

사용상의주의사항

1. 경고

- 1) 전이성 척추 손상(metastatic vertebral lesion)이나 요로폐쇄증을 수반한 환자는 치료 초기 몇 주 동안 세심하게 관찰하여야 한다('이상반응'항 참조).
- 2) 남성환자에서 심근경색, 급성심장사, 뇌졸중으로의 발생위험의 증가가 GnRH 작용제의 사용과 연관있음이 보고되었다. 보고된 odds ratios를 근거로 위험성은 낮아보이지만, 전립선암환자에게 치료를 결정할 때는 심혈관계 위험요인을 면밀히 관찰하여야만 한다. GnRH 작용제를 투여받는 환자는 심혈관계 질환으로의 진행이 의심되는 증상과 징후에 대해 모니터링 받아야 하며, 현재의 임상 치료법에 따라 관리되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약의 성분(벤질알코올 등) 및 LHRH, LHRH 유사약물에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자
- 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 3) 원인불명의 질출혈 환자
- 4) 호르몬 비의존성 전립선암 환자
- 5) 양쪽 고환 절제술을 받은 후, 이 약에 의해 더 이상 테스토스테론의 감소를 기대할 수 없는 환자
- 6) 진단된 뇌하수체 샘종 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 1) 배란유도 : 다낭포성 난소 환자
- 2) 우울증의 병력이 있는 환자(우울증 재발 또는 악화 위험이 있다.)

4. 이상반응

1) 전립선암

- (1) 이 약에 의한 대부분의 이상반응은 이 약의 특이적인 약리작용 즉, 특정 호르몬의 농도 증가 또는 감소 때문이다. 치료 첫 주 동안 혈청안드로겐 농도의 초기 상승과 관련된 일시적 질환의 악화(flare), 주사부위 피부 자극(적색화, 종창, 가려움), 안면홍조 및 발기부전이 나타날 수 있다.

(2) 대부분의 환자에서 치료 첫 주 동안에 테스토스테론 농도가 기준치 이상으로 증가했다가 2주째 말까지는 기준치 이하로 저하되었다. 이러한 일시적인 테스토스테론 농도 증가로 보통 골통증의 증가 등 징후와 증상의 일시적인 악화가 간혹 초래되었다.

(3) 몇몇 증례에서는 치료 첫 주에 현존하는 혈뇨증의 일시적인 악화를 나타냈다. 폐쇄성 요로병증이 있는 몇몇 환자에서 이 약 치료 시작시 일시적인 혈청크레아티닌 상승이 발생했다. 증상은 이 약 투여 지속시 1~2주 이내에 진정되었다.

(4) 몇몇 증례에서는 다리의 일시적인 쇠약과 감각이상이 보고되었다. 이 약 투여와의 인과관계는 알려지지 않았다.

(5) 척추전이나, 요로폐쇄증을 수반한 환자는 치료 초기 몇 주 동안 징후와 증상이 악화될 가능성이 있으며, 악화시 신경학적 문제가 발생되거나, 폐쇄증이 증가할 수 있다.

(6) 이 약은 스테로이드와 관계없는 펩티드이므로, 스테로이드(예 : 디에칠stil베스트롤(DES))의 장기 투여에서 보이는 심혈관계 이상반응이 관찰되지 않았다. 이 약(1 mg/일)과 DES(3 mg/일)의 비교임상시험에서 DES군은 101명 중 18명이 이상반응으로 인해 시험을 중단했고, 이 약군은 98명 중 3명이 시험을 중단했다. 이 약은 안면홍조의 발생율이 높았고, DES는 혈전색전증, 부종, 구역과 구토, 여성형유방과 유방통증의 높은 발생률과 관련이 있었다. DES와 이 약의 비교시험에서 보고된 이상반응은 다음과 같다. 약물과 인과관계가 없는 반응은 제외되었다.

이상반응	류프로텔린아세트산염 (N=98)	DES (N=101)
	보고된 이상반응수	
심혈관계		
울혈성 심 부전	1	5
ECG상 변화/허혈	19	22
고혈압	8	5
잡음	3	8
말초성 부종	12	30
정맥염/혈전증	2	10
소화기계		
식욕부진	6	5
변비	7	9
구역/구토	5	17
내분비계		
고환수축	7	11
여성형유방/유방민감 또는 통증	7	63
안면홍조	55	12
발기부전	4	12
혈액 및 림프계		
빈혈	5	5
근골격계		
골통증	5	2
근통증	3	9
중추 및 말초신경계		
현기증	5	7

통증	13	13
두통	7	4
불면증/수면장애	7	5
호흡기계		
호흡곤란증	2	8
동맥혈	5	6
피부		
피부염	5	8
비뇨기계		
빈뇨/요절박	6	8
혈뇨	6	4
요로감염	3	7
기타		
무력증	10	10

또

한 상기 연구에서 이 약 투여 환자의 5% 이하에서 다음 이상반응이 보고되었다.

- 심혈관계 : 협심증, 심부정맥, 심근경색, 폐색전증
- 소화기계 : 설사, 삼킴곤란, 위장관출혈, 위장관장애, 위 · 십이지장궤양, 직장폴립
- 내분기계 : 성욕감소, 갑상선 비대
- 근골격계 : 관절통
- 중추 · 말초신경계 : 불안, 흐린 시야, 졸음, 기억장애, 기분동요, 신경과민증, 혼몽, 지각이상, 말초신경병증, 실신, 미각장애
- 호흡기계 : 기침, 가슴막섬유증, 가슴막마찰음, 폐렴
- 피부 : 피부암, 귀암, 반상출혈, 탈모, 가려움증, 국소피부반응, 피부손상, 색소침착, 피부건조
- 비뇨기계 : 방광경련, 배뇨장애, 실금, 고환의 통증, 요폐
- 기타 : 우울, 당뇨병, 피로, 발열/추위, 저혈당증, BUN상승, 칼슘치상승, 크레아티닌치 상승, 감염/염증, 안과학적 이상, 부종(측두골)

류프로렐린아세트산염 주사제의 다른 제형에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.

- ① 간장 : LDH 상승, 때때로 황달, AST, ALT, γ -GTP, ALP의 상승

- ② 내분비계 : 얼굴 화끈거림, 열감, 때때로 두통, 안면홍조, 현기증, 발한, 성욕감퇴, 발기부전, 여성형유방, 고환위축, 회음부 불쾌감
- ③ 근·골격계 : 때때로 관절통, 골통증, 어깨·허리·사지 등의 동통, 보행곤란, 드물게 근육통, 골밀도 (bone mineral content)의 감소
- ④ 피부 : 때때로 피부염, 두부발모, 진균성 피부감염
- ⑤ 비뇨기계 : 때때로 빈뇨, 혈뇨, BUN의 상승, 배뇨곤란, 다뇨증
- ⑥ 순환기계 : 때때로 심전도 이상, 심흉비 증대
- ⑦ 혈액계 : 때때로 빈혈, 혈소판감소, 말초혈액순환장애
- ⑧ 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 식욕부진, 드물게 설사
- ⑨ 과민반응 : 때때로 발진, 가려움증
- ⑩ 주사부위 : 흔하게 주사부위 부종, 때때로 통증, 경화, 발적 등의 주사부위 반응, 주사부위자극, 드물게 농양
- ⑪ 기타 : 흔하게 체중감소, 때때로 부종, 흉부압박감, 추위, 권태감, 입술·사지마비, 체중증가, 감각이상, 난청, 이명, 발열, 총 콜레스테롤 상승, 트리글리세리드 상승, 요산 상승, 고칼륨혈증, 혈당 상승, 단백뇨, 망상적혈구수 증가, 드물게 무력감, 전신통증, 호흡곤란, 협심증, 심장부정맥, 불면, 객혈, 요절박, 고환통, 인후 경결절

2) 배란유도

(1) 드물게 발열, 무력감이 나타날 수 있다.

(2) 생식샘자극호르몬과 병용투여 시 난소의 과도한 자극을 유발하여 난소비대, 골반 및 복부의 통증이 관찰될 수 있다.

3) 시판후 조사

이 약 또는 류프로렐린아세트산염 주사제의 다른 제형에서 다음의 이상반응이 관찰되었다. 류프로렐린은 다양한 적응증이 있으므로 이러한 이상반응의 일부는 모든 환자에게 적용되지 않을 수 있다. 이러한 이상반응의 대부분이 인과관계가 확립되지 않았다.

(1) 전신 : 복부비대, 무력증, 추위, 발열, 전신통증, 두통, 감염, 염증, 광과민반응, 부종(관자뼈), 황달, 중증 간 손상

- (2) 심혈관계 : 급성심장사, 협심증, 서맥, 심장부정맥, 율혈성심부전, ECG 변화/허혈, 고혈압, 저혈압, 갑
음, 심근경색, 정맥염, 폐색전, 뇌경색, 뇌졸중, 실신, 빈맥, 혈전증, 일과성허혈발작, 정맥류
- (3) 소화기계 : 변비, 설사, 입안건조, 십이지장궤양, 삼킴곤란, 위장관출혈, 위장장애, 간기능 장애, 식욕증
가, 간기능검사 이상, 구역, 소화궤양, 직장 폴립, 갈증, 구토
- (4) 내분비계 : 당뇨병, 갑상선비대
- (5) 혈액 및 림프계 : 빈혈, 반상출혈, 림프부종, PT증가, aPTT증가, 혈소판 감소, 백혈구 감소, 백혈구 증가
- (6) 대사 및 영양계 : BUN증가, 칼슘증가, 혈청크레아티닌 증가, 탈수, 부종, 고지질혈증(총콜레스테롤,
LDL콜레스테롤, 트리글리세리드), 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, 졸음, 성욕증가, 기억장애, 기분동요, 신경
증, 신경근육장애, 무감각, 감각이상, 말초신경병증, 수면장애
- (9) 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비출혈, 객혈, 인두염, 가슴막삼출, 가슴막마찰음, 폐렴, 폐섬유증, 폐침윤,
호흡기 장애, 부비동충혈, 간질성 폐질환
- (10) 피부 및 부속기계 : 피부암, 귀암, 피부염, 피부건조, 털성장, 탈모, 인후내 경결절, 색소침착, 가려움
증, 발진, 피부병변, 두드러기
- (11) 특수감각기계 : 비정상적 시각, 약시, 흐린시력, 눈건조, 청력장애, 안과질환, 미각장애, 이명
- (12) 비뇨기계 : 방광연축, 유방통, 유방압통, 여성형유방, 혈뇨, 실금, 파열적 및 지속적 질출혈을 포함한
월경장애, 음경종창, 음경장애, 전립선통증, 고환위축, 고환통, 고환크기감소, 요장애, 빈뇨, 요폐색, 요로
감염, 요절박
- (13) 독립된 사례의 아나필락시가 보고되었다.
- (14) 주사부위 : 통증, 염증, 무균농양, 경화와 혈종을 포함한 주사부위 반응
- (15) 매우 드물게 자살관념과 자살시도의 보고가 있었다.
- (16) 시판 후 조사에서 LHRH 유사약물의 투여 후 드물게 뇌하수체출혈 사례가 보고되었다. 이 같은 사례
중 대부분의 경우에 뇌하수체 샘종이 진단되었다. 대부분의 경우 LHRH 유사약물 투여 후 2주 이내에 나타
났고 몇몇 경우는 투여 후 몇 시간 이내에 나타났다. 뇌하수체출혈은 두통, 구토, 시력 변화, 시각근육마비,
정신상태 변화 및 허혈이 함께 나타난다. 이 경우 지체 없이 의료 시술을 해야 한다. 이 같은 근거에 따라 진
단된 뇌하수체 샘종 환자에게는 LHRH 유사약물을 투여해서는 안된다.

(17) 여성환자 : 심재정맥혈전색전증, 폐색전증, 심근경색, 뇌졸중 및 일과성허혈발작을 포함하는 중증의 정맥 및 동맥 혈전색전증이 보고되었다. 일시적인 연관성이 일부의 사례에서 보고되었지만, 대부분의 경우는 위험요인 또는 병용약물 등의 작용과 복합적이었다. GnRH작용제의 사용과 이 증상들 간의 인과관계가 알려지지 않았다.

(18) 빈도 불명의 스티븐스-존슨 증후군(SJS)/독성 표피 괴사 용해(TEN), 독성 피부 발진, 다형성 홍반이 보고되었다.

5. 일반적 주의

1) 에스트로겐 저하 상태 중 골밀도 변화가 발생할 수 있으며 이러한 골밀도 감소는 이 약을 중단하면 가역적일 수 있다.

2) 이 약의 부형제인 벤질알코올에 알레르기가 있는 환자는 보통 국소적인 홍반, 주사부위의 경화 등 과민증상이 나타날 수 있다.

3) 이 약을 투여받은 환자의 시판 후 보고에서 경련이 관찰되었다. 이는 여성, 소아환자, 발작, 간질, 뇌혈관계 질환 및 중추신경계 이상 또는 중양의 병력이 있는 환자, 부프로피온 및 SSRI계 약물과 같이 경련과 연관이 있는 약을 병용하는 환자를 포함했다. 또한 경련은 앞에서 언급한 질환이 없는 환자들에서도 보고되었다.

4) 전립선암

(1) 전립선 특이항원 뿐만 아니라 혈청테스토스테론 농도와 산성인산분해효소를 측정하여 류프로렐린아세트산염에 대한 반응을 모니터링 해야 한다. 환자의 대부분이 투여 첫 주에는 테스토스테론 농도가 기저선보다 증가하지만 처치 후 2주 말에는 기저선 또는 이하로 감소한다. 2주 내지 4주 이내에 거세 농도에 도달하며 이는 환자가 이 약을 정기적으로 투여받는 한 유지된다.

(2) 치료 초기 몇 주 동안 기존의 징후와 증상이 악화될 수 있다. 증상의 악화로 마비가 나타날 수 있으며, 치명적인 합병증을 수반할 수 있다.

(3) GnRH 작용제를 투여받는 환자에서 고혈당증 및 당뇨병으로의 진행 위험의 증가가 보고되었다. 고혈당증은 당뇨병으로의 진행 또는 당뇨병환자에서 혈당조절의 악화를 나타낼 수 있다. GnRH 작용제를 투여받는 환자의 혈당 그리고/또는 당화혈색소(HbA1c)를 주기적으로 모니터링 하고, 고혈당증 또는 당뇨병에 대한 기존의 치료를 조절한다.

(4) 장기간의 안드로겐차단요법시 QT 연장이 관찰되었다. 의료진들은 선천성 long QT 증후군, 전해질 이상 또는 울혈성심부전환자와 Class IA(예. 퀴니딘, 프로카인아마이드) 또는 Class III(예. 아미오다론, 소타롤)과 같은 항부정맥 약물을 투여받는 환자에서 안드로겐차단요법의 유익성이 위험성을 상회하는지 고려해야만 한다.

5) 배란유도

(1) 배란의 유도는 엄격하고 정기적인 임상적, 생물학적 관리와 함께 의사의 감독 하에 실시되어야 한다(혈중 에스트로겐의 신속한 모니터링과 초음파 검사법 등 이용). 다낭포성 난소 환자의 불임치료에서 초음파적으로 검사되는 난포의 수가 10 이상일 경우, 주의하여 사용하여야 한다.

(2) 난소가 과도하게 반응하는 경우, 생식샘자극호르몬의 투여를 중단하고 LH의 자발적인 상승을 피하기 위하여 이 약을 2~3일 계속 투여함으로써, 치료 주기를 중단하는 것이 바람직하다.

(3) 임신 중 이 약 사용의 안전성은 임상적으로 확립되지 않았다. 이 약 치료 전 환자의 임신 여부를 확인하는 것이 바람직하다. 이 약은 피임제가 아니다. 피임이 필요한 경우 비호르몬성 피임을 하도록 지시한다.

(4) 환자가 우울증의 병력이 있는 경우, 규칙적인 모니터링을 실시하도록 한다.

(5) 이 약과 생식샘자극호르몬과의 병용투여 시 난소의 반응은 동일한 용량을 투여한 경우에도 환자에 따라 다르게 나타날 수 있고, 일부의 경우에는 동일한 환자에 대하여도 주기에 따라서 변화할 수 있다.

6) 이 약 투여 환자에게서 생명을 위협하거나 치명적일 수 있는 중증피부이상반응(SCARs)(스티븐스-존슨증후군(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.

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

6. 상호작용

이 약의 약동학을 근거로 한 약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 그러나 류프로렐린아세트산염은 펩티드로서 시토크롬 P450효소가 아닌 펩티드분해효소에 의해 분해되며 단백질결합율이 46%밖에 되지 않으므로 약물상호작용이 발생할 것으로 예상되지 않는다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 토끼에게 임신 6일째 체중 kg당 0.00024 mg, 0.0024 mg과 0.024 mg(사람 용량의 1/300~1/3)을 투여 시 용량-관련된 주요 태자 이상 증가를 나타냈다. 랫트를 이용한 유사시험에서는 태자 기형 증가가 나타나

지 않았다. 토끼의 경우 상위 두 고용량에서 그리고 랫트의 경우 최고용량에서 태자 사망률이 증가하고 태자 체중이 감소했다. 태자 사망률에 대한 영향은 이 약으로 인한 호르몬 농도 변화에 따른 논리적 결과이다. 따라서 임신기간 동안 이 약 투여 시 자발적인 유산의 가능성이 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에는 투여하지 않는다.

2) 랫트와 토끼에 대해 류프로렐린아세트산염의 기형유발 작용이 평가되었다. 임신한 랫트에 대해 생리식염 주사액 또는 체중 kg당 이 약 1, 3, 또는 10 μg 을 임신 6~15일째에 매일 피하주사 했다. 최고 투여량군의 동물에서 태아 흡수(fetal resorption)가 4배 증가했고, 반면에 대조군 동물과 최저 투여량군은 유사한 발생을 나타냈다. 생존한 모든 태아는 정상이었다. 임신한 토끼에 대해 생리식염 주사액 또는 체중 kg당 이 약 0.1, 0.3, 또는 1.0 μg 을 임신 6~18일째에 매일 피하주사 했다. 약물 처치된 동물은 대조군 동물에 비해 더 높은 태아 흡수가 발생했으나, 생존한 모든 태아는 정상이었다. 이 약은 배아독성을 나타냈으나 최기형성을 보이지는 않았다.

3) 이 약이 사람의 모유로 분비되는지는 알려지지 않으나 랫트에서 유즙으로의 이행이 보고되었으므로 수유 부에는 투여하지 않는다.

8. 임상검사치에의 영향

이 약을 투여한 여성에서 뇌하수체-생식샘계가 억제되었고 일반적으로 투여 중단 3개월 이내에 정상기능으로 회복되었다. 따라서 약물 투여 동안과 투여 중단 후 3개월까지의 뇌하수체 생식샘자극과 생식샘기능의 진단 검사의 결과 해석이 잘못될 수 있다.

9. 과량투여시의 처치

체중 kg당 용량으로 표시한 사람 투여권장량의 약 133배에 해당하는 용량을 랫트에 피하주사한 결과 호흡곤란, 활성감소 및 주사부위의 국소자극이 야기되었다. 그러나 임상적으로 이러한 현상이 나타난 예는 없다. 류프로렐린아세트산염에 대한 초기 임상시험에서 1일 20 mg의 고용량을 2년간 투여했어도, 1일 1 mg 용량 투여 시 발생하는 이상반응과 다른 이상반응이 유발되지는 않았다.

10. 적용상의 주의

- 1) 피하주사로 연일 투여하는 다른 약물과 마찬가지로 정기적으로 주사부위를 바꾸어야 한다.
- 2) 사용할 때마다 주사액의 변색 및 미립자물질 생성 여부를 확인한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 냉동보관하지 않는다.

12. 기타

- 1) 랫트와 마우스에 대해 2년간 발암성 시험을 실시하였다. 랫트에 대해 체중 kg당 고용량(0.6~4 mg)을 매일 피하주사 시 24개월째에 용량-관련된 양성 뇌하수체 증식과 양성 뇌하수체 샘종 증가가 관찰되었다. 용량 관련성은 없으나 암컷은 췌장 섬세포(islet-cell) 샘종이, 수컷은 고환 간질세포 샘종(저용량군에서 최대 발생)이 유의적으로 증가했다. 마우스에 대해 1일 체중 kg당 60 mg의 고용량을 2년간 투여 시 뇌하수체 이상이 관찰되지 않았다. 환자에서 명백한 뇌하수체 이상 없이 류프로렐린아세트산염으로서 1일 10 mg의 고용량을 3년간 투여하고 1일 20 mg의 고용량을 2년간 투여했다.
- 2) 박테리아와 포유동물계를 이용한 이 약의 돌연변이성 시험을 실시하였고 돌연변이 유발 가능성의 증거는 없었다.
- 3) 이 약 및 이 약의 유사약물의 성인에 대한 임상 및 약리시험에서 약물을 최대 24주까지 연속투여하고 중단했을 때 생식 능력의 억제가 완전히 가역적임을 나타냈다.
- 4) 전립선암 : 이 약의 투여에 의해 뇌경색, 정맥혈전증, 폐색전증이 나타났다는 보고가 있다.