

- 11) 감각기계 : 시야 흐림, 백내장, 결막염, 안질환, 미각장애.
- 12) 비뇨기계 : 단백뇨, 방광염, 배뇨곤란, 혈뇨, 혈장장애, 질 모놀리아증, 전립선질환, 빈뇨, 유액배지 않은(가역적인) 정액 농도 감소, 총 정자 수 감소, 정자 운동능 감소.
- 13) 위장관, 간장 : 설사, 구역, 구토, 식욕부진, 구내염에 이상에, 구내염, 구내궤양, 복통, 간 기능장애의 상승예에, transaminases, gamma-GT, alkaline phosphatase, bilirubin 등이 나타날 수 있고, 드물게 간염, 황달/담즙색, 매우 드물게 간부전, 급성 간과사 등의 심각한 간손상이 나타날 수 있다.
- 14) 알라지, 피부 : 경증의 알라지반응(반점과 발진), 소양증, 습진, 간성피부, 탈모 증가 등이 나타날 수 있고, 드물게 심한 것, 매우 드물게 아나필락시스 반응, 스티븐스-존슨 증후군, 표피괴사성 용해 등이 나타날 수 있다. 피부 과다성 혈관염을 포함하여 혈관염이 매우 드물게 보고되었는데 기저질환으로 인해 이 약과의 인과관계는 확립할 수 없었다.
- 15) 감염 : 드물게 중증의 감염 및 패혈증이 나타날 수 있고, 이는 치명적일 수도 있다. 대부분의 경우, 루마티스 질환에 감염 가능성을 높이는 면역억제제 병용요법 및/또는 이미 앓고 있는 다른 질환(comorbid disease) 등이 병합되어진 결과였다. 레플루노미드와 같이 면역억제 가능성이 있는 약물들은 기화감염을 포함하여 감염에 대한 감수성을 증가시킬 수 있다. 임상시험에서 위약 투여에 비해 본제 투여시 비염, 기관지염, 폐렴이 약간 증가되었지만 전반적인 감염 발생률은 동등한 수준이었다.
- 16) 기타 : 체중감소, 무력증, 자발혈종증, 고지혈증, 요산감소 몇몇 면역억제제를 투여하는 경우 암(특히, 림프세포종식증) 발생 위험성이 증가한다고 알려져 있다.

4.2. 국내 시판 후 조사결과

- 1) 국내에서 재조사를 위하여 6년 동안 687명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현 증례율은 인과관계와 상관없이 5.5%(38명/687명, 59건)로 보고되었다. 이 중 약 물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 5.1%(35명/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), '간기능 이상', '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. 약 물과의 관련성은 없었으나 중대한 이상반응으로 심근경색 0.1%(1명)이 보고되었고, 예상치 못한 약물 이상반응은 '소화불량' 0.3%(2명)이 보고되었다.
- 2) 국내 시판 후 조사결과에서 관절염, 위염 등 동반질환이 있는 환자의 이상반응 발현율이 동반질환이 없는 환자의 이상반응 발현율보다 유의적으로 높았으며(13.3% Vs 2.9%, P(0.0001), 1 일 평균 투여량을 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 약물 이상반응으로는 간질성 폐렴, 간염이 각 1건씩 보고되었다.
- 4) 기타사항 : 시판 후 조사기간 동안 보고된 국내인의 안전성 자료로서, 국내 7개 대학병원에서 레플루노미드를 처방 받은 루마티스 관절염 환자 1,010명을 후향적으로 조사한 결과, 10명(1%)의 환자에서 간질성 폐질환이 발생하였고, 이 환자 중 6명은 기존의 폐질환(간질성 폐질환, 결핵, 폐기증)을 가졌으며, 폐질환의 기원력이 있는 군이 기원력이 없는 군에 비해 레플루노미드 투여시 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 투여시 주

의하여야 하며, 이 약의 대체제는 단백결합이 높다는 것을 고려한다.

- 2) 조혈계 및 면역계 : 골수기능 손상 환자, 골수기능 억제제의 위험을 가진 환자 및 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판감소증 등을 가진 환자의 경우 혈액학적 발생의 위험이 증가된다. 이 약 투여 전과 투여 초기 6개월 간은 매월 1회, 이후에는 6~8주 간격으로 백혈구 수와 혈소판 수를 포함하여 전혈구계산치(CBC: complete blood count)를 측정한다. 메토크세이트 또는 기타 면역억제제와 병용 투여하는 경우 매월 지속적인 모니터링이 필요하다. 보다 잦은 전혈구계산치(CBC: complete blood cell count) 측정을 요하는 환자 : - 면역억제제 혹은 혈액억제제를 투여 받는 중이거나 이러한 약물의 투여 이후 약물제거과정을 이미 보 이 약을 투여 받은 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 기화감염을 포함하여 감염에 대한 감수성이 높아질 수 있다. 감염은 방치될 경우 더욱 악화될 수 있으므로, 초기에 적극적으로 치료해야 한다. 심각한 감염의 경우 이 약의 투여를 중단하고 약물제거과정을 갖는다. 결핵의 재발 위험성을 가지고 있으므로 결핵 환자에게 투여시 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 약물제거과정을 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 보 이니 이를 평가할 수 있는 동물실험은 실시되지 않았다. 따라서, 이러한 위험을 최소화하기 위해서 이들을 갖기를 원하는 남성은 이 약의 복용을 중단하고 약물제거과정을 갖는다.
- 6) 본제 투여 전과 투여시 주의적으로 혈압을 측정한다.
- 7) 호흡기계 : 간질성 폐렴의 발병 또는 진행이 일어날 수 있고, 급속하게 발병, 진행하여 치사적인 경 고에 이른 사례가 보고되고 있다. 이러한 증례 중에는 간질성 폐렴, 폐선유종 등의 폐장해, 기화감염에 의한 폐렴의 합병 또는 기원력이 있는 환자, 메토크세이트, busulfan을 포함한 다른 항암제가 티무제(DMARD)를 최근까지 투여하였거나 또는 투여 중인 환자가 포함되어 있다. 이 약의 투여시 간질성 폐렴, 폐선유종 등의 폐장해, 기화감염 등에 의한 폐렴의 합병 또는 기원 유무를 확인한 후에 투여를 개시할 것. 투여 중 발열, 기침, 호흡곤란 등의 임상증상이나 KL-6, CRP 등의 검사치에 중증된 주의하고, 이상이 확인된 경우에는 신속히 중부 엑스레이 전사를 실시하여, 이 약의 투여를 중지함과 동시에 busulfan피로호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 행할 것. 또한 약물제거법을 실시하는 것이 바람직하다.

6. 상호작용

- 1) 간독성제제(예, 알코올), 혈액독성제제, 혹은 면역억제제의 최근 혹은 병용 투여시 이상반응 발생이 증가할 수 있고, 이 약 투여 후 상가 제제들을 사용할 경우에도 그러하므로 약물제거과정을 거쳐야 한다.
- 2) 콜레스티라민(cholestyramine) 및 활성탄을 투여할 경우 이 약의 활성대사체의 혈중 농도는 빠르게 감소된다.
- 3) 루마티스 관절염 환자 30명을 대상으로 한 이 약(1일 10~20mg)과 메토크세이트(methotrex-

- ate, 1주 10~25mg)의 소규모 병용 투여 시험 결과 5명에서 간효소치들이 2~3배 상승하였으나 모두 정상으로 회복되었으며, 그 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여시에도 정상치로 회복되었으 며, 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 약 물을 투여시에도 정상치로 회복되었으며, 나머지 3명은 이 약의 투여 중단 후 정상치로 회복되었다. 그러므로, 일반적으로 이 약에서 메토크세이트로 전환하고자 할 경우 휴약 기간을 둘 필요는 없으나 전환 초기에 간 효소의 모니터링이 권유된다. 이 약(1일 10~20mg)과 메토크세이트(methotrexate, 1주 10~25mg)간의 약동학적 연관성은 없다고 확인되었다.
- 4) 이 약 및 그 대체제의 대사에 관계하는 효소는 정확히 알려진 바 없으며, 아미타민(biotric Cytochrome P450 억제제)과의 상호작용 시험에서 유익성 있는 상호작용은 없음이 밝혀졌다. 리팜핀(biotric Cytochrome P450 유도제)을 반복 투여 받고 있는 환자에게 이 약을 1회 병용 투여한 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, 리팜핀(riampin)과 병용 투여하는 환자일 경우 신중한 주의가 요구된다. In vitro 시험에서 이 약은 Cytochrome P450 2C9(CYP2C9)의 활성을 억제했다. CYP2C9에 의해 대사되는 약물로는 페니토인(phenytoin), 톨부타미드(tolbutamide), 와파린(warfarin), 그리고 중간 경구 투여가 있다. 이 중 페니토인, 톨부타미드와 관련된 임상학적 유익성은 알려진 바 없으며, 임상시험에서 NSAIDs 와 이 약을 병용 투여했을 때 안전성 문제는 없었다. 와파린과의 병용 투여시 프로트롬빈 시간을 연장했다는 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 반감기가 긴 점을 고려해야 한다.
- 6) In vivo 시험에서 본제와 연속적인 경구 피임제와 약물상호작용이 없다고 입증되었다.
- 7) 본제의 흡수는 음식물에 영향 받지 않는다.

7. 일부 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신 중이거나 임신 가능성이 있는 여성에게는 투여해서는 안 된다.
- 2) 가임 여성에 대한 사용 : 일부에 대한 임상시험은 실시되지 않았으나, 동물실험 결과 태아의 사망 혹은 최기형성 효과를 유발할 위험이 증가될 수 있으므로 가임 여성은 치료기간 동안 임신이 배제되거나 확실한 피임법 사용이 확인되지 않은 경우, 이 약의 활성대사체인 A771726의 혈중농도가 0.02mg/L 이상이면 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 약물제거과정을 실시하여 활성대사체의 혈중농도를 빠르게 감소시켜 태아에 대한 위험을 감소시킬 수 있다. 이 약을 투여하는 중 임신을 원하는 경우에는 투여를 중단하고 약물제거과정을 거쳐야 한다. 적어도 14일 이상의 간격을 두고 두 번의 시험을 실시하여 활성대사체의 혈 중 농도가 0.02mg/L 미만임을 확인해야 한다. 동물실험에서의 결과에 근거하여 인체에서의 활성 대사체의 혈중농도가 0.02mg/L(0.02μg/mL) 미만인 경우에 위험을 최소화할 수 있는 것으로 예상된다. 약물제거과정을 거치지 않는 경우 약물 청소율에 대한 개인차에 따라 활성대사체의 혈중 농도가 0.02mg/L 이하로 도달하는데 2년까지 걸릴 수 있다. 만약 약 2년간 확실한 피임을 보장할 수 없다면, 약물제거과정을 거치는 것이 좋다. 약물제거과정 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 가

능성이 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. 과량 투여시의 처치

- 이 약 일일권장량(5배까지 정기간 과다 복용한 환자의 예외 단기간 동안 과다 복용한 예가 성인과 소아 환자에서 보고되었다. 과량 투여와 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 활성탄을 투여하여 체내로부터 이 약의 흡수를 가속화시킨다. 3명의 건강한 자원자에게 콜레스티라민(cholestyramine)을 8g의 용량으로 1일 3회, 24시간 동안 경구 투여한 경우 24시간 이내에 이 약의 활성대사체의 혈중농도는 약 40% 정도 감소되었으며 48시간 이내에 49~65% 정도 감소되었다. 활성탄을 경구 투여하거나 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 비혈중 혈중농도(0.02mg/L 혹은 0.02μg/mL 미만)에 도달하기 위하여 다음과 같은 약물제거과정을 병용한다.
- 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(0.02μg/mL) 미만임을 확인한다. 만약 혈중농도가 0.02mg/L보다 높은 경우에는 추가적으로 콜레스티라민을 투여하는 것에 대하여 고려한다. 필요한 경우 이러한 약물제거과정을 반복할 수 있다.
- 혈액투석 및 CAPD(지속적 외재 복막투석)에 관한 연구에서 레플루노미드의 일차대사물인 A771726은 제거되지 않았다.

10. 저장상의 주의사항

- 1) 25℃에서 차광보관한다.
- 2) 운반 및 단기간의 보관시에는 15~30℃에서 보관할 수 있다.

11. 기타

- 1) 이 약에 의한 약물남용 및 의존성은 없다.
- 2) 랫드를 대상으로 한 2년 간의 발암성 시험에서 6mg/kg의 최대대용량(AUC에 근거하여 인체에서의 활성대사체의 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 임종의 발생이 용량의존적으로 증가하였다. 이 약의 임상적 사용과 관련하여 마우스에서의 이러한 관찰 결

과들의 유익성은 밝혀지지 않았다.

- 3) 이 약은 복귀돌연변이시험 및 부정기DNA합성시험, HGPRT 유전자돌연변이시험 결과 돌연변이를 유발하지 않았다. 또한, 마우스를 이용한 in vivo 소핵시험이나 차아니즈헬스터의 골수세포를 이용한 염색체이상시험에서도 염색체이상을 유발하지 않았다. 그러나, 이 약의 소수 대체체인 4-trifluoromethylaniiline(TFMA)는 복귀돌연변이시험과 HGPRT 유전자돌연변이시험에서 돌연변이를 유발하였으며 차아니즈헬스터 세포를 이용한 염색체이상시험에서 염색체이상을 유발하였다. TFMA는 마우스를 이용한 in vivo 소핵시험이나 차아니즈헬스터의 골수세포를 이용한 염색체 이상시험에서는 염색체이상을 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 면역적혈구에 대한 항체형성을 저하 및 methylated bovine serum albumin에 대한 항체 생성능을 억제시키는 것으로 보고되었다.

【저장방법】 차광, 기밀용기, 25℃ 이하 보관

【표장단위】 30정, 100정

KGMP 적격업소 제품

【제조사】 (주)한국피엠지제약 / 경기 사흥시 경제로 59

- ※ 이 첨부서 작성일자(2013.07.15) 이후 변경된 내용은 식품의약품안전처 의약품 전지민원창구 (<http://ezdrug.mfds.go.kr/>)의 '의약품등 정보'란을 통하여 확인하실 수 있습니다.
- ※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오스된 증례일 경우 병·약품, 약국 및 도매상에 한하여 교환하여 드리오나 이와 같은 제품은 구입처를 통하여 교환하시기 바랍니다.
- ※ 의약품은 어린이의 손에 닿지 않도록 보관하시기 바랍니다.
- ※ 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품은 사용하지 않도록 합니다.

