

알티논연질캡슐 10밀리그램

(알리트레티노인)

[원료약품 및 그 분량] 1캡슐 중

■ 유요 성분: 알리트레티노인(별규) …… 10.0 밀리그램

■ 첨가제(동물유래성분): 숙신산칼리틴(기원동물·소, 사육부·가축)

■ 기타 첨가제: 녹갈리세린, 소르비톨소르비탄 액, 적색산화철, 정제수, 중쇄트리글리

세리드, 콩기름, 황산, 흑색산화철, dl-α-토코페롤

[성상] 노랑색의 유상내용물을 함유한 갈색의 타원형 연질캡슐제

[효능·효과] 최소 4주간의 강력한 국소 스테로이드 치료에도 반응하지 않는 성인의 만성 중증 손습진(PGA(physician's global assessment)따라 평가)

[용법·용량]

- 1일 1회 10~30mg을 식사와 함께 또는 식사 직후 복용한다. 매일 같은 시간에 복용하는 것이 바람직하다.
- 초기용량으로 알리트레티노인으로서 30mg을 투여하고, 이상반응에 따라 10mg으로 감량한다.
- 당노, 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 프로파일 및 혈당 확인이 필요할 수 있다.
- 손이 깨끗해지거나 거의 깨끗해지는 치료 목표에 도달하면 바로 투여를 중단한다.
- 초기 12주 치료 후에도 손습진의 정도가 중증일 경우 치료를 중단하고, 치료 24주까지 치료 목표에 도달하지 못한 경우에도 투여를 중단한다.

[사용상의주의사항]

- 경고
 - 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 태어는 잠재적으로 영향을 받을 수 있다.
- 가. 이 약은 환자가 다음의 모든 조건을 갖추지 않는 한, 임신 가능성이 있는 여성환자에게 금기이다.
 - 최기형성의 위험성을 잘 이해하고 있는 환자
 - 이 약 치료개시 1개월 전부터 치료 도중 및 치료 종료 1개월 후까지 필수적이고 효과적인 피임대책(상보적인 2가지 피임법)을 지속적으로 실시할 수 있는 환자
 - 치료개시 11월 이내의 임신감사에서 음성으로 밝혀진 환자(임신검사 및 피임에 대한 상담은 치료종료 후 5주까지 매월 반복하도록 한다. 이를 위해 의사는 1개월분 이상의 약을 처방하지 않아야 한다. 감사는 생리주기의 첫 3일 이내에 하고, 검사결과를 확인한 다음 치료를 시작한다)
 - 이 약 치료 도중 및 치료 종료 후 1개월 이내에 임신할 경우의 위험성에 대하여 의사로부터 충분한 설명을 듣고, 피임실책 가능성에 대하여 경고를 받은 환자
 - 우발적인 임신 가능성에 대해 잘 인지하고 있으며 임신의 위험이 있을 시에는 의사의 진찰을 받을 수 있는 환자
 - 이 같은 사용상의 주의사항을 충분히 이해하고, 이해했는지 확인되고, 설명된 대로 신뢰할만한 피임대책을 실시할 의지가 있는 환자
 - 무월경임자라도 피임의 경고를 준수해야 한다.
- 나. 이 약의 처방을 받기 전에 정상적인 생리주기의 첫 3일 이내에 실시한 소변이나 혈청 임신감사에서 최소한 25 mIU/mL 감도의 음성결과 측정되어야 한다. 임신검사 시기는 환자 치료개시 전부터 및 성교 시기 등에 따라 결정되고, 피임하지 않은 성교 후 적어도 3주 후에 감사를 실시한다. 치료시 환자는 매월 소변이나 혈청 임신 검사에서 음성결과가 확인되어야 한다. 임신감사는 매번 처방을 받기에 앞서 매월 반복되어야 한다. 처방과 조제는 같은 날 이루어지는 것이 이상적이며 처방전은 처방 7일 이내에 조제 되도록 한다.
- 이 약의 최기형성으로 인한 위험 발생을 최소화 하고자 임신예방프로그램을 운영 한다. 의사 및 약사는 임신예방프로그램을 숙지하고 이 약을 처방 및 조제해야 하며, 환자는 이 프로그램에서 정하고 있는 사항에 동의하고 이를 준수하여야 한다.
 (¹일반적 주의²항 참조)
- 혈청 중성지방수치가 800 mg/dL(9 mmol/L)를 초과하면 치명적인 급성췌장염을 유발할 수 있으므로, 임상적으로 임신한 혈청 중성지방수치 상승은 조절하도록 권장된다. 고중성지방혈증이 조절되지 않거나 췌장염 증상이 나타나면, 이 약의 투여를 중단해야 한다.
- 이 약은 전신 레티노이드 사용경험과 중증의 만성 손습진의 치료 경험이 있는 의사의 의해 처방되고 모니터링 되어야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 임부, 수유부 및 임신 가능성이 있는 여성 환자
- 간장애 환자
- 중증의 신장애 환자

- 감상기능저하증 환자
- 비타민A 과다증 환자
- 이 약과 이 약의 구성성분 및 다른 레티노이드 약물에 과민증 및 그 병력이 있는 환자
- 7테트라사이클린을 복용하는자
- 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 환자
- 대두유에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자
- 콩 또는 땅콩에 과민증이 있는 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 장신 질환을 경험한 환자. 전신 레티노이드 치료를 받은 환자에서 우울증, 우울증의 악화, 불안, 분노, 감정의 불안정, 정신과적 증상 및 드물게는 자살관념, 자살 시도 및 자살이 보고되었다. 우울증의 병력이 있는 경우 주의가 요구되며, 우울증의 증후가 있는지 검진과 모니터링 하고 필요시 적절한 치료를 제공한다.
- 혈중 지방의 농도가 높은 경우(콜레스테롤, 중성지방)
- 감상성 질환을 경험한 환자
- 고지단백혈증, 당뇨병성고지혈증 및 해당증 등 지방대사 이상 환자 또는 지질성 유제를 신중히 투여해야 하는 환자

4. 이상반응

- 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.
- 발현부위별 증상은 다음과 같다.

빈도 부위	매우 흔하게 (≥10%)	흔하게 (≥1%, <10%)	흔하지 않게 (≥0.1%, <1%)	드물게 (≥0.01%, <0.1%)	빈도불명
혈액계		변혈, 혈결핵증 증가, 단핵구 감소, 혈소판 증가			
내분 비계		TSH 감소, T4 감소			
면역계					아나필락시반응, 과민반응
정신계		우울증			감정 변화, 자살관념
신경계	두통	어지럼(dizziness)		양성 두개내압 상승 ¹⁾	
눈		결막염, 건조성 각막, 눈염증	시각 혼란, 백내장		야간시야 감소
귀		이명			
순환 기계		홍조, 고혈압		맥관염	
호흡 기계			코피		
소화 기계		구역, 구강건조, 구토	소화불량		염증성장 질환
간장		아미노기전 효소 증가 ¹⁾			
피부		피부 및 입술 건조, 수분결, 손 ¹⁾ , 피부염, 홍반, 탈모	가려움증 발진, 피부 벗겨짐, 건조습진	손톱장애, 광과민반응	
근골 격계		관절통 ¹⁾ , 근육통 ¹⁾	외골절(골비대증), 강직성 척수염		
기타		피로		말초부종	
조사	고중성지방 혈증, HDL 감소, 고콜레 스테롤혈증	혈중 크레아 티닌 포스포키 나제 증가			

- 이상반응 발생율이 위와 투여군보다 높지 않다.
 - 이 약을 포함하여 전신 레티노이드 치료시 양성 두개내압 상승이 보고된바 있으나, 일부는 테트라사이클린과 병용시 나타났다. 두통, 구역 및 구토, 시각 이상 및 시신경 유두부종 등의 양성 두개내압 상승의 증후 및 증상 나타나면 이 약의 복용을 즉시 중단하여야 한다.
 - 다음의 이상반응은 이 약의 임상시험에서는 관찰되지 않았으나, 다른 전신 레티노이드에서 보고되었다
 - 당뇨병
 - 생맥 및 콘택트렌즈 비내성
 - 조기골단백제, 골괴화증, 인대와 건의 석회화를 포함한 골변화
 - 각막 혼탁 또는 혼탁을 동반한 각막염증
 - 장질한 병력이 없는 환자에서 염증성 장질환
 - 피부 알러지 반응 및 국소 적용 이후 전신 적용한 일부 환자에서 아나필락시반응.
- 사지 및 피부 외에 종종 지방(타피상과 흉반)이 보고됨
- 사. 다형홍반, 스티븐스-존슨증후군, 독성피피사후해
- 전신레티노이드 치료는 뼈의 무기질침착 및 석회화와 관련이 있다. 만성수부습진이 있는 환자를 대상으로 진행된 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.
- 정신질환, 특히 우울증·기분불안 및 자살 충동은 알리트레티노인을 포함한 레티노이드와 관련이 있다. 정신질환 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

- 임상시험결과와 각화증이 주된 증상인 손습진 환자에서 치료효과가 수포증이 주된 증상인 손습진 환자보다 좋았다.
- 햇빛에 더욱 민감해지므로 일광 노출을 최소화 하고, 자외선 차단제를 사용한다.
- 격렬한 운동을 삼간다.
- 건조성 각막염의 경우 치료를 중단하면 정상으로 돌아간다. 콘택트렌즈 착용곤란으로 치료동안 및 치료종료 후 안경을 착용해야 하는 경우도 있다.
- 시력의 이상을 경험한다면, 투여를 중단하고 즉시 의사에게 보고한다.
- 혈액을 동반한 설사를 경험한다면, 투여를 중단하고 즉시 의사에게 보고한다.
- 이 약 및 다른 레티노이드제 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.
- 이 약을 다트사람에게 앓고있는 안되며, 치료 종료 후 잔여 약물은 회수하도록 한다. 또한, 이 약을 복용하고 있거나 복용 중단 1개월 이내의 환자는 임부의 태아가 이 약에 노출되는 위험을 방지하기 위해 헌혈하지 않는다.
- 이 약 투여시 혈중 콜레스테롤과 중성지방 증가 사례가 있다. 혈중 콜레스테롤과 중성 지방 수치(공복 값)를 모니터링 한다.
- 이 약이 피부 및 입술을 건조시킬 수 있으므로 환자에게 보습연고나 크림, 입술 보호제를 사용하도록 지시한다.
- 이 약 40mg을 14일간 반복투여한 남성의 정액에서 약물이 미량 검출되었으나 축적의 증후는 없었다. 이 양이 여성의 질을 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 약화될 수 있다.
- 지방과부후로 특별한 위험이 예상되는 환자에게 이 약을 투여할 때 혈장지질치를 점검할 것을 권장한다. 이 점검을 통해 지방의 체내배설이 불충분하다고 판단될 경우에는 이 약의 투여를 적절히 조절한다. 환자가 다른 정주용 지질제를 동시에 투여받고 있다면 이 약 중의 부형제로 존재되어 있는 지질의 양을 고려하여 그 지질제의 투여량을 감소해야 한다.
- 임신예방프로그램에 따라 의사, 약사 및 환자에게 자료가 제공되며, 각 자료에서는 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 임신 예방프로그램에 명시된 임신예방 조치를 여성과 남성 환자 모두에게 안내하여야 한다. 환자는 임신예방프로그램에서 정하고 있는 사항에 동의해야만 이 약을 처방 받을 수 있다.

6. 상호작용

- 비타민 A와의 병용은 비타민 A 과다증을 악화시킬 수 있으므로 피해야 한다.
 - 테트라사이클린류와 병용시 양성 두개내압 상승(가성뇌종양)이 보고되었으므로, 이 약과의 병용투여는 금기이다.
 - 호르몬 피임제와 상호작용의 가능성이 있으므로 St. John's wort로 자가 치료하지 않도록 주의한다. 호르몬 피임제와 St. John's wort 병용시 임신이 보고된 바 있다.
 - 케토코니졸과 이 약을 병용시 알리트레티노인의 혈중농도가 상승될 수 있다.
 - 심마스테틴과 이 약을 병용시 심마스테틴의 효과가 감소될 수 있다.
 - 다른 약물을 복용중이거나 최근에 복용하였다면, 의사 또는 약사에게 통보하여야 한다.
7. 임부, 수유부 및 소아에 대한 투여
- 임신부 및 임신 가능성이 있는 여성에게 금기이다.(경고항 참조)
 - 모유유으로 이행되므로 수유부에 금기이다.
 - 만 18세 미만에는 복용을 제한한다.

8. 과량투여시의 처치

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

9. 적응상의 주의

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

10. 보관 및 취급상의 주의사항

- 소아의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 30℃ 이하에서 보관한다.
- 직사광선을 피하여 보관한다.
- 의약품용 원래 용기에 꺼내어 다른 용기에 보관하는 것은 의약품 오용에 의한 사고 발생이나 의약품 품질 저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 넣고 꼭 닫아 보관한다.
- 표시된 사용기한이 경과한 약은 투여하지 않는다.

11. 의약품동등성시험 정보

- 시험약 알티논연질캡슐30밀리그램(알리트레티노인)(콜마파마(주))과 대조약 알리톡연질캡슐30밀리그램(알리트레티노인)(주글락소스미스클라린)을 2X4 고차시험으로 각 1캡슐씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구 투여하여 41명의 혈중 알리트레티노인을 측정한 결과, 대조약 Cmax의 시험대상자 개체 내 변동계수가 40% 이었다.

비교평가 항목치(AUC_t)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90%신뢰구간이 log 0.8에서 log 1.25 이내이며, 비교평가 항목치(Cmax)를 로그 변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차는 log 0.8에서 log 1.25 이내로서, 변동계수 40%에 해당하는 Cmax의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log 0.7462에서 log 1.3402 이내이므로, 의약품동등성시험기준 제17조제4항에 따라 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC _{0-24hr} (ng · hr/mL)	C _{70.3X} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
비교 약	알리톡연질캡슐30밀리그램 (알리트레티노인) (주글락소스미스클라인)	711.4±338.8	261.5±155.5	2.75 (1.00-10.00)	3.05±2.82
	알티논연질캡슐30밀리그램 (알리트레티노인) (콜마파마(주))	693.3±303.0	252.8±146.1	2.75 (1.00-10.00)	9.19±43.90
기준	90% 신뢰구간*				
	AUC _t	log 0.8~log 1.25		log 0.8954 ~ 1.0790	log 0.8396 ~ 1.0713
	C _{max}	log 0.7462~log 1.3402 (변동계수~ 40%)			
로그변환한 평균치의 차		log 0.9829	log 0.9484		

(AUC_t, C_{max}, t_{1/2} ; 평균값 ± 표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n = 41)

AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정정시간 까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
t_{1/2} : 말단 소실 반감기

* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간
** 대조약 Cmax의 시험대상자 개체 내 변동계수(%)
=100×exp{[(로그변환한 대조약 C_{max}의 개체내 표준편차)-1

나. 의약품동등성시험기준 제7조 제2항에 따라, 시험약 알티논연질캡슐10밀리그램(알리트레티노인)(콜마파마(주))은 대조약 알티논연질캡슐30밀리그램(알리트레티노인)(콜마파마(주))과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.

[저장방법] 차광 기밀용기, 30℃ 이하에서 보관

[포장단위] 30캡슐/PTP(10캡슐/PTP×3)

[제품문의] 080-640-0088

[제조사] 콜마파마(주) 충청북도 제천시 바이오밸리2로 93

- ※ 본 제품은 인身的 우려가 있으므로 포장상태대로 조제 및 보관하여 주시기 바랍니다.
- ※ 본 제품은 우수의약품 제조 및 품질관리기준(KGMP)에 따라 제조 및 품질검사를 필한 의약품입니다. 만약 구입 시 사용(유효)기한이 경과하였거나, 변질, 변태 또는 오손된 제품이 발견될 경우에는 구입한 곳을 통하여 교환하여 드립니다.
- ※ 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr)의 의약품등 제품정보란을 통해 확인하실 수 있습니다.
- ※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽으시고, 첨부 문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
- ※ 부작용 피해구제 신청: 한국 의약품안전관리원(1644-6223)

최종개정연월일 : 2021.05.06