

리소드렌™

정

500밀리그램

(미토테인)

[원료약품 및 그 분량] 이 약 1정 (806.00 mg) 중

· 유효성분 : 미토테인(USP)

500.00 mg

· 기타 첨가제 : 미결정셀룰로오스, 옥수수전분, 콜로이드성실리카겔, 폴리에틸렌글리콜3350

[성상]

양쪽이 볼록하고 둥근 백색의 정제

[효능·효과]

수술이 불가능한 기능성 및 비기능성 부신피질암증

[용법·용량]

미토테인으로서 1일 2~6 g을 3~4회로 분할하여 경구투여합니다. 1일 9~10 g까지 점차적으로 증량할 수 있습니다. 환자가 그 이상의 용량에 내성을 보이지 임상반응이 호전될 가능성이 보이면 이상반응이 나타날 때까지 치료범위 (미토테인 혈장 농도) 내에서 용량을 증가시킵니다. 종종 이상반응이 나타나면 최대내성용량에 이를때까지 용량을 낮춥니다. 최대내성용량은 이 약으로서 1일 2~16 g으로, 보통 1일 9~10 g입니다. 임상시험에서 사용된 최대 용량은 1일 18~19 g이었습니다.

용량 조절, 모니터링 및 치료 중지

용량은 치료 범위 (미토테인 혈장 농도: 14~20 mg/L)에 도달하도록 조절하여 허용 가능한 안전성 및 적절한 유효성을 보이도록 합니다. 심각한 신경학적 독성이 미토테인 혈장 농도 20 mg/L 이상에서 보고된 바 있으므로 이 수치를 초과하면 안됩니다. 미토테인 혈장 농도는 치료 범위에 도달할 때까지 일반적으로 3~5개월간 자주 측정해야 합니다. 일단 유지용량에 도달된 뒤에는 미토테인이 조직에 축적되기 때문에 혈장 농도를 정기적으로 모니터링해야 합니다.(5. 일반적 주의 참조)

만약 미토테인 혈장 농도 20 mg/L 이상에서 독성이 나타나면 치료를 중지하고, 혈장 농도가 치료 범위에 도달하면 다시 치료를 시작합니다. 미토테인 치료범위 이내에서 수용할 수 없는 독성이 나타나면, 최대내성용량에 도달할 때까지 용량을 낮춥니다. 용량 조절은 미토테인 혈장 농도 에서 즉각적인 변화를 나타내지 않습니다. 미토테인의 긴 반감기로 인해 혈장 농도가 유지될 수 있습니다. 그러므로 치료 중지 후에도 미토테인 혈장 농도의 정기적인 모니터링이 필요합니다.

[사용상의 주의사항]

1. 경고

1) 이 약은 항암화학요법제 투여경험이 있는 자격을 갖춘 의사의 감독하에 사용되어야 합니다.

2) 이 약의 주작용이 부신억제이므로 이 약 투여 후 속이나 중증 외상(trauma)이 나타나면 즉시 일시적으로 투여를 중단해야 합니다. 이러한 상황에서는 약압된 부신이 즉각적으로 스테로이드를 분비하지 못하므로 경우에 따라서는 외인성 스테로이드를 공급해주어야 할 수 있습니다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

이 약 및 이 약의 구성성분에 과민반응 환자

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

간질환 환자(간질환으로 약물대사가 제대로 이루어지지 않아 약물이 축적됩니다.)

4. 이상반응

이 약 치료 환자 중 매우 높은 비율에서 1가지 이상의 이상반응을 나타내었습니다.

1) 소화기계(80%)
식욕부진, 구역, 구토, 설사 등의 위장관 장애가 나타날 수 있습니다.

2) 중추신경계(40%)
졸음증 및 기면(25%)과 어지러움(15%)으로 나타나는 우울증이 있을 수 있습니다.

3) 피부(15%)
일시적인 피부발진이 나타날 수 있습니다.

4) 눈
드물게 시야혼탁, 복시, 수정체혼탁, 중독성망막병증이 나타날 수 있습니다.

5) 비뇨기계
드물게 혈뇨, 출혈성방광염, 알부민뇨가 나타날 수 있습니다.

6) 심혈관계
드물게 고혈압, 기립성 저혈압, 홍조가 나타날 수 있습니다.

7) 기타
전신기려움, 고열증, 단백결합요오드(PBI) 감소 등이 나타날 수 있습니다.

8) 백혈구 감소, 발육지연, 갑상선기능저하증, 갑상샘 장애, 혼돈 상태, 신경정신적 장애, 구음장애, 두통, 조화운동불능, 정신 장애, 황반병증, 간염, 간효소 증가, 여성유방증, 무력증, 출혈시간 연장, 혈중 알칼리성 인산분해효소 증가, 감마-글루타미드펩티다제 증가, 혈중 요산 감소, 혈중 콜레스테롤 증가, 혈중 트리글리세리드 증가 등의 이상반응이 이 약의 시판후에 보고되었습니다.

9) 난소 대낭종
폐경전 여성에서 비약성 난소 대낭종(골반 통증, 출혈 등과 같은 증상 동반)이 보고되었습니다.(5. 일반적 주의 참조)

10) 성호르몬 장애
미토테인 치료 환자에게서 다음의 성호르몬 장애가 발견되었습니다: 혈액안드로스테디온 감소(여성), 혈액테스토스테론 감소(여성), 성호르몬 결합글로불린 증가, 혈액유테스토스테론 감소(남성), 생식선기능저하증(남성)

5. 일반적 주의

1) 이 약은 외인성 스테로이드의 대사를 변화시키므로 이 약 치료 환자 중 다수에서 부신기능부전을 보일 수 있습니다. 이러한 환자들은 스테로이드 대체요법을 고려해야 합니다. 이 약은 호르몬 결합 단백질을 증가시키므로, 스테로이드 대체의 적정 용량을 결정하기 위해 (일반적인 대체 치료보다 어느 정도 더 높은 용량이 필요할 수 있으므로) 유리 코르티솔 및 코르티코르티핀(ACTH) 레벨을 모니터링해야 합니다.(6. 상호작용 참조)

2) 중앙발생 가능성이 있는 조직은 이 약 투여 전에 수술로 제거해야 이 약의 신속한 세포독성작용으로 인한 중앙부위에서의 경색증이나 출혈을 최소화할 수 있습니다.

3) 이 약은 뇌손상과 기능장애(치료 중지시 가역적인)를 유발할 수 있으므로 특히 미토테인 혈장 농도 20 mg/L를 초과하는 경우에는 정기적으로 행동학적 평가와 신경검사를 실시해야 합니다.

4) 중추신경계 이상반응이 나타날 수 있으므로 정신적 및 신체적 주의가 필요한 운전, 기계조작, 위험한 작업을 하는 경우 주의해야 합니다.

5) 미토테인 용량을 조절하기 위해, 특히 시작용량으로 고용량 투여가 필요한 경우, 미토테인 혈장 농도를 모니터링해야 합니다. 치료 범위 14 ~ 20 mg/L를 유지하고 관련된 이상반응을 피하기 위해 용량 조절이 필요합니다.(용법용량 참조)

6) 미토테인은 지방 세포에 축적될 수 있어, 혈장 반감기를 연장시킬 수 있으므로, 이 약의 투여 용량이 일정하더라도 미토테인 혈장 농도가 증가될 수 있습니다. 따라서 유지 용량이 결정되면, 미토테인 혈장 농도의 정기적인 모니터링이 필요합니다.
또한, 미토테인의 배설이 지연될 수 있으므로 모니터링은 치료 중지 후에도 계속되어야 합니다.
과제중 환자 및 최근 체중 저하가 있는 경우 미토테인 혈장 농도의 면밀한 모니터링이 권장됩니다.(10. 과량투여시의 처치 참조)

7) 이 약으로 치료한 환자에서 출혈 시간 연장이 보고되었으므로 수술이 고려되는 환자는 주의하여 사용해야 합니다.

8) 폐경전 여성에서의 난소 대낭종 : 난소 대낭종이 폐경전 여성에서 높은 발생률을 관찰되었습니다. 개별 사례에서 복합 낭종(부속기의 염전 및 출혈성 낭종 파열)이 보고되었습니다. 이 약의 투여 중단 후 개선이 보고되었습니다. 출혈 및/또는 골반 통증 등의 부인과 증상을 경험한 여성은 반드시 의학적 조언을 구해야 합니다(4. 이상반응 참조).

6. 상호작용

1) 미토테인은 긴 반감기(18 ~ 159일, 중간값 53일)를 가지고 있고 간의 CYP3A4를 포함한 사이토크롬 P-450 효소의 유도제입니다. 효소 유도는 미토테인 치료 중지 후에도 지속될 수 있습니다. 따라서 사이토크롬 P-450 효소에 의해 대사되는 약제(sunitinib, etoposide 그리고 midazolam)와 병용시 주의하여 사용되어야 하고 미토테인 치료 후 약 6개월 동안은 적절히 용량 조절을 해야 합니다. 이 약은 간의 마이크로솜 효소 유도작용이 있어 와파린의 물질대사를 가속화하므로 와파린과 병용 시 와파린을 증량시켜야 합니다. 따라서 쿠미린계 항응고제를 투여하는 환자들은 항응고제 필요량의 변화를 주의 깊게 모니터링해야 합니다. 또한 간 효소 유도의 영향을 받기 쉬운 다른 약물을 투여하는 환자에게 이 약을 투여하는 경우에도 주의해야 합니다.

2) 고지방 식이는 미토테인의 흡수를 촉진시킵니다.

3) 미토테인은 호르몬 결합 단백질(예를 들어, 성 호르몬 결합 글로불린[sex hormone-binding globulin, SHBG] 및 코르티코스테로이드 결합 글로불린[corticosteroid-binding globulin, CBG])의 혈장 레벨을 증가시킬 수 있으므로 호르몬 분석시 주의합니다.

4) 이 약과 중추신경계 독성이 연관되어 있으므로, 중추신경계에 작용하는 약제와 병용시 상승작용이 있을 수 있습니다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 이 약의 동물 생식시험은 실시되지 않았습니다. 사람에서 미토테인 노출에 대한 자료는 제한적입니다. 임신 중 미토테인에 노출된 환자에서 비정상적인 임신 결과가 보고되었습니다. 이 약은 임부에게 반드시 필요한 경우에만 투여해야 합니다. 임신 가능성이 있는 여성은 치료 중 또는 치료 후에도 미토테인이 혈장 농도에서 검출되는 한 효과적인 피임을 사용해야 합니다.

2) 미토테인은 모유로 이행됨이 보고되었습니다. 수유중인 아기에서 심각한 약물 이상반응의 가능성이 있으므로 수유부는 치료 중이거나 치료 후에도 미토테인이 혈장에서 검출되는 경우 수유를 중지해야 합니다.

8. 소아에 대한 투여

소아에 대한 안전성 및 유효성이 확립되어 있지 않습니다. 신경정신계 손상이 이 약을 투여받은 소아에서 보고되었습니다.

9. 고령자에 대한 투여

이 약의 임상연구는 65세 이상의 환자들이 젊은 환자들과 상이하게 반응하는지의 여부를 결정함에 있어서 충분한 수의 65세 이상 환자를 포함하지 않았습니다. 다른 보고된 임상경험은 고령 환자와 젊은 환자 사이에서 반응의 차이를 식별하지 못했습니다. 일반적으로 고령자는 간장, 신장 또는 심장기능저하 및 동반질환 또는 병용약물을 고려하여 용량선택을 신중히 하고, 보통은 용량범위의 하한에서부터 투여를 시작합니다.

10. 과량투여시의 처치

이 약의 과량 투여시(특히 미토테인 혈장 농도가 20 mg/L 이상인 경우), 심각한 중추신경계 장애가 있을 수 있습니다. 이 약을 과량 투여한 경우에는 해독제는 없으므로, 대증요법을 실시합니다. 환자는 면밀히 관찰되어야 하며, 미토테인의 긴 반감기와 높은 친유성 때문에 회복까지 여러 주가 걸릴 수 있습니다. 미토테인의 친유성 때문에 투석으로 제거할 수 없을 것입니다. 간장애, 비만 또는 최근 체중 손실이 있는 환자 등에 투여할 때 미토테인 혈장 농도의 모니터링 주기를 증가시키는 것이 권장됩니다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항

항암제의 적절한 취급 및 폐기 절차를 고려해야 합니다. 피부노출의 위험성을 최소화하기 위해 이 약이 함유된 병을 취급할 때는 항상 불침투성 장갑을 착용합니다. 이것은 개봉 및 검사, 시설내에서의 운반, 조제 및 투여 시를 포함한 모든 취급활동을 포함합니다.

12. 기타

1) 치료는 안정한 투여방법을 달성할 때까지 병원에서 실시해야 합니다. 치료는 임상적 유익성이 나타나는 한 계속되어야 합니다. 임상적 유익성이란 임상적 수치가 유지되거나 전이부위 성장이 감소하는 것이 확실히 나타나는 것을 의미합니다. 최대내성용량으로 3개월간 치료했으나 임상적 유익성이 나타날지 않았다면 일반적으로 임상적 실패로 간주합니다. 그러나 환자의 10%는 측정할 만한 결과가 나타나는데 최대내성용량으로 3개월 이상을 필요로 했습니다. 조기 진단과 신속한 치료가 치료결과를 더 좋게 하였습니다. 임상적 효과는 중앙무게 감소, 통증, 무기력 또는 식욕부진의 감소, 과도한 스테로이드 생성으로 인한 증상, 징후의 감소로 측정하였습니다. 다수의 환자에서 중증 증상이 재발하여 간헐적으로 치료를 재개하는 경우도 있었습니다. 이러한 과정을 3 ~ 4회 겪은 후에는 환자들이 반응을 나타내지 않는 경우가 종종 있습니다. 축적된 자료를 종합해 본 결과 이 약을 최대가능용량으로 꾸준히 치료하는 것이 가장 좋은 방법이었습니다.

2) 이 약의 발암성 및 변이원성은 알려져 있지 않습니다. 그러나 이 약의 작용기전을 고려할 때 다른 세포독성 화학요법제보다 발암가능성은 낮습니다.

[저장방법] 밀폐용기, 실온보관

[포장단위] 100정/병

수입자

비엘엔에이치(주)

서울시 금천구 가산디지털1로 25, 대림테크노타워 17차 1806~9호

제조사

Corden Pharma Latina S.P.A.

Via Murillo No. 7, 04013 Sermoneta (Latina), Italy

제조의뢰자

HRA Pharma Rare Diseases

200, avenue de Paris, 92320 Châtillon, France

개정년월일 : 2022년 2월 7일

- * 만약 구입시 유효기한 또는 사용기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되었거나 손상된 의약품은 구입한 병원/약국을 통하여 교환해 드립니다.

* 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.

* 의약품 부적용 발생 시 한국약품안전관리원(1644-6223)에 피해구제를 신청할 수 있습니다.

* 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 자세한 내용은 당사 홈페이지(www.blh.co.kr)를 통해 확인하시거나 식품의약품안전처 의약품통합정보시스템 (https://nedrug.mfds.go.kr)의 의약품 정보에서 확인하실 수 있습니다.

* 의약품 용어 설명 및 기타 자세한 의약품에 대한 문의는 (02)3282-4753으로 문의하시기 바랍니다.