

엘리델® 크림1%

(피메크로리무스)

MEDA

전문 의약품

[원료약품의 분량]

이 약 1g 중,

주성분 : 피메크로리무스(별규).....10mg

보존제 : 벤질알코올(유럽약전).....10mg

[성상]

백색의 크림제

[효능·효과]

다음 환자의 경증 ~ 중등도 아토피 피부염의 2차치료제로서 단기 치료 또는 간헐적 장기치료

- 면역기능이 정상인 2세 이상의 소아 및 성인 환자

- 대체요법이나 기존치료법에 효과가 없거나 내약성이 있는 환자

[용법·용량]

1일 2회 환부에 얇게 도포하며 모든 피부(점막을 제외한 머리, 얼굴, 목, 간찰성 부위 등)에 사용가능하다. 단, 환부를 밀폐시 안전성, 유효성은 조사되지 않았으므로 밀폐시키지 말아야 한다.

아토피 피부염의 장기간 치료 시 증상이 보이기 시작할 때 바로 치료를 시작해야 증상의 악화를 막을 수 있다. 증상이 지속되는 한 하루 2번씩 바른다. 6주 내에 증후와 증상이 개선되지 않거나 악화되는 경우 아토피 피부염이 맞는지 다시 검사해봐야 한다. 만약 중단 시 증후가 다시 보이면 악화를 막기 위한 치료를 다시 시작한다.

소아(2 ~ 11세), 청소년(12 ~ 17세)의 용법용량은 성인과 같으며, 2세 미만의 환자는 추가자료가 더 제공되지 않는 한 적용이 권장되지 않는다.

▶사용상의 주의사항

1. 경고

- (1) 이 약의 장기 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다. 인과관계가 확립되지 않았으나 이 약을 포함한 국소 칼시뉴린(calcineurin) 억제제를 사용한 환자에서 드물게 악성 종양(피부암, 림프종 등)이 보고되었다. 장기 사용 시 국소 피부 면역 반응 및 피부 악성 종양 발생에 미치는 영향이 밝혀진 바 없으므로, 악성 종양 가능성이 있거나 악성 종양 전단계의 피부 병변에는 적용하지 않는다.
- 모든 연령군의 환자에서 이 약의 지속적인 장기간 사용은 피해야 하며, 이 약은 아토피 피부염 부위에만 국한하여 사용한다.
- 2세 미만의 영아에게는 이 약의 사용을 금지한다.
- 면역기능이 저하된 환자에게는 이 약을 사용해서는 안 된다.
- 1년 이상의 간헐적 사용에 대한 안전성은 확립되지 않았다.
- (2) 지속적인 면역억제를 위하여 칼시뉴린 억제제를 장기간 전신적으로 사용한 동물실험이나 이식환자 등에서 감염, 림프종, 피부 종양의 발생 위험이 증가하였다. 이러한 위험은 면역억제의 기간 및 강도와 관련이 있다.

2. 다음 환자 또는 다음 부위에는 투여하지 말 것.

- (1) 이 약, 다른 마크로라탐계 약물 또는 이 약의 구성성분에 과민반응 병력이 있는 환자
- (2) 홍색피부증 환자(안전성이 확립되지 않았다.)
- (3) Netherton 증후군 환자 또는 전신홍수 증가 가능성이 있는 다른 피부질환 환자 (이 약의 조직흡수가 증가한다.)
- (4) 눈과 점막 부위(만일 사고로 눈과 점막에 투여했을 경우에는 잘 닦아내거나 물로 행구어 내야 한다.)
- (5) 활동성 피부 바이러스 감염 부위

3. 다음 환자에는 신중히 투여할 것.

이 약은 프로필렌글리콜, 세틸알코올 및 스테아릴알코올을 함유하고 있으므로 이 성분에 과민하거나 알레르기 병력이 있는 환자에는 신중히 투여한다.

4. 이상반응

- (1) 사람을 대상으로 한 피부투여 안전성 연구들의 결과, 이 약은 접촉성 감작반응, 광독성 혹은 광 알레르기를 유발하지 않았고 그 어떤 누적 자극도 나타나지 않았다.
- (2) 이 약과 외용 코르티코스테로이드를 순차적으로 사용한 2 ~ 17세의 소아 환자들을 대상으로 진행한 1년간의 안전성 연구에서 연구 기간동안 코르티코스테로이드를 사용한 환자들은 이 약 그룹에서 43 %, 부형제 그룹에서 68 %였다. 이 약 그룹 환자의 34 %와 부형제 그룹 환자의 54 %가 7일 이상 동안 코르티코스테로이드제를 사용했다. 이 약만을 사용한 환자들에 비해 이 약과 코르티코스테로이드제를 순차적으로 사용한 환자들에게서 농가진, 피부감염증, 고대감염(감염된 아토피 피부염), 비염, 두드러기의 발생률이 증가한 것으로 나타났다.
- (3) 소아를 대상으로 실시한 무작위 추출, 이중 맹검, 부형제 대조 연구 3개와 성인을 대상으로 실시한 활성 대조 연구 1개에서 이 약 1 %로 치료를 받은 환자들은 각각 843명 및 328명이었다. 이러한 임상 연구들에서 이 약으로 치료를 받은 환자들 1,171명 중 48명(4 %)과 부형제로 치료를 받은 환자들 408명 중 13명(3 %)이 이상반응 때문에 치료를 중단했다. 치료를 중단하게 만든 이상반응은 주로 도포 부위의 반응, 피부 감염증이었다. 가장 흔히 나타난 도포 부위의 반응은 도포 부위의 작열감으로서, 이 약으로 치료를 받은 환자들의 8 ~ 26 %에서 나타났다.
- (4) 표 1)은 2개의 6주간 공개 연장 임상시험과 2 ~ 17세의 소아환자를 대상으로 한 1년간의 안전성연구를 통해 얻은 이상반응 발생율을 나타냈다. 성인대상 대조약 비교 임상 시험으로부터의 데이터도 이 표에 포함되어있다. 이상반응은 연구 약물과의 상관성에 고려없이 나열되었다(표 1).
- (5) 피메크로리무스 크림을 사용한 환자들에서 피부 등의 림프종과 피부암을 포함한 악성 종양이 드물게 보고되었으나 그 인과관계는 확립되어 있지 않다.
- (6) 이 외의 피부 및 피하조직의 이상반응으로 피부감염(모낭염)이 자주(> 1 %, < 10 %) 보고되었고, 상태악화, 물사마귀, 적용부위이상(통증, 이상감각, 박리, 건조, 부종, 종기 등), 농가진, 대상포진이 때때로(1 % 미만) 보고되었다.
- (7) 시판 후 조사에서 다음과 같은 이상반응이 보고되었다. 다만, 이러한 이상반응은 불특정 규모의 자발적 보고인 관계로 발생 빈도의 예측 신뢰성이나 약물과의 인과관계의 확증이 가능한 것은 아니다.
(1) 전신 : 매우 드물게 아나필락시스 반응, 안면 부종, 드물게 알코올 불내성(대부분의 경우 알코올 섭취 후 약간 시간 경과 후 홍조, 발진, 작열감, 가려움, 종창 등이 관찰됨)
(2) 감각기계 : 눈 자극(이 약을 눈꺼풀이나 눈 주위에 적용 후)
(3) 중앙 : 림프종, 기저세포암종, 편평세포암종, 악성 흑색종
(4) 피부 및 피하조직 : 드물게 알레르기 반응(발진, 두드러기, 혈관부종 등), 피부변색(색소침착저하, 과다색소침착 등)
- (8) 국내 시판 후 조사 결과
(1) 국내에서 재심사를 위하여 6년 동안 6,823명의 환자를 대상으로 실시한 시판 후 조사결과 이상반응 발현율은 인과관계와 상관없이 0.53 %(36명/6,823명, 43건)로 보고되었으며, 약물과의 인과관계를 배제할 수 없는 이상반응 발현율은 0.47 %(32명/6,823명, 38건)이었다.
주된 이상반응으로는 적용부위자극 0.20 %(14명/6,823명), 작열감 0.13 %(9명/6,823명), 적용부위 홍반 0.10 %(7명/6,823명), 접촉성 피부염, 각질화 각 0.03 %(2명/6,823명), 발열, 단순포진, 비적용부위 눈통증, 관절통 각 0.01 %(1명/6,823명)이었으며, 이 중 중대한 이상반응은 단순포진 1건이었고, 예상하지 못한 이상반응은 접촉성 피부염 2건, 비적용부위 눈통증 1건 이었다.
(2) 또한 국내 시판 후 조사기간 동안 자발적으로 보고된 예상치 못한 이상반응은 다음과 같으며, 이는 불확실한 규모의 인구집단으로부터 보고되었으므로, 그 빈도 및 이 약과의 인과관계를 확실히 추정하기가 어렵다.
① 감염과 침입 : 기생충 감염, 백선 감염, 백선증
② 귀 및 내이 : 귀울림
③ 눈 : 결막충혈, 눈마름증, 눈의 이물감, 눈물흘림 증가, 눈 충혈, 시각흐림, 눈 운동 장애
④ 상처, 독성 및 처치 합병증 : 상처, 상처 분비물
⑤ 신경계 : 감각저하, 떨림
⑥ 전신 및 투여 부위 : 피로, 땀과다증
⑦ 피부 및 피하조직 : 탈모, 모발 장애, 모발 성장 이상, 각화과다증, 피부통증, 장미증
⑧ 혈액 및 림프계 : 림프구 침윤

6KR102
2147239 KR WEH

5. 일반적 주의

- 1) 전암성(pre-malignant) 또는 악성 피부 상태에는 이 약의 사용을 피해야 한다. 피부 T세포 림프종(CTCL) 등과 같은 일부 악성 피부 상태는 아토피 피부염의 증상과 유사하므로 사용시 주의해야 한다.
- 2) 피부 연화제는 이 약 투여 후 즉시 사용할 수 있지만, 목욕 후에는 이 약 투여 전에 사용해야 한다.
- 3) 임상적으로 감염된 아토피 피부염의 치료에 대한 효과와 안전성이 알려져 있지 않으므로 적절한 항생제를 사용해서 감염을 치료한 후 이 약을 투여한다.
- 4) 아토피 피부염 환자들은 포진상 습진(카포시 수두모양 발진)을 포함하여 표재성 피부 감염증에 걸릴 소인이 있는 반면, 이 약으로 치료를 하면 수두대상포진 바이러스 감염(수두 혹은 대상포진), 단순 포진 바이러스 감염 또는 포진상 습진이 발생할 위험도가 증가할 수 있다. 이러한 피부 감염증이 나타나는 경우, 바이러스 감염이 없어질 때까지 치료를 중단해야 한다.
- 5) 중증의 아토피 피부염을 가진 환자는 이 약을 투여 받는 동안 피부 박테리아감염(농가진)의 위험성이 증가한다.
- 6) 이 약은 적용부위에 온감이나 작열감 등의 가법고 일시적인 반응을 일으키며, 피부 발적과 같은 국소 증상을 야기한다. 국소증상은 이 약을 투약한 처음 며칠동안 대부분 발생하고 아토피 피부염 부분이 치료될 때 전형적으로 호전된다. 대부분의 적용부위 반응은 5일 이상 지속되지 않으며, 경증~중등도이며, 치료 1 ~ 5일 내에 시작되며, 적용부위 반응이 심하거나, 1주 이상일 때에는 의사에게 진찰 받아야 한다.
- 7) 전신흡수를 촉진시킬 수 있는 밀봉요법의 안전성은 확립되지 않았으므로 밀봉봉대요법(ODT)을 사용하는 등 이 약을 적용한 부위를 밀폐시켜서는 안된다.
- 8) 이 약을 피부에 도포하고 있지 않더라도, 이 약으로 치료를 받고 있는 중에는 자연광 또는 인공광 노출을 최소화하거나 피하도록 하는 것이 좋다. 이 약의 자외선 피부 손상 반응에 대한 영향은 알려지지 않았다.
- 9) 임상 연구들에서 이 약을 사용하는 동안에 림프절병증이 14건(0.9 %) 보고되었다. 이러한 림프절병증은 대체로 감염증과 관련되어 있고 적절한 항생제 치료를 하면 완화되는 것으로 나타났다. 이 14건 림프절병증 중에서 대다수는 분명한 원인을 갖고 있었거나 해소된 것으로 알려졌다. 림프절병증이 나타난 이 약 투여 환자들은 림프절병증 원인을 조사해봐야 한다. 림프절병증에 대한 분명한 원인이 없는 경우 또는 급성 감염성 단핵구증이 나타나는 경우, 이 약의 투여를 중단해야 한다. 그리고 림프절병증이 치료되었는지를 확실히 하기 위하여 이 질환이 발생한 환자들을 잘 모니터링해야 한다.
- 10)임상연구에서 이 약을 사용하는 환자에서 피부파필로마 또는 사마귀 15건(1 %)이 관찰되었다. 가장 어린 환자는 2세이고 가장 나이가 많은 환자는 12세이다. 피부파필로마가 악화되었거나 일반적인 치료에 반응하지 않은 경우 사마귀의 완전한 치료를 얻을 때까지 이 약의 사용을 고려해야한다.
- 11)자외선 발암성의 증가는 반드시 광독성기전에 의존하는 것은 아니다. 인간에서 광독성이 관찰되지 않았음에도 불구하고, 이 약은 동물 광·발암성 연구에서 피부 암 형성 시간을 단축시켰다. 그러므로 환자가 자연광이나 인공 태양광선에 대한 노출을 피하거나 최소화하는 것이 좋다.
- 12)면역체계가 약화된 환자에 대한 이 약의 안전성, 유효성은 연구되지 않았다.
- 13)세균 또는 진균 피부 감염증이 있을 경우 적절한 항균제 치료를 실시한다. 감염증이 회복되지 않을 경우 감염증이 적절하게 조절될 때까지 이 약 사용을 중단한다.

6. 상호작용

- 1) 이 약과 다른 약물간의 면역반응을 포함한 상호작용은 체계적으로 평가되지 않았으며 이 약의 외용투여 후 흡수량에 기초했을 때, 이 약과 전신작용 약물의 상호작용이 발생할 가능성은 적다. 이 약은 항생제, 항히스타민제, 코르티코스테로이드제(구강투여/비강투여/흡입)와 동시에 투여할 수 있다.
- 2) 최대 2년까지 이 약을 투여받은 79명의 유아를 대상으로 한 연구에서 이 약의 사용은 유년기 백신접종에 대한 예방 면역반응을 방해하지 않았다. 국소반응이 지속되는 동안 백신부위에 이 약을 도포하는 것은 연구된 바 없으며 따라서 권장되지 않는다.
- 3) 예방 접종의 실패 위험 때문에, 백신접종은 이 약의 투여 전에 하거나 또는 적어도 이 약 투여 후 14일 간격을 둔 후 시행하여야 한다. 만일 생 백신을 접종할 경우 28일로 연장하거나, 대체 백신을 고려해야 한다.
- 4) 코르티코스테로이드제를 비롯한 다른 국소 항염증제와의 병용은 평가되지 않았으므로 동시에 사용할 수 없다. 아토피 피부염의 치료를 위해 UVB, UVA, PUVA, 아자티오프린, 시클로스포린A 등의 다른 면역제제와의 병용 예는 없다.
- 5) 일광에 과다노출(PUVA, UVA, UVB요법 병용)을 피해야한다.
- 6) 광범위성 및/또는 홍색피부증 환자에게 CYP3A군 저해제를 병용투여시 주의해야 한다. 이런 약물의 예는 에리트로마이신, 이트라코나졸, 케토코나졸, 플루코나졸, 칼슘제질자단제, 시메티딘 등이다.

7. 임부에 대한 투여

- 1) 동물실험에서 이 약은 피부에 도포하였을 때 임신 및 배·태자 발달, 출산 또는 출생후의 발달에 직간접적인 해로운 영향을 미치지 않았으나 독성 용량을 전신 투여한 후 생식독성이 나타났다. 다만, 이 약을 국소적으로 사용하는 경우 소량만이 흡수되므로, 사람에 대한 위험성은 제한적일 것으로 생각된다. 또한 남성 및 여성의 생식능력에 대한 이 약의 영향을 입증하는 임상 자료는 없다.
- 2) 임부에 대한 이 약의 적절한 데이터는 없으며, 사람에서의 잠재적 위험성은 알려지지 않았다. 따라서 이 약은 임부에게 투여하지 않는다.
- 3) 기형발생
피부도포 배태자발생연구에서, 랫트에게 10 mg/kg/day(1 % 피메크로리무스 크림, 신체피부면적을 근거로 한 사람의 최대권장용량의 0.14배) 용량을 투여하고, 토끼에게 10 mg/kg/day(1 % 피메크로리무스 크림, AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대권장용량의 0.65배) 용량을 투여하여 시험한 결과, 모체 또는 태자에 대한 독성은 전혀 관찰되지 않았다.
- 4) 경구투여 수정능력과 배태자 발생에 관한 복합적인 연구를 랫트에서 시행하였고 경구투여 배태자 발생연구를 토끼에서 시행하였다. 이 약은 기관형성기(랫트는 교미 전 2주부터 임신 16일, 토끼는 임신 6 ~ 18일)에 랫트에서는 최대 45 mg/kg/day용량으로, 토끼에서는 최대 20 mg/kg/day용량으로 각각 투여되었다. 모체에 대한 독성 없이, 배태자 독성의 징후(착상후 유실 및 동복자 크기 감소)가 랫트에 대한 연구에서 45 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 38배)용량에서 관찰되었다. 그리고 이 연구에서 45 mg/kg/day 투여시 태아기형은 전혀 관찰되지 않았다. 토끼에 대한 경구투여 배태자 발생 독성 연구에서 연구 중 가장 고농도인 20 mg/kg/day(AUC를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 3.9배) 용량을 투여한 결과, 어떤 모체 독성, 배태독성, 기형발생도 일어나지 않았다.
랫트에 대한 두번째 배태자발생독성연구에서, 랫트의 기관형성기 동안(임신 6 ~ 17일) 이 약 2, 10 및 45 mg/kg/day 용량을 투여하였다. 45 mg/kg/day(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 271배)용량에서 모체에 대한 독성, 배태사망 및 태자에 대한 독성이 관찰되었다. 이 용량에서 골화 지연의 징후인 골격 형성 이상이 경미하게 나타났다. 10 mg/kg/day용량 (AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 16배)에서는 모체에 대한 독성, 배태 사망 또는 태자에 대한 독성이 관찰되지 않았다. 이 실험에서는 어떤 시험용량에서도 기형발생이 관찰되지 않았다.
토끼에 대한 두번째 경구투여 배태자 발생 독성 연구에서, 토끼의 기관형성기 동안 (임신 7 ~ 20일) 이 약 2, 6 및 20 mg/kg/day 용량을 투여하였다. 20 mg/kg/day(AUC를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 12배)용량에서 모체에 대한 독성 및 배태자에 대한 독성이 관찰되었다. 또한, 이 용량에서 골화 지연의 징후인 골격 형성 이상이 경미하게 나타났다. 6 mg/kg/day용량(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 5배)에서는 모체에 대한 독성 및 배태자 독성이 관찰되지 않았다. 이 실험에서는 어떤 시험용량에서도 기형발생이 관찰되지 않았다.
- 5) 임신한 암컷 랫트에 대한 출생 전후 발생독성실험결과, 40 mg/kg 투여군 22마리 중 20마리에서 배태자가 흡수되고 2마리만 새끼를 낳는 배태자독성이 나타났다. 출생 후 생존율, F1세대의 성장발달, 이후 성숙 및 수태율은 이 연구에서 평가된 가장 고용량인 10 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대권장용량의 12배)에서 어떤 영향도 나타나지 않았다.
- 6) 이 약은 경구 랫트, 토끼 배태자 발생 연구에서 태반을 통해 전달되었다.

※ 최종개정년월 : 2014년 1월 30일

※ 본 의약품은 엄격한 품질관리를 필한 제품입니다. 만약 사용기한 또는 유통기한이 경과되었거나 유통과정 중 변질·변패 또는 오손된 제품을 구입하였을 때에는 약국, 도매상, 병·의원을 통하여 즉시 교환하여 드립니다. 기타 자세한 문의사항은 당사 Customer Service Center (고객센터, Tel: 02-2 037- 7300)로 문의하여 주시기 바랍니다.

제조의뢰자
MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg
Germany

제조사
Novartis Pharma Produktions GmbH
Oeflingerstrass e 44, D-79664 Wehr
Germany

수입판매자
한국메나리나(주)
서울시 강남구 테헤란로 411(삼성동)
성당빌딩 12층
Tel. 02)2037-7 300

6KR102
2147239 KR WEH

8. 수유부에 대한 투여
- 1) 이 약의 국소적용 후 모유로의 이행여부는 알려져 있지 않지만 많은 약들이 모유로 이행되므로 수유부에 투여 시 약물의 중요성을 고려하여 수유를 중단할 지 약물을 중단할 지를 결정하여야 한다. 그러나 피부도포 후 이 약의 적은 양만이 흡수되는 것에 근거하면 사람에게 대한 잠재적 위험성은 제한적일 것으로 생각된다.
- 2) 영아에 의한 이 약의 우발적인 경우 섭취를 피하기 위하여 수유부는 이 약을 유방에 적용하면 안 된다.
9. 소아에 대한 투여
- 1) 2세 미만의 영아에 대한 이 약의 안전성 및 유효성은 확립되어 있지 않으므로 투여하지 않는다. 영아의 면역기에 발달에 미치는 이 약의 영향은 알려져 있지 않다.
- 2) 이 약은 2세 이상의 소아에게 사용된다. 3개의 3상 소아 임상시험이 2 ~ 7세 1,114명의 소아를 대상으로 실시되었다. 27개의 연구는 20주 공개시험단계를 갖는 6주 무작위 위약대조 연구이고 1개는 외용 코르티코이드 사용의 선택을 갖는 위약대조 장기(1년 이상) 안전성 연구이다. 542명(49 %)은 2 ~ 6세였다. 단기연구에서 이 약 투여군의 11 %는 이 연구들을 끝마치지 못했고, 1.5 %는 이상반응으로 중단했다. 1년 연구에서 이 약 투여군의 32 %는 이 연구들을 끝마치지 못했고 3 %는 이상반응으로 중단했다. 대부분의 중단은 불만족스런 치료효과 때문이었다.
- 3) 2 ~ 17세 소아에서의 이 약 투여와 관련된 단기 연구에서 가장 일반적인 국소 이상반응은 적용부위 발적감(10 % 대 13 % 매개체)이다. ; 장기연구에서의 발생은 피메크로리무스 9 % 대 매개체 7 %였다. 단기 치료에서 매개체와 비교해서 이 약으로 치료한 환자에서 가장 빈번한 이상반응은 두통(14 % 대 9 %)이었다. 코인두염(26 % 대 21 %), 인플루엔자(13 % 대 4 %), 인두염(8 % 대 3 %), 바이러스 감염(7 % 대 1 %), 발열(13 % 대 5 %), 기침(16 % 대 11 %), 두통(25 % 대 16 %)이 1년 안전성 연구에서 매개체 이상으로 증가하였다. 이 약으로 치료받는 2 ~ 17세의 843명의 환자에서 9건(0.8 %)의 포진성 습진(이 약을 단독 사용한 5명과 빈번한 코르티코스테로이드와 함께 사용한 4명)이 관찰되었다. 매개체 단독 투여한 211명의 환자에서 포진성 습진은 한 건도 관찰되지 않았다. 이상반응의 대부분은 경증 ~ 중등도였다.
- 4) 2상의 연구 3개가 3개월 ~ 23개월 동안 436명의 유아를 대상으로 실시되었다. 첫번째는 6주 무작위 위약대조 연구 후 20주 공개시험연구이고, 둘째는 장기 안전성 연구였다. 6주 연구에서 이 약 투여군의 11 %와 위약 투여군의 48 %가 연구를 끝마치지 못했다 ; 어떤 환자도 이상반응 때문에 중단한 것은 아니다. 이 약 투여시 유아는 위약과 비교 시 약간의 이상반응 발생이 증가하였다. 6주 위약대조 연구에서 이상반응은 발열(32 % 대 13 %), URI(24 % 대 14 %), 코인두염(15 % 대 8 %), 위장염(7 % 대 3 %), 중이염(4 % 대 0 %), 설사(8 % 대 0 %) 등이다. 6개월 안전성시험에서 이 약 투여군의 16 %와 대조약 투여군의 35 %는 초기에 중단하였고 이 약 투여군 1.5 %와 대조약 투여군의 0 %는 이상반응 때문에 중단하였다. 이 약 투여군에서 유아는 매개체와 비교 시 이상반응 발생이 약간 더 컸다. 이것은 발열(30 % 대 20 %), URI(21 % 대 17 %), 기침(15 % 대 9 %), 과민반응(8 % 대 2 %), 생치(27 % 대 22 %), 구토(9 % 대 4 %), 비염(13 % 대 9 %), 바이러스 발적(4 % 대 0 %), 비루(4 % 대 0 %), 천명(4 % 대 0 %) 등이다.
10. 고령자에 대한 투여
- 3상 시험에 65세 이상 환자 9명이 포함되었다. 이 약의 임상연구는 65세 환자에 대한 충분한 수를 포함하지 않으므로 유효성과 안전성을 평가할 수 없다.
11. 과량투여시의 처리
- 과량투여에 대한 예가 없다.
12. 적용상의 주의
- 1) 이 약의 지속적인 장기간 사용은 피해야 한다. 단기간 또는 간헐적으로 아토피 피부염 부위에만 국한하여 사용한다.
- 2) 환자의 증상을 조절하기 위한 필요 최소량만 사용한다.
- 3) 환자는 의사의 지시에 따라 이 약을 사용해야 한다. 손이 치료영역이 아닌 환자나 치료해주는 사람은 다른 외용약물처럼 투약 후 손을 씻어야 한다.
- 4) 아토피 피부염의 증상 및 증후가 소실되면 이 약의 사용을 중단하며, 환자 및 보호자는 아토피 피부염의 증상이 재발할 경우 취해야 할 조치에 대하여 교육받도록 한다.
13. 취급 및 보관상의 주의사항
- 1) 25 °C 이하에 보관하고 열지 않도록 한다.
- 2) 개봉 후에는 1년 이내에 사용한다.
- 3) 어린이의 손이 닿지 않는 곳에 보관한다.
- 4) 다른 용기에 바꾸어 넣는 것은 사고원인이 되거나 품질유지면에서 바람직하지 않으므로 이를 주의한다.
14. 기타
- 1) 이 약이 운전이나 기계조작의 능력에 영향을 미치지 않는다.
- 2) 발암성, 변이원성, 생식독성
- (1) 랫트에 대한 2년간 피부도포 발암성시험결과, 저농도인 2 mg/kg/day(0.2 % 피메크로리무스 크림) 용량의 수컷 투여군에서 갑상선의 소포성 세포선종이 관찰되었고, 중간 농도인 6 mg/kg(0.6 % 피메크로리무스 크림)과 고농도인 10 mg/kg/day(1 % 피메크로리무스 크림) 용량에서 통계학적으로 유의하게 증가하였다. 수컷 랫트에 대한 경구투여 발암성연구에서는 10 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 66배) 용량까지 투여결과 갑상선 소포성 세포 선종 발생율이 증가하지 않았다.
- (2) 마우스에 대한 경구투여 발암성 시험 결과, 45 mg/kg/day(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 258 ~ 340배) 암수 투여군에서 림프종의 발생빈도가 통계학적으로 유의하게 증가되는 것이 관찰되었다. 마우스를 대상으로 한 경구투여 발암성 시험에서, 15 mg/kg/day 용량(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 60 ~ 133배)에서는 약물과 연관된 종양은 관찰되지 않았다. 또한, 랫트에 대한 경구투여 발암성시험결과, 랫트의 10 mg/kg/day이상 용량을 투여한 암수에서 양성 흉선종 발생빈도가 통계학적으로 유의하게 증가되는 것이 관찰되었다. 랫트에 대한 또 다른 경구투여 발암성 시험에서는 5 mg/kg/day 용량을 투여한 수컷에서 양성 흉선종 발생빈도가 통계학적으로 유의하게 증가되는 것이 관찰되었다. 랫트를 대상으로 한 경구투여 발암성 시험에서, 수컷에서의 1 mg/kg/day 용량(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 1.1배)과 암컷에서의 5 mg/kg/day용량(AUC 비교를 근거로 한 사람의 최대 권장용량의 21배)에서는 약물과 연관된 종양은 관찰되지 않았다.
- (3) 에탄올 용액에 들어 있는 이 약을 마우스의 피부에 바른 뒤 나타나는 발암 현상에 관한 연구 결과, 최대 4 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대권장용량의 27배, 0.32 %의 피메크로리무스 에탄올 용액) 용량까지 투여했을 때에도 피부나 다른 기관에서 신생물의 발생률이 전혀 증가하지 않은 것으로 나타났다. 그러나, 에탄올에 들어 있는 이 약 25 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대권장용량의 47배) 용량을 이용하여 쥐를 대상으로 실시한 13주간의 반복 투여 피부 독성 연구에서는 림프구 증식성 변화(림프종을 포함)가 나타났다. 이 연구에서 한 사람의 최대권장용량의 38배)을 투여했을 때 발정주기 장애, 착상 후 사망 및 한랫속 새끼수의 감소현상이 나타났다. 암컷 쥐의 수정능력에는 10 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 최대권장용량의 12배) 용량 투여시 어떤 영향도 미치지 않았고, 수컷 쥐의 수정능력에도 45 mg/kg/day(AUC비교를 근거로 한 사람의 최대권장용량의 23배) 용량 투여시 어떤 영향도 없었다.
- (7) 원숭이에 대한 39주간의 경구독성실험 결과 15 mg/kg/day(AUC 비교를 근거로 한 사람권장용량의 31배)의 용량부터 용량 연관적인 lymphocryptovirus에 의한 IRLD(Immunosuppressive related lymphoproliferative disorder)와 기타 기괴감염이 관찰되었다. 45 mg/kg/day(AUC 비교를 근거로 한 사람권장용량의 104배)의 용량에서는 IRLD와 함께 사망/빈사상태, 음식을 섭취량 및 체중의 감소, 약물관련성 면역억제로 인한 병리학적 변화들이 나타났다. 약물 투여 중단 시 이러한 증상으로부터의 회복 또는 적어도 부분적인 가역성이 관찰되었다.

(표1) 피메크로리무스 투여군에서 발생한 이상반응(≥ 1 %)

	소아환자 위약 투여군 (6주)	소아 환자 공개 시험군 (20주)	소아 환자 위약 투여군 (1년)	성인 활성 비교군 (1년)		
	피메크로리무스 (n = 267) n (%)	위약 (n = 136) n (%)	피메크로리무스 (n = 335) n (%)	피메크로리무스 (n = 272) n (%)	위약 (n = 75) n (%)	피메크로리무스 (n = 328) n (%)
최소한 한가지 이상반응	182 (68.2%)	97 (71.3%)	240 (72.0%)	230 (84.6%)	56 (74.7%)	256 (78.0%)
감염과 침입						
상기도 감염 NOS	38 (14.2%)	18 (13.2%)	65 (19.4%)	13 (4.8%)	6 (8.0%)	14 (4.3%)
비인두염	27 (10.1%)	10 (7.4%)	32 (19.6%)	72 (26.5%)	16 (21.3%)	25 (7.6%)
피부감염 NOS	8 (3.0%)	9 (5.1%)	18 (5.4%)	6 (2.2%)	3 (4.0%)	21 (6.4%)
인플루엔자	8 (3.0%)	1 (0.7%)	22 (6.6%)	36 (13.2%)	3 (4.0%)	32 (9.8%)
귀 감염 NOS	6 (2.2%)	2 (1.5%)	19 (5.7%)	9 (3.3%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)
중이염	6 (2.2%)	1 (0.7%)	10 (3.0%)	8 (2.9%)	4 (5.3%)	2 (0.6%)
농가진	5 (1.9%)	3 (2.2%)	12 (3.6%)	11 (4.0%)	4 (5.3%)	8 (2.4%)
박테리아 감염	4 (1.5%)	3 (2.2%)	4 (1.2%)	3 (1.1%)	0	6 (1.8%)
모낭염	3 (1.1%)	1 (0.7%)	3 (0.9%)	6 (2.2%)	3 (4.0%)	20 (6.1%)
부비동염	3 (1.1%)	1 (0.7%)	11 (3.3%)	6 (2.2%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)
폐렴 NOS	3 (1.1%)	1 (0.7%)	5 (1.5%)	0	1 (1.3%)	1 (0.3%)
인두염 NOS	2 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (0.9%)	22 (8.1%)	2 (2.7%)	3 (0.9%)
연쇄상구균성 인두염	2 (0.7%)	2 (1.5%)	10 (3.0%)	0	<1%	0
전염성연속종	2 (0.7%)	0	4 (1.2%)	5 (1.8%)	0	0
포도상구균성 감염	1 (0.4%)	5 (3.7%)	7 (2.1%)	0	<1%	3 (0.9%)
기관지염 NOS	1 (0.4%)	3 (2.2%)	4 (1.2%)	29 (10.7%)	6 (8.0%)	8 (2.4%)
단순포진	1 (0.4%)	0	4 (1.2%)	9 (3.3%)	2 (2.7%)	13 (4.0%)
편도선염 NOS	1 (0.4%)	0	3 (0.9%)	17 (6.3%)	0	2 (0.6%)
바이러스 감염 NOS	2 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	18 (6.6%)	1 (1.3%)	0
위장염 NOS	0	3 (2.2%)	2 (0.6%)	20 (7.4%)	2 (2.7%)	6 (1.8%)
수두	2 (0.7%)	0	3 (0.9%)	8 (2.9%)	3 (4.0%)	1 (0.3%)
피부 유두종	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	9 (3.3%)	<1%	0
급성 편도선염 NOS	0	0	0	7 (2.6%)	0	0
바이러스성 상기도감염 NOS	1 (0.4%)	0	3 (0.9%)	4 (1.5%)	0	1 (0.3%)
단순포진 피부염	0	0	1 (0.3%)	4 (1.5%)	0	2 (0.6%)
급성 기관지염 NOS	0	0	0	4 (1.5%)	0	0
눈 감염 NOS	0	0	0	3 (1.1%)	<1%	1 (0.3%)
일반이상과 투약부위상태						
적용부위 발적	28 (10.4%)	17 (12.5%)	5 (1.5%)	23 (8.5%)	5 (6.7%)	85 (25.9%)
발열	20 (7.5%)	12 (8.8%)	41 (12.2%)	34 (12.5%)	4 (5.3%)	4 (1.2%)
적용부위 반응 NOS	8 (3.0%)	7 (5.1%)	7 (2.1%)	9 (3.3%)	2 (2.7%)	48 (14.6%)
적용부위 자극	8 (3.0%)	8 (5.9%)	3 (0.9%)	5 (1.1%)	3 (4.0%)	21 (6.4%)
인플루엔자 유사 증상	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	5 (1.8%)	2 (2.7%)	6 (1.8%)
적용부위 홍반	1 (0.4%)	0	0	6 (2.2%)	0	7 (2.1%)
적용부위 소양증	3 (1.1%)	2 (1.5%)	2 (0.6%)	5 (1.8%)	0	18 (5.5%)
호흡기, 흉부, 종격						
기침	31 (11.6%)	11 (8.1%)	31 (9.3%)	43 (15.8%)	8 (10.7%)	8 (2.4%)
비충혈	7 (2.6%)	2 (1.5%)	6 (1.8%)	4 (1.5%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)
비루	5 (1.9%)	1 (0.7%)	3 (0.9%)	1 (0.4%)	1 (1.3%)	0
천식	4 (1.5%)	3 (2.2%)	13 (3.9%)	3 (1.1%)	1 (1.3%)	0
부비동충혈	3 (1.1%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)	<1%	<1%	3 (0.9%)
비염	1 (0.4%)	0	5 (1.5%)	12 (4.4%)	5 (6.7%)	7 (2.1%)
천명	1 (0.4%)	1 (0.7%)	4 (1.2%)	2 (0.7%)	<1%	0
천식 NOS	2 (0.7%)	1 (0.7%)	11 (3.3%)	10 (3.7%)	2 (2.7%)	8 (2.4%)
비출혈	0	1 (0.7%)	0	9 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (0.3%)
호흡곤란 NOS	0	0	0	5 (1.8%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)
소화기계						
상복통	11 (4.1%)	6 (4.4%)	10 (3.0%)	15 (5.5%)	5 (6.7%)	1 (0.3%)
인후통	9 (3.4%)	5 (3.7%)	15 (5.4%)	22 (8.1%)	4 (5.3%)	12 (3.7%)
구토 NOS	8 (3.0%)	6 (4.4%)	14 (4.2%)	18 (6.6%)	6 (8.0%)	2 (0.6%)
설사 NOS	3 (1.1%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)	18 (6.6%)	4 (5.3%)	7 (2.1%)
구역	1 (0.4%)	3 (2.2%)	4 (1.2%)	11 (4.0%)	5 (6.7%)	6 (1.8%)
복통 NOS	1 (0.4%)	1 (0.7%)	5 (1.5%)	12 (4.4%)	3 (4.0%)	1 (0.3%)
치통	1 (0.4%)	1 (0.7%)	2 (0.6%)	7 (2.6%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)
변비	1 (0.4%)	0	2 (0.6%)	10 (3.7%)	<1%	0
물은 변	0	1 (0.7%)	4 (1.2%)	<1%	<1%	0
생식기와 유방						
월경곤란증	3 (1.1%)	0	5 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (1.3%)	4 (1.2%)
눈						
결막염 NOS	2 (0.7%)	1 (0.7%)	7 (2.1%)	6 (2.2%)	3 (4.0%)	10 (3.0%)
피부와 피하 조직						
담마진	3 (1.1%)	0	1 (0.3%)	1 (1.5%)	<1%	3 (0.9%)
여드름 NOS	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)	4 (1.5%)	<1%	6 (1.8%)
면역계						
과민반응 NOS	11 (4.1%)	6 (4.4%)	16 (4.8%)	14 (5.1%)	1 (1.3%)	11 (3.4%)
손상과 중독						
사고성 NOS	3 (1.1%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	<1%	1 (1.3%)	0
열상	2 (0.9%)	1 (0.7%)	5 (1.5%)	<1%	<1%	0
근골격계, 연결조직, 뼈						
등의 통증	1 (0.4%)	2 (1.5%)	1 (0.3%)	<1%	0	6 (1.8%)
관절통	0	0	1 (0.3%)	3 (1.1%)	1 (1.3%)	5 (1.5%)
귀와 미로						
이통	2 (0.7%)	1 (0.7%)	0	8 (2.7%)	2 (2.7%)	0
신경계						
두통	37 (13.9%)	12 (8.8%)	38 (11.3%)	69 (25.4%)	12 (16.0%)	23 (7.0%)

[저장방법] 기밀용기, 25℃ 이하 보관

[포장단위] 10g/튜브, 30g/튜브

※ 이 첨부문서의 개정년월일 이후 변경된 내용은 www.menariniapac.co.kr 이나 02)2037-7300
에서 확인할 수 있습니다.

※ 자세한 의약품 정보는 식품의약품안전처 온라인의약품도서관(<http://drug.mfds.go.kr>)을 참조하십시오.

※ 본 제품은 공정거래위원회 고시 소비자분쟁해결기준에 의거 교환 또는 보상 받을 수 있습니다.