사용상의주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 구성성분 또는 기타 레티노이드류에 대하여 과민반응 환자. 반응에는 발진, 소양증, 안면부종, 호흡 곤란이 포함된다.

2) 임부 또는 임신할 가능성이 있는 여성 및 수유부

2. 이상반응

1) 다른 레티노이드류 약물과 마찬가지로 1일 권장용량 투여 환자에서 비타민 A 과잉증의 징후 및 증상이 빈번히 발생했다.

2) 분화증후군(증상: 발열, 호흡곤란, 흉수 저류, 흉막유출, 폐침윤, 간질성폐렴, 폐울혈, 심낭액 저류, 저산소혈증, 백혈구증가증, 저혈압, 간부전, 신부전, 다기관부전 등)이 나타나고, 증상이 악화될 수 있으므로 관찰을 충분히 한다. 또한 이와 같은 증상이 나타나는 경우에는 투여를 중지하고 고용량의 코르티코이드 단기요법 등 적절한 처치를 한다.

3) 피부: 홍반, 가려움, 발한증가, 연조직염, 탈모증, 점막건조, 피부박탈, 피부출혈, 안구건조증, 피부염, 발진, 피부건조증, 성기궤양

4) 위장관계: 구역, 구토, 구갈, 구순염, 식욕감퇴, 췌장염, 복통, 설사, 변비, 구내수포, 위부불쾌감

5) 심혈관계: 심부정맥, 홍조, 부종, 혈전증이 나타나며 드물게 뇌졸중, 심근경색, 동맥 또는 정맥혈전증, 심근염, 심장막염

6) 호흡기계: 기침, 흉막유출, 비충혈, 호흡곤란, 인두염, 호흡기능부전 또는 곤란, 수포음 및 쌕쌕거림

7) 중추신경계: 어지러움, 착란, 뇌내압 상승, 가성뇌종양(주로 소아에서 발생함), 불안, 우울증, 착감각, 불면, 권태감, 두통

8) 감각신경계: 시각장애 결막건조, 청각장애(25~50%)

9) 간 • 신 • 대사계: 트리글리세리드, 콜레스테롤, 트랜스아미나제(ALT, AST), 혈청크레아티닌 농도가 상승할 수 있으며, 드물게 고칼슘혈증이 보고된 바 있다.

10) 혈액계: 백혈구증가증이 나타날 수 있으므로 관찰을 충분히 하고, 말초 백혈구수가 30,000/㎣ 을 초과한 경우에는 감량 또는 휴약한다. 또한 주로 호염기구성 분화능을 가지는 급성 전골수세포 백혈병 환자에 있어 호염기구증가증이 발현하고, 고히스타민혈증에 이르렀던 예가 보고되어 있다.

11) 면역계: 혈관염, 주로 피부에 영향이 있음

12) 정신계: 우울증, 악화된 우울증, 불안과 기분 변화가 이 약을 치료받은 환자들에게서 보고되었다.

13) 기타: 발열, 전율, 피로, 체중변화, 등 및 근골격통, 가슴쓰림, 출혈, 폐렴, 감염, 패혈증, 전신허약 및 졸음, 골통

현재까지의 자료에 의하면 이들 이상반응은 영구적 또는 비가역적 위험성이 있는 것은 아니나 환자에 대한 다른 치료방법이 있다면 치료를 중단하는 것이 바람직하다.

3. 일반적 주의

1) 급성 전골수세포 백혈병 환자의 분화증후군: 이 약 치료를 받은 급성 전골수세포 백혈병환자의 다수(어떤 임상시험에 의하면 25% 까지)에서 분화증후군이 나타나며 치료를 받지 않을 경우 이들 증후 군은 치명적일 수도 있다. 현저한 백혈구수 증가가 관찰될 경우 이 약을 충분한 용량의 항암화학요법과 병행 함으로써 분화증후군이 예방될 수도 있다. 현재 권장 치료방법은 다음과 같다.

- 투여 당일 전 백혈구수가 5×10^9/L 미만인 환자로서

• 치료 첫날부터 제 6일 사이에 백혈구수가 6×10^9/L 이상이 된 경우,

• 치료 7일째부터 제 10일 사이에 백혈구수가 10×10^9/L 이상이 된 경우,

• 치료 11일째부터 제 28일 사이에 백혈구수가 15×10^9/L 이상이 된 경우 충분한 용량의 항암화학요법 이 실시되어야 한다.

- 백혈구수가 5×10^9/L을 상회하는 환자는 즉시 항암화학요법을 병행하여 치료하여야 한다.

2) 이 약은 혈액 및 종양질환 치료경험이 있는 의사의 엄격한 관찰하에서 급성 전골수세포 백혈병 환자에게만 투여되어야 한다.

3) 투여개시 후 1개월동안에는 혈전증이 발생할 위험이 있다.

4) 치료기간 중 고칼슘혈증이 발생할 수 있으므로 혈중 칼슘농도를 모니터한다.

5) 이 약을 복용한 환자, 그중 특히 어지러움이나 심한 두통을 경험한 환자는 운전이나 기계조작능력에 손상을 입을 수 있으므로 주의한다.

6) 우울증, 악화된 우울증, 불안과 기분 변화가 이 약을 치료받은 환자들에게서 보고되었으므로, 우울증의 병력이 있는 환자는 특별한 주의가 필요하다. 우울증의 징후는 모니터링 되어야 하며, 필요 시 적절한 치료를 해야한다. 이 약의 투여로 인해 우울증이 발생할 수 있음을 보호자(가족, 친구)에게 알려 주의 깊게 관찰 할 수 있도록 해야 한다.

4. 상호작용

1) 간 시토크롬 P-450 효소계 기능에 영향을 주는 약물은 이 약과 상호작용하여 약물의 체내 동태에 변화를 유발할 수 있다.

- 간 P450효소 유도제: 리팜피신, 당질코르티코이드, 페노바르비탈, 펜토바르비탈

- 간 P450효소 억제제: 케토코나졸, 시메티딘, 에리스로마이신, 베라파밀, 딜티아젬, 사이클로스포린

- 아졸계 항진균제(예: 플루코나졸, 보리코나졸, 포사코나졸)를 투여했을 때, 트레티노인의 독성(예: 가성뇌종양, 고칼슘혈증) 증가가 보고되었다. 이는 주로 CYP3A4와 관련된 약동학적 상호작용의 결과로 추정된다. 다른 강력한 CYP3A4 억제제(프로테아제 억제제 또는 마크로라이드, 예: 클래리트로마이신)와의 병용도 트레티노인 독성을 유발할 수 있다. 필요한 경우 트레티노인의 용량 감소를 고려해야한다.

2) 저용량의 프로게스테론: 레티노이드는 이 약의 피임효과를 감소시키므로 병용투여하지 않는다.

3) 테트라사이클린: 두 제제 모두(레티노이드의 경우는 전신적용의 경우) 뇌내압을 상승시키므로 병용해서는 안된다.

4) 비타민 A: 다른 레티노이드에서와 마찬가지로, 이 두 제제를 병용하는 경우 비타민 A 과잉증을 악화시킬 수 있으므로 병용투여하지 않는다.

5. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부

이 약은 기형발생 작용이 높다. 임부 및 치료도중 또는 치료중지 후 1개월 이내에 임신할 가능성이 있는 여성에게는 금기이다. 이 약을 복용하는 동안 임신이 되었다면 투여량이나 투여기간에 상관없이 기형아의 출산위험이 매우 높다. 약물에 노출된 모든 태자가 영향을 받을 가능성이 있다.

여성 환자들에 대한 이 약의 치료는 다음 각 경우에 부합될 때에만 개시되어야 한다.

(1) 생명을 위협할 정도의 악성종양 환자. 환자에게 이 약 치료도중 및 치료중지 후 1개월 이내에 임신될 경우의 위험성을 알려주어야 한다.

(2) 환자는 피임 지시에 따를 수 있는 능력이 있어야 한다.

(3) 이 약을 투여받고 있는 모든 임신할 가능성이 있는 여성들은 치료개시 전 4주, 치료도중 및 치료중지 후 1개월 동안 효과적인 피임을 실시하여야 한다.

(4) 다음번 정상월경기간의 2 또는 3일째 까지는 치료를 재개해서는 안된다.

(5) 치료개시 전 2주내에 임신검사 결과는 음성이어야 하고, 치료기간 동안 1개월 주기로 추가적인 임신검사를 실시하는 것이 바람직하다.

이러한 주의에도 불구하고 이 약 치료기간 동안 또는 치료중지 후 1개월 이내에 임신이 되었다면 태자의 중증 기형 발생 위험이 높으며, 특히 임신 초기 3개월 이내에 트레티노인을 투여받는 것은 위험하다.

위에 언급된 사항들은 질환의 중증도 및 치료의 긴급성과 관련해서 고려되어져야 한다.

2) 수유부

이 약이 모유로 이행된다는 것은 알려져 있지 않지만 많은 약물들이 모유로 이행되고 영아에게 이 약은 심각한 이상반응을 나타내기 때문에 수유부는 이 약 치료가 시작되면 수유를 중단해야 한다.

6. 과량투여시 처치

1) 이 약의 급성과량투여에 대한 보고는 없다. 과량투여의 경우 대부분이 가역적인 비타민 A 과잉증이 나타날 수 있다.

2) 권장용량은 고형종양 환자 최대 내량의 1/4에 해당하며 소아 최대내량 미만이다.

3) 과량투여시 특별한 치료법은 없지만, 혈액학 센터에서 치료받는 것이 바람직하다.

7. 적용상의 주의

레티노이드류 약물은 음식물이 있을 때 생체내 이용율이 증가하므로 이 약은 식사 시 또는 식사 직후 복용하는 것이 좋다.