

수입완제품 전문의약품

포스테오® 주

20밀리그램/80마이크로리터

테리파라타이드



【개요 · 특징】

포스테오는 새로운 뼈가 자라도록 촉진하는 골 형성제 (Bone forming agent)로, 재조합 인형(human) 부갑상선 호르몬(rhPTH[1~34])입니다. 포스테오의 아미노산 배열은 사람의 PTH(1~34)와 동일하며, 임상연구 등에서 포스테오는 골생성을 자극하여 골질량과 골밀도를 증가시키고 칼슘 균형을 개선시킴이 관찰되었습니다. 골의 질은 정상이었으며 전반적인 안전성과 부작용 양상이 우수함을 알 수 있었습니다. 포스테오펜은 자가주사를 위해 제작되었으며, 사용법이 매우 간단하여 가르치거나 배우기 쉽고 간단하면서도 작고 가벼워 사용하기가 매우 편리합니다.

【원료의약품의 명칭 및 분량】 1 밀리리터 중

주성분: 테리파라타이드 (유전자 재조합)(별첨규격) 250μg
(숙주: *E.coli* K12 RQ228, 벡터: pHMM193)

보존제: 메타크레졸 (유에스피) 3.0mg

【성 상】

무색투명한 액이 충전된 펜오양의 프리필드 주사제

【효능 · 효과】

폐경기 이후 여성 및 골절의 위험이 높은 남성에 대한 골다공증의 치료.

【용법 · 용량】

권장용량은 1일 1회 이 약 20마이크로그램을 대퇴부 또는 복부에 피하주사 한다. 환자들은 올바른 주사방법에 대하여 교육을 받아야 한다 (사용상의 주의사항 9.항 참고). 환자에게 펜의 정확한 사용을 지도하기 위한 사용자 안내서(User manual)도 있다. 이 약의 사용기간은 최대 18개월이다 (사용상의 주의사항2.항 참고). 만일, 음식섭취가 불충분한 경우에는, 환자들은 추가적인 칼슘과 비타민D 보조제를 추가적으로 섭취하여야 한다. 이 약의 치료가 끝난 후에는, 환자들은 다른 골다공증 치료를 계속할 수 있다.

【주 의 사 항】

- 다음 환자에게는 투여하지 말 것
 - 테리파라타이드 또는 이 약의 부형제 성분에 대하여 과민반응
 - 기존의 고칼슘혈증
 - 중증의 신장 기능손상
 - 일차적인 골다공증 이외에 대사성 골 질환 (부갑상선 기능항진증 및 뼈의 Paget's disease 포함)
 - Alkaline phosphatase의 충분히 설명되지 않는 상승
 - 이전에 골격에 방사선 치료를 한 경우
 - 골격 악성종양 또는 골 전이가 있는 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

정상칼슘 농도를 보이는 환자에서, 이 약을 주사한 후에 약간의 일시적인 혈청 칼슘 농도의 증가가 관찰되었다. 혈청 칼슘농도는 4~6시간에 최고 농도에 도달하였으며, 각 투여 후 16~24시간에 정상으로 회복되었다. 치료기간동안 정기적인 칼슘 모니터링은 요구되지 않는다. 따라서, 만일 환자에서 혈액검체를 채취하는 경우에는, 가장 마지막으로 이 약을 주사한 시점에서 적어도 16시간내에 하여야 한다. 이 약은 뇨의 칼슘 배설을 약간 증가시킬 수 있다. 그러나 임상시험에서 고칼슘노증의 발현은 위약치료군 환자와 다르지 않았다. 이 약은 활성 요로결석증 환자에서 연구되지 않았다. 이 약은 활성 또는 최근의 요로결석증 환자에서는 그 증상을 악화시킬 가능성이 있기 때문에 주의하여 사용하여야 한다. 이 약을 사용한 단기 임상시험에서, 일시적인 기립성 저혈압 증상이 관찰되었다. 전형적으로 투여 후4시간 이내에 시작되었고, 몇 분 내지 몇 시간 이내에 자발적으로 회복되었다. 일시적인 기립성 저혈압이 발생하는 경우, 처음 몇 회 투여 후에 발생 하였고, 환자들을 눕힌상태로 두면 회복되어졌고, 이는 지속적인 치료를 방해하지 않았다. 중증도의 신장 기능 손상 환자에 투여시 주의하여야 한다. Rat의 연구에서 이 약을 장기간 투여할 때 골육종의 발현이 증가하는 것으로 나타났다 (사용상의 주의사항 10(3).항 참고). 추가적인 임상자료가 유용할 때까지 권장되는 치료기간은 18개월을 넘어서는 안된다. 손상된 간기능 이상이 있는 환자에 대한 유용한 임상자료는 없다.

3. 이상반응

임상시험에서, 이 약 투여군의 환자 82.8% 와 위약 투여군의 환자 84.5%에서 적어도 한가지 의 이상반응을 보고하였다. 이 약으로 치료된 환자에서 가장 흔하게 보고된 이상반응은 오심, 사지의 통증, 두통 및 어지럼증이다. 표1, 2 및 3은 인과관계와 상관없이 임상시험군에서 관찰되어 나타나 는 모든 이상반응의 개요를 보여준다. 아래의 반응은 임상시험 1382명의 환자에서 관찰되었다.

표1. 매우 흔한 이상반응 (10% 이상)

기관 조직 분류	이상반응	포스테오 N=691(%)	위 약 N=691(%)
근골격 및 연결체조직 및 골 장애	사지의 통증	10.0	9.0

표 2. 흔한 이상반응 (1% 이상 10% 미만)

기관 조직 분류	이상반응	포스테오 N=691(%)	위 약 N=691(%)
혈액 및 림프계 장애	빈혈	1.7	1.3
대사 및 영양 장애	고콜레스테롤혈증	2.6	2.3
정신적 장애	우울증	4.1	2.5
신경계 장애	두통, 어지럼증, 좌골신경통	7.7, 8.0, 1.3	7.4, 5.2, 0.7
귀 및 미로 장애	현기증	3.6	2.5
심장 장애	심계항진	1.4	1.2

혈관 장애	저혈압	1.0	1.0
호흡계, 흉부 및 종격 장애	호흡곤란	3.3	2.3
위장관 장애	오심, 구토, 열공허니아 (Hiatus Hernia), 위식도 역류 질환	8.5, 3.3, 1.0	6.2, 2.6, 0.9
피부 및 피하조직 장애	발한 증가	1.0	0.4
근골격 및 연결체조직 및 골 장애	근육 경련	1.9	1.3
일반적인 장애 및 기타	피로, 흉통, 무력증	3.6, 4.8, 1.6	2.9, 4.3, 1.2

표3. 흔치 않은 이상반응 (0.1% 이상 1% 미만)			
기관 조직 분류	이상반응	포스테오 N=691 (%)	위 약 N=691 (%)
심장 장애	빈맥	0.9	0.9
호흡계, 흉부 및 종격 장애	폐기종	0.3	0
위장관 장애	치질	0.9	0.4
신장 및 요로계 장애	요실금, 다뇨증, 급박뇨 (Micturition urgency)	0.6, 0.3, 0.3	0.3, 0.1, 0
일반적인 장애 및 기타	주사부위 홍반, 주사부위 반응	0.7, 0.3	0, 0.1
조사(Investigations)	체중 증가, 심잡음	0.7, 0.4	0.3, 0.1

이 약은 혈청 요산 농도를 증가시킨다. 임상시험에서, 혈청 요산농도가 정상범위의 상한치를 초과한 경우는 위약군의 0.7%와 비교하여 이 약 환자군에서는2.8% 이었다. 그러나, 요산과다혈증은 통풍, 관절통 또는 요로결석증을 증가시키지는 않았다. 대규모 임상시험에서, 이 약과 교차 반응한 항체는 이 약을 투여한 여성의 2.8%에서 관찰되었다. 일반적으로, 항체는 치료 12개월 후에 처음 관찰되었고, 치료 중단 후에 감소하였다. 과민반응, 알러지반응, 혈청 칼슘에 미치는 영향 또는 BMD 반응에 미치는 영향에 대한 증거는 없었다.

다음 표는 시판 후 자발적 보고를 근거로 조사된 이상반응들이다.

기관 조직 분류	이상반응
일반적인 장애 및 기타	(1/10,000 , <1/1,000) 주사 직후의 가능한 알러지 반응들 : 급성 호흡곤란, 구순/안면 부종, 두드러기, 흉통 (>1/100, <1/10) 주사 부위의 경증의 일시적 반응들 : 통증, 부풀어오름, 홍반, 국부 타박상, 가려움증, 주사부위의 미약한 출혈
대사 및 영양 장애	(>1/1,000, <1/100) 2.76mol/l (11mg/dl) 이상의 고칼슘혈증 (1/10,000 , <1/1,000) 3.25 mmo/l (13mg/dl) 이상의 고칼슘혈증
근골격 및 연결체조직 및 골 장애	(>1/1,000, <1/100) 근육통, 관절통

4. 일반적주의

운전 및 기계사용 능력에 미치는 영향에 대해서는 연구되지 않았다. 그러나, 몇몇 환자에서 일시적인 기립성 저혈압 또는 어지럼증이 관찰되었다. 이러한 환자들은 증상이 회복될 때까지 운전이나 기계의 사용을 삼가야 된다

5. 상호작용

이 약과 hydrochlorothiazide와의 약력학적 상호작용이 평가 되어졌다. 임상적으로 유의한 상호작용은 관찰되지 않았다. 이 약을 raloxifene또는 호르몬 대체요법과 함께 투여 하였을 때, 이 약이 혈청, 노칼슘 또는 임상적인 이상반응에 미치는 영향에는 변화가 없었다. 15명의 건강한 대상자에게 디곡신(digoxin)을 매일 항정상상태(steady state)까지 투여한 연구에서, 이 약 단위 용량은 디곡신의 심장에 미치는 영향을 변화시키지 않았다. 그러나, 어떤 보고에서는 고칼슘혈증이 환자들을 디지탈리스 독성의 소인을 줄 수 있다고 시사하였다. 이 약은 일시적으로 혈청 칼슘을 증가시키므로, 디지탈 리스를 복용하는 환자에게는 이 약을 주의하여 투여하여야 한다.

6. 임부, 수유부, 소아, 고령자에 대한 사용

- (1) 토끼 연구에서 생식 독성이 나타났다(사용상의 주의사항10 (3).항 참고). 사람에 대한 잠재적인 위험성은 알려지지 않았다. 따라서, 이 약은 임신 중이거나 수유하는 여성에게는 투여해서는 안된다.
- (2) 소아 : 이 약은 소아군에 대하여 연구되지 않았다. 이 약은 소아 또는 골단이 열린 젊은 사람에게는 사용해서는 안된다.
- (3) 고령자 : 연령에 따른 용량조절은 필요하지 않다(사용상의 주의사항10 (2)항. 참고).

7. 과량투여시의 처리

- 증상 및 징후
임상시험동안에 과량투여는 한 경우도 보고되지 않았다. 이 약은 단위용량으로 100마이크로그램까지 투여되었고, 반복 투여용량으로1일 60마이크로그램이 6주동안 투여되었다. 예상되는 과량투여의 영향은 고칼슘혈증의 지연, 기립성 저혈압의 위험성 등이다. 오심, 구토, 어지럼증, 두통 등도 일어날 수 있다.
- 시판 후 자발적 보고를 근거로 조사된 반응들
시판 후 자발적 보고에서, 실수로 단일투여 용량으로 최대 800 마이크로그램까지 투여된 사례들이 보고되었다. 일시적인 반응으로는 메스꺼움, 무력감, 저혈압이 보고되었다. 일부에서는 과량투여로 인한 이상반응이 발생되지 않았다. 과량투여로 인한 사망은 보고되지 않았다.
- 처치
이 약에 대한 특별한 해독제는 없다. 과량투여가 의심되면 일시적으로 이 약의 투여를 중지하고, 혈청 칼슘을 모니터링하고 수분공급과 같은 적절한 조치를 취한다.

8. 사용 및 적응상의 주의사항

이 약은 pre-filled pen이고 한 명의 환자의 사용을 위한 것이다. 매회 주사시마다 멸균된 새 주사바늘을 사용하여야 한다. 각각의 pack은 펜의 사용에 대하여 충분히 설명하고 있는 사용자 안내서(user manual)가 함께 공급된다. 이 제품에는 주사 바늘은 함께 제공되지 않는다. 인슐린 펜 주사바늘(Becton Dickinson)로 사용할 수 있다. 주사후에는 펜을 냉장고에 보관하여야 한다. 만일 주사액이 뿌열거나 색깔 변화를 보이거나 입자를 함유한 경우에는 사용해서는 안된다. 펜을 사용하는 방법에 대해서는 사용자 안내서(User Manual)를 참고한다. 배합에 관한 연구가 없으므로, 이 약은 다른 약과 혼합되어서는 안된다.

9. 보관 및 취급상의 주의사항

항상 2-8℃에서 저장한다. 펜을 사용한 후에는 즉시 냉장고에 보관하여야 한다. 냉동해서는 안된다. 주사바늘을 꽂은 상태로 펜을 보관해서는 안된다. 화학적, 물리적, 미생물학적으로 사용중 안정성(in-use stability)은2-8℃에서 28일로 입증되었다. 이 제품은 일단 개봉이 되면, 2-8℃에서 최대 28일 동안 보관될 수 있다. 기타 사용 중 보관시간과 조건은 사용자의 책임이다.

10. 기타

(1) 약력학적 특성

약물치료학적 그룹: 칼슘 항상성 (calcium homeostasis), ATC code: H05 AA02

● 작용기전:

내인성 84-아미노산 부갑상선 호르몬(PTH)은 골수와 신장에서 칼슘과 인산 대사의 주요한 조절자이다. 이 약은 내인성 인체 부갑상선 호르몬의 활성부분 (1-34)이다. PTH의 생리학적 작용은 조골세포에 직접 작용하여 뼈의 생성을 자극하고, 간접적으로는 칼슘의 장내 흡수 및 세뇨관 재흡수를 증가시키고, 신장에서 인산의 배설을 촉진시킨다.

● 약력학적 효과:

이 약은 골다공증을 치료하기 위하여 뼈를 생성하는 물질이다. 이 약의 골격계에 미치는 영향은 전신적인 노출의 양상에 달려있다. 이 약을 1일 1회 투여하면 파골작용 보다 조골작용에 대한 자극이 우선적으로 나타나 소주(trabecular) 와 피질성 골수 표면의 새로운 뼈를 증가시킨다.

● 확립된 골다공증을 가진 폐경기 이후의 여성 (하나 이상의 취약한 골절을 가지고 T-score가 -2.5 이하) : Pivotal study는 1637명의 폐경기 이후의 여성을 포함하였다 (평균연령 69.5세). 환자의 90%는 baseline에서 한가지 이상의 척추골절이 있었다. 모든 환자들은 1000mg의 칼슘과 적어도 비타민D 400IU를 매일 투여하였다. 이 약으로 24개월(평균:19개월)까지 치료한 결과에서는 통계적으로 유의성있게 골절의 감소를 보였다(표4). 하나 이상의 새로운 척추골절을 방지하기 위하여, 11명의 여성은 평균적으로 19개월 동안 치료를 받아야 했다.

표4. 폐경기 이후 여성에서 척추 골절의 발현율			
	위약 (N=448) (%)	포스테오 (N=444) (%)	상대적 위험율 (95% CI) vs.위약
새로운 골절 (≥1)	14.3	5.0 ^a	0.35 (0.22, 0.55)
복수 골절 (≥2)	4.9	1.1 ^a	0.23 (0.09, 0.60)

a 위약과 비교하여 p≤.001, CI: 신뢰구간

비척추골절의 위험율을 2.6% 감소한 위약군과 비교하여 5.5% 감소하였다(p<0.05). 치료 군간의 주요 비척추골절(고관절, 요골, 상완골, 늑골, 골반)의 발현율은 6.4%인 위약군과 비교하여 포스테오에서는 3.3% 로 현저한 차이가 있었다(p=0.02). 19개월(평균) 치료 후에, BMD (bone mineral density)는 요부 척추 및 전체 고관절부에서 위약과 비교하여 각각 9%, 4%씩 증가하였다 (p<0.001).

치료 후 관리: 포스테오로 치료한 후에, pivotal trial에 참여했던 1262명의 폐경기 이후의 여성이 치료 후 follow-up study에 등록되었다. 이 연구의 일차적인 목적은 포스테오주의 안전성 자료를 모으는 것이었다. 이 연구기간 동안, 다른 골다공증 치료제의 사용이 허용되었으며, 추가적으로 척추 골절의 평가도 시행하였다.

포스테오를 중단한 후 평균 18개월 동안에, 최소한 한 개의 새로운 척추골절을 가진 환자의 수는 위약군과 비교하여 41% 감소 (p=0.004)하였다.

남성의 골다공증: 성기능저하 또는 특발성 골다공증을 가진 437명의 남성환자가 임상연구에 등록되었다. 모든 환자는 칼슘 1000mg과 적어도 비타민D 400 IU를 매일 투여하였다. 요부 척추 BMD는 3개월 동안에 유의성있게 증가하였다. 12개월 후에, 요부 척추와 전체 고관절부에서BMD는 위약군과 비교하여 각각 5%, 1% 씩 증가하였다.

(2) 약동학적 특성

포스테오주는 간 및 간외 클리어런스를 통하여 제거된다 (여성에서 약 62 L/hr, 남성에서 약 94L/hr). 분포량은 약 1.7 L/kg이다. 포스테오주의 반감기는 피하주사시 약 1시간으로, 이는 주사부위로부터 흡수되는 데 필요한 시간을 반영한다. 포스테오주에 대한 대사 또는 배설에 대한 연구는 시행되지 않았으나 부갑상선 호르몬의 말초대사는 간과 신장에서 현저하게 일어나는 것으로 알려진다.

- 노인환자: 포스테오주의 약동학은 나이(31-85세)에 따른 차이가 없는 것으로 밝혀졌다. 나이에 따른 용량 조절은 필요하지 않다.

(3) 전임상 안전성 자료

테리파라타이드는 일련의 표준 시험에서 유전독성이 없었다. Rat, mice 및 토끼에서 최기형성도 나타나지 않았다.

거의 일생동안 매일 이 약을 주사한 rat에서 용량의존적으로 골 형성이 증가하였고, 아마도 대부분 후생학적 기전에 기인하여 골육종의 발현도 증가하였다. 테리파라타이드는 랫트에서 다른 종류의 종양의 발현을 증가시키지는 않았다. 랫트와 사람의 골 생리학이 다르기 때문에, 이러한 사실들의 임상적인 관련성은 적은 것 같다. 난소가 적출된 원숭이에게18개월 동안 투여하였을 때 어떠한 골 증양도 관찰되지 않았다. 게다가, 임상시험 및 치료 후 follow-up study에서 어떠한 골육종도 관찰되지 않았다.

동물시험에서는, 심각하게 감소된 간혈류가 PTH가 주요한 분할 시스템(Kupffer cells)에 노출되는 것을 감소시키고 결과적으로 PTH(1-84)의 클리어런스를 감소시키는 것으로 나타났다.

【포장단위】 3mL 제조원포장단위

【저장방법 및 사용(유효)기간】

저장방법: 밀봉용기, 냉장 (2-8도)보관

사용(유효)기간: 제조일로부터24 개월

※ 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입한 약국등 의약품 판매소에 한하여 분사 또는 영입소를 통하여 교환하여 드립니다.

【제 조 원】

계약제조원:

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, The Netherlands

수탁제조원:

- 원액제조Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana 46285, U.S.A

- 최종원액 원제품 제조: Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France

【수입판매원】한 국 릴 리

서울특별시 강남구 대치동 943-19, Tel: 02-3459-2600

※ 이 제품설명서 작성(개정)일자 이후 변경된 내용은 홈페이지(www.lilly.co.kr)의 제품정보 또는 제품 문의처 전화콜(02-3459-2600) 통해 확인하실 수 있습니다.

작성일자: 2006.05.08

개정일자: 2007.11.10