

토피크로[®] 연고 0.03%

(타크로리무스수화물)

Topicro[®] ointment 0.03%

■원료약품 및 그 분량 : 1g 중

타크로리무스수화물(별규)..... 0.306mg
(타크로리무스로서 0.3mg)

■성상 : 흰색 내지 미황색의 연고

■효능·효과

- 다음 환자의 중등도~중증의 아토피성 피부염의 2차치료제로서 단기 치료 또는 간헐적 치료
- 면역기능이 정상인 2세 이상의 소아 및 성인 환자
- 대체요법이나 기존치료법에 효과가 없거나 내약성이 있는 환자

■용법·용량 : 성인 및 2세 이상의 소아 : 1일 2회 환부에 도포 (전신흡수를 촉진시킬 수 있는 밀봉요법은 피함)

■사용상의 주의사항

1. 경고

- 1) 이 약의 장기 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았습니 다. 인과관계가 확립되지 않았으나 이 약을 포함한 국소 칼시뉴린(calcineurin) 억제제를 사용한 환자에서 드물게 악성 종양(피부암, 림프종 등)이 보고되었습니다.
 - 모든 연령군의 환자에서 이 약의 지속적인 장기간 사용은 피해야 하며, 이 약은 아토피성 피부염 부위에만 국한하여 사용합니다.
 - 2세 미만의 소아에게는 이 약의 사용을 금지합니다.
 - 면역기능이 저하된 환자에게는 이 약을 사용해서는 안됩니다.
 - 6주 내에 아토피성 피부염 증상(가려움, 발진, 발적 등)이 호전되지 않는 경우에는 아토피성 피부염에 대한 확진을 받기 위해 의약품 문인으로부터 재검진을 받아야 합니다.
 - 1년 이상의 간헐적 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았습니 다.
- 2) 지속적인 면역억제를 위하여 칼시뉴린 억제제를 장기간 전신적으로 사용한 동물실험이나 이식환자 등에서 감염, 림프종, 피부 종양의 발생 위험이 증가하였습니다. 이러한 위험은 면역억제의 기간 및 강도와 관련이 있습니다.

2 다음 환자에는 투여하지 마십시오.

- 1) 미란·케양면이 있는 환자
- 2) 고도의 신장해, 고도의 고칼륨혈증이 있는 환자 (신장해, 고칼륨혈증이 악화될 가능성이 있음)
- 3) 임부 또는 임신할 가능성이 있는 부인
- 4) 타크로리무스나 점가물에 대하여 과민증의 기왕력이 있는 환자
- 5) PUVA 요법 등의 자외선 요법을 실시중인 환자
- 6) 어린선(魚鱗癬)양 홍피증 질현(Netherton's Syndrome) 환자

3 이상반응

광독성 및 광항원성은 정상지원자 각각 12명과 216명의 임상연구에서 전혀 검출되지 않았습니 다. 198명의 정상지원자 중에서 1명이 접촉성 감각성 연구에서 감각의 증가를 보여주었습니다. 37지 12주 무작위 기제대조 연구와 47지 안전성연구에서, 각각 666명과 9163명의 환자들은 이 약으로 치료받았다. 안전성연구의 성인 및 소아에 대한 추적관찰 기간은 다음 표1과 같습니다.

표1 47지 공개 안전성연구의 추적관찰 기간

추적관찰 기간	성인	소아	전체
1년 미만	4682	4481	9163
1년 이상	1185	1349	2534
2년 이상	200	275	475
3년 이상	118	182	300

다음 표2에 기재, 이 약 0.03% 및 0.1% 치료군의 환자들에 대하여 37지 동일하게 설계된 12주 대조 연구를 종합하여 조정한 이상반응 발 생율과 47지 안전성시험의 조정하지 않은 이상반응 발생율을 시험약과의 관계에 상관없이 기재하고 있습니다.

표2 치료를 요하는 이상반응의 발생

	12주, 무작위 이중맹검 3상임상시험 12주 조정된 발생율(%)						공개임상시험(3년까지) 0.1% 및 0.03% 타크로리무스연고 발생율(%)		
	성인			소아			성인	소아	전체
	기제 n=212	0.03%연고 n=210	0.1%연고 n=209	기제 n=116	0.03%연고 n=118		n=4682	n=4481	n=9163
피부자극감↑	26	46	58	29	43		28	20	24
가려움↑	37	46	46	27	41		25	19	22
김기양증상↑	19	23	31	25	28		22	34	28
알러지반응	8	12	6	8	4		9	13	11
피부홍반	20	25	28	13	12		12	7	9
두통↑	11	20	19	8	5		13	9	11
피부감염증	11	12	5	14	10		9	16	12
발열	4	4	1	13	21		2	14	8
감염증	1	1	2	9	7		6	10	8
기침증가	2	1	1	14	18		3	10	6
전식	4	6	4	6	6		4	13	8
단순포진	4	4	4	2	0		4	3	3
포진성습진	0	1	1	0	2		0	0	0
인두염	3	3	4	11	6		4	12	8
사고 외상	4	3	6	3	6		6	8	7
동포성 발진	2	3	4	3	2		2	7	5
모낭염↑	1	6	4	0	2		4	2	3
비염	4	3	2	2	6		2	4	3
종이염	4	0	1	6	12		2	11	6
무반갑염↑	1	4	2	8	3		6	7	6
성사	3	3	4	2	5		2	4	3
두드러기	3	3	6	1	1		3	4	4
악종부종	1	1	0	1	1		6	6	6
기관지염	0	2	2	3	3		4	4	4
구토	0	1	1	7	6		1	4	3
반점 구진성발진	2	2	2	3	0		2	1	1
발진↑	1	5	2	4	2		2	3	3
복통	3	1	1	2	3		1	3	2
진균성 피부염	0	2	1	3	0		2	4	3
위장염	1	2	2	3	0		2	4	3
알콜과민성↑	0	3	7	0	0		4	0	2
여드름↑	2	4	7	1	0		3	2	3
알콜화상	1	2	1	0	0		2	1	1
피부질환	2	2	1	1	4		2	2	2
결막염	0	2	2	2	1		3	3	3
중독	1	2	1	0	1		2	1	2
대수소포성발진↑	3	3	2	0	4		2	1	1
인피절증	2	2	1	0	3		1	2	1
오심	4	3	2	0	1		2	1	2
피부지통↑	2	3	8	1	2		2	1	1
알콜부종	2	2	1	2	1		1	1	1
소화불량↑	1	1	4	0	0		2	2	2
피부건조	7	3	3	0	1		1	1	1
치각과민↑	1	3	7	0	0		2	0	1
양성피부종양↑↑	1	1	1	0	0		1	2	2
오물↑	0	2	2	1	1		3	0	2
발치부종	2	4	3	0	0		2	0	1
수두/대상포진↑	0	1	0	0	5		1	2	2
접촉성피부염	1	3	3	3	4		2	2	2
무각증	0	1	3	0	0		1	0	1
폐렴	0	1	1	2	0		1	3	2
습진	2	2	2	0	0		1	0	1
불면	3	4	3	1	1		2	0	1
박탈성피부염	3	3	1	0	0		0	1	0
필경물순	2	4	4	0	0		2	1	1
치주농양	1	0	1	0	0		1	1	1
근육통↑	0	3	2	0	0		2	1	1
냉포↑	0	1	3	0	0		1	0	1
여주진염	1	1	1	0	0		1	1	1
미지루부위 악화	1	0	1	1	0		1	1	1
시술합병증	1	0	0	1	0		1	1	1
고혈압	0	0	1	0	0		2	0	1
치아 질환	0	1	1	1	0		2	1	1
관절통	1	1	3	2	0		2	1	2
오물	1	2	1	0	0		1	0	1
지각이상	1	3	3	0	0		2	1	2
탈모	0	1	1	0	0		1	1	1
요로감염	0	0	1	0	0		2	1	2
귀아름	1	0	1	0	1		0	1	1

↑ 이 약의 사용과 어느 정도 관련이 있을 수 있습니다.

↑ 소아 12주 연구에서 보고된 모든 대상포진 및 공개 소아 시험에서 보고된 대부분의 대상포진 사례는 수두였습니다.

↑ ↑ 일반적으로 “사마귀”

위 표2의 임상시험에서 0.2% 이상, 1% 미만 사이로 발생한 다른 이상반응들은 다음을 포함합니다 :

시각이상, 중앙, 아나필락시양 반응, 빈혈, 식욕결핍, 불안, 관절염, 관절증, 발리루빈혈증, 간염, 골절현, 양성유방선생물, 유행뇌염, 상세 불 명의 백내장, 가슴통증, 오한, 대상염, 결막부종, 빈배, 경련, 피부모낭리아증, 방광염, 탈수, 어지러움, 건성안, 구강건조, 코마름, 호흡곤란, 귀질환, 반상출혈, 부종, 비출혈, 인통, 절종증, 위염, 위장장애, 탈장, 고콜레스테롤혈증, 파다근육긴장증, 감상생기능항진증, 관절장애, 후두 염, 백색피부증, 폐절현, 권대, 편두통, 모닐리아증, 구강궤양, 손발톱질환, 목의 통증, 양성신생물, 구강 모닐리아증, 외이염, 광과민성반응, 직장질환, 지루, 피부암증, 피부탈색, 피부비후, 피부궤양, 구내염, 건질현, 이상사고, 종창, 발한, 실신, 빈맥, 미각도착증, 예기치 않은 임신, 질 모닐리아증(칸디다증), 질염, 심장관막증, 혈관확장, 현훈.

시판후 조사에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었습니다. 다만, 이러한 이상반응은 불특정 규모의 자발적 보고인 관계로 발생빈도의 예측 신뢰성이나 약물과의 인과관계의 확증이 가능한 것은 아닙니다.

- 중추신경계 : 발작
- 중앙 : 림프종, 거저세포암종, 편평세포암종, 악성 흑색증
- 감염 : 대수포성 농가진, 골수염, 패혈증
- 신장 : 신장해, Netherton's Syndrome을 동반하거나 동반하지 않은 급성 신부전
- 피부 : 주사코 (酒疹科, rosacea), 적종 부위 부종
- 악물 농도 증가 (“4일반적주의, 가형” 참조)

〈국내 시판후 사용성적조사 결과〉

국내에서 1,097명의 아토피성 피부염 환자를 대상으로 실시한 6년간의 시판후 사용성적조사 결과 나타난 이상반응의 발생율은 21.4 % (236례 / 1,097례)였습니다. 이 중 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 (악물이상반응) 발현율은 21.3 % (234례/1,097례)였습니다

니다. 피부자극감이 142 % (156 레/1,097 레)로 가장 많았고, 그 다음은 가려움 5 % (55 레/1,097 레), 피부홍반 44 % (48 레/1,097 레), 모낭염 3레, 피부자극염 2레, 부종, 여드름, 지각과민, 감기양증상이 각각 1레 순이었습니다.

4. 일반적주의

- 1) 전암성(pre-malignant) 또는 악성 피부 상태에는 이 약의 사용을 피해야 합니다. 피부 T세포 림프종(CTCL) 등과 같은 일부 악성 피부 상태는 아토피성 피부염의 증상과 유사하므로 사용자 주의해야 합니다.
- 2) 연구들은 임상적으로 감염된 아토피성피부염의 치료에서 이 약의 안전성과 유효성을 평가하지 않았습니다. 이 약으로 치료를 개시하기 전에, 치료부위의 임상적인 감염이 제거되어야 합니다.
- 3) 아토피성피부염을 가진 환자들은 포진성진균(카포시 수두양발진증)을 포함한 표재성 피부감염에 노출되어 있는 반면, 이 약의 치료는 바리셀라 조스터 바이러스 감염(수두 또는 대상포진), 단순포진 바이러스감염, 또는 포진성진균의 증가된 위험과 관련이 있을 수 있습니다. 이러한 감염의 존재 하에서, 이 약의 사용과 관련한 위험과 유익성의 균형이 판단되어야 합니다.
- 4) 임상연구에서, 112/134명(83.6%)의 임파절증이 보고되었고, 대개 감염과 관련되어 있으며(특히 피부에), 적절한 항생제치료로 관해한다고 알려져 있습니다. 이들 112명 중에서, 다수의 사례는 분명한 병인을 갖고 있거나 치료할 수 있는 것으로 알려져 있습니다. 면역억제제(예를 들면 전신용 타크로리무스)를 투여받고 있는 이식환자들은 임파종으로 발전할 위험성이 증가되어 있습니다. 따라서, 이 약을 투여받고 임파절증으로 발전하는 환자들은 그들의 임파절종의 병인을 조사받아야 합니다. 임파절증에 대한 분명한 병인이 없거나 급성 감염성 단핵세포증이 존재하는 경우에는 이 약의 사용 중단이 고려되어야 합니다. 임파절증으로 발전하는 환자들은 임파절증이 관해하는 것을 확실히 하기 위해 모니터링해야 합니다.
- 5) 지아신 임원성의 증가가 반드시 광독성 기전에 의존하는 것은 아닙니다. 사람에서 관찰된 광독성이 없음에도 불구하고(이상반응 참조), 이 약은 동물 광안원성연구에서 피부종양 형성 시간을 단축시켰습니다(암원성, 돌연변이원성, 태아독성을 참조). 따라서, 환자들은 자연 광이나 인공광의 노출을 피하거나 최소화하도록 하는 것이 좋습니다.
- 6) 이 약의 사용은 피부 화끈거림(자열감, 국국, 찌르는 느낌, 통증) 또는 가려움 같은 국소증상을 일으킬 수 있습니다. 국소화된 증상들은 이 약을 사용한 처음 며칠간 가장 흔하며 전형적으로 아토피성 피부염 병소가 치유됨에 따라 개선됩니다. 이 약 0.1%로, 피부 화끈거림 증상들의 90%는 2분에서 3시간 지속합니다(평균 15분). 가려움의 90%는 3분에서 10시간(평균 20분) 지속합니다.
- 7) 타크로리무스 연고제의 사용은 타크로리무스의 전신 흡수를 증가시킬 가능성이 있는 피부장벽 결손이 있는 환자에서는 권장되지 않습니다 (예, Netherton's syndrome, 충피상 이원선, 전신성 홍색피부증 또는 피부 이식편대수질환). 또한, 이 약의 경구 적용 역시 권장되지 않습니다. 시판후 조사에서 보고된 타크로리무스 혈중 농도 상승 사례는 이러한 조건에서 보고된 것입니다.
- 8) 전신흡수를 촉진시킬 수 있는 밀봉요법의 안전성은 확립되지 않았으므로 이 약을 사용한 부위를 밀폐시켜서는 안됩니다.
- 9) 면역억제가 약화된 환자에 대해 이 약의 안전성 • 유효성은 연구되지 않았습니다.

5. 상호작용

이 약을 사용하여 공식적인 의약품 상호작용 연구는 실시되지 않았습니다. 이 약은 거의 흡수되지 않기 때문에, 이 약과 전신투여약과의 상호작용은 일어날 것 같지 않거나 배제할 수는 없습니다. 범위가 넓은 및/또는 홍피증상 질환을 가진 환자에서 기존의 CYP3A4 억제제의 동시투여는 주의깊게 행하여야 합니다. 그러한 약물의 몇가지 예는 에리스로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸, 칼슘채널 억제제 및 시메티딘입니다.

6. 임부에 및 수유부에 대한 투여

- 1) 임부에서 타크로리무스를 국소투여하는 적절하고 잘 컨트롤된 연구는 없었습니다. 임부에 의해 사용되는 이 약의 경험은 너무 제한적 이어서 임신중 사용시의 안전성을 분석할 수가 없습니다.
- 2) 젖먹이 토끼의 생식에 대한 실험에서, 태아에 대한 이상반응은 주로 어머니에게 독성을 나타내는 용량 범위에서 관찰되었습니다. 토끼의 기관 형성 시기에 경구 용량으로 0.32와 1.0mg/kg의 타크로리무스를 투여하면 유산이 증가할 뿐 아니라 어머니에게도 독성이 나타났습니다. 이러한 용량은 0.04×체표면적에 근거한 추천용량 (0.32mg/kg) 및 0.12×체표면적에 근거한 추천용량 (1.0mg/kg)과 같았습니다. 단지 고용량에서만 기관형성장애 및 발육장애가 증가되었습니다. 타크로리무스는 젖먹이 기관형성 시기에 경구 용량으로 32mg/kg를 투여하면 어머니에게 독성이 나타나며 낮은 재흡수 증가의 원인이 되고 살아있는 태아 분만의 감소, 새끼의 체중 및 생존 감소가 나타났습니다. 젖먹이 기관형성이 끝난 임신기 및 수유기 동안에 타크로리무스를 경구 용량으로 10과 32 mg/kg를 투여하면 (0.04×체표면적에 근거한 추천용량과 0.12×체표면적에 근거한 추천용량과 동일) 태아의 체중감소가 나타났습니다. 그러나 암컷과 수컷에서 생식 능력의 감소에 대한 증거는 발견되지 않았습니다.
- 3) 임부에서 전신투여된 타크로리무스에 대한 적절한 잘 컨트롤된 연구는 없습니다. 타크로리무스는 태반을 통과합니다. 임신중 전신투여된 타크로리무스의 사용은 신생아의 고칼륨혈증과 신기능장애와 관련이 있었을 수 있습니다. 이 약은 임부에 대한 이익이 태아에 대한 위험성을 상회하는 경우에만 임신중에 사용되어야 합니다.
- 4) 이 약의 외용 적용후 타크로리무스의 전신흡수가 전신투여에 비하여 최소일지라도, 타크로리무스는 모유로 분비된다고 알려져 있습니다. 타크로리무스를 수유중 섭취한 유아에서의 종대한 이상반응이 일어날 가능성 때문에, 수유부에게 약물의 중요성을 설명하고 수유를 중단할지 아니면 약물투여를 중단할 지를 결정해야 합니다.

7. 소아에 대한 투여

- 1)2세 미만의 소아에게는 이 약의 사용을 금지합니다. 이 약의 안전성과 유효성은 2세 미만의 소아 환자에서는 확립되어 있지 않습니다.
- 2) 이 약 0.03%는 2세 이상의 소아환자에서 사용될 수 있습니다. 47가지의 연구가 2-15세의 환자 중 약 4400명에서 수행되었습니다: 12주 무작위 7개대상 연구 한 가지와, 1~3년 기간의 공개 장기간 안전성 연구 세 가지였습니다. 이 환자들 중 약 2800명이 2세였습니다. 소아환자에서 이 약의 적용과 관련된 가장 흔한 이상반응은 피부자극감과 가려움이었습니다(이상반응 참조). 피부자극감과 가려움에 추가로, 덜 흔한 이상반응(6% 미만은 바리셀라 조스터(대개 수두), 대수소포성 말초신경 기전에 비해 이 약 0.03%로 치료받은 환자에서 더 자주 일어났습니다. 공개 안전성연구에서, 감염을 포함한 이상반응 발생률은 시험약의 투여기간이나 사용된 연고량의 증가로 증가하지는 않았습니다. 이 약을 투여 받은 약 4400명의 소아환자들 중 24명(0.5%)에서 포진성진균이 보고되었습니다. 2세 미만의 소아 환자에서는 이 약의 안전성과 유효성이 확립되어 있지 않았으므로, 이 연령대의 환자에서의 사용은 권장되지 않습니다.

8. 고령자에 대한 투여

65세 이상의 환자 44명에서 3상 임상상에서 이 약을 투여 받았습니다. 이들 환자에 대한 이상반응 프로파일은 다른 성인환자들과 유사했습니다.

9. 광량투여시의 처리

이 약은 경우동이 아닙니다. 이 약을 경구섭취한 경우 타크로리무스의 전신투여와 관련된 이상반응이 일어날 수 있습니다. 경구섭취시 의사와 상의하도록 합니다.

10. 적용상의 주의

- 1) 단기간 또는 간헐적으로 아토피성 피부염 부위에만 국한하여 사용하십시오. (이 약의 지속적인 장기간 사용은 피해야 합니다)
- 2) 이 약을 사용하기 전에 손을 씻으세요.
- 3) 의사가 습진으로 진단한 환부에만 이 약을 얇게 펴서 바릅니다. 환자의 증상을 조절하기 위한 최소 필요량을 사용 하십시오. (튜브에서 짜낸 완두콩 크기 정도)의 지름 약 5cm 크기의 면적을 바를 수 있는 양입니다.)
- 4) 1일 2회 12시간 간격으로 바르세요.
- 5) 목욕이나 샤워 후 이 약을 바르기 전에 피부가 완전히 다 말랐는지 확인하십시오.
- 6) 약을 바른 후에 핸드 밴드, 드레싱 또는 램프로 밀봉하지 마십시오. (의사가 따로 지시하지 않았다면, 이 약을 바른 위에 다른 타입의 피부제품을 바르지 말 것. 하지만 평상복은 입을 수 있습니다.)
- 7) 이 약을 바른 후에 곧바로 목욕, 샤워, 수영하지 마십시오. (연고가 씻겨나갈 수 있습니다)
- 8) 환자에게 이 약을 발라주는 보호자나 또는 손을 치료할 필요가 없는 환자는 이 약을 바른 후 비누와 물로 손을 씻으십시오. 손에 남아 있는 모든 연고를 제거하십시오.
- 9) 피부에만 이 약을 사용하십시오. 이 약을 삼키지 마십시오.
- 10) 햇빛, 일광 램프, 선텐, UVA나 UVB광선요법을 피하십시오. 이 약을 바른 후 실외로 나갈 일이 있을 때는 혈명한 옷을 입어 햇빛으로부터 환부를 보호하십시오. 더불어, 환자는 사용해야 할 햇빛 차단제의 종류를 의사에게 물어보십시오.
- 11) 아토피성 피부염의 증상 및 중증도가 소실되면 이 약의 사용을 중단하십시오.
- 12) 다음의 경우 의사나 약사와 상의하십시오.
 - (1) 이 약 사용중에 다른 새로운 약을 사용하기 시작함.
 - (2) 피부에 다른 연고, 로션 또는 크림을 사용하기 시작함.
 - (3) 다른 처방약, 비처방약, 또는 영양제를 사용하는 경우
 - (4) 피부에 광선요법(Phototherapy, UVA 또는 UVB)을 받는 경우
 - (5) 다른 종류의 피부약을 사용하는 경우
 - (6) 임신중이거나 임신을 계획하고 있는 경우
- 13) 이 약의 가장 흔한 이상반응들은 이 약의 적용부위에 국국, 쑤시는 느낌, 통증, 화끈거리는 느낌 또는 피부가려움입니다. 이 이상반응들은 대개 경도 또는 중등도로 치료 시작 처음 며칠간 가장 흔하며 전형적으로 피부가 개선됨에 따라 줄어듭니다. 덜 흔한 이상반응들은 여드름, 부종, 또는 모낭 감염, 두통, 드물거나 차가운 운도에 대한 피부의 과민성증가, 또는 감기 유사증상(감기와 코막힘)입니다. 어떤 사람들은 피부가 따끔따끔 쑤시거나 위부불쾌감, 허피스(수두 또는 대상포진), 또는 근육통을 일으킬 수 있습니다. 이 약 사용중에 술을 마시면 피부나 얼굴이 벌겋게 또는 빨갛게 되고 뜨거운 느낌이 올 수 있습니다. 이상반응이 계속되거나 문제가 되면 의사와 상의하십시오.

11. 취급 및 보관상의 주의사항

- 1) 실온(15°C ~ 30°C)에 보관하십시오.
- 2) 줄거나 더운 날씨에 차안에 이 약을 두지 마십시오.
- 3) 튜브의 뚜껑이 잘 닫혀있는지 확인하십시오.
- 4) 아이들의 손이 닿지 않는 곳에 보관하십시오.

12. 기타

- 1) 발암성, 변이원성, 생식장애 세균(살모넬라와 대장균) 또는 포유동물(카이니즈 햄스터 폐유래 세포)을 이용한 in vitro 변이원성 시험, in vitro CHO/HGPRT 변이원성 시험, 또는 마우스에서 수행된 in vivo 염색체이상 유발성 시험에서 유전독성의 증거는 보이지 않았습니다. 타크로리무스는 설치류의 간세포에서 DNA합성에 영향을 미치지 않았습니다. 경구(feed) 암원성 시험이 자용 랫드와 마우스에서 타크로리무스를 전신투여하여 수행되었습니다. 80주 마우스시험과 104주 랫드 시험에서 각각 1일량 3mg/kg (9×AUC)비교에 근거한 추천용량과 5mg/kg (3×AUC)비교에 근거한 추천용량에서 타크로리무스 용량에 대한 일발생의 관계는 발견되지 않았습니다. 104주 동안의 피부암원성 시험이 타크로리무스 연고로 마우스에서 타크로리무스양으로 1.1-118mg/kg/일 또는 33-354mg/m²/일로 수행되었습니다(0.03% ~ 3%).

그 연구에서, 피부암 발생은 최소였고 타크로리무스 국소적용은 주위의 살내광하에서 피부암 발생과 관련이 없었습니다. 그러나, 마우스 피부 암원성 시험에서 고용량 수컷(25/30)과 암컷 동물(27/50)에서 다형타성 임파종의 발생이 통계적으로 유의하게 증가했고 고용량 암컷 동물(13/50)에서 미분화 임파종의 발생의 증가가 관찰되었습니다. 마우스 피부 암원성 시험에서 임파종이 일일용량 35mg/kg(0.1%타크로리무스연고)(26× AUC 비교에 근거한 추천용량)에서 관찰되었습니다. 마우스 피부 암원성 시험에서 일일용량 1.1mg/kg(0.03% 타크로리무스연고)(10×AUC)비교에 근거한 추천용량)에서는 악물관련 종양은 관찰되지 않았습니다. 52주 광안원성 시험에서, 피부암 형성이 시작되는 median time(중양시간)은 0.1%이상의 타크로리무스 연고와 동시에 UV 조사(40주 치료 후 12주 관찰)에 노출시키고 암성 반복 도포시 제로 마우스에서 감소했습니다.

생식독성연구는 외용 타크로리무스로는 시행되지 않았습니다. 경구 타크로리무스의 시험에서 자용 랫드에서 생식장애는 전혀 보이지 않았습니다. 타크로리무스를 경구용량으로 10mg/kg (0.12×체표면적에 근거한 추천용량)을 수컷과 암컷 랫드에게 교배전과 교배중간에 투여 하였고 뿐만 아니라 어머니에게 임신기와 수유기에 투여한 결과, 태아사망과 암컷의 생식 능력에 대한 이상반응과 관련이 있었습니다. 암컷 생식 능력(분만에 미치는 영향과 태아 사망에 대한 효과)는 착상전의 상실이 높은 비율로 나타났고 착상 위치까지 도달하지 않거나 새끼의 사망도 증가하였습니다. 32mg/kg (0.43×체표면적에 근거한 추천용량)을 투여하였을 때 타크로리무스는 모체 뿐만 아니라 후예에게도 독성을 나타내었고 말장기, 분만, 태아 생존율 및 태아 발육 장애에 대한 이상반응을 포함한 생식독성을 나타내었습니다.

2. 약물동력학

88명의 성인 아토피성 피부염 환자들을 대상으로 한 3가지 약물동력학 연구의 종합결과는 타크로리무스가 이 약 국소 도포 후 최소한으로 흡수된다는 것을 가리킵니다. 타크로리무스 최고혈중농도는 이 약 0.03% 및 0.1%를 단회 또는 반복도포후 볼륨분류된 20ng/ml의 범위이며, 75/68명(88%) 환자의 최고혈중농도는 2ng/ml 미만이었습니다. 일반적으로, 치료가 진행되면 피부가 정상상태로 회복에 따라, 전신노출이 감소합니다. 정기적인 혈액 분석을 실시한 임상시험에서, 성인 환자에서 하였고 정상일(2015년 4월 13일) 이후 변경된 내용은 코모통제약 홈페이지(<http://www.kolonpharm.co.kr>)나 소비자보호실(TEL: 080-203-6000)에서 확인할 수 있습니다.

전신효과가 관찰될 수 있는 가장 낮은 타크로리무스 혈중농도는 알려져 있지 않습니다.

■저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30°C)보관

■사용기한 : 외부 포장재에 표시된 사용기한내에 사용하십시오.

■포장단위 : 10g, 30g

■소비자상담 : 080-203-6000 (수신자부담)

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용(유효)기한이 경과되었거나 변질, 변패 또는 오염되거나 손상된 제품 이 발견될 경우에는 구입한 약국을 통하여 교환하여 드립니다.

※ 정부로서 작성일(2015년 4월 13일) 이후 변경된 내용은 코모통제약 홈페이지(<http://www.kolonpharm.co.kr>)나 소비자보호실(TEL: 080-203-6000)에서 확인할 수 있습니다.

※ 온라인 의약도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)의 ‘의약품검색’ 란을 참조하세요.

제조의뢰자 · 판매권 : **코오통제약(주)** 대전광역시 대덕구 문평서로 18번길 45

제조사 · **한국콜마(주)** 세종특별자치시 전의면 산단길 245

최초 작성연월일 : 20121127

최종 개정연월일 : 20150413

❖ 코오통제약주식회사

공장 : 대전광역시 대덕구 문평서로 18번길 45

KMC150413