

# 사용상의주의사항

## 1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

- 1) 이 약의 주성분 또는 첨가제에 대해 과민성이 있는 환자
- 2) 중증의 간장애 환자 또는 말기 간질환자
- 3) 중증의 신장애 환자 (크레아티닌청소율<30mL/min) 또는 투석이 요구되는 말기 신질환자
- 4) 플루복사민 병용투여 환자

## 2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 간장애 환자 (간기능 장애를 악화시킬 위험이 있다.)
- 2) 신장애 환자 (사용 경험이 적다)
- 3) 고령자
- 4) 광과민증 병력이 있는 환자

## 3. 이상 반응

1) 일본에서 실시한 특발성폐섬유증환자(총 265명) 대상 위약대조 임상시험 중 233명(87.9%)의 피험자에서 이상반응이 보고되었다. 가장 흔한 이상반응은 광과민증(51.7%), 식욕부진(23.0%),  $\gamma$ -GTP 상승(20.0%), 위불쾌감(14.0%), 구역(12.1%) 등 이었다. 임상시험 중 보고된 주요 이상반응을 아래 표에 발현 부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ), 흔하게 ( $\geq 1/100, <1/10$ ), 흔하지 않게 ( $\geq 1/1000, <1/100$ ). 빈도불명

| 발현부위  | 발현빈도(%)        |  |        |            |
|-------|----------------|--|--------|------------|
|       | 매우 흔하게         | 흔하게  | 흔하지 않게 | 빈도 불명      |
| 정신신경계 |                | 졸음, 현기증, 휘청거림, 두통, 두충감, 미각이상                         |        | 불안, 불면, 우울 |
| 소화기계  | 식욕부진, 위불쾌감, 구역 | 설사, 가슴쓰림, 복부 팽만, 구토, 변비, 역류성 식도염, 구내염, 복부불쾌, 복통, 구진염 | 입술 진무름 |            |
| 피부    | 광과민증           | 발진, 가려움증, 홍반, 습진, 편평태선                               |        |            |

|       |                                     |                                  |       |                         |
|-------|-------------------------------------|----------------------------------|-------|-------------------------|
| 순환기계  |                                     | 두근거림                             |       |                         |
| 혈액    |                                     | 백혈구증가, 호산구증가                     | 혈소판감소 | 백혈구감소<br>무과립구증<br>호중구감소 |
| 근골격계  |                                     | 근골격통                             |       |                         |
| 전신    |                                     | 피로, 체중감소, 발열, 화끈거림               |       |                         |
| 실험실검사 | 간효소( $\gamma$ -GTP, AST, ALT) 수치 상승 | 알카라인 포스파타제 상승, LDH 상승<br>빌리루빈 상승 |       |                         |

2) 일본을 제외한 외국에서 실시한 건강한 성인 및 특발성폐섬유증 환자(총 1,650명) 대상 임상시험에서 보고된 가장 흔한 이상반응은 구역(32.4%), 발진(26.2%), 설사(18.8%), 피로(18.5%), 소화불량(16.1%), 식욕부진(11.4%), 두통(10.1%), 광과민증(9.3%)등 이었다. 임상시험 및 시판후 조사 중 보고된 주요 이상 반응을 아래 표에 발현부위별 빈도에 따라 기재하였다. 빈도는 다음과 같다: 매우 흔하게( $\geq 1/10$ ), 흔하게( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), 흔하지 않게( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), 드물게( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), 빈도불명(가용한 데이터로부터 추정 불가능함).

| 발현부위  | 발현빈도         |  |        |     |   |
|-------|--------------|--|--------|-----|---|
|       | 매우 흔하게       | 흔하게  | 흔하지 않게 | 드물게 | 빈도불명  |
| 정신신경계 | 두통           | 불면, 어지러움, 졸음, 미각이상, 혼수                                 |        |     |   |
| 소화기계  | 소화불량, 구역, 설사 | 위식도성 역류 질환, 구토, 복부팽만, 복통, 상복부 통증, 위불쾌감, 위염, 변비, 장내 가스참 |        |     |   |
| 호흡기계  |              | 호흡곤란, 기침, 습성기침(객담이나 점액의 배출을 수반하는 기침)                   |        |     |   |
| 혈관계   |              | 안면홍조   |        |     |   |
| 피부    | 광과민증, 발진     | 가려움증, 홍반, 피부건조, 홍반성 발진, 반점발진, 소양성발진, 일광 화상             |        |     | 스티븐스-존슨 증후군(SJS) <sup>1</sup> , 독성표피괴사증 해(TEN) <sup>1</sup><br>전신증상과 호산구증가증을 동반한 약물 반응(DRESS) |
|       |              |  |        |     |   |

|          |          |                                    |                       |                                       |                     |
|----------|----------|------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|---------------------|
| 근골격계     |          | 근육통, 관절통                           |                       |                                       |                     |
| 전신       | 피로, 식욕부진 | 무력감, 가슴통증, 체중감소, 식욕감퇴              |                       |                                       |                     |
| 감염       |          | 상기도감염, 비노기계감염                      |                       |                                       |                     |
| 실험실검사    |          | 간효소 수치(ALT, AST, $\gamma$ -GTP) 상승 | 약물유래 간손상 <sup>1</sup> | ALT 및 AST 증가와 함께 빌리루빈 증가 <sup>1</sup> |                     |
| 혈액 및 림프계 |          |                                    |                       | 무과립구증 <sup>1</sup>                    |                     |
| 면역계      |          |                                    | 혈관부종 <sup>1</sup>     |                                       | 아나필락시스 <sup>1</sup> |

<sup>1</sup>. 시판 후 조사에서 보고된 이상반응

### 3) 국내 시판 후 조사결과

① 국내에서 6년 동안 245명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 85.71%(210/245명, 총 590건)로 보고되었다. 이 중 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례 및 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다. 빈도는 다음과 같이 정의된다: 매우 흔하게 ( $\geq 1/10$ ), 흔하게 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), 흔하지 않게( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ).

| 발현빈도   | 기관계 분류             | 인과관계와 상관없는 중대한 이상사례<br>18.37%(45/245명, 64건) | 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응<br>0.41%(1/245명, 1건) |
|--------|--------------------|---|--|
| 흔하게    | 호흡기계 질환            | 폐렴, 호흡곤란                                    | -  |
|        | 전신적 질환             | 병의 악화                                       | -  |
| 흔하지 않게 | 호흡기계 질환            | 기흉, 객혈, 호흡곤란악화, 흉막삼출, 흡인성폐렴                 | -  |
|        | 신생물                | 폐암종   | -  |
|        | 심근, 심내막, 심막, 판막 질환 | 심근경색증                                       | -  |
|        | 위장관계 장애            | 대장염, 위장관출혈                                  | -  |
|        | 전신적 질환             | 독감유사증후, 사망                                  | 사망   |
|        | 근육-골격계 장애          | 팔다리쇠약                                       | -  |
|        | 시각장애               | 안구이상  | -  |
|        | 일반적 심혈관 질환         | 대동맥류  | -  |
|        | 적혈구 장애             | 범혈구감소증                                      | -  |
|        | 중추 및 말초신경계 장애      | 반부전마비                                       | -  |
|        | 혈관 질환              | 거미막하출혈                                      | -  |

또한, 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례와 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 다음의 표에 나열하였다.

|  |  |                         |                               |
|--|--|-------------------------|-------------------------------|
|  |  | 인과관계와 상관없는 예상하지 못한 이상사례 | 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응 |
|--|--|-------------------------|-------------------------------|

| 발현빈도   | 기관계 분류             | 41.63%(102/245명, 185건)                                  | 10.20%(25/245명, 28건)     |
|--------|--------------------|---|--------------------------|
| 흔하게    | 호흡기계 질환            | 폐렴, 가래질환, 객혈, 감기, 기흉, 콧물                                | -                        |
|        | 전신적 질환             | 병의 악화, 전신쇠약, C반응단백질증가                                   | 전신쇠약                     |
|        | 피부와 부속기관 장애        | 두드러기  | 두드러기                     |
|        | 비뇨기계 질환            | 얼굴부종  | -                        |
|        | 신생물                | 폐암종   | -                        |
| 흔하지 않게 | 호흡기계 질환            | 홍막삼출, 가래변색, 비염, 인후통, 가래증가, 폐부종, 화농성가래, 후비루, 홍막통증, 흡인성폐렴 | 객혈, 비염                   |
|        | 전신적 질환             | 등통증, 오한, 가슴불편함, 독감유사증후, 사망, 옆구리통증, 팔다리부종                | C반응단백질증가, 오한, 사망         |
|        | 위장관계 장애            | 구강건조, 음식과관계없는명치통증, 대장염, 배변횟수증가, 위장관출혈, 입술마름, 입술염, 잇몸염   | 음식과관계없는명치통증, 배변횟수증가, 잇몸염 |
|        | 대사 및 영양 질환         | 고지혈증, 저칼륨혈증, 갈증, 고나트륨혈증, 고칼륨혈증, 고혈당증, 혈청지질이상 명시안됨       | 고지혈증, 갈증                 |
|        | 피부와 부속기관 장애        | 색소침착이상, 박탈피부염, 발백선증, 탈모                                 | 색소침착이상, 박탈피부염            |
|        | 중추 및 말초신경계 장애      | 감각이상, 반부전마비, 뇌저산소증, 삼차신경통, 신경병증, 실신                     | 감각이상                     |
|        | 비뇨기계 질환            | 배뇨곤란, 빈뇨  | 얼굴부종                     |
|        | 일반적 심혈관 질환         | 폐고혈압, 대동맥류, 말단청색증, 청색증                                  | -                        |
|        | 근육-골격계 장애          | 곤봉지, 다발성골절, 팔다리 쇠약                                      | 다발성골절                    |
|        | 기타 용어              | 관절탈구, 뇌전이   | 관절탈구                     |
|        | 시각장애               | 백내장, 안구이상   | -                        |
|        | 심근, 심내막, 심막, 판막 질환 | 심근경색증   | -                        |
|        | 적혈구 장애             | 빈혈  |                          |
|        | 정신질환               | 수면장애  | 수면장애                     |
|        | 투여부위 장애            | 의료기구사용에의한통증   | -                        |
|        | 혈관 질환              | 거미막하출혈  | -                        |
|        | 혈소판, 출혈, 응고 장애     | 폐색전증  | -                        |

## ② 국내 시판 후 관찰연구 결과

국내에서 5년 동안 352명을 대상으로 실시한 시판 후 관찰연구 결과, 이상사례의 발현율은 인과관계와 상관 없이 71.88%(253/352명, 총 577건)로 보고되었다.

이 중 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 약물이상반응은 없었으며 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 약물이상반응은 발현 빈도에 따라 아래 표에 나열하였다.

|                           |                 | 예상하지 못한 약물이상반응<br>5.40%(19/352명, 19건)  |
|---------------------------|-----------------|--|
| 흔하지 않게<br>(≥0.1이고<br><1%) | 피부 및 피하조직 장애    | 피부증상, 피부염, 피부통증, 손바닥-발바닥 홍반성 감각 이상 증후군, 지루성 피부염, 피부 변색, 피부 장애, 피부 여림, 피부 병변, 피부 반응 |
|                           | 대사 및 영양 장애      | 섭식저하   |
|                           | 전신 장애 및 투여부위 병태 | 통증   |
|                           | 각종 신경계 장애       | 미각 소실, 발작  |
|                           | 각종 정신 장애        | 혼돈 상태  |
|                           | 근골격 및 결합조직 장애   | 근골격 불편감  |
|                           | 각종 눈 장애         | 복시   |
|                           | 손상, 중독 및 시술 합병증 | 피부 찰과상   |

#### 4. 일반적 주의

1) 이 약 투여시 광과민증이 매우 흔하게 보고되었다. 이 약 투여기간 동안 직사광선(태양등 포함) 노출을 피하거나 최소화해야 한다. 외출시에 긴소매 의복, 모자 등을 착용하고, 양산, 자외선 차단제 등을 사용하며, 광과민증을 일으키는 약물의 복용을 피해야한다.

2) 이 약 투여시 피부 이상반응(광과민증, 발진, 가려움증 등)이 나타날 수 있다. 이러한 경우, 의사에게 신속하게 알리도록 해야 한다. 또한 중증도에 따라 용량감량 또는 일시적인 투여중지를 고려해야 한다.

3) 이 약 투여시 간효소(AST, ALT 등) 수치 상승을 동반하는 간기능 장애, 황달이 나타날 수 있다. 따라서 이 약을 투여하기 전에 간기능 검사(ALT, AST, 빌리루빈)를 실시한다. 투여시작 후에는 정기적으로(최초 6개월 동안 1개월마다, 그 이후에는 3개월마다) 검사를 실시하여 환자 상태를 모니터링해야 한다.

4) 이 약 투여시 간효소 수치가 유의하게 상승할 경우, 용량조절 또는 투여중단을 고려해야 한다.

① 간효소(ALT/AST) 수치가 정상상한치의 3~5배 상승한 경우 : 투여약물 중 농도상승의 원인이 될 수 있는 약물을 모두 중단하고, 환자를 면밀히 모니터링한다.

필요시 이 약의 용량을 감량하거나 투여를 중단한다. 간기능 검사결과 정상범위 이내이고 내약성을 보인다면, 1일 권장용량으로 재증량할 수 있다.

② 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 이내 상승 및 고빌리루빈혈증 등의 증상을 동반할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안된다.

③ 간효소(ALT/AST) 수치가 정상 상한치의 5배 초과 상승할 경우 : 이 약의 투여를 즉시 중지하고, 동일 환자에게 재투여 해서는 안된다.

5) 드물게 AST 및 ALT의 상승은 빌리루빈 증가와 관련이 있다. 치명적인 사례를 포함한 약물에 의한 간손상 사례가 시판 후 보고되었다. 피로, 식욕부진, 우측 상복부불편, 검은소변 또는 황달을 포함한 간손상의 증상을 보고한 환자의 경우 정기적인 간기능 검사 모니터링 외 추가적으로 임상평가 및 간기능 검사를 실시해야 한다.

6) 위장관계 이상반응(식욕부진, 구역, 설사 등)이 나타날 경우, 환자의 중증도에 따라 용량감량 또는 투여중단을 고려한다.

7) 무과립구증, 백혈구감소, 호중구 감소가 나타날 수 있으므로, 정기적으로 혈액검사를 실시한다. 환자를 면밀히 모니터링하고, 필요시 투여중지 등 적절한 처치를 실시한다.

8) 이 약 투여시 졸음, 어지러움, 휘청거림, 피로 등의 증상이 나타날 수 있으므로, 자동차 운전 등 위험을 수반하는 기계조작을 하지 않도록 주의한다. 또한 어지러움이 개선되지 않거나 악화될 경우 용량감량 또는 투여중지를 고려해야 한다.

9) 이 약 투여 시 체중감소가 흔하게 보고되었다. 따라서 이 약을 투여하는 환자의 체중을 모니터링 해야 하며, 임상적으로 유의한 체중감소가 나타날 경우 칼로리 섭취를 적절히 증가시켜야 한다.

#### 10) 혈관부종/아나필락시스

피르페니돈 성분을 포함한 의약품 투여 후 얼굴, 입술 및/또는 혀의 붓기와 같은 (일부 심각한)혈관부종으로 인해 호흡곤란 또는 천명과 아나필락시스 반응이 시판 후 조사에서 보고되었다. 따라서 피르페니돈 성분을 포함한 의약품 투여 후 혈관부종 증상, 중증 알레르기 반응 또는 징후가 나타난 환자는 즉시 치료를 중단하고 적절한 조치를 취해야 한다. 피르페니돈 성분을 포함한 의약품으로 인한 혈관부종이나 과민증의 병력이 있는 환자에게 이 약을 사용해서는 안된다.

#### 11) 저나트륨혈증

이 약 투여시 저나트륨혈증이 보고되었다. 저나트륨혈증의 증상은 감지하기 힘들 수 있고, 동반 질환의 존재에 의해 가려질 수 있으므로 관련 검사 지표의 주기적인 모니터링이 권고된다. 구역이나 두통, 어지럼증 등 저나트륨혈증을 시사하는 징후와 증상이 있는 경우에 특히 모니터링이 권고된다.

#### 12) 중증 피부 이상반응

피르페니돈의 치료와 관련하여 생명을 위협하거나 또는 치명적일 수 있는 스티븐스-존슨증후군(SJS), 독성표피괴사용해(TEN)과 전신증상과 호산구증가증을 동반한 약물 반응(DRESS)이 국외에서 시판 후 보고되었

다. 이러한 피부 반응을 암시하는 증상 및 징후가 나타나는 경우 이 약의 투여를 즉시 중단한다. 만약 환자에게 이 약의 사용으로 SJS 또는 TEN이 발생했던 경우 이 약의 치료를 재개해서는 안되며 영구히 중단되어야 한다.

## 5. 상호작용

1) CYP1A2 저해제 : 플루복사민은 CYP1A2에 대한 강력한 저해제로 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 노출이 4배 증가하였다. 따라서 이 약은 플루복사민과 병용투여해서는 안된다. 중등도의 CYP1A2 저해제 (예, 시프로플록사신, 아미오다론, 프로파페논)와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다. CYP1A2 및 이 약 대사에 관여하는 다른 CYP 동종효소(예, CYP2C9, 2C19, 및 2D6)를 모두 저해하는 약물과 이 약의 병용투여는 피해야 한다.

2) CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 저해제 (예, 아미오다론, 플루코나졸, 클로람페니콜, 플루옥세틴, 파록세틴) : CYP1A2 저해제와 병용투여시 이 약의 혈중농도가 증가할 수 있으므로 주의해야 한다.

3) CYP1A2 유도제 : 강력한 CYP1A2 유도제와 이 약의 병용투여시 피르페니돈의 노출이 유의하게 감소할 수 있으므로 이 약과 병용투여는 피해야 한다. 중등도의 CYP1A2 유도제 (예, 오메프라졸)와의 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 낮아질 수 있다.

4) CYP1A2 및 이 약 대사에 관여하는 다른 CYP 동종효소를 모두 유도하는 강력한 유도제(예, 리팜피신) : 이 약과 병용투여시 피르페니돈의 혈중농도가 유의하게 감소할 수 있으므로 가능한 이 약과 병용투여하지 않는다.

5) 흡연 : 흡연은 강력한 CYP1A2 유도제로 흡연자에서 피르페니돈 노출은 비흡연자에 비해 약 50% 감소하였다. 따라서 이 약의 투여기간동안 금연해야 한다.

6) 자몽주스 : 자몽주스는 CYP1A2를 저해하므로 이 약을 투여하는 동안 자몽주스 섭취를 제한하여야 한다.

## 6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부를 대상으로 이 약을 투여한 임상시험자료는 없다. 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에 대한 투여는 권장되지 않는다. 고용량 ( $\geq 1000\text{mg/kg/day}$ )이 노출된 랫트에서 임신기간 연장, 출생을 저하가 나타났고, 토끼에서 유산 또는 조산이 나타났다. 동물시험에서 피르페니돈 및 그 대사체는 태반을 통과하는 것으로 나타났다. 랫트와 토끼에서 초기형성은 확인되지 않았다.

2) 피르페니돈 또는 대사체가 모유로 이행되는지 여부는 알려져 있지 않으므로, 수유부는 이 약을 투여시 수유를 피해야 한다. 랫드에서 피르페니돈과 그 대사체가 모유로 이행되었고, 수유중기 이후에 출생아의 체중증가가 억제되었다.

## 7. 소아에 대한 투여

이 약은 18 세 이하의 소아에 대한 사용경험이 없기 때문에 안전성·유효성이 확립되어 있지 않다.

## 8. 고령자에 대한 투여

일반적으로 고령자는 생리 기능이 저하되어 있을 가능성이 높으므로, 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

## 9. 과량 투여시의 처치

1) 피르페니돈의 과량투여에 대한 임상적 경험은 제한적이다. 일본을 제외한 외국에서 건강한 성인에게 1 회 6캡슐 (267mg/캡슐), 1 일 3 회 (1 일4806mg)까지 투여한 시험에서 발현된 이상 반응은 경증으로 일시적 이었으며 이 약의 이상 반응으로 가장 흔하게 보고된 증상들과 일치하였다.

2) 과량투여시 환자의 활력징후를 모니터링하고, 임상적 상태를 면밀히 관찰하면서 의학적 처치를 실시해야 한다.

## 10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.

2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 의약품의 오용에 따른 사고 발생이나 의약품 품질저하의 원인이 될 수 있으므로 원래의 용기에 보관한다.

## 11. 기타

1) 차이니스햄스터 폐유래 배양세포를 이용한 광염색체이상시험에서 광조사에 의한 염색체 구조이상이 나타났다.

2) 기니피그에 대한 피부 광독성시험에서 피르페니돈 투여후 자외선 (UVA 및 UVB) 조사시 피부독성이 나타났다. 또한 피르페니돈으로 유도된 광독성은 자외선차단제에 의해 유의하게 감소됨을 확인하였다.

3) 마우스 및 랫트에 대한 발암성시험(104주) 결과 간세포종양(마우스 800 mg/kg/일 이상, 랫트 750 mg /kg/일 이상) 및 자궁종양(랫트 1500mg/kg/일)의 발생증가가 나타났으나, 모두 설치류 특이적인 기전에 의한 영향으로 간주되었다.

4) 랫트 및 개에 대한 안전성약리시험(심혈관계 시험)에서 혈압저하(랫트300mg/kg), 심박수 증가(랫트, 개 모두 100mg/kg 이상), 방실 차단 (랫트 100mg/kg 이상), 심실성기외수축(랫트



300mg/kg), QTc 간격 영향(개 100mg/kg 이상)이 관찰되었다. 또한 in vitro시험에서 심근활동전위와 hERG 전류에 대한 영향은 없었다.