안전성·유효성심사 결과공개

(■ 최초, □ 변경)

2012년 6월 1일

담당자	연구관	과 장

종류: 안전성유효성 심사(허심 의뢰)

① 신청자	신풍제약(주)	② 문서번호	20110107178(2011.09.16)
③ 제품명	이니시아정(울리프리스탈아세테이트)	④ 분류번호	■ 의약품 □ 의약외품 ■ 수입 □ 제조 ■ 249(기타의 호르몬제)
⑤ 원료약품 분량(주성분)	○ **원료약품 및 그 분량**		

전체단위	1정(150.0밀리그램) 중						
세부구성	배합 목적	원료명	활성물질 용량	규 격	분 량	단 위	제조원
	주성분	울리프리스탈 아세테이트		별규	5.0	밀리그램	

⑥ 성상	흰색 내지 회백색의 한쪽면이 “ES5"가 새겨진 양면이 볼록한 원형 정제
⑦ 효능·효과	가임기 성인 여성에서 중등도-중증의 증상을 가진 자궁근종 증상 환자의 수술 전 치료
⑧ 용법·용량	최대 3개월까지 1일 1회 1정(5mg)을 연속하여 경구투여 한다. 월경주기의 첫 1주내에 복용을 시작한다. 치료는 3개월이상 지속되어서는 안된다. 만약, 복용을 잊었을 경우는 가능한 한 빨리 복용한다. 만약 하지만, 복용예정시간보다 12시간이 넘게 지난 경우 잊은 약은 복용하지 않고 다음번 스케줄에 맞춰 복용한다. 음식과 상관없이 복용한다.
⑨ 저장방법 및 유효기간	기밀용기, 실온(1~30℃)보관, 제조일로부터 24개월
⑪ 기원 및 개발경위	
⑪ 약리작용 기전	호르몬제
⑫ 국내외 사용현황	<엘라원> - 동일성분 고함량 함유 제제, 응급피임약으로 효능효과 상이 국내허가현황: 엘라원정, 2011.07.14 국외허가현황: 미국, 영국, 프랑스 등 <에스미야정>

	국내허가현황: 없음 국외허가현황: 에스미야(유럽)(2012.02.23)
⑬ 관련조항	의약품등의품목허가·신고·심사규정 (제2010-71호, 2010.10.19.), 별표1. Ⅱ. 자료제출의약품 2. 새로운 효능군 의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제), 5. 새로운 용법용량 의약품
⑭ 검토결과	**시정적합**
※ 참고사항	* 동규정 25조제2항제8호 및 제27조제8항에 따라 재심사대상으로 지정된 의약품과 동일한 의약품(엘라원정, 2010.07.14)에 해당하는 바, 동등범위 이상의 자료를 제출해야함(허가심사조정과 협의)

*** 기시단독 시정적합 : 소화계약품과-93(2012.01.27)**
*** 안유단독 시정적합 : 소화계약품과-618(2012.05.14)**

[붙임1] 시정사항
[붙임2] 안전성유효성자료 요약

<붙임 1> 시정사항 - 에스미야정, (주)신풍제약

효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항을 다음과 같이 시정하였습니다.

□ 효능·효과

가임기 성인 여성에서 중등도-중증의 증상을 가진 자궁근종 증상 환자의 수술 전 치료

□ 용법·용량

최대 3개월까지 1일 1회 1정(5mg)을 연속하여 경구투여 한다.

월경주기의 첫 1주내에 복용을 시작한다.

치료는 3개월이상 지속되어서는 안된다.

만약, 복용을 잊었을 경우는 가능한 한 빨리 복용한다. 만약 하지만, 복용예정시간보다 12시간이 넘게 지난 경우 잊은 약은 복용하지 않고 다음번 스케줄에 맞춰 복용한다.

음식과 상관없이 복용한다.

□ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분인 울리프리스탈아세테이트나 다른 첨가제부형제에 과민증이 있는 환자

2) 임부 및 수유부

3) 자궁근종이 아닌 다른 원인이유 혹은 병인학적으로 밝혀지지 않은 이유로 인한 성기출혈환자

4) 자궁암, 자궁경부암, 난소암, 유방암환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여한다.

~~1) 중증의 신부전환자 : 경중-중등도의 신부전환자에게서는 울리프리스탈아세테이트의 배설이 크게 다르지 않을것으로 예측된다. 다만, 용량조절이 필요없으나 중증의 신부전환자에게 밀착모니터링없이 투여하는 것은 바람직하지 않다.~~

~~2) 중등도-중증의 간부전환자: 경중의 간부전환자에게서는 용량조절이 필요없으나 간부전환자의 울리프리스탈아세테이트에 대한 치료에 대한 자료가 없으나, 울리프리스탈아세테이트의 배설이 간부전환자에서는 크게 변화하여 그 결과 노출이 증가될 것으로 예측된다. 이것은 경증으로 간이 손상된 환자에게서임상적으로적절한 것은 아니것으로 생각된다. 중등도-중증의 간부전환자에게 밀착모니터링없이 투여하는 것은 바람직하지 않다.~~

14) P-당단백(P-gp)기질제를 투여받는 환자(예. 다비가트란, 에텍실레이트, 디곡신)

25) 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제를 투여받는 환자

36) 강력한 CYP3A4유도제를 투여받는 환자(예. 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인, 성요한풀(St.John/s wort)
43) 경구용 글루코코르티코이드로서 조절되지 않는 중증의 천식환자

3. 이상반응

임상3상연구중 이 약 5mg 또는 10mg을 투여받은 393명의 자궁근종환자를 대상으로 안전성평가가 이루어졌다. 가장빈번한 이상반응은 홍조였다. 대부분의 이상반응은 경미하거나 중등도(94.9%)였고, 이로 인해 약물치료를 중단하지 않았으며(99.3%), 자연스럽게 해결되었다.

1) ~~<이상반응표> 두 개의 3상임상시험에서 3개월간~~ 393명을 대상으로 한 임상시험에서 ~~자궁근종치료를 받은 환자로부터~~ 아래와 같은 이상반응들이 보고되었다.

빈번도는 아주흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100 to <1/10), , 흔하지않음(≥1/1,000 to <1/100), 드뭄(≥1/10,000 to <1/1,000), 매우드뭄(<1/10,000), 알려지지 않음(자료로부터 평가하기 어려움)으로 정의된다.

기관조직분류	이상반응		
	매우흔함	흔함	흔하지않음
정신계장애		감정조절장애	불안
신경계장애		두통*	졸음
귀 및 내이 장애		어지러움	
호흡기, 흉관, 종격동장애			비출혈
위장관장애		복부통증 오심	소화불량 구갈 복부팽만 변비
피부 및 피하조직 장애		여드름 다한증	피부미란
근골격 및 결합조직 장애		근골격통증	요통
신장 및 비뇨기장애			요실금
생식기관 및 유방장애	무월경 자궁내막비후* 홍조*	자궁출혈* 난소물혹* 유방압박감/통증 골반통	부정자궁출혈 난소물혹파열 생식기분비물 유방부종 부양불쾌감
일반적장애 및 투약부위장애		부종 피로	무력증
~~비고~~ 실험실적검사		혈중콜레스테롤 증가	혈중트리글리세라이드증가 체중증가

* 자궁내막비후: 이 약을 투여받은 환자의 10-15%에서 자궁내막비후(치료종료시 초음파 혹은 MRI상으로 16mm 이상인 경우)가 관찰되었다. 치료를 중단하면 생리주기로 돌아온다. 이러한 가역적인 내막변화는 PAEC로 분류되며 자궁내막증과는 다르다. 만약 자궁적출술 혹은 자궁내막생검을 통해 조직검사를 한다면 병리학자는 환자가 이 약을

복용했다는 사실을 반드시 알고 있어야 한다.

* 홍조 : 12.7%의 환자에서 홍조가 보고되었으나 이 수치는 연구마다 다르다. 활성대조군연구 임상시험의 경우~~에서는~~ 이 약 치료군에서 24%(중등도 또는 중증인 경우 10.5%), 류프로렐린 대조군에서 60.4%(중등도 또는 중증인 경우 39.6%)였다. 위약대조군연구에서의 홍조발생률은 이 약 치료군에서 1.0%, 위약대조군에서 0%였다.

* 두통 : 경증 또는 ~~마하거나~~ 중등도의 두통이 6.4%의 환자에서 보고되었다.

* 난소 물혹 : 치료도중 혹은 치료중료 후, 환자의 1.5%에서 기능성 난소물혹이 관찰되었으며 대부분의 경우 수 주일 내에 자연적으로 사라졌다.

* 자궁출혈 : 자궁근종으로 인한 과다월경을 호소했던 환자들은 과다출혈의 위험을 가지고 있으며 수술이 필요하기도 하다. 몇몇의 ~~대부분의~~ 경우가 이 약의 치료도중 혹은 치료종료 후 2-3개월 이내에 보고되었다.

4. 일반적주의

1) 이 약은 정확한~~신중한~~ 진단 후 ~~을 통해~~ 처방되어야 한다. 치료 전에 임신이 아님을 확인하여야 한다. ~~을 방지해야 한다.~~

2) 피임 : 프로게스테론 단일제, 프로게스타젠 방출형기구, 경구용피험복합제의 병용하지 않는다. 울리프리스탈아세테이트을 복용으로 인해 무배란이 일어나더라도 치료기간중 비호르몬성 피임방법을 사용하도록 한다. ~~울리프라스탈아세테이트를 복용하는 대다수의 여성이 무배란이 되긴하지만, 투약기간중에는 비호르몬선 피임법이 권장된다.~~

3) 내막변화 : 이 약은 내막에 특정~~이~~한 약력학적 활성을 가지므로 내막이 두꺼워질 수도 있다. 치료를 종료하거나 월경이 재개된 후 3개월까지도 내막비후가 지속된다면 검사가 필요할 수도 있다.
또한 내막의 조직학적 변화가 이 약을 복용한 환자에게서 관찰 될 수도 있다. 이런 변화는 치료중단 후에 원상태로~~라대로~~ 돌아간다.
이런 조직학적 변화를 :프로게스테론 수용체 조절자 관련 내막변화 (Progesterone Modulator Associate Endometrial Changes(PAEC))라고 하는데 이를 자궁내막증과 혼동해서는 안된다.

4) 3개월이상 연용하거나 치료사이클을 반복하는 것에 대한 자료가 없고, 치료가 그 이상 지속~~연장~~되었을 경우 내막에 나타날 부작용위험이 밝혀지지 않았으므로 치료기간은 3개월을 초과하지 않는다.

5) 출혈패턴 : 의사는 이 약을 투여한 첫 열흘이내에 뚜렷한 월경량감소 혹은 무월경이 나타날 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 환자는 과도한 출혈이 지속되는 경우 의사나 약사에게 반드시 알려야 한다. 월경주기는 투약을 중단한 뒤 4주이내에 정상으로 돌아온다.

6) 이 약 복용 후 경미한 졸음을 관찰되었다. 운전 및 기계조작능력에 약간의 영향을 끼칠 수 있다.

5. 상호작용

1) 호르몬성 피임제 : 울리프라스탈아세테이트는 선택적 프로게스테론 수용체 조절자로서 프로게스테론 수용체에 대부분 저해하는 작용을 한다. 호르몬성 피임약 혹은 프로게스타젠은 프로게스테론 수용체에 경쟁적으로 작용하여 이 약의 효력을 감소시킬것으로 보인다. 또한 이 약이 호르몬성 피임제(프로게스타젠 단일제, 프로게스타젠 방출형 기구, 경구용피임복합제) 혹은 다른 용도의 프로게스타젠 제제의 역할을 방해할 수 있으므로 프로게스타젠을 함유한 약제의 병용투여는 권장되지 않는다.
또한 이 약을 중단한 지 12일 이내에 프로게스타젠 함유약제를 복용해서는 안된다.

2) CYP3A4 억제제 : 강력한 CYP3A4억제제인 에리스로마이신을 건강한 여성피험자에게 투여하였을 경우 울리프라스탈 아세테이트의 Cmax와 AUC가 각각 1.2배, 2.9배 증가하였다. 울리프라스탈아세테이트 활성대사체의 AUC는 Cmax 값의 감소(0.52배)와는 다르게 1.5배 증가하였다, 강력한 CYP3A4억제제(케토코나졸, 기토나비르, 네파조돈)와의 병용투여는 울리프라스탈아세테이트의 혈중농도를 크게 변화시킬 수 있다. 약한 CYP3A4억제제를

복용하는 환자에게서는 이 약의 용량조절이 필요하지 않다. 하지만 중등도 및 강력한 CYP3A4억제제와의 병용은 권장되지 않는다.

3) CYP3A4 유도제 : CYP3A4유도제를 병용투여하는 환자들에게서는 이 약의 혈중농도가 감소할 수도 있다. 강력한 CYP3A4유도제(예. 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인, 성요한풀(St.John's wort))와의 병용투여는 권장되지 않는다.

4) P-gp기질제 : In vitro에서 울리프라스탈아세테이트가 위장벽 흡수에서 P-gp의 억제제로 작용한다. 이 약이 P-gp기질약제들의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 임상자료가 부족하므로 P-gp기질제(예. 다비가크란, 에텍실레이트, 디곡신)과의 병용투여는 권장되지 않는다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부 : 이 약은 임신중에는 금기이다.

이 약에 대한 임부투여 자료는 없거나 매우 제한적이다. 기형발생가능성은 발견되지 않았으나~~거나~~ 생식발생독성에 대한 동물자료가 불충분하다~~.~~

2) 수유부 : 동물에 대한 독성자료에서 이 약이 유즙으로 분비됨이 밝혀졌다. 사람의 모유로도 분비되는지는 알 수 없으나 신생아 및 영아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로 이 약은 수유 중에는 금기이다.

7. 소아 및 청소년에 대한 투여

이 약은 소아와 관련된 약물이 아니며 ~~18세 이상의~~ 성인여성에 대한 유효성 및 안전성만 확립되어있다.

8. 과량투여시의 처치

과다복용에 대한 자료가 충분하지 않으나 제한된 수의 피험자에서 200mg까지 단회투여한 경우 , 50mg 씩 10일간 투여한 ~~결과~~ 경우에서 중증 및 ~~혹은~~ 중대한 이상반응은 보고되지 않았다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것

2) 차광을 위해 블리스터를 제품상자에 넣어 보관할 것

3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

[붙임] 안전성유효성자료요약 – *에스미야정, 신풍제약(주)*

<제출자료의 범위; [별표 1] Ⅱ. 자료제출 의약품. 2. 새로운 효능군 의약품, 3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제), 5. 새로운 용법용량 의약품>

* 동규정 25조제2항제8호 및 제27조제8항에 따라 재심사대상으로 지정된 의약품(엘라원정, 2010.07.14, 신약)과 동일한 의약품에 해당하는 바, 동등범위 이상의 자료를 제출해야함(허가심사조정과 협의)

	자료번호	기원	물리화학적 성질	안정성		독성									약리			임상		외국현황	국내현황
				장기 or 가속	가혹	단회	반복	유전	생식	발암	기타독성				효력	일반약리	ADME	임상	가교		
											국소	의존성	항원성	면역							
의약품	자료제출	○	○	○	×	×	×	×	×	×	△	△	△	×	○	△	△	○	×	○	○
	신약	○	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○
	제출여부	○	-	○	○	○	○	○	×	×	×	×	×	×	○	○	○	○	○	×	○

<심사자의 종합적 검토의견> 2차 보완

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 개발경위

- 호르몬 기본구조를 가지는 선택적 프로게스테론 수용체 조절제이며, 본래는 고용량(30mg)사후피임약으로 개발됨. 현재 'ella-one'이라는 제품명으로 EMA, FDA에서 승인을 받고 판매중(HRA Pharma)이며, 국내에도 2011년 신약으로 허가받음. 제품개발 도중 저용량(5mg)이 자궁근종에 효과가 있음이 밝혀져 추가임상이 진행

1.2. 자궁근종

- 자궁근종 (자궁 근종 및 평활근종)은 자궁의 양성, 단일세포군의, 호르몬 sensitive하며, 부드러운 근육 종양임. 이 근종은 폐경 전 여성 생식기의 가장 일반적인 종양이고 가임기 중 여성의 20-40%에 영향을 미치는 것으로 알려져 있음
- 자궁근종은 증상이 없기도 하지만, 증상이 있는 경우 주요한 증상은 심한 자궁 출혈, 빈혈증, 복압, 복부 통증, 증가된 빈뇨 및 불임증임.

1.3. 국내허가현황

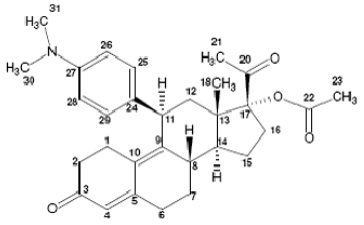
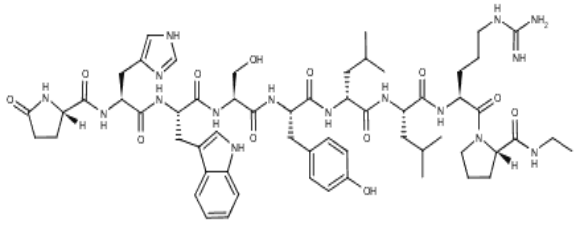
- <고함량제제> 엘라원정, 현대약품, 2011.07.14: 1정 중 울리프탈아세테이트 30mg, 무방비한 성교 또는 피임방법의 실패로 인한 경우, 성교후 5시간 이내에 사용하는 응급피임약
- <저함량제제> 없음

1.5. 외국허가현황

- <고함량제제> ella-One, 미국, 영국, 프랑스 등: 1정 중 울리프탈아세테이트 30mg
- <저함량제제> 없음

1.6. 유사약물과의 비교표

제품명	에스미야정	엘라원정	루프린주 외

국내허가일	-	2011.07.14	1994.01.26 외	
주성분 함량	1정 중 울리프탈아세테이트 5mg	1정 중 울리프탈아세테이트 30mg	1바이알 중 류프로렐린아세트산염 1.88mg/3.75mg	1바이알 중 류프로렐린아세트산염 11.25mg
구조식				
효능효과	가임기 성인 여성에서 중등도-중증의 자궁근종증상의 수술전 치료	무방비한 성교 또는 피임방법의 실패로 인한 경우, 성교후 120시간(5일) 이내에 즉시 사용하는 응급피임약	1. 전립선암 2. 자궁내막증 3. 폐경전 유방암 4. 과다월경, 하복통, 요통 및 빈혈 등을 수반한 자궁근종에서 근종핵의 축소 및 증상의 개선 5. 중추성 사춘기 조발증	1. 자궁내막증 2. 과다월경, 하복통, 요통 및 빈혈 등을 수반한 자궁근종에서 근종핵의 축소 및 증상의 개선(이 제제는 체중이 무거운 환자, 자궁종대가 고도인 환자에 한함.) 3. 진행성 전립선암 4. 폐경전 유방암
용법용량	최대 3개월까지 1일 1회 1정(5mg)을 연속하여 경구투여 한다. 월경주기의 첫 1주내에 복용을 시작한다. 복용을 잊었을 경우 가능한 한 빨리 복용한다. 만약 복용예정시간보다 12시간이 넘게 지난 경우 잊은 약은 복용하지 않고 다음번 스케줄에 맞춰 복용한다. 음식과 상관없이 복용한다.	늦어도 5일 이내에 1정 복용	1. 자궁내막증 : 4주 1회 3.75 mg 피하주사. 초회투여는 월경주기 1~5일째 2. 자궁근종 : 4주 1회 1.88 mg 피하주사. 단, 체중과다 환자, 자궁종대가 고도인 환자에는 3.75 mg을 투여한다. 초회투여는 월경주기 1~5일째 3. 전립선암, 폐경전 유방암 : 4주 1회 3.75 mg 피하주사 4. 중추성 사춘기조발증 : 4주 1회 체중 kg당 30 μg 피하주사	1. 자궁내막증 : 12주 1회 11.25 mg 피하주사한다. 초회투여는 월경주기 1~5일째에 행한다. 2. 진행성 전립선암, 폐경전 유방암 : 12주 1회 11.25 mg 피하주사 3. 자궁근종 : 보통 체중과다 환자, 자궁종대가 고도인 환자에는 12주 1회 초산류프로렐린으로서 11.25 mg을 피하주사한다. 또한 초회투여는 월경주기 1~5일째에 행한다.
저장방법	기밀용기, 실온보관(1-3	기밀용기, 실온보관(1-30℃),	밀봉용기, 실온보관(1-30℃), 제조일로부터 36개월	

	0℃), 제조일로부터 24개월	제조일로부터 36개월	

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(자사기준 및 시험방법 포함)

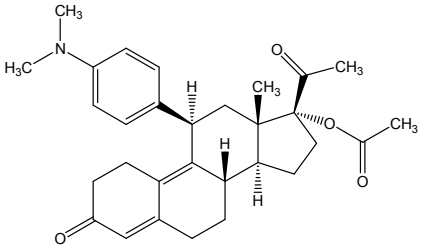
- 기준 및 시험방법 단독심사 적합 : 소화계약품과-93(2012.01.27)

2.1. 구조결정

- 화학식 :

  17α-Acetoxy-11β-(4-N,N-dimethylaminophenyl)-19-norpregna-4,9-diene-3,20-dione

- 분자식 및 분자량 : $C_{30}H_{37}NO_4$ (475.62)
- 구조식



3. 안정성시험자료

3.1. 제제의 안정성시험

- 시험기관 : 외국시험자료
- 용기형태 및 재질 : 1) orange triplex blisters (PVC, PE, PVDC+Al)
- 기시 시험항목 : 성상, 확인, 용출, 유연물질, 제제균일성, 함량
- 안정성 시험항목 : 성상, 확인, 용출, 유연물질, 제제균일성, 함량, 붕해, 미생물한도
- 요약표

시험종류	시험조건	용기형태/재질	batch	생산량	측정시기(개월)
장기보존시험	30℃/65%RH	1) orange triplex	P0247		0,3,6,9,12,18,24
			P0310A		0,6,12
			101A		0,3,6,9,12
			102		0,3
		2) grey triplex	101A		0,3,6,9,12
			102		0,3
가속시험	40℃/75%RH	1) orange triplex	P0247 P0310A 101A		0,3,6
			102		0.3
		2) grey triplex	101A		0,3,6
			102		0,3
가혹시험	광	1) orange triplex	101A		300-800nm
		2) grey triplex	102		
	그 외 분해생성물,				

	온도가혹 등				

3.2. 신청사항 및 외국현황

- 신청사항

  기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 24개월

  ☞ 직접용기·재질 : 용기: PTP포장(PVC, PVDC, PE, Al)

3.3. 검토의견: 적 합

- orange triplex(PVC,PVDC,PE+Al용기)에서 사용기간 인정함.

4. 독성시험자료

- GLP 준수
- 요약표

시험명	투여경로	투여기간	투여용량 (mg/kg)	GLP
단회	경구-랫드	단회	0, 1250	○
	경구-토끼	단회	0, 1250	○
반복	경구-랫드	14일	0, 4, 20, 100	○
		6개월	0, 1, 5, 25	○
	경구-원숭이	14일	0, 20, 100	×
		6개월	0, 1, 5, 25	○
		9개월+2개월 회복	0, 1, 5, 25	○
유전	복귀돌연변이시험	단회	15-500㎍/mL	○
	체외염색체시험	단회	10-100㎍/mL	○
	소핵시험	단회	0,128,256,512	○
생식 발생	랫드-경구	M 14, 35, 70	0, 10	X
	랫드-경구	F G6-15	0, 0.1, 0.3, 1.3, 10	○
	랫드-경구	F G6-17	0, 0.1, 0.3, 1	○
	토끼-경구	F G6-18	0, 0.1, 0.3, 1	○
	랫드-경구	F G0-G3	0, 0.5, 1 mg/rat	×
	랫드-경구	F G17-19	0, 2, 4, 8 mg/rat	×
국소	광독성	in vitro		

4.1. 검토의견: 적합

1. 생식발생독성시험

1) 수태능 및 초기배발생시험: 배란억제효과로 인해 수태가 일어날 수 없으므로 암컷에서 시험 불가능

남성은 복용대상이 아니므로 수컷에 시험할 필요 없음

2) 출산전후 발생 및 모체기능시험 : 본 제품은 월경을 확인한 첫 주에 투약을 시작하므로 모든 투약환자는 임부가 아님, 투약 대상환자는 70% 이상이 40대 이상이고 불임요인을 가진 환자이므로 임신가능성이 낮음. 또한 배란억제 및 착상방지의 효과로 인해 투약 중에는 임신 가능성이 없음. 출산전,후 발생 및 모체기능시험은 착상시점부터 투약

하여 독성을 판단하는 시험이므로, 복용 중 임신가능성이 없기에 무의미할 수있음.

→ 품목허가·신고·심사규정 제28조제4항에 따라 본 제품의 생식독성 시험은 실시불가능이거나 실시하더라도 무의미한 경우에 해당하다고 판단함

2. 발암성시험 : 최장 3개월 이내로 투여하는 약제(용법용량에 기재됨)

1) 자궁근종의 치료는 기본적으로 수술을 고려/권장함. 또한 자궁근종환자의 70%이상이 40세가 넘으며 대부분이 임신 및 가족계획이 마무리된 상태여서, 자궁암 발생률을 줄이기 위해서라도 수술을 권유하고 있어 호르몬요법을 사용하는 사례가 많지 않고 호르몬요법을 장기간 사용하여 자궁근종을 치료하는 경우는 없음

2) 호르몬요법제는 자궁근종의 크기가 너무 커서 수술이 매우 위험할 경우 혹은 과다월경으로 인해 극심한 빈혈을 겪고 있어 수술이 불가능한 환자에게 출혈량감소와 근종크기감소 등을 목적으로 단기간 적용하고 있음.

3) 본 제품의 유전독성시험결과 모두 음성이었으며 총 307명을 대상으로 실시한 3상임상시험에서도 3개월 투약 및 6개월추적관찰 중 발암성을 의심할만한 사례는 없었음

5. 약리시험자료

5.1. 효력시험

- steroid receptor binding
- steroid receptor binding and in vitro antiprogesterone activity
- characterization of glucocorticoid receptor binding
- biological activity in vivo
- antiovulatory and antifertility activity
- post-coital anti-fertility activity
- pregnancy termination
- effect on early pregnancy
- glucocorticoid and anticlucocorticoid activity
- antiglucocorticoid activity

5.2. 안전성약리시험

- 중추신경계에 미치는 영향 : 영향 없음.
- 심혈관계 : Purkinje fibre action potentials, hERG current, 비글 25mg/kg 이상 투여시 혈압상승.
- 호흡기계에 미치는 영향 : 영향없음

5.4. 흡수·분포·대사·배설에 관한 시험

1.3 흡수분포대사배설에 관한 시험

1) 흡수

- 암컷 원숭이에서 14c-울리프리스탈 아세테이트 경구 및 정맥 투여 후 약동학 연구 : 100% 생체이용율
- 암컷 랫드 14c-울리프리스탈 아세테이트 경구 및 정맥 투여 후 약동학 연구 : 80% 생체이용율, 전혈의 방사능 농도는 플라즈마에서의 방사능 농도의 30-40%. 활성대사체 CDB3877 분석.

- 비글에서의 심혈관계 안전성 약리시험 실시 시 채취된 샘플에서의 약동학 분석
※half life : rat 6hr, 원숭이 87hr, 사람 32hr
- 암컷 토끼에서 경구 투여후 약동학적 특성 연구
- 건강한 원숭이 대상, 4가지 제형 경구 투여 후 약동학 연구
- 건강한 원숭이 대상, iv, im, 경구 투여후 약동학 연구

2) 분포
- 마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이, 인간 플라즈마에서 14c-율리프리스탈 결합 in vitro 시험 : 혈장 단백 결합율 약 96-99%
- 14c-울리프리스탈의 인간 플라즈마 단백결합과 혈액 분포에 대한 in vitro 시험
- 추가시험: 랫드, 마우스, 인간 플라즈마와 대사체의 결합율:
- 추가시험: pigmentated 랫드에서 14c-울리프리스탈 아세테이트 경구 투여 후 조직 분포

3) 대사
- 암컷 마우스, 랫드, 토끼, 개, 원숭이, 인간에서 분리된 마이크로좀에서의 율리프리스탈 대사
- CYP450 관련한 대사 작용에 관한 연구
- 약동학적 약물 상호작용
- 추가시험: 인간 간 마이크로좀에서 대사체의 CYP 효소 활성에 대한 억제 효과
- 추가시험: 인간 간세포에서 모약물과 대사체의 CYP1A2, 3A4에 대한 유도 효과

4) 배설
- 14c-율리프리스탈 경구투여 후 마우스 플라즈마에서 경구투여, 정맥투여 후 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 연구
- 14c-율리프리스탈 경구투여 후 원숭이에서 경구투여, 정맥투여 후 흡수, 분포, 대사, 배설에 관한 연구

5) 약동학적 상호작용
- 추가시험: Caco-2 cell에서 울리프리스탈아세테이트와 대사체의 p-gp 상호작용

5.5. 검토의견: 적합

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 개요

- 자료제출증명서 제출

6.2. 임상약리시험(Clinical Pharmacology)

6.2.1. 제출한 임상시험 개요

- 주요임상:

시험단계	시험번호	목적	디자인	대상환자	환자수	투여기간	투여용량	1st 평가변수
1) 사후피임 적응증(엘라원정)을 위해 허가 시 제출되었던 임상								
1	PGL-H-512 건강한 피험자에게 공복시와 식후 ulipristal acetate 30mg 경구 투여시 생체이용률을 비교하	-건강한 여성, 19명 -micronized ulipristal acetate 30mg tablet						

	기 위한 오픈라벨, 무작위, 크로스오버 디자인 연구	
1	PGL-H-501 선택적 프로게스테론 수용체 조절제, CDB(VA)-2914의 세 가지 제형을 비교한 약동학적 연구	ulipristal acetate 10mg 1. unmicronized in gelatin capsule 2. micoronized in gelatin capsule 3. micronized tablet 9명, 단회투여
1	PGL-H-503 정상주기를 가진 여성의 황체기에 항프로게스틴 DCB-2914 투여시 용량-반응의 관계를 알아보기 위한 시험	황체중기(mid-luteal phase) Ulipristal 1, 10, 50, 100 or 200mg unmicronized in gelatin capsules Oral 36명 (위약군 포함 각 용량당 6명)
1	PGL-H-504 건강한 지원자에서 ulipristal acetate 30mg 의 Pharmacokinetic Profile을 알아보기 위한 연구	micronized ulipristal acetate 30mg in tablet ulipristal과 주요 활성대사체인 3877A의 PK parameter를 평가
1	PGL-H-505 건강한 정상주기를 가진 여성에게 여포기 중기에	여포중기 (mid-follicular) Ulipristal 10, 50, 100 mg unmicronized in gelatin capsules 45명 (군당 10-12명) 배란에 임박한 난포 사이즈 측정. 배란에 관련된 호르몬 (에스트라디올, 프로게스테론) 혈중농

	CDB-2914 단회 투여시 여포성숙과 자궁내막 분화의 억제에 관한 연구	도 분석, LH surge 분석 난포 터진 후 5-7일쯤 자궁내막 생검 실시, 배란에 관련된 호르몬 혈중 농도 분석
1	PGL-H-506 선택적 프로게스테론 수용체 조절제인 CDB-2914를 황체기 초기에 단회투여시 자궁내막에 끼치는 영향에 관한 연구	황체기 초기 (early-luteal phase) 56명(군당10-14명) 10, 50, 100mg in gelatine capsules LH surge후 2일째 ulipristal acetate 단회투여 후 초음파로 자궁내막의 두께와 Noyes' criteria에 따른 자궁내막 생검으로 자궁내막의 성숙을 평가
1	PGL-H-510 시상하부 뇌하수체 성선계와 자궁내막에 대하여 지속적으로 저용량의 VA-2914 투여시의 용량-반응 연구	-대상환자 : 정상주기를 가진 건강한 여성 지원자 -unmicronized ulipristal acetate 2.5, 5, 10mg in gelatine capsules -46명 -저용량으로의 지속적 피임약 유효성 평가
1	PGL-H-511 황체형성호르몬의 급작스런 일과성 방출(LH surge)에 의해 배란 과정을 촉발시킨 후 투여하였을 때 CDB-2914의 난포 파열을 예방할 수 있는 능력을 비교하기 위한 전향적, 무작위 배정, 이중맹검, 교차시험	-건강한 무증상성(asymptomatic) 지원자들을 대상으로, 이중 맹검, 무작위배정, 교차설계, 위약대조 1상 -30mg CDB-2914 1회량이나 위약 1회량(월경 1주기때 시험 치료용 약을 섭취하기 직전 무작위로 배정)을 주기 1과 우세난포 직경 크기가 18mm 이상 크기로 도달하는 주기 4에서 투여 -치료약을 투여한 후 연속적으로 6일 동안 질 초음파 테스트와 호르몬 양(LH, 에스트라디올, 프로게스테론)을 측정 -35명

2) 자궁근종 치료 적응증을 위해 추가로 제출한 임상

1	PGL-09-004		단일기관 공개 교차	건강한 여성 18-45세	64	단회	시험군1: 울리프리스탈아세테이트 5mg,10mg 정제 wet granulation 시험군2: 울리프리스탈아세테이트 5mg, 10mg 정제 direct compression	-BA -내약성

1	PGL-09-022	약물상호작용 pK 내약성	단일기관 공개	건강한 폐경전 여성 18-45세	18	2회	시험군: 울리프리스탈아세테이트 20mg(10mgx2) 정제. 1일 1회 (day1 ,day13 총 2회 투여) 병용투여군: 에리스로마이신 500mg 1일 2회, 9일간(day9~day17)	-pk -안전성
1	PGL-09-015	pK 내약성	단일기관 공개	건강한 여성 25-55세	5	단회	시험군: ^{14}C-울리프리스탈아세테이트 20mg in 에탄올:물 액제. 1일 1회 (day1 ,day13 총 2회 투여)	-pK -안전성
1	PGL-09-023	pK 내약성	단일기관 이중맹검 무작위	건강한 여성 18-45세	32	10일	시험군: 울리프리스탈아세테이트 10,20,50mg 정제 대조군: 위약 1일 1회. 10일	-PK -안전성

•

6.3. 안전성 및 유효성 (2상 및 3상 임상시험)

6.3.1. 제출한 임상시험 개요

- 주요임상: 2상 2건, 3상 3건

시험단계	시험번호	목적	디자인	대상환자	환자수	투여기간	투여용량	1st 평가변수
1) 엘라원정 허가 시 제출되었던 임상								
2	PGL-H-507	CDB-2914와 Levonorgestrel의 안전성, 유효성, 내약성을 비교	무작위, 이중맹검, 다기관 연구	-대상 피험자 : 무방비한 성관계 (콘돔등의 피임없는 관계) 후 72시간이 지나지 않은 여성	총 1672명 (대조군 840명, 시험군 832명)		-시험약 : unmicronized ulipristal acetate 50mg in gelatine capsules, 1일1회 -대조약 : levonorgestrel 0.75mg in gelatine capsules, 1일2회	-1차 평가변수 : 임신한 피험자비율

2	PGL-H-508	미세화 CDB-2914 10mg과 미세화되지 않은 CDB-2915 50mg의 응급피임약으로서의 안전성, 유효성, 내약성을 비교	무작위, 이중맹검, 다기관 연구	-대상환자 : 18세 이상의 예상치 못한 관계 후(콘돔이 찢어지거나, 피임 없이 관계하거나 등) 72시간이 지나지 않은 응급피임약을 필요로 하는 건강한 여성	431/399		<시험군> -unmicronized ulipristal acetate 50mg in gelatine capsules, 1일1회 -micronized ulipristal acetate 10mg in gelatine capsules, 1일1회	-1차 평가변수 : 임신한 피험자 비율(10mg에 대한 유효성 : 2.5% 이하 설정)
3	PGL-H-509	예상치 못한 관계 후 48~120시간 이내 CDB-2914복용 시 응급피임약으로써 유효성, 안정성, 내약성을 평가	오픈라벨, 다기관 연구	-대상 환자 : 예상치 못한 관계 후(콘돔이 찢어지거나, 피임 없이 관계하거나 등) 48~120시간이 지나지 않은 응급피임약을 필요로 하는 정상 생리주기를 가진 건강한 여성	- 총 1533명		-micronized ulipristal acetate 30mg tablet 1일1회 -18세 이상	-1차 평가변수 : 통계학적으로 **예상되는 임신율**에 비하여 **시험약 투여군의 임신율**이 유의하게 낮음
3	PGL-H-513	무방비상태의 성관계 후 120시간 이내에 사용하는 응급 피임약으로서 레보노르게스트렐과 CDB-2914의 유효성, 안전성 및 내약성을 비교	전향적, 무작위배정, 단일맹검, 다기관 시험.		2044명			-1차 유효성 : 임신율 (%) (시험약을 투여받은 후 임신된 피험자 수)/시험약을 투여받은 피험자수
2) 자궁근종 치료 적응증을 위해 추가로 제출한 임상								
2	PGL-N-0287	유효성 안전성 용량반응	단일기관 이중맹검 무작위	정상 원경주기를 가지며 자궁근종이 확인된 33-50세의 여성 -ACOG에서 정의한 출혈,하복부등방광통증 등의 증상이 있고 -자궁근종≥2cm -Hb>10g/dL -원경주기 24-35일	22	3번의 월경주기 또는 무월경의 경우 동등한 기간	시험군: 미세화 울리프리스탈 아세테이트 파우더 in 젤라틴캡슐 10, 20mg 대조군: 위약 1일 1회(월경주기 2일에 시작)	1. MRI로 측정한 총 자궁근종 크기 변화

2	PGL-N-0090	유효성 안전성 용량반응	단일기관 이중맹검 무작위	정상 원경주기를 가지며 자궁근종이 확인된 25-50세의 여성 -ACOG에서 정의한 출혈,하복부등방광통증 등의 증상이 있고 -자궁근종≥2cm -Hb>10g/dL -원경주기 24-35일	41	3번의 월경주기 또는 무 월 경 의 경우 동등한 기간	시험군: 울리프리스탈아세테이트 정제 10, 20mg 대조군: 위약 1일 1회(월경주기 2일에 시작)	1. MRI로 측정한 총 자궁근종 크기 변화
3	PGL-07-021(PEARL 1)	유효성 안전성 치료확증	다기관 이중맹검 무작위	근종수술이 예정되어 있으며, 자궁근종, 출혈, 빈혈이 있는 폐경전 18-50세의 여성 -폐경전 -월경1~8일의 PBAC 점수>100 -자궁근종≤16주 -Hb≤10.2g/dL 빈혈 -초음파검사에서 최소 하나의 자궁근종≥3cm, 10cm초과없음 -13~14주에 수술예정	242	13주 (+일부 6개월 follow up)	시험군: 울리프리스탈아세테이트 정제 5, 10mg 대조군: 위약 1일 1회(월경주기 1~2일에 시작->4일까지 가능). 공복(식전 1h, 식후 2h)에 복용 + 80mg Fe^{2+}함유철분제 1일 1회 복용	13주째 1. PBAC<75로 정의한 자궁출혈 감소 환자의 비율 2. MRI로 측정한 총 자궁근종 크기 변화
3	PGL-07-022(PEARL 2)	유효성 안전성 치료확증	다기관 이중맹검 무작위	근종수술이 예정되어 있으며, 자궁근종, 과도한 출혈이 있는 폐경전 18-50세의 여성 -폐경전 -월경1~8일의 PBAC 점수>100 -자궁근종≤16주 -초음파검사에서 최소 하나의 자궁근종≥3cm, 10cm초과없음 -13~14주에 수술예정	307	13주 (+일부 6개월 follow up)	시험군: 울리프리스탈아세테이트 정제 5, 10mg 1일 1회(월경주기 1~2일에 시작->4일까지 가능) 대조군: 류프로렐린 3.75mg 1달 1회. 근육주사(0, 5주째, 9주째 투여)	13주째 <유효성> 1. PBAC<75로 정의한 자궁출혈 감소 환자의 비율 <안전성> 1. 에스트라디올 농도 2. 중등~중증 홍조 발생한 환자 비율

6.3.2. 결과

- 2건의 2상 및 1건의 3상, 2건의 장기 임상시험에 근거하고 있음

6.3.2. 검토의견: 적합

- 신청효능효과: 가임기 성인 여성에서 *중등도-중증*의 자궁근종증상의 수술전 치료

- 신청용법용량:

  최대 3개월까지 1일 1회 1정(5mg)을 연속하여 경구투여 한다.

  월경주기의 첫 ~~1~~주내에 복용을 시작한다.

  치료는 3개월이상 지속되어서는 안된다.

  만약, 복용을 잊었을 경우는 가능한 한 빨리 복용한다. 만약 하지만, 복용예정시간보다 12시간이 넘게 지난 경 우 잊은 약은 복용하지 않고 다음번 스케줄에 맞춰 복용한다.

  음식과 상관없이 복용한다.

- 사용상주의사항 아래 비교

  → 용법용량 : 복약을 잊어버렸을 경우 기재 방법과 잊은 약을 복용했을 경우 추후 복용할 수 있는 최장시한을 기재하도록 함. 또한 12시간이 지났을 경우 호르몬성 약물의 과량복용을 방지하기 위함으로 복용법 설정. (QRD guideline 중 첨부문서작성법 에 따름)

* 참고사항: 자궁근종 증상: 비정상자궁출혈(월경과다, 부정자궁출혈)-빈혈, 폐경, 골반동통, 생식기능이상, 불임, 비뇨기 증상 진단: 양수골반진찰, 자궁내파소피검사, 이학적검사, 자궁경검사, 복강경검사, 초음파검사, 컴퓨터단층촬영 및 자기공명단층촬영 치료: 1) 생식샘자극호르몬분비호르몬(GnRH) 효능제-저에스트로겐상태를 유발시켜 자궁근종의 크기 감소. 경구는 분해되므로 주사제로 투여. 약물을 투여하면 뇌하수체 전엽의 성선자극호르목수용체가 탈감작되어 가성 폐경 저에스트로겐 상태가 됨. 이러한 효과는 뇌하수체의 GnRH 수용체 down-regulation과 이로 인한 성선자극호르몬(LH, FSH) 분비감소에 의해 생기며 저성선자극호르몬성 저성선증 상태를 유발함. 이러한 저성선상태는 과도한 근종크기와 관계된 증상이나 출혈을 감소시키거나 소실. 초기자극기 이후 억제효과가 나타나는데, 이러한 효과로 (초기에?) FSH 5배 증가, LH 10배 증가, 에스트라디올 4배 증가하게 됨. 치료제를 중단하면 자궁은 급속히 원래 크기를 찾으며, 4~10주후 월경은 돌아옴. 또한 자궁근종의 에스트로겐 수용체 농도가 증가하고 난소 스테로이드 생성이 급속히 회복되어 3~4개월이 되면 종양이 다시 급속하게 재성장을 하게됨. 갱년기 여성에서 단독요법은 적절한 선택으로 여겨지나, 젊은 여성에서는 단지 수술전 요법으로만 사용됨. 빠른 재성장 때문에 장기치료는 적절치 못하고 저에스트로겐 상태를 유발하므로 장기간 사용하는 것은 바람직하지 않음. 부작용은 골소실. 6개월이상 장기사용한 사람에서 나타나며 회복 안됨. 안면홍조 등 있음. 2) 그 외 길항제와 수용체방해물, 인터페론, SERMs 등 3) 외과적 수술-근종절제, 자궁절제술, 자궁동맥색전술, 근종 용해술

6.4. 가교자료

- 동규정 25조제2항제8호 및 제27조제8항에 따라 재심사대상으로 지정된 의약품과 동일한 의약품에 해당하는 바, 동등범위 이상의 자료를 제출해야하므로 가교자료 제출 대상임(허가심사조정과 협의)

→ 자료제출

신약으로서 허가받은 Ulipristal acetate 30mg(현대약품)의 PK/PD 가교임상은 Phase I, Phase II 연구에서 얻어진 데이터를 바탕으로 Ulipristal acetate 30mg을 한국인 여성에게 단회투여한 후 Ulipristal acetate와 주대사체의 PK/PD 특징을 파악함.

※ 가교시험

단계	임상시험제목	대상환자 투여용량
1상	HDU_30	-25명

	건강한 한국 여성 지원자를 대상으로 한 율리프리스탈 아세테이트 30mg의 약동학 및 약력학 임상시험 -단일용량, 공복, 단회투여, 단일기관	-19-35세 건강한 여성, 월경주기 24-35일

7. 외국사용현황에 관한 자료

- <엘라원> - 동일성분 고함량 함유 제제, 응급피임약으로 효능효과 상이
  미국, 영국, 프랑스 등
- <에스미야정> - 유럽허가

	에스미야정(신청사항)	에스미야정(유럽)	비고
효능효과	~~과다월경 및/또는 통증을 가진 자궁근종환자의 치료.~~ **→가임기 성인 여성에서 중등도-중증의 증상을 가진 자궁근종 증상 환자의 수술 전 치료**	Ulipristal acetate is indicated for pre-operative treatment of moderate to severe symptoms of uterine fibroids in adult women of reproductive age. The duration of treatment is limited to 3 months	
용법용량	~~반드시 월경주기의 첫 주 째에 치료를 시작한다.~~ ~~• 18세이상 여성에게 통상 5mg 1정을 1일 1회 경구투여하며 공복에 물과 함께 복용한다. 최대 3개월까지 투여가능하다.~~ ~~• CYP3A4 유도제를 복용하고 있을 때에는 매일 5mg 2정씩 복용하도록 처방받을 수도 있다.~~ ~~만약 복용을 잊었을 때에는 기억난 즉시 복용한다. 다음 약을 복용할 때가 가까울 때에는 보통 복용을 잊은 약은 빼고 1알만 복용한다. 복용을 잊은 약 때문에 한 번에 두 알을 복용하지 않는다.~~ ~~증상이 나아졌다고 해서 의사의 지시 없이 투약을 중단해서는 안된다.~~ **→ 최대 3개월까지 1일 1회 1정(5mg)을 연속하여 경구투여 한다.** **월경주기의 첫 ~~1~~주내에 복용을 시작한다.** **치료는 3개월이상 지속되어서는 안된다.** **만약, 복용을 잊었을 경우는 가능한 한 빨리 복용한다. 만약 하지만, 복용예정시간보다 12시간이 넘게 지난 경우 잊은 약은 복용하지 않고 다음번 스케줄에 맞춰 복용한다.** **음식과 상관없이 복용한다.**	Posology The treatment consists of one tablet of 5 mg to be taken orally once daily for up to 3 months. Treatment should be started during the first week of a menstrual cycle. There are no data available on treatment with a duration longer than 3 months or on repeat courses of treatment, therefore, treatment duration should not exceed 3 months. If a patient misses a dose, the patient should take ulipristal acetate as soon as possible. If the dose was missed by more than 12 hours, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule. Special population Renal impairment No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate renal	

		impairment. In the absence of specific studies, ulipristal acetate is not recommended in patients with severe renal impairment unless the patient is closely monitored (see sections 4.4 and 5.2). Hepatic impairment No dose adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment. In the absence of specific studies, ulipristal acetate is not recommended in patients with moderate or severe hepatic impairment unless the patient is closely monitored (see sections 4.4 and 5.2). Paediatric population There is no relevant use of ulipristal acetate in the paediatric population. The safety and efficacy of ulipristal acetate was only established in women of 18 years and older. Method of administration Tablets may be taken with or without food.	
사용상의 주의사항	1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분인 울리프리스탈아세테이트나 다른 첨가제~~부형제~~에 과민증이 있는 환자 2) 임부 및 수유부 3) 자궁근종이 아닌 다른 원인~~이유~~ 혹은 병인학적으로 밝혀지지 않은 이유로 인한 성기출혈환자 4) 자궁암, 자궁경부암, 난소암, 유방암환자	4.3 Contraindications Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Pregnancy and breastfeeding. Genital bleeding of unknown aetiology or for reasons other than uterine fibroids. Uterine, cervical, ovarian or breast cancer. Due to lack of long term safety data, the duration of treatment should not be longer than 3 months (see sections 4.2 and 4.4). 4.4 Special warnings and precautions for use Ulipristal acetate should only be prescribed after careful diagnosis. Pregnancy should be precluded prior to treatment. Contraception Concomitant use of progestagen-only pills, a progestagen-releasing intrauterine device or combined oral contraceptive pills is not	

	2. 다음 환자에는 신중히 투여한다. ~~1) 중증의 신부전환자 : 경증-중등도의 신부전환자에게서는 울리프리스탈아세테이트의 배설이 크게 다르지 않을것으로 예측된다. 다만, 용량조절이 필요없으나 중증의 신부전환자에게 밀착모니터링없이 투여하는 것은 바람직하지 않다.~~ ~~2) 중등도-중증의 간부전환자: 경증의 간부전환자에게서는 용량조절이 필요없으나 간부전환자의 울리프리스탈아세테이트에 대한 치료에 대한 자료가 없으나, 울리프리스탈아세테이트의 배설이 간부전환자에서는 크게 변화하여 그 결과 노출이 증가될 것으로 예측된다. 이것은 경증으로 간이 손상된 환자에게서임상적으로적절한 것은 아니것으로 생각된다. 중등도-중증의 간부전환자에게 밀착모니터링없이 투여하는 것은 바람직하지 않다.~~ 14) P-당단백(P-gp)기질제를 투여받는 환자(예. 다비가트란, 에텍실레이트, 디곡신) 25) 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제를 투여받는 환자 36) 강력한 CYP3A4유도제를 투여받는 환자(예. 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인, 성요한풀(St.John/s wort) 43) 경구용 글루코코르티코이드로서 조절되지 않는 중증의 천식환자	recommended (see sections 4.5). Although a majority of women taking a therapeutic dose of ulipristal acetate have anovulation, a non hormonal contraceptive method is recommended during treatment. Renal impairment Renal impairment is not expected to significantly alter the elimination of ulipristal acetate. In the absence of specific studies, ulipristal acetate is not recommended for patients with severe renal impairment unless the patient is closely monitored (see section 4.2). Hepatic impairment There is no therapeutic experience with ulipristal acetate in patients with hepatic impairment. Hepatic impairment is expected to alter the elimination of ulipristal acetate, resulting in increased exposure (see section 5.2). This is considered not to be clinically relevant for patients with mildly impaired liver function. Ulipristal acetate is not recommended for use in patients with moderate or severe hepatic impairement unless the patient is closely monitored (see section 4.2). Concomitant treatments Ulipristal acetate is not recommended for patients receiving P-glycoprotein (P-gp) substrates (e.g. dabigatran etexilate, digoxin) (see section 4.5). Co-administration of moderate or potent CYP3A4 inhibitors and ulipristal acetate is not recommended (see section 4.5). Concomitant use of ulipristal acetate and potent CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, St John´s wort) is not recommended (see section 4.5).	

		Asthma patients Use in women with severe asthma insufficiently controlled by oral glucocorticoids is not recommended. Endometrial changes Ulipristal acetate has a specific pharmacodynamic action on the endometrium. Increase in thickness of the endometrium may occur. If the endometrial thickening persists within 3 months following the end of treatment and return of menstruations, this may need to be investigated as per usual clinical practice to exclude underlying conditions. Changes in the histology of the endometrium may be observed in patients treated with ulipristal acetate. These changes are reversible after treatment cessation. These histological changes are denoted as “Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes” (PAEC) and should not be mistaken for endometrial hyperplasia (see sections 4.8 and 5.1). In absence of safety data for a period longer than 3 months or on repeat courses of treatment, the risk of adverse impact on the endometrium is unknown if treatment is continued; therefore, treatment duration should not exceed 3 months. Bleeding pattern Patients should be informed that treatment with ulipristal acetate usually leads to a significant reduction in menstrual blood loss or amenorrhea within the first 10 days of treatment. Should the excessive bleeding persist, patients should notify their physician. Menstrual periods will generally return within 4	

3. 이상반응

임상3상연구중 이 약 5mg 또는 10mg을 투여받은 393명의 자궁근종환자를 대상으로 안전성평가가 이루어졌다.

가장빈번한 이상반응은 홍조였다. 대부분의 이상반응은 경미하거나 중등도(94.9%)였고, 이로 인해 약물치료를 중단하지 않았으며(99.3%), 자연스럽게 해결되었다.

1) ~~<이상반응표> 두 개의 3상임상시험에서 3개월간~~ 393명을 대상으로 한 임상시험에서 ~~자궁근종치료를 받은 환자로부터~~ 아래와 같은 이상반응들이 보고되었다.

빈번도는 아주흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100 to <1/10), , 흔하지않음(≥1/1,000 to <1/100), 드뭄(≥1/10,000 to <1/1,000), 매우드뭄(<1/10,000), 알려지지 않음(자료로부터 평가하기 어려움)으로 정의된다.

기관조직분류	이상반응		
	매우흔함	흔함	흔하지않음
정신계장애		감정조절장애	불안
신경계장대		두통*	졸음
귀 및 내이장애		어지러움	
호흡기, 흉관, 종격동장애			비출혈
위장관장애		복부통증 오심	소화불량 구갈 복부팽만 변비
피부 및 피하조직 장애		여드름 다한증	피부미란
근골격 및 결합조직 장애		근골격통증	요통
신장 및 비뇨기장애			요실금
생식기관 및 유방장애	무월경 자궁내막비후* 홍조*	자궁출혈* 난소물혹* 유방압박감/통증 골반통	부정자궁출혈 난소물혹파열 생식기분비물 유방부종 부양불쾌감
일반적장애 및 투약부위장애		부종 피로	무력증
~~바구~~ 실험실적검사		혈중콜레스테롤 증가	혈중트리글리세라이드증가 체중증가

* 자궁내막비후: 이 약을 투여받은 환자의 10-15%에

weeks after the end of the treatment course.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety of ulipristal acetate has been evaluated in 393 women with uterine fibroids treated with 5 mg or 10 mg ulipristal acetate during Phase III studies. The most common finding in clinical trials was amenorrhea (82.2%), which is considered as a desirable outcome for the patients (see section 4.4).

The most frequent adverse reaction was hot flush. The vast majority of adverse reactions were mild and moderate (94.9%), did not lead to discontinuation of the medicinal product (99.3%) and resolved spontaneously.

Tabulated list of adverse reactions

Based on pooled data from two phase III studies in patients with uterine fibroids treated for 3 months, the following adverse reactions have been reported. Adverse reactions listed below are classified according to frequency and system organ class. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common (1/10), common (1/100 to <1/10), uncommon (1/1,000 to <1/100), rare (1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from available data).

* see section "Description of selected adverse reactions"

Description of selected adverse reactions

Endometrial thickening

서 자궁내막비후(치료종료시 초음파 혹은 MRI상으로 16mm 이상인 경우)가 관찰되었다. 치료를 중단하면 생리주기로 돌아온다. 이러한 가역적인 내막변화는 PAEC로 분류되며 자궁내막증과는 다르다. 만약 자궁적출술 혹은 자궁내막생검을 통해 조직검사를 한다면 병리학자는 환자가 이 약을 복용했다는 사실을 반드시 알고 있어야 한다.

* 홍조 : 12.7%의 환자에서 홍조가 보고되었으나 이 수치는 연구마다 다르다. 활성대조군연구 임상시험의 경우~~에서는~~ 이 약 치료군에서 24%(중등도 또는 중증인 경우 10.5%), 류프로렐린 대조군에서 60.4%(중등도 또는 중증인 경우 39.6%)였다. 위약대조군연구에서의 홍조발생률은 이 약 치료군에서 1.0%, 위약대조군에서 0%였다.

* 두통 : 경증 또는 ~~마하거나~~ 중등도의 두통이 6.4%의 환자에서 보고되었다.

* 난소 물혹 : 치료도중 혹은 치료종료 후, 환자의 1.5%에서 기능성 난소물혹이 관찰되었으며 대부분의 경우 수 주일 내에 자연적으로 사라졌다.

* 자궁출혈 : 자궁근종으로 인한 과다월경을 호소했던 환자들은 과다출혈의 위험을 가지고 있으며 수술이 필요하기도 하다. 몇몇의 ~~대부분의~~ 경우가 이 약의 치료도중 혹은 치료종료 후 2-3개월 이내에 보고되었다.

System Organ Class	Adverse reactions		
	Very common	Common	Uncommon
Psychiatric disorders		Emotional disorder	Anxiety
Nervous system disorders		Headache*	Dizziness
Ear and labyrinth disorders		Vertigo	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			Epistaxis
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain Nausea	Dyspepsia Dry mouth Flatulence Constipation
Skin and subcutaneous tissue disorders		Acne Hyperhidrosis	Skin lesion
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Musculoskeletal pain	Back pain
Renal and urinary disorders			Urinary incontinence
Reproductive system and breast disorders	Amenorrhea Endometrial thickening* Hot flush*	Uterine haemorrhage* Ovarian cyst* Breast tenderness/pain-Pelvic pain	Metrorrhagia Ovarian cyst ruptured Genital discharge Breast swelling Breast discomfort
General disorders and administration site conditions		Oedema Fatigue	Asthenia
Investigations		Blood cholesterol increased	Blood triglycerides increased Weight increased

In 10-15% of patients, thickening of the endometrium (> 16 mm by ultrasound or MRI at end of treatment) was observed with ulipristal acetate; this reverses when treatment is stopped and menstrual periods resume.

In addition, reversible changes to the endometrium are denoted PAEC and are different from endometrial hyperplasia. If hysterectomy or endometrial biopsy specimens are sent for histology, then the pathologist should be informed that the patient has taken ulipristal acetate (see sections 4.4 and 5.1).

Hot flush

Hot flushes were reported by 12.7% patients but the rates varied across trials. In the active comparator controlled study the rates were 24% (10.5% moderate or severe) for ulipristal acetate and 60.4% (39.6% moderate or severe) for leuprorelin-treated patients. In the placebo-controlled study, the rate of hot flushes was 1.0% for ulipristal acetate and 0% for placebo.

Headache

Mild or moderate severity headache was reported in 6.4% of patients.

Ovarian cyst

Functional ovarian cysts were observed during and after treatment in 1.5% of patients and in most of the cases spontaneously disappeared

		within a few weeks. Uterine haemorrhage Patients with heavy menstrual bleeding due to uterine fibroids are at risk of excessive bleeding, which may require surgical intervention. A few cases have been reported during ulipristal acetate treatment or within 2-3 months after ulipristal acetate treatment was stopped.	
	4. 일반적주의 1) 이 약은 정확한~~신중한~~ 진단 후 ~~을 통해~~ 처방되어야 한다. 치료 전에 임신이 아님을 확인하여야 한다. ~~을 방지해야 한다.~~ 2) 피임 : 프로게스테론 단일제, 프로게스타젠 방출형 기구, 경구용피험복합제의 병용하지 않는다. 울리프리스탈 아세테이트을 복용으로 인해 무배란이 일어나더라도 치료기간중 비호르몬성 피임방법을 사용하도록 한다. ~~울라프라스탈아세테이트를 복용하는 대다수의 여성이 무배란이 되간하지만, 투약기간중에는 비호르몬성 피임법이 권장된다.~~ 3) 내막변화 : 이 약은 내막에 특정~~이~~한 약력학적 활성을 가지므로 내막이 두꺼워질 수도 있다. 치료를 종료하거나 월경이 재개된 후 3개월까지도 내막비후가 지속된다면 검사가 필요할 수도 있다. 또한 내막의 조직학적 변화가 이 약을 복용한 환자에게서 관찰 될 수도 있다. 이런 변화는 치료중단 후에 원상태로~~래대로~~ 돌아간다. 이런 조직학적 변화를 :프로게스테론 수용체 조절자 관련 내막변화 (Progesterone Modulator Associate Endometrial Changes(PAEC))라고 하는데 이를 자궁내막증과 혼동해서는 안된다. 4) 3개월이상 연용하거나 치료사이클을 반복하는 것에 대한 자료가 없고, 치료가 그 이상 지속~~연장~~되었을 경우 내막에 나타날 부작용위험이 밝혀지지 않았으므로 치료기간은 3개월을 초과하지 않는다. 5) 출혈패턴 : 의사는 이 약을 투여한 첫 열흘이내에 뚜렷한 월경량감소 혹은 무월경이 나타날 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 환자는 과도한 출혈이 지속되는 경우 의사나 약사에게 반드시 알려야 한다. 월경주기는 투약을 중단한 뒤 4주이내에 정상으로 돌아온다. 6) 이 약 복용 후 경미한 졸음을 관찰되었다. 운전 및 기계조작능력에 약간의 영향을 끼칠 수 있다.	4.7 Effects on ability to drive and use machines Ulipristal acetate may have minor influence on the ability to drive or use machines as mild dizziness has been observed after ulipristal acetate intake. 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction	

	5. 상호작용 1) 호르몬성 피임제 : 울리프라스탈아세테이트는 선택적 프로게스테돈 수용체 조절자로서 프로게스테온 수용체에 대부분 저해하는 작용을 한다. 호르몬성 피임약 혹은 프로게스타젠은 포르게스테론수용체에 경쟁적으로 작용하여 이 약의 효력을 감소시킬것으로 보인다. 또한 이 약이 호르몬성 피임제(프로게스타젠 단일제, 프로게스타젠 방출형 기구, 경구용피임복합제) 혹은 다른 용도의 포르게스타젠 제제의 역할을 방해할 수 있으므로 프로게스타젠을 함유한 약제의 병용투여는 권장되지 않는다. 또한 이 약을 중단한 지 12일 이내에 포르게스타젠 함유약제를 복용해서는 안된다. 2) CYP3A4 억제제 : 강력한 CYP3A4억제제인 에리스로마이신을 건강한 여성피험자에게 투여하였을 경우 울리프라스탈 아세테이트의 Cmax와 AUC가 각각 1.2배, 2.9배 증가하였다. 울리프라스탈 아세테이트 활성대사체의 AUC는 Cmax 값의 감소(0.52배)와는 다르게 1.5배 증가하였다, 강력한 CYP3A4억제제(케토코나졸, 기토나비르, 네파조돈)와의 병용투여는 울리프라스탈 아세테이트의 혈중농도를 크게 변화시킬 수 있다. 약한 CYP3A4억제제를 복용하는 환자에게서는 이 약의 용량조절이 필요하지 않다. 하지만 중등도 및 강력한 CYP3A4억제제와의 병용은 권장되지 않는다. 3) CYP3A4 유도제 : CYP3A4유도제를 병용투여하는 환자들에게서는 이 약의 혈중농도가 감소할 수도 있다. 강력한 CYP3A4유도제(예. 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인, 성요한풀(St.John's wort))와의 병용투여는 권장되지 않는다. 4) P-gp기질제 : In vitro에서 울리프라스탈 아세테이트가 위장벽 흡수에서 P-gp의 억제제로 작용한다. 이 약이 P-gp기질약제들의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 임상자료가 부족하므로 P-gp기질제(예. 다비가크란, 에텍실레이트, 디곡신)과의 병용투여는 권장되지 않는다.	Potential for other medicinal products to affect ulipristal acetate: Hormonal contraceptives Ulipristal acetate has a steroid structure and acts as a selective progesterone receptor modulator with predominantly inhibitory effects on the progesterone receptor. Thus hormonal contraceptives and progestagens are likely to reduce ulipristal acetate efficacy by competitive action on the progesterone receptor. Therefore concomitant administration of medicinal products containing progestagen is not recommended (see section 4.4 and 4.6). CYP3A4 inhibitors Following administration of the moderate CYP3A4 inhibitor erythromycin propionate (500 mg twice daily for 9 days) to healthy female volunteers, Cmax and AUC of ulipristal acetate increased 1.2 and 2.9 fold, respectively; the AUC of the active metabolite of ulipristal acetate increased 1.5 fold while the Cmax of the active metabolite decreased (0.52 fold change). Co-administration of potent CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, ritonavir, nefazodone) may lead to greater changes in plasma levels of ulipristal acetate. No dose adjustment is considered necessary for administration of ulipristal acetate to patients receiving concomitant mild CYP3A4 inhibitors. Co-administration of moderate or potent CYP3A4 inhibitors and ulipristal acetate is not recommended (see section 4.4). CYP3A4 inducers Patients receiving concomitant CYP3A4 inducers may have reduced plasma levels of ulipristal acetate. Concomitant use of ulipristal acetate and potent CYP3A4 inducers (e.g.	

		rifampicin, carbamazepine, phenytoin, St John´s wort) is not recommended (see section 4.4). Medicinal products affecting gastric pH Administration of ulipristal acetate (10 mg tablet) together with the proton pump inhibitor esomeprazole (20 mg daily for 6 days) resulted in approximately 65% lower mean Cmax, a delayed tmax (from a median of 0.75 hours to 1.0 hours) and 13% higher mean AUC. This effect of medicinal products that increase gastric pH is not expected to be of clinical relevance for daily administration of ulipristal acetate tablets. Potential for ulipristal acetate to affect other medicinal products: Hormonal contraceptives Ulipristal acetate may interfere with the action of hormonal contraceptive products (progestagen only, progestagen releasing devices or combined oral contraceptive pills) and progestagen administered for other reasons. Therefore concomitant administration of medicinal products containing progestagen is not recommended (see sections 4.4 and 4.6). Medicinal products containing progestagen should not be taken within 12 days after cessation of ulipristal acetate treatment. P-gp substrates In vitro data indicate that ulipristal acetate may be an inhibitor of P-gp at clinically relevant concentrations in the gastrointestinal wall during absorption. Thus, co-administration of ulipristal acetate may increase the plasma levels of concomitant medicinal products that are substrates of P-gp. In the absence of clinical data, co-administration of ulipristal acetate and P-gp substrates (e.g. dabigatran	

		etexilate, digoxin), is not recommended (see section 4.4).	
	6. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 임부 : 이 약은 임신중에는 금기이다. . 이 약에 대한 임부투여 자료는 없거나 매우 제한적이다. 기형발생가능성은 발견되지 않았으나~~거나~~ 생식발생독성에 대한 동물자료가 불충분하다~~.~~ 2) 수유부 : 동물에 대한 독성자료에서 이 약이 유즙으로 분비됨이 밝혀졌다. 사람의 모유로도 분비되는지는 알 수 없으나 신생아 및 영아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로 이 약은 수유 중에는 금기이다.	4.6 Pregnancy and lactation Contraception in females Ulipristal acetate is likely to adversely interact with progestagen-only pills, progestagen-releasing devices or combined oral contraceptive pills, therefore, concomitant use is not recommended. Although a majority of women taking a therapeutic dose of ulipristal acetate have anovulation, a non hormonal contraceptive method is recommended during treatment (see sections 4.4 and 4.5). Pregnancy Ulipristal acetate is contraindicated during pregnancy (see section 4.3). There are no or limited amount of data from the use of ulipristal acetate in pregnant women. Although no teratogenic potential was observed, animal data are insufficient with regard to reproduction toxicity (see section 5.3).	
	7. 소아 및 청소년에 대한 투여 이 약은 소아와 관련된 약물이 아니며 ~~18세 이상의~~ 성인여성에 대한 유효성 및 안전성만 확립되어있다.	Breast-feeding Available toxicological data in animals have shown excretion of ulipristal acetate in milk (for details see section 5.3). It is unknown whether ulipristal acetate is excreted in human milk and a risk to the newborns/infants cannot be excluded. Ulipristal acetate is contraindicated during breast-feeding (see section 4.3).	
	8. 과량투여시의 처치 과다복용에 대한 자료가 충분하지 않으나 제한된 수의	Fertility	

	피험자에서 200mg까지 단회투여한 경우 , 50mg 씩 10일간 투여한 결과 경우에서 중증 및 혹은 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 9. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 차광을 위해 블리스터를 제품상자에 넣어 보관할 것 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것	A majority of women taking a therapeutic dose of ulipristal acetate have anovulation, however, the level of fertility while taking multiple doses of ulipristal acetate has not been studied. 4.9 Overdose Experience with ulipristal acetate overdose is limited. Single doses up to 200 mg and daily doses of 50 mg for 10 consecutive days were administered to a limited number of subjects, and no severe or serious adverse reactions were reported.	

8. 국내 유사제품과의 비교

- <엘라원> - 동일성분 고함량(30mg) 함유 제제, 응급피임약으로 효능효과 상이
  엘라원정, 2011.07.14
- <루프린주> - 동일 효능효과 가짐
  루프린주3.75mg(류프로렐린아세트산염), 1994.01.26

	에스미야정	엘라원정	루프론주
원약분량	울리프리스탈아세테이트 5mg	울리프리스탈아세테이트 30mg	류프로렐린아세테이트 3.75mg
효능효과	~~과다월경 및/또는 통증을 가진 자궁근종환자의 치료.~~ →가임기 성인 여성에서 중등도-중증의 증상을 가진 자궁근종 증상 환자의 수술 전 치료	무방비한 성교 또는 피임방법의 실패로 인한 경우, 성교후 120시간(5일) 이내에 즉시 사용하는 응급피임약	1. 전립선암 2. 자궁내막증 3. 폐경전 유방암 4. 과다월경, 하복통, 요통 및 빈혈 등을 수반한 자궁근종에서 근종핵의 축소 및 증상의 개선 5. 중추성 사춘기 조발증
용법용량	~~반드시 월경주기의 첫 주 째에 치료를 시작한다.~~ ~~• 18세이상 여성에게 통상 5mg 1정을 1일 1회 경구투여하며 공복에 물과 함께 복용한다. 최대 3개월까지 투여가능하다.~~ ~~• CYP3A4 유도제를 복용하고 있을 때에는 매일 5mg 2정씩 복용하도록 처방받을 수도 있다.~~ ~~만약 복용을 잊었을 때에는 기억난 즉시 복용한다. 다음 약을 복용할 때가 가까울 때에는 보통 복용을 잊은 약은 빼고 1알만 복용한다. 복용을 잊은 약 때문에 한 번에 두 알을 복용하지 않는다.~~ ~~증상이 나아졌다고 해서 의사의 지시 없이 투약을 중단해서는 안된다.~~ → 최대 3개월까지 1일 1회 1정(5mg)을 연속하여 경구투여 한다. 월경주기의 첫 1주내에 복용을 시작한다. 치료는 3개월이상 지속되어서는 안된다. 만약, 복용을 잊었을 경우는 가능한 한 빨리 복용한다. 만약 하지만, 복용예정시간보다 12시간이 넘게 지난 경우 잊은 약은 복용하지 않고 다음번 스케줄에 맞춰 복	무방비한 성교 후 또는 피임의 실패 후 가능한 한 빨리, 늦어도 120시간(5일) 이내에 이 약 1정을 복용한다. 복용 후 3시간 이내에 토했을 경우에는 즉시 이 약 1정을 다시 복용한다. 식사와 관계없이 복용할 수 있으며 월경주기 중 어느 시점에서도 복용할 수 있다.	1. 전립선암, 폐경전 유방암의 경우 : 통상, 성인에는 4주에 1회 초산류프롤리드로서 3.75mg을 피하에 투여한다. 2. 자궁내막증의 경우 : 통상, 성인에는 4주에 1회 초산류프롤리드로서 3.75mg을 피하에 투여한다. 또, 초회 투여는 월경주기 1~5일째에 행한다. 3. 자궁근종의 경우 : 통상, 성인에는 4주에 1회 초산류프롤리드로서 1.88mg을 피하에 투여한다. 단, 체중이 무거운 환자, 자궁종대가 고도인 환자에는 3.75mg을 투여한다. 또, 초회투여는 월경주기 1~5일째에 행한다. 4. 중추성사춘기조발증의 경우 : 통상, 4주에 1회 초산류프롤리드로서 30μg/kg을 피하에 투여

	용한다. 음식과 상관없이 복용한다.		한다. 또, 증상에 따라 90μg/kg까지 증량할 수 있다. 투여에 즈음하여 1바이알 당 첨부된 현탁용제 2mL를 가한다. 균일한 현탁액을 생성하기 위해 거품이 일어나지 않도록 주의하면서 입자가 완전히 분산되도록 충분히 현탁하여 사용한다. 현탁액은 우유빛을 띤다.
사용상주의사항	1. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 이 약의 주성분인 울리프리스탈아세테이트나 다른 첨가제~~부형제~~에 과민증이 있는 환자 2) 임부 및 수유부 3) 자궁근종이 아닌 다른 원인~~이유~~ 혹은 병인학적으로 밝혀지지 않은 이유로 인한 성기출혈환자 4) 자궁암, 자궁경부암, 난소암, 유방암환자	1. 경고 1) 이 약은 응급피임제로서 한시적 요법으로 이용되어야 하며, 일반적인 피임방법을 대신하여 사용하지 말 것. 2) 응급피임약으로 모든 경우의 임신이 방지될 수 있는 것은 아니므로, 월경예정일에 비정상적인 출혈 혹은 예정일에서 7일이 지나도 월경이 없거나 임신의 증상이 있을 경우에는 임신 가능성을 고려하여 반드시 임신검사를 받아야 한다. 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것 1) 임부 2) 이 약의 주성분인 울리프리스탈이나 다른 부형제에 과민증이 있는 환자 3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스	사용상 주의사항 1. 경고 1) 앰플주사제는 용기 절단시 유리 파편이 혼입되어 이상반응을 초래할 수 있으므로 사용시 유리 파편 혼입이 최소화될 수 있도록 신중하게 절단 사용하되, 특히 어린이, 노약자에게 사용 시에는 각별히 주의할 것(앰플주사제에 한함). 2) 전이성 척추 손상(metastatic vertebral lesion)이나 요로폐쇄증을 수반한 환자는 치료 초기 몇 주 동안 주의 깊게 관찰하여야 한다('이상반응'항 참조). 2. 다음 환자에는 투여하지 말 것. 1) 이 약의 성분, LHRH 유사약물에 대해 과민반응의 병력이 있는 환자 2) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성

<table>
<tr>
<td></td>
<td>2. 다음 환자에는 신중히 투여한다.
~~1) 중증의 신부전환자 : 경증-중등도의 신부전환자에게서는 울라프리스탈아세테이트의 배설이 크게 다르지 않을것으로 예측된다. 다만, 용량조절이 필요없으나 중증의 신부전환자에게 밀착모니터링없이 투여하는 것은 바람직하지 않다.~~
~~2) 중등도-중증의 간부전환자: 경중의 간부전환자에게서는 용량조절이 필요없으나 간부전환자의 울라프리스탈아세테이트에 대한 치료에 대한 자료가 없으나, 울라프리스탈아세테이트의 배설이 간부전환자에서는 크게 변화하여 그 결과 노출이 증가될 것으로 예측된다. 아</td>
<td>불내성(Galactose intolerance), Lapp 유당분해효소결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(Glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자는 투여하지 않는다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것
1) 자궁 외 임신의 위험이 있는 경우 : 이 약 복용후 하복부 통증이 있는 경우 자궁외 임신의 가능성을 고려해야 한다. 이후 임신 상태 및 건강상태에 대한 추적 검사가 권장된다.
2) 경구용 글루코코르티코이드에 의해서 조절되지 않는 중증의 천식 환자
3) 중증의 간장애 환자

4. 이상반응
1) 2,637명을 대상으로 한 임상시험에서 대부분의 이상반응은 경증 혹은 중등도이며 이러한 이상반응은 곧 회복되었다.
<table>
<tr><td></td><td>매우 흔함 > 1/10</td><td>흔함 1/100 ~ 1/10(명/년)</td><td>흔하지 않음 1/1000 ~ 1/100</td><td>드묾 1/10000 ~ 1/1000(명/년)</td></tr>
</table>
</td>
<td>및 수유부
3) 자궁내막증, 자궁근종, 중추성사춘기조발증 : 원인불명의 질출혈이 있는 환자(악 성질환의 가능성이 있다.)
4) 호르몬 비의존성 전립선암 환자
5) 양쪽 고환 절제술을 받은 후, 이 약에 의해 더 이상 테스토스테론의 감소를 기대할 수 없는 환자
6) 진행성 뇌종양 소아 환자
7) 진단된 뇌하수체 샘종 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 자궁내막증, 자궁근종, 폐경전 유방암 : 자궁에 점막하 근종이 있는 환자(출혈 증상이 악화될 가능성이 있다.)
2) 당뇨병 환자
3) 고혈압 환자(고혈압의 악화 위험이 있다.)
4) 우울증의 병력이 있는 환자(우울증 재발 또는 악화 위험이 있다.)

4. 이상반응
1) 중대한 이상반응
(1) 호흡기계 : 드물게 발열, 기침, 호흡곤란, 흉부X선 이상을 수반하는 간질성 폐렴이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰해야 한다. 이상이 확인될 경우에는 부신피질호르몬제</td>
</tr>
</table>

~~것은 경증으로 간이 손상된 환자에게서임상적으로적절한 것은 아니것으로 생각된다. 중등도-중증의 간부전환자에게 밀착모니터링없이 투여하는 것은 바람직하지 않다.~~

14) P-당단백(P-gp)기질제를 투여받는 환자(예. 다비가트란, 에텍실레이트, 디곡신)

25) 중등도 및 강력한 CYP3A4 억제제를 투여받는 환자

36) 강력한 CYP3A4유도제를 투여받는 환자(예. 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인, 성요한풀(St.John/s wort)

43) 경구용 글루코코르티코이드로서 조절되지 않는 중증의 천식환자

	(명/년)		(명/년)	
감염			질염 코인두염 인플루엔자 요로감염	결막염 다래끼 골반염질환
대사 및 영양장애			식욕 이상	탈수
정신계장애		기분 장애	정서장애 불안 불면증 과다활동장애 성욕 이상	방향감장애
신경계장애		두통 현기증	기면 편두통	떨림 주의력장애 이상미각 수면의 질저하 이상후각 실신
눈			시각장애	눈의 이상감각 안구충혈 눈부심
귀 및 미로계장애				현기증
혈관계장애			안면 홍조	출혈
호흡기계, 흉곽, 종격동장애				상기도 울혈 기침 인후 건조

투여 등 적절한 처치를 한다.

(2) 과민반응 : 드물게 아나필락시양 증상이 나타날 수 있으므로 문진을 충분히 하고 투여 후는 관찰을 충분히 하여 이상이 확인될 경우에는 적절한 처치를 한다.

(3) 간장 : AST, ALT의 상승 등을 동반하는 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 관찰되는 경우 적절한 처치를 한다.

(4) 내분비계 : 당뇨병이 나타나거나 증상의 악화가 나타날 수 있으므로 이상이 확인되는 경우 적절한 처치를 한다.

(5) 자궁내막증, 자궁근종, 폐경전 유방암 : 때때로 에스트로겐 저하에 기인한 갱년기장애 형태의 우울 상태가 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다.

(6) 전립선암

① 정신신경계 : 드물게 우울증이 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다.

② 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.

2) 기타의 이상반응

(1) 자궁내막증, 자궁근종, 폐경전유방암 및

					코피
위장관장애		구역 복통 복통(상부) 복부불쾌감 구토	복통(하부) 설사 입마름 변비 소화불량 고창	위식도역류병 치통	
피부 및 피하조직장애			여드름 피부병변 가려움	두드러기 음부소양증	
근골격, 결합조직장애		근육통 요통		사지통증 관절통	
신장, 요로계장애				요로장애 착색뇨 신장결석증 신통 방광통	
생식기계, 유방장애		월경통 골반통 유방 압통	월경과다 질분비물 월경장애 질출혈 안면홍조 월경전증후군	음부소양증 기능장애자궁출혈 성교통증 난소낭종파열 외음질통증 월경불쾌감 월경과소증	
전신장애 및 투여부위 상태		피로	통증 과민성 오한 권태	흉부불쾌감 염증 갈증	

중추성 사춘기조발증

① 내분비계 : 얼굴 화끈거림, 열감, 안면홍조, 어깨결림, 두통, 불면/수면장애, 어지러움, 발한, 때때로 성욕감퇴, 냉감, 시각장애, 정서불안의 저에스트로겐 증상이 나타날 수 있다.

② 생식기계 : 때때로 부정출혈, 질건조, 성교통, 질염, 대하 증가, 난소 과잉자극 증상, 유방통증·긴장감·위축

③ 근·골격계 : 관절통, 골통증, 때때로 관절경직, 등통증, 근육통, 근경련, 골밀도(bone mineral content)의 감소, 혈청인상승, 고칼슘혈증

④ 피부 : 때때로 여드름, 피부건조, 탈모, 다모, 손톱이상

⑤ 정신신경계 : 때때로 졸음, 초조감, 기억력 저하, 주의력 저하, 감각 이상

⑥ 과민반응 : 때때로 발진, 가려움증

⑦ 간장 : 때때로 AST, ALT, ALP, LDH, γ-GTP, 빌리루빈 상승, 드물게 황달

⑧ 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 식욕부진, 복통, 복부팽만감, 설사, 변비, 구내염, 구갈

⑨ 순환기계 : 때때로 심계항진, 혈압상승

⑩ 혈액계 : 때때로 적혈구 증가, 빈혈, 백혈구 감소, 혈소판 감소, aPTT(부분 트롬보플라스틴시간) 연장

⑪ 비뇨기계 : 때때로 빈뇨, 배뇨곤란, BUN의 상승

3. 이상반응

임상3상연구중 이 약 5mg 또는 10mg을 투여받은 393명의 자궁근종환자를 대상으로 안전성평가가 이루어졌다.

가장빈번한 이상반응은 홍조였다. 대부분의 이상반응은 경미하거나 중등도(94.9%)였고, 이로 인해 약물치료를 중단하지 않았으며(99.3%), 자연스럽게 해결되었다.

1) ~~<이상반응표> 두 개의 3상임상시험에서 3개월간 393명을 대상으로 한 임상시험에서 자궁근종치료를 받은 환자로부터~~ 아래와 같은 이상반응들이 보고되었다. 빈번도는 아주흔함(≥1/10), 흔함(≥1/100 to <1/10), , 흔하지않음(≥1/1,000 to <1/100), 드묾(≥1/10,000 to <1/1,000), 매우드묾(<1/10,000), 알려지지 않음(자료로부터 평가하기 어려움)으로 정의된다.

기관조직분류	이상반응		
	매우흔함	흔함	흔하지않음
			발열

2) 3상 임상시험에 참여한 대부분의 여성(74.6%)은 월경예정일 혹은 월경예정일에서 ±7일 이내에 월경을 경험하였다. 반면 6.8%는 월경예정일에서 7일 이전에 월경이 나타났으며, 18.5%는 월경예정일에서 7일 이후에 월경이 나타났다. 20일 이상 월경이 지연된 경우는 4 %였다.

3) 일부의 여성(8.7%)은 평균 2.4일간의 월경사이출혈이 나타났으나 대부분의 여성(88.2%)에서는 점상출혈이 나타났다. 또한 0.4%는 출혈양이 상대적으로 많이 나타났다.

4) 3상 임상시험에서 총 82명의 여성이 이 약을 1회 이상 복용하였으며(2회 투여: 73명, 3회 투여: 9명), 이들의 이상반응 경중도 및 발생률, 월경기간 또는 월경양의 변화, 월경사이출혈의 횟수 등 안전성은 이 약을 1회 복용한 여성들과 차이가 없었다.

5. 일반적 주의

1) 한 월경주기 동안 반복투여시 안전성 및 유효

⑫ 주사부위 : 때때로 통증, 경화, 발적 등의 주사부위 반응, 드물게 농양

⑬ 기타 : 때때로 피로, 권태감, 무력감, 입술·사지마비, 수근관 증후군, 이명, 난청, 흉부불쾌감, 부종, 체중증가, 하지통, 호흡곤란, 발열, 총 콜레스테롤 상승, LDL 콜레스테롤 상승, 트리글리세리드 상승, 고칼륨혈증, 드물게 체중감소, 미각이상, 갑상선기능이상

⑭ 자궁내막증 : 남성호르몬 효과(남성화, 여드름, 지루, 다모, 음성 변화), 우울, 신경근장애, 전신통증, 신경증, 졸도, 빈맥, 구강건조, 불안, 인격장애, 망상, 반상출혈, 유즙분비, 안과질환, 림프절병증

⑮ 자궁근종 : 우울, 전신통증, 구강건조, 식욕상승, 신경증, 복부팽만감, 과다근육긴장증, 인플루엔자양 증후군, 질냄새

(2) 전립선암

① 간장 : LDH 상승, 때때로 황달, AST, ALT, γ-GTP, ALP의 상승

② 내분비계 : 얼굴 화끈거림, 열감, 때때로 두통, 안면홍조, 현기증, 발한, 성욕감퇴, 발기부전, 여성형유방, 고환위축, 회음부 불쾌감

③ 근·골격계 : 때때로 관절통, 골통증, 어깨·허리·사지 등의 동통, 보행곤란, 드물게 근육통, 골밀도(bone mineral content)의 감소

④ 피부 : 때때로 피부염, 두부발모

정신계장애		감정조절장애	불안
신경계장대		두통*	졸음
귀 및 내이 장애		어지러움	
호흡기, 흉관, 종격동장애			비출혈
위장관장애		복부통증 오심	소화불량 구갈 복부팽만 변비
피부 및 피하조직 장애		여드름 다한증	피부미란
근골격 및 결합조직 장애		근골격통증	요통
신장 및 비뇨기장애			요실금
생식기관 및 유방장애	무월경 자궁내막비후* 홍조*	자궁출혈* 난소물혹* 유방압박감/통증 골반통	부정자궁출혈 난소물혹파열 생식기분비물 유방부종 부양불쾌감
일반적장애 및 투약부위 장애		부종 피로	무력증
~~비고~~ 실험실적검사		혈중콜레스테롤 증가	혈중트리글리세라이드증가 체중증가

* 자궁내막비후: 이 약을 투여받은 환자의 10-15%에서 자궁내막비후(치료종료시 초음파 혹은 MRI상으로 16mm 이상인 경우)가 관찰되었다. 치료를 중단하면 생리주기로 돌아온다. 이러한 가역적인 내막변화는 PAEC로 분류되며 자궁내막증과는 다르다. 만약 자궁적출술 혹은 자궁내막생검을 통해 조직검사를 한다면 병리학자는 환자가 이 약을 복용했다는 사실을 반드시 알고 있어야 한다.

* 홍조 : 12.7%의 환자에서 홍조가 보고되었으나 이 수치는 연구마다 다르다. 활성대조군연구 임상시험의 경

성에 대해서 조사되지 않았으므로, 한 월경주기동안 1회를 초과하여 사용하는 것은 추천하지 않는다.

2) 이 약은 호르몬 피임제의 효능을 줄어들게 할 수 있으므로 이 약 복용 후, 뒤이은 성교 시 다음 생리가 시작될 때까지는 피임을 위해서 반드시 비호르몬적 국소피임법(콘돔, 살정제, 자궁내 피임장치, 피임용 캡 등)을 사용해야 한다.

3) 성관계를 가진 후 120시간이 경과한 후 이 약을 투여한 경우에는 효과가 없으므로, 이러한 경우에는 이 약을 투여하지 말아야 한다.

4) 이 약을 복용한 후 임신이 되었을 경우, 자궁외 임신의 가능성을 고려해야 한다. 자궁 출혈이 나타난 경우에도 자궁외 임신은 지속될 수 있다.

5) 일반적으로 이약의 복용 후, 월경은 예정일에 나타나지만, 당겨지거나 늦춰질 수 있다. 이 약을 복용한 7%의 여성들은 월경예정일에서 7일 가량 당겨져서 월경이 나타났으며 18.5%는 7일 이상 지연되었고, 4%에서는 20일 이상의 지연이 나타났다.

6) 이 약을 한 월경주기 동안 1회를 초과하여 사

⑤ 비뇨기계 : 때때로 빈뇨, 혈뇨, BUN의 상승, 배뇨곤란

⑥ 순환기계 : 때때로 심전도 이상, 심흉비 증대

⑦ 혈액계 : 때때로 빈혈, 혈소판감소

⑧ 소화기계 : 때때로 구역, 구토, 식욕부진, 드물게 설사

⑨ 과민반응 : 때때로 발진, 가려움증

⑩ 주사부위 : 때때로 통증, 경화, 발적 등의 주사부위 반응, 드물게 농양

⑪ 기타 : 때때로 부종, 흉부압박감, 추위, 권태감, 입술·사지마비, 체중증가, 감각이상, 난청, 이명, 발열, 총 콜레스테롤 상승, 트리글리세리드 상승, 요산 상승, 고칼륨혈증, 혈당 상승, 드물게 무력감, 전신통증, 호흡곤란, 협심증, 심장부정맥, 불면, 객혈, 요절박, 고환통, 인후 경결절

3) 시판후 조사

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

(1) 전신 : 복부비대, 무력증, 추위, 발열, 전신통증, 두통, 감염, 염증, 광과민반응, 종창(관자뼈), 황달

(2) 심혈관계 : 협심증, 서맥, 심장부정맥,

	우~~에서는~~ 이 약 치료군에서 24%(중등도 또는 중증인 경우 10.5%), 류프로렐린 대조군에서 60.4%(중등도 또는 중증인 경우 39.6%)였다. 위약대조군연구에서의 홍조발생률은 이 약 치료군에서 1.0%, 위약대조군에서 0%였다. * 두통 : 경증 또는 ~~마하거나~~ 중등도의 두통이 6.4%의 환자에서 보고되었다. * 난소 물혹 : 치료도중 혹은 치료종료 후, 환자의 1.5%에서 기능성 난소물혹이 관찰되었으며 대부분의 경우 수 주일 내에 자연적으로 사라졌다. * 자궁출혈 : 자궁근종으로 인한 과다월경을 호소했던 환자들은 과다출혈의 위험을 가지고 있으며 수술이 필요하기도 하다. 몇몇의 ~~대부분의~~ 경우가 이 약의 치료도중 혹은 치료종료 후 2-3개월 이내에 보고되었다.	용할 경우에는 체내 호르몬 농도가 높아져 환자에게 바람직하지 않으며, 생리주기에 심각한 장애를 미칠 가능성이 있다. 따라서 응급피임 후 반복적으로 성교를 하고자 하는 경우에는 장기 피임법을 고려해야 한다. 7) 이 약은 HIV 감염(에이즈) 나 다른 성매개감염(클라미디아, 생식기헤르페스, 생식기사마귀, 임질, B형간염, 매독 등)을 방지하지 않는다. 6. 상호작용 1) CYP3A4 유도제(리팜피신, 페니토인, 페노바르비탈, 카르바마제핀, 니토나비어, 히페리쿰 퍼포라툼(St. John's wort))은 울리프리스탈아세트산염의 혈장농도를 감소시켜 효과가 감소할 수 있으므로 병용을 피해야 한다. 2) 위장관 pH를 상승시키는 제제(프로톤 펌프 저해제, 제산제, H2 수용체 길항제)는 울리프리스탈아세트아세테이트의 혈장 농도를 감소시켜 효과가 감소할 수 있으므로 병용을 피해야 한다. 3) 강력한 CYP3A4 저해제(케토코나졸, 이트라코나졸, 텔리스로마이신, 클래리스로마이신, 네	울혈성심부전, ECG 변화/허혈, 고혈압, 저혈압, 잡음, 심근경색, 정맥염, 폐색전, 뇌경색, 뇌졸중, 실신, 빈맥, 혈전증, 일과성허혈발작, 정맥류 (3) 소화기계 : 변비, 설사, 구강건조, 십이지장궤양, 삼킴곤란, 위장관출혈, 위장장애, 간기능 장애, 식욕증가, 간기능검사 이상, 구역, 소화궤양, 직장 폴립, 갈증, 구토 (4) 내분비계 : 당뇨병, 갑상선비대 (5) 혈액 및 림프계 : 빈혈, 반상출혈, 림프부종, PT 증가, aPTT 증가, 혈소판 감소, 백혈구 감소, 백혈구 증가 (6) 대사 및 영양계 : BUN 증가, 칼슘 증가, 크레아티닌 증가, 탈수, 부종, 고지질혈증(총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, 트리글리세리드), 고인산혈증, 저혈당, 저단백혈증, 칼륨 감소, 요산증가, 빌리루빈 증가 (7) 근골격계 : 강직성척추증, 관절장애, 관절통, 근육통, 골반섬유증, 척추골절, 마비, 건초염양증상 (8) 신경계 : 불안, 망상, 우울증, 어지러움, 감각저하, 불면증, 졸음, 성욕증가, 기억장애, 기분동요, 신경증, 신경근육장애, 무감각, 감각이상, 말초신경병증, 수면장애 (9) 호흡기계 : 기침, 호흡곤란, 비출혈, 객혈, 인두염, 가슴막삼출, 가슴막마찰음, 폐렴, 폐섬유증, 폐침윤, 호흡기 장애, 부비동충혈

	4. 일반적주의 1) 이 약은 정확한~~신중한~~ 진단 후 ~~을 통해~~ 처방되어야 한다. 치료 전에 임신이 아님을 확인하여야 한다. ~~을 방지해야 한다.~~ 2) 피임 : 프로게스테론 단일제, 프로게스타젠 방출형기구, 경구용피험복합제의 병용하지 않는다. 울리프리스탈 아세테이트을 복용으로 인해 무배란이 일어나더라도 치료기간중 비호르몬성 피임방법을 사용하도록 한다. ~~울리프라스탈아세테이트를 복용하는 대다수의 여성이 무배란이 되간하지만, 투약기간중에는 비호르몬성 피임법이 권장된다.~~	파조돈)은 울리프리스탈 아세테이트의 혈장농도를 증가시킬 수 있으나 그 임상적 관련성은 알려지지 않았다. 4) 울리프리스탈 아세테이트를 프로게스테론 수용체와 높은 친화력을 나타내므로, 프로게스테론을 함유하는 약물의 작용을 방해할 수 있다. 복합 성분의 호르몬성 피임약 및 프로게스테론 단일 성분의 피임약의 피임효과가 감소할 수 있으며, 레보노르게스트렐을 함유한 응급피임약과 병용투여하지 않는다. 7. 임부 및 수유부에 대한 투여 1) 임부 : 동물시험에서 최기형성에 대한 위험성은 나타나지 않았으나, 생식독성에 대한 자료는 충분하지 않으므로, 이 약은 임신중이거나 임신한 것으로 예상되는 경우에는 사용하지 않아야 한다. 2) 수유부 : 이 약이 모유로 분비되는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않으나, 지질 친화적 특성으로 모유로 분비될 것으로 예상된다. 따라서 이 약을 복용한 후 최소 36시간동안 수유를 생략할 것이 권장된다.	(10) 피부 : 피부암, 귀암, 피부염, 피부건조, 털성장, 탈모, 인후내 경결절, 색소침착, 가려움증, 발진, 피부병변, 두드러기 (11) 특수감각기계 : 비정상적 시각, 약시, 흐린 시야, 눈건조, 청력장애, 안과질환, 미각장애, 이명 (12) 비뇨기계 : 방광연축, 유방통, 유방압통, 여성형유방, 혈뇨, 실금, 파열적 및 지속적 질출혈을 포함한 월경장애, 음경종창, 음경장애, 전립선통증, 고환 위축, 고환 통증, 고환 크기 감소, 요장애, 빈뇨, 요폐색, 요로감염, 요절박 (13) 독립된 사례의 아나필락시가 보고되었다. (14) 주사부위 : 통증, 염증, 무균농양, 경화와 혈종을 포함한 주사부위 반응 (15) 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 상담을 받아야 한다. (16) 시판 후 조사에서 LHRH 유사약물의 투여 후 드물게 뇌하수체출혈 사례가 보고되었다. 이 같은 사례 중 대부분의 경우에 뇌하수체 샘종이 진단되었다. 대부분의 경우 LHRH 유사약물 투여 후 2주 이내에 나타났고 몇몇 경우는 투여 후 몇 시간 이내에 나타났다. 뇌하수체출혈은 두통, 구토, 시력 변화, 시각근육마비, 정신상태 변화 및

	3) 내막변화 : 이 약은 내막에 특정~~아~~한 약력학적 활성을 가지므로 내막이 두꺼워질 수도 있다. 치료를 종료하거나 월경이 재개된 후 3개월까지도 내막비후가 지속된다면 검사가 필요할 수도 있다. 또한 내막의 조직학적 변화가 이 약을 복용한 환자에게서 관찰 될 수도 있다. 이런 변화는 치료중단 후에 원상태로~~라대로~~ 돌아간다. 이런 조직학적 변화를 :프로게스테론 수용체 조절자 관련 내막변화 (Progesterone Modulator Associate Endometrial Changes(PAEC))라고 하는데 이를 자궁내막증과 혼동해서는 안된다. 4) 3개월이상 연용하거나 치료사이클을 반복하는 것에 대한 자료가 없고, 치료가 그 이상 지속~~연장~~되었을 경우 내막에 나타날 부작용위험이 밝혀지지 않았으므로 치료기간은 3개월을 초과하지 않는다. 5) 출혈패턴 : 의사는 이 약을 투여한 첫 열흘이내에 뚜렷한 월경량감소 혹은 무월경이 나타날 수 있음을 환자에게 알려야 한다. 환자는 과도한 출혈이 지속되는 경우 의사나 약사에게 반드시 알려야 한다. 월경주기는 투약을 중단한 뒤 4주이내에 정상으로 돌아온다. 6) 이 약 복용 후 경미한 졸음을 관찰되었다. 운전 및 기계조작능력에 약간의 영향을 끼칠 수 있다. 5. 상호작용 1) 호르몬성 피임제 : 울리프라스탈아세테이트는 선택적 프로게스테돈 수용체 조절자로서 프로게스테온 수용체에 대부분 저해하는 작용을 한다. 호르몬성 피임약 혹은 프로게스타젠은 포르게스테론수용체에 경쟁적으로 작용하여 이 약의 효력을 감소시킬것으로 보인다. 또한	8. 소아 및 청소년에 대한 투여 소아 및 청소년에 대한 임상 경험은 제한적이다. 9. 과량투여시의 처치 : 과량투여에 대한 자료는 충분하지 않다. 200mg을 단회 투여한 경우 중증 및 심각한 이상반응은 나타나지 않았다. 10. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 차광을 위해 블리스터를 제품상자에 넣어 보관할 것 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것. 끝.	허혈이 함께 나타난다. 이 경우 지체 없이 의료시술을 해야 한다. 이 같은 근거에 따라 진단된 뇌하수체 샘종 환자에는 LHRH 유사약물을 투여해서는 안된다. 5. 일반적 주의 1) 이 약은 4주간 지속되는 서방성 제제이며, 4주를 초과하는 간격으로 투여하면 뇌하수체-생식샘계 자극작용에 의해 혈청생식샘자극호르몬 농도의 일과성 상승에 따라 임상소견이 일과성으로 악화될 우려가 있으므로 4주에 1회의 용법을 준수한다. 2) 이 약은 내분비 치료에 사용되는 약이므로 암치료에 대한 적절한 지식과 경험이 있는 의사의 감독 하에 사용해야 한다. 3) 자궁내막증과 자궁근종 (1) 이 약에 의한 자궁근종에 대한 치료는 근치요법은 없는 것에 유의하고 수술이 적응되는 환자의 수술까지의 유지요법과 함께 폐경전의 유지요법으로서의 적용을 원칙으로 한다. 또한, 하복통, 요통에 대한 효과는 투여 초기에는 확인되지 않으므로 그동안에는 적당한 대증요법을 고려한다. (2) 일반적으로 투여량의 증가에 따라 이상반응의 발현율이 높아지는 경향이 보이므로 투여량의 결정에 있어서는 체중 및 자궁종대의 정도 등에

	이 약이 호르몬성 피임제(프로게스타젠 단일제, 프로게스타젠 방출형 기구, 경구용피임복합제) 혹은 다른 용도의 포르게스타젠 제제의 역할을 방해할 수 있으므로 프로게스타젠을 함유한 약제의 병용투여는 권장되지 않는다. 또한 이 약을 중단한 지 12일 이내에 포르게스타젠 함유약제를 복용해서는 안된다. 2) CYP3A4 억제제 : 강력한 CYP3A4억제제인 에리스로마이신을 건강한 여성피험자에게 투여하였을 경우 울리프라스탈 아세테이트의 Cmax와 AUC가 각각 1.2배, 2.9배 증가하였다. 울리프라스탈 아세테이트 활성대사체의 AUC는 Cmax 값의 감소(0.52배)와는 다르게 1.5배 증가하였다, 강력한 CYP3A4억제제(케토코나졸, 기토나비르, 네파조돈)와의 병용투여는 울리프라스탈아세테이트의 혈중농도를 크게 변화시킬 수 있다. 약한 CYP3A4억제제를 복용하는 환자에게서는 이 약의 용량조절이 필요하지 않다. 하지만 중등도 및 강력한 CYP3A4억제제와의 병용은 권장되지 않는다. 3) CYP3A4 유도제 : CYP3A4유도제를 병용투여하는 환자들에게서는 이 약의 혈중농도가 감소할 수도 있다. 강력한 CYP3A4유도제(예. 리팜피신, 카르바마제핀, 페니토인, 성요한풀(St.John's wort))와의 병용투여는 권장되지 않는다. 4) P-gp기질제 : In vitro에서 울리프라스탈 아세테이트		유의한다. (3) 치료 전 임신하지 않은 것을 확인하고 필히 월경주기 1~5일째부터 투여를 개시한다. 또한 치료기간 중에는 비호르몬성 피임을 하도록 지시한다. (4) 에스트로겐 저하에 의해 골밀도 변화가 발생할 수 있으며 이러한 골밀도 감소는 초산류프로렐린 중단 후 가역적일 수 있다. 일반적으로 자궁내막증 또는 자궁근종 환자에게 6개월을 초과하여 투여하지 않는다(6개월 초과 투여에 대한 안전성이 확립되지 않았다). 만일 장기에 걸친 투여나 재투여가 필요한 경우에는 가능한 골밀도검사를 하여 신중히 투여한다. (5) 투여 전 유사 질환(악성종양 등)과의 감별에 유의하여 투여 중 종류(腫瘤)가 증대하거나, 임상증상의 개선이 보이지 않는 경우에는 투여를 중지한다. (6) 초회 투여 초기에는 고활성 LHRH 유사약물로서 뇌하수체-생식샘계 자극작용에 의해 혈청에스트로겐 농도의 일과성 상승에 따라 임상 소견의 일과성 악화가 확인되는 것이 있으나, 보통 치료를 계속하는 것으로 소실된다. (7) 갱년기장애 형태의 우울 상태가 나타날 수 있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다. (8) 점막하 근종의 환자에 투여하는 경우에는 출혈 증상을 악화시킬 수 있으므로 관찰을

	가 위장벽 흡수에서 P-gp의 억제제로 작용한다. 이 약이 P-gp기질약제들의 혈중농도를 증가시킬 수 있다. 임상자료가 부족하므로 P-gp기질제(예. 다비가크란, 에텍실레이트, 디곡신)과의 병용투여는 권장되지 않는다.		충분히 하고 이상이 확인된 경우에는 적절한 처치를 한다. 또한 출혈증상의 악화 시 연락하도록 환자에게 주의시킨다. 4) 폐경전 유방암 (1) 이 약에 의한 수술 후의 보조요법에 대해서는 유효성과 안전성이 확립되어 있지 않으므로 수술 후의 재발 방지에는 투여하지 않는다. (2) 치료 전 임신하지 않은 것을 확인하고 치료기간 중에는 비호르몬성 피임을 하도록 지시한다. (3) 치료 전 호르몬 수용체 발현 여부를 확인하는 것을 원칙으로 하고 호르몬 수용체 발현이 음성으로 판명될 경우에는 투여하지 않는다. (4) 에스트로겐 저하에 의해 골밀도 변화가 발생할 수 있으며 이러한 골밀도 감소는 초산류프로렐린 중단 후 가역적일 수 있다. 장기에 걸친 투여가 필요한 경우에는 가능한 한 골밀도검사를 하여 신중히 투여한다. (5) 이 약의 초회 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. (6) 이 약에서 항종양효과가 얻어지지 않고 진행이 확인된 경우에는 투여를 중지해야 한다. (7) 갱년기장애 형태의 우울상태가 나타날 수

	6. 임부 및 수유부에 대한 투여		있으므로 환자의 상태를 충분히 관찰한다. 5) 전립선암 (1) 이 약의 투여 초기에 고활성 LHRH 유사약물로서 뇌하수체-생식샘계 자극 작용에 의한 혈청테스토스테론의 상승과 함께 골통증의 일과성 악화가 보이는 일이 있지만 이와 같은 증상이 나타난 경우에는 대증요법을 실시한다. 또한 요관폐색 또는 척수압박이 나타날 우려가 있기 때문에 신중히 투여하고 투여 개시 1개월간은 충분히 관찰한다. 이와 같은 증상이 나타나는 경우에는 적절한 처치를 한다. 다른 LHRH 유사약물과 마찬가지로 요관폐색과 치명적인 합병증을 수반하거나 수반하지 않는 마비를 일으킬 수 있는 척수압박 사례가 각각 관찰되었다. 위험이 있는 환자의 경우 약물 중단을 쉽게 하기 위해 최초 2주 동안은 이 약의 매일 요법으로 시작하는 것을 고려할 수 있다. (2) 전립선 특이항원 뿐만 아니라 혈중 테스토스테론 농도를 측정하여 초산류프로렐린에 대한 반응을 모니터링 해야 한다. 환자의 대부분이 투여 첫 주에는 테스토스테론 농도가 기저선보다 증가하지만 처치 후 2주 말에는 기저선 또는 이하로 감소한다. 2주 내지 4주내에 거세 농도에 도달하며 이는 환자가 이 약을 정기적으로 투여 받는 한 유지된다. 6) 중추성 사춘기조발증

	1) 임부 : 이 약은 임신중에는 금기이다. . 이 약에 대한 임부투여 자료는 없거나 매우 제한적이다. 기형발생가능성은 발견되지 않았으나~~거나~~ 생식발생독성에 대한 동물자료가 불충분하다~~.~~ 2) 수유부 : 동물에 대한 독성자료에서 이 약이 유즙으로 분비됨이 밝혀졌다. 사람의 모유로도 분비되는지는 알 수 없으나 신생아 및 영아에 대한 위험을 배제할 수 없으므로 이 약은 수유 중에는 금기이다.		(1) 초회 투여 초기에는 뇌하수체-생식샘계 자극작용에 의해 생식샘자극호르몬 농도의 일과성 상승에 따라 임상소견의 일과성 악화가 확인되는 것이 있으나, 보통 치료를 계속하는 것으로 소실한다. (2) 치료 중 정기적으로 LHRH 테스트를 하고, 혈중 LH 및 FSH의 반응성이 억제되지 않은 경우에는 투여를 중지한다. (3) 치료 전 임신하지 않은 것을 확인하고 치료기간 중에는 비호르몬성 피임을 하도록 지시한다. 6. 상호작용 1) 이 약의 약동학을 근거로 한 약물 상호작용 연구는 실시되지 않았다. 그러나 초산류프로렐린은 펩티드로서 시토크롬 P450효소가 아닌 펩티드 분해효소에 의해 분해되며 단백결합율이 46%밖에 되지 않으므로 약물상호작용이 발생할 것으로 예상되지 않는다. 2) 자궁내막증, 자궁근종의 경우 성호르몬제(에스트라디올 유도체, 에스트리올 유도체, 결합형 에스트로겐제제, 난포호르몬과 황체호르몬의 복합제, 양성혼합호르몬제 등)는 이 약의 효과를 감소시킬 수 있다. 7. 임부 및 수유부에 대한 투여

	7. 소아 및 청소년에 대한 투여 이 약은 소아와 관련된 약물이 아니며 ~~18세 이상의~~ 성인여성에 대한 유효성 및 안전성만 확립되어있다. 8. 과량투여시의 처치 과다복용에 대한 자료가 충분하지 않으나 제한된 수의 피험자에서 200mg까지 단회투여한 경우 , 50mg 씩 10일간 투여한 ~~결과~~ 경우에서 중증 및 ~~혹은~~ 중대한 이상반응은 보고되지 않았다. 9. 보관 및 취급상의 주의사항 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것 2) 차광을 위해 블리스터를 제품상자에 넣어 보관할 것 3) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것		1) 토끼에게 임신 6일째 체중 kg당 0.00024 mg, 0.0024 mg과 0.024 mg(사람 용량의 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. 2) 랫트에서 유즙으로의 이행이 보고되었으므로 수유부에는 투여하지 않는다. 8. 소아에 대한 투여 중추성 사춘기조발증의 경우 저체중출생아, 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 정상 기능으로 회복되었다. 따라서 약물 투여 동안과 투여 중단 후 3개월까지의 뇌하수체 생식샘자극과 생식샘기능의 진단 검사의 결과 해석이 잘못될 수 있다. 11. 과량투여시의 처치 초산류프로렐린의 데포 제제를 급성과량투여한 결과에 대한 임상적 경험은 없다. 동물시험에서 사람에 대한 권장 용량의 500배까지 투여 시 호흡곤란, 활동 감소와 주사 부위의 국소 자극이 나타났다. 전립선암 환자에게 초산류프로렐린을 매일 피하주사하는 초기 임상시험에서 1일 20 mg의 고용량의 2년간 투여 시 이상반응은 1일 1 mg 용량에서 관찰되는 것과 다르지 않았다. 12. 적용상의 주의 1) 주사바늘은 25게이지 또는 이보다 두꺼운 것을 사용하며 피하주사한다(정맥주사에 의해 혈전증을 유발할 우려가 있으므로 정맥주사는 피해야 한다). 2) 피하주사에 있어서는 아래 사항에 주의한다. (1) 주사부위는 상완부, 복부, 둔부의 피하(subcutaneous)로 한다. (2) 주사부위는 매회 변경하고 동일부위에의

			반복주사는 하지 않는다. (3) 주사바늘이 혈관내로 들어가지 않는 것을 확인해야 한다 (4) 주사부위를 비비지 않도록 환자에 지시해야 한다. 3) 투여 전 1바이알 당 첨부된 현탁용제 1 mL를 가한다. 균일한 현탁액을 생성하기 위해 거품이 일어나지 않도록 주의하면서 입자가 완전히 분산되도록 충분히 현탁하여 사용한다. 현탁액은 우윳빛을 띤다. 조제 후 24시간 동안 안정함을 나타냈지만 이 약은 보존제를 함유하지 않으므로 즉시 사용하지 않고 남는 액은 사용하지 않는다. 13. 보관 및 취급상의 주의사항 이 약은 냉동 보관하지 않는다. 14. 기타 1) 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 증식과 양성 뇌하수체 샘종 증가가 관찰되었다. 용량 관련성은 없으나 암컷은 췌장 섬세포(islet-cell) 샘종이, 수컷은 고환 간질세포 샘종(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 초산류프로렐린으로서 1일 10 mg의 고용량을 3년간 투여하고 1일 20 mg의 고용량을 2년간 투여했다. 2) 박테리아와 포유동물계를 이용한 이 약의 돌연변이성 시험을 실시하였고 돌연변이 유발 가능성의 증거는 없었다. 3) 이 약 및 이 약의 유사약물의 성인에 대한 임상 및 약리시험에서 약물을 최대 24주까지 연속투여하고 중단했을 때 생식능력의 억제가 완전히 가역적임을 나타냈다. 4) 자궁내막증, 자궁근종, 폐경전 유방암, 중추성 사춘기조발증 : 이 약의 투여에 의해 정맥혈전증, 폐색전증이 나타났다는 보고가 있다. 5) 전립선암 : 이 약의 투여에 의해 뇌경색, 정맥혈전증, 폐색전증이 나타났다는 보고가 있다.