

# 에론바 주사 100, 150 마이크로그램

(코리폴리트로핀알파, 유전자재조합)

## 원료약품 및 분량

### 1 프리필드 시린지 (0.5 밀리리터) 중,

주성분:	코리폴리트로핀 알파(유전자재조합, 숙주세포 : CHO-K1, 벡터 : pKMS.FSH $\alpha\beta$ CTP) (별규)	-----100, 150 $\mu$ 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 $\mu$ g을 투여한다.

체중이 60kg을 초과하는 여성에게는 단일 용량 150 $\mu$ 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.

### 자극 제 5일 또는 6일 :

성선 자극 분비 호르몬 길항제와의 병용 투여는 난소반응, 즉 성장하는 난포의 개수, 크기와/또는 순환하는 에스트라디올의 양에 따라 자극 제 5일 또는 6일에 시작한다. 성선 자극 분비 호르몬 길항제는 조기 황체 형성 호르몬(Lutenizing Hormone)의 급상승을 방지하기 위하여 사용된다.

### 자극 제 8일 :

이 약 투여한 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

치료를 계속할 수 있다. 유전자재조합 난포 자극 호르몬제제의 1일 용량은 난소의 반응에 따라 다를 수 있다. 정상 반응인의 경우 1일 유전자재조합 난포 자극 호르몬제제 150 IU 용량이 권장된다. 난소반응에 따라, 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG, human Chorionic Gonadotropin)을 투여한 날은 유전자재조합 난포 자극 호르몬제제의 투여를 생략할 수 있다. 평균적으로 치료 제 9일(6-18일 범위)에 적절한 난포의 발달이 이루어진다.

17mm 이상의 난포가 3개 이상 관찰되자마자, 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 최소화하기 위하여 사용상 주의사항의 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

#### 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 경증, 중등도 또는 중증 신부전 환자의 경우 이 약의 배설과정에 장애가 있을 수 있으므로, 이 약의 투여는 권장되지 않는다.
- 2) 이 약과 성선 자극 분비호르몬(GnRH) 작용제와의 병용 투여에 대한 자료는 제한적이다. 대조약이 사용되지 않은 소규모 시험 결과에 따르면 성선 자극 분비 호르몬 길항제와의 병용요법보다 높은 난소 반응을 나타내었다. 따라서, 이 약과 성선 자극 분비 호르몬 작용제의 병용요법은 권장되지 않는다.
- 3) 이 약은 다낭성 난소증후군(PCOS, polycystic ovarian syndrome) 환자에서는 연구되지 않았으므로, 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
- 4) 이 약 투여 후 난소 반응은 유전자재조합 난포자극호르몬(FSH)의 매일 투여 후 난소 반응보다 높은 것으로 나타났다. 따라서, 높은 난소 반응이 일어나는 것으로 알려진 위험 인자를 가진 환자는 이 약 투여중 또는 이 약 투여후 난소 과자극 증후군이 발생하기 쉽다. 첫 번째 난소 자극의 주기에 있는 여성과 알려진 위험 인자의 일부만 갖고 있는 여성의 경우, 난소의 과반응 가능성을 주의깊게 모니터링하는 것이 권장된다.
- 5) 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

(파열되기 쉬운) 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 증후군의 징후와 증상은 사람 융모성 성선 자극 호르몬의 투여와 임신(내인성 사람 융모성 성선자극호르몬)에 의해 유발된다. 초기 난소 과자극 증후군은 보통 사람 융모성 성선 자극 호르몬 투여로부터 10일 이내에 발생하며 성선 자극호르몬 자극에 대한 과도한 난소 반응이 관련될 수 있다. 보통, 초기 난소 과자극 증후군은 월경이 시작되면서 자연스럽게 사라진다. 후기 난소 과자극 증후군은 사람 융모성 성선 자극 호르몬 투여로부터 10일 이후에 (다태)임신의 결과로서 발생한다. 난소 과자극 증후군의 발생 위험 때문에 사람 융모성 성선 자극 호르몬 투여 후 최소한 2주간은 환자를 모니터링 해야 한다.

난소 과자극 증후군의 위험성을 최소화하기 위하여, 초음파로 난포 성숙 정도를 평가하고/하거나 혈청 에스트라디올 수치의 평가를 치료 전과 치료하는 동안 정기적으로 확인하여야 한다.

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

난소의 반응에 따라 난소 과자극 증후군을 방지하기 위하여 다음의 조치를 취할 수 있다:

- 최대 3일간 성선 자극호르몬으로의 추가 자극을 보류한다.;
- 에스트라디올 수치가 안정화되거나 감소될 때까지 최종 난포 세포 성숙 유발을 위한 사람 융모성 성선 자극 호르몬 투여를 지연시킨다.
- 최종 난포세포 성숙 유발을 위한 사람 융모성 성선 자극 호르몬 용량을 10,000 IU 미만으로 한다. 즉, 사람 융모성 성선 자극 호르몬 5,000 IU 또는 유전자재조합 사람 융모성 성선 자극 호르몬 250 마이크로그램 (약 6,500 IU에 해당);
- 향후 이식을 위해 모든 배아를 냉동 보관한다;
- 사람 융모성 성선 자극 호르몬 투여를 보류하고 치료 일정을 취소한다.

황체기 보조요법에서는 사람 융모성 성선 자극 호르몬 투여는 피해야 한다.

난소 과자극 증후군의 위험성을 최소화하기 위해서는 이 약의 권장된 용량과 투여법을 준수하고 난소 반응을 주의 깊게 모니터링하는 것이 중요하다.

### 3. 약물 유해반응

임상시험에서 이 약으로 치료하는 동안 가장 자주 보고된 약물유해반응은 난소과자극 증후군(OHSS, 5.2%), 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 약물 유해반응들이 발현신체부위와 빈도별로 나와 있다; 때때로 (0.1%이상, 1%미만), 자주 (1%이상, 10%미만).

유해반응은 각 빈도 내에서 중증도가 낮아지는 순서로 정리되었다.

발현부위	빈도	약물 유해반응
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) 치료를 시작하기 전에, 임신에 대한 잠정적인 금기사항이 있는지 평가할 때 양쪽 배우자의 불임 여부가 적절히 평가되어야 한다. 특히, 여성은 갑상선 기능 저하증, 부신피질 결핍증, 고 프로락틴 혈증, 뇌하수체 또는 시상하부 증양에 대해 평가해야 하며, 해당 질환에 대한 적절한 치료를 받아야 한다.
- 2) 이 약은 단일 피하 주사하도록 되어있다. 동일 치료 주기 내에서 추가적으로 주사하여서는 안 된다.
- 3) 이 약 투여 후 처음 7일간은 유전자재조합 난포 자극 호르몬제제를 투여하여서는 안 된다.
- 4) 신부전 환자를 대상으로 한 임상시험은 실시되지 않았다. 신부전 환자에서는 이 약의 배설과정에 장애가 있을 수 있으므로 사용이 권장되지 않는다.
- 5) 간기능 장애 환자에 대한 자료는 없으나, 간기능 장애가 이 약의 배설과정에 영향을 주지 않을 것으로 보인다.
- 6) 모든 성선 자극호르몬 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 (저 출산 체중)에 대해 알려야 한다. 보조생식술을 받는 여성에서 다태 임신의 위험성은 주로 이식된 배아수와 관련이 있다.
- 7) 보조생식술, 특히 체외 수정(IVF), 시술을 받는 불임 여성은 종종 자궁관에 이상이 있으므로, 자궁외 임신 발생이 증가할 수 있다. 초기에 자궁내 임신인지를 초음파로 확인하여 자궁외 임신 가능성을 배제시키는 것이 중요하다.
- 8) 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.
- 9) 불임 치료를 위해 여러 약물 요법을 받은 여성에서 난소와 다른 생식기관의 양성 및 악성 종양이 보고되었다. 그러나 성선 자극호르몬 투여가 불임 여성에서 이러한 종양의 기저 위험성을 증가시키는지는 아직 확인되지 않았다.
- 10) 혈전색전 발생과 관련한 일반적으로 알려진 위험 요인, 즉 개인 또는 가족 병력, 중증 비만 (신체비만지수 > 30kg/m<sup>2</sup>) 또는 혈전 성향증을 가진 여성에서 성선 자극호르몬 치료는 이 위험성을 더욱 증가시킬 수 있다. 이러한 여성에서 성선 자극호르몬 투여의 유익성이 위험성을 상회하는지 평가해 볼 필요가 있다. 그러나, 임신 자체가 또한 혈전증 증가 위험성을 가지고 있음을 주의해야 한다.
- 11) 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 시토크롬 P450 효소의 기질이 아니므로, 다른 약물과의 상호작용은 예상되지 않는다.

#### 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

**1) 임부**

임상에서 성선 자극 호르몬과 함께 과배란 유도후 최기형성 위험성은 보고되지 않았다. 임신 중 우연히 노출되었던 경우, 임신의 유해한 결과를 배제할 수 있는 임상 자료가 충분치 않다.

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

랫트에게 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 발생율은 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 관련있는 것으로 보인다. 배아독성과 최기형성은 생리학적 최대한도 이상의 배아수를 유지할 수 없는 동물의 과다배란 상태로 인한 것으로 추정된다. 이 약의 임상적 사용에 있어 이러한 결과와의 관련성은 제한적이다.

임신 중 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

**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 난포자극호르몬의 투여는 난소 과자극 증후군의 위험성을 증가시킨다. 난소 과자극 증후군을 예방하거나 조절하기 위한 조치는 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것과 4. 일반적 주의를 참고로 한다.

**9. 보관 및 취급상의 주의사항**

- 1) 적합성 자료가 없으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.
- 2) 냉장 (2~8℃) 보관한다. 편의상 환자는 이 약을 25℃ 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℃)보관

**수입자****한국엠에스디(유)**

서울특별시 마포구 마포대로 163 (지번주소: 공덕동 168)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2011년 07월 30일