베사노이드® 연질캡슐 10mg

(트레티노인)

분화유도제 • 분류번호:429 • 전문의약품

원료약품의 분량
1캡슐(내용량 164mg) 중
주성분 : 트레티노인(USP).....10mg

성상 : 황색의 유액이 든 상면 : 불투명한 황색, 하면 : 불투명한 적갈색의 난형 연질캡슐제입니다.

작용 · 특성
All-trans retinoic acid는 retinol의 자연적 대사물로서, 구조적으로 비타민 A와 관련이 있는 retinoids로 알려진 화합물군으로 분류되며, 천연 및 합성 동족체로 이루어져 있습니다. In vitro에서 All-trans retinoic acid는 사람골수백혈병 세포계(Human myeloid leukemia cell lines)를 포함한 전형된 조혈세포계에서 세포증식억제 및 분화유도작용이 있음이 입증된 바 있습니다. 급성전골수세포 백혈병(APL)의 작용기전은 잘 알려져 있지 않지만, all-trans retinoic acid의 핵 retinoic acid 수용체(RAR)결합에 변화가 나타나기 때문인 것으로 보입니다.

약물동력학
All-trans retinoic acid는 비타민 A의 내인성 대사물이며 혈장 내에 정상적으로 존재합니다. All-trans retinoic acid는 정상 지원자에게 경구 투여시 잘 흡수되어 3시간 후에는 최고 혈장농도에 도달합니다. All-trans retinoic acid의 흡수는 동일 환자 및 상이한 환자간에도 변동이 많습니다. 최고 농도에 도달 후 혈장농도는 평균 0.7시간의 배설반감기로 감소합니다. 40mg 단회 투여 7 - 12시간 후 혈장농도는 내인성 농도에 도달됩니다.
반복투여 후 축적작용은 관찰되지 않았으며, all-trans retinoic acid는 신체조직에 잔류되지 않습니다. 산화 및 글루쿠론산 포합에 의해 생성된 대사체의 신배설이 주배설경로(60%)입니다. All-trans retinoic acid는 13-cis retinoic acid로 이성화되며 4-oxo-대사체로 산화됩니다. 이들 대사물은 all-trans retinoic acid보다 반감기가 깁니다. 반복투여하는 동안 혈장농도의 현저한 감소가 나타날 수 있는데 아마도 경구투여 후 생체내 이용률의 감소 및 청소율의 증가를 유도하는 cytochrome P450 효소에 의한 것으로 보입니다.
특수 상황에서의 약물동력학 : 신 또는 간장애 환자에 대한 용량 조절의 필요성은 관찰되지 않았습니다. 소아 및 노인 환자에서의 약물동력학 자료는 아직 불충분하며 제한적입니다.

효능 · 효과
급성 전골수세포 백혈병의 관해유도.
표준화학요법 (다우노마이신과 싸이토신 아라비노사이드 또는 동등치료법)에 불응성이거 나 재발환자 뿐만 아니라 이전에 치료를 받은 적이 없는 환자도 이 약으로 치료를 받을 수 있습니다.
완전한 관해가 나타나면 충분한 용량의 강화 화학요법이 실시되어야 합니다.

용법 · 용량
소아 및 노인을 포함하여 1일 총 45mg/m² (체표면적)을 동일량으로 2회 분할 경구투여가 권장됩니다.
완전한 관해에 이를 때까지 30 - 90일 동안 치료를 지속해야 하며, 완전관해 후, 표준 강화화학요법을 즉시 실시해야 합니다. 예를 들면 다우노마이신과 싸이토신 아라비노사이드의 7일 요법을 5 - 6주 간격으로 3회 실시하며 이 과정을 환자의 개선상태에 따라 변경되어야 합니다.

사용상의 주의사항
1. 다음 환자에는 투여하지 마십시오.
1) 이 약의 주성분 및 부형제에 과민증이 있는 환자
2) 임신부, 수유부 및 임신가능성이 있는 부인

2. 부작용
1) 다른 레티노이드류 약물과 마찬가지로 1일 권장용량 투여환자에서 비타민A 과잉증의 징후 및 증상이 빈번히 발생했습니다.
2) 레티노인산 증후군(증상: 발열, 호흡곤란, 흉수 저류, 흉막유출, 폐침윤, 간질성 폐렴, 폐울혈, 심낭액 저류, 저산소혈증, 백혈구증가증, 저혈압, 간부전, 신부전, 다기관부전 등)이 나타나고, 증상이 악화될 수 있으므로 관찰을 충분히 합니다. 또한 이와 같은 증상이 인정되는 경우에는 투여를 중지하고 코르티코이드의 pulse요법 등 적절한 처치를 합니다.
3) 피부 : 홍반, 소양증, 발한증가, 봉소염, 탈모증, 점막건조, 피부박탈, 피부출혈, 안구건조증, 피부염, 발진, 피부건조증, 성기궤양
4) 위장관 : 구역, 구토, 구갈, 구순염, 식욕감퇴, 췌장염, 복통, 설사, 변비, 구내수포, 위부불쾌
5) 심혈관 : 심부정맥, 홍조, 부종, 혈전증
6) 호흡기 : 기침, 흉막유출, 비충혈, 호흡곤란, 인두염, 호흡기능부전 또는 곤란, 수포음 및 천명
7) 중추신경계 : 현훈, 착란, 뇌내압 상승, 가성뇌종양(주로 소아에서 발생함), 불안, 우울증, 착감각, 불면, 권태감, 두통
8) 신경 • 감각 : 시각 • 청각 장애
9) 간 • 신 • 대사계 : 트리글리세라이드, 콜레스테롤, 트랜스아미나제(ALT, AST), 크레아티닌 혈청농도가 상승할 수 있으며, 드물게 고칼슘혈증이 보고된 바 있습니다.
10)혈액 : 백혈구 증가증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 말초 백혈구수가 30.000/mm³을 초과한 경우에는 감량 또는 휴약합니다. 또한 주로 호염기구성 분화능을 가지는 급성 전골수세포(용어의 통일) 백혈병 환자에 있어 호염기구 증가증이 발현하고, 고히스타민혈증에 이르렀던 예가 보고되어 있습니다.
11)기타 : 발열, 전율, 피로, 체중변화, 등 및 근골격통, 흉통, 출혈, 폐렴, 감염, 패혈증, 전신허약 및 기면, 골통 현재까지의 자료에 의하면 이들 부작용은 영구적 또는 비가역적 위험성이 있는 것은 아니나 환자에 대한 다른 치료방법이 있다면 치료를 중단하는 것이 바람직합니다.

3. 일반적주의
1) 급성 전골수세포 백혈병 환자의 레티노인산 증후군 : 이 약 치료를 받은 급성 전골수세포 백혈병환자의 다수 (어떤 임상시험에 의하면 25% 까지)에서 나타나며 치료를 받지 않을 경우 이들 증후군은 치명적일 수도 있습니다. 현저한 백혈구수 증가가 관찰될 경우 이약을 충분한 용량의 화학요법과 병행함으로써 레티노인산 증후군 이 예방될 수도 있습니다. 현재 권장 치료방법은 다음과 같습니다.
- 투약 당일 전 백혈구수가 5 x 10⁹/L 미만인 환자로서
* 치료 첫날부터 제6일 사이에 백혈구수가 6 x 10⁹/L 이상이 된 경우
* 치료 7일째부터 제10일 사이에 백혈구수가 10 x 10⁹/L 이상이 된 경우
* 치료 11일째부터 제28일 사이에 백혈구수가 15 x 10⁹/L 이상이 된 경우 충분한 용량의 화학요법이 실시되어야 합니다.
- 백혈구수가 5 x 10⁹/L를 상회하는 환자는 즉시 화학요법을 병행하여 치료하여야 합니다. 만일 레티노인산 증후군이 분명히 나타나거나, 과백혈구 증가증이 나타나지 않더라도 레티노인산 증후군이 의심되는 환자에게는 고용량의 코르티코스테로이드 단기요법(최대 3일 또는 증상이 완화될 때까지)이 즉시 실시될 수도 있습니다.
2) 이 약은 혈액 및 종양질환 치료경험이 있는 의사의 엄격한 관찰하에서 급성 전골수세포 백혈병 환자에게만 투약되어야 합니다.
3) 투여개시 후 1개월 동안에는 혈전증이 발생할 위험이 있습니다.
4) 치료기간중 고칼슘혈증이 발생할 수 있으므로 혈중 칼슘농도를 모니터합니다.
5) 이 약을 복용한 환자, 그 중 특히 어지럼증이나 심한 두통을 경험한 환자는 운전이나 기계조작능력에 손상을 입을 수 있으므로 주의하여야 합니다.

4. 상호작용
1) Hepatic cytochrome P-450 효소계 기능에 영향을 주는 약물은 이 약과 상호작용하여 약물의 체내 동태에 변화를 유발할 수 있습니다.
- 간 P450효소 유도제 : 리팜피신, 당질코르티코이드, 페노바르비탈, 펜토바르비탈
- 간 P450효소 억제제 : 케토코나졸, 시메티딘, 에리스로마이신, 베라파밀, 딜티아젬, 사이클로스포린
2) 저용량의 프로게스테론 : 레티노이드는 이 약의 피임효과를 감소시키므로 병용투여해서는 안됩니다.
3) 테트라사이클린 : 두 제제 모두 (레티노이드의 경우는 전신적용의 경우) 뇌내압을 상승시키므로 병용해서는 안됩니다.
4) 비타민A : 다른 레티노이드에서와 마찬가지로, 이 두 제제를 병용하는 경우 비타민 A 과잉증을 악화시킬 수 있으므로 병용투여해서는 안됩니다.

5. 임부, 수유부에 대한 투여
1) 임신부
이 약은 최기형성작용이 높습니다. 임신부 및 치료도중 또는 치료중지후 1개월 이내에 임신할 가능성이 있는 부인에게는 금기입니다. 이 약을 복용하는 동안 임신이 되었다면 투약량이나 투약기간에 상관없이 기형아의 출산위험이 매우 높습니다. 약물에 노출된 모든 태자가 영향을 받을 가능성이 있습니다.
여성 환자들에 대한 이 약의 치료는 다음 각 경우에 부합될 때에만 개시되어야 합니다.
① 생명을 위협할 정도의 악성종양환자. 환자에게 이 약 치료도중 및 치료중지 후 1개월 이내에 임신될 경우의 위험성을 알려주어야 합니다.
② 환자는 피임 지시에 따를 수 있는 능력이 있어야 합니다.
③ 이 약을 투여받고 있는 모든 임신가능성이 있는 부인들은 치료개시전 4주, 치료도중 및 치료중지 후 1개월 동안 효과적인 피임을 실시하여야 합니다.
④ 다음번 정상월경기간의 2 또는 3일째 까지는 치료를 재개해서는 안됩니다.
⑤ 치료개시전 2주내에 임신검사 결과는 음성이어야 하고, 치료기간 동안 1개월 주기로 추가적인 임신검사를 실시하는 것이 바람직합니다.
이러한 주의에도 불구하고 이 약 치료기간 동안 또는 치료중지 후 1개월 이내에 임신이 되었다면 태자의 중증기형 발생 위험이 높습니다.
위에 언급된 사항들은 질환의 중증도 및 치료의 긴급성과 관련해서 고려되어져야 합니다.
2) 수유부 : 이약 치료가 시작되면 수유를 중단해야합니다.

6. 과량투여시의 처치
1) 이약의 급성과량투여에 대한 보고는 없습니다. 과량투여의 경우 대부분이 가역적인 비타민A 과잉증이 나타날 수 있습니다.
2) 권장용량은 고형종양 환자 최대 내량의 1/4에 해당하며 소아 최대내량 미만입니다.
3) 과량투여시 특별한 치료법은 없지만, 혈액학 센터에서 치료받는 것이 바람직합니다.

7. 적용상의 주의
1) 레티노이드류 약물은 음식물이 있을 때 생체내 이용율이 증가하므로 이 약은 식사시 또는 식사직후 복용하는 것이 좋습니다.
2) 혈액/종양질환 치료 경험이 있는 의사의 엄격한 관리하에 급성전골수세포 백혈병 환자에 한하여 사용하여야 합니다.

저장방법
차광, 밀폐용기, 상온보관

포장단위
베사노이드 연질캡슐 10mg.....100캡슐

* 이 첨부문서 작성일자(2003년 05월 21일)이후 변경된 내용은 의학정보실(02-3451-3835)에서 확인 할 수 있습니다.

*사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질 • 변패 • 오염되었거나 손상된 의약품은 약국개설자 및 의약품 판매업자에 한하여 교환하여 드립니다.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다.

최초작성년월일 : 1995년 05월 03일 개정년월일 : 2003년05월21일 2004-08-11-R-8

제조원
Roche Pharma(Schweiz)Ltd., Schoenmattstrasse 2, CH-4153
Reinach, Switzerland
(위탁제조원 : RP scherer GmbH Co.KG, Germany)

수입 • 판매원
주식회사 한국로슈
본사 : 서울 강남구 대치동 946-1(Tel:02-3451-3600)
공장 : 경기도 안성시 신건지동 54-7