전문의약품
피하주사용

퓨레곤®펜주 300, 600, 900 IU

(폴리트로핀베타, 재조합난포자극호르몬)
Puregon® Pen Injection 300, 600, 900 IU

follitropin beta

▫ 원료약품 및 그 분량

이 약 1 mL 중,

유효성분 : 폴리트로핀베타(재조합난포자극호르몬 recFSH) (별규) ---------- 833.3 IU

(숙주 : CHO 세포, 벡터 : pKMS.FSHαgβg)

첨가제(보존제) : 벤질알코올 ---------- 10.0 ㎎

첨가제(안정제) : L-메티오닌 ---------- 0.5 ㎎

첨가제(부형제) : 시트르산나트륨 ---------- 14.7 ㎎

첨가제(부형제) : 정제백당 ---------- 50.0 ㎎

첨가제(부형제) : 폴리소르베이트 20 ---------- 0.2 ㎎

기타첨가제 : 수산화나트륨, 염산

용제 : 주사용수

첨부물: 1 회용주사침(300IU, 600IU : 6 개, 900IU : 9 개)

▫ 성상

위 아래가 고무마개로 막힌 무색투명한 유리관(프리필드 시린지 시스템의 일부분) 속에 들어있는 무색투명한 액상주사제

▫ 효능·효과

1. 여성

다음과 같은 임상적 상황에서 여성의 불임증 치료

- Clomiphene citrate 으로 치료되지 않은 여성의 무배란증(다낭성 난소 증후군 PCOS 포함)
- 보조생식프로그램(즉 in vitro fertilization/embryo transfer : IVF/ET, gamete intra-fallopian transfer : GIFT, intracytoplasmic sperm injection : ICSI)실시중 다수의 난포를 성숙시키기 위한 조절된 난소과자극(controlled ovarian hyperstimulation)

2. 남성

저성선자극호르몬성 성선부전에 의한 정자형성의 결핍증

▫ 용법·용량

일반적 지침

이 약의 투여는 불임 질환의 치료에 경험이 있는 의사의 감독 하에 실시해야 한다. 첫 투여는 직접적인 의학적 감독 하에 수행되어야 한다.
이 약은 조절된 양이 정확하게 투여되는 정밀한 의약품 주입용 기구인 펜 주입기에 장착하여 사용하는 것으로서, 임상시험 결과 통상적으로 사용되는 주사기와 비교할 때 평균 18% 많은 양이 투여되는 것으로 나타났다. 그러므로 한 치료 주기 내에서 주사기에서 펜 주입기로, 펜 주입기에서 주사기로 교체할 때에는 특별한 주의를 요한다. 특히 주사기에서 펜으로 교체할 때에는 고용량이 투여되는 것을 방지하기 위해서 용량 조절이 필요할 수 있다.

용 량

1. 여성

외인성 성선자극호르몬(gonadotrophins)에 대한 난소의 반응은 개인 간(inter-), 개인적(intra-individuals)으로 큰 차이가 있으므로 일정한 용량 스케줄을 잡는 것이 불가능하다. 그러므로 용량은 난소 반응에 따라 개별적으로 조절되어야 하며 이 때 난포 성숙에 대한 초음파 촬영이 필요하다. 동시에 혈중 에스트라디올 농도 수치 측정 또한 유용하다. 이 약과 뇨추출 FSH 에 대한 비교 임상에서 이 약은 전배란 상태(pre-ovulatory conditions)에 도달하기 위해 필요한 치료 기간이 짧았고 총 용량이 낮았다는 점에서 뇨추출 FSH 보다 효과적이었다. 따라서 난포 성숙을 적절하게 조절할 뿐만 아니라 원치 않는 난포 과자극의 위험성을 감소시키기 위해, 이 약을 투여할 때에는 뇨추출 FSH 를 투여 시 일반적으로 사용하는 용량에

비해 낮은 용량의 투여를 고려하는 것이 적절하다. 이 약의 임상 경험은 두 적응증에 대해 세 치료 주기(three treatment cycles)를 기초로 하고 있으며, 전반적인 체외수정(IVF)의 경험에 의하면 일반적으로 치료 성공률은 첫 4 번의 시도 동안에는 안정적이고 그 후에는 점차 감소한다.

- 무배란

연속적 투여(sequential treatment scheme)는 매일 이 약 50IU 의 투여 개시가 추천되며 이 개시 용량을 적어도 7 일 동안 유지한다. 난소 반응이 없으면 난포 성장과/혹은 혈청 에스트라디올 농도로 적절한 효력 반응이 나타날 때까지 1 일 용량을 점차적으로 증가시킨다. 에스트라디올 농도가 1 일 40-100%씩 증가할 때의 용량이 적절하며 이때의 1 일 용량을 전배란 상태에 이를 때까지 유지시킨다. 전배란 상태는 초음파 촬영 시 가장 성숙한 난포의 지름이 적어도 18mm 이고/이거나 혈청 에스트라디올 농도가 300-900 picogram/ml(1000-3000pmol/L)일 때이다. 보통 7 내지 14 일의 투여로 이 상태에 충분히 도달한다. 이때 이 약의 투여를 중단하고 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)을 투여함으로써 배란을 유발할 수 있다. 만약 반응한 난포의 수가 너무 많거나 에스트라디올 농도가 빠르게 증가하여 연속적으로 2 일이나 3 일 동안 2 배 이상이 되면 1 일 용량은 감소되어야 한다. 난포의 크기가 14mm 이상이면 임신이 가능하므로 14mm 이상인 전배란 상태의 난포가 많으면 다태 임신(multiple gestations)의 위험성이 있다. 그 경우 다태 임신을 막기 위해 hCG 의 투여는 보류되어야 하고 임신은 피해야 한다.

- 보조생식술(ART)에서 조절된 난소과자극

여러 가지 자극 프로토콜이 사용된다. 적어도 첫 4 일 동안 150-225IU 의 개시 용량이 추천된다. 그 후의 용량은 난소의 반응 정도에 따라 개별적으로 조절될 수 있다. 더 긴 투여 기간이 필요할 수 있음에도 불구하고, 임상시험에서는 6-12 일 동안 75-375IU 의 유지 용량으로 충분함을 보여주었다. 이 약은 단독 투여하거나 조발황체화(premature luteinisation)를 막기 위해 성선자극분비호르몬 효능약(GnRH agonist) 또는 길항제(GnRH antagonist)와 병용 투여할 수 있다. 성선자극분비호르몬 효능약(GnRH agonist)과 병용할 경우, 충분한 난포 반응에 도달하기 위하여 필요한 이 약의 총 용량이 더 높아질 수 있다. 난소 반응은 초음파 검사로 모니터링 한다. 동시에 혈청 에스트라디올 농도 측정 또한 유용하다. 초음파 촬영 시 적어도 세 개의 난포가 16-20mm 이고 우수한 에스트라디올 반응[지름이 18mm 이상인 각 난포에 대해 약 300-400picogram/ml(1000-1300pmol/L)의 혈청 농도]이 확인되었을 때 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG)을 투여함으로써 난포성숙의 마지막 단계가 유도된다. 34-35 시간 후에 난모세포를 채취하도록 한다.

2. 남성

이 약은 hCG 와 병용하여 주당 450IU 의 용량을 투여하되 가급적이면 150IU 단위의 용량으로 3 회로 나누어 투여해야 한다. 이 약과 hCG 의 병용투여는 정자 형성의 개선을 어느 정도 기대할 수 있을 때까지 최소 3-4 개월까지 계속해야 한다. 반응을 평가하기 위해, 이 약의 투여를 시작한 4-6 개월 후에 정액 분석을 실시하는 것이 권장된다. 만약 이 기간 이후에 정자형성의 반응이 없어도 병용 요법은 계속될 수 있다. 현재의 임상 경험으로는 정자의 형성을 위하여 18 개월 이상의 투여가 필요할 수 있다고 알려져 있다.

용 법

본 제품은 펜 주입기(의약품 주입용 기구)에 끼워서 사용토록 고안되었고, 피하주사를 해야 한다. 투여 부위의 지방성 위축(lipoatrophy)을 방지하기 위해 동일 부위에 반복 투여하지 않도록 한다. 의사에 의해서 적절한 교육을 받은 환자 또는 보호자는 펜 주입기를 사용하여 이 약을 주사할 수 있다. 이 약의 자가 투여는 적극적이고 훈련이 잘 되었으며 전문가의 충고에 잘 따르는 환자만이 시행해야 한다.

▫ 사용상의 주의사항

1. 경고

벤질 알코올은 조숙아에게서 치명적인 가쁜 호흡증상과 연관이 있는 것으로 보고되었다.

2. 다음 환자(경우)에게는 투여하지 말 것

- 남성 및 여성
  (1) 이 약의 주성분이나 부형제에 과민성이 있는 환자
  (2) 난소, 유방, 자궁, 고환, 뇌하수체 또는 시상하부에 종양이 있는 환자
  (3) 원발성 성선부전 환자
- 여성
  (1) 임신
  (2) 원인이 밝혀지지 않은 질출혈을 보이는 환자
  (3) 다낭성 난소증후군(PCOS)과 무관한 난소낭종이나 비대된 난소가 있는 경우
  (4) 임신이 부적합한 생식기관 기형 환자
  (5) 임신이 부적합한 자궁 섬유양 종양(fibroid tumours) 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

(1) 이 약은 미량의 스트렙토마이신 및/또는 네오마이신이 포함될 수 있다. 이러한 항생제는 감수성이 있는 환자에서 과민성 반응을 유발시킬 수 있다.

(2) 치료를 시작하기 전에 부부에게 불임증이 있는지 적절히 진단되어야 한다. 특히 환자들은 갑상샘 저하증, 부신피질 기능부전, 고프로락틴혈증, 뇌하수체 및 시상하부에 종양이 있는지 확인되어야 하며, 질환에 대한 적절한 치료가 이루어져야 한다.

- 여성

1) 난소과자극증후군(Ovarian Hyperstimulation Syndrome, OHSS)은 단순 난소 비대와 구분된다. 경·중등도의 난소과자극증후군의 임상 증상 및 징후는 복부 통증, 오심, 설사, 경·중등도의 난소 비대와 난소낭종 비대이다. 중증의 난소과자극증후군은 생명을 위협할 수 있다. 중증의 난소과자극증후군의 임상 증상 및 징후는 큰 난소낭종, 극심한 복부 통증, 복수, 흉막삼출, 흉수, 호흡 곤란, 소변 감소증, 혈액 이상, 체중 증가가 있다. 드문 경우 정맥과 동맥의 혈전색전증이 난소과자극증후군과 연관되어 발생할 수 있다. 간 생검 시 형태학적 변화 동반

여부와 상관 없이 간 기능 이상을 의심해볼 수 있는 일시적인 간 기능 검사의 이상 역시 난소과자극증후군과 관련이 있는 것으로 보고되었다.

사람 융모성 성선자극호르몬(hCG) 투여와 임신(내인성 hCG)에 의해 난소과자극증후군이 유발될 수 있다. 초기 난소과자극증후군은 대부분 hCG 투여 후 10일 이내에 발생하며 이는 성선자극호르몬의 자극에 대한 난소의 과도한 반응과 연관이 있다. 후기 난소과자극증후군은 임신에 의한 호르몬 변화와 같이 hCG 투여 후 10일 이상 지난 후에 발생한다. 난소과자극증후군의 진행에 대한 위험성 때문에 환자는 hCG 투여 후 최소 2주간 모니터링 되어야 한다.

과도한 난소반응에 대한 위험 요소를 가진 여성은 특별히 이 약으로 치료하는 동안 난소과자극증후군이 발생할 수 있다. 난소 자극의 첫 번째 주기가 진행 중인 여성 혹은 위험요소가 일부 알려진 여성의 경우, 난소과자극증후군의 초기 징후 및 증상을 면밀히 관찰할 것이 권장된다.

보조생식술(Assisted Reproductive Technology, ART) 동안 난소과자극증후군의 위험성을 감소시키기 위해 현재의 임상진료지침을 따른다. 이 약의 권장 용량과 치료 요법을 준수하고 난소반응에 대해 주의깊게 모니터링하는 것은 난소과자극증후군의 위험을 감소시키기 위해 중요하다.

난소과자극증후군의 위험성을 모니터링하기 위해 치료 전에 난포 성숙에 대한 초음파 진단이 진행되어야 하며, 치료 중에 정기적인 초음파 검사가 이루어져야 한다. 동시에 혈중 에스트라디올 농도 측정 또한 유용하다. 보조생식술 중, 지름 11mm 이상의 여포가 18개 이상인 경우 난소과자극증후군의 위험성이 증가하였다.

만약 난소과자극증후군이 발생하면 적절히 관리해야 한다.

2) 난소 꼬임은 이 약을 포함한 성선자극호르몬의 중재 시술 이후에 보고되었다. 또한 난소 꼬임은 난소과자극증후군, 임신, 이전 복부시술, 난소 꼬임의 병력, 과거 혹은 현재 난소낭종 및 다낭성 난소와 같은 다른 위험성 요인과 관련될 수 있다. 혈액공급이 감소되면서 나타나게 되는 난소의 손상은 조기에 진단한 후 즉시 꼬임을 풀어서 억제할 수 있다.
3) 보조생식술 시술을 받는 불임 여성은 자궁 외 임신 발생이 증가되었다. 그러므로 초기에 자궁 내 임신인지를 초음파로 확인하는 것이 중요하다.

4. 약물유해반응

임상시험에서 이 약을 투여받은 모든 환자군의 3%는 근육 내 주사하거나 피하주사할 때 투여 부위에 국소적 반응이 나타날 수 있으며 대부분이 사실상 경증이고 일시적이었다. 이 약을 투여받은 모든 환자군의 약 0.2%에서 전신적 과민성 반응이 때때로 관찰되었다.

- 여성

임상시험에서 이 약을 투여한 여성의 약 4%에서 난소과자극증후군과 연관된 징후 및 증상이 보고되었다. 이 증후군과 연관된 약물유해반응은 골반통 및/또는 울혈, 복통 및/또는 복부 팽만, 유방 관련 불편감 및 난소 비대이다.

아래의 표에 임상시험에서 보고된 이 약을 투여받은 여성에서의 약물유해반응이 발현 신체 부위와 빈도별로 나와 있다. : 때때로(0.1% 이상, 1% 미만), 자주(1% 이상, 10% 미만)

발현 부위	**빈도**	**약물유해반응**
신경계 장애	자주	두통
위장관계 장애	자주	복부 팽만, 복통
	때때로	복부불편감, 변비, 설사, 구토
생식기계 및 유방 장애	자주	난소과자극증후군, 골반통
	때때로	유방 관련 불편감[1], 자궁출혈, 난소낭종, 난소비대, 난소꼬임, 자궁비대, 질출혈
전신 장애와 투여부위 상태	자주	투여부위반응[2]
	때때로	전신적 과민성 반응[3]

[1] 유방 관련 불편감은 압통, 통증 및/또는 울혈, 유두동통을 포함함
[2] 투여 부위에서 국소적 반응은 타박, 통증, 발적, 종창 및 가려움을 포함함
[3] 전신적 과민성 반응은 홍반, 두드러기, 발진, 가려움을 포함함

또한 자궁 외 임신, 유산, 다태 임신이 보고되었는데, 이들은 보조생식술이나 이로 인한 임신과 연관된 것으로 간주되었다.

드물게 다른 성선자극호르몬 제제와 마찬가지로 이 약과 사람 융모성 성선자극호르몬(hCG) 병용투여와 관련하여 혈전색전증이 나타났다.

- 남성

아래의 표에 임상시험에서 보고된 이 약을 투여받은 남성(30명이 투여받음)에서의 약물유해반응이 발현 신체 부위와 빈도별로 나와 있다. : 자주(1% 이상, 10% 미만)

발현 부위	**빈도[1]**	**약물유해반응**
신경계 장애	자주	두통
피부 및 피하조직 장애	자주	여드름, 발진
생식기계 및 유방 장애	자주	부고환낭종, 여성유방증
전신 장애와 투여부위 상태	자주	투여부위 경화

[1] 한 임상시험 보고서에서 1회로만 보고된 약물유해반응도 1% 초과된 빈도로 나타났으므로, 자주로 분류되었다.

5. 일반적 주의

(1) 이 약을 포함한 모든 성선자극호르몬 제제 요법에 대하여 다태 임신과 출산이 보고되었다. 다태 임신은 수준이 높을수록 모체 내(임신과 출산 합병증) 및 출생전후기(저 체중아 출산)에서 유해한 결과의 위험성을 증가시킨다. 배란 유도 중인 무배란 여성의 경우 질 초음파를 이용한 난포 발달 모니터링은 다태 임신의 위험성을 최소화하는데 중요하다. 동시에 혈중 에스트라디올 농도 수치 또한 유용한 정보이다. 치료를 시작하기 전 환자에게 발생할 수 있는 다태 출산의 위험성에 대해 알려야 한다. 보조생식술이 진행 중인 여성의 경우 다태 임신의 위험성은 이식된 배아의 수와 관련이 있다. 배란 유도 주기를 위해 난포자극호르몬을 사용할 때 적절한 용량 조절로 다난포 발달을 예방하여야 한다.

(2) 보조생식술(ART) 후 선천 기형의 발생률이 자연 임신보다 약간 높을 수 있다. 이는 부모의 특성 차이(예 : 산모의 나이, 정자의 특성)와 보조생식술 후 다태 임신의 발생률 증가로 인한 것으로 사료되고 있다. 보조생식술 중 성선자극호르몬을 사용하는 것이 선천 기형의 위험성 증가와 관련이 있다는 자료는 없다.

(3) 이 약을 포함한 성선자극호르몬 치료에서 혈전색전증이 보고되었다. 이 이상반응은 난소과자극증후군과 연관되거나 연관이 없는 사람 모두에게서 보고되었다. 동맥 또는 정맥에서 생긴 혈관 내 혈전은 주요 장기 및 사지까지의 혈류를 감소시킬 수 있다. 혈전색전증의 일반적으로 알려진 위험 요인, 즉 개인 또는 가족 병력, 중증 비만 또는 혈전성향증을 가진 여성의 경우 이 약을 포함한 성선자극호르몬 치료는 위험성을 증가시킬 수 있다. 이러한 여성에서는 이 약을 포함한 성선자극호르몬 투여의 유익성이 위험성을 상회하는지 평가할 필요가 있다. 그러나 임신 그 자체도 혈전증의 위험성을 증가시킨다는 점을 명심해야 한다.

(4) 다양한 불임 치료 방법을 시도한 여성에게서 난소와 기타 생식계 종양(악성 및 양성)이 보고되었다. 성선자극호르몬 요법이 불임 여성의 이러한 종양을 증가시키는지 여부는 확인되지 않았다.

(5) 이 약을 사용한 치료를 시작하기 전에 임신이 금기인 의학적 조건인지 먼저 평가되어야 한다.

(6) 남성에게서 내인성 FSH의 수치의 상승은 원발성 고환부전을 나타낸다. 이런 환자들은 이 약 및 hCG 요법에 반응하지 않는다.

6. 상호작용

(1) 이 약과 clomiphene citrate의 병용 투여는 난포 반응을 증가시킬 수 있다.

(2) 성선자극분비호르몬 효능약(GnRH agonist)으로 유도된 뇌하수체 탈감작 후에는 적절한 난포 반응을 얻기 위해 이 약의 고용량이 필요할 수도 있다.

(3) 적합성 자료가 없으므로 이 약은 다른 의약품과 혼합해서는 안 된다.

7. 임부, 수유부에 대한 투여

(1) 임부

임신 중에 이 약을 사용해서는 안 된다. 임신 중 이 약에 우연히 노출되었을 경우에 대한 임상 자료가 충분치 않아 최기형성 효과를 배제할 수 없다.

(2) 수유부

임상 또는 동물 시험에서 이 약이 유즙으로 분비되었다는 자료는 없다. 이 약은 분자량이 높으므로 인체 내에서 유즙으로 분비되는 것처럼 보이지 않으나, 만약 유즙으로 분비된다면 태아의 위장관에서 분해된다. 이 약은 유즙 생성에 영향을 줄 수 있다.

8. 소아에 대한 투여

이 약을 소아에게 투여하는 것은 적절하지 않다.

9. 운전 및 기계 조작 능력에 미치는 영향

운전 및 기계 조작 능력에 대하여 이 약이 미치는 어떠한 영향도 관찰되지 않았다.

10. 과량 투여 시 처치

인체에 대한 이 약의 급성 독성에 관한 자료는 없으나 동물에 대한 이 약과 뇨추출 성선자극호르몬 제제의 급성 독성은 매우 낮은 것으로 밝혀졌다. 매우 고용량의 FSH 는 난소과자극을 유발할 수 있다.

11. 적용상의 주의사항

이 약은 펜 주입기(의약품 주입용 기구)에 장착하여 사용하는 것으로서 사용 지침을 신중하게 따라야 한다. 용액 중에 이물이 발견되거나 용액이 맑지 않을 경우 사용하지 않도록 한다. 이 약의 투여 전 펜 주입기의 사용 방법을 참조하여 카트리지 내에 있는 공기를 제거해야 한다. 다 쓴 카트리지는 재충전하여 사용해서는 안 되고 주사 후 즉시 주사침을 제거하여 버린다. 처치 주기의 마지막 주사가 끝나면 카트리지는 남은 용액과 함께 버린다.

12. 저장상의 주의사항

(1) 이 약은 동결을 피하여 2-8℃의 차광 냉장 보관을 원칙으로 하지만, 환자들이 사용할 경우 겉포장을 유지하여 25℃ 이하에서 보관 시 최대 3 개월까지 사용이 가능하다. 카트리지의 고무인레이에 주사침이 삽입되면, 이 약은 최대 28 일 이내로 사용할 수 있다.

(2) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

▫ 포장단위

1 카트리지/상자 (300 IU, 600 IU, 900 IU/카트리지)

▫ 사용기한

외부포장에 표기

▫ 저장방법

차광냉장보관(2-8℃), 얼리지 말 것

수입자

한국오가논(주)

서울특별시 종로구 종로 1 길 50 더케이트윈타워 4 층

전화 : (02) 1577-8582

작성일자 : 2021 년 05 월 17 일