



수입의약품
전문약품
분류번호: 421

Diphereline® 3.75mg triptorelin acetate

디페렐린피알3.75밀리그램주 (초산트립토텐린)

[원료약품및그분량]

1 바이알 중
유효성분: 초산트립토텐린(별규).....3.75mg
(트립토텐린으로서)
부형제: 만니톨(EP).....85mg
1 앰플 중
용제: 주사용수(EP).....2000mg
등장화제: 만니톨(EP).....16mg
첨부물: 불리스터기트 1개

[성상]

부서지기가 쉬운 백색 덩어리가 든 바이알과 부유물이 없는 무색투명한 용액이 든 앰플

[효능·효과]

- 혈청 중 성스테로이드치 저하를 필요로 하는 호르몬의존성 전립선암
- 인공수정을 위한 배란촉진
- 자궁내막증
- 수술 전 자궁근종 등
- 중추성 성 조속증(9세 이하 여아 및 10세 이하 남아)

[용법·용량]

1. 전립선암

다음의 2가지 방법으로 투여가능하다.

1) 초산트립토텐린으로서 0.1 mg을 1일 1회 7일간 피하주사한 후 제 8일째에 트립토텐린으로서 3.75 mg을 1회 근육주사하고 이를 매 4주 반복 투여한다.

2) 트립토텐린으로서 3.75 mg을 매 4주 1회 근육주사한다.

2. 자궁내막증 및 수술 전의 자궁근종

생리주기 제 5일 이내에 이 약으로서 3.75 mg을 근육주사하고 매 4주 반복 투여한다. 치료기간은 자궁내막증의 정도와 치료 중에 관찰되는 임상적 특징에 따라 달라진다. 자궁내막증의 치료기간은 최대 6개월, 자궁근종은 3개월을 초과하지 않는다. 이 약 또는 다른 GnRH 유사약물로 2번째 치료과정을 해서는 안된다.

3. 인공수정을 위한 배란촉진

생리주기 제 2일에 이 약을 근육주사한다. 고나도트로핀 약물들은 보통 이 약을 투여한 후 15일이 지나 뇌하수체가 탈감작된 후(혈청난포호르몬 농도가 50 pg/mL 미만)에 투여한다.

4. 중추성 성 조속증

트립토텐린에 의한 소아치료는 중추성 성 조속증 치료 경험이 있는 소아내분비 전문가, 소아과 의사 또는 내분비 전문가의 전반적인 감독하에 이루어져야 한다.

치료는 4주 마다 1회 근육주사한다. 체중에 따라 용량을 조절해야 한다.

체중이 20kg 미만: 1.875mg (1/2 용량), 20kg 이상 30kg 미만: 2.5mg (2/3 용량), 30kg 이상 3.75mg (1 바이알)

-치료는 골격연령이 여아 12세, 남아 13세 이상이면 중지해야 한다.

[사용상의주의사항]

1. 경고

전이성 척추 손상(metastatic vertebral lesion)이나 요로폐쇄증을 수반한 환자는 치료 초기 몇 주 동안 세심하게 관찰하여야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- GnRH. 이의 유사체 또는 이 약의 첨가제에 과민반응의 병력이 있는 환자
- 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성 및 수유부
- 호르몬 비의존성 전립선암 환자
- 양쪽 고환 절제술을 받은 후, 이 약에 의해 더 이상 테스토스테론의 감소를 기대할 수 없는 환자
- 임상적으로 명백한 골다공증 또는 골밀도의 저하와 같은 골다공증 위험이 있는 환자
- 원인 불명의 질출혈 환자
- 진단된 뇌하수체 샘종 환자
- 진행성 뇌종양 소아 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 다낭포성 난소 환자
- 고혈압 환자(혈압강하제를 투여 받는 환자는 고혈압 치료의 조절이 필요할 수 있다.)

4. 이상반응

1) 남성에서 일반적인 내성

다른 GnRH 작용제 치료 또는 수술적인 거세 후 나타나는 것과 같이, 트립토텐린 치료와 관련하여 가장 흔히 관찰되는 이상반응은 이의 예상되는 약물학적 효과에 기인한 것이었다: 초기 테스토스테론 농도의 상승 후 테스토스테론의 거의 완벽한 억제가 뒤따른다. 이러한 효과는 홍조(50%), 발기부전(4%) 및 성욕감퇴(3%)를 포함한다.

트립토텐린 치료와 관련 가능성이 있는 것으로 판단되는 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 대부분은 생화학적 또는 수술적 거세와 관련된 것이었다.

이상반응의 빈도는 다음과 같이 분류된다: 매우 흔하게 (≥1/10): 흔하게 (≥1/100, <1/10): 흔하지 않게≥1/1,000, <1/100): 드물게 (≥1/10,000, <1/1,000), 시판 후 보고된 이상반응에 대한 빈도는 밝혀지지 않아 이들의 빈도는 “모름”이라고 기록되었다.

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지않게	드물게	빈도는 모름
감염				비인두염	
혈액 및 림프계				자색반	
면역계				아나필락시스 반응 과민반응	
내분비계				당뇨병	
대사 및 영양			식욕부진 통증 식욕증가		
정신계			우울증 불안 과민성 감정변화	호란 상태 활동 감소 행복감	불안
신경계	하지지각이상	어지럼증 두통	지각이상	기억력 장애	
시력				눈의 이상감각 시야 장애	시야흐림
귀 및 미로			이명	현기증	
혈관	홍조	고혈압	코피, 저혈압		
호흡기계, 후두 및 종격			호흡곤란	기좌호흡	
소화기계		오심	복통, 변비 설사, 구토	복부팽만 구강건조 미각이상 위고창	
피부 및 피하조직	다한증		여드름 탈모 가려움, 발진	수포	신경혈관성부종 두드러기

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	흔하지않게	드물게	빈도는 모름
근골격 및 결합 조직	요통	근골격통증 사지통증	관절통증 근육통 근골격계 통증	관절염 관절부기 근골격계적 골관절염	골통
생식계 및 가슴		발기부전 성욕감퇴	여성우방증 가슴통증 고환위축증 고환통증	사정불능	
전신 및 투여 부위	무력증	피로 부종 주사부위염 주사부위염증 주사부위통증 주사부위양반	홍염 통증 오한으로 인한 떨림, 기면	홍통, 기립곤란 인물투영자 유사 질환, 발열	권태
실험실 이상			ALT 증가 AST 증가 혈중 크레아티닌 증가 혈중요소증가 체중증가	혈중 알칼리성 포스파타제 증가 체온 증가 체중 감소	혈압 증가

트립토텐린 서방형 제제는 최초 주사 후 첫 주 이내에 혈중 테스토스테론의 일시적인 상승을 유발한다. 혈중 테스토스테론 수치의 초기 증가로, 소수의 환자들(≤5%)에서는 일시적인 전립선암 증상의 악화를 보이고, 보통은 비뇨기 증상(<2%) 및 전이 통증(5%)의 증가로 나타나, 이는 대증요법으로 관리될 수 있다. 이러한 증상들은 일시적이며 대개 1-2주 이내에 사라진다.

요관폐쇄 또는 전이로 인한 척수압박과 같은 질병 증상의 악화가 보고되었다. 따라서 전이성 척수 병변 또는 상부 또는 하부 요관폐쇄가 있는 환자들은 치료 첫 수 주 동안 면밀히 관찰해야 한다.

전립선암 치료를 위한 GnRH 작용제 사용은 골 손실 증가와 관련이 있으며, 골다공증 및 골절의 위험 증가를 초래할 수 있다.

2) 여성에서 일반적인 내성

에스트로겐 수치 감소의 결과로서, 가장 흔히 보고된 이상반응 (10% 이상의 여성에서 발생이 예상되는)은 두통, 성욕 감소, 수면 이상, 기분 변화, 성교통증, 월경통, 생식기 출혈, 난소과잉자극증후군, 난소 비대, 골반 통증, 복통, 질 건조, 다한증, 홍조였다.

트립토텐린 치료 관련 가능성이 있는 것으로 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 대부분의 이상반응은 생화학적 또는 수술적 거세와 관련이 있었다.

이상반응의 빈도는 다음과 같이 분류된다: 매우 흔하게 (≥1/10): 흔하게 (≥1/100, <1/10), 시판 후 보고된 이상반응에 대한 빈도는 밝혀지지 않아 이들의 빈도는 “모름”이라고 기록되었다.

기관계 분류	매우 흔하게	흔하게	빈도는 모름
면역계			과민반응
정신계	수면 이상, 기분 변화		우울증, 불안증 혼란 상태
신경계	두통		어지럼증
시력			흐린 시력, 시야 장애
귀 및 미로			현기증
혈관	홍조		
호흡기계, 후두 및 종격			호흡곤란
소화기계		오심, 복통, 복부불편	설사, 구토
피부 및 피하조직	다한증		신경혈관성부종 가려움, 발진 두드러기
근골격 및 결합 조직		관절통, 근경련	근육통, 근무력
생식계 및 가슴	성교통증, 월경통 생식기 출혈(월경과다, 자궁출혈 포함) 성욕감소 난소과잉자극증후군 난소 비대, 골반통증 질 건조		가슴통증
전신 및 투여 부위		주사부위염 주사부위염증 주사부위통증	발열 권태
실험실 이상			체중증가 혈압 증가

치료초기 혈장 에스트라디올의 농도가 일시적으로 상승하는 동안에는 자궁내막증 증상(골반통, 월경불순)이 매우 흔하게 (≥10%) 악화될 수 있다. 이러한 증상들은 일시적이고 보통 1-2주 이내에 사라진다

첫 번째 주사 후 한달안에 월경과다, 자궁출혈을 포함한 생식기 출혈이 발생할 수 있다.

불임치료 시 고나도트로핀과의 병용으로 난소의 과자극이 유발될 수 있다. 난소비대, 골반 및/또는 복통이 관찰되기도 한다.

GnRH 유사약물의 장기간 사용으로 골밀도가 감소하여 골다공증의 위험이 나타날 수 있다.

3) 소아에서의 일반적인 내성

다른 GnRH 길항제 치료에서 나타난 것과 같이 임상시험에서 트립토텐린 치료와 관련된 관찰된 가장 흔한 이상반응은 예상된 약리적 효과 때문이었다.

트립토텐린 치료와 최소 관련 가능성이 있다고 사료된 유해 반응이 다음과 같이 보고되었다.

이상 반응의 빈도는 다음과 같이 분류된다. 가장 흔하게 (≥1/10): 흔하게 (≥1/100 to <1/10): 빈도는 모름.

기관계	매우 흔하게:	흔하게:	빈도 모름
면역계		과민반응	
정신계			불안, 신경과민
신경계		두통	
안과계			시야흐림, 시각장애
혈관계		안면홍조	
호흡기계			비출혈
소화기계			구토, 복통 복부불편감
피부 및 피하조직계			혈관신경성 부종, 발진, 두드러기
근골격계			근육통
비뇨생식기계		생식기 출혈, 질출혈	
전신 및 투여 부위 이상	홍반, 부종, 주사부위 부종, 주사부위염증, 주사부위통증	권태	
임상검사수치			혈압상승, 체중증가

5. 일반적 주의

1) GnRH 작용제의 사용은 골 미네랄 밀도의 감소를 초래할 수 있다. 남성에서, 비스포스포네이트와 GnRH 작용제의 병용 투여는 골 미네랄 손실을 감소시키는 것이 결과기 있다. 골다공증의 추가적 위험 요소가 있는 환자에 대해서는 특별한 주의가 요구된다 (예를 들면, 만성적인 알코올 남용, 흡연자, 항경련제 또는 코르티코이드와 같은 골 미네랄 밀도를 감소시키는 약물의 장기 투여, 골다공증의 가족력, 영양실조).

2) GnRH 작용제로 치료하는 동안 드물게 생식샘자극세포 뇌하수체 샘종이 보고되었다. 이러한 환자들은 갑작스런 두통, 구토, 시각 장애, 안근마비가 나타나는 뇌하수체출혈을 동반할 수 있다.

3) 우울증과 같은 감정변화가 보고되었다. 우울증이 있는 환자들은 치료 과정 동안 면밀히 관찰해야 한다.

4) 이 약은 투여 용량 당 1 mmol 이하의 나트륨(23 mg)을 포함하며, 주성분은 나트륨이 없다.

5) 항응고제를 투여 받는 환자는 주사부위의 혈전 위험에 특별히 주의를 기울여야 한다.

6) 전립선암

(1) 다른 GnRH 작용제와 마찬가지로 치료 초기에 혈장 테스토스테론의 농도가 일시적으로 상승할 수 있다. 결과적으로, 전립선암의 일시적인 증상 악화가 치료 첫 주에 가끔 나타난 사례가 있다. 치료 초기에 초기 테스토스테론 수치 증가와 임상적 증상 악화를 억제하는 목적으로 항남성호르몬제의 추가적인 투여를 고려할 수 있다.

(2) 일부 환자들은 전립선암의 일시적인 증상 악화 및 안 관련 통증 (전이 통증)의 일시적인 증가를 경험할 수 있으며, 이는 대증요법으로 조절될 수 있다.

(3) 척수압박 또는 요관폐쇄가 GnRH 작용제 투여 시 보고되었다. 척수압박 또는

신장손상이 나타나면, 이러한 합병증의 표준 치료요법을 실시해야 하고 극단의 경우 즉각 고환절제술(수술적 거세)을 고려해야 한다. 특히, 척수압박의 위험이 있는 척추 전이 환자와 요관폐쇄 환자에서는 치료 개시 첫 수 주간 환자를 주의 깊게 관찰해야 한다. 같은 이유로 척수압박의 징후가 보이는 환자에서는 치료개시부터 특별한 주의를 기울여야 한다.

(4) 수술적 거세 이후, 트립토텐린은 더 이상 혈중 테스토스테론 수치의 감소를 유발하지 않는다.

(5) 양쪽 고환절제술 또는 GnRH 유사약물의 투여로 인한 장기간 남성호르몬의 결핍은 골 손실의 위험 증가와 관련이 있으며 골다공증 및 골절의 위험 증가를 초래한다.

(6) 또한, 역학적 자료에서, 남성호르몬 결핍 치료 동안 환자들이 대사적 변화 (예, 당 불내성) 또는 심혈관계 질환의 위험 증가를 경험할 수 있는 것으로 나타났다. 그러나, 전향적 자료는 GnRH 유사약물 치료와 심혈관계 사망률의 증가 간 관련성을 입증하지 못했다. 대사 질환 또는 심혈관계 질환에 대해 고위험군인 환자들은 치료를 시작하기 전에 주의깊게 평가해야 하고 남성호르몬 결핍 치료 기간 동안 적절히 모니터링해야 한다.

(7) 트립토텐린의 치료 용량 투여는 뇌하수체-생식샘 축을 억제시킨다. 이 약 투여 중단 후 일반적으로 정상기능이 회복된다. 따라서 GnRH 유사약물의 투여 중 및 투여중단 후에 수행되는 뇌하수체-생식샘 기능의 진단 검사는 잘못해석 될 수 있다.

(8) 산성 인산가수분해효소의 일시적인 증가가 치료 초기에 관찰될 수 있다.

(9) 혈중 테스토스테론의 농도가 1 ng/mL를 초과하지 않도록 정기적으로 체크하는 것이 바람직하다.

(10) 남성환자에서 심근경색, 급성심장사, 뇌졸중으로의 발생위험 증가가 GnRH 작용제의 사용과 연관있음이 보고되었다. 보고된 odds ratios를 근거로 위험성은 낮아 보이지만, 전립선암환자에게 치료를 결정할 때는 심혈관계 위험요인을 면밀히 관찰하여야만 한다. GnRH 작용제를 투여받는 환자는 심혈관계 질환으로의 진행이 의심되는 증상과 징후에 대해 모니터링 받아야 하며, 최신의 임상 치료법에 따라 관리되어야 한다.

(11) GnRH 작용제를 투여받는 남성환자에서 고혈당증 및 당뇨병으로의 진행 위험 증가가 보고되었다. 고혈당증은 당뇨병으로의 진행 또는 당뇨병에서 혈당조절의 악화로 인해 나타날 수 있다. GnRH 작용제를 투여받는 환자의 혈당 그리고또는 당화혈색소(HbA1c)를 주기적으로 모니터링 하고, 고혈당증 또는 당뇨병에 대해 최신의 치료법으로 관리해야 한다.

7) 여성

(1) 이 약을 처방하기 전에 환자가 임신하지 않았는지 확인해야 한다.

(2) GnRH 작용제의 사용은 6개월 투여 기간 동안 한 달에 평균 1%의 골밀도 감소를 초래한다. 골 미네랄밀도가 10% 감소될 때마다 골절 위험이 약 2-3배 증가된다.

(3) 대부분의 여성에서, 현재까지의 자료에 따르면, 치료 중단 후 골 손실이 회복되는 것으로 나타났다.

(4) 골다공증 환자 또는 골다공증에 위험 요소 (예를 들면, 만성적인 알코올 남용, 흡연자, 항경련제 또는 코르티코이드와 같은 골 미네랄밀도를 감소시키는 약물의 장기 투여, 골다공증의 가족력, 신경성 식욕부진증과 같은 영양실조를 가진 환자들에 대한 특이적인 자료는 발표된 바 없다. 골밀도의 감소가 이러한 환자들에게 더 유해할 수 있으므로 트립토텐린 치료는 개별적으로 고려해야 하고 치료의 유익성이 위험보다 크다고 판단될 경우에만 시작해야 한다. 골밀도 손실에 대응할 수 있는 추가적인 방법을 제공하는 것을 고려해야 한다.

8) 인공수정을 위한 배란촉진

(1) 일부 소인을 지닌 환자들은 및 특히 다낭성 난포종 환자들에서 고나도트로핀과 트립토텐린의 병용으로 유도되는 난포의 횡수가 현저히 증가하기도 한다. GnRH 유사제사용과 함께 고나도트로핀과 트립토텐린 병용과 관련한 난소과잉자극증후군이 보고되었다.

(2) 트립토텐린-고나도트로핀 병용요법에 대한 난소의 반응은 동일 용량에서 환자마다 다를 수 있고 어떤 경우에는 동일한 환자에 있어서도 치료주기마다 달라지기도 한다.

(3) 배란유도는 철저하고 정기적인 생물학적, 임상적 통제(신속한 혈장 에스트로겐 농도분석 및 초음파)와 함께 엄격한 의학적 감독 하에 모니터링 되어야 한다.

(4) 난소반응이 과도할 경우 고나도트로핀의 주사를 중단하여 치료를 중지하는 것이 바람직하다.

9) 자궁내막증, 수술 전 자궁섬유근종

(1) 이 약 1바이알을 4주마다 정기적으로 투여하면 자생식선자극호르몬성 무월경 상태로 된다

(2) 치료 첫 달 이후에 나타나는 자궁출혈은 비정상적인 것이므로 혈장 에스트라디올의 농도를 측정하여, 50 pg/mL 미만인 경우 관련 장기의 손상여부를 확인하여야 한다.