

레프루노이드 제제

영 발생을 돕는 등 동반 수준이었음다.

16) 기타 : 세충강, 무리충, 저발충형충, 고지혈충, 요산성증, 및 몇 면역억제제를 투여하는 경우 임 (특히, 림프세포증식자) 발생 위험성이 증가한다고 알려져 있습니다.

42 국내 시판 후 조사항목

- 1) 국내에서 제1상을 위하여 6년동안 687명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사항목과 이상반응의 발생증세를 연구한결과와 상관없이 55%(367/687, 30.3년) 보다 보고되었습니다. 이 중 약물의 인과관계를 배제할 수 있는 이상반응 발생률은 51%(55 명/367명)이며 다음과 같습니다. SCPT* 상응 이 15%(10명/367명) 이상 가장 많았으며, SCQT 상응 12%(8명/367명), '신부전' 0.8%(4명/367명), '간기능이상' 0.51%, '발진', '쇼양상', '탈모증' 각 0.4%(3명/367명), '설사', '소화불량', '하혈관질환' 각 0.3%(2명/367명), '대사조전', '동통', '무력', '각각이상', '혈기증', '심혈관질환', '염증', '기전지 천식' 각 0.1%(1명/367명)였습니다. 약물과의 관련성은 없었으나 증대한 이상반응으로 신 급진증 0.1%(1명)이 보고되었고, 예상치 못한 약물이상반응은 '소화불량' 0.3%(2명)이 보고되었습니다.
- 2) 국내 시판 후 조사항목에서 관절염, 위염 등 동반질환이 있는 환자의 이상반응 발현율이 동반질환이 없는 환자의 이상반응 발현율 보다 유의적으로 높았으며(13.3% Vs 2.9%, P<0.0001), 1일 평균 투약량 20mg 초과하여 투여한 환자의 이상반응 발현율이 20mg 이하 투여한 환자의 이상반응 발현율보다 유의적으로 높은 것으로 조사되었습니다(17.2% Vs 4.5%, P=0.013).
- 3) 국내 시판 후 조사항목 기간과 보고된 이상반응의 발생률에 대한 비교 및 임상시험결과를 보고한 증대한 약물이상반응으로는 간 기능 장애, 간염이 각 1건씩 보고되었습니다.
- 4) 기타사항: 시판 후 조사기간 동안 보고된 국내의 안전성 자료로서, 주제 7개 대항바이러스 제제 모두는 독성을 지니지만 푸마티드와 상관없이 100%를 후향적으로 조사한 결과, 10%(1)의 환자에서 간기능 이상을 경험한 바 있으며, 이 환자 중 6명의 폐렴(간기능이상, 결핵, 폐기종)을 경험하며, 후향적의 기생충이 있는 것이 기생충이 없는 군에 비해 페르모이드는 주어진 간기능 이상 발현율이 유의적으로 높은 것으로 조사되었습니다(8.3% Vs 0.4%, P<0.001).

5. 일반적 주의

- 1) 신기능을 손상된 환자에서 이 약이 투여 시 경증은 증상을 보이지 않습니다. 따라서 이러한 환자에게 투여 시 주의하여야 하며, 이 약의 사용에는 신기능에 유의할 것을 고려합니다.
- 2) 간질환 및 면역계 질환자에게 투여 시, 골가기는 약제와 관련된 가난 환자 및 변형, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등을 가진 환자의 투여 혈액학적 발현의 위험이 증가합니다. 이 약 투여전과 투여 후 6개월 내는 매월 1회, 이후에는 6-8개월마다 백혈구수와 혈소판수를 포함하여 전혈구계산치(CBC: complete blood cell count)를 측정합니다. 메트로트렉세이트 또는 기타 면역억제제와 병용투여하는 경우 백혈 수치적인 모니터링을 실시합니다.
- 3) 모든 전혈구계산치(CBC: complete blood cell count) 측정을 요하는 환자 : 면역억제제 또는 혈액형성제제를 투여하는 중이거나 이러한 약물의 투여 이후 약물 제거과정에서 이 때로 이 약물 투여하는 자
- 유산인 혈액학적 이상반응이 있는 자
 - 관상동맥 이환의 위험에 대한 혈액학적 이상 증상을 가지고 있는 자
 - 골수기능 저하로 인한 비는 있으나 면역억제 가능성이 있는 자
- 이 약은 다음의 환자에게는 투여하지 않습니다.
- 심각한 면역억제 (예, 에이즈)
 - 심각한 골수기능 손상
 - 심각한 감염
- 3) 감염 : 감염, 폐렴 및 다른 면역억제 가능성이 있는 약물은 기회감염을 포함한 감염에 대한 감수성을 높일 수 있습니다. 감염은 방치할 경우 더욱 악화될 수 있으므로, 초기에 적극적으로 치료해야 합니다. 심각한 감염의 경우 이 약의 투여를 중단하고 약물제거 과정을 진행합니다. 객담의 객체 위험을 감소 시키고 있으므로 객담 환자에게 투여 시 신중하게 모니터링합니다.
- 4) 기립 역성의 경우 : 태아에 대한 위험에 대한 의사와 충분히 상담하여야 합니다. 의사는 환자에게 임신 중 복용하거나 혹은 수유 중인 경우 혹은 복용을 중단한 후 약제거와 과정을 면밀히 알고 있어야 합니다. 태아에 대한 위험을 줄이기 위하여 임신 초기에는 태아 독극하는 권유를 합니다.
- 5) 임신과 수유 : 임신 초기에는 이 약은 임신에 대한 위험을 줄이지는 않지만 태아 독극하는 권유를 합니다. 이 약은 수유 중인 경우 투여 시 신중하게 상담하여야 합니다. 따라서, 이러한 위험을 최소화하기 위해서 아이를 갖기를 원하는 남성은 이 약의 복용을 중단하고 약제거 과정을 갖습니다.
- 6) 이 약 투여 전과 투여 시 주기적으로 혈압을 측정합니다.
- 7) 기타사항 : 간기능이상, 발열 또는 진해가 일어날 수 있고, 급속하게 발병, 진행하여 치사적인 결과에 이르게 되며 보고되고 있습니다. 이러한 증후 중에는 간기능이상, 폐수종 등도 포함하며, 기회감염에 의한 폐렴의 발병 또는 기생충에 의한 증, 메트로트렉세이트, 푸마티드를 포함한 다른 항암제제제(DMARD)를 최근까지 투여하거나 또는 투여중인 환자가 보고되어 있습니다. 이 약의 투여 시 간기능이상, 폐수종 등, 폐렴, 기회감염 등에 의한 폐렴의 발병 또는 기생충을 포함한 투여를 개시하여야 합니다. 또한, 설사, 발진, 기침, 호흡곤란, 임상증상이 나타나고, CCRP 또는 다른 임상시험에서 보고된 증후, 이상기 패턴인 경우에는 신부전 후부 엑스레이를 실시하며, 이 약의 투여를 중단하고 동시에 부수적인 호르몬제 투여 등 적절한 처치를 행하여야 합니다. 또한 약물 제제법을 실시하는 것이 바람직합니다.

6. 상호작용

- 1) 독성독제제 (예, 알코올), 혈관형성제, 혹은 면역억제제의 최근 혹은 병용투여 시 이상반응 발생률이 증가할 수 있고, 이 약 투여 후 상기 제제들을 사용할 경우에도 그러하므로 약물 제거과정을 지켜야 합니다.
- 2) 콜레스테라민(cholestyramine) 및 활성탄을 투여할 경우 이 약의 활성탄제제의 혈중 농도는 빠르게 감소합니다.
- 3) 푸마티드 : 전혈액 환자 30명을 대상으로 한 약 1회(10-20mg)와 메트로트렉세이트(methotrexate, 1주 10-25mg)의 소규모 병용투여 시험결과 5명에서 간 기능이상 1-3세 상승하였으나 모두 정상으로 회복되었으며, 그 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여하여도 정상치로 회복되었으며, 나머지 3명은 이 약의 투여 중단후 정상치로 회복되었습니다. 또한 다른 5명에서는 간효소치가 3배를 초과하여 상승하였으나, 이들 모두 정상으로 회복되었으며 그 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여하여도 정상치로 회복되었으며, 나머지 3명은 이 약의 투여중단후 정상치로 회복되었습니다. 그러므로 임상시험이 이 약에서 메트로트렉세이트로 전환하고 약 할 경우 약과 기간을 둘 필요는 있으나 전환 초기에 간 효소의 모니터링이 권유됩니다. 이 약(1회 10-20mg)과 메트로트렉세이트(methotrexate, 1주 10-25mg) 간의 약동학적 현상은 없다고 보고되었습니다.
- 4) 이 약과 구 대식세포의 관계는 효소는 생리학적 관련이 없습니다. 시비티딘(비특이적 Cytidine P450 약제제)과 상호작용 시비티딘 효소의 활성은 상호작용을 일으키지 않습니다. 리파틴(비특이적 Cytidine P450 유도제)은 두 약물 모두에 대한 효소의 활성을 이 약의 효능을 보여준 결과 이 약의 활성탄제제의 최고 혈중농도는 이 약을 단독 투여할 때보다 약 (40% 정도) 증가하였습니다. 따라서, 이 약을 단독 투여할 경우 혈중농도가 계속적으로 증가할 가능성이 있으므로, 리파틴(infamipam)과 병용투여하는 환자일 경우 신중한 주의가 요구됩니다. In vitro 시험에서 이 약과 리파틴(P450CYP2C9)의 활성을 억제했습니다. CYP2C9에 의해 대사되는 약물로는 페니토인(phenytoin), 몰부타미드(tubutamide), 와파린(warfarin), 그리고 NSAIDs가 있습니다. 이 중 페니토인, 몰부타미드와 관련된 임상학적 유의성은 알려진 바 없으며, 임상시험에서 NSAIDs와 이 약을 병용투여 했을 때 안전성 문제는 없었습니다. 와파린과의 병용투여 시 프로트롬빈 시간을 연장했다는 보고가 있습니다.
- 5) 이 약 투여하는 동안 예방접종의 유효성 및 안전성에 대한 임상자료는 있으나 생백신을 이용한 예방접종은 안전하다고 합니다. 또한, 투여를 중단한 후 생백신을 투여할 경우에도 이러한 간섭이 큰 영향을 고려해야 합니다.
- 6) In vivo 시험에서 본인과 면역억제적인 경우 포피제와 약물상호작용이 없다고 입증되었습니다.
- 7) 본제의 흡수는 음식물에 영향 받지 않습니다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신 중이거나 임신 가능성이 있는 여성에게는 투여해서는 안됩니다.
- 2) 기립 역성에 대한 사용 : 일부에 대한 임상시험은 실시되지 않았으나, 동물시험 결과 태아의 사망 혹은 폐기할 수 요를 유발할 위험이 증가할 수 있으므로 기립역성은 지조기간동안 임신이 배제되어야 합니다. 임신과 임산부의 투여 시, 골가기는 약제와 관련된 가난 환자 및 변형, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등을 가진 환자의 투여 혈액학적 발현의 위험이 증가합니다. 이 약 투여전과 투여 후 6개월 내는 매월 1회, 이후에는 6-8개월마다 백혈구수와 혈소판수를 포함하여 전혈구계산치(CBC: complete blood cell count)를 측정합니다. 메트로트렉세이트 또는 기타 면역억제제와 병용투여하는 경우 백혈 수치적인 모니터링을 실시합니다.
- 3) 임신과 수유 : 임신 초기에는 이 약은 임신에 대한 위험을 줄이지는 않지만 태아 독극하는 권유를 합니다. 이 약은 수유 중인 경우 투여 시 신중하게 상담하여야 합니다. 따라서, 이러한 위험을 최소화하기 위해서 아이를 갖기를 원하는 남성은 이 약의 복용을 중단하고 약제거 과정을 갖습니다.
- 4) In vivo 시험에서 본인과 면역억제적인 경우 포피제와 약물상호작용이 없다고 입증되었습니다.
- 5) 본제의 흡수는 음식물에 영향 받지 않습니다.

8. 소아 및 고령자에 대한 투여

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

9. 약물투여시의 처리

이 약 일일용량의 5배까지 장기간 과다복용 한 환자의 예외 단기간 동안 과다복용 한 예가 임신과 소아 환자에 보고되었습니다. 과다복용과 관련된 대부분의 보고에서 이상반응은 나타나지 않았으나, 보고된 이상반응은 이 약의 안전성 프로파일과 일치하지 않았습니다. 가장 빈번히 발생한 이상반응으로 설사, 메트로트렉세이트, 변형, 간기능 저하가 있습니다.

마우스 및 랫드를 대상으로 한 독성시험에서, 경구 투여시의 최소 독성용량은 각각 200-500mg/kg, 100mg/kg였습니다(각각, 인체에서의 최대 권장용량의 약 350배를 초과함). 이 약의 독성이 나타나지 않았으며, 간기능 이상은 콜레스테라민(cholestyramine) 또는 활성탄을 투여하여 제제로부터 이 약의 소변을 제거함으로써 24시간 간격으로 24시간 이내에 이 약의 활성탄제제의 혈중농도가 40% 정도 감소되었던 48시간 이내에 40-60% 정도 감소되었습니다. 활성탄을 경구투여하거나 경피의 연으로 투여한 경우(50% 6시간 간격으로 24시간 동안 투여), 이 약의 활성탄제제의 혈중농도는 24

시간 이후에 37% 정도, 48시간 이후에 48% 정도 감소하였습니다.

【약물제거과정】

이 약의 투여를 중단한 후 이 약을 혈중농도(0.02mg/L 혹은 0.02μg/mL 미만)에 도달하기 위하여 다음과 같은 약물 제거과정을 반드시 합니다.

- 1) 콜레스테라민(cholestyramine) 8g을 1회 3회, 11일 동안 투여합니다(빠르게 혈중농도를 감소시킬 필요가 있는 경우에는 11일 동안 연속적으로 투여하지 않습니다).
- 2) 24시간 14일 간격을 두고 두 가지 방법의 약제를 실시하여 혈중농도가 0.02mg/L(0.02μg/mL) 미만인 경우입니다. 만약 혈중농도가 0.02mg/L보다 높은 경우 지속적으로 콜레스테라민을 투여하는 것에 대하여 고려합니다. 필요한 경우 이러한 약물제거과정을 반복할 수 있습니다.

혈액에서 메 CAPD(속적 제제 복막투석)에 관한 연구에서 페르모이드의 일차 대사산물 A771226 은 제거되지 않았습니다.

10. 저장상의 주의사항

- 1) 25°C에서 저장보관합니다.
- 2) 운반 및 단기저장의 보관온도는 15-30°C에서 보관할 수 있습니다.

11. 기타

- 1) 이 약의 모든 약물남을 및 의조는 없습니다.
- 2) 랫드를 대상으로 한 2년간의 발암성 시험에서 6mg/kg의 최대신체중량(AUC에 근거하여 인체에서의 활성탄제제의 최대 신선노출량 약 1/400 해당)까지 이 약을 경구 투여한 결과 어떠한 발암성의 예도 관찰되지 않았습니다. 그러나, 수컷 마우스의 경우 2년간의 발암성 시험에서 최고 용량인 15mg/kg(AUC에 근거하여 인체에서의 활성탄제제의 노출량의 약 17배에 해당)을 경구 투여한 결과 림프종의 발생이 증가하였으며, 같은 시험에서 암컷 마우스는 15mg/kg(AUC에 근거하여 인체에서의 활성탄제제의 노출량의 약 1/10에 해당)의 용량에서부터 기간 지체포상 전종 및 암종의 발생은 용량 의존적으로 증가하였습니다. 이 약의 임상적 사용과 관련하여 마우스에서의 이러한 관찰 결과들의 유의성은 밝혀지지 않았습니다.
- 3) 이 약은 복귀포염반시험 및 부갑상선DNA합성시험, HPKPT 유전자종 염변이시험 결과 돌연변이를 유발하지 않았습니다. 또한, 마우스를 이용한 in vivo 독성시험이나 카이노조일러스의 골수세포를 이용한 염색체 이상시험에서도 염색체 이상을 유발하지 않았습니다. 그러나, 이 약의 소대하인물 4-tetrahydrocannabinol(TFMA)은 복귀포염반 시험과 HPKPT 유전자종 염변이시험에서 돌연변이를 유발하였으며 카이노조일러스 세포를 이용한 염색체 이상시험에서 염색체 이상을 유발하였으나, TFMA는 마우스를 이용한 in vivo 독성시험이나 카이노조일러스의 골수세포를 이용한 염색체 이상시험에서는 염색체 이상을 유발하지 않았습니다.
- 4) 이 약은 수컷 및 암컷 랫드에게 4.0mg/kg(AUC에 근거하여 인체에서의 활성탄제제의 노출량의 약 1/100 해당)의 용량으로 경구투여한 경우 이상의 수태능에 대하여 어떠한 영향도 나타내지 않았습니다.
- 5) 랫드를 대상으로 한 면역독성시험에서 면역정형학에 대한 형질변은 저하 및 methylated bovine serum albumin에 대한 항체 생성을 억제시키는 것으로 보고되었습니다.

【주의】

- 1) 약물 투여는 태독증의 혼인 및 혼을 일으키지 않도록 주의하십시오.
- 2) 충분한 수분과 함께 복용하십시오.
- 3) 개복 후 출생률이 있을 경우 완전히 제거하고 사용하시기 바라바, 투약물 잘 달아 보관하십시오.
- 4) 설사기증제를 먹지 마십시오. 설사기증에 의해 많은 양의 화상을 입을 수도 있으니 주의하시기 하며, 태독에 대한 임상시험이 혼인되어 있는 경우 구급처를 통하여 고환하십시오.
- 5) 제품 개봉시 또는 하급지 포장제(통기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.

【저장방법】

차광기밀용기에 넣어 25°C이하에서 보관하십시오.

【포장단위】

류마티드제 10mg, 20mg —5정, 30정

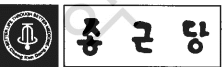
구입 시 용기형식이 경도되었거나 변형, 변태 또는 오손된 제품은 사용하지 마시고 구입하신 곳에서 교환하십시오.

약은 어린이의 손이 닿지 않도록 보관해야 합니다.

KGM(구수약국) 제조 및 품질관리기준 적격성 제품

②-독성실험

103 - 123008



본사 : 서울특별시 서대문구 충정로 3가 368
분사 : 충청남도 서천군 서천읍 오성로1 15-20
소외자점상설 : 080-6776-080(수신자 부담)

이 첨부문서 작성일자(2009. 11. 7) 이후 변경된 내용은 중급단 인터넷 홈페이지(www.ckd-pharm.com)나 소비자 상담전화(080-6776-080)를 통해 확인할 수 있습니다.