

사용상의주의사항

1. 경고

1) 이 약은 기형아 유발성(최기형성)이 매우 높으므로, 일부 또는 임신 가능성이 있는 모든 여성에게 금기이다. 이 약 치료도중 임신할 경우에는 투여용량이나 투여기간에 상관없이 기형아 유발 가능성이 매우 높다. 이 약물에 노출된 모든 태아는 잠재적으로 영향을 받을 수 있다.

가. 이 약은 환자가 다음의 모든 조건을 갖추지 않는 한, 임신 가능성이 있는 여성환자에게 금기이다.

(1) 최기형의 위험성을 잘 이해하고 있는 환자

(2) 이 약 치료개시 1개월 전부터 치료 도중 및 치료 종료 1개월 후까지 필수적이고 효과적인 피임대책(상보적인 2가지 피임법)을 지속적으로 실시할 수 있는 환자

(3) 치료개시 11일 이내의 임신검사에서 음성으로 밝혀진 환자(임신검사 및 피임에 대한 상담은 치료종료 후, 5주까지 매월 반복하도록 한다. 이를 위해 의사는 1개월분 이상의 약을 처방하지 않아야 한다. 검사는 생리주기의 첫 3일 이내에 하고, 검사결과를 확인한 다음 치료를 시작한다)

(4) 이 약 치료 도중 및 치료 종료 후 1개월 이내에 임신할 경우의 위험성에 대하여 의사로부터 충분한 설명을 듣고, 피임실패 가능성에 대하여 경고를 받은 환자

(5) 우발적인 임신 가능성에 대해 잘 인지하고 있으며 임신의 위험이 있을 시에는 의사의 진찰을 받을 수 있는 환자

(6) 이 같은 사용상의 주의사항을 충분히 이해하고, 이해했는지 확인되고, 설명된 대로 신뢰할만한 피임대책을 실시할 의지가 있는 환자

(7) 무월경일지라도 피임의 경고를 준수해야 한다.

나. 이 약의 처방을 받기 전에 정상적인 생리주기의 첫 3일 이내에 실시한 소변이나 혈청 임신검사에서 최소한 25 mIU/mL 감도의 음성결과 측정되어야 한다. 임신검사 시기는 환자 개인별 생리주기 및 성교 시기 등에 따라 결정되고, 피임하지 않은 성교 후 적어도 3주 후에 검사를 실시한다. 치료시 환자는 매월 소변이나 혈청 임신검사에서 음성결과가 확인되어야 한다. 임신검사는 매번 처방을 받기에 앞서 매월 반복되어야 한다. 처방과 조제는 같은 날 이루어지는 것이 이상적이며 처방전은 최장 7일 이내에 조제 되도록 한다.

다. 이 약의 초기형성으로 인한 위험 발생을 최소화 하고자 임신예방프로그램을 운영한다. 의사 및 약사는 임신 예방프로그램을 숙지하고 이 약을 처방 및 조제해야 하며, 환자는 이 프로그램에서 정하고 있는 사항에 동의하고 이를 준수하여야 한다.(‘일반적 주의’항 참조)

2) 혈청 중성지방 수치가 800 mg/dL(9 mmol/L)를 초과하게 되면 간혹 치명적일 수 있는 급성췌장염과 연관될 수 있으므로, 임상적으로 유의한 혈청 콜레스테롤수치 및 중성지방수치 상승에 대한 모니터링이 권장된다. 고중성지방혈증이 조절되지 않거나 췌장염 증상이 나타나면, 이 약의 투여 중단이 권장된다.

3) 이 약은 전신 레티노이드 치료의 경험이 있는 의사로서 위험성과 그로 인한 모니터링의 필요성에 대한 이해를 가진 자가 처방하는 것을 권장한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 임부, 수유부 및 임신 가능성이 있는 여성('경고'항 참조)

2) 간장애 환자

3) 중증의 신장애 및 말기 신질환 환자

4) 조절되지 않는 갑상선기능저하증 환자

5) 비타민A 과다증 환자

- 6) 이 약과 이 약의 구성성분 및 다른 레티노이드 약물에 과민증 및 그 병력이 있는 환자
- 7) 테트라사이클린을 복용하는 자('상호작용'항 참조)
- 8) 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 환자
- 9) 대두유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자
- 10) 콩 또는 땅콩에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 정신 질환을 경험한 환자. 이 약을 포함하여 전신 레티노이드 치료를 받은 환자에서 우울증, 우울증의 악화, 불안, 공격적 경향, 기분 변화, 정신과적 증상 및 매우 드물게는 자살관념, 자살시도 및 자살이 보고되었다. 우울증의 병력이 있는 경우 주의가 요구되며, 우울증의 증후가 있는지 검진과 모니터링하고 필요시 적절한 치료를 해야 한다.
- 2) 혈중 지방의 농도가 높은 경우(콜레스테롤, 중성지방)
- 3) 갑상선 질환을 경험한 환자
- 4) 고지단백혈증, 당뇨병성고지질혈증 및 췌장염 등 지방대사 이상 환자 또는 지질성 유제를 신중히 투여해야 하는 환자

4. 이상반응

1) 이 약의 치료에 따라 관찰된 가장 빈번한 약물 이상반응은 두통 (30mg : 23.9%, 10mg : 10.8%)이며, 홍반 (30mg : 5.5%, 10mg : 1.7%), 홍조 (30mg : 5.9%, 10mg : 1.6%) 및 중성지방의 증가 (30mg : 35.4%, 10mg : 17.0%), 콜레스테롤 증가 (30mg : 27.8%, 10mg : 16.7%), 갑상선 자극 호르몬의 감소 (TSH, 30mg : 8.4%, 10mg : 6.0%)와 유리 T4 감소 (30mg : 10.5%, 10mg : 2.9%) 등이 있다. 이러한 가역적 이상반응은 용량 의존적이고 용량 감소에 따라 완화된다.

2) 발현부위별 증상은 다음과 같다.

빈도 부위	매우 흔하게 ($\geq 10\%$)	흔하게 ($\geq 1\%$, <10%)	흔하지 않게 ($\geq 0.1\%$, <1%)	드물게 ($\geq 0.01\%$, <0.1%)	빈도불명
혈액계		빈혈, 철결합력 증가, 단핵구 감소, 혈소판 증가			
내분비계		TSH 감소 및 유리 T4 감소 ³⁾			
면역계					아나필락시스반응, 과민반응
정신계		우울증			기분 변화, 자살관념
신경계	두통	어지러움		양성 두개내압 상승 ²⁾	
눈		결막염, 안구 건조, 안구자극	시야 흐림, 백내장		야간시력 감소
귀		이명			
순환기계		홍조, 고혈압		혈관염	
호흡기계			코피		
소화기계		구역, 구강 건조, 구토	소화불량		염증성장질환

간장		아미노 전이효소 증가 1),4)		
피부		피부 및 입술 건조, 구 순염, 습진 ¹⁾ , 피부염 1) , 홍반, 탈모	가려움증, 발진, 피부 벗겨짐, 건 조습진	손톱장애, 광과 민반응, 모발 결 이상
근골격계		관절통 ¹⁾ , 근육통 ¹⁾	외골증(과골화 증), 강직성 척추 염	
기타		피로		말초부종
조사	고중성지방혈증, HDL감소, 고콜레 스테롤혈증	혈중 크레아틴포스포 카나제 증가		

1) 이상반응 발생율이 위약 투여군보다 높지 않다.

2) 이 약을 포함하여 전신 레티노이드 치료시 양성 두개내압 상승이 보고된 바 있으며, 일부는 테트라사이클린과 병용시 나타났다('상호작용'항 참조). 두통, 구역 및 구토, 시각 장애 및 시신경유두부종 등의 양성 두개내압 상승의 증후 및 증상이 나타나면 이 약의 복용을 즉시 중단하여야 한다.

3) 이 약을 투여 받은 환자에서 갑상선 기능 검사의 변화가 관찰되었으며, 갑상선 자극 호르몬(TSH) 및 T4(유리 티록신) 수치의 가역적 감소가 가장 두드러졌다.

4) 이 약을 포함하여 전신 레티노이드 치료는 간 아미노 전이효소의 일시적이고 가역적인 증가와 관련이 있다. 아미노 전이효소 수치가 지속적으로 임상적으로 유의미하게 증가한다면, 용량 감소 또는 치료 중단을 고려해야 한다.

3) 다음의 이상반응은 이 약 및/또는 다른 전신 레티노이드에서 보고되었다.

가. 당뇨병

나. 색맹 및 콘택트렌즈 불내성 (착용곤란)

다. 조기골단폐쇄, 과골화증, 인대와 건의 석회화를 포함한 골 변화. 관절통, 근육통 및 혈중 크레아틴포스포카나제 증가

라. 각막 혼탁 및 각막염

마. 장질환 병력이 없는 환자에서 염증성 장질환(국소성회장염을 포함)

바. 피부 알러지 반응 및 국소 적용 이후 전신 적용한 일부 환자에서 아나필락시스반응. 종종 사지 및 피부 외에 자반(타박상과 홍반)이 수반되는 심각한 알레르기성혈관염이 보고됨. 종종 알러지 반응은 치료 중단 및 주의깊은 모니터링이 필요하다.

사. 다형홍반, 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사용해

4) 전신 레티노이드 치료는 뼈의 무기질침착 및 석회화와 관련이 있다. 만성수부습진이 있는 환자를 대상으로 진행한 이 약의 임상연구에 따르면 흔하지 않은 빈도로 척추 및 퇴행성 석회화가 소수의 환자에서 약간 진행되었다(minor progression). 이 변화는 연령에 따른 퇴행성 변화와 일치했으며, 골밀도(DXA) 평가에 따르면 뼈의 무기질 침착에 용량의존성이 나타나지 않았다.

5) 정신질환, 특히 우울증·기분변화 및 자살 충동은 알리트레티노인을 포함한 레티노이드와 관련이 있다. 정신 질환 또는 그 병력이 있는 경우를 제외한 환자에서 CES-D(Center for Epidemiological Studies-Depression)를 사용하여 우울증 모니터링 하였다. 이 약의 복용과 CES-D 점수변화는 상관관계가 없었다.

5. 일반적 주의

- 1) 임상시험결과 각화증이 주된 증상인 손습진 환자에서 치료효과가 수포증이 주된 증상인 손습진 환자보다 좋았다.
- 2) 레티노이드 치료로 자외선의 영향이 증대되므로 과도한 일광 노출 및 광램프 사용을 피한다. 필요시 SPF 15 이상의 자외선 차단제를 사용한다.
- 3) 격렬한 운동을 삼간다.
- 4) 이 약의 치료는 안구 건조와 연관되어 있으며, 일반적으로 치료를 중단하면 증상이 해결된다. 유탈 안연고 또는 눈물 대체 요법이 안구 건조에 도움이 될 수 있다. 콘택트렌즈 불내성(착용곤란)으로 치료동안 및 치료종료 후 안경을 착용해야 하는 경우도 있다.
- 5) 전신 레티노이드 치료는 각막 혼탁 및 각막염과 관련이 있다. 이 약으로 치료 받은 환자에게서 야간시력 감소가 관찰된 바 있다. 이러한 증상은 일반적으로 치료를 중단하면 해결된다. 시력의 이상을 경험한다면, 투여를 중단하고 즉시 의사에게 보고한다.
- 6) 심각한 설사 또는 직장 출혈을 경험한다면 염증성 장질환의 진단을 고려해야 하며, 투여를 중단하고 즉시 의사에게 보고한다.
- 7) 이 약 및 다른 레티노이드계 치료시 야간에 시력이 감소하는 것이 보고된 바 있다. 어두운 곳에서 운전 및 기계조작을 하는 경우 이러한 문제가 생길 수 있다는 것을 환자에게 사전에 알려야 한다.
- 8) 이 약을 다른 사람, 특히 여성에게 양도해서는 안되며, 치료종료 후 잔여 약물은 약사에게 회수되도록 지시한다. 또한, 이 약을 복용하고 있거나 복용 중단 1개월 이내의 환자는 수혈 받은 일부의 태아가 이 약에 노출되는 위험을 방지하기 위해 현혈하지 않는다.
- 9) 이 약 투여시 혈중 콜레스테롤과 중성지방 증가 사례가 있다. 혈중 콜레스테롤과 중성지방 수치(공복 값)를 모니터링 한다.
- 10) 이 약이 피부 및 입술을 건조시킬 수 있으므로 환자에게 보습연고나 크림, 입술보호제를 사용하도록 지시한다.
- 11) 이 약 40mg을 14일간 반복투여한 건강한 남성의 정액에서 약물이 미량(생체내 수준 이상)으로 검출된 것으로 보아, 정액에 약물이 축적되지 않는 것으로 판단된다. 심지어, 이러한 정도의 양은 여성의 질을 통해 완전히 흡수된다고 하더라도 여성 또는 태아에서의 혈중농도는 무시해도 될 정도이므로 임신한 여성의 태아에 대한 위험은 나타나지 않을 것으로 여겨진다. 비임상 연구결과를 토대로 이 약의 투여로 인해 남성의 수태능이 악화될 수 있다.
- 12) 지방과부하로 특별한 위험이 예상되는 환자에게 이 약을 투여할 때 혈장지질치를 점검할 것을 권장한다. 이 점검을 통해 지방의 체외배설이 불충분하다고 판단될 경우에는 이 약의 투여를 적절히 조절한다. 환자가 다른 정주용 지질제를 동시에 투여받고 있다면 이 약 중의 부형제로 혼재되어 있는 지질의 양을 고려하여 그 지질제의 투여량을 감소해야 한다.
- 13) 임신예방프로그램에 따라 의사, 약사 및 환자에게 자료가 제공되며, 각 자료에서는 이 약 투여시 발생할 수 있는 초기형성의 위험에 대한 안내와 함께 관련된 요구사항을 설명하고 있다. 이 약의 처방 및 조제시 의사, 약사는 환자에게 임신예방프로그램에서 요구하는 사항을 이해하고 따르도록 안내한다. 의사는 초기형성의 위험 및 임신예방프로그램에 명시된 임신예방 조치를 여성과 남성 환자 모두에게 안내하여야 한다. 환자는 임신예방 프로그램에서 정하고 있는 사항에 동의해야만 이 약을 처방 받을 수 있다.
- 14) 이 약을 시작하기 전과 사용 중에 환자의 정신 질환, 우울증, 기분 장애를 확인해야 한다. 우울증, 기분장애, 정신병, 공격성이 발생하면 이 약을 중단해야 하며, 새로운 증상이 해결될 때까지 환자를 모니터링 해야 한다. 이 약의 중단이 증상을 완화하기에 불충분할 수 있으므로, 정신과적 검진이 더 필요할 수 있다. 가족이나 친구의 인지가 정신 건강 악화를 감지하는데 유용할 수 있다.

6. 상호작용

1) 약력학적 상호작용

가. 비타민 A 또는 다른 레티노이드와의 병용은 비타민 A 과다증의 위험이 있으므로 피해야 한다.

나. 테트라사이클린류와 병용시 양성 두개내압 상승(가성뇌종양)이 보고되었으므로, 이 약과의 병용투여는 금기이다.

2) 약동학적 상호작용

가. 알리트레티노인은 사이토크롬 P450(CYP)2C9, CYP2C8, CYP3A4에 의해 대사되고, 이성질화를 거친다.

나. 이 약의 약동학에 영향을 미칠 수 있는 병용 약물

(1) 케토코나졸과 같은 CYP3A4 억제제와 병용시, 이 약의 혈중 농도가 상승될 수 있으므로 10mg로의 용량 감소를 고려해야 한다.

(2) 강력한 CYP2C9 또는 CYP2C8 억제제와 병용시 10mg로의 용량 감소를 고려해야 한다.

(3) 시클로스포린과 병용시 관찰된 약동학적 상호작용은 없다.

(4) 심바스타틴은 이 약의 약동학에 영향을 미치지 않는다.

다. 병용 약물의 약동학에 대한 이 약의 영향

(1) 이 약은 CYP2C8 기질의 노출을 증가시킬 수 있다. 따라서 아미오다론(긴 반감기 및 좁은 치료계수를 가진 CYP2C8 기질)과의 병용은 권장하지 않으며, 이 약을 CYP2C8의 기질인 다른 약물과 병용시 주의해야 한다.

(2) 이 약과 병용시 심바스타틴 및 심바스타틴산의 혈중 농도 감소(<25%)가 관찰되었다.

(3) 이 약은 케토코나졸 또는 시클로스포린의 약동학에 영향을 미치지 않는다.

라. 호르몬 피임제와의 상호작용

(1) 피임 효과가 줄어들 수 있으므로, 호르몬 피임제를 복용하는 여성은 이 약과 강력한 대사 유도제로 알려진 약물을 병용하지 않아야 한다. 호르몬 피임제와 St. John's wort를 병용시 임신이 보고된 바 있다.

(2) 이 약과 경구 피임제 에티닐에스트라디올 및 노르게스티메이트를 병용시 관찰된 약동학적 상호작용은 없다.

3) 다른 약물을 복용중이거나 최근에 복용하였다면, 의사 또는 약사에게 통보하여야 한다.

7. 임부, 수유부 및 소아에 대한 투여

1) 임신부 및 임신 가능성이 있는 여성에게 금기이다.('경고'항 참조)

가. 만약 임신예방프로그램에도 불구하고 이 약의 치료도중 및 치료중단 1개월 이내에 임신이 될 경우, 태아에게 매우 중증의 심각한 기형이 생길 위험이 높다.

나. 이 약은 레티노이드에 해당하므로 강력한 기형유발인자이다. 레티노이드 노출과 관련된 태아 기형에는 중추신경계 이상(수두증, 소뇌 기형/이상, 소두증), 안면이형증, 구개열, 외이 이상(외이결여, 소외이도 또는 무외이도), 안구 이상(소안구증), 심혈관계 이상(팔로4징후(Tetralogy of Fallot), 대혈관전위, 심중격결손과 같은 뿔줄기(Conotruncal) 기형), 흉선 이상 및 부갑상선 이상이 포함된다. 또한 자연유산의 발생율도 증가하였다.

다. 이 약으로 치료 받는 여성이 임신할 경우, 치료를 중단하고 기형학 전문의 또는 경험이 있는 의사의 평가 및 조언을 받아야 한다.

2) 이 약은 지질친화성이 강하여 모유로 이행될 가능성성이 매우 높다. 어린이에게 노출될 잠재적 위험이 있어 수유부에 금기이다.

3) 만 18세 미만에는 복용을 제한한다.

8. 과량투여시의 처치

- 1) 이 약은 비타민 A 유도체이다. 종양 임상시험에서 만성 손습진 치료 용량의 10배 이상으로 투여되었을 때 관찰된 부작용은 심각한 두통, 설사, 안면홍조, 고중성지방혈증을 포함하였고 레티노이드 독성과 일치하였다. 이를 증상은 가역적이었다.
- 2) 과량 투여시에는 정액에서의 약물농도가 정상치보다 높을 것으로 예상되므로 남성환자는 과량투여 후 30일간 콘돔을 사용하거나, 임신 중 또는 임신 가능성이 있는 여성과의 성생활을 피해야 한다.
- 3) 과량투여시 구체적인 치료법은 없으며, 필요에 따라 적절한 모니터링과 함께 관리하여야 한다.

9. 적용상의 주의

이 약은 식사와 함께 또는 식사 직후 복용해야 한다. 약을 씹지 않고 물과 함께 삼킨다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 1) 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 30°C 이하에서 보관한다.
- 3) 직사광선을 피하여 보관한다.
- 4) 의약품을 원래 용기에서 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
- 5) 표시된 사용기한이 경과한 약은 투여하지 않는다.