사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분, 부형제 또는 이 약의 주사침 보호덮개(needle shield)에 함유될 수 있는 천연 고무(라텍스)에 과민성인 환자

2) 생식샘자극호르몬분비호르몬(Gonadotrophin releasing hormone, GnRH)이나 그 유사물질에 과민성인 환자

3) 중등도 또는 중증의 신기능 또는 간기능 손상 환자

4) 임부 또는 수유부

2. 이상반응

1) 전신 및 투여부위 : 이 약은 주사부위에 국소 피부 반응(주로, 부종을 동반하거나 또는 동반하지 않는 발적)을 유발할 수 있다. 임상 시험에서 매 치료 주기 당, 주사 한 시간 후 최소 1회 이상의 중등도 또는 중증의 국소 피부 반응의 발생률은 이 약의 치료군에서 12%였고, GnRH 작용제를 피하투여한 군에서는 25%였다. 국소 반응은 일반적으로 투여 후 4시간 이내에 사라졌다. 권태(0.3%) 및 무력증(0.1%)이 보고되었다.

2) 면역계 : 이 약을 투여한 환자에서, 최초 투여와 같은 조기 시점을 포함한 투여시점에서 과민반응(발진, 안면부종, 호흡곤란, 아나필락시스(아나필락시스성 쇼크 포함), 혈관부종 및 두드러기 포함)을 나타내는 시판 후 조사 사례가 매우 드물게 보고되었다. 한 명에서 이 약의 첫 번째 용량을 투여받은 후 이미 존재하던 습진의 악화가 보고되었다.

3) 신경계 : 두통(0.4%) 및 신경과민(0.3%)이 보고되었다.

4) 소화기계 : 구역(0.5%), 설사(0.1%) 및 구토(0.1%)가 보고되었다.

5) 기타 보고된 이상반응으로는 보조생식술에 사용되는 과 배란 유도 처치와 관련되었으며 특히 골반 통증, 복부 팽만, 난소 과자극 증후군(OHSS : Ovarian Hyperstimulation Syndrome), 자궁 외 임신 및 자연유산이 보고되었다.

6) 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 과배란유도를 받는 여성에서의 조기 황체호르몬 (LH)의 급증예방으로 711명을 대상으로 시판 후 사용성적조사결과 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.98%(7명

/711명, 17건)로 보고되었다.이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응 발현율은 0.56%(4명/711명, 11건)이었으며, 어지러움 0.42%(3명/711명, 3건), 구토 0.28%(2명/711명, 2건), 오심, 두통, 근육통, 발진, 복통, 하품 각각 0.14%(1명/711명, 1건)로 조사되었다.국내 시판 후 조사기간 동안 발생한 예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 0.98%(7명/711명, 11건)이었으며, 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례인 약물유해반응으로는 어지러움 0.42%(3명/711명, 3건), 근육통, 복통, 하품 각각 0.14%(1명/711명, 1건) 보고되었다.

3. 일반적 주의

1) 활성 알레르기 상태의 증상이나 징후를 보이는 여성에게는 특별한 주의를 요한다. 시판 후 조사기간 동안 최초 투여와 같은 조기 시점에서 과민 반응(전신 및 국소)의 사례가 보고되었다. 이 사례에는 발진, 안면부종, 호흡곤란, 아나필락시스(아나필락시스성 쇼크 포함), 혈관부종 및 두드러기가 포함되었다 (2. 이상반응 참조). 과민반응이 의심되는 경우 이 약의 투여를 중단하고 적절한 치료제를 투여해야 한다. 임상 경험이 없으므로 중증 알레르기 상태에 있는 여성에게는 이 약을 투여하지 않는 것이 좋다. 이 약의 주사침 보호덮개(Needle shield)는 이 약과 접촉하여 알레르기 반응을 일으킬 수 있는 건조 천연 고무(라텍스)를 함유할 수 있다. (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 8. 적용상의 주의사항 참조)

2) 난소 자극 도중 또는 이후에 OHSS가 나타날 수 있다. 이는 고나도트로핀 자극의 내적인 위험성으로 여겨지며, OHSS가 발생하면 휴식, 전해질용액 또는 콜로이드 및 헤파린의 정맥 주입 등을 실시하며 증상에 따라 처치한다.

3) 이 약은 체중이 50kg 미만이거나 90kg을 초과하는 여성에 대해서는 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않다.

4) 보조생식술 (Assisted Reproductive Technologies, ART)을 실시할 경우에는 선천성 기형 발생 가능성이 자연임신에 비해서 높을 수 있다. 이는 부모의 소인 (예, 모체연령, 정자의 특성)의 차이와 다태 임신 발생율의 증가와 관련이 있는 것으로 여겨지고 있다. 1,000명 이상의 신생아를 조사한 임상시험에서, 이 약을 사용한 과배란유도(Controlled ovarian hyperstimulation, COH) 후 태어난 소아에서의 선천성 기형 발생률은, GnRH 작용제를 사용한 과배란유도 후 보고된 발생율과 비슷하였다.

5) 보조생식술, 특히 체외수정(IVF)을 받는 불임여성들은 종종 자궁관 이상을 가지고 있으므로, 자궁 외 임신 가능성이 증가할 수 있다. 따라서, 초기 초음파를 통한 자궁 내 임신의 확인이 중요하다.

4. 약물 상호 작용

이 약과 다른 약물들과의 상호작용에 대한 연구는 실시되지 않았으나, 히스타민 유리 약물을 포함하여 흔히 사용되는 약제들과의 상호작용 가능성을 배제할 수 없다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

임부에게 투여한 임상 자료는 없다. 동물시험에서, 착상 시기에 이 약을 투여했을 때 태자 흡수가 나타났다. 이 자료를 사람과 연관시킬 수 있는지에 대해서는 알려져 있지 않다. 이 약이 모유 중으로 분비되는지에 대해서는 알려져 있지 않았다. 따라서, 이 약을 임부 및 수유부에게 사용해서는 안된다.

6. 임상검사치의 영향

임상시험 중 피험자의 호중구 수치의 증가가 때때로 나타났으며, 때때로 헤마토크리트치, 림프구수 및 총 빌리루빈의 저하가 관찰되었으나, 이와 관련한 임상적 의의는 확립되어 있지 않다.

7. 과량투여

과량 투여 시 이 약의 작용이 장기간 나타날 수 있다. 과량 투여 시에는, 이 약의 투여를 일시적으로 중단해야 한다. 사람에 대한 과량투여의 급성 독성 자료는 없다. 이 약을 1회 12mg 까지 피하 주사했던 임상시험에서 전신적인 부작용은 나타나지 않았다. 랫트와 원숭이를 대상으로 한 급성 독성시험에서 저혈압 및 서맥과 같은 비특이적인 독성 증상이 각각 1 mg/kg 및 3 mg/kg 을 초과하여 정맥주사 했을 때에만 관찰되었다.

8. 적용상의 주의사항

1) 부적합성에 대한 연구가 실시되지 않았으므로 이 약을 다른 약제와 혼합해서는 안된다.

2) 사용 전 용액을 잘 관찰하여 투명하고 입자가 없을 경우에만 사용한다. 사용하고 남은 제품이나 쓰레기는 해당 규정에 따라 폐기하여야 한다.

3) 이 약은 얼리지 말아야 한다.

4) 이 약은 다음과 같은 프리필드시린지로 카톤에 포함되어 공급된다:

- 1회용 프리필드시린지에는 바로 사용 가능한 멸균 수용액 0.5㎖가 충전되어 있으며, 라텍스가 함유되지 않은 고무 피스톤으로 밀봉되어 있다. 각 프리필드시린지에는 이 약과 접촉하는 건조 천연 고무(라텍스)의 주사침 보호덮개(Needle shield)로 봉해진 주사침이 부착되어 있다 (1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 및 3. 일반적 주의 참조).

- 1회용 프리필드시린지에는 바로 사용 가 능한 멸균 수용액 0.5㎖가 충전되어 있으며, 고무 피스톤으로 밀봉되어 있다. 프리필드시린지에는 주사침 보호덮개로 봉해진 고정된 주사침이 부착되어 있다.

9. 기타

동물시험 중 수태능 및 초배기 발생시험과 출생 전 후 발생 및 모체기능시험에서 2.5㎍/kg/day 투여시 수태능력이 감소되고, 수컷에 0.1㎎/kg/day 이상 투여시 불임이 나타났으나 투여 종료 후에는 회복되었다. 또한 '배 태자 발생시험'에서 랫트는 10㎍/kg/day, 토끼는 30㎍/kg/day 이상 투여시에 태자 흡수가 나타났다.