

퓨레곤[®] 용액주 50IU, 100IU

(폴리트로핀베타, 재조합난포자극호르몬)

원료약품 및 분량

이 약 1ml 중,

주성분: 폴리트로핀-베타(재조합난포자극호르몬 recFSH)(별규) (숙주 : CHO 세포, 벡타 : pKMS.FSHagβg)	-----100 IU, 200IU
부형제: 정제백당	-----50.0mg
부형제: 구연산나트륨	-----14.7mg
부형제: 폴리소르베이트20	-----0.2mg
부형제: L-메치오닌	-----0.5mg

성상

무색투명한 액체가 들어있는 무색투명한 바이알

효능·효과

1. 여성
다음과 같은 임상적 상황에서 여성의 불임증 치료
- Clomiphene citrate으로 치료되지 않은 여성의 무배란증(다낭성 난소 증후군 PCOS 포함)
- 보조생식프로그램(즉 in vitro fertilization/embryo transfer : IVF/ET, gamete intra-fallopian transfer : GIFT, intracytoplasmic sperm injection : ICSI)실시중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소과자극(controlled ovarian hyperstimulation)
2. 남성
저성선자극호르몬성 성선부전에 의한 정자형성의 결핍증

용법·용량

■ 일반적 지침

이 약의 투여는 불임질환의 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 실시해야 한다. 첫 투여는 직접적인 의학적 감독 하에 수행되어야 한다.

■ 용량 :

1. 여성

외인성 성선 자극호르몬(gonadotrophins)에 대한 난소의 반응은 개인간(inter-), 개인적(intra-individuals)으로 큰 차이가 있으므로 일정한 용량스케줄을 잡는 것이 불가능하다. 그러므로 용량은 난소 반응에 따라 개별적으로 조절되어야 하며 이때 초음파 촬영 및 혈중 에스트라디올 농도가 모니터링되어야 한다. 이 약과 노추출 FSH에 대한 비교임상에서 이 약은 전배란상태(Pre-ovulatory conditions)에 도달하기 위해 필요한 치료기간이 짧았고 총 용량이 낮았다는 점에서 노추출 FSH 보다 효과적이었다. 따라서, 난포 성숙을 적절하게 조절할 뿐만 아니라 원치 않는 난포과자극의 위험성을 최소화하기 위해, 이 약을 투여할 때에는 노추출 FSH을 투여 시 일반적으로 사용하는 용량에 비해 낮은 용량의 투여를 고려하는 것이 적절하다. 이 약의 임상 경험은 두 적응증에 대해 세 치료 주기(three treatment cycles)를 기초로 하고 있으며, 전반적인 체외수정(IVF)의 경험에 의하면 일반적으로 치료성공율은 첫 4번의 시도 동안에는 안정적이고 그 후에는 점차 감소한다.

- 무 배란

연속적 투여(sequential treatment scheme)는 1일 이 약 50IU의 투여개시가 추천되며 이 개시 용량을 적어도 7일동안 유지한다. 난소 반응이 없으면 난포성장과/혹은 혈청 에스트라디올 농도로 적절한 효력반응이 나타날 때까지 1일 용량을 점차적으로 증가시킨다. 에스트라디올 농도가 1일 40-100%씩 증가할 때가 적절하며 이때의 1일 용량을 전-배란상태에 이를 때까지 유지시킨다. 전-배란상태는 초음파 촬영시 가장 성숙한 난포의 지름이 적어도 18mm이고/이거나 혈청 에스트라디올 농도가 300-900 picograms/ml(1000-3000pmol/L)일 때이다. 보통 7 내지 14일의 투여로 이 상태에 충분히 도달한다. 이때 이 약의 투여를 중단하고 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)을 투여함으로써 배란을 유발할 수 있다. 만약 반응한 난포의 수가 너무 많거나 에스트라디올 농도가 빠르게 증가하여 연속적으로 2일이나 3일 동안 2배 이상이 되면 1일 용량은 감소되어야 한다. 난소의 크기가 14mm 이상이면 임신이 가능하므로 14mm 이상인 전-배란상태의 난포가 많으면 다태임신(multiple gestations)의 위험성이 있다. 그 경우 다태임신을 막기 위해 hCG의 투여는 보류되어야 하고 임신은 피해야 한다.

- 보조생식술(ART)에서 조절된 난소과자극

여러 가지 자극 프로토콜이 사용된다. 적어도 첫 4일 동안 150-225IU의 개시용량이 추천된다. 그 후의 용량은 난소의 반응정도에 따라 개별적으로 조절될 수 있다. 더 긴 투여기간이 필요할 수도 있음에도 불구하고, 임상시험에서는 6-12일 동안 75-375IU의 유지용량으로 충분함을 보여주었다. 이 약은 단독 투여하거나 조발황체화(premature luteinisation)을 막기 위해 성선 자극 분비 호르몬 효능약(GnRH agonist) 또는 길항제(GnRH antagonist)와 병용 투여할 수 있다. 성선 자극 분비 호르몬 효능약(GnRH agonist)와 병용할 경우, 충분한 난포반응에 도달하기 위하여 필요한 이 약의 총 용량이 더 높아질 수 있다. 난소반응은 초음파 촬영 및 혈청 에스트라디올 농도를 측정하여 모니터링한다. 초음파 촬영시 적어도 세 개의 난포가 16-20mm이고 우수한 에스트라디올 반응[지름이 18mm이상인 각 난포에 대해 약 300-400 picogram/ml(1000-1300pmol/l)의 혈청농도]이 확인되었을 때 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)을 투여함으로써 난포성숙의 마지막 단계가 유도된다. 34-35시간 후에 난모세포를 채취하도록 한다.

2. 남성

이 약은 hCG 와 병용하여 주당 450IU 의 용량을 투여하되 가급적이면 150IU 단위의 용량으로 3회로 나누어 투여해야 한다. 이 약과 hCG의 병용투여는 정자형성의 개선을 어느정도 기대할 수 있을 때까지 최소 3~4 개월까지 계속 해야 한다. 반응을 평가하기 위해, 이 약의 투여를 시작한 4-6개월 후에 정액분석을 실시하는 것이 권장된다. 만약 이 기간 이후에도 정자형성의 반응이 없어도 병용요법은 계속될 수 있다. 현재의 임상경험으로는 정자의 형성을 위하여 18개월 이상의 투여가 필요할 수가 있다고 알려져 있다.

■ 용 법 :

주사시 통증을 예방하고 주사부위에서의 누출을 최소화하기 위해 이 약은 근주 혹은 피하주사로 서서히 투여해야 한다. 피하주사 부위의 lipoatrophy(지방성 위축)를 방지하기 위해 동일 주사부위에 반복 투여하지 않고, 사용되고 남은 용액은 버려야 한다. 이 약의 피하주사는 의사의 충분한 설명 후 환자나 배우자가 시행할 수 있다. 이 약의 자가투여는 적극적이고, 훈련이 잘 되었으며 전문가의 충고에 잘 따르는 환자만이 시행해야 한다.

사용상의 주의사항**1. 다음 환자(경우)에게는 투여하지 말 것**

- 남성 및 여성 :
 - (1) 이 약의 주성분이나 부형제에 과민성이 있는 환자
 - (2) 난소, 유방, 자궁, 고환, 뇌하수체 또는 시상하부에 종양이 있는 환자
 - (3) 원발성 성선부전 환자
- 여성 :
 - (1) 임신
 - (2) 원인이 밝혀지지 않은 질출혈을 보이는 환자
 - (3) 다낭성 난소증후군(PCOS)과 무관한 난소낭종이나 비대된 난소가 있는 경우
 - (4) 임신이 부적합한 생식기관 기형 환자
 - (5) 임신이 부적합한 자궁 섬유양 종양 (Fibroid tumours) 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- (1) 이 약은 미량의 스트렙토마이신 및/또는 네오마이신이 포함될 수 있다. 이러한 항생제는 감수성이 있는 환자에서 과민성 반응을 유발시킬 수 있다.
- (2) 조절되지 않는 비성선 내분비병증 (예, 갑상선, 부신 혹은 뇌하수체 장애)이 있는 경우에는 제외되어야 한다.

- 여성

- (1) 바람직하지 않은 난소 과자극
여성 환자에 투여할 때 약제 투여 전과 투여 중 규칙적 간격으로 난포성숙에 대한 초음파측정과 혈중 에스트라디올 농도가 측정되어야 한다. 많은 난포가 성숙되는 것과 별도로 에스트라디올 농도가 매우 빠르게 증가 즉 연속 2-3일동안 2배 이상씩 증가하여 과도하게 고농도에 이를 수 있다. 난소 과자극의 진단은 초음파 검사로 확인될 수 있다. 바람직하지 않게 난소가 과자극 되면 (즉, 의학적인 보조생식술에서 조절된 난소 과자극의 일환으로서가 아니라) 이 약의 투여를 중단해야 한다. 이 경우 다발배란 외에 난소 과자극 증후군(OHSS)이 유발될 수도 있으므로 임신은 피해야 하고 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)의 투여는 보류되어야 한다. 경증의 난소 과자극 증후군의 임상적 징후와 증상은 복통, 구역, 설사 및 경증에서 중등도의 난소비대와 난소낭종이다. 간기능 이상을 의심해볼 수 있는 일시적인 간기능 검사의 이상은 간 생검 시 형태학적 변화를 동반할 수 있는데, 난소과자극증후군과 관련이 있는 것으로 보고되었다. 드물게 중증 난소 과자극 증후군은 치명적일 수도 있다. 이의 특징은 큰 난소낭(파열되기 쉬운), 복수, 종종 수흉증 및 체중 증가이다. 드물게 난소 과자극 증후군(OHSS)과 관련하여 정맥 또는 동맥의 혈전색전증이 발생할 수도 있다.
- (2) 난소 꼬임은 이 약의 투여 및 다른 성선자극호르몬의 중재시술 이후에 보고되었다. 또한, OHSS, 임신, 이전 복부시술, 난소 꼬임의 병력, 과거 혹은 현재 난소낭종 및 다낭성 난소와 같은 다른 위험성 요인과 관련될 수 있다. 혈액공급이 감소되면서 나타나게 되는 난소의 손상은 조기에 진단한 후 즉시 꼬임을 풀어서 억제할 수 있다.
- (3) 보조생식술, 특히 체외수정(IVF) 시술을 받는 불임 여성은 종종 자궁관에 이상이 있으므로, 자궁 외 임신 발생이 증가할 수 있다. 그러므로 조기에 자궁내 임신인지를 초음파로 확인하는 것이 중요하다.

3. 약물유해반응

임상시험에서 이 약을 투여받은 모든 환자군의 3%은 근육 내 주사하거나 피하주사할 때

투여부위에 국소적 반응이 나타날 수 있으며, 대부분이 사실상 경증이고 일시적이었다. 이 약을 투여받은 모든 환자군의 약 0.2%에서 전신적 과민성 반응이 때때로 관찰되었다.

여성 :

임상시험에서 이 약을 투여한 여성의 약 4%에서 난소 과자극 증후군(OHSS)과 연관된 징후 및 증상이 보고되었다. 이 증후군과 연관된 약물유해반응은 골반통 및/또는 울혈, 복통 및/또는 팽만, 유방 관련 불편감 및 난소 비대이다.

아래의 표에 임상시험에서 보고된 이 약을 투여받은 여성에서의 약물유해반응이 발현신체부위와 빈도별로 나와 있다. ; 때때로(0.1%이상, 1%미만), 자주(1%이상, 10%미만)

발현부위	빈도	약물유해반응
신경계 장애	자주	두통
위장관계 장애	자주	복부팽만, 복통
	때때로	복부불편감, 변비, 설사, 구토
생식기계 및 유방장애	자주	난소 과자극 증후군, 골반통
	때때로	유방 관련 불편감 ¹ , 자궁출혈, 난소낭, 난소비대, 난소꼬임, 자궁비대, 질출혈
전신장애와 투여부위 상태	자주	투여부위반응 ²
	때때로	전신적 과민성 반응 ³

1. 유방 관련 불편감은 압통, 통증 및/또는 울혈, 유두동통을 포함함
2. 투여부위에서 국소적 반응은 타박, 통증, 발적, 종창 및 가려움을 포함함
3. 전신적 과민성 반응은 흥분, 두드러기, 발진, 가려움을 포함함

또한, 자궁외 임신, 유산, 다태임신이 보고되었는데, 이들은 보조생식술이나 이로 인한 임신과 연관된 것으로 간주되었다.

드물게 다른 성선자극호르몬제제와 마찬가지로 이 약과 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG) 병용투여와 관련하여 혈전색전증이 나타났다.

남성 :

아래의 표에 임상시험에서 보고된 이 약을 투여받은 남성(30명이 투여받음)에서의 약물유해반응이 발현신체부위와 빈도별로 나와 있다; 자주(1%이상, 10%미만)

발현부위	빈도 ¹	약물유해반응
신경계 장애	자주	두통
피부 및 피하조직 장애	자주	여드름, 발진
생식기계 및 유방장애	자주	부고환낭종, 여성유방증
전신장애와 투여부위 상태	자주	투여부위경화

1. 한 임상시험보고서에서 1회로만 보고된 약물유해반응도 1% 초과된 빈도로 나타났으므로, 자주로 분류되었다.

4. 일반적 주의

- (1) 성선자극호르몬제제에 의한 배란 유도 후의 임신은 다태임신의 위험성이 증가된다. FSH제제의 투여를 적절히 조절하여 다난포발달을 예방하여야 한다. 다태임신은 수준이 높을수록 모체 내 및 출생전후기에서 유해한 결과의 위험성을 증가시킨다.

치료를 시작하기 전 환자에게 발생할 수 있는 다태출산의 위험성에 대해 알려야 한다.

- (2) 보조생식술(Assisted Reproductive Technology : ART) 후 선천기형의 발생율이 자연 임신보다 약간 높을 수 있다. 이는 부모의 특성 차이(예, 산모의 나이, 정자의 특성)와 보조생식술 후 다태임신의 발생을 증가로 인한 것으로 사료되고 있다. 보조생식술 중 성선자극호르몬을 사용하는 것이 선천기형의 위험성 증가와 관련이 있다는 자료는 없다.
- (3) 혈전증의 일반적으로 알려진 위험 요인, 즉 개인 또는 가족 병력, 중증 비만(신체비만지수>30kg/m²) 또는 혈전성향증을 가진 여성은 성선자극호르몬으로 치료하는 기간 또는 이후에 정맥 또는 동맥 혈전색전의 위험성이 더욱 증가될 수 있다. 이러한 여성에서는 체외수정(IVF) 치료의 유익성이 위험성을 상회하는지 평가할 필요가 있다. 그러나, 임신 그 자체도 혈전증의 위험성을 증가시킨다는 점을 명심해야 한다.
- (4) 남성에게서 내인성 FSH의 수치의 상승은 원발성 고환부전을 나타낸다. 이런 환자들은 이 약/hCG요법에 반응하지 않는다.

5. 상호작용

- (1) 이 약과 Clomiphene citrate의 병용투여는 난포반응을 향상시킬 수 있다.
- (2) 성선 자극 분비 호르몬 효능약(GnRH agonist)으로 유도된 뇌하수체 탈감작 후에는 적절한 난포반응을 얻기 위해 이 약의 고용량이 필요할 수도 있다.
- (3) 적합성 자료가 없으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

6. 임부, 수유부에 대한 투여

- (1) 임부
임신 중에 이 약을 사용해서는 안된다. 임신 중 이 약에 우연히 노출되었을 경우에 대한 임상자료가 충분치 않아 최기형성 효과를 배제할 수 없다.
- (2) 수유부
이 약이 유즙으로 분비되었던 어떠한 임상 또는 동물시험 자료는 없다. 이 약은 분자량이 높으므로 인체 내에서 유즙으로 분비되는 것처럼 보이지 않으나, 만약 유즙으로 분비된다면 태아의 위장관에서 분해된다. 이 약은 유즙생성에 영향을 줄 수 있다.

7. 소아에 대한 투여

이 약을 소아에게 투여하는 것은 적절하지 않다.

8. 운전 및 기계조작 능력에 미치는 영향

운전 및 기계조작 능력에 대하여 이 약이 미치는 어떠한 영향도 관찰되지 않았다.

9. 과량 투여 시 처치

인체에 대한 이 약의 급성독성에 관한 데이터는 없으나 동물에 대한 이 약과 뇨추출 성선자극호르몬제제의 급성독성은 매우 낮은 것으로 밝혀졌다. 매우 고용량의 FSH는 난소 과자극을 유발할 수 있다.

10. 적용상의 주의사항

용액 중에 이물이 발견되거나 용액이 맑지 않을 경우 사용하지 않도록 한다.
개봉된 바이알은 즉시 사용해야 한다.

11. 저장상의 주의사항

- 1) 이 약은 동결을 피하여 2-8°C의 차광냉장보관을 원칙으로 하지만, 환자들이 사용할

경우 겉포장을 유지하여 25°C이하에서 보관시 최대 3개월까지 사용이 가능하다.
2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

저장방법

차광냉장보관(2~8°C), 얼리지 말 것

수입자

한국엠에스디(유)

서울특별시 마포구 마포대로 163 (지번주소: 공덕동 168)

대표전화 02) 331-2000

작성일자: 2012년 02월 29일