



루프린[®]-주 3.75밀리그램 (루프로렐린아세트산염)

[치료약물 및 그 분량]

1 바이알(44.1 mg)
주성분 : 루프로렐린아세트산염(JP) 3.75 mg
첨가제 : 락토산 · 글리콜산공중합체(3:1), D-만니톨
첨부현탁용제 1앰플(1 mL)중
주사용수(용제)(적용), 카복시메틸셀룰로오스나트륨(5 mg), 폴리소크레이트 80(1 mg), D-만니톨(50 mg)

[성상]

현탁용 앰플과 흰색의 분말동결 건조물이 충전된 바이알

[효능·효과]

- 자궁내막증
- 과다월경, 하복통, 요통 및 빈혈 등을 수반한 자궁근증에서 근증핵의 축소 및 증상의 개선
- 전립선암
- 폐경전 유방암
- 중추성 사춘기조발증

[용법·용량]

- 자궁내막증 : 보통 성인에는 4주 1회 루프로렐린아세트산염으로서 3.75 mg을 피하주사한다. 단, 체중이 50 kg 미만의 환자에게는 1.88 mg을 투여한다. 또 한 초회 투여는 월경주기 1~5일째에 한다.
- 자궁근증 : 보통 성인에는 4주 1회 루프로렐린아세트산염으로서 1.88 mg을 피하주사한다. 단, 체중과다 환자, 자궁종대가 고도인 환자에는 3.75 mg을 투여한다. 또한 초회투여는 월경주기 1~5일째에 한다.
- 전립선암, 폐경전 유방암 : 보통 성인에는 4주 1회 루프로렐린아세트산염으로서 3.75 mg을 피하주사한다.
- 중추성 사춘기조발증 : 보통 4주 1회 루프로렐린아세트산염으로서 체중 kg당 30 µg을 피하주사한다. 또한 증상에 따라 체중 kg당 90 µg까지 증량할 수 있다.

[사용상의 주의사항]

- 경고**
 - 앰플주사제는 용기 절단시 유리 파편이 혼입되어 부작용을 초래할 수 있으므로 사용 시 유리 파편 혼입이 최소화된 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 어린이, 노약자에게 사용 시에는 각별히 주의할 것(앰플주사제에 한함).
 - 전이성 척추 손상(metastatic vertebral lesion)이나 요로폐색증을 수반한 환자는 치료 초기 몇 주 동안 주의 깊게 관찰하여야 한다(‘이상반응’항 참조).
 - 남성환자에서 심근경색, 급성심장사, 뇌졸중으로의 발생위험의 증가가 GnRH 작용제의 사용과 연관있음이 보고되었다. 보고된 odds ratios를 근거로 위 현상은 낮아보이지만, 전립선암환자에게 치료를 결정할 때는 심혈관계 위험요인을 면밀히 관찰하여야만 한다. GnRH 작용제를 투여받는 환자는 심혈관계 질환과의 진행이 의심되는 증상과 징후에 대해 모니터링 받아야 하며, 현재의 임상 치료법에 따라 관리되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 이 약의 성분, GnRH 유사약물에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 자궁내막증, 자궁근증, 중추성사춘기조발증 : 원인불명의 질출혈이 있는 환(약성질환의 가능성이 있다.)
- 호르몬 비의존성 전립선암 환자
- 양쪽 고환 절제술을 받은 후, 이 약에 의해 더 이상 테스토스테론의 감소를 기대할 수 없는 환자
- 진행성 뇌종양 소아 환자
- 진단된 뇌하수체 생종 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

- 젤라틴 함유제제 또는 젤라틴 함유 식품에 대해서 속, 아니필락시양 증상(두드러기, 호흡곤란, 구진부종, 후두부종 등) 등의 과민반응의 병력이 있는 환자[단, 과민반응의 원인이 젤라틴인 것이 명확한 경우에는 투여해서는 안 된다.(‘일반적 주의항 참조)](젤라틴 함유제제에 한함)
- 자궁내막증, 자궁근증, 폐경전 유방암 : 자궁에 점막하 근층이 있는 환자(출혈 증상이 악화될 가능성이 있다.)

- 당뇨병 환자 (‘일반적 주의’항 참조)
- 고혈압 환자(고혈압의 악화 위험이 있다.)
- 우울증등의 병력이 있는 환자(우울증 재발 또는 악화 위험이 있다.)

4. 이상반응

- 중대한 이상반응
 - 호르몬계 : 드물게 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상을 수반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다. 이상이 확인될 경우에는 부신피질호르몬제 투여 등 적절한 처치를 한다.
 - 과민반응 : 드물게 아니필락시양 증상이 나타날 수 있으므로 문진을 충분히 하고 투여 후는 관찰을 충분히 하여 이상이 확인될 경우에는 적절한 처치를 한다.
 - 간장 : AST, ALT의 상승 등을 동반하는 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 관찰되는 경우 적절한 처치를 한다.
 - 내분비계 : 당뇨병이 나타나거나 증상의 악화가 나타날 수 있으므로 이상이 확인되는 경우 적절한 처치를 한다.
 - 자궁내막증, 자궁근증, 폐경전 유방암 : 때때로 에스트로겐 저하에 기인한 갱년기장애 형태의 우울 상태가 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다.
 - 전립선암
 - 정신신경계 : 드물게 우울증이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다.
 - 내분비계(5% 이상) : 뇌하수체-생식샘계 자극작용에 의한 혈청테스토스테론 농도의 상승에 의해 골통증의 일과성 악화, 요로폐색 또는 척수압박이 보일 수 있으므로 이러한 경우에는 대증요법 등 적절한 처치를 한다.
 - 뇌하수체 출증(pituitary apoplexy) : 뇌하수체 생종환자에서 뇌하수체 출증(pituitary apoplexy) 발병이 보고된 바 있으므로 이 약의 최초 투여 후 즉시 두통, 시각장애, 시야장애 등의 증상이 나타나면 검사 후 외과적 치료와 같은 적절한 처치를 행한다.
- 기타의 이상반응
 - 자궁내막증, 자궁근증, 폐경전유방암 및 중추성 사춘기조발증
 - 내분비계 : 얼굴 화끈거림, 열감, 안면홍조, 어깨결림, 두통, 불면/수면 장애, 어지러움, 발한, 때때로 성욕감퇴, 냉감, 시각장애, 정서불안의 지에스트로겐 증상이 나타날 수 있다.
 - 생식기계 : 때때로 부정출혈, 질건조, 성교통, 질염, 대하 증가, 난소 과잉자극 증상, 유방통증 · 긴장감 · 위축
 - 근 · 골격계 : 관절통, 골통증, 때때로 관절경직, 등통증, 근육통, 근경련, 골밀도(bone mineral content)의 감소, 혈청인산염, 고칼슘혈증
 - 피부 : 때때로 여드름, 피부건조, 탈모, 다모, 손톱이상
 - 정신신경계 : 때때로 졸음, 초조감, 기억력 저하, 주의력 저하, 감각 이상
 - 과민반응 : 때때로 발진, 가려움증
 - 간장 : 때때로 AST, ALT, ALP, LDH, γ-GTP, 빌리루빈 상승, 드물게 황달
 - 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 식욕부진, 복통, 복부팽만감, 설사, 변비, 구내염, 구갈
 - 순환기계 : 때때로 심계항진, 혈압상승
 - 혈액계 : 때때로 적혈구 증가, 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소, aPTT(부분 트롬보플라стин시간) 연장
 - 비뇨기계 : 때때로 빈뇨, 배뇨곤란, BUN의 상승
 - 주사부위 : 때때로 통증, 경화, 발적 증상의 주사부위 반응, 드물게 농양
 - 기타 : 때때로 피로, 권태감, 무력감, 입술 · 사지마비, 수근관 증후군, 이명, 난청, 흉부불쾌감, 부종, 가슴증가, 하지통, 호흡곤란, 발열, 종클레스테를 상승, LDL 콜레스테롤 상승, 트리글리세리드 상승, 고콜레스테롤, 드물게 체중감소, 미각이상, 감각신경기능이상
 - 자궁내막증 : 남성호르몬 효과발견에, 여드름, 자루, 다모, 음성 변화), 우울, 신경근장애, 전신통증, 신경증, 졸도, 빈맥, 구강건조, 불안, 인격장애, 망상, 반사출혈, 유증보비, 안과질환, 림프절병증
 - 자궁근증 : 우울, 전신통증, 구강건조, 식욕상승, 신경증, 복부팽만감, 과다근육긴장증, 인플루엔자양 증후군, 질염새
 - 이 약 1개월 대포제제를 이용한 조절된 임상시험에서 자궁근증으로 진단된 환자에게 이 약의 고용량(75 mg)을 투여했다. 고용량에서 관찰되고 저용량에서는 나타나지 않은 이 약과 잠재적으로 관련된 것으로 생각된 이상반응은 심원, 감각저하, 유증보비, 신우신염증, 요장애였다. 일반적으로 고용량에서 지에스트로겐 효과의 발생율이 더 높았다.
 - 조절된 임상시험에서 자궁내막증(6개월 투여) 또는 자궁근증(3개월 투여)환자에 대해 이 약 3.75mg을 투여했다. 자궁내막증 환자에서 이증 에너지 X-선 흡수계측기(DEXA)로 측정된 6개월째 척추 골밀도가 치료 전에 비해 평균 3.9% 감소했다. 투여 중단 6개월 또는 12개월 후 측정된 환자의 경우 평균 골밀도는 투여 전 2% 이내로 회복되었다. 자궁근증 환자에 대해 이 약 3.75 mg을 3개월간 투여하고 정량 디지털방사선촬영술(QDR)로 척추 섬유주 골밀도를 측정시 기 저선에 비해 평균 2.7% 감소했다. 투여 중단 6개월 후 회복되는 경향이 관찰되었다.
- 전립선암
 - 간장 : LDH 상승, 때때로 황달, AST, ALT, γ-GTP, ALP의 상승
 - 내분비계 : 얼굴 화끈거림, 열감, 때때로 두통, 안면홍조, 현기증, 발한, 성욕감퇴, 발기부전, 여성형유방, 고환위축, 회음부 불쾌감
 - 근 · 골격계 : 때때로 관절통, 골통증, 어깨 · 허리 · 사지 등의 통증, 보행곤란, 드물게 근육통, 골밀도(bone mineral content)의 감소
 - 피부 : 때때로 피부염, 두부발모, 진균성 피부부염
 - 비뇨기계 : 때때로 빈뇨, 혈뇨, BUN의 상승, 배뇨곤란, 다뇨증
 - 순환기계 : 때때로 심전도 이상, 심방비 중대

- 혈액계 : 때때로 빈혈, 혈소판감소, 말초혈액순환장애
- 소화기계 : 때때로 위염, 구역, 구토, 식욕부진, 드물게 설사
- 과민반응 : 때때로 발진, 가려움증
- 주사부위 : 흔하게 주사부위 부종, 때때로 통증, 경화, 발적 등의 주사부위 반응, 주사부위자극, 드물게 농양
- 기타 : 흔하게 체중감소, 때때로 부종, 흉부압박감, 추위, 권태감, 입술 · 사지마비, 체중증가, 감각이상, 난청, 이명, 발열, 종 클레스테를 상승, 트리글리세리드 상승, 요산 상승, 고칼슘혈증, 혈당 상승, 단백뇨, 망상적혈구수 증가, 드물게 무력감, 전신통증, 호흡곤란, 협심증, 심장부정맥, 불면, 각혈, 요설박, 고혈통, 진후 경결증

3. 시판후 조사

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

- 전신 : 복부비대, 무력증, 추위, 발열, 전신통증, 두통, 감염, 염증, 광과민반응, 종창(관자빠), 황달, 중증 간 손상
- 심혈관계 : 급성심장사, 협심증, 서맥, 심장부정맥, 율혈성심부전, ECG 변화/허혈, 고혈압, 저혈압, 심음, 심근경색, 정맥염, 폐색전, 뇌경색, 뇌졸중, 심신, 빈맥, 혈전증, 일과성허혈발작, 정맥류
- 소화기계 : 변비, 설사, 구강건조, 심이자장개양, 삼킴곤란, 위장관출혈, 위장장애, 간기능 장애, 식욕증가, 간기능검사 이상, 구역, 소화불량, 직장 풀림, 갈증, 구토
- 내분비계 : 당뇨병, 갑상선비대
- 혈액 및 림프계 : 빈혈, 반사출혈, 림프부종, PT 증가, aPTT 증가, 혈소판 감소, 백혈구 감소, 백혈구 증가
- 대사 및 영양계 : BUN 증가, 갑소증 증가, 크레아티닌 증가, 탈수, 부종, 고지질혈증(총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 트리글리세리드), 고인산혈증, 저혈당, 저단백혈증, 칼륨 감소, 요산 증가, 빌리루빈 증가
- 근골격계 : 감각성척추증, 관절장애, 관절통, 근육통, 골반성유증, 척추 골절, 마비, 간조염양 증상, 골다공증
- 신경계 : 불안, 망상, 우울증, 어지러움, 감각저하, 불면증, 졸음, 성욕증가, 기억장애, 기분동요, 신경증, 신경근육장애, 무감각, 감각이상, 말초신경병증, 수면장애, 경련
- 호르몬계 : 기침, 호흡곤란, 비출혈, 각혈, 인두염, 가슴악성출, 가슴악마찰음, 폐렴, 폐성유증, 폐진음, 호흡기 장애, 부비동출혈, 간질성 폐질환
- 피부 : 피부암, 귀암, 피부부진, 피부건조, 탈상증, 탈모, 인후내 경결절, 색소침착, 가려움증, 발진, 피부병변, 두드러기, 다한증
- 특수감각기계 : 비정상적 시각, 악시, 흐린 시야, 눈건조, 청력장애, 안과 질환, 미각장애, 이명
- 비뇨기계 : 방광염증, 유방통, 유방양반, 여성형유방, 혈뇨, 실금, 파열적 및 지속적 질출혈을 포함한 월경장애, 음경장애, 음경자궁염, 전립선통증, 고환 위축, 고환 통증, 고환 크기 감소, 요장애, 빈뇨, 요폐색, 요로감염, 요설박
- 독립된 사례의 아니필락시가 보고되었다.
- 주사부위 : 통증, 염증, 무균농양, 경화화 혈증을 포함한 주사부위 반응
- 우울증과 다른 정신 질환의 병력을 갖고 있는 환자 중 많은 환자들에서 드물게 자살 관념과 시도의 보고가 있었다. 이 약 치료동안 우울증의 발생과 악화의 가능성이 있는 환자는 삼엄을 받아야 한다.
- 시판 후 조사에서 LHRH 유사약물의 투여 후 드물게 뇌하수체출혈 사례가 보고되었다. 이 같은 사례 중 대부분의 투여 후 2주 이내에 증상이 진단되었다. 대부분의 경우 LHRH 유사약물 투여 후 2주 이내에 나타났고 몇몇 경우는 투여 후 몇 시간 이내에 나타났다. 뇌하수체출혈은 두통, 구토, 시력 장애, 시각구역마비, 정신상태 변화 및 허혈이 함께 나타난다. 이 경우 지체 없이 의료 시술을 해야 한다. 이 같은 근거에 따라 진단된 뇌하수체 생종 환자에게는 LHRH 유사약물을 투여해서는 안된다.
- 여성환자 : 심재정맥혈전색전증, 폐색전증, 심근경색, 뇌졸중 및 일과성 허혈발작을 포함하는 증증의 장애 및 동맥 혈전색전증이 보고되었다. 일시적인 연관성이 일부의 사례에서 보고되었지만, 대부분의 경우는 위험요인 또는 병용약을 등의 작용과 복합적이었다. GnRH작용제의 사용과 이 증상을 간의 인과관계가 알려지지 않았다.

5. 일반적 주의

- 이 약은 정제 젤라틴을 함유하고 있다. 젤라틴 함유제제의 투여에 의해 속, 아니필락시양 증상(두드러기, 호흡곤란, 구진부종, 후두부종 등)이 나타날 수 있다는 보고가 있으므로 문진을 충분히 하고 투여 후에는 관찰을 충분히 해야 한다(젤라틴 함유제제에 한함).
- 이 약은 4주간 지속되는 서방성 제제이며, 4주를 초과하는 기간으로 투여하면 뇌하수체-생식샘계 자극작용에 의해 혈청생식자극호르몬 농도의 일과성 상승에 따라 임상소견이 일과성으로 악화될 우려가 있으므로 4주에 1회의 용법을 준수한다.
- 이 약은 내분비 치료에 사용되는 약이므로 암 치료에 대한 적절한 지식과 경험이 있는 의사의 감독 하에 사용해야 한다.
- 이 약을 투여받은 환자의 시판 후 보고에서 경면이 관찰되었다. 이는 여성, 소아환자, 발작, 간질, 뇌혈관계 질환 및 중추신경계 이상 또는 종양의 병력이 있는 환자, 부프로피온 및 SSR이 약물과 같이 경련과 연관이 있는 약을 병용하는 환자를 포함했다. 또한 경련은 앞에서 언급한 질환이 없는 환자들에서도 보고되었다.
- 자궁내막증과 자궁근증
 - 이 약에 의한 자궁근증에 대한 치료는 근치요법은 없는 것에 유의하고 수술이 적용되는 환자의 수술까지의 유지요법과 함께 폐경전의 유지요법으로서의 적용을 원칙으로 한다. 또한, 하복통, 요통에 대한 효과는 투여 초기에는 확인되지 않으므로 그동안에는 적당한 대증요법을 고려한다.

- 일반적으로 투여량의 증가에 따라 이상반응의 발현율이 높아지는 경향이 보이므로 투여량의 결정에 있어서는 체중 및 자궁중대의 정도 등에 유의한다.
- 임부에 대한 이 약의 투여의 안전성은 임상적으로 확립되지 않았다. 이 약을 투여하기 전에, 환자에게 임신여부를 확인하도록 한다. 치료에 조음하여 임신하지 않은 것을 확인하고 필히 월경주기 1~5일째부터 투여를 개시한다 또한 치료기간 중에는 비호르몬성 피임을 하도록 지시한다.
- 에스트로겐 저하에 의해 골밀도 변화가 발생할 수 있으며 이로 인해 골다공증 및 골절의 위험이 증가할 수 있다. 이러한 골밀도 감소는 루프로렐린아세트산염 중단 후 가역적일 수 있다.
- 일반적으로 자궁내막증 또는 자궁근증 환자에게 6개월을 초과하여 투여하지 않는다(6개월 초과 투여에 대한 안전성이 확립되지 않았다). 만일 장기에 걸친 투여나 재투여가 필요한 경우에는 가능한 골밀도검사를 하여 신중히 투여한다.
- 투여 전 유사 질환(악성종양 등)과의 감별에 유의하여 투여 중 종류(腫瘍)가 증대하거나, 임상 증상의 개선이 보이지 않는 경우에는 투여를 중지한다.
- 초회 투여 초기에는 고활성 LHRH 유사약물로서 뇌하수체-생식샘계 자극작용에 의해 혈청에스트로겐 농도의 일과성 상승에 따라 임상 소견의 일과성 악화가 확인되는 것이 있으나, 보통 적정용량으로 치료를 계속하는 것에 의해 소실한다. 그러나 자궁의 정맥하방출근증의 치료에 있어서 이 약의 투여 시 의학적 또는 외과적 시술이 함께 요구되는 심한 출혈이 나타난 경우가 보고되었다.
- 갱년기장애 형태의 우울 상태가 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다.
- 점막하 근층의 환자에 투여하는 경우에는 출혈 증상을 악화시킬 수 있으므로 관찰을 충분히 하고 이상이 확인된 경우에는 적절한 처치를 한다. 또한 출혈증상의 악화 시 연락하도록 환자에게 주의시킨다.

6. 폐경전 유방암

- 치료 전 임신하지 않은 것을 확인하고 치료기간 중에는 피임을 하도록 지시한다.
- 치료 전 호르몬 수용체 발현 여부를 확인하는 것을 원칙으로 하고 호르몬 수용체 발현이 음성으로 판명될 경우에는 투여하지 않는다.
- 에스트로겐 저하에 의해 골밀도 변화가 발생할 수 있으며 이로 인해 골다공증 및 골절의 위험이 증가할 수 있다. 이러한 골밀도 감소는 루프로렐린아세트산염 중단 후 가역적일 수 있다. 장기에 걸친 투여가 필요한 경우에는 가능한 한 골밀도검사를 하여 신중히 투여한다.
- 이 약의 치료 투여 초기에 고활성 LHRH 유사약물로서 뇌하수체-생식샘계 자극작용에 의한 혈청에스트로겐 농도의 일과성 상승에 따라 뼈통증의 일과성 악화가 있을 수 있지만 이와 같은 증상이 나타난 경우에는 대증요법을 한다.
- 이 약에서 항종양효과가 얻어지지 않고 진행이 확인된 경우에는 투여를 중지해야 한다.
- 갱년기장애 형태의 우울상태가 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다.

7. 전립선암

- 이 약의 투여 초기 몇 주 동안 전립선암의 증상 악화 또는 추가적인 증상 또는 징후의 발현 등이 때때로 나타날 수 있다. 이 약의 투여 초기에 고활성 LHRH 유사약물로서 뇌하수체-생식샘계 자극 작용에 의한 혈청테스토스테론의 상승과 함께 골통증의 일과성 악화가 보이는 일이 있지 만 이와 같은 증상이 나타난 경우에는 대증요법을 실시한다. 또한 요관 폐색 또는 척수압박이 나타날 우려가 있기 때문에 신중히 투여하고 투여 개시 1개월간은 충분히 관찰한다. 이와 같은 증상이 나타난 예는 경우에는 적절한 처치를 한다. 다른 LHRH 유사약물과 마찬가지로 요로폐색과 치명적인 합병증을 수반하거나 수반하지 않을 때를 일으킬 수 있는 척수압박 사례가 각각 관찰되었다. 위험이 있는 환자의 경우 약물을 중단할 순계 하기 위해 최초 2주 동안은 이 약의 매일 요법으로 시작하는 것을 고려할 수 있다.
- 전립선 특이항원 뿐인 아니라 혈청 테스토스테론 농도를 측정하여 루프로렐린아세트산염에 대한 반응을 모니터링 해야 한다. 환자의 대부분이 투여 첫 주에는 테스토스테론 농도가 기저치보다 증가하지만 치료 후 2주 말에는 기저치 또는 이하로 감소한다. 2주 내지 4주내에 거세 농도에 도달하여 이는 환자가 이 약을 정기적으로 투여 받는 한 유지된다.
- GnRH 작용제를 투여받은 환자에서 고혈당증 및 당뇨병으로의 진행 위험의 증가가 보고되었다. 고혈당증은 당뇨병으로의 진행 또는 당뇨병환자에서 혈당조절의 악화를 나타낼 수 있다. GnRH 작용제를 투여받은 환자의 혈당 그리고/또는 당화혈색소(HbA1c)를 주기적으로 모니터링 하고, 고혈당증 또는 당뇨병에 대한 현재의 치료를 조절한다.
- QT 연장 병력이 있거나 위험요소를 가진 환자 또는 QT 간격을 연장시킬 수 있는 약제를 병용 투여하는 환자의 경우, 의료진은 이 약을 투여하기 전 Torsade de pointes를 포함하여 유약성이 위험을 상회하지는지 평가해야 한다. 안드로겐자단요법은 QT 간격을 연장시킬 수 있으므로, QT 간격을 연장시키는 것으로 알려진 제제를 또는 항부정맥 약물 class IA (e.g. 퀴니딘, 디소피라미드) 또는 class III (e.g. 아마요다론, 소타를, 도페틸라이드, 이부틸라이드), 데타론, 목시프로락신, 항정신병 제제 등과 같이 Torsa de pointes를 일으킬 가능성이 있는 것으로 알려진 제제들과 이 약을 동시에 투여하는 것은 주의 깊게 검토하여야 한다.

8. 중추성 사춘기조발증

- 초회 투여 초기에는 뇌하수체-생식샘계 자극작용에 의해 생식샘자극 호르몬 농도의 일과성 상승에 따라 임상소견의 일과성 악화가 확인되는 것이 있으나, 보통 치료를 계속하는 것으로 소실한다.
- 치료 중 정기적으로 LHRH 테스트를 하고, 혈청 LH 및 FSH의 반응성이 억제되지 않은 경우에는 투여를 중지한다.

- 치료 전 임신하지 않은 것을 확인하고 치료기간 중에는 비호르몬성 피임을 하도록 지시한다.

6. 상호작용

- 이 약의 약동학을 근거로 한 약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 그러나 루프로렐린아세트산염은 펩티드로서 P450효소가 아닌 펩티드 분해효소에 의해 분해되며 단백결합률이 46%밖에 되지 않으므로 약물 상호작용이 발생할 것으로 예상되지 않는다.
- 자궁내막증, 자궁근증의 경우 성호르몬제(에스트라디올 유도체, 에스트라올 유도체, 결합형 에스트로겐제, 안드로호르몬과 황체호르몬의 복합제, 양성 혼합호르몬제 등)는 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다.
- 전립선암
 - QT/QTc 간격에 대한 영향에 관하여 ‘일반적 주의’항을 참고한다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

- 토끼에게 임신 6일째 체중 kg당 0.00024 mg, 0.0024 mg과 0.024 mg(사람 용량)의 1/300~1/3)을 투여 시 용량-관련된 주요 태자 이상 증가를 나타냈다. 랫트를 이용한 유사시험에서는 태자 기형 증가가 나타나지 않았다. 토끼의 경우 상위 두 고용량에서 그리고 랫트의 경우 최고 용량에서 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.
- 젖트에서 유즙으로의 이행이 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다.

8. 소아에 대한 투여

중추성 사춘기조발증의 경우 저체중증생아, 신생아, 유아에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.

9. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리기능이 저하되어 있기 때문에 신중히 투여하여야 한다.

10. 임상검사치에의 영향

- 이 약을 투여한 여성에서 뇌하수체-생식샘계가 억제되었고 일반적으로 투여 중단 3개월 이내에 정상기능으로 회복되었다. 따라서 약을 투여동안과 투여 중단 후 3개월까지의 뇌하수체 생식샘자극과 생식샘기능의 진단 검사 의 결과 해석이 잘못될 수 있다.
- 투여 중 임상검사치의 변화
 - 간효소 : 루프로렐린 데포 3.75 mg을 투여 받은 자궁근증 환자의 3%에서 AST/ALT치가 기저치의 최소 2배이고 정상범위 상한 이상으로 증가했다. 임상검사치 증가는 임상적 증상과 관련이 없었다.
 - 지질 : 루프로렐린 데포 3.75 mg을 투여 받은 자궁내막증 환자의 12%와 이 약을 투여 받은 환자의 32%에서 트리글리세리드치가 정상치 상한 이상으로 증가했다. 투여 전 콜레스테롤치가 정상범위였던 환자중 평균 변화가 자궁내막증 환자는 +16~+17 mg/dL이었고 자궁근증 환자는 +11~+29 mg/dL이었다. 자궁내막증 환자에서 치료 전 값의 증가는 통계적으로 유의미하였(p(0.03). 이 약 3.75 mg을 투여 받은 환자군 모두에서 LDL/HDL 비율의 근본적인 증가는 없었다.

11. 과량투여시의 처치

루프로렐린아세트산염의 데포 제제를 급성과량투여한 결과에 대한 임상적 경험은 없다. 체중 용량으로 표시한 사람투여 기준 용량의 약 133배에 해당하는 용량을 랫트에 피하주사한 결과 호흡곤란, 활동 감소와 주사 부위의 국소 자극이 나타났다. 그러나 임상적으로 이러한 현상이 나타난 예는 없다. 전립선암 환자에게 루프로렐린아세트산염을 매일 피하주사하는 초기 임상시험에서 1일 20 mg의 고용량의 2년간 투여 시 이상반응은 1일 1 mg 용량에서 관찰되는 것의 다섯지 않았다.

12. 적응상의 주의

- 주사바늘은 25개이지 또는 이것보다 두꺼운 것을 사용하며 피하주사한다(정맥주사에 의해 혈전증을 유발할 우려가 있으므로 정맥주사는 피해야 한다).
- 피하주사에 있어서는 아래 사항에 주의한다.
 - 주사부위는 상완부, 복부, 둔부의 피하(subcutaneous)로 한다.
 - 주사부위는 매회 변경하고 동일부위에서의 반복주사는 하지 않는다.
 - 주사바늘이 혈관내로 들어가지 않는 것을 확인해야 한다
 - 주사부위를 비비지 않도록 환자에 지시해야 한다.
- 투여 전 1바이알 당 첨부된 현탁용제 1mL를 가한다. 균일한 현탁액을 생성하기 위해 거품이 일어나지 않도록 주의하면서 입자가 완전히 분산되도록 충분히 현탁액이 사용한다. 현탁액은 우윳빛을 띤다. 조제 후 24시간 동안 안정함을 나타냈지만 이 약은 보존제를 함유하지 않으므로 즉시 사용하지 않고 남은 액은 사용하지 않는다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항

이 약은 냉동 보관하지 않는다.

14. 기타

- 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 종식과 양성 뇌하수체 생종 증가가 관찰되었다. 용량 관련성은 없으나 암컷은 해당 섬세포(islet-cs)에 생종이, 수컷은 고환 간질세포 생종(저용량군에서 최대 발생)이 유의적으로 증가했다. 마우스에 대해 1일 체중 kg당 60 mg의 고용량을 2년간 투여 시 이 약 유도성 종양 또는 뇌하수체 이상이 관찰되지 않았다. 환자에서 명백한 뇌하수체 이상 없이 루프로렐린아세트산염으로서 1일 10 mg의 고용량을 3년간 투여하고 1일 20 mg

- 의 고용량을 2년간 투여했다.
- 박테리아와 포유동물계를 이용한 이 약의 돌연변이성 시험을 실시하였고 돌연변이 유발 가능성의 증거는 없었다.
- 이 약 및 이 약의 유사약물의 성인에 대한 임상 및 약리시험에서 약물을 최대 24주까지 연속투여하고 중단을할 때 생식능력의 역제가 완전히 가역적임을 나타냈다.
- 자궁내막증, 자궁근증, 폐경전 유방암, 중추성 사춘기조발증 : 이 약의 투여에 의해 정맥 혈전증, 폐색전증이 나타났다는 보고가 있다.
- 전립선암 : 이 약의 투여에 의해 뇌경색, 정맥혈전증, 폐색전증이 나타났다는 보고가 있다.

[포장단위] : 1바이알(44.1mg/1바이알) [현탁용제]앰플(1mL)첨부/1카톤

[저장방법] : 밀봉용기, 실온(1~30 ℃)보관

[기타]

- 의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
- 의약품을 사용하기 전에 본 첨부문서를 주의깊게 읽으시고 의약품과 함께 보관하십시오.
- 구입시 사용기한이 지났거나 변질·변태·오염되거나 손상된 의약품은 구입한 약국 및 의약품 판매업자를 통해 교환 받을 수 있습니다.
- 부작용이 나타날 경우 의사나 약사 또는 한국약약품안전관리원(1644-6223)에 알리거나 한국다케다제약(02-3484-0800)으로 연락 바랍니다.
- 부작용 발생 시, 한국약약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제를 신청할 수 있습니다.
- * 본 설명서 개정일 이후의 최신허가사항은 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템(<http://nedrug.mfds.go.kr>) 또는 한국다케다제약 홈페이지(<http://www.takeda.co.kr>)의 제품정보를 참고하시기 바랍니다.

[제조사] Takeda Pharmaceutical Company Ltd.,(일본)

[본사] 1-1 Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan
[공정] ① Hikari Plant : 4720 Takeda, Mitsu, Hikari City, Yamaguchi, Japan
② Osaka Plant : 17-85, Jusocho, Murohara, Yodogawa-ku, Osaka, Japan

[수입자] 한국다케다제약 주식회사

서울특별시 강남구 테헤란로 98길 8, 9층,12층(대치동)
Tel) 02-3484-0800

첨부문서 개정일 : 2019년 8월 22일

A-19-12

KX1