

말라론[®] 정

(아토바쿰온/염산프로구아닐) 전문

MALARONE[®] tablets

(atovaquone + proguanil hydrochloride)

■원료약품 및 분량

1정(487mg) 중

주성분 : 아토바쿰온(별규) 250.0mg

주성분 : 염산프로구아닐(EP) 100.0mg

■성 상

양면이 볼록한 원형의 분홍색 필름코팅정제

■효능 · 효과

– Plasmodium falciparum 말라리아의 예방

– 급성, 비복합성 Plasmodium falciparum 말라리아의 치료

■용법 · 용량

음식 또는 우유와 함께 매일 동일 시간에 이 약을 복용하도록 한다. 투약 후 1시간 이내에 구토를 했을 경우에는 다시 투여하도록 한다.

1. 예방요법

말라리아의 발병 가능 지역으로 출발하기 1일 내지 2일 전에 복용을 시작하여 매일 이 약을 복용하고 돌아온 후에도 7일간 더 복용한다.

(1) 성인 : 1일 1회 1정씩 복용한다.

(2) 소아 : 체중에 따라 투여한다.

11~20kg : 1일 1회 1/4정씩

21~30kg : 1일 1회 1/2정씩

31~40kg : 1일 1회 3/4정씩

>40kg : 성인과 동일

2. 치료요법

(1) 성인 : 1일 1회 4정씩 3일간 연속적으로 투여한다.

(2) 소아 : 체중에 따라 투여한다.

11~20kg : 1일 1회 1정씩 3일간

21~30kg : 1일 1회 2정씩 3일간

31~40kg : 1일 1회 3정씩 3일간

>40kg : 성인과 동일

3. 신장에 환자.

중증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스(30mL/min)에게 이 약을 예방요법으로 투여해서는 안되며 급성 P. falciparum 말라리아의 치료시에도 다른 대체 약물을 권고하도록 한다. 또한 이 약과 염산 프로구아닐을 포함하는 다른 약제와는 병용하지 않도록 한다. 경미하거나 중증증의 신장애 환자는 용량 조절이 필요치 않다.

4. 간장애 환자

간장애 환자에 대한 이 약의 약력학은 시험된 바가 없다. 프로구아닐에서 사이클로구아닐로 전환하는데 있어서 간기능부전의 영향은 알려져 있지 않다.

■사용상의 주의사항

1. 경고

(1) 뇌성 말라리아나 과원충혈증, 폐부종, 신장애 등이 복합된 복합성 말라리아의 치료에 대해서 이 약이 연구된 바가 없다. 중증 말라리아 환자들은 경구 치료가 적절하지 않다.

(2) 설사나 구토가 있는 환자들은 아토바쿰온의 흡수가 감소될 수 있다. 구토가 있는 환자에게 이 약을 사용할 때에는 원충혈증을 주의깊게 모니터링 하고 항구토제의 사용을 고려 하도록 한다. 이 약으로 치료받은 소아 환자의 19%에서 구토가 발생하였다. 이 약의 대조 임상 시험에서 이 약으로 치료받은 성인 환자의 15.3%가 항구토제를 함께 투여받았는데 이들 가운데 98.3%가 성공적으로 치료를 마쳤다. 중증이거나 지속적인 설사 또는 구토가 있는 환자는 다른 대체 약물을 고려하도록 한다.

(3) 이 약 단독으로 P. vivax 말라리아를 치료하였을 때 일반적으로 원충 재발이 흔하게 발생하였다. P. vivax 또는 P. ovale에 과다 노출이 된 여행자와 이러한 원충들에 의해 말라리아가 발병된 환자들은 수면소체에 작용하는 프리마빈과 같은 약물제 의한 추가적인 치료가 필요하다.

(4) 이 약으로 치료한 후 P. falciparum 감염이 재발된 경우나 이 약으로의 예방이 실패한 경우에는 다른 약물로 치료하도록 한다.

2. 다음 환자에는 투여하지 말 것

(1) 아토바쿰온, 프로구아닐 또는 이 약의 성분에 과민증이 있는 환자

(2) 중증 신장애 환자(크레아티닌 클리어런스(30mL/min)에서의 P. falciparum 말라리아 예방 목적 사용

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

(1) 간질 또는 정신과 질환의 병력이 있는 환자

(2) 음식을 섭취할 수 없는 환자(아토바쿰온의 흡수가 공복시 현저히 감소한다.)

4. 이상반응

4.1 이상반응

(1) 이 약은 아토바쿰온과 염산 프로구아닐을 함유하고 있기 때문에 이상반응의 유형과 정도는 각각의 성분들과 관련이 있을 것으로 생각된다. 이 약은 치료 용량에서보다 예방 용량에서 내약성이 더 높았다. 예방 및 치료 용량에서 이상 반응들은 일반적으로 경증이었으며 제한된 기간 동안 지속되었다. 아토바쿰온과 프로구아닐을 병용함으로써 독성이 증가된다는 근거는 없다.

(2) 말라리아 치료를 위하여 이 약을 투여받은 성인 중 ≥5%의 환자에서 발생한 이상 반응은 복통(17%), 구역(12%), 구토(12%), 두통(10%), 설사(8%), 무력증(8%), 식욕부진(5%), 어지럼증(5%)이었다. 이 약으로 치료받은 436명의 성인 중 4명이 이상반응 때문에 치료를 중단하였다.

(3) 말라리아 치료를 위하여 이 약을 투여받은 소아 중 ≥5%의 환자에서 발생한 이상반응은 구토(10%), 가려움증(6%)이었다. 말라리아의 증상이 없었으나 3일간 이 약으로 치료를 받은 319명의 소아 환자 중 43명(13%)에서 구토가 발생했다. 이 임상 시험에서 구토가 나타난 환자는 임상시험을 중단하도록 하였다. 말라리아 증상이 있어 이 약으로 치료를 받은 소아 환자 중 이 성분으로 치료를 도중에 중단한 환자는 116명 중 1명(0.9%)이었다.

(4) 임상 시험에서 보고된 실험실적 수치 이상은 이 약으로 치료받은 말라리아 환자에서의 트랜스아미나제 상승 뿐이었다. 이들 이상반응의 빈도는 대체적으로 치료를 목적으로 한 시험마다 차이가 있었으며 예방 시험에서는 관찰되지 않았다.

(5) 태국의 성인을 대상으로 한 말라리아 치료 제3상 임상시험에서는 다른 활성 대조 약물로 치료받은 환자에 비해 이 약으로 치료받은 환자에서 더 빈번하게 초기 ALT 및 AST 상승이 관찰되었다. 정상 기저치가 나타난 환자의 비율은 7일째 ALT가 각각 15.6%, 26.7%였고, AST가 8.6%, 16.9%였다. 트랜스아미나제 상승의 비율은 28일의 시험 중 14일 패에 두 그룹간에 유사하게 되었다. 이 시험과 트랜스아미나제가 상승한 기타 다른 시험에서 이러한 현상은 이 약으로 말라리아를 치료한 4주 후까지 지속되었다. 그러나 바람직하지 못한 임상 반응과 관련된 것은 없었다.

(6) 말라리아 예방요법으로 이 약을 투여한 환자들의 이상반응은 이 약 투여 그룹과 위약 투여 그룹에서 유사한 비율로 나타났다(표1). 이 약 또는 위약과 관련된 것으로 가장 빈번하게 보고된 이상반응은 두통 및 복통, 설사였다. 이 약의 예방요법 도중 이상반응으로 인해 투여를 중단한 환자는 성인에서는 381명 중 3명, 소아는 125명 중 0명이었다.

(표 1) 말라리아 예방 임상시험에서 보고된 이 약의 이상반응

이상반응	이상반응을 나타낸 환자의 비율 (치료에서 기인한 이상반응을 경험한 환자의 비율)				
	성인		소아 및 청소년		
	위약 (n=206)	이 약* (n=206)	이 약+ (n=381)	위약 (n=140)	이 약 (n=125)
두통	27(7)	22(3)	17(5)	21(14)	19(14)
발열	13(1)	5(0)	3(0)	11(1)	6(0)
근육통	11(0)	12(0)	7(0)	0(0)	0(0)
복통	10(5)	9(4)	6(3)	29(29)	33(31)
기침	8(1)	6(1)	4(1)	9(0)	9(0)
설사	8(3)	6(2)	4(1)	3(1)	2(0)
상기도 감염	7(0)	8(0)	5(0)	0(0)	1(0)
소화불량	5(4)	3(2)	2(1)	0(0)	0(0)
등통	4(0)	8(0)	4(0)	0(0)	0(0)
위염	3(2)	3(3)	2(2)	0(0)	0(0)
구토	2(1)	1(1)	1(1)	6(6)	7(7)
유형성감기증상	1(0)	2(0)	4(0)	6(0)	9(0)
기타이상반응	65(32)	54(17)	49(17)	62(41)	60(42)

* 위약대조 임상시험에서 이 약의 권장용량을 투여받은 환자

+ 기타 임상시험에서 이 약의 권장용량을 투여받은 환자

7) 말라리아 치료요법으로 이 약을 투여한 임상시험에서 원인에 관계없이 가장 흔하게 보고된 이상반응은 복통, 두통, 식욕부진, 구역, 구토, 설사, 기침이었고 발생 비율은 이 약 또는 대조 항말라리아제를 복용하는 환자들에서 전반적으로 유사하였다.

8) 이 약 및 아토바쿰온 또는 염산프로구아닐의 사용과 관련된 이상반응을 기관계 및 발현빈도로 요약하면 다음과 같다. 다음의 용어를 사용하여 발현빈도를 구분하였다. : 매우 흔하게(≥1/10), 흔하게(≥1/100, <1/10), 때때로(≥1/1,000, <1/100), 드물게(≥1/10,000, <1/1,000), 매우 드물게(<1/10,000)

① 심혈관 및 림프계 : 흔하게 빈혈^a, 호흡구감소증^a, 중증 신장애 환자에서 범혈구감소증^a(빈도는 알려지지 않음), 때때로 가슴두근거림^a, 빈맥^a(빈도는 알려지지 않음)

② 대사 및 영양 : 흔하게 식욕부진^a, 지나트루혈증^a, 때때로 아말라제 수치 상승^b

③ 위장관계 : 매우 흔하게 복통^a, 구역^a, 구토^a, 설사^a, 때때로 구내염^a, 위 못견딤^a(빈도는 알려지지 않음), 구강개양^a(빈도는 알려지지 않음),

④ 간담도계 : 흔하게 간 효소치 상승^a, 간염^a(빈도는 알려지지 않음), 담즙울체^a(빈도는 알려지지 않음) 아토바쿰온-프로구아닐 복합제에 대한 임상자료에서 간 기능 검사 이상은 가역적이었으며 추후의 임상적 증상과 관련되어 있지 않았다.

⑤ 호흡기, 흉강 및 종격 : 흔하게 기침^a

⑥ 정신, 신경계 : 매우 흔하게 두통^a, 흔하게 불면증^a, 어지러움^a, 비정상적인 꿈^a, 우울증^a, 때때로 불안^a, 환각^a, 공황발작^a, 울음^a, 환각^a, 악몽^a(빈도는 알려지지 않음), 시력 곤란

⑦ 전신 및 두어 부위 이상 : 흔하게 발열^a

⑧ 면역계 이상 : 흔하게 발진^a, 때때로 두드러기^a, 혈관부종^a(빈도는 알려지지 않음), 아나필락시스^a(빈도는 알려지지 않음), 혈관염^a(빈도는 알려지지 않음)

⑨ 피부 및 피하조직 : 때때로 발진^a

^a 아토바쿰온-프로구아닐 임상시험에서 수집된 발현 빈도

^b 아토바쿰온 허가 사항으로부터 차용한 발현빈도 : 아토바쿰온의 임상시험에서 참여한 환자들은 고용량을 투약 받았고 때때로 진행성 HIV 합병증을 앓고 있었다. 따라서 아토바쿰온과 이상반응의 인과관계를 평가하기 어렵다. 이러한 이상반응들은 아토바쿰온-프로구아닐의 임상시험에선 발현빈도가 낮았거나 전혀 나타나지 않았다.

^c 시간 후 자발적 보고들로부터 관찰된 것으로서 발현 빈도는 알려지지 않았다.

^d 프로구아닐에서 관찰된 결과로 발현빈도는 알려지지 않았다.

9) 말라리아 예방요법으로 이 약을 투여한 임상 시험에서 원인에 관계없이 가장 흔하게 보고된 이상반응은 두통, 복통, 설사였으며 발생비율은 이 약 또는 대조 항말라리아제를 복용하는 환자들에서 전반적으로 유사하였다.

4.2. 국내 시판 후 조사결과

국내에서 재사용을 위하여 6년 동안 611명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응의 발현증세율은 인과관계와 상관없이 13.91%(85/611명)로 보고되었고, 이 중 이 약과 인과관계가 있는 것으로 조사된 것은 9.33%(57/611명)이다. 인과관계가 있다고 판단된 이상반응 중 '구역'이 3.60%(22/611명)로 가장 많았고, 그 다음으로 '설사', '헛기증'이 각 1.31%(8/611명), '두통', '소화불량증'이 각 0.98%(6/611명), '복통', '무력'이 각 0.82%(5/611명), '구토', '근육통'이 각 0.49%(3/611명), '손가락 마비', '발열', '컨데', '다리부종', '홍통', '관절통', '시아장애', '안구충혈', '두드러기', '발진', '여드름', '심계항진', '기침'이 각 0.16%(1/611명) 순으로 나타났다. 이 중 예상하지 못한 약물이상반응은 6명에서 9건으로 '손가락 마비', '컨데', '홍통', '다리부종', '시아장애', '여드름', '심계항진', '안구충혈', '관절통'이 각 1건씩 보고되었다.

5. 일반적 주의

환자를 위한 정보 - 다음을 환자에게 알려 주어야 한다.

(1) 음식 또는 우유와 함께 매일 동일 시간에 이 약을 복용하도록 한다. 만약 복용을 잊었을 경우에는 생각난 즉시 1회 용량을 복용하고, 평상시대로 정해진 시간에 다음번 용량을 복용한다. 그러나 복용을 잊었다고 하여 한번에 2회 용량을 복용하지 않는다.

(2) 투약 후 1시간 이내에 구토를 했을 경우에는 다시 투여하도록 한다. 설사를 했을 경우에는 정상 투여를 지속하여야 한다. 설사나 구토가 있는 환자들에게서 아토바쿰온의 흡수가 감소될 수 있으나 임상시험에서 설사나 구토는 말라리아 예방에 대한 이 약의 효능 감소와 관련되지 않았다. 다른 항말라리아제와 마찬가지로, 설사나 구토가 있는 환자들은 개인 보호장구(수술제, 침대모기장)들을 계속 사용하도록 해야 한다.

(3) 설사나 구토를 보이는 급성 말라리아 환자의 경우 대체적인 치료법을 고려하여야 한다. 이러한 환자들에게 이 약을 말라리아 치료 목적으로 사용하였다면 원충혈증에 대하여 주의깊게 모니터링 하여야 한다.

(4) 이 약으로 예방치료를 받다가 도중에 중단한 경우에 다른 예방 약물의 선택에 관하여 전문가의 조언을 구하도록 한다.

(5) 유탄, 살충제, 모기장 등의 예방 용품이 말라리아의 예방에 있어서 중요한 요소이다.

(6) 어떠한 예방 약제도 100%의 효과를 낼 수 없다.; 그러므로 말라리아의 발병 가능 지역에 있는 동안이나 돌아온 이후에 열성 질환이 발생한 경우에는 의사의 진찰을 받도록 하고 말라리아에 노출되었을 수도 있다는 것을 알려야 한다.

(7) falciparum 말라리아는 일반인보다 임신부에 있어서 사망 및 심각한 합병증의 위험성이 높다. 임신

의약품을 어린이의 손에 닿지 않게 보관하여야 한다.

Ⓜ = 등록상표

※본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 구입시 사용기한이 경과되었거나 변질·변패 또는 오손된 제품은 약국·병원 등의 개설자에 한하여 교환하여 드립니다.

첨부문서 최종 개정 연월일 : 2010. 03. 05

기타 문의사항은 www.gskkorea.co.kr이나 아래 번호에서 확인할 수 있습니다.

제 조 원 : GlaxoSmithKline Inc., 7333 Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, Canada L5N 6L4

수입판매원 : **글락소 스미스클라인**

서울시 용산구 한강로 2가 191

학술정보(수신자 요금부담) : 080-901-4100

기타문의(대표전화) : 02-709-4114

MLR001.10
DW-03-10

- 부가 말라리아 발병 위험지역으로 여행할 때에는 위험성과 유익성에 대하여 의사와 상의하도록 한다.
- 8) 중증 신장에 환자크레아티닌 클리어런스(30mL/min)의 급성 P. falciparum 말라리아 치료를 위해서는 가능한 한 이 약의 대체약물들이 권고되어야 한다.
- 9) P. falciparum 또는 화학예방요법의 실패로 인한 감염 재발의 경우 환자는 다른 종류의 항원충약(schizonticide 계열)으로 치료하여야 한다.
- 10) 말라리아의 예방이나 치료목적으로 이 약을 사용 시, 간염이나 심각한 피부반응, 신경계, 혈액계에서 심각한 이상반응이 보고된 적이 있다.
6. 상호작용
- 1) 프로구아닐은 와파린과 다른 쿠마린 계열의 항응고제의 효과를 증강시킬 수 있다. 이러한 잠재적 약물상호작용의 작용기전은 확립되어 있지 않다. 쿠마린계열의 항응고제로 치료를 받고 있는 기존의 환자에게 아토바쿰온-프로구아닐로 말라리아의 예방이나 치료를 시작하거나 중단할 때에는 주의가 요구된다.
- 2) 이 약과 테트라사이클린을 병용투여 하였을 때 아토바쿰온의 혈장 농도가 대략 40% 가량 감소하였다. 이 약을 투여받는 환자에게 항구토제가 처방될 수 있는데 메토클로프라마이드는 아토바쿰온의 생체이용율을 감소시키므로 다른 항구토제를 사용할 수 없는 경우에만 투여하도록 한다. 테트라사이클린 또는 메토클로프라마이드를 병용투여하는 환자들은 원충혈증을 주의깊게 모니터링 해야 한다.
- 3) 리팜피신 또는 리팜부틴의 병용 투여는 아토바쿰온의 혈장 농도를 각각 50%와 34% 정도 감소시키므로 이 약과 리팜피신 또는 리팜부틴의 병용투여는 권장되지 않는다.
- 4) 아토바쿰온의 단백질결합율이 높지만(99%) in vitro 상에서 볼 때 다른 단백질결합 약물을 치환하지는 않으므로, 치환으로 인해 발생하는 유익성 있는 약물 상호작용은 발생할 것 같지 않다.
- 5) CYP2C19 기질 또는 저해제인 다른 약물과 프로구아닐 또는 사이클로구아닐과의 상호작용은 알려진 바가 없다.
- 6) 이 약을 다른 항말라리아제와 병용투여해서는 안된다. 이 약과 다른 항말라리아제의 상호작용은 연구된 바가 없다.
- 7) 아토바쿰온과 인디나비어의 병용투여는 인디나비어의 Cmin을 감소시킨다(23%감소, 90%신뢰구간 : 8~35%). 인디나비어의 최저혈중농도 감소로 인하여 인디나비어와 함께 아토바쿰온을 처방할 때에는 주의를 기울여야 한다.
7. 임부에 대한 투여
- 1) falciparum 말라리아는 일반인보다 임부에 있어서 이환율 및 사망율의 위험성이 높다. 임신시에 falciparum 말라리아의 합병증으로 모체 사망 및 태아 손실이 알려져 있다. 임부가 말라리아 발병 위험 지역으로 여행할 때에는 항말라리아제 뿐만 아니라 모기에 물리지 않도록 개인 보호장구를 준비하도록 한다.
- 2) 사람의 말라리아 치료시 혈장농도의 5~6.5배의 농도로 랫드의 모체에 아토바쿰온을 투여하였을 때 최기형성이 없으며 생식독성을 유발하지도 않았다. ¹⁴C-labeled 아토바쿰온을 임신한 랫드에 단회 투여한 후의 랫드 태아에서 관찰된 방사선 표지 아토바쿰온 농도는 모체 혈장 농도의 18%(임신 중기) 및 60%(임신 말기)였다. 사람의 말라리아 치료시 혈장농도의 0.6~1.3배 농도로 토끼에 투여하였을 때 모체 독성을 유발하였다. 토끼에서 태아 신장감소, 초기 재흡수 증가와 착상 후 손실 등 태아에 대한 이상반응은 모체 독성이 있을 때에만 관찰되었다. 토끼 태아에서 아토바쿰온의 농도는 모체 혈장 농도의 30% 정도였다. 랫드에서 아토바쿰온과 염산 프로구아닐의 병용은 사람에서 말라리아 치료 용량의 1.7 및 1.0배의 혈장 농도까지도 최기형성이 없었다. 토끼에서 아토바쿰온과 염산프로구아닐의 병용은 사람에서 말라리아 치료 용량의 0.34 및 0.82배의 혈장 농도까지도 최기형성 및 토끼 태아에 대한 태아독성이 없었다.
- 3) 임부에 대한 이 약의 안전성은 확립되어 있지 않다. 임부를 대상으로 한 아토바쿰온과 염산 프로구아닐의 적절한 임상시험은 없지만 이 약은 태아와 모체에 미치는 위험성보다 모체에 대한 치료상의 유익성이 더 클 때만 투여해야 한다. 이 약의 성분중의 하나인 프로구아닐은 원충의 dihydrofolate reductase를 저해함으로써 작용을 하지만 염산의 보충이 약물의 효능을 감소시킨다는 임상 데이터는 없다. 따라서 신경관 결손 출생을 예방하기 위하여 염산 보조제를 투여받고 있는 가임 연령대의 여성은 이 약을 투여하는 동안 그러한 보조제를 계속 투약해둘 줄을 것이다.
8. 수유부에 대한 투여
- 아토바쿰온이 모유로 분비되는지는 알려진 바가 없다. 랫드 실험에서 유즙의 아토바쿰온 농도가 모체 혈장 중 아토바쿰온 농도의 30%에 해당되었다. 프로구아닐은 소량이 모유로 분비된다. 이 약을 투여중인 환자가 수유하는 것은 권장되지 않는다.
9. 소아에 대한 투여
- 11kg 미만 소아의 말라리아 치료 및 예방에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립된 바가 없다.
10. 고령자에 대한 투여
- 65세 이상의 노인을 대상으로 하여 젊은 환자들과 다르게 반응하는지를 확인하기 위한 충분한 임상자료가 없기 때문에 노인 환자에게는 간, 신 또는 심기능의 감소가 병발하는 질병 또는 병용하는 약물 치료 등을 주의깊게 살펴서 용량을 선택해야 한다.
11. 과량투여시의 처치
- 1) 이 약을 과량투여한 경험은 없다. 과량투여가 의심되는 경우 가능한 대증요법이나 지지요법을 사용한다.
- 2) 아토바쿰온의 해독제는 알려져 있지 않으며 투석되는지 여부도 알려져 있지 않다. 마우스와 랫드에서 평균 치사 용량은 최대 경구 용량(1,825mg/kg/일)보다 컸다. 아토바쿰온을 31,500mg까지 과량투여한 사례가 보고되어 있다. 용량을 알 수 없는 닭손을 복용한 한명의 환자에서 메트헤모글로빈혈증이 나타났다. 과량투여 후 발진 또한 보고되어 있다.
- 3) 염산 프로구아닐을 1,500mg까지 과량투여하였을 때에도 완전히 회복되었으며 700mg을 1일 2회 2주간 복용하였을 때에도 심각한 독성은 없었다. 염산 프로구아닐을 1일 100~200mg 투여하였을 때 상복부 불편감과 구토와 같은 이상반응이 과량투여시에도 유사하게 나타났다. 또한 가역적인 탈모와 손바닥 및 발바닥 피부의 인설, 가역적인 아프타상 궤양, 혈액학적 이상반응 등이 보고되었다.
12. 보관 및 취급상의 주의사항
- 1) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 2) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 주의한다.
13. 기타
- 1) 아토바쿰온 : 말라리아 예방 중 사람의 항정상태의 평균 혈중 농도의 약 5~8배 범위의 시험 용량으로 24개월 동안 마우스에 실시된 시험에 따르면 치료와 관련된 간세포 생종 및 간세포암 발생률 증가가 나타났다. 랫드에서는 그러한 영향이 관찰되지 않았으며 돌연변이 원성 시험도 음성이었다. 이러한 영향은 마우스가 아토바쿰온에 대해 선천적으로 감수성이 예민하기 때문인 것으로 나타났으며 임상 사용시에는 관련성이 없는 것으로 고려된다. 아토바쿰온 단독 투여시 대사 활성화의 유무에 관계없이 Ames Salmonella 변이원성 시험, 마우스 림프종 변이원성 시험, 배양된 사람 림프구 세포 발생 시험에서 음성이었다. In vivo 마우스 소핵 시험에서 생식독성의 증가는 관찰되지 않았다.
- 2) 프로구아닐 : 프로구아닐 단독에 대한 발암성 시험 결과 랫드 및 마우스에서 발암성의 근거는 보이지 않았다. 프로구아닐은 in vitro 또는 in vivo 시험에서 생식독성을 나타내지 않았다. 프로구아닐 단독 투여시 대사 활성화의 유무에 관계없이 Ames Salmonella 변이원성 시험 및 마우스 림프종 변이원성 시험에서 음성이었다. 생식독성의 증가는 in vivo 마우스 소핵 시험에서 관찰되지 않았다.
- 3) 반복 독성 : 이 약의 반복 독성 시험에서 발견된 독성은 모두 프로구아닐과 관련된 것들이었다. 이 약 중 프로구아닐 함량과 유사한 용량의 프로구아닐이 말라리아 예방 및 치료에 널리 안전하게 사용되어 왔으므로 이러한 발견 사항은 실제 임상 사용 시 관련성이 거의 없을 것으로 고려된다.
- 4) 돌연변이원성 : 광범위한 돌연변이원성 시험 결과 아토바쿰온 또는 프로구아닐이 단일제제로서 돌연변이 활성이 있다는 근거는 없었다. 아토바쿰온 및 프로구아닐 복합제제에 대한 돌연변이원성 시험은 수행되지 않았다. 프로구아닐의 활성대사체인 사이클로구아닐은 Ames test에서 음성을 나타내었으나 마우스 림프oma 시험 및 마우스 소핵 시험에서 양성을 나타냈다. 사이클로구아닐(dihydrofolate 길항제)의 이러한 양성 효과는 folic acid 보충으로 유익하게 감소되거나 제거되었다.
- 5) 아토바쿰온과 프로구아닐 병용투여시의 생식 독성에 관한 시험은 수행되지 않았다. 이 약의 암컷 또는 수컷의 생식 수행능에 대한 영향은 알려져 있지 않다.

■저장방법 : 기밀용기, 실온(1~30℃)보관

■포장단위 : 12정