

에론바[®] 주사 100, 150 마이크로그램

(코리플리트로핀알파, 유전자재조합)

원료약품 및 분량

1 프리필드 시린지 (0.5 밀리리터) 중,

주성분:	코리플리트로핀 알파(유전자재조합, 숙주세포 : CHO-K1, 벡터 : pKMS.FSH $\alpha\beta$ CTP) (별규)	-----100, 150 μ g
첨가제(안정제):	시트르산나트륨이수화물	-----3.68mg
첨가제(안정제):	백당	-----35mg
첨가제(안정제):	폴리소르베이트20	-----0.1mg
기타 첨가제:	L-메티오닌	-----0.25mg
기타 첨가제:	염산	-----적량
기타 첨가제:	수산화나트륨	-----적량
용제:	주사용수	-----적량
첨부물:	주사침	-----1개

성상

무색투명한 액이 무색투명한 프리필드시린지에 든 주사제

효능·효과

보조생식술(Assisted Reproductive Technology, ART)을 받는 여성에서 다수의 난포를 발달시키기 위하여 성선 자극 분비 호르몬(GnRH, Gonadotropin Releasing Hormone) 길항제와 병용투여하여 과배란(Controlled Ovarian Stimulation) 유도

용법·용량

이 약의 치료는 불임 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 시작되어야 한다.

용량

체중이 60kg 이하인 여성에게는 단일 용량 100 μ g을 투여한다.

체중이 60kg을 초과하는 여성에게는 단일 용량 150 μ g을 투여한다.

자극 제 1일

이 약은 월경 주기의 초기 난포기에, 되도록 복부에 단일 피하 주사로 투여한다.

이 약의 권장 용량은 성선 자극 분비 호르몬 길항제와의 병용 요법에서만 확립되었다(효능·효과 및 사용상의 주의사항 중 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조).

자극 제 5일 또는 6일

성선 자극 분비 호르몬 길항제와의 병용 투여는 난소반응, 즉 성장하는 난포의 개수, 크기에 따라 자극 제 5일 또는 6일에 시작한다. 혈청 에스트라디올 수치의 평가를 병행하는 것이 도움이 된다. 성선 자극 분비 호르몬 길항제는 조기 황체 형성 호르몬(Lutenizing Hormone)의 급상승을 방지하기 위하여 사용된다.

자극 제 8일

이 약을 투여한 자극 제 1일로부터 7일 후, 최종 난모 세포 성숙 유발 기준(난포 3개 \geq 17mm)에 도달할 때까지 유전자재조합 난포 자극 호르몬(FSH, Follicle Stimulating Hormone) 제제를 매일 투여하여 과배란(COS, Controlled Ovarian Stimulation) 요법을 계속할 수 있다. 유전자재조합 난포 자극 호르몬 제제의 1일 용량은 난소의 반응에 따라 다를 수 있다. 정상 반응인의 경우 1일 유전자재조합 난포 자극 호르몬제제 150 IU 용량이 권장된다. 난소반응에 따라, 사람 융모성 성선 자극 호르몬(hCG, human Chorionic Gonadotropin)을 투여한 날은 유전자재조합 난포 자극 호르몬 제제의 투여를 생략할 수 있다. 평균적으로 치료 제 9일(6-18일 범위)에 적절한 난포의 발달이 이루어진다.

17mm 이상의 난포가 3개 이상 관찰되자마자, 뇨추출 사람 융모성 성선 자극 호르몬 5,000-10,000 IU를 그 날 또는 그 다음날 단회 투여하여 최종 난모세포의 성숙을 유발시킨다. 과도한 난소반응이 나타나는 경우, 난소 과자극 증후군(OHSS, Ovarian Hyperstimulation Syndrome)이 나타날 위험성을 감소시키기 위하여 사용상의 주의사항 중 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항의 권고사항을 참고한다.

투여방법

이 약은 여성 본인이나 그 배우자가 직접 피하 주사할 수도 있으며, 이러한 경우 의사로부터 충분한 설명을 들어야 한다. 이 약의 자가 주사시 반드시 적절한 훈련을 받고 전문적인 조언을 받을 수 있는 상황에서만 투여할 수 있다.

사용상의 주의사항**1. 다음 환자에는 투여하지 말 것**

- 1) 이 약의 주성분이나 부형제에 과민성이 있는 환자
- 2) 난소, 유방, 자궁, 뇌하수체 또는 시상하부의 종양 환자

- 3) 원인이 밝혀지지 않은 비정상(월경이 아닌) 질 출혈을 보이는 환자
- 4) 원발성 난소부전 환자
- 5) 난소낭종이나 난소 비대 환자
- 6) 난소 과자극 증후군(OHSS)의 병력이 있는 환자
- 7) 초음파로 측정할 때 11mm 이상의 난포가 30개 이상 발생한 과배란 유도(COS) 주기가 있었던 환자
- 8) 기저동 난포수가 20개가 넘는 환자
- 9) 임신이 부적합한 자궁 섬유양 종양(fibroid tumor) 환자
- 10) 임신이 부적합한 생식기관 기형 환자
- 11) 임신한 여성('6. 임부 및 수유부에 대한 투여' 항 참조)
- 12) 다낭성 난소증후군(PCOS, polycystic ovarian syndrome) 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 신부전 : 경증, 중등도 또는 중증 신부전 환자의 경우 이 약의 배설률이 감소될 수 있으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 2) 성선 자극 분비 호르몬(GnRH) 작용제 요법은 권장되지 않음 : 이 약과 성선 자극 분비 호르몬(GnRH) 작용제와의 병용 투여에 대한 자료는 제한적이다. 따라서, 이 약과 성선 자극 분비 호르몬 작용제의 병용요법은 권장되지 않는다.
- 3) 난소 과자극 증후군(OHSS) : 난소 과자극 증후군은 단순 난소 비대와는 다른 의학적 상황이다. 경증과 중등도의 난소 과자극 증후군의 임상적 징후와 증상은 복통, 구역, 설사, 약간 내지 중간 정도로 비대해진 난소와 난소낭종이다. 중증의 난소 과자극 증후군은 치명적일 수도 있다. 중증의 난소 과자극 증후군의 임상적 징후와 증상은 난소낭 비대, 급성 복통, 복수, 흉막 삼출, 흉수증, 호흡 곤란, 소변량 감소, 혈액학적 이상, 체중 증가이다. 드물게 난소 과자극 증후군과 관련하여 정맥 또는 동맥의 혈전 색전증이 발생할 수도 있다. 난소 과자극 증후군과 관련하여 간 생검의 형태학적 변화 유무에 관계없이 간 기능 장애를 암시하는 일시적인 간 기능 검사의 이상이 보고된 바 있다.

난소 과자극 증후군은 사람 용모성 성선 자극 호르몬의 투여와 임신(내인성 사람 용모성 성선 자극 호르몬)에 의해 유발될 수 있다. 초기 난소 과자극 증후군은 보통 사람 용모성 성선 자극 호르몬 투여로부터 10일 이내에 발생하며 성선 자극 호르몬 자극에 대한 과도한 난소 반응이 관련될 수 있다. 후기 난소 과자극 증후군은 사람 용모성 성선 자극 호르몬 투여로부터 10일 이후에 임신으로 인한 호르몬 변화의 결과로서 발생한다. 난소 과자극 증후군의 발생 위험 때문에 사람 용모성 성선 자극 호르몬 투여 후 최소한 2주간은 환자를 모니터링 해야 한다.

높은 난소 반응의 위험 인자를 가진 환자는 이 약 투여 중 또는 이 약 투여 후 난소 과자극 증후군이 발생하기 쉽다. 첫 번째 난소 자극의 주기에 있는 여성과 알려진 위험 인자의 일부만 갖고 있는 여성의 경우, 난소 과자극 증후군의 초기 징후와 증상에 대한

면밀한 관찰이 권장된다. 난소 과자극 증후군의 위험성을 감소시키기 위하여, 초음파로 난포 성숙 정도를 치료 전과 치료하는 동안 정기적으로 확인하여야 한다. 혈청 에스트라디올 수치의 평가를 병행하는 것이 도움이 된다.

보조생식술시 직경 11mm 이상의 난포가 18개 이상이면 난소 과자극 증후군의 위험성이 증가된다. 난포가 총 30개 이상이면 사람 용모성 성선 자극 호르몬 투여를 보류할 것이 권장된다.

난소의 반응에 따라 난소 과자극 증후군의 위험성을 감소시키기 위하여 다음의 조치를 고려해볼 수 있다.

- 최대 3일간 성선 자극 호르몬으로의 추가 자극을 보류한다.
- 사람 용모성 성선 자극 호르몬 투여를 보류하고 치료 일정을 취소한다.
- 최종 난모세포 성숙 유발을 위한 노추출 사람 용모성 성선 자극 호르몬 용량을 10,000 IU 미만으로 한다. 즉, 노추출 사람 용모성 성선 자극 호르몬 5,000 IU 또는 유전자재조합 사람 용모성 성선 자극 호르몬 250 마이크로그램 (노추출 사람 용모성 성선 자극 호르몬의 약 6,500 IU에 해당).
- 냉동하지 않은 배아의 이식을 취소하고 배아를 냉동 보관한다.
- 황체기 보조요법에서는 사람 용모성 성선 자극 호르몬 투여는 피해야 한다.

난소 과자극 증후군의 위험성을 감소시키기 위해서는 이 약의 권장된 용량과 투여법을 준수하고 난소 반응을 주의 깊게 모니터링 하는 것이 중요하다. 난소 과자극 증후군이 발생하면, 난소 과자극 증후군에 대한 표준적이고 적절한 처치가 수행되어야 한다.

- 4) 난소 꼬임: 이 약을 비롯한 성선 자극 호르몬의 치료 후에 난소 꼬임이 보고된 바 있다. 난소 꼬임은 난소 과자극 증후군, 임신, 이전에 받은 복부 수술, 난소 꼬임 병력 및 이전의 또는 현재의 난소 낭종과 같은 다른 기왕력과 관련이 있을 수 있다. 감소된 혈액 공급에 의한 난소의 손상은 조기 진단과 즉각적인 꼬임풀기에 의해 완화될 수 있다.

3. 약물유해반응

임상시험에서 이 약으로 치료하는 동안 가장 자주 보고된 약물유해반응은 난소 과자극 증후군(OHSS, 5.2%, '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항 참조), 골반통(4.1%), 불편감(5.5%), 두통(3.2%), 구역(1.7%), 피로(1.4%), 유방 관련 불편감(압통 포함, 1.2%)이었다.

아래의 표에 임상시험에서 이 약을 투여받은 여성에서의 주요 약물유해반응들이 발현신체부위와 빈도별로 나와 있다.

때때로(0.1% 이상, 1% 미만), 자주(1% 이상, 10% 미만).

유해반응은 각 빈도 내에서 증증도가 낮아지는 순서로 정리되었다.

발현부위	빈도	약물유해반응
신경계	자주 때때로	두통 어지러움

소화기계	자주 때때로	구역 복통, 구토, 설사, 변비, 복부팽만
생식기와 유방	자주 때때로	난소 과자극 증후군, 골반통 및 불편감, 유방 관련 불편감 난소 꼬임
전신 반응과 투여부위반응	자주	피로

또한, 자궁외 임신, 유산, 다태 임신이 보고되었는데, 이들은 보조생식술이나 이로 인한 임신과 연관된 것으로 보인다.

4. 일반적 주의

- 1) 치료 시작 전 불임의 평가 : 치료를 시작하기 전에 양쪽 배우자의 불임 여부가 적절히 평가되어야 한다. 특히, 여성은 갑상선 기능 저하증, 부신피질 기능부전, 고 프로락틴 혈증, 뇌하수체 또는 시상하부 종양에 대해 평가해야 하며, 해당 질환에 대한 적절한 치료를 받아야 한다. 또한 의학적으로 임신을 해서는 안 되는 상태도 이 약으로 치료하기 전에 평가되어야 한다.
- 2) 자극 주기 동안의 투여 : 이 약은 단일 피하 주사하도록 되어있다. 동일 치료 주기 내에서 추가적으로 주사하여서는 안 된다('용법·용량' 항 참조).
이 약 투여 후 자극 제 8일 이전에는 추가적인 난포 자극 호르몬 제제를 투여하여서는 안 된다('용법·용량' 항 참조).
- 3) 신부전 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다. 신부전 환자에서는 이 약의 배설률이 감소될 수 있으므로 사용이 권장되지 않는다.
- 4) 간 기능 장애 환자에 대한 자료는 없으나, 간 기능 장애가 이 약의 배설 과정에 영향을 주지 않을 것으로 보인다.
- 5) 다태 임신과 다태 출산 : 이 약을 비롯한 모든 성선 자극 호르몬 치료시 다태 임신과 다태 출산이 보고되었다. 치료를 시작하기 전에 환자 및 그 배우자에게 산모에게 발생할 수 있는 위험성(임신과 출산시 합병증)과 신생아에게 발생할 수 있는 위험성(출산시 저체중)에 대해 알려야 한다. 보조생식술을 받는 여성에서 다태 임신의 위험성은 주로 이식된 배아 수와 관련이 있다.
- 6) 자궁외 임신 : 보조생식술 시술을 받는 불임 여성은 자궁외 임신 발생이 증가함이 보고되었다. 초기에 자궁내 임신인지를 초음파로 확인하여 자궁외 임신 가능성을 배제시키는 것이 중요하다.
- 7) 선천 기형: 보조생식술 후 선천 기형 발생이 자연 임신보다 약간 높을 수 있다. 이는 부모의 특성 차이(예. 산모의 나이, 정자의 특성)와 다태 임신의 발생 증가로 인한 것으로 보인다.
- 8) 난소와 다른 생식기관의 종양 : 불임 치료를 위해 여러 약물 요법을 받은 여성에서 난소와 다른 생식기관의 양성 및 악성 종양이 보고되었다. 그러나 성선 자극 호르몬

투여가 불임 여성에서 이러한 종양의 위험성을 증가시키지는지 확인되지 않았다.

- 9) 혈관 합병증 : 난소 과자극 증후군과 연관이 있거나 없는 혈전 색전증이 이 약을 비롯한 성선 자극 호르몬 치료 후에 보고되었다. 정맥 또는 동맥에서 기인한 혈관내 혈전증은 주요 장기나 사지로의 혈류 감소로 이어질 수 있다. 혈전 색전증 발생과 관련한 일반적으로 알려진 위험 인자, 즉 개인 또는 가족 병력, 중증 비만 또는 혈전 성향증을 가진 여성에서 이 약을 비롯한 성선 자극 호르몬 치료는 이 위험성을 더욱 증가시킬 수 있다. 이러한 여성에서 이 약을 비롯한 성선 자극 호르몬 투여의 유익성이 위험성을 상회하는지 평가해 볼 필요가 있다. 그러나, 임신 자체가 또한 혈전증 증가 위험성을 가지고 있음을 주의해야 한다.
- 10) 운전 및 기계조작 능력에 대한 시험이 수행되지 않았다. 이 약은 어지러움을 초래할 수도 있다. 환자들에게 만약 어지러우면 운전이나 기계조작을 하지 말아야 한다고 주지시켜야 한다.

5. 상호작용

이 약과 다른 약물의 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 코리폴리트로핀 알파는 사이토크롬 P450 효소의 기질이 아니므로, 다른 약물과의 상호작용은 예상되지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

임신 중 이 약의 사용은 금기이다. 임신 중 우연히 노출되었던 경우, 임신의 유해한 결과를 배제할 수 있는 임상 자료가 충분치 않다.

랫드와 토끼를 대상으로 실시된 생식발생 독성시험에서 이 약이 수태능에 영향을 주지 않았다. 이 약과 대조약인 휴메곤을 랫드와 토끼에게 교배 이전, 직후 및 임신 초기에 투여 시 착상 전 및 착상 후 손실의 증가가 관찰되어 배아독성이 나타났다.

랫드에게 교배 이전, 교배 중 그리고 임신 초기 제 0, 2, 4일에 이 약을 과다배란유도 용량인 20IU/kg/2일까지 피하투여하였을 때, 최기형성은 나타나지 않았다. 그러나, 토끼를 대상으로 교배 이전에 이 약 또는 휴메곤을 투여했을 때, 최기형성이 발생하였으며, 기형 발생률은 위약군, 이 약 2, 4 IU/kg 및 휴메곤 투여군에서 각각 1.4%, 2.3%, 3.9% 및 6.3%로 나타났다. 기형 생성은 황체수가 14개를 초과하는 동물에서만 나타났으므로, 최기형성은 과다배란과 관련 있는 것으로 보인다. 배아독성과 최기형성은 생리학적 최대한도 이상의 배아 수를 유지할 수 없는 동물의 과다배란 상태로 인한 것으로 추정된다. 이 약의 임상적 사용에 있어 이러한 결과와의 관련성은 제한적이다.

2) 수유부

수유기간 동안 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

7. 소아에 대한 투여

소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성 연구는 실시되지 않았으므로, 소아에 대한 투여는 권장되지 않는다.

8. 과량투여

한 치료주기에 이 약을 한 번 이상 주사하거나 이 약과/이나 고용량의 유전자재조합 난포 자극 호르몬의 투여는 난소 과자극 증후군의 위험성을 증가시킬 수 있다. 이 약 투여 후 자극 제 8일 이전에는 추가적인 난포 자극 호르몬 제제를 투여해서는 안 된다. 난소 과자극 증후군의 위험성을 감소시키거나 조절하기 위한 조치는 '2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것' 항과 '4. 일반적 주의' 항을 참고로 한다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 적합성 자료가 없으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
- 2) 냉장(2~8°C) 보관한다. 편의상 환자는 이 약을 25°C 이하에서 총 1개월을 넘지 않는 범위 내에서 보관해도 된다. 냉동시키지 않는다.
- 3) 이 약의 용액상태가 맑지 않으면 사용하지 않는다.
- 4) 사용되지 않은 제품이나 폐기물은 국내 규정에 맞게 폐기되어야 한다.
- 5) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

저장방법

밀봉용기, 냉장(2-8°C)보관

수입자

한국엠에스디(유)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2014년 10월 1일