사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약에 과민증 환자

2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부

3) 다낭성 난소 증후군에 기인하지 않은 난소낭증 환자

4) 진단하지 않은 비정상적인 생식기 출혈 환자

5) 자궁, 난소 또는 유방에 종양이 있는 환자

6) 전립선암 또는 고환에 종양이 있는 환자

7) 난소과자극증후군 환자(치료하는 동안 난소과자극 증상이 나타나면 치료를 즉시 중지한다)

8) 정맥 또는 동맥의 혈전색전증 또는 그 병력이 있는 환자

9) 체외수정술을 하지 않을 경우 무배란 이외의 여성 불임증 환자

10) 저성선자극호르몬성 성선기능저하증 이외의 남성 불임증 환자

11) FSH 수치가 높은 여성 환자(원발성 난소 부전을 의미함)

12) 성선자극호르몬 수치가 정상인 남성 환자(뇌하수체 기능이 정상임을 의미함)

13) 성선자극호르몬 수치가 높은 남성 환자(원발성 고환 부전을 의미함)

2. 경고

1) 난소이상발육, 탈자궁, 조기폐경 또는 난관폐색의 경우와 같이 이 약의 효과가 기대되지 않는 경우에는 사용하지 않는다.

2) 갑상선기능저하증, 부신피질부전증, 고프롤락틴혈증 또는 뇌하수체종양 환자의 경우에는 이 약 투여 전에 이러한 질환들에 대한 치료가 선행되어야 한다.

3) 배란유도 또는 체외수정을 경험하고 있는 환자 부부들에 이 약을 투여하기 전에 정액분석이 우선되어야 한다.

4) 무월경 및 무배란성 여성에 있어서 권장용량과 투여계획의 모니터링을 통해 난소 과자극의 가능성을 최소화할 수 있다. 이 약에 대한 과도한 에스트로겐 반응은 일반적으로 HCG를 배란 유도의 목적으로 투여하지 않는 한 심각한 부작용을 일으키지 않는다. 이 약과 HCG 투여에 의해 고에스트로겐 반응과 지나친 난포의 발달이 나타나면 투여를 중지하고 성교를 피한다.

5) 무월경 및 무배란성 여성에 있어서 이 약과 HCG 요법에 따르는 다출생의 빈도는 10-40% 로 보고되었다. 그러나 이의 대부분은 쌍생아이다. 체외수정 중 다태임신은 난자/배아의 수와 관련이 있다.

이 약으로 치료하는 환자 중 보조생식술을 쓰고 있는 여성들은 난관의 질환 가능성이 있으며 이것은 자궁외임신의 요인이 될 수 있으나 이 약의 사용과 자궁외임신과의 연관성은 확실하게 밝혀지지 않았다.

유산에 의한 임신의 소실은 정상인보다 높았으나 다른 불임증을 가진 여성의 비율에 필적한다. 선천적 기형은 이 약에 의해 증가되지 않는다.

6) 성선자극호르몬 수치가 높은 남성 환자는 원발성 고환 부전을 의미하므로 이러한 환자는 이 약/HCG 요법에 일반적으로 반응하지 않는다.

7) 이 약은 불임증에 경험이 많은 의사에 의해 사용되어야 하고, 경증 또는 중등도의 부작용 유발 가능성이 있으므로 적절한 모니터링이 필요하다.

Ⅰ. 난소과자극이 나타날 수 있다.

- 난소비대 : 이 약과 HCG 투여 환자의 약 20%에서 복부팽창과 복부통증을 수반한 경증 또는 중등도의 난소 비대가 나타날 수 있으나 2-3주 내에 자연적으로 사라진다. 이를 피하기 위해 최소유효량을 사용하여야 하고 난소반응의 주의깊은 모니터링이 필요하다. 이 약 투여말기에 비정상적인 난소비대가 나타나면 HCG를 투여하지 않는다. 이것이 난소과자극증후군의 발달 가능성을 감소시킬 것이다.

- 난소과자극증후군(Ovarian Hyperstimulation Syndrome : OHSS) : OHSS는 신속한 진전을 특징으로 하며 혈관 투과성이 증가하여 복강, 흉곽, 심낭막의 체액삼출을 유발한다. OHSS의 초기증상은 중증의 골반통, 구역, 구토, 체중증가이다.

일반적으로 다음과 같은 부작용이 나타난다: 복통, 복부팽창, 구역, 구토, 설사 등 소화기계 장애, 심한 난소 비대, 체중증가, 호흡곤란, 핍뇨, 혈액량 감소, 혈액농축, 전해질 불균형, 복수, 혈복강, 흉수, 수흉증, 급성 폐장애, 혈전증.

무배란증 환자에 이 약 투여시 약 6%와 체외수정시의 약 0.25%에서 중증의 OHSS가 나타났다.

OHSS는 급진전될 수 있으므로 HCG 투여 후 최소 2 주간 관찰한다. 치료를 중단한 경우 더 자주 OHSS가 나타나며, 치료 후 7-10일 후에 최대로 나타난다. 일반적으로 OHSS는 월경시작과 함께 사라진다. HCG

투여 전에 OHSS가 나타나면 HCG를 투여해선 안 된다. 중증의 OHSS가 나타나면 치료를 중지하고 환자를 입원시켜 휴식, 체액 및 전해질 조절, 진통제 투여 등 대증요법을 한다.

체액손실과 관련하여 혈액농축이 나타나면 ①체액의 intake와 output ②체중 ③헤마토크리트 ④혈액, 요중 전해질 ⑤뇨비중 ⑥BUN, 크레아티닌 ⑦복부둘레 등이 매일 또는 자주 체크되어야 한다.

OHSS와 함께 난소손상의 위험도 증가한다. 난소낭 파열 유발로 복강내출혈을 야기시킬 수 있으므로 골반검사를 피하고, 출혈이 나타나면 수술로서 출혈을 막아 난소조직을 보호한다. 배란 후 현저한 난소비대가 나타난 경우에는 난소낭 파열로 인한 복강내출혈의 위험 때문에 성교가 금지된다.

OHSS 치료는 3단계로 구별된다. 이뇨제 사용이 혈액량 감소를 촉진시킬 수 있으므로 회복기 말기를 제외하고는 사용을 피한다.

가) 급성 : 혈액농축, 혈전색전증, 신장애를 억제한다. 감소된 혈액량 조절 및 전해질을 정상화한다. 고칼륨혈증으로의 진전에 주의한다.

나) 만성 : 급성 환자가 안정화된 후 고칼륨, 고나트륨, 체액제한으로 복강, 흉강, 심낭으로의 과다한 체액축적을 조절한다.

다) 회복기 : 복강, 흉강, 심낭의 체액이 정맥내로 이동함에 따라 헤마토크리트치 감소와 뇨중 output 증가가 나타날 수 있다. 신장에서 신속히 배설하지 못하면 말초 폐성 부종이 나타날 수 있으므로 필요시 이뇨제가 사용될 수 있다.

Ⅱ. 폐혈관계 합병증이 나타날 수 있다(무기폐, 급성호흡부전, OHSS 수반 또는 비수반성 혈전증).

이는 혈전성 정맥염, 폐색전, 폐경색, 뇌혈관 폐색(뇌졸중), 동맥 폐색, 사지 소실 등을 초래할 수 있다. 매우 드물게 사망으로 이어지기도 한다.

Ⅲ. 이 약 요법과 다출생 (multple birth)이 관련 있다는 보고가 있다.

이 약의 임상시험중 임신례의 79.2%가 단일 출생 (single birth)이고, 20.8%가 다출생 (대부분 쌍생아였다)이었다. 치료를 시작하기 전에 환자 부부에게 이 가능성을 알린다.

Ⅳ. 이 약과 관련하여 과민성/아나필락시성 반응이 보고되었다. 이 반응들은 일반적으로 두드러기, 안면부종, 혈관신경성부종, 후두부종을 의미하는 호흡곤란 등으로 나타났다. 이러한 증상들과 요단백과의 관계는 분명한 것은 아니다.

3. 부작용

1) 피부 : 주사부위의 국소반응(통증, 가려움, 부종, 발적), 발진, 아나필락시성 쇽

2) 과민증 : 두드러기, 안면부종, 혈관신경성부종, 후두부종을 의미하는 호흡곤란이 나타날 수 있다

3) 비뇨생식기계

- 여성 : 난소과자극증후군, 다태임신, 난소비대, 난소낭

- 남성 : 태반성성선자극호르몬(HCG)의 병용시 유방의 이상 비대가 나타날 수 있다.

4) 순환기계 : 뇌혈전증, 혈전색전증, 저혈압, 혈액농축, 빈맥

5) 호흡기계 : 흉수, 호흡곤란, 빈호흡(tachypnea)

6) 소화기계 : 구역, 구토, 설사, 복부경련, 복부팽만감

7) 중추신경계 : 어지러움, 두통, 권태감

8) 기타 : 열, 관절통, 하복통, 복수, 핍뇨, 드물게 장기 투여시 항체 형성, 혈장 에스트라디올 수치의 과도한 상승(수치가 매우 높아지면 치료를 즉시 중지하고 HCG를 투여하지 않는다), 혈복강.

4. 일반적주의

1) 이 약은 의학적 및 생물학적으로 엄격한 관리 하에 사용한다.

2) 임신을 바라지 않는 경우의 무월경 치료에 사용하지 않는다.

3) 이 약을 투여하기 전에 충분한 검사를 하며 치료 전에 생식기의 해부학적 이상(일차성 난소 부전) 또는 기타 호르몬 장애(갑상선, 부신, 당뇨 등)를 배제하기 위해서 검사를 한다.

4) 이 약 투여에 이어서 HCG의 투여로 배란 유도를 하는 동안 혈장 에스트라디올 수치를 측정하며 난소의 초음파 검사를 한다. 이러한 직접적인 검사들을 통해서 난소과자극증후군과 다태임신의 위험성을 최소화할 수 있을 뿐만 아니라 난포의 성숙과 발달에 대한 모니터링, HCG 투여시기 결정에 유용하다. 또한 다음의 간접적인 검사들을 보조적으로 병용할 수 있다 : 질세포학의 변화, 경부점액 외관 및 양, 방사형성 (Spinnbarkeit), 경부점액의 양치상화 (Fering)

배란 여부는 프로게스테론 생성여부를 직ㆍ간접적으로 기초체온증가, 혈중 프로게스테론 증가, 기초체온 변화 후의 월경과 같은 지표에 의해 알 수 있다. 또한 초음파 검사시 맹장 삼출액, 난소표징, 허탈한 난포, 분비성의 자궁내막이 배란의 증거가 될 수 있다.

5) 갑상선기능저하증, 부신피질부전, 고프롤락틴혈증, 뇌하수체 또는 시상하부의 종양의 유무를 반드시 확인하고 적당한 치료를 한 후 이 약의 투여를 고려한다.

6) 이 약에 기인한 낙태 또는 유산에 의해 나타나는 임신 소실의 비율은 다른 원인의 불임증을 가진 여성에 있어서 나타나는 비율과 거의 동등하다.

5. 상호작용

배란유발 목적으로 난소자극호르몬제 투여에 이어서 이 약을 투여한 경우 또는 병용투여시 난소종대, 종대난소의 파열, 복수, 흉수를 수반하는 Meigs 증후군과 같은 난소과자극을 일으키고 더 나아가서 혈액농축, 혈액응고성 항진 등에 의해 혈전증, 뇌경색을 일으킬 수 있다.

6. 임부에 대한 투여

1) 이 약은 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부에 투여하지 않는다.

2) 황체호르몬제의 사용과 선천이상아 출산과의 인과관계는 아직 확립되어 있지 않으나 역학조사에 의하면, 심장, 사지 등의 선천이상아를 출산한 산모와 대조군 사이에는 임신초기 황체 및 황체 · 난포호르몬제 사용비율에 있어 유의성있는 차이가 있다는 보고가 있다.

7. 과량투여시의 처치

이 약의 과량투여에 의한 독성 효과가 보고된 바 없으나 이 약에 의해 과자극 증상이 나타날 수 있으므로 주의깊게 관찰한다. 이 증상들은 일반적으로 경증, 중등도 또는 중증으로 분류할 수 있으며 보통 HCG 투여 3-6일 후에 나타난다.

1) 경증의 과자극

· 증상 : 복부팽창, 복통, HCG 투여 3-6일 후 난소가 5cm로 확장된다.

· 처치 : 휴식을 취하고 증상을 주의깊게 관찰하여 대증요법으로 치료한다. 난소 크기는 급격히 감소한다.

2) 중등도의 과자극

· 증상 : 현저한 복부팽창과 복통, 구역, 구토, 때때로 설사, HCG 투여 후 3-6일 후 난소가 12cm로 확장된다.

· 처치 : 확장된 난소의 골반 검사시 난소낭의 파열을 피하기 위하여 주의한다. 휴식을 취하고 증상을 주의깊게 관찰하면 2-3주 후 자연적으로 사라진다.

3) 중증의 과자극

· 증상 : 현저한 복부팽창과 복통, 흉막 삼투, 복수, 난소확장 (12cm이상), 혈액량 감소, 뇨배출 감소, 전해질 불균형, 때때로 쇽을 일으킬 수 있다.

· 처치 : 상실된 체액을 보충하고 쇽을 방지하기 위해 입원치료를 한다. 임신이 되면 증상이 지속적일 수 있으나 임신이 되지 않은 경우에는 급성 증상들은 며칠 후에 사라지며 20-40일 후에 난소가 정상 크기로 회복이 된다.