

면역억제제

마이코놀[®] 캡슐 250mg

(미코페놀레이트 모페틸)

전문의약품	
의 약 품 분류번호	142
직격요법제비특이성면역억제제를 포함	
【원료약품의 분량】 1캡슐 중 미코페놀레이트 모페틸(CP)..... 250mg	
첨가제(타르스스)：황색 5호, 적색 40호, 청색 1호	

【성 상】

백색 내지 미백색의 기구가 충전된 삼당 습탁형, 하부 밀랍층의 경질 캡슐제

【효능·효과】

동종 신장, 심장, 간장 이식환자에 대한 급성 장기 거부반응 방지
이 약은 신장, 심장 또는 간장 이식에서 시클로스포린 및 코르티코스테로이드와 병용 투여해야 한다.

【용법·용량】

신장, 심장 또는 간장 이식 후 가능한 빨리 이 약 경구 투여를 시작하여야 한다.

- 신장이식
* 성인：미코페놀산모페틸로서 1회 1일 2회 경구투여한다. 임상시험에서 1일 3g(1.5g씩 1일 2회) 사용은 유효성·안전성을 보여주었으나, 신장이식환자에서 유효성에 대한 유익성을 확립하지 못하였다.
* 소아 및 청소년：이 약은 체표면적이 1.25㎡ 이상의 환자에게 투여한다.
~ 1.25~1.5㎡：이 약으로서 1회 750mg을 1일 2회(1일 1.5g) 경구투여한다.
~ 1.5㎡ 초과：이 약으로서 1회 1.10g을 1일 2회(1일 2g) 경구투여한다.
성인과 비교 시 소아 및 청소년에서 이상반응이 더 빈번하게 발생하므로, 일일적인 용량 감소나 중단이 필요할 수 있다. 캡슐제를 개봉하거나 분쇄해서는 안된다. (처용상의 주의할 점)
* 2세 이하 영아：2세 이하의 환자에 대한 안전성과 유효성 데이터는 제한적하므로 이 약의 사용은 권장되지 않는다.
- 심장이식
* 성인：이 약으로서 1회 1.5g을 1일 2회 (1일 용량 3g) 경구투여한다.
- 간장이식
* 성인：이 약으로서 1회 1.5g을 1일 2회(1일 3g) 경구투여한다.
- 특수군에서의 용법·용량
1) 중증 신부전 환자：
(1) 중증만성신부전(사구체 여과율 <25mL/min/1.73㎡) 환자는 이식수술 직후가 아니면 이 약 1g을 1일 2회를 초과하여 투여하지 않는다. 이식수술 후 이식편기 능이 저하되면 환자에게 용량을 조절할 필요가 없다.
(2) 중증 만성신부전이 있는 신장 이식 환자에 대한 데이터는 없다. 이런 환자에서는 예상되는 유익성이 가능한 위험성을 상회하는 경우에만 이 약을 사용한다.
2) 고령자：
고령자의 경우 권장 용량인 신장 이식 후 1g을 1일 2회, 심장 이식 후 1.5g을 1일 2회 투여로 치료할 수 있다. 그러나 일반적으로 이들 고령자에서는 이상반응의 위험이 증가할 수 있다. 다른 면역억제제와 이 약을 병용 투여 받은 환자에서는 이상반응의 위험이 증가할 수 있다(이상반응 항 참조).
신장과 간 심실부위 질환이 있는 신장 이식 환자에서는 용량을 조절할 필요가 없으나, 중증의 간 심실부위 질환이 있는 심장 이식 환자에 대한 데이터는 없다. 호중구 감소증 (ANC [절대호중구수] ×1.3 ×10³/μl)이 관찰되면 이 약의 투여를 중지하거나 용량을 감소시키며, 적절한 진단검사를 실시하고 필요한 처치를 실시해야 한다.
- 거부반응 기간 중 치료：
신장이식 거부반응은 MPA의 약물동력학에 변화를 주지 않는다； 이 약의 중지 또는 강량이 필요하지 않다.

【사용상의 주의사항】

- 경고
1) 임신의 가능성이 있는 여성 환자가 이 약을 복용할 경우에는 반드시 피임제를 사용해야 한다. 임신 기간 중 이 약을 복용하는 것은 유산 및 선천성 기형의 발생 위험의 증가와 관련이 있다.
2) 면역억제는 감염에 대한 감수성 및 약물상 발생 가능성 증가를 초래할 수 있다. 이 약은 신장, 심장 또는 간장 이식환자의 면역억제 요법과 관리에 관련된 것이 있는 전문 의에 의해 처방되어야 한다. 이 약을 투여받은 환자는 적절한 실험실검과 의학적 지원시설 및 직원이 갖추어진 시설에서 관리되어야 한다. 유지치료를 담당하는 의사는 환자의 추적조사에 필요한 완전한 정보를 갖고 있어야 한다.
- 다음 환자에게는 투여하지 말 것
1) 이 약, 미코페놀산(mycophenolic acid, MPA), 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 환자가 이 약에 대한 알레르기 반응이 관찰되었다)
2) Lesch-Nyhan 증후군*, Kelley-Seegmiller 증후군과 같은 HGPRT(hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transferase) 결손증 환자[inosine monophosphate dehydrogenase(MPDH) 저해작용에 의해 고산신혈증이 악화될 수 있다.].
3) 임부 또는 임신하고 있을 가능성이 있는 여성
4) 수유부
3. 다음 환자에게는 신중히 투여할 것.
1) 중증 신부전 환자(혈중농도가 높아져 이상반응이 나타날 수 있다.)
2) 활동성 중증 소화기계 질환(대장증상이 악화될 수 있다.)
3) 신장기능 수 장기기능저하지환 환자(혈중농도가 높아져 이상반응이 나타날 수 있다.)
4) 이 약은 황색5와(센셋ellow FCF, Sunset Yellow FCF)를 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.
- 이상반응
1) 치료질환에 의한 영향이나 환자들에 대해 여러 약제를 병용하기 때문에 면역억제제에 의한 이상반응을 구별하기 어려운 경우가 종종 있다. 시클로스포린 및 코르티코스테로이드와 병용한 이 약 투여와 관련한 주요 이상반응은 설사, 복통/구강소름, 폐렴증 및 구내염, 비정형 마이코박테리아 감염증과 같은 일부 감염증의 발생빈도가 증가된다는 증거가 있다. 수막염과 감염성 심내막염과 같은 중증의 생명을 위협하는 감염증이 때때로 보고되었다.
2) 중증 약물을 포함하는 면역억제요법을 실시하고 있는 환자에서의 마찬가지로 면역억제요법의 하나로 이 약을 투여받고 있는 환자는 림프종 및 기타 악성종양, 특히 피부 악성종양 발생위험이 증가한다. 신장, 심장 및 기타이식환자에 대한 임상시험에서 이 약 1일 이상 추적 관찰 결과 다른 면역억제제와 이 약 3g을 병용하여 받은 환자의 0.4~16%에서 림프종발생증상이 림프종이 나타났다. 비흑색종 피부 종양의 발생률은 1.6~4.2%이었다. 그 외 악성 발생률은 0.7~2.1%이었다. 신장 및 심장 이식환자에 대한 3년간 추적 관찰 자료에 의하면 중증 발생률에 있어서 1년간 추적 결과와 차이가 없었다. 난치성 신장 거부반응의 치료에 대한 임상시험에서 림프종 발생률은 평균 4.2%를 추적기간 동안 3.9%이었다.
3) 약력： 2g 또는 3g을 병용하여 받은 환자에게 가장 빈번하게 발생하는 것은 염막피부의 칸디다증(candida mucocutaneous), 거대세포바이러스혈증(CMV viraemia) 및 안해르페스증이다. 거대세포바이러스혈증/홍중구(CMV viraemia/syndrome)의 발생률은 13.5%이었다.
4) 소아(3개월~18세)
3개월~18세까지 환자를 대상으로 이 약 체표면적 m²당 600mg을 1일 2회 경구투여한 임상시험에서의 이상반응 종류 및 빈도는 이 약 1g을 1일 2회씩 투여한 성인 환자에서 나타난 결과와 유사하였다. 하지만, 다음의 투여 관련이상반응들은 소아에서 10%이상의 빈도로 나타났으며 특히 6세 이하의 소아에서 더 자주 발생한다.
： 설사, 복통/구강소름, 폐렴증, 감염, 빈혈
5) 고령자(65세 이상)
면역억제 병용요법의 하나로 이 약을 투여 받은 고령 환자는 젊은 환자들에 비해 거대세포바이러스 조직 침식증(cytomegalovirus tissue invasive disease)을 포함한 감염, 위장 출혈 또는 비특성의 위험성이 증가할 수 있다.
6) 신장, 심장, 간 이식후 거부반응 방지에 대한 대조연구에서 이 약으로 치료받은 환자로부터 보고된 이상반응은 다음 표 1, 표 2와 같다.

표 1. 이 약과 시클로스포린, 코르티코스테로이드와 병용 투여시 10% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

신체기관	신장 이식 연구에서 보고된 이상반응 (n=991)	심장 이식 연구에서 보고된 이상반응 (n=289)	간 이식연구에서 보고된 이상반응 (n=277)
전신	무력(16.1%), 발열(23.3%), 두통(21.1%), 감염(20.9%), 흉통(13.4%), 무릎(27.6%), 요배통(12.1%), 부종(33.0%), 폐렴(19.7%), 말초부종(28.6%)	무력(43.3%), 발열(47.4%), 두통(54.3%), 감염(25.6%), 흉통(26.3%), 무릎(33.9%), 요배통(34.6%), 부종(75.8%), 폐렴(26.6%), 폐혈종(18.7%), 말초부종(64.0%)	복수(24.2%), 무력(35.4%), 감염(10.8%), 복부부종(18.8%), 발열(52.3%), 무릎(53.3%), 헤르나(11.6%), 부종(62.5%), 폐렴(27.1%), 복통(26.6%), 폐혈종(46.6%), 흉통(15.0%), 부종(28.2%), 복악염(10.1%), 폐렴(27.4%), 부종(74.0%), 말초부종(48.4%)
전신			
혈액 및 림프계	빈혈(25.8%), 자색소성 빈혈(11.5%), 백혈구중가중(10.9%), 백혈구감소증(34.5%), 혈소판감소증(10.1%)	빈혈(42.9%), 자색소성 빈혈(24.6%), 백혈구중가중(22.4%), 백혈구감소증(45.8%), 혈소판감소증(16.6%)	빈혈(43.0%), 자색소성빈혈(13.7%), 백혈구감소증(38.1%), 백혈구감소증(45.8%), 혈소판감소증(10.1%)
비뇨생식기계	요로감염증(45.5%), 혈뇨(14.0%), 세뇨관 괴사 (10.0%)	요로감염증(13.2%), 신기능 저하(21.8%), 피뇨(4.2%)	요로감염증(18.1%), 신기능 저하(25.6%), 피뇨(17.0%)
심혈 관계	고혈압(32.4%)	고혈압(62.1%), 부정맥(19.0%), 저혈압(17.3%), 고혈압(32.5%), 급성심부전(11.4%), 심막 삼출(15.9%), 심혈관질환(25.6%), 빈맥(20.1%)	고혈압(62.1%), 부정맥(19.4%), 빈맥(22.0%)
대사/영양계	고콜레스테롤혈증(12.8%), 고혈당증(12.4%), 고콜레스테롤(13.4%), 지질불균형(10.1%), 지인산혈증(15.8%)	빌리루빈혈증(14.4%), BUN상승(10.1%), 크레티닌 상승(10.9%), 치유력 이상(10.5%), 고혈당증(43.7%), 고콜레스테롤(30.0%), 지질불균형(37.2%), 호소수치 상승：LDH(23.2%), 지아니콜혈증(39.0%), 지인산혈증(14.4%), 지단백혈(13.4%), 지단혈증(14.1%), 고산신혈증 (16.3%), 고혈당증(16.6%), 지아니콜혈증(18.3%), 지인산혈증(11.4%), 체중증(24.9%)	빌리루빈혈증(14.4%), BUN상승(10.1%), 크레티닌 상승(10.9%), 치유력 이상(10.5%), 고혈당증(43.7%), 고콜레스테롤(30.0%), 지질불균형(37.2%), 호소수치 상승：LDH(23.2%), 지아니콜혈증(39.0%), 지인산혈증(14.4%), 지단백혈(13.4%), 지단혈증(14.1%), 담즙산(11.9%), 고산신혈증 (16.3%), 고혈당증(16.6%), 지아니콜혈증(18.3%), 지인산혈증(11.4%), 체중증(24.9%)
소화기계	변비(41.2%), 설사(36.1%), 소화불량(17.6%), 구강모노리리아증(11.4%), 구역(23.6%), 구두(13.6%)	변비(41.2%), 설사(45.3%), 소화불량(17.8%), 구강모노리리아증(11.4%), 구역(54.0%), 구두(33.9%), 고혈(13.8%)	설사(25.3%), 변비(37.3%), 소화불량(22.4%), 고혈(22.6%), 구역(54.5%), 구두(32.9%), 구강모노리리아증(10.1%)
호흡기계	기침증가(15.5%), 호흡곤란(17.3%), 인두염(11.2%), 인두지(11.9%), 폐렴(10.6%), 감염(23.9%)	기침증가(31.1%), 기침증가(15.9%), 호흡곤란(31.0%), 인두지(11.1%), 비염(19.0%), 흉막삼출(17.0%), 부비동염(26.0%), 폐렴(10.7%), 감염(37.0%), 폐질현(30.1%)	무기폐(13.0%), 기침증가(15.9%), 호흡곤란(31.0%), 인두지(11.1%), 비염(19.0%), 흉막삼출(17.0%), 부비동염(11.2%), 폐질현(10.7%), 감염(37.0%), 폐질현(30.1%)
피부 및 부속기	여드름(10.1%), 단순 포진 감염(18.2%)	여드름(12.1%), 단순 포진 감염(20.4%), 대상포진 감염(10.7%), 발진(22.2%)	가려움(14.1%), 발진(17.7%), 발한(10.8%)
신경계	어지러움(11.2%), 수면장애(11.8%), 진전(11.8%)	어지러움(28.7%), 수면장애(40.8%), 진전(24.2%), 불안(28.4%), 초조(13.1%), 착란(13.5%), 우울(15.6%), 긴장형(15.6%), 근육경직(20.8%), 자율증(11.1%)	불안(19.5%), 혼돈(17.3%), 진전(24.2%), 어지러움(16.2%), 불면증(52.3%), 착란(13.5%), 긴장(33.9%)
근골격계	-	다근경직(16.8%), 근육통(12.5%), 근육마력증(12.5%)	-
감각기	-	악시(14.9%)	-

표 2. 이 약과 시클로스포린, 코르티코스테로이드와 병용 투여시 10% 미만, 3% 이상의 환자에서 보고된 이상반응

신체기관	신장 이식 연구에서 보고된 이상반응 (n=991)	심장 이식 연구에서 보고된 이상반응 (n=289)	간 이식연구에서 보고된 이상반응 (n=277)
전신	복부팽만, 남포 형성림프종, 수종 출혈, 인플루엔자 증상, 호흡 부종, 소화, 관대감, 골반통, 헤르나	복부팽만, 남포 형성림프종, 수종 포함, 인플루엔자 증상, 출혈, 관대감, 골반통, 헤르나	농양, 인조직염, 농포형성림프종, 수종포함, 인플루엔자 증상, 출혈, 관대감, 강동통
혈액 및 림프계	반상출혈, 다혈구증	점상출혈, 프로트롬빈 상승, 트롬보사이토스 시전 연장	반상출혈, 백혈구감소증, 프로트롬빈시간 연장
비뇨생식기계	베노곤관, 발기부전, 요의 빈삭, 단백뇨, 신수종, 신우신염	베노곤관, 발기부전, 요의 빈삭, 혈뇨증, 신수종, 신전진, 요실금, 요자루	금성신부전, 베노곤관, 혈뇨, 음낭부종, 빈뇨, 요실금
심혈 관계	협심증, 심방세동, 제위상 제할림, 제위상제할림, 빈맥, 혈전증, 혈관확장, 심계항진	협심증, 심방세동, 제위상 제할림, 부정맥(심실부 및 심실 기와수축, 심방조동), 심박동 정지, 만성 심부전, 폐성 고혈압, 심신, 혈관확장, 정맥압 상승	동맥혈전증, 심방세동, 부정맥, 서맥, 혈관확장, 심신
대사/영양계	탈수, 과활동증, 저칼슘혈증, 저칼슘혈증, 저단백혈증, 효소 수치 상승 (γ-GT, LDH, AST, ALT, ALP), 크레티닌 상승, 고칼슘혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤, 저지방산, 저단백혈증, 체중증가	ALP 상승, 과활동증, 저칼슘혈증, 저단백혈증, 효소 수치 상승 (γ-GT, LDH, AST, ALT, ALP), 크레티닌 상승, 고칼슘혈증, 고지혈증, 고콜레스테롤, 저지방산, 저단백혈증, 체중증가	대사성 신증, 호흡성 신증, 탈수, 효소수치상승(ALT, AST, ALP), 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 고단백혈증, 저지방산, 저단백혈증, 체중증가
소화기계	식욕부진, 위장창, 치은염, 치은출치, 위장관염, 간기능 저하, 위장염, 구내염, 위장균 감염, 위장염, 위장관 칸디다증, 감염, 장폐색증, 감염, 위염	식욕부진, 치은염, 치은출치, 위장관염, 간기능 저하, 위장염, 구내염, 위장균 감염, 위장염, 위장관 칸디다증, 감염, 장폐색증, 감염, 위염	설립곤란, 위염, 위장관출혈, 대장염, 혈변, 구강건조, 식염염, 직장이상, 위염양, 황달
호흡기계	폐부종, 천식, 흉막 삼출, 비염, 부비동염, 폐렴	폐부종, 무호흡, 무기폐, 기관지염, 코피, 객혈, 말초성 종양, 기흉, 객담 증가, 목소리 변화	천식, 기관지염, 코피, 과호흡, 기흉, 폐부종, 호흡기 모노리리아증, 비염
피부 및 부속기	양성 피부 종양, 피부암, 진균성 피부 질환, 피부 비대, 가려움, 발진, 피부 궤양, 탈모, 대상 포진, 남성형 다모증, 발진	양성 피부 종양, 피부암, 진균성 피부 질환, 피부 비대, 가려움, 발진, 피부 궤양, 탈모, 대상 포진, 남성형 다모증, 발진	여드름, 진균성 피부염, 출혈, 단순포진, 대상포진, 다모증, 피부양성종양, 피부궤양, 수포성 기진
신경계	불안, 우울, 긴장 항진, 감각이상, 졸음증	발작, 감각 불안정, 환각, 신경병증, 사교 이상, 어지러움	초조, 경련, 섬망, 구내건조, 긴장형진, 감각각폐, 신경병증, 청신병, 졸음증, 비정형성 사교
근골격계	관절통, 다리 경련, 근육통, 근무력증	관절통	관절통, 다리경련, 근육통, 근무력증, 팔다중증
감각기	결막염, 악시, 백내장	결막염, 시력 이상, 청력소실, 이통, 안출혈, 이명	시력이상, 악시, 결막염, 난청
내분비계	당뇨병, 부갑상선 기능이상	당뇨병, 구상 증후군, 갑상선기능저하증	당뇨병

- 가) 이 외에 시클로스포린, 코르티코스테로이드와 병용하여 이 약으로 치료를 받은 환자에서 모노리리아증, 전립선질환, 돌출성 삼부전, 마그네슘, 유황장애 등이 보고되었다.
- 8) 신장 이식 후 거부반응을 방지에 대한 비교 연구에서 미코페놀산모페틸을 1일 2g복용한 환자들을 3g을 복용한 환자에 비해 진단적인 안전성 측면에서 더 우수한 것으로 나타났다. 신장 이식 환자에서 대조군에 비해 이 약으로 치료한 환자에서의 폐 혈증(일반적으로 거대세포바이러스에 의한) 발생률이 약간 더 높았으며, 1일 2g투여에 비해 3g투여한 경우에 그 빈도가 더 높았다.
- 소아(2~18세) 92명 신장이식 환자에게 체표면적 m²당 600mg을 1일 2회 경구투여한 임상시험에서 이상반응 양상은 설사, 폐렴증, 백혈구감소증, 빈혈이 발생 빈도가 더 높은 것을 제외하고, 1g을 1일 2회 투여받은 성인 환자에서 관찰된 이상반응 양과 유사하였다.
- 9) 신장 이식 비교연구에서는 이 약, 대조군 사이에서 폐혈증 발생률의 차이가 관찰되지 않았다. 신장, 심장 이식을 받은 환자에서의 위장관 이상반응 중 아지티오프린이나 플라시보에 비해 이 약 치료 시 설사가 더 많이 발생하였다. 구두 역시 이들 두 환자군에서 약간 더 높게 나타났다. 이들 위장관계 이상반응은 1일 2g을 복용한 환자에서 비해 3g을 복용한 환자 에서 더 자주 발생하였다.
- 10) 비뇨기계 감염은 아지티오프린이나 플라시보에 비해 이 약 치료 시 더 자주 발생하였지만 모든 치료군에서 신장 이식 후에 자주 관찰되었다.
- 11) 백혈구 감소증도 대조군에 비해 이 약을 복용한 신장 이식 환자에서 더 자주 발생하였다. 이 이상반응은 미코페놀산모페틸 1일 3g을 복용한 환자에서 가장 많이 발생하였다. 그러나 이와 대조적으로 심장 이식 환자에서의 백혈구 감소증은 이 약 투여군보다 아지티오프린 투여군에서 더 자주 발생하였다.
- 12) 비식거부반응 방지에 대한 임상시험에서 침식성 거대세포바이러스 질환은 미코페놀산모페틸 1일 2g 또는 대조군 환자에게 보다 미코페놀산모페틸 1일 3g투여 환자군에서 더 자주 발생하였다. 마찬가지로 칸디다증, 조직침식증 또는 및 침식성 사스페로글라수증의 발생빈도는 대조군 환자에서 보다 이 약 투여한 환자에서 다소 높았다.
- 13) 심장 이식환자에서의 전제적/기초감염 발생률이 이 약 치료군에서 아지티오프린 투여군에 비해 약 10%가량 높았다. 이식거부반응 방지에 대한 임상시험에서 치명적 감염증은 다른 면역억제제와 이 약 병용투여 또는 대조 병용투여환자에서 빈번하게 발생(1.1%)하였다.
- 신장이식 거부반응 방지에 대한 비교임상시험에서 치명적 감염증 또는 폐혈증은 이 약 치료 환자의 1.7%, 아지티오프린 투여군의 3.8%에서 발생하였으며 두 약물 모두 다른 면역억제제와 병용하여 투여하였다.
- 14) 이식거부반응 방지를 위해 이 약을 투여한 신장이식 환자의 1.5%에서 중증 호중구 감소증(절대 호중구수 < 500/μl)이 나타났다.
- 심장이식 후 이식거부반응 방지를 위해 이 약을 1일 3g투여한 환자에서는 중증 호중구감소증이 2.8%까지 관찰되었고 아지티오프린 치료군에서는 관찰되지 않았다.
- 15) 감염증：B형 간염바이러스의 재발성태에 의한 감염이나 C형 간염의 악화가 나타날 수 있다. 이 약을 투여하는 경우 환자의 상태를 충분히 관찰하고 이상반응이 있는 경우 감염·종양·혈액, 항바이러스제와 투여 등 적절한 처치를 한다.
- 16) 이 약의 시판 후 임상시험 신장, 심장 이식 연구에서의 경우와 유사하다. 전제적에 시판 후 보고에서 중증 이상반응은 보고되었다.
- 가) 소화기계：장내 용모위축(intestinal villous atrophy), 드물게 위문증식, 거대세포바이러스 대장염을 포함한 대장염, 회장염이 나타날 수 있다.
- 2) 면역억증이상：수막염, 신장성 심내막염과 같은 중증 감염증이 때때로 보고되었다. 그리고 결핵과 비정형 미코박테리아 감염증을 포함하는 몇몇 감염 질환의 발생빈도가 더 높게 나타난다는 증거도 있다. 무과립구증과 일부 지렁이인 재생물 양상변형 및 골수억제증도 보고되었다. 이 약을 투여받은 환자에서 진행과발생백혈병(PML)이 보고되었으며 때때로 치명적이었다. 이러한 환자는 일반적으로 면역억제제 치료 및 면역기능장애 등 PML 유발 위험인자를 가진 환자였다.

- (3) 이 약과 타 면역억제제를 병용한 환자에서 순수적혈구 무형성증(PCRA)이 보고되었다.

- (4) 선천성 장애：임신기간 중 이 약과 타 면역억제제를 병용한 환자의 태에서 귀 기형을 포함하는 선천성 기형이 보고되었다.
- (5) 과민반응：혈관부종, 아나필락시스를 포함하는 과민반응이 일부 보고되었다.
- (6) 호중구 감소：치명적인 폐스증증을 포함하는 간질성 폐렴에가 드물게 보고되었다.
- (7) 시판 후 연구기간 동안 발생한 다른 이상반응은 신장, 심장, 간 이식 연구에서 나타난 이상반응과 유사하였다.
- 17) 국내에서 6년 동안 730명을 대상으로 신장 이식 시판후 이상반응의 발생빈도들은 인과관계와 상관없이 51.92%(379예/730예)로 보고되었고, 이 중 이 약과 관련있는 것으로 조사된 것은 42.88%(313예/730예)이다. 대상포진이 71.2%(528예)가 가장 많았고, 그 다음은 설사 49.3%(362예), 소화불량과 복통이 3.70%(27예)로 나타났다. 최근 전 임상시험에서 나타나지 않았던 새로운 이상반응으로 치통, 외상성기 가려움, 최음부 우증(사마귀)이 각 1례씩 보고되었다.

5. 알레르기 주의

- 1) 병용 약물을 포함한 면역억제요법을 실시하고 있는 환자에서의 마찬가지로 면역억제요법의 하나로 이 약을 투여받고 있는 환자는 림프종 및 기타 악성종양, 특히 피부 악성종양 발생위험이 증가한다(이상반응항 참조). 그러므로 옷이나 차단지수가 높은 자외선 차단크림 등으로 햇빛이나 자외선로부터 보호하여야 한다.
- 2) 이 약을 투여하는 환자는 감염, 대상포진, 결핵 또는 골수억제제 증상인 나타나는 즉시 보고하여야 한다.
- 3) 면역계의 과다억제는 기회감염이나 치명적인 감염 및 폐혈증을 포함하여 감염에 대한 민감성을 증가시킬 수 있다. 신장, 심장, 간 이식 거부반응 예방에 관한 연구에서 이 약을 투여 받은 환자가 2세 3g) 중 신장 및 심장 이식환자의 경우 2%와 4%인식 환자의 5%에서 치명적인 감염/폐혈증이 발생하였다(이상반응항 참조).
- 4) 이 약을 투여하는 동안 소화기계 이상반응(예, 소화기계 궤양, 출혈 및 천공)이 증가할 수 있으므로, 활동성 소화기계가 질환이 있는 환자에는 주의하여야 한다.
- 5) 급성 및 병용성 거부반응 치료 후나 이식 직후가 아닌 중증의 만성 신부전 환자(사구체 여과율 <25mL/min/1.73㎡)는 1g씩 1일 2회 이상 복용하지 않도록 한다.
- 6) 신장이식 후 이식편 기능이상(예)는 환자에 대한 용량조절은 필요치 않으나 주의깊은 관찰이 요구된다. 중증 신부전이 있는 신장 또는 간이식 환자에 대한 데이터는 없다.
- 7) 고령자는 젊은 사람과 비교하여 이상반응의 위험이 증가할 수 있다.
- 8) 임상실험리검사：이 약의 투여 후 백혈구감소, 호중구감소(500/μl미만), 무과립구증, 백혈구감소, 혈소판감소, 빈혈 등 혈액학적 이상이 나타날 수 있으므로 치료 최초 1개월 동안은 매주, 2개월 및 3개월 때에는 매월 2회, 그 이후 처음 13개월은 매월 전혈구 검사를 실시해야 한다. 특히, 이 약을 투여받고 있는 환자는 호중구 감소증에 대한 관찰이 요구된다. 호중구 감소증은 이 약이나 병용약물, 바이러스감염 또는 이들의 복합적인 원인과 연관이 있을 수 있다. 호중구 감소증(ANC < 1,300/μl) 등 혈액학적 이상이 나타났을 이 약 투여를 중단하거나 감량하는 등 적절한 처치를 취하며, 환자를 주의깊게 관찰하여야 한다.
- 9) 신장이식환자에게 미코페놀산모페틸을 1일 1.5g, 1일 2회 투여하였을 때 미코페놀산모페틸이 흡수되는 정도(MPA AUC)는 음식물의 영향을 받지 않았다. 그러나 MPA의 최고혈중농도(C_{max})는 음식물의 영향으로 40% 감소하였다.
- 10) 감염의 감수성과 림프종 발생 가능성의 증가는 면역억제로부터 기인할 수 있다. 이 약은 신장, 심장 또는 간이식환자의 면역 억제 요법과 관리에 경음이 있는 의사에 의해 처방되어야 한다. 이 약을 투여받은 환자는 적절한 실험실검과 의학적 지원시설 및 직원을 갖추어 관리하여야 한다. 유지치료를 담당하는 의사는 환자의 추적조사에 필요한 완전한 정보를 갖추어야 한다.
- 11) 장생된 바이러스의 재활성으로 인한 감염증으로는, 폴리마리오비라스 등에 의한 감염증이 있다. 때때로 치명적인 JC 바이러스 연관성 진행과발생백혈병(PML)이 이 약을 투여 받은 환자에서 보고되었으며 일반적으로 면역억제제 치료 및 면역억제제 정 에 등 PML 유발 위험인자를 가진 환자였다. 면역기능이 억제된 환자가 신경제 증상을 보고한 경우, 담당의사는 구별가능한 진단법을 통하여 PML 발현여부를 고려해야 하며 신장과 전신과의 치료를 고려해야 한다.
- 12) 신장 이식 후 이 약을 투여 받고 있는 환자에서 BK 바이러스 연관성 신병증이 보고되었다. 이 감염증은 때때로 신장 이식 실패 또는 심각한 결과를 초래할 수 있다. 환자 모니터링은 BK 바이러스 연관성 신병증의 위험이 있는 환자를 구분하는 데 도움이 될 수 있다. BK 바이러스 연관성 신병증이 나타난 환자에서 면역억제의 감소를 고려해야 한다.
- 13) 이 약과 타 면역억제제를 병용한 환자에서 순수 적혈구 무형성증(PCRA)이 보고되었다. 미코페놀산모페틸에 의한 PCRA의 발생빈도는 일반적으로 낮다. 타 면역억제제 및 면역억제제 병용요법의 상대적인 영향도 알려져 있지 않다. 몇몇의 경우에는 PCRA가 이 약의 감염 및 치료 중단과 따라 가역적인 것으로 나타났다. 그러나 이식환자의 경우에 면역억제 감소를 면역억제 약의 부작용에 위험에 노출시킬 수 있다.
- 14) 면역억제제를 투여 받은 B형 간염바이러스 보유 환자에서 B형 간염바이러스의 재활성태에 의한 감염이 나타날 수 있다. Hbs 항원 음성인 환자에서 면역억제제와 투여시 후 B형 간염바이러스의 재활성태에 의한 감염이 발생할 사례가 보고되었다. 한편 C형 간염바이러스 보유 환자에서 면역억제제와 투여시 후 C형 간염의 악화가 확인되는 경우가 있다. 간염 바이러스 보유 환자에 이 약을 투여하는 경우 2개월 간격으로 간염 바이러스 검사(2회)를 실시하여 C형 간염 바이러스의 재활성태나 C형 간염 악화의 증상을 진단하고, 간염 바이러스의 모니터링을 실시하는 등 B형 간염바이러스 감염의 초기에 개시하여, 이 약은 IMPA(악제)이므로 Lesch-Nyhan syndrome 및 Kelley-Seegmiller syndrome과 같은 HGPRT의 유전결함이 있는 환자에 사용은 피해야 한다.

6. 상호작용

- 1) 이 약과 아지티오프린과의 병용투여는 이 두 약물이 골수억제를 유발할 수 있으며 이 두 약물에 대한 병용투여가 연구된 바가 없으므로 권장되지 않는다.
- 2) 아시클로버：이 약과 아시클로버를 병용투여 했을 때 각 약물 단독투여 보다 MPAG(8.6%) 및 아시클로버(17.4%) 혈중농도(AUC)가 더 높게 나타났다. 신부전 존재시에는 MPAG 및 아시클로버 혈장농도가 증가하므로 두 약물의 새로운 분비가 경쟁적으로 이루어질 가능성이 있다. 따라서 두 약물의 농도가 더 증가할 수 있다.
- 3) 수산화 마그네슘 및 수산화 알루미늄 함유 제산제：제산제와 병용투여시 이 약의 흡수가 감소되었다.
- 4) 콜레스티라민：콜레스티라민 4g을 1일 3회씩 4일간 투여한 건강한 자에게 이 약 1.5g을 투여한 경우 MPA AUC가 40% 감소하였다. 이 약 또는 장간소화를 지해하는 약제와 병용투여시 주의하여야 한다.
- 5) 시클로스티라민：시클로스티라민 4g을 1일 3회씩 4일간 투여한 건강한 자에게 이 약 1.5g을 투여한 경우 MPA AUC가 40% 감소하였다. 이 약 또는 장간소화를 지해하는 약제와 병용투여시 주의하여야 한다.
- 6) 시클리루스：신장이식환자에서 이 약과 시클로스포린 및 시클리루스를 병용 투여한 환자에서 비슷한 용량의 이 약과 시클리루스를 병용투여한 환자보다 30~50% 정도 낮은 MPA농도가 나타났다.
- 7) 간시클로버：이 약과 정맥투사용 간시클로버를 단회 투여한 시험환자과 이들 약물의 신부전 환자에서의 약물동력학적 특성을 비교 할 때 병용투여하면 MPAG와 간시클로버 농도가 증가할 것으로 예상된다. MPA의 약물속도는 변하지 않으며 이 약의 용량감소도 필요하지 않다. 이 약과 간시클로버 또는 간주제인 발간시클로버를 병용투여하는 신부전 환자는 주의깊게 모니터링하여야 한다.
- 8) 경구용 피임약：이 약은 경구피임약의 약물역에 영향을 미치지 않았다. 이 약(1g을 1일 2회씩 투여를 에티나베스트라디올 (0.02~0.04mg)과 레보노게스트렐(0.05~0.20mg), 대소게스트렐(0.15mg) 또는 게스트넨(0.05~0.10mg)을 함유한 복합경구 피임약과 함께 간선용 1일 18명의 여성에게 월경 3주기 동안에 걸쳐 병용투여한 연구에서 이 약은 프로게스테론, LH 및 FSH의 혈청치에 영향을 미치지 않았으며 이는 이 약이 경구피임약의 배관억제작용에 영향을 미치지 않음을 의미한다. 그러나 이 약을 경구용 피임약과 병용투여시 주의하여야 하며 추가적인 피임법이 고려되어야 한다.
- 9) 트리메토프림/설파메톡솔：MPA의 생체이용률이 아무런 영향을 미치지 않았다.
- 10) 노르플록사신/메트로니다졸：건강한 지원자에서 각각의 항생제와 병용투여 시 중요한 상호작용은 관찰되지 않았다. 대조조 으로, 이 약 단독투여 후 시클로클사신과 메트로니다졸의 병용투여시 MPAG와AUC-₀₋₆는 30% 감소하였다.
- 11) 타크로리무스
(1) 신장이식 환자：이 약(1g씩 1일 2회)과 시클로스포린을 투여 받은 신장환자에서 MPA 혈중 AUC의 약 30% 증가가 나타났으며 시클로스포린을 타크로리무스로 대체하였을 때 MPAG 혈중 AUC의 약 20% 감소가 나타났다. MPA 최고농도 또는 영향을 미치지 않았지만 MPAG 최고농도는 약 20% 감소하였다. 이 결과의 기원은 정확히 밝혀지지는 않았다. MPA정간 재흡수의 증가와 수반되는 MPA의 담즙배설의 증가는 부보적으로 이 결과와 관련이 있을 수 있다. 왜냐하면 타크로리무스 투여와 연관된 MPA농도의 증가는 농도-시간 약성의 후반부(투여 4~12시간) 동안에 더 현저히 나타났기 때문이다. 타크로리무스 투여환자에서는 이 약을 1g씩 1일 2회 투여를 초과해서는 안된다. 환자들은 주의깊게 관찰되어야 하고 적절하게 관리되어야 한다. 또 다른 타크로리무스 농도에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.
- (2) 간 이식환자：이 약과 타크로리무스를 시작한 간 이식환자를 대상으로 이 약과 타크로리무스 병용투여시 MPA의 AUC와 C_{max}는 환자간 영향을 받지 않았다. 간 이식환자에서 타크로리무스의 약물역학에 대한 이 약의 작용을 평가한 연구에서 타크로리무스를 투여받은 환자에게 이 약을 1.5g씩 1일 2회 투여시 타크로리무스 AUC의 약 20% 증가가 나타났다.

- (2) 기제：원소이에 프로베네시드와 이 약을 병용투여시 혈장 MPAG AUC가 3배, MPA AUC가 2배 증가하였다. 따라서 신세 노란 분비를 일으키는 것으로 알려진 다른 약물들은 MPAG와 경쟁적으로 재흡될 수 있으며 이와 따라 MPAG 또는 MPA의 분비를 일으키는 다른 약물들의 혈장농도를 증가시킨다. 위장내 재흡수를 바꾸는 약제는 장간 재흡수를 중단하고 같은 이상반응을 유발할 수 있다. MPAG 가수분해의 간접은 MPA의 흡수이용을 저하시킬 수 있다.
- (3) 세발리머：신장 및 소아환자를 대상으로 이 약과 세발리머를 병용투여시 MPA C_{max}는 30%, AUC₀₋₆는 25% 감소하였다. MPA의 흡수에 미치는 영향을 최소화하기 위해 이 약 투여 후 3시간 뒤 또는 투여 전 1시간 전에 세발리머 및 다른 calcium free phosphate binders를 투여하는 것이 권장된다.
- (4) 설파스：설파드iazine(Calcium attenuated vaccines)은 면역반응이 손상된 환자에서 투여하지 않아야 한다. 다른 백신, 다른 항원백은을 감소할 수 있다. 이 약을 병용투여 백신은 효과적일 수 있으나 처방 시 인플루엔자 백신 기이드리안을 반드시 참고하여야 한다.
- (5) 소화기계：장내 용모위축(intestinal villous atrophy), 드물게 위문증식, 거대세포바이러스 대장염을 포함한 대장염, 회장염이 나타날 수 있다.
- (6) 면역억증이상：수막염, 신장성 심내막염과 같은 중증 감염증이 때때로 보고되었다. 그리고 결핵과 비정형 미코박테리아 감염증을 포함하는 몇몇 감염 질환의 발생빈도가 더 높게 나타난다는 증거도 있다. 무과립구증과 일부 지렁이인 재생물 양상변형 및 골수억제증도 보고되었다. 이 약을 투여받은 환자에서 진행과발생백혈병(PML)이 보고되었으며 때때로 치명적이었다. 이러한 환자는 일반적으로 면역억제제 치료 및 면역기능장애 등 PML 유발 위험인자를 가진 환자였다.

- 15) 시프로플록사신 및 아목시살린/클라불란산합물：신장이식 환자가 경구 시프로플록사신 또는 아목시살린/클라불란산합물을 병용한 직후, 수일동안 MPA 최저혈중농도(pre-dose, trough)가 54%로 감소한 사례가 보고되었다. 투여를 지속함에 따라 이러한 현상이 감소되었으며 투여 중단 후에는 소실되었다. 최저혈중농도가 변화하 MPA 농도도 변화를 정확히 반영한다고 볼 수는 없으므로 이러한 현상에 대한 임상적 유의성은 분명하지 않다.

7. 임부 및 수유부에