

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 앰플주사제는 용기 절단시 유리파편이 혼입되어 부작용을 초래할 수 있으므로 사용시 유리파편이 최소화 될 수 있도록 신중하게 절단하여 사용하되, 특히 어린이, 노약자에게 사용시에는 각별히 주의할 것
- 2) 자궁내막증/자궁근종 : 치료 초기단계동안 이 약의 생리적인 효과로 인해 성 스테로이드가 일시적으로 기저선 이상으로 상승한다. 따라서 치료 초기에 임상적 징후 및 증상 증가가 관찰될 수 있으나 이는 적절 용량으로 치료를 지속시 사라진다. 그러나, 점막하 근종에 대해 지속적으로 투여시 의학적 또는 수술적 중재가 필요한 과다 질출혈이 보고되었다. 임신에 대한 초산류프롤리드의 안전성이 임상적으로 확립되지 않았다. 초산류프롤리드 치료를 시작하기 전 환자의 임신여부를 확인하는 것이 바람직하다. 초산류프롤리드는 피임제가 아니며 만일 피임이 필요한 경우 비호르몬성 피임법을 사용해야 한다.
- 3) 전립선암 : 초산류프롤리드의 데포제제로 투여한 첫 수주동안 전립선암 증상의 일시적인 악화 또는 추가적인 징후 및 증상이 때때로 발생할 수 있으므로 면밀히 관찰한다. 소수의 환자에서 증상적으로 조절될 수 있는 일시적 골동통 증가를 경험할 수 있다. 다른 LH-RH 효능제와 마찬가지로 노관 폐색과 치명적인 합병증을 수반하거나 수반하지 않는 마비를 일으킬 수 있는 척수압박 각각의 사례가 관찰되었다. 위험이 있는 환자의 경우 약물 중단을 쉽게 하기 위해 최초 2주동안은 초산 류프롤리드주 매일 요법으로 시작하는 것을 고려할 수 있다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 성분 또는 합성 LH-RH, LH-RH 유도체에 대해서 과민증의 병력이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 환자, 수유중인 환자 (LH-RH유도체에서 유산의 보고가 있고 동물 시험에서 태아사망의 증가, 태아체중의 저치 및 골격이상의 증가가 보이고 있다. 또 동물시험에서 유즙에의 이행이 보이고 있다.)
- 3) 진단되지 않는 질출혈이 있는 환자 (악성질환의 가능성이 있다.)

3. 다음의 환자에는 신중하게 투여 할 것

- 1) 자궁에 점막하 근종이 있는 환자 (출혈증상이 악화될 가능성이 있음)
- 2) 전립선암 환자에서 척수압박 또는 노관폐색에 의한 신장애를 이미 보이고 있는 환자, 또는 새롭게 발생할 우려가 있는 환자. (초회투여 초기의 혈청 테스토스테론농도의 상승에 의해 원질환의 증상이 악화할 가능성이 있다.)

4. 이상반응

(1) 중대한 부작용

- 1) 간질성 폐렴 : 드물게 간질성폐렴이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰할 것.
- 2) 아나필락시스 증상 : 드물게 아나필락시스 증상이 나타날 수 있으므로 문진을 충분히 하고 투여후는 관찰을 충분히 할 것.
- 3) 간기능장애, 황달 : AST, ALT의 상승 등을 동반하는 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 관찰되는 경우 적절한 처치를 할 것
- 4) 당뇨병 또는 당뇨병의 증상악화 : 당뇨병이 나타나거나 증상의 악화가 나타날 수 있으므로 이상이 관찰되는 경우 적절한 처치를 할 것
- 5) 자궁근종, 자궁내막증 환자의 경우 : 에스트로겐 저하에 기인한 갱년기장애 형태의 우울상태(0.1~5% 미만)가 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰할 것
- 6) 전립선암 환자의 경우 :
 - ① 우울상태(0.1% 미만) : 우울상태가 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰할 것
 - ② 골동통의 일과성악화, 요로폐색 또는 척수압박(5% 이상) : 뇌하수체-성선계 자극작용에 의한 혈청 테스토스테론농도의 상승에 의해 골동통의 일과성악화, 요로폐색 또는 척수압박이 보일 수 있으므로 이러한 경우에는 대증요법 등 적절한 처치를 할 것
- 7) 피부: 빈도 불명의 스티븐스-존슨 증후군(SJS)/독성 표피 괴사 용해(TEN), 독성 피부 발진, 다형성 홍반이 보고되었다.

(2) 기타의 부작용

1) 자궁내막증과 자궁근종

- ① 저에스트로겐 증상 : 얼굴 화끈거림, 열감, 안면홍조, 어깨결림, 두통, 불면/수면장애, 현기증, 발한, 때때로 성욕감퇴, 냉감, 시각장애, 우울/정서불안정, 안드로겐양 효과
- ② 여성생식기 : 때때로 부정출혈, 질건조, 성교통, 질염, 대하증가, 난소과잉자극증상, 유방동통·긴장감·위축, 유즙분비, 월경장애
- ③ 근·골격계 : 관절통, 골동통 등의 동통, 때때로 관절경직 요통, 근육통, 근경련, 골염량(bone mineral content)의 저하, 혈청인상승, 고칼슘혈증, 관절장애

- ④ 피부 : 때때로 좌창, 피부건조, 탈모, 다모, 손톱이상, 피부반응, 모발이상
- ⑤ 정신신경계 : 때때로 졸음, 초조감, 기억력저하, 주의력저하, 지각이상, 신경증, 신경근육장애, 불안, 망상, 인격장애
- ⑥ 과민증 : 때때로 발진, 가려움증
- ⑦ 간장 : 때때로 AST, ALT, AI-P, LDH, γ -GTP, 빌리루빈의 상승, 드물게 황달
- ⑧ 소화기계 : 때때로 오심, 구토, 식욕부진, 복통, 복부팽만감, 설사, 변비, 구내염, 구갈, 식욕변화, 입안 건조
- ⑨ 순환기계 : 때때로 심계항진, 혈압상승, 실신, 빈맥
- ⑩ 혈액 및 림프계 : 적혈구증가, 빈혈, 백혈구감소, 혈소판감소, PTT 연장, 반상출혈, 림프절병증
- ⑪ 비뇨기계 : 때때로 빈뇨, 배뇨곤란, BUN의 상승
- ⑫ 주사부위 : 때때로 동통, 경질, 발적 등의 주사부위 반응, 드물게 농양
- ⑬ 기타 : 때때로 피로, 권태감, 무력감, 입술·사지마비, 수근관 증후군, 이명, 난청, 홍부불쾌감, 부종, 체중증가, 하지통, 호흡곤란, 발열, 총콜레스테롤 상승, LDL콜레스테롤 상승, 트리글리세라이드 상승, 고칼륨혈증, 드물게 체중감소, 미각이상, 갑상선기능이상, 전신통증, 체취, flu syndrome, 비염, 결막염, 안과질환
- ⑭ 초산류프롤리드 1개월 데포제제를 이용한 조절된 임상시험에서 자궁근종으로 진단된 환자에게 고용량(7.5mg)의 류프롤리드 데포를 투여했다. 이 용량에서 관찰되고 저용량에서는 나타나지 않은 이 약과 잠재적으로 관련된 것으로 생각된 이상반응은 설염, 감각저하, 유즙분비, 신우신장염, 뇨장애였다. 일반적으로 고용량에서 저에스트로겐 효과의 발생율이 더 높았다.
- ⑮ 이 약을 투여받은 20명의 건강한 여성 피험자를 포함한 약동학 시험에서 이전에 보고되지 않은 일부 이상반응은 얼굴 부종, 초조, 후두염과 귀통증이었다.

2) 전립선암

- ① 간장 : LDH 상승, 때때로 황달, AST, ALT, γ -GTP, AI-P의 상승
- ② 내분비계 : 얼굴 화끈거림, 열감, 때때로 두통, 안면홍조, 현기증, 발한, 성욕감퇴, 발기부전, 여성화유방, 고환위축, 회음부 불쾌감

- ③ 근·골격계 : 때때로 관절통, 골동통, 어깨, 허리, 사지 등의 동통, 보행곤란, 드물게 근육통, 골염량 (bone mineral content)의 저하
- ④ 피부 : 때때로 피부염, 두부발모
- ⑤ 비뇨기계 : 때때로 빈뇨, 배뇨곤란, 혈뇨, BUN의 상승, 야간뇨, 요로감염증, 전립선특이항원 증가
- ⑥ 순환기계 : 때때로 심전도 이상, 심흉비 증대
- ⑦ 혈액 : 때때로 빈혈, 혈소판감소
- ⑧ 소화기 : 때때로 오심, 구토, 식욕부진, 드물게 설사
- ⑨ 과민증 : 때때로 발진, 가려움증
- ⑩ 주사부위 : 때때로 동통, 경결, 발적 등의 주사부위 반응, 드물게 농양
- ⑪ 기타 : 때때로 부종, 흉부압박감, 오한, 권태감, 입술·사지마비, 체중증가, 지각이상, 난청, 이명, 발열, 총콜레스테롤 상승, 트리글리세라이드 상승, 뇨산 상승, 고칼륨혈증, 혈당 상승, 드물게 무력감, 피로, 근 쇠약

3) 골밀도 변화

조절된 임상시험에서 자궁내막증(6개월 투여) 또는 자궁근종(3개월 투여)환자에 대해 류프롤리드 데포 3.75mg을 투여했다. 자궁내막증 환자에서 이중 에너지 X-선 흡수계측기(DEXA)로 측정한 6개월째 척추 골밀도가 치료전에 비해 평균 3.9%감소했다. 투여 중단 6개월 또는 12개월 후 측정한 환자의 경우 평균 골밀도는 투여전 2% 이내로 회복되었다. 자궁근종 환자에 대해 류프롤리드 데포 3.75mg을 3개월간 투여하고 정량 디지털방사선촬영술(QDR)로 척추 섬유주 골염밀도를 측정시 기저선에 비해 평균 2.7% 감소했다. 투여 중단 6개월 후 회복되는 경향이 관찰되었다.

4) 투여 중 임상검사치의 변화

- ① 간효소 : 류프롤리드 데포 3.75mg을 투여받은 자궁근종 환자 3%에서 처치 후 트랜스아미나제 수치가 기저치의 최소 2배이고 정상범위 상한 이상이었다. 임상검사치의 증가는 임상적 증상과 관련이 없었다.
- ② 지질 : 류프롤리드 데포 3.75mg을 투여받은 자궁내막증 환자의 12%와 이약을 투여받은 환자의 32%에서 트리글리세라이드가 정상치 상한 이상으로 증가했다. 투여전 콜레스테롤 수치가 정상범위였던 환자에서 처치 후 평균 변화가 자궁내막증 환자는 +16mg/dL에서 +17mg/dL이었고 자궁근종 환자는 +11mg/dL에서 +29mg/dL이었다. 자궁내막증 환자에서 처치전 수치로부터 증가는 통계적으로 유

의했다.($p<0.03$) 류프롤리드 데포 3.75mg을 투여받은 환자군 모두에서 LDL/HDL 비율의 근본적인 증가는 없었다.

5) 시판후조사

이 약 또는 초산 류프롤리드주의 다른 제형에서 다음의 이상반응이 관찰되었다. 류프롤리드는 다양한 적응증이 있으므로 환자군과 이러한 이상반응의 일부는 모든 환자에게 적용되지 않을 수 있다. 이러한 이상반응 대부분의 경우 원인과 효과의 상관관계가 확립되지 않았다.

- ① 전신: 복부비대, 무력증, 오한, 발열, 전신동통, 두통, 감염, 염증, 광과민반응, 부기(관자뼈), 황달
- ② 심혈관계: 협심증, 서맥, 심장부정맥, 울혈성심부전, ECG 변화/허혈, 고혈압, 저혈압, 갑음, 심근경색, 정맥염, 폐색전, 뇌졸중, 실신, 빈맥, 혈전증, 일과성허혈발작, 정맥류
- ③ 소화기계: 변비, 설사, 입안건조, 십이지장궤양, 연하곤란, 위장관출혈, 위장장애, 간기능장애, 식욕증가, 간기능검사 이상, 구역, 소화궤양, 직장 폴립, 갈증, 구토
- ④ 내분비계: 당뇨병, 갑상샘비대
- ⑤ 혈액림프계: 빈혈, 반상출혈, 림프부종, PT증가, PTT증가, 혈소판감소, WBC감소, WBC증가
- ⑥ 대사영양계: BUN증가, 칼슘증가, 크레아티닌증가, 탈수, 부종, 고지질혈증(총콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 트리글리세라이드), 고인산혈증, 저혈당, 저단백혈증, 칼륨감소, 요산증가, 빌리루빈증가
- ⑦ 근골격계: 강직성척추증, 관절장애, 관절통, 근육통, 골반섬유증, 척추골절, 마비, 건초염양 증상
- ⑧ 신경계: 불안, 망상, 우울증, 어지러움, 감각저하, 불면증, 기면, 성욕증가, 현기증, 기억장애, 기분동요, 신경증, 신경근육장애, 무감각, 감각이상, 말초신경병증, 수면장애
- ⑨ 호흡기계: 기침, 호흡곤란, 비출혈, 객혈, 인두염, 가슴막삼출, 가슴막마찰음, 폐렴, 폐섬유증, 폐침윤, 호흡기 장애, 부비동충혈, 간질성 폐질환
- ⑩ 피부및부속기계: 피부/귀 암종, 피부염, 피부건조, 털성장, 탈모, 인후내 경결절, 색소침착, 가려움증, 발진, 피부병변, 두드러기
- ⑪ 특수감각기계: 비정상적 시각, 약시, 흐린시력, 눈건조, 청력장애, 안과질환, 미각장애, 이명
- ⑫ 비뇨기계: 방광연축, 유방통, 유방압통, 여성형유방증, 혈뇨, 실금, 파열적 및 지속적 질출혈을 포함한 월경장애, 음경종창, 음경장애, 전립선통증, 고환위축, 고환통증, 고환크기감소, 요장애, 빈뇨, 요폐색, 요로감염, 요절박

⑬ 독립된 사례의 아나필락시스가 보고되었다,

⑭ 통증, 염증, 무균농양, 경화와 혈종을 포함한 주사부위반응이 보고되었다.

⑮ 매우 드물게 자살관념과 시도의 보고가 있었다. 이 계통의 다른 약물에서와 같이 뇌하수체선종이 있는 환자에게 초기 투여 후 뇌하수체된출혈의 매우 드문 사례가 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 본제에 의한 자궁근종에 대한 치료는 근치요법은 없는 것에 유의하고 수술이 적응되는 환자의 수술까지의 유지요법과 함께 폐경전의 유지요법으로서의 적용을 원칙으로 한다. 또 하복통, 요통에 대한 효과는 투여초기에는 확인되지 않으므로 그동안에는 적당한 대증요법을 고려한다.

2) 일반적으로 투여량의 증가에 따라 부작용의 발현율이 높아지는 경향이 보이므로 투여량의 결정에 있어서는 체중 및 자궁종대의 정도 등에 유의한다.

3) 치료에 즈음하여 임신하지 않은 것을 확인하고 필히 월경주기 1~5일째부터 투여를 개시할 것. 또, 치료기간 중에는 비호르몬성의 피임을 시킨다.

4) 투여에 즈음하여 유사질환(악성종양등)과의 감별에 유의하여 투여 중 종류가 증대하거나, 임상증상의 개선이 보이지 않는 경우에는 투여를 중지한다.

5) 점막하 근종의 환자에 투여하는 경우는 출혈증상을 증악할 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 확인된 경우에는 적절한 처치를 행한다. 또, 출혈증상이 악화 시 연락하도록 환자에 대해 주의를 준다.

6) 초회투여 초기에는 뇌하수체-성선계 자극작용에 의해 혈청에스트로겐 농도의 일과성 상승에 따라 임상소견의 일과성 악화가 인정되는 것이 있으나, 통상치료를 계속하는 것에 의해 소실한다.

7) 에스트로겐 저하에 의해 골염밀도 변화가 발생할 수 있으며 이러한 골염밀도 감소는 초산류프롤리드 중단 후 가역적일 수 있다. 장기에 걸친 투여나 재투여가 필요한 경우에는 가능한 한 골량검사를 하여 신중히 투여한다.

8) 갱년기장애 형태의 우울상태가 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다.

9) 전립선암에 사용하는 경우 전립선 특이항원 뿐만아니라 혈중 테스토스테론 농도를 측정하여 초산류프롤리드에 대한 반응을 모니터링해야 한다. 환자의 대부분이 투여 첫주에는 테스토스테론 농도가 기저선보다 증가하지만 처치 후 2주 말에는 기저선 또는 이하로 감소한다. 2주내지 4주내에 거세 농도에 도달하며 이는 환자가 이 약을 정기적으로 투여받는 한 유지된다.

10) 전립선암에 사용하는 경우 이 약의 초기 투여 초기에 뇌하수체-성선계 자극 작용에 의한 혈청 테스토스테론의 상승과 함께 골성동통의 일과성 악화가 보이는 일이 있지만 그와 같은 증상이 나타난 경우에는 대증요법을 행한다. 또, 뇨관폐색 또는 척수압박이 나타날 우려가 있기 때문에 신중히 투여하고 투여 개시 1개월간은 충분히 관찰을 한다. 그와 같은 증상이 나타나는 경우에는 적절한 처치를 행한다.

11) 이 약은 12주간 지속되는 서방성제제이며, 12주를 초과하는 간격으로 투여하면 뇌하수체-성선계 자극작용에 의해 혈청에스트로겐 농도의 일과성 상승에 따라 임상소견이 일과성으로 악화될 우려가 있으므로 12주에 1회의 용법을 준수한다.

12) 남성환자에서 심근경색, 급성심장사, 뇌졸중으로의 발생위험 증가가 GnRH 작용제의 사용과 연관있음이 보고되었다. 보고된 odds ratios를 근거로 위험성은 낮아 보이지만, 전립선암환자에게 치료를 결정할 때는 심혈관계 위험요인을 면밀히 관찰하여야만 한다. GnRH 작용제를 투여받는 환자는 심혈관계 질환으로의 진행이 의심되는 증상과 징후에 대해 모니터링 받아야 하며, 최신의 임상 치료법에 따라 관리되어야 한다.

13) GnRH 작용제를 투여받는 남성환자에서 고혈당증 및 당뇨병으로의 진행 위험 증가가 보고되었다. 고혈당증은 당뇨병으로의 진행 또는 당뇨병환자에서 혈당조절의 악화로 인해 나타날 수 있다. GnRH 작용제를 투여받는 환자의 혈당 그리고/또는 당화혈색소(HbA1c)를 주기적으로 모니터링 하고, 고혈당증 또는 당뇨병에 대해 최신의 치료법으로 관리해야 한다

14) 이 약 투여 환자에게서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응(SCARs)(스티븐스-존슨 증후군(SJS), 독성표피괴사용해(TEN) 포함)이 보고되었다. 처방 시, 환자에게 증상 및 징후에 대해 알리고 환자의 중증 피부반응 발현 여부를 면밀히 모니터링해야 한다. 이러한 피부반응을 암시하는 증상 및 징후가 발생할 경우 이 약의 투여를 즉시 중단하고 (해당되는 경우) 다른 치료를 고려해야 한다.

15) GnRH 작용제와 관련된 대사 변화에는 지방간 질환도 포함될 수 있다.

6. 상호작용

1) 이 약으로 약동학을 근거로 한 약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 그러나, 초산류프롤리드는 펩티드로서 사이토크롬 P-450효소가 아닌 펩티드분해효소에 의해 분해되며 단백질결합율이 46%밖에 되지 않으므로 약물상호작용이 발생할 것으로 예상되지 않는다.

2) 자궁내막증, 자궁근종의 경우 성호르몬제(에스트라디올 유도체, 에스트리올 유도체, 결합형 에스트로겐제제, 난포호르몬과 황체호르몬의 복합제, 양성혼합호르몬제 등)는 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다.

7. 임부 수유부에 대한 투여

1) 토끼에게 임신 6일째 0.00024mg/kg, 0.0024mg/kg과 0.024mg/kg(인간 용량의 1/600~1/6)을 투여시 용량-관련된 주요 태아 이상 증가를 나타냈다. 랫트를 이용한 유사시험에서는 태아 기형증가가 나타나지 않았다. 토끼의 경우 상위 두 고용량에서 그리고 랫트의 경우 최고용량에서 태아 사망률이 증가하고 태아 체중이 감소했다. 태아 사망률에 대한 영향은 이 약으로 인한 호르몬 농도 변화에 따른 논리적 결과이다. 따라서, 임신기간 동안 이 약 투여시 자발적인 유산의 가능성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다.

2) 초산류프롤리드는 인간의 모유로 분비되는지는 알려지지 않았으므로 수유부에 투여시 주의를 기울여야 한다.

8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자에는 생리기능이 저하되어 있기 때문에 신중히 투여하여야 한다.

9. 임상검사치에의 영향

이 약을 투여한 여성에서 뇌하수체-성선계가 억제되었고 일반적으로 투여 중단 3개월 이내에 정상 기능으로 회복되었다. 따라서, 약물 투여동안과 투여 중단 후 3개월까지의 뇌하수체 성선자극과 성선기능의 진단 검사의 결과해석이 잘못될 수 있다.

10. 과량투여시의 처치

초산류프롤리드의 데포제제를 급성 과량투여한 결과에 대한 임상적 경험은 없다. 동물시험에서 인간에 대한 권장용량의 500배까지 투여시 호흡곤란, 활동 감소와 주사부위의 국소 자극이 나타났다. 과용량 투여시 환자를 면밀히 모니터링해야 하며 대증적이고 보조요법으로 처치한다.

11. 적용상의 주의사항

1) 주사바늘은 23게이지 이상 것을 사용하며 피하주사한다(정맥주사에 의해 혈전증을 유발할 우려가 있다).

2) 피하주사에 있어서는 아래 사항에 주의한다.

① 주사부위는 상완부, 복부, 둔부의 피하(subcutaneous)라고 하는 점.

② 주사부위는 매회 변경하고 동일부위의 반복주사는 하지 말 것.

③ 주사바늘이 혈관내로 들어가지 않는 것을 확인할 것

④ 주사부위를 비비지 않도록 환자에 지시할 것.

3) 이 약은 사용직전에 조제한다. 조제 후 24시간 동안 안정함을 나타냈지만 이 약은 보존제를 함유하지 않으므로 즉시 사용하지 않고 남은 액은 사용하지 않는다.

4) 냉동시키지 않는다.

12. 기타

1) 발암성 : 랫트와 마우스에 대해 2년간 발암성시험을 실시하였다. 랫트에서 고용량(0.6~4mg/kg)을 매일 피하주사시 24개월째에 용량-관련된 양성 뇌하수체 증식과 양성 뇌하수체선종 증가가 관찰되었다. 용량관련성은 없으나 암컷은 췌장 섬세포(islet-cell) 선종이, 수컷은 고환 간질세포 선종(저용량군에서 최대 발생)이 유의적으로 증가했다. 마우스에 대해 60mg/kg의 고용량을 2년간 투여시 초산류프롤리드 유도성 종양 또는 뇌하수체 이상이 관찰되지 않았다. 환자에서 명백한 뇌하수체 이상없이 초산류프롤리드 10mg/day의 고용량을 3년간 투여하고 20mg/day의 고용량을 2년간 투여했다.

2) 박테리아와 포유동물계를 이용한 초산류프롤리드의 돌연변이성 시험을 실시하였고 돌연변이 유발 가능성의 증거는 없었다.

3) 초산류프롤리드 및 이의 유사체의 성인에 대한 임상 및 약리시험에서 약물을 최대 24주까지 연속투여하고 중단했을 때 생식능력의 억제가 완전히 가역적임을 나타냈다.