34mm 35mm

레노미드 정10mg,20mg
(레플루노미드) 01/202506

류마티스관절염 치료제

분류번호:142 KGMP
전문의약품 적격업체

레노미드 정10mg,20mg
(레플루노미드)

【성분 · 함량】 1정 중
10mg
• 유효성분 : 레플루노미드(EP) ······ 10mg
• 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물:소, 사용부위:젖)
• 기타 첨가제 : 산화티탄,스테아르산마그네슘,옥수수전분,콜로이드성이산화규소,크로스포비돈,탤크,포비돈,폴리에틸렌글리콜6000,히프로멜로오스
20mg
• 유효성분 : 레플루노미드(EP) ······ 20mg
• 첨가제(동물유래성분) : 유당수화물(기원동물:소, 사용부위:젖)
• 기타 첨가제 : 산화티탄,스테아르산마그네슘,옥수수전분,콜로이드성이산화규소,크로스포비돈,탤크,포비돈,폴리에틸렌글리콜6000,황색산화제이철,히프로멜로오스

【성상】
10mg : 흰색의 원형 필름코팅정
20mg : 미황색의 삼각형 필름코팅정

【효능 · 효과】
1. 성인에 대하여 아래와 같이 류마티스 관절염 치료에 사용된다.
 • 류마티스 관절염의 징후 및 증상 완화
 • 엑스선(X-ray) 촬영 소견상 관절공간의 감소 및 침식증과 같은 구조적 손상을 억제
 • 류마티스 관절염으로 인하여 저하된 신체기능의 개선
2. 활동성 건선성 관절염의 증상 및 징후의 완화
 이 약을 투여하는 동안 아스피린(aspirin), 비스테로이드성 항염증약물(nonsteroidal anti-inflammatory drug) 및 저용량의 코르티코스테로이드(corticosteroid)와의 병용투여는 계속할 수 있으나, 항말라리아제(antimalarial), 금(gold) 제제의 근육내주사 혹은 경구투여, 디-페니실아민(D-penicillamine), 아자치오프린(azathioprine) 및 메토트렉세이트(methotrexate)와의 병용투여에 대한 연구는 충분히 이루어지지 않았다.

【용법 · 용량】
1. 부하용량
 이 약의 반감기가 길고 권장투여간격이 24시간인 것을 고려할 때, 더욱 빠르게 정상상태의 혈중농도에 도달하기 위하여 일반적으로 부하용량으로 투여를 시작한다. 부하용량으로서 1회 100mg씩, 1일 1회, 3일 동안 투여한다. 류마티스 관절염 환자에서 부하용량 투여를 생략하는 경우, 이상반응 위험이 감소할 수 있다 ('5.일반적 주의 9)'항 참조).
2. 유지용량
 류마티스 관절염 환자에게 유지용량으로서 1일 20mg씩 투여한다. 1일 25mg으로 투여한 경우 일부 환자에서 탈모, 체중감소, 간 효소치의 상승과 같은 이상반응을 경험하였다. 따라서, 유지용량은 1일 20mg을 초과하지 않도록 하며 환자의 임상적 내약성이 좋지 않은 경우에는 1일 10mg까지 유지용량을 감소시킬 수 있다. 건선관절염 환자의 유지용량으로 1일 20mg을 투여한다.
 간효소치에 대한 모니터링을 실시하며 용량 조절이 필요할 수 있다. (경고 – 간독성 참조)
 이 약의 활성 대사체의 반감기가 연장되어 대사체의 함량이 감소되는 데에 수주가 소요될 수 있으므로 용량을 감소시킨 후에는 환자에 대하여 주의깊게 관찰하도록 한다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 이 약의 주성분인 레플루노미드의 활성대사체인 A771726의 반감기가 길기 때문에 투약을 중지한 후에도 이상반응이 나타나거나 지속될 수 있다. 심각한 이상반응이 발생하거나 다른 어떤 이유로 체내에서 이 약을 제거해야 하는 경우, 우선 콜레스티라민(cholestyramine) 혹은 약용탄(charcoal)을 투여하고 필요시 반복 투여한다. 심각한 면역반응 혹은 알러지 반응이 의심되는 경우에는 콜레스티라민(cholestyramine) 혹은 약용탄(charcoal)을 반복 투여하여 이 약을 신속히 제거하여야 한다. 이 약은 테리플루노미드의 모약물이므로, 이 약과 테리플루노미드와의 병용투여는 권장되지 않는다.
2) 간독성: 이 약의 대사체는 단백결합력이 높고 간대사 및 담즙 분비 과정을 통해 제거되고 간독성의 위험성을 가지므로, 간기능 저하 환자에게 사용 시 주의를 요한다. 심각한 간손상 혹은 간질환 병력이 있는 환자에게는 투여하지 않는다. 이 약을 투여하기 전에 ALT(SGPT)를 측정해야하며, 투여 초기 6개월간은 적어도 매월 1회 이상 모니터링을 실시하고 이후에는 6~8주 간격으로 모니터링한다. ALT의 상승 정도 및 지속시간에 따라서 다음과 같이 투여용량을 조절하거나 투여를 중단한다. : ALT 상승치가 정상범위의 상한값의 2~3배로 확인되는 경우에는 1일 20mg에서 10mg으로 투여용량을 줄이고 적절히 모니터링 하면서 투약을 지속한다. ALT 상승치가 정상범위의 상한 값의 2~3배를 계속 유지하거나 3배를 초과하는 것으로 확인된 경우 이 약의 투여를 중단하고 콜레스티라민(cholestyramine) 또는 약용탄을 다시 투여하면서 신중하게 모니터링 한다. 이 약 복용 중 치명적 결과와 관련이 있을 수 있는 심각한 간독성이 드물게 보고되었다. 대부분 투약 6개월 이내에 발생하였고, 간독성(간질환, 기타 간독소)과 관련된 여러 가지 위험요인으로 인해 발생하였다.
3) 메토트렉세이트와의 병용투여: 이 약을 메토트렉세이트와 병용투여 하는 경우 메토트렉세이트의 간독성 모니터링에 관한 미국 류마티스 학회의 지침에 따라 매월 ALT, AST, 혈청알부민 검사를 실시해야 한다.
4) 간질성 폐렴, 폐선유증등의 폐장해, 기회감염에 의한 폐렴의 합병 또는 기왕력이 있는 환자에서 간질성 폐렴이 급속히 진행되어 치사적인 경과에 이르는 증례가 보고되고 있다. 그러므로 이 약에 의한 치료를 시작할 때, 류마티즘 치료경험이 있는 의사가 판단하여 필요한 경우 흉부엑스레이 검사 등으로 확인하고, 투여 여부를 신중히 판단한다.
5) 면역억제 가능성/골수 기능 억제: 이 약은 심각한 면역결핍, 골수 이형성증 또는 심각하고 조절되지 않는 감염을 가진 환자에게는 권장되지 않는다. 심각한 감염이 일어나는 경우, 이 약의 치료를 중지하고 콜레스티라민(cholestyramine) 혹은 약용탄(charcoal)을 투여하도록 한다.
6) 피부 반응: 이 약을 투여 받은 환자에서 스티븐스-존슨 증후군과 독성 피부 표피 괴사, 호산구 증가증과 전신증상을 동반한 약물반응(DRESS)의 사례가 외국에서 드물게 보고되었다. 이 약을 투여 받는 환자가 이러한 증상을 보인다면, 치료를 중지하고 약 제거 과정을 실시하기를 권장한다.
 이 약을 투여 받은 환자에서 피부 궤양이 발생할 수 있다. 이 약과 관련된 피부 궤양이 의심되거나 적절한 치료에도 불구하고 피부 궤양이 지속되는 경우 이 약의 치료를 중지하고 약 제거 과정을 고려해야 한다. 피부 궤양에 따른 이 약의 재개에 대한 결정은 적절한 상처 치유에 대한 임상적 판단에 근거해야 한다.
 이 약을 투여 받은 환자에서 수술 후 상처 치유 장애가 발생할 수 있다. 개별 평가에 기반하여, 수술 전후 기간에 이 약의 치료를 중지하고 약물 제거 과정을 실시하는 것을 고려할 수 있다. 이 약의 치료를 일시적으로 중단하는 경우, 이 약의 재개에 대한 결정은 적절한 상처 치유에 대한 임상적 판단에 기반해야 한다.
7) 악성 종양: 몇몇 면역억제제 사용 시 악성 종양의 위험, 특히 림프세포증식성 질환의 위험이 증가된다. 이 약으로 치료받는 경우 면역억제의 가능성이 있다. 이 약에 대한 임상시험에서 악성 종양과 림프세포증식성 질환의 발현율이 분명하게 증가 된다는 보고는 없었으나 악성 종양 또는 림프세포증식성 질환의 위험이 증가하는지를 평가하기 위해서는 더 큰 규모의 장기간 연구가 필요하다.
8) 이 약을 투여한 후 다음과 같은 치명적인 중대한 이상반응 (백혈구감소증, 간질성폐렴, 간부전, 급성간괴사, 감염 등)이 보고된 바 있으므로 이 약의 처방 및 투약은 류마티스성 관절염 치료에 충분한 지식이 있는 의사의 감독 하에 적절한 의학적 치료가 가능한 치료시설에서 이루어져야 한다.
9) 이 약 투여 전 환자에게 다음과 같은 이상반응 발생가능성을 설명하고, 기침, 발열, 무호흡, 발진, 피부소양, 구내염, 권태감, 황달 증상이 관찰될 때 이 약의 복용을 중단하고 즉시 의사와 상의하도록 충분히 환자에게 주지시켜야 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것
1) 이 약 또는 테리플루노미드에 대하여 과민증이 있는 환자
2) 임부 및 가임여성: 이 약을 임부에게 투여 시 태아에게 위험을 초래할 수 있다. 랫드에게 태자의 기관형성기 동안 이 약을 15mg/kg의 용량으로 경구 투여한 결과 최기형성 효과를 유발하였다. (무안구증 혹은 소안구증 및 내수두증 등이 가장 현저한 변화로서 관찰되었다.) AUC에 근거하여 랫드에서의 이러한 전신 노출량은 인체에서의 노출량의 약 1/10에 상응하였다. 또한, 이러한 노출 조건하에서 이 약은 모동물의 체중 감소와 생존 태자의 체중 감소로 인한 태자 사망율의 증가 등을 유발하였다. 토끼에게 태자의 기관형성기 동안 이 약을 10mg/kg의 용량으로 경구 투여한 결과 융합성의 흉골형성장애가 관찰되었으며 AUC에 근거하여 이 용량에서의 노출량은 인체에서의 최대노출량과 근본적으로 동등하였다. 1mg/kg의 용량에서는 랫드 및 토끼 모두 최기형성 효과를 나타내지 않았다. 암컷 랫드에게 이 약을 1.25mg/kg의 용량으로 교배 전 14일부터 수유기까지 계속 투여한 결과 출생자의 생후생존율은 크게 감소하였다.(90% 이상) 1.25mg/kg 투여 시 전신노출량은 AUC에 근거하여 인체에서의 노출량의 약 1/100에 상응하였다. 이 약은 임신 중이거나 임신 가능성이 있는 여성에게는 투여해서는 안 된다. 만약 임신 중 이 약을 복용하거나 복용 중 임신한 경우에는 환자에게 태아에 대한 위험을 알리도록 한다.
3) 이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성(galactose intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍증(Lapp lactase deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애(glucose-galactose malabsorption) 등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 간질성폐렴, 폐선유증 등의 폐장해, 기회감염에 의한 폐렴 또는 이러한 기왕력이 있는 환자 (간질성폐렴이 진행되어 치사적인 경과에 이른 보고가 있음)
2) 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증을 동반한 환자, 골수기능저하환자, 골수억제를 일으키기 쉬운 환자 (혈액학적 이상반응 발현이 증가할 수 있다.)
3) 간질환이 있었던 환자 (이상반응 발현을 증가시킬 우려가 있다.)
4) 간독성, 혈액독성 또는 면역억제작용이 있는 약물을 최근까지 투여 받았거나 또는 현재투여중인 환자 (이상반응 발현을 증가시킬 우려가 있다.)
5) 신장애가 있는 환자 (이상반응 발현을 증가시킬 우려가 있다.)
6) 중증감염증 또는 중증면역부전 (AIDS 등) 환자 (면역기능을 억제하고, 감염증을 증가시킬 우려가 있다)

4. 이상반응
(1) 임상시험
 이 약의 투여와 관련하여 설사, 간 효소치(ALT, AST)의 상승, 탈모 및 발진 등의 이상반응이 있으며, 임상시험 결과 다음과 같은 이상사례들이 류마티스관절염 환자의 3% 이상에서 보고된 바 있다(표1).

표1. 이 약 투여군의 3% 이상에서 이상사례를 보이는 환자의 비율

	모든RA 연구	위약대조연구				활성대조연구	
		MN301, US301				MN302*	
	LEF (N=1339)[1]	LEF (N=315)	PBO (N=210)	SSZ (N=133)	MTX (N=182)	LEF (N=501)	MTX (N=498)
전신계							
과민반응	2%	5%	2%	0%	6%	1%	2%
무력증	3%	6%	4%	5%	6%	3%	3%
독감 증후군	2%	4%	2%	0%	7%	0%	0%
상기도 감염	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
상해 사고	5%	7%	5%	3%	11%	6%	7%
통증	2%	4%	2%	1%	5%	1%	<1%
복통	6%	5%	4%	4%	8%	6%	4%
요통	5%	6%	3%	4%	9%	8%	7%
순환기계							
고혈압[2]	10%	9%	4%	4%	3%	10%	4%
–고혈압의 새로운 발병		1%	<1%	0%	2%	2%	<1%
흉통	2%	4%	2%	2%	4%	1%	2%
소화기계							
식욕부진	3%	3%	2%	5%	2%	3%	3%
설사	17%	27%	12%	10%	20%	22%	10%
소화불량	5%	10%	10%	13%	13%	6%	7%
위장염	3%	1%	1%	0%	6%	3%	3%
비정상적간효소 수치	5%	10%	2%	4%	10%	6%	17%
오심	9%	13%	11%	19%	18%	13%	18%
위장통증/복통	5%	6%	4%	7%	8%	8%	8%
구내궤양	3%	5%	4%	3%	10%	3%	6%
구토	3%	5%	4%	4%	3%	3%	3%
대사,영양 장애							
저칼륨혈증	1%	3%	1%	1%	1%	1%	<1%
체중 감소[3]	4%	2%	1%	2%	0%	2%	2%
근골격계							
관절통	1%	4%	3%	0%	9%	1%	<1%
근경련	1%	4%	2%	2%	6%	0%	0%
관절 장애	4%	2%	2%	2%	2%	8%	6%
윤활막염	2%	<1%	1%	0%	2%	4%	2%
건초염	3%	2%	0%	1%	2%	5%	1%
신경계							
어지러움	4%	5%	3%	6%	5%	7%	6%
두통	7%	13%	11%	12%	21%	10%	8%
지각이상	2%	3%	1%	1%	2%	4%	3%
호흡기계							
기관지염	7%	5%	2%	4%	7%	8%	7%
기침 증가	3%	4%	5%	3%	6%	5%	7%
호흡기 감염	15%	21%	21%	20%	32%	27%	25%
인두염	3%	2%	1%	2%	1%	3%	3%
폐렴	2%	3%	0%	0%	1%	3%	3%
비염	2%	5%	2%	4%	3%	2%	2%
부비동염	2%	5%	5%	0%	10%	1%	1%
피부 및 부속기관							
탈모	10%	9%	1%	6%	6%	17%	10%
습진	2%	1%	1%	1%	1%	3%	2%
소양증	4%	5%	2%	3%	2%	6%	2%
발진	10%	12%	7%	11%	9%	11%	10%
피부 건조증	2%	3%	2%	2%	0%	3%	1%
비뇨 생식기계							
요로 감염	5%	5%	7%	4%	2%	5%	6%

* MN302 연구는 10%의 환자만 엽산(folate)을 투여 받았고, US301 연구는 모든 환자들이 엽산을 투여 받았으며, MN301 연구는 모든 환자들이 엽산(folate)을 투여 받지 않았다.
[1] 레플루노미드를 투여한 모든 시험을 포함
[2] 제 3상 임상시험의 모든 레플루노미드(leflunomide)치료군에서 고혈압을 기저질환으로 가진 환자가 지나치게 많았다.
[3] 모든 제 2상과 제 3상 연구의 메타 분석에서, 레플루노미드를 투여 받는 환자에서 처음 6개월간 10%의 환자가 10~19파운드(4.54~8.62kg)의 체중감소를 보였고 2%는 20파운드 이상(9.07kg)의 체중감소를 보였다. 레플루노미드를 투여 받는 환자 중 4%에서 치료기간 최초 6개월 이내에 체중의 10%가 감소되었다.

(2) 다음과 같은 이상반응들이 류마티스관절염 환자에서 보고된 바 있다.
 이상반응은 발현빈도에 따라 매우 흔하게(10% 이상), 흔하게(1% 이상 10% 미만), 흔하지 않게(0.1% 이상 1% 미만), 드물게(0.01% 이상 0.1% 미만), 매우 드물게 (0.01% 미만), 빈도불명(수집된 자료로 측정할 수 없음)으로 구분하였다.
1) 소화기계 · 간
 설사, 구역, 구토, 식욕부진, 담석증, 대장염, 변비, 식도염, 고창, 위염, 치은염, 혈변, 구강 모닐리아증, 타액선 확대, 구내염(혹은 아프타성 구내염), 치아질환, 구내점막 이상(예, 구내염, 구내궤양), 복통, 간 파라미터의 상승(예, transaminases, gamma-GT, alkaline phosphatase, bilirubin), 구내건조 등이 나타날 수 있고, 흔하게 미세장염을 포함한 대장염, 드물게 간염, 황달/담즙울체, 매우 드물게 간부전, 급성 간괴사 등의 심각한 간손상, 췌장염이 나타날 수 있다.
2) 심혈관계
 혈압상승, 협심증, 편두통, 심계항진, 빈맥, 혈관염, 혈관확장, 정맥류성 정맥, 빈도불명의 폐고혈압
3) 혈액 및 림프계
 무과립구증, 빈혈(철 결핍성 빈혈 포함), 반상출혈 등이 나타날 수 있다. 드물게 백혈구감소증, 혈소판감소증, 호산구증가증, 범혈구감소증이 나타날 수 있다.
4) 신경 · 정신계
 두통, 지각이상, 불안, 우울증, 불면증, 신경통, 신경염, 수면장애, 발한, 어지러움, 졸음, 미각장애, 매우 드물게 말초신경병증이 나타날 수 있다.
5) 알러지반응, 피부 및 부속기관
 여드름, 접촉피부염, 진균성 피부염, 모발 변색, 혈종, 단순포진, 대상포진, 손톱질환, 피부결절, 피하결절, 반점구진성 발진, 피부질환, 피부변색, 피부궤양.
 빈도 불명의 피부 홍반 루푸스와 농포성 건선 또는 건선악화, 호산구 증가증과 전신증상을 동반한 약물반응 DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)이 나타날 수 있다.
 경증의 알러지 반응(반점과 발진), 소양증, 습진, 건성피부, 탈모 증가 등이 나타날 수 있고, 드물게 담마진, 매우 드물게 아나필락시스 반응, 스티븐스-존슨 증후군, 표피괴사성 용해 등이 나타날 수 있다. 피부 괴사성 혈관염을 포함하여 혈관염이 매우 드물게 보고되었는데 기저질환으로 인해 이 약과의 인과관계는 확립할 수 없었다.
6) 감염
 드물게 중증의 감염 및 패혈증이 나타날 수 있고, 이는 치명적일 수도 있다. 대부분의 경우, 류마티스 질환 외에 감염 가능성을 높이는 면역억제제 병용요법 및/또는 이미 앓고 있는 다른 질환(comorbid disease) 등이 병합되어진 결과였다. 레플루노미드와 같이 면역억제 가능성이 있는 약물들은 기회감염을 포함하여 감염에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다. 임상시험에서 위약 투여에 비해 본제 투여시 비염, 기관지염, 폐렴이 약간 증가되었지만 전반적인 감염 발생율은 동등한 수준이었다.
7) 호흡기계, 흉부 및 종격동 질환
 천식, 호흡곤란, 비출혈, 폐질환, 드물게 간질성폐질환이 나타날 수 있다. 치사적인 간질성 폐렴이 보고되었으므로, 발열, 기침, 호흡곤란 등의 임상증상이나 KL-6, CRP 등의 검사치 이상이 확인된 경우에는, 신속히 흉부 엑스레이 검사를 행하고 이 약의 투여를 중지함과 동시에 부신피질호르몬제 투여 등 적절한 처치가 필요하다.
8) 전신계
 농양, 낭, 발열, 탈장, 권태감, 동통, 경부통, 골반통
9) 대사 및 영양장애
 크레아티닌 포스포키나제(creatinine phosphokinase) 상승, 말초부종, 고혈당증, 당뇨병
10) 비뇨 생식기계
 단백뇨, 방광염, 배뇨곤란, 혈뇨, 월경장애, 질 모닐리아증, 전립선질환, 빈뇨, 유의적이지 않은(가역적인) 정액 농도 감소, 총 정자수 감소, 정자 운동능 감소
11) 근골격계
 관절증, 점액낭염, 근경련, 근육통, 골 괴사, 골통, 건초염, 건파열
12) 기타
 체중감소, 무력증, 저칼륨혈증, 고지혈증, 요산감소, 갑상선기능항진증, 시야 흐림, 백내장, 결막염, 안질환
 몇몇 면역억제제를 투여하는 경우 암(특히, 림프세포증식증) 발생 위험성이 증가한다고 알려져 있다.
(3) 국내 시판 후 조사결과
1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 687명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증례율은 인과관계와 상관없이 5.5%(38명/687명, 59건)로 보고되었다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 5.1%(35 명/687명)이며 다음과 같다. 'SGPT 상승'이 1.5%(10명/687명)로 가장 많았으며, 'SGOT 상승' 1.2%(8명/687명), '식욕부진' 0.6%(4명/687명), '간기능이상', '오심', '발진', '소양감', '탈모증' 각 0.4%(3명/687명), '설사', '소화불량', '위장관질환' 각 0.3%(2명/687명), '대상포진', '동통', '무력', '감각이상', '현기증', '심계항진', '맥관염', '기관지 천식' 각 0.1%(1명/687명)였다. 약물과의 관련성은 없었으나 중대한 이상반응으로 심근경색 0.1%(1명)이 보고되었고, 예상치 못한 약물이상반응은 '소화불량' 0.3%(2명)이 보고되었다.
2) 국내 시판 후 조사결과에서 관절염, 위염등 동반질환이 있는 환자의 이상반응 발현율이 동반질환이 없는 환자의 이상반응 발현율 보다 유의적으로 높았으며(13.3% vs 2.9%, P<0.0001), 1일 평균투여량을 20mg 초과하여 투여한 환자의 이상반응 발현율이 20mg 이하 투여한 환자의 이상반응 발현율에 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 간질성 폐렴, 간염이 각 1건씩 보고되었다.
4) 기타사항: 시판 후 조사기간 동안 보고된 국내인의 안전성 자료로서, 국내 7개 대학병원에서 레플루노미드를 처방받은 류마티스성 관절염 환자 1,010명을 후향적으로 조사한 결과, 10명(1%)의 환자에서 간질성 폐질환이 발생하였고, 이 환자 중 6명은 기존의 폐질환(간질성폐질환, 결핵, 폐기종)을 가졌으며, 폐질환의 기왕력이 있는 군이 기왕력이 없는 군에 비해 레플루노미드 투여 시 간질성 폐질환 발현율이 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 투여 시 주의하여야 하며, 이 약의 대사체는 단백결합이 높다는 것을 고려한다.
2) 조혈계 및 면역계 : 골수기능 손상 환자, 골수기능 억제의 위험을 가진 환자 및 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등을 가진 환자의 경우 혈액학적 발생의 위험이 증가된다.
 이 약 투여전과 투여 초기 6개월간은 매월 1회, 이후에는 6~8주 간격으로 백혈구수와 혈소판수를 포함하여 전혈구계산치(CBC; complete blood cell count)를 측정한다. 메토트렉세이트 또는 기타 면역억제제와 병용투여하는 경우 매월 지속적인 모니터링이 필요하다.
 보다 잦은 전혈구계산치(CBC; complete blood cell count) 측정을 요하는 환자 ;
 – 면역억제제 혹은 혈액독성제제를 투여받는 중이거나 이러한 약물의 투여 이후 약물 제거 과정 없이 바로 이 약을 투여받는 자
 – 유사한 혈액학적 이상의 병력이 있는 자
 – 관절염 이외의 원인에 의한 혈액학적 이상 증상을 가지고 있는 자.
 임상적 경험으로 알려진 바는 없으나 면역억제 가능성이 있으므로, 이 약은 다음의 환자에게는 투여하지 않는다.
 – 심각한 면역저하(예, 에이즈)
 – 심각한 골수기능 손상
 – 심각한 감염
3) 감염 : 레플루노미드와 같이 면역억제 가능성이 있는 약물은 기회감염을 포함하여 감염에 대한 감수성이 높아질 수 있다. 감염은 방치할 경우 더욱 악화될 수 있으므로, 초기에 적극적으로 치료해야 한다.
 심각한 감염의 경우 이 약 투여를 중단하고 약물제거 과정을 갖는다.
 치료를 시작하기 전에 모든 환자들의 활성 및 잠재적 결핵에 대해 평가하도록 한다. 감염의 재발 위험이 있으므로 결핵의 기왕력이 있는 환자에게 투여 시 신중하게 모니터링 한다.
4) 가임 여성의 경우 태아에 대한 위험에 대해 의사와 충분히 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) 지금까지 알려진 바로는 이 약은 남성에 의해 나타날 수 있는 태아 독성과는 관련이 없는 것으로 보이나 이를 평가할 수 있는 동물실험은 실시되지 않았다. 따라서, 이러한 위험을 최소화하기 위해서 아이를 갖기를 원하는 남성은 이 약의 복용을 중단하고 약물제거 과정을 갖는다.
6) 본제 투여 전과 투여 시 주기적으로 혈압을 측정한다.
7) 호흡기계 : 간질성폐렴의 발병 또는 진행이 일어날 수 있고, 급속하게 발병, 진행하여 치사적인 경과에 이른 사례가 보고되고 있다. 이러한 증례 중에는 간질성폐렴, 폐선유증 등의 폐장해, 기회감염에 의한 폐렴의 합병 또는 기왕력이 있는 환자, 메토트렉세이트, 부실라민을 포함한 다른 항류마티즘제(DMARD)를 최근까지 투여하였거나 또는 투여중인 환자가 포함되어 있다. 이 약의 투여 시 간질성폐렴, 폐선유증 등의 폐장해, 기회감염 등에 의한 폐렴의 합병 또는 기왕 유무를 확인한 후에 투여를 개시할 것. 투여 중 발열, 기침, 호흡곤란 등의 임상증상이나 KL-6, CRP등의 검사치에 충분히 주의하고, 이상이 확인된 경우에는 신속히 흉부 엑스레이 검사를 실시하여, 이 약의 투여를 중지함과 동시에 부신피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 행할 것. 또한 약물 제거법을 실시하는 것이 바람직하다.
8) 말초 신경병증: 이 약을 투여받은 환자에서 말초 신경병증 사례가 보고되었다. 대부분의 환자는 이 약 투여 중단 후 회복되었으나, 일부 환자에서 지속적인 증상을 보였다. 60세 이상, 신경독성 약물의 병용, 당뇨병은 말초 신경병증의 위험을 증가시킬 수 있다. 이 약을 복용하는 환자에서 말초신경병증이 나타나면, 투약 중단 및 약물제거 실시를 고려한다.
9) 이전에 DMARD를 투여한 적이 없는 초기 류마티스 관절염 환자(n=121)에게 처음 3일간 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 프로파일과 일치하였으나, 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 병용투여 시 이상반응 발생이 증가할 수 있고, 이 약 투여 후 상기 제제들을 사용할 경우에도 그러하므로 약물 제거과정을 거쳐야 한다.
2) 류마티스 관절염 환자 30명을 대상으로 한 이 약 (1일 10~20mg)과 메토트렉세이트(methortrexate, 1주 10~25mg)의 소규모 병용투여 시험 결과 5명에서 간 효소치들이 2~3배 상승하였으나 모두 정상으로 회복되었으며, 그 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여 시에도 정상치로 회복되었으며, 나머지 3명은 이 약의 투여 중단 후 정상치로 회복되었다. 또한 다른 5명에서는 간효소치가 3배를 초과하여 상승하였으나, 이들 모두 정상치로 회복되었으며 그 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여 시에도 정상치로 회복되었으며, 나머지 3명은 이 약의 투여 중단 후 정상치로 회복되었다. 그러므로 일반적으로 이 약에서 메토트렉세이트로 전환하고자 할 경우 휴약 기간을 둘 필요는 없으나 전환 초기에 간 효소의 모니터링이 권유된다.
3) 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 반감기가 긴 점을 고려해야 한다.
4) 본제의 흡수는 음식물에 영향 받지 않는다.
5) 다른 약물이 이 약에 미치는 영향
 ① in vitro 연구에서 Cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2C19 및 3A4가 이 약의 대사에 관련이 있는 것으로 나타났다. 이 약과 시메티딘의 체내 상호작용 연구(비특이적 약한 Cytochrome P450 (CYP) 저해제)에서 A771726 노출에 대한 유의한 영향이 없음이 입증되었다.
 ② 리팜피신(비특이적 Cytochrome P450 유도제)을 반복 투여 받고 있는 환자에게 이 약을 1회 병용투여한 결과 이 약의 활성대사체의 최고 혈중농도는 이 약을 단독 투여했을 때보다(약 40% 정도) 증가하였다. 따라서, 이 약을 반복 투여할 경우 혈중농도가 계속적으로 증가할 가능성이 있으므로, 리팜피신과 병용투여하는 환자일 경우 신중한 주의가 요구된다.
 ③ 콜레스티라민(cholestyramine) 및 약용탄을 투여할 경우 이 약의 활성대사체(A771726)의 혈중 농도는 빠르게 감소된다.
6) 이 약이 다른 약물에 미치는 영향
 ① 레파글리니드에 대한 영향(CYP2C8 기질): A771726의 반복 투여 이후 레파글리니드 C_{max}와 AUC (각각 1.7배 및 2.4배)가 상승했고, 이는 A771726가 체내에서 CYP2C8의 억제제라는 것을 의미한다. 더 높은 노출 수치로 인해 레파글리니드, 파클리탁셀, 피오글리타존 또는 로지글리타존과 같이 CYP2C8에 의해 대사되는 약물을 병용 투여 시 환자들을 모니터링 하는 것이 권장된다.
 ② 카페인에 대한 영향 (CYP1A2 기질): A771726의 반복 투여로 카페인 (CYP1A2 기질)의 평균 C_{max}와 AUC가 각각 18% 및 55%가 감소하였으며, A771726가 체내에서 CYP1A2의 약한 유도제가 될 수 있다. CYP1A2에 의해 대사되는 약물 (둘록세틴, 알로세트론, 테오필린 및 티자니딘 등)의 약효가 감소할 수 있기 때문에 병용 치료 시에 주의 깊게 사용되어야 한다.
 ③ 유기음이온 수송체 3 (OAT3) 기질에 대한 영향: A771726의 반복 투여 이후 평균 세파클로르 C_{max}와 AUC (각각 1.43배 및 1.54배)가 상승되었고, 이는 체내에서 A771726가 OAT3의 저해하는 것을 의미한다. 세파클로르, 벤질페니실린, 시프로플록사신, 인도메타신, 케토프로펜, 푸로세미드, 시메티딘, 메토트렉세이트, 지도부딘 등의 OAT3의 기질과는 신중하게 투여하여야 한다.
 ④ BCRP 및/또는 유기음이온 수송 폴리펩타이드 B1와 B3 (OATP1B1/B3) 기질에 대한 영향: A771726과 BCRP 기질 (로수바스타틴)간의 약동학적 상호작용이 관찰되었지만, 이 약과 (1일 10 ~ 20mg) 메토트렉세이트 (BCRP 기질; 1주 10 ~ 25mg) 사이의 약동학적 상호작용이 없음이 입증되었다. A771726의 반복투여 시 로수바스타틴의 평균 C_{max}와 AUC가 각각 2.65배, 2.51배 증가하였다. 그러나 혈장 로수바스타틴의 농도 증가가 HMG-CoA 환원효소 활성에 영향을 주지는 않았다. 병용 투여하는 경우, 로수바스타틴 용량은 1일 10mg을 초과해서는 안 된다.
 다른 BCRP(예, 메토트렉세이트, 토포테칸, 설파살라진, 다우노루비신, 독소루비신)과 OAPT 계열 특히 HMG-CoA 환원효소 저해제(예, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 프라바스타틴, 메토트렉세이트, 나테글리니드, 레파글리니드, 리팜피신)와의 병용투여 시 주의를 요한다. 환자의 약물에 대한 과다 노출의 증상 및 징후에 대해 면밀히 모니터링을 해야 하고, 이들 약물의 용량 감소를 고려해야 한다.
 ⑤ 경구 피임제에 대한 영향(0.03mg의 에티닐에스트라디올 및 0.15mg의 레보놀게스트렐): in vivo 약물상호작용 연구에서 이 약과 트리페이직 경구 피임제 사이의 유의한 약물 상호작용이 없음이 입증되었다.
 A771726의 반복투여 시 평균 에티닐에스트라디올의 C_{max}와 AUC_{0-24}가 1.58배, 1.54배 증가하였으며 레보노르게스트렐의 C_{max}와 AUC_{0-24}는 1.33배, 1.41배 증가하였다. A771726로 인한 경구용 피임제의 유효성에 대한 부정적인 영향이 예상되지는 않으나, 이 약과 경구용 피임제를 병용투여하는 경우 약의 종류와 용량에 대한 고려가 필요하다.
 ⑥ 와파린에 대한 영향: 이 약과 와파린이 병용 투여 시 프로트롬빈 시간이 증가한 사례가 보고되었다. A771726 반복투여 시 S-와파린의 약동학에 영향은 없었으며, 이는 A771726이 CYP2C9의 유도제 또는 저해제가 아님을 시사한다. 그러나 A771726과 와파린을 병용투여 하였을 때 와파린을 단독 투여했을 때와 비교하여 국제정상화비율(INR: international normalized ratio) 피크가 25% 감소하였다. 따라서 와파린과 이 약을 병용 투여할 경우에는 INR을 면밀히 추적하고 관찰할 것을 추천한다.
 ⑦ In vitro 시험에서 이 약은 Cytochrome P4502C9(CYP2C9)의 활성을 억제했다. CYP2C9에 의해 대사되는 약물로는 페니토인(phenytoin), 톨부타마이드(tolbutamide), 와파린(warfarin), 그리고 NSAIDs가 있다.
 이 중 페니토인, 톨부타마이드와 관련된 임상학적 유의성은 알려진 바 없으며, 임상시험에서 NSAIDs와 이 약을 병용투여 했을 때 안전성 문제는 없었다.

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 임신 중이거나 임신 가능성이 있는 여성에게는 투여해서는 안 된다.
2) 가임 여성에 대한 사용 : 임부에 대한 임상시험은 실시되지 않았으나, 동물실험 결과 태아의 사망 혹은 최기형성 효과를 유발할 위험이 증가될 수 있으므로 가임여성은 치료기간동안 임신이 배제되거나 확실한 피임법 사용이 확인되지 않은 경우, 이 약의 활성대사체인 A771726의 혈중농도가 0.02mg/L이상이면 투여하지 않도록 한다. 또한, 투여를 시작하기 전에 태아에 심각한 위험을 끼칠 가능성에 대하여 충분히 의사와 상담하도록 한다.
 만약 월경이 지연되거나 임신을 의심할 만한 다른 증상이 있는 경우에는 즉시 의사에게 알리고 임신일 경우 의사와 충분히 상담하도록 한다. 월경이 처음 지연될 때 약물제거 과정을 실시하여 활성대사체의 혈중농도를 빠르게 감소시켜 태아에 대한 위험을 감소시킬 수 있다.
 이 약을 투여하는 중 임신을 원하는 경우에는 투여를 중단하고 약물 제거과정을 거쳐야 한다.
 적어도 14일 이상의 간격을 두고 두 번의 시험을 실시하여 활성대사체의 혈중 농도가 0.02mg/L 미만임을 확인해야 한다. 동물실험에서의 결과에 근거하여 인체에서의 활성대사체의 혈중농도가 0.02mg/L(0.02㎍/mL) 미만인 경우에 위험을 최소화할 수 있을 것으로 예상된다.
 약물 제거과정을 거치지 않는 경우 약물 청소율에 대한 개인차에 따라 활성 대사체의 혈중 농도가 0.02mg/L 이하로 도달하는데 2년까지 걸릴 수 있다. 만약 약 2년간 확실한 피임을 보장할 수 없다면, 약물 제거과정을 거치는 것이 좋다. 약물 제거과정 중에는 3상 경구 피임제의 효과가 보장되지 않으므로 피임법을 바꿀 것이 권장된다.
3) 수유부에게는 이 약을 투여해서는 안 된다. 이 약 또는 이 약의 활성체가 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나 많은 약물들이 모유로 이행되고 수유한 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 일일권장량의 5배까지 장기간 과다복용 한 환자의 예와 단기간 동안 과다 복용한 예가 성인과 소아 환자에서 보고되었다. 과량투여와 관련된 대부분의 보고에서 이상반응은 나타나지 않았다. 보고된 이상반응은 이 약의 안전성 프로파일과 일치하였다. 가장 빈번히 발생한 이상반응으로 설사, 복통, 백혈구감소증, 빈혈, 간기능 검사수치 상승이 있었다.
마우스 및 랫드를 대상으로 한 급성독성시험에서, 경구 투여시의 최소 독성용량은 각각 200~500mg/kg, 100mg/kg이었다.(각각, 인체에서의 최대 권장용량의 약 350배를 초과함)
이 약의 독성이 나타나거나 과량 투여한 경우에는 콜레스티라민(cholestyramine) 또는 약용탄을 투여하여 체내로부터 이 약의 소실을 가속화시킨다. 3명의 건강한 지원자에게 콜레스티라민(cholestyramine)을 8g의 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.
약용탄을 경구투여하거나 경비위관으로 투여한 경우(50g씩 6시간 간격으로 24시간 동안 투여), 이 약의 활성대사체의 혈중농도는 24시간 이후에 37% 정도, 48시간 이후에 48% 정도 감소하였다.
(약물제거과정)
이 약의 투여를 중단한 후 비검출 혈중농도(0.02mg/L 혹은 0.02㎍/mL 미만)에 도달하기 위하여 다음과 같은 약물제거과정을 받도록 한다.
1) 콜레스티라민(cholestyramine) 8g을 1일 3회, 11일 동안 투여한다.(빠르게 혈중농도를 감소시킬 필요가 없는 경우에는 11일 동안 연속적으로 투여하지 않아도 된다.)
2) 적어도 14일의 간격을 두고 두 가지 별도의 검사를 실시하여 혈중농도가 0.02mg/L(0.02㎍/mL) 미만임을 확인한다. 만약 혈중농도가 0.02mg/L보다 높을 경우에는 추가적으로 콜레스티라민을 투여하는 것에 대하여 고려한다. 필요한 경우 이러한 약물제거과정은 반복할 수 있다.
 혈액투석 및 CAPD(지속적 외래 복막투석)에 관한 연구에서 레플루노미드의 일차 대사물인 A771726 은 제거되지 않았다.

10. 저장상의 주의사항
1) 25℃에서 차광보관한다.
2) 운반 및 단기간의 보관 시에는 15~30℃에서 보관할 수 있다.

11. 의약품동등성시험 정보[주1]
가. 시험약 아레이정20밀리그램(레플루노미드)[한림제약(주)]와 대조약 아라바정20밀리그램(레플루노미드)[(주)사노피-아벤티스코리아]와 2x2 교차시험으로 각 1정씩 건강한 성인에게 공복 시 단회 경구투여하여 23명의 혈중테리플루노미드(레플루노미드의 활성대사체)를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC_t, C_{max})를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25 이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		$AUC_{0-624hr}$ (μg · hr/mL)	C_{max} (μg/mL)	T_{max}(hr)	$t_{1/2}$(hr)
대조약	아라바정20밀리그램(레플루노미드) [(주)사노피-아벤티스코리아]	677.8±251.0	3.139±0.731	3.00 (1.00 ~ 9.00)	222.7±82.8
시험약	아레이정20밀리그램(레플루노미드) [한림제약(주)]	645.2±216.8	2.832±0.693	4.00 (1.00~48.00)	232.3±88.1
90% 신뢰구간* (기준 : log 0.8 ~ log 1.25)		log 0.9172 ~ 1.0023	log 0.8234 ~ 0.9831	–	–

(AUC_t, C_{max}, $t_{1/2}$; 평균값±표준편차, T_{max} ; 중앙값(범위), n=23)
AUC_t : 투약시간부터 최종혈중농도 정량시간 t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C_{max} : 최고혈중농도
T_{max} : 최고혈중농도 도달시간
$t_{1/2}$: 말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90%신뢰구간

나. 의약품동등성시험기준 제7조제2항에 따라, 시험약 아레이정10밀리그램(레플루노미드)[한림제약(주)]은 대조약 아레이정20밀리그램(레플루노미드)[한림제약(주)]과의 비교용출시험자료를 제출하였으며, 대조약과 용출양상이 동등하였다. 이에 따라 해당 자료로서 생물학적동등성을 입증하였다.
[주1] 이 약은 한림제약(주) 아레이정20밀리그램(레플루노미드) 및 아레이정10밀리그램(레플루노미드)과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 한림제약(주)에 위탁 제조하였음.

12. 기타
1) 이 약에 의한 약물남용 및 의존성은 없다.
2) 랫드를 대상으로 한 2년간의 발암성 시험에서 6mg/kg의 최대내성용량(AUC에 근거하여 인체에서의 활성 대사체의 최대 전신노출량의 약 1/40에 해당)까지 이 약을 경구 투여한 결과 어떠한 발암성의 예도 관찰되지 않았다. 그러나 수컷 마우스의 경우 2년간의 발암성 시험에서 최고용량인 15mg/kg(AUC에 근거하여 인체에서의 활성대사체의 노출량의 약 1.7배에 해당)을 경구 투여한 결과 림프종의 발생이 증가하였으며, 같은 시험에서 암컷 마우스는 1.5mg/kg(AUC에 근거하여 인체에서의 활성대사체의 노출량의 약 1/10에 해당)의 용량에서부터 기관지폐포성 선종 및 암종의 발생이 용량 의존적으로 증가하였다. 이 약의 임상적 사용과 관련하여 마우스에서의 이러한 관찰 결과들의 유의성은 밝혀지지 않았다.
3) 이 약은 복귀돌연변이시험 및 부정기DNA합성시험, HGPRT 유전자돌연변이시험 결과 돌연변이를 유발하지 않았다. 또한, 마우스를 이용한 in vivo 소핵시험이나 차이니즈햄스터의 골수세포를 이용한 염색체 이상시험에서도 염색체 이상을 유발하지 않았다. 그러나 이 약의 소수 대사체인 4-trifluoromethylaniline(TFMA)은 복귀돌연변이 시험과 HGPRT 유전자돌연변이시험에서 돌연변이를 유발하였으며 차이니즈햄스터 세포를 이용한 염색체 이상시험에서 염색체 이상을 유발하였다. TFMA는 마우스를 이용한 in vivo 소핵시험이나 차이니즈햄스터의 골수세포를 이용한 염색체 이상시험에서는 염색체 이상을 유발하지 않았다.
4) 이 약은 수컷 및 암컷 랫드에게 4.0mg/kg(AUC에 근거하여 인체에서의 활성대사체의 노출량의 약 1/30에 해당)의 용량으로 경구 투여한 경우 이들의 수태능에 대하여 어떠한 영향도 나타내지 않았다.
5) 랫드를 대상으로 한 면역독성시험에서 면양적혈구에 대한 항체반응 저하 및 methylated bovine serum albumin에 대한 항체 생성능을 억제시키는 것으로 보고되었다.

【포장단위】
30정, 100정

【저장방법 및 사용기간】
차광, 기밀용기, 25℃이하 보관, 제조일로부터 36개월

【학술정보문의】
080-585-0004

※ 의약품을 사용하기 전에 첨부문서를 주의 깊게 읽어야 하며, 첨부문서를 의약품과 함께 보관하십시오.
※ 본 제품은 우수 의약품제조 및 품질관리기준(KGMP)를 필한 제품입니다. 구입 시 사용기한이 지났거나 변질, 변패 또는 오손된 제품은 구입하신 약국을 통하여 교환 가능합니다.
※ 사용(유효)기한이 지난 의약품은 사용하지 마십시오.
※ 의약품 용어설명, 의약품 정보, 첨부문서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 의약품 부작용 신고 및 피해구제 신청 : 한국의약품안전관리원(1644-6223, 14-3330)

【제조자】
한림제약(주) / 경기도 용인시 처인구 영문로 2-27

작성(개정)연월일: 2025. 06. 20
01/202506
P32944-02

【제조의뢰자】
Arlico 알리코제약(주)
충북 진천군 광혜원면 용소2길 21
www.arlico.co.kr

》 접지 후 모습

레노미드 정10mg,20mg
(레플루노미드) 01/202506
35mm
20mm

스티커/설명서제작업체
(주)무궁화LNB 매뉴얼팩

날짜	2025년 6월 20일	기타		
고객사	알리코제약	색상	먹색(K100) —— 칼선(인쇄되지 않습니다.)	●재질 및 색상, 수량 확인해주세요. ●전화번호, 주소 등 시안 내 중요내용 반드시 확인해주세요. ●빠진글자(내용), 틀린글자(내용), 위치 확인해주세요. ●같은 데이터라도 인쇄할 때마다 색상차이가 생길 수 있습니다. 색상이 진하고(오차범위 +5~10%) 흐림 정도(오차범위 -5~10%)로는 재작업이 진행될 수 없습니다. 예) 이전 발주는 조금 진하게 인쇄되고 이번 발주는 조금 흐리게 인쇄되었다면 그 편차는 10~20% 정도로 고객님께서 생각하신 것과 다를 수 있습니다. ※ 상기 사항의 확인 실수로 인한 책임은 당사에 없음을 고지합니다. 유의하시기 바랍니다. ※ 수정된 원본 데이터는 제공되지 않습니다.
제품명	레노미드정10mg/20mg			
유형	매뉴얼팩			
인쇄	☑양면 □단면			
규격	204×414mm			
접지규격	35×35mm	폰트	– 제품명 : 7포인트 이상 – 전문의약품 문구 : 7포인트 – 본문 : 6포인트	
재질	모조지 50g			
관리번호	01/202506			

※ 인쇄진행 전 시안 확인을 원칙으로 하며, 고객사에서 시안 승인 후 진행한 인쇄 결과물에 대하여 당사에는 책임이 없음을 고지합니다. 정확한 검토 부탁드립니다.