설명서작성년월일: 2023.01.31
설명서개정년월일: 2025.05.26

전문의약품, 피하주사용

엔젤라®프리필드펜주 **24 mg, 60 mg (**소마트로곤**)**

NGENLA® Prefilled Pen Injection 24 mg, 60 mg (somatrogon)

[원료약품의 분량]

엔젤라프리필드펜주 24 mg: 1 mL 중,

- 유효성분: 소마트로곤 (별규)…… 20 mg

  보존제: 엠크레솔……3 mg
- 기타 첨가제: 시트르산삼나트륨이수화물, 시트르산일수화물, L-히스티딘, 염화나트륨, 폴록사머 188
- 용제: 주사용수

엔젤라프리필드펜주 60 mg: 1 mL 중,

- 유효성분: 소마트로곤 (별규)…… 50 mg

  보존제: 엠크레솔……3 mg
- 기타 첨가제: 시트르산삼나트륨이수화물, 시트르산일수화물, L-히스티딘, 염화나트륨, 폴록사머 188
- 용제: 주사용수

[성상]

투명한 무색에서 약간 밝은 노란색 용액이 담긴 투명 유리 카트리지가 장착된 프리필드펜

[효능·효과]

뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아(만 3 세 이상)의 성장부전

[용법·용량]

치료는 성장호르몬 결핍증(growth hormone deficiency, GHD)이 있는 소아환자의 진단 및 관리에 자격과 경험이 있는 의사가 시작하고 모니터링해야 한다.

1. 용법용량

권장용량은 0.66 mg/kg 으로 매주 1 회 피하주사한다.

각 프리필드 펜은 의사가 처방한 투여용량을 설정할 수 있다. 투여량은 의사의 전문지식을 바탕으로 개별 환자에서 필요에 따라 반올림 또는 내림 할 수 있다. 30 mg 이상의 용량이 필요한 경우(즉, 체중 >45 kg), 2 회 주사해야 한다.

1) 매일투여 성장호르몬제에서 전환하는 환자의 시작용량

매일투여 성장호르몬제에서 이 약으로 전환하는 환자의 경우, 매일투여 성장호르몬제의 마지막 주사 후 다음날 이 약 0.66 mg/kg/week 용량으로 주 1회 투여요법을 시작할 수 있다.

2) 용량 적정

성장속도, 이상반응, 체중 및 혈청 인슐린-유사 성장인자1(insulin-like growth factor 1, IGF-1) 농도에 따라 필요시 이 약의 용량을 조절할 수 있다.

IGF-1을 모니터링시, 항상 이전투여의 4일 후에 검체를 채취해야 한다. 용량조정의 목표는 정상 범위의 평균 IGF-1 표준편차 점수(SDS) 수준(-2와 +2(되도록 0 SDS에 근접))을 달성하도록 해야 한다.

혈청 IGF-1 농도가 연령 및 성별에 대한 평균 참조 값을 2 SDS 초과하는 환자에서, 이 약 투여용량을 15% 감소해야 한다. 일부 환자에서는 1회 이상의 용량 감소가 필요할 수 있다.

3) 치료 평가 및 중단

약 6 - 12개월 간격으로 안전성 및 유효성 평가를 고려해야 하며 성장 매개변수, 생화학(IGF-1, 호르몬, 포도당 수치), 사춘기 상태를 통해 평가할 수 있다. 치료과정 전반에 걸쳐 혈청 IGF-1 SDS 수준을 정기적으로 모니터링하는 것이 권장된다. 사춘기 동안은 더 빈번한 평가를 고려해야 한다.

골단 성장판 닫힘의 증거가 있는 경우 치료를 중단해야 한다. 최종 키 또는 거의 최종 키에 도달한 환자(예: 연간 키 성장 속도 <2 cm/year 또는 여아의 경우 골 연령 >14세 또는 남아의 경우 >16세)에서도 치료를 중단해야 한다.

4) 복용을 잊은 경우

환자는 규칙적인 투여일을 유지해야 한다. 투여를 잊은 경우, 놓친 복용의 3일 이내에 가능한 한 빨리 이 약을 투여하며, 이후 일상적인 주 1회 투여 일정을 재개한다. 3일 이상 경과한 경우에는, 놓친 용량을 건너뛰고 다음 용량을 정기적으로 예정된 날짜에 투여해야 한다. 각 경우에 환자는 매주 1회 정기적인 투여 일정을 재개할 수 있다.

5) 투여일 변경

2회 투여 사이의 시간간격이 최소 3일 이상인 경우, 필요에 따라 주간 투여 요일을 변경할 수 있다. 새로운 투여 요일을 선택한 후, 주 1회 투여를 계속해야 한다.

2. 투여방법

1) 이 약은 피하주사로 투여한다.

2) 이 약은 복부, 허벅지, 엉덩이 또는 위팔에 투여한다. 주사부위는 매 투여마다 변경해야 한다. 위팔 및 엉덩이 주사는 보호자가 실시해야 한다.

3) 환자 및 보호자는 자가 투여에 도움이 되는 투여절차를 이해할 수 있도록 교육을 받아야 한다.

4) 완전한 용량을 전달하기 위해 2회이상의 주사가 필요한 경우, 각 주사는 서로 다른 부위에 투여해야 한다.

5) 이 약은 주 1회, 매주 같은 날, 하루 중 어느 때나 투여한다.

[사용상의 주의사항]

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 이 약의 주성분이나 구성성분에 과민증이 있는 환자

2) 매일투여 성장호르몬제의 경험에 근거하여, 활성종양의 증거가 있는 경우 이 약을 투여해서는 안된다. 두개 내 종양은 비활성 상태여야 하며, 성장호르몬 요법을 시작하기 전에 항종양 요법을 완료해야 한다. 종양 성장의 증거가 있는 경우 치료를

중단해야 한다.

3) 이 약은 골단이 닫힌 소아의 성장촉진에 사용해서는 안 된다.

4) 심장 절개술, 복부 수술, 다발성사고 외상, 급성 호흡부전 또는 이와 유사한 상태에 따른 합병증을 겪는 급성 중환자에 이 약을 투여해서는 안된다(대체 요법 중인 환자에 관련됨).

2. 약물이상반응

1) 안전성 프로파일 요약

이 약 투여 후 흔하게 보고된 이상반응은 주사부위 반응(25.1%), 두통(10.7%), 발열(10.2%)이다.

2) 이상반응 표

안전성 자료는 소아 성장호르몬 결핍환자에 대한, 제2상 다기관 안전성 및 용량결정 시험과 핵심(pivotal) 3상 다기관 비열등성 시험에서 얻어졌다. 이 자료에서 265명의 환자가 매주 1회(0.66 mg/kg/week) 투여로 이 약에 노출되었다.

표 1은 이 약 이상반응을 기관계(SOC)에 따라 기재하였다. 아래 표에 나열된 이상반응은 기관계와 빈도 분류에 따라 제시되었다: 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100 - <1/10), 흔하지 않게(≥1/1,000 - <1/100), 드물게(≥1/10,000 - <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000), 빈도불명(기존의 자료로 평가할 수 없음). 이상반응은 각 빈도 분류 내에서 의학적 중증도가 감소하는 순으로 나열되었다.

표 1. 이상반응

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
혈액 및 림프계		빈혈, 호산구증가증	
내분비계		갑상선기능저하증	부신 부전
신경계	두통		
눈		알레르기 결막염	
피부 및 피하조직			전신 발진

기관계	매우 흔하게	흔하게	흔하지 않게
근골격계 및 결합조직		관절통, 사지 통증	
전신 및 투여부위	주사부위 반응 [a], 발열		

a. 주사부위 반응은 주사부위 통증, 홍반, 가려움, 부종, 경화, 타박상, 출혈, 온감, 비대, 염증, 변형, 두드러기를 포함한다

3) 특정 이상반응에 대한 설명

(1) 주사부위 반응

제 3 상 임상시험에서 주사부위 반응 보고가 적극적으로 요청되었다. 대부분의 경우, 국소 주사부위 반응은 일시적이었고, 주로 투여 첫 6 개월 내에 발생했으며, 중증도는 경증이었다. 주사부위 반응은 평균적으로 주사 당일에 시작되었고 평균 기간은 1 일 미만이었다. 이 중 주사부위 통증, 홍반, 가려움, 부종, 경화, 타박상, 비대, 염증 및 온감이 이 약을 투여한 환자의 43.1%에서 보고된 반면 소마트로핀을 매일 투여한 환자에서는 25.2%로 보고되었다. 제 3 상 임상시험의 장기간 공개라벨 연장시험(OLE)에서 국소 주사부위 반응은 특성과 중증도가 유사했고, 소마트로핀에서 이 약 투여로 전환하는 대상자의 초기에 보고되었다. 주사부위 반응은 주요 시험에서 원래 이 약을 투여받고 공개라벨 연장시험에서 이 약 투여를 계속한 환자의 18.3%, 이와 유사하게 소마트로핀 투여 후 공개라벨 연장시험에서 이 약으로 전환한 환자 중 37%에서 보고되었다.

(2) 면역원성

핵심(pivotal) 안전성 및 유효성 시험에서 이 약으로 투여 받은 109 명의 대상자 중 84 명(77.1%)에서 항-약물 항체(ADAs) 양성반응을 보였다. 항체 형성에 따른 임상적 또는 안전성 영향은 관찰되지 않았다.

(3) 소마트로핀에 대한 기타 이상반응은 다음과 같은 계열효과(class effects)로 간주될 수 있다.

- 양성 및 악성 신생물
- 대사 및 영양: 제2형 당뇨병
- 신경계: 양성 두개내압상승, 감각 이상

- 근골격계, 결합조직 및 뼈: 근육통
- 생식기계 및 유방: 여성형 유방
- 피부 및 피하조직: 피부 발진, 두드러기 및 가려움
- 전신 및 투여부위: 말초 부종, 얼굴부종
- 위장관: 췌장염

(4) 엠크레솔(metacresol)

이 약은 주사 통증을 유발할 수 있는 엠크레솔을 함유한다.

근염은 보존제 엠크레솔과 관련될 수 있는 매우 드문 이상반응이다. 주사부위의 근육통이나 불균형 통증이 있는 경우에는 근염을 고려해야 하며, 확인되면 엠크레솔이 없는 다른 성장호르몬제를 사용해야 한다.

3. 일반적 주의

1) 추적성

생물학적제제의 이력추적성을 높이기 위해 투여되는 제품명과 배치번호를 명확히 기록해야 한다.

2) 과민증

매일투여 성장호르몬제에서 중대한 전신 과민반응(예: 아나필락시스, 혈관부종)이 보고되었다. 중대한 과민반응이 발생하면, 즉시 이 약 사용을 중단해야 한다. 환자는 표준요법으로 즉시 처치하며, 징후와 증상이 해결될 때까지 모니터링한다.

3) 부신기능 저하

발표된 자료에 따르면, 뇌하수체호르몬 결핍증이 있거나 그 위험이 있는 환자가 매일투여 성장호르몬 요법을 받는 경우, 은폐된 혈청 코티솔 수치 감소 및/또는 중추(이차) 부신기능저하증을 드러나게 할 위험성이 있다. 또한, 이전에 부신저하증으로 진단되어 글루코코르티코이드 대체요법으로 치료받은 환자는 이 약 투여 시작 후 유지용량 또는 부하용량(stress doses)의 증량이 필요할 수 있다. 부신저하증이 있는 환자에서, 혈청 코티솔치 감소 및/또는 글루코코르티코이드 용량 증가가 필요한지 모니터링한다.

4) 갑상선 기능 장애

성장호르몬은 T4에서 T3로의 갑상선 외 전환을 증가시키고 은폐된 초기 갑상선기능저하증을 드러나게 할 수 있다. 기존에 갑상선기능저하증이 있는 환자들은 임상평가에 근거하여 이 약 투여를 시작 전에 치료를 받아야 한다. 갑상선기능저하증은 성장호르몬 요법의 반응을 방해하므로 환자는 정기적으로 갑상선기능 검사를 받아야 하며, 필요시 갑상선호르몬 대체요법을 받아야 한다.

5) 프래더-윌리 증후군

이 약은 프래더-윌리 증후군 환자에서 평가되지 않았다. 성장호르몬 결핍 진단을 받은 경우를 제외하고, 유전적 프래더-윌리 증후군으로 인한 소아 성장장애 환자의 장기간 치료에 이 약은 적합하지 않다. 중증 비만, 상기도 폐쇄 또는 수면 무호흡의 병력, 또는 확인되지 않은 호흡기 감염 중 한 가지 이상의 위험요소가 있었던 소아 프래더-윌리 증후군 환자에서 성장호르몬 요법을 시작한 후 돌연사가 보고되었다.

6) 포도당 대사 장애

성장호르몬제의 투여는 인슐린 감수성을 감소시키고, 고혈당을 유발할 수 있다. 포도당 불내성 또는 당뇨병의 추가 위험인자가 있는 환자에 이 약을 투여하는 경우, 추가 모니터링을 고려해야 한다. 당뇨병 환자에 이 약을 투여 시 혈당강하제의 용량조정이 필요할 수 있다.

7) 신생물

악성질환의 병력이 있는 환자는 재발의 징후 및 증상에 특별한 주의를 기울여야 한다. 기존에 종양이 있거나 두개내 병변에 의한 이차적 성장호르몬 결핍이 있는 환자는 기저질환의 진행 또는 재발에 대해 일상적으로 검사해야 한다. 소아암 생존자의 경우 첫번째 신생물 이후에 소마트로핀을 투여 받은 환자에서, 두번째 신생물 위험의 증가가 보고되었다. 첫 번째 신생물로 두개내 방사선 치료를 받으면, 가장 흔하게 나타나는 이차종양은 두개 내 종양(특히 수막종)이었다.

8) 양성 두개내압 상승

시신경유두부종, 운동실조, 시각변화, 두통, 구역 및/또는 구토를 동반한 두개내압상승(IH)이 성장호르몬제를 투여한 소수의 환자에서 보고되었다. 투여시작 시 및 임상적으로 필요한 경우 안저검사가 권장된다. 두개내압상승의 임상적 또는 안저검사상 증거가 있는 환자는 이 약 사용을 일시적으로 중단해야 한다. 현재까지,

두개내압상승이 회복된 환자에서 성장호르몬 투여 지속에 대해 구체적인 조언을 할 증거가 충분하지 않다. 이 약 투여를 재개하면, 두개내압상승의 징후 및 증상에 대한 모니터링이 필요하다.

9) 급성 중대한 질환

심장 절개술, 복부 수술, 다발성 사고 외상 또는 급성 호흡부전 합병증을 겪는 성인 중환자에서, 위약군 대비 매일 소마트로핀 5.3 mg 또는 8 mg을 투여받은 환자(즉, 37.1 – 56 mg/주)에서 사망률이 더 높게 나타났다(42% 대 19%). 이 정보에 따르면, 이러한 유형의 환자에 이 약을 투여하면 안 된다. 급성 중대한 질환자에서 성장호르몬 대체요법의 안전성정보가 없으므로, 이 약 치료의 유익성과 잠재적 위험성이 지속적으로 비교평가 되어야 한다. 다른 또는 유사한 급성 중대한 질환이 발생한 모든 환자에서 이 약의 잠재적 유익성은 잠재적 위험성과 비교되어야 한다.

10) 췌장염

비록 성장호르몬제로 치료받는 환자에서는 드물지만, 이 약 투여 중 심한 복통이 나타나면 췌장염을 고려해야 한다.

11) 척추 측만증

이 약은 성장률을 증가시키므로, 척추 측만증의 발병 또는 진행의 징후를 치료 중 모니터링해야 한다.

12) 골단 장애

대퇴골두골단분리증을 포함한 골단장애는 내분비계 장애가 있는 환자 또는 급속한 성장을 겪고 있는 환자에서 더 자주 발생할 수 있다. 치료 중 절뚝거림이 시작되거나 엉덩이 또는 무릎통증이 있는 소아환자는 주의깊게 평가해야 한다.

13) 경구 에스트로겐 요법

경구 에스트로겐은 성장호르몬의 IGF-1 반응에 영향을 미친다. 이 약을 투여하는 여성 환자가 경구 에스트로겐 함유 요법을 시작하거나 중단하는 경우, IGF-1 수치를 모니터링하며 IGF-1 농도를 정상범위 내로 유지하기 위해 성장호르몬의 용량을 조절해야 하는지 판단한다. 경구 에스트로겐 함유 요법을 받는 여성환자의 경우, 치료목표를 달성하기 위해 이 약의 더 높은 용량이 필요할 수 있다.

14) 운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향

이 약은 운전 및 기계사용 능력에 영향을 미치지 않거나 거의 영향을 미치지 않는다.

4. 상호작용

1) 소아환자에 대한 약물상호작용 시험은 수행되지 않았다.

2) 글루코코르티코이드

글루코코르티코이드와의 병용투여는 이 약의 성장촉진 효과를 억제할 수 있다. 부신피질자극호르몬(ACTH) 결핍증 환자는 성장억제 효과를 피하기 위해 글루코코르티코이드 대체요법을 주의깊게 조정해야 한다. 따라서 글루코코르티코이드를 투여받는 환자는 글루코코르티코이드 투여가 성장에 미치는 잠재적 영향을 평가하기위해 성장을 주의깊게 모니터링해야 한다.

성장호르몬은 코르티손의 코르티솔 전환을 감소시키고, 이전에 발견되지 않은 중추 부신기능저하증을 드러내거나 낮은 글루코코르티코이드 대체 용량을 무효화 시킬 수 있다.

3) 인슐린 및 혈당강하제

약물치료가 필요한 당뇨병 환자에 이 약 투여를 시작할 때, 인슐린 및/또는 경구/주사 혈당강하제의 용량조정이 필요할 수 있다.

4) 갑상선 약물

매일투여 성장호르몬 치료는 이전에 진단되지 않았거나 무증상의 중추 갑상선기능저하증을 드러낼 수 있다. 티록신 대체요법을 시작하거나 조정해야 할 수 있다.

5) 경구 에스트로겐 요법

경구 에스트로겐 함유 요법을 받는 여성 환자의 경우, 치료 목표를 달성하기 위해 이 약의 더 높은 용량이 필요할 수 있다.

6) 시토크롬 P450 대사산물

이 약에 대한 약물-약물 상호작용 시험은 수행되지 않았다. 이 약은 *in vitro* CYP3A4 mRNA 발현을 유도하는 것으로 나타났다. 이에 대한 임상적 의미는 알려져 있지 않다. 성장호르몬 결핍 소아 및 성인, 건강한 고령 남성을 대상으로 수행된 다른 인간 성장호르몬(hGH) 수용체 작용제의 시험에 따르면, 투여가 CYP3A를 비롯한 시토크롬

P450 동종효소에 의해 대사되는 것으로 알려진 화합물의 청소율을 증가시킬 수 있음을 시사한다. CYP3A4에 의해 대사되는 화합물(예: 성 스테로이드, 코르티코스테로이드, 항경련제 및 시클로스포린)의 청소율이 증가할 수 있으며, 이러한 화합물의 노출을 저하시킬 수 있다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약을 임부에 사용한 자료는 없다. 동물 시험에서는 생식독성과 관련하여 직접 또는 간접적인 유해영향이 나타나지 않았다. 이 약은 임신 중 및 피임법을 사용하지 않는 가임기 여성에게는 권장되지 않는다.

2) 수유부

이 약/대사체가 사람 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않다. 신생아/유아에 대한 위험성을 배제할 수 없다. 소아에 대한 모유수유의 이점과 여성이 치료를 통해 얻을 수 있는 유익성을 고려하여, 모유수유를 중단할지 또는 이 약 투여를 중단할지 결정해야 한다.

3) 수태능

사람 여성 또는 남성의 수태능 위험은 연구되지 않았다. 랫드 시험에서 수컷 및 암컷의 수태능에 영향을 미치지 않았다.

6. 소아에 대한 투여

신생아, 영유아 및 3 세 미만 소아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 자료가 없다.

7. 고령자에 대한 투여

65 세이상 환자에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되지 않았다. 자료가 없다.

8. 특수 집단에 대한 투여

1) 신장애

이 약은 신장애 환자에서 평가되지 않았다. 권장 투여용량은 제공되지 않는다.

2) 간장애

이 약은 간장애 환자에서 평가되지 않았다. 권장 투여용량은 제공되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

0.66 mg/kg/week 를 초과하는 이 약 단회 용량은 연구되지 않았다.

매일투여 성장호르몬제에서의 경험에 따르면, 단기간 과량투여시 초기에 저혈당이 나타나고 이후에는 고혈당이 발생할 수 있다. 장기간 과량투여시, 성장호르몬 과잉의 영향과 일치하는 거인증 및/또는 말단비대증의 징후 및 증상이 나타날 수 있다.

이 약 과량투여시의 처치는 일반적인 지지요법으로 구성되어야 한다.

10. 적용상의 주의

1) 이 약 용액은 투명하고 무색에서 약간 밝은 노란색이며, 입자가 없어야 한다. 탁하거나 어두운 노란색이거나 입자상 물질이 포함된 경우에는 주사하지 않는다. 흔들면 의약품이 손상될 수 있으므로, 흔들지 않는다.

2) 이 약 프리필드펜은 각각 1인 환자용이다. 이 약 프리필드펜은 주사바늘을 교체하더라도 환자 간에 절대로 공유해서는 안 된다.

3) 프리필드펜은 최초 사용 후 28일 이내 및 사용기간 전까지만 사용해야 한다.

4) 이 약을 얼리지 않는다. 열(32 °C 이상)에 노출시키지 않는다. 냉동되었거나 열에 노출된 경우 이 약을 사용하지 말고 폐기한다.

5) 투여 준비

펜은 냉장고에서 꺼내 바로 사용할 수 있다. 보다 편안한 주사를 위해 이 약 멸균용액이 들어있는 프리필드펜을 최대 30분 동안 32°C까지의 실온에 도달하게 할 수 있다. 펜의 용액에 얇은 조각, 입자 및 착색이 있는지 검사해야 한다. 펜을 흔들면 안 된다. 얇은 조각, 입자 또는 변색이 관찰되면 펜을 사용하면 안 된다.

6) 투여

지정된 주사부위는 제품 설명서의 지시에 따라 준비해야 한다. 투여할 때마다 주사부위를 바꾸는 것이 좋다. 사용 중에는 주입할 때마다 프리필드펜 뚜껑을 다시 끼운다. 사용 후에는 이 약을 냉장고에 다시 넣는다. 사용하기 전에 항상 새 주사바늘을 부착해야 하며, 주사바늘을 재사용하면 안된다. 주사바늘은 매 주사 후에 제거해야 하며, 펜은 바늘을 부착하지 않고 보관해야 한다. 이는 막힌 바늘, 오염, 감염, 용액누출 및 부정확한 투여를 방지할 수 있다.

무균 바늘은 투여에 필요하지만 포함되어 있지 않다. 이 약은 4 mm - 8 mm 및 30G-32G의 바늘로 투여할 수 있다.

7) 배합금기

배합적합성에 대한 자료가 없으므로, 이 약은 다른 약과 혼합해서는 안 된다.

8) 폐기

사용하지 않은 의약품이나 폐기물은 국내 규정에 따라 폐기해야 한다. 프리필드펜이 비어있거나, 32°C이상의 온도에 노출되었거나, 사용할 때마다 냉장고에서 4시간이상 꺼냈거나, 5번 사용했거나, 첫 사용 후 28일이상 지난 경우에는 사용하지 않은 약물이 남아있더라도 폐기해야 한다. 모든 용량을 올바르게 투여한 후에도 소량의 멸균 소마트로곤 용액이 펜에 남아 있을 수 있다. 환자는 남은 용액을 사용하지 말고 펜을 적절하게 폐기하도록 해야 한다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 이 약은 2°C - 8°C에서 냉장보관해야 한다. 얼리지 않는다.

이 약은 직사광선을 피하기위해 원래박스에 보관한다.

(1) 처음 사용하기 전에

처음 사용하기 전에 이 약을 냉장 보관한다. 미개봉 프리필드펜은 최대 32°C 에서 4 시간까지 일시적으로 보관할 수 있다.

(2) 첫 사용 후

냉장(2°C – 8°C)에서 28 일간 보관가능. 얼리지 않는다.

차광을 위해 펜 두껑을 부착한 상태로 이 약을 보관한다. 이 약은 최대 5 회 주사할 때마다 최대 4 시간동안 실온(최대 32°C)에서 유지할 수 있다. 사용후에는 이 약을 냉장고에 다시 넣는다. 이 약을 32°C 이상의 온도에 노출시키거나 매번 사용할 때 실온에 4 시간이상 두지 않는다. 이 약 펜을 5 회 사용했거나, 32°C 이상의 온도에 노출되었거나, 매 사용시 냉장고에서 4 시간이상 꺼낸 경우 폐기해야 한다. 프리필드펜을 첫 사용한 날로부터 매번 사용할 때 2°C – 8°C 에서 보관한 경우 화학적 물리학적 안정성은 28 일동안 입증되었다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

(1) 작용기전

이 약은 N-말단에 사람 융모성 생식샘 자극 호르몬(human chorionic gonadotropin, hCG)의 베타 사슬에서 유래하는 C-말단펩티드(C-terminal peptide, CTP)의 복제본 1 개와 C-말단에 CTP 복제본 2 개(직렬)를 포함한 hGH 의 아미노산 서열로 구성된 당단백질이다. 이 약의 반감기는 글리코실화 및 CTP 영역으로 설명되며, 주 1 회 투여를 가능하게 한다.

이 약은 성장호르몬 수용체에 결합하여 궁극적으로 성장 및 신진대사를 야기하는 신호전달을 시작한다. 성장호르몬 신호전달과 마찬가지로 이 약의 결합은 STAT5b 신호전달 경로를 활성화하고 IGF-1 의 혈청농도를 증가시킨다. IGF-1 는 임상효과를 부분적으로 매개하는 이 약 투여 중에 용량 의존적 증가가 확인되었다. 결과적으로 성장호르몬과 IGF-1 은 성장호르몬 결핍이 있는 소아환자의 대사변화와 선형성장을 자극하고 성장속도를 향상시킨다.

(2) 약력학

임상시험에서 이 약은 IGF-1 을 증가시켰다. 투여간격에 걸쳐 평균 IGF-1 SDS 를 평가하기 위해 투여 약 96 시간 후에 수행된 약력학 평가에서, 치료 대상자는 1 개월에 정상화된 IGF-1 값을 보여주었다.

2) 약동학

이 약의 약동학은 성장호르몬 결핍증이 있는 42명의 소아환자(연령범위 만3-15.5세)에서 모집단 약동학 접근법으로 평가되었다.

(1) 흡수

피하주사 후, 혈청 농도는 천천히 증가하여 투여 후 6 – 18 시간에 최고치에 도달했다. 소아 성장호르몬 결핍환자에서 이 약의 노출은 0.25 mg/kg/week, 0.48 mg/kg/week 및 0.66 mg/kg/week 로 용량-비례적으로 증가한다. 주 1 회 투여 후 이 약의 축적은 없다. 소아 성장호르몬 결핍환자에서 0.66 mg/kg/week 투여 후 모집단약동학(PK)추정-항정상태 최대 농도는 636 ng/mL 이었다. ADA 에 대해 양성반응을 보인 환자는 항정상태 평균 농도가 약 45% 더 높았다.

(2) 분포

소아 성장호르몬 결핍환자에서 모집단 PK 추정 겉보기 중심 분포용적은 0.728 L/kg 이고, 겉보기 말초 분포용적은 0.165 L/kg 이었다.

(3) 생체내변환

이 약의 대사경로는 이후에 아미노산 재사용 및 전신순환으로 돌아가는 전형적인 단백질 이화작용으로 여겨진다.

(4) 제거

소아 성장호르몬 결핍환자에서 모집단 PK 추정 겉보기 청소율은 0.0317 L/h/kg 이었다. ADA 에 대해 양성반응을 보인 환자는 겉보기 청소율이 약 25.8% 감소했다. 모집단 PK 추정 유효 반감기는 28.2 시간으로, 이 약은 마지막 투여 후 약 6 일 동안 순환계에 존재할 것이다.

(5) 특수집단

<연령, 인종, 성별 및 체중>

모집단 약동학 분석에 따르면 연령, 성별, 인종 및 민족은 소아 성장호르몬 결핍환자에서 이 약의 약동학에 임상적으로 유의미한 영향을 미치지 않았다. 체중이 증가함에 따라 이 약의 노출이 감소한다. 그러나 이 약 0.66 mg/kg/week 용량은 임상시험에서 평가된 체중범위에 걸쳐 안전하게 효능을 달성하기 위해 적절한 전신노출을 제공한다.

<물과 미네랄 대사>

이 약은 인의 정체를 유도한다.

3) 임상적 안전성 및 유효성

성장호르몬 결핍이 있는 만 3세 이상의 소아 및 청소년의 치료를 위한 이 약의 안전성 및 유효성이 2개의 다기관, 무작위, 공개라벨 대조 임상시험에서 평가되었다. 두 시험 모두 12개월의 주요 시험기간 동안 소마트로핀 1일 1회 투여 대비 이 약 매주1회 투여를 비교하였으며, 이어서 모든 환자가 이 약을 주1회 투여하는 단일군 공개라벨 연장기간(OLE)이 있었다. 두 시험의 1차유효성 평가변수는 12개월투여 후 연간 키성장 속도(HV)였다. 두 시험에서 베이스라인 대비 키 SDS 변화 및 키 SDS 와 같은 따라잡기 성장(catch-up growth)을 반영하는 기타 평가변수도 평가되었다.

핵심 3상 다기관 비열등성 시험에서 사춘기 이전 소아 성장호르몬 결핍환자 224명에 대해 소마트로핀 0.034 mg/kg/week와 비교하여 이 약 0.66 mg/kg/week의 안전성과 유효성을 평가했다. 투여군 전체의 평균 연령은 만 7.7세(최소 만 3.01세, 최대 만 11.96세)였으며 환자의 40.2%는 만3세 초과 - 만7세 이하, 59.8%는 만 7세 초과였다. 환자의 71.9%는 남성이었고 28.1%는 여성이었다. 이 시험에서 환자의 74.6%는 백인, 20.1%는 아시아인, 0.9%는 흑인이었다. 베이스라인에서의 질병특성은 두 투여군에 걸쳐 균형을 이루었다. 약 68%의 환자가 최고 혈장 GH 수준이 7ng/mL 이하이고, 평균 키가 -2 SDS 미만이었다.

이 약 매주1회 투여는 소마트로핀 1일 1회 투여에 비해 12개월 시점에 연간 키성장 속도(HV)에 근거, 비열등성을 보였다(표 2 참조). 이 약 주 1회 투여로 IGF-1 SDS 값이 베이스라인의 평균 -1.95에서 12개월 시점에 평균 0.65로 증가했다.

표 2. 12 개월 시점의 소아 성장호르몬 결핍환자에서 소마트로핀과 비교한 이 약의 유효성

치료매개변수	투여군		LSM 차이 (95% CI)
	이 약 (N=109)	소마트로핀 (N=115)	
	LSM 추정	LSM 추정	
키 성장속도(cm/year)	10.10	9.78	0.33(-0.24, 0.89)
키 표준편차 점수	-1.94	-1.99	0.05(-0.06, 0.16)
베이스라인 대비 키 표준편차 점수변화	0.92	0.87	0.05(-0.06, 0.16)

CI=신뢰 구간; LSM=최소제곱 평균; N= 무작위 배정되어 투여받은 환자 수

핵심 3상시험의 공개라벨 연장시험에서 91명의 환자가 최소 2년 동안 이 약 0.66 mg/kg/week를 투여받았고 키 수치를 제공했다. 베이스라인에서 키 SDS의 점진적인 증가가 2년에 관찰되었다 [키 SDS 평균(SD)의 누적 변화=1.38(0.78), 중앙값=1.19

(범위: 0.2, 4.9)].

제2상 다기관 안전성 및 용량결정 시험에서 31명 환자가 최대 7.7년 동안 최대 0.66 mg/kg/week로 이 약을 투여받았다. 마지막 평가에서 키 SDS [평균(SD)]는 -0.39(0.95)였고 베이스라인에서 키 SDS [평균(SD)]의 누적 변화는 3.37(1.27)이었다.

<치료 부담>

소아 성장호르몬 결핍환자 87명을 대상으로 한 제3상 무작위, 공개라벨, 교차시험에서, 매일 투여 소마트로핀 대비 이 약 매주 1회투여(0.66 mg/kg/week)가 치료 부담에 미치는 영향을 비교했다. 매주 1회 투여한 이 약은 환자의 치료부담에서 유의미한 개선(감소), 보호자의 치료부담 개선(감소), 더 큰 환자 편의성, 더 큰 환자 순응도 및 더 큰 환자 선호도를 입증했다.

4) 독성시험 정보

(1) 일반 독성

안전성 약리학 및 반복투여 독성의 통상적인 연구에 따르면 비임상자료에서 인간에 대한 특별한 위험을 보이지 않았다.

(2) 생식 및 발달독성

생식 및 발달독성 연구는 랫드에 이 약을 최대 30 mg/kg 의 용량으로 피하 투여하여 수행했다(노출 수준은 AUC 를 기반으로 사람 최대 권장용량의 약 14 배).

이 약은 암컷 랫드에서 발정주기 길이, 교미간격 및 황체수를 증가시켰지만, 교미 지수, 수태능 또는 초기 배자발생에는 영향을 미치지 않았다.

배태자 발달에 대한 이 약의 영향은 관찰되지 않았다.

출생 전 발생시험에서 이 약은 최대용량(30 mg/kg)에서 1 세대(F1) 평균 체중증가(암수 모두)와 F1 암컷의 평균 교미간격 증가가 있었으며, 이는 더 길어진 발정주기 기간과 일치했다. 그러나 교미 지수와 관련된 영향은 없었다.

[포장단위]

24mg: 1 프리필드펜/상자(1 프리필드펜(24 mg/1.2 mL))

60mg: 1 프리필드펜/상자(1 프리필드펜(60 mg/1.2 mL))

[저장방법]

밀봉용기, 냉장보관 (2-8°C)

[사용기한]

외부포장을 참조하십시오.

[교환]

구입시 사용(유효)기한이 지났거나 변질·변패·오염되거나 손상된 의약품은 약국개설자, 의약품 판매업자에게 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[기타]

1. 포장에 기록된 사용(유효)기한에 유의하고 사용(유효)기한이 경과된 약은 사용하지 않도록 한다.
2. 이 약을 처방·조제 또는 사용하기 전에 첨부문서를 참고한다.

<가장 최근 개정된 제품설명서의 내용은 당사 홈페이지(www.pfizer.co.kr)를 통해 확인하실 수 있습니다.>

* 의약품 부작용 신고 및 피해구제 상담: 1644-6223, 피해구제 상담: 14-3330 제품 관련 의학정보 문의: 02-317-2148 / www.pfizermedinfo.co.kr

[제조자]

제조자:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals Unlimited Company

Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 V8F8, Ireland

설명서작성년월일: 2023.01.31
설명서개정년월일: 2025.05.26

Pfizer Manufacturing Belgium NV

Rijksweg 12, Puurs-Sint-Amands, 2870, Belgium

수입자:

한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 100, 5 층, 6 층