연량(1일 15개비 이상)에 따라 증가되고 특히 35세 이상의 여성에게 현저하게 나타나므로 경구피임제를 투여하는 여성은 흡연을 삼가 한다. 또한 35세 이상 흡연자는 이 약을 투여해서는 안된다.
   2) 이 약에 함유되어 있는 드로스피레논 3mg은 고위험환자에서 고칼륨혈증 가능성을 지닌 항미네랄코티코이드 활성을 가지고 있다. 이 약은 고칼륨혈증의 소인을 가진 환자(신기능장애, 간기능 장애, 부신기능 장애 환자)에서는 사용되어서는 안 된다. 혈중 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물을 투여 받는 질환 또는 만성 질환을 치료하기 위해 장기치료를 받는 여성은 첫 투여 주기 동안 혈중 칼륨농도를 검사해야 한다. 혈중 칼륨농도를 증가시킬 수 있는 약물은 ACE 억제제, 안지오텐신 II수용체 효능약, 칼륨-저장성 이뇨제, 헤파린, 알도스테론 길항제, 비스테로이드성소염진통제 등이 있다.
   3) 이 약은 14세 이상으로 초경이 지났으며 경구피임약에 금기가 아닌 여성의 중등도 여드름(acne vulgaris) 치료에 사용된다. 이 약은 환자가 출산 조절을 위해 경구피임약을 사용하고자 하는 경우에만 복용되어야 한다. 초경 시작 전에 복용해서는 안 된다.
   4) 심혈관계 위험
      혈전 관련 이상반응 발생 시 이 약의 복용을 중단한다. 수술 전 최소 4주 및 수술 후 2주 동안은 이 약의 투여를 중지한다. 분만 후 수유하고 있지 않은 여성은 분만 후 4주 이내에 이 약의 복용을 시작하지 않는다. 드로스피레논을 함유한 경구피임제는 레보노르게스트렐이나 다른 프로게스틴을 함유하는 경구피임제보다 정맥혈전색전증(VTE)의 위험성이 더 큰 것으로 보인다. 경구피임제 최초복용을 드로스피레논을 함유한 이약으로 시작하려고 하거나 드로스피레논을 함유하지 않은 피임제에서 드로스피레논을 함유한 이 약으로 변경하려는 여성은 복용을 시작하기 전에, 개인별 정맥혈전색전증의 위험도를 감안하여 드로스피레논 함유 복합경구피임제의 위험성과 유익성을 고려하여야 한다.
2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
   1) 에스트로겐 의존성 종양(예 : 유방암, 자궁내막암) 또는 의심이 되는 환자 및 그 병력이 있는 환자(종양을 악화 또는 현성화시킬 수 있다)
   2) 정맥 또는 동맥 혈전성/혈전색전성 질환<혈전성 동맥정맥염, 혈전색전증, 심(深)정맥성혈전증 환자, 폐색전증 또는 그 병력이 있는 환자(혈전형성 경향이 증가될 수 있다) 및 혈전성 판막질환자, 혈전성 심박동이상 질환자> 환자 또는 그 병력이 있는 환자, 선천성 또는 후천성 혈전성향증(thrombophilias) 환자
   3) 뇌혈관 또는 관상동맥질환(특히 심근경색) 환자
   4) 혈전증의 전구증상이 있거나 병력이 있는 환자(예, 일과성 허혈 발작, 협심증)
   5) 정맥 또는 동맥 혈전증의 위험이 높은 환자(5. 일반적주의 참조)
   6) 선천성 혹은 후천성 정맥 또는 동맥 혈전증 경향(소인)이 있는 환자(예: 진통해열제 내성, 안티트롬빈 III 결핍, 프로테인 C 결핍, 프로테인 S 결핍, 호모시스테인과다혈증, 항인지질항체(항카르디올리핀항체, 루푸스 항응고제))
   7) 중증 고혈압 환자
   8) 간기능 수치가 정상으로 회복되지 않는 중증의 간기능 장애 환자 또는 그 병력이 있는 환자
   9) C형 간염 직접 작용 항바이러스제(Direct-acting antiviral, DAA) 투여 환자(6.상호작용 항 참조)
   10) 중등도 및 중증 신기능 장애 환자 또는 급성 신부전 환자
   11) 부신기능 장애 환자
   12) 간종양환자(양성 또는 악성) 또는 그 병력이 있는 환자
   13) 혈관변성을 수반하는 중증 당뇨병, 중증고지혈증, 중증 고혈압 등의 중증대사장애 환자
   14) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부
   15) 이전에 이 약 사용으로 인한 임신 담즙성 황달 또는 황달
   16) 이 약 성분에 과민증 환자
   17) 췌장염이나 심한 과트리글리세리드혈증과 관련된 병력을 가진 환자
   18) 국소성 신경학적 증상을 수반하는 두통 환자
   19) 진단되지 않은 질 출혈 환자
   20) 35세 이상의 흡연자 (하루 15개비 이상)
   21) 장기간 활동하지 못하는 대수술을 한 환자
   22) 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.
   23) 선천성 또는 후천성 과응고병증(hypercoagulopathies) 환자
   24) 35세 이상 흡연자
3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
   1) 40세 이상의 여성(일반적으로 혈전증 등의 심혈관계 장애가 발생하기 쉬운 나이다)
   2) 간질 환자
   3) 유방암의 가족력이 있는 환자
   4) 우울증 및 그 병력이 있는 환자
   5) 심 · 신부전 환자
   6) 비전형적 과다증식된 유선병증 환자
   7) 유방결절의 병력이 있는 환자
   8) 고지혈증의 가족력이 있는 환자
   9) 담낭질환 및 담석증의 병력이 있는 환자
   10) 자궁내막증 환자
   11) 천식 또는 기미 환자
   12) 말초혈액순환장애 환자
   13) 두빈-존슨 증후군 및 로터증후군 환자
   14) 황달, 담즙울체, 간염(바이러스성 및 비바이러스성) 및 간종양 환자 또는 그 병력이 있는 환자
   15) 임신 중 지속적인 가려움, 임신포진, 유천포창(類天疱瘡) 또는 이경화증의 병력이 있는 환자
4. 이상반응
   1) 다음의 중대한 이상반응이 복합경구피임약과 관련이 있다.
      혈전 정맥염, 동맥성 또는 정맥성 혈전색전증, 폐색전, 심근경색, 뇌출혈, 뇌혈전, 고혈압, 담낭질환, 간선종 및 간 양성 종양, 장간막 혈전증, 망막혈전증
   2) 다음의 이상반응은 경구피임약과 관련이 있다.
      오심, 구토, 위장관 증상(상복부 경련과 팽창), 멈추지 않는 출혈, 점상출혈, 월경 주기 변화, 무월경, 치료 중단 후 일시적 불임, 부종, 계속되는 기미, 유방변화(유방통증, 확대, 유즙분비, 유방압통, 유방분비물), 체중변화(증가 혹은 감소), 자궁의 변화, 출산 직후 유즙의 감소, 황달, 편두통, 발진(알레르기), 정신적 우울, 당내성의 감소, 질 칸디다증, 각막 굴곡 변화, 콘택트렌즈 불편감, 기분변화혈청 엽산 농도 감소, 전신홍반성루프스의 악화, 포르피린증의 악화, 무도병의 악화, 정맥류 악화, 아나필락시/아나필락시양 반응(두드러기, 혈관부종 그리고 호흡기 및 순환기 증상을 수반한 중증 반응을 포함)
   3) 다음의 이상반응은 경구피임약과 인과관계가 확인되지 않았다.
      여드름, 버드키아리 증후군, 백내장, 성욕변화, 장염, 방광염과 같은 증상, 졸음, 월경곤란, 다양성 홍반, 두통, 출혈성 비뇨기 증상, 출혈성 발진, 다모증, 신기능 부전, 탈모, 신경과민, 시신경염(부분적 또는 완전한 시력손상을 초래할 수 있다.), 췌장염, 월경전증후군
   4) 이 약을 투여한 피임 임상시험에서 1%이상에서 약물과 인과 관계가 명확히 알려지지 않은 이상반응은 다음과 같다.
      상기도감염, 두통, 유방통증, 질모닐리아증, 백대하, 설사, 오심, 구토, 질염, 복통, 감기 증후군, 월경곤란, 모닐리아증, 알러지 반응, 요도감염, 사고 손상, 방광염, 치아 이상, 인후통, 감염, 발열, 수술, 부비강염, 요통, 감정적 불안, 편두통, 파파니콜라우 도말검사 의심, 소화불량, 비염, 여드름, 위장염, 기관지염, 인두염, 피부 이상, 월경사이의 출혈, 성욕감소, 체중증가, 통증, 우울증, 기침 증가, 어지러움, 월경 이상, 사지 통증, 골반 통증, 쇠약
   5) 이 약을 투여한 월경전불쾌장애 임상시험에서 1%이상에서 약물과 인과 관계가 명확히 알려지지 않은 이상반응은 다음과 같다.
      월경사이의 출혈, 두통, 오심, 유방통증, 상기도감염, 쇠약, 복통, 성욕감소, 감정적 불안정, 파파니콜라우 도말검사 의심, 신경과민, 월경과다, 사지 통증, 우울증, 월경 장애, 편두통, 부비강염, 체중 증가, 질 모닐리아증, 질염, 고지혈증, 요통, 설사, 식욕 감소, 복부 확대, 사고 손상, 여드름, 월경곤란, 요도감염
   6) 이 약을 투여한 여드름 임상시험에서 1%이상에서 약물과 인과 관계가 명확히 알려지지 않은 이상반응은 다음과 같다.
      상기도감염, 자궁출혈, 두통, 파파니콜라우 도말검사 의심, 오심, 부비강염, 질모닐리아증, 감기 증후군, 월경과다, 우울증, 감정적 불안정, 복통, 위장염, 요도감염, 치아 이상, 감염, 구토, 인두염, 유방통증, 월경곤란, 월경장애, 사고 손상, 쇠약, 인후통, 체중 증가, 관절통, 기관지염, 비염, 무월경, 소변 이상
   7) 이 약을 투여한 월경곤란증 임상시험에서 1%이상에서 약물과 인과 관계가 명확히 알려지지 않은 이상반응은 다음과 같다.
      두통, 코인두염, 구역, 월경곤란증, 자궁 출혈, 생식기 출혈, 하복부통, 계절성 알레르기, 혈중 중성지방 상승, 설사, 요통, 알레르기비염, 투여 후 출혈, 구토, 혈액 응고와 관련된 인자 수치 이상, 유방불편감, 월경과다, 권태감, 변비, 습진, 여드름, 투여 중 통증, 방광염, 어지러움, 상복부 통증
   8) ① 이 약을 경구피임제로서 사용하거나 혹은 경구 피임제를 사용하고자 하는 여성들의 중등도 여드름 치료를 위해 이 약을 사용했을때 가장 흔히 보고된 이상 반응은 오심, 유방 통증, 비정기적 자궁 출혈 및 분류되지 않은 생식관 출혈이었다. 이러한 이상 반응은 이 약을 투여한 환자의 3% 이상에서 나타났다. 중증 이상 반응은 동맥 및 정맥성 혈전색전증이었다. ② 이 약 및 이 약을 포함한 제제를 경구 피임제로서 사용한 임상시험 및 피임 목적으로 이 약을 사용하고자 하는 여성의 중등도 여드름의 치료를 위해 사용한 임상시험 (N=3565)에서 보고된 약물 이상반응의 빈도가 아래 표에 요약되어 있다. 각 빈도별로 이상반응은 심각도가 감소하는 순으로 나열되었고, 빈도는 아래와 같이 분류하였다.
      - 흔한 (1/100 ≤ 발생빈도 < 1/10)
      - 흔하지 않은 (1/1,000 ≤ 발생빈도 < 1/100)
      - 드문 (1/10,000 ≤ 발생빈도 < 1/1000)

      시판 후 조사에서 나타난 추가 약물 이상 반응이나 빈도를 예측할 수 없는 이상반응은 '알 수 없는' 으로 분류하였다.

	흔한	흔하지 않은	드문	알 수 없는
정신과 이상	감정 불안, 우울/우울감	성욕 감소 및 상실		
신경계 이상	편두통			
순환계 이상			정맥 및 동맥성 혈전색전증*	
위장관계 이상	오심			
피부 및 피하조직 이상				다형 홍반
생식기계 및 유방 이상	유방 통증, 비정기적 자궁 출혈, 분류되지 않은 생식관 출혈			

      임상 시험에서의 이상반응은 MedDRA 용어집(버전 12.1)을 사용해 기재되었다. 같은 의학적 현상을 나타내는 다른 MedDRA 용어들은 단일 이상반응으로 그룹화되어 정작용(true effect)을 희석하거나 모호하게 하는 것을 막고자 했다. * 여러 복합경구피임약을 포함한 역학 연구로부터 추정된 수치로서 빈도는 '매우 드문'과 경계에 있다. 정맥 및 동맥성 혈전색전증은 다음을 포함한다 : 말초심부정맥 폐색, 혈전증 및 색전증/폐혈관 폐색, 혈전증, 색전증 및 출혈성을 제외한 경색증/심근경색/뇌경색/뇌졸중
   9) 정맥/동맥 혈전색전증 및 편두통은 '2. 다음 환자에는 투여하지 말 것', '5. 일반적 주의' 항을 참고한다.
   10) 복합 경구피임약과 관련 있을 것으로 추정되는 빈도가 매우 낮거나 증상 발현이 늦은 이상반응은 아래와 같다 ('2. 다음 환자에는 투여하지 말 것', '3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것', '5. 일반적 주의' 항 참고): ① 종양 - 경구 피임제 사용 시 유방암의 진단 빈도수가 약간 증가한다. 유방암은 40세 이하의 여성에게서는 드물기 때문에, 일생에 걸친 유방암의 위험성과 관련하여 볼 때, 초과 정도는 작다. 복합 경구피임약 사용과 종양의 인과관계는 밝혀지지 않았다. - 간종양 (양성 및 악성) ② 기타 - 결절 홍반 - 고중성지방혈증 여성에게 복합경구피임약 사용 시 췌장염의 위험 증가 - 고혈압 - 복합경구피임약 사용 시 다음 질병의 발생 및 악화는 확실하지 않다 : 담즙정체로 인한 황달 및 가려움증; 담석형성;포르피린증;전신홍반성루푸스;용혈성요독증후군;시덴함무도병;임신성포진;이경화증으로 인한 청력소실 - 유전성 및 후천성 혈관부종이 있는 여성에게 외인성 에스트로겐은 혈관 부종을 유발하거나 악화시킬 수 있다. - 간기능 장애 - 당내성 변화 또는 말초 인슐린 저항성에의 영향 - 크론병, 궤양성 대장염 - 기미 - 과민성 (발진, 두드러기 포함) ③ 상호작용 - 다른 약물 (효소 유도제)과 경구피임제와의 상호작용으로 인하여 파탄 출혈 및/또는 피임 실패가 야기될 수 있다 (6. 상호작용 항 참고).
   11) 국내 시판 후 조사결과
       ① 국내에서 재심사를 위하여 6년동안 764명을 대상으로 실시한 사용성적조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 8.12%(62/764명)[82건]로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응 발현율은 5.89%(45/764명)[53건]로 질출혈 12명(1.57%, 12건), 자궁출혈, 여드름 각 6명(0.79%, 6건), 유방통증, 두통, 상세불명의 출혈 각 3명(0.39%, 3건) 등으로 보고되었다. 예상하지 못한 유해사례는 인과관계와 상관없이 상세불명의 출혈 3명(0.39%, 3건), 생식기포진 2명(0.26%, 2건), 폐경증상, 원충감염, 요실금 각 1명(0.13%, 1건)으로서, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 약물유해반응은 상세불명의 출혈 3명이었다. ② 이 약에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합 평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다. - 피부와 부속기관 장애 : 피부건성, 피부탈락 - 생식기능 장애(여성) : 자궁내막증, 유방경화
5. 일반적주의
   1) 경구피임을 시작하기 전에 의학적 및 가족의 병력을 조사하고 이 약 투여중 혈압, 유방, 복부 및 자궁경부세포조사를 포함하는 골반기관에 대해 정기적 검진을 받도록 한다. 혈전색전증의 가족력이 있는 경우 이 약 처방전에 혈전증을 촉진하는 인자의 유무를 검사하는 것이 바람직하다.
   2) 경구피임제의 투여로 유방암, 난소암, 자궁경부암 및 자궁내막암이 발생할 가능성이 높아진다는 보고가 있으며 반면 난소암과 자궁내막암의 위험을 줄인다는 보고도 있다. 그러나 이러한 결과가 성행위 및 다른 요인에서의 차이점 때문이라는 점에 대해서 논쟁이 계속되고 있다.
   3) 자궁경부암의 가장 중요한 위험 요소는 사람 유두종 바이러스(HPV)에 의한 지속적인 감염이다. 몇몇 역학 연구에서 경구 피임약의 장기 사용이 이러한 증가된 위험성에 더 기여할 수 있으나 이러한 결과에 장벽 피임법의 사용을 포함한 성적 행위와 경부 검사 등의 교란 효과가 어느 정도 영향을 미치는 지에 대해서는 논쟁이 계속되고 있다.
   4) 54개의 역학연구를 분석한 결과 경구피임제를 복용한 여성이 복용하지 않은 여성에 비해 유방암을 진단받을 상대적 위험(Relative Risk=1.24)이 약간 증가한 것으로 보고되었다. 초과된 위험성은 투여중단 후 10년 동안 점차적으로 감소했다. 또한 유방암의 발병위험과 투여기간과는 상관관계가 적으며 투여중단 연령이 증가할수록 위험성도 증가한다는 보고가 있다. 이러한 연구는 인과관계의 증거를 제시하지는 않는다. 유방암 진단 위험성 증가의 양상은, 경구피임제 복용자에서 (더 정기적인 임상 모니터링으로 인해) 조기에 유방암이 진단된 것이거나, 경구피임제의 생물학적 효과이거나, 또는 이 두 가지의 복합적인 결과일 수도 있다. 유방암은 40세 이하 여성에서는 드물기 때문에, 일생에 걸친 유방암의 위험성과 관련하여 볼 때, 현재 또는 최근의 경구피임제 복용자에서 진단된 유방암의 초과 숫자는 작다. 복용자에서 진단된 유방암은, 비복용자에서 진단된 유방암에 비해서 임상적으로 덜 진행되는 경향이 있다.
   5) 혈전색전증 및 심혈관계 질환과 관련하여 동맥 혹은 정맥혈전색전증이 발생할 경우 이 약의 복용을 중단한다. 드로스피레논과 에티닐에스트라디올 0.03mg을 함유한 경구피임제에 대한 최근의 정보에 근거할 때, 드로스피레논 함유 경구피임제는 레보노르게스트렐 또는 다른 프로게스틴 함유 경구피임제보다 정맥혈전색전증(VTE)의 위험성이 더 큰 것으로 보인다. 정맥혈전색전증의 위험성을 비교한 역학 연구에 따르면 위험성 증가 범위는 '증가하지 않음' ~ '3배 증가'로 보고되었다. 드로스피레논/에티닐에스트라디올로 처음 경구피임제 복용을 시작하려고 하거나, 드로스피레논을 함유하지 않은 피임제에서 드로스피레논을 함유한 이 약으로 변경하려는 여성은 복용을 시작하기 전에, 개인별 정맥혈전색전증의 위험도를 감안하여 드로스피레논 함유 경구피임제의 위험성과 유익성을 고려하여야 한다. 정맥혈전색전증의 알려진 위험 요소는 경구피임제의 금기사항들 외에 흡연, 비만 및 정맥혈전색전증 가족력을 포함한다. 여러 연구에서 레보노르게스트렐를 포함한 다른 경구피임제와 야스민(에티닐에스트라디올 0.03mg 및 드로스피레논 3mg함유)정 복용자간 정맥혈전색전증의 위험성을 비교한 결과는 다음과 같다. 허가 당국에 의해 수행되거나 수행할 것이 요청된 연구를 다음 표 1에 요약하였다.

      표1. 다른 프로게스틴 함유 경구피임제 복용자에 대한 현재 야스민 복용자의 정맥혈전색전증 위험비(Hazard Ratios) 추정

역학 연구 (저자, 출판연도) 연구 집단	대조약 (모두 EE 0.04mg 이하 저용량 복합경구피임제)	위험비(Hazard Ratio, HR) (95% CI)
I3 Ingenix(Seeger, 2007) 최초 복용자ᵃ 포함 복용 시작 피험자	연구 기간 동안 미국에서 가용한 모든 복합경구피임제ᵇ	HR: 0.9 (0.5-1.6)
EURAS(Dinger 207) 최초 복용자ᵃ 포함 복용 시작 피험자	연구 기간 동안 유럽에서 가용한 모든 복합경구피임제ᶜ	HR : 0.9 (0.6-1.4)
	레보노르게스트렐/에티닐에스트라디올	HR : 1.0 (0.6-1.8)
FDA-지원 연구 (2011) 최초 복용자ᵃ	연구 기간 동안 가용한 기타 복합경구피임제ᵈ	HR : 1.8 (1.3-2.4)
	레보노르게스트렐/에티닐에스트라디올 0.03mg	HR : 1.6 (1.1-2.2)
모든 복용자 (즉, 복합호르몬피임제 복용시작 및 지속 복용 피험자)	연구 기간 동안 가용한 기타 복합경구피임제ᵈ	HR : 1.7 (1.4-2.1)
	레보노르게스트렐/에티닐에스트라디올 0.03mg	HR : 1.5 (1.2-1.8)

a) "최초 복용자" - 최소 6개월 이내에 복합 호르몬 피임제를 복용한 적이 없는 경우

b) 다음 프로게스틴 함유 저용량 복합경구피임제: 노르게스티메이트, 노르에티스테론, 레보노르게스트렐, 데소게스트렐, 노르게스트렐, 메드록시프로게스테론, 혹은 에티노디올 디아세테이트(ethynodiol diacetate)

c) 다음 프로게스틴을 함유하는 저용량 복합경구피임제: 레보노르게스트렐, 데소게스트렐, 디에노게스트, 초산 클로르마디논, 아세테이트, 게스토덴, 초산 시프로테론, 노르게스티메이트 혹은 노르에틴드론

d) 다음 프로게스틴을 함유하는 저용량 복합경구피임제 : 노르게스티메이트, 노르에틴드론 혹은 레보노르게스트렐

이러한 규정에 따른 연구 이외에, 다양한 디자인의 다른 연구들이 수행되었다.

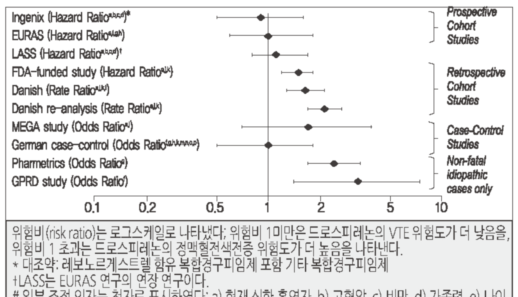
전체적으로, 2건의 전향적 코호트 연구가 수행되었다(표1 참조). 미국의 허가 후 안전성 연구 Ingenix [Seeger 2007], 유럽의 허가 후 안전성 연구 EURAS (European Active Surveillance Study) [Dinger 2007]. EURAS 연장 연구인 Long-term Active Surveillance Study (LASS)에는 피험자가 추가 등록되지 않았지만 정맥혈전색전증 위험성 평가가 계속되었다.

3건의 후향적 코호트 연구가 수행되었으며 FDA에서 지원한 미국에서의 연구 1건 (표 1)과 덴마크에서의 연구 2건 이었다[Lidegaard 2009, Lidegaard 2011].

2건의 사례-대조 연구가 있으며 각각 Dutch MEGA study analysis[van Hylckama Vlieg 2009] 와 German case-control study [Dinger 2010] 였다. 비-치명적인 특발성 정맥혈전색전증의 위험성을 평가한 2건의 코호트내 환자-대조군 연구 (Nested Case-control Study)로 PharMetrics study [Jick 2011] 와 GPRD study [Parkin 2011]가 있다.

모든 연구 결과를 그림1에 나타내었다.

그림 1: 레보노르게스트렐 함유 복합경구피임제에 대한 야스민의 상대적인 정맥혈전색전증 위험도(adjusted risk#)



위험비(risk ratio)는 로그스케일로 나타냈다; 위험비 1미만은 드로스피레논의 VTE 위험도가 더 낮음을, 위험비 1 초과는 드로스피레논의 정맥혈전색전증 위험도가 더 높음을 나타낸다.

* 대조약: 레보노르게스트렐 함유 복합경구피임제 포함 기타 복합경구피임제

†LASS는 EURAS 연구의 연장 연구이다.

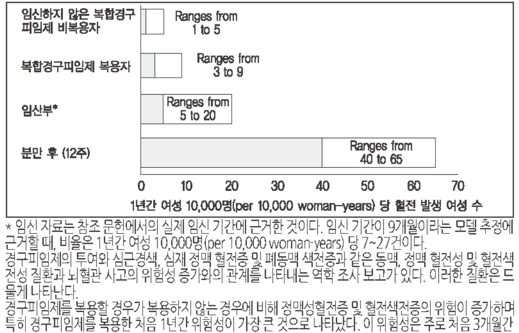
일부 조정 인자는 첨자로 표시하였다: a) 현재 심한 흡연자, b) 고혈압, c) 비만, d) 가족력, e) 나이, f) BMI, g) 사용 기간(duration of use), h) VTE 병력, i) 포함 기간, j) 역년(calendar year), k) 교육, l) 사용기간(length of use), m) 분만 여부, n) 만성질환, o) 동반 약물, p) 흡연, q) 노출 기간, r) 부위

(참조: Ingenix [Seeger 2007], EURAS (European Active Surveillance Study) [Dinger 2007], LASS (Long-Term Active Surveillance Study) [Dinger, unpublished document on file], FDA-funded study [Sidney 2011], Danish [Lidegaard 2009]5, Danish reanalysis [Lidegaard 2011]6, MEGA study [van Hylckama Vlieg 2009], German Case-Control study [Dinger 2010], PharMetrics [Jick 2011], GPRD study [Parkin 2011])

호르몬 피임제를 복용하지 않는 군과 비교하였을 때 호르몬 피임제 사용자에서 정맥혈전색전증의 절대발생률이 증가되었지만, 임신 중의 발생률은 더 높았으며, 특히 분만 후에 그러하였다 (그림 2). 경구피임제를 복용하는 여성의 정맥혈전색전증의 위험성은 1 년간 여성 10,000명(per 10,000 woman-years) 당 3~9건으로 추정되었다. 정맥혈전색전증의 위험성은 복용 첫 해에 가장 높았다. 다양한 경구피임제에 대한 대규모의 전향적 코호트 안전성 연구로부터 얻은 자료에 의하면 비복용자와 비교하여 이러한 증가된 위험성은 경구피임제 복용 첫 6개월 동안 최대인 것으로 나타났다. 이 안전성 연구 자료에 따르면 경구피임제 복용을 처음 시작하였거나 동일 혹은 다른 경구피임제 복용을 다시 시작한 후 (휴약기 4주 이상) 정맥혈전색전증의 위험성이 최대이다.

경구피임제로 인한 혈전색전성 질환의 위험성은 경구피임제 복용을 중단한 후 점차적으로 사라진다. 그림 2에 임신하지 않았으며 경구피임제를 복용하지 않는 여성, 경구피임제를 복용하는 여성, 임신한 여성 및 분만 후 여성에 대한 정맥혈전색전증발생 위험성을 나타냈다. 정맥혈전색전증발생위험성을 전향적으로 고려했을 때, 임신하지 않았으며 경구피임제를 복용하지 않는 10,000명의 여성을 1년간 추적하면 1~5명의 여성에서 정맥혈전색전증이 발생할 것이다.

그림 2. 정맥혈전색전증 발생 가능성



* 임신 자료는 참조 문헌에서의 실제 임신 기간에 근거한 것이다. 임신 기간이 9개월이라는 모델 추정에 근거할 때, 비율은 1년간 여성 10,000명(per 10,000 woman-years) 당 7~27건이다.

경구피임제의 투여와 심근경색, 심재 정맥 혈전증 및 폐동맥 색전증과 같은 동맥, 정맥 혈전성 및 혈전색전성 질환과 뇌혈관 사고의 위험성 증가와의 관계를 나타내는 역학 조사 보고가 있다. 이러한 질환은 드물게 나타난다.

경구피임제를 복용할 경우가 복용하지 않는 경우에 비해 정맥성혈전증 및 혈전색전증의 위험이 증가하며 특히 경구피임제를 복용한 처음 1년간 위험성이 가장 큰 것으로 나타났다. 이 위험성은 주로 처음 3개월간 경구피임제를 처음으로 복용하거나 4주 이상의 휴약기간 이후 재복용할 때 나타난다. 정맥성 혈전색전증의 1-2% 정도는 생명을 위협하거나 치명적인 결과를 초래할 수 있다.

낮은 에스트로겐 용량 (50 ㎍ 미만의 에티닐에스트라디올)을 복용하는 환자에서의 전반적인 정맥성 혈전색전증의 위험성은 경구피임제를 복용하지 않는 임신하지 않은 환자들에 비해 2-3배 높으나, 임신 및 출산 연관성 정맥성혈전색전증의 위험성보다 낮게 유지된다.

많은 정맥성 혈전색전증의 경우 증상이 명확하지 않으므로 경구피임제를 투여중인 환자는 혈전증이 의심되는 경우 또는 혈전증 진단 중에는 이 약의 투여 중지를 고려한다.

매우 드물게, 혈전증은 경구피임제 복용 환자의 다른 혈관 (예. 간, 창자간막, 신장, 뇌, 망막 정맥 및 동맥)에서 발생하는 것으로 보고되었다.

심재정맥혈전증의 증상은 다음을 포함한다; 다리 한쪽의 부종 또는 다리 정맥 부종, 다리의 통증 또는 압통(서있거나 걸을 때만 나타날 수 있음), 증상이 있는 다리의 열감 증가, 붉거나 변색된 다리의 피부.

폐색전증의 증상은 다음을 포함한다; 갑작스러운 원인미상의 호흡곤란 또는 빠른 호흡, 혈액을 동반한 갑작스런 기침, 심호흡 시 증가하는 급격한 흉통, 불안감, 중증의 어지러움 또는 현기증, 빠르거나 불규칙적인 심박동. 이러한 증상 중 몇몇 (예. 호흡곤란, 기침)은 명확하지 않아서 폐동맥 색전증 보다 흔하게 나타나는 질환 혹은 덜 심각한 질환(예. 호흡기계 감염)으로 잘못 진단될 수 있다.

동맥성 혈전색전증은 뇌졸중, 혈관 폐쇄 또는 심근경색을 포함한다. 뇌졸중의 증상은 다음을 포함한다; 갑작스런 얼굴, 팔, 다리의 감각이상(numbness) 또는 쇠약 (특히 신체의 한 쪽), 갑작스런 혼돈, 말하기 이상 또는 이해력 이상, 갑작스런 한쪽 또는 양쪽 눈의 시력 이상, 갑작스런 걷기 이상, 현기증, 균형감각 또는 조정감각 이상, 갑작스럽고 중증의 또는 장기적인 이유 없는 두통, 의식 상실 또는 발작을 동반하거나 동반하지 않는 기절. 혈관 폐쇄의 다른 조짐은 다음을 포함한다; 갑작스런 팔다리의 통증, 부종, 옅은 파란색으로의 변색, 급성 복증.

심근경색의 증상은 다음을 포함한다; 통증, 불쾌감, 압박, 무기력, 가슴, 팔 또는 가슴뼈 아래에 쥐어짜는 또는 거북한 느낌, 등, 턱, 목, 팔, 위로 향하는 불쾌감, 거북함, 소화불량 또는 목이 메는 느낌, 땀 흘림, 구역, 구토 또는 현기증, 극심한 쇠약, 불안감 또는 호흡곤란, 빠르거나 불규칙적인 심박동.

동맥성 혈전색전증은 생명을 위협하거나 치명적인 결과를 초래할 수 있다.

복합적 위험인자를 가진 여성 또는 개별 위험 인자에 대해 높은 중증도(severity)을 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 안된다.

   6) 정맥 또는 동맥 혈전성/혈전색전성 질환 또는 뇌혈관 질환의 위험성은 다음의 경우에 증가한다. :
      - 나이 - 흡연(흡연을 많이 할수록 그리고 나이가 많을수록 위험성은 더 증가한다. 특히 35세 이후의 여성)
      - 가족력(형제자매 또는 부모 중에 비교적 어린 나이에 정맥 또는 동맥 혈전색전증의 병력이 있었던 환자).
      - 유전적 또는 후천적 소인이 의심되는 경우, 경구 피임약 복용을 결정하기 전에 의사에게 조언을 구해야 한다. - 비만(신체질량지수 30 kg/㎡ 이상) - 이상지질단백혈증 - 고혈압 - 편두통 - 판막심장병 - 심방세동 - 35세 이상의 여성은 복합경구피임제 투여 시작 전에 심혈관계 질환 또는 정맥혈전색전증의 위험을 증가시킬 수 있는 기저 위험요인(예: 고혈압, 당뇨, 이상지질혈증, 비만)을 고려해야 한다. - 장기간 활동하지 않을 때, 대수술, 모든 하지수술, 또는 외상. 이러한 경우 경구 피임약의 사용을 중단하고 완전히 활동이 가능해 진 후 2주까지 복용을 재개하지 말아야 한다. 이상 순환계 질환과 관련된 기타 의학적 상태는 당뇨병, 전신성 홍반성 루프스, 용혈성 요독증후군, 만성 염증성 장질환(크론씨병 또는 궤양성 대장염) 및 겸상적혈구 질환을 포함한다. 정맥 혈전색전증에서 정맥류와 표재 혈전정맥염의 가능한 역할에 대해 공통된 의견은 없다.
   7) 혈전증의 위험을 증가시키는 선택적 수술 전 4주와 수술 후 2주 및 장기부동화 기간에는 이 약의 투여를 중단한다. 출산 직후에는 혈전증의 위험이 증가하므로, 용법·용량 항에 따라 이 약을 투여한다.
   8) 경구피임약의 사용자에게, 드문 경우 양성 간종양이 더욱 드문 경우 악성 간종양이 보고되었다. 개별 사례에서 이러한 종양이 생명을 위협하는 복강 내 출혈을 초래하였다. 급성 또는 만성 간기능 장애의 경우에는 간기능의 지표가 정상으로 돌아올 때까지 경구 피임약을 중단할 필요가 있다. 경구피임제와 연관된 담즙울체의 병력 또는 임신 중 담즙울체를 지닌 여성에게 경구피임제를 투여할 경우 이러한 경향이 초래되기 쉬우므로 이러한 환자에게 투여할 때에는 주의 깊게 모니터링 해야 하며 증상이 있을 경우에는 투여를 중단해야 한다. 경구피임제를 복용하는 여성에게서 중증의 상부 복통, 간 비대, 또는 복강 내 출혈 증상이 발생했을 때 간종양은 별도의 진단으로 고려되어야 한다. 악성 종양은 생명을 위협하거나 치명적인 결과를 초래할 수 있다.
   9) 경구피임제의 투여로 부분적 또는 전체적인 시력상실을 초래할 수 있는 망막혈관혈전증이 보고되었다. 만일 시각변화, 안구돌출증 또는 복시, 유두부종, 또는 망막혈관손상등의 증상이 발생하면 투여를 즉시 중단하고 원인을 조사해야 한다.
   10) 이 약 투여기간 중에 경미한 출혈이 나타나더라도 계속 투여한다. 이러한 출혈은 보통 일시적이며 자발적으로 멈추나, 출혈이 장기화되거나 출혈량이 과다한 경우에는 투여를 중지하고 의사 또는 약사와 상의한다. 일부 여성에게는 휴약기간 동안 소퇴성 출혈이 없을 수도 있다. 용법·용량 항에서 설명한 대로 경구용 피임약을 복용했다면, 임신할 가능성은 적지만, 지시에 따라 약을 복용하지 않은 경우에 처음으로 소퇴성 출혈이 없었거나 2번 연속 소퇴성출혈이 없었다면, 경구 피임약을 계속 복용하기 전에 임신이 아님을 확인하여야 한다. 특히 복용을 시작한 3개월간 파괴성출혈 및 점상출혈이 있을 수 있다. 이러한 출혈이 지속되거나 재발할 경우 비호르몬적 원인을 고려하여 적당한 진단방법이 제시될 수도 있다. 병리학이 배제된 경우, 계속 이 약을 복용하거나 다른 제형으로 바꾸면 문제를 해결할 수 있을 것이다. 이미 그러한 증상이 있었던 일부 여성의 경우에는 이 약의 복용 후 무월경(무배란) 또는 희발월경이 있을 수 있다.
   11) 경구피임약이 말초 인슐린 저항성 및 내당력에 영향을 줄 수 있기는 하나 저용량(에티닐에스트라디올이 0.05mg 미만) 경구피임약의 복용 시 당뇨병의 치료 요법을 변경할 필요에 대한 근거는 없다. 그러나 경구피임약을 투여 받는 당뇨병 여성은 주의 깊게 관찰되어야 한다.
   12) 경구피임제를 투여하는 동안 적은 비율의 여성에게서 이상 지질변화가 나타날 수 있다. 조절되지 않는 이상지질혈증인 여성에게는 비호르몬성 피임제의 투여를 고려해야 한다. 또한, 지속적인 고트리글리세리드혈증이 발생할 수도 있는데, 혈장 내 중성지방의 증가는 췌장염 및 기타 관련 질환을 초래할 수 있다.
   13) 경구피임제를 복용한 여성에서 혈압증가가 보고되었다. 고혈압이 있는 여성, 고혈압과 관련된 질환 또는 고혈압의 병력이 있는 여성의 경우에는 다른 피임법을 고려하는 것이 더 좋다. 이러한 여성에게 경구피임제를 투여할 경우 철저히 모니터링 해야 하며, 혈압이 증가하면 투여를 중지해야 한다. 적절하다고 생각되는 경우 고혈압 치료를 통해 정상압 수치에 도달할 수 있다면, 경구 피임약의 복용을 재개할 수 있다.
   14) 임신 및 경구피임약의 복용으로 인해 나타나거나 악화된다고 보고된 질환은 다음과 같다. : 황달 및/또는 담즙울체와 관련된 가려움증, 담석 형성, 포르피린증, 전신성 홍반성 루프스, 용혈성 요독증후군, 시덴함무도병(Sydenham's chorea), 임신 포진, 이경화증과 관련된 청력 상실 그러나, 경구피임약의 복용과 관련성이 있다는 결정적인 근거는 없다.
   15) 임신으로 인한 위험이 경구피임제 투여로 인한 위험의 2배 이상인 경우 경구피임제를 중단해야 할 때에는 다른 피임법을 고려한다.
   16) 편두통이 악화되거나 재발적, 지속적, 중증의 두통이 발생하면 경구피임제의 투여를 중단하고 원인을 조사해야 한다. 편두통(특히 전조를 동반한 편두통) 여성 환자에게 경구피임제를 투여할 경우에는 뇌졸중의 위험이 증가할 수 있다.
   17) 우울증의 병력을 지닌 여성에게 경구피임제를 투여할 경우 주의를 기울여야 하며, 우울증이 심하게 재발하면 투여를 중단하고 우울증이 경구피임제의 투여와 연관된 것인지를 확인하기 위해 대체적 피임방법을 사용하도록 한다.
   18) 크론씨병 및 궤양성 대장염은 경구 피임약의 복용과 관련되어 있다.
   19) 특히 임신성 갈색반의 병력을 가진 여성에서 때때로 기미가 나타날 수 있다. 기미의 경향을 가진 여성은 경구 피임약의 복용 시 태양 및 자외선에 노출을 피해야 한다.
   20) 유전성 및 후천성 혈관부종 환자인 여성의 경우, 외인성 에스트로겐은 혈관부종의 증상을 유발하거나 악화시킬 수 있다.
   21) 다른 경구용 피임제와 같이 이 약은 HIV감염(에이즈) 및 다른 성병의 예방 기능은 없다.
   22) 정제의 복용을 잊거나, 위장관계 질환 또는 병용약물로 인하여 경구용 피임약의 효과가 감소될 수 있다.
   23) 운전이나 기계사용 능력에 대한 효과는 관찰되지 않았다.
   24) 광범위한 역학 연구에서 임신 이전에 경구피임약을 복용한 여성에서 출산 시 기형의 증가된 위험성은 없는 것으로 나타났다. 연구에서 임신 초기에 실수로 복용하였을 때 최기형성 효과가 나타나지 않았으며 특히 심장 기형과 사지-축소 결함에 대한 효과도 나타나지 않았다. 소퇴성 출혈을 유도하기 위해 경구피임약을 투여하는 것이 임신검사로 이용되어서는 안 된다. 경구피임약은 습관성 유산 또는 위협성 유산을 치료하기 위해 임신기간 동안 사용되어서는 안 된다. 연속으로 두 번 복용을 잊은 경우 임신 여부를 확인하도록 권고된다. 처방된 용량 계획에 따르지 못했을 때 처음 복용을 잊은 주기에 임신 가능성이 고려되어야 한다. 임신이 확인되었을 때에는 경구피임약 복용을 중단해야 한다.
   25) 경구용 피임제는 어느 정도 체액 저류를 유발할 수 있다. 체액 저류로 인해 상태가 악화될 가능성이 있는 환자들의 경우, 신중하게 처방하여야 하고 주의 깊게 모니터링 해야 한다.
   26) 콘택트렌즈 착용 자에게 시각 변화 또는 렌즈 내성 변화가 발생하는 경우 안과의사에게 평가받아야 한다.
   27) 이 약은 월경전불쾌장애를 위한 유효성은 3 월경주기 이상 사용되어 평가된 바 없다. Diagnostic and Statistical Manual(4판, DSM-IV)에 따른 월경전불쾌장애의 주요한 특징은 현저한 우울 상태, 불안 또는 긴장, 감정적 불안정, 지속적인 분노 또는 초조함을 포함한다. 다른 특징으로는 일상 활동에서의 흥미 저하, 주의집중 장애, 활력감소, 식욕 또는 수면 변화, 통제할 수 없는 기분 등이다. PMDD와 관련된 신체적 증상은 유방 긴장감, 두통, 관절 및 근육통, 고창, 체중 증가를 포함한다. 이러한 장애의 증상은 황체기 동안 정기적으로 발생하며 월경 시작 후 며칠 이내에 사라진다. 이는 업무, 학업 또는 일상적 사회적 활동 및 타인과의 관계를 현저히 방해한다. 진단은 DSM-IV 기준에 따라, 향후 적어도 2 월경주기에 걸친 증상학적 평가로 전문가에 의해 이루어진다. 진단 시에 다른 주기적 기분장애와 구별하기 위해 주의를 기울여야 한다.
   28) 유해/유익성 평가 시, 환자의 상태에 적합한 치료를 통해 혈전증 관련 유해를 감소시킬 수 있고 저용량의 경구피임제 (<0.05mg 에티닐에스트라디올) 보다 임신 시의 혈전증 관련 유해가 더 크다는 것을 고려해야 한다.
   29) 이 약은 폐경 후 여성에 대해 적용되지 않는다.
   30) 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
   다른 약물이 이 약에 미치는 영향
   1) 성호르몬의 클리어런스(clearance)를 증가시키고, 파탄 출혈 및/또는 피임 실패를 발생시킬 수 있는 간 미소체 효소를 유도하는 약물과 상호작용이 발생할 수 있다. 효소유도는 며칠의 치료 후에 관찰될 수 있고, 최대효소유도는 일반적으로 치료 몇 주 내에 나타나며, 약물 치료 중단 후 약 4주 동안 효소유도가 유지된다. 이러한 약물을 투여받는 여성은 이 약 복용에 추가하여 일시적으로 격막 피임법을 사용하거나 다른 피임법을 사용해야한다. 병용약물의 투여 중 혹은 중단 후 28일 동안 격막피임법을 사용해야 한다. 용량, 투여기간 및 유도 물질의 제거율에 따라서, 효소 유도가 완전히 가라앉을 때까지 몇 주가 소요될 수 있다. 격막피임법이 이 약 중 호르몬을 포함하는 분홍색 필름코팅정을 복용하는 기간 이상 사용되는 경우에는 호르몬을 포함하지 않는 흰색 또는 미백색 필름코팅정을 빼고 다음 포장의 약이 복용되어야 한다.
   2) 이 약의 클리어런스를 증가시키는 약물(효소 유도에 의한 이 약의 효과 감소)로 페니토인, 바르비탈류, 프리미돈, 카바마제핀, 리팜피신, 루피나미드, 아프레피탄트, 보센탄, 에파비렌즈 등이 있으며, 옥스카바마제핀, 토피라메이트, 펠바메이트, 그리세오풀빈과 세인트존스풀을 함유하는 물질 또한 이러한 영향이 있을 수 있다.
   3) 리토나비르, 세인트존스풀(St. John's wort, Hypericum perforatum)과 병용투여시 에스트로겐 농도 감소로 피임효과를 감소시킬 수 있다.
   4) 에티닐에스트라디올을 함유한 복합경구피임제와 아토르바스타틴 또는 로수바스타틴을 병용 투여하면 에티닐에스트라디올의 AUC가 약 20-25% 증가한다. 위장관내 황산화에 대한 경쟁적 저해제(아스코르빈산(비타민 C) 및 아세트아미노펜)와 병용투여시 경구피임제의 혈중 농도가 증가될 수 있다.
   5) 에티닐에스트라디올 함유제제 및 에티닐에스트라디올의 혈중 농도 감소를 초래할 수 있는 성분과 병용하는 동안에는, 이 약 복용에 추가로 비호르몬적인 보조의 피임 방법(콘돔 및 살정제)을 사용하도록 권장한다. 이러한 성분을 장기 사용하는 경우, 경구용피임약을 1차 피임방법으로 고려해서는 안 된다.
   6) 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 C형 간염 바이러스 프로테아제 저해제(감소[예: 보세프레비르, 텔라프레비르])와 병용 시 에스트로겐 또는 프로게스틴의 혈장 농도가 증가 혹은 감소될 수 있다. 이러한 변화는 일부 경우에 임상적으로 관련이 있을 수 있다.
   7) 아졸계 항진균제(예:이트라코나졸, 보리코나졸, 플루코나졸, 케토코나졸), 베라파밀, 마크로라이드(예:클래리스로마이신,에리스로마이신), 딜티아젬 및 자몽쥬스와 같은 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제는 에스트로겐 혹은 프로게스틴 혹은 양쪽 모두의 혈장 농도를 증가시킬수 있다.
   8) 0.035mg의 에티닐에스트라디올을 함유한 복합호르몬피임제와 병용시 60~120mg/일 용량의 에토리콕시브가 에티닐에스트라디올의 혈장 농도를 1.4~1.6배까지 증가시킴을 보였다.
   9) 담즙산 제거제(bile acid sequestrant)인 콜레세브이람과 복합경구피임제를 함께 투여하면 에티닐에스트라디올의 AUC가 유의하게 감소한다. 복합경구피임제의 에스트로겐 성분의 혈중 농도가 감소하면 잠재적으로 피임 효과 감소 또는 비생리기 자궁 출혈이 발생할 수 있다. 복합경구피임제와 콜레세브이람 병용 투여 시 4시간 이상 간격을 두고 따로 투여한다.

   이 약이 다른 약물에 미치는 영향
   1) 경구 피임약은 일부 약물의 대사에 영향을 끼칠 수 있다. 이에 따라 혈장 및 조직 내 농도가 증가하거나 (예: 사이클로스포린, 프레드니솔론, 치오필린, 티자니딘, 보리코나졸) 감소할(예: 라모트리긴, 아세트아미노펜, 모르핀, 살리실산, 테마제팜) 수 있다. 라모트리긴 혈중 농도가 유의하게 감소하면 발작 조절이 감소할 수 있으므로 라모트리긴 용량 조절이 필요할 수 있다. 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.
   2) 표지 기질로써 미다졸람, 심바스타틴과 오메프라졸을 사용하여, 여성을 대상으로 수행된 생체내 상호작용 시험에 근거하였을 때, 사이토크롬 P450 매개 대사되는 다른 약물과 3mg 용량의 드로스피레논의 임상적으로 관련 있는 상호작용은 일어나지 않을 것으로 보인다.
   3) 임상시험에서 에티닐에스트라디올을 함유한 호르몬 피임약의 투약은 CYP1A2기질의 혈중농도를 약하게 증가 할 수 있거나(예:테오필린) 중등도(예: 멜라토닌 및 티자니딘)로 증가 시킬 수 있는 반면, CYP3A4 기질(예: 미다졸람)의 혈중농도를 아주 약간 증가시키거나 증가시키지 않았다.

   약력학적 상호작용
   에티닐에스트라디올을 함유한 약과 C형 간염 직접 작용 항바이러스제(옴비타스비르, 파리타프레비르, 다사부비르 포함)의 병용투여는 HCV 감염 여성에서 ALT 수치가 정상치 상한 기준보다 20배 이상 높게 나타나는데 영향이 있음을 보여주었다.

   다른 형태의 상호작용
   1) 건강한 신장을 가진 환자에서, 드로스피레논과 ACE 저해제의 병용투여 또는 비스테로이드성 항류마티스약과의 병용투여로 인해 혈청 칼륨 농도가 유의적으로 영향을 받지 않았다. 그러나 이 약과 알도스테론 길항제 또는 칼륨 저장성 이뇨제와의 병용 투여에 대한 시험은 없다. 이러한 경우에는 첫 복용 사이클에 혈청 칼륨 농도를 체크해야 한다.
   2) 약물상호작용의 잠재성을 확인하기 위해서는 병용 투여하는 약물의 처방내용을 고려하도록 한다.
7. 임부 및 수유부에 대한 투여
   1) 이 약은 임신 중 복용해서는 안 된다.
   2) 만약 이 약을 복용하는 도중에 임신이 확인되면 즉시 투여를 중지한다. 그러나 광범위 역학 시험에서 임신 전 경구피임약을 사용한 여성으로부터 태어난 아이에게 출산 기형의 위험성 증가가 나타나지 않았고, 임신 초기에 경구피임약을 우연히 복용하였을 때 최기형 효과를 나타내지 않았다.
   3) 임신검사로서 위축 출혈을 유도하기 위해 복합경구피임제를 사용해서는 안된다. 임신 중 절박 유산 또는 습관성 유산을 치료하기 위해 복합경구피임제를 사용해서는 안된다.
   4) 이 약 성분중 일부가 모유 중에 이행되어 영아에게 황달 및 유방확대 등 부작용이 보고된 바 있고 모유의 양과 질을 저하시킬 수 있으므로 수유부에는 투여하지 않는다.
8. 과량투여
   경구피임제의 과량투여 시 오심, 구토, 소퇴성 출혈이 나타날 수 있다. 과량투여에 대한 특별한 해독제 및 추가 치료는 없으며, 필요한 경우 증상에 따라 치료한다.
9. 임상검사치에의 영향
   경구피임제는 다음과 같이 내분비 및 간기능 시험과 혈액 내용물에 영향을 미칠 수 있다.
   1) 프로트롬빈 및 응고인자 VII, VIII, IX, X의 증가, 항트롬빈 III 감소, 노르에피네프린으로 인한 혈소판 응집성의 증가
   2) 컬럼분석 또는 방사선면역분석법에 의한 T4 농도 및 갑상선 결합 글로불린(TBG) 증가에 의해 단백결합형 요오드(PBI)법에 의한 순환하는 총 갑상선 호르몬 증가(유리 T3 수지 흡수는 감소하는데, 이것은 TBG의 상승에 의한 것으로 유리 T4 농도는 변하지 않는다)
   3) 혈청 중 다른 결합 단백질 증가
   4) 성호르몬 결합성 글로불린의 증가로 인한 혈액 중의 순환하는 성스테로이드 및 코르티코이드 총량의 증가 (비결합성 또는 활성 농도에는 변화 없음)
   5) 혈청 트리글리세리드 증가
   6) 내당력 감소
   7) 혈청 엽산염 농도 감소
   8) 드로스피레논의 경미한 항전해질 코르티코이드 활성으로 인해 혈장 레닌 활성과 알도스테론 농도의 증가를 유발할 수 있다.
10. 보관 및 취급상의 주의사항
    1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
    2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것
11. 의약품동등성시험 정보주1)
    가. 시험약 플랜에이정[지엘파마(주)]과 대조약 야즈정[바이엘코리아㈜]을 2×2 교차시험으로 각 2정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 24명의 혈중 드로스피레논 및 에티닐에스트라디올을 측정한 결과, 비교평가항목치(AUCt, Cmax)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

<드로스피레논>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim120hr}$ (ng · hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	야즈정 [바이엘코리아(주)]	915.0±198.8	62.68±15.77	1.38 (0.50~4.00)	34.85±9.71
시험약	플랜에이정 [지엘파마(주)]	922.0±191.7	69.19±20.92	1.00 (0.50~6.00)	35.58±8.27
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8~log 1.25)		log 0.9889~ 1.0290	log 0.9535~ 1.2375	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 24)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

<에티닐에스트라디올>

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0\sim72hr}$ (pg · hr/mL)	C_{max} (pg/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	야즈정 [바이엘코리아(주)]	1050±378	98.79±36.13	1.50 (0.50~2.00)	16.27±3.28
시험약	플랜에이정 [지엘파마(주)]	1036±383	108.4±43.5	1.25 (0.50~2.00)	16.19±3.09
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8~log 1.25)		log 0.9436~ 1.0376	log 1.0179~ 1.1448	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 24)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적

C_{max} : 최고혈중농도

T_{max} : 최고혈중농도 도달시간

$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

주1. 이 약은 지엘파마(주)의 플랜에이정과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 지엘파마(주)에 위탁 제조하였음.

12. 기타
    동물시험에서 드로스피레논과 에티닐에스트라디올의 유일한 효과는 알려진 약물학적 효과와 관련된 것들이었다. 특별히 생식독성시험에서 실험동물에서 배태자독성을 보였고 이는 종특이적인 것으로 밝혀졌다. 이 약으로 인해 복용하게 되는 드로스피레논의 용량 이상의 용량으로 시험한 결과, 랫트 태자에서 성 기관 분화에 변화가 유발되었으나 원숭이 태자에서는 유발되지 않았다.

[저장방법] 기밀용기, 실온(1~30℃) 보관

[포장단위] 28 정/상자((28정/피티피))

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시에 의거 소비자의 피해를 보상해드립니다.

※ 본 제품은 복용할 때에 정제가 기도에 걸릴수 있으니 유의하시기 바랍니다.

※ 본 제품은 영 유아의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오

※ 본 첨부문서의 내용은 최신정보 및 허가정보의 변경에 다라 계속 수정됩니다. 작성일 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(https://nedrug.mfds.go.kr) 또는 클로버 서비스 (080-024-0030)에서 확인할 수 있습니다.

※ 부작용 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223)

[소비자상담실] ♣080-024-0030 (수신자부담 클로버서비스)

[제조자] 지엘파마(주) 경기도 안양시 만안구 시민대로 35

[제조의뢰자] 광동제약(주) 경기도 평택시 산단로 114

[작성일자] 2022년 6월 13일