

- 이외 많은 (약역적인) 정맥 농도 감소, 총 정자수 감소, 정자 운동성 감소.
- 13) 위장관, 간장 : 설사, 구역, 구부, 식욕부진, 구내염 이상에, 구내염, 구내염에, 복통, 간 파라미터의 상승에, transaminases, gamma-GT, alkaline phosphatase, bilirubin 등이 나타날 수 있고, 드물게 구역, 황달/빈혈증세, 매우 드물게 간부전, 급성 간괴사 등의 심각한 간손상이 나타날 수 있다.
- 14) 알라지, 피부 : 경증의 알라지 반응(반점과 발진), 소양증, 습진, 건성피부, 물집 증 등 나타날 수 있고, 드물게 담창, 매우 드물게 아나필락시스 반응, 쇼크-스폰스-존스 증후군, 포피자시스 등 해 두기 나타날 수 있다. 피부 과민성 질환을 포함하여 알러지성 피부염이 매우 드물게 발생하는데 기저질환으로 인해 이 약과의 연관관계는 확립할 수 없었다.
- 15) 간염 : 드물게 중증의 간염 및 패혈증이 나타날 수 있고, 이는 치명적일 수 있다. 대부분의 경우, 루피타스 질환 없이 간염 가능성을 보이는 면역학적 장애 병용으로 및/또는 이미 앓고 있는 다른 질환(comorbidity disease) 등이 병발되어서 나타난다. 레플루비린 및 같이 면역학적 기능성이 있는 약물은 기호감염을 포함하여 감염에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다. 임상시험에서 위약 투여에 비해 본제 투여시 비만, 기관지염, 폐렴이 약간 증가되었지만 전반적인 감염 발생률은 동등한 수준이었다.
- 16) 기타 : 세동강증, 무력증, 저칼륨혈증, 고지혈증, 요산감소 및/또는 면역억제를 투여하는 경우 임피리, 림프세포증식증) 발생 위험성이 증가한다고 알려져 있다.

4.2. 국내 시판 후 조사결과

- 1) 국내에서 제1차시를 위하여 6년동안 687명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 빈발증세율은 인과관계와 상관없이 5.5%(38명/687명, 592건)로 보고되었다. 이 중 약물의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발생률은 5.1%(35 명/687명)이며 다음과 같다. "SGPT 상승" 0.15%(10명/687명)로 가장 많았으며, "SGOT 상승" 1.2%(8명/687명), "식욕부진" 0.6%(4명/687명), "간기능이상", "소진", "발진", "소양감", "탈모증" 각 0.4%(3명/687명), "설사", "소화불량", "위장 불편함" 각 0.3%(2명/687명), "대상포진", "동통", "무력", "감각이상", "헌기증", "심장질환", "백반증", "기관지 천식" 각 0.1%(1명/687명)였다. 약물과의 관련성은 없었으나 중대한 이상반응으로 신고 검색 0.1%(1명)로 보고되었고, 예사지 못한 약물이상반응은 "소화불량" 0.3%(2명)이 보고되었다.
- 2) 국내 시판 후 조사결과에서 관절염, 위염등 동반질환이 있는 환자의 이상반응 발생률이 동반질환이 없는 환자의 20%이상으로 높았으며 위약투여(13.3% Vs 2.9%, P(0.0001), 1일 평균투여량을 100mg 초과하여 투여한 환자(이상반응 발생률)이 20mg 이하 투여한 환자의 이상반응 발생률에 비해 유의적으로 높은 것으로 조사되었다(17.2% Vs 4.5%, p=0.013).
- 3) 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적 보고 및 임상시험으로 보고된 중대한 약물이상반응으로는 간 질환 폐렴, 간염이 각 1건씩 보고되었다.
- 4) 기타사항 : 시판 후 조사기간 동안 보고된 국내인의 안전성 자료로서, 국내 7개 대학병원에서 레플루비린을 처방받은 루피타스 환자 31명 중 1명(1.01%)을 후향적으로 조사한 결과, 10명(1%)의 환자에서 간기능 이상(ALT 상승)이 발생하였고, 이 환자 중 6명은 기존의 폐질환(간질성폐질환, 결핵, 폐기종)을 가졌으며, 폐질환의 기원력이 있는 것이 기원력이 없는 군에 비해 레플루비린 투여 시 간기능 이상 발생률이 유의적으로 높은 것으로 조사되었다(8.3% Vs 0.4%, P, 0.001).

5. 일반적 주의

- 1) 신기능이 손상된 환자에 대한 이 약 투여 경험은 충분하지 않다. 따라서 이러한 환자에게 투여시 주의하여야 하며, 이 약의 대사에는 간변환만이 있다는 것을 고려한다.
- 2) 혈압 및 면역력 : 골수기능이 손상된 환자, 골수기능 저하의 위험을 가진 환자 및 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등을 가진 환자의 경우 혈액학적 이상의 위험이 증가한다.
- 3) 이 약 투여전과 투여 초기 6개월 간은 백혈구, 혈소판, 이호, 백혈구 6-8주 간격으로 백혈구수와 혈소판수를 포함하여 전혈구계산치(CBC, complete blood count)를 측정한다. 메토트렉세이트 또는 기타 면역억제제와 병용투여하는 경우 매월 지속적으로 모니터링이 필요하다.
- 4) 모든 전혈구계산치(CBC, complete blood count)를 측정한다. 다음을 참조한다.
- 면역억제제 : 혹은 면역억제제를 투여받은 증가거나 이러한 약물의 투여 이후 약물 제거과정 및 이보다 이 약을 투여받는 지
 - 유용한 혈액학적 이상의 병력이 있는 자
 - 관절염 이외의 원인에 의한 혈액학적 이상 증상을 가지는 자.
- 임상적 경험으로 알려진 바는 없으나 면역억제 기능에 이 있으므로, 이 약은 다음의 환자에게는 투여하지 않는다.
- 심한 면역억제제(예, 에이즈)
 - 심한 골수기능 이상
 - 심한 감염

- 3) 감염 : 레플루비노이드와 같이 면역억제 기능성이 있는 약물은 기회감염을 포함하여 감염에 대한 감수성이 높을 수 있다. 감염은 방치할 경우 더욱 악화된다고 있으며, 초기에 적극적으로 치료해야 한다.

- 심한 감염의 경우 이 약 투여를 중단하고 약물제거 과정을 실시한다.
- 결핵의 재발 위험성을 가지고 있으므로 결핵 환자에게 투여시 신중하게 모니터링한다.
- 4) 기인 여성의 경우 태아에 대한 위험에 대해 의사와 충분한 상담해야 한다. 의사는 환자에게 임신 중 복용하거나 복용 중 임신하는 경우 혹은 복용을 중단한 후 약물제거 과정을 받지 않고 임신할 경우 태아에 대한 위험에 대하여 충고해야 한다.

- 5) 지극히 낮은 비로써 이 약은 남성에 의해 나타날 수 있는 태아 독성과의 관련이 없는 것으로 보인다 이를 평가할 수 있는 동물실험은 실시되지 않았다. 따라서, 이러한 위험을 최소화하기 위하여 이 약을 갖기를 원하는 남성은 이 약의 복용을 중단하고 약물제거 과정을 갖는다.

- 6) 본제 투여 전과 투여 시 주기적으로 혈압을 측정한다.

- 7) 호중구 : 간질성폐렴의 발병 또는 진전이 일어날 수 있고, 급속하게 발병, 진행하여 치사적인 결과에 이를 사례가 보고되고 있다. 이러한 중증 중에는 호중구감소증, 폐산소증 등의 폐질환, 기흉과 같은 외한 폐질환 합병 또는 기흉이 있을 수 있다. 메토트렉세이트, 부비관염을 포함한 다른 항암제 마티제(DMAPRO)를 최근까지 투여하였거나 또는 투여중인 환자에서 호중구증이 있다. 이 약의 투여시 간질성폐렴, 폐산소증 등의 폐질환, 기흉감증 또는 외한 폐질환 합병 또는 기흉 유무를 확인하여 투여를 계속할 지, 투여 중 발열, 기침, 호흡곤란 등의 임상증상이나 KL-6, CRP등의 검사치에 충분히 주의하고, 이상이 확인된 경우에는 신속히 흉부 엑스레이 검사를 실시하여, 이 약의 투여를 중지할지 의사에 부속파질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 행할 것. 또한 약물 제거법을 실시하는 것이 바람직하다.

- 8) 말초 신경병증 : 이 약을 투여받은 환자에게 말초 신경병증 사례가 보고 되었다. 대부분의 환자는 이 약 투여 중단 후 회복되었다. 일부 환자에게 지속적인 증상을 보였다. 60세 이상, 신경독성 약물의 병용, 당뇨병은 말초 신경병증의 위험을 증가시킬 수 있다. 이 약을 복용하는 환자에게 말초 신경병증이 나타나면, 투여 중단 및 약물제거 심사를 고려한다.

- 9) 이전에 DMAPRO를 투여한 적이 없는 초기 루피타스 관절염 환자(n=121)에게 처음 9일간 시작 용량으로 이 약 20mg 또는 100mg을 투여하고, 이후 이 약 20mg을 투여하여 유효성 및 안전성을 평가한 임상시험 결과, 부하용량을 투여한 군에서 전체적인 반응률이 증가하지는 않았다. 두 군의 안전성 결과는 이 약의 알려진 안전성 프로파일에 일치하였다. 위장관 장애 및 간 효소치 상승의 발생률은 부하용량을 투여한 환자군에서 더 높은 경향이 있었다.

6. 상호작용

- 1) 간독성제제(예, 알코올, 혈액독성제제, 혹은 면역억제제의 최근 혹은 병용투여시 이상반응 발생 시 증가할 수 있고, 이 약 투여 후 상기 독성증상을 사용할 경우에도 그러하므로 약물 제거과정을 거처야 한다.
- 2) 콜레스테라민(cholestyramine) 및 활성탄을 투여할 경우 이 약의 활성대사체의 혈중 농도는 빠르게 감소된다.
- 3) 루피타스 관절염 환자 30명을 대상으로 한 이 약(1일 10~20mg)과 메토트렉세이트(methotrexate, 1주 10~25mg)의 소규모 병용연구 시험 결과 5명에서 간 효소치들이 2~3배 상승하였으나 모두 정상으로 회복되었다. 이 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여하여도 정성적으로 회복되었으며, 나머지 3명은 이 약의 투여 중단후 정성적으로 회복되었다. 또한 다른 5명에서는 간 효소치(3개월 후)가 정상으로 상승하였으나, 이들 모두 정성적으로 회복되었다. 이 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여하여도 정성적으로 회복되었다. 나머지 3명은 이 약의 투여 중단후 정성적으로 회복되었다. 그러므로, 일반적으로 이 약에서 메토트렉세이트로 전환하고 약 2주 휴약 기간을 둘 필요는 없으나 전환 초기에 간 효소치 모니터링이 권유된다.
- 이 약(1일 10~20mg)과 메토트렉세이트(methotrexate, 1주 10~25mg)간의 약동학적 관련성은 없다고 확인되었다.
- 4) 이 약 및 그 대사체의 대사에 관계하는 효소는 정확히 알려진 바 없으며, 시메티딘(비특정 Cytochrome P450 억제제)과의 상호작용 시험에서 유의성있는 상호작용은 없음이 밝혀졌다. 리 펴민(비특정 Cytochrome P450 유도제)을 반복 투여 받고 있는 환자에게 이 약을 1회 병용투여 한 결과 이 약의 활성대사체의 최고 혈중농도는 이 약을 단독 투여하였 때보다(약 40% 정도) 증가하였다. 따라서, 이 약을 반복 투여할 경우 혈중농도가 계속적으로 증가할 가능성이 있으므로, 리 펴민(lifampin)과 병용투여하는 환자일 경우 신중한 주의가 요구된다. In vitro 시험에서 이 약은

Cytochrome P4502C9(CYP2C9)의 활성을 억제했다. CYP2C9에 의해 대사되는 약물은 페니 토인(phenytoin), 톨부타마이드(tolbutamide), 와파린(warfarin), 그리고 NSAIDs가 있다. 이 중 페니 토인, 톨부타마이드와 관련된 임상학적 유의성은 알려진 바 없으며, 임상시험에서 NSAIDs 와 이 약을 병용하여 했을 때 신중성 문제가 없었다. 와파린과의 병용투여 시 프로트롬빈 시간을 연장했 다는 보고가 있다.

- 5) 이 약을 투여하는 동안 예방접종의 유효성 및 안전성에 대한 임상자료는 없으나 생백신을 이용한 예방접종은 바람직하지 않다. 또한, 투여를 중단한 후 생백신을 투여할 경우에도 이 약의 반감기 가 긴 점을 고려하여 한다.
- 6) In vivo 시험에서 본제와 연속적인 경우 피임제와 약물상호작용이 없다고 입증되었다.
- 7) 본제의 흡수는 음식물에 영향 받지 않는다.

7. 임상 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신 중이거나 임신 가능성이 있는 여성에게는 투여해서는 안된다.
- 2) 기인 여성에 대한 임상 : 임부에 대한 임상시험은 실시되지 않았으나, 동물실험 결과 태아의 사망 혹은 최기생식 효과 관찰할 위험이 증가할 수 있으며 가임여성인 치료기 동안 임신이 배제 되기까지 확실한 피임방법이 확인되지 않은 경우, 이 약의 활성대사체인 A771726의 혈중농도가 0.02mg/L 이상이면 투여하지 않도록 한다. 또한, 투여를 시작하기 전에 태아에 심각한 위험을 끼칠 가능성이 있다고 충분히 의와 상담하도록 한다.
- 만약 혈중치가 저하되거나 임신율의 상승을 만한다면 중증이 있는 경우에는 즉시 의사에게 알리고 임신 중인 경우 의사와 충분한 상담하도록 한다. 혈장치 처음 저하될 때 약물제거 과정을 실시하여 활성대사체의 혈중농도를 빠르게 감소시켜 태아에 대한 위험을 감소시킬 수 있다.
- 이 약을 투여하는 중 임신은 원하는 경우에는 투여를 중단하고 약물 제거과정을 거쳐야 한다.
- 적어도 14일 이상의 간격을 두고 두 번의 시험을 실시하여 활성대사체의 혈중 농도가 0.02mg/L 미만임을 확인한다. 동물실험에서의 결과에 근거하여 임상에서의 활성대사체의 혈중농도가 0.02mg/L(0.02 μ g/mL) 미만인 경우에 위험을 최소화할 수 있을 것으로 예상된다.
- 약물 제거과정을 거치지 않은 경우 약물 정성술에 대한 근거에 따라 활성 대사체의 혈중 농도가 0.02mg/L 이하로 도달하는 데 24시간 걸릴 수 있다. 만약 약 24시간 후 활성된 피임을 보장할 수 없다면, 약물 제거과정을 거를 것이 좋다. 약물 제거과정 중에는 3상 경우 피임제의 효과가 보장 되지 않으므로 피임방법을 변경 것이 권장된다.

- 3) 수유부에게는 이 약을 투여해서는 안된다. 이 약 또는 이 약의 활성체가 모유로 이행되지 여부 는 알려져 있지 않으나 다른 약물들이 모유로 흡수되고 수유부 유아에게 심각한 이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로 모체에 대한 약물의 유익성과 위험성을 고려하여 투여를 결정해야 한다.

8. 소아 및 고령자에 대한 투여

- 1) 소아에 대한 이 약의 유효성 및 안전성 연구는 실시되지 않았으므로 18세 미만의 소아 환자에 대한 투여는 바람직하지 않다.
- 2) 65세 이상의 노인 환자일 경우 용량을 조절할 필요는 없다.

9. 과량투여시의 처치

- 이 약 일일 권장량의 5배까지 증가한 과다복용 한 환자의 예와 단기/간 동안 과다복용한 예가 성인 과 소아 환자에서 보고되었다. 과량투여와 관련된 대부분의 보고에서 이상반응은 나타나지 않았다. 모든 이상반응은 이 약 안전성 프로파일에 일치하였다. 가장 빈번히 발생한 이상반응으로 설사, 복통, 백혈구감소증, 빈혈, 간기능 검사치 상승이 있었다.
- 마우스 및 랫드를 대상으로 한 급성독성시험에서, 경구 투여시의 최소 독성용량은 각각 200~500mg/kg, 100mg/kg이었다.간, 신에서 최대 권장용량의 약 35배를 초과함.
- 이 약의 독성이 나타나거나 과량투여한 경우에는 콜레스테라민(cholestyramine) 또는 활성탄을 투여하여 체내로부터 이 약의 소량을 가속화한다. 3명의 건강한 지원자에게 콜레스테라민(cholestyramine)을 80g의 용량으로 1일 3회, 24시간 동안 경구 투여한 경우 24시간 이내에 이 약의 활성 대사체의 혈중농도는 약 40% 정도 감소되었으며 48시간 이내에 49~65% 정도 감소되었다. 활성탄을 경구투여하거나 경구투여한 후 투여한 경우(500mg 6시간 간격으로 24시간 투여한 후), 이 약의 활성대사체의 혈중농도는 24시간 이후에 37% 정도, 48시간 이후에 48% 정도 감소하였다.

(약물제거과정)

- 이 약의 투여를 중단한 후 비침습 혈중농도 0.02mg/L 혹은 0.02 μ g/mL 미만에 도달하기 위하여 다음 과한 약물 제거과정을 밟도록 한다.
- 1) 콜레스테라민(cholestyramine) 80g을 1일 3회, 11일 동안 투여한다.(빠르게 혈중농도를 감소시킬 필요 있는 경우에는 11일 동안 연속적으로 투여하지 않아도 된다.)
- 2) 적어도 14일의 간격을 두고 두 가지 비침습의 검사를 실시하여 혈중농도가 0.02 mg/L(0.02 μ g/mL) 미만임을 확인한다. 만약 혈중농도가 0.02mg/L보다 높은 경우에는 추가적으로 콜레스테라민을 투여하는 것에 대하여 고려한다. 필요한 경우 이러한 약물제거과정을 반복할 수 있다.
- 혈액투석 및 CAPD(지속적 외과 복막투석)에 관한 연구에서 레플루비노이드의 일차 대사산물인 A771726은 제거되지 않았다.

10. 저장상의 주의사항

- 1) 25°C에서 차광보관한다.
- 2) 운반 및 단기/간의 보관 시에는 15~30°C에서 보관할 수 있다.

11. 기타

- 1) 이 약에 의한 약물남용 및 의존성은 없다.
- 2) 랫드를 대상으로 한 2년 간의 발암성 시험에서 6mg/kg의 최대내용량(AUC에 근거하여) 연례에 이 약의 활성대사체의 최대 전신노출량(140%에 해당함)이 약물 경구 투여한 결과 어떠한 발암성의 예도 관찰되지 않았다. 그러나, 수컷 마우스의 경우 2년간의 발암성 시험에서 최고용량인 15mg/kg(AUC에 근거하여) 연례에서의 혈장대사체의 노출량 및 1,7배에 해당하는 경구 투여한 결과 피부종의 발생이 증가하였으나, 같은 시험에서 암컷 마우스는 1.5mg/kg(AUC에 근거하여) 연례에서의 활성대사체의 노출량과 약 1/10에 해당하는 용량에서부터 기관지폐포종 신종 및 암종의 발생이 종양의 의존적으로 증가하였다. 이 약의 임상성 사용과 관련하여 마우스에서의 이러한 관찰 결과들의 유의성은 밝혀지지 않았다.
- 3) 이 약의 발암성변연시험 및 부작기(DNA)변형시험, HGPRT 유전자돌연변이시험 결과 돌연변이를 유발하지 않았다. 또한, 마우스를 이용한 in vivo 소핵시험이나 차이나이소크레스테의 골수세포를 이용한 염색체 이상시험에서도 염색체 이상을 유발하지 않았다. 그러나, 이 약의 소아 대사체인 4-trifluoromethylaminotrimethylamine(TFMA)은 복귀돌연변이 시험과 HGPRT 유전자돌연변이시험에서 돌연변이를 유발하였으나 차이나이소크레스테 세포를 이용한 염색체 이상시험에서 염색체 이상을 유발하였다. TFMA는 마우스를 이용한 in vivo 소핵시험이나 차이나이소크레스테의 골수세포를 이용한 염색체 이상시험에서 염색체 이상을 유발하지 않았다.
- 4) 이 약은 수컷 및 암컷 랫드에게 4.0mg/kg(AUC에 근거하여) 연례에서의 활성대사체의 노출량 및 1/30에 해당)의 용량으로 경구투여한 경우 이들의 수태에 대하여 어떠한 영향도 나타나지 않았다.
- 5) 랫드를 대상으로 한 면역독성시험에서 발양성항체와 대한 항체만 여한 및 methylated bovine serum albumin에 대한 항체 생성성을 억제시키는 것으로 보고되었다.

[저장방법] 차광기밀용기, 25°C이하보관

[사용기간] 제조일로부터 36개월

[포장양단위] 자포포장단위

※사용기한이 경과되었거나 변질, 변색 또는 오손된 제품을 구입하셨을 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다.

※첨부분자 작성일자 이후 변경된 내용은 명문체로 출력하여나 소자사 상담전화로 알 수 있습니다.

☎ 소비자 상담전화 : 080-022-5805 (무로전화서비스)