

- 2) 조절제 및 면역제 : 글루카곤은 손상 환자, 글루카곤은 역제의 위험을 가진 환자 및 빈혈, 백혈구 감소증, 혈소판 감소증 등을 가진 환자의 경우 혈액학적 발현의 위험이 증가됩니다. 본제 투여과정과 투여 초기 6개월 간은 매일 1회, 이후에는 6~8주 간격으로 백혈구 수와 혈소판수를 포함하여 전혈구계산치(CBC: complete blood cell count)를 측정하십시오. 메토트렉세이트 또는 기타 면역억제제의 병용투여는 경우 매일 지속적인 모니터링이 필요합니다.

- 본다 작은 전혈구계산치(CBC: complete blood cell count) 측정을 요하는 환자 ;
- 면역억제제 혹은 혈액독성제제를 투여받는 중이거나 이러한 약물의 투여 이후 약물 제거과정이야 바로 본 제제를 투여받는 자
- 유사한 혈액학적 이상의 위험이 있는 자
- 관절염 이외의 원인에 의한 혈액학적 이상 증상을 가지고 있는 자.
임상적 경험으로 알려진 바는 없으나 면역억제 가능성이 있으므로, 본 제제는 다음의 환자에게는 투여하지 마십시오.
- 심각한 면역저하(예, 에이즈)
- 심각한 글루카곤 손상
- 심각한 감염
3) 감염 : 레프트루노이드와 같이 면역억제 가능성 있는 약물은 기회감염을 포함하여 감염에 대한 감수성이 높아질 수 있습니다. 감염은 양혈액 감염으로 더욱 악화될 수 있으므로, 초기에 적극적으로 치료해야 합니다. 심각한 감염의 경우 본 제제의 투여를 중단하고 약물제거 과정을 갖으십시오. 혈액의 재발 위험성을 가지고 있으므로 혈액 환자에게 투여시 신중하게 모니터링 하십시오.
4) 기형의 발생 : 임신에 대한 위험에 대해 의사와 충분히 상담해야 합니다. 의사는 환자에게 임신 중 복용하거나 복용 중 임신하는 경우 혹은 복용을 중단한 후 약물제거 과정을 받지 않고 임신할 경우 태아에 대한 위험에 대하여 충고해야 합니다.
5) 지갑까지 알려진 바로는 이 약은 남성에 대해 나쁜 수 있는 태아 독성과는 관련이 없는 것으로 보이나 이를 평가할 수 있는 동물 실험은 실시되지 않았습니다. 따라서, 이러한 위험을 최소화하기 위해서 아이를 갖기를 원하는 남성은 이 약의 복용을 중단하고 약물제거 과정을 갖으십시오.
6) 본제 투여 전과 투여시 주의적으로 혈압을 측정 하십시오.
7) 호흡기 : 간질성폐렴의 발생 또는 진해가 일어날 수 있고, 급속하게 발생, 진행하여 치사적인 결과에 이르는 사례가 보고되고 있습니다. 이러한 증에 증에는 간질성폐렴, 폐선유종 등의 폐장애, 기회감염에 의한 폐렴의 합병 또는 기흉이 있는 환자, 메토트렉세이트, 비드, 부비강염을 포함한 다른 항류마티즈제(DMAPRO)를 최근까지 투여하였거나 또는 투여중인 환자가 포함되어 있습니다. 본 제제의 투여시 간질성폐렴, 폐선유종 등의 폐장애, 기회감염 등에 의한 폐렴의 합병 또는 기흉 여부를 확인한 후에 투여를 개시 하십시오. 투여 중 발열, 기침, 호흡곤란 등의 임상증상이나 KL-6, CRP등의 검사치에 충분히 주의하고, 이상적인 경우에는 신속히 호흡 바이러스에 검사를 실시하여, 본 제제의 투여를 중지함과 동시에 부신피질 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 행하십시오. 또한 약물 제거법을 실시하는 것이 바람직합니다.

6. 상호작용

- 1) 간독성제제(예, 알코올), 혈액독성제제, 혹은 면역억제제의 최근 혹은 병용투여시 이상반응 발생이 증가할 수 있고, 본제 투여 후 신장 기능 저하를 유발할 경우에도 그러하므로 약물 제거과정을 거쳐야 합니다.
2) 콜레스테라민(cholestyramine) 및 글리시린을 투여할 경우 이 약의 활성대사체의 혈중 농도는 빠르게 감소됩니다.
3) 퀴마리스 관절염 환자 30명을 대상으로 한 이 약(1일 10~20mg)과 메토트렉세이트(methotrexate, 1주 10~25mg)의 소규모 병용투여 실험 결과 58에서 1년 후 환자들이 2~3배 상승하였으나 모두 정상으로 회복되었으며, 그 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여하여 5년 이상 정상으로 회복되었습니다. 나머지 3명은 이 약의 투여 중단 후 정상치로 회복되었습니다. 또한 5명에서는 간효소치가 3배를 초과하여 상승하였으며, 이들 모두 정상치로 회복되었으며 그 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여하는데 정상치로 회복되었으며, 나머지 3명은 이 약의 투여중단 후 정상치로 회복되었습니다. 그러므로, 일반적으로 두 약물을 투여하는데 정상치로 전환되고자 할 경우 휴약 기간을 늘 필요는 없으나 전한 초기에 간 효소치의 모니터링이 권유됩니다. 본 제제(1일 10~20mg)와 메토트렉세이트(methotrexate, 1주 10~25mg)간의 약물적 상호작용은 없다고 확인되었습니다.
4) 본제 및 그 대사체의 대사에 관여하는 효소는 정확히 알려진 바 없으며, 시메타딘(타백)적 Cytochrome P450 억제제와 상호작용 시점에서 유일한 것은 상호작용은 없음이 밝혀졌습니다. 리팜핀(타백)적 Cytochrome P450 유도제를 반복 투여 받고 있는 환자에게 이 약을 1회 병용투여한 결과 이 약의 활성대사체의 최고 혈중농도는 이 약을 단독 투여했을 때보다(약 40% 정도) 증가하였습니다. 따라서, 이 약을 반복 투여할 경우에도 계속적으로 증가할 가능성이 있으므로, 리팜핀(rifampin)과 병용투여 하는 환자의 경우 신중한 주의가 요구됩니다. In vitro 시험에서 본 제는 Cytochrome P4502C9(CYP2C9)의 활성을 억제했습니다. CYP2C9에 의해 대사되는 약물로는 페니토인(phenytoin), 톨부타미드(tolbutamide), 오파린(warfarin), 그리고 NSAIDs가 있습니다. 이 중 페니토인, 톨부타미드와 관련된 임상학적 유의성은 알려진 바 없으며, 임상시험에서 NSAIDs와 본제를 병용투여 했을 때 안전성 문제는 없었습니다. 오파린과의 병용투여시 프로트롬빈 시간을 연장하여, 오파린과의 병용투여는 보고가 있습니다.
5) 이 약을 투여하는 모든 예방접종의 유효성 및 안전성에 대한 임상자료는 없으나 생백신을 이용한 예방접종은 바람직하지 않습니다. 또한, 투여를 중단한 후 생백신을 투여할 경우에도 이 약의 반감기가 한 점과 고려해야 합니다.
6) In vivo 시험에서 본제의 면역적인 경우 파임제와 약물상호작용이 없다고 입증되었습니다.
7) 본제의 흡수는 음식물에 영향 받지 않습니다.

7. 일반 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임신 중이거나 임신 가능성이 있는 여성에게는 투여해서는 안됩니다.
2) 기형의 발생 : 임신 : 임부에 대한 임상시험은 실시되지 않았으며, 동물실험 결과 태아의 사망 혹은 초기형성 손해를 유발할 위험이 증가할 수 있으므로 기형발생의 위험기간 동안 임신이 발생하거나 확실히 피임법 사용이 확인되지 않은 경우, 이 약의 활성 대사체의 A771726은 혈중농도가 0.02mg/L 이상이면 투여하지 않도록 하십시오. 또한, 투여를 시작하기 전에 태아에 심각한 위험을 가할 가능성이 대하여 충분히 의사와 상담해야 합니다. 임신을 만약 임의로 중단하거나 임신을 의도한 임신이 있는 경우에는 즉시 의사에게 연락하여 임신과 임부의 경우 의사와 충분히 상담하도록 하십시오. 임신을 지양하고자 하는 경우 임신 초기에 활성 대사체의 혈중농도를 빠르게 감소시켜 태아에 대한 위험을 감소시킬 수 있습니다. 이 약을 투여하는 중 임신을 원하는 경우에는 투여를 중단하고 약물 제거과정을 거쳐야 합니다. 적어도 14일 이상의 간격을 두고 두 번의 시험을 실시하여 활성대사체의 혈중 농도가 0.02mg/L 미만임을 확인해야 합니다. 동물실험에서의 결과에 근거하여 인체에서의 활성대사체의 혈중농도가 0.02mg/L(0.02 μg/mL) 미만인 경우에 위험을 최소화할 수 있을 것으로 예상됩니다. 약물 제거과정을 거쳐야 하는 경우 약물 청소에 대한 한 가지에 따라 활성 대사체의 혈중 농도가 0.02mg/L 이하로 도달하는데 2년까지 걸릴 수 있습니다. 만약 약 2년간 확실한 피임을 보장 할 수 없다면, 약물 제거과정을 거치는 것이 좋습니다. 약물 제거과정 중에는 3주 경우 피임제의 효과도 보장되지 않으므로 피임 방법을 바꿀 것이 권장됩니다.
3) 수유부에게는 이 약을 투여해서는 안됩니다. 이 약 또는 이 약의 활성체가 모유에 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나 많은 약물이 모유로 이행되고 수유부 유아에게 심각한 이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로 모체에 대한 약물의 유익성과 위험성을 고려하여 투여를 결정해야 합니다.

8. 소아 및 고령자에 대한 투여

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

9. 과량투여시의 조치

- 이 약 일일 권장용량의 5배까지 정기간 과다복용한 한 환자의 예와 단기간 동안 과다복용한 예가 성인과 소아 환자에서 보고되었습니다. 과다복용과 관련된 대부분의 부위에 대해 이상반응은 나타나지 않았습니다. 보고된 이상반응은 이 약의 안전성 프로파일과 일치하였습니다. 가장 빈번히 발생한 이상반응으로 설사, 복통, 백혈구감소증, 빈혈, 간기능 검사수치 상승이 있었습니다. 마우스 및 랫드를 대상으로 한 급성독성시험에서, 경구 투여시의 최소 독성용량은 각각 200~500mg/kg, 100mg/kg이었습니다. 각각, 인체에서의 최대 권장용량의 약 350배를 초과했습니다. 이 약의 독성이 나타났거나 과량투여한 경우에는 콜레스테라민(cholestyramine) 또는 활성탄을 투여하여 체내로부터 이 약의 소량을 가속화시킬 수 있습니다. 3명의 건강한 지원자에게 콜레스테라민(cholestyramine) 8g의 용량으로 1일 3회, 24시간 동안 경구 투여한 경우 24시간 이내에 이 약의 활성 대사체의 혈중농도는 약 40% 정도 감소되었으며 48시간 이내에 48~65% 정도 감소되었습니다. 활성탄을 경구투여하거나 경변위관으로 투여한 경우(50g씩 6시간 간격으로 24시간 동안 투여), 이 약의 활성대사체의 혈중농도는 24시간 이후에 37% 정도, 48시간 이후에 48% 정도 감소하였습니다.
(약물제거과정)

- 이 약의 투여를 중단한 후 비침습 혈중농도(0.02mg/L 혹은 0.02 μg/mL 미만)에 도달하기 위하여 다음과 같은 약물 제거과정을 받도록 하십시오.
1) 콜레스테라민(cholestyramine) 8g을 1일 3회, 11일 동안 투여 하십시오.(빠르게 혈중농도를 감소시킬 필요가 있는 경우에는 11일 동안 연속적으로 투여하지 않아도 됩니다.)
2) 적어도 14일의 간격을 두고 두 가지 발현의 경기를 실시하여 혈중농도가 0.02 mg/L(0.02 μg/mL) 미만임을 확인 하십시오. 만약 혈 중농도가 0.02mg/L보다 높을 경우에는 추가적으로 콜레스테라민을 투여하는 것에 대하여 고려 하십시오. 필요한 경우 이러한 약물 제거과정은 반복할 수 있습니다. 혈액투석 및 CAPD(속속적 외래 복막투석)에 관한 연구에서 레프트루노이드의 일차 대사물질인 A771726 은 제거되지 않았습니다.

10. 저장상의 주의사항

- 1) 25°C에서 차광보관 하십시오.
2) 운반 및 단기저장의 보관 시에는 15~30°C에서 보관할 수 있습니다.
11. 기타
1) 이 약에 의한 약물남용 및 의존성은 없습니다.
2) 랫드를 대상으로 한 2년 간의 발암성 시험에서 6mg/kg의 최대대용량(AUC에 근거하여 인체에서의 활성 대사체의 최대 전신노출량의 약 1/400에 해당)까지 이 약을 경구 투여한 결과 어떠한 발암성의 예도 관찰되지 않았습니다. 그러나, 작정 마우스의 경우 2년 간의 발암성 시험에서 최고용량인 15mg/kg/AUC에 근거하여 인체에서의 활성대사체의 노출량의 약 1/7배에 해당)를 경구 투여한 결과 림프종의 발생이 증가하였으며, 같은 시험에서 랫트 마우스는 15mg/kg/AUC에 근거하여 인체에서의 활성대사체의 노출량의 약 1/100에 해당)의 용량에서부터 기관지폐포성 전종 및 종양의 발생이 용량 의존적으로 증가하였습니다. 이 약의 임상적 사용과 관련하여 마우스에서의 이러한 관찰 결과들과의 유의성은 밝혀지지 않았습니다.
3) 이 약은 복귀돌연변이시험 및 부위기DNA합성시험, HPRT 유전자돌연변이시험 결과 돌연변이를 유발하지 않았습니다. 또한, 마우스를 이용한 in vivo 소색시험에서 4-nitrofluoranthene(TFMA)은 복귀돌연변이 시험과 HPRT 유전자돌연변이시험에서 돌연변이를 유발하였으며, 4-nitrofluoranthene(TFMA)은 복귀돌연변이 시험과 HPRT 유전자돌연변이시험에서 돌연변이를 유발하였으나, 4-nitrofluoranthene(TFMA)은 복귀돌연변이 시험과 HPRT 유전자돌연변이시험에서 돌연변이를 유발하지 않았습니다. TFMA는 마우스를 이용한 in vivo 소색시험에서 4-nitrofluoranthene(TFMA)은 복귀돌연변이 시험과 HPRT 유전자돌연변이시험에서 돌연변이를 유발하지 않았습니다.
4) 이 약은 수컷 및 암컷 쥐에게 4.0mg/kg/AUC에 근거하여 인체에서의 활성대사체의 노출량의 약 1/300에 해당)의 용량으로 경구투여한 경우 이들의 수태능에 대하여 어떠한 영향도 나타내지 않았습니다.
5) 랫드를 대상으로 한 면역독성시험에서 면역억제력에 대한 항체반응 저하 및 methylated bovine serum albumin에 대한 항체 생성능을 억제시키는 것으로 보고되었습니다.

[저장방법] 차광, 기밀용기, 25°C 이하보관

[포장단위] 10, 30, 100정

[제조자] 제조자 : 한림제약주식회사, 경기도 용인시 처인구 유방동 1007번지
제조지 : 한국콜마주식회사, 충남 연기군 전의면 신리길 618-3

[판매처] 린스제약주식회사, 서울시 마포구 합정동 388-28번지

[소비자 상담 창구] 제품문의 및 궁금하신 사항이 있으시면 전화 및 이메일을 주십시오.
TEL : (02) 6357-0077 홈페이지 : http://www.kimespharm.com

[반복 및 교환] 본 제품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용(유출)기간이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오손된 외약품이 발견될 경우 구입한 약국 또는 본사를 통하여 교환하여 드립니다.

본 설명서 작성년월일 (2008. 10. 15)이후의 변경된 내용은 당사 홈페이지나 상담전화로 통하여 확인하실 수 있습니다.

어린아이의 손이 닿지 않는 곳에 보관 하십시오.