

레프토미노이드와 같이 면역억제 기능성이 있는 약물들은 기화결합을 포함하여 감염에 대한 감수성이 높아질 수 있다. 감염은 방치할 경우 더욱 격화될 수 있으므로, 초기에 적극적으로 치료해야 한다. 심각한 감염의 경우 본 제제의 투여를 중단하고 약물제거 과정을 갖는다. 결핵의 재발 위험성을 가지고 있으며 결핵 환자에게 투여 시 신중하게 모니터링한다. 4) 기립 어혈의 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 대해 충고해야 한다. 5) 지금까지 알려진 비로는 이 약은 남성에게 의해 나타날 수 있는 태아 독성과는 관련이 없는 것으로 보이며 평가될 수 있는 동물실험에서도 나타나지 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: 간질성 폐렴의 발병 또는 진행이 일어날 수 있고, 급속하게 발병, 진행하여 치사적인 결과에 이르는 사례가 보고되고 있다. 이러한 중증 중에는 간질성 폐렴, 폐선양증 등의 폐질환, 기화결합에 의한 폐렴의 합병 또는 7일째에 있는 환자, 메토트렉세이트, 부실리핀을 포함한 다른 항류마티즈제(DMAP)를 최근까지 투여하였거나 또는 투여 중인 환자가 포함되어 있다. 본 제제의 투여 시 간질성 폐렴, 폐선양증 등의 폐질환, 기화결합 등에 의한 폐렴의 합병 또는 기립 어혈을 확인한 후에 투여를 가시할 것 투여 중 발열, 기침, 호흡관련 등의 임상상증후군 KL-6, CRP등의 검사결과에 충분히 주의하고, 이상이 확인된 경우에는 신속히 흉부 엑스레이 검사를 실시하여, 본 제제의 투여를 중지하고 동시에 부스피리드 호르몬제의 투여 등 적절한 처치를 행할 것 또한 약물 제거작업을 실시하는 것이 바람직하다.

6. 상호작용 1) 간독성제제(예: 알코올, 할페루스제제, 혹은 면역억제제)의 혹은 다른 병용투여 시 이상반응 발생이 증가할 수 있고, 본제 투여 후 상기 제제들을 사용할 경우에도 그러하므로 약물 제거작용에 각자 한다. 2) 콜레스테롤(cholesterol) 및 황당탄을 투여할 경우 이 약의 황당탄제제의 혈중 농도를 빠르게 감소시킬 수 있다. 류마티스 관절염 환자 30명을 대상으로 한 이 약(10~20mg)과 메토트렉세이트(methotrexate, 10~25mg)의 소규모 병용투여 시험 결과 5명에서 간 효소치들이 2~4배 상승하였으나 모두 정상으로 회복되었으며, 그 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여 시에도 정상으로 회복되었으며, 나머지 3명은 이 약의 투여를 중단 후 정상으로 회복되었다. 또한 다른 5명에서는 간효소치 3배를 초과하여 상승하였으며, 이들 모두 정상으로 회복되었으며 그 중 2명은 계속적으로 두 약물을 투여 시에도 정상으로 회복되었으며, 나머지 3명은 이 약의 투여를 중단 후 정상으로 회복되었다. 그러므로, 일반적으로 본 제제에서 메토트렉세이트로 전환하고자 할 경우 후 약 7일간 필요 없이 나타날 초기에 한 효소의 모니터링을 권한다. 본 제제(10~20mg)와 메토트렉세이트(methotrexate, 10~25mg)간의 약동학적 상호작용은 없었다고 생각되었다. 4) 본제 및 그 대사의 대사는 간에 관계하는 효소는 정확히 알려진 바 없으며, 시메티딘(Simethicone) Cytochrome P450 약제제의 선연성 시험에서 유추성 있는 상호작용은 없었기 때문이다. 리팜핀(Rifampin) Cytochrome P450 유도제를 반복 투여 받은 이 약은 환자에게 이 약물 및 병용투여 중간의 결과 이 약의 황당탄제제의 최고 혈중농도는 이 약을 단독 투여했을 때보다 약 40% 정도 증가하였다. 따라서, 이 약을 반복 투여할 경우 혈중농도가 계속적으로 증가할 수 있으므로, 리팜핀(rifampin)과 병용투여하는 환자일 경우 신중한 주의가 요구된다. in vitro 시험에서 본 제는 Cytochrome P4502C9(CYP2C9)의 활성을 억제했다. CYP2C9에 의해 대사는 약물로는 페니토인(phenytoin), 톨부타미드(tolbutamide), 와리판(warfarin), 그리고 NSAIDs가 있다. 이 약 페니토인, 톨부타미드와 연관된 임상학적 위험성은 알려져 바 있으며, 임상시험에서 NSAIDs와 본제를 병용투여 했을 때 안전성 문제는 없었다. NSAIDs와 병용투여 시 프로토폴린 시간을 연장했다는 보고가 있다. 5) 이 약을 투여하는 동안 해전정종(유효성 및 안전성에 대한 임상자료는 없으나) 생색소를 이용한 해전정종을 바람직하지 않다. 또한, 투여를 중단한 후 생색소를 투여할 경우에도 이 약의 반감기가 긴 점을 고려해야 한다. 6) in vivo 시험에서 본제와 연속적인 경구 피임약과 약물상호작용이 없다고 입증되었다. 7) 본제의 흡수는 음식물에 영향 받지 않는다.

7. 입부 및 수유부에 대한 투여 1) 임신 증가하는 임신 가능성이 있는 여성에게는 투여해서는 안된다. 2) 기립 어혈에 대한 사용 : 입부에 대한 임상시험은 실시되지 않았으나, 동물실험 결과 태아의 사망 혹은 최기생존 효과를 유발할 위험이 증가될 수 있으므로 기립어혈은 치료하기 동안 임신이 배제되어야 확실한 피임법 사용이 확인되지는 않은 경우, 이 약의 황당탄제제인 A77726의 혈중농도가 0.02mg/L 이상이면 투여하지 않도록 한다. 또한, 투여를 시작하기 전에 태아에 심각한 위험을 가칠 가능성이 대하여 충분히 의사와 상담하도록 한다. 만약 월경이 지연되거나 임신을 의심할 만한 다른 증상을 있는 경우에는 즉시 의사에게 알리고 임신일 경우 의사와 충분히 상담하도록 한다. 월경이 처음 지연될 때, 만약 약물제거 과정을 실시하여 황당탄제제의 혈중농도를 빠르게 감소시켜 태아에 대한 위험을 감소시킬 수 있다. 이 약을 투여하는 중 임신을 원하는 경우에는 투여를 중단하고 약물 제거작업을 가져야 한다. 적어도 14일 이상의 간격을 두고 두 번의 시험을 실시하여 황당탄제제의 혈중농도가 0.02mg/L 미만임을 확인한다. 동물실험에서의 결과에 근거하여 인체에서의 황당탄제제의 혈중농도가 0.02mg/L(0.02μg/mL) 미만인 경우에 위험을 최소화할 수 있을 것으로 보인다. 약물 제거작용을 가져지 않는 경우 약물 투여를 중단하는 동안 간격에 따라 황당탄제제의 혈중 농도가 0.02mg/L 이하로 도달하게 2년 까지 걸릴 수 있다. 만약 약 2년간 확실한 피임을 보장할 수 없다면, 약물 제거작업을 가져는 것이 좋다. 약물 제거작업 중에는 강 구경 피임법의 효과가 보장되지 않으므로 피임법을 바꿀 것이 권장된다. 3) 수유부에 대한 이 약을 투여해서는 안된다. 이 약 또는 이 약의 황당탄제제 모두 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으나 많은 약물들이 모유로 이행되고 수유한 유아에게 심각한 이상반응을 일으킬 가능성이 있으므로 모유에 대한 약물의 유무와 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 처리 이 약 일일장정량의 5배까지 장기간 다량복용 한 환자의 예와 단기간 동안 다량복용한 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, 백혈구 감소, 빈혈, 27%는 검사수치 상에 있었다. 마우스 및 쥐를 포함한 한 급성독성시험에서, 경구투여 시 최대 독성반응은 각각 200~500mg/kg, 100mg/kg이었다(각각, 인체에서의 최대 권장용량의 약 350배를 초과) 만약 이 약의 독성이 나타나거나 과량투여될 경우에는 콜레스테롤(cholesterol) 또는 황당탄을 투여하여 체중로부터 이 약의 소실을 가속화시킨다. 3명의 건강한 자에게 콜레스테롤(cholesterol)을 8g의 용량으로 1일 3회, 24일간 동안 경구 투여한 경우 24시간 이내에 이 약의 황당탄제제의 혈중농도가 약 40% 정도 감소되었으며 48시간 이내에 49~65% 정도 감소되었다. 황당탄을 경구투여하거나 경구투여된 후 투여한 경우(500g/6시간) 24시간 동안 투여, 이 약의 황당탄제제의 혈중농도는 24시간 이후에 37% 정도, 48시간 이후에 48% 정도 감소되었다. (약물제거과정) 이 약의 투여를 중단한 후 비잔정 혈중농도(0.02mg/L 혹은 0.02μg/mL 미만)에 도달하기 위하여 다음 같은 일일 약물 제거작업을 반복한다. 1) 콜레스테롤(cholesterol) 8g을 1일 3회, 1일 동안 투여한다.2)콜레스테롤 혈중농도를 감소시킬 필요가 없는 경우에는 1일 동안 연속적으로 투여하지 않고도 된다. 2) 적어도 14일 간의 간격을 두고 두 가지 별도의 검사를 실시하여 혈중농도가 0.02mg/L(0.02μg/mL) 미만임을 확인한다. 만약 혈중농도가 0.02mg/L보다 높을 경우에는 추가적으로 콜레스테롤을 투여하는 것에 대하여 고려한다. 필요한 경우 이러한 약물제거과정은 반복할 수 있다. 혈액투석 및 CAPD(지속적 외과 복막투석)에 관한 연구에서 레프토미노이드의 일차 대사물질인 A77726 은 제거되지 않았다.

10. 저장상의 주의사항 1) 25°C에서 차광보관한다. 2) 온난 및 단기간의 보관 시에는 15~30°C에서 보관할 수 있다.

11. 기타 1) 이 약에 의한 약물남용 및 의존성은 없다. 2) 컷트를 대상으로 한 2년 간의 발암성 시험에서 6mg/kg의 최대내성용량(AUC)에 근거하여 인체에서의 황당탄제제의 최대 전신노출량의 약 1/40에 해당하거나 이 약을 경구 투여한 결과 어떠한 발암성의 예도 관찰되지 않았다. 그러나, 수컷 마우스의 경우 2년간의 발암성 시험에서 최고용량인 15mg/kg/AUC에 근거하여 인체에서의 황당탄제제의 노출량의 약 1/4배에 해당을 경구 투여한 결과 발암성이 증가하였으나, 같은 시험에서 일컷 마우스는 15mg/kg/AUC에 근거하여 인체에서의 황당탄제제의 노출량의 약 1/10에 해당의 용량에서부터 기간제피폭 실험 및 종양의 발암성 및 종양의 발암성 증가하였다. 이 약의 임상적 사용과 관련하여 마우스에서 이러한 관찰 결과들의 유의성은 밝혀지지 않았다. 3) 이 약은 복귀동물면역(예 부항) 이상시험(HGPRT 유전자돌연변이시험) 결과 돌연변이를 유발하지 않았다. 또한, 마우스를 이용한 in vivo 소핵시험이나 차이나조스트의 골수세포를 이용한 염색체 이상시험에서도 염색체 이상을 유발하지 않았다. 그러나 이 약의 소핵 시험에서 4-trifluoromethyl-uracil(TFMA)는 복귀동물면역 시험과 HGPRT 유전자돌연변이 시험에서 돌연변이를 유발하였으나 차이나조스트 세포를 이용한 염색체 이상시험에서 염색체 이상을 유발하였다. TFMA는 마우스를 이용한 in vivo 소핵시험이나 차이나조스트의 골수세포를 이용한 염색체 이상시험에서는 염색체 이상을 유발하지 않았다. 4) 이 약은 수컷 및 일컷 컷트에게 4.0mg/kg/AUC에 근거하여 인체에서의 황당탄제제의 노출량의 약 1/30에 해당의 용량으로 경구투여한 경우 이들의 수명에 대하여 어떠한 영향도 나타나지 않았다. 5) 컷트를 대상으로 한 면역독성시험에서 면역정형학에 대한 항체반응을 저하 및 methylated bovine serum albumin에 대한 항체 생성능을 억제시키는 것으로 보고되었다.

30정

차광기밀용기, 25°C이하 보관

* 본제품은 약학적 품질관리를 위한 제품이다. 만약 구입 시 사용기한이 경과되었거나 변질·변색·오염되거나 손상된 제품은 국가기밀자 또는 약품판매업자에게 반환하여 교환하거나, 공상거래위원회에 고한 "소비자분쟁해결기준"에 의거, 정당한 소비자피해에 대해 보상을 받는다.