

전문의약품



지노트로핀[®] 주 16IU(5.3 mg), 12mg (소마트로핀)

Genotropin[®] Injection 16IU (5.3 mg), 12mg (Somatropin)

<원료약품의 분량 및 성상>

지노트로핀주 16IU(5.3mg)

1. 카트리지 (앞쪽구획)중

소마트로핀(별규)16 IU(5.3 mg)

2. 첨부용액(카트리지의 뒤쪽구획 1밀리리터) 중

엠크레솔(별규)3.0 mg

첨가제: 글리신, 만니톨, 인산일수소나트륨, 인산이수나트륨, 엠크레솔, 주사용증류수

앞쪽 구획은 흰색의 분말을 함유하며 뒤쪽 구획은 무색투명한 용제를 함유한 2구획으로 이루어진 카트리지

지노트로핀주 12 mg

1. 카트리지 (앞쪽구획)중

소마트로핀(별규)12 mg

글리신2.0 mg

만니톨12.2 mg

인산이수소나트륨0.41 mg

인산수소이나트륨0.40 mg

2. 첨부용액(카트리지의 뒤쪽구획 1밀리리터) 중

엠크레솔 (EP)3.0 mg

만니톨27.8 mg

첨가제: 글리신, 만니톨, 인산이수소나트륨, 인산수소이나트륨, 엠크레솔, 주사용증류수

앞쪽 구획은 흰색의 동결건조 분말을 함유하고 뒤쪽 구획은 무색투명한 용제를 함유한

2구획의 카트리지

<효능·효과>

1. 소아

- 1) 뇌하수체 성장호르몬 분비장애로 인한 소아의 성장부전
- 2) 골단이 폐쇄되지 않고 염색체분석에 의해 터너증후군으로 확인된 소아의 성장부전
- 3) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전
- 4) 프라더-윌리 증후군 소아의 성장 및 체구성 개선
- 5) 출생 체중과/또는 신장 < 2 SD (Standard Deviation)로서 만 4세 또는 그 이후까지 성장 [마지막 1년 동안의 HV SDS (Height Velocity Standard Deviation Score) < 0]에 도달하지 못한, 임신 주수에 비해 작게 태어난 (small for gestational age ; SGA) 저신장 소아에서의 성장 장애 [신장 SDS (Standard Deviation Score) < -2.5, 부모 요소 보정한 SDS < -1].
- 6) 소아의 특발성 저신장증(Idiopathic Short Stature, 성장호르몬 부족과 관련되지 않은 성장 부전)

신장 SDS(Height Standard Deviation Score)가 -2.25 이하로 정의되고, 성장률이 정상범위의 성인신장에 도달하지 못할 것으로 예측되는, 진단 검사를 통해 관찰치료 또는 다른 치료법이 요구되는 타 원인에 의한 저신장증을 배제한, 아직 성장판이 닫히지 않은 소아환자.

2. 성인: two dynamic test에 의해 확진된 성장호르몬 결핍증을 가진 성인의 성장호르몬 대체 요법으로서 환자는 아래의 기준을 충족시켜야 합니다

- 1) 소아기 개시형 : 소아기에 성장호르몬 결핍증으로 진단받은 환자는 성장호르몬 대체 요법을 시작하기 전에 반드시 재평가를 받아 성장호르몬 결핍증임이 확인되어야 합니다.
- 2) 성인기 개시형 : 성장호르몬 대체 요법을 시작하기 전 적절한 대체 요법에 부가적으로 시상하부 또는 뇌하수체 장애에 대한 2차적 성장호르몬 결핍증과 적어도 한가지 이상의 다른 호르몬 결핍증(프로락틴 제외)을 갖고 있어야 합니다.

<용법·용량>

1. 소아

이 약의 용법 및 용량은 환자마다 개별화 되어야 합니다.

- 1) 소아 성장호르몬 결핍증 : 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.07-0.10 IU(0.025-0.035 mg) 또는 1일 체표면적(m²)당 2.1-3.0 IU(0.7-1.0 mg)을 피하주사합니다.

- 2) 터너증후군 환자 : 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.14 IU(0.045-0.050 mg), 체표면적(m²)당 4.3 IU(1.4 mg)을 피하주사 합니다.
- 3) 만성신부전으로 인한 소아의 성장부전
권장용량으로 1일 체중 kg당 0.14 IU(0.045-0.050 mg)을 피하주사합니다. 또는 1일 체표면적(m²)당 4.3 IU(1.4 mg)을 투여할 수 있습니다.
- 4) 프라더-윌리 증후군 환자 : 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.035 mg 또는 1일 체표면적당(m²) 1.0 mg을 피하주사합니다. 1일의 용량은 2.7 mg을 초과하여서는 안됩니다. 성장속도가 연간 1 cm 이하 및 골단이 거의 폐쇄된 소아에는 투여하지 않습니다.
- 5) 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아: 최종 신장에 도달될 때 까지 권장용량으로 1일 체중 kg당 0.035 mg 또는 1일 체표면적 당 (m²) 1 mg을 피하주사 합니다. 1년 후에 신장속도 SDS가 +1 미만이라면, 치료를 중단해야 합니다. 신장 성장 속도가 2 cm/년 미만이고, 골단 성장판 폐쇄에 해당하는 골연령 >만 14 세 (여자) 또는 >만 16세 (남자) 인지 확인이 필요한 경우에는, 치료를 중단해야 합니다.
- 6) 소아의 특발성 저신장증
권장용량으로 1 일 체중 kg 당 0.20 IU(0.067 mg)까지 또는 1 일 체표면적(m²)당 6.0 IU(2.0 mg)까지의 용량을 피하주사합니다.

표. 효능□효과 별 소아의 권장량

효능□효과	1일 체중 kg당 용량	1일 체표면적 당(m ²) 용량
소아 성장호르몬 결핍증	0.025-0.035 mg	0.7-1.0 mg
터너 증후군	0.045-0.050 mg	1.4 mg
만성 신부전으로 인한 소아의 성장 부전	0.045-0.050 mg	1.4 mg
프라더 윌리 증후군	0.035 mg	1.0 mg
임신주수에 비해 작게 태어난 저신장 소아	0.035 mg	1.0 mg
소아의 특발성 저신장증	0.067 mg까지 투여	2.0 mg까지 투여

2. 성인

- 1) 성인의 성장호르몬 결핍증 : 권장 시작용량으로 1일 체중 kg당 0.018 IU(0.006 mg)을 피하 주사하며 필요에 따라 최대 1일 체중 kg당 0.036 IU(0.012 mg)까지 점차적으로 증량할 수 있습니다.

이상반응의 발생 및 혈청 중 인슐린양성장인자(IGF-1)치에 따라 연령과 성별에 맞게 투여용량을 적정화합니다. 최소 효과 용량이 사용되어야 하며 지속적인 부종 혹은 중증의

이상감각의 경우 팔목터널증후군을 피하기 위해 감량하여야 합니다.

<사용상의 주의사항>

1. 경고

- 1) 다음과 같은 위험요소 중 한가지 이상을 가진 프라더-윌리증후군 소아환자에서 성장호르몬 사용과 관련하여 사망예가 보고되었습니다: ①중증의 비만, ②호흡기장애 또는 수면무호흡의 병력, ③원인이 밝혀지지 않은 호흡기감염증
- 2) 이 위험요소를 한 가지 이상 갖고 있는 남성 환자에서 더 위험할 수 있습니다

2. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 당뇨병 환자
이 약은 활동성인 증식성 당뇨병성 망막병증 및 심한 비증식성 당뇨병성 망막병증에 금기입니다.
- 2) 악성종양 환자
- 3) 골단폐쇄 환자
- 4) 뇌하수체 기능 저하성 성장호르몬 분비감소를 일으키는 뇌종양에 의한 소인증 환자
- 5) 이 약으로 치료받고 있는 만성 신질환 소아가 신장이식을 한 경우
- 6) 이 약 및 이 약 성분에 대한 과민증 환자
- 7) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인 및 수유부
- 8) 심장절개나 복부수술, 다수의 사고성 외상에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자
- 9) 급성 호흡부전증 환자
- 10) 크레슬 또는 글리세롤에 과민증 환자(본 용해제로 조제하지 않습니다)
- 11) 프라더-윌리증후군환자 중 중증의 비만 또는 중증의 호흡기장애가 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여합니다.

- 1) 심·신질환 환자(때때로 일과성의 이상반응이 나타날 수 있습니다)
- 2) 당뇨병의 가족력이 있는 환자
- 3) 성장호르몬 결핍증을 포함한 내분비 장애 환자(두부 골단 분리증의 위험이 증가합니다. 성장호르몬 요법 중 절름발이, 고관절부 또는 무릎 통증을 호소하는 소아는 모두 검사하여야 합니다)
- 4) 프라더-윌리증후군환자에 성장호르몬 투여시 다음사항에 주의해야 합니다

- (1) 반드시 상기도폐색이 있는지 평가해야 합니다. 만약 성장호르몬을 투여받는 중에 코고는 증상이 새로 발현하거나 증가하는 등 상기도폐색 증상이 나타나면 치료를 중단해야 합니다
- (2) 모든 프라더-윌리증후군환자에 대해서 수면무호흡증이 있는지 평가해야 하며, 수면 무호흡증이 의심된다면 충분히 조사해야 합니다.
- (3) 모든 프라더-윌리 증후군환자는 반드시 효과적으로 체중을 조절해야 하며, 또한 호흡기 감염의 증상이 있는지 조사하여 가능한 빨리 진단하고 적극적으로 치료해야 합니다

4. 이상반응

1) 기관계별 분류

- ① 양성/악성 종양: 백혈병
- ② 대사/영양 장애: Type 2 당뇨병
- ③ 신경계: 감각이상, 양성 두개내압 상승
- ④ 근·골격계 및 결합조직: 관절통, 근육통, 근·골격계 경직
- ⑤ 전신 및 투여부위이상: 말초 부종, 주사부위 반응
- ⑥ 검사: 혈액의 코르티솔 감소

2) 소아

- ① 과민증: 때때로 발진(두드러기, 홍반 등), 전신가려움, 또한 주사부위의 발적, 열감, 동통 등이 나타날 수 있으며 이러한 경우 투여를 중지합니다.
- ② 내분비계: 갑상선기능저하증이 나타나거나 악화되어 이 약의 치료효과가 떨어질 수 있으므로 갑상선기능을 정기적으로 검사하고 적절한 치료를 하는 것이 바람직합니다.
- ③ 간장: 때때로 AST, ALT, ALP 의 상승이 나타날 수 있습니다.
- ④ 소화기계: 때때로 구역, 구토, 복통이 나타날 수 있습니다.
- ⑤ 근·골격계: 때때로 성장에 수반하는 견관절통, 유통성 이경골, 외골증(外骨症), 대퇴골 골두활증, 대퇴골 골두괴사, 종골골기염, 측만증 등의 척추 변형 진행, 주기성 사지마비가 나타날 수 있습니다.
- ⑥ 혈액계: 백혈구 수 증가, 유리지방산의 상승, 혈청 인상승이 나타날 수 있습니다.
- ⑦ 기 타: 때때로 부종, 두통, 피하지방의 손실, 현미경적 혈뇨, 드물게 단백뇨, CPK 상승, 미오글로빈상승, 감각이상, 사지의 강직, 관절통, 근육통이 나타날 수 있습니다. 또 두개내압 향진에 수반하는 시신경 유두부종, 시각이상이 나타날 수 있으므로 이러한 경우 이 약 투여를 중지하거나 감량합니다.
- ⑧ 터너증후군 환자: 무작위, 동시투여시험에서 비투여 대조군과 비교시 이 약을 투여 받은 환자에서 중이염(43% vs 26%), 외과 수술처치(45% vs 27%)의 증가가 통계학적으로 유의성 있게 나타났습니다.

3) 성인

① 임상연구에서 건강한 성인에게 이 약의 고용량 투여시 다음 반응이 드물게 발생하였습니다.
: 두통, 국소화된 근육통, 허약, 경미한 과혈당증, 당뇨

② 생물학적 활성 또는 성장호르몬의 투여량과 연관성이 있을 수 있는 이상반응은 다음과 같습니다. : 부종(국소화 또는 일반화), 사지경직, 관절통 및 질환, 근육통, 감각이상, 고혈압

③ 성장호르몬 결핍증을 가진 성인 환자에서 일시적인 부종, 근육통, 관절통 등이 치료 초기에 보고되었습니다.

④ 유년기 때 성장호르몬으로 치료받은 성인들은 성인기에 생긴 결핍증 환자보다 이상약물 반응 발현이 적습니다.

⑤ 113 명의 성인 개시형 환자 중 2 명이 저용량 도입기 없이 유지요법을 시작한 후 팔목터널 증후군으로 진행되었습니다. 투여량 감량 후 증상은 경감되었습니다.

4) 가장 심각한 및/혹은 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응

소마트로핀 투여 중 가장 심각한 및/또는 가장 빈번하게 관찰되는 이상반응은 다음과 같습니다.

① 프라더-윌리 증후군 소아환자에서의 갑작스런 사망(심각한 비만, 상기도 폐색의 병력, 수면 무호흡증, 원인 모를 호흡기 감염을 포함한 위험인자를 포함)

② 처음 발현한 종양으로 두개내 방사선 치료를 받고 소마트로핀을 투여 받은 소아에서의 청소년기에 나타나는 두개내 종양(특정 수막종)

③ 당불내성(당부하 장애/공복혈당 장애, 명백한 당뇨를 포함)

④ 두개내압 향진

⑤ 심각한 당뇨병성 망막병증

⑥ 소아환자에서의 대퇴골두골단분리증

⑦ 소아환자에서의 이미 존재하는 척추측만증의 진행

⑧ 부종으로 나타나는 체액저류, 관절통, 근육통, 팔목터널증후군/ 감각이상으로 나타나는 신경 압박증상

⑨ 잠복된 중추성 갑상샘저하증의 발현

⑩ 주사부위 반응/발진 및 지방위축(드물게 전신 과민반응)

5) 임상시험에서 보고된 이상반응

임상시험들이 서로 다른 조건하에서 실시되었기 때문에, 한가지 제형의 소마트로핀에 대해 실시한 임상 시험에서 관찰된 이상반응의 빈도는 다른 제형의 소마트로핀을 투여한 임상시험에서 관찰된 이상반응의 빈도와 직접적으로 비교되어서는 안되며, 실제 임상에서 나타날 수 있는 이상반응의 빈도를 반영할 수 없습니다.

① 소아 성장호르몬 결핍증에 대한 임상시험

소아 성장호르몬 결핍증에 지노트로핀을 투여한 임상시험에서, 다음의 이상반응이 드물게 보고

되었습니다: 주사부위 통증 및 타는 듯한 반응, 섬유화, 결절, 발진, 염증, 색소침착, 출혈, 지방 위축, 두통, 혈뇨, 갑상샘기능저하증, 중등도의 고혈당증.

② 프라더-윌리 증후군 소아에 대한 임상시험

프라더-윌리 증후군 소아환자에 지노트로핀을 투여한 두 개의 임상시험에서 약물과 연관된 이상반응이 다음과 같이 보고되었습니다: 부종, 공격성, 관절통, 양성 두개내압 항진증, 탈모, 두통, 근육통

③ 임신 주수에 비해 작게 태어난 저신장소아에 대한 임상시험

임신 주수에 비해 작게 태어난 273 명의 저신장소아에 지노트로핀을 투여 한 임상시험에서 다음의 임상적으로 유의한 이상반응이 보고되었습니다: 중등도의 일시적인 고혈당증, 한명의 환자에서 나타난 양성 두개내압 항진증, 두 명의 환자에서 나타난 중추성 성조발증(이른 사춘기), 두 명의 환자에서 나타난 턱 융기, 몇 명의 환자에서 나타난 이전에 존재하는 척추 측만증의 악화, 주사부위 반응, 자기 한정성 색소성모반의 발달. 지노트로핀을 투여한 어떤 환자에서도 Anti-hGH 항체는 검출되지 않았습니다.

④ 터너증후군 소아 환자에 대한 임상시험

터너증후군 소아 환자에 지노트로핀을 투여한 두 개의 임상시험에서, 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 호흡기 질환(인플루엔자, 편도염, 귀의염증, 부비동염), 관절통증, 요로 감염이었고, 한 명 이상의 환자에서 보고된 약물과 연관된 유일한 이상반응은 관절통증이었습니다.

⑤ 특발성 저신장증 소아에 대한 임상시험

특발성 저신장증 소아에 지노트로핀을 투여한 두 개의 개방형 임상시험에서, 가장 일반적인 이상반응은 상기도 감염, 인플루엔자, 편도염, 코인두염, 위장염, 두통, 식욕증가, 발열, 골절, 기분 변화, 관절통이었습니다. 지노트로핀을 투여한 두 개의 임상시험 중 하나에서, 평균 IGF-1 표준 편차는 정상범위에서 유지되었습니다.

IGF-1 표준편차가 +2 SD 이상이었던 경우는 다음과 같이 관찰되었습니다: 활성 약물을 투여 하지 않은 대조군에서 적어도 한번의 측정에서 나타난 경우는 1 명(3%), 10 명(30%), 16 명(38%) (각각 0.23 mg/kg/week, 0.47 mg/kg/week 투여)이었던 반면, IGF-1 측정이 +2 SD 이상으로 두 번 이상의 연속적인 측정에서 나타난 경우는 0 명(0%), 2 명(7%), 6 명(14%)이었습니다.

⑥ 성장호르몬 결핍증 성인에 대한 임상시험

성장호르몬 결핍증 성인 1,145 명에 지노트로핀을 투여한 임상시험에서 나타난 이상반응은 주로 경증 또는 중등도의 말초 종창을 포함한 체액저류, 관절통, 사지 통증 및 경직, 말초 부종, 근육통, 감각이상, 감각저하이었고, 이런 이상반응들은 약물투여의 초기에 보고되었고 일시적이었으며, 투여용량 감소에 반응하였습니다. 성장호르몬 결핍증 성인에 서로 다른 다양한 기간동안 지노트로핀을 투여한 임상시험에서 5%이상에서 보고된 이상반응을 아래의

[표 1]에 나타내었으며, 임상시험의 6 개월 이중맹검 기간동안 위약 대조군에서 나타난 이상 반응의 빈도도 나타내었습니다.

[표 1] 1,145 명의 성장호르몬 결핍증 성인에 지노트로핀 또는 위약을 투여한 임상시험의 5% 이상에서 보고된 이상반응(약물 투여기간을 근거로 그룹화)

이상반응	이중맹검 임상시험 기간		지노트로핀을 투여한 개방형 임상시험 기간		
	위약 0-6 개월 투여 572 명 환자 %	지노트로핀 0-6 개월 투여 573 명 환자 %	6-12 개월 투여 504 명 환자 %	12-18 개월 투여 63 명 환자 %	18-24 개월 투여 60 명 환자 %
말초 종창	5.1	17.5*	5.6	0	1.7
관절통	4.2	17.3*	6.9	6.3	3.3
상기도 감염	14.5	15.5	13.1	15.9	13.3
사지 통증	5.9	14.7*	6.7	1.6	3.3
말초 부종	2.6	10.8*	3.0	0	0
감각이상	1.9	9.6*	2.2	3.2	0
두통	7.7	9.9	6.2	0	0
사지 경직	1.6	7.9*	2.4	1.6	0
피로	3.8	5.8	4.6	6.3	1.7
근육통	1.6	4.9*	2.0	4.8	6.7
요통	4.4	2.8	3.4	4.8	5.0

* 위약 투여군과 비교하였을 때 유의하게 증가함, $P \leq .025$: Fisher's Exact Test (one-sided)

% = 명시된 투여기간 동안 해당 이상반응이 보고된 환자의 퍼센트

⑦ 성인에 대한 임상시험 후 연장 시험

성인에 대한 임상시험 후 연장 시험에서 3,031 명의 환자 중 12 명(0.4%)에서 지노트로핀을 투여 하는 동안 당뇨병이 발현되었으며, 이 12 명의 환자 모두 선행요인을 가지고 있었습니다(예, 지노트로핀 투여 전에 상승된 glycated hemoglobin 치 및 두드러진 비만) 3,031 명의 환자 중 61(2%)명에서 팔목터널증후군이 발전되었고, 이는 약물 투여량의 감소, 약물 투여의 중단(52), 혹은 수술(9)후 경감되었습니다. 이외에도 전신 부종 및 감각저하가 보고되었습니다.

⑧ Anti-hGH 항체

다른 모든 단백질체제 약물들과 마찬가지로, 소수의 환자에서 단백질에 대한 항체가 발전될 수 있습니다. 결합능력이 2 mg/L 보다 약한 성장호르몬 항체는 성장의 약화와 연관되지 않았습니 다. 매우 적은 수의 환자에서 결합능력이 2 mg/L 보다 큰 경우 성장반응의 간섭이

관찰되었습니다. 지노트로핀 동결건조제제를 투여한 소아환자 419 명 중 244 명이 이전에 지노트로핀 또는 다른 성장호르몬 제제를 투여 받았고, 175 명은 이전에 성장호르몬 제제를 투여 받은 경험이 없었습니다. 성장호르몬에 대한 항체는(anti-hGH 항체) 베이스라인에서 이전에 성장호르몬 치료의 경험이 있는 환자의 6 명에서 발견되었으며, 6 명중 3 명에서 지노트로핀 투여의 6~12 개월 동안에 anti-hGH 항체가 음성으로 나타났습니다. 남은 413 명의 환자 중 8 명(1.9%)에서 지노트로핀 투여로 감지되는 anti-hGH 항체가 발견되었고, 항체 결합능력이 2 mg/L 보다 큰 경우는 없었습니다. 이런 항체 양성반응을 보인 환자에서 지노트로핀 투여의 성장반응에 영향을 미친다는 증거는 없습니다.

⑨ *Periplasmic Escherichia coli Peptides*

지노트로핀의 조제액은 periplasmic *Escherichiacoli*peptides(PECP)가 소량 포함하고 있습니다. Anti-PECP 항체는 지노트로핀을 투여 받은 환자 중 소수에서 발견되나 이것이 임상적으로 유의성을 보이지는 않습니다.

⑩ 피부에서 드물게 이미 존재하는 모반의 성장증가, 악성으로의 형질전환이 나타날 수 있으므로 주의깊게 검사합니다.

6) 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

아래에 명시된 이상반응은 사이즈가 정해지지 않은 집단에서 자발적으로 보고된 이상반응으로, 그 빈도 및 약물 노출과의 연관성이 항상 신뢰성 있게 평가될 수 없습니다. 시판후 조사에서 보고된 이상반응은 위에서 언급된 소아 및 성인에 대한 이상반응과 다르지 않았습니다.

소마트로핀(methionylated rhGH) 및 뇌하수체에서 유래된 성장호르몬을 투여 받은 성장호르몬 부족환자의 소수에서 백혈병이 보고되었으나, 이는 성장호르몬 치료, 성장호르몬 부족의 병리학 그 자체, 방사선 요법과 같은 다른 치료와 관련이 있는지는 확실히 밝혀지지 않았습니다(전문가들은 현재의 증거에 근거하여 성장호르몬 투여가 이런 백혈병의 원인인지에 대해 결론내리지 못했습니다.). 성장호르몬 결핍증 소아에서 이런 위험이 있다면 향후 입증되어야 합니다. 아래의 추가적인 이상반응이 소마트로핀의 투여중에 관찰되었습니다: 소아 및 성인에서 나타난 두통, 소아에서 나타난 여성형 유방, 소아에서 드물게 나타난 췌장염.

5. 일반적주의

1) 종양발생의 징후가 있는 환자, 두개내 병변 및 악성종양의 치료로 인해 이차적으로 성장호르몬 결핍이 생긴 경우 투여 전 두개내 병변 및 종양의 진행 및 재발 여부를 정기적으로 확인 후 신중히 투여합니다. 소아환자에 대한 임상 문헌들에서 이 약과 중추신경계 종양의 재발 혹은 새로운 두개내 종양과의 연관성은 발견되지 않았습니다. 그러나, 생존한 소아암 환자 중 이 약을 투여한 환자에서 첫 번째 종양 발생 후 이차 종양 위험의 증가가 보고되었습니다. 첫 두개내 종양발생에서 두개내 방사선 치료를 받은 경우 수막종이 가장

흔하게 나타나는 이차종양이었습니다. 성인에서 이 약의 투여와 중추신경계 종양 재발과의 연관성은 알려지지 않았습니다. 피부에 병변이 있는 경우 악성병변으로의 이환에 대해 주의깊게 모니터링되어야 합니다.

2) 이 약에 대한 항체가 생길 수 있으므로 항체를 정기적으로 측정하는 것이 바람직합니다. 연속 투여하는 경우 항체가 생겨 효과가 감소할 수 있으므로 이러한 경우 투여를 중지하고 적절한 다른 치료법을 고려합니다.

3) 이 약의 당뇨병성 작용 때문에 고혈당 및 케톤증이 생길 수 있으며 인슐린 저항 상태를 유도할 수 있으므로 환자들에서 포도당 불내성이 나타나는지 관찰합니다. 드물게 소마트로핀 치료로 인해 **type II** 당뇨병의 증상이 나타날 수 있습니다. 이러한 대부분의 경우 비만(PWS 비만환자 포함), 당뇨병 가족력, 스테로이드 치료 또는 이전의 내당능 장애와 같은 위험인자가 있었습니다. 이전에 당뇨병이 진단된 환자에 대해서 이 약 치료시 당뇨병치료제의 용량을 조절할 필요가 있습니다. 감수성 환자에서의 소마트로핀 투여는 특히 고용량에서의 인슐린 민감성을 감소시킬 수 있습니다. 따라서, 이미 있었던 포도당내성 부전 및 명백한 당뇨병으로 진단되지 않았던 환자에서 이 약의 투여로 드러날 수 있습니다. 따라서, 이 약을 투여 받는 환자(특히 당뇨의 위험요소를 가지고 있는 환자: 비만, 터너증후군, 당뇨의 가족력이 있는 환자)에서 포도당 수치는 정기적으로 모니터링되어야 합니다.

이미 **type 1** 혹은 **type 2** 당뇨 및 포도당 내성부전이 있었던 환자는 이 약 투여시 면밀히 모니터링하여야 합니다. 이런 환자에 이 약의 투여를 시작시 항당뇨병약(인슐린 혹은 경구용 혈당강하제)의 용량 조정이 필요할 수 있습니다.

4) 치료되지 않은 갑상선기능저하증은 이 약의 성장효과를 방해할 수 있으므로 환자는 정기적으로 갑상선 기능 검사를 받아야 하며 필요시 갑상선 호르몬 치료를 해야 합니다.

터너증후군을 가진 환자는 자가면역 갑상선 질환 및 일차적 갑상선기능저하증 발전의 위험이 증가할 수 있습니다. 성장호르몬이 부족한 환자에서, 소마트로핀을 투여하는 동안 중추성(이차적) 갑상선기능저하증이 처음으로 드러나거나 악화될 수 있습니다. 따라서 소마트로핀을 투여 받는 환자들은 정기적으로 갑상선기능을 검사하고 필요한 경우 적절한 갑상선 호르몬 대체요법을 시작해야합니다. 뇌하수체저하증을 가진 환자(복합 호르몬 부족)에서 소마트로핀을 투여시 표준 호르몬대체요법에 대해 면밀하게 모니터링 되어야 합니다.

5) 신혈장 유량 및 사구체 여과율을 증가시켜 과다여과를 일으킬 수 있으므로 경험이 축적될 때까지 주의와 적절한 모니터링이 상당기간 요구됩니다. 성인에 이 약 투여시 체액저류가 나타날 수 있으며, 일반적으로 일시적이고 용량의존적이었습니다.

6) 심장절개나 복부수술 및 다수의 사고성 외상에 수반하는 합병증에 의한 중대한 급성 질환 환자 또는 급성 호흡부전증 환자 522 명을 대상으로 성장호르몬의 회복효과에 대한 연구가 2 개의 위약-비교 임상시험으로 수행되었습니다. 위약투여환자의 사망률(19.3%)보다 성장

호르몬 투여(투여량 5.3 또는 8 mg/일)환자의 사망률(41.9%)이 더 높았습니다. 이러한 질환을 나타내는 환자에서 허가받은 효능·효과에 대한 대체용량을 투여 받은 환자에서 성장호르몬의 지속투여에 대한 안전성이 확립되지 않았습니다. 그러므로 중대한 급성 질환을 가진 환자에서 투여지속에 대한 잠재적인 위험과 유익성을 비교·평가해야 합니다.

7) 범하수체 기능저하증 환자에서 성장호르몬 요법을 실시하는 경우 표준 호르몬 대체요법을 신중히 모니터링해야 합니다.

8) 성장호르몬이 척추 측만증의 발생률을 증가시키는 것으로 나타나지는 않았으나 신속한 성장을 경험한 소아에게서 척추 측만증의 진행이 나타날 수 있습니다. 성장호르몬은 성장 속도를 증가시키므로 성장호르몬으로 치료시 척추 측만증 병력이 있는 환자는 척추 측만증의 진행에 대해 모니터링해야 합니다. 척추측만증을 포함한 골격비정상이 치료받지 않은 터너 증후군 환자에서 자주 나타날 수 있습니다. 치료받지 않은 프라더-윌리 증후군 환자에서 척추측만증이 자주 나타날 수 있습니다. 의료전문인은 소마트로핀을 투여하는 동안 나타날 수 있는 이런 증상들에 대해 주지해야 합니다.

9) 두개내압 항진: 소마트로핀을 투여한 소수의 환자에서 시신경 유두부종, 시각이상, 두통, 오심 및 구토를 동반한 두개내압 항진이 보고되었습니다. 증상은 일반적으로 소마트로핀 투여를 시작한 8 주안에 나타났으며, 보고된 모든 사례에서, 소마트로핀 투여의 중단 및 용량 감량으로 두개내압 항진과 연관된 증상 및 증후는 소멸되었습니다. 중증 또는 재발성 두통, 시각이상, 구역 및 구토가 나타날 경우 시신경 유두부종을 확인하기 위해 안저 검사를 실시해야 합니다. 시신경 유두부종이 확실한 경우 두개내압 항진을 고려해야 하며 필요하다면 성장호르몬 투여를 중지합니다. 현재까지 두개내압 항진이 정상화된 환자에의 임상처리지침에 대한 충분한 자료는 없습니다. 성장호르몬 치료가 재개된다면 두개내압 항진 증상을 신중히 모니터링해야 합니다. 만약 소마트로핀으로 인한 두개내압 항진이 진단되면, 두개내압 항진으로 인한 증상 및 증후가 소멸된 후 감량된 용량의 소마트로핀 투여를 다시 시작할 수 있습니다. 터너증후군 및 프라더-윌리 증후군 환자에서 두개내압 항진의 발현 위험이 증가할 수 있습니다.

10) 이 약을 근육주사한 후 저혈당이 나타날 수 있습니다.

11) 소아에서의 성장호르몬 요법은 성장 완료시까지 지속되어야 합니다. 권장량 초과시 말단 거대증, 과혈당증, 당뇨가 유발될 수 있으므로 권장량을 초과하지 않도록 주의합니다.

12) 성인 및 프라더윌리 증후군 환자의 장기치료에 대한 경험은 없습니다.

13) 이 약이 운전 및 기계 조작능에 대해 영향을 미친다는 보고는 없습니다.

14) 이 약에 의해 인슐린 저항성이 일어나 혈당의 정도 상승, 요당이 나타날 수 있으므로 정기적으로 요당 등의 검사를 실시하는 것이 바람직합니다.

15) 이 약을 투여하는 동안 무기인, 알카린포스파타제, 부갑상샘호르몬 (PTH) 및 IGF-I 의 혈청

수치가 증가할 수 있습니다.

16) 어릴 때 최종신장에 도달할 때까지 성장호르몬으로 치료한 성인의 경우 권장용량으로 치료를 시작하기 앞서 연골융합 및 접합 후에 성장호르몬 결핍증을 재평가해야 합니다.

17) 소아기에 소마트로핀 대체요법을 투여받은 경험이 있는 골단이 폐쇄된 성인 성장호르몬 결핍증환자에서는 감소된 용량의 소마트로핀 투여를 계속하기에 앞서 효능효과, 용법용량의 기준에 따라 재평가 되어야합니다.

18) 이 약의 투여결정은 성장호르몬 결핍증 환자의 진단과 치료 경험이 풍부한 전문가에 의해 이루어지도록 합니다.

19) 터너증후군 환자는 귀나 청력 장애의 위험이 높으므로 중이염과 다른 귀장애에 대해 면밀히 검사해야 합니다. 소마트로핀의 투여는 터너증후군 환자에서 중이염 발생을 증가시킬 수 있습니다. 또한 터너증후군 환자는 심장애(예: 뇌졸중, 대동맥류, 고혈압) 위험이 있으므로 이러한 상태를 면밀히 관찰해야 합니다.

20) 터너증후군 환자는 자가면역 갑상선 질환으로 발전할 위험이 유전적으로 높으므로 이러한 환자는 정기적으로 갑상선 기능 검사를 받고 지시한 바에 따라 치료해야 합니다.

21) 골단 융합이 발생하면 치료를 중지합니다. 성장호르몬 요법에 대한 반응은 시간에 따라 감소할 수 있으나 치료 첫해에 성장 속도 증가에 실패하였을 경우 순응도 측정과 갑상선 기능저하증, 영양부족, 뼈의 고령화 등의 다른 성장장애 원인들에 대해 철저히 평가해야 합니다.

22) 소아환자에서의 대퇴골두골단분리증: 성장호르몬 결핍증 및 터너증후군을 포함한 내분비 이상환자 또는 빠른 성장을 보이는 환자에서 대퇴골두골단분리증이 좀더 빈번하게 나타날 수 있습니다. 소아환자에서 소마트로핀 투여 중 발을 절뚝거리기 시작하거나 엉덩이 또는 무릎 통증이 시작되었다면 주의깊게 평가되어야 합니다.

23) 간헐적 투여방식에서 드물게 저혈당이 나타날 수 있으므로 주의합니다.

24) 만성신부전 환자에서 신장기능이 정상치의 50%이하로 감소된 이후에 치료를 개시하여야 합니다. 치료 시작전 1 년 동안 성장을 조사하여 성장장애를 확인해야 합니다. 신부전의 통상적인 치료법(산증, 부갑상선기능 항진증, 영양상태 조절 포함)이 확립되어야 하며 성장호르몬으로 치료하는 동안에도 유지되어야 합니다. 이 약으로 치료 받고 있는 만성 신질환 소아에서 신장이식시에는 치료를 중지해야 합니다.

25) 소마트로핀으로 치료하는 동안 혈청 T4 에서 T3 로의 전환이 증가하는 것이 관찰되었으며 이 결과 혈청 T4 농도가 감소하고 혈청 T3 농도가 증가합니다. 대개 말초 갑상선 호르몬 농도는 건강한 사람들의 정상범위 내에 있었습니다. 갑상선 호르몬 농도에 대한 소마트로핀의 영향은 갑상선기능저하증이 이론적으로 발생할 가능성이 높은 중추 무증상 갑상선기능저하증 환자에서 임상적으로 중요합니다. 반대로, 티록신 대체요법을 받고 있는 환자에서는 경미한

갑상선기능항진증이 나타날 수 있으므로 소마트로핀으로 치료를 개시한 이후 및 용량을 조절한 후에 갑상선 기능을 검사해야 합니다.

26) 프라더-윌리 증후군 환자는 항상 칼로리를 제한한 식이요법과 병용하여 치료해야 합니다.

27) 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아에서 성장 장애를 유발할 가능성이 있는 다른 의학적 요인이나 치료는 치료시작 전에 반드시 검토하여 배제시켜야 합니다.

28) 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아에서는 치료 시작 전과 치료 후 1년마다 공복 상태의 인슐린과 혈당을 측정하도록 권장됩니다. 당뇨병의 위험이 높은 환자 (가족력, 비만, 중증의 인슐린 내성, 흑색가시세포증)에 대해서는 경구포도당부하검사 (OGTT; Oral Glucose Tolerance Testing)를 실시해야 합니다. 현성 당뇨병이 나타난 경우에는, 성장 호르몬을 투여하지 않습니다. 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 소아에서는 치료시작 전과 치료 시작 후 1년에 두번씩 IGF-1 농도를 측정하도록 권장됩니다. 반복 측정에서 IGF-1 농도가 연령 및 사춘기의 참고 기준치와 비교시 +2 SD 를 초과한다면, IGF-I/IGFBP-3 비율을 참고로 하여 용량 조절을 고려할 수 있습니다.

29) 사춘기가 거의 시작된, 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 환자에서 치료를 시작한 경험은 제한되어 있습니다. 따라서, 사춘기가 거의 시작된 환자들에게는 치료 개시가 권장되지 않습니다. Silver-Russell 증후군을 가진 환자에 대한 경험은 제한적입니다.

30) 임신주수에 비해 작게 태어난 (SGA) 저신장 소아 환자를 성장호르몬으로 치료하여 얻어진 신장 중 일부는 최종 신장 도달 전에 치료가 중단되면 소실될 수도 있습니다.

31) 소마트로핀을 장기간 동일 부위에 피하주사시 조직위축이 나타날 수 있으며, 이는 주사부위를 바꾸어 줌으로써 피할 수 있습니다. 다른 단백질과 동일하게 국소 혹은 전신 알레르기 반응이 나타날 수 있으며, 부모/환자에게 이런 반응이 나타날 수 있다는 것과 알레르기 반응이 나타날 시 즉각적인 의학적 관심이 필요하다는 것을 알려야 합니다.

6. 약물상호작용

1) 당질코르티코이드 과량투여에 의한 부신저하증이 나타나거나 이 약의 성장촉진 작용이 억제될 수 있으므로 ACTH 결핍이 병존하는 환자에 이 약을 투여하는 경우 당질코르티코이드 투여량을 주의깊게 조절합니다.

2) 이 약의 투여가 사이토크롬 P450 매개성 항피린 청소율을 증가시켰다는 보고가 있으므로 사이토크롬 P450 간효소에 의하여 대사되는 약물(예: 코르티코이드, 성호르몬, 항전간제, 사이클로스포린)과 병용투여시 주의합니다. 그러나, 이에 대한 약물상호작용에 관한 공식적인 연구는 시행되지 않았습니다.

3) 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (11 β HSD-1)의 저해

소마트로핀은 지방세포 및 간세포에서 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β HSD-1)을 저해하며, 그 결과로 코티솔 및 코티손의 대사에 유의한 영향을 미칠 수 있습니다. 이전에 진단되지 않은 중추성(이차적) 부신저하증이 나타날 수 있으며, 당질코르티코이드 대체요법이 필요할 수 있습니다.

또한, 이전에 부신저하증으로 진단되어 당질코르티코이드 대체요법을 투여받고 있는 환자에서 그 유지용량 및 스트레스 용량의 증량이 필요할 수 있습니다. 이것은 코티손 아세테이트 및 프레드니손을 투여받고 있는 환자에서 11 β HSD-1의 효소활성에 따라 이 약물들이 그 생물학적 활성 대사물로 전환됨으로써 나타날 수 있습니다.

4) 경구용 에스트로겐

경구용 에스트로겐 대체요법을 받는 환자에서, 정해진 치료목표에 도달하기 위해 과량의 소마트로핀이 필요할 수 있습니다.

5) 인슐린 및/혹은 경구혈당강하제

약물 투여가 필요한 당뇨병환자에서, 소마트로핀 투여의 시작시 인슐린 및/혹은 경구용 혈당강하제의 용량 조절이 필요할 수 있습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) Pregnancy Category B: 임부에 대한 임상시험은 수행되지 않았습니다.

임신중의 투여에 대한 안전성이 확립되어 있지 않으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에게는 투여하지 않습니다.

2) 이 약의 수유부에서의 투여에 대한 연구는 실시되지 않았으며 모유를 통해 약물이 이행되는지 여부도 알려진 바 없습니다. 그러나 다수의 약물이 모유로 이행되므로 이 약의 투여로 인한 유익성이 위험성을 상회하는 경우에만 투여하며 투여해야 할 경우에는 수유를 중단합니다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자에 대한 사용경험자료가 없습니다. 고령자에서 소마트로핀의 활성은 더 민감하게 나타날 수 있으며, 이상반응이 더 발현될 수 있습니다. 따라서, 고령자에 투여시 시작용량 및 용량증량의 감소를 고려해야 합니다.

9. 과량투여시의 처치

급성 과량투여에 의해 처음에는 혈당저하, 연이어 혈당상승이 보일 수 있으며, 소마트로핀의 과량투여는 체액저류를 일으킬 수 있습니다. 장기간 과량투여에 의해 거인증 및 말단비대증의 증상이 나타날 수 있습니다.

10. 적용상의 주의

- 1) 피하주사하는 경우에는 주사부위를 상완, 대퇴, 복부 등 광범위하게 찾아 순서에 따라 이동하고 동일부위에 단기간 내에 반복하여 주사하지 않아야 지방조직위축증을 피할 수 있습니다.
- 2) 용해 후 가능한 한 빨리 사용합니다.
- 3) 해당용량의 지노트로핀 펜에 2-컴파트먼트 카트리지를 끼워 넣은후 함께 돌리면 성장호르몬과 용제가 자동적으로 섞입니다. 준비하는 동안 천천히 흔들어 분말을 용해시킵니다(격렬하게 흔들어서는 안됩니다. 이는 성장호르몬의 변성을 야기할 수 있습니다.)
- 4) 조제된 용액은 입자성 물질이 없이 맑아야 합니다. 탁하거나 입자성 물질이 섞인 용액은 절대로 주사하지 않습니다.
- 5) 이 약을 투여받는 환자와 보호자에 이 약의 잠재적인 유익성 및 위험성에 대해 설명되어야 하며, 이는 단순 정보제공이 아닌 환자 및 보호자에게 올바른 교육을 제공하기 위함입니다.
- 6) 이 약의 안전하고 효과적인 투여를 위해, 이 약을 투여받는 환자 및 보호자는 의사 및 의료전문가로부터 적절한 투여방법을 교육받아야 합니다. 사용한 시린지 및 주사바늘은 쉽게 구멍이 나지 않는 적절한 용기에 버리는 것을 권장합니다. 환자 및 보호자는 약물투여 후 폐기의 중요성 및 주사바늘 및 시린지 재사용의 주의사항에 대해 충분히 교육되어야 합니다.

11. 기타

- 1) 인 성장호르몬의 투여를 받은 뇌하수체성 소인증 환자에 백혈병이 나타났다는 보고가 있습니다.
- 2) 유방암의 위험성이 증가할 수 있다는 보고가 있습니다.
- 3) 인 성장호르몬을 투여 받은 환자에서 뇌종양이 재발하였다는 보고가 있습니다.

12. 저장상의 주의사항

- 1) 조제 전: 밀봉용기, 차광 냉장보관 (2℃-8℃)하며 냉동시키지 않습니다.
- 2) 조제 후: 차광 냉장 보관(2℃-8℃)시 28일간 유효하며 냉동시키지 않습니다.
- 3) 유효기간: 제조일로부터 36개월 (25℃ 이하 실온에서 1개월 포함)

<교환>

※구입시 사용기간이 경과하였거나 변질 또는 오손된 제품은 약국, 병원, 의원, 도매상 개설자에 한하여 교환하여 드리오니 이와 같은 제품은 구입 유통 경로를 통해서 반송하여 주시기 바랍니다.

[포장단위]

지노트로핀 주 16IU(5.3 mg) 5 카트리지/박스

지노트로핀 주 12mg 5 카트리지/박스

<저장방법 및 사용기간>

밀봉용기, 2~8°C 차광 보관, 사용기간: 제조일로부터 36개월

지노트로핀주16IU(5.3mg)

설명서 개정년월일: 2011.07.01

설명서 작성년월일: 2006.09.05

지노트로핀주12mg

설명서 작성년월일: 2012.04.20

[제조사]

제조의뢰자

Pfizer AB., Box 501 SE-183 25 Taby, Sweden

제조사-원액제조원

Pfizer Health AB., Mariefredsvagen 37, SE-645 41 STRANGNAS, Sweden

제조사- 완제제조원

Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co KG., D-88085 Langenargen, Germany

제조사-포장제조원

Pfizer Manufacturing Belgium NV., Rijksweg 12, 2870 Puurs, Belgium

[수입자] 한국화이자제약

서울특별시 중구 퇴계로 110

[판매원] 주식회사 녹십자

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

본 제품은 정부에서 고시한 소비자 피해보상규정에 의거 정당한 소비자의 피해에 대해 보상해 드립니다. 전화번호 (대표)02-317-2114 (수신자부담)080-022-1400
--