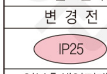
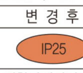
면역억제제

임프란타 연질캡슐 25mg 100mg

(사이클로스포린)

임프란타연질캡슐25밀리그램	
변 경 전	변 경 후
 IP25	 IP25
연분홍색연질캡슐	연한갈색연질캡슐
변경시기: 제조번호 11007부터	

전문의약품

의 약 품 분류번호	142 자격요법제 (비특이성 면역억제제를 포함)

【원료약품의 분량】

- 임프란타 연질캡슐 25mg : 1캡슐중
  사이클로스포린(USP) ······ 25.0mg
- 임프란타 연질캡슐 100mg : 1캡슐중
  사이클로스포린(USP) ······ 100.0mg

【성 상】

임프란타 25mg : 미황색의 내용물이 든 연한갈색의 난원형 연질캡슐
임프란타 100mg: 미황색의 내용물이 든 연한갈색의 장타원형 연질캡슐

【효능 · 효과】

1. 장기이식

1) 신장, 간장, 심장 및 폐복합, 폐 및 췌장의 이인자형 장기이식 거부 반응 예방
2) 다른 면역억제제를 투여중인 환자의 장기이식거부 반응 치료

2. 골수이식

1) 조직이식 거부반응 예방
2) 이식편 – 숙주반응질환(GVHD)의 예방 및 치료

3. 내인성 포도막염

1) 활동성이며 시력상실의 위험이 있는 비감염성의 중반부 또는 후반부 포도막염
2) 정상적인 신장기능을 가진 7~70세 환자의 베체트 포도막염

【용법 · 용량】

1. 장기이식

수술 4~12시간전에 초기용량 1일 체중 kg당 14~17.5mg을 1회 투여한다.

수술후 1~2주 동안은 초기용량과 같은 용량을 투여하고 그 후 점차적으로 유지량 1일 체중 kg당 6~8mg 될 때까지 감량한다. 대개의 경우에 있어서 리아키트를 사용하여 다음번 투여직전 측정한 혈중 농도가 250~1000ng/mL(혈장 또는 혈청농도 50~200ng/mL에 해당) 범위 안에 들도록 용량을 점차 조절한다.

이 약의 농도 측정에 관하여는 “주의사항”을 참조한다. 이와 같은 방법으로 투여하면 과량 투여할 염려가 거의 없다.

2. 골수이식

1) 조직이식 거부 반응 예방 : 최초 투여는 수술 하루전에 하고 5일간 1일 체중 kg당 12.5~15mg 용량으로 투여하며, 유지용량으로 1일 체중 kg당 약 12.5mg을 이식후 1년이 될 때까지 0(zero) 용량으로 감량하기 전에 적어도 3~6개월간(가급적 6개월) 투여한다. 이 약 투여 중지후 간혹 GVHD(이식편 – 숙주반응질환)가 나타날 수 있지만 일반적으로 재투여하면 좋은 반응을 나타낸다. 만성적인 경미한 GVHD 치료시에는 저용량을 투여한다.
2) 이식편 – 숙주반응 질환 : 이 약을 처음부터 사용할 경우 1일 체중 kg당 12.5~15mg의 용량을 50일간 투여한 후 1주일 간격으로 5%씩 감량하여 1일 체중 kg당 2mg의 수준을 유지하며 이 용량에서 투여를 중지할 수도 있다. 만약 경구 투여가 용이치 않을 때에는 경구 투여의 1/3용량으로 주사제를 사용할 수 있다.

3. 내인성 포도막염

초기 용량으로 1일 체중 kg당 5~7mg을 1회 또는 2회로 분할하여 경구투여하며 염증이 완화되거나 시력이 회복될 때까지 지속적으로 투여한다. 이후의 용량은 최소 유효량까지 점진적으로 줄여 나가며 유효용량은 1일 체중 kg당 5mg을 초과하지 않는다.(보통 이 경우 혈중 농도는 전혈로서 200~600ng/mL을 유지함이 적절하다)

만약 이 약의 단독 투여로 효과가 미약하거나 적절치 못하면 저용량의 부신피질 호르몬제(예를 들면 프레드니손 1일 0.2~0.4mg/kg)를 병용투여할 수 있다. 질환의 재발시에는 이 약의 용량을 증가시킬 수 있지만 필히 최소 유효용량으로 낮추도록 한다. 3개월 정도 투여하여도 염증이 현저히 개선되지 않으면 다른 치료법을 고려하는 것이 바람직하다.

【사용상의 주의사항】

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

1) 이 약 및 이 약의 다른 성분에 과민증 및 그 병력이 있는 환자
2) 다음 환자 중 각 항의 질환을 가진 환자
   ① 신장질환 환자
      – 비조절성 감염증
      – 악성종양
   ② 건선 환자
      – 신부전, 비조절성 고혈압, 비조절성 감염증, 악성종양
   ③ 아토피성 피부염, 다발성 류마티스관절염 환자
      – 신부전, 비조절성 고혈압
      – 비조절성 감염증, 악성종양
   ④ 포도막염, 형성부전 골수 환자
      – 신부전, 비조절성 고혈압
   ⑤ 기타
      – 포도막염 환자 중 악 성종양이 있는 환자
3) 50% 이상의 신장애가 있는 신증 환자
4) 중증의 간질환, 요산 증가 또는 고칼륨혈증 환자
5) 18세 미만의 류마티스 관절염 환자
6) 임부 및 임신하고 있을 가능성이 있는 부인, 수유부

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

1) 고령자
2) 영아

3. 이상반응

이상반응들은 보통 용량 의존성으로 감량에 의해 소강된다. 여러가지 적응증에서 이상반응의 전반적인 스펙트럼은 본질적으로 같다. 그러나, 발현율과 정도에 차이점이 있다. 이식 후 필요한 고용량의 개시용량과 긴 유지요법의 결과로서, 다른 적응증으로 인해 이 약을 투여받는 환자에서보다 이식 환자에서 이상반응은 더욱 더 빈번하고 보통 더 심하다. 유사아나필락시스 반응이 정맥 투여 후에 관찰되었다.

1) 감염 및 침습
   사이클로스포린 및 사이클로스포린을 함유하는 처방 등 면역억제제를 투여받고 있는 환자는 감염(바이러스성, 세균성, 진균성, 기생충성)의 위험이 높다. 전신 또는 국소 감염 모두 발생할 수 있다. 이전부터 있었던 감염은 악화될 수 있으며 폴리오마바이러스 감염의 재활성화는 폴리오마바이러스 관련 신장병증(PVAN) 또는 JC 바이러스 관련 진행성 다초점성 백질뇌병증(PML)이 유도될 수 있다. 중대하고(또는) 치명적인 결과가 보고된 바가 있다.
2) 양성, 악성 및 비특이성(낭종 및 폴립 포함) 종양
   사이클로스포린 및 사이클로스포린을 함유하는 처방 등 면역억제제를 투여받고 있는 환자는 임파 종 또는 임파증식성 질환 및 다른 악성종양(특이 피부) 발달 위험성이 높다. 악성 종양의 빈도는 면역억제요법의 정도와 기간에 따라 증가한다. 일부 악성종양은 치명적일 수 있다.
3) 이상반응은 빈도순서에 따라 나열하였고 단회 보고도 포함된다. : 매우 흔하게(1/10), 흔하게(1/100, <1/10), 흔하지 않게(1/1,000, <1/100), 드물게(1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

혈액 및 림프계	
흔하지 않게	빈혈, 혈소판감소증
드물게	세관이상 용혈성빈혈, 용혈성요독증후군
대사 및 영양계	
매우 흔하게	고지혈증
흔하게	식욕부진, 고뇨산혈증, 고칼륨혈증, 저마그네슘혈증
드물게	고혈당증
신경계	
매우 흔하게	진전, 두통
흔하게	감각이상
흔하지 않게	경련, 혼돈, 지남력장애, 반응성감소, 초조, 불면증, 시각장애, 피질시각상실, 혼수, 불완전마비, 소뇌성운동실조 등의 뇌병증 증후
드물게	운동다발신경병증
매우 드물게	양성두개강 상승에 따른 시신경유두부종을 포함한 시신경원반부종 및 그로 인해 생길 수 있는 시각장애
혈관계	
매우 흔하게	고혈압
소화기계	
흔하게	구역, 구토, 복통, 설사, 잇몸증식증
드물게	췌장염
간 및 담도계	
흔하게	간장애
피부 및 피하조직	
흔하게	다모증
흔하지 않게	알레르기성 발진
근골격계	
흔하게	근경련, 근육통
드물게	근력저하, 근육병증
신장 및 비뇨기계	
매우 흔하게	신장애
생식기 및 유방계	
드물게	월경장애, 여성형 유방
일반적 장애 및 투여부위	
흔하게	피로
흔하지 않게	부종, 체중증가

4) 기타
   ① 혈액 : 백혈구혈소판 감소증, 림프종, 비출혈, 임파선병증, 혈액응고질환이 나타날 수 있다. 아주 드물게 세관이상 용혈성 빈혈 및 신부전(용혈성 요독증) 환자에서 혈소판 감소증이 나타날 수 있으므로 이와 같은 경우에는 감량 또는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다. 사구체 모세혈관 혈전증이 나타날 수 있으며 이러한 증상은 용혈성 요독증후군(신장 모세 맥관계 혈전증, 사구체 모세혈관이나 구심성 세동맥을 막는 혈소판 섬유혈전, 미세 혈관병성 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 신기능 저하)과 유사하다.
   ② 소화기계 : 위부불쾌감, 식욕부진, 치은염, 치통, 위염, 딸꾹질, 위궤양, 고창, 직장출혈, 구내염, 잇몸출혈, 설염, 침샘비대, 구강건조, 연하곤란, 식도염, 위장관염, 복부팽창, 드물게 상위장관 출혈, 변비, 대장염 등이 나타날 수 있다.
   ③ 심혈관계 : 매우 흔하게 고혈압(특히, 심장 이식 환자), 드물게 심근경색증, 흉통, 심부전, 말초허혈이 나타날 수 있다.
   ④ 간 및 담도계 : AST · ALT · ALP · LDH · 총빌리루빈의 상승, 황달, 간독성 등 간장애가 나타날 수 있으며 이러한 증상이 나타나는 경우에는 감량하는 등 적절한 처치를 한다.
   ⑤ 신장 및 비뇨기계 : 혈청 크레아티닌 및 혈청 BUN의 상승, 신우염, 배뇨곤란, 빈뇨, 다뇨, 혈뇨, NPN 상승, 요도감염, 때때로 용혈성 요독증 증후군 등 신장애가 나타날 수 있다.
   ⑥ 췌장 : 급성 췌장염(초기증상 : 혈당상승, 아밀라제상승 등)이 나타날 수 있으며 이러한 경우 감량 또는 투여중지 등 적절한 처치를 한다.
   ⑦ 피부 및 부속기계 : 알레르기성 피진, 여드름, 탈모, 피부궤양, 비정상 색소침착, 혈관부종, 피부염, 피부건조, 습진, 손톱질환, 두드러기, 머리카락 끊어짐, 각화증, 발진, 드물게 가려움이 나타날 수 있다.
   ⑧ 정신신경계 : 착감각, 전신경련 및 착란, 졸음, 기면, 어지러움, 저림, 불안, 우울, 성욕감퇴, 성욕증가, 집중곤란, 신경과민. 특히 간이식환자에서는 그 원인이 이 약에 의한 것인지 또는 기타 다른 원인에 의한 것인지 확실하지 않으나 뇌질환, 시각 및 운동장애, 부분적 의식상실이 나타날 수도 있다. 또한 가역성 후 백질뇌증증후군, 고혈압성뇌증 등의 중추신경계 장애가 나타날 수 있으므로 방향감 상실,전신경련, 의식장애, 착란, 운동마비, 소뇌성 운동실조, 시각장애, 시신경유두부종, 불면 등의 뇌증 증후가 나타난 경우에는 CT, MRI에 의한 화상진단과 함께 감량 또는 중지 등 적절한 처치를 한다. 드물게 다발성 신경병증이 나타날 수 있다.
   ⑨ 베체트병 환자에 있어서 중추신경계 부증상(두통, 운동실조, 정동실금(情動失禁), 추체외로증상, 의식장애, 수액세포증대, 진전, 저림, 발열 등)의 악화가 나타날 수 있으므로 이러한 경우에는 감량 또는 중지 등 적절한 처치를 한다.
   ⑩ 감염합병증 : 세균, 진균, 바이러스에 의한 감염증(폐렴, 패혈증, 농양, 연조직염, 모낭염, 사이토메갈로바이러스 감염, 상처 및 피부감염, 신장농양, 모닐리아증, 편도염, 요로감염증, 단순포진, 대상포진 등)이 나타날 수 있다.
   ⑪ 혈전성 미소혈관 장애 : 때때로 용혈성 요독증 증후군(HUS : 혈소판감소, 미소혈관성 용혈성 빈혈, 신부전을 주증상으로 한다) 드물게 혈전성 혈소판 감소성 자반병(TTP)형 증상(혈소판감소, 미소 혈관성 용혈성 빈혈, 신기능 장해, 정신신경증상을 주증상으로 한다) 등이 나타날 수 있으며 이러한 경우에는 감량 또는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
   ⑫ 감각기관계 : 때때로 시각장애, 난청, 이명, 백내장, 결막염, 안통, 미각도착증, 전정질환이 나타날 수 있다.
   ⑬ 호흡 기계 : 부비강염, 기관지염, 기침, 호흡곤란, 인두염, 폐렴, 비염, 상기도감염, 기관지경련이 나타날 수 있다.
   ⑭ 근골격계 : 관절통, 경직, 골절, 윤활낭염, 드물게 근장애가 나타날 수 있다.
   ⑮ 전신 : 권태감, 허약, 발열, 조홍, 인플루엔자양 증후군, 발한증가, 안면홍조, 상기, 수족의 작열감(보통 투여 첫 주 동안)이 나타날 수 있다.
   ⑯ 생식기계 : 질분비물, 월경장해, 자궁출혈, 유방통(여성)이 나타날 수 있다.
   ⑰ 대사 및 영양 : 당뇨병, 저혈당증, 중성지방 · 콜레스테롤 증가, 체액저류, 드물게 통풍이 나타날 수 있다.
   ⑱ 내인성포도막증에 있어서 가역적인 월경곤란증/무월경, 체중증가, 경미한 빈혈 및 근경련, 출혈(눈 및 기타 부위)의 예가 보고된 바 있다.
   ⑲ 종양과 임파 증식성 질환
      이 약 투여중인 환자에서 악성 종양과 임파증식성 질환의 예가 보고되었으나 이 증례들의 빈도와 분포는 종래의 면역억제제를 투여한 이식 환자에서 관찰된 것과 크게 차이가 나는 것으로 보이지 않는다.
   ⑳ 간 이식 환자에게서 뇌질환, 시각 및 운동 기능 이상, 지각 능력 저하가 보고된 바 있다(정확한 원인을 규명할 필요가 있다).
   · 횡문근 융해증 : 근육통, 무력감, CK(CPK) 상승, 혈중 및 뇨중 미오글로빈 상승을 특징으로 하는 횡문근 융해증이 나타날 수 있으므로 이와 같은 경우에는 감량 또는 투여를 중지하고 적절한 처치를 한다.
5) 국내 시판 후 조사결과 : 국내에서 4년 동안 류마티스관절염 · 재생불량성빈혈 · 신증후군 환자 1,098명을 대상으로 실시한 시판후 조사 결과 새롭게 보고된 알려지지 않은 이상반응은 다음과 같다.
   흑색변, 알부민뇨, 질출혈, 범혈구감소증, 과립구감소증, 무과립구증, 파종성혈관내응고(DIC)

4. 일반적 주의

1) 면역 억제 치료의 경험이 있고 필수적인 검사(전반적인 신체검사, 혈압측정, 실험실 검사)를 규칙적으로 실시할 수 있는 의사만이 이 약을 처방해야 한다. 이 약을 투여중인 장기 이식 환자는 필수적인 실험실과 의학 장비가 갖추어진 의료센터에서 치료해야 하고 환자의 치료 및 사후관리에 대한 책임이 있는 의사는 환자의 적당한 치료에 필수적인 모든 정보를 제공받아야 한다.
2) 과량 투여에 의한 이상반응의 발현 및 저용량 투여에 의한 거부반응의 발현을 방지하기 위해서는 혈중 Trough Level은 50-200ng/mL(혈청중) 또는 300-800ng/mL(전혈중)을 표준으로 하여 혈중 농도를 반복 측정하여 투여량을 조절해야 한다.
3) 이 약 투여 후 초기 수주 동안에 발생하는 빈번하고 잠재적으로 심각한 이상반응은 혈청 크레아티닌치와 요소치의 상승으로 이들은 용량 의존적이고 가역 이므로 대개 용량을 감소시키면 회복될 수 있다. 장기 투여 시 신장의 구조적 변화(장관 섬유종)가 발생될 수도 있는데 이것은 신이식 환자의 만성거부증으로 인한 변화와는 구분되어야 한다.
4) 이 약은 또한 혈청 빌리루빈과 간효소치에 있어서 용량 의존적이고 가역적인 상승을 일으킬 수 있다. 그러므로 필요시 용량 감소와 더불어 적당한 간기능과 신기능 지표에 대한 장기적인 검사가 요구된다. 고령 환자의 경우 신기능은 특별한 관리와 더불어 모니터링 되어야 한다.
5) 혈액 중 약물농도는 특이적 단일클론항체를 사용할 경우 가장 잘 측정된다. 대안으로 HPLC가 사용될 수 있으며 이때는 미변화 약물 또한 측정된다. 혈장이나 혈청에서의 분석을 위해서는 표준분리방법(시간 및 온도)이 사용되어야 한다. 간이식 환자에서 적절한 면역억제 효과를 나타낼 수 있는 용량임을 확인하기 위하여 수술 직후의 혈중농도를 측정하는 경우 특이적인 단일클론 항체만을 단독으로 이용하거나 또는 면역억제의 적정도를 보장하기 위해 비특이적 항체와 특이적 항체를 병행하여 측정해야 한다.
6) 혈액, 혈장, 혈청중 이 약의 농도는 환자의 임상적 상태에 영향을 미치는 많은 요인들 중의 하나이므로 기타 임상적, 생화학적 측정 기준들과 연관지어 치료상의 지표로서 참고해야 한다.
7) 다른 면역억제제와 같이 이 약은 환자에게 기회감염균에 의한 다양한 박테리아성, 진균성, 기생충성, 바이러스성 감염증을 유발시킬 수 있다. 이 약을 투여받은 환자에서 폴리오마바이러스 잠복기의 활성화로인한 폴리오마바이러스 관련 신장병증(Polyomavirus associated nephropathy, PVAN), 특히 BK 바이러스 관련 신장병증(BKVN)이 발생할 수 있으며, JC 바이러스 관련 진행성 다초점성 백질뇌병증이 관찰되었다. 이러한 상황은 종종 전체적으로 고용량의 면역억제제를 사용한 것과 관련이 있으며 신기능 또는 신경계 증상이 악화된 면역 억제 환자들에게서 감별 진단이 고려되어야 한다. 중대하고 치명적인 결과가 보고되었다. 특히 장기간 여러 면역억제제요법으로 치료받는 환자들에게 효과적이고 예방적인 치료전략이 세워져야 한다.
8) 가끔 신장의 기능이나 조직에 대한 이상반응의 위험을 줄이기 위한 방법으로 아자치오프린과 코르티코이드 또는 기타 면역억제제(저용량으로)를 이 약과 병용투여하지만, 원칙적으로 이 약은 코르티코이드를 제외한 기타 면역억제제와 병용투여하지 않는다. 병용투여하면 염증으로서의 이환성과 임파종 형성을 증가시키는 과도한 면역 억제의 위험이 발생될 수 있다는 것을 명심해야 한다. 다른 면역억제제와 같이, 이 약은 임파종과 다른 악성 종양, 특히 피부암 발생의 위험을 증가시킨다. 이는 특별한 제제의 사용 때문이라기보다는 면역억제의 정도와 기간과 관련이 있는 것으로 보인다. 그러므로, 복합의 면역억제제(사이클로스포린 포함)를 포함하는 치료요법은 이것이 임파증식성 질환이나 고형암(이중 몇몇은 치명적이라 보고됨)을 유발할 가능성이 있다는 것을 주의해야 한다. 피부암의 잠재적 위험성의 관점에서 이 약을 복용하는 환자에게 과도한 자외선 노출을 피하도록 경고해야 한다. 이러한 증상을 보다 일찍 발견하기 위하여, 이 약으로 장기간 치료받는 환자들은 면밀하게 관찰되어야 하며 만약 어떠한 종양 전단계 또는 악성 종양의 상태라도 감지될 경우, 이 약의 사용을 중단해야 한다.
9) 이 약 투여시 스테로이드 유지량의 감량이 가능하지만, 스테로이드제의 이상반응 발현에 대해서는 계속해서 관찰한다.
10) 이 약은 때때로 고칼륨혈증을 일으키거나 기존의 고칼륨혈증을 악화시킬 수도 있기 때문에 특히 현저한 신기능장애 환자에서는 혈청 칼륨의 모니터링이 권장된다. 이 약을 칼륨저류성 약물(예를들어 칼륨저류성 이뇨제), 안지오텐신전환효소저해제, 안지오텐신Ⅱ수용체길항제, 칼륨을 함유하고 있는 약제, 칼륨이 풍부한 식이요법을 하는 환자에게 병용투여시 주의를 요한다. 이러한 경우에는 칼륨의 농도를 조절하는 것이 좋다. 이 약은 마그네슘의 소실을 증가시킨다. 이것은 특히 이식 전후 시기의 환자들에게 증상적인 저마그네슘 혈증을 유발할 수 있다. 그러므로 혈중 마그네슘농도의 조절이 이식 전후 시기, 특히 신경학적인 증상/징후가 있는 경우에 필요하다. 만약 필요하다고 판단되면, 마그네슘을 보충해주도록 한다.
11) 이 약 투여기간에는 혈압을 규칙적으로 측정한다. 고혈압이 발생되면 적절한 항고혈압 처치를 실시한다. 이 약의 약동학에 영향을 주지 않는 적절한 항고혈압약제(예, 니페디핀 또는 이스라디핀)의 사용이 선호될 수 있다. 만약 적절한 항고혈압약제의 사용으로 혈압이 조절되지 않는다면 이 약의 감량 또는 중단을 권장한다.
12) 이 약 투여는 때때로 경미하고 가역적인 혈액 지질의 증가를 일으킬 수 있기 때문에 투여개시전과 투여개시 후 1개월 후에 지질 농도를 측정한다. 지질농도가 증가되면 용량 및 식이성 지방의 양을 감량한다.
13) 이 약은 신장기능을 해칠 수 있기 때문에 신장 기능을 자주 측정해주어야 한다. 만약 한번 이상의 측정에서 혈중크레아티닌이 기저치에서 30%이상 증가되면, 이 약의 용량을 25-50% 감소시킨다. 만약 기저치에서 50% 증가되면, 용량은 최소 50%까지 감소되어야 한다. 이러한 혈중크레아티닌 증가에 따른 감량은 환자의 크레아티닌 수치가 여전히 실험실적 정상 범위내에 들더라도 적용되어야 한다. 이 약의 감량으로도 4주이내에 크레아티닌 수치를 줄이는데 성공적이지 못한 환자에서는 이 약의 사용을 중단해야한다.
14) 레르카니디핀과 병용투여 시 주의가 요구된다.
15) 이 약의 운전과 기계조작 능력에의 영향에 대한 자료는 존재하지 않는다.
16) 고뇨산혈증 환자에서 주의가 요구된다.
17) 신기능 모니터링 : 이 약은 신기능을 손상시킬 수 있기 때문에 치료전 최소 2번의 측정을 통하여 믿을만한 혈청 크레아티닌 기저 농도가 정립되어야 하며 혈청 크레아티닌은 첫3개월 치료기간 동안 2주 간격으로 모니터링 되어야 한다(허용 가능한 수준의 신기능 손상이 있는 신증후군 환자에서 첫 치료 기간동안에는 매주 간격의 매우 주의깊은 모니터링이 요구된다). 만약, 크레아티닌 농도가 허용 범위내에 있고 안정적이면, 모니터링 간격이 좀더 길어질 수 있다. 그러나, 류마티스 관절염환자에서 모니터링 간격은 4주를 초과하지 않도록 한다. 이 약의 용량이 증가되거나 비스테로이드성 항염증제가 병용투여 혹은 용량 증가되었을 때에는 좀더 자주 측정하도록 한다. 건선의 치료에서, 모니터링 간격은 이 약2.5mg/kg/day를 투여받는 환자에서 최대 8주까지 연장될 수 있으나 만약 더 높은 용량이 사용될 경우 4주를 초과해서는 안된다.
18) 신증후군 환자에서의 신장 생검 : 신증후군 자체와 관련된 신장 기능의 변화 때문에 일부 환자에서는 이 약으로 인한 신기능 부전을 발견하기 어려울 수 있다. 이는 드문 경우이지만 이 약의 사용으로 동반되는 신장의 구조적 변경이 혈청 크레아티닌의 증가 없이 발생할 수 있음을 설명한다. 따라서, 이 약을 1년 이상 사용하고 스테로이드 의존성 최소변화형 신장병증이 있는 환자들에 대해 신장 생검이 고려되어야한다.
19) 건선 환자에서의 피부 병변 : 건선 환자에서의 이 약의 사용은 고식적인 치료방법으로서, 피부암을 발생시킬수 있음이 보고되어 왔다. 건선에 전형적이지 않은 피부 병변이지만 악성 종양 또는 암 전단계의 상황이 의심되는 경우 이 약의 치료를 시작하기 전에 생검을 수행해야 한다. 악성종양 또는 암 전단계로 피부 변형이 있는 환자들은 만약 다른 치료 방법이 없다면 그러한 병변의 적절한 치료 후에 이 약을 투여해야 한다.

5. 상호작용

1) 타크로리무스와 병용 투여하지 않는다.(신독성을 증가시킬 우려가 있다)
2) 멜파란 : 이 약과 멜파란 고용량을 병용 투여시 림프세포증식, 특히 항림프구글로불린 증식의 위험이 있으며 신기능이 훼손될 수 있으므로 병용 투여하지 않는다.
3) 다음과 같이 신독성이 있는 약물과 병용투여시에는 신기능에 대한 세심한 모니터링(특히 혈중 크레아티닌)이 행해져야 한다. 만약 현저한 신기능장애가 일어난다면 병용투여된 약물의 용량을 감소시키거나, 대체치료법이 고려되어야 한다. : 아시클로버, 아미노글리코시드(겐타마이신, 토브라마이신), 암포테리신 B, 시프로플록사신, 인도메타신, 콜히친, 설파메톡사졸, 트리메토프림, 반코마이신, 비스테로이드성 소염진통제(디클로페낙, 나프록센, 설린닥), 히스타민H_2 수용체 길항제(시메티딘, 라니티딘 등), 메토트렉세이트 등
4) 푸로세미드나 만니톨과의 병용투여시에도 이 약의 신독성을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.
5) 이 약과 비스테로이드성 면역억제제와의 병용투여시 또는 증량시 가역적인 신기능 장애(사구체 독성) 를 유발시킬 수 있으므로 이때에는 반드시 세심하게 모니터링한다
6) 이 약은 디곡신, 콜히친, HMG-CoA 환원제 저해제(스타틴류 : 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 아토바스타틴), 프레드니솔론, 에토포사이드의 소실율을 감소킬 수 있다.
   ① 디곡신을 복용하는 환자가 이 약 으로 치료를 시작한 지 수 일 내에 심각한 디기탈리스 독성이 나타났으며, 신기능부전 환자에서 특히 근병증 ; 신경병증과 같은 콜히친 독성을 더 증강시킬 수 있다는 보고가 있으므로 세심한 임상적 관찰을 통하여 디곡신 또는 콜히친의 독성을 파악하고 필요시 약물을 중단하거나 용량을 감소시켜야 한다.
   ② 이 약과 로바스타틴, 프라바스타틴, 심바스타틴, 아토바스타틴, 그리고 드물게 플루바스타틴과 병용투여시 근육통, 근육약화, 근염, 때때로 횡문근변성을 포함한 근육독성을 촉진시킬 수 있으므로 이들 약물과의 병용투여시 스타틴류의 용량을 감소시켜야 하며, 병용투여로 인해 근육독성의 증상 및 징후를 보이는 환자 또는 횡문근변성으로 인하여 2차적으로 신부전을 포함한 심각한 신장손상을 일으킬 수 있는 환자에게는 투여를 보류하거나 중단하여야 한다.
7) 다양한 약물들이 이 약의 대사에 관여하는 효소들(특히, CYP3A4) 을 저해하거나 유도함으로써 이 약의 혈장 또는 혈중농도를 상승시키거나 감소시키는 것으로 알려져 있다. 사이클로스포린 또한 CYP3A4와 다중 약물 유출 수송체 P-당단백질의 저해제이고 이 효소 및/다른 수송체의 기질인 병용 약물의 혈장농도를 증가시킬 수 있다. 다음 약물과 병용투여를 피할 수 없을 경우에는 이 약의 혈중 농도를 규칙적으로 측정하여 이 약의 용량을 적절히 조절하는 것이 중요하다(특히 병용약물의 투여시작 시기나 중지시기).
   ① 이 약의 혈장 또는 혈중농도를 상승시키는 약물 : 케토코나졸, 플루코나졸, 이트라코나졸, 보리코나졸, 특정 마크로라이드계 항생물질(에리스로마이신, 조사마이신, 클래리스로마이신, 아지트로마이신등), 독시사이클린, 경구피임제, 프로파페논, 특정 칼슘길항제(딜티아젬, 니카르디핀, 베라파밀 등), 플루복사민, 아세타졸라미드, 메토클로프라미드, 다나졸, 메칠프레드니솔론(고용량), 알로푸리놀, 아미오다론, 콜린산과 그 유도체, 프로테아제 저해제, 이매티닙, 콜히친, 네파조돈
   ② 이 약의 혈장 또는 혈중 농도를 감소시키는 약물 : 바르비탈계 약물, 이소니아지드, 메타미졸나트륨, 카르바마제핀, 옥스카바제핀, 페니토인, 메타미졸, 리팜피신, 나프실린, 시메티딘, 설파디미딘 정맥주사, 트리메토프림 정맥주사, 트로글리타존, 프로부콜, 옥트레오티드, 오르리스타트, 히페리시(학명: Hypericum perforatum)함유제제, 티클로피딘, 설핀피라존, 테르비나핀, 보센탄
8) 이 약과 니페디핀과의 병용투여는 이 약 단독투여 시와 비교 하여 치육증식의 발현율이 높아질 수 있으므로 치육 증식을 보이는 환자에게는 병용투여하지 않는다.
9) 이 약은 프레드니솔론의 청소율을 감소시켜 쿠싱증후군, 내성감소를 일으킬 수 있으며, 반면 고용량의 메칠프레드니솔론은 이 약의 혈중 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.
10) 메토클로프라미드는 이 약의 흡수를 증가시키나 이 약의 마이크로 에멀젼화된 제제의 흡수에 영향을 미치는지는 밝혀지지 않았다.
11) 이 약을 투여 받는 환자는 고식이성 칼륨 섭취를 피하고 칼륨 함유 약물이나 칼륨 저류성 이뇨제를 병용 투여하지 않는다.
12) 이 약 투여 기간 중의 백신 투여는 효과가 감소될 수 있으므로 생균 백신은 사용하지 않는다.
13) 건선 환자의 경우, PUVA 또는 UVB 요법, 메토트렉세이트 또는 다른 면역 억제제, 콜타르 또는 방사선 치료와 이 약의 투여를 병행하지 않는다.
14) 고지방 식이 또는 자몽(grapefruit)주스를 함께 복용한 후, 생체이용률 증가가 보고되었다.
15) 이 약과 디클로페낙과의 병용투여는 가역적인 신기능장애의 가능성과 더불어 디클로페낙의 생체이용율을 현저히 증가시킨다. 디클로페낙의 생체이용율의 증가는 높은 초회 통과 효과의 감소에 의해 야기된다. 이 약과 디클로페낙을 병용투여시에는 병용투여하지 않는 환자에서의 용량보다 낮은 용량의 디클로페낙을 투여한다. 만약 낮은 초회통과효과를 가진 비스테로이드성 소염진통제(아세틸살리실산)를 이 약과 병용하면, 생체이용율은 증가되지 않는다.
16) 이 약과 에베로리무스 또는 시로리무스를 병용투여 시 혈청 크레아티닌이 상승되며 이는 이 약의 용량을 감소시키면 회복이 가능하다. 이 약과의 병용투여로 에베로리무스 및 시로리무스의 혈중 농도는 유의하게 증가한다.
17) 이식편 수혜자에서 피브린산유도체(베자피브레이트, 페노피브레이트 등)의 병용투여로 심각하지만 회복가능한 신기능 손상이 한건 보고되었다. 이러한 환자들에서는 신기능이 주의깊게 모니터링되어야 한다. 심각한 신기능의 손상이 있으면 병용투여는 중단해야 한다.
18) 강력한 초회 대사효과를 갖는 비스테로이드성 항염증약을 이 약 과 병용투여시 투여량을 감소시켜야 한다.
19) 이 약의 생체이용율을 증가 또는 감소시키는 약물 과 병용투여시 이식환자들에서 이 약의 혈중농도를 자주 측정(특히 약물병용을 시작하거나, 병용약물을 중단할 때)하고 필요시 이 약의 용량을 조정해야 한다. 이식 환자 이외의 환자에서 이 약이 사용될때는, 이러한 환자들에서 혈중 농도와 임상적 효과의 관련성이 잘 정립되어 있지 않으므로 이 약의 혈중농도 모니터링에 대한 필요성은 명확하지 않다. 이 약의 혈중농도를 증가시키는 것으로 알려진 약물을 병용투여하는 경우 신기능을 자주 검사하고 이 약과 관련된 이상 반응을 주의 깊게 모니터링하는 것이 혈중농도를 측정하는 것보다 더 적절할 수 있다.
20) 이 약과 레르카니디핀을 병용 투여 시 레르카니디핀의 AUC가 3배 증가하였으며 이 약의 AUC가 21% 증가하였다 따라서 두 약물의 병용투여 시 주의가 요구된다.
21) 칼륨저류성약물(칼륨보존성 이뇨제, 안지오텐신전환효소억제제, 안지오텐신Ⅱ수용체 길항제) 및 칼륨함유약물과 병용투여 시 혈청 칼륨 농도가 유의하게 증가할 수 있으므로 주의가 요구된다.
22) 이 약은 레파글리나이드의 혈장농도를 증가시킬 수 있고 이로 인해 저혈당의 위험을 증가시킬 수 있다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 토끼와 랫트의 동물시험에서 생식독성이 나타났다.
2) 임부에 대한 이 약의 경험은 제한적이다. 이식 후 사이클로스포린과 사이클로스포린을 포함한 면역억제제를 투여 받은 임신부는 37주 미만의 미숙아 출산의 위험성이 높다.
3) 이 약에 노출된 소아에 대한 최대 7세까지 제한된 관찰결과 이 소아환자들에게서 신기능 및 혈압은 정상이었다.
4) 이 약의 임부에 대한 임상시험이 수행되지 않았으므로 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 부인에는 투여하지 않는다.
5) 이 약은 모유 중에 분비되므로 이 약 투여 중인 부인은 수유를 중단한다.

7. 고령자에 대한 투여

1) 고령자에 대한 투여경험은 제한적이나 추천용량으로 투여 시 특별한 문제는 보고되지 않았다.
2) 류마티스성 관절염 임상시험에서 65세 이상의 환자들에서 수축기 고혈압이 더 많이 발생하였고, 치료 3~4개월이 지난 시점에서 기저치보다 혈청크레아티닌 수치가 50%이상 증가한 경우가 더 많이 보고되었다.
3) 대체로 노인환자의 투여용량은 간기능, 신기능, 심장기능 저하 및 병용질환 혹은 병용투약의 빈도가 보다 빈번함을 고려하여 투여량을 최저용량에서 시작하여 조심스럽게 설정하여야 한다.
4) 건선 및 아토피성피부염에 대해, 고령자는 반드시 병리적 장애(disabling pathology)가 있는 경우에만 이 약으로 치료되어야 한다.

8. 유·소아에 대한 투여

신증후군의 치료를 제외하고, 유·소아에 대한 이 약의 적절한 치료경험은 없다. 따라서, 16세 이하의 어린이에서 이식 및 신증후군 이외의 질환에 이 약의 사용은 권장되지 않는다.

9. 과량투여시의 처치

이 약의 급성 과량투여에 대한 경험은 제한적이다. 사이클로스포린 최대10g(약 150mg/kg)의 경구 투여 용량에서 상대적으로 경미한 반응(예, 구토, 어지러움, 두통, 빈맥, 몇몇 환자에서 다소 중증의 가역성 신기능 장애)으로 내약성이 나타났다. 그러나 조산한 신생아에 우발적인 비경구 과량투여 후 중독의 중대한 증상이 보고된 바 있다. 과량투여시 신기능장애가 일어날 수 있으나 이는 이 약을 중단하면 해결될 수 있다. 만약 필요하다면, 일반적인 보조요법을 시행한다. 경구 투여 직후 및 몇 시간 이내에는 강제적 구토와 위세척이 효과적이다. 이 약은 투석이나 활성탄 혈액 관류법으로는 제거되지 않는다.

10. 보관 및 취급상의 주의사항

1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관할 것
2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질 유지 면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의할 것

11. 기타

이 약의 경구투여시 LD50는 마우스에서 2,329mg/kg, 랫트에서 1,480mg/kg, 토끼에서>1,000mg/kg이었다. 정맥주사 시 LD50는 마우스에서 148mg/kg, 랫트에서 104mg/kg, 토끼에서 46mg/kg 이었다.

【저장방법 및 사용기간】 밀폐용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

【포장단위】

임프란타연질캡슐 25mg ······ 50캡슐
임프란타연질캡슐 100mg ······ 50캡슐

【제품문의처】 한미약품(주) 소비자상담실 : 080-916-9000(수신자요금부담)

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 보상받을 수 있습니다. (구입 시 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 변질 · 변패 · 오손된 제품은 구입처를 통하여 교환 또는 환불하여 드립니다.)

※ 사용기한이 경과한 제품은 복용하지 마십시오.

※ 주의

1. 처방된 증상, 처방된 환자 이외에는 사용하지 마십시오.
2. 충분한 양의 물과 함께 복용하십시오.
3. 포장을 개봉하여 복용 시 가끔 연질캡슐에 포장물이 같이 따라오는 경우가 있으니 복용 시 연질캡슐에 포장물이 있는지 꼭 확인하시고 복용하십시오.
4. 직사광선(또는 열)에 약하므로 과도한 햇빛노출이나 고온보관은 삼가십시오.

제품 개봉 시 또는 취급 시에 포자재(용기, 케이스)에 상처를 입을 수 있으니 주의하십시오.
※이 제품은 흡습성이 우려되므로 Alu-Alu 포장 상태로 조제하여 주십시오※

설명서 개정연월일 : 2011. 11. 30

Hanmi 한미약품(주)
(본사)서울특별시 송파구 방이동 45
(공장)경기도 화성시 팔탄면 하저리 893-5

※ 의약품을 사용하기 전에 사용자께서는 설명서를 주의깊게 읽으시고,
설명서를 의약품과 함께 보관하십시오.

※ 이 제품설명서 작성(개정)연월일 이후 변경된 내용은 한미약품(주) 홈페이지(www.hanmi.co.kr)의 제품정보 또는 제품문의처 전화를 통해 확인하실 수 있습니다.

Ver.00018002