만성 중증 손 습진 치료제 | 전문의약품

팜톡 연질캡슐 10mg, 30mg

알리트레티노인

■ 원료약품 및 분량 : 1캡슐 중

[10mg]
- 유효성분 : 알리트레티노인(별규) ····· 10mg
- 첨가제(타르색소) : 적색40호, 청색1호, 황색203호, 황색5호
- 첨가제(동물유래성분) : 숙신산젤라틴(기원 : 소, 사용부위 : 가죽)
- 기타첨가제 : 농글리세린, 백납, 산화티탄, 소르비톨액(비결정성), 에탈바닐린, 유동파라핀, 정제수, 콩기름, 토코페롤

[30mg]
- 유효성분 : 알리트레티노인(별규) ····· 30mg
- 첨가제(동물유래성분) : 숙신산젤라틴(기원 : 소, 사용부위 : 가죽)
- 기타첨가제 : 농글리세린, 백납, 소르비톨액(비결정성), 유동파라핀, 적색산화철, 정제수, 콩기름, 토코페롤, 황색산화철

■ 성상

[10mg] 황색 내지 황녹색의 균일한 액이 들어있는 임갈색의 타원형 연질캡슐

[30mg] 황색 내지 황녹색의 균일한 액이 들어있는 적갈색의 타원형 연질캡슐

■ 효능·효과

최소 4주간의 강력한 국소 스테로이드 치료에도 반응하지 않는 성인의 채발성 만성 중증 손습진(PGA(physician's global assessment) 따라 평가)

■ 용법·용량

- 1일 1회 10~30mg을 식사와 함께 또는 식사 직후 복용한다.
- 초기용량으로 알리트레티노인으로서 30mg을 투여하고, 이상반응에 따라 10mg으로 감량한다.
- 당뇨, 비만, 신혈관계 위험요소가 있거나 이상지질혈증 환자 : 초기 용량으로 10mg을 투여하고 내약성과 효과에 따라 필요시 30mg으로 증량할 수 있다. 이 약을 투여하는 동안 주기적으로 혈중 지질 프로파일을 확인해야 한다.
- 손이 깨끗해시거나 거의 깨끗해지는 치료 목표에 도달하면 바로 투여를 중단한다.

초기 12주 치료 후에도 손습진의 정도가 중증일 경우 시료를 중단하고, 치료 24주까지 치료 목표에 도달하지 못한 경우에도 투여를 중단한다.

■ 사용상의 주의사항

1. 경고

1) 이 약은 기형아 유발성(최기형성)이 매우 높으므로, 임부 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 선부터 치료 도중 및 시료 종료 1개월 후까지 월수적이고 효과적인 피임대책(산보적인 2가지 피임법)을 지속적으로 실시할 수 있는 환자
 (3) 치료개시 11일 이내의 임신검사에서 음성으로 명해진 환자(임신검사 및 피임에 대한 상담은 치료종료 후, 5주까지 매월 반복하도록 한다. 이를 위해 의사는 1개월분 이상의 약물 처방하시 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) 무월경의 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 강도의 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 처방불 발기에 앞서 매월 반복되어야 한다. 처방과 조제는 같은 날 이루어지는 것이 이상적이며 처방전은 최장 7일 이내에 조제 되도록 한다.
 다. 이 약의 치기형성으로 인한 위험 발생을 최소화 하고자 임신예방프로그램을 운영한다. 의사 및 약사는 임신예방프로그램을 숙지하고 이 약을 처방 및 조제해야 하며, 환자는 이 프로그램에서 정하고 있는 사항에 논의하고 이를 준수하여야 한다. (일반적 주의 항 참조)

2) 혈청 중성지방수치가 800 mg/dL(9 mmol/L)를 초과하면 지명적인 급성췌장염을 유발할 수 있으므로, 임상적으로 유의한 혈청 중성지방수치 상승은 조절하도록 권장된다. 고중성지방혈증이 조절되지 않거나 췌장염 증상이 나타나면 이 약의 투여를 중단해야 한다.

3) 이 약은 전신 레티노이드 사용경험과 중증의 만성 손습진의 치료 경험이 있는 의사에 의해 처방되고 모니터링 되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

1) 임부, 수유부 및 임신 가능성이 있는 여성 환자
2) 간장애 환자
3) 중증의 신장애 환자
4) 갑상선기능저하증 환자
5) 비타민A 과다증 환자
6) 이 약과 이 약의 구성성분 및 다른 레티노이드 약물에 과민증 및 그 병력이 있는 환자
7) 테트라사이클린을 복용하는자
8) 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, 전신 레티노이드 치료를 받은 환자에서 우울증, 우울증의 악화, 불안, 분노, 감정의 불안정, 정신과적 증상 및 드물게는 자살관념, 자살시도 및 자살이 보고되었다. 우울증의 병력이 있는 경우 주의가 요구되며, 우울증의 증후가 있는지 검진과 모니터링 하고 필요시 적절한 치료를 해야한다.
2) 혈중 지방의 농도가 높은 경우(클레스테롤, 중성지방)
3) 감성선 질환을 경험한 환자
4) 고지단백혈증, 당뇨병성고지질혈증 및 췌장염 등 지방대사 이상 환자 또는 지질성 유체를 선증히 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 유리된 T4 감소 (30mg : 10.5%, 10mg : 2.9%) 등이 있다. 이러한 가역적 이상반응은 용량 의존적이고 용량 감소에 따라 완화된다.

2) 발현투위별 증상은 다음과 같다.

빈도부위	매우 흔하게(≥10%)	흔하게(≥1%, <10%)	흔하지 않게(≥0.1%, <1%)	드물게(≥0.01%, <0.1%)	빈도불명
혈액계		빈혈, 혈갑압력 증가, 단핵구 감소, 혈소판 증가			
내분비계		TSH 감소, T4 감소			
면역계					아나필락시반응, 과민반응
정신계		우울증			감정 변화, 자살관념
신경계	두통	어지럼(dizziness)		염심 두개내압상승[2]	
눈		결막염, 건조성각막, 눈염증	시각 흐림, 백내장		야간시야 감소
귀		이명			
순환기계		홍조, 고혈압		맥관염	
호흡기계			코피		
소화기계		구역, 구강 건조, 구토	소화불량		염증성장질환
간장		아미노기전이효소 증가[1]			
피부		피부 및 입술 건조, 구순염, 습진[3], 피부염[3], 홍반, 탈모	가려움증, 발진, 피부 벗겨짐, 건조습진	손톱장애, 광과민반응	
근골격계		관절통[1], 근육통[1]	외골증(골비대증), 강직성 척수염		
기타		피로		원조투종	
조사	고중성지방혈증, HDL감소, 고콜레스테롤혈증	혈중 크레아티닌 포스포키나제 증가			

[1] 이상반응 발생율이 위약 투이군보다 높지 않다.
[2] 이 약물 포함하여 전신 레티노이드 치료시 양성 두개내압 상승이 보고된바 있으며, 알부는 테트라사이클린과 병용시 나타났다. 두통, 구역 및 구토, 시각 이상 및 사산경유두부종 등의 양성 두개내압 상승의 증후 및 증상이 나타나면 이 약의 복용을 즉시 중단하여야 한다.
3) 다음의 이상반응은 이 약의 임상시험에서는 관찰되지 않았으나, 다른 전신 레티노이드에서 보고되었다
 가. 당뇨병
 나. 색맹 및 콘택트렌즈 비내성
 다. 조기골단폐쇄, 과골화증, 인대와 건의 석회화를 포함한 골변화

라. 각막 혼탁 또는 혼탁을 동반한 각막염증
마. 장질환 병력이 없는 환자에서 염증성 장질환
바. 피부 알러지 반응 및 국소 적용 이후 전신 적용한 일부 환자에서 아나필락시반응, 사지 및 피부 외에 침종 차반(타박상과 혼반)이 보고됨
사. 대설용반, 스티븐스-존슨증후군, 독성표피괴사용해

4) 전신레티노이드 치료는 뼈의 무기질침착 및 석회화과 관련이 있다. 만성수부습전이 없는 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. 정신질환 또는 그 병력이 있는 경우를 제외한 환자에서 CES-D(Center for Epidemiological Studies-Depression)을 사용하여 우울증 모니터링 하였다. 이 약의 복용과 CES-D 점수변화는 상관관계가 없었다.

5. 일반적 주의

1) 임상시험결과 각화증이 주된 증상인 손습진 환자에서 시료효과가 수포증이 주된 증상인 손습진 환자보다 좋았다.
2) 햇빛에 더욱 민감해지므로 일광 노출을 최소화 하고, 자외선 차단제를 사용한다.
3) 격렬한 운동을 삼간다.
4) 건조성 각막염의 경우 치료를 중단하면 정상으로 돌아간다. 콘택트렌즈 착용근란으로 치료동안 및 치료종료 후 안경을 착용해야 하는 경우도 있다.
5) 시력의 이상을 경험한다면, 투여를 중단하고 즉시 의사에게 보고한다.
6) 혈액을 동반한 설사를 경험한다면, 투여를 중단하고 속시 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 사전이 알려야 한다.
8) 이 약을 다른사람에게 양도해서는 안되며, 치료 종료 후 잔여 약물은 폐수하도록 한다. 또한, 이 약을 복용하고 있거나 복용 중단 1개월 이내의 환자는 임부의 태아가 이 약에 노출도는 위험을 방지하기 위해 헌혈하지 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 보습한고나 크림, 입술보호제를 사용하도록 지시한다.
11) 이 약 40mg을 14일간 반복투여한 남성의 정액에서 약물이 미량 검출되었으나 추적의 증우는 없었다. 이 양이 여성의 철류 통해 완전히 흡수된다고 하더라도 혈중농도는 무시해도 될 정도이므로 임신한 여성의 태아에 대한 위험은 나타나지 않을 것으로 여겨진다. 비임상연구결과를 토대로 이 약의 투여로 인해 남성의 수태능이 박화될 수 있다.
12) 지방과부하로 득별한 위험이 예상되는 환자에게 이 약을 투여할 때 혈장지질치를 정리할 것을 권장한다. 이 점검을 통해 지방의 제외버실이 뚱충분하다고 판단될 경우에는 이 약의 투여를 적절히 조절한다. 환자가 다른 장주용 시질제를 동시에 투여받고 있다면 이 약 중의 부형제로 혼재되어 있는 지질의 양을 고려하여 그 지질제의 투여량을 감소해야 한다.
13) 임신예방프로그램에 따라 의사, 약사 및 환자에게 치료가 제공되며, 각 치료에서는 이 약 투여시 발생할 수 있는 최기형성의 위험에 대한 안내와 함께 관련된 요구사항을 설명하고 있다. 이 약의 처방 및 조제시 의사, 약사는 환자에게 임신예방프로그램에서 요구하는 사항을 이해하고 따르도록 안내한다. 의사는 최기형성의 위험 및 임신예방프로그램에 명시된 임신예방 조치를 여성과 남성 환자 모두에게 안내하여야 한다. 환자는 임신예방프로그램에서 성하고 있는 사항에 동의해야만 이 약을 처방 받을 수 있다.

6. 상호작용

1) 비타민 A양의 병분은 비타민 A 과다증을 악화시킬 수 있으므로 피해야 한다.
2) 테트라사이클린류와 병증시 양성 두개내압 상승(가성뇌종양)이 보고되었으므로, 이 약과의 병용투여는 금기이다.
3) 호르몬 피임제와 상호작용의 가능성이 있으므로 St. John's wort로 자가 치료하지 않도록 주의한다. 호르몬 피임제와 St. John's wort 병용시 임신이 보고된 바 있다.
4) 케토코나졸과 이 약을 병용시 알리트레티노인의 혈중농도가 상승할 수 있다.
5) 심바스타틴과 이 약을 병용시 심바스타틴의 효과가 감소될 수 있다.
6) 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.(경고항 참조)
2) 모유중으로 이행되므로 수유부에 금기이다.
3) 만 18세 미만에는 복용을 제한한다.

8. 과량투여시의 처치

1) 이 약의 급성 독성(두통, 구토, 안면홍조, 구순염, 복통, 현기증, 조화운동불능)의 발현빈도는 낮으나 부주의한 과량투여시 비타민 A 과다증(두통, 구역, 구토, 졸음, 과민증 및 가려움)이 나타날 수 있다. 이들 증상은 가역적이다.
2) 과량 투여시에는 정맥에서의 약물농도가 정상치보다 높을 것으로 예상되므로 남성환자는 과량투여 후 30일간 콘돔을 사용하거나, 임신 중 또는 임신 가능성이 있는 여성과의 성생활을 피해야 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℃ 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.

11. 의약품동등성시험 정보

가). 시험약 팜톡연질캡슐30밀리그램(알리트레티노인)(주)동구바이오제약)과 대조약 알리톡연질캡슐30밀리그램(알리트레티노인)((주)글락소스미스클라인)을 2X4 교차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 26명의 혈중 알리트레티노인을 측정한 결과, 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수가 49% 이었다. 비교평가항목(AUC)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, 비교평가 항목차(C_{max})를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차는 log 0.8에서 log 1.25 이내로서, 변동계수 49%에 해당하는 C_{max}의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.7025에서 log 1.4234 이내이므로, 의약품동등성시험기준 제17조제4항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분			비교평가항목		참고평가항목	
			AUC_{0-24hr} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
대조약	알리톡연질캡슐30밀리그램(알리트레티노인) [(주)글락소스미스클라인]		713.0 ± 351.4	289.6 ± 156.0	2.75(1.00~5.00)	2.64 ± 2.90
시험약	팜톡연질캡슐30밀리그램(알리트레티노인) [(주)동구바이오제약]		666.1 ± 294.6	262.1 ± 114.7	2.25(0.75~5.00)	3.29 ± 3.42
기준	90% 신뢰구간*		log 0.8649 ~ 1.0750	log 0.8368 ~ 1.0758	-	-
	AUC	log 0.8~log 1.25				
	C_{max}	log 0.7025~log 1.4234 (변동계수** 49%)				
로그변환한 평균치의 차			log 0.9642	log 0.9488	-	-

(AUC, C_{max}, $t_{1/2}$: 평균값 ± 표준편차, T_{max} : 중앙값(범위), n = 28)

AUC$_t$: 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교단가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간
** 대조약 C_{max}의 시험대상자 개체 내 변동계수(%) = $100\sqrt{e^{(로그변환 대조약\ C_{max}의\ 개체내\ 표준편차)^2}-1}$

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 팜톡연질캡슐10밀리그램(알리트레티노인)(주)동구바이오제약)은 대조약 팜톡연질캡슐30밀리그램(알리트레티노인)((주)동구바이오제약)과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

■ 저장방법

사공기밀용기, 실온(1-30℃)보관

■ 포장단위

30캡슐/상자(10캡슐/피티피*3)

■ 사용기간

제조일로부터 36개월

■ 제조자

(주)동구바이오제약, 경기도 화성시 향남읍 제약공단2길 18

* 의약품을 사용하시기 전에 첨부문서는 주의깊게 읽으시고 의약품과 함께 보관하십시오.
* 본 제품에 이상이 있을 경우 공정거래위원회에서 고시한 소비자분쟁해결기준에 따라 교환·환불 받을 수 있습니다.
* 의사 또는 약사의 지시에 따라 사용하십시오.
* 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.
* 어린이의 손에 닿지 않게 보관하십시오.
* 부작용 피해구제 신청은 한국의약품안전관리원(1644-6223)에 할 수 있습니다.

이 첨부문서의 작성일(2019년 09월 10일)이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품등합성보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr)이나 소비사상담실 (080-611-8690 수신자부담)로 문의하시어 확인하실수 있습니다.

동구바이오제약