전문의약품 | 분류번호:142

셀로그라 캡슐 Cellogra Cap.
(타크로리무스수화물) (Tacrolimus Hydrate)

【원료약품 및 분량】1캡슐 중
■ 유효성분 : 타크로리무스수화물(별규) ………… 1.02mg
(타크로리무스로서 1밀리그램)
■ 동물유래성분 : 유당수화물 (소, 유청)
■ 기타 첨가제 : 상하 백색 캡슐, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 텔크, 히프로멜로오스프탈레이트 220824

【성 상】흰색 분말이 들어있는 흰색의 경질캡슐

【효능·효과】
- 신이식에서의 거부반응의 억제
- 간이식에서의 거부반응의 억제
- 골수이식: 골수이식 후에 따르는 조직이식 거부반응과 이식편-숙주반응(graft versus-host disease) 질환
- 만성류마티스관절염 (항류마티스제(DMARD)로 충분한 효과를 얻을 수 없는 경우에 한함)
- 루푸스신염: 관해 유지를 위해 장기간 사용한 스테로이드제제의 단독투여만으로 신기능은 정상적이나 지속적 신염 임상 소견을 보이는 스테로이드 단독유지요법 저항성 루푸스신염 (스테로이드제제 투여로 효과가 불충분하거나 부작용으로 인해 스테로이드제제를 증량할 수 없는 경우)
(루푸스신염은 희귀 질환으로 대규모 임상시험을 실시하지 않았으며 1 일 뇨단백량의 감소 및 보체치의 상승 효과를 평가하였고 28주 이상의 임상시험 환자수도 적고 이 약의 장기투여시 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.)

【용법·용량】
신이식에서의 거부반응의 억제
보통 초기에는 타크로리무스로서 성인에게는 1회 0.10~0.15mg/kg, 소아에게는 1회 0.15mg/kg을 1일 2회 경구투여하고, 이후 서서히 감량한다. 유지량은 '권장 최저혈중약물농도'를 참고하여 증상에 따라 적절히 증감한다.
간이식에서의 거부반응의 억제
보통 초기에는 타크로리무스로서 성인에게는 1회 0.05~0.10mg/kg, 소아에게는 1회 0.15mg/kg을 1일 2회 경구투여하고, 이후 서서히 감량한다. 유지량은 '권장 최저혈중약물농도'를 참고하여 증상에 따라 적절히 증감한다.
신이식, 간이식에서 일반적인 고려사항
앞에서 제시한 초기용량은 단지 지침으로 사용된다. 이 약의 투여는 일차적으로 각 환자별 혈중농도 측정과 함께 거부반응과 내성의 임상적 평가에 기초한다 (아래의'권장 최저혈중약물농도' 참고). 거부반응에 의한 임상적 증상이 분명한 경우, 면역억제 치료계획의 변경이 고려되어야 한다.
신이식, 간이식에서 권장 최저혈중약물농도 (whole blood trough level)
투여용량을 최적화하기 위한 타크로리무스 전혈농도 (whole blood level) 모니터링에는 semi-automated microparticle enzyme immunoassay (MEIA)를 포함하여 여러 면역분석방법 (immuno assay)이 이용가능하다. 발표된 문헌에서의 혈중농도와 실제 임상에서 측정한 혈중농도에 대한 비교는 채택된 분석법에 대한 자세한 지식의 바탕 위에서 행해져야만 한다. 최근 임상 현장에서는 면역분석방법을 사용하여 전혈농도를 모니터링한다. 타크로리무스 최저혈중약물농도는 지속적으로 모니터링 되어야 한다. 이 약을 경구투여하는 경우, 타크로리무스 최저혈중약물농도는 다음 약물 투여 바로 직전 (이전 약물 투여 후 약 12시간 째)에 측정하여야 한다.
혈중농도 측정의 횟수는 임상적 필요에 따른다. 타크로리무스는 청소율이 낮으므로, 약물 투여용량 조정 후 혈중약물농도에서의 변화가 나타나기까지 수 일이 걸릴 수 있다.
이식 후 초기에는 대략 1주일에 2번, 유지기간 중에는 정기적으로 모니터링을 해야 한다. 투여용량 조정, 면역억제 치료 변경 및 타크로리무스 전혈농도에 영향을 줄 수 있는 약물과의 병용투여 시에는 최저혈중약물농도를 모니터링 하여야 한다 ('상호작용' 참조).
임상시험의 분석결과에 따르면, 대다수 환자에서 타크로리무스 최저혈중약물농도가 20ng/mL 아래로 유지되는 경우 성공적인 결과를 얻었다. 혈중농도를 해석할 때에는 환자의 임상적 상태를 고려하여야 한다.
권장 최저혈중약물농도: 임상 현장에서, 이식 후 초기의 최저혈중약물농도는 간이식 환자의 경우 5~20ng/mL, 신이식 환자의 경우 10~20ng/mL 이었다. 이후 유지기간 동안의 최저혈중약물농도는 간이식 및 신이식 환자에서 5~15ng/mL 이었다.
골수이식: 골수이식후에 따르는 조직이식 거부반응과 이식편-숙주반응(graft versus-host disease)질환
보통, 이식 1일전부터 타크로리무스로서 1회 0.06mg/kg을 1일 2회 경구투여한다. 이식초기에는 타크로리무스로서 1회 0.06mg/kg을 1일 2회 경구투여하고 이후 서서히 감량한다. 또한, 이식편대숙주병 발현후에 본 약제 투여를 개시하는 경우에는 보통, 타크로리무스로서 1회 0.15mg/kg을 1일 2회 경구투여한다. 또한, 증상에 따라서 적절히 증감한다. 또한, 본 제제는 경구투여시 흡수가 일정하지 않고 환자에 따라 개인차가 있으므로, 혈중농도가 높은 경우의 부작용 및 혈중농도가 낮은 경우의 거부반응 및 이식편-숙주반응 발현을 방지하기 위하여, 환자의 상황에 따라서 혈중농도를 측정하고, 최저혈중약물농도 (trough level)를 참고로 하여 투여량을 조절한다. 특히 이식 직후 혹은 투여 개시 직후는 자주 혈중농도 측정을 한다. 또한, 최저혈중약물농도가 20ng/mL을 초과하는 기간이 긴 경우 부작용이 재발하기 쉬우므로 주의한다.
만성류마티스관절염
통상 성인에게 타크로리무스로서 3mg을 1일 1회 저녁식사 후에 경구투여한다. 이상반응이 발현한 환자의 경우에는 정기적인 모니터링이 요구된다.
고령자에게는 통상 1.5mg을 1일 1회 저녁식사 후에 경구투여하며, 증상에 따라 3mg까지 증량할 수 있다.
루푸스신염
통상 성인에게 타크로리무스로서 3mg을 1일 1회 저녁식사 후에 경구투여한다.
임상시험에서 투여 개시 후 12 주 시점에서 효과가 불충분하고 안전성에 문제가 없다고 판단된 경우는 이약 4 mg/일을 4 주간 투여해 안전성을 확인한 후에 5 mg/일까지 증량하였으며 이상반응이 인정되었을 경우에는 0.5 mg 또는 1 mg 씩 환자 상태를 고려해 적절히 감량하였다.
또한 루푸스 신염에 충분한 효과를 얻을 수 있었을 경우에는, 그 효과를 유지할 수 있는 용량까지 이 약을 감량하였다.

【사용상의 주의사항】

1. 경고
1) 면역억제제의 사용으로 인한 감염에 대한 감수성의 증가와 림프종의 발생 가능성이 있으므로 이 약은 면역억제제의 치료에 대한 경험과 이식 환자의 치료 경험이 있는 의사만이 사용해야 한다. 또한 이 약을 투여받고 있는 환자는 적절한 실험실과 기타 의료시설 및 의료진을 갖춘 상태에서 관찰되어야 하며 유지요법을 행하는 의사도 환자의 follow-up에 대한 모든 정보를 받아야 한다.
2) 타크로리무스는 특히 고용량을 사용하였을 때 신경독성 및 신독성을 유발한다. 미국과 유럽에서 실시한 타크로리무스의 일반형 제제의 무작위 시험에 의하면, 신독성은 이 약을 투여 받은 간이식 환자에서 각각 40%와 36%로 나타났다 (이상반응항 참고). 신독성은 이식 후 초기에 보다 명백히 나타났는데, 크레아티닌의 증가와 요박출량의 감소가 특징적인 증상이다.
신장애를 가진 환자는 특히 주의 깊게 관찰해야 하며 이 약의 투여 용량도 감소되어야 한다. 용량 감소 후에도 계속적으로 크레아티닌이 상승되는 환자는 다른 면역억제제로 바꾸어 치료해야 한다. 타크로리무스와 다른 신독성이 있는 약물과 병용할 경우에는 특별한 주의가 필요하다. 특별히, 과도한 신독성을 방지하기 위해 시클로스포린과 동시에 복용해서는 안된다. 이 약 또는 시클로스포린은 서로 전환될 경우에 각각의 약물의 최종 투여로부터 24시간 이상 경과 후에 투여를 시작해야 한다. 만약 이 약이나 시클로스포린의 농도가 높은 상태라면, 약물의 투여는 더욱 지연될 것이다.
3) 미국과 유럽에서 실시한 타크로리무스의 일반형 제제의 무작위 시험에 의하면 경증~중증의 고칼륨혈증이 이 약을 투여받은 간이식 환자에서 각각 45%와 13%로 나타났다(이상반응항 참고). 따라서 혈중 칼륨 농도를 자주 측정해야 하며 이 약 투여시 칼륨보전 이뇨제를 병용하지 않는다(상호작용항 참고).
4) 신경독성, 예를 들면 진전, 두통, 운동기능 및 정신상태의 변화 및 감각이상이 타크로리무스의 일반형 제제의 2 개의 무작위시험에서 약 55%의 간이식 환자에게 나타났다(이상반응항 참고). 진전과 두통은 고용량의 타크로리무스 복용과 관련이 있으며 용량 감소에 의해 소실된다. 이 약을 투여 받은 성인과 소아에게서 경련이 나타났다(이상반응항 참고). 혼수와 정신착란 또한 고농도의 타크로리무스에서 발견되었다. 타크로리무스로 치료받는 환자에게서 후부가역뇌증증후군(PRES)이 보고되었다. PRES의 징후는 두통, 정신상태 변화, 발작, 시각장애와 고혈압을 포함하며, 방사선학적인 방법으로 진단할 수 있다. 만일 PRES가 의심이 된다든가 또는 진단된 경우에는 혈압을 잘 관리해야 하고 면역억제제를 즉시 감량할 필요가 있다. 이 증후군은 면역억제제의 감량 또는 중단에 의해서 증상이 회복되는 특징이 있다.
5) 다른 면역억제제를 복용한 환자와 마찬가지로, 타크로리무스를 투여 받은 환자도 림프종과 기타 다른 악성 종양, 특히 피부에서 암의 발생 가능성이 증가 되었다. 이러한 위험성은 타크로리무스 자체가 가진 위험성이라기 보다는 타크로리무스의 강도와 지속성에 기인한 것이다. Epstein-Barr Virus(EBV)와 관련된 림프세포증식성 질환(LPD)이 보고되었다. 이 질환의 위험성은 면역억제제 복용시 EBV 감염에 걸릴 위험성이 더 많은 소아나 장기간의 면역억제 치료 후 이 약으로 전환된 환자에게서 더 크다. 면역계의 과다억제로 말미암은 감염에 대한 감수성의 증가 위험성 때문에 이 약은 다른 면역억제제와의 병용시에는 주의하여 사용하도록 한다.
6) 면역이 억제된 환자는 잠복성 바이러스 감염을 포함한 기회 감염의 위험이 높다. 이 약을 투여받는 환자에게서 BK바이러스와 관련된 신증과 JC바이러스와 관련된 PML (진행성 다초점 백질 뇌병증, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy)이 관찰되었다. 이러한 감염은 심각하고 치명적인 결과를 가져올 수 있다.
7) 타크로리무스 일반형 제제(1일 2회 투여)와 서방형 타크로리무스(1일 1회 투여)를 의도하지 않게 대체하여 투약하는 경우가 발생하였다. 이러한 투약오류는 이식거부를 포함한 심각한 이상반응이나 타크로리무스에 대한 과다 혹은 과소 노출의 결과로 다른 이상반응을 일으킬 수도 있다. 환자는 1일 투여량 계획에 맞게 단일한 제형으로 투여되어야 하며 제형 또는 투여량의 변화는 이식 전문가의 엄격한 감독하에 이루어져야 한다.
8) 이식 후 당뇨병
임상시험에서 신이식 또는 간이식 후 이 약을 투여받은 환자에게서 인슐린 의존성 이식후 당뇨 (Post-Transplant Diabetes Mellitus, PTDM)의 발병이 보고되었다. 이식전 당뇨의 병력이 없으면서 신이식 후 타크로리무스의 일반형 제제를 치료받은 환자의 20%에서 인슐린 의존성 PTDM이 보고되었다. 이식 1년째에 인슐린의존성은 이러한 PTDM 환자의 15%에서 가역적이었으며 2년째에는 50%의 환자에서 가역적이었다. 흑인과 히스패닉계 신이식 환자들에게서 PTDM이 진행될 위험성이 높았다. 미국 및 유럽의 무작위 시험에서 타크로리무스의 일반형 제제로 치료받은 간이식 환자 각각의 18%와 11%에서 인슐린 의존성 PTDM이 보고되었으며, 이식후 1년째에 이러한 미국 및 유럽 환자들 각각의 45%와 31%에서 가역적이었다. 고혈당은 미국과 유럽의 무작위 시험에서 간이식 수여자 각각의 47%와 33%에서 타크로리무스의 일반형 제제의 사용과 연관이 있었다.
9) 류마티스관절염 환자에 투여하는 경우에는 류마티스관절염 치료에 대한 경험이 있는 의사가 사용해야 한다. 또한 환자에게 이 약의 위험성이나 이 약의 투여가 장기간 지속됨을 사전에 충분히 설명하고 환자가 이해한 것을 확인한 다음에 투여한다. 또한 어떠한 이상이 확인된 경우에는 복용을 중지하고 즉시 의사에게 연락하여 지시에 따르도록 주의를 준다.
10) 루푸스신염에 대한 이 약의 투여는 루푸스신염에 대한 치료경험이 있는 의사가 사용해야 한다.
11) 순수적혈구무형성증(PRCA)이 이 약을 투여받은 환자에게서 보고되었으며 보고된 모든 환자는 Parvovirus B19 감염이나 기저질환 또는 PRCA와 관련된 것으로 알려진 병용약물 투여 등의 PRCA에 대한 위험요소를 가지고 있었음이 보고되었다.
12) 상호작용의 가능성을 가지고 있는 성분 ("6. 상호작용"항 참조) - 특히 강력한 CYP3A4 저해제 (텔라프레비르, 보세프레비르, 리토나비르, 케토코나졸, 보리코나졸, 이트라코나졸, 클래리스로마이신 등) 또는 CYP3A4의 유도제 (리팜핀, 리파부틴 등) - 이 병용되는 경우, 용량을 적절히 조절하여 이 약의 노출 정도를 유지할 수 있도록 이 약의 혈중 농도를 모니터링하여야 한다
13) 이 약을 투여 받은 환자에서 위장관천공이 보고되었으나 모든 경우 이식 수술의 합병증이거나 감염, 게실 또는 악성 신생물에 동반되는 증상으로 판단되었다. 위장관천공은 생명을 위협하거나 위중한 상황으로 진행될 수 있는 의학적으로 중요한 증상이므로 위장관천공이 발생한 것으로 의심되는 증상 발현 즉시 수술을 포함한 적절한 처치가 고려되어야 한다.
14) 타크로리무스는 QT 간격을 연장시키거나 Torsade de Pointes를 유발할 수 있다. QT 연장의 위험이 있는 환자들은 주의하여 복용하여야 한다. (선천성 혹은 후천성 QT연장, QT 간격을 연장시키거나 타크로리무스 노출을 증가시키는 것으로 알려진 약물과 병용투여 등)

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것.
1) 이 약 또는 마크로라이드 화합물에 과민반응 환자
2) 시클로스포린 또는 보센탄을 투여 중인 환자(경고 및 상호작용 참고)
3) 칼륨보전 이뇨제 투여 중인 환자(경고 및 상호작용 참고)
4) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성(임부, 수유부에 대한 투여 참고)
5) 이 약은 유당을 함유하고 있으며, 갈락토오스 불내성 (galactose-intolerance), Lapp 유당분해효소 결핍 (Lapp lactose deficiency) 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애 (glucose-galactose malabsorption)의 유전적 문제가 있는 환자에는 이 약을 투여해서는 안된다.

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.
1) 간장애 환자 (약물대사능이 저하하여 이 약의 혈중농도가 상승할 가능성이 있다)
2) 신장애 환자 (신장애가 악화될 가능성이 있다)
3) 고령자 (고령자에 대한 투여항 참조)
4) 감염증이 있는 환자 (감염증이 악화될 가능성이 있다)
5) 류마티스관절염에 간질성폐렴을 합병하고 있는 환자 (간질성폐렴이 악화될 가능성이 있다)

4. 이상반응
1) 중대한 이상반응
(1) 순환기계 : 심근장애(ST-T 변화, 심기능 저하, 심내강 확대, 심실벽의 비후 등), 때때로 심부전, 심실성 및 상심실성 부정맥, 심근경색, 협심증, 심막액저류, QT 연장 및 Torsade de pointes(빈도불명)가 나타날 수 있으므로 이 약을 투여 할 때에는 심전도, 심에코, 흉부X선 검사 및 기타 다른 검사를 통하여 환자의 상태를 신중히 관찰하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
(2) 신장 : 급성신부전과 신증후군이 때때로 나타날 수 있으므로 임상검사(크레아티닌, BUN, 크레아티닌청소율, 요단백, 요중NAG, 요중베타마이크로글로불린 등)를 자주 행하고 혹은 그 외 다른 방법을 사용하여 환자를 충분히 관찰하고, 이상이 나타난 경우에는 감량, 투약 중지 등의 적절한 처치를 한다.
(3) 혈전미세혈관장애 : 때때로 용혈요독증후군, 혈전혈소판감소자색반병 등의 혈전미세혈관장애가 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사를 하거나 혹은 적절한 다른 방법을 사용하여 환자를 충분히 관찰하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
(4) 혈액계 : 때때로 범혈구감소증, 혈소판감소자색반병이 나타날 수 있으며 순수적혈구무형성증 (PRCA), 무과립구증 및 용혈성빈혈 (각각, 빈도불명)이 나타날 수 있으므로 정기적으로 검사와 혹은 적절한 다른 방법을 이용하여 충분히 관찰하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
(5) 경련: 때때로 경련이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
(6) 장폐색증: 때때로 장폐색증이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
(7) 감염증: 세균성, 바이러스성 또는 진균, 원충성 감염증(15% 이상)이 나타날 수 있으며 뿐만아니라 예전에 존재한 감염증도 악화될 수 있다. 전신적, 국소적 감염 모두 발생할 수 있다. 시클로스포린 약물군에 비하여 이 약 약물군이 CMV감염증이 발생할 가능성이 적으며 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지, 항생물질 투여 등 적절한 처치를 한다.
(8) 림프종 등의 악성종양 : 때때로 Epstein-Bar virus와 관련된 림프증식성 질환 또는 림프종 (초기 증상: 발열, 림프절종대 등)이 나타날 수 있으므로 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다. 특히 2세미만의 수유례, 유아례 또는 항림프구항체의 병용례에서 발현의 가능성이 높다. 또한 과도한 면역억제로 인하여 악성종양의 발현 가능성이 높아지므로 충분히 관찰하여 이상이 확인된 경우에는 감량, 투여중지 등의 적절한 처치를 한다.
(9) 중추신경계 :전신경련, 의식장애, 착란, 언어장애 및 시각장애(피질맹 포함), 반신불수 등이 외국에서 보고된 적이 있다. 이러한 이상반응이 나타난 경우에는 신경학적 검사, CT, MRI를 이용하여 관찰하고 감량, 투여 중지 등의 적절한 처치를 한다.
(10) 뇌혈관계 : 때때로 뇌경색, 뇌출혈과 같은 뇌혈관장애 등이 일어날 수 있다. 이러한 증상이 나타난 경우에는 감량, 투여중지 등의 적절한 처치를 한다.
(11) 간질폐렴 : 류마티스관절염 환자에서는 간질폐렴(빈도불명 : 자발보고로 빈도 산출 불가)이 나타날 수 있으므로 충분히 관찰하여 발열, 기침, 호흡곤란 등의 호흡기증상이 확인된 경우에는 이 약의 투여를 중지하고 신속하게 흉부X선검사, 흉부CT검사 및 혈액검사 등을 실시하여 감염증과의 감별진단을 염두에 두고 부신피질호르몬제의 투여 등의 적절한 처치를 한다.
(12) 대사 : 때때로 당뇨병 및 당뇨병의 악화, 고혈당(15%이상)이 발생할 수 있으므로 충분히 관찰하여 이상이 확인된 경우에는 감량, 투여중지 등의 적절한 처치를 한다.
(13) 췌장 : 때때로 췌장염이 발생할 수 있으므로 정기적으로 검사를 실시하는 등 충분히 관찰하여 이상이 확인된 경우에는 감량, 투여중지 등의 적절할 처치를 한다.
(14) 피부 : 때때로 피부점막안증후군 (스티븐스-존슨증후군)이 발생할 수 있으므로 이와 같은 증상이 발생한 경우에는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
(15) 호흡기계 : 때때로 호흡곤란, 급성호흡곤란증후군이 발생할 수 있으므로 충분히 관찰하고 이상이 확인된 경우에는 감량, 휴약 등의 적절한 처치를 한다. 전신성 중증근무력증 환자들에게서 근무력증위기 (Myasthenic crisis, 발병율 0.1% 이상, 5% 이하[*1])가 나타날 수 있으므로, 주의가 요구된다. 증상이 나타났을 경우에는 인공호흡과 같은 적절한 처치가 요구된다.

[*1] 발병율은 일본내에서 진행된 프로그랍의 중증 근무력증에 대한 시판 후 조사 결과를 근거로 구하였음.

2) 기타의 이상반응
다음 이상반응이 나타나는 경우 증상에 따라 감량, 투여중지 등의 적절한 처치를 한다.
(1) 신장: 신장애(BUN상승, 크레아티닌 상승, 크레아티닌청소율 저하, 단백뇨), 때때로 요량감소, 다뇨, 드물게 빈뇨, 잔뇨감
(2) 대사이상: 요당, 고칼륨혈증 혹은 고뇨산혈증, 저마그네슘 혈증, 때때로 산증, 고콜레스테롤혈증, 고인산혈증, 저인산혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고염소혈증, 고칼슘혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 당뇨
(3) 순환기계: 혈압 상승, 때때로 부종, 빈맥, 두근거림, 심전도 이상, 혈압저하(각각 5~15% 미만), 드물게 서맥
(4) 정신신경계 : 운동실조, 환각, 진전, 때때로 두통, 감각이상, 불안, 섬망, 불면, 저림, 드물게 눈떨림, 사지경직, 마비, 졸음, 감각이상, 불면, 경면, 의식혼탁, 부위 감각상실, 헛소리, 우울증, 흥분
(5) 소화기계: 가슴통증, 복부팽만감, 때때로 장운동장애, 식욕부진, 설사, 복통, 위궤양, 십이지장궤양, 대장염, 구내염, 구역, 구토, 흑색변, 드물게 하혈, 위장관천공(빈도 불명)이 보고되었다.
(6) 췌장: 때때로 아밀라제 상승
(7) 간장: 때때로 간기능이상(AST 상승, ALT 상승, ALP 상승, LDH 상승, γ-GTP상승) 드물게 황달
(8) 혈액계: 때때로 빈혈, 혈소판 수의 증가 또는 감소, 백혈구감소증, 백혈구증대증, 드물게 림프구감소증
(9) 피부: 때때로 가려움, 탈모, 홍반, 발진
(10) 기타: 세뇨관괴사, 비대심근장애(특히 소아), 여성형유방, 혈관확장, 인산염의 혈중농도 감소, 때때로 흉막삼출, 복수, 천식, 발열, 체중감소, 피곤거림, 전신권태감, 월경과다 드물게 근육통, 관절통, 미각이상, 재생불량성 빈혈, 뇌경색, 대장염, 독성표피괴사용해(리엘증후군), 녹내장, 게톤증, 안구진탕증, 조증, 수막염, 거비증, 혈전성정맥염, 혈전증, 혈관염, 흉막삼출, 인후이물감, 안구통증, 체중감소, 통증, 발적, 땀과다, 구갈(빈도불명 : 자발보고로 빈도산출 불가) 등
3) 미국, 유럽의 타크로리무스의 일반형 제제의 임상시험에서 나타난 이상반응
<간이식>
가장 빈번히 나타나는 이상반응은 진전, 두통, 설사, 고혈압, 구역 그리고 신기능 장애이다. 이러한 이상반응들은 타크로리무스의 경구투여 혹은 정맥내 투여에 의해 나타나고 용량이 감소하면 반응도 줄어든다. 설사는 때때로 구역이나 구토와 같은 위장관 이상반응과 관련이 있다.
타크로리무스의 일반형 제제를 투약받은 환자에서 고칼륨혈증과 저마그네슘혈증이 나타났다. 고혈당증이 많은 환자에서 보고되었다. 몇 명의 환자의 경우에는 인슐린 치료가 요구될 수 있다 (경고항 참조).
이상반응 발현율은 간이식 환자를 대상으로 한 2 개의 무작위 비교 시험에서 조사되었는데, 514명은 타크로리무스와 스테로이드를 투여 받았고 515명은 시클로스포린-based regimen을 투여 받았다.
1건 이상의 이상반응이 보고된 환자는 타크로리무스군에서 99.8%였고, 시클로스포린군에서 99.6%였다. 12개월 동안 미국과 유럽에서 임상을 실시하였으며 두 연구는 서로 다른 환자 구성을 가지고 있고 서로 다른 강도의 면역억제제로 투여 받았다. 타크로리무스에서 15%이상 보고된 이상반응은 <표1>과 같다.
<표1> 간이식환자에서 15%이상 보고된 이상반응 (단위 : %)

	미국 STUDY		유럽 STUDY	
	타크로리무스 (n=250)	시클로스포린 (n=250)	타크로리무스 (n=264)	시클로스포린 (n=265)
신경계				
두통 (경고 참고)	64	60	37	26
진전 (경고 참고)	56	46	48	32
불면증	64	68	32	23
감각이상	40	30	17	17
소화기계				
설사	72	47	37	27
구역	46	37	32	27
변비	24	27	23	21
간기능검사(LFT) 비정상	36	30	6	5
식욕부진	34	24	7	5
구토	27	15	14	11
심혈관계				
고혈압 (일반적주의 참고)	47	56	38	43
비뇨기계				
신기능 이상 (경고 참고)	40	27	36	23
크레아티닌 증가 (경고 참고)	39	25	24	19
혈액요소질소(BUN) 증가 (일반적주의 참고)	30	22	12	9
요로 감염	16	18	21	19
빈뇨	18	15	19	12
대사와 영양				
고칼륨혈증 (경고 참고)	45	26	13	9
저칼륨혈증	29	34	13	16
고혈당 (일반적주의 참고)	47	38	33	22
저마그네슘혈증	48	45	16	9
혈액과 림프계				
빈혈	47	38	5	1
백혈구증가증	32	26	8	8
혈소판감소증	24	20	14	19
기타				
복통	59	54	29	22
통증	63	57	24	22
발열	48	56	19	22
무력증	52	48	11	7
요통	30	29	17	17
복수	27	22	7	8
사지부종	26	26	12	14
호흡기계				
흉막삼출	30	32	36	35
무기폐	28	30	5	4
호흡곤란	29	23	5	4
피부 및 사지				
가려움	36	20	15	7
발진	24	19	10	4

<신이식>
미국에서 실시된 임상시험에서 보고된 주요 이상반응은 감염, 진전, 고혈압, 신기능감소, 변비, 설사, 두통, 복부통증, 불면증이다. 타크로리무스 투약환자에서 15%이상에서 보고된 이상반응은 다음과 같다.
<표2> 신이식환자에서 15%이상 보고된 이상반응 (단위 : %)

이상반응	타크로리무스 (n=205)	시클로스포린 (n=207)
신경계		
진전 (경고 참고)	54	34
두통 (경고 참고)	44	38
불면증	32	30
감각이상	23	16
어지럼	19	16
소화기계		
설사	44	41
구역	38	36
변비	35	43
구토	29	23
소화불량	28	20
심혈관계		
고혈압(일반적주의 참고)	50	52
흉통	19	13
비뇨기계		
크레아티닌 증가(경고 참고)	45	42
요로 감염	34	35
대사와 영양		
저인산혈증	49	53
저마그네슘혈증	34	17
고지혈증	31	38
고칼륨혈증 (경고 참고)	31	32
당뇨(일반적주의 참고)	24	19
저칼륨혈증	22	25
고혈당 (일반적주의 참고)	22	16
부종	18	19
혈액과 림프계		
빈혈	30	24
백혈구감소증	15	17
기타		
감염	45	49
사지부종	36	48
무력증	34	30
복통	33	31
통증	32	30
발열	29	29
요통	24	20
호흡기계		
호흡곤란	22	18
기침 증가	18	15
근골격계		
관절통	25	24
피부 및 사지		
발진	17	12
가려움	15	17

타크로리무스의 일반형 제제의 제3상 임상시험에서 타크로리무스를 투여받은 신이식, 간이식 환자들에서 발생한 발현률 3%이상 15%미만의 이상반응들은 다음과 같다.
(1) 신경계(경고항 참고) : 수면장애, 동요, 걱정, 혼란, 우울, 다행증/다행감, 꿈, 비정상적인 생각, 졸음, 반사소실, 정서불안, 환각, 긴장과다, 조화불능, 간대성근경련 신경증, 신경장애, 정신병, 불면, 사고불능, 건망증, 어지럼, 뇌병증, 출혈성뇌졸중, 두통, 단부전마비, 신경압박, 신경질, 신경통, 감각이상, 이완마비, 사지불완전마비, 서자(書字)장애, 실어증
(2) 특수감각기계: 시각장애, 약시, 귀울림, 백내장, 눈부심, 난청, 귀통증, 중이염
(3) 소화기계: 담관염, 담즙울체성 황달, 소화불량, 방귀, 위장관 출혈, γ-GTP 증가, 위장관 천공, 간염, 식욕 증가, 황달, 간손상, 경구 모닐리아증, 삼킴곤란, 식도염, 위염, 장폐색, 간기능검사이상, 직장장애, 구내염, 식욕부진, 설사, 십이지장염, 위장자내공기참, 위식도염, 위장관장애, 육아종간염, 구역, 구토, 궤양식도염, 췌장가성낭종
(4) 심혈관계 : 가슴통증, 비정상적인ECG, 출혈, 저혈압, 빈맥, 협심증, 중증혈관성정맥염, 기립저혈압, 말초혈관장애, 부정맥, 심방세동, 느린맥, 심장 잔떨림, 심폐상실, 심혈관장애, 울혈성심장기능상실, 심부혈전정맥염, 심장초음파이상, 심전도 QRS complex 이상, 심전도 ST complex 이상, 심장기능상실, 심박동수 증가, 실신, 혈전증, 혈관확장
(5) 비뇨기계: 혈뇨, 신부전, 방광염, 배뇨곤란, 수신증, 신관괴사, 야간다뇨증, 고름뇨, 중독성 신장병증, 급성신장기능상실, 단백뇨, BK콩팥병증, 방광연축, 소변감소증, 절박뇨실금, 빈뇨, 요실금, 요축적, 질염
(6) 대사: 산증, 알칼리성 인산분해효소 증가, 알칼리증, 빌리루빈혈증, 지유불능, 고지질혈증, 고인산혈증, 고뇨산혈증, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 저단백질혈증, AST 증가, ALT 증가, 중탄산나트륨감소, 탈수증, 고혈당증, 저혈당증, 유산탈수화효소 증가, 체중증가, BUN 증가, 부종, 통풍, 고칼슘혈증, 고콜레스테롤혈증, 고칼륨혈증, 저인산혈증, 말초부종
(7) 내분비계 : 당뇨병, 쿠싱증후군
(8) 혈액계/림프계: 응고장애, 반상출혈, 저색소성 빈혈, 백혈구감소증, 혈소판 감소, 적혈구 증가, 프로트롬빈 감소, 혈장질 감소, 헤마토크리트 증가, 헤모글로빈 이상, 백혈구 증가
(9) 근골격계: 관절통, 전신성 경련, 사지 경련, 근육통, 근무력증, 골다공증, 관절질환, 통증성근육경련(cramps), 움직임 감소
(10) 호흡기계: 천식, 기관지염, 기침 증가, 폐 질환, 폐부종, 인두염, 폐렴, 호흡 장애, 비염, 부비강염, 음성 변화, 기흉, 호흡곤란, 딸꾹질, 폐기능감소, 흉막삼출
(11) 피부: 탈모, 단순포진, 다모, 피부질환, 땀, 여드름, 진균피부염, 피부변색, 피부궤양, 박탈피부염, 대상포진, 피부 양성신생물
(12) 기타: 복부 비대, 고름집, 오한, 탈장, 복막염, 광과민성 반응, 알레르기반응, 세포염, 인플루엔자 유사 증후군, 패혈증, 복부통증, 우발손상, 무력증, 동통증, 연조직염, 넘어짐, 느낌이상, 발열, 전신부종, 온도 못견딤, 궤양, 체온변화느낌
4) 일본 임상시험 및 시판 후 사용경험에서 나타난 이상반응
<중증근무력증>
a) 100명의 중증근무력증 환자 대상 임상시험에서 보고된 주요 이상반응은 비인두염(33.0%), 백혈구 증가증(13.0%), 고혈당증(10.0%), 설사(9.0%), 요당(7.0%), 림프구감소증(6.0%)로 나타났다.
b) 841명의 중증근무력증 환자 대상의 시판 후 사용경험에서 보고된 주요 이상반응은 당뇨(8.7%), 백혈구 증가증(5.8%), 림프구 감소증(5.1%), 고콜레스테롤혈증(2.5%), 설사(2.5%)로 나타났다.
5) 타크로리무스의 일반형 제제의 국내 시판후 조사결과
a) 신이식, 간이식, 골수이식
- 국내에서 6년 동안 604명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 추가로 나타난 유해사례는 다음과 같다. : 대상포진(1.5%)
- 이 약의 투여량이 증가할수록, 혈중농도가 높을수록 유해사례 발현율이 높은 것으로 나타났다.
b) 만성류마티스관절염
국내에서 재심사를 위하여 시판 후 임상시험 피험자 50명을 포함한 790명을 대상으로 4년 동안 실시한 시판 후 조사결과 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 15.82%(125/790명)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 11.27%(89/790명)로 복통이 1.39%로 가장 많았고, 오심이 0.89%, 고혈압, 설사가 각각 0.76%, 두통, 상복부통, 소화불량이 각각 0.63%, 부종, 발진, 탈모, SGPT증가가 각각 0.51%, 상기도감염, SGOT증가, C-반응성 단백질 증가, 어지러움(현기증), 구강건조, 변비, 진전, 두근거림이 각각 0.38% 등의 순으로 나타났다.
또한 중대한 유해사례 발현율은 인과관계와 상관없이 0.89%(7/790명)로 수술적중재, 상태악화, 무력증, 척추융합수술, 항산염색양성, 자궁경부암, 심근경색증, 위궤양, 류마티스관절염악화, 가려움증, 뇌경색이 각각 0.13%로 보고되었으며, 예상하지 못한 유해사례는 6.33%(50/790명)로 상기도감염 0.89%, 적혈구침강속도증가, 상복부통과 C-반응성 단백질 증가 각각 0.63%, 얼굴부종 0.51%, 구강건조, 저림 각각 0.38%, 상세불명의 위장장애, 가래, 피로, 염좌, 수술적중재가 각각 0.25% 등의 순으로 보고되었다.
c) 루푸스신염
국내에서 재심사를 위하여 4년 동안 307명을 대상으로 실시한 시판 후 조사 결과, 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 20.85%(64/307명, 총 98건)로 보고되었으며, 주 유해사례는 인두염이 2.28%(7/307명, 7건), 오심이 1.63%(5/307명, 5건), 설사, 소화불량이 각 1.30%(4/307명, 4건), 알부민뇨, 질소혈증, 크레아티닌청소율감소, 고콜레스테롤혈증, 두통이 각 0.98%(3/307명, 3건) 등으로 조사되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 유해사례 발현율은 9.77%(30/307명, 총 37건)로 인두염 1.30%(4/307명, 4건), 크레아티닌청소율감소 0.98%(3/307명, 3건), 오심, 알부민뇨, 질소혈증, 두통, 고혈압이 각 0.65%(2/307명, 2건), 설사, 소화불량, 복통, 구토, 신우신염, 요로감염, 혈뇨, 열, 폐렴, 고혈당증, 발작, 어지러움, 대상포진, 감염, 사마귀, 탈모, 자가항체반응, 연조직염, 혈소판감소증이 각 0.33%(1/307명, 1건)이 보고되었다.
또한 중대한 유해사례의 발현율은 7.17%(22/307명, 29건)로 복통, 질소혈증, 대상포진이 각 0.65%(2/307명, 2건), 설사, 오심, 위장염, 충수돌기염, 방광염, 알부민뇨, 크레아티닌청소율감소, 다리통증, 부종, 열, 통증, 고혈당증, 당뇨병악화, 알칼리인산분해효소증가가 각 0.33%(1/307명, 1건)이 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 중대한 유해사례 발현율은 2.93%(9/307명, 10건)로 복통, 질소혈증, 알부민뇨, 크레아티닌청소율감소, 고혈당증, 대상포진, 감염, 연조직염, 혈소판감소증, 폐렴이 각 0.33%(1/307명, 1건)로 보고되었다.
예상하지 못한 유해사례의 발현율은 인과관계와 상관없이 2.93%(9/307명, 총 11건)로 보고되었으며, 유해사례는 자가항체반응이 0.33%(1/307명, 2건), 홍반루푸스증후군악화, 사마귀, 습진, 담낭염, 수두, 신우신염, 무월경, 충수돌기염, 초고열증이 각 0.33%(1/307명, 1건)로 보고되었다. 이 중 이 약과 인과관계를 배제할 수 없는 예상하지 못한 유해사례 발현율은 0.98%(3/307명, 총 4건)로 자가항체반응이 0.33%(1/307명, 2건), 사마귀, 신우신염이 각 0.33%(1/307명, 1건)이 보고되었다.
6) 이 약(0.5mg 및 1mg)에 대한 국내 재심사 유해사례 및 자발적 부작용 보고자료를 국내 시판 허가된 모든 의약품을 대상으로 보고된 유해사례 보고자료와 재심사 종료시점에서 통합평가한 결과, 다른 모든 의약품에서 보고된 유해사례에 비해 이 약에서 통계적으로 유의하게 많이 보고된 유해사례 중 새로 확인된 것들은 다음과 같다. 다만, 이 결과가 해당성분과 다음의 유해사례간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
피부와 부속기관 장애 : 피부건성
근육-골격계 장애 : 골격통
위장관계 장애 : 위식도역류, 궤양성구내염
간 및 담도계 질환 : 담관협착, 바이러스성간염, 간정맥혈전증, 담도장애
대사 및 영양 질환 : 고밀도지질단백감소, 저밀도지질단백증가, 저콜레스테롤혈증
비뇨기계 질환 : 요로감염, 출혈성방광염, 신우신염
전신적 질환 : 다리통증, 초고열증
기타 : 거대세포바이러스감염, 거대세포바이러스위장관감염, 이차암종
7) 국내 시판 후 수집된 중대한 이상사례 분석·평가 결과 확인된 이상사례는 다음과 같다. 다만, 이로써 곧 해당성분과 다음의 이상사례 간에 인과관계가 입증된 것을 의미하는 것은 아니다.
· 감염 : B형간염 재활성화로 인한 간실조

5. 일반적 주의
1) 이 약 치료시 고혈압이 가장 흔한 이상반응이다(이상반응항 참고).경증 ~ 중등도의 고혈압이 심각한 고혈압보다 더 자주 나타났다. 항고혈압약의 복용이 필요하다. 혈압의 조절은 어떠한 약물을 사용해도 무방하나 이 약은 고칼륨혈증을 일으키기 때문에 칼륨유지성 이뇨약은 피해야 한다. 칼슘길항약이 이 약에 기인한 고혈압 치료에 유용하나 이 약의 대사에 영향을 미치므로 용량의 감소가 필요하다(상호작용항 참고).
2) 미국과 유럽에서 실시한 타크로리무스의 일반형 제제의 무작위 시험에 의하면, 이 약을 투여받은 간이식환자에서 고혈당증이 각각 47%와 33%로 나타났는데 이것은 치료가 필요하였다(이상반응항 참고).
3) 신장애 또는 간장애 환자
신장애를 가진 환자에게는 용량의 감소가 필요하다(용법 용량항 참고). 간이식후에도 간장애를 나타내는 환자는 타크로리무스의 높은 혈중농도에 의한 신장애가 나타날 가능성이 높다. 이러한 환자들은 주의 깊게 관찰하여야 하며 용량의 조절도 고려해야 한다. 몇몇 연구에 의하면 이러한 환자에게는 용량의 감소가 필요하다. 청소율 감소와 반감기의 연장 때문에, 중증의 간부전 환자(Child-Pugh 10 이상)는 이 약의 낮은 농도가 필요할 수 있다. 혈액 농도에 대한 빈번한 모니터링이 필요하다.
4) 과량 투여에 의한 이상반응의 발현 및 저용량 투여에 의한 거부반응의 발현 등을 방지하기 위해 타크로리무스의 최저혈중농도(trough level)를 자주 측정하여 투여량을 조절한다. 또한 타크로리무스는 분석시 용기에 흡착(약 20%) 할 수 있으므로, 흡착에 의한 손실의 영향이 없도록 표준 샘플 및 측정 샘플 모두 같은 정량 조작을 행한다.
5) 신장애의 발현 빈도가 높으므로 임상검사(크레아티닌, BUN, 크레아티닌청소율, 요단백, 요중NAG, 요중베타마이크로글로불린 등)를 자주 하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰할 것. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의한다. 또한 이 약에 기인된 신장애의 악화는 합병증을 일으킬 수 있으므로 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여중지 등의 적절한 처치를 하여야 한다. 또한 류마티스관절염환자에게서 소수례이기는 하지만 비스테로이드 소염진통제(NSAID)를 두 가지 이상 병용한 증례에서 크레아티닌 상승 발현률이 높았으므로 주의해야 한다. 또한 루푸스신염 환자에서는 병태의 진행에 따라 신장애가 악화될 수 있으므로 특히 주의해야 한다.
6) 고혈당, 요당 등과 같은 췌장 기능 장애의 발현 빈도가 높으므로 임상검사(혈액검사, 혈당, 아밀라제, 요당 등)를 자주하는 등 환자의 상태를 충분히 관찰하여야 한다. 특히 투여 초기에는 그 발현에 주의하고 이상이 나타난 경우에는 감량, 투여중지 등의 적절한 처치를 한다.
7) 이 약의 투여에 의한 부신피질호르몬제 유지량의 감량이 가능하나 부신피질호르몬제의 이상반응 발현에 대해서도 계속해서 충분히 관찰한다.
8) 효능효과에 관련한 사용상의 주의 :
(1) 골수이식 때의 사용에 즈음하여 HLA 적합 동포간 골수이식시에서는 이 약을 1차 선택약으로 하지 않는다.
(2) 류마티스관절염에서는 과거치료에서 다른 항류마티스제 (DMARD)로 치료 효과가 불충분한 환자에게 투여해야 한다.
(3) 루푸스신염에서는 급성기의 질환활동성이 높은 시기에 사용했을 때의 이 약에 대한 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다.
9) 용법용량에 관련된 사용상의 주의 :
(1) 골수이식에서 혈중 농도가 낮은 경우에는 이식편 대 숙주병이 발견되고 있으므로, 이식편 대 숙주병이 발현하기 쉬운 시기에는 혈중 농도를 가능한 한 10~20ng/mL로 한다.
(2) 또 높은 혈중 농도가 지속되는 경우에 신장애가 발견되고 있으므로, 혈중 농도(투여 후 약 12시간)를 가능한 한 20ng/mL 이하로 유지한다. 크레아티닌치가 투여전의 25%이상 상승한 경우에는 이 약의 25% 이상의 감량 또는 휴약 등의 적절한 처치를 고려한다.
(3) 다른 면역억제제와의 병용으로 과도한 면역억제 가능성이 있으므로 주의해야 한다. 특히 이식에서 3 또는 4가지 면역억제제를 사용하는 다중약물병용요법을 실시하는 경우에는, 이식환자의 상태와 다른 병용 면역억제제의 종류 및 용량 등에 따라 이 약의 초기 용량이 조절되어야 한다.
(4) 간장애 또는 신장애가 있는 환자에서는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 정기적으로 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다.
(5) 류마티스관절염에서는 고령자의 경우에 투여개시 4주후까지 1일 1.5mg을 투여하며 안전성을 확인한 후, 효과가 불충분한 경우에 한하여 1일 3mg으로 증량하는 것이 바람직하다. 또한 증량하는 경우에는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 투여 후 약 12시간의 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다.
(6) 이 약은 비스테로이드성 소염제 및/또는 스테로이드성 소염제와의 병용투여가 가능하나, 병용투여에 따른 이상반응 증가에 대한 연구가 충분히 이루어지지 않았다.
(7) 류마티스 관절염 환자에서의 이 약과 메토트렉세이트, 기타 항류마티스제 (DMARD) 또는 항TNF알파제제를 병용했을 때의 유효성 및 안전성은 확립되어 있지 않다.
(8) 루푸스신염에서는 이상반응의 발현을 방지하기 위하여 투여개시 후 3개월 동안 1개월마다 1회, 그 이후에는 정기적으로 투여 후 약 12시간의 혈중농도를 측정하여 투여량을 조절하는 것이 바람직하다. 또한 이 약을 2개월 이상 지속 투여해도 뇨단백 등의 신염 임상소견 및 면역학적 소견으로 효과가 나타나지 않는 경우에는 투여를 중지하거나 다른 치료법으로 변경하는 것이 바람직하다. 또한 이 약으로 충분한 효과가 나타난 경우에는 그 효과를 유지할 수 있는 용량까지 감량하는 것이 바람직하다.
10) 이식편대숙주병(GVHD)이 발생하면, 가능한 한 빨리 치료할 것을 권장한다. 시클로스포린을 복용하던 환자의 경우, 약의 복용을 계속할 것인지 여부를 신속하게 결정하여야 하며 만약 시클로스포린이 적절하지 않다고 생각될 경우에는 즉시 그 약을 중단하고 이 약으로 대체하여야 한다.
11) 감염증의 발현 또는 악화에 충분히 주의해야 한다.
12) 과도한 면역억제로 감염에 대한 감수성 상승, 림프종 등의 악성종양 발생의 가능성이 있으므로 충분히 주의해야 한다.
13) 류마티스관절염에서는 인공관절치환술 등의 수술시에서의 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다.
14) 이 약을 투여 중에 심부전, 부정맥, 심근경색, 협심증, 심근장애 (심기능저하, 벽비후를 포함) 등이 나타날 수 있으므로 (이상반응 항 참조), 투여시에는 심전도, 심에코, 흉부X선검사를 실시하는 등 환자의 상태를 잘 관찰하여야 한다. 또한 루푸스신염 환자에서는 그 기초질환인 전신성홍반성루푸스에서 관동맥질환의 위험인자로 알려져 있는 고지혈증, 고혈압증 등의 질환을 합병하는 경우가 많으므로 그들 질환의 적절한 치료를 진행하면서 이 약을 투여할 것.
15) 루푸스신염 환자에서는 28주 투여로 크레아티닌클리어런스가 저하하였다. 28주를 넘는 임상시험 성적은 적고, 장기투여시의 안전성은 확립되어 있지 않다.
16) 이 약은 시각적 및 신경학적인 장애를 일으킬 수 있다. 이 약이 운전능력과 기계 사용능력에 미치는 영향에 관한 연구는 이루어지지 않았다.
17) 흉선 절제를 하지 않은 중증근무력증 환자는 이 약으로 치료하기 전후에 주기적으로 흉선종의 징후가 있는지 모니터해야 한다. 흉선종의 진단을 받은 환자는 흉선절제술과 같은 적절한 처치를 행해야 한다. 이런 환자들에게 이 약을 이용한 치료는 이 치료의 이익과 위험에 대한 평가가 이루어 진 후에 진행되어야 한다(흉선종에 대한 이 약의 영향은 확인되지 않았다.)
18) 이 약을 투여 받는 환자에서 코르티코스테로이드의 유지용량이 감소될 수는 있지만 여전히 코르티코스테로이드와 관련된 이상반응은 주의 깊게 관찰되어야 한다.

6. 상호작용
1) 병용금지
(1) 이 약과 시클로스포린은 CYP3A4로 대사되므로 병용시 경합적 길항으로 시클로스포린의 대사가 저해된다. 임상실험 초기에 타크로리무스와 시클로스포린을 병용투여한 결과 상승적/상가적인 신독성이 나타났다. 시클로스포린에서 이 약으로 전환하는 경우에는 시클로스포린 최종투여로부터 24시간 이상 경과 후에 이 약을 투여해야 한다. 시클로스포린의 농도가 상승된 상태일 경우 투여는 더욱 지연될 것이다.
(2) 고칼륨혈증이 나타날 수 있으므로 칼륨보전 이뇨제(스피로노락톤, 트리암테렌)의 병용 또는 칼륨의 과잉섭취는 하지 않는다. 또한 혈청 칼륨의 농도를 자주 측정하는 것이 좋다(고칼륨혈증이 나타날 수 있다).
(3) 보센탄 : 이 약과 보센탄은 약물대사효소 CYP3A4에서 대사되기 때문에 병용으로 보센탄의 혈중농도가 상승할 가능성이 있다. 또한 보센탄은 CYP3A4에서 대사되고 또한 CYP3A4유도작용도 가지고 있기 때문에 병용으로 이 약의 혈중농도가 변동할 가능성이 있다.
(4) 생백신 : 면역억제제는 백신의 효과를 감소시킬 수 있으므로 주의한다. 생균백신(유사약에 의한 면역억제하에서 생백신을 접종하여 발병하였다는 보고가 있다.)의 사용은 피해야 한다. 생균백신에는 홍역, 유행성 이하선염, 풍진, 경구 폴리오, BCG, 황열, TY 21a typhoid가 포함된다. 면역억제제작용으로 발병의 가능성이 증가하므로 병용하지 않는다. 또한 비활성 백신인 독감 HA 백신의 경우도 백신의 효과가 감소될 수 있으므로 주의해야 한다.
(5) 자몽주스 : 자몽주스 섭취시 이 약의 혈중농도가 상승하여 신장애 등의 이상반응이 발현될 가능성이 있다.
2) 병용 주의
(1) 이 약과 다른 약물과의 상호작용은 아직 연구되지 않았다. 신기능 장애의 상승적 또는 상가적인 효과 때문에, 이 약과 다른 약물을 병용 투여할 경우에는 주의해야 한다. 이러한 약물로는 아미노글리코사이드계항생제, 암포테리신 B, 코트리목사졸, 자이레이스저해제(gyrase inhibitor), 비스테로이드소염진통제(NSAID), 반코마이신, 시스플라틴, 설파메톡사졸/트리메토프림, 이부프로펜 등이 있다.
(2) 플루코나졸, 에리트로마이신(타크로리무스의 혈중 농도가 상승하여 신장애 등의 이상반응이 나타날 수 있다.)
(3) 신독성을 나타내는 약물과 병용시 주의를 요한다. 이 약을 간시클로버나 아시클로버와 같은 강력한 신경독성을 가진 약물과 병용시에는 신경독성이 증가 될 수 있다.
(4) 이 약은 혈장 단백질과 강하게 결합한다. 따라서 혈장단백질과 강한 친화력을 가진 약물들(항응고제, 경구용당뇨병치료제, 비스테로이드소염진통제)과 상호작용 할 가능성이 있으므로 투여시 주의해야 한다.
(5) 세인트존스워트: 간약물대사효소 CYP3A4가 유도되어 이 약의 대사가 촉진되어 이 약의 혈중농도가 저하할 가능성이 있으므로 이 약을 투여시에는 세인트존스워트 함유 식품 또는 의약품을 섭취하지 않도록 주의해야 한다.
(6) 면역억제작용을 가진 약물 (면역억제제 부신피질호르몬 등, 항류마티스제(DMARD) 메토트렉세이트 등) : 둘 다 면역억제작용을 가지므로 과도한 면역 억제가 일어날 수 있다. (일반적 주의항 참조)
(7) 에플레레논 (칼륨의 혈중농도가 상승할 수 있으므로 정기적인 혈중칼륨농도의 모니터링과 같은 처치를 취해야 한다)
3) 타크로리무스의 농도를 변화시키는 약물들
타크로리무스가 대부분 간의 CYP3A4 효소계에서 대사되기 때문에 이러한 효소를 억제하는 물질은 타크로리무스의 대사를 감소시켜서 혈중농도를 상승시킨다. 이러한 약물을 병용하여 사용하는 경우, 혈중 농도 검사뿐만 아니라 QT연장에 대한 심전도 모니터링, 신장기능과 다른 이상반응에 대한 면밀한 모니터링이 강력히 권장된다. 이러한 약물들과 병용시에는 혈중농도의 모니터링과 적절한 용량의 조절이 반드시 필요하다. 또한 이 효소계의 반응을 유도하는 약물들은 타크로리무스의 대사를 증가시켜서 혈중농도를 감소시킬 수 있다.
4) 타크로리무스의 혈중농도를 증가시킬 수 있는 약물들 및 생약요법
(1) 칼슘채널차단제 : 니카르디핀, 베라파밀, 딜티아젬, 니페디핀, 닐바디핀 등
(2) 항진균제: 클로트리마졸, 이트라코나졸, 케토코나졸, 보리코나졸, 플루코나졸 등
(3) 항생물질: 조사마이신, 클래리트로마이신, 트로레안도마이신, 에리트로마이신 등
(4) 위장관 연동운동 촉진제 : 시사프라이드, 메토클로프라마이드, 란소프라졸
(5) 아미오다론
(6) HIV 프로테아제 저해제 : 리토나비르, 사퀴나비르, 넬피나비르 등
(7) HCV 프로테아제 저해제 : 텔라프레비르, 보세프레비르 등
(8) 기타 : 브로모크립틴, 시메티딘, 시클로스포린, 다나졸, 에티닐에스트라디올, 메틸프레드니솔론, 메토클로프라마이드, 클로람페니콜, 네파조돈, 수산화마그네슘-알루미늄, 오메프라졸, 란소프라졸, 단백분해효소 억제제 등
(9) 오미자 추출물
5) 타크로리무스의 혈중농도를 감소시키는 약물들
(1) 항전간제 : 카르바마제핀, 페노바르비탈, 페니토인 등
(2) 항생물질 : 리파부틴, 리팜핀, 리팜피신 등
(3) 항균제 : 카스포펀진, 메타미졸
(4) 기타 : 시롤리무스
6) 기타 대사에 영향을 줄 수 있는 약물들 : 바르비트레이트, 코르티코스테로이드, 코르티손, 에르고타민, 에티닐에스트라디올, 게스토덴, 이소니아지드, 타목시펜, 트리아세틸로렌도마이신, 염산마그네슘-알루미늄, 답손, 리도카인, 메페니토인, 미코나졸, 미다졸람, 노르에틴드론, 퀴니딘
(이와 반대로 이 약은 다음과 같은 약물의 대사를 저해한다. : 시클로스포린, 코르티손, 테스토스테론, 페노바르비탈, 안티피린, 스테로이드 피임약, 따라서 피임약 복용시 특별한 주의가 필요하다.)

7. 임부 및 수유부에 대한 투여
1) 랫트와 토끼의 생식에 대한 실험에서, 태자에 대한 이상반응은 주로 어미에게 독성을 나타내는 용량 범위에서 관찰되었다. 토끼의 기관 형성 시기에 경구 용량으로 0.32와 1.0mg/kg의 타크로리무스를 투여하면 유산이 증가할 뿐 아니라 어미에게도 독성이 나타난다. 이러한 용량은 0.33×체표면적에 근거한 추천용량 (0.3mg/kg) 및 1.0×체표면적에 근거한 추천용량 (0.3mg/kg)과 같았다. 단지 고용량에서만 기관형성장애 및 발육장애가 증가되었다. 타크로리무스는 랫트의 기관형성 시기에 경구 용량으로 3.2mg/kg을 투여하면 어미에게 독성이 나타나며 높은 재흡수 증가의 원인이 되고 살아있는 태자 분만의 감소, 새끼의 체중 및 생존 감소가 나타났다. 랫트의 기관형성이 끝난 임신기 및 수유기 동안에 타크로리무스를 경구 용량으로 1.0과 3.2 mg/kg를 투여하면 (0.5×체표면적에 근거한 추천용량과 1.5×체표면적에 근거한 추천용량과 동일) 태아의 체중감소가 나타났다. 그러나 암컷과 수컷에서 생식 능력의 감소에 대한 증거는 발견되지 않았다.
2) 사람에 대한 자료에서 타크로리무스는 태반을 통과할 수 있어 임신 중 타크로리무스 사용시 조기분만, 신생아 고칼륨혈증 및 신기능장애 등이 유발될 수 있다.
3) 동물실험에서 기형발생, 태자 독성이 보고되어 있으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성에게는 투여하지 않는다.
4) 이 약이 경구용 피임약의 대사를 변화시킬 수 있으므로 다른 피임방법을 이용한다.
5) 타크로리무스는 모유로 이행되므로 수유중인 여성은 수유를 중단한다.

8. 소아에 대한 투여
1) 신이식에서 12세 미만의 소아 (저체중출산아, 신생아, 영.유아)에 대한 안전성은 확립되어 있지 않다.(사용경험이 적다).
2) 류마티스관절염에서는 18세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다.(사용경험이 없다).
3) 루푸스신염에서는 16세 미만의 소아에 대한 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않다 (사용경험이 없다).

9. 고령자에 대한 투여
고령자는 일반적으로 생리기능(신기능, 간기능, 면역기능 등)이 저하되어 있으므로 환자의 상태를 관찰하면서 신중하게 투여한다.

10. 임상검사치에의 영향
혈중농도 측정 :
많은 임상연구 센타에서 이 약의 혈중농도 측정이 환자의 치료에 도움이 된다는 것을 발견하였다. 정확한 관계가 알려지지는 않았으나, 이러한 혈중농도의 측정은 거부반응과 독성에 대한 임상적 평가, 용량조절, 순응도 평가에 도움을 준다. 타크로리무스의 혈중농도를 측정하기 위해서 다양한 분석법이 사용된다. 발표된 문헌에서의 혈중농도와 현재의 분석법에 의해 실제 측정한 혈중농도에 대한 비교는 채택된 분석법에 대한 자세한 지식의 바탕 위에서 행해져야만 한다.
미국의 임상시험에서 얻어진 자료에 의하면, ELISA법에 의해 측정된 타크로리무스의 혈중농도는 이식후 첫주에는 일정하지 않고 변화가 심하였다. 그러나 이 기간 후에, 이식수술 후 2주째부터 1년까지 일정한 간격을 두고 측정한 평균 최저혈중농도는 9.8 ~ 19.4 ng/mL이었다.

11. 과량투여시의 처치
용량과다에 대한 경험은 적다. 부주의로 인하여 이 약을 과다하게 복용했을 경우, 치료용량을 복용한 후 나타났던 이상반응과 차이점이 없다. 모든 용량과다 발생시에는 일반적인 처치법과 전신적인 치료가 행해져야 한다. 타크로리무스는 물에 대한 용해성이 낮고 적혈구와 혈장 단백질에 강하게 결합되어 있으므로 아무리 심각한 경우라 할지라도 타크로리무스는 투석을 시행할 수 없다. 활액관류에 대한 자료도 충분하지 않기 때문에 이를 이용하는 것도 적당하지 않다. 경구 중독인 경우, 위세척이나 흡착제의 사용(예, 활성탄)이 유용하다. 급성 경구독성과 급성 정맥독성 시험에서, 사망은 다음과 같은 용량 이상에서 나타났다: 성인 랫트에서, 52 X 사람의 경구 추천용량, 미성숙 랫트에서, 16 X 경구 추천용량, 성인 랫트에서, 16 X 사람의 정맥 추천용량 (모두 체표면적에 근거한 것임) 급성, 아급성, 만성시험과 약리학적인 동물 독성시험에 의하면 이 약의 용량과다에 영향을 받는 주된 장기는 신장계와 췌장계(랫트와 Baboon), 눈(랫트), 위장관계와 신장계(개와 토끼)였다. 초기 임상시험(영국)에서 (초기의 유도 용량이 현재 사용되는 것보다 2~4배 가량 높았을 때), 용량과다의 증상은 내당능 이상, 신장애, 신경이상, 심장질환, 고칼륨혈증, 고혈압 등이었다.

12. 적용상의 주의
1) 몇몇 간 이식 환자의 경우에 캡슐의 내용물을 물에 녹여 비강, 위장관 연결튜브를 통하여 치료를 시작하기도 한다. 캡슐은 액체와 함께 복용을 해야만 하는데 이때 물이 가장 좋다. 최대 흡수 효과를 기대하기 위해서는 식사 1시간 전이나 식사 2-3시간 후인 공복에 복용해야 한다.
2) 약물 교부시: PTP 포장의 약물은 PTP 판으로부터 꺼내서 복용하도록 지도한다(PTP 판을 잘못 복용하여 딱딱하고 예리한 부분이 식도 점막을 손상시키고, 심지어 천공을 유발하여 종격동염 등의 중대한 합병증을 유발한다고 보고되어 있다.). 이 약은 PVC 플라스틱과는 배합하지 않는다. 이 약 복용을 위한 용기도 PVC를 함유해서는 안된다.

13. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.

14. 의약품동등성시험 정보[*1]
가. 시험약 타크로리무스수화물캡슐1밀리그램(이연제약㈜)과 대조약 프로그랍캅셀1밀리그램(타크로리무스수화물)(한국아스텔라스제약㈜)을 2x2 교차시험으로 각 3캡슐씩 건강한 성인 35명에게 공복 시 단회 경구투여하여 혈중 타크로리무스를 측정한 결과, 비교평가항목치(AUC$_t$, C$_{max}$)를 로그변환하여 통계처리하였을 때, 평균치 차의 90% 신뢰구간이 log0.8에서 log1.25이내로서 생물학적으로 동등함을 입증하였다.

구분		비교평가항목		참고평가항목	
		AUC$_{0-72hr}$ (ng · hr/mL)	C$_{max}$ (ng/mL)	T$_{max}$(hr)	t$_{1/2}$(hr)
대조약	프로그랍캅셀1밀리그램 (타크로리무스수화물) 한국아스텔라스제약㈜	123.2±67.3	15.70±5.77	1.50 (1.00~3.00)	29.12±6.38
시험약	타크로리무스수화물캡슐 1밀리그램 이연제약㈜	120.7±68.1	16.08±5.52	1.50 (0.67~3.00)	27.85±4.39
90% 신뢰구간* (기준: log0.8 ~ log1.25)		log 0.8620~1.0914	log 0.9431~1.1168	-	-

(AUC$_t$, C$_{max}$, t$_{1/2}$: 평균값±표준편차, T$_{max}$: 중앙값(범위), n=35)
AUC$_t$:투약시간부터 최종혈중농도 정량시간t까지의 혈중농도-시간곡선하면적
C$_{max}$:최고혈중농도
T$_{max}$:최고혈중농도 도달시간
t$_{1/2}$:말단 소실 반감기
* 비교평가항목치를 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간
[*1] 이 약은 이연제약㈜ 타크로리무스수화물캡슐1밀리그램과 동일한 원료를 사용하여 동일한 제조방법으로 전 공정을 이연제약㈜에 위탁 제조하였음.

15. 기타
1) 환자를 위한 정보
(1) 이 약을 투여 받는 동안에 환자들은 적절한 임상검사를 반복적으로 실시하여야 한다. 환자에게 완전한 용량 가이드라인 및 임신시 발생할 수 있는 위험성과 암에 대한 위험성의 증가에 대해 알려주어야 한다.
(2) 이 약이 당뇨병을 유발할 수 있으므로 다뇨, 다갈, 공복감이 발생할 경우 의사에게 알려야 함을 권고한다.
(3) 다른 면역억제제들과 마찬가지로, 악성 피부변화의 잠재적인 위험성이 있으므로, 햇빛이나 자외선에 노출될 때에는 보호복과 자외선차단제를 사용하도록 한다.
2) 발암성, 변이원성, 생식장애
(1) 장기이식후 면역억제제의 합병증으로 종양발생이 증가한다. 가장 흔한 형태는 호지킨림프종과 피부암이다. 다른 면역억제제로 치료할 때와 마찬가지로 이 약을 투여받은 환자들도 정상인이나 건강한 사람들에 비해 악성종양이 발생할 가능성이 높다. Epstein-Barr Virus와 관련한 림프세포 증식성 질환도 발견되나 면역억제제의 복용감소나 중단에 의해 증상이 소실된다고 보고되어 있다.
(2) 박테리아성(살모넬라, 대장균) 또는 포유류성(chineses hamster lung-derived cell) in vitro 변이원성 시험, in vitro CHO/HGPRT 변이원성 시험, In vitro염색체 이상 유발성 시험이 Mice 를 대상으로 시행되었으나 유전독성은 발견되지 않았다. 타크로리무스는 설치류의 간세포에서 DNA 합성에 영향을 미치지 않았다.
(3) 암컷 · 수컷 랫트와 마우스에서 발암성 연구가 진행되었다. 80주 마우스실험과 104주 랫트 실험에서 타크로리무스의 용량과 종양발생의 관계는 없음이 확인되었다. 마우스와 랫트 실험에서 사용된 최고용량은 체표면에 근거한 권장 임상용량인 0.1~0.2mg/kg/day의 0.8~2.5배(마우스), 3.5~7.1배(랫트)였다.
(4) 암컷과 수컷 랫트 실험에서는 생식장애가 발견되지 않았다. 타크로리무스를 경구 용량으로 1.0mg/kg(0.5 x 체표면적에 근거한 추천용량)을 수컷과 암컷 랫트에게 교배 전과 교배 중간에 투여하였고 뿐만 아니라 어미에게 임신기와 수유기에 투여한 결과 태아 사망과 암컷의 생식능력의 장애가 나타났다. 암컷의 생식능력(분만)에 미치는 효과와 태아 사망에 대한 효과는 착상 전의 상실이 높은 비율로 나타났고 착상 위치까지 도달하지 않거나 새끼의 사망도 증가하였다. 3.2mg/kg(1.5 x 체표면적에 근거한 추천용량)을 투여하였을 때 타크로리무스는 모체 뿐아니라 부체에게도 독성을 나타내었고 발정기, 분만, 태아 발육장애 등의 이상반응을 포함한 생식독성을 나타내었다.
3) 랫트에 5mg/kg을 2주간 경구투여한 약리시험에서 내당능의 저하 및 췌장 인슐린 함량의 저하가 나타났다.

【저장방법】기밀용기, 실온보관(1-30℃)

【사용기간】제조일로부터 36개월

【포장단위】100캡슐

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약, 구입 시 사용기한 또는 유효기한이 경과되었거나 변질, 변패, 오염, 손상된 제품일 경우에는 구입처를 통하여 교환하여 드립니다. (소비자상담실 : 080-850-3611(~2) 수신자부담)
※ 이 제품 설명서 작성일자 (하단에 표시) 이후 변경된 내용은 홈페이지 (www.celltrionph.com) 또는 의약품통합정보시스템(http://nedrug.mfds.go.kr)에서 확인하실 수 있습니다.
※ 어린이 손에 닿지 않는 곳에 보관하십시오.
※ 유효기한 또는 사용기한이 지난 의약품을 사용하지 않도록 하십시오.

작성일자 C-2019.04.25
관리번호 CLS-I1-01

제조의뢰자 :
셀트리온제약
CELLTRION
충청북도 진천군 이월면 반지길 47-17
www.celltrionph.com

제조자 :
이연제약주식회사
충청북도 진천군 덕산면 한삼로 59-10
www.reyonpharm.co.kr